

【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為PGE2受體調節劑之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物

【英文發明名稱】

BENZOFURANE AND BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AS
PGE2 RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於式(I)之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物及其藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化的免疫反應來治療癌症之用途。本發明亦係關於新穎的式(II)之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物及其作為藥劑之用途。本發明亦係關於包括該等化合物之製備方法、含有一或多種式(I)/式(II)之化合物之醫藥組合物及其作為PGE2受體EP2 (別名PTGER2, 別名PGE2受體EP2亞型)及/或EP4 (別名PTGER4, 別名EP4R, 別名PGE2受體EP4亞型)調節劑之用途的相關態樣。式(I)/式(II)之化合物可尤其用作單一藥劑或與一或多種治療劑及/或化學療法及/或放射療法及/或免疫療法組合, 用於預防/防治或治療癌症; 尤其預防/防治或治療黑素瘤; 肺癌; 膀胱癌; 腎癌; 胃腸道癌症; 子宮內膜癌; 卵巢癌; 子宮頸癌; 及神經母細胞瘤。

【先前技術】

【0002】 前列腺素E2 (PGE2)為可引發與炎症及癌症相關之廣泛範圍之生物作用的生物活性脂質。PGE2屬於脂質之前列腺素家族。環加氧酶(COX)為稱為前列腺素之生物介體之合成中的速率限制酶, 前列腺素由前列腺素PGD2、PGE2、PGF2 α 、前列環素PGI2及血栓素TXA2組成。前

列腺素經由七種跨膜G蛋白偶合受體(GPCR)之活化來發揮作用，特定言之，EP1、EP2、EP3及EP4為PGE2之受體。由PGE2進行之EP2及EP4之活化可刺激腺苷酸環化酶，引起細胞質cAMP含量升高，從而經由其原型效應子蛋白質激酶A起始多個下游事件。此外，PGE2亦能夠經由PI3K/AKT及Ras-MAPK/ERK信號傳導來進行信號傳導。

【0003】 癌症為全世界死亡之主要原因。腫瘤由異常增殖惡性癌細胞組成，亦由功能支持微環境組成。此腫瘤微環境由細胞、細胞外基質組分及信號傳導分子之複合陣列組成且藉由改變的基質與腫瘤細胞之間的通信建立。隨著腫瘤尺寸擴大，其引發不同因子產生，該等因子可幫助腫瘤生長，諸如血管生成因子(促進血管向內生長)，或可幫助避開宿主免疫反應襲擊。PGE2為腫瘤中產生之此類免疫調節因子。

【0004】 確定COX2主要經由PGE2促進腫瘤整體生長且上調且與高百分比之常見癌症，尤其結腸直腸癌、胃癌、食道癌、胰臟癌、乳癌及卵巢癌中之臨床結果相關。高COX-2及PGE2表現量與贅生性轉型、細胞生長、血管生成、侵襲性、癌轉移及免疫逃避相關。

【0005】 有關COX2經過表現且在胃腸道(GI)癌症(尤其包括食道癌、胃癌及結腸直腸癌)中之癌發生中起重要作用之發現結果產生以下實情：COX抑制劑(昔布(Coxibs))(包括塞內昔布(Celecoxib))及其他非類固醇消炎藥(NSAID)(包括阿司匹林(aspirin))屬於當今研發過程中研究最多的癌症化學預防劑(關於綜述，參見例如Wang R等人, Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25；Garcia Rodriguez LA等人, Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93，Sahin IH等人, Cancer Lett. 2014年4月10日;345(2):249-57；Drew DA等人, Nat Rev Cancer 2016, 16:173；

Brotons C等人, Am J Cardiovasc Drugs. 2015年4月; 15(2):113)。

【0006】除COX2及PGE2以外，EP受體，尤其EP2及EP4亦在多種類型之癌症，尤其胃腸道(GI)癌及胰臟癌中異常過表現。此外，PGE2及/或EP2及/或EP4之過表現與一些癌症類型之疾病進程相關，諸如食道鱗狀細胞癌(Kuo KT等人, Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60)；肺鱗狀細胞癌(Alaa M等人, Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12)；前列腺癌(Miyata Y等人, Urology 2013, 81(1):136-42；Badawi AF and Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1):84-90)；頭部及頸部鱗狀細胞癌(Gallo O等人, Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14)。

【0007】根據用昔布進行之研究，在小鼠中，COX1、COX2、微粒體前列腺素E合成酶1 (mPTGES1)、EP2或EP4之基因剔除引起不同腫瘤模型中降低之腫瘤發生率及進程。相反，轉殖基因小鼠中COX2或mPTGES1之過表現引起增加之腫瘤發生率及腫瘤負荷(關於綜述，參見Nakanishi M.及Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123-137；Fischer SM等人 Cancer Prev Res (Phila) 2011年11月;4(11):1728-35；Fulton AM等人 Cancer Res 2006; 66(20); 9794-97)。

【0008】已在小鼠中進行在不同腫瘤模型中使用EP受體拮抗劑或COX2抑制劑抑制腫瘤生長及進程之若干藥理學研究。EP拮抗劑及/或COX2抑制劑尤其減少以下實驗模型中之腫瘤生長及轉移：結腸直腸癌(例如Yang L等人 Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672；Pozzi A.等人 JBC 279(28); 29797-29804)、肺癌(Sharma S等人 Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220)、胃腸道癌症(Oshima H等人 Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607；Fu SL等人 world J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974)、

乳癌(Kundu N等人, *Breast Cancer Res Treat* 117, 2009; 235-242 ; Ma X 等人, *OncoImmunology* 2013 ; Xin X等人 *Lab Investigation* 2012, 1-14 ; Markosyan N等人; *Breast Cancer Res* 2013, 15:R75)、前列腺癌(Xu S等人, *Cell Biochem Biophys* 2014 , Terada等人 *Cancer Res* 70(4) 2010; 1606-1615)、胰臟癌(Al-Wadei HA等人, *PLOS One* 2012, 7(8):e43376 ; Funahashi H等人, *Cancer Res* 2007, 67(15):7068-71)。COX2抑制劑批准用於治療家族性腺瘤性息肉病(FAP)，其為結腸直腸癌之一種遺傳傾向性症候群，但後來因心臟血管副作用而收回。

【0009】在機理上，PGE2信號傳導主要與腫瘤與基質細胞之間的串擾有關，藉此產生有利於腫瘤生長之微環境。特定言之，經由EP2及EP4進行之PGE2信號傳導可例如(i)抑制自然殺手細胞之細胞毒性及細胞激素產生，(ii)使腫瘤相關巨噬細胞朝向促腫瘤M2巨噬細胞之極化偏移(參見例如Nakanishi Y等人 *Carcinogenesis* 2011, 32:1333-39)，(iii)調節Treg (調節性T細胞)及MDSC (骨髓衍生之抑制細胞)之活化、擴增及效應功能，該兩種細胞為在患者及實驗動物模型中之腫瘤中積聚之強效免疫抑制細胞(參見例如Sharma S等人, *Cancer Res* 2005, 5(12):5211-20 ; Sinha P等人 *Cancer Res* 2007, 67(9), 4507-4513 ; Obermayer N等人, *Blood* 2011, 118(20):5498-5505)；(iv)下調免疫細胞中之IFN- γ 、TNF- α IL-12及IL-2表現，諸如自然殺手細胞、T細胞、樹突狀細胞及巨噬細胞，破壞此等免疫細胞誘導腫瘤細胞凋亡及限制腫瘤形成之能力(參見例如Bao YS等人, *Int Immunopharmacol.* 2011;11(10):1599-605 ; Kim JG及Hahn YS, *Immunol Invest.* 2000;29(3):257-69 ; Demeuere CE等人, *Eur J Immunol.* 1997;27(12):3526-31 ; Mitsuhashi M 等人 , *J Leukoc Biol.*

2004;76(2):322-32 ; Pockaj BA等人, Ann Surg Oncol. 2004;11(3):328-39) ; (v)抑制T細胞之活化、IL-2易反應性、擴增及細胞毒性，藉此促進局部免疫抑制(參見例如Specht C等人, Int J Cancer 200191:705-712) ; (vi)抑制樹突狀細胞之成熟、其呈現抗原及產生IL-12之能力，引起細胞毒性T細胞之頓挫性活化(參見例如Ahmadi M等人, Cancer Res 2008, 68(18):7250-9 ; Stolina M等人, J Immunol 2000, 164:361-70) ; (vii)藉由增強內皮細胞活動性及存活率以及藉由增加VEGF (血管內皮生長因子)之表現來調節腫瘤血管生成(形成用於營養物及氧供應之新血管)(參見例如Zhang Y及Daaka Y, Blood 2011;118(19):5355-64 ; Jain S等人, Cancer Res. 2008; 68(19):7750-9 ; Wang 及 Klein, Molecular Carcinogenesis 2007, 46:912-923) ; (viii)增強腫瘤細胞存活(經由PI3K/AKT及MAPK信號傳導)。關於綜述，參見例如Kalinski P, J Immunol 2012, 188(1), 21-28 ; Obermajer N等人, Oncoimmunology 1(5), 762-4 ; Greenhough A等人, carcinogenesis 2009, 30(3), 377-86 ; Wang D及Dubois RN, Gut 2006, 55, 115-122 ; Harris SG等人 Trends Immunol 2002, 22, 144-150。

【0010】 已證實昔布可使腫瘤細胞對輻射及化學療法敏感且已進行或正在進行組合昔布與輻射及/或化學療法之若干臨床試驗(關於綜述，參見例如Ghosh N等人, Pharmacol Rep. 2010 3月-4月;62(2):233-44 ; Davis TW等人, Am J Clin Oncol. 2003, 26(4):S58-61 ; 亦參見Higgins JP等人, Cancer Biol Ther 2009, 8:1440-49)。

【0011】 此外，存在一些證據表明昔布與以下之間的加成作用及/或協同作用：表皮成長因子受體(EGFR)抑制劑(參見例如Zhang X等人, Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9 ; Yamaguchi NH等人, J Gastrointest

Oncol. 2014, 5(1):57-66)；及芳香酶抑制劑(參見例如Generali D等人, Br J Cancer. 2014;111(1):46-54；Lustberg MB 等人, Clin Breast Cancer. 2011年8月;11(4):221-7；Falandry C等人, Breast Cancer Res Treat. 2009年8月;116(3):501-8；Chow LW等人, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7)。

【0012】此外，當組合阿司匹林(COX1/2抑制劑)與抗VEGF抗體時，在不同小鼠腫瘤模型中發現加成/協同作用(Motz GT等人; Nat Med 2014 20(6):607)且此組合當前正處於臨床試驗研究(NCT02659384)中。

【0013】最近，已證實若組合不同免疫治療方法，則可具有增強之抗腫瘤功效。歸因於PGE2之免疫調節特性，因此昔布亦與不同免疫治療方法組合使用。特定言之，可在以下情況下觀測到加成或甚至協同作用：在大鼠神經膠質瘤模型及小鼠間皮瘤或黑素瘤模型中組合昔布與樹突狀細胞疫苗接種(Zhang H等人, Oncol Res. 2013;20(10):447-55；Veltman JD 等人, BMC Cancer. 2010;10:464；Toomey D等人, Vaccine. 2008年6月25日;26(27-28):3540-9)；在小鼠腦瘤中組合昔布與粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)(Eberstål S 等人, Int J Cancer. 2014年6月1日;134(11):2748-53)；在腦瘤中組合昔布與干擾素 γ (IFN- γ)(Eberstål S 等人, Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9)；在小鼠乳癌模型中組合昔布與樹突狀細胞疫苗接種或GM-CSF (Hahn T等人, Int J Cancer. 2006,118(9):2220-31)；及在小鼠間皮瘤模型中組合昔布與腺病毒干擾素 β (IFN- β)療法(DeLong P等人, Cancer Res. 2003年11月15日;63(22):7845-52)。由此，亦可設想昔布及/或EP2及/或EP4拮抗劑與以下之加成或甚至協同作用：作用於細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)之藥劑，諸

如抗CTLA-4抗體；抗TIM-3抗體、抗LAG-3抗體；抗TIGIT抗體；或特定言之，作用於計劃性細胞死亡蛋白質1 (PD1)之藥劑，諸如抗PD1或抗PDL1 (計劃性細胞死亡配位體1)抗體(Yongkui Li等人 Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374；Zelenay S等人, Cell 2015, 162; 1-14；WO2013/090552，其指示雙重EP2及EP4阻斷與作用於PD1之藥劑之組合之協同作用)。

【0014】腺苷為另一種具有消炎特性之內源性因子，其經由表現於各種細胞類型(包括調節性T細胞(Treg))上之胞外核苷酸酶(CD39及CD73)之活性產生(Mandapathil M等人, J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86)。免疫細胞亦對腺苷起反應，因為其攜帶ADO之受體，該等受體主要為A2a/A2b類型(Hoskin DW等人, Int J Oncol 2008, 32:527-535)。經由腺苷受體及EP2/EP4受體進行之信號傳導會聚在細胞質腺苷酸環化酶上，引起cAMP上調。證實腺苷及PGE2在抑制由調節性T細胞介導之免疫反應方面協作(Mandapathil M等人, J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80；Caiazzo E等人, Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81)。

【0015】因此，本發明之EP2及/或EP4拮抗劑可適於單獨或與一或多種治療劑及/或化學療法及/或放射療法及/或免疫療法組合使用；尤其與化學療法、放射療法、EGFR抑制劑、芳香酶抑制劑、抗血管生成藥物、腺苷抑制劑、免疫療法(諸如尤其PD1及/或PDL1阻斷)或其他靶向療法組合；用於預防/防治或治療癌症，特別用於預防/防治或治療皮膚癌，包括黑素瘤，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌(bladder cancer)，包括膀胱癌(urinary bladder cancer)、尿道上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；胃腸道癌症，包

括結腸直腸癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌及胰臟癌，諸如胰腺癌或胰管癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經母細胞瘤；前列腺癌，包括去勢耐藥性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管母細胞瘤、脊膜瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓白血病、成人T細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；絨膜癌；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；以及病毒誘發之腫瘤。

【0016】此外，選擇性或雙重EP2及/或EP4拮抗劑可適用於若干其他例如對用COX2抑制劑進行之治療起反應的疾病或病症，其優勢在於EP2及/或EP4拮抗劑不應具有在COX2抑制劑情況下發現之潛在心臟血管副作用，該等副作用主要歸因於PGI₂及TXA₂合成之干擾(參見例如Boyd MJ等人, *bioorganic and medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011)。舉例而言，藉由COX抑制劑阻斷前列腺素產生為選擇用於尤其包括發炎性疼痛及痛經之疼痛之治療。因此，EP2及/或EP4及/或雙重EP2/EP4拮抗劑可用於治療疼痛，尤其發炎性疼痛。來自EP2基因剔除小鼠之證據表明EP2拮抗劑可用於治療發炎性痛覺過敏(Reinold H等人, *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9)。此外，EP4拮抗劑在發炎性疼痛模型中具有有利的活體內作用(例如Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008；Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008；Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009；Colucci J *Bioorg*

Med Chem Lett. 2010, Boyd MJ等人, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q等人 Br J Pharmacol 2010, Nakao K等人, J Pharmacol Exp Ther. 2007年8月;322(2):686-94)。EP2與EP4拮抗劑之組合投藥在小鼠膠原蛋白誘導之關節炎模型中展示關節炎之顯著，但部分抑制(Honda T等人 J Exp Med 2006, 203(2):325-35)。

【0017】 EP2及/或雙重EP2/EP4拮抗劑可用於降低女性生育力，亦即證實其在短尾猿中用作避孕藥時可防止懷孕(Peluffo MC等人 Hum Reprod 2014)。EP2基因剔除小鼠具有降低之生育力、較小每窩產仔數及減小之卵丘擴增(Matsumoto等人, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki等人, PNAS 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR等人, Nat Med 1999 5(2):217-20)。

【0018】 亦存在EP2及/或EP4拮抗劑可用於預防或治療子宮內膜異位之基本原理：例如EP2、EP3及EP4以及COX2在子宮內膜異位細胞株及組織中過表現(例如 Santulli P等人 J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(3):881-90)；證實拮抗劑治療可活體外抑制子宮內膜細胞之黏著(Lee J等人 Biol Reprod 2013, 88(3):77; Lee J等人 Fertil Steril 201, 93(8):2498-506)；已證實COX2抑制劑可經由EP2降低小鼠中之子宮內膜子宮內膜(Chuang PC等人, Am J Pathol 2010, 176(2):850-60)；及已證實拮抗劑治療可活體外誘導子宮內膜細胞之凋亡(Banu SK等人, Mol endocrinol 2009, 23(8) 1291-305)。

【0019】 雙重EP2/EP4拮抗劑或選擇性EP2拮抗劑與選擇性EP4拮抗劑之組合可具有用於自體免疫性病症之潛在用途；例如已證實其在多發性

硬化(MS)之小鼠模型中有效(Esaki Y等人 PNAS 2010, 107(27):12233-8 ; Schiffmann S等人, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35 ; 亦參見 Kofler DM等人 J Clin Invest 2014, 124(6):2513-22) 。活體外細胞中 EP2/EP 4 信號傳導之活化(Kojima F等人 Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009, 89:26-33)將雙重或選擇性EP2及/或EP4拮抗劑與類風濕性關節炎治療相關聯。又，已在來自骨關節炎(OA)患者之滑液及軟骨中報導PGE(2)之含量升高且已證實PGE2經由EP4受體刺激骨關節炎軟骨細胞中之基質降解(Attur M等人, J Immunol. 2008;181(7):5082-8)。

【0020】 EP4過表現與患者之動脈粥樣硬化斑中增強之發炎反應相關(Cipollone F等人, Artheroscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9); 1925-31)，因此指示EP4及/或雙重EP2/EP4拮抗劑可用於斑塊穩定化作用及預防/防治急性局部缺血症候群。此外，EP4不足可藉由損害巨噬細胞存活率來抑制早期動脈粥樣硬化(Babaev VR等人, Cell Metab. 2008年12月;8(6):492-501)。

【0021】 EP2及/或雙重EP2/EP4拮抗劑亦適用於治療肺炎：凋亡細胞之肺內投藥顯示PGE(2)經由EP2引起白細胞之肺募集之後續損傷及肺炎鏈球菌之清除，以及增強之活體內IL-10之產生(Medeiros AI等人 J Exp Med 2009 206(1):61-8)。

【0022】 此外，EP2及/或雙重EP2/EP4拮抗劑適用於治療神經變性疾病（關於綜述，參見 Cimino PJ 等人，Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9)。EP2受體促進肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之小鼠模型中之炎症進程(Liang X等人, Ann Neurol 2008, 64(3):304-14)；已證實COX2抑制劑在中風、帕金森病(Parkinson disease)及ALS之啮齒動物模

型中具有神經保護性(關於綜述，參見Liang X等人 J Mol Neurosci 2007, 33(1):94-9)，在用帕金森病毒劑處理之EP2基因剔除小鼠中觀測到降低之神經毒性(Jin J等人, J Neuroinflammation 2007, 4:2)，PGE2經由EP2使培養之大鼠細胞中之神經退化惡化(Takadera T等人, Life Sci 2006, 78(16): 1878-83)；若與EP2基因剔除小鼠雜交，則在阿爾茨海默病小鼠模型中觀測到降低之澱粉樣蛋白負荷(Liang X等人 J Neurosci 2005, 25(44):10180-7；Keene CD等人, Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54)。EP2剔除小鼠避免神經退化性疾病中CD14依賴性/先天性免疫性介導之神經元損壞(Shie FS等人 Glia 2005, 52(1):70-7)；PGE2經由EP2增加培養之大鼠小神經膠質細胞中之澱粉樣蛋白前驅蛋白(APP)表現(Pooler AM等人 Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30)。EP2拮抗劑限制大腦中由先天性免疫性之活化(LPS之顱內注射)引起之氧化損壞且可用於阿茲海默症或HIV相關癡呆(Montine TJ等人, J Neurochem 2002, 83(2):463-70)。在阿爾茨海默病小鼠模型中，可藉由EP4之遺傳及藥理學抑制來改良認知功能(Hoshino T等人, J Neurochem 2012, 120(5):795-805)。

【0023】 EP2及/或雙重EP2/EP4拮抗劑亦可適用於治療體染色體顯性多囊性腎病(ADPKD)：PGE2經由EP2誘導人類腎上皮細胞之囊腫生成；及發現EP2在患者樣品中過表現(Elberg G等人, Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32)。

【0024】 EP4及/或雙重EP2/EP4拮抗劑亦可適用於治療骨質疏鬆：PGE2主要經由EP4且部分經由EP2刺激骨骼再吸收(Suzawa T等人, Endocrinology. 2000年4月;141(4):1554-9)，EP4基因剔除小鼠展示減弱之骨骼再吸收(Miyaura C等人, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23)且

EP4拮抗劑展示PGE(2)刺激之破骨細胞生成及破骨細胞骨骼再吸收之部分抑制(Tomita M等人, Bone. 2002年1月;30(1):159-63)。

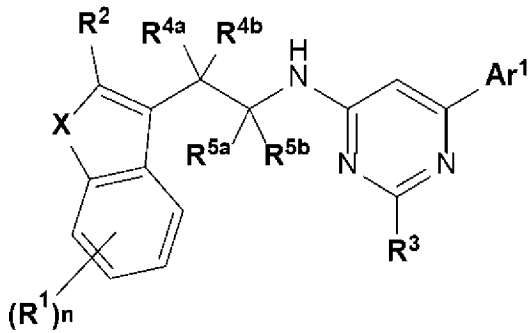
【0025】 WO2008/152093揭示選擇性EP2受體調節劑，其包含在位置3處連接至分子之其餘部分之吡啶環及無論如何不經直接連接之芳族取代基取代的嘧啶部分。WO2006/044732揭示作為PGD2調節劑之嘧啶化合物，主張其適用於例如治療過敏性疾病；然而，已在以下實驗部分陳述之活體外分析法中測試例如例示化合物CAS 1001913-77-4在EP2與EP4受體上不活化。WO2008/006583揭示作為ALK-5抑制劑之嘧啶衍生物。WO2006/044732及WO2008/039882揭示作為前列腺素D2受體拮抗劑之某些嘧啶衍生物。嘧啶-2-基衍生物揭示於WO2013/020945、WO2012/127032、WO2011/144742、WO2011/022348、WO2009/105220、Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114及Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75中。所主張之其他具有作為抗癌劑之活性之化合物揭示於WO2006/128129、WO2008/008059及Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546中。WO2013/163190、WO2015/058067及WO2015/058031揭示與DNA修復過程相互作用之某些DNA-PK抑制劑。認為本發明化合物適用於藉由直接調節癌細胞增殖使癌細胞敏感，及增強癌症化學療法及放射療法之功效。

【發明內容】

【0026】 本發明提供作為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑的式(I)/式(II)之新穎苯并呋喃及苯并噻吩衍生物。某些本發明化合物為EP2與EP4受體之雙重拮抗劑。因此，本發明化合物可適用於預防/防治或治療對EP2受體及/或EP4受體之阻斷起反應的疾病，尤其諸如癌症，其中特定態

樣為藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化之免疫反應來治療癌症；以及疼痛，尤其包括發炎性疼痛及痛經；子宮內膜異位；動脈粥樣硬化患者中之急性局部缺血症候群；肺炎；神經變性疾病，包括肌肉萎縮性側索硬化、中風；帕金森病、阿爾茨海默病及HIV相關癡呆；體染色體顯性多囊性腎病；及控制女性生育力。

【0027】 1) 本發明之第一態樣係關於式(I)化合物



式(I)

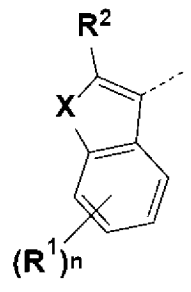
其係用於治療癌症，其中藉由調節包含腫瘤中之免疫系統之再活化的免疫反應來治療該癌症；

其中該癌症尤其為選自以下之癌症：黑素瘤，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌，包括膀胱癌、尿道上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；胃腸道癌症，包括結腸直腸癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌及胰臟癌，諸如胰腺癌或胰管癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經母細胞瘤；前列腺癌，包括去勢耐藥性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、脊膜瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓白血病、成年人T細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌瘤，包括乳頭狀甲狀腺癌瘤；絨膜

癌；尤文氏肉瘤；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡堡氏肉瘤；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；及病毒誘導之腫瘤(尤其諸如選自以下之癌症：黑素瘤；肺癌；膀胱癌；腎癌；胃腸道癌症；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；及神經母細胞瘤)；

其中，該化合物視情況與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用；

其中在式(I)化合物中
片段



經 R^2 取代，其中 R^2 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基、乙基)、鹵素(尤其氯、溴)或氰基；及

視情況經 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一個、兩個或三個視情況選用之取代基(亦即除 R^2 以外，該片段未經取代或經一個、兩個或三個 R^1 取代)，其中該等取代基 R^1 獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)或氰基；(未避免任何疑義：取代基 $(R^1)_n$ 與如上文所定義之取代基 R^2 不同)；

X 表示S或O；

R^3 表示氫、甲基或三氟甲基(尤其氫)；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地表示氫、甲基，或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接之碳原子共同表示環丙-1,1-二基；

R^{5a} 及 R^{5b} 獨立地表示氫、甲基，或 R^{5a} 及 R^{5b} 與其所連接之碳原子共同表示環丙-1,1-二基；

Ar^1 表示

- 苯基，或5或6員雜芳基(尤其5員雜芳基，尤其噻吩基或噻唑基)；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地經單、雙或三取代，其中該等取代基獨立地選自

- (C_{1-6}) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基-丙-1-基、第三丁基、3-甲基-丁基)；

- (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基)；

- (C_{1-3}) 氟烷基，其中該 (C_{1-3}) 氟烷基視情況經羥基取代(尤其三氟甲基、2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)；

- (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

- 鹵素(尤其氟、氯、溴)；

- 氰基；

- (C_{3-6}) 環烷基，其中該 (C_{3-6}) 環烷基未經取代或經胺基單取代(尤其環丙基、1-胺基-環丙基)；

- 含有環氧原子之 (C_{4-6}) 環烷基，其中該含有環氧原子之 (C_{4-6}) 環烷基未經取代或經羥基單取代(尤其3-羥基-氧雜環丁-3-基)；

- (C_{3-6}) 環烷基至氧基(尤其環丁基-氧基、環戊基-氧基)；

- 羥基；

- $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

▪ $\mathbf{X}^1$ 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{O}-$ (C_{1-3}) 伸烷基 $-*$ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-*$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-*$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-*$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-*$)、 $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) 伸烷基 $-*$ (尤其 $-\text{NH}-\text{CH}_2-*$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-*$)、 $-\text{S}-\text{CH}_2-*$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-*$ 、 $-\text{CO}-$ 或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-\text{CO}-\mathbf{R}^{01}$ 基團之鍵；及

▪ $\mathbf{R}^{01}$ 表示

- $-\text{OH}$ ；
- $-\text{O}-$ (C_{1-4}) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{\text{S}3}$ ，其中 $\mathbf{R}^{\text{S}3}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-\text{NH}_2$ ；

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\mathbf{R}^{04}$ ，其中 $\mathbf{R}^{04}$ 表示羥基，或 (C_{1-4}) 烷氧基，或 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ ；

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\mathbf{R}^{05}$ ，其中 $\mathbf{R}^{05}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；

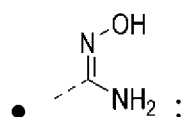
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；或

- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-甲氧基-；

[其中特定言之，此類基團 $-\mathbf{X}^1-\text{CO}-\mathbf{R}^{01}$ 表示 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -環丙基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -丙基、(5-甲基-2-側氧基-

[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C₂H₅、-CF₂-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；

- -CO-CH₂-OH；



- 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

- 羥基-(C₁₋₄)烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基)；

- 二羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其1,2-二羥基乙基)；

- 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

- (C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-甲氧基-乙氧基)；

- -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基(其中較佳R^{N3}及R^{N4}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-NH(C₂H₅)、-CH₂-CO-NH₂、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃或-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH-異丙基或-CO-NH-OH)；

- -X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示-(CH₂)_m-，其中m表示整數0或1；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中

- R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基或(C₂₋₃)氟烷基；

- 或R^{N1}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基且R^{N2}獨立地表示-CO-H、-CO-(C₁₋₃)烷基、-CO-(C₁₋₃)伸烷基-OH或-CO-O-(C₁₋₃)烷基；

▪ 或 R^{N1} 及 R^{N2} 與其所連接之氮共同形成視情況含有一個環氧或環硫原子之4、5或6員飽和環，其中該環未經取代，或在環碳原子上經側氧基單取代，或在環硫原子上經側氧基雙取代；

(尤其此類基團- $X^2-NR^{N1}R^{N2}$ 表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、胺基-甲基、甲基胺基-甲基、異丁基胺基-甲基、環丙基胺基-甲基、環丁基胺基-甲基、(2-甲氧基乙基)胺基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-胺基；或-NH-CO-H、-N(C₂H₅)-CO-H、-NH-CO-C₂H₅、-NH-CO-CH₂-CH₂-OH、-NH-CO-O-CH₃、-N(CH₃)-CO-O-CH₃；或吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、1,1-二側氧基-異噻唑啉-2-基、嗎啉-4-基、吡丁啉-1-基或哌啉-1-基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；

• -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中 R^{N5} 及 R^{N6} 獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基(其中較佳 R^{N5} 及 R^{N6} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}之特定實例為-NH-CO-NH₂、-NH-CO-NH-C₂H₅)；

• -SO₂-R^{S1}，其中 R^{S1} 表示羥基、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，或-NR^{N7}R^{N8}，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基(其中較佳 R^{N7} 及 R^{N8} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團-SO₂-R^{S1}之特定實例為-SO₂-CH₃、-SO₂-NH₂、-SO₂-OH、-SO₂-NH-CH₃)；

• -S-R^{S2}，其中 R^{S2} 表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

• -(CH₂)_q-HET¹，其中 q 表示整數0、1或2(尤其 q 為0，亦即HET¹藉由直接鍵連接至Ar¹)；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-側氧基-2,3-二

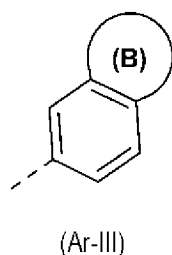
氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-巰基-[1,2,4]噁二唑-3-基)；

- $-(CH_2)_p-HET$ ，其中 p 表示整數0或1 (尤其 p 為0，亦即 **HET** 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 **HET** 表示5或6員雜芳基(尤其選自噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基之5員雜芳基)，其中該5或6員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-COOH$ 、羥基、羥基- (C_{1-3}) 烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)或 $NR^{N9}R^{N10}$ ，其中 R^{N9} 及 R^{N10} 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，或羥基- (C_{2-4}) 烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團 $-(CH_2)_p-HET$ 為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

- 或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基(尤其9或10員雙環雜芳基；尤其吡啶基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基或咪唑并吡啶基)；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)； (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)； (C_{1-3}) 氟烷基

(尤其三氟甲基)；(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；羥基，或-(C₀₋₃)仲烷基-COOR⁰²，其中R⁰²表示氫或(C₁₋₄)烷基(尤其此類基團-(C₀₋₃)仲烷基-COOR⁰²為-COOH)；(尤其此類8至10員雙環雜芳基在未經取代之情況下為1H-苯并咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-5-基、異喹啉-7-基、喹啉-6-基；或若經取代，則為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

• 或Ar¹表示結構(Ar-III)之基團：



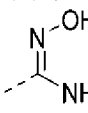
其中環(B)表示與苯基稠合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子(尤其此類基團(Ar-III)為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2,3-二氫-異吡啶基、2,3-二氫-苯并噁唑基、1,2,3,4-四氫-喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,2,3,4-四氫-酞嗪基)；其中該環(B)獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自側氧基、(C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基)及-(C₀₋₃)仲烷基-COOR⁰³，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其此類基團(Ar-III)為2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-

二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基或1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基)。

【0028】 在子實施例中，**Ar¹**尤其表示

- 苯基，或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地經單、雙或三取代(尤其經雙取代)，

- 其中該等取代基中之一者選自含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經經基單取代；經基；

 NH_2 ；**-X¹-CO-R⁰¹**；2-經基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；經基-(C₂₋₄)烷氧基；**-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}**；**-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}**；**-SO₂-R^{S1}**；**-(CH₂)_q-HET¹**；**-(CH₂)_p-HET**；

- 且該等取代基中之另一者(若存在)係獨立地選自(C₁₋₆)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；氰基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基未經取代或經胺基單取代；(C₃₋₆)環烷基-氧基；經基；經基-(C₁₋₄)烷基；二經基-(C₂₋₄)烷基；經基-(C₂₋₄)烷氧基；(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷氧基；**-X²-NR^{N1}R^{N2}**；**-S-R^{S2}**；

其中以上基團及取代基如實施例1)中所定義，

- 或**Ar¹**表示如實施例1)中所定義之8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基；(C₁₋₄)烷氧基；(C₁₋₃)氟烷基；(C₁₋₃)氟烷氧基；鹵素；氰基；經基，或-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²，其中**R⁰²**表示氫或(C₁₋₄)烷基；

- 或**Ar¹**表示如實施例1)中所定義之結構(Ar-III)之基團。

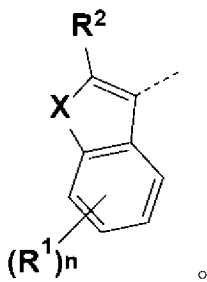
【0029】 2) 第二實施例係關於如實施例1)之化合物，其中 R^3 表示氫。

【0030】 3) 另一實施例係關於如實施例1)之化合物，其中 R^3 表示甲基。

【0031】 4) 另一實施例係關於如實施例1)至3)中任一項之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 皆表示氫。

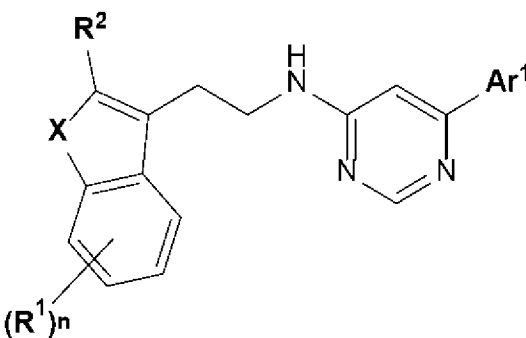
【0032】 5) 另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一項之化合物，其中 R^{5a} 及 R^{5b} 皆表示氫。特定式(I)化合物為滿足以下條件之化合物：其中 R^{4a} 及 R^{4b} 皆表示氫；且 R^{5a} 及 R^{5b} 皆表示氫。

【0033】 6) 另一實施例係關於如實施例1)至5)中任一項之化合物，其中根據以下實施例8)及15)至25)之關於以下片段定義之特徵細節上作必要修改後適用：



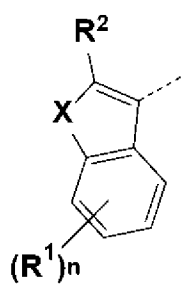
【0034】 7) 另一實施例係關於如實施例1)至6)中任一項之化合物，其中根據以下實施例8)至14)之關於取代基 Ar^1 定義之特徵在細節上作必要修改後適用。

【0035】 8) 本發明之第二態樣係關於式(II)化合物



式(II)

其中在式(II)化合物中
片段



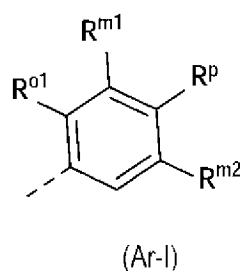
經 R^2 取代，其中 R^2 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基、乙基)、鹵素(尤其氯、溴)或氰基；及

視情況經 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一個、兩個或三個視情況選用之取代基(亦即除 R^2 以外，該片段未經取代或經一個、兩個或三個 R^1 取代)，其中該等取代基 R^1 獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)或氰基；(未避免任何疑義：取代基 $(R^1)_n$ 與如上文所定義之取代基 R^2 不同)；

X 表示S或O；

Ar^1 表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

• **R^p**表示

➤ 含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經羥基單取代(尤其3-羥基-氧雜環丁-3-基)；

➤ 羥基；

➤ **-X¹-CO-R^{o1}**，其中

➤ **X¹**表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-*、-CO-或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R^{o1}基團之鍵；及

➤ **R^{o1}**表示

▪ -OH；

▪ -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

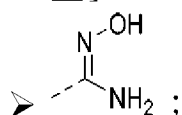
▪ -NH-SO₂-**R^{s3}**，其中**R^{s3}**表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

▪ -O-CH₂-CO-**R^{o4}**，其中**R^{o4}**表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

▪ -O-CH₂-O-CO-**R^{o5}**，其中**R^{o5}**表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團- $\mathbf{X}^1-\text{CO}-\mathbf{R}^{01}$ 表示 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -環丙基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -丙基、(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基- $-\text{O}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CF}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{COOH}$ 、1-羧基-環丙-1-基]；



- 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；
- 羥基- (C_{1-4}) 烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基)；
- 羥基- (C_{2-4}) 烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

➤ $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ ，其中 r 表示整數0或1；且其中 $\mathbf{R}^{\text{N}3}$ 及 $\mathbf{R}^{\text{N}4}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-4}) 烷基、羥基- (C_{2-4}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基- (C_{2-4}) 烷基或羥基(其中較佳 $\mathbf{R}^{\text{N}3}$ 及 $\mathbf{R}^{\text{N}4}$ 中之至少一者表示氫；且其中此類基團 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ 之特定實例為 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}$ -異丙基或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{OH}$)；

➤ $-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ ，其中 R^{N1} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基且 R^{N2} 獨立地表示 $-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ 烷基或 $-\text{CO}-(\text{C}_{1-3})$ 仲烷基- OH ；(尤其此類基團 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N1}}\text{R}^{\text{N2}}$ 表示 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ 或 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)；

➤ $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$ ，其中 R^{N5} 及 R^{N6} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基(其中較佳 R^{N5} 及 R^{N6} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N5}}\text{R}^{\text{N6}}$ 之特定實例為 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$)；

➤ $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ ，其中 R^{S1} 表示 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)，或 $-\text{NR}^{\text{N7}}\text{R}^{\text{N8}}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-3}) 烷基(其中較佳 R^{N7} 及 R^{N8} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團 $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S1}}$ 之特定實例為 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$)；

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2 (尤其 q 為0，亦即 HET^1 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 HET^1 表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-巰基-[1,2,4]噁二唑-3-基)；

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ ，其中 p 表示整數0或1 (尤其 p 為0，亦即 HET 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 HET 表示5員雜芳基(尤其噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基)，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或雙二取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-\text{COOH}$ 、羥基、羥基- (C_{1-3}) 烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環

烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或- $\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}9}$ 及 $\text{R}^{\text{N}10}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)或羥基- (C_{2-4}) 烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團- $(\text{CH}_2)_p$ -**HET**為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

• $\text{R}^{\text{m}1}$ 表示

- 氫；
- (C_{1-6}) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；
- (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基)；
- (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)；
- (C_{3-6}) 環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基；

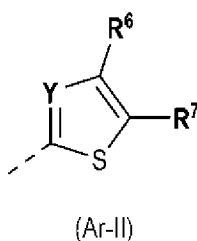
➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

➤ -X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示直接鍵；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，或(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；(尤其此類基團-X²-NR^{N1}R^{N2}表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；

➤ -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

其中在子實施例中，R^{m1}尤其與氫不同；

- R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及
- R^{o1}表示氫；或在R^{m2}表示氫之情況下，R^{o1}表示氫或氟；
- 或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

• Y表示CR⁸，其中R⁸尤其表示氫，或鹵素(尤其氟、氯)；或Y表示N；

• R⁷表示

➤ 含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經羥基單取代(尤其3-羥基-氧雜環丁-3-基)；

➤ -X¹-CO-R^{o1}，其中

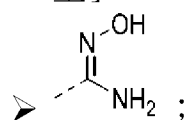
➤ $\mathbf{X}^1$ 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{O}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-\text{CO}-\mathbf{R}^{01}$ 基團之鍵；及

➤ $\mathbf{R}^{01}$ 表示

- $-\text{OH}$ ；
- $-\text{O}-$ (C_{1-4}) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{\text{S}3}$ ，其中 $\mathbf{R}^{\text{S}3}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-\text{NH}_2$ ；
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\mathbf{R}^{04}$ ，其中 $\mathbf{R}^{04}$ 表示羥基，或 (C_{1-4}) 烷氧基，或 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ ；
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\mathbf{R}^{05}$ ，其中 $\mathbf{R}^{05}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團 $-\mathbf{X}^1-\text{CO}-\mathbf{R}^{01}$ 表示 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -環丙基、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}$ -丙基、(5-甲基-2-側氧基-

[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C₂H₅、-CF₂-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；



➤ 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

➤ 羥基-(C₁₋₄)烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基)；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

➤ -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基(其中較佳R^{N3}及R^{N4}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-NH(C₂H₅)、-CH₂-CO-NH₂、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃或-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH-異丙基或-CO-NH-OH)；

➤ -NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基且R^{N2}獨立地表示-CO-H、-CO-(C₁₋₃)烷基或-CO-(C₁₋₃)伸烷基-OH；(尤其此類基團-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}表示-NH-CO-H、-N(C₂H₅)-CO-H、-NH-CO-C₂H₅或-NH-CO-CH₂-CH₂-OH)；

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基(其中較佳R^{N5}及R^{N6}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}之特定實例為-NH-CO-NH₂、-NH-CO-NH-C₂H₅)；

➤ -SO₂-R^{S1}，其中R^{S1}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，或-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基(其中較佳R^{N7}及R^{N8}中之至少一者

表示氫；且其中此類基團-SO₂-R^{S1}之特定實例為-SO₂-CH₃、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-CH₃；

➤ -(CH₂)_q-HET¹，其中 q 表示整數0、1或2（尤其 q 為0，亦即HET¹藉由直接鍵連接至Ar¹）；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-巰基-[1,2,4]噁二唑-3-基)；

➤ -(CH₂)_p-HET，其中 p 表示整數0或1（尤其 p 為0，亦即HET藉由直接鍵連接至Ar¹）；且其中HET表示5員雜芳基(尤其噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基)，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或雙二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團-(CH₂)_p-HET為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

- R^6 表示

- (C_{1-6}) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

- (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基)；

- (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)；

- (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

- 鹵素(尤其氟或氯)；

- 羥基；

- (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)；

- (C_{3-6}) 環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；

- 羥基- (C_{2-4}) 烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

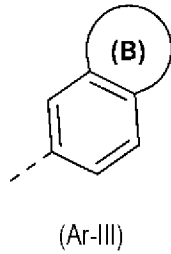
- $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 X^2 表示直接鍵；或 X^2 表示 $-O-CH_2-CH_2-*$ ，其中星號指示連接至 $-NR^{N1}R^{N2}$ 基團之鍵；且其中 R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地表示氫、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{3-6}) 環烷基；(尤其此類基團 $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ 表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；

- $-S-R^{S2}$ ，其中 R^{S2} 表示 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

- 或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基(尤其9或10員雙環雜芳基；尤其吡啶基、苯并咪唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹

啉基或喹啉基)；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²單取代，其中R⁰²表示氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)(其中尤其此類基團-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²為-COOH)；(尤其此類8至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基)、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

• 或Ar¹表示結構(Ar-III)之基團：



其選自2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基。

【實施方式】

【0036】 式(I)/式(II)之化合物可含有一或多個立體對稱或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子，其可以(R)-以及(S)-組態存在。式(I)/式(II)之化合物可進一步涵蓋具有一或多個雙鍵之化合物，其可以Z-以及E-組態存在，及/或在環系統中具有取代基之化合物，其可相對於彼此以順式以及反式組態存在。因此，式(I)/式(II)之化合物可以立體異構體之混合物或較佳純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術

者所已知之方式來分離。

【0037】 在特定化合物(或通用結構)稱為(R)-或(S)-對映異構體的情況下，此類名稱應理解為係指尤其富集基本上純之對映異構形式的相應化合物(或通用結構)。類似地，在化合物中的特定不對稱中心稱為(R)-或(S)-組態或某一相對組態的情況下，此類名稱應理解為係指關於該不對稱中心之相應組態，尤其富集基本上純形式的化合物。類似地，順式或反式名稱應理解為係指尤其富集基本上純形式的相應相對組態之相應立體異構體。類似地，在特定化合物(或通用結構)稱為Z-或E-立體異構體的情況下(或在化合物中之特定雙鍵稱為呈Z-或E-組態的情況下)，此類名稱應理解為係指尤其富集基本上純之立體異構形式的相應化合物(或通用結構)(或關於雙鍵之相應組態，尤其富集基本上純形式的化合物)。

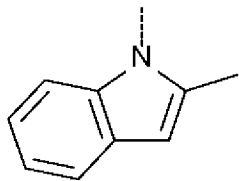
【0038】 在本發明的情形下，應瞭解當在立體異構體之情況下使用時，術語「富集」意謂相對於各別其他立體異構體/相應其他立體異構體之全部，相應立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10 (亦即純度為至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

【0039】 在本發明的情形下，當在立體異構體之情況下使用時，應瞭解術語「基本上純」意謂相對於相應其他立體異構體/相應其他立體異構體之全部，相應立體異構體以至少95重量%，尤其至少99重量%之純度存在。

【0040】 本發明亦包括同位素標記，尤其²H (氘)標記之如實施例1)至34)之式(I)/式(II)之化合物，除了一或多個原子各自由具有相同原子數，但原子質量與在自然界中通常發現之原子質量不同之原子置換以外，該等化合物與式(I)/式(II)之化合物相同。同位素標記，尤其²H (氘)標記

之式(I)/式(II)之化合物及其鹽屬於本發明之範疇內。用較重同位素²H(氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，使得例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，或可引起對細胞色素P450酶之抑制降低，產生例如改良之安全概況。在本發明之一個實施例中，式(I)/式(II)之化合物未經同位素標記，或其僅由一或多個氘原子標記。在子實施例中，式(I)/式(II)之化合物完全未經同位素標記。同位素標記之式(I)/式(II)之化合物可類似於下文所述之方法來製備，但使用適合的試劑或起始物質之適當同位素變體。

【0041】 在本專利申請案中，標繪為點線之鍵展示所標繪之基團之連接點。舉例而言，以下標繪之基團



為2-甲基-1H-吲哚-1-基。

【0042】 在一些實例中，式(I)/式(II)之化合物可含有互變異構形式。此類互變異構形式涵蓋於本發明之範疇中。在互變異構形式存在某一殘基且僅揭示或定義此類殘基之一種形式的情況下，應瞭解其他互變異構形式涵蓋於此類所揭示之殘基內。舉例而言，應理解，基團2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑-5-基亦涵蓋其互變異構形式2-羥基-1H-苯并[d]咪唑-5-基及2-羥基-3H-苯并[d]咪唑-5-基。類似地，5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(或者稱為5-側氧基-4H-[1,2,4]噁二唑-3-基)涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基且3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(或者稱為3-側氧基-2H-[1,2,4]噁二唑-5-基)涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基。

【0043】 在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物使用複數形

式的情況下，此複數形式亦意欲意調單一化合物、鹽或其類似物。

【0044】視需要及有利的，應理解，任何對如實施例1)至34)之式(I)/式(II)之化合物之參考亦參考此類化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0045】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且呈現最小非所需毒理學作用之鹽。視本發明化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定，此類鹽包括無機酸或有機酸加成鹽及/或無機鹼或有機鹼加成鹽。作為參考，參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」,P.Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」,Johan Wouters及Luc Quéré(編),RSC Publishing，2012。

【0046】除非以其他方式明確闡述之定義提供更廣泛或更窄的定義，否則本文中提供之定義意欲同等地適用於如實施例1)至25)中之任一者及(在細節上作必要修改後)本說明書及申請專利範圍中所定義之式(I)/式(II)之化合物。應充分理解，術語之定義或較佳定義界定且可替換各別術語，獨立於(及組合)如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義。當基團Ar¹或其取代基進一步定義時，此類定義意欲在細節上作必要修改後亦適用於基團(Ar-I)、(Ar-II)及(Ar-III)及其各別取代基。

【0047】當取代基稱為視情況選用時，應理解，此類取代基可不存在(亦即各別殘基關於此類視情況選用之取代基為未經取代)，在此情況下，所有具有游離價數之位置(此類視情況選用之取代基可能已經連接至該等位置；例如在芳環，具有游離價數之環碳原子及/或環氮原子)在適當時經氫取代。類似地，當術語「視情況」在(環)雜原子之情形下使用時，

該術語意謂各別視情況選用之雜原子或其類似物不存在(亦即某一部分不含有/為碳環/或其類似物)，或各別視情況選用之雜原子或其類似物如明確定義存在。

【0048】術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘；尤其氟、氯或溴；較佳氟或氯。

【0049】單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。術語「 (C_{x-y}) 烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言， (C_{1-6}) 烷基含有一至六個碳原子。烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。為避免任何疑義，若基團稱為例如丙基或丁基，其分別意謂正丙基、正丁基。較佳為甲基及乙基。最佳為甲基。作為苯基或5或6員雜芳基之 Ar^1 的取代基較佳為甲基、乙基、丙基、異丁基、1-甲基-丙-1-基、第三丁基、3-甲基-丁基。

【0050】單獨或組合使用之術語「 $-(C_{x-y})$ 伸烷基-」係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之二價鍵烷基。較佳地， $-(C_{1-y})$ 伸烷基之連接點呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。若 (C_{0-y}) 伸烷基與另一取代基組合使用，則該術語意謂該取代基經由 (C_{1-y}) 伸烷基連接至分子之其餘部分，或其直接連接至分子之其餘部分(亦即 (C_0) 伸烷基表示將該取代基連接至分子之其餘部分之直接鍵)。若未另外明確指示，則伸烷基- C_2H_4 -係指- CH_2-CH_2- 。對於連接子 X^1 ， (C_{1-3}) 伸烷基之實例為- CH_2- 、- $CH(CH_3)-$ 、- $C(CH_3)_2-$ 及- CH_2-CH_2- ，尤其- CH_2- 及- CH_2-CH_2- 。如取代基- (C_{0-3}) 伸烷基- $COOR^{02}$ 及 (C_{0-3}) 伸烷基- $COOR^{03}$ 中所用之 (C_{0-3}) 伸烷基的實例分別為 (C_0) 伸烷基及亞

甲基。

【0051】 單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指其中烷基如先前所定義之烷基-O-基團。術語「(C_{x-y})烷氧基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷氧基。舉例而言，(C₁₋₄)烷氧基意謂式(C₁₋₄)烷基-O-之基團，其中術語「(C₁₋₄)烷基」具有先前給出之意義。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為乙氧基且尤其甲氧基。作為苯基或5或6員雜芳基之Ar¹的取代基較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基。

【0052】 單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟置換。術語「(C_{x-y})氟烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之氟烷基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為(C₁)氟烷基，諸如三氟甲基。「(C₁₋₃)氟烷基，其中該(C₁₋₃)氟烷基視情況經經基取代」之實例為2,2,2-三氟-1-羥基-乙基。

【0053】 單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟置換。術語「(C_{x-y})氟烷氧基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之氟烷氧基。舉例而言，(C₁₋₃)氟烷氧基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。

基。較佳為(C₁)氟烷氧基，諸如三氟甲氧基及二氟甲氧基，以及2,2,2-三氟乙氧基。

【0054】 單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有三至六個碳原子之飽和單環烴環。術語「(C_{x-y})環烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之環烷基。舉例而言，(C₃₋₆)環烷基含有三至六個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較佳為環丙基、環丁基及環戊基；尤其環丙基。含有一個環氧原子之環烷基之實例尤其為環氧丙烷基。其中該(C₃₋₆)環烷基視情況經胺基單取代之(C₃₋₆)環烷基之實例為環丙基、1-胺基-環丙基。其中該(C₃₋₆)環烷基經-COOH單取代之(C₃₋₆)環烷基之實例為1-羧基-環丙基、1-羧基-環戊基。

【0055】 單獨或組合使用之術語「-(C_{x-y})伸環烷基-」係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之二價鍵環烷基。較佳地，任何二價鍵環烷基之連接點呈1,1-二基或1,2-二基配置。實例為環丙-1,1-二基、環丙-1,2-二基及環戊-1,1-二基；較佳為環丙-1,1-二基。

【0056】 (C₃₋₆)環烷基-氧基之實例為環丁基-氧基及環戊基-氧基。

【0057】 如基團-X¹-CO-R⁰¹中所用之烷基化胺基-N[(C₁₋₄)烷基]₂(其中R⁰¹表示-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或其中R⁰¹表示-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂)使得獨立地選擇兩個各別(C₁₋₄)烷基。此類胺基-N[(C₁₋₄)烷基]₂之較佳實例為-N(CH₃)₂。

【0058】 單獨或組合使用且在未以較寬或較窄方式明確定義下術語「雜環」係指含有一個或兩個(尤其一個)獨立地選自氮、硫及氧(尤其一個氮原子、兩個氮原子、一個氮原子及一個氧原子或一個氮原子及一個硫原子)之環雜原子的飽和單環烴環。術語「(C_{x-y})雜環」係指含有x至y個環

原子之此類雜環。雜環未經取代或如明確定義經取代。

【0059】如關於(Ar-III)使用之由「與苯基融合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子」組成之基團係指苯基，其與如先前所定義之(C₅₋₆)雜環稠合。實例為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1H-吡嗪基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2,3-二氫-異吡啶基、3-二氫-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1,2,3,4-四氫-喹啉基-6-基、1,2,3,4-四氫-喹啉基-7-基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基-6-基及1,2,3,4-四氫-酞嗪基-6-基。以上基團未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自側氧基、(C₁₋₆)烷基及-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；尤其取代基獨立地選自側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基或-COOH，其中取代基連接至稠合5或6員非芳環。側氧基取代基較佳連接至處於環氮原子之 α 位置之環碳原子。此類基團之較佳實例為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基；以及經側氧基取代之雜環基3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡嗪基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、3-側氧基-2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫-吡啶基、1-側氧基-2,3-二氫-異吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫-酞嗪基；其中以上基團視情況具有一個(其他)獨立地選自(C₁₋₆)烷基及-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³之取代基，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)。特定實例為2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡嗪-6-

基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基或1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基。

【0060】 為避免疑義，具有互變異構形式之主要視為非芳族的某些基團，諸如2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基在本文中定義為8至10員部分芳族稠合雙環雜環基，甚至其對應互變異構形式(2-羥基-1H-苯并[d]咪唑基)亦可視為8至10員雙環雜芳基。

【0061】 單獨或組合使用之術語「芳基」意謂苯基或萘基，尤其為苯基。上文所提及之芳基為未經取代或如明確定義經取代。

【0062】 表示苯基之取代基 Ar^1 之實例尤其為在相對於分子之其餘部分之連接點的對位至少經單取代之基團。此外，表示苯基之此類基團 Ar^1 可具有一個或兩個其他取代基，尤其在一個或兩個相對於分子之其餘部分之連接點的間位。此類苯基之各別取代基如明確定義。

【0063】 單獨或組合使用之術語「雜芳基」意謂含有一個至最多四個雜原子(各自獨立地選自氧、氮及硫)之5至10員單環或雙環芳環。此類雜芳基之實例為5員雜芳基，諸如呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基；6員雜芳基，諸如吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基；以及8至10員雙環雜芳基，諸如吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、酞嗪基、吡咯并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、吡唑

并吡嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻嗪基及咪唑并噻唑基。上文所提及之雜芳基為未經取代或如明確定義經取代。

【0064】對於表示「5或6員雜芳基」之取代基 Ar^1 ，術語意謂以上提及之5或6員基團，尤其諸如吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基或噻吩基。該術語尤其係指5員基團，尤其諸如噻唑基或噻吩基；特定言之，噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基。較佳為噻吩基，尤其噻吩-2-基；或噻唑基，尤其噻唑-2-基。以上基團如明確定義經取代。噻吩-2-基或噻唑-2-基尤其經位置5處之一個取代基及位置4處之第二取代基雙取代(且，對於噻吩-2-基，視情況位置3處之鹵素取代基)。

【0065】對於表示「8至10員雙環雜芳基」之取代基 Ar^1 ，該術語意謂上文所提及之8至10員雜芳基。該術語尤其係指9或10員雜芳基，尤其諸如吲唑基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基及咪唑并吡啶基，以及苯并呋喃基、苯并噻吩基及苯并噻唑基。以上基團未經取代或如明確定義經取代。特定實例為1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、1H-吲唑-5-基、1H-吲唑-6-基、1-甲基-1H-吲唑-6-基、3-甲基-1H-吲唑-6-基、3-甲氧基-1H-吲唑-6-基、6-甲氧基-1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基、2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并三唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-6-基、喹啉-6-基、異喹啉-7-基、喹啉-6-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]

吡啶-6-基、2-羧基-1H-吡啶-5-基、3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-4-基、7-羧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基。較佳實例為1H-苯并咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-5-基，以及8至10員雙環雜芳基，其經-(C₀₋₃)仲烷基-COOR⁰²單取代，諸如3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基。此外，另一實例為7-羧基-苯并噻吩-2-基。

【0066】對於取代基「-(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1且其中HET表示5或6員雜芳基」，此類5或6員雜芳基如先前所定義；尤其含氮5員雜芳基，尤其諸如四唑基或噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基。以上基團未經取代或如明確定義經取代。基團-(CH₂)_p較佳不存在，亦即p表示整數0且基團HET直接結合於Ar¹。-(CH₂)_p-HET之特定實例尤其為-(CH₂)₀-HET基團1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基；其他實例為3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪

唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基及2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基；以及1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-吡唑-1-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4-羧基-1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基、3-甲基-3H-咪唑-4-基、2-甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基、2-環丙基-1H-咪唑-4-基、2-環丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基、異噻唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、4-甲基-噻唑-2-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-胺基-5-甲基-噻唑-4-基、4,5-二甲基-噻唑-2-基、4-羧基-噻唑-2-基、2-羧基-噻唑-4-基、2-羥基-噻唑-4-基、2-胺基-2-側氧基乙基)噻唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-5-基、3-甲基-異噁唑-5-基、4-甲基-異噁唑-5-基、4-羧基-3-甲基-異噁唑-5-基、噁唑-5-基、2-甲基-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-4-甲基-噁唑-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基、吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基、嘧啶-2-基、5-氟-嘧啶-2-基、5-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、6-甲氧基-嘧啶-4-基、6-二甲基胺基-嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-噻嗪-3-基、3H-咪唑-4-基、3H-[1,2,3]三唑-4-基、噁唑-2-基及4,5-二甲基-噁唑-2-基。為避免疑義，具有互變異構形式之主要視為芳族的某些基團(諸如3-羥基-異噁唑基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑基基團)在本文中定義為雜芳基**HET**，甚至其對應互變異構形式(分別為3-側氧基-2,3-二氫-2H-異噁唑基、2-側氧基-2,3-二氫-3H-[1,3,4]噁二唑基)亦可視為非芳族基團。類似地，如關於取代基**HET**¹所定義之具有互變異構形式之主要視為非芳族的

某些基團(諸如5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)在本文中定義為不為如關於**HET**所定義之經取代之雜芳基之部分，甚至其對應互變異構形式(分別為5-羥基-[1,2,4]噁二唑基、5-巰基-[1,2,4]噁二唑基)亦可視為雜芳基。應理解，相應的互變異構體涵蓋於如所定義之各別範疇中。

【0067】術語「氰基」係指基團-CN。

【0068】術語「側氧基」係指基團=O，其較佳連接至鏈或如例如羰基-(CO)-或磺基-(SO₂)-中之環碳或硫原子。

【0069】如關於作為苯基或5或6員雜芳基之 Ar^1 之取代基所使用之「 $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 」基團之實例為胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、胺基-甲基、甲基胺基-甲基、異丁基胺基-甲基、環丙基胺基-甲基、環丁基胺基-甲基、(2-甲氧基乙基)胺基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-胺基；或-NH-CO-H、-N(C₂H₅)-CO-H、-NH-CO-C₂H₅、-NH-CO-CH₂-CH₂-OH、-NH-CO-O-CH₃、-N(CH₃)-CO-O-CH₃；或吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、1,1-二側氧基-異噻唑啉-2-基、嗎啉-4-基、吡啶-1-基或哌啶-1-基；及2-(二甲基胺基)-乙氧基。

【0070】如關於基團 Ar^1 之取代基使用的基團「-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}」之實例為脲基(-NH-CO-NH₂)及3-乙基脲基(-NH-CO-NH-C₂H₅)。

【0071】如關於基團 Ar^1 之取代基使用之基團「 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ 」，其中 r 表示整數0或1」之實例較佳為其中 r 表示整數0且 $\text{R}^{\text{N}3}$ 及 $\text{R}^{\text{N}4}$ 中之至少一者表示氫(或次較佳，甲基)之基團。此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-N(CH₃)₂、-CO-

NH(C₂H₅)、-CO-NH-O-甲基、-CO-NH-O-乙基、-CO-NH-O-異丙基、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-O-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃、-CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂及-CO-NH-O-苯甲基。其他實例為-CO-NH-異丙基及-CO-NH-OH以及-CO-N(CH₃)₂。

【0072】 如關於基團Ar¹之取代基使用之基團「-X¹-CO-R⁰¹」之實例尤其為以下基團：

a) X¹表示直接鍵；及R⁰¹表示-OH；(亦即-X¹-CO-R⁰¹表示-COOH)；或

b) X¹表示直接鍵；及R⁰¹表示-O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基，或甲氧基)；(亦即-X¹-CO-R⁰¹表示-CO-(C₁₋₄)烷氧基(尤其乙氧羰基，甲氧羰基))；或

c) X¹表示直接鍵；及R⁰¹表示-NH-SO₂-R^{S3}；其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；苯基；或-NH₂；(亦即-X¹-CO-R⁰¹表示-CO-NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示上述基團；尤其為甲基、乙基、異丙基、環丙基、三氟甲基、胺基；尤其-X¹-CO-R⁰¹表示-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-乙基或-CO-NH-SO₂-NH₂)；或

d) X¹表示(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-或-CH≡CH-[在子實施例中，X¹尤其表示-O-CH₂-*、-NH-CH₂-*、-S-CH₂-*或(C₁₋₃)伸烷基]；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基

團之鍵；及 R^{01} 表示-OH (亦即 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-X^1-COOH$ ，其中 X^1 表示上述基團；尤其 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示-O-CH₂-COOH或-NH-CH₂-COOH；以及 -CH₂-COOH、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH 或 -NH-CH(CH₃)-COOH)；或

e) $-X^1$ 表示-NH-CO-*或-CO-；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；及 R^{01} 表示-OH (亦即 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-X^1-COOH$ ，其中 X^1 表示上述基團；尤其 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示-NH-CO-COOH、-CO-COOH)；或

f) X^1 表示(C₃₋₅)伸環烷基；及 R^{01} 表示-OH；(亦即 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示(C₃₋₆)環烷基，其經COOH單取代；尤其 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示1-羧基-環丙-1-基或1-羧基-環戊-1-基)；或

g) X^1 表示直接鍵；及 R^{01} 表示-O-CH₂-CO- R^{04} ，其中 R^{04} 表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；尤其 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示-CO-O-CH₂-COOH；或

其中群a)、b)、c)、d)、e)、f)及g)中之每一者形成特定子實施例。

【0073】 含有基團「 $-X^1-CO-R^{01}$ 」之式(I)/式(II)之化合物(其中 X^1 表示-CH=CH-)可呈E-或Z-組態。較佳地，此類基團呈E-組態。

【0074】 當基團 Ar^1 經包含羧酸基團-COOH之取代基(諸如在取代基-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²中，其中RO²表示氫；-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³，其中 R^{03} 表示氫；或在取代基 $-X^1-CO-R^{01}$ 中，其中 R^{01} 表示-OH，尤其在以上a)、d)、e)及f)之 $-X^1-CO-R^{01}$ 基團中)取代，此類羧酸基團以前藥基團形式存在。此類前藥涵蓋於本發明之範疇中。在某些情況下，包含此類羧酸前藥基團之化合物因此可呈現在EP2及/或EP4受體上之生物活性，而在

其他情況下，包含此類羧酸前藥基團之此類化合物需要(例如酶)裂解前藥以呈現在EP2及/或EP4受體上之生物活性。羧酸官能基之前藥為此項技術中熟知的(參見例如J. Rautio (編) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, 第47卷, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7 ; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (編) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3)。

【0075】 例如適合於- X^1 -COOH基團之前藥之特定實例為：

- 酯基- X^1 -CO-O- P^1 ，其中 P^1 為例如(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中C₃₋₆環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；羥基-(C₂₋₄)烷基；或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷基(尤其 P^1 為(C₁₋₄)烷基，特定言之，甲基或乙基)；

- 基團- X^1 -CO-NH-SO₂- R^{S3} ，其中 R^{S3} 表示(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基、-NH₂；(尤其 R^{S3} 為(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基；特定言之，甲基)；

- 基團- X^1 -CO- R^{O1} ，其中 R^{O1} 表示-O-CH₂-CO- R^{O4} ，其中 R^{O4} 表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-CO-O-CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂)；

- 基團- X^1 -CO- R^{O1} ，其中 R^{O1} 表示-O-CH₂-O-CO- R^{O5} ，其中 R^{O5} 表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基(尤其-CO-O-CH₂-O-CO-O-乙基、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基)；

- 基團- X^1 -CO- R^{O1} ，其中 R^{O1} 表示-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其

-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)；及

- 基團-**X**¹-CO-**R**⁰¹，其中**R**⁰¹表示5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-。

【0076】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之「**羥基**-(C₁₋₄)**烷基**」之實例為**羥基**甲基及1-**羥基**-乙基。

【0077】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之「**二羥基**-(C₂₋₄)**烷基**」之實例為1,2-**二羥基**乙基。

【0078】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之「**羥基**-(C₂₋₄)**烷氧基**」之實例為2-**羥基**-乙氧基。

【0079】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之「(C₁₋₄)**烷氧基**-(C₂₋₄)**烷氧基**」之實例為2-甲氧基-乙氧基。

【0080】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之基團「-SO₂-**R**^{S1}」之實例為-SO₂-CH₃、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-CH₃。

【0081】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之基團「**S**-**R**^{S2}」之實例為**甲基**硫基、**乙基**硫基、**正丙基**硫基、**異丙基**硫基、**異丁基**硫基、**環丁基**硫基及(氧雜環丁-3-基)-硫基。

【0082】 「(C₁₋₄)**烷氧基**-(C₂₋₄)**烷基**」之實例為2-甲氧基乙基。

【0083】 「**羥基**-(C₂₋₄)**烷氧基**」之實例為2-**羥基**-乙氧基。

【0084】 「**羥基**-(C₂₋₄)**烷基**」之實例為2-**羥基**-乙基。

【0085】 如關於基團**Ar**¹之取代基使用之「-CO-(C₁₋₄)**烷氧基**」之實例為乙氧羰基。此類基團亦可適用作各別-COOH取代基之前藥。

【0086】 當使用詞語「在……之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在40

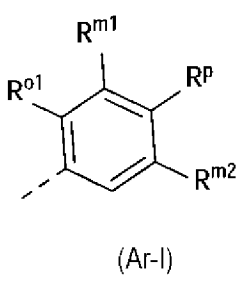
℃與80℃之間，則此意謂在該範圍內包括端點40℃及80℃；或若變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0087】除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減10℃延伸至Y加10℃的區間且較佳指自Y減5℃延伸至Y加5℃的區間。此外，如本文所使用之術語「室溫」係指約25℃之溫度。

【0088】本發明之其他實施例呈現於下文：

9) 另一實施例係關於如實施例8)之化合物，其中Ar¹表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

- R^p表示

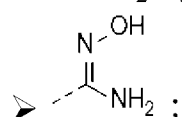
➤ -X¹-CO-R^{o1}，其中

➤ X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R^{o1}基團之鍵；及

➤ R^{o1}表示

- -OH；
- -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- -NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；
- -O-CH₂-CO-R^{O4}，其中R^{O4}表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；
- -O-CH₂-O-CO-R^{O5}，其中R^{O5}表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；
- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團-X¹-CO-R^{O1}表示-COOH、-CO-O-CH₃、-CO-O-C₂H₅、-O-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH、-O-C(CH₃)₂-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CO-O-CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基、(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C₂H₅、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；



➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基(其中較佳R^{N5}及R^{N6}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-NH-CO-

$\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ 之特定實例為 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$)；

➤ $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2 (尤其 q 為0，亦即 HET^1 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 HET^1 表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

➤ $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ ，其中 p 表示整數0或1 (尤其 p 為0，亦即 HET 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 HET 表示5員雜芳基(尤其噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基)，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-\text{COOH}$ 、羥基、羥基- (C_{1-3}) 烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或 $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}9}$ 及 $\text{R}^{\text{N}10}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)或羥基- (C_{2-4}) 烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團 $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ 為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

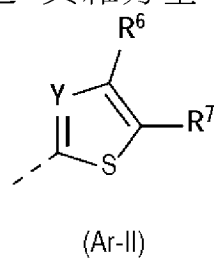
• $\text{R}^{\text{m}1}$ 表示

➤ 氫；

- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；
- (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基；
- 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

其中在子實施例中，R^{m1}尤其與氫不同；

- R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及
- R^{o1}表示氫；或在R^{m2}表示氫之情況下，R^{o1}表示氫或氯；
- 或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

• **Y**表示 CR^8 ，其中 R^8 尤其表示氫或鹵素(尤其氟、氯)；

或**Y**表示N；

• R^7 表示

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{O}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ *或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

▪ $-\text{OH}$ ；

▪ $-\text{O}-$ (C_{1-4}) 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

▪ $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{S}3}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基(其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子)、 (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基(其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子)、 (C_{1-3}) 氯烷基或 $-\text{NH}_2$ ；

▪ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{04}$ ，其中 R^{04} 表示羥基，或 (C_{1-4}) 烷氧基，或 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ ；

▪ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^{05}$ ，其中 R^{05} 表示 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；或

▪ $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]_2$ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；

▪ (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團 $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 表示 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$

COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、
-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-
CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CO-O-
CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-
CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基、(5-甲基-2-側氧基-
[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-
CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡
CH-CO-O-C₂H₅、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基(其
中較佳R^{N5}及R^{N6}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-NH-CO-
NR^{N5}R^{N6}之特定實例為-NH-CO-NH₂、-NH-CO-NH-C₂H₅)；

➤ -(CH₂)_q-HET¹，其中q表示整數0、1或2 (尤其q為0，亦即HET¹藉
由直接鍵連接至Ar¹)；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑
-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-側氧基-2,3-
二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-
基)；

➤ -(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1 (尤其p為0，亦即HET藉由直
接鍵連接至Ar¹)；且其中HET表示5員雜芳基(尤其噁唑基、異噁唑基、噁
二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑
基)，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中取代基獨
立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羥
基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環
烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立

地表示氫、(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其2-羥基-乙基)；
(尤其此類基團-(CH₂)_p-HET為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

• **R⁶**表示

- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- 羥基；
- (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；
- (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中**R^{S2}**表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙

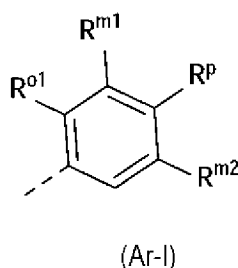
基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

- 或Ar¹表示8至10員雙環雜芳基(尤其9或10員雙環雜芳基；尤其吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基或喹啉基)；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²單取代，其中R⁰²表示氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)(其中尤其此類基團-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²為-COOH)；(特定言之，此類8至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

其中在子實施例中，Ar¹尤其為結構(Ar-I)之苯基(其中特定言之，R^{m1}尤其與氫不同)，或結構(Ar-II)之5員雜芳基，如上文所定義。

【0089】 10) 另一實施例係關於如實施例8)至15)中任一項之化合物，其中Ar¹表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

- R^p表示

- -X¹-CO-R⁰¹，其中

- X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、

-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-CH=CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

➤ R⁰¹表示

- -OH；
- -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- -NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基(其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子)、(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基(其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子)、(C₁₋₃)氯烷基或-NH₂；

[其中特定言之，此類基團-X¹-CO-R⁰¹表示COOH、-CO-O-CH₃、-CO-O-C₂H₅、-O-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH、-O-C(CH₃)₂-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；

➤ HET¹，其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

➤ HET，其中HET表示5員雜芳基，其選自噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基；尤其異噁唑基及四唑基，其中該5員雜芳基未經取代或經單取代，其

中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其2-羥基-乙基)；[尤其**HET**為未經取代或經羥基單取代；尤其**HET**為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基]；

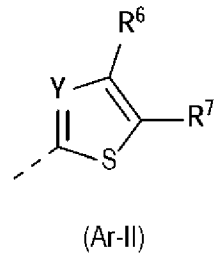
• R^{m1}表示

- 氫；
- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；
- (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基；
- 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)，或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、

氧雜環丁-3-基)；

其中在子實施例中，**R^{m1}**尤其與氫不同；

- **R^{m2}**表示氫、甲基、氟或氯；及
- **R^{o1}**表示氫；
- 或**Ar¹**表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

- **Y**表示CH或N；
- **R⁷**表示
 - **-X¹-CO-R^{o1}**，其中
 - **X¹**表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-*、-CO-或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R^{o1}基團之鍵；及
 - **R^{o1}**表示
 - -OH；
 - -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
 - -NH-SO₂-**R^{s3}**，其中**R^{s3}**表示(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)環烷基(其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子)、(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基(其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子)、(C₁₋₃)氟烷基或-NH₂；

[其中特定言之，此類基團- $\mathbf{X}^1$ -CO- $\mathbf{R}^{01}$ 表示-COOH、-CO-O-CH₃、-CO-O-C₂H₅、-O-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH、-O-C(CH₃)₂-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；

➤ **HET¹**，其中**HET¹**表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)，或3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

➤ **HET**，其中**HET**表示5員雜芳基，其選自噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基；尤其異噁唑基及四唑基，其中該5員雜芳基未經取代或經單取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或-NR^{N⁹}R^{N¹⁰}，其中R^{N⁹}及R^{N¹⁰}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其2-羥基-乙基)[尤其**HET**為未經取代或經羥基單取代；尤其**HET**為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基]；

• **R⁶**表示

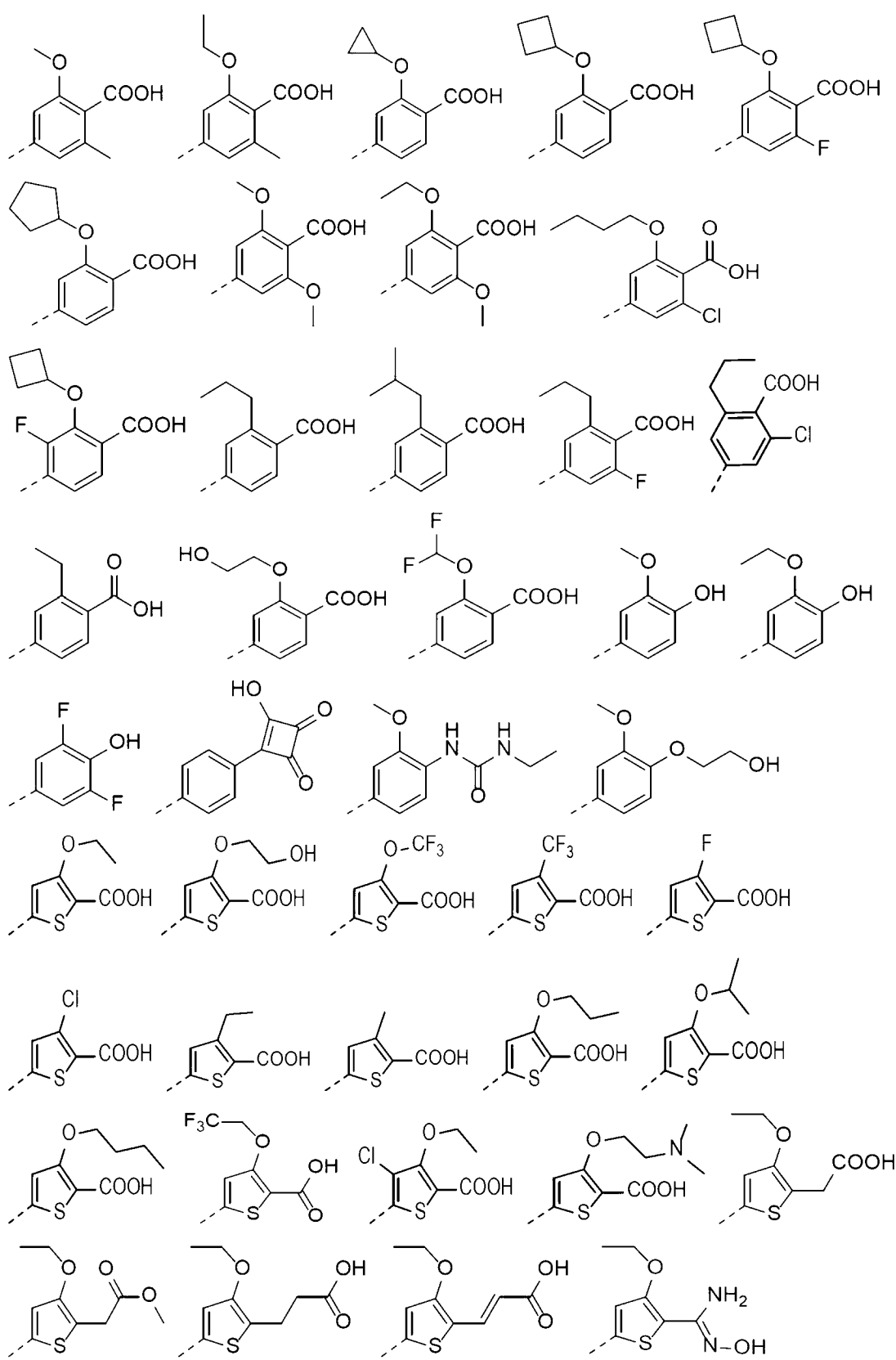
➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

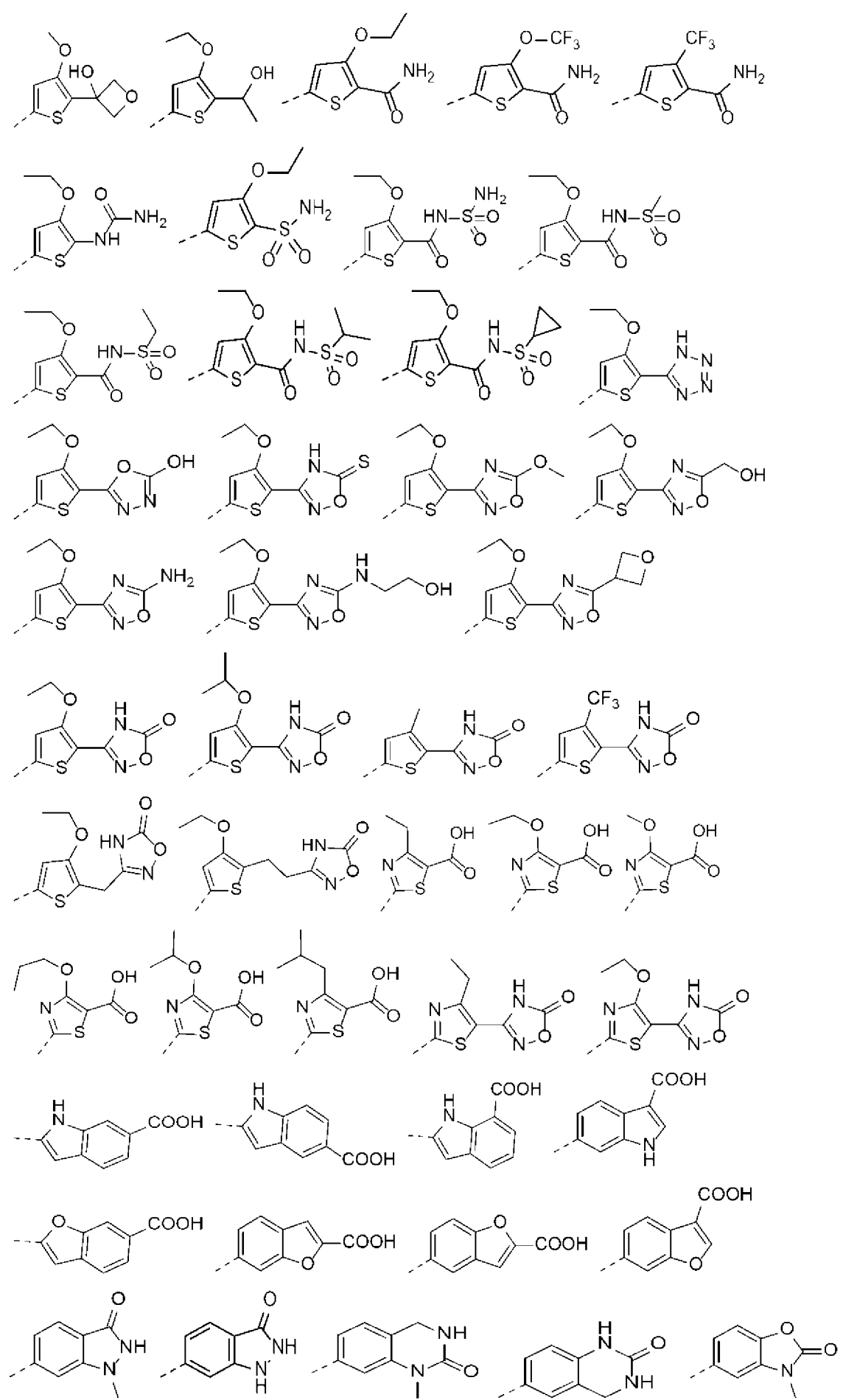
➤ (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基)；

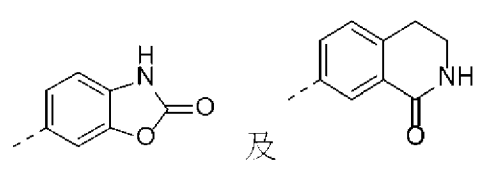
- (C₁₋₃) 氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- 羥基；
- (C₃₋₆) 環烷基(尤其環丙基)；
- (C₃₋₆) 環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基-(C₂₋₄) 烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中 R^{S2} 表示(C₁₋₄) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)，或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆) 環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；
- 或 Ar¹ 表示8至10員雙環雜芳基，其選自吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基及喹啉基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃) 伸烷基-COOR^{O2} 單取代，其中 R^{O2} 表示氫或(C₁₋₄) 烷基(尤其甲基)(其中尤其此類基團-(C₀₋₃) 伸烷基-COOR^{O2} 為-COOH)；(尤其此類8至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

其中在子實施例中，Ar¹ 尤其為結構(Ar-I)之苯基(其中特定言之，R^{m1} 尤其與氫不同)，或結構(Ar-II)之5員雜芳基，如上文所定義。

【0090】 11) 另一實施例係關於如8)實施例之化合物，其中 Ar¹ 表示

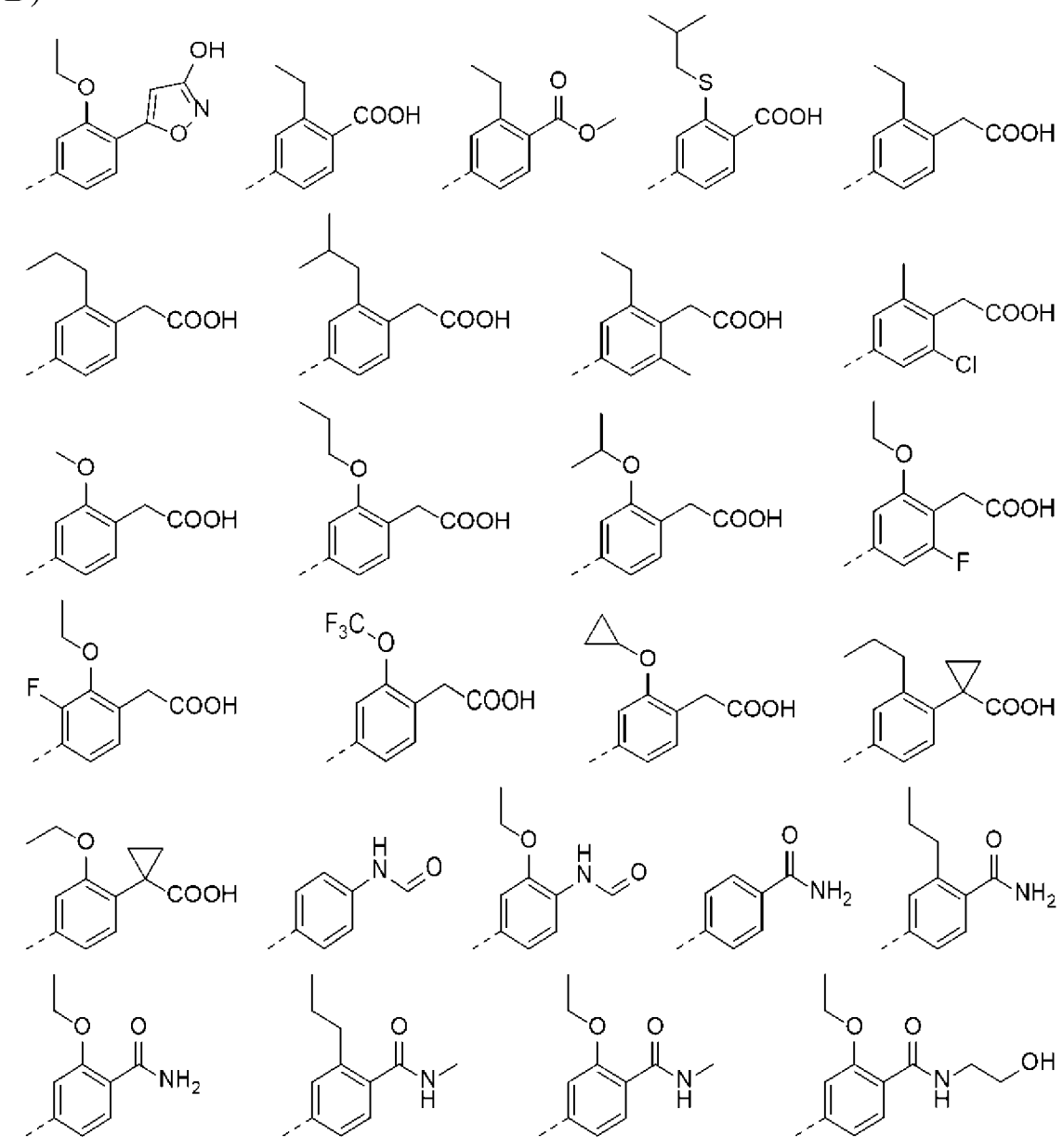


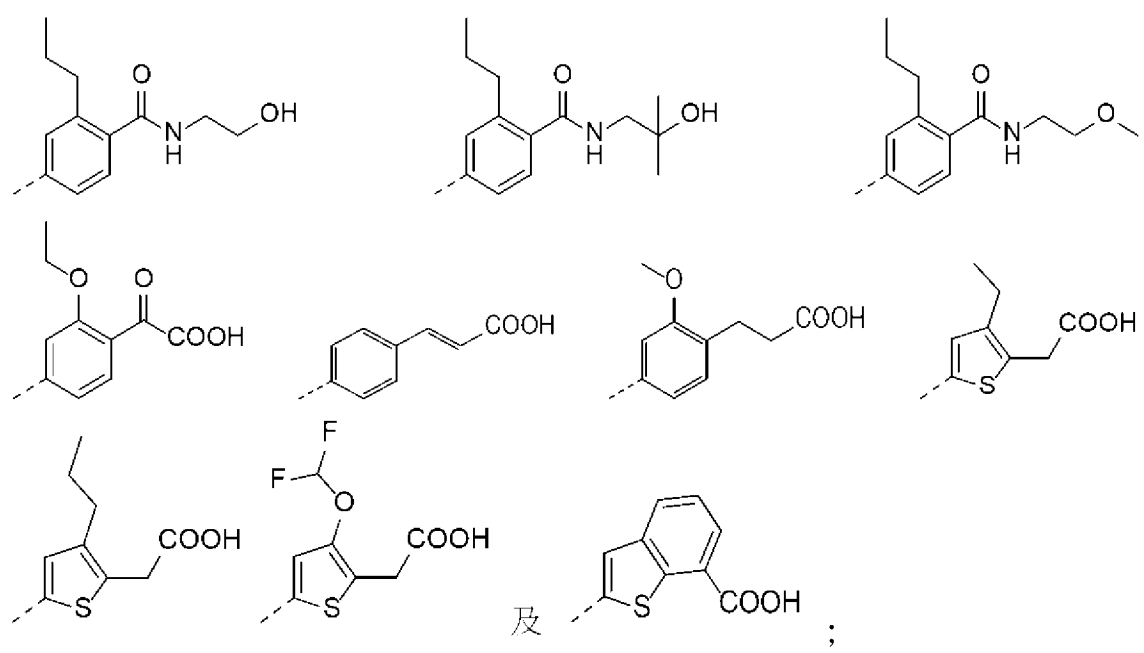




或此外，**Ar¹**表示選自以下之基團：

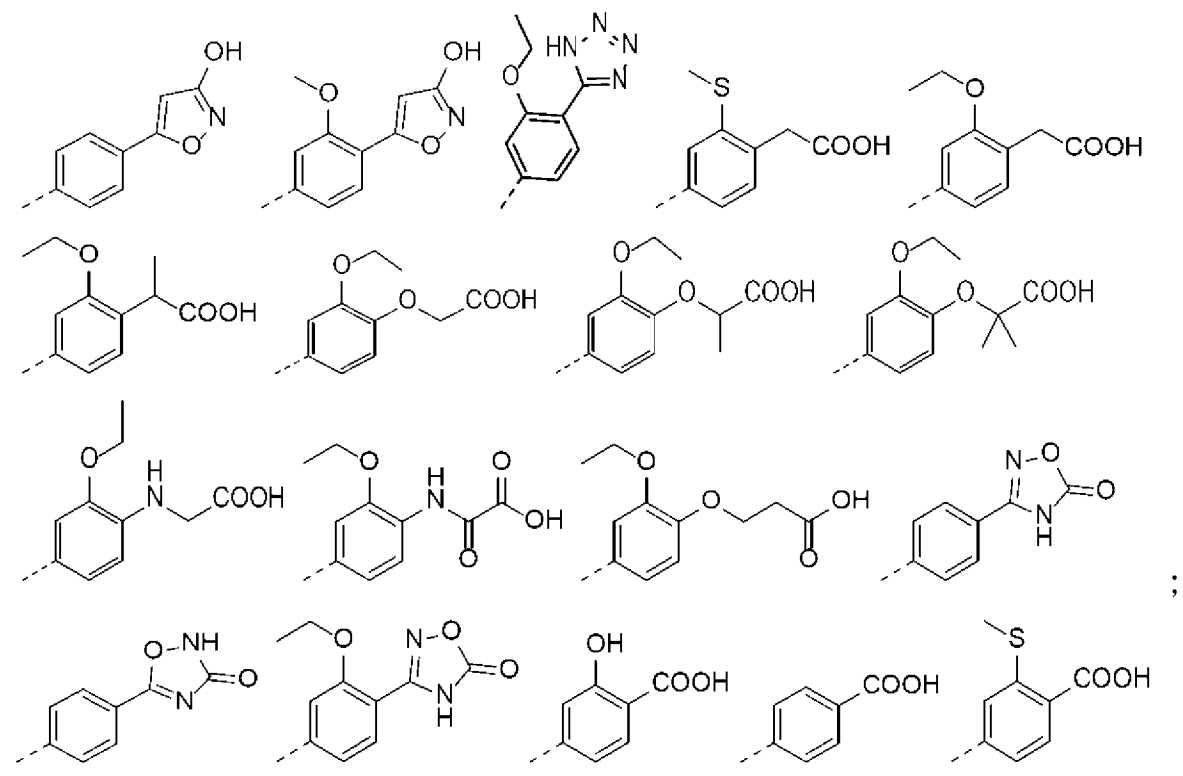
B)

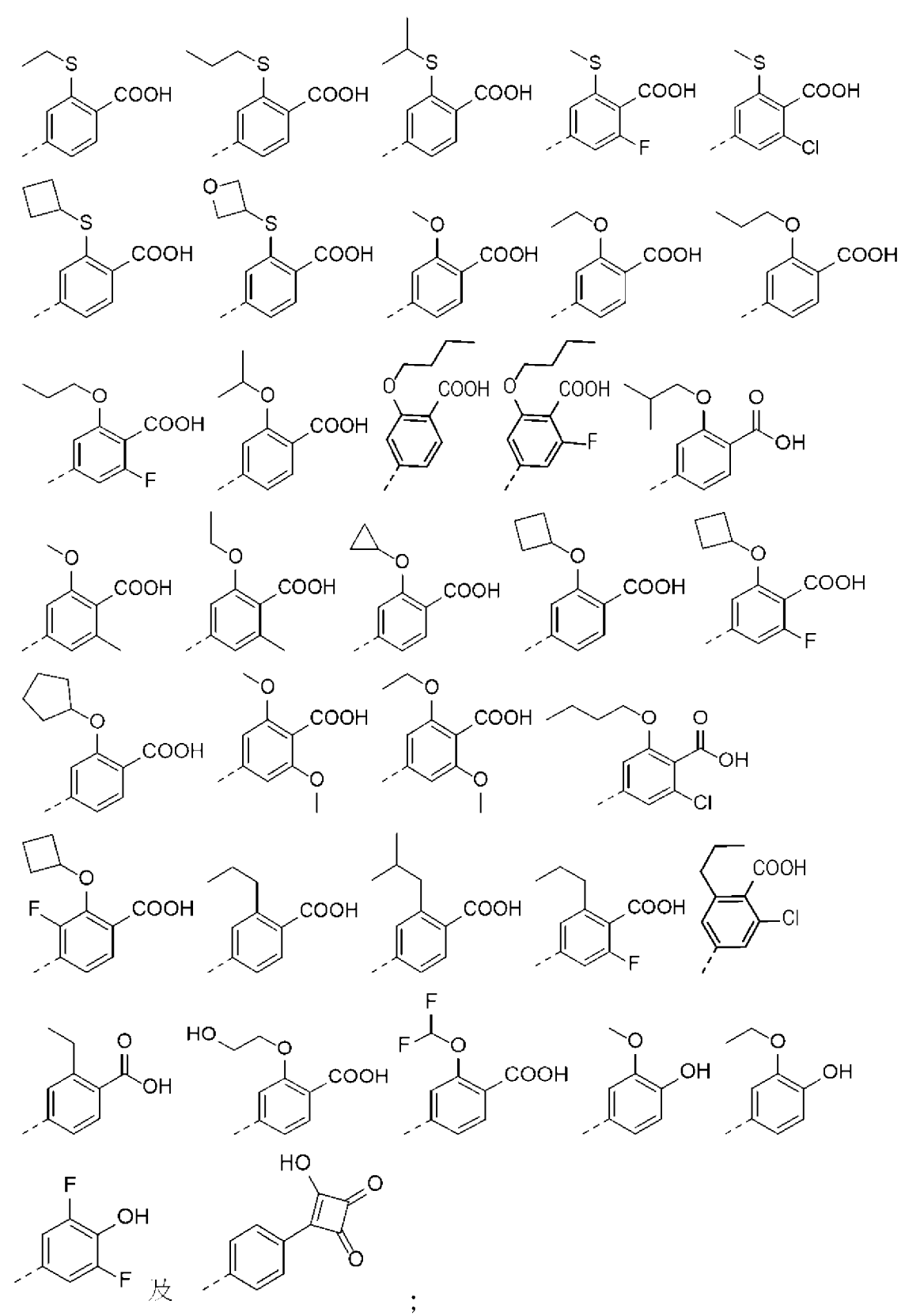




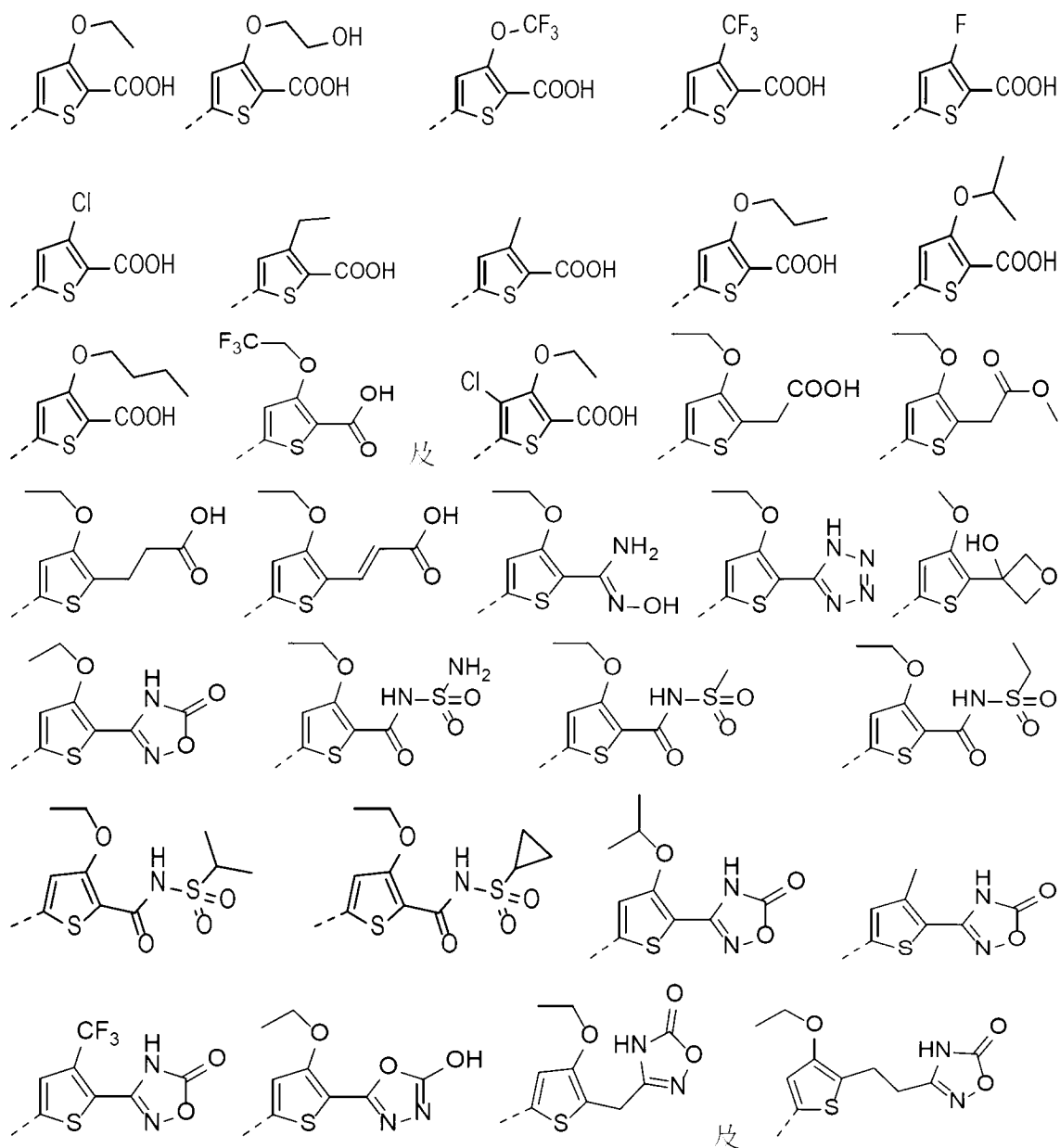
其中群A)及B)中之每一者形成特定子實施例；
其中在另一子實施例中，**Ar¹**尤其為苯基(特定言之，經雙取代之苯基)，或噻吩基，或噻唑基，如上文中之群A)及/或B)中所定義。

【0091】 12) 另一實施例係關於如8)實施例之化合物，其中
a) **Ar¹**表示選自以下之苯基：

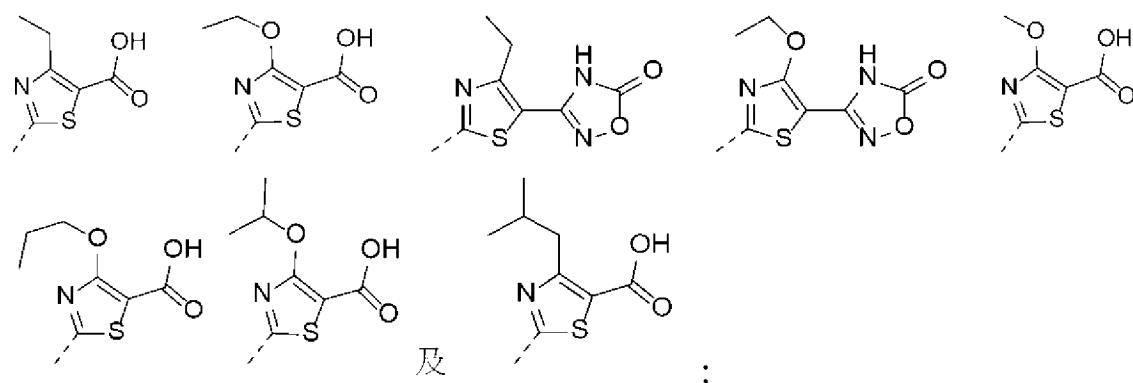




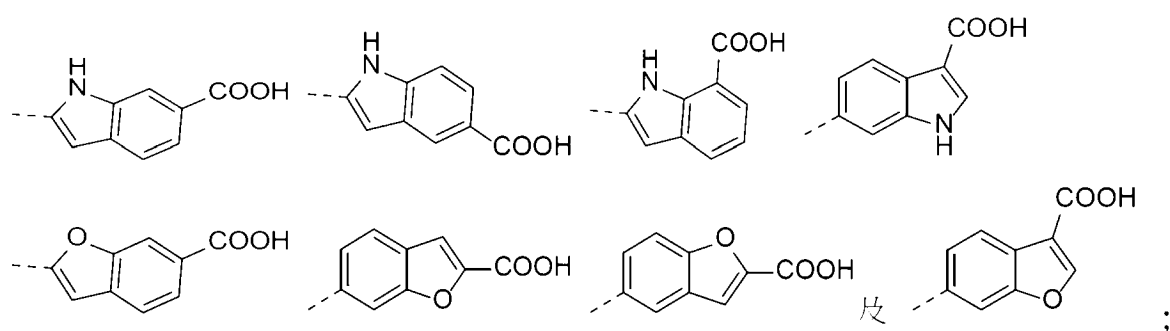
b)或Ar¹表示選自以下之噻吩基：



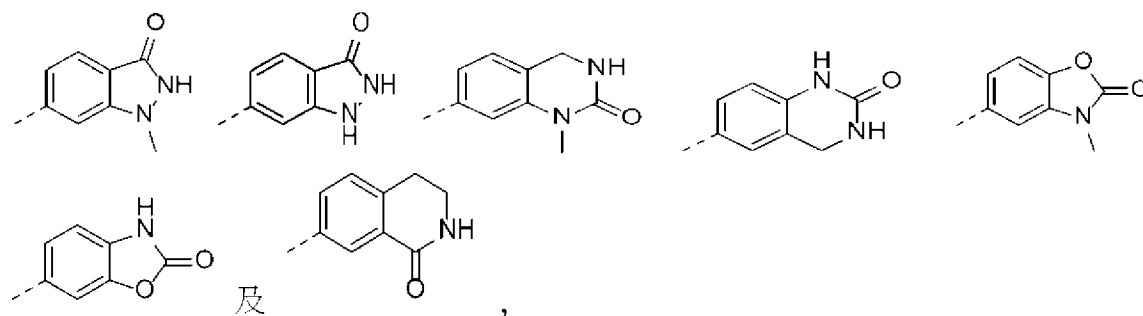
c) 或 Ar^1 表示選自以下之噻唑基：



• 或Ar¹表示選自以下之9或10員雙環雜芳基：



• 或Ar¹表示選自以下之基團：

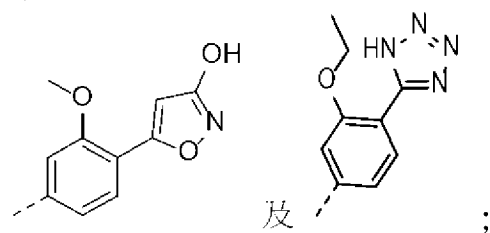


其中在子實施例中，**Ar¹**尤其為苯基(特定言之，經雙取代之苯基)，或噻吩基，或噻唑基，如上文所定義。

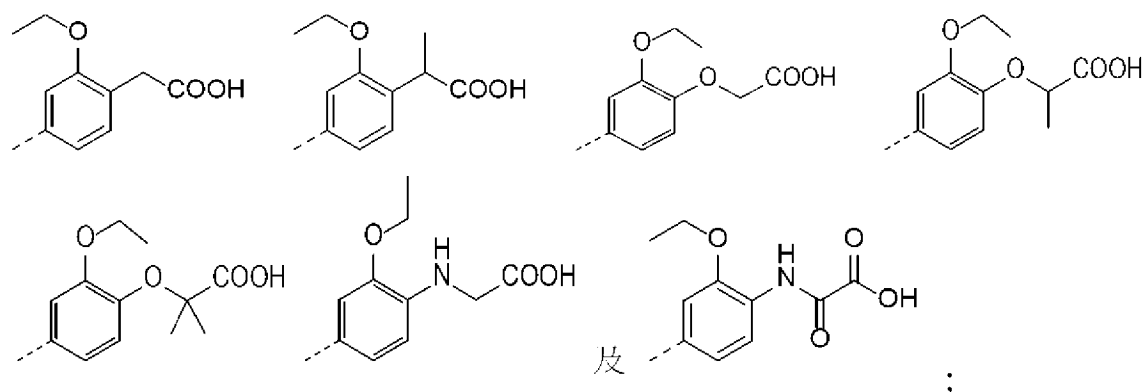
【0092】 13) 另一實施例係關於如8)實施例之化合物，其中

(i) **Ar¹**表示選自以下之苯基：

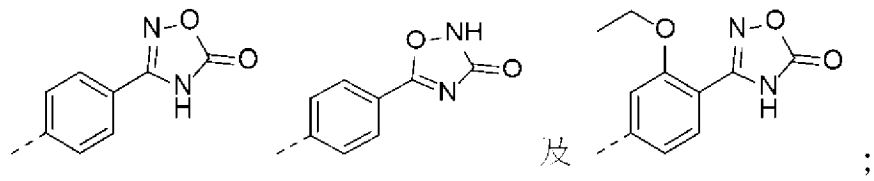
a)



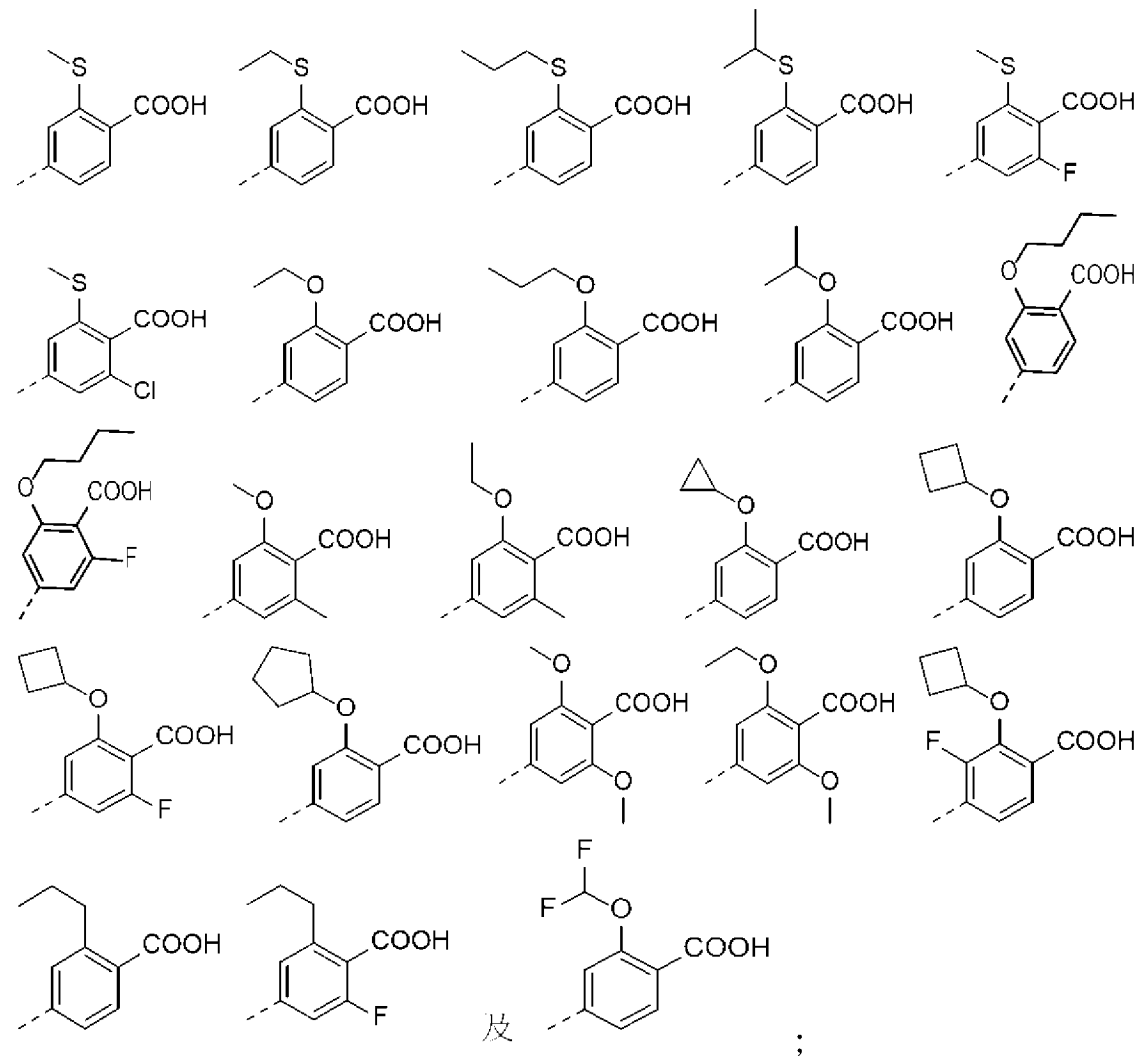
b)



c)

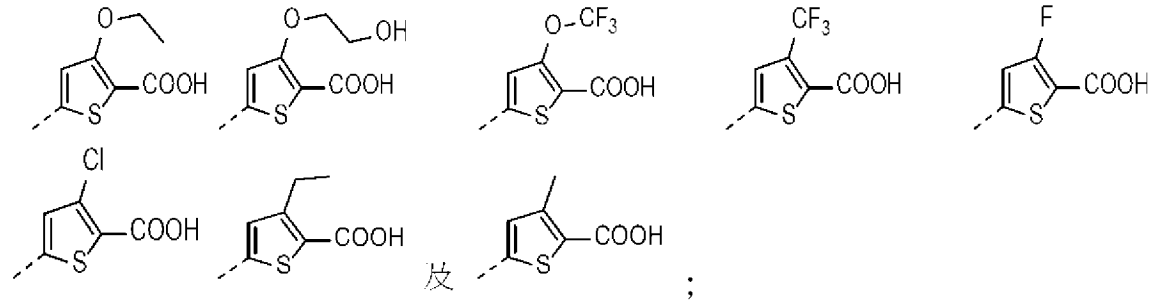


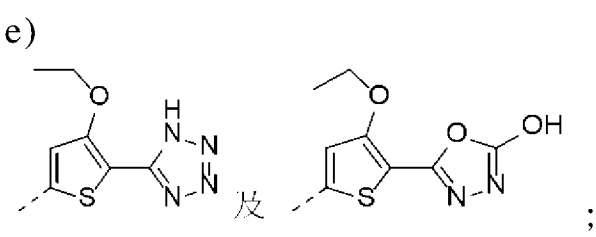
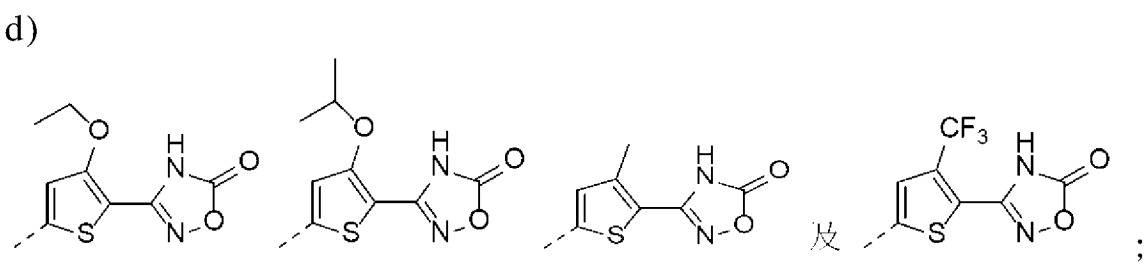
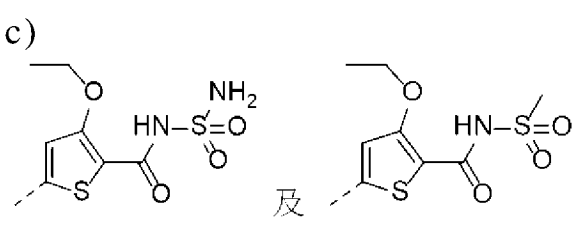
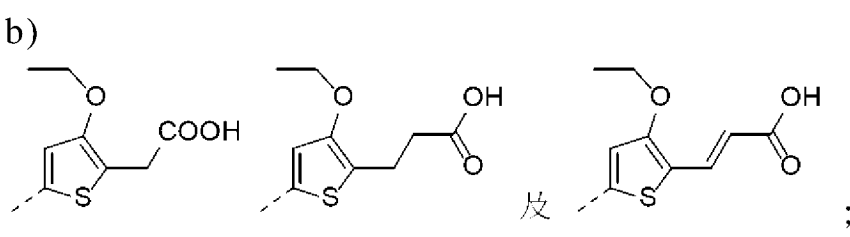
d)



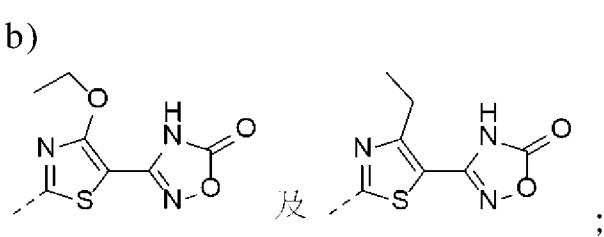
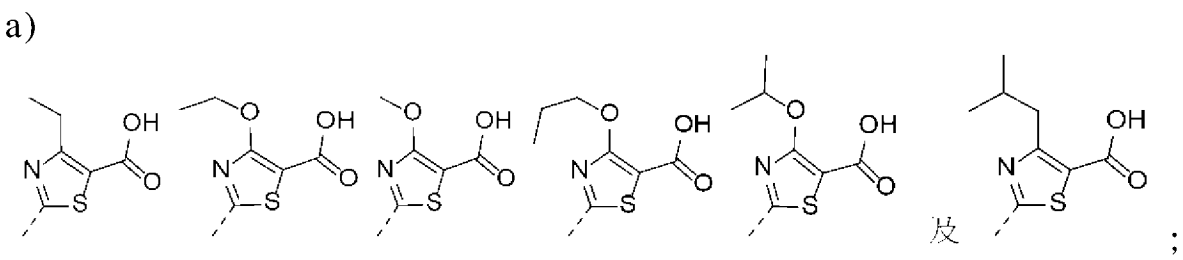
(ii) 或Ar¹表示選自以下之噻吩基：

a)



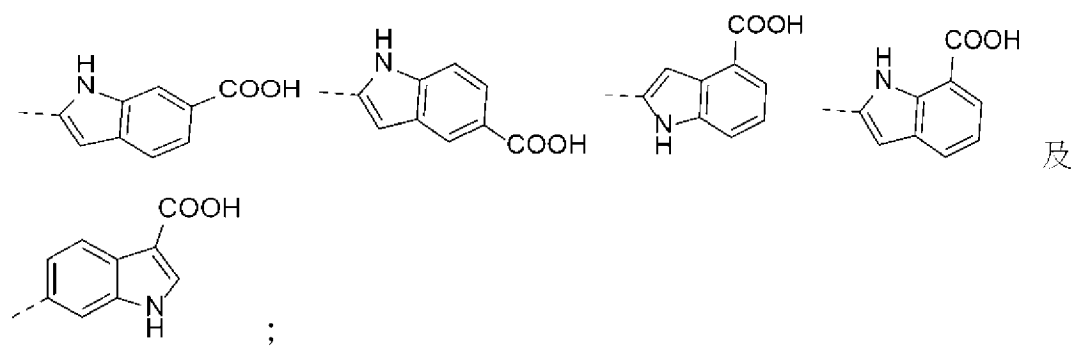


(iii) 或 Ar^1 表示選自以下之噻唑基：

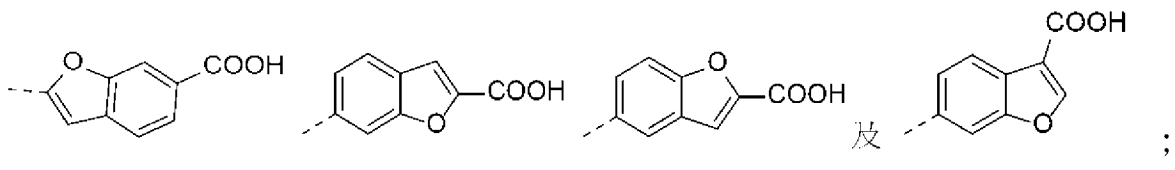


(iv) 或 Ar^1 表示選自以下之9或10員雙環雜芳基：

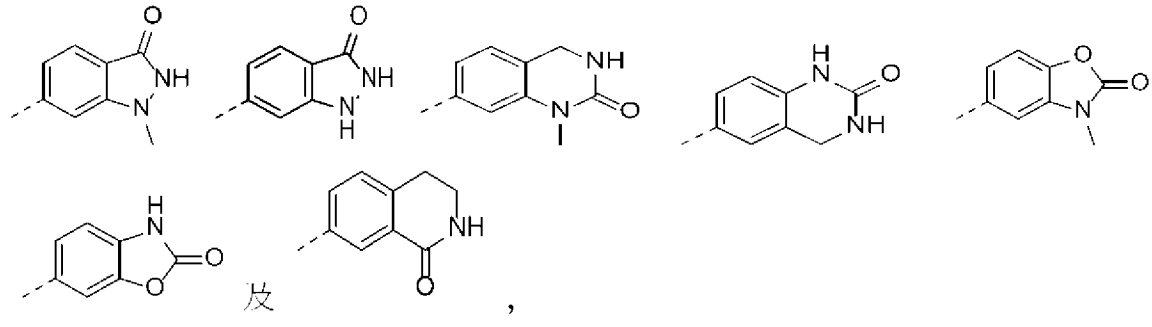
a)



b)



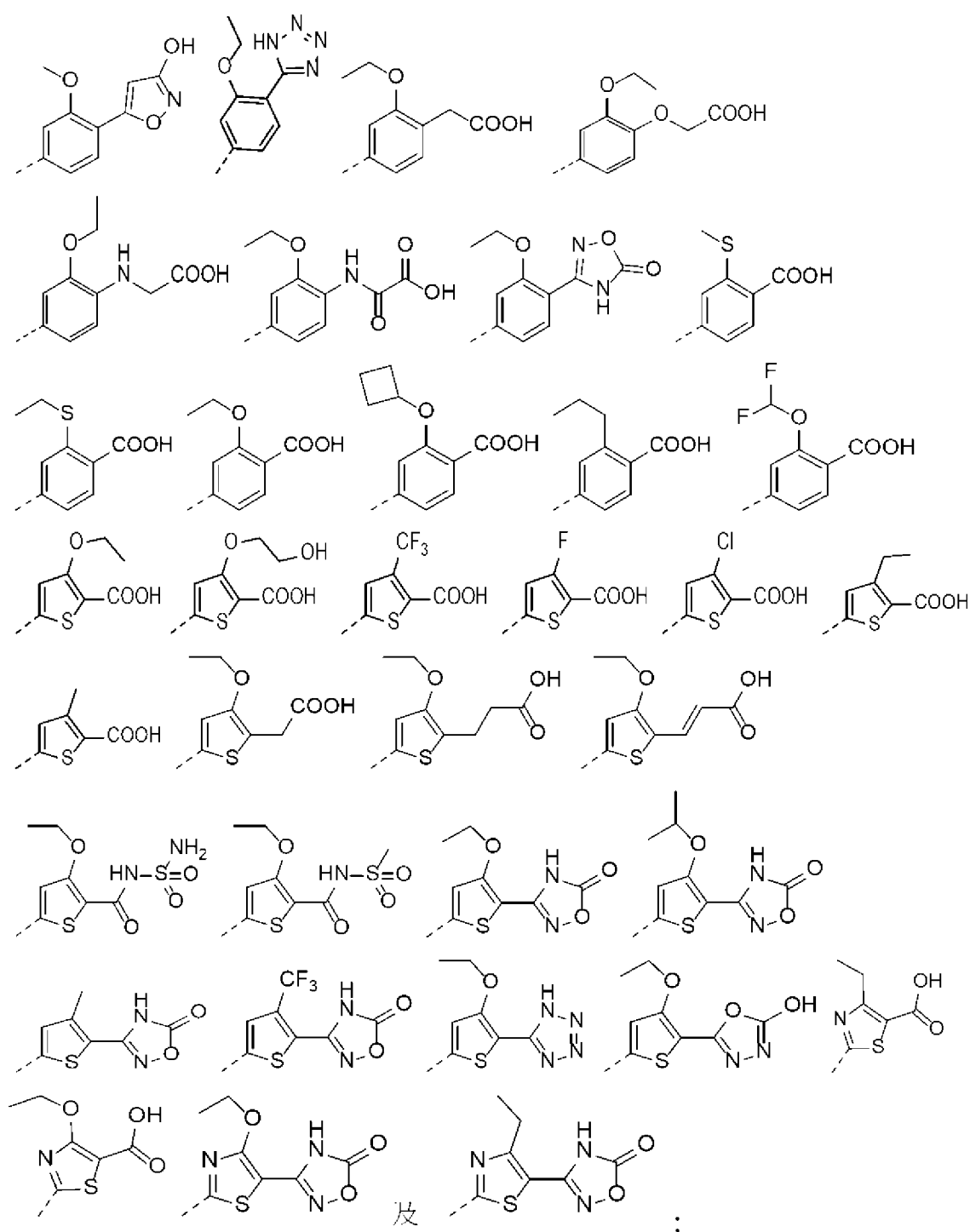
(v) 或 Ar^1 表示選自以下之基團：



其中在子實施例中， Ar^1 尤其為苯基(特定言之，經雙取代之苯基)，或噻吩基，或噻唑基，如上文所定義。

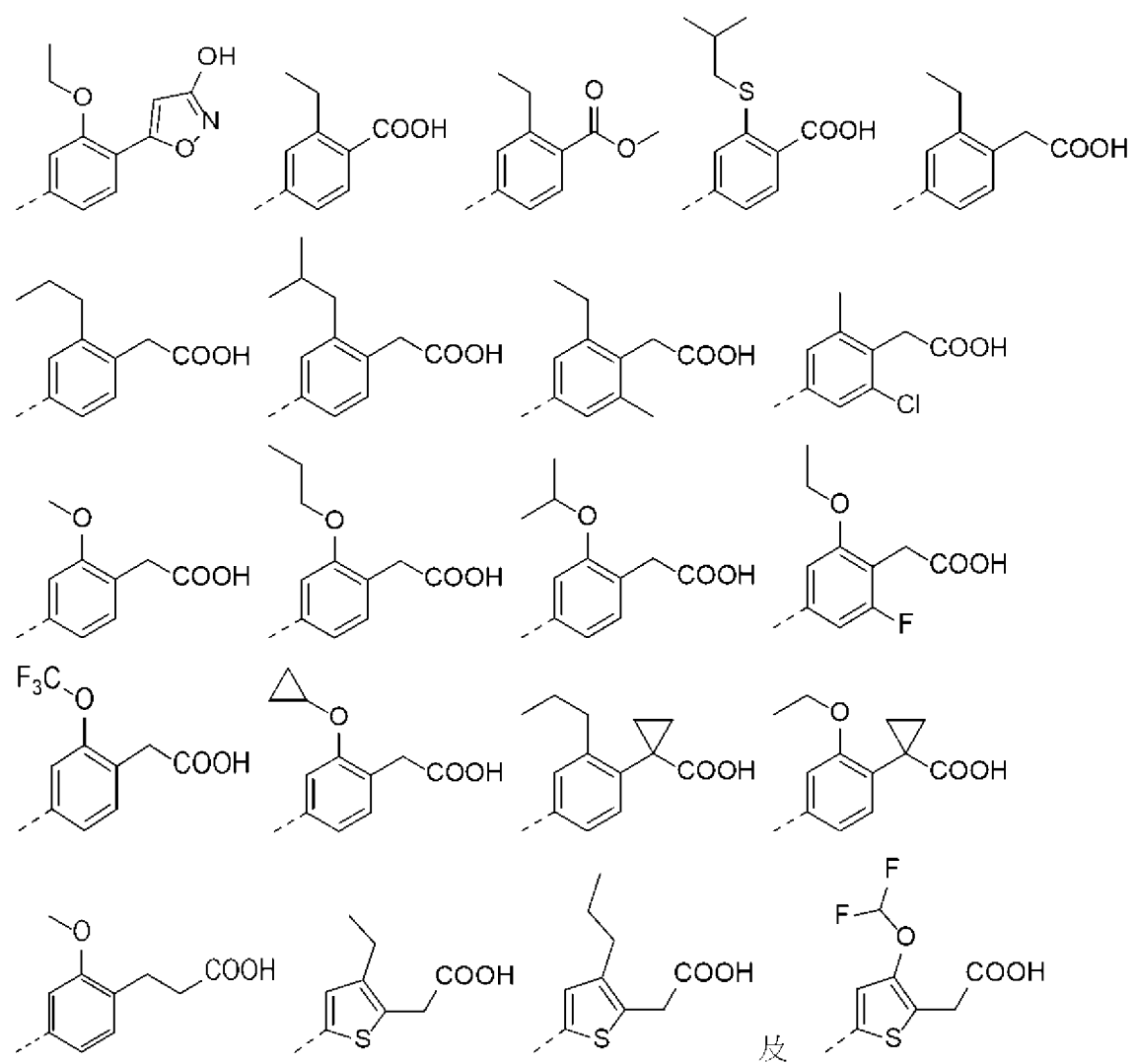
【0093】 14) 另一實施例係關於如8)實施例之化合物，其中 Ar^1 表示選自以下之基團

A)



或此外，**Ar¹**表示選自以下之基團：

B)



其中群A)及B)中之每一者形成特定子實施例。

【0094】 15) 另一實施例係關於如實施例8)至13)中任一項之式(II)化合物，其中X表示S。

【0095】 16) 另一實施例係關於如實施例8)至13)中任一項之式(II)化合物，其中X表示O。

【0096】 17) 第二實施例係關於如實施例8)至15)中任一項之式(II)化合物，其中R²表示氫。

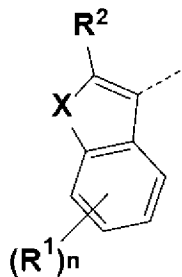
【0097】 18) 另一實施例係關於如實施例8)至16)中任一項之式(II)化合物，其中R²表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)、鹵素(尤其氯、溴)或氰基。

【0098】 19) 另一實施例係關於如實施例8)至16)中任一項之式(II)化合物，其中 R^2 表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)。

【0099】 20) 另一實施例係關於如實施例8)至15)中任一項之式(II)化合物，其中 R^2 表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基)或氰基。

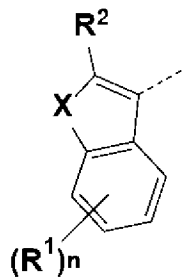
【0100】 21) 另一實施例係關於如實施例8)至15)中任一項之式(II)化合物，其中 R^2 表示氰基。

【0101】 22) 另一實施例係關於如實施例8)至21)中任一項之化合物，其中在以下片段中



(R^1)_n表示一個、兩個或三個取代基(亦即除 R^2 以外，該片段經一個、兩個或三個 R^1 取代)，其中該等取代基 R^1 獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)、鹵素(尤其氟或氯)、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)或氰基。

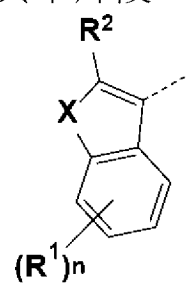
【0102】 23) 另一實施例係關於如實施例8)至21)中任一項之化合物，其中在以下片段中



(R^1)_n表示一個、兩個或三個取代基(亦即除 R^2 以外，該片段經一個、兩個或三個 R^1 取代)，其中該等取代基 R^1 獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲

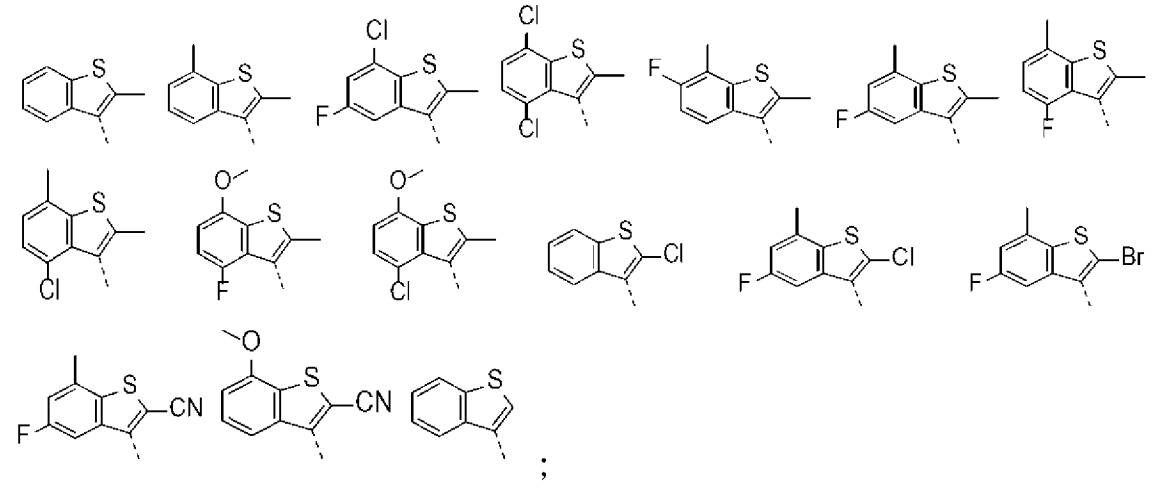
基)、(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基)或鹵素(尤其氟或氯)。

【0103】 24) 另一實施例係關於如實施例8)至16)中任一項之化合物，其中片段

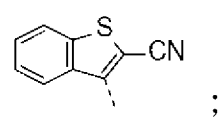


表示

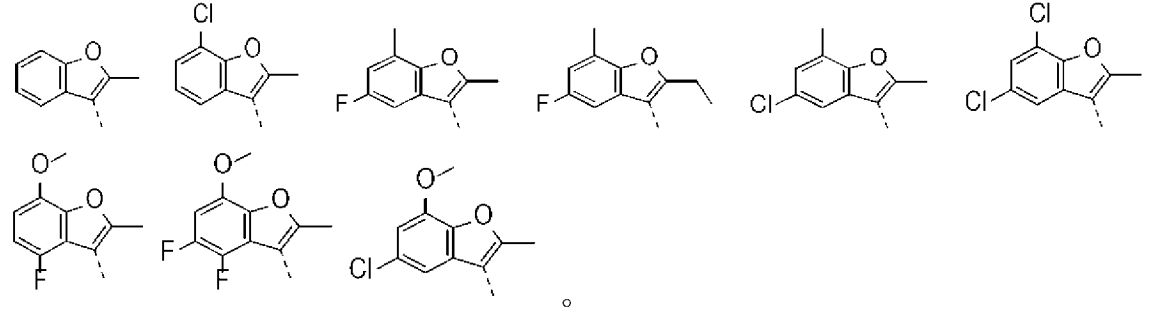
• 選自以下之苯并噻吩：



• 或此外，該片段可表示苯并噻吩：

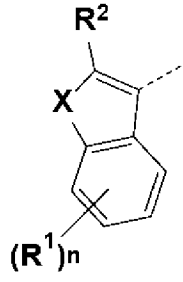


• 或選自以下之苯并呋喃：

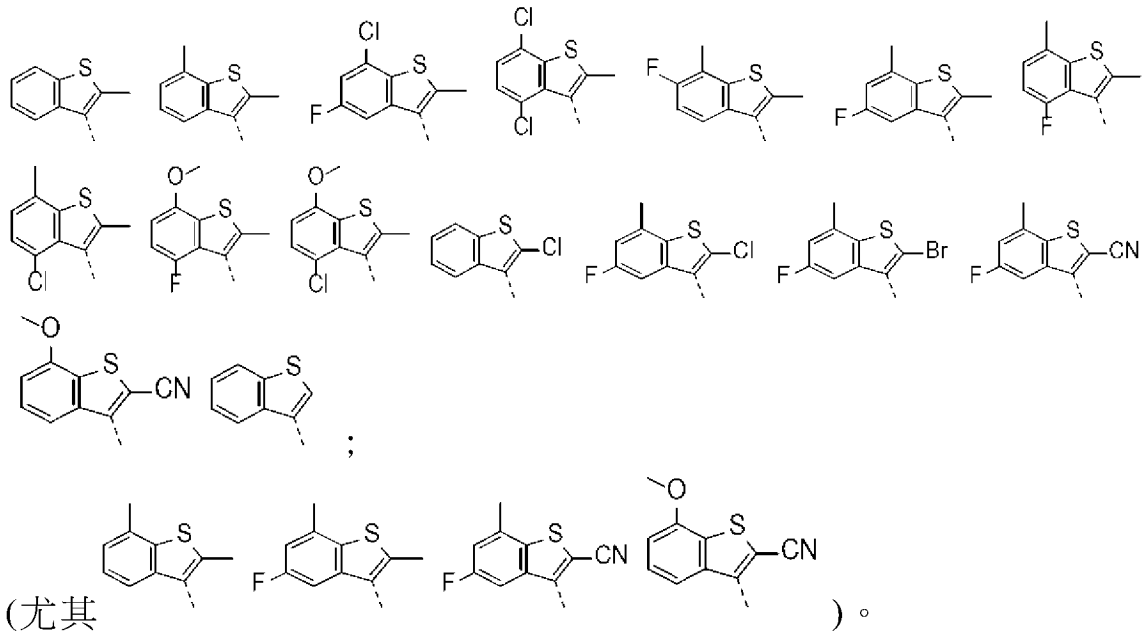


【0104】 25) 另一實施例係關於如實施例8)至16)中任一項之化合物

物，其中片段



表示選自以下之苯并噻吩：



【0105】 26) 因此，本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，其係根據實施例1)使用，或係關於由如實施例2)至25)中任一項之特徵進一步限制之此類化合物，考慮其各別依賴性；其醫藥學上可接受之鹽；及如實施例1)之此類化合物之用途且如下文中進一步描述。為避免任何疑義，尤其與式(I)化合物相關之以下實施例因此為可能的且意欲且因此以個別化形式特定揭示：

- 1、9+1、13+1、14+1、15+1、15+9+1、15+13+1、15+14+1、20+15+1、20+15+9+1、20+15+13+1、20+15+14+1、24+1、24+9+1、24+13+1、24+15+1、24+15+9+1、24+15+13+1、24+15+14+1、24+20+15+1、24+20+15+9+1、24+20+15+13+1、24+20+15+14+1、

25+1 、 25+9+1 、 25+14+1 、 25+15+1 、 25+15+9+1 、 25+15+13+1 、
25+15+14+1 、 25+20+15+1 、 25+20+15+9+1 、 25+20+15+13+1 、
25+20+15+14+1 。

【0106】 在前述清單中，數字係指根據上文所提供實施例編號而定的實施例，而「+」指與另一實施例之依附性。不同的個別化實施例藉由頓號來分離。換言之，「25+15+14+1」例如係指依附於實施例15)、依附於實施例14)、依附於實施例1)之實施例25)，亦即實施例「25+15+14+8」對應於進一步由實施例14)、15)及25)之所有結構特徵限制之如實施例1)中所定義之式(I)化合物，其係根據實施例1)使用。

【0107】 27) 因此，在考慮各別相依性情況下，本發明係關於如實施例8)中所定義之式(II)化合物，或由實施例9)至25)中任一項之特徵進一步限制之此類化合物；其醫藥學上可接受之鹽；以及此類化合物作為尤其預防/防治或治療如下文所描述之對EP2受體及/或EP4受體阻斷起反應的疾病之藥劑的用途。為避免任何疑義，尤其與式(II)化合物相關之以下實施例因此為可能的且意欲且因此以個別化形式特定揭示：

8、9+8、10+8、12+8、13+8、14+8、15+8、15+9+8、15+10+8、
15+12+8、15+13+8、15+14+8、18+15+8、18+15+9+8、18+15+10+8、
18+15+12+8、18+15+13+8、18+15+14+8、20+15+8、20+15+9+8、
20+15+10+8、20+15+12+8、20+15+13+8、20+15+14+8、22+8、
22+10+8、22+15+8、22+15+9+8、22+15+10+8、22+15+12+8、
22+15+13+8、22+15+14+8、22+18+15+8、22+18+15+9+8、
22+18+15+10+8、22+18+15+12+8、22+18+15+13+8、
22+18+15+14+8、24+8、24+13+8、24+15+8、24+15+9+8、

24+15+10+8 、 24+15+12+8 、 24+15+13+8 、 24+15+14+8 、
 24+20+15+8 、 24+20+15+9+8 、 24+20+15+10+8 、 24+20+15+12+8 、
 24+20+15+13+8 、 24+20+15+14+8 、 25+8 、 25+14+8 、 25+15+8 、
 25+15+9+8 、 25+15+10+8 、 25+15+12+8 、 25+15+13+8 、 25+15+14+8 、
 25+20+15+8 、 25+20+15+9+8 、 25+20+15+10+8 、 25+20+15+12+8 、
 25+20+15+13+8 、 25+20+15+14+8 。

【0108】 在前述清單中，數字係指根據上文所提供實施例編號而定的實施例，而「+」指與另一實施例之依附性。不同的個別化實施例藉由頓號來分離。換言之，「25+15+14+8」例如係指依附於實施例15)、依附於實施例14)、依附於實施例8)之實施例25)，亦即實施例「25+15+14+8」對應於由實施例14)、15)及25)之所有特徵進一步限制之如實施例8)之式(II)化合物。

【0109】 28) 另一實施例係關於如實施例8)之式(II)化合物，其係選自以下化合物：

5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

6-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮[互變異構形式：5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇]；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-甲酸；

(E)-3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙烯酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基胺基)-乙酸；

N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羰基)-甲磺醯胺；

{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸； 及

3-(4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-乙氧基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

【0110】 29) 除實施例28)中列舉之化合物以外，其他如實施例8)之式(II)化合物係選自以下化合物：

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

3-甲基-5-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-5-氟-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫基-苯甲酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氟-
6-甲基硫基-苯甲酸；

2-氯-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
6-甲基硫基-苯甲酸；

(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-
嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺
基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧
啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-
4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-溴-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氯-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙
氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧
啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧

啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5,7-二氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-6-甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯甲酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙基硫基-苯甲酸；

2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

2-異丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸；

2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(氧雜環丁-3-基硫基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

2-丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺

基]-嘧啶-4-基}-苯基)-草胺酸；

2-環丁氧基-3-氟-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-6-氟-苯甲酸；

2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-乙氧基-4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-胺磺醯基噻吩-2-甲醯胺；

4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸；及

3-(4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-乙基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

【0111】 30) 另一實施例係關於如實施例1)中所定義之根據實施例1)使用之式(I)化合物，其係選自如實施例28)及/或29)之化合物。

【0112】 31) 除實施例28)及29)中列舉之化合物以外，其他如實施例8)之式(II)化合物係選自以下化合物：

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-6-氟-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-苯基)-4-羥基-環丁-3-烯-1,2-二酮；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-側氧基-乙酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-甲醯胺；

(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(3-乙基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

(2-氯-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-異噁唑-3-醇 [互變異構形式：5-(2-乙氧基-4-(6-((2-

(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮]；

1-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-環丙烷甲酸；及

1-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-環丙烷甲酸。

【0113】 32) 除實施例28)、29)及31)中列舉之化合物以外，其他如實施例8)之式(II)化合物係選自以下化合物：

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺；

[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

2-異丁氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

N-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-甲醯胺；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮]；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-2-丙基-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺；

(2-乙氧基-3-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸；

(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-甲酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并[b]噻吩-7-甲酸；及

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-丙酸。

【0114】 33) 除實施例28)、29)、31)及32)中列舉之化合物以外，

其他如實施例8)之式(II)化合物為：

(4-{6-[2-(2-氟基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸。

【0115】 34) 另一實施例係關於如實施例1)中所定義之根據實施例1)使用之式(I)化合物，其係選自如實施例31至33)之化合物；以及以下化合物：

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-2-甲酸；

1-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-2-甲酸；及

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸。

【0116】 如實施例1)至34)之式(I)/式(II)之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥劑，例如以用於腸內(尤其諸如以錠劑或膠囊形式)或非經腸投藥(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式。

【0117】 藉由使所描述之式(I)/式(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他治療上有價值的物質組合)與適合的無毒性、惰性、治療上相容的固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥學佐劑共同形成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)，可以任何熟習此項技術者熟悉的方式實現醫藥組合物之製備(參見例如Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])。

【0118】 本發明亦係關於一種用於預防/防治或治療本文中提及之疾

病或病症之方法，其包含向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至34)之式(I)/式(II)之化合物。

【0119】 在本發明之較佳實施例中，投與量包含於每天1 mg與2000 mg之間，尤其每天5 mg與1000 mg之間，更尤其每天25 mg與500 mg之間，尤其每天50 mg與200 mg之間。

【0120】 當使用詞語「在……之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在40℃與80℃之間，則此意謂在該範圍內包括端點40℃及80℃；或若變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0121】 除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減10℃延伸至Y加10℃的區間且較佳指自Y減5℃延伸至Y加5℃的區間。

【0122】 為了避免任何疑義，若化合物描述為可用於預防/防治或治療某些疾病，則此類化合物同樣適用於製備供預防/防治或治療該等疾病用之藥物。同樣，此類化合物亦適於預防/防治或治療此類疾病之方法，其包含向有需要之個體(哺乳動物，尤其人類)投與有效量之此類化合物。

【0123】 如實施例1)至34)之式(I)/式(II)之化合物適用於預防/防治或治療與EP2及/或EP4受體相關之病症。

【0124】 如實施例1)至34)之某些式(I)/式(II)之化合物呈現其在生物環境中(亦即在一或多種能夠使連接於羰基之共價鍵斷裂之酶，諸如醯胺酶、酯酶或能夠自羧酸基移除前藥基團之其任何適合之等效物存在下)作

為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑的生物活性。

【0125】 與EP2及/或EP4受體相關之疾病或病症尤其為

- 癌症(尤其黑素瘤，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌，包括膀胱癌、尿道上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；胃腸癌，包括結腸直腸癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌及胰臟癌，諸如胰腺癌或胰管癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經母細胞瘤；前列腺癌，包括去勢抗性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管母細胞瘤、脊膜瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓白血病、成人T細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；絨膜癌；尤文氏肉瘤；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡堡氏肉瘤；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；以及病毒誘發性腫瘤；尤其黑素瘤；肺癌；膀胱癌；腎癌；胃腸癌；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；以及神經母細胞瘤)；

以及與EP2及/或EP4受體相關之其他疾病或病症，諸如：

- 疼痛(尤其發炎性疼痛及痛經)；
- 子宮內膜異位；
- 體染色體顯性多囊性腎病；
- 動脈粥樣硬化患者中之急性缺血症候群；
- 肺炎；及
- 神經退化性疾病，包括肌肉萎縮性側索硬化、中風；帕金森氏病

(Parkinson disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及HIV相關癡呆症；

- 且EP2及/或EP4拮抗劑可進一步用於控制女性生育力。

【0126】 與EP2及/或EP4受體相關之其他疾病或病症為自體免疫病症，尤其諸如多發性硬化症、類風濕性關節炎及骨關節炎；以及骨質疏鬆。

【0127】 如實施例1)至34)中任一項之式(I)/式(II)之化合物尤其適用作用於預防/防治或治療癌症之治療劑。其可用作單個治療劑或與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合。此類組合治療可同時、分開或在一段時間內進行。

【0128】 因此，本發明亦係關於醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑材料及以下：

- 如實施例1)至34)中任一項之式(I)/式(II)之化合物；
- 及一或多種細胞毒性化學療法藥劑。

【0129】 因此，本發明亦係關於一種套組，其包含

- 醫藥組合物，該組合物包含醫藥學上可接受之載劑材料及：

➤ 如實施例1)至34)中任一項之式(I)/式(II)之化合物；

- 及如何使用該醫藥組合物與化學療法及/或放射療法及/或靶向療法組合來預防/防治或治療癌症之說明書。

【0130】 術語「放射療法」或「放射線療法」或「放射線腫瘤學」係指電離放射線預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症之醫療用途；包括外部及內部放射療法。

【0131】 術語「靶向療法」係指用一或多種抗腫瘤劑，諸如對特定

類型之癌細胞或基質細胞起作用之小分子或抗體，預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或與癌細胞之生長及擴散有關之其他分子的活動。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或抑制腫瘤中新血管之血管生成、生長及形成；或直接傳遞有毒物質至癌細胞且將其殺死。尤其適於與本發明化合物組合之靶向療法之實例為免疫療法，尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配位體PD-L1之免疫療法(Zelenay等人, **2015**, Cell 162, 1-14；Yongkui Li等人, Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374)。

【0132】 當與式(I)/式(II)之化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其指諸如以下之藥劑：

a) 表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑或阻斷抗體(例如吉非替尼(Gefitinib)、埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、紫魯姆單抗(Zalutumumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)及西妥昔單抗(Cetuximab))；

b) RAS/RAF/MEK路徑抑制劑(例如維羅非尼(Vemurafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212)、考比替尼(Cobimetinib) (GDC-0973/XL518)、畢尼替尼(Binimetinib) (MEK162、ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib) (AZD6244))；

c) 芳香酶抑制劑(例如依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏羅唑(Vorozole)、福美司坦(Formestane)、法屈唑(Fadrozole))；

d) 血管生成抑制劑，尤其VEGF信號傳導抑制劑，諸如貝伐單抗(Bevacuzimab)(阿瓦斯汀(Avastin))、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、索拉非尼(Sorafenib)或阿西替尼(Axitinib)；

e) 免疫檢查點抑制劑(例如：抗PD1抗體，諸如派立珠單抗(Pembrolizumab)(拉立珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475)、納武單抗(Nivolumab)、皮立珠單抗(Pidilizumab)(CT-011)、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210；REGN2810、BGBA317；靶向PD-1之融合蛋白，諸如AMP-224；小分子抗PD1劑，諸如WO2015/033299、WO2015/044900及WO2015/034820中揭示之化合物；抗PD1L抗體，諸如BMS-936559、阿特唑單抗(atezolizumab)(MPDL3280A、RG7446)、MEDI4736、艾維路單抗(avelumab)(MSB0010718C)、德瓦魯單抗(durvalumab)(MEDI4736)；抗PDL2抗體，諸如AMP224；抗CTLA-4抗體，諸如伊派利單抗(ipilimumab)、曲米木單抗(tremilmumab)；抗淋巴細胞活化基因3(LAG-3)抗體，諸如BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321；抗T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)抗體，諸如MBG453；抗CD137/4-1BB抗體，諸如BMS-663513/優瑞路單抗(urelumab)、PF-05082566；具有Ig及ITIM結構域(TIGIT)抗體之抗T細胞免疫受體，諸如RG6058(抗TIGIT、MTIG7192A)；

f) 疫苗接種方法(例如樹突狀細胞疫苗接種、肽或蛋白質疫苗接種(例如用gp100肽或MAGE-A3肽)；

g) 再次引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子，諸如顆粒球單核細胞群落刺激因子(GMCSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms相關之

酪胺酸激酶3 (Flt-3)配位體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或基於Toll樣受體增強之GM-CSF腫瘤之疫苗(TEGVAX)的患者來源或同種異體(非自身)癌細胞；

h) 基於T細胞之過繼性免疫療法，包括嵌合抗原受體(CAR)工程改造之T細胞(例如CTL019)；

i) 基於細胞介素或免疫細胞介素之療法(例如干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素2、介白素15)；

j) Toll樣受體(TLR)促效劑(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、葡萄哌喃糖基脂質A、CpG寡脫氧核苷酸)；

k) 沙力度胺(Thalidomide)類似物(例如來那度胺(Lenalidomide)、泊利度胺(Pomalidomide))；

l) 吲哚胺-2,3-雙加氧酶(IDO)及/或色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO)抑制劑(例如RG6078/NLG919/GDC-0919；因多莫得(Indoximod)/1MT (1-甲基色胺酸)、INCB024360/艾帕斯塔(Epacadostat)、PF-06840003(EOS200271)、F001287)；

m) T細胞共刺激受體之活化劑(例如抗OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族，成員4，諸如RG7888 (MOXR0916)、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗OX40-配位體/CD252；抗糖皮質激素誘發之TNFR家族相關基因(GITR) (諸如TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156)、抗-CD40 (TNF受體超家族成員5)抗體(諸如達西珠單抗(Dacetuzumab) (SGN-40)、HCD122、CP-870、893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40)；抗CD40-配位體抗體(諸如BG9588)；抗CD27抗體，諸如瓦里木單抗(Varlilumab))；

n) 結合腫瘤特定抗原以及T細胞表面標記物之分子，諸如雙特異性抗體(例如靶向CEA及CD3之RG7802)或抗體片段、抗體模擬蛋白(諸如經設計之錨蛋白重複蛋白，DARPINS)、雙特異性T細胞接合分子(BITE，例如AMG103、AMG330)；

o) 靶向群落刺激因子-1受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如艾瑪圖單抗(Emactuzumab)(RG7155)、卡比拉單抗(Cabiralizumab)(FPA-008)、PLX3397)；

p) 靶向自然殺手細胞上免疫細胞檢查點之藥劑，諸如針對殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)之抗體，例如利瑞路單抗(Lirilumab)(IPH2102/BMS-986015)；

q) 靶向腺苷受體或將ATP轉變成腺苷之核酸外切酶CD39及CD73之藥劑，諸如MEDI9447(抗CD73抗體)、PBF-509；CPI-444(腺苷A2a受體拮抗劑)。

【0133】當與式(I)/式(II)之化合物組合使用時，諸如在d)下列出之免疫檢查點抑制劑及尤其靶向程式化細胞死亡受體1(PD-1受體)或其配位體PD-L1之免疫檢查點抑制劑的免疫檢查點抑制劑為較佳的。

【0134】術語「化學療法」係指用一或多種細胞毒性抗腫瘤劑(「細胞毒性化學療法藥劑」)治療癌症。化學療法通常與諸如放射線療法或手術之其他癌症治療結合使用。該術語尤其係指藉由殺死迅速分裂(大部分癌細胞之主要特性之一)之細胞來起作用的習知細胞毒性化學治療劑。化學療法可每次使用一種藥物(單劑化學療法)或一次使用若干藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在曝光時方轉變成細胞毒活性之藥物的化學療法稱為光化學療法或光動力療法。

【0135】如本文中所使用，術語「細胞毒性化學療法藥劑」或「化學療法藥劑」係指誘發細胞凋亡或壞死性細胞死亡之活性抗腫瘤劑。當與式(I)/式(II)之化合物組合使用時，該術語尤其係指習知細胞毒性化學療法藥劑，諸如：

a) 烷基化劑(例如甲氮芥(mechlorethamine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、鏈脲菌素(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、美法侖(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、福莫司汀(fotemustine)、噻替派(thiotepa)或六甲蜜胺(altretamine)；尤其環磷醯胺、卡莫司汀、美法侖、達卡巴嗪或替莫唑胺)；

b) 鉑藥物(尤其順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)或奧沙利鉑(oxaliplatin))；

c) 抗代謝藥物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、葉酸/甲醯四氫葉酸(leucovorin)、卡培他濱(capecitabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、吉西他濱(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟達拉賓(fludarabine)或培美曲塞(pemetrexed)；尤其5-氟尿嘧啶、葉酸/甲醯四氫葉酸、卡培他濱、甲胺喋呤、吉西他濱或培美曲塞)；

d) 抗腫瘤抗生素(例如道諾比星(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、艾達黴素(idarubicin)、放射菌素-D(actinomycin-D)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)或米托蒽醌(mitoxantrone)；尤其小紅莓)；

e) 有絲分裂抑制劑(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)或雌氮芥(estramustine)；尤其太平洋紫杉醇、多烯紫杉醇、伊沙匹隆或長春新鹼)；或

f) 拓樸異構酶抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、二氟替康(diflomotecan)或依洛替康(elomotecan)；尤其依託泊苷或伊立替康)。

【0136】 當與式(I)/式(II)之化合物組合使用時，較佳細胞毒性化學療法藥劑為以上提及之烷基化劑(尤其福莫司汀、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀、達卡巴嗪及其前藥，諸如尤其替莫唑胺或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽；尤其替莫唑胺)；有絲分裂抑制劑(尤其太平洋紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆；或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽；尤其太平洋紫杉醇)；鉑藥物(尤其順鉑、奧沙利鉑及卡鉑)；以及依託泊苷及吉西他濱。

【0137】 化學療法可在治癒意圖下提供或其可旨在延長生命或減輕症狀。

- 組合形式化學療法為使用藥物與其他癌症治療，諸如放射線療法或手術。

- 誘導化學療法為使用化學治療藥物之第一線癌症治療。此類型化學療法用於治癒意圖。

- 鞏固化學療法在緩解後提供，以延長整體無疾病時間且提高整體存活率。投與之藥物與實現緩解之藥物相同。

- 加強化學療法與鞏固化學療法一致，但使用與誘導化學療法不同之藥物。
- 組合化學療法涉及同時用許多不同藥物治療患者。該等藥物之機制及副作用不同。最大優點為對任一藥劑形成抗性之幾率降至最低。又，藥物通常可以較低劑量使用，降低毒性。
- 新輔助化學療法在諸如手術之局部治療前提供且經設計以縮小原發性腫瘤。其亦用於具有高風險微轉移疾病之癌症。
- 輔助化學療法在局部治療(放射療法或手術)後提供。其可在幾乎無癌症存在之證據但存在復發風險時使用。其亦可用於殺死已擴散至其他身體部分之任何癌細胞。此等微小轉移灶可用輔助化學療法治療且可降低由此等散播性細胞引起之復發率。
- 維持化學療法為重複低劑量治療以延長緩解。
- 補救性化學療法或緩解性化學療法在無治癒意圖下提供，但僅降低腫瘤負荷及延長預期壽命。對於此等方案，通常預期更佳毒性概況。

【0138】 在提及投藥類型時，「同時」在本申請案中意謂相關投藥類型在於在大致相同時間投與兩種或更多種活性成分及/或治療；其中應理解，同時投與將使個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。當同時投與時，該兩種或更多種活性成分可呈固定劑量組合或呈同等的非固定劑量組合(例如借助於藉由相同投藥途徑在大致相同時間使用兩種或更多種待投與之不同醫藥組合物)，或藉由非固定劑量組合，使用兩種或更多種不同投藥途徑來投與；其中該投藥使得個體基本上同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。舉例而言，當與化學療法及/或適合靶向療法組合使用時，本發明之EP2/EP4拮抗劑將可能「同時」使用。

【0139】 當提及投藥類型時，「固定劑量組合」在本申請案中意謂相關投藥類型在於投與包含兩種或更多種活性成分之一種單個醫藥組合物。

【0140】 當參考投藥類型時，「分開」在本申請案中意謂相關投藥類型由在不同時間點進行之兩種或更多種活性成分及/或治療之投藥組成；其中應理解，分開投藥將引起其中個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療之治療階段(例如至少1小時，尤其至少6小時，尤其至少12小時)；但分開投藥亦可引起其中個體在某一時間段(例如至少12小時，尤其至少一天)僅暴露於該兩種或更多種活性成分及/或治療中之一者之治療階段。分開投藥尤其係指其中活性成分及/或治療中之至少一者以與每天(諸如每天一次或兩次)投藥實質上不同之週期性提供之情形(例如其中例如一天一次或兩次提供一種活性成分及/或治療且例如每隔一天或一週一次或以甚至更長間隔提供另一種活性成分及/或治療)。舉例而言，當與放射療法組合使用時，本發明之EP2/EP4拮抗劑將可能「分開」使用。

【0141】 「在一段時間內」投與在本申請案中意謂在不同時間相繼投與兩種或更多種活性成分及/或治療。該術語尤其係指其中活性成分及/或治療之一之整個投藥在另一/其他活性成分及/或治療之投藥開始前完成的投藥方法。以此方式，可投與活性成分及/或治療之一繼續若干個月，接著投與其他活性成分及/或治療。

【0142】 「在一段時間內」投與亦涵蓋其中在初始化學治療劑(例如誘導化學療法)及/或放射治療及/或靶向療法治療終止後開始的治療中將使用式(I)/式(II)之化合物的情形，其中視情況該治療將與其他/繼續化學治療劑及/或放射治療及/或靶向療法治療組合(例如與鞏固化學療法、加強化

學療法、輔助化學療法或維持化學療法或其放射治療等效物組合)；其中此類其他/繼續化學治療及/或放射治療及/或靶向療法治療將在「不以相同週期提供」的意義上同時、分開或在一段時間內。

【0143】 在1)至34)實施例中定義之式(I)/式(II)之化合物亦適用於調節患有腫瘤之個體中之免疫反應之方法，其包含投與有效量之式(I)/式(II)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量使該個體之腫瘤中之免疫系統再活化；其中尤其該有效量：

- 對抗腫瘤相關巨噬細胞極化成促進腫瘤之M2巨噬細胞；及/或
- 下調腫瘤中累積之免疫抑制細胞(尤其調節T細胞(Tregs)及/或骨髓衍生抑制細胞(MDSC))之活化、擴增及/或效應功能；及/或
- 上調諸如自然殺手細胞、T細胞、樹突狀細胞及巨噬細胞之免疫細胞中IFN- γ 及/或TNF- α 及/或IL-12及/或IL-2表現(誘發腫瘤細胞細胞凋亡及/或限制腫瘤形成)；及/或
- 直接或間接對抗細胞毒性T細胞之遏制活化、IL-2反應及擴增(從而減少局部免疫抑制)。

【0144】 如實施例1)至34)中所定義之式(I)/式(II)之化合物亦適用於在患有腫瘤之個體中減緩腫瘤生長及/或減小腫瘤尺寸之方法，其包含投與有效量之式(I)/式(II)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量下調腫瘤血管生成(尤其藉由降低內皮細胞活動性及/或存活率，及/或藉由減少VEGF (血管內皮生長因子)之表現)；及/或其中該有效量減少腫瘤細胞存活及/或誘導腫瘤細胞凋亡(尤其經由抑制PI3K/AKT及

MAPK信號傳導)。

【0145】 如實施例1)至34)中所定義之式(I)/式(II)之化合物亦適用於調節患有腫瘤之個體中之免疫反應之方法，其包含投與有效量之式(I)/式(II)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量再活化該個體之腫瘤中之免疫系統；其中該有效量活化自然殺手細胞及/或細胞毒性T細胞之細胞毒性及細胞激素產生。

【0146】 此外，關於式(II)化合物(無論關於化合物本身、其鹽、含有化合物或其鹽之組合物或化合物或其鹽之用途等)所指示之任何較佳情況及(子)實施例在細節上作必要修改後將適用於式(I)化合物。

【0147】

製備式(I)化合物：

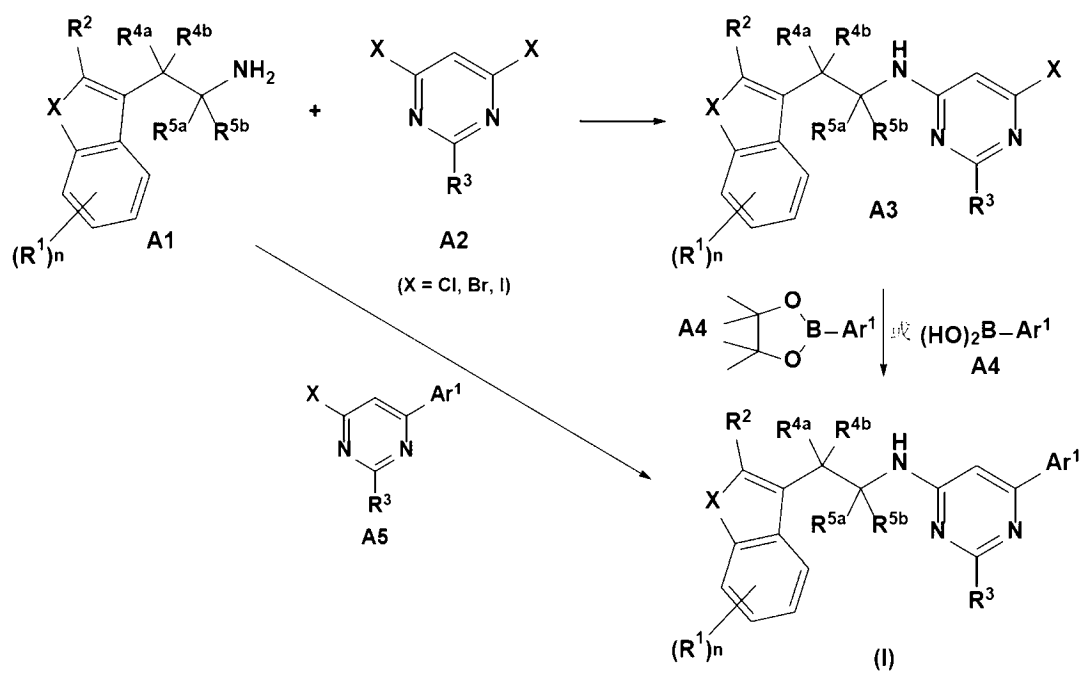
可藉由熟知文獻方法、下文提供之方法、以下實驗部分中提供之方法或類似方法製備式(I)/式(II)之化合物。雖然最優反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而改變，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來決定。在一些情況下，進行以下反應流程及/或反應步驟之次序可變化以促進反應或避免不合需要之反應產物。在以下概述之反應的一般順序中，通用基團 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 如關於式(I)所定義。本文所用之其他縮寫明確定義，或如實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 可與以下流程中所展示之裝配不相容且因此將需要使用保護基(PG)。保護基之使用為在此項技術中熟知的(參見例如「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目

的，將假定此類保護基視需要存在於適當位置上。在一些情況下，最終產物可進一步例如藉由操作取代基進行改質以得到新的最終產物。此等操作可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化、水解及過渡金屬催化之交叉偶合反應。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽，尤其醫藥學上可接受之鹽。

【0148】 本發明之式(I)/式(II)之化合物可根據以下概述之一般反應序列製備。

【0149】 實現式(I)之化合物之製備的一般合成途徑呈現於流程1中。因此，可藉由在室溫下或在高溫下，在諸如異丙醇、丁醇、DMF或THF之溶劑中，在諸如TEA、DIPEA或 K_2CO_3 之鹼存在下，一級胺**A1**與嘧啶鹵化物**A2** (其中X為氯、溴或碘)之間的親核芳族取代來獲得前驅體**A3**。可經由嘧啶鹵化物**A3**與酮或酮酸酯**A4**之鈴木交叉偶合反應(Suzuki cross-coupling reactions)製備式(I)化合物。典型鈴木交叉偶合反應可典型地在高溫下，在如乙醇、THF、水或其混合物之溶劑中，在諸如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 或CsF之鹼及諸如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(OAc)_2$ 之催化劑存在下進行。酮或酮酸酯**A4**可自市售來源獲得，或藉由文獻中描述之方法合成，或藉由熟習此項技術者已知的方法獲得。酮酸衍生物可藉由宮浦硼基化反應(Miyaura borylation reaction)，藉由雙(醯根基(pinacolato))二硼與芳基鹵或三氟甲磺酸鹽在諸如乙酸鉀之鹼及諸如 $Pd(dppf)Cl_2$ 之催化劑存在下進行交叉偶合來形成。或者，酮酸衍生物可藉由通常在低溫下使用丁基鋰或二異丙胺基鋰作為鹼以及硼酸三異丙酯或異丙氧基酮酸醯(pinacol)酯在諸如二乙醚或THF之溶劑中進行鋰化/硼基化順序來形成。在變化形式中，可經由一級胺**A1**與經

取代之嘧啶鹵化物**A5** (其中X為氯、溴或碘)之間的親核芳族取代來製備式(I)化合物(流程1)。

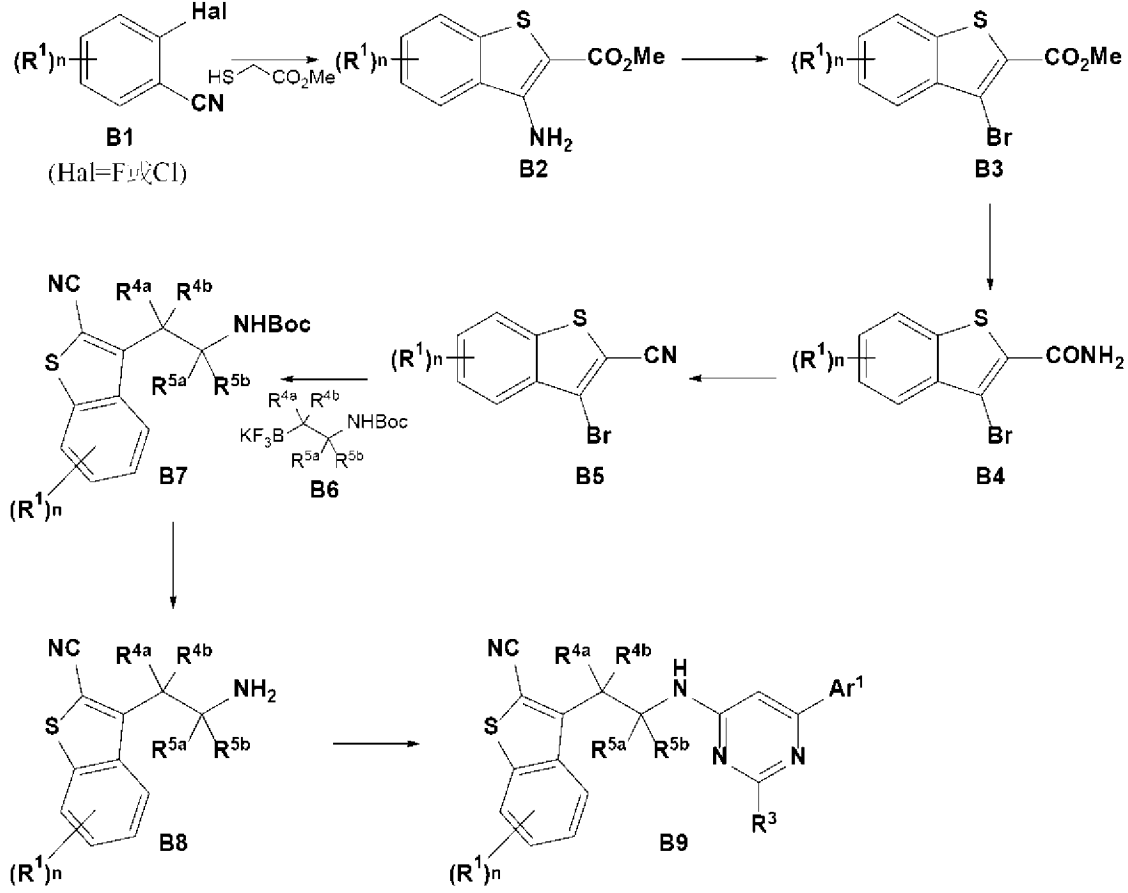


流程1. 式(I)化合物之一般製備方法；在流程1中，X表示Cl、Br或I。

【0150】 或者，式(I)化合物可藉由使式**A1**化合物與式**A5**化合物(其中X表示OH)在諸如六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-參(二甲基胺基)-鏷(BOP)、六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧基)-三吡咯啶基-鏷(PyBOP)或六氯環三磷氮烯之偶合劑存在下，在諸如DBU、DIPEA或TEA之鹼存在下，在諸如THF、MeCN或DMF之溶劑中，在低溫下或在室溫下或在高溫下反應來合成。

【0151】 可根據流程2中描述之合成途徑製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩(其中R²表示CN)。鄰氟苯甲腈或鄰氯苯甲腈**B1**可藉由在鹼(K₂CO₃/DMF)存在下用2-巰基乙酸甲酯處理來經歷芳族親核取代，且可在後續閉環之後獲得苯并噻吩**B2**。可經由去胺化溴化(亞硝酸第三丁酯/溴化銅(II)/MeCN)獲得相關3-溴苯并噻吩**B3**，且進行**B3**中酯官能基之鹼性水解，接著進行相應酸氯化物與氫氧化銨之偶合可產生一級醯胺**B4**。

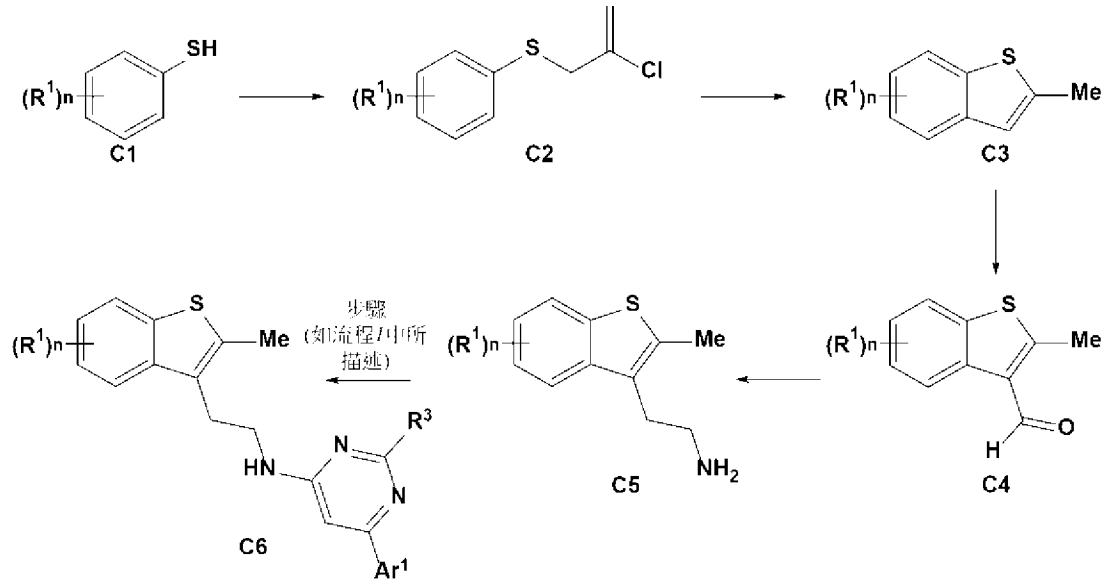
B4中一級醯胺部分之脫水(三聚氯化氰//DMF)可產生苯并[b]噻吩-2-甲腈衍生物**B5**。使用受Boc保護之β-胺基乙基三氟硼酸鉀**B6**進行之溴苯并噻吩**B5**之後續鈴木-宮浦胺基乙基化(Suzuki-Miyaura aminoethylation)[Pd(OAc)₂/RuPhos/Cs₂CO₃/甲苯/H₂O]可產生衍生物**B7**，其可在酸性條件下之Boc去保護之後轉化成一級胺**B8**。最終，可藉由流程1中描述之製備方法，自**B8**獲得對應於式(I)化合物之目標產物**B9**。



流程2. 製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩**B9**，其中X表示S且R²表示CN；在流程2中，Hal表示F或Cl。

【0152】可根據流程3中描述之合成途徑製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩(其中R²表示Me)。此多步驟合成以經由硫-克萊森重排(thio-Claisen rearrangement)製備2-甲基苯并噻吩**C3**開始。因此，藉由在碳酸鉀存在下用2,3-二氯丙烯處理而進行之硫酚**C1**之S-烷基化可引入衍生

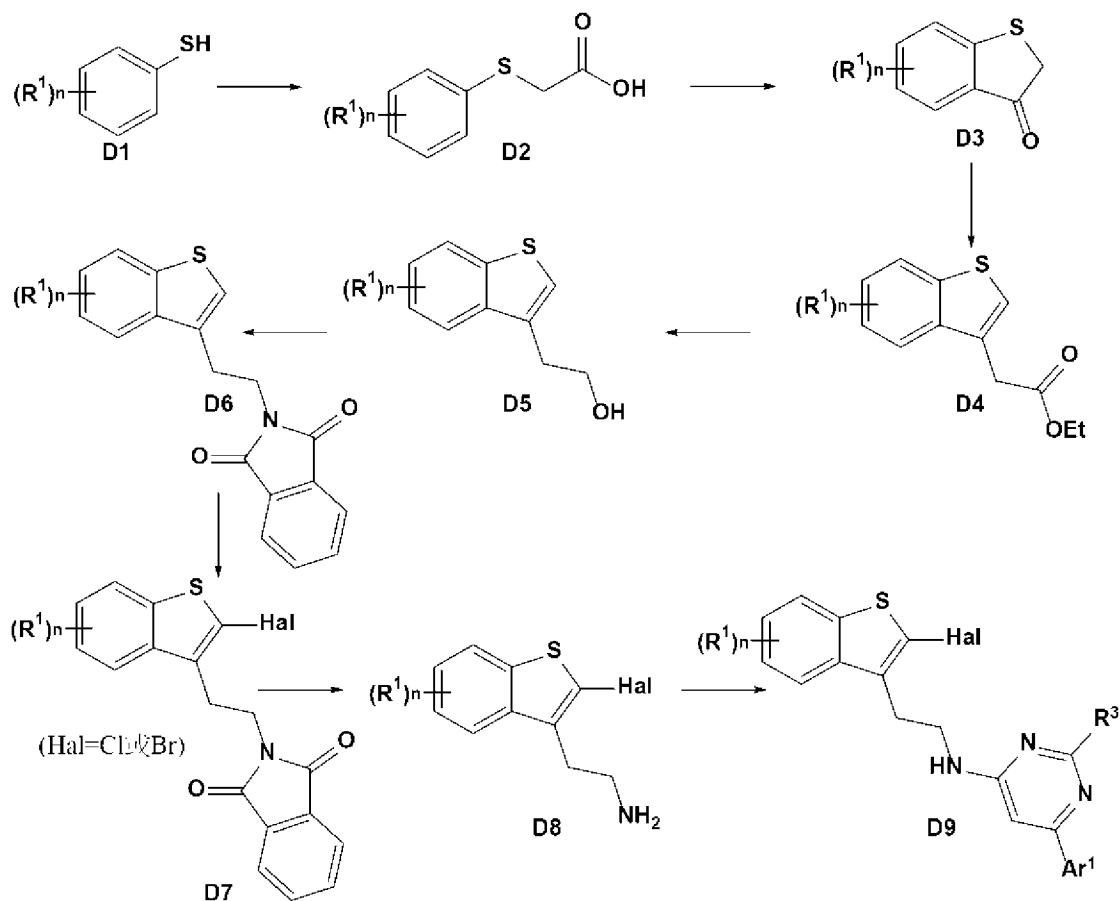
物**C2**中之所需2-氯丙烯部分。回流N, N-二乙基苯胺中之後續硫-克萊森重排可將S-烷基化衍生物**C2**轉化成目標2-甲基苯并噻吩**C3**。可在溫和條件(二氯甲基甲醚/氯化(IV))下，經由噻吩環之選擇性甲醯化而在未經取代之3-位置處引入醛官能基，得到化合物**C4**。**C5**中β-胺基乙基側鏈可由相應硝基烯烴之還原(鋁氫化鋰/THF/加熱)獲得，該等硝基烯烴可經由亨利反應(Henry reaction)(硝基甲烷/丁基胺/乙酸/加熱)由醛**C4**製備。最終，可根據流程1中描述之序列獲得對應於式(I)化合物之目標產物**C6**。



流程3. 製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩**C6**，其中X表示S且R²表示Me。

【0153】可根據流程2中描述之反應序列製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩(其中R²表示Cl或Br)。此多步驟合成以製備2-未經取代之苯并噻吩**D6**作為用於位置-2處所計劃之鹵化之前驅體開始。因此，進行硫酚**D1**之S-烷基化(溴乙酸甲酯/碳酸鉀)，接著進行酯官能基之鹼性水解，可得到2-(苯硫基)乙酸衍生物**D2**。將羧酸**D2**轉化成相應的酸氯化物，且後續夫里得-凱拉夫特醯化(Friedel-Crafts acylation)(氯化鋁/DCM)可產生苯并[b]噻吩-3(2H)-酮**D3**。經取代之苯并噻吩**D4**可經由**D3**之維蒂

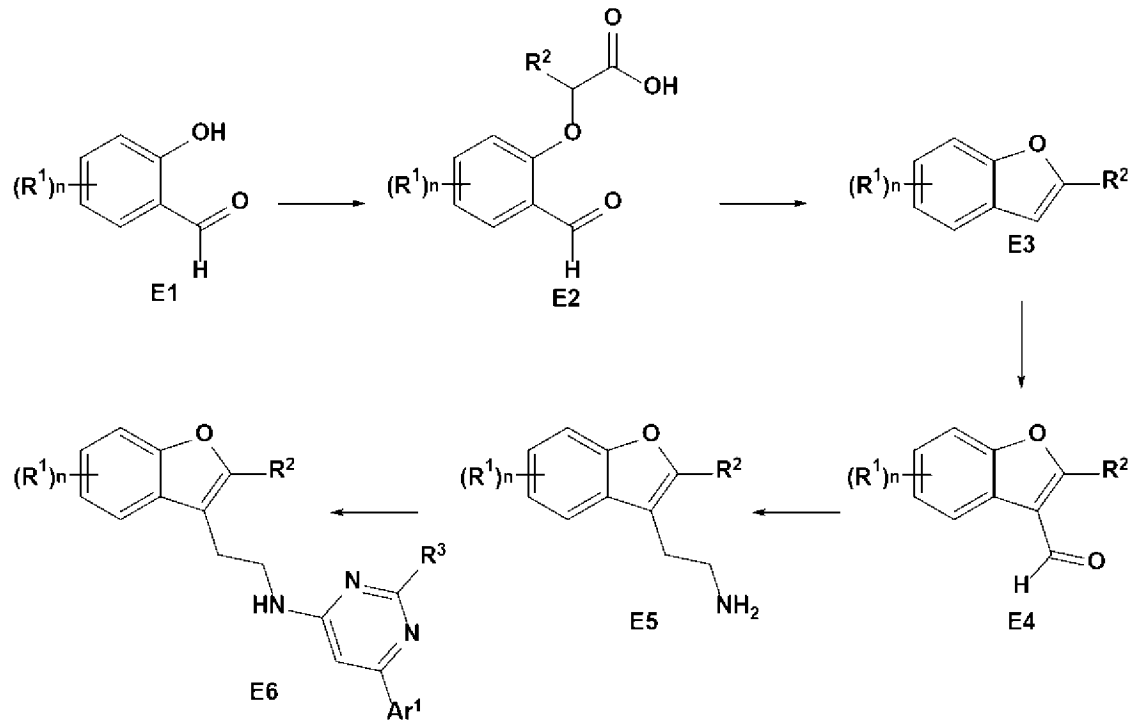
希稀化作用(Wittig olefination)[(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷/甲苯/回流]獲得，且**D6**中受保護之 β -胺基乙基側鏈可由**D4**中酯官能基之還原，接著在光延條件(Mitsunobu condition)下進行所得一級醇**D5**與鄰苯二甲醯亞胺之反應(偶氮二甲酸二乙酯/三苯基磷/THF)獲得。**D6**中噻吩環之未經取代之2-位置之後續區域選擇性氯化(N-氯丁二醯亞胺/DMF/加熱)或溴化(N-溴代丁二醯亞胺/DMF/加熱)可產生相應的衍生物**D7**，且可在鄰苯二甲醯亞胺部分之裂解(水合肼/MeOH/加熱)之後獲得一級胺**D8**。最終，對應於式(I)化合物之目標產物**D9**可由流程1中描述之反應序列自**D8**獲得。



流程4. 製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并噻吩**D9**，其中X表示S且 R^2 表示Cl或Br。

【0154】 可根據流程5中展示之合成途徑製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并呋喃[其中 R^2 表示 (C_{1-4}) 烷基]。可經由用適合的親電試劑進

行O-烷基化，接著進行酯官能基之皂化來將鄰羟基苯甲醛**E1**轉化成相應的羧酸**E2**。所產生之羧酸**E2**與含乙酸鈉之乙酸酐一起進行之後續加熱可產生經取代之苯并呋喃**E3**。可在溫和條件(二氯甲基甲醚/氯化錫(IV))下，經由呋喃環之區域選擇性甲醯化在苯并呋喃**E3**之未經取代之3-位置處引入**E4**中之醛官能基。**E5**中之β-胺基乙基側鏈可由相應的硝基烯烴之還原產生，該等硝基烯烴可經由亨利反應(硝基甲烷/丁胺/乙酸)由醛**E4**製備。最終，可藉由流程1中描述之反應序列獲得對應於式(I)化合物之目標產物**E6**。



流程5. 製備對應於式(I)化合物之經取代之苯并呋喃**E6**，其中X表示O且R²表示(C₁₋₄)烷基。

提供以下實例以說明本發明。此等實例僅為說明性且不應視為以任何方式限制本發明。

【0155】

實驗部分

I. 化學方法

所有溫度皆以℃陳述。市售起始物質未經進一步純化即按原樣使用。除非另外說明，否則所有反應皆在烘乾玻璃器皿中，在氮氣氛圍下進行。化合物藉由矽膠急驟管柱層析或藉由製備型HPLC來純化。描述於本發明中之化合物藉由使用下文列舉之條件的LC-MS資料(以分鐘給定滯留時間 t_R ；獲自質譜之分子量以公克/莫耳給定)表徵。在本發明化合物呈現為構形異構體之混合物的情況下，尤其在其LC-MS譜圖中可見，給出最大量構像之滯留時間。在一些情況下，化合物在純化後以對應銨鹽(*1)形式分離；因此標記此類化合物。

【0156】

分析型LC-MS設備：

HPLC泵：二元梯度泵，Agilent G4220A或等效物

自動取樣器：Gilson LH215 (具有Gilson 845z注射器)或等效物

管柱隔室：Dionex TCC-3000RS或等效物

脫氣器：Dionex SRD-3200或等效物

補給泵：Dionex HPG-3200SD或等效物

DAD偵測器：Agilent G4212A或等效物

MS偵測器：單四極質量分析器，Thermo Finnigan MSQPlus或等效物

ELS偵測器：Sedere SEDEX 90或等效物

【0157】

在酸性條件下進行之LC-MS

方法A：管柱：Zorbax SB-aq (3.5 μm ，4.6×50 mm)。條件：MeCN

[溶離劑A]；水+0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：經1.5分鐘95% B → 5% B (流動速率：4.5 mL/min)。偵測：UV/Vis+MS。

【0158】 方法B：管柱：Zorbax RRHD SB-aq (1.8 μ m，2.1×50 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：經2.0分鐘95% B → 5% B (流動速率：0.8 mL/min)。偵測：UV/Vis + MS。

【0159】 方法C：Waters Acquity Binary，溶劑管理器，MS：Waters SQ偵測器，DAD：Acquity UPLC PDA偵測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 μ m，2.1×50 mm，來自Waters，在Acquity UPLC管柱管理器中在60℃下恆溫。溶離劑：A：H₂O+0.05%甲酸；B：MeCN+0.045%甲酸。方法：梯度：經2.0分鐘2%B至98%B。流動速率：1.0 mL/min。偵測：UV 214 nm及ELSD，及MS， t_R 以分鐘給出。

【0160】

在鹼性條件下進行之LC-MS

方法D：管柱：Waters BEH C₁₈ (3.0×50 mm，2.5 μ m)。溶離劑：A：水/NH₃ [c(NH₃)=13 mmol/l]，B：MeCN，方法：2分鐘內5% B至95% B，流動速率：1.6 ml/min，偵測UV：214 nm。

【0161】

製備型HPLC設備：

配備有Gilson LH215之Gilson 333/334 HPLC泵、Dionex SRD-3200脫氣器、Dionex ISO-3100A補給泵、Dionex DAD-3000 DAD偵測器、單四極質量分析器MS偵測器、Thermo Finnigan MSQ Plus、MRA100-000

分流器、Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS偵測器。

【0162】

在鹼性條件下進行之製備型HPLC

管柱：Waters XBridge (10 μm，75×30 mm)。條件：MeCN[溶離劑A]；水+0.5% NH₄OH (25%水溶液)[溶離劑B]；梯度參見表1（流動速率：75 mL/min），視待純化之化合物之極性來決定溶離劑A之起始百分比(x)。偵測：UV/Vis + MS

表1

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶離劑A (%)	x	x	95	95	x	x
溶離劑B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

【0163】

在酸性條件下進行之製備型HPLC

管柱：Waters Atlantis T3 (10 μm，75×30 mm)。條件：MeCN[溶離劑A]；水+0.5% HCO₂H [溶離劑B]；梯度參見表2（流動速率：75 mL/min），視待純化之化合物之極性來決定溶離劑A之起始百分比(x)。偵測：UV/Vis + MS

表2

t (min)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
溶離劑A (%)	x	x	95	95	x	x
溶離劑B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

【0164】

縮寫(如上文或下文中使用)：

- AcOH
- anh.
- aq.
- 乙酸
- 無水
- 水性

atm	氛圍
Boc	第三丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-參(二甲基胺基)-膦
d	天
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基-乙胺，惠尼格氏鹼(Hünig's base)
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砷
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
FC	矽膠急驟層析
h	小時
HATU	六氟磷酸(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡錠3-氧化物
hept	庚烷
HCl	鹽酸或氯化氫
HPLC	高效液相層析

HV	高真空條件
ⁱ Bu	異丁基
ⁱ Pr	異丙基
LC-MS	液相層析-質譜
Lit.	文獻
M	莫耳/公升
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸鎂
mL	毫升
min	分鐘
MW	微波
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOH	氫氧化鈉
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
ⁿ Pr	正丙基
OAc	乙酸酯
Pd ₂ dba ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物
Pd(OAc) ₂	乙酸鈀(II)

Ph	苯基
PPh ₃	三苯基膦
prep.	製備型
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧基)-三吡咯啉基-膦
rac	外消旋
RM	反應混合物
RT	室溫
RuPhos	2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯
s	秒
sat.	飽和(若未以其他方式指示：飽和水溶液)
tBu	第三丁基=第三丁基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
tosyl	對甲苯-磺醯基
t _R	滯留時間
triflate	三氟甲烷磺酸酯

【0165】

A- 製備苯并噻吩衍生物之前驅體及中間物

A.1. 合成式(A3)之嘧啶鹵化物衍生物[X=S]

A.1.1. 6-氯-N-(2-(2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

在室溫下，向2-(2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(4.32 g，21.03

mmol)於2-丙醇(100 mL)中之溶液中添加TEA (10.3 mL, 73.89 mmol)及4,6-二氯嘧啶(3.84 g, 25.26 mmol)。在氮氣下，使反應混合物回流(90 °C)1.5小時且接著使其冷卻至室溫。添加DCM (150 mL)及水(75 mL)且分離各層。用DCM萃取水層兩次且接著合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (DCM)純化，得到呈米色固體狀之6-氯-N-(2-(2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺(4.30 g, 64%)。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 318.03$ 。

【0166】

A.1.1.1. 2-(2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

向2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛(5.84 g, 30.69 mmol)於硝基甲烷(85 mL)中之溶液中相繼添加分子篩(4埃, 0.90 g)、丁胺(0.362 mL, 3.62 mmol)及乙酸(0.359 mL, 6.26 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95 °C保持2小時。接著過濾反應混合物且濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (庚烷/DCM=4/1)純化，得到呈黃色固體狀之2,7-二甲基-3-(2-硝基乙烯基)苯并[b]噻吩(5.09 g, 71%)。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; 未電離。

【0167】向經冷卻(0 °C)之鋁氫化鋰(2 M於THF中, 37 mL, 74 mmol)於無水THF (80 mL)中之溶液中逐滴添加2,7-二甲基-3-(2-硝基乙烯基)苯并[b]噻吩(4.94 g, 21.17 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液。接著在氮氣下，在回流下加熱(80 °C)混合物2.5小時。經冷卻(0 °C)之反應混合物相繼用水(2.8 mL)、15% NaOH水溶液(2.8 mL)及水(8.5 mL)處理。接著過濾所得異質混合物且用Et₂O洗滌經分離之固體。分離濾液之層且用Et₂O萃取水層。接著，合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈橙色油狀之2-(2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-

胺(4.32 g, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 206.11$ 。

【0168】

A.1.1.2. 2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

向經冷卻(0°C)之2,7-二甲基苯并[b]噻吩(2.65 g, 16.33 mmol)於無水DCM (40 mL)中之溶液中逐滴添加氯化(IV)(3.83 mL, 32.72 mmol)且在氮氣下，在0°C下再攪拌混合物15分鐘。接著添加二氯甲基甲醚(1.81 mL, 19.61 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物1小時。接著將所得反應混合物倒至冰水(100 mL)上且添加1 M HCl水溶液(75 mL)。分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (庚烷/DCM=7/3)純化，得到呈黃色固體狀之2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛(2.96 g, 95%)。LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; 未電離。

【0169】

A.1.1.3. 2,7-二甲基苯并[b]噻吩

向2-甲基苯硫酚(8.00 mL, 66.52 mmol)於無水丙酮(70 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(11.95 g, 86.46 mmol)及2,3-二氯丙-1-烯(6.13 mL, 66.50 mmol)。在氮氣下，在回流下加熱(60°C)反應混合物1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc (100 mL)及水(100 mL)且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈深黃色油狀之(2-氯烯丙基)(鄰甲苯基)硫烷(13.22 g, 100%)。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 未電離。

【0170】 在氮氣下，將(2-氯烯丙基)(鄰甲苯基)硫烷(13.22 g,

66.52 mmol)於N,N-二乙基苯胺(150 mL)中之溶液加熱至185℃保持45小時。接著使所得反應混合物冷卻至室溫，用EtOAc (300 mL)稀釋且用1 M HCl水溶液(4×200 mL)洗滌。接著，有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (庚烷/DCM=19/1)純化，得到呈黃色油狀之2,7-二甲基苯并[b]噻吩(7.97 g, 74%)。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; 未電離。

【0171】

A.1.2. N-(2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙基)-6-氯嘧啶-4-胺

使用2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 289.94$ 。

【0172】

A.1.2.1. 2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 178.30$ 。

【0173】

A.1.3. 6-氯-N-(2-(2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 304.03$ 。

【0174】

A.1.3.1. 2-(2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+ = 192.29$ 。

【0175】

A.1.4. 6-氯-N-(2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.23$ 。

【0176】

A.1.4.1. 2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.65 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 224.26$ 。

【0177】

A.1.4.2. 5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

使用5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 209.24$ 。

【0178】

A.1.4.3. 5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩

使用4-氟-2-甲基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96 \text{ min}$; 未電離。

【0179】

A.1.5. 6-氯-N-(2-(4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.11$ 。

【0180】

A.1.5.1. 2-(4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 224.09$ 。

【0181】

A.1.5.2. 4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

使用4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 209.05$ 。

【0182】

A.1.5.3. 4-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩

使用5-氟-2-甲基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS D: $t_R = 1.28$ min; 未電離。

【0183】

A.1.6. 6-氯-N-(2-(4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 352.04$ 。

【0184】

A.1.6.1. 2-(4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.65$ min; $[M+H]^+ = 240.16$ 。

【0185】

A.1.6.2. 4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

使用4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 224.48$ 。

【0186】**A.1.6.3. 4-氯-2,7-二甲基苯并[b]噻吩**

使用5-氯-2-甲基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS D: $t_R = 1.36$ min; 未電離。

【0187】**A.1.7. 6-氟-N-(2-(6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 336.55$ 。

【0188】**A.1.7.1. 2-(6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺**

使用6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 224.48$ 。

【0189】**A.1.7.2. 6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛**

使用6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; 未電離。

【0190】**A.1.7.3. 6-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩**

使用3-氟-2-甲基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 181.27$ 。

【0191】**A.1.8. 6-氯-N-(2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-**

胺

使用2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 352.06$ 。

【0192】**A.1.8.1. 2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺**

使用4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 240.11$ 。

【0193】**A.1.8.2. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛**

使用4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 225.11$ 。

【0194】**A.1.8.3. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩**

使用5-氟-2-甲氧基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; 未電離。

【0195】**A.1.9. 6-氯-N-(2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+ = 368.07$ 。

【0196】**A.1.9.1. 2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺**

使用4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.63 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 256.11$ 。

【0197】**A.1.9.2. 4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛**

使用4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 241.09$ 。

【0198】**A.1.9.3. 4-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并[b]噻吩**

使用5-氯-2-甲氧基苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.97 \text{ min}$; 未電離。

【0199】**A.1.10. 6-氯-N-(2-(7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 356.05$ 。

【0200】**A.1.10.1. 2-(7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺**

使用7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.67 \text{ min}$; 未電離。

【0201】

A.1.10.2. 7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

使用7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; 未電離。

【0202】

A.1.10.3. 7-氯-5-氟-2-甲基苯并[b]噻吩

使用2-氯-4-氟苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; 未電離。

【0203】

A.1.11. 6-氯-N-(2-(4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺，根據以上A.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 372.00$ 。

【0204】

A.1.11.1. 2-(4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺

使用4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛，根據以上A.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 260.07$ 。

【0205】

A.1.11.2. 4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩-3-甲醛

使用4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩，根據以上A.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; 未電離。

【0206】

A.1.11.3. 4,7-二氯-2-甲基苯并[b]噻吩

使用2,5-二氯苯硫酚，根據以上A.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物

物。LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; 未電離。

【0207】

A.1.12. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈

在室溫下，向3-(2-胺基乙基)-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽(485 mg, 1.79 mmol)於2-丙醇(20 mL)中之溶液中添加TEA (0.87 mL, 6.25 mmol)及4,6-二氯嘧啶(319 mg, 2.14 mmol)。在氮氣下，使反應混合物回流(90°C)15小時且接著使其冷卻至室溫。添加DCM及水且分離各層。用DCM萃取水層兩次且接著合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色固體狀之3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈(254 mg, 41%)。LC-MS B: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 345.05$ 。

【0208】

A.1.12.1. 3-(2-胺基乙基)-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽

向(2-(2-氟基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(672 mg, 1.88 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(4.65 mL, 18.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。接著，反應混合物在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡綠色固體狀之3-(2-胺基乙基)-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽(485 mg, 96%)。LC-MS B: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 233.11$ 。

【0209】

A.1.12.2. (2-(2-氟基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

使3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈(1.500 g, 5.15 mmol)、(2-((第

三丁氧基羰基)胺基)乙基)三氟硼酸鉀(1.496 g, 5.66 mmol)及碳酸鉀(5.031 g, 15.40 mmol)於甲苯(40 mL)及水(13 mL)中之混合物脫氣三次。接著添加乙酸鈣(II)(57.8 mg, 0.25 mmol)及RuPhos (253 mg, 0.51 mmol)且在氮氣下將混合物加熱至95°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫。添加水且用EtOAc萃取反應混合物兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈橙色固體狀之(2-(2-氰基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(672 mg, 39%)。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 333.11$ 。

【0210】

A.1.12.3. 3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈

向經冷卻(0°C)之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈胺(5.28 g, 14.20 mmol)於無水DMF (70 mL)中之溶液中逐份添加三聚氯化氰(3.97 g, 21.30 mmol)且在氮氣下，在0°C下攪拌反應混合物1.5小時。添加水且用Et₂O萃取反應混合物三次。合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈米色固體狀之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈(3.412 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 未電離。

【0211】

A.1.12.4. 3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈胺

向經冷卻(0°C)之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲腈(5.873 g, 15.90 mmol)及無水DMF (幾滴)於無水DCM (80 mL)中之溶液中逐滴添加乙二腈(1.88 mL, 21.80 mmol)。在氮氣下，在0°C下攪拌混合物10分鐘且

接著在室溫下攪拌2小時。接著使反應混合物冷卻至0°C，用氫氧化銨溶液(25% NH₃於H₂O中，18.8 mL，252 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌2小時。接著在減壓下移除DCM，向水性殘餘物中添加10% NaOH水溶液且用EtOAc萃取反應混合物三次。合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈棕色固體狀之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(5.28 g，定量)。LC-MS B: t_R = 0.83 min; [M+H]⁺ = 285.99。

【0212】

A.1.12.5. 3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸

向3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(6.151 g，15.90 mmol)於MeOH (40 mL)及THF (40 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(40.0 mL，40.0 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。接著，在減壓下移除有機溶劑。添加水(50 mL)且用EtOAc萃取混合物三次。接著，水層用1 M HCl水溶液酸化且用EtOAc萃取三次。經合併之有機萃取物相繼用水及鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈棕色固體狀之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸(5.873 g，定量)。LC-MS B: t_R = 0.88 min; [M+H]⁺ = 286.91。

【0213】

A.1.12.6. 3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向經冷卻(0°C)之亞硝酸第三丁酯(3.90 mL，29.50 mmol)及溴化銅(II)(7.295 g，32.30 mmol)於無水MeCN (80 mL)中之混合物中逐份添加3-胺基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.000 g，20.90 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，且接著在室溫下攪拌30分鐘。接著添加1 M

HCl水溶液(50 mL)且用EtOAc萃取混合物三次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈橙色固體狀之3-溴-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(6.150 g，98%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 300.97$ 。

【0214】

A.1.12.7. 3-胺基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向2-氟-3-甲氧基苯甲腈(7.000 g，45.90 mmol)及碳酸鉀(12.802 g，91.70 mmol)於DMF (50 mL)中之混合物中逐滴添加2-巰基乙酸甲酯(4.53 mL，48.10 mmol)。在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。接著添加水且過濾所得懸浮液。接著，經分離之固體用水洗滌且在高真空中乾燥，得到呈米色固體狀之3-胺基-7-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(10.200 g，94%)。LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 238.07$ 。

【0215】

A.1.13. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈

在室溫下，向3-(2-胺基乙基)-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽(688 mg，1.96 mmol)於2-丙醇(25 mL)中之溶液中添加TEA (1.16 mL，8.36 mmol)及4,6-二氯嘧啶(427 mg，2.87 mmol)。在氮氣下，使反應混合物回流(90°C)16小時且接著使其冷卻至室溫。添加DCM及水且分離各層。用DCM萃取水層兩次且接著合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈橙色固體狀之3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈(380 mg，46%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$

min; $[M+H]^+ = 347.11$ 。

【0216】

A.1.13.1. 3-(2-胺基乙基)-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽

向(2-(2-氰基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(819 mg, 1.96 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(4.90 mL, 19.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物15小時。接著，反應混合物在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡綠色固體狀之3-(2-胺基乙基)-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽(688 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 234.96$ 。

【0217】

A.1.13.2. (2-(2-氰基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯

使3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈(1.622 g, 5.58 mmol)、(2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙基)三氟硼酸鉀(1.624 g, 6.14 mmol)及碳酸銨(5.458 g, 16.80 mmol)於甲苯(40 mL)及水(13 mL)中之混合物脫氣三次。接著添加乙酸鈣(II)(62.7 mg, 0.27 mmol)及RuPhos (274 mg, 0.55 mmol)且在氮氣下將混合物加熱至95°C保持15小時。使反應混合物冷卻至室溫。添加水且用EtOAc萃取反應混合物兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈黃色固體狀之(2-(2-氰基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(818 mg, 44%)。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 335.12$ 。

【0218】

A.1.13.3. 3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈

向經冷卻(0°C)之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(4.508 g, 12.50 mmol)於無水DMF (60 mL)中之溶液中逐份添加三聚氯化氰(3.759 g, 20.20 mmol)且在氮氣下，在0°C下攪拌反應混合物2小時。添加水且用Et₂O萃取反應混合物三次。合併之有機層相繼用水及鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈無色固體狀之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲腈(3.244 g, 89%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; 未電離。

【0219】

A.1.13.4. 3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲醯胺

向經冷卻(0°C)之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(4.240 g, 12.50 mmol)及無水DMF (幾滴)於無水DCM (60 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(1.40 mL, 16.20 mmol)。在氮氣下，在0°C下攪拌混合物10分鐘且接著在室溫下攪拌1.5小時。接著使反應混合物冷卻至0°C，用氫氧化銨溶液(25% NH₃於H₂O中，14 mL, 187 mmol)逐滴處理且在室溫下攪拌2小時。接著，在減壓下移除DCM，添加水且過濾所得懸浮液。在高真空中進一步乾燥經分離之固體，得到呈無色固體狀之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲醯胺(4.508 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 287.98$ 。

【0220】

A.1.13.5. 3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸

向3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.093 g, 15.10 mmol)於MeOH (40 mL)及THF (40 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(38.0

mL, 38.0 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著，在減壓下移除有機溶劑，向殘餘物中添加水且用2 M HCl水溶液酸化混合物。接著添加EtOAc且過濾所得懸浮液。在高真空中進一步乾燥經分離之固體，得到呈無色固體狀之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸(4.240 g, 97%)。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; 未電離。

【0221】

A.1.13.6. 3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向經冷卻(0°C)之亞硝酸第三丁酯(4.35 mL, 32.90 mmol)及溴化銅(II)(8.145 g, 36.10 mmol)於無水MeCN (120 mL)中之混合物中逐份添加3-胺基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.629 g, 23.30 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物15分鐘，且接著在室溫下攪拌30分鐘。接著添加1 M HCl水溶液(50 mL)且用EtOAc萃取混合物三次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(5.093 g, 72%)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; 未電離。

【0222】

A.1.13.7. 3-胺基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

向經冷卻(0°C)之2,5-二氟-3-甲基苯甲腈(5.000 g, 32.00 mmol)及碳酸鉀(8.934 g, 64.00 mmol)於DMF (30 mL)中之混合物中逐滴添加2-巰基乙酸甲酯(3.01 mL, 32.00 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液。在氮氣下，在0°C下攪拌反應混合物3.5小時且接著在室溫下攪拌1.5小時。添加水且過濾所得懸浮液。接著，經分離之固體用水洗滌，溶解於EtOAc中且所得溶液經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至

庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈淡黃色固體狀之3-胺基-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(4.914 g，64%)。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 240.06$ 。

【0223】

A.1.14. 4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯

向4,6-二氯嘧啶(1.00 g，6.71 mmol)於EtOH (100 mL)中之溶液中添加2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲酸乙酯(2.149 g，6.71 mmol)及2 M Na_2CO_3 水溶液(10.1 mL，20.2 mmol)。接著，混合物用氮氣脫氣且添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (388 mg，0.33 mmol)。接著，在氮氣下將反應混合物加熱至90℃保持1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，用DCM稀釋且添加水。分離各層且用DCM萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (DCM/MeOH=50/1)純化，得到呈無色固體狀之4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯甲酸乙酯(720 mg，35%)。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 307.01$ 。

【0224】

A.1.14.1. 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲酸乙酯

在室溫下，向4-溴-2-乙氧基苯甲酸乙酯(1.79 g，6.55 mmol)於無水DMF (35 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶)(2.496 g，9.83 mmol)、乙酸鉀(1.930 g，19.70 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)(384 mg，0.52 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃保持17小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用 Et_2O 洗滌。用水洗滌濾液且用 Et_2O 萃取水層兩次。接著，合

併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自DCM至DCM/MeOH=50/1)純化，得到呈黃色油狀之2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸乙酯(1.85 g, 88%)。

LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 321.13$ 。

【0225】

A.1.14.2. 4-溴-2-乙氧基苯甲酸乙酯

在室溫下，向4-溴-2-羥基苯甲酸(2.00 g, 9.22 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.547 g, 18.40 mmol)及碘乙烷(1.48 mL, 18.40 mmol)且將反應混合物加熱至80℃保持16小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷/DCM=3/7至DCM)純化，得到呈黃色固體狀之4-溴-2-乙氧基苯甲酸乙酯(1.79 g, 71%)。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 273.07$ 。

【0226】

A.1.15. 3-(2-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)苯并[b]噻吩-2-甲腈

在室溫下，在N₂下，向3-(2-胺基乙基)苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽(1480 mg, 6.12 mmol)於2-丙醇(30 mL)中之溶液中添加4,6-二氯嘧啶(1094 mg, 7.34 mmol)及TEA (2.98 mL, 21.4 mmol)。反應混合物在90℃下加熱隔夜，接著冷卻至室溫，添加DCM及水，分離各相且用DCM萃取水層兩次。合併有機層且用鹽水洗滌，經相分離器乾燥且在減壓下濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc, 100:0至20:80)純化殘餘物，得到呈淺橙色粉末狀之標題化合物(828 mg, 43%)。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 315.09$ 。

【0227】

A.1.15.1. 3-(2-胺基乙基)苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽

使用(2-(2-氰基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據A.1.12.1.中描述之程序獲得呈黃色粉末狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.582$ min; $[M+H]^+ = 203.21$ 。

【0228】

A.1.15.2. 3-(2-胺基乙基)苯并[b]噻吩-2-甲腈鹽酸鹽

使用3-溴苯并[b]噻吩-2-甲腈及N-[2-(三氟硼酸基)乙基]胺基甲酸第三丁酯鉀，根據A.1.12.2.中描述之程序獲得呈黃色粉末狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; 未電離。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.09 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 33.7$ Hz, 2 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 1 H), 3.15-3.27 (m, 4 H), 1.32 (s, 9 H)。

【0229】

A.2. 合成式(A1)之經取代之2-(苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺衍生物[X=S]**A.2.1. 2-(2-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺**

在室溫下，向2-(2-(2-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(335 mg, 0.80 mmol)於MeOH (5 mL)中之懸浮液中添加水合肼(50-60%肼, 0.39 mL)且在氮氣下將混合物加熱至50°C保持2小時。使反應混合物冷卻至室溫且藉由過濾分離對應於2,3-二氫酞嗪-1,4-二酮之沈澱物。濾液在減壓下濃縮至乾燥且在DCM中濕磨所得固體。接著，過濾異質混合物且濾液在減壓下濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2-(2-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(200 mg, 87%)。LC-MS A: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 288.00$ 。

【0230】

A.2.1.1. 2-(2-(2-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮

向2-(2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(500 mg, 1.47 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液中逐滴添加N-溴丁二醯亞胺(344 mg, 1.93 mmol)於DMF (4 mL)中之溶液。在氮氣下將反應混合物加熱至70°C保持1.5小時。接著進行第二次添加N-溴丁二醯亞胺(131 mg, 0.73 mmol)且將混合物再加熱至70°C保持1小時。使反應混合物冷卻至室溫。接著添加水及Et₂O且過濾所得沈澱物，得到呈無色固體狀之2-(2-(2-溴-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮，其高真空中進一步乾燥(335 mg, 54%)。LC-MS A: t_R = 1.05 min; 未電離。

【0231】

A.2.1.2. 2-(2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮

在室溫下，向2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-醇(5.54 g, 26.34 mmol)於THF (110 mL)中之溶液中相繼添加三苯基膦(10.36 g, 39.49 mmol)及鄰苯二甲醯亞胺(5.87 g, 39.89)。接著逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(4.98 mL, 27.16 mmol)於THF (20 mL)中之溶液且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。反應混合物在減壓下濃縮至乾燥。所得固體在EtOAc濕磨，過濾且在EtOH中攪拌0.5小時。進行後續過濾，得到呈無色固體狀之2-(2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮，其高真空中進一步乾燥(7.43 g, 83%)。LC-MS A: t_R = 1.00 min; 未電離。

【0232】

A.2.1.3. 2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-醇

向經冷卻(-78℃)之2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯(6.88 g, 27.26 mmol)於無水甲苯(80 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 81.8 mL, 81.8 mmol)。在氮氣下, 在-78℃下再攪拌混合物5分鐘且接著使其升溫至0℃。在0℃下繼續攪拌15分鐘且相繼用水(75 mL)及1 N NaOH水溶液(150 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著, 使混合物升溫至室溫且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (DCM)純化, 得到呈黃色油狀之2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-醇(5.54 g, 97%)。LC-MS A: t_R = 0.80 min; 未電離。

【0233】

A.2.1.4. 2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯

向5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3(2H)-酮(9.21 g, 50.54 mmol)於無水甲苯(250 mL)中之溶液中添加(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(17.61 g, 50.54 mmol)且在氮氣下, 在回流下加熱反應混合物21小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮至乾燥。添加DCM且藉由過濾分離所得沈澱物。接著, 濾液在減壓下濃縮至乾燥且藉由FC (自庚烷/DCM=9/1至DCM)純化殘餘物, 得到呈淡橙色固體狀之2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙酸乙酯(6.88 g, 54%)。LC-MS A: t_R = 0.94 min; 未電離。

【0234】

A.2.1.5. 5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3(2H)-酮

向經冷卻(0℃)之2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸(13.37 g, 66.77 mmol)於無水THF (150 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(11.80 mL,

133.87 mmol)及無水DMF (5滴)。使混合物升溫至室溫且在氮氣下，在室溫下再攪拌20分鐘。接著，反應混合物在減壓下濃縮至乾燥且使殘餘物溶解於無水DCM (50 mL)中。將所得溶液逐滴添加至經冷卻(0°C)之氯化鋁(13.49 g, 101.16 mmol)於無水DCM (100 mL)中之懸浮液中且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著用冰小心地處理經冷卻(0°C)之反應混合物且使其升溫至室溫。分離各層且用DCM萃取水層兩次。接著，合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷/DCM=9/1至DCM)純化，得到呈橙色-棕色固體狀之5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3(2H)-酮(9.21 g, 76%)。LC-MS A: t_R = 0.81 min; 未電離。

【0235】

A.2.1.6. 2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸

向2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸乙酯(15.25 g, 66.80 mmol)於EtOH (90 mL)中之溶液中逐滴添加1 M NaOH水溶液(87.0 mL, 87.0 mmol)且在室溫下攪拌所得溶液45分鐘。接著，藉由添加1 M HCl水溶液來酸化經冷卻(0°C)之反應混合物。接著，在減壓下移除EtOH，添加DCM且分離各層。用DCM萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淡黃色固體狀之2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸(13.89 g, 定量)。LC-MS A: t_R = 0.74 min; 未電離。

【0236】

A.2.1.7. 2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸乙酯

向4-氟-2-甲基苯硫酚(10.00 g, 66.80 mmol)於無水DMF (120 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(10.15 g, 73.43 mmol)、碘化鉀(0.555 g,

3.34 mmol)及溴乙酸乙酯(8.72 mL, 73.50 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至80°C保持1小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加水且用Et₂O萃取此混合物三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈黃色油狀之2-((4-氟-2-甲基苯基)硫基)乙酸乙酯(16.59 g, 定量)。LC-MS A: t_R = 0.90 min; 未電離。

【0237】

A.2.2. 2-(2-(2-氯-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)-1,3-二酮

使用2-(2-(2-氯-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮，根據以上A.2.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: t_R = 0.65 min; [M+H]⁺ = 243.97。

【0238】

A.2.2.1. 2-(2-(2-氯-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮

向2-(2-(5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮(150 mg, 0.44 mmol; A.2.1.2.中描述之製劑)於DMF (1.2 mL)中之溶液中逐滴添加N-氯丁二醯亞胺(88 mg, 0.66 mmol)於DMF (1.2 mL)中之溶液。在氮氣下將反應混合物加熱至70°C保持1.5小時。接著使反應混合物冷卻至室溫。接著添加水及Et₂O且分離各層。再用Et₂O萃取水層且合併之有機層用飽和NaHCO₃水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。所得固體在EtOH中濕磨且過濾，得到呈無色固體狀之2-(2-(2-氯-5-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)異吲哚啉-1,3-二酮，其在高真空中進一步乾燥(174 mg, 定量)。LC-MS A: t_R = 1.04 min; 未電離。

【0239】

B- 製備苯并呋喃衍生物之前驅體及中間物**B.1. 合成式(A3)之嘧啶鹵化物衍生物[X=O]****B.1.1. 6-氯-N-(2-(7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺**

在室溫下，向2-(7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺(4.90 g，23.36 mmol)於2-丙醇(90 mL)中之溶液中添加TEA (11.5 mL，82.62 mmol)及4,6-二氯嘧啶(4.27 g，28.66 mmol)。反應混合物在氮氣下回流(90℃)1小時且接著使其冷卻至室溫。添加DCM (150 mL)及水(75 mL)且分離各層。用DCM萃取水層兩次且接著合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (DCM/MeOH=50/1)純化，得到6-氯-N-(2-(7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺(3.57 g，47%)。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 321.94$ 。

【0240】**B.1.1.1. 2-(7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺**

向7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛(4.78 g，24.56 mmol)於硝基甲烷(115 mL)中之溶液中相繼添加分子篩(4埃，0.74 g)、丁胺(0.290 mL，2.92 mmol)及乙酸(0.287 mL，5.01 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95℃保持2小時。接著過濾反應混合物且濾液在減壓下濃縮至乾燥，得到呈棕色固體狀之7-氯-2-甲基-3-(2-硝基乙烯基)苯并呋喃(5.84 g)，其未經額外純化即用於後續還原中。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 未電離。

【0241】 向經冷卻(0℃)之鋁氫化鋰(2 M於THF中，42.4 mL，84.8 mmol)於無水THF (140 mL)中之溶液中逐滴添加7-氯-2-甲基-3-(2-硝基乙烯基)苯并呋喃(5.84 g，24.56 mmol)於無水THF (160 mL)中之溶液。接著在氮氣下，在回流下加熱(80℃)混合物0.5小時。經冷卻(0℃)之反應混

合物相繼用水(3.2 mL)、15% NaOH水溶液(3.2 mL)及水(9.6 mL)處理。接著過濾所得異質混合物且用Et₂O洗滌經分離之固體。分離濾液之層且用Et₂O萃取水層。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈棕色油狀之2-(7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺(4.90 g，95%)。LC-MS A: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 210.08$ 。

【0242】

B.1.1.2. 7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛

向經冷卻(0°C)之7-氯-2-甲基苯并呋喃(4.42 g，26.52 mmol)於無水DCM (55 mL)中之溶液中逐滴添加氯化錫(IV)(6.22 mL，53.14 mmol)且在氮氣下，在0°C下再攪拌混合物15分鐘。接著添加二氯甲基甲醚(2.94 mL，32.50 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物1.5小時。接著將所得反應混合物倒至冰水(200 mL)上且添加1 M HCl水溶液(75 mL)。分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷/DCM=9/1至庚烷/DCM=1/1)純化，得到呈黃色固體狀之7-氯-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛(4.78 g，93%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; 未電離。

【0243】

B.1.1.3. 7-氯-2-甲基苯并呋喃

在室溫下，向3-氯-2-羥基苯甲醛(5.00 g，31.93 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中相繼添加2-溴丙酸乙酯(4.52 mL、34.80 mmol)、碳酸鉀(4.58 g，33.13 mmol)及碘化鉀(262 mg，1.57 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至80°C保持40分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫。添加

水(100 mL)及Et₂O (150 mL)且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淺棕色油狀之2-(2-氯-6-甲醯基苯氧基)丙酸乙酯(8.20 g，定量)。LC-MS A: t_R = 0.88 min; [M+H]⁺ = 256.99。

【0244】 在室溫下，向2-(2-氯-6-甲醯基苯氧基)丙酸乙酯(8.20 g，31.93 mmol)於MeOH (120 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加1 M NaOH水溶液(36 mL，36 mmol)且在氮氣下將反應混合物加熱至50°C保持1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用1 M HCl水溶液(36 mL)處理。在減壓下移除MeOH且用DCM萃取殘餘水性混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈淺黃色固體狀之2-(2-氯-6-甲醯基苯氧基)丙酸(7.30 g，定量)。LC-MS A: t_R = 0.72 min; [M+H]⁺ = 228.93。

【0245】 在室溫下，用乙酸鈉(8.14 g，99.23 mmol)處理2-(2-氯-6-甲醯基苯氧基)丙酸(7.30 g，31.93 mmol)於乙酸酐(39 mL，412 mmol)中之混合物且接著在氮氣下，在回流下加熱(150°C)14小時。使反應混合物冷卻至室溫，用甲苯(50 mL)稀釋且用1 M NaOH水溶液(40 mL)處理。在室溫下攪拌30分鐘之後，反應混合物用水稀釋且用EtOAc萃取兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (庚烷)純化，得到呈黃色油狀之7-氯-2-甲基苯并呋喃(4.43 g，83%)。LC-MS A: t_R = 0.90 min; 未電離。

【0246】

B.1.2. 6-氯-N-(2-(2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序

製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 288.06$ 。

【0247】

B.1.2.1. 2-(2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用2-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 176.27$ 。

【0248】

B.1.3. 6-氯-N-(2-(5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 320.06$ 。

【0249】

B.1.3.1. 2-(5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 208.14$ 。

【0250】

B.1.3.2. 5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; 未電離。

【0251】

B.1.3.3. 5-氟-2,7-二甲基苯并呋喃

使用5-氟-2-羥基-3-甲基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; 未電離。

【0252】

B.1.4. 6-氯-N-(2-(2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+ = 333.97$ 。

【0253】

B.1.4.1. 2-(2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.65$ min; $[M+H]^+ = 222.06$ 。

【0254】

B.1.4.2. 2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; 未電離。

【0255】

B.1.4.3. 2-乙基-5-氟-7-甲基苯并呋喃

使用5-氟-2-羥基-3-甲基苯甲醛及2-溴丁酸甲酯，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; 未電離。

【0256】

B.1.5. 6-氯-N-(2-(5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.99$ min; $[M+H]^+ = 336.18$ 。

【0257】

B.1.5.1. 2-(5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 223.69$ 。

【0258】

B.1.5.2. 5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.90$ min; 未電離。

【0259】

B.1.5.3. 5-氯-2,7-二甲基苯并呋喃

使用5-氯-2-羥基-3-甲基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 未電離。

【0260】

B.1.6. 6-氯-N-(2-(5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 355.99$ 。

【0261】

B.1.6.1. 2-(5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.66$ min; 未電離。

【0262】

B.1.6.2. 5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用5,7-二氯-2-甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; 未電離。

【0263】

B.1.6.3. 5,7-二氟-2-甲基苯并呋喃

使用3,5-二氯-2-羥基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; 未電離。

【0264】

B.1.7. 6-氯-N-(2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 352.10$ 。

【0265】

B.1.7.1. 2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 240.17$ 。

【0266】

B.1.7.2. 5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 225.01$ 。

【0267】

B.1.7.3. 5-氯-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃

使用5-氯-2-羥基-3-甲氧基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; 未電離。

【0268】

B.1.8. 6-氯-N-(2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-

胺

使用2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; $[M+H]^+ = 353.95$ 。

【0269】**B.1.8.1. 2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺**

使用4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 242.02$ 。

【0270】**B.1.8.2. 4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛**

使用4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 227.06$ 。

【0271】**B.1.8.3. 4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃**

使用2,3-二氟-6-羥基-5-甲氧基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; 未電離。

【0272】**B.1.8.4. 2,3-二氟-6-羥基-5-甲氧基苯甲醛**

向經冷卻(-78℃)之2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛(1.14 g, 5.63 mmol)於無水DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加三氯化硼溶液(1 M於DCM中, 6.2 mL, 6.2 mmol)且在氮氣下，在-78℃下再攪拌反應混合物10分鐘且接著在室溫下攪拌16小時。使反應混合物冷卻(0℃)，用水(10

mL)小心地處理且在室溫下攪拌1.5小時。添加水及DCM且分離各層。用DCM萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2,3-二氟-6-羥基-5-甲氧基苯甲醛(0.97 g，91%)。LC-MS A: $t_R = 0.73$ min; 未電離。

【0273】

B.1.8.5. 2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛

向經冷卻(-78℃)之1,2-二氟-4,5-二甲氧基苯(1.00 g，5.74 mmol)於無水THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加正丁基鋰溶液(2.5 M於己烷中，2.53 mL，6.32 mmol)且在氮氣下，在-78℃下再攪拌反應混合物1小時。接著，向前述混合物中逐滴添加無水DMF (0.667 mL，8.61 mmol)且在-78℃下繼續攪拌3小時。用飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)小心地處理反應混合物。接著添加水(50 mL)及EtOAc (100 mL)且分離各層。水層進一步用EtOAc萃取且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之2,3-二氟-5,6-二甲氧基苯甲醛(1.14 g，98%)。LC-MS A: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 203.10$ 。

【0274】

B.1.9. 6-氯-N-(2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺，根據以上B.1.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 335.93$ 。

【0275】

B.1.9.1. 2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-基)乙-1-胺

使用4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛，根據以上B.1.1.1.中描

述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.58$ min; $[M+H]^+ = 223.90$ 。

【0276】

B.1.9.2. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-3-甲醛

使用4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃，根據以上B.1.1.2.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; 未電離。

【0277】

B.1.9.3. 4-氟-7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃

使用6-氟-2-羥基-3-甲氧基苯甲醛，根據以上B.1.1.3.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; 未電離。

【0278】

B.1.9.4. 6-氟-2-羥基-3-甲氧基苯甲醛

使用6-氟-2,3-二甲氧基苯甲醛，根據以上B.1.8.4.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.69$ min; 未電離。

【0279】

B.1.9.5. 6-氟-2,3-二甲氧基苯甲醛

使用4-氟-1,2-二甲氧基苯，根據以上B.1.8.5.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.71$ min; $[M+H]^+ = 185.23$ 。

【0280】

C- 合成式(A4)之酮酸衍生物

C.1.1. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

在 -78°C 下，向3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸(330 mg, 1.68 mmol)於THF (7 mL)中之溶液中逐滴添加二異丙胺基鋰溶液(2.0 M於THF/己烷中, 2.53 mL, 5.05 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應混合物30分鐘，接著在0

℃下攪拌10分鐘。又在-78℃下，逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.771 mL, 3.7 mmol)於THF (15 mL)中之溶液且使反應混合物緩慢升溫至室溫隔夜。添加0.5 N HCl (20 mL)且用EtOAc萃取混合物。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且移除溶劑。藉由FC (DCM/MeOH 1:0至19:1)純化粗產物，得到呈淺橙色固體狀之標題化合物(443 mg, 82%)。LC-MS A: t_R = 0.59 min; 未電離。

【0281】

C.1.1.1. 3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

向3-(三氟甲基)噻吩(0.4 mL, 3.68 mmol)於無水THF (10 mL)中之-78℃溶液中逐滴添加丁基鋰溶液(1.38 M於己烷中, 2.93 mL, 4.05 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。接著將反應混合物倒在過量的新近擠壓之乾冰二氧化碳上。在反應混合物恢復至室溫後，添加1 N HCl直至pH<3且用DCM萃取混合物(3次)。有機層經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.72 g, 定量)。LC-MS A: t_R = 0.69 min; 未電離。

【0282】

C.1.2. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸

使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸，根據C.1.1.之合成來製備標題化合物。LC-MS A: t_R = 0.48 min; $[M+H]^+$ = 217.07 (酮酸，來自LC-MS管柱上酯之水解)。

【0283】

C.1.3. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1H-四唑

2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(500 mg, 1.83 mmol)、疊氮基三丁基錫(IV)(0.768 mL, 2.75 mmol)及無水甲苯(4 mL)之混合物在MW輻射下，在180°C下加熱1小時。使混合物冷卻至室溫，用0.1 N HCl處理且用EtOAc萃取。有機層經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮。用庚烷:EtOAc 100:0至10:90之梯度溶離，經由FC純化殘餘物。此產生呈白色固體狀之標題化合物(135 mg, 23%)。LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 317.14$ 。

【0284】

C.1.3.1. 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈

2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(1.50 g, 6.12 mmol)、K₂CO₃ (1.69 g, 12.2 mmol)於DMF (4 mL)及碘乙烷(0.596 mL, 7.34 mmol)中之溶液在120°C下加熱30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，分配於DCM與1 N NaHCO₃之間。水層再用DCM萃取，乾燥(MgSO₄)合併之有機物且在減壓下濃縮。此產生呈米色固體狀之標題化合物(1.31 g, 78%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+MeCN+H]^+ = 315.10$ 。

【0285】

C.1.4. 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸

在室溫下，向4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲酸(1.00 g, 3.56 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加雙(酞根基)二硼(1.355 g, 5.34 mmol)、KOAc (1.047 g, 10.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈣(II)(208 mg, 0.285 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物17小時，接著冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層(2次)。合併有機層，用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。用DCM溶離，藉由FC純化殘餘物，得到呈橙色固體之標題化合物 (846 mg，76%)。LC-MS A: $t_R = 0.37\text{ min}$; $[M+H]^+ = 313.11$ 。

【0286】 根據關於以上描述之C.1.4.之合成所描述之程序，以相應鹵化物為起始物質，合成以下酮酸衍生物(參見表3)。

表3：酮酸衍生物C.1.5. - C.1.8.

編號	化合物	t_R [min] (LC-MS)	MS資料 m/z $[M+H]^+$
C.1.5.	2-環丁氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸	0.91 (A)	319.11
C.1.6.	5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)異噁唑-3-醇	0.85 (A)	288.17
C.1.7.	2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸	0.80 (A)	293.16
C.1.8.	2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯	0.96 (A)	309.18

【0287】

C.1.9. 2-氟-6-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸

以4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS E: $t_R = 0.48\text{ min}$; $[M-H]^+ = 307.11$ 。

【0288】

C.1.9.1. 4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸

在0℃下，經30分鐘向4-溴-2,6-二氟苯甲酸(5.00 g，21.1 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加溴化正丙基鎂(2 M於THF中，21.6 mL，43.2 mmol)。使反應混合物達到室溫且攪拌17小時，接著在0℃下用MeOH (10 mL)小心地淬滅。在攪拌5分鐘之後，在減壓下移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與2 N HCl之間。水相再用EtOAc萃取(2次)。合併之有機相用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc 100:0至70:30)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(4.45 g，81%)。LC-MS A: $t_R = 0.84\text{ min}$; 未電離。

【0289】

C.1.10. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙酸

用10% NaOH (7.64 mL, 19.1 mmol)處理2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙酸乙酯(1.285 g, 3.82 mmol)於EtOH (15 mL)中之溶液且在50°C下攪拌反應混合物30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。添加2 N HCl (15 mL)達到酸性pH值(<1)。用EtOAc萃取水層兩次。所得有機相經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈橙色漿料狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+ = 323.12$ 。

【0290】

C.1.10.1. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙酸乙酯

相繼用碳酸鉍(6.10 g, 18.7 mmol)及溴乙酸乙酯(1.48 mL, 13.1 mmol)處理2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯酚(3.47 g, 12.5 mmol)於無水DMF (50 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水且用Et₂O萃取混合物(3次)。接著，合併之有機層相繼用水(2次)及鹽水連續，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到呈無色油狀之純產物(1.46 g, 77%)。LC-MS A: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 351.18$ 。

【0291】

C.1.11.(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甘胺酸

向(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甘胺酸甲酯(207 mg, 0.61 mmol)於THF/H₂O (4:1)(5 mL)中之溶液中添加

LiOH.H₂O (51 mg, 1.21 mmol)且在室溫下攪拌混合物2小時。混合物用1 N HCl (1 mL)處理且用EtOAc萃取，經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈棕色油狀物之標題化合物(0.151 g, 78%)。LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 322.07$ 。

【0292】

C.1.11.1. (2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甘胺酸甲酯

以(4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 336.28$ 。

【0293】

C.1.11.2. (4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯

向4-溴-2-乙氧基苯胺(0.60 g, 2.64 mmol)於DMF (2.5 mL)中之溶液中相繼添加DIPEA (0.673 mL, 3.96 mmol)及溴乙酸甲酯(0.275 mL, 2.9 mmol)。在MW裝置中，在90℃下攪拌混合物1小時。在高真空中蒸發DMF且用Hept/EtOAc 1:0至17:3溶離藉由FC純化殘餘物，得到呈深紅色油狀之標題化合物(0.71 g, 94%)。LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 288.08$ 。

【0294】

C.1.12. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

以3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 333.06$ 。

【0295】

C.1.12.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

在 90 °C 下，攪拌 4- 溴 -2- 乙 氧 基 -N'- 羥 基 苯 甲 脒 (1.395 g，5.38 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(1.31 g，8.08 mmol)及 1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯(1.23 mL，8.08 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液 4 小時 30 分鐘。一旦在室溫下，產物在添加 1 M HCl 時沈澱。經由 N₂ 流部分蒸發二噁烷，隨後在真空中濾出固體，用水洗滌。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.375 g，90%)。LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 325.89$ 。

【0296】

C.1.12.2. 4-溴-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒

在密封管中，在 90 °C 下攪拌 4- 溴 -2- 乙 氧 基 苯 甲 脒 (1.50 g，6.5 mmol)、羥基胺鹽酸鹽(913 mg，13 mmol)及 NaHCO₃ (1.365 g，16.3 mmol)於水(1.32 mL)及 EtOH (26.6 mL)中之懸浮液 3 小時。一旦達到室溫，則添加水，產物自反應混合物中沈澱。在高真空中濾出固體，用水及一些 Et₂O 洗滌。由此獲得呈白色固體狀之第一批純標題化合物(947 mg)。用 EtOAc 萃取濾液。接著，有機層用鹽水洗滌兩次，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由 FC (hept/EtOAc 5:5) 純化殘餘物，得到呈白色固體狀之另一批純標題化合物(448 mg)，與由沈澱獲得之第一批合併。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.395 g，83%)。LC-MS A: $t_R = 0.53 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 259.03$ 。

【0297】

C.1.13. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙酸

以3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS E: $t_R = 0.45$ min; $[M-H]^+ = 335.18$ 。

【0298】

C.1.13.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸

將4-溴-2-乙氧基苯酚(1300 mg, 5.98 mmol)、 H_2O (5 mL)、32% NaOH (1.332 mL, 14.38 mmol)及3-氯丙酸(674 mg, 6.08 mmol)裝入MW小瓶中。密封且在 $120^\circ C$ 下，在高能量位準下輻射40分鐘。反應混合物在水中稀釋且用2 N HCl使pH值降低至pH 9，接著用EtOAc萃取兩次。接著將鹼性水層酸化至pH 2且用EtOAc萃取兩次，合併之有機萃取物用水、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發至乾燥，得到呈白色粉末狀之標題化合物(0.448 g, 56%)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 289.10$ 。

【0299】

C.1.14. (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

以(E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯為起始物質，根據關於C.1.1.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 339.14$ 。

【0300】

C.1.14.1. (E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

在室溫下攪拌3-乙氧基噻吩-2-甲醛(2.90 g, 18.6 mmol)、溴乙酸甲酯(3.07 mL, 33.4 mmol)及三苯基膦(7.305 g, 27.8 mmol)於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100 mL)中之懸浮液5小時。添加THF (30 mL)且在室溫

下攪拌反應混合物隔夜。接著用DCM萃取兩次。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 9:1)純化粗物質，得到呈深橙色油狀之標題化合物(2.9 g, 100%)。LC-MS A: $t_R = 0.69$ min; $[M+MeCN]^+ = 198.26$ 。

【0301】

C.1.15. 3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)丙酸

向(E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯[C.1.14.](250 mg, 0.786 mmol)於MeOH (15 mL)中之溶液中添加濕潤的5% Pd/C (50 mg)。接著，容器用N₂惰性化且用H₂吹掃。將混合物置放於高壓釜中且在4巴H₂下，在室溫下攪拌隔夜，接著在4巴H₂下，在50°C下攪拌1天。在沃特曼過濾器(whatman filter)上過濾之後，添加10% NaOH (1.18 mL, 11.8 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著，用2 N HCl處理直至pH<1且用EtOAc萃取兩次。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈深黃色油狀之標題化合物(287 mg, 74%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 327.09$ 。

【0302】

C.1.16. 2-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮氣流使2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯(815 mg, 4.07 mmol)、雙(酞根基)二硼(633 mg, 2.44 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚物(28.9 mg, 0.0437 mmol)及4,4'-二-第三丁基-2,2'-二吡啶基(26.8 mg, 0.0999 mmol)於THF (19.3 mL)中之懸浮液脫氣15分鐘且接著在80°C下攪

拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 9:1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物，其在靜置後結晶。LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 327.14$ 。

【0303】

C.1.16.1. 2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯

向2-重氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮(2025 mg, 10.3 mmol)及TEA (4.31 mL, 31 mmol)於MeOH (52.7 mL)中之溶液中逐份添加苯甲酸銀(1800 mg, 7.78 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。接著用EtOAc稀釋且經矽藻土過濾。濾液用飽和NaHCO₃水溶液洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 95:5)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(817 mg, 40%)。LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 201.14$ 。

【0304】

C.1.16.2. 2-重氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮

用亞硫醯氯(1.56 mL, 21.1 mmol)逐滴處理3-乙氧基噻吩-2-甲酸(2500 mg, 14.1 mmol)於DCM (120 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，隨後在真空中濃縮且使殘餘物溶解於MeCN (80 mL)中。逐滴添加TEA (2.2 mL, 15.8 mmol)且使溶液冷卻至0℃。逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(2 M溶液, 15 mL, 30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2天。接著藉由逐滴添加AcOH小心地淬滅，直至不再觀測到鼓泡。接著濃縮反應混合物且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。接著，有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 8:2)純化殘餘物，得到呈深黃色固體狀之標題化合物(2.028

g, 73%)。LC-MS B: $t_R = 0.78\text{min}$, $[M+H]^+ = 197.15$ 。

【0305】

C.1.17. 2-((2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯

以2-((4-溴-2-乙氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98\text{ min}$; $[M+H]^+ = 364.21$ 。

【0306】

C.1.17.1. 2-((4-溴-2-乙氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯

在室溫下，向4-溴-2-乙氧基苯胺(1.10 g, 4.84 mmol)於DCM (35 mL)中之溶液中添加TEA (0.748 mL, 5.32 mmol)。使反應混合物冷卻至0°C且逐滴添加乙基乙二醯氯(0.61 mL, 5.32 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物30分鐘，接著升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應混合物分配於乙酸乙酯與飽和NaHCO₃水溶液之間。分離兩個層且有機層用水、鹽水洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且在真空下移除溶劑，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.52 g, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.92\text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 316.04$ 。

【0307】

C.1.18. 2-丁氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸

以4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸為起始物質，根據關於C.2.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92\text{ min}$; $[M+H]^+ = 339.21$ 。

【0308】

C.1.18.1. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸

使4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯(1246 mg, 3.94 mmol)溶解於EtOH (15 mL)中。添加32% NaOH (1.82 mL, 19.7 mmol)且將反應混合物加熱至60°C保持1小時，接著使其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。添加2 N HCl (10 mL)達到酸性pH值(<2)。用EtOAc萃取水層兩次。所得有機相經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS E: t_R = 0.52 min; $[M-H]^+$ = 290.89。

【0309】

C.1.18.2. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯

向4-溴-2-氟-6-羥基苯甲酸甲酯(1.00 g, 4.02 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中相繼添加Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.03 mmol)及1-碘丁烷(0.685 mL, 6.02 mmol)。在120°C下，在MW中攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，將殘餘物分配於DCM與水之間。水層再用DCM萃取，乾燥(MgSO₄)合併之有機物且在減壓下濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 1:0至19:1)純化，得到呈無色油狀之標題化合物(1.24 g, 99%)。LC-MS A: t_R = 0.98 min; $[M+H]^+$ = 306.84。

【0310】

C.1.19. 2-(丙硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸丙酯

以4-溴-2-(丙硫基)苯甲酸丙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: t_R = 1.06 min; $[M+H]^+$ = 365.04。

【0311】

C.1.19.1. 4-溴-2-(丙硫基)苯甲酸丙酯

向4-溴-2-硫基苯甲酸(1.50 g, 6.11 mmol)及Cs₂CO₃ (4.18 g, 12.8

mmol)於DMF (60 mL)中之0℃溶液中逐滴添加丙基碘(1.51 mL, 15.3 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘且接著在室溫下攪拌16小時。用水淬滅反應混合物，接著添加EtOAc且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮。用庚烷溶離藉由FC純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.66 g, 86%)。LC-MS A: $t_R = 1.04$ min; 未電離。

【0312】

C.1.20. 2-(異丙硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸異丙酯

以4-溴-2-(異丙硫基)苯甲酸異丙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 365.21$ 。

【0313】

C.1.20.1. 4-溴-2-(異丙硫基)苯甲酸異丙酯

使用異丙基碘，根據關於C.1.19.1.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.04$ min; 未電離。

【0314】

C.1.21. 2-(環丁硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸環丁酯

以4-溴-2-(環丁硫基)苯甲酸環丁酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 389.26$ 。

【0315】

C.1.21.1. 4-溴-2-(環丁硫基)苯甲酸環丁酯

使用溴環丁烷，根據關於C.1.19.所描述之程序製備標題化合物。

LC-MS A: $t_R = 1.07$ min; 未電離。

【0316】

C.1.22. 2-乙氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

以4-溴-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 321.16$ 。

【0317】

C.1.22.1. 4-溴-2-乙氧基-6-甲基苯甲酸甲酯

在130 °C 下攪拌4-溴-2-羟基-6-甲基苯甲酸甲酯(600 mg, 2.45 mmol)、 Cs_2CO_3 (1994 mg, 6.12 mmol)及碘乙烷(0.435 mL, 5.39 mmol)於DMF (4 mL)中之混合物3小時。一旦在室溫下冷卻，添加水且用 Et_2O 萃取反應混合物。有機層相繼用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/ EtOAc 7/3)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(595 mg, 89%)。LC-MS A: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 273.05$ 。

【0318】

C.1.23. 2-(環戊基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

以5-溴-2-(環戊基氧基)苯甲酸甲酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 347.15$ 。

【0319】

C.1.23.1. 5-溴-2-(環戊基氧基)苯甲酸甲酯

向4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯(2.00 g, 8.4 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加溴環丁烷(1.01 mL, 9.24 mmol)及 K_2CO_3 (1.74 g, 12.6

mmol)。在80℃下攪拌反應混合物19小時，冷卻至室溫且分配於水與Et₂O之間。合併有機層且再用水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。用庚烷/DCM (100:0至40:60)溶離藉由FC純化粗產物，得到呈無色油狀之產物(1.88 g，75%)。LC-MS A: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 298.89。

【0320】

C.1.24. 2-氟-6-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

使用4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸甲酯，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: t_R = 0.98 min; [M+H]⁺ = 327.11。

【0321】

C.1.24.1. 4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸甲酯

在0℃下，向4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸(500 mg，1.51 mmol)及Cs₂CO₃ (492 mg，1.51 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中逐滴添加碘甲烷(0.113 mL，1.81 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物15分鐘且接著在室溫下攪拌1小時。用水淬滅，接著添加EtOAc且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併有機層且用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用庚烷溶離藉由FC純化粗產物，得到呈無色油狀之標題化合物(173 mg，41%)。LC-MS A: t_R = 0.90 min; 未電離。

【0322】

C.1.24.2. 4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸

在0℃下，向新近粉末化之氫氧化鈉(397 mg，9.92 mmol)於DMF (20 mL)中之懸浮液中添加4-溴-2,6-二氟苯甲酸(2.00 g，8.27 mmol，1 eq.)且在0℃下攪拌反應混合物10分鐘。添加硫代甲醇鈉(732 mg，9.92

mmol)且使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌2小時。用2 N HCl淬滅且用EtOAc萃取(3次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之定量粗產物。LC-MS A: $t_R = 0.76$ min; 未電離。

【0323】

C.1.25. 2-氯-6-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

使用4-溴-2-氟-6-(甲硫基)苯甲酸甲酯，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 343.14$ 。

【0324】

C.1.25.1. 4-溴-2-氯-6-(甲硫基)苯甲酸甲酯

使用4-溴-2-氯-6-(甲硫基)苯甲酸，根據關於C.1.24.1.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; 未電離。

【0325】

C.1.25.2. 4-溴-2-氯-6-(甲硫基)苯甲酸

使用4-溴-2-氟-6-氯苯甲酸，根據關於C.1.24.2.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.77$ min; 未電離。

【0326】

C.1.26. 5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-[1,2,4-]噁二唑-3-醇

使用5-(4-溴苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 290.10$ 。

【0327】

C.1.27. 2-(2-羥基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噻-2-基)苯甲酸甲酯

以4-溴-2-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 323.26$ 。

【0328】

C.1.27.1. 4-溴-2-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯

向4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯(500 mg, 2.1 mmol)於DMF (5 mL)中之0℃溶液中逐份添加NaH (101 mg, 4.2 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物數分鐘，接著添加2-溴乙醇(0.235 mL, 3.15 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物2小時45分鐘，接著冷卻至室溫。向反應混合物中添加水且用EtOAc萃取反應混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc, 1:0至6:4)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(358 mg, 62%)。LC-MS B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 275.14$ 。

【0329】

C.1.28. 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噻-2-基)-2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮

以2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮為起始物質，根據關於C.1.16.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+ = 215.41$ (質量來自在LC-MS分析期間來自酯裂解之酮酸)。

【0330】

C.1.28.1. 2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮

將 K_2CO_3 (623 mg, 4.5 mmol)、3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯(250 mg, 1.5 mmol)及DMF (5 mL)裝入MW小瓶中。攪拌反應混合物幾分鐘，接著添加2-溴乙醇(0.146 mL, 1.95 mmol)，將小瓶加蓋且在 $100^\circ C$ 下，在MW輻射下加熱2小時。添加2-溴乙醇(0.0319 mL, 0.45 mmol)且在熱條件下，在 $90^\circ C$ 下攪拌反應混合物隔夜。一旦在室溫下，添加水且用EtOAc萃取反應混合物三次。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺棕色固體狀之粗標題化合物(338 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.61$ min; $[M+H]^+ = 170.94$ 。

【0331】

C.1.29. 2-環丁氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-環丁氧基-3-氟苯甲酸甲酯(435 mg, 1.44 mmol)於無水DMF (7 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(547 mg, 2.15 mmol)、乙酸鉀(423 mg, 4.31 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(84 mg, 0.11 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至 $90^\circ C$ 保持14小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用 Et_2O 洗滌。用水洗滌濾液且用 Et_2O 萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-環丁氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(235 mg, 47%)。LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 351.27$ 。

【0332】

C.1.29.1. 4-溴-2-環丁氧基-3-氟苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(553 mg, 2.22 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(1.085 g, 3.33 mmol)且在室溫下攪拌混合物15分鐘。接著用溴環丁烷(0.235 mL, 2.44 mmol)處理混合物且將反應混合物加熱至80°C 保持16小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (庚烷/DCM=2/1)純化，得到呈淡黃色油狀之4-溴-2-環丁氧基-3-氟苯甲酸甲酯(435 mg, 65%)。LC-MS A: $t_R = 0.95$ min; 未電離。

【0333】

C.1.29.2. 4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸(800 mg, 3.40 mmol)於無水DMF (6 mL)中之溶液中添加碳酸氫鉀(409 mg, 4.08 mmol)且在室溫下攪拌混合物5分鐘。接著用碘甲烷(0.318 mL, 5.11 mmol)處理混合物且將反應混合物加熱至40°C 保持1.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥，得到4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(553 mg, 65%)。LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; 未電離。

【0334】

C.1.30. 2-環丁氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

使用4-溴-2-環丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯，根據以上C.1.29.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 351.18$ 。

【0335】

C.1.30.1. 4-溴-2-環丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯

使用4-溴-2-氟-6-羥基苯甲酸甲酯，根據以上C.1.29.1.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.96$ min; 未電離。

【0336】

C.1.31. 2-(氧雜環丁-3-基硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸氧雜環丁-3-基酯

使用4-溴-2-(氧雜環丁-3-基硫基)苯甲酸氧雜環丁-3-基酯，根據以上C.1.4.中描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 393.20$ 。

【0337】

C.1.31.1. 4-溴-2-(氧雜環丁-3-基硫基)苯甲酸氧雜環丁-3-基酯

向經冷卻(0°C)之4-溴-2-巯基苯甲酸(500 mg, 2.04 mmol)於無水DMF (20 mL)中之混合物中添加碳酸銨(1.394 g, 4.28 mmol)且在室溫下攪拌混合物15分鐘。接著，用3-溴氧雜環丁烷(855 mg, 6.11 mmol)處理經冷卻(0°C)之混合物且將反應混合物加熱至85°C保持16小時。使反應混合物冷卻至室溫，接著添加水及EtOAc且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至第三丁基甲基醚)純化，得到呈淡橙色固體狀之4-溴-2-(氧雜環丁-3-基硫基)苯甲酸氧雜環丁-3-基酯(229 mg, 33%)。LC-MS A: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 344.98$ 。

【0338】

C.1.32. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-2-側氧基乙酸乙酯

以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 349.19$ 。

【0339】

C.1.32.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯

向2-(4-溴-2-羟基苯基)-2-側氧基乙酸(1.00 g, 3.88 mmol)及 K_2CO_3 (1.605 g)於DMF (10 mL)中之溶液中添加碘乙烷(0.799 mL, 9.69 mmol)且在50°C下攪拌反應混合物2天。添加 K_2CO_3 (1.605 g, 11.6 mmol)及碘乙烷(0.799 mL, 9.69 mmol)且在60°C下攪拌反應混合物20小時。過濾反應混合物，用DCM沖洗且在減壓下濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 1:0至4:1)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.921 g, 79%)。LC-MS A: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 303.03$ 。

【0340】

C.1.33. 3-乙氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮

使3-乙氧基-4-(三丁基錫烷基)環丁-3-烯-1,2-二酮(335 mg, 0.807 mmol)及4-碘苯基酮酸酐酯(298 mg, 0.904 mmol)溶解於DMF (4 mL)中，同時用 N_2 鼓泡5分鐘。添加反苯甲基(氯)雙(三苯基膦)鉍(II)(36.7 mg, 0.0484 mmol)及CuI (15.4 mg, 0.0807 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時，接著經微玻璃過濾器過濾，在真空中濃縮且藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至80:20)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(127 mg, 48%)。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; $[M+MeCN]^+ = 370.07$ 。

【0341】

C.1.34. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸

向2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸丙酯(308 mg, 0.85 mmol)於EtOH (9 mL)中之溶液中添加NaOH (10%水溶液, 3.4 mL)且在室溫下攪拌混合物2小時。在真空中移除EtOH。使用1 N HCl將所得鹼性水層之pH值調節至pH=3-4且用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，得到呈白色粉末狀之標題化合物(0.238 g, 87%)。LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 321.08$ 。

【0342】

C.1.34.1. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸丙酯

以2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 363.12$ 。

【0343】

C.1.34.2. 2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯

向4-溴-2-羥基苯基乙酸(1.50 g, 6.37 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加1-碘丙烷(1.38 mL, 14 mmol, 2.2 eq.)及Cs₂CO₃ (6.23 g, 19.1 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫。添加水，且在減壓下移除DMF。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc再萃取水層兩次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至90:10)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(0.775 g, 39%)。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 315.07$ 。

【0344】

C.1.35. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸

用2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸乙酯，根據C.1.34.之合成獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 307.25$ 。

【0345】

C.1.35.1. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸乙酯

以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.04$ 。

【0346】

C.1.35.2. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯

用4-溴-2-羥基苯乙酸及碘甲烷，根據C.1.34.2.之合成獲得呈無色油狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 287.10$ 。

【0347】

C.1.36. 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

以3-(4-溴苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 330.12$ 。

【0348】

C.1.37. N-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲醯胺

以N-(4-溴-2-乙氧基苯基)甲醯胺為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.23$ 。

【0349】

C.1.37.1. N-(4-溴-2-乙氧基苯基)甲醯胺

4-溴-2-乙氧基苯胺(1283 mg, 5.64 mmol)、甲酸乙酯(18.5 mL, 226 mmol)及TEA (3.14 mL, 22.6 mmol)之混合物在密封管中、在85°C下攪拌5天。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由FC (EtOAc:Hept 0:1至4:6)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(788 mg, 57%)。LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 285.06$ 。

【0350】

C.1.38. 2-(異丁硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸異丁酯

以4-溴-2-(異丁硫基)苯甲酸異丁酯為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.12 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 393.26$ 。

【0351】

C.1.38.1. 4-溴-2-(異丁硫基)苯甲酸異丁酯

使用4-溴-2-硫基苯甲酸及1-碘基-2-甲基丙烷，根據關於C.1.4.1.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 345.06$ 。

【0352】

C.1.39. 5-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)異噁唑-3-醇

在-78°C下，在氮氣下向5-(4-溴-2-甲氧基苯基)異噁唑-3-醇(158 mg，

0.585 mmol)於無水THF (4 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加丁基鋰(1.6 M於己烷中，1.1 mL，1.76 mmol)。在-78°C下攪拌反應混合物25分鐘，接著逐滴添加異丙氧基碳酸酯(0.418 mL，2.05 mmol)且在-78°C下攪拌反應混合物45分鐘，接著在室溫下攪拌40分鐘。反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc 9:1至8:2)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之預期產物(42 mg，23%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 318.14$ 。

【0353】

C.1.39.1. 5-(4-溴-2-甲氧基苯基)異噁唑-3-醇

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基-N-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丙醯胺(284 mg，0.763 mmol)於MeOH (1.7 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加濃鹽酸(6.8 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加水(4 mL)且濾出沈澱物，用1.2 mL水洗滌，得到呈白色固體狀之預期產物(169 mg，82%)。LC-MS A: $t_R = 0.79$ min, $[M+H]^+ = 271.99$ 。

【0354】

C.1.39.2. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基-N-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)丙醯胺

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(971 mg，1.33 mmol)於NMP (15.7 mL)中之溶液中相繼添加O-((四氫-2H-呋喃-2-基)羥基胺(512 mg，4.19 mmol)及DMAP (433 mg，3.55 mmol)。將反應混合物加熱至115°C且攪拌隔夜，接著冷卻至室溫。將混合物分配於40 mL 0.5 M HCl (pH 2)與40 mL EtOAc之間。用40 mL飽和NaCl洗滌有機層三次。再用40 mL EtOAc萃取水層。合併有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃

縮。藉由FC (Hept:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (301 mg，25%)。LC-MS A: $t_R = 0.76$ min, $[M+H]^+ = 373.98$ 。

【0355】

C.1.39.3. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

使 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮(1.00 g，4.37 mmol)溶解於碳酸二乙酯(5.6 mL，46.2 mmol)中。小心地添加NaH (於油中之66%懸浮液，384 mg，9.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。小心地添加水且用EtOAc萃取混合物兩次。有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept-EtOAc)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(933 mg，71%)。LC-MS A: $t_R = 0.87$ min, $[M+H]^+ = 303.01$ 。

【0356】

C.1.40. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)異噁唑-3-醇

在-78℃下，在氮氣下，向5-(4-溴-2-乙氧基苯基)異噁唑-3-醇(286 mg，1.01 mmol)及2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶(0.733 mL，3.52 mmol)於無水THF (15 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加2.5 M丁基鋰溶液(2 mL，5.03 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物15分鐘，接著在-78℃下添加水且在室溫下攪拌混合物40分鐘。添加飽和NH₄Cl溶液且用EtOAc萃取水相。有機層用鹽水洗滌兩次，接著經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 1:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(390 mg，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 332.34$ 及 $[M+H+MeCN]^+ = 373.55$ 。

【0357】

C.1.40.1. 5-(4-溴-2-乙氧基苯基)異噁唑-3-醇

向3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯(1017 mg, 3.42 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液添加羥基胺鹽酸鹽(721 mg, 10.3 mmol), 接著逐滴添加10% NaOH (6.85 mL, 18.8 mmol); 在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下餾出溶劑, 使所得殘餘物懸浮於水中, 且用2 N HCl水溶液將懸浮液調節至pH 2-3。濾出所得固體, 得到呈白色固體狀之標題化合物(380 mg, 39%)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 284.17/286.25$ 。

【0358】**C.1.40.2. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯**

在反應裝置中設置CO₂ (氣體)入口且CO₂連續鼓泡至((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(1950 mg, 6.56 mmol)於DMSO (20 mL)中之攪拌溶液中。添加氟化銫(1220 mg, 7.87 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。停止CO₂鼓泡且逐滴添加碘乙烷(0.639 mL, 7.87 mmol)。在室溫下再攪拌反應混合物3小時且接著倒入水中。用EtOAc萃取水相兩次, 且用水反洗經合併之有機層, 且最終用鹽水洗滌。有機相經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至85:15)純化, 得到呈橙色油狀之標題化合物(1.017 g, 52%)。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 297.20/299.23$ 。

【0359】**C.1.40.3. ((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲基矽烷**

向4-溴-2-乙氧基-1-碘基苯(2120 mg, 6.48 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.71 mL, 19.5 mmol)、乙炔基甲基矽烷(1.12 mL, 7.78 mmol)及碘化銅(61.7 mg, 0.324 mmol)。使反應混合物脫氣且在氬

氣下置放3次。接著，添加反-二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(91 mg, 0.13 mmol)且將反應混合物最後一次脫氣，置放在氬氣下且在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且分配於EtOAc與水之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發溶劑。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至90:10)純化所得殘餘物，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.95 g, 100%)。LC-MS B: t_R = 1.18 min; 未電離; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ : 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J_1 = 1.7 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.33 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.22 (s, 9 H)。

【0360】

C.1.41. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.896 g, 5.58 mmol)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.432 g, 5.58 mmol)、乙酸鉀(2.192 g, 22.30 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (454 mg, 0.61 mmol)。在氬氣下，將反應混合物加熱至95°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用Et₂O洗滌。用水洗滌濾液且用Et₂O萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈綠色油狀之2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.574 g, 78%)。LC-MS B: t_R = 1.09 min; [M+H]⁺ = 361.13。

【0361】

C.1.41.1. 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸(2.000 g，6.56 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(4.277 g，13.10 mmol)及碘甲烷(0.82 mL，13.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.896 g，92%)。LC-MS B: t_R = 1.01 min; 未電離。

【0362】

C.1.42. 2-(2-環丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯(2.009 g，7.05 mmol)於無水1,4-二噁烷(30 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.807 g，7.05 mmol)、乙酸鉀(2.766 g，28.20 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (573 mg，0.77 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(2-環丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.912 g，82%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 333.25。

【0363】

C.1.42.1. 2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯

用三氟乙酸(1.72 mL, 22.30 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之二乙基鋅(1 M於己烷中, 32.6 mL, 32.6 mmol)於無水DCM (30 mL)中之溶液且在氮氣下, 在0°C下攪拌混合物10分鐘。接著向經冷卻之混合物中逐滴添加二碘甲烷(5.35 mL, 65.20 mmol)且在0°C下繼續攪拌10分鐘。接著逐滴添加2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯(2.396 g, 8.57 mmol)於無水DCM (40 mL)中之溶液且所得混合物在0°C下再攪拌30分鐘, 且接著在室溫下攪拌5小時。接著用飽和NH₄Cl水溶液處理反應混合物且分離各層。用DCM萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)純化, 得到呈淺黃色油狀之2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯(2.009 g, 82%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 未電離。

【0364】

C.1.42.2. 2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下, 向2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯(3.160 g, 12.90 mmol)於無水甲苯(35 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鈉(820 mg, 7.74 mmol)及二氯化雙(1,5-環辛二烯)二鎰(I)(89.3 mg, 0.129 mmol), 且混合物用氮氣脫氣。接著添加乙酸乙酯(2.4 mL, 25.80 mmol)且所得混合物在氮氣下加熱至100°C保持5小時。使反應混合物冷卻至室溫且添加水。用EtOAc萃取混合物三次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化, 得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯(2.253 g, 64%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 未電離。

【0365】

C.1.42.3. 2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯

用濃鹽酸(12 M, 1.02 mL, 12.30 mmol)於無水MeOH (15 mL)中之溶液逐滴處理2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸(3.000 g, 12.30 mmol)於無水MeOH (45 mL)中之溶液且在氮氣下將所得溶液加熱至70°C保持2小時。接著,使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除甲醇。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌,經無水MgSO₄乾燥,過濾且在減壓下濃縮。藉由FC(自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化,得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯(2.733 g, 90%)。LC-MS B: t_R = 0.80 min; 未電離。

【0366】

C.1.43. 2-(2-異丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸異丙酯

向2-(4-溴-2-異丙氧基苯基)乙酸異丙酯(2046 mg, 6.31 mmol)於DMF (25 mL)中之室溫溶液中相繼添加雙(酞根基)二硼(1618 mg, 6.31 mmol)及乙酸鉀(2477 mg, 25.2 mmol)。用N₂吹掃反應混合物且添加二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈹(II)(513 mg, 0.694 mmol)。在95°C下加熱反應混合物隔夜,接著冷卻至室溫,經矽藻土墊過濾且用Et₂O沖洗。添加水及Et₂O,且分離兩個層。用Et₂O萃取水層(3次)。合併之有機層用水(2次)、鹽水洗滌,經MgSO₄乾燥,過濾且在真空中蒸發。藉由FC(Hept:EtOAc 100:0至70:30)純化殘餘物,得到呈淺綠色油狀之標題化合物(1.604 g, 70%)。LC-MS B: t_R = 1.14 min; $[M+H]^+$ = 363.25。

【0367】

C.1.43.1. 2-(4-溴-2-異丙氧基苯基)乙酸異丙酯

在0℃下，向含4-溴-2-羥基苯基乙酸(2000 mg，8.22 mmol)之DMF (25 mL)中添加碳酸銨(5359 mg，16.4 mmol)及2-溴丙烷(2.73 mL，28.8 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1小時，接著加熱至45℃且攪拌24小時。添加水且用Et₂O萃取所得混合物(3次)。混合有機層且用額外的水(2次)、鹽水洗滌，接著經相分離器乾燥且在真空中濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至75:25)純化殘餘物，得到呈淺綠色油狀之標題化合物(2.046 g，79%)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 315.11$ 。

【0368】

C.1.44. 2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370 g，4.71 mmol)於無水DMF (12 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.207 g，4.71 mmol)、乙酸鉀(1.847 g，18.80 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (383 mg，0.51 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(0.970 g，61%)。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[M+H]^+ = 339.21$ 。

【0369】

C.1.44.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440 g，5.20 mmol)

於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(2.117 g, 6.50 mmol)及碘甲烷(0.48 mL, 7.80 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物15分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色油狀之2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370 g, 91%)。LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 290.99$ 。

【0370】

C.1.44.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440 g, 5.58 mmol)、水(5 mL)、95%硫酸(6 mL)及乙酸(7 mL)之混合物加熱至110°C保持3小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440 g, 93%)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; 未電離。

【0371】

C.1.44.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈

用氰化鈉(669 mg, 13.10 mmol)處理5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.860 g, 10.10 mmol)於MeCN (27 mL)及水(3.5 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440 g, 55%)。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 未電離。

【0372】

C.1.44.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯

用亞硫醯氯(1.28 mL, 17.50 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.180 g, 8.75 mmol)及氯化鋅(29.8 mg, 0.219 mmol)於無水DCM (17 mL)中之混合物且在0°C下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡粉紅色油狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.330 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; 未電離。

【0373】

C.1.44.5. (4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150 g, 11.40 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M 於甲苯中, 34.1 mL, 34.1 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘，且接著相繼用水(35 mL)及2.8 N NaOH水溶液(25 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由Fc (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈無色固體狀之(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.680 g, 95%)。LC-MS B: $t_R = 0.84$ min; 未電離。

【0374】

C.1.44.6. 4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-氟-6-羥基苯甲酸甲酯(2.930 g, 11.20 mmol)於無水DMF (14 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(3.642 g, 11.20 mmol)及

碘乙烷(0.90 mL, 11.20 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著再添加碳酸銨(3.729 g, 11.40 mmol)及碘乙烷(0.92 mL, 11.40 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈黃色油狀之4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.97 min; [M+H]⁺ = 277.08。

【0375】

C.1.45. 2-(2-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯(2.271 g, 7.13 mmol)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.828 g, 7.13 mmol)、乙酸鉀(2.798 g, 28.50 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (579 mg, 0.78 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至95 °C保持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(2-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.822 g, 77%)。LC-MS B: t_R = 1.13 min; [M+H]⁺ = 333.24。

【0376】

C.1.45.1. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸(2.457 g, 8.64 mmol)於無

水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(5.633 g, 17.30 mmol)及碘甲烷(1.09 mL, 17.30 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯(2.271 g, 92%)。LC-MS B: t_R = 1.06 min; 未電離。

【0377】

C.1.45.2. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈(2.162 g, 8.41 mmol)、水(8 mL)、95%硫酸(9 mL)及乙酸(6 mL)之混合物加熱至110°C隔夜。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈琥珀色油狀之粗2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸(2.457 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 未電離。

【0378】

C.1.45.3. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈

用氰化鈉(597 mg, 11.70 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯(2.381 g, 9.00 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈(2.162 克, 95%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; 未電離。

【0379】

C.1.45.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯

用亞硫醯氯(1.29 mL, 17.70 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-異丁基苯基)甲醇(2.192 g, 8.83 mmol)及氯化鋅(30.1 mg, 0.221 mmol)於無水DCM (20 mL)中之混合物且在0°C下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淺粉紅色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯(2.381 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 1.13$ min; 未電離。

【0380】

C.1.45.5. (4-溴-2-異丁基苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯(2.712 g, 9.71 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 29.1 mL, 29.1 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌30分鐘，且相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到(4-溴-2-異丁基苯基)甲醇(2.192 g, 93%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 未電離。

【0381】

C.1.45.6. 4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-異丁基苯甲酸(4.254 g, 14.30 mmol)於無水DMF (50 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(9.304 g, 28.60 mmol)及碘甲

烷(1.80 mL, 28.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈淺黃色油狀之4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯(3.462 g, 89%)。LC-MS B: t_R = 1.11 min; 未電離。

【0382】

C.1.45.7. 4-溴-2-異丁基苯甲酸

向經冷卻(0°C)之4-溴-2-氟苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加溴化異丁基鎂溶液(2.0 M於Et₂O中, 33.5 mL, 67.0 mmol)且在氮氣下，在室溫下再攪拌反應混合物隔夜。接著，向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (10 mL)，在0°C下再攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈淺黃色固體狀之4-溴-2-異丁基苯甲酸(4.254 g, 74%)。LC-MS B: t_R = 0.97 min; 未電離。

【0383】

C.1.46. 2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176 g, 4.34 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.112 g, 4.34 mmol)、乙酸鉀(1.703 g, 17.30 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (353 mg, 0.47 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱

至90℃保持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3）純化，得到呈淺綠色油狀之2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(895 mg，65%)。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 319.28$ 。

【0384】

C.1.46.1. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993 g，11.60 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(7.585 g，23.30 mmol)及碘甲烷(1.46 mL，23.30 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3）純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176 g，37%)。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 未電離。

【0385】

C.1.46.2. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477 g，10.40 mmol)、水(10 mL)、95%硫酸(11 mL)及乙酸(7.5 mL)之混合物加熱至110℃保持1.5小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; 未電離。

【0386】

C.1.46.3. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈

用氰化鈉(764 mg, 15.00 mmol)處理5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849 g, 11.50 mmol)於MeCN (30 mL)及水(3.7 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C保持1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477 g, 90%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 未電離。

【0387】

C.1.46.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯

用亞硫醯氯(1.61 mL, 22.00 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525 g, 11.00 mmol)及氯化鋅(37.6 mg, 0.276 mmol)於無水DCM (30 mL)中之混合物且在0°C下攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡棕色油狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 1.08 min; 未電離。

【0388】

C.1.46.5. (4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355 g, 13.00 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M 於甲苯中, 39.0 mL, 39.0 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌1小時，且相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。

接著使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1）純化，得到(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525 g，84%)。LC-MS B: t_R = 0.87 min; 未電離。

【0389】

C.1.46.6. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465 g，14.30 mmol)於無水DMF (35 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(9.288 g，28.50 mmol)及碘甲烷(1.79 mL，28.50 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1）純化，得到呈透明油狀之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355 g，92%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; 未電離。

【0390】

C.1.46.7. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸

向經冷卻(0°C)之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(4.000 g，16.30 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(1.0 M於THF中，49.0 mL，49.0 mmol)且在氮氣下，在室溫下再攪拌反應混合物隔夜。接著，向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (15 mL)，在0°C下再攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃

縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1)純化，得到呈無色固體狀之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465 g，87%)。LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 未電離。

【0391】

C.1.47. 2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯(2.380 g，8.78 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(2.251 g，8.78 mmol)、乙酸鉀(3.446 g，35.10 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (714 mg，0.96 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃保持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色油狀之2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(2.230 g，80%)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 319.31$ 。

【0392】

C.1.47.1. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(2.770 g，10.80 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.265 g，16.20 mmol)及碘甲烷(1.02 mL，16.20 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷

/EtOAc=1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯(2.380 g，81%)。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 未電離。

【0393】

C.1.47.2. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570 g，10.80 mmol)、水(10 mL)、95%硫酸(11.5 mL)及乙酸(8 mL)之混合物加熱至110°C保持3小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡灰色固體狀之粗2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(3.390 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; 未電離。

【0394】

C.1.47.3. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈

用氰化鈉(767 mg，15.60 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.980 g，12.00 mmol)於MeCN (32 mL)及水(3.9 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570 g，90%)。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 未電離。

【0395】

C.1.47.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯

用亞硫醯氯(1.69 mL，23.10 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650 g，11.60 mmol)及氯化鋅(39.4 mg，0.289 mmol)於

無水DCM (23 mL)中之)且在0°C下攪拌反應混合物3小時，且接著在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.98 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; 未電離。

【0396】

C.1.47.5. (4-溴-2-丙基苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300 g，12.80 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中，38.5 mL，38.5 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘，且相繼用水(1.5 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1.5 mL)及水(4 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且繼續攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色油狀之(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650 g，90%)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; 未電離。

【0397】

C.1.47.6. 4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-丙基苯甲酸(3.590 g，14.80 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(9.623 g，29.50 mmol)及碘甲烷(1.86 mL，29.50 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色油狀之4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300 g，87%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 未電離。

【0398】

C.1.47.7. 4-溴-2-丙基苯甲酸

向經冷卻(0°C)之4-溴-2-氟苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加溴化丙基鎂溶液(2.0 M於THF中, 33.50 mL, 67.00 mmol)且在氮氣下, 在室溫下再攪拌反應混合物隔夜。接著, 向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (10 mL), 在0°C下再攪拌5分鐘。接著, 所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層, 且用EtOAc萃取水層兩次。接著, 合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=3/2)純化, 得到呈無色固體狀之4-溴-2-丙基苯甲酸(3.590 g, 66%)。LC-MS B: t_R = 0.93 min; 未電離。

【0399】

C.1.48. 2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下, 向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(900 mg, 3.24 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(832 mg, 3.24 mmol)、乙酸鉀(1.274 g, 13.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (264 mg, 0.35 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾, 用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著, 合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化, 得到呈淺黃色油狀之2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(708 mg, 72%)。LC-MS B: t_R =

1.05 min; $[M+H]^+ = 305.22$ 。

【0400】

C.1.48.1. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118 g, 8.05 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(5.246 g, 16.10 mmol)及碘甲烷(1.01 mL, 16.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈淺黃色油狀之2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(2.043 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; 未電離。

【0401】

C.1.48.2. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859 g, 7.99 mmol)、水(7.5 mL)、95%硫酸(8.3 mL)及乙酸(5.8 mL)之混合物加熱至110°C保持4小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈琥珀色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 未電離。

【0402】

C.1.48.3. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈

用氰化鈉(553 mg, 10.80 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯(2.050 g, 8.34 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀

釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3）純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859 g，99%)。LC-MS B: t_R = 0.95 min; 未電離。

【0403】

C.1.48.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯

用亞硫醯氯(1.21 mL，16.60 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854 g，8.30 mmol)及氯化鋅(28.3 mg，0.208 mmol)於無水DCM (20 mL)中之混合物且在0°C下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淡紫色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯(2.050 g，定量)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; 未電離。

【0404】

C.1.48.5. (4-溴-2-乙基苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.219 g，9.01 mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中，27.0 mL，27.0 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘，且相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1）純化，得到(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854 g，96%)。LC-MS B: t_R = 0.84 min; 未電離。

【0405】

C.1.48.6. 4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003 g, 12.80 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(8.355 g, 25.60 mmol)及碘甲烷(1.61 mL, 25.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.735 g, 88%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; 未電離。

【0406】

C.1.48.7. 4-溴-2-乙基苯甲酸

向經冷卻(0°C)之4-溴-2-氟苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(1.0 M於THF中, 67.1 mL, 67.1 mmol)且在氮氣下，在室溫下再攪拌反應混合物3小時。接著，向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (15 mL)，在0°C下再攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈無色固體狀之4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003 g, 59%)。LC-MS B: t_R = 0.87 min; 未電離。

【0407】

C.1.49. 2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614 g，9.42 mmol)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(2.416 g，9.42 mmol)、乙酸鉀(3.697 g，37.70 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (766 mg，1.04 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈淺綠色油狀之2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.939 g，63%)。LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 325.19。

【0408】

C.1.49.1. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648 g，10.00 mmol)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.548 g，20.10 mmol)及碘甲烷(1.26 mL，20.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614 g，94%)。LC-MS B: t_R = 1.00 min; 未電離。

【0409】

C.1.49.2. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504 g，10.20 mmol)、水(9 mL)、95%硫酸(11 mL)及乙酸(7 mL)之混合物加熱至110℃

保持4小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648 g，98%)。LC-MS B: t_R = 0.86 min; 未電離。

【0410】

C.1.49.3. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈

用氰化鈉(719 mg，14.10 mmol)處理5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752 g，10.80 mmol)於MeCN (30 mL)及水(4 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80℃保持1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504 g，94%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 未電離。

【0411】

C.1.49.4. 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯

用亞硫醯氯(1.57 mL，21.50 mmol)逐滴處理經冷卻(0℃)之(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529 g，10.70 mmol)及氯化鋅(36.6 mg，0.268 mmol)於無水DCM (30 mL)中之混合物且在0℃下攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈深粉紅色固體狀之粗5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752 g，定量)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; 未電離。

【0412】

C.1.49.5. (4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇

向經冷卻(-78℃)之4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(3.450 g，12.60

mmol)於無水THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M 於甲苯中，38.0 mL，38.0 mmol)。在氮氣下，在-78℃下再攪拌混合物30分鐘且接著使其升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌1.5小時，且接著相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且再攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到純(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529 g，85%)。LC-MS B: t_R = 0.90 min; 未電離。

【0413】

C.1.49.6. 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸(3.500 g，13.30 mmol)於無水DMF (35 mL)中之溶液中相繼添加碳酸鉀(8.685 g，26.70 mmol)及碘甲烷(1.68 mL，26.70 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈深橙色油狀之4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(3.450 g，98%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 未電離。

【0414】

C.1.50. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

用氮氣流使3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(265 mg，1.57 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶)(402 mg，1.57 mmol)、

(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚物(15.9 mg, 0.0235 mmol)及4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶(15 mg, 0.054 mmol)於THF (5 mL)中之混合物脫氣且接著在氮氣下，在室溫下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化殘餘物，得到呈透明油狀之3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(490 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 296.25$ 。

【0415】

C.1.50.1. 3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向3-羥基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(300 mg, 2.06 mmol)於無水DMF (8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(299 mg, 2.17 mmol)及碘乙烷(0.174 mL, 2.17 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(265 mg, 76%)。LC-MS B: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 170.09$ 。

【0416】

C.1.51. 1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.721 g, 6.99 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.776 g, 6.99 mmol)、乙酸鉀(2.745 g, 28.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (512 mg, 0.69 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用

EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1）純化，得到呈黃色油狀之1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.036 g，51%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; $[M+H]^+$ = 294.33。

【0417】

C.1.51.1. 4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.500 g，7.21 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.494 g，10.80 mmol)及1-碘丙烷(0.84 mL，8.65 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3）純化，得到呈透明油狀之4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.721 g，97%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 未電離。

【0418】

C.1.52. 2-(3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮氣流使2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340 g，7.27 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.119 g，4.36 mmol)、二氯化雙(1,5-環辛二烯)二銦(I)(50.4 mg，0.0727 mmol)及4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶(47.8 mg，0.175 mmol)於THF (35 mL)中之混合物脫氣且接著在氮氣下，在80°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1）純化殘餘物，得到呈淡黃色油狀之2-(3-乙基-

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.781 g, 79%)。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 311.22$ 。

【0419】

C.1.52.1. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.248 g, 7.33 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.581 g, 11.00 mmol)及碘甲烷(0.55 mL, 8.79 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物40分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 185.19$ 。

【0420】

C.1.52.2. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸

在室溫下，向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(1.150 g, 7.60 mmol)於EtOH (6 mL)及水(6 mL)中之混合物中添加氫氧化鉀(1.280 g, 22.80 mmol)且在氮氣下，在回流下加熱反應混合物75分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除乙醇。所得混合物用1 M HCl水溶液處理且用DCM萃取兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.247 g, 96%)。LC-MS B: $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+ = 170.94$ 。

【0421】

C.1.52.3. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈

用氰化鈉(617 mg, 12.60 mmol)處理2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(506

mg, 3.15 mmol)於無水DMSO (20 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C保持40分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。用EtOAc萃取所得混合物三次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(360 mg, 76%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; 未電離。

【0422】

C.1.52.4. 2-(氯甲基)-3-乙基噻吩

向經冷卻(0°C)之(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(500 mg, 3.52 mmol)於無水DCM (18 mL)中之溶液中相繼添加三乙胺(0.63 mL, 4.57 mmol)及4-二甲胺基吡啶(43 mg, 0.35 mmol)。接著逐滴添加甲磺醯氯(0.32 mL, 4.22 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌所得混合物1小時。接著用水稀釋反應混合物，分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(505 mg, 90%)。LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 未電離。

【0423】

C.1.52.5. (3-乙基噻吩-2-基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(2.270 g, 13.30 mmol)於無水THF (80 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 40.0 mL, 40.0 mmol)。在氮氣下，在-78°C下再攪拌混合物10分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌30分鐘，且接著相繼用水(1.5 mL)、15% NaOH水溶液(1.5 mL)及水(4 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且再攪拌1小時。所得混合物經矽藻土過濾，用THF

洗滌。添加EtOAc及水且分離各層。水層用EtOAc萃取兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1）純化，得到呈無色油狀之(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(2.030 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; 未電離。

【0424】

C.1.52.6. 3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯

在室溫下，向3-乙基噻吩-2-甲酸(3.130 g，19.00 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中相繼添加碳酸銨(9.303 g，28.60 mmol)及碘甲烷(1.44 mL，22.80 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(3.340 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 171.04$ 。

【0425】

C.1.53. 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.567 g，6.75 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.715 g，6.75 mmol)、乙酸鉀(2.651 g，27.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (494 mg，0.67 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1）純化，得到呈淺黃色油狀之1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(841 mg, 45%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; $[M+H]^+$ = 280.24。

【0426】

C.1.53.1. 4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.500 g, 7.21 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.494 g, 10.80 mmol)及碘乙烷(1.43 mL, 8.65 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.567 g, 94%)。LC-MS B: t_R = 0.94 min; 未電離。

【0427】

C.1.54. 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在氮氣下，向微波小瓶中添加(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚物(13 mg, 0.0192 mmol)、4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(12.3 mg, 0.0448 mmol)及雙(酞根基)二硼(164 mg, 0.64 mmol)，接著添加THF (2.5 mL)及2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(200 mg, 1.28 mmol)。密封微波管且在室溫下攪拌反應混合物3小時，接著在80℃下攪拌隔夜。添加雙(酞根基)二硼(164 mg, 0.64 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下濃縮之後，藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至50:50)純化殘餘物，得到呈透明油狀之產物(329 mg, 92%)。LC-MS B: t_R = 0.93 min; $[M+H]^+$ = 280.37。

【0428】

C.1.55. 1-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環丙烷-1-甲酸

以1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲酸為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02 \text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 372.47$ 。

【0429】

C.1.55.1. 1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲酸

向含有1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲腈(465 mg, 1.69 mmol)且配備有冷凝器之燒瓶中相繼添加 H_2O (1.6 mL)、AcOH (1.2 mL)及 H_2SO_4 (1.8 mL)。在110°C下攪拌反應混合物3天，接著冷卻至室溫。將反應混合物倒入冰水中且用DCM萃取混合物(3次)。用1 N NaOH洗滌經合併之有機層。再次用EtOAc萃取鹼性水層。藉由添加2 N HCl將水層酸化至pH 2-3。接著，用EtOAc萃取此酸性水層兩次。合併此等有機層(酸性萃取)，用水、鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(283 mg, 65%)。LC-MS B: $t_R = 0.96 \text{ min}$; 未電離。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 12.13-12.49 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 1 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.43-1.56 (m, 2 H), 1.06-1.15 (m, 2 H), 0.81-0.98 (m, 3 H)。

【0430】

C.1.55.2. 1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲腈

在室溫下，在氬氣下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(A.3.42.3., 1180 mg, 4.81 mmol)於甲苯(25 mL)中之溶液中添加1,2-二溴乙烷(1.26 mL, 14.4 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(89.4 mg, 0.385 mmol)及NaOH (1346

mg, 33.6 mmol)。在110°C下攪拌反應混合物2夜，接著使其冷卻至室溫且添加1,2-二溴乙烷(1.26 mL, 14.4 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(89.4 mg, 0.385 mmol)及NaOH (1346 mg, 33.6 mmol)且在110°C下攪拌反應混合物隔夜。一旦在室溫下，用水淬滅反應混合物且在真空中濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。再次用EtOAc萃取水性物質。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由Fc (Hept:EtOAc, 100:0至95:5)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(468 mg, 37%)。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 263.92$ 。

【0431】

C.1.56. 1-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)環丙烷-1-甲酸

以1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲酸為起始物質，根據關於C.1.4.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 333.44$ 。

【0432】

C.1.56.1. 1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲酸

以1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲腈為起始物質，根據關於C.1.55.1.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 285.17$ 。

【0433】

C.1.56.2. 1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲腈

以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈(實例282-d)為起始物質，根據關於C.1.55.2.所描述之程序製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.00$ min;

$[M+H]^+ = 265.94$ 。

【0434】

C.1.57. 2-(2-乙氧基-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸甲酯(1.880 g，6.41 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.656 g，6.46 mmol)、乙酸鉀(2.535 g，25.80 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (0.525 g，0.71 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至90 °C 隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(2-乙氧基-5-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.330 g，61%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; $[M+H]^+ = 339.23$ 。

【0435】

C.1.57.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸(1.776 g，6.41 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(3.132 g，9.61 mmol)及碘甲烷(0.60 mL，9.61 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化，得到呈澄清粉紅色油狀之2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸甲酯(1.880 g，定量)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; $[M+H]^+ = 291.08$ 。

【0436】

C.1.57.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙腈(1.738 g，6.74 mmol)、水(6.5 mL)、95%硫酸(7 mL)及乙酸(8.5 mL)之混合物加熱至110 °C 保持3小時。使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙酸(1.775 g，95%)。LC-MS B: t_R = 0.85 min; 未電離。

【0437】

C.1.57.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙腈

用氰化鈉(0.461 g，9.04 mmol)處理1-溴-4-(氯甲基)-5-乙氧基-2-氟苯(1.860 g，6.95 mmol)於MeCN (18 mL)及水(2.5 mL)中之溶液且在氮氣下將混合物加熱至80°C 隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)乙腈(1.734 g，97%)。LC-MS B: t_R = 0.93 min; 未電離。

【0438】

C.1.57.4. 1-溴-4-(氯甲基)-5-乙氧基-2-氟苯

用亞硫醯氯(1.04 mL，14.30 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)甲醇(1.780 g，7.15 mmol)及氯化鋅(24.4 mg，0.17 mmol)於無水DCM (14 mL)中之混合物且在0°C 下攪拌混合物3小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀之1-溴-4-(氯甲基)-5-乙氧基-2-氟

苯(1.860 g, 97%)。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 未電離。

【0439】

C.1.57.5. (4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯(2.170 g, 7.83 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M 於THF中, 23.5 mL, 23.5 mmol)且在氮氣下, 在-78°C下攪拌混合物15分鐘, 且接著在0°C下攪拌45分鐘。經冷卻之反應混合物相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(1 mL)處理且在室溫下攪拌1小時。所得混合物經矽藻土過濾且在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化, 得到呈無色固體狀之(4-溴-2-乙氧基-5-氟苯基)甲醇(1.780 g, 91%)。LC-MS B: $t_R = 0.84$ min; 未電離。

【0440】

C.1.57.6. 4-溴-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯

在室溫下, 向4-溴-5-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(1.763 g, 6.73 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(3.287 g, 10.10 mmol)及碘乙烷(0.811 mL, 10.10 mmol)且在氮氣下, 在室溫下攪拌混合物隔夜。添加水且過濾所得固體, 用水洗滌且在高真空中乾燥, 得到呈無色固體狀之4-溴-2-乙氧基-5-氟苯甲酸甲酯(2.170 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 277.09$ 。

【0441】

C.1.58. 2-(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下, 向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939 g, 6.66

mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(1.708 g, 6.66 mmol)、乙酸鉀(2.615 g, 26.60 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (0.542 g, 0.73 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至90 °C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈深綠色油狀之2-(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.254 g, 56%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 339.23。

【0442】

C.1.58.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186 g, 7.28 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(3.213 g, 9.86 mmol)及碘甲烷(0.738 mL, 11.80 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物15分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939 g, 91%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; [M+H]⁺ = 291.10。

【0443】

C.1.58.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸

在氮氣下，將2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879 g, 7.28 mmol)、水(7 mL)、95%硫酸(8 mL)及乙酸(9 mL)之混合物加熱至110 °C保持1.5小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且倒至冰/水上。用DCM萃

取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 未電離。

【0444】

C.1.58.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈

用氰化鈉(0.527 g，10.30 mmol)處理1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124 g，7.94 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中之溶液且在氮氣下將混合物加熱至80°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879 g，92%)。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 未電離。

【0445】

C.1.58.4. 1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯

用亞硫醯氯(1.14 mL，15.60 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947 g，7.82 mmol)及氯化鋅(26.6 mg，0.19 mmol)於無水DCM (25 mL)中之混合物且在0°C下攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈透明油狀之1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 未電離。

【0446】

C.1.58.5. (4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920 g，10.00 mmol)於無水THF (30 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M

於甲苯中，30.1 mL，30.1 mmol)且在氮氣下，在-78℃下再攪拌混合物45分鐘。接著使反應混合物升溫至0℃且相繼用水及2.8 N NaOH水溶液處理。添加EtOAc，分離各層且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3）純化，得到呈無色固體狀之(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947 g，78%)。LC-MS B: t_R = 0.85 min; 未電離。

【0447】

C.1.58.6. 4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯

在室溫下，向4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸(3.000 g，12.80 mmol)於無水DMF (25 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(3.529 g，25.50 mmol)及碘乙烷(2.05 mL，25.50 mmol)且在氮氣下，在80℃下攪拌混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC（自庚烷至庚烷/EtOAc=3/1）純化，得到呈黃色油狀之4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920 g，79%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; $[M+H]^+$ = 291.09。

【0448】

C.1.59. 2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮氣流使2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.600 g，3.03 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啶)(0.470 g，1.82 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚物(21.5 mg，0.0325 mmol)及4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶(20 mg，0.074 mmol)於THF (15 mL)中之混合物脫氣且在氮氣下，在80℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且藉由FC（自

庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化殘餘物，得到呈透明油狀之2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.671 g，68%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 325.24$ 。

【0449】

C.1.59.1. 2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮氣將2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.655 g，7.04 mmol)、正丙基三氟硼酸鉀(1.223 g，7.74 mmol)及碳酸銨(6.881 g 21.10 mmol)於甲苯(24 mL)及水(12 mL)中之混合物脫氣三次。接著添加乙酸鈣(II)(79 mg，0.35 mmol)及RuPhos (0.346 g，0.70 mmol)且在氮氣下將混合物加熱至95℃隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.336 g，96%)。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 199.26$ 。

【0450】

C.1.59.2. 2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸(2.000 g，9.05 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(5.895 g，18.10 mmol)及碘甲烷(1.14 mL，18.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(2.183 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 未電離。

【0451】

C.1.60. 3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)丙酸甲酯

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899 g, 3.26 mmol)於無水DMF (10 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(0.835 g, 3.26 mmol)、乙酸鉀(1.278 g, 13.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (265 mg, 0.35 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至90℃隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈淺黃色油狀之3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)丙酸甲酯(0.752 g, 72%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 321.22。

【0452】

C.1.60.1. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸(1.000 g, 3.86 mmol)於無水DMF (10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(2.515 g, 7.72 mmol)及碘甲烷(0.485 mL, 7.72 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=7/3)純化，得到呈透明油狀之3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899 g, 85%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 未電離。

【0453】

C.1.61. 2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

用氮氣流將2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.365 g, 1.64 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙(1,3,2-二氧硼啉)(0.253 g, 0.98 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚物(11 mg, 0.0164 mmol)及4,4'-二-第三丁基-2,2'-聯吡啶(11 mg, 0.039 mmol)於THF (8 mL)中之混合物脫氣且在氮氣下，在80°C下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.473 g, 83%)。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 349.15$ 。

【0454】

C.1.61.1. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.401 g, 1.93 mmol)於無水DMF (8 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.941 g, 2.89 mmol)及碘甲烷(0.145 mL, 2.31 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.364 g, 85%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; 未電離。

【0455】

C.1.61.2. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸

在氮氣下，將2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306 g, 1.62 mmol)、氫氧化鉀(0.272 g, 4.85 mmol)於EtOH (3 mL)及水(3 mL)中之

混合物加熱至110°C 保持2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。相繼添加1 M HCl水溶液及DCM，分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.296 g，88%)。LC-MS B: t_R = 0.68 min; 未電離。

【0456】

C.1.61.3. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈

用氰化鈉(0.217 g，4.29 mmol)處理2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩(0.426 g，2.14 mmol)於無水DMSO (10.5 mL)中之溶液且在氮氣下將混合物加熱至80°C 保持75分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。用Et₂O萃取所得混合物三次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=4/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306 g，75%)。LC-MS B: t_R = 0.78 min; 未電離。

【0457】

C.1.61.4. 2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩

用亞硫醯氯(0.291 mL，3.99 mmol)逐滴處理經冷卻(0°C)之(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(0.360 g，2.00 mmol)及氯化鋅(7 mg，0.049 mmol)於無水DCM (20 mL)中之混合物且在室溫下攪拌混合物3小時。混合物冷卻至0°C，用亞硫醯氯(0.291 mL，3.99 mmol)逐滴處理且在室溫下再攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黑色油狀之2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩(0.328 g，83%)。LC-MS B: t_R = 0.82 min; 未電離。

【0458】

C.1.61.5. (3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇

向經冷卻(-78°C)之3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.450 g, 6.97 mmol)於無水THF (50 mL)中之溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M 於THF中, 21.0 mL, 21.0 mmol)。在氮氣下, 在-78°C下再攪拌混合物20分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌20分鐘, 且相繼用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(2 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且攪拌1小時。所得混合物經矽藻土過濾, 用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化, 得到呈淡黃色油狀之(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(1.075 g, 86%)。LC-MS B: t_R = 0.63 min; 未電離。

【0459】

C.1.61.6. 3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯

在室溫下, 向3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸(0.500 g, 2.45 mmol)於無水DMF (4 mL)中之溶液中相繼添加碳酸銨(1.196 g, 3.67 mmol)及碘甲烷(0.185 mL, 2.94 mmol)且在室溫下攪拌混合物40分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc=1/1)純化, 得到呈無色油狀之3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(0.495 g, 97%)。LC-MS B: t_R = 0.81 min; 未電離。

【0460】

D- 製備實例**一般程序A：與Pd(PPh₃)₄之鈴木偶合**

用氫氣吹掃各別嘧啶鹵化物衍生物(A3)(0.15 mmol)、各別酮酸衍生

物(A4)(0.18 mmol)及2 M K_2CO_3 (0.3 mL, 0.6 mmol)於乙醇(3 mL)中之混合物，添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0075 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物隔夜。或者，反應可在MW裝置中，在120°C下進行15-30分鐘。反應混合物經0.45 μm Glass MicroFiber過濾器過濾，用EtOH/MeCN及DMF洗滌。藉由製備型HPLC或FC純化濾液。或者，用水稀釋，視需要調節pH值且用EtOAc萃取(3次)。將經合併之有機萃取物乾燥($MgSO_4$)且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0461】

一般程序B：與 $Pd(PPh_3)_4$ 之鈴木偶合，接著進行酯水解

用氬氣吹掃各別嘧啶鹵化物衍生物(A3)(0.15 mmol)、各別酰胺衍生物(A4)(0.18 mmol)及2 M K_2CO_3 (0.3 mL, 0.6 mmol)於EtOH (3 mL)中之混合物，添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0075 mmol)，且在90°C下加熱反應混合物隔夜。或者，反應可在MW裝置中，在120°C下進行15-30分鐘。添加NaOH (32%溶液，0.5 mL)，且在室溫下攪拌反應混合物2-20小時或在90°C下攪拌0.5-20小時。接著經0.45 μm Glass MicroFiber過濾器過濾，用EtOH及水洗滌。濾液藉由製備型HPLC直接純化或用1 N HCl稀釋，且用EtOAc萃取3次。將經合併之有機萃取物乾燥($MgSO_4$)且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0462】

一般程序C：與 $PdCl_2(dppf)$ 之鈴木偶合，接著進行酯水解

用氬氣吹掃各別嘧啶鹵化物衍生物(A3)(0.15 mmol)、各別酰胺衍生物(A4)(0.18-0.3 mmol)及 Cs_2CO_3 (0.75 mmol)於THF (4 mL)及水(0.5 mL)中之混合物，添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈣(II)與DCM之錯

合物(0.015 mmol)，且在80℃下加熱反應混合物隔夜。添加NaOH (32% 溶液，0.5 mL)，且在80℃下攪拌反應混合物2-20小時。接著經0.45 μ m Glass MicroFiber過濾器過濾，用EtOH及水洗滌。濾液藉由製備型HPLC直接純化或用1 N HCl稀釋，且用EtOAc萃取3次。將經合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0463】

一般程序D：磷介導之SNA_r

向6-羥基-嘧啶衍生物(0.1 mmol)於DMF (1 mL)及TEA (0.4 mmol)中之溶液中添加PyBOP (0.16 mmol)。在室溫下攪拌溶液15分鐘-1小時，接著添加各別芳基-乙胺(0.125 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用幾滴水處理且藉由製備型HPLC純化。或者，反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。視需要藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。或者，用DBU (0.15 mmol)及BOP (0.13 mmol)處理6-羥基-嘧啶衍生物(0.1 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌溶液15分鐘-1小時，接著添加各別芳基-乙胺(0.125 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物2-20小時。使反應混合物冷卻至室溫且用幾滴水處理且藉由製備型HPLC純化。或反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。視需要藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0464】 以下表4中列舉之實例1-155之化合物係藉由對嘧啶鹵化物衍生物A.1.1. - A.1.13.、A.2.1. - A.2.3.、B.1.1. - B.1.9.與酰胺衍生物或酰胺衍生物C.1.1. - C.1.31.之偶合物應用上文所提及之程序A、B或C中之任一者來製備。

表4：實例1-155

實例	化合物	t _R [min] (LC-MS)	MS資料 m/z [M+H] ⁺
1	5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸	0.82 (A)	457.99
2	5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	426.3
3	5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	424.2
4	5-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.2 (C)	442.2
5	5-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	474
6	3-甲基-5-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	394.2
7	5-{6-[2-(2-乙基-5-氟-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	440.2
8	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (C)	404.4
9	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸	1.0 (C)	470.1
10	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸	1.0 (C)	438.1
11	4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸	1.1 (C)	474.2
12	4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	479
13	4-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	0.9 (C)	477.2
14	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	450.3
15	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸 (*1)	0.78 (A)	500.12
16	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	0.77 (A)	452.02
17	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	468.2
18	4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸 (*1)	0.9 (C)	420.3
19	4-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.1 (C)	484.2
20	4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.1 (C)	504.2
21	4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-	1.0 (C)	468.2

	甲基硫基-苯甲酸 (*1)		
22	4-{6-[2-(2-乙基-5-氟-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	0.80 (A)	466.04
23	4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	488.2
24	4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸 (*1)	0.9 (C)	436.2
25	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	472.2
26	5-{6-[2-(2-氟基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	482.9
27	5-{6-[2-(2-氟基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.88 (A)	480.94
28	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	488.2
29	5-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	488.4
30	5-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	504.2
31	5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	490.3
32	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	472.2
33	5-[6-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (C)	426.1
34	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (C)	472.1
35	5-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	458.1
36	5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	454.1
37	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	456.1
38	5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.1 (C)	488
39	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-5-氟-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.2 (C)	470.1
40	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯甲酸	0.9 (C)	484.1
41	5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羟基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸 (*1)	1.0 (C)	488
42	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	464.1
43	2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	450

44	2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	434.3
45	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸	1.1 (C)	464.2
46	5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸	1.0 (C)	496.3
47	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氟-6-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	468.3
48	2-氟-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	454.1
49	2-氟-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基硫基-苯甲酸	0.9 (C)	438.2
50	2-氯-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基硫基-苯甲酸	1.1 (C)	484.2
51	2-氯-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	454.3
52	(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸	1.1 (C)	485.9
53	4-{6-[2-(2-氟基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.0 (C)	477.3
54	4-{6-[2-(2-氟基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	0.9 (C)	475.2
55	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	482
56	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.78 (A)	466.20
57	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	498
58	4-{6-[2-(2-溴-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	529.3
59	4-{6-[2-(2-氯-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	485.9
60	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.0 (C)	448.3
61	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	466.4
62	2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	466.3
63	4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.1 (C)	502.4
64	4-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	465.9
65	4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	486.2
66	4-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-	1.1 (C)	482.1

	乙氧基-苯甲酸		
67	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (C)	466.3
68	4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	452.3
69	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	450.3
70	4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.0 (C)	482.3
71	4-{6-[2-(5,7-二氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸	1.1 (C)	486.4
72	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (C)	434.3
73	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	0.9 (C)	418.3
74	4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-6-甲基-苯甲酸	0.9 (C)	466.3
75	4-{6-[2-(2-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	454.2
76	6-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸	0.80 (A)	444.15
77	6-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸	0.9 (C)	444.4
78	5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸	0.9 (C)	444.2
79	5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮[互變異構形式：5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇]	0.9 (C)	462.2
80	2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-6-甲酸	1.1 (C)	461.3
81	5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-異噁唑-3-醇 [互變異構形式：5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮]	1.0 (C)	461.3
82	2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-甲酸	1.0 (C)	461.3
83	4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯甲酸	1.0 (C)	494
84	2-環丙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	494.4
85	2-環丙氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	496
86	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酸 (*1)	0.9 (C)	482
87	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基	1.1 (C)	478.1

	硫基-苯甲酸		
88	4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸	1.1 (C)	464
89	4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	448.4
90	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙基硫基-苯甲酸	1.1 (C)	478.1
91	2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	464.2
92	2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.0 (C)	448.2
93	2-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸	1.1 (C)	482
94	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯甲酸	1.1 (C)	478
95	(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸甲酯	1.2 (C)	500.3
96	(E)-3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙烯酸	1.2 (C)	498.2
97	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸	1.1 (C)	500.3
98	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸	1.1 (C)	512.3
99	4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	480.3
100	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸	1.1 (C)	480
101	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸	1.1 (C)	512.3
102	4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸	1.2 (C)	516.4
103	2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯甲酸	0.9 (C)	480
104	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.9 (C)	491.3
105	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.9 (C)	496
106	(4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.9 (C)	496.1
107	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.9 (C)	480.3
108	(4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.9 (C)	466
109	(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.9 (C)	462.3

110	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.9 (C)	480.1
111	(4-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	1.0 (C)	496.1
112	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸	0.9 (C)	480.3
113	(4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	1.0 (C)	500
114	(4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	1.0 (C)	516.4
115	2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	488
116	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸	1.1 (C)	520
117	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.8 (C)	512.1
118	(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸 (*1)	0.9 (C)	496.1
119	(2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸	0.9 (C)	496.3
120	(4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸	0.8 (C)	482.3
121	(4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸	0.8 (C)	512
122	(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸 (*1)	0.8 (C)	478.2
123	(4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-乙酸 (*1)	0.8 (C)	513.2
124	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸 (*1)	0.8 (C)	480.3
125	{4-[6-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-2-乙氧基-苯氧基}-乙酸	0.8 (C)	450.3
126	rac-2-(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-丙酸	0.9 (C)	476
127	2-丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	494.3
128	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基胺基)-乙酸	0.8 (C)	495.2
129	2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	460.3
130	2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	490.2
131	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(氧雜環丁-3-基硫基)-苯甲酸	1.0 (C)	492.4
132	4-[6-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-2-環丁氧基-苯甲酸	1.0 (C)	446.3

133	4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸	0.81 (A)	508.01
134	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	508.1
135	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸	1.1 (C)	524.4
136	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	492.3
137	4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸 (*1)	1.1 (C)	478.3
138	2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	492
139	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	492
140	2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	476.3
141	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	510
142	{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺	1.0 (C)	490
143	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸 (*1)	0.9 (C)	510.3
144	2-丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	512.3
145	N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-草胺酸	1.0 (C)	509.4
146	2-環丁氧基-3-氟-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	526.3
147	4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-3-氟-苯甲酸	1.1 (C)	526.3
148	2-環丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	510
149	2-環丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.1 (C)	526.1
150	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯甲酸	1.1 (C)	528.3
151	4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-6-氟-苯甲酸	1.1 (C)	526.1
152	2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	506
153	4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環戊基氧基-苯甲酸	1.2 (C)	538.1
154	2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.2 (C)	490.2
155	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸 (*1)	1.1 (C)	506.3

嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-乙氧基-4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]		
--	--	--

【0465】

實例156：3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-胺磺醯基噻吩-2-甲磺胺

使3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(實例32, 75 mg, 0.159 mmol)溶解於DMSO/THF (2:1)(3.3 mL)中且添加CDI (38.7 mg, 0.239 mmol)。反應混合物在60℃下加熱1小時, 冷卻至室溫且用磺醯胺(33.6 mg, 0.35 mmol)及DBU (0.0594 mL, 0.398 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物2小時。添加2 M HCl (5 mL), 過濾沈澱物, 接著藉由製備型HPLC純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(29 mg, 33%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 550.11$ 。

【0466】

實例157：N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧基)-甲磺醯胺

用3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸及甲磺醯胺, 根據關於實例156之合成所描述之程序獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 549.13$ 。

【0467】

實例158：{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺

用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(A.1.4.1.)及6-(4-乙

氧基-5-(1H-四唑-5-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-醇，根據一般程序D獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 496.11$ 。

【0468】

a) 6-(4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-醇

用含4 M HCl之二噁烷(0.5 mL)處理4-(4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)噻吩-2-基)-6-甲氧基嘧啶(30 mg, 0.0986 mmol)且在55-60°C下攪拌反應混合物隔夜。接著在減壓下濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(12 mg, 42%)。LC-MS B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 291.04$ 。

【0469】

b) 4-(4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)噻吩-2-基)-6-甲氧基嘧啶

向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈(72 mg, 0.276 mmol)於甲苯(2.1 mL)中之溶液中添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.0544 mL, 0.413 mmol)及氧化(二丁基)錫(6.86 mg, 0.0276 mmol)。在110°C下，在密封管中攪拌反應混合物隔夜。蒸發溶劑，接著使殘餘物溶解於MeOH中且用2 M NaOH調整至pH = 10。根據標準釋獲方案(catch&release protocol)，將溶液裝載於PE_AX濾筒上，得到呈黃色固體狀之標題化合物(43 mg, 51%)。LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 305.06$ 。

【0470】

c) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

在0°C下，向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺(6940 mg, 22.4 mmol)於DMF (130 mL)中之懸浮液中逐份添加三聚氯化氰

(6248 mg, 33.5 mmol)。接著，在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。在0℃下冷卻且用水稀釋。濾出固體，相繼用水及EtOAc洗滌且在高真空中乾燥。用EtOAc萃取濾液兩次，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。合併兩份固體，得到呈米色固體狀之標題化合物(5.49 g, 94%)。LC-MS B: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 262.26$ 。

【0471】

d) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺

在室溫下，向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸(7410 mg, 26.4 mmol)於THF (140 mL)中之溶液中添加CDI (4861 mg, 29.1 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，接著添加NH₄OH (25%溶液, 61.1 mL, 397 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，接著在減壓下濃縮且在2 N HCl中濕磨殘餘物。濾出標題化合物，在高真空中乾燥且以黃色固體狀獲得(6.94 g, 94%)。LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 280.22$ 。

【0472】

e) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸

在室溫下，攪拌3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(7870 mg, 26.2 mmol)於MeOH (210 mL)及2 M NaOH (38.8 mL, 419 mmol)中之懸浮液隔夜。接著用24.5% HCl (8 N)(60 mL)酸化，在真空中移除MeOH且過濾漿料，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.41 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 281.19$ 。

【0473】

f) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

在氮氣流下，使3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(10520 mg, 30 mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(4645 mg, 31.5 mmol)、二氯(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)鈀(II)二氯甲烷加合物(2449 mg, 3 mmol)及單水合磷酸三鉀(20719 mg, 90 mmol)於水(4 mL)及DMF (150 mL)中之混合物脫氣20分鐘，接著在室溫下攪拌1小時15分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物，在真空中濃縮濾液，將殘餘物分配於水與EtOAc之間。有機層再用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc, 1:0至0:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.87 g, 89%)。LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 295.18$ 。

【0474】

f) 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯，根據C.1.1.之合成製備標題化合物且以白色固體形式獲得；LC-MS B: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 313.13$ 。

【0475】

實例159：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基氨基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇] (*1)

用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺 (A.1.4.1.)及3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，根據一般程序D獲得呈淡棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 512.12$ 。

【0476】

a) 3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇 (5180 mg, 12.1 mmol) 於 HCl (4 M 於二噁烷中, 100 mL) 中之懸浮液在 100°C 下加熱隔夜, 冷卻至室溫且部分移除溶劑。濾出固體殘餘物, 用水洗滌且在高真空中乾燥, 得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 307.01$ 。

【0477】

b) 3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

向 3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒 (6930 mg, 22.6 mmol) 及 DBU (8.62 mL, 56.5 mmol) 於二噁烷/DMSO (3:2, 220 mL) 中之混合物中添加 CDI (5498 mg, 33.9 mmol)。在 100°C 下攪拌反應混合物 30 分鐘, 接著冷卻至室溫。蒸發溶劑且在 2 N HCl 中濕磨, 得到呈黃色固體狀之標題化合物 (7.15 g, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 321.14$ 。

【0478】

c) 3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒

使 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒 (實例 158-c, 6860 mg, 24.7 mmol)、TEA (10.3 mL, 74 mmol) 及羥基胺鹽酸鹽 (2.59 mL, 61.7 mmol) 於 EtOH (220 mL) 中之懸浮液回流 3 小時, 接著冷卻至室溫且用水 (30 mL) 處理。濾出黃色固體且在高真空中乾燥。濃縮濾液且固體在水中濕磨, 濾出且與第一批組合。獲得呈黃色固體狀之標題化合物 (6.93 g, 95%)。LC-MS B: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 295.23$ 。

【0479】

實例160：4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸

向4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(59 mg, 0.2 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加TEA (0.14 mL, 1.0 mmol)及PyBop (156 mg, 0.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物幾分鐘直至完全溶解且添加2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(A.1.4.1.)(56 mg, 0.25 mmol)。在MW裝置中，在100℃下加熱反應混合物30分鐘。添加10% NaOH (0.721 mL, 2 mmol)且在70℃下攪拌反應混合物隔夜。藉由製備型LC-MS純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 473.11$ 。

【0480】

a) 4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯，根據關於實例159-a之合成所描述之程序獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 296.15$ 。

【0481】

b) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在氬氣下，在室溫下，向4-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1730 mg, 6.15 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2168 mg, 15.4 mmol)且在60℃下加熱反應混合物。添加碘乙烷(0.749 mL, 9.23 mmol)且在75℃下攪拌反應混合物隔夜。接著冷卻至室溫且添加水(75 mL)。用DCM萃取水層，將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色固體之粗標題化合物(1.75 g, 76%)。LC-MS B: $t_R =$

1.04 min; $[M+H]^+ = 310.24$ 。

【0482】

c) 4-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在室溫下，向6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳醯胺(1000 mg, 5.85 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液中相繼添加吡啶(1.9 mL, 23.4 mmol)及溴丙二酸二乙酯(1.52 mL, 8.19 mmol)。在回流下加熱反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫且用2 N HCl處理。濾出產物。分離濾液之層且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾，蒸發至乾燥。殘餘物與第一批合併，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.73 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 282.18$ 。

【0483】

實例161：4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸

使用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺 (A.1.4.1.)及4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯，根據關於實例160之合成所描述之程序獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 457.02$ 。

【0484】

a) 4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯，根據關於實例159-a之合成所描述之程序獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+ = 266.26$ 。

【0485】

b) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

向2-氯-3-側氧基戊酸甲酯(0.96 mL, 6.5 mmol)於EtOH (30 mL)中之溶液中添加6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳醯胺(1000 mg, 5.91 mmol)且使混合物回流隔夜。添加2-氯-3-側氧基戊酸甲酯(1.31 mL, 8.86 mmol)且使反應混合物再回流24小時，接著在室溫下冷卻且用水(15 mL)處理，冷卻至0°C。濾出沈澱物，用MeOH沖洗且在高真空中乾燥，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物(485 mg, 28%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 294.20$ 。

【0486】

實例162：3-(4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-乙氧基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇] (*1)

用2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(A.1.4.1.)及3-(4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，根據一般程序D獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.14$ min; $[M+H]^+ = 513.02$ 。

【0487】**a) 3-(4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇**

用3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，根據關於實例159-a之合成所描述之程序獲得呈微黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 308.17$ 。

【0488】

b) 3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用4-乙氧基-N'-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，根據關於實例159-b之合成所描述之程序獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 321.93$ 。

【0489】

c) 4-乙氧基-N'-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，根據關於實例159-c之合成所描述之程序獲得呈深黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+ = 296.17$ 。

【0490】

d) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

在0°C下，向4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲醛(465 mg, 1.75 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加NH₄OH (25%, 4.05 mL, 26.3 mmol)及I₂ (1824 mg, 7.19 mmol)且在室溫下攪拌混合物3小時。接著，將其倒入10 mL 40% NaHSO₃ (15 mL)中且用EtOAc萃取，經MgSO₄乾燥且在真空中濃縮，得到呈橙色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 263.25$ 。

【0491】

e) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲醛

使4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(實例147-b, 706 mg, 2.64 mmol)於THF (20 mL)中之混合物冷卻至-78°C且逐滴添加DIBAL-H (1 M於THF中, 5.28 mL, 5.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在0°C下，藉由相繼逐滴添加水(200 μ L)，接著10% NaOH (400

μL)且最終水(600 μL)來淬滅混合物。鋁沈澱物經矽藻土墊過濾且用EtOAc沖洗。濾液經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且添加 MnO_2 (2701 mg, 26.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，接著經矽藻土墊過濾且用EtOAc沖洗。在減壓下濃縮濾液，得到呈淺橙色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.25$ 。

【0492】

實例163：3-(4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-乙基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(5-氟-2,7-二甲基苯并[b]噻吩-3-基)乙-1-胺(A.1.4.1.)，根據一般程序D獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497.00$ 。

【0493】

a) 3-(4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，根據關於實例159-a之合成所描述之程序獲得呈灰色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.64$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.17$ 。

【0494】

b) 3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

用4-乙基-N'-羥基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，根據關於實

例159-b之合成所描述之程序獲得呈淺橙色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 320.21$ 。

【0495】

c) 4-乙基-N'-羥基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，根據關於實例159-c之合成所描述之程序獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 294.21$ 。

【0496】

d) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲脒胺，根據關於實例158-c之合成所描述之程序獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 261.29$ 。

【0497】

e) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲脒胺

用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸，根據關於實例158-d之合成所描述之程序獲得呈橙色固體之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 279.25$ 。

【0498】

f) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸

用10% NaOH (5.58 mL, 15.5 mmol)處理4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(實例161-b, 1000 mg, 3.09 mmol)於1:1 THF/MeOH (15 mL)中之冷凍溶液且在室溫下攪拌20小時。在減壓下移除溶劑，用Et₂O萃取水相一次。接著水相用2 N HCl酸化且用EtOAc萃取(3

次)。經合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(522 mg，64%)。LC-MS B: t_R = 0.88 min; [M+H]⁺ = 280.24。

【0499】 以下表5中列舉之實例164-205之化合物係藉由對嘧啶鹵化物衍生物A.1.1. - A.1.15.與酰胺衍生物或酰胺衍生物C.1.1. - C.1.54.之偶合物應用上文所提及之程序A、B或C中之任一者來製備。

表5：實例164 - 205

實例	化合物	t _R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
164	(4-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.854	489.3
165	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-6-氟-苯基)-乙酸	1.047	509.3
166	4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基硫基-苯甲酸	1.202	492.3
167	4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸 (*1)	1.076	473
168	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.858	475
169	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.965	503.3
170	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸 (*1)	0.951	487.3
171	(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.945	503.2
172	4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸 (*1)	1.09	489.1
173	4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸 (*1)	0.916	445
174	(4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.771	443.1
175	(4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.82	457.1
176	3-(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸 (*1)	0.863	519.2
177	3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.023	462.3

178	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺	0.84	421.4
179	2-乙基硫基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.1	482.3
180	3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羥基-環丁-3-烯-1,2-二酮	0.849	474.1
181	2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸甲酯	1.202	464.3
182	(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯基)-乙酸 (*1)	1.014	492.2
183	[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.858	417
184	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁氧基-苯甲酸 (*1)	1.168	494
185	(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸 (*1)	0.911	464.3
186	(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸 (*1)	0.965	478.3
187	(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸 (*1)	1.134	520.3
188	N-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-甲醯胺	0.82	421.3
189	(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-側氧基-乙酸	0.984	494.1
190	(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.974	494.1
191	N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-甲醯胺	0.922	465.3
192	(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸 (*1)	0.959	494.1
193	2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.018	450.3
194	(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸 (*1)	0.926	478.3
195	2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.046	478.2
196	(2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸 (*1)	0.95	492.3
197	(3-乙基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸 (*1)	1.067	470.3
198	(2-氯-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸 (*1)	1.018	484
199	3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-2-甲酸 (*1)	0.994	455.3
200	1-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-	0.824	439.3

	嘧啶-4-基}-1H-吡咯-2-甲酸 (*1)		
201	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸 (*1)	0.868	453.3
202	5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-異噁唑-3-醇 [互變異構形式：5-(2-乙氧基-4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮]	1.098	505.3
203	5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇 [互變異構形式：5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基-苯基)異噁唑-3(2H)-酮]	1.028	491.3
204	(E)-3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-丙烯酸 (*1)	0.945	448
205	5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸 (*1)	0.815	425

【0500】

實例206：4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲醯胺

向4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(實例45，0.08 mmol)、氯化銨(5.7 mg，0.096 mmol)、DIPEA (0.0438 mL，0.256 mmol)於DMF (0.6 mL)中之溶液中添加HATU (31.9 mg，0.084 mmol)於DMF (0.2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物3天，接著藉由製備型LC-MS直接純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(15 mg，40%)。LC-MS C: t_R = 0.926 min; [M+H]⁺ = 463.3。

【0501】 用4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(實例45)及相應的市售胺，根據關於實例206所描述之程序合成以下實例：

表6

實例	化合物	t _R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
207	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯甲醯胺	0.974	535
208	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺	1.003	521.2
209	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺	0.897	507.3
210	4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-2-丙基-苯甲醯胺	0.965	477.2

【0502】 用2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(實例56)及相應的市售胺，根據關於實例206所描述之程序合成以下實例：

表7

實例	化合物	t _R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
211	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺	0.922	509.1
212	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-苯甲醯胺	1.003	479.3
213	2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺	0.951	465.3

【0503】 藉由對嘧啶鹵化物衍生物A.1.1. - A.1.15.與市售醯酸衍生物或醯酸衍生物C.1.1. - C.1.XX.之偶合物應用上文所提及之一般程序A、B或C中之任一者，合成以下實例：

實例	化合物	t _R [min] (LC-MS方法)	MS資料m/z [M+H] ⁺
214	2-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-吡唑-1-基)-2-甲基-丙酸(*1)	0.824 (C)	454.3
215	1-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-環丙烷甲酸(*1)	0.97 (C)	506.2
216	(2-乙氧基-3-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.985 (C)	498.3
217	(2-乙氧基-5-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	1.01 (C)	498.3
218	1-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-環丙烷甲酸(*1)	1.015 (C)	504.1

	基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-環丙烷甲酸 (*1)		
219	(5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸 (*1)	1.126 (C)	484.3
220	(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸 (*1)	1.187 (C)	508.2
221	2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-甲酸 (*1)	1.197 (C)	461.3
222	2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并[b]噻吩-7-甲酸 (*1)	1.262 (C)	478.2
223	3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-丙酸 (*1)	0.62 (B)	480.24

【0504】

II. 生物學分析法

可進一步表徵本發明之化合物：關於其一般藥物動力學及藥理學特性，使用此項技術中熟知之習知分析法，諸如血管生成分析法或腫瘤生長抑制分析法，或例如關於其在不同物種(諸如大鼠或犬)中之生物利用度；或針對其關於藥物安全性及/或毒理學特性之特性，使用此項技術中熟知之習知分析法，例如關於細胞色素P450酶抑制及時間依賴性抑制、孕烷X受體(PXR)活化、麩胱甘肽結合或光毒性行為。

【0505】

腫瘤生長抑制分析法

EMT-6小鼠腫瘤模型

EMT-6細胞株係由BALB/cCRGL小鼠中在植入增生性乳腺腺泡結節後產生可移植鼠類乳房癌瘤 (Volence FJ 等人, J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44) 建立，獲自 ATCC (美國菌種保存中心 (American Type culture collection), Manassas, Virginia, USA)。

【0506】 EMT-6腫瘤細胞在含有2 mM L-麩醯胺酸之補充有10%胎牛血清的RPMI 1640中，在潮濕氛圍(5% CO₂，95%空氣)中，在37℃下以單層形式生長。對於實驗使用，用胰蛋白酶使腫瘤細胞與培養燒瓶分

離。細胞在血球計中計數且藉由錐蟲藍拒染法評估其存活力。

【0507】 在雌性BALB/c小鼠中，藉由將含 1×10^6 個EMT-6細胞之200 μ L RPMI 1640皮下注射至右側腹或藉由將含 2.5×10^5 個EMT-6細胞之50 μ L RPMI1640注射至乳房脂肪墊組織中來誘發腫瘤。對於後一種注射，雌性BALB/c小鼠經異氟醚麻醉且在外側胸部上之皮膚中製造5 mm切口以暴露乳房脂肪墊組織。在注射腫瘤細胞後，胸表面用95%乙醇潮濕之棉花拭子輕擦，以殺死可能自注射位點漏出之腫瘤細胞。小鼠皮膚用4-0 crinerce縫合線縫合。

【0508】 每天監測動物之行為及存活，且每週兩次監測體重及腫瘤生長。用測徑規量測腫瘤尺寸且根據下式計算腫瘤體積：腫瘤體積=(寬度²×長度)/2。

【0509】 當腫瘤達到60至100 mm³ (視實驗而定)時，開始用EP2及/或EP4拮抗劑處理，且每天提供化合物保持至少3週。

【0510】 在研究結束時量測腫瘤重量。

【0511】

生物學活體外分析法

根據以下實驗方法測定式(I)化合物對EP2及EP4受體之拮抗活性。

【0512】 該分析法係使用來自DiscoverX之PathHunterTM HEK 293 PTGER2及PTGER4 b-抑制蛋白細胞株。該系統係基於酶片段互補技術。b-半乳糖酶之兩個互補片段在經穩定轉染之細胞內表現。b-gal之較大部分(稱為EA，表示酶受體)與b-抑制蛋白2之C端融合。較小片段，稱為ProLinkTM標籤，在C端與PTGER2 (EP2)或PTRGER4 (EP4)融合。在活化時，募集b-抑制蛋白，其迫使ProLink與EA相互作用，允許b-gal之兩個

片段互補且形成能夠水解受質且產生化學發光信號之功能性酶。

【0513】

hEP2 b-抑制蛋白分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使HEK 293 PTGER2 b-抑制蛋白細胞(DiscoverX 93-021-4C1)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: DMEM + 格魯塔瑪(Glutamax)-I (Invitrogen 32430)/10% FCS，1%青黴素(Penicilin)/鏈黴素(streptomycin))中。384孔盤(白色，具有白色底部，Greiner 781080)之每孔5000個細胞接種在每孔20 μ l GM中。盤在37°C、5% CO₂下培育24小時。

【0514】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍10 μ M-2 nM或1 μ M-0.2 nM)。

【0515】 在5 μ M最終濃度下使用PGE2 (Cayman 14010，儲備溶液：10 mM於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0516】 將五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在37°C下預先培育15分鐘。接著將五微升PGE2 (最終濃度5 μ M)轉移至分析盤中。盤在37°C下培育120分鐘。

【0517】 使PathHunter Glo偵測套組組分解凍且根據製造商說明書分別混合：1份Galacton Star受質與5份Emerald IIITM溶液，及19份PathHunter細胞分析緩衝液。將十二微升試劑轉移至分析盤中且在黑暗中，在室溫下培育1小時。用BMG Fluostar Optima讀取器根據製造商說明書讀取螢光計數。

【0518】 對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，活性百分比計

算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0519】 IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0520】

hEP4 b-抑制蛋白分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使HEK 293 PTGER4 b-抑制蛋白細胞(DiscoverX 93-030-4C1)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: DMEM + 格魯塔瑪-I (Invitrogen 32430)/10% FCS，1%青黴素/鏈黴素)中。384孔盤(白色，具有白色底部，Greiner 781080)之每孔5000個細胞接種在每孔20 μ l GM中。盤在37°C、5% CO₂下培育24小時。

【0521】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍10 μ M-2 nM或1 μ M-0.2 nM)。

【0522】 在20 nM最終濃度下使用PGE2 (Cayman 14010，儲備溶液：100 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0523】 將五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在37°C下預先培育15分鐘。接著將五微升PGE2 (最終濃度20 nM)轉移至分析盤中。盤在37°C下培育120分鐘。

【0524】 使PathHunter Glo偵測套組組分解凍且根據製造商說明書分別混合：1份Galacton Star受質與5份Emerald IIITM溶液，及19份PathHunter細胞分析緩衝液。將十二微升試劑轉移至分析盤中且在黑暗中，在室溫下培育1小時。用BMG Fluostar Optima讀取器根據製造商說明書讀取螢光計數。

【0525】 對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，活性百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0526】 IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0527】 亦根據以下實驗方法測定式(I)化合物對EP2及EP4受體之拮抗活性。

【0528】 使用內源性表現EP4或EP2之人類腫瘤細胞株且監測在PGE₂刺激時細胞中之cAMP累積。SF295神經膠母細胞瘤細胞表現高內源性EP2且未表現EP4，而BT549乳癌細胞表現高內源性EP4含量及極低EP2含量。

【0529】 作為cAMP之偵測方法，使用HTRF (均相時差式螢光)Cisbio套組(HTRF cAMP動態2套組20'000測試Cisbio目錄號62AM4PEC)，其係基於使用穴狀化合物標記之抗cAMP抗體及d2標記之cAMP的競爭性免疫分析。藉由細胞產生之原生cAMP或未標記之cAMP (用於標準曲線)與以外源方式添加之d2標記之cAMP (受體)競爭結合於單株抗cAMP-Eu3+穴狀化合物(供體)。僅在經標記之抗cAMP抗體結合經d2標記之cAMP時才獲得FRET信號(螢光共振能量轉移)，因此特定信號(亦即能量轉移)與標準或樣品中cAMP之濃度成反比。

【0530】

hEP2 cAMP分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使SF295細胞(NCI/第0503170號)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1%青黴素/鏈黴素)中。將細胞計數，洗滌

且再懸浮於分析緩衝液(AB；HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA；2 mM IBMX)中。將含4'000個細胞之5 μ l AB接種於小體積384孔盤(黑色，具有平坦底部，Greiner 784076)之每個孔中。

【0531】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍30 μ M-0.4 nM；30 μ M-0.015 nM或1 μ M-0.01 nM)。

【0532】 在75 nM最終濃度下使用PGE₂ (Cayman 14010，儲備溶液：75 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0533】 將二點五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在室溫下預先培育45分鐘。接著，將2.5微升PGE₂ (最終濃度75 nM)轉移至分析盤中。盤在室溫下培育30分鐘。添加五微升各供體(抗cAMP穴狀化合物)及受體(cAMP-d2)且盤在黑暗中，在室溫下再培育一小時，且接著使用BMG LABTECH PHERAstar讀取器(激發：337 nm，發射：620及665 nm)讀取。

【0534】 使用套組中提供之cAMP校正器之量測結果將所得 ΔF (螢光)值(665 nm/620 nM)轉換成cAMP百分比值。對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，cAMP之百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0535】 IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0536】

hEP4 cAMP分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使BT549細胞(NCI/第

0507282 號) 與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1%青黴素/鏈黴素)中。將細胞計數，洗滌且再懸浮於分析緩衝液(AB；HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA；2 mM IBMX)中。將含4'000個細胞之5 μ l AB接種於小體積384孔盤(黑色，具有平坦底部，Greiner 784076)之每個孔中。

【0537】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍30 μ M-0.4 nM；30 μ M-0.015 nM或1 μ M-0.01 nM)。

【0538】 在6 nM最終濃度下使用PGE₂ (Cayman 14010，儲備溶液：6 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0539】 將二點五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在室溫下預先培育45分鐘。接著，將2.5微升PGE₂ (最終濃度6 nM)轉移至分析盤中。盤在室溫下培育30分鐘。添加五微升各供體(抗cAMP穴狀化合物)及受體(cAMP-d2)且盤在黑暗中，在室溫下再培育一小時，且接著使用BMG LABTECH PHERAstar讀取器(激發：337 nm，發射：620及665 nm)讀取。

【0540】 使用套組中提供之cAMP校正器之量測結果將所得 ΔF (螢光)值(665 nm/620 nM)轉換成cAMP百分比值。對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，cAMP之百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0541】 IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0542】 例示化合物之拮抗活性顯示於表8中(在cAMP分析法中，

除在β-抑制蛋白中量測之用*標記之化合物以外)：

表8

實例	hEP2 β-抑制 蛋白 IC ₅₀	hEP4 β-抑制 蛋白 IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀	實例	hEP2 β-抑制 蛋白 IC ₅₀	hEP4 β-抑制 蛋白 IC ₅₀	hEP2 cAMP IC ₅₀	hEP4 cAMP IC ₅₀
1	59	142		22	113		209	284	765
2	25	189	23	117	114		246	477	781
3	18	202	18	222	115	16	208	8	60
4	11	262	33	394	116	30	297	35	223
5	106	247	177	479	117	20	23	101	54
6	5	673	4	549	118	16	29	112	87
7	283	577	198	624	119	21	143	119	110
8	16	1170	8	369	120	29	290	59	123
9	118	1650	44	550	121	27	75	155	129
10	58	1040	32	860	122	14	83	40	136
11	99	3090	71		123		142	359	219
12	4	112	4	20	124	26		115	310
13	51	114	32	27	125			359	426
14	4	195	6	105	126	104	423	233	425
15	6	168	21	134	127	16	225	106	873
16	13	391	21	189	128			37	82
17	5	248	9	243	129	6	1410	15	795
18	1	1200	1	414	130	12	193	20	980
19	12	414	83	468	131	12	1220	22	625
20	30	762	26	532	132	58	561	167	166
21	4	283	24	564	133	25	74	68	170
22	101	493	172	661	134	27	893	46	194
23	9	488	27	667	135	14	235	30	198
24	3	3420	4	795	136	13	155	91	411
25	2	7	8	1	137	15	258	49	423
26			1	2	138	14	269	75	478
27		2	11	4	139	51	209	245	481
28	2	5	11	5	140	37	1420	72	580
29	14	25	14	9	141	140	340	111	582
30	10	18	8	11	142	12	41	38	105
31	11	27	10	13	143	52	63	86	115
32	2	16	2	13	144	26	92	26	112
33	19	168	17	18	145	13		76	271
34	6	12	6	22	146	47	357	47	243
35	3	35	2	36	147	213	873	117	889
36	1	26	4	44	148	30	43	109	238
37	2	42	2	49	149	13	67	114	241
38	9	12	12	80	150	109	363	97	450
39	31	50	28	112	151	60	163	95	631
40	48	680	94	433	152	27	337	84	581
41			13	42	153	46	157	212	827

42	4	328	14	224	154	47	911	70	901
43	3	1080	4	497	155	18	47	87	108
44	1	1020	4	1380	156	5	26	10	163
45	20	57	48	147	157	8	42	18	69
46	46	93	31	30	158	6	7	4	20
47	10	807	12	989	159		3	11	5
48	5	3380	2		160	15	16	10	18
49	2	3620	1		161	61	256	27	363
50	18	432	13	605	162	6	5	35	51
51	10	3490	1		163	26	17	20	429
52	46	133	95	231	164	504	50	348	17
53	9	34	7	44	165	28	54	129	40
54	194	60	77	47	166	31	254	183	1130
55	15	117	40	138	167	5	34	11	29
56	13	47	19	186	168	65	66	3030	2990
57	17	287	44	220	169	30	100	142	30
58	12	454	17	278	170	19	19	116	13
59	15	625	12	285	171	59	57	275	42
60	7	372	15	344	172	40	166	50	70
61	22	245	60	356	173	8	757		
62	12	499	14	393	174	135	723		
63	27	461	64	445	175	89	492		
64	11	522	7	546	176	9	19	37	12
65	16	428	15	565	177	47	212		
66	27	407	101	607	178	48	331		
67	73	369	142	635	179	8	184		
68	14	659	39	714	180	20	120		
69	24	668	74	760	181	126	423		
70	37	394	80	985	182	41	164	617	378
71	7	958	10	1030	183	40	210		
72	3	2250	8	1590	184	7	311	39	553
73	5	3500	4		185	50	134		
74			273	644	186	22	242	309	252
75	8	4300	9	1160	187	79	425		
76	10	1140	39	523	188	98	694		
77	6	1310	8	130	189	20	92	27	121
78			7	87	190	28	200	274	219
79	26	263	106	91	191	45	135		
80	13		20	306	192	72	261		
81		202	392	323	193	18	667		
82	13	155	21	138	194	47	96	326	71
83	22	101	44	111	195	4	111	6	48
84	21	80	21	117	196	16	99	50	100
85	68	374	49	258	197	85	146		
86	19	4520	11	289	198	77	175		
87	5	318	15	451	199	5	363		
88	21	1030	11	695	200	63	550		
89	10	1030	5	1140	201	34	351		
90	11	247	35	338	202	17	100	75	297
91	20	843	10	539	203	16	239		

92	6	816	6	672	204	108	1030		
93	36		35	362	205	74	771		
94	45		92	302	206	10	288		
95		484	647	855	207	26	335		
96	20	16	121	42	208	62	837		
97	49	84	120	105	209	8	280		
98	55	340	53	216	210	19	469		
99	5	238	30	450	211	30	367		
100	12	299	20	457	212	11	667		
101	22	505	85	482	213	10	405		
102	26	810	54	867	214	237	388		
103	79	521	111	331	215	143	151		
104	36	161	48	30	216	41	234		
105	33	58	157	125	217	126	847		
106		159	396	247	218	95	143		
107	38	167	249	255	219	41	211		
108	31		107	264	220	44	407		
109	24	405	95	290	221	24	908		
110	25	403	160	296	222	14	453		
111		197	561	433	223	35	487		
112	42	665	188	450					



201900179

【發明摘要】

【中文發明名稱】

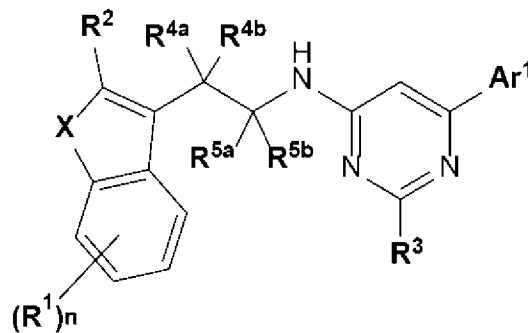
作為PGE2受體調節劑之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物

【英文發明名稱】

BENZOFURANE AND BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AS
PGE2 RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於式(I)之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物，

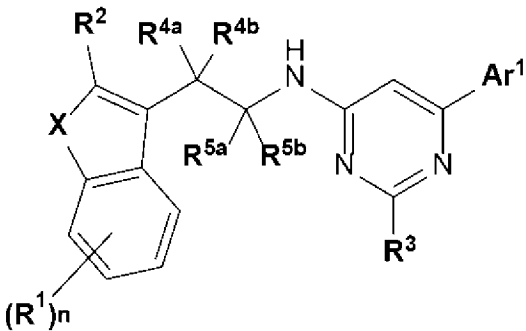


式(I)

其中 $(R^1)_n$ 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 係如本說明書中所描述，及其藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化的免疫反應來治療癌症之用途。本發明亦係關於新穎的式(II)之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物及其作為藥劑之用途、其製備方法、其醫藥學上可接受之鹽及其作為藥劑之用途、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物且尤其係關於其作為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to benzofuran and benzothiophene derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein (R¹)_n, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} and Ar¹ are as described in the description and their use in the treatment of cancer by modulating an immune response comprising a reactivation of the immune system in the tumor. The invention further relates to novel benzofuran and benzothiophene derivatives of formula (II) and their use as pharmaceuticals, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as modulators of the prostaglandin 2 receptors EP2 and/or EP4.

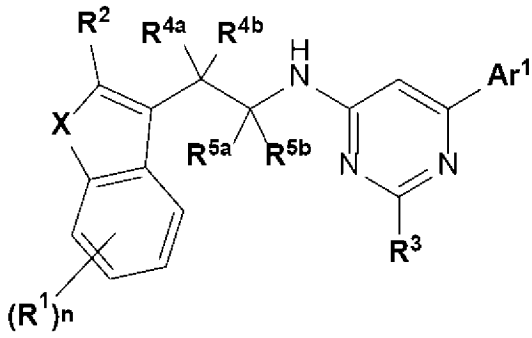
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

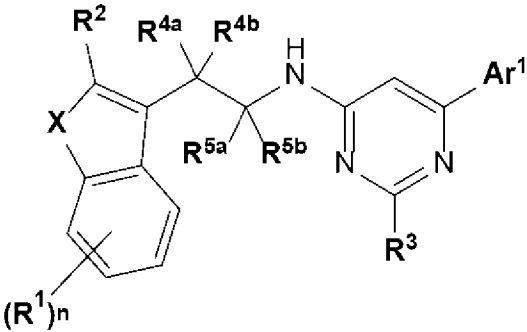


式(I)

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



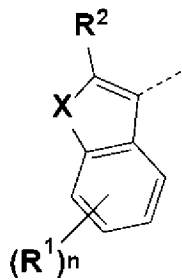
式(I)

其係用於治療癌症，其中藉由調節包含腫瘤中之免疫系統之再活化的免疫反應來治療該癌症；

其中，該化合物視情況與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用；

其中，在式(I)化合物中

片段



經 R^2 取代，其中 R^2 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基、鹵素或氰基；及

視情況經 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一個、兩個或三個視情況選用之取代基，其中該等取代基 R^1 獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基或氰基；

X 表示S或O；

R^3 表示氫、甲基或三氟甲基；

R^{4a} 及 R^{4b} 獨立地表示氫、甲基，或 R^{4a} 及 R^{4b} 與其所連接之碳原子共同表示環丙-1,1-二基；

R^{5a} 及 R^{5b} 獨立地表示氫、甲基，或 R^{5a} 及 R^{5b} 與其所連接之碳原子共同表示環丙-1,1-二基；

Ar^1 表示

苯基，或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地經單、雙或三取代，其中該等取代基獨立地選自

(C_{1-6})烷基；

(C_{1-4})烷氧基；

(C_{1-3})氟烷基，其中該(C_{1-3})氟烷基視情況經羥基取代；

(C_{1-3})氟烷氧基；

鹵素；

氰基；

(C_{3-6})環烷基，其中該(C_{3-6})環烷基未經取代或經胺基單取代；

含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基，其中該含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基未經取代或經羥基單取代；

(C_{3-6})環烷基-氧基；

羥基；

$-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

X^1 表示直接鍵、(C_{1-3})伸烷基、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-*、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-*、 $-S-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH\equiv CH-$ 、 $-NH-CO-$ 、 $-CO-$ 或(C_{3-5})伸環烷基；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；

及

R^{01} 表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

-NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

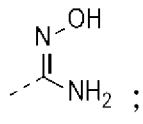
-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

-O-CH₂-O-CO-R⁰⁵，其中R⁰⁵表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

-CO-CH₂-OH；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

二羥基-(C₂₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或

經基；

$-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 X^2 表示 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 表示整數0或1；或 X^2 表示 $-O-CH_2-CH_2-*$ ，其中星號指示連接至 $-NR^{N1}R^{N2}$ 基團之鍵；且其中

R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地表示氫、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{2-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 環烷基或 (C_{2-3}) 氟烷基；

或 R^{N1} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基，且 R^{N2} 獨立地表示 $-CO-H$ 、 $-CO-(C_{1-3})$ 烷基、 $-CO-(C_{1-3})$ 仲烷基- OH 或 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基；

或 R^{N1} 及 R^{N2} 與其所連接之氮共同形成視情況含有一個環氧或環硫原子之4、5或6員飽和環，其中該環未經取代，或在環碳原子上經側氧基單取代，或在環硫原子上經側氧基雙取代；

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ ，其中 R^{N5} 及 R^{N6} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；

$-SO_2-R^{S1}$ ，其中 R^{S1} 表示經基、 (C_{1-4}) 烷基或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-3}) 烷基；

$-S-R^{S2}$ ，其中 R^{S2} 表示 (C_{1-4}) 烷基，或視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基；

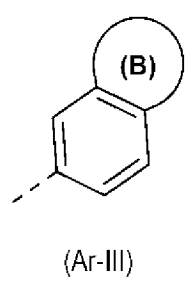
$-(CH_2)_q-HET^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2；且其中 HET^1 表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

$-(CH_2)_p-HET$ ，其中 p 表示整數0或1；且其中 HET 表示5或6員雜芳基，其中該5或6員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-COOH$ 、經基、經基- (C_{1-3}) 烷基、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基或-

$\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}9}$ 及 $\text{R}^{\text{N}10}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基或羥基- (C_{2-4}) 烷基；

或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；氰基；羥基，或- (C_{0-3}) 伸烷基- $\text{COOR}^{\text{O}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{O}2}$ 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；

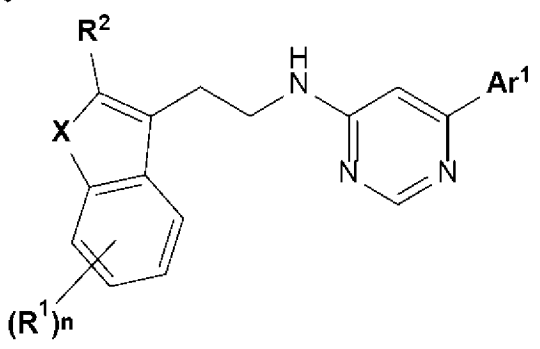
或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：



其中環(B)表示與苯基稠合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子；其中該環(B)獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自側氧基、 (C_{1-6}) 烷基及- (C_{0-3}) 伸烷基- $\text{COOR}^{\text{O}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{O}3}$ 表示氫或 (C_{1-3}) 烷基；或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

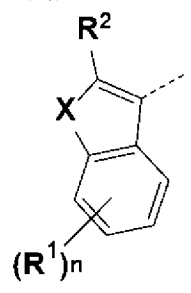
一種式(II)化合物，



式(II)

其中在式(II)化合物中

片段



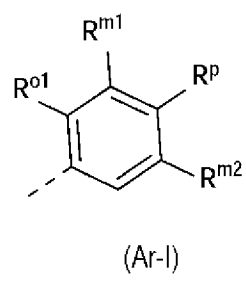
經 R^2 取代，其中 R^2 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基、鹵素或氰基；及

視情況經 $(R^1)_n$ 取代；其中 $(R^1)_n$ 表示一個、兩個或三個視情況選用之取代基，其中該等取代基 R^1 獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基或氰基；

X 表示S或O；

Ar^1 表示

結構(Ar-I)之苯基：



其中

R^p 表示

含有環氧原子之 (C_{4-6}) 環烷基，其中該含有環氧原子之 (C_{4-6}) 環烷基未經取代或經羥基單取代；

羥基；

$-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-*、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-*、 $-S-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH \equiv CH-$ 、 $-NH-$

CO-*、-CO-或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

R⁰¹表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

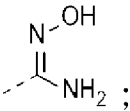
-NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

-O-CH₂-O-CO-R⁰⁵，其中R⁰⁵表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基；

-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基，且R^{N2}獨立地

表示-CO-H、-CO-(C₁₋₃)烷基或-CO-(C₁₋₃)仲烷基-OH；

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

-SO₂-R^{S1}，其中R^{S1}表示(C₁₋₄)烷基，或-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基；

-(CH₂)_q-HET¹，其中q表示整數0、1或2；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

-(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1；且其中HET表示5員雜芳基，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基或羥基-(C₂₋₄)烷基；

R^{m1}表示

氫；

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

經基；

經基-(C₂₋₄)烷基；

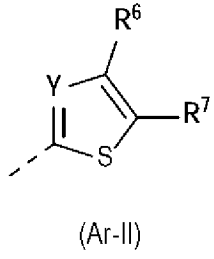
-X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示直接鍵；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基；

-S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基，或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及

R^{o1}表示氫；或在R^{m2}表示氫之情況下，R^{o1}表示氫或氟；

或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

Y表示CR⁸，其中R⁸表示氫或鹵素；或Y表示N；

R⁷表示

含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經經基單取代；

-X¹-CO-R^{o1}，其中

X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-*、-CO-或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R^{o1}基團之鍵；及

R^{01} 表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

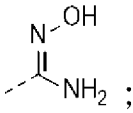
-NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

-O-CH₂-O-CO-R⁰⁵，其中R⁰⁵表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；或

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基；

-NR^{N1}R^{N2}，其中R^{N1}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基，且R^{N2}獨立地表示-CO-H、-CO-(C₁₋₃)烷基或-CO-(C₁₋₃)伸烷基-OH；

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷

基；

$-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ ，其中 $\text{R}^{\text{S}1}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基，或 $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}7}$ 及 $\text{R}^{\text{N}8}$ 獨立地表示氫或 (C_{1-3}) 烷基；

$-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2；且其中 HET^1 表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

$-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ ，其中 p 表示整數0或1；且其中 HET 表示5員雜芳基，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-\text{COOH}$ 、羥基、羥基 $-(\text{C}_{1-3})$ 烷基、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基或 $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$ ，其中 $\text{R}^{\text{N}9}$ 及 $\text{R}^{\text{N}10}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基或羥基 $-(\text{C}_{2-4})$ 烷基；

R^6 表示

(C_{1-6}) 烷基；

(C_{1-4}) 烷氧基；

(C_{1-3}) 氟烷基；

(C_{1-3}) 氟烷氧基；

鹵素；

羥基；

(C_{3-6}) 環烷基；

(C_{3-6}) 環烷基-氧基；

羥基 $-(\text{C}_{2-4})$ 烷氧基；

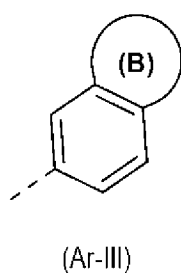
$-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ ，其中 X^2 表示直接鍵；或 X^2 表示 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^*$ ，

其中星號指示連接至- $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 基團之鍵；且其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 及 $\text{R}^{\text{N}2}$ 獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基；

- $\text{S-R}^{\text{S}2}$ ，其中 $\text{R}^{\text{S}2}$ 表示(C₁₋₄)烷基，或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR^{O2}單取代，其中 $\text{R}^{\text{O}2}$ 表示氫或(C₁₋₄)烷基；

或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：

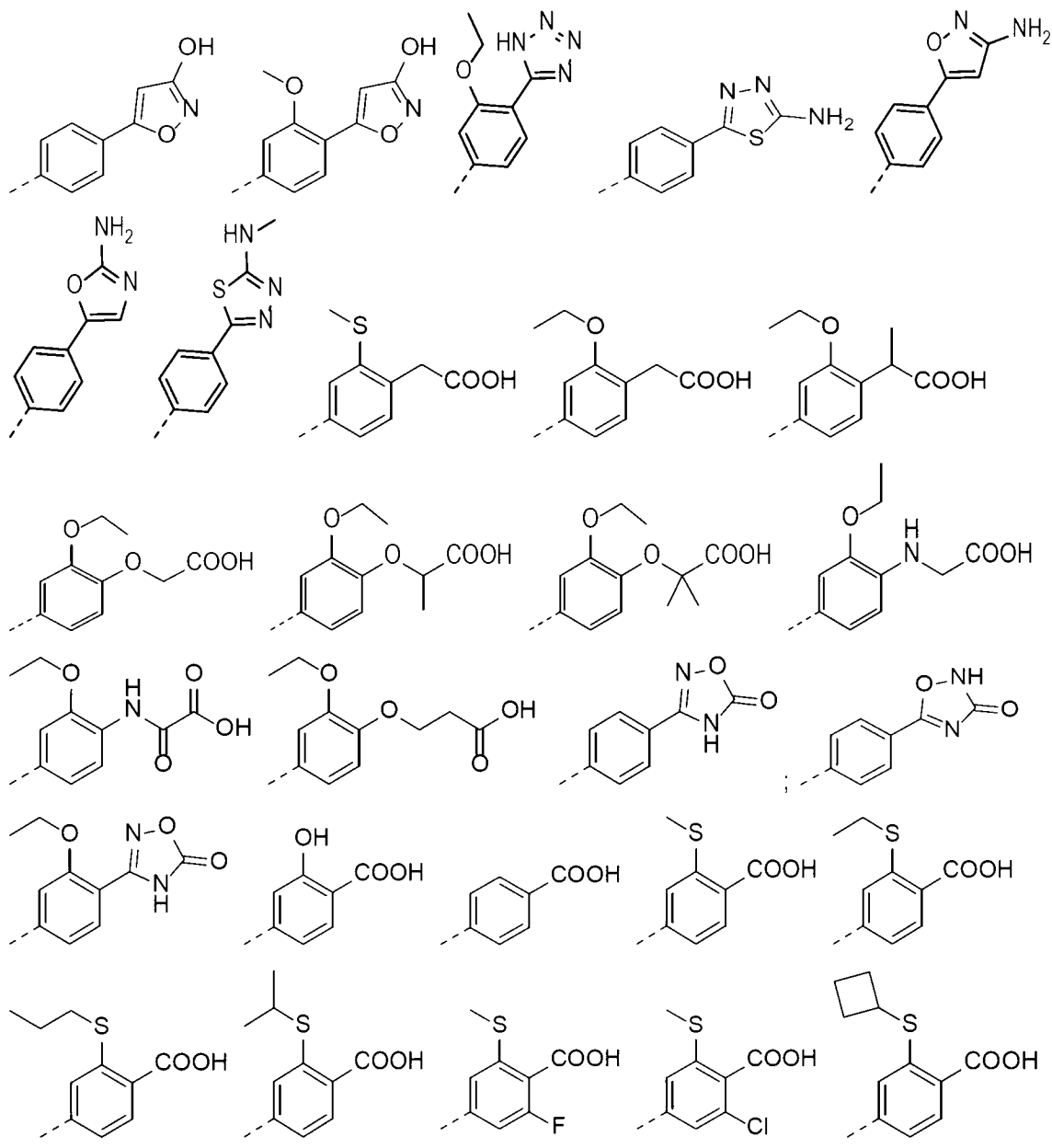


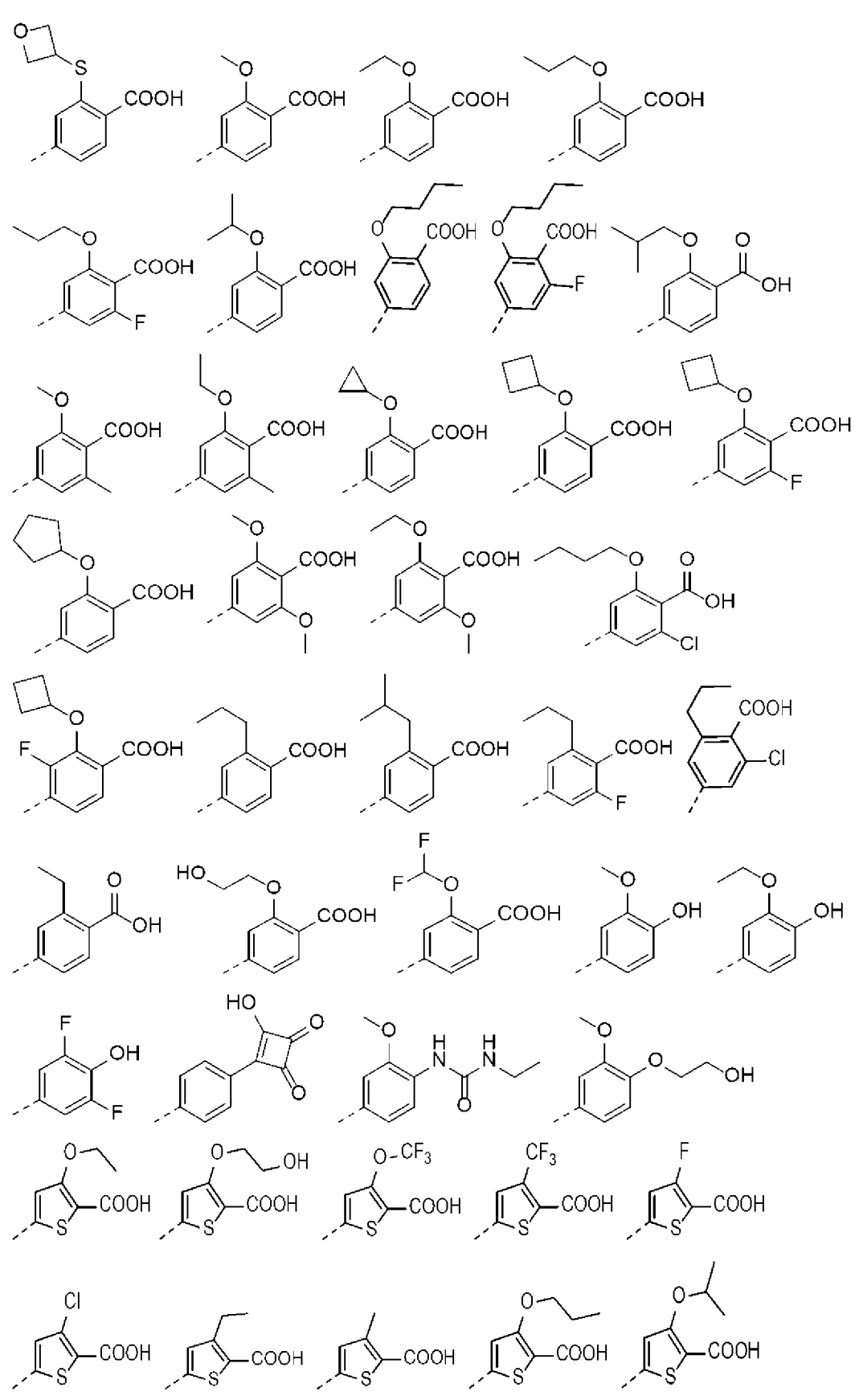
其係選自2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基；

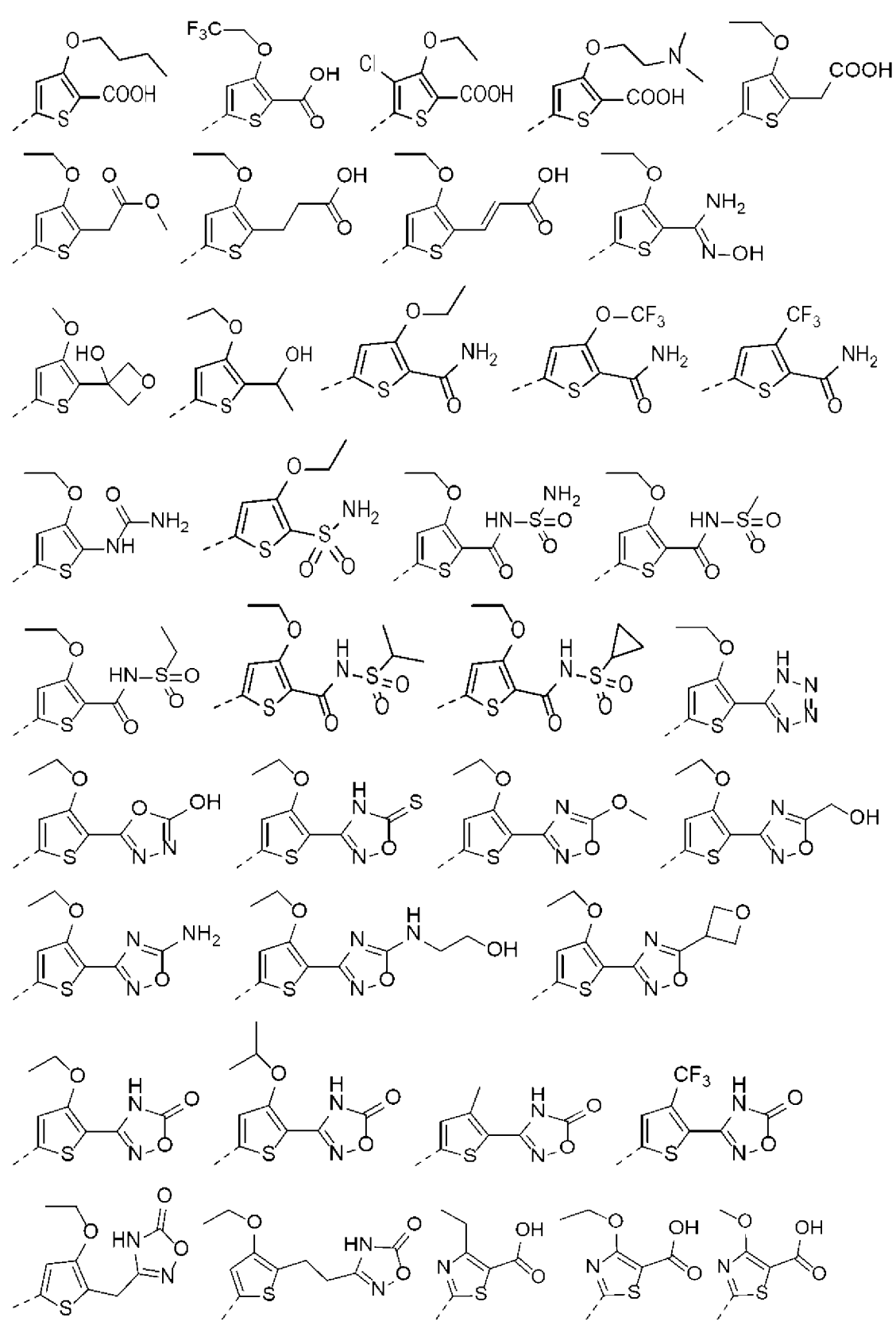
或其醫藥學上可接受之鹽。

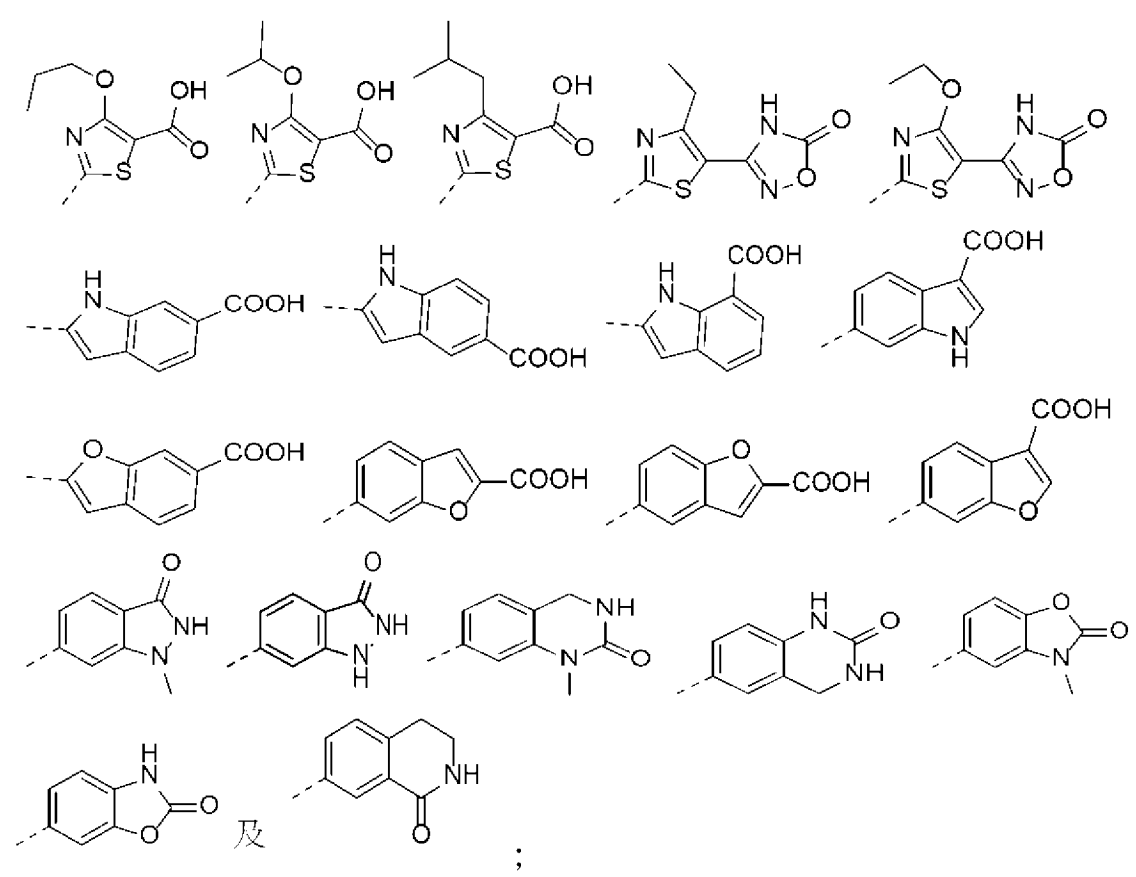
【第3項】

如請求項2之化合物；其中 Ar^1 表示選自以下之基團：





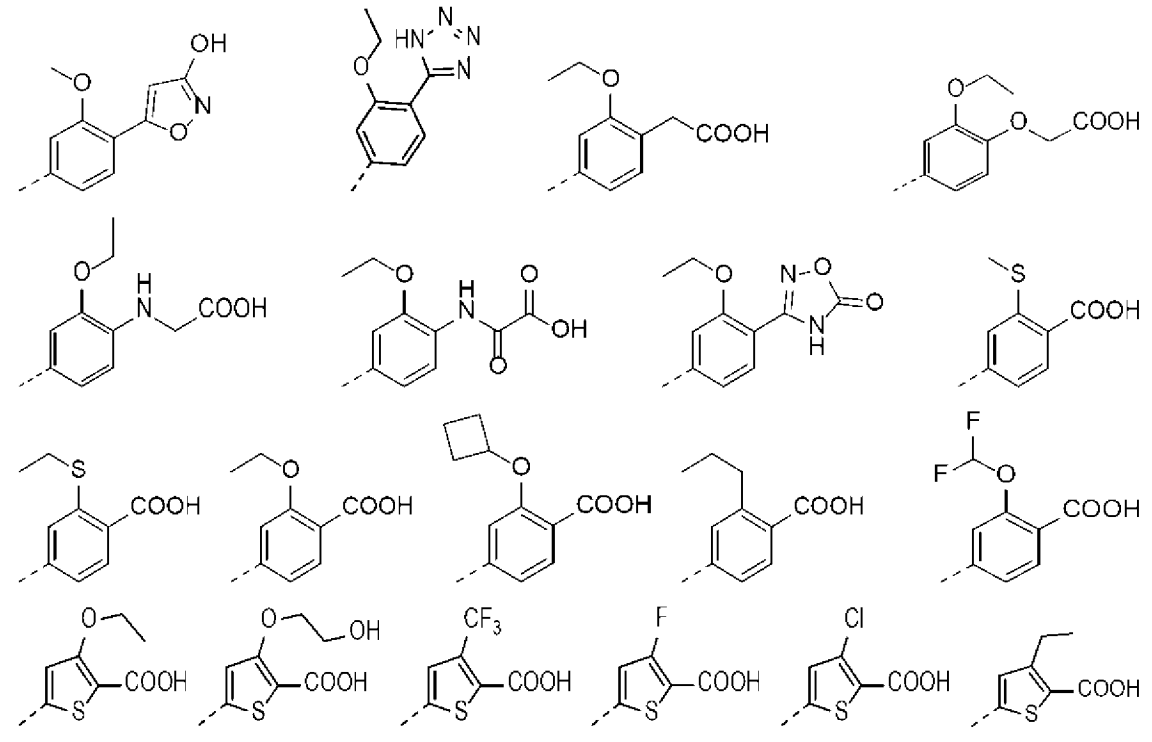


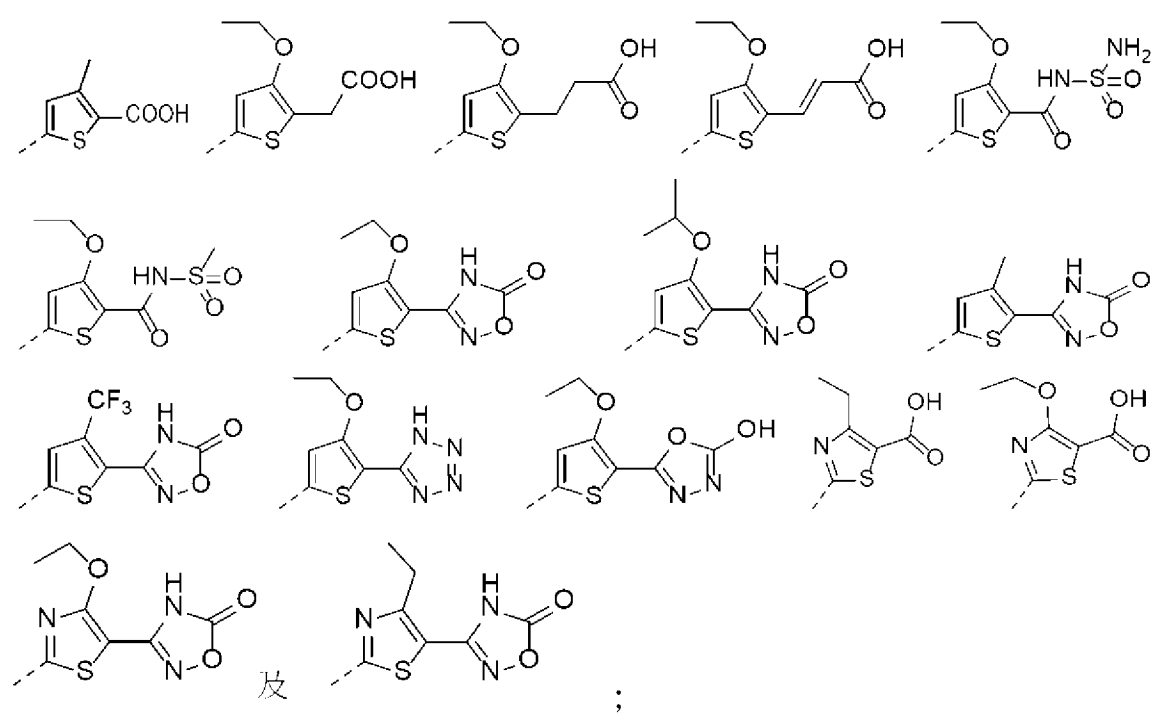


或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項2之化合物；其中Ar¹表示選自以下之基團：





或其醫藥學上可接受之鹽。

【第5項】

如請求項2至4中任一項之化合物；其中X表示S；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

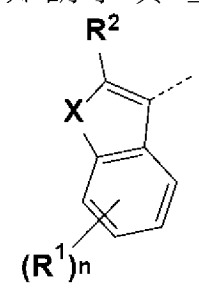
如請求項2至5中任一項之化合物；其中R²表示(C₁₋₄)烷基、鹵素或氰

基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第7項】

如請求項2至6中任一項之化合物；其中在以下片段中

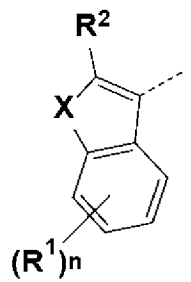


(R¹)_n表示一個、兩個或三個取代基，其中該等取代基R¹獨立地選自

(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基或氰基；
或其醫藥學上可接受之鹽。

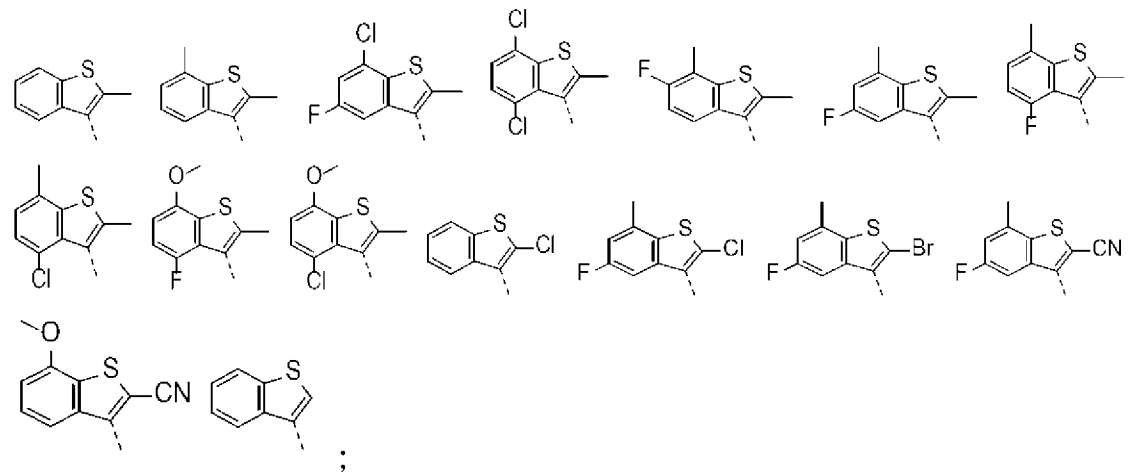
【第8項】

如請求項2至4中任一項之化合物；其中片段

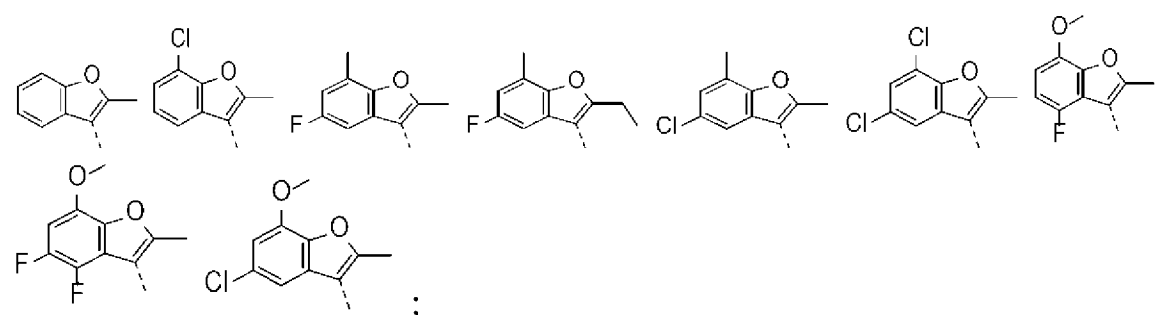


表示

選自以下之苯并噻吩：



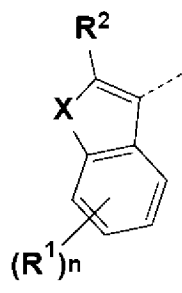
或選自以下之苯并呋喃：



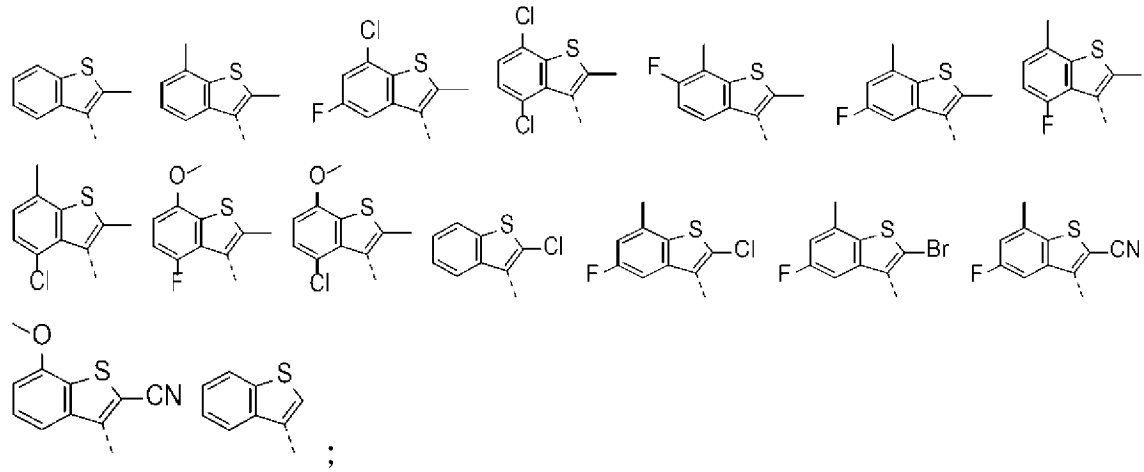
或其醫藥學上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項2至4中任一項之化合物；其中片段



表示選自以下之苯并噻吩：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

- 5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；
- 4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；
- 4-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；
- 3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；
- 5-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2-氰基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-[6-(2-苯并[b]噻吩-3-基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2-氟基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氟基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

6-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-2-甲酸；

5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮；

5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-4-甲酸；

(E)-3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙烯酸；

(4-{6-[2-(2-氟基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

2-二氟甲氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基胺基)-乙酸；

N-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羰基)-甲磺醯胺；

{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸；

3-(4-乙氧基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4-乙氧基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-

甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

3-甲基-5-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-羥基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫
基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-5-氟-7-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-
嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-
4-基}-2-甲氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙
基硫基-苯甲酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-苯甲酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氟-

6-甲基硫基-苯甲酸；

2-氯-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

6-甲基硫基-苯甲酸；

(3-乙氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-

嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺

基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧

啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-

4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-溴-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氯-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙

氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧

啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧

啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-5-氟-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5,7-二氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氯-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-6-甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯甲酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基

胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙基硫基-苯甲酸；

2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-異丙基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(6-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-
4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4,7-二氯-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-
2-丙氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙
氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-
4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧
基-苯氧基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙
氧基-苯氧基)-乙酸；

2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-苯甲酸；

2-環丁基硫基-4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧
啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(氧
雜環丁-3-基硫基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-氯-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(7-氯-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-胺；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸；

2-丁氧基-6-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-草胺酸；

2-環丁氧基-3-氟-4-{6-[2-(4-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4,5-二氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-6-氟-苯甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-7-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-6-氟-苯甲酸；

2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

2-環戊基氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并呋喃-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(2-乙氧基-4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-乙氧基-5-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-胺磺醯基噻吩-2-甲醯胺；

4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-甲酸；

3-(4-乙基-2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；及

3-(4-乙基-2-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項2之化合物，其選自由以下組成之群：

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-6-氟-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸；

4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(2-氰基-5-氟-7-甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸；

2-乙基硫基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羥基-環丁-3-烯-1,2-二酮；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯基)-乙酸；

(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧

啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-
啶-4-基}-苯基)-側氧基)-乙酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-啶-4-
基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸；

N-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺
基]-啶-4-基}-苯基)-甲醯胺；

(2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-啶
-4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-
啶-4-基}-苯甲酸；

(2-環丙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺
基]-啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(3-乙基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-啶
-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

(2-氯-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-啶-
4-基}-6-甲基-苯基)-乙酸；

5-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺
基]-啶-4-基}-苯基)-異噁唑-3-醇；

5-(2-乙氧基-4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)
啶-4-基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮；

1-(2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺
基]-啶-4-基}-苯基)-環丙烷甲酸；

1-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-環丙烷甲酸；

4-{6-[2-(2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(2-氰基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺；

[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁氧基-苯甲酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸；

N-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-苯基)-甲醯胺；

(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯基)-乙酸；

2-乙基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇；

5-(4-(6-((2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮；

5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-2-丙基-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-苯甲醯胺；

2-乙氧基-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲醯胺；

(2-乙氧基-3-氟-4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

(5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸；

(3-二氟甲氧基-5-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-甲酸；

2-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并[b]噻吩-7-甲酸；

3-(4-{6-[2-(5-氟-2,7-二甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-丙酸；

(4-{6-[2-(2-氟基-7-甲氧基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種治療惰性賦形劑。

【第13項】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用

作藥劑。

【第14項】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療選自由以下組成之群的疾病：癌症；疼痛；子宮內膜異位；體染色體顯性多囊性腎病；動脈粥樣硬化患者中之急性缺血症候群；肺炎；及神經退化性疾病；或用於控制女性生育力。

【第15項】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於預防或治療選自以下之癌症：黑素瘤；肺癌；膀胱癌；腎癌；胃腸道癌症；子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；及神經母細胞瘤。

【第16項】

一種如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以預防或治療選自由以下組成之群的疾病或用於控制女性生育力之藥劑：癌症；疼痛；子宮內膜異位；體染色體顯性多囊性腎病；動脈粥樣硬化患者中之急性缺血症候群；肺炎；及神經退化性疾病。

【第17項】

如請求項2至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症，其中該癌症係藉由調節包含腫瘤中之免疫系統之再活化之免疫反應來治療；其中該化合物視情況與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。

【第18項】

一種調節患有腫瘤之個體中之免疫反應之方法，其包含投與有效量之如請求項1之式(I)化合物，或如請求項2至11中任一項之式(II)化合物，

或其醫藥學上可接受之鹽；其中該有效量使該個體之腫瘤中之免疫系統再活化。

【第19項】

一種方法，其用於防治或治療癌症；疼痛；子宮內膜異位；體染色體顯性多囊性腎病；動脈粥樣硬化患者中之急性缺血症候群；肺炎；及神經退化性疾病；或用於控制女性生育力；其包含向有需要之個體投與如請求項2至11中任一項之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。