



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I845600 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：109102674 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/24 美國 62/796,459
2019/07/12 美國 62/873,703
2019/10/30 美國 62/928,223

(71)申請人：美商普羅米修斯生物科學股份有限公司 (美國) PROMETHEUS BIOSCIENCES, INC.
(US)
美國

(72)發明人：席古奇 羅伯特 HIGUCHI, ROBERT (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200611693A TW 201842191A
TW 202014217A
期刊 Laura Jenkins Antagonists of GPR35 Display High Species
Ortholog Selectivity and Varying Modes of Action THE JOURNAL OF
PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS Vol. 343, No. 3 2012
683-695

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 252 頁

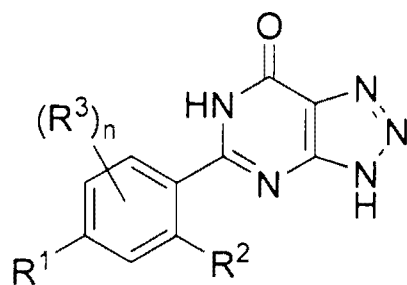
(54)名稱
GPR35 調節劑

(57)摘要

本文描述 GPR35 調節劑及使用此等化合物治療疾病、失調症或病症之方法。本文亦描述含有此等化合物之醫藥組合物。

Described herein are GPR35 modulators and methods of using these compounds in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

特徵化學式：



式(I')



I845600

【發明摘要】

【中文發明名稱】

GPR35調節劑

【英文發明名稱】

GPR35 MODULATORS

【中文】

本文描述GPR35調節劑及使用此等化合物治療疾病、失調症或病症之方法。本文亦描述含有此等化合物之醫藥組合物。

【英文】

Described herein are GPR35 modulators and methods of using these compounds in the treatment of diseases, disorders or conditions. Also described herein are pharmaceutical compositions containing such compounds.

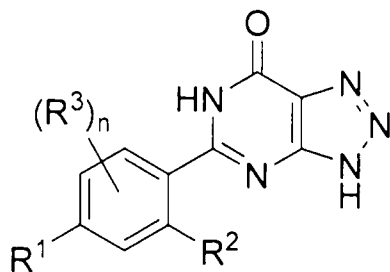
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I'')

【發明說明書】

【中文發明名稱】

GPR35調節劑

【英文發明名稱】

GPR35 MODULATORS

【技術領域】

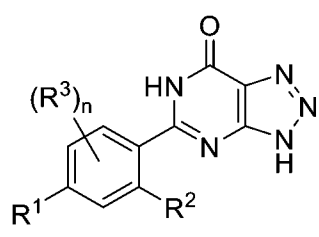
【先前技術】

【0001】 數百萬人受發炎疾病或病症之影響。突出之發炎疾病係發炎腸病(IBM)。IBM具有兩種常見形式，克羅恩氏病(Crohn’s disease)(CD)及潰瘍性結腸炎(UC)，其等係胃腸道之慢性、復發性發炎失調症。此等形式之各者具有各種子病症，其等存在於CD及UC病患之子群體中。一些CD及UC病患經歷子病症之快速發作，而其他病患經歷相對延遲。

【0002】 可用於罹患IBM之病患之治療選擇較少。此外，由於各個別之預後之不可預測性，選擇適用於任何個別病患之其疾病之任何給定階段之療法係複雜的。當前之治療方案包括抗發炎藥物(例如，皮質類固醇類)及免疫調節療法(例如，抗TNF療法)中之一或多者。然而，以抗TNF療法治療之所有病患中幾乎一半不對該療法之誘導產生反應，或在一段時間後經歷對該治療之反應之喪失，在此期間，疾病嚴重程度已顯著進展。因此，仍顯著需要對IBM之潛在免疫發病機理產生反應之靶向且有效之治療選擇。

【發明內容】

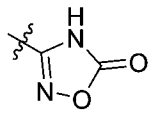
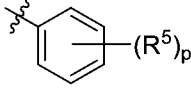
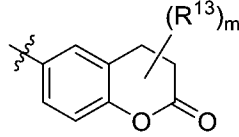
【0003】 在一項態樣中，本文提供式(I’)化合物：



式(I'')；

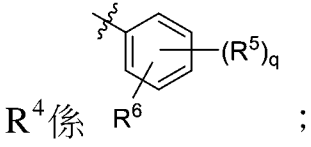
其中：

R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆

烷基-OH、C₃₋₈環烷基、、、 或視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基；

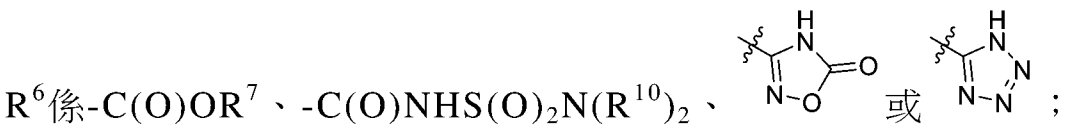
R² 係 H、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基；



各R⁵係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-

$C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



R^7 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經

獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

m係1、2、3或4；

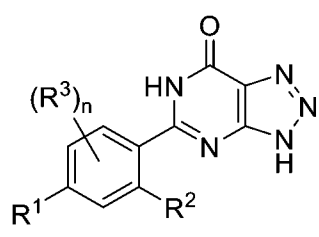
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3、4或5；及

q係0、1、2、3或4；

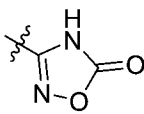
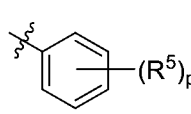
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0004】 在另一態樣中，本文提供式(I')化合物：



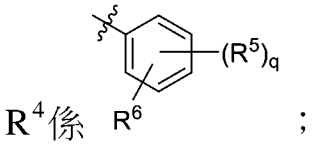
式(I')；

其中：

R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-OH、C₃₋₈環烷基、、或視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基；

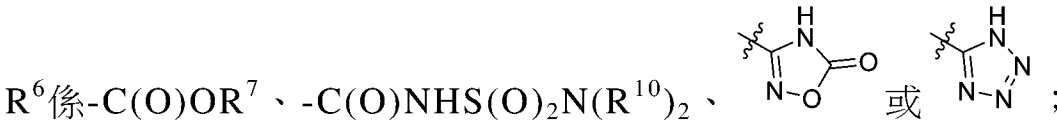
R² 係 H、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基；



各R⁵係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-

$C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



各 R^7 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基；

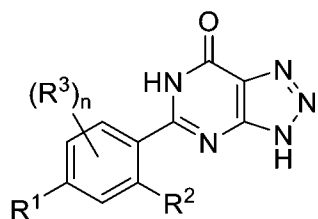
n 係0、1、2或3；

p 係0、1、2、3、4或5；

q 係0、1、2、3或4；

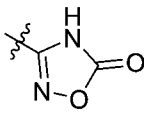
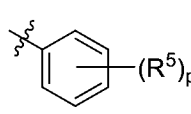
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0005】 在另一態樣中，本文提供式(I)化合物：



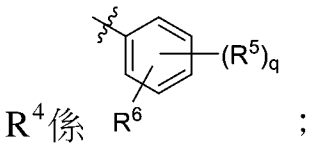
式(I)；

其中：

R^1 係 $-\text{CH}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 C_{3-8} 環烷基、、 或視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之 5 員或 6 員雜芳基；

R^2 係 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；



各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- OH 、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基、

C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；其中苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₁₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



各R⁷係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

各R⁸係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-OH、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；其中苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₁₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各R⁹係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、-C(O)R¹²及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

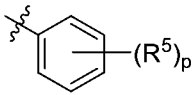
R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

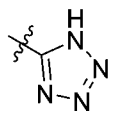
n 係0、1、2或3；

p 係0、1、2、3、4或5；

q 係0、1、2、3或4；

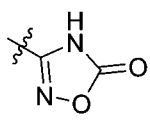
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0006】 在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 p 係0、1或2。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- OH 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^5 係獨立

地選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^5 係獨立地選自 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 及。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^5 係獨立地選自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^5 係獨立地選自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^9 係視需要經 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 p 係1或2。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 p 係1。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 p 係2。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 p 係0。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員或6員雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員

雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}烷基-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，各 R^8 係獨立地選自 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基之未經取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自吡啶基及嘧啶基之未經取代之6員雜芳基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或

(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)OH$ 。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係



。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H、-OH、-N(R^{10})₂或-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-OCH₂CH₃。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^3 係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R^{10})₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹及C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^3 係獨立地選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^3 係-OR⁹及 R^9 係C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0007】 在本文描述之另一態樣中係包含式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

【0008】 在本文描述之另一態樣中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')或(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該發炎腸病係選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及肛周克羅恩氏病。在一些情況下，該潰瘍性

結腸炎係潰瘍性結腸炎之嚴重形式。在一些情況下，該潰瘍性結腸炎之嚴重形式係醫藥難治性潰瘍性結腸炎。

【0009】 在本文描述之另一態樣中係調節GPR35活性之方法，其包括使GPR35或其部分與式(I)、(I')或(I'')化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物接觸。

【實施方式】

交叉參照

【0010】 本申請案主張2019年1月24日申請之美國臨時申請案第62/796,459號、2019年7月12日申請之美國臨時申請案第62/873,703號及2019年10月30日申請之美國臨時申請案第62/928,223號之權利，其等均以全文引用之方式併入本文中。

併入供參考

【0011】 本說明書中提及之所有公開案、專利案及專利申請案係以引用之方式併入本文中，該引用之程度就如同以引用之方式將各個別之公開案、專利案或專利申請案明確及個別地併入本文中。

定義

【0012】 在本發明之內文中，應利用許多術語。

【0013】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本文主張之標的所屬領域通常瞭解之含義相同之含義。在本文術語存在複數個定義之情況下，以彼等本章節中者為準。所有專利案、專利申請案、公開案及公開之核苷酸及胺基酸序列(例如，基因庫或其他資料庫中可獲得之序列)係以引用之方式併入本文中。在涉及URL或其他此等標識符或位址之情況下，應瞭解此等標識符可變化及互聯網上之特定資訊可易變，但等效資訊可藉由搜索互聯網找到。對此等資訊之引用證實此等資訊之可用性及公開傳播。

【0014】 應瞭解前述一般描述及下列詳細描述係僅例示性及說明性的且非限制本文主張之任何標的。在本申請案中，除外另有明確規定，否則單數之使用包括複數。必須注意，如在說明書及隨附申請專利範圍中使用，除非內文另有明確規定，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個參考物。在本申請案中，除非另有規定，否則使用「或」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」及其他形式，諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」之使用係非限制性的。

【0015】 本文使用之章節標題係僅出於編制目的且不應視為限制本文描述之標的。

【0016】 標準化學術語之定義可參見參考著作，包括(但不限於) Carey 及 Sundberg 「Advanced Organic Chemistry，第4版」，卷A (2000)及B (2001), Plenum Press, New York。除非另有說明，否則質譜術、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。

【0017】 除非本文提供具體定義，否則結合本文描述之分析化學、合成有機化學及藥物及醫藥化學採用之命名法及本文描述之分析化學、合成有機化學及藥物及醫藥化學之實驗室程序及技術係彼等本領域中公認者。標準技術可用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送，及病患之治療。標準技術可用於重組DNA、寡核苷酸合成，及組織培養及轉形(例如，電穿孔、脂質體轉染)。反應及純化技術可例如使用製造商之規格之套組或如本領域中通常完成或如本文描述進行。前述技術及程序可一般以習知方法及如本發明說明書通篇中引用及討論之各種一般及更具體之

參考文獻中描述進行。

【0018】 應瞭解本文描述之方法及組合物不限於本文描述之特定方法論、方案、細胞系、構築體及試劑且因此可變化。亦應瞭解本文使用之術語學係僅出於描述特定實施例之目的，且無意限制本文描述之方法、化合物、組合物之範圍。

【0019】 如本文使用，C1-C_x包括C1-C2、C1-C3... C1-C_x。C1-C_x係指構成其指定部分(排除可選取代基)之碳原子之數量。

【0020】 「烷基」係指脂族烴基。該等烷基可包括或可不包括不飽和單元。該烷基部分可為「飽和烷基」，其意謂該部分不含有任何不飽和單元(即，碳-碳雙鍵或碳-碳三鍵)。該烷基亦可為「不飽和烷基」部分，其意謂該部分含有至少一個不飽和單元。無論飽和或不飽和，該烷基部分均可為分支鏈、直鏈或環形。

【0021】 「烷基」可具有1至6個碳原子(每當其在本文中出現時，諸如「1至6」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如，「1至6個碳原子」意謂儘管在未指定數值範圍之情況下，本發明定義亦涵蓋術語「烷基」之出現，該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，多達且包括6個碳原子構成)。本文描述之化合物之烷基可指定為「C₁-C₆烷基」或類似名稱。僅以實例說明之，「C₁-C₆烷基」指示烷基鏈中存在一至六個碳原子，即，該烷基鏈係選自由以下組成之群：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、己基、丙烯-3-基(烯丙基)、環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基。烷基可經取代或未經取代。視結構而定，烷基可為單自由基或雙自由基(即，伸烷基)。

【0022】「烷氧基」係指「-O-烷基」，其中烷基係如本文定義。

【0023】術語「烯基」係指其中烷基之前兩個原子形成非芳族基團之一部分之雙鍵之烷基類型。即，烯基以原子- $C(R)=CR_2$ 開始，其中R係指該烯基之剩餘部分，其可為相同或不同的。烯基之非限制性實例包括- $CH=CH_2$ 、- $C(CH_3)=CH_2$ 、- $CH=CHCH_3$ 、- $CH=C(CH_3)_2$ 及- $C(CH_3)=CHCH_3$ 。該烯基部分可為分支鏈、直鏈或環形(在此情況下，其亦將稱為「環烯基」)。烯基可具有2至6個碳。烯基可經取代或未經取代。視結構而定，烯基可為單自由基或雙自由基(即，伸烯基)。

【0024】術語「炔基」係指其中烷基之前兩個原子形成三鍵之烷基類型。即，炔基以原子- $C\equiv C-R$ 開始，其中R係指該炔基之剩餘部分。炔基之非限制性實例包括- $C\equiv CH$ 、- $C\equiv CCH_3$ 、- $C\equiv CCH_2CH_3$ 及- $C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。該炔基部分之「R」部分可為分支鏈、直鏈或環形。炔基可具有2至6個碳。炔基可經取代或未經取代。視結構而定，炔基可為單自由基或雙自由基(即，伸炔基)。

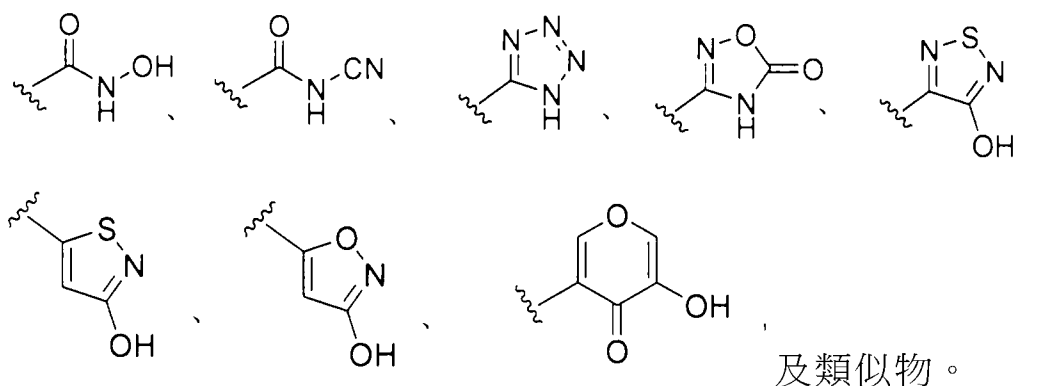
【0025】「胺基」係指- NH_2 基團。

【0026】術語「烷基胺」或「烷基胺基」係指- $N(烷基)_xHy$ 基團，其中烷基係如本文定義且x及y係選自組x=1、y=1及x=2、y=0。當x=2時，該烷基連同其等結合之氮一起可視需要形成環形環系統。「二烷基胺基」係指- $N(烷基)_2$ 基團，其中烷基係如本文定義。

【0027】術語「芳族」係指具有含有 $4n+2\pi$ 個電子之非定域 π -電子系統之平面環，其中n係整數。芳族環可形成自五、六、七、八、九或超過九個原子。芳族化合物可視需要經取代。術語「芳族」包括芳基(例如，苯基、萘基)及雜芳基(例如，吡啶基、喹啉基)兩者。

【0028】如本文使用，術語「芳基」係指芳族環，其中形成芳族環之原子中之各者係碳原子。芳基環可由五、六、七、八、九或超過九個碳原子形成。芳基可視需要經取代。芳基之實例包括(但不限於)苯基及萘基。視結構而定，芳基可為單自由基或雙自由基(即，伸芳基)。

【0029】「羧基」係指 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中，羧基部分可經「羧酸生物電子等排體」置換，其係指顯示與羧酸部分類似之物理及/或化學形性質之官能基或部分。羧酸生物電子等排體具有與羧酸基團類似之生物性質。當相較於含有羧酸之化合物時，具有羧酸部分之化合物可具有與羧酸生物電子等排體交換之羧酸部分且具有類似之物理及/或生物性質。例如，在一項實施例中，羧酸生物電子等排體將在生理學pH下離子化至與羧酸基團大致相同之程度。羧酸之生物電子等排體之實例包括(但不限於)



【0030】術語「環烷基」係指單環或多環非芳族基團，其中形成該環之原子中之各者(即，骨架原子)係碳原子。環烷基可為飽和或部分不飽和的。環烷基可與芳族環稠合(在該情況下，該環烷基係通過非芳族環碳原子結合)。環烷基包括具有3至10個環原子之基團。

【0031】術語「雜芳基」或另外「雜芳族」係指包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子之芳基。含有N之「雜芳族」或「雜芳基」部分係

指其中環之骨架原子中之至少一者係氮原子之芳族基團。

【0032】 「雜環烷基」或「雜脂環族」基團係指其中至少一個骨架環原子係選自氮、氧及硫之雜原子之環烷基。該等基團可與芳基或雜芳基稠合。術語雜脂環族亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單醣、雙醣及寡醣。除非另有說明，否則雜環烷基在環中具有2至10個碳。應瞭解當涉及雜環烷基中之碳原子之數量時，該雜環烷基中之碳原子之數量與構成該雜環烷基(即，該雜環烷基環之骨架原子)之原子(包括雜原子)之總數量不相同。

【0033】 術語「鹵基」或另外「鹵素」意謂氟、氯、溴及碘。

【0034】 術語「鹵烷基」係指經一或多個鹵素取代之烷基。該等鹵素可相同或其等可為不同的。鹵烷基之非限制性實例包括-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃及類似物。

【0035】 術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括烷基及烷氧基，其等係經一或多個氟原子取代。氟烷基之非限制性實例包括-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂及類似物。氟烷氧基之非限制性實例包括-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCH₂CF₃、-OCF₂CF₃、-OCF₂CF₂CF₃、-OCF(CH₃)₂及類似物。

【0036】 術語「雜烷基」係指其中一或多個骨架鏈原子係選自除碳外之原子，例如，氧、氮、硫、磷、矽或其組合之烷基。該等雜原子可放置於該雜烷基之任何內部位置。實例包括(但不限於)-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH₂-NH-OCH₃、-CH₂-O-

$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外，多達兩個雜原子可為連續的，諸如，以實例說明之， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。排除雜原子之數量，「雜烷基」可具有1至6個碳原子。

【0037】術語「鍵」或「單鍵」係指在兩個原子的化學鍵，或當由該鍵連接之該等原子視為較大子結構之一部分時兩個部分之間的化學鍵。

【0038】術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分通常公認為嵌入於或附加至分子之化學實體。

【0039】如本文使用，本身出現且無編號名稱之取代基「R」係指選自烷基、鹵烷基、雜烷基、烯基、環烷基、芳基、雜芳基(通過環碳結合)及雜環烷基之間的取代基。

【0040】「可選」或「視需要」意謂後續描述之事件或情況可發生或可不發生且該描述包括當該事件或情況發生之實例及其中該事件或情況不發生之實例。

【0041】術語「視需要經取代」或「經取代」意謂參考基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之額外基團取代：烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜環烷基、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亞砷、芳基亞砷、烷基砷、芳基砷、 $-\text{CN}$ 、炔烴、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基炔烴、鹵基、醯基、醯氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -烷基、硝基、鹵烷基、氟烷基及胺基，包括經單取代及經二取代之胺基(例如， $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$)，及其受保護之衍生物。以實例說明之，可選取代基可為 L^sR^s ，其中各 L^s 係獨立地選自鍵， $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-$ 或 $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基})-$ ；及各 R^s 係獨立地選自 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_3\text{-C}_8$

環烷基)、芳基、雜芳基、雜環烷基及C₁-C₆雜烷基之間。可形成上文取代基之保護衍生物之保護基參見上文諸如Greene及Wuts之來源。

【0042】如本文使用，術語「約」或「大約」意謂於給定值或範圍之20%內，較佳於10%內，及更佳於5%內。

【0043】如本文使用之術語「治療有效量」係指當向有需要之哺乳動物投與時，至少部分有效治療本文描述之病症之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物之量。

【0044】術語「調節」包含視靶向分子而定之活性之降低或增加。

【0045】術語「活化劑」係用於本說明書中以表示任何分子物質，只要當局部投與該等物質時，無論該等物質本身是否結合至該受體或該等物質之代謝物是否結合至該受體，均導致本文指示之受體之活化即可。因此，該活化劑可為該受體之配體或其可為代謝為該受體之配體之活化劑，即，在組織中形成且係實際配體之代謝物。

【0046】術語「病患」或「哺乳動物」係指人類、非人類靈長類動物、犬、貓、牛、綿羊、豬、鼠科或其他獸醫或實驗室哺乳動物。彼等熟習此項技術者知曉在一種哺乳動物中誘導病理學之嚴重程度之療法可預測該療法對另一種哺乳動物之影響。

【0047】「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。本文描述之化合物中之任何一者之醫藥上可接受之鹽係意欲包含任何及所有醫藥上合適之鹽形式。本文描述之化合物之較佳之醫藥上可接受之鹽係醫藥上可接受之酸加成鹽，及醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0048】「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指彼等保留游離鹼之生物有效性及性質之鹽，其等非生物學上或另外非所需的，且其等係與無機酸

形成的，該等無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫碘酸、氫氟酸、亞磷酸及類似物。本文亦包括與有機酸形成之鹽，該等有機酸諸如脂族一元及二元羧酸、經苯基取代之鏈烷酸、羥基鏈烷酸、鏈烷二酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸等且包括，例如，乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似物。因此例示性鹽包括硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸酯、氯苯甲酸酯、甲基苯甲酸酯、二硝基苯甲酸酯、鄰苯二甲酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽及類似物。本文亦預期胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽及半乳糖醛酸鹽(參見，例如，Berge S.M. 等人，「Pharmaceutical Salts」，Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997))。鹼性化合物之酸加成鹽係藉由使游離鹼形式與足量之所需酸接觸以產生鹽製備。

【0049】「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指彼等保留游離酸之生物有效性及性質之鹽，其等非生物學上或另外非所需的。此等鹽係製備自向該游離酸添加無機鹼或有機鹼。在一些實施例中，醫藥上可接受之鹼加成鹽係與金屬或胺諸如鹼金屬及鹼土金屬或有機胺形成。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及類似物。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下之鹽：

一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(其等包括天然生成之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、2-二乙基胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因、N,N-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、海巴、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、乙二胺、N-甲基還原葡萄糖胺、葡萄糖胺糖、甲基還原葡萄糖胺、可可鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺樹脂及類似物。參見Berge等人，同上。

【0050】如本文使用，「治療(treatment或treating)」或「減輕」或「緩解」在本文中可互換使用。此等術語係指用於獲得有利或所需結果(包括(但不限於)治療利益及/或預防利益)之方法。「治療利益」意謂治療中之潛在失調症之根除或緩解。同樣，治療利益係達成與潛在失調症相關聯之生理學症狀中之一或多者之根除或緩解，使得儘管病患仍受潛在失調症折磨，但在該病患中可見改善。就預防利益而言，即使未作出此疾病之診斷，但向處在發展特定疾病之風險下之病患，或向報導疾病之生理學症狀中之一或多者之病患投與之組合物。

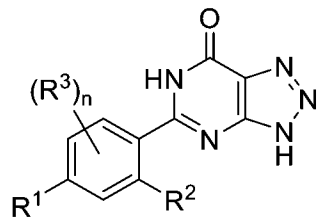
【0051】如本文使用，如本文使用之「醫藥難治性」或「難治性」係指標準治療無法誘導疾病之緩解。在一些實施例中，該疾病包含本文揭示之發炎疾病。難治性發炎疾病之非限制性實例包括難治性克羅恩氏病及難治性潰瘍性結腸炎(例如，醫藥難治性UC或mrUC)。標準治療之非限制性實例包括糖皮質激素、抗TNF α 療法、抗 α 4-b7療法(維多珠單抗(vedolizumab))、抗IL12p40療法(烏斯替單抗(ustekinumab))、沙利度胺(Thalidomide)及細胞毒素。

G蛋白-偶聯受體35 (GPR35)

【0052】 G蛋白-偶聯受體35 (GPR35)係犬尿酸 (一種色胺酸代謝途徑中之中間物)之受體。GPR35介導鈣動員及肌醇磷酸鹽產生。GPR35及編碼GPR35之核酸係由NCBI Entrez基因ID 2859表徵。研究顯示GPR35係藉由於免疫特異性細胞之表面存在該受體或藉由導致免疫反應之變化之促效劑活化而與發炎調節相關。因此，假定GPR35及編碼GPR35之核酸在發炎疾病病理學中發揮作用，使得GPR35成為治療發炎疾病或病症之有吸引力之治療標靶。

【0053】 本文描述之式(I)、(I')或(I'')化合物係GPR35調節劑。在一些實施例中，本文描述之式(I)、(I')或(I'')化合物係GPR35促效劑。在一些實施例中，本文描述之式(I)、(I')或(I'')化合物係GPR35反向促效劑。在一些實施例中，本文描述之式(I)、(I')或(I'')化合物係GPR35拮抗劑。本文描述之式(I)、(I')或(I'')化合物，及包含此等化合物之組合物，係適用於治療發炎腸病。

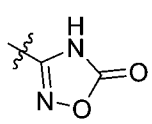
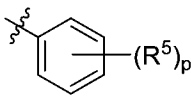
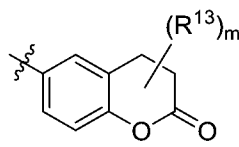
【0054】 在一些實施例中，本文提供式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(I'')；

其中：

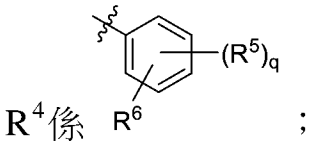
R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆

烷基-OH、C₃₋₈環烷基、、、 或視需要

經一、二或三個 R^8 基團取代之5員或6員雜芳基；

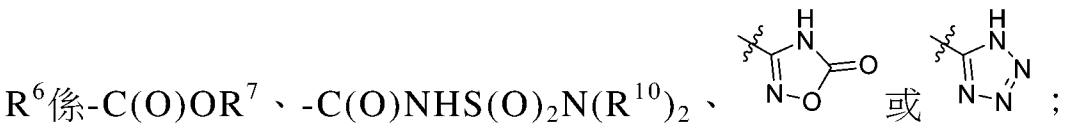
R^2 係 H 、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；



各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-R^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- $-OH$ 、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-}

烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



R⁷係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

各R⁸係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-OH、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；其中苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₁₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各R⁹係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、-N(R¹¹)C(O)R¹²、-C(O)R¹²及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

m係1、2、3或4；

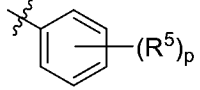
n係0、1、2或3；

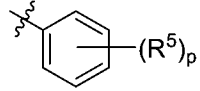
p係0、1、2、3、4或5；及

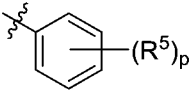
q係0、1、2、3或4；

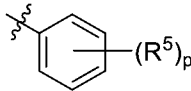
或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

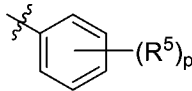
【0055】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中 R^1 係 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或

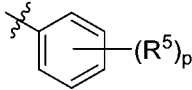
其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及p係0、1或2。

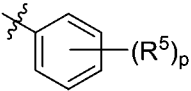
在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及p係0。

在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及p係1。

在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 。

及p係2。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物，其中R¹係  及p係1或2。在一些實施例中係式(I'')化

物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或

2，及各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-

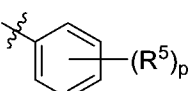
NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-

C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-

NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-

OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-

OH、C₃₋₈環烷基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基。在一些實施例中係式(I'')

化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1

或2，各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-

NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-

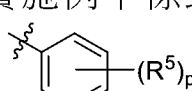
C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-

NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-

OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-

OH、C₃₋₈環烷基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基，及各R¹⁰係獨立地選自H及

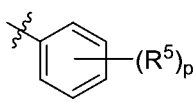
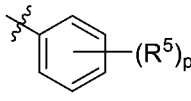
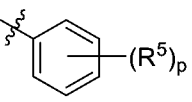
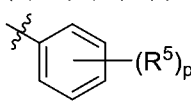
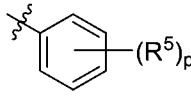
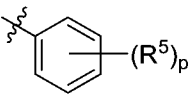
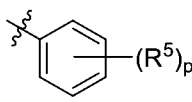
C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶

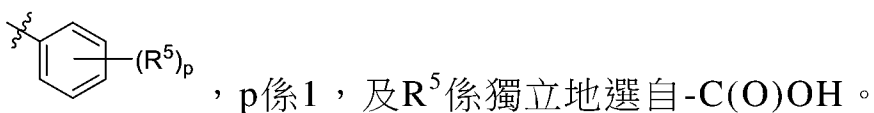
劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自鹵素、-

OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-

C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰及C₁₋₉雜芳

基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰及C₁₋₉雜芳基，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自 -OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自 -OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自 -C(O)OR¹⁰。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自 -C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自 -OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自 -OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及R⁹係視需要經-C(O)OR¹²取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係



【0056】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之噁唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之噻唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之吡唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之呋喃基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之噻吩基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之吡咯基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一

或兩個 R^8 基團取代之四唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之異噁唑基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡啶基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之嘧啶基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基之未經取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自吡啶基及嘧啶基之未經取代之6員雜芳基。

【0057】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨

立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R¹¹)₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及各R¹⁰係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R¹¹)₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及各R¹⁰係獨立地選自H及視需要經-C(O)OR¹²取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及各R¹⁰係獨立地選自H及視需要經-C(O)OH取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及該等兩個R¹⁰與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、側氧基及-C(O)OH之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及該等兩個R¹⁰與其等結合之氮原子組合以形成經-C(O)OH取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)N(R¹⁰)₂及該等兩個R¹⁰與其等結合之氮原子組合以形成經-C(O)OH取代之6員雜環烷基環。

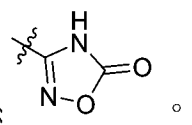
【0058】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-N(R¹⁰)₂。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其

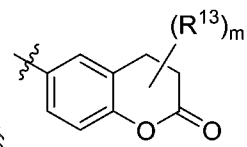
醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。

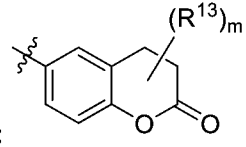
【0059】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)OH$ 。

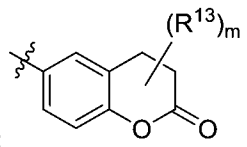
【0060】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂C(O)OH。

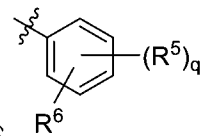
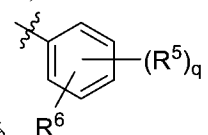
【0061】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂。

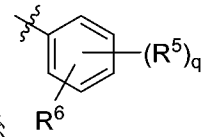
【0062】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 。

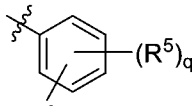
【0063】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 。在一些實施例中係式(I'')化合物，

或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係  及m係2。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

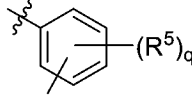
R¹係  及m係1。

【0064】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴及R⁴係 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，及q係0。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可

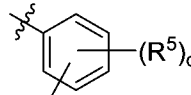
接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-C(O)OR⁷。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽

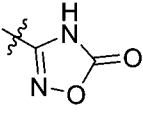
或溶劑合物，其中 R^1 係 $-\text{CH}_2R^4$ ， R^4 係 ， q 係0，及 R^6 係-

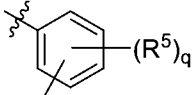
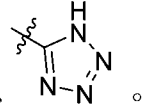
$\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中 R^1 係 $-\text{CH}_2R^4$ ， R^4 係 ， q 係0，及 R^6 係-

$\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-\text{CH}_2R^4$ ， R^4 係 ， q 係0，及 R^6

係 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

溶劑合物，其中 R^1 係 $-\text{CH}_2R^4$ ， R^4 係 ， q 係0，及 R^6 係 。

【0065】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{OH}$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 。

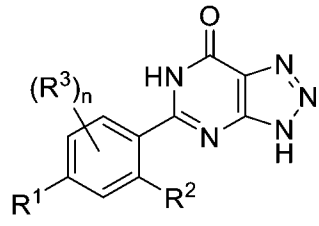
【0066】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係0。

【0067】 在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中 n 係1、2或3。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-\text{OR}^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-\text{OR}^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係 $-\text{OR}^9$ 。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-\text{OR}^9$ ，及 R^9 係 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-\text{OR}^9$ ，及 R^9 係環戊基。

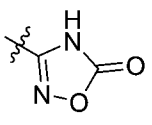
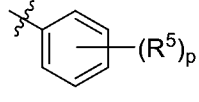
【0068】 在一些實施例中，本文提供式(I')化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物：



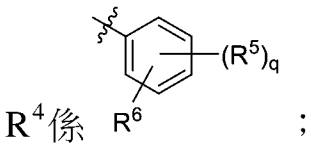
式(I')；

其中：

R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-OH、C₃₋₈環烷基、、或視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基；

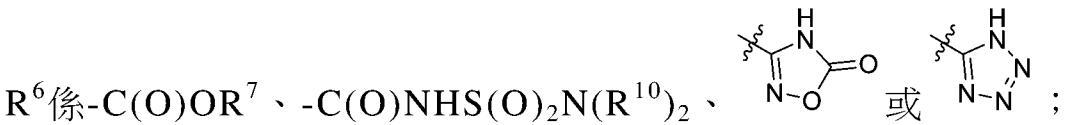
R² 係 H、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基；



各R⁵係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-

$S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- R^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 $-C_{2-6}$ 烯基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



各 R^7 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取

代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

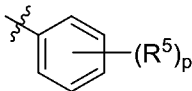
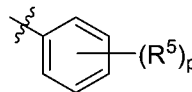
R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

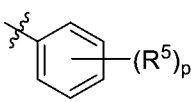
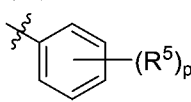
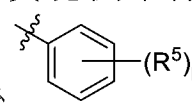
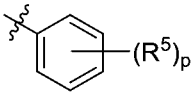
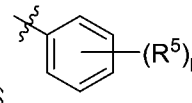
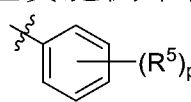
n係0、1、2或3；

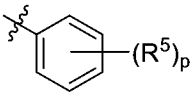
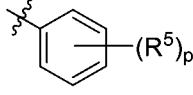
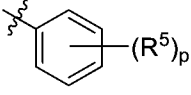
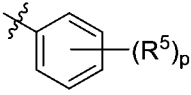
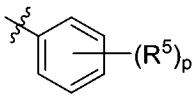
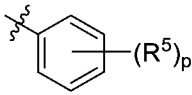
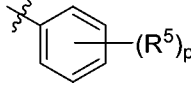
p係0、1、2、3、4或5；及

q係0、1、2、3或4。

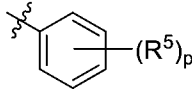
【0069】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中 R^1 係 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及p係0、1或2。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

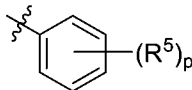
中 R^1 係  及 p 係0。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及 p 係1。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及 p 係2。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係  及 p 係1或2。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 ， p 係1或2，及各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- $-OH$ 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 ， p 係1或2，各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- $-OH$ 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰及C₁₋₉雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰及C₁₋₉雜芳基，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自-OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-C(O)OR¹⁰。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自-C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。在一些實

施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係



，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及R⁹係視需要經-C(O)OR¹²取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係



【0070】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之噁唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之噻唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之吡唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一或兩個R⁸基團取代之呋喃基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥

上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噻吩基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡咯基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之四唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之異噁唑基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡啶基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之嘧啶基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基之未經取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽

或溶劑合物，其中 R^1 係選自吡啶基及嘧啶基之未經取代之6員雜芳基。

【0071】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其

等結合之氮原子組合以形成經-C(O)OH取代之6員雜環烷基環。

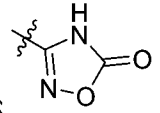
【0072】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及各 R^{10} 係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R^{11})₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及各 R^{10} 係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R^{11})₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經-C(O)OR¹²取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經-C(O)OH取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、側氧基及-C(O)OH之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經-C(O)OH取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係-N(R^{10})₂及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經-C(O)OH取代之

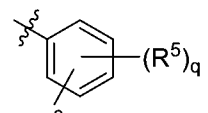
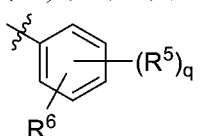
6員雜環烷基環。

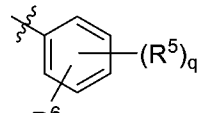
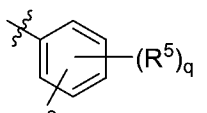
【0073】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)OH。

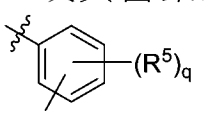
【0074】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂C(O)OH。

【0075】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂。

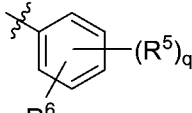
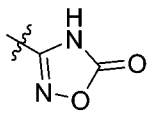
【0076】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 。

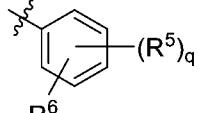
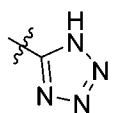
【0077】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴及R⁴係 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，及q係0。

在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-C(O)OR⁷。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-C(O)OH。

在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-

C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係 。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶

劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係 。

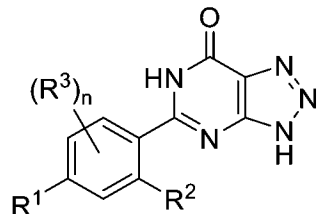
【0078】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係H、-OH、-N(R¹⁰)₂或-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係-OCH₂CH₃。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係H。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係-OH。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係-N(R¹⁰)₂。

【0079】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0080】 在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基。在一些實施例

中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各R³係獨立地選自鹵素、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各R³係獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹及C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係-OR⁹。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係環戊基。

【0081】 在一些實施例中，本文提供式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：

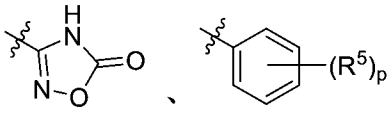


式(I)；

其中：

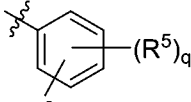
R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-

$C(O)OH$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$

烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、或視需要經一、二或三個
 R^8 基團取代之5員或6員雜芳基；

R^2 係 H 、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；

R^4 係 ；

各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視

需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



各 R^7 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- OH 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- OH 、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷

基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R¹¹)₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代；或兩個R¹⁰與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、側氧基及-C(O)OH之一、二或三個基團取代；

各R¹¹係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

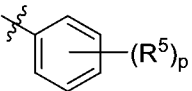
R¹²係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

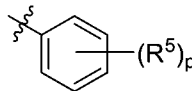
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3、4或5；及

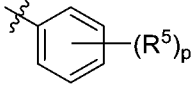
q係0、1、2、3或4。

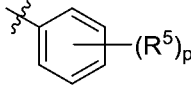
【0082】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

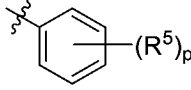
溶劑合物，其中R¹係 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其

醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係  及p係0、1或2。在

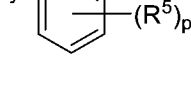
一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

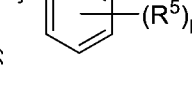
R¹係  及p係0。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可

接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係  及p係1。在一些實施例中係式

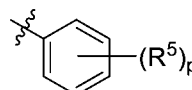
(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係  及p

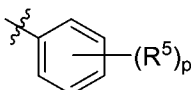
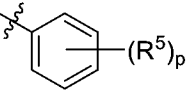
係2。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

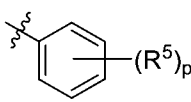
物，其中R¹係  及p係1或2。在一些實施例中係式(I)化合物，或

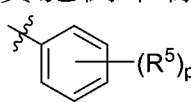
其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各

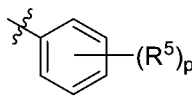
R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- $-OH$ 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫

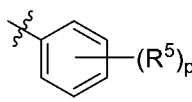
藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 , p 係1或2，各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基- $-OH$ 、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

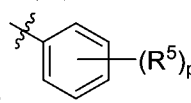
R^1 係 , p 係1或2，及各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 , p 係1或2，各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C(O)OR^{10}$ 及 C_{1-9} 雜芳基，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接

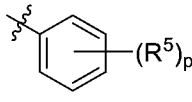
受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。

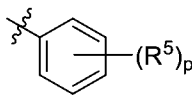
在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自-OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-C(O)OR¹⁰。

在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，各R⁵係獨立地選自-C(O)OR¹⁰，及各R¹⁰係獨立地選自H及C₁₋₆烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰。

在一些實施例中係式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1或2，及各R⁵係獨立地選自-OH、-OR⁹及-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰，及R⁹係視需要經-C(O)OR¹²取代之C₁₋₆烷基。

在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係 ，p係1，及R⁵係獨立地選自-C(O)OH。

【0083】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合

物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噁唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噻唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之呋喃基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噻吩基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡咯基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之四唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之異噁唑基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基。在一些實

施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡啶基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自 $-C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基之未經取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自吡啶基及嘧啶基之未經取代之6員雜芳基。

【0084】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫

藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。

【0085】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

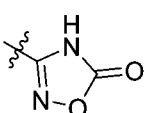
溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。

【0086】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)OH$ 。

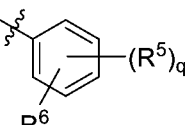
【0087】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-CH_2C(O)OH$ 。

【0088】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 。

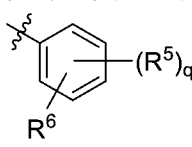
【0089】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

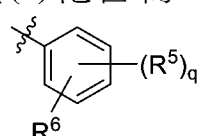
溶劑合物，其中R¹係 。

【0090】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

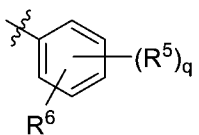
溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴及R⁴係 。在一些實施例中係式(I)

化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係

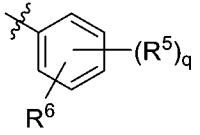
，及q係0。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接

受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-

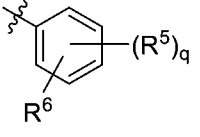
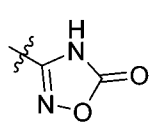
C(O)OR⁷。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

合物，其中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-C(O)OH。在

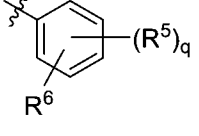
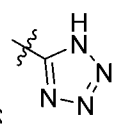
一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中

R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂。

在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其

中R¹係-CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係 。在一些實施

例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係-

CH₂R⁴，R⁴係 ，q係0，及R⁶係 。

【0091】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

溶劑合物，其中R²係H、-OH、-N(R¹⁰)₂或-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中

係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R²係-O-C₁₋₆烷

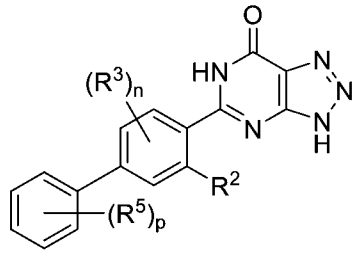
基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-OCH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-OH$ 。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-N(R^{10})_2$ 。

【0092】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0093】 在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- $-C_{3-8}$ 環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OR^9$ 及 C_{1-6} 烷

基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係-OR⁹。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係環戊基。

【0094】 在一些實施例中，本文提供式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Ia)；

其中：

R² 係 H 、 -OH 、 -N(R¹⁰)₂ 、 -NHS(O)₂R⁹ 、 -S(O)₂N(R¹⁰)₂ 、 -C(O)N(R¹⁰)₂ 、 -OC(O)N(R¹⁰)₂ 、 -O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷

基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基；

各R⁵係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-OH、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；其中苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₁₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各R⁹係獨立地選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基、C₂₋₉雜芳基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、-C(O)R¹²及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代；

各R¹⁰係獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基，其中C₁₋₆烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₂₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、C₁₋₆烷基、-N(R¹¹)₂及-C(O)OR¹²之一或兩個基團取代；或兩個R¹⁰與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自C₁₋₆烷基、側

氧基及-C(O)OH之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

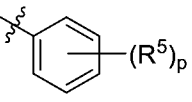
R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

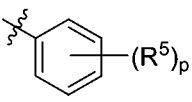
n係0、1、2或3；及

p係0、1、2、3、4或5。

【0095】 在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係0、1或2。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係0。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係2。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-OH、- C_{1-6} 烷基-OR⁹、- C_{1-6} 烷基-N(R¹⁰)₂、- C_{1-6} 烷基-C(O)OR¹⁰、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，各 R^5 係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、 C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 烷基-OH、- C_{1-6} 烷基-OR⁹、- C_{1-6} 烷基-

$N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自鹵素、-OH、- OR^9 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 及 C_{1-9} 雜芳基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，各 R^5 係獨立地選自鹵素、-OH、- OR^9 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 及 C_{1-9} 雜芳基，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自- OR^9 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，各 R^5 係獨立地選自- OR^9 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ ，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自- $C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1或2，各 R^5 係獨立地選自- $C(O)OR^{10}$ ，及各 R^{10} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1

係 ，p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自-OH、- OR^9 及 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係

，p係1或2，及各 R^5 係獨立地選自-OH、-

OR^9 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ，及 R^9 係視需要經 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係1，及 R^5 係獨立地選自 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

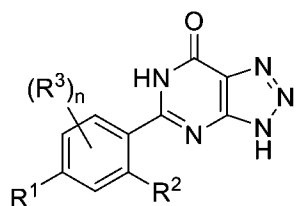
【0096】 在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 或 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{OH}$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 。

【0097】 在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0098】 在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{C}_{3-8}$ 環烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或

溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OR^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係 $-OR^9$ 。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-OR^9$ ，及 R^9 係 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-OR^9$ ，及 R^9 係環戊基。

【0099】 在一些實施例中，本文提供式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Ib)；

其中：

R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員或6員雜芳基；

R^2 係 H 、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷

基；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；

各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)NHS(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、-

$C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；及

n係0、1、2或3。

【0100】 在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基及噻二唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噁唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噻唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受

之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之呋喃基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之噻吩基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡咯基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之四唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之異噁唑基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及三嗪基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之吡啶基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之嘧啶基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自鹵素、 $-C(O)OR^{10}$ 、 C_{1-6} 烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係獨立地選自 $-C(O)OR^{10}$ 。在一

些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基之未經取代之5員雜芳基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係選自吡啶基及嘧啶基之未經取代之6員雜芳基。

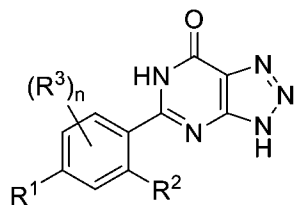
【0101】 在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H、-OH、-N(R^{10})₂或-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-OCH₂CH₃。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-OH。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-N(R^{10})₂。

【0102】 在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0103】 在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、-CN、-OR⁹、-N(R^{10})₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R^{10})₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R^{10})₂、-NR¹⁰C(O)N(R^{10})₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R^{10})₂、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3

及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $-OR^9$ 及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OR^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係 $-OR^9$ 。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-OR^9$ ，及 R^9 係 C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1， R^3 係 $-OR^9$ ，及 R^9 係環戊基。

【0104】 在一些實施例中，本文提供式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Ic)；

其中：

R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ ；

R^2 係 H 、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 -

$C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基；

各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；及

n係0、1、2或3。

【0105】 在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。

【0106】 在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽

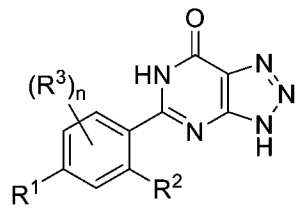
或溶劑合物，其中 R^2 係H、-OH、-N(R^{10})₂或-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-O-C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-OCH₂CH₃。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-OH。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係-N(R^{10})₂。

【0107】 在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係0。

【0108】 在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、-CN、-OR⁹、-N(R^{10})₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R^{10})₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R^{10})₂、-NR¹⁰C(O)N(R^{10})₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R^{10})₂、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、-OR⁹、-N(R^{10})₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R^{10})₂及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及 R^3 係選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R^{10})₂、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆

烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹及C₁₋₆鹵烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係選自鹵素、-OR⁹及C₁₋₆烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1及R³係-OR⁹。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係環戊基。

【0109】 在一些實施例中，本文提供式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物：



式(Id)；

其中：

R¹係-N(R¹⁰)₂；

R² 係 H、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-

$\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-OH、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- $\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 之一或兩個基團取代；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 之一、二或三個基團取代；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；及

n 係0、1、2或3。

【0110】 在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例

中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自H及視需要經 $-C(O)OH$ 取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之5員雜環烷基環。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係 $-N(R^{10})_2$ 及該等兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成經 $-C(O)OH$ 取代之6員雜環烷基環。

【0111】 在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 或 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-OCH_2CH_3$ 。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係H。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-OH$ 。在一些實施例中係式

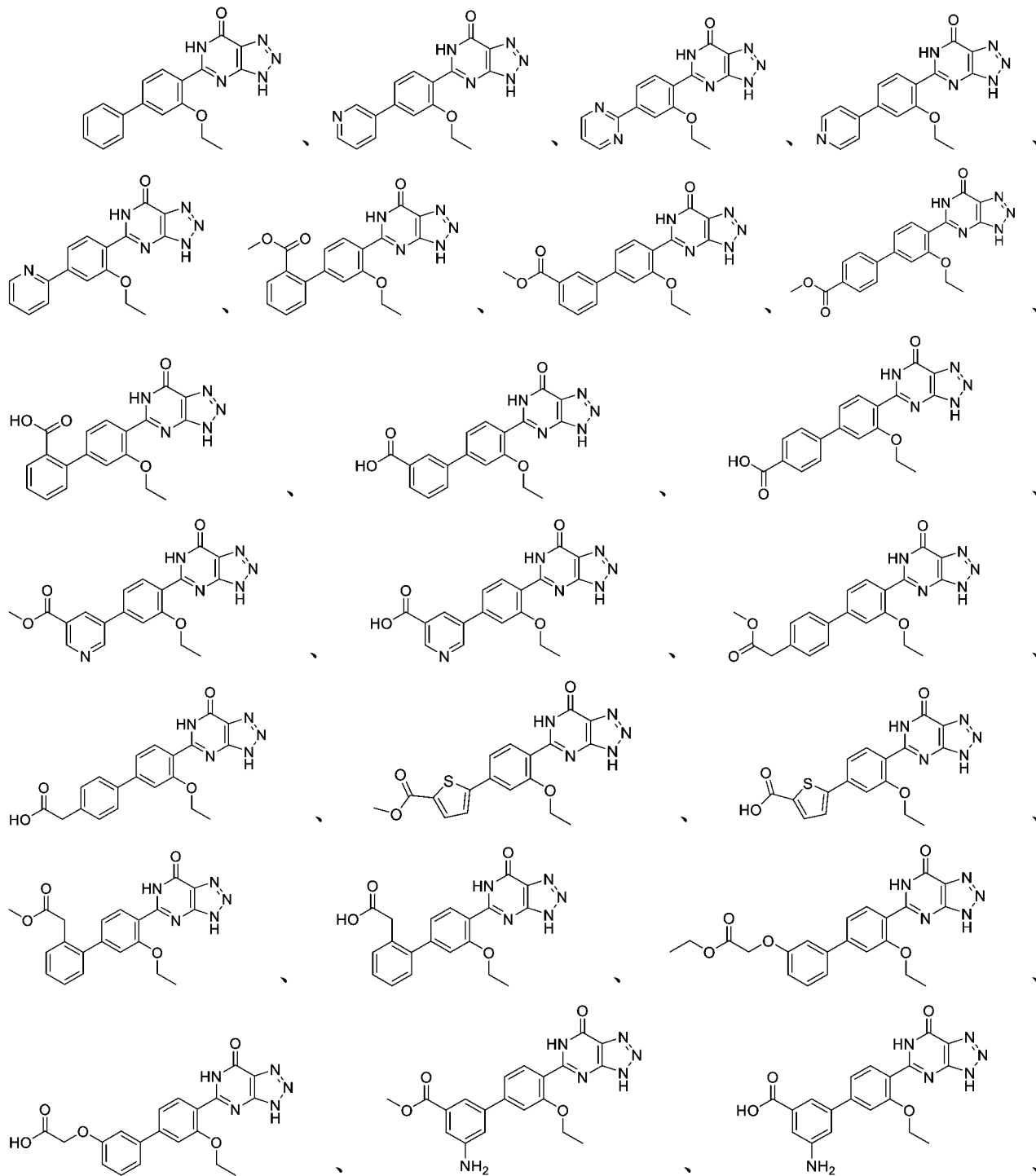
(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^2 係 $-N(R^{10})_2$ 。

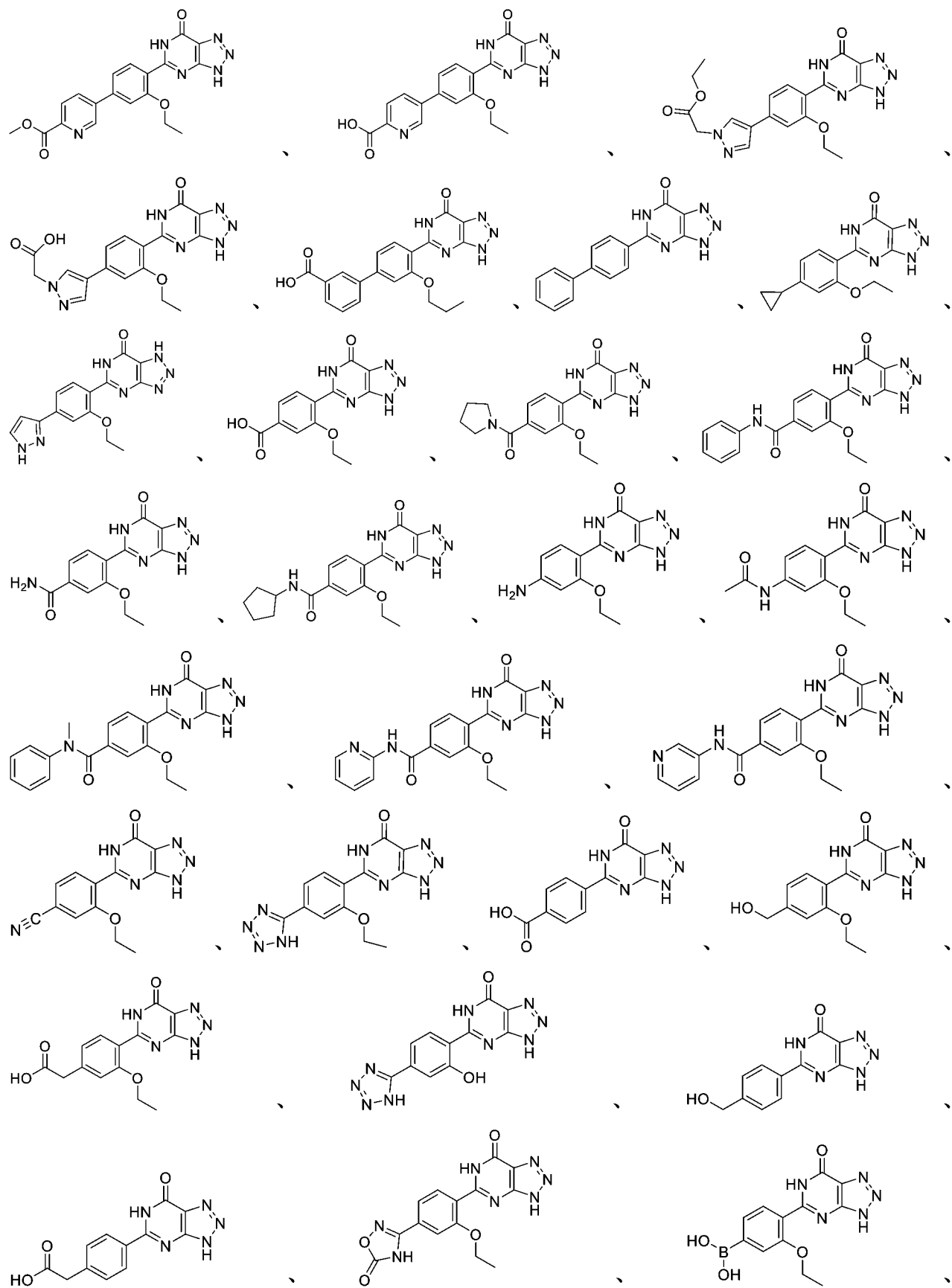
【0112】 在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係0。

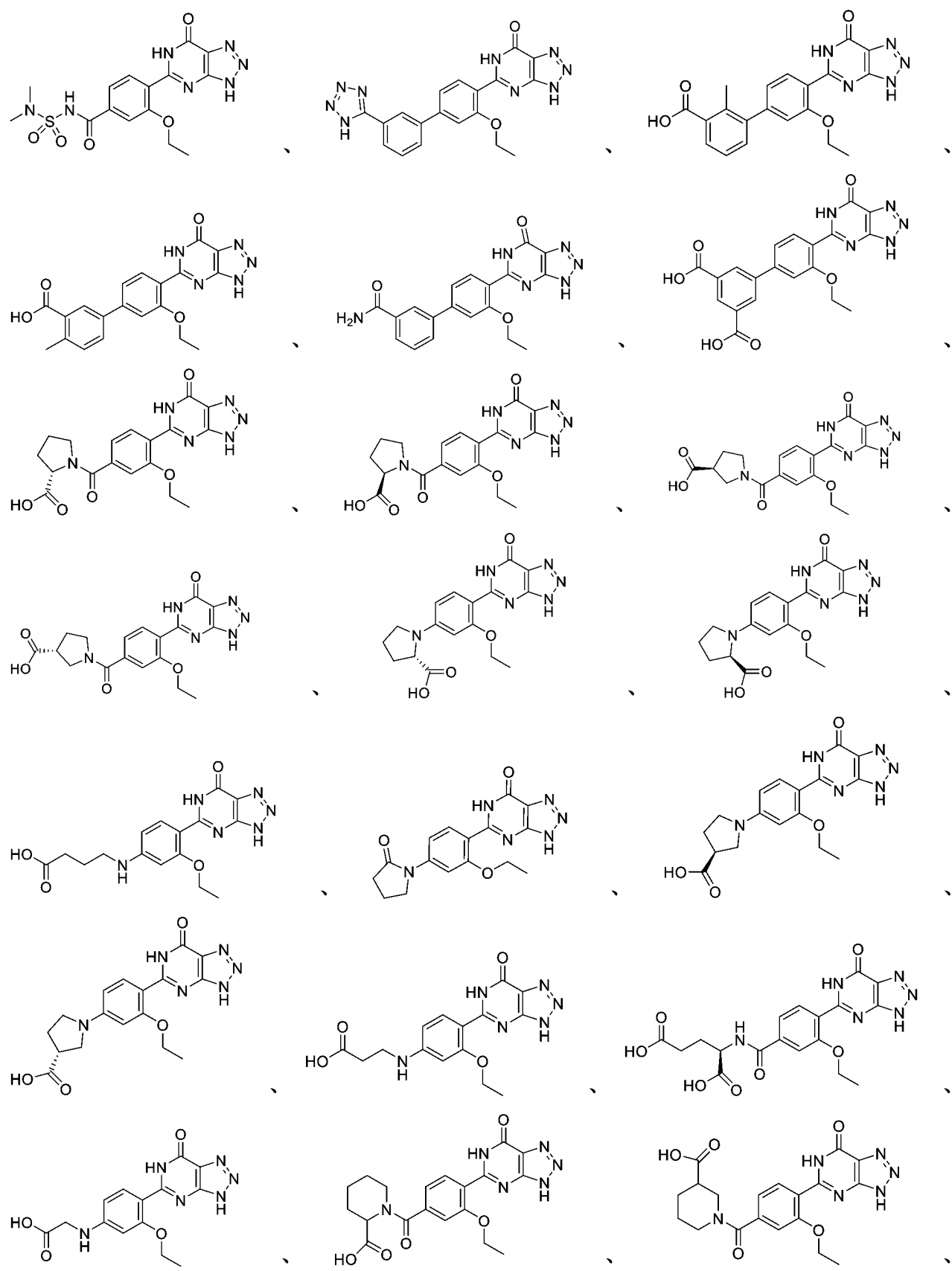
【0113】 在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{10})_2$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1、2或3及各 R^3 係獨立地選自鹵素及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^9 及 C_{1-6} 鹵烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OR^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係選自鹵素、 $-OR^9$ 及 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 n 係1及 R^3 係 $-OR^9$ 。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑

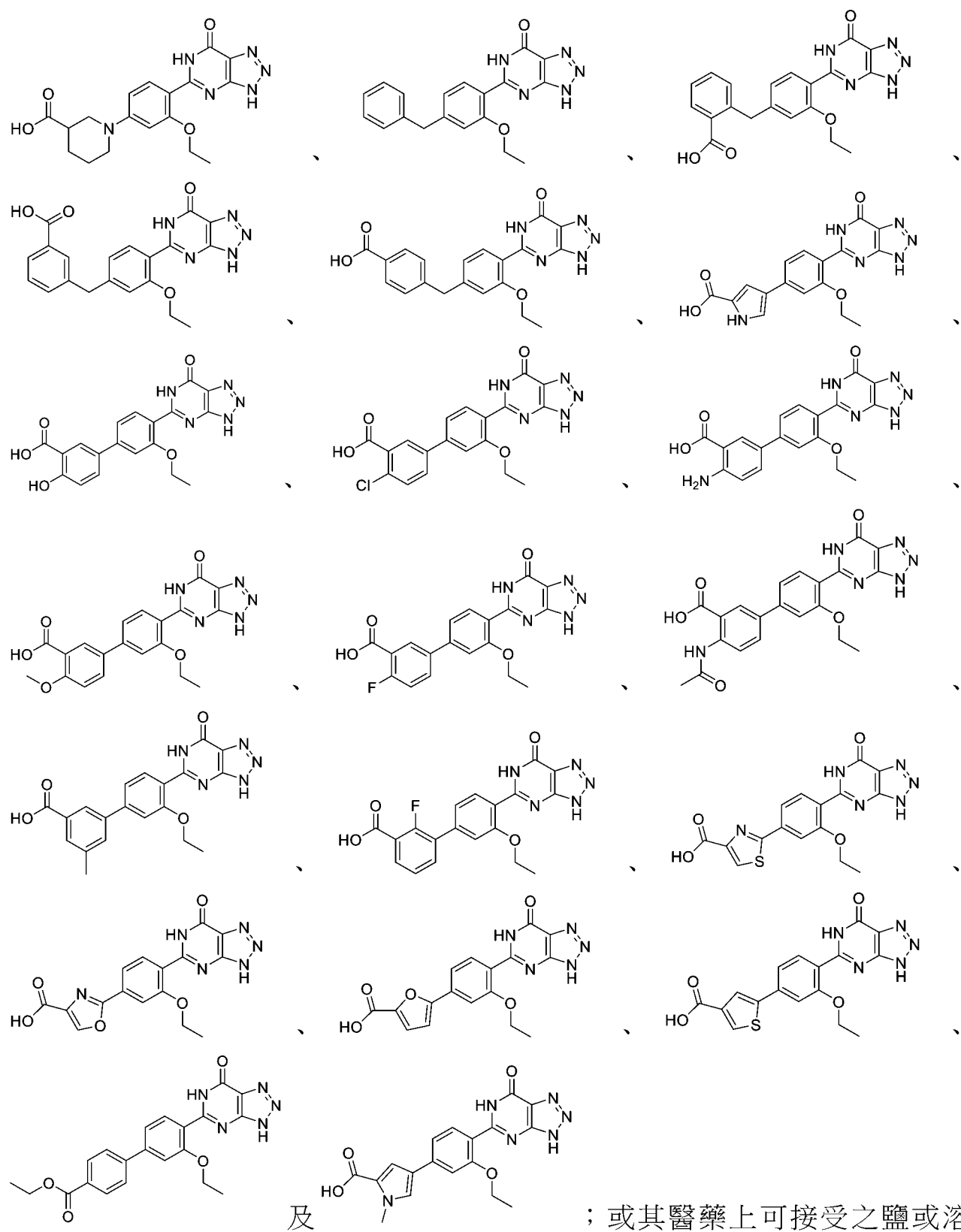
合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係C₃₋₈環烷基。在一些實施例中係式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中n係1，R³係-OR⁹，及R⁹係環戊基。

【0114】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：

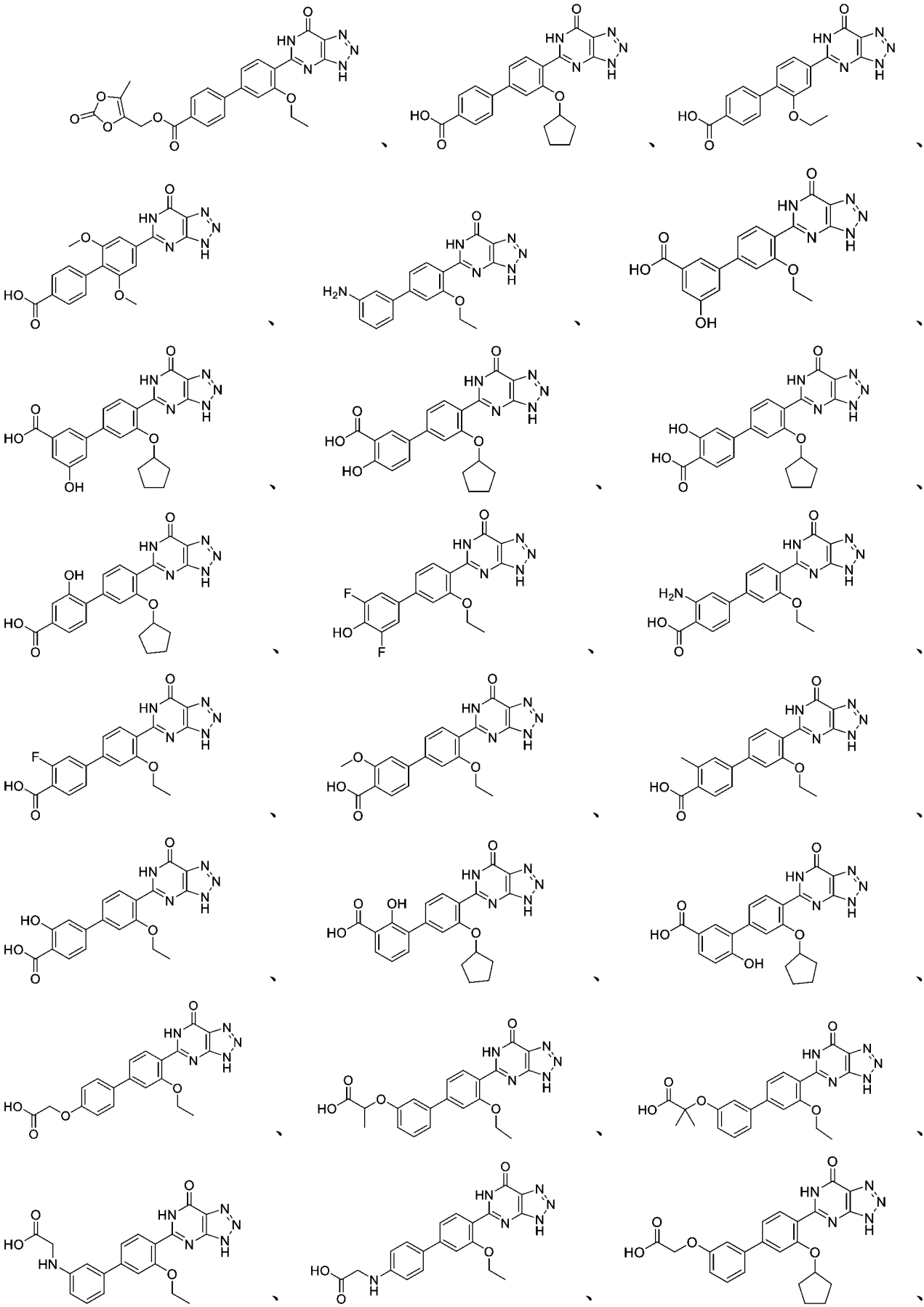


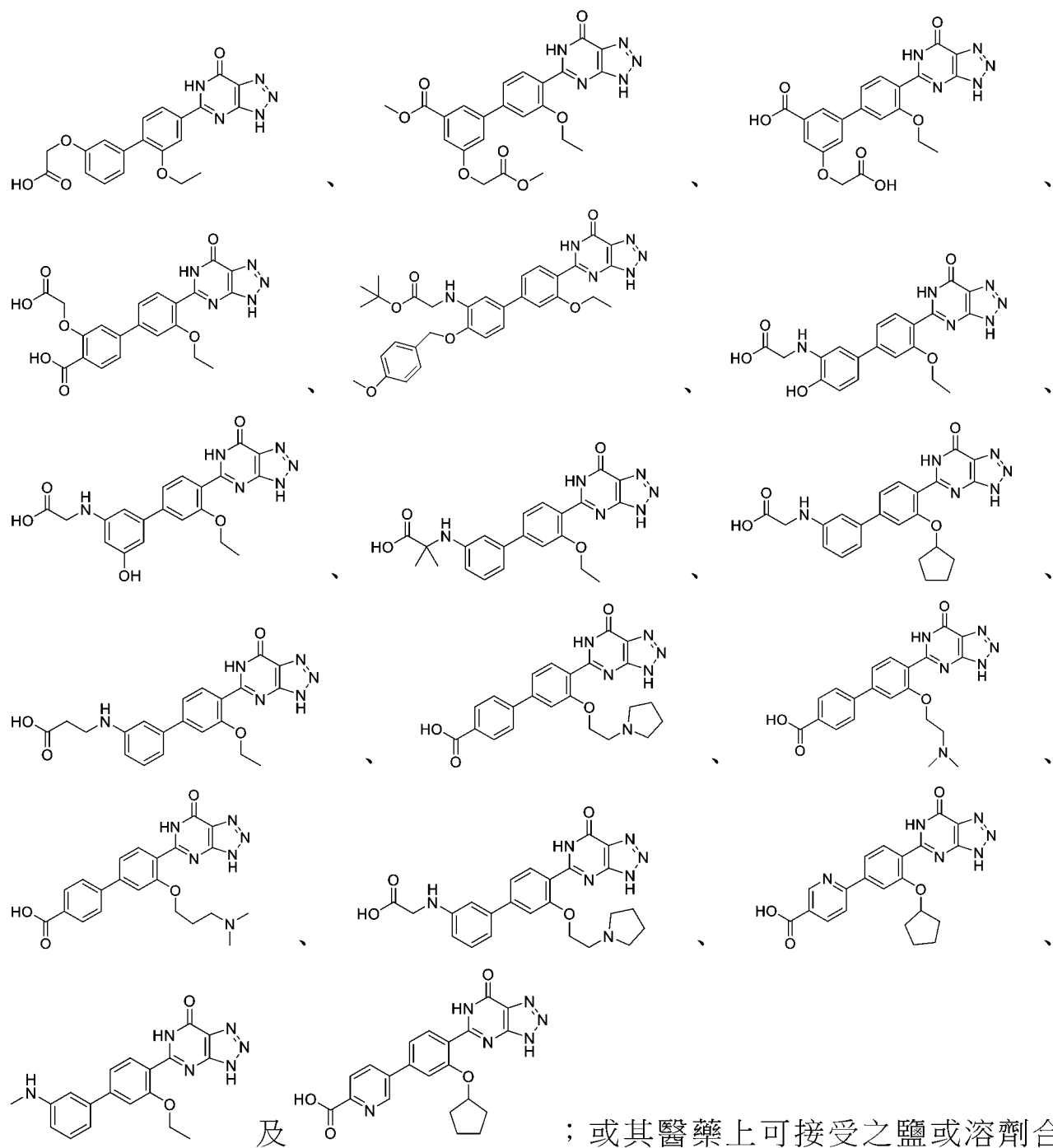






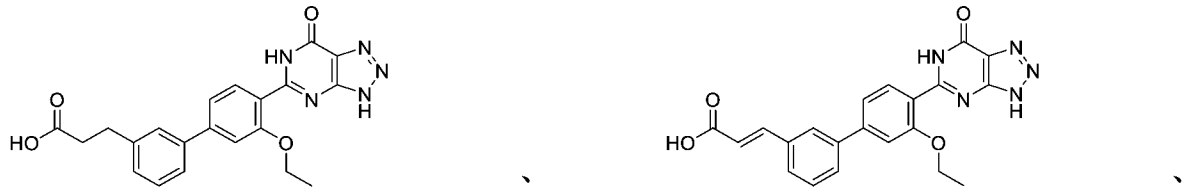
【0115】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：

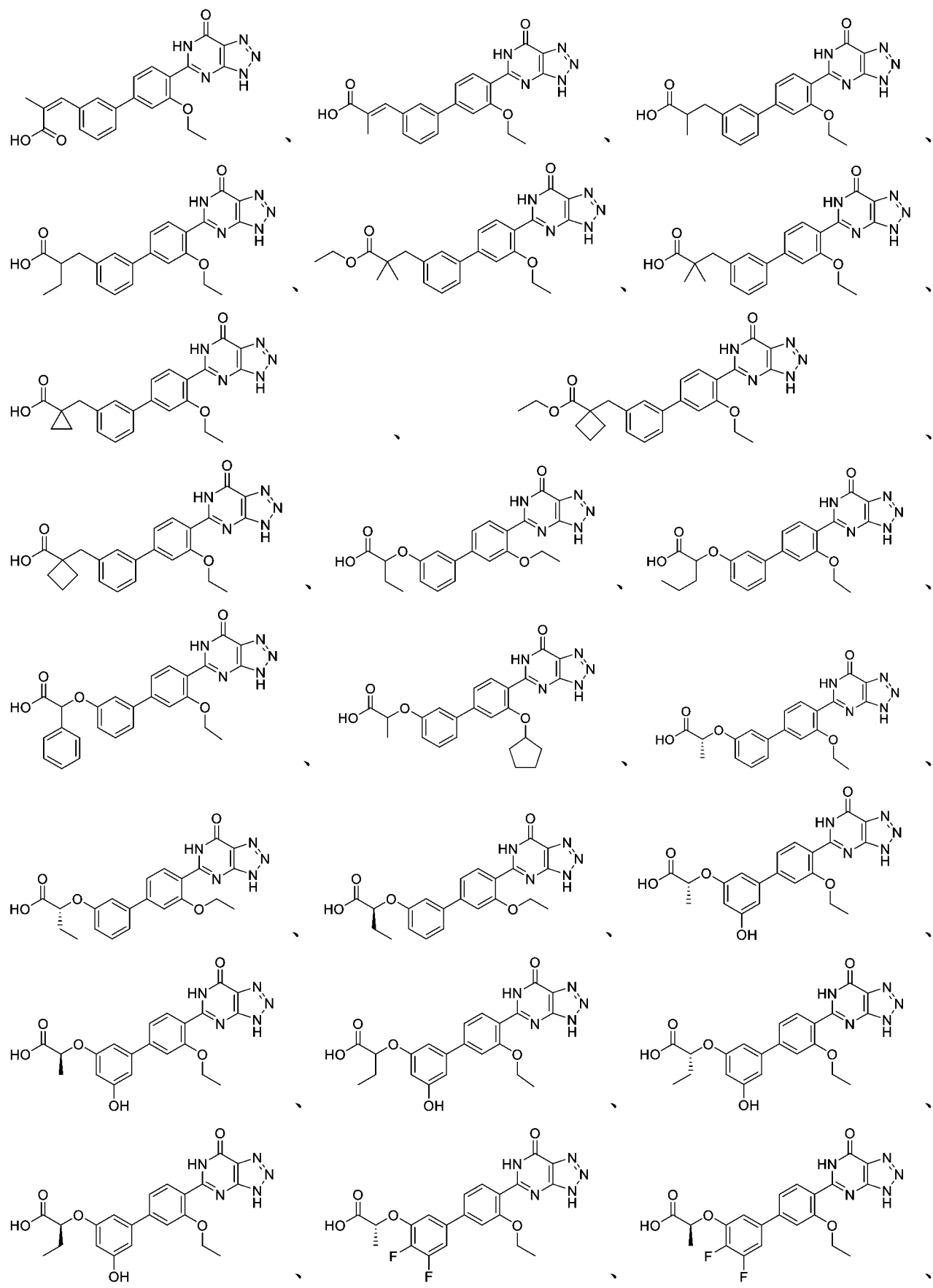


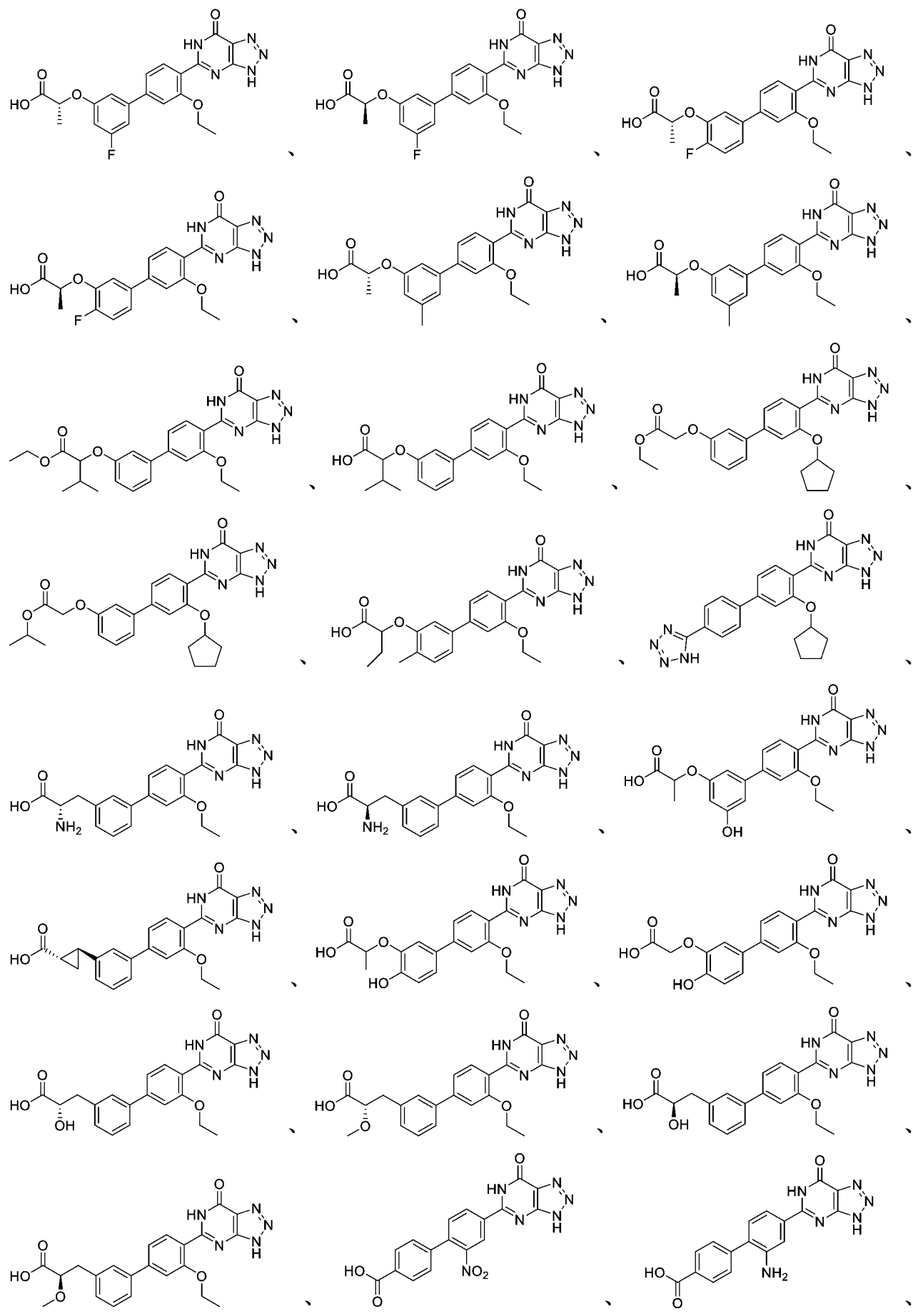


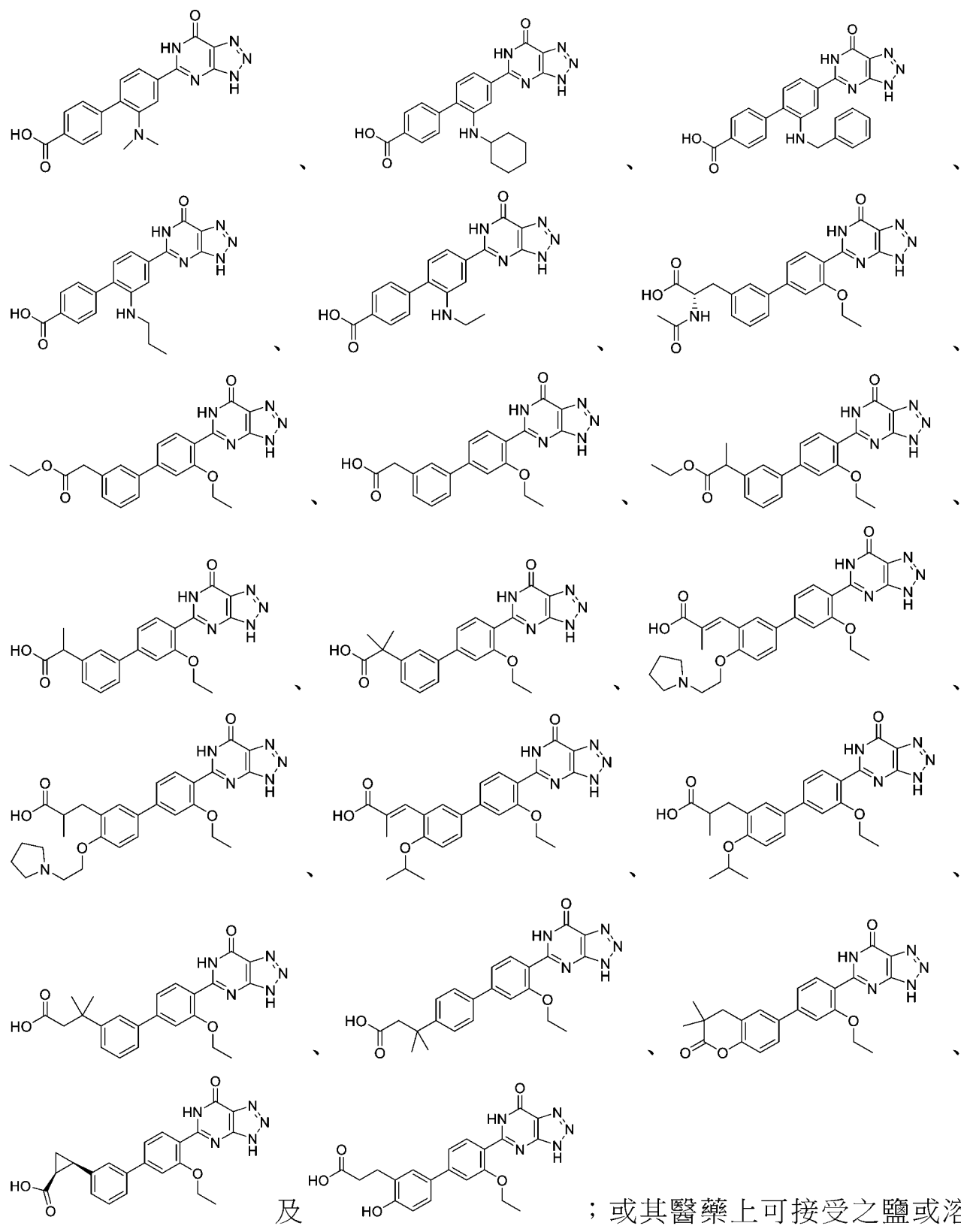
物。

【0116】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：

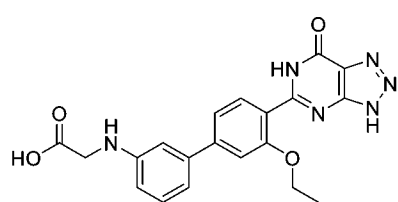
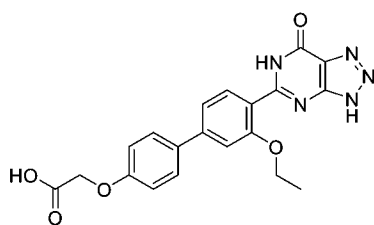




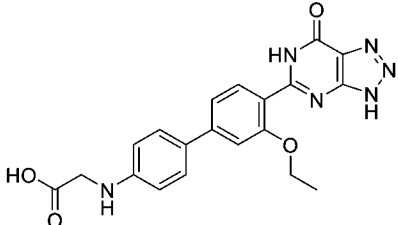




【0117】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：

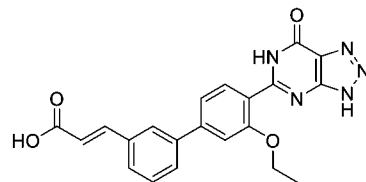
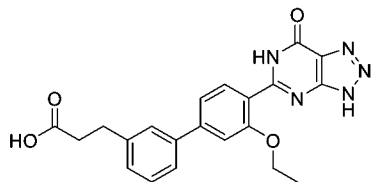


及

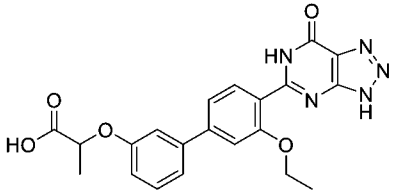


；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0118】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：

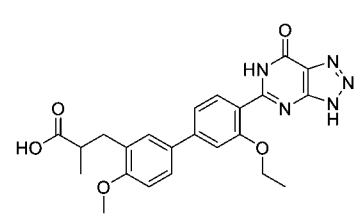
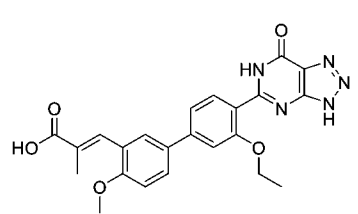
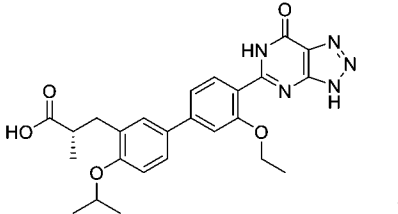
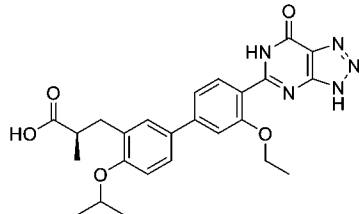
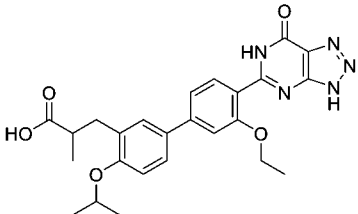
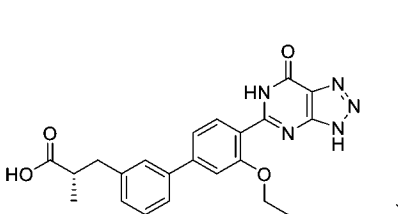
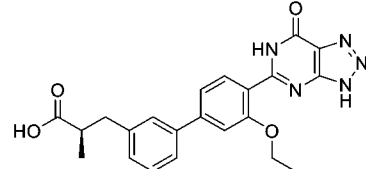
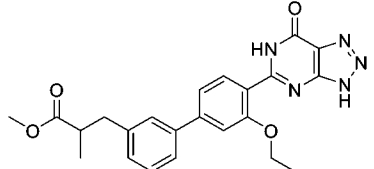


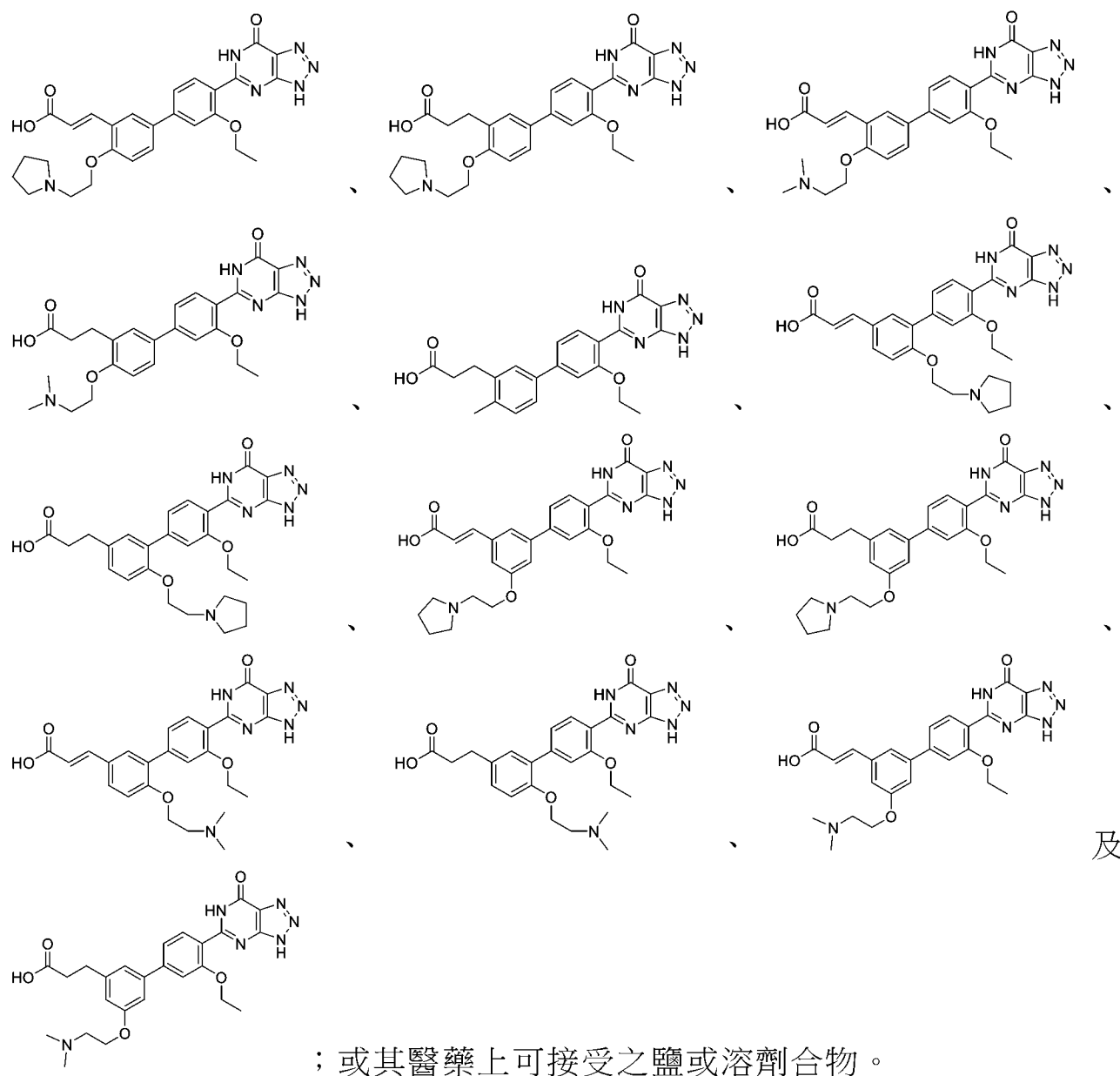
及



；或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

【0119】 在一些實施例中，本文提供選自以下之化合物：





【0120】 本文預期針對各種變量之上文描述之基團之任何組合。在說明書通篇中，基團及其取代基可由熟習此項技術者選擇以提供穩定部分及化合物。

【0121】 在一些實施例中，治療劑(例如，式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物)係作為醫藥上可接受之鹽存在於醫藥組合物中。在一些實施例中，上文描述之任何化合物係適用於本文描述之任何方法或組合物。

本文揭示之化合物之其他形式

異構體

【0122】 此外，在一些實施例中，本文描述之化合物作為幾何異構體存在。在一些實施例中，本文描述之化合物具有一或多個雙鍵。本文呈現之化合物包括所有順式、反式、順、反、異側(E)及同側(Z)異構體及其相應之混合物。在一些情況下，化合物作為互變異構體存在。本文描述之化合物包括於本文描述之式內之所有可能之互變異構體。在一些情況下，本文描述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R構型或S構型存在。本文描述之化合物包括所有非對映體、對映體及差向異構體形式及其相應之混合物。在本文提供之化合物及方法之額外實施例中，單一製備步驟、組合或互變產生之對映體及/或非對映體之混合物係適用於本文描述之應用。在一些實施例中，本文描述之化合物係作為光學純對映體藉由外消旋混合物之對掌性層析分離製備。在一些實施例中，本文描述之化合物係作為其等個別立體異構體藉由使該化合物之外消旋混合物與光學活性拆分劑反應以形成一對非對映體化合物，分離該等非對映體，並回收該等光學純對映體製備。在一些實施例中，可分解錯合物係較佳的(例如，結晶非對映體鹽)。在一些實施例中，該等非對映體具有不同之物理性質(例如，熔點、沸點、溶解度、反應性等)及藉由利用此等相異點分離。在一些實施例中，該等非對映體係藉由對掌性層析術，或較佳，藉由基於溶解度之差異之分離/解析技術分離。在一些實施例中，然後藉由不導致外消旋化之任何實務方式連同拆分劑一起回收光學純對映體。

標記化合物

【0123】 在一些實施例中，本文描述之化合物以其同位素標記形式存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與此等同位素標記化

合物治療疾病之方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與此等同位素標記化合物作為醫藥組合物治療疾病之方法。因此，在一些實施例中，本文揭示之化合物包括同位素標記化合物，其等與彼等本文列舉者相同，但事實上一或多個原子係經具有不同於自然中通常發現之原子質量或質量數之原子質量或質量數之原子置換。併入本文描述之化合物內之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，諸如分別 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素之本文描述之化合物，及其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係於本發明之範圍內。某些同位素標記化合物，例如彼等其中併入放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)者係適用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化(即， ^3H)及C-14(即， ^{14}C)同位素就其等製備及可偵測性之容易程度而言係特別較佳的。此外，以重同位素(諸如氘，即， ^2H)取代產生由較大代謝穩定性，例如活體內半衰期之增加或減少之劑量要求產生之某些治療優點。在一些實施例中，該等同位素標記化合物，或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、水合物或衍生物係藉由任何合適之方法製備。

【0124】 在一些實施例中，本文描述之化合物係藉由其他方式標記，包括(但不限於)使用髮色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥上可接受之鹽

【0125】 在一些實施例中，本文描述之化合物作為其等醫藥上可接受之鹽存在。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由投與此等醫藥上可接受之鹽治療疾病之方法。在一些實施例中，本文揭示之方法包括藉由

投與此等醫藥上可接受之鹽作為醫藥組合物治療疾病之方法。

【0126】 在一些實施例中，本文描述之化合物具有酸性或鹼性基團且因此與許多無機或有機鹼，及無機及有機酸中之任何一者反應以形成醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽係在本文描述之化合物之最終分離及純化期間原位製備，或藉由分別使經純化之化合物以其游離形式與合適之酸或鹼反應，及分離因此形成之鹽製備。

溶劑合物

【0127】 在一些實施例中，本文描述之化合物作為溶劑合物存在。在一些實施例中係藉由投與此等溶劑合物治療疾病之方法。此外，本文描述藉由投與此等溶劑合物作為醫藥組合物治療疾病之方法。

【0128】 溶劑合物含有化學計量學或非化學計量學量之溶劑，且在一些實施例中，係在與醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及類似物)之結晶過程期間形成。當該溶劑係水時形成水合物，或當該溶劑係醇時形成醇化物。本文描述之化合物之溶劑合物係在本文描述之方法期間便利地製備或形成。僅以實例說明之，本文描述之化合物之水合物係藉由重結晶自水性/有機溶劑混合物，使用有機溶劑，包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃或 MeOH 便利地製備。另外，本文提供之化合物以非溶劑合物及溶劑合物形式存在。一般而言，出於本文提供之化合物及方法之目的，認為該等溶劑合物形式與非溶劑合物形式相同。

化合物之合成

【0129】 在一些實施例中，本文描述之化合物之合成係使用化學文獻中描述之方式、使用本文描述之方法或藉由其組合完成。另外，本文呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可變化。

【0130】 在其他實施例中，用於合成本文描述之化合物之初始材料及試劑係合成或獲得自商業來源，諸如(但不限於) Sigma-Aldrich、FischerScientific (Fischer Chemicals)及AcrosOrganics。

【0131】 在其他實施例中，本文描述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文描述之技術及材料及彼等本領域中公認者合成，諸如描述(例如)於 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis，第1至17卷(John Wiley及Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds，第1至5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions 第1至40卷(John Wiley及Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry，第4版，(Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry，第4版，卷A及B (Plenum 2000, 2001)，及Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis，第3版，(Wiley 1999)中(其等均以引用之方式併入此等揭示內容中)。用於製備如本文揭示之化合物之一般方法可源自於反應且該等反應可藉由使用適當之試劑及條件修飾，用於引入如本文提供之式中發現之各種部分。作為指導，可利用下列合成方法。

保護基之用途

【0132】 在本文描述之反應中，可能有必要保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，在此等係最終產物中所需之情況下，以避免其等在反應中非所需之參與。保護基係用於阻斷反應性部分中之一些或所有及防止此等基團參與化學反應直至移除保護基。各保護基可藉由不同方式移除係較佳的。在完全不同反應條件下裂解之保護基滿足差

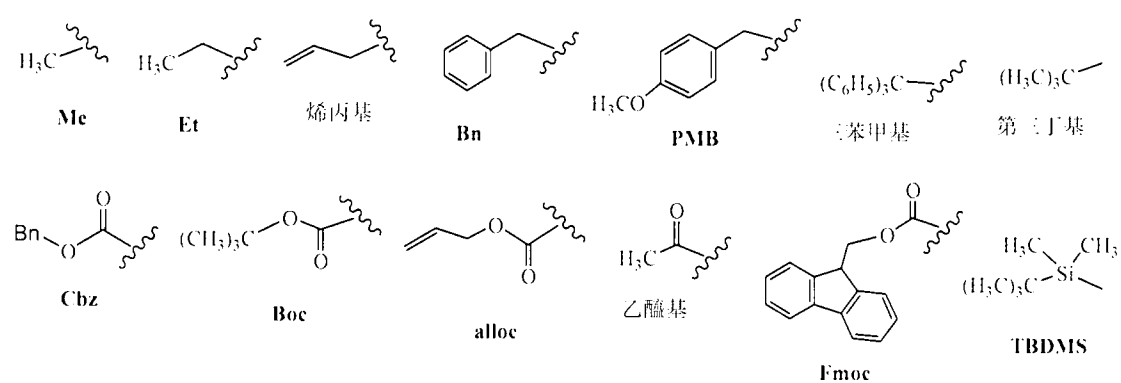
異移除之要求。

【0133】保護基可藉由酸、鹼、還原條件(諸如，例如，氫解)及/或氧化條件移除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙縮醛及第三丁基二甲基矽基之基團係酸不穩定的且可用於在受可藉由氫解移除之Cbz基團及鹼不穩定之Fmoc基團保護之胺基之存在下保護羧基及羥基反應性部分。羧酸及羥基反應性部分可在用酸不穩定之基團(諸如胺基甲酸第三丁酯)或用酸及鹼穩定但可水解移除之胺基甲酸酯阻斷之胺之存在下用鹼不穩定之基團(諸如(但不限於)甲基、乙基及乙醯基)阻斷。

【0134】羧酸及羥基反應性部分亦可用可水解移除之保護基(諸如苯甲基)阻斷，而可與酸氫鍵結合之胺基團可用鹼不穩定之基團(諸如Fmoc)阻斷。羧酸反應性部分可藉由轉化為如本文例示之簡單酯化合物保護，其等包括轉化為烷基酯，或其等可用氧化可移除之保護基(諸如2,4-二甲氧基苯甲基)阻斷，而共存之胺基可用氟化物不穩定之矽基胺基甲酸酯阻斷。

【0135】烯丙基阻斷基團在酸及鹼保護基之存在下係有用的，因為前者係穩定的且可接著藉由金屬或 π -酸觸媒移除。例如，經烯丙基阻斷之羧酸可以經Pd⁰催化之反應在酸不穩定之第三丁基胺基甲酸酯或酸不穩定之乙酸胺保護基之存在下去保護。保護基之又另一形式係其中可結合化合物或中間物之樹脂。只要殘餘物結合至該樹脂，該官能基即經阻斷且不反應。一旦釋放自該樹脂，則該官能基可反應。

【0136】通常，阻斷/保護基可選自：



【0137】 其他保護基，以及可適用於產生保護基及其移除之技術之詳細說明係描述於 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley 及 Sons, New York, NY, 1999，及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中，其等係以引用之方式併入此等揭示內容中)。

治療及預防方法

【0138】 在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該發炎腸病係選自克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎及肛周克羅恩氏病。在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該發炎腸病係克羅恩氏病。在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該發炎腸病係潰瘍性結腸炎。在一些情況下，該潰瘍性結腸炎係潰瘍性結腸炎之嚴重

形式。在一些情況下，該潰瘍性結腸炎之嚴重形式係醫藥難治性潰瘍性結腸炎。在一些實施例中係治療有此需要之病患之發炎腸病之方法，其包括向該病患投與治療有效量之式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中該發炎腸病係肛周克羅恩氏病。

醫藥組合物及投與方法

【0139】 在某些實施例中，本文描述之化合物係作為純化學製品投與。在其他實施例中，本文描述之化合物係與基於所選投與途徑及如描述(例如)於Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro，第21版，Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中之標準醫藥實務選擇之醫藥上合適或可接受之載劑(本文中亦稱為醫藥上合適(或可接受之)賦形劑、生理學上合適(或可接受之)賦形劑或生理學上合適(或可接受之)載劑)組合。

【0140】 因此，本文提供包含至少一種本文描述之化合物，或醫藥上可接受之鹽，連同一或多種醫藥上可接受之載劑一起之醫藥組合物。若載劑可與該組合物之其他成分相容且對該組合物之接受者(即，個體)無害，則該等載劑(或賦形劑)係可接受或合適的。

【0141】 在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式

(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。在一些實施例中係包含醫藥上可接受之載劑及式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之醫藥組合物。

【0142】 另一實施例提供基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(I'')化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Ia)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Ib)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Ic)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。在一些實施例中係基本上由醫藥上可接受之載劑及式(Id)化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物構成之醫藥組合物。

【0143】 在某些實施例中，如本文描述之化合物係大體上純的，因為其含有小於約5%，或小於約1%，或小於約0.1%之其他有機小分子，諸

如污染(例如)在合成方法之步驟之一或多者中產生之中間物或副產品。

【0144】 此等調配物包括彼等適用於經口、局部、經頰、非經腸(例如，皮下、肌內、皮內或靜脈內)或氣溶膠投與者。

【0145】 例示性醫藥組合物係以醫藥製劑之形式，例如，以固體、半固體或液體形式使用，其包括本文揭示之化合物中之一或多者作為活性成分，在與適用於外用、腸內或非經腸應用之有機或無機載劑或賦形劑之混合物。在一些實施例中，該活性成分係(例如)與常見無毒、醫藥上可接受之載劑針對錠劑、丸劑、膠囊、栓劑、溶液、乳液、懸浮液，及適用於使用之任何其他形式混合。活性標的化合物係以足以對疾病之進展或病症產生所需效應之量包括於該醫藥組合物中。

【0146】 在用於製備諸如錠劑之固體組合物之一些實施例中，主要活性成分係與醫藥載劑，例如，習知製錠成分，諸如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠及其他醫藥稀釋劑(例如，水)混合以形成含有本文揭示之化合物或其無毒醫藥上可接受之鹽之均質混合物之固體預調配組合物。當涉及呈均質之此等預調配組合物時，其意謂活性成分在整個該組合物上均勻分散使得該組合物容易細分為等效單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

【0147】 在用於經口投與之固體劑型(膠囊、錠劑、丸劑、糖衣丸、粉末、顆粒及類似物)中，主體組合物係與一或多種醫藥上可接受之載劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或下列中之任何一者混合：(1)填料或填充劑，諸如澱粉、纖維素、微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如，例如，羧基甲基纖維素、羥丙甲纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙基吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯樹

膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如交聯維酮、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉羥乙酸鈉、瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、土豆或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶液緩凝劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如季銨化合物；(7)潤濕劑，諸如，例如，多庫酯鈉、鯨蠟醇及單硬脂酸甘油；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，在一些實施例中，該等組合物包含緩衝劑。在一些實施例中，類似類型之固體組合物亦係用作使用此等賦形劑(諸如乳糖或奶糖)及高分子量聚乙二醇及類似物軟質及硬質填充之明膠膠囊之填料。

【0148】 在一些實施例中，錠劑係藉由視需要與一或多種輔助成分一起壓縮或成型製造。在一些實施例中，壓縮錠劑係使用黏合劑(例如，明膠或羥基丙基甲基纖維素)、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑(例如，澱粉羥乙酸鈉或交聯羧基甲基纖維素鈉)、表面活性劑或分散劑製備。在一些實施例中，成型錠劑係藉由在合適之機器中使經惰性液體稀釋劑弄濕之主體組合物之混合物成型製造。在一些實施例中，錠劑及其他固體劑型(諸如糖衣丸、膠囊、丸劑及顆粒)係以包衣及外殼(諸如腸溶衣及其他包衣)刻痕或製備。

【0149】 適用於非經腸投與之醫藥組合物包含主體組合物與一或多種醫藥上可接受之無菌等滲水溶液或非水溶液、分散液、懸浮液或乳液，或無菌粉末之組合，無菌粉末僅在使用前復水為無菌可注射溶液或分散液，在一些實施例中，其等含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑、溶質，其等使得該調配物與預期接受者之血液或懸浮劑或增稠劑等滲。

【0150】適用於醫藥組合物中之水性及非水性載劑之實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及類似物)，及其合適之混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射有機酯(諸如油酸乙酯)及環糊精。適當之流動性係(例如)藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)藉由在分散劑之情況下維持所需粒度，及藉由使用表面活性劑維持。

【0151】用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液，及粉末。用於經口投與之液體劑型包括醫藥上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿劑及酞劑。除主體組合物外，在一些實施例中，液體劑型亦含有惰性稀釋劑，諸如，例如，水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑(諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇)、油(特定言之，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨醇之脂肪酸酯、環糊精及其混合物。

【0152】在一些實施例中，除主體組合物外，懸浮液亦含有懸浮劑，諸如，例如，乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇及脫水山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂-瓊脂及黃耆膠，及其混合物。

【0153】在一些實施例中，除主體組合物外，粉末及噴霧亦含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。在一些實施例中，噴霧額外含有常規推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴類，諸如丁烷及丙烷。

【0154】本文揭示之組合物及化合物或者係由氣溶膠投與。此係藉由製備含有該化合物之水性氣溶膠、脂質體製劑或固體顆粒完成。在一些實施例中，使用非水性(例如，氟碳推進劑)懸浮液。在一些實施例中，使

用聲波霧化器，因為其等最小化藥劑對剪切之曝露，此導致該等主體組合物中含有之化合物之降解。通常，水性氣溶膠係藉由調配主體組合物連同習知的醫藥上可接受之載劑及穩定劑一起之水溶液或懸浮液製造。該等載劑及穩定劑隨特定主體組合物之要求變化，但通常包括非離子表面活性劑(吐溫類(Tweens)，普朗尼克類(Pluronics)或聚乙二醇)、無毒蛋白質(諸如血清白蛋白)、脫水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、胺基酸(諸如甘胺酸)、緩衝劑、鹽、糖或糖醇。氣溶膠一般係製備自等滲溶液。

【0155】 在一些實施例中，本文描述之組合物及化合物係以適用於局部投與之生物可相容形式向個體投與。局部投與可以氣溶膠、半固體醫藥組合物、粉末或溶液之形式呈現。術語「半固體組合物」意謂具有適用於施用至皮膚之大體上類似稠度之軟膏、乳霜、藥膏、膠狀物或其他醫藥組合物。半固體組合物之實例係於由Lea and Febiger出版之The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman, Lieberman and Kanig之第17章(1970)及於由Mack出版公司出版之Remington's Pharmaceutical Sciences之第67章，第15版(1975)中給定。

【0156】 真皮或皮膚貼劑係用於透皮遞送本文描述之治療劑或醫藥組合物之另一方法。貼劑可提供吸收強化劑(諸如DMSO)以增加該等化合物之吸收。貼劑可包括彼等控制向皮膚遞送藥物之速率者。

【0157】 軟膏劑、糊劑、乳霜及凝膠亦可含有賦形劑，諸如澱粉、黃耆膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸及滑石，或其混合物。粉末及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。奈米結晶抗菌金屬之溶液可藉由例行用於製造氣溶膠藥物之已知方式中之任何一者轉化為氣溶膠

或噴霧劑。一般而言，此等方法包括通常以惰性載氣加壓或提供用於向該溶液之容器加壓之器件，且使經加壓之氣體通過小孔。噴霧劑可另外含有常規推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴類，諸如丁烷及丙烷。

【0158】 視病患(例如，人類)之病症，即，疾病之階段、一般健康狀態、年齡及其他因素而定，包含至少一種本文描述之化合物之組合物之劑量不同。

【0159】 醫藥組合物係以適用於待治療(或預防)之疾病之方式投與。投與之適當之劑量及合適之持續時間及頻率將由諸如病患之病症、該病患之疾病之類型及嚴重程度、活性成分之特定形式及投與方法之因素決定。一般而言，適當之劑量及治療方案以足以提供治療利益及/或預防利益(例如，改善之臨床結果，諸如更頻繁之完全或部分緩解或更長之無疾病及/或整體存活，或症狀嚴重程度之減輕)之量提供組合物。最佳化劑量係一般使用實驗模型及/或臨床試驗確定。在一些實施例中，該最佳化劑量視病患之身體質量、體重或血容量而定。

【0160】 經口劑量通常介於約1.0 mg至約1000 mg，每天一至四次或更多次之範圍內。

【0161】 劑量投與可視使用之劑量調配物之藥物動力學參數及投與途徑而定加以重複。

【0162】 就方便投與及劑量之均勻性而言，以劑量單位形式調配組合物係尤其有利的。如本文使用之劑量單位形式係指適合作為用於待治療之哺乳動物個體之單位劑量之物理離散單位；各單位含有經計算以產生與所需醫藥載劑相關聯之所需治療效應之既定量之活性化合物。劑量單位形式之規格係藉由以下規定且直接取決於以下：(a)式(I)、(I')、(I'')、

(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物之獨特特性及待達成之特定治療效應及(b)在混合此活性化合物以在個體中治療過敏之領域中固有之限制性。具體劑量可由本領域中之一般技術者例如根據病患之近似體重或體表面積或待佔據之身體空間之體積容易地計算。該劑量亦將取決於選擇之特定投與途徑計算。精確劑量係結合標準劑量-反應研究確定。應瞭解鑒於相關情況，包括待治療之病症、待投與之組合物之選擇、個別病患之年齡、體重及反應、該病患之症狀之嚴重程度及選擇之投與途徑，實際投與之組合物之量將由執業醫師確定。

【0163】 式(I)、(I')、(I'')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物之毒性及治療效應可藉由細胞培養物或實驗動物中例如用於測定LD₅₀ (對50%群體致死之劑量)及ED₅₀ (在50%群體中治療有效之劑量)之標準醫藥程序確定。毒性與治療效應之間之劑量比率係治療指數且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。

實例

【0164】 下列實例係出於說明之目的提供且無意限制本文提供之申請專利範圍之範圍。

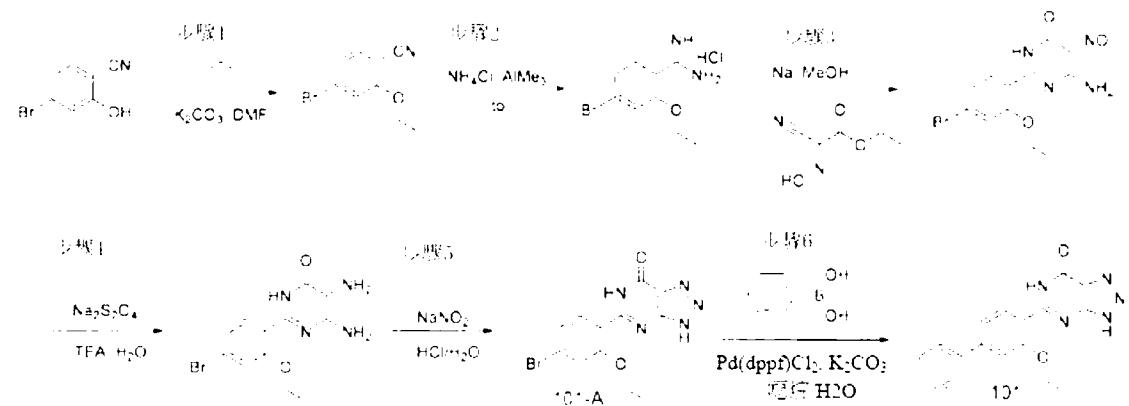
【0165】 如上文使用及在本發明之通篇說明中，除非另有說明，否則應瞭解下列縮寫具有下列含義：

ACN或MeCN	乙腈
AcOH	乙酸
AlMe ₃	三甲基鋁
Bn	苯甲基
BOC或Boc	胺甲酸第三丁酯

CDI	1,1'-羰基二咪唑
Cy ₃ P BF ₄	四氟硼酸三環己基磷
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌
DIPEA或DIEA	二異丙基乙胺
DMAP	4-(N,N-二甲基胺基)吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMA	N,N-二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
equiv	當量
Et	乙基
EtOH	乙醇
EA或EtOAc	乙酸乙酯
HPLC	高效液相層析術
LAH	氫化鋁鋰
Me	甲基
MeOH	甲醇
MS	質譜術
NMM	N-甲基嗎啉
NMR	核磁共振
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)
Pd(DTBPF)Cl ₂	[1,1'-雙(二第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)

Pd(OAc) ₂	乙酸鈰(II)
PMB	對甲氧基苯甲基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

實例1：5-(3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物101)之合成



【0166】 步驟1：在室溫下向4-溴-2-羥基苯甲腈(3.00 g，15.2 mmol，1.00當量)及 K_2CO_3 (4.19 g，30.3 mmol，2.00當量)於DMF (30.0 mL)中之經攪拌溶液添加碘乙烷(3.07 g，19.7 mmol，1.30當量)。將所得混合物攪拌過夜。所得混合物用水(100 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x20 mL)洗。在紅外燈下乾燥所得固體。此導致呈灰白色固體之4-溴-2-乙氧基苯甲腈(3 g，88%)。

【0167】 至步驟2：在室溫下在 N_2 氣氛下向 NH_4Cl (2.37 g，44.2 mmol，4.00當量)於甲苯(20.0 mL)中之經攪拌混合物滴加 $AlMe_3$ (22.1 mL，44.2 mmol，4.00當量)。在室溫下將所得混合物攪拌30 min。向上文混合物添加4-溴-2-乙氧基苯甲腈(2.50 g，11.1 mmol，1.00當量)。在110℃下將所得混合物再攪拌16 h。容許將該混合物冷卻至0℃。該反應藉

由滴加甲醇(50 mL)淬滅。濾除固體及濾餅用甲醇(3x30 mL)及DCM (3x30 mL)洗。在減壓下濃縮濾液直至剩餘少量溶劑。殘餘物用EA (30 mL)稀釋及沈澱固體藉由過濾收集並用EA (2x20 mL)洗。所得固體用紅外燈乾燥。此導致呈白色固體之4-溴-2-乙氧基苯甲脒鹽酸鹽(3 g, 97%)。LCMS (ESI) = 243.1, 245.1 $[M + H]^+$ 。

【0168】 步驟3：在室溫下在 N_2 氣氛下向MeOH (30 mL)之經攪拌溶液分批添加Na (0.99 g, 42.9 mmol, 4.00當量)。攪拌所得混合物直至固體在室溫下完全溶解。向上文混合物添加4-溴-2-乙氧基苯甲脒鹽酸鹽(3.00 g, 10.7 mmol, 1.00當量)及(E)-(氰基(羥基亞胺基)甲酸乙酯) (3.05 g, 21.5 mmol, 2.00當量)。使所得混合物回流過夜。容許將該混合物冷卻至室溫。該反應藉由添加水(100 mL)淬滅。用AcOH將該混合物酸化至pH 5.0。沈澱固體藉由過濾收集並用水(3x20 mL)洗。用紅外燈乾燥所得固體。此導致呈綠色固體之6-胺基-2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-5-亞硝基-3H-嘧啶-4-酮(3 g, 82%)。LCMS (ESI) = 338.8, 340.8 $[M + H]^+$ 。

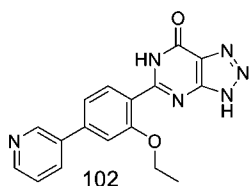
【0169】 步驟4：在室溫下向6-胺基-2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-5-亞硝基-3H-嘧啶-4-酮(2.00 g, 5.90 mmol, 1.00當量)於水(20.0 mL)及TEA (4.00 mL)中之經攪拌溶液添加 $Na_2S_2O_4$ (3.08 g, 17.7 mmol, 3.00當量)。在室溫下將所得混合物攪拌30 min。所得混合物用水(20 mL)稀釋。用AcOH將該混合物酸化至pH 5.0。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x10 mL)洗。用紅外燈乾燥所得固體。此導致呈綠色固體之5,6-二胺基-2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3H-嘧啶-4-酮(1 g, 52%)。LCMS (ESI) = 325.1, 327.1 $[M + H]^+$ 。

【0170】 步驟5：在0℃下向5,6-二胺基-2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3H-

嘧啶-4-酮)於HCl (6M) (10.0 mL)中之經攪拌溶液分批添加亞硝酸鈉(0.42 g, 6.15 mmol, 2.00當量)。在室溫下將所得混合物攪拌1 h。所得混合物用水(30 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x10 mL)洗。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(600 mg, 58%)。LCMS (ESI) = 336.0, 337.9 [M + H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

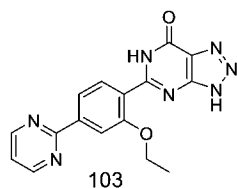
【0171】 步驟6：在用惰性氮氣氛沖洗並維持之8-mL密封管內放置5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(30 mg, 1當量)、苯基二羥基硼酸(21.7 mg, 2當量)、二噁烷(0.5 mL)、H₂O (0.1 mL)、K₂CO₃ (36.9 mg, 3當量)、Pd(dppf)Cl₂ (6.5 mg, 0.1當量)。在100°C下在油浴中將所得溶液攪拌2 h。濾除固體。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈淡黃色固體之5-(3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物101) (12 mg, 40%)。LCMS (ESI) = 334 [M + H]⁺。1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (q, J = 7.5 Hz, 3H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例2：5-(2-乙氧基-4-(吡啶-3-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物102)之合成



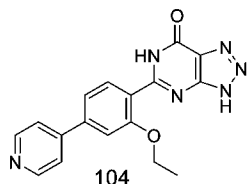
【0172】 5-(2-乙氧基-4-(吡啶-3-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物102)係使用實例1步驟6之程序製備自5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮及吡啶-3-基二羥基硼酸。LCMS (ESI) = 335.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例3：5-(2-乙氧基-4-(嘧啶-2-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物103)之合成



【0173】 5-(2-乙氧基-4-(嘧啶-2-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例1步驟6之程序製備自5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮及2-(三丁基甲錫烷基)嘧啶。LCMS (ESI) = 336.1 [M + H]⁺。

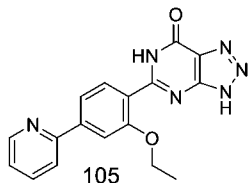
實例4：5-(2-乙氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物104)之合成



【0174】 5-(2-乙氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例1步驟6之程序製備自5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮及吡啶-4-基二羥基硼酸。

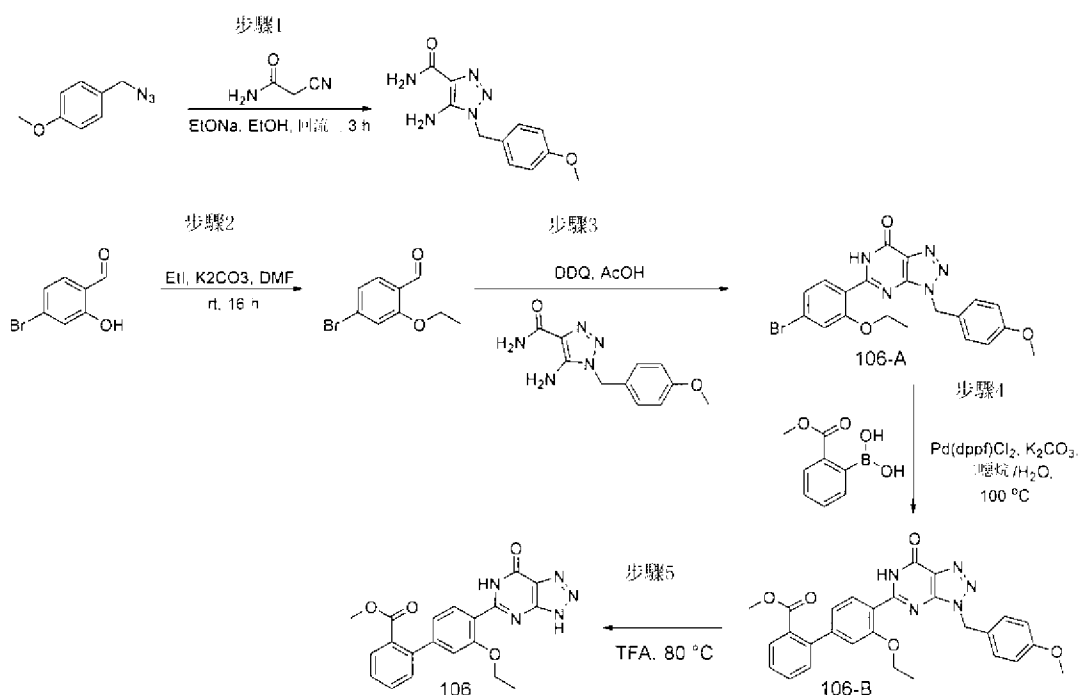
LCMS (ESI) = 335.1 [M + H]⁺。

實例5：5-(2-乙氧基-4-(吡啶-2-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物105)之合成



【0175】 5-(2-乙氧基-4-(吡啶-2-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例1步驟6之程序製備自5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮及2-(三丁基甲錫烷基)吡啶。LCMS (ESI) = 335.1 [M + H]⁺。

實例6：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(化合物106)之合成



【0176】 步驟1：在室溫下在N₂氣氛下向1-(疊氮基甲基)-4-甲氧基苯(5.00 g，30.6 mmol，1.00當量)及氰基乙醯胺(2.58 g，30.6 mmol，1.00當量)於EtOH (50.0 mL)中之經攪拌溶液添加EtONa (6.26 g，91.9

mmol, 3.00當量)。在78℃下在N₂氣氛下將所得混合物攪拌3 h。容許將該混合物冷卻至室溫。沈澱固體藉由過濾收集並用EtOH (2x10 mL)洗。在紅外燈下乾燥所得固體。此導致呈灰色固體之5-胺基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(3 g, 40%)。

【0177】 步驟2：在室溫下向4-溴-2-羥基苯甲醛(2.00 g, 9.949 mmol, 1.00當量)及K₂CO₃ (2.75 g, 19.9 mmol, 2.00當量)於DMF (20.0 mL)中之經攪拌溶液添加碘乙烷(1.86 g, 11.9 mmol, 1.20當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。所得混合物用水(100 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x20 mL)洗。在紅外燈下乾燥所得固體。此導致呈白色固體之4-溴-2-乙氧基苯甲醛(1.9 g, 83%)。

【0178】 步驟3：在室溫下向5-胺基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,2,3-三唑-4-甲醯胺(1.50 g, 6.07 mmol, 1.00當量)及4-溴-2-乙氧基苯甲醛(2.08 g, 9.10 mmol, 1.50當量)於AcOH (20.0 mL)中之經攪拌溶液添加DDQ (2.75 g, 12.1 mmol, 2.00當量)。在80℃下將所得混合物攪拌24 h。容許將該混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(50 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x10 mL)洗。殘餘物用碳酸氫鈉水溶液(50 mL)重新溶解。沈澱固體藉由過濾收集並用碳酸氫鈉水溶液(2x10 mL)及水(2x10 mL)洗。在紅外燈下乾燥所得固體。此導致呈灰色固體之5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物106-A) (1.5 g, 粗)。粗產物(30 mg)藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(7 mg)。LCMS (ESI) = 456 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.3

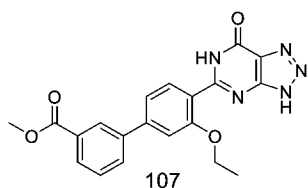
Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.18 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0179】 步驟4：在室溫下在N₂氣氛下向5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(100 mg, 0.219 mmol, 1.00當量)、2-(甲氧基羰基)苯基二羥基硼酸(78.9 mg, 0.438 mmol, 2.00當量)及K₂CO₃ (90.86 mg, 0.657 mmol, 3.00當量)於二噁烷/H₂O (2/0.20 mL)中之經攪拌溶液添加Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (17.9 mg, 0.022 mmol, 0.10當量)。在100°C下將所得混合物攪拌過夜。容許將該混合物冷卻至室溫。在減壓下濃縮所得混合物。所得混合物用水(2 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水(2x2 mL)洗。在紅外燈下乾燥所得固體。此導致呈灰色固體之3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(100 mg, 89%)。

【0180】 步驟5：在80°C下將3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(100 mg, 0.195 mmol, 1當量)於2,2,2-三氟乙醛(1 mL)中之溶液攪拌2 h。容許將該混合物冷卻至室溫。所得混合物用水(5 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用水洗(2x1 mL)。藉由紅外光乾燥所得固體。此導致呈灰色固體之3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(90 mg, 粗)。粗產物(20 mg)藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(5 mg, 6%)。

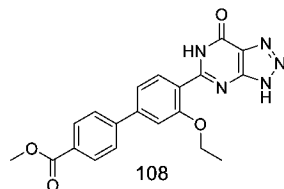
LCMS (ESI) = 392.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.03 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例7：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯(化合物107)之合成



【0181】除在步驟4中使用(3-(甲氧基羰基)苯基)二羟基硼酸外，3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 392.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (dd, $J = 17.6, 7.8$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 1.8 Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

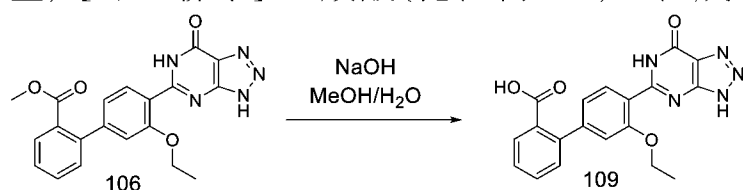
實例8：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(化合物108)之合成



【0182】除在步驟4中使用(4-(甲氧基羰基)苯基)二羟基硼酸外，3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) =

392.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 4.32 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

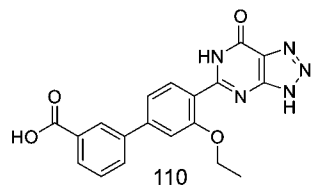
實例9：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸(化合物109)之合成



【0183】 在室溫下向3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸甲酯(70.0 mg, 0.179 mmol, 1.00 當量)於MeOH/ H_2O (2/0.4 mL)中之經攪拌溶液添加NaOH (35.8 mg, 0.894 mmol, 5.00當量)。將所得混合物攪拌過夜。所得混合物用水(10 mL)稀釋。水層用EA (2x5 mL)萃取。用濃HCl將該混合物酸化至pH 3至4。所得混合物用EA (3x5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(1x10 mL)洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-羧酸(化合物109) (20.5 mg, 30%)。LCMS (ESI) = 378.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.90 - 7.73 (m, $J = 13.7, 4.6$ Hz, 2H), 7.69 - 7.57 (m, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

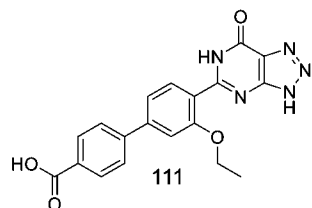
實例10：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]

嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物110)之合成



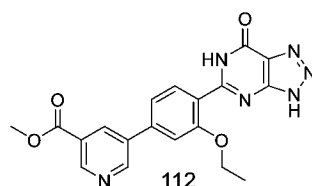
【0184】 3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物110)係使用實例9之程序製備自化合物107。LCMS (ESI) = 378.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例11：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物111乙酸鈣(II))之合成



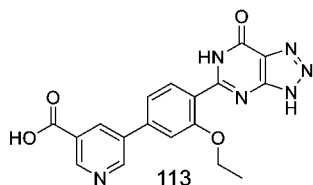
【0185】 3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物111)係使用實例9之程序製備自化合物108。LCMS (ESI) = 378.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 - 7.87 (m, 3H), 7.56 - 7.43 (m, 2H), 4.32 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例12：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸鹼酸甲酯(化合物112)之合成



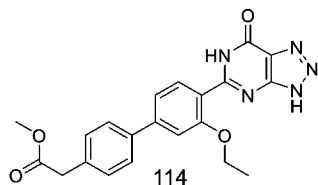
【0186】 除在步驟4中使用(5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)二羥基硼酸外，5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸鹼酸甲酯(化合物112)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 393.2 [M + H]⁺。

實例13：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸鹼酸(化合物113)之合成



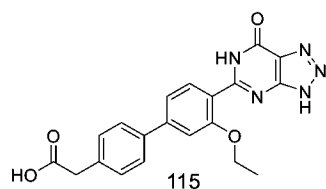
【0187】 5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸鹼酸(化合物113)係使用實例9之程序製備自化合物112。

實例14：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸甲酯(化合物114)之合成



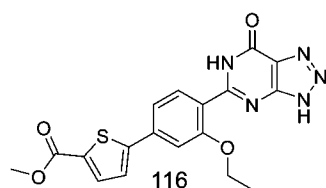
【0188】 除在步驟4中使用(4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)二羥基硼酸外，2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸甲酯(化合物114)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 406.2 [M + H]⁺。

實例15：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸(化合物115)之合成



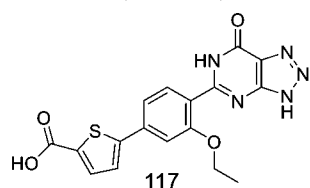
【0189】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)乙酸(化合物115)係使用實例9之程序製備自化合物114。LCMS (ESI) = 392.1 [M + H]⁺。

實例16：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻吩-2-羧酸甲酯(化合物116)之合成



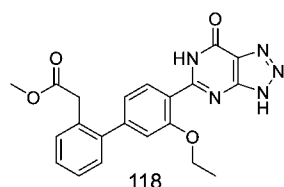
【0190】 除在步驟4中使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯外，5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻吩-2-羧酸甲酯(化合物116)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 398.1 [M + H]⁺。

實例17：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻吩-2-羧酸(化合物117)之合成



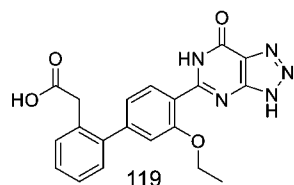
【0191】 5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻吩-2-羧酸(化合物117)係使用實例9之程序製備自化合物116。LCMS (ESI) = 384.1 [M + H]⁺。

實例18：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-基)乙酸甲酯(化合物118)之合成



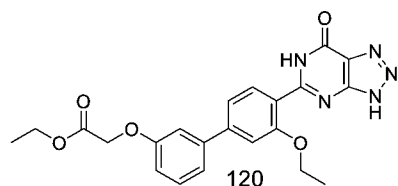
【0192】 除在步驟4中使用(2-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)二羥基硼酸外，2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-基)乙酸甲酯(化合物118)係使用步驟4及5，實例6之程序製備。LCMS (ESI) = 406.2 [M + H]⁺。

實例19：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-基)乙酸(化合物119)之合成



【0193】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-2-基)乙酸(化合物119)係使用實例9之程序製備自化合物118。LCMS (ESI) = 392.2 [M + H]⁺。

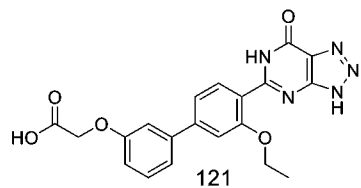
實例20：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸乙酯(化合物120)之合成



【0194】 除在步驟4中使用2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)乙酸乙酯外，2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸乙酯(化合物120)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 436.2 [M + H]⁺。

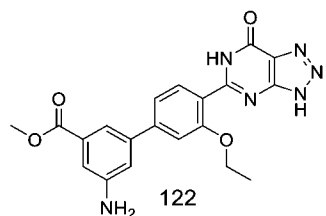
實例21：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并

[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(化合物121)之合成



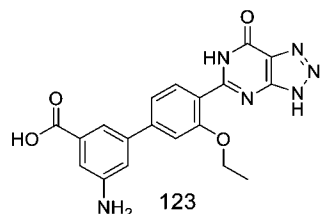
【0195】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(化合物121)係使用實例9之程序製備自化合物120。LCMS (ESI) = 408.2 [M + H]⁺。

實例22：5-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯(化合物122)之合成



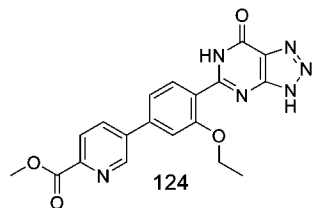
【0196】 除在步驟4中使用(3-胺基-5-(甲氧基羰基)苯基)二羟基硼酸鹽酸鹽外，5-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 407.2 [M + H]⁺。

實例23：5-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物123)之合成



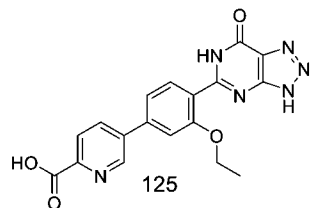
【0197】 5-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物123)係使用實例9之程序製備自化合物122。LCMS (ESI) = 393.1 [M + H]⁺。

實例24：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸甲酯(化合物124)之合成



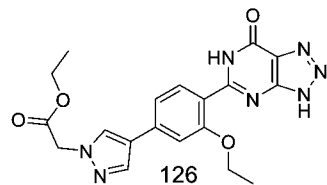
【0198】除在步驟4中使用(6-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)二羥基硼酸外，5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸甲酯(化合物124)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 393.1 [M + H]⁺。

實例25：5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸(化合物125)之合成



【0199】5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸(化合物125)係使用實例9之程序製備自化合物124。LCMS (ESI) = 379.1 [M + H]⁺。

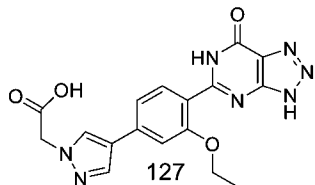
實例26：2-(4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(化合物126)之合成



【0200】除在步驟4中使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯外，2-(4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(化

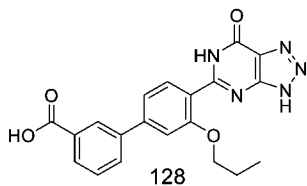
合物126)係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 410.2 [M + H]⁺。

實例27：2-(4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸(化合物127)之合成



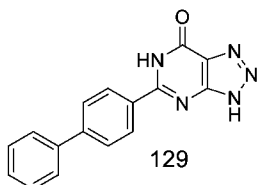
【0201】 2-(4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1H-吡唑-1-基)乙酸係使用實例9之程序製備自化合物126。LCMS (ESI) = 382.2 [M + H]⁺。

實例28：4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物128)之合成



【0202】 除在步驟2中使用1-碘丙烷外，4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-丙氧基-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例6中之程序製備。LCMS (ESI) = 392.1 [M + H]⁺。

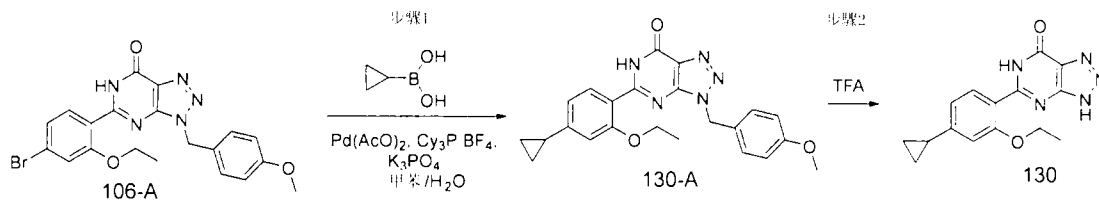
實例29：5-([1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物129)之合成



【0203】 除在步驟3中使用4-溴苯甲醛外，5-([1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6中之程序製備。

LCMS (ESI) = 290.1 [M + H]⁺。

實例30：5-(4-環丙基-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物130)之合成

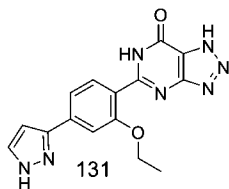


【0204】 步驟1：在室溫下在N₂氣氛下向5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物106-A) (50.0 mg, 0.110 mmol, 1.00當量)、K₃PO₄ (69.8 mg, 0.329 mmol, 3.00當量)及環丙基二羥基硼酸(18.8 mg, 0.219 mmol, 2.00當量)於甲苯/水(1/0.10 mL)中之經攪拌溶液添加四氟硼酸三環己基磷(8.07 mg, 0.022 mmol, 0.20當量)及pd(OAc)₂ (2.46 mg, 0.011 mmol, 0.10當量)。在100°C下將所得混合物攪拌過夜。容許將該混合物冷卻至室溫。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰白色固體之5-(4-環丙基-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(36 mg, 79%)。LCMS (ESI) = 418.2 [M + H]⁺。

【0205】 步驟2：在室溫下在8 mL容器內添加5-(4-環丙基-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(36.00 mg, 0.086 mmol, 1.00當量)及2,2,2-三氟乙醛(1.00 mL)。在80°C下將所得混合物攪拌1.5 h。在減壓下濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之5-(4-環丙基-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物130) (9.5 mg, 32%)。LCMS (ESI) = 298.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.12 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H),

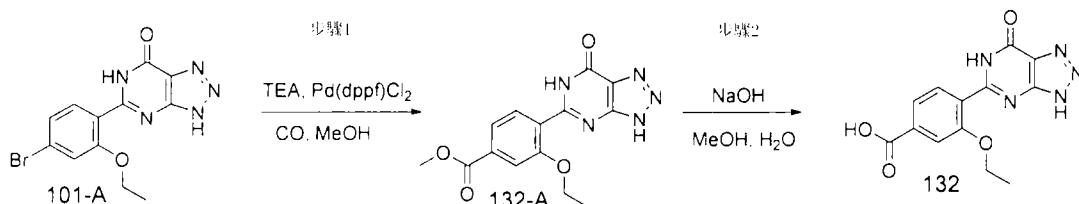
6.78 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 2H), 0.86 - 0.71 (m, 2H)。

實例31：5-(2-乙氧基-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物131)之合成



【0206】除在步驟4中使用(1H-吡唑-3-基)二羥基硼酸外，5-(2-乙氧基-4-(1H-吡唑-3-基)苯基)-1,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6步驟4及5之程序製備。LCMS (ESI) = 324.1 $[M + H]^+$ 。

實例32：3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸(化合物132)之合成

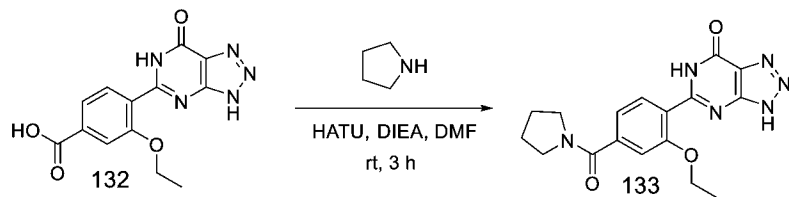


【0207】步驟1：在室溫下向30 mL壓力槽反應器添加於MeOH中之5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物101-A) (50 mg, 0.149 mmol, 1當量)、Pd(dppf)Cl₂ (10.9 mg, 0.015 mmol, 0.1當量)及三乙胺(45.2 mg, 0.446 mmol, 3當量)。在120°C下在CO氣氛10 atm下將該混合物攪拌3 h。在減壓下濃縮所得混合物。粗產物(40 mg)無需進一步純化即可直接用於下一步驟中。為獲得分析樣本，粗產物(20 mg)藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(化合物132-A) (14.1 mg, 26%)。LCMS (ESI) = 316.2 $[M + H]^+$ 。¹H NMR (300

MHz, DMSO-d₆) δ 12.47 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0208】 步驟2：向8 mL小瓶添加於MeOH/H₂O (1 mL/ 0.2 mL)中之3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(30 mg, 0.09 mmol, 1當量)及NaOH (11.4 mg, 0.28 mmol, 3當量)，及在室溫下將該溶液攪拌2 h。過濾所得混合物及濾餅用EtOAc (3x5 mL)洗。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物溶解於DMSO (3 mL)中及藉由製備型純化以提供呈灰白色固體之3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸(化合物132) (8.5 mg)。LCMS (ESI) = 302.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

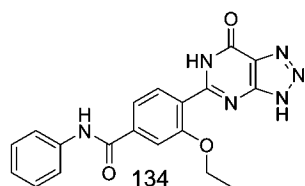
實例33：5-(2-乙氧基-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物133)之合成



【0209】 在室溫下向3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸(50 mg, 0.166 mmol, 1當量)及DIEA (64.4 mg, 0.498 mmol, 3.0當量)於DMF (1 mL)中之經攪拌溶液添加HATU (75.7 mg, 0.199 mmol, 1.2當量)。在室溫下向上文混合物添加吡咯啶 (23.6 mg, 0.332 mmol, 2當量)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之5-(2-乙氧基-4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物133)。

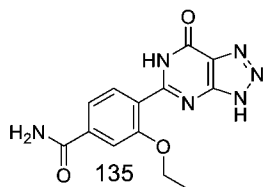
基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(5.1 mg, 8%)。
 LCMS (ESI) = 355.4 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 4H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例34：3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺(化合物134)之合成



【0210】除在醯胺偶聯步驟中使用苯胺外，3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺(化合物134)係使用實例33中之程序製備。LCMS (ESI) = 377.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

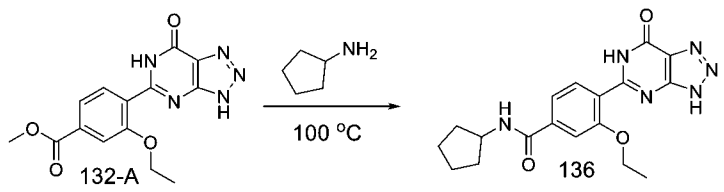
實例35：3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(化合物135)之合成



【0211】除在醯胺偶聯步驟中使用碳酸銨外，3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(化合物135)係使用實例33中之程序製備。LCMS (ESI) = 301.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR

(300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

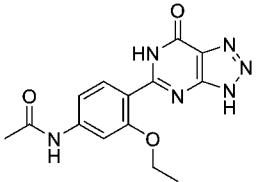
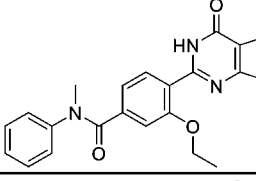
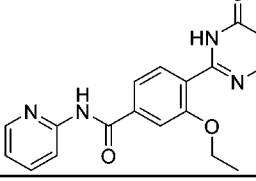
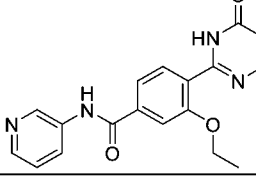
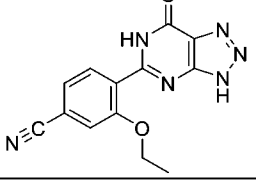
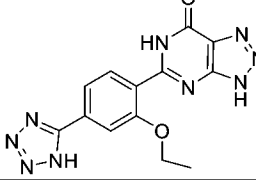
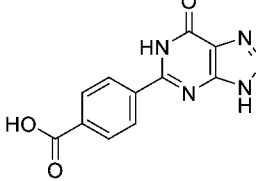
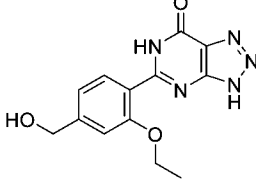
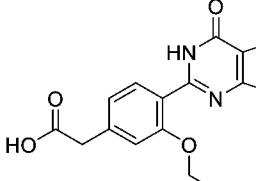
實例36：N-環戊基-3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(化合物136)之合成



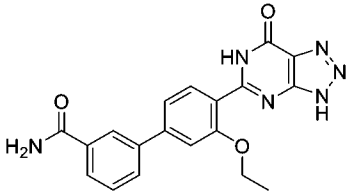
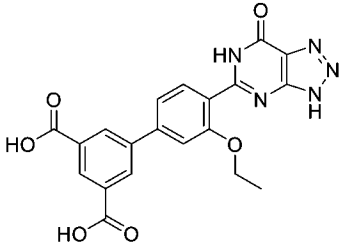
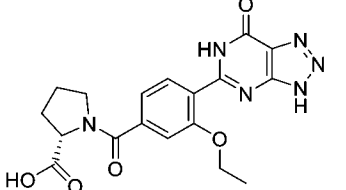
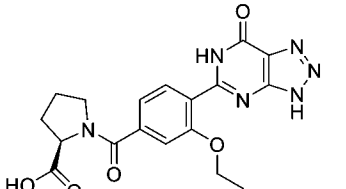
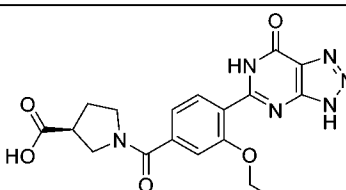
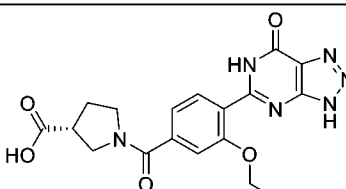
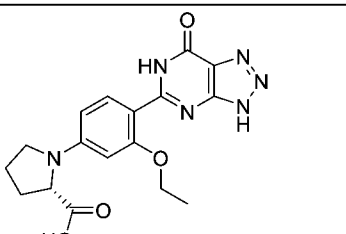
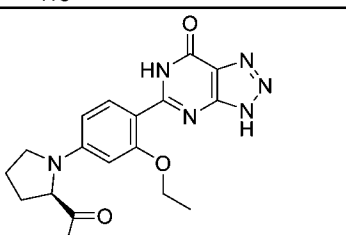
【0212】 在室溫下向8 mL小瓶添加3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(50.0 mg，0.159 mmol，1.00當量)及環戊胺(67.5 mg，0.793 mmol，5.00當量)。在100℃下將所得混合物攪拌過夜。容許將該混合物冷卻至室溫。所得混合物用DMSO (3 mL)稀釋。該混合物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之N-環戊基-3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺(9.7 mg，17%)。LCMS (ESI) = 369.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.26 (s, 1H), 8.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 4.34 - 4.14 (m, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.47 (m, 6H), 1.37 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

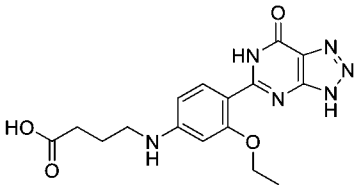
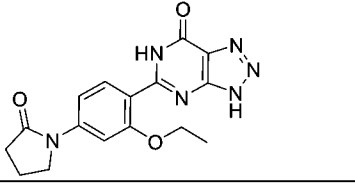
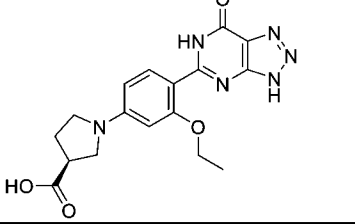
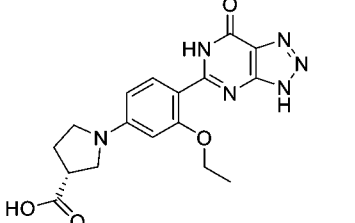
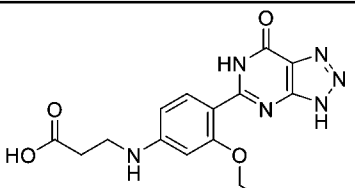
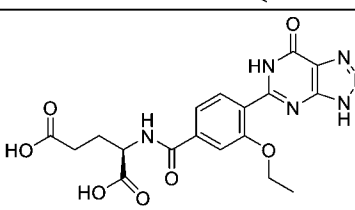
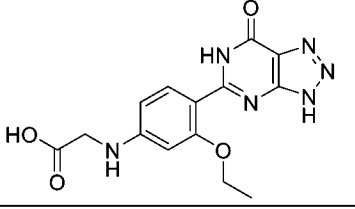
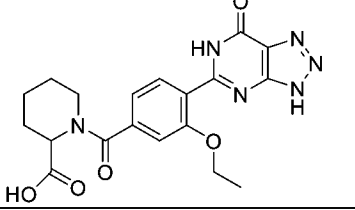
【0213】 下列化合物(化合物137至192)係使用如實例1至36中描述之類似方法製備。

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
137		5-(4-胺基-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	273.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
138		N-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)乙醯胺	315.1
139		3-乙氧基-N-甲基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺	391.1
140		3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺	378.1
141		3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺	378.1
142		3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲腈	283.1
143		5-(2-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	326.1
144		4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲酸	258.1
145		5-(2-乙氧基-4-(羟基甲基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	288.1
146		2-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸	316.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
147		5-(2-羥基-4-(1H-四唑-5-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	296.1 (M - H)
148		5-(4-(羥基甲基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	244.1
149		2-(4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸	272.1
150		3-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮	342
151		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)二羥基硼酸	302.1
152		N-(N,N-二甲基胺磺鹽基)-3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯胺	408.1
153		5-(3-乙氧基-3'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	402.1
154		3'-乙氧基-2-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	392.1
155		3'-乙氧基-4-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	392.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
156		3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧醯胺	377.1
157		3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3,5-二羧酸	422.1
158		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)-L-脯胺酸	399.2
159		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)-D-脯胺酸	399.1
160		(S)-1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)吡咯啉-3-羧酸	399.2
161		(R)-1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)吡咯啉-3-羧酸	399.2
162		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-L-脯胺酸	371.1
163		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-D-脯胺酸	371.2

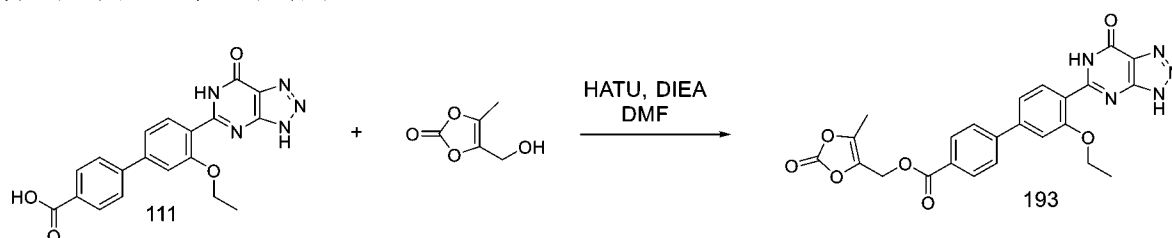
化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
164		4-((3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)胺基)丁酸	359.2
165		5-(2-乙氧基-4-(2-側氧基吡咯啶-1-基)苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	341.1
166		(S)-1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡咯啶-3-羧酸	371.2
167		(R)-1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡咯啶-3-羧酸	371.1
168		3-((3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)胺基)丙酸	345.1
169		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)-D-麩胺酸	431.2
170		(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)甘胺酸	331.1
171		1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)哌啶-2-羧酸	413.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
172		1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲醯基)哌啶-3-羧酸	413.1
173		1-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)哌啶-3-羧酸	385.1
174		5-(4-苯甲基-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮	348.2
175		2-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲基)苯甲酸	392.1
176		3-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲基)苯甲酸	392.2
177		4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯甲基)苯甲酸	392.2
178		4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1H-吡咯-2-羧酸	367.1
179		3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	394.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
180		4-氯-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	412.1
181		4-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	393.1
182		3'-乙氧基-4-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	408.2
183		3'-乙氧基-4-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	396.1
184		4-乙醯胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	435.2
185		3'-乙氧基-5-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	392.2
186		3'-乙氧基-2-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸	396.1
187		2-(3-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻唑-4-羧酸	385.1

化合物	結構	化學名稱	m/z (M+H) ⁺
188		2-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噁唑-4-羧酸	369.1
189		5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)呋喃-2-羧酸	368.1
190		5-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)噻吩-3-羧酸	384.1
191		3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸乙酯	406.2
192		4-(3-乙氧基-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸	381.1

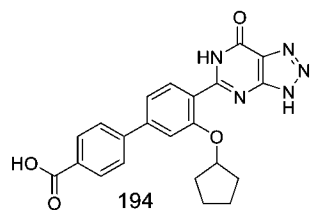
實例37：3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(化合物193)之合成



【0214】在8 mL小瓶中添加於DMF (1.00 mL)中之3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(50.0 mg, 0.132 mmol, 1.0當量)、HATU (61.0 mg, 0.160 mmol, 1.2

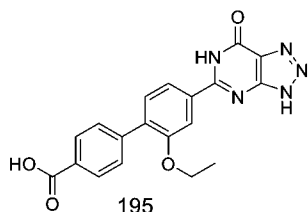
當量)及DIEA (52.0 mg, 0.402 mmol, 3.0當量)。在室溫下添加4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(35.0 mg, 0.269 mmol, 2.0當量)並將該混合物攪拌6 h。粗反應(4 mL)藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(25.1 mg, 37%)。LCMS (ESI) = 490.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例38：3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物194)之合成



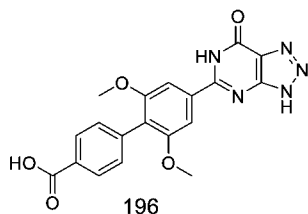
【0215】除在步驟2，實例6中使用溴環戊烷外，3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 418.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (dd, J = 12.9, 8.1 Hz, 3H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 2.09 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.53 (m, 4H)。

實例39：2'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物195)之合成



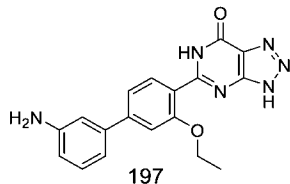
【0216】 2'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 378.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例40：2',6'-二甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物196)之合成



【0217】 2',6'-二甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 394.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H)。

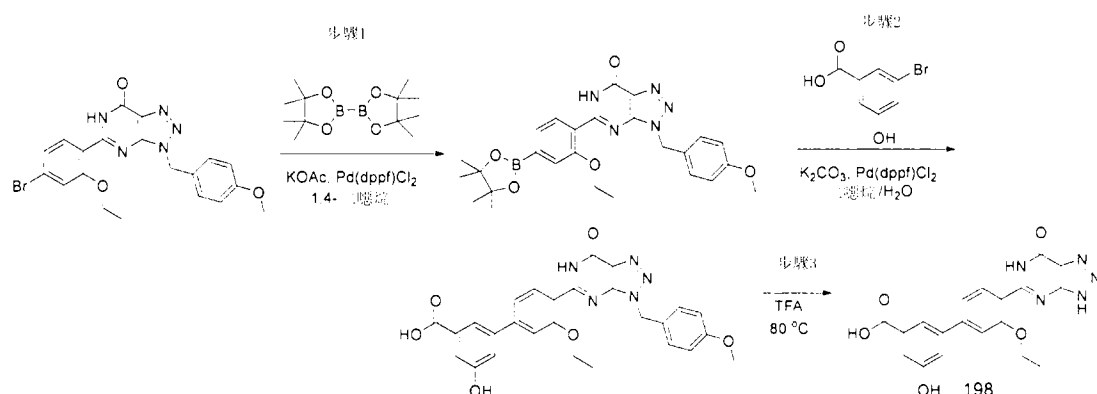
實例41：5-(3'-胺基-3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物197)之合成



【0218】 5-(3'-胺基-3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6中之程序製備。LCMS (ESI)

= 349.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 1H), 4.28 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例42：3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物198)之合成



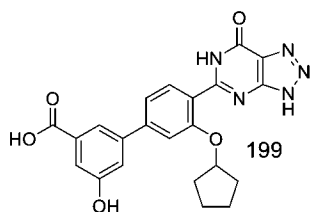
【0219】 步驟1：在室溫下在N₂下在40 mL小瓶中添加於1,4-二噁烷(10 mL)中之5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(1.00 g, 2.19 mmol, 1.0當量)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜戊硼烷)(1.11 g, 4.37 mmol, 2.0當量)及KOAc (645 mg, 6.57 mmol, 3.0當量)及pd(dppf)Cl₂ (160 mg, 0.219 mmol, 0.10當量)。在100°C下將所得混合物攪拌2 h，然後該反應在室溫下藉由添加水(100 mL)淬滅。沈澱固體藉由過濾收集及用水(2x10 mL)及石油醚(2x10 mL)洗並乾燥以提供呈棕色固體之5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(1.3 g, 粗)。LCMS (ESI) = 502.2 [M + H]⁺。

【0220】 步驟2：在8 mL小瓶中添加5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基

-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(50.0 mg, 0.099 mmol, 1.0當量)、3-溴-5-羥基苯甲酸(32.0 mg, 0.147 mmol, 1.5當量)、K₂CO₃ (41.0 mg, 0.297 mmol, 3.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol, 0.14當量)、二噁烷(1.0 mL)及H₂O (0.10 mL)。在80°C下在N₂下將所得混合物加熱2 h, 然後容許冷卻至室溫。用HCl (aq.)將該混合物酸化至pH 4, 及沈澱固體藉由過濾收集以提供呈棕色固體之3'-乙氧基-5-羥基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(53 mg)。LCMS (ESI) = 514.2 [M + H]⁺。

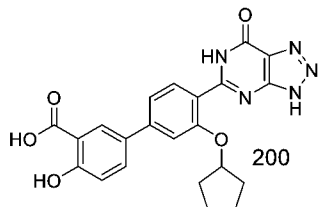
【0221】 步驟3：在小瓶中添加3'-乙氧基-5-羥基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(53.0 mg, 0.103 mmol, 1.0當量)、三氟乙酸(2.0 mL)。在80°C下將所得混合物攪拌2 h。容許將該混合物冷卻至室溫。在真空下濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(6.3 mg, 16%)。LCMS (ESI) = 394.1 [M + H]⁺。LCMS (ESI) = 394.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 4H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H)。

實例43：3'-(環戊氧基)-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物199)之合成



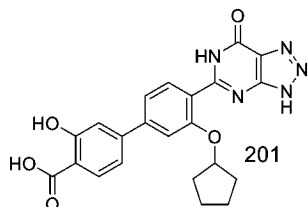
【0222】 除在實例6步驟2中使用溴環戊烷外，3'-(環戊氧基)-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例6及42中之程序製備。LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.04 - 1.78 (m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 4H)。

實例44：3'-(環戊氧基)-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物200)之合成



【0223】 3'-(環戊氧基)-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例42中之程序製備。LCMS (ESI) = 434.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 2.16 - 1.74 (m, 4H), 1.76 - 1.47 (m, 4H)。

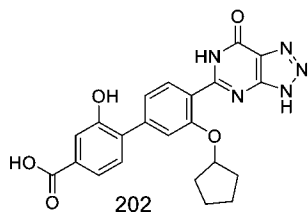
實例45：3'-(環戊氧基)-3-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物201)之合成



【0224】 3'-(環戊氧基)-3-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例42中之程序製備。

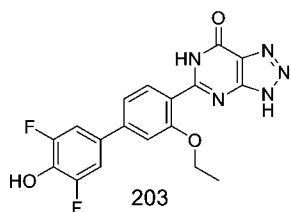
LCMS (ESI) = 434.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 4H)。

實例46：3'-(環戊氧基)-2-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物202)之合成



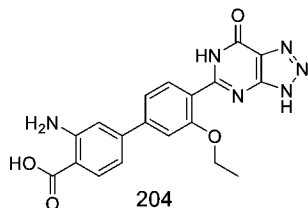
【0225】 3'-(環戊氧基)-2-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例42中之程序製備。LCMS (ESI) = 434.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.2, 5.7$ Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 2H), 5.23 (tt, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.04 - 1.77 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 4H)。

實例47：5-(3-乙氧基-3',5'-二氟-4'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物203)之合成



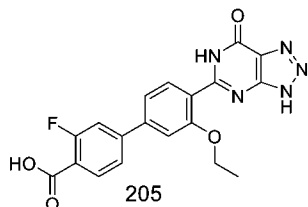
【0226】 5-(3-乙氧基-3',5'-二氟-4'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例42中之程序製備。LCMS (ESI) = 386.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例48：3-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物204)之合成



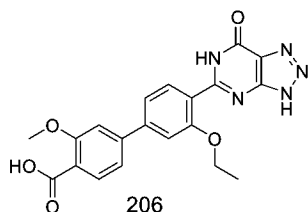
【0227】除在步驟2中使用Pd(DTBPF)Cl₂外，3-胺基-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例42中之程序製備。LCMS (ESI) = 392.4 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例49：3'-乙氧基-3-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物205)之合成



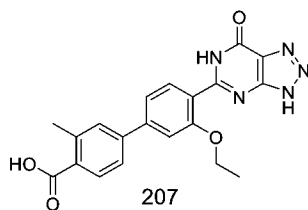
【0228】3'-乙氧基-3-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例48中之程序製備。LCMS (ESI) = 396.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例50：3'-乙氧基-3-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物206)之合成



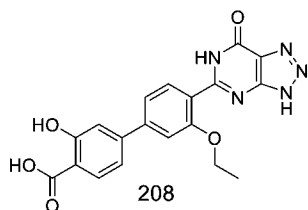
【0229】 3'-乙氧基-3-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例48中之程序製備。LCMS (ESI) = 408.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 4H), 7.42 (s, 3H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 6H)。

實例51：3'-乙氧基-3-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物207)之合成



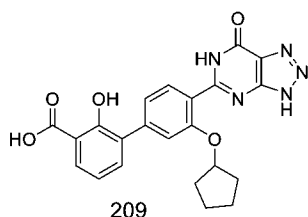
【0230】 3'-乙氧基-3-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例48中之程序製備。LCMS (ESI) = 392.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.89 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例52：3'-乙氧基-3-羟基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物208)之合成



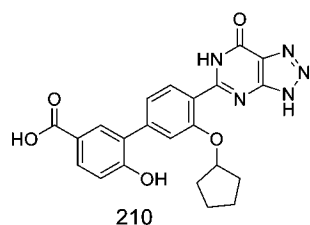
【0231】 3'-乙氧基-3-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例48及9中之程序製備自4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯。LCMS (ESI) = 394.01 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例53：3'-(環戊氧基)-2-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物209)之合成



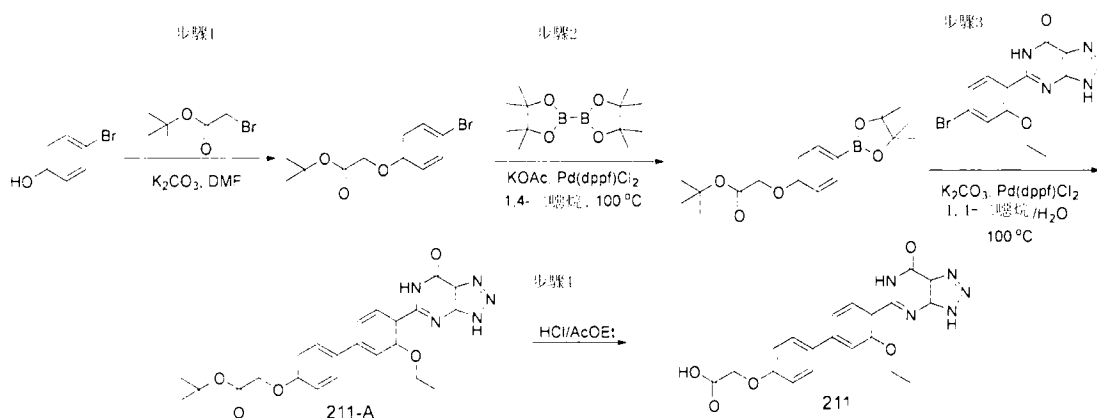
【0232】 3'-(環戊氧基)-2-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例42及9中之程序製備自3-溴-2-羥基苯甲酸甲酯。LCMS (ESI) = 434.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.90 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 2.09 - 1.80 (m, 4H), 1.60-1.80 (m, 4H)。

實例54：3'-(環戊氧基)-6-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物210)之合成



【0233】 3'-((環戊氧基)-6-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例42及9中之程序製備自3-溴-4-羥基苯甲酸甲酯。LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.80 - 1.51 (m, 4H)。

實例 55：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙酸(化合物211)之合成



【0234】 步驟 1：在 40 mL 小瓶中添加 4-溴苯酚 (1.00 g，5.78 mmol，1.0當量)、DMF (10 mL)。在 0°C 下向上文混合物分批添加碳酸鉀 (420 mg，17.5 mmol，3.0當量)。在 0°C 下將所得混合物再攪拌 30 min。向上文混合物添加 2-溴乙酸第三丁酯 (1.40 g，7.18 mmol，1.24當量)。在室溫下攪拌所得混合物直至 TLC 分析顯示初始材料之消耗。所得混合物用水 (100 mL) 稀釋。所得混合物用 EtOAc (3x100 mL) 萃取。經組合之有機

層用鹽水(3x100 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。此提供呈無色油之2-(4-溴苯氧基)乙酸第三丁酯(1.1 g，66%)。

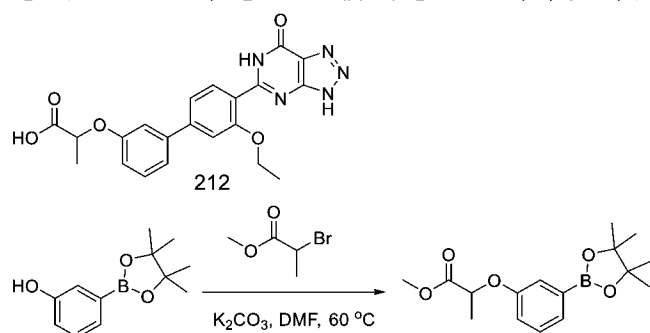
【0235】 步驟2：在40 mL小瓶中添加2-(4-溴苯氧基)乙酸第三丁酯(300 mg，1.04 mmol，1.0當量)、雙(頻哪醇基)二硼(293 mg，1.15 mmol，1.1當量)、Pd(dppf)Cl₂ (60.0 mg，0.082 mmol，0.08當量)、KOAc (308 mg，3.14 mmol，3.0當量)及二噁烷(5.0 mL)。在80°C下在N₂下將所得混合物攪拌4 h。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈無色油之2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)乙酸第三丁酯(240 mg，69%)。LCMS (ESI) = 333.2 [M - H]⁺。

【0236】 步驟3：在8 mL小瓶中添加2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)乙酸第三丁酯(80 mg，0.239 mmol，1.0當量)、5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(120 mg，0.36 mmol，1.5當量)、K₂CO₃ (99.0 mg，0.716 mmol，3.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (16.0 mg，0.022 mmol，0.09當量)、二噁烷(2.0 mL)及H₂O (0.20 mL)。在100°C下在N₂下將所得混合物攪拌16 h。過濾所得混合物，並在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙酸第三丁酯(75 mg，68%)。

【0237】 步驟4：在50 mL圓底燒瓶中添加2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙酸第三丁酯(75.0 mg，0.162 mmol，1.0當量)及1M HCl/EtOAc (10 mL)。在50°C下將所得混合物攪拌16 h。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑

并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)乙酸(19.6 mg, 30%)。LCMS (ESI) = 408.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.06 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例56：(±)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物212)之合成

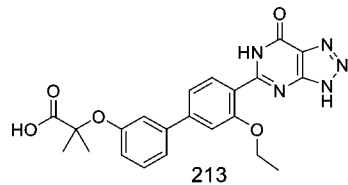


【0238】 在室溫下向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯酚(1.00 g, 4.54 mmol, 1.0當量)及2-溴丙酸甲酯(1.14 g, 6.82 mmol, 1.5當量)於DMF (10.0 mL)中之經攪拌溶液添加K₂CO₃ (1.26 g, 9.09 mmol, 2.0當量)。在60℃下將所得混合物攪拌16 h, 然後該混合物用水(30 mL)稀釋並用EtOAc (2x20 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(20 mL)洗, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基]丙酸甲酯(520 mg, 37%)。

2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例1及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 422.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.0

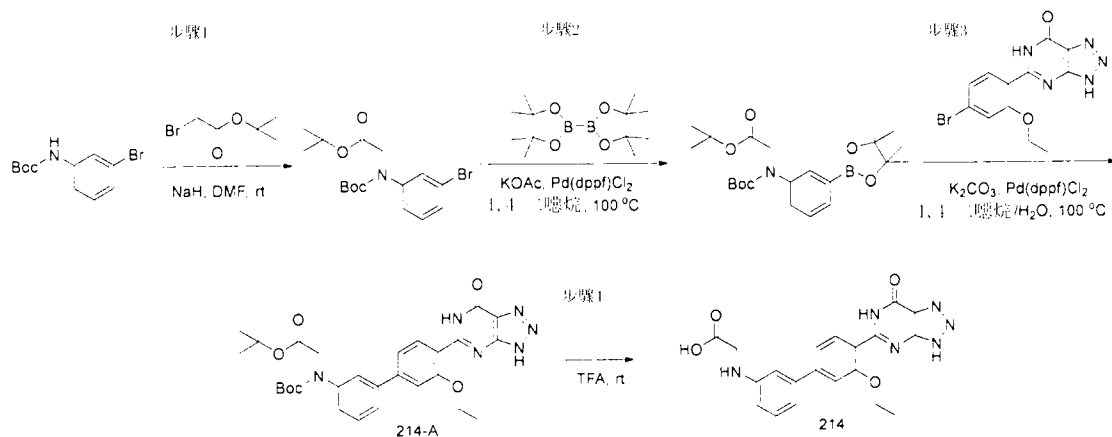
Hz, 1H), 4.45 - 4.25 (m, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 6H)。

實例 57：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-2-甲基丙酸(化合物213)之合成



【0239】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-2-甲基丙酸係使用實例56、1及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 436.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例58：(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(化合物214)之合成



【0240】 步驟1：在室溫下在40 mL小瓶中添加N-(3-溴苯基)胺甲酸第三丁酯(1.00 g，3.68 mmol，1.0當量)、2-溴乙酸第三丁酯(1.07 g，5.51 mmol，1.5當量)、NaH (220 mg，5.51 mmol，1.5當量，60%)及DMF (10.0 mL)。將該混合物攪拌1 h，然後該反應用冰水(50 mL)淬滅。

所得混合物用EtOAc (2x20 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(1x20 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈無色油之N-(3-溴苯基)-N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸第三丁酯(800 mg，56%)。LCMS (ESI) = 372 [M + H]⁺。

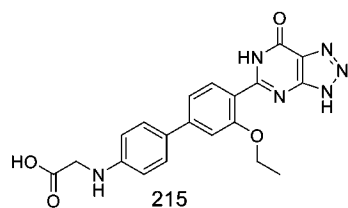
【0241】 步驟2：在8 mL小瓶中添加N-(3-溴苯基)-N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸第三丁酯(300 mg，0.777 mmol，1.0當量)、雙(頻哪醇基)二硼(296 mg，1.16 mmol，1.5當量)、Pd(dppf)Cl₂ (56.8 mg，0.078 mmol，0.10當量)、KOAc (229 mg，2.33 mmol，3.0當量)及二噁烷(5 mL)。在100℃下將該混合物攪拌2 h。將所得混合物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，及殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈無色油之N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)甘胺酸第三丁酯(270 mg，80%)。

【0242】 步驟3：在8 mL小瓶中添加5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(70.0 mg，0.208 mmol，1.0當量)、N-(第三丁氧基羰基)-N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)甘胺酸第三丁酯(135 mg，0.312 mmol，1.5當量)、K₂CO₃ (57.6 mg，0.416 mmol，2.0當量)、Pd(dppf)Cl₂ (15.2 mg，0.021 mmol，0.1當量)、二噁烷(1 mL)及H₂O (0.3 mL)。在100℃下將所得混合物攪拌16 h。容許將該混合物冷卻至室溫並用2 M HCl酸化至pH 6至7。該混合物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰白色固體之N-(第三丁氧基羰基)-N-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸第三丁酯(50 mg，43%)。

【0243】 步驟4：在室溫下在8 mL小瓶中添加N-(第三丁氧基羰基)-

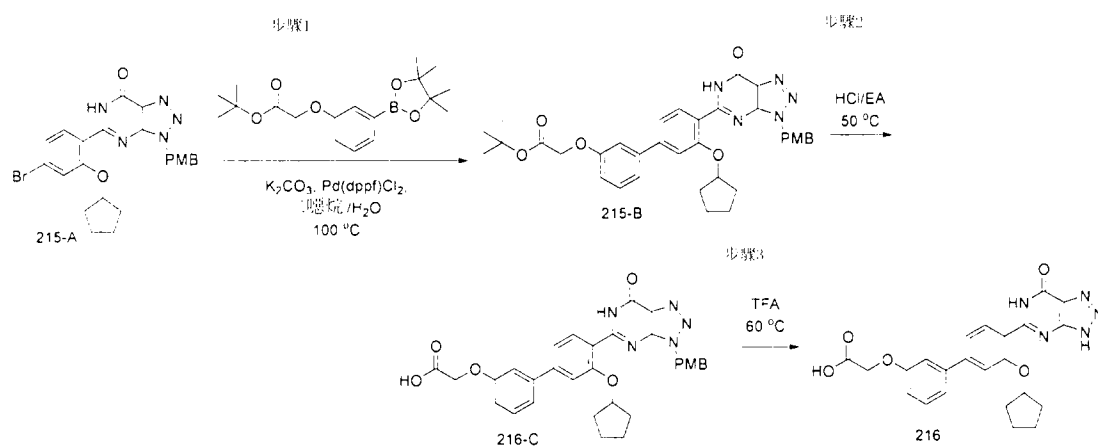
N-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸第三丁酯(50.0 mg, 0.089 mmol, 1.0當量)及TFA (1.0 mL)。在室溫下將所得混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮所得混合物。所得混合物用DMSO (2 mL)稀釋，然後藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(9.1 mg, 25%)。LCMS (ESI) = 407.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例59：(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)甘胺酸(化合物215)之合成



【0244】 (3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)甘胺酸係使用實例58中之程序製備。LCMS (ESI) = 407.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例60：2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(化合物216)之合成



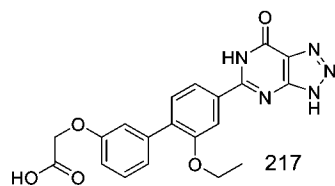
【0245】 步驟1：在8 mL小瓶中添加5-(4-溴-2-(環戊氧基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(200 mg，0.403 mmol，1.0當量)及2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)乙酸第三丁酯(202 mg，0.604 mmol，1.5當量)、 K_2CO_3 (167 mg，1.21 mmol，3.0當量)、 $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2 (32.9 mg，0.040 mmol，0.10當量)、二噁烷(3.0 mL)及 H_2O (0.30 mL)。在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下將該混合物攪拌2 h。容許將該混合物冷卻至室溫，及殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰白色固體之2-((3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸第三丁酯(250 mg)。

【0246】 步驟2：在40 mL小瓶中添加於EA (5.0 mL飽和溶液)中之2-((3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸第三丁酯(250 mg，0.401 mmol，1.0當量)及HCl (氣體)。在 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 下將所得混合物攪拌3 h。在減壓下濃縮所得混合物以提供2-((3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(200 mg)，其無需純化即可用於下一步驟中。

【0247】 步驟3：在8 mL小瓶中添加2-((3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲

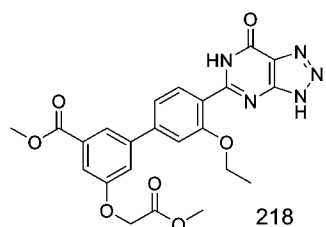
氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(200 mg, 0.352 mmol, 1.0當量)及TFA (3.0 mL)。在60°C下將該混合物攪拌2 h。在減壓下濃縮該混合物，及粗殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(19.6 mg, 12%)。LCMS (ESI) = 448.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.81 - 1.51 (m, 4H)。

實例 61：2-((2'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(化合物217)之合成



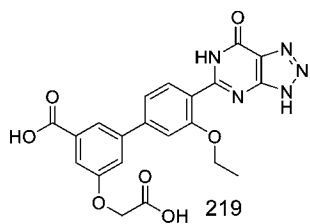
2-((2'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸係使用實例60中之程序製備。LCMS (ESI) = 408.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.68 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例62：3'-乙氧基-5-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯(化合物218)之合成



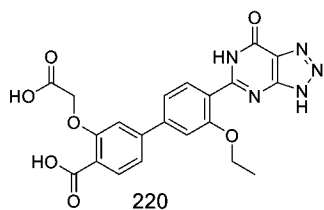
【0248】 3'-乙氧基-5-(2-甲氧基-2-側氧基乙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸甲酯係使用實例55中之程序製備自3-溴-5-羥基苯甲酸甲酯及溴乙酸甲酯。LCMS (ESI) = 480.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例 63：5-(羧基甲氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸(化合物219)之合成



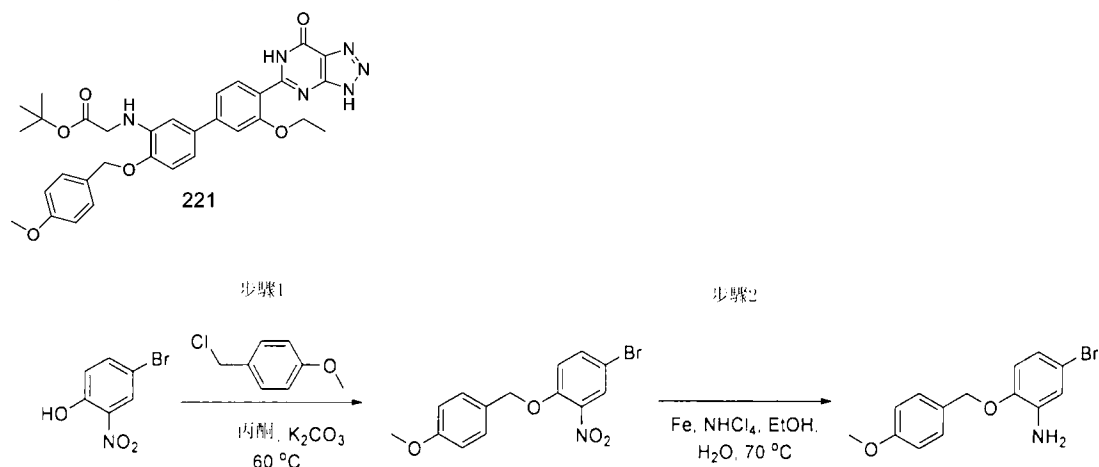
【0249】 5-(羧基甲氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-羧酸係使用實例9中之程序合成自化合物218。LCMS (ESI) = 452.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 4.47 - 4.24 (m, 4H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例 64：3-(羧基甲氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物220)之合成



【0250】 3-(羧基甲氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例55、42及9中之程序合成自4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯及溴乙酸甲酯。LCMS (ESI) = 452.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例65：(3'-乙氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸第三丁酯(化合物221)之合成



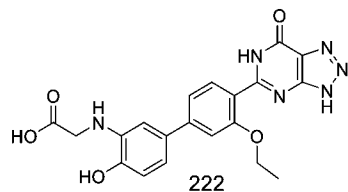
【0251】 步驟1：在100-mL圓底燒瓶中放置4-溴-2-硝基苯酚(1.00 g，4.59 mmol，1.0當量)、4-氯苯甲醚(0.90 g，6.31 mmol，1.4當量)、 K_2CO_3 (1.90 g，13.7 mmol，3.0當量)及丙酮(20 mL)。在60°C下將所得溶液攪拌過夜。在真空下濃縮所得混合物，及殘餘物藉由矽膠層析術以乙酸乙酯/石油醚(5/95)純化以提供呈黃色油之4-溴-1-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-硝基苯(850 mg，57%)。LCMS (ESI) = 338.0 $[M + H]^+$ 。

【0252】 步驟2：在100-mL圓底燒瓶中放置於EtOH (20 mL)及 H_2O

(2 mL)中之4-溴-1-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-2-硝基苯(850 mg, 2.51 mmol, 1.0當量)、NH₄Cl (668 mg, 12.5 mmol, 5.0當量)、Fe (420 mg, 7.52 mmol, 3.0當量)。在70℃下將所得溶液攪拌20 min。過濾固體，並在真空下濃縮所得混合物以提供呈棕色固體之5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯胺(700 mg, 90%)。LCMS (ESI) = 308.0 [M + H]⁺。

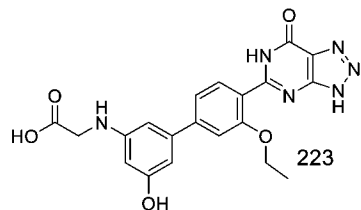
【0253】 (3'-乙氧基-4-((4-甲氧基苯甲基)氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸第三丁酯(化合物221)係使用來自實例58之程序製備。LCMS (ESI) = 599.3 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.14 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.95 (m, 3H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例66：(3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(化合物222)之合成



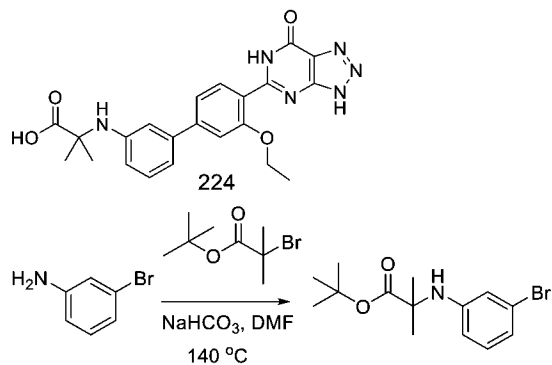
【0254】 (3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸係使用實例55步驟4中之方法製備自化合物221。LCMS (ESI) = 423.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例67：(3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(化合物223)之合成



【0255】 (3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸係使用實例65及60中之程序製備自3-溴-5-硝基苯酚及5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 423.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (dt, J = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 6.43 - 6.32 (m, 2H), 6.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例68：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-甲基丙酸(化合物224)之合成

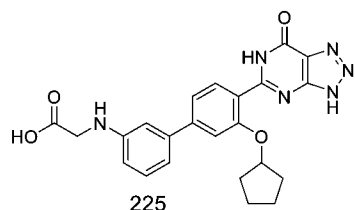


【0256】 在40 mL小瓶中，在140 °C下將3-溴苯胺(1.00 g，5.81 mmol，1.0當量)、2-溴-2-甲基丙酸第三丁酯(1.50 g，6.72 mmol)、NaHCO₃ (1.50 g，17.9 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物加熱16 h。容許將該混合物冷卻至室溫及殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈棕色

油之2-((3-溴苯基)胺基)-2-甲基丙酸第三丁酯(120 mg, 7%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.43 (s, 9H)。

【0257】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)-2-甲基丙酸係使用如實例42及60中描述之類似方法製備自5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.94 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

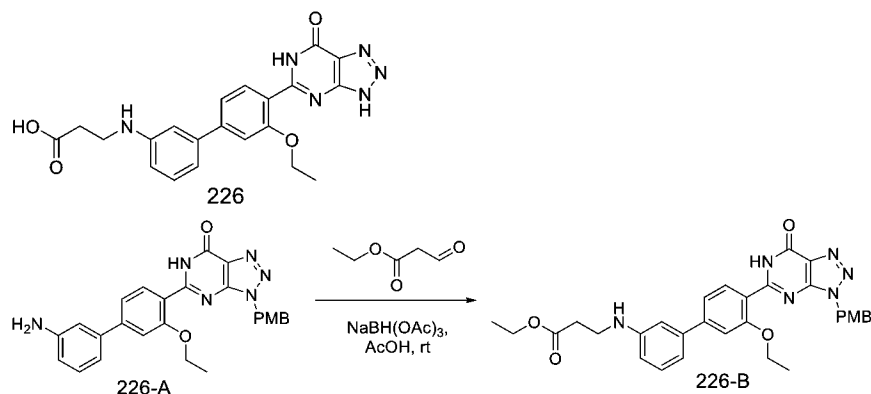
實例69：(3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(化合物225)之合成



【0258】 (3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸係使用實例58中之程序製備。LCMS (ESI) = 447.2 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dq, J = 3.5, 1.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 7.8, 2.2 Hz, 1H), 5.15 (dt, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.06 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.53 (m, 4H)。

實例70：3-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并

[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)丙酸(化合物226)之合成



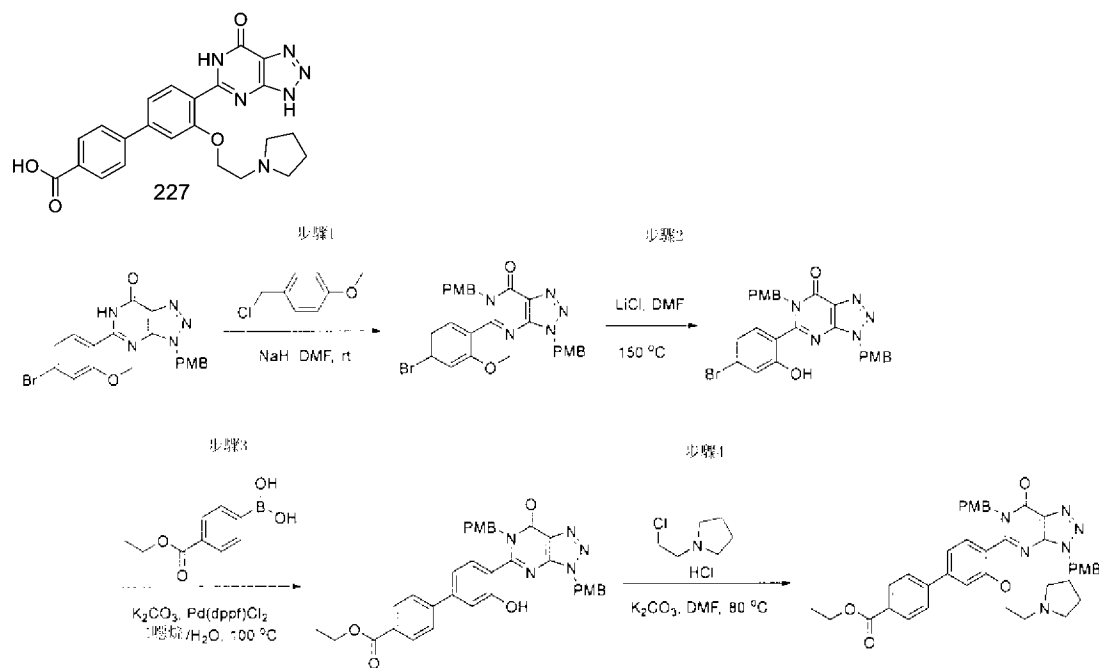
【0259】 5-(3'-胺基-3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例1中之程序製備。

步驟1：在室溫下向5-(3'-胺基-3-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(80.0 mg, 0.171 mmol, 1.0當量)及3-側氧基丙酸乙酯(0.50 mL)於AcOH (1.0 mL)中之經攪拌溶液分批添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (362 mg, 1.71 mmol, 10當量)。將所得混合物攪拌10 min, 然後所得混合物用水(10 mL)稀釋。用 NaHCO_3 將該混合物鹼化至pH 8, 及所得混合物用EA (3x10 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(20 mL)洗, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈淡黃色固體之3-((3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)丙酸乙酯(65 mg, 40%)。

【0260】 3-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)胺基)丙酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 421.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.9$ Hz,

1H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例71：4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物227)之合成



【0261】 5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6中之程序製備。

【0262】 步驟1：在室溫下在 N_2 下向5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(500 mg, 1.13 mmol, 1.0當量)於DMF (5.0 mL)中之經攪拌溶液分批添加NaH (90.4 mg, 2.26 mmol, 2.0當量, 60%)。在室溫下將所得混合物攪拌30 min, 然後滴加4-甲氧基苯甲基氯化物(212 mg, 1.36 mmol, 1.2當量)。將所得混合物攪拌24 h, 然後藉由添加水(20 mL)淬滅。該混合物用EA (2x20 mL)萃取, 及經組合之有機層用鹽水(20 mL)洗, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色固體

之5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(370 mg, 58%)。

【0263】 步驟2：向5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(250 mg, 0.445 mmol, 1.0當量)於DMF (5.0 mL)中之經攪拌溶液添加LiCl (188 mg, 4.44 mmol, 10當量)。在150°C下將所得混合物攪拌9 h, 然後容許冷卻至室溫。該反應藉由添加水(20 mL)淬滅並用濃HCl酸化至pH 3至4。該混合物用EA (3x10 mL)萃取, 及經組合之有機層用鹽水(20 mL)洗, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾, 並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰色固體之5-(4-溴-2-羥基苯基)-3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(230 mg, 55%)。

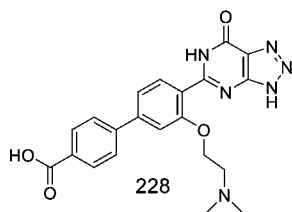
【0264】 步驟3：向5-(4-溴-2-羥基苯基)-3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(200 mg, 0.212 mmol, 1.0當量)及4-(乙氧基羰基)苯基二羥基硼酸(61.6 mg, 0.317 mmol, 1.5當量)於二噁烷(3.0 mL)及H₂O (0.30 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (87.7 mg, 0.635 mmol, 3.0當量)及pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (15.5 mg, 0.021 mmol, 0.10當量)。在100°C下在N₂下攪拌2 h後, 在減壓下濃縮該混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰色固體之4'-(3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-羧酸乙酯(150 mg, 34%)。

【0265】 步驟4：在室溫下向4'-(3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-羥基-[1,1'-聯苯]-4-羧酸乙酯(150 mg, 0.243 mmol, 1.0當量)及1-(2-氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽(12.4

mg, 0.073 mmol, 1.0當量)於DMF (2.0 mL)中之經攪拌溶液添加 K_2CO_3 (30.2 mg, 0.219 mmol, 3.0當量)。在80°C下將所得混合物攪拌2 h。所得混合物用水(10 mL)稀釋。所得混合物用EA (3x5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(10 mL)洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色固體之4'-(3,6-雙(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸乙酯(65 mg, 37%)。

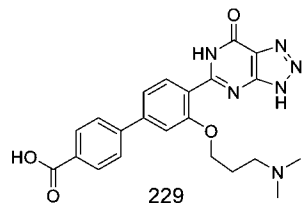
【0266】 4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 447.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.77 (s, 4H), 1.76 (s, 4H)。

實例72：3'-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物228)之合成



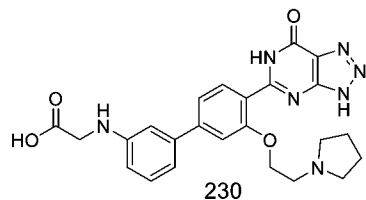
【0267】 3'-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例71中之程序製備。LCMS (ESI) = 421.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 4.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.82 (s, 6H)。

實例 73：3'-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物229)之合成



【0268】 3'-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例71中之程序製備。LCMS (ESI) = 435.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 3H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.99 (q, J = 6.6 Hz, 2H)。

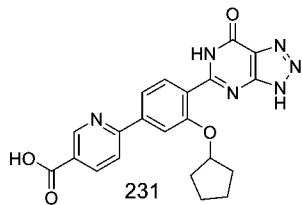
實例 74：(4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸(化合物230)之合成



【0269】 (4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-3'-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甘胺酸係使用實例71中之程序製備，除在步驟2中進行使用1-(2-氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽之烷化外，且剩餘步驟如實例58中進行。LCMS (ESI) = 476.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.03 (s,

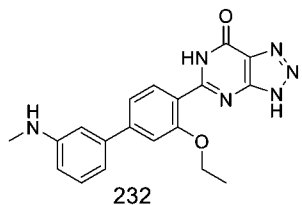
2H), 2.79 (s, 4H), 1.77 (s, 4H)。

實例75：6-(3-(環戊氧基)-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸鹼酸(化合物231)之合成



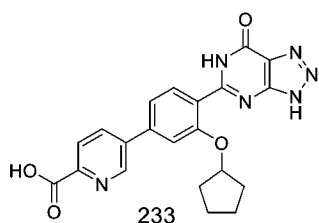
【0270】 6-(3-(環戊氧基)-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)菸酸係使用實例42中之程序製備自6-溴菸鹼酸。LCMS (ESI) = 419.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (寬s, 1H), 12.2 (寬s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 8.00 (m, 3H), 5.10-5.20 (m, 1H), 1.75-2.05 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 4H)。

實例76：5-(3-乙氧基-3'-(甲基胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物232)之合成



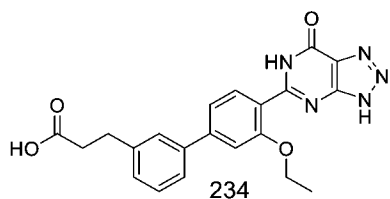
【0271】 5-(3-乙氧基-3'-(甲基胺基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6中之程序製備自N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯胺。LCMS (ESI) = 363.2 [M + H]⁺。

實例77：5-(3-(環戊氧基)-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸(化合物233)之合成



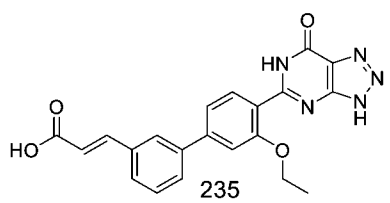
【0272】 5-(3-(環戊氧基)-4-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)吡啶甲酸係使用實例42及9中之程序製備自5-溴吡啶甲酸甲酯。LCMS (ESI) = 419.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.7 (寬s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 5.18-5.28 (m, 1H), 1.80 - 2.00 (m, 4H), 1.55-1.75 (m, 4H)。

實例78：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物234)之合成



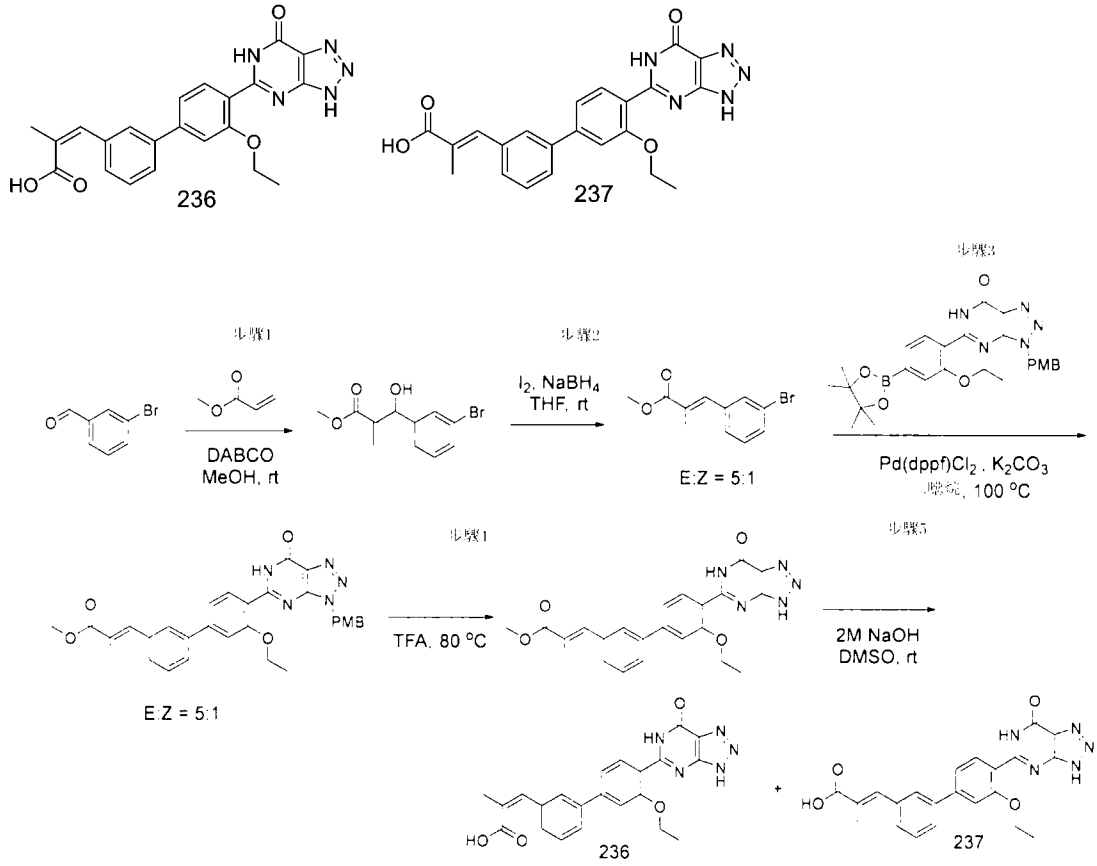
【0273】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用實例42中之程序製備自3-(3-溴苯基)丙酸。LCMS (ESI) = 406.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 2H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例79：(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物235)之合成



【0274】 (E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用實例42中之程序製備自(E)-3-(3-溴苯基)丙烯酸。LCMS (ESI) = 404.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 3H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例80：(Z)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物236)及(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物237)之合成



【0275】 步驟1：在50-mL圓底燒瓶中放置於二噁烷(0.50 mL)及H₂O (0.50 mL)中之3-溴苯甲醛(1.84 g, 9.94 mmol, 1.00當量)及丙烯酸甲酯(2.57 g, 29.8 mmol, 3.00當量)，添加DABCO (1.12 g, 9.94 mmol, 1.00當量)。在室溫下將所得溶液攪拌14 hr。將殘餘物用乙酸乙酯/石油醚(1:10)施加至矽膠管柱上。此導致2.5 g (93%)呈無色油之2-((3-溴苯基)(羥基)甲基)丙烯酸甲酯。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 - 7.35 (m, 2H), 6.24 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.88 (brs, 1H), 5.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)。

【0276】 步驟2：向2-((3-溴苯基)(羥基)甲基)丙烯酸甲酯(250 mg, 0.922 mmol, 1.00當量)添加THF (2.0 mL)及I₂ (515 mg, 2.03 mmol, 2.20當量)。將所得棕色溶液冷卻至0°C。少量添加NaBH₄ (69.8 mg, 1.84 mmol, 2.00當量)並容許將白色懸浮液攪拌17 h。該反應藉由在0°C下添加H₂O (5 mL)淬滅。所得混合物用DCM (3x5 mL)萃取。經組合之有機層用NaCl (5 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之(E)-3-(3-溴苯基)-2-甲基丙烯酸甲酯(40 mg, 17%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (dt, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (d, J = 1.5 Hz, 3H)。

【0277】 步驟3：向5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(94.7 mg, 0.188 mmol, 1.20當量)及(2E)-3-(3-溴苯基)-2-甲基丙-2-烯酸甲酯(40.0 mg, 0.157 mmol, 1.00當量)於二噁烷(1.0 mL)及H₂O (0.1 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (65.0 mg, 0.470 mmol, 3.00當量)及

pd(dppf)Cl₂ (11.5 mg, 0.016 mmol, 0.10當量)。在100℃下在氮氣氛下攪拌2 h後，在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸甲酯(100 mg)。LCMS (ESI) = 552.2 [M + H]⁺。

【0278】 步驟4：在8-mL小瓶中放置於三氟乙酸(1.0 mL)中之(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸甲酯(40.0 mg, 0.073 mmol, 1.00當量)。在80℃下將所得溶液攪拌2 hr，然後在減壓下濃縮。此導致40 mg呈黃色固體之(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸甲酯，其無需進一步純化即可繼續使用。LCMS (ESI) = 432.2 [M + H]⁺。

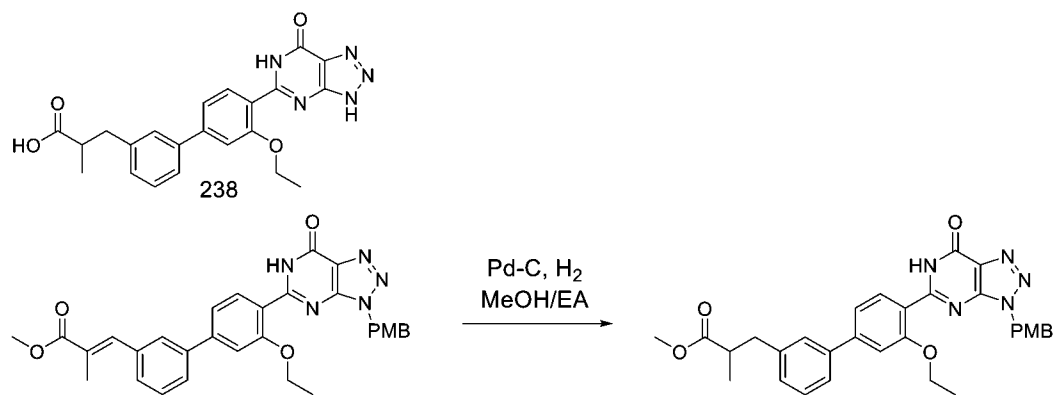
【0279】 步驟5：在8-mL小瓶中放置於DMSO (1.0 mL)中之(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸甲酯(40.0 mg)，然後添加2 N NaOH (1.0 mL)。在室溫下將所得溶液攪拌2 hr。藉由添加AcOH將pH調整至pH 6。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供1.6 mg (4.0%)呈白色固體之(Z)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(峰值1)，及8.3 mg (21%)呈白色固體之(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(峰值2)。

【0280】 (Z)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸之資料：LCMS (ESI) =

418.0 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (brs, 1H) 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 4H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 2.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0281】 (E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸之資料：LCMS (ESI) = 418.0 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.33 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

實例81：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物238)之合成

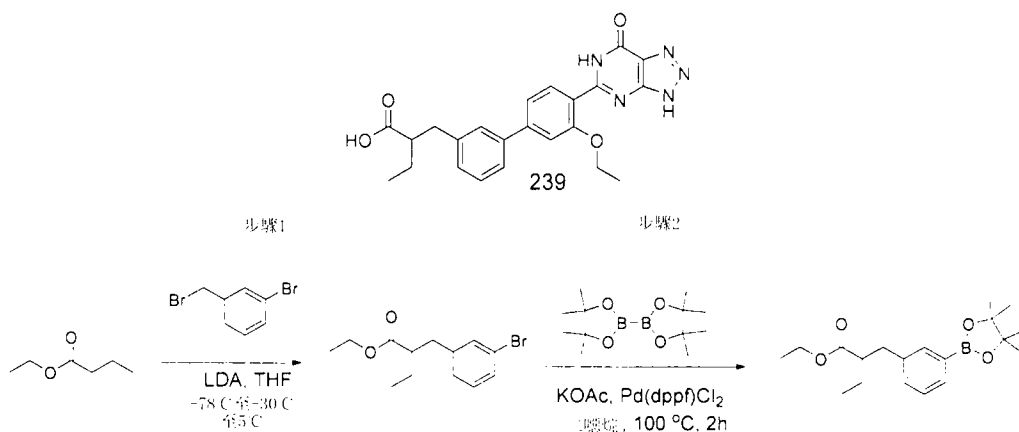


【0282】 向(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸甲酯(60.0 mg, 0.109 mmol, 1.00當量)於MeOH (1.0 mL)中之溶液添加Pd/C (10.0 mg)。由氫氣球引入氫並在室溫下將該混合物攪拌2h。使該混合物濾過矽藻土墊並在減壓下濃縮。此導致呈白色固體之3-(3'-乙氧基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-

基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(40 mg, 66%)。LCMS (ESI) = 554.3 $[M + H]^+$ 。

【0283】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 420.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

實例82：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸(化合物239)之合成



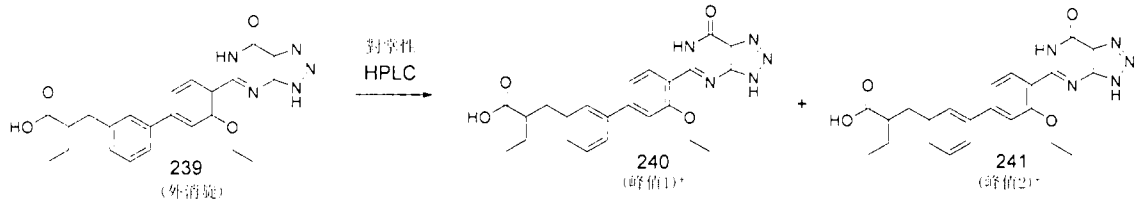
【0284】 步驟1：在-78℃下在 N_2 下向丁酸乙酯(1.00 g, 8.61 mmol, 1.00當量)於THF (20 mL)中之經攪拌溶液滴加LDA (2 M) (4.74 mL)。在-30℃下在 N_2 下將所得混合物攪拌1.5 hr。在-30℃下向上文混合物滴加1-溴-3-(溴甲基)苯(2.37 g, 9.47 mmol, 1.1當量)，歷時15 min。在-30℃下將所得混合物再攪拌3 hr。該反應藉由在5℃下添加1 M HCl (20 mL)淬滅。所得混合物用 Et_2O (3x20 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(2x20 mL)洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之2-(3-溴苯甲基)丁酸乙酯(800

mg，26.4%)。

【0285】 步驟2：在室溫下在20 ml小瓶中添加2-(3-溴苯甲基)丁酸乙酯(800 mg，2.80 mmol，1.00當量)及雙(頻哪醇基)二硼(1.42 g，5.61 mmol，2.0當量)、KOAc (551 mg，5.61 mmol，2.0當量)、二噁烷(10.0 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (205 mg，0.281 mmol，0.1當量)。在100℃下將所得混合物攪拌2 hr，然後在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯甲基)丁酸乙酯(700 mg，62%)。

【0286】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸係使用實例1及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 13.6, 8.9 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例 83：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸(化合物240及化合物241)之對映體之分離



【0287】 藉由對掌性製備型 HPLC 以 CHIRALPAK IC-3 管柱，20*250 mm，5 μm；流動相，20 mL/min.相A：正己烷/DCM=5/1，相B：乙醇(0.1%TFA)將2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三

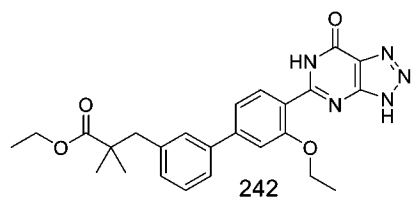
第 167 頁(發明說明書)

唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸(外消旋) (58 mg)分離為個別對映體。此導致呈白色固體之(S)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸(18 mg, 36%, ee% = 99.5%)及呈白色固體之(R)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)丁酸(17.8 mg, 36%, ee% = 99.2%)。

【0288】 化合物240 (峰值1)之資料：LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。HPLC (CHIRALPAK IC-3, 4.6x50 mm, 3 μm, 1.0 mL/min)；A：正己烷:DCM 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；25% B)：t_R = 2.27 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0289】 化合物241 (峰值2)之資料：LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。HPLC (CHIRALPAK IC-3, 4.6x50 mm, 3 μm, 1.0 mL/min)；A：正己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；25% B)：t_R = 2.78 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

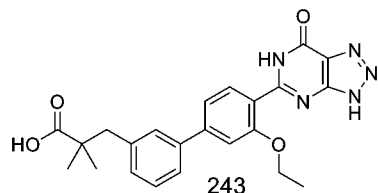
實例84：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(化合物242)之合成



【0290】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二甲基丙酸乙酯係使用實例82中之程序製備自異丁酸乙酯。LCMS (ESI) = 462.3 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (q, J

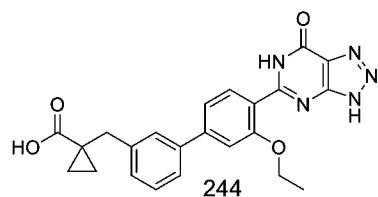
= 6.9 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H)。

實例85：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二甲基丙酸(化合物243)之合成



【0291】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2,2-二甲基丙酸係使用實例9中之酯水解程序製備。LCMS (ESI) = 434.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (s, 6H)。

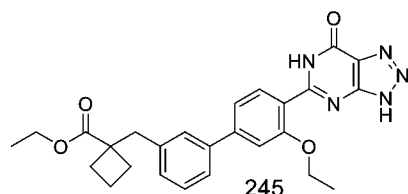
實例86：1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丙烷-1-羧酸(化合物244)之合成



【0292】 1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丙烷-1-羧酸係使用實例82及58中之程序製備自環丙烷羧酸第三丁酯。LCMS (ESI) = 433.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.29 (m, 4H), 4.31

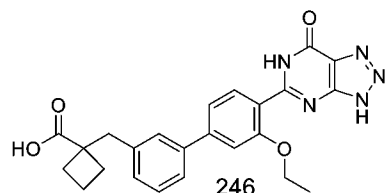
(q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (q, $J = 3.7$ Hz, 2H), 0.89 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H)。

實例 87：1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丁烷-1-羧酸乙酯(化合物245)之合成



【0293】 1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丁烷-1-羧酸乙酯係使用實例 82中之程序製備。LCMS (ESI) = 474.3 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.72 (m, 2H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

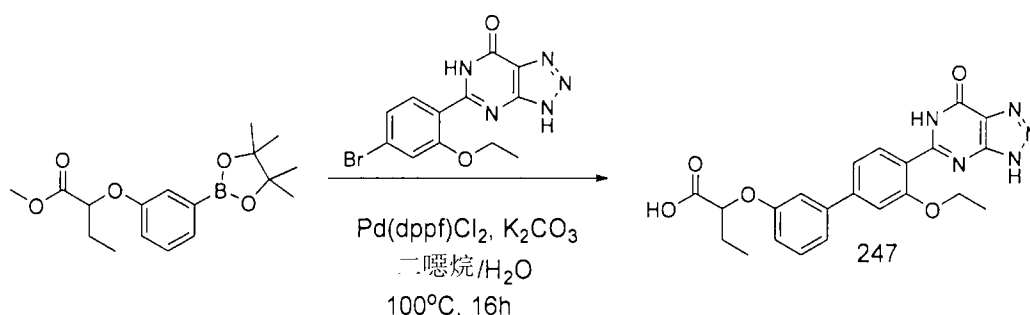
實例 88：1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丁烷-1-羧酸(化合物246)之合成



【0294】 1-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)甲基)環丁烷-1-羧酸係使用實例9中之

酯水解程序製備。LCMS (ESI) = 446.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.71 (m, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

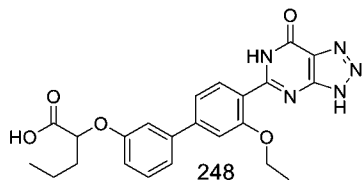
實例 89：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物247)之合成



【0295】向2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)丁酸甲酯(使用實例56中之方法製備自2-溴丁酸甲酯) (50.0 mg, 0.156 mmol, 1.00當量)及5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(52.5 mg, 0.156 mmol, 1.00當量)於二噁烷(0.50 mL)及H₂O (0.10 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (64.8 mg, 0.468 mmol, 3.00當量)及pd(dppf)Cl₂ (11.4 mg, 0.011 mmol, 0.10當量)。在100°C下在氮氣氛下攪拌16 h後，在減壓下濃縮所得混合物。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(15.7 mg, 23%)。LCMS (ESI) = 436.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 11.0, 6.9 Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz,

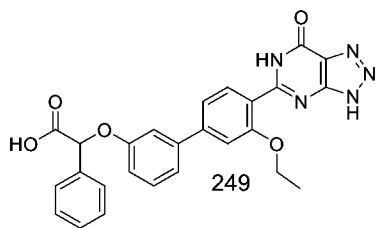
2H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例 90：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)戊酸(化合物248)之合成



【0296】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)戊酸係使用實例89中之程序製備。LCMS (ESI) = 450.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.89 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

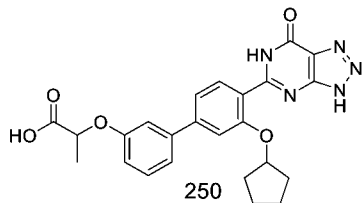
實例 91：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-2-苯基乙酸(化合物249)之合成



【0297】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-2-苯基乙酸係使用實例89中之程序製備自2-溴-2-苯基乙酸乙酯。LCMS (ESI) = 484.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.47 - 7.29 (m, 8H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.31 (q, J =

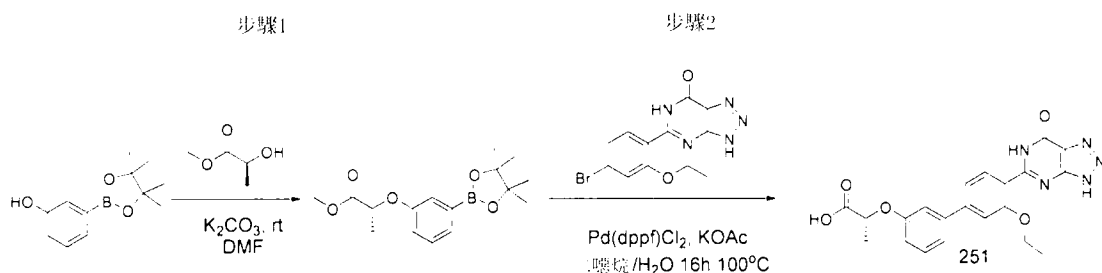
6.9 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例92：2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物250)之合成



【0298】 2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例89中之程序製備。462.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.18 (m, 1H), 4.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.02 - 1.80 (m, 4H), 1.79 - 1.59 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例93：(R)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物251)之合成

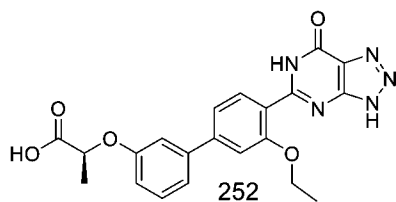


【0299】 步驟1：在0°C下在N₂氣氛下向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯酚(1.00 g, 4.54 mmol, 1.00當量)、(S)-2-羥基丙酸甲酯(0.52 g, 5.00 mmol, 1.10當量)及PPh₃ (1.55 g, 5.90 mmol, 1.30當量)於THF (10 mL)中之經攪拌溶液滴加DIAD (1.19 g, 5.91 mmol, 1.30當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。殘餘物藉

由矽膠管柱層析術純化以提供呈灰白色油之(R)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)丙酸甲酯(500 mg, 36%)。LCMS (ESI) = 307.2 [M + H]⁺。

【0300】 步驟2：向(R)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)丙酸甲酯(90.0 mg, 0.294 mmol, 1.00當量)及5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(98.8 mg, 0.294 mmol, 1.0當量)於二噁烷(1.0 mL)及H₂O (0.3 mL)中之溶液添加K₂CO₃ (122 mg, 0.882 mmol, 3.00 當量)及pd(dppf)Cl₂ (21.5 mg, 0.029 mmol, 0.1當量)。在100°C下在氮氣氛下攪拌16 h後，在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由製備型HPLC純化以提供呈灰白色固體之(R)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(15.7 mg, 13%)。LCMS (ESI) = 422.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK AD-3管柱[100*3 mm, 3 μm, 1.5 mL/min, 50%己烷:DCM (5:1) - 100% EtOH (w/0.1% TFA)]：t_R 2.01 min (峰值1)。

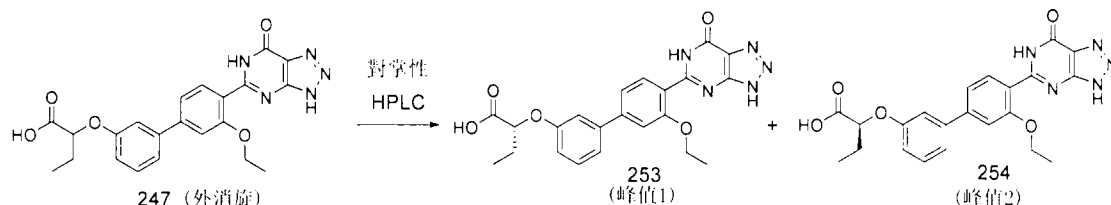
實例94：(S)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物252)之合成



【0301】 (S)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑

并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例89中之程序製備自(R)-2-羥基丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 422.1 [M + H]⁺。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK AD-3管柱[100*3 mm, 3 μm, 1.5 mL/min, 50% 己烷:DCM (5:1) - 100% EtOH (w/0.1% TFA)] t_R 3.48 min (峰值2)。

實例95：(R)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物253)及(S)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物254)之合成。



【0302】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸係使用CHIRALPAK IC-3管柱, 20*250 mm, 5 μM. A：正己烷/DCM, 5/1. B：EtOH w/0.1% TFA, 20% B純化為個別對映體。

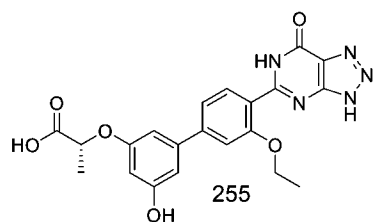
【0303】 (R)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(峰值1)之資料：LCMS (ESI) = 436.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 1H), 4.84 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。分析對掌性SFC：CHIRALPAK AD-3；100*3.0 mm, 3 μm, EtOH (0.2% MSA), 1.5 mL/min；泵B：50.0%, t_R = 1.51 min。

【0304】 (S)-2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(峰值2)之資料：

第 175 頁(發明說明書)

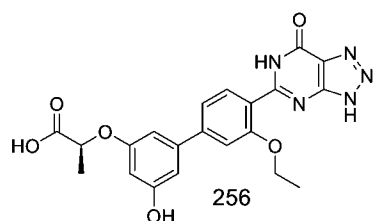
并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(峰值2)之資料：LCMS (ESI) = 436.1 [M + H]⁺。對掌性SFC：CHIRALPAK AD-3；100*3.0 mm，3 μm，EtOH (0.2% MSA)，1.5 mL/min；泵B：50.0%，t_R = 3.94 min。

實例96A：(R)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物255)之合成



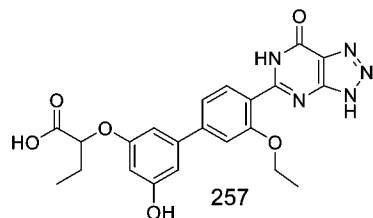
【0305】(R)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例93、42及9中之程序製備自(R)-2-(3-溴-5-羥基苯氧基)丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 438.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK AD-3 (100x3 mm，3 μM，1.5 mL/min；A：正己烷/DCM，5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；30% B)：t_R = 1.96 min (峰值1)。

實例96B：(S)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物256)之合成



【0306】 (S)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例96A中之程序製備自(S)-2-(3-溴-5-羥基苯氧基)丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 438.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.29 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK AD-3 (100x3 mm, 3 μ M, 1.5 mL/min；A：正己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；30% B)： $t_R = 2.68$ min (峰值2)。

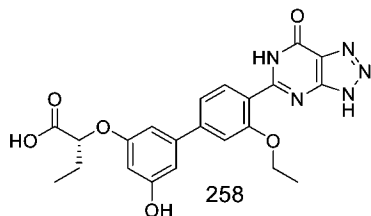
實例97：2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物257)之合成



【0307】 2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸係使用實例42及9中之程序製備自2-溴丁酸甲酯及5-溴苯-1,3-二醇。LCMS (ESI) = 452.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.68 (dt, $J = 9.3, 1.8$ Hz, 2H), 6.35 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 1.82 (dp, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J =$

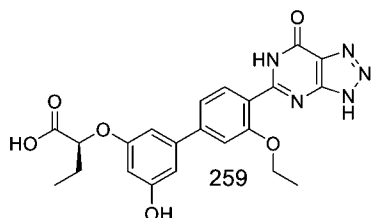
24.0 Hz, 8H)。

實例 98：(R)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物258)之合成



【0308】(R)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸係使用實例 93、42 及 9 中之程序製備自(S)-2-羥基丁酸甲酯及 5-溴苯-1,3-二醇。LCMS (ESI) = 452.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 6.70 (dt, J = 9.6, 1.7 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK ID-3 (50*4.6 mm, 3 μm, 1 mL/min；A：己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；50% B)。t_R = 1.57 min (峰值1)。

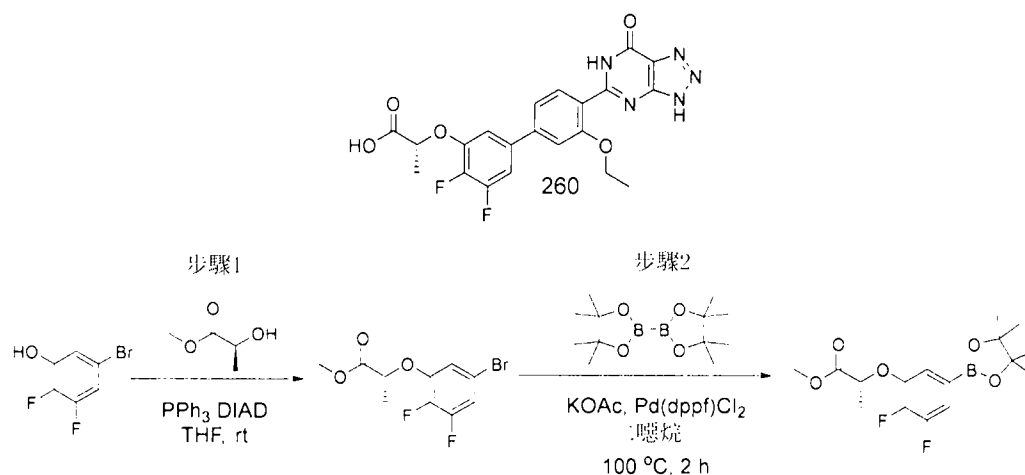
實例99：(S)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物259)之合成



【0309】(S)-2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸係藉由製備型

對掌性HPLC以CHIRALPAK IC-3管柱使用實例95中之程序製備。LCMS (ESI) = 452.1 [M + H]⁺。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK ID-3 (50*4.6 mm, 3 μm, 1 mL/min)；A：己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA；50% B。t_R = 2.43 min (峰值2)。

實例100：(R)-2-((3'-乙氧基-4,5-二氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物260)之合成



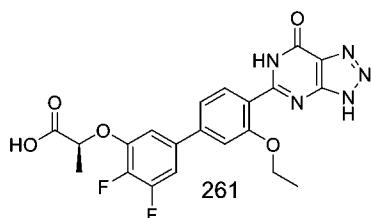
【0310】 步驟1：在50 ml圓底燒瓶中添加5-溴-2,3-二氟苯酚(500 mg, 2.32 mmol, 1.00當量)、(S)-2-羥基丙酸甲酯(479 mg, 2.87 mmol, 1.2當量)、PPh₃ (816 mg, 3.11 mmol, 1.3當量)及THF (10 mL)。在0°C下向上文混合物滴加DIAD (629 mg, 3.11 mmol, 1.3當量)，歷時15 min。在室溫下將所得混合物再攪拌12 hr，然後在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之(R)-2-(5-溴-2,3-二氟苯氧基)丙酸甲酯(450 mg, 58%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (ddd, J = 9.7, 6.3, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 5.33 - 5.11 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0311】 步驟2：在40 ml小瓶中添加(R)-2-(5-溴-2,3-二氟苯氧基)

丙酸甲酯(300 mg, 1.02 mmol, 1.00當量)及雙(頻哪醇基)二硼(310 mg, 1.22 mmol, 1.2當量)、KOAc (299 mg, 3.05 mmol, 3.0當量)、二噁烷(6.0 mL)、Pd(dppf)Cl₂ (74.4 mg, 0.102 mmol, 0.10當量), 在100°C下將所得混合物攪拌2 hr。該混合物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之(R)-2-(2,3-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯氧基)丙酸甲酯(350 mg, 92%)。

【0312】 (R)-2-((3'-乙氧基-4,5-二氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例89中之程序製備。LCMS (ESI) = 458.0 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 11.6, 6.7, 2.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.28 (tt, J = 7.0, 3.9 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。分析對掌性HPLC: CHIRALPAK IC-3 (50*4.6 mm, 3 μm, 1 mL/min; A: 正己烷/DCM, 5/1; B: EtOH w/0.1% TFA), 15% B。t_R = 1.72 min (峰值1)。

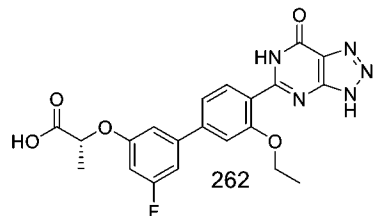
實例101: (S)-2-((3'-乙氧基-4,5-二氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物261)之合成



【0313】 (S)-2-((3'-乙氧基-4,5-二氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備自(R)-2-羥基丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 458.0 [M +

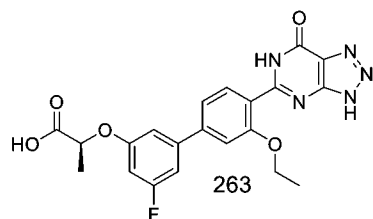
$\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 11.5, 6.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.28 (qd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK IC-3 (50*4.6 mm, 3 μm , 1 mL/min；A：正己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA)；15% B)。 $t_R = 3.79$ min (峰值2)。

實例102：(R)-2-((3'-乙氧基-5-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物262)之合成



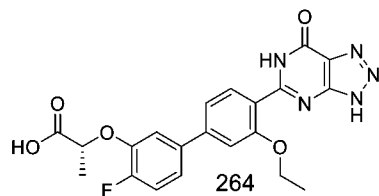
【0314】 (R)-2-((3'-乙氧基-5-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備。LCMS (ESI) = 440.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (dt, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.77 (dt, $J = 11.0, 2.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK IA-3 (50*4.6 mm, 3 μm , 1 mL/min)；A：正己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA, 50% B)。 $t_R = 0.923$ min (峰值1)。

實例103：(S)-2-((3'-乙氧基-5-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物263)之合成



【0315】 (S)-2-((3'-乙氧基-5-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備。LCMS (ESI) = 440.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.21 (dt, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.77 (dt, J = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK IA-3 (50*4.6 mm, 3 μm, 1 mL/min；A：正己烷/DCM, 5/1；B：EtOH w/0.1% TFA, 50% B)。t_R = 1.23 min (峰值2)。

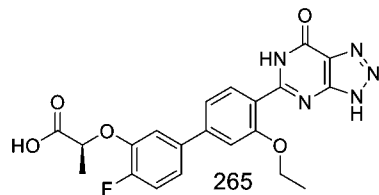
實例104：(R)-2-((3'-乙氧基-4-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物264)之合成



【0316】 (R)-2-((3'-乙氧基-4-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備。LCMS (ESI) = 440.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 10.1, 5.1, 3.1 Hz, 5H), 4.80 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

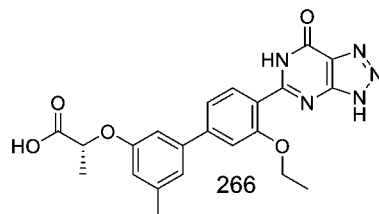
實例105：(S)-2-((3'-乙氧基-4-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]

三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物265)之合成



【0317】 (S)-2-((3'-乙氧基-4-氟-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備。LCMS (ESI) = 440. 2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 5H), 4.94 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 6.8, 2.2 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

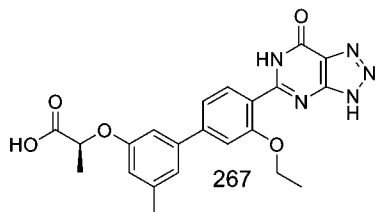
實例 106：(R)-2-((3'-乙氧基-5-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物266)之合成



【0318】 (R)-2-((3'-乙氧基-5-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備自(S)-2-羥基丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 436.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

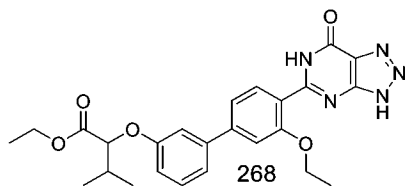
實例 107：(S)-2-((3'-乙氧基-5-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-

[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物267)之合成



【0319】 (S)-2-((3'-乙氧基-5-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例100中之程序製備自(R)-2-羥基丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 436.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

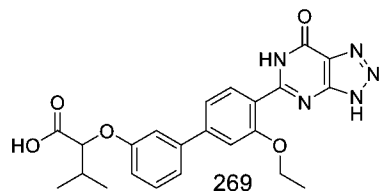
實例108：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-3-甲基丁酸乙酯(化合物268)之合成



【0320】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-3-甲基丁酸乙酯係使用實例56中之程序製備。LCMS (ESI) = 478.3 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (ddd, J = 7.9, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (dt, J =

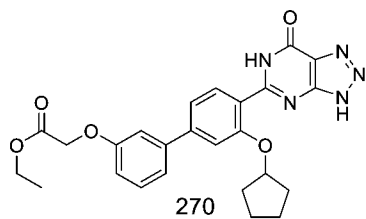
11.9, 6.7 Hz, 1H), 1.39 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 6H)。

實例109：2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-3-甲基丁酸(化合物269)之合成



【0321】 2-((3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)-3-甲基丁酸係使用實例56中之程序製備。LCMS (ESI) = 450.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (q, $J = 4.8$ Hz, 3H), 7.26 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.01 (dd, $J = 6.8, 2.6$ Hz, 6H)。

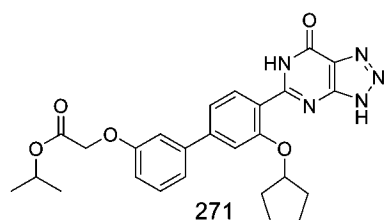
實例110：2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸乙酯(化合物270)之合成



【0322】 2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸乙酯係使用實例56中之程序製備。LCMS (ESI) = 476.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.06 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J = 8.0, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.21 (tt, $J = 5.6, 2.6$

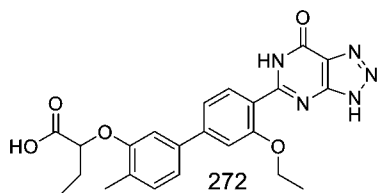
Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 1H), 1.96 (tt, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.66 (ddt, $J = 21.5, 11.0, 3.7$ Hz, 4H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

實例111：2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸異丙酯(化合物271)之合成



【0323】 2-((3'-(環戊氧基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸異丙酯係使用實例56中之程序製備。LCMS (ESI) = 490.3 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 4H), 7.28 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 8.0, 2.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 5.02 (hept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.55 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

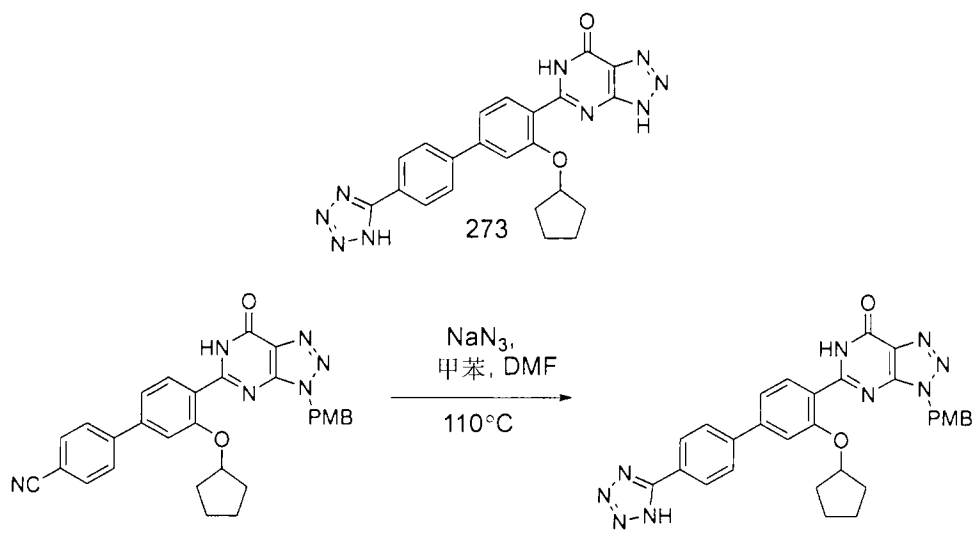
實例112：2-((3'-乙氧基-4-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸(化合物272)之合成



【0324】 2-((3'-乙氧基-4-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丁酸係使用實例42及9中之程序製備自5-溴-2-甲基苯酚及2-溴丁酸乙酯。LCMS (ESI) = 450.2 $[M +$

H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

實例113：5-(3-(環戊氧基)-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物273)之合成

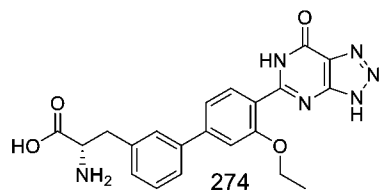


【0325】 3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈係使用實例6中之程序製備自4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯甲腈。在8-mL小瓶中放置於DMF (1.0 mL)及甲苯(1.0 mL)中之3'-(環戊氧基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-甲腈(139 mg, 0.268 mmol, 1.00當量)。添加三乙胺鹽酸鹽(92.2 mg, 0.670 mmol, 2.50當量)及疊氮化鈉(43.6 mg, 0.670 mmol, 2.50當量)，及在110℃下將所得溶液攪拌17 hr。該反應藉由添加5 mL水淬滅，並用1M HCl將該溶液之pH值調整至6。固體藉由過濾收集並在熱燈下乾燥以提供50 mg (33%)呈灰色固體之5-(3-(環戊氧基)-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并

[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 562.3 $[M + H]^+$ 。

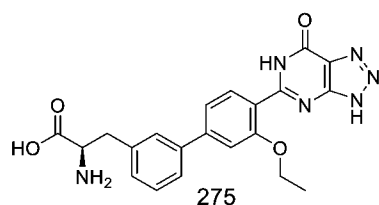
【0326】 5-(3-(環戊氧基)-4'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例6中之程序製備。LCMS (ESI) = 442.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H)。

實例 114：(S)-2-胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物274)之合成



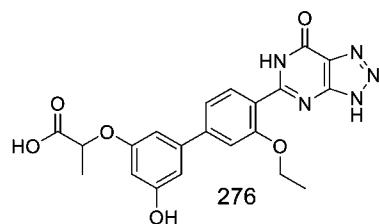
【0327】 (S)-2-胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用如先前實例中描述之類似方法製備自(S)-3-(3-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸及5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 421.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

實例 115：(R)-2-胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物275)之合成



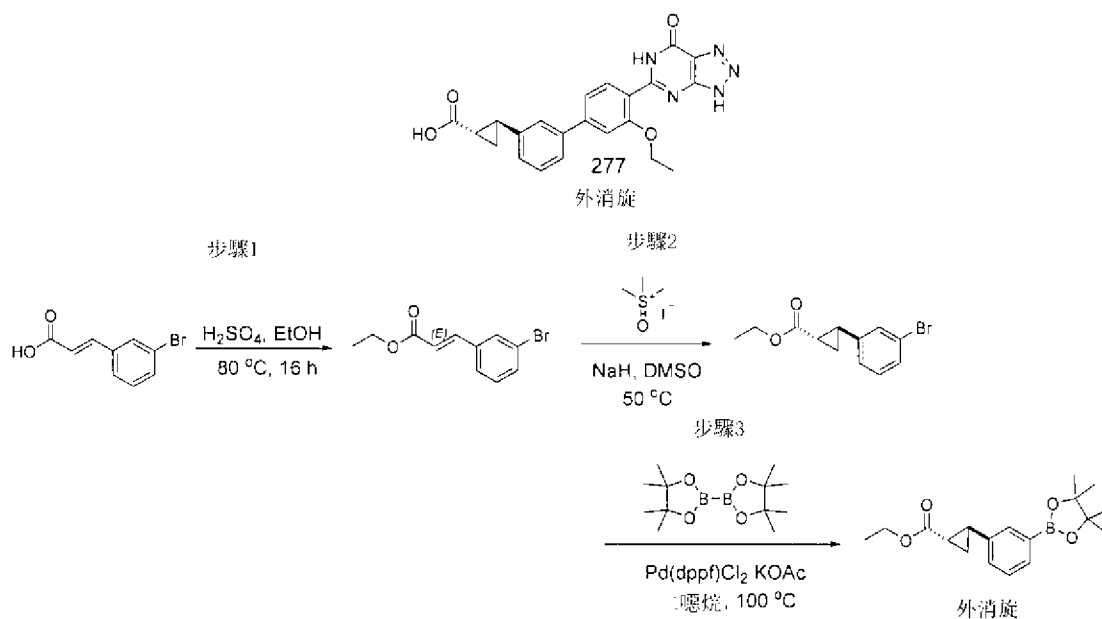
【0328】 (R)-2-胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用如先前實例中描述之類似方法製備自(R)-3-(3-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸及5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 421.2 [M + H]⁺。

實例116：2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物276)之合成



【0329】 2-((3'-乙氧基-5-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用實例96A中之程序製備自外消旋2-(3-溴-5-羥基苯氧基)丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 438.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.5, 2.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.29 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例117：外消旋-反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸(化合物277)之合成



【0330】 步驟1：在室溫下向(E)-3-(3-溴苯基)丙烯酸(2.00 g，8.81 mmol，1.00當量)於EtOH (20 mL)中之經攪拌溶液滴加H₂SO₄ (0.50 mL，9.38 mmol，1.06當量)。在80℃下將所得混合物攪拌16 h，然後在減壓下濃縮。該混合物用水(50 mL)稀釋並用EA (2x20 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(30 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之(E)-3-(3-溴苯基)丙烯酸乙酯(2.2 g，98%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

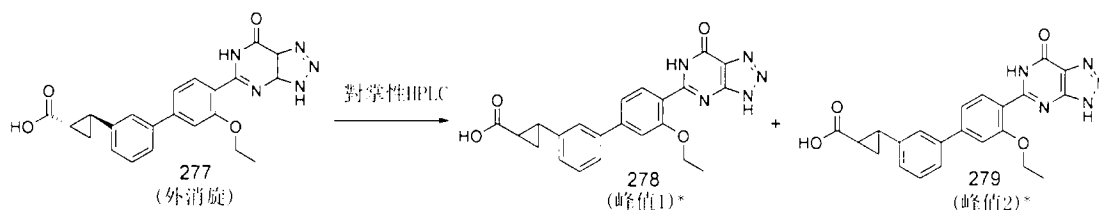
【0331】 步驟2：在室溫下在N₂氣氛下向三甲基碘化亞砷(1.12 g，5.09 mmol，1.30當量)於DMSO (10 mL)中之經攪拌溶液分批添加NaH (0.20 g，5.10 mmol，1.3當量，60%)。將所得混合物攪拌1 h。在室溫下向上文混合物添加(E)-3-(3-溴苯基)丙烯酸乙酯(1.00 g，3.920 mmol，1.00當量)。在50℃下將所得混合物攪拌16 h，然後藉由在室溫下添加氯

化銨溶液(30 mL)淬滅。所得混合物用EA (2x30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(30 mL)洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈無色油之反式-2-(3-溴苯基)環丙烷-1-羧酸外消旋-乙酯(600 mg, 57%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50 (ddd, $J = 9.2, 6.5, 4.2$ Hz, 1H), 1.92 (ddd, $J = 8.5, 5.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.63 (ddd, $J = 9.2, 5.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 4H)。

【0332】 步驟3：向反式-2-(3-溴苯基)環丙烷-1-羧酸外消旋-乙酯(300 mg, 1.12 mmol, 1.00當量)及雙(頻哪醇基)二硼(340 mg, 1.34 mmol, 1.20當量)於二噁烷(3.0 mL)中之溶液添加KOAc (219 mg, 2.23 mmol, 2.00當量)及 $\text{pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45.5 mg, 0.056 mmol, 0.05當量)。在 100°C 下在氮氣氛下攪拌2 h後，容許將所得混合物冷卻至室溫。該混合物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈淡黃色油之反式-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)環丙烷-1-羧酸外消旋-乙酯(250 mg, 71%)。

【0333】 外消旋-反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸係使用實例1及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 418.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 13H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.01 (dt, $J = 9.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.79 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H)。

實例118：外消旋-反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸(化合物278，峰值1及化合物279，峰值2)之對映體之分離

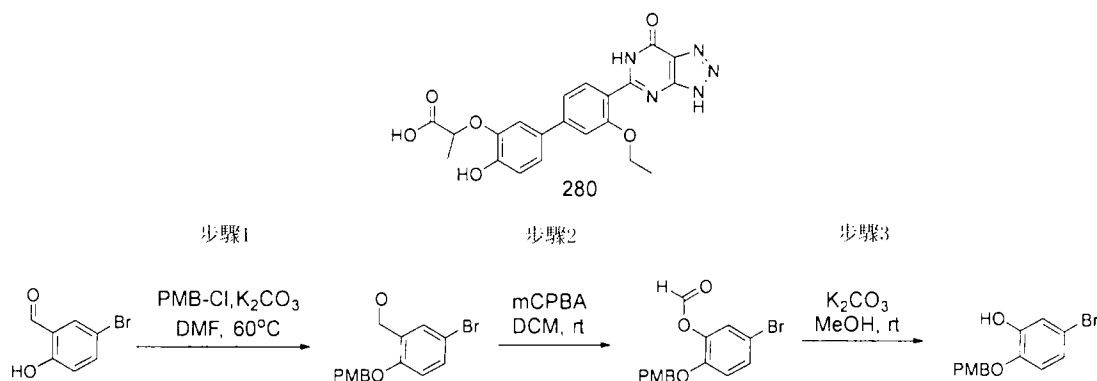


【0334】藉由對掌性製備型HPLC以CHIRALPAK IA-3管柱，20*250 mm，5 μ m，9 mL/min.相A：DCM，相B：乙醇(0.1%TFA)；於25分鐘內0%相B高達30%將外消旋-反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸(50 mg)分離為個別對映體以提供9 mg反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸，峰值1，及10 mg反式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸，峰值2。

【0335】化合物278 (峰值1)之資料：LCMS (ESI) = 418.2 [M + H]⁺。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm，3 μ m，1.0 mL/min；A：DCM；B：EtOH w/0.1% TFA；80% B：t_R = 1.16 min (99.3% ee)。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0336】化合物279 (峰值2)之資料：LCMS (ESI) = 418.2 [M + H]⁺。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK IA-3，4.6*50 mm，3 μ m，1.0 mL/min；A：DCM；B：EtOH w/0.1% TFA；80% B：t_R = 2.03 min (99.7% ee)。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

實例119：2-((3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸(化合物280)之合成



【0337】 步驟1：在100-mL圓底燒瓶中放置於DMF (30 mL)中之5-溴-2-羥基苯甲醛(3.00 g, 14.9 mmol, 1.00當量)、K₂CO₃ (6188 mg, 44.8 mmol, 3.00當量)及4-甲氧基苯甲基氯化物(2804 mg, 17.9 mmol, 1.20當量)。在60°C下將所得溶液攪拌4 hr, 然後藉由在室溫下添加10 mL水淬滅。所得溶液用3x10 mL乙酸乙酯萃取及組合有機層並於無水硫酸鈉上乾燥, 過濾並濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈白色固體之5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲醛(4.0 g, 83%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 8.01 - 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

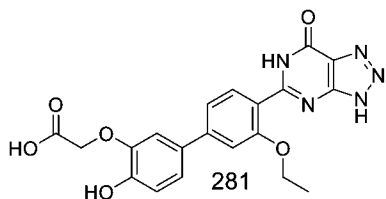
【0338】 步驟2：在50-mL圓底燒瓶中放置於DCM (10 mL)中之5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯甲醛(1.00 g, 3.11 mmol, 1.00當量), 添加m-CPBA (1075 mg, 6.23 mmol, 2.00當量)。在室溫下將所得溶液攪拌14 hr。濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈淡黃色油之5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲酸苯酯(900 mg, 86%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (d,

$J = 8.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 - 6.85 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

【0339】 步驟3：在50-mL圓底燒瓶中放置5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)甲酸苯酯(900 mg, 2.67 mmol, 1.00當量)、MeOH (5.0 mL)、 K_2CO_3 (553 mg, 4.00 mmol, 1.50當量)於 H_2O (5 mL)中之溶液。在室溫下將所得溶液攪拌4 hr。用1M HCl將該溶液之pH值調整至6。固體藉由過濾收集以提供呈淡棕色固體之5-溴-2-((4-甲氧基苯甲基)氧基)苯酚(750 mg, 91%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (dd, $J = 8.5, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)。

【0340】 2-((3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)丙酸係使用如先前實例中描述之類似方法製備自5-(4-溴-2-乙氧基苯基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 438.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 1.50 - 1.40 (m, 6H)。

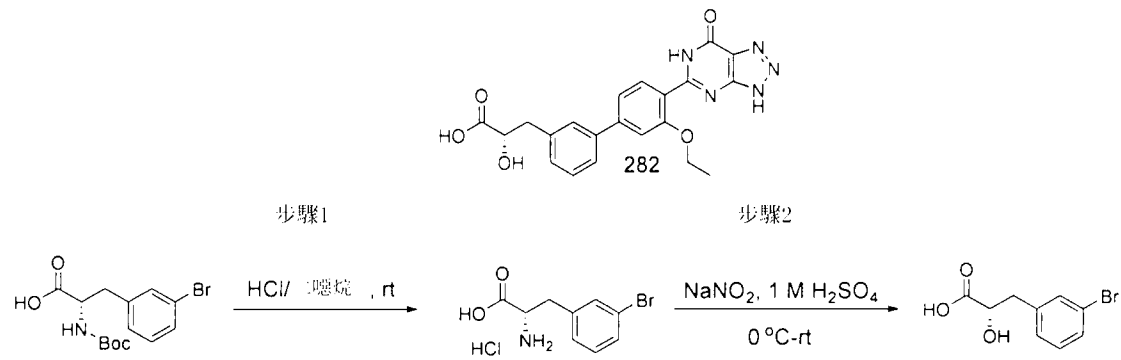
實例120：2-((3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸(化合物281)之合成



【0341】 2-((3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)氧基)乙酸係使用實例119中之程序製備。LCMS (ESI) = 424.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 4H), 6.81 (brs, 1H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例121：(S)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基丙酸(化合物282)之合成



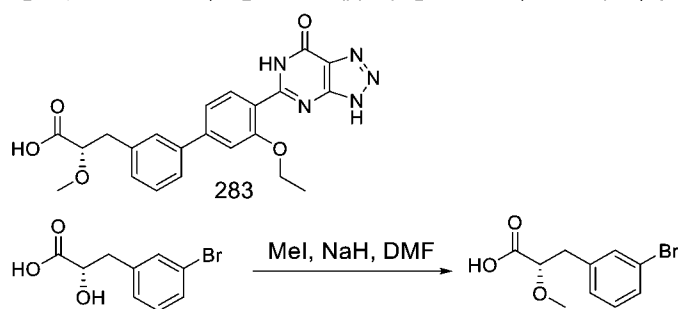
【0342】 步驟1：在室溫下將(S)-3-(3-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸(1.00 g，2.90 mmol，1.00當量)於HCl (氣體)於1,4-二噁烷(15 mL)中之溶液攪拌16 h。所得混合物用醚(15 mL)稀釋。沈澱固體藉由過濾收集並用醚(3x5 mL)洗。在熱燈下乾燥所得固體以提供呈白色固體之(S)-2-胺基-3-(3-溴苯基)丙酸鹽酸鹽(750 mg)。LCMS (ESI) = 244.0, 246.0 $[M + H]^+$ 。

【0343】 步驟2：在0°C下在N₂氣氛下向(S)-2-胺基-3-(3-溴苯基)丙酸鹽酸鹽(700 mg，2.50 mmol，1.00當量)於H₂SO₄ (1 M於H₂O中) (10 mL)中之經攪拌溶液滴加於H₂O (2.0 mL)中之NaNO₂ (861 mg，12.5 mmol，5.00當量)。在室溫下將所得混合物攪拌16 h。所得混合物藉由逆向快速層析術以下列條件純化以提供呈灰白色固體之(S)-3-(3-溴苯基)-2-羥基丙酸(170 mg，28%)。LCMS (ESI) = 242.9, 245.0 $[M - H]^-$ 。

【0344】 (S)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基丙酸係使用實例42中之程序製備自5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-(4-

甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 422.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 2H), 7.39 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例122：(S)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基丙酸(化合物283)之合成

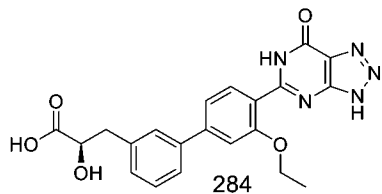


【0345】在室溫下向(S)-2-羥基-3-(3-甲基苯基)丙酸(100 mg，0.555 mmol，1.00當量)於DMF (1.0 mL)中之經攪拌溶液分批添加NaH (33.3 mg，0.832 mmol，1.50當量，60%)。將所得混合物攪拌20 min，然後添加MeI (158 mg，1.11 mmol，2.00當量)。在室溫下將所得混合物再攪拌5 h。該混合物藉由逆相快速層析術純化以提供呈黃色固體之(S)-2-甲氧基-3-(3-甲基苯基)丙酸(70 mg，65%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 14.1, 7.8 Hz, 1H)。

【0346】(S)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基丙酸係使用實例42中之程序製備自5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)-3-

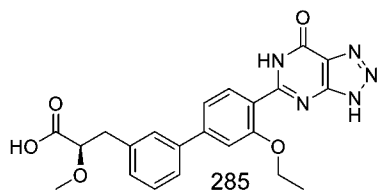
(4-甲氧基苯甲基)-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。LCMS (ESI) = 436.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例123：(R)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基丙酸(化合物284)之合成



【0347】 (R)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-羥基丙酸係使用實例121中之程序製備自(R)-3-(3-溴苯基)-2-((第三丁氧基羰基)胺基)丙酸。

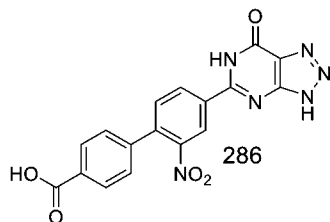
實例124：(R)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基丙酸(化合物285)之合成



【0348】 (R)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲氧基丙酸係使用實例122中之程序製備自(R)-2-羥基-3-(3-甲基苯基)丙酸。LCMS (ESI) = 436.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J

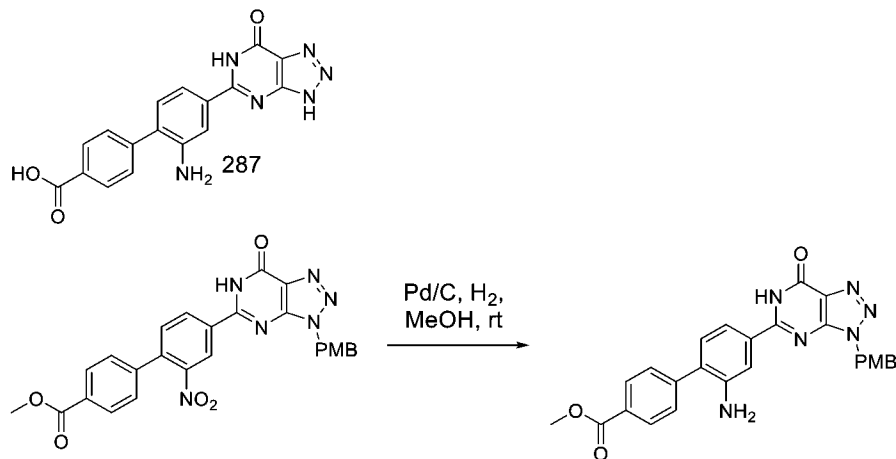
= 6.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 1.43 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例125：2'-硝基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物286)之合成



【0349】 2'-硝基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備自4-溴-3-硝基苯甲醛。LCMS (ESI) = 377.0 $[M - H]^-$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。

實例126：2'-胺基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物287)之合成

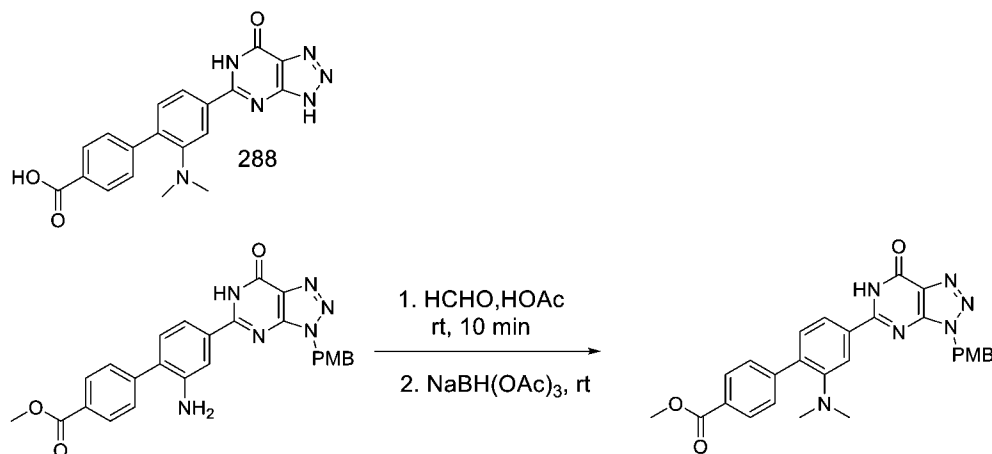


【0350】 向4'-(3-(4-甲氧基苯基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-2'-硝基-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(800 mg, 1.56 mmol, 1.00當量)於MeOH (8 mL)及EA (8 mL)中之溶液添加Pd/C (80.0 mg)。引入 H_2 (g)並在室溫下在 H_2 氣氛下將該溶液攪拌6 hr。過濾固體並

在減壓下濃縮所得混合物以提供呈棕色固體之2'-胺基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(500 mg, 66%)。LCMS (ESI) = 483.2 [M + H]⁺。

【0351】 2'-胺基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 349.0 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H)。

實例127：2'-(二甲基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物288)之合成

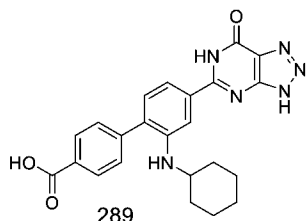


【0352】 在8-mL小瓶中放置於HOAc (0.30 mL)中之2'-胺基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(80 mg, 0.166 mmol, 1.00當量)及HCHO (0.30 mL, 37%)。在室溫下將所得溶液攪拌10 min。添加NaBH(OAc)₃ (13.3 mg, 1.66 mmol, 10.0當量)。容許所得溶液在室溫下再攪拌反應30 min。然後該反應藉由添加1 mL水淬滅。所得溶液用3x5 mL二氯甲烷萃取及經組合之有機層經無水硫酸鈉乾燥並濃縮以提供呈黃色固體之2'-(二甲基胺基)-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并

[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(50 mg)。LCMS (ESI) = 511.3 [M + H]⁺。

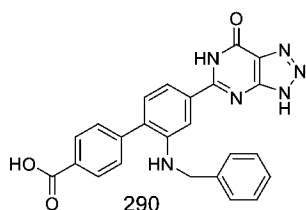
【0353】 2'-(二甲基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 377.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.58 (s, 6H)。

實例128：2'-(環己基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物289)之合成



【0354】 2'-(環己基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例127中之程序製備。LCMS (ESI) = 431.2 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.05 (m, 4H)。

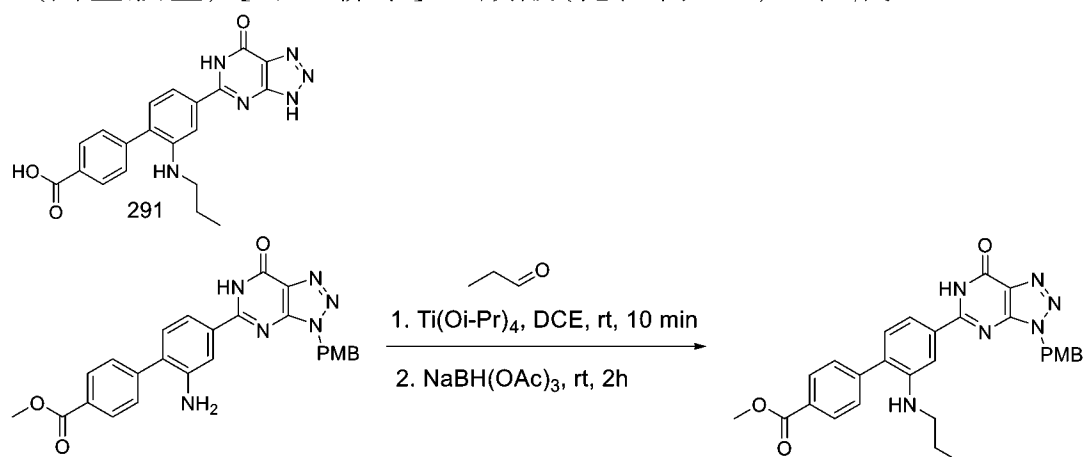
實例129：2'-(苯甲基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物290)之合成



【0355】 2'-(苯甲基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并

[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例127中之程序製備。8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 5H), 7.17 (dd, $J = 19.8, 7.2$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H)。

實例130：4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-2'-(丙基胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物291)之合成

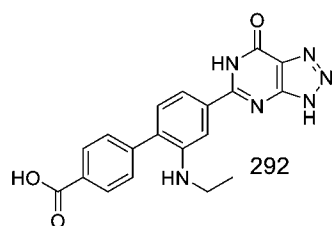


【0356】向2'-胺基-4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(80.0 mg, 0.166 mmol, 1.00當量)及丙醛(9.63 mg, 0.166 mmol, 1.00當量)於DCE (1.0 mL)中之溶液添加Ti(OiPr)₄ (75.6 mg, 0.332 mmol, 2.00當量)。在室溫下將所得溶液攪拌10 min。添加NaBH(OAc)₃ (87.8 mg, 0.415 mmol, 2.50當量)，並在室溫下將該混合物攪拌2 h。該反應用5 mL水淬滅並藉由過濾移除固體。濾液用3x5 mL二氯甲烷萃取。組合有機層，經無水硫酸鈉乾燥，並在減壓下濃縮。此導致呈黃色固體之4'-(3-(4-甲氧基苯甲基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-2'-(丙基胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸甲酯(90 mg)。LCMS (ESI) = 525.4 [M + H]⁺。

【0357】4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-2'-(丙基胺基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例6及9中之程序製備。

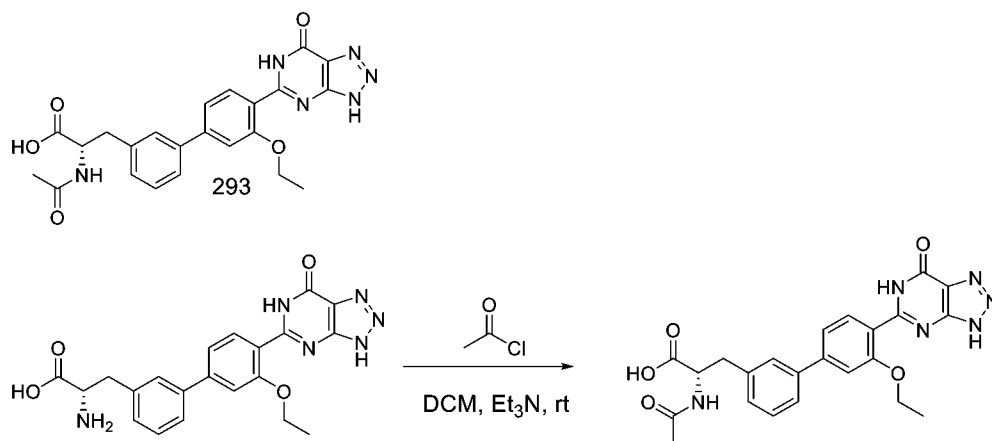
LCMS (ESI) = 391.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 1.58 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例131：2'-(乙基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸(化合物292)之合成



【0358】 2'-(乙基胺基)-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-羧酸係使用實例130中之程序製備。LCMS (ESI) = 377.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 4H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 3.23 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

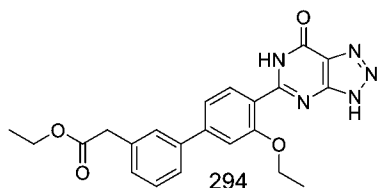
實例132：(S)-2-乙醯胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物293)之合成



【0359】 在8-mL小瓶中放置於DCM (1 mL)中之(S)-2-胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-

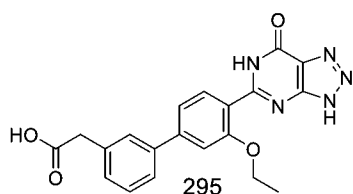
聯苯]-3-基)丙酸(15.0 mg, 0.036 mmol, 1.00當量)。添加Et₃N (10.8 mg, 0.107 mmol, 3.00當量), 接著在0°C下添加乙醯氯(2.8 mg, 0.036 mmol, 1.00當量)。在室溫下將所得溶液攪拌3 hr。濃縮所得混合物, 及粗產物藉由製備型HPLC純化以提供(S)-2-乙醯胺基-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(3.5 mg, 21%)。LCMS (ESI) = 463.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (brs, 1H), 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例 133 : 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酸乙酯(化合物294)之合成



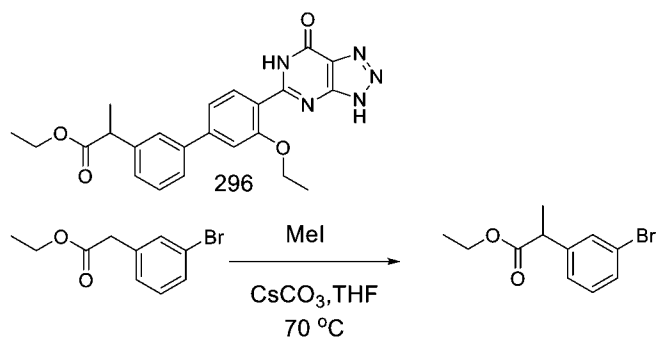
【0360】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酸乙酯係使用實例42中之程序製備自2-(3-溴苯基)乙酸。LCMS (ESI) = 420.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

實例 134 : 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酸(化合物295)之合成



【0361】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)乙酸係使用實例42及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 392.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

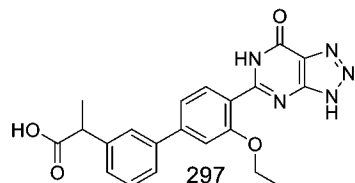
實例135：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯(化合物296)之合成



【0362】 在室溫下在40 mL小瓶中添加2-(3-溴苯基)乙酸乙酯(500 mg，2.06 mmol，1.00 當量)、THF (10 ml)、MeI (1.46 mg，10.3 mmol，5.00當量)及Cs₂CO₃ (3.35 g，10.3 mmol，5.0當量)。在60℃下將該混合物攪拌3 hr。所得混合物用水(40 ml)稀釋及然後用Et₂O (3x40 ml)萃取。經組合之有機層用鹽水(2x40 ml)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮以提供呈黃色油之2-(3-溴苯基)丙酸乙酯(400 mg，68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 4.06 (qq, J = 7.2, 3.8 Hz, 2H), 3.82 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

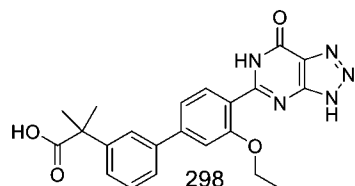
【0363】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸乙酯係使用實例42中之程序製備。

實例 136：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物297)之合成



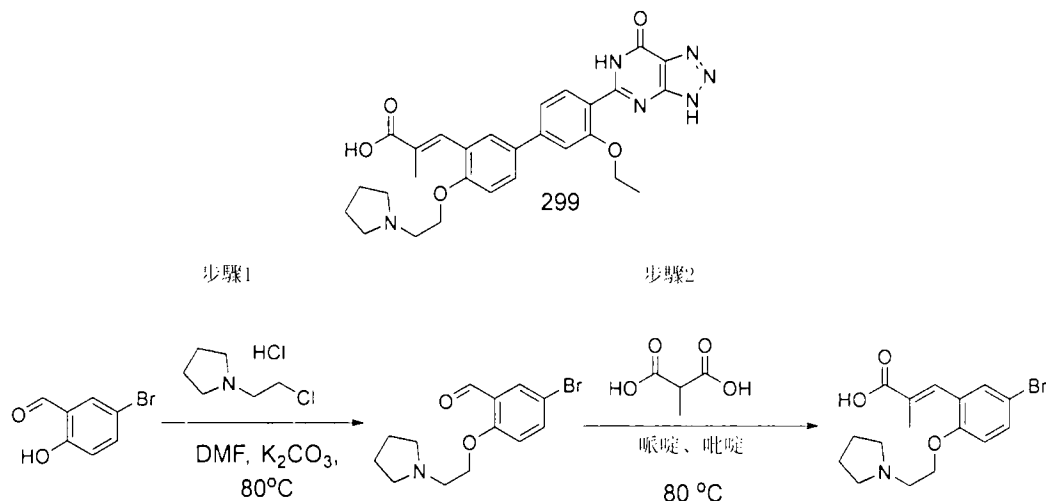
【0364】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用實例42及9中之程序製備自2-(3-溴苯基)丙酸乙酯。LCMS (ESI) = 406.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 4.32 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.79 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 6H)。

實例 137：2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物298)之合成



【0365】 2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸係使用實例42及9中之程序製備自2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸甲酯。LCMS (ESI) = 420.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 4.31 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例138：(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物299)之合成



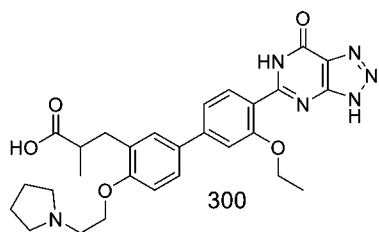
【0366】 步驟1：在室溫下在40 mL小瓶中添加5-溴-2-羥基苯甲醛(2.00 g，9.95 mmol，1.00當量)、1-(2-氯乙基)吡咯啉鹽酸鹽(1.33 g，9.95 mmol，1.0當量)、 K_2CO_3 (2.75 g，19.9 mmol，2.00當量)及DMF (20 mL)。在80℃下將所得混合物攪拌2 hr。容許將該混合物冷卻至室溫，然後所得混合物用水(40 mL)稀釋。該混合物用 Et_2O (3x30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水洗，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯甲醛(700 mg，22%)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.73 - 2.55 (m, J = 3.4, 2.2 Hz, 4H), 1.90 - 1.72 (m, J = 3.8, 3.2 Hz, 4H)。

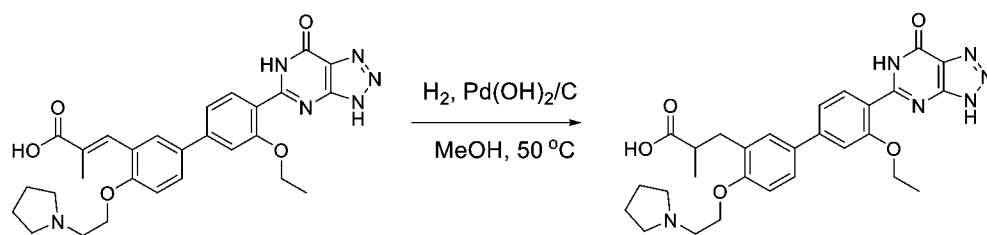
【0367】 步驟2：在室溫下在40 mL小瓶中添加5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯甲醛(700 mg，2.35 mmol，1.00當量)、甲基丙二酸(333

mg, 2.82 mmol, 1.2當量)、哌啶(399 mg, 4.69 mmol, 2.0當量)及吡啶(15 mL)。在80°C下將所得混合物攪拌10 hr。殘餘物藉由逆相快速層析術純化以提供呈黃色固體之(E)-3-(5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)-2-甲基丙烯酸(400 mg, 46%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.92 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.67 (h, J = 3.1 Hz, 4H)。

【0368】 (E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸係使用實例42中之程序製備。LCMS (ESI) = 531.4 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.7, 8.0 Hz, 3H), 2.99 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.74 (p, J = 3.0 Hz, 4H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

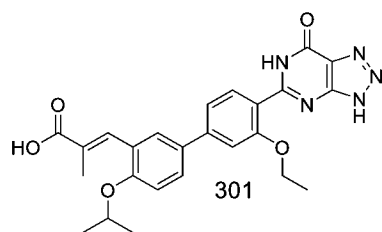
實例 139：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物300)之合成





【0369】 在室溫下在100 mL圓底燒瓶中添加(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(200 mg, 0.377 mmol, 1.00當量)、Pd(OH)₂/C (80.0 mg, 0.752 mmol, 1.99當量)及MeOH (20 mL)。氣體用H₂置換三次。在50°C下在H₂下將所得混合物攪拌2 hr。過濾所得混合物及濾餅用MeOH (3x10 mL)洗。在減壓下濃縮濾液。粗產物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(24.8 mg, 12.0%)。LCMS (ESI) = 533.3 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (dt, J = 4.3, 2.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96 (dt, J = 14.0, 6.1 Hz, 3H), 2.72 (h, J = 6.9 Hz, 6H), 1.77 (s, 4H), 1.82 - 1.71 (m, 1H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例140：(E)-3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物301)之合成

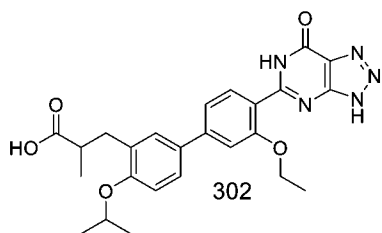


【0370】 (E)-3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物301)之合成

第 208 頁(發明說明書)

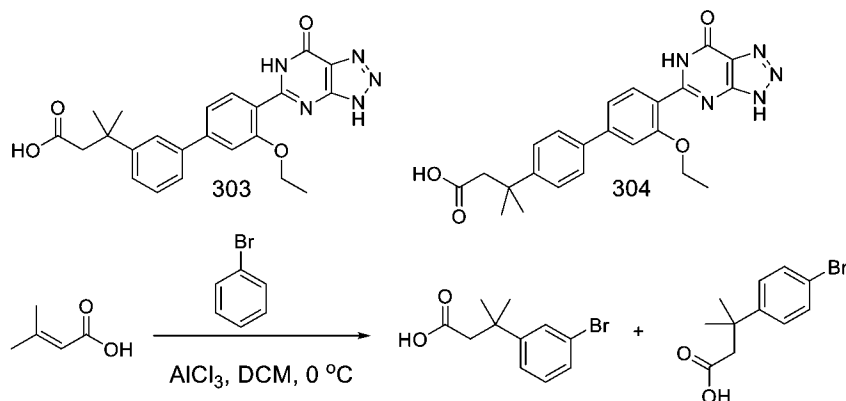
[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸係使用實例138中之程序製備自碘丙烷。LCMS (ESI) = 476.1 [M + H]⁺。

實例 141：3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物302)之合成



【0371】 3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸係使用實例139中之程序製備。LCMS (ESI) = 478.2 [M + H]⁺。

實例 142：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基丁酸(化合物303)及3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基丁酸(化合物304)之合成



【0372】 在 8 mL 小瓶中添加 3-甲基丁-2-烯酸(200 mg，2.00 mmol，1.00 當量)、溴苯(627 mg，4.00 mmol，2.0 當量)及 DCM (2.0 mL)。在 0°C 下向該混合物分批添加 AlCl₃ (799 mg，5.99 mmol，3.0 當

量)，歷時2 min。在0°C下將所得混合物再攪拌1 hr。該反應藉由在0°C下添加水(40 mL)及濃HCl (4 mL)淬滅。該混合物用DCM (3x40 mL)萃取。經組合之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆向快速層析術純化以提供呈白色油之(280 mg) 3-(3-溴苯基)-3-甲基丁酸及3-(4-溴苯基)-3-甲基丁酸之混合物。

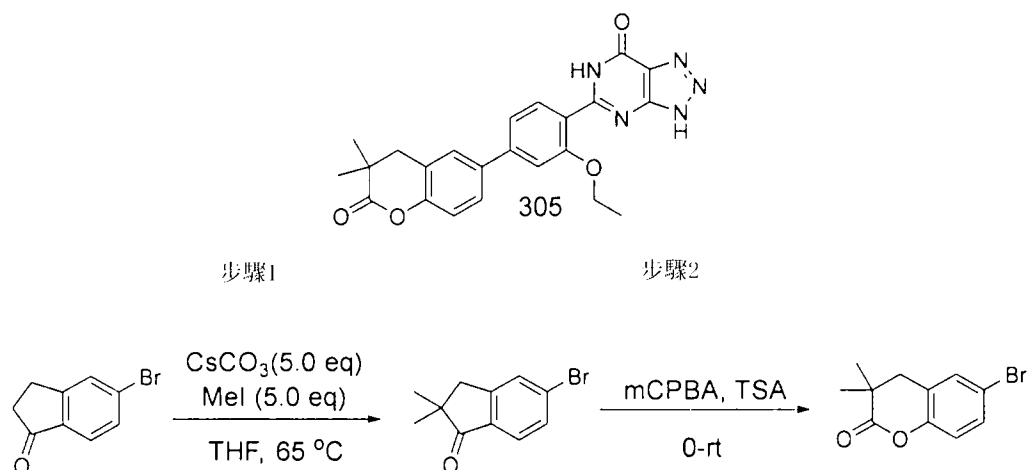
【0373】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基丁酸及3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基丁酸係使用實例42中之程序藉由進行化合物之混合並在最終步驟後純化該等兩種最終化合物製備。

【0374】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-3-甲基丁酸之資料：LCMS (ESI) = 434.3 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 2H)。

【0375】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-4-基)-3-甲基丁酸之資料：LCMS (ESI) = 434.3 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (dt, J = 4.3, 2.1 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 9H)。

實例143：5-(4-(3,3-二甲基-2-側氧基色滿-6-基)-2-乙氧基苯基)-3,6-

二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(化合物305)之合成



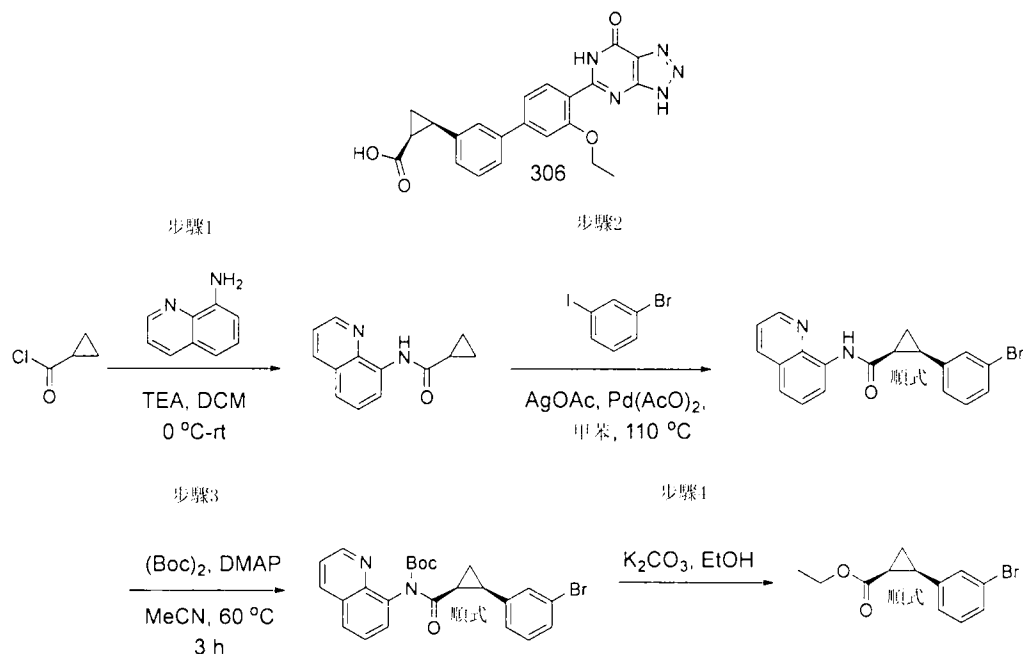
【0376】 步驟1：在室溫下在8 mL小瓶中添加5-溴-2,3-二氫茚-1-酮 (1.00 g, 4.73 mmol, 1.00當量)及THF (15 mL)、Cs₂CO₃ (7.72 g, 23.7 mmol, 5.0當量)、MeI (3.36 g, 23.7 mmol, 5.0當量)。在65°C下將所得混合物攪拌12 hr。容許將該混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物及濾餅用THF (3x40 mL)洗。在減壓下濃縮濾液以提供呈黃色油之5-溴-2,2-二甲基-3H-茚-1-酮(1.0 g, 77.0%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (dd, J = 6.1, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (ddt, J = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 1.23 (s, 6H)。

【0377】 步驟2：在0°C下向5-溴-2,2-二甲基-3H-茚-1-酮(1.00 g, 4 mmol, 1.00當量)及mCPBA (1.44 g, 8 mmol, 2.0當量)於DCM (25 mL)中之經攪拌溶液分批添加CF₃SO₃H (1.26 g, 8 mmol, 2.01當量)。在室溫下將所得混合物攪拌12 hr並在減壓下濃縮該混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色固體之6-溴-3,3-二甲基-4H-1-苯并呋喃-2-酮 (250 mg, 22.2%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 - 7.41 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 1.18 (s, 6H)。

【0378】 5-(4-(3,3-二甲基-2-側氧基色滿-6-基)-2-乙氧基苯基)-3,6-

二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮係使用實例42中之程序製備。
 LCMS (ESI) = 432.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 0H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (s, 6H)。

實例144：外消旋-順式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸(化合物306)之合成



【0379】 步驟1：在0 °C下在N₂下向8-氨基喹啉(3.00 g，20.8 mmol，1.00當量)及TEA (3.16 g，31.2 mmol，1.50當量)於DCM (30 mL)中之經攪拌溶液滴加環丙烷甲醯氯(2.39 g，22.9 mmol，1.10當量)。在室溫下將該混合物攪拌2 hr，然後該反應藉由添加水(100 mL)淬滅。所得混合物用DCM (3x30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(50 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥，並在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之N-(喹啉-8-基)環丙烷甲醯胺(4.2 g，95%)。¹H NMR (300

MHz, CDCl_3) δ 10.04 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 3H), 1.84 (tt, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.94 (dt, $J = 7.9, 3.4$ Hz, 2H)。

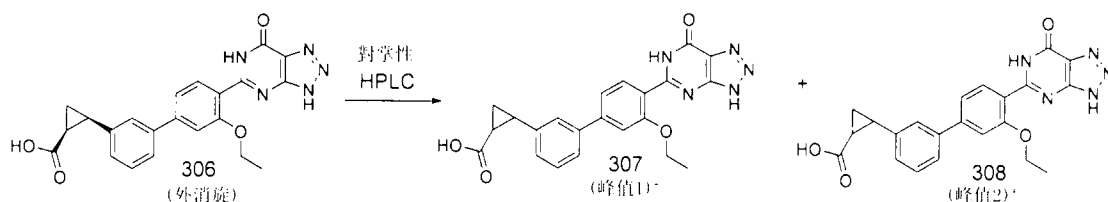
【0380】 步驟2：在室溫下在 N_2 氣氛下向N-(喹啉-8-基)環丙烷甲醯胺(1.00 g, 4.71 mmol, 1.00當量)及1-溴-3-碘苯(1.33 g, 4.71 mmol, 1.00當量)於甲苯(10 mL)中之經攪拌溶液添加乙酸銀(865 mg, 5.18 mmol, 1.10當量)及 $\text{pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 g, 0.24 mmol, 0.05當量)。在 110°C 下將所得混合物攪拌16 hr。冷卻至室溫後，過濾該混合物及濾餅用EA (3x10 mL)洗。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之外消旋-2-(3-溴苯基)-N-(喹啉-8-基)環丙烷-1-甲醯胺(900 mg, 52%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (s, 1H), 8.84 (dd, $J = 4.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.67 - 8.50 (m, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 2.62 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.36 (td, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 1H), 1.90 (dt, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.47 (ddd, $J = 8.7, 7.9, 5.1$ Hz, 1H)。

【0381】 步驟3：在室溫下向外消旋-順式-2-(3-溴苯基)-N-(喹啉-8-基)環丙烷-1-甲醯胺(900 mg, 2.45 mmol, 1.00當量)及二碳酸二第三丁酯(1281 mg, 7.35 mmol, 3.00當量)於MeCN (10 mL)中之經攪拌溶液添加DMAP (29.9 mg, 0.245 mmol, 0.10當量)。在 60°C 下將所得混合物攪拌3 h。冷卻後，在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈黃色油之順式-2-(3-溴苯基)環丙烷-1-羰基(喹啉-8-基)胺甲酸外消旋-第三丁酯(1.2 g)。 LCMS (ESI) = 467.1, 469.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0382】 步驟4：在80℃下將順式-2-(3-溴苯基)環丙烷-1-羰基)(噁啉-8-基)胺甲酸外消旋-第三丁酯(1.00 g, 2.14 mmol, 1.00當量)及K₂CO₃ (0.59 g, 4.28 mmol, 2.00當量)於EtOH (10 mL)中之溶液攪拌16 h。容許將該混合物冷卻至室溫。過濾所得混合物，濾餅用DCM (2x10 mL)洗。在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化以提供呈淡黃色油之外消旋-順式-2-(3-溴苯基)環丙烷-1-羧酸乙酯(500 mg, 87%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.11 (ddd, J = 9.3, 7.9, 5.7 Hz, 1H), 1.71 (dt, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.28 (m, 1H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0383】 外消旋-順式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸係使用實例58及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 418.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.49 - 1.29 (m, 4H)。

實例145：外消旋-順式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸(化合物307，峰值1及化合物308，峰值2)之對映體之分離



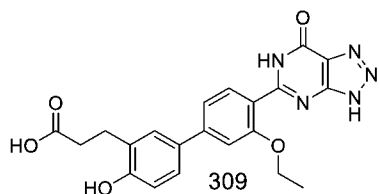
【0384】 使用實例118中之程序將順式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-

6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸，峰值1，及順式-2-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)環丙烷-1-羧酸，峰值2分離為其等個別對映體。

【0385】 化合物307 (峰值1)之資料：LCMS (ESI) = 418.1 [M + H]⁺。分析對掌性HPLC：CHIRALPAK ID-3，4.6*50 mm，3 μm，1.0 mL/min；A：正己烷/DCM，3/1；B：EtOH (0.5% FA)；15% B：t_R = 1.74 min (100% ee)。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0386】 化合物308 (峰值2)之資料：LCMS (ESI) = 418.1 [M + H]⁺。CHIRALPAK ID-3，4.6*50 mm，3 μm，1.0 mL/min；A：正己烷/DCM，3/1；B：EtOH (0.5% FA)；15% B：t_R = 2.57 min (98.9% ee)。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

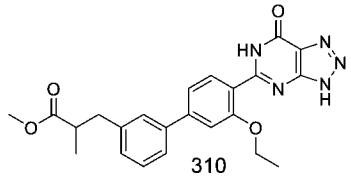
實例146：3-(3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物309)之合成



【0387】 3-(3'-乙氧基-4-羥基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用實例42及9中之程序製備自6-溴色滿-2-酮。LCMS (ESI) = 422.2 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.09 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.4, 3.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.30 (dq, J = 10.4, 6.3, 4.6 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 8.5, 7.9, 3.9 Hz, 2H), 2.57 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H),

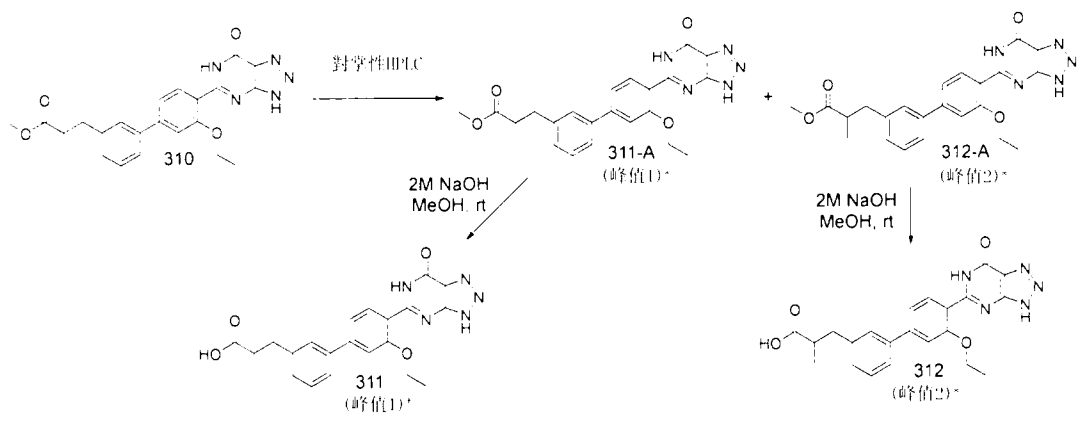
2.49 (s, 1H), 1.41 (td, J = 6.8, 3.6 Hz, 3H)。

實例 147：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(化合物310)之合成



【0388】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯係使用實例81中之程序製備。LCMS (ESI) = 434.1 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.73 (m, 2H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

實例 148：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物311，峰值1及化合物312，峰值2)之對映體之合成



【0389】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯(74.0 mg)係藉由對掌性製備型HPLC：CHIRALPAK IF-3，20*250 mm，5 μm；相A：EtOH

(0.2% TFA)；相B：THF；15% B，8 min；20 ml/min分離。此提供呈白色固體之3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯，峰值1 (化合物311-A)，15 mg，及呈白色固體之峰值2 (化合物312-A)，13 mg。

【0390】化合物 311-A (峰值 1) 之資料：對掌性 HPLC (CHIRALPAK IF-3，100x4.6 mm，3 μ m，0.8 mL/min，20% B)。A：乙醇(0.1% TFA)；B：THF： t_R = 2.87 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0391】化合物 312-A (峰值 2) 之資料：對掌性 HPLC (CHIRALPAK IF-3，100x4.6 mm，3 μ m，0.8 mL/min，20% B)。A：乙醇(0.1% TFA)；B：THF： t_R = 3.48 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0392】在室溫下將3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸甲酯，峰值1 (化合物311-A) (15.0 mg，0.035 mmol，1.00當量)及2M NaOH (0.30 mL)於MeOH (1.0 mL)中之溶液攪拌2 hr。用FA將該混合物酸化至pH 5至6。該混合物藉由製備型HPLC純化以提供呈白色固體之3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(4.0 mg，26%)。

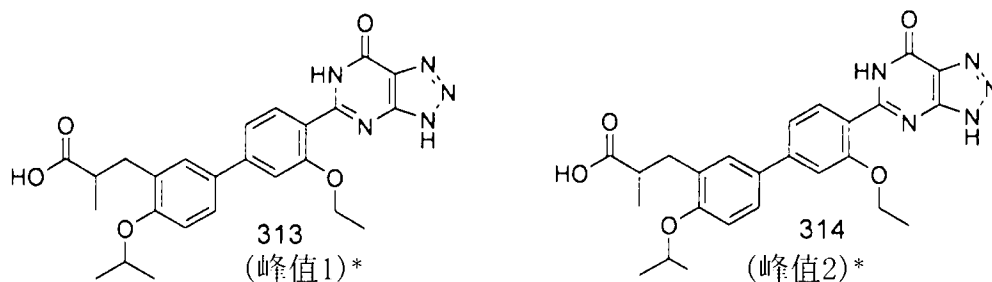
【0393】化合物311之資料：LCMS (ESI) = 420.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.53 (s, 1H), 1.43 (t, J = 6.9 Hz,

3H), 1.09 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。對掌性HPLC (CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm, 3 μ m, 1 mL/min, 12.5 min, 10% B)。A: 乙醇(0.5% TFA); B: 正己烷/DCM, 3/1: $t_R = 6.45$ min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

【0394】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸，峰值2 (化合物312)係以用於化合物311之相同程序製備以提供3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸，峰值2 (化合物312)。

【0395】 化合物312之資料：對掌性HPLC (CHIRALPAK IC-3, 4.6*50 mm, 3 μ m, 1 mL/min, 12.5 min, 10% B)。A: 乙醇(0.5% TFA); B: 正己烷/DCM, 3/1: $t_R = 7.50$ min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

實例 149: 3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物313, 峰值1及化合物314, 峰值2)之對映體之分離



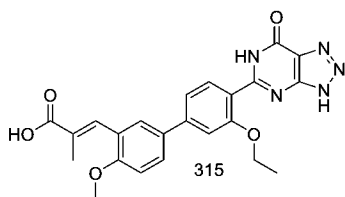
【0396】 除在分離中使用製備型CHIRALPAK IG-3管柱外，使用實例83中之程序將3-(3'-乙氧基-4-異丙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸分離為個別

對映體。

【0397】 化合物313 (峰值1)之資料：LCMS (ESI) = 478.2 [M + H]⁺。對掌性 HPLC (CHIRALPAK IG-3, 100*4.6 mm, 3 μm, 1 mL/min, 20% B)。A：正己烷/DCM, 4/1；B：乙醇(0.5% FA)：t_R = 3.09 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

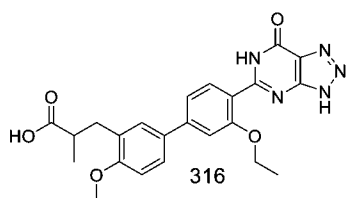
【0398】 化合物314 (峰值2)之資料：LCMS (ESI) = 478.2 [M + H]⁺。對掌性HPLC：t_R = 3.79 min。*經分離之單一對映體之絕對立體化學未測定。

實例 150：(E)-3-(3'-乙氧基-4-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸(化合物 315)之合成



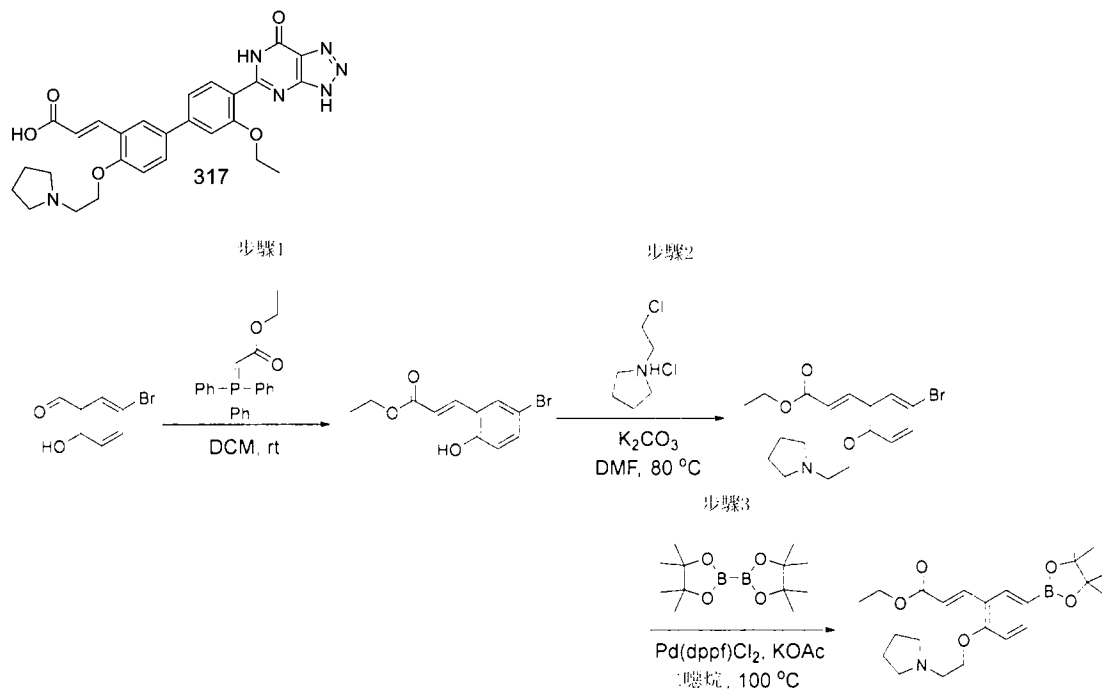
【0399】 (E)-3-(3'-乙氧基-4-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙烯酸係使用實例138中之程序製備。LCMS (ESI) = 448.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 4.6, 2.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.00 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例151：3-(3'-乙氧基-4-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸(化合物316)之合成



【0400】 3-(3'-乙氧基-4-甲氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)-2-甲基丙酸係使用實例139中之程序製備。LCMS (ESI) = 450.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

實例152：(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物317)之合成



【0401】 步驟1：在室溫下將5-溴-2-羥基苯甲醛(3.50 g，17.4 mmol，1.00 當量)及2-(三苯基-λ⁵-磷乙烯基)乙酸乙酯(9.10 g，26.5

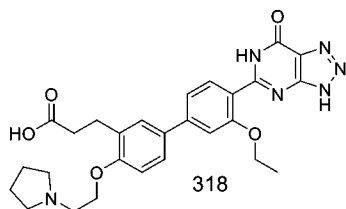
mmol，1.5當量)於DCM (40 mL)中之溶液攪拌2 hr。在減壓下濃縮所得混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化，以EA/PE (0-30%)溶析以提供呈黃色固體之(E)-3-(5-溴-2-羥基苯基)丙烯酸乙酯(4.0 g，76.3%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.69 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0402】 步驟2：在80℃下將(E)-3-(5-溴-2-羥基苯基)丙烯酸乙酯(500 mg，1.84 mmol，1.00當量)及1-(2-氯乙基)吡咯啉(271 mg，2.03 mmol，1.1當量)於DMF (10 mL)及K₂CO₃ (510 mg，3.69 mmol，2.00當量)中之溶液攪拌3 hr。所得混合物用水(40 mL)稀釋。所得混合物用EA (3x40 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(2x40 mL)洗，經無水Na₂SO₄乾燥。過濾後，在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析術純化，以MeOH/DCM (0-20%)溶析以提供呈黃色固體之(E)-3-(5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酸乙酯(500 mg，66.3%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 1.93 - 1.76 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0403】 步驟3：在室溫下向(E)-3-(5-溴-2-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酸乙酯(500 mg，1.36 mmol，1.00當量)及雙(頻哪醇基)二硼(414 mg，1.63 mmol，1.2當量)於二噁烷(5.00 mL)中之經攪拌溶液分批添加KOAc (266 mg，2.72 mmol，2.0當量)及pd(dppf)Cl₂ (99.3 mg，0.136 mmol，0.1當量)。在100℃下將所得混合物攪拌2 hr。該混合物藉

由矽膠管柱層析術純化，以MeOH/DCM (0-20%)溶析以提供呈灰色油之(E)-3-(2-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)丙烯酸乙酯(400 mg, 66.1%)。(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用實例1及9中之程序製備。LCMS (ESI) = 517.3 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.84 - 1.71 (m, 4H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

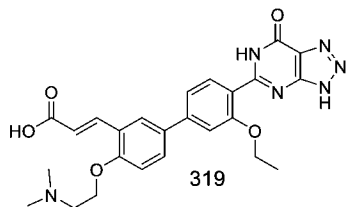
實例153：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物318)之合成



【0404】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用實例139中之程序製備。LCMS (ESI) = 519.2 [M + H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.49 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 4H), 2.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (p, J =

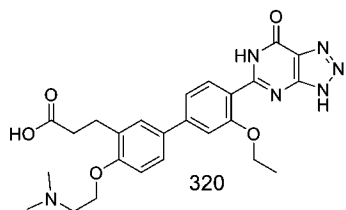
3.2 Hz, 4H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例154：(E)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物319)之合成



【0405】 (E)-3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用實例152中之程序製備。LCMS (ESI) = 491.3 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 - 7.84 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.5, 2.9$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

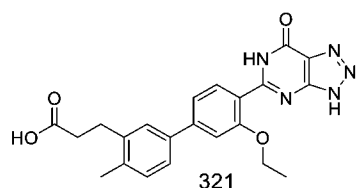
實例155：3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物320)之合成



【0406】 3-(4-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用實例139中之程序製備。LCMS (ESI) = 493.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300

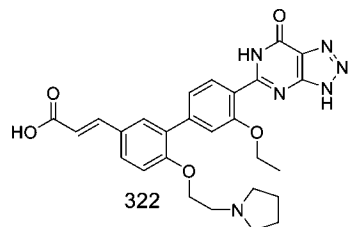
MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dq, J = 3.9, 2.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例156：3-(3'-乙氧基-4-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物321)之合成



【0407】 3-(3'-乙氧基-4-甲基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 420.1 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 4.5, 2.2 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

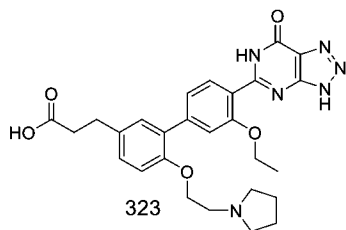
實例157：(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物322)之合成



【0408】 (E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係

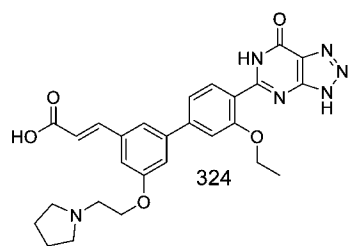
使用先前實例中描述之方法製備自3-溴-4-羥基苯甲醛。LCMS (ESI) = 517.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.76 - 2.70 (m, 4H), 1.76 - 1.70 (m, 4H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例158：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物323)之合成



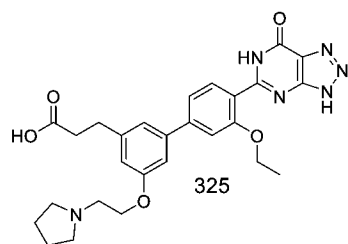
【0409】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-6-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 519.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 - 7.20 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 4H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 4H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例159：(E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物324)之合成



【0410】 (E)-3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用先前實例中描述之方法製備自3-溴-5-羥基苯甲醛。LCMS (ESI) = 517.4 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (寬s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 4.5, 2.9$ Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 3.10 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 1.79 (t, $J = 3.7$ Hz, 4H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

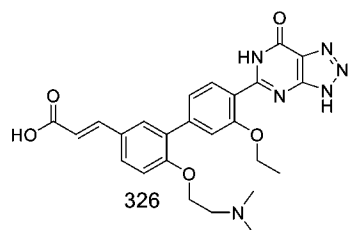
實例160：3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物325)之合成



【0411】 3-(3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-5-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 519.4 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.15 (s, 0H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 4H), 3.19 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.96 - 2.84 (m, 6H),

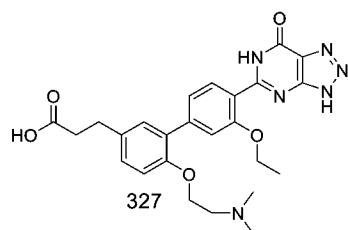
2.62 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例161：(E)-3-(6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物326)之合成



【0412】 (E)-3-(6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 491.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.04 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 4H), 2.79 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

實例162：3-(6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物327)之合成

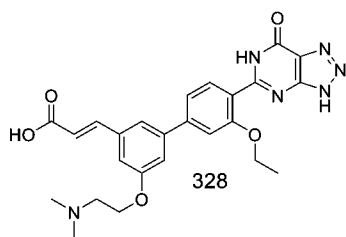


【0413】 3-(6-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 493.2 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR

第 227 頁(發明說明書)

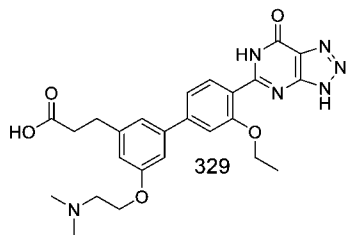
(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 8.2, 6.5 Hz, 4H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.40 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例163：(E)-3-(5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸(化合物328)之合成



【0414】 (E)-3-(5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙烯酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 491.4 $[M + H]^+$ 。

實例164：3-(5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸(化合物329)之合成



【0415】 3-(5-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-3'-乙氧基-4'-(7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-[1,1'-聯苯]-3-基)丙酸係使用先前實例中描述之方法製備。LCMS (ESI) = 493.3 $[M + H]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40

(dq, J = 3.1, 1.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.90 (q, J = 7.9, 6.6 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

實例165：β-抑制蛋白分析

【0416】 將人類GPR35表現Tango U2OS細胞以10,000個細胞/孔之細胞密度接種於384孔形式之澄清底盤中並容許生長過夜。第二天，細胞用連續稀釋之測試化合物處理5小時。然後添加LiveBLAzer-FRET B/G (CCF4-AM)偵測試劑且容許將細胞培養2小時，接著在BioTek Cytation 5 盤讀數器上閱讀盤。使用紮普斯特(Zaprinast)作為劑量-反應曲線之陽性對照。為測定EC50值，將資料擬合至四參數劑量-反應曲線。EC50值係顯示於表1中。

表1

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
101	A	129	A	157	A
102	A	130	A	158	B
103	A	131	A	159	B
104	A	132	A	160	A
105	A	133	A	161	A
106	A	134	A	162	A
107	A	135	A	163	A
108	A	136	A	164	A
109	A	137	A	165	A
110	A	138	A	166	A
111	A	139	B	167	A
112	A	140	A	168	A
113	A	141	A	169	A
114	A	142	A	170	A
115	A	143	A	171	B
116	A	144	A	172	A

117	A	145	A	173	A
118	A	146	A	174	A
119	A	148	B	175	A
121	A	149	A	176	A
122	A	150	A	177	A
123	A	151	A	178	A
124	A	152	A	179	A
125	A	153	A	180	A
126	A	154	A	181	A
127	A	155	A	182	A
128	A	156	A	183	A

A：小於或等於10 μM之EC₅₀；B：大於10 μM之EC₅₀。

實例166：替代β-抑制蛋白分析

【0417】 將人類GPR35表現JumpIn (Thermo Fisher) 294R Tango U2OS細胞以10,000個細胞/孔之細胞密度接種於384孔形式之澄清底盤中並容許生長過夜。第二天，細胞用連續稀釋之測試化合物處理5小時。然後添加LiveBLAzer-FRET B/G (CCF4-AM)偵測試劑且容許將細胞培養2小時，接著在BioTek Cytation 5盤讀數器上閱讀盤。使用紮普斯特作為劑量-反應曲線之陽性對照。為測定EC₅₀值，將資料擬合至四參數劑量-反應曲線。EC₅₀值係顯示於表2中。

表2

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
101	A	175	A	249	A
102	A	176	A	250	A
103	A	177	A	251	A
104	A	178	A	252	A
105	A	179	A	253	A
106	A	180	A	254	A
107	A	181	A	255	A
108	A	182	A	256	A
109	B	183	A	257	A
110	A	184	A	258	A

111	A	185	A	259	A
112	A	186	A	260	A
113	A	187	A	261	A
114	A	188	A	262	A
115	A	189	A	263	A
116	A	190	A	264	A
117	A	191	A	265	A
118	A	192	A	266	A
119	A	193	A	267	A
120	A	194	A	268	A
121	A	195	A	269	A
122	A	196	A	270	A
123	A	197	A	271	A
124	A	198	A	272	A
125	A	199	A	273	A
126	A	200	A	274	A
127	A	201	A	275	A
128	A	202	A	276	A
129	B	203	A	277	A
130	A	204	A	278	A
131	A	205	A	279	A
132	A	206	A	280	A
133	B	207	A	281	A
134	A	208	A	282	A
135	A	209	A	283	A
136	B	210	A	284	A
137	A	211	A	285	A
138	B	212	A	286	A
139	在 50 μ M 下 35%抑制	213	A	287	A
140	A	214	A	288	A
141	A	215	A	289	A
142	A	216	A	290	A
143	A	217	A	291	A
144	A	218	A	292	A
145	A	219	A	293	A
146	A	220	A	294	A

147	A	221	在 50 μ M 下 57%抑制	295	A
148	C	222	A	296	A
149	A	223	A	297	A
150	A	224	A	298	A
151	A	225	A	299	A
152	A	226	A	300	A
153	A	227	在 50 μ M 下 66%抑制	301	A
154	A	228	在 50 μ M 下 16%抑制	302	A
155	A	229	B	305	A
156	A	230	B	306	A
157	A	231	A	307	A
158	在 50 μ M 下 48%抑制	232	A	308	A
159	B	233	A	309	A
160	A	234	A	310	A
161	A	235	A	311	A
162	B	236	A	312	A
163	A	237	A	313	A
164	A	238	A	314	A
165	在 50 μ M 下 66%抑制	239	A	315	A
166	A	240	A	316	A
167	A	241	A	317	A
168	A	242	在 5.6 μ M 下 30%抑制	318	A
169	A	243	A	319	A
170	A	244	A	320	A
171	B	245	在 50 μ M 下 12%抑制	321	A
172	B	246	A		
173	A	247	A		
174	A	248	A		

A：小於或等於 10 μ M 之 EC₅₀；B：大於 10 μ M 且小於 50 μ M 之 EC₅₀；

C：大於50 μM 之 EC_{50} 。

【0418】 實例167：輕度至中度潰瘍性結腸炎之I/II階段臨床試驗

【0419】 進行雙盲、隨機、安慰劑對照之臨床研究以評估化合物式(I)、(I')或(I'') (下文中「化合物」)之安全性、耐受性及試用治療活性。作為口服膠囊向患有輕度至中度潰瘍性結腸炎之個體投與化合物，歷時6週。

【0420】 將符合條件之個體分別隨機分配至化合物或安慰劑。在首次治療問診及第6週時，將進行使用活檢之乙狀結腸鏡檢查。治療個體12週，且在第2、4、6週及在第10週與第12週之間進行臨床評估。

【0421】 納入標準：

1. 如第2次問診時臨床上及藉由內窺鏡檢查證實，個體已經記錄診斷患有輕度至中度潰瘍性結腸炎。
2. 基線下Baron分數大於或等於2。
3. 14或以下之Truelove-Witt (經修飾之)分數。
4. 疾病持續時間至少6個月。
5. 在基線下，個體應患有穩定疾病或需5-ASA治療之穩定疾病。
6. 若接受5-ASA治療，則個體必須在篩選前已接受穩定劑量至少兩週且預期繼續進行該劑量直至完成該研究。
7. 如由病史、生命體徵、物理檢查及臨床實驗室(包括血液學、凝血、化學及尿液分析)指示，個體具有正常運作之主要器官系統(除胃腸道外)。
8. 18至70歲之男性或女性個體。
9. 個體已提供自願書面知情同意書以參與此研究。

10. 個體可具有生育能力，但在研究持續期間未懷孕、哺乳或計劃懷孕且在入選前具有陰性懷孕測試。

11. 個體同意在自篩選至最終劑量之研究藥物後之30天內使用醫學上可接受之避孕形式。入選此研究之男性個體之女性伴侶亦建議使用可接受之節育方法。男性必須同意在整個研究期間及在最後劑量之研究藥物後之90天內不捐精。

【0422】 排除標準：

1. 在研究者之觀點中可危及該個體之安全性、影響研究結果之有效性，或干擾根據此方案之治療之完成的臨床上顯著病史、醫學發現或進行之醫學或精神病症。

2. 篩選時，個體具有大於參考實驗室之正常範圍之上限1.5倍之ALT或血清肌酐。

3. 在研究員之觀點中，在篩選時發熱之個體。

4. 個體已使用針對IBD之下列治療：在基線前之最後4週內，類固醇或任何或生物免疫調節劑或任何局部治療(例如，灌腸劑)，在前6週內，免疫抑制劑或抗代謝物，在前7天內，使用抗生素，或在7天內，長期使用任何抗發炎藥物(除水楊酸胺酯外)。

5. 若在篩選問診時確認或在篩選時在個體之醫學記錄中註明，非法藥物濫用史或針對濫用藥物之陽性尿液篩選史或酒精濫用史。

6. 個體針對HIV、B型肝炎(HBsAg)或C型肝炎具有陽性血液篩選。

7. 藉由篩選時之糞便檢查，個體具有傳染性結腸炎之證據，例如，艱難梭菌(*Clostridium difficile*)、阿米巴病(*Amoebiasis*)、賈第鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)。

8. 根據篩選時之糞便卵細胞及寄生蟲測試，個體具有胃腸道寄生蟲之證據。

9. 藉由篩選時之血液干擾素 γ 釋放分析，個體具有結核病之證據。

10. 任何不受控制之併發疾病(例如，活性感染)。

11. 胃腸道癌症史。

12. 在篩選問診的前28天內，進行腹部外科手術或任何大型手術。

【0423】 主要結果量測：如由不良事件之頻率及嚴重程度證實，化合物在患有潰瘍性結腸炎之個體中之安全性及耐受性[時間範圍：6週]。

【0424】 次要結果量測：

1. 自基線至第6週之經修飾之Baron分數之變化[時間範圍：6週]

2. 自基線之潰瘍性結腸炎臨床分數之變化[時間範圍：6週]

3. 自基線之部分Mayo分數之變化[時間範圍：6週]

4. 鈣衛蛋白濃度[時間範圍：6週]

5. Riley急性炎症量表(組織學) [時間範圍：6週]

6. 臨床緩解[時間範圍：6週]

【0425】 實例168：治療患有潰瘍性結腸炎之個體

【0426】 如在第2次問診時臨床上及藉由之內窺鏡檢查證實，經診斷患有輕度至中度潰瘍性結腸炎(UC)之個體係用式(I)、(I')或(I'')化合物(在下文中，「化合物」)治療。向該個體靜脈或經口投與該化合物至少一次，但在一些情況下，每週多次。一段時間(例如，六週)後，該個體可顯示減少之與UC相關聯之症狀，包括直腸出血、血性腹瀉、腹部絞痛或疼痛。另外，該個體可顯示減小之經修飾之Baron分數、潰瘍性結腸炎臨床分數、部分Mayo分數(內窺鏡)或Rily急性炎症量表(組織學)。在一些情況

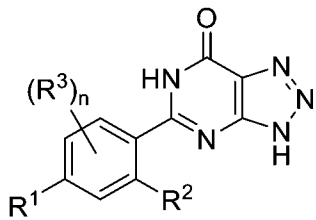
下，該個體顯示臨床緩解。在一些情況下，如相較於基線(治療前收集)，如在收集自遵循治療之個體之糞便樣本中量測，諸如鈣衛蛋白濃度之生物指標降低。

【0427】 本文描述之實例及實施例僅出於闡述目的且在一些實施例中，各種修飾或變化係包括於本發明之權限及隨附申請專利範圍之範圍內。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

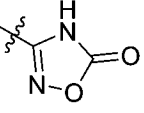
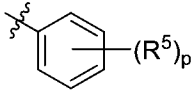
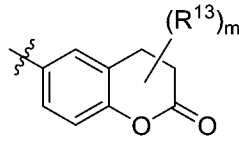
一種具有式(I'')結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，



式(I'')；

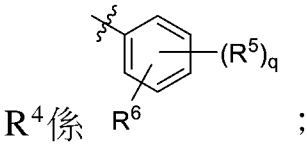
其中：

R¹ 係 -CH₂R⁴、-CN、-B(OH)₂、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-C(O)OH、-CH₂C(O)OH、-C(O)N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆

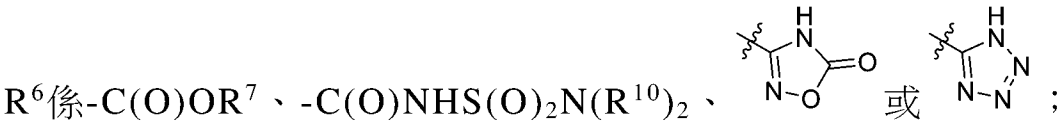
烷基-OH、C₃₋₈環烷基、、、 或視需要經一、二或三個R⁸基團取代之5員或6員雜芳基；

R² 係 H、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基；

各R³係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基；



各R⁵係獨立地選自鹵素、-CN、-OH、-OR⁹、-SR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-R⁹、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₂₋₆烯基、-C₂₋₆烯基-C(O)OR¹⁰、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-OH、C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基、C₂₋₉雜環烷基、-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；其中C₃₋₈環烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₈環烷基、苯基、-C₁₋₆烷基-苯基及C₁₋₉雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₃₋₈環烷基及C₂₋₉雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中C₂₋₉雜環烷基及-C₁₋₆烷基-C₂₋₉雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；



R⁷係獨立地選自H及C₁₋₆烷基；

各R⁸係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)R⁹、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)OR⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷

基、 C_{1-6} 鹵烷基-OH、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基及 C_{1-9} 雜芳基；其中苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{1-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基及 C_{2-9} 雜環烷基之一、二或三個基團取代；且其中 C_{2-9} 雜環烷基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基及側氧基之一、二或三個基團取代；

各 R^9 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 C_{2-9} 雜環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜環烷基、 C_{2-9} 雜芳基及 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-N(R^{11})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代，且 R^2 之 R^9 不為雜環烷基及雜芳基；

各 R^{10} 係獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{3-8} 環烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-8} 環烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基，其中 C_{1-6} 烷基、苯基、 $-C_{1-6}$ 烷基-苯基及 C_{2-9} 雜芳基係視需要經獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 $-N(R^{11})_2$ 及 $-C(O)OR^{12}$ 之一或兩個基團取代；或兩個 R^{10} 與其等結合之氮原子組合以形成5員或6員雜環烷基環，其視需要經獨立地選自 C_{1-6} 烷基、側氧基及 $-C(O)OH$ 之一、二或三個基團取代，且 R^2 之 R^{10} 不為雜環烷基及雜芳基；

各 R^{11} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{12} 係獨立地選自H及 C_{1-6} 烷基；

各 R^{13} 係獨立地選自 C_{1-6} 烷基；

m係1、2、3或4；

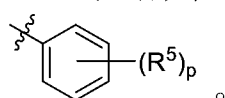
n係0、1、2或3；

p係0、1、2、3、4或5；及

q係0、1、2、3或4。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中R¹係



【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中p係0、1或2。

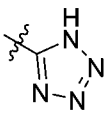
【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中：

(i) 各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-S(O)₂R⁹、-NHS(O)₂R⁹、-S(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)R⁹、-C(O)OR¹⁰、-OC(O)R⁹、-C(O)N(R¹⁰)₂、-OC(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-OH、-C₁₋₆烷基-OR⁹、-C₁₋₆烷基-N(R¹⁰)₂、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵烷基-OH、C₃₋₈環烷基、C₂₋₉雜環烷基及C₁₋₉雜芳基；

(ii) 各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-N(R¹⁰)₂、-C(O)NHS(O)₂N(R¹⁰)₂、-C(O)OR¹⁰、-C(O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(O)R⁹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C(O)OR¹⁰及C₁₋₉雜芳基；

(iii) 各R⁵係獨立地選自鹵素、-OH、-OR⁹、-C(O)OR¹⁰、-

$C(O)N(R^{10})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 及  ;

(iv) 各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 及 $-C(O)OR^{10}$ ；或

(v) 各 R^5 係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-OR^9$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)OR^{10}$ 。

【請求項5】

如請求項4之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^9 係視需要經 $-C(O)OR^{12}$ 取代之 C_{1-6} 烷基。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^{10} 係獨立地選自 H 及 C_{1-6} 烷基。

【請求項7】

如請求項1之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一、二或三個 R^8 基團取代之5員或6員雜芳基。

【請求項8】

如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之5員雜芳基，其中該5員雜芳基係選自噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基及異噁唑基。

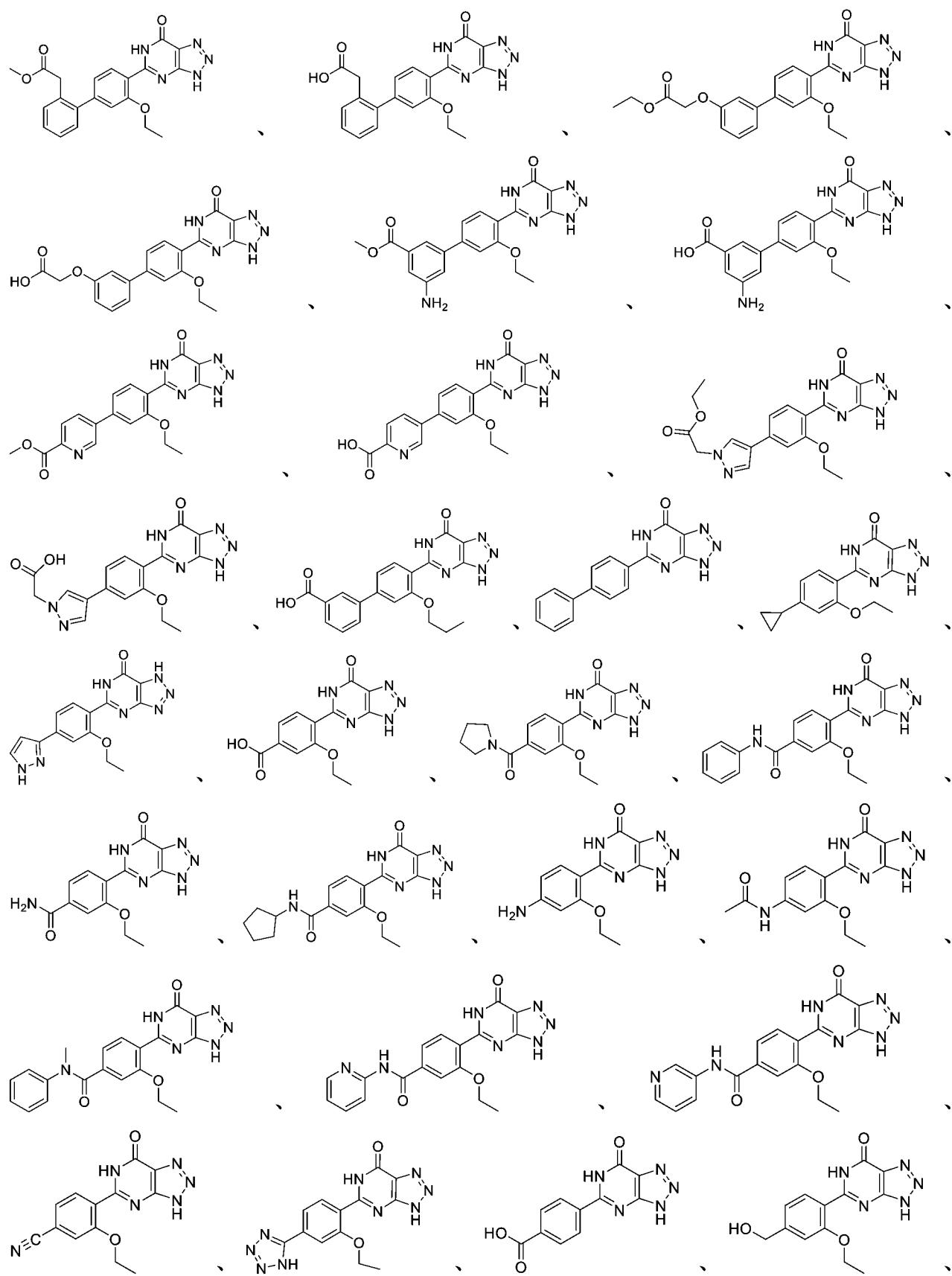
【請求項9】

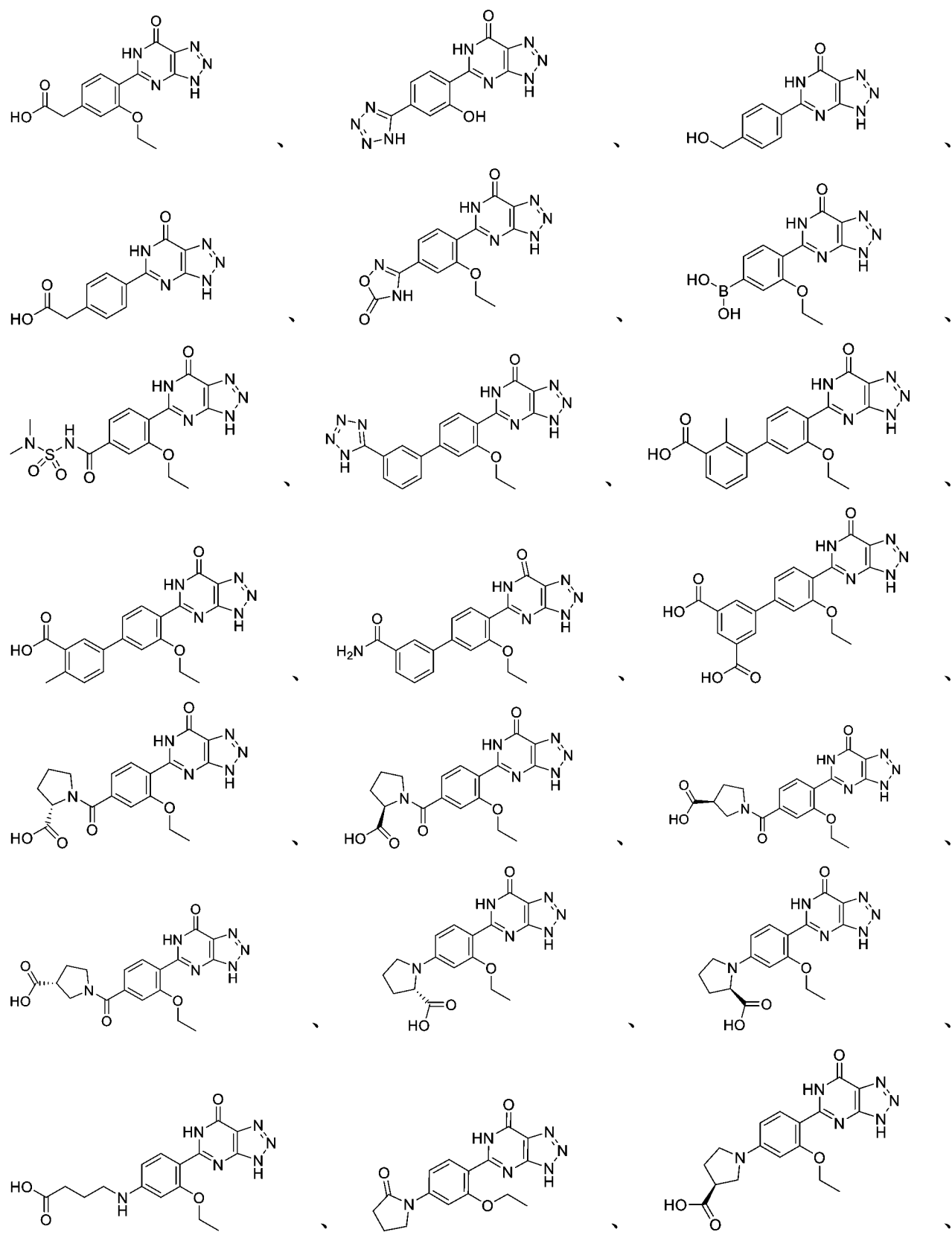
如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中 R^1 係視需要經一或兩個 R^8 基團取代之6員雜芳基，其中該6員雜芳基係選自吡啶基及嘧啶基。

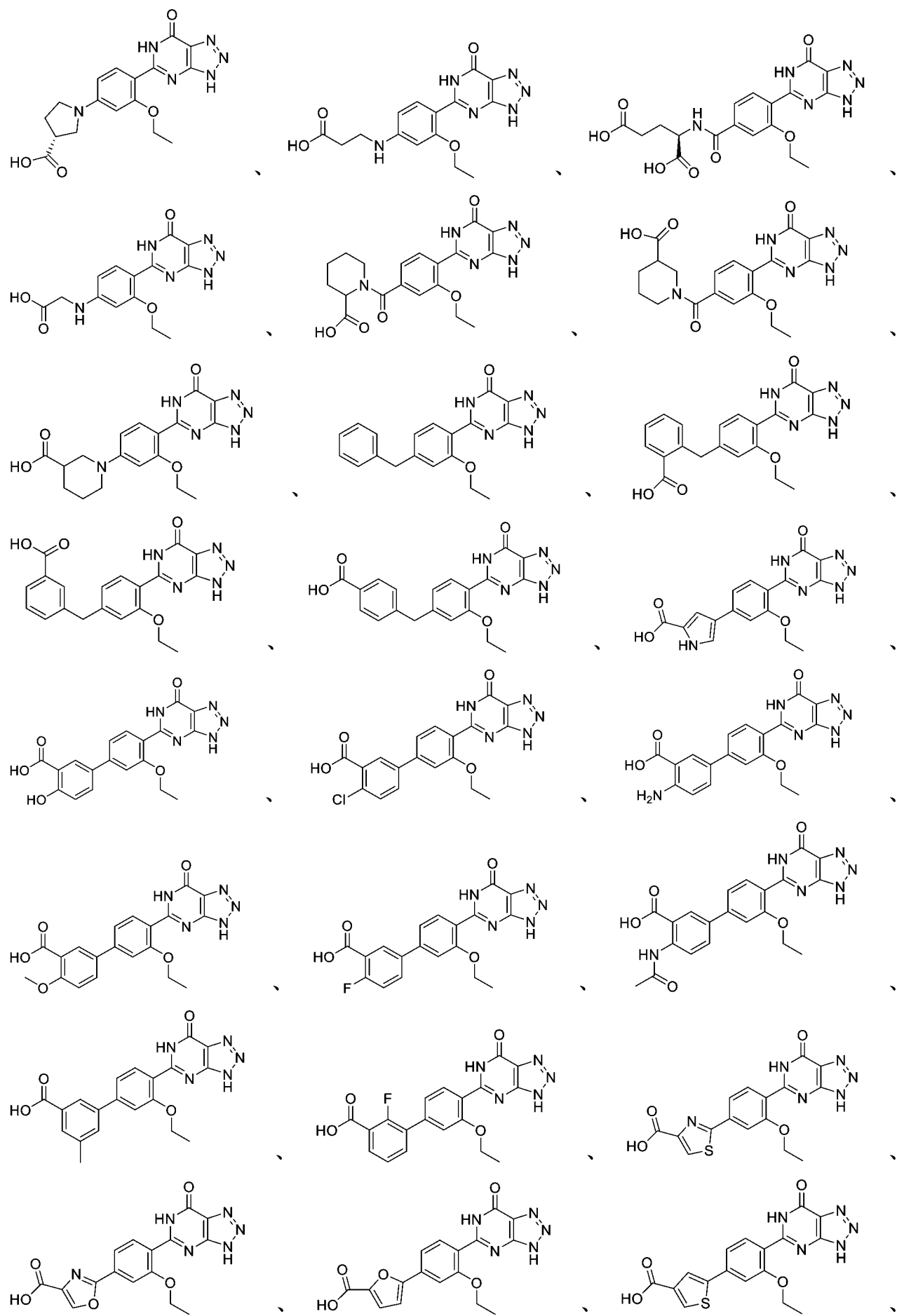
【請求項10】

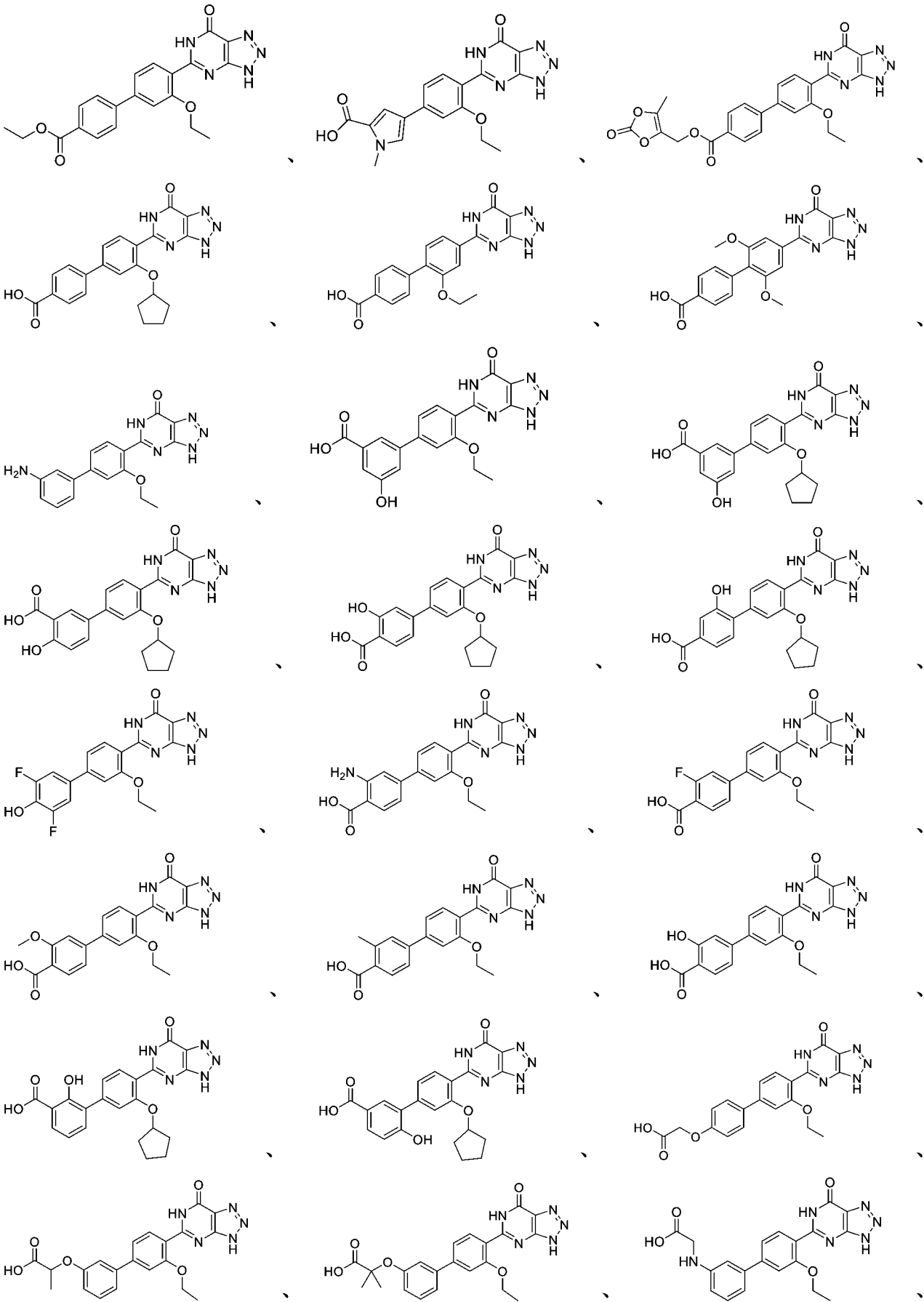
如請求項7之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，其中各 R^8 係

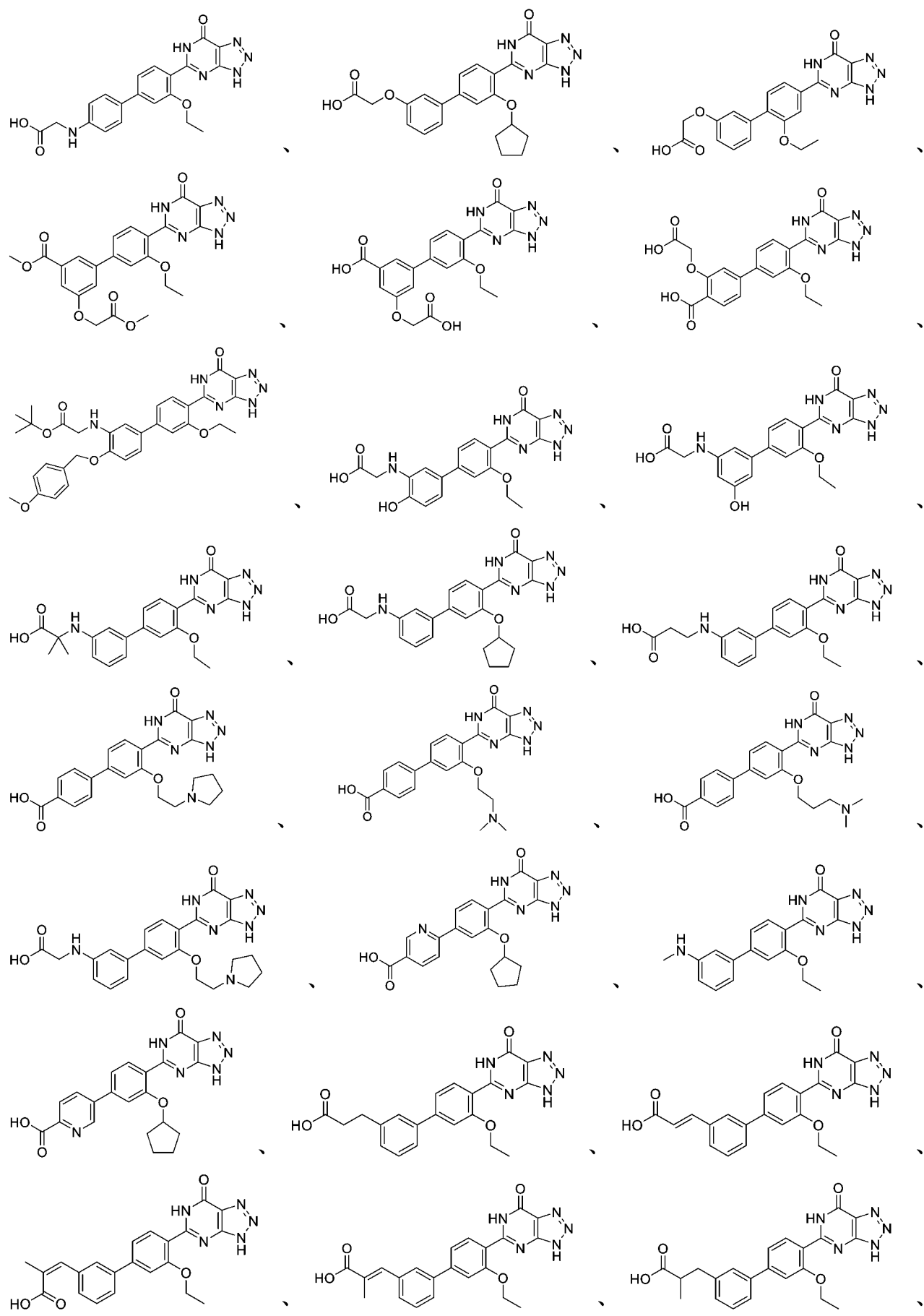
109102674 表單編號 A0202 1133022957-0

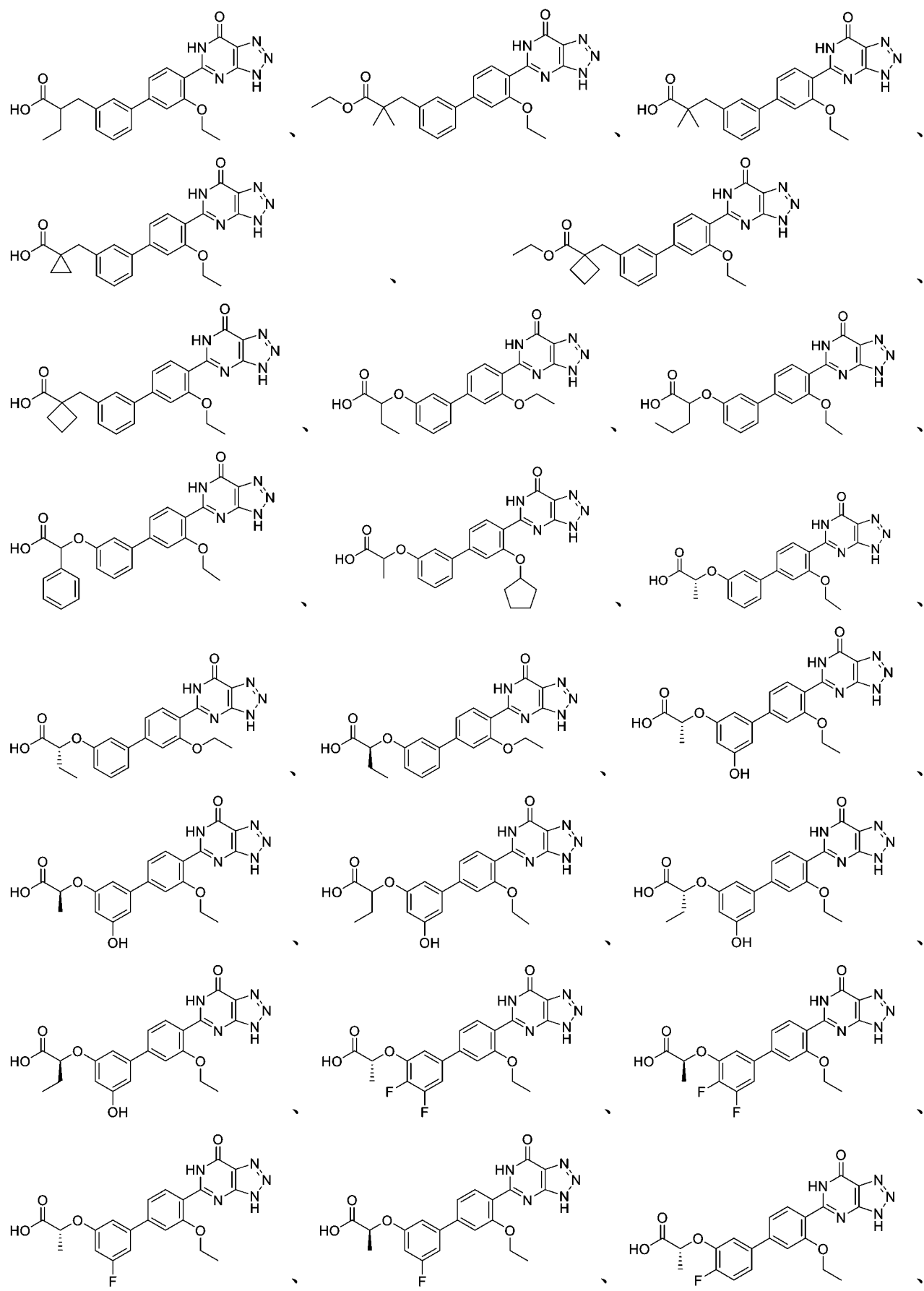


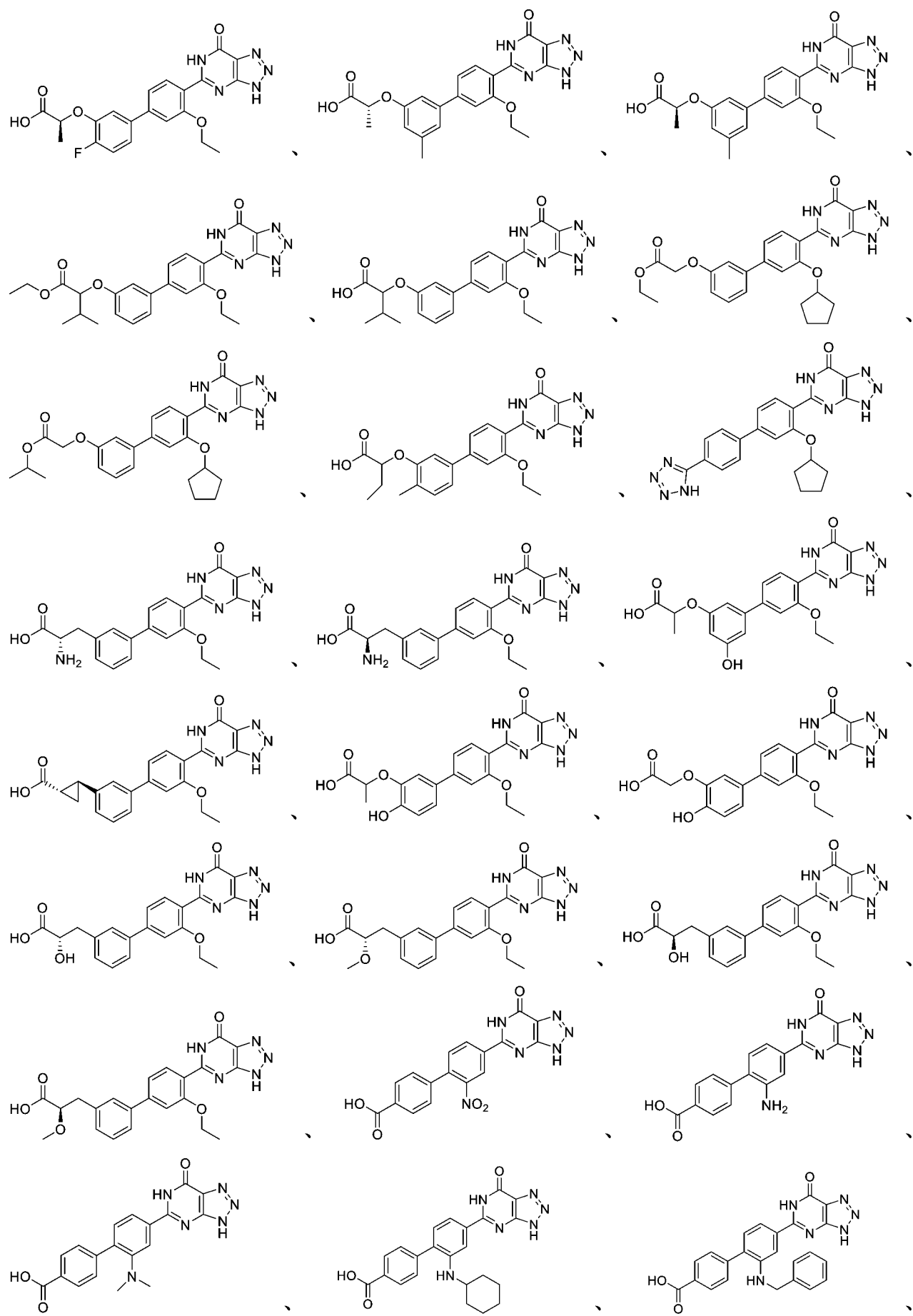


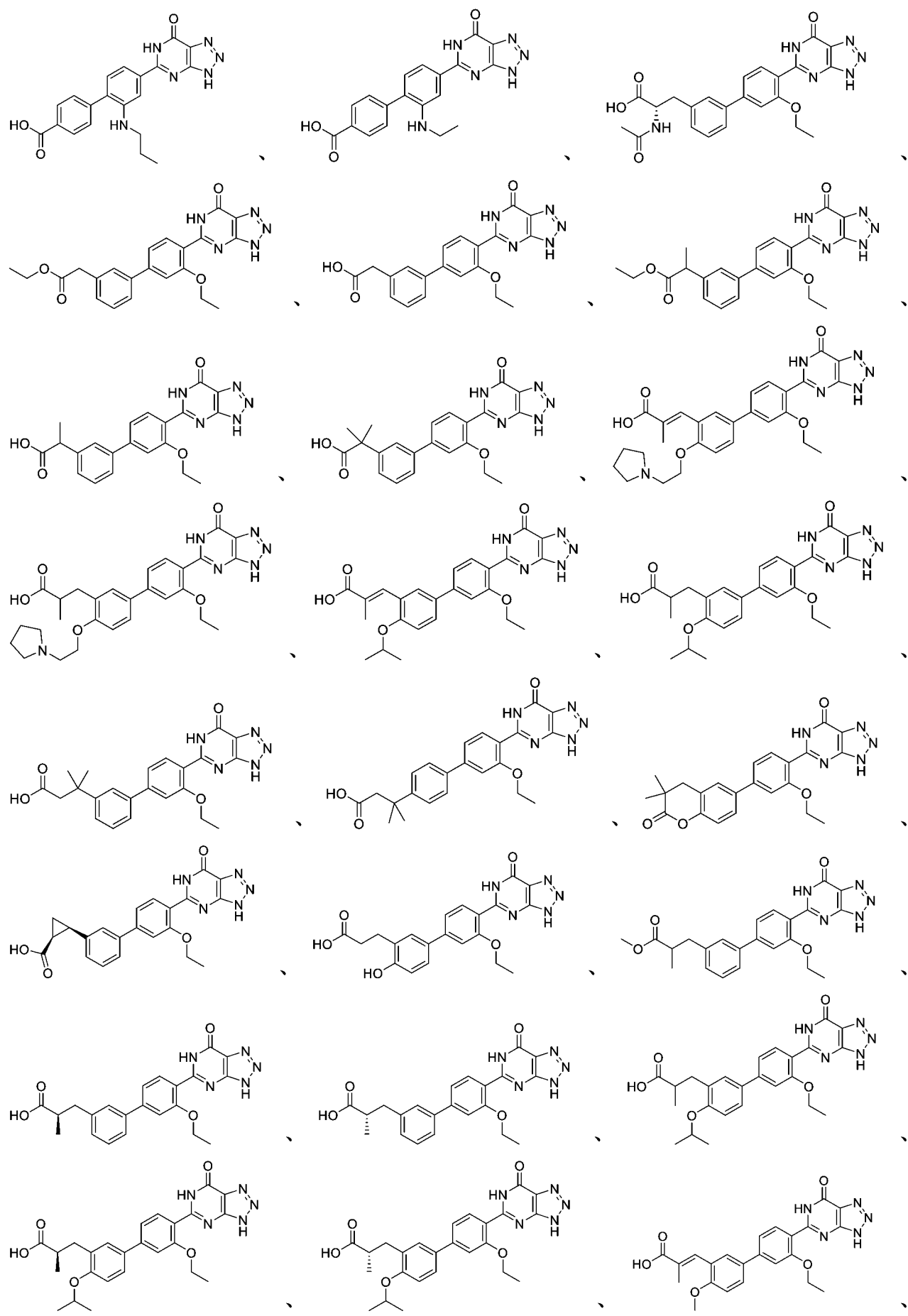


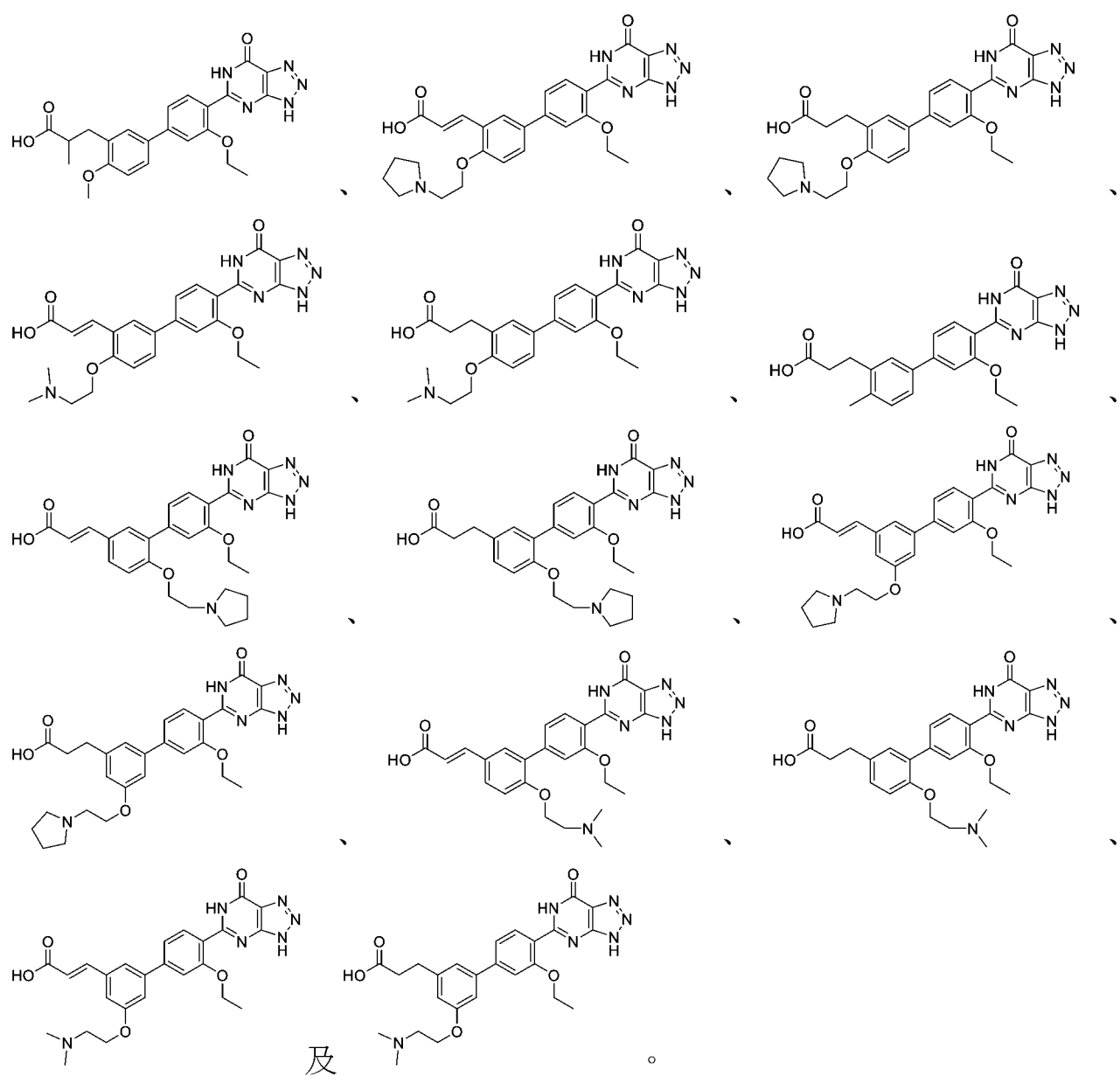












【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及醫藥上可接受之賦形劑。

【請求項15】

一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物或如請求項14之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療發炎腸病或調節GPR35活性之醫藥品，其中視情況該發炎腸病係選自克羅恩氏病 (Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎及肛周克羅恩氏病。