



(21) 申請案號：097127291

(22) 申請日：中華民國 97 (2008) 年 07 月 18 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/381 (2006.01)**A61K31/4365 (2006.01)**A61K31/5377 (2006.01)**C07D495/04 (2006.01)**C07D413/12 (2006.01)**A61P25/02 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2007/07/18

美國

60/950,456

(71) 申請人：健生藥品公司 (比利時) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

比利時

(72) 發明人：巴尚恩 BRANUM, SHAWN T. (US)；寇柏恩 COLBURN, RAYMOND W. (US)；  
達克斯 DAX, SCOTT L. (US)；佛羅斯 FLORES, CHRISTOPHER M. (US)；傑麥  
克 JETTER, MICHELE C. (US)；劉一 LIU, YI (US)；杜納德 LUDOVICI, DONALD  
(US)；馬雷格 MACIELAG, MARK J. (US)；馬德魯 MATTHEWS, JAY M. (US)；  
詹姆士 MCNALLY, JAMES J. (US)；雷蘿拉 REANY, LAURA M. (US)；羅納德  
RUSSELL, RONALD K. (US)；秦寧 QIN, NING (US)；威爾斯 WELLS, KENNETH  
M. (US)；史考特 YOUELLS, SCOTT C. (US)；楊馬克 YOUNGMAN, MARK A.  
(US)

(74) 代理人：林秋琴；何愛文

(56) 參考文獻：

WO 2007/017094A

審查人員：李淑禎

申請專利範圍項數：74 項 圖式數：0 共 0 頁

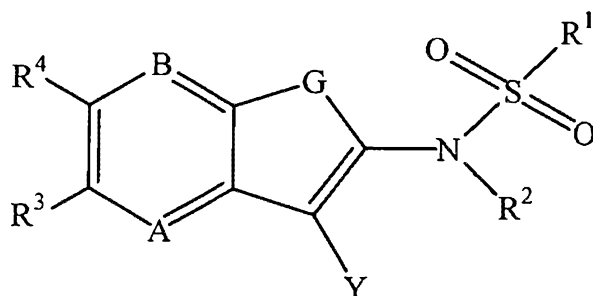
(54) 名稱

作為 TRPM8 調節劑之磺醯胺類

SULFONAMIDES AS TRPM8 MODULATORS

(57) 摘要

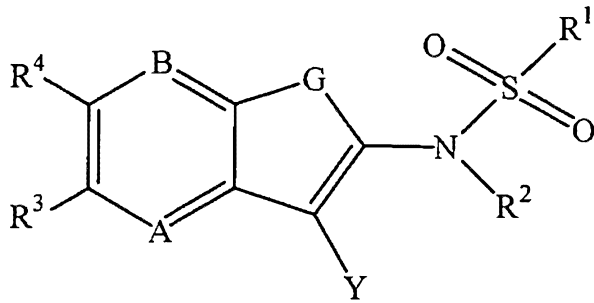
本發明係揭示化合物、組成物及用於治療許多疾病、症狀、病況及病症(包括疼痛)之方法。這  
類化合物係如下列式 I 代表：



(I)

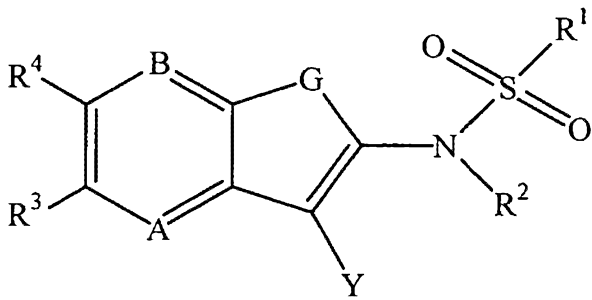
其中 A、B、G、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及 R<sup>4</sup> 係如本文中定義。

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating various diseases, syndromes, conditions and disorders, including pain. Such compounds are represented by Formula I as follows:



(I)

wherein A, B, G, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are defined herein.



(I)

## 六、發明說明：

### 相關申請案之交互參照

此申請案係請求2007年7月18日申請之美國臨時申請案第60/850,456號之優先權，其係完整併入本文中以供  
5 參考。

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

● 本發明係關於作為TRPM8受體調節劑之磺醯胺  
10 類。本發明也關於用於製備磺醯胺類之方法及其用於治療許多疾病、症候群及病症之用途，包括那些造成發炎或神經病變疼痛、耐冷不良或冷痛敏(cold allodynia)、周圍血管疼痛、搔癢、尿失禁、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)、肺高壓症及焦慮症，包括其他壓力-相關病症，  
15 及其組合。

### 【先前技術】

#### 發明背景

● 瞬時受體電位(TRP)通道為受到許多刺激物所活化  
20 之非選擇性的陽離子通道。至今已鑑定出離子通道家族之許多成員，包括冷-薄荷醇受體，亦稱為TRPM8 (McKemy D.D., et al., Nature 2002, 416(6876), 52-58)。共同地，TRP通道及相關的似TRP受體含有對完整連續性熱暴露之感覺反應性，選擇性地對介於有害高溫至有害低  
25 溫間之閾值溫度及對模擬這些感覺的特定化學品反應。

特定而言，TRPM8已知可受到冷至熱溫度及化學藥劑例如薄荷醇與伊西林素(icilin)刺激，其可為這些藥劑引起的治療性冷卻感覺之原因。

TRPM8係位於主要的傷害感受神經元(A-delta及 C-fibers)上，且亦受到發炎-媒介的第二信使訊息所調節 (Abe, J., et al., *Neurosci Lett* 2006, 397(1-2), 140-144 ; Premkumar, L.S., et al., *J. Neurosci*, 2005, 25(49), 11322-11329)。TRPM8在A- $\delta$ 纖維及C-纖維兩者上之定位可提供對病理狀況之異常冷敏感性之基礎，其中這些神經元被改變、造成疼痛、常具有發燒性質(Kobayashi, K., et al., *J Comp Neurol*, 2005, 493(4), 596-606 ; Roza, C., et al., *Pain*, 2006, 120(1-2), 24-35 ; 及 Xing, H., et al., *J Neurophysiol*, 2006, 95(2), 1221-30)。與化學或散熱密切類似之症狀所誘發之耐冷不良及反常燙覺係可見於廣泛範圍的臨床病症中，且因而提供用於發展TRPM8調節劑作為新穎抗痛覺過敏(antihyperalgesic)或抗痛覺超敏(antiallodynic)藥劑之強力基礎。TRPM8亦已知於腦部、肺部、膀胱、腸胃道、血管、前列腺及免疫細胞中表現，藉此提供對廣泛範圍的弊病中治療調節之可能性。

來自Bayer Healthcare AG之國際專利申請案WO 2006/040136 A1係主旨上敘述作為冷薄荷醇受體-1 (CMR-1)拮抗劑之經取代的4-苯甲基氧基-苯基甲基醯胺衍生物用於治療泌尿病症。來自Bayer Healthcare AG之國際專利申請案WO 2006/040103 A1係主旨上敘述用於

治療及/或預防呼吸疾病或病症之方法及醫藥組成物。來自 Bayer Healthcare AG 之國際專利申請案 WO 2007/017092A1、WO 2007/017093A1 及 WO 2007/017094A1 係主旨上敘述用於治療與冷薄荷醇受體 (CMR) (a.k.a.

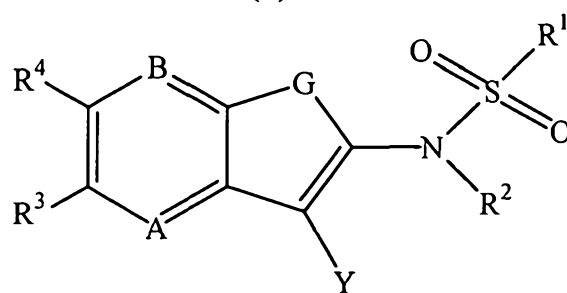
- 5 TRPM8) 相關的疾病之苯甲基氧基苯基甲基胺基甲酸酯、經取代的 2-苯甲基氧基苯甲酸醯胺及經取代的 4-苯甲基氧基苯甲酸醯胺衍生物。

- 10 此技術中仍存有對於可用於治療哺乳動物中疾病、症狀、或病況的 TRPM8 拮抗劑之需求，其中該疾病、症狀、或病況係受到 TRPM8 受體調節之影響，例如疼痛、造成這類疼痛之疾病、及肺部或血管功能失調。

## 【發明內容】

### 發明摘述

- 15 本發明係尤其提供式 (I) 化合物，



(I)

其中

A 為 CR<sup>5</sup> 或 N；

- 20 B 為 CR<sup>6</sup> 或 N；其限制條件為當 G 為 S(O)<sub>2</sub> 時，A 及 B 分別為 C(R<sup>5</sup>) 及 C(R<sup>6</sup>)；

G為S或S(O<sub>2</sub>)；

Y為：

- (i) H；
- (ii) 異丙烯基；
- 5 (iii) C<sub>1-6</sub>烷基羰基，其選擇地經1個氟或1至3個氟  
取代基取代；
- (iv) C<sub>3-6</sub>環烷基羰基；
- (v) 苯基羰基，其選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>  
烷基、氟或氯之取代基取代；
- 10 (vi) 苯基羰基，其經三氟甲基及選擇地經1個選自  
三氟甲基、氟、氯或C<sub>1-4</sub>烷基之額外取代基取  
代；
- (vii) 雜芳基，其選擇地經1至2個獨立選自氟，氯，  
溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷基，  
15 C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，胺基，  
C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基之取代基  
取代；
- (viii) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至2個獨立  
選自氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>  
20 烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫  
基，氰基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)  
烷基胺基之取代基取代；
- (ix) 溴；
- (x) 氯；

- (xi) 氟；
- (xii) 碘；
- (xiii) 氰基；
- (xiv) 甲醯基；
- 5 (xv)  $C_{1-6}$ 烷基，其選擇地經1至3個獨立選自羥基，  
氟或氯之取代基取代；
- (xvi)  $C(OH)(C_{1-3}烷基)_2$ ；
- (xvii)  $C_{3-6}$ 環烷基；
- (xviii)  $C_{1-2}$ 烷基，其經1個獨立選自下列之取代基取  
10 代： $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，氰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，  
 $C_{1-4}$ 烷氧基，或 $NR^7R^8$ ，其中 $R^7$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷  
基， $C_{1-3}$ 烷基羰基或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^8$ 為  
氫或 $C_{1-4}$ 烷基；或 $R^7$ 及 $R^8$ 與其等連接之氮原子  
15 一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額  
外雜原子之5或6員環；
- (xix)  $C_{1-4}$ 烷氧基羰基；
- (xx)  $C_{1-3}$ 烷氧基；
- (xxi) 羥基；
- 20 (xxii)  $C_{6-10}$ 芳基，其選擇地經1至3個獨立選自下列  
之取代基取代：氟，氯，溴， $C_{1-4}$ 烷氧基，  
羥基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，  
胺基， $C_{1-2}$ 烷基胺基，二( $C_{1-2}$ )烷基胺基，或  
選擇地經1至3個鹵素取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷  
基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選

自包括C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，  
 胺基，C<sub>1-2</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-2</sub>)烷基胺基，及  
 經1至3個鹵素取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基；

(xxiii) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中R<sup>9</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>烷基羰  
 5 基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>10</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷  
 基，或R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其等連接之氮原子一起形成  
 選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子  
 之5或6員環；且其中該5或6員環係選擇地經  
 C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代；其限制條件為當G為S  
 10 且R<sup>10</sup>為氫時，R<sup>9</sup>不是氫及C<sub>1-4</sub> 烷基；

(xxiv) 胺基羰基；

(xxv) 甲基胺基羰基；

(xxvi) 二甲基胺基羰基；或

(xxvii) 芳基羰基(C<sub>1-3</sub>)烷基；

R<sup>1</sup>為：

(i) CF<sub>3</sub>；

(ii) C<sub>1-6</sub>烷基，其選擇地經1個選自C<sub>1-3</sub>烷基磺醯  
 基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，甲醯基，羰基，羧基，  
 三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，溴，  
 20 氰基，R<sup>11</sup>，或R<sup>12</sup>之取代基取代；

(iii) 芳基(C<sub>1-2</sub>烷基)，其中芳基環係選擇地經1至3  
 個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，三氟甲基，  
 羰基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，或羧基  
 之取代基取代；其限制條件為不超過2個該



等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，及羧基；

(iv) 雜芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)，其中雜芳基係經由一氮雜原子鍵結且選自咪唑基，三唑基，或四唑基；且其中咪唑基係選擇地經1個選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基甲基，甲基胺基-甲基，或二甲基胺基-甲基之取代基取代；且咪唑基係選擇地經1個選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，或氯之額外取代基取代；

(v) C<sub>3-8</sub>環烷基或環己基，其在第4位置上經1個選自包括下列之取代基取代：氰基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基羰基，胺基-甲基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，R<sup>11</sup>，及R<sup>12</sup>；

(vi) 在環系統的苯并部分連接之苯并-稠合的C<sub>5-6</sub>環烷基，且其中苯并-稠合的C<sub>5-6</sub>環烷基之C<sub>5-6</sub>環烷基部分係選擇地經胺基、(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基、或二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基取代；

(vii) 經3-或4-咪唑基取代之苯基，其中該咪唑基之連接點係透過一氮雜原子；且其中該咪唑基係選擇地經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，2-氟基，氯，溴，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)

胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基之取代基取代；其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)係選擇地與其連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基形成之環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基取代；其限制條件為不超過1個該等取代基為胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，或二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

5

(viii) 選擇地經1至3個選自下列之取代基取代之苯基：選擇地經1至3個氯或氟取代基或1個羥基取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，氯，氟，溴，C<sub>1-4</sub>烷氧基，三氟甲氧基，3-或4-苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基(其中該雜芳基環為含有碳環員及1或2個氮雜原子環員之6員環)，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羥基，羧基，氰基，硝基，3-或4-雜芳基(其中該雜芳基不是咪唑基)，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基磺醯基，P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>，P(O)(OH)<sub>2</sub>，SO<sub>3</sub>H，C(O)NHOH，C(=N)NH<sub>2</sub>，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(=N(甲基羰基氧基))NH<sub>2</sub>，或SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲氧基，

10

15

20

3-或4-取代之苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基，  
 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基  
 硫基，羧基，氰基，3-或4-雜芳基， $C_{1-3}$ 烷基  
 羰基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )  
 5 烷基胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基磺醯基胺基羰基，  
 二( $C_{1-3}$ )烷基胺基磺醯基，及 $P(O)(OC_{1-3}$ 烷  
 基)<sub>2</sub>，且不超過1個該等取代基係選自包  
 括 $-P(O)(OH)_2$ ， $-SO_3H$ ，羧基， $C(O)NHOH$ ，  
 ●  $C(=N)NH_2$ ， $C(=NOH)NH_2$ ， $C(=N(C_{1-3}$ 烷基羰  
 10 基氧基)) $NH_2$ ，及 $-SO_2NH_2$ ，其中該苯基氧基  
 係選擇地經1至2個獨立選自包括甲基及氟  
 之取代基取代；

且其中該雜芳基取代基係選擇地經1至  
 2個獨立選自包括 $C_{1-3}$ 烷基，三氟甲基，三氟  
 15 甲氧基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺  
 基，氯，溴，羧基， $C_{1-2}$ 烷氧基羰基， $C_{1-2}$   
 ● 烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基- $C_{1-2}$ 烷  
 基，( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基，及二( $C_{1-2}$ 烷基)  
 胺基- $C_{1-2}$ 烷基之取代基取代；其限制條件為  
 20 不超過1個該等取代基係選自包括羧基， $C_{1-2}$   
 烷氧基羰基， $C_{1-2}$ 烷氧基羰基甲基，羧基甲  
 基，胺基- $C_{1-2}$ 烷基，( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷  
 基，及二( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基；

(ix) 萘基，其選擇地經1個選自包括羥基，氯，

氟，溴，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，及羧基之取代基  
取代；

5 (x) 經苯基取代之C<sub>6-10</sub>芳基，該苯基係選擇地經  
1至2個選自氟，氯，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基  
羰基，羧基，羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取  
代；

(xi) 在第3或4位置上經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代之苯基；且  
選擇地經一個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額  
外取代基取代；

10 (xii) 吡啶-3-基，其在不是鄰近帶有S(O)<sub>2</sub>的碳之  
碳原子上經選自N-咪唑基，嘧啶基，噻唑  
基，R<sup>11</sup>，或R<sup>12</sup>之取代基取代；其中吡啶-3-  
基係選擇地經1個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之  
額外取代基取代；且另外，其中該N-咪唑基  
15 係選擇地經1至2個取代基取代，且該嘧啶  
基及噻唑基係選擇地經1個取代基取代，該  
取代基係獨立地選自包括C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲  
基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基，  
氟、溴、羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基  
20 羰基甲基，羧基甲基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>  
烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-  
C<sub>1-2</sub>烷基；其限制條件為不超過1個該等取代  
基係選自包括羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>  
烷氧基羰基甲基，羧基甲基，三氟甲基，氟

基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

(xiii) 經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代之咪唑基；且咪唑基係在氮雜原子上選擇地經C<sub>1-4</sub>烷基取代；

5 (xiv) 選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>取代；其中R<sup>15</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷基羰基，三氟甲基羰基，三氟甲基磺醯基，C<sub>3-6</sub>環烷基磺醯基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基；且R<sup>16</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；或R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子(選擇地經1或2個酮基取代基取代)之5或6員環；且其中由NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>形成之該環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基或羧基取代；且其中該苯基  
10 選擇地經1至2個獨立選自包括C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，氟，氯，及溴之額外取代基取代；

15 (xv) 經C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>取代之苯基，其中R<sup>17</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷基羰基，吡咯啶-3-基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基；且R<sup>18</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；或R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5  
20 或6員環；且其中該環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基取代；

- (xvi) 經4或5個氟取代基取代之苯基；
- (xvii) 在第4位置上經 $-Q-C(R^xR^y)-(CH_2)_{0-1}CO_2H$ 取代之苯基，其中Q為鍵結或O；且其中 $R^x$ 及 $R^y$ 係獨立地為氫或甲基；或 $R^x$ 及 $R^y$ 與其等連接之碳原子一起形成環丙基環；
- 5
- (xviii) 選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代之雜芳基：C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，嗎福啉-4-基，或雜芳基；其中該雜芳基係選擇地獨立地經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，三氟甲基，氟，及氯之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，及二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基；
- 10
- 15
- (xix) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，溴，二氟甲基，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，
- 20

酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，  
 氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，及二( $C_{1-3}$ )  
 烷基胺基；且該苯并-稠合之雜芳基在氮原  
 子上係選擇地經 $C_{1-3}$ 烷基取代；

- 5 (xx) 苯并-稠合之雜環，其選擇地經1至2個獨立  
 選自三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷基羰基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$   
 烷氧基，三氟甲基羰基，氟，氯，溴，羥基，  
 10 酮基，羧基，或 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基之取代基取  
 代；使得當該苯并-稠合之雜環在雜環上經  
 取代時，在該雜環上之取代基係選自酮基，  
 羥基， $C_{1-4}$ 烷基，或三氟甲基羰基；其限制  
 條件為不超過1個取代基為三氟甲基羰基；  
 且其限制條件為當該苯并-稠合之雜環經三  
 15 氟甲基羰基取代時，該雜環之至少1個環員  
 為氮雜原子且與三氟甲基羰基取代基之連  
 接點是透過該氮雜原子；

(xxi) 胺基；

(xxii)  $C_{1-6}$ 烷基胺基；或

(xxiii) 二( $C_{1-6}$ 烷基)胺基；

20  $R^2$ 為：

(i)  $C_{3-6}$ 環烷基；

(ii) 經金剛烷基或冰片烷基(norbornanyl)取代之  
 $C_{1-2}$ 烷基；

(iii) 經2個 $C_{6-10}$ 芳基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中該芳基

之一者係選擇地經1至3個獨立選自下列之  
 取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇  
 地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羥  
 基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，  
 5 三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，  
 二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取  
 代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基，  
 $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基  
 羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基  
 10 係選自包括：經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$   
 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰  
 基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰  
 基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3  
 15 個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，  
 胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，及  
 $C_{1-3}$ 烷基羰基；且該芳基另一者係選擇地經1  
 個選自下列之取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$   
 20 烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$   
 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫  
 基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基  
 胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經  
 1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝  
 基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，  
 或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；



- (iv) 經1個C<sub>6-10</sub>芳基及選擇地1個選自羥基或酮基之額外取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該C<sub>6-10</sub>芳基係選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：氯，氟，溴，C<sub>1-4</sub>烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，三氟甲基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，硝基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，或C<sub>1-3</sub>烷基羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，三氟甲基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，硝基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，及C<sub>1-3</sub>烷基羰基；
- (v) 經苯基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中苯基係經4或5個氟取代基取代；或苯基係經甲氧基及3至4個氟取代基取代；
- (vi) 經1個雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基之額外取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該雜芳基係選擇地經1至3個氟取代基或1個選自

氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，或 $C_{1-4}$ 烷基之取代基取代；

5 (vii) 經1個苯并-稠合的雜芳基及選擇地1個選自  
 酮基或羥基的額外取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，  
 其中該苯并-稠合的雜芳基選擇地經1個選自  
 氯，氟，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基，  
 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，或 $C_{1-4}$   
 烷基之取代基取代；

10 (viii) 經1個雜環基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中該雜環基  
 係選擇地經1至3個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$   
 烷氧基羰基，酮基，或羥基之取代基取代；  
 其限制條件為不超過2個該等取代基係選自  
 包括酮基及羥基；

15 (ix) 經苯并[1,3]二噁茂-5-基，2,2-二氟-苯并[1,3]  
 二噁茂-5-基，或2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛  
 (dioxin)-6-基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；或

20 (x) 選擇地經1至2個獨立選自下列之取代基取  
 代之 $C_{2-6}$ 烷基：氰基，三氟甲基， $C_{1-6}$ 烷基羰  
 基， $C_{1-6}$ 烷基硫基， $C_{1-6}$ 烷基磺醯基，胺基，  
 $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基， $C_{2-6}$ 烯基，  
 $C_{2-6}$ 炔基，氟， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷氧基羰基，  
 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基，羥基， $P(O)(OC_{1-3})_2$ ，  
 $C_{3-6}$ 環烷基氧基， $C_{3-4}$ 環烷基，或 $C_{5-8}$ 環烷基

(選擇地經1至3個獨立選自包括鹵素、羥基、  
 酮基及C<sub>1-4</sub>烷基(其選擇地經1至3個獨立選自  
 鹵素或羥基之取代基取代)之取代基取代)，  
 其限制條件為在經C<sub>1-4</sub>烷基取代的C<sub>5-8</sub>環烷  
 5 基之C<sub>1-4</sub>烷基上不超過1個該等取代基為羥  
 基，且於C<sub>5-8</sub>環烷基上不超過2個該等取代基  
 為酮基；

R<sup>3</sup>為：

- (i) 氫，
- 10 (ii) C<sub>1-6</sub>烷基，
- (iii) 三氟甲基，
- (iv) C<sub>1-4</sub>烷氧基，
- (v) 溴，
- (vi) 氯，
- 15 (vii) 氟，或
- (viii) 羥基；

R<sup>4</sup>為：

- (i) 氫，
- (ii) 氯，
- 20 (iii) 氟，或
- (iv) 甲基；

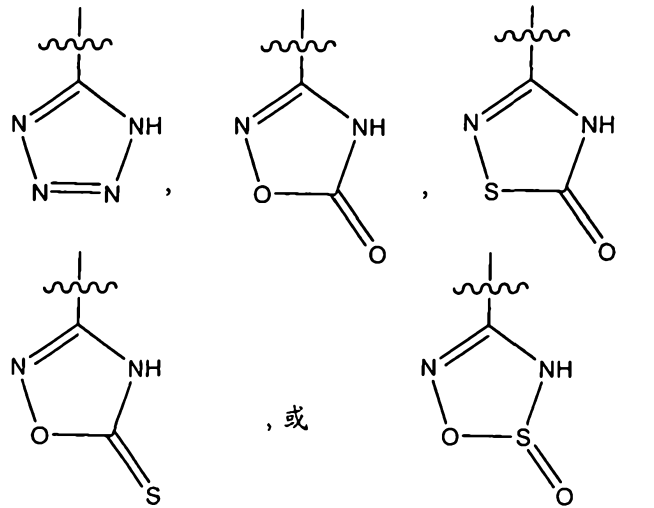
R<sup>5</sup>為氫；

R<sup>6</sup>為：

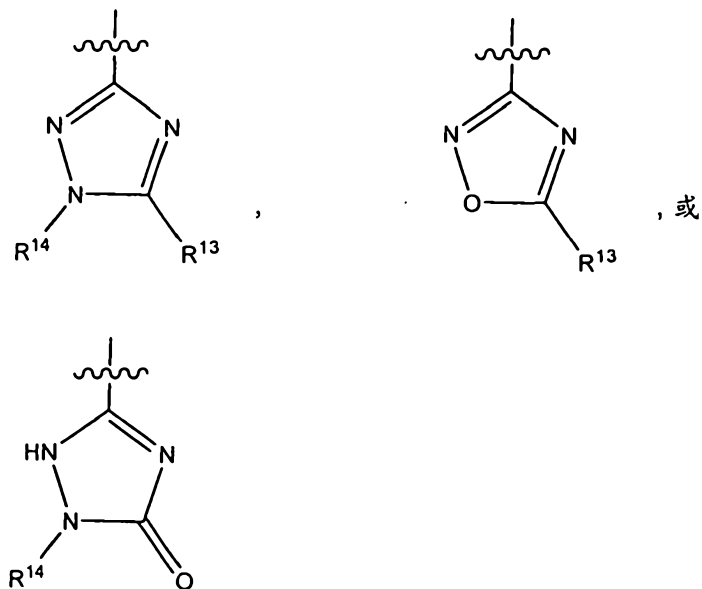
- (i) 氫，

- (ii) 氟，
- (iii) 氯，
- (iv) 甲氧基，或
- (v) 甲基；

5

R<sup>11</sup>係選自：

10

R<sup>12</sup>係選自：

其中 $R^{13}$ 為H， $-C_{1-4}$ 烷基， $-CH_2CO_2CH_3$ ， $-CH_2NH(C_{1-3}$ 烷基)， $-CH_2N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ ，或 $-CH_2CO_2H$ ；且 $R^{14}$ 為 $-C_{6-10}$ 芳基， $-C_{1-6}$ 烷基， $-C_{1-3}$ 烷基-OH，或 $-C_{1-3}$ 烷基 $CO_2H$ ；

5 其限制條件為當 $R^1$ 為 $C_{6-10}$ 芳基(其中 $C_{6-10}$ 芳基為苯基，在第2位置上經羧基取代)時，Y不是氫；

其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $P(O)(OCH_3)_2$ 取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

● 其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

10 其限制條件為當Y為未經取代之苯基，且 $R^1$ 為乙基時， $R^2$ 不是4-氟-3-三氟甲基苯基甲基；

其限制條件為當 $R^2$ 為經包含至少一個氮雜原子之未經取代的雜環取代之 $C_{1-6}$ 烷基時，與側基(pendant group)  
15 之連接點係透過氮雜原子；

其限制條件為當 $R^2$ 為未經取代或經取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 不是在第3位置上經 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 取代之苯基；

● 其限制條件為式(I)不是：

20 其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為八氫-喹啉-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

5 其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-六氫吡啶-1-基羰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

10 其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-胺基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

15 其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

20 其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-硫酮基(thioxo)-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

5 其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1-羥基乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為二甲基胺基甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

10 其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

15 其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；及

20 其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>之化合物；

5 及其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑化物及醫藥上可接受之鹽。

本發明也特別提供一種醫藥組成物，其包含、由下列組成、及/或主要由下列組成：醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑、及/或醫藥上可接受之稀釋劑及式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽形式。

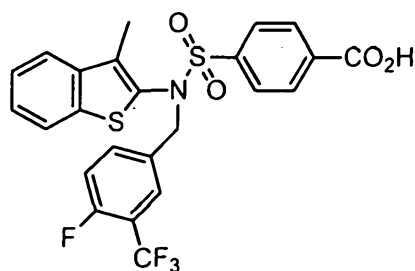
10 亦提供的是用於製造醫藥組成物之方法，其包含、由下列組成、及/或主要由下列組成：將式(I)化合物與醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑、及/或醫藥上可接受之稀釋劑混合。

本發明進一步特別提供使用式(I)化合物以治療或減  
15 緩個體中TRPM8-調控的病徵之方法，包括其中疾病、症狀、或病況受到TRPM8受體影響之哺乳動物及/或人類，例如疼痛、造成這類疼痛之疾病、及肺部或血管功能異常。特別地，本發明之方法係關於使用式(I)化合物治療或減緩TRPM8受體-調控的病徵，包括發炎性疼痛、耐冷  
20 不良或冷痛敏(cold allodynia)、周圍血管疼痛、搔癢、尿失禁、慢性阻塞性肺部疾病、肺高壓症及焦慮症，包括其他壓力-相關病徵。

本發明也特別提供用於製造本發明化合物及醫藥組成物及其藥劑之方法。本發明範疇內包含之方法包括用

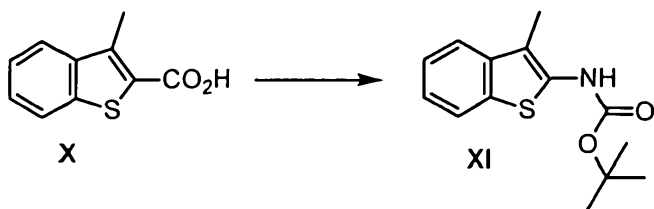


於製備化合物306之以下方法：



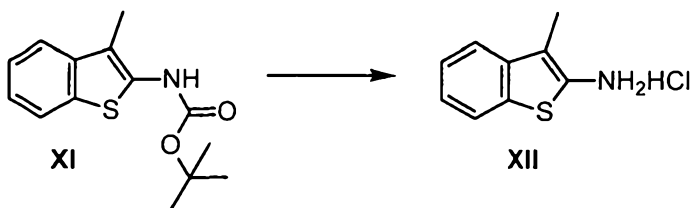
化合物306

該方法包含、由下列組成及/或主要由下列組成：



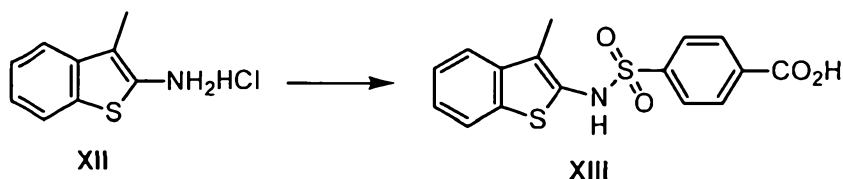
5

將式X化合物與第三丁基醇及第三胺在有機溶劑中、接著添加於有機溶劑之二苯基磷醯基疊氮化物、在約110°C之溫度下反應，得到式XI化合物；



10

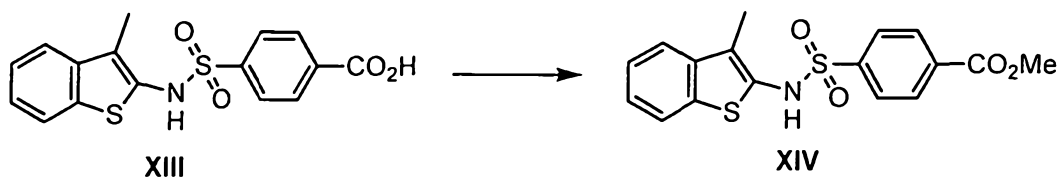
將式XI化合物與礦物酸或有機酸在純淨(neat)或有機溶劑中、於介於約21°C至約22°C之溫度下反應，得到式XII化合物；



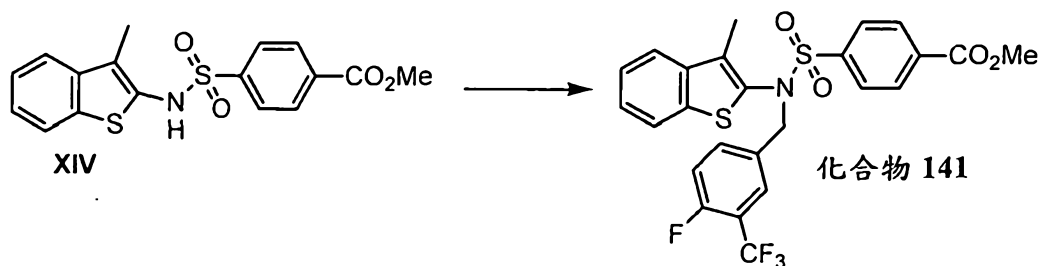
15

將式XII化合物與4-(氯磺醯基)苯甲酸在有機溶劑中、於介於約21°C至約22°C之溫度下反應，得到式XIII

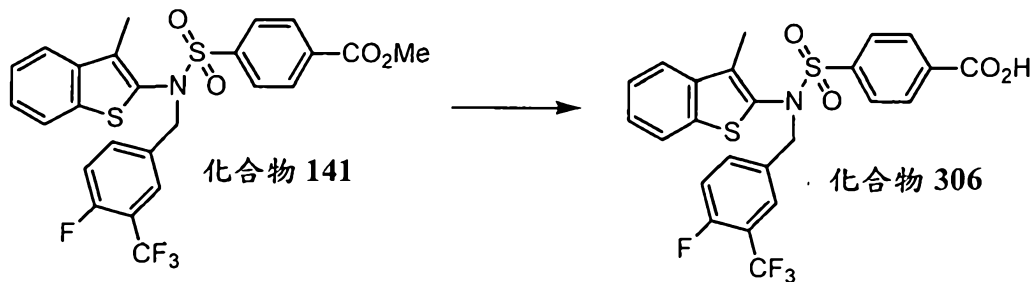
化合物；



將式XIII化合物在甲醇存在下、接著添加硫酸、於  
5 介於約64°C至約65°C之溫度下反應，得到式XIV化合物；



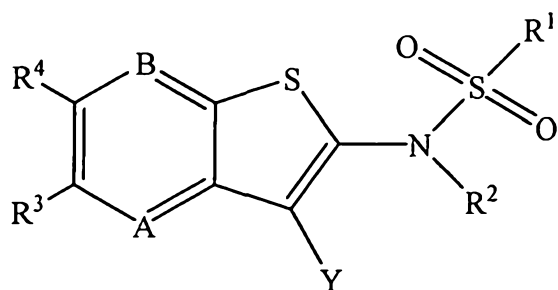
將式XIV化合物在有機溶劑中、於無機鹼存在下、  
接著添加4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基溴、於介於約21°C至  
10 約22°C之溫度下反應，得到化合物141；



在純淨或有機溶劑中、於介於約64°C至約66°C之溫  
度以金屬氫氧化物處理化合物141，得到化合物306。

## 15 說明性具體實例之詳細說明

本發明係特別提供式(I)化合物：



(I)

其中

A為CR<sup>5</sup>或N；

B為CR<sup>6</sup>或N；

5 Y為：

(i) H；

(ii) C<sub>1-6</sub>烷基羰基，其選擇地經1個氟或1至3個氟  
取代基取代；

(iii) C<sub>3-6</sub>環烷基羰基；

10 (iv) 苯基羰基，其選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>  
烷基，氟，或氟之取代基取代；

(v) 苯基羰基，其經三氟甲基及選擇地經1個選自  
三氟甲基，氟、氟或C<sub>1-4</sub>烷基之額外取代基取  
代；

15 (vi) 雜芳基，其選擇地經1至2個獨立選自氟，氟，  
溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷基，  
C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，胺基，  
C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基之取代基  
取代；

20 (vii) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至2個獨立

選自氫，氟，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取代；

5 (viii) 溴；

(ix) 氟；

(x) 氟；

(xi) 碘；

(xii) 氰基；

10 (xiii) 甲醯基；

(xiv)  $C_{1-6}$ 烷基，其選擇地經1至3個獨立選自羥基，氟或氯之取代基取代；

(xv)  $C(OH)(C_{1-3}烷基)_2$ ；

(xvi)  $C_{3-6}$ 環烷基；

15 (xvii)  $C_{1-2}$ 烷基，其經1個獨立選自下列之取代基取代： $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，氰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基， $C_{1-4}$ 烷氧基，或 $NR^7R^8$ ，其中 $R^7$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷基羰基或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^8$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；或 $R^7$ 及 $R^8$ 與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；

(xviii)  $C_{1-4}$ 烷氧基羰基；

(xix)  $C_{1-3}$ 烷氧基；

(xx) 羥基；

- (xxi) C<sub>6-10</sub>芳基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：氟，氯，溴，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，胺基，C<sub>1-2</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-2</sub>)烷基胺基，或選擇地經1至3個鹵素取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，胺基，C<sub>1-2</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-2</sub>)烷基胺基，及經1至3個鹵素取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基；
- (xxii) NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中R<sup>9</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>10</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；或
- (xxiii) 芳基羥基(C<sub>1-3</sub>)烷基；  
R<sup>1</sup>為：
- (i) C<sub>1-6</sub>烷基，其選擇地經1個選自C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羥基，羧基，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，或氰基之取代基取代；
- (ii) 芳基(C<sub>1-2</sub>烷基)，其中該芳基環係選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，或羧基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等

取代基係選自包括三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，及羧基；

(iii) 雜芳基( $C_{1-2}$ 烷基)，其中該雜芳基環係選擇地經1至2個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基，氟、氯、三氟甲基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，或羧基之取代基取代；

(iv)  $C_{3-8}$ 環烷基；

(v)  $C_{6-10}$ 芳基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：選擇地經1至3個氯或氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷基，氯，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷氧基，苯基氧基，雜芳基氧基(其中該雜芳基環為含有碳環員及1或2個氮雜原子環員之6員環)、 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，羥基，羧基，氰基，雜芳基， $C_{1-3}$ 烷基羰基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基， $P(O)(OC_{1-3}烷基)_2$ ，

$P(O)(OH)_2$ ， $SO_3H$ ， $C(O)NHOH$ ，或 $SO_2NH_2$ ；

其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括苯基氧基，雜芳基氧基， $C_{1-3}$ 烷基磺醯基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，羧基，氰基，雜芳基， $C_{1-3}$ 烷基羰基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，及 $P(O)(OC_{1-3}烷基)_2$ ，且不超過1個該等取代基係選自包括 $-P(O)(OH)_2$ ， $-SO_3H$ ，羧基，

C(O)NHOH，及-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

(vi) C<sub>6-10</sub>芳基，其係經選擇地經1至2個選自氟，  
氯，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，羥  
基，或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代之苯基取代；

5 (vii) 苯基，其在第3或4位置上經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代；及  
選擇地1個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額外取  
代基；

(viii) 經4或5個氟取代基取代之苯基；

10 (ix) 雜芳基，其選擇地經1至3個獨立選自包括C<sub>1-4</sub>  
烷基，氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，  
酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，  
氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)  
15 烷基胺基之取代基取代；其限制條件為不超  
過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub>  
烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>  
20 烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，  
及二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基；

(x) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至3個獨立  
選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>  
20 烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>  
烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，  
或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基之取代基取代；其限制條  
件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟  
甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基

羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氟基，羧基，胺基，  
 $C_{1-3}$ 烷基胺基，及二( $C_{1-3}$ )烷基胺基；

(xi) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至2個獨立  
 5 選自三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷基羰基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$   
 烷氧基，三氟甲基羰基，氟，氯，溴，羥基，  
 酮基，羧基，或 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基之取代基取  
 代；使得當該苯并-稠合之雜環在雜環上經取  
 代時，在該雜環上之取代基係選自酮基，羥  
 基， $C_{1-4}$ 烷基，或三氟甲基羰基，其限制條件  
 10 為不超過1個取代基為三氟甲基羰基；且其限  
 制條件為當該苯并-稠合之雜環經三氟甲基  
 羰基取代時，該雜環之至少一個環員為氮雜  
 原子且與三氟甲基羰基之連接點係透過氮雜  
 原子；

15 (xii) 胺基；

(xiii)  $C_{1-6}$ 烷基胺基，或

(xiv) 二( $C_{1-6}$ 烷基)胺基；

$R^2$ 為：

(i)  $C_{3-6}$ 環烷基；

20 (ii) 經金剛烷基取代之 $C_{1-2}$ 烷基；

(iii) 經2個 $C_{6-10}$ 芳基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中該芳基  
 之一係選擇地經1至3個獨立選自下列之取  
 代基取代：氟，氯，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇地  
 經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羥



- 基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基，
- 5  $C_{1-3}$  烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地
- 10 經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，及 $C_{1-3}$ 烷基羰基；且該芳基之另一個係選擇地經1個選自下列之取代基取代：氯，
- 15 氟，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$
- 20 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；
- (iv)  $C_{1-6}$ 烷基，其係經1個 $C_{6-10}$ 芳基及選擇地1個選自羥基或酮基之額外取代基取代，其中該 $C_{6-10}$ 芳基係選擇地經1至3個獨立選自下列之

取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，  
 5 二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷  
 10 氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，及 $C_{1-3}$ 烷基羰基；  
 15

(v)  $C_{1-6}$ 烷基，其係經1個雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基之額外取代基取代，其中該雜芳基係選擇地經1個選自氯，氟，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，或 $C_{1-4}$ 烷基之取代基取代；  
 20

(vi)  $C_{1-6}$ 烷基，其係經1個苯并-稠合之雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基之額外取代基取代，其中該苯并-稠合之雜芳基係選擇地經1

個選自氟，氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，  
羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，  
或 $C_{1-4}$ 烷基之取代基取代；

(vii) 經1個雜環基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中該雜環基  
5 係選擇地經1至3個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$   
烷氧基羰基，酮基，或羥基之取代基取代；  
其限制條件為不超過2個該等取代基係選自  
包括酮基及羥基；或

(viii)  $C_{1-6}$ 烷基，其選擇地經1至2個獨立選自下列  
10 之取代基取代：氰基，三氟甲基， $C_{1-6}$ 烷基  
羰基， $C_{1-6}$ 烷基硫基， $C_{1-6}$ 烷基磺醯基，胺基，  
 $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基， $C_{2-6}$ 烯基，  
 $C_{2-6}$ 炔基，氟、 $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷氧基羰基，  
 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基，羥基， $P(O)(OC_{1-3})_2$ ，  
15  $C_{3-4}$ 環烷基，或 $C_{5-8}$ 環烷基(選擇地經1至3個  
獨立選自包括鹵素、羥基，酮基及 $C_{1-4}$ 烷基(選  
擇地經1至3個獨立選自鹵素或羥基之取代  
基取代)之取代)；其限制條件為在經 $C_{1-4}$  烷  
基取代之 $C_{5-8}$ 環烷基的 $C_{1-4}$ 烷基上不超過1個  
20 該等取代基為羥基，且在 $C_{5-8}$ 環烷基上不超  
過2個該等取代基為酮基；

$R^3$  為：

- (i) 氫，
- (ii)  $C_{1-6}$ 烷基，

- (iii) 三氟甲基，
- (iv) C<sub>1-4</sub>烷氧基，
- (v) 溴，
- (vi) 氯，
- 5 (vii) 氟，或
- (viii) 羥基；

R<sup>4</sup>為：

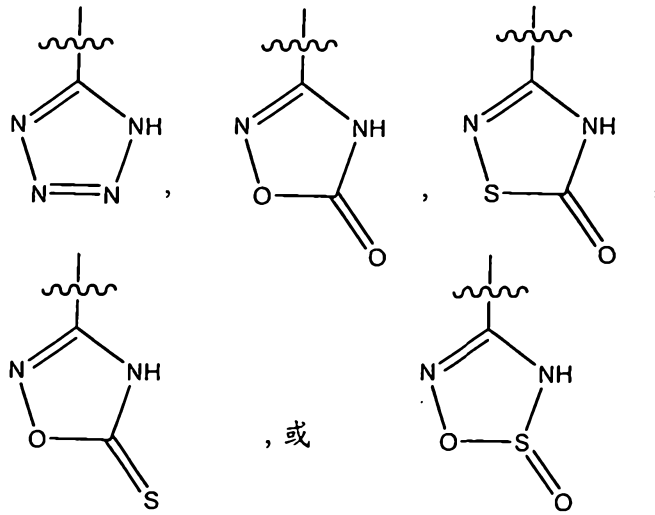
- (i) 氫，
- (ii) 氟，
- 10 (iii) 氯，或
- (iv) 甲基；

R<sup>5</sup>為氫；

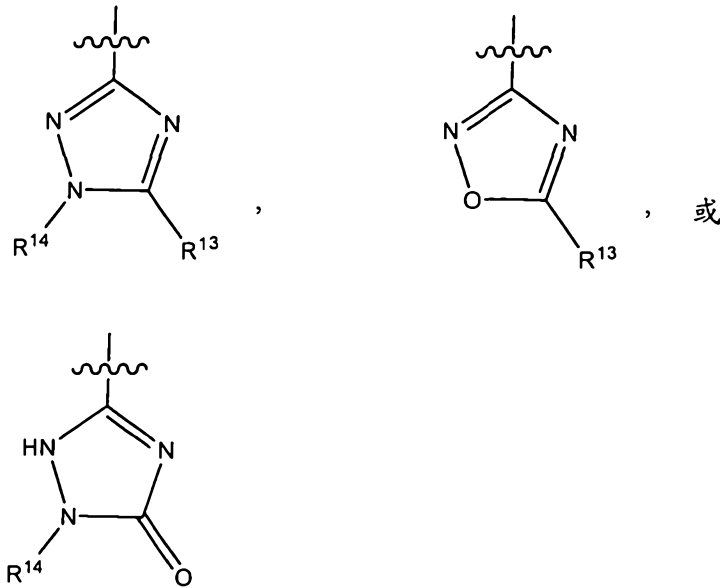
R<sup>6</sup>為：

- (i) 氫，
- 15 (ii) 氟，
- (iii) 氯，
- (iv) 甲氧基，或
- (v) 甲基；

20 R<sup>11</sup>係選自：



$R^{12}$  係選自：



5

其中 $R^{13}$ 為H， $-C_{1-4}$ 烷基， $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ，或 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；  
且 $R^{14}$ 為 $-C_{6-10}$ 芳基， $-C_{1-6}$ 烷基， $-C_{1-3}$ 烷基-OH，或 $-C_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{H}$ ；

其限制條件為當 $R^1$ 為在第2位置上經羧基取代之  
10  $C_{6-10}$ 芳基(其中 $C_{6-10}$ 芳基為苯基)時，Y不是氫；

其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 取代  
基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

其限制條件為當 $Y$ 為未經取代之苯基，且 $R^1$ 為乙基時， $R^2$ 不是4-氟-3-三氟甲基苯基甲基；

- 5 其限制條件為當 $R^2$ 為經一未經取代的包含至少一個氮雜原子之雜環取代之 $C_{1-6}$ 烷基，與側基連接點係透過氮雜原子；

及其鏡像異構物、非鏡像異構物、外消旋物、及醫藥上可接受之鹽。

- 10 如本文中使用的，關於取代基，“獨立地”一詞係表示當可能超過一個取代基時，取代基可為彼此相同或不同。

- 如本文中使用的，除非另外指明，不論單獨使用或作為取代基團部分時，“烷基”一詞係指具有1至8個碳原子之直鏈或分支碳鏈。因此，碳原子之指定數目(例如 $C_{1-8}$ )
- 15 係獨立地指在烷基部分基團中碳原子數目或指較大含烷基取代基之烷基部分。在具有多個烷基之取代基，例如
- ( $C_{1-6}$ 烷基)<sub>2</sub>胺基中，二烷基胺基之 $C_{1-6}$ 烷基可為相同或不同。

- 如本文中使用的，除非另外指明，“烷氧基”一詞係指
- 20 -O-烷基，其中“烷基”一詞係如上述定義。

如本文中使用的，除非另外指明，“烯基”及“炔基”一詞係指具有2個或更多碳原子之直鏈或分支碳鏈，其中烯基鏈含有至少一個雙鍵且炔基鏈含有至少一個參鍵。

如本文中使用的，除非另外指明，“環烷基”一詞係指3

至14個碳原子之飽和或部分飽和、單環或多環烴環。這類環之實例包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基及金剛烷基。

如本文中使用的，除非另外指明，“雜環”一詞係指具有3至10環員之環系統且其含有碳原子及1至4個獨立選自包括N、O及S之雜原子。在雜環一詞內包括5至7員非芳族環(其中1至2員為氮)、或5至7員非芳族環(其中0、1或2員為氮且至多二員為氧或硫，且至少一員必須為氮、氧或硫)；其中，視情況而定，該環含有0至1個不飽和鍵，且視情況而定，當該環為6或7員時，其含有至多2個不飽和鍵。形成雜環之碳原子環員可為完全飽和或部分飽和。“雜環”一詞也包括橋接形成二環之兩個5員單環雜環烷基，這類基團不被視為完全芳族的且並不被稱為雜芳基。當雜環為二環時，雜環之兩個環均為非芳族的且至少一個環含有雜原子環員。雜環基之實例包括且不限於吡咯啉基(包括2H-吡咯、2-吡咯啉基或3-吡咯啉基)、吡咯啉基，咪唑啉基，咪唑啉基，吡唑啉基，吡唑啉基，六氫吡啶基，嗎福啉基，硫嗎福啉基，及六氫吡啶基。除非另外指明，雜環係於可得到穩定結構之任何雜原子或碳原子上與其側基連接。

如本文中使用的，除非另外指明，“苯并-稠合之雜環”一詞係指與苯環稠合之5至7員單環雜環。雜環含有碳原子及1至4個獨立選自包括N、O及S之雜原子，形成雜環之碳原子環員可為完全飽和或部分飽和。苯并-稠合之雜

環係在苯環碳原子上與其側基連接。

如本文中使用的，除非另外指明，“芳基”一詞係指6至10碳員之不飽和、芳族單環或二環之環。芳基環之實例包括苯基及萘基。

- 5 如本文中使用的，除非另外指明，“雜芳基”一詞係指具有5至10個環員且含有1至4個獨立選自包括N、O及S的雜原子之芳族單環或二環芳族環系統。在雜芳基一詞中包括5或6員芳族環，其中該環係由碳原子及至少一個雜原子員所組成，合適的雜原子包括氮、氧、及硫。在5
- 10 員環之情況下，雜芳基環較佳地含有一個氮、氧或硫之成員、以及至多三個額外氮原子。在6員環之情況下，雜芳基環較佳地含有一至三個氮原子。在其中6員環具有三個氮原子之情況下，至多二個氮原子為相鄰的。當雜芳基為二環時，至少一個雜原子存在於各環中。雜芳基之
- 15 實例包括呋喃基，噻吩基，吡咯基，嘧啶基，噻啶基，咪啶基，吡啶基，異嘧啶基，異噻啶基，嘧二啶基，三啶基，噻二啶基，吡啶基，嗒吡基，嘧啶基及吡吡基。除非另外指明，雜芳基係於可得到穩定結構之任何雜原子或碳原子上與其側基連接。

- 20 如本文中使用的，除非另外指明，“苯并-稠合之雜芳基”一詞係指與苯環稠合之5至6員單環雜芳基環。雜芳基環含有碳原子及1至4個獨立選自包括N、O及S之雜原子。具選擇地稠合的苯環之雜芳基之實例包括吲哚基，異吲哚基，吲哚啉基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，吲啶



基，苯并咪唑基，苯并噻唑基，苯并呋唑基，苯并異呋唑基，苯并噻二唑基，苯并三唑基，喹啉基，異喹啉基及喹唑啉基。除非另外指明，苯并-雜芳基係於可得到穩定結構之任何雜原子或碳原子上與其側基連接。

5 “鹵素”或“鹵基”一詞係指氟、氯、溴及碘。

“甲醯基”一詞係指基團 $-C(=O)H$ 。

如本文中使用的，除非另外指明，“烷基磺醯基”一詞係指基團 $-S(O)_2-R'$ ，其中 $R'$ 為如先前定義之烷基。

● 如本文中使用的，除非另外指明，“烷基硫烷基”一詞  
10 係指基團 $-SR'$ ，其中 $R'$ 為如先前定義之烷基。

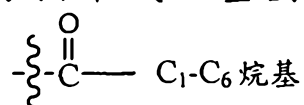
“酮基”一詞係指基團 $(=O)$ 。

當“烷基”或“芳基”或其字首字根之任一者每次出現於取代基(例如芳基烷基，烷基胺基)之名稱中時，該名稱係被解釋為包括上述對“烷基”及“芳基”給予之限制。

15 碳原子之指定數目(例如 $C_1-C_6$ )獨立地係指烷基部分基團、芳基部分基團、或較大取代基之烷基部分(其中烷基係以其字首字根出現)之碳原子數目。對於烷基及烷氧基取代基，碳原子之指定數目包括所限定之給予範圍內所有獨立成員。舉例而言， $C_{1-6}$ 烷基可包括個別之甲基，乙  
● 基，丙基，丁基，戊基及己基以及其次組合(例如 $C_{1-2}$ 、  
20  $C_{1-3}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{5-6}$ 、 $C_{2-5}$ 等)。

一般而言，在此揭示內容中使用之標準命名原則下，指定側鏈之末端部分係首先被敘述，接著為對連接點之相鄰官能性。因此，舉例而言，“ $C_1-C_6$ 烷基羰基”取

代基係指下式之基團：



如本文中使用的，在立體中心上之“R”一詞係指立體中心純為如此技術中定義之R-組態；同樣地，“S”一詞係表示立體中心純為S-組態。如本文中使用的，在立體中心上之“\*R”或“\*S”一詞係用於指明立體中心係具有純但未知之組態。如本文中使用的，“RS”一詞係指以R-與S-組態的混合物存在之立體中心。類似地，“\*RS”或“\*SR”一詞係指以R-與S-組態的混合物存在之立體中心且其具有相對於分子內其他立體中心之未知組態。

未劃有立體鍵記號之含有一個立體中心之化合物係為兩種鏡像異構物之混合物。含有兩個未劃有立體鍵記號的立體中心之化合物為四種鏡像異構物之混合物。具有均標記“RS”且劃有立體鍵記號的兩個立體中心之化合物為具有如所劃的相對立體化學性之二-成分混合物。具有均標記“\*RS”且劃有立體鍵記號的兩個立體中心之化合物為具有未知的相對立體化學性之二-成分混合物。未劃有立體鍵記號之未標記立體中心為R-與S-組態之混合物。對於劃有立體鍵記號之未標記立體中心，絕對立體化學性係如敘述者。

除非另外指明，在分子內特別位置上任何取代基或變數係意欲與其在該分子內其他位置的定義無關。應瞭解的是，式(I)化合物上取代基及取代型式可由此技術中任一具有通常知識者所選擇，以提供化學上穩定且可由

此技術中已知的技術以及本文中闡明之該等方法容易合成之化合物。

如本文中使用之“個體”一詞係指動物、較佳為哺乳動物、最佳為人類，其已為治療、觀察或實驗之目標。

5 如本文中使用之“治療有效量”一詞係指在組織系統、動物或人類中引發生物或醫學反應之活性化合物或醫藥試劑之量，其為研究人員、獸醫、醫師或其他臨床醫師所追尋者，其包括減緩或部分減緩所治療的疾病、徵候群、病況或病症之症狀。

10 如本文中使用，“組成物”一詞係意欲涵蓋包含具治療有效量的特定成分之產物，以及可由特定量的特定成分之組合直接或間接得到之任何產物。

對本發明之目的而言，“拮抗劑”一詞係用於指可以視情況而定產生離子通道的功能性拮抗作用之化合物，  
15 包括但不限於競爭性拮抗劑、非競爭性拮抗劑、去敏化激動劑、及部分激動劑。

對本發明之目的而言，“發炎性超敏反應”一詞係用於指以發炎的一或多種標誌(包括水腫、紅斑、體溫過高及疼痛)、及/或以對一種或超過一種類型的刺激(包括  
20 熱、機械及/或化學刺激)的過度生理或病理生理性反應為特徵之病況。

對本發明之目的而言，“TRPM8-調節”一詞係用於指病況係受到TRPM8受體調節所影響，包括但不限於由TRPM8受體所媒介之狀態。

本發明之化合物包括下列，其中：

- a) A為 $CR^5$ ；
- b) A為N；其限制條件為當G為 $S(O_2)$ 時，A不是N；
- c) B為 $CR^6$ ；
- 5 d) B為N；其限制條件為G為 $S(O_2)$ 當時，B不是N；
- e) A為 $CR^5$ 且B為 $CR^6$ ；
- f) A為 $CR^5$ 且B為CH；
- g) A為N且B為 $CR^6$ ；其限制條件為當G為 $S(O_2)$ 時，A不是N；
- 10 h) A為N且B為CH；其限制條件為當G為 $S(O_2)$ 時，A不是N；
- i) B為N且A為 $CR^5$ ；其限制條件為當G為 $S(O_2)$ 時，B不是N；
- j) G為S；
- 15 k) G為 $S(O_2)$ ；且A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；
- l) Y為H；
- m) Y為異丙烯基；
- n) Y為 $C_{1-6}$ 烷基羰基，其選擇地經1個氯或1至3個氟取代基取代；
- 20 o) Y為 $C_{3-6}$ 環烷基羰基；
- p) Y為苯基羰基，其選擇地經1至3個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基，氯，或氯之取代基取代；
- q) Y為苯基羰基，其係經三氟甲基及選擇地1個選自三氟甲基，氯，氟，或 $C_{1-4}$ 烷基之額外取代

基取代；

r) Y為雜芳基，其選擇地經1至2個獨立選自氟，  
 氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷  
 基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，胺  
 基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基之取代  
 基取代；

s) Y為苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至2個獨  
 立選自氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>  
 烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，  
 氰基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，或二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺  
 基之取代基取代；

t) Y為溴；

u) Y為氯；

v) Y為氟；

w) Y為碘；

x) Y為氰基；

y) Y為甲醯基；

z) Y為C<sub>1-6</sub>烷基，其選擇地經1至3個獨立選自羥  
 基，氟，或氯之取代基取代；

aa) Y為C(OH)(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>；

bb) Y為C<sub>3-6</sub>環烷基；

cc) Y為C<sub>1-2</sub>烷基，其係經1個獨立選自下列之取代  
 基取代：C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，氰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，  
 C<sub>1-4</sub>烷氧基，或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，其中R<sup>7</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，

$C_{1-3}$ 烷基羰基，或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^8$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；或 $R^7$ 及 $R^8$ 與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；

5 dd) Y為 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基；

ee) Y為 $C_{1-3}$ 烷氧基；

ff) Y為羥基；

gg) Y為 $C_{6-10}$ 芳基，其選擇地經1至3個獨立選自  
 10 氣，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-2}$ 烷基胺基，二( $C_{1-2}$ )烷基胺基，或選擇地經1至3個鹵素取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括 $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-2}$ 烷基胺基，二( $C_{1-2}$ )烷基胺基，及經1至3個鹵素取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；

15

hh) Y為 $NR^9R^{10}$ ，其中 $R^9$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷基羰基，或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^{10}$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基，或 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其等連接之氮原子一起形成  
 20 選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且其中該5或6員環係選擇地經 $C_{1-4}$ 烷基取代基取代；其限制條件為當G為S且 $R^{10}$ 為氫時， $R^9$ 不是氫及 $C_{1-4}$ 烷基；

ii) Y為胺基羰基；

jj) Y為甲基胺基羰基；

kk) Y為二甲基胺基羰基；

ll) Y為芳基羥基(C<sub>1-3</sub>)烷基；

mm) Y為氫；異丙烯基；嘧啶基；噻吩基；溴；氯；

5 氟；碘；氰基；甲醯基；胺基羰基；甲基胺基

羰基；二甲基胺基羰基；C<sub>1-6</sub>烷基羰基；C<sub>3-6</sub>

環烷基；C<sub>1-3</sub>烷氧基；C<sub>1-2</sub>烷基，其選擇地經1

至3個獨立選自羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，氟、氯、或

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>之取代基取代，其中R<sup>7</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，

10 C<sub>1-3</sub>烷基羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>8</sup>為氫或

C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>與其等連接之氮原子一起

形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜

原子之5或6員環；NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中R<sup>9</sup>為C<sub>1-4</sub>烷基，

C<sub>1-3</sub>烷基羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>10</sup>為氫

15 或C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其等連接之氮原子一

起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外

雜原子之5或6員環；且其中該5或6員環係選擇

地經C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代；其限制條件為當G

為S且R<sup>10</sup>為氫時，R<sup>9</sup>不是氫及C<sub>1-4</sub>烷基；或C<sub>6-10</sub>

20 芳基，其選擇地經1至3個獨立選自氟、氯、或

溴之基團取代；或當G為S(O)<sub>2</sub>時，Y為甲基胺

基或二甲基胺基；

nn) Y為氫，異丙烯基，甲醯基，甲基，異丙基，

三氟甲基，甲氧基，氯，乙醯基，羥基甲基，

- 5 1-羥基乙基，1-甲氧基乙基，1-羥基-1-甲基-乙基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，正丙基胺基-甲基，吡咯啉-1-基甲基，4-甲基-六氫吡啶-1-基，六氫吡啶-1-基；環丙基，環丁基，環戊基，胺基羰基，甲基胺基羰基，二甲基胺基羰基，甲基羰基，甲磺醯基胺基，溴，氟基，嘧啶-5-基，噻吩-3-基，2-氟苯基，或4-氟苯基；或當G為S(O)<sub>2</sub>時，Y為甲基胺基或二甲基胺基；
- 10 oo) Y為氫，甲基，異丙基，異丙烯基，三氟甲基，甲氧基，氯，乙醯基，羥基甲基，1-羥基乙基，1-甲氧基乙基，1-羥基-1-甲基-乙基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，環丙基，環丁基，環戊基，胺基羰基，甲基胺基羰基，二甲基胺基羰基，甲基羰基，或溴，或當G為SO<sub>2</sub>時，Y為二甲基胺基；
- 15 pp) R<sup>1</sup>為C<sub>6-10</sub>芳基，其中當C<sub>6-10</sub>芳基為在第2位置上經羧基取代之苯基時，Y為氯；
- R<sup>1</sup>為CF<sub>3</sub>；
- 20 rr) R<sup>1</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基，其選擇地經1個選自下列之取代基取代：C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，甲醯基，羥基，羧基，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，溴、氟基，R<sup>11</sup>、或R<sup>12</sup>；
- ss) R<sup>1</sup>為芳基(C<sub>1-2</sub>烷基)，其中該芳基環係選擇地



經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟、氯、三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，或羧基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基，及羧基；

5

tt) R<sup>1</sup>為雜芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)，其中該雜芳基係透過氮雜原子連接且選自咪唑基，三唑基，或四唑基；其中該咪唑基係選擇地經1個選自C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基甲基，甲基胺基-甲基，或二甲基胺基-甲基之取代基取代；且咪唑基係選擇地經1個選自氟及氯之額外取代基；

10

uu) R<sup>1</sup>為未經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基或在第4位置上經1個選自包括下列之取代基取代之環己基：氟基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基羰基，胺基甲基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，R<sup>11</sup>，及R<sup>12</sup>；

15

vv) R<sup>1</sup>為連接至環系統的苯并部分之苯并-稠合之C<sub>5-6</sub>環烷基，且其中苯并-稠合之C<sub>5-6</sub>環烷基的C<sub>5-6</sub>環烷基部分係經胺基，甲基胺基，或二甲基胺基取代；

20

ww) 經3-或4-咪唑基取代之苯基，其中該咪唑基之連接點係透過氮雜原子；且其中該咪唑基係

選擇地獨立經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，2-氟基，氯，溴，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基之取代基取代；其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)選擇地與其連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子5或6員環；且其中由二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基形成之環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基取代；其限制條件為不超過1個該等取代基為胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，或二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

xx) R<sup>1</sup>為C<sub>6-10</sub>芳基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：選擇地經1至3個氯或氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，氯，氟，溴，C<sub>1-4</sub>烷氧基，苯基氧基，雜芳基氧基(其中該雜芳基環為含有碳環員及1或2個氮雜原子環員之6員環)，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羥基，羧基，氰基，雜芳基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>，P(O)(OH)<sub>2</sub>，SO<sub>3</sub>H，C(O)NHOH，或SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；其限制條件為不過2個該等取代基係選自包括苯基氧基，雜芳基氧基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羥基，羧基，氰基，雜芳基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>

烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，及  
 P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>，且不超過1個該等取代基係  
 選自包括-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-C(O)NHOH、  
 及-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

- 5 yy) R<sup>1</sup>為苯基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之  
 取代基取代：選擇地經1至3個氯或氟取代基或  
 1個羥基取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，氯，氟，溴，  
 C<sub>1-4</sub>烷氧基，三氟甲氧基，3-或4-苯基氧基，  
 3-或4-雜芳基氧基(其中該雜芳基環為含有碳  
 10 環員及1或2個氮雜原子環員之6員環)，C<sub>1-3</sub>烷  
 基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，  
 羥基，羧基，氰基，硝基，3-或4-雜芳基，C<sub>1-3</sub>  
 烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二  
 15 (C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基胺基羰  
 基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基磺醯基，P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷  
 基)<sub>2</sub>，P(O)(OH)<sub>2</sub>，SO<sub>3</sub>H，C(O)NHOH，  
 C(=N)NH<sub>2</sub>，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(=N(甲基羰基氧  
 基))NH<sub>2</sub>，或SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；其限制條件為不超過2  
 20 個該等取代基係選自包括三氟甲氧基，3-或4-  
 苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯  
 基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羧基，  
 氰基，3-或4-雜芳基(其中該雜芳基不是咪唑  
 基)，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基  
 羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基

胺基羰基，及 $P(O)(OC_{1-3}\text{烷基})_2$ ，且不超過1個該等取代基係選自包括 $-P(O)(OH)_2$ ， $-SO_3H$ ，羧基， $C(O)NHOH$ ， $C(=N)NH_2$ ， $C(=NOH)NH_2$ ， $C(=N(C_{1-3}\text{烷基羰基氧基}))NH_2$ ，及 $-SO_2NH_2$ ；

5 其中該苯基氧基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲基及氟之取代基取代；且其中該雜芳基取代基係選擇地經1至2個獨立選自包括下列之取代基取代： $C_{1-4}$ 烷基，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基，  
 10 氟、溴、羧基， $C_{1-2}$ 烷氧基羰基， $C_{1-2}$ 烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基- $C_{1-2}$ 烷基，( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基，及二( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基；其限制條件為不超過1個該等取代基係選自包括羧基， $C_{1-2}$ 烷氧基羰基， $C_{1-2}$ 烷氧基  
 15 羰基甲基，羧基甲基，胺基- $C_{1-2}$ 烷基，( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基，及二( $C_{1-2}$ 烷基)胺基- $C_{1-2}$ 烷基；

zz)  $R^1$ 為萘基，其選擇地經1個選自包括羧基，氟，  
 20 氟，溴， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，及羧基之取代基取代；

aaa)  $R^1$ 為經苯基取代之 $C_{6-10}$ 芳基，該苯基係選擇地  
 經1至2個選自氟、氯、 $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基  
 羰基，羧基，羧基，胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺  
 基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基之取代基取代；

bbb)  $R^1$  為選自氫茛基或四氫萘基(tetralinyl)之環，其中該環係經由不飽和碳原子連接且該環的飽和部分係經胺基，(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基，或二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基取代；

5 ccc)  $R^1$  為在第3或4位置上經 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 取代之苯基；且苯基係選擇地經1個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額外取代基取代；

10 ddd)  $R^1$  為吡啶-3-基，其在非與帶有S(O)<sub>2</sub>之碳原子相鄰的碳原子上經選自N-咪唑基，喹二唑基，噻唑基， $R^{11}$ 、或 $R^{12}$ 之取代基取代；其中吡啶-3-基係選擇地經1個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額外取代基取代；且另外，其中該N-咪唑基係選擇地經1至2個取代基取代，且該喹二唑基及噻唑基係選擇地經1個取代基取代，該取代基係獨立選自包括C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基，氯、溴、羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；其限制條件為不超過1個該等取代基係選自包括羧基，

15 C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，三氟甲基，氰基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

20

- eee)  $R^1$  為經  $R^{11}$  或  $R^{12}$  取代之咪唑基；且咪唑基在氮原子上係選擇地經  $C_{1-4}$  烷基取代；
- 5 fff)  $R^1$  為選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經  $NR^{15}R^{16}$  取代；其中  $R^{15}$  為氫， $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷基羰基，三氟甲基羰基，三氟甲基磺醯基， $C_{3-6}$  環烷基磺醯基，或  $C_{1-3}$  烷基磺醯基；且  $R^{16}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；或  $R^{15}$  及  $R^{16}$  與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子及選擇地經1或2個酮基取代基
- 10 取代之5或6員環；且其中由  $NR^{15}R^{16}$  形成之環係選擇地經  $C_{1-3}$  烷基， $C_{1-2}$  烷氧基羰基，或羰基取代；且其中該苯基係選擇地經1至2個獨立選自包括  $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷氧基，羥基，氟、氯、及溴之取代基取代；
- 15 ggg)  $R^1$  為經  $C(O)NR^{17}R^{18}$  取代之苯基，其中  $R^{17}$  為氫， $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷基羰基，吡咯啶-3-基，或  $C_{1-3}$  烷基磺醯基；且  $R^{18}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；或  $R^{17}$  及  $R^{18}$  與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5
- 20 或6員環；且其中該環係選擇地經  $C_{1-3}$  烷基取代；
- hhh)  $R^1$  為經4或5個氟取代基取代之苯基；
- iii)  $R^1$  為在第4位置上經  $-Q-C(R^xR^y)-(CH_2)_{0-1}CO_2H$  取代之苯基，其中  $Q$  為一鍵結或  $O$ ；且其中  $R^x$

及 $R^y$ 係獨立地為氫或甲基；或 $R^x$ 及 $R^y$ 與其等均連接之碳原子一起形成環丙基環；

5            jjj)  $R^1$ 為雜芳基，其選擇地經1至3個獨立選自包括  
                $C_{1-4}$ 烷基，氟，氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧  
               基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基  
               硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或  
               二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取代；其限制條件  
               為不超過2個該等基團係選自包括三氟甲基，  
                $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，  
 10             $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基  
               胺基，及二( $C_{1-3}$ )烷基胺基；

              kkk)  $R^1$ 為苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至3個  
               獨立選自包括 $C_{1-4}$ 烷基，氟，氯，溴，三氟甲  
               基， $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰  
               基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$   
               烷基胺基，或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取  
               代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選  
               自包括三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基，  
                $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，羧基，  
               胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，及二( $C_{1-3}$ )烷基胺基；  
 20

              lll)  $R^1$ 為苯并-稠合之雜環，其選擇地經1至2個獨  
               立選自包括三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷基羰基， $C_{1-4}$ 烷  
               基， $C_{1-4}$ 烷氧基，三氟甲基羰基，氟，氯，溴，  
               羥基，酮基，羧基，或 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基之取代

基取代；使得當該苯并-稠合之雜環在雜環上經取代時，在雜環上之取代基係選自酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷基，或三氟甲基羰基；其限制條件為不超過1個取代基為三氟甲基羰基；且其限制條件為該苯并-稠合之雜環係經三氟甲基羰基取代，該雜環之環員至少一個係為氮雜原子且與三氟甲基羰基之連接點係透過氮雜原子；

5

mmm)  $R^1$  為胺基；

nnn)  $R^1$  為  $C_{1-6}$  烷基胺基；

10

ooo)  $R^1$  為二( $C_{1-6}$  烷基)胺基；

ppp)  $R^1$  為  $C_{1-6}$  烷基，其選擇地經1個選自包括下列之取代基取代： $C_{1-3}$  烷基磺醯基， $C_{1-3}$  烷氧基羰基，羥基，羧基，甲醯基，三氟甲基，溴、及選擇地經  $C_{1-4}$  烷基，胺基甲基，甲基胺基-甲基，或二甲基胺基-甲基取代之5至6員雜芳基；

15

qqq)  $R^1$  為甲基，乙基，丙基，丁基，苯基甲基，羧基甲基，甲氧基羰基甲基，2-(甲氧基羰基)乙基，2,2,2-三氟乙基，2-溴乙基，2-羥基乙基，2-甲醯基乙基，2-羧基乙基，3-溴丙基，3-羥基丙基，3-(甲氧基羰基)丙基，3-(咪唑-1-基)丙基、4-(咪唑-1-基)丁基，3-羥基-3-甲基-丁基，4-溴丁基，4-羥基丁基，4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)丁基，4-羥基-4-甲基戊基，或

20



甲磺醯基甲基；

5 rrr)  $R^1$  為苯基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：羥基，氟，氯，溴，氰基，硝基，3-或4-雜芳基，3-或4-苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基， $C_{1-3}$ 烷基磺醯基胺基羰基，二  
10  $(C_{1-3})$ 烷基胺基磺醯基， $C(=NOH)NH_2$ ， $C(O)NHOH$ ， $C(C=N(\text{甲基羰基氧基}))NH_2$ ，胺基羰基，經1至3個氯或氟取代基或1個羥基取代之 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷基羰基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷氧基，或羧基，其中苯基氧基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲基及氟之取代基取代；

15 sss)  $R^1$  為苯基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：選擇地經1個羥基取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷基，羥基，氟，溴，氰基，硝基，噁二唑基(thiadazolyl)，吡唑-1-基，2-甲基-嘧啶-4-基，嘧啶-5-基，1H-四唑-5-基，2H-四唑-5-基，1H-四唑-5-基，3-或4-苯基氧基，3-或4-吡啶基氧基，甲磺醯基胺基羰基，二(甲基)胺基磺醯基， $C(=NOH)NH_2$ ， $C(O)NHOH$ ， $C(C=N(\text{甲基羰基氧基}))NH_2$ ，三氟甲基，甲氧基羰基，胺基羰基，甲氧基，或羧基；其中  
20 該苯基氧基係選擇地經氟取代基取代；

ttt)  $R^1$  為在第3或4位置上經 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 及選擇地1個

選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額外取代基取代之  
苯基；

uuu) R<sup>1</sup>為苯基，3-氟基苯基，4-氟基苯基，2,5-二  
 5 溴苯基，4-溴苯基，4-硝基苯基，3-羥基苯基，  
 4-羥基苯基，4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基，  
 苯基，4-羥基-3-氟基，4-[1,2,3]噻二唑-4-  
 基苯基，4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-  
 基)苯基，4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-  
 基)苯基，4-(2-酮基-2,3-二氫  
 10 -2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基，4-(5-酮基  
 -4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)苯基，4-(1-甲  
 基-5-酮基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯  
 基，3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)苯基，3-  
 15 苯氧基苯基，3-氟-4-(苯基甲氧基)苯基，3-  
 氟-4-(4-氟苯基甲氧基)苯基，4-吡啶-3-基氧  
 基苯基，4-吡啶-4-基氧基苯基，3-氟苯基，  
 2-氟苯基，4-全氟甲基苯基，4-甲氧基羰基苯  
 基，4-甲基羰基苯基，3-甲氧基羰基苯基，2-  
 甲氧基羰基苯基，3-二甲基胺基磺醯基苯  
 20 基，4-(甲磺醯基胺基羰基)苯基，4-氟苯基，  
 3,4-二氟苯基，4-甲氧基苯基，4-胺基羰基，  
 4-羧基苯基，3-羧基苯基，2-羧基苯基，4-(2-  
 二甲基胺基甲基-咪唑-1-基)苯基，4-(N-羥基-  
 乙脒基)苯基，4-羥基胺基羰基苯基，4-(N-(甲

基羰基氧基)乙脒基)苯基，4-(吡啶-1-基)苯基，3-(2-甲基-嘧啶-4-基)苯基，4-(嘔啶-5-基)苯基，3-(1H-四唑-5-基)苯基，3-(2H-四唑-5-基)苯基，4-(1H-四唑-5-基)苯基，或3-甲氧基苯基；

5

vvv)  $R^1$  為2-胺基氫節-5-基；

www)  $R^1$  為吡啶-3-基，其係經5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]嘔二唑-3-基或1H-四唑-5-基取代；

xxx)  $R^1$  為選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經  $NR^{15}R^{16}$  取代；其中  $R^{15}$  為氫， $C_{1-4}$  烷基，甲基羰基，三氟甲基羰基，環丙基磺醯基，或  $C_{1-3}$  烷基磺醯基；且  $R^{16}$  為氫或  $C_{1-4}$  烷基；或  $R^{15}$  及  $R^{16}$  與其等連接之氮原子一起形成嗎福啉-4-基，六氫吡啶-1-基，六氫吡啶

10

(piperadin)-1-基，硫嗎福啉-4-基，或吡咯啶-1-基；且其中由  $NR^{15}R^{16}$  形成之環係選擇地經  $C_{1-3}$  烷基取代；且其中該苯基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲氧基，羥基，氯，及溴之額外取代基取代；

15

yyy)  $R^1$  為經  $C(O)NR^{17}R^{18}$  取代之苯基，其中  $R^{17}$  為氫， $C_{1-4}$  烷基，吡咯啶-3-基，或  $C_{1-3}$  烷基磺醯基；且  $R^{18}$  為氫；或  $R^{17}$  及  $R^{18}$  與其等連接之氮原子一起形成4-甲基-六氫吡啶-1-基；

20

zzz)  $R^1$  為吡啶基，喹啉基，喹喏啉基，咪唑并

- 5 [2,1-b]噻唑-5-基，噻吩基，咪唑基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并呋唑基，異呋唑基，異喹啉基，苯并呋啉基，噻二唑基，呋喃基，噻唑基，吡唑基，咪唑基，苯并呋二唑基，
- 10 苯并噻二唑基，苯并咪唑基，嘧啶基，或呋喃基，其各可選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷氧基，羥基，酮基，氯，溴，三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或選自包括1H-四唑-5-基，異呋唑基，及吡唑基之雜芳基；其中不是四唑-5-基之雜芳基係選擇地獨立經1至2個選自包括 $C_{1-3}$ 烷基，氯，及三氟甲基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括羥基，雜芳基，及酮基；
- 15 aaaa)  $R^1$ 為吡啶基，喹啉基，喹喏啉基，咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，噻吩基，咪唑基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，呋喃基，異喹啉基，噻唑基，吡唑基，咪唑基，或嘧啶基，其各可選擇地經1至3個獨立選自下列
- 20 之取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基，甲氧基，羥基，酮基，氯，溴，三氟甲基，甲氧基羰基，羧基，甲基硫基，二甲基胺基，或選自包括1H-四唑-5-基，異呋唑基，及吡唑基之雜芳基；其中不是四唑-5-基之雜芳基係選擇地獨立經1至2

個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，氯，及三氟甲基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括羥基，雜芳基，及酮基；

5 bbbb) R<sup>1</sup>為四氫異喹啉基，二氫苯并呋啶基，四氫嘧啶基，或二氫苯并呋啶基，其各可選擇地經1至2個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基羰基，或酮基之取代基取代；其限制條件為不超過1個取代基為三氟甲基羰基，且與三氟

10 cccc) R<sup>1</sup>為1-甲基-1H-咪唑-4-基，吡啶-3-基，6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基，2-氯吡啶-3-基，6-氯吡啶-3-基，6-二甲基胺基吡啶-3-基，2-二甲基胺基吡啶-3-基，6-甲氧基吡啶-3-基，2-甲氧基吡啶-3-基，5-溴-6-氯吡啶-3-基，5,6-二氯吡啶-3-基，6-甲基硫基吡啶-3-基，2-甲基硫基吡啶-3-基，喹啉-5-基，噻吩-2-基，噻吩-3-基，4-羧基噻吩-2-基，5-羧基-3-甲基-噻吩-2-基，5-(5-三氟甲基-異呋啶-3-基)-噻吩-2-基，5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-基，6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，苯并[b]噻吩-2-基，喹啉-8-基，8-甲氧基喹啉-5-基，異喹啉-5-基，苯并噻唑-6-基，苯并咪唑-2-基，1-甲基苯并咪唑-2-基，5-氯-1-甲基-苯并咪唑-2-基，2-酮基-2,3-二

5 氫-苯并呋唑-6-基，4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并  
 [1,4]呋吡-7-基，2,4-二羥基-6-甲基嘧啶-5-  
 基，2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異  
 喹啉-8-基，2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四  
 10 氫-異喹啉-7-基，2-甲基-1,2,3,4-四氫-異  
 喹啉-7-基，1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基，1-  
 甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基，5-甲氧基羰  
 基呋喃-2-基，5-羧基呋喃-2-基，2,4-二甲基  
 -噻唑-5-基，1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基，或2-  
 氫吡啶-5-基；

dddd) R<sup>1</sup> 為 1-甲基-1H-咪唑-4-基，吡啶-3-基，6-(1H-  
 四唑-5-基)吡啶-3-基，2-氯吡啶-3-基，2-氯  
 吡啶-5-基，6-氯吡啶-3-基，6-二甲基胺基吡  
 15 啶-3-基，2-二甲基胺基吡啶-3-基，6-甲氧基  
 吡啶-3-基，2-甲氧基吡啶-3-基，5-溴-6-氯吡  
 啶-3-基，5,6-二氯吡啶-3-基，6-甲基硫基吡  
 啶-3-基，喹啉-5-基，噻吩-2-基，噻吩-3-  
 基，4-羧基噻吩-2-基，5-羧基-3-甲基-噻吩-2-  
 20 基，6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，苯并[b]噻  
 吩-2-基，喹啉-8-基，8-甲氧基喹啉-5-基，異  
 喹啉-5-基，2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-  
 基，苯并噻唑-6-基，苯并咪唑-2-基，2-酮基  
 -2,3-二氫-苯并呋唑-6-基，4-甲基-3,4-二氫  
 -2H-苯并[1,4]呋吡-7-基，2,4-二羥基-6-甲基

嘧啶-5-基，1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基，1-  
 甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基，5-甲氧基羰  
 基呋喃-2-基，2,4-二甲基-噻唑-5-基，1,2,3,4-  
 四氫-異喹啉-8-基，或2-(2,2,2-三氟-乙醯  
 基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基；

5

eeee) R<sup>1</sup>為選擇地經1至2個選自包括甲基或羧基  
 之取代基取代之噻吩基；選擇地經1個甲基  
 取代基取代之咪唑基；吡啶基，其選擇地經  
 1H-四唑-5-基，二甲基胺基，氯，甲氧基，  
 或甲基硫基取代，且選擇地經1個額外的溴  
 或氯取代基取代；選擇地經1個甲氧基羰基  
 取代基取代之呋喃基；選擇地經1個甲氧基  
 取代基取代之喹啉基；異喹啉基；苯并噻吩  
 基；選擇地經1個氯取代基取代之咪唑并  
 [2,1-b]噻唑-5-基；苯并噻唑基；苯并咪唑-2-  
 基；選擇地經1個酮基取代基取代之二氫苯  
 并呋喃基；選擇地經1個選自甲基或酮基之  
 取代基取代之二氫苯并呋喃基；選擇地經1  
 至3個獨立選自酮基或羥基之取代基取代之  
 嘧啶基；在氮雜原子上選擇地經三氟甲基羰  
 基取代基取代之四氫異喹啉基；或選擇地經  
 1至3個選自甲基或三氟甲基之取代基取代  
 之吡啶基，其限制條件為不超過1個取代基  
 為三氟甲基；

10

15

20

ffff)  $R^1$  為胺基，甲基胺基，或二甲基胺基；

gggg)  $R^2$  為經金剛烷基取代之  $C_{1-2}$  烷基；

hhhh)  $R^2$  為經 2 個  $C_{6-10}$  芳基取代之  $C_{1-6}$  烷基，其中該

芳基之一係選擇地經 1 至 3 個獨立選自下列

5 之取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$  烷基，選擇地經 1 至 3 個氟取代基取代之  $C_{1-4}$  烷氧基，  
 羥基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，  
 三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$  烷基胺基羰基，  
 二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基羰基，選擇地經 1 至 3 個氟取  
 10 代基取代之  $C_{1-3}$  烷基磺醯基，硝基，胺基，  
 $C_{1-3}$  烷基胺基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基，或  $C_{1-3}$  烷  
 基羰基；其限制條件為不超過 2 個該等取代  
 基係選自包括經 1 至 3 個氟取代基取代之  $C_{1-4}$   
 15 烷氧基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰  
 基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$  烷基胺基羰  
 基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基羰基，選擇地經 1 至 3  
 個氟取代基取代之  $C_{1-3}$  烷基磺醯基，硝基，  
 胺基， $C_{1-3}$  烷基胺基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基，及  
 $C_{1-3}$  烷基羰基；且該芳基之另一者係選擇地  
 20 經 1 個選自下列之取代基取代：氯，氟，溴，  
 $C_{1-4}$  烷基，選擇地經 1 至 3 個氟取代基取代之  
 $C_{1-4}$  烷氧基，羥基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷  
 基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$   
 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基羰基，選擇



地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；

5  
10  
15  
20

iii)  $R^2$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，其係經1個 $C_{6-10}$ 芳基及選擇地1個選羰基或酮基自之額外取代基取代，其中該 $C_{6-10}$ 芳基係選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羰基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，三氟甲基硫基，氟基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，三氟甲基硫基，氟基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，及 $C_{1-3}$ 烷基羰基；

jjj)  $R^2$ 為經苯基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中苯基係經4或5個氟取代基取代；或苯基係經甲氧基及3

至4個氟取代基取代；

5 kkkk)  $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基，其經1個雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基之額外取代基取代，其中該雜芳基係選擇地經1至3個氟取代基或1個選自氯、溴、三氟甲基， $C_{1-4}$  烷氧基，羥基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，或  $C_{1-4}$  烷基之取代基取代；

10 llll)  $R^2$  為  $C_{1-6}$  烷基，其係經1個苯并-稠合之雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基之額外取代基取代，其中該苯并-稠合之雜芳基係選擇地經1個選自氯，氟，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$  烷氧基，羥基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，或  $C_{1-4}$  烷基之取代基取代；

15 mmmm)  $R^2$  為經1個雜環基取代之  $C_{1-6}$  烷基，其中該雜環基係選擇地經1至3個獨立選自  $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基，酮基，或羥基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括酮基及羥基；

20 nnnn)  $R^2$  為經苯并[1,3]二呋茂-5-基，2,2-二氟-苯并[1,3]二呋茂-5-基，或2,3-二氫-苯并[1,4]二呋辛(dioxin)-6-基取代之  $C_{1-6}$  烷基；

oooo)  $R^2$  為選擇地經1至2個獨立選自下列之取代基取代之  $C_{2-6}$  烷基：氰基，三氟甲基， $C_{1-6}$  烷基羰基， $C_{1-6}$  烷基硫基， $C_{1-6}$  烷基磺醯基，

- 胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，  
 $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基，氟、 $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$   
 烷氧基羰基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基，羥基，  
 5 P(O)(OC $_{1-3}$ ) $_2$ ， $C_{3-6}$ 環烷基氧基， $C_{3-4}$ 環烷基，  
 或選擇地經1至3個獨立選自包括鹵素，羥  
 基，酮基及 $C_{1-4}$ 烷基(選擇地經1至3個獨立  
 選自鹵素或羥基之取代基取代)之取代基取  
 代之 $C_{5-8}$ 環烷基；其限制條件為在經 $C_{1-4}$ 烷  
 基取代之 $C_{5-8}$ 環烷基的 $C_{1-4}$ 烷基上不超過1  
 10 個取代基為羥基，且在 $C_{5-8}$ 環烷基上不超過  
 2個該等取代基為酮基；
- pppp)  $R^2$ 為經1個選自環丙基，環丁基，環戊基，  
 或環己基之取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；
- qqqq)  $R^2$ 為環丙基甲基，環丁基甲基，環戊基甲  
 15 基，2-(環丙基)乙基，或環己基甲基；
- rrrr)  $R^2$ 為經1個選自吡咯啉基，咪唑啉基，嗎福  
 20 啉基，四氫吡喃基，或六氫吡啶基之取代  
 基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；其各選擇地經1至3個獨  
 立選自 $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基或酮基之  
 取代基取代；其限制條件為不超過2個該等  
 取代基為酮基；
- ssss)  $R^2$ 為2-(2-酮基-吡咯啉-1-基)-乙基，(N-第三  
 丁氧基羰基吡咯啉基)甲基，(2,5-二酮基-吡  
 咯啉-1-基)-乙基，嗎福啉-4-基-乙基，四氫

哌喃-4-基甲基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，  
 2-(嗎福啉-4-基)乙基，(N-第三丁氧基羰基  
 吡咯啶基)甲基，5-酮基-吡咯啶-2-基甲基，  
 2-(嗎福啉-4-基)乙基，(N-第三丁氧基羰基  
 吡咯啶基)甲基，2-(2-酮基-咪唑啶-1-基)乙  
 基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，5-酮基-吡咯啶  
 -2-基甲基，吡咯啶-2-基甲基，或六氫吡啶  
 -4-基甲基；

5

tttt)  $R^2$  為經苯基取代之  $C_{1-6}$  烷基，該苯基係選擇  
 地經獨立選自下列之取代基取代： $C_{1-4}$  烷  
 基，三氟甲基，選擇地經1至3個氟取代基  
 取代之  $C_{1-4}$  烷氧基， $C_{1-3}$  烷基硫基，三氟甲  
 基硫基， $C_{1-3}$  烷氧基羰基，胺基羰基， $C_{1-3}$   
 烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基羰基，選  
 擇地經1至3個氟取代基取代之  $C_{1-4}$  烷基磺  
 醯基，氯，氟，溴，羥基，或硝基；其限  
 制條件為不超過2個該等取代基係選自包  
 括三氟甲基，經1至3個氟取代基取代之  $C_{1-4}$   
 烷氧基， $C_{1-3}$  烷基硫基，三氟甲基硫基， $C_{1-3}$   
 烷氧基羰基，胺基羰基， $C_{1-3}$  烷基胺基羰  
 基，二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基羰基，選擇地經1至3  
 個氟取代基取代之  $C_{1-4}$  烷基磺醯基，及硝  
 基；

10

15

20

uuuu)  $R^2$  為經苯基取代之  $C_{1-6}$  烷基，該苯基係選擇

地經1至2個獨立選自下列之取代基取代：

甲氧基，氟，硝基，三氟甲氧基，三氟甲基，甲基硫基，三氟甲基硫基，甲氧基羰基，甲基磺醯基，三氟甲基磺醯基，甲基，  
 5 氣，溴，或羥基；

vvvv)  $R^2$  為3-甲氧基苯基甲基，4-甲氧基苯基甲  
 基，2-氟苯基甲基，3-氟苯基甲基，4-氟苯  
 基甲基，3,4,5-三氟苯基甲基，3,4-二氟苯  
 基甲基，2-硝基苯基甲基，2-三氟甲氧基苯  
 基甲基，3-三氟甲氧基苯基甲基，4-三氟甲  
 10 氧基苯基甲基，4-二氟甲氧基苯基甲基，4-  
 氟-2-氟-5-甲氧基苯基甲基，苯基甲基，4-  
 氟-3-三氟甲基苯基甲基，4-氟-2-三氟甲基  
 苯基甲基，2-甲基苯基甲基，3-甲基苯基甲  
 15 基，2,5-二氟苯基甲基，3-氟-4-氟苯基甲  
 基，4-氟-3-氟苯基甲基，2-(苯基)乙基，4-  
 氟苯基甲基，2-甲氧基苯基甲基，5-溴-2-  
 甲氧基苯基甲基，3-甲氧基苯基甲基，4-  
 20 氟-3-甲氧基苯基甲基，2-溴-5-甲氧基苯基  
 甲基，4-甲氧基-3-溴苯基甲基，3-硝基苯基  
 甲基，3-甲氧基羰基苯基甲基，4-甲氧基羰  
 基苯基甲基，4-三氟甲基硫基苯基甲基，4-  
 三氟甲基磺醯基苯基甲基，或3-羥基苯基甲  
 基；

www)  $R^2$  為經 1 個選自吡啶基，苯并[1,3]二𨫖茂-5-基甲基，2,2-二氟-苯并[1,3]二𨫖茂-5-基甲基，或喹啉基之取代基取代之  $C_{1-6}$  烷基；其中該吡啶基係選擇地經 1 至 3 個氟取代基或

5 1 個選自氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$  烷氧基，羥基， $C_{1-4}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氟基，或  $C_{1-4}$  烷基之取代基取代；

xxxx)  $R^2$  為喹啉-8-基甲基，苯并[1,3]二𨫖茂-5-基甲基，2,2-二氟-苯并[1,3]二𨫖茂-5-基甲基，吡啶-2-基甲基，吡啶-3-基甲基，吡啶-4-基甲基，2,3,6-三氟-吡啶-4-基甲基，或 2-氟-吡啶-4-基甲基；

10

yyyy)  $R^2$  為經金剛烷基取代之  $C_{1-2}$  烷基；或  $R^2$  為選擇地經 1 至 2 個獨立選自  $C_{1-6}$  烷氧基之取代基取代之  $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-4}$  烷氧基羰基胺基；二( $C_{1-3}$ ) 烷基胺基； $C_{1-6}$  烷基磺醯基； $C_{1-6}$  烷基硫基；氟； $C_{2-6}$  烯基； $C_{1-6}$  烷氧基羰基；羥基；三氟甲基； $C_{2-6}$  炔基； $C_{1-6}$  烷基羰基； $P(O)(OC_{1-3})_2$ ； $C_{3-6}$  環烷基氧基；或胺基；

15

zzzz)  $R^2$  為乙基，2-(第三丁氧基)乙基，丙基，丁基，異丁基，戊基，己基，烯丙基，2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基，2-(二甲基胺基)乙基，2-(甲磺醯基)乙基，2-(甲氧基羰基)-2(R)-甲基乙基，2-(甲氧基羰基)-2(S)-

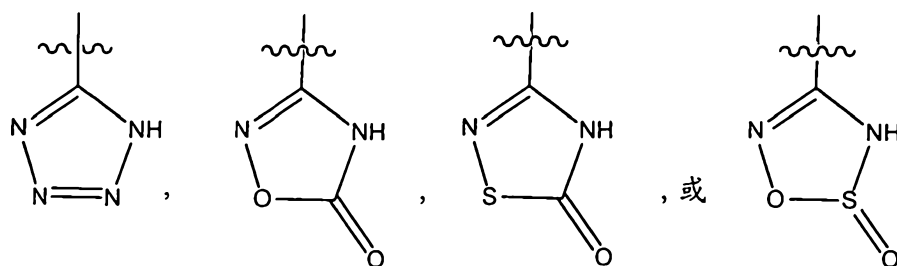
20

甲基乙基，2-(甲基硫烷基)乙基，甲氧基羰  
 基甲基，2-甲氧基乙基，3-甲氧基-3-甲基-  
 丁基，3,3,3,-三氟丙基，4,4,4-三氟丁基，  
 5,5,5-三氟戊基，戊-3-炔基，2-氟乙基，3-  
 5 氟丙基，2,2-二氟乙基，2-環己基氧基-乙  
 基，2-第三丁氧基乙基，3-第三丁氧基丙  
 基，5-(乙氧基羰基)戊基，2(R),3-二羥基丙  
 基，2(S)-甲氧基羰基-2-甲基乙基，2(R)-甲  
 氧基羰基-2-甲基乙基，或3-(甲基羰基)丙  
 10 基；

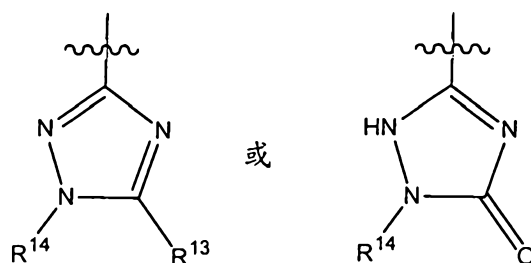
- a5)  $R^3$  為氫；  
 b5)  $R^3$  為  $C_{1-6}$  烷基；  
 c5)  $R^3$  為三氟甲基；  
 d5)  $R^3$  為  $C_{1-4}$  烷氧基；  
 15 e5)  $R^3$  為溴；  
 f5)  $R^3$  為氯；  
 g5)  $R^3$  為氟；  
 h5)  $R^3$  為羥基；  
 i5)  $R^4$  為氫；  
 20 j5)  $R^4$  為氟；  
 k5)  $R^4$  為氯；  
 l5)  $R^4$  為甲基；  
 m5)  $R^5$  為氫；  
 n5)  $R^6$  為氫，

- o5)  $R^6$  為氟，  
 p5)  $R^6$  為氯，  
 q5)  $R^6$  為甲氧基，  
 r5)  $R^6$  為甲基；  
 s5)  $R^{11}$  係選自：

5



- t5)  $R^{12}$  係選自：



10

其中  $R^{13}$  為 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-\text{CH}_2\text{NH}(C_{1-3}$  烷基),  $-\text{CH}_2\text{NH}(C_{1-3}$  烷基)<sub>2</sub>, 或  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ; 且  $R^{14}$  為  $-C_{1-2}$  烷基,  $-C_{1-3}$  烷基-OH, 或  $-C_{1-3}$  烷基  $\text{CO}_2\text{H}$ ;

及上述具體實例 a) 至 t5) 之任何組合, 其限制條件為  
 15 被瞭解的是其中組合相同取代基之不同具體實例之組合  
 被排除; 且其限制條件為當  $R^1$  為  $C_{6-10}$  芳基 (其中  $C_{6-10}$  芳基  
 在第 2 位置上經羧基取代之苯基) 時, Y 不是氫; 當  $R^2$  為經  
 至少一個  $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$  取代基取代之  $C_{1-6}$  烷基時,  $R^1$  為選  
 擇地經取代之  $C_{6-10}$  芳基; 當  $R^2$  為經至少一個  $C_{1-6}$  烷氧基  
 20 羰基取代基取代之  $C_{1-6}$  烷基時,  $R^1$  為選擇地經取代之  $C_{6-10}$



芳基；當Y為未經取代之苯基，且 $R^1$ 為乙基時， $R^2$ 不是4-氟-3-三氟甲基苯基甲基；當 $R^2$ 為經包含至少一個氮雜原子的未經取代之雜環取代之 $C_{1-6}$ 烷基時，對側基之連接點係透過氮雜原子；當 $R^2$ 為經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 不是在第3位置上經 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 取代之苯基；

其限制條件為式(I)不是選自包括下列之化合物：

化合物，其中G為S、Y為H， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基時， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ 、且B為 $CR^6$ ；

10 化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為八氫-喹啉(quinolizin)-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ 、且B為 $CR^6$ ；

15 化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-六氫吡啶-1-基羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 化合物，其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-胺基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 化合物，其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ 、且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-硫酮基(thioxo)-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 化合物，其中G為S，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1-羥基乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；  
及

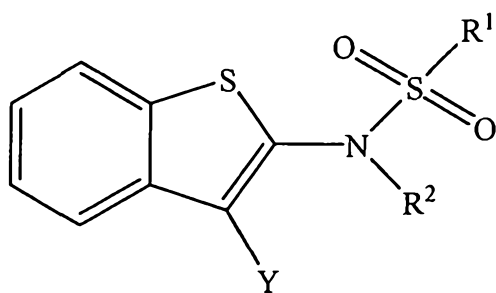
● 化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$   
10 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 及其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑化物、及醫藥上可接受之鹽。

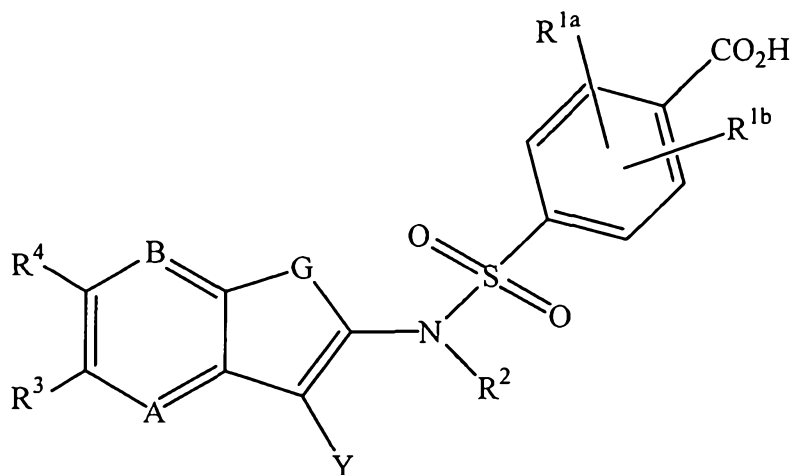
20 式(I)化合物係包括式(II)化合物：



(II)

其中Y、R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>係如本文中定義；及其鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋物、溶劑化物、及醫藥上可接受之鹽。

5 式(I)化合物係包括式(III)化合物：



(III)

其中A、B、G、Y及R<sup>2</sup>係如本文中定義；

R<sup>1a</sup>及R<sup>1b</sup>係選自包括：

- a) 2-甲基及H；
- 10 b) 2-氟及氫；
- c) 3-氟及氫；
- d) 3-甲基及氫；
- e) 3-氟及5-氟；
- f) 2-氟及5-氟；

- g) 2-氯及氫；
- h) 3-氯及氫；
- i) 2-氯及6-氯；
- j) 2-三氟甲基及氫；
- 5 k) 3-三氟甲基及氫；
- l) 3-三氟甲氧基及氫；及
- m) 3-氰基及氫；

及其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑化物、及醫藥上可接受之鹽。

- 10 本發明之另一個具體實例係為選自下列之式(I)化合物：

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氯-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氯-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為金剛烷-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氯-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為甲

基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為金剛烷-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
10  $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為苯基，  
15  $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
20 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H、 $R^1$ 為4-羧基苯基，

$R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 4-  
5 氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-甲基-3,4-  
二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-7-基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基  
甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 3,4-  
10 二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B  
為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為羥基甲基， $R_1$  為苯基，  
 $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 1-羥基乙基， $R_1$  為苯基，  
15  $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 4-  
三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，  
20 且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-羥基苯基，  
 $R^2$  為 3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，  
且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為乙基， $R^2$  為 3,4-

二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基，  
10  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為4-三氟甲基-3-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-[1,2,3]噻  
二唑-4-基-苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R_3$ 、  
 $R_4$ 、 $R_5$ 、及 $R_6$ 為氫，A為 $CR_5$ ，且B為 $CR_6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
20 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基，



$R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為 4-羧基苯基， $R^2$  為 2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 3-甲基苯基甲基， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及  $R_6$  為氫，A 為  $CR_5$ ，且 B 為  $CR_6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 4-甲氧基-3-溴苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為噻吩-3-基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為吡啶-3-基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為噻吩-2-基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Cl， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為苯基， $R^2$

為2-(六氫吡啶-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-氟苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為甲  
10 基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-羥基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為  
10 CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為3-羥基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為喹啉-8-基，  
15 R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為噻吩-3-基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為噻吩-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
10 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為甲基，  
15  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-苯氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為2-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
10  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為吡啶-3-基，  
15  $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為3-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為3-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為2-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；
- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為3-氟苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；
- 15

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為正己基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；
- 20

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-苯基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氟苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氰基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-

硝基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
 5 氣苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$   
 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$   
 10 為2-(甲氧基羰基)-2(R)-甲基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-  
 三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
 且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
 三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
 且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-  
 20 氣苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為乙基，  
 $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為吡啶-3-基，



$R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為 4-羧基苯基，  
 $R^2$  為 3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，  
5 且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為喹啉-6-基，  
 $R^2$  為 3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，  
且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲醯基， $R^1$  為甲基，  
10  $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 2(S)-  
甲氧基羰基-2-甲基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  
 $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為吡啶-3-基，  
 $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為乙基， $R^2$  為正  
丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 3,3,3-  
三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 5-(乙  
氧基羰基)戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B  
為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為嘧啶-5-基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 及 $R^4$ 為氫， $R^6$ 為氫，A為N，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 及 $R^4$ 為氫， $R^6$ 為氫，A為N，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
10  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2(R)-甲氧基羰基-2-甲基乙基  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B

為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-8-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并噻唑-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,4-二甲基-噻唑-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、

- 10  $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲氧基羰基)-2(S)-甲基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為正丙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基-3-氟苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-硝基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B  
10 為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為異喹啉-5-  
15 基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl、R<sup>1</sup>為3-羥基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為3-甲氧基苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl、R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為(N-第三丁氧基羰基六氫吡啶-4-基)甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氟吡啶-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-3-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-6-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(苯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,4-二羥基-6-甲基-嘓啶-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為



CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為4-羥基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-(甲基羰基)丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
10 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為環己基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-羥基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(六氫吡啶-1-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
20 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>

為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為甲氧基羰基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為異喹啉-5-  
10 基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-8-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為甲基，  
15  $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為異喹啉-5-  
20 基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-羧基苯基，

$R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為乙基， $R^2$  為 2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B  
5 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 H， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 3-  
氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  
 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為乙醯基， $R^1$  為乙基，  
10  $R^2$  為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Cl， $R^1$  為苯基， $R^2$  為烯  
丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R_1$  為苯基， $R^2$  為 2-  
15 甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B  
為  $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為苯基， $R^2$  為 2-  
甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且  
B 為  $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為 4-羧基苯基，  
 $R^2$  為 2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，  
且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 Br， $R^1$  為正丁基， $R^2$   
為 3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為喹啉-6-基，R<sup>2</sup>為喹啉-8-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為甲氧基羰基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B  
10 為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為戊-3-炔基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2-(嗎福啉-4-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為二甲基胺基，R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且  
20 B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sub>2</sub>為2,2-二氟乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為3-甲氧基苯基，

$R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為苯  
基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡  
啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
10 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-2-基， $R^2$   
為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為3-甲氧基羰基  
15 苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
20  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正  
丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟苯基， $R^2$   
為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基羰基氨基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-酮基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡啶-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為5-溴-2-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為甲磺醯基甲基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為2-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為喹啉-8-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-溴-5-甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為

CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-硝基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(嗎福啉-4-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
15 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
● 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-  
20 甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為環己基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為正丙基，R<sup>2</sup>



為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-硝基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并[b]噻吩-2-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$

為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲磺醯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
5  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基，  
10  $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(二甲基胺基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為正丁基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為烯丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為

氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為N-甲基吡咯啉-2(S)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
10 B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(二  
15 甲基磷醯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲  
20 基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R_1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-3-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(二甲基胺基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為1-甲基-1H-咪唑-4-基，R<sup>2</sup>為喹啉-8-基 甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(甲磺醯基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(2-酮基-吡咯啉-1-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-

胺基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為戊-3-炔基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1,2,3,4-四  
 10 氫-異喹啉-8-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2,5-二酮基-吡咯啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為

$CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R_1$ 為3-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為噻吩-3-基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為2-氟苯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-酮基-吡咯啉-5(R)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-酮基-吡咯啉-5(S)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為

CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-(2,2,2-三  
 5 氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟  
 甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B  
 為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基，R<sup>1</sup>為乙基，  
 R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且  
 B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為胺基，R<sup>2</sup>為4-  
 10 氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為  
 CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為2-羧基苯基，  
 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>  
 為2-甲氧基乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且  
 B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>  
 為2-(嗎福啉-4-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
 20 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為2-羧基苯基，  
 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，

$R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 為氫， $R^4$ 為甲氧基， $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
5  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$   
10 為2-酮基-吡咯啉-5(S)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為4-氟苯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-  
20 酮基-吡咯啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-三氟甲基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡



啖-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 為氫， $R^4$ 為Cl， $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并[b]噻吩-2-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-三氟甲基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2(R),3-二羥基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
15 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，A為  
20  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-

酮基-咪唑啉-1-基)-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；或

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-酮基-咪唑啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
5  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
20 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為2-氯吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為6-氯-吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-甲基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為二甲基胺基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為二甲基胺基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為2-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為6-氯-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為2-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3-氟-4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基，  
20  $R^2$ 為3-氯-6-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為三氟甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噁吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-甲氧基羰基-呋喃-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-噁吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-溴-6-氟吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5,6-二氟吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(吡啶-1-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 20

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲

基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(嘓唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟-4-甲基羰基胺基-苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-氟-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為6-氟-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為正丙基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為吡咯啉-1-基甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為甲磺醯基-甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2-甲基-嘓啶-4-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2-甲基-嘓啶-4-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為8-甲氧基喹啉-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為8-甲氧基喹啉-5-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲氧基吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-二甲基胺基吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為6-甲氧基吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為6-二甲基胺基吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為甲磺醯基-甲基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>

為2-第三丁氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為3,4-二氟-苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
10 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-  
15 甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-吡啶-4-  
基氧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
20 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-吡啶-3-  
基氧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-

甲基-乙基)苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為3-甲氧基羰基苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^4$ 為氟,  $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為3-羧基苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^4$ 為氟,  $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為2-甲基硫基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-甲基硫基吡啶-3-基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為吡啶-3-基,  $R^2$ 為3-甲氧基羰基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為吡啶-3-基,  $R^2$ 為4-甲氧基羰基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為吡咯啉-1-基甲基,  $R^1$ 為苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為甲基,  $R^2$ 為正

丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為己基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-第三丁氧基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-第三丁氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3-甲氧基羰基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4-甲氧基羰基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟-丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-氟基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>4</sup>為氟、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-胺基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-胺基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為3-第三丁氧基丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為

氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基-甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、



及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且

B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
10 B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
15  $R^2$ 為環丁基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為環戊基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為二環[2.2.1]庚-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為四氫吡喃-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為

$CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-二甲基胺基-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-二甲基胺基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-吡咯啉-1-基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 15

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-嗎福啉-4-基-苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；
- 20

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-二甲基胺基吡啶-3-基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為異丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-環己基氧基-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-甲氧基-3-甲基-丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基羰基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基羰基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-二甲基胺基磺醯基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-二甲基胺基磺醯基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為1-羥基-乙基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(N-羥基-乙脒基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(N-(甲基羰基氧基)乙脒基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(N-羥基-乙脒基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(N-羥基-乙脒基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為氟，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，



且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3-氯-4-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-二氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-甲磺醯基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為五氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲基磺醯基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為吡啶-2-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟-4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-硝基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為環戊基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環戊基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、

$R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲磺醯基胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為苯  
15 基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基

甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟-丁基，

10  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
15  $R^2$ 為3,4,5-三氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為2-氟-5-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為2,5-二氯苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-2-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
10 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，  
15 R<sup>2</sup>為3,4-二甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲基硫基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基噻吩-2-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為5-羧基-3-甲基噻吩-2-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、

$R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-羧基呋喃-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
10 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1S\*-羥基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
●  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1R\*-羥基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
20  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為二甲基胺基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基

甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基，  
15  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，



且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為甲基胺基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為甲基胺基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(羥基胺基羰基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>4</sup>為三氟甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>4</sup>為三氟甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(嗎福啉-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-二甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-二甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-嗎福啉-4-基-苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-羰基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-羰基苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為

CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
10 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，  
15 R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，  
R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，  
R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為3-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、

及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、

$R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-胺基-3-氯-苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基-3-溴-苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-  
15 氟苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-  
氟苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-  
氟苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-  
氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、

及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
15 二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)-苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為

氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
 10 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基，  
 15  $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁嗪二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、

$R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)-苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，



且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(甲磺醯基胺基羰基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]嘔噻二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)

乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、  
10  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
15 二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、

$R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為二甲基胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-  
15 基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為六氫吡啶-1-基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基-3-溴苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
10  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲磺醯基胺基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-胺基苯基，  
15  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為3-溴-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為三氟甲基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為三氟甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為三氟甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，

A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為三氟甲基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-胺基苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-胺基-3-氯-苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A  
10 為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-胺基苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟  
15 乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟  
乙基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A  
為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟  
乙基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A  
為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟  
乙基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為環丙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環丙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲磺醯基胺基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為



氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3,5-二氯-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3,5-二氯-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為3-溴-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
10  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
15  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為

CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-二甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為3-氯-4-甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為3-溴-4-甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-三氟甲基羰基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-三氟甲基羰基胺基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環丁基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、

及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為環丁基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基丙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-二甲基胺基甲基-咪唑-1-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；  
20

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為2,2,2-

三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟  
10 苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟  
15 苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟  
20 苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟  
苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-

二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為3-甲磺醯基胺基苯基,  $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為氯,  $R^1$ 為3-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為3-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為氯,  $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為氯,  $R^1$ 為4-(環丙基磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-(環丙基磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為1H-苯并咪

唑-2-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-5-  
基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
5  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯  
并咪唑-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-5-  
10 基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲醯基乙  
基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基-3-  
甲基-丁基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1H-苯并  
咪唑-2-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
20 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-氟-1-甲  
基-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1H-苯并咪

唑-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1H-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
5  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯  
10 基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為3-氟-4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
20 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，

$R^1$  為 4-溴苯基， $R^2$  為 苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為 氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 1-羥基-1-甲基-乙基，  
5  $R^1$  為 4-溴苯基， $R^2$  為 3-氯-4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及  $R^6$  為 氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 甲基， $R^1$  為 4-二甲基胺  
基苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為 氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 甲基， $R^1$  為 4-二乙基胺  
10 基苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為 氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 甲基， $R^1$  為 4-(硫嗎福  
啉-4-基)苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$   
為 氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 甲基， $R^1$  為 4-(嗎福啉-4-  
15 基)苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為 氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 甲基， $R^1$  為 4-(六氫  
吡咩-1-基)苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
20  $R^6$  為 氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 H， $R^1$  為 4-甲磺醯基胺  
基-2-甲氧基苯基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、  
 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為 氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 氯， $R^1$  為 4-甲磺醯基胺



基-2-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-胺基-氫節-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-二甲基胺基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(硫嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(六氫吡啶-1-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(六氫吡

啖-1-基)苯基,  $R^2$  為 5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為環丙基,  $R^1$  為 4-(甲氧基羰基)苯基,  $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
5 及  $R^6$  為氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為環丁基,  $R^1$  為 4-(甲氧基羰基)苯基,  $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及  $R^6$  為氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

● 式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為環丙基,  $R^1$  為 4-羧基苯  
10 基,  $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為  
氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為環丁基,  $R^1$  為 4-羧基苯  
基,  $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為  
氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

15 式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為甲基,  $R^1$  為 3-(甲氧基  
羰基)丙基,  $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及  $R^6$  為氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

● 式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為甲基,  $R^1$  為 4-羥基丁基,  
 $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫,  
20 A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為甲基,  $R^1$  為 4-羥基-4-  
甲基戊基,  $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及  $R^6$  為氫, A 為  $CR^5$ , 且 B 為  $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中 G 為 S, Y 為甲基,  $R^1$  為 2-(甲氧基

羰基)乙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲氧基羰基甲基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基-3-甲基-丁基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羧基丙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氫， $R^1$ 為5-氟-2-甲氧基-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙烯基， $R^1$ 為乙基，

$R^2$ 為4-氟-2-氟-5-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-溴丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
5 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為環丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-溴丁基，  
10  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基  
苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基  
15 苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羰基-3-  
20 氟苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羰基-3-  
氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，

$R^1$  為乙基， $R^2$  為 2-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基)苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
5  $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 3-(咪唑-1-基)丙基， $R^2$  為 3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(咪唑-1-基)丁基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
10 及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為氟， $R^1$  為 2-羥基-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為 1-羥基-1-甲基-乙基，  
15  $R^1$  為 4-羧基苯基， $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(吡咯啉-3S-基胺基羰基)-苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
20 及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(吡咯啉-3R-基胺基羰基)-苯基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(5-酮基-4,5-

二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基,  $R^2$  為4-氟-3-三氟甲基苯基  
 甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為4-(1H-四唑  
 -5-基)苯基,  $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 5 及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-二甲基胺  
 基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

● 式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-二甲基胺  
 10 基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-嗎福啉-4-  
 基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

15 式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-二甲基胺  
 基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

● 式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為6-嗎福啉-4-  
 基-吡啶-3-基,  $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 20 及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為甲氧基羰基  
 甲基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為甲基,  $R^1$ 為羧基甲基,

$R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 2-羥基乙基，  
 $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
5 A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 2-甲氧基羰  
基乙基， $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 2-羧基乙基，  
10  $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，A  
為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 3-羥基-3-  
甲基-丁基， $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及  $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 2-溴乙基，  
15  $R^2$  為 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$  為氫，  
A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 6-嗎福啉-4-  
基-吡啶-3-基， $R^2$  為 2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  $R^6$   
20 為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-二甲基胺  
基苯基， $R^2$  為 4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$  為氫，A 為  $CR^5$ ，且 B 為  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中 G 為 S，Y 為甲基， $R^1$  為 4-(嗎福啉-4-

基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
 5 二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲  
 基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，  
 $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,4,5-三氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙烯基， $R^1$ 為乙基，  
 10  $R^2$ 為2,4,5-三氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(1H-四唑  
 -5-基)吡啶-3-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(1H-四唑  
 -5-基)吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 ●  $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(1H-四唑  
 -5-基)吡啶-3-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 20  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(5-酮基-4,5-  
 二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)吡啶-3-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙  
 基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(5-酮基-4,5-



二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基  
 苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-(5-酮基-4,5-  
 二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)吡啶-3-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊  
 5 基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
 二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲  
 基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
 10 二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基，  
 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1-甲基-5-  
 酮基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基， $R^2$ 為5,5,5-三  
 氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
 15 氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
 且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-羧基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A  
 20 為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
 為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-甲氧基羰基

苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-甲氧基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B

為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3,4-二氟苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3,4-二氟苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3,4-二氟苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲氧基甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B

為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為2,5-二溴苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-甲氧基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,3,5-三氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3,4-二氟苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟-4-(4-氟苯基甲氧基)苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟-4-(苯基甲氧基)苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

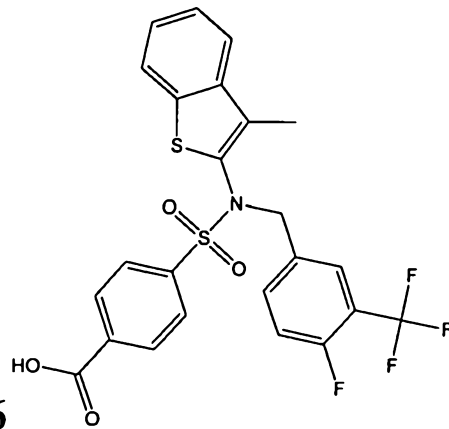
式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為正丁基胺基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為正丁基胺基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

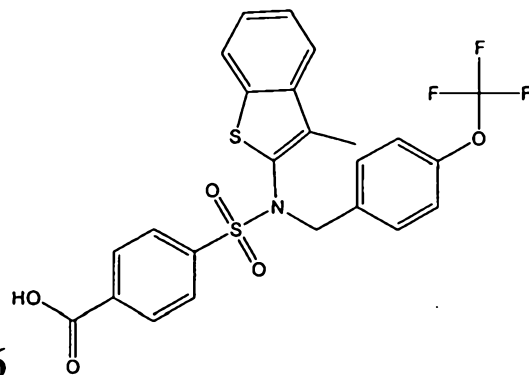
● 本發明之另一個具體實例為式(I)化合物，其中該化合物具有選自包括下列之式：

a) 化合物306

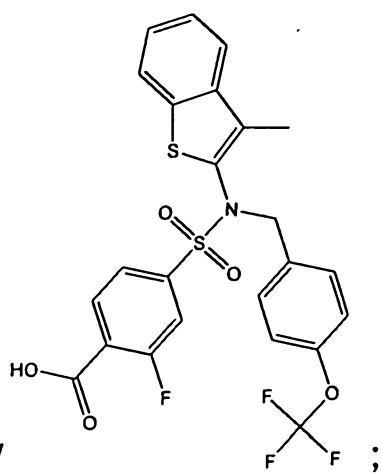


;

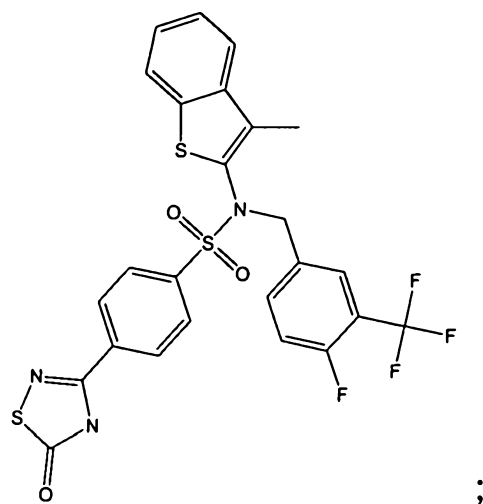
b) 化合物496



;

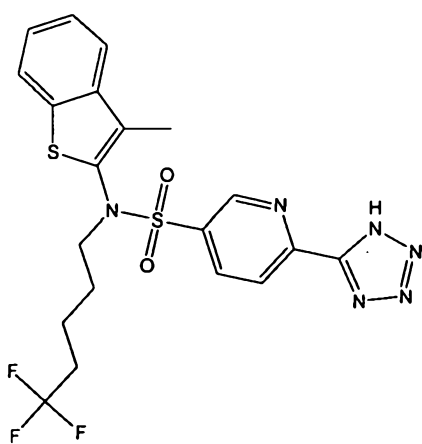


c) 化合物 777



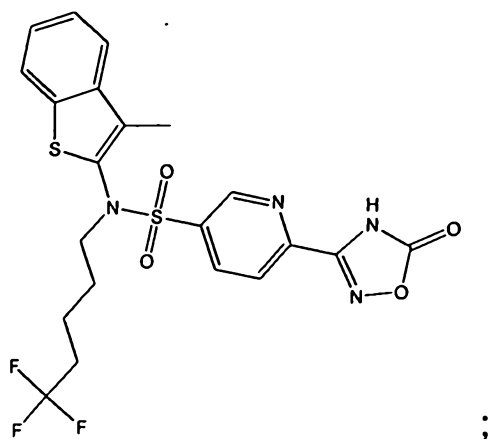
d) 化合物 788

5

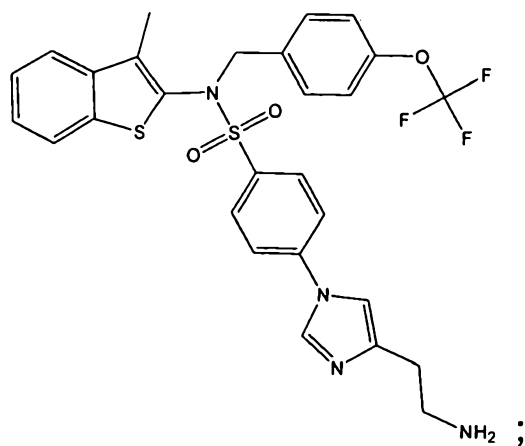
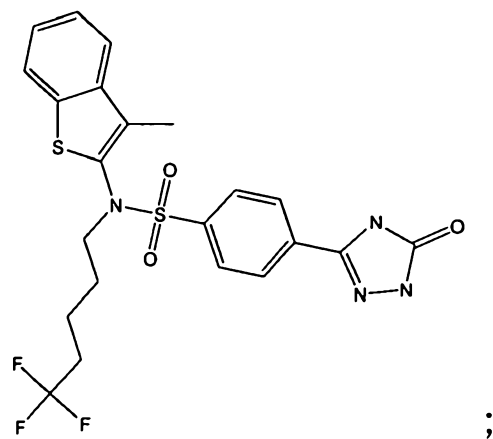


e) 化合物 810

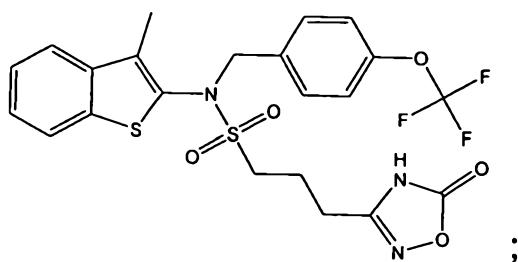
f) 化合物 813



g) 化合物 815

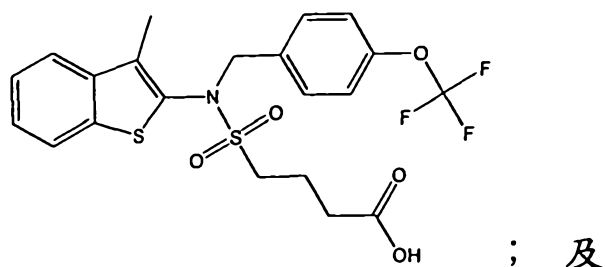


5 h)



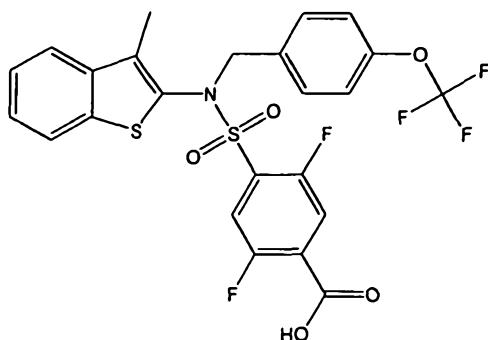
i)





; 及

j)



;

k)

5 或其醫藥上可接受之鹽形式。

用於醫學上，式(I)化合物係指非毒性之“醫藥上可接受的鹽類”。然而，其他鹽類可用於製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。式(I)化合物之合適醫藥上可接受的鹽類包括酸加成鹽，其可例如藉由將化合物溶液與醫藥上可接受的酸(例如氫氯酸、硫酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸)溶液混合而形成。此外，當式(I)化合物攜帶酸性部分基團時，其合適的醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽或鎂鹽；

10 及以合適有機配體形成之鹽，例如四級銨鹽。因此，代表性的醫藥上可接受之鹽類包括乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴酸鹽、依地酸鈣、右旋樟腦磺酸(camsylate)、碳酸鹽、

15 氯酸鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、二氫氯酸

鹽、依地酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate)、依托鹽(estolate)、  
 乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸、葡萄糖酸、穀胺  
 酸鹽、乙醇醯基對胺基苯胛酸鹽(glycollylarsanilate)、己  
 基間苯二酚(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氫  
 5 溴酸鹽、氫氯酸鹽、羥基萘酸鹽、碘酸鹽、異硫代羥酸  
 鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸  
 鹽、順丁烯二酸鹽、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴酸鹽、  
 甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、半乳糖二酸鹽(mucate)、萘磺  
 酸鹽(napsylate)、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、油酸鹽、  
 10 雙羥萘酸鹽(embonate)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二  
 磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、  
 次醋酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽  
 (teoclolate)、對甲苯磺酸鹽、三乙碘化物及戊酸鹽。

可用於製備醫藥上可接受的鹽之代表性酸及鹼係包  
 15 括乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、藻酸、抗  
 壞血酸、L-天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基  
 苯甲酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(+)-(1S)-樟腦-10-磺酸、  
 癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環己基胺基磺酸  
 (cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺  
 20 酸、2-羥基-乙磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、  
 龍膽酸(gentisic acid)、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄  
 糖醛酸、L-穀胺酸、 $\alpha$ -酮基-戊二酸、甘醇酸、馬尿酸、  
 氫溴酸、氫氯酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、  
 順丁烯二酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲

磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘酸、菸鹼  
 酸、硝酸、油酸、乳清酸(orotic acid)、草酸、棕櫚酸、  
 雙羥萘酸、磷酸、L-焦穀胺酸、柳酸、4-胺基-柳酸、癸  
 二酸(sebaic acid)、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-  
 5 酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸及十一烯酸；及鹼類，包  
 括氫、L-精胺酸、苯明(benethamine)、苜星(benzathine)、  
 氫氧化鈣、膽鹼、丹醇(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二  
 乙基胺基)-乙醇、乙醇胺、伸乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、  
 海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、L-離胺酸、氫氧化鎂、  
 10 4-(2-羥基乙基)-嗎福啉、六氫吡咩、氫氧化鉀、1-(2-羥  
 基乙基)-吡咯啉、二級胺、氫氧化鈉、三乙醇胺、胺基  
 丁三醇(tromethamine)及氫氧化鋅。

本發明之具體實例包括式(I)化合物之前藥。一般而  
 言，這類前藥將為可於活體內容易轉化成為所需化合物  
 15 之化合物的官能性衍生物。因此，在本發明之治療或預  
 防方法具體實例中，“投與”一詞係涵蓋治療或預防對特  
 定揭示的化合物或未特定揭示的化合物所敘述之許多疾  
 病、病況、症候群及病症，但該化合物在投與製病患後  
 會於活體內轉化成特定之化合物。舉例而言，用於篩選  
 20 及製備合適前藥衍生物之習用程序係敘述於例如  
 “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985  
 中。

其中根據本發明的具體實例之化合物具有至少一個  
 對掌中心時，其可因而以鏡像異構物存在。當化合物具

有二或更多個對掌中心時，其可額外地以非鏡像異構物存在。將被瞭解到的是，所有這類異構物及其混合物係涵蓋於本發明之範疇內。此外，化合物之一些結晶形式可呈多晶型存在，且此類係意欲為包括於本發明中。另外，一些化合物可與水(亦即水合物)或常見有機溶劑形成溶劑化物，且這類溶劑化物亦意欲為涵蓋於本發明之範疇內。熟習此技術者將瞭解本文中使用的化合物一詞係表示為包括溶劑化之式I化合物。

其中製備根據本發明特定具體實例之化合物的方法係獲得立體異構物之混合物時，這些異構物可藉由習用技術例如製備性層析法分離。化合物可以消旋形式被製備，或個別鏡像異構物可藉由對映選擇性(enantiospecific)合成或解析製備。舉例而言，化合物可藉由標準技術被解析為其組分鏡像異構物，例如形成非鏡像異構物對，其藉由與光學活性酸(例如(-)-二-對甲苯醯基-d-酒石酸及/或(+)-二-對甲苯醯基-l-酒石酸)之鹽形成作用，接著分級結晶及游離酸之再生而得。化合物也可藉由非鏡像異構性酯或醯胺之形成、接著層析分離及對掌性助劑移除而解析。或者，化合物可使用對掌性HPLC管柱而解析。

本發明之一個具體實例係關於一種組成物，包括醫藥組成物，其包含式(I)化合物之(+)-鏡像異構物、由其組成、及/或主要由其所組成，其中該組成物為實質上不含該化合物之(-)-異構物。在本文中，實質上不含係表示少於約25%、較佳少於約10%、更佳少於約5%、更為佳少

於約2%、且更甚佳少於約1%之(-)-異構物，其如下計算：

$$\%(+)\text{-異構物} = \frac{(\text{質量}(+)\text{-異構物})}{(\text{質量}(+)\text{-異構物}) + (\text{質量}(-)\text{-異構物})} \times 100$$

本發明之另一個具體實例為一組成物，包括醫藥組成物，其包含式(I)化合物之(-)-鏡像異構物、由其組成、及主要由其所組成，其中該組成物為實質上不含該化合物之(+)-異構物。在本文中，實質上不含係表示少於約25%、較佳少於約10%、更佳少於約5%、更為佳少於約2%、且更甚佳少於約1%之(+)-異構物，其如下計算：

$$\%(-)\text{-異構物} = \frac{(\text{質量}(-)\text{-異構物})}{(\text{質量}(+)\text{-異構物}) + (\text{質量}(-)\text{-異構物})} \times 100$$

在任何製備本發明多個具體實例的化合物之方法期間，保護在任何關係分子上之敏感性或反應性基團可為必須及/或所欲的。此可藉由使用習用保護基團而達成，例如那些敘述於Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; 及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999中者。保護基團可在方便的後續階段中使用此技術已知之方法而移除。

即使本發明具體實例之化合物(包括其醫藥上可接受之鹽類及醫藥上可接受之溶劑化物)可單獨被投與，其

一般將可與醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑及/或醫藥上可接受之稀釋劑(依所欲投與途徑及標準醫藥或獸醫實務而選擇)混合而投與。因此，本發明之特定具體實例係關於醫藥及獸醫組成物，其包含式(I)化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑、及/或醫藥上可接受之稀釋劑。

作為實例，在本發明具體實例之醫藥組成物中，式(I)化合物可與合適之黏合劑、潤滑劑、懸浮劑、塗覆劑、增溶劑、及其組合混合。

含有本發明化合物之固體口服劑型例如錠劑或膠囊可適當時一次以至少一種劑型投與。亦可能於持續釋放調配物中投與化合物。

其中本發明化合物可投與之其他口服形式包括醃劑、溶液、糖漿、及懸浮液；各選擇地含有調味劑及著色劑。

或者，式(I)化合物可經由吸入(氣管內或鼻內)或以栓劑或陰道栓劑形式投與，或其可以洗劑、溶液、乳霜、軟膏或撲粉局部施用。舉例而言，其可被併入乳霜中，其包含聚乙二醇或液態石蠟、由其組成、及/或主要由其組成之水性乳液。其也可以乳霜重量計介於約1%及約10%之濃度併入軟膏中，其包含白蠟或白軟石蠟鹼、由其組成、及/或主要由其組成、與當必須時任何穩定劑及防腐劑。投與的另一種方式包括使用皮膚或經皮貼布而經皮膚投與。

本發明之醫藥組成物(以及單獨本發明之化合物)亦可非經腸胃注射，例如海綿體內、靜脈內、肌內、皮下、皮內或鞘內。在此情況下，組成物也可包括至少一種合適之載劑、合適之賦形劑、及合適稀釋劑。

- 5 用於非經腸胃投與，本發明之醫藥組成物最佳可以無菌水溶液形式使用，其可含有其他物質，例如足夠之鹽類及單糖類以製造與血液等張之溶液。

用於頰部或舌下投與，本發明之醫藥組成物可以錠劑或含錠形式投與，其可以習用方式調配。

- 10 作為其他實例，含有至少一種式(I)化合物作為活性成分之醫藥組成物可根據習知醫藥混合技術，藉由將化合物與醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之稀釋劑、及/或醫藥上可接受之賦形劑混合而製備。載劑、賦形劑及稀釋劑可視所欲投與途徑(例如口服、非經腸胃等)以
- 15 廣泛不同形式存在。因此，在液態口服製劑例如懸浮液、糖漿、醃劑及溶液上，合適之載劑、賦形劑及稀釋劑包括水、甘醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、安定劑、著色劑及類似物；在固態口服製劑例如粉末、膠囊及錠劑上，合適的載劑、賦形劑及稀釋劑包括澱粉、糖類、
- 20 稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似物。固態口服製劑也可選擇地經物質例如糖類塗覆、或經腸衣包覆，以調節吸收及崩解之主要部位。在非經腸胃投與上，載劑、賦形劑及稀釋劑將經常包括無菌水，且可加入其他成分以增加組成物之溶解度及保存性。可注射

懸浮液或溶液也可使用水性載劑與適當添加劑例如增溶劑及防腐劑而製備。

式(I)化合物或其醫藥組成物之治療有效量包括於每日約1至4次對於平均(70公斤)人類而言介於0.1毫克至約3000毫克、特別是介於約1毫克至約1000毫克、更特別的是介於約10毫克至約500毫克活性成分範圍之劑量，雖然對於熟習此技術者明顯的是本發明活性化合物之治療有效量將隨治療之疾病、徵候群、病況及病症而有變化。

在口服投藥上，醫藥組成物係較佳以含有約0.01、約10、約50、約100、約150、約200、約250、及約500毫克之活性化合物作為活性成分之錠劑形式提供。

有利地，式(I)化合物可以單一每日劑量投與，或每日總劑量可以每日2、3及4次分開劑量投與。

欲被投與之式(I)化合物的最佳劑量可容易地決定，且將隨使用之特定化合物、投與模式、製備強度、及疾病、徵候群、病況、病症之進程而變化。此外，與特定被治療的個體相關之因素，包括個體年齡、體重、飲食及投藥時間，將造成調整劑量以達到適當治療程度之需求。因此，上述劑量為一般情況之代表，因而其中較高或較低劑量範圍當然可以為值得者之各別狀況、及這類在本發明範疇中。

式(I)化合物可於任何先前的組成物及劑量療程中、或藉由該等組成物及於此技術中以建立的劑量投藥，其中使用式(I)化合物為對於所需要之個體為必須的。



作為TRPM8離子通道之拮抗劑，式(I)化合物係有用於治療及預防個體中疾病、徵候群、病況、或病症之方法，個體包括動物、哺乳動物及人類，其中該疾病、徵候群、病況、或病症係受到TRPM8受體之調節所影像。

- 5 這類方法包括將治療有效量之式(I)化合物、鹽或溶劑化合物投與至個體、由其組成或主要由其組成，個體包括需要這類治療或預防之動物、哺乳動物、及人類。特別地，式(I)化合物係有用於預防或治療疼痛、或造成這類疼痛之疾病、徵候群、病況、或病症、或肺部或血管功能失
- 10 調。更特別地，式(I)化合物係有用於預防或治療發炎性疼痛、發炎性超敏病況、神經病變疼痛、焦慮症、憂鬱症、及受到冷所惡化之心血管疾病，包括周邊血管疾病、血管性高血壓、肺高壓、雷諾氏(Raynaud's)疾病、及冠狀動脈疾病，其藉由將治療有效量之式(I)化合物投與所
- 15 需要之個體中。

- 發炎性疼痛之實例包括由於一疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態所致之疼痛，該疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態包括發炎性腸疾病、內臟疼痛、偏頭痛、手術後疼痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、背痛、
- 20 下背痛、關節疼痛、腹部疼痛、胸腔疼痛、分娩、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、牙齒痛、發熱、發燒、曬傷、蛇咬傷、毒蛇咬傷、蜘蛛咬傷、昆蟲叮咬、神經源性膀胱(neurogenic bladder)、間質性膀胱炎(interstitial cystitis)、泌尿道感染、鼻炎、接觸性皮膚炎/超敏反應、搔癢、濕

疹、咽炎、黏膜炎、腸炎、腸易激徵候群、膽囊炎、胰臟炎、乳房切除後疼痛徵候群、經痛、子宮內膜異位症、竇性頭痛、緊張性頭痛、或蛛網膜炎(arachnoiditis)。

發炎性疼痛之一類型為發炎性痛覺過敏，其可被進一步區別為發炎性身體痛覺過敏或發炎性內臟痛覺過敏。發炎性身體痛覺過敏之特徵可為發炎性痛覺過敏狀態(其中存在對熱、機械及/或化學刺激物之超敏反應)之存在。發炎性內臟痛覺過敏之特徵也可為發炎性痛覺過敏狀態(其中存在增加的內臟易激性)之存在。

發炎性痛覺過敏之實例包括一疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態，其包括發炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、背痛、關節疼痛、腹部疼痛、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、手術後疼痛、頭痛、纖維肌痛、牙齒痛、燒傷、曬傷、昆蟲叮咬、神經源性膀胱、尿失禁、間質性膀胱炎、泌尿道感染、咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺病、鼻炎、接觸性皮膚炎/超敏反應、搔癢、濕疹、咽炎、腸炎、腸易激徵候群、發炎性腸疾病包括克隆氏症(Crohn's Disease)、或潰瘍性結腸炎。

本發明之一個具體實例係關於一種用於治療發炎性身體痛覺過敏之方法，其中存在對熱、機械及/或化學刺激物之超敏反應，其包括將治療有效量之式(I)化合物、鹽或溶劑化物投與至需要此治療的哺乳動物中之步驟。

本發明之另一個具體實例係關於一種用於治療發炎性內臟痛覺過敏之方法，其中存在增加的內臟易激性，

其包括將治療有效量之式(I)化合物、鹽或溶劑化物投與至需要此治療的個體中之步驟、由該步驟組成、及/或主要由該步驟組成。

5 本發明之另一個具體實例係關於一種用於治療神經病變性冷痛敏(allodynia)之方法，其中存在對冷刺激物之超敏反應，其包括將治療有效量之式(I)化合物、鹽或溶劑化物投與至需要此治療的個體中之步驟、由該步驟組成、及/或主要由該步驟組成。

● 發炎性超敏病況之實例包括尿失禁、良性前列腺肥大、咳嗽、氣喘、鼻炎、及鼻超敏反應、搔癢、接觸性皮膚炎及/或皮膚過敏、以及慢性阻塞性肺病。

神經病變疼痛之實例係包括由於一疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態所致之疼痛，該疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態包括癌症、神經病症、脊神經或周邊神經手術、腦部腫瘤、創傷性腦部損傷(TBI)、脊髓創傷、慢性疼痛徵候群、纖維肌痛、慢性疲勞徵候群、神經痛(三叉神經痛、舌咽神經痛、疱疹後神經痛、或灼熱痛)、紅斑性狼瘡、類肉瘤、周邊神經病變、雙側周邊神經病變、糖尿病神經病變、中樞性疼痛、與脊髓損傷相關之神經病變、中風、肌萎縮側索硬化症(ALS)、帕金森氏症、多發性硬化症、坐骨神經炎(sciatic neuritis)、顎關節神經痛、周邊神經炎、多發性神經炎、殘肢痛、幻肢痛、骨折、口部神經病變疼痛、夏柯氏(Charcot's)疼痛、複雜性區域疼痛徵候群I及II (CRPS

I/II)、神經根病變(radiculopathy)、格林-巴利徵候群  
 (Guillain-barre syndrome)、感覺異常性股痛(meralgia  
 paresthetica)、灼口徵候群、視神經炎、發熱後神經炎、  
 5 遊走性神經炎、體節性神經炎、貢博氏神經炎(Gombault's  
 neuritis)、神經元炎、頸背神經痛、顱部神經痛、膝部神  
 經痛、舌咽神經痛、偏頭痛神經痛、原發性神經痛、肋  
 間神經痛、乳房神經痛、摩頓氏(Morton's)神經痛、鼻睫  
 神經痛、枕神經痛、紅斑性神經痛(red neuralgia)、斯路  
 ● 德氏(Sludder's)神經痛、蝶腭(splenopalatine)神經痛、眶  
 10 上神經痛、外陰神經痛或翼管神經痛。

神經病變疼痛之一類型為神經病變冷痛敏，其特徵  
 可為神經病變-相關的痛敏狀態(其中存在對冷刺激物之  
 超敏反應)之存在。神經病變冷痛敏之實例包括由於一疾  
 病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態所致之痛敏，該  
 15 疾病、病況、徵候群、病症、或疼痛狀態包括神經病變  
 疼痛(神經痛)、源自脊神經及周邊神經手術或創傷、創  
 ● 傷性腦部損傷(TBI)、三叉神經痛、疱疹後神經痛、灼熱  
 痛、周邊神經病變、糖尿病神經病變、中樞性疼痛、中  
 風、周邊神經炎、多發性神經炎、複雜性區域疼痛徵候  
 20 群I及II (CRPS I/II)、或神經根病變之疼痛。

焦慮症之實例係包括社交焦慮症、創傷後壓力障礙  
 症、恐懼症、社交恐懼症、特殊恐懼症、恐慌病症、強  
 迫症、急性壓力病症、分離焦慮病症、或廣泛性焦慮病  
 症。

憂鬱症之實例 重度憂鬱症、躁鬱症、季節性情感障礙症、產後憂鬱症、躁狂憂鬱症、或雙極性憂鬱症。

### 一般合成方法

5 本發明之代表性化合物可根據下列所述及下列流程中說明之一般合成方法合成。由於流程為一種說明，本發明應不被解釋為受到流程及實例中所述特定化學反應及特定條件所限制。用於流程中之不同起始物質係為市  
 10 面上可得者或可藉由熟習此技術者已知技術內之方法製備。變數係如本文中定義且為熟習此技術者已知技術內。

用於本說明書，特別是流程及實例中之縮寫如下：

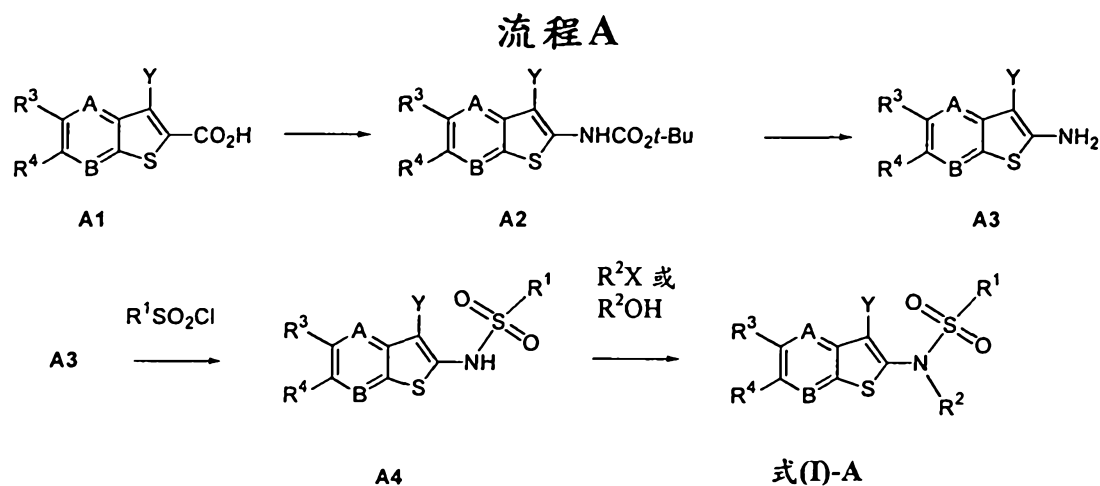
|    |        |                        |
|----|--------|------------------------|
|    | AcCl   | 乙醯基氯                   |
|    | AcOH   | 冰醋酸                    |
|    | Bn或Bzl | 苯甲基                    |
| 15 | DBU    | 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯 |
|    | DCC    | 二環己基碳化二亞胺              |
|    | DCE    | 1,2-二氯乙烷               |
|    | DCM    | 二氯甲烷                   |
|    | DEAD   | 二乙基偶氮二羧酸酯              |
| 20 | DIEA   | 二異丙基-乙基胺               |
|    | DMAP   | 4-(二甲基胺基)吡啶            |
|    | DMF    | N,N-二甲基甲醯胺             |
|    | DMSO   | 二甲亞砜                   |
|    | DPPA   | 二苯基磷醯基疊氮化物             |

|    |        |   |
|----|--------|---|
|    | EDC    | 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亞胺氫酸鹽              |
|    | ESI    | 電噴霧電離                                   |
|    | EtOAc  | 乙酸乙酯                                    |
| 5  | EtOH   | 乙醇                                      |
|    | h      | 小時                                      |
|    | HATU   | 2-(1H-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎘六氟磷酸三甲胺 |
| 10 | HBTU   | O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基鎘六氟磷酸酯              |
|    | HEK    | 人類胚胎腎                                   |
|    | HPLC   | 高效能液態層析                                 |
|    | LHMDS  | 雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰                            |
| 15 | mCPBA  | 偏-氯過苯甲酸                                 |
|    | Me     | 甲基                                      |
|    | MeOH   | 甲醇                                      |
|    | MHz    | 兆赫                                      |
|    | Min    | 分鐘                                      |
| 20 | MS     | 質譜                                      |
|    | NaHMDS | 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉                            |
|    | NBS    | N-溴琥珀醯亞胺                                |
|    | NCS    | N-氯琥珀醯亞胺                                |
|    | NMR    | 核磁共振                                    |

|    |                        |                   |
|----|------------------------|-------------------|
|    | NT                     | 未測試               |
|    | PCC                    | 氯鉻酸吡錠             |
|    | Ph                     | 苯基                |
|    | Pd/C                   | 活性碳上鈀             |
| 5  | Pd <sub>2</sub> (dba)  | [三(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)] |
|    | Ph <sub>3</sub> P      | 三苯基膦              |
|    | PPA                    | 多聚磷酸              |
|    | rt                     | 室溫                |
|    | TCDI                   | 1,1'-硫基羰基二咪唑      |
| 10 | TEA/ Et <sub>3</sub> N | 三乙胺               |
|    | TFA                    | 三氟乙酸              |
|    | THF                    | 四氫呋喃              |
|    | TMS                    | 四甲基矽烷             |
|    | TMSCN                  | 三甲基矽烷基氰化物         |

15

流程A係說明一種用於合成式(I)-A化合物之途徑，  
 其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；Y為氫、烷基、  
 氯、三氟甲基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、芳基、雜芳  
 基、或苯并稠合之雜芳基；且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及  
 20 R<sup>6</sup>係如本文中定義。



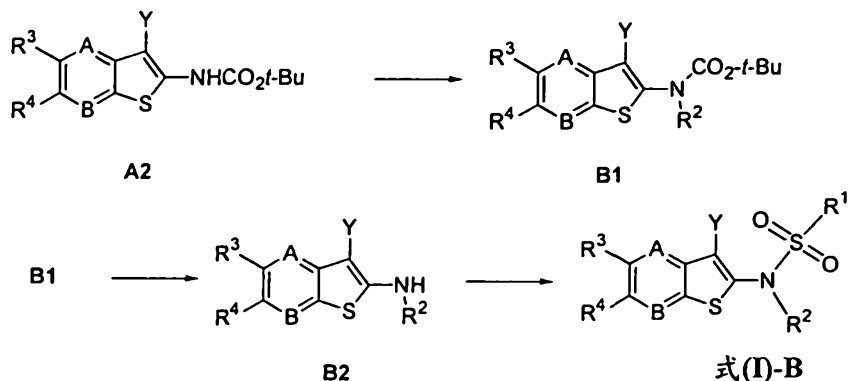
式A1化合物係為市面上可得者或可藉由科學文獻中已知的方法製備。使用二苯基磷醯疊氮化物、第三丁醇及有機鹼，式A1化合物可被轉化為式A2化合物。藉由HCl或其他礦物酸作用、或藉由有機酸例如三氟乙酸作用，式A2化合物可被轉化為對應胺，即式A3化合物。在鹼存在下、及選擇地在惰性有機溶劑存在下，以適當經取代的磺醯氯處理式A3化合物，得到式A4化合物。以鹼例如氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、正丁基鋰或第三丁氧基鉀處理式A4化合物、接著以式R<sup>2</sup>X化合物(其中X為一離去基，例如溴、氯、碘、對甲苯磺酸根、甲磺酸根、及類似物)使其烷基化，得到式(I)-A化合物。或者，可以三芳基膦，例如三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三-2-咪喃基膦及類似物；C<sub>1-6</sub>二烷基偶氮二羧酸酯，例如二乙基-、二異丙基-、或二-第三丁基-偶氮二羧酸酯及類似物；以及適當經取代之醇類R<sup>2</sup>OH，處理式A4化合物，得到式(I)-A化合物。

流程B係說明一種用於合成式(I)-B化合物之途徑，其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；Y為氫、烷基、



或氯；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 係如本文中定義。

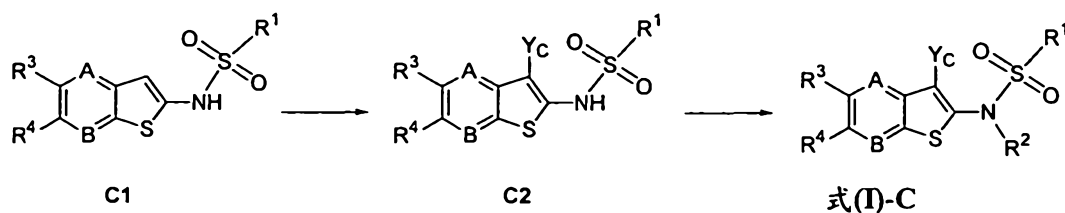
### 流程B



- 5 可以鹼例如氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、正丁基鋰或第三丁氧化鉀處理式A2化合物，接著以式 $R^2X$ 化合物(其中X為一離去基，例如溴、氯、碘、對甲苯磺酸根或甲磺酸根)使其烷基化，得到式B1化合物。藉由HCl或其他礦物酸作用、或藉由有機酸例如三氟乙酸作用，式B1化合物可被轉化為對應胺，即式B2化合物。可以適當經取代之磺醯氯或三氟甲基磺酸酐在鹼之存在下處理式B2化合物，得到式(I)-B化合物。

- 15 流程C係說明一種用於合成式(I)-C化合物之途徑，其中 $Y_C$ 為氯、溴、或碘；A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 係如本文中定義。

### 流程C



使用流程A中所述化學法製備之式C1化合物可藉由適當試劑作用而轉化為式C2化合物，其中 $Y_C$ 為氯、溴或碘。舉例而言，以N-氯琥珀醯胺、氯或硫醯基氯處理式C1化合物係得到式C2化合物，其中 $Y_C$ 為氯；類似地，以

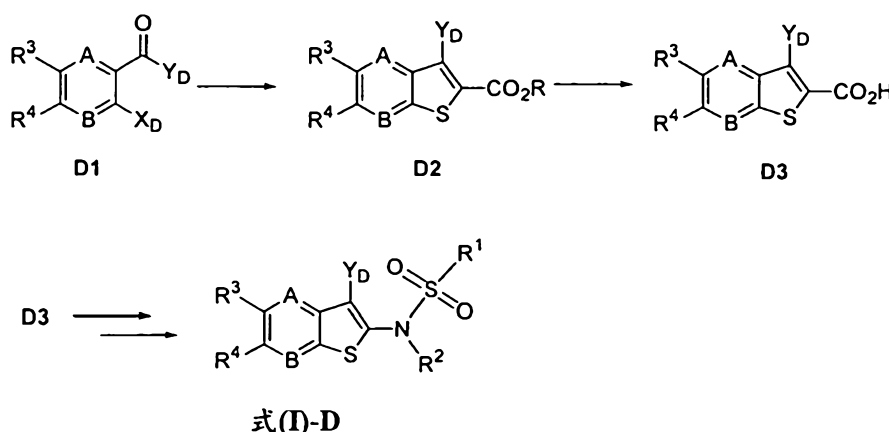
5 N-溴琥珀醯亞胺或溴處理式C1化合物，得到式C2化合物，其中 $Y_C$ 為溴；且以N-碘琥珀醯亞胺或碘，得到式C2化合物，其中 $Y_C$ 為碘。可以鹼例如氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、正丁基鋰或第三丁氧基鉀處理式C2化合物，接著以式 $R^2X$ 化合物(其中X為一離去基，例如溴、

10 氯、碘、對甲苯磺酸根、甲磺酸根及類似物)使其烷基化，得到式(I)-C化合物。或者，可以三芳基膦，例如三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三-2-呋喃基膦及類似物； $C_{1-6}$ 二烷基偶氮二羧酸酯，例如二乙基-、二異丙基-、或二-第三丁基-偶氮二羧酸酯及類似物；以及適當經取代之醇類

15  $R^2OH$ ，處理式C2化合物，得到式(I)-C化合物。

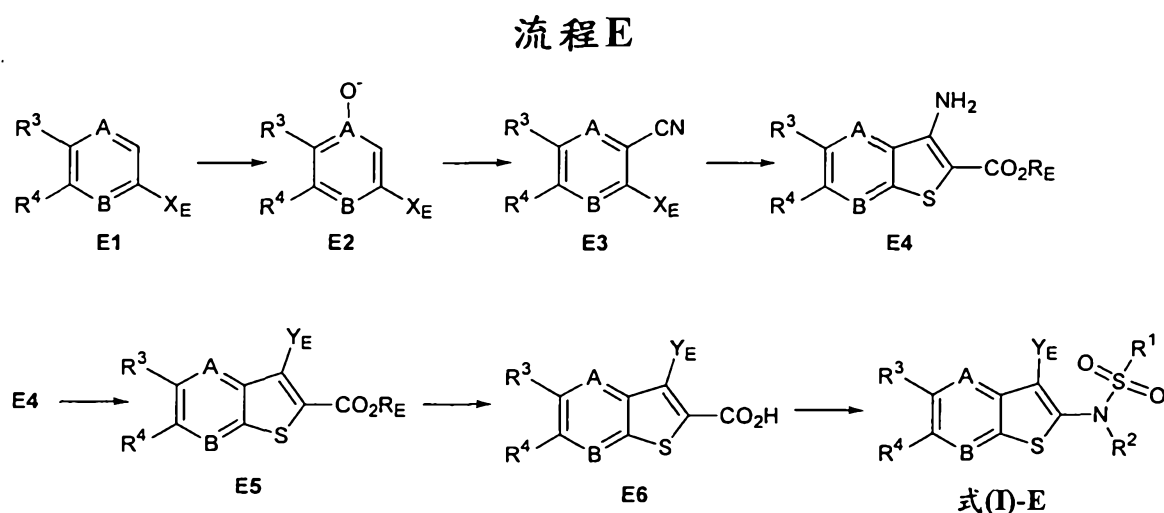
流程D係說明一種用於合成式(I)-D化合物之途徑，其中G為S； $Y_D$ 為氫或烷基；且A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義。

### 流程D



式D1化合物係為市面上可得者或可藉由科學文獻中已知的方法製備。式D1化合物(其中 $X_D$ 為氯或氟，且 $Y_D$ 為氫或烷基)可在鹼存在下與R-取代之硫代乙醇酸酯(其中R為 $C_{1-6}$ 烷基)反應，得到式D2化合物，其可使用熟習此技術者已知的習用化學法使其皂化而得到式D3化合物。使用流程A中概述之合成方法，式D3化合物可被轉化為式(I)-D化合物。

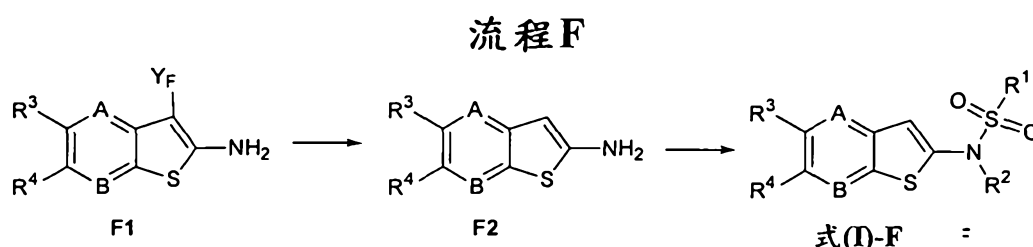
流程E係說明一種用於合成式(I)-E化合物之途徑，其中 $Y_E$ 為氯或溴；A氮；B為 $C(R^6)$ ；G為S；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^6$ 係如本文中定義。



式E1化合物(其中 $X_E$ 為一合適的離去基，例如溴、氯、碘、對甲苯磺酸根、甲磺酸根及類似物)係為市面上可得者或可藉由科學文獻中已知的方法製備。可使用熟習此技術者已知之方法以合適的氧化劑例如過氧化物、過乙酸或偏-氯過苯甲酸處理式E1化合物，得到式E2化合物。在鹼存在下使用三甲基矽烷基氰化物，可使式E2化

化合物轉化為式E3化合物。式E3化合物可在鹼存在下與  
 (R<sub>E</sub>)-取代之硫代乙醇酸酯(其中R<sub>E</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基)反應，得到  
 式E4化合物。在氯化銅(I)及氯化氫存在下以亞硝酸鈉或  
 亞硝酸鉀處理式E4化合物，得到式E5化合物(其中Y<sub>E</sub>為  
 5 氯)；或者，在溴化銅(I)及溴化氫存在下，得到式E5化  
 合物(其中Y<sub>E</sub>為溴)。使用熟習該項技術者已知的化學法可  
 將式E5化合物皂化為式E6化合物之對應羧酸。使用流程  
 A中概述之化學法，式E6化合物可轉化為式(I)-E化合物。

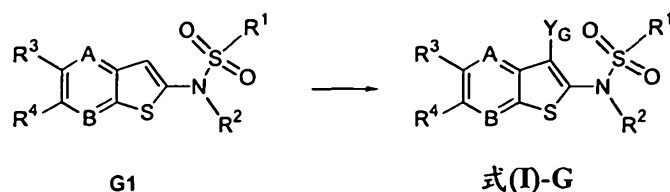
● 流程F係說明一種用於合成式(I)-F化合物之途徑，  
 10 其中B為C(R<sup>6</sup>)；G為S；Y為氫；且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>  
 係如本文中定義。



● 15 使用本文中所述用於使式A1化合物轉化為式A3化  
 合物之合成方法，式F1化合物(其中Y<sub>F</sub>為氯或溴)可由式  
 E6化合物中製備。在氫氣或氫來源例如1,3-環己二烯或  
 甲酸銨之存在下，藉由鈀催化劑作用可使式F1化合物轉  
 化為式F2化合物。使用流程A中概述之化學法，式F2化  
 20 合物可被轉化為式(I)-F化合物。

● 流程G係說明一種用於合成式(I)-G化合物之途徑，  
 其中Y<sub>G</sub>為溴、氯或碘；G為S；且A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及  
 R<sup>4</sup>係如本文中定義。

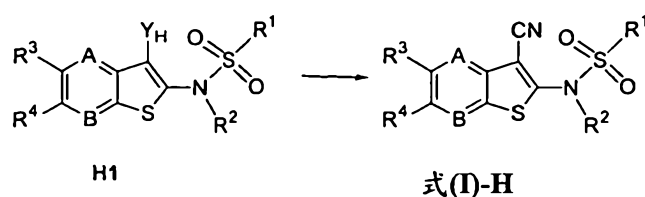
## 流程G



式G1化合物可藉由試劑例如N-氯琥珀醯亞胺、氯、或硫醯氯作用而轉化為式(I)-G化合物，得到其中Y<sub>G</sub>為氯之式(I)-G化合物。同樣地，式(I)-G化合物(其中Y<sub>G</sub>為溴)可藉由N-溴琥珀醯亞胺或溴作用而得到；且式(I)-G化合物(其中Y<sub>G</sub>為碘)可藉由N-碘琥珀醯亞胺或碘作用而得到。

流程H係說明一種用於合成式(I)-H化合物之途徑，其中G為S；Y為氰基；且A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義。

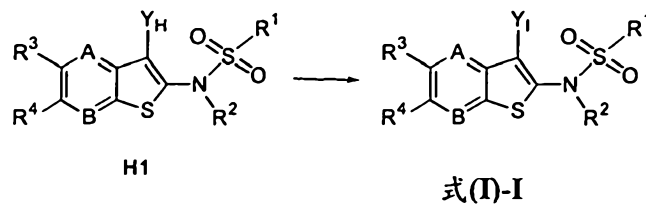
## 流程H



式H1化合物(其中Y<sub>H</sub>為溴或碘)可與氰化銅(I)反應，得到式(I)-H化合物。

流程I係說明一種用於合成式(I)-I化合物之途徑，其中G為S；Y<sub>I</sub>為如本文中定義之經取代的芳基、雜芳基、或苯并稠合之雜芳基；且A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義。

## 流程 I

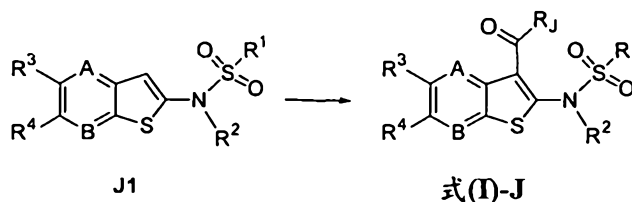


可在鈹催化劑、及鹼例如碳酸鈉、碳酸氫鈉、氟化  
 5 鉀、及類似物之存在下以適當經取代之芳基-、雜芳基-  
 或苯并稠合的雜芳基-硼酸或酯處理式H1化合物(其中Y<sub>H</sub>  
 為溴或碘)，得到式(I)-I化合物。

10 流程J係說明一種用於合成式(I)-J化合物(其中A及B  
 分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sub>J</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、  
 或芳基；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>不是含氮的雜芳基，且其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>  
 及R<sup>6</sup>係如本文中定義)之途徑。熟習此技術者將可瞭解  
 到，習用保護及去保護步驟可為對流程J中所述反應條件  
 敏感之R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>特定化學基團所必需者。

15

## 流程 J

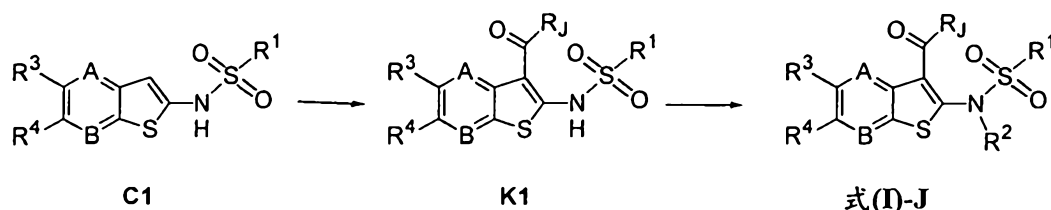


藉由經R<sub>J</sub>-取代的酸氯化物及路易士酸例如氯化錫  
 (IV)或氯化鋁(III)或其他試劑作用以及熟習此技術者已  
 20 知的方法，使用流程C中所述化學法製備之式J1化合物可  
 被轉化為式(I)-J化合物。

流程K係說明一種合成式(I)-J化合物(A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>); G為S; R<sub>J</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基或芳基; R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>不是含氮之雜芳基; 且其中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如本文中定義)之替代途徑。

5

### 流程K

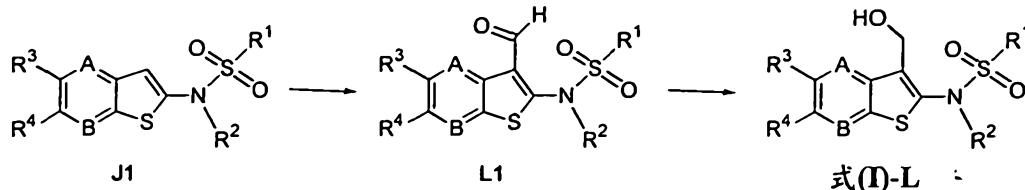


可以經R<sub>J</sub>-取代的酸氯化物及路易士酸例如氯化錫(IV)或氯化鋁(III)處理式C1化合物，得到式K1之產物。

- 10 可以鹼例如氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、正丁基鋰或第三丁氧化鉀處理式K1化合物，接著以如本文中定義之式R<sup>2</sup>X化合物使其烷基化，得到式(I)-J化合物。或者，可以三芳基膦，例如三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三-2-咪喃基膦及類似物；C<sub>1-6</sub>二烷基偶氮二羧酸酯，例如
- 15 二乙基-、二異丙基-、或二-第三丁基-偶氮二羧酸酯及類似物；以及適當經取代之醇類R<sup>2</sup>OH，處理式K1化合物，得到式(I)-J化合物。

- 20 流程L係說明一種用於合成式(I)-L化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>); G為S; R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>不是含氮的雜芳基，且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如本文中定義)之途徑。熟習此技術者將可瞭解到，習用保護及去保護步驟可為對流程L中所述反應條件敏感之R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>特定化學基團所必需者。

## 流程L

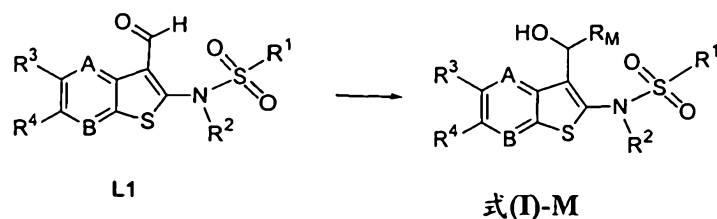


- 5 可以二氯甲基甲醚及路易士酸例如氯化鈦(IV)處理式J1化合物而得到式L1化合物。可使用還原劑例如硼烷、硼氫化鈉、硼氫化鋰、及類似物，將式L1化合物轉化為式(I)-L化合物，以完成醛成為醇之還原作用。

- 10 流程M係說明一種用於合成式(I)-M化合物(其中 $R_M$ 為 $C_{1-5}$ 烷基或 $C_{6-10}$ 芳基；A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S； $R^1$ 及 $R^2$ 不是含氮的雜芳基，且 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 係如本文中定義)之途徑。熟習此技術者將可瞭解到，習用保護及去保護步驟可為對流程M中所述反應條件敏感之 $R^1$ 及 $R^2$ 特定化學基團所必需者。

15

## 流程M



- 20 可以金屬-烷基化合物例如 $C_{1-5}$ 烷基溴化鎂、 $C_{1-5}$ 烷基氯化鋅或 $C_{1-5}$ 烷基鋰處理式L1化合物，得到式(I)-M化合物(其中 $R_M$ 為 $C_{1-5}$ 烷基)。類似地，可以金屬-芳基化合物

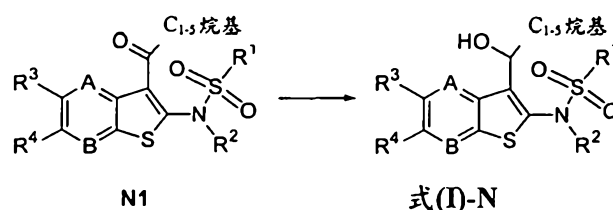


例如C<sub>6-10</sub>芳基溴化鎂、C<sub>6-10</sub>芳基氯化鋅或C<sub>6-10</sub>芳基鋰處理式L1化合物，得到式(I)-M化合物(其中R<sub>M</sub>為C<sub>6-10</sub>芳基)。

5 流程N係說明一種用於合成式(I)-M化合物(其中R<sub>M</sub>為C<sub>1-5</sub>烷基)之替代途徑。在式(I)-N中，A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>不是含氮的雜芳基，且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如本文中定義。熟習此技術者將可瞭解到，習用保護及去保護步驟可為對流程N中所述反應條件敏感之R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>特定化學基團所必需者。

10

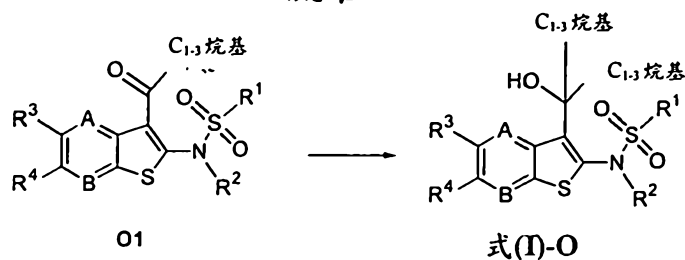
### 流程N



15 使用試劑例如硼烷、硼氫化鈉、硼氫化鋰及類似物，式N1化合物可被轉化為式(I)-N化合物，以達成酮成為醇之還原反應。

20 流程O係說明一種用於合成式(I)-O化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>不是含氮的雜芳基，且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>係如本文中定義)之途徑。熟習此技術者將可瞭解到，習用保護及去保護步驟可為對流程O中所述反應條件敏感之R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>特定化學基團所必需者。

## 流程O

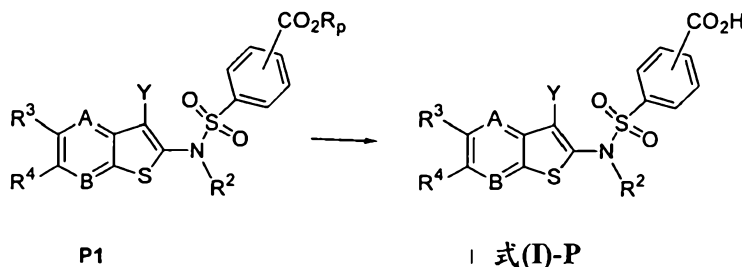


可以金屬-C<sub>1-3</sub>烷基化合物例如C<sub>1-3</sub>烷基溴化鎂、C<sub>1-3</sub>烷基氯化鋅或C<sub>1-3</sub>烷基鋰處理式O1化合物，得到式(I)-O化合物。

● 流程P係說明一種用於合成式(I)-P化合物(其中G為S；且Y、A、B、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

10

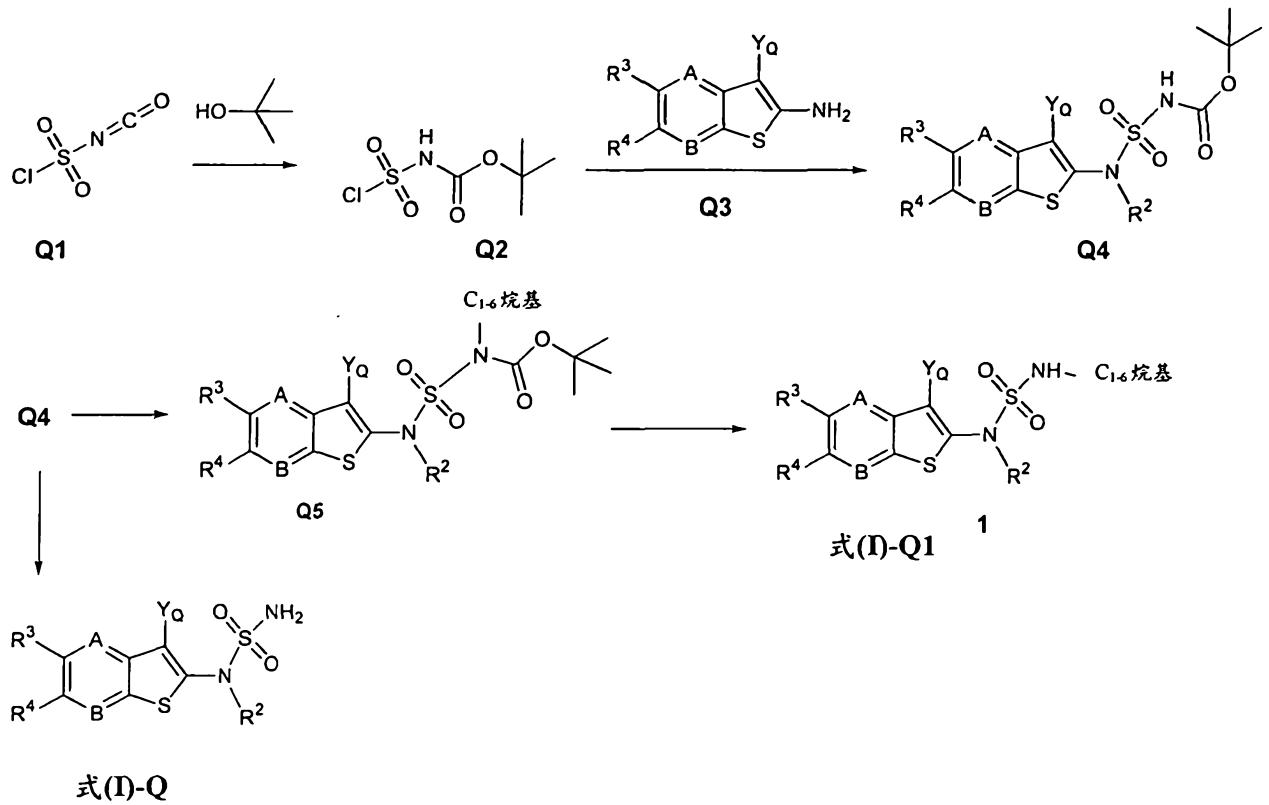
## 流程P



● 可使用流程A中所述化學法製備式P1化合物(其中R<sub>p</sub>為C<sub>1-4</sub>烷基)。藉由藥劑例如氫氧化物、氫氯酸、三甲基矽烷基碘化物或其他試劑之作用及熟習此技術者已知的條件，式P1化合物可被轉化為式(I)-P化合物，以達成酯成為羧酸之轉換作用。

● 流程Q係說明一種用於合成式(I)-Q化合物及式(I)-Q1化合物(其中Y<sub>Q</sub>為氫、C<sub>1-6</sub>烷基或氯；G為S；且A、B、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

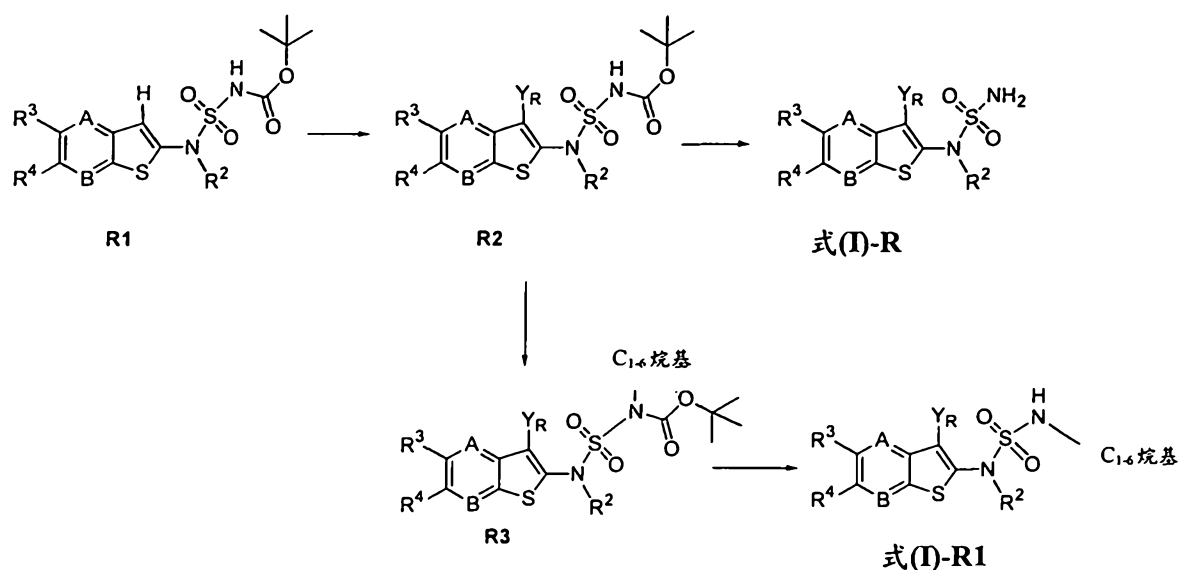
## 流程Q



可以第三丁醇處理氯磺醯基異氰酸酯化合物Q1而得到化合物Q2，其可與式Q3化合物反應，得到式Q4化合物。藉由HCl或其他礦物酸之作用、或藉由有機酸例如三氟乙酸之作用，式Q4化合物可被轉化為對應胺，即式(I)-Q化合物。使用習用之烷基化劑例如C<sub>1-6</sub>烷基鹵化物或C<sub>1-6</sub>烷基對甲苯磺酸酯、在鹼例如氫化鈉之存在下進行式Q4化合物之烷基化作用，得到式Q5化合物，其在胺基去保護時，得到式(I)-Q1化合物。

流程R係說明一種用於合成式(I)-R化合物及式(I)-R1化合物(其中Y<sub>R</sub>為氯、溴或碘；G為S；R<sup>1</sup>分別為胺基或C<sub>1-6</sub>烷基胺基；且A、B、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

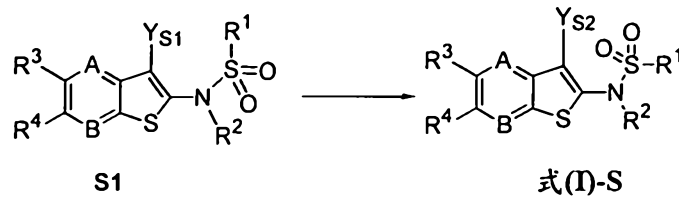
## 流程R



- 使用流程C中所述用於將式C1化合物轉換為式C2化合物之化學法，式R1化合物可被轉化為式R2化合物(其中 $Y_R$ 為氯、溴或碘)。使用流程Q中所述用於將式Q4化合物轉換為式(I)-Q化合物之化學法，式R2化合物可被轉化為式(I)-R化合物。使用習用烷基化劑及條件，例如 $C_{1-6}$ 烷基鹵化物在TEA或吡啶存在下，使式R2化合物烷基化，得到式R3化合物。後續移除如本文中所述胺基保護基團，得到式(I)-R1化合物。

- 流程S係說明一種合成式(I)-S化合物(其中 $Y_{S2}$ 為 $C_{1-3}$ 二烷基胺基、或具有1至2個氮原子之5或6員環，其中連接點係經由一氮原子；G為S；且A、B、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

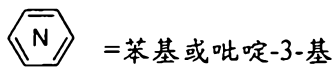
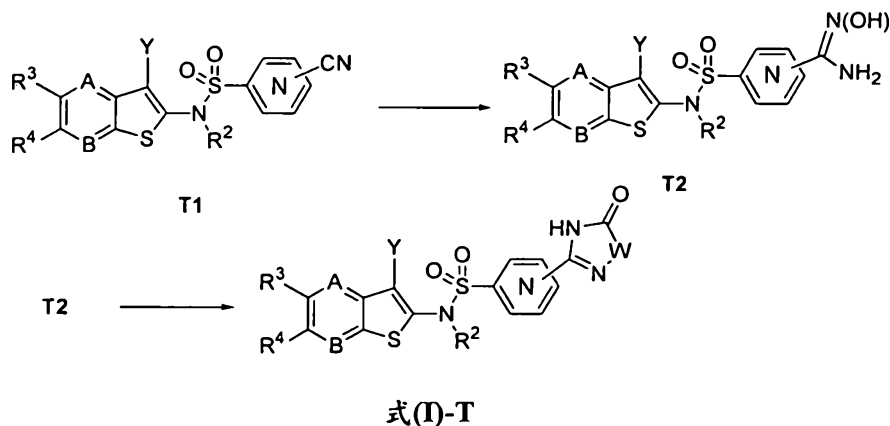
## 流程S



藉由適當經取代之胺、在鈀催化劑及鹼之存在下，式S1化合物(其中 $Y_{S1}$ 為溴或碘)可被轉化為式(I)-S化合物。

流程T係說明一種用於合成式(I)-T化合物(其中W為O或S；G為S；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

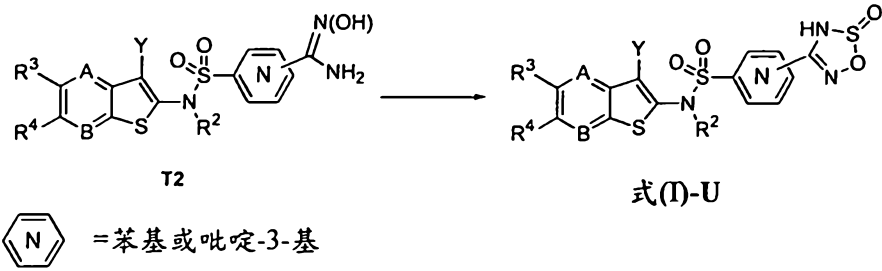
## 流程T



可以羥基胺氫氯化物、在三級胺例如三乙胺之存在下處理式T1化合物，得到式T2化合物。藉由1,1'-硫基羰基二咪唑(W = S)或1,1'-羰基二咪唑(W = O)反應，式T2化合物可被轉化為式(I)-T化合物。

15 流程U係說明一種用於合成式(I)-U化合物(其中G為S；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

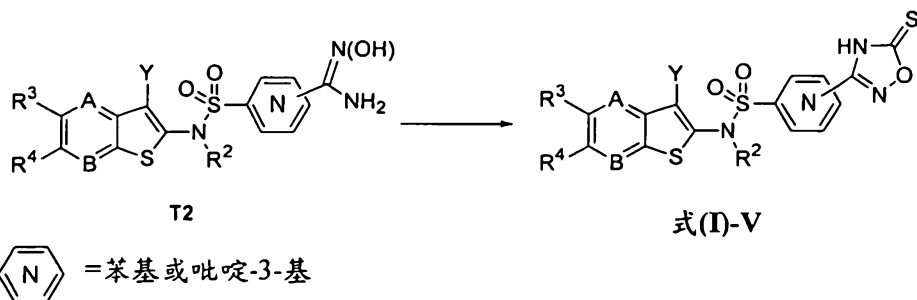
## 流程U



5 可以硫醯氯、在非親核性鹼例如吡啶之存在下處理式T2化合物，得到式(I)-U化合物。

● 流程V係說明一種用於合成式(I)-V化合物(其中G為S；且A、B、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

## 流程V

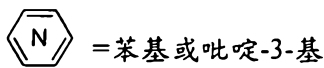
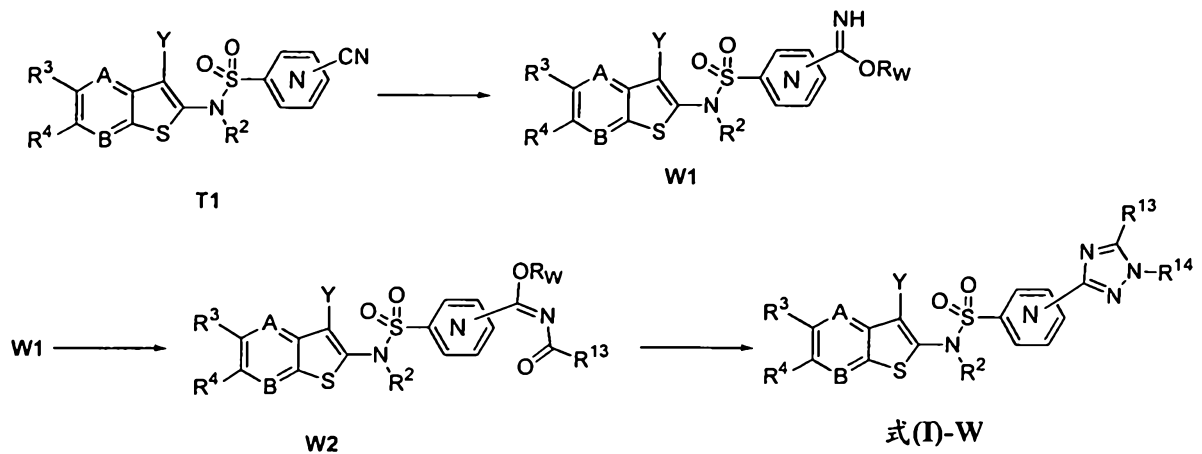


10

● 可以鹼例如氫化鈉、在二硫化碳存在下處理式T2化合物，得到式(I)-V化合物。

15 流程W係說明一種用於合成式(I)-W化合物(其中G為S；且A、B、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>係如本文中定義)之途徑。

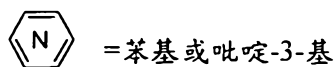
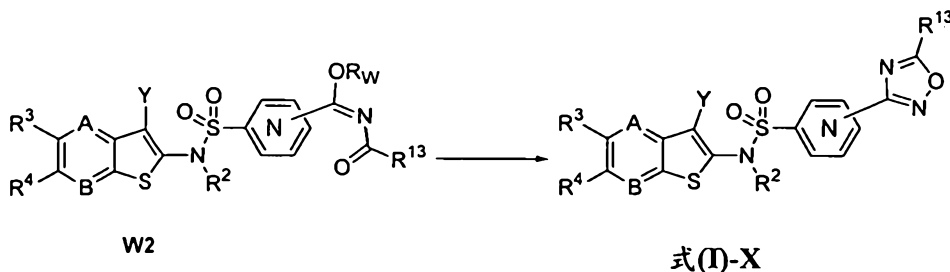
## 流程W



藉由以醇例如甲醇或乙醇、在氫氯酸之存在下處理式T1化合物，式T1化合物可被轉化為式W1化合物(其中 $R_W$ 為甲基或乙基)。可以鹼例如三乙胺、在 $R^{13}$ -取代的酸氯化物存在下處理式W1化合物，得到式W2化合物。以 $R^{14}$ -取代之肼處理式W2化合物，可得到式(I)-W化合物。

流程X係說明一種用於合成式(I)-X化合物(其中G為S；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^{13}$ 係如本文中定義)之途徑。

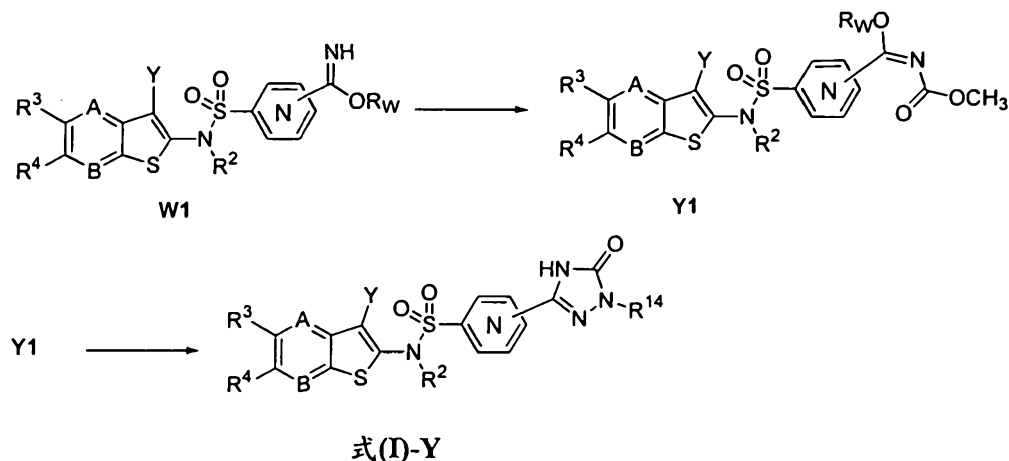
## 流程X



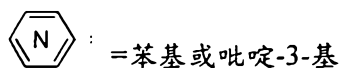
可以鹼例如甲氧化鈉、且在羥基胺氫氯酸鹽之存在下處理式W2化合物，得到式(I)-X化合物。

流程Y係說明一種用於合成式(I)-Y化合物(其中G為S; 且A、B、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、及R<sup>14</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程Y



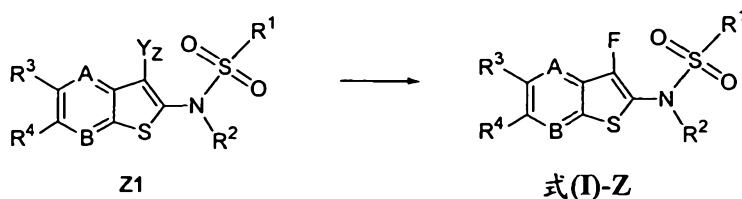
5



可以2,4,6-三甲基吡啶、在氯甲酸甲酯之存在下處理式W1化合物, 得到式Y1化合物。以R<sup>14</sup>-取代的脛處理式Y1化合物可得到式(I)-Y化合物。

10 流程Z係說明一種用於合成式(I)-Z化合物(其中R<sup>3</sup>為不是溴之本文中定義之取代基; G為S; 且A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程Z



15

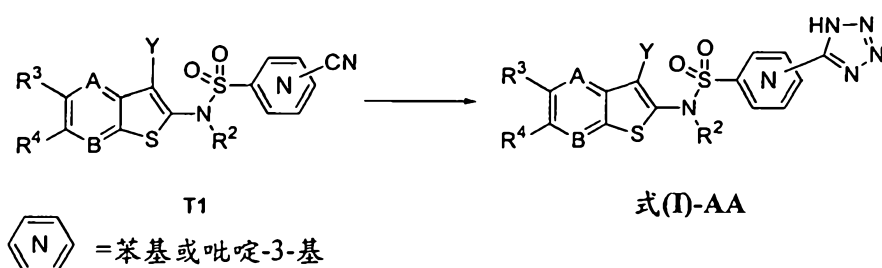
可根據流程A中所述之化學法製備式Z1化合物。式Z1化合物(其中Y<sub>Z</sub>為溴或碘)可與C<sub>1-4</sub>烷基鋰反應, 接著以



親電性氟化劑例如 $\text{FCIO}_3$ 或N-氟苯磺醯胺處理，得到式(I)-Z化合物。

5 流程AA係說明一種用於合成式(I)-AA化合物(其中G為S；且A、B、Y、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、及 $\text{R}^4$ 係如本文中定義)之途徑。

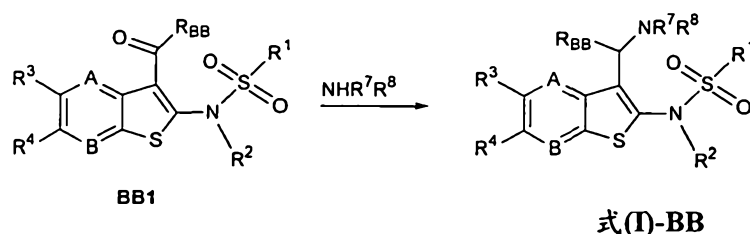
### 流程AA



可以疊氮化鈉、在氯化銨或三乙胺氫氯酸鹽之存在下處理式T1化合物，得到式(I)-AA化合物。

10 流程BB係說明一種用於合成式(I)-BB化合物(其中A及B分別為 $\text{C}(\text{R}^5)$ 及 $\text{C}(\text{R}^6)$ ；G為S；Y為經 $\text{NR}^7\text{R}^8$ 取代之 $\text{C}_{1-2}$ 烷基；且 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、及 $\text{R}^4$ 係如本文中定義)之途徑。

### 流程BB



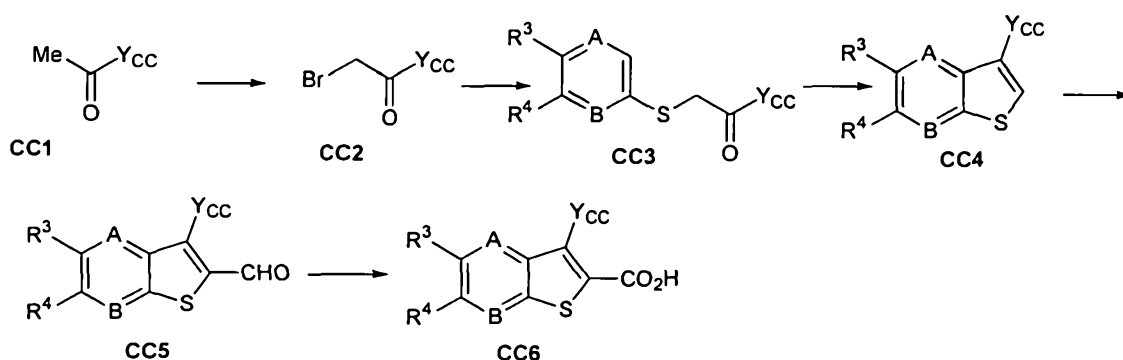
$\text{R}_{\text{BB}}$  為 H 或 Me

15 式BB1化合物( $\text{R}_{\text{BB}}$ 為氫或甲基)可在氫化物來源例如硼氫化鈉、三乙醯氧硼氫化鈉、及類似物之存在下、於有機溶劑中與式 $\text{NHR}^7\text{R}^8$ 胺(其中 $\text{R}^7$ 不是 $\text{C}_{1-3}$ 烷基羰基及 $\text{C}_{1-3}$ 烷基磺醯基且 $\text{R}^8$ 為 $\text{C}_{1-4}$ 烷基)反應，得到式(I)-BB化合物。可在鹼存在下、選擇地在有機溶劑之存在下，以適

當經取代之醯化劑例如C<sub>1-3</sub>烷基酸氯化物、或以適當經取代之磺醯化劑處理式(I)-BB化合物(其中R<sup>7</sup>為氫),得到本發明之對應化合物(其中R<sup>7</sup>分別為C<sub>1-3</sub>烷基羰基或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基)

- 5 流程CC係說明一種用於合成式CC6中間物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>); G為S; Y<sub>CC</sub>為C<sub>1-6</sub>烷基; 且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程CC

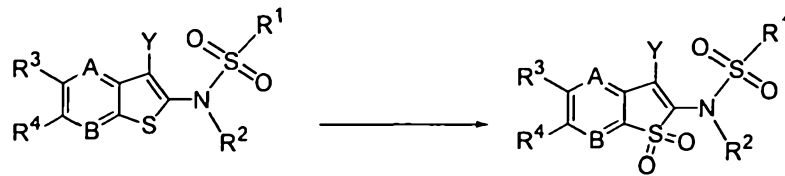


- 10 式CC1化合物為市面上可得或可藉由已知方法例如科學文獻中所述者製備。藉由於甲醇中溴之作用，式CC1化合物可被轉化為式CC2甲基溴化物。式CC2化合物溴化物可以適當經取代的硫醇、在鹼之存在下經親核性置換作用，得到式CC3化合物，其可後續在PPA存在下、選擇地於有機溶劑例如氯苯中被環化，得到式CC4化合物。以有機金屬鹼例如正丁基鋰、接著添加DMF去保護，得到式CC5醛。醛基團可在強氧化劑例如過錳酸鉀之存在下被氧化，得到式CC6羧酸，其可藉由流程A中概述之合成方法轉化為式(I)化合物。

- 20 流程DD係說明一種用於合成式(I)-DD化合物(其中

A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S(O<sub>2</sub>)；R<sup>1</sup>不是C<sub>1-3</sub>烷基硫  
基-取代之取代基；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)  
之途徑。

### 流程DD



5

DD1

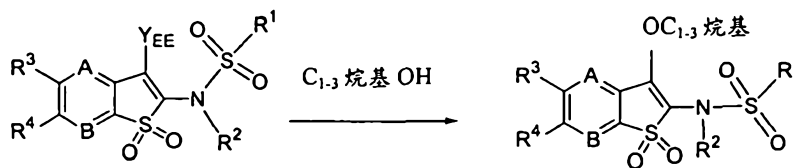
式(I)-DD

式DD1化合物可藉由本文中所述之合成方法製備。  
可以氧化劑例如mCPBA、過硫酸氫鉀(oxone)、過乙酸、  
及類似物、在有機溶劑例如氯仿中處理式DD1化合物，  
得到式(I)-DD化合物。

10

流程EE係說明一種用於合成式(I)-EE化合物(其中A  
及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S(O<sub>2</sub>)；Y為C<sub>1-3</sub>烷氧基；且  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程EE



EE1

式(I)-EE

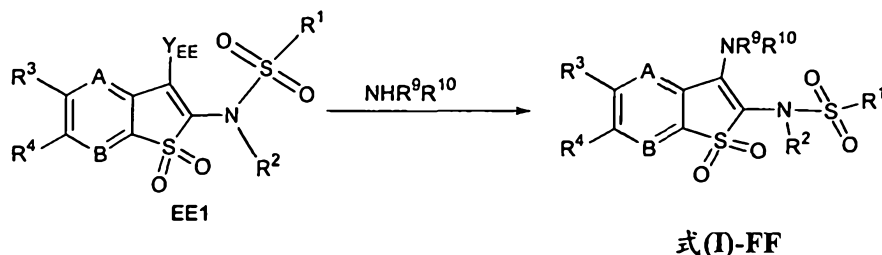
15

可以強非親核性鹼例如氫化鈉、低碳烷氧化物、氫  
氧化鈉或氫氧化鉀、DBU及類似物、在C<sub>1-3</sub>醇性溶劑之存  
在下處理式EE1化合物(其中Y<sub>EE</sub>為氯、溴或碘)，得到式  
(I)-EE化合物(其中Y為C<sub>1-3</sub>烷氧基)。

20 流程FF係說明一種用於合成式(I)-FF化合物(其中A  
及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S(O<sub>2</sub>)；Y為NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；R<sup>1</sup>不

是經溴取代之 $C_{1-6}$ 烷基；且 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義之途徑。

### 流程FF



5

可以適當經取代之式 $NHR^9R^{10}$ 胺(其中 $R^9$ 不是 $C_{1-3}$ 烷基羰基及 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^{10}$ 為 $C_{1-4}$ 烷基)、於惰性有機溶劑中處理式EE1化合物，得到式(I)-FF化合物。可在鹼之存在下、選擇地在有機溶劑之存在下、以適當經取代之醯化劑例如 $C_{1-3}$ 烷基酸氯化物、或以適當經取代之磺醯化劑處理式(I)-FF化合物(其中 $R^9$ 為氫)，得到本發明之對應化合物(其中 $R^9$ 係分別為 $C_{1-3}$ 烷基羰基或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基)。

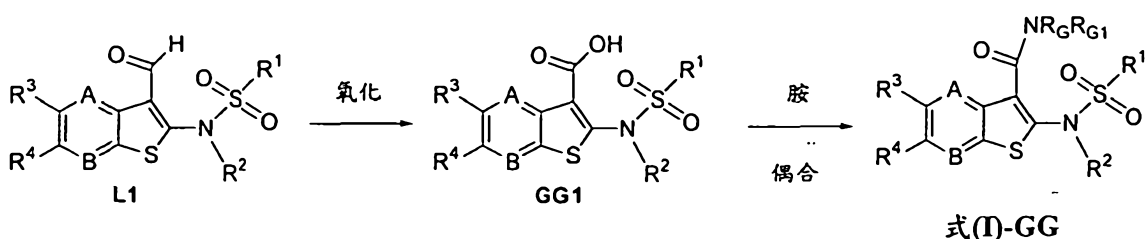
10

流程GG係說明一種用於合成式(I)-GG化合物(其中

15

A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S； $R^1$ 及 $R^2$ 不是含氮之雜芳基； $R_G$ 及 $R_{G1}$ 係獨立地為氫或甲基，使得Y為胺基羰基、甲基胺基羰基、或二甲基胺基羰基；且 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

### 流程GG

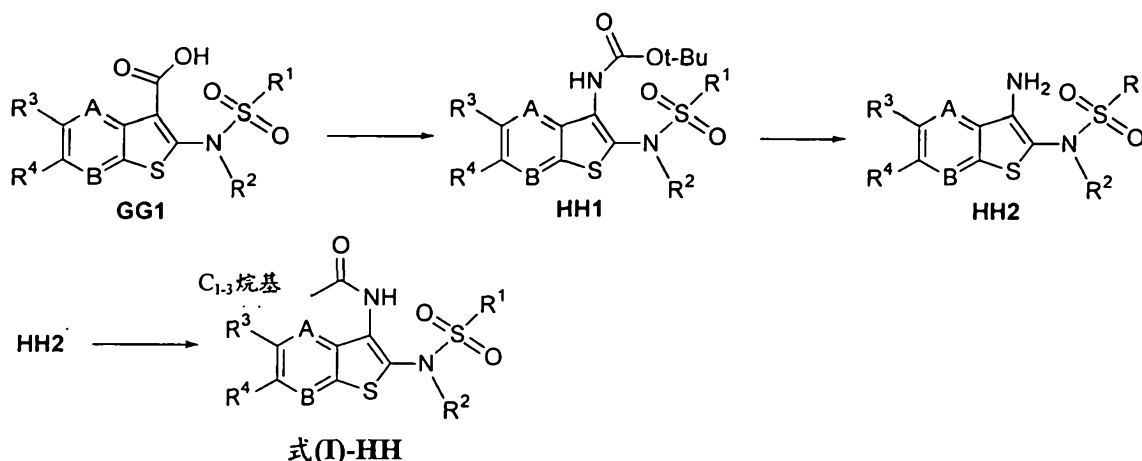


20

藉由氧化劑例如過錳酸鉀作用，式L1化合物(其中Y為甲醯基)可被轉化為式GG1羧酸。以式NHR<sub>G</sub>R<sub>G1</sub>胺在偶合劑例如HBTU、DCC、HATU、及類似物；及三級胺例如二異丙基乙胺之存在下、於惰性溶劑中處理式GG1化合物，得到式(I)-GG醯胺。

流程HH係說明一種用於合成式(I)-HH化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；Y為NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，R<sup>9</sup>為C<sub>1-3</sub>烷基羰基或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>10</sup>為氫)之途徑。

### 流程HH



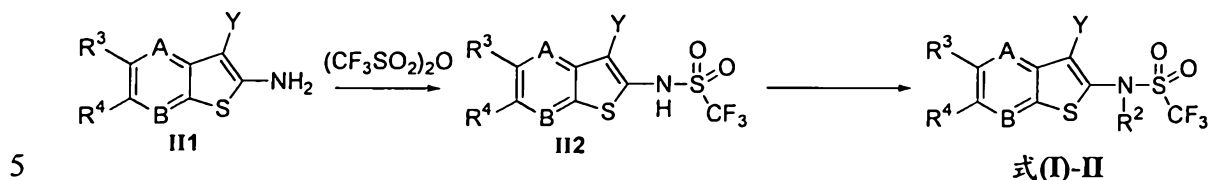
10

15

可以DPPA及tBuOH在三級胺例如DIEA之存在下處理式GG1化合物，得到式HH1之第三丁基胺基甲酸酯。在以礦物酸例如於二噁烷之HCl處理時，可製得式HH2之對應胺。可以C<sub>1-3</sub>烷基-取代之酸氯化物或酐使式HH2化合物的胺基醯化，得到式(I)-HH化合物。以習用之C<sub>1-3</sub>烷基化劑進一步處理，可提供本發明之化合物(其中R<sup>10</sup>為C<sub>1-3</sub>烷基)。同樣地，可以適當經取代之磺醯化劑處理式HH2化合物，得到本發明之對應化合物(其中R<sup>9</sup>分別為C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基)。

流程II係說明一種用於合成式(I)-II化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>1</sup>為CF<sub>3</sub>；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程II



藉由三氟甲磺酸酐及三級胺之作用、接著以氫氧化物處理，式II1化合物可被轉化為式II2化合物。可以鹼例如氫化鈉、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、正丁基鋰或第三丁氧化鉀處理式II2化合物，接著以式R<sup>2</sup>X化合物(其中X為一離去基，例如溴、氯、碘、對甲苯磺酸根、甲磺酸根、及類似物)使其烷基化，得到式(I)-II化合物。或者，可以三芳基膦，例如三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三-2-咪喃基膦及類似物；C<sub>1-6</sub>二烷基偶氮二羧酸酯，例如二乙基-、二異丙基-、或二-第三丁基-偶氮二羧酸酯及類似物；以及適當經取代之醇類R<sup>2</sup>OH，處理式II2化合物，得到式(I)-II化合物。

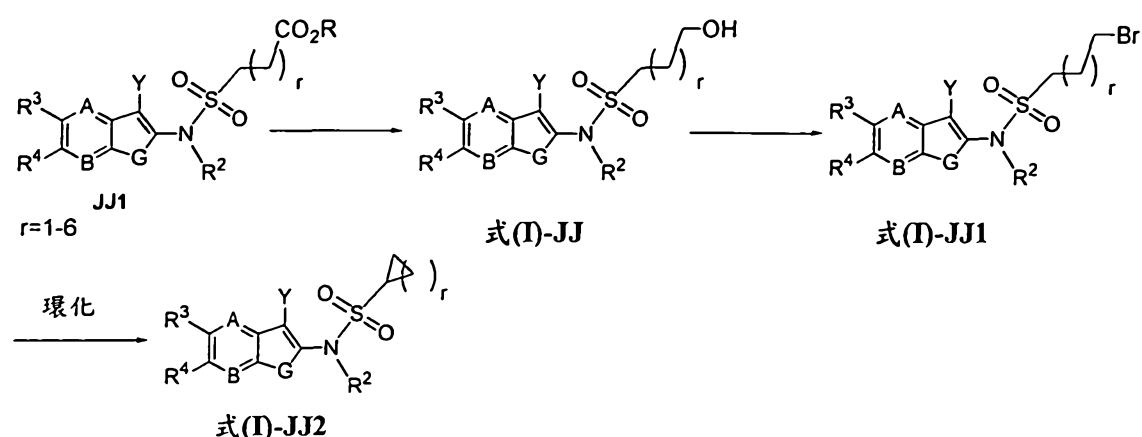
10

15

流程JJ係說明一種用於合成式(I)-JJ化合物(其中R<sup>1</sup>為經經基取代之C<sub>1-6</sub>烷基；式(I)-JJ1化合物(其中R<sup>1</sup>為經溴取代之C<sub>1-6</sub>烷基；及式(I)-JJ2化合物(R<sup>1</sup>為未經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基；A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；且G、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

20

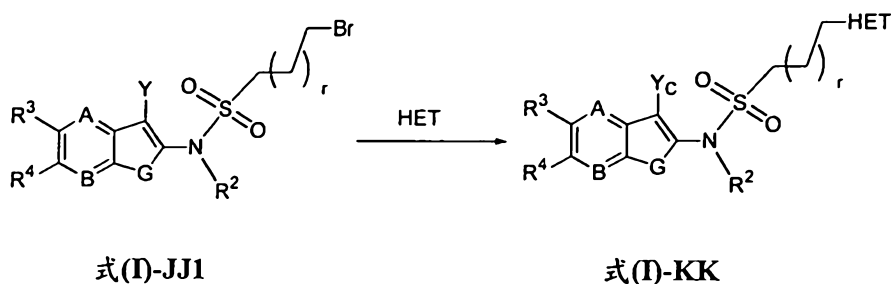
## 流程JJ



- 式JJ1化合物(其中R為C<sub>1-4</sub>烷基)可根據流程A中概述之合成分法、使用適當經取代之式R<sup>2</sup>X或R<sup>2</sup>OH烷基化劑製備。藉由還原劑例如氫化鋁鋰、硼氫化鋰、及類似物之作用，式JJ1化合物可被轉化為其對應之式(I)-JJ醇。可以溴化劑例如硫醯溴、三溴化磷、四溴化碳、在三芳基膦例如例如三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三-2-咪喃基膦及類似物之存在下處理式(I)-JJ醇，得到式(I)-JJ1溴化物(其中R<sup>1</sup>為經溴取代之C<sub>1-6</sub>烷基)。以鹼例如咪唑鈉(sodium imidazolid)、DBU、第三丁氧化鉀、及LDA處理，得到式(I)-JJ2環化產物(其中R<sup>1</sup>為未經取代之C<sub>3-8</sub>環烷基)。

- 流程KK係說明一種用於合成式(I)-KK化合物(其中R<sup>1</sup>為如本文中定義的經雜芳基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中連接點為氮原子；A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；且G、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程KK

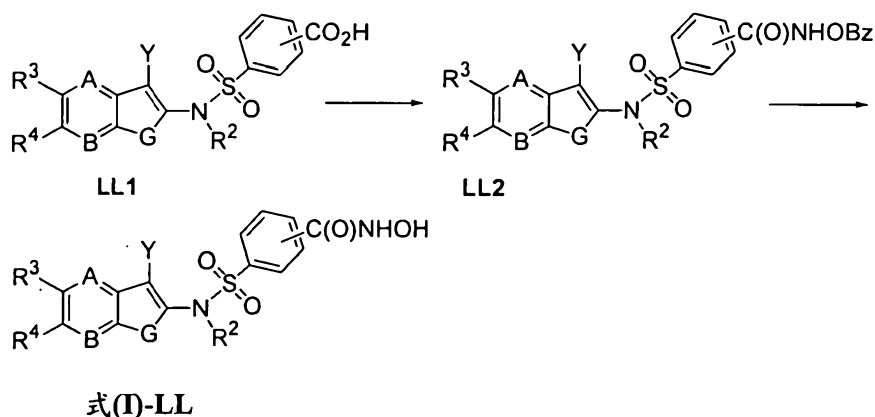


式(I)-JJ1溴化物可在有機溶劑中被5至6員含NH之雜芳基(HET)所置換，得到式(I)-KK化合物。

- 5 流程LL係說明一種用於合成式(I)-LL化合物(其中R<sup>1</sup>為經C(O)NHOH取代之苯基；且G、A、B、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。熟習此技術者將可瞭解到，加入保護及去保護步驟可為對流程LL中所述反應條件敏感之Y特定化學基團所必需者。

10

### 流程LL



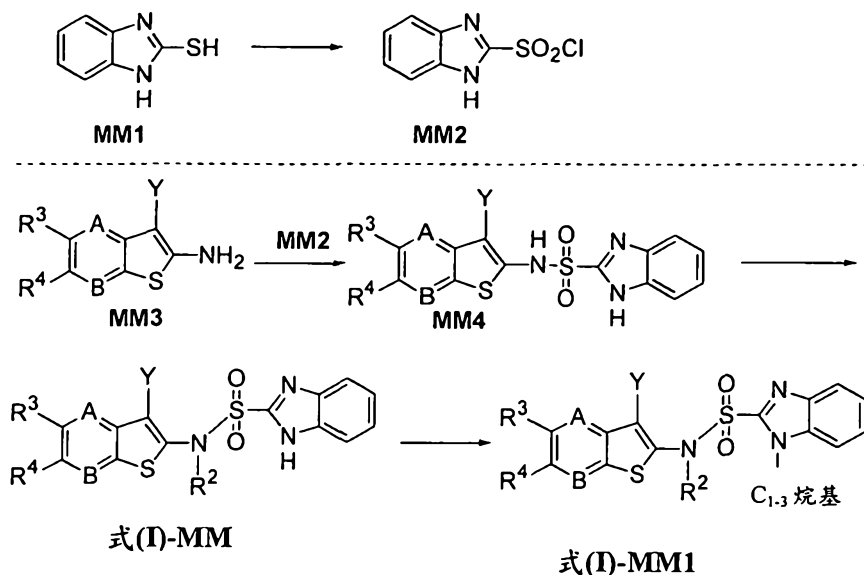
- 可以O-苯甲基-羥基胺在偶合劑例如EDC、HATU、HBTU、及類似物之存在下處理式LL1化合物，得到式LL2化合物。藉由三溴化硼或TFA在有機溶劑例如DCM中之作用、或以鈀催化劑在氫來源例如氫氣之存在下除去苯甲基，得到式(I)-LL化合物。
- 15

流程MM係說明一種用於合成式(I)-MM化合物(其中



$R^1$ 為雜芳基)及式(I)-MM1化合物(其中 $R^1$ 為在環內氮原子上經 $C_{1-3}$ 烷基取代之雜芳基；G為S；且Y、A、B、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

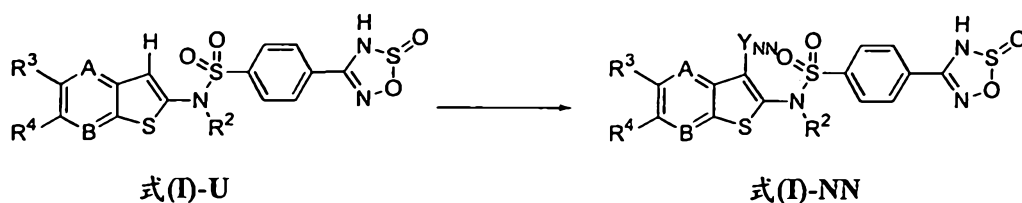
### 流程MM



式MM1化合物係為市面上可得或可藉由已知方法例如科學文獻中敘述之方法製備。藉由乙酸水溶液及氯氣作用，式MM1化合物可被轉化為式MM2之有用中間物。可以式MM2磺醯氯使式MM3化合物磺醯化，得到式MM4化合物。本發明之 $R^2$ 基團可如本文先前所述方式插入，得到式(I)-MM化合物。以鹼例如DBU、在烷基化劑例如 $C_{1-3}$ 烷基鹵化物或硫酸二甲酯於DMF之存在下處理式(I)-MM化合物，得到本發明之式(I)-MM1甲基化化合物。

流程NN係說明一種用於合成式(I)-NN化合物(其中G為S； $Y_{NN}$ 為溴、氯、碘；且A、B、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

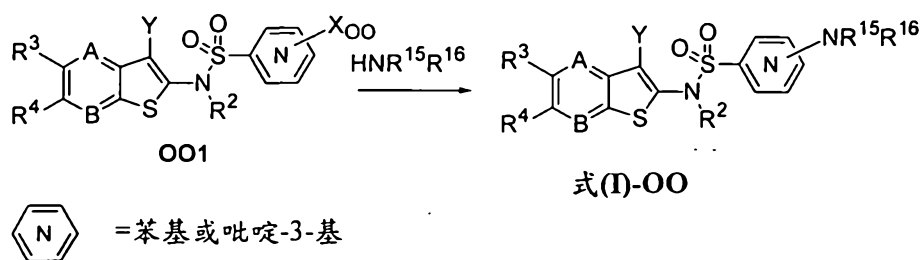
## 流程 NN



可以N-氯琥珀醯亞胺或氯處理式(I)-U化合物，得到式(I)-NN化合物(其中 $Y_{NN}$ 為氯)。同樣地，可藉由N-溴琥珀醯亞胺或溴之作用而得到式(I)-NN化合物(其中 $Y_{NN}$ 為溴)；且可藉由N-碘琥珀醯亞胺或碘之作用而得到式(I)-NN化合物(其中 $Y_{NN}$ 為碘)。

流程OO係說明一種用於合成式(I)-OO化合物(其中G為S； $R^1$ 為選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經 $NR^{15}R^{16}$ 取代，其中 $NR^{15}R^{16}$ 不是 $NH_2$ ；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

## 流程 OO



式OO1化合物(其中 $X_{OO}$ 為反應性離去基，例如氟、氯、或溴)可根據本文中所述合成方法製備。可以式 $HNR^{15}R^{16}$ 之環狀或無環狀胺化合物、在鈀催化劑例如 $Pd_2(dba)_3$ 及適當配體例如4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽之存在、於鹼性條件下處理式OO1化合物，得到

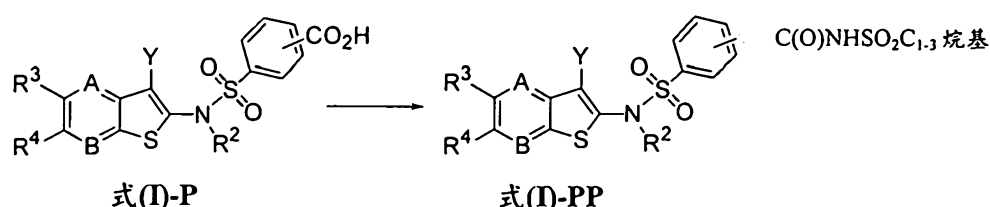
式(I)-OO化合物。

5 流程PP係說明一種用於合成式(I)-PP化合物(其中G為S； $R^1$ 為經 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 取代之苯基，其中 $R^{17}$ 為 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，及 $R^{18}$ 為氫；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

熟習此技術者將可瞭解到，加入保護及去保護步驟可為對流程PP中所述反應條件敏感之Y特定化學基團所必需者。

10

### 流程PP

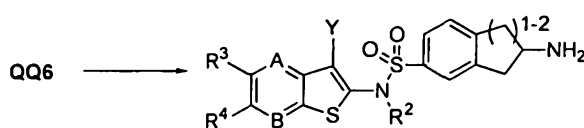
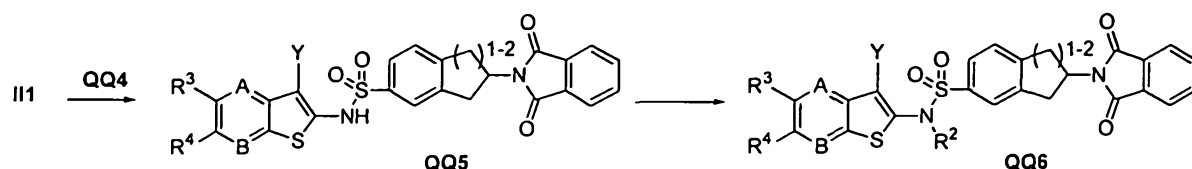
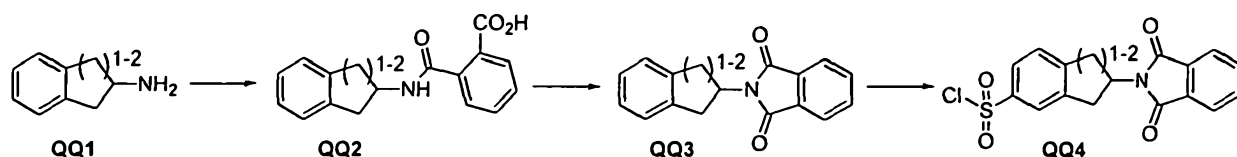


可以偶合劑CDI、接著添加 $C_{1-3}$ 烷基磺醯胺、在DBU及二甲基胺基吡啶之存在下處理式(I)-P化合物，得到式(I)-PP化合物。

15

流程QQ係說明一種用於合成式(I)-QQ化合物(其中G為S； $R^1$ 為選自氫茛基或四氫萘基(tetralinyl)之環，其中該環係經由不飽和碳原子連接且該環之不飽和部分係經胺基、烷基胺基、或二烷基胺基取代；且A、B、Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

## 流程QQ



式(I)-QQ

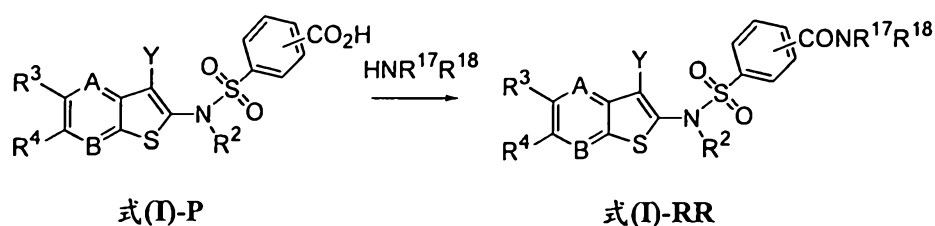
- 式QQ1化合物為市面上可得者或可藉由已知方法例如科學文獻中所述之方法製備。可以酞酸酐處理式QQ1化合物，得到式QQ2化合物，其可藉由DMF及DMAP作用而轉化為式QQ3化合物。可以氯磺酸處理式QQ3化合物，得到式QQ4化合物。可以式QQ4化合物在惰性有機鹼例如吡啶之存在下使式III1化合物磺醯化，得到式QQ5化合物。式QQ5化合物可以本文中所述方式被烷基化以插入R<sup>2</sup>基團，且形成式QQ6化合物。以於甲醇之脛處理式QQ6化合物之酞醯亞胺基團，得到式(I)-QQ化合物。

流程RR係說明一種用於合成式(I)-RR化合物(其中G為S；R<sup>1</sup>為經C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>取代之苯基；且A、B、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

- 熟習此技術者將可瞭解到，加入保護及去保護步驟可為對流程RR中所述反應條件敏感之Y特定化學基團所

必需者。

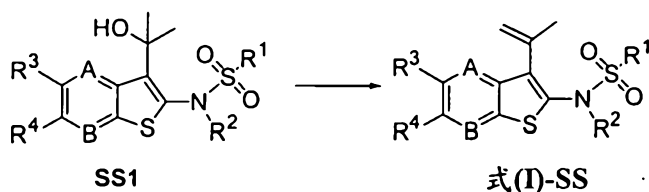
### 流程RR



- 5 可以式HNR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>胺(其中R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>係如本文中定義)、在偶合劑例如HATU、DCC及類似物及三級胺例如DIEA之存在下偶合式(I)-P化合物，得到式(I)-RR化合物。

- 10 流程SS係說明一種用於合成式(I)-SS化合物(其中G為S；Y為異丙烯基；且A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

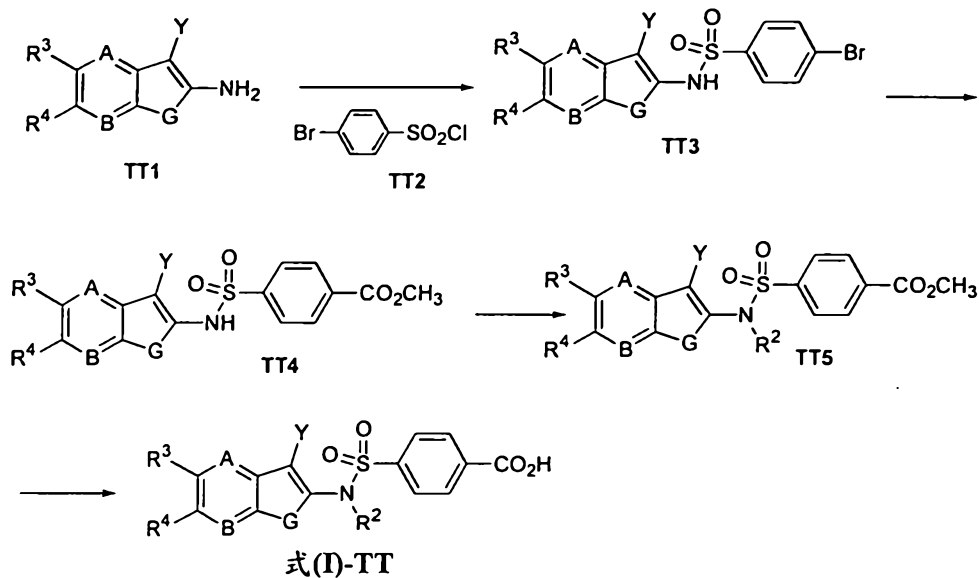
### 流程SS



- 15 可以礦物酸例如HCl、或有機酸例如三氟乙酸之溶液處理式SS1化合物，得到式(I)-SS化合物。

流程TT係說明一種用於合成式(I)-TT化合物(其中Y不是溴或碘；R<sup>1</sup>為經羧基取代之苯基；R<sup>2</sup>不是芳族溴化物；且A、B、G、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

## 流程TT

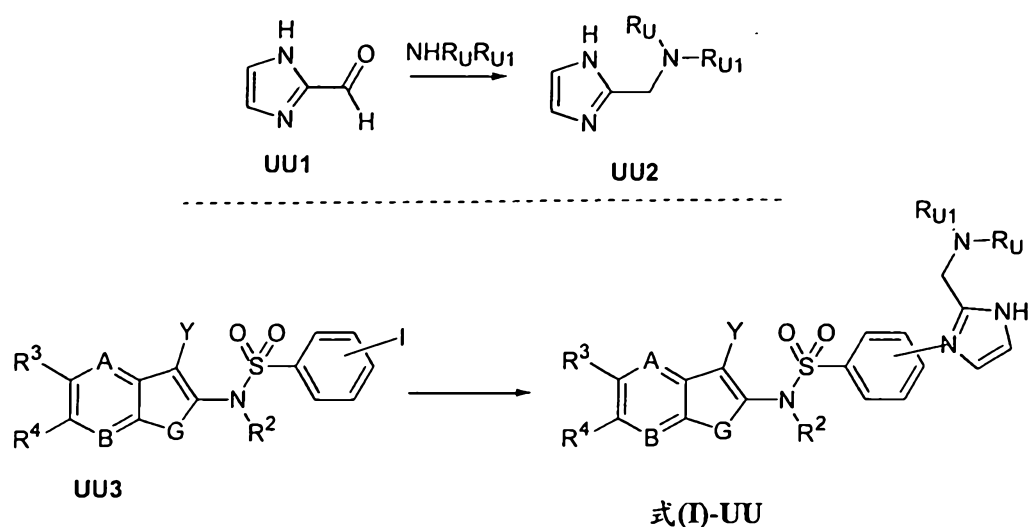


式TT1化合物可使用本文概述之合成方法製備。可以式TT2之經溴取代的苯基磺醯基氯、在鹼例如吡啶或

- 5 DIEA之存在下使式TT1化合物磺醯化，得到式TT3化合物。藉由一氧化碳作用、在鈀催化劑及醇性溶劑例如甲醇之存在下使式TT3化合物轉化為其對應之式TT4酯。可以如本文中所述之適當經R<sup>2</sup>取代的烷基化劑使式TT4化合物烷基化，得到式TT5化合物，其在經氫氧化物皂化
- 10 時，得到式(I)-TT羧酸。

15 流程UU係說明一種用於合成式(I)-UU化合物(其中R<sup>1</sup>為在第3或4位置上經咪唑基(經胺基甲基、甲基胺基-甲基、或二甲基胺基-甲基取代基取代)取代之苯基；R<sub>U</sub>及R<sub>U1</sub>係獨立地為氫或甲基；且A、B、G、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

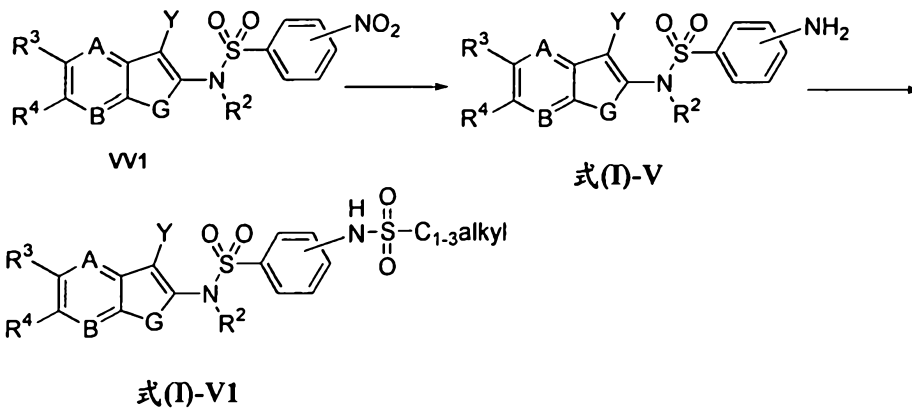
## 流程UU



式UU1化合物為市面上可得者或可藉由已知方法例如科學文獻中所述方法製備。可在氫化物來源例如硼氫化鈉、乙醯氧基硼氫化鈉及類似物之存在下、於醇性溶劑例如甲醇中以式 $\text{NHR}_U\text{R}_{U1}$ 胺處理式UU1化合物，得到式UU2化合物。3-或4-碘取代之式UU3化合物可藉由本文中概述之合成方法製備。可在催化劑例如碘化銅之存在下、於有機溶劑例如DMSO及鹼例如 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 中以式UU2化合物偶合式UU3化合物，得到式(I)-UU化合物。

流程VV係說明一種用於合成式(I)-VV化合物(其中 $\text{R}^1$ 為經 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 取代之苯基，其中 $\text{R}^{15}$ 為氫或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基磺醯基；及 $\text{R}^{16}$ 係如本文中定義；且A、B、G、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及 $\text{R}^4$ 係如本文中定義)之途徑。

## 流程VV

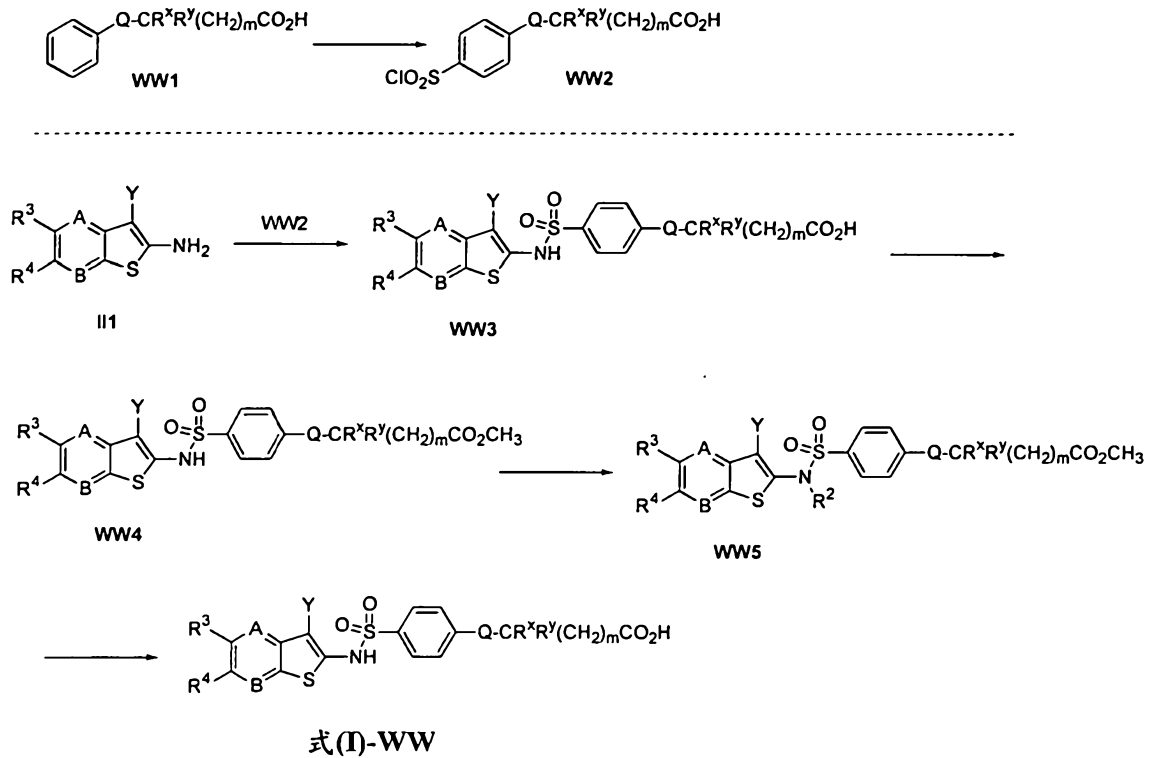


式VV1化合物係為市面上可得者或可藉由已知方法例如科學文獻中所述之方法製備。式VV1化合物之硝基的還原作用可藉由一些習用方法達成，例如在鈀催化劑存在、於氫氣大氣下於醇性溶劑例如甲醇中；或藉由鐵金屬作用、在合適酸性試劑或溶劑例如氫氯酸或乙酸之存在下；或藉由使用於甲醇及水之氯化鋅或氯化銨，得到對應之式(I)-V苯胺。可使用適當經取代之磺醯氯、在鹼例如吡啶、DIEA及類似物之存在下使式(I)-V化合物磺醯化，得到式(I)-V1化合物。可使用習用之C<sub>1-3</sub>烷基化劑使式(I)-V及(I)-V1化合物烷基化，得到本發明之化合物(其中R<sup>16</sup>為烷基)。

流程WW係說明一種用於合成式(I)-WW化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>均為氫或與其二者連接之碳原子一起形成環丙基環；Q為鍵結；m為0或1；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。



## 流程 WW



式 WW1 化合物為市面上可得者或可藉由已知方法

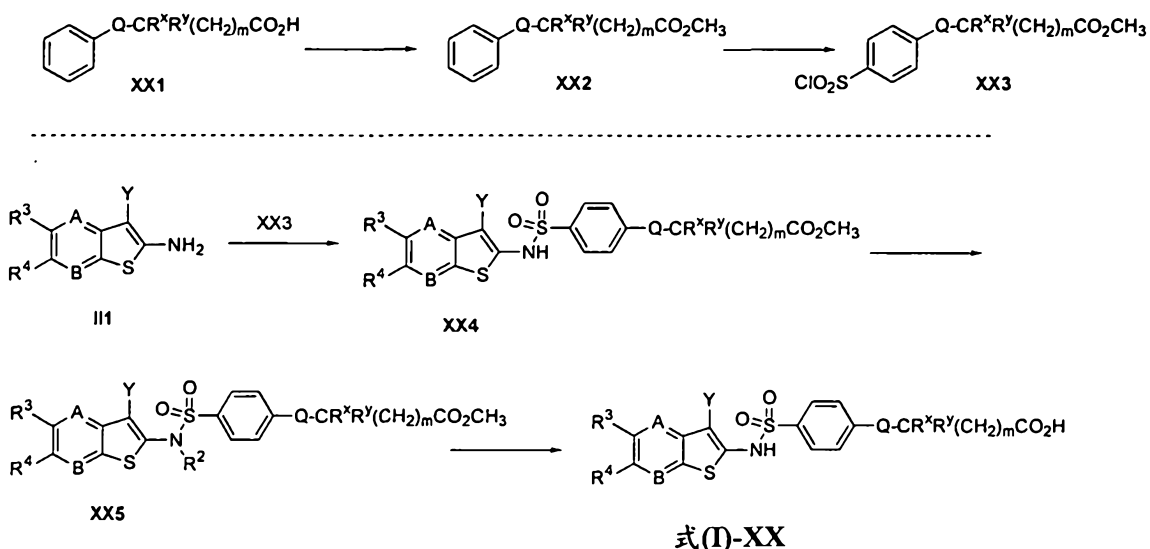
- 5 例如科學文獻中所述之方法製備。可使用氯磺酸、在有或無有機溶劑下使式 WW1 化合物轉化為式 WW2 化合物。可以式 WW2 磺醯氯使式 II1 化合物磺醯化，得到式 WW3 化合物。藉由以試劑例如二偶氮甲烷、於甲醇之濃縮硫酸、及類似物處理，可使 WW3 式化合物轉化為甲基
- 10 酯。得到式 WW4 化合物。本發明之  $\text{R}^2$  基團可如本文中所述插入，得到式 WW5 化合物。藉由試劑例如氫氧化物、氫氯酸、三甲基矽烷基碘化物作用、或熟習此技術者已知的其他試劑及條件，可使式 WW5 化合物轉化為對應之式 (I)-WW 羧酸，以達成酯轉化為羧酸。

- 15 流程 XX 係說明一種用於合成式 (I)-XX 化合物(其中

A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>各為甲基；Q為鍵結；m為0或1；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義之途徑。

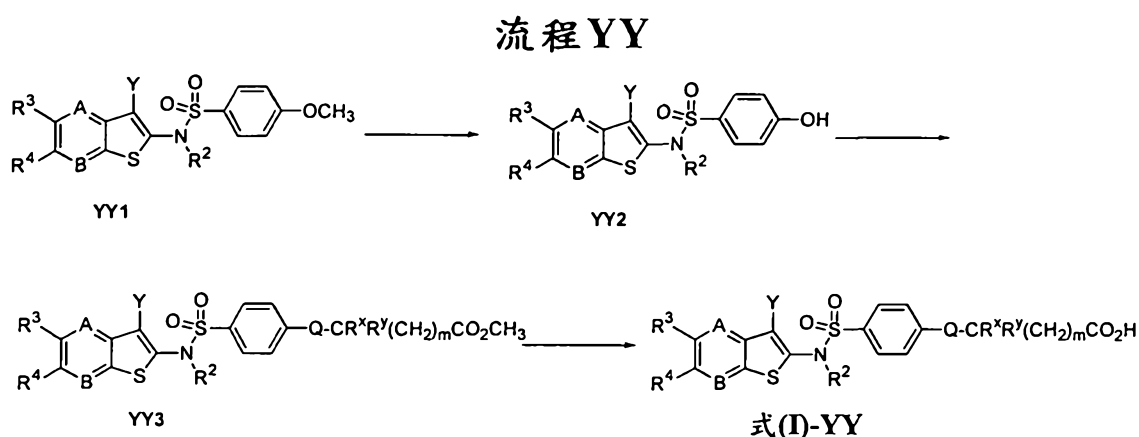
5

## 流程XX



式XX1化合物係為市面上可得者或可藉由已知方法  
 10 例如科學文獻中所述方法製備。藉由以試劑例如二偶氮  
 甲烷、於甲醇之濃縮硫酸、及類似物處理，可使XX1式  
 化合物轉化為式XX2化合物，而得到式XX2化合物。可  
 使用氯磺酸、在有或無有機溶劑下使式XX2化合物轉化  
 為式XX3化合物。可以式XX3磺醯氯使式II1化合物磺醯  
 15 化，得到式XX4化合物。本發明之R<sup>2</sup>基團可如本文中先  
 前所述插入，得到式XX5化合物。藉由試劑例如氫氧化  
 物、氫氯酸、三甲基矽烷基碘化物作用、或熟習此技術  
 者已知的其他試劑及條件，可使式XX5化合物轉化為對  
 應之羧酸(式(I)-XX化合物)，以達成酯轉化為羧酸。

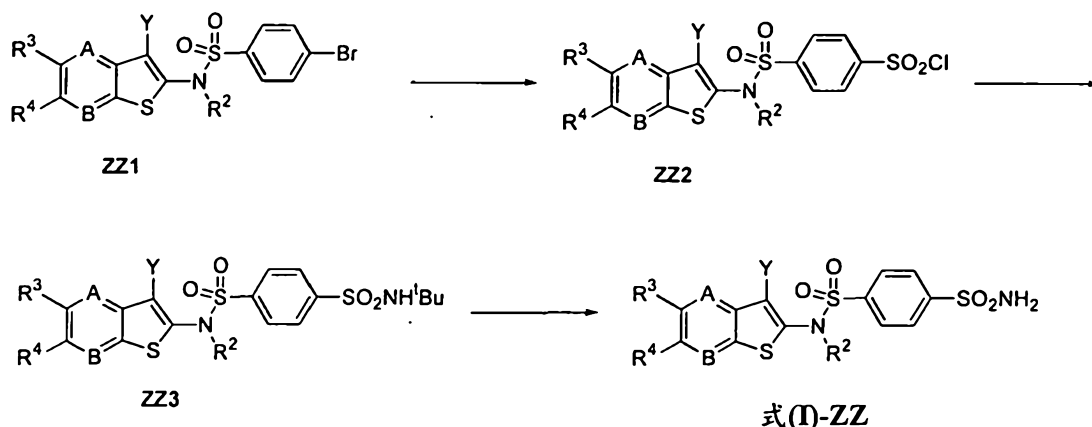
5 流程YY係說明一種用於合成式(I)-YY化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>係獨立地選自氫或甲基；或R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>與其二者連接之碳原子一起形成環丙基環；Q為氧；m為0或1；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。



10 本發明之式YY1化合物可以本文先前所述製備。藉由以於二氯甲烷之三溴化硼處理，可使式YY1化合物轉化為式YY2化合物。可以烷基化劑例如溴乙酸甲酯、2-  
 15 溴異丁酸甲酯、及類似物、在鹼例如碳酸銫或碳酸鉀之存在下於溶劑例如DMF、THF或DMSO中，使式YY2化合物烷基化，得到式YY3化合物。藉由試劑例如氫氧化物、氫氟酸、三甲基矽烷基碘化物作用、或熟習此技術者已知之其他試劑及條件，可使式YY3化合物轉化為對應之羧酸(式(I)-YY化合物)，以達成酯轉化為羧酸。

20 流程ZZ係說明一種用於合成式(I)-ZZ化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

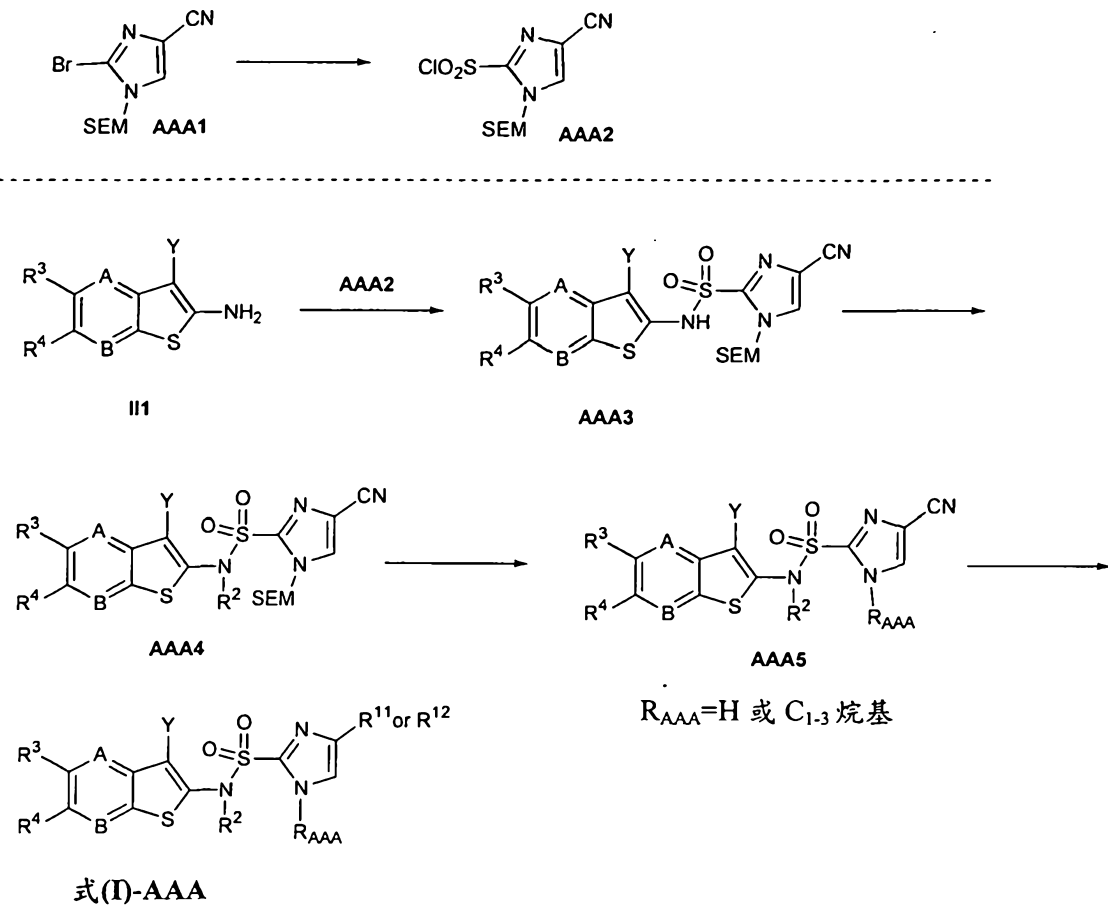
## 流程ZZ



- 5 本發明之式ZZ1化合物可如本文中先前所述方式製備。可以鹼例如正丁基鋰、二氧化硫處理式ZZ1化合物，接著以n-氯琥珀醯亞胺、於溶劑例如THF中處理，得到式ZZ2化合物。式ZZ2化合物可藉由以第三丁基胺處理而轉化為經保護之式ZZ3磺醯胺。使用熟習此技術者已知
- 10 之習用化學法使式ZZ3化合物之胺基去保護，得到式(I)-ZZ化合物。

流程AAA係說明一種用於合成式(I)-AAA化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>1</sup>為經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代之咪唑基；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

## 流程AAA



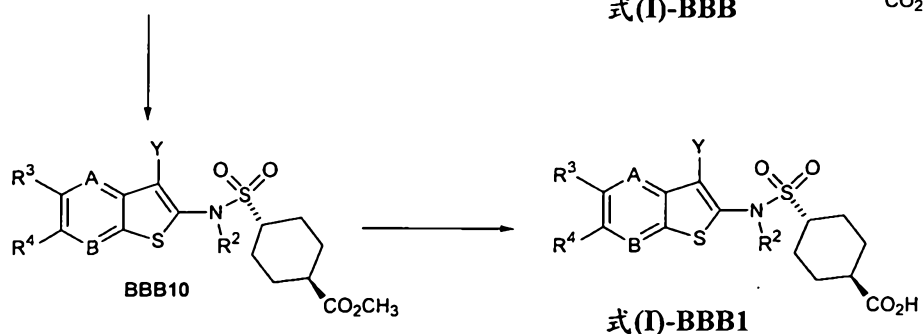
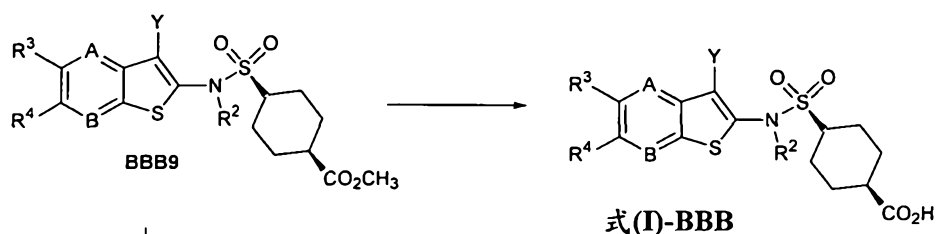
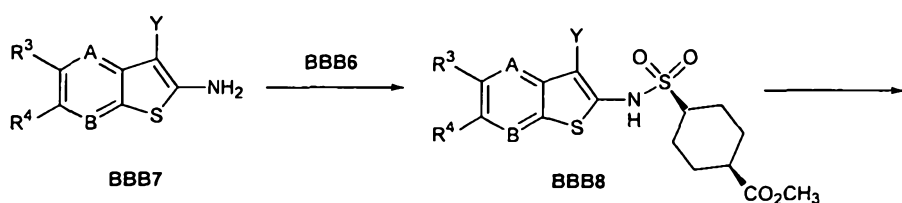
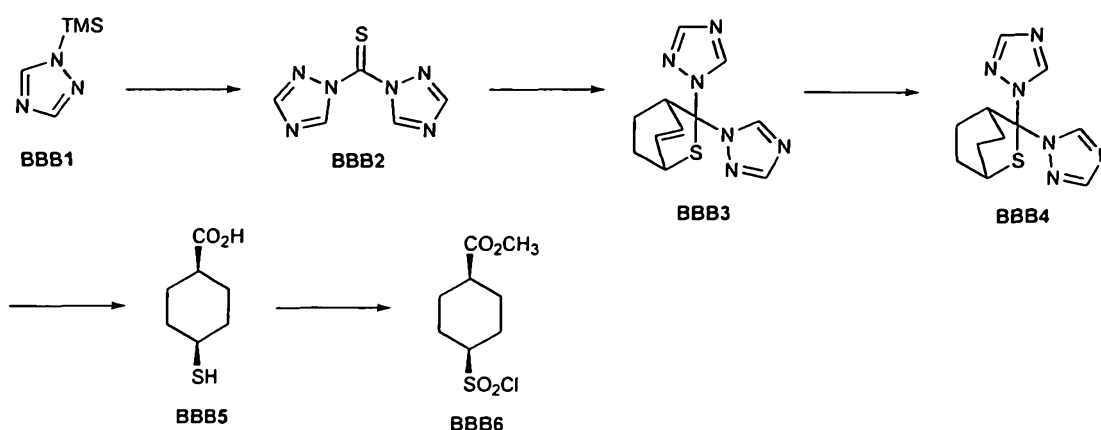
式AAA1化合物可藉由已知方法例如科學文獻

- 5 (WO2007/124369)中所述之方法製備。可以烷基鹵化鎂例如乙基氯化鎂及磺醯化劑例如二氧化硫處理式AAA1化合物，接著以氯化劑例如N-氯琥珀醯亞胺、於溶劑例如THF中處理，得到式AAA2化合物。可以式AAA2磺醯氯使式III化合物磺醯化，得到式AAA3化合物。本發明之
- 10  $R^2$ 基團可如本文中先前所述插入，得到式AAA4化合物。使用熟習此技術者已知之習用化學法使式AAA4化合物之胺基去保護，得到式AAA5化合物(其中 $R_{AAA}$ 為氫)。使用本文中先前所述化學法使式AAA5化合物轉化為式(I)-AAA化合物。或是，可經由以鹼例如DBU或碳酸鉀；

及親電子劑例如碘( $C_{1-3}$ )烷烴或硫酸二甲酯；在溶劑例如DMF中處理，使式AAA5化合物(其中 $R_{AAA}$ 為氫)可被烷基化而形成式AAA5化合物(其中 $R_{AAA}$ 為 $C_{1-3}$ 烷基)。使用本文中先前所述化學法，可使式AAA5化合物(其中 $R_{AAA}$ 為 $C_{1-3}$ 烷基)轉化為式(I)-AAA化合物。

流程BBB係說明一種用於合成式(I)-BBB化合物(其中A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S； $R^1$ 為在第4位置上經1個選自 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基或羧基之取代基取代之環己基；且Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

## 流程 BBB

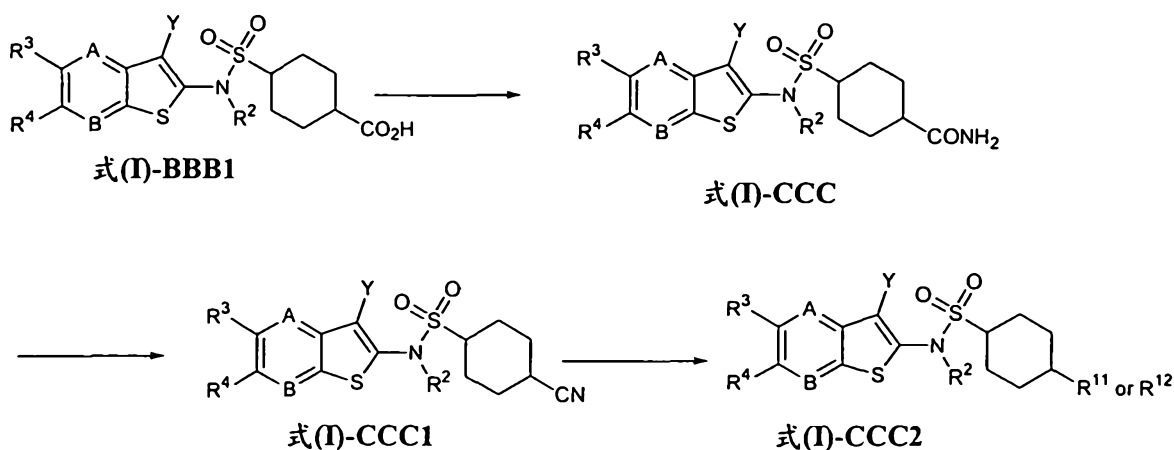


式 BBB6 化合物可藉由已知方法例如科學文獻 (Can. J. Chem., 64(16), 1986, 2184) 中之方法製備。可以硫代光  
 5 氣在惰性非極性溶劑例如四氯化碳處理式 BBB1 化合物 (J. Org. Chem. 43 (2), 1978, 337-339)，得到式 BBB2 化合物。可以於溶劑例如苯中之環己-1,3-二烯化合物處理式 BBB2 化合物 (J. Org. Chem. 45, 1980, 3713-3716)，得到式

- 5 **BBB3**化合物。可使用催化劑例如鈀及氫來源於溶劑例如乙酸乙酯中達到式**BBB3**之烯基還原作用，得到式**BBB4**化合物。可以酸催化劑例如硫酸於甲醇中處理式**BBB4**化合物，得到式**BBB5**化合物。可以氯氣在適當溶劑例如乙酸-水或二氯甲烷-水中處理式**BBB5**化合物，得到式**BBB6**化合物。可以式**BBB6**磺醯氯使式**BBB7**化合物磺醯化，得到式**BBB8**化合物。可使用本文中先前所述化學法使式**BBB8**化合物轉化為式**(I)-BBB**化合物。式**BBB9**化合物可被氫氧化物處理，以有效差向異構化環己基環之立體中心，得到式**BBB10**之立體異構物的混合物。使用本文中所述之化學法使酯類皂化，得到式**(I)-BBB1**化合物。可使用習用層析技術分離式**BBB10**或**(I)-BBB1**之純立體異構物。

- 15 流程CCC係說明一種用於合成式**(I)-CCC**化合物(其中A及B分別為C(R<sup>5</sup>)及C(R<sup>6</sup>)；G為S；R<sup>1</sup>為在第4位置上經1個選自氰基、胺基羰基、R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>之取代基取代之環己基；且Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程CCC

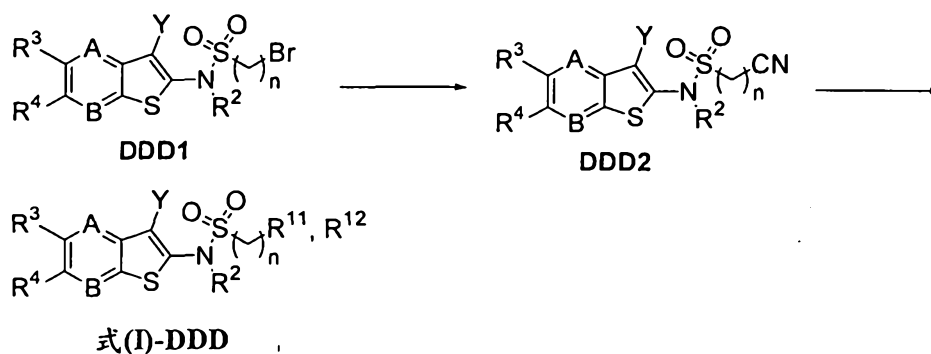




藉由試劑例如HBTU、CDI或HATU之作用、接著添加氫氣使式(I)-BBB1化合物轉化為式(I)-CCC化合物。可藉由試劑例如於吡啶之三氟乙酸酐、於溶劑例如二氯甲烷之作用，使式(I)-CCC化合物轉化為式(I)-CCC1化合物。使用先前流程所述之合成方法，可使式(I)-CCC1化合物之氫基轉化為本發明之 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 基團，得到式(I)-CCC2化合物。

流程DDD係說明一種用於合成式(I)-DDD化合物(其中A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S； $R^1$ 為 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ ；且Y、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定義)之途徑。

### 流程DDD

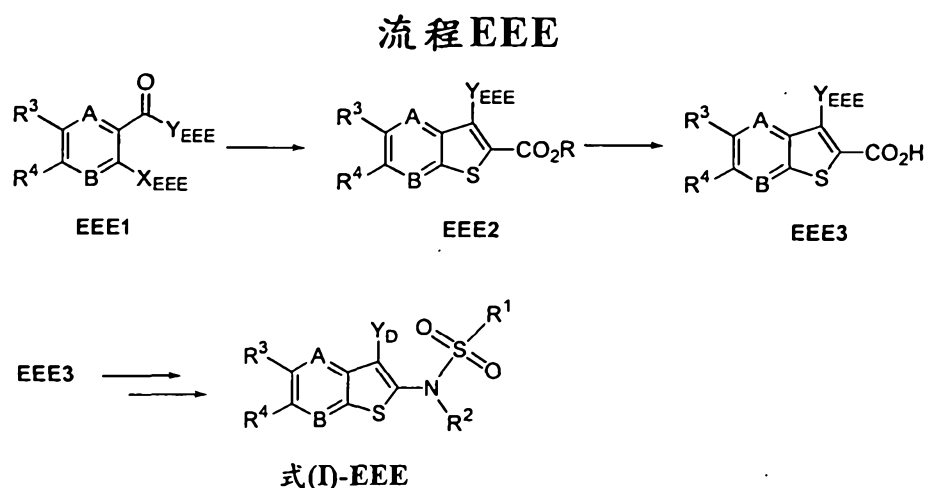


$n=1-6$

式DDD1化合物可使用本文中先前所述化學法製備。可使用氫化鈉及極性惰性溶劑例如DMF或DMSO，使式DDD1化合物轉化為式DDD2化合物。使用先前流程中所述合成方法，可使式DDD2化合物之氫基轉化為本發明之 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 基團，得到式(I)-DDD化合物。

流程EEE係說明一種用於合成式(I)-EEE化合物(其中A及B分別為 $C(R^5)$ 及 $C(R^6)$ ；G為S； $Y_{EEE}$ 為氫、烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基或三氟甲基；且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 係如本文中定

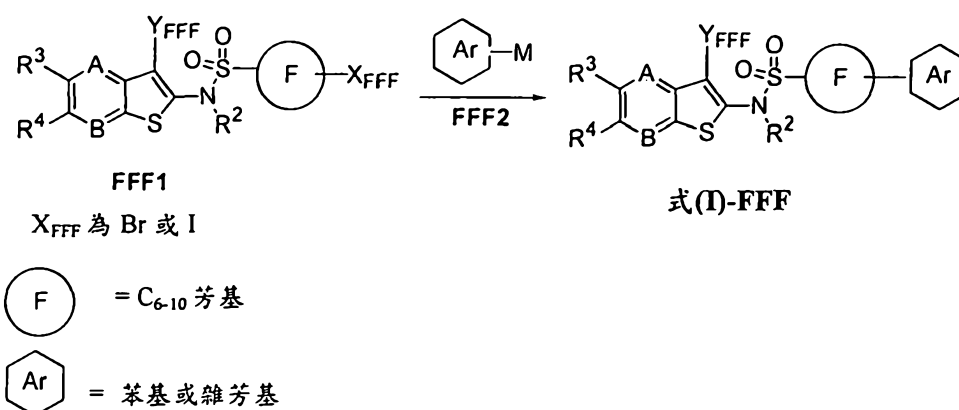
義)之途徑。



- 5 式**EEE1**化合物係為市面上可得者或可藉由已知方法例如科學文獻中所述方法製備。式**EEE1**化合物(其中 $X_{EEE}$ 為氯或氟)可與R-取代之巰基乙酸酯(其中R為 $C_{1-6}$ 烷基)在鹼之存在下反應，得到式**EEE2**化合物，可使用熟習此技術者已知的化學法使其皂化而得到式**EEE3**化合物。
- 10 使用**流程A**中概述之合成方法，可使式**EEE3**化合物轉化為**(I)-EEE**化合物。

- **流程FFF**係說明一種用於合成式**(I)-FFF**化合物(其中 $Y_{FFF}$ 不是溴或碘；G為S；且 $R^1$ 為經選擇地經取代的苯基取代之 $C_{6-10}$ 芳基；或 $R^1$ 為經雜芳基取代之苯基； $R^2$ 為
- 15 不包括溴或碘之取代基； $R^3$ 不是溴；且 $R^4$ 及 $R^6$ 係如本文中定義)之途徑。

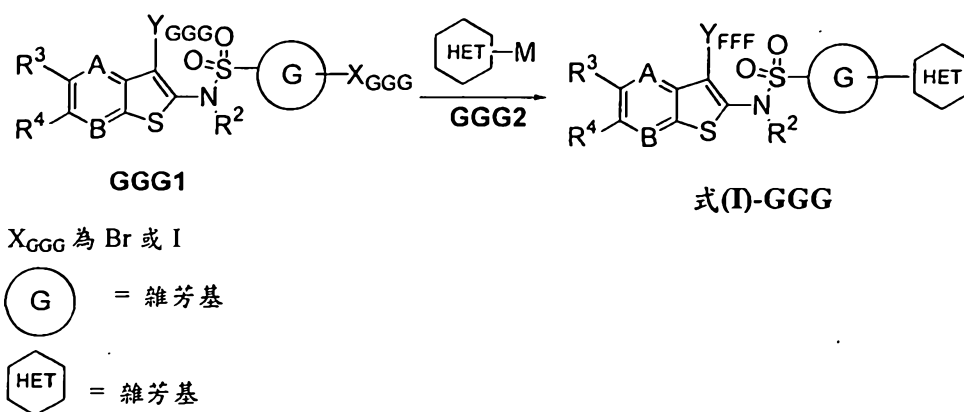
## 流程FFF



式FFF1化合物(其中X<sub>FFF</sub>為溴或碘)可接著根據本文中所述化學法製備。可藉由許多熟習此技術者熟知之偶合反應，例如鈣-催化之鈴木交叉偶合反應，以適當經取代之式FFF2芳基硼酸、芳基三烷基矽烷、芳基錫試劑、及類似物(其中M為反應性偶合官能性)偶合式FFF1化合物。此反應可在有或無添加鈣的配體之存在下；在合適的鹼例如碳酸鈣、碳酸鉀、或碳酸鈉之存在下；於有機溶劑例如乙醇、THF、DMF、甲苯、及類似物中進行。在某些情況下，熟習該技術者將瞭解到，可有利的是逆轉偶合成分，以使環F帶有反應性偶合官能性M，且式FFF2之Ar環帶有鹵化物X<sub>FFF</sub>。

流程GGG係說明一種用於合成式(I)-GGG化合物(其中Y<sub>GGG</sub>不是溴或碘；G為S；且R<sup>1</sup>為經選擇地經取代的苯基或雜芳基取代之雜芳基；R<sup>2</sup>為不包括溴或碘之取代基；R<sup>3</sup>不是溴；且R<sup>4</sup>及R<sup>6</sup>係如本文中定義)之途徑。

## 流程GGG



式GGG1化合物(其中 $X_{GGG}$ 為溴或碘)可接著根據本文中所述化學法製備。可藉由許多熟習此技術者熟知之

5 偶合反應，例如鈀-催化之鈴木交叉偶合反應(Suzuki cross-coupling reaction)，以適當經取代之式GGG2雜芳基硼酸、雜芳基三烷基矽烷、雜芳基錫試劑、及類似物(其中M為反應性偶合官能性)偶合式GGG1化合物。此反應可在有或無添加鈀的配體之存在下；在合適的鹼例如碳

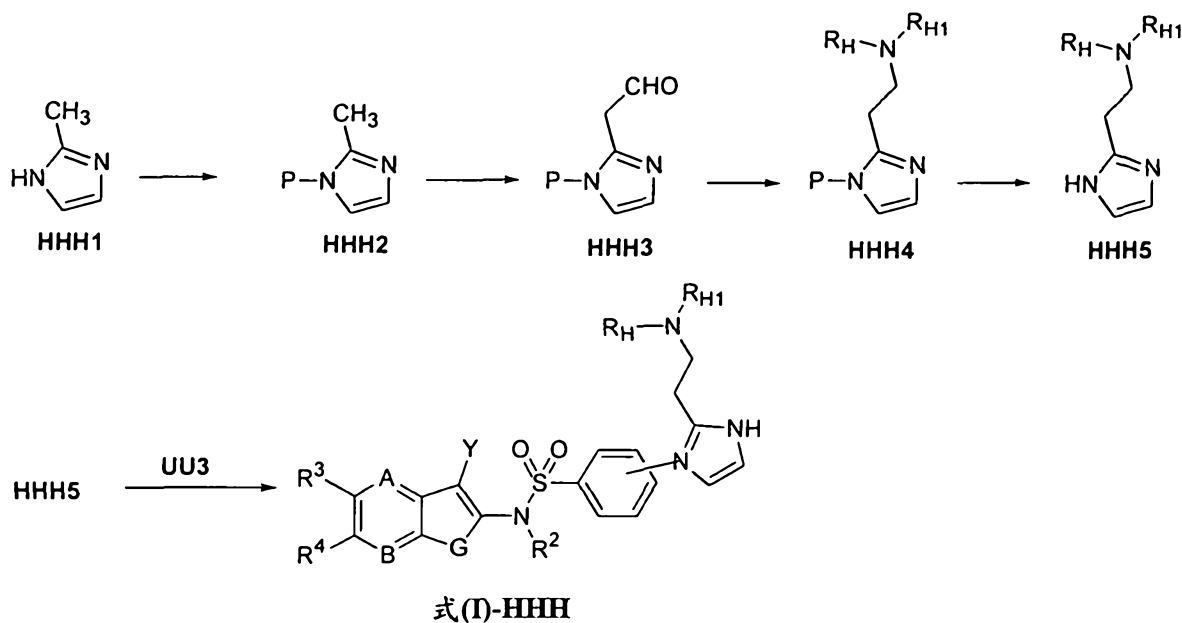
10 酸鈹、碳酸鉀、或碳酸鈉之存在下；於有機溶劑例如乙醇、THF、DMF、甲苯、及類似物中進行。在某些情況下，熟習該技術者將瞭解到，可有利的是逆轉偶合成分，以使環G帶有反應性偶合官能性M，且式GGG2之HET環帶有鹵化物 $X_{GGG}$ 。

15 流程HHH係說明一種用於合成式(I)-HHH化合物(其中 $R^1$ 為在第3或第4位置上經咪唑基(其經2-胺基乙基、2-( $C_{1-2}$ 烷基胺基)乙基、或2-(二( $C_{1-2}$ 烷基)胺基)乙基取代基取代)所取代之苯基； $R_H$ 及 $R_{H1}$ 係獨立地為氫或 $C_{1-2}$ 烷基；或 $R_H$ 及 $R_{H1}$ 與其連接之氮原子一起形成選擇地含有

20 1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且其中由

二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基形成之環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基取代；且A、B、G、Y、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>係如本文中定義)之途徑。

### 流程HHH



- 5 式HHH1化合物為市面上可得者或可藉由已知方法例如科學文獻中所述方法製備。式HHH1化合物之氮雜原子可以適當保護基團(P)例如三苯甲基(trityl)基團而被保護，得到式HHH2化合物。可以強鹼例如正丁基鋰、接著添加氯甲酸乙酯於有機惰性溶劑中處理式HHH2化合物，得到式HHH3醛(Synlett 1999, No 12, 1875-1878)。
- 10 可以式NHR<sub>H</sub>R<sub>H1</sub>胺使式HHH3化合物在氫化物來源例如硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、及類似物之存在下於醇性溶劑例如甲醇中進行還原性烷基化作用，得到式HHH4化合物。氮保護基團進行習用之移除後，得到式
- 15 HHH5化合物。可以式HHH5化合物在有機溶劑例如DMSO及鹼例如K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中偶合式UU3化合物，得到式(I)-HHH化合物。

為對掌性之式(I)化合物可於對掌性固定相上藉由層析而分離為其鏡像異構物。或者，本發明化合物之鹼性或酸性化合物及中間物可藉由分別與對掌性酸或鹼混合而轉化為非鏡像異構物，且藉由分級結晶而拆分為其鏡像異構物。

一般較佳的是，各方法步驟之個別產物係由反應混合物之其他成分分離且其在後續步驟中作為起始物質之前進行純化。分離技術典型地包括蒸發、萃取、沉澱及過濾。純化技術典型地包括管柱層析(Still, W. C. et. al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2921)、薄層層析、結晶及蒸餾。最終產物、中間物及起始物質之結構係藉由分光光度、光譜及分析方法例如核磁共振(NMR)、質譜(MS)及液態層析(HPLC)確認。在製備本發明化合物之說明中，乙酸乙酯、四氫呋喃及二噁烷為乙醚類溶劑之常見實例；苯、甲苯、己烷及庚烷為典型烴類溶劑，且二氯甲烷及二氯乙烷為代表性之鹵化烴類溶劑。在其中產物係以酸加成鹽分離之情況下，游離鹼可藉由熟習此技術者已知的技術得到。在其中產物係以酸加成鹽分離之情況下，鹽類可含有該鹽之一或多個等同物。本發明化合物之鏡像異構物可使用對掌性HPLC而分離。

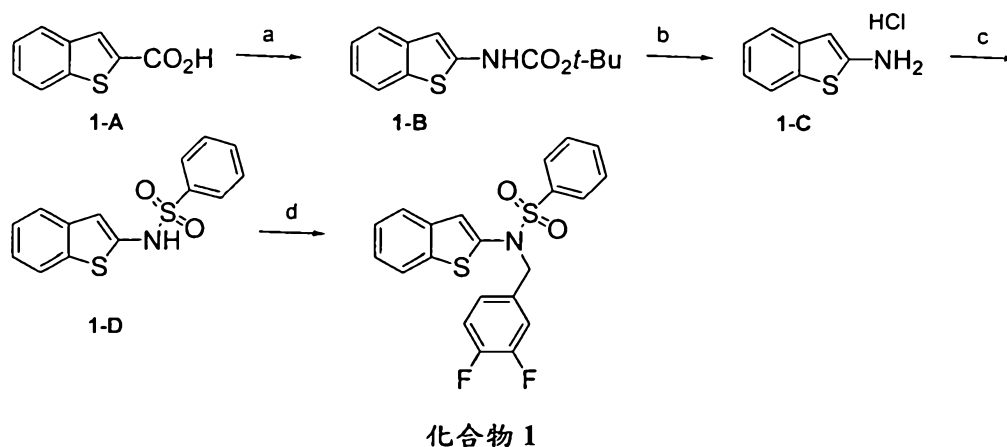
## 【實施方式】

### 特定實例

試劑係購自商業來源。微分析係以Quantitative

- Technologies, Inc., Whitehouse, New Jersey 進行，且係以每總分子量各元素之重量百分比表示。用於氫原子之核磁共振(NMR)光譜係在具(TMS)作為內標準物之指定溶劑終於Bruker Avance (300、400、或500 MHz)光譜儀上
- 5 測量，數值係以自TMS低磁場位移之百萬分之一表示。質譜(MS)係在Micromass Platform LC光譜儀或Agilent 1100系列LC/MSD光譜儀上使用電噴霧技術而測定。除非另外指明，用於實例中之物質係得自容易取得之商業供應商或藉由熟習化學合成技術者已知之標準方法合成。
- 10 除非另外指明，在實例中各種不同之取代基係為氫。當反應在微波反應器中進行時，係使用Personal Chemistry Smith Synthesizer<sup>TM</sup>。

## 實例1



a) DPPA，DIEA，t-BuOH；b) HCl，二噁烷；c) 苯磺酰基氯，吡啶；d) NaH，3,4-二氟苯甲基溴，DMF。

- 20 苯并[b]噻吩-2-基-胺基甲酸第三丁酯(1-B)。將化合物1-A (14.4公克，80.6毫莫耳)、N,N-二異丙基乙基胺 (15.5毫升，88.6毫莫耳)及二苯基磷醯基疊氮化物(20.8毫

升，96.7毫莫耳)於第三丁醇(150毫升)之溶液在回流下加熱8小時，使溶劑在真空下蒸發，且藉由急驟管柱層析於矽膠上純化殘留物，得到成無色固體之化合物**1-B** (18.9公克，94%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.50 (s, 9H), 6.78 (s, 1H), 7.16 (d之d, 1H), 7.27 (d之d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 10.70 (br s, 1H); MS: m/z 250.2 (MH<sup>+</sup>)。

● 苯并[b]噻吩-2-基胺氫酸鹽(**1-C**)。將化合物**1-B** (1.45公克，5.81毫莫耳)加入HCl於二噁烷(4 N，20毫升)之溶液中，且使混合物在室溫下攪拌，直到起始物質全部消耗為止。以二乙醚稀釋混合物，藉由過濾收集產物，且以二乙醚洗滌，得到呈灰白色固體之化合物**1-C** (0.89公克，83%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.43 (s, 1H), 6.8-7.2 (br s, 3H)疊覆於7.05 (m, 1H)及7.20 (m, 1H)上，7.45 (d, 1H), 7.66 (d, 1H); MS: m/z 150.1 (MH<sup>+</sup>)。

● N-苯并[b]噻吩-2-基-苯磺醯胺(**1-D**)。將苯磺醯氯(0.661毫升，5.15毫莫耳)在0 °C下加入化合物**1-C** (0.87公克，4.69毫莫耳)於吡啶(10毫升)之溶液中。移除冰浴且使溶液在周圍溫度下攪拌2小時，在真空下蒸發溶劑，且使殘留物於2N HCl與二氯甲烷之間分隔。將有機層於硫酸鎂上乾燥，且在真空下蒸發溶劑。使殘留物預吸附於矽膠上且藉由急驟管柱層析純化，以於庚烷之乙酸乙酯(10-50%)梯度洗提，得到呈無色固體之化合物**1-D** (1.19公克，88%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.96 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 3H), 7.84-7.88



(m, 2H); MS: m/z 290.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物1

N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯  
 胺。將氫化鈉(60%於油，100毫克，2.48毫莫耳)在0 °C下  
 5 加入化合物1-D (655毫克，2.26毫莫耳)於DMF (8毫升)  
 之溶液中，且使所得混合物在0 °C下攪拌15分鐘。將3,4-  
 二氟苯甲基溴(0.318毫升，2.48毫莫耳)加入反應混合物  
 中，且使所得溶液在周圍溫度下攪拌隔夜。將水加入溶  
 液中，且使產物於乙酸乙酯中萃取。以水(3X)、鹽水洗  
 10 滌有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾，且在真空下蒸  
 發溶劑。使殘留物於矽膠上藉由急驟層析、以於庚烷之  
 乙酸乙酯(0-40%)梯度洗滌而純化，得到呈無色固體之化  
 合物1 (570毫克，61%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.74 (s,  
 2H), 7.00-7.10 (s疊覆於m上, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H),  
 15 7.26-7.36 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 3H),  
 7.73-7.78 (m, 2H); MS: m/z 416.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例1所述之程序，且置換適當試劑、起始  
 物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下  
 列化合物：

20

### 化合物2

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 2.02 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H),  
 7.32-7.41 (m, 4H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H),

97127291

7.88 (s, 1H), 8.00 (s, 1H) ; MS: m/z 434.26 (MH<sup>+</sup>) 。

### 化合物3

N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(3-氟-苯甲基)-苯磺醯胺 。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.76 (s, 2H), 6.94-6.98 (m, 3H),  
5 7.27-7.32 (m, 4H), 7.48-7.53 (d之d, 2H), 7.60-7.64 (m,  
3H), 7.66-7.78 (m, 2H) ; MS: m/z 398.1 (MH<sup>+</sup>) 。

### 化合物4

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-苯磺醯  
胺 。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.81 (s, 2H), 7.10 (t, 2H),  
10 7.28-7.32 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 3H),  
7.82 (t, 1H), 7.90-7.97 (m, 3H) ; MS: m/z 432.1 (MH<sup>+</sup>) 。

### 化合物5

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-喹啉-8-基甲基-苯磺醯  
胺 。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.56 (s, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.57  
15 (t, 1H), 7.63-7.74 (m, 3H), 7.78-7.96 (m, 6H), 8.31 (d之d,  
1H), 8.75 (d之d, 1H) ; MS: m/z 465.1 (MH<sup>+</sup>) 。

### 化合物6

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-苯  
磺醯胺 。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.86 (s, 2H), 7.29 (d, 2H),  
20 7.40-7.51 (m, 4H), 7.67-7.72 (m, 3H), 7.80 (t, 1H),  
7.90-7.97 (m, 3H) ; MS: m/z 498.1 (MH<sup>+</sup>) 。

### 化合物7

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-  
苯磺醯胺 。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.41-7.54

(m, 3H), 7.65-7.73 (m, 5H), 7.83 (t, 1H), 7.92-8.00 (m, 3H); MS: m/z 500.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物8

5 N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.94 (s, 2H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.66-7.72 (m, 5H), 7.83 (t, 1H), 7.91-7.99 (m, 3H); MS: m/z 482.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物9

10 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-吡啶-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.10 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.89 (d, 1H); MS: m/z 417.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物10

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.10 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.83-7.97 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.87 (d, 1H); MS: m/z 449.1 (MH<sup>+</sup>)。

20

### 化合物11

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.32-7.48 (m, 4H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H)

7.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H) ; MS: m/z 482.1 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物12

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-吡啶-3-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 4.81 (br s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 4H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.82-7.88 (m, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 8.97 (d之d, 1H), 9.02 (d, 1H) ; MS: m/z 431.1 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物13

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-吡啶-3-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 3H), 4.83 (br s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.36-7.46 (m, 4H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.01 (d, 1H) ; MS: m/z 479.1 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物14

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-吡啶-3-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.83 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.80 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 9.02 (d, 1H) ; MS: m/z 446.1 (MH<sup>+</sup>) 。

20

#### 化合物15

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-噻吩-3-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.99 (s, 3H), 4.76 (br s, 2H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.28-7.45 (m, 4H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.89-7.92 (m,

1H), 8.37-8.38 (m, 1H) ; MS: m/z 451.0 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物16

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-噻吩-3-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H),  
 5 4.78 (br s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.21-7.41 (m, 4H), 7.49-7.51  
 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.89-7.92  
 (m, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H) ; MS: m/z 484.0 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物17

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-噻吩-3-  
 10 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 5.50 (s, 2H),  
 7.30-7.33 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.69-7.77 (m, 1H),  
 7.82-7.91 (m, 4H), 8.32-8.39 (m, 2H), 8.83-8.85 (m, 1H) ;  
 MS: m/z 451.0 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物18

15 N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯并  
 [b]噻吩-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.03 (s, 3H),  
 ● 4.86 (br s, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.30-7.47 (m, 3H),  
 7.54-7.75 (m, 3H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (d,  
 1H), 8.26 (s, 1H) ; MS: m/z 486.1 (MH<sup>+</sup>) 。

20

#### 化合物19

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-苯并  
 [b]噻吩-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H),  
 5.60 (s, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.65 (m, 6H),  
 7.73-7.78 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.12 (d, 1H),

8.21 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d之d, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H); MS: m/z 501.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物20

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-

5 基)-噻啉-8-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.74 (s, 3H),  
5.29 (br s, 2H), 5.55 (br s, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H),  
7.27-7.44 (m, 4H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H),  
7.82-7.87 (m, 1H), 8.23 (d之d, 1H), 8.36-8.40 (m, 1H),  
8.65-8.67 (m, 1H), 9.28-9.30 (m, 1H); MS: m/z 481.2  
10 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物21

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲

基)-噻啉-8-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.70 (s, 3H),  
5.32 (br s, 2H), 5.77 (br s, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.44 (d,  
15 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.83-7.87 (m,  
1H), 8.22 (d之d, 1H), 8.38 (d之d, 1H), 8.66 (d之d, 1H),  
9.28-9.33 (m, 1H); MS: m/z 529.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物22

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(噻啉-8-基甲基)-噻啉-8-

20 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.64 (s, 3H), 6.06 (s, 2H),  
7.21-7.25 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 3H),  
7.83-7.87 (m, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.24-8.39 (m, 3H),  
8.65-8.72 (m, 2H), 9.29-9.30 (m, 1H); MS: m/z 496.2  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物23

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-氯-苯甲基)-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.85 (s, 2H), 7.04-7.15 (m, 2H),  
7.27-7.37 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.66-7.97 (m, 8H) ;

5 MS: m/z 432.1 (MH+)。

## 化合物24

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯胺

● 胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.83 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H),  
7.27-7.38 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.66-7.75 (m, 3H),

10 7.80-7.85 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H) ; MS: m/z 450.1

(MH+)。

## 化合物25

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲

● 氧基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.97 (s, 3H), 3.82

15 (s, 3H), 4.75 (br s, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.26-7.45 (m,  
7H), 7.60 (t, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H) ;

● MS: m/z 460.1 (MH+)。

## 化合物26

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲

20 氧基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H), 3.88  
(s, 3H), 4.70 (br s, 2H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.26-7.41 (m,

4H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 3H) ; MS: m/z 460.2  
(MH+)。

## 化合物27

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-異  
喹啉-5-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.74 (s, 3H), 4.89  
(br s, 2H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.24-7.42 (m, 4H), 7.58-7.64  
5 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.45  
(d, 1H), 8.56-8.61 (m, 2H), 9.59 (s, 1H); MS: m/z 481.2  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物28

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-  
10 異喹啉-5-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (s, 3H),  
6.03 (s, 2H), 7.25-7.72 (m), 8.25 (t, 1H), 8.76-8.92 (m, 4H),  
10.47 (s, 1H); MS: m/z 529.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物29

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-異  
15 喹啉-5-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.47 (s, 3H), 5.54  
(s, 2H), 7.27-7.52 (m, 5H), 7.60 (d, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H),  
7.87 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.61-8.68 (m,  
3H), 8.71-8.76 (m, 2H), 9.87 (s, 1H); MS: m/z 496.2  
(MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物30

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-喹啉-6-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H),  
4.85 (br s, 2H), 7.12-7.20 (m, 1H), 7.29-7.42 (m, 4H),  
7.64-7.71 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 2H), 8.21 (d之d, 1H),



8.35 (d, 1H), 8.74-8.80 (m, 2H), 9.19-9.21 (m, 1H) ; MS:  
m/z 481.2 (MH+)。

### 化合物31

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲  
5 基)-喹啉-6-磺酰胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 3H),  
4.87 (s, 2H), 7.27-7.46 (m, 6H), 7.64-7.69 (m, 1H),  
7.77-7.87 (m, 2H), 8.22 (d之d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.75-8.83  
(m, 2H), 9.22 (d之d, 1H) ; MS: m/z 529.2 (MH+)。

### 化合物32

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(喹啉-8-基甲基)-喹啉-6-  
磺酰胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.84 (s, 3H), 5.57 (s, 2H),  
7.27-7.34 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 3H), 7.70-7.90 (m, 4H),  
8.21 (d之d, 1H), 8.29 (d, 2H), 8.68-8.73 (m, 2H), 8.76 (d之  
d, 1H), 9.15 (d之d, 1H) ; MS: m/z 496.2 (MH+)。

### 化合物33

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-吡啶-3-磺酰  
● 胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.94 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H),  
7.30-7.44 (m, 4H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 1H),  
8.21-8.26 (m, 1H), 8.94 (d之d, 1H), 8.98 (d, 1H) ; MS: m/z  
20 417.0 (MH+)。

### 化合物34

N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(3,4-二氟-苯甲基)-甲磺酰胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.28 (s, 3H), 4.19 (s, 2H),  
7.18-7.24 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.73-7.78 (m, 1H),

7.82-7.89 (m, 1H) ; MS: m/z 354.1 (MH+)。

#### 化合物35

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-乙磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H) ; MS: m/z 368.1 (MH+)。

#### 化合物36

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-丙烷-1-磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.01 (t, 3H), 1.72-1.87 (m, 2H), 3.37-3.44 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H) ; MS: m/z 382.2 (MH+)。

#### 化合物37

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-丁烷-1-磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.892 (t, 3H), 1.35-1.48 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H) ; MS: m/z 396.1 (MH+)。

#### 化合物38

N-(3-氟-4-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-噻吩-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (s, 3H), 4.87 (br s, 2H), 7.32-7.50 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.17 (d之d, 1H) ; MS: m/z 486.1 (MH+)。

## 化合物39

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-吡啶-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H), 4.92 (br s, 2H), 7.37-7.53 (m, 3H), 7.63-7.79 (m, 4H),  
5 7.84-7.88 (m, 1H), 8.27-8.32 (m, 1H), 8.97-9.04 (m, 2H) ;  
MS: m/z 481.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物40

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (t, 3H), 2.04 (s,  
10 3H), 3.46 (q, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H),  
7.62-7.71 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 1H) ; MS: m/z 432.1  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物41

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺  
15 酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (t, 3H), 2.06 (s, 3H),  
3.44 (q, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.29-7.44 (m,  
4H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H) ; MS: m/z 382.2  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物42

20 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-  
乙磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (t, 3H), 1.99 (s,  
3H), 3.44 (q, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.36-7.43 (m,  
4H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H) ; MS: m/z 430.2  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物43

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺  
 醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.33 (t, 3H), 3.46 (q, 2H),  
 5.07 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.70-7.77 (m,  
 5 3H) and 7.83-7.88 (m, 1H); MS: m/z 418.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物44

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-N',N'-二甲基硫磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.09 (s,  
 3H), 2.87 (s, 6H), 4.72 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H),  
 10 7.27-7.42 (m, 4H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H);  
 MS: m/z 397.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物45

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-甲磺  
 醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.30 (s, 3H), 5.01 (s, 2H),  
 15 7.31-7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.70-7.78 (m,  
 3H), 7.83-7.89 (m, 1H); MS: m/z 404.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物46

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-苯磺醯胺。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.76 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21-7.32  
 20 (m, 6H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.76-7.80  
 (m, 2H); MS: m/z 414.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物47

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲氧基-苯甲基)-苯磺醯  
 胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.71 (s, 3H), 4.90 (s, 2H),

6.76-6.78 (d, 1H), 6.86-6.90 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.77-7.82 (d, 2H); MS: m/z 410.1 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物48

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲氧基-苯甲基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.74 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 6.75-6.78 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.76-7.78 (d, 2H); MS: m/z 410.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物49

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-甲氧基-苯甲基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.74 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.76-6.81 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.76-7.80 (d, 2H); MS: m/z 410.1 (MH<sup>+</sup>), 432.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物50

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-苯甲基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.92 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 3H), 7.77-7.81 (d, 2H); MS: m/z 398.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物51

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-硝基-苯甲基)-苯磺酰胺

胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.89 (s, 2H), 7.05 (s, 1H),  
7.26-7.31 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.62-7.68 (m, 3H),  
7.74-7.79 (m, 3H), 8.05-8.19 (m, 2H) ; MS: m/z 425.1  
(MH+)。

5

## 化合物52

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-苯磺醯

胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.17 (s, 2H), 7.07 (s, 1H),  
7.26-7.32 (m, 3H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H),  
7.60-7.67 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H), 7.87-7.89 (m, 1H),  
7.94-7.98 (m, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H) ; MS: m/z 381.0  
(MH+)。

10

## 化合物53

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-苯磺醯

胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.97 (s, 2H), 7.07 (s, 1H),  
7.32-7.34 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 3H),  
7.76-7.83 (m, 3H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.75-8.76 (m, 1H),  
8.83 (s, 1H) ; MS: m/z 381.0 (MH+)。

15

## 化合物54

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-苯磺醯

胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.02 (s, 2H), 7.13 (s, 1H),  
7.33-7.37 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 3H),  
7.76-7.78 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 2H), 8.81-8.84 (m, 2H) ;  
MS: m/z 381.0 (MH+)。

20

## 化合物55

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-硝基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.29 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.61-7.69 (m, 4H), 7.78-7.80 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 2H); MS: m/z 425.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物56

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-三氟甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.59-7.66 (m, 4H), 7.78-7.79 (m, 2H); MS: m/z 464.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物57

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.81 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 2H); MS: m/z 464.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物58

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.80 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.10-7.12 (d, 2H), 7.28-32 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.75-7.77 (m, 2H); MS: m/z 464.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物59

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯甲基)-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 5H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.77-7.79 (m, 2H); MS: m/z 380.1 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物60

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 6.98-6.99 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 2H); MS: m/z 428.1 (MH<sup>+</sup>)。

10

#### 化合物61

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.80 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 5H), 7.63-7.68 (m, 3H), 7.75-7.77 (m, 2H); MS: m/z 466.0 (MH<sup>+</sup>)。

15

#### 化合物62

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.77-7.81 (d, 2H); MS: m/z 394.0 (MH<sup>+</sup>)。

20

#### 化合物63

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲基-苯甲基)-苯磺醯



胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.25 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 3H), 7.76-7.78 (m, 2H); MS:  $m/z$  394.0 ( $\text{MH}^+$ )。

5 化合物64

$\text{N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-氟-4-甲氧基苯磺酰胺}$ 。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.62-7.71 (m, 4H), 7.76-7.88 (m, 2H); MS:  $m/z$  528.0 ( $\text{MH}^+$ ), 550.0 ( $\text{MNa}^+$ )。

10 化合物65

$\text{N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯并噻唑-6-磺酰胺}$ 。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.96 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.33-7.52 (m, 3H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.31-8.42 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.77 (s, 1H); MS:  $m/z$  537.0 ( $\text{MH}^+$ )。

● 化合物66

$\text{N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-酮基-2,3-二氢-苯并呋唑-6-磺酰胺}$ 。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.28-7.48 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 4H), 7.81-7.86 (m, 2H), 12.35 (s, 1H); MS:  $m/z$  537.0 ( $\text{MH}^+$ )。

化合物67

$\text{N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-酮基-2,3-二氢-苯并呋唑-6-磺酰胺}$

吩-2-基))-3-酮基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘓咩-6-磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.97 (s, 3H), 4.79 (m, 4H),  
7.20-7.23 (d, 1H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.61-7.72 (m, 3H),  
7.81-7.90 (m, 1H), 10.91 (s, 1H) ; MS: m/z 551.1 (MH $^+$ )。

5

#### 化合物68

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘓咩-7-磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H),  
4.33-4.36 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.97-6.91 (d, 1H),  
6.98-7.00 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 3H),  
7.59-7.69 (m, 3H), 7.83-7.87 (m, 1H) ; MS: m/z 551.1  
(MH $^+$ )。

10

#### 化合物69

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.98 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.34-7.51 (m, 3H),  
7.65-7.71 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.04-8.06 (d, 2H),  
8.44-8.47 (d, 2H), 9.92 (s, 1H) ; MS: m/z 564.0 (MH $^+$ ),  
586.0 (MNa $^+$ )。

15

#### 化合物70

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-苯氧基-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.87 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 7.05-7.08 (d, 1H), 7.21-7.39 (m,  
6H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.62-7.86 (m, 6H) ; MS: m/z 572.1

(MH<sup>+</sup>)。

### 化合物71

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基  
 苯甲基)-2-甲酯基丙烷磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 5 2.01 (s, 3H), 2.82-2.89 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.71-3.75 (t,  
 2H), 4.89 (s, 2H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.59-7.71 (m, 3H),  
 7.84-7.92 (m, 1H); MS: m/z 490.0 (MH<sup>+</sup>), 512.0 (MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物72

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基苯甲  
 10 基)-(2,4-二羥基-6-甲基-嘓啶-5-基)磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.98 (s, 3H),  
 7.34-7.50 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.84-7.92 (m, 1H),  
 11.66 (s, 1H), 11.85 (s, 1H); MS: m/z 528.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物73

15 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-磺醯  
 ● 胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94-1.98 (m, 3H), 3.02-3.09  
 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.76-4.90 (m, 4H), 7.34-7.53  
 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 5H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.96 (s,  
 20 1H); MS: m/z 631.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物74

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.04 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.76

(s, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.60-7.69 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 1H); MS: m/z 512.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物75

5 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2,4-二甲基-噻唑-5-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.88-7.92 (m, 1H); MS: m/z 515.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物76

10 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-6-氯-吡啶-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 7.35-7.51 (m, 3H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.88-7.92 (m, 2H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.90 (d, 1H); MS: m/z 515.0 (MH<sup>+</sup>).

15 化合物77

● N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-氯-吡啶-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.02 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.45-7.75 (m, 5H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.26-8.32 (m, 1H), 8.72-8.77 (m, 1H);  
20 MS: m/z 515.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物78

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-噻吩-3-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.98 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.46-7.51 (m,

1H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.38-8.39 (m, 1H); MS: m/z 472.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物462

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-N',  
5 N'-二甲基胺磺醯基-苯磺醯胺。MS: m/z 573.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物825

N-(苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3,4-二氟-苯  
磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02 (s, 3H), 4.78 (br s, 2H),  
7.28 (s, 5H), 7.41 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); MS:  
10 m/z 452.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物826

N-(4-氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3,4-  
二氟-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ2.02 (s, 3H), 4.72 (br s,  
2H), 6.95 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.61 (m,  
15 2H), 7.72 (m, 2H); MS: m/z 447.9 (MH<sup>+</sup>), 470.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物828

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-甲氧基-苯甲基)-乙  
磺醯胺。MS: m/z 380.0 (MH<sup>+</sup>), 402 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物829

20 N-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42 (t, 3H), 2.12 (s,  
3H), 3.23 (q, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.13 (m, 1H),  
7.33 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.12 (m, 1H);  
MS: m/z 365.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物845

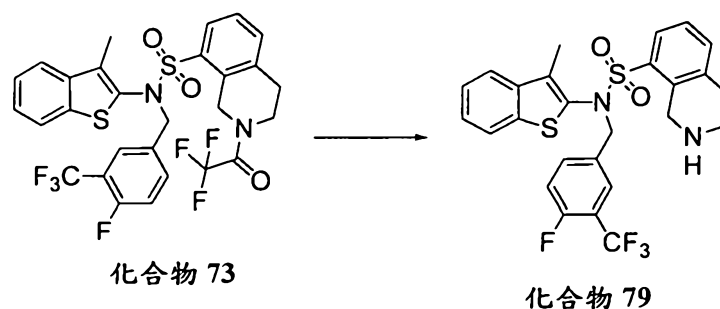
3-氟-N-(4-氟-苯甲基)-4-(4-氟-苯甲基氧基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 554.0 (MH<sup>+</sup>), 576.0 (MNa<sup>+</sup>)。

5

## 化合物846

N-(苯甲基)-4-苯甲基氧基-3-氟-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 540.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 實例2



10

a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O。

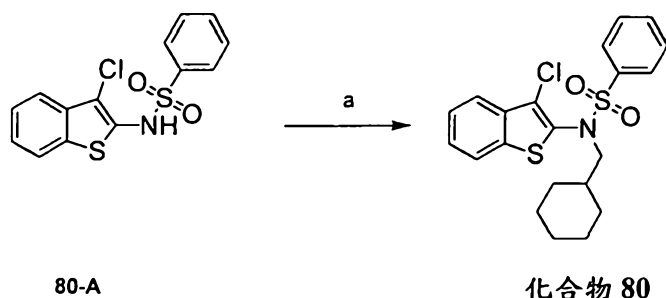
## 化合物79

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-磺醯胺。將化合物73

15 (0.06公克, 0.095毫莫耳)加入碳酸鉀(0.066 g; 0.48毫莫耳)於甲醇及水(2毫升/2毫升)之溶液中, 且使反應在室溫下攪拌18小時。將反應於乙酸乙酯及水之間分隔, 使層分離, 以鹽水洗滌有機物, 於硫酸鎂上乾燥, 溝槽過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半-製備性HPLC (Gemini, 20 C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 μ)、以40%至60% MeCN-H<sub>2</sub>O梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃色油之化合物

79 (0.035 公克, 57%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.95 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.83 (m, 2H), 7.37-7.88 (m, 10H), 9.11 (s, 1H); MS: m/z 535.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 5 實例3



a) Ph<sub>3</sub>P, DEAD, 環己基甲醇, THF。

#### 化合物 80

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環己基甲基)-苯磺醯胺。

- 10 將DEAD (0.260公克之於甲苯中的40重量%溶液, 0.60毫莫耳)溶液加入溶於乾燥四氫呋喃(5毫升)之三苯基膦 (0.157公克, 0.60毫莫耳)中。使反應混合物在室溫下攪拌2分鐘, 其中加入化合物80-A (0.130公克, 0.40毫莫耳)。加入環己基甲醇(0.048毫升, 0.48毫莫耳)且使反應
- 15 混合物在室溫下攪拌16小時。將反應混合物在真空下蒸發, 使殘留物溶解於10毫升二氯甲烷中, 以10毫升鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析於矽膠上以乙酸乙酯-庚烷(10-20%)
- 20 梯度洗提而純化產物, 得到呈淺黃色固體之化合物80 (0.121公克, 72%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88-1.0 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 3H), 1.30-1.37 (m, 1H), 1.38-1.44 (m, 2H),

1.45-1.48 (m, 1H), 1.62-1.87 (m, 2H), 3.47 (d, 2H),  
7.41-7.52 (m, 4H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H),  
7.74-7.82 (m, 3H); MS: m/z 420.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例3所述程序，且置換適當試劑、起始物  
5 質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列  
化合物：

#### 化合物81

N-(2-第三丁氧基-乙基)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-  
● 苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10 (s, 9H), 3.56 (t, 2H),  
10 3.83 (t, 2H), 7.42-7.52 (m, 4H), 7.56-7.68 (m, 1H),  
7.70-7.78 (m, 2H), 7.85-7.87 (d, 2H); MS: m/z 446.1  
(MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物82

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(2-酮基-吡咯啉-1-  
15 基)-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06-2.16 (m,  
2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 3.49-3.73 (m, 2H), 3.87-3.91 (m,  
● 2H), 7.44-7.81(m, 9H); MS: m/z 435.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物83

N-(丁基)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。  
20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85-0.90 (m, 3H), 1.34-1.55 (m, 4H),  
3.62-3.67 (t, 2H), 7.43-7.53 (m, 4H), 7.60-7.68 (m, 1H),  
7.69-7.73 (m, 1H), 7.74-7.85 (m, 3H); MS: m/z 380.1  
(MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物84



N-(Allyl)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.28-4.31 (m, 2H), 5.08-5.18 (m, 2H), 5.80-5.91 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.52-7.63 (m, 2H), 7.64-7.87 (m, 5H) ; MS: m/z 364.0 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物85

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯乙基)-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.89-2.94 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 7.13-7.28 (m, 6H), 7.43-7.51 (m, 4H), 7.58-7.82 (m, 4H) ; MS: m/z 364.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

#### 化合物86

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(第三丁酯基胺基)

乙基]-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (s, 9H), 3.28-3.32 (t, 2H), 3.75-3.79 (t, 2H), 5.03 (s, 1H, NH), 7.43-7.55 (m, 4H), 7.62-7.85 (m, 5H) ; MS: m/z 489.1 (MNa<sup>+</sup>)。

15

#### 化合物87

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-

苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.98 (s, 6H), 3.38-3.42 (t, 2H), 4.06-4.11 (t, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.67-7.82 (m, 5H) ; MS: m/z 395.1 (MH<sup>+</sup>)。

20

#### 化合物88

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲磺醯基-乙基)-苯

磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.03 (s, 3H), 3.40-3.45 (t, 2H), 4.11-4.16 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.66-7.85 (m, 5H) ;

MS: m/z 430.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物89

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[[1-(第三丁酯基)吡咯  
啉-2-基]-甲基]-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s,  
5 9H), 1.94-2.01 (m, 3H), 2.35 (bs, 1H), 3.35-3.36 (m, 2H),  
3.61-3.82 (m, 3H), 7.39-7.54 (m, 4H), 7.59-7.71 (m, 2H),  
7.75-7.81 (m, 3H) ; MS: m/z 407.1 (MH<sup>+</sup>-BOC)。

### 化合物90

● N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[[1-(第三丁酯基)六氫  
10 吡啶-4-基]-甲基]-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
1.58-1.65 (m, 5H), 1.73 (s, 9H), 3.52-3.54 (bd, 2H),  
4.06-4.10 (bd, 2H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.61-7.66 (m, 1H),  
7.70-7.77 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H) ; MS: m/z 543.2  
(MNa<sup>+</sup>)。

15

### 化合物91

● N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(2-酮基-咪唑啉-1-  
基)-乙基]-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.37-3.44 (m,  
4H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.85-3.89 (m, 2H), 7.43-7.53 (m,  
4H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.70-7.83 (m, 4H) ; MS: m/z 436.4  
20 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物92

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙  
基)-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.39-2.42(m, 4H),  
2.53-2.57 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.79-3.83 (m, 2H),

7.43-7.53 (m, 3H), 7.71-7.84(m, 3H), 7.85-7.86 (m, 2H) ;  
MS: m/z 437.1 (MH+)。

### 化合物93

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2(R)-甲基-2-甲酯  
基-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27(s, 3H), 2.34  
(s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 3.42-4.17 (m, 5H), 7.33-7.40  
(m, 2H), 7.42-7.62 (m, 2H), 7.64-7.78 (m, 5H) ; MS: m/z  
404.1 (MH+)。

### 化合物94

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2(S)-甲基-2-甲酯  
基-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26 (s, 3H), 2.33  
(s, 3H), 2.61-2.68 (m, 1H), 3.49 (s,3H), 3.58 (s, 2H),  
7.33-7.42 (m, 2H), 7.42-7.61 (m, 2H), 7.62-7.78 (m, 5H) ;  
MS: m/z 404.1 (MH+)。

### 化合物95

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙  
● 基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36 (s, 3H), 2.41-2.51  
(m, 6H), 3.57-3.74 (m, 6H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.48-7.61  
(m, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.69-7.81(m, 2H) ; MS: m/z  
20 417.3 (MH+)。

### 化合物96

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-  
乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.26-1.53 (m, 2H),  
2.35 (m, 7H), 2.44-2.49 (t, 2H), 3.52-3.66 (m, 2H),

7.33-7.40 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, 3H),  
7.71-7.82 (m, 2H) ; MS: m/z 415.2 (MH+)。

#### 化合物97

N-(環丙基甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺  
5 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.18-0.20 (m, 2H), 0.43-0.46 (m,  
2H), 0.92-1.00 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H),  
7.48-7.53 (m, 2H), 7.59-7.71 (m, 3H), 7.72-7.81(m, 2H) ;  
MS: m/z 358.2 (MH+)。

#### 化合物98

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基硫烷基-乙  
基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.09 (s, 3H), 2.35 (s,  
3H), 2.62-2.67 (m, 2H), 3.74 (bs, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H),  
7.48-7.55 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.78-7.82 (m, 2H) ;  
MS: m/z 378.1 (MH+)。

#### 15 化合物99

N-(2-甲氧基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯  
● 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H),  
3.45-3.50 (m, 2H), 3.72 (bs, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H),  
7.46-7.54 (m, 2H), 7.59-7.73 (m, 3H), 7.79-7.83 (m, 2H) ;  
20 MS: m/z 362.1 (MH+)。

#### 化合物100

N-(2-第三丁氧基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10 (s, 9H), 2.30 (s,  
3H), 3.46-3.50 (t, 2H), 3.71 (bs, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H),

7.47-7.52 (m, 2H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 2H) ;  
MS: m/z 404.2 (MH+)。

#### 化合物101

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(甲酯基-甲基)-苯  
磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.10 (s, 9H), 2.33 (s, 3H),  
3.70 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.47-7.53 (m,  
2H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.79-7.84 (m, 2H) ; MS: m/z 376.2  
(MH+)。

#### 化合物102

10 N-(2,2-二氟-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯  
磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.30 (s, 3H), 3.88 (bs, 2H),  
5.83-6.12 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H),  
7.65-7.72 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H) ; MS: m/z 368.1  
(MH+)。

#### 化合物103

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[[1-(第三丁酯基)吡  
咯啉-2-基]-甲基]-苯磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$   
1.17-1.36 (m, 11H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 2H),  
3.21-3.46 (m, 2H), 3.59-3.74 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H),  
20 7.46-7.51 (m, 2H), 7.58-7.79 (m, 5H) ; MS: m/z 487.2  
(MH+)。

#### 化合物104

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯乙基)-苯磺醯  
胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.82-2.89 (t, 2H),

3.66-3.93 (bs, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 3H),  
7.37-7.42 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H),  
7.69-7.78 (m, 4H) ; MS: m/z 408.1 (MH+)。

5

## 化合物105

N-(2-甲氧基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙  
磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.47 (t, 3H), 2.42 (s, 3H),  
3.23-3.31 (q, 2H), 3.84-3.88 (t, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H),  
7.69-7.75 (m, 2H) ; MS: m/z 314.1 (MH+)。

10

## 化合物106

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-  
乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.48 (t, 3H), 2.42 (s,  
3H), 2.45-2.52 (m, 2H), 3.18-3.25 (q, 2H), 3.91-3.97 (m,  
2H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 2H) ; MS: m/z 352.2  
15 (MH+)。

## 化合物107

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(戊-3-炔基)-乙磺醯  
胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.48 (t, 3H), 1.73-1.74 (t,  
3H), 2.43 (s, 3H), 3.19-3.27 (q, 2H), 3.78-3.83 (t, 2H),  
20 7.37-7.41 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H) ; MS: m/z 322.2  
(MH+)。

## 化合物108

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基硫烷基-乙  
基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.48 (t, 3H), 2.11

(s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.66-2.71 (t, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H),  
3.85-3.90 (t, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H) ;  
MS: m/z 330.1 (MH+)。

#### 化合物109

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5-酮基-(S)-吡咯啉  
-2-基甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.42-1.47 (t,  
3H), 2.31-2.37 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.17-3.24 (q, 2H),  
3.76-3.85 (m, 3H), 5.73 (bs, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H),  
7.70-7.76 (m, 2H) ; MS: m/z 353.1 (MH+)。

#### 10 化合物110

N-(2-第三丁氧基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18 (s, 9H), 1.43-1.54  
(q, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.28-3.35 (q, 2H), 3.48-3.52 (t, 2H),  
3.80-3.84 (t, 2H), 5.73 (bs, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H),  
15 7.68-7.75 (m, 2H) ; MS: m/z 356.3 (MH+)。

#### 化合物111

● N-(2,2-二氟-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙  
磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.44-1.49 (t, 3H), 2.43 (s, 3H),  
3.22-3.35 (q, 2H), 3.95-4.06 (t, 2H), 5.78-6.18 (tt, 1H),  
20 7.40-7.43 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H) ; MS: m/z 320.1  
(MH+)。

#### 化合物112

N-(環丙基甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺  
醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.00-0.35 (m, 2H), 0.24-0.30 (m,

2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.19-1.24 (t, 3H), 2.24 (s, 3H),  
2.95-3.02 (q, 2H), 3.32-3.34 (td 2H), 7.15-7.19 (m, 2H),  
7.48-7.54 (m, 2H) ; MS: m/z 310.2 (MH+)。

#### 化合物113

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙  
基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43-1.47 (t, 3H), 2.44  
(s, 3H), 2.46-2.54 (m, 4H), 3.24-3.33 (q, 2H), 3.65-3.69 (m,  
4H), 3.78-3.84 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.69-7.76 (m,  
2H) ; MS: m/z 369.1 (MH+)。

#### 10 化合物114

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-{{1-(第三丁酯基)吡  
咯啉-2-基]-甲基}-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
1.20-1.47 (m, 12H), 2.06-2.25 (m, 4H), 2.43 (s, 3H),  
3.11-3.41 (m, 4H), 3.60-3.95 (m, 3H), 7.31-7.47 (m, 2H),  
15 7.64-7.78 (m, 2H) ; MS: m/z 439.2 (MH+)。

#### 化合物115

● N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯乙基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.83 (t, 2H), 3.89 (t, 2H),  
7.19-7.25 (m, 4H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H),  
20 7.58 (t, 2H), 7.66-7.74 (m, 3H), 7.77-7.81 (m, 1H),  
7.85-7.90 (m, 1H) ; MS: m/z 394.2 (MH+)。

#### 化合物116

N-(Allyl)-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H  
NMR-(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.32 (d, 2H), 5.15 (dd, 1H), 5.26 (dd,



1H), 5.75-5.86 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H),  
7.62 (t, 2H), 7.71-7.79 (m, 4H), 7.82-7.87 (m, 1H) ; MS:  
m/z 330.1 (MH+)。

#### 化合物117

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.85 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.48 (m, 2H),  
3.64 (t, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.61 (t, 2H),  
7.70-7.75 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H) ;  
MS: m/z 346.1 (MH+)。

#### 10 化合物118

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環己基甲基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.90-1.02 (m, 2H), 1.03-1.17 (m,  
3H), 1.38-1.49 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.61-1.68 (m,  
2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 3.47 (d, 2H), 7.22 (s, 1H),  
15 7.32-7.39 (m, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.68-7.74 (m, 3H),  
7.75-7.80 (m, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H) ; MS: m/z 386.2  
(MH+)。

#### 化合物119

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環己基)-苯磺醯胺。  
20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.79-0.93 (m, 1H), 1.17-1.41 (m,  
4H), 1.49 (br d, 1H), 1.64-1.77 (m, 4H), 4.06-4.16 (m, 1H),  
7.15 (s, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.69-7.76 (m,  
1H), 7.81-7.91 (m, 4H) ; MS: m/z 372.1 (MH+)。

#### 化合物120

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基硫烷基-乙基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.08 (s, 3H), 2.65 (t, 2H),  
 3.85 (t, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.62 (t, 2H),  
 7.71-7.81 (m, 4H), 7.84-7.89 (m, 1H) ; MS: m/z 364.2  
 5 (MH+)。

#### 化合物121

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-乙磺醯  
 胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.88 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.36  
 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.34 (q, 2H), 3.79 (t,  
 10 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.06-8.11 (m,  
 1H) ; MS: m/z 340.1 (MH+)。

#### 化合物122

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-乙  
 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.25-0.31 (m, 2H),  
 15 0.50-0.56 (m, 2H), 1.05-1.17 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 2.67 (s,  
 3H), 3.34 (q, 2H), 3.71 (d, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H),  
 7.97-8.03 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H) ; MS: m/z 338.1  
 (MH+)。

#### 化合物123

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-  
 乙基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.09 (s, 9H), 1.27  
 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.93 (t, 2H),  
 7.44-7.50 (m, 2H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H) ;  
 20 MS: m/z 384.1 (MH+)。

## 化合物124

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-乙磺醯胺。MS: m/z 397.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物340

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-吡啶-3-基-磺醯胺。MS: m/z 347.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物362

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-C-甲磺醯基-甲磺醯胺。MS: m/z 482.1 (MH<sup>+</sup>)。

10 化合物363

N-(丁基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。MS: m/z 298.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物364

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-甲磺醯胺。MS: m/z 338.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物365

N-(環丙基甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。MS: m/z 296.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物366

20 N-(2-第三丁氧基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。MS: m/z 364.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物382

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-甲磺醯胺。MS: m/z 284.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物422

N-(丁基)-N-(3-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基  
苯磺醯胺。呈一固體之化合物422係由實例1、步驟A及  
B，以3-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸取代苯并[b]噻吩-2-  
5 羧酸，且由實例32、步驟E及F製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
0.88 (t, 3H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 3.54 (t,  
2H), 3.98 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.33-7.39 (m, 2H),  
7.55-7.60 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.17 (d,  
2H); MS: m/z 434.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 10 化合物461

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-3-二甲  
基胺磺醯基-苯磺醯胺。MS: m/z 493.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物476

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-(溴)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺  
15 醯胺。MS: m/z 464, 466(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物498

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-硝基-N-(3,3,3-三氟-丙基)-  
苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.43-2.62 (m, 2H),  
3.87-3.96 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H),  
20 7.67-7.80 (m, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.34 (d, 2H)。

## 化合物564

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 458.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物565

N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 514.0 (MH+)。

#### 化合物628

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.31-0.51 (m, 2H), 0.55-0.77 (m, 1H), 1.33-1.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.37-3.82 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.30-7.46 (m, 2H), 7.53-7.76 (m, 3H), 7.93 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.48 (s, 1H); MS: m/z 430.0 (MH+)。

10

#### 化合物629

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36 (s, 3H), 2.35-2.55 (m, 2H), 3.67-3.92 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.57-7.76 (m, 3H), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H); MS: m/z 458.0 (MH+)。

15

#### 化合物630

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 472.0 (MH+)。

20

#### 化合物631

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.57 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.49-2.52 (m, 2H), 3.42-3.82 (m, 2H), 7.68-7.89 (m, 5H),

8.21-8.34 (m, 2H), 8.44-8.45 (m, 1H) ; MS: m/z 486.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物817

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-氟-丙基)-苯磺醯胺。

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 4.55 (dt, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.69 (m, 4H) ; MS: m/z 350.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物818

N-(2-氟-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯

10 胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.25 (s, 3H), 3.81 (br s, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.75 (m, 2H) ; MS: m/z 350.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物819

N-(3-氟-丙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯

15 胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.88 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.98 (m, 2H), 4.45 (dt, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.70 (m, 2H) ; MS: m/z 364.0 (MH<sup>+</sup>), 386 (MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物823

20 N-(3-氟-丙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯

基-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.85 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.52 (dt, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.17 (d, 2H) ; MS: m/z 422.0 (MH<sup>+</sup>), 444 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物831

N-(3-氟-丙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3,4-二  
氟-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  400.0 ( $MH^+$ ), 422 ( $MNa^+$ )。

## 化合物840

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,3,5-三氟-吡啶-4-  
基甲基)-乙磺醯胺。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.45 (t, 3H), 2.23  
(s, 3H), 3.32 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.65 (m,  
1H), 7.72 (m, 1H), 7.81 (s, 1H); MS:  $m/z$  401.0 ( $MH^+$ ), 423  
( $MNa^+$ )。

10 化合物841

N-(2-氟-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3,4-二  
氟-苯磺醯胺。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3H), 3.98 (br s,  
2H), 4.53 (dt, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.62 (m,  
1H), 7.72 (m, 3H); MS:  $m/z$  386.0 ( $MH^+$ ), 408 ( $MNa^+$ )。

15 化合物842

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-氟-丙基)-4-甲酯基-苯磺  
醯胺。MS:  $m/z$  408.0 ( $MH^+$ )。

## 化合物843

20 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-乙基)-4-甲酯基-苯磺  
醯胺。MS:  $m/z$  394.0 ( $MH^+$ ), 416 ( $MNa^+$ )。

## 化合物844

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-乙基)-苯磺醯胺。MS:  
 $m/z$  336.0 ( $MH^+$ )。

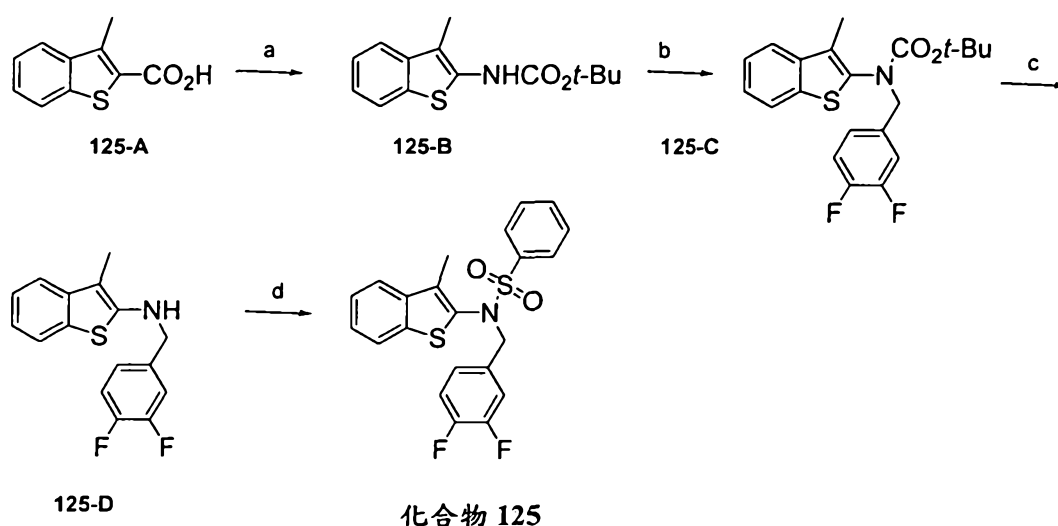
## 化合物847

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-乙磺醯胺。MS: m/z 351.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物848

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-乙磺醯胺。MS: m/z 393.0 (MH<sup>+</sup>), 415 (MNa<sup>+</sup>)。

### 實例4



a) DPPA, DIEA, t-BuOH; b) NaH, 3,4-二氟苯甲基溴, DMF; c) TFA, DCM; d) 苯磺醯基氯, DMAP, 吡啶。

(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯 (125-B)。將化合物125-A (3.15公克, 16.4毫莫耳)、N,N-二異丙基乙基胺(3.15毫升, 18.0毫莫耳)及二苯基磷醯基疊氮化物(4.23毫升, 19.7毫莫耳)於第三丁醇(40毫升)之溶液在回流下加熱8小時。在真空下蒸發溶劑, 且使殘留物於二氯甲烷及1N氫氧化鈉水溶液之間分隔。將有機層施用於矽膠管柱上, 且藉由急驟管柱層析、以乙酸乙酯-庚烷梯度洗提而分離產物, 得到呈無色固體之化合物



**125-B** (2.3公克, 53%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 6.74 (br s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.71 (d, 1H); MS: m/z 264.1 (MH<sup>+</sup>)。

5           **(3,4-二氟-苯甲基)-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯(125-C)**。將氫氧化鈉(60%, 0.37公克, 9.19毫莫耳)在0 °C下加入化合物**125-B** (2.2公克, 8.35毫莫耳)於DMF (30毫升)之溶液中, 且將所得混合物攪拌15分鐘。加入3,4-二氟苯甲基溴(1.18毫升, 9.2毫莫耳), 且  
10 將溶液在周圍溫度下攪拌2小時。以水稀釋反應混合物, 以乙酸乙酯萃取, 以水(3X)、鹽水洗滌有機萃取物, 使其於硫酸鈉上乾燥、過濾, 且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析、以乙酸乙酯-庚烷梯度洗滌而純化粗殘留物, 得到呈油之化合物**125-C** (2.73公克, 84%)。<sup>1</sup>H-NMR  
15 (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.93-7.19 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 1H)。

**(3,4-二氟-苯甲基)-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺(125-D)**。將化合物**125-C** (2.7公克, 6.9毫莫耳)於二氯甲烷(40毫升)之溶液與三氟乙酸(40毫升)在室溫下攪拌4小  
20 時。在真空下蒸發溶劑, 且使殘留物於二氯甲烷及碳酸氫鈉飽和水溶液之間分隔。使有機層於硫酸鈉上乾燥, 且在真空下蒸發溶劑, 得到呈無色固體之化合物**125-D** (1.86公克, 93%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.16 (s, 3H), 4.37 (s,

2H), 7.09-7.32 (m, 5H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (d, 1H) ; MS: m/z 290.1 (MH+)。

### 化合物125

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
 5 苯磺醯胺。將苯磺醯基氯(0.121毫升, 0.94毫莫耳)在0 °C  
 下加入化合物125-D (237毫克, 0.473毫莫耳)及N,N-二甲  
 基胺基吡啶(催化量)於吡啶(4毫升)之溶液中。使反應溶  
 液攪拌30分鐘, 使其回溫至室溫且在周圍溫度下攪拌隔  
 夜。在真空下蒸發溶劑, 使殘留物在2N HCl及二氯甲烷  
 10 之間分隔, 使層分離, 將有機層於硫酸鎂上乾燥、過濾,  
 且在真空下蒸發溶劑。藉由HPLC(C<sub>18</sub>)、以乙腈(0.1%  
 TFA)-水(0.1% TFA)(40-90%)梯度洗提而純化殘留物, 得  
 到呈固體之化合物125 (0.11公克, 54%)。<sup>1</sup>H-NMR  
 (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 4.64 (br s, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H),  
 15 7.12-7.17 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.52-7.70 (m, 5H),  
 7.81-7.84 (m, 2H) ; MS: m/z 430.1 (MH+)。

根據如上實例4所述之程序, 且置換適當試劑、起始  
 物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下  
 列化合物:

20

### 化合物126

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
 苯基-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 4.38 (d  
 之d, 2H), 4.64 (d之d, 2H), 7.15-7.44 (m, 12H), 7.65 (d,  
 1H) ; MS: m/z 444.0 (MH+)。

## 化合物127

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-氟-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (s, 3H), 4.63 (br s, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 7.50-7.69 (m, 5H); MS: m/z 448.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物128

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-氟-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.50 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 7.10-7.95 (m, 11H); MS: m/z 448.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物129

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-噻吩-2-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.02 (s, 3H), 4.76 (br s, 2H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H), 7.70 (d之d, 1H), 7.83-7.86 (m, 2H), 8.16 (d之d, 1H); MS: m/z 436.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物130

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.71 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.23-7.45 (m, 5H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (s, 1H); MS: m/z 420.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物131

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-3-氟-苯

磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.30-7.86 (m, 10H); MS: m/z 434.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物132

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-4-三氟甲基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 8.05-8.07 (m, 4H); MS: m/z 484.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物133

10 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-C-甲磺醯基-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.26 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.33-7.47 (m, 5H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H); MS: m/z 432.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物134

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲氧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.77 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.55-7.60 (t, 1H), 7.70-7.76 (m, 3H),  
20 7.82-7.87 (m, 1H); MS: m/z 496.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物135

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.91 (s, 3H), 5.01 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H),

7.45-7.51 (t, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 1H),  
7.97-7.99 (d, 2H), 8.17-8.20 (d, 2H) ; MS: m/z 524.1  
(MH+)。

#### 化合物136

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-3-甲酯基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.87 (s,  
3H), 5.02 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H),  
7.45-7.50 (t, 1H), 7.71-7.73 (m, 3H), 7.81-7.85 (m, 2H),  
8.08-8.11 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 8.30-8.33 (s, 1H) ;  
10 MS: m/z 524.1 (MH+)。

#### 化合物137

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
苯甲基)-3-甲酯基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96  
(s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.38-7.47 (m, 3H),  
15 7.62-7.68 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H),  
8.15-8.18 (m, 1H), 8.27-8.28 (m, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H) ;  
MS: m/z 538.0 (MH+)。

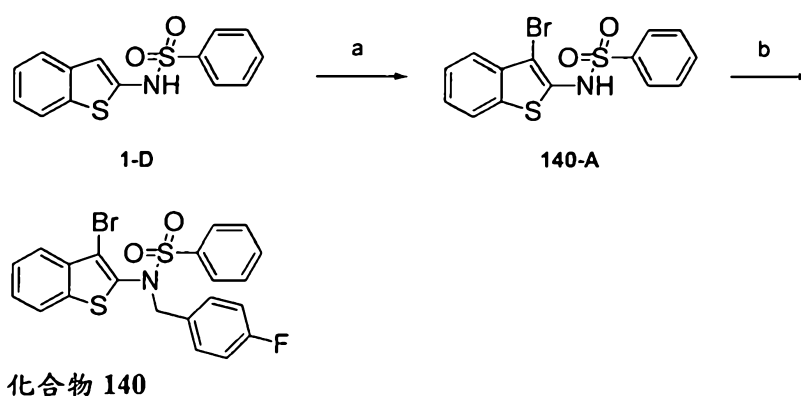
#### 化合物138

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
20 苯甲基)-4-甲酯基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94  
(s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H),  
7.63-7.71 (m, 3H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H),  
8.19-8.22 (m, 1H) ; MS: m/z 538.0 (MH+)。

#### 化合物139

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-2-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.77 (s,  
3H), 5.08 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H),  
7.47-7.52 (m, 1H), 7.66-7.85 (m, 8H) ; MS: m/z 524.1  
5 (MH+)。

## 實例5



a) Br<sub>2</sub>, DCM ; b) LHMDs, 4-氟苯甲基溴, THF。

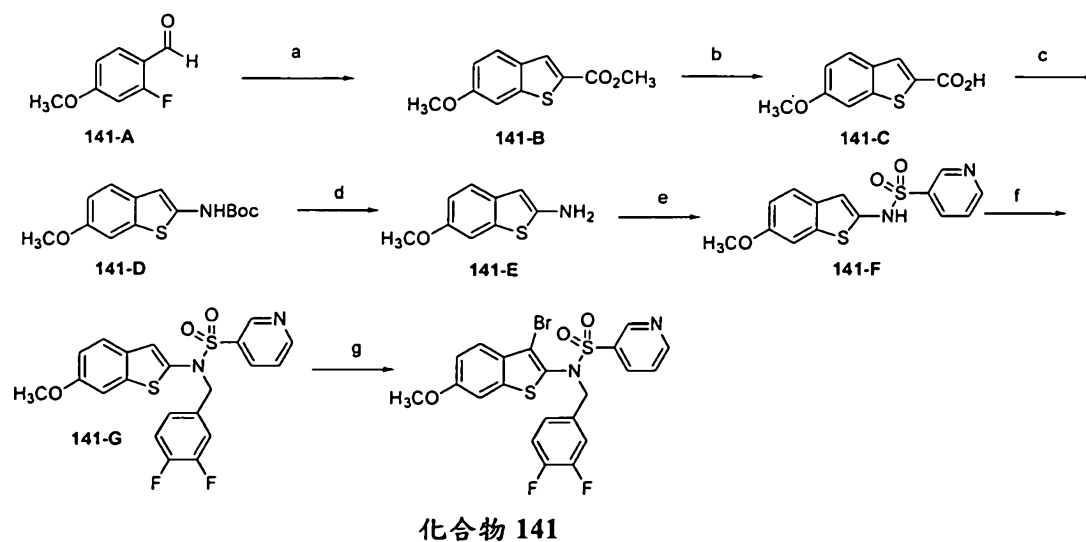
10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺(140-A)。將溴  
(36微升, 0.69毫莫耳)在0°C下加入化合物1-D (0.20公  
克, 0.69毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)之溶液中且攪拌15  
分鐘。以水、接著NaHSO<sub>3</sub>水溶液洗滌所得溶液, 得到呈  
藍色固體之化合物140-A (0.295公克)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
15 δ 6.98 (s, 1H, 以D<sub>2</sub>O置換), 7.25-7.44 (m, 4H), 7.49-7.54  
(m, 2H), 7.64 (d之d, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H) ; MS: m/z 368  
(MH+)。

## 化合物140

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-苯磺醯  
20 胺。將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1.0 M於己烷, 0.67毫

升，0.67毫莫耳)在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下逐滴加入化合物**140-A** (0.225公克，0.61毫莫耳)於THF (3毫升)之溶液中。使溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌15分鐘，其中加入4-氟苯甲基溴(83微升，0.67毫莫耳)於THF (0.5毫升)之溶液。使反應混合物回溫至室溫，且在周圍溫度下攪拌6天。以氯化銨水溶液洗滌該溶液，且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相HPLC ( $\text{C}_{18}$ )、以乙腈-水(0.1%) (10-90%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色固體之化合物**140** (0.130公克，45%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.81 (s, 2H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 2H); MS:  $m/z$  476.1 ( $\text{MH}^+$ )。

### 實例6



15 a)  $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ , TEA, DMF ; b) NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH ; c) DPPA, DIEA, t-BuOH ; d) HCl, EtOAc ; e) 3-吡啶磺醯基氯, 吡啶 ; f) KO-t-Bu, 3,4-二氟苯甲基溴, THF ; g) NBS, DCE, AcOH。

6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(141-B)。將三乙胺(25.2毫升，181毫莫耳)、接著硫代乙醇酸甲酯(5.3毫升，278毫莫耳)加入化合物141-A (21.4 g; 139毫莫耳)於無水DMF (165毫升)之溶液中，且使反應在100 °C下加熱  
5 72小時。使反應冷卻、在EtOAc及H<sub>2</sub>O之間分隔，使層分離，以EtOAc萃取水相，合併有機萃取物，以3N NaOH、H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-庚烷碾磨粗殘留物，使其過濾，且以庚烷洗滌固體並乾燥隔夜，得到化合物141-B。使濾  
10 液蒸發且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化，得到化合物141-B之第二批收穫物。此二批收穫物產率之合併係得到一白色固體(6.55公克，21%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.89-7.91 (d, 1H), 8.11 (s, 1H); MS: m/z 223.0 (MH<sup>+</sup>)。 15

6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-羧酸(141-C)。將1N NaOH (44.2毫升，44.2毫莫耳)加入化合物141-B (6.55公克，29.4毫莫耳)於甲醇(100毫升)之溶液中，且使反應在65 °C下加熱18小時。將反應冷卻、在減壓下蒸發溶劑，且將殘  
20 留物溶於H<sub>2</sub>O中、冷卻至0 °C、以2N HCl酸化，且將固體過濾、以H<sub>2</sub>O洗滌、且在真空下乾燥，得到呈白色固體之化合物141-C (6.01公克，98%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.84 (s, 3H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.60-7.61 (d, 1H), 7.87-7.89 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 13.24 (s, 1H); MS: m/z



208.9 (MH<sup>+</sup>)。

6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺基甲酸第三丁基酯 (141-D)。將DPPA (9.30毫升，43.2毫莫耳)、接著DIEA (5.51毫升，31.6毫莫耳)加入化合物141-C (6.01 g; 28.8毫莫耳)於第三丁醇(80毫升)之溶液中，且使反應回流18小時。將反應冷卻，在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈米黃色固體之化合物141-D (5.47公克，68%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49 (s, 9H), 3.77 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.89-6.90 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 10.52 (s, 1H); MS: m/z 280.0 (MH<sup>+</sup>)。

6-(甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺(141-E)。使冷卻至0 °C之於EtOAc (20毫升)的化合物141-D (4.94公克，17.7毫莫耳)通入起泡HCl(g)，直到溶液飽和為止，且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。在減壓下蒸發溶劑且以乙醚碾磨所得殘留物，使其過濾、以乙醚洗滌、且在真空下乾燥，得到呈米黃色固體之化合物141-E (3.29公克，86%)。MS: m/z 180.0 (MH<sup>+</sup>)。

N-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-吡啶-3-基-磺醯胺 (141-F)。將3-吡啶基磺醯基氯(1.49公克，6.95毫莫耳)加入冷卻至0 °C之化合物141-E (1.0公克，4.63毫莫耳)於吡啶(15毫升)之溶液中，且使反應在周圍溫度下攪拌2小時。以EtOAc稀釋反應，以2N HCl、水、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾、且在減壓下蒸發溶劑。藉由

以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 碾磨固體而純化粗殘留物，將固體過濾、以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌且於真空下乾燥，得到呈米黃色固體之化合物**141-F** (1.01公克，68%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.39-7.40 (d, 1H),  
5 7.57-7.59 (d, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H),  
8.81-8.82 (m, 1H), 8.90-8.91 (d, 1H), 11.15 (s, 1H); MS:  
m/z 321.0 (MH+)。

**N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-吡啶-3-基-磺醯胺(141-G)**。將1M第三丁氧化鉀(2.28  
10 毫升，2.28毫莫耳)加入化合物**141-F** (0.488公克，1.52毫  
莫耳)於THF (15毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍  
溫度下攪拌30分鐘。逐滴加入溶於THF (1.0毫升)之3,4-  
二氟苯甲基溴(0.409公克，1.97毫莫耳)，且使反應在周  
圍溫度下攪拌18小時。以EtOAc稀釋反應，以2N HCl、  
15 水、鹽水洗滌，使其於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥，且在減壓下蒸發  
溶劑。藉由急驟管柱( $\text{SiO}_2$ )、以庚烷-EtOAc梯度洗提而  
純化粗殘留物，得到油性半固體，其進一步藉由逆相半  
製備性HPLC (Gemini, C-18管柱; 100 x 30毫米I.D.; 5  
 $\mu$ )、以55%至75% MeCN- $\text{H}_2\text{O}$ 梯度洗提而純化，得到呈白  
20 色固體之化合物**141-G** (0.447公克，66%)。  $^1\text{H-NMR}$   
( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.93-6.96 (m, 1H),  
7.11 (s, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 3H),  
7.60-7.62 (d, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H),  
8.93-8.96 (m, 2H); MS: m/z 447.0 (MH+)。

## 化合物141

N-(3-溴-6-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-  
苯甲基)-吡啶-3-基-磺醯胺。將N-溴琥珀醯亞胺(0.021公  
克，0.117毫莫耳)加入化合物141-G (0.044公克，0.097毫  
5 莫耳)於DCE (0.5毫升)及乙酸(0.5毫升)之溶液中，且使反  
應在周圍溫度下攪拌6小時。以EtOAc稀釋反應，以10%  
NaHCO<sub>3</sub>、水、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾，  
且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC  
(Gemini, C<sub>18</sub>管柱；100 x 30毫米I.D.；5 μ)、以65%至85%  
10 MeCN-H<sub>2</sub>O梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈米黃色固  
體之化合物141 (0.014公克，28%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  
δ 3.80 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.32-7.40  
(m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.29-8.32  
(m, 1H), 8.91-8.97 (d, 1H), 9.00-9.05 (m, 1H)；MS: m/z  
15 525 (MH+)。

根據如上實例6所述之程序，且置換適當試劑、起始  
物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下  
列化合物：

## 化合物142

20 N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(7-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.88 (s, 3H), 4.88 (s,  
2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.14-7.41 (m, 6H), 7.63-7.79 (m,  
2H), 7.80-7.91 (m, 3H)；MS: m/z 446.1 (MH+)。

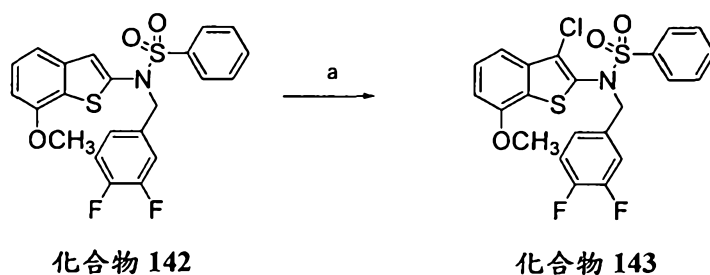
## 化合物375

N-(6-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟  
 甲基-苯甲基)-3-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 555.9  
 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物412

5 N-(6-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁  
 基)-4-甲酯基苯磺醯胺。MS: m/z 489.9 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例7



10 a) NCS, DCE, AcOH。

### 化合物143

N-(3-氯-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯  
 甲基)-苯磺醯胺。將N-氯琥珀醯亞胺(0.027公克，0.206  
 毫莫耳)加入化合物142 (0.061 g; 0.137毫莫耳)於DCE  
 15 (0.5毫升)及乙酸(0.5毫升)之溶液中，且在周圍溫度下攪  
 拌2小時。以EtOAc稀釋反應，以10% NaHCO<sub>3</sub>、水、鹽  
 水洗滌，使其於上乾燥、過濾，且在減壓下蒸發溶劑。  
 藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱；100 x 30毫  
 米I.D.；5 μ)、以60%至80% MeCN-H<sub>2</sub>O梯度洗提而純化  
 20 粗殘留物，得到呈米黃色固體之化合物化合物143 (0.011  
 公克，17%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 3.94 (s, 3H), 4.80 (s,  
 2H), 6.96-7.23 (m, 5H), 7.27-7.41 (m, 1H), 7.60-7.65 (m,

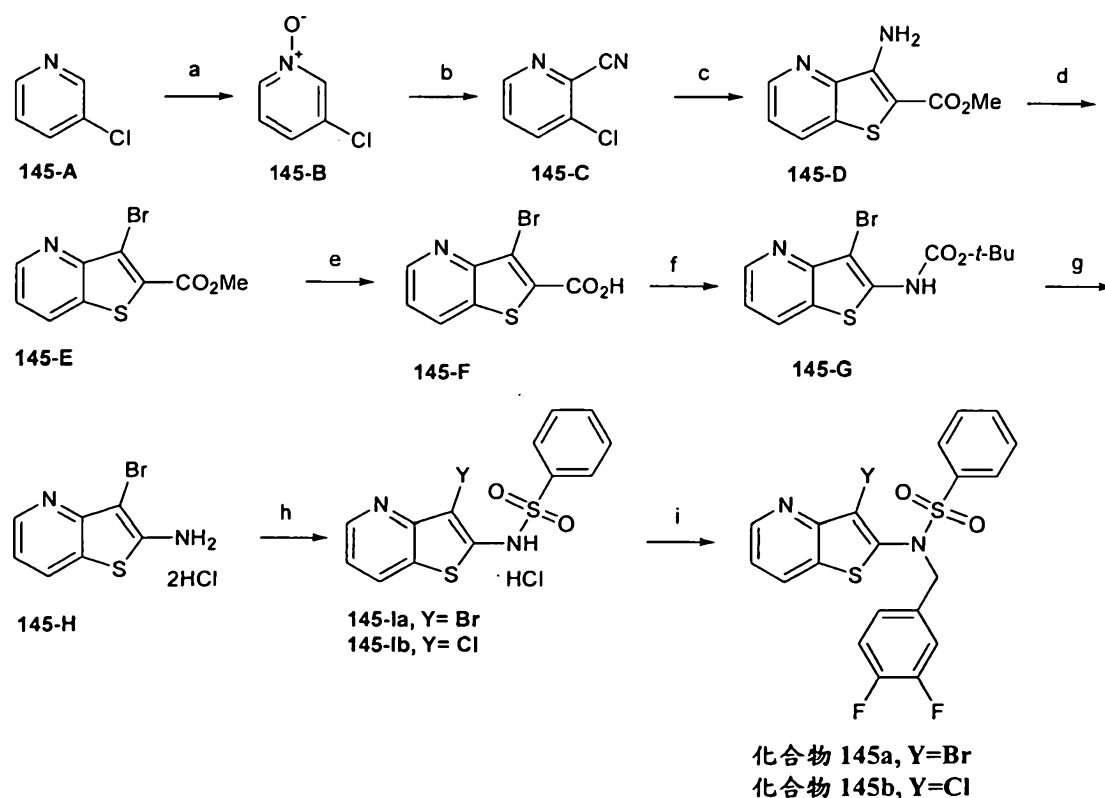
2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 2H); MS: m/z 480.0 (MH<sup>+</sup>).

### 化合物144

**N-(3,6-二氯-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二**  
**5 氟-苯甲基)-苯磺醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 3.94 (s, 3H),  
 4.83 (s, 2H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.03-7.18 (m, 2H),  
 7.21-7.23 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H),  
 7.73-7.77 (m, 1H), 7.82-7.90 (m, 2H); MS: m/z 513.9  
 (MH<sup>+</sup>)。

10

### 實例8



a) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), 乙酸; b) TMSCN, 乙腈, TEA; c)  
 硫代乙醇酸甲酯, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 乙腈; d) CuBr, NaNO<sub>2</sub>, HBr,

H<sub>2</sub>O ; e) LiOH, H<sub>2</sub>O, THF ; f) DPPA, DIEA, t-BuOH ;  
g) HCl, 二噁烷 ; h) PhSO<sub>2</sub>Cl, 吡啶 ; i) 1.0M NaHMDS,  
THF, 3,4-二氟苯甲基溴, DMF。

3-氯-吡啶1-氧化物(145-B)。將過氧化氫溶液(30%  
5 水溶液, 40毫升)加入3-氯吡啶(22.71公克, 200毫莫耳)  
於乙酸(80毫升)之溶液中, 且使混合物在80 °C下攪拌15  
小時。將額外過氧化氫溶液(30%水溶液, 5毫升)加入反  
應混合物中, 且持續加熱額外5小時。在冷卻後, 使反應  
● 混合物驟冷於NaHSO<sub>3</sub>於水(400毫升)之溶液中, 使用澱粉  
10 -碘紙以確認過量的過氧化氫被破壞。在真空下蒸發混合  
物, 且於水(100毫升)及二氯甲烷(250毫升)之間分隔。以  
NaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(2X100毫升)及鹽水(100毫升)洗滌有機  
物。以二氯甲烷(8X100毫升)萃取合併之水層, 合併有機  
萃取出, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發。  
15 將有機殘留物於二氯甲烷/水之間分隔, 以固體NaHCO<sub>3</sub>  
處理且過濾。以NaHCO<sub>3</sub>處理來自第一次萃取洗出之水溶  
● 液、以二氯甲烷(3X100毫升)萃取, 且以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥合併  
有機物, 使其過濾且在真空下蒸發, 得到呈橘色油之化  
合物145-B (22.37公克, 86%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
20 7.40-7.53 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.52 (s, 1H); MS: m/z  
130.1 (MH<sup>+</sup>)。

3-氯-吡啶-2-甲腈(145-C)。將三乙胺(48毫升, 346  
毫莫耳)及TMS-CN (56毫升, 420毫莫耳)加入化合物  
145-B (22.37公克, 172.7毫莫耳)於乙腈(175毫升)之溶液

中。使溶液再回流下加熱20小時，接著在真空下蒸發。使殘留物於EtOAc (250毫升)、10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50毫升)水溶液之間分隔，且於矽藻土上過濾。以10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2X50毫升)水溶液、鹽水(50毫升)洗滌濾液之有機部分，且使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發，得到暗黑色結晶殘留物，使其溶於溫熱之二乙醚(200毫升)中、過濾且在真空下蒸發，得到呈橘黃色粉末之化合物**145-C** (23.41公克，98%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78-7.84 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.73 (d, 1H); MS: m/z 139.1 (MH<sup>+</sup>)。

10 **3-胺基-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(145-D)**。將硫代乙醇酸甲酯(16.2毫升，178毫莫耳)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (46.72公克，338毫莫耳)加入化合物**145-C** (23.41公克，169.0毫莫耳)於乙腈(170毫升)之溶液中。使混合物再回流下加熱3小時且趁熱過濾，並以乙腈清洗濾餅。將濾餅懸浮於回流之乙腈中，趁熱過濾，且以額外之乙腈清洗。在真空下蒸發合併之濾液，以溫水(250毫升)碾磨殘留物，使其過濾且以水清洗。將固體溶於溫甲醇(500毫升)中、以炭處理、過濾且在真空下蒸發。以乙醇(25毫升)碾磨殘留物、過濾、以乙醇(25毫升)洗滌、且在真空下乾燥，得到呈棕色粉末之化合物**145-D** (21.65公克，62%)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.83 (s, 3H), 6.91 (s, 2H), 7.52-7.59 (m, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H); MS: m/z 209.1 (MH<sup>+</sup>)。

**3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯(145-E)**。將化合

物**145-D** (20.82公克, 100毫莫耳)加入冷卻於冰浴之CuBr (15.09公克, 105.2毫莫耳)於48 %水性HBr (250毫升)之溶液中。在1小時內將NaNO<sub>2</sub> (8.29公克, 120毫莫耳)於水 (200毫升)之溶液逐滴加入反應混合物中。在30分鐘後, 5 加入固體NaNO<sub>2</sub> (0.83公克, 12.0毫莫耳), 且在另外30分鐘後加入額外部分之固體NaNO<sub>2</sub> (0.83公克, 12.0毫莫耳)。在10分鐘後, 將反應混合物小心倒入冰(1L)及 NaHCO<sub>3</sub> (200公克)之混合物中。以二氯甲烷(5X200毫升)萃取混合物, 且使合併有機萃取物於MgSO<sub>4</sub>上乾燥, 使其過濾且在真空下蒸發, 得到呈棕色粉末之化合物**145-E** (25.16公克)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.94 (s, 3H), 7.65 (m, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H); MS: m/z 272.0 (MH<sup>+</sup>)。 10

**3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-羧酸(145-F)**。將 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.797公克, 19.0毫莫耳)加入化合物**145-E** (4.94公克, 18.2毫莫耳)於5 : 1 THF/H<sub>2</sub>O (200毫升)之溶液中。使反應攪拌3天且接著於真空下濃縮, 其中加入水 (100毫升)及1N HCl (19.0毫升), 且藉由過濾分離所得沉澱物。以水清洗固體且在真空下乾燥, 得到呈黃褐色固體之化合物**145-F** (4.51公克, 96%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 15 δ 7.62 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 14.18 (br s, 1H); MS: m/z 257.9 (MH<sup>+</sup>)。 20

**3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-胺基甲酸第三丁酯(145-G)**。將化合物**145-F** (2.0公克, 7.75毫莫耳)、N,N-二異丙基乙基胺(1.49毫升, 8.52毫莫耳)及二苯基磷醯基



疊氮化物(2.07毫升，9.30毫莫耳)於第三丁醇(20毫升)之溶液在回流下加熱16小時。在真空下蒸發溶劑，將殘留物溶於二氯甲烷中，以洗滌、於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥且蒸發，得到一粗殘留物，其藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以二氯甲烷洗提而純化，得到呈黃色固體之化合物**145-G** (1.51公克，56%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.6 (s, 9H), 7.2 (d之d, 1H), 7.5 (br s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.7 (d, 1H); MS: m/z 251(MH<sup>+</sup>)。

● **3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基胺氫氨酸鹽(145-H)**。將化合物**145-G** (0.75公克，2.28毫莫耳)加入HCl於二噁烷(4 N, 7.5毫升)之溶液中，且使反應混合物在室溫下攪拌2小時。在減壓下蒸發溶劑，得到呈黃色固體之化合物**145-H** (0.74公克)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.3 (d, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (br s, 2H)疊覆於8.55 (d, 1H)上。

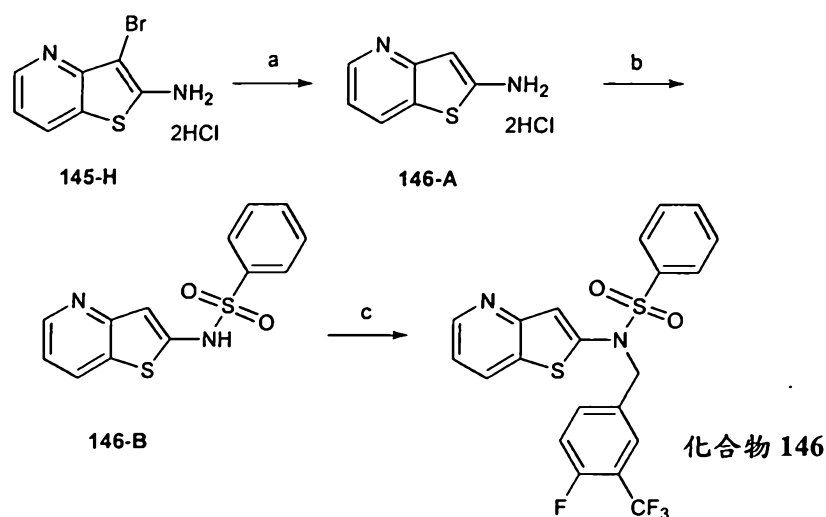
15 **N-(3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-苯磺醯胺氫氨酸鹽(145-I)**。將苯磺醯基氯(0.206毫升，1.60毫莫耳)加入冷卻至0 °C之化合物**145-H** (0.46公克，1.52毫莫耳)於吡啶(4.6毫升)之溶液中，且使反應加熱至50 °C 72小時。加入額外之苯磺醯基氯(0.412毫升，3.20毫莫耳)，且使反應混合物在50 °C下加熱額外16小時。在真空下蒸發溶劑，將殘留物溶於二氯甲烷中且以碳酸氫鈉水溶液洗滌。以1N HCl酸化水層，以二氯甲烷萃取，且在真空下蒸發有機層，得到分別呈3-溴-及3-氯-取代化合物**145-Ia**及**145-Ib**的1/3.5混合物之黃色固體(0.22公克，36%)。<sup>1</sup>H-NMR

(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.1-7.2 (m, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 7.8 (m, 2H), 8.1-8.2 (m, 1H), 8.25-8.35 (m, 1H); MS: m/z 465及509 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物145

5           N-(3-溴-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯胺及N-(3-氯-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯胺。在室溫下將於THF (0.44毫升, 0.444毫莫耳)之1.0M雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉加入化合物145-Ia及145-Ib (90毫克, 0.222毫莫耳)於DMF (1毫  
10 升)之混合物中。使溶液在室溫下攪拌30分鐘, 其中加入3,4-二氟苯甲基溴(0.029毫升, 0.222毫莫耳)。將所得溶液在周圍溫度下攪拌16小時, 其中加入額外DMF (1毫  
升)、接著3,4-二氟苯甲基溴(0.029毫升, 0.222毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌3天。使溶劑蒸發且藉由逆  
15 相HPLC、以乙腈-水梯度洗提而純化殘留物。進一步藉由急驟層析、以二氯甲烷洗提而純化, 得到呈清澈硬膠之化合物145 (19.7毫克, 18%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.74 (s, 2H), 7.00-7.10 (s疊覆於m, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 3H),  
20 7.73-7.78 (m, 2H); MS: m/z 416.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例9



a) 10%Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH; b) 苯磺醯基氯, 吡啶; c) 1.0M t-BuOK/THF, 4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴, DMF。

噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基胺氫氯酸鹽(146-A)。將化合物145-H (1.86公克, 6.16毫莫耳)及10% Pd/C (0.49公克, 26.3% w/w)於甲醇(75毫升)之混合物在25 psi下經催化劑氫化於Parr搖盪器上。在3小時後,將催化劑過濾,以10% Pd/C (0.49公克, 26.3% w/w)再充滿反應混合物,且在22 psi H<sub>2</sub>下搖盪額外16小時。將反應過濾、以10% Pd/C (0.20公克, 10.8% w/w)再充滿,且在20 psi H<sub>2</sub>下搖盪額外24小時。將反應混合物過濾、蒸發且藉由以碳酸氫鈉洗滌而分離游離鹼。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗提而純化所得殘留物,得到呈黃色固體之化合物146-A (0.65公克, 57%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.4 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 8.3 (2, 1H), 8.4 (s, 2H), 8.5 (d, 1H), 15.2 (br s, 1H); MS: m/z 151.1 (MH<sup>+</sup>)。

N-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基-苯磺醯胺氫氯酸鹽(146-B)。在室溫下將苯磺醯基氯(0.751毫升, 5.83毫莫耳)

加入化合物**146-A** (0.65公克, 2.91毫莫耳)於吡啶(30毫升)之懸浮液中, 且使反應攪拌16小時。加入額外苯磺醯基氯(0.225毫升, 1.76毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌額外16小時。在真空下蒸發溶劑, 以1N HCl處理殘留物且以二氯甲烷及乙酸乙酯萃取數次。將水層過濾、溶於甲醇中, 且在真空下蒸發合併之有機萃取物。藉由油逆相HPLC、以MeCN-H<sub>2</sub>O梯度洗提而純化所得殘留物, 得到呈橘色固體之化合物**146-B** (0.24公克, 20%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>CN): δ 6.92 (s, 1H), 7.2 8.0 (d之d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.85 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.35 (d, 1H); MS: m/z 291.09 (MH<sup>+</sup>)。

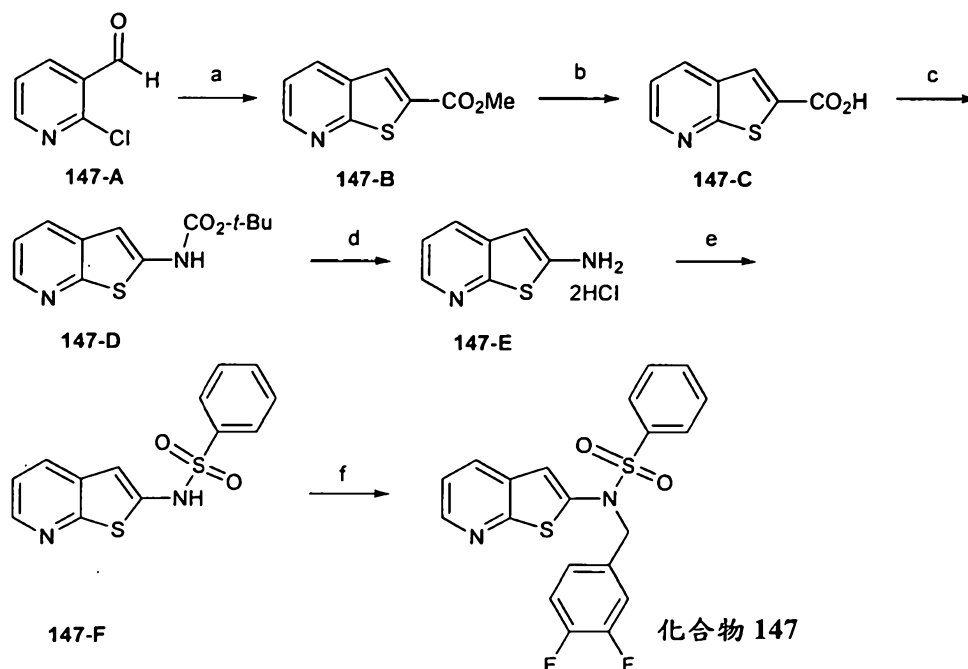
#### 化合物146

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-噻吩并[3,2-b]吡啶-2-基-苯磺醯胺。將於THF (1.71毫升, 1.71毫莫耳)之1.0 M第三丁氧化鉀在5分鐘內逐滴加入冷卻至0 °C之化合物**146-B** (0.237公克, 0.725毫莫耳)於DMF (1毫升)之溶液中。將溶液在0 °C下攪拌30分鐘, 其中加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(0.132毫升, 0.898毫莫耳)。使所得溶液在0 °C下攪拌5分鐘, 且使其回溫至室溫並攪拌隔夜。加入飽和碳酸氫鈉溶液, 且在真空下蒸發混合物。使殘留物於水及二乙醚之間分隔, 將有機相分離, 且以二乙醚萃取水相。在真空下蒸發合併之有機相, 且藉由逆相HPLC純化粗殘留物, 得到呈暗色固體之化合物**146** (28毫克, 8%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.00 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.44 (d之d,

1H), 7.56 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.57 (d, 1H); MS: m/z 467.09 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例10



5

a) 硫代乙醇酸乙酯，TEA，CH<sub>3</sub>CN；b) NaOH，MeOH；c) DPPA，DIEA，t-BuOH；d) HCl，二噁烷；e) 苯磺醯基氯，吡啶；f) 1.0M LiHMDS/THF，3,4-二氟苯甲基溴，DMF。

10 噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯(147-B)。將三乙胺(6.5毫升，46.5毫莫耳)、接著乙醇酸甲酯(3.49毫升，38.3毫莫耳)加入溶於MeCN(30毫升)之2-氯-3-吡啶甲醛，化合物147-A(5.07公克，35.8毫莫耳)中，且使反應回流18小時。將反應混合物冷卻且在減壓下蒸發溶劑。使粗殘留物在H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔，將層分離且以EtOAc萃取水相。合併有機層，以H<sub>2</sub>O洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、

15

過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈白色固體之化合物**147-B** (2.01公克，29%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.91 (s, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.72-8.74 (m, 1H); MS:  $m/z$  194.1 ( $\text{MH}^+$ )。

噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸(**147-C**)。將3N NaOH (1.9毫升，5.66毫莫耳)加入化合物**147-B** (0.508公克，2.63毫莫耳)於MeOH (15毫升)與 $\text{H}_2\text{O}$  (3毫升)混合物之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌5小時。在減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於 $\text{H}_2\text{O}$ ，且以1N HCl酸化。將沉澱物過濾、以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體之化合物**147-C** (0.366公克，78%)。MS:  $m/z$  180.0 ( $\text{MH}^+$ )。

噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基-胺基甲酸第三丁酯 (**147-D**)。將化合物**147-C** (0.36公克，2.00毫莫耳)、N,N-二異丙基乙胺(0.385毫升，2.21毫莫耳)及二苯基磷醯基疊氮化物(0.536毫升，2.41毫莫耳)於第三丁醇(3.6毫升)之溶液在回流下加熱16小時。在真空下蒸發溶劑，將殘留物溶於二氯甲烷中，以1 N NaOH、鹽水洗滌，使其於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥、過濾且蒸發，得到一殘留物。以急驟層析( $\text{SiO}_2$ )、以二氯甲烷洗提，得到呈白色固體之化合物**147-D** (0.25公克，50%)。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.55 (s, 9H), 6.60 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.40 (d, 1H); MS:  $m/z$  251.2 ( $\text{MH}^+$ )。

噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基胺二氫氯酸鹽(147-E)。將化合物147-D (3.76公克, 15.0毫莫耳)加入HCl於二噁烷(4 N, 40毫升)之溶液中。將混合物在室溫下攪拌3天且使固體過濾, 得到呈黃色固體之化合物147-E (3.24公克, 97%)。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.12 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.60 (br s, 3H)。

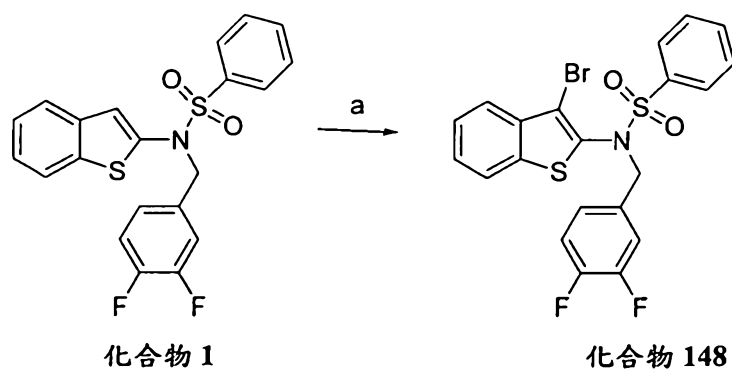
N-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基-苯磺醯胺(147-F)。將於吡啶(5.0毫升)之化合物147-E (0.22公克, 1.00毫莫耳)在室溫下攪拌30分鐘, 其中加入苯磺醯基氯(0.135毫升, 1.05毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌4小時。加入另一部分苯磺醯基氯(0.030毫升, 0.235毫莫耳), 且使反應混合物在室溫下攪拌72小時。加入水及飽和碳酸氫鈉溶液, 且以二氯甲烷萃取混合物, 使其於硫酸鈉上乾燥, 並於真空下蒸發, 得到一殘留物。經急驟管柱層析  
10 (SiO<sub>2</sub>)、以二氯甲烷洗提, 得到呈黃色固體之化合物147-F (0.24公克, 83%)。

### 化合物147

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基-苯磺醯胺。在室溫下將於THF (0.87毫升, 0.87毫莫耳)之1.0  
20 M雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰逐滴加入於DMF (2.5毫升)之化合物147-F (0.24公克, 0.827毫莫耳)中, 且使溶液攪拌5分鐘。將3,4-二氟苯甲基溴(0.114毫升, 0.868毫莫耳)加入反應混合物中, 且使反應溶液在周圍溫度下攪拌隔夜。加入額外量之於THF (0.44毫升, 0.44毫莫耳)及3,4-

二氟苯甲基溴(0.052毫升, 0.406毫莫耳)之1.0 M雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰, 且攪拌18小時。加入飽和碳酸氫鈉溶液, 在真空下蒸發混合物, 且使殘留物於水及二乙醚之間分隔, 並於真空下蒸發, 得到一殘留物。藉由逆相  
 5 HPLC、以乙腈-水(0.1% TFA)梯度洗提而純化, 得到一棕色膠, 使其溶於乙腈中且藉由添加轉化為乙醚氫氨酸鹽。將固體過濾, 以二乙醚洗滌, 且於真空下乾燥, 得到呈黃褐色固體之化合物147 (32.3毫克, 9%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.95 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40  
 10 (m, 3H), 7.70 (t, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.30 (d, 2H), 12.4 (br s, 1H); MS: m/z 417.16 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例11



15 a) NBS, DCE, AcOH。

### 化合物148

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯胺。將N-溴琥珀醯亞胺(207毫克, 1.16毫莫耳)在0 °C  
 下加入化合物1 (440毫克, 1.06毫莫耳)於1,2-二氯乙烷(3  
 20 毫升)及乙酸(3毫升)之溶液中, 且使反應混合物在室溫下



攪拌1小時。在真空下蒸發溶劑，且使殘留物在二氯甲烷及飽和碳酸氫鈉水溶液之間分隔。將有機層分開，使產物預吸附於矽膠上，且藉由急驟管柱層析、以乙酸乙酯-庚烷梯度(5-50%)洗提而純化，得到呈無色固體之化合物  
5 **148** (190毫克，36%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.82 (s, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 3H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 3H); MS: m/z 494.1 (MH<sup>+</sup>)。

● 根據如上實例11所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
10 下列化合物：

#### 化合物149

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-吡啶-3-基-磺醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.89 (s, 2H), 7.12-7.19  
15 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.66-7.77 (m, 2H), 7.94-8.00 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.98 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H); MS: m/z 495 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物150

● **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-1-甲基-2H-咪唑-4-磺醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.75 (s, 3H),  
20 4.87 (s, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.28-7.52 (m, 4H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); MS: m/z 498 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物151

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.39 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H); MS: m/z 432.0 (MH<sup>+</sup>)。

5 化合物152

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.39 (t, 3H), 3.51 (q, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H); MS: m/z 446 (MH<sup>+</sup>)。

化合物153

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-丙-1-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.04 (t, 3H), 1.79-1.93 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H); MS: m/z 460 (MH<sup>+</sup>)。

化合物154

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-丁-1-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.92 (t, 3H), 1.38-1.53 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H); MS: m/z 474.1 (MH<sup>+</sup>)。

化合物155

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-3-氟-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.87 (br s, 2H),  
 7.10-7.17 (m, 1H), 7.30-7.41(m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H),  
 7.67-7.83 (m, 5H), 7.94-8.01 (m, 1H) ; MS: m/z 512  
 5 (MH+)。

#### 化合物156

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-4-三氟  
 甲基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.88 (s, 2H),  
 7.12-7.18 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H),  
 10 7.67-7.73 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.15 (d,  
 2H) ; MS: m/z 562 (MH+)。

#### 化合物157

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-  
 15 甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.40 (s, 3H), 4.96 (s,  
 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.97-8.02 (m,  
 1H) ; MS: m/z 482.1 (MH+)。

#### 化合物158

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-苯磺醯  
 20 胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.79 (s, 2H), 7.21 (s, 4H),  
 7.38-7.41 (m, 2H) 7.51-7.56 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 3H),  
 7.85-7.87 (m, 2H) ; MS: m/z 447.9 (MH+)。

#### 化合物159

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-苯磺醯

胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.81 (s, 2H), 7.21 (s, 4H),  
7.38-7.41 (m, 2H) 7.51-7.56 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 3H),  
7.85-7.87 (m, 2H) ; MS: m/z 492.0 ( $\text{MH}^+$ )。

### 化合物160

5        **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲氧基-苯甲基)-苯  
磺醯胺**。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.55 (s, 3H), 4.93 (s, 2H),  
6.68-6.70 (d, 1H), 6.79-6.83 (t, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H),  
7.30-7.32 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H),  
7.59-7.63 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H) ;  
10 MS: m/z 487.9 ( $\text{MH}^+$ )。

### 化合物161

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5-溴-2-甲氧基-苯甲  
基)-苯磺醯胺**。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.52 (s, 3H), 4.88 (s,  
2H), 6.55-6.59 (d, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.38-7.40 (m,  
15 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.70-7.73 (m,  
1H), 7.86-7.88 (m, 2H) ; MS: m/z 567.9 ( $\text{MH}^+$ )。

### 化合物162

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲氧基-苯甲基)-苯  
磺醯胺**。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.72 (s, 3H), 4.82 (s, 2H),  
20 6.74-6.87 (m, 3H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H),  
7.51-7.56 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 2H) ;  
MS: m/z 488.0 ( $\text{MH}^+$ )。

### 化合物163

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-溴-5-甲氧基-苯甲**

基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.75 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 2H) ; MS: m/z 567.9, (MH<sup>+</sup>), 589.8  
5 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物164

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.73 (s, 3H), 4.79 (s, 2H),  
● 6.70-6.74 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H),  
10 7.51-7.55 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 3H), 7.86-7.88 (m, 2H) ;  
MS: m/z 488.0 (MH<sup>+</sup>), 510.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物165

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-溴-4-甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.82 (s, 3H), 4.75 (s,  
15 2H), 6.71-6.73 (d, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.38-7.46 (m,  
3H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 3H), 7.86-7.78 (m,  
● 2H) ; MS: m/z 567.9 (MH<sup>+</sup>), 589.8 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物166

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-苯甲基)-苯磺醯  
20 胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 6.88-6.93 (t, 1H),  
7.02-7.07 (t, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 3H),  
7.49-7.55 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 3H), 7.87-7.90 (d, 2H) ;  
MS: m/z 475.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物167

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-硝基-苯甲基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.94 (s, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H),  
 7.51-7.58 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 4H), 7.88-7.89 (d, 2H),  
 8.10-8.12 (m, 2H); MS: m/z 524.8 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物168

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.08 (s, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H),  
 7.37-7.41 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.74 (m, 3H),  
 7.80-7.88 (m, 4H), 8.47-8.49 (d, 1H); MS: m/z 459.0

10 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物169

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.86 (s, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H),  
 7.38-7.42 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 3H),  
 7.83-7.91 (m, 3H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H);  
 MS: m/z 459.0 (MH<sup>+</sup>)。

15

#### 化合物170

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.07 (s, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H),  
 7.53-7.59 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 3H), 7.83-7.91 (m, 4H),  
 8.81-8.83 (m, 2H); MS: m/z 459.0, 461.0 (MH<sup>+</sup>)。

20

#### 化合物171

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-硝基-苯甲基)-苯磺  
 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.33 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H),

7.52-7.57 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 4H), 7.82-7.86 (m, 2H),  
7.92-7.96 (d, 1H), 8.06-8.08 (d, 1H) ; MS: m/z 502.9, 504.9  
(MH+)。

#### 化合物172

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-三氟甲氧基-苯甲  
基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.00 (s, 2H), 7.10-7.14  
(m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.50-7.56  
(m, 2H), 7.62-7.71 (m, 4H), 7.76-7.78 (m, 2H) ; MS: m/z  
541.9, 543.9 (MH+)。

#### 10 化合物173

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯甲  
基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (s, 2H), 7.07-7.09  
(m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H),  
7.51-7.55 (m, 2H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.86-7.89 (m, 2H) ;  
15 MS: m/z 542.0, 543.9 (MH+)。

#### 化合物174

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲  
基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (s, 2H), 7.07-7.08  
(d, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.51-7.55 (d,  
20 2H), 7.62-7.72 (m, 3H), 7.85-7.87 (m, 2H) ; MS: m/z 542.0  
(MH+)。

#### 化合物175

N-(苯甲基)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺酰胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 5H),

7.35-7.40 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H),  
7.87-7.89 (d, 2H) ; MS: m/z 458.0, 460.0 (MH+)。

#### 化合物176

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-甲氧基-苯甲  
基)-苯磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.79 (s, 3H), 4.79 (s,  
2H), 6.65-6.70 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.98-6.99 (m,  
1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.63-7.72 (m,  
3H), 7.86-7.89 (d, 2H) ; MS: m/z 506.0 (MH+)。

#### 化合物177

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-苯磺醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.84 (s, 2H),  
7.04-7.09 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 4H),  
7.65-7.73 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 2H) ; MS: m/z 544.0  
(MH+)。

#### 15 化合物178

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基-苯甲基)-苯磺  
醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 3H), 4.89 (s, 2H),  
6.92-6.95 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H),  
7.51-7.55 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.87-7.90 (d, 2H) ;  
20 MS: m/z 472.0 (MH+)。

#### 化合物179

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲基-苯甲基)-苯磺  
醯胺。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23 (s, 3H), 4.82 (s, 2H),  
6.99-7.11 (m, 4H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H),



7.61-7.72 (m, 3H), 7.86-7.88 (d, 2H) ; MS: m/z 472.0 (MH+)。

### 化合物180

5 N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-甲氧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.17-7.21 (d, 2H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 3H), 7.83-7.87 (d, 2H), 7.94-8.00 (m, 1H) ; MS: m/z 530.0 (MH+)。

### 化合物181

10 N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲氧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.84 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.38-7.54 (m, 6H), 7.58-7.75 (m, 4H), 7.97-8.01 (m, 1H) ; MS: m/z 530.0 (MH+)。

### 化合物182

15 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲氧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.18-7.22 (d, 2H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.83-7.87 (d, 2H), 7.95-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 574.0 (MH+)。

20

### 化合物183

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.36-1.41 (t, 3H), 3.50-3.57 (q, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.66-7.76 (m, 3H), 7.96-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 495.9

(MH+)。

#### 化合物184

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-噻吩-2-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H),  
5 7.34-7.38 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H),  
7.65-7.72 (m, 3H), 7.90-7.91 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H),  
8.19-8.21 (m, 1H) ; MS: m/z 549.9 (MH+)。

#### 化合物185

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
10 甲基)-3-甲氧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.64 (s,  
3H), 4.91 (s, 2H), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.59-7.72 (m, 4H),  
7.97-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 574.0 (MH+)。

#### 化合物186

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
15 甲基)-噻吩-3-基-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.92 (s,  
2H), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.91-7.99 (m,  
2H), 8.46-8.47 (m, 1H) ; MS: m/z 549.9 (MH+)。

#### 化合物187

● N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
20 甲基)-噻吩-3-基-磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s,  
2H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.64-7.76 (m, 3H), 7.91-8.00 (m,  
2H), 8.46-8.47 (m, 1H) ; MS: m/z 506.0 (MH+)。

#### 化合物188

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲

基)-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.99 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.96-8.02 (m, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.98-9.01 (m, 1H), 9.08-9.09 (m, 1H); MS: m/z 545.0 (MH<sup>+</sup>)。

5 化合物189

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.01 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 8.97-9.02 (m, 1H), 9.06-9.09 (m, 1H); MS: m/z 501.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物190

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22-1.44 (t, 3H), 3.49-3.57 (q, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.67-7.79 (m, 3H), 7.96-8.03 (m, 1H); MS: m/z 452.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物191

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-噻吩-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.66-7.76 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 1H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.19-8.23 (m, 1H); MS: m/z 528.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物192

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯

甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.93 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.06-8.08 (dd, 2H), 8.20-8.23 (dd, 2H) ; MS: m/z 601.8 (MH<sup>+</sup>)。

5

## 化合物193

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.84-7.88 (t, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.32-8.36 (m, 2H) ; MS: m/z 603.9 (MH<sup>+</sup>)。

10

## 化合物194

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.93 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.06-8.08 (dd, 2H), 8.20-8.23 (dd, 2H) ; MS: m/z 558.0 (MH<sup>+</sup>)。

15

## 化合物195

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.89 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.42-7.47 (t, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.31-8.36 (m, 2H) ; MS: m/z 558.0 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物196

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-2-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.64 (s,  
3H), 5.04 (s, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.69-7.78 (m, 5H),  
5 7.83-7.91 (m, 2H), 7.95-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 558.0  
(MH+)。

## 化合物197

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-2-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.65 (s,  
10 3H), 5.05 (s, 2H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.64-7.77 (m, 5H),  
7.84-7.90 (m, 2H), 7.97-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 603.9  
(MH+)。

## 化合物312

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
15 甲基)-4-乙醯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.67 (s,  
3H), 4.95 (s, 2H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 3H),  
7.80-8.07 (m, 3H), 8.19-8.21 (m, 2H) ; MS: m/z 585.9  
(MH+)。

## 化合物317

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
20 甲基)-N',N'-二甲基硫醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.94  
(s, 6H), 4.87 (s, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.64-7.73 (m, 3H),  
7.96-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 511, 513.1 (MH+)。

## 化合物345

N-(3-溴苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.83 (t, 3H), 1.49-1.29 (m, 4H), 3.70 (t, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H),  
5 9.00-8.92 (m, 2H) ; MS: m/z 425.0 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物350

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-C-甲磺醯基-甲磺醯胺。MS: m/z 560, 562.0 (MH<sup>+</sup>), 582, 584.0 (MNa<sup>+</sup>) 。

10

#### 化合物576

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.98 (s, 2H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.61-7.74 (m, 3H), 7.90-8.01 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s,  
15 1H) ; MS: m/z 612, 614.0 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物578

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.98 (s, 2H), 7.35-7.58 (m, 3H), 7.63-7.78 (m, 3H), 7.90-8.03 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.55 (s,  
20 1H) ; MS: m/z 567.6 (MH<sup>+</sup>) 。

#### 化合物594

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

0.014-0.065 (m, 3H), 0.343-0.388 (m, 2H), 0.713-0.813 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 3.72-3.76 (t, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 8.06-8.08 (d, 2H), 8.30-8.32 (d, 2H) ; MS: m/z 505.6 (MH+)。

5 化合物595

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.57-2.67 (m, 2H), 3.96-4.02 (t, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.07-8.09 (d, 2H), 8.29-8.31 (m, 2H) ; MS: m/z 533.5 (MH+)。

化合物635

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.008-0.034 (m, 3H), 0.346-0.392 (m, 2H), 0.719-0.794 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H), 3.72-3.75 (t, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 8.29-8.32 (m, 2H) ; MS: m/z 459.7 (MH+)。

化合物636

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.55-2.67 (m, 2H), 3.97-4.01 (t, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 8.29-8.31 (d, 2H) ; MS: m/z 487.6 (MH+)。

化合物702

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.07 (q,  
 2H), 4.96 (s, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.42-7.55 (m, 4H),  
 7.65-7.76 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H); MS: m/z 573.9  
 5 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物703

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 528.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物706

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-  
 酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.013-0.050 (m, 2H), 0.314-0.376 (m, 2H),  
 0.695-0.794 (m, 1H), 1.33-1.38 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H),  
 7.50--7.56 (m, 2H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H),  
 15 8.00-8.01 (d, 2H), 8.18-8.20 (d, 2H), 13.69 (s, 1H); MS:  
 m/z 538.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物707

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-2-  
 氟-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.58-1.75 (m,  
 20 4H), 2.18-2.28 (m, 2H), 3.85-3.87 (m, 2H), 7.51-7.55 (m,  
 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.94-8.04 (m,  
 2H), 13.88 (s, 1H); MS: m/z 555.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物708

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙



基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.55-2.66 (m, 2H), 3.98-4.01 (t, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 3H), 8.18-8.20 (d, 2H), 13.70 (s, 1H); MS:  $m/z$  566.0 (MH $^+$ )。

#### 化合物709

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-2-氟-4-羧基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.000-0.005 (m, 2H), 0.292-0.373 (m, 2H), 0.670-0.769 (m, 1H), 1.36-1.41 (m, 2H), 3.84-3.87 (t, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 2H), 13.84 (s, 1H); MS:  $m/z$  500.0 (MH $^+$ )。

#### 化合物710

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-2-氟-4-羧基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.58-2.68 (m, 2H), 4.12-4.16 (t, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.96-8.06 (m, 2H), 13.89 (s, 1H); MS:  $m/z$  528.0 (MH $^+$ )。

#### 化合物711

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氟-4-羧基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.08 (s, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.89-8.01 (m, 4H), 13.92 (s, 1H); MS:  $m/z$  608.0 (MH $^+$ )。

#### 化合物712

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。

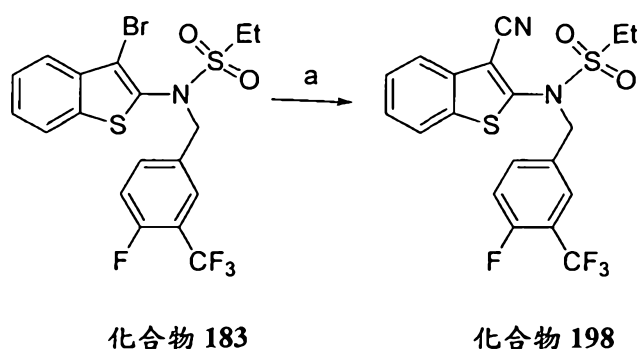
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.52-1.63 (m, 4H), 2.21-2.28 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H),  
5 7.98-8.02 (m, 3H), 8.19-8.21 (m, 2H), 13.70 (s, 1H); MS:  
m/z 594.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物785

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

10 δ 1.93 (s, 3H), 4.68-4.96 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 2H),  
7.36-7.42 (m, 4H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H),  
8.10-8.12 (d, 2H), 8.31-8.33 (d, 2H); MS: m/z 546.0  
(MH<sup>+</sup>)。

### 15 實例12



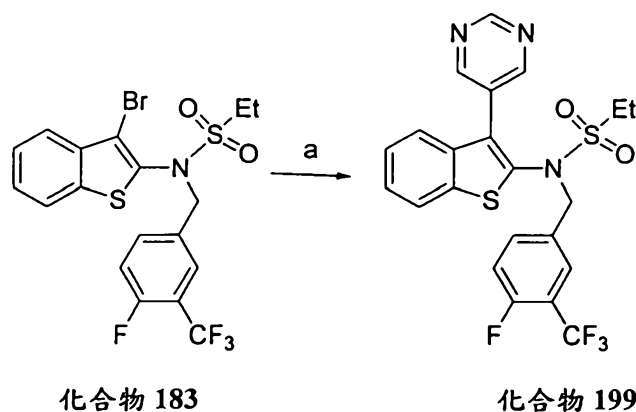
a) CuCN, DMF。

### 化合物198

N-(3-氰基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
20 苯甲基)-乙磺醯胺。將化合物183 (97毫克, 0.195毫莫耳)  
及CuCN (44毫克, 0.496毫莫耳)於DMF (3毫升)之混合物

在回流下加熱6小時。使混合物冷卻，加入額外部分之CuCN (55毫克，0.614毫莫耳)，且使反應加熱隔夜。將混合物冷卻，且藉由過濾移除無機物。使所得溶液在乙酸乙酯及水之間分隔，分離有機層、以水(3X)、鹽水洗滌，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾，且在真空下蒸發溶劑。藉由HPLC (C<sub>18</sub>)、以乙腈-水(0.1 % TFA)(10-40 %)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈油之化合物**198** (40毫克，46%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.39 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 8.09-8.13 (m, 1H); MS: m/z 443.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例13



15 a) 5-嘧啶硼酸，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(aq)，Pd(118)，二噁烷。

#### 化合物199

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-嘧啶-5-基-苯并  
 [b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。以2 M碳酸鈉(352微升，0.705  
 毫莫耳)及鈀催化劑(Johnson Matthey Pd(118)，10毫克，  
 20 0.015毫莫耳)處理化合物**183** (140毫克，0.28毫莫耳)及5-

嘧啶硼酸(42毫克, 0.34毫莫耳)於二噁烷(2毫升)之溶液, 加入二噁烷, 以氫氣清洗管子, 使其密封且加熱至80 °C 2小時。在真空下蒸發溶劑, 且使殘留物在二氯甲烷及水之間分隔。分離有機層, 使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由HPLC (C<sub>18</sub>)、以乙腈-水(0.1% TFA)(30-90%)洗提而純化殘留物, 得到棕色油之化合物 199 (19毫克, 14%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H), 7.49-7.56 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.50 (s, 2H), 9.15 (s, 1H); MS: m/z 496.2 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例13所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

#### 化合物200

15 N-[3-(2-氟-苯基)-苯并[b]噻吩-2-基]-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.26 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 7.09-7.19 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.33-7.51 (m, 6H), 8.00 (d, 1H); MS: m/z 512.3 (MH<sup>+</sup>)。

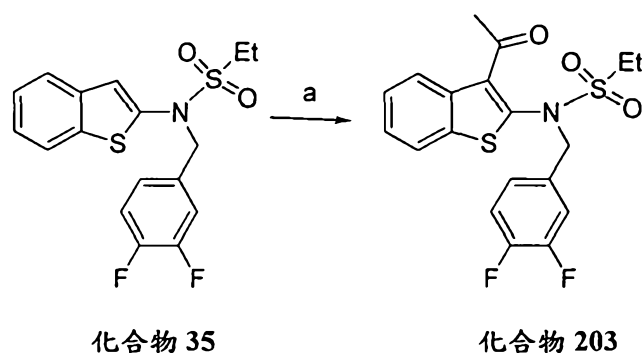
#### 化合物201

20 N-[3-(4-氟-苯基)-苯并[b]噻吩-2-基]-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (t, 3H), 3.47 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 9H), 7.44-7.50 (m, 1H), 8.00 (d, 1H); MS: m/z 512.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物202

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-噻吩-3-基-苯并  
 [b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.27 (t, 3H), 3.39 (q, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (t, 1H),  
 5 7.36-7.52 (m, 5H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 1H),  
 7.97 (d, 1H); MS: m/z 500.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例14



10 a) SnCl<sub>4</sub>, 乙醯基氯, DCM。

## 化合物203

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并  
 [b]噻吩-2-基)-4-甲酯基苯磺醯胺。以氯化錫(IV)(26微  
 升, 0.224毫莫耳)在0 °C下處理乙醯基氯(16微升, 0.224  
 15 毫莫耳)於二氯甲烷(3毫升)之溶液, 且使所得溶液在0 °C  
 下攪拌15分鐘。將化合物35 (75毫克, 0.204毫莫耳)加入  
 溶液中, 且使混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。以2 N HCl  
 洗滌反應混合物, 使其於硫酸鈉上乾燥、過濾, 且在減  
 壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯-庚烷  
 20 (10-80%)梯度洗提而純化粗殘留物。藉由HPLC (C<sub>18</sub>)、以

乙腈-水(0.1% TFA)(40-90%)梯度洗提而進一步純化產物，得到呈無色固體之化合物**203** (25毫克，30%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.31 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.94-8.03 (m, 2H); MS:  $m/z$  410.1 (MH $^+$ )。

根據如上實例14所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

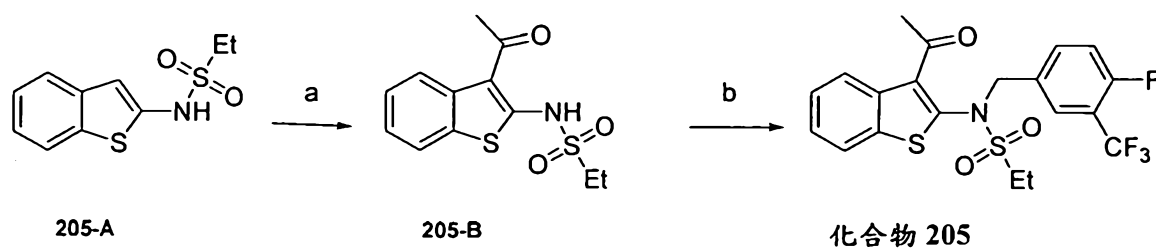
### 化合物204

**10**  $N$ -(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)- $N$ -(3,4-二氟-苯甲基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.37 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.33-7.49 (m, 4H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.90-7.96 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H); MS:  $m/z$  458.3 (MH $^+$ )。

### 化合物833

**15**  $N$ -(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)- $N$ -(3-氟-丙基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2.08-2.21 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 7.41-7.78 (m, 8H), 8.25 (m, 1H)。

### 實例15



a) 乙醯基氯  $\text{SnCl}_4$ ，DCM；b) NaH，15-冠-5，4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴。

化合物**205-A**係根據用於製備化合物**1-D**之程序，由化合物**1-C**及4-乙磺醯基氯製得。

5            **N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺**

(**205-B**)。將氯化錫(IV)(173微升，1.48毫莫耳)在 $0^\circ\text{C}$ 下加入乙醯基氯(124微升，1.75毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)之溶液中，且使溶液攪拌5分鐘。將化合物**205-A** (325毫克，1.35毫莫耳)於二氯甲烷(2毫升)之溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下加入  
 10 反應混合物中，使所得溶液回溫至周圍溫度且攪拌隔夜。以水(10毫升)處理溶液，分離有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發，得到呈無色固體之化合物**205-B** (355毫克，93%)。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.25 (t, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.39 (q, 2H), 7.34-7.48 (m, 2H), 7.94  
 15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H)；MS:  $m/z$  284.1 (MH $^+$ )。

**化合物205**

**N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺醯胺**。將氫化鈉(60%於油，46毫克，1.15毫莫耳)在 $0^\circ\text{C}$ 下加入化合物**205-B** (310毫克，1.09毫莫耳)  
 20 於DMF (4毫升)之溶液中。使所得混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌15分鐘，其中加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(253微升，1.33毫莫耳)，且使所得混合物在周圍溫度下攪拌2小時。將15-冠-5 (220微升，1.33毫莫耳)及額外當量之4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴加入反應混合物中，使所得溶液在周圍溫

度下攪拌隔夜，加入水且使產物萃取至乙酸乙酯。以水(3X)、鹽水洗滌有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾，且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟層析( $\text{SiO}_2$ )、以乙酸乙酯-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈灰白色固體之化合物**205** (285毫克，57%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.32 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.49 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.41-7.52 9m, 3H), 7.70-7.77 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 2H); MS: m/z 460.2 (MH+)。

● 根據如上實例15所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物313

**N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.36 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 4H), 8.21 (d, 2H); MS: m/z 566.2 (MH+)。

#### 化合物314

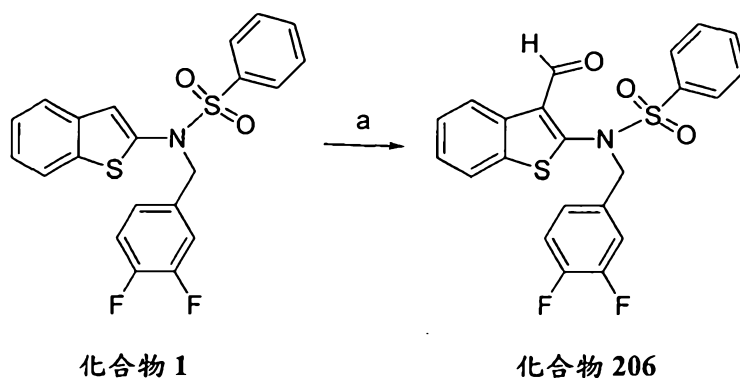
**N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)- 苯磺醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.38 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 4H), 7.80-7.87 (m, 3H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.00-8.04 (m, 1H); MS: m/z 508.2 (MH+)。

#### 化合物837



N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-甲氧基-  
 苯甲基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.46 (t, 3H), 2.36  
 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.82-6.86  
 (m, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H),  
 5 7.72-7.75 (m, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H); MS: m/z 444.1  
 (MNa<sup>+</sup>)。

## 實例16



10 a) TiCl<sub>4</sub>, α,α-二氯甲基甲醚, DCM。

## 化合物206

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-苯磺醯胺。將氯化鈦(IV)(1.0 M於二氯甲烷, 0.94毫  
 升, 0.94毫莫耳)在-5 °C下加入化合物1 (270毫克, 0.65  
 15 毫莫耳)於二氯甲烷(6毫升)之溶液中。使所得溶液在-5 °C  
 下攪拌15分鐘, 其中加入α,α-二氯甲基甲醚(75毫升,  
 0.845毫莫耳), 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。  
 以2N HCl (10毫升)處理溶液, 分離有機層, 使其於硫酸  
 20 (SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯-庚烷梯度(10-40%)洗提而純化粗殘

留物，得到呈無色固體之化合物**206** (180毫克，62%)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.94 (s, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H),  
7.33-7.55 (m, 4H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 3H),  
7.98-8.01 (m, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 9.87 (s, 1H); MS:  
5 m/z 444.1 (MH+)

根據如上實例16所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物207

10 **N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.06 (br s, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.83-7.89 (m, 3H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 9.84 (s, 1H); MS: m/z 494.1 (MH+)

#### 15 化合物208

**N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.45 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H), 9.91 (s, 1H); MS:  
20 m/z 432.0 (MH+)

#### 化合物209

**N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.43 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 8.03-8.09 (m,

1H), 8.42-8.47 (m, 1H), 9.91 (s, 1H) ; MS: m/z 382.2 (MH+)。

#### 化合物210

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并  
5 [b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.40-8.47 (m, 1H), 9.83 (s, 1H) ; MS: m/z 446.1 (MH+)。

#### 化合物211

10 N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.93 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.70-7.81 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 3H), 8.22 (d, 2H), 8.42-8.46 (m, 1H), 9.85 (s, 1H) ; MS: m/z 552.2 (MH+)。

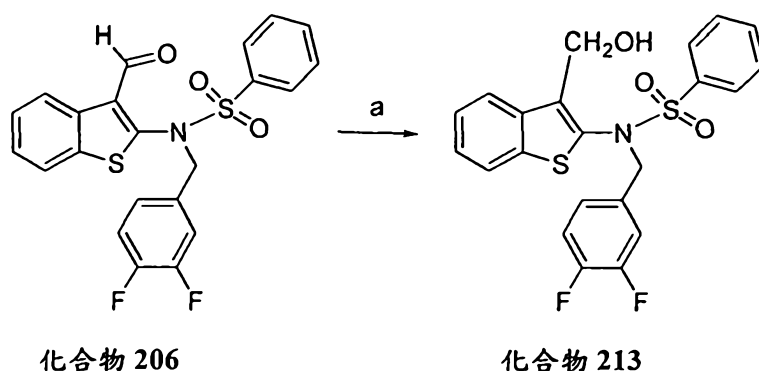
15 化合物212

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-  
● 基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.36 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 8.03-8.08 (m, 1H), 8.40-8.46 (m, 1H),  
20 9.83 (s, 1H) ; MS: m/z 396.1 (MH+)。

#### 化合物419

N-(丁基)-N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-  
苯磺醯胺。MS: m/z 432.1 (MH+)。

## 實例17



a)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH。

## 化合物213

5 N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
 苯磺醯胺。將硼氫化鈉(25毫克, 0.66毫莫耳)加入化合物  
 206 (50毫克, 0.112毫莫耳)於乙醇(2毫升)之溶液中, 且  
 使混合物在室溫下攪拌3小時。將溶劑蒸發, 且使殘留物  
 於二氯甲烷及水之間分隔, 分離有機層, 使其於硫酸鈉  
 10 上乾燥、過濾, 且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟層析  
 ( $\text{SiO}_2$ )、以乙酸乙酯-庚烷(10-40%)梯度洗提而純化殘留  
 物, 得到呈無色固體之化合物213 (42毫克, 84%)。

●  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.26 (d, 2H, 與 $\text{D}_2\text{O}$ 塌陷成單峰),  
 4.80 (s, 2H), 5.01 (t, 1H, 與 $\text{D}_2\text{O}$ 替換), 7.10-7.14 (m, 1H),  
 15 7.25-7.40 (m, 4H), 7.67 (t, 2H), 7.78-7.86 (m, 4H),  
 7.90-7.96 (m, 1H); MS: m/z 428.0 ( $\text{M} - \text{OH}$ ) $^+$ , 468.0  
 ( $\text{MNa}^+$ )。

根據如上實例17所述之程序, 且置換適當試劑、起  
 始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 20 下列化合物:

## 化合物214

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.29 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 5.02 (t, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 4H), 7.78-7.87 (m, 4H), 7.90-7.95 (m, 1H); MS: m/z 478.0 [(M - OH)<sup>+</sup>], 518 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物215

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.32 (s, 3H), 4.55 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 5.10 (t, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H); MS: m/z 416.1 (M - OH)<sup>+</sup>, 456.1 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物216

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.49 (t, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.77 (br s, 2H), 7.02-7.20 (m, 3H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H); MS: m/z 366.1 (M - OH)<sup>+</sup>, 406.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物217

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (t, 3H), 3.47 (q, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.09 (t, 1H), 7.36-7.50 (m, 3H), 7.62-7.71 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H); MS: m/z 430.2 (M - OH)<sup>+</sup>, 470.1

(MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物218

N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
 5 苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.98  
 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.34-7.48 (m, 3H),  
 7.59-7.68 (m, 2H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H)  
 疊覆於7.98 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 13.63 (br s, 1H) ; MS:  
 m/z 522.2 (M - OH)<sup>+</sup>, 562.2 (MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物219

10 N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (t, 3H), 3.46 (q,  
 2H), 4.54 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 5.09 (t, 1H), 7.10-7.17 (m,  
 1H), 7.29-7.42 (m, 4H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.93-7.98 (m,  
 1H) ; MS: m/z 380.1 (M - OH)<sup>+</sup>, 420.1 (MNa<sup>+</sup>)。

### 15 化合物220

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯  
 并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.08 (br s,  
 3H), 1.50 (t, 3H), 3.27 (q, 2H), 4.42 (d, 1H), 4.94 (q, 1H),  
 5.29 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.49-7.54 (m,  
 20 2H), 7.58 (d, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.12 (br d, 1H) ; MS:  
 m/z 444.1 (M - OH)<sup>+</sup>, 484.2 (MNa<sup>+</sup>)。化合物220 (143毫克)  
 係藉由對掌性HPLC (Chiralpak IA)、以100% MeOH洗提  
 而分離，得到澄清油之54.4毫克的化合物534及48.0毫克的  
 化合物535。

## 化合物534

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(S)-N-[3-(1-羥基-乙基)-(苯并[b]噻吩-2-基)-乙基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32-1.36 (t, 3H), 3.16-3.17 (d, 1H),  
 5 3.44-3.50 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.85-4.98 (m, 4H),  
 5.11 (s, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H),  
 7.64-7.70 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H) ;  
 MS: m/z 444.0 (M - OH)<sup>+</sup>。

## 化合物535

10 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(R)-N-[3-(1-羥基-乙基)-(苯并[b]噻吩-2-基)-乙基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.32-1.36 (t, 3H), 3.16-3.17 (d, 1H),  
 3.45-3.50 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.85-5.02 (m, 4H), 5.11 (s, 1H),  
 7.33-7.39 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.64-7.71 (m,  
 15 2H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H) ; MS: m/z 444.0 (M - OH)<sup>+</sup>。

## 化合物221

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02-1.55 (br  
 20 s, 3H) 疊覆於 1.34 (t, 3H), 3.46 (q, 2H), 4.78 (br s, 2H),  
 4.94-5.04 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H),  
 7.30-7.42 (m, 4H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H) ;  
 MS: m/z 394.2 (M - OH)<sup>+</sup>, 434.1 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物335

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-4-羧基苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.15 (d, 3H), 5.03-5.47 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.32-7.70 (m, 5H), 7.87-8.00 (m, 2H), 8.12-8.20 (m, 1H), 8.27 (d, 2H); MS: m/z 536 (M - OH)<sup>+</sup>, 576 (MNa<sup>+</sup>)。

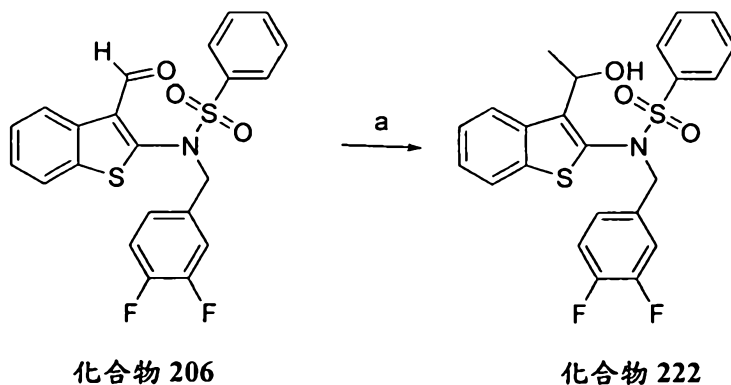
### 化合物821

N-(3-氟丙基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.95 (dt, 2H), 2.96 (t, 1H), 3.51-3.91 (br, 2H), 4.52 (dt, 2H), 4.89 (br d, 2H), 7.41 (dt, 1H), 7.48 (dt, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.02-8.04 (m, 1H); MS: m/z 402.0 (MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物834

2,5-二溴-N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 624.2, 626.2, 628.2 (MNa<sup>+</sup>)。

### 實例18



a) MeMgBr, THF。



N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。將甲基溴化鎂於THF/甲苯(1.4 M, 0.31毫升, 0.41毫莫耳)之溶液在0 °C下加入化合物206 (120毫克, 0.270毫莫耳)於THF (3毫升)之溶液中。使所得溶液在周圍溫度下攪拌3小時, 接著以飽和氯化銨水溶液處理。使產物萃取於乙酸乙酯中, 以鹽水洗滌, 使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯-庚烷(10-40%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈無色固體之化合物222 (103毫克, 83%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.65-1.50 (br m, 3H), 4.53-4.73 (br s, 1h), 4.75-4.97 (br s, 2H), 5.08 (d, 1H, 與D<sub>2</sub>O交換), 7.01-7.12 (m, 1H), 7.19-7.40 (m, 4H), 7.68 (t, 2H), 7.78-7.82 (d之d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.12-8.16 (m, 1h); MS: m/z 442 (M - OH)<sup>+</sup>, 482.1 (MNa<sup>+</sup>)。

根據如上實例18所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

### 化合物223

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10-1.28 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H, 與D<sub>2</sub>O替換), 4.06-4.21 (m, 1H), 5.05-5.34 (m, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.52-7.85 (m, 7H), 8.11-8.19 (m, 1H); MS: m/z 492.0 [(M - OH)<sup>+</sup>], 532.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物224

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羟基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-甲磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.06-1.29 (br m, 3H), 2.53 (br s, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.38 (br d, 1H),  
 5 4.98-5.30 (br m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H),  
 7.49-7.56 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H),  
 8.09-8.16 (m, 1H); MS: m/z 430 [(M - OH)<sup>+</sup>], 470.2 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物225

10 N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-[3-(1-羟基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-甲磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.06-1.63 (br m, 3H), 2.52 (br s, 1H), 4.32 (br d, 1H), 3.08 (s, 3H),  
 4.95-5.24 (br m, 2H), 7.01-7.24 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H),  
 7.73-7.79 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H); MS: m/z 380.1 [(M -  
 15 OH)<sup>+</sup>], 420.1 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物316

● N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-甲磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  
 δ 1.35 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.53-4.61 (m, 1H), 5.04-5.61  
 20 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 5H), 7.65-7.90 (m, 6H), 8.40 (s, 1H); MS: m/z 506.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

## 化合物821

N-(3-氟丙基)-N-[3-(1-羟基乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-甲磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60-2.10 (m, 5H),

2.71 (br s, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 1H),  
 4.34-4.56 (m, 2H), 5.38-5.46 (m, 1H), 7.26-7.36 m, 2H),  
 7.43-7.47 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H),  
 8.16-8.21 (m, 1H) ; MS: m/z 416.0 (MNa<sup>+</sup>) 。

5

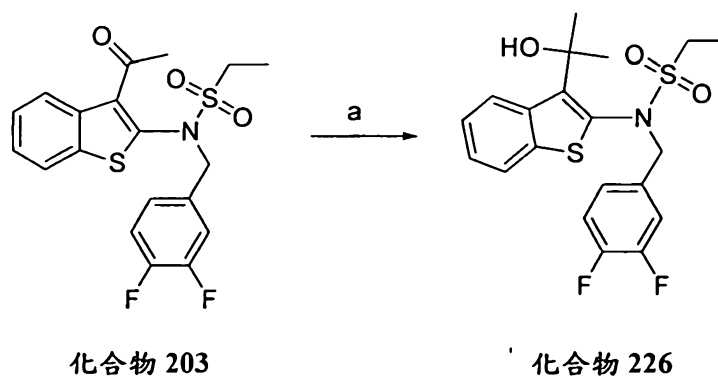
### 化合物827

N-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-N-[3-(1-羟基乙基)-苯并  
 [b]噻吩-2-基]-乙磺酰胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10 (br s,  
 3H), 1.52 (t, 3H), 2.65 (br s, 1H), 3.27 (br q, 2H), 3.86 (br s,  
 3H), 4.35-4.39 (br m, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.21-5.25 (m,  
 10 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H),  
 7.35-7.42 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.12-8.14 (m, 1H) ;  
 MS: m/z 446.4 (MNa<sup>+</sup>) 。

### 化合物835

N-(2-氟吡啶-4-基甲基)-N-[3-(1-羟基乙基)-苯并[b]噻吩  
 15 -2-基]-乙磺酰胺。 MS: m/z 395.2 (MH<sup>+</sup>) 。

### 實例19



a) MeMgBr, THF 。

20

### 化合物226

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。將甲基溴化鎂於THF/甲苯(1.4 M, 0.21毫升, 0.29毫莫耳)之溶液在0 °C下加入化合物203 (0.10公克, 0.24毫莫耳)於THF (2毫升)之溶液中, 且使所得溶液在周圍溫度下攪拌2小時。加入額外部份之甲基溴化鎂於THF/甲苯(1.4 M, 0.21毫升, 0.29毫莫耳)之溶液, 且使所得溶液在室溫下攪拌額外18小時, 以飽和氯化銨水溶液使溶液驟冷。將產物萃取至乙酸乙酯, 以鹽水洗滌, 且使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯-庚烷(10-30%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈無色固體之化合物226 (66毫克, 65%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.31-3.45 (m, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 4H) 7.79-7.85 (m, 1H), 8.31-8.36 (m, 1H); MS: m/z 408.1 [(M - OH)<sup>+</sup>], 448.2 (MNa<sup>+</sup>)。

根據如上實例19所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

20

#### 化合物227

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (t, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.16-3.36 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.12 (t, 1H),

7.34-7.40 (m, 2H), 7.55-7.72 (m, 3H), 7.87-7.92 (m, 1H) ;  
MS: m/z 458.1 [(M-OH)<sup>+</sup>], 498.1 (MNa<sup>+</sup>) 。

#### 化合物776

N-(2-氟-3-甲氧基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙  
5 基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
1.45 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.25-3.40 (m, 2H),  
3.54 (s, 1H), 3.82-3.89 (m, 3H), 4.90-5.14 (m, 2H),  
6.82-6.99 (m, H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H),  
7.88-7.97 (m, 1H) ; MS: m/z 420.1 (M - OH)<sup>+</sup> 。

10

#### 化合物802

N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-  
基]-N-(2,4,5-三氟-3-甲氧基-苯甲基)-乙磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR  
(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.45 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.31 (qd,  
2H), 3.73 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.95 (ddd, 1H),  
15 7.31-7.43 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H) ;  
MS: m/z 456.03 (M - OH)<sup>+</sup> 。

#### 化合物830

N-(3-氟丙基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-  
基]-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.79 (s, 3H), 1.92 (s,  
20 3H), 1.94-2.21 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.59 (s, 1H),  
4.14-4.22 (m, 1H), 4.45-4.75 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H),  
7.54 (t, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.79-7.81 (m,  
2H), 8.03 (d, 1H) ; MS: m/z 430.0 (MNa<sup>+</sup>) 。

#### 化合物836

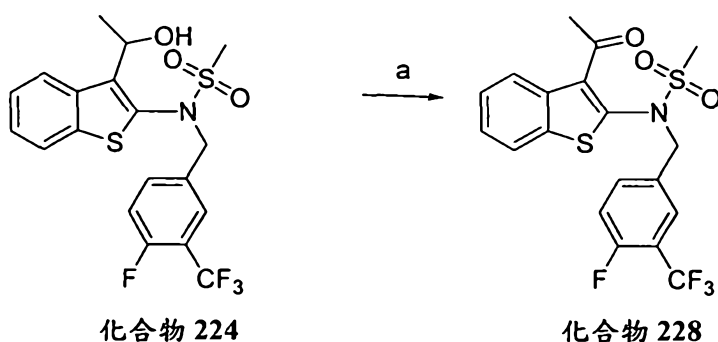
N-(2-氟-吡啶-4-基甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并  
 [b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.43 (t, 3H),  
 1.57 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.77 (s, 1H),  
 4.90-4.95 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H),  
 5 7.35-7.40 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H),  
 8.16 (d, 1H). MS: m/z 409.4 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物838

N-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯  
 并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (t,  
 10 3H), 1.52 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.16-3.32 (m, 2H), 3.48 (s,  
 1H), 3.82 (s, 3H), 4.78 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 6.77-6.81 (m,  
 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H),  
 7.68-7.71 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H); MS: m/z 897.2  
 (M<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>)。

15

### 實例20



a) PCC, DCM。

### 化合物228

20 N-(3-乙酰基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
 基-苯甲基)-甲磺醯胺。將氯鉻酸吡啶(0.205公克, 0.955

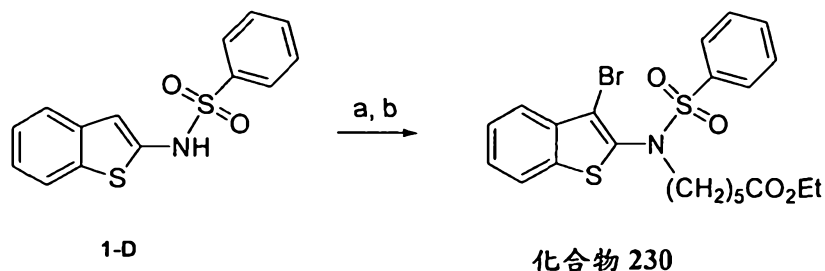
毫莫耳)加入化合物224 (0.285公克, 0.637毫莫耳)於二氯  
 甲烷(10毫升)之溶液中, 且在室溫下攪拌18小時。以水  
 洗滌混合物, 使其吸附於矽膠上, 且藉由急驟管柱層析  
 (SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯-庚烷(10-70%)梯度洗提而分離產  
 5 物, 得到呈無色固體之化合物228 (0.228公克, 80%)。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.31 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 5.03 (s,  
 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.97-8.03 (m,  
 2H); MS: m/z 446.1 (MH<sup>+</sup>)。

● 根據如上實例20所述之程序, 且置換適當試劑、起  
 10 始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 下列化合物:

### 化合物229

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲  
 基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.31 (s, 3H), 3.32 (s,  
 15 3H), 4.94 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 4H),  
 7.87-8.04 (m, 2H); MS: m/z 396.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例21



20 a) PPh<sub>3</sub>, DEAD, 6-羥基-己酸乙基酯, THF, 甲苯;  
 b) NBS, DCE, AcOH。

### 化合物230

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5-乙酯基-戊基)苯磺醯胺。將THF (2毫升)及DEAD (0.17毫升，40%於甲苯，0.38毫莫耳)溶液加入Ph<sub>3</sub>P於THF (1.0毫升，0.375 M，0.375毫莫耳)之貯備溶液中。在攪拌數分鐘後，加入化合物1-D (0.072公克，0.25毫莫耳)、接著6-羥基-己酸乙基酯(0.049毫升，0.30毫莫耳)，且將反應混合物攪拌隔夜。將反應混合物在真空下蒸發，且使粗殘留物溶於1:1之二氯乙烷/乙酸(2毫升)中，其中加入NBS (0.053公克，0.30毫莫耳)。在攪拌6小時後，將反應混合物在真空下蒸發，且藉由逆相層析(25-95%乙腈/水+0.1% TFA)純化，得到呈蠟狀黃褐色固體之化合物230 (0.090公克，0.18毫莫耳)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.14 (t, 3H), 1.28-1.52 (m, 6H), 2.21 (t, 2H), 3.59 (br t, 2H), 4.01 (q, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.96-8.03 (m, 1H); MS: m/z 510.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例21所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物。

### 化合物231

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (t, 3H), 1.28-1.45 (m, 4H), 3.60 (br t, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85 (dd, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H); MS: m/z 424.1 (MH<sup>+</sup>)。



## 化合物232

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環己基甲基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87-1.00 (m, 2H), 1.01-1.16 (m, 3H), 1.23-1.35 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 3H), 1.77 (br s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.73-7.85 (m, 4H), 7.96-8.02 (m, 1H); MS: m/z 464.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物233

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯乙基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.81 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 7.13-7.29 (m, 5H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.79-8.04 (m, 1H); MS: m/z 472.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物234

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-乙基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.98 (s, 9H), 3.41 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H); MS: m/z 490.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物235

(R)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,3-二羥基-丙基)-苯磺醯胺。MS: m/z 464.0 (MNa<sup>+</sup>)。

## 化合物236

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(2-酮基-吡咯啉-1-

基)-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.84 (p, 2H), 2.14 (t, 2H), 3.29-3.38 (m, 4H), 3.78 (br t, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.72-7.87 (m, 4H), 7.98-8.04 (m, 1H); MS: m/z 479.0 (MH<sup>+</sup>)。

5

## 化合物237

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.07-3.20 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H), 4.03-4.18 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.76-7.86 (m, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.01-8.06 (m, 1H), 10.75 (br s, 1H); MS: m/z 481.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

## 化合物238

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.85 (s, 6H), 3.33 (br t, 2H), 4.02 (br t, 2H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 9.59 (br s, 1H); MS: m/z 439.1 (MH<sup>+</sup>)。

15

## 化合物239

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲磺醯基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.06 (s, 3H), 3.43 (br t, 2H), 4.05 (br t, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.88 (dd, 2H), 8.00-8.06 (m, 1H); MS: m/z 495.9 (MNa<sup>+</sup>)。

20

## 化合物240

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(2-酮基-咪唑啉-1-基)-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.13 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 6.36 (br s, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.85 (dd, 2H), 7.97-8.04 (m, 1H); MS: m/z 480.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物241

(S)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(1-甲基-吡咯啉-2-基甲基)-苯磺醯胺。MS: m/z 465.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物242

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,2-二氟-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.16 (dt, 2H), 6.23 (tt, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.98-8.04 (m, 1H); MS: m/z 432.1 (MH<sup>+</sup>)。

15 化合物243

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(甲酯基甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.62 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.84 (dd, 2H), 7.97-8.03 (m, 1H); MS: m/z 440.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物244

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2(S)-甲基-2-甲酯基-乙基]-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (d, 3H), 2.60 (q, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.75 (br s, 1H), 3.86 (br s, 1H),

7.50-7.58 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.72-7.86 (m, 4H),  
7.97-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 468.1 (MH+)。

#### 化合物245

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2(R)-甲基-2-甲酯基-  
5 乙基]-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (d, 3H),  
2.60 (q, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.86 (br s, 1H),  
7.50-7.57 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H),  
7.97-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 468.1 (MH+)。

#### 化合物246

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-苯基-丙基)-苯磺醯  
胺。 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.71 (p, 2H), 2.65 (br t, 2H),  
3.64 (br t, 2H), 7.09-7.19 (m, 3H), 7.23 (t, 2H), 7.50-7.59  
(m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.75-7.86 (m, 4H), 7.97-8.03 (m,  
1H) ; MS: m/z 486.1 (MH+)。

#### 15 化合物247

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(乙基)-苯磺醯胺。  
● <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.08 (t, 3H), 3.66 (q, 2H),  
7.50-7.59 (m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.86  
(dd, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 396.0 (MH+)。

#### 20 化合物248

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(己基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (t, 3H), 1.11-1.25 (m, 4H),  
1.26-1.36 (m, 2H), 1.36-1.46 (m, 2H), 3.59 (br t, 2H),  
7.50-7.58 (m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.85 (d,

2H), 7.97-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 452.1 (MH+)。

#### 化合物249

N-(金剛烷-1-基甲基)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-苯  
 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.42 (d, 3H), 1.53 (d, 6H),  
 5 1.62 (d, 3H), 1.87 (s, 3H), 3.06 (d, 1H), 3.62 (d, 1H),  
 7.48-7.56 (m, 2H), 7.62 (t, 2H), 7.73-7.80 (m, 4H),  
 7.94-8.00 (m, 1H) ; MS: m/z 516.2 (MH+)。

#### 化合物250

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯  
 10 磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.51-2.66 (m, 2H), 3.93 (t,  
 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H),  
 7.85 (dd, 2H), 8.00-8.04 (m, 1H) ; MS: m/z 464.0 (MH+)。

#### 化合物251

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(戊-3-炔基)-苯磺醯  
 15 胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.59 (t, 3H), 2.33-2.40 (m, 2H),  
 3.74 (t, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.74-7.81 (m,  
 2H), 7.86 (dd, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 434.0  
 (MH+)。

#### 化合物252

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲氧基-乙基)-苯磺  
 20 醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.13 (s, 3H), 3.40 (t, 2H),  
 3.82 (t, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.65 (t, 2H), 7.73-7.80 (m,  
 2H), 7.85 (d, 2H), 7.97-8.02 (m, 1H) ; MS: m/z 426.1  
 (MH+)。

## 化合物253

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-酮基-戊基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.59 (p, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 3.57 (br t, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.67 (t, 2H),  
5 7.75-7.86 (m, 4H), 7.97-8.03 (m, 1H); MS: m/z 452.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物254

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(二甲氧基磷醯基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.02-2.13 (m, 2H),  
10 3.58 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.68 (t, 2H), 7.74-7.87 (m, 4H), 7.98-8.04 (m, 1H); MS: m/z 504.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物255

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.06-0.11 (m, 2H), 0.35-0.41 (m, 2H), 0.83-0.95 (m, 1H), 3.52 (dd, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H),  
15 7.97-8.02 (m, 1H); MS: m/z 422.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物256

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-六氫吡啶-1-基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.27-1.38 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 3H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.69 (t, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.83 (t,

1H), 7.88 (dd, 2H), 8.01-8.06 (m, 1H), 9.16 (br s, 1H); MS: m/z 479.0 (MH+).

#### 化合物257

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-[2-(2,5-二酮基-吡咯  
5 啉-1-基)-乙基]-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.54 (s, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.66 (t, 2H), 7.72-7.81 (m, 4H), 8.01-8.06 (m, 1H); MS: m/z 492.9 (MH+).

#### 化合物258

10 (R)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5-酮基-吡咯啉-2-基甲基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.87-2.00 (m, 1H), 2.02-2.25 (m, 3H), 3.45-3.75 (m, 3H), 7.46 (br s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.98-8.03 (m, 1H); MS: m/z 464.9 (MH+).

#### 化合物259

15 (S)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5-酮基-吡咯啉-2-基甲基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.85-1.99 (m, 1H), 2.02-2.25 (m, 3H), 3.44-3.76 (m, 3H), 4.76 (br s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.67 (t, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.86 (d,  
20 2H), 7.98-8.03 (m, 1H); MS: m/z 465.0 (MH+).

#### 化合物260

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲基硫烷基-乙基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.02 (s, 3H), 2.62 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.66 (t, 2H),

7.73-7.82 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.98-8.04 (m, 1H) ; MS:  
m/z 441.9 (MH+)。

#### 化合物261

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-乙磺醯胺。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.84 (t, 3H), 1.30-1.41 (m, 5H),  
1.47 (p, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H),  
7.77-7.83 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H) ; MS: m/z 376.0  
(MH+)。

#### 化合物262

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-乙磺醯  
胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.11-0.17 (m, 2H), 0.40-0.46  
(m, 2H), 0.92-1.03 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 3.57  
(d, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 1H), 8.00-8.05  
(m, 1H) ; MS: m/z 374.0 (MH+)。

#### 化合物263

15 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,2-二氟-乙基)-乙磺  
醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (t, 3H), 3.47 (q, 2H),  
4.17 (dt, 2H), 6.22 (tt, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.77-7.83  
(m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H) ; MS: m/z 384.1 (MH+)。

#### 化合物264

20 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-乙基)-  
乙磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.10 (s, 9H), 1.35 (t,  
3H), 3.38-3.47 (m, 4H), 3.81 (t, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H),  
7.76-7.81 (m, 1H), 7.99-8.06 (m, 1H) ; MS: m/z 442.0



(MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物265

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-N',N'-二甲基  
硫醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (t, 3H), 1.34 (h, 2H),  
5 1.45 (p, 2H), 2.89 (s, 6H), 3.58 (t, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H),  
7.76-7.81 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H) ; MS: m/z 391.0  
(MH<sup>+</sup>)。

### 化合物266

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-N',N'-  
10 二甲基硫醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.08-0.14 (m, 2H),  
0.37-0.44 (m, 2H), 0.89-1.01 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 3.48 (d,  
2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.98-8.04 (m,  
1H) ; MS: m/z 389.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物267

15 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-乙基)-  
N',N'-二甲基硫醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.08 (s, 9H),  
● 2.91 (s, 6H), 3.42 (t, 2H), 3.72 (t, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H),  
7.75-7.80 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H) ; MS: m/z 435.1  
(MH<sup>+</sup>)。

20

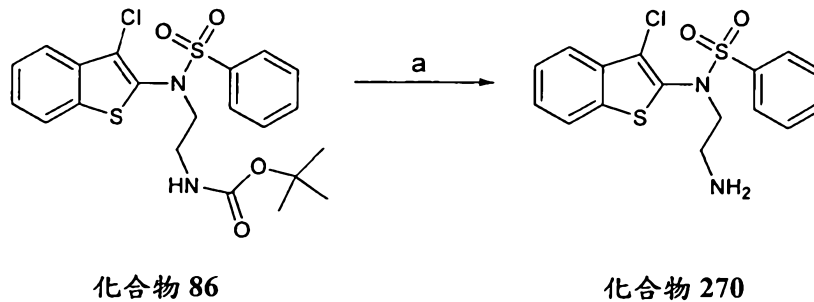
### 化合物268

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,2-二氟-乙基)-  
N',N'-二甲基硫醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.89 (s, 6H),  
4.07 (dt, 2H), 6.21 (tt, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.76-7.82  
(m, 1H), 8.00-8.06 (m, 1H) ; MS: m/z 399.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物269

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-N',N'-二甲基硫醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.54-2.68 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 3.87 (t, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H),  
 5 7.77-7.84 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H); MS: m/z 431.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例22



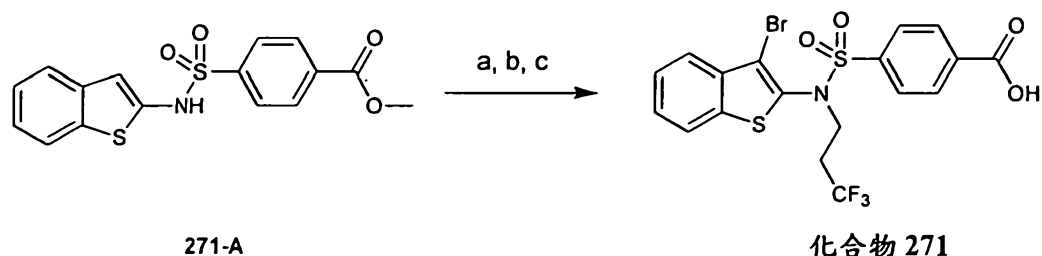
10 a) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

## 化合物270

**N-(2-氨基-乙基)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺**。將三氟乙酸(1毫升)加入溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1毫升)之化合物  
 86 (0.035公克, 0.075毫莫耳)中, 且使反應混合物在室溫  
 15 下攪拌3小時。在真空下蒸發反應混合物, 且以己烷(2毫  
 升)碾磨殘留物, 得到呈棕色固體之化合物270 (0.031公  
 克, 86%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.17-3.28 (t, 2H), 3.58-3.62  
 (t, 2H), 7.34-7.55 (m, 4H), 7.58-7.70 (m, 5H); MS: m/z  
 367.1 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 實例23



a)  $\text{Ph}_3\text{P}$  , DEAD , 3,3,3-三氟丙-1-醇 , THF ; b) 水性 NaOH ; c) NBS , DCE , HOAc 。

### 化合物 271

- 5        N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-  
 羧基-苯磺醯胺。將 DEAD (1.50 毫升, 3.38 毫莫耳) 溶液加入  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.888 公克, 3.39 毫莫耳) 於 THF (27 毫升) 之溶液中。在攪拌 2 分鐘後, 加入化合物 271-A (0.782 公克, 2.25 毫莫耳)。將 3,3,3-三氟丙-1-醇 (0.025 毫升, 0.30 毫莫耳)
- 10 加入上述反應混合物 (0.25 毫莫耳之 271-A) 之一部分中。使反應攪拌 2 天, 加入 1N NaOH (0.5 毫升, 0.5 毫莫耳), 且使反應在真空下蒸發。將粗殘留物再溶解於 1:1 之二氯乙烷/乙酸 (2 毫升) 中, 且加入 NBS (0.053 公克, 0.30 毫莫耳)。在攪拌隔夜後, 加入額外部分之 NBS (0.041 公克,
- 15 0.23 毫莫耳), 且使反應攪拌額外 4 小時。在真空下蒸發反應混合物, 且藉由逆相層析 (25-95% 乙腈/水 + 0.1% TFA) 純化, 得到呈黃褐色粉末之化合物 271 (0.069 公克, 0.14 毫莫耳)。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.54-2.68 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.97 (d, 2H),
- 20 8.00-8.06 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 13.60 (br s, 1H); MS: m/z 507.9 (MH $^+$ )。

根據如上實例 23 所述之程序, 且置換適當試劑、起

始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
下列化合物。

#### 化合物272

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯磺醯  
5 胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.83 (t, 3H), 1.30-1.47 (m, 4H),  
3.65 (br t, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.96  
(d, 2H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.17 (d, 2H), 13.58 (s, 1H); MS:  
m/z 468.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物273

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-4-羧基-  
苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.06-0.15 (m, 2H),  
0.36-0.43 (m, 2H), 0.85-0.97 (m, 1H), 3.56 (d, 2H),  
7.50-7.58 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.97 (d, 2H),  
7.99-8.03 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 13.58 (br s, 1H); MS: m/z  
15 465.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物274

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-4-羧  
基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.14 (s, 3H), 3.41 (t,  
2H), 3.87 (t, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 1H),  
20 7.96 (d, 2H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 13.57 (s,  
1H); MS: m/z 470.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物275

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-乙  
基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.98 (s, 9H),

3.42 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.95-8.03 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), 13.56 (br s, 1H); MS: m/z 512.0 (MH+).

#### 化合物276

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,2-二氟-乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.19 (dt, 2H), 6.24 (tt, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 13.61 (s, 1H); MS: m/z 475.9 (MH+).

#### 10 化合物277

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉-4-基-乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 3.38 (br s, 4H), 3.46 (t, 2H), 3.91 (br s, 4H), 4.20 (t, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.97 (d, 15 2H), 8.23 (d, 2H); MS: m/z 525.0 (MH+).

#### 化合物278

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(金剛烷-1-基-甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40-1.48 (m, 3H), 1.50-1.58 (m, 6H), 1.58-1.66 (m, 3H), 1.88 (br s, 3H), 3.12 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 20 7.74-7.79 (m, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.96-8.01 (m, 1H), 8.13 (d, 2H), 13.57 (s, 1H); MS: m/z 560.0 (MH+).

#### 化合物279

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環己基甲基)-4-羧基-

苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.89-1.02 (m, 2H),  
1.02-1.19 (m, 3H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H),  
1.60-1.94 (m, 4H), 3.49 (br s, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H),  
7.73-7.80 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.15 (d,  
5 2H), 13.58 (br s, 1H) ; MS: m/z 508.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物390

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(乙基)-4-羧基-苯磺醯  
胺。MS: m/z 438.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物391

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丙基)-4-羧基-苯磺醯  
胺。MS: m/z 452.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物392

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(戊基)-4-羧基-苯磺醯  
胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.80 (t, 3H), 1.37-1.15 (m, 4H),  
15 1.50-1.38 (m, 2H), 3.64 (t, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H),  
7.81-7.74 (m, 1H), 8.03-7.93 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), 13.59  
(s, 1H) ; MS: m/z 480.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物393

20 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(己基)-4-羧基-苯磺醯  
胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (t, 3H), 1.25-1.12 (m, 4H),  
1.49-1.26 (m, 4H), 3.64 (t, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H),  
7.81-7.74 (m, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), 13.59  
(s, 1H) ; MS: m/z 494 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物394

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76-1.64 (m, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.06-8.00 (m, 1H), 8.18 (d, 2H), 13.62 (s, 1H) ; MS: m/z 520 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物395

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.65-1.46 (m, 4H), 2.34-2.14 (m, 2H), 3.68 (br t, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.82-7.74 (m, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), 13.59 (s, 1H) ; MS: m/z 534.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物396

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.03-0.04 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 1H), 1.39 (q, 2H), 3.72 (t, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), 13.59 (s, 1H) ; MS: m/z 478.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物397

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-第三丁氧基丙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.06 (s, 9H), 1.60 (p, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.71 (br t, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.04-7.98 (m, 1H), 8.17 (d, 2H), 13.59 (br s, 1H) ; MS: m/z 524 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物437

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丁基甲基)-4-羧基-  
 苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.71-1.60 (m, 2H),  
 1.83-1.72 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H),  
 3.68 (br s, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 1H),  
 5 8.02-7.94 (m, 3H), 8.17 (d, 2H), 13.59 (s, 1H) ; MS: m/z  
 478 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物438

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環戊基甲基)-4-羧基-  
 苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.29 (br s, 2H),  
 10 1.49-1.39 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.73-1.60 (br m, 2H),  
 1.89 (p, 1H), 3.73-3.34 (br m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H),  
 7.79-7.74 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.02-7.97 (m, 1H), 8.16 (d,  
 2H), 13.59 (s, 1H) ; MS: m/z 492.2 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物439

15 RS, RS-N-(二環[2.2.1]庚-2-基甲基)-N-(3-溴苯并  
 [b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 2.21-0.62 (m, 11H), 3.63 (br s, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H),  
 7.80-7.74 (m, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 8.18-8.13 (m, 2H),  
 13.59 (br s, 1H) ; MS: m/z 518.2 (M - H)<sup>-</sup>。

20

#### 化合物440

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)  
 甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.23 (m,  
 2H), 1.84-1.52 (m, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 3.55 (br s, 2H),  
 3.85-3.76 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H),



7.95 (d, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 8.16 (d, 2H), 13.59 (s, 1H); MS:  $m/z$  508.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物441

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  481 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物452

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(異丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.93 (d, 6H), 1.66-1.54 (m, 1H), 3.38 (br s, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.02-7.97 (m, 1H), 8.15 (d, 2H), 13.58 (s, 1H); MS:  $m/z$  466.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物453

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-(環己基氧基)乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.16-0.97 (m, 5H), 1.42-1.33 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), 13.55 (s, 1H); MS:  $m/z$  536.2 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物454

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.05 (s, 6H), 1.72-1.65 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.03-7.99 (m, 1H), 8.18 (d, 2H), 13.59 (s, 1H); MS:  $m/z$

510.2 (M - H)<sup>-</sup>。

### 化合物523

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(C-苯并[1,3]二𫫇茂-5-基-甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

5 1.82-2.03 (m, 3H), 4.67 (br s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.25-7.44 (m, 2H), 7.61-7.73 (m, 1H), 7.73-7.88 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 13.60 (br s, 1H); MS: m/z 504.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物524

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(C-(2,2-二氟-苯并[1,3]二𫫇茂-5-基)-甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.95 (s, 3H), 4.81 (br s, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H), 7.57-7.73 (m, 1H), 7.76-7.92 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.61 (br s, 1H); MS: m/z

15 540.0 (MH<sup>+</sup>)。

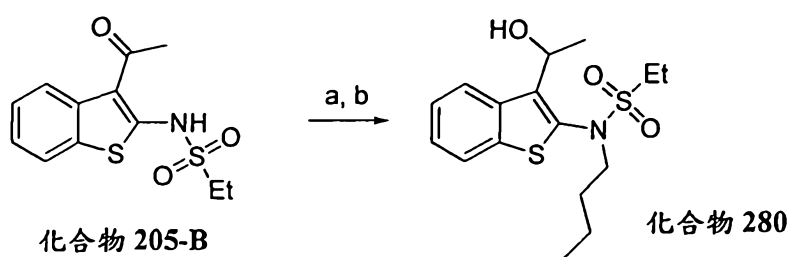
### 化合物525

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二甲氧基-苯甲

基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H),

3.31 (s, 4H), 3.62-3.75 (m, 3H), 4.66 (br s, 1H), 6.61-6.74  
20 (m, 1H), 6.74-6.89 (m, 2H), 7.25-7.44 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.59 (s, 1H); MS: m/z 520.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例24



- a)  $\text{PPh}_3$  , DEAD , n-BuOH , THF , 甲苯 ; b)  
 5       $\text{NaBH}_4$  , MeOH 。

## 化合物280

N-(丁基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙  
 磺醯胺。將DEAD (0.84毫升, 1.89毫莫耳)溶液加入 $\text{Ph}_3\text{P}$   
 (0.494公克, 1.88毫莫耳)於THF (15毫升)之溶液中。在攪  
 10 拌數分鐘後, 加入化合物205-B (0.354公克, 1.25毫莫  
 耳)。將正丁-1-醇(0.027毫升, 0.30毫莫耳)加入上述反應  
 混合物(0.25毫莫耳之205-B)之一部分中, 且使反應攪拌2  
 天。加入甲醇(0.50毫升)、接著 $\text{NaBH}_4$  (0.019公克, 0.50  
 毫莫耳), 且使反應攪拌3小時。使反應混合物在真空下  
 15 蒸發, 且藉由逆相層析(25-95%乙腈/水+0.1% TFA)純  
 化, 得到呈黃褐色半固體之化合物280 (0.053公克, 0.16  
 毫莫耳)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.86 (t, 3H), 1.22-1.37 (m,  
 5H), 1.44-1.57 (m, 5H), 3.26-3.41 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H),  
 3.70 (br s, 1H), 5.09-5.18 (br d, 1H), 5.26 (br s, 1H),  
 20 7.37-7.43 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H);  
 MS: m/z 364.0 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例24所述之程序, 且置換適當試劑、起

始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物。

#### 化合物281

N-(環丙基甲基)-N-(3-(1-羥基乙基)苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.15-0.26 (m, 2H), 0.48 (d, 2H), 1.01 (br s, 1H), 1.30 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 2H), 5.17-5.27 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.39-7.88 (m, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H); MS: m/z 362.1 (MNa<sup>+</sup>)。

10

#### 化合物282

N-(3-(1-羥基乙基)苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (t, 3H), 1.54 (d, 3H), 2.57-2.73 (m, 2H), 3.32-3.53 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H); MS: m/z 404.1 (MNa<sup>+</sup>)。

15

#### 化合物283

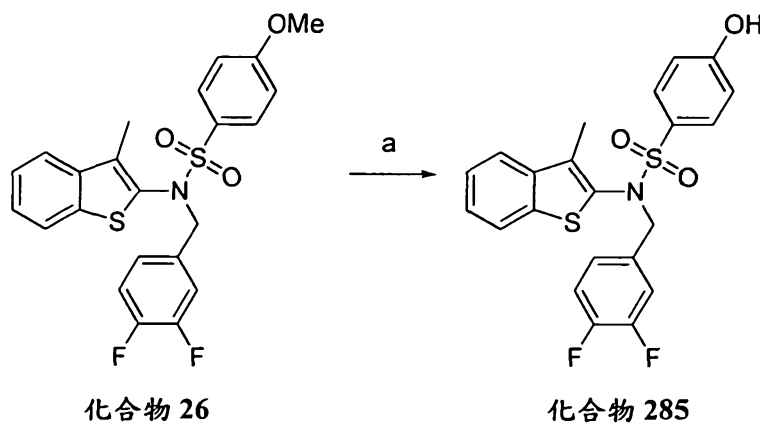
N-(2-第三丁氧基乙基)-N-(3-(1-羥基乙基)苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16 (s, 9H), 1.31 (t, 3H), 1.53 (d, 3H), 3.36-3.52 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 5.11 (br s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 1H), 8.21-8.26 (m, 1H); MS: m/z 408.1 (MNa<sup>+</sup>)。

20

#### 化合物284

N-(3-(1-羥基乙基)苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-嗎福啉基乙基)-乙磺醯胺。MS: m/z 399.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例25



5

a) BBr<sub>3</sub>, DCM。

## 化合物285

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羥基-苯磺醯胺。將三溴化硼(1.0 M於二氯甲烷，  
 10 1.57毫升，1.57毫莫耳)溶液在0 °C下加入化合物26 (180  
 毫克，0.392毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)之溶液中。使所  
 得溶液在0 °C下攪拌1小時，接著以2N氫氯酸處理。分離  
 有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾，且在真空下蒸發  
 溶劑。藉由HPLC (C<sub>18</sub>)、以乙腈-水(0.1% TFA)梯度  
 15 (40-90%)洗提而純化殘留物，藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、  
 以乙酸乙酯-庚烷梯度洗提而進一步純化所得殘留物，得  
 到呈無色固體之化合物285 (33毫克，19%)。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 4.67 (br s, 2H), 6.96 (d, 2H),  
 7.11-7.14 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 3H),  
 20 7.80-7.85 (m, 1H), 10.73 (br s, 1H); MS: m/z 446.1

(MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例25所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物。

5 化合物286

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-羥基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 5H), 7.49 (t, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 10.24 (br s, 1H); MS: m/z 446.1 (MH<sup>+</sup>)。

化合物287

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-羥基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.75 (s, 2H), 6.69-6.71 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H) 7.01 (s, 1H), 7.10-7.14 (t, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.76-7.78 (d, 2H); MS: m/z 396.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物288

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲基)-3-羥基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.83 (s, 2H), 6.97-6.99 (d, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.63-7.73 (m, 5H), 7.96-7.98 (m, 1H), 10.76 (s, 1H); MS: m/z 516.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物289

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羥基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.88 (s, 2H),

7.15-7.22 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 4H), 7.63-7.73 (m, 3H),  
7.97-8.01 (m, 1H), 10.27 (s, 1H); MS: m/z 516.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物290

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-4-羥基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.83 (s, 2H),  
6.96-6.99 (d, 2H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.60-7.74 (m, 5H),  
7.95-7.98 (m, 1H), 10.75 (s, 1H); MS: m/z 561.9 (MH<sup>+</sup>),  
584.0 (MNa<sup>+</sup>)。

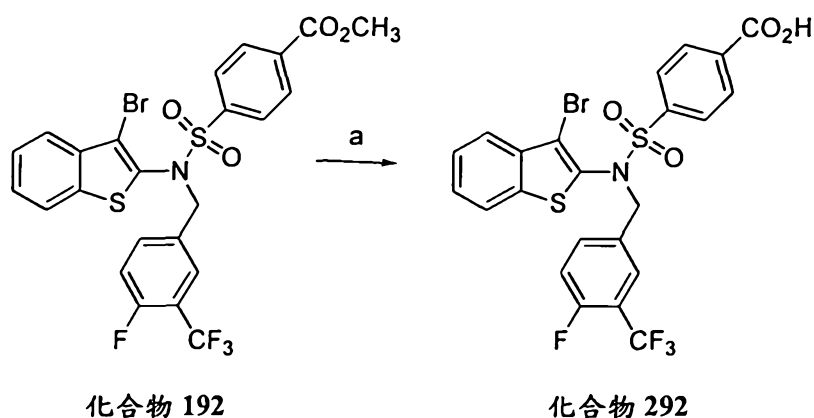
#### 化合物291

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-3-羥基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.87 (s,  
2H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 5H), 7.59-7.71 (m,  
3H), 7.96-7.99 (m, 1H), 10.26 (s, 1H); MS: m/z 561.9  
(MH<sup>+</sup>)。

#### 15 化合物780

● N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-2-羥基-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺。MS: m/z 608.89  
(MH<sup>+</sup>)。

#### 20 實例26



a) MeOH, 3N NaOH。

### 化合物 292

5 **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-4-羧基-苯磺醯胺**。將3N NaOH (73微升, 0.218毫  
 莫耳)加入化合物**192** (87.1毫克, 0.145毫莫耳)於MeOH (2  
 毫升)之溶液中, 且使反應回流18小時。使反應冷卻至周  
 圍溫度, 且在減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於H<sub>2</sub>O中、  
 冷卻至0 °C, 且以1N HCl酸化。將沉澱物過濾, 以H<sub>2</sub>O  
 10 密集洗滌, 且在真空下乾燥, 得到呈白色固體之化合物  
**292** (0.063公克, 74%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 4.94 (s, 2H),  
 7.16-7.21 (t, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 1H),  
 7.61-7.63 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H),  
 7.99-8.01 (d, 2H), 8.22-8.25 (d, 2H); MS: m/z 588.0  
 15 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例26所述之程序, 且置換適當試劑、起  
 始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 下列化合物:

### 化合物 293

20 **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯**



甲基)-3-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 4.93 (s, 2H), 7.16-7.21 (t, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.60-7.79 (m, 3H), 8.08-8.10 (d, 1H), 8.34-8.36 (d, 1H), 8.48 (s, 1H) ; MS: m/z 588.0 (MH+)。

5

#### 化合物294

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.95 (s, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.97-7.99 (m, 2H), 8.03-8.05 (m, 2H), 8.18-8.20 (m, 1H), 13.64 (s, 1H) ; MS: m/z 544.0 (MH+)。

10

#### 化合物295

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.01 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45-7.50 (t, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.05-8.08 (m, 1H), 8.25-8.30 (m, 2H), 13.59 (s, 1H) ; MS: m/z 510.0 (MH+)。

15

#### 化合物296

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.01 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.45-7.50 (t, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.82-7.84 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H), 8.15-8.17 (m, 2H), 13.60 (s, 1H) ; MS: m/z 510.0 (MH+)。

20

#### 化合物297

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯

甲基)-2-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.06 (s, 2H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.61-7.82 (m, 7H), 7.95-7.99 (m, 1H), 13.81 (s, 1H); MS: m/z 543.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物298

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.08 (s, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.59-7.81 (m, 7H), 7.95-7.98 (m, 1H), 13.86 (s, 1H); MS: m/z 590.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物299

10 N-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.08 (br s, 2H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.97-8.04 (m, 3H), 8.20 (d, 2H), 8.42-8.47 (m, 1H), 9.85 (s, 1H), 13.70 (br s, 1H); MS: m/z 538.2 (MH<sup>+</sup>)。

15 化合物305

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 8.16-8.18 (m, 1H),  
20 8.27-8.28 (t, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H)。

#### 化合物306

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.00 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H),

7.68-7.74 (m, 3H), 7.80-7.82 (d, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H),  
8.09-8.11 (d, 2H) ; MS: m/z 524.0 (MH+)。

#### 化合物307

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-三氟甲基-苯  
5 甲基)-3-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.95 (s,  
2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.64-7.76 (m, 3H), 7.82-7.86 (m,  
1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.31-8.34 (m,  
2H), 13.61 (s, 1H) ; MS: m/z 543.9 (MH+)。

#### 化合物318

10 N-(3-乙酯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-三氟甲  
基-苯甲基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
2.38 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.68-7.75  
(m, 2H), 7.93-7.97 (m, 3H), 8.01-8.05 (m, 1H), 8.18 (d,  
2H) ; MS: m/z 552.2 (MH+)。

#### 15 化合物376

N-(6-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-三氟  
● 甲基-苯甲基)-3-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
1.94 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 1H), 7.42-7.49 (m,  
1H), 7.61-7.86 (m, 5H), 8.12-8.15 (d, 1H), 8.27-8.33 (m,  
20 2H), 13.61 (s, 1H) ; MS: m/z 542.0 (MH+)。

#### 化合物423

N-(丁基)-N-(3-甲氧基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯  
磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.83 (t, 3H), 1.26-1.38 (m,  
2H), 1.42-1.52 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.97 (s, 3H),

7.39-7.46 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 13.58 (br s, 1H); MS: m/z 420.1 (MH+).

#### 化合物426

5 N-(6-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.65-1.69 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.15-8.17 (d, 1H), 13.62 (s, 1H); MS: m/z 476.0 (MH+).

#### 化合物427

10 N-(6-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.91 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.42-7.47 (t, 1H), 7.63-7.80 (m, 6H), 8.03-8.05 (d, 1H), 13.62 (s, 1H); MS: m/z 542.0 (MH+).

#### 15 化合物432

● N-(丁基)-N-(1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87 (t, 3H), 1.16-1.41 (m, 2H), 1.49-1.67 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 7.56-7.76 (m, 4H), 7.80 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.12 (d, 2H); MS: m/z 422.1 (MH+).

#### 化合物450

N-(6-氟-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.828-0.864 (t, 3H), 1.28-1.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 3.51-3.56 (m, 2H),

7.28-7.33 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 2H),  
8.13-8.15 (m, 2H), 13.62 (s, 1H) ; MS: m/z 422.1 (MH+)。

#### 化合物451

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-羧基-  
苯磺酰胺。MS: m/z 444.0 (MH+)。

#### 化合物456

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-羧基-  
苯磺酰胺。MS: m/z 430.0 (MH+)。

#### 化合物468

10 N-(丁基)-N-(3-胺甲酰基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-  
苯磺酰胺。MS: m/z 433.0 (MH+)。

#### 化合物469

N-(丁基)-N-(3-二甲基胺甲酰基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-4-羧基-苯磺酰胺。MS: m/z 461.1 (MH+)。

15 化合物486

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯甲基)-4-羧基-苯  
磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 3.50 (br s, 2H),  
7.24 (d, 5H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H),  
7.61-7.70 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.26 (m, 2H) ; MS: m/z  
20 452.5 (MH+)。

#### 化合物487

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-苯甲基)-4-羧  
基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 3.50 (br s,  
2H), 6.83-7.00 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.30-7.40 (m,

2H), 7.55-7.69 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.26 (m, 2H) ; MS: m/z 456.0 (MH+) .

#### 化合物488

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00-2.09 (m, 3H), 4.67 (br s, 1H), 6.91-7.08 (m, 2H), 7.08-7.21 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.53-7.71 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.27 (m, 2H) ; MS: m/z 474.0 (MH+) .

#### 化合物489

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-氯-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (s, 3H), 4.67 (br s, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 3H), 7.54-7.71 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.27 (m, 2H) ; MS: m/z 490.0 (MH+) .

#### 化合物490

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-二氟甲氧基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (s, 3H), 4.71 (br s, 2H), 6.2-6.7 (m, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 2H), 7.52-7.74 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 8.27 (m, 2H) ; MS: m/z 504.0 (MH+) .

#### 化合物491

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 4.77 (br s, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.51 (d,

1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.95 (m, 2H),  
8.28 (m, 2H) ; MS: m/z 506.1 (MH+)。

#### 化合物492

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-甲基碲-苯甲  
5 基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 538.0 (MH+)。

#### 化合物493

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,3,4,5,6-五氟-苯  
甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.03-2.20 (m,  
3H), 3.50 (br s, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.58-7.73 (m, 2H),  
10 7.95 (m, 2H), 8.26 (m, 2H) ; MS: m/z 528.0 (MH+)。

#### 化合物494

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲基碲-苯  
甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (s, 3H),  
3.50 (br s, 2H), 7.30-7.46 (m, 2H), 7.51-7.72 (m, 4H), 7.94  
15 (dd, 4H), 8.15-8.33 (m, 2H) ; MS: m/z 570.0 (MH+)。

#### 化合物495

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-4-  
羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 439.0 (MH+)。

#### 化合物496

20 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (s, 3H),  
4.70 (br s, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H),  
7.53-7.64 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.27  
(m, 2H) ; MS: m/z 522.0 (MH+)。Anal. (C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> ·

Na · H<sub>2</sub>O) C, H, N, F, S, Na, KF。

#### 化合物497

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-氟-4-三氟甲基-  
5 苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.10 (s,  
3H), 4.74 (br s, 2H), 7.12-7.23 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H),  
7.50 (t, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.28 (m,  
2H); MS: m/z 524.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物502

10 N-(3-環戊基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
0.69 (s, 1H), 1.25-1.63 (m, 3H), 1.63-1.91 (m, 4H), 3.05 (d,  
1H), 4.35 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.13-7.48 (m, 3H),  
7.49-7.70 (m, 3H), 7.75-7.87 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.13 (d,  
2H); MS: m/z 578.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 15 化合物517

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4,5-三氟-苯甲  
基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.00 (s, 3H),  
4.80 (br s, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.34-7.49 (m, 2H), 7.70 (dd,  
1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.62  
20 (s, 1H); MS: m/z 492.5 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物518

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲基-苯甲  
基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H),  
4.89 (br s, 2H), 7.24-7.46 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.61-7.78



(m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.61 (s, 1H); MS: m/z 506.1 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物519

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-5-三氟甲基-  
5 苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 3H), 4.96 (br s, 2H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.80-7.92 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 13.62 (s, 1H); MS: m/z 524.0 (MH<sup>+</sup>).

10

#### 化合物520

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,5-二氯-苯甲  
基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 4.93 (br s, 2H), 7.22-7.51 (m, 5H), 7.62-7.75 (m, 1H), 7.75-7.91 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.62 (br s,  
15 1H); MS: m/z 528.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物521

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氯-3-氟-苯甲  
基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H), 4.80 (br s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.38 (dd, 2H),  
20 7.54 (t, 1H), 7.62-7.76 (m, 1H), 7.76-7.91 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.18 (d, 2H), 13.62 (br s, 1H); MS: m/z 490.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物522

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-2-三氟甲基-  
苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.87 (s,

3H), 4.99 (br s, 2H), 7.23-7.45 (m, 2H), 7.45-7.75 (m, 4H), 7.75-7.93 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.63 (br s, 1H); MS: m/z 524.0 (MH+).

#### 化合物526

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲基硫烷基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.90 (s, 3H), 4.85 (br s, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.65 (d, 3H), 7.73-7.89 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 13.60 (s, 1H); MS: m/z 538.0 (MH+).

#### 10 化合物527

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-噻吩-2-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.02 (s, 4H), 4.93 (br s, 2H), 7.35-7.51 (m, 4H), 7.58-7.79 (m, 4H), 7.79-7.95 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 13.36 (s, 1H); MS: m/z 530.0 (MH+).

#### 化合物528

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(5-羧基-3-甲基-噻吩-2-基)-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.94 (br s, 2H), 7.28-7.54 (m, 3H), 7.54-7.80 (m, 4H), 7.80-8.03 (m, 1H), 13.91 (br s, 1H); MS: m/z 544.0 (MH+).

#### 化合物529

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5-羧基-呋喃-2-基-磺醯胺。MS: m/z 514.0

(MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物556

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。

MS: m/z 390.0 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物557

N-(3-甲基-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR

(CD<sub>3</sub>OD): δ 2.03 (s, 3H), 7.19-7.24 (t, 1H), 7.53-7.55 (m, 3H), 7.80-7.82 (d, 1H), 7.95-7.98 (d, 2H), 8.09 (s, 1H),

10 8.23-8.25 (d, 2H)。

#### 化合物558

N-(3-甲基-6-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 472.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物566

15 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78

(d, 3H), 1.43 (d, 3H), 3.28 (q, 1H), 4.17 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 1H),

7.59 (dd, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.98

20 (d, 2H), 8.30 (d, 2H)。

#### 化合物567

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.08-0.07 (m, 2H), 0.37-0.49 (m, 2H), 0.57-0.74 (m, 1H), 1.19 (m, 1H),

1.42 (d, 3H), 1.52 (d, 3H), 1.57-1.72 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 1H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.87-4.08 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.98-8.06 (m, 1H), 8.26 (d, 2H) ; MS: m/z 444.1 (MH+)。

5

**化合物568**

**N-(5,5,5-三氟-戊基)-N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.43 (d, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.53 - 1.78 (m, 4H), 1.94-2.19 (m, 2H), 3.14-3.30 (m, 1H), 3.62 (q, 1H), 3.80-4.00 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.64-7.73 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.98-8.08 (m, 1H), 8.26 (d, 2H) ; MS: m/z 500.1 (MH+)。

10

**化合物675**

**N-(3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.59 (m, 4H), 1.38-1.63 (m, 1H), 4.24-5.37 (m, 2H), 7.36 (d, 3H), 7.54-7.67 (m, 2H), 7.70-7.90 (m, 4H), 8.04 (d, 2H) ; MS: m/z 550.0 (MH+)。

15

**化合物698**

**N-(3-環丁基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。**  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.59-2.44 (m, 6H), 3.67 (q, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 7.26-7.54 (m, 3H), 7.54-7.67 (m, 2H), 7.80-7.93 (m, 1H), 7.95-8.11 (m, 3H), 8.19 (d, 2H), 13.64 (s, 1H) ; MS: m/z 562 (M - H)。

20

## 化合物755

N-(3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-1-  
 5 苯甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 0.30-0.80 (m, 4H), 1.42-1.66 (m, 1H), 4.26-5.32 (m., 2H),  
 7.22-7.44 (m, 6H), 7.69-7.79 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H),  
 8.02 (d, 2H), 8.12-8.27 (m, 2H), 13.62 (s, 1H), MS: m/z  
 546.2 (M - H)<sup>-</sup>。

## 化合物756

10 N-(3-環丁基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-  
 1.57-2.38 (m, 6H), 3.66 (t, 1H), 4.29 (d, 1H), 5.26 (d, 1H),  
 7.29-7.42 (m, 6H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.95-8.06 (m, 3H),  
 8.18 (d, 2H), 13.63 (s., 1H) ; MS: m/z 560.1 (M - H)<sup>-</sup>。

## 化合物765

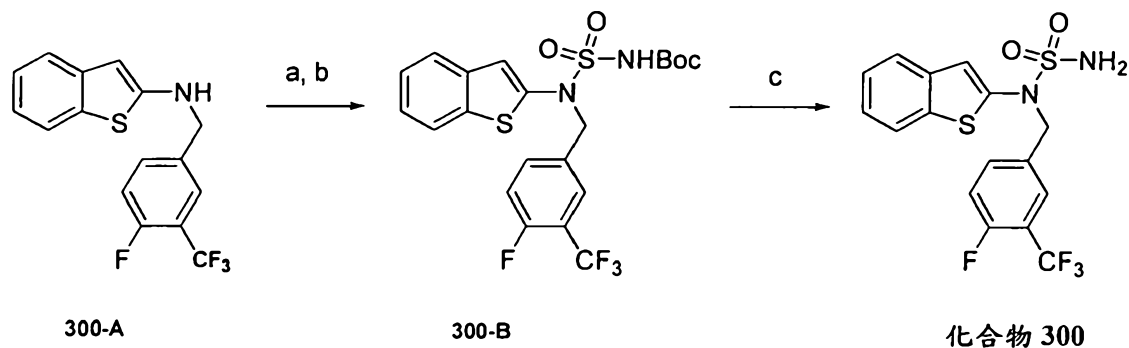
15 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
 吩-2-基)-3-羧基-丙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.05 (s,  
 3H), 2.24 (q, 2H), 2.63 (t, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 4.82 (s,  
 2H), 7.09 (t, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H),  
 7.53-7.64 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 1H) ; MS: m/z 490.0  
 20 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物792

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
 吩-2-基)-羧基-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.00 (s,  
 3H), 4.54 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.32-7.52 (m, 3H),

7.57-7.75 (m, 3H), 7.86-7.96 (m, 1H), 13.64 (s, 1H) ; MS: m/z 462.0 (MH<sup>+</sup>) 。

### 實例27



a) 氯磺醯基異氰酸酯，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，t-BuOH；b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，吡啶；c) 4N HCl。

化合物300-A係根據用於製備化合物127-D之程序而由化合物1-C製得。

10                      N-(4-氟-3-三氟苯甲基)-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-[N'-第三丁基氧基羰基]-磺醯胺(300-B)。將第三丁醇(0.135毫升，1.41毫莫耳)加入氯磺醯基異氰酸酯(200毫克，1.41毫莫耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2毫升)之溶液中，且使反應在周圍溫度下攪拌2小時。將此溶液逐滴加入至化合物300-A (485

15 毫克，1.34毫莫耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5毫升)及吡啶(2.5毫升)之冷卻(0 °C)溶液中，使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時，以EtOAc稀釋、以1N HCl (2X)、H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗

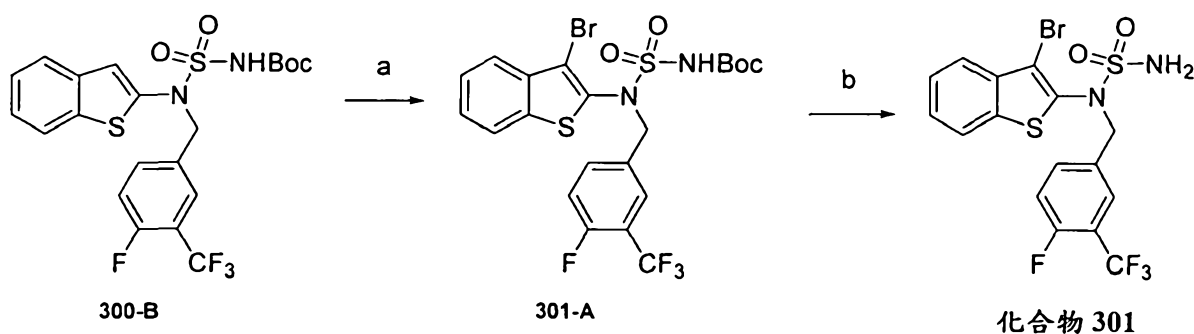
20 殘留物，得到呈黃色固體之化合物300-B (0.389公克，

58%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.48 (s, 9H), 5.13 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.88-7.91 (m, 1H), 11.77 (s, 1H)。

### 化合物300

- 5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-  
 硫醯胺。將1N HCl於二噁烷(6毫升)之溶液加入化合物  
 300-B (167毫克, 0.331毫莫耳)中, 且使反應在周圍溫度  
 下攪拌18小時。在減壓下蒸發反應混合物, 使殘留物在  
 10 真空下乾燥, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc  
 梯度洗提而純化, 得到粉紅色油之化合物300 (0.097公  
 克, 73%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.88 (s, 2H), 7.22 (s, 1H),  
 7.28-7.33 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.69-7.83 (m, 6H);  
 MS: m/z 405.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 15 實例28



a) DCE, NBS; b) 4N HCl。

- N-(4-氟-3-三氟苯甲基)-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-[N'-第三丁基氧基羰基]-磺醯胺(301-A)。將N-溴琥珀  
 10 醯亞胺(119毫克, 0.666毫莫耳)加入化合物300-B (306毫  
 克, 0.606毫莫耳)於DCE (3毫升)之溶液中, 且使反應在

周圍溫度下攪拌2小時。使所得溶液在減壓下蒸發，且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到米黃色固體之化合物**301-A** (0.254毫克，72%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.51 (s, 9H), 5.06 (s, 1H),  
 5 7.41-7.46 (t, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H),  
 7.70-7.77 (m, 2H), 8.00-8.03 (m, 1H), 11.81 (s, 1H)。

### 化合物301

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-硫醯胺**。將1N HCl於二噁烷(6毫升)之溶液加入化  
 10 合物**301-B** (200毫克，0.342毫莫耳)中，且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。使反應混合物在減壓下蒸發，在真空下使殘留物乾燥，且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化，得到呈紫色油之化合物**301**  
 (0.117公克，71%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.16-3.17 (d,  
 15 2H), 4.80 (s, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.67-7.82 (m, 3H),  
 7.96-7.98 (m, 1H) ; MS: m/z 483 (MH+)。

根據如上實例28所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

20

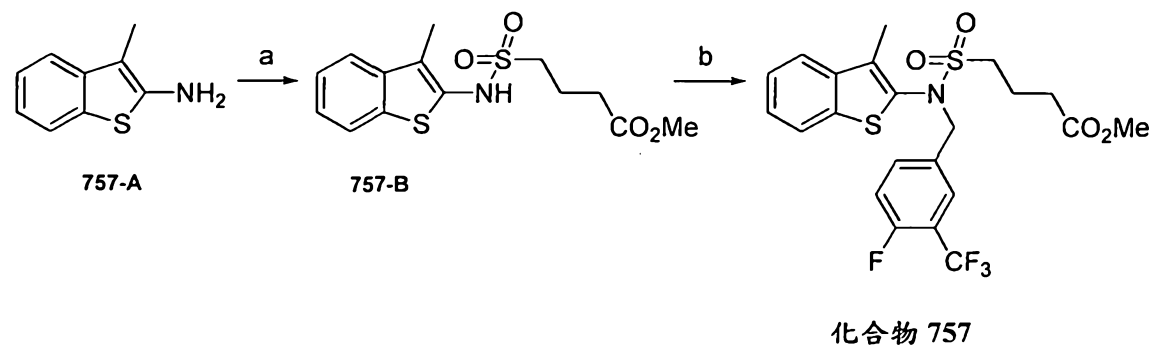
### 化合物302

**N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-硫醯胺**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.33 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.44-7.47 (t, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.96-7.98 (m, 1H) ; MS: m/z 439.0



(MH<sup>+</sup>)。

## 實例29



- 5 a)  $\text{ClSO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ ，吡啶，DCM；b) KO-t-Bu，4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴，DMF。

化合物757-A係藉由用於合成實例1步驟A及B中化合物1-C之方法而製備。MS:  $m/z$  164.1 (MH<sup>+</sup>)。

- 10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲酯基-丙磺醯胺  
(757-B)。將4-氯磺醯基-丁酸甲基酯(1.6公克，7.97毫莫耳)加入冷卻至-10°C之化合物757-A (1.45公克，7.25毫莫耳)及吡啶(1.42毫升，17.6毫莫耳)於二氯甲烷(20毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度攪拌2天。在真空下蒸發溶劑，且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以於庚烷之乙酸乙酯(10-50%)梯度洗提而純化產物，得到呈淡橘色固體之1.75公克化合物757-B。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.87-2.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.42-2.58 (m, 2H), 3.11-3.29 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.25-7.48 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.77-7.94 (m, 1H), 10.07 (s, 1H)；MS:  $m/z$  328.0
- 15  
20 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物757

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲酯基-丙磺醯胺。將第三丁氧基鉀(1.0 M於THF, 2.59毫升, 2.59毫莫耳)溶液加入冷卻至0 °C之化合物757-B (0.85公克, 2.59毫莫耳)於DMF (15毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌15分鐘。以一部分加入4-氟-3-三氟苯基溴(0.75毫升, 3.89毫莫耳), 且使所得溶液在周圍溫度下攪拌2天。使反應在H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔, 以水(3X)、鹽水洗滌有機層, 使其於硫酸鈉乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷之乙酸乙酯(5-40%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈油狀之1.11公克化合物757。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 2.24 (q, 2H), 2.45-2.62 (m, 2H), 3.23-3.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H); MS: m/z 504.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例29所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

#### 化合物310

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氯-吡啶-3-基磺醯胺。MS: m/z 501.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物311

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-2-氯-吡啶-5-基磺醯胺。MS: m/z 501.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物315

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N',N'-二甲基硫醯胺。MS: m/z 433.1 (MH+)。

## 化合物319

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氯-吡啶-3-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.27 (s, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H); MS: m/z 578.8 (MH+)。

## 10 化合物320

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氯-吡啶-5-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.89 (s, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.64-7.75 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H); MS: m/z 15 580.9 (MH+)。

## 化合物321

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氯-吡啶-3-基磺醯胺。MS: m/z 537.0 (MH+)。

## 化合物322

20 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-氟-4-三氟甲基-苯甲基)-吡啶-3-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.95 (s, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.49-7.61 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 2H), 8.11-8.19 (m, 1H), 8.91 (dd, 1H), 9.10 (d, 1H); MS: m/z 545.0 (MH+)。

## 化合物323

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-吡啶-3-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.86 (s, 2H), 6.97-7.11 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.64-7.76 (m, 2H), 8.17 (dt, 1H), 8.90 (dd, 1H), 9.10 (d, 1H); MS: m/z 543.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物324

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-氟-5-氯-苯甲基)-吡啶-3-基磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.96 (s, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 8.14 (dt, 1H), 8.88 (dd, 1H), 9.09 (d, 1H); MS: m/z 512.8 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物326

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-基磺醯胺。MS: m/z 633.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物327

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5-甲酯基-咪喃-2-基-磺醯胺。MS: m/z 527.8 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物328

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基磺醯胺。MS: m/z 551.8 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物329

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-噻吩-2-基磺醯胺。MS: m/z 620.8 (MH+)。

#### 化合物330

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5-溴-6-氯-吡啶-3-基磺醯胺。MS: m/z 594.8 (MH+)。

#### 化合物331

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-5,6-二氯-吡啶-3-基磺醯胺。MS: m/z 550.8 (MH+)。

10

#### 化合物332

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-吡啶-1-基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04-2.12 (m, 4H), 3.51 (br s, 1H), 6.53-6.63 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.55 (dd, 15 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.86-7.94 (m, 4H), 8.04 (d, 1H); MS: m/z 633.9 (MH+)。

#### 化合物333

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-苯磺醯胺。  
20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 8.38 (dt, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H); MS: m/z 561.9 (MH+)。

## 化合物334

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-噁唑-5-基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 2.74 (br s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H),  
5 7.41-7.48 (m, 1H), 7.48-7.70 (m, 4H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.08 (s, 1H); MS: m/z 546.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物336

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(3-氟-4-乙酰胺)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
10 2.07 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H), 8.68 (d, 1H); MS: m/z 570.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物337

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(6-氟-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基-磺酰胺)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.06 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H); MS: m/z 559.8 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物338

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-氟-吡啶-3-基磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.87 (s, 2H), 7.07-7.19 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38-7.63 (m, 4H), 7.63-7.83 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 8.83 (d, 1H); MS: m/z

536.8 (MH+)。

#### 化合物367

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.10 (s, 3H), 3.29 (s,  
5 3H), 4.77 (s, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H),  
7.67-7.73 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H); MS: m/z 368.0  
(MH+)。

#### 化合物368

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
10 吩-2-基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.08 (s, 3H),  
3.31 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.65-7.73 (m,  
3H), 7.87-7.91 (m, 1H); MS: m/z 417.9 (MH+)。

#### 化合物369

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
15 甲基)-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 3.29  
(s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.35-7.42 (m, 4H),  
7.65-7.71 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H); MS: m/z 416.0  
(MH+)。

#### 化合物379

20 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲酯基-苯甲基)-吡啶-3-基磺  
醯胺。MS: m/z 438.9 (MH+)。

#### 化合物380

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-甲酯基-苯甲基)-吡啶-3-基磺  
醯胺。MS: m/z 438.9 (MH+)。

## 化合物383

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-吡啶-3-基磺  
 醯胺。MS: m/z 401.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物384

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁  
 基)-2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR  
 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.64 (d, 3H), 2.21-2.31 (m, 3H), 2.38 (m,  
 3H), 7.30 (d, 1H), 7.39-7.51 (m, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.71 (d,  
 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.3 (s,  
 10 1H); MS: m/z 470.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物405

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-甲酯基-苯甲基)-吡啶-3-  
 基磺醯胺。MS: m/z 518.8 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物406

15 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-甲酯基-苯甲基)-吡啶-3-  
 基磺醯胺。MS: m/z 518.8 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物407

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-吡啶-3-  
 基-磺醯胺。MS: m/z 480.8 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物408

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-3-吡啶  
 -3-基-磺醯胺。MS: m/z 434.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物546

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻



吩-2-基)-3-氟基-苯磺醯胺。MS: m/z 505.0 (MH+)。

#### 化合物547

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-異丙基-苯并  
[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.78 (d, 3H),  
5 1.41 (d, 3H), 3.30 (q, 1H), 4.14 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 7.04  
(t, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 1H), 7.52-7.60 (m,  
3H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 3H); MS: m/z 508.0  
(MH+)。

#### 化合物669

10 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
吩-2-基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 486.0 (MH+)。

#### 化合物697

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 472.0 (MH+)。

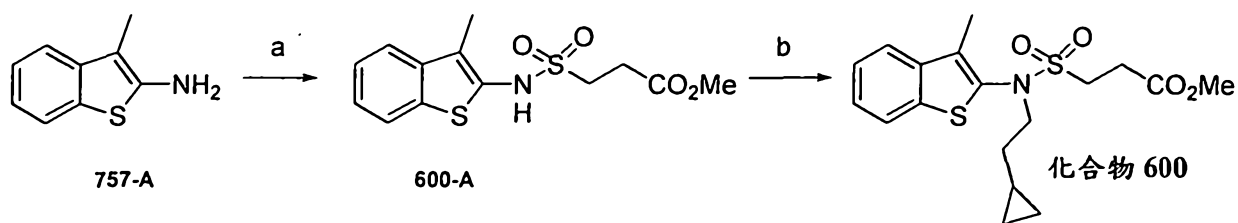
#### 15 化合物700

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉磺醯胺。  
MS: m/z 631.1 (MH+)。

#### 化合物760

20 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯  
甲基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。MS: m/z 488.1 (MH+)。

### 實例30



a) DCM, 吡啶,  $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ; b)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{-c-Pr}$ , THF。

### N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲酯基-乙磺醯胺

5 (600-A)。以3-氯磺醯基-丙酸甲基酯(716微升, 5.25毫莫耳)處理冷卻至 $10^\circ\text{C}$ 之化合物757-A (1.0公克, 5.01毫莫耳)及吡啶(851微升, 10.5毫莫耳)於二氯甲烷(20毫升)之溶液, 且使其在周圍溫度下攪拌18小時。在真空下蒸發溶劑, 且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以於庚烷之乙酸乙酯

10 (10-50%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈灰白色固體之1.1公克化合物600-A。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.31 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.24-7.50 (m, 2H), 7.58-7.77 (m, 1H), 7.80-7.95 (m, 1H), 10.17 (s, 1H); MS:  $m/z$  314.1 ( $\text{MH}^+$ )。

15

### 化合物600

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。以DEAD (40%於甲苯, 425微升, 0.957毫莫耳)處理三苯基膦(0.251公克, 0.957毫莫耳)於THF (3毫升)之溶液, 且在周圍溫度下攪拌5分鐘。將化合物

20 600-A (0.20公克, 0.638毫莫耳)加入溶液中且攪拌5分鐘。將2-環丙基乙醇(77毫升, 0.830毫莫耳)加入溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。在真空下蒸

發溶劑，且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以於庚烷之乙酸乙酯(10-40%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色固體之223毫克化合物**600**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -0.02-0.06 (m, 2H), 0.35-0.52 (m, 2H), 0.56-0.80 (m, 1H), 1.49 (q, 2H),  
 5 2.40 (s, 3H), 2.81-2.97 (m, 2H), 3.41-3.57 (m, 2H), 3.64 - 3.84 (s疊覆於m, 5H), 7.33-7.49 (m, 2H), 7.59-7.80 (m, 2H); MS:  $m/z$  382.4 ( $\text{MH}^+$ )。

根據如上實例30所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
 10 下列化合物：

#### 化合物308

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-乙醯基-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  508.0 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 化合物351

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-乙醯基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.52-1.73 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.67 (s, 3H),  
 3.49-3.67 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.76-7.94 (m, 5H), 8.16-8.19 (m, 2H); MS:  $m/z$  456.0 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 20 化合物352

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-乙醯基-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.95 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.25-7.49 (m, 3H),  
 7.62-7.71 (m, 3H), 7.81-7.87 (m, 1H), 8.01-8.04 (d, 2H),

8.19-8.22 (d, 2H) ; MS: m/z 522.0 (MH+)。

#### 化合物353

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR

5 (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.66-7.76 (m, 3H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.02-8.04 (d, 2H), 8.57-8.62 (m, 2H), 8.82-8.84 (d, 1H) ; MS: m/z 572.0 (MH+)。

#### 化合物354

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺。MS: m/z 506.0 (MH+)。

#### 化合物355

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-8-甲氧基-喹啉-5-基磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.76 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 7.19-7.45 (m, 4H), 7.52-7.63 (m, 4H), 7.59-7.81 (m, 1H), 8.23-8.26 (d, 2H), 8.81-8.84 (dd, 1H), 8.96-8.98 (m, 1H) ; MS: m/z 561.0 (MH+)。

20

#### 化合物356

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-8-甲氧基喹啉-5-基磺酰胺。MS: m/z 495.0 (MH+)。

#### 化合物370

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲

基)-3-氰基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.05 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.82-7.92 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.26-8.29 (m, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H).

5 化合物372

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(吡啶-4-基氧基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.53-1.73 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.33-2.46 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.84-7.94 (m, 3H), 8.73-8.75 (d, 2H); MS: m/z 507.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物373

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(吡啶-3-基氧基)-苯磺醯胺。MS: m/z 507.0 (MH<sup>+</sup>)。

15 化合物411

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-氰基-苯磺醯胺。MS: m/z 490.9 (MH<sup>+</sup>)。

化合物548

20 N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.11-0.07 (m, 2H), 0.38-0.44 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 1.06-1.26 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.55-1.68 (m, 1H), 3.12-3.32 (m, 1H), 3.54-3.74 (m, 1H), 3.85-4.07 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.00

(dd, 1H) ; MS: m/z 400.0 (MH+)。

#### 化合物549

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-3-  
5 氯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.07-0.08 (m, 2H),  
0.44 (d, 2H), 0.54-0.77 (m, 1H), 1.32-1.52 (m, 2H), 2.38 (s,  
3H), 3.37-3.87 (m, 2H), 7.40 (ddd, 2H), 7.59-7.78 (m, 3H),  
7.91 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.10 (s, 1H) ; MS: m/z 397.0  
(MH+)。

#### 化合物550

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙  
基)-3-氯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.27 - 2.65 (m,  
2H)疊覆於2.38 (s, 3H), 3.61-4.03 (m, 2H), 7.36-7.51 (m,  
2H), 7.62-7.80 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.08 (s,  
1H) ; MS: m/z 425.1 (MH+)。

15 化合物551

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁  
● 基)-3-氯基-苯磺醯胺。MS: m/z 439.0 (MH+)。

#### 化合物552

20 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-3-氯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52-1.74 (m,  
4H), 1.93-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.23-3.91 (m, 2H),  
7.33-7.50 (m, 2H), 7.60-7.79 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.97 (d,  
1H), 8.07 (s, 1H) ; MS: m/z 453.0 (MH+)。

#### 化合物573

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-3-氟基-  
 苯磺醯胺。MS: m/z 410.7 (MH+)。

化合物574

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-3-氟基-  
 苯磺醯胺。MS: m/z 424.6 (MH+)。

化合物575

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-3-氟基-苯  
 磺醯胺。MS: m/z 382.8 (MH+)。

化合物601

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙  
 基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36-2.57  
 ((m, 2H)疊覆於2.42 (s, 3H), 2.81-2.96 (m, 2H), 3.42-3.59  
 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.81-4.00 (m, 2H), 7.43 (q, 2H),  
 7.68-7.82 (m, 2H) ; MS: m/z 382.4 (MH+)。

15 化合物602

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁  
 基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.73-1.90 (m,  
 2H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.77-2.94 (m, 2H),  
 3.37-3.57 (m, 2H), 3.65-3.84 (s疊覆於m, 5H), 7.32-7.50  
 20 (m, 2H), 7.62-7.84 (m, 2H) ; MS: m/z 424.2 (MH+)。

化合物603

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
 基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.65 (m, 4H),  
 1.94-2.20 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.76-2.99 (m, 2H),

3.36-3.56 (m, 2H), 3.69 (br s, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.32-7.50 (m, 2H), 7.63-7.82 (m, 2H); MS: m/z 438.3 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物614

5 N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.12-0.06 (m, 2H), 0.31-0.47 (m, 2H), 0.53-0.73 (m, 1H), 1.30-1.51 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.35-3.86 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.79 (d, 2H); MS: m/z 372.1 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物615

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.34 (s, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 3.53-4.03 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.80 (s, 1H); MS: m/z 400.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 15 化合物616

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70-1.84 (m, 2H), 2.14-2.35 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.40-3.78 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.47-7.56 (m, 2H), 7.60-7.74 (m, 3H), 20 7.77 (d, 2H); MS: m/z 414.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物617

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51-1.74 (m, 4H), 1.93-2.18 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.41-3.69 (m., 2H),



7.32-7.44 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.60-7.73 (m, 3H),  
7.74-7.80 (m, 2H); MS: m/z 428.1 (MH+).

#### 化合物670

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
5 基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 378.0 (MH+).

#### 化合物671

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙  
基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 406.0 (MH+).

#### 化合物672

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁  
基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 420.0 (MH+).

#### 化合物673

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。MS: m/z 434.1 (MH+).

15 化合物721

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-喹啉-5-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
1.60-1.65 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 2H),  
3.96-4.07 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H),  
20 7.88-7.92 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H),  
9.20-9.25 (m, 2H); MS: m/z 480.0 (MH+).

#### 化合物723

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
苯甲基)-喹啉-5-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

1.75 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.47-8.49 (m, 1H), 9.26-9.32 (m, 2H) ; MS: m/z 532.0 (MH+)。

5

#### 化合物761

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-甲酯基-甲磺醯胺。MS: m/z 474.0 (MH+)。

#### 化合物791

● N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲酯基-甲磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.95 (br s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.33-7.49 (m, 3H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.71-7.85 (m, 1H) ; MS: m/z 476.1 (MH+)。

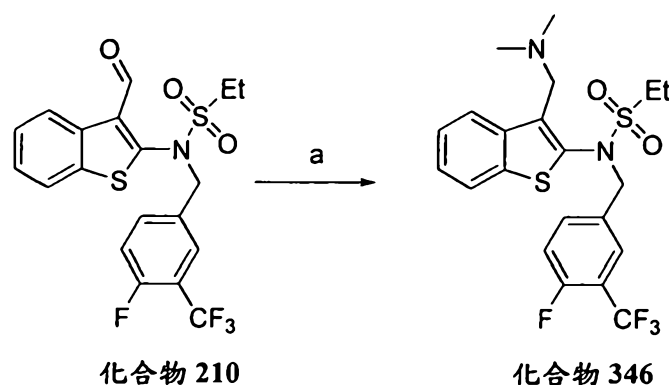
10

#### 化合物794

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-2-甲酯基-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.78 (br s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H) ; MS: m/z 488.1 (MH+)。

20

#### 實例31



a)  $(\text{Me})_2\text{NH}$ ,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{DCM}$ 。

### 化合物 346

**N-(3-二甲基胺基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟**

5 **-3-三氟甲基-苯甲基)-乙磺醯胺**。將二甲基胺(2 M於 THF, 195 微升, 0.39 毫莫耳)加入化合物 210 (0.116 公克, 0.26 毫莫耳)於二氯甲烷(4 毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌 15 分鐘。將三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.11 公克, 0.52 毫莫耳)加入反應混合物中, 且在周圍溫度下攪拌 6 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液處理溶液, 分離有機層, 使其於  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上乾燥、過濾, 且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相製備性 HPLC (以於水之具 0.1% TFA 的 20-90% 乙腈梯度)純化粗殘留物, 得到呈 TFA 鹽之 90 毫克

10 化合物 346 (90 毫克, 59%)。MS:  $m/z$  475.2 ( $\text{MH}^+$ )。

15 根據如上實例 31 所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

### 化合物 347

**N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基胺基甲基-苯**

20 **并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺**。MS:  $m/z$  461.2 ( $\text{MH}^+$ )。

## 化合物348

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-丙基胺基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。MS: m/z 489.3 (MH+)。

## 化合物349

5 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-吡咯啉-1-基-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。MS: m/z 501.2 (MH+)。

## 化合物381

● N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-吡咯啉-1-基-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 549.3 (MH+)。

10

## 化合物417

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基胺基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 509.1 (MH+)。

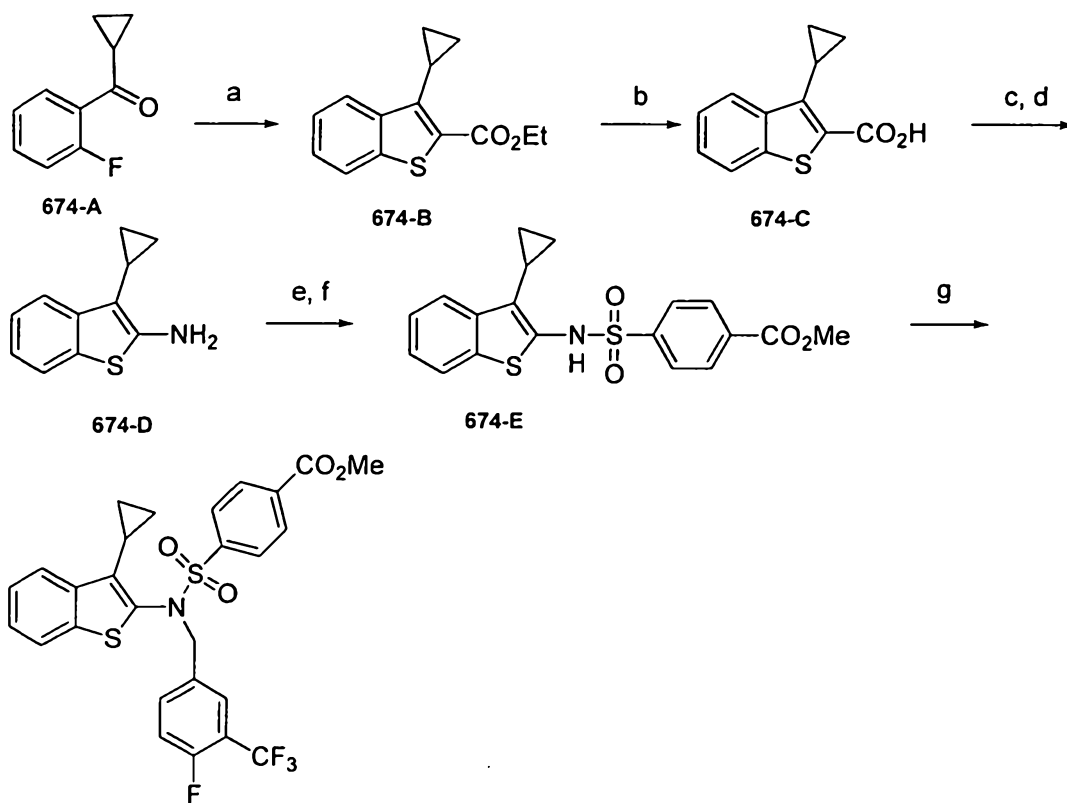
## 化合物418

15 N-(3-二甲基胺基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。MS: m/z 523.2 (MH+)。

## 化合物420

● N-(3-二甲基胺基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 461.27 (MH+)。

20 實例32



化合物 674

- a) NaH, 硫代乙醇酸乙酯, THF; b) 3N NaOH, MeOH; c) DPPA, DiEA, t-BuOH; d) HCl/二噁烷; e) 4-氯磺醯基苯甲酸, 吡啶, DCM; f) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; g) t-BuOK, 4-氯-3-三氟甲基苯甲基溴, DMF。

3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯(674-B)。將硫代乙醇酸乙酯(0.86公克, 7.14毫莫耳)在周圍溫度下逐滴加入60% NaH (0.26公克, 7.74毫莫耳)於THF (10毫升)之懸浮液中, 且使反應在周圍溫度下攪拌30分鐘。以一部分加入化合物674-A (0.98公克, 5.96毫莫耳), 使反應在回流下18小時, 使其冷卻, 以EtOAc稀釋, 以1N NaOH、H<sub>2</sub>O及鹽水連續洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下使濾液濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈油狀之0.484公

克化合物**674-B**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.08-1.16 (m, 4H), 1.32-1.36 (t, 3H), 2.36-2.51 (m, 1H), 4.31-4.37 (q, 2H), 7.32-7.54 (m, 2H), 7.64-7.75 (m, 1H), 7.99-8.05 (m, 1H); MS: m/z 247.1 (MH<sup>+</sup>)。

5           **3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-羧酸(674-C)**。以3N氫氧化鈉(5.4毫升，16.2毫莫耳)水溶液處理化合物**674-B** (2.68公克，10.9毫莫耳)於乙醇(30毫升)之溶液，且使其回流2小時。將溶液冷卻，且在真空下蒸發溶劑。將殘留物溶於水中且以二氯甲烷洗滌。以濃縮氫氯酸使水相酸化，

10 且使產物萃取於乙酸乙酯，以鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑，得到呈無色固體之1.9公克化合物**674-C**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.58-1.37 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 1H), 7.13-7.61 (m, 2H), 7.98 (dd, 2H), 13.33 (br s, 1H)。

15           **2-胺基-3-環丙基-苯并[b]噻吩(674-D)**。以DPPA (8.2毫升，37.9毫莫耳)處理化合物**647-C** (6.9公克，31.6毫莫耳)及二異丙基乙胺(6.63毫升，37.9毫莫耳)於第三丁醇(100毫升)之溶液，且使其回流4小時。在真空下蒸發溶劑，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯

20 (0-15%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到7.1公克BOC-保護之胺(MS: m/z 290.1 (MH<sup>+</sup>))。將BOC-保護之胺溶於4N HCl於二噁烷(100毫升)之溶液，且在周圍溫度下攪拌4小時。藉由過濾收集固體沉澱物，以二乙醚洗滌且在真空下乾燥，得到呈無色固體之2.36公克化合物**674-D**氫氯酸

鹽。在真空下蒸發合併之溶劑，得到呈黃色固體之3.1公克額外的674-D。MS: m/z 190.1 (MH+)。

N-(3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺 (674-E)。以4-氯磺醯基苯甲酸(0.480公克，2.17毫莫耳) 5 處理冷卻至-10 °C之化合物674-D (0.60公克，2.07毫莫耳) 及吡啶(343微升，4.25毫莫耳)於二氯甲烷之溶液，且在周圍溫度下攪拌2天。將溶液冷卻至-10°C，且以額外部分之吡啶(120微升)及4-氯磺醯基苯甲酸(0.16公克)處 10 理，並在周圍溫度下攪拌18小時。使反應混合物在2N HCl 及乙酸乙酯之間分隔，以鹽水洗滌有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到0.95公克之粗酸。將粗酸懸浮於甲醇(25毫升)中，以硫酸(0.1毫升) 處理且使其回流6小時。將黃色固體過濾，使溶液在真空 15 下濃縮，以水稀釋、以乙酸乙酯萃取，以鹽水洗滌有機層，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯(10-50%)梯度洗提 而純化粗物質，得到呈黃色油之0.483公克化合物 674-E。MS: m/z 388.0 (MH+)。

#### 化合物674

20 N-(3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。將第三丁氧化鉀溶液(1.0 M於THF，454微升，0.454毫莫耳)加入冷卻至0 °C之化合物674-E (0.176公克，0.454毫莫耳)於DMF (3毫升)溶液中，且使反應混合物在攪拌15分鐘。加入4-氟-3-三

氟苯甲基溴(131微升, 0.681毫莫耳), 且將溶液在周圍溫度下攪拌18小時。以水(20毫升)稀釋溶液、以乙酸乙酯萃取, 且以鹽水洗滌有機層, 使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以乙酸乙酯-庚烷(10-50%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈油狀之0.187公克化合物**674**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.65-0.99 (m, 4H), 1.42-1.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.16-5.33 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.30-7.46 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.70-7.84 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.20 (d, 2H); MS: m/z 564.2 (MH+)。

根據如上實例32所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

#### 化合物325

N-(3-三氟甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。於實例32之步驟A中以環丙基-(2-氟-苯基)-甲酮取代2-氟-2,2,2-三氟苯乙酮、以NaH取代三乙胺及以THF取代乙腈, 製備化合物**325**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.57 (br s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.83 (d, 3H); MS: m/z 531.9 (MH+)。

#### 化合物501

N-(3-環戊基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 564.2 (MH+)。



## 化合物696

N-(3-環丁基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.91  
(m, 3H), 2.17-2.60 (m, 3H), 3.66-3.89 (m, 1H), 3.99 (s, 3H),  
5 4.11-4.34 (m, 1H), 5.07-5.27 (m, 1H), 6.99-7.15 (m, 1H),  
7.37 (dd, 3H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 7.88  
(d, 2H), 7.99-8.10 (m, 1H), 8.19 (d, 2H); MS: m/z 578.1  
(MH<sup>+</sup>)。

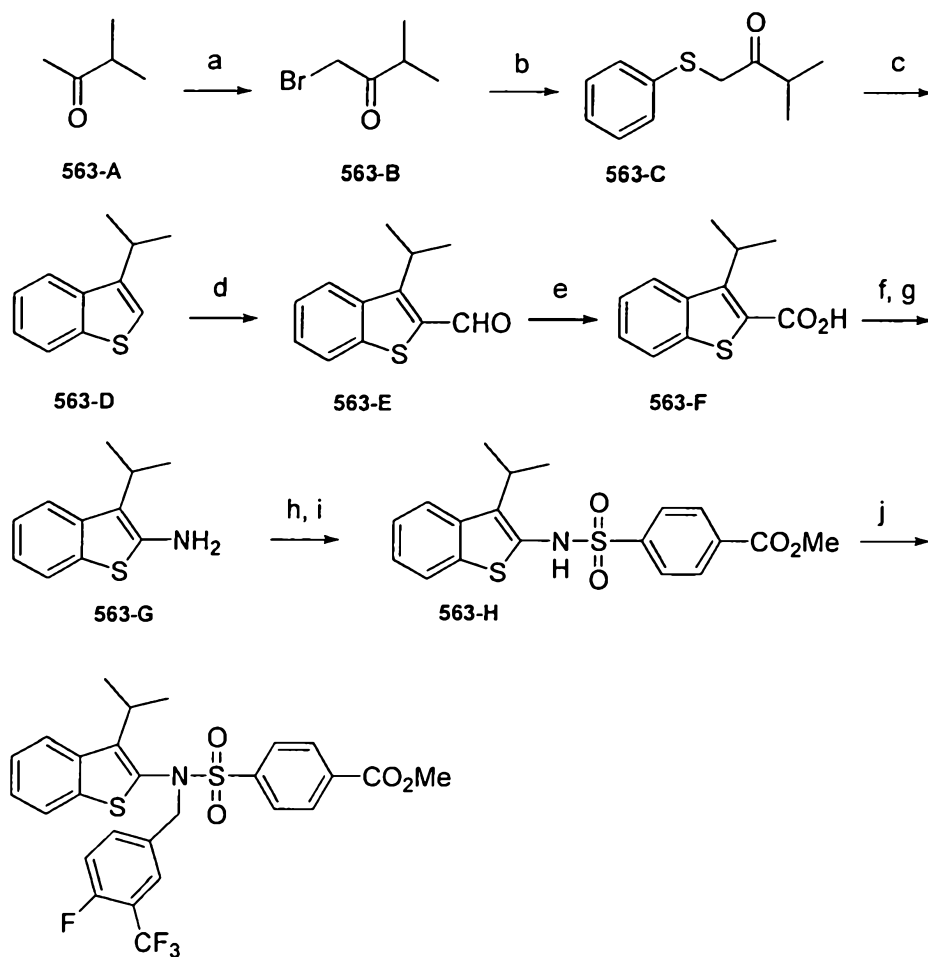
## 化合物753

10 N-(3-環丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-  
苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
0.44-0.79 (m, 4H), 1.22-1.63 (m, 1H), 3.99 (s, 3H),  
4.30-5.15 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.25-7.37 (m, 4H),  
7.60-7.68 (m, 1H), 7.74-7.83 (m, 1H), 7.91 (d, 2H),  
15 8.15-8.25 (m, 2H); MS: m/z 562.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物754

● N-(3-環丁基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-  
苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
1.59-2.11 (m, 4H), 2.13-2.49 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.16 (d,  
20 1H), 5.17 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.23-7.43 (m, 4H),  
7.60-7.71 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.97-8.07 (m, 1H), 8.14 -  
8.26 (m, 2H); MS: m/z 576.2 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例33



化合物 563

- a)  $\text{Br}_2$ , MeOH; b) 苯硫酚, 吡啶,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; c) PPA, PhCl;  
 d) n-BuLi, THF, DMF; e)  $\text{KMnO}_4$ , 丙酮,  $\text{H}_2\text{O}$ ; f) DPPA, DiEA, t-BuOH; g) 4 N HCl 於二噁烷; h) 4-氯磺醯基-苯甲酸, 吡啶, DCM; i) MeOH,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; j) t-BuOK, 4-氯-3-三氟苯甲基溴, DMF。

1-溴-3-甲基-丁-2-酮(563-B)。將溴(3.56毫升, 69.7毫莫耳)以內部溫度不超過 $10^\circ\text{C}$ 之速率加入溶於MeOH(40毫升)且冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之化合物563-A(6.0公克, 69.7毫莫耳)溶液中, 使反應在 $5-10^\circ\text{C}$ 下攪拌45分鐘, 接著於其中加入 $\text{H}_2\text{O}$ (20毫升), 且使反應在周圍溫度下攪拌額外18小時。將水加入反應混合物中, 接著以二乙醚萃取。以

10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液、H<sub>2</sub>O及鹽水連續洗滌合併之醚萃取物，使其於上乾燥、過濾且在減壓下蒸發濾液，得到呈油狀之化合物**563-B**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.10-1.17 (d, 6H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.98 (s, 2H)。

5           **3-甲基-1-苯基硫烷基-丁-2-醇(563-C)**。將吡啶(17.2毫升，0.21莫耳)加入苯硫酚(4.44毫升，43.4毫莫耳)於二乙醚(29毫升)之溶液，接著在周圍溫度下逐滴加入化合物**563-B** (7.18公克，43.5毫莫耳)於二乙醚(15毫升)之溶液，且使反應攪拌72小時。以EtOAc稀釋反應，以2N HCl、H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈油狀之化合物**563-C**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.09-1.10 (d, 6H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 7.18-7.35 (m, 5H)。

15           **3-異丙基-苯并[b]噻吩(563-D)**。將化合物**563-C** (4.34公克，22.4毫莫耳)於氯苯(35毫升)之溶液加入PPA (8.2公克)於氯苯(50毫升)之熱溶液(136°C)中。使反應在136°C下攪拌18小時，冷卻至周圍溫度，以EtOAc稀釋，以H<sub>2</sub>O使其驟冷，且以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌EtOAc層，使其於上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈油狀之化合物**563-D**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.31-1.33 (d, 6H), 3.26-3.31 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H); MS: m/z 328.0 (MH<sup>+</sup>)。

3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-甲醛(563-E)。將正丁基鋰(2.5 M於己烷，8.6毫升，21.5毫莫耳)逐滴加入冷卻至-70至-78 °C之化合物563-D (3.8公克，21.5毫莫耳)於THF (70毫升)之溶液中。使反應混合物緩慢回溫至-20 °C，接著  
5 再冷卻至-73 °C。將DMF (2.5毫升)在-70至-78 °C下逐滴加入至溶液中，使反應混合物回溫至周圍溫度且攪拌18小時。將反應混合物於冰浴中冷卻，且以數塊碎冰使其驟冷。以NH<sub>4</sub>Cl飽和水溶液處理反應混合物，以乙酸乙酯  
萃取，且以鹽水洗滌有機相，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過  
10 濾且在真空下蒸發溶劑，藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷之乙酸乙酯(0-10%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈黃色油之2.06公克化合物563-E。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.60 (d, 6H), 3.99 (q, 1H), 7.33-7.61 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 10.44 (s, 1H); MS: m/z 205.1 (MH<sup>+</sup>)。

15 3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-羧酸(563-F)。使化合物563-E (1.95公克，9.5毫莫耳)於丙酮(30毫升)之溶液回流30分鐘，逐部分加入過錳酸鉀(3.02公克，19.1毫莫耳)於水(10毫升)之混合物，且使所得混合物回流額外30分鐘。將混合物冷卻至周圍溫度且在真空下濃縮。將Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>  
20 水溶液(1M, 50毫升)、接著硫酸(1 M, 50毫升)加入，加入兩個額外部分之Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1M, 20毫升)、接著硫酸(1 M, 20毫升)，其造成深棕色顏色之消失。以H<sub>2</sub>O稀釋所得懸浮液，使其過濾、以H<sub>2</sub>O洗滌且在真空下乾燥，得到呈黃色固體之1.52公克化合物563-F。MS: m/z 221.1

(MH<sup>+</sup>)。

2-胺基-3-異丙基-苯并[b]噻吩氫氯酸鹽(563-G)。以 DPPA (1.8毫升, 8.27毫莫耳)處理化合物563-F (1.52公克, 6.90毫莫耳)及DIEA (1.45毫升, 8.27毫莫耳)於第三  
5 丁醇(30毫升)之溶液, 且使其回流6小時。將反應混合物冷卻且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(0-20%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到1.41公克之BOC-保護之胺(未顯示)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
● δ 1.41 (d, 6H), 1.55 (s, 9H), 3.26 (dt, 1H), 6.74 (br s, 1H),  
10 7.12-7.39 (m, 2H), 7.57-7.86 (m, 2H); MS: m/z 292.2 (MH<sup>+</sup>)。將該BOC-保護之胺(1.41公克, 4.84毫莫耳)溶解於二噁烷(20毫升)之4N HCl中, 且使其在周圍溫度下攪拌6小時。以二乙醚稀釋懸浮液, 使固體過濾, 以二乙醚洗滌, 且在真空下乾燥, 得到呈淡黃色固體之1.09公克  
15 化合物563-G之氫氯酸鹽。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (d, 6H), 3.33 (q, 1H), 7.03-7.20 (m, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.73 (dd, 2H), 8.73 (br s, 1H); MS: m/z 192.0 (MH<sup>+</sup>)。

● N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。  
以氯磺醯基-苯甲酸(0.787公克, 3.56毫莫耳)處理冷卻至  
20 -10 °C之化合物563-G (0.774公克, 3.40毫莫耳)及吡啶(577 微升, 7.14毫莫耳)於二氯甲烷之溶液, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌4小時。在真空下蒸發溶劑, 以2N HCl處理殘留物, 以乙酸乙酯萃取水相, 以鹽水洗滌有機相, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑,

得到1.16公克粗苯甲酸(未顯示)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.15 (d, 6H), 3.25 (dt, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.67-7.99 (m, 4H), 8.13 (d, 2H), 10.66 (s, 1H); MS: m/z 192.0 (MH<sup>+</sup>)。

- 5            N-(3-異丙基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺 (563-H)。將粗苯甲酸(1.1公克, 2.93毫莫耳)及硫酸(0.15毫升)於甲醇(30毫升)之溶液回流13小時。將溶液冷卻、在真空下濃縮且使其在二氯甲烷及水之間分隔。分離有機層, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯
- 10 (5-40%)梯度洗提而純化, 得到呈淡粉紅色固體之0.9公克化合物563-H。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16 (d, 6H), 3.26 (dt, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 3H), 8.15 (d, 2H), 10.67 (s, 1H); MS: m/z 390.1 (MH<sup>+</sup>)。

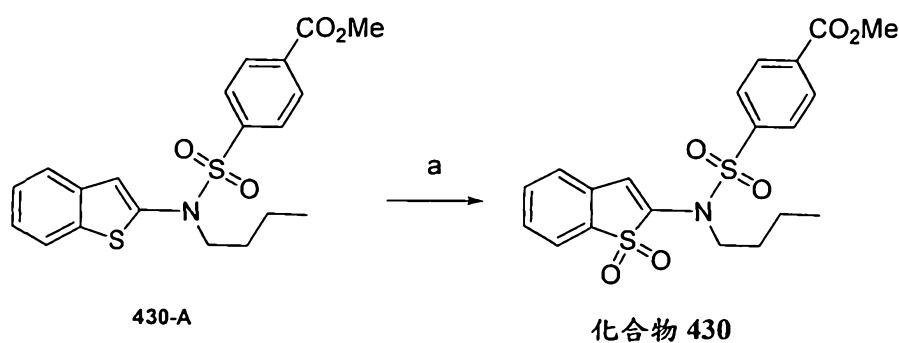
15

### 化合物563

- N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-異丙基-苯并
- [b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。以第三丁氧化鉀溶液(1.0 M於THF, 0.81毫升, 0.81毫莫耳)在0 °C下處理化合物563-H (0.30公克, 0.77毫莫耳)於DMF (6毫升)之溶液,
- 20 且使其攪拌10分鐘。加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(293微升, 1.54毫莫耳), 且使所得溶液在周圍溫度下攪拌18小時。加入水, 以乙酸乙酯萃取反應混合物, 且以水(3X)、鹽水洗滌有機層, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷

之乙酸乙酯(1-35%)梯度洗提而純化產物，得到呈無色固體之0.29公克化合物**563**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.77 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 3.17-3.35 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.14 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.85-7.95 (m, 3H), 8.22 (d, 2H); MS: m/z 566.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例34



10 a) mCPBA, CHCl<sub>3</sub>。

N-(丁基)-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。化合物**430-A**係使用化合物**1-C**、實例32之步驟E和F、以及實例3之步驟A而製備。MS: m/z 404.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物430

15 N-(丁基)-N-(1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。以間氯過苯甲酸(77%, 0.243公克, 1.08毫莫耳)處理化合物**430-A** (0.199公克, 0.493毫莫耳)於氯仿(10毫升)之溶液，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌混合物，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(10-50%)梯度洗提而純

20

化粗殘留物，得到呈無色固體之0.120公克化合物430。

$^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.94 (t, 3H), 1.35-1.48 (m, 2H),

1.71-1.82 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.24 (s, 1H),

7.36 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.54-7.90 (m, 2H), 7.94 (d,

5 2H), 8.14 (d, 2H); MS:  $m/z$  436.2 ( $\text{MH}^+$ )。

根據如上實例34所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物421

10  $\text{N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺}$ 。MS:  $m/z$  498.1 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 化合物431

15  $\text{N-(3-溴-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺}$ 。前藥 $\text{N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺}$ 係根據實例5步驟A由 $\text{N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺}$ 合成。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.76 (br s, 2 H), 7.08 (t, 1H), 7.51-7.72 (m, 8 H), 7.76 (dd, 1 H), 8.10 (d, 2H); MS:  $m/z$  576 & 578.1 ( $\text{MH}^+$ )。

20

#### 化合物433

$\text{N-(3-溴-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲酯基-苯磺醯胺}$ 。前藥 $\text{N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲酯基-苯磺醯胺}$ 係根據實例5步驟A由 $\text{N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲酯基-苯磺醯胺}$ 合成。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (t, 3 H), 1.36 (m, 2H), 1.69 (q, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.60-7.76 (m, 4H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.19-8.25 (m, 2H); MS:  $m/z$  514 & 516.0 ( $\text{MH}^+$ )。

5

### 化合物460

N-(3-乙醯基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。前藥N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺係根據實例14步驟A由N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺合成。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (s, 3 H), 4.96 (s, 2 H), 7.19 (t, 1H), 7.48-7.74 (m, 7H), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.89-8.00 (m, 3H); MS:  $m/z$  540.2 ( $\text{MH}^+$ ), 562.0 ( $\text{MNa}^+$ )。

### 化合物463

15 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。前藥  
 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-  
 20 苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺係根據實例19步驟A由N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-  
 苯磺醯胺合成。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.46 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.52 (br s, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.52-7.68 (m, 3H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.79 (dd, 1H), 7.92 (d, 2H); MS:  $m/z$  538.0 ( $\text{M-OH}^+$ ), 578.1 ( $\text{MNa}^+$ )。

## 化合物464

N-(3,4-二氟-苯甲基)-N-[3-(1-羥基-乙基)-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。前藥N-(3,4-二氟苯甲基)-N-[3-(1-羥基-1-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]苯磺醯胺係  
 5 根據實例18步驟A由N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,4-二氟苯甲基)-苯磺醯胺合成。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
 δ 1.04 (d, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.87-4.93 (m, 2H), 7.08-7.18 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.53-7.72 (m, 7H), 7.95 (d, 1H), 8.04 (d, 2H); MS: m/z 474.1 (M - OH)<sup>+</sup>, 514.0 (MNa<sup>+</sup>).

## 化合物577

N-(3-溴-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基乙基)-苯磺醯胺。前藥N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基乙基)-苯磺醯胺係根據實例5步驟A由  
 15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基乙基)-苯磺醯胺合成。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.24-0.47 (m, 2H), 0.52-0.75 (m, 1H), 1.47-1.73 (m, 2H), 3.48-3.80 (m, 2H), 7.49-7.79 (m, 7H), 8.03-8.19 (m, 2H); MS: m/z 468 & 470.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物618

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.02-0.09 (m, 2H), 0.27-0.49 (m, 2H), 0.51-0.74 (m, 1H), 1.45-1.75 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.66 (t, 2H), 7.42-7.71 (m, 7H), 7.97-8.30 (m,

2H) ; MS: m/z 404.1 (MH+)。

#### 化合物619

N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.39 (s, 3H),  
5 2.44-2.70 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 7.47-7.62 (m, 4H),  
7.62-7.72 (m, 3H), 8.05 (d, 2H) ; MS: m/z 432.0 (MH+)。

#### 化合物620

● N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.77-2.03 (m,  
10 2H), 2.04-2.31 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.67 (t, 2H),  
7.49-7.61 (m, 4H), 7.61-7.69 (m, 3H), 8.01-8.05 (m, 2H) ;  
MS: m/z 446.1 (MH+)。

#### 化合物621

● N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36-1.68 (m,  
15 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.91-2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H),  
3.60 (t, 2H), 7.47-7.60 (m, 4H), 7.60-7.69 (m, 3H), 8.01 -  
8.07 (m, 2H) ; MS: m/z 460.0 (MH+)。

#### 化合物622

20 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 512.0 (MH+)。

#### 化合物632

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 447.7 (MH+)。

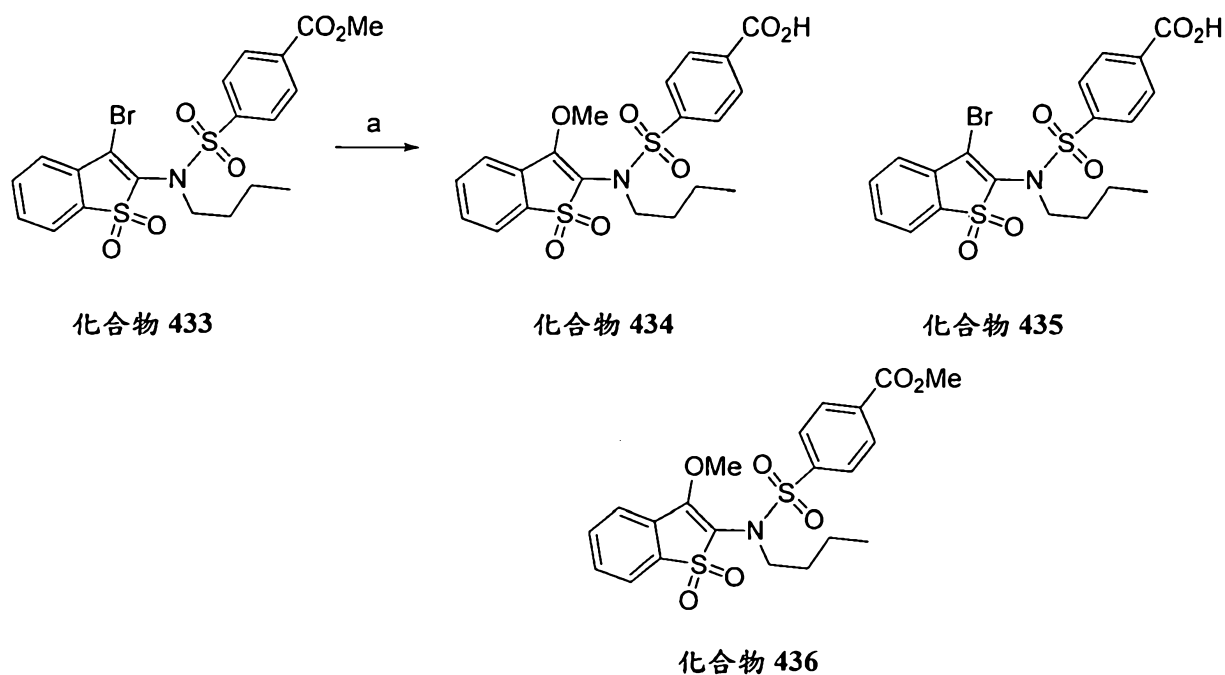
## 化合物633

N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 503.7 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物634

- 5 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 555.6 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例35



10

a) 1N NaOH, MeOH。

化合物434, 435, 436

- 15 N-(丁基)-N-(3-甲氧基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺、N-(丁基)-N-(3-溴-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺，及N-(丁基)-N-(3-甲氧基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲

酯基-苯磺醯胺。以1N氫氧化鈉(1.3毫升，1.3毫莫耳)處理化合物433 (0.525公克，1.02毫莫耳)於甲醇(10毫升)之溶液，且使其回流30分鐘。使溶液冷卻，以1N氫氯酸中和，在真空下蒸發溶劑，且藉由逆相HPLC (C<sub>18</sub>)、使用  
5 於水(0.1% TFA)之乙腈(30-90%)梯度洗提純化粗殘留物，得到0.015公克之化合物434、0.050公克之化合物435、及0.15公克之化合物436。

#### 化合物434

● N-(丁基)-N-(3-甲氧基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩  
10 -2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.94 (t, 3H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 4.47 (s, 3H), 7.58-7.70 (m, 4H), 8.17 (d, 2H), 8.30 (d, 2H); MS: m/z 452.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物435

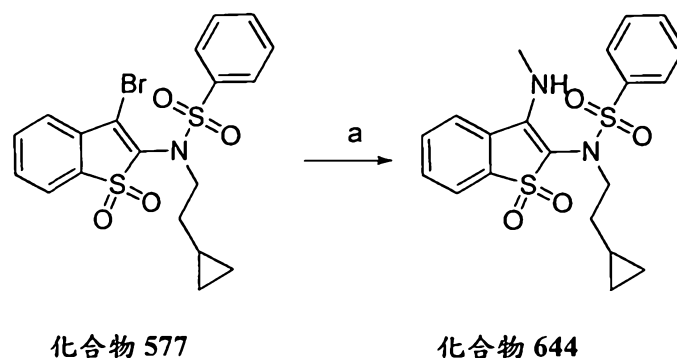
15 N-(丁基)-N-(3-溴-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (t, 3H),  
● 1.33-1.42 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 7.60-7.74 (m, 4H), 8.19 (d, 2H), 8.28 (d, 2H); MS: m/z 500 & 502.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 20 化合物436

N-(丁基)-N-(3-甲氧基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.93 (t, 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.44 (s, 3H), 7.55-7.70 (m, 4H), 8.10 (d, 2H),

8.18 (d, 2H) ; MS: m/z 466.2 (MH+)。

### 實例36



5 a) THF, MeNH<sub>2</sub>。

### 化合物644

N-(2-環丙基乙基)-N-(3-甲基胺基-1,1-二酮基-1H-  
 苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。以甲基胺於THF (2.0 M, 1  
 毫升, 2.0毫莫耳)之溶液處理化合物577 (56毫克, 0.120  
 10 毫莫耳)於THF (1毫升)之溶液, 且在周圍溫度下攪拌1小  
 時。在真空下蒸發溶劑, 且藉由逆相HPLC、以水(0.1%  
 TFA)之乙腈(20-90%)梯度洗提純化粗殘留物, 得到呈無  
 色固體之30毫克化合物644。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 -0.01-0.03 (m, 2H), 0.19-0.47 (m, 2H), 0.47-0.77 (m, 1H),  
 15 1.20-1.47 (m, 1H), 1.66 (tt, 1H), 3.19 (d, 3H), 3.47 (td, 1H),  
 3.65 (td, 1H), 7.32-7.89 (m, 7H), 7.84-8.14 (m, 3H) ; MS:  
 m/z 419.1 (MH+)。

根據如上實例36所述之程序, 且置換適當試劑、起  
 始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 20 下列化合物:

### 化合物536

N-(丁基)-N-(3-二甲基胺基-1,1-二酮基-1H-苯并  
[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 465.1 (MH+)。

#### 化合物643

N-(2-環丙基乙基)-N-(3-二甲基胺基-1,1-二酮基  
5 -1H-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
-0.02-0.06 (m, 2H), 0.25-0.46 (m, 2H), 0.51-0.74 (m, 1H),  
1.47-1.86 (m, 2H), 3.03-3.27 (s, 6H), 3.62 (td, 1H),  
3.70-3.90 (m, 1H), 7.42-7.71 (m, 7H), 8.02 (d, 2H); MS:  
m/z 433.0 (MH+)。

10

#### 化合物645

N-(2-環丙基-乙基)-N-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-  
基)-1,1-二酮基-1H-1λ<sup>6</sup>-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。MS:  
m/z 488.1 (MH+)。

#### 化合物646

15 N-(3-胺基-1,1-二酮基-1H-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-  
環丙基乙基)-苯磺醯胺。MS: m/z 405.1 (MH+)。

#### 化合物647

N-(2-環丙基-乙基)-N-(1,1-二酮基-3-六氫吡啶-1-基  
-1H-1λ<sup>6</sup>-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 474.1  
20 (MH+)。

#### 化合物648

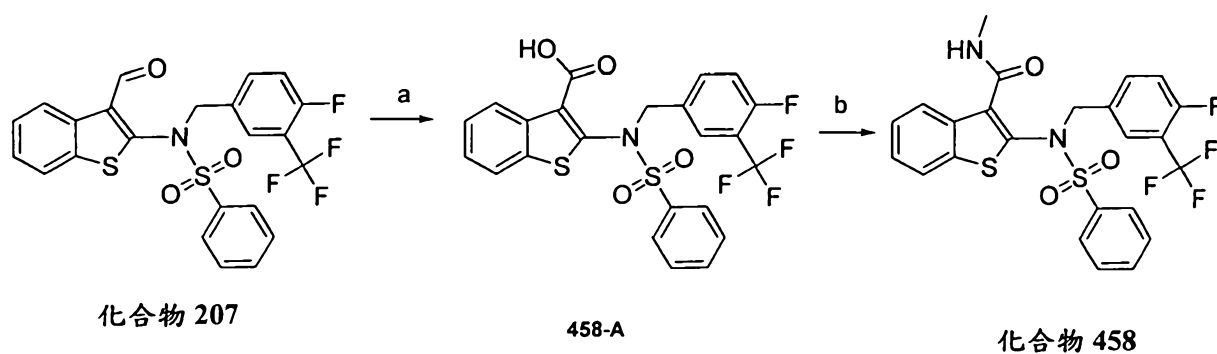
N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基胺基-1,1-二  
酮基-1H-1λ<sup>6</sup>-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。MS: m/z  
527.1 (MH+)。

## 化合物649

*N*-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-*N*-[3-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-1,1-二酮基-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  596.1 (MH<sup>+</sup>)。

5

## 實例37



a)  $\text{KMnO}_4$ ，丙酮，水；b) HBTU，DIEA， $\text{MeNH}_2$ ，THF， $\text{CH}_3\text{CN}$ 。

- 10 *N*-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-*N*-(3-羧基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺(458-A)。將化合物207 (0.4公克，0.81毫莫耳)於丙酮(15毫升)之溶液加熱至回流，且以過錳酸鉀(0.192公克，1.21毫莫耳)於水(~3毫升)之溶液處理。使所得混合物回流額外2小時，使混合物在真空下濃縮，以
- 15 水稀釋，以1M  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (4毫升)及1M硫酸(4毫升)處理。以二氯甲烷萃取清澈無色溶液，以1N氫氯酸洗滌，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發，得到呈無色固體之0.41公克化合物458-A。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.88 (s, 2 H), 7.04 (t, 1H), 7.30-7.79 (m, 10H), 8.32 (d, 1H); MS:  $m/z$
- 20 510.0 (MH<sup>+</sup>)。



### 化合物458

N-(3-甲基-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。以二異丙基乙胺(350微升，2.01毫莫耳)及HBTU(0.336公克，0.885毫莫耳)處理  
 5 化合物458-A(0.41公克，0.804毫莫耳)於乙腈(12毫升)之溶液，且於周圍溫度下攪拌5分鐘。將所得溶液分成3個相等部分，以甲基胺(2.0 M於THF，402微升，402毫莫耳)處理一個部分且使其攪拌18小時。使反應混合物在二氯甲烷及水之間分隔，使有機層於硫酸鈉上乾燥、過濾且  
 10 在真空下蒸發溶劑。藉由逆相pHPLC(C<sub>18</sub>)、以於水(0.1% TFA)之乙腈(30-90%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色固體之73毫克化合物458。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.96 (d, 2H), 4.47 (br s, 1H), 4.74 (br s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.19-7.32 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.49-7.71 (m, 4H),  
 15 7.72-7.84 (m, 1H), 7.85 - 8.01 (m, 3H); MS: m/z 523.2 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例37所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

20

### 化合物457

N-(3-二甲基-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。MS: m/z 537.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物459

N-(3-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟

甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.77 (br s, 2H), 6.86 (br s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.02 (d, 1H); MS: m/z 509.1 (MH<sup>+</sup>)。

5

## 化合物465

N-(丁基)-N-(3-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 447.1 (MH<sup>+</sup>)。

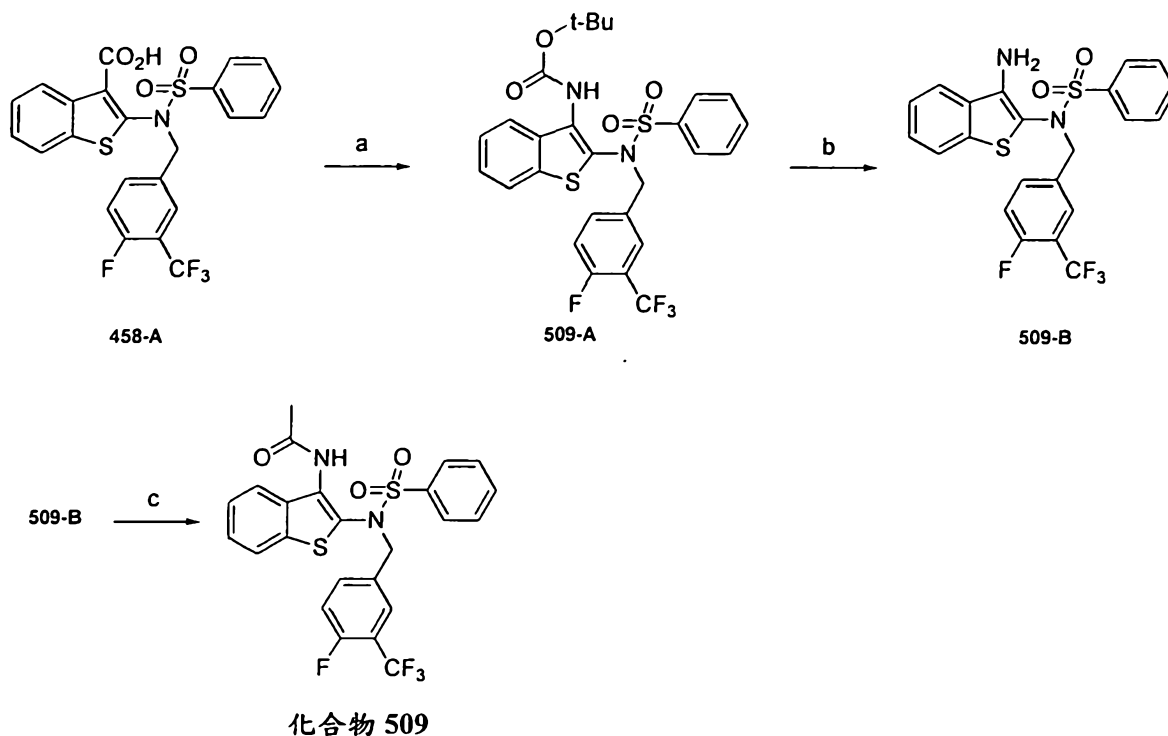
## 化合物466

● N-(丁基)-N-(3-甲基-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-  
10 甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 461.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物467

● N-(丁基)-N-(3-二甲基-胺甲醯基-苯并[b]噻吩-2-  
基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85 (t, 3H),  
1.19-1.37 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 1H), 1.61-1.81 (m, 1H),  
15 2.90 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.45 (ddd, 1H), 3.86 (ddd, 1H),  
3.98 (s, 3H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 1H),  
● 7.66-7.75 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.19 (d, J=8.67 Hz, 2H);  
MS: m/z 475.2 (MH<sup>+</sup>)。

20 實例38



a) DPPA, DIEA, tBuOH; b) HCl, 二噁烷; c) DIEA, CH<sub>3</sub>COCl, DCM。

5 [b]噻吩-3-基}-胺基甲酸第三丁酯(509-A)。以DPPA (1.0  
毫升, 4.61毫莫耳)處理化合物458-A (1.96公克, 3.85毫  
莫耳)及二異丙基乙胺(806微升, 4.61毫莫耳)於第三丁醇  
(30毫升)之溶液, 且使其回流6小時。在真空下蒸發溶  
劑, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯  
10 (10-35%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃色非晶形  
固體之化合物509-A (1.0公克, 45%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
1.48 (br s, 9H), 4.74 (s, 2H), 6.92-7.14 (m, 2H), 7.29-7.39  
(m, 2H), 7.43-7.58 (m, 5H), 7.62-7.77 (m, 4 H); MS: m/z  
603.0 (MNa<sup>+</sup>)。

15 N-(3-胺基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-

5 苯甲基)-苯磺醯胺(509-B)。將化合物509-A (1.0公克, 1.72毫莫耳)溶在於二噁烷(20毫升)之4N HCl中, 且在周圍溫度下攪拌18小時。以二乙醚稀釋所得懸浮液, 使其過濾, 以二乙醚洗滌, 且在真空下乾燥, 得到0.65公克之化合物509-B。MS: m/z 481.0 (MH<sup>+</sup>)。

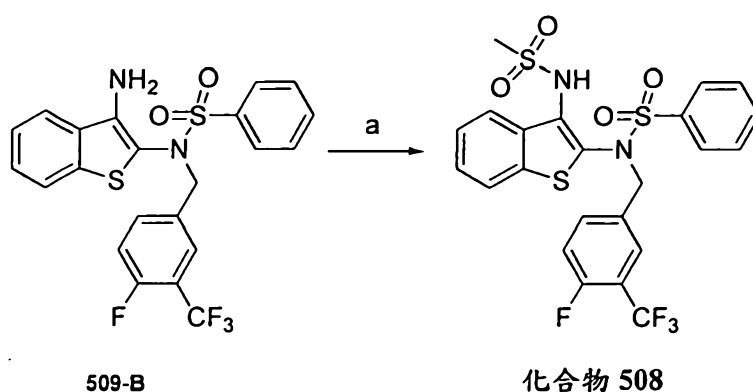
### 化合物509

N-{2-[苯磺醯基-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-胺基]-  
 10 苯并[b]噻吩-3-基}-乙醯胺。以乙醯基氯(15微升, 0.201毫莫耳)處理冷卻至0 °C之化合物509-B (80毫克, 0.155毫莫耳)及二異丙基乙基胺(68微升, 0.387毫莫耳)於二氯  
 甲烷之溶液, 且使所得溶液在周圍溫度下攪拌18小時。加入額外部分之乙醯基氯(15微升, 0.201毫莫耳), 且使  
 溶液攪拌額外1小時。以2N HCl、飽和碳酸氫鈉水溶液洗  
 15 滌溶液, 使其於硫酸鈉上乾燥, 且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)、以於水(0.1% TFA)之乙腈(40-90%)  
 梯度洗提而純化粗殘留物, 得到粗化合物509。藉由急驟  
 管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(20-70%)梯度洗提  
 而進一步純化粗化合物509, 得到呈灰白色固體之51毫克  
 20 化合物509。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.11 (s, 3H), 4.68 (br s, 2H), 6.75-7.08 (m, 1H), 7.11-7.71 (m, 11H), 7.88 (br s, 1H); MS: m/z 523.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物500

N-(3-乙醯基胺基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲  
 酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 461.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例39



a) 吡啶， $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ，DCE，DIEA。

5

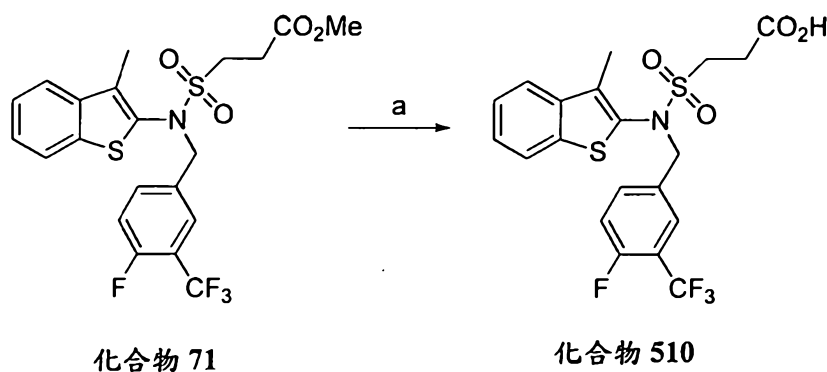
## 化合物508

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲磺醯基胺基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。將甲磺醯基氯1M於二氯甲烷(0.145毫升，0.145毫莫耳)之溶液加入冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之化合物509-B(75毫克，0.145毫莫耳)及吡啶(25微升，0.304毫莫耳)於二氯乙烷(2毫升)之溶液中。在周圍溫度下攪拌反應1小時後，加入吡啶(2毫升)，且使溶液冷卻於冰浴。加入額外部分之甲磺醯基氯(30微升)，且使溶液在周圍溫度下攪拌4小時。加入二異丙基乙胺(60毫升)、接著額外部分之甲磺醯基氯(30微升)，且使反應混合物攪拌2天。使溶液在二氯甲烷及2N HCl之間分隔，使其於硫酸鈉上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相pHPLC、使用於水(0.1%TFA)之乙腈(40-90%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色固體之11毫克化合物508。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.69 (s, 3H), 4.77 (br s, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.50-7.62 (m, 5H), 7.64-7.73 (m, 3H),

10  
15  
20

8.02 (d, 1H) ; MS: m/z 559.0 (MH+)。

### 實例40



5 a)濃縮HCl，AcOH。

### 化合物510

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-羧基-乙磺醯胺。將化合物71 (110毫克，0.225毫莫耳)於乙酸(5毫升)及6N HCl (5毫升)之溶液回流2小時。使反應混合物冷卻，且在真空下蒸發溶劑。藉由pHPLC、以於水(0.1%TFA)之乙腈(30-90%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色固體之60毫克化合物510。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 2H), 4.82 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.68-7.82 (m, 1H) ; MS: m/z 476.1 (MH+)。

根據如上實例40所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

## 化合物604

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-2-羧基-乙磺酰胺。MS: m/z 396.0 (MH+)。

## 化合物605

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-2-羧基-乙磺酰胺。MS: m/z 410.1 (MH+)。

## 化合物606

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-2-羧基-乙磺酰胺。MS: m/z 424.0 (MH+)。

10

## 化合物762

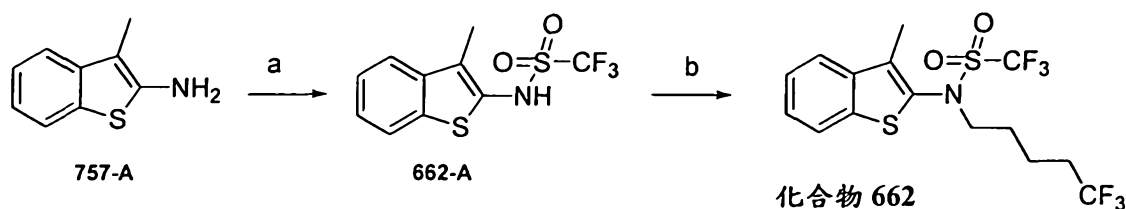
N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-2-羧基-乙磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.00 (s, 3H), 2.88-3.06 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 4.81 (br s, 2H), 7.11-7.41 (m, 6H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H); MS: m/z  
15 474.0 (MH+)。

## 化合物795

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-2-羧基-乙磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.83 (br s, 2H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.62-7.73 (m, 1H), 7.84-7.96 (m, 1H), 12.57 (br s, 1H); MS: m/z 474.0 (MH+)。

20

## 實例41



a) 1.  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ , TEA, DCM; 2. 3N NaOH, MeOH;

b)  $\text{PPh}_3$ , DEAD,  $\text{HO}(\text{CH}_2)_4\text{CF}_3$ 。

**N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-C,C,C-三氟甲磺醯胺**

5 (662-A)。以三氟甲磺酸酐(442微升, 2.62毫莫耳)處理冷卻至 $-10^\circ\text{C}$ 之化合物757-A (0.25公克, 1.25毫莫耳)及三乙胺(540微升, 3.88毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)之溶液。將反應混合物在 $-10^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時, 以1N HCl洗滌, 使其於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑, 得到粗

10 雙-磺醯化副產物。將雙-磺醯化副產物溶於甲醇(4毫升)中, 以4 N NaOH (625毫升, 1.88毫莫耳)處理, 且在周圍溫度下攪拌1小時。將溶液在真空下濃縮, 以 $\text{H}_2\text{O}$ 稀釋, 以2N HCl酸化, 以EtOAc萃取, 且以鹽水洗滌有機相, 使其於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑, 得到

15 0.35公克之粗化合物662-A。MS:  $m/z$  294.0 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

### 化合物662

**C,C,C-三氟-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-甲磺醯胺**。以DEAD (40%於甲苯, 684微升, 1.54毫莫耳)處理三苯基膦(0.404公克, 1.54毫莫耳)於

20 THF (10毫升)之溶液, 且在周圍溫度下攪拌5分鐘。加入化合物662-A (0.35公克)且使反應混合物攪拌15分鐘, 其中加入5,5,5-三氟戊醇(164微升, 1.42毫莫耳), 且使所得



溶液在周圍溫度下攪拌4小時。在真空下蒸發溶劑，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(1-30%)梯洗提而純化粗殘留物，得到粗化合物**662**。藉由pHPLC (C<sub>18</sub>)、以於水(0.1% TFA)之乙腈(40-90%)梯度洗提而進一步純化，得到呈油狀之0.126公克化合物**662**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.58-1.78 (m, 4H), 1.96-2.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.73-3.90 (m., 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.62-7.83 (m, 2H); MS: m/z 420.0 (MH<sup>+</sup>)。

● 根據如上實例41所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

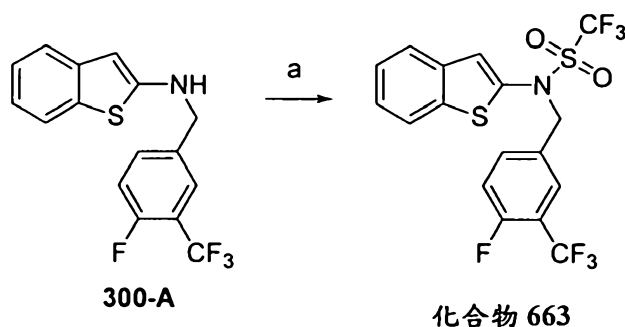
#### 化合物664

C,C,C-三氟-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。MS: m/z 472.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 15 化合物665

N-(2-環丙基-乙基)-C,C,C-三氟-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-甲磺醯胺。MS: m/z 364.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例42



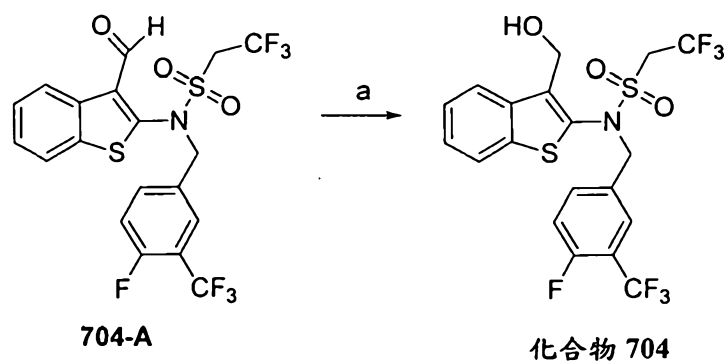
20

a) TEA, (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, DCM。

## 化合物663

N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-C,C,C-三氟-甲磺醯胺。以三氟甲磺酸酐(52微升, 0.307毫莫耳)處理冷卻至-10°C之化合物300-A (0.101公克, 0.279毫莫耳)及三乙胺(86微升, 0.614毫莫耳)於二氯甲烷(4毫升)之溶液, 使其冷卻至-10°C, 且以三氟甲磺酸酐(52微升, 0.307毫莫耳)處理, 並在-10°C下攪拌1小時。以2N HCl洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由pHPLC (C<sub>18</sub>)、以於水之乙腈(30-90%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈棕色油之40毫克化合物663。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.49 (s, 2H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.47-7.68 (m, 4H)。

## 實例43



15

a) LiBH<sub>4</sub>, THF。

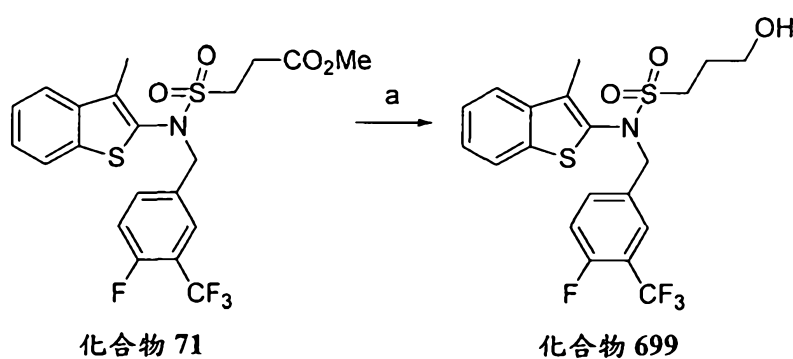
(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(3-甲醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺(704-A)。化合物704-A係使用實例16、步驟A中之程序、以化合物697取代化合物1而製備。

20

## 化合物704

N-(3-羥基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟  
 甲基-苯甲基)-2,2,2-三氟-乙磺醯胺。以硼氫化鋰(10毫  
 5 克，0.46毫莫耳)處理化合物704-A (0.16公克，0.32毫莫  
 耳)於THF (5毫升)之溶液，且在周圍溫度下攪拌2小時。  
 以H<sub>2</sub>O使反應混合物驟冷，攪拌2小時且以乙酸乙酯萃  
 取。以鹽水洗滌有機層，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且  
 在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷  
 10 之乙酸乙酯(10-50%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈  
 無色固體之70毫克化合物704。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.21 (t,  
 1H), 4.03 (q, 2H), 4.22 (d, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.13 (t, 1H),  
 7.39-7.54 (m, 4H), 7.76-7.85 (m, 1H), 7.85-8.01 (m, 1H);  
 MS: m/z 484.0 [M-(OH<sup>-</sup>)]<sup>+</sup>, 524.1 (MNa<sup>+</sup>)。

## 15 實例44



a) LiBH<sub>4</sub>, THF。

## 化合物699

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
 20 吩-2-基)-3-羥基-丙磺醯胺。以硼氫化鋰(21毫克，0.96毫

莫耳)處理化合物71 (0.47公克, 0.96毫莫耳)於THF (5毫升)之溶液, 且在周圍溫度下攪拌1小時。加入額外部分之硼氫化鋰(30毫克, 1.38毫莫耳), 且使所得混合物在周圍溫度下攪拌2小時。加入水(2毫升), 且使反應混合物  
 5 攪拌5分鐘, 並接著使其於乙酸乙酯及水之間分隔。以鹽水洗滌有機層, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(30-100%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈無色油之0.334公克化合物699。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.61 (t, 1H),  
 10 2.06 (s, 3H), 2.11-2.23 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.83 (q, 2H), 4.82 (br s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.69-7.78 (m, 1H); MS: m/z 462.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例44所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 15 下列化合物:

#### 化合物758

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羥基-丁磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.38 (t, 1H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.97 - 2.15 (m, 2H)疊覆於2.09 (s, 3H), 3.20-3.36 (m, 2H), 3.72 (q, 2H), 4.82 (br s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 1H); MS: m/z 476.1 (MH<sup>+</sup>)。

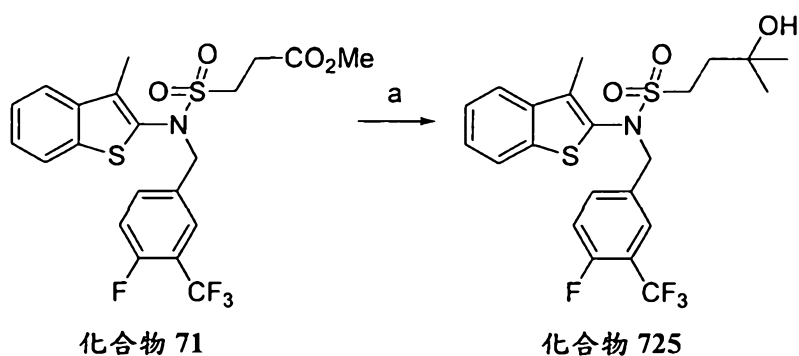
## 化合物764

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯  
 甲基)-3-羥基-丙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.64 (t, 1H),  
 2.02 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 2H), 3.82 (q,  
 5 2H), 4.81 (br s, 2H), 7.10-7.41 (m, 6H), 7.59 (dd, 1H), 7.68  
 - 7.76 (m, 1H); MS: m/z 460.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物793

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
 吩-2-基)-2-羥基-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s,  
 10 3H), 2.45 (t, 1H), 3.41-3.56 (m, 2H), 4.08-4.25 (m, 2H),  
 4.83 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.43-7.51  
 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 1H); MS: m/z  
 448.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 15 實例45



a) MeMgBr, THF。

## 化合物725

20 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻

吩-2-基)-3-羥基-3-甲基-丁-1-磺醯胺。以甲基溴化鎂(3 M於Et<sub>2</sub>O, 2毫升, 6毫莫耳)處理冷卻至-10 °C之化合物 71 (0.11公克, 0.225毫莫耳)於THF (4毫升)之溶液, 且在 -10 °C下攪拌1小時。加入飽和氯化銨水溶液(0.5毫升), 且使其於H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔, 以鹽水洗滌有機層, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(10-60%)梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈無色油之73毫克化合物725。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.18-1.33 (br s, 1H)疊覆於1.30 (s, 6H), 1.98-2.11 (m, 2H)疊覆於2.06 (s, 3H), 3.33-3.44 (m, 2H), 4.82 (br s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 1H); MS: m/z 490.0 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例45所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

#### 化合物371

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.46 (s, 6H), 1.60-1.67 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 2H), 3.16-3.18 (d, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H); MS: m/z 472.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物374

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.48 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.61-7.87 (m, 8H); MS: m/z 537.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物759

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羥基-4-甲基-戊-1-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (s, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H) 疊覆於 2.09 (s, 3H), 3.21-3.32 (m, 2H), 4.82 (br s, 2H), 7.09 (t, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.67-7.83 (m, 1H); MS: m/z 526.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物763

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-3-羥基-3-甲基-丁-1-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 6H), 1.30 (s, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H) 疊覆於 2.02 (s, 3H), 3.32-3.45 (m, 2H), 4.81 (br s, 2H), 7.10-7.41 (m, 6H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H); MS: m/z 488.1 (MH<sup>+</sup>)。

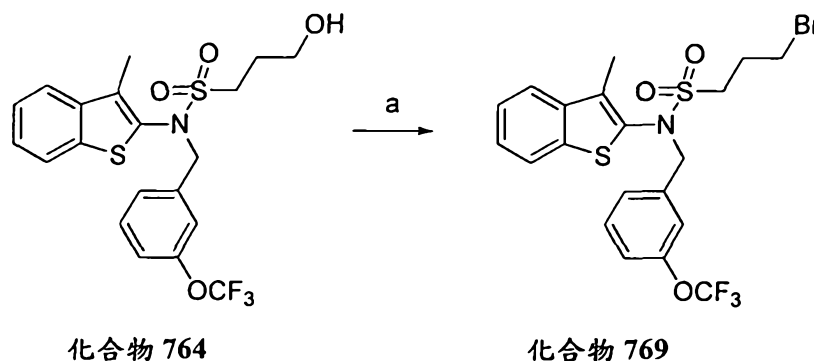
20

#### 化合物796

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-3-羥基-3-甲基-丁-1-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.29 (s, 6H) 疊覆於 1.33 (br s, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 3.26-3.49 (m, 2H), 4.80 (br s, 2H), 7.10 (d, 2H),

7.28-7.41 (m, 4H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 1H) ;  
MS: m/z 488.1 (MH<sup>+</sup>) 。

### 實例46



5

a) DCM, PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub> 。

### 化合物769

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯  
甲基)-3-溴-丙-1-磺醯胺。以三苯基膦(0.503公克, 1.92  
毫莫耳)處理化合物764 (0.80公克, 1.7毫莫耳)及CBr<sub>4</sub>  
10 (0.635公克, 1.92毫莫耳)於二氯甲烷(25毫升)之溶液, 且  
在周圍溫度下攪拌數小時。加入額外部分之CBr<sub>4</sub> (0.20公  
克, 0.6毫莫耳)及三苯基膦(0.15公克, 0.57毫莫耳), 且  
使其攪拌額外18小時。將溶劑蒸發且藉由急驟管柱層析  
15 (SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(1-25%)梯度洗提而純化粗  
殘留物, 得到呈油狀之0.90公克化合物769。<sup>1</sup>H-NMR  
(CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02 (s, 3H), 2.39-2.51 (m, 2H), 3.34-3.43 (m,  
2H), 3.55 (t, 2H), 4.81 (br s, 2H), 7.10-7.41 (m, 6H),  
7.55-7.62 (m, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H) ; MS: m/z 522, 524  
20 (MH<sup>+</sup>) 。



根據如上實例46所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

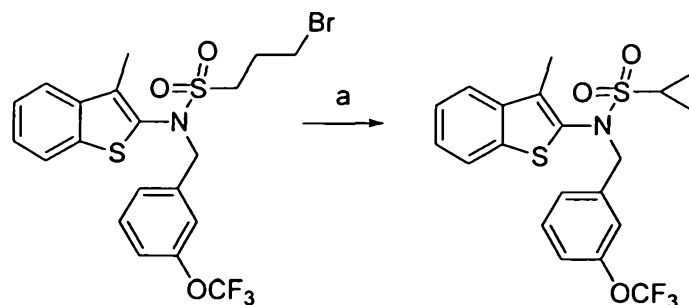
### 化合物771

- 5        **N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-丁-1-磺醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.98-2.20 (m, 4H) 疊覆於 2.04 (s, 3H), 3.17-3.31 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 4.83 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 1H); MS: m/z
- 10 538.0, 540.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物797

- N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-2-溴-乙-1-磺醯胺**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.97-2.11 (m, 3H), 3.62-3.79 (m, 4H), 4.82 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H),
- 15 7.36-7.51 (m, 3H), 7.54 (dd, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H); MS: m/z 510, 512.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例47



化合物 769

化合物 770

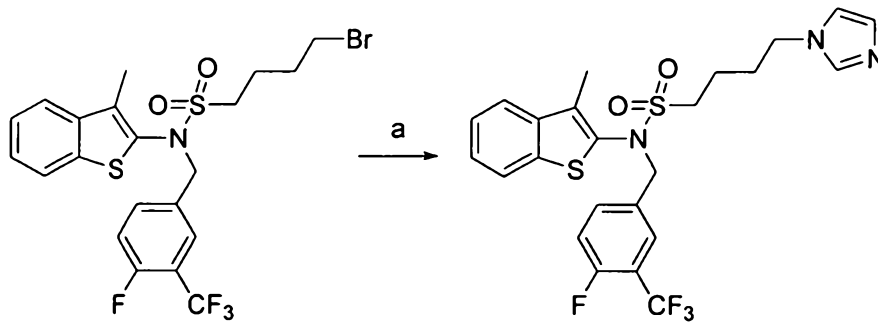
20

a) 咪唑鎊鈉(sodium imidazolidide), DMF。

## 化合物770

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯  
 甲基)-環丙磺醯胺。以咪唑鎊鈉(0.10公克, 1.1毫莫耳)  
 處理化合物769 (90毫克, 0.172毫莫耳)於DMF (2毫升)之  
 5 溶液, 且將所得混合物在周圍溫度下攪拌18小時。蒸發  
 溶劑, 且使粗殘留物預吸附於矽膠上。藉由急驟管柱層  
 析(SiO<sub>2</sub>)、以乙酸乙酯(5-40%)-庚烷梯度洗提而純化粗殘  
 留物, 得到呈油狀之51毫克化合物770。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
 ● δ 1.03-1.14 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.61  
 10 (tt, 1H), 4.81 (br s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.18-7.31 (m, 3H),  
 7.31-7.41 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H);  
 MS: m/z 442.0。

## 實例48



化合物 771

化合物 779

15 a) 咪唑, CH<sub>3</sub>CN。

## 化合物779

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻  
 吩-2-基)-4-(咪唑-1-基)-丁-1-磺醯胺。以咪唑(0.25公克,  
 20 3.7毫莫耳)處理化合物771 (96毫克, 0.18毫莫耳)於乙腈

(1毫升)之溶液，且使其在80 °C下加熱18小時。在真空下蒸發溶劑，且藉由pHPLC (C<sub>18</sub>)、以於水(0.1% TFA)之乙腈(20-90%)梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈TFA鹽之58毫克的產物化合物779。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.67-1.82 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H)疊覆於2.02 (s, 3H), 3.40-3.61 (m, 2H), 4.27 (t, 2H), 4.86 (br s, 2H), 7.34-7.52 (m, 3H), 7.58-7.76 (m, 4H), 7.81 (t, 1H), 7.84-7.97 (m, 1H), 9.15 (s, 1H); MS: m/z 526.2 (MH<sup>+</sup>)。

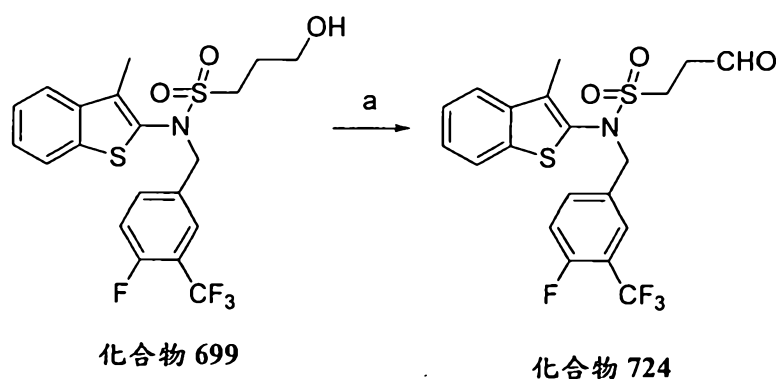
● 根據如上實例48所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

### 化合物778

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-三氟甲氧基-苯甲基)-3-咪唑-1-基-丙-1-磺醯胺。MS: m/z 510.1 (MH<sup>+</sup>)。

15

### 實例49



a) Dess-Martin高價碘(periodinane), DCM。

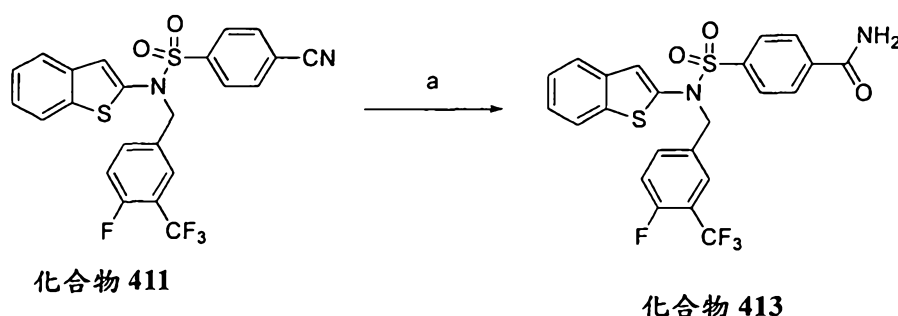
### 化合物724

20 N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻

吩-2-基)-3-酮基-丙-1-磺醯胺。以Dess-Martin高價碘(0.57公克，1.35毫莫耳)處理化合物699(0.415公克，0.899毫莫耳)於二氯甲烷(20毫升)之溶液，且在周圍溫度下攪拌3天。使粗殘留物預吸附於矽膠上，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於庚烷之乙酸乙酯(10-60%)梯度洗提而純化，得到呈油狀之0.255公克化合物724。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 4.81 (br s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.70-7.77 (m, 1H), 9.84 (s, 1H); MS: m/z 460.0。

10

## 實例50



a) MeOH, HCl。

## 化合物413

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲醯胺-苯磺醯胺。將甲醇(5毫升)加入含有化合物411(266毫克，0.542毫莫耳)之壓力容器中。使懸浮液冷卻至0 °C，將氯化氫氣體吹送至懸浮液10分鐘，將反應密封且使其在周圍溫度下攪拌2小時。將反應冷卻、釋放  
20 壓力、且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC(Gemini, C-18管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)、以55至75%

梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈白色固體之61毫克化合物**413**。MS: m/z 509.0 (MH<sup>+</sup>)。

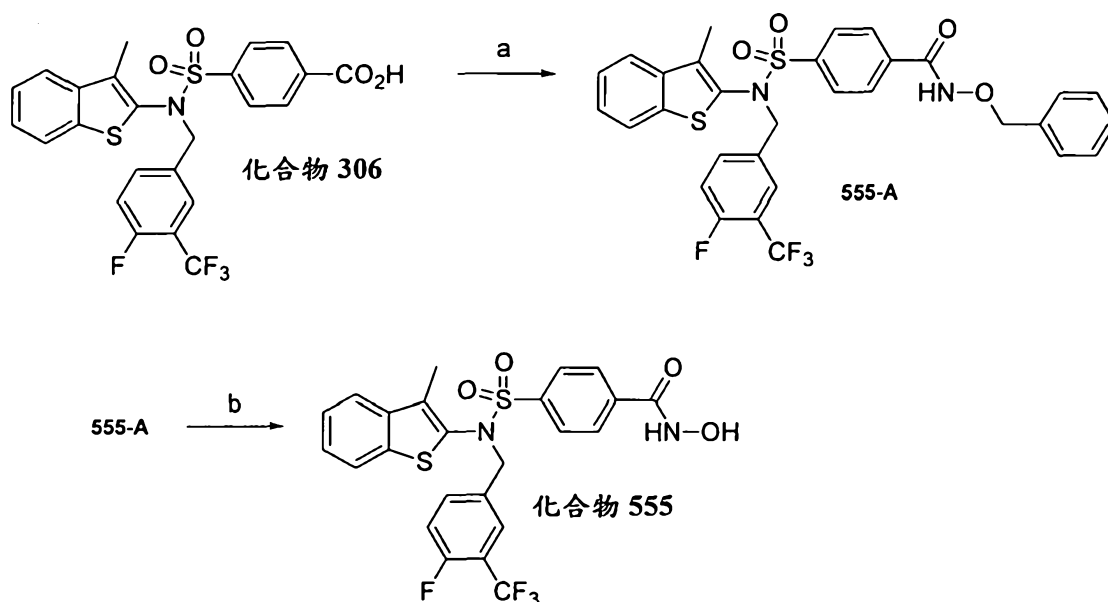
根據如上實例50所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之

5 下列化合物：

### 化合物414

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-甲醯胺-苯磺醯胺。MS: m/z 443.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 10 實例51



a) DCM, EDC-HCl, H<sub>2</sub>NOBz; b) DCM, BBr<sub>3</sub>。

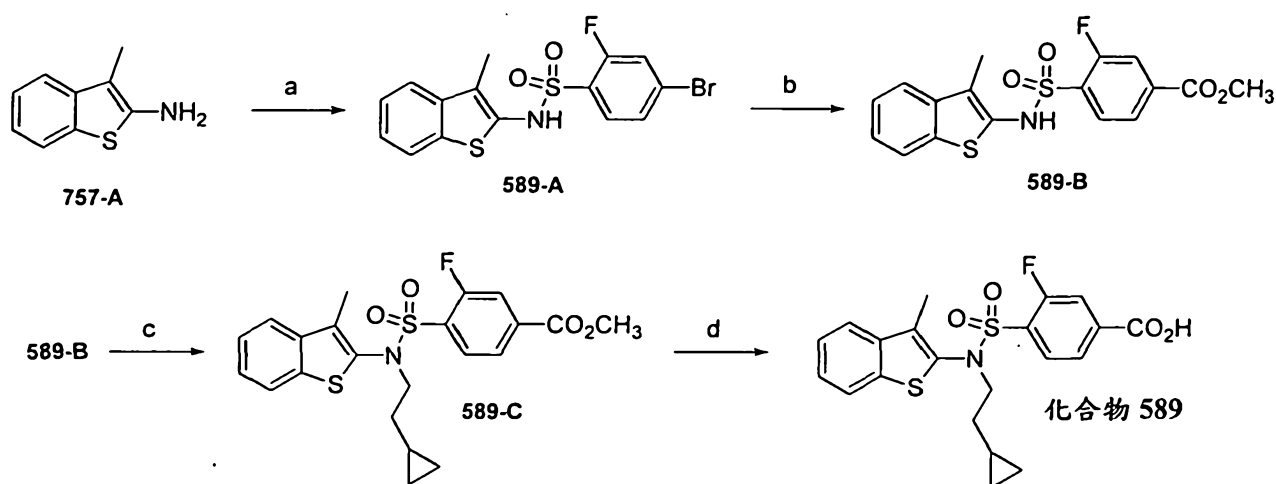
4-苯甲基氧基-4-[4-氟-3-三氟甲基-甲苯基)-(3-甲基-  
 15 苯并[b]噻吩-2-基)-胺磺醯基]-苯甲醯胺(555-A)。將  
 H<sub>2</sub>NOBz (60毫克, 0.488毫莫耳)、接著EDC-HCl (94毫  
 克, 0.488毫莫耳)加入化合物**306** (127.6毫克, 0.244毫莫  
 耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1毫升)之懸浮液中，且使反應在周圍溫度

下攪拌5小時。以EtOAc稀釋反應混合物，以H<sub>2</sub>O (2X)、  
 鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發  
 溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而  
 純化粗殘留物，得到呈白色固體之118.4毫克化合物  
 5 555-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 4.97 (s, 4H),  
 7.37-7.49 (m, 8H), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.82-7.85 (m, 1H),  
 7.99 (s, 5H), 12.10 (s, 1H); MS: m/z 629.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物555

● 4-([4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-(3-甲基-苯并[b]噻吩  
 10 -2-基)-胺磺醯基]-N-羥基-苯甲醯胺。將BBR<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 (0.263毫升)之1.0M溶液加入冷卻至0 °C之化合物555-A  
 (91.6毫克; 0.175毫莫耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2毫升)之溶液中，且  
 使反應在周圍溫度下攪拌8小時。在減壓下蒸發溶劑，且  
 藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C-18管柱; 100 x 30  
 15 mm I.D.; 5μ)、以50%至70% MeCN-H<sub>2</sub>O梯度洗提而純化  
 粗殘留物，得到呈紅色油之46.0毫克化合物555。<sup>1</sup>H-NMR  
 ● (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.94 (s, 3H), 4.88(s, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H),  
 7.43-7.48 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 3H), 7.81-7.86 (m, 1H),  
 7.95-8.02 (m, 4H), 9.28 (s, 1H), 11.53 (s, 1H); MS: m/z  
 20 539.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例52



a) DCM, 吡啶, 4-溴-2-氟苯磺醯基氯; b) DMF, MeOH,  $(PPh_3)_2PdCl_2$ , CO; c) THF, DEAD,  $PPh_3$ , 環丙基乙醇; d) MeOH, NaOH。

- 5      4-溴-2-氟-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺 (589-A). 將(1.33毫升, 16.5毫莫耳)加入化合物757-A (1.64公克, 8.23毫莫耳)於 $CH_2Cl_2$  (10毫升)之溶液中, 且使反應冷卻至 $5^\circ C$ 。逐滴加入溶於 $CH_2Cl_2$  (5毫升)之4-溴-2-氟苯磺醯基氯(2.5公克, 9.14毫莫耳), 且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。以EtOAc稀釋反應, 以1N HCl、水、鹽水洗滌, 於 $Na_2SO_4$ 上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。
- 10 以 $CH_2Cl_2$ -MeOH碾磨粗固體, 使其過濾, 且以乙醚洗滌固體, 且在真空下乾燥, 得到呈白色固體之450毫克化合物589-A。將溶劑蒸發且使粗殘留物在真空下乾燥, 得到
- 15 呈粉紅色固體之額外2.4公克化合物589-A。MS: m/z 423.9 ( $MH^+$  + MeCN)。

2-氟-4-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(589-B)。將TEA (2.57毫升, 18.4毫莫耳)及 $(PPh_3)_2PdCl_2$  (194毫克)加入化合物589-A (2.46公克, 6.14毫莫耳)於

DMF (30毫升)及MeOH (70毫升)之溶液中。將反應混合物加入高壓容器中，以真空及CO (3x)清洗。將一氧化碳加入容器中至50 psi，且使反應在80 °C下加熱18小時。加入額外之239毫克鈀催化劑，加入CO且在80 °C下加熱額外96小時(方便-至週末)。將反應冷卻，小心釋放壓力，且在減壓下濃縮溶劑。以EtOAc稀釋粗殘留物，以H<sub>2</sub>O (2X)、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈黃色泡沫之1.12公克化合物**589-B**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 11.05 (s, 1H); MS: m/z 380.1 (MH<sup>+</sup>)。

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-2-氟-4-甲酯基-苯磺醯胺(**589-C**)。將THF (3.5毫升)、接著DEAD (0.275毫升，0.604毫莫耳)加入PPh<sub>3</sub> (155毫克；0.593毫莫耳)中，且使反應混合物在室溫下攪拌3分鐘，然後於其中加入化合物**589-B** (42毫克；0.482毫莫耳)。將反應混合物攪拌5分鐘，其中加入環丙基-乙醇，且使反應攪拌72小時。以EtOAc稀釋反應，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到化合物**589-C**，其係用於下一步驟中。

### 化合物589

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-2-



氟-4-羧基-苯磺醯胺。將3N NaOH (0.198毫升，0.593毫  
莫耳)加入化合物589-C (~ 0.395毫莫耳)於MeOH (2毫升)  
之溶液中，且使反應在63°C下攪拌18小時。將反應冷卻，  
在減壓下蒸發溶劑，且使粗殘留物在1N HCl及EtOAc之  
5 間分隔。以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機層，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾  
燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC  
(Gemini, C-18管柱；100 x 30 mm I.D.；5 $\mu$ )、以53至73%  
梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈白色固體之109.8毫克  
化合物589。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.005-0.03 (t, 3H),  
10 0.366-0.410 (m, 2H), 0.668-0.754 (m, 1H), 1.39-1.40 (m,  
2H), 2.23 (s, 3H), 3.77-3.96 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H),  
7.76-7.88 (m, 4H), 7.96-7.97 (m, 1H), 13.84 (s, 1H)；MS:  
m/z 433.8 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例52所述之程序，且置換適當試劑、起  
15 始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
下列化合物：

#### 化合物590

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙  
基)-2-氟-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.25  
20 (s, 3H), 2.51-2.67 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 2H), 7.40-7.46  
(m, 2H), 7.76-7.88 (m, 4H), 7.96-7.99 (m, 1H), 13.92 (s,  
1H)；MS: m/z 461.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物591

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊

基)-2-氟-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.57 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.76-7.88 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 1H), 13.90 (s, 1H); MS: m/z 489.6 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物592

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氟-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.90 (s, 3H), 5.00 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.45-7.50 (t, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.82-7.89 (m, 3H), 7.99-8.02 (d, 1H), 13.93 (s, 1H); MS: m/z 541.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物593

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-2-氟-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.838-0.875 (t, 3H), 1.30-1.39 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.47-7.87 (m, 4H), 7.94-7.97 (m, 1H), 13.91 (s, 1H); MS: m/z 421.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物638

N-(3-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-2-氟-4-羧基-苯磺酰胺。MS: m/z 419.7 (MH<sup>+</sup>)。

20

#### 化合物639

N-(3-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-2-氟-4-羧基-苯磺酰胺。MS: m/z 447.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物685

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-2-氟-4-

羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56-1.60 (m, 4H), 2.22-2.35 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.84-7.94 (m, 4H), 13.80 (s, 1H); MS: m/z 476.1 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物686

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-氟-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.14 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.54 (t, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.91-8.00 (m, 4H), 13.97 (s, 1H); MS: m/z 528.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

#### 化合物774

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-3-氟-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.93 (s, 3H), 4.62-4.93 (s, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.23-7.44 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.85-7.88 (m, 1H), 13.92 (s, 1H); MS: m/z 540.0 (MH<sup>+</sup>)。

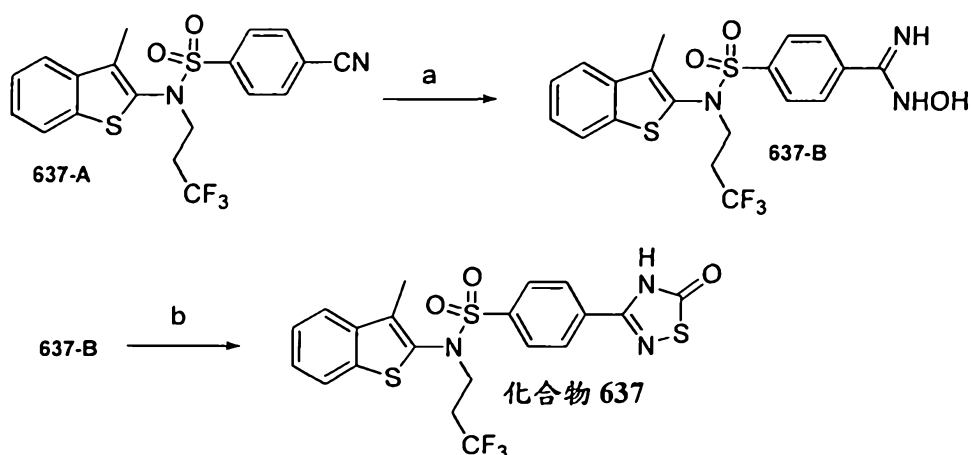
15

#### 化合物775

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-氟-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.71-4.86 (m, 2H), 7.36-7.51 (m, 6H), 7.59-7.69 (m, 3H), 7.85-7.88 (m, 1H), 12.84 (s, 1H); MS: m/z 542.1 (MH<sup>+</sup>)。

20

### 實例53



a) DMSO, H<sub>2</sub>NOH·HCl, TEA; b) 1. TCDI; 2. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.

化合物**637-A**係根據實例1之步驟A，以3-甲基-苯并[b]噻吩-2-羧酸取代步驟C之苯并[b]噻吩-2-羧酸，以4-氰基苯磺醯基氯取代苯磺醯基氯，及實例3之步驟A以三氟丙-1-醇取代環己基甲醇而製備。

N-羥基-4-[(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-苯磺醯胺(**637-B**)。將羥基胺氫氯酸鹽(290毫克；4.17毫莫耳)、接著TEA(581微升，4.17毫莫耳)加入以N<sub>2</sub>清洗之化合物**637-A**(354毫克；0.834毫莫耳)於DMSO(4毫升)之溶液中，且將反應在微波照射100 °C下加熱10分鐘。使反應在H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔，分離層，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機相，使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到呈白色泡沫之410.2毫克化合物**637-B**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.03 (s, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 3H), 7.86-7.93 (m, 3H), 10.04 (s, 1H); MS: m/z 457.6 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物637

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。將化合物637-B (403毫克；0.882毫莫耳)及TCDI (90%；259毫克；1.32毫莫耳)於THF (3.5毫升)之混合物在室溫下攪拌30分鐘。以水稀釋反應且以EtOAc萃取。以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌萃取物，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到一灰白色泡沫。將固體溶於THF (3.5毫升)中，其中加入三氟化硼二乙醚錯合物(332微升，2.64毫莫耳)，且使反應在室溫下攪拌1小時。將反應混合物在H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔，分離層，且以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機相，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發。以MeOH碾磨固體，使其過濾，於MeOH洗滌，且在真空下蒸發，得到呈白色固體之274毫克化合物637。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.23 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.78-7.79 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.95-8.19 (m, 2H), 13.68 (s, 1H); MS: m/z 499.6 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例53所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物640

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.54-1.56 (m, 4H), 2.22-2.31 (m,

5H), 3.63-3.74 (m, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.16-8.19 (m, 2H), 13.70 (s, 1H); MS: m/z 527.7 (MH+).

#### 化合物641

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.000-0.074 (m, 3H), 0.353-0.412 (m, 2H), 0.685-0.751 (m, 1H), 1.35-1.36 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 1H),  
10 7.83-7.86 (m, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 8.17-8.19 (m, 1H), 13.69 (s, 1H); MS: m/z 471.7 (MH+).

#### 化合物642

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 457.7  
15 (MH+).

#### 化合物684

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 486.0 (MH+).

20

#### 化合物687

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 514.0 (MH+).

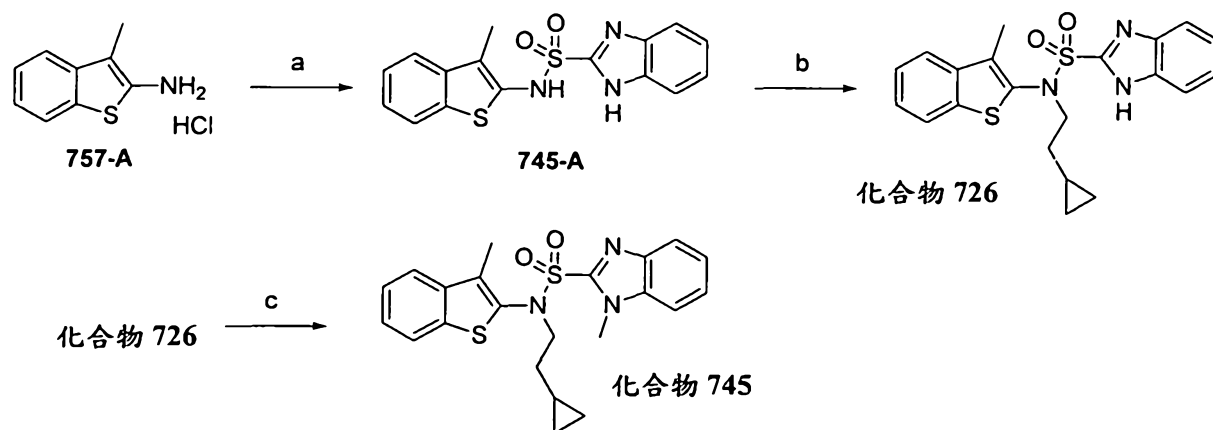
#### 化合物784

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.95 (s, 3H), 4.87-4.88 (m, 2H), 7.25-7.54 (m, 3H), 7.59-7.68 (m, 4H), 7.83-7.85 (m, 3H),  
5 8.20-8.22 (d, 2H); MS: m/z 580.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物810

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.91 (s, 3H), 4.80-4.85 (m, 2H),  
10 7.28-7.34 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 3H), 8.20-8.22 (d, 2H); MS: m/z 578.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例54



15

a) DCM, 吡啶, 化合物Int-5; b) THF, DEAD, PPh<sub>3</sub>, 環丙基-乙醇; c) DMF, DBU, (MeO<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>。

(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。將吡啶(1.68毫升, 20.8毫莫耳)、接著以一部分將化合物Int-5 (2.2公克, 10.1毫莫耳)加入冷卻至0 °C之化合  
20

物757A (1.89公克，9.45毫莫耳)於DCM (20毫升)之懸浮液中。使反應混合物在周圍溫度下攪拌4小時，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，以H<sub>2</sub>O (2X)洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，並藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷  
5 -EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈灰白色固體之1.72毫克化合物745A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.13 (s, 3H), 7.31-7.38 (m, 4H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H), 11.18 (s, 1H), 13.63 (s, 1H); MS: m/z 344.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物726

10 N-(環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。將THF (10毫升)、接著DEAD (40%; 815毫升，1.79毫莫耳)加入PPh<sub>3</sub> (0.462公克，1.76毫莫耳)中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌3分鐘，其中加入  
15 化合物745-A (0.403公克，1.17毫莫耳)。使反應混合物攪拌5分鐘，其中加入環丙基乙醇(0.123公克，1.43毫莫耳)，且使反應額外攪拌18小時。以EtOAc稀釋反應，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C-18管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)、以55%至75%梯度洗提而純  
20 化粗油，得到呈灰白色固體之189毫克化合物726。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.008-0.056 (m, 2H), 0.394-0.438 (m, 2H), 0.727-0.802 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1 1 2.28 (s, 3H), 3.83-3.91 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 4H), 7.77-7.82 (m, 4H), 13.78 (s, 1H); MS: m/z 412.0 (MH<sup>+</sup>)。



### 化合物745

N-(環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。將DBU (99微升，0.666毫莫耳)、接著硫酸二甲酯(32微升，0.332毫莫耳)加入化合物  
 5 726 (0.125公克，0.132毫莫耳)於DMF (2毫升)之溶液中，且使反應在67°C下攪拌18小時。加入額外部分之DBU (226微升，1.51毫莫耳)及硫酸二甲酯(144微升，1.51毫莫耳)，且使反應混合物在67 °C下攪拌額外18小時。將反應混合物冷卻，以稀釋，以EtOAc萃取，分離層，且以  
 10 H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機相，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini，C-18管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)、以55%至75%梯度洗提而純化粗油，得到呈油狀之107毫克化合物745。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.008-0.013 (m, 2H), 0.346-0.391  
 15 (m, 2H), 0.685-0.759 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84-3.97 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.39-7.49 (m, 1H), 7.69-7.72 (d, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.88-7.90 (d, 1H)；MS: m/z 426.1 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例54所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
 20 下列化合物：

### 化合物720

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

1.48-1.75 (m, 4H), 2.13-2.27 (m, 5H), 3.40-3.87 (m, 2H),  
7.37-7.47 (m, 4H), 7.60-7.83 (m, 4H), 13.83 (s, 1H); MS:  
m/z 468.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物722

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
苯甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。MS: m/z 534.2  
(MH<sup>+</sup>)。

### 化合物728

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
苯甲基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。MS: m/z 520.0 (MH<sup>+</sup>)。

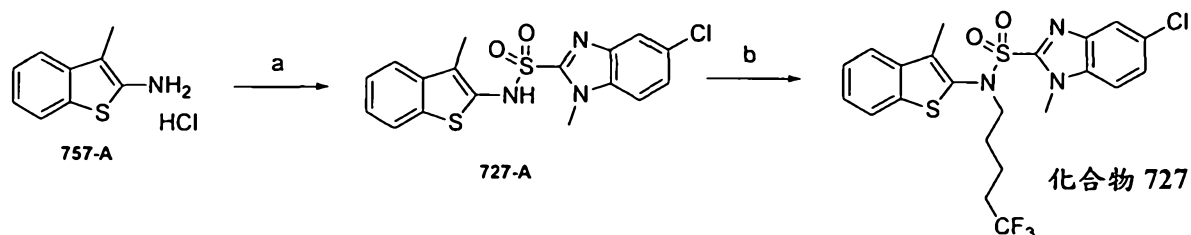
### 化合物729

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。MS: m/z 518.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物746

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。MS: m/z 532.0  
(MH<sup>+</sup>)。

### 實例55



20

a) DCM, 吡啶, 化合物Int-7; b) THF, PPh<sub>3</sub>, DEAD,  
5,5,5-三氟-戊-1-醇。

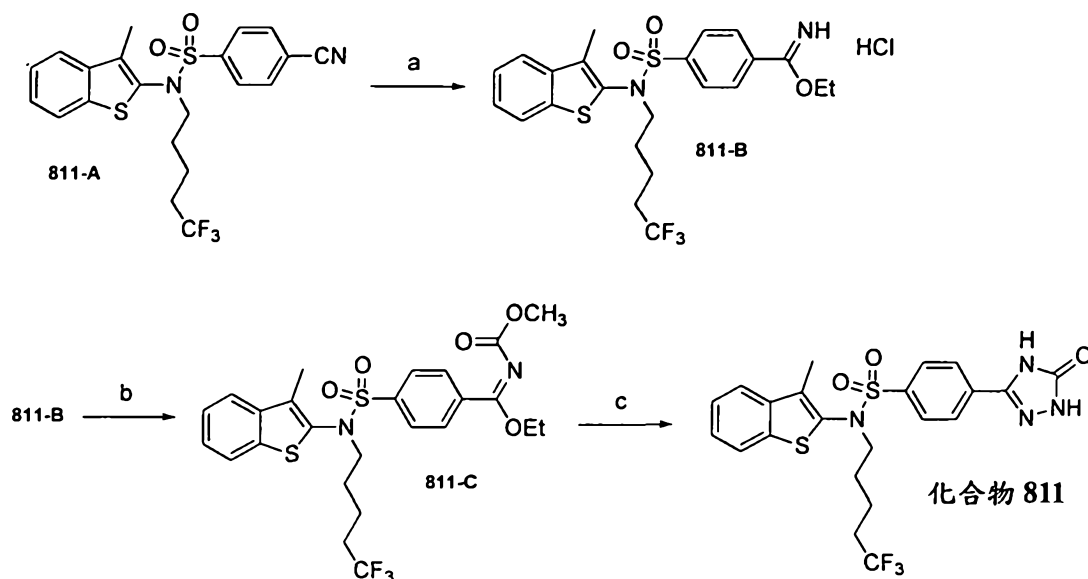
(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺 (727-A)。將吡啶(525微升，6.49毫莫耳)加入冷卻至0°C之化合物757-A (0.589公克，2.95毫莫耳)於DCM (20毫升)之懸浮液中，接著以一部分加入化合物Int-7 (0.5公克，1.88毫莫耳)。使反應在周圍溫度下攪拌4小時，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，以H<sub>2</sub>O (2X)洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且減壓下蒸發溶劑，並藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物，得到粗化合物727-A。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C-18管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)、以60%至80%梯度洗提而進一步純化化合物727-A，得到呈白色固體之131毫克化合物727-A。MS: m/z 392.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物727

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-1H-苯并咪唑-2-磺醯胺。將THF (1.5毫升)、接著DEAD (40%；120微升；0.263毫莫耳)加入PPh<sub>3</sub> (0.068公克，0.258毫莫耳)中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌3分鐘，然後其中加入化合物727-A (0.067公克，0.172毫莫耳)。將反應混合物攪拌5分鐘，其中加入5,5,5-三氟-戊-1-醇(0.03公克，0.210毫莫耳)，且使反應攪拌額外18小時。以EtOAc稀釋反應混合物，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C-18管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)、以65%至85%梯度洗提而純化純化粗油，得到

呈白色固體之34毫克化合物727。MS: m/z 516.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例56



- 5 a) EtOH, HCl; b) 氯甲酸甲酯, CHCl<sub>3</sub>, 2,4,6-三甲基吡啶(collidine); c) CCl<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>。

化合物811-A係藉由實例30、步驟A及B用於合成化合物600之方法製備。

- 10 4-[(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-(5,5,5-三氟-戊基)-胺磺醯基]-苯甲脒酸(benzimidic acid)乙基酯(811-B)。將HCl(g)通氣於冷卻至0 °C之化合物811-A (706毫克; 1.56毫莫耳)中15分鐘。將反應密封, 且使其在周圍溫度下攪拌18小時。在減壓下蒸發溶劑, 且使固體乾燥, 得到呈白色固體之777毫克化合物811-B。

- 15 (乙氧基-{4-[(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-(5,5,5-三氟-戊基)-胺磺醯基]-苯基}-亞甲基)-胺基甲酸甲酯(811-C)。將2,4,6-三甲基吡啶(275微升, 1.93毫莫耳)、接著氯甲酸甲酯(115微升, 2.18毫莫耳)加入化合物811-B (777毫克;

1.45毫莫耳)於CHCl<sub>3</sub> (1毫升)之溶液中，且使反應在周圍溫度下攪拌72小時。將TEA (200微升)加入反應中，接著加入額外1.5當量之氯甲酸甲酯，且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋反應，以H<sub>2</sub>O洗滌，使其於  
5 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑，得到粗化合物811-C。

### 化合物811

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺醯  
10 胺。將脒(25微升，797毫莫耳)加入化合物811-C (403毫克；0.775毫莫耳)於四氯化碳(3.5毫升)之溶液中，且使反應在一密封管中回流18小時。使反應冷卻且蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C-18管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)、以50至70%梯度洗提而純化粗反應，得到  
15 呈白色固體之75毫克化合物811。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.52-1.55 (m, 4H), 2.19-2.22 (m, 5H), 3.50-3.69 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.78-7.79 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 3H), 8.00-8.02 (d, 2H), 11.97 (s, 1H), 12.29 (s, 1H)；MS: m/z 511.0 (MH<sup>+</sup>)。

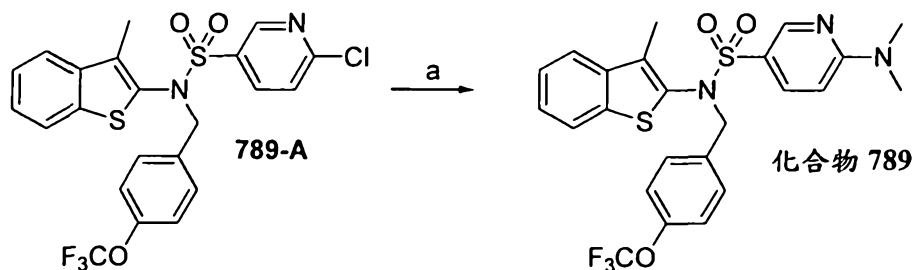
20

### 化合物812

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(1-甲基-5-酮基-4,5-二氫-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.36-1.40 (m, 4H), 1 1  
1.92-2.06 (m, 5H), 3.23 (s, 3H), 3.28-3.42 (m, 2H),

7.22-7.29 (m, 2H), 7.61-7.62 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H),  
7.72-7.74 (d, 2H), 7.83-7.85 (d, 2H), 12.32 (s, 1H); MS:  
m/z 525.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 5 實例57



a) DMSO，二甲基胺。

化合物789-A係藉由實例29中用於合成化合物757之  
方法製備。

10

### 化合物789

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲  
基)-4-二甲基胺基-3-吡啶基磺醯胺。將2.0 M二甲基胺-  
四氫呋喃(0.205毫升，0.41毫莫耳)溶液加入化合物789-A  
(0.07公克，0.14毫莫耳)於DMSO (1毫升)之溶液中，且使  
15 反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。藉由逆相半製備  
性HPLC (Gemini，C<sub>18</sub>管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)純化  
粗反應，得到呈白色固體之0.06公克化合物789。<sup>1</sup>H NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.98 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 4.72 (br s, 2H),  
6.79 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.60-7.71 (m,  
20 1H), 7.76-7.94 (m, 2H), 8.42 (d, 1H); MS: m/z 522.2  
(MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例57所述之程序，且置換適當試劑、起

始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
下列化合物：

#### 化合物786

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-二  
5 甲基胺基-3-吡啶基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.10  
- 0.07 (m, 2H), 0.27-0.47 (m, 2H), 0.61-0.82 (m, 1H), 1.34  
(br s, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 3.40-3.67 (m, 2H),  
6.78 (d, 1H), 7.34-7.55 (m, 2H), 7.67-7.85 (m, 2H),  
7.85-7.96 (m, 1H), 8.34 (d, 1H) ; MS: m/z 416.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 10 化合物787

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-4-二甲基胺基-3-吡啶基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  
δ 1.51 (br s, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.14 (s, 6H),  
6.76 (d, 1H), 7.32-7.52 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.79 (dd,  
15 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H) ; MS: m/z 472.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物788

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-4-嗎福啉基-3-吡啶基-磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
1.51 (br s, 5H), 2.31 (s, 6H), 3.57 (s, 2H), 3.61-3.82 (m,  
20 9H), 6.97 (d, 1H), 7.35-7.56 (m, 2H), 7.69-7.84 (m, 2H),  
7.84-7.94 (m, 1H), 8.39 (d, 1H) ; MS: m/z 514.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物790

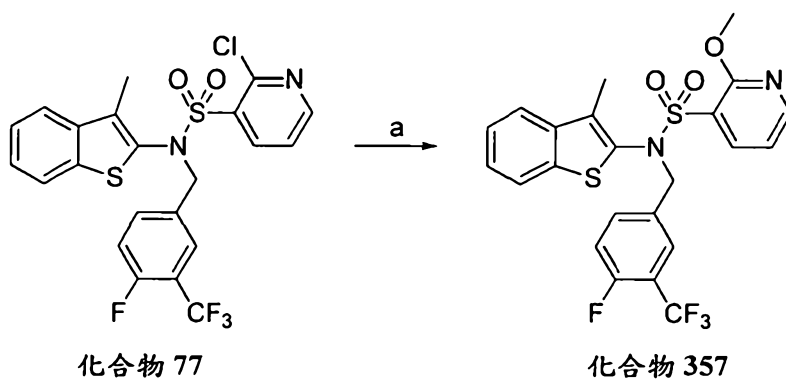
N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-4-嗎福啉基-3-吡啶基-磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):

$\delta$  1.99 (s, 3H), 3.65-3.87 (m, 8H), 4.72 (br s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.33-7.50 (m, 4H), 7.60-7.74 (m, 1H), 7.79-7.94 (m, 2H), 8.46 (d, 1H); MS: m/z 564.0 (MH<sup>+</sup>).

### 化合物798

- 5 **N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-嗎福啶基-3-吡啶基-磺醯胺**。MS: m/z 451.8 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例58



- 10 a) 甲苯，於MeOH之0.5 M甲氧化鈉。

### 化合物357

- N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-甲氧基-吡啶-3-基磺醯胺**。將0.5M甲氧化鈉於MeOH(0.82毫升，0.41毫莫耳)之溶液加入化合物77(0.07
- 15 公克，0.14毫莫耳)於甲苯(1毫升)之溶液中，且使反應混合物回流2小時。使反應混合物冷卻，以H<sub>2</sub>O稀釋，以EtOAc萃取，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC
- (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 $\mu$ )純化粗殘留物，
- 20 得到呈白色固體之0.06公克化合物357。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$  1.78-1.97 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 5.02 (br s, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.42-7.67 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H); MS: m/z 510.9 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例58所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物358

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-二甲基胺基-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR

(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.88 (s, 3H), 3.07 (s, 6H), 4.95 (br s, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.47 (dd, 1H); MS: m/z 524.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物359

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲氧基-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.04-2.15 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.68 (br s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.50-7.75 (m, 3H), 7.88 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H); MS: m/z 510.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物360

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-二甲基胺基-吡啶-3-基-磺醯胺。MS: m/z 524.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物377

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-2-硫基甲基-吡啶-3-基-磺醯胺。MS: m/z 527.0 (MH+)。

### 化合物378

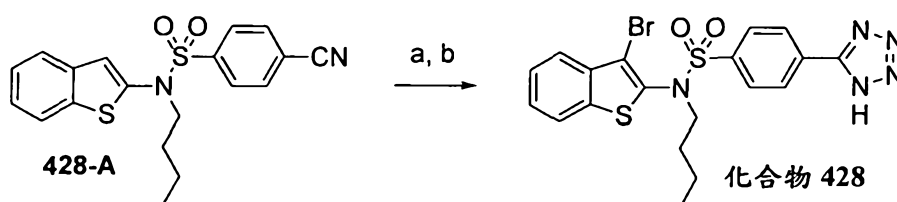
5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-硫基甲基-吡啶-3-基-磺醯胺。MS: m/z 527.0 (MH+)。

### 化合物448

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-2-二甲基胺基-吡啶-3-基-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (s, 6H), 3.72 (m., 2H), 6.99 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.59-7.80 (m, 2H), 8.14-8.29 (m, 1H), 8.37-8.50 (m, 1H); MS: m/z 404.1 (MH+)。

15

### 實例59



a) NaN<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl, DMF; b) NBS, DMF。

20 化合物428-A係藉由實例30、步驟A及B中用於合成化合物600之方法製備。

### 化合物428

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(1H-四唑-5-

基)-苯磺醯胺。將二甲基甲醯胺(2毫升)、疊氮化鈉(0.098公克，1.5毫莫耳)、氯化銨(0.08公克，1.5毫莫耳)及化合物428-A (0.185公克，0.5毫莫耳)加入一具有攪拌棒之微波容器中，使其密封且在300瓦特微波反應器中加熱至

5 160 °C 10分鐘。將溶液倒出，將N-溴琥珀醯亞胺(0.356公克，2.0毫莫耳)加入溶液中，且在周圍溫度下攪拌3小時。以H<sub>2</sub>O稀釋溶液，以EtOAc萃取，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由

● 逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱；100 x 30 mm

10 I.D.；5μ)純化粗殘留物，得到呈白色固體之0.124公克化合物428。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 0.91 (t, 3H), 1.48 (tt, 4H), 3.74 (t, 2H), 7.35-7.59 (m, 2H), 7.73-7.88 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.26 (m, 2H)；MS: m/z 492.0 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例59所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之

15 下列化合物：

#### 化合物424

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

20 4.98 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.41-7.46 (t, 1H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.00-8.02 (d, 2H), 8.24-8.26 (d, 2H)；MS: m/z 534.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物425

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(1H-

四唑-5-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 468.0 (MH+)。

#### 化合物429

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-丁基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ  
 5 1.82 (br s, 2H), 2.41 (br s, 2H), 3.83 (s, 2H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.77-7.89 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.27 (m, 2H); MS: m/z 546.0 (MH+)。

#### 化合物449

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(1H-四唑-5-基)-  
 10 苯磺醯胺。MS: m/z 414.0 (MH+)。

#### 化合物455

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 548.0 (MH+)。

15 化合物474

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.05-0.17 (m, 2H), 0.38 (d, 2H), 0.90 (br s, 1H), 3.55 (br s, 2H), 7.40-7.63 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 1H), 7.85 (m, 2H),  
 20 7.94-8.08 (m, 1H), 8.20 (m, 2H); MS: m/z 490.0 (MH+)。

#### 化合物475

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.92 (br s, 2H), 7.35-7.54 (m, 3H), 7.60-7.80 (m, 3H),

7.85-8.03 (m, 3H), 8.24 (d, 2H) ; MS: m/z 612.0 (MH+)。

#### 化合物539

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (t, 3H),

5 1.28-1.45 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 7.30-7.48 (m, 2H), 7.58-7.77 (m, 2H), 7.93 (m, 2H), 8.27 (m, 2H) ; MS: m/z 428.1 (MH+)。

#### 化合物542

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-  
10 苯甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.07 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 7.01-7.14 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.34 (m, 2H) ; MS: m/z 548.1 (MH+)。

#### 化合物569

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 425.7 (MH+)。

#### 化合物570

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙  
20 基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.12-0.09 (m, 2H), 0.25-0.47 (m, 2H), 0.59-0.84 (m, 1H), 1.34 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 7.31-7.51 (m, 2H), 7.69-7.83 (m, 3H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.20 (d, 2H) ; MS: m/z 440.1 (MH+)。

#### 化合物571

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 453.7 (MH+)。

化合物572

5 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.25 (s, 3H), 2.51-2.67 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.78-7.82 (dd, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.02-8.04 (d, 2H), 8.28-8.30 (d, 2H); MS: m/z 467.7 (MH+)。

化合物579

10 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56 (d, 4H), 2.10-2.33 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 7.43-7.60 (m, 2H), 7.72-7.85 (m, 1H), 7.94-8.06 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.31 (m, 2H); MS: m/z 561.6 (MH+)。

15 化合物580

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(1H-四唑-5-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.41-1.69 (m, 4H), 2.15-2.36 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 7.42-7.64 (m, 2H), 7.74-7.92 (m, 3H), 7.94-8.09 (m, 1H), 20 8.21 (d, 2H); MS: m/z 516.0 (MH+)。

化合物804

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(1H-四唑-5-基)-吡啶-3-基磺醯胺。化合物804係使用實例59步驟A中之程序、以化合物Int-9取代化合物

428-A而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.01 (q, 2H),  
0.22-0.45 (m, 2H), 0.57-0.80 (m, 1H), 1.37 (br s, 2H), 2.27  
(s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 7.31-7.53 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H),  
7.81-7.93 (m, 1H), 8.33-8.57 (m, 2H), 9.04 (d, 1H); MS:  
5 m/z 441.0 (MH<sup>+</sup>)。

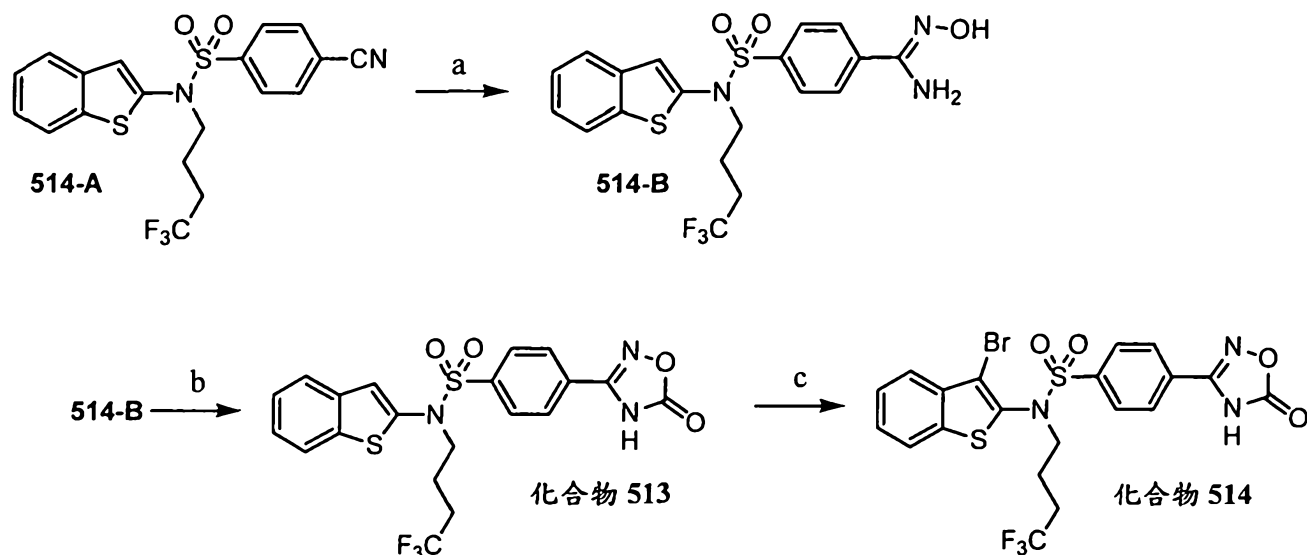
#### 化合物805

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
甲基)-4-(1H-四唑-5-基)-吡啶-3-基磺醯胺。化合物805係  
● 使用實例59步驟A中之程序、以化合物Int-9取代化合物  
10 428-A而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.83-2.01 (m, 3H),  
4.88 (br s, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.34-7.52 (m, 4H), 7.61-7.74  
(m, 1H), 7.80-7.96 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H),  
9.18 (d, 1H); MS: m/z 547.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物806

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-4-(1H-四唑-5-基)-吡啶-3-基磺醯胺。化合物806係使  
● 用實例59步驟A中之程序、以化合物LMR-2-B取代化合  
物428-A而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.45 (d, 5H), 2.10  
(br s, 3H), 2.13-2.22 (m, 3H), 7.16-7.42 (m, 2H), 7.71 (dd,  
20 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.24-8.44 (m, 2H), 8.97 (d, 1H); MS:  
m/z 497.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例60



a) DMSO,  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , TEA; b) DMF, 2-乙基己基氯甲酸酯, 吡啶; c) DCE, NBS。

化合物514-A, 係藉由實例30步驟A及B中用於合成  
5 化合物600之方法製備。

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-N-羥  
基-苯甲脒磺醯胺(514-B)。將化合物514-A (1.0公克, 2.7  
毫莫耳)、三乙胺(1.88毫升, 13.5毫莫耳)、羥基胺氫氯酸  
鹽(0.938公克, 13.5毫莫耳)、及二甲亞砷(4毫升)加入一  
10 具有攪拌棒之微波容器中, 且於300瓦特微波反應器中加  
熱至160 °C 10分鐘。以DMSO清洗固體, 使其過濾, 以  
 $\text{H}_2\text{O}$ 稀釋有機洗滌物, 以EtOAc萃取, 以 $\text{H}_2\text{O}$ 、鹽水洗滌,  
使其於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。使粗  
15 化合物514-B結晶, 得到1.0公克之灰白色固體。MS: m/z  
458.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物513

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(5-酮



基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。將2-乙基己基氯甲酸酯(0.239公克, 1.24毫莫耳)在N<sub>2</sub>下逐滴加入密封於微波容器內吡啶(0.10毫升, 1.24毫莫耳)及化合物514-B (0.50公克, 1.24毫莫耳)之冰冷卻溶液中。使反應  
5 混合物在0 °C下攪拌30分鐘, 且在300瓦特微波140 °C下加熱30分鐘。以H<sub>2</sub>O稀釋溶液, 以EtOAc萃取, 以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)純化粗殘留物, 得到呈白色固體之0.175  
10 公克化合物513。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.66-1.82 (m, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 3.78 (t, 2H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 13.21 (br s, 1H); MS: m/z 484.1 (MH<sup>+</sup>)。

15

#### 化合物514

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。將N-溴琥珀醯亞胺(0.037公克, 0.21毫莫耳)加入二氯乙烷(2毫升)及化合物513 (0.10公克, 0.21毫莫耳)溶液中, 且使  
20 反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。以H<sub>2</sub>O稀釋溶液, 以EtOAc萃取, 以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)純化粗殘留物, 得到呈白色固體之0.024公克化合物514。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.60-1.79 (m, 2H), 2.24-2.45 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 2 H), 7.45-7.66 (m, 2H), 7.69-7.92 (m, 1H), 7.92-8.17 (m, 5H), 13.25 (br s, 1H) ; MS: m/z 562.8 (MH+)。

- 5 根據如上實例60所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物442

● N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(5-酮基-4,5-二氫  
10 -[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 430.0 (MH+)。

#### 化合物443

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$   
15 0.91 (t, 3H), 1.32-1.60 (m, 4H), 3.63-3.83 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 2H), 7.74-7.88 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.00 (s, 2H), 8.06 (m, 2H) ; MS: m/z 507.9 (MH+)。

#### 化合物471

● N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-N-羥基-苯甲脒磺醯胺。MS: m/z 404.1 (MH+)。

20

#### 化合物473

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-N-羥基-苯甲脒磺醯胺。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.73-0.89 (m, 3H), 1.30-1.46 (m, 4H), 3.64 (br s, 2H), 7.46-7.61 (m, 3H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.97-8.03 (m, 1H), 8.09 (d,

2H), 8.24 (s, 1H) ; MS: m/z 484.4 (MH+)。

#### 化合物482

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-4-N-羥基-苯甲脒磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.03  
5 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.50 (t, 1H),  
7.66-7.78 (m, 3H), 7.78-7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 4H) ; MS:  
m/z 524.5 (MH+)。

#### 化合物483

● N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
10 基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5.03 (s, 2H), 7.21 (s, 1H),  
7.26-7.39 (m, 2H), 7.41-7.59 (m, 1H), 7.62-7.78 (m, 3H),  
7.78-7.93 (m, 1H), 7.98-8.16 (m, 4H), 13.24 (br s, 1H) ; MS:  
m/z 550.1 (MH+)。

15

#### 化合物511

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯  
胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.91 (s, 2H), 7.05-7.17 (m, 1H),  
7.35-7.48 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.71 (dd, 2H), 7.95  
20 (m, 2H), 8.03 (m, 2H) ; MS: m/z 628.0 (MH+)。

#### 化合物512

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯  
胺。化合物512係根據實例60之化合物514、以NCS取代

NBS而合成。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.89 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.63-7.76 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 8.03 (m, 2H); MS: m/z 584.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物515

5 N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。化合物515係根據實例60之化合物514、以NCS取代NBS而合成。MS: m/z 515.8 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物541

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (t, 3H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.5-1.6 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.55 (br s, 2H), 7.31-7.49 (m, 2H), 7.58-7.79 (m, 2H), 7.84-8.04 (m, 4H), 10.72 (s, 1H); MS: m/z 444.1  
15 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物544

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]喹二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02-2.19 (m, 3H), 4.76 (br s, 2H),  
20 7.08 (t, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.99 (m, 4H), 11.25 (br s, 1H); MS: m/z 564.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物583

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊

基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.40-1.68 (m, 4H), 2.12-2.34 (m, 2H), 3.70 (br s, 2H), 7.39-7.64 (m, 2H), 7.64-7.86 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H), 8.07 (s, 4H), 13.24 (br s, 1H); MS: m/z 577.6 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物584

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊

基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。化

● 合物584係根據實例60之化合物514、以NCS取代NBS而  
10 合成。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.57-1.62 (m 4H) 2.18-2.39 (m, 2H) 3.57-3.86 (m, 2H) 7.46-7.65 (m, 2H) 7.68-7.87 (m, 1H) 7.98-8.04 (m, 1H) 8.07 (s, 4H) 13.24 (br s, 1H); MS: m/z 531.6 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物597

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 496.6 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物599

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙

● 20 基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.24 (s, 3H), 2.54-2.63 (m, 2H), 3.88 (br s, 2H), 7.35-7.56 (m, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.99-8.08 (m, 4H), 13.23 (br s, 1H); MS: m/z 483.6 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物608

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.54-2.77 (m, 2H), 4.00 (t, 2H),  
5 7.44-7.64 (m, 2H), 7.68-7.85 (m, 1H), 7.94-8.21 (m, 5H),  
13.25 (br s, 1H); MS: m/z 549.6 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物609

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)-苯磺醯胺。化合物609係  
● 根據實例60之化合物514、以NCS取代NBS而合成。MS:  
10 m/z 503.7 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物612

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 441.7 (MH<sup>+</sup>)。

15

## 化合物613

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋二唑-3-基)-苯磺醯胺。  
● <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H), 0.4-0.48 (m, 2H),  
0.52-0.77 (m, 1H), 1.36 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.65 (br s,  
20 2H), 7.26-7.55 (m, 2H), 7.74-7.82 (m, 1H), 7.82-7.89 (m,  
1H), 8.00 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 13.24 (br s, 1H); MS: m/z  
455.7 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物626

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-

酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H), 0.30-0.54 (m, 2H), 0.69-0.91 (m, 1H), 1.39 (br s, 2H), 3.64-3.89 (m, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.70-7.93 (m, 1H), 7.94-8.24 (m, 5H), 13.25 (br s, 1H) ; MS: m/z 520.1 (MH+)。

#### 化合物627

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。化合物627係根據實例60之化合物514、以NCS取代NBS而合成。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H), 0.26-0.43 (m, 2H,) 0.69-0.80 (m, 1H), 1.38 (q, 2H), 3.73 (t, 2H), 7.47-7.61 (m, 2H,) 7.68-7.85 (m, 1H), 7.89-8.18 (m, 5H), 13.25 (br s, 1H) ; MS: m/z 476.6 (MH+)。

#### 化合物801

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.92 (s, 3H), 4.83 (br s, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.63-7.72 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.09 (s, 4H), 13.27 (br s, 1H) ; MS: m/z 562.0 (MH+)。

#### 化合物807

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-3-基磺醯胺。化合物807係使用實例60步驟A中之程序、以化合物Int-9取代化

合物**514-A**而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.16-0.13 (m, 2H), 0.23-0.46 (m, 2H), 0.72 (br s, 1H), 1.3-1.4 (m, 2H), 3.61 (br s, 2H), 7.29-7.54 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 9.02 (d, 1H), 13.49 (s, 1H); MS: m/z 457.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物**808**

**N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-3-基磺醯胺**。化合物**808**係使用實例60步驟A中之程序、以化合物**Int-9**取代化合物**514-A**而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.79-2.08 (m, 3H), 4.90 sa(br s, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.59-7.78 (m, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 9.14 (d, 1H), 13.46-13.57 (m, 1H); MS: m/z 563.0 (MH<sup>+</sup>)。

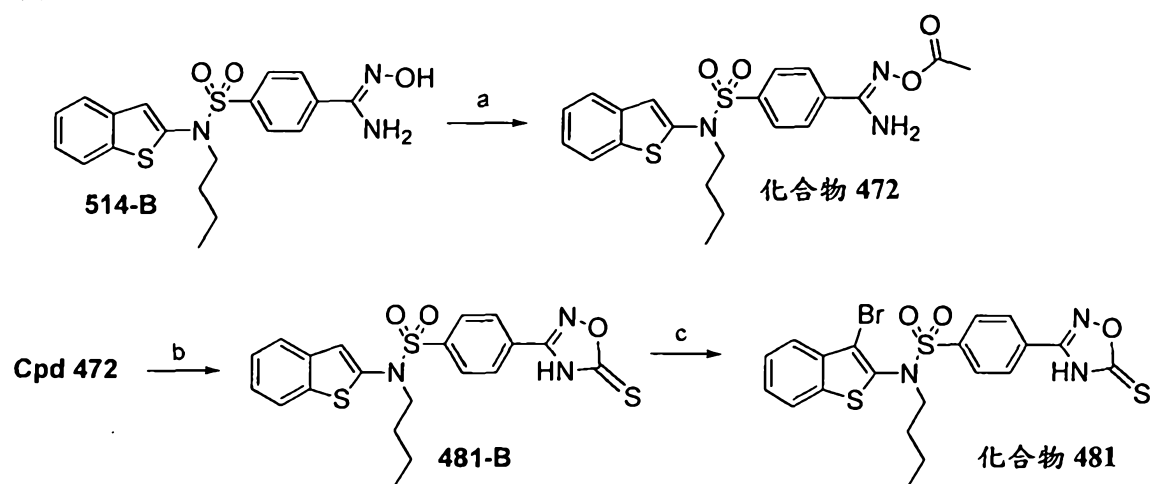
15

#### 化合物**809**

**N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶-3-基磺醯胺**。化合物**809**係使用實例60步驟A中之程序、以化合物**Int-9**取代化合物**514-A**而製備。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.43-1.63 (m, 5H), 2.24 (br s, 3H), 2.27-2.37 (m, 3H), 7.30-7.57 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.87-8.00 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H), 13.49 (br s, 1H); MS: m/z 513.0 (MH<sup>+</sup>)。



## 實例61



a) DCM, 乙酸酐, TEA; b) DMF, CS<sub>2</sub>, NaH; c) DMF, DCE, NBS。

## 5 化合物472

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-N-羥基乙醯基-苯甲脒磺醯胺。將化合物514-B (0.5 g 1.24毫莫耳)、DCM (5毫升)、乙酸酐(0.126公克, 1.24毫莫耳)及三乙胺(0.125公克, 1.24毫莫耳)之溶液在周圍溫度下攪拌18小時。以H<sub>2</sub>O稀釋溶液, 以EtOAc萃取, 以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ) 純化粗殘留物, 得到呈白色固體之0.340公克化合物472。MS: m/z 446.1 (MH<sup>+</sup>)。

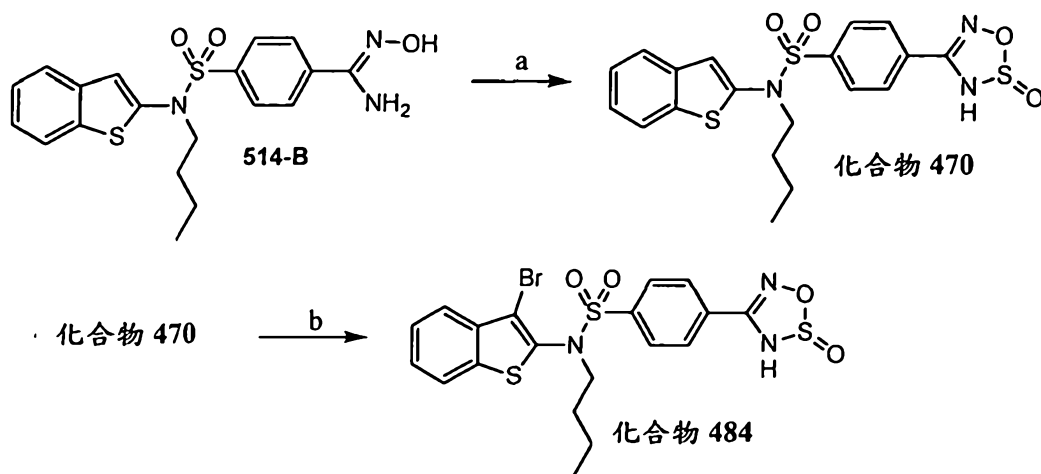
15 N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(丁基)-4-(5-thi酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺(481-B)。將氫化鈉加入化合物472 (0.220公克, 0.494毫莫耳)及二硫化碳(0.113毫升, 1.88毫莫耳)於DMF之冰冷卻混合物中, 且使反應混合物在0 °C下攪拌並使其回溫至周圍溫度18小時。以1N

氫氯酸稀釋反應混合物，以EtOAc萃取水層，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 $\mu$ )純化粗殘留物，得到呈淡黃色固體之0.110  
5 公克化合物**481-B**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.86 (t, 3H), 1.25-1.42 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H), 3.68 (t, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.29-7.45 (m, 2H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.83-7.94 (m, 3H), 8.08 (d, 2H); MS: m/z 446.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物481

10 **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(5-thi酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯磺醯胺**。將N-溴琥珀醯亞胺(0.048公克, 0.27毫莫耳)加入二氯乙烷(2毫升)、二甲基甲醯胺(2毫升)及化合物**481-B**(0.120公克, 0.27毫莫耳)之溶液中，且在周圍溫度下攪拌18小時。以H<sub>2</sub>O稀釋反  
15 應混合物，以EtOAc萃取水層，以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 $\mu$ )純化粗殘留物，得到呈淡粉紅色固體之0.019公克化合物  
● **481**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.83 (t, 3H), 1.24-1.51 (m, 4H), 3.66 (br s, 3H), 7.44-7.60 (m, 2H), 7.69-7.83 (m, 1H), 7.94-8.07 (m, 3H), 8.07-8.21 (m, 2H); MS: m/z 525.1 (MH<sup>+</sup>)。  
20

### 實例62



a) THF, 吡啶,  $\text{SOCl}_2$ ; b) DCE, DMF, NBS.

### 化合物 470

5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑  
-2-氧化物)-苯磺醯胺。將亞硫醯氯(0.073公克, 0.62毫莫  
耳)於DCM (1毫升)之溶液逐滴加入化合物514-B (0.250  
公克, 0.62毫莫耳)、吡啶(0.098公克, 1.24毫莫耳)及THF  
(4毫升)之冰冷卻溶液, 且使反應混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌30  
10 分鐘。在真空下蒸發溶劑, 使殘留物溶於水中且以 $\text{CHCl}_3$   
萃取。在真空下蒸發溶劑, 藉由逆相半製備性HPLC  
(Gemini,  $\text{C}_{18}$ 管柱;  $100 \times 30 \text{ mm I.D.}; 5\mu$ )純化粗殘留物,  
得到呈白色固體之0.224公克化合物470。MS:  $m/z$  450.0  
( $\text{MH}^+$ )。

### 化合物 484

15 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻  
二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。將N-溴琥珀醯亞胺(0.051公  
克, 0.289毫莫耳)加入化合物470 (0.130公克, 0.289毫莫  
耳)、DCE (2毫升)及DMF(2毫升)之溶液中, 且使反應混  
合物在周圍溫度下攪拌18小時。以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌反應混合

物，分離有機物且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱；100 x 30 mm I.D.；5 $\mu$ )純化粗殘留物，得到呈白色固體之0.084公克化合物484。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.73-0.93 (m, 3H), 1.27-1.53 (m, 4H), 3.59-3.81 (m, 2H), 7.44-7.62 (m, 2H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.93-8.07 (m, 3H), 8.07-8.21 (m, 2H)；MS: m/z 529.4 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例62所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物485

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(3H-[1,2,3,5] 嘔噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。化合物485係根據實例62之化合物484、以NCS取代NBS而合成。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.75-0.91 (m, 3H), 1.26-1.52 (m, 4H), 3.67 (t, 2H), 7.45-7.61 (m, 2H), 7.75-7.89 (m, 1H), 7.95-8.07 (m, 3H), 8.07-8.20 (m, 2H)；MS: m/z 485.4 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物540

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(3H-[1,2,3,5]嘔噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.89 (t, 3H), 1.28-1.44 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 7.30-7.46 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 2H), 7.78-7.91 (m, 3H), 7.99 (s, 1H)；MS: m/z 464.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物543

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁嗪二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.02-2.12 (s, 3H), 4.67 (br s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.44 (dt, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.57-7.73 (m, 2H), 7.82-7.99 (m, 4H); MS: m/z 548.1 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物581

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁嗪二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.57 (m, 4H), 2.10-2.36 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 7.43-7.66 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 1H), 7.94-8.09 (m, 3H), 8.09-8.21 (m, 2H); MS: m/z 597.1 (MH<sup>+</sup>)。

15

## 化合物582

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁嗪二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。化合物582係根據實例62之化合物484、以NCS取代NBS而合成。MS: m/z 551.5 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物596

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁嗪二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。MS: m/z 489.6 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物598

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.15-2.30 (s, 3H), 2.54-2.64 (m, 2H), 3.41 (br s, 2H), 7.36-7.53 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 1H),  
5 7.83-7.94 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 8.10 (m, 2H); MS: m/z 503.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物607

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙

基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。MS:  
10 m/z 569.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物610

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。MS: m/z 461.7 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物611

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。

● <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H) 0.28-0.43 (m, 2H)  
0.70 (d, 1H) 1.36 (br s, 2H) 2.26 (s, 3H) 3.64 (br s, 2H)  
7.28-7.51 (m, 2H) 7.70-7.83 (m, 1H) 7.83-7.93 (m, 1H)  
20 7.99 (d, 2H) 8.04-8.19 (m, 2H); MS: m/z 475.6 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物624

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(3H-[1,2,3,5]噁噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺。

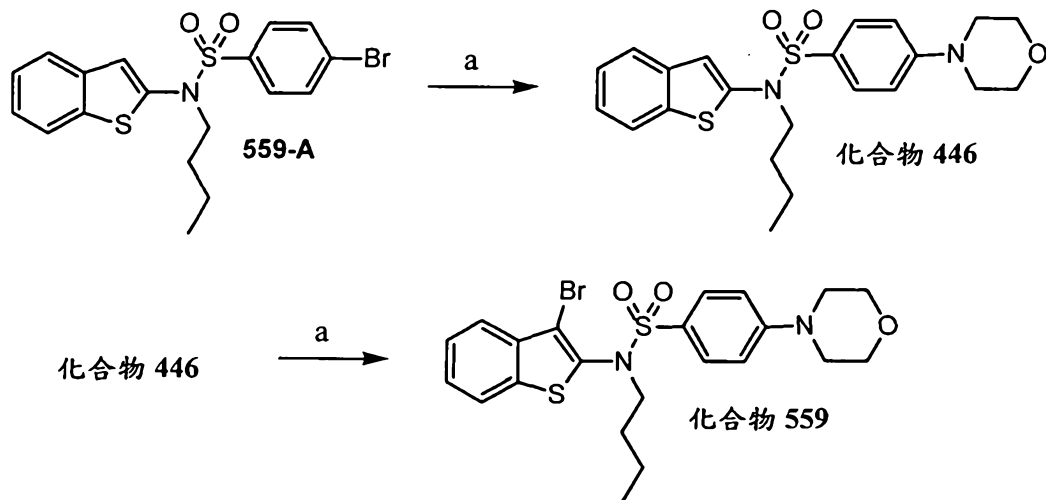
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H), 0.29-0.46 (m, 2H),

0.63-0.86 (m, 1H), 1.38 (q, 2H), 3.74 (t, 2H), 7.44-7.62 (m, 2H), 7.71-7.84 (m, 1H), 7.93-8.07 (m, 3H), 8.07-8.20 (m, 2H); MS: m/z 539.4 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物625

- 5 **N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(3H-[1,2,3,5] 嘔噻二唑-2-氧化物)-苯磺醯胺**。化合物625係根據實例62之化合物484、以NCS取代NBS而合成。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.1-0.2 (m, 2H) 0.29-0.43 (m, 2H) 0.68-0.83 (m, 1H) 1.38 (q, 2H) 3.74 (t, 2H) 7.47-7.60 (m, 2H) 7.72-7.87 (m, 1H) 7.96-8.07 (m, 3H) 8.07-8.18 (m, 2H); MS: m/z 495.5 (MH<sup>+</sup>)。
- 10

### 實例63



- 15 a) KO-tBu, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基基)黃嘌呤, 嗎福啉, 二噁烷。

化合物559-A係藉由實例30、步驟A及B中用於合成化合物600之方法製備。

## 化合物446

N-苯并[b]噻吩-2-基-N-(丁基)-4-嗎福啉-4-基-苯磺醯

胺。將化合物559-A (0.10公克, 0.236毫莫耳)、1.0 M第三丁氧化鉀-THF (1.41毫升, 1.41毫莫耳)、Pd(dba) (0.01  
5 公克, 0.011毫莫耳)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)黃  
嘌呤(0.006公克, 0.011毫莫耳)、嗎福啉(0.04毫升, 0.47  
毫莫耳)及二噁烷(4毫升)加入一具有攪拌棒之微波容器  
中, 且於300瓦特微波反應器中在100 °C下加熱30分鐘。  
以H<sub>2</sub>O稀釋反應混合物, 以EtOAc萃取, 且在真空下蒸發  
10 溶劑。將粗殘留物溶於乙腈中, 過濾溶液, 且藉由逆相  
半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)  
純化, 得到呈暗色黏性油之0.021公克化合物446。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (t, 3H), 1.29-1.46 (m, 2H),  
1.50-1.63 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 4H), 3.57 (t, 2H),  
15 3.81-3.93 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.29-7.40 (m,  
2H), 7.57 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 2H); MS: m/z 431.1  
(MH<sup>+</sup>)。

## 化合物559

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-嗎福啉-苯磺  
20 醯胺。將N-溴琥珀醯亞胺(0.030公克, 0.167毫莫耳)加入  
二氯乙烷(2毫升)及化合物446 (0.072公克, 0.167毫莫耳)  
之溶液中, 且在周圍溫度下攪拌2小時。以H<sub>2</sub>O稀釋反應  
混合物, 以EtOAc萃取, 且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆  
相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.;



5  $5\mu$ )純化粗殘留物，得到呈暗綠色膠之0.050公克化合物。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (t, 3H), 1.29-1.45 (m, 2H), 1.45-1.59 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 4H), 3.60 (t, 2H), 3.82-3.98 (m, 4H), 6.78-6.95 (m, 2H), 7.34-7.49 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 1H); MS:  $m/z$  511.0 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例63所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

10 化合物444

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  389.1 (MH<sup>+</sup>)。

化合物445

15 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-吡咯啉-1-基-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  415.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物447

● N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  444.1 (MH<sup>+</sup>)。

化合物560

20 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。MS:  $m/z$  467.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物561

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。化合物561係根據實例63之化合物559、以NCS

取代NBS而合成。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (t, 3H)  
1.28-1.44 (m, 2H) 1.44-1.55 (m, 2H) 3.06 (s, 6H) 3.57 (t,  
2H) 6.65 (m, 2H) 7.35-7.50 (m, 2H) 7.65 (m, 2H) 7.67-7.74  
(m, 1H) 7.75-7.86 (m, 1H); MS: m/z 423.0 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物562

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-嗎福啉-4-基-苯磺  
醯胺。化合物562係根據實例63之化合物559、以NCS取  
代NBS而合成。MS: m/z 465.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物738

10 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-二  
甲基胺基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.11-0.05  
(m, 2H), 0.31-0.46 (m, 2H), 0.59-0.81 (m, 1H), 1.34 (br s,  
2H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (s, 6H), 3.52 (br s, 2H), 6.76-6.93  
(m, 2H), 7.35-7.51 (m, 2H), 7.51-7.63 (m, 2H), 7.73-7.84  
15 (m, 1H), 7.84-7.97 (m, 1H); MS: m/z 415.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物739

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-二  
乙基胺基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.11-0.06  
(m, 2H), 0.31-0.50 (m, 2H), 0.62-0.80 (m, 1H), 1.36 (br s,  
20 2H), 2.27 (s, 3H), 3.01 (br s, 4H), 3.62 (br s, 3H), 3.80 (br s,  
3H), 3.98 (s, 1H), 7.36-7.58 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 2H),  
7.76-7.84 (m, 1H), 7.84-7.98 (m, 3H); MS: m/z 443.3  
(MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物740

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-硫  
嗎福啉-4-基-苯磺醯胺。MS: m/z 473.2 (MH+)。

#### 化合物741

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-嗎  
5 福啉基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.09-0.11 (m,  
2H), 0.26-0.47 (m, 2H), 0.72 (d, 1H), 1.34 (br s, 2H),  
2.19-2.35 (m, 3H), 3.24-3.44 (m, 4H), 3.53 (br s, 2H),  
3.69-3.89 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.36-7.50 (m, 2H),  
7.52-7.66 (m, 2H), 7.75-7.86 (m, 1H), 7.86-7.97 (m, 1H) ;  
10 MS: m/z 457.2 (MH+)。

#### 化合物742

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-(六氫  
吡啶-1-基)-苯磺醯胺。MS: m/z 456.2 (MH+)。

#### 化合物748

15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49  
(br s, 4H), 2.27 (s, 6H), 3.03 (s, 6H), 6.79 (d, 2H),  
7.32-7.46 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 1H),  
7.84-7.93 (m, 1H) ; MS: m/z 471.2 (MH+)。

20

#### 化合物749

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-硫  
嗎福啉-4-基-苯磺醯胺。MS: m/z 526.2 (MH+)。

#### 化合物750

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊

97127291

基)-4-嗎福啉基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 1.35-1.64 (m, 4H), 2.13-2.35 (m, 5H), 2.99 (br s, 2H),  
 3.21-3.39 (m, 4H), 3.48 (br s, 2H), 3.53 (br s, 2H),  
 3.67-3.91 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 7.33-7.52 (m, 2H), 7.56 (d,  
 5 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.83-8.00 (m, 1H); MS: m/z 513.2  
 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物751

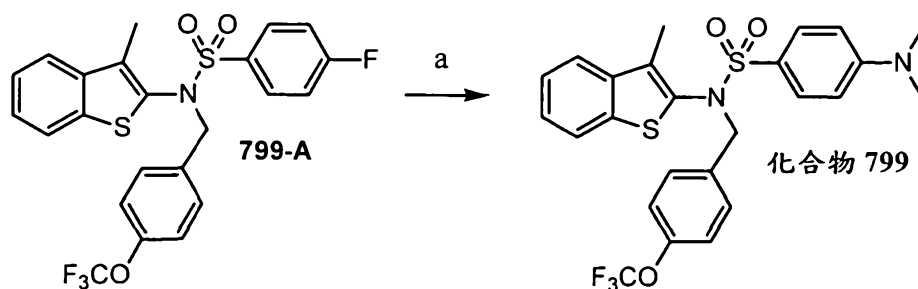
N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基-乙基)-4-六  
 氫吡啶-1-基-苯磺醯胺。MS: m/z 455.2 (MH<sup>+</sup>)。

10

### 化合物752

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
 基)-4-六氫吡啶-苯磺醯胺。MS: m/z 511.16 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例64



15

a) DMSO, 二甲基胺。

化合物799-A係藉由實例29、步驟A及B中用於合成  
 化合物757之方法製備。

### 化合物799

20

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯  
 甲基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。將2.0 M二甲基胺-THF  
 (0.42毫莫耳)溶液加入化合物799-A (0.07公克, 0.14毫莫

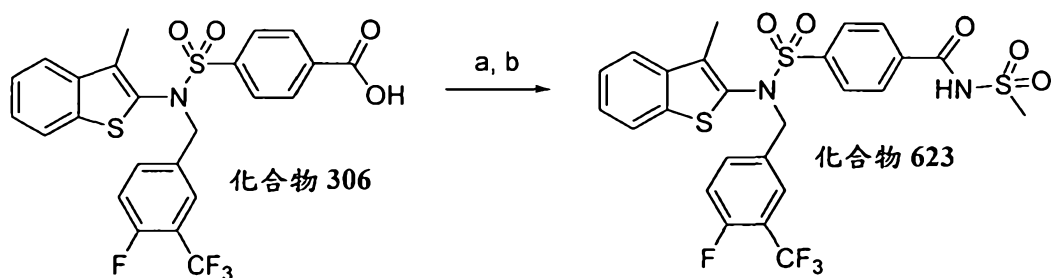
耳)於二甲亞砷(2毫升)之溶液中，且將反應混合物密封且在300W微波於100 °C下加熱。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱；100 x 30 mm I.D.；5μ)純化粗溶液，得到呈灰白色固體之0.053公克化合物799。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 4.65 (br s, 2H), 6.76-6.87 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.76-7.91 (m, 1H)；MS: m/z 521.1 (MH<sup>+</sup>)。

● 根據如上實例64所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

### 化合物800

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-嗎福啉基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.96 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 4H), 3.65-3.85 (m, 4H), 4.68 (br s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.58-7.73 (m, 3H), 7.76-7.89 (m, 1H)；MS: m/z 563.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 20 實例65

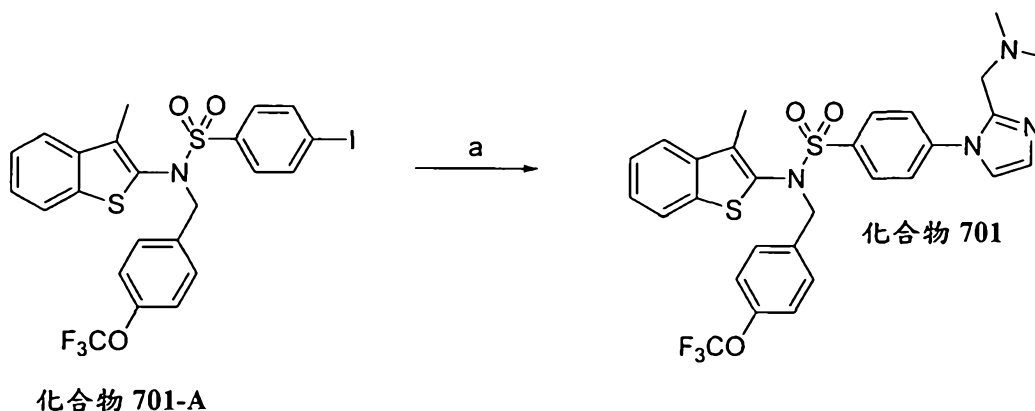


a) THF, CDI; b) MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, DBU, DMAP。

## 化合物623

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲磺醯基胺基羰基-苯磺醯胺。將CDI (0.232公克, 1.43毫莫耳)加入化合物306 (0.50公克, 0.96毫莫耳)於THF (30毫升)之溶液中, 且使反應混合物回流5小時。將甲基磺醯胺(0.136公克, 1.43毫莫耳)、DBU (0.218公克, 1.43毫莫耳)及DMAP (0.012公克, 0.096毫莫耳)加入反應混合物中, 且使反應回流1小時。以H<sub>2</sub>O稀釋溶液, 以EtOAc萃取, 以鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)純化粗殘留物, 得到呈白色固體之0.2公克化合物623。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.93 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.91 (br s, 2H), 7.34-7.43 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.57-7.75 (m, 3H), 7.75-7.89 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 8.18 (m, 2H); MS: m/z 601.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例66



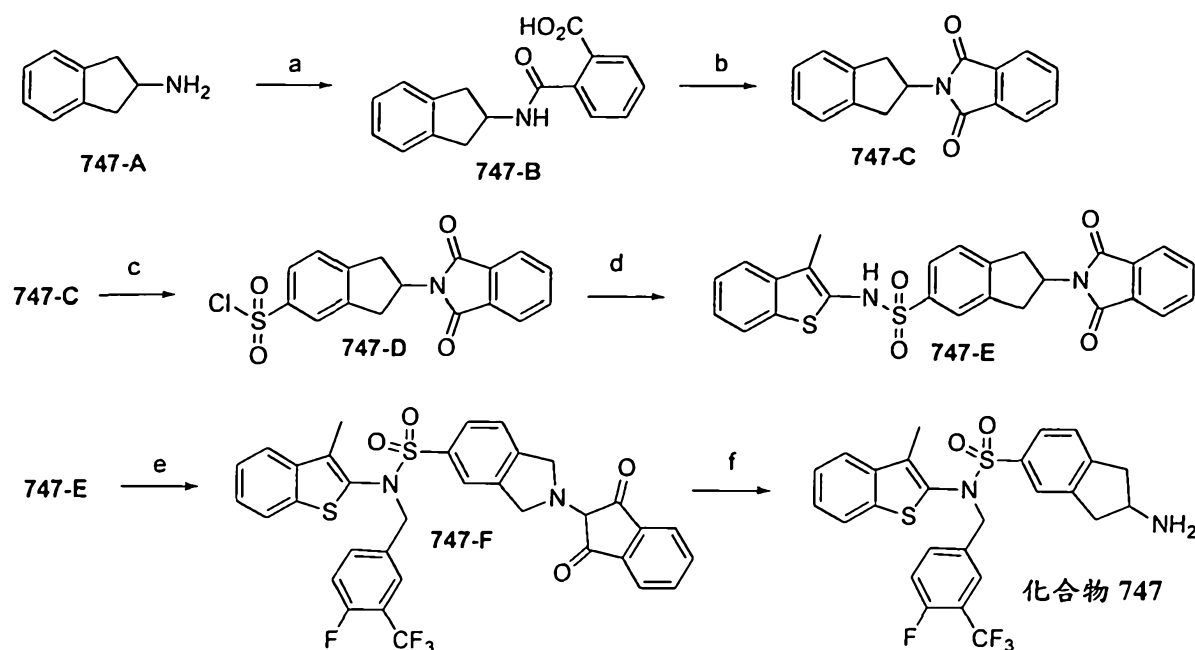
20 a) DMSO, CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 化合物Int-16。

化合物701-A係藉由實例29、步驟A及B中用於合成化合物757之方法製備。

### 化合物701

4-(2-二甲基氨基甲基-咪唑-1-基)-N-(3-甲基-苯并  
5 [b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-苯磺醯胺。將化  
合物701-A (0.250公克, 0.414毫莫耳)、DMSO (3毫升)、  
CuI (0.016公克, 0.083毫莫耳)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.115公克, 0.828  
毫莫耳)溶液在周圍溫度下攪拌15分鐘。加入化合物  
● Int-16 (0.078公克, 0.628毫莫耳), 使反應回流18小時,  
10 冷卻至室溫, 且使其於H<sub>2</sub>O及EtOAc之間分隔。以氯仿萃  
取水相, 合併有機物, 使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在  
真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>  
管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 $\mu$ )純化粗殘留物, 得到呈黃色  
油之0.10公克化合物701。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$   
15 1.89-2.01 (m, 3H), 2.80 (s, 5H), 3.17 (s, 3H), 4.49 (s, 2H),  
4.85 (br s, 2H), 7.32 (d, 3H), 7.36-7.50 (m, 4H), 7.69 (dd,  
1H), 7.75 (s, 1H), 7.80-7.91 (m, 3H), 8.01-8.15 (m, 2H);  
● MS: m/z 601.2 (MH<sup>+</sup>)。

### 20 實例67



a)  $\text{CHCl}_3$ ，酞酸酐；b) DMF，DMAP；c) MeCN， $\text{ClSO}_3\text{H}$ ；d) DCM，吡啶，化合物 757-A；e) DMF， $\text{K}_2\text{CO}_3$ ，4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴；f) MeOH， $\text{H}_2\text{NNH}_2$ 。

- 5 N-氫節-2-基-鄰胺甲醯苯甲酸(747-B)。將酞酸酐 (2.25公克，15.2毫莫耳)加入化合物747-A (1.5公克，11.3毫莫耳)於 $\text{CHCl}_3$  (100毫升)之溶液中，且使反應混合物在 $70^\circ\text{C}$ 下加熱18小時。使反應混合物冷卻，在減壓下蒸發溶劑，將 $\text{H}_2\text{O}$ 加入殘留物中，以EtOAc萃取殘留物，合併有機物，且使其在真空下濃縮。以MeOH碾磨粗殘留物，  
10 過濾固體且在真空下乾燥，得到呈琥珀色結晶固體之2.0公克化合物747-B。MS:  $m/z$  282.1 (MH<sup>+</sup>)。

- 2-氫節-2-基-異吲哚-1,3-二酮(747-C)。將DMAP (0.782公克，0.74毫莫耳)加入化合物747-B (1.8公克，0.74毫莫耳)於DMF (20毫升)之溶液中，且使反應混合物在  
15  $120^\circ\text{C}$ 下加熱18小時。將反應混合物冷卻、以 $\text{H}_2\text{O}$ 稀釋，



且過濾沉澱物，並在真空下乾燥，得到呈淺棕色固體之1.2公克化合物747-C。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.18 (dd, 2H), 3.63 (dd, 2H), 5.16 (q, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.79-7.90 (m, 2H); MS: m/z 264.1 (MH<sup>+</sup>)。

- 5           2-(1,3-二酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-氫節-5-磺醯基氯(747-D)。將氯磺酸(3.72公克，32.4毫莫耳)逐滴加入化合物747-C (0.72公克，2.7毫莫耳)於MeCN (50毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌48小時。以H<sub>2</sub>O稀釋反應混合物，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上
- 10 乾燥、過濾且乾燥，得到呈棕色固體之0.976公克化合物747-D。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.26-3.43 (m, 2H,) 3.60-3.78 (m, 2H), 5.26 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.79-7.93 (m, 4H); MS: m/z 384.1 (MNa<sup>+</sup>)。

- 15           2-(1,3-二酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-氫節-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-磺醯胺(747-E)。將於DCM (2毫升)之化合物747-D (0.976公克，2.7毫莫耳)加入冷卻至0 °C之化合物757-A (0.449公克，2.25毫莫耳)於DCM (5毫升)及吡啶(0.355公克，4.5毫莫耳)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌48小時。以H<sub>2</sub>O稀釋反應混合
- 20 物，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5μ)純化粗殘留物，得到呈棕色固體之0.73公克化合物747-E。MS: m/z 489.1 (MH<sup>+</sup>)。

2-(1,3-二酮基-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-氫茛-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-磺醯胺(747-F)。將 $K_2CO_3$  (0.248公克, 1.79毫莫耳)加入化合物747-E (0.73公克, 1.49毫莫耳)於DMF (10毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌30分鐘。逐滴加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(0.460公克, 1.79毫莫耳)於DMF (2毫升)之溶液, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。以 $H_2O$ 稀釋反應混合物, 以EtOAc萃取, 以鹽水洗滌, 使其於 $Na_2SO_4$ 上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之0.94公克粗化合物747-F。 $^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.99 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 4.86 (br s, 2H), 5.14 (s, 1H), 7.31-7.56 (m, 4H), 7.58-7.75 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.82-7.99 (m, 5H); MS: m/z 665.1 (MH<sup>+</sup>)。MS: m/z 663.1 (MH<sup>+</sup>)。

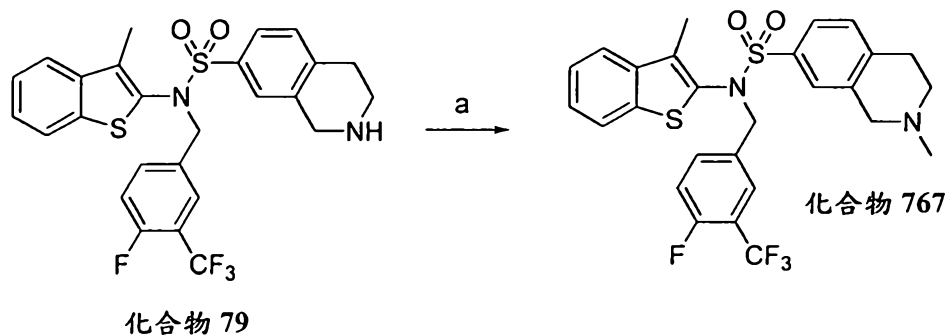
15

## 化合物747

2-胺基-氫茛-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-磺醯胺。將化合物747-F (0.91公克, 1.37毫莫耳)加入0.2M胼-甲醇溶液(20毫升)中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌2小時。在真空下蒸發溶劑, 且藉由逆相半製備性HPLC (Gemini,  $C_{18}$ 管柱; 100 x 30 mm I.D.; 5 $\mu$ )純化粗殘留物, 得到呈橘色膠之0.4公克化合物747。 $^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.78-1.92 (m, 3H), 2.85-3.03 (m, 2H), 3.22-3.43 (m, 2H), 4.00 (br s, 1H), 4.71 (br s, 2H), 7.20-7.42 (m, 3H), 7.42-7.65 (m, 5H), 7.65-7.81 (m, 2H),

7.97 (br s, 2H); MS: m/z 535.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例68



a) HCO<sub>2</sub>H, 37% HCHO。

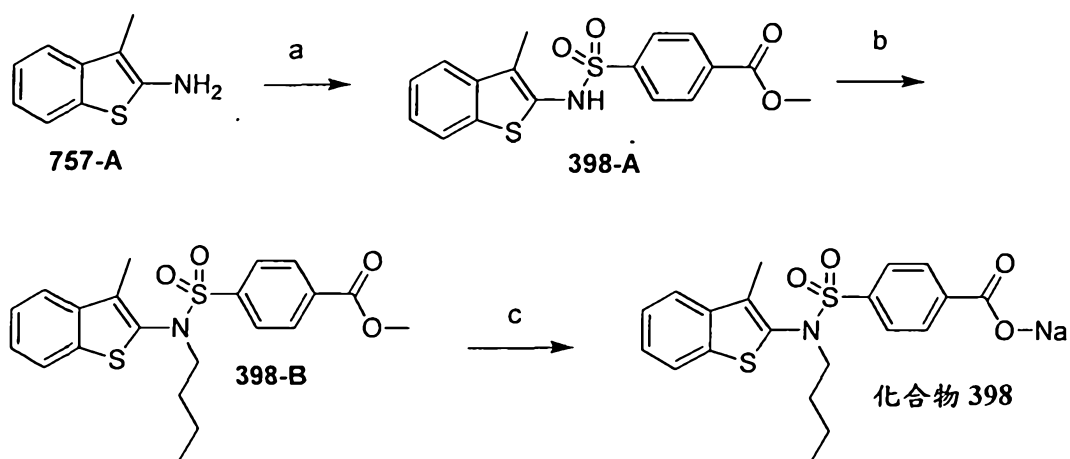
5

### 化合物767

2-甲基-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基-苯并  
 [b]噻吩-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-7-基-磺醯胺。將37%水  
 性甲醛(0.3毫升)濃縮甲酸(0.4毫升)加入化合物79 (0.10  
 10 公克, 0.19毫莫耳)中, 且使反應混合物在50 °C下加熱7  
 天。將反應混合物冷卻, 以H<sub>2</sub>O稀釋, 以EtOAc萃取, 以  
 鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發  
 溶劑。藉由逆相半製備性HPLC (Gemini, C<sub>18</sub>管柱; 100 x  
 30 mm I.D.; 5μ)純化粗殘留物, 得到呈清澈黏性油之0.02  
 15 公克化合物767。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.83-2.02 (m, 3H),  
 2.96 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 2H), 3.41 (br s, 1H), 3.73 (br s,  
 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2H),  
 7.33-7.44 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.61-7.74 (m,  
 3H), 7.74-7.92 (m, 3H); MS: m/z 549.2 (MH<sup>+</sup>)。

20

### 實例69



a) 1. 4-(氯磺醯基)苯甲酸，吡啶，DCM；2. MeOH， $H_2SO_4$ ；b)  $Ph_3P$ ，DEAD，丁-1-醇，THF；c) 1.  $LiOH \cdot H_2O$ ，THF， $H_2O$ ；2. 水性HCl；3. 水性NaOH。

- 5 **N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺 (398-A)**。將4-(氯磺醯基)苯甲酸(5.52公克，25.0毫莫耳)逐部分加入冷卻於冰浴上之化合物757-A (4.99公克，25.0毫莫耳)於吡啶(50毫升)及二氯甲烷(25毫升)之溶液中4分鐘，且使反應在周圍溫度下攪拌4天。將反應混合物在減壓下濃縮，以1N HCl (100毫升)攪拌殘留物，過濾所得固體，以1N HCl洗滌且風乾。以MeOH (15毫升)碾磨粗產物，使其過濾，以MeOH (2 x 5毫升)清洗且風乾，得到粗苯甲酸(未顯示)。將苯甲酸懸浮於MeOH (100毫升)中，以濃縮 $H_2SO_4$  (0.1毫升)處理，且使反應混合物回流5天。將反應混合物冷卻，在減壓下蒸發溶劑，且以MeOH (15毫升)碾磨殘留物，使其過濾，以甲醇(2 x 5毫升)洗滌，且以另一部分甲醇(10毫升)洗滌一次。將固體乾燥，得到呈黃褐色粉末之6.31公克化合物398-A。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.02 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.40-7.29 (m, 2H),

7.67-7.61 (m, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 10.66 (s, 1H); MS: m/z 360.2 (M-H<sup>+</sup>)。

N-(丁基)-N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(398-B)。將40% DEAD於甲苯溶液(0.67毫升, 1.51毫莫耳)加入三苯基膦(0.396公克, 1.51毫莫耳)於THF (10毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌2分鐘。以一部分加入化合物398-A (0.361公克, 1.00毫莫耳), 且使反應攪拌額外5分鐘。加入正丁醇(0.11毫升, 1.20毫莫耳), 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。將反應混合物在減壓下濃縮, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以ETOAc-庚烷梯度洗提而純化粗物質, 得到呈黏性無色油之0.372公克化合物398-B。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.84 (t, 3H), 1.48-1.27 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.17 (d, 2H); MS: m/z 418.3 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物398

N-(丁基)-N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。將LiOH·H<sub>2</sub>O (0.042公克, 1.00毫莫耳)加入化合物398-B (0.371公克, 0.89毫莫耳)於5:1 THF/水混合物(10毫升)之溶液中, 使反應混合物攪拌18小時, 且在真空下蒸發有機物。以H<sub>2</sub>O (10毫升)稀釋粗殘留物, 以1N HCl (1.00毫升)酸化, 過濾固體, 以H<sub>2</sub>O洗滌且在真空下乾燥。將苯甲酸(0.337公克, 0.84毫莫耳)溶於溫和加熱

之H<sub>2</sub>O (10毫升)及1N NaOH (0.84毫升，0.84毫莫耳)之混合物中。將混濁溶液過濾、冷凍且凍乾，得到呈灰白色固體之0.359公克化合物**398**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.83 (t, 3H), 1.43-1.27 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.51 (br s, 2H),  
 5 7.45-7.37 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H),  
 7.87-7.83 (m, 1H), 7.99 (d, 2H); MS: m/z 402.3 (M - H)<sup>-</sup>。

根據如上實例69所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

10

#### 化合物**399**

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 401.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物**400**

15 N-(2-環丙基乙基)-N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.01-0.06 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 2H), 0.74-0.63 (m, 1H), 1.38-1.26 (br m, 2H), 2.23 (s, 3H), 3.58 (br s, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.98 (d, 2H); MS: m/z 414.2 (M - H)<sup>-</sup>。

20

#### 化合物**401**

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-第三丁氧基-乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.91-1.14 (m, 9H), 2.22 (s, 3H), 3.22-3.49 (m, 4H), 7.34-7.51 (m, 2H), 7.71-7.83 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.14

(m, 2H) ; MS: m/z 447.9 (MH+)。

#### 化合物402

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(乙基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。MS: m/z 389.9 (MH+)。

5

#### 化合物403

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 375.9 (MH+)。

#### 化合物404

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丙基)-4-羧基-苯磺醯胺。MS: m/z 398.9 (MH+)。

10

#### 化合物409

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.22 (s, 3H), 2.58-2.45 (m, 2H), 3.81 (br s, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 8.00 (d, 2H) ; MS: m/z 442.2 (M - H)<sup>-</sup>。

15

#### 化合物410

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.68 (q, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.29-2.45 (m, 2H), 3.67 (br s, 2H), 7.28-7.57 (m, 2H), 7.71-8.02 (m, 4H), 8.16 (d, 2H), 13.62 (br s, 1H) ; MS: m/z 458.0 (MH+)。

20

#### 化合物416

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3-第三丁氧基-丙

基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.08 (s, 9H), 1.59 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 3.21-3.43 (m, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.31-7.54 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.18 (m, 2H); MS: m/z 5 476.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物477

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.71-0.93 (m, 3H), 1.23-1.50 (m, 4H), 3.58 (t, 2H), 7.43-7.64 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 10 7.77-7.88 (m, 1H), 7.94-8.13 (m, 3H); MS: m/z 423.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物478

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.14-0.07 (m, 2H), 15 0.19-0.39 (m, 2H), 0.67-0.94 (m, 1H), 3.40 (d, 2H), 7.33-7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.68-7.82 (m, 1H), 7.82-8.07 (m, 3 H); MS: m/z 421.8 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物479

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-2-(環丙基)乙基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.01 (q, 2H), 20 0.22-0.45 (m, 2H), 0.64-0.84 (m, 1H), 1.34 (q, 2H), 3.66 (t, 2H), 7.46-7.64 (m, 2H), 7.67-7.90 (m, 3H), 7.91-8.17 (m, 3H); MS: m/z 435.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物480



N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.54-2.70 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 7.45-7.61 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.96-8.17 (m, 3H); MS: m/z 464.0 (MH<sup>+</sup>)。

5 化合物530

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-甲酯基-苯磺酰胺。MS: m/z 491.9 (MH<sup>+</sup>)。

化合物531

● N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-甲酯基-苯磺酰胺。MS: m/z 506.0 (MH<sup>+</sup>)。

化合物537

● N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4,4,4-三氟-丁基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.67 (q, 2H), 2.26-2.45 (m, 2H), 3.68 (t, 2H), 7.48-7.61 (m, 2H), 7.73 (d, 15 2H), 7.78-7.92 (m, 1H), 7.94-8.13 (m, 3H); MS: m/z 477.9 (MH<sup>+</sup>)。

● 化合物538

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-羧基-苯磺酰胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35-1.70 (m, 4H), 20 2.07-2.36 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 7.45-7.63 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.92-8.14 (m, 3H); MS: m/z 492.0 (MH<sup>+</sup>)。

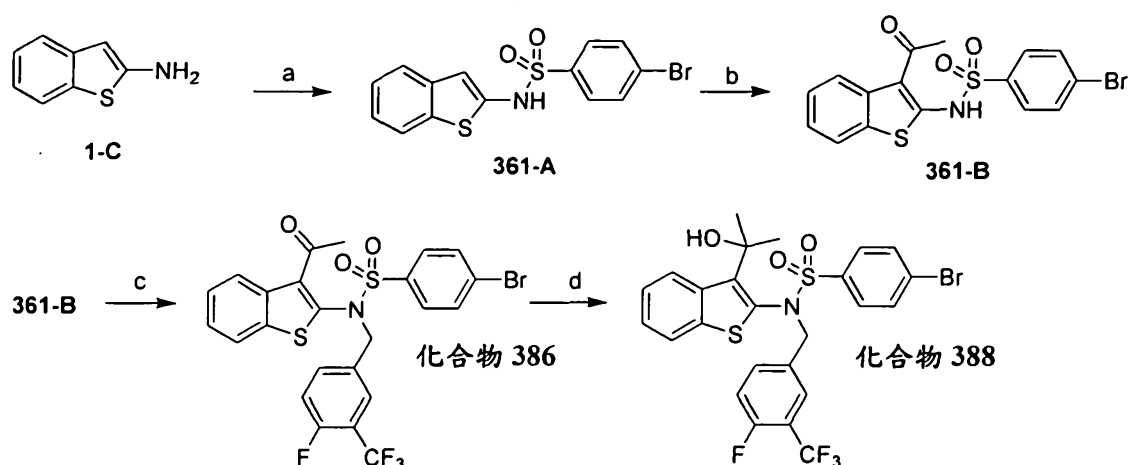
化合物545

N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-

羧基-苯磺醯胺鈉。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.62-1.45 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 5H), 3.56 (br s, 2H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 8.00 (m, 2H); MS:  $m/z$  470.2 ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^-$ 。

5

## 實例 70



a) 4-溴苯-1-磺醯基氯，吡啶，DCM；b) AcCl， $\text{SnCl}_4$ ，  
 10 DCM；c) 4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)苯，KOtBu，  
 18-C-6，DMF；d) MeMgCl，THF；e) CO，Pd催化劑，  
 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ，MeOH，DMF；f) 1.  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，THF， $\text{H}_2\text{O}$ ；  
 2. 水性HCl；g) 水性NaOH。

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴苯磺醯胺(361-A)。將4-  
 15 溴苯-1-磺醯基氯(12.8公克，49.9毫莫耳)在4分鐘期間逐  
 部分加入冷卻至冰浴上之化合物1-C (9.28公克，49.9毫  
 莫耳)於吡啶(100毫升)及二氯甲烷(50毫升)之溶液中，使  
 反應混合物回溫至周圍溫度且攪拌18小時。將反應混合  
 物在減壓下濃縮，使粗殘留物在EtOAc (500毫升)及1N

HCl (250 毫升) 之間分隔，分離層，以 1N HCl (125 毫升)、鹽水洗滌有機相，使其於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥、過濾且在真空下蒸發。藉由急驟管柱層析 ( $\text{SiO}_2$ )、以 EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗物質，得到呈黃褐色粉末之 13.5 公克化合物 **361-A**。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  6.89 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.84-7.76 (m, 3H), 11.30 (s, 1H); MS:  $m/z$  366.1 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

#### N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴苯磺醯胺

**(361-B)**。將乙醯基氯 (2.30 毫升，32.3 毫莫耳) 冰冷溶液、接著於 DCM (200 毫升) 之  $\text{SnCl}_4$  (27.9 毫莫耳) 加入於冰浴中冷卻之化合物 **361-A** (9.21 公克，25.0 毫莫耳) 於 DCM (50 毫升) 之懸浮液中，使反應混合物回溫至周圍溫度且攪拌 18 小時。以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (125 毫升) 使反應混合物驟冷，使其於矽藻土墊過濾，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥且在真空下濃縮。將殘留物溶於回流之 EtOAc (75 毫升) 中、熱過濾且使濾液冷卻。將固體過濾且以 EtOAc (10 毫升) 洗滌。另一批次產物係藉由蒸發母液、溶解殘留物於回流之 EtOAc (25 毫升) 中、熱過濾且使濾液冷卻而得到。將固體過濾且以 EtOAc (2 毫升) 洗滌。將合併之固體批次風乾，得到呈橘黃色粉末之 8.54 公克化合物 **361-B**。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.57 (s, 3H), 7.40-7.24 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 5H), 8.14 (d, 1H); MS:  $m/z$  408.1 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。

#### 化合物 386

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(4-氟-3-三  
氟甲基-苯甲基)苯磺醯胺。將KOtBu溶液(23.0毫升，1M  
於THF)加入化合物**361-B** (8.54公克，20.8毫莫耳)於DMF  
(125毫升)之溶液中，且使反應攪拌5分鐘。加入18-冠-6  
5 (5.51公克，20.8毫莫耳)及4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)-  
苯(9.60毫升，62.0毫莫耳)，且使反應攪拌18小時。將額  
外部分之KOtBu溶液(10.0毫升，1M於THF)及18-冠-6  
(2.42公克，9.14毫莫耳)加入反應混合物中，且使反應攪  
拌額外3天。使反應混合物在真空下濃縮，且藉由急驟管  
10 柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗物質，  
得到呈半純物質之化合物**386**。以EtOAc (10毫升)碾磨、  
過濾，以額外EtOAc (10毫升)洗滌且風乾，得到呈白色  
結晶粉末之6.92公克化合物**386**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
2.38 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.66-7.70 (m,  
15 4H), 7.92 (d, 2H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H);  
MS: m/z 586.1 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物**388**

4-溴-N-(4-氟-3-三氟甲基苯甲基)-N-(1-羥基-1-甲基  
-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)苯磺醯胺。將MeMgCl (15.6毫  
20 升，3M於THF)加入化合物**386** (6.89公克，11.76毫莫耳)  
於THF (120毫升)之溶液，且使反應在周圍溫度下攪拌18  
小時。以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(40毫升)使粗反應驟冷，分離  
層，且以鹽水(40毫升)洗滌有機層，使其於MgSO<sub>4</sub>上乾  
燥、過濾且在真空下蒸發。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以

EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈亮橘黃色固體之6.29公克化合物**388**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.34 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.61 (d, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.91-7.86 (m, 2H), 8.41-8.35 (m, 1H); MS: m/z 584 (M - OH)<sup>+</sup>。

### 化合物415

N-(4-氟-3-三氟甲基苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。以iPr<sub>2</sub>NEt (3.3毫升，18.9毫莫耳)及(1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵)鈣(II)氯化物(0.311公克，0.48毫莫耳)處理化合物**388** (5.67公克，9.41毫莫耳)於1:1 DMF及MeOH混合物(100毫升)之溶液，且使反應混合物在80 °C於50-60 psi一氧化碳壓力下加熱18小時，使其冷卻，且在真空下使反應混合物濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈亮橘黃色固體之4.33公克化合物**415**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (s 3H), 1.63 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 5H), 7.83-7.76 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.41-8.33 (m, 1H); MS: m/z 564.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

### 化合物361

N-(4-氟-3-三氟甲基苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。將LiOH·H<sub>2</sub>O (0.420公克，10.0毫莫耳)加入化合物**415** (5.33公克，7.44

毫莫耳)於5:1 THF/水混合物(100毫升)之溶液中，且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。加入額外部分之LiOH·H<sub>2</sub>O (0.084公克，2.0毫莫耳)，使反應攪拌額外18小時，且使有機物在真空下蒸發。以水(100毫升)稀釋粗殘留物，以1N HCl (12.0毫升)酸化，過濾沉澱物，以水洗滌且在真空下乾燥，得到呈白色固體之4.10公克化合物**361**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.36 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 7.55-7.29 (m, 5H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.16 (d, 2H), 8.42-8.34 (m, 1H), 13.63 (br s, 1H); MS: m/z 566.2 (M - H)<sup>-</sup>。

#### 化合物**361**，鈉鹽

N-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。將1N NaOH (7.10毫升，7.10毫莫耳)加入化合物**361** (4.10公克，7.22毫莫耳)於水(50毫升)之懸浮液，且使反應混合物簡略地回流，並冷卻至周圍溫度。過濾混濁反應，將濾液冷凍且凍乾，得到一絨毛狀產物。將產物與己烷(100毫升)攪拌、過濾且在真空50°C下乾燥粉末，得到呈乳霜顏色粉末之4.18公克化合物**361**鈉鹽。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.26 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.81-7.70 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.41-8.36 (m, 1H); MS: m/z 566.2 (M - H)<sup>-</sup>。

根據如上實例70所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物730

5 N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(4-氟-苯甲基)苯-磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.30 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 517.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 10 化合物731

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(4-(三氟甲氧基)-苯甲基)苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.28 (s, 3H), 4.91 (br s, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H),  
15 8.05-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 583.9 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物732

● N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(苯甲基)-4-溴苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.28 (s, 3H), 4.86 (br s, 2H), 7.35-7.28 (m, 5H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H) ; MS: m/z 500.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物733

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(3-氯-4-氟-苯甲基)苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.37 (s, 3H),

4.88 (br s, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.76-7.77 (m, 2H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H); MS: m/z 552.0 (MH<sup>+</sup>).

#### 化合物734

5 N-(4-氟苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 7.22-7.04 (m, 4H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.44-8.36 (m, 1H); MS: m/z 516 (M - OH)<sup>+</sup>。

#### 10 化合物735

N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基苯甲基)-4-溴-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.10 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.38 (d, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.12 (d, 1H), 7.38-7.25 (m, 6H), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 15 8.43-8.35 (m, 1H); MS: m/z 582.0 (M - OH)<sup>+</sup>。

#### 化合物736

N-(苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.09 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.33 (d, 1H), 5.12-5.03 (m, 2H), 20 7.17-7.09 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 5H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.43-8.36 (m, 1H); MS: m/z 498.0 (M - OH)<sup>+</sup>。

#### 化合物737

N-(3-氯-4-氟苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯

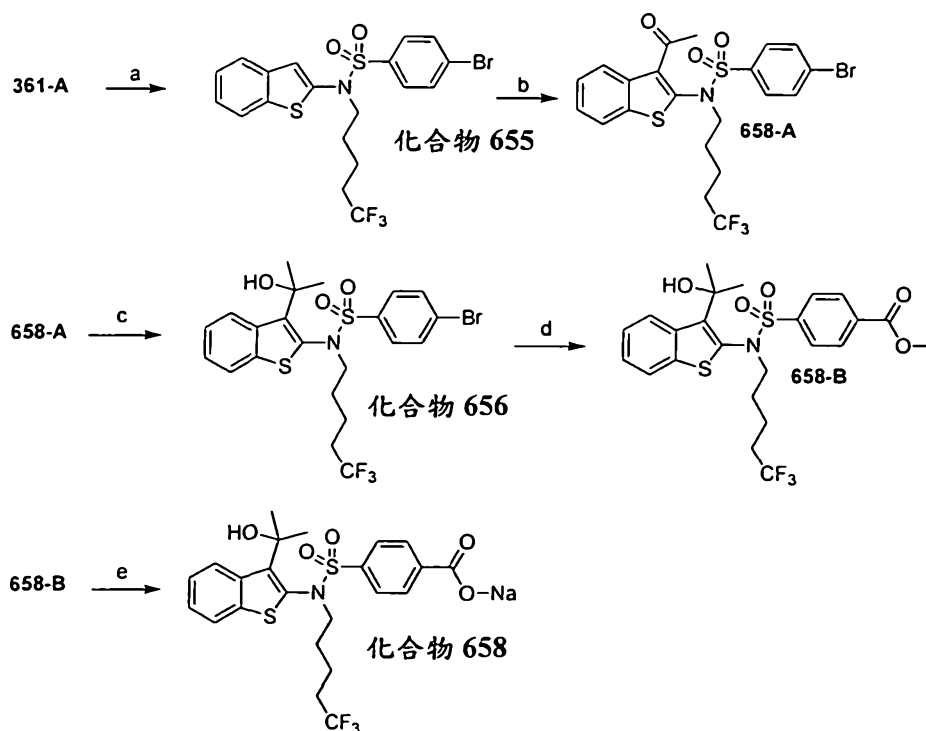


并[b]噻吩-2-基)-4-溴-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.97 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.11 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 4H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.43-8.35 (m, 1H); MS: m/z 550.0 (M - OH)<sup>+</sup>。

### 化合物781

N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基)苯甲基-4-羧基-苯磺醯胺鈉。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.06 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.13 (d, 1H), 7.35-7.22 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.43-8.39 (m, 1H); MS: m/z 564.1 (M - H)<sup>-</sup>。

### 實例71



a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, 5,5,5-三氟戊-1-醇, THF; b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; c)  $\text{MeMgCl}$ , THF; d) CO, Pd催化劑,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ , MeOH, DMF; e) 1.  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 2. 水性HCl; 3. 水性NaOH。

5

### 化合物655

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺。將40% DEAD於甲苯溶液(3.40毫升, 7.65毫莫耳)加入三苯基磷(1.97公克, 7.50毫莫耳)於THF (50毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌2分鐘。加入化合物361-A (1.84公克, 5.00毫莫耳), 將反應混合物攪拌額外5分鐘, 其中加入5,5,5-三氟戊-1-醇(0.62毫升, 5.99毫莫耳), 且將反應混合物攪拌18小時。將反應混合物在真空下濃縮, 且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗物質, 得到呈黃褐色粉末之2.19公克化合物 655。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.64-1.49 (m, 4H), 2.37-2.17 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.92-7.77 (m, 4H)。

N-(3-乙醯基苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺(658-A)。將乙酸酐(50毫升)及85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (0.50毫升)加入化合物655 (2.16公克, 4.39毫莫耳)中, 且使反應回流18小時, 使其冷卻, 且在減壓下使反應混合物濃縮。使粗殘留物於EtOAc (250毫升)及飽和 $\text{NaHCO}_3$  (50毫升)之間分隔, 將不溶物質過濾, 以鹽水(50毫升)洗滌有機層, 使其於 $\text{MgSO}_4$ 上乾燥、過濾且在真空下濃

縮。藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈濃稠無色油之1.26公克化合物**658-A**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.64-1.50 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.67 (br s, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H); MS: m/z 534 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物**656**

● **4-溴-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺**。將MeMgCl (3.95毫升，3M於THF)加入化合物**658-A** (1.26公克，2.35毫莫耳)於THF (25毫升)之溶液中，且使反應攪拌18小時。以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(10毫升)使反應驟冷，以鹽水(10毫升)洗滌有機物，使其於 $\text{MgSO}_4$ 上乾燥、過濾且在真空下蒸發。

15 藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈無色亮光物之0.865公克化合物**656**。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.55-1.37 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.91-7.85 (m, 2H), 8.53-8.47 (m, 1H); MS: m/z 532.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

● **N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(658-B)**。以 $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (0.53毫升，3.04毫莫耳)及(1,1'-雙(二-第三丁基膦

基)二茂鐵)鈹(II)氯化物(0.050公克，0.08毫莫耳)處理化合物**656** (0.828公克，1.50毫莫耳)於1：1 DMF及MeOH (50毫升)混合物之溶液，且使反應混合物在80 °C於一氧化  
5 化碳50-60 psi壓力下加熱2天。使反應混合物冷卻，在真  
空下濃縮，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷  
梯度洗提而純化，得到0.514公克化合物**658-B**。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.55-1.37 (m, 3H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.79  
(s, 3H), 2.29-2.14 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.91-3.82  
(m, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.27 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H),  
10 7.81-7.75 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 8.21-8.16 (m, 2H),  
8.53-8.47 (m, 1H); MS: m/z 512.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

#### 化合物**658**

N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-  
基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。將  
15 LiOH·H<sub>2</sub>O (0.084公克，2.00毫莫耳)加入化合物**658-B**  
(0.506公克，0.96毫莫耳)於5：1 THF/水混合物(25毫升)  
中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。在真空  
下蒸發溶劑，將殘留物溶於H<sub>2</sub>O (10毫升)中，且以1N HCl  
(2.0毫升)酸化。將沉澱物過濾，以H<sub>2</sub>O洗滌，且在真空  
20 下乾燥，得到0.460公克之化合物**658**羧酸產物。加入水(10  
毫升)、接著1N NaOH (0.88毫升，0.88毫莫耳)，過濾混  
濁反應，使濾液冷凍且凍乾，得到呈乳霜顏色粉末之  
0.478公克化合物**658**鈉鹽。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
1.58-1.36 (m, 3H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.80 (s, 3H),

2.31-2.11 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 1H),  
5.27 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.82-7.75 (m,  
1H), 8.00 (d, 2H), 8.56-8.47 (m, 1H) ; MS: m/z 514.2 (M -  
H)<sup>-</sup>。

- 5 根據如上實例71所述之程序，且置換適當試劑、起  
始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
下列化合物：

#### 化合物504

- N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-  
10 基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.68 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.51-2.42 (m, 1H),  
2.88-2.73 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.92 (s, 3H),  
4.18-4.09 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H),  
7.84-7.78 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.49-8.42 (m,  
15 1H) ; MS: m/z 484.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

#### 化合物505

- N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-  
基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.68 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H);  
20 2.85-2.72 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H),  
5.28 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.84-7.79 (m,  
1H), 8.02 (d, 2H), 8.53-8.46 (m, 1H) ; MS: m/z 486.2 (M -  
H)<sup>-</sup>。

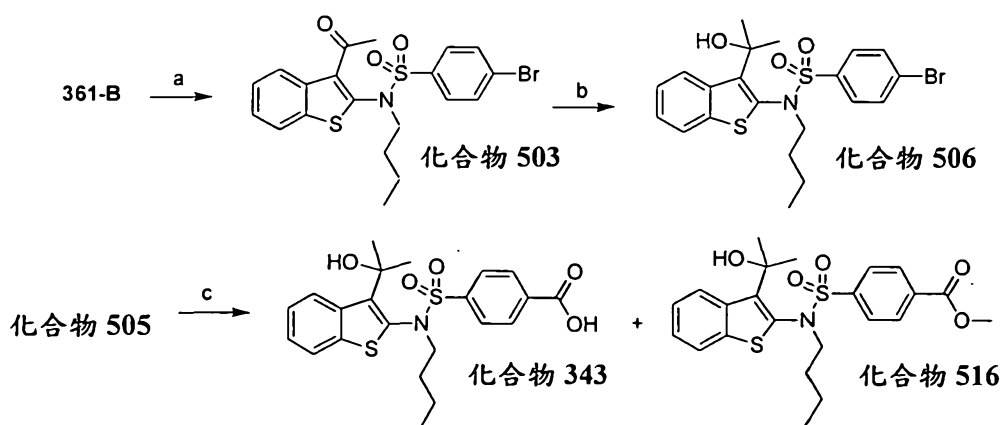
#### 化合物654

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-溴-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.05-0.02 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H), 0.78-0.64 (m, 1H), 1.41 (q, 2H), 3.71 (t, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 4H)。

### 化合物657

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0.02- -0.16 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 2H), 0.68-0.56 (m, 1H), 1.27-1.08 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.83-7.75 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H); MS: m/z 458.2 (M - H)<sup>-</sup>。

### 15 實例72



a) 1-溴丁烷, KOH, 1-丁基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎊四氟硼酸酯; b) MeMgCl, THF; c) CO, Pd催化劑, iPr<sub>2</sub>NEt, MeOH, DMF。

## 化合物503

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-溴-苯磺醯胺。將粉末狀KOH (0.397公克, 7.08毫莫耳)、接著1-溴丁烷(1.00毫升, 9.27毫莫耳)加入化合物361-B (0.600公克, 1.46毫莫耳)於1-丁基-3-甲基-1H-咪唑-3-鎗四氟硼酸酯(12毫升)之溶液中, 且使反應在150 °C下加熱2.5小時。加入額外之1-溴丁烷(0.50毫升, 4.63毫莫耳), 使反應混合物加熱額外1小時, 其中加入額外之KOH (0.198公克, 3.53毫莫耳), 並將反應混合物在150 °C下加熱2天。使反應混合物冷卻至周圍溫度, 以H<sub>2</sub>O (100毫升)稀釋, 以EtOAc (200毫升)萃取, 以H<sub>2</sub>O (2x100毫升)、鹽水(100毫升)洗滌有機萃取物, 使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃褐色半固體之0.347公克化合物503。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.86 (t, 3H), 1.35 (h, 2H), 1.60 (p, 2H), 2.66 (s, 3H), 3.63 (br s, 2H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.97-7.93 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H); MS: m/z 466.1 (MH<sup>+</sup>)。

20

## 化合物506

N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-溴-苯磺醯胺。將MeMgCl (1.20毫升, 3M於THF)加入化合物503 (0.330公克, 0.71毫莫耳)於THF (10毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌18小時。以飽和NH<sub>4</sub>Cl

溶液(5毫升)、鹽水(5毫升)使反應混合物驟冷，使其於  
 MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發。藉由急驟管柱層  
 析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化物質，得到呈  
 灰白色粉末之0.22公克化合物**506**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  
 5 δ 0.82 (t, 3H), 1.42-1.15 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.71  
 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H),  
 5.28 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 2H),  
 7.82-7.77 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 8.54-8.49 (m, 1H);  
 MS: m/z 464 (M - OH)<sup>-</sup>。

10

#### 化合物**343**及**516**

N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩  
 -2-基)-4-羧基-苯磺醯胺(化合物**343**)及N-(丁基)-N-(3-(1-  
 羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯  
 胺(化合物**516**)。將iPr<sub>2</sub>NEt (0.15毫升，0.86毫莫耳)、接  
 15 著(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)氯化物(0.035公  
 克，0.04毫莫耳)加入化合物**506** (0.201公克，0.42毫莫耳)  
 於DMF (5毫升)及MeOH (2毫升)之溶液中。以氫氣使反  
 應混合物脫氣，於乾冰丙酮浴上冷卻，且以一氧化碳充  
 氣。將反應容器密封，且在60 °C下加熱18小時。將反應  
 20 冷卻至周圍溫度，加入iPr<sub>2</sub>NEt (0.15毫升，0.86毫莫耳)  
 及(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)氯化物(0.035公  
 克，0.04毫莫耳)，使反應混合物於乾冰-丙酮浴上冷卻，  
 以一氧化碳充氣，密封反應容器，且在60 °C下加熱7小  
 時。此步驟重複一次且在60 °C下加熱5天。將反應混合



物冷卻，在真空下濃縮，溶於MeOH中，過濾且在真空下。使粗殘留物進行逆相層析(25-95%乙腈/水+ 0.1% TFA)且冷凍乾燥，得到0.009公克之化合物343及0.015公克之化合物516。

5

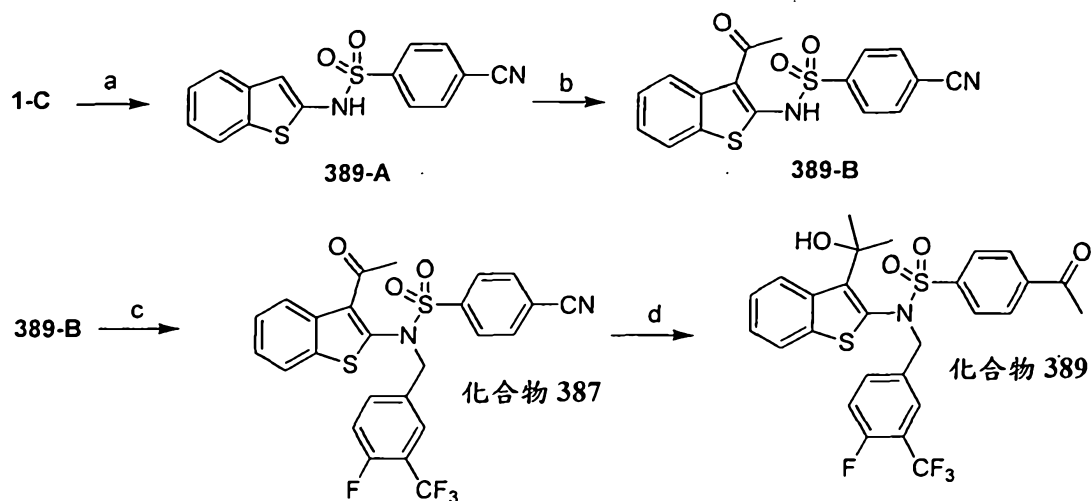
### 化合物343

N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (t, 3H), 1.43-1.15 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.17 (d, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 13.58 (s, 1H); MS: m/z 446.3 (M - H)<sup>-</sup>。

### 化合物516

N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81 (t, 3H), 1.43-1.15 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.28 (br s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.54-8.48 (m, 1H); MS: m/z 444.3 (M - OH)<sup>+</sup>。

## 實例73



a) 4-氰基苯-1-磺醯基氯，吡啶，DCM；b) AcCl，  
 SnCl<sub>4</sub>，DCM；c) 4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)苯，  
 KOtBu，18-C-6，DMF；d) MeMgCl，THF。

- 5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-氰基苯磺醯胺(389-A)。將  
 4-氰基苯-1-磺醯基氯(1.01公克，5.0毫莫耳)在3分鐘內逐  
 部分加入冷卻於冰浴上之化合物1-C (0.927公克，5.0毫  
 莫耳)於吡啶(10毫升)及二氯甲烷(5毫升)之攪拌溶液  
 中。使反應緩慢回溫至周圍溫度，且使其攪拌72小時。  
 10 將反應混合物在減壓下濃縮，使粗殘留物在EtOAc (100  
 毫升)及1N HCl (25毫升)之間分隔，分離層，以鹽水(25  
 毫升)洗滌有機相，使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空  
 下蒸發。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度  
 洗提而純化粗殘留物，得到呈黃棕色粉末之1.22公克化  
 15 合物389-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.91 (s, 1H), 7.33-7.21  
 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.99-7.93  
 (m, 2H), 8.11-8.05 (m, 2H), 11.49 (br s, 1H)；MS: m/z  
 313.1 (M - H)<sup>-</sup>。

**N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-氟基苯磺醯胺**

(**389-B**)。將冰冷乙醯基氯(0.36毫升, 5.06毫莫耳)與SnCl<sub>4</sub>(0.51毫升, 4.32毫莫耳)於DCM (25毫升)之預混合溶液加入(5分鐘)冷卻於冰浴上之化合物**389-A** (1.22公克, 3.88毫莫耳)於DCM (10毫升)之懸浮液中。使反應混合物緩慢回溫至周圍溫度且攪拌18小時。以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(25毫升)使反應混合物驟冷, 通過矽藻土墊過濾, 使有機物於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下濃縮, 得到呈半純產物之1.62公克化合物**389-B**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.55 (s, 3H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.04-7.92 (m, 4H), 8.21 (d, 1H); MS: m/z 355.1 (M - H)<sup>-</sup>。

**化合物387**

**N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-氟基-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺**。將KOtBu溶液(4.30毫升, 1M於THF)加入化合物**389-B** (假設3.88毫莫耳)於DMF (25毫升)之溶液中, 使反應攪拌5分鐘, 然後於其中加入18-C-6 (1.03公克, 3.89毫莫耳)及4-(溴甲基)-1-氟-2-(三氟甲基)苯(1.80毫升, 11.63毫莫耳)。使反應混合物攪拌4天, 在真空下濃縮, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化物質, 得到呈黃褐色亮光物之1.59公克化合物**387**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.37 (s, 3H), 5.02 (br s, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.74-7.66 (m, 2H), 8.05-7.92 (m, 4H), 8.22-8.16 (m, 2H)。

**化合物389**

4-乙醯基-N-(4-氟-3-三氟甲基苯甲基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-苯磺醯胺。將MeMgCl (1.90毫升，3M於THF)在5小時內逐部分加入化合物387 (0.267公克，0.50毫莫耳)於THF (5毫升)之溶液，且使反應攪拌額外30分鐘。以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(5毫升)使反應驟冷，使層分隔，使有機相於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，得到呈亮黃色固體之0.075公克化合物389。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.64 (d, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 5H), 7.83-7.76 (m, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 8.42-8.35 (m, 1H); MS: m/z 548.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

根據如上實例73所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

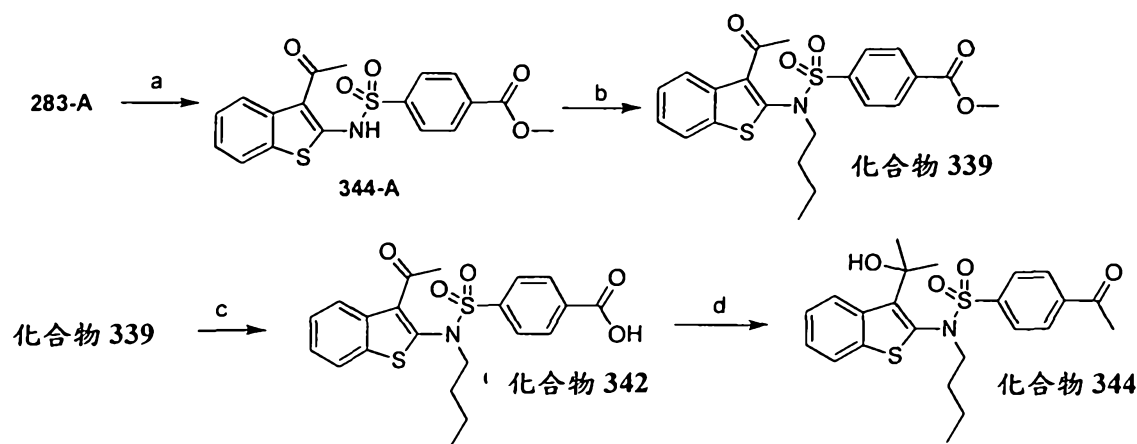
#### 化合物772

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯甲基)-4-氟基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.27 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.32-7.34 (d, 2H), 7.43-7.49 (m, 5H), 7.93-8.03 (m, 5H), 8.16-8.18 (m, 2H); MS: m/z 531.0 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物773

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-氟基-苯磺醯胺。MS: m/z 481.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 實例74



- a) AcCl, SnCl<sub>4</sub>, DCM; b) Ph<sub>3</sub>P, DEAD, 丁-1-醇, THF; c) 1. LiOH·H<sub>2</sub>O, THF, H<sub>2</sub>O; 2. 水性HCl; d) MeMgCl, THF。

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺 (344-A)。將乙醯基氯(0.28毫升, 3.93毫莫耳)及SnCl<sub>4</sub> (0.39毫升, 3.31毫莫耳)於DCM (20毫升)之預混合溶液加入(5分鐘)在冰浴之化合物283-A (1.05公克, 3.01毫莫耳)於DCM (4毫升)之懸浮液中。使反應混合物緩慢回溫至周圍溫度且攪拌18小時。以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(25毫升)使反應混合物驟冷, 通過矽藻土墊過濾, 使有機物於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下濃縮。以EtOAc (4毫升)碾磨殘留物, 使其過濾且風乾, 得到呈黃褐色粉末之0.925公克化合物344-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.55 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.24 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 8.16 (d, 1H); MS: m/z 390.0 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物339

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-甲酯基-  
苯磺醯胺。將40% DEAD-甲苯溶液(1.60毫升，3.60毫莫  
耳)加入三苯基膦(0.933公克，3.56毫莫耳)於THF (30毫升)  
5 之溶液中，且使反應混合物攪拌2分鐘。加入化合物344-A  
(0.924公克，2.37毫莫耳)，使反應混合物攪拌額外5分  
鐘，其中加入正丁醇(0.26毫升，2.84毫莫耳)，且使反應  
攪拌4天。使反應混合物在真空下濃縮，且藉由急驟管柱  
層析( $\text{SiO}_2$ )、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物，  
10 得到呈白色泡沫之0.624公克化合物339。 $^1\text{H-NMR}$   
(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.86 (t, 3H), 1.35 (h, 2H), 1.61 (p, 2H), 2.67  
(s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.52-7.43 (m, 2H),  
7.87-7.83 (m, 2H), 7.94-7.91 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 3H);  
MS: m/z 446.1 (MH+)。

15

## 化合物342

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-4-羧基-苯  
磺醯胺。將LiOH $\cdot$ H $_2$ O (0.042公克，1.00毫莫耳)加入化  
合物339 (0.361公克，0.81毫莫耳)於5:1 THF/水混合物(10  
毫升)中，且使反應混合物攪拌2.5小時。在真空下蒸發溶  
劑，以H $_2$ O (5毫升)稀釋殘留物，以1N HCl (1.0毫升)酸  
20 化，將沉澱物過濾，以H $_2$ O洗滌且在真空下乾燥，得到  
呈白色粉末之0.334公克化合物342。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  
 $\delta$  0.86 (t, 3H), 1.35 (h, 2H), 1.61 (p, 2H), 2.67 (s, 3H), 3.65  
(br s, 2H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.96-7.90 (m,

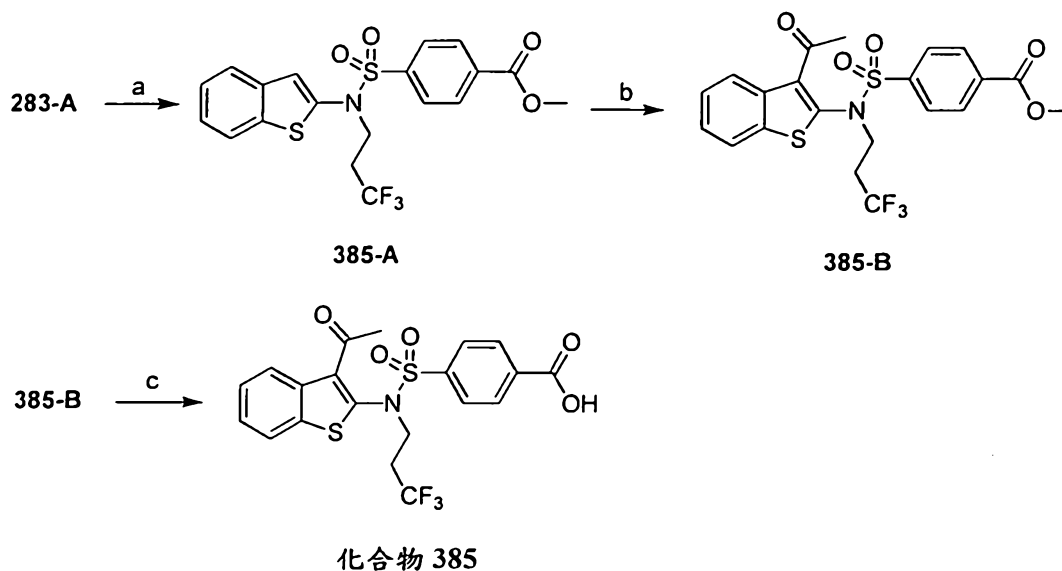
1H), 8.18-8.10 (m, 3H), 13.63 (s, 1H); MS: m/z 430.2 (M - H)<sup>-</sup>。

### 化合物344

N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩  
5 -2-基)-4-乙醯基-苯磺醯胺。將化合物342 (0.216公克，  
0.50毫莫耳)於THF (2.5毫升)之溶液在2分鐘內逐滴加入  
MeMgCl (0.37毫升，3M於THF)於THF (2.5毫升)之溶液  
中。在4小時內以三部分加入額外之MeMgCl (0.54毫升，  
● 3M於THF)，且使反應混合物攪拌額外45分鐘。以飽和  
10 NH<sub>4</sub>Cl溶液(5毫升)使反應驟冷，使有機層於MgSO<sub>4</sub>上乾  
燥、過濾且在真空下濃縮。藉由逆相層析(25-95%乙腈/  
水+ 0.1% TFA)純化粗殘留物，合併產物部分，以聚(乙烯  
基吡啶)處理，使其過濾、冷凍且凍乾，得到呈乳霜顏色  
粉末之0.047公克化合物344。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.81  
15 (t, 3H), 1.50-1.14 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.72 (s, 3H),  
1.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 1H), 3.89-3.77 (m,  
● 1H), 5.31 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H),  
7.97 (d, 2H), 8.91 (d, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H); MS: m/z  
428.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

20

### 實例75



a)  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DEAD, 3,3,3-三氟丙-1-醇, THF; b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ; c) 1.  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; 2. 水性HCl。

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-4-甲酯基-  
 5 -苯磺醯胺(385-A)。將40% DEAD-甲苯溶液(3.85毫升, 8.67毫莫耳)加入三苯基膦(2.27公克, 8.64毫莫耳)於THF (60毫升)之溶液中, 使反應混合物攪拌2分鐘, 加入化合物283-A (2.0公克, 5.76毫莫耳), 使反應混合物攪拌額外5分鐘, 其中加入3,3,3-三氟丙-1-醇(0.61毫升, 6.90毫莫耳), 且使反應攪拌18小時。將反應混合物在真空下濃縮, 且藉由急驟管柱層析( $\text{SiO}_2$ )、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃褐色固體之2.16公克化合物385-A。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.68-2.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H),  
 10 7.84-7.76 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 3H), 8.18-8.11 (m, 2H); MS: m/z 444.1 (MH<sup>+</sup>)。

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟丙

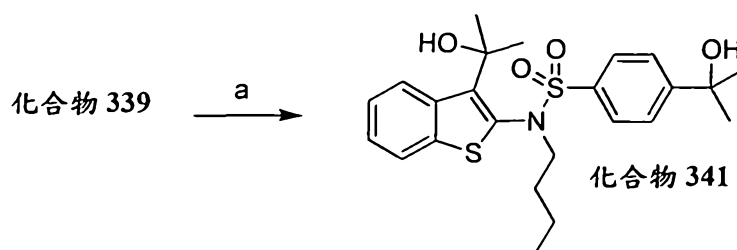


基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(385-B)。將乙酸酐(10毫升)及85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.10毫升)加入化合物385-A (0.388公克, 0.87毫莫耳)中, 且使反應在100 °C下加熱3天。加入額外乙酸酐(10毫升), 使反應混合物加熱額外4天。將反應混合物冷卻, 5 在真空下濃縮, 於EtOAc (100毫升)及飽和NaHCO<sub>3</sub> (50毫升)之間分隔, 使其過濾, 以鹽水(50毫升)洗滌有機層, 於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、且在真空下濃縮。藉由急驟管柱層析 (SiO<sub>2</sub>)、以EtOAc-庚烷梯度洗提而純化粗殘留物, 得到 呈無色油之0.197公克化合物385-B。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10 δ 2.64 (s, 3H), 2.91-2.72 (m, 2H), 4.01-3.87 (m, 5H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.99-7.92 (m, 1H), 8.19-8.08 (m, 3H); MS: m/z 486.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物385

N-(3-乙醯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙 15 基)-4-羧基-苯磺醯胺。將LiOH·H<sub>2</sub>O (0.021公克, 0.50毫莫耳)加入化合物385-B (0.190公克, 0.39毫莫耳)於5:1 THF/水混合物(5毫升)中, 且使反應混合物在周圍溫度下 攪拌18小時。在真空下蒸發溶劑, 粗殘留物溶於溫H<sub>2</sub>O (5 毫升)中, 以1N HCl (0.5毫升)酸化, 過濾沉澱物, 以H<sub>2</sub>O 20 洗滌, 且在真空下乾燥, 得到呈白色粉末之0.166公克化 合物385。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.64 (s, 3H), 2.91-2.73 (m, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.99-7.91 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 3H), 13.65 (s, 1H); MS: m/z 470.1 (M - H)<sup>-</sup>。

## 實例76



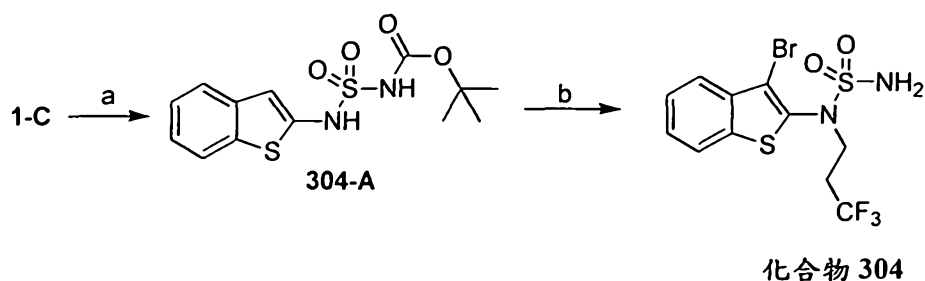
a) MeMgCl, THF。

5

## 化合物341

**N-(丁基)-N-(3-(1-羥基-1-甲基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基)-4-(2-1-羥基-1-甲基-乙基)-苯磺醯胺。**將化合物339 (0.232公克, 0.52毫莫耳)於THF (2.5毫升)之溶液加入 MeMgCl (0.20毫升, 3M於THF)於THF (1毫升)之溶液  
 10 中。將額外之MeMgCl (0.70毫升, 3M於THF)於18小時內逐部分加入反應混合物中, 以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(5毫升)使反應驟冷, 分離層, 使有機層於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下濃縮。藉由逆相層析(25-95%乙腈/水+ 0.1% TFA)純化粗殘留物, 合併產物部分, 以聚(乙烯基吡啶)  
 15 處理, 使其過濾、冷凍且凍乾, 得到呈灰白色粉末之0.087公克化合物341。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.80 (t, 3H), 1.39-1.13 (m, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 5.39-5.22 (br m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.82-7.70 (m, 5H),  
 20 8.57-8.49 (m, 1H); MS: m/z 444.2 (M - OH)<sup>+</sup>。

## 實例77



a) 1. DCM, 吡啶; 2. ClSO<sub>2</sub>NCO, t-BuOH, DCM;

b) 1. Ph<sub>3</sub>P, DEAD, 3,3,3-三氟丙-1-醇, THF; 2. NBS, DCE, HOAc; 3. TFA。

- 5 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-胺磺醯基胺基甲酸第三丁酯 (304-A)。將第三丁醇(0.57毫升, 6.00毫莫耳)於1-2分鐘內逐滴加入氯磺醯基異氰酸酯(0.52毫升, 5.96毫莫耳)於 DCM (5毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌2小時。以吡啶(1毫升)處理化合物1-C (0.928公克, 10 5.00毫莫耳)於DCM (10毫升)之懸浮液, 將所得溶液於冰浴上冷卻, 且於4分鐘內逐滴加入上述之反應混合物。使反應混合物緩慢回溫至周圍溫度且攪拌18小時。將反應混合物在真空下濃縮, 將殘留物溶於DCM (100毫升)中, 以1N HCl (25毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub> (25毫升)、鹽水(25 15 毫升)洗滌, 使有機相於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發。以DCM (10毫升)碾磨粗固體, 使其過濾, 以DCM (2毫升)洗滌且風乾, 得到呈灰白色粉末之0.602公克化合物304-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.39 (s, 9H), 6.98 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 11.11 (s, 1H), 20 11.40 (s, 1H); MS: m/z 351.1 (MNa<sup>+</sup>)。

### 化合物304

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-硫  
醯胺。將40% DEAD-甲苯溶液(0.84毫升，1.89毫莫耳)  
加入 $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.492公克，1.88毫莫耳)於THF (15毫升)之溶  
液中，使反應混合物攪拌2分鐘，加入化合物304-A (0.352  
5 公克，1.07毫莫耳)，且接著將反應混合物平均分成5個部  
分。將3,3,3-三氟-丙-1-醇(0.025毫升，0.30毫莫耳)加入一  
部分之上述反應混合物中，將反應攪拌18小時，且在真  
空下蒸發溶劑。將粗殘留物溶於1：1二氯乙烷/乙酸(2毫  
● 升)中，加入NBS (0.053公克，0.30毫莫耳)，且使反應混  
10 合物攪拌1小時。加入額外之NBS (0.011公克，0.06毫莫  
耳)，使反應混合物攪拌30分鐘，加入三氟乙酸(0.50毫  
升)，且使反應混合物攪拌3天。在真空下蒸發溶劑，藉  
由逆相層析(25-95%乙腈/水+ 0.1% TFA)純化粗殘留物，  
且使產物部分冷凍且凍乾，得到0.012公克化合物304。  
15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.64-2.54 (m, 2H), 3.80 (t, 2H),  
7.58-7.50 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.82-7.76 (m, 1H),  
● 8.05-8.00 (m, 1H); MS: m/z 403 (MH+)。

根據如上實例77所述之程序，且置換適當試劑、起  
始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之  
20 下列化合物：

### 化合物303

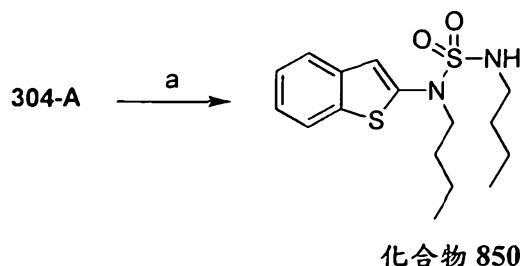
N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(環丙基甲基)-硫醯  
胺。MS: m/z 361.0 (MH+)。

### 化合物849

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N,N'-雙-丁基-硫醯胺。

MS: m/z 419.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例 78



5

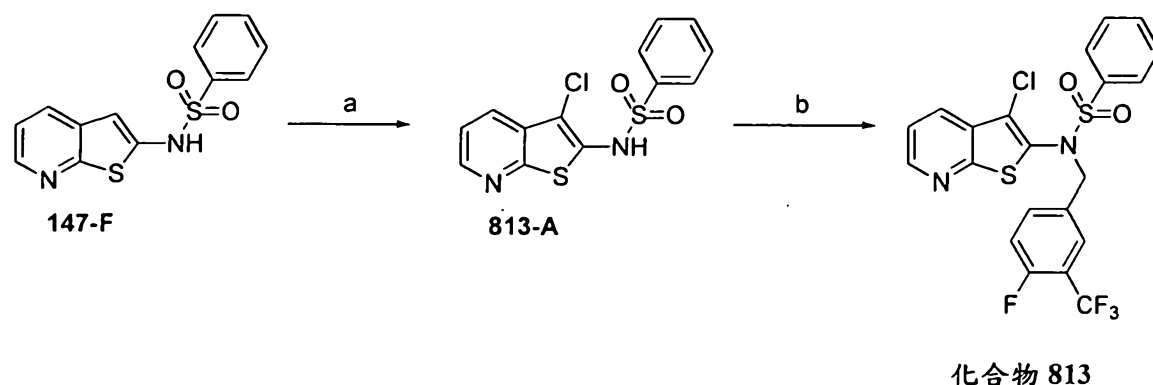
a) 1. Ph<sub>3</sub>P, DEAD, 丁-1-醇, THF; 2. TFA, DCM。

### 化合物 850

N-苯并[b]噻吩-2-基-N,N'-雙-丁基-硫醯胺。將40%  
DEAD-甲苯溶液(0.17毫升, 0.38毫莫耳)加入Ph<sub>3</sub>P (0.100  
10 公克, 1.88毫莫耳)於THF (3毫升)之溶液中, 使反應混合  
物攪拌2分鐘, 加入化合物304-A (0.083公克, 1.07毫莫  
耳), 使反應混合物攪拌5分鐘, 加入丁-1-醇(0.027毫升,  
0.29毫莫耳), 且使反應混合物攪拌18小時。加入三氟乙  
15 酸(0.50毫升), 將反應混合物攪拌1小時, 且在減壓下蒸  
發溶劑。將DCM (2毫升)及TFA (1毫升)加入殘留物中,  
使反應混合物攪拌3天, 在真空下蒸發溶劑, 藉由逆相層  
析(25-95%乙腈/水+ 0.1% TFA)純化粗殘留物, 且使產物  
部分冷凍且凍乾, 得到0.02公克化合物850。<sup>1</sup>H-NMR  
(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.89-0.80 (m, 6H), 1.36-1.22 (m, 4H),  
20 1.44-1.36 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 2.92 (q, 2H), 3.60 (t,  
2H), 7.27 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.71 (t, 1H),  
7.80-7.76 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H); MS: m/z 341.2

(MH<sup>+</sup>)。

## 實例79



5

a) NCS, DMF; b) 60% NaH, 4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴, DMF。

**N-(3-氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-苯磺醯胺(813-A)。**

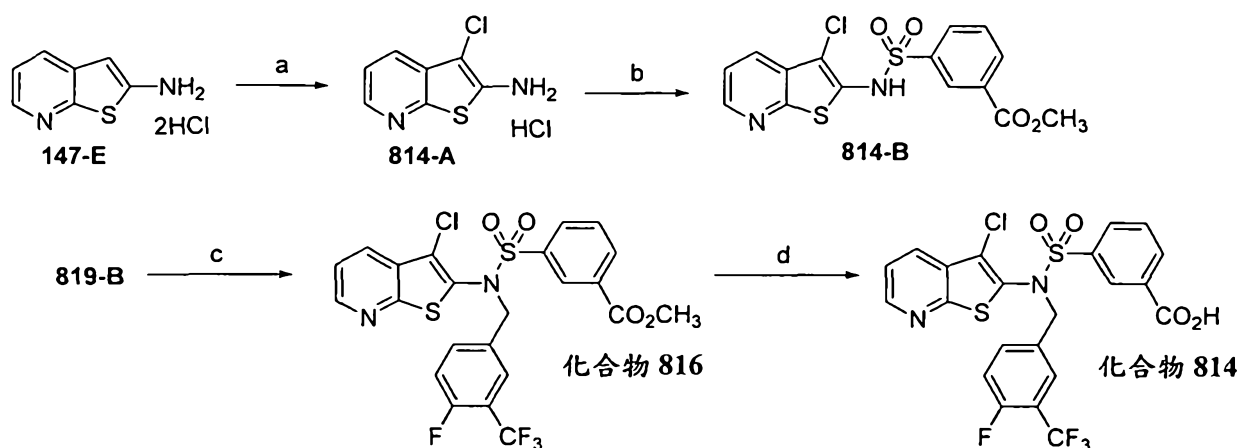
- 10 將N-氯琥珀醯亞胺(94.4毫克, 0.707毫莫耳)在氫氣、周圍溫度下加入於DMF (1毫升)之化合物147-F (0.26公克, 0.643毫莫耳)中, 且使反應混合物攪拌16小時。加入乙酸乙酯, 以H<sub>2</sub>O (2X)、鹽水洗滌混合物, 在減壓下蒸發, 且藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化, 得到呈黃褐色固體之
- 15 0.072公克化合物813-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.50 (dd, 1H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 8.58 (dd, 1H)。

## 化合物813

- 20 **N-(3-氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。** 將60% NaH (9.3毫克, 0.233毫莫耳)在氫氣下加入化合物813-A (72.1毫克, 0.222毫莫耳)

於DMF (1毫升)之溶液，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌15分鐘。加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(0.034毫升，0.222毫莫耳)，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌6天。加入飽和之NaHCO<sub>3</sub>，以EtOAc萃取溶液，以鹽水洗滌，使其於K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗提而純化粗殘留物，合併純的部分，加入過量1M乙醚性氯化氫，且使混合物在減壓下蒸發，得到呈白色固體之80毫克化合物**813**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.93 (s, 2H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.63-7.78 (m, 4H), 7.80-7.90 (m, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.65-8.76 (m, 1H); MS: m/z 501.04 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例80



15 a) NCS, DMF; b) 3-氯磺醯基-苯甲酸甲基酯，吡啶；  
c) 60% NaH, 4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴，DMF；d) 3N NaOH, MeOH。

3-(氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-胺(814-A)。將N-氯琥珀醯亞胺(0.22公克，1.65毫莫耳)在氫氣、周圍溫度下加

入化合物147-E (0.30公克，1.34毫莫耳)於DMF (4毫升)之均質溶液中，使反應混合物攪拌數天，加入EtOAc，且使沉澱物過濾，得到呈白色固體之0.12公克化合物814-A。MS: m/z 185 (MH+)。

- 5            3-(氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-3-甲酯基-苯磺醯胺 (814-B)。將3-氯磺醯基-苯甲酸甲基酯(0.153公克，0.654毫莫耳)在氫氣、周圍溫度下加入化合物814-A (0.17公克，0.654毫莫耳)於吡啶 (1.7毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌24小時。加入額外部分之3-氯磺醯基-苯甲酸甲基酯(0.03公克，0.128毫莫耳)，且使反應混合物攪拌額外48小時，同時加入額外部分之3-氯磺醯基-苯甲酸甲基酯(0.043公克，0.183毫莫耳)，且使反應混合物攪拌18小時。在減壓下蒸發溶劑，且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以1：1庚烷：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、及1：3丙酮：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗提而純化粗殘留物，得到0.12公克化合物814-B。MS: m/z 383.05 (MH+)。

### 化合物816

- 20            N-(3-氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-3-甲酯基-苯磺醯胺。將60% NaH (13.8毫克，0.345毫莫耳)在氫氣下加入化合物814-B (0.12公克，0.313毫莫耳)於DMF (2毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌15分鐘。加入4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴(0.048毫升，0.329毫莫耳)，使反應混合物攪拌5天，加入水，以EtOAc萃取，以鹽水洗滌，於K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>上乾燥、

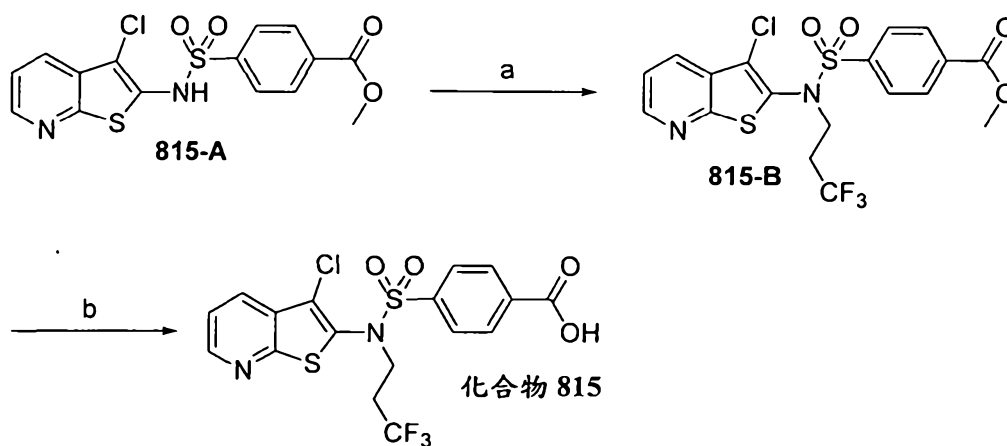


過濾且在減壓下蒸發，且藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化，得到呈清撒油之0.06公克化合物**816**。MS: m/z 559.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物814

- 5 **N**-(3-氯-噻吩并[2,3-*b*]吡啶-2-基)-**N**-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-羧基-苯磺醯胺。將3N NaOH (0.066毫升，0.197毫莫耳)加入化合物**816** (0.055公克，0.0983毫莫耳)於甲醇(5.5毫升)之溶液中，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌6天，在減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶在0.1% TFA於乙腈/DMSO中，且藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化，得到呈白色固體之0.04公克化合物**814**。MS: m/z 545.07 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例81



15

- a) PPh<sub>3</sub>, DEAD, 3,3,3-三氟-丙-1-醇, THF, 甲苯;  
b) 3N NaOH, MeOH。

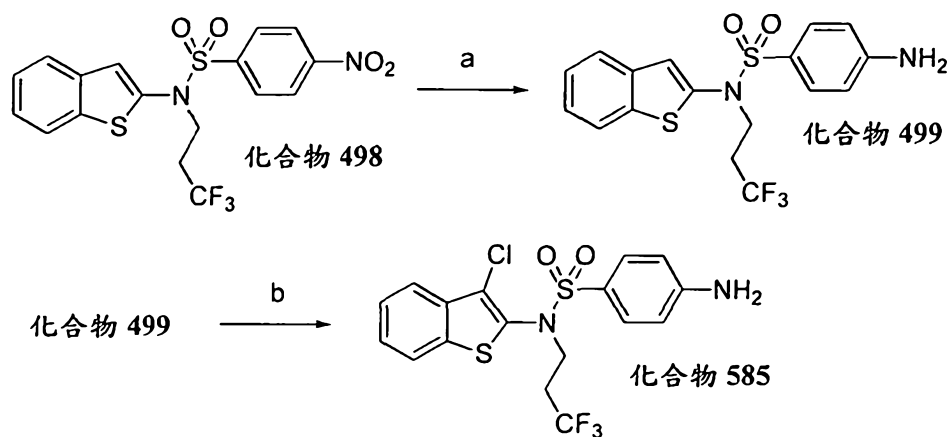
化合物**815-A**係藉由實例80、步驟A及B中用於合成化合物**814-B**之方法製備。

N-(3-氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(815-B)。將 $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.268公克, 0.101毫莫耳)、THF (7毫升)及於甲苯之40% DEAD (0.449毫升, 0.101毫莫耳)在氬氣下加入一燒瓶中, 且使反應混合物攪拌2分鐘。加入化合物815-A (0.258公克, 0.674毫莫耳), 使反應混合物攪拌5分鐘, 其中加入於THF (3毫升)之3,3,3-三氟-丙-1-醇(0.095公克, 0.809毫莫耳), 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌6天。在減壓下蒸發溶劑, 且藉由逆相pHPLC ( $\text{C}_{18}$ )純化殘留物, 得到0.167公克之化合物815-B。MS:  $m/z$  479.1 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 化合物815

N-(3-氯-噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-羧基-苯磺醯胺。將3N NaOH (0.116毫升, 0.348毫莫耳)在氬氣下加入化合物815-B (0.167公克, 0.348毫莫耳)於甲醇(12毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。加入額外部分之3N NaOH (0.116毫升, 0.348毫莫耳), 且使反應混合物攪拌6天。將1N HCl (0.804毫升, 0.804毫莫耳)加入反應中, 且過濾沉澱物, 得到呈白色固體之0.115公克化合物815。MS:  $m/z$  465.0 ( $\text{MH}^+$ )。

## 實例82



a) 5% 硫化Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH; b) NCS, DMF。

5

## 化合物499

4-氨基-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。將含有5%硫化Pd/C (0.05公克, 10% w/w)、化合物498 (0.49公克, 1.14毫莫耳)及甲醇(20毫升)之Paar燒瓶在氫大氣下反應3天。將催化劑通過矽藻土墊過濾, 且在減壓下蒸發濾液, 得到呈灰白綠色固體之0.49公克化合物499。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.48 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.65-7.75 (m, 2H); MS: m/z 401.19 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物585

15

4-氨基-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。將N-琥珀醯亞胺(0.084公克, 0.494毫莫耳)加入化合物499 (0.18公克, 0.450毫莫耳)於DMF (2.5毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌3天。將乙醚加入反應混合物中, 以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機物, 且在減壓下蒸發溶劑。藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化粗殘留物,

20

得到呈米黃色膠之0.036公克化合物**585**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.42-2.60 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 6.65-6.72 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H); MS: m/z 435.14 (MH<sup>+</sup>)。

- 5 根據如上實例82所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物**586**

- 4-胺基-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-氯-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40-2.58 (m, 2H), 3.79-3.88 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 2H); MS: m/z 435.14 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物**587**

- 15 4-胺基-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。化合物**587**係使用實例82步驟B中之方法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.43-2.61 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 2H), 6.65-6.73 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 1H),  
20 7.77-7.83 (m, 1H); MS: m/z 479.23 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物**588**

● 4-胺基-3-溴-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。化合物**588**係以來自合成化合物**587**之副產物而分離，其使用實例82步驟B之方法、以NBS

取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.44-2.62 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.91 (d, 1H); MS: m/z 558.92 (MH<sup>+</sup>)。

5

#### 化合物650

4-胺基-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。化合物650係使用實例1步驟C及D、及實例82步驟A及B之方法製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.78 (s, 2H), 6.65-6.74 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.59-7.69 (m, 3H), 7.70-7.74 (m, 1H); MS: m/z 559.08 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物651

4-胺基-3-溴-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。化合物651係以來自合成化合物650之副產物而分離，其使用實例82步驟B之方法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.79 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.37-7.58 (m, 5H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.92 (d, 1H); MS: m/z 638.85 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物653

4-胺基-N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-苯磺醯胺。化合物653係使用實例1步驟C及D、及實例82步驟A之方法製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.76 (s, 2H), 6.62-6.70 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.63 (td, 2H); MS:

m/z 481.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物666

4-胺基-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺。化合物666係使用實例1步驟C、實例3步  
5 驟A及實例82步驟A及B之方法製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52-1.75 (m, 4H), 1.96-2.15 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 6.64-6.71 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H); MS: m/z 463.11 (MH<sup>+</sup>)。

10

#### 化合物667

4-胺基-3-氯-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三  
氟-戊基)-苯磺醯胺。化合物667係以來自合成化合物585  
之副產物而分離，其使用實例82步驟B之方法而製備。  
MS: m/z 497.02 (MH<sup>+</sup>)。

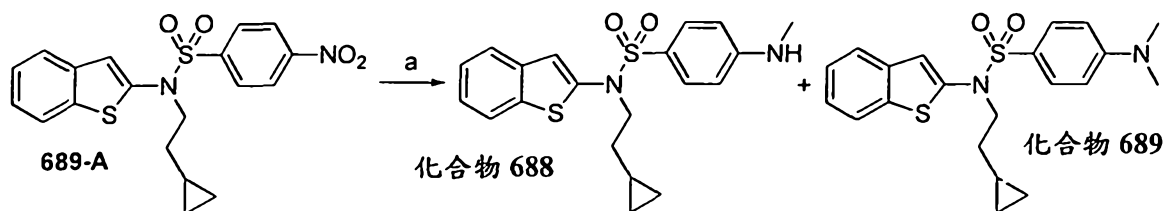
15

#### 化合物668

4-胺基-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊  
基)-苯磺醯胺。化合物668係使用實例1步驟C、實例3步  
驟A及實例82步驟A及B之方法、以N-溴琥珀醯亞胺取代  
N-氯琥珀醯亞胺而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.52-1.75  
20 (m, 4H), 1.96-2.14 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 6.64-6.73 (m, 2H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H); MS: m/z 508.90 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例83

25



a) 10% Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH/HCHO。

化合物689-A係藉由實例1步驟C及實例3步驟A中之方法製備。

5

### 化合物688及化合物689

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲基胺基-苯磺醯胺(化合物688)及N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺(化合物689)。將一個含有受到一些甲醛污染之10% Pd/C (0.15公克, 24% w/w)、及於甲醇(100毫升)之化合物689-A (0.62公克, 1.54毫莫耳)之Paar燒瓶在氫大氣下反應2天。將催化劑通過矽藻土墊過濾, 且在減壓下蒸發濾液, 得到0.42公克之化合物688與化合物689之混合物。藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化粗混合物, 得到呈白色固體之0.016公克化合物688及呈灰白色固體之0.028公克化合物689。

### 化合物688

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲基胺基-苯磺醯胺。MS: m/z 387 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物689

20 N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-二甲基胺基-苯磺醯胺。MS: m/z 401 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例83所述之程序, 且置換適當試劑、起

始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

#### 化合物690

5 N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲基氨基-苯磺醯胺。化合物690係使用實例82步驟B中之方法製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ -0.04-0.00 (m, 6H), 0.34-0.46 (m, 7H), 0.61-0.76 (m, 3H), 1.43 (q, 7H), 2.94 (s, 3H), 3.6-3.72 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.63-7.74 (m, 3H), 7.75-7.83 (m, 1H); MS: m/z 421.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物691

15 3-氯-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲基氨基-苯磺醯胺。化合物691係以來自合成化合物690期間之副產物而分離，其使用實例82步驟B之方法而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.00-0.05 (m, 6H), 0.36-0.45 (m, 8H), 0.63-0.77 (m, 4H), 1.38-1.49 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 3.62-3.72 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H); MS: m/z 455.09 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物692

20 3-溴-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲基氨基-苯磺醯胺。化合物692係以來自合成化合物693期間之副產物而分離，其使用實例82步驟B之方法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.00-0.04 (m, 6H), 0.37-0.45 (m, 7H), 0.61-0.78 (m, 3H),

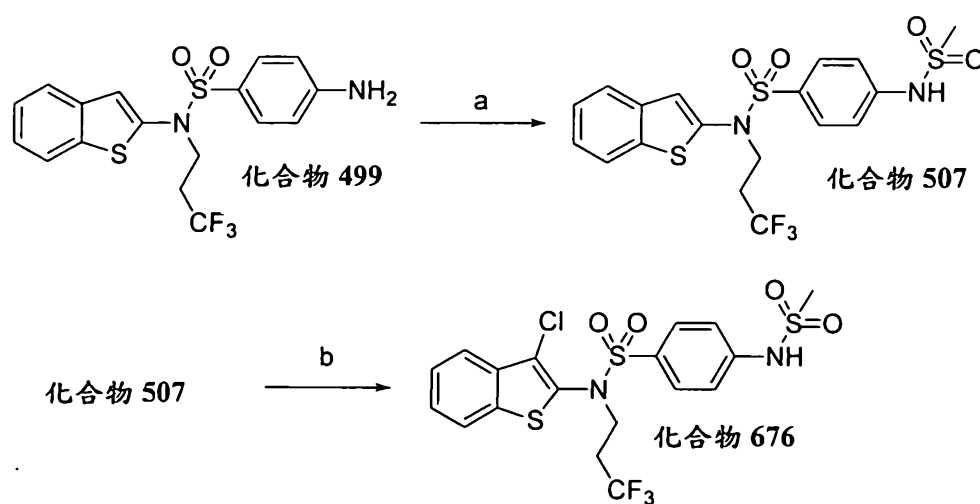


1.38-1.51 (m, 8H), 2.98 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 7.91 (d, 1H); MS: m/z 544.97 (MH<sup>+</sup>).

### 化合物693

5 N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲  
基胺基-苯磺醯胺。化合物693係使用實例82步驟B之方  
法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
-0.05-0.02 (m, 9H), 0.34-0.46 (m, 2H), 0.61-0.75 (m, 1H),  
1.37-1.52 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.63-3.73 (m, 2H), 6.83 (d,  
10 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.75-7.82 (m,  
1H); MS: m/z 465.07 (MH<sup>+</sup>).

### 實例84



15 a)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , DIEA, THF; b) NCS, DMF.

### 化合物507

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基-N-(3,3,3-三  
氟-丙基)-苯磺醯胺。將化合物499 (52.1毫克, 0.013毫莫

耳)、THF (3毫升)、DIEA (0.027毫升, 0.016毫莫耳)及甲磺醯基氯(0.010毫升, 0.013毫莫耳)在氫氣下加入一燒瓶中。使反應在70 °C下加熱數天, 在減壓下蒸發溶劑, 且藉由急驟管駐層析(SiO<sub>2</sub>)、以DCM洗提、接著以逆相  
5 pHPLC (C<sub>18</sub>)而純化粗殘留物, 得到呈黃色固體之7.2毫克化合物507。MS: m/z 479.1 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物676

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基  
● -N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。將於DMF (5毫升)之化  
10 合物507 (0.22公克, 0.460毫莫耳)在氫氣下加入N-氯琥珀醯亞胺(55.2毫克, 0.414毫莫耳)中。使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時, 加入額外部分之N-氯琥珀醯亞胺(55.2毫克, 0.414毫莫耳), 且使反應混合物攪拌額外18  
15 小時。將乙酸乙酯加入反應混合物中, 以水(2X)洗滌有機物, 在減壓下蒸發溶劑, 且藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化粗殘留物, 得到呈白色固體之119毫克化合物676。

● <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.45-2.62 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.72-7.86 (m, 4H); MS: m/z 512.96  
20 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例84所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

#### 化合物652

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲  
基)-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺。化合物652係使用實例1  
步驟C及D、及實例82步驟A、與實例84步驟A中之方法  
製備。MS: m/z 559.07 (MH+)。

5 化合物659

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
甲基)-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺。化合物659係由化合物  
652、使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步  
驟A及B中之方法而製備。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.14 (s, 3H),  
10 4.83 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H),  
7.39-7.47 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 2H),  
7.83 (d, 2H); MS: m/z 593.05 (MH+)。

化合物660

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
15 甲基)-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺。化合物660係由化合物  
652、使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步  
驟A及B中之方法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR  
(CDCl<sub>3</sub>): δ 3.14 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 7.01-7.14 (m, 2H),  
7.28-7.36 (m, 2H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.62-7.77 (m, 2H);  
20 MS: m/z 639.08 (MH+)。

化合物661

3-溴-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
基-苯甲基)-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺。化合物661係以  
合成化合物660期間之副產物而分離。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  3.14 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.71 (ddd, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.05 (s, 1H)。

#### 化合物677

5 **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(3,3,3-三氟-丙基)-4-甲磺醯基胺基-苯磺醯胺**。化合物677係由化合物507、使用實例1步驟C及D、實例3步驟A、實例82步驟A、及實例84步驟A及B中之方法、以NBS取代NCS而製備。

●  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42-2.63 (m, 2H), 3.11-3.44 (m, 3H),  
10 3.84-3.94 (m, 2H), 6.88-.24 (m, 1H), 7.30 (d, 1H),  
7.36-7.44 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.64-7.97 (m, 4H) ;  
MS: m/z 558.93 (MH+)。

#### 化合物678

● **N-(苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基-N-(5,5,5-三**  
15 **氟-戊基)-苯磺醯胺**。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.65-1.73 (m,  
4H), 1.99-2.18 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.57-3.68 (m, 2H),  
6.87 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.64-7.76 (m,  
4H) ; MS: m/z 507.02 (MH+)。

#### 化合物679

20 **N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基**  
**-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺**。 MS: m/z 541.02 (MH+)。

#### 化合物680

**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基**  
**-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺**。化合物680係使用實例84

步驟A及B中之方法、以N-溴琥珀醯亞胺取代N-氯琥珀醯亞胺而製備。MS: m/z 586.93 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物681

3,5-二氯-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。化合物681係以來自合成化合物676期間之副產物而分離，其使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步驟A及B中之方法。MS: m/z 580.84 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物682

3,5-二氯-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基-N-(5,5,5-三氟-戊基)-苯磺醯胺。化合物682係以來自合成化合物679期間之副產物而分離，其使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步驟A及B中之方法。MS: m/z 610.79 (MH<sup>+</sup>)。

#### 化合物683

3-溴-N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲磺醯基胺基-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。化合物683係以來自合成化合物677期間之副產物而分離，其使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步驟A及B中之方法。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.47-2.65 (m, 2H), 3.11-3.45 (m, 3H), 3.87-3.96 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.73-7.84 (m, 4H), 8.04-8.09 (m, 1H)。

#### 化合物713

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲磺醯基胺基-N-(3,3,3-三

氟-丙基)-苯磺醯胺。MS: m/z 479.00 (MH+)。

#### 化合物714

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲磺醯基胺基  
-N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ  
5 2.45-2.62 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 2H), 6.76 (s,  
1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.63-7.69 (m,  
1H), 7.71-7.81 (m, 2H); MS: m/z 512.99 (MH+)。

#### 化合物715

● N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-3-甲磺醯基胺基  
10 -N-(3,3,3-三氟-丙基)-苯磺醯胺。化合物715係使用實例84  
步驟A及B中之方法、以NBS取代NCS而製備。<sup>1</sup>H-NMR  
(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.46-2.64 (m, 9H), 2.96 (s, 3H),  
3.90-3.99 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H),  
7.64-7.70 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H); MS: m/z 558.85  
15 (MH+)。

#### 化合物716

● N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲  
磺醯基胺基-苯磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.00-0.06 (m,  
8H), 0.37-0.47 (m, 8H), 0.61-0.77 (m, 4H), 1.40-1.52 (m,  
20 8H), 3.12 (s, 3H), 3.67-3.76 (m, 6H), 6.97 (s, 3H),  
7.27-7.33 (m, 7H), 7.41-7.51 (m, 6H), 7.68-7.88 (m,  
12H); MS: m/z 485.04 (MH+)。

#### 化合物717

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-甲

磺醯基胺基-苯磺醯胺。化合物717係由化合物716、使用實例84步驟A及B中之方法、以NBS取代NCS而製備。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.01-0.07 (m, 7H), 0.37-0.47 (m, 7H), 0.69 (t, 4H), 1.41-1.54 (m, 7H), 3.12 (s, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.69-7.87 (m, 4H); MS: m/z 528.89 (MH+).

#### 化合物718

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-4-環丙磺醯基胺基-N-(2-環丙基-乙基)-苯磺醯胺。MS: m/z 511.02 (MH+).

#### 化合物719

N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-4-環丙磺醯基胺基-N-(2-環丙基-乙基)-苯磺醯胺。化合物719係使用實例84步驟A及B中之方法、以NBS取代NCS而製備。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.01-0.06 (m, 6H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.69 (s, 1H), 1.00-1.10 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.68-7.86 (m, 4H); MS: m/z 555.02 (MH+).

#### 化合物743

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-4-甲磺醯基胺基-2-甲氧基-苯磺醯胺。化合物743係使用實例1步驟C及D、實例82步驟A、及實例84步驟A中之方法而製備。MS: m/z 589.03 (MH+).

#### 化合物744

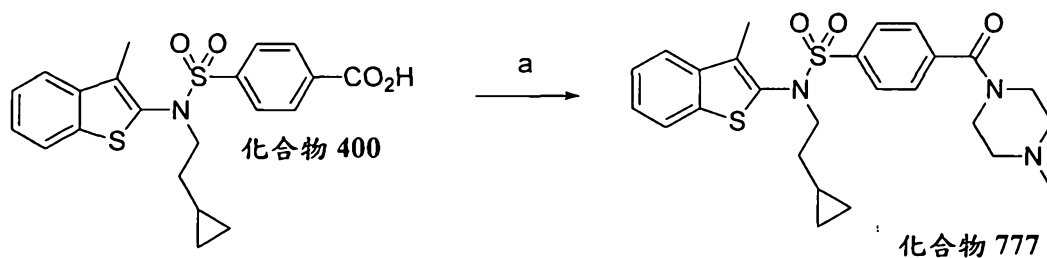
N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-4-甲磺醯基胺基-2-甲氧基-苯磺醯胺。化合物744  
 係由化合物743、使用實例84步驟B中之方法而製備。MS:  
 m/z 622.90 (MH<sup>+</sup>)。

5

### 化合物766

5-氯-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲  
 基-苯甲基)-4-甲磺醯基胺基-2-甲氧基-苯磺醯胺。化合物  
 766係以合成化合物744期間之副產物而分離。<sup>1</sup>H-NMR  
 (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 7.05 (s,  
 10 1H), 7.11 (t, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (dd, 2H),  
 7.60-7.73 (m, 2H), 7.84 (s, 1H); MS: m/z 657.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例85



15

a) HATU, DIEA, DMF, 1-甲基-六氫吡啶。

### 化合物777

N-(2-環丙基-乙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-  
 基)-4-(4-甲基-六氫吡啶-1-羰基)-苯磺醯胺。將DIEA  
 (0.0838毫升, 0.481毫莫耳)、1-甲基-六氫吡啶(0.027毫  
 20 升, 0.241毫莫耳)及HATU (0.110公克, 0.289毫莫耳)加  
 入化合物400 (0.100公克, 0.241毫莫耳)於DMF (1.5毫升)  
 之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌18小時。



加入乙酸乙酯，且以水、鹽水洗滌有機物，且在減壓下蒸發。藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化粗殘留物，得到呈白色固體之0.108公克化合物777。MS: m/z 498.18 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例85所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

### 化合物782

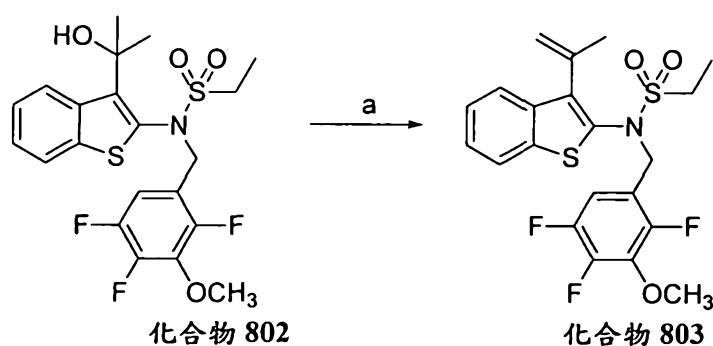
(S)-4-[(2-環丙基-乙基)-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺磺醯基]-N-吡咯啉-3-基-苯甲醯胺。MS: m/z 484.16 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物783

(R)-4-[(2-環丙基-乙基)-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-胺磺醯基]-N-吡咯啉-3-基-苯甲醯胺。MS: m/z 484.16 (MH<sup>+</sup>)。

15

### 實例86



a) 於CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O之0.1% TFA。

### 化合物803

20

N-(3-異丙烯基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2,4,5-三氟-3-甲

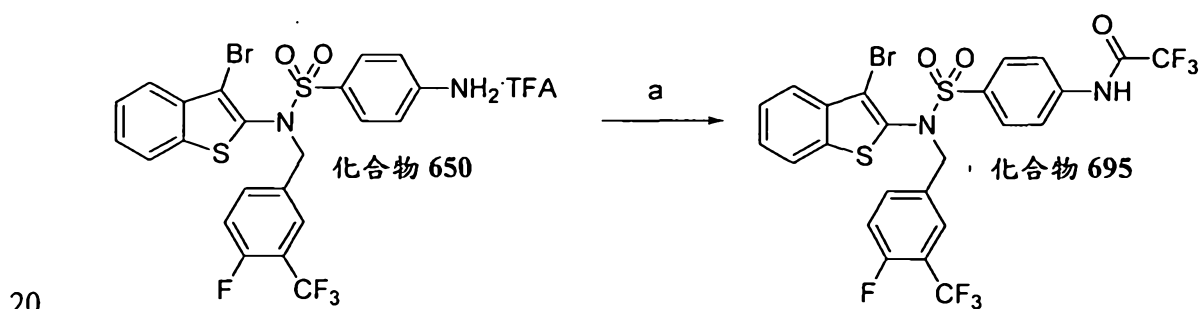
氧基-苯甲基)-乙磺醯胺。化合物802係藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)、以於CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O之0.1% TFA洗提而純化。將純部分冷凍乾燥，得到化合物802完全轉化為呈白色固體之化合物803。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (t, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.30 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 6.94 (ddd, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.61-7.74 (m, 2H); MS: m/z 456.01 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例86所述之程序，且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法，製備本發明之下列化合物：

### 化合物768

N-(4-氯-2-氟-5-甲氧基-苯甲基)-N-(3-異丙烯基-苯并[b]噻吩-2-基)-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.48 (t, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.29 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.38 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.61-7.73 (m, 2H); MS: m/z 454.12 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例87



a) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl，吡啶。

## 化合物695

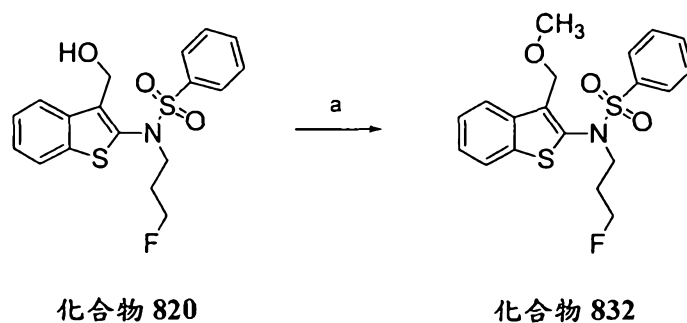
N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-4-三氟乙醯胺基-苯磺醯胺。將甲磺醯基氯(0.053  
 毫升，0.680毫莫耳)在氫氣下加入化合物650 (0.074公  
 5 克，0.136毫莫耳)於吡啶(1毫升)之溶液中，且使反應混  
 合物在周圍溫度下攪拌18小時。在減壓下蒸發溶劑，且  
 藉由逆相pHPLC (C<sub>18</sub>)純化粗殘留物，得到呈白色固體之  
 0.029公克化合物695。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.85 (s, 2H),  
 7.04-7.14 (m, 1H), 7.38-7.57 (m, 4H), 7.63-7.74 (m, 2H),  
 10 7.76-7.82 (m, 2H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.12 (s, 1H); MS:  
 m/z 654.9 (MH<sup>+</sup>)。

## 化合物694

N-(3-氟-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(2-環丙基-乙基)-4-三  
 氟乙醯胺基-苯磺醯胺。MS: m/z 503.05 (MH<sup>+</sup>)。

15

## 實例88



a) NaH, THF, MeI。

## 化合物832

20 N-(3-氟-丙基)-N-(3-甲氧基甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-  
 苯磺醯胺。將氫化鈉(16毫克，0.40毫莫耳)、接著碘甲烷

(28毫克, 0.20)在室溫下加入化合物**820** (38毫克, 0.10毫莫耳)於THF (3毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌2小時。以水使反應混合物驟冷, 以EtOAc萃取, 分離層, 且使有機相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以於己烷之15%乙酸乙酯洗提而純化粗殘留物, 得到36毫克之化合物**832**。MS: m/z 416.2 (MNa<sup>+</sup>)。

根據如上實例88所述之程序, 且置換適當試劑、起始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之下列化合物:

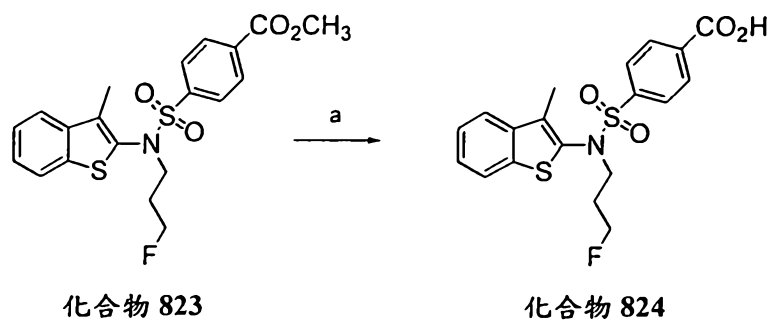
#### 化合物822

N-(3-氟-丙基)-N-[3-(1-甲氧基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-苯磺醯胺。MS: m/z 430.0 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 化合物839

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-[3-(1-甲氧基-乙基)-苯并[b]噻吩-2-基]-乙磺醯胺。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.51 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.38-2.55 (br, 2H), 3.22-3.31 (br, 3H), 4.41-4.61 (br, 2H), 5.10-5.15 (br, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H); MS: m/z 498.1 (MNa<sup>+</sup>)。

#### 實例89



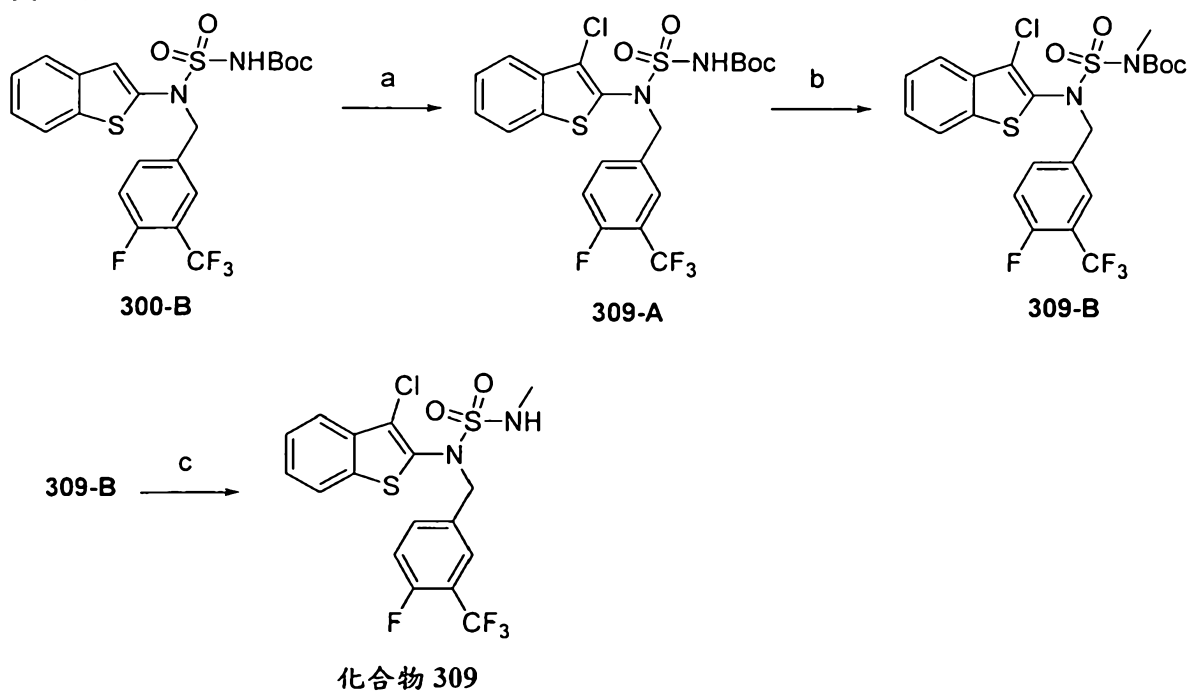
a) LiOH·H<sub>2</sub>O, THF, MeOH, H<sub>2</sub>O。

### 化合物 824

N-(3-氟丙基)-N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-

- 5 苯磺醯胺。將於水(3毫升)之氫氧化鋰(60毫克, 1.43毫莫耳)單水合物、接著甲醇(1毫升)在室溫下加入化合物**823**(100毫克, 0.237毫莫耳)於THF(9毫升)之溶液中, 且使反應混合物攪拌3小時。將反應混合物濃縮, 以2N HCl碾磨, 使其過濾且以水洗滌固體三次, 並將固體在真空
- 10 下乾燥, 得到42毫克之化合物**824**。MS: m/z 408.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例90



a) DCE, NCS; b) DMF, NaH, MeI; c) 4N HCl。

N-(4-氟-3-三氟苯甲基)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-[N'-第三丁基氧基羰基]-磺醯胺(309-A)。將NCS (173毫克, 1.29毫莫耳)加入化合物300-B (595毫克, 1.17毫莫耳)於DCE (6毫升)之溶液中, 且使反應混合物在周圍溫度下攪拌2小時。使反應混合物在減壓下濃縮, 且藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷/EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃色固體之528毫克化合物309-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.51 (s, 9H), 5.07 (s, 2H), 7.42-7.47 (q, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 2H), 8.01-8.03 (m, 1H), 11.83 (s, 1H)。

N-(4-氟-3-三氟苯甲基)-N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N'-甲基-N-(第三丁基氧基羰基)-磺醯胺(309-B)。將60% NaH (31毫克, 0.805毫莫耳)在周圍溫度下加入化合物309-A (334毫克, 0.619毫莫耳)於DMF (3毫升)之溶液中, 且使懸浮液在周圍溫度下攪拌30分鐘。逐滴加入於DMF (0.1毫升)之甲基碘化物(46微升, 0.743毫莫耳), 且使反應在周圍溫度下攪拌72小時。以EtOAc稀釋反應混合物, 以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷/EtOAc梯度洗提而純化粗殘留物, 得到呈黃色油之303毫克化合物309-B。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.54 (s, 9H), 3.02 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.44-7.49 (q, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.02-8.04 (m,

1H) ; MS: m/z 453.0 ((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

### 化合物309

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯  
 甲基)-N'-甲基-硫醯胺。將1N HCl於二噁烷(6毫升)溶液  
 5 加入化合物309-B (303毫克, 0.548毫莫耳)中, 且使反應  
 在周圍溫度下攪拌18小時。使反應混合物在減壓下蒸  
 發, 在真空下使殘留物乾燥, 且藉由急驟管柱層析  
 (SiO<sub>2</sub>)、以庚烷/EtOAc梯度洗提而純化, 得到呈油狀之211  
 ● 毫克化合物309。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.72 (s, 3H), 4.81  
 10 (s, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.99-8.04  
 (m, 2H) ; MS: m/z 453.0 (MH<sup>+</sup>)。

根據如上實例90所述之程序, 且置換適當試劑、起  
 始物質及熟習此技術者已知之純化方法, 製備本發明之  
 下列化合物:

15

### 化合物532

N-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-N'-甲基-硫醯胺。  
 ● MS: m/z 299.1 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物533

N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基)-N-(3-甲基苯并[b]噻吩  
 20 -2-基)-N'-甲基-硫醯胺。MS: m/z 433.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物553

N-(3-氯-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-N'-甲基-硫醯  
 胺。MS: m/z 333.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物554

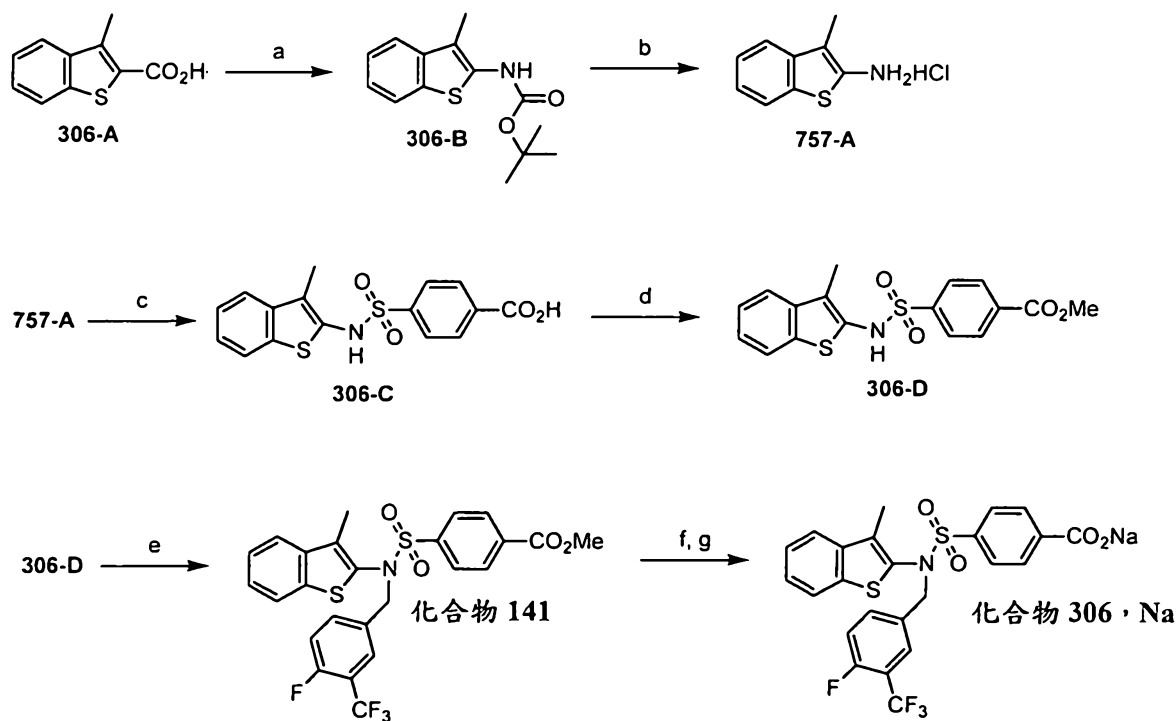
**N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(丁基)-N'-甲基-硫醯胺**。化合物**554**係由實例90步驟C、以NBS取代NCS而合成。MS:  $m/z$  378.9 (MH<sup>+</sup>)。

### 化合物705

- 5 **N-(3-溴-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯基)-N'-甲基-硫醯胺**。化合物**705**係由實例90步驟C、以NBS取代NCS而合成。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.83 (s, 3H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.41-7.79 (m, 6H); MS:  $m/z$  499.0 (MH<sup>+</sup>)。

10

### 實例91





a) DPPA, t-BuOH; b) 4N HCl, 二噁烷; c) THF, 吡啶, 4-氯磺醯基苯甲酸; d) MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; e) DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4-氟-3-三氟甲基苯甲基溴; f) 1. MeOH, NaOH; 2. HCl; g) IPA, NaOMe, MeOH。

5           **第三丁基-3-甲基苯并[b]噻吩-2-基胺基甲酸酯**

(306-B)。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、回流冷凝器、加熱罩及熱電偶之5公升4-口燒瓶中裝入第三丁基醇(2.11公升)、化合物306-A (225.0公克, 1.17莫耳)及二異丙基乙胺(225毫升, 1.29莫耳)。將二苯基磷醯基疊氮化物(304毫升, 1.4莫耳)與甲苯(300毫升)預混合, 且接著在10分鐘內逐滴加入。使反應混合物在回流攪拌下21小時、冷卻至22°C且接著在真空下蒸發。將殘留物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1公升)中, 以1N NaOH (500毫升)、鹽水(500毫升)洗滌, 分離有機層, 使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、  
10 過濾且在真空下蒸發, 得到深橘色油(557公克)。藉由急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷/EtOAc洗提而純化, 得到呈淡黃色固體之265公克化合物**306-B**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.71 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。  
15

20           **3-甲基苯并[b]噻吩-2-胺氫氨酸鹽(757-A)**。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之5公升3-口燒瓶中裝入於二噁烷(3.1公升)之4M HCl、化合物**306-B** (265公克, 1.0莫耳), 且在22 °C下攪拌18小時。藉由過濾收集白色沉澱物, 以二乙醚(3 x 500毫升)洗

滌，且於在真空40°C下乾燥48小時，得到呈白色固體之174公克化合物757-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.7 (br s, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 2.184 (s, 3H)。

5            **N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺**

(306-C)。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之12公升4-口燒瓶中裝入THF (3.26公升) 及化合物757-A (326公克，1.6莫耳)、接著裝入吡啶(265毫升，3.3莫耳)。使用冰浴將反應混合物冷卻至5°C，其中  
10 中逐滴加入溶於THF (2.44公升)之4-(氯磺醯基)苯甲酸 (396公克，1.8莫耳)溶液。使反應在周圍溫度下攪拌72小時，以EtOAc (4公升)稀釋，以1N HCl (1公升)、鹽水(1公升)洗滌，使有機層於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發。藉由以EtOAc/庚烷(1:1/1公升)碾磨而純化粗殘留  
15 物。將漿狀物過濾，以庚烷(2 x 250毫升)洗滌且在真空烘箱內40°C下乾燥18小時，得到呈白色固體之470公克化合物306-C。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.51 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H)。

20            **N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺**

(306-D)。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之12公升4-口燒瓶中裝入MeOH (7.5公升) 及化合物306-C (470公克，1.35莫耳)。將硫酸(24毫升，0.45莫耳)加入反應混合物中，且使反應回流18小時。將

反應冷卻，以EtOAc (4公升)稀釋，以1N NaOH (2公升)及H<sub>2</sub>O (6公升)洗滌。以EtOAc (4 x 4公升)萃取水層，以鹽水(1公升)洗滌有機萃取物，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發，得到呈紅色濃厚油之**306-D** (粗物質)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.89 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)。

將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之5公升3-口燒瓶中裝入於H<sub>2</sub>O (4公升)之粗殘留物。以1N HCl (200毫升)酸化溶液，直到pH = 1為止，且使反應混合物在周圍溫度下攪拌30分鐘。過濾固體，以H<sub>2</sub>O (2 x 250毫升)洗滌且於真空烘箱內50 °C下乾燥72小時，得到呈白色固體之302公克化合物**306-D**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.67 (br s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.90-7.77 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

#### 化合物141

N-[4-氟-3-(三氟甲基)-苯甲基]-N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-甲酯基-苯磺醯胺。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之12公升4-口燒瓶中裝入DMF (4.9公升)、化合物**306-D** (245公克，0.68莫耳)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112公克，0.81莫耳)。將4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基溴(210毫升，0.81莫耳)於15分鐘內逐滴加入，且使反應在室溫下攪拌18小時。將反應混合物倒入冷H<sub>2</sub>O (10公

升)，使其攪拌30分鐘，其中加入EtOAc (4公升)。分離層且以EtOAc (2 x 1公升)萃取水層。以鹽水(1公升)洗滌合併EtOAc層，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發。使用急驟管柱層析(SiO<sub>2</sub>)、以庚烷-EtOAc洗提而純化粗產物，得到呈白色固體之269公克化合物141。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 3H), 4.89 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

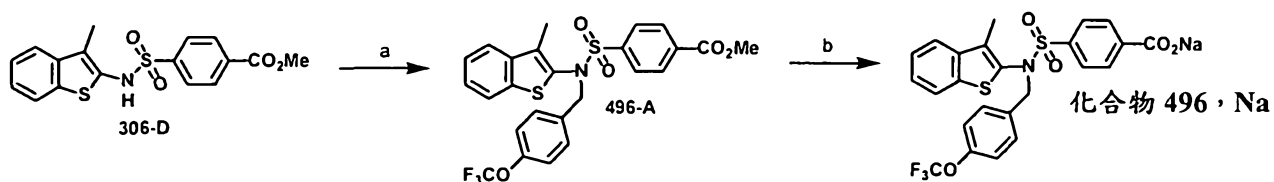
● N-[4-氟-3-(三氟甲基)-苯甲基]-N-(3-甲基苯并[b]噻吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺(未顯示)。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、冷凝器及熱電偶之3公升4-口燒瓶中裝入MeOH (1.9公升)及化合物141 (190公克，0.35莫耳)、接著裝入3M NaOH (412毫升，1.2莫耳)，且使反應混合物回流2小時。將反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc (2公升)及1N HCl (2公升)稀釋，分離層且以EtOAc (2公升)萃取水相。合併有機萃取物，以鹽水(1.5公升)洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發。將黃色固體置於真空烘箱中50 °C下18小時，得到呈黃色固體之158公克的標題化合物(未顯示)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13.63 (s, 1H), 8.19 (d, 2H) 1, 8.01 (d, 2H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.49-7.37 (M, 3H), 4.89 (br s, 1H), 1.95 (s, 3H)。

#### 化合物306，鈉鹽

N-[4-氟-3-(三氟甲基)-苯甲基]-N-(3-甲基苯并[b]噻

吩-2-基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。將0.5M NaOMe in MeOH (1.25公升，0.62莫耳)加入裝有MeOH (3.1公升)及苯甲酸 (310公克，0.59莫耳)之裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之5公升4-口燒瓶中，使反應在  
 5 周圍溫度下攪拌1小時，且在減壓下蒸發，得到呈黃色固體之粗鈉鹽。使裝入鈉鹽及IPA (3.3公升)之裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、冷凝器及熱電偶之5公升4-口燒瓶回流1小時，且冷卻至室溫隔夜。將所得  
 10 固體過濾，以冷IPA (250毫升)洗滌且在真空烘箱中60 °C下乾燥18小時、接著在100 °C下72小時，得到呈白色固體之250公克化合物**306**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.04 (d, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.83 (br s, 1H), 1.94 (s, 3H)。C<sub>24</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>NNaO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>之分析計算值：C, 52.84; H, 2.96; N, 2.57; F, 13.93; S, 11.76; Na, 4.21。實驗值：C, 51.62; H, 2.70; N, 2.38; F, 13.73; S, 11.50; Na, 4.44; KF, 0.61。

### 實例92



a) DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 4-三氟甲氧基苯甲基溴；b) 1. MeOH, NaOH；2) IPA。

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯

甲基)-4-甲酯基-苯磺醯胺(496-A)。將裝配有頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之12公升4-口燒瓶中裝入DMF (6.7公升)、化合物306-D (334公克, 0.92莫耳)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153公克, 1.11莫耳)。將1-(溴甲基)-4-(三

5 氟甲氧基)苯(178毫升, 1.11莫耳)在15分鐘內逐滴加入, 且使反應混合物在室溫下攪拌5小時。將反應混合物倒入冷H<sub>2</sub>O (13公升)中且攪拌18小時。將所得固體過濾、以庚烷(3 x 1公升)洗滌, 在真空50 °C下乾燥18小時, 以IPA

● (500毫升)碾磨、過濾且在真空50 °C下乾燥18小時, 得到

10 呈白色固體之318公克化合物496-A。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.20 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 4.81 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>之分析計算值: C, 56.07; H, 3.76; N, 2.62; F, 10.64; S, 11.97。實驗值: C,

15 55.85; H, 3.69; N, 2.72; F, 10.57; S, 11.65。

#### 化合物496, 鈉鹽

● N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-三氟甲氧基-苯

甲基)-4-羧基-苯磺醯胺鈉。將3M NaOH (68毫升, 0.21莫耳)加入裝有MeOH (1.0公升)及化合物496-A (100公

20 克, 0.19莫耳)之裝配頂置式機械攪拌器、N<sub>2</sub>進口/出口調節器、及熱電偶之3公升4-口燒瓶中, 且使反應在65 °C下攪拌1小時。將反應混合物冷卻且在減壓下蒸發, 得到呈粗黃色固體之鈉鹽。將IPA (250毫升)加入粗鈉鹽, 且使懸浮液加熱(經由加熱槍)直到混合物均質為止。使溶

液緩慢冷卻至周圍溫度，將前一批次之化合物**496**鈉植入，過濾所得固體，以冷IPA (150毫升)洗滌且在真空烘箱內60 °C下乾燥18小時，得到呈白色固體之75公克化合物**496**鈉鹽。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.03 (d, 2H), 7.84-7.81

5 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (d, 2H), 4.76 (br s, 2H), 1.91 (s, 3H)。

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>之分析計算值：C, 51.34; H, 3.41; N, 2.49; F, 10.15; S, 11.42; Na, 4.09; KF, 3.21。實驗值：C,

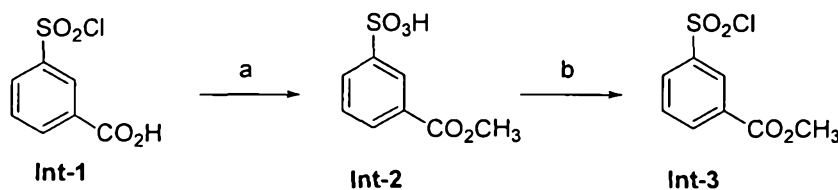
10 50.98; H, 3.10; N, 2.50; F, 9.25; S, 11.36; Na, 4.32; KF,

3.15。

### 中間物之製備

#### 實例93：磺醯基氯之製備

##### 實例93A:



15

a) 1. DCM, (COCl)<sub>2</sub>, cat. DMF; 2) MeOH; b) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N, SOCl<sub>2</sub>。

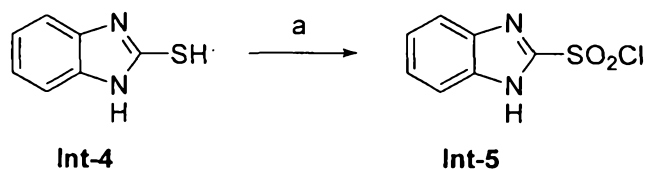
3-磺醯基-苯甲酸甲酯(Int-2)。在周圍溫度下在化合物Int-1 (5.09公克，23.0毫莫耳)於DCM (50毫升)之懸浮液中以一部分加入將草醯基氯(2.41毫升，27.6毫莫耳)、接著加入1滴DMF，且使反應在周圍溫度下攪拌18小時。將MeOH加入反應混合物中，且使反應攪拌72小時。在減壓下蒸發反應溶劑，且在真空下乾燥殘留物，得到呈

20

油狀之4.97公克化合物**Int-2**。

**3-氯磺醯基-苯甲酸甲酯(Int-3)**。將吡啶(20毫升)加入化合物**Int-2** (4.97公克, 23.0毫莫耳)中, 且使溶液在下攪拌60分鐘。在周圍溫度下逐滴加入亞硫醯氯(4.2毫升, 57.5毫莫耳), 且使反應在55 °C下攪拌2小時。將反應冷卻, 在減壓下濃縮溶劑, 且以EtOAc稀釋液體。以1 N HCl (3x)、H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌有機相, 使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在減壓下蒸發溶劑, 得到呈白色固體之4.89公克化合物**Int-3**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.87 (s, 3H), 7.44-7.58 (m, 1H), 7.81-7.98 (m, 2H), 8.17-8.27 (m, 1H), 14.50 (s, 1H)。

**實例93B:**

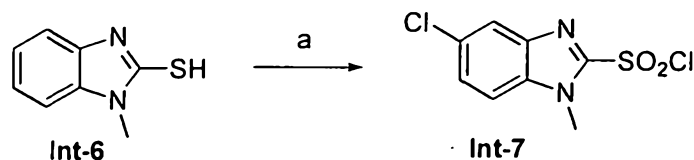


15 a) H<sub>2</sub>O, AcOH, Cl<sub>2</sub>。

**1H-苯并咪唑-2-磺醯基氯(Int-5)**。將1H-苯并咪唑-2-硫醇、化合物**Int-4** (1.58公克, 10.5毫莫耳)於20% v/v乙酸/水(30/90毫升)之懸浮液冷卻至0°C。將氯氣通入混合物中直到飽和為止, 使反應混合物在0°C下攪拌1小時, 使其過濾, 以冰冷的水洗滌且風乾, 得到呈灰白色固體之2.2公克化合物**Int-5**。

**實例93C:**

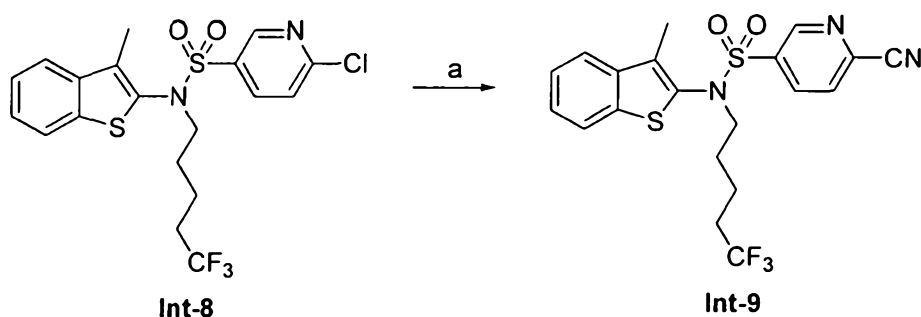




a)  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}_2$ 。

5-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-磺酰基氯(Int-7)。將1-甲基-1H-苯并咪唑-2-硫醇、化合物Int-6 (0.538公克, 3.27毫莫耳)於20% v/v  $\text{CCl}_4$ /水(30/90毫升)之懸浮液冷卻至0°C。將氯氣通入混合物中直到飽和為止,使反應混合物在0°C下攪拌1小時,使其過濾,以冰冷的水洗滌且風乾,得到呈白色固體之0.5公克化合物Int-7。

10 實例94：一般之4-氰基吡啶基中間物



a) DMF, KCN, 18-C-6。

化合物Int-8,係藉由實例30步驟A及實例3步驟A中合成Cpd 757之方法製備。

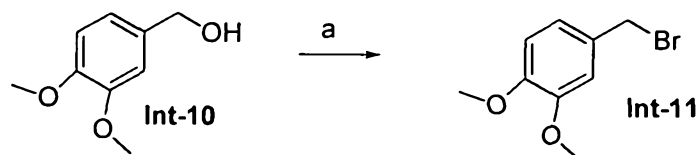
15 N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(5,5,5-三氟-戊基)-4-氰基-吡啶-3-基磺醯胺(Int-9)。將化合物Int-8 (0.250公克, 0.54毫莫耳)、二甲基甲醯胺(2毫升)、氰化鉀(0.07公克, 1.08毫莫耳)、及18-冠-6-醚(0.006公克, 0.022毫莫耳)之溶液回流4小時。使反應混合物冷卻,倒於冰水且以EtOAc萃取。在真空下蒸發溶劑,且使粗殘留物

20

濃縮，得到呈深色膠之0.25公克化合物**Int-9**。MS: m/z 454.0 (MH<sup>+</sup>)。

### 實例95：苯甲基溴化物中間物之一般合成

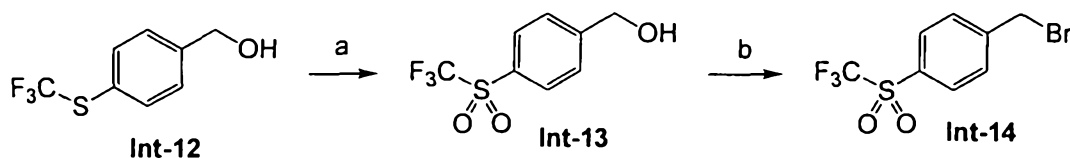
#### 5 實例95A:



a) DCM, PBr<sub>3</sub>。

● 4-溴甲基-1,2-二甲氧基-苯(**Int-11**)。將三溴化磷(1.93公克, 7.13毫莫耳)逐滴加入冷卻至0 °C之**Int-10** (1.0公克, 5.95毫莫耳)於二氯甲烷(10毫升)之攪拌溶液中，且使反應攪拌2小時。以水性NH<sub>4</sub>Cl使反應驟冷，分離有機相，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑，得到1.0公克之化合物**Int-11**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H)。

#### 實例95B:



20 a) TFA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; b) PBr<sub>3</sub>, 乙醚。

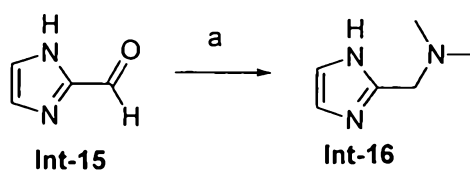
(4-三氟甲磺酰基-苯基)-甲醇(**Int-13**)。將30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5毫升)溶液加入化合物**Int-12** (2.08公克, 10.0毫莫耳)於

三氟乙酸(25毫升)之溶液中。在周圍溫度下攪拌5天後，以冰水(125毫升)稀釋反應混合物。加入一大匙的10% Pd/C以消耗存在之過量H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，且使其攪拌隔夜。以二乙

- 5 洗滌合併有機物數次，接著以固體NaHCO<sub>3</sub>處理直到中和為止。分離層且以10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液(50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌有機相，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發，得到呈白色固體之2.19公克化合物**Int-13**。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.70 (s, 2H), 5.62 (br s, 1H), 7.80 (d, 2H),  
10 8.10 (d, 2H)。

1-溴甲基-4-三氟甲磺醯基-苯(**Int-14**)。將PBr<sub>3</sub> (1.3毫升，13.7毫莫耳)加入化合物**Int-13** (2.18公克，9.05毫莫耳)於二乙醚(25毫升)之溶液中。使反應在氮氣氛圍下攪拌3天，以二乙醚(100毫升)稀釋，且以H<sub>2</sub>O (2x50毫  
15 升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(50毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，使其於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發，得到呈灰白色固體之2.65公克化合物**Int-14**。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4.53 (s, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.03 (d, 2H)。

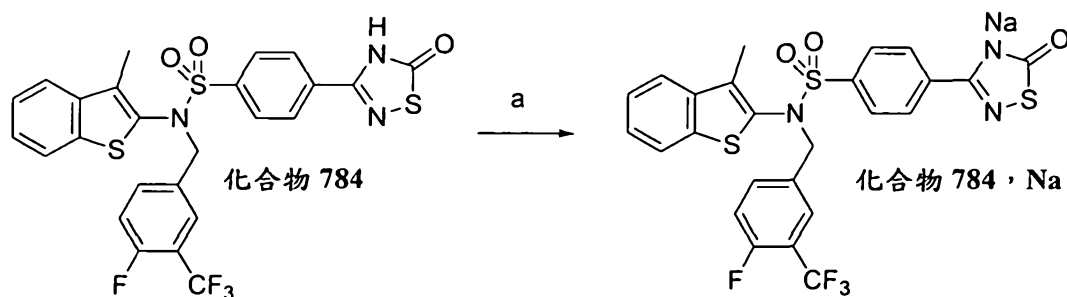
實例96：1-(1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺中間物之製  
20 備



a) MeOH, H<sub>2</sub>O, HN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>。

1-(1H-咪唑-2-基)-N,N-二甲基甲胺(Int-16)。將化合物Int-15 (5.0公克, 52.03毫莫耳)、MeOH (10毫升)、H<sub>2</sub>O (15毫升)、及二甲基胺(25毫升, 50毫莫耳)之溶液在22°C下攪拌2小時。使反應冷卻至0°C, 攪拌20分鐘, 以一部分將NaBH<sub>4</sub> (5.0公克, 139.9毫莫耳)加入其中, 且使反應在56°C下加熱3小時。將反應混合物冷卻, 以鹽水(100毫升)驟冷, 以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100毫升)萃取, 使其於MgSO<sub>4</sub>上乾燥、過濾且在真空下蒸發溶劑, 得到呈黃色蠟狀固體之4.0公克化合物Int-16。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 10.10 (br s, 1H); MS: m/z 125.2 (MH<sup>+</sup>)。

#### 實例97：一般鈉鹽之製備



15 a) MeOH, 0.117 M NaOMe。

#### 化合物784, 鈉鹽

N-(3-甲基-苯并[b]噻吩-2-基)-N-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲基-4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯磺醯胺鈉。將0.117 M NaOMe (5.2毫升)溶液加入化合物784 (335.7毫克, 0.579毫莫耳)懸浮於MeOH (10毫升)之溶液中, 且使溶液攪拌30分鐘。在減壓下蒸發溶劑, 且於真

20

空 50 °C 下乾燥，得到呈白色固體之 353.8 毫克之化合物 784 鈉鹽。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.34 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.45-7.47 (t, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 7.83-7.85 (m, 3H), 8.20-8.22 (d, 2H); MS: m/z 580.0 (MH<sup>+</sup>)。

使用流程及特定實例中所述之方法及其修飾，表 1 中所示之式(I)化合物係被製備。

表 1

| 化合物<br>號碼 | G | Y  | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>         | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup> | A               | B               |
|-----------|---|----|--------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1         | S | H  | 苯基                 | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 2         | S | 甲基 | 1-甲基-1H-<br>咪唑-4-基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 3         | S | H  | 苯基                 | 3-氟苯基甲基                | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 4         | S | Cl | 苯基                 | 4-氟苯基甲基                | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 5         | S | Cl | 苯基                 | 喹啉-8-基甲<br>基           | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 6         | S | Cl | 苯基                 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 7         | S | Cl | 苯基                 | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H              | H              | H              | H              | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |                    |                 |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|--------------------|-----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 8  | S | Cl | 苯基                 | 4-三氟甲基<br>苯基甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 9  | S | H  | 吡啶-2-基             | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 10 | S | 甲基 | 1-甲基-1H-<br>咪唑-4-基 | 喹啉-8-基甲<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 11 | S | 甲基 | 1-甲基-1H-<br>咪唑-4-基 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 12 | S | 甲基 | 吡啶-3-基             | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 13 | S | 甲基 | 吡啶-3-基             | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 14 | S | 甲基 | 吡啶-3-基             | 喹啉-8-基甲<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 15 | S | 甲基 | 噻吩-3-基             | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 16 | S | 甲基 | 噻吩-3-基             | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 17 | S | 甲基 | 噻吩-3-基             | 喹啉-8-基甲<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 18 | S | 甲基 | 苯并[b]噻吩<br>-2-基    | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 19 | S | 甲基 | 苯并[b]噻吩<br>-2-基    | 喹啉-8-基<br>甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |             |                 |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|-------------|-----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 20 | S | 甲基 | 喹啉-8-基      | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 21 | S | 甲基 | 喹啉-8-基      | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 22 | S | 甲基 | 喹啉-8-基      | 喹啉-8-基甲<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 23 | S | Cl | 苯基          | 3-氟苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 24 | S | Cl | 苯基          | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 25 | S | 甲基 | 3-甲氧基苯<br>基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 26 | S | 甲基 | 4-甲氧基苯<br>基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 27 | S | 甲基 | 異喹啉-5-基     | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 28 | S | 甲基 | 異喹啉-5-基     | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 29 | S | 甲基 | 異喹啉-5-基     | 喹啉-8-基甲<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 30 | S | 甲基 | 喹啉-6-基      | 3,4-二氟苯基<br>甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 31 | S | 甲基 | 喹啉-6-基      | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 32 | S | 甲基 | 喹啉-6-基      | 喹啉-8-基甲         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |        | 基                      |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|--------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 33 | S | H  | 吡啶-3-基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 34 | S | H  | 甲基     | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 35 | S | H  | 乙基     | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 36 | S | H  | 正丙基    | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 37 | S | H  | 正丁基    | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 38 | S | 甲基 | 噻吩-2-基 | 4-三氟甲基-3-<br>氟<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 39 | S | 甲基 | 吡啶-3-基 | 4-氟-3-三氟<br>甲基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 40 | S | 甲基 | 乙基     | 4-氟-3-三氟<br>甲基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 41 | S | 甲基 | 乙基     | 3,4-二氟<br>苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 42 | S | 甲基 | 乙基     | 4-三氟<br>甲氧基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|    |   |    |           |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|-----------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|    |   |    |           | 苯基甲基                   |   |   |   |   |                 |                 |
| 43 | S | H  | 乙基        | 4-氟-3-三氟<br>甲基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 44 | S | 甲基 | 二甲基<br>胺基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 45 | S | H  | 甲基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 46 | S | H  | 苯基        | 4-氟苯基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 47 | S | H  | 苯基        | 2-甲氧基苯基<br>甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 48 | S | H  | 苯基        | 3-甲氧基苯基<br>甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 49 | S | H  | 苯基        | 4-甲氧基苯基<br>甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 50 | S | H  | 苯基        | 2-氟苯基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 51 | S | H  | 苯基        | 3-硝基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 52 | S | H  | 苯基        | 吡啶-2-基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 53 | S | H  | 苯基        | 吡啶-3-基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 54 | S | H  | 苯基        | 吡啶-4-基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |                 |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|-----------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 55 | S | H  | 苯基              | 2-硝基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 56 | S | H  | 苯基              | 2-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 57 | S | H  | 苯基              | 3-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 58 | S | H  | 苯基              | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 59 | S | H  | 苯基              | 苯基甲基                   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 60 | S | H  | 苯基              | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 61 | S | H  | 苯基              | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 62 | S | H  | 苯基              | 2-甲基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 63 | S | H  | 苯基              | 3-甲基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 64 | S | 甲基 | 4-甲氧基-3-<br>氟苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 65 | S | 甲基 | 苯并噻唑-6-<br>基    | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 66 | S | 甲基 | 2-酮基-2,3-<br>二氢-苯并<br>呋唑-6-基             | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 67 | S | 甲基 | 3-酮基-3,4-<br>二氢-2H-苯<br>并[1,4]<br>呋吡-6-基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 68 | S | 甲基 | 4-甲基-3,4-<br>二氢-2H-苯<br>并[1,4]<br>呋吡-7-基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 69 | S | 甲基 | 4-[1,2,3]噻<br>二唑-4-基-<br>苯基              | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 70 | S | 甲基 | 3-苯氧基苯<br>基                              | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 71 | S | 甲基 | 2-(甲氧基羰<br>基)乙基                          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 72 | S | 甲基 | 2,4-二羟基<br>-6-甲基-噻<br>吡-5-基              | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 73 | S | 甲基 | 2-(2,2,2-三<br>氟-乙酯<br>基)-1,2,3,4-        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |                             |                            |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|-----------------------------|----------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|    |   |    | 四氫-異<br>喹啉-8-基              |                            |   |   |   |   |                 |                 |
| 74 | S | 甲基 | 1,3,5-三甲<br>基-1H-吡唑<br>-4-基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 75 | S | 甲基 | 2,4-二甲基<br>-噻唑-5-基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 76 | S | 甲基 | 2-氯吡啶-5-<br>基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 77 | S | 甲基 | 2-氯吡啶-3-<br>基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 78 | S | H  | 噻吩-3-基                      | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 79 | S | 甲基 | 1,2,3,4-四氫<br>-異喹啉-8-<br>基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 80 | S | Cl | 苯基                          | 環己基甲基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 81 | S | Cl | 苯基                          | 2-(第三丁氧<br>基)乙基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 82 | S | Cl | 苯基                          | 2-(2-酮基-吡<br>咯啶-1-基)乙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 83 | S | Cl | 苯基                          | 正丁基                        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 84 | S | Cl | 苯基                          | 烯丙基                        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|    |   |    |    |                               |   |   |   |   |                 |                 |
|----|---|----|----|-------------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 85 | S | Cl | 苯基 | 2-(苯基)乙基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 86 | S | Cl | 苯基 | 2-(第三丁氧<br>基羰基胺基)<br>乙基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 87 | S | Cl | 苯基 | 2-(二甲基胺<br>基)乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 88 | S | Cl | 苯基 | 2-(甲磺醯基)<br>乙基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 89 | S | Cl | 苯基 | (N-第三丁氧<br>基羰基吡咯啉<br>-2-基)甲基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 90 | S | Cl | 苯基 | (N-第三丁氧<br>基羰基六氫吡<br>啉-4-基)甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 91 | S | Cl | 苯基 | 2-(2-酮基-咪<br>唑啉-1-基)乙<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 92 | S | Cl | 苯基 | 2-(嗎福啉-4-<br>基)乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 93 | S | 甲基 | 苯基 | 2-(甲氧基羰<br>基)-2(R)-甲基<br>乙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 94 | S | 甲基 | 苯基 | 2-(甲氧基羰<br>基)-2(S)-甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |    | 乙基                   |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|----|----------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 95  | S | 甲基 | 苯基 | 2-(嗎福啉-4-基)乙基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 96  | S | 甲基 | 苯基 | 2-(六氫吡啶-1-基)乙基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 97  | S | 甲基 | 苯基 | 環丙基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 98  | S | 甲基 | 苯基 | 2-(甲基硫烷基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 99  | S | 甲基 | 苯基 | 2-甲氧基乙基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 100 | S | 甲基 | 苯基 | 2-(第三丁氧基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 101 | S | 甲基 | 苯基 | 甲氧基羰基<br>甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 102 | S | 甲基 | 苯基 | 2,2-二氟乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 103 | S | 甲基 | 苯基 | (N-第三丁氧基羰基吡咯啶-2-基)甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 104 | S | 甲基 | 苯基 | 2-苯基乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 105 | S | 甲基 | 乙基 | 2-甲氧基乙基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 106 | S | 甲基 | 乙基 | 3,3,3-三氟丙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 107 | S | 甲基 | 乙基 | 戊-3-炔基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 108 | S | 甲基 | 乙基 | 2-(甲基硫烷基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |    |                      |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|----|----------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 109 | S | 甲基  | 乙基 | 2-酮基-吡咯啉-5(S)-基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 110 | S | 甲基  | 乙基 | 2-(第三丁氧基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 111 | S | 甲基  | 乙基 | 2,2-二氟乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 112 | S | 甲基  | 乙基 | 環丙基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 113 | S | 甲基  | 乙基 | 2-(嗎福啉-4-基)乙基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 114 | S | 甲基  | 乙基 | (N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 115 | S | H   | 苯基 | 2-苯基乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 116 | S | H   | 苯基 | 烯丙基                  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 117 | S | H   | 苯基 | 正丁基                  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 118 | S | H   | 苯基 | 環己基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 119 | S | H   | 苯基 | 環己基                  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 120 | S | H   | 苯基 | 2-(甲基硫烷基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 121 | S | 乙醯基 | 乙基 | 正丁基                  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 122 | S | 乙醯基 | 乙基 | 環丙基甲基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 123 | S | 乙醯基 | 乙基 | 2-(第三丁氧基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |                |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|----------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 124 | S | 乙醯基 | 乙基             | 2-(嗎福啉-4-基)<br>乙基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 125 | S | 甲基  | 苯基             | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 126 | S | 甲基  | 苯基甲基           | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 127 | S | 甲基  | 3-氟苯基          | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 128 | S | 甲基  | 2-氟苯基          | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 129 | S | 甲基  | 噻吩-2-基         | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 130 | S | H   | 1-甲基-1H-咪唑-4-基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 131 | S | H   | 3-氟苯基          | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 132 | S | H   | 4-三氟甲基<br>苯基   | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 133 | S | H   | 甲磺醯基<br>甲基     | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 134 | S | H   | 4-甲氧基苯基        | 4-氟-3-三氟甲基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 135 | S | H   | 4-甲氧基          | 4-氟-3-三氟甲          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|      |   |    |               |                    |   |    |        |                      |                 |                 |
|------|---|----|---------------|--------------------|---|----|--------|----------------------|-----------------|-----------------|
|      |   |    | 羰基苯基          | 基苯基甲基              |   |    |        |                      |                 |                 |
| 136  | S | H  | 3-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H  | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 137  | S | 甲基 | 3-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H  | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 138  | S | 甲基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H  | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 139  | S | H  | 2-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H  | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 140  | S | Br | 苯基            | 4-氟苯基甲基            | H | H  | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 141  | S | Br | 吡啶-3-基        | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | OC | H      | H                    | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 142  | S | H  | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H  | H      | OC<br>H <sub>3</sub> | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 143  | S | Cl | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H  | H      | OC<br>H <sub>3</sub> | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 144  | S | Cl | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | Cl | H      | OC<br>H <sub>3</sub> | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 145a | S | Br | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H  | N<br>A | H<br>N               | CR <sup>6</sup> |                 |
| 145b | S | Cl | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H  | N<br>A | H<br>N               | CR <sup>6</sup> |                 |
| 146  | S | H  | 苯基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基   | H | H  | N<br>A | H<br>N               | CR <sup>6</sup> |                 |

|     |   |    |                    |                    |   |   |   |    |                 |                 |
|-----|---|----|--------------------|--------------------|---|---|---|----|-----------------|-----------------|
|     |   |    |                    | 甲基                 |   |   |   |    |                 |                 |
| 147 | S | H  | 苯基                 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | NA | CR <sup>5</sup> | N               |
| 148 | S | Br | 苯基                 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 149 | S | Br | 吡啶-3-基             | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 150 | S | Br | 1-甲基-1H-<br>咪唑-4-基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 151 | S | Br | 甲基                 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 152 | S | Br | 乙基                 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 153 | S | Br | 正丙基                | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 154 | S | Br | 正丁基                | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 155 | S | Br | 3-氟苯基              | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 156 | S | Br | 4-三氟甲基<br>苯基       | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 157 | S | Br | 甲基                 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 158 | S | Cl | 苯基                 | 4-氟苯基甲基            | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |    |                   |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|----|-------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 159 | S | Br | 苯基 | 4-氯苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 160 | S | Br | 苯基 | 2-甲氧基苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 161 | S | Br | 苯基 | 5-溴-2-甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 162 | S | Br | 苯基 | 3-甲氧基苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 163 | S | Br | 苯基 | 2-溴-5-甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 164 | S | Br | 苯基 | 4-甲氧基苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 165 | S | Br | 苯基 | 4-甲氧基-3-溴<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 166 | S | Br | 苯基 | 2-氟苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 167 | S | Br | 苯基 | 3-硝基苯基甲<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 168 | S | Br | 苯基 | 吡啶-2-基甲<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 169 | S | Br | 苯基 | 吡啶-3-基甲<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 170 | S | Br | 苯基 | 吡啶-4-基甲<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 171 | S | Br | 苯基 | 2-硝基苯基甲<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |             |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|-------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 172 | S | Br | 苯基          | 2-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 173 | S | Br | 苯基          | 3-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 174 | S | Br | 苯基          | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 175 | S | Br | 苯基          | 苯基甲基                   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 176 | S | Br | 苯基          | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 177 | S | Br | 苯基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 178 | S | Br | 苯基          | 2-甲基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 179 | S | Br | 苯基          | 3-甲基苯基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 180 | S | Cl | 3-甲氧基苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 181 | S | Cl | 4-甲氧基苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 182 | S | Br | 4-甲氧基苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 183 | S | Br | 乙基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |           |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|-----------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 184 | S | Br | 噻吩-2-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 185 | S | Br | 3-甲氧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 186 | S | Br | 噻吩-3-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 187 | S | Cl | 噻吩-3-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 188 | S | Br | 吡啶-3-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 189 | S | Cl | 吡啶-3-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 190 | S | Cl | 乙基        | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 191 | S | Cl | 噻吩-2-基    | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 192 | S | Br | 4-甲氧基羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 193 | S | Br | 3-甲氧基羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 194 | S | Cl | 4-甲氧基羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 195 | S | Cl | 3-甲氧基羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |            |               |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|------------|---------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 196 | S | Cl         | 2-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 197 | S | Br         | 2-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 198 | S | 氰基         | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 199 | S | 噻啉-5-<br>基 | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 200 | S | 2-氟<br>苯基  | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 201 | S | 4-氟<br>苯基  | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 202 | S | 噻吩-3-<br>基 | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 203 | S | 乙醯基        | 乙基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 204 | S | 乙醯基        | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 205 | S | 乙醯基        | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 206 | S | 甲醯基        | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 207 | S | 甲醯基        | 苯基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |          |               |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------|---------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 208 | S | 甲醯基      | 甲基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 209 | S | 甲醯基      | 甲基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 210 | S | 甲醯基      | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 211 | S | 甲醯基      | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 212 | S | 甲醯基      | 乙基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 213 | S | 羥基甲<br>基 | 苯基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 214 | S | 羥基甲<br>基 | 苯基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 215 | S | 羥基甲<br>基 | 甲基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 216 | S | 羥基甲<br>基 | 甲基            | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 217 | S | 羥基甲<br>基 | 乙基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 218 | S | 羥基甲<br>基 | 4-羧基苯基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 219 | S | 羥基甲      | 乙基            | 3,4-二氟苯基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   | 基                    |    | 甲基                 |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|----|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 220 | S | 1-羥基<br>乙基           | 乙基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 221 | S | 1-羥基<br>乙基           | 乙基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 222 | S | 1-羥基<br>乙基           | 苯基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 223 | S | 1-羥基<br>乙基           | 苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 224 | S | 1-羥基-<br>乙基          | 甲基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 225 | S | 1-羥基-<br>乙基          | 甲基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 226 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 227 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 228 | S | 乙醯基                  | 甲基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 229 | S | 乙醯基                  | 甲基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 230 | S | Br                   | 苯基 | 5-(乙氧基羰            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |    |    |                             |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|----|-----------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |    | 基)<br>戊基                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 231 | S | Br | 苯基 | 正丁基                         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 232 | S | Br | 苯基 | 環己基甲基                       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 233 | S | Br | 苯基 | 2-苯基乙基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 234 | S | Br | 苯基 | 2-(第三丁氧<br>基)乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 235 | S | Br | 苯基 | 2(R)-3-二羥基<br>-丙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 236 | S | Br | 苯基 | 2-(2-酮基-吡<br>咯啉-1-基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 237 | S | Br | 苯基 | 2-(嗎福啉-4-<br>基)乙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 238 | S | Br | 苯基 | 2-(二甲基胺<br>基)乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 239 | S | Br | 苯基 | 2-(甲磺醯基)<br>乙基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 240 | S | Br | 苯基 | 2-(2-酮基-咪<br>唑啉-1-基)-乙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 241 | S | Br | 苯基 | N-甲基吡咯啉<br>-2(S)-基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 242 | S | Br | 苯基 | 2,2-二氟乙基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |    |                           |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|----|---------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 243 | S | Br | 苯基 | 甲氧基羰基甲<br>基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 244 | S | Br | 苯基 | 2(S)-甲氧基<br>羰基-2-甲基<br>乙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 245 | S | Br | 苯基 | 2(R)-甲氧基<br>羰基-2-甲基<br>乙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 246 | S | Br | 苯基 | 3-苯基丙基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 247 | S | Br | 苯基 | 乙基                        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 248 | S | Br | 苯基 | 正己基                       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 249 | S | Br | 苯基 | 金剛烷-1-基<br>甲基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 250 | S | Br | 苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 251 | S | Br | 苯基 | 戊-3-炔基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 252 | S | Br | 苯基 | 2-甲氧基乙基                   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 253 | S | Br | 苯基 | 3-(甲基羰基)<br>丙基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 254 | S | Br | 苯基 | 2-(二甲基磷<br>醯基)乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 255 | S | Br | 苯基 | 環丙基甲基                     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 256 | S | Br | 苯基 | 2-(六氫吡啶<br>-1-基)乙基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |       |                               |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|-------|-------------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 257 | S | Br | 苯基    | 2-(2,5-二酮基<br>-吡咯啉-1-基)<br>乙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 258 | S | Br | 苯基    | 2-酮基-吡咯<br>啉-5(R)-基甲<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 259 | S | Br | 苯基    | 2-酮基-吡咯<br>啉-5(S)-基甲<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 260 | S | Br | 苯基    | 2-(甲基硫烷<br>基)乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 261 | S | Br | 乙基    | 正丁基                           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 262 | S | Br | 乙基    | 環丙基甲基                         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 263 | S | Br | 乙基    | 2,2-二氟乙基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 264 | S | Br | 乙基    | 2-(第三丁氧<br>基)乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 265 | S | Br | 二甲基胺基 | 正丁基                           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 266 | S | Br | 二甲基胺基 | 環丙基甲基                         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 267 | S | Br | 二甲基胺基 | 2-(第三丁氧<br>基)乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 268 | S | Br | 二甲基胺基 | 2,2-二氟乙基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 269 | S | Br | 二甲基胺基 | 3,3,3-三氟丙<br>基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 270 | S | Cl | 苯基    | 2-胺基乙基                        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |            |        |                       |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|------------|--------|-----------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 271 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 272 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 正丁基                   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 273 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 環丙基甲基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 274 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 2-甲氧基乙基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 275 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 2-(第三丁氧<br>基)乙基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 276 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 2,2-二氟乙基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 277 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 2-(嗎福啉-4-<br>基)乙基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 278 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 金剛烷-1-基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 279 | S | Br         | 4-羧基苯基 | 環己基甲基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 280 | S | 1-羥基<br>乙基 | 乙基     | 正丁基                   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 281 | S | 1-羥基<br>乙基 | 乙基     | 環丙基甲基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 282 | S | 1-羥基<br>乙基 | 乙基     | 3,3,3-三氟丙<br>基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 283 | S | 1-羥基<br>乙基 | 乙基     | 2-(第三丁氧<br>基)乙基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 284 | S | 1-羥基<br>乙基 | 乙基     | 2-<br>(嗎福啉-4-基)<br>乙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |        |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 285 | S | 甲基 | 4-羥基苯基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 286 | S | 甲基 | 3-羥基苯基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 287 | S | H  | 苯基     | 3-羥基苯基甲<br>基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 288 | S | Cl | 3-羥基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 289 | S | Cl | 4-羥基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 290 | S | Br | 4-羥基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 291 | S | Br | 3-羥基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 292 | S | Br | 4-羧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 293 | S | Br | 3-羧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 294 | S | Cl | 4-羧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 295 | S | H  | 3-羧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 296 | S | H  | 4-羧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |          |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|----------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 297 | S | Cl  | 2-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 298 | S | Br  | 2-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 299 | S | 甲醯基 | 4-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 300 | S | H   | 胺基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 301 | S | Br  | 胺基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 302 | S | Cl  | 胺基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 303 | S | 溴   | 胺基       | 環丙基甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 304 | S | 溴   | 胺基       | 3,3,3-三氟丙基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 305 | S | 甲基  | 3-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 306 | S | 甲基  | 4-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 307 | S | 氯   | 3-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 308 | S | H   | 4-甲基羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |                |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|----------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 309 | S | 氯                    | 甲基胺基           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 310 | S | H                    | 2-氯<br>吡啶-3-基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 311 | S | H                    | 6-氯-<br>吡啶-3-基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 312 | S | 溴                    | 4-甲基羰基<br>苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 313 | S | 甲基<br>羰基             | 4-甲氧基<br>羰基苯基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 314 | S | 甲基<br>羰基             | 苯基             | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 315 | S | H                    | 二甲基胺基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 316 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 苯基             | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 317 | S | 溴                    | 二甲基胺基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 318 | S | 甲基<br>羰基             | 4-羧基苯基         | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 319 | S | 溴                    | 2-氯<br>吡啶-3-基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 320 | S | 溴                    | 6-氯-吡啶         | 4-氟-3-三氟甲          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |          |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |          | -3-基   | 基苯基甲基              |   |   |   |   |                 |                 |
| 321 | S | 氯        | 2-氯<br>吡啶-3-基                                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 322 | S | 溴        | 吡啶-3-基   | 3-氟-4-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 323 | S | 溴        | 吡啶-3-基   | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 324 | S | 溴        | 吡啶-3-基   | 3-氟-6-氟苯基<br>甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 325 | S | 三氟甲<br>基 | 苯基   | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 326 | S | 甲基       | 5-(2-甲基-5-<br>三氟甲基<br>-2H-吡唑-3-<br>基)-噻吩-2-<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 327 | S | 甲基       | 5-甲氧基<br>羰基-<br>呋喃-2-基                           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 328 | S | 甲基       | 1-甲基-3-三<br>氟甲基<br>-1H-吡唑-4-<br>基                | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 329 | S | 甲基       | 5-(5-三氟甲   | 4-氟-3-三氟甲          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |             |                                       |                    |   |   |   |   |                 |                 |  |
|-----|---|-------------|---------------------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|--|
|     |   |             | 基-異噁唑<br>-3-基)-噻吩<br>-2-基             | 基苯基甲基              |   |   |   |   |                 |                 |  |
| 330 | S | 甲基          | 5-溴-6-氯-<br>吡啶-3-基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 331 | S | 甲基          | 5,6-二氯-吡<br>啶-3-基                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 332 | S | 甲基          | 4-(吡啶-1-<br>基)苯基                      | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 333 | S | 甲基          | 3-(5-甲基<br>-[1,3,4]噁二<br>唑-2-基)苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 334 | S | 甲基          | 4-(噁唑-5-<br>基)<br>苯基                  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 335 | S | 1-羟基-<br>乙基 | 4-羧基苯基                                | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 336 | S | 甲基          | 3-氯-4-甲基<br>羰基胺基-<br>苯基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |
| 337 | S | 甲基          | 6-氯-咪唑并<br>[2,1-b]<br>噻唑-5-基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |  |

|     |   |                      |                            |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|----------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 338 | S | 氯                    | 6-氯-吡啶<br>-3-基             | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 339 | S | 甲基<br>羧基             | 4-甲氧基<br>羧基苯基              | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 340 | S | H                    | 吡啶-3-基                     | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 341 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-(1-羟基-1-<br>甲基-乙基)<br>苯基 | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 342 | S | 甲基<br>羧基             | 4-羧基苯基                     | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 343 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基                     | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 344 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-甲基羧基<br>苯基               | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 345 | S | 溴                    | 吡啶-3-基                     | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 346 | S | 二甲基<br>胺基-甲<br>基     | 乙基                         | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 347 | S | 甲基<br>胺基-甲<br>基      | 乙基                         | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 348 | S | 正丙基                  | 乙基                         | 4-氟-3-三氟甲          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                   |                           |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-------------------|---------------------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   | 胺基-甲<br>基         |                           | 基苯基甲基                  |   |   |   |   |                 |                 |
| 349 | S | 吡咯啉<br>-1-基<br>甲基 | 乙基                        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 350 | S | 溴                 | 甲磺醯基-<br>甲基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 351 | S | 甲基                | 4-甲基羰基<br>苯基              | 4,4,4-三氟丁<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 352 | S | 甲基                | 4-甲基羰基<br>苯基              | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 353 | S | 甲基                | 3-(2-甲基-<br>嘧啶-4-基)<br>苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 354 | S | 甲基                | 3-(2-甲基-<br>嘧啶-4-基)<br>苯基 | 4,4,4-三氟丁<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 355 | S | 甲基                | 8-甲氧基<br>-喹啉-5-基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 356 | S | 甲基                | 8-甲氧基<br>-喹啉-5-基          | 4,4,4-三氟丁<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 357 | S | 甲基                | 2-甲氧基<br>吡啶-3-基           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |                        |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 358 | S | 甲基                   | 2-二甲基胺<br>基<br>吡啶-3-基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 359 | S | 甲基                   | 6-甲氧基<br>吡啶-3-基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 360 | S | 甲基                   | 6-二甲基胺<br>基-吡啶-3-<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 361 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基                 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 362 | S | H                    | 甲磺醯基-<br>甲基            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 363 | S | 甲基                   | 甲基                     | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 364 | S | 甲基                   | 甲基                     | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 365 | S | 甲基                   | 甲基                     | 環丙基甲基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 366 | S | 甲基                   | 甲基                     | 2-第三丁氧基<br>乙基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 367 | S | 甲基                   | 甲基                     | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 368 | S | 甲基                   | 甲基                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 369 | S | 甲基                   | 甲基                     | 4-三氟甲氧基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |                    |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--------------------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |                    | 苯基甲基           |   |   |   |   |                 |                 |
| 370 | S | H  | 3-氟基苯基             | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 371 | S | 甲基 | 4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基 | 4,4,4-三氟丁基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 372 | S | 甲基 | 4-(吡啶-4-基氧基)苯基     | 4,4,4-三氟丁基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 373 | S | 甲基 | 4-(吡啶-3-基氧基)苯基     | 4,4,4-三氟丁基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 374 | S | 甲基 | 4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 375 | S | 甲基 | 3-甲氧基羰基苯基          | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 376 | S | 甲基 | 3-羧基苯基             | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 377 | S | 甲基 | 2-甲基硫基-吡啶-3-基      | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 378 | S | 甲基 | 6-甲基硫基吡啶-3-基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 379 | S | H  | 吡啶-3-基             | 3-甲氧基羰基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |                              |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|------------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |                      |                              | 苯基甲基               |   |   |   |   |                 |                 |
| 380 | S | H                    | 吡啶-3-基                       | 4-甲氧基羰基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 381 | S | 吡咯啉<br>-1-基<br>甲基    | 苯基                           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 382 | S | H                    | 甲基                           | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 383 | S | H                    | 吡啶-3-基                       | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 384 | S | 甲基                   | 2-酮基-2,3-<br>二氢-苯并<br>呋唑-6-基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 385 | S | 甲基<br>羰基             | 4-羧基苯基                       | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 386 | S | 甲基<br>羰基             | 4-溴苯基                        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 387 | S | 甲基<br>羰基             | 4-氰基苯基                       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 388 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基                        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 389 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-甲基羰基<br>苯基                 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |           |             |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|-----------|-------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 390 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 391 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 丙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 392 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 戊基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 393 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 己基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 394 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 4,4,4-三氟丁基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 395 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 5,5,5-三氟戊基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 396 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 2-(環丙基)乙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 397 | S | 溴  | 4-羧基苯基    | 3-第三丁氧基丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 398 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 399 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 環丙基甲基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 400 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 2-(環丙基)乙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 401 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 2-第三丁氧基乙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 402 | S | 甲基 | 4-甲氧基羧基苯基 | 乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 403 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 乙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 404 | S | 甲基 | 4-羧基苯基    | 丙基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 405 | S | 溴  | 吡啶-3-基    | 3-甲氧基羧基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |               |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|---------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 406 | S | 溴                    | 吡啶-3-基        | 4-甲氧基羰基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 407 | S | 溴                    | 吡啶-3-基        | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 408 | S | 氯                    | 吡啶-3-基        | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 409 | S | 甲基                   | 4-羧基苯基        | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 410 | S | 甲基                   | 4-羧基苯基        | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 411 | S | H                    | 4-氟基苯基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 412 | S | 甲基                   | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 413 | S | H                    | 4-胺基羰基<br>苯基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 414 | S | H                    | 4-胺基羰基<br>苯基  | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 415 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 416 | S | 甲基                   | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 3-第三丁氧基<br>丙基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 417 | S | 甲基                   | 苯基            | 4-氟-3-三氟甲          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |                    |                      |                     |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |                    | 胺基-甲<br>基            |                     | 基苯基甲基              |   |   |   |   |                 |                 |
| 418 | S                  | 二<br>甲基<br>胺基-甲<br>基 | 苯基                  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 419 | S                  | 甲醯基                  | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 420 | S                  | 二<br>甲基<br>胺基-甲<br>基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 421 | S(O <sub>2</sub> ) | H                    | 苯基                  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 422 | S                  | 甲氧基                  | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 423 | S                  | 甲氧基                  | 4-羧基苯基              | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 424 | S                  | H                    | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 425 | S                  | H                    | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 426 | S                  | 甲基                   | 4-羧基苯基              | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 427 | S                  | 甲基                   | 4-羧基苯基              | 4-氟-3-三氟甲          | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |     |                     |                          |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|-----|---------------------|--------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |                    |     |                     | 基苯基甲基                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 428 | S                  | 溴   | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 429 | S                  | 溴   | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 4,4,4-三氟丁<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 430 | S(O <sub>2</sub> ) | H   | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 431 | S(O <sub>2</sub> ) | 溴   | 苯基                  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 432 | S(O <sub>2</sub> ) | H   | 4-羧基苯基              | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 433 | S(O <sub>2</sub> ) | 溴   | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 434 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲氧基 | 4-羧基苯基              | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 435 | S(O <sub>2</sub> ) | 溴   | 4-羧基苯基              | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 436 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲氧基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基       | 正丁基                      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 437 | S                  | 溴   | 4-羧基苯基              | 環丁基甲基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 438 | S                  | 溴   | 4-羧基苯基              | 環戊基甲基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 439 | S                  | 溴   | 4-羧基苯基              | 二環[2.2.1]<br>庚-2-基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 440 | S                  | 溴   | 4-羧基苯基              | 四氫吡喃-4-<br>基<br>甲基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |   |                                  |             |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---|----------------------------------|-------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 441 | S | 溴 | 4-羧基苯基                           | 2-(二甲基胺基)乙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 442 | S | H | 4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基 | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 443 | S | 溴 | 4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基 | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 444 | S | H | 4-二甲基胺基苯基                        | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 445 | S | H | 4-(吡咯啉-1-基)苯基                    | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 446 | S | H | 4-(嗎福啉-4-基)苯基                    | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 447 | S | H | 4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)苯基              | 正丁基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                     |                       |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---------------------|-----------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 448 | S | 甲基                  | 2-二甲基胺<br>基<br>吡啶-3-基 | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 449 | S | H                   | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基   | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 450 | S | 甲基                  | 4-羧基苯基                | 正丁基                | H | F | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 451 | S | H                   | 4-羧基苯基                | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 452 | S | 溴                   | 4-羧基苯基                | 異丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 453 | S | 溴                   | 4-羧基苯基                | 2-(環己基氧<br>基)乙基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 454 | S | 溴                   | 4-羧基苯基                | 3-甲氧基-3-甲<br>基-丁基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 455 | S | 甲基                  | 3-(2H-四唑<br>-5-基)苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 456 | S | H                   | 4-羧基苯基                | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 457 | S | 二<br>甲基<br>胺基<br>羧基 | 苯基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 458 | S | 甲基<br>胺基<br>羧基      | 苯基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |                      |                      |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|----------------------|----------------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 459 | S                  | 胺基<br>羰基             | 苯基                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 460 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基<br>羰基             | 苯基                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 461 | S                  | H                    | 3-二甲基胺<br>基磺醯基苯<br>基 | 3,3,3-三氟丙<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 462 | S                  | H                    | 3-二甲基胺<br>基<br>磺醯基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 463 | S(O <sub>2</sub> ) | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 苯基                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 464 | S(O <sub>2</sub> ) | 1-羥基-<br>乙基          | 苯基                   | 3,4-二氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 465 | S                  | 胺基<br>羰基             | 4-甲氧基<br>羰基苯基        | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 466 | S                  | 甲基<br>胺基<br>羰基       | 4-甲氧基<br>羰基苯基        | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 467 | S                  | 二<br>甲基<br>胺基<br>羰基  | 4-甲氧基<br>羰基苯基        | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                     |   |           |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---------------------|---|-----------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 468 | S | 胺基<br>羧基            | 4-羧基苯基  | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 469 | S | 二<br>甲基<br>胺基<br>羧基 | 4-羧基苯基  | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 470 | S | H                   | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁嗪二唑<br>-4-基)苯基 | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 471 | S | H                   | 4-(N-羥基-<br>乙脒基)苯<br>基                                  | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 472 | S | H                   | 4-(N-(甲基<br>羧基氧基)<br>乙脒基)苯<br>基                         | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 473 | S | 溴                   | 4-(N-羥基-<br>乙脒基)<br>苯基                                  | 正丁基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 474 | S | 溴                   | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基                                     | 環丙基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 475 | S | 溴                   | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基                                     | 4-氟-3-三氟甲 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |   |   |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---|---|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |   | -5-基)苯基   | 基苯基<br>甲基          |   |   |   |   |                 |                 |
| 476 | S | H | 4-溴苯基   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 477 | S | 氣 | 4-羧基苯基  | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 478 | S | 氣 | 4-羧基苯基  | 環丙基甲基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 479 | S | 氣 | 4-羧基苯基  | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 480 | S | 氣 | 4-羧基苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 481 | S | 溴 | 4-(5-硫酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 482 | S | H | 4-(N-羥基-<br>乙脒基)苯<br>基                            | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 483 | S | H | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 484 | S | 溴 | 4-(2-酮基   | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    | -2,3-二氫<br>-214-[1,2,3,5<br>]噁嗪二唑<br>-4-基)苯基            |                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 485 | S | 氯  | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-214-[1,2,3,5<br>]噁嗪二唑<br>-4-基)苯基 | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 486 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 苯基甲基               | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 487 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 4-氟苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 488 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 3,4-二氟苯基<br>甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 489 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 3-氯-4-氟苯基<br>甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 490 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 4-二氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 491 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 3-三氟甲基苯<br>基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 492 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 4-甲磺酰基苯<br>基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 493 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 五氟苯基<br>甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |                |               |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------|---------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 494 | S | 甲基             | 4-羧基苯基        | 4-三氟甲基<br>磺酰基苯基甲<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 495 | S | 甲基             | 4-羧基苯基        | 吡啶-2-基甲<br>基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 496 | S | 甲基             | 4-羧基苯基        | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 497 | S | 甲基             | 4-羧基苯基        | 3-氟-4-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 498 | S | H              | 4-硝基苯基        | 3,3,3-三氟丙<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 499 | S | H              | 4-胺基苯基        | 3,3,3-三氟丙<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 500 | S | 甲基<br>羰基胺<br>基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 501 | S | 環戊基            | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 502 | S | 環戊基            | 4-羧基苯基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 503 | S | 甲基<br>羰基       | 4-溴苯基         | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 504 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基                                    | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 505 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 506 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基  | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 507 | S | H                    | 4-(甲磺醯基<br>胺基)苯基                                 | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 508 | S | 甲磺醯<br>基<br>胺基       | 苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 509 | S | 甲基<br>羰基胺<br>基       | 苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 510 | S | 甲基                   | 2-羧基乙基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 511 | S | 溴                    | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 512 | S | 氯                    | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 513 | S | H                    | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 514 | S | 溴                    | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 515 | S | 氯                    | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 516 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基                                    | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 517 | S | 甲基                   | 4-羧基苯基   | 3,4,5-三氟苯          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |            |                         |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|------------|-------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |            | 基甲基                     |   |   |   |   |                 |                 |
| 518 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 4-三氟甲基苯基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 519 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 2-氟-5-三氟甲基苯基甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 520 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 2,5-二氟苯基甲基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 521 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 4-氟-3-氟苯基甲基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 522 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 4-氟-2-三氟甲基苯基甲基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 523 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 524 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 525 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 3,4-二甲氧基苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 526 | S | 甲基 | 4-羧基苯基     | 4-三氟甲基硫基苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 527 | S | 甲基 | 4-羧基噻吩-2-基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |                        |                  |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|------------------------|------------------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |                    |                        |                  | 甲基             |   |   |   |   |                 |                 |
| 528 | S                  | 甲基                     | 5-羧基-3-甲基-噻吩-2-基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 529 | S                  | 甲基                     | 5-羧基呋喃-2-基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 530 | S                  | 氯                      | 4-甲氧基羰基苯基        | 4,4,4-三氟丁基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 531 | S                  | 氯                      | 4-甲氧基羰基苯基        | 5,5,5-三氟戊基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 532 | S                  | H                      | 甲基胺基             | 正丁基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 533 | S                  | 甲基                     | 甲基胺基             | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 534 | S                  | 1S <sup>*</sup> -羧基-乙基 | 乙基               | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 535 | S                  | 1R <sup>*</sup> -羧基-乙基 | 乙基               | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 536 | S(O <sub>2</sub> ) | 二甲基胺基                  | 4-羧基苯基           | 正丁基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 537 | S                  | 氯                      | 4-羧基苯基           | 4,4,4-三氟丁基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 538 | S                  | 氯                      | 4-羧基苯基           | 5,5,5-三氟戊基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 539 | S                  | 甲基                     | 4-(1H-四唑         | 正丁基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    | -5-基)苯基   |                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 540 | S | 甲基 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氢<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)苯基 | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 541 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 正丁基                | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 542 | S | 甲基 | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基                                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 543 | S | 甲基 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氢<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 544 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氢<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 545 | S | 甲基 | 4-羧基苯基  | 5,5,5-三氟戊          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |              |                |   |                 |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|--------------|----------------|---|-----------------|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |     |              | 基              |   |                 |   |   |                 |                 |
| 546 | S | 甲基  | 3-氟基苯基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 547 | S | 異丙基 | 苯基           | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 548 | S | 異丙基 | 苯基           | 2-(環丙基)乙基      | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 549 | S | 甲基  | 3-氟基苯基       | 2-(環丙基)乙基      | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 550 | S | 甲基  | 3-氟基苯基       | 3,3,3-三氟丙基     | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 551 | S | 甲基  | 3-氟基苯基       | 4,4,4-三氟丁基     | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 552 | S | 甲基  | 3-氟基苯基       | 5,5,5-三氟戊基     | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 553 | S | 氯   | 甲基胺基         | 正丁基            | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 554 | S | 溴   | 甲基胺基         | 正丁基            | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 555 | S | 甲基  | 4-(羥基胺基羰基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 556 | S | H   | 4-羧基苯基       | 正丁基            | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 557 | S | 甲基  | 4-羧基苯基       | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | CF <sub>3</sub> | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 558 | S | 甲基  | 4-羧基苯基       | 正丁基            | H | CF <sub>3</sub> | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 559 | S | 溴   | 4-(嗎福        | 正丁基            | H | H               | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |                       |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|-----------------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |     | 啉-4-基)苯<br>基          |                        |   |   |   |   |                 |                 |
| 560 | S | 溴   | 4-二甲基胺<br>基<br>苯基     | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 561 | S | 氯   | 4-二甲基胺<br>基<br>苯基     | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 562 | S | 氯   | 4-(嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基 | 正丁基                    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 563 | S | 異丙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基         | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 564 | S | 異丙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基         | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 565 | S | 異丙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基         | 5,5,5-三氟戊<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 566 | S | 異丙基 | 4-羧基苯基                | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 567 | S | 異丙基 | 4-羧基苯基                | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 568 | S | 異丙基 | 4-羧基苯基                | 5,5,5-三氟戊<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |                    |    |                     |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|----|---------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 569 | S                  | H  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 570 | S                  | 甲基 | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 571 | S                  | H  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 572 | S                  | 甲基 | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 573 | S                  | H  | 3-氟基苯基              | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 574 | S                  | H  | 3-氟基苯基              | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 575 | S                  | H  | 3-氟基苯基              | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 576 | S                  | 溴  | 3-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 577 | S(O <sub>2</sub> ) | 溴  | 苯基                  | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 578 | S                  | 氯  | 3-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 579 | S                  | 溴  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 580 | S                  | 氯  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |   |   |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---|---|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 581 | S | 溴 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 582 | S | 氯 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 583 | S | 溴 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 584 | S | 氯 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 585 | S | 氯 | 4-胺基苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 586 | S | H | 4-胺基-3-氯<br>苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |              |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---|--------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 587 | S | 溴  | 4-胺基苯基                                  | 3,3,3-三氟丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 588 | S | 溴  | 4-胺基-3-溴苯基                              | 3,3,3-三氟丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 589 | S | 甲基 | 4-羧基-2-氟苯基                              | 2-(環丙基)乙基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 590 | S | 甲基 | 4-羧基-2-氟苯基                              | 3,3,3-三氟丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 591 | S | 甲基 | 4-羧基-2-氟苯基                              | 5,5,5-三氟戊基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 592 | S | 甲基 | 4-羧基-2-氟苯基                              | 4-氟-3-三氟甲基苯基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 593 | S | 甲基 | 4-羧基-2-氟苯基                              | 正丁基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 594 | S | 溴  | 4-(1H-四唑-5-基)苯基                         | 2-(環丙基)乙基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 595 | S | 溴  | 4-(1H-四唑-5-基)苯基                         | 3,3,3-三氟丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 596 | S | H  | 4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基 | 3,3,3-三氟丙基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |  |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 597 | S | H  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基         | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 598 | S | 甲基 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)-苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 599 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基         | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 600 | S | 甲基 | 2-(甲氧基<br>羰基)乙基  | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 601 | S | 甲基 | 2-(甲氧基<br>羰基)乙基  | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 602 | S | 甲基 | 2-(甲氧基<br>羰基)乙基  | 4,4,4-三氟丁<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 603 | S | 甲基 | 2-(甲氧基<br>羰基)乙基  | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 604 | S | 甲基 | 2-羰基乙基   | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |            |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---|------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |   | 基          |   |   |   |   |                 |                 |
| 605 | S | 甲基 | 2-羧基乙基  | 4,4,4-三氟丁基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 606 | S | 甲基 | 2-羧基乙基  | 5,5,5-三氟戊基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 607 | S | 溴  | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑<br>-4-基)苯基 | 3,3,3-三氟丙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 608 | S | 溴  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 3,3,3-三氟丙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 609 | S | 氯  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 3,3,3-三氟丙基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 610 | S | H  | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁噻二唑            | 2-(環丙基)乙基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    | -4-基)-苯基  |                |   |   |   |   |                 |                 |
| 611 | S | 甲基 | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]呋噻二唑<br>-4-基)苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 612 | S | H  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 613 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 614 | S | 甲基 | 苯基  | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 615 | S | 甲基 | 苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 616 | S | 甲基 | 苯基  | 4,4,4-三氟丁<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 617 | S | 甲基 | 苯基  | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |    |   |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|----|---|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 618 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 苯基  | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 619 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 620 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 苯基  | 4,4,4-三氟丁<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 621 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 苯基  | 5,5,5-三氟戊<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 622 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 苯基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 623 | S                  | 甲基 | 4-(甲磺醯基<br>胺基羰基)<br>苯基                                  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 624 | S                  | 溴  | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁嗪二唑<br>-4-基)苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 625 | S                  | 氯  | 4-(2-酮基<br>-2,3-二氫<br>-2λ4-[1,2,3,<br>5]噁嗪二唑<br>-4-基)苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |    |  |                  |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|----|--|------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 626 | S                  | 溴  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 627 | S                  | 氯  | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]呋二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 628 | S                  | 甲基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基                                    | 2-(環丙基)乙<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 629 | S                  | 甲基 | 4-甲氧基羰<br>基苯基                                    | 3,3,3-三氟丙<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 630 | S                  | 甲基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基                                    | 4,4,4-三氟丁<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 631 | S                  | 甲基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基                                    | 5,5,5-三氟戊<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 632 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 4-羧基苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 633 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 4-羧基苯基   | 5,5,5-三氟戊<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 634 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基 | 4-羧基苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |    |  |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |  | 甲基             |   |   |   |   |                 |                 |
| 635 | S | 氣  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基                              | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 636 | S | 氣  | 4-(1H-四唑<br>-5-基)苯基                              | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 637 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 638 | S | H  | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 639 | S | H  | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 3,3,3-三氟丙<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 640 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 5,5,5-三氟戊<br>基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 641 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |                    |                       |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|--------------------|-----------------------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 642 | S                  | H                     | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 643 | S(O <sub>2</sub> ) | 二<br>甲基<br>胺基         | 苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 644 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基<br>胺基              | 苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 645 | S(O <sub>2</sub> ) | 4-甲基-<br>六氫吡<br>啶-1-基 | 苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 646 | S(O <sub>2</sub> ) | 胺基                    | 苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 647 | S(O <sub>2</sub> ) | 六氫吡<br>啶-1-基          | 苯基   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 648 | S(O <sub>2</sub> ) | 甲基胺<br>基              | 苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 649 | S(O <sub>2</sub> ) | 4-甲基-<br>六氫吡<br>啶-1-基 | 苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 650 | S                  | 溴                     | 4-胺基苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |                      |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|----------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 651 | S | 溴                    | 4-胺基-3-溴<br>苯基       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 652 | S | H                    | 4-甲磺醯基<br>胺基苯基       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 653 | S | H                    | 4-胺基苯基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 654 | S | H                    | 4-溴苯基                | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 655 | S | H                    | 4-溴苯基                | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 656 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基                | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 657 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基               | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 658 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基               | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 659 | S | 氯                    | 4-(甲磺醯基<br>胺基)<br>苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 660 | S | 溴                    | 4-(甲磺醯基<br>胺基)       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    | 苯基                       |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 661 | S | 溴  | 3-溴-4-(甲<br>磺醯基胺<br>基)苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 662 | S | 甲基 | 三氟甲基                     | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 663 | S | H  | 三氟甲基                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 664 | S | 甲基 | 三氟甲基                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 665 | S | 甲基 | 三氟甲基                     | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 666 | S | 氟  | 4-胺基苯基                   | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 667 | S | 氟  | 4-胺基-3-氟<br>-苯基          | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 668 | S | 溴  | 4-胺基苯基                   | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 669 | S | 甲基 | 2,2,2-三氟<br>乙基           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 670 | S | 甲基 | 2,2,2-三氟<br>乙基           | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 671 | S | 甲基 | 2,2,2-三氟<br>乙基           | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |                           |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|---------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 672 | S | 甲基  | 2,2,2-三氟<br>乙基            | 4,4,4-三氟丁<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 673 | S | 甲基  | 2,2,2-三氟<br>乙基            | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 674 | S | 環丙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基             | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 675 | S | 環丙基 | 4-羰基苯基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 676 | S | 氯   | 4-(甲磺酰基<br>胺基)苯基          | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 677 | S | 溴   | 4-(甲磺酰基<br>胺基)苯基          | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 678 | S | H   | 4-(甲磺酰基<br>胺基)苯基          | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 679 | S | 氯   | 4-(甲磺酰基<br>胺基)苯基          | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 680 | S | 溴   | 4-(甲磺酰基<br>胺基)苯基          | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 681 | S | 氯   | 3,5-二氯-4-<br>甲磺酰基<br>胺基苯基 | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 682 | S | 氯   | 3,5-二氯-4-<br>甲磺酰基<br>胺基苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |   |   |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---|---|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 683 | S | 溴 | 3-溴-4-(甲<br>磺醯基胺<br>基)苯基                          | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 684 | S | H | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基  | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 685 | S | H | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                    | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 686 | S | H | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 687 | S | H | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)-苯<br>基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 688 | S | H | 4-甲基胺基<br>苯基                                      | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 689 | S | H | 4-二甲基胺<br>基<br>苯基                                 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 690 | S | 氯 | 4-甲基胺基<br>苯基                                      | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |                      |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|----------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 691 | S | 氯   | 3-氯-4-甲基<br>胺基<br>苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 692 | S | 溴   | 3-溴-4-甲基<br>胺基<br>苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 693 | S | 溴   | 4-甲基胺基<br>苯基         | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 694 | S | 氯   | 4-三氟甲基<br>羰基胺基<br>苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 695 | S | 溴   | 4-三氟甲基<br>羰基胺基<br>苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 696 | S | 環丁基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 697 | S | H   | 2,2,2-三氟<br>乙基       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 698 | S | 環丁基 | 4-羧基苯基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 699 | S | 甲基  | 3-羥基丙基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 700 | S | 甲基  | 2-(2,2,2-三<br>氟-乙基)  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |          |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |          | 基)-1,2,3,4-<br>四氫-異<br>噻啉-7-基                    |                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 701 | S | 甲基       | 4-(2-二甲基<br>胺基<br>甲基-咪唑<br>-1-基)苯基               | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 702 | S | 溴        | 2,2,2-三氟<br>乙基                                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 703 | S | 氯        | 2,2,2-三氟<br>乙基                                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 704 | S | 羥基甲<br>基 | 2,2,2-三氟<br>乙基                                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 705 | S | 溴        | 氨基胺基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 706 | S | 溴        | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 707 | S | 溴        | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 708 | S | 溴        | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫                               | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |   |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |   | -[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基                       |                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 709 | S | 溴 | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 710 | S | 溴 | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 711 | S | 溴 | 4-羧基-2-氟<br>苯基                                   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 712 | S | 溴 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 713 | S | H | 3-甲磺醯基<br>胺基苯基                                   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 714 | S | 氯 | 3-甲磺醯基<br>胺基苯基                                   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 715 | S | 溴 | 3-甲磺醯基<br>胺基苯基                                   | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 716 | S | 氯 | 4-甲磺醯基<br>胺基苯基                                   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 717 | S | 溴 | 4-甲磺醯基<br>胺基苯基                                   | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |                            |                        |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|----------------------------|------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 718 | S | 氯  | 4-(環丙基<br>磺醯基胺<br>基)<br>苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 719 | S | 溴  | 4-(環丙基<br>磺醯基胺<br>基)<br>苯基 | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 720 | S | 甲基 | 苯并咪唑-2-<br>基               | 5,5,5-三氟戊<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 721 | S | 甲基 | 喹啉-5-基                     | 5,5,5-三氟戊<br>基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 722 | S | 甲基 | 1-甲基-苯并<br>咪唑-2-基          | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 723 | S | 甲基 | 喹啉-5-基                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 724 | S | 甲基 | 2-甲醯基乙<br>基                | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 725 | S | 甲基 | 3-羥基-3-甲<br>基-丁基           | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 726 | S | 甲基 | 苯并咪唑-2-<br>基               | 2-(環丙基)乙<br>基          | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 727 | S | 甲基 | 5-氯-1-甲基                   | 5,5,5-三氟戊              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      | -苯并咪唑<br>-2-基 | 基              |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|---------------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 728 | S | 甲基                   | 苯并咪唑-2-基      | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 729 | S | 甲基                   | 苯并咪唑-2-基      | 4-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 730 | S | 甲基<br>羰基             | 4-溴苯基         | 4-氟苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 731 | S | 甲基<br>羰基             | 4-溴苯基         | 4-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 732 | S | 甲基<br>羰基             | 4-溴苯基         | 苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 733 | S | 甲基<br>羰基             | 4-溴苯基         | 3-氟-4-氟苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 734 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基         | 4-氟苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 735 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基         | 4-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 736 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-溴苯基         | 苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 737 | S | 1-羟基                 | 4-溴苯基         | 3-氟-4-氟苯基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   | -1-甲基<br>-乙基 |                           | 甲基                 |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|--------------|---------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 738 | S | 甲基           | 4-二甲基胺<br>基苯基             | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 739 | S | 甲基           | 4-二乙基胺<br>基苯基             | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 740 | S | 甲基           | 4-(硫嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基    | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 741 | S | 甲基           | 4-(嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基     | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 742 | S | 甲基           | 4-(六氫吡咩<br>-1-基)苯基        | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 743 | S | H            | 4-甲磺醯基<br>胺基)-2-甲<br>氧基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 744 | S | 氯            | 4-甲磺醯基<br>胺基)-2-甲氧<br>基苯基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 745 | S | 甲基           | 1-甲基-苯并<br>咪唑-2-基         | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 746 | S | 甲基           | 1-甲基-苯并<br>咪唑-2-基         | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |     |                        |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|-----|------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 747 | S | 甲基  | 2-胺基-<br>氫節-5-基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 748 | S | 甲基  | 4-二甲基胺<br>基苯基          | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 749 | S | 甲基  | 4-(硫嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 750 | S | 甲基  | 4-(嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基  | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 751 | S | 甲基  | 4-(六氫吡啶<br>-1-基)苯基     | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 752 | S | 甲基  | 4-(六氫吡啶<br>-1-基)苯基     | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 753 | S | 環丙基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基          | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 754 | S | 環丁基 | 4-甲氧基<br>羰基苯基          | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 755 | S | 環丙基 | 4-羧基苯基                 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 756 | S | 環丁基 | 4-羧基苯基                 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 757 | S | 甲基  | 3-(甲氧基<br>羰基)丙基        | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |                         |                |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|-------------------------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 758 | S | 甲基 | 4-羥基丁基                  | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 759 | S | 甲基 | 4-羥基-4-甲基戊基             | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 760 | S | 甲基 | 2-(甲氧基羰基)乙基             | 3-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 761 | S | 甲基 | 甲氧基羰基甲基                 | 4-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 762 | S | 甲基 | 2-羧基乙基                  | 3-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 763 | S | 甲基 | 3-羥基-3-甲基-丁基            | 3-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 764 | S | 甲基 | 3-羥基丙基                  | 3-三氟甲氧基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 765 | S | 甲基 | 3-羧基丙基                  | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 766 | S | 氯  | 5-氯-2-甲氧基-4-(甲磺酰基胺基)苯基  | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 767 | S | 甲基 | 2-甲基-1,2,3,4-四氢-異喹啉-7-基 | 4-氟-3-三氟甲基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |                          |                           |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|--------------------------|---------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 768 | S | 異丙烯<br>基             | 乙基                       | 4-氯-2-氯-5-<br>甲氧基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 769 | S | 甲基                   | 3-溴丙基                    | 3-三氯甲氧基<br>苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 770 | S | 甲基                   | 環丙基                      | 3-三氯甲氧基<br>苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 771 | S | 甲基                   | 4-溴丁基                    | 4-氯-3-三氯甲<br>基苯基<br>甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 772 | S | 甲基<br>羰基             | 4-氯基苯基                   | 4-三氯甲氧基<br>苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 773 | S | 甲基<br>羰基             | 4-氯基苯基                   | 5,5,5-三氯戊<br>基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 774 | S | 甲基                   | 4-羧基-3-氯<br>苯基           | 4-三氯甲氧基<br>苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 775 | S | 甲基                   | 4-羧基-3-氯<br>苯基           | 4-氯-3-三氯甲<br>基苯基甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 776 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基                       | 2-氯-3-甲氧基<br>苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 777 | S | 甲基                   | 4-(4-甲基-<br>六氯吡啶-1-<br>基 | 2-(環丙基)乙<br>基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|--|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |                      | 羰基)苯基  |                    |   |   |   |   |                 |                 |
| 778 | S | 甲基                   | 3-(咪唑-1-基)丙基                                     | 3-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 779 | S | 甲基                   | 4-(咪唑-1-基)丁基                                     | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 780 | S | 氣                    | 2-羥基<br>-4-(甲磺醯<br>基胺基)苯<br>基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 781 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 4-羧基苯基   | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 782 | S | 甲基                   | 4-(吡咯啉<br>-3S-基胺基<br>羰基)-苯基                      | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 783 | S | 甲基                   | 4-(吡咯啉<br>-3R-基胺基<br>羰基)-苯基                      | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 784 | S | 甲基                   | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 785 | S | 甲基                   | 4-(1H-四唑   | 4-三氟甲氧基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |



|     |   |    |                           |                    |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|---------------------------|--------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    | -5-基)苯基                   | 苯基甲基               |   |   |   |   |                 |                 |
| 786 | S | 甲基 | 6-二甲基胺<br>基-吡啶-3-<br>基    | 2-(環丙基)乙<br>基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 787 | S | 甲基 | 6-(二甲基胺<br>基)吡啶-3-<br>基   | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 788 | S | 甲基 | 6-(嗎福<br>啉-4-基)吡<br>啶-3-基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 789 | S | 甲基 | 6-(二甲基胺<br>基)吡啶-3-<br>基   | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 790 | S | 甲基 | 6-(嗎福<br>啉-4-基)吡<br>啶-3-基 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 791 | S | 甲基 | 甲氧基羰基<br>甲基               | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 792 | S | 甲基 | 羧基甲基                      | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 793 | S | 甲基 | 2-羥基乙基                    | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 794 | S | 甲基 | 2-甲氧基<br>羰基乙基             | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |  |                            |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|--|----------------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 795 | S | 甲基                   | 2-羧基乙基   | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 796 | S | 甲基                   | 3-羥基-3-甲<br>基-丁基                                 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 797 | S | 甲基                   | 2-溴乙基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 798 | S | 甲基                   | 6-(嗎福<br>啉-4-基)吡<br>啶-3-基                        | 2-(環丙基)乙<br>基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 799 | S | 甲基                   | 4-二甲基胺<br>基苯基                                    | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 800 | S | 甲基                   | 4-(嗎福<br>啉-4-基)苯<br>基                            | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 801 | S | 甲基                   | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)苯<br>基 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 802 | S | 1-羥基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基   | 2,4,5-三氟-3-<br>甲氧基苯基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 803 | S | 異丙烯<br>基             | 乙基   | 2,4,5-三氟-3-<br>甲氧基苯基甲      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |  |                 |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----|--|-----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   |    |  | 基               |   |   |   |   |                 |                 |
| 804 | S | 甲基 | 6-(1H-四唑<br>-5-基)吡啶<br>-3-基                          | 2-(環丙基)乙<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 805 | S | 甲基 | 6-(1H-四唑<br>-5-基)吡啶<br>-3-基                          | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 806 | S | 甲基 | 6-(1H-四唑<br>-5-基)吡啶<br>-3-基                          | 5,5,5-三氟戊<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 807 | S | 甲基 | 6-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)吡<br>啶-3-基 | 2-(環丙基)乙<br>基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 808 | S | 甲基 | 6-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)吡<br>啶-3-基 | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 809 | S | 甲基 | 6-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噁二<br>唑-3-基)吡          | 5,5,5-三氟戊<br>基  | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |    |   |                    |   |   |   |    |                 |                 |
|-----|---|----|---|--------------------|---|---|---|----|-----------------|-----------------|
|     |   |    | 啉-3-基   |                    |   |   |   |    |                 |                 |
| 810 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-[1,2,4]噻二<br>唑-3-基)苯<br>基        | 4-三氟甲氧基<br>苯基甲基    | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 811 | S | 甲基 | 4-(5-酮基<br>-4,5-二氫<br>-1H-[1,2,4]<br>三唑-3-基)<br>苯基      | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 812 | S | 甲基 | 4-(1-甲基-5-<br>酮基-4,5-二<br>氫-1H-<br>[1,2,4]三唑<br>-3-基)苯基 | 5,5,5-三氟戊<br>基     | H | H | H | H  | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 813 | S | 氯  | 苯基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | NA | CR <sup>5</sup> | N               |
| 814 | S | 氯  | 3-羧基苯基  | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | NA | CR <sup>5</sup> | N               |
| 815 | S | 氯  | 4-羧基苯基  | 3,3,3-三氟丙<br>基     | H | H | H | NA | CR <sup>5</sup> | N               |
| 816 | S | 氯  | 3-甲氧基<br>羰基苯基   | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基 | H | H | H | NA | CR <sup>5</sup> | N               |

|     |   |               |               |                   |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|---------------|---------------|-------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 817 | S | H             | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 818 | S | 甲基            | 苯基            | 2-氟乙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 819 | S | 甲基            | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 820 | S | 羟基甲<br>基      | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 821 | S | 1-羟基-<br>乙基   | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 822 | S | 1-甲氧<br>基-乙基  | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 823 | S | 甲基            | 4-甲氧基<br>羰基苯基 | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 824 | S | 甲基            | 4-羧基苯基        | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 825 | S | 甲基            | 3,4-二氟苯<br>基  | 苯基甲基              | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 826 | S | 甲基            | 3,4-二氟苯<br>基  | 4-氟苯基甲基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 827 | S | 1-羟基-<br>乙基   | 乙基            | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 828 | S | H             | 乙基            | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 829 | S | 甲基            | 乙基            | 2-氟吡啶-4-基<br>甲基   | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 830 | S | 1-羟基<br>-1-甲基 | 苯基            | 3-氟丙基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |                      |          |                       |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------------------|----------|-----------------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
|     |   | -乙基                  |          |                       |   |   |   |   |                 |                 |
| 831 | S | 甲基                   | 3,4-二氟苯基 | 3-氟丙基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 832 | S | 甲氧基<br>甲基            | 苯基       | 3-氟丙基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 833 | S | 甲基<br>羰基             | 苯基       | 3-氟丙基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 834 | S | 羟基甲<br>基             | 2,5-二溴苯基 | 3,4-二氟苯基<br>甲基        | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 835 | S | 1-羟基-<br>乙基          | 乙基       | 2-氟-吡啶-4-<br>基甲基      | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 836 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基       | 2-氟吡啶-4-基<br>甲基       | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 837 | S | 甲基<br>羰基             | 乙基       | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 838 | S | 1-羟基<br>-1-甲基<br>-乙基 | 乙基       | 4-氟-3-甲氧基<br>苯基甲基     | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 839 | S | 1-甲氧<br>基-乙基         | 乙基       | 4-氟-3-三氟甲<br>基苯基甲基    | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 840 | S | 甲基                   | 乙基       | 2,3,5-三氟-吡<br>啶-4-基甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 841 | S | 甲基                   | 3,4-二氟苯  | 2-氟乙基                 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

|     |   |          | 基                          |                 |   |   |   |   |                 |                 |
|-----|---|----------|----------------------------|-----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|
| 842 | S | H        | 4-甲氧基<br>羰基苯基              | 3-氟丙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 843 | S | H        | 4-甲氧基<br>羰基苯基              | 2-氟乙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 844 | S | H        | 苯基                         | 2-氟乙基           | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 845 | S | 甲基       | 3-氟-4-(4-氟<br>苯基甲氧<br>基)苯基 | 4-氟苯基甲基         | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 846 | S | 甲基       | 3-氟-4-(苯<br>基甲氧基)<br>苯基    | 苯基甲基            | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 847 | S | H        | 乙基                         | 2-氟吡啶-4-基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 848 | S | 甲基<br>羰基 | 乙基                         | 2-氟吡啶-4-基<br>甲基 | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 849 | S | 溴        | 正丁基胺基                      | 正丁基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |
| 850 | S | H        | 正丁基胺基                      | 正丁基             | H | H | H | H | CR <sup>5</sup> | CR <sup>6</sup> |

## 生物實例

### 實例 1a

#### 活體外犬類TRPM8功能性分析

- 5 式(I)化合物之功能性分析係藉由使用Ca<sup>2+</sup>-敏感性螢光染料測量細胞內鈣濃度變化而測定。螢光訊號之變

化係藉由螢光平板測讀儀，FLIPR™ (Molecular Devices) 或FDSS (Hamamatsu)而監控。細胞內Ca<sup>2+</sup>濃度之增加在以伊西林素(icilin)活化時可容易被偵測到。

分析前24小時之時，將穩定表現犬類TRPM8之

- 5 HEK293細胞種植於黑壁、透明基底之經聚-D-離胺酸塗覆的384-孔平板(BD Biosciences, NJ, USA)之培養基內，且在5% CO<sub>2</sub>於37°C下使其生長隔夜。在分析當天，將生長培養基移除，且在5% CO<sub>2</sub>下將Calcium 3染料 (Molecular Devices)裝載至細胞35分鐘、且接著在室溫及
- 10 大氣下25分鐘。然後，使用FLIPR™或FDSS測試細胞之經激動劑誘發之細胞內Ca<sup>2+</sup>含量之增加。以式(I)化合物 (在不同濃度下)攻擊細胞，且測量添加伊西林素至所有孔中前5分鐘之細胞內Ca<sup>2+</sup>，以達到產生大約80%最大反應之最終濃度。本發明之EC<sub>50</sub>或IC<sub>50</sub>值係由八點劑量-反應
- 15 研究中測定。對每一數據點使用四重複孔之平均值產生曲線，所得數據係顯示於表2中。

表2

| 化合物號碼 | IC <sub>50</sub> (μM) | %Inh @ 0.2 (μM) | %Inh @ 0.5 (μM) | 化合物號碼 | IC <sub>50</sub> (μM) | %Inh @ 0.2 (μM) | %Inh @ 0.5 (μM) |
|-------|-----------------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| 1     | 0.0240                |                 | 100             | 426   | 0.0300                | 95              |                 |
| 2     | 0.0163*               |                 | 99              | 427   | 0.0050                | 95              |                 |



|    |         |  |    |     |        |    |  |
|----|---------|--|----|-----|--------|----|--|
| 3  | 0.0350  |  | 98 | 428 | 0.0100 | 93 |  |
| 4  | 0.0040  |  | 97 | 429 | 0.0170 | 93 |  |
| 5  | 0.0630  |  | 97 | 430 |        | 52 |  |
| 6  | 0.0113* |  | 99 | 431 | 0.0200 | 88 |  |
| 7  | 0.0073* |  | 97 | 432 |        | 42 |  |
| 8  | 0.0100  |  | 99 | 433 | 0.0330 | 93 |  |
| 9  | 0.0470  |  | 98 | 434 | 0.0170 | 90 |  |
| 10 | 0.2290  |  | 89 | 435 | 0.0330 | 95 |  |
| 11 | 0.0330  |  | 97 | 436 | 0.0040 | 89 |  |
| 12 | 0.0060  |  | 97 | 437 | 0.0090 | 92 |  |
| 13 | 0.0030  |  | 97 | 438 | 0.0020 | 90 |  |
| 14 | 0.0189* |  | 99 | 439 | 0.0020 | 86 |  |
| 15 | 0.0050  |  | 96 | 440 | 0.0140 | 84 |  |
| 16 | 0.0060  |  | 99 | 441 |        | 37 |  |
| 17 | 0.0220  |  | 97 | 442 | 0.0670 | 81 |  |
| 18 | 0.0810  |  | 94 | 443 | 0.0140 | 94 |  |
| 19 |         |  | 58 | 444 | 0.1220 | 92 |  |

|    |         |  |     |     |        |     |  |
|----|---------|--|-----|-----|--------|-----|--|
| 20 | 0.0060  |  | 98  | 445 |        | 58  |  |
| 21 | 0.0150  |  | 98  | 446 | 0.0960 | 82  |  |
| 22 | 0.0320  |  | 98  | 447 |        | 19  |  |
| 23 | 0.0260  |  | 99  | 448 | 0.0120 | 102 |  |
| 24 | 0.0088* |  | 100 | 449 | 0.0880 | 97  |  |
| 25 | 0.0210  |  | 99  | 450 | 0.0290 | 101 |  |
| 26 | 0.0200  |  | 98  | 451 | 0.0680 | 97  |  |
| 27 | 0.0200  |  | 99  | 452 | 0.0180 | 101 |  |
| 28 | 0.0320  |  | 100 | 453 | 0.0020 | 101 |  |
| 29 | 0.0330  |  | 99  | 454 | 0.0040 | 101 |  |
| 30 | 0.0120  |  | 100 | 455 | 0.0360 | 101 |  |
| 31 | 0.0220  |  | 100 | 456 |        | 67  |  |
| 32 | 0.0370  |  | 100 | 457 | 0.0470 | 93  |  |
| 33 | 0.0574  |  | 100 | 458 | 0.0120 | 102 |  |
| 34 | 0.1841  |  | 98  | 459 | 0.0090 | 102 |  |
| 35 | 0.0608  |  | 100 | 460 | 0.0080 | 102 |  |
| 36 | 0.0771  |  | 98  | 461 |        | 30  |  |

|    |        |    |     |     |        |     |  |
|----|--------|----|-----|-----|--------|-----|--|
| 37 | 0.0983 |    | 96  | 462 |        | 22  |  |
| 38 | 0.0030 |    | 97  | 463 | 0.0260 | 101 |  |
| 39 | 0.0039 |    | 101 | 464 | 0.0070 | 102 |  |
| 40 | 0.0137 |    | 97  | 465 | 0.0630 | 90  |  |
| 41 | 0.0054 |    | 99  | 466 |        | 66  |  |
| 42 | 0.0106 |    | 100 | 467 | 0.0200 | 100 |  |
| 43 | 0.0250 |    | 94  | 468 |        | 16  |  |
| 44 | 0.0070 |    | 98  | 469 |        | 13  |  |
| 45 | 0.0520 | 97 |     | 470 |        | 15  |  |
| 46 | 0.0840 |    | 99  | 471 | 0.0590 | 97  |  |
| 47 | 0.1120 |    | 97  | 472 | 0.0400 | 88  |  |
| 48 | 0.0790 |    | 98  | 473 | 0.0090 | 102 |  |
| 49 | 0.1700 |    | 90  | 474 | 0.0080 | 101 |  |
| 50 | 0.0660 |    | 99  | 475 | 0.0020 | 102 |  |
| 51 | 0.0780 |    | 98  | 476 |        | 39  |  |
| 52 | 0.1160 |    | 99  | 477 | 0.0120 | 100 |  |
| 53 | 0.1640 |    | 97  | 478 | 0.0250 | 99  |  |

|    |         |    |     |     |        |     |  |
|----|---------|----|-----|-----|--------|-----|--|
| 54 |         |    | 65  | 479 | 0.0080 | 100 |  |
| 55 | 0.0655  |    | 99  | 480 | 0.0130 | 100 |  |
| 56 | 0.1031  |    | 99  | 481 |        | 69  |  |
| 57 | 0.1080  |    | 100 | 482 | 0.0240 | 100 |  |
| 58 | 0.0455* |    | 98  | 483 | 0.0090 | 101 |  |
| 59 | 0.0445  |    | 98  | 484 | 0.0210 | 100 |  |
| 60 | 0.0283  |    | 97  | 485 | 0.0210 | 96  |  |
| 61 | 0.0524  |    | 95  | 486 | 0.0040 | 100 |  |
| 62 | 0.0581  |    | 98  | 487 | 0.0020 | 101 |  |
| 63 | 0.0740  |    | 98  | 488 | 0.0010 | 101 |  |
| 64 | 0.0190  | 96 |     | 489 | 0.0006 | 101 |  |
| 65 | 0.0170  | 97 |     | 490 | 0.0010 | 101 |  |
| 66 | 0.0040  | 96 |     | 491 | 0.0010 | 101 |  |
| 67 | 0.0550  | 77 |     | 492 | 0.0620 | 91  |  |
| 68 | 0.0020  | 99 |     | 493 | 0.0008 | 101 |  |
| 69 | 0.0030  | 96 |     | 494 | 0.0009 | 101 |  |
| 70 | 0.0070  | 99 |     | 495 | 0.0550 | 98  |  |

|    |        |     |     |     |        |     |  |
|----|--------|-----|-----|-----|--------|-----|--|
| 71 | 0.0180 | 98  |     | 496 | 0.0008 | 101 |  |
| 72 | 0.0260 | 99  |     | 497 | 0.0004 | 101 |  |
| 73 |        | 24  |     | 498 |        | 41  |  |
| 74 | 0.0210 | 97  |     | 499 | 0.0150 | 101 |  |
| 75 | 0.0180 | 98  |     | 500 |        | 15  |  |
| 76 | 0.0210 | 95  |     | 501 |        | 31  |  |
| 77 | 0.0220 | 97  |     | 502 | 0.0100 | 100 |  |
| 78 | 0.0225 | 102 |     | 503 | 0.0470 | 96  |  |
| 79 |        | 69  |     | 504 | 0.0180 | 101 |  |
| 80 | 0.0290 |     | 98  | 505 | 0.0240 | 98  |  |
| 81 | 0.0150 |     | 99  | 506 | 0.0310 | 100 |  |
| 82 | 0.3190 |     | 87  | 507 | 0.0340 | 92  |  |
| 83 | 0.0480 |     | 101 | 508 |        | 47  |  |
| 84 | 0.0350 |     | 100 | 509 | 0.0320 | 100 |  |
| 85 | 0.0240 |     | 100 | 510 | 0.0110 | 102 |  |
| 86 | 0.0530 |     | 101 | 511 | 0.0030 | 101 |  |
| 87 | 0.1700 |     | 94  | 512 | 0.0040 | 102 |  |

|     |        |     |    |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|----|-----|--------|-----|--|
| 88  | 0.2610 |     | 88 | 513 | 0.0210 | 101 |  |
| 89  | 0.2050 |     | 96 | 514 | 0.0460 | 100 |  |
| 90  | 0.0210 |     | 99 | 515 |        | 49  |  |
| 91  |        |     | 33 | 516 | 0.0190 | 102 |  |
| 92  | 0.0682 | 79  |    | 517 | 0.0020 | 102 |  |
| 93  | 0.0110 | 98  |    | 518 | 0.0007 | 101 |  |
| 94  | 0.0180 | 98  |    | 519 | 0.0060 | 102 |  |
| 95  | 0.0060 | 97  |    | 520 | 0.0090 | 102 |  |
| 96  | 0.0040 | 98  |    | 521 | 0.0020 | 101 |  |
| 97  | 0.0140 | 96  |    | 522 | 0.0040 | 101 |  |
| 98  | 0.0150 | 97  |    | 523 | 0.0020 | 101 |  |
| 99  | 0.0180 | 99  |    | 524 | 0.0020 | 102 |  |
| 100 | 0.0068 | 103 |    | 525 | 0.0060 | 101 |  |
| 101 | 0.0305 | 101 |    | 526 | 0.0010 | 102 |  |
| 102 | 0.0402 | 98  |    | 527 | 0.0050 | 101 |  |
| 103 | 0.0908 | 80  |    | 528 | 0.0160 | 102 |  |
| 104 | 0.0089 | 98  |    | 529 |        | 35  |  |

|     |         |    |     |     |        |        |  |
|-----|---------|----|-----|-----|--------|--------|--|
| 105 |         | 20 |     | 530 |        | 54     |  |
| 106 | 0.0190  | 93 |     | 531 | 0.0460 | 88     |  |
| 107 |         | 72 |     | 532 |        | 19     |  |
| 108 |         | 71 |     | 533 | 0.0320 | 102    |  |
| 109 |         | 14 |     | 534 | 0.0020 | 102    |  |
| 110 | 0.0072  | 97 |     | 535 | 0.0010 | 102    |  |
| 111 | 0.0920  | 68 |     | 536 | 0.0770 | 89     |  |
| 112 | 0.0302  | 95 |     | 537 | 0.0082 | 104.64 |  |
| 113 |         | 19 |     | 538 | 0.0049 | 104.55 |  |
| 114 | 0.0511* | 93 |     | 539 | 0.0067 | 104.91 |  |
| 115 | 0.0795  |    | 95  | 540 | 0.0122 | 104.6  |  |
| 116 | 0.1017  |    | 98  | 541 | 0.0108 | 104.57 |  |
| 117 | 0.0537  |    | 99  | 542 | 0.0023 | 104.93 |  |
| 118 | 0.0480  |    | 100 | 543 | 0.0072 | 104.46 |  |
| 119 | 0.1336  |    | 93  | 544 | 0.0018 | 105.04 |  |
| 120 | 0.1560  | 75 |     | 545 | 0.0019 | 104.78 |  |
| 121 | 0.0350  | 86 |     | 546 | 0.0683 | 85.683 |  |

|     |         |    |     |     |        |        |  |
|-----|---------|----|-----|-----|--------|--------|--|
| 122 |         | 23 |     | 547 | 0.0074 | 104.86 |  |
| 123 |         | 60 |     | 548 | 0.0289 | 102.47 |  |
| 124 |         | 14 |     | 549 | 0.0159 | 103.68 |  |
| 125 | 0.0050* |    | 99  | 550 | 0.0188 | 103.79 |  |
| 126 |         |    | 45  | 551 | 0.0886 | 94.385 |  |
| 127 | 0.0080  |    | 98  | 552 | 0.0251 | 101.3  |  |
| 128 | 0.0090  |    | 99  | 553 |        | 38.688 |  |
| 129 | 0.0028* |    | 101 | 554 |        | 52.301 |  |
| 130 | 0.1040  |    | 98  | 555 | 0.0219 | 102.49 |  |
| 131 | 0.0480  |    | 95  | 556 | 0.0482 | 99.314 |  |
| 132 |         |    | 56  | 557 |        | 39.483 |  |
| 133 | 0.0600  |    | 97  | 558 | 0.0994 | 80.935 |  |
| 134 |         | 30 |     | 559 | 0.0032 | 104.59 |  |
| 135 |         | 18 |     | 560 | 0.0657 | 104.01 |  |
| 136 |         | 40 |     | 561 | 0.0284 | 103.38 |  |
| 137 | 0.0080  | 98 |     | 562 | 0.0331 | 102.74 |  |
| 138 | 0.0130  | 83 |     | 563 | 0.0493 | 94.006 |  |



|     |         |     |     |     |        |        |  |
|-----|---------|-----|-----|-----|--------|--------|--|
| 139 | 0.0620  | 91  |     | 564 |        | 57.717 |  |
| 140 | 0.0020  |     | 98  | 565 | 0.1170 | 74.399 |  |
| 141 |         | 18  |     | 566 | 0.0018 | 104.33 |  |
| 142 |         |     | 60  | 567 | 0.0103 | 104.13 |  |
| 143 |         |     | 48  | 568 | 0.0024 | 103.99 |  |
| 144 |         |     | 62  | 569 | 0.0350 | 88     |  |
| 145 | 0.0141  |     | 100 | 570 | 0.0066 | 101    |  |
| 146 | 0.0480  |     | 97  | 571 |        | 14     |  |
| 147 | 0.0782  |     | 96  | 572 | 0.0166 | 101    |  |
| 148 | 0.0021* |     | 98  | 573 |        | 28     |  |
| 149 | 0.0071* | 102 | 101 | 574 |        | 16     |  |
| 150 | 0.0154  |     | 100 | 575 |        | 15     |  |
| 151 | 0.0167  |     | 96  | 576 | 0.0191 | 100    |  |
| 152 | 0.0026  |     | 95  | 577 | 0.0078 | 101    |  |
| 153 | 0.0188  |     | 97  | 578 | 0.0267 | 91     |  |
| 154 | 0.0362  |     | 96  | 579 | 0.0088 | 102    |  |
| 155 | 0.0040  |     | 99  | 580 | 0.0221 | 101    |  |

|     |        |     |     |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|-----|-----|--------|-----|--|
| 156 |        |     | 65  | 581 | 0.0251 | 100 |  |
| 157 | 0.0140 | 100 |     | 582 | 0.0503 | 96  |  |
| 158 | 0.0104 |     | 94  | 583 | 0.0079 | 100 |  |
| 159 | 0.0134 |     | 98  | 584 | 0.0159 | 100 |  |
| 160 | 0.0358 |     | 97  | 585 | 0.0064 | 101 |  |
| 161 | 0.0554 |     | 95  | 586 | 0.0346 | 100 |  |
| 162 | 0.0045 |     | 101 | 587 | 0.0039 | 100 |  |
| 163 | 0.0639 |     | 92  | 588 | 0.0121 | 101 |  |
| 164 | 0.0319 |     | 97  | 589 | 0.0042 | 100 |  |
| 165 | 0.0037 |     | 98  | 590 | 0.0061 | 101 |  |
| 166 | 0.0114 |     | 94  | 591 | 0.0042 | 101 |  |
| 167 | 0.0104 |     | 101 | 592 | 0.0018 | 101 |  |
| 168 | 0.0142 |     | 96  | 593 | 0.0076 | 101 |  |
| 169 | 0.0214 |     | 98  | 594 | 0.0060 | 101 |  |
| 170 | 0.0445 |     | 97  | 595 | 0.0190 | 101 |  |
| 171 | 0.0193 |     | 100 | 596 |        | 17  |  |
| 172 | 0.0111 |     | 98  | 597 |        | 25  |  |

|     |         |     |     |     |        |     |  |
|-----|---------|-----|-----|-----|--------|-----|--|
| 173 | 0.0084  |     | 99  | 598 | 0.0307 | 101 |  |
| 174 | 0.0025  |     | 99  | 599 | 0.0161 | 101 |  |
| 175 | 0.0046  |     | 97  | 600 | 0.0089 | 101 |  |
| 176 | 0.0028  |     | 97  | 601 | 0.0241 | 100 |  |
| 177 | 0.0057  |     | 96  | 602 | 0.0221 | 101 |  |
| 178 | 0.0355  |     | 96  | 603 | 0.0103 | 101 |  |
| 179 | 0.0036  |     | 98  | 604 |        | 13  |  |
| 180 | 0.0430  | 96  |     | 605 |        | 18  |  |
| 181 | 0.0840  | 95  |     | 606 | 0.0905 | 75  |  |
| 182 | 0.0100  |     | 99  | 607 | 0.0368 | 101 |  |
| 183 | 0.0140  |     | 99  | 608 | 0.0181 | 101 |  |
| 184 | 0.0039  |     | 97  | 609 | 0.0537 | 99  |  |
| 185 | 0.0064  | 102 |     | 610 |        | 55  |  |
| 186 | 0.0037  | 103 |     | 611 | 0.0146 | 101 |  |
| 187 | 0.0060  | 100 |     | 612 | 0.0537 | 97  |  |
| 188 | 0.0122* | 99  | 101 | 613 | 0.0066 | 101 |  |
| 189 | 0.0116  | 100 |     | 614 | 0.0074 | 101 |  |

|     |        |     |    |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|----|-----|--------|-----|--|
| 190 | 0.0152 | 101 |    | 615 | 0.0073 | 101 |  |
| 191 | 0.0060 | 105 |    | 616 | 0.0128 | 101 |  |
| 192 | 0.0600 | 82  |    | 617 | 0.0074 | 101 |  |
| 193 | 0.0145 | 101 |    | 618 | 0.0104 | 101 |  |
| 194 |        | 45  |    | 619 | 0.0398 | 101 |  |
| 195 | 0.0473 | 88  |    | 620 | 0.0234 | 101 |  |
| 196 | 0.0080 | 99  |    | 621 | 0.0110 | 101 |  |
| 197 | 0.0070 | 99  |    | 622 | 0.0313 | 89  |  |
| 198 | 0.0100 | 95  |    | 623 | 0.0070 | 101 |  |
| 199 | 0.0130 | 91  |    | 624 | 0.0134 | 103 |  |
| 200 |        | 29  |    | 625 | 0.0204 | 103 |  |
| 201 |        | 14  |    | 626 | 0.0074 | 103 |  |
| 202 |        | 32  |    | 627 | 0.0086 | 103 |  |
| 203 | 0.0150 |     | 93 | 628 | 0.0233 | 103 |  |
| 204 | 0.0060 |     | 96 | 629 | 0.0262 | 103 |  |
| 205 | 0.0030 |     | 96 | 630 | 0.0356 | 103 |  |
| 206 | 0.0130 | 98  |    | 631 | 0.0263 | 103 |  |

|     |         |     |    |     |        |     |  |
|-----|---------|-----|----|-----|--------|-----|--|
| 207 | 0.0160  | 98  |    | 632 |        | 12  |  |
| 208 | 0.0120  | 96  |    | 633 |        | 17  |  |
| 209 | 0.0320  | 98  |    | 634 |        | 55  |  |
| 210 | 0.0080  | 91  |    | 635 | 0.0074 | 101 |  |
| 211 | 0.0300  | 80  |    | 636 | 0.0460 | 103 |  |
| 212 | 0.0114  | 101 |    | 637 | 0.0122 | 104 |  |
| 213 | 0.0014  | 95  |    | 638 | 0.0600 | 100 |  |
| 214 | 0.0021  | 97  |    | 639 | 0.1280 | 84  |  |
| 215 | 0.0060  | 101 |    | 640 | 0.0110 | 103 |  |
| 216 | 0.0140  | 100 |    | 641 | 0.0140 | 103 |  |
| 217 | 0.0030  | 88  |    | 642 | 0.0410 | 90  |  |
| 218 | 0.0010  | 90  |    | 643 | 0.0050 | 103 |  |
| 219 | 0.0078  | 101 |    | 644 |        | 63  |  |
| 220 | 0.0012* | 98  | 99 | 645 |        | 20  |  |
| 221 | 0.0050  | 92  |    | 646 |        | 55  |  |
| 222 | 0.0017  | 95  |    | 647 |        | 21  |  |
| 223 | 0.0023  | 96  |    | 648 |        | 62  |  |

|     |         |     |    |     |        |        |  |
|-----|---------|-----|----|-----|--------|--------|--|
| 224 | 0.0010  | 100 |    | 649 |        | 26     |  |
| 225 | 0.0040  | 98  |    | 650 | 0.0040 | 102    |  |
| 226 | 0.0020  | 99  |    | 651 | 0.0060 | 103    |  |
| 227 | 0.0006* | 101 |    | 652 | 0.0850 | 102    |  |
| 228 | 0.0060  | 101 |    | 653 | 0.0130 | 102    |  |
| 229 | 0.0210  | 99  |    | 654 |        | 56     |  |
| 230 | 0.0129  | 100 |    | 655 |        | 55     |  |
| 231 | 0.0290  |     | 95 | 656 | 0.0537 | 98     |  |
| 232 | 0.0740  |     | 94 | 657 | 0.0075 | 101    |  |
| 233 | 0.0220  |     | 93 | 658 | 0.0043 | 101    |  |
| 234 | 0.0100  |     | 93 | 659 | 0.0141 | 100    |  |
| 235 |         |     | 51 | 660 | 0.0112 | 100    |  |
| 236 |         |     | 68 | 661 | 0.0141 | 100    |  |
| 237 | 0.0248* | 87  | 92 | 662 |        | 50.122 |  |
| 238 | 0.0930  |     | 96 | 663 |        | 17.113 |  |
| 239 | 0.0920  |     | 96 | 664 |        | 53.117 |  |
| 240 |         |     | 43 | 665 |        | 27.939 |  |

|     |        |     |    |     |        |        |  |
|-----|--------|-----|----|-----|--------|--------|--|
| 241 | 0.1060 |     | 97 | 666 | 0.0081 | 102.6  |  |
| 242 | 0.0382 | 95  |    | 667 | 0.0301 | 102.96 |  |
| 243 | 0.0380 | 98  |    | 668 | 0.0050 | 102.88 |  |
| 244 | 0.0122 | 100 |    | 669 | 0.0512 | 96.422 |  |
| 245 | 0.0142 | 102 |    | 670 | 0.0390 | 99.074 |  |
| 246 | 0.0088 | 102 |    | 671 | 0.0345 | 100.03 |  |
| 247 | 0.0255 | 99  |    | 672 | 0.0749 | 75.3   |  |
| 248 | 0.0083 | 98  |    | 673 | 0.0738 | 94.378 |  |
| 249 | 0.0009 | 97  |    | 674 | 0.0776 | 85.377 |  |
| 250 | 0.0127 | 102 |    | 675 | 0.0024 | 100    |  |
| 251 | 0.0387 | 95  |    | 676 | 0.0259 | 102.32 |  |
| 252 | 0.0171 | 102 |    | 677 | 0.0246 | 101.48 |  |
| 253 | 0.0273 | 101 |    | 678 |        | 60.964 |  |
| 254 | 0.1250 | 58  |    | 679 | 0.0579 | 100.43 |  |
| 255 | 0.0860 | 89  |    | 680 | 0.0561 | 96.235 |  |
| 256 | 0.0300 | 87  |    | 681 | 0.0674 | 93.318 |  |
| 257 |        | 62  |    | 682 | 0.0317 | 101.01 |  |

|     |         |    |    |     |        |        |  |
|-----|---------|----|----|-----|--------|--------|--|
| 258 |         | 25 |    | 683 | 0.0258 | 100.57 |  |
| 259 |         | 24 |    | 684 | 0.1448 | 73.142 |  |
| 260 | 0.0500  | 86 |    | 685 | 0.0119 | 102.25 |  |
| 261 | 0.0126  | 97 |    | 686 | 0.0047 | 104.94 |  |
| 262 | 0.0670  | 94 |    | 687 | 0.0569 | 74.496 |  |
| 263 | 0.2030  | 52 |    | 688 | 0.0602 | 99     |  |
| 264 | 0.0341  | 99 |    | 689 | 0.0528 | 86     |  |
| 265 | 0.0220  | 90 |    | 690 | 0.0161 | 101.25 |  |
| 266 | 0.0390  | 86 |    | 691 | 0.0160 | 101.81 |  |
| 267 | 0.0100  | 96 |    | 692 | 0.0072 | 101.48 |  |
| 268 |         | 67 |    | 693 | 0.0252 | 103.39 |  |
| 269 | 0.0160  | 94 |    | 694 |        | 42     |  |
| 270 | 0.3380  |    | 75 | 695 | 0.0170 | 101    |  |
| 271 | 0.0117* | 98 |    | 696 | 0.0230 | 97     |  |
| 272 | 0.0062* | 97 |    | 697 | 0.0640 | 92     |  |
| 273 | 0.0180* | 96 |    | 698 | 0.0020 | 102    |  |
| 274 | 0.0360  | 94 |    | 699 | 0.0060 | 103    |  |



|     |         |     |     |     |        |     |  |
|-----|---------|-----|-----|-----|--------|-----|--|
| 275 | 0.0030* | 97  |     | 700 |        | 37  |  |
| 276 | 0.0710  | 76  |     | 701 | 0.0325 | 95  |  |
| 277 | 0.0390  | 91  |     | 702 | 0.0230 | 99  |  |
| 278 | 0.0010* | 98  |     | 703 | 0.0510 | 80  |  |
| 279 | 0.0013  | 97  |     | 704 | 0.0150 | 102 |  |
| 280 | 0.0380  | 87  |     | 705 | 0.0190 | 101 |  |
| 281 |         | 62  |     | 706 | 0.0140 | 102 |  |
| 282 | 0.0700  | 86  |     | 707 | 0.0030 | 102 |  |
| 283 | 0.0920  | 82  |     | 708 | 0.0130 | 102 |  |
| 284 |         | 15  |     | 709 | 0.0060 | 102 |  |
| 285 | 0.0025  |     | 100 | 710 | 0.0070 | 102 |  |
| 286 | 0.0070  |     | 99  | 711 | 0.0020 | 102 |  |
| 287 | 0.0298  |     | 96  | 712 | 0.0040 | 102 |  |
| 288 | 0.0200  | 90  |     | 713 |        | 47  |  |
| 289 | 0.0270  | 92  |     | 714 | 0.0290 | 96  |  |
| 290 | 0.0053  | 103 |     | 715 | 0.0240 | 101 |  |
| 291 | 0.0058  | 101 |     | 716 | 0.0090 | 101 |  |

|     |         |     |     |     |        |     |  |
|-----|---------|-----|-----|-----|--------|-----|--|
| 292 | 0.0008* | 98  | 100 | 717 | 0.0050 | 102 |  |
| 293 | 0.0078* | 101 | 101 | 718 | 0.0390 | 96  |  |
| 294 | 0.0018  | 99  |     | 719 | 0.0230 | 100 |  |
| 295 | 0.0330  | 81  |     | 720 |        | 52  |  |
| 296 | 0.0020  | 96  |     | 721 | 0.0042 | 102 |  |
| 297 |         | 21  |     | 722 |        | 28  |  |
| 298 |         | 18  |     | 723 | 0.0180 | 102 |  |
| 299 | 0.0030  | 90  |     | 724 | 0.0053 | 102 |  |
| 300 |         | 21  |     | 725 | 0.0078 | 102 |  |
| 301 |         | 63  |     | 726 | 0.0903 | 69  |  |
| 302 |         | 50  |     | 727 |        | 16  |  |
| 303 |         | 56  |     | 728 |        | 44  |  |
| 304 |         | 29  |     | 729 | 0.0962 | 75  |  |
| 305 | 0.0120  | 97  |     | 730 | 0.0236 | 100 |  |
| 306 | 0.0008  | 102 |     | 731 | 0.0444 | 87  |  |
| 307 | 0.0151  | 101 |     | 732 | 0.0133 | 100 |  |
| 308 | 0.0698  | 92  |     | 733 | 0.0134 | 100 |  |

|     |        |     |  |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|--|-----|--------|-----|--|
| 309 | 0.0550 | 93  |  | 734 | 0.0097 | 102 |  |
| 310 |        | 69  |  | 735 | 0.0268 | 101 |  |
| 311 | 0.1480 | 82  |  | 736 | 0.0172 | 101 |  |
| 312 | 0.0110 | 102 |  | 737 | 0.0299 | 101 |  |
| 313 | 0.0210 | 102 |  | 738 | 0.0089 | 102 |  |
| 314 | 0.0100 | 102 |  | 739 | 0.0232 | 90  |  |
| 315 | 0.0640 | 99  |  | 740 |        | 57  |  |
| 316 | 0.0100 | 101 |  | 741 | 0.0173 | 101 |  |
| 317 | 0.0170 | 102 |  | 742 |        | 66  |  |
| 318 | 0.0150 | 101 |  | 743 |        | 32  |  |
| 319 | 0.0240 | 100 |  | 744 | 0.0573 | 99  |  |
| 320 | 0.0100 | 100 |  | 745 | 0.0849 | 74  |  |
| 321 | 0.0700 | 81  |  | 746 |        | 31  |  |
| 322 | 0.0100 | 99  |  | 747 |        | 48  |  |
| 323 | 0.0100 | 102 |  | 748 | 0.0053 | 101 |  |
| 324 | 0.0150 | 100 |  | 749 |        | 64  |  |
| 325 | 0.0050 | 102 |  | 750 | 0.0092 | 101 |  |

|     |        |     |  |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|--|-----|--------|-----|--|
| 326 |        | 14  |  | 751 |        | 54  |  |
| 327 | 0.0370 | 97  |  | 752 |        | 65  |  |
| 328 | 0.0350 | 94  |  | 753 | 0.0272 | 69  |  |
| 329 |        | 17  |  | 754 | 0.0164 | 82  |  |
| 330 | 0.0880 | 80  |  | 755 | 0.0009 | 101 |  |
| 331 | 0.0900 | 71  |  | 756 | 0.0014 | 101 |  |
| 332 | 0.0070 | 100 |  | 757 | 0.0108 | 101 |  |
| 333 | 0.0090 | 101 |  | 758 | 0.0051 | 101 |  |
| 334 | 0.0060 | 98  |  | 759 | 0.0183 | 101 |  |
| 335 | 0.0010 | 101 |  | 760 | 0.0459 | 94  |  |
| 336 | 0.0150 | 101 |  | 761 | 0.0400 | 79  |  |
| 337 | 0.0190 | 101 |  | 762 | 0.0253 | 101 |  |
| 338 | 0.0290 | 95  |  | 763 | 0.0277 | 102 |  |
| 339 | 0.0262 | 94  |  | 764 | 0.0221 | 101 |  |
| 340 |        | 52  |  | 765 | 0.0136 | 101 |  |
| 341 | 0.0140 | 96  |  | 766 | 0.0078 | 101 |  |
| 342 | 0.0130 | 100 |  | 767 | 0.0892 | 77  |  |

|     |        |    |  |     |        |     |  |
|-----|--------|----|--|-----|--------|-----|--|
| 343 | 0.0190 | 98 |  | 768 | 0.0188 | 93  |  |
| 344 | 0.0127 | 99 |  | 769 | 0.0440 | 85  |  |
| 345 | 0.0265 | 99 |  | 770 | 0.0072 | 95  |  |
| 346 | 0.0438 | 95 |  | 771 | 0.0072 | 96  |  |
| 347 | 0.0571 | 95 |  | 772 | 0.0057 | 95  |  |
| 348 |        | 60 |  | 773 | 0.0167 | 94  |  |
| 349 |        | 42 |  | 774 | 0.0013 | 95  |  |
| 350 |        | 48 |  | 775 | 0.0016 | 95  |  |
| 351 | 0.0212 | 97 |  | 776 | 0.0067 | 95  |  |
| 352 | 0.0086 | 96 |  | 777 |        | 56  |  |
| 353 | 0.0094 | 98 |  | 778 | 0.1069 | 87  |  |
| 354 | 0.1064 | 87 |  | 779 | 0.0487 | 79  |  |
| 355 | 0.0296 | 92 |  | 780 | 0.1450 | 72  |  |
| 356 | 0.0416 | 93 |  | 781 | 0.0030 | 102 |  |
| 357 | 0.0190 | 95 |  | 782 |        | 33  |  |
| 358 | 0.0120 | 92 |  | 783 |        | 38  |  |
| 359 | 0.0170 | 93 |  | 784 | 0.0033 | 102 |  |

|     |        |    |  |     |        |     |  |
|-----|--------|----|--|-----|--------|-----|--|
| 360 | 0.0410 | 92 |  | 785 | 0.0022 | 102 |  |
| 361 | 0.0008 | 93 |  | 786 | 0.0154 | 102 |  |
| 362 |        | 67 |  | 787 | 0.0149 | 102 |  |
| 363 | 0.0510 | 84 |  | 788 | 0.0259 | 100 |  |
| 364 | 0.0440 | 77 |  | 789 | 0.0117 | 102 |  |
| 365 |        | 38 |  | 790 | 0.0220 | 101 |  |
| 366 | 0.0400 | 85 |  | 791 | 0.0231 | 95  |  |
| 367 | 0.0100 | 91 |  | 792 |        | 23  |  |
| 368 | 0.0180 | 96 |  | 793 | 0.0155 | 102 |  |
| 369 | 0.0180 | 98 |  | 794 | 0.0294 | 101 |  |
| 370 |        | 29 |  | 795 | 0.0246 | 100 |  |
| 371 | 0.0090 | 94 |  | 796 | 0.0242 | 101 |  |
| 372 | 0.0270 | 91 |  | 797 | 0.0048 | 102 |  |
| 373 | 0.1230 | 77 |  | 798 | 0.0359 | 102 |  |
| 374 | 0.0040 | 89 |  | 799 | 0.0039 | 102 |  |
| 375 | 0.0370 | 79 |  | 800 | 0.0068 | 102 |  |
| 376 | 0.0260 | 85 |  | 801 | 0.0028 | 102 |  |

|     |        |        |  |     |        |     |  |
|-----|--------|--------|--|-----|--------|-----|--|
| 377 |        | 65     |  | 802 | 0.0080 | 101 |  |
| 378 | 0.0970 | 85     |  | 803 | 0.0308 | 101 |  |
| 379 |        | 54     |  | 804 | 0.0111 | 102 |  |
| 380 |        | 24     |  | 805 | 0.0022 | 103 |  |
| 381 |        | 20     |  | 806 | 0.0130 | 102 |  |
| 382 |        | 17     |  | 807 | 0.0060 | 103 |  |
| 383 |        | 49     |  | 808 | 0.0007 | 102 |  |
| 384 | 0.0170 | 96     |  | 809 | 0.0069 | 103 |  |
| 385 |        | 54     |  | 810 | 0.0010 | 102 |  |
| 386 | 0.0128 | 100.87 |  | 811 | 0.0037 | 103 |  |
| 387 | 0.0310 | 98     |  | 812 | 0.0076 | 103 |  |
| 388 | 0.0190 | 97     |  | 813 | 0.0280 | 90  |  |
| 389 | 0.0100 | 97     |  | 814 | 0.1380 | 80  |  |
| 390 |        | 69     |  | 815 |        | 44  |  |
| 391 | 0.0470 | 93     |  | 816 |        | 15  |  |
| 392 | 0.0070 | 93     |  | 817 | 0.0730 | 80  |  |
| 393 | 0.0050 | 95     |  | 818 | 0.0620 | 92  |  |

|     |        |     |  |     |        |     |  |
|-----|--------|-----|--|-----|--------|-----|--|
| 394 | 0.0090 | 101 |  | 819 | 0.0210 | 98  |  |
| 395 | 0.0030 | 101 |  | 820 | 0.0280 | 102 |  |
| 396 | 0.0050 | 101 |  | 821 | 0.0090 | 102 |  |
| 397 | 0.0080 | 95  |  | 822 | 0.0490 | 97  |  |
| 398 | 0.0060 | 101 |  | 823 | 0.0220 | 102 |  |
| 399 | 0.0360 | 93  |  | 824 | 0.0380 | 98  |  |
| 400 | 0.0050 | 102 |  | 825 | 0.0250 | 89  |  |
| 401 | 0.0050 | 91  |  | 826 | 0.0240 | 97  |  |
| 402 |        | 38  |  | 827 | 0.0066 | 101 |  |
| 403 |        | 52  |  | 828 | 0.0427 | 88  |  |
| 404 | 0.0530 | 96  |  | 829 | 0.0230 | 100 |  |
| 405 | 0.0360 | 95  |  | 830 | 0.0150 | 102 |  |
| 406 |        | 66  |  | 831 | 0.0500 | 91  |  |
| 407 | 0.0430 | 96  |  | 832 | 0.0880 | 76  |  |
| 408 | 0.1220 | 78  |  | 833 | 0.0130 | 102 |  |
| 409 | 0.0100 | 101 |  | 834 | 0.1230 | 87  |  |
| 410 | 0.0170 | 96  |  | 835 | 0.0551 | 89  |  |



|     |        |    |  |     |        |        |  |
|-----|--------|----|--|-----|--------|--------|--|
| 411 |        | 43 |  | 836 | 0.0240 | 96     |  |
| 412 |        | 13 |  | 837 | 0.0150 | 103    |  |
| 413 | 0.0460 | 93 |  | 838 | 0.0041 | 101    |  |
| 414 |        | 33 |  | 839 | 0.0159 | 101    |  |
| 415 | 0.0050 | 92 |  | 840 | 0.0981 | 71.105 |  |
| 416 | 0.0120 | 95 |  | 841 |        | 55     |  |
| 417 | 0.0620 | 93 |  | 842 |        | 63     |  |
| 418 | 0.0690 | 90 |  | 843 |        | 31     |  |
| 419 | 0.3450 | 74 |  | 844 |        | 31     |  |
| 420 |        | 48 |  | 845 |        | 24     |  |
| 421 | 0.0640 | 90 |  | 846 |        | 28     |  |
| 422 | 0.0180 | 97 |  | 847 |        | 33     |  |
| 423 | 0.0070 | 93 |  | 848 |        | 68     |  |
| 424 | 0.0070 | 95 |  | 849 |        | 25     |  |
| 425 | 0.0790 | 86 |  | 850 |        | 28     |  |

\*IC<sub>5</sub>值係以兩個或多個測定的平均值列出。

實例 1b

## 活體外大鼠及人類TRPM8功能性分析

將HEK293細胞常規地以單層生長於補充10%

FBS、1mM L-麩胺醯胺、100單位/毫升盤尼西林及100微克/毫升鏈黴素之Dulbecco's最小必須培養機中。使細胞  
5 維持在5% CO<sub>2</sub>於37°C下。

在TRPM7之官能性表現上，將編碼人類及大鼠TRPM8之全長cDNA次選殖至pCI-NEO哺乳動物表現載體中。根據FuGENE 6轉染試劑® (ROCHE)指引，將表現  
10 構築體瞬時性轉染至HEK293細胞中。在24小時內，收集瞬時性轉染之細胞，且直接種入分析平板中或冷凍保存以供未來使用。

經轉染的細胞可被冷凍保存或新轉染的，且以每孔10,000細胞之密度平板接種於透明基質之聚-D-離胺酸塗覆的384孔平板(BD Biosciences, NJ, USA)之培養基中，  
15 且使其生長隔夜。在隔一天時，將所有培養基移除，且使細胞與於含有20mM HEPES、0.1% BSA、及2.5mM丙磺舒(probenecid)之完全分析緩衝液中製備的52微升之0.5 X Calcium 3 Dye (Molecular Devices)在37°C下培養35分鐘。然後在實驗開始之前，使細胞在室溫下培養額  
20 外15分鐘。在培養後，將培養板插入FDSS儀器中，其中以式(I)化合物(在不同濃度下)攻擊細胞，且細胞內Ca<sup>2+</sup>係在EC<sub>80</sub>濃度添加伊西林素之前5分鐘測量。式(I)化合物之IC<sub>50</sub>值係由八點劑量-反應研究中測定。

在添加伊西林素之時達到的最大螢光強度(FI)係由

FDSS輸出，且使用GraphPad Prism 3.02 (Graph Pad Software Inc., CA, U.S.A.)進一步分析，其中數據被標準化成最大反應之百分比。每一數據點之四重複孔平均值之劑量反應曲線係使用擬合劑量反應或擬合劑量反應 (可變斜率)之非線性回歸而分析。最後，IC<sub>50</sub>值係以由 Prism測定之最佳擬合曲線來計算。結果係示於表3中。

表3

| 化合物號碼 | 細胞製備物 | rTRPM8<br>IC <sub>50</sub> , nM | hTRPM8<br>IC <sub>50</sub> , nM |
|-------|-------|---------------------------------|---------------------------------|
| 306   | 新轉染   | 5.0                             | 4.0                             |
| 496   | 冷凍保存  | 1.8                             | 1.4                             |

### 實例2

#### 10 TRPM8膜片鉗分析(patch clamp assays)

在膜片鉗實驗上，HEK293細胞係經犬類TRPM8穩定轉染，且培養於補充10%胎牛血清、100單元/毫升盤尼西林、100微克/毫升鏈黴素及1毫克/毫升G418之DMEM中。將細胞維持在37°C及5% CO<sub>2</sub>下。

15 細胞內溶液係含有(以mM表示): NaCl, 132; EGTA, 1; KCl, 5.4; MgCl<sub>2</sub>, 0.8; HEPES, 10; 葡萄糖, 10; pH=7.4。使用習用之全細胞膜片鉗技術、在將細胞以適合單細胞記錄之密度平板接種於蓋玻片上而進行記錄。藉由膜片鉗放大器放大電流，且在2 kHz (Axopatch  
20 200B, Molecular Devices, Union City, CA)下濾過。將

薄荷醇(100  $\mu\text{M}$ )以0.5毫升/分鐘經由重力輸送灌流系統施用於細胞，關於薄荷醇活化之記錄係在22°C下進行。

在溫度為多變的實驗中，藉由於以溫度控制器 (Model CL-100, Warner Instruments)所控制之順排冷卻器 (Model SC-20, Warner Instruments, Hamden, CT)中冷卻灌流物而產生溫度斜坡。在記錄細胞附近的溫度係以定制之連接至監控溫度計的微型熱-微探針 (Model TH-8, Physitemp, Clifton, NJ)測量，且使用Digidata 1322A and pClamp 9.0 (Molecular Devices)取樣，而電流同時於全細胞膜片鉗模式中測量。電流係持續在-60 mV的保持電位下取樣(於100 Hz)。

式(I)化合物係由10 mM DMSO貯存液(在-20°C下儲存)稀釋於含有100  $\mu\text{M}$ 薄荷醇或受到冷卻之細胞外溶液中。增加濃度之化合物係以一連續方式施用於細胞，且在以100  $\mu\text{M}$ 薄荷醇或冷卻至10°C達到穩定態活化後測量濃度-依賴性反應。在實驗結束時(於100  $\mu\text{M}$ 薄荷醇之存在或10°C溫度下)施用飽和濃度之參考拮抗劑，以建立所有其他測量值由其減去之基線。

化合物之抑制百分比係計算如下：

100 $\times(1-I_{\text{comp}}/I_0)$ ；其中 $I_{\text{comp}}$ 及 $I_0$ 係為於存在或不存在式(I)化合物濃度下之穩定態電流幅值。濃度-反應數據係擬合為邏輯函數如下： $R = 100/(1+c/IC_{50})^p$ ，其中R為抑制百分比，p為希爾係數(Hill coefficient)，且c為式(I)化合物之濃度。結果係如表4中所示。

表4

| 化合物 | 刺激模式 | [ $\mu\text{M}$ ] | %抑制  | n | IC <sub>50</sub><br>(nM) |
|-----|------|-------------------|------|---|--------------------------|
| 284 | Cold | 0.003             | 24.0 | 2 | 8.0                      |
|     |      | 0.01              | 71.0 | 3 |                          |
| 306 | 薄荷醇  | 0.0003            | 11.6 | 3 | 1.1                      |
|     |      | 0.001             | 47.3 | 3 |                          |
|     |      | 0.003             | 78.0 | 3 |                          |
|     |      | 0.01              | 94.9 | 3 |                          |
| 306 | 冷    | 0.001             | 22.4 | 3 | 2.3                      |
|     |      | 0.003             | 60.1 | 3 |                          |
|     |      | 0.01              | 86.2 | 3 |                          |
|     |      | 0.03              | 97.3 | 3 |                          |
| 496 | 薄荷醇  | 0.0001            | 27.5 | 3 | 0.183                    |
|     |      | 0.0003            | 68.6 | 3 |                          |
|     |      | 0.001             | 95.8 | 3 |                          |
|     |      | 0.003             | 99.6 | 3 |                          |
| 496 | 冷    | 0.0003            | 21.6 | 3 | 0.554                    |
|     |      | 0.001             | 77.7 | 3 |                          |
|     |      | 0.003             | 96.4 | 3 |                          |

## 活體內模式

### 實例3

#### 齧齒動物中伊西林素-誘發行為之抑制

伊西林素最初係由 Delmar Chemicals Ltd. 以“過冷”

- 5 化合物發展。後續地，其顯示為最具潛力的已知 TRPM8  
 激動劑之一 (McKemy DD, et al. Nature **2002**, 416(6876):  
 52-8)，具有在刺激鈣離子流入 TRPM8 轉染細胞中之  $EC_{50}$   
 = 0.2  $\mu$ M (Behrendt HJ et al. Brit J Pharmacol **2004**, 141(4):  
 737-45)。伊西林素之最初活體內試驗顯示其造成大鼠中  
 10 濕狗式震顫 (“wet-dog” shakes)。類似之震顫或跳躍行為  
 在小鼠、兔子、貓、狗及猴子中亦很明顯。在人類中，  
 伊西林素在與黏膜接觸時產生寒冷感覺，當 0.1 毫克滴在  
 舌上時之冷刺感，及當 5-10 毫克係經由口攝入時口部、  
 咽部及胸部中之寒冷持續 30-60 分鐘 (Wei ET, Seid DA, J  
 15 Pharm Pharmacol. **1983**, 35, 110)。齧齒動物中伊西林素  
 -誘發的震顫行為之抑制或逆轉係提供式 (I) 化合物之  
 TRPM8 拮抗劑在治療或預防個體中之疾病、症狀、病症  
 或病況之可利用性，其中該疾病、症狀、病症或病況係  
 受到 TRPM8 受體之調節所影響。

20

### 實例3a

大鼠中伊西林素-誘發的“濕狗式”震顫之抑制

雄性 Sprague Dawley 大鼠 (220-450 公克，Charles  
 River Labs，n= 6-9/治療) 係用於評估經選擇的式 (I) 化合

物在阻斷伊西林素-誘發的“濕狗式”震顫(WDS)之能力。

式(I)化合物係於合適的媒劑例如羥基丙基- $\beta$ -環糊精

(HP $\beta$ CD)、甲基纖維素、10%聚乙二醇硬脂酸酯

(Solutol)、或H<sub>2</sub>O、或類似物，藉由合適之途徑i.p.或p.o.

- 5 在伊西林素之前30-120分鐘投與。伊西林素係於PEG-400或10%聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol)/H<sub>2</sub>O中、以1.0或3.0毫克/公斤經由腹膜內(i.p.)投與，且自動的“濕狗式”震顫係在伊西林素後10-20分鐘計數。結果係以震顫之抑制百分比表示，其係以[1-(測試化合物WDS計數/媒劑WDS計數)]

10 x 100來計算。結果係示於表5中。

表5

| 化合物 | 形式   | 劑量 | 途徑   | 媒劑            | 前-伊西林素<br>分鐘 | %抑制 | ED50<br>，毫克<br>/公斤 |
|-----|--|----|------|---------------|--------------|-----|--------------------|
| 271 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | 水             | 30           | 65  |                    |
| 271 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 1  | p.o. | 水             | 30           | 28  | 5.7                |
|     |  | 3  |      |               |              | 35  |                    |
|     |  | 10 |      |               |              | 46  |                    |
|     |  | 30 |      |               |              | 88  |                    |
| 272 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> H               | 3  | p.o. | 薄荷醇           | 30           | 26  |                    |
|     |  | 10 |      |               |              | 23  |                    |
|     |  | 30 |      |               |              | 43  |                    |
| 272 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> H               | 30 | p.o. | HP $\beta$ CD | 30           | 37  |                    |

|     |  |                      |      |       |    |                       |     |
|-----|--|----------------------|------|-------|----|-----------------------|-----|
| 272 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10<br>30             | p.o. | HPbCD | 30 | 0<br>72               |     |
| 272 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3<br>10<br>30<br>100 | p.o. | HPbCD | 30 | 0<br>29<br>74<br>75   | 22  |
| 273 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30                   | p.o. | HPbCD | 30 | 39                    |     |
| 273 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10<br>30<br>100      | p.o. | HPbCD | 30 | 17<br>25<br>71        | 53  |
| 283 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30                   | p.o. | HPbCD | 30 | 65                    |     |
| 283 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3<br>10<br>30<br>100 | p.o. | HPbCD | 30 | 13<br>-19<br>13<br>43 |     |
| 283 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30                   | p.o. | 水     | 30 | 71                    |     |
| 296 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30                   | p.o. | HPbCD | 30 | 27                    |     |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30                   | p.o. | HPbCD | 60 | 99                    |     |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3<br>10<br>30        | p.o. | HPbCD | 60 | 63<br>99<br>100       |     |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 0.3<br>1<br>3        | p.o. | HPbCD | 60 | 39<br>9<br>64         | 2.5 |



|     |  |    |      |       |     |     |     |
|-----|--|----|------|-------|-----|-----|-----|
|     |  | 10 |      |       |     | 98  |     |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60  | 99  |     |
| 307 | CO <sub>2</sub> H                            | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 13  |     |
| 309 | CO <sub>2</sub> H                            | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 23  |     |
| 361 | CO <sub>2</sub> H                            | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 87  |     |
| 361 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3  |      |       |     | 38  |     |
|     |  | 10 | p.o. | 水     | 120 | 74  | 4.5 |
|     |  | 30 |      |       |     | 98  |     |
| 394 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 63  |     |
| 395 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 100 |     |
| 395 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 1  |      |       |     | 15  |     |
|     |  | 3  |      |       |     | 26  |     |
|     |  | 10 | p.o. | 水     | 60  | 55  | 7.6 |
|     |  | 30 |      |       |     | 88  |     |
| 396 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 99  |     |
| 398 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 7   |     |
| 400 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 84  |     |
| 409 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 16  |     |
| 427 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | 水     | 30  | 82  |     |
| 429 | 1H, Na <sub>4</sub><br>唑                     | 30 | p.o. | HPbCD | 30  | 41  |     |
| 429 | 1H, Na <sub>4</sub><br>唑                     | 30 | p.o. | HPbCD | 60  | 36  |     |
| 435 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | 水     | 30  | 41  |     |

|     |  |     |      |         |     |     |     |
|-----|--|-----|------|---------|-----|-----|-----|
| 479 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD   | 60  | 77  |     |
| 480 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD   | 60  | 39  |     |
| 483 | 1H, Na <sup>+</sup><br>二唑                    | 30  | p.o. | 水w/NaOH | 30  | 19  |     |
| 486 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | 18  |     |
| 487 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD   | 60  | 99  |     |
| 488 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | 73  |     |
| 489 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | 水       | 60  | 99  |     |
| 490 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | 84  |     |
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | 水       | 60  | 99  |     |
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 1   | p.o. | HPbCD   | 120 | 74  | 2.5 |
|     |  | 3   |      |         |     | 100 |     |
|     |  | 10  |      |         |     | 99  |     |
|     |  | 17. |      |         |     | 100 |     |
|     |  | 8   |      |         |     |     |     |
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 0.1 | p.o. | HPbCD   | 120 | 43  | 2.5 |
|     |  | 0.3 |      |         |     | 34  |     |
|     |  | 1   |      |         |     | 79  |     |
|     |  | 3   |      |         |     | 98  |     |
| 497 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | 水       | 60  | 96  |     |
| 502 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | 14  |     |
| 505 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD   | 60  | 72  |     |
| 519 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | -6  |     |
| 524 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD   | 60  | 82  |     |

|     |  |    |      |       |    |     |  |
|-----|--|----|------|-------|----|-----|--|
| 537 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | 60 | 42  |  |
| 567 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 55  |  |
| 623 | C(O)NNaS<br>O <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 38  |  |
| 627 | 1H, Na <sup>+</sup><br>二唑                    | 30 | p.o. | HPbCD | 60 | 0   |  |
| 635 | 1H, Na <sup>+</sup><br>唑                     | 3  | p.o. | HPbCD | 60 | 31  |  |
|     |  | 10 |      |       |    | -8  |  |
|     |  | 30 |      |       |    | 53  |  |
|     |  | 56 |      |       |    | 72  |  |
| 640 | 1H, Na <sup>+</sup><br>基-噻二唑                 | 30 | p.o. | HPbCD | 60 | 20  |  |
| 657 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 32  |  |
| 658 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 63  |  |
| 755 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 99  |  |
| 756 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10 | p.o. | HPbCD | 60 | 100 |  |
| 784 | 1H, Na <sup>+</sup><br>基-噻二唑                 | 30 | p.o. | HPbCD | 60 | 79  |  |

### 實例3b

#### 大鼠中伊西林素-誘發行為之逆轉

雄性Sprague Dawley大鼠(225-450公克, Charles

- 5 River Labs, n= 6-9/治療)係用於評估經選擇的式(I)化合物在逆轉伊西林素-誘發的“濕狗式”震顫之能力。伊西林

素係於PEG-400或10%聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol)/H<sub>2</sub>O中、以1.0或3.0毫克/公斤經由腹膜內(i.p.)投與，且自動的“濕狗式”震顫係在伊西林素後10-20分鐘計數。顯示10或更多次震顫之動物係隨機化於治療組群中，且以於適當媒劑例如羥基丙基-β-環糊精(HPβCD)、甲基纖維素、10%聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol)、或H<sub>2</sub>O、或類似物，藉由合適之途徑i.p.或p.o.立即投與。自動的“濕狗式”震顫係在化合物投與60-70分鐘後計數。結果係以震顫之抑制百分比表示，其係以 $[1-(\text{測試化合物WDS計數}/\text{媒劑WDS計數})] \times 100$ 來計算。結果係示於表6中。

表6

| 化合物號碼 | 劑量(毫克/公斤) | 途徑   | 後-伊西林素 | %抑制 |
|-------|-----------|------|--------|-----|
| 2     | 30        | p.o. | 1 h    | 18  |
| 7     | 30        | p.o. | 1 h    | 65  |
| 13    | 30        | p.o. | 1 h    | 28  |
| 14    | 30        | p.o. | 1 h    | -16 |
| 15    | 30        | p.o. | 1 h    | -18 |
| 125   | 30        | p.o. | 1 h    | 39  |
| 148   | 30        | p.o. | 1 h    | 33  |
| 149   | 30        | p.o. | 1 h    | -3  |
| 168   | 30        | p.o. | 1 h    | -29 |
| 174   | 30        | p.o. | 1 h    | 45  |

|     |      |      |     |    |
|-----|------|------|-----|----|
| 177 | 30   | p.o. | 1 h | 66 |
|     | 3    | p.o. | 1 h | 15 |
|     | 10   | p.o. | 1 h | 53 |
|     | 16.6 | p.o. | 1 h | 54 |
|     | 30   | p.o. | 1 h | 52 |
|     | 100  | p.o. | 1 h | 52 |
| 188 | 30   | p.o. | 1 h | 7  |

### 實例3c

#### 大鼠中伊西林素劑量影響曲線之右移

將於合適媒劑(例如PEG-400，10%聚乙二醇硬脂酸酯)之伊西林素以0.1-30毫克/公斤經由腹膜內(i.p.)投與雄性Sprague Dawley大鼠(200-400公克，Charles River Labs，n= 6-9/治療)。自動的“濕狗式”震顫係在伊西林素後10-20分鐘計數，以產生伊西林素劑量-影響曲線。本發明之化合物係在伊西林素攻擊前60分鐘於羥基丙基-β-環糊精中經口投與，以分析化合物抑制由伊西林素不同範圍劑量所造成的自動的“濕狗式”震顫(WDS)之能力。在TRPM8拮抗劑存在下產生之伊西林素劑量-影響曲線之ED<sub>50</sub>值可與在媒劑存在下產生者比較，以測定右移之程度，如表7中所示。

15

表7

| 化合物 | 劑量<br>(毫克/<br>公斤) | 途徑   | 前-伊西<br>林素 | 伊西林素<br>ED50, 毫克/<br>公斤, i.p.,<br>無預處理 | 伊西林素<br>ED50, 毫克/<br>公斤, i.p.,<br>化合物預處<br>理 |
|-----|-------------------|------|------------|--|--|
| 306 | 3                 | p.o. | 60         | 0.75                                   | 2.96   |

#### 實例4

#### 亞急性發炎性疼痛之活體內模式：角叉菜膠 (carrageenan)-誘發之痛覺過敏

- 5 將角叉菜膠經足蹠內(intraplantar)注射至大鼠之後腳掌，造成強急性發炎反應，其特徵為對熱及機械刺激物腳掌之發紅、腫脹及過敏性，典型地在施用後3-6小時達高峰且在12-24小時下降。

#### 實例4a

#### 大鼠角叉菜膠-誘發之輻射熱過敏反應

- 10 為分析測試之式(I)化合物對發炎痛覺過敏之影響，輻射熱反應潛伏期係在足蹠內注射角叉菜膠(Lambda, Type IV, 200微升)至雄性Sprague-Dawley大鼠的單一後
- 15 腳掌後3小時評估。測試化合物係在角叉菜膠注射前2小時或注射後1小時投與。欲測定化合物是否可預防或延遲與此致發炎原(inflammogen)相關之過敏反應。基線熱反

應潛伏期係在任何處理之前及角叉菜膠注射之後3小時測定。相對於媒劑處理(%R)之痛覺過敏逆轉百分比係對根據下式之化合物處理範例而計算且於表8中描述：

$\%R = (\text{化合物後之潛伏期} - \text{媒劑後之潛伏期}) / ((\text{基線之潛伏期} - \text{媒劑後之潛伏期}) \times 100\%)$ 。

5

表8

| 化合物號碼 | 鹽形式  | 劑量 | 途徑   | 媒劑    | 處理時間，小時<br>相對於Cg | 逆轉百分比，相對於媒劑 |
|-------|--|----|------|-------|------------------|-------------|
| 306   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | -2               | 64          |
|       |  |    |      |       | 1                | 100         |
| 496   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30 | p.o. | HPbCD | -2               | 74          |
|       |  |    |      |       | 1                | 106         |

### 實例5

慢性發炎性疼痛之活體內模式：弗氏完全佐劑(CFA)-誘

10

發之痛覺過敏

齧齒動物中弗氏完全佐劑(CFA)之足蹠內注射係造成長期持續之發炎反應，其特徵為對熱及機械刺激物顯著的過敏反應。此過敏反應在注射後24-72小時之間達高峰且可持續數週。為分析測試之式(I)化合物是否會逆轉已建立的過敏反應，CFA之100微升足蹠內注射液(懸浮

15

於鹽水及於礦物油之熱殺死的結核分支桿菌之1:1乳劑)可被注射至Sprague-Dawley大鼠(典型地範圍在150-350公克之間的雄性)的單一後腳掌中。此模式也可以給予多重劑量或設計來改變痛覺過敏發展過程之預防性給藥療程而進行。此試驗係預測許多有效臨床藥劑，包括乙醯胺基酚、NSAIDS例如阿斯匹靈及依普洛芬(ibuprofen)、及類鴉片類例如嗎啡，之止痛、抗痛覺超敏及抗痛覺過敏作用。

10

### 實例5a

#### CFA-誘發之腳掌輻射熱過敏反應

將每隻大鼠置於在玻璃表面之試驗箱中，且使其馴化大約10分鐘。然後將輻射熱刺激物(光線)透過玻璃輪流聚焦於各後腳掌之足蹠表面上。當移開腳掌或達到關機時間(cut-off time)(在~5 Amps下輻射熱20秒)時，藉由光電繼電器自動關閉熱刺激。記錄每隻動物在注射CFA之前之對熱刺激物的最初(基線)反應潛伏期。在足蹠內注射CFA後24小時，接著再評估動物對於熱刺激物的反應潛伏期，且與動物基線反應時間比較。只有顯示出反應潛伏期(即痛覺過敏)至少25%降低之大鼠被用於其他分析中。在後-CFA潛伏期分析後，即刻將測試化合物或媒劑(經常為乙二醇硬脂酸酯，羥基丙基甲基纖維素，羥基丙基 $\beta$ -環糊精或PEG-400)係經由i.p.或p.o.投與至大鼠中。後-化合物處理之退縮潛伏期係在固定時間間隔(典



型地在30、60及120分鐘)分析。過敏反應之逆轉百分比(%R)係根據下式計算：

$$\% \text{逆轉} = (\text{處理反應} - \text{CFA反應}) / (\text{基線反應} - \text{CFA反應}) \times 100。$$

5

表9

| 化合物號碼 | 鹽形式  | 高劑量 | 途徑   | 媒劑    | 處理時間，分鐘 | 逆轉百分比 | ED50 |
|-------|--|-----|------|-------|---------|-------|------|
| 306   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD | 100     | 91    |      |
| 306   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3   | p.o. | HPbCD | 100     | 31    | 4    |
|       |  | 5.6 |      |       |         | 76    |      |
|       |  | 10  |      |       |         | 93    |      |
|       |  | 30  |      |       |         | 59    |      |
| 361   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD | 100     | 28    |      |
| 496   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD | 60      | 79    |      |
| 496   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 1   | p.o. | HPbCD | 60      | 9     |      |
|       |  | 3   |      |       |         | -10   |      |
|       |  | 5.6 |      |       |         | 10    |      |
|       |  | 10  |      |       |         | 24    |      |
|       |  | 30  |      |       |         | 30    |      |
| 496   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD | 60      | 52    |      |

實例5b

## CFA-誘發之腳掌冷過敏反應

在足蹠內CFA注射前，小鼠或大鼠係個別置於具有鐵絲網地板之升高觀察箱中。透過網狀地板，丙酮之三次連續施用(0.04 -0.10毫升/施用)係使用多重劑量注射器裝置噴灑在腳掌底部上。正向之反應係呈猝然退縮且舔舐腳掌之形式。三次試驗每一個係記錄舔舐持續期間，且接著平均以得到個體之反應。在CFA注射後24小時，丙酮舔舐持續期間係顯著提高，其暗示對冷之過敏反應。式(I)化合物被分析其在全身性投與後從丙酮-引起的腳掌舔舐持續期間回復至前-CFA程度(一般接近0)之能力。抑制百分比係如下計算：

$$\% \text{抑制} = [1 - (\text{處理舔舐持續期間} / \text{媒劑舔舐持續期間})] \times 100。$$

15

實例6

## 內臟疼痛之化學誘發的腸刺激模型

將一化學刺激物(例如乙酸、高嶺土、緩激肽(bradykinin)、苯基-p-(苯并)奎寧、溴-乙醯基膽鹼、或酵母聚糖(zymosan))經腹膜內注射於小鼠中，造成腹部肌肉組織收縮，其特徵在於身體延伸至後肢之拉伸。這類反應之次數被定量且藉由以止痛劑預處理而減少，因而行程篩選試驗之基礎(Collier HO et al. Br J Pharmacol Chemother 1968, 32(2): 295-310)。此類型的腹部刺激試驗已用於預測許多臨床上有效藥劑之止痛效果，其在腹

部刺激試驗中之效力係相當於臨床疼痛之緩解上所需劑量規模。這類藥劑包括乙醯胺基酚、NSAIDS例如阿斯匹靈及依普洛芬、類鴉片類例如嗎啡及可待因、及其他中樞作用之止痛劑例如曲馬朵(tramadol)。

5 內臟疼痛之化學誘發的腹部刺激模型之一種修飾法為以已知在腹膜內注射(例如LPS、酵母聚糖、或硫代乙醇酸酯)後可誘發發炎反應之藥劑預處理動物。在急性化學刺激物攻擊前數小時或數天投與小腹膜內劑量之這類致發炎原已顯示會增加所觀察到腹部收縮之次數

10 (Ribeiro RA, et al. *Eur J Pharmacol* **2000**, 387(1): 111-8)。雖然一些止痛劑係有效於減輕急性內臟化學性之痛覺認知(viscerochemical nociception)，其他、特別是那些依賴受體誘發者為更有效於預防或逆轉由預處理發炎刺激物所致之行為反應增強。由於向上調節於發炎作用之

15 TRPM8受體，故有效於降低收縮平均次數之TRPM8拮抗劑被預測可提供在人類臨床使用之止痛作用。

● 在預處理發炎刺激物後，式(I)化合物於減輕化學刺激物-誘發的腹部收縮之能力可研究如下。將硫代乙醇酸酯(3%，w/v，2-3毫升，i.p.)以最大劑量體積80毫升/公

20 斤注射至雄性CD1小鼠(20-40公克，Charles River Labs)中，乙誘發腹膜發炎。在24小時前-發炎期間，這些小鼠係以式(I)化合物(30毫克/公斤，n=10)或媒劑(具有2% Tween80之HPMC；n=9)經口給藥，且接著在1小時後使其受到腹部刺激物乙酸(1%，10毫升/公斤，i.p.)之攻擊。

在注射乙酸後，立即將小鼠個別置於鍾形玻璃罐(直徑大約15公分)中，以計算後續15分鐘期間之腹部收縮。各處理組群之腹部收縮之總次數係被統計，且用於下式中以計算抑制百分比(%I)：

$$5 \quad \%I = [1 - (\text{測試化合物收縮} / \text{媒劑收縮})] \times 100。$$

### 實例7

#### 神經病變性疼痛之活體內模型

坐骨神經為(後)腿及腳之主要神經運動支配。坐骨神經或其組成的脊神經受損經常造成與疼痛相關之行為。在大鼠及小鼠中，L5脊神經與絲縫線緊密結紮、坐骨神經與絲縫線部分緊密結紮或坐骨神經與塗鉻腸線(chromic gut suture)鬆動結紮，各造成人類中神經病變性疼痛記憶回復之行為。這些損傷(每隻動物一個)係於麻醉的齧齒動物中以外科手術進行。脊神經及坐骨神經損傷兩者均造成痛敏(allodynia)，一種對正常無害刺激物之疼痛反應，以及痛覺過敏(hyperalgesia)，一種對正常無害刺激物之過度反應。重要須注意的是，這些疼痛相關行為均受到測試程序之引發，且腳掌的正常使用(例如行走)除了偶爾腳掌之“防衛”以外相對地不讓步。在外科手術後，個體之行為例如梳洗、餵食及體重增加為正常的，除了受影響腳掌之過敏反應(如上述定義)以外。

除了受到來自意外創傷或外科手術程序所致之神經損傷誘發以外，神經病變性疼痛也可由糖尿病(Fox, A et

al., Pain 81:307-316, 1999)或藉由以化學治療藥劑例如太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 或長春新鹼 (vincristine) 治療 (Yaksh, TL et al., Pain 93:69-76, 2001)所誘發。

在臨床上減弱神經病變性疼痛之藥劑亦有效於啮齒  
 5 動物神經病變性疼痛模型中。這些藥劑包括最近核准的  
 千憂解 (Cymbalta) (Duloxetine, Iyengar, S., et al., JPET  
 2004 311:576-584)、嗎啡 (Suzuki, R et al., Pain 1999  
 80:215-228)及加巴噴丁 (gabapentin) (Hunter, JC et al., Eur  
 10 J Pharmacol 1997 324:153-160)。雙重TRPV1/TRPM8受體  
 拮抗劑BCTC會降低慢性收縮受損之啮齒動物神經病變  
 性疼痛模型中之機械性痛覺過敏及觸痛敏 (Pomonis, JD  
 et al., JPET 2003 306:387-393; Behrendt, H et al., Brit J  
 Pharm 2004 141:737)。冷痛敏為一種神經病變性疼痛病  
 況之特別衰弱症狀 (Jorum E et al. Pain 2003 101:  
 15 229-235)。在此啮齒動物模型中式(I)化合物之抗痛敏作  
 用係為對這些新穎藥劑的臨床作用之預測指標。

### 實例7a

神經病變性疼痛-丙酮-誘發的過敏反應之慢性壓迫損傷  
 20 (CCI)-誘發模型

雄性 Sprague Dawley 大鼠 (225-450 公克; n=5-8/處理)  
 係用於評估選擇的式(I)化合物逆轉CCI-誘發之冷過敏反  
 應之能力。4個4-0塗鉻腸線之鬆動結紮線係以外科手術  
 在吸入麻醉下置於左坐骨神經周圍，如Bennett等人所述

- (Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107)。在CCI手術後14至35天，將個體置於含有鐵絲網地板之升高觀察箱中，且使用多重劑量注射器將丙酮五次施用(0.05毫升/施用，以大約5分鐘間隔)噴灑於腳掌之足蹠表面上。猝
- 5 然退縮或腳掌舉起係被視為正向反應。在五次試驗中記錄每隻大鼠之正向反應次數。在基線退縮測定後，將式(I)化合物於適當媒劑(例如羥基丙基- $\beta$ -環糊精(HP $\beta$ CD)、甲基纖維素、Methocel、10%聚乙二醇硬脂酸酯、或H<sub>2</sub>O、或類似物)，藉由合適之途徑i.p.或p.o.投與。
- 10 在化合物投與1至3小時後再測定退縮之次數。結果係以震顫之抑制百分比表示，對每一個體係以[1-(測試化合物退縮/預-測試退縮)] x 100來計算且由處理平均。結果係示於表10中。

表10

| 化合物號碼 | 鹽形式               | 劑量，毫克/公斤 | 投與途徑 | 媒劑          | 預處理時間，小時 | 抑制百分比 | ED50，毫克/公斤 |
|-------|-------------------|----------|------|-------------|----------|-------|------------|
| 7     | CO <sub>2</sub> H | 30       | p.o. | 10%聚乙二醇硬脂酸酯 | 1        | 47    |            |

|     |  |     |      |                         |     |    |    |
|-----|--|-----|------|-------------------------|-----|----|----|
|     |  | 30  | i.p. | 10%聚<br>乙二醇<br>硬脂酸<br>酯 | 2   | 66 |    |
| 177 | CO <sub>2</sub> H                            | 3   | p.o. | 10%聚<br>乙二醇<br>硬脂酸<br>酯 | 1   | 23 |    |
|     |  | 10  |      |                         |     | 49 |    |
| 30  | 46   |     |      |                         |     |    |    |
| 100 | 70   |     |      |                         |     |    |    |
|     |  | 30  | i.p. | 10%聚<br>乙二醇<br>硬脂酸<br>酯 | 3   | 60 |    |
| 292 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | 水                       | 2   | 60 |    |
| 292 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3   | p.o. | 水                       | 3   | 7  | 70 |
|     |  | 10  |      |                         |     | 16 |    |
|     |  | 30  |      |                         |     | 21 |    |
|     |  | 100 |      |                         |     | 67 |    |
| 272 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD                   | 1   | 31 |    |
| 273 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD                   | 0.5 | 49 |    |
| 271 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD                   | 1   | 77 |    |
| 271 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10  | p.o. | HPbCD                   | 1   | 24 |    |
|     |  | 30  |      |                         |     | 44 |    |
|     |  | 100 |      |                         |     | 56 |    |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30  | p.o. | HPbCD                   | 6   | 69 |    |

|     |  |      |      |       |   |    |    |
|-----|--|------|------|-------|---|----|----|
|     |  | 3    |      |       |   | 20 |    |
|     |  | 10   |      |       |   | 38 |    |
| 306 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 17.8 | p.o. | HPbCD |   | 57 | 15 |
|     |  | 30   |      | ，水    | 4 | 68 |    |
|     |  | 56   |      |       |   | 77 |    |
|     |  | 100  |      |       |   | 77 |    |
| 361 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 4 | 74 |    |
| 361 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 3    |      |       |   | 9  |    |
|     |  | 10   | p.o. | 水     | 2 | 17 | 13 |
|     |  | 30   |      |       |   | 91 |    |
| 395 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 2 | 23 |    |
| 395 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 2 | 38 |    |
| 396 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 4 | 50 |    |
| 400 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 1 | 40 |    |
| 400 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 3 | 25 |    |
| 487 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | HPbCD | 3 | 66 |    |
| 487 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10   | p.o. | HPbCD | 3 | 43 |    |
| 488 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | HPbCD | 2 | 43 |    |
| 489 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 3 | 86 |    |
|     |  | 10   |      |       |   | 13 |    |
| 489 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 17.8 | p.o. | 水     | 4 | 60 | 23 |
|     |  | 30   |      |       |   | 57 |    |
|     |  | 56   |      |       |   | 70 |    |
| 490 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | HPbCD | 1 | 23 |    |



|     |  |      |      |       |   |    |     |
|-----|--|------|------|-------|---|----|-----|
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 2 | 74 |     |
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 10   | p.o. | 水     | 4 | 76 |     |
|     |  | 17.8 |      |       |   | 64 |     |
|     |  | 30   |      |       |   | 72 |     |
|     |  | 56   |      |       |   | 68 |     |
| 496 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 0.3  | p.o. | HPbCD | 4 | 28 | 3.5 |
|     |  | 1    |      |       |   | 32 |     |
|     |  | 3    |      |       |   | 23 |     |
|     |  | 5.6  |      |       |   | 72 |     |
|     |  | 10   |      |       |   | 71 |     |
| 497 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | 水     | 4 | 60 |     |
| 505 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | HPbCD | 1 | 11 |     |
| 524 | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 30   | p.o. | HPbCD | 3 | 46 |     |

### 實例7b

#### 神經病變性疼痛-冷板法-誘發的過敏反應之慢性壓迫損傷(CCI)-誘發模型

- 5 在雄性SD大鼠(175- 325公克)中，4個4-0塗鉻腸線之鬆動結紮線係以外科手術在吸入麻醉下置於左坐骨神經周圍，如Bennett等人所述(Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107)。在慢性壓迫損傷(CCI)手術後7至21天，將個體置於由電子冷卻器(peltier element)冷卻之市售冷
- 10 板裝置上，以使得表面溫度維持在1°C。各個體可歷經6分鐘預處理期間、接著3分鐘分析期間，在該期間後腳掌

- 舉起之總持續時間被記錄。此過程在全身性藥物投與之前或之後以數個間隔重複。可分析式(I)化合物回復腳掌舉起至損傷前程度的持續期間之能力。在投與測試化合物後3分鐘試驗期間之腳掌舉起持續期間係視為測試化合物處理前3分鐘測試期間之腳掌舉起持續期間百分比。

### 實例7c

#### 神經病變性疼痛-機械性痛敏之慢性壓迫損傷(CCI)-誘發模型(von Frey試驗)

- 10 在雄性SD大鼠(175- 325公克)中，4個4-0塗鉻腸線之鬆動結紮線係以外科手術在吸入麻醉下置於左坐骨神經周圍，如Bennett等人所述(Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107)。在慢性壓迫損傷(CCI)手術後7至21天，將個體置於具有鐵絲網或其他類型穿孔地板之多氣體箱
- 15 (plexigas chambers)之升高架上。機械性痛敏之測量可使用 von Frey絲(hairs)(Semmes-Weinstein Monofilaments, Stoelting Co., IL)進行，其中大鼠可在實驗開始前習慣於鐵絲網底的籠子。藉由將Frey絲以逐漸下降的力量等級(1.2、1.5、2.0、3.6、5.5、8.5、12、15、29、及76公克)
- 20 觸摸後腳掌的足蹠表面達6秒或直到腳掌退縮反應可被引發為止，可檢測未受限制大鼠之穩定痛敏現象。引發反應所需力量之最低量可記錄為以log g表示之退縮閾值。此過程係在全身性藥物投與之前獲知後以數個間隔重複。可分析式(I)化合物回復引發腳掌舉起至損傷前程

度的閾值力量之能力。

### 實例8

#### 發熱/解熱之發炎劑-誘發模型

- 5           式(I)化合物可於發熱之動物模型中測試，根據先前  
文獻及驗證的方法，例如那些敘述於Kozak等人中者  
(Kozak W, Fraifeld V. Front Biosci 2004, 9: 3339-55)。發  
燒是一種發炎疾病常見伴隨症狀。動物模型係利用酵母  
菌及其他發炎繼之發熱性質，以皮下注射酵母菌懸浮液  
10 或其他藥劑(Tomazetti J et al. J Neurosci Methods 2005,  
147(1): 29-35)；Van Miert AS, Van Duin CT. Eur J  
Pharmacol 1977, 44(3): 197-204)。舉例而言，可將Male  
Wistar大鼠(75–100公克)在控制的溫度( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ )、12小  
時亮光：12小時黑暗循環(在07:00時開燈)及標準的食物  
15 及開水(隨意可得)以四個群組養於籠子中。所有測量  
之溫度係在08:00及19:00時之間進行。各動物僅可用於一  
研究中。直腸溫度(TR)可藉由將潤滑的熱敏探示器  
(thermistor probe)(外部直徑：3毫米)插入動物之直腸2.8  
公分而測量。探示器可與數位裝置連接，其顯示探示器  
20 頂端之溫度，以 $0.1^\circ\text{C}$ 精確度及隨時間將值log。在測量  
最初基礎直腸溫度後，可立即將懸浮於不含致熱原  
(pyrogen)的0.9%NaCl (0.05–0.25公克/公斤，i.p.)或0.9%  
NaCl (10毫升/公斤)之市售可得乾燥麵包酵母(釀酒酵母)  
注射至動物中。可記錄每小時至多12小時之TR變化，且

以與基礎值之差異性表示。由於其已先前報導處理及測量溫度相關之壓力會造成直腸溫度改變，這些動物可習慣於實驗開始前之注射及測量程序2天。在這些時期中，使動物進行上述相同溫度測量程序，且可以腹膜內(i.p.)  
5 注射0.9% NaCl (10毫升/公斤)。

為分析潛在解熱化合物對於基礎直腸溫度上之影響，研究動物可具有其TR測量4小時，且在第四次TR測量後，可以媒劑(例如於無菌水之10%聚乙二醇硬脂酸酯5  
10 毫升/公斤)或製備於媒劑中之式(I)化合物經皮下(s.c.)注射動物。然後可在注射化合物後，每小時至多8小時記錄TR。為分析式(I)化合物對於麵包酵母誘發的體溫過高之影響，研究動物可具有其基礎TR測量，且接著以致熱性劑量之麵包酵母(例如0.135公克/公斤)注射。當潛在解熱劑例如那些式(I)化合物投與時，可每小時至多4小時記錄  
15 TR變化。然後，可監測後續8小時內直腸之溫度。基礎直腸溫度及直腸溫度的變化可以在07:00時與TR差異之平均值 $\pm$  S.E.M.表示。數據可以雙因子變異數分析(ANOVA)而分析，其時間測量係以在個體因素處理、視  
20 實驗設計而定。事後(post hoc)分析可以對簡單作用之F-試驗、及當適當時Student-Newman-Keuls試驗進行。P < 0.05之值可被視為統計上顯著者。

治療劑對後續發熱反應之修飾作用也可由直腸遙測裝置(telemetry)或身體溫度之其他測量而監測。一些臨床上相關的藥劑例如乙醯胺基酚、阿斯匹靈及依普洛芬會

降低這些模型內之發燒。TRPM8拮抗劑例如式(I)化合物在這些試驗中之解熱作用亦為其臨床作用之預測指標。

### 實例9

#### 5 類風濕性關節炎之CFA-誘發模型

式(I)化合物可在類風濕性關節炎之動物模型中測試，根據先前文獻及已驗證之方法，例如那些敘述於Nagakura等人中者(Nagakura Y, et al. J Pharmacol Exp Ther 2003, 306(2): 490-7)。舉例而言，關節炎可被大鼠中  
10 接種之CFA所誘發(Male Lewis大鼠150–225公克；Charles River)。簡言之，可將100毫克的乳酪分支桿菌(Mycobacterium butyricum)(Difco, Detroit, MI)與20毫升石蠟油充分混合，接著可將混合物在120°C下高溫滅菌20分鐘。可以0.1毫升混合物在吸入麻醉下注射於各大鼠的  
15 右腳掌(後腳掌)中。作為對照組之大鼠可被0.1毫升鹽水注射。在剛接種之前及接種後至多28天，。疼痛參數之測量可對機械及熱(熱或冷)終點進行。機械性痛敏之測量可使用von Frey絲(Semmes-Weinstein Monofilaments, Stoelting Co., IL)進行，其中大鼠可在實驗開始前習慣於  
20 鐵絲網底的籠子。藉由將Frey絲以逐漸下降的力量等級(1.2、1.5、2.0、3.6、5.5、8.5、12、15、29、及76公克)觸摸後腳掌的足蹠表面達6秒或直到腳掌退縮反應可被引發為止，可檢測未受限制大鼠之穩定痛敏現象。引發反應所需力量之最低量可記錄為以log g表示之退縮閾

值。可使用輻射熱試驗分析熱疼痛過敏，其中可移動輻射熱來源可置於大鼠放置其上的玻璃表面下。光線可聚焦於後腳掌上，且腳掌退縮之潛伏期係以大鼠後腳掌由熱源移開所需時間來定義。關節痛覺過敏之測量可藉由修改先前報導之方法(Rupniak NMJ et al. Pain 1997, 71: 89-97)進行。各大鼠之軀幹可以右手掌由背部抓住，且可以右手指在動作範圍限制內進行足踝之彎曲及延展(一個接著一個，且在每個方向五次)。可記錄各腳掌在操作(彎曲及延展，每個方向五次)後發出的聲音總次數(各腳掌之最高得分為10)。

運動性之計分可藉由修改Butler等人所報導之評估等級(Butler SH et al Pain 1992, 48: 73-81)：得分6，正常行走；得分5，對同側(ipsilateral)後腳掌保護性地行走(完全接觸同側後腳掌於地板上)；得分4，對同側後腳掌保護性地行走(僅接觸後腳掌腳趾於地板上)；得分3，對兩隻後腳掌保護性地行走(完全接觸對側(contralateral)後腳掌於地板上)；得分2，對兩隻後腳掌保護性地行走(僅接觸對側後腳掌腳趾於地板上)；得分1，僅使用前腳掌爬行；及得分0，不移動。腳掌容積可藉由在市售可得之容積測量儀(plethysmometer)裝置中電解質溶液容積置換來測量。後腳掌可被沉浸至多毛皮膚之連接處，且容積可於數位顯示器上讀取。關節僵硬之計分可如下進行：大鼠之身體可以右手掌由背部抓住，且可以右手指在動作範圍限制內進行足踝之彎曲及延展(每個方向一次)。

可預先確認在自然的大鼠中彎曲及延展的操作上足踝關節移動未受限制，且計分可根據Butler (Butler SH et al Pain 1992, 48: 73–81)所報導之評估等級進行：得分2，在彎曲及延展兩者上均有足踝完全範圍的移動之限制；得分1，在彎曲或延展上有足踝殘全範圍的移動之限制；及得分0，無限制。腳掌容積及關節僵硬之測量可對兩隻後腳掌進行。

可分析式(I)化合物之抗痛覺過敏的功效如下：將被以CFA處理之32隻大鼠(每個劑量有8隻大鼠及每個化合物有四個劑量)及作為天然對照組之其他八隻大鼠可用於各藥物評估中。止痛效果可在接種後第9天評估(當機械性痛敏、熱痛覺敏感、關節痛覺敏感、及關節僵硬在同側後腳掌達最大程度時)，雖然在對側腳掌之那些參數僅有些微改變，且運動性得分改變顯示之全身性干擾很小。在評估前一天，可測量將用於化合物評估的32隻大鼠之體重、機械性痛敏、熱痛覺敏感、及關節痛覺敏感。將大鼠分配為4個群組(每個群組8隻大鼠)，以使得群組之間的那些參數平均值之差異性變小。所有止痛作用評估及行為觀察可由對藥物治療為盲目之觀察者進行。

數據可以平均值 $\pm$  S.E.M.表示。機械性痛敏、熱痛覺敏感、關節痛覺敏感、體重、及腳掌容積之時間-過程曲線可由重複量數雙因子變異數分析及事後t檢驗進行。在評估式(I)化合物之實驗中，媒劑處理及天然對照組之得分差異性可由Student's t檢驗分析，以確認在同側

腳掌中疼痛參數之顯著變化。止痛作用可由Dunnett's t  
檢驗分析，且在各情況下，藥物處理群組可與媒劑處理  
群組比較。在各統計分析中，可進行在相對側邊的腳掌  
比較。P < 0.05被視為統計上顯著的。在此模型中，中樞  
5 作用之止痛劑嗎啡及曲馬朵係完全緩解疼痛，而NSAIDs  
類引朵美辛(indomethacin)及雙氯芬酸(diclofenac)為部分  
有效，證明此模型之臨床預測性。在此試驗中式(I)化合  
物之止痛作用可預測其在治療關節炎之臨床有效性。

10

### 實例10

關節炎之活體內模型：膝蓋關節之致發炎原-誘發的痛覺  
過敏

式(I)化合物可於骨關節炎之動物模型中測試，根據  
先前文獻及已驗證的方法，例如Sluka等人所敘述者  
15 (Sluka KA, Westlund KN. Pain 1993, 55(3): 367-77)。舉例  
而言，體重225至350公克之雄性Sprague-Dawley大鼠  
(Harlan, Indianapolis, IN)可以汽化氟烷簡略地麻醉，且接  
著以3%卡拉膠(carrageenan)與3%高嶺土之混合物(100微  
升於0.9%無菌鹽水)注射至膝蓋之關節腔中。在注射後，  
20 將動物置回其籠子中直到測試時間為止。在行為測試  
上，動物可被置於在限制移動的升高鐵絲網表面頂部上  
之個別透明塑膠籠內。應使動物在測試前馴化大約1小  
時。然後，如上所述之von Frey細絲可用於測試對機械刺  
激物之增加反應。該細絲可用於連續經由鐵絲網垂直施



用於第三及第四節趾骨肉趾間之足蹠表面。對機械刺激物之反應閾值測定可在膝蓋關節發炎之前、發炎後4小時確定痛覺過敏的發展、在投與測試化合物例如式(I)化合物即刻(亦即發炎後5小時)、及在發炎後8、12及24小時  
5 進行。

Kruskal-Wallis檢驗為一種非參數檢驗，可用於分析在基線、發炎後4小時、及化合物處理(發炎後5小時、8小時、12小時及24小時)後對機械刺激物反應之頻率、強度、及群組。在群組間之進一步事後檢驗可使用  
10 Mann-Whitney符號排序檢驗進行。數據可以具第25及第75百分位數之中間值表示，顯著性為 $P \leq 0.05$ 。

此外，動物之步伐或其他疼痛相關的行為可以關節炎對於動物活性之疼痛作用的依賴性測量計分(Hallas B, Lehman S, Bosak A, et al. J Am Osteopath Assoc 1997, 15 97(4): 207-14)。測試藥物對於動物正常行為之影響可由0(表示無反應)、至3(表示失能受損)來定量。有效止痛治療包括臨床上使用的引朵美辛(Motta AF, et al. Life Sci 2003, 73(15): 1995-2004)。因此，式(I)化合物再此模型中之益處可預測其臨床相關性。

20

### 實例11

#### 骨癌疼痛之肉瘤細胞-誘發模型

式(I)化合物可於骨癌疼痛之動物模型中測試，其根據先前文獻及已驗證的方法，例如科學文獻中所敘述者

(El Mouedden M, Meert TF. Pharmacol Biochem Behav 2005, 82(1): 109-19 ; Ghilardi JR, et al. J Neurosci 2005, 25(12): 3126-31)。在細胞接種及腫瘤誘發之製備上，骨溶解性鼠類肉瘤細胞(NCTC 2472, American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD, USA)可在含有10%馬血清(Gibco)之NCTC 135培養基(Invitrogen)中培養，且根據ATCC指南每週繼代培養2次。在其投與上，藉由刮除使細胞脫離，且接著在1000x g下離心。將片狀物懸浮於新鮮的NCTC 135培養基( $2.5 \times 10^6$ 細胞/20微升)中，且接著用於內鎖髓內股骨(intramedullary femur)接種上。雄性C3H/HeNCrl小鼠(25–30公克, Charles River Labs)可用於這類實驗中。在以甲苯噻嗪(xylazine)(10毫克/公斤, i.p.)及K他命(ketamine)(100毫克/公斤, i.p.)進行一般麻醉誘發後，可將左後腳掌剃毛且以共聚維酮(povidone)-碘、接著70%乙醇消毒。然後，可在覆蓋髕骨的膝蓋上作1公分的表面切口，接著切開髕骨韌帶，使遠端股骨的髁(condyles)暴露。可將23-規格的針插入髁間窩(intercondylar notch)及股骨髓腔(intramedullary canal)之程度，以產生注射細胞之腔室。可接著使用注射器將20微升的培養基(模擬動物)或含有腫瘤細胞之培養基(大約 $2.5 \times 10^6$ 細胞)注射至骨腔中。為避免細胞漏出骨頭外，注射部位可以牙科丙烯酸類密封，且以皮膚針關閉傷口。

疼痛行為可以由自動舉起行為分析之確認的痛覺敏感在模擬及骨癌小鼠的各別群組(n=6)中分析。動物可在

腫瘤接種之前或之後3週期間測試行為。小鼠的體重可在整個實驗期間記錄，以輔助監測一般健康狀態。為測量自動舉起，可使動物習慣於置於水平表面之一個具有20公分直徑的透明丙烯酸圓筒，且隨後在4分鐘期間觀察左後腳掌之自動舉起行為。在自動舉起行為分析中，動物可立即置於一老鼠轉輪(例如ENV-575M\, Med Associates Inc., GA, USA)上、以16 rpm的速度2分鐘，其中用力走動期間之四肢使用係被計分：4=正常；3=跛行；2=部分不使用左後腳掌；1=實質上不使用左後腳掌；0=不使用左後腳掌。可藉由將小鼠的同側後腳掌暴露於5次重複施用丙酮(20微升)、且將舉起/舔舐頻率及/或持續期間定量而進行冷痛敏之分析。骨頭破壞之死後評估可藉由ACT處理、接著使用一系統例如對小動物顯影之Skyscan 1076顯微斷層攝影系統(Skyscan 1076\, Skyscan, Aartselaar, Belgium)而分析。骨頭破壞之測量的組織型態學參數可後續地與行為終點相關。

式(I)化合物之抗痛覺過敏、抗痛敏及疾病修飾作用可在此骨癌疼痛之鼠類模型中於各別群組(每劑量群組n=6)中檢測。如以自動或丙酮-誘發舉起而分析，具有確認的痛覺過敏之動物可在例如全身性投與媒劑(如於無菌水之20% HPbCD)或式(I)化合物之前及之後1小時遠端股骨腫瘤接種後第15及22天時測試行為。可藉由單因子ANOVA進行統計分析，以比較實驗群組間行為測量及骨參數。為比較模擬及帶有腫瘤的動物間之行為測量及骨

參數，可使用Mann-Whitney U試驗。結果被認為 $P < 0.05$ 具統計學上顯著性(雙尾)。數據係以平均值 $\pm$  S.E.M.表示。

骨癌會造成人類強烈疼痛，其如上述模擬在啮齒動物中骨癌疼痛之動物模型。有效於此模型中之止痛治療包括COX-2抑制劑(Sabino MA, Ghilardi JR, Jongen JL, et al. *Cancer Res* 2002, 62(24): 7343-9)及高劑量的嗎啡(Luger NM et al. *Pain* 2002, 99(3): 397-406)、歷經骨癌疼痛的病患之疼痛緩解之藥劑。由於此模型如此密且切模擬人類疾病狀態，冷痛敏為一種顯著症狀之發現(Lee, Seong et al. *Yonsei Med J* 2005, 46(2): 252-9)強烈地支持本發明的TRPM8拮抗劑將提供與人類骨癌相關疼痛的緩解之概念。

15

### 實例12

#### 咳嗽之呼吸刺激物-誘發模型

式(I)化合物可於止咳活性之動物模型中測試，根據先前文獻及已驗證的方法，例如Tanaka, M. and Maruyama, K. *J Pharmacol. Sci* 2005, 99(1), 77-82 ; Trevisani, M. et al., *Throax* 2004, 59(9), 769-72 ; 及Hall, E. et al., *J Med. Microbiol* 1999, 48: 95-98中敘述者。測試係在具有恆定風流400毫升/分鐘之透明通風箱中進行。咳嗽藥劑(檸檬酸0.25 M或辣椒素(capsaicin) 30 mM)可經由具0.4毫升/分鐘輸出之微超音波霧化器而霧化。可藉由無

線夾麥克風檢測咳嗽之出現，且藉由動物特徵姿勢而確認。咳嗽聲音可被錄音且以數位方式儲存。盲目之觀察者後續計數引發的咳嗽費力之數目。在一些情況下，可藉由預先暴露至特定藥劑例如卵白蛋白而使動物致敏

5 化。可在刺激物誘發的咳嗽高峰時投與測試化合物，以評估該化合物之止咳作用。此外，預防性或多重給藥療程可用於評估測試化合物之發作之調節及刺激物誘發的咳嗽持續期間。這些試驗之變化係預測有效臨床藥劑之止咳作用，包括NMDA拮抗劑例如右美沙芬(dextrorphan)

10 及去甲右美沙芬(dextromethorphan)、類鴉片類例如可待因、 $\beta_2$ 激動劑例如沙丁胺醇(salbutamol)及抗毒蕈鹼類例如異丙托品(ipratropium)(Bolser, D.C. et al., Eur J Pharmacol 1995, 277(2-3), 159-64; Braga, P.C. Drugs Exper Clin Res 1994, 20,199-203)。薄荷醇在天竺鼠及人

15 類兩者之止咳作用(Eccles R. Curr Allergy Asthma Rep 2003, 3(3): 210-4; Laude EA, et al. Pulm Pharmacol 1994, 7(3): 179-84; Morice AH, et al. Thorax 1994, 49(10): 1024-6)細微式(I)化合物作為止咳藥劑的臨床有效性之預測指標。

20

### 實例13

皮膚過敏、超敏反應及/或發炎之搔癢、接觸性皮膚炎、濕疹及其他臨床表現之化學刺激物-誘發模型

式(I)化合物可於接觸性皮膚炎或搔癢之動物模型中

測試，根據先前文獻及已驗證的方法，例如那些敘述於科學文獻中者(Saint-Mezard P et al. Eur J Dermatol 2004, 14(5): 284-95 ; Thomsen J.S., et al. J Exp Dermatol 2002, 11(4): 370-5 ; Weisshaar E, et al. Arch Dermatol Res 1998, 5 290(6): 306-11 ; Wille JJ, et al. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999, 12(1-2): 18-27)。可以塗於剃毛的背側皮膚上之25毫升的0.5%二硝基氟苯溶液(在施用其他其他半抗原例如12-肉苝蔻酸-13-乙酸酯、苦蘞氣、呔唑酮、辣椒素、花生四烯酸、乳酸、反式視黃酸或月桂基硫酸鈉之前立即將DNFB稀釋4：1於丙酮：橄欖油中)或未處理者(對照組)使小鼠(或例如天竺鼠或大鼠之物種)致敏化。5天之後，10毫升之0.2% DNFB (不刺激劑量)可施用於右耳的兩側上，且單獨施用相同量的溶劑至左耳上。可使用卡尺每日監測耳朵厚度。式(I)化合物可在發炎高峰時投與，以評估化合物抗過敏的活性。此外，可利用預防性或多重給藥療程以評估測試化合物之發作調節及抗過敏活性持續期間。這些試驗之變化可預測有效臨床藥劑之抗過敏及搔癢活性。這些模型預測化合物對人類皮膚狀況的治療作用之能力係由血清素誘發搔癢的跨物種能力所支持(Weisshaar E, Gollnick H. Skin Therapy Lett 20 2000, 5(5): 1-2,5)。另外，商業上重要的藥劑之接觸致敏化性質及離子通道調節劑預防及治療這些模型中皮膚致敏化之能力(Kydonieus A, et al., Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of

Bioactive Materials 24th:23-24, 1997)係證實式(I)化合物在皮膚致敏化上之治療可利用性。

#### 實例14

#### 5 鼻超敏反應及/或發炎之鼻炎及其他臨床表現之化學刺激物-誘發模型

式(I)化合物可於鼻炎之動物模型中測試，根據先前文獻及已驗證的方法，例如科學文獻中敘述者(Hirayama Y, et al. Eur J Pharmacol 2003, 467(1-3): 197-203；Magyar T, et al Vaccine 2002, 20(13-14): 1797-802；Tiniakov RL, et al. J Appl Physiol 2003, 94(5): 1821-8)。可在小鼠、天竺鼠、狗或人類中對以一或多種刺激物例如冷空氣、辣椒素、緩激肽、組織胺、花粉、硫酸葡聚糖、2,4-二異氰酸甲苯酯、支氣管敗血性博德氏桿菌(Bordetella  
 15 bronchiseptica)、巴斯德桿菌(Pasteurella multodica)或乙酸鼻內攻擊之反應進行試驗。在一些情況下，可藉由預先暴露於特定藥劑包括但不限於豕草(ragweed)或卵白蛋白使動物致敏化。在刺激物投與之前或之後，測試個體可分別接受一或多次經由腸內或非經腸胃途徑預防性或  
 20 治療性投與式(I)化合物、或媒劑對照組。與媒劑處理的個體比較之測試化合物處理的個體之鼻炎或致敏化指標之顯著差異可作為抗-鼻炎活性之證據。獨立變數包括劑量、頻率及投與途徑、在測試化合物的預防性或治療性投與間之時間間隔及刺激物攻擊、以及測試個體之性別

及非性別基因型。神經源性發炎在這些超敏反應狀態之內部角色係證實式(I)化合物會去致敏化或阻斷在這些疾病狀態下之致敏化作用。

5

### 實例15

憂慮症、恐慌病症及其他非適應性壓力或恐懼反應之衝突-誘發模型

式(I)化合物可在焦慮症、恐慌疾病及其他非適應性反應之動物模型中測試，根據先前文獻及已驗證的方法，例如Cryan及Holmes (Cryan JF, Holmes A. Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90)或Braw等人(Y. Braw et al. Behav Brain Res 2006, 167: 261-269)所敘述者。特定而言，對於大鼠之研究，可利用下列裝置：由透明牆壁(30公分高)包圍的空曠場所(62公分×62公分)，及由兩個開放臂(50公分×10公分)與具開放式屋頂的兩個封閉臂(50公分×10公分×40公分)所組成之十字迷宮，其以使各類型的兩個臂為彼此相對之方式排列。十字迷宮被升高至70公分的高度。封閉臂的牆壁係由黑色樹脂玻璃(Plexiglas)製得，而地板由白色樹脂玻璃製得。可使用‘Observer’系統(Noldus Information Technology)分析錄影帶紀錄。個體大鼠可由其家籠中移出，測量體重且被溫和置於空曠場所之中央。可使大鼠自由探索空曠地，同時將其行為錄影5分鐘。之後，其可被轉移至十字迷宮且放置在中央，面對封閉臂。可在次將大鼠的行為錄影5分鐘，之後



其可被置回其家籠中。可使用70%乙醇溶液在大鼠間清潔裝置。

空曠及十字迷宮測量可被區分成兩個行為類型，亦即“類焦慮症行為”及“活性”。空曠行為測量可包括1)焦慮症測量：在中央廣場的%時間，進入中央廣場之%數目(由進入的廣場總和)、%站立不動時間，至第一次站立不動之潛伏期(當個體在不移動狀態至少3秒時記下站立不動)；且2)活性測量：進入廣場總和，站起數目(以兩隻後腳掌站立)，第一次站起之潛伏期。十字迷宮測量可包括1)焦慮症：在開放臂的%時間，進入開放臂的%數目(由進入總和)、未保護的低頭數目，進入開放臂之潛伏期；及2)活性：進入所有臂之總和。對於個體比較間之任一者，類似焦慮症之行為及活性可藉由單因子ANOVA's對各測量分析。十字迷宮分析可以類似方式進行。

試驗也可在小鼠或大鼠中子此方式進行，以測量其他厭惡的環境刺激物之迴避，例如Geller或Vogel抗衝突檢測、亮光/黑暗檢測及探洞試驗(hole-board test)(參見Cryan JF, Holmes A. Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90)。在暴露環境之前，測試個體可接受一或多次藉由腸內或非經腸胃途徑預防性投與式(I)化合物或媒劑對照組(例如於無菌水之10%聚乙二醇硬脂酸酯(Solutol))。可測量在厭惡行為上所花費的累積時間或次數數目。在用於與媒劑處理的個體比較之測試化合物處理的個體之一或多個這些測量值之顯著差異可被視為抗焦慮活性之

證明。由於這些模型係被臨床上有用抗焦慮劑的功效經藥理上確認(Cryan JF, Holmes A. Nat Rev Drug Discov 2005, 4(9): 775-90)，其將可有效用於檢測抗焦慮之式(I)化合物。

5

### 實例16

#### 尿失禁之膀胱壓力-及肥大-誘發模型

式(I)化合物可在尿失禁的動物模型中測試，根據先前文獻及已驗證的方法，例如科學文獻中所敘述者

10 (Kaiser S, Plath T, Metagen Pharmaceuticals GmbH, 德國專利號碼10215321；McMurray G, et al. Br J Pharmacol 2006, 147 Suppl 2: S62-79)。TRPM8係在人類前列腺、睪丸、曲精管、陰囊皮膚及發炎膀胱中表現(Stein RJ, et al. J Urol 2004, 172(3): 1175-8；Stein RJ, et al. J Urol 2004,

15 172(3): 1175-8；Mukerji et al. BMC Urology 2006, 6:6)。TRPM8受體透過冷卻或施用薄荷醇之激發會造成膀胱收縮及排尿閾值量降低(Tsukimi Y, Mizuyachi K, et al. Urology 2005, 65(2): 406-10)。為分析式(I)化合物之潛在尿失禁活性，以手術將尿管植入Sprague-Dawley大鼠

20 中，允許傳遞液體(一般為鹽水)及監測壓力(使用壓力傳感器)。可以多記錄儀監測膀胱測壓(Cystometry)紀錄，以評估排泄間隔、閾值壓力、膀胱容量、膀胱順應性、及自發性膀胱收縮數目。舉例而言，尿管可連接至Harvard輸液泵，且將鹽水以2毫升/小時灌注膀胱隔夜。

隔天早晨可將尿管連接(使用“T”型接頭)至Statham壓力傳感器(Model P23Db)及Harvard輸液泵上。連接至壓力位移傳感器(Grass FTO3)之塑膠燒瓶可被置於大鼠的籠子下以收集且記錄尿量。膀胱功能之膀胱測壓評估可由注入鹽水(20毫升/小時)開始，且在第一次排泄後持續注入20分鐘。在第一次膀胱測壓時期2小時後，可經口將式(I)化合物給藥至大鼠，且第二次膀胱測壓係在投與測試化合物後30分鐘及4小時之間進行。適當的媒劑(例如於無  
5 俊水之10%聚乙二醇硬脂酸酯)可類似地投與至作為對照組之大鼠群組中，且在相同的個別時間點進行膀胱測壓。

式(I)化合物也可在膀胱肥大及不穩定之情況下評估。在麻醉下，結紮絲線係繫在齧齒動物之近端尿管周圍，在6-9週內產生部份出口阻塞及後續的肥大膀胱發展(Woods M. et al., J Urology 2001, 166:1142-47)。膀胱測壓  
15 紀錄可接著如上述評估。這類臨床前程序係對具有治療尿失禁的臨床有效性之化合物敏感(Soulard C, et al. J Pharmacol Exp Ther 1992, 260(3): 1152-8)，且在此模型中之式(I)化合物活性係為臨床有效性之預測指標。

20

### 實例17

#### 冷-增進的中樞性疼痛狀態之活體內模型

腦部或脊髓損傷，例如創傷、血流阻斷或神經退化性疾病所致，經常會促發中樞性疼痛狀況。部分特徵在於對冷刺激物超敏反應的這類損傷之實例包括多發性硬

化症(Morin C, et al. Clin J Pain 2002, 18(3): 191-5 ; Svendsen KB, et al. Pain 2005, 114(3): 473-81)、中風或腦缺血(Greenspan JD, et al. Pain. 2004, 109(3): 357-66)及脊髓損傷(Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Pain 2001, 5 89(2-3): 253-63 ; Defrin R, et al. Brain 2002, 125(Pt 3): 501-10; Finnerup NB, et al. Anesthesiology 2005, 102(5): 1023-30)。這些病況任一者可容易於動物中作模型，用於分析式(I)化合物減輕超敏反應狀態之能力。舉例而言，脊髓損傷(SCI)可在具有150-200公克的成年

10 Sprague-Dawley大鼠中於手術時進行(Erichsen et al. Pain 2005, 116: 347-358)。可以水合氯醛(300毫克/公斤，i.p.，Sigma，USA)將大鼠麻醉，且將一導管插入頸靜脈中。然後，可沿著背部作一個中線皮膚切口，以暴露T11-L2脊椎。動物可置於一在514 nm波長及0.17 W平均功率下

15 操作之可調氬離子雷射下(Innova model 70, Coherent Laser Products Division, CA, USA)。可將雷射光聚焦於涵蓋單獨T13脊椎之細光束，其可被照射10分鐘。在照射之前，可立即將藻紅B (erythrosin B)(Aldrich，32.5毫克/公斤溶於0.9%鹽水中)經由頸部導管靜脈內注射。由於藻紅

20 B之快速代謝，可在5分鐘後重複注射，以維持足夠的血液濃度。在照射期間，體核溫度可以加熱墊維持在37-38 °C。在照射後，傷口可封閉於層且將皮膚縫合。

可常規地測試SCI大鼠在手術後3-4週類似疼痛型為之出現。動物的毛可在皮膚疼痛閾值實驗之前被剃掉，

以避免皮膚受體之致敏化。在測試期間，大鼠可由實驗者溫和地維持站立姿勢，且可檢查肋腹區域及後肢對感覺性刺激之超敏反應。在藥物測試當天，可根據實驗計劃投與藥物至SCI大鼠中，且測量類似疼痛的行為。為測量冷痛敏之存在，乙基氯化物或丙酮可被噴灑至動物皮膚表面上，經常其先前已藉由von Frey纖維試驗測定為對機械性刺激敏感。對冷刺激的後續反應可被觀察且根據下列等級分類：1，局部化反應(皮膚抽動)而無發聲；2，暫時性發聲；3，持續發聲。可使用順序上之Kruskal Wallis ANOVA以分析在式(I)化合物或媒劑預處理後對冷刺激反應所得到非參數性數據之整體作用。

### 實例18

#### 麻醉後寒顫之活體內模型

類似寒顫之自發性麻醉後顫抖係常常見於自麻醉後恢復期間。手術後病患之風險包括代謝速率增加達400%、低氧血症、傷口裂開、牙齒損傷、及精密外科手術修補之破壞。自發性麻醉後顫抖之病因最常歸因於對手術中低體溫反應之正常熱調節性寒顫。在大部分手術及恢復室內，寒顫係藉由使用增濕器、熱毯及吸入潮濕加熱氧而控制。然而，藥理的控制係有效之替代治療型態(Bhatnagar S, et al. *Anaesth Intensive Care* 2001, 29(2): 149-54; Tsai YC, Chu KS. *Anesth Analg* 2001, 93(5): 1288-92)。可分析式(I)化合物減緩麻醉後誘發-發抖之能

力，其使用動物模型例如Nikki等人(Nikki P, Tammisto T. Acta Anaesthesiol Scand 1968, 12(3): 125-34)及Grahn (Grahn, DA, et al. J Applied Physiology 1996, 81: 2547-2554)所敘述者。舉例而言，可經外科手術將

5 EEG/EMG記錄陣列植入Wistar大鼠(雄性，重量250-450公克)中，以分析麻醉橫之顫抖活性。EEG電極係在雙側置於離中線2毫米處且鄰近於前囟(bregma)及人字縫尖(lamda)。在一週恢復期間後，整個實驗可使用銅-constantin熱電偶監測額枕(frontal-occipital) EEG、原始

10 EMG及整合的EMG活性、以及三種溫度(在麻醉期間皮膚、直腸、及水毯溫度)，及麻醉後周圍的溫度。EEG及EMG訊號可在多記錄儀紙(5毫米/秒，Grass model 7E polygraph)上記錄，且在由麻醉恢復期間，EEG係在10秒時期經由電腦記錄為同步：慢波睡眠(SWS-like)之高振幅

15 (.100  $\mu$ V)、低頻率(主要1-4 Hz)活性特徵，或非同步：清醒及快速動眼睡眠(W-like)之低振幅(75  $\mu$ V)、高頻率(主要5-15 Hz)特徵。EMG活性可以平均之電壓/時間間隔總和定量，其藉由將EMG訊號通過積分器(Grass model 7P3，0.5 s時間常數)而處理。在實驗當天，可將動物置

20 於小的丙烯酸箱(15 x 15 x 15公分)中，且暴露於氟烷蒸氣-氣體混合物(4%氟烷)。在麻醉誘發後，立即將動物自圍場中移出且後續經由鼻椎使其麻醉。在麻醉終止後，可判斷兩種恢復階段：從麻醉中脫出及行為活性恢復(行為恢復)。從麻醉中脫出可定義為緊張性EMG活性之增加

- 及EEG由SWS-類似模式成為W-類似模式之改變。在行為上，當動物由俯伏姿勢立起及開始協調運動時已出現恢復。由麻醉終止至脫出及行為恢復之時間間隔可於所有動物中測量。時間間隔數據可進行重複測量變異數分析，可使用Scheffe's方法以檢測平均值對之間的差異。

### 實例19

#### 冷引發的心血管升壓(pressor)反應

- 式(I)化合物可動物及人類中測試其減輕由冷暴露所引發的心血管升壓反應之能力。季節性環境冷卻係直接與全世界人類族群中升高血壓及冠狀事件發生增加直接相關(Barnett, AG et al. J Epidemiol Community Health 2005, 59 551-557)。冷-引發的肺高壓及慢性阻塞性肺病之遇冷惡化為易罹患對冷增加心肺敏感性之臨床適應症(Marno P et al. Eur Respiratory Review 2006, 15 (101): 185. ; Acikel M et al Int J of Cardiol (2004) 97: 187-192)。臨床冷升壓試驗係在將一隻手浸於冰水2-3分鐘後分析血壓(BP)及冷疼痛知覺。此試驗可用於使止痛化合物定性(Koltzenberg M et al. Pain 2006, 126(1-3): 165-74)且分析冷超敏反應(Desmeules JA et al. Arthritis Rheum 2003, 48(5): 1420-9)。式(I)化合物可於麻醉大鼠冷升壓範例中研究，以測定TRPM8拮抗作用是否可干擾對前腳掌冷刺激之血壓升壓反應。經戊巴比妥鈉麻醉之雄性Sprague-Dawley大鼠(300-450公克)裝配有一頸部導管及

連接至壓力傳感氣之內部頸動脈插管。將媒劑(例如於無菌水之20% HPbCD)或測試化合物在1分鐘內通過靜脈內導管灌注(1毫升/公斤)。10分鐘後，將兩者前肢包裹於碎冰中5分鐘。或者，測試化合物及媒劑處理可在外科插管及冷攻擊之前於適當時間經口投與。媒劑及化合物預處理係計算對此冷刺激次之平均動脈壓力的改變百分比。然後，歸因於以測試化合物處理之抑制百分比係使用下式測定： $\%抑制 = [1 - (\text{測試化合物後冷引發的BP}\% \text{變化} / \text{媒劑後冷引發的BP}\% \text{變化})] \times 100$ 。結果係示於表11中。

10

表11

| 化合物號碼 | 鹽形式  | 劑量 | 途徑   | 媒劑    | 處理時間，相對於冷攻擊之小時 | 抑制百分比，相對於媒劑 |
|-------|--|----|------|-------|----------------|-------------|
| 306   | CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> | 1  | p.o. | HPbCD | 1.5            | 16          |
|       |  | 3  |      |       |                | 41          |
|       |  | 10 |      |       |                | 62          |
|       |  | 30 |      |       |                | 75          |

實例20



## 冷引發之血管收縮：組織灌流分枝(Ramifications for Tissue Perfusion)

當血流受到危害及干擾時，身體組織可能發生損傷。血管危害之理由包括周邊血管疾病(Lamah M et al, European journal of vascular and endovascular surgery (1999), 18(1), 48-51)、創傷前或凍傷、雷諾氏徵候群(Raynaud's syndrome)(Lutolf, O et al Microvascular research (1993), 46(3), 374-82)、糖尿病神經病變(Forst T et al, Clinical science (London, England: 1979) (1998), 94(3), 255-61.)、外科介入治療及自主神經失調(Gherghel D et al, Investigative ophthalmology & visual science (2004), 45(10), 3546-54)。在邊緣休止灌流之情況下，受到冷溫度所增加之血管收縮可使症狀惡化且加強組織損傷(Cankar K et al, The Journal of hand surgery (2000), 25(3), 552-8; Lutolf O et al Microvascular research (1993), 46(3), 374-82.)。一些此情況可容易於動物中作成模型，以分析TRPM8拮抗劑例如式(I)化合物保持局部冷卻面上組織灌流之能力。舉例而言，皮膚血流之雷射都卜勒(Doppler)分析可於麻醉的大鼠之腳掌中研究(Hord A H et al, Anesthesia and analgesia (1999), 88(1), 103-8)，其中腳掌係進行一連串降低溫度的步驟，如以身體接觸在電腦控制下之Peltier冷卻元件而應用。雷射都卜勒係測量在冷卻-誘發血管收縮的面中之皮膚灌流，藉此產生溫度x灌流之關係。全身性投與TRPM8拮抗劑係被預期

使此曲線向在降低溫度下相對於媒劑預處理保持灌流位移。此活性被假想在保護組織免於低灌流及缺血上為具治療性的，藉此將相關症狀(例如疼痛)及潛在組織損傷減至最低。

- 5 雖然前述說明書係以提供實例用於說明目的之方式教示本發明之原理，將可瞭解的是本發明之實施係涵蓋在下列申請專利範圍的範疇及其同等物內所有通常的變化、修改及/或修飾。

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號)

※申請案號：97127291

※申請日：97.7.18

※IPC分類：

|      |         |         |
|------|---------|---------|
| A61K | 31/381  | 2006.01 |
| A61K | 31/4365 | 2006.01 |
| A61K | 31/5377 | 2006.01 |
| C07D | 495/04  | 2006.01 |
| C07D | 413/12  | 2006.01 |
| A61P | 25/02   | 2006.01 |
| A61P | 29/00   | 2006.01 |
| A61P | 25/00   | 2006.01 |

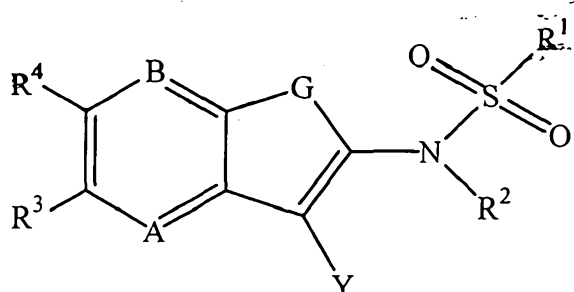
5 一、發明名稱：(中文/英文)

作為 TRPM8 調節劑之磺醯胺類

SULFONAMIDES AS TRPM8 MODULATORS

二、中文發明摘要：

10 本發明係揭示化合物、組成物及用於治療許多疾病、症狀、病況及病症(包括疼痛)之方法。這類化合物係如下列式I代表：

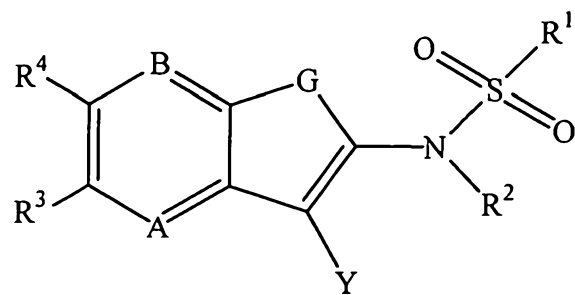


(I)

15 其中A、B、G、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及R<sup>4</sup>係如本文中定義。

三、英文發明摘要：

Disclosed are compounds, compositions and methods for treating various diseases, syndromes, conditions and disorders, including pain. Such compounds are represented by Formula I as follows:



(I)

wherein A, B, G, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are defined herein.

## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( 無 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

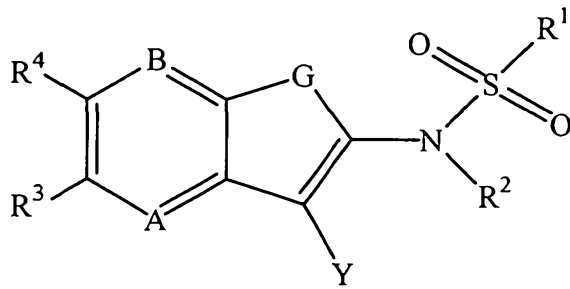
無

5

10

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15



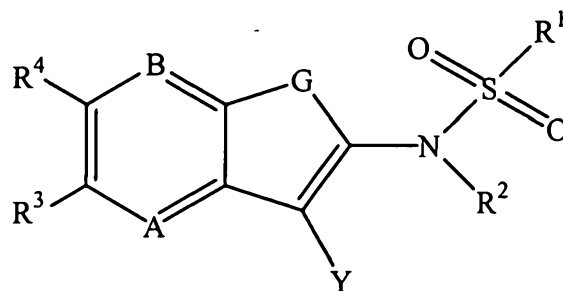
(I)

102年7月24日修正本

## 七、申請專利範圍：

### 1. 一種式(I)化合物，

公告本



(I)

5 其中

A 為  $CR^5$  或 N；

B 為  $CR^6$  或 N；其限制條件為當 G 為  $S(O)_2$  時，A 及 B 分別為  $C(R^5)$  及  $C(R^6)$ ；

G 為 S 或  $S(O)_2$ ；

10 Y 為：

(i) H；

(ii) 異丙烯基；

(iii)  $C_{1-6}$  烷基羰基，其選擇地經 1 至 3 個氟取代基取代；

15 (iv)  $C_{3-6}$  環烷基羰基；

(v) 苯基羰基，其選擇地經 1 至 3 個獨立選自  $C_{1-4}$  烷基、氟或氯之取代基取代；

(vi) 苯基羰基，其經三氟甲基及選擇地經 1 個選自三氟甲基、氟、氯或  $C_{1-4}$  烷基之額外取代基取代；

20

(vii) 雜芳基，其選擇地經 1 至 2 個獨立選自氟，氯，

溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取代；

- 5 (viii) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地經1至2個獨立選自氟，氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取代；
- 10 (ix) 溴；
- (x) 氯；
- (xi) 氟；
- (xii) 碘；
- (xiii) 氰基；
- 15 (xiv) 甲醯基；
- (xv)  $C_{1-6}$ 烷基，其選擇地經1至3個獨立選自羥基、氟或氯之取代基取代；
- (xvi)  $C(OH)(C_{1-3}烷基)_2$ ；
- (xvii)  $C_{3-6}$ 環烷基；
- 20 (xviii)  $C_{1-2}$ 烷基，其經1個獨立選自下列之取代基取代： $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，氰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基， $C_{1-4}$ 烷氧基，或 $NR^7R^8$ ，其中 $R^7$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷基羰基或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，且 $R^8$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；或 $R^7$ 及 $R^8$ 與其等連接之氮原子

一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；

- (xix)  $C_{1-4}$  烷氧基羰基；
- (xx)  $C_{1-3}$  烷氧基；
- 5 (xxi) 羥基；
- (xxii)  $C_{6-10}$  芳基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：氟，氯，溴， $C_{1-4}$  烷氧基，羥基， $C_{1-3}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-2}$  烷基胺基，二( $C_{1-2}$ ) 烷基胺基，或選擇地經1至3個鹵素取代基取代之 $C_{1-6}$  烷
- 10 基；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括 $C_{1-3}$  烷氧基羰基， $C_{1-3}$  烷基硫基，氰基，胺基， $C_{1-2}$  烷基胺基，二( $C_{1-2}$ ) 烷基胺基，及經1至3個鹵素取代基取代之 $C_{1-6}$  烷基；
- 15 (xxiii)  $NR^9R^{10}$ ，其中 $R^9$ 為氫， $C_{1-4}$  烷基， $C_{1-3}$  烷基羰基，或 $C_{1-3}$  烷基磺醯基，且 $R^{10}$ 為氫或 $C_{1-4}$  烷基，或 $R^9$ 及 $R^{10}$ 與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且其中該5或6員環係選擇地經
- 20  $C_{1-4}$  烷基取代基取代；其限制條件為當G為S且 $R^{10}$ 為氫時， $R^9$ 不是氫及 $C_{1-4}$  烷基；
- (xxiv) 胺基羰基；
- (xxv) 甲基胺基羰基；
- (xxvi) 二甲基胺基羰基；或



(xxvii) 芳基羥基(C<sub>1-3</sub>)烷基；

R<sup>1</sup>為：

(i) CF<sub>3</sub>；

(ii) C<sub>1-6</sub>烷基，其選擇地經1個選自C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，甲醯基，羥基，羧基，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，溴，氰基，R<sup>11</sup>，或R<sup>12</sup>之取代基取代；

(iii) 芳基(C<sub>1-2</sub>烷基)，其中芳基環係選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，或羧基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，及羧基；

(iv) 雜芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)，其中雜芳基環係經由一氮雜原子鍵結且選自咪唑基，三唑基，或四唑基；且其中咪唑基係選擇地經1個選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，三氟甲基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基甲基，甲基胺基-甲基，或二甲基胺基-甲基之取代基取代；且咪唑基係選擇地經1個選自C<sub>1-4</sub>烷基，氟，或氯之額外取代基取代；

(v) C<sub>3-8</sub>環烷基；或環己基，其在第4位置上經1個選自包括下列之取代基取代：氰基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基

羰基，二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基羰基，胺基-甲基，  
甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，R<sup>11</sup>，及  
R<sup>12</sup>；

5 (vi) 在環系統的苯并部分連接之苯并-稠合的C<sub>5-6</sub>  
環烷基，且其中苯并-稠合的C<sub>5-6</sub>環烷基之  
C<sub>5-6</sub>環烷基部分係選擇地經胺基、(C<sub>1-3</sub>烷基)  
胺基、或二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基取代；

10 (vii) 經3-或4-咪唑基取代之苯基，其中該咪唑基  
之連接點係透過一氮雜原子；且其中該咪唑  
基係選擇地經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，2-  
氟基，氯，溴，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)  
胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基  
之取代基取代；其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)係選擇地與  
其連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選  
15 自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且  
其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基形成之環係選擇地經  
C<sub>1-3</sub>烷基取代；其限制條件為不超過1個該等  
取代基為胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>  
烷基，或二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

20 (viii) 選擇地經1至3個選自下列之取代基取代之  
苯基：選擇地經1至3個氯或氟取代基或1個  
羥基取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，氯，氟，溴，  
C<sub>1-4</sub>烷氧基，三氟甲氧基，3-或4-苯基氧基，  
3-或4-雜芳基氧基其中該雜芳基環為含有碳

環員及1或2個氮雜原子環員之6員環，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羥基，羧基，氰基，硝基，3-或4-雜芳基其中該雜芳基不是咪唑基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基磺醯基，P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>，P(O)(OH)<sub>2</sub>，SO<sub>3</sub>H，C(O)NHOH，C(=N)NH<sub>2</sub>，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(=N(甲基羰基氧基))NH<sub>2</sub>，或SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括三氟甲氧基，3-或4-取代之苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，羧基，氰基，3-或4-雜芳基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基磺醯基，及P(O)(OC<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>，且不超過1個該等取代基係選自包括-P(O)(OH)<sub>2</sub>，-SO<sub>3</sub>H，羧基，C(O)NHOH，C(=N)NH<sub>2</sub>，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(=N(C<sub>1-3</sub>烷基羰基氧基))NH<sub>2</sub>，及-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，其中該苯基氧基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲基及氟之取代基取代；

且其中該雜芳基取代基係選擇地經1至

2個獨立選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，三氟甲基，三氟甲氧基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基，氯，溴，羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基之取代基取代；其限制條件為不超過1個該等取代基係選自包括羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

- (ix) 萘基，其選擇地經1個選自包括羥基，氯，氟，溴，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，及羧基之取代基取代；
- (x) 經苯基取代之C<sub>6-10</sub>芳基，該苯基係選擇地經1至2個選自氯，氟，C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，羥基，或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代；
- (xi) 在第3或4位置上經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代之苯基；且選擇地經一個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之額外取代基取代；
- (xii) 吡啶-3-基，其在不是鄰近帶有S(O)<sub>2</sub>的碳之碳原子上經選自N-咪唑基，嘔二唑基，噻唑基，R<sup>11</sup>，或R<sup>12</sup>之取代基取代；其中吡啶-3-基係選擇地經1個選自氟、氯、或C<sub>1-3</sub>烷基之

額外取代基取代；且另外，其中該N-咪唑基係選擇地經1至2個取代基取代，且該噁二唑基及噻唑基係選擇地經1個取代基取代，該取代基係獨立地選自包括C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基，氰基，胺基，甲基胺基，二甲基胺基，氯，溴，羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；其限制條件為不超過1個該等取代基係選自包括羧基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基甲基，羧基甲基，三氟甲基，氰基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基；

(xiii) 經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>取代之咪唑基；且咪唑基係在氮雜原子上選擇地經C<sub>1-4</sub>烷基取代；

(xiv) 選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>取代；其中R<sup>15</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷基羰基，三氟甲基羰基，三氟甲基磺醯基，C<sub>3-6</sub>環烷基磺醯基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基；且R<sup>16</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；或R<sup>15</sup>及R<sup>16</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自選擇地經1或2個酮基取代基取代之氮、氧或硫之額外雜原子的5或6員環；且其中由NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>形成之該環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基、

C<sub>1-2</sub>烷氧基羰基或羧基取代；且其中該苯基選擇地經1至2個獨立選自包括C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，氟，氯，及溴之額外取代基取代；

5 (xv) 經C(O)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>取代之苯基，其中R<sup>17</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷基羰基，吡咯啉-3-基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基；且R<sup>18</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基；或R<sup>17</sup>及R<sup>18</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；且其中該環係選擇地經C<sub>1-3</sub>烷基取代；

(xvi) 經4或5個氟取代基取代之苯基；

10 (xvii) 在第4位置上經-Q-C(R<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>CO<sub>2</sub>H取代之苯基，其中Q為鍵結或O；且其中R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>係獨立地為氫或甲基；或R<sup>x</sup>及R<sup>y</sup>與其等連接之碳原子一起形成環丙基環；

15 (xviii) 選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代之雜芳基：C<sub>1-4</sub>烷基，氟，氯，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，酮基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，羧基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，嗎福啉-4-基，或雜芳基；其中該雜芳基係選擇地獨立地經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，三氟甲基，氟，及氯之取代基取代；其限制條件為不超

過2個該等取代基係選自包括三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，及二( $C_{1-3}$ )烷基胺基；

- 5 (xix) 苯并-稠合之雜芳基，其選擇地於一碳原子上經1至3個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基，氟，氯，溴，二氟甲基，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，或二( $C_{1-3}$ )烷基胺基之取代基取代；其限制條件為不超過2
- 10 個該等取代基係選自包括三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，羧基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，及二( $C_{1-3}$ )烷基胺基；且該苯并-稠合之雜芳基在氮原子上係選擇地經 $C_{1-3}$ 烷基取代；
- 15

- (xx) 苯并-稠合之雜環，其選擇地經1至2個獨立選自三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷基羰基， $C_{1-4}$ 烷基， $C_{1-4}$ 烷氧基，三氟甲基羰基，氟，氯，溴，羥基，酮基，羧基，或 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基之取代基取代；使得當該苯并-稠合之雜環在雜環上經
- 20 取代時，在該雜環上之取代基係選自酮基，羥基， $C_{1-4}$ 烷基，或三氟甲基羰基；其限制條件為不超過1個取代基為三氟甲基羰基；且其限制條件為當該苯并-稠合之雜環經三

氟甲基羰基取代時，該雜環之至少1個環員為氮雜原子且與三氟甲基羰基取代基之連接點是透過該氮雜原子；

(xxi) 胺基；

5 (xxii) C<sub>1-6</sub>烷基胺基；或

(xxiii) 二(C<sub>1-6</sub>烷基)胺基；

R<sup>2</sup>為：

(i) C<sub>3-6</sub>環烷基；

10 (ii) 經金剛烷基或冰片烷基(norbornanyl)取代之C<sub>1-2</sub>烷基；

15 (iii) 經2個C<sub>6-10</sub>芳基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該芳基之一者係選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：氟，氯，溴，C<sub>1-4</sub>烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，硝基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，或C<sub>1-3</sub>烷基羰基；其限制條件為不超過2個該等取代基  
20 係選自包括：經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3



個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝基，  
胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，及  
 $C_{1-3}$ 烷基羰基；且該芳基另一者係選擇地經1  
個選自下列之取代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$   
5 烷基，選擇地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$   
烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫  
基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$ 烷基  
胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇地經  
1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基，硝  
10 基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，  
或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；

- (iv) 經1個 $C_{6-10}$ 芳基及選擇地1個選自羥基或酮基  
之額外取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基，其中該 $C_{6-10}$   
芳基係選擇地經1至3個獨立選自下列之取  
15 代基取代：氯，氟，溴， $C_{1-4}$ 烷基，選擇地  
經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基，羥  
基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，三氟甲  
基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基， $C_{1-3}$   
烷基胺基羰基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基羰基，選擇  
20 地經1至3個氟取代基取代之 $C_{1-3}$ 烷基磺醯  
基，硝基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷  
基胺基，或 $C_{1-3}$ 烷基羰基；其限制條件為不  
超過2個該等取代基係選自包括經1至3個氟  
取代基取代之 $C_{1-4}$ 烷氧基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基，

- C<sub>1-3</sub>烷基硫基，三氟甲基硫基，氰基，三氟甲基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，硝基，胺基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基，及C<sub>1-3</sub>烷基羰基；
- 5
- (v) 經苯基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中苯基係經4或5個氟取代基取代；或苯基係經甲氧基及3至4個氟取代基取代；
- (vi) 經1個雜芳基及選擇地1個選自酮基或羥基的額外取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該雜芳基係選擇地經1至3個氟取代基或1個選自
- 10 氣，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，或C<sub>1-4</sub>烷基之取代基取代；
- (vii) 經1個苯并-稠合的雜芳基及選擇地1個選自
- 15 酮基或羥基的額外取代基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該苯并-稠合的雜芳基選擇地經1個選自
- 氣，氟，溴，三氟甲基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，氰基，或C<sub>1-4</sub>烷基之取代基取代；
- 20
- (viii) 經1個雜環基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，其中該雜環基係選擇地經1至3個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，酮基，或羥基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自

包括酮基及羥基；

(ix) 經苯并[1,3]二呔茂-5-基，2,2-二氟-苯并[1,3]二呔茂-5-基，或2,3-二氫-苯并[1,4]二呔辛(dioxin)-6-基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；或

5 (x) 選擇地經1至2個獨立選自下列之取代基取代之 $C_{2-6}$ 烷基：氟基，三氟甲基， $C_{1-6}$ 烷基羰基， $C_{1-6}$ 烷基硫基， $C_{1-6}$ 烷基磺基，胺基， $C_{1-3}$ 烷基胺基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基，氟， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷氧基羰基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基， $P(O)(OC_{1-3})_2$ ， $C_{3-6}$ 環烷基氧基， $C_{3-4}$ 環烷基，或 $C_{5-8}$ 環烷基，其選擇地經1至3個獨立選自包括選擇地經1至3個獨立選自鹵素或羥基之取代基取代之鹵素、酮基及 $C_{1-4}$ 烷基之取代基取代，其限制條件為在經 $C_{1-4}$ 烷基取代的 $C_{5-8}$ 環烷基之 $C_{1-4}$ 烷基上不超過1個該等取代基為羥基，且於 $C_{5-8}$ 環烷基上不超過2個該等取代基為酮基；

$R^3$ 為：

- 20 (i) 氫，  
 (ii)  $C_{1-6}$ 烷基，  
 (iii) 三氟甲基，  
 (iv)  $C_{1-4}$ 烷氧基，  
 (v) 溴，  
 (vi) 氟，

(vii) 氟，或

(viii) 羥基；

R<sup>4</sup>為：

(i) 氫，

5 (ii) 氟，

(iii) 氯，或

(iv) 甲基；

R<sup>5</sup>為氫；

R<sup>6</sup>為：

10 (i) 氫，

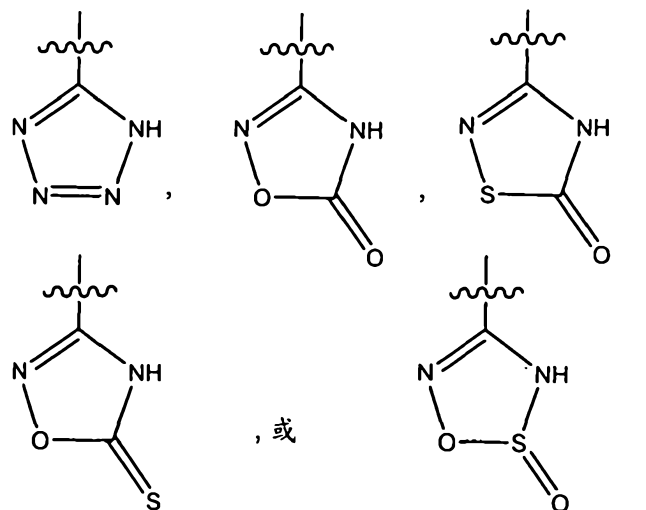
(ii) 氟，

(iii) 氯，

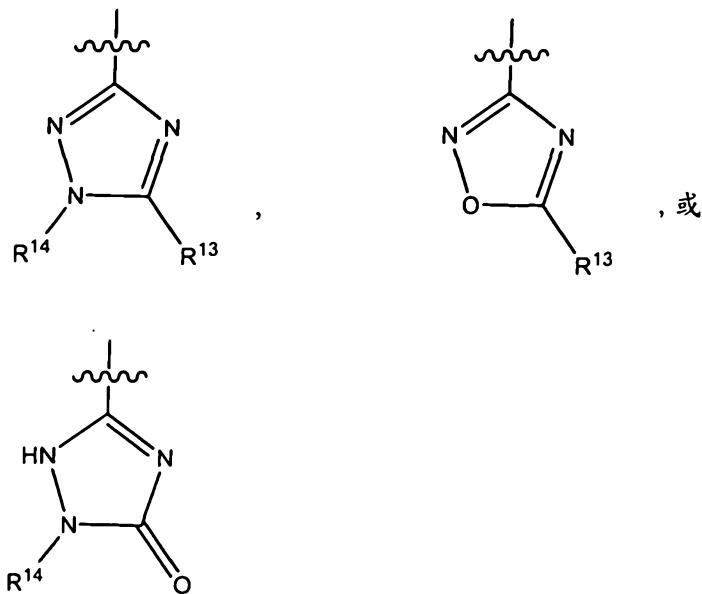
(iv) 甲氧基，或

(v) 甲基；

15 R<sup>11</sup>係選自：



R<sup>12</sup>係選自：



其中 $R^{13}$ 為H， $-C_{1-4}$ 烷基， $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)， $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ ，或 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；且 $R^{14}$ 為 $-C_{6-10}$ 芳基， $-C_{1-6}$ 烷基， $-C_{1-3}$ 烷基-OH，或 $-C_{1-3}$ 烷基 $\text{CO}_2\text{H}$ ；

其限制條件為當 $R^1$ 為 $C_{6-10}$ 芳基其中 $C_{6-10}$ 芳基為在第2位置上經羧基取代之苯基時，Y不是氫；

其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

其限制條件為當 $R^2$ 為經至少一個 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 為選擇地經取代之 $C_{6-10}$ 芳基；

其限制條件為當Y為未經取代之苯基，且 $R^1$ 為乙基時， $R^2$ 不是4-氟-3-三氟甲基苯基甲基；

其限制條件為當 $R^2$ 為經包含至少一個氮雜原子之未經取代的雜環取代之 $C_{1-6}$ 烷基時，與側基之連接點係透過氮雜原子；

其限制條件為當 $R^2$ 為未經取代或經取代之 $C_{1-6}$ 烷基時， $R^1$ 不是在第3位置上經 $R^{11}$ 或 $R^{12}$ 取代之苯基；

其限制條件為式(I)不是：

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

5 其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為八氫-喹啉-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

10 其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-六氫吡啶-1-基羰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

15 其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-胺基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

20 其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

25 其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

其中G為S(O<sub>2</sub>), Y為甲基, R<sup>1</sup>為4-羧基苯基, R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

5 其中G為S, Y為H, R<sup>1</sup>為4-(5-硫酮基(thioxo)-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基, R<sup>2</sup>為正丁基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

● 其中G為S, Y為4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基, R<sup>1</sup>為苯基, R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

10 其中G為S, Y為溴, R<sup>1</sup>為4-(1-羥基乙基)苯基, R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

15 其中G為S, Y為二甲基胺基甲基, R<sup>1</sup>為4-羧基苯基, R<sup>2</sup>為正丁基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

● 其中G為S, Y為H, R<sup>1</sup>為3-氟基苯基, R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

20 其中G為S, Y為甲基羰基, R<sup>1</sup>為4-羧基苯基, R<sup>2</sup>為3-氟丙基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

其中G為S, Y為H, R<sup>1</sup>為4-羧基苯基, R<sup>2</sup>為2-氟乙基, R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>為氫, A為CR<sup>5</sup>, 且B為CR<sup>6</sup>之化合物;

其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；及

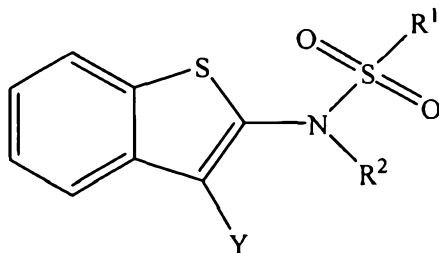
其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

5 其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

10 其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ 之化合物；

及其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑化物及醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為式II化合物：



(II)

15

及其鏡像異構物、非鏡像異構物、溶劑化物及醫藥上可接受之鹽。

20 3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中當 $R^1$ 為 $C_{6-10}$ 芳基其中 $C_{6-10}$ 芳基為在第2位置上經羧基取代之苯基時，Y為氫。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中A為 $CR^5$



且B為CR<sup>6</sup>。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中A為N，B為CR<sup>6</sup>且G為S；或當B為N時，A為CR<sup>5</sup>且G為S。

6. 根據申請專利範圍第4或5項之化合物，其中R<sup>6</sup>為  
5 氫。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為氫；異丙烯基；嘧啶基；噻吩基；溴；氯；氟；碘；氰基；甲醯基；胺基羰基；甲基胺基羰基；二甲基胺基羰基；C<sub>1-6</sub>烷基羰基；C<sub>3-6</sub>環烷基；C<sub>1-3</sub>烷氧基；C<sub>1-2</sub>烷基，其選擇地經1至3個獨立選自羥基，C<sub>1-4</sub>烷氧基，氟，氯，或NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>之取代基取代，其中R<sup>7</sup>為氫，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>8</sup>為氫或C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>與其等連接之氮原子一起形成選擇地含有1個選自  
10 氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員環；NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>，其中R<sup>9</sup>  
15 為C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，或C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基，且R<sup>10</sup>為  
氫或C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>與其等連接之氮原子一起形成  
● 選擇地含有1個選自氮、氧或硫的額外雜原子之5或6員  
環；且其中該5或6員環係選擇地經C<sub>1-4</sub>烷基取代基取代；  
其限制條件為當G為S且R<sup>10</sup>為氫時，R<sup>9</sup>不是氫及C<sub>1-4</sub>烷  
20 基；或C<sub>6-10</sub>芳基，其選擇地經1至3個獨立選自氯、氟、  
或溴之基團取代；或當G為S(O)<sub>2</sub>時，Y為甲基胺基或二  
● 甲基胺基。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為氫，異丙烯基，甲醯基，甲基，異丙基，三氟甲基，甲氧基，

氣，乙醯基，羥基甲基，1-羥基乙基，1-甲氧基乙基，  
 1-羥基-1-甲基-乙基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，  
 正丙基胺基-甲基，吡咯啉-1-基甲基，4-甲基-六氫吡啶-1-  
 基，六氫吡啶-1-基；環丙基，環丁基，環戊基，胺基羰  
 5 基，甲基胺基羰基，二甲基胺基羰基，甲基羰基，甲磺  
 醯基胺基，溴，嘧啶-5-基，噻吩-3-基，2-氟苯基，或4-  
 氟苯基；或當G為S(O)<sub>2</sub>時，Y為甲基胺基或二甲基胺基。

9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為氫，  
 甲基，異丙基，異丙烯基，三氟甲基，甲氧基，氣，乙  
 10 醯基，羥基甲基，1-羥基乙基，1-甲氧基乙基，1-羥基-1-  
 甲基-乙基，甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基，環丙基，  
 環丁基，環戊基，胺基羰基，甲基胺基羰基，二甲基胺  
 基羰基，甲基羰基，或溴，或當G為SO<sub>2</sub>時，Y為二甲基  
 胺基。

15 10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為C<sub>1-4</sub>  
 烷基，其選擇地經1個選自包括下列之取代基取代：C<sub>1-3</sub>  
 烷基磺醯基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，羥基，羧基，甲醯基，三  
 氟甲基，溴，及選擇地經C<sub>1-4</sub>烷基、胺基甲基、甲基胺基  
 -甲基、或二甲基胺基-甲基取代之5至6員雜芳基。

20 11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為雜芳  
 基(C<sub>1-6</sub>烷基)，其中該雜芳基係透過氮雜原子連接且選自  
 咪唑基，三唑基，或四唑基；其中該咪唑基係選擇地經1  
 個選自C<sub>1-2</sub>烷基，三氟甲基，羥基，羧基，胺基甲基，甲  
 基胺基-甲基，或二甲基胺基-甲基之取代基取代。

12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之環丙基或在第4位置上經1個選自包括下列之取代基取代之環己基：C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基，羧基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基羰基，胺基甲基，  
5 甲基胺基-甲基，二甲基胺基-甲基， $R^{11}$ ，及 $R^{12}$ 。

13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為經3-或4-咪唑基取代之苯基，其中該咪唑基之連接點係透過氮雜原子；且其中該咪唑基係選擇地獨立經1至2個選自  
10 包括C<sub>1-3</sub>烷基，胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，及二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基之取代基取代；其中二(C<sub>1-3</sub>烷基)選擇地與其連接之氮原子一起形成吡咯啉基或六  
氫吡啶基環；其限制條件為不超過1個該等取代基為胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基，或二(C<sub>1-2</sub>烷基)胺基-C<sub>1-2</sub>烷基。

14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為甲  
15 基，乙基，丙基，丁基，苯基甲基，羧基甲基，甲氧基羰基甲基，2-(甲氧基羰基)乙基，2,2,2-三氟乙基，2-溴  
乙基，2-羥基乙基，2-甲醯基乙基，2-羧基乙基，3-溴丙  
基，3-羥基丙基，3-(甲氧基羰基)丙基，3-(咪唑-1-基)丙  
20 基，4-(咪唑-1-基)丁基，3-羥基-3-甲基-丁基，4-溴丁基，  
4-羥基丁基，4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)丁基，4-羥基-4-  
甲基戊基，或甲磺醯基甲基。

15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為苯基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：羥

基，氟，氯，溴，氰基，硝基，3-或4-雜芳基，3-或4-苯基氧基，3-或4-雜芳基氧基，C<sub>1-3</sub>烷基磺醯基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基磺醯基，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(O)NHOH，C(C=N(C<sub>1-3</sub>烷基羰基氧基))NH<sub>2</sub>，胺基羰基，  
 5 經1至3個氯或氟取代基或1個羥基取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>1-3</sub>烷基羰基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，C<sub>1-3</sub>烷氧基，或羧基；其中該苯基氧基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲基及氟之取代基取代。

● 16. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基，其選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：選擇地經1個羥基取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基，羥基，氟，溴，  
 10 氰基，硝基，噻二唑基(thiadazolyl)，吡啶-1-基，2-甲基-嘓啶-4-基，嘓啶-5-基，1H-四唑-5-基，2H-四唑-5-基，1H-四唑-5-基，3-或4-苯基氧基，3-或4-吡啶基氧基，甲  
 15 磺醯基胺基羰基，二(甲基)胺基磺醯基，C(=NOH)NH<sub>2</sub>，C(O)NHOH，C(C=N(甲基羰基氧基))NH<sub>2</sub>，三氟甲基，甲  
 ● 氧基羰基，胺基羰基，甲氧基，或羧基；其中苯基氧基係選擇地經氟取代基取代。

17. 根據申請專利範圍第16項之化合物，其中R<sup>1</sup>為苯基，3-氟基苯基，4-氟基苯基，2,5-二溴苯基，4-溴苯基，  
 20 4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基，苯基，4-羥基-3-氟苯基，4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基，4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]嘓二唑-3-基)苯基，4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5] 嘓噻二唑-4-基)苯基，4-(5-酮基-4,5-二氫

-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)苯基，4-(1-甲基-5-酮基-4,5-二氫  
 -1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基，3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-  
 基)苯基，3-氟-4-(苯基甲氧基)苯基，3-氟-4-(4-氟苯基甲  
 氧基)苯基，4-吡啶-3-基氧基苯基，4-吡啶-4-基氧基苯  
 基，4-甲氧基羰基苯基，4-甲基羰基苯基，3-二甲基胺基  
 磺醯基苯基，4-(甲磺醯基胺基羰基)苯基，4-氟苯基，3,4-  
 二氟苯基，4-羧基苯基，3-羧基苯基，4-(2-二甲基胺基  
 甲基-咪唑-1-基)苯基，4-(*N*-羥基-乙脒基)苯基，4-羥基胺  
 基羰基苯基，4-(*N*-(甲基羰基氧基)乙脒基)苯基，4-(吡唑  
 -1-基)苯基，3-(2-甲基-嘓啶-4-基)苯基，4-(噁唑-5-基)苯  
 基，3-(1*H*-四唑-5-基)苯基，3-(2*H*-四唑-5-基)苯基，4-(1*H*-  
 四唑-5-基)苯基，或3-甲氧基苯基。

18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為在第  
 3或4位置上經R<sup>11</sup>或R<sup>12</sup>及選擇地1個選自氟，氯，或C<sub>1-3</sub>  
 烷基之額外取代基取代之苯基。

19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為選自  
 氫茛基或四氫萘基(tetralinyl)之環，其中該環係經由不飽  
 和碳原子連接，且該環的飽和部分係經胺基，(C<sub>1-3</sub>烷基)  
 胺基，或二(C<sub>1-3</sub>烷基)胺基取代。

20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其中R<sup>1</sup>為2-  
 胺基氫茛-5-基。

21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為經5-  
 酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基或1*H*-四唑-5-基取代之  
 吡啶-3-基。

22. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為選自苯基或吡啶-3-基之環，其中該環係經 $NR^{15}R^{16}$ 取代；其中 $R^{15}$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷基，甲基羰基，三氟甲基羰基，環丙基磺醯基，或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基；且 $R^{16}$ 為氫或 $C_{1-4}$ 烷基；或 $R^{15}$ 及 $R^{16}$ 與其等連接之氮原子一起形成嗎福啉-4-基，六氫吡啶-1-基，六氫吡啶(piperadin)-1-基，硫嗎福啉-4-基，或吡咯啉-1-基；且其中由 $NR^{15}R^{16}$ 形成之環係選擇地經 $C_{1-3}$ 烷基取代；且其中該苯基係選擇地經1至2個獨立選自包括甲氧基，羥基，氟，及溴之額外取代基取代。

23. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為經 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 取代之苯基，其中 $R^{17}$ 為氫， $C_{1-4}$ 烷基，吡咯啉-3-基，或 $C_{1-3}$ 烷基磺醯基；且 $R^{18}$ 為氫；或 $R^{17}$ 及 $R^{18}$ 與其等連接之氮原子一起形成4-甲基-六氫吡啶-1-基。

24. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為吡啶基，喹啉基，喹啉基，咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，噻吩基，咪唑基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并噁唑基，異噁唑基，異喹啉基，苯并噁啉基，噻二唑基，呋喃基，噻唑基，吡唑基，咪唑基，苯并噁二唑基，苯并噻二唑基，苯并咪唑基，嘧啶基，或呋喃基，其各可選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代： $C_{1-3}$ 烷基， $C_{1-3}$ 烷氧基，羥基，酮基，氟，溴，三氟甲基， $C_{1-3}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，二( $C_{1-3}$ )烷基胺基，或選自包括1H-四唑-5-基，異噁唑基，及吡唑基之雜芳基；其中不是四唑-5-基之雜芳基係選擇地獨立經1至2個選自包括 $C_{1-3}$ 烷基，氟，

及三氟甲基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括羥基，雜芳基，及酮基。

25. 根據申請專利範圍第24項之化合物，其中R<sup>1</sup>為吡啶基，喹啉基，喹喏啉基，咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，噻吩基，咪唑基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，苯并咪唑基，呋喃基，異喹啉基，噻唑基，吡唑基，咪唑基，或嘧啶基，其各可選擇地經1至3個獨立選自下列之取代基取代：C<sub>1-3</sub>烷基，甲氧基，羥基，酮基，氯，溴，三氟甲基，甲氧基羰基，羧基，甲基硫基，二甲基胺基，或選自包括1H-四唑-5-基，異呋唑基，及吡唑基之雜芳基；其中不是四唑-5-基之雜芳基係選擇地獨立經1至2個選自包括C<sub>1-3</sub>烷基，氯，及三氟甲基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基係選自包括羥基，雜芳基，及酮基。

26. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為四氫異喹啉基，二氫苯并呋啉基，四氫嘧啶基，或二氫苯并呋唑基，其各可選擇地經1至2個獨立選自C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基羰基，或酮基之取代基取代；其限制條件為不超過1個取代基為三氟甲基羰基，且與三氟甲基羰基取代基之連接點係透過氮雜原子。

27. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為1-甲基-1H-咪唑-4-基，吡啶-3-基，6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-基，2-氯吡啶-3-基，6-氯吡啶-3-基，6-二甲基胺基吡啶-3-基，2-二甲基胺基吡啶-3-基，6-甲氧基吡啶-3-基，2-甲

氧基吡啶-3-基，5-溴-6-氯吡啶-3-基，5,6-二氯吡啶-3-基，  
 6-甲基硫基吡啶-3-基，2-甲基硫基吡啶-3-基，喹啉-5-  
 基，噻吩-2-基，噻吩-3-基，4-羧基噻吩-2-基，5-羧基-3-  
 5 甲基-噻吩-2-基，5-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-噻吩-2-  
 基，5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-噻吩-2-基，6-  
 氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，苯并[b]噻吩-2-基，喹啉-8-  
 基，8-甲氧基喹啉-5-基，異喹啉-5-基，苯并噻唑-6-基，  
 苯并咪唑-2-基，1-甲基苯并咪唑-2-基，5-氯-1-甲基-苯并  
 咪唑-2-基，2-酮基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基，4-甲基-3,4-  
 10 二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-7-基，2,4-二羥基-6-甲基嘧啶-5-  
 基，2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基，  
 2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基，2-甲基  
 -1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基，1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基，  
 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基，5-甲氧基羰基呋喃-2-  
 15 基，5-羧基呋喃-2-基，2,4-二甲基-噻唑-5-基，1,2,3,4-四  
 氫-異喹啉-8-基，或2-氯吡啶-5-基。

28. 根據申請專利範圍第27項之化合物，其中R<sup>1</sup>為1-  
 甲基-1H-咪唑-4-基，吡啶-3-基，6-(1H-四唑-5-基)吡啶-3-  
 基，2-氯吡啶-3-基，2-氯吡啶-5-基，6-氯吡啶-3-基，6-  
 20 二甲基胺基吡啶-3-基，2-二甲基胺基吡啶-3-基，6-甲氧  
 基吡啶-3-基，2-甲氧基吡啶-3-基，5-溴-6-氯吡啶-3-基，  
 5,6-二氯吡啶-3-基，6-甲基硫基吡啶-3-基，喹啉-5-基，  
 噻吩-2-基，噻吩-3-基，4-羧基噻吩-2-基，5-羧基-3-甲基  
 -噻吩-2-基，6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基，苯并[b]噻吩-2-



基，喹啉-8-基，8-甲氧基喹啉-5-基，異喹啉-5-基，2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基，苯并噻唑-6-基，苯并咪唑-2-基，2-酮基-2,3-二氫-苯并呋唑-6-基，4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]呋咩-7-基，2,4-二羥基-6-甲基嘧啶-5-基，  
 5 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基，1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基，5-甲氧基羰基呋喃-2-基，2,4-二甲基-噻唑-5-基，1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基，或2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基。

● 29. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為選擇  
 10 地經1至2個選自包括甲基或羧基之取代基取代之噻吩基；選擇地經1個甲基取代基取代之咪唑基；吡啶基，其選擇地經1H-四唑-5-基，二甲基胺基，氯，甲氧基，或甲基硫基取代，且選擇地經1個額外的溴或氯取代基取代；選擇地經1個甲氧基羰基取代基取代之呋喃基；選擇  
 15 地經1個甲氧基取代基取代之喹啉基；異喹啉基；苯并噻吩基；選擇地經1個氯取代基取代之咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基；苯并噻唑基；苯并咪唑-2-基；選擇地經1個酮基取代基取代之二氫苯并呋唑基；選擇地經1個選自甲基或酮基之取代基取代之二氫苯并呋咩基；選擇地經1至3個獨立  
 20 選自酮基或羥基之取代基取代之嘧啶基；在氮雜原子上選擇地經三氟甲基羰基取代基取代之四氫異喹啉基；或選擇地經1至3個選自甲基或三氟甲基之取代基取代之吡唑基，其限制條件為不超過1個取代基為三氟甲基。

● 30. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>為胺

基，甲基胺基，或二甲基胺基。

31. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 為 $CF_3$ 。

32. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為環己基。

5 33. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為經1個選自環丙基，環丁基，環戊基，或環己基之取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

34. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為環丙基甲基，環丁基甲基，環戊基甲基，2-(環丙基)乙基，  
10 或環己基甲基。

35. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為經苯基取代之 $C_{1-2}$ 烷基，其中苯基係經4或5個氟取代基取代；或苯基係經甲氧基及3至4個氟取代基取代。

36. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為經苯并[1,3]二噁茂-5-基，2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基，或  
15 2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基取代之 $C_{1-6}$ 烷基。

37. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為 $C_{1-6}$ 烷基，其係經1個選自吡咯啉基、咪唑啉基、嗎福啉基、四氫吡喃-4-基、或六氫吡啶基之取代基取代；其各選擇  
20 地經1至3個獨立選自 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基羰基或酮基之取代基取代；其限制條件為不超過2個該等取代基為酮基。

38. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為2-(2-酮基-吡咯啉-1-基)-乙基，(N-第三丁氧基羰基吡咯啉

基)甲基，(2,5-二酮基-吡咯啉-1-基)-乙基，嗎福啉-4-基-乙基，四氫吡喃-4-基甲基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，2-(嗎福啉-4-基)乙基，(N-第三丁氧基羰基吡咯啉基)甲基，5-酮基-吡咯啉-2-基甲基，2-(嗎福啉-4-基)乙基，(N-第三丁

5 氧基羰基吡咯啉基)甲基，2-(2-酮基-咪唑啉-1-基)乙基，2-(六氫吡啶-1-基)乙基，5-酮基-吡咯啉-2-基甲基，吡咯啉-2-基甲基，或六氫吡啶-4-基甲基。

39. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>2</sup>為經苯基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，該苯基係選擇地經獨立選自下列之取代基取代：C<sub>1-4</sub>烷基，三氟甲基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，三氟甲基硫基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基，氣，氟，溴，羥基，或硝基；其限制條件為不超

10 過2個該等取代基係選自包括三氟甲基，經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-3</sub>烷基硫基，三氟甲基硫基，C<sub>1-3</sub>烷氧基羰基，胺基羰基，C<sub>1-3</sub>烷基胺基羰基，二(C<sub>1-3</sub>)烷基胺基羰基，選擇地經1至3個氟取代基取代之C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基，及硝基。

15

40. 根據申請專利範圍第39項之化合物，其中R<sup>2</sup>為經苯基取代之C<sub>1-6</sub>烷基，該苯基係選擇地經1至2個獨立選自下列之取代基取代：甲氧基，氟，硝基，三氟甲氧基，三氟甲基，甲基硫基，三氟甲基硫基，甲氧基羰基，甲基磺醯基，三氟甲基磺醯基，甲基，氣，溴，或羥基。

20

41. 根據申請專利範圍第40項之化合物，其中 $R^2$ 為3-甲氧基苯基甲基，4-甲氧基苯基甲基，2-氟苯基甲基，3-氟苯基甲基，4-氟苯基甲基，3,4,5-三氟苯基甲基，3,4-二氟苯基甲基，2-硝基苯基甲基，2-三氟甲氧基苯基甲基，3-三氟甲氧基苯基甲基，4-三氟甲氧基苯基甲基，4-二氟甲氧基苯基甲基，4-氟-2-氟-5-甲氧基苯基甲基，苯基甲基，4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，4-氟-2-三氟甲基苯基甲基，2-甲基苯基甲基，3-甲基苯基甲基，2,5-二氟苯基甲基，3-氟-4-氟苯基甲基，4-氟-3-氟苯基甲基，2-(苯基)乙基，4-氟苯基甲基，2-甲氧基苯基甲基，5-溴-2-甲氧基苯基甲基，3-甲氧基苯基甲基，4-氟-3-甲氧基苯基甲基，2-溴-5-甲氧基苯基甲基，4-甲氧基-3-溴苯基甲基，3-硝基苯基甲基，3-甲氧基羰基苯基甲基，4-甲氧基羰基苯基甲基，4-三氟甲基硫基苯基甲基，4-三氟甲基磺醯基苯基甲基，或3-羥基苯基甲基。

42. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為經1個選自吡啶基，苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，或喹啉基之取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基；其中該吡啶基係選擇地經1至3個氟取代基或1個選自氯，溴，三氟甲基， $C_{1-4}$ 烷氧基，羥基， $C_{1-4}$ 烷氧基羰基， $C_{1-3}$ 烷基硫基，氰基，或 $C_{1-4}$ 烷基之取代基取代。

43. 根據申請專利範圍第42項之化合物，其中 $R^2$ 為喹啉-8-基甲基，苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，吡啶-2-基甲基，吡啶-3-基甲

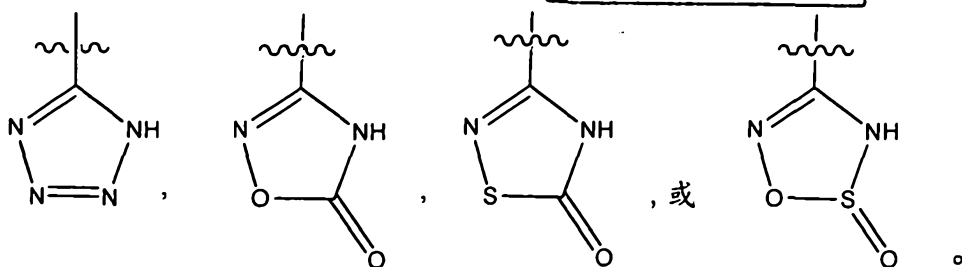
基，吡啶-4-基甲基，2,3,6-三氟-吡啶-4-基甲基，或2-氟-吡啶-4-基甲基。

44. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為經金剛烷基取代之 $C_{1-2}$ 烷基；或 $R^2$ 為選擇地經1至2個獨立選自  
5  $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代之 $C_{1-6}$ 烷基； $C_{1-4}$ 烷氧基羰基胺基；二( $C_{1-3}$ )烷基胺基； $C_{1-6}$ 烷基磺醯基； $C_{1-6}$ 烷基硫基；  
氟； $C_{2-6}$ 烯基； $C_{1-6}$ 烷氧基羰基；三氟甲基； $C_{2-6}$ 炔基；  
 $C_{1-6}$ 烷基羰基； $P(O)(OC_{1-3})_2$ ； $C_{3-6}$ 環烷基氧基；或胺基。

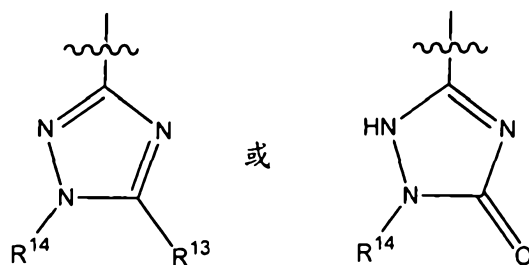
45. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 為乙  
10 基，2-(第三丁氧基)乙基，丙基，丁基，異丁基，戊基，  
己基，烯丙基，2-(第三丁氧基羰基胺基)乙基，2-(二甲  
基胺基)乙基，2-(甲磺醯基)乙基，2-(甲氧基羰基)-2(R)-  
甲基乙基，2-(甲氧基羰基)-2(S)-甲基乙基，2-(甲基硫烷  
基)乙基，甲氧基羰基甲基，2-甲氧基乙基，3-甲氧基-3-  
15 甲基-丁基，3,3,3,-三氟丙基，4,4,4-三氟丁基，5,5,5-三  
氟戊基，戊-3-炔基，2-氟乙基，3-氟丙基，2,2-二氟乙基，  
2-環己基氧基-乙基，2-第三丁氧基乙基，3-第三丁氧基  
丙基，5-(乙氧基羰基)戊基，2(R),3-二羥基丙基，2(S)-  
甲氧基羰基-2-甲基乙基，2(R)-甲氧基羰基-2-甲基乙基，  
20 或3-(甲基羰基)丙基。

46. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^{11}$ 係選  
自：

102年12月26日修正替換頁



47. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^{12}$ 係選自：



5

其中 $R^{13}$ 為H， $-C_{1-4}$ 烷基， $-CH_2NH(C_{1-3}$ 烷基)， $-CH_2NH(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ ，或 $-CH_2CO_2H$ ；且 $R^{14}$ 為 $-C_{1-2}$ 烷基， $-C_{1-3}$ 烷基-OH，或 $-C_{1-3}$ 烷基 $CO_2H$ 。

48. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係為：

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基，

$R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
10  $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
15  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，  
 $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
20 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R_1$ 為4-羧基苯基，

$R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-嗎福啉-4-吡啶-3-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

49. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係為：

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，



A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為金剛烷-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為金剛烷-1-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H、R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br、R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-7-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基，R<sub>1</sub>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基，R<sub>1</sub>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羥基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為4-三氟甲基-3-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-[1,2,3]噻二唑-4-基-苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、

$R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-甲氧基-3-溴苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(六氫吡啶-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
10  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-氟苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-酮基-2,3-二氫-苯并呋啶-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羥基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-羥基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-8-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為噻吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-苯氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為2-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為2-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正己基、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-  
10 苯基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氟苯基，  
15  $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基，  
20  $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-甲氧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氰基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-硝基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(甲氧基羰基)-2(R)-甲基乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為喹啉-6-基，R<sup>2</sup>為3,4-二氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為甲基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2(S)-甲氧基羰基-2-甲基乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為5-(乙氧基羰基)戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為嘧啶-5-基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-

氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-  
5 氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$   
10 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-  
二氟苯基甲基， $R^3$ 及 $R^4$ 為氫， $R^6$ 為氫，A為N，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-  
15 二氟苯基甲基， $R^3$ 及 $R^4$ 為氫， $R^6$ 為氫，A為N，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡  
啶-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2(R)-  
20 甲氧基羰基-2-甲基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為3-甲氧基羰基  
苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-8-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為6-氟-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3-氟-4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3-氟-6-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為三氟甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(吡啶-1-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(噁唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟-4-甲基羰基胺基-苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2-甲基-嘓啶-4-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-二甲基胺基嘓啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟-苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1-羥基-1-甲基-乙基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為己基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-第三丁氧基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為

CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2-第三丁氧基乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為3-第三丁氧基丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲氧基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>4</sup>為氟，R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>

為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丁基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環戊基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為二環[2.2.1]庚-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為四氫吡喃-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-二甲基胺基吡啶-3-基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-環己基氧基-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-甲氧基-3-甲基-丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為1-羥基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(N-羥基-乙脒基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
10 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
15 二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基  
甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氯-4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-二氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為五氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲基磺醯基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3-氯-4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，



且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環戊基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,4,5-三氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-氟-5-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2,5-二氯苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-2-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
10 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，  
15 R<sup>2</sup>為3,4-二甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲基硫基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基噻吩-2-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1S\*-羥基-乙基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及

$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1R\*-羥基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
10 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-  
15 二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
二氫-[1,2,4]噁嗪二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-  
二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟

甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基  
5 甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為苯基，  
10  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
20 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為4-羧基苯

基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-胺基-3-溴

苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
15 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
20 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基

羰基)乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為苯基，

$R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基羰基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、  
5  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、  
10  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、  
20  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-



二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為 $S(O_2)$ , Y為二甲基胺基,  $R^1$ 為苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-胺基苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-胺基-3-溴苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為4-胺基苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為1-羥基-1-甲基-乙基,  $R^1$ 為4-羧基苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為1-羥基-1-甲基-乙基,  $R^1$ 為4-羧基苯基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為氯,  $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-(甲磺醯基

胺基)苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為3-溴-4-(甲磺醯基胺基)苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為氯,  $R^1$ 為4-胺基苯基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為4-胺基苯基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為環丙基,  $R^1$ 為4-羧基苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基,  $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為H,  $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基,  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為溴,  $R^1$ 為3-溴-4-甲基胺基苯基,  $R^2$ 為2-(環丙基)乙基,  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫, A為 $CR^5$ , 且B為 $CR^6$ ;

式(I)化合物, 其中G為S, Y為環丁基,  $R^1$ 為4-羧基苯

基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基丙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為羥基甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
10 二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
20 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基-2-氟  
25 苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及

$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-5-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲醯基乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基-3-甲基-丁基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

25 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為3-氟-4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-二甲基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-二甲基胺基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為環丙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環丁基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(甲氧基羧基)丙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羥基丁基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羧基丙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氫， $R^1$ 為5-氟-2-甲氧基-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為環丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-溴丁基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氰基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-3-氟苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基-3-氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，  
R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、  
R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-  
二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基  
甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑  
-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、  
及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為6-二甲基胺  
基-吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>  
為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為6-二甲基胺  
基-吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>  
15 為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為6-二甲基胺  
基-吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、  
及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-羥基乙基，  
20 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-溴乙基，  
R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-二甲基胺基苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,4,5-三氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

50. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係為：

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-



二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并噻唑-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,4-二甲基-噻唑-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲氧基羰基)-2(S)-甲基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為正丙基， $R^2$

為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為吡啶-3-基，  
 $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基-3-  
氟苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$   
10 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-  
硝基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基苯  
15 基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為異喹啉-5-  
基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
20 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為3-羥基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-甲氧基苯

基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為(N-第三丁氧基羰基六氫吡啶-4-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氟吡啶-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-3-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-6-基，

$R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為噻吩-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(苯  
15 基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(嗎  
福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-  
20 氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為乙  
基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,4-二羥基

-6-甲基-嘧啶-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-羥基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-(甲基羰基)丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-羥基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(六氫吡啶-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為甲氧基羰基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為異喹啉-5-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-8-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為異喹啉-5-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為烯丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，

$R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為正丁基， $R^2$   
為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-6-基，  
 $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基，  
10  $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為甲  
氧基羰基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2,2-  
15 二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為戊  
-3-炔基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
20  $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基，  
 $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R_2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為3-甲氧基苯基，  
5  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡  
10 啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；或

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
15  $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為二甲基胺基，  
20  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為2-氟吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-甲氧基羰

基-咪唑-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-氟-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為6-氟-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲基羰基

苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為8-甲氧基喹啉-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為8-甲氧基喹啉-5-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲氧基吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-甲氧基吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-二甲基胺基吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為2-第三丁氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$

為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
5 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-吡啶-4-  
基氧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-甲氧基羰  
10 基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羧基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-酮基-2,3-  
二氫-苯并呋啶-6-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基  
苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
20  $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，  
 $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基，

$R^2$ 為丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3-甲氧基羰基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟-丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-胺基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲氧基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為異丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、

及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(N-(甲基羰基氧基)乙脞基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(N-羥基-乙脞基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且

B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
10 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為苯  
15 基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-  
二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及



$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-羧基-3-甲基噻吩-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基，  
15  $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氟基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(羥基胺基羰基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為

CR<sup>6</sup>;

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-二甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-嗎福啉-4-基-苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為3-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為3-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，

A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-胺基-3-氯-苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁嗪二唑-4-基)-苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-(甲氧基羰基)乙基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為

氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]呋噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、  
10  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為苯基，  
15  $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]呋噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，

10 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(1H-四唑-5-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-胺基-3-氯-苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3,5-二氯-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為3-溴-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-甲基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-氯-4-甲基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-甲基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-三氟甲基胺基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、

$R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環丁基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(2-二甲氨基甲基-咪唑-1-基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為2,2,2-三氟乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為甲基氨基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3-(甲磺醯基氨基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為3-(甲磺醯基氨基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(環丙基磺醯基氨基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(環丙基磺醯基氨基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及

$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為喹啉-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為

10 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，

15  $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為3-氟-4-氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-二乙基胺基苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，



A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環丙基， $R^1$ 為4-(甲氧基羰基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為環丁基， $R^1$ 為4-(甲氧基羰基)苯基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羥基-4-甲基戊基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-(甲氧基羰基)乙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲氧基羰基甲基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基-3-甲基-丁基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A

為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙烯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-2-氟-5-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-溴丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(咪唑-1-基)丁基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲氧基羰基甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲氧基羰基乙基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及

$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-羥基-3-甲基-丁基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-嗎福啉-4-基-吡啶-3-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙烯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,4,5-三氟-3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

- 15 51. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係為：

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-2-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為3-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
5 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
10 為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為4-  
15 氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-  
氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(第  
20 三丁氧基羰基胺基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-酮基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘓咩-6-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為5-溴-2-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲磺醯基甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為2-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為喹啉-8-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-溴-5-甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-硝基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-氟苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(嗎福啉-4-基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
20 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2,2-二氟乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為3-

甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為正丙基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-硝基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
10 為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為N；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且  
15 B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-苯基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并[b]噻吩-2-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
20 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氯苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為4-甲氧基苯基，

$R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲磺醯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為  
10  $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(二甲基胺基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為正丁基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為烯丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為N-甲基吡咯啉-2(S)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(二甲基磷醯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；或

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為環己基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲基羰基苯

基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
5 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為6-氯-吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為二甲基胺基，  
10  $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為2-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-甲氧基羰基-咪喃-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
15  $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲  
20 基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-溴-6-氯吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5,6-二氯吡

啖-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基-甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(2-甲基-  
10 啞啖-4-基)苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為8-甲氧基  
喹啉-5-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-二甲基胺  
基吡啖-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
為2-第三丁氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-吡啶-3-基氧基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^4$ 為氟， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為6-甲基硫基吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基， $R^1$ 為4-氟基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基-甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為H，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-二甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-嗎福啉-4-基-苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
15 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，  
20 R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(N-羥基-乙脞基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
5  $R^2$ 為4-甲磺醯基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
 $R^2$ 為吡啶-2-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為二甲基胺基， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氰基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
15 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-氰基苯基，  
 $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基苯基，  
20  $R^2$ 為正丁基， $R^4$ 為三氟甲基， $R^3$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR_5$ ，且B為 $CR_6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-二甲基胺基  
苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基-2-氟苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲磺醯基胺基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基-1-甲基-乙基，  
 $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟  
 乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟  
 乙基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2,2,2-三氟  
 乙基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為環丙基， $R^1$ 為4-甲氧基  
 羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(甲磺醯基  
 胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(甲磺醯基  
 胺基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為  
 氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為3,5-二氯-4-(甲  
 磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；



式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噻二唑-3-基)-苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-甲基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為氟，R<sup>1</sup>為2,2,2-三氟乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為1H-苯并咪唑-2-基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為1H-苯并咪唑-2-基，R<sup>2</sup>為4-三氟甲氧基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氟，R<sup>1</sup>為4-甲磺醯基胺基-2-甲氧基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為3-(咪唑-1-基)丙基， $R^2$ 為3-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為2-羥基-4-(甲磺醯基胺基)苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

或其醫藥上可接受之鹽形式。

52. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係為：

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R_1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-3-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(二

甲基胺基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為(N-第三丁氧基羰基吡咯啉-2-基)甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-1H-咪唑-4-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(甲磺醯基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-酮基-吡咯啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-胺基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為戊-3-炔基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(甲基硫烷基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為二甲基胺基， $R^2$ 為2,2-二氟乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

15 式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2,5-二酮基-吡咯啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(第三丁氧基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基  
 苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及  
 R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sub>1</sub>為3-甲氧基羰基  
 苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及  
 R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為噻吩-3-基，R<sup>1</sup>為乙基，  
 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-甲氧基苯基，  
 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為2-氟苯基，R<sup>1</sup>為乙基，  
 R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
 15 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-  
 酮基-吡咯啉-5(R)-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A  
 為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-  
 酮基-吡咯啉-5(S)-基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為  
 20 CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-(2,2,2-三  
 氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟  
 甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B

為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為胺基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為2-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-甲氧基乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為2-羧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 為氫， $R^4$ 為甲氧基， $R^5$ 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及

$R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為1-羥基乙基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-酮基-吡咯啉-5(S)-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為乙醯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為2-(嗎福啉-4-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為  
10  $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為4-氟苯基， $R^1$ 為乙基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-  
15 酮基-吡咯啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為4-三氟甲基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為吡啶-4-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 為氫， $R^4$ 為Cl， $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，

A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯并[b]噻吩-2-基， $R^2$ 為喹啉-8-基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-三氟甲基苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2(R),3-二羥基丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、及 $R^5$ 為氫， $R^6$ 為甲氧基，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為苯基甲基， $R^2$ 為3,4-二氟苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為Br， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-酮基-咪唑啉-1-基)-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；或

式(I)化合物，其中G為S，Y為Cl， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為2-(2-酮基-咪唑啉-1-基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為



CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為胺基，R<sup>2</sup>為環丙基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為胺基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為2-氯吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為5-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-噻吩-2-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為5-(5-三氟甲基-異噁唑-3-基)-噻吩-2-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為正丙基胺基-甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為正丙基胺基-甲基，R<sup>1</sup>為乙基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲基羰基

苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為甲基， $R^2$   
 為環丙基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B  
 5 為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-氟基苯基，  
 $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
 A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-甲基硫基  
 10 -吡啶-3-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$   
 為3-甲氧基羰基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$   
 15 為4-甲氧基羰基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
 為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為吡咯啉-1-基甲基， $R^1$   
 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
 20 及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為正  
 丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為吡啶-3-基， $R^2$   
 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為吡啶-3-基，R<sup>2</sup>為4-甲氧基羰基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-氟基苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>4</sup>為氟、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-胺基羰基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲醯基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基

羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基-甲基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為H， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為2-二甲基胺基-乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-吡咯啉-1-基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(1-甲基-六氫吡啶-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-羧基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-二甲基胺基

磺醯基苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為3-二甲基胺基磺醯基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為胺基羰基， $R^1$ 為4-羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為二甲基胺基羰基， $R^1$ 為4-羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]嘔嗪二唑-4-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-溴苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴， $R^1$ 為4-(5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]嘔嗪二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-硝基苯基，

$R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基羰基胺基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為環戊基， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲磺醯基胺基， $R^1$ 為苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟-丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-羧基咪喃-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為4-甲氧基羰基苯基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氯， $R^1$ 為甲基胺基， $R^2$ 為正丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為

CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為溴，R<sup>1</sup>為甲基胺基，R<sup>2</sup>為正丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 5 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-羧基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 10 式(I)化合物，其中G為S，Y為異丙基，R<sup>1</sup>為4-甲氧基羧基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(1H-四唑-5-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 15 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，R<sup>2</sup>為4,4,4-三氟丁基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

- 20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-氟基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙

基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(5-酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為3,3,3-三氟丙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-羧基乙基， $R^2$ 為4,4,4-三氟丁基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，  
10 且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-(2-酮基-2,3-二氫-2λ4-[1,2,3,5]噁噻二唑-4-基)-苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基  
15 苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

● 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基  
苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A  
為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

20 式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基， $R^1$ 為4-羧基  
苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為 $S(O_2)$ ，Y為甲基胺基， $R^1$ 為苯  
基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為



CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為胺基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為六氫吡啶-1-基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，  
10 A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為甲基胺基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S(O<sub>2</sub>)，Y為4-甲基-六氫吡啶-1-  
15 基，R<sup>1</sup>為苯基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-溴苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

20 式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-溴苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為三氟甲基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，

且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為三氟甲基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

5 式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為三氟甲基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為三氟甲基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，  
10 且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為4-甲磺醯基胺基苯基，R<sup>2</sup>為5,5,5-三氟戊基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為氫，R<sup>1</sup>為4-三氟甲基羰基胺基苯基，R<sup>2</sup>為2-(環丙基)乙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；  
15

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為2-(2,2,2-三氟-乙醯基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基，R<sup>2</sup>為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；  
20

式(I)化合物，其中G為S，Y為H，R<sup>1</sup>為3-甲磺醯基胺基苯基，R<sup>2</sup>為3,3,3-三氟丙基，R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及R<sup>6</sup>為氫，A為CR<sup>5</sup>，且B為CR<sup>6</sup>；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基，R<sup>1</sup>為1H-苯并咪

唑-2-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，  
A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯  
并咪唑-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、  
5  $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為5-氟-1-甲  
基-苯并咪唑-2-基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1H-苯并咪  
10 唑-2-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(硫嗎福  
啉-4-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$   
為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(六氫  
15 吡咩-1-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及  
 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為H， $R^1$ 為4-甲磺醯基胺  
基-2-甲氧基苯基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、  
20  $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為1-甲基-苯  
并咪唑-2-基， $R^2$ 為4-三氟甲氧基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、  
及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為2-胺基-氫

節-5-基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(硫嗎福啉-4-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(六氫吡啶-1-基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(六氫吡啶-1-基)苯基， $R^2$ 為5,5,5-三氟戊基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基羰基)苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

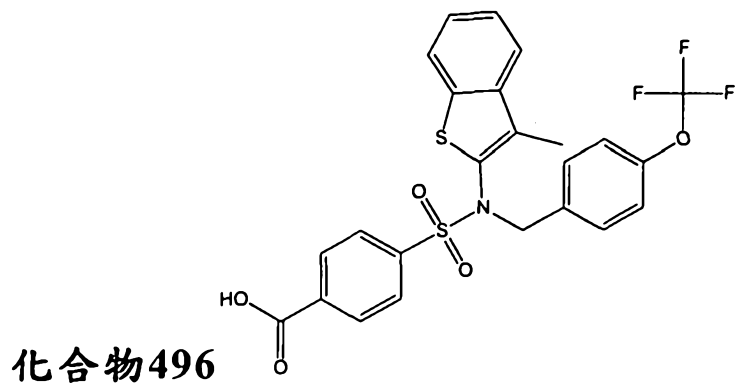
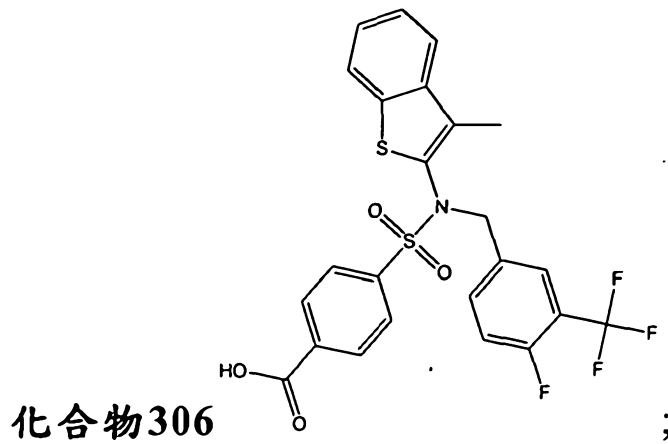
式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(吡咯啶-3S-基胺基羰基)-苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為4-(吡咯啶-3R-基胺基羰基)-苯基， $R^2$ 為2-(環丙基)乙基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

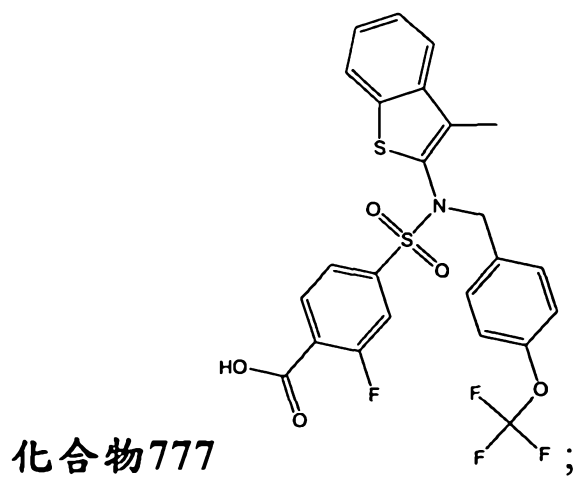
式(I)化合物，其中G為S，Y為甲基， $R^1$ 為羰基甲基， $R^2$ 為4-氟-3-三氟甲基苯基甲基， $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及 $R^6$ 為氫，A為 $CR^5$ ，且B為 $CR^6$ ；

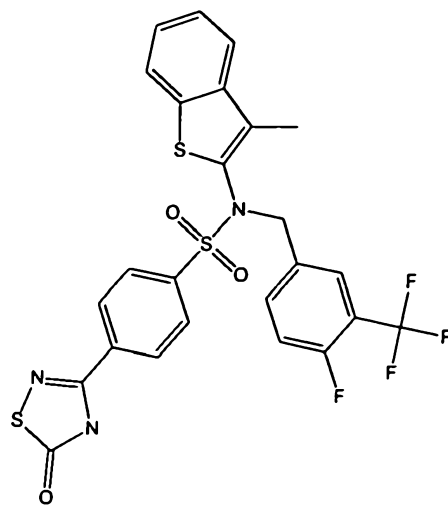
或其醫藥上可接受之鹽形式。

53. 一種式(I)化合物，其中該化合物具有選自包括下列之式

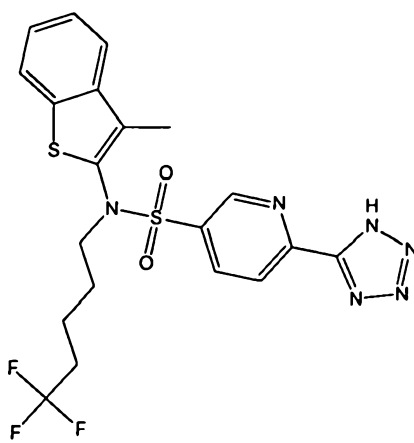


5

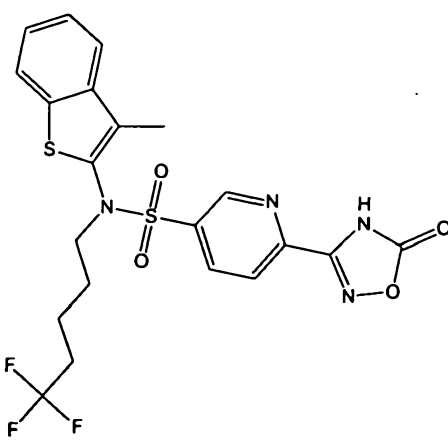




化合物788 ;

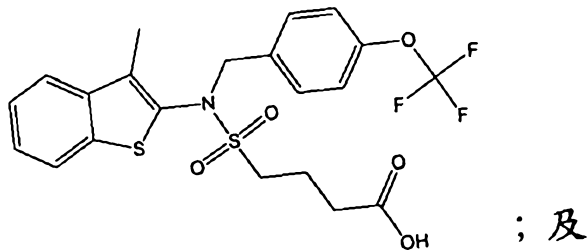
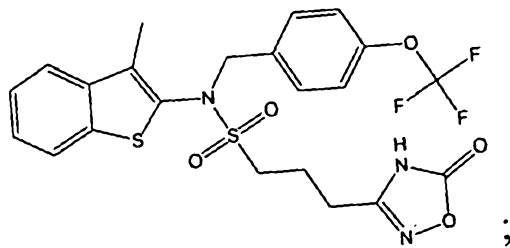
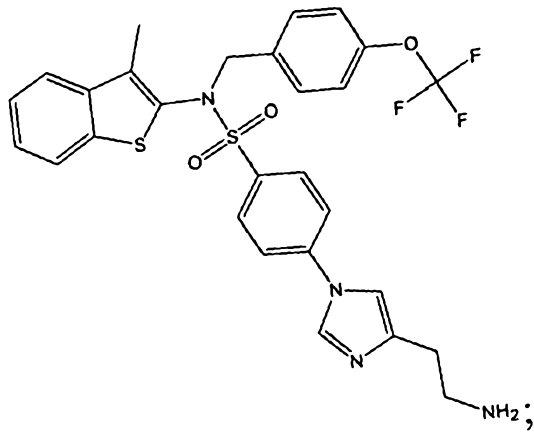
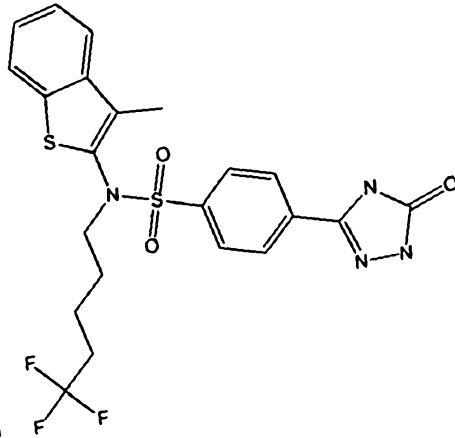


化合物810 ;

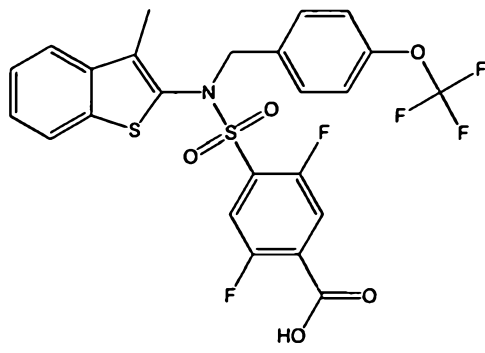


化合物813 ;

化合物815



; 及



或其醫藥上可接受之鹽形式。

54. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之載劑、醫藥上可接受之賦形劑、及醫藥上可接受之稀釋劑。

55. 根據申請專利範圍第54項之醫藥組成物，其中該組成物係為固體口服劑型。

56. 根據申請專利範圍第54項之醫藥組成物，其中該組成物係為糖漿、醃劑、或懸浮液。

57. 一種用於治療所需要的個體中發炎性疼痛、發炎性超敏病況、神經病變疼痛、焦慮症及憂鬱症之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物。

58. 根據申請專利範圍第54項之醫藥組成物，其中該發炎性疼痛係由於發炎性腸疾病、內臟疼痛、偏頭痛、手術後疼痛、骨關節炎、類風濕性關節炎、背痛、下背痛、關節疼痛、腹部疼痛、胸腔疼痛、分娩、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、牙齒痛、發熱、發燒、曬傷、蛇咬傷、毒蛇咬傷、蜘蛛咬傷、昆蟲叮咬、神經源性膀胱 (neurogenic bladder)、間質性膀胱炎 (interstitial cystitis)、



泌尿道感染、鼻炎、接觸性皮膚炎/超敏反應、搔癢、濕疹、咽炎、黏膜炎、腸炎、腸易激徵候群、膽囊炎、胰臟炎、乳房切除後疼痛徵候群、經痛、子宮內膜異位症、竇性頭痛、緊張性頭痛、或蛛網膜炎(arachnoiditis)所致。

5 59. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該發炎性疼痛係發炎性痛覺過敏。

60. 根據申請專利範圍第59項之醫藥組成物，其中該發炎性痛覺過敏係為發炎性身體痛覺過敏或發炎性內臟痛覺過敏。

10 61. 根據申請專利範圍第59項之醫藥組成物，其中該發炎性痛覺過敏係由於發炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、背痛、關節疼痛、腹部疼痛、肌肉骨骼疾病、皮膚疾病、手術後疼痛、頭痛、纖維肌痛、牙齒痛、燒傷、曬傷、昆蟲叮咬、神經源性膀胱、尿失禁、間質性膀胱炎、泌尿道感染、咳嗽、氣喘、慢性阻塞性肺病、鼻炎、接觸性皮膚炎/超敏反應、搔癢、濕疹、咽炎、腸炎、腸易激徵候群、克隆氏症(Crohn's Disease)、或潰瘍性結腸炎所致。

15 62. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該發炎性超敏病況係為尿失禁、良性前列腺肥大、咳嗽、氣喘、鼻炎、鼻超敏反應、搔癢、接觸性皮膚炎、皮膚過敏、或慢性阻塞性肺病。

20 63. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該神經病變疼痛係由於癌症、神經病症、脊神經或周邊神

經手術、腦部腫瘤、創傷性腦部損傷(TBI)、脊髓創傷、慢性疼痛徵候群、纖維肌痛、慢性疲勞徵候群、紅斑性狼瘡、類肉瘤、周邊神經病變、雙側周邊神經病變、糖尿病神經病變、中樞性疼痛、與脊髓損傷相關之神經病變、

5 中風、ALS、帕金森氏症、多發性硬化症、坐骨神經炎(sciatic neuritis)、顎關節神經痛、周邊神經炎、多發性神經炎、殘肢痛、幻肢痛、骨折、口部神經病變疼痛、夏柯氏(Charcot's)疼痛、複雜性區域疼痛徵候群I及II (CRPS I/II)、神經根病變(radikulopathy)、格林-巴利徵候群

10 (Guillain-barre syndrome)、感覺異常性股痛(meralgia paresthetica)、灼口徵候群、視神經炎、發熱後神經炎、遊走性神經炎、體節性神經炎、貢博氏神經炎(Gombault's neuritis)、神經元炎、頸背神經痛、顱部神經痛、膝部神經痛、舌咽神經痛、偏頭痛神經痛、原發性神經痛、肋

15 間神經痛、乳房神經痛、摩頓氏(Morton's)神經痛、鼻睫神經痛、枕神經痛、紅斑性神經痛(red neuralgia)、斯路德氏(Sludder's)神經痛、蝶腭(splenopalatine)神經痛、眶上神經痛、外陰神經痛或翼管神經痛所致。

64. 根據申請專利範圍第63項之醫藥組成物，其中該

20 神經痛為三叉神經痛、舌咽神經痛、疱疹後神經痛、或灼熱痛。

65. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該神經病變疼痛係為神經病變冷痛敏。

66. 根據申請專利範圍第65項之醫藥組成物，其中該

神經病變冷痛敏係為源自脊神經及周邊神經手術或創傷、創傷性腦部損傷(TBI)、三叉神經痛、疱疹後神經痛、灼熱痛、周邊神經病變、糖尿病神經病變、中樞性疼痛、中風、周邊神經炎、多發性神經炎、複雜性區域疼痛徵候群I及II (CRPS I/II)、或神經根病變之疼痛。

67. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該焦慮症係為社交焦慮症、創傷後壓力障礙症、恐懼症、社交恐懼症、特殊恐懼症、恐慌病症、強迫症、急性壓力病症、分離焦慮病症、或廣泛性焦慮病症。

68. 根據申請專利範圍第57項之醫藥組成物，其中該憂鬱症係為重度憂鬱症、躁鬱症、季節性情感障礙症、產後憂鬱症、躁狂憂鬱症、或雙極性憂鬱症。

69. 一種用於治療其中存在對熱刺激物之超敏反應的發炎性身體痛覺過敏之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物。

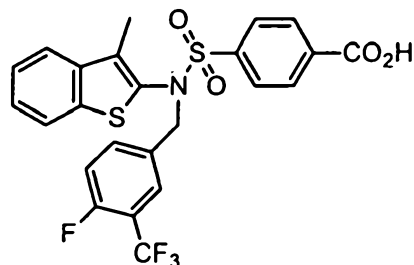
70. 一種用於治療其中存在增加之內臟易激性的發炎性內臟痛覺過敏之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物。

71. 一種用於治療其中存在對冷刺激物之超敏反應的神經病變性冷痛敏之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物。

72. 一種用於治療所需要的個體中受到冷所惡化的心血管疾病之醫藥組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第1至53項中任一項之化合物。

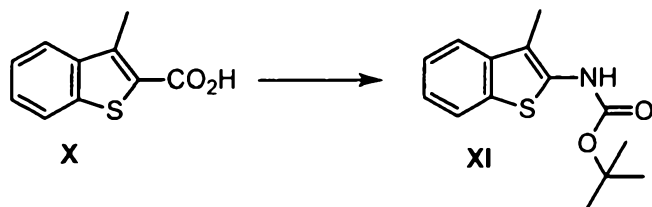
73. 根據申請專利範圍第72項之醫藥組成物，其中該心血管疾病係選自包括周邊血管疾病、血管性高血壓、肺高壓、雷諾氏(Raynaud's)疾病、及冠狀動脈疾病。

74. 一種製備化合物306之方法，

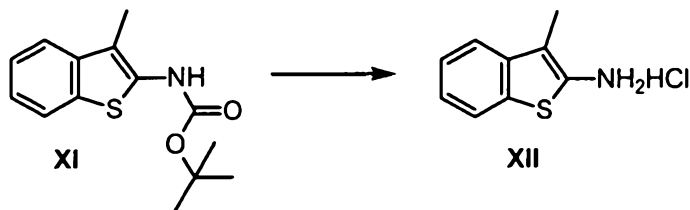


化合物306

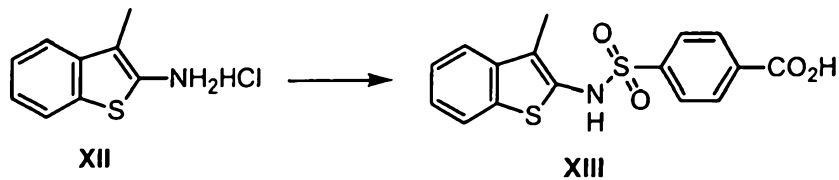
其包含：



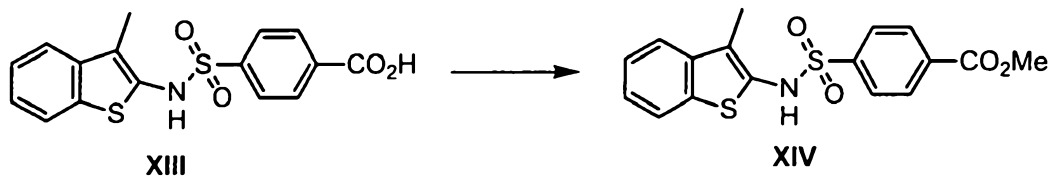
10 將式X化合物與第三丁基醇及第三胺在有機溶劑中、接著添加於有機溶劑之二苯基磷醯基疊氮化物混合物、在約110°C之溫度下反應，得到式XI化合物；



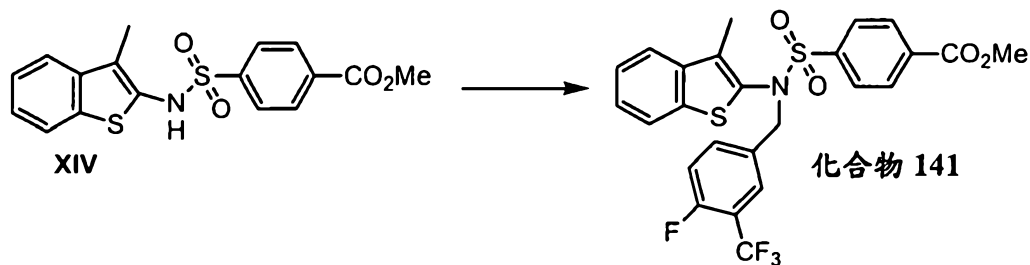
15 將式XI化合物與礦物酸或有機酸在純淨(neat)或有機溶劑中、於介於約21°C至約22°C之溫度下反應，得到式XII化合物；



將式XII化合物與4-(氯磺醯基)苯甲酸在有機溶劑中、於介於約21°C至約22°C之溫度下反應，得到式XIII化合物；

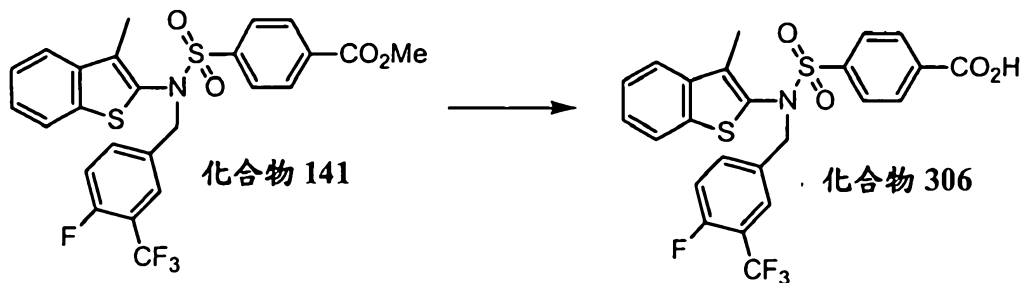


將式XIII化合物在甲醇存在下、接著添加硫酸、於介於約64°C至約65°C之溫度下反應，得到式XIV化合物；



10

將式XIV化合物在有機溶劑中、於無機鹼存在下、接著添加4-氟-3-(三氟甲基)苯甲基溴、於介於約21°C至約22°C之溫度下反應，得到化合物141；



15

在純淨或有機溶劑中、於介於約64°C至約66°C之溫度下以金屬氫氧化物處理化合物141，得到化合物306。