(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201315717 A1
(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：101129614 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 08 月 15 日

(51)Int. Cl.：
C07D209/40 (2006.01) *C07D213/75 (2006.01)*
C07D231/40 (2006.01) *C07D233/88 (2006.01)*
C07D249/06 (2006.01) *C07D249/14 (2006.01)*
C07D261/14 (2006.01) *C07D261/16 (2006.01)*
C07D261/20 (2006.01) *C07D263/48 (2006.01)*
C07D271/08 (2006.01) *C07D275/03 (2006.01)*
C07D277/46 (2006.01) *C07D285/06 (2006.01)*
C07D285/10 (2006.01) *C07D307/82 (2006.01)*
C07D333/66 (2006.01) *C07D413/10 (2006.01)*
C07D417/04 (2006.01) *C07D417/10 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C07D491/048 (2006.01) *C07D495/04 (2006.01)*
C07D498/04 (2006.01) *C07H15/26 (2006.01)*
A61K31/343 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/415 (2006.01)*
A61K31/4174 (2006.01) *A61K31/4192 (2006.01)*
A61K31/4196 (2006.01) *A61K31/42 (2006.01)*
A61K31/421 (2006.01) *A61K31/422 (2006.01)*
A61K31/423 (2006.01) *A61K31/424 (2006.01)*
A61K31/4245 (2006.01) *A61K31/425 (2006.01)*
A61K31/426 (2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/433 (2006.01) *A61K31/4355 (2006.01)*
A61K31/4365 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/44 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/7056 (2006.01) *A61P11/00 (2006.01)*
A61P11/02 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*

(30)優先權：2011/08/15 美國 61/523,776
2011/12/14 美國 61/570,739
2012/03/20 美國 61/613,395
2012/07/20 美國 61/674,214

(71)申請人：因特蒙公司 (美國) INTERMUNE, INC. (US)
美國
(72)發明人：布克曼 布來德O BUCKMAN, BRAD O. (US)；尼可拉斯 約翰B NICHOLAS, JOHN B. (US)；伊瑪亞 庫馬羅絲愛咪 EMAYAN, KUMARASWAMY (US)；賽維特 史考特D SEIWERT, SCOTT D. (US)
(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：206 項 圖式數：0 共 764 頁

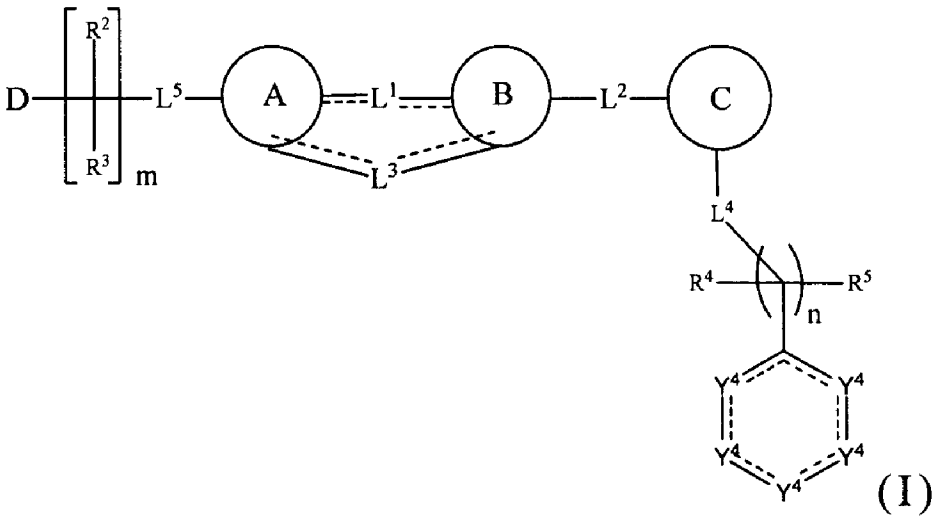
(54)名稱

溶血磷脂酸受體拮抗劑

LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTOR ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明提供化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物及藥物，以及使用該等化合物來治療、預防或診斷與一或多種溶血磷脂酸受體相關之疾病、病症或病狀的方法。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201315717 A1
(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：101129614 (22)申請日： 中華民國 101 (2012) 年 08 月 15 日

(51)Int. Cl.：
C07D209/40 (2006.01) *C07D213/75 (2006.01)*
C07D231/40 (2006.01) *C07D233/88 (2006.01)*
C07D249/06 (2006.01) *C07D249/14 (2006.01)*
C07D261/14 (2006.01) *C07D261/16 (2006.01)*
C07D261/20 (2006.01) *C07D263/48 (2006.01)*
C07D271/08 (2006.01) *C07D275/03 (2006.01)*
C07D277/46 (2006.01) *C07D285/06 (2006.01)*
C07D285/10 (2006.01) *C07D307/82 (2006.01)*
C07D333/66 (2006.01) *C07D413/10 (2006.01)*
C07D417/04 (2006.01) *C07D417/10 (2006.01)*
C07D417/12 (2006.01) *C07D471/04 (2006.01)*
C07D491/048 (2006.01) *C07D495/04 (2006.01)*
C07D498/04 (2006.01) *C07H15/26 (2006.01)*
A61K31/343 (2006.01) *A61K31/381 (2006.01)*
A61K31/404 (2006.01) *A61K31/415 (2006.01)*
A61K31/4174 (2006.01) *A61K31/4192 (2006.01)*
A61K31/4196 (2006.01) *A61K31/42 (2006.01)*
A61K31/421 (2006.01) *A61K31/422 (2006.01)*
A61K31/423 (2006.01) *A61K31/424 (2006.01)*
A61K31/4245 (2006.01) *A61K31/425 (2006.01)*
A61K31/426 (2006.01) *A61K31/427 (2006.01)*
A61K31/433 (2006.01) *A61K31/4355 (2006.01)*
A61K31/4365 (2006.01) *A61K31/437 (2006.01)*
A61K31/44 (2006.01) *A61K31/4439 (2006.01)*
A61K31/7056 (2006.01) *A61P11/00 (2006.01)*
A61P11/02 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*

(30)優先權：2011/08/15 美國 61/523,776
2011/12/14 美國 61/570,739
2012/03/20 美國 61/613,395
2012/07/20 美國 61/674,214

(71)申請人：因特蒙公司 (美國) INTERMUNE, INC. (US)
美國
(72)發明人：布克曼 布來德O BUCKMAN, BRAD O. (US)；尼可拉斯 約翰B NICHOLAS, JOHN B. (US)；伊瑪亞 庫馬羅絲愛咪 EMAYAN, KUMARASWAMY (US)；賽維特 史考特D SEIWERT, SCOTT D. (US)
(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：206 項 圖式數：0 共 764 頁

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明提供化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物及藥物，以及使用該等化合物來治療、預防或診斷與一或多種溶血磷脂酸受體相關之疾病、病症或病狀的方法。

相關申請案的交叉引用

本申請案主張2011年8月15日申請之美國申請案第61/523,776號、2011年12月14日申請之美國申請案第61/570,739號、2012年3月20日申請之美國申請案第61/613,395號及2012年7月20日申請之美國申請案第61/674,214號的優先權，所有該等申請案皆以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

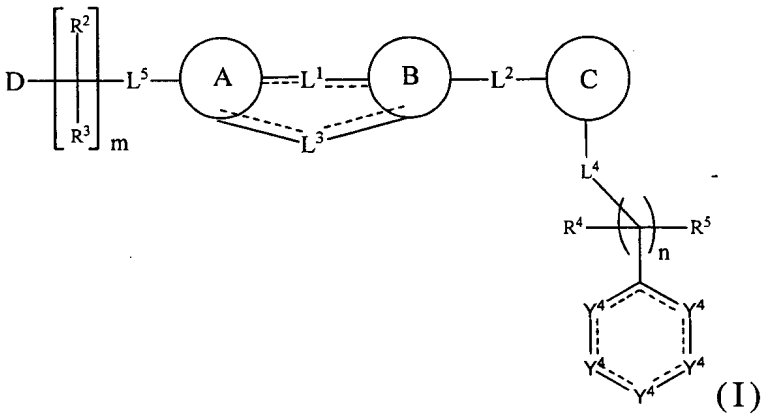
溶血磷脂為影響基本細胞功能之膜衍生生物活性脂質介體。此等細胞功能包括(但不限於)增殖、分化、存活、遷移、黏著、侵襲及形態發生(morphogensis)。此等細胞功能影響包括(但不限於)神經發生(neurogensis)、血管生成、傷口癒合、纖維化、免疫性及癌發生之生物過程。

溶血磷脂酸(LPA)為一種已表明經由特定G蛋白偶合受體(GPCR)的集合以自分泌及旁分泌方式起作用的溶血磷脂。結合於同源GPCR (LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及LPA_6)之LPA活化細胞內信號傳導路徑以產生多種生物反應。該等LPA受體之拮抗劑可用於治療LPA起作用之疾

病、病症或病狀。

【發明內容】

在第一態樣中，提供一種式(I)化合物：

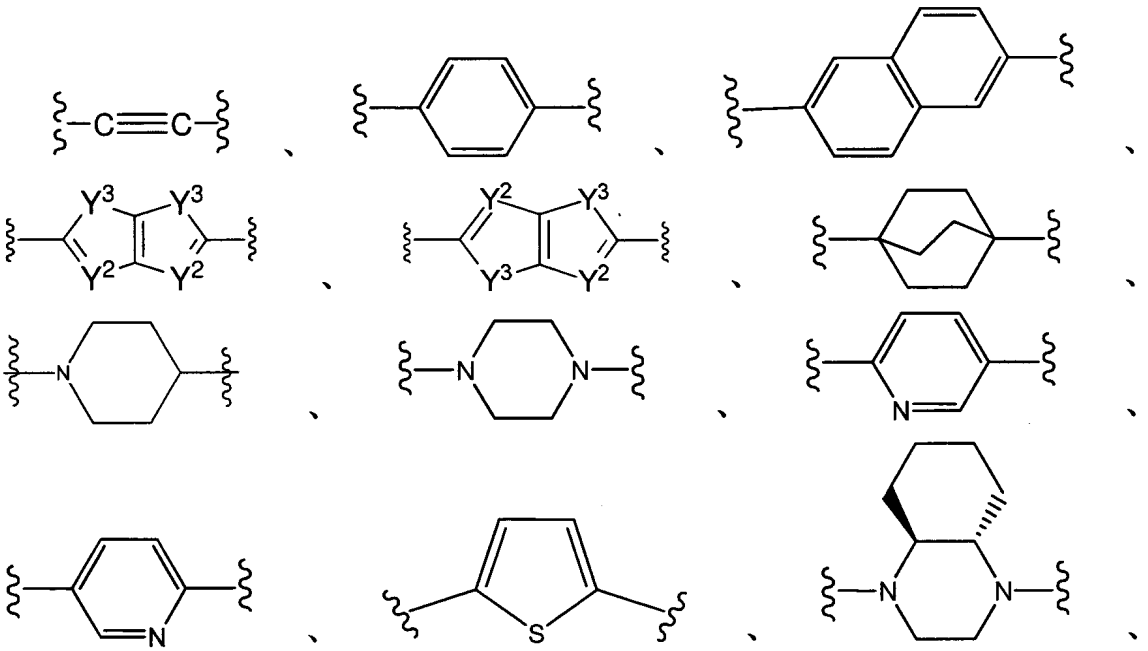


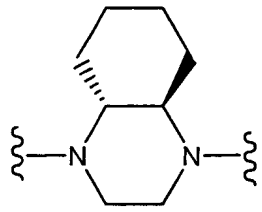
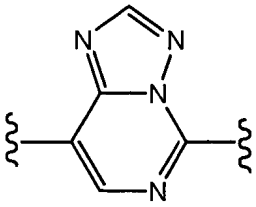
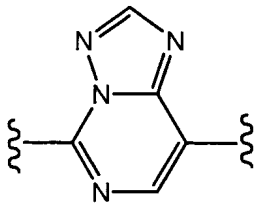
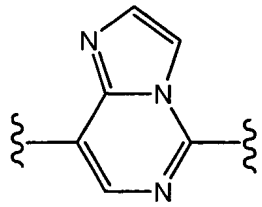
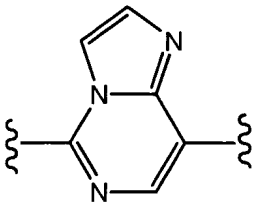
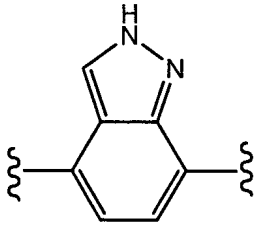
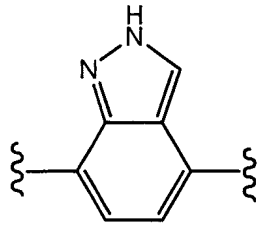
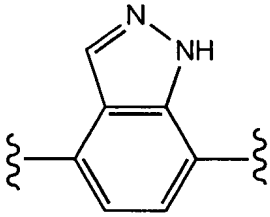
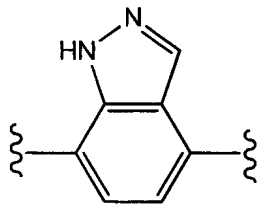
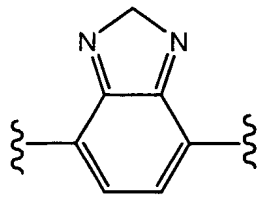
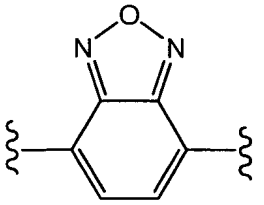
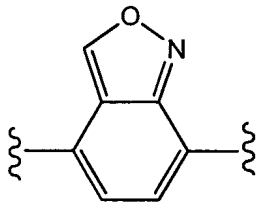
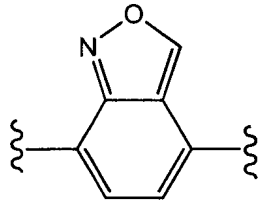
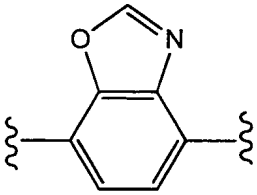
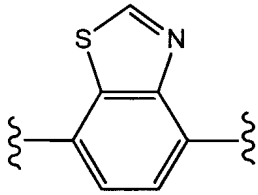
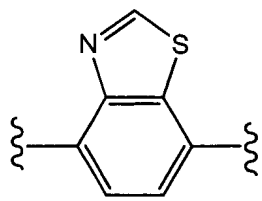
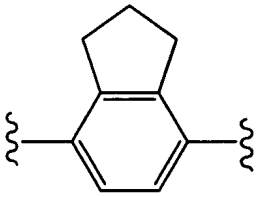
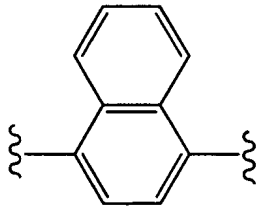
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

A為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

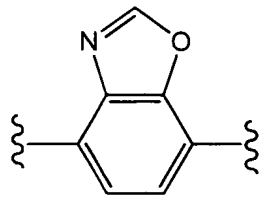
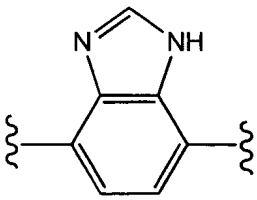
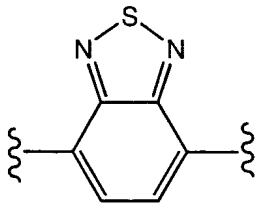
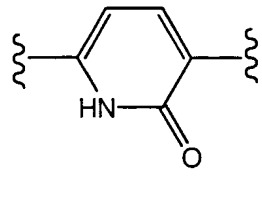
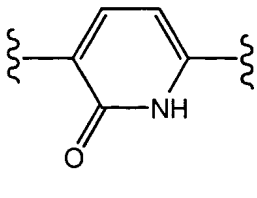
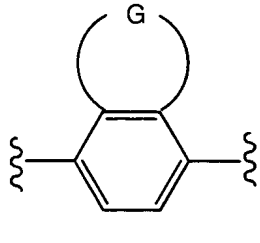
舉例而言，A可選自：

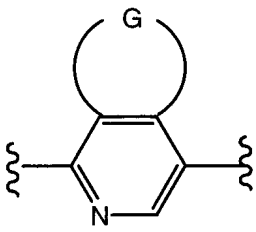
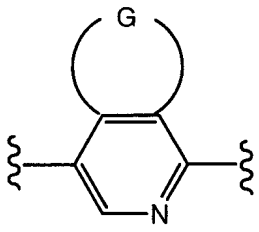
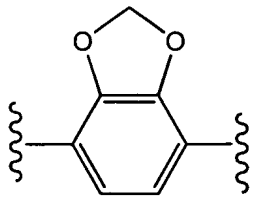
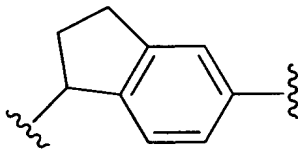
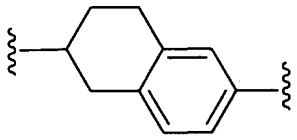
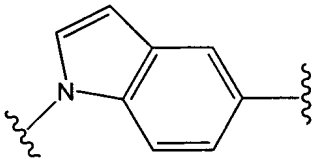
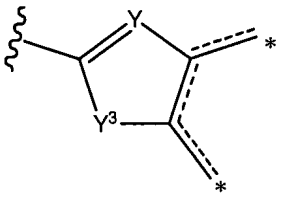
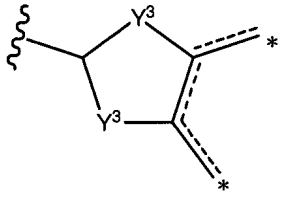



、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

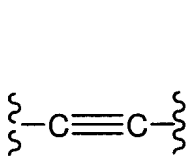
、

、

、

、

、

、

、

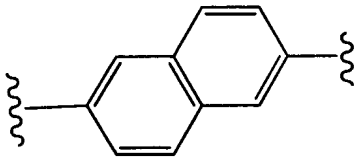
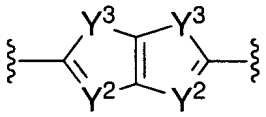
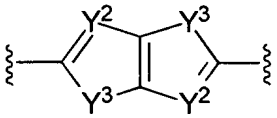









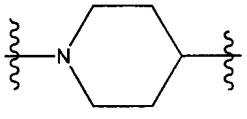
或 ，其中各*為A與L^1或L^3之連接點，且其中A中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

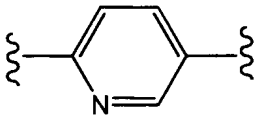
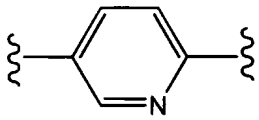
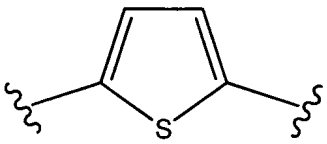
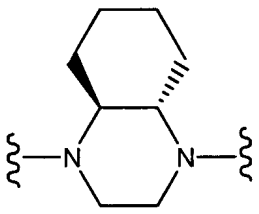
B為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

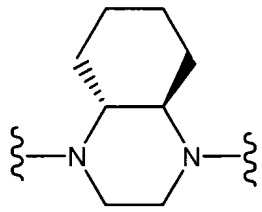
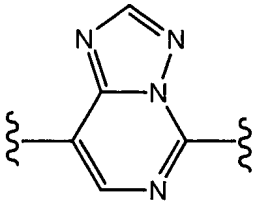
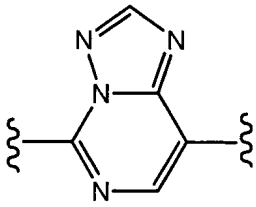
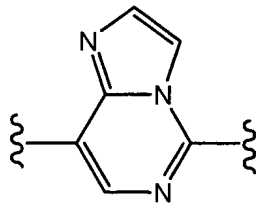
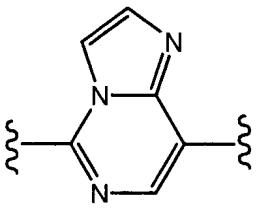
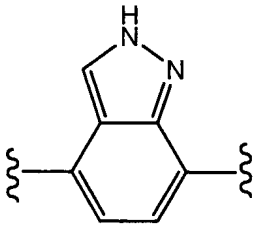
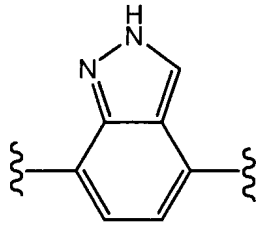
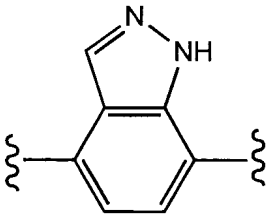
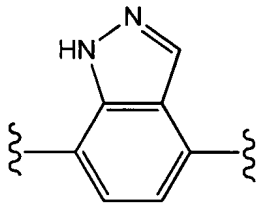
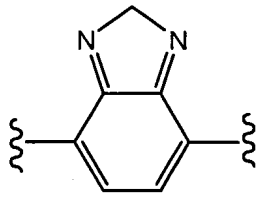
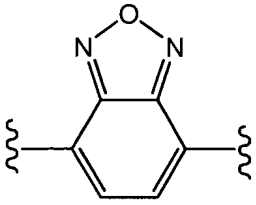
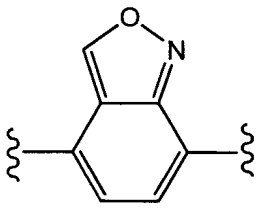
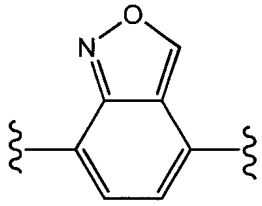
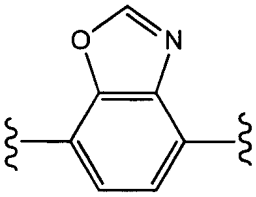
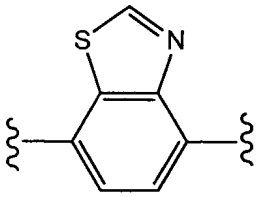
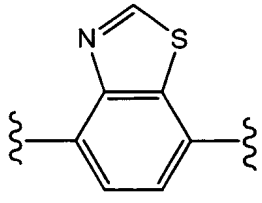
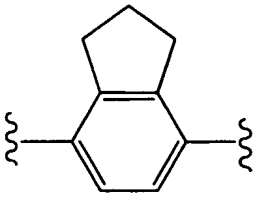
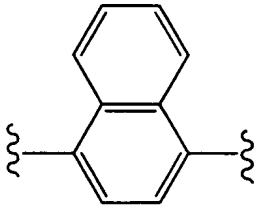
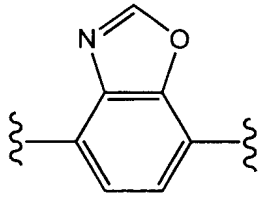
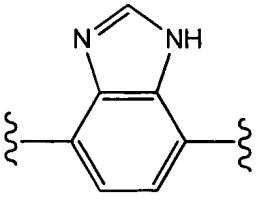
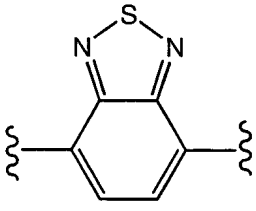
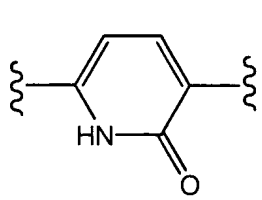
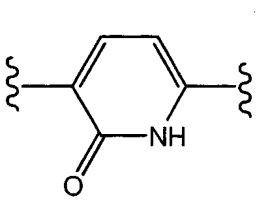
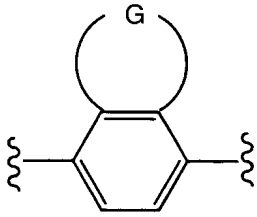
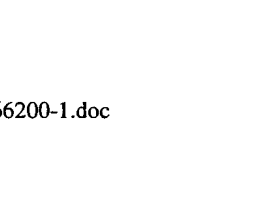
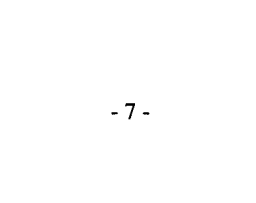
舉例而言，B可選自：



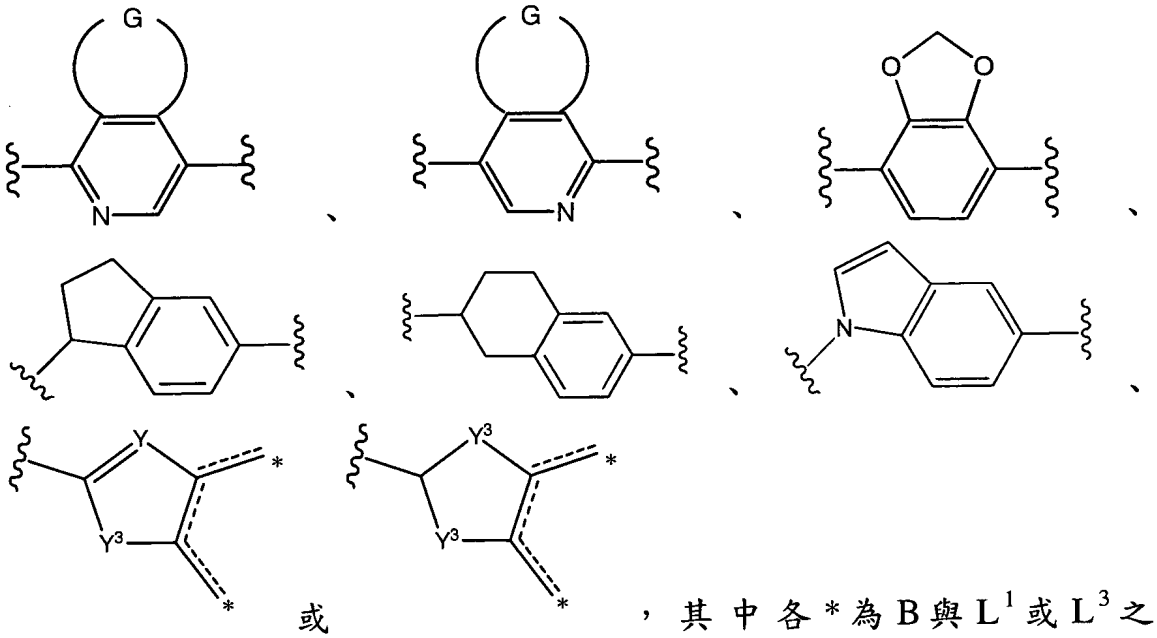






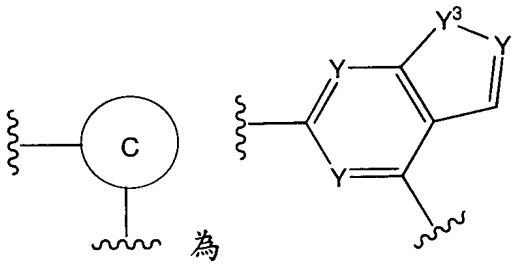






、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

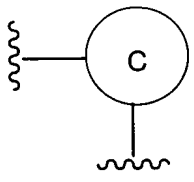


或 ，其中各*為B與L^1或L^3之連接點，且其中B中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；



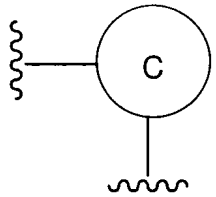
或當 為 或其視情況經取代之變體時，B視情況不存在；

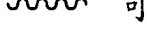
G與其所連接之原子一起形成選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環、8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

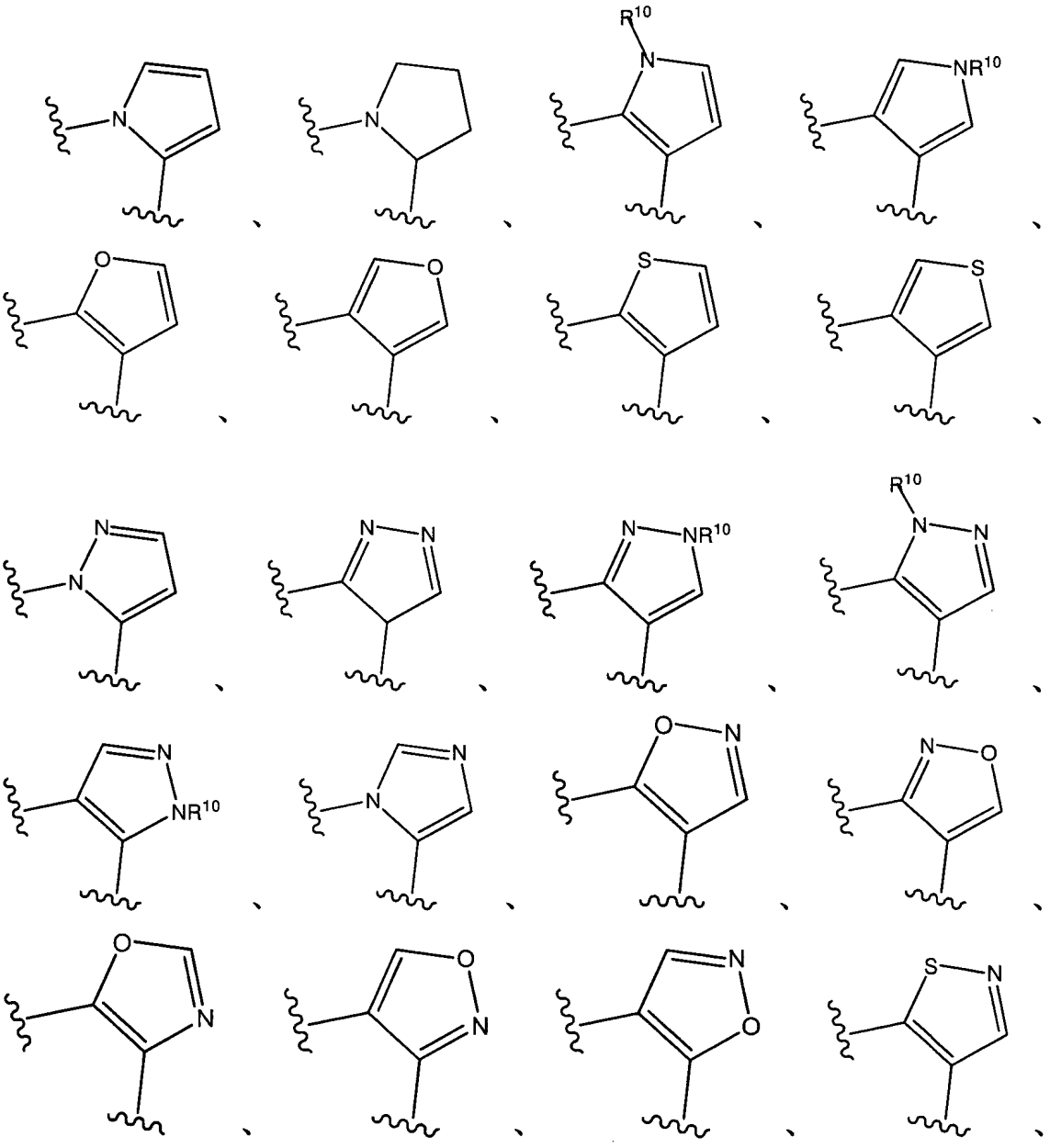


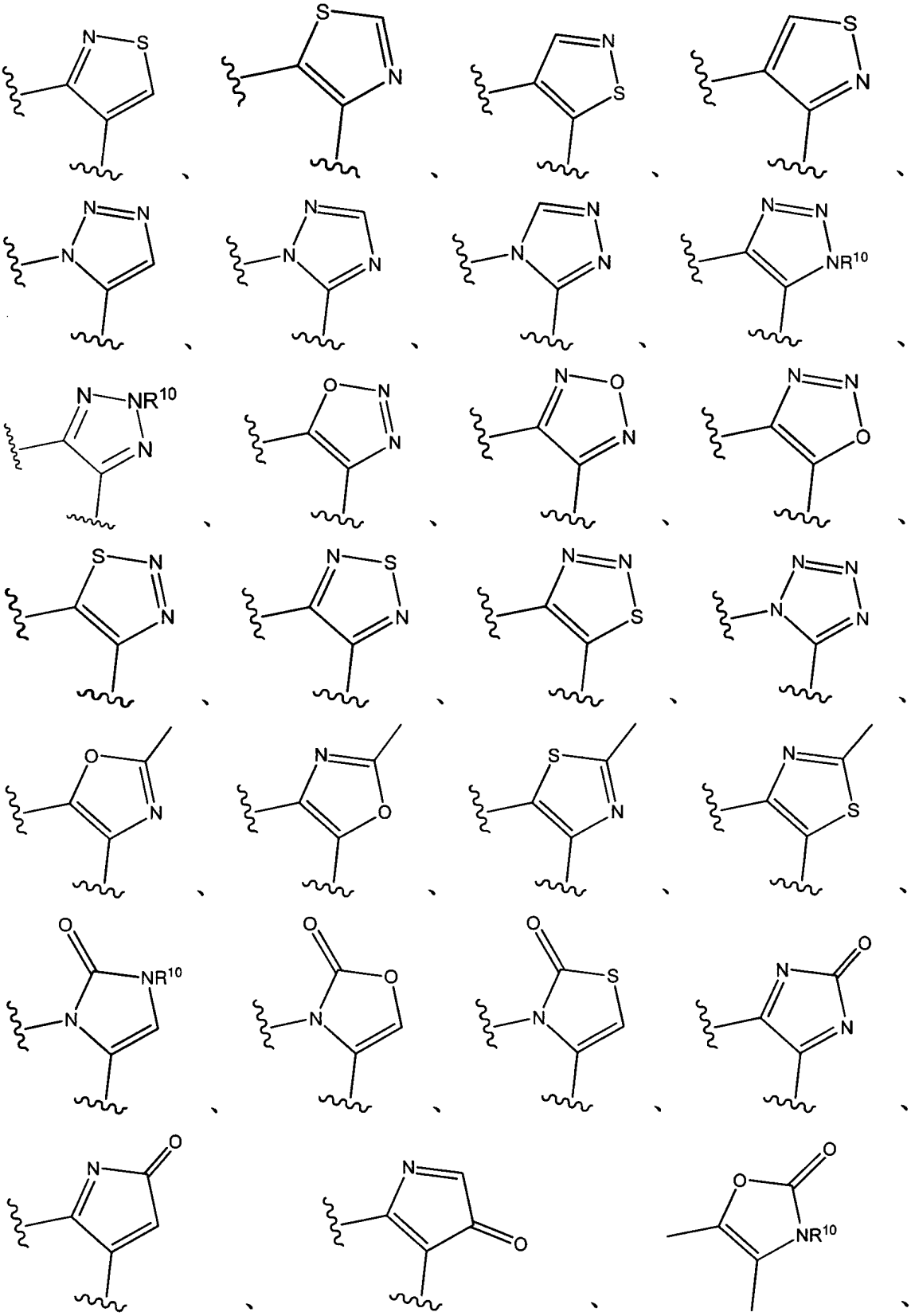
為選自5-7員雜環、5-7員環狀烴基、8-11員雙

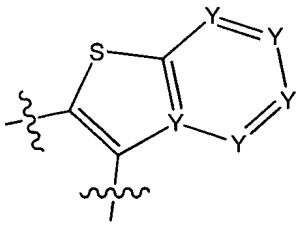
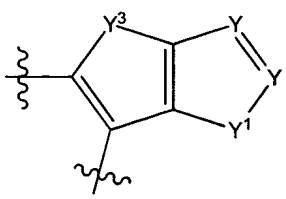
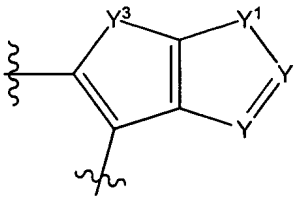
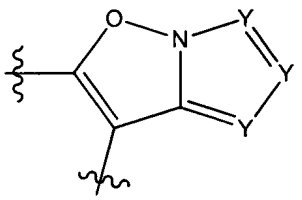
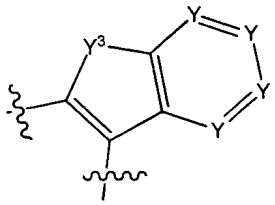
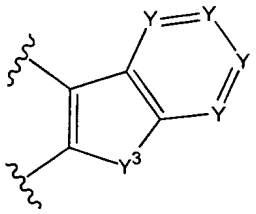
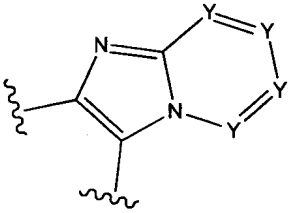
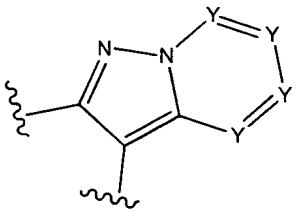
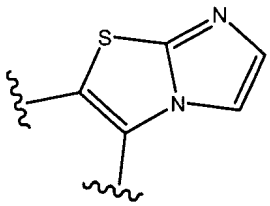
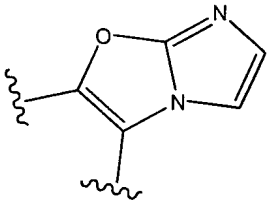
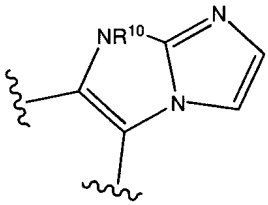
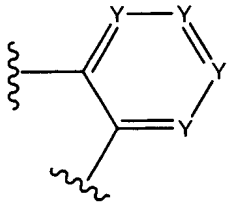
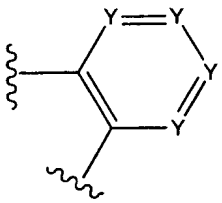
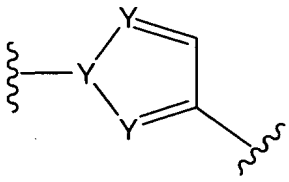
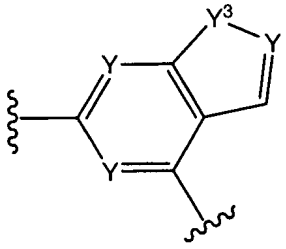
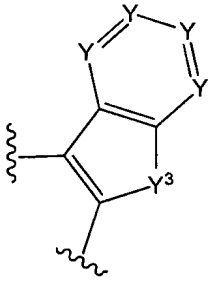
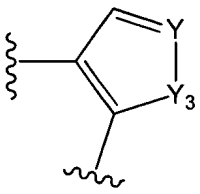
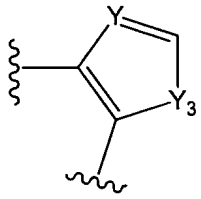
環雜環及8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統可視情況經取代；

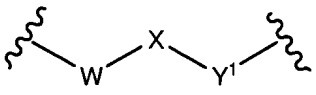
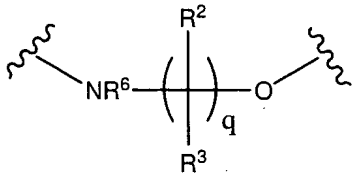


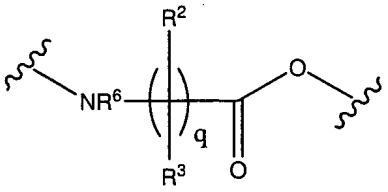
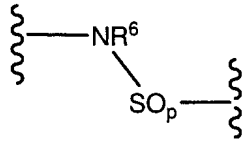
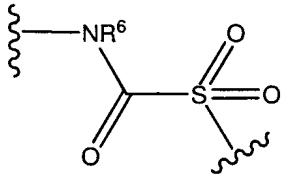
舉例而言，  可選自：

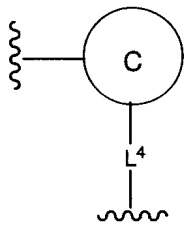
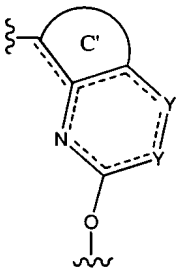
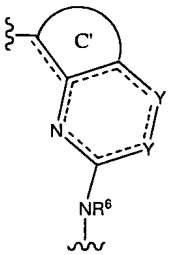




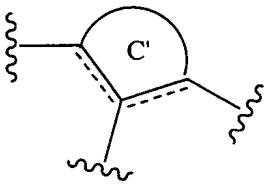

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或其視情況經取代之變體，且

L^4 為

、

、

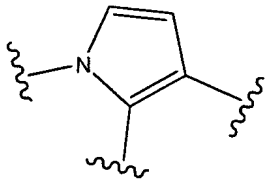
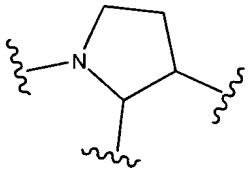
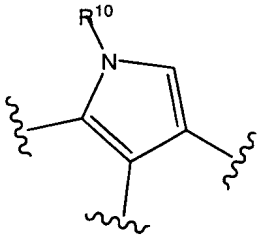
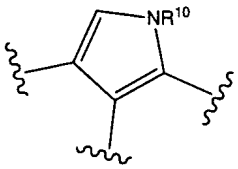
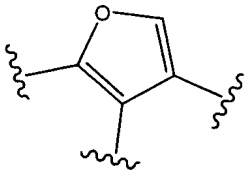
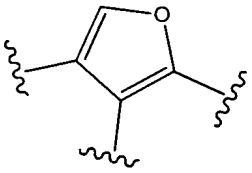
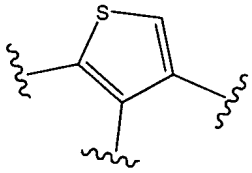
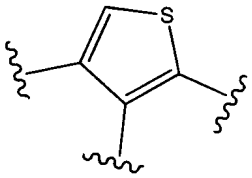
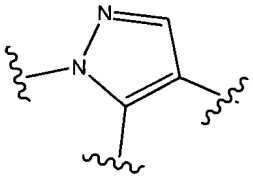
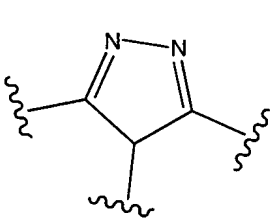
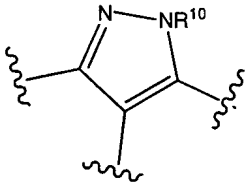
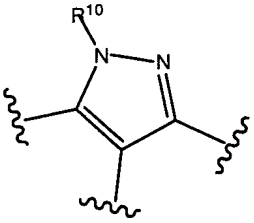


或

，

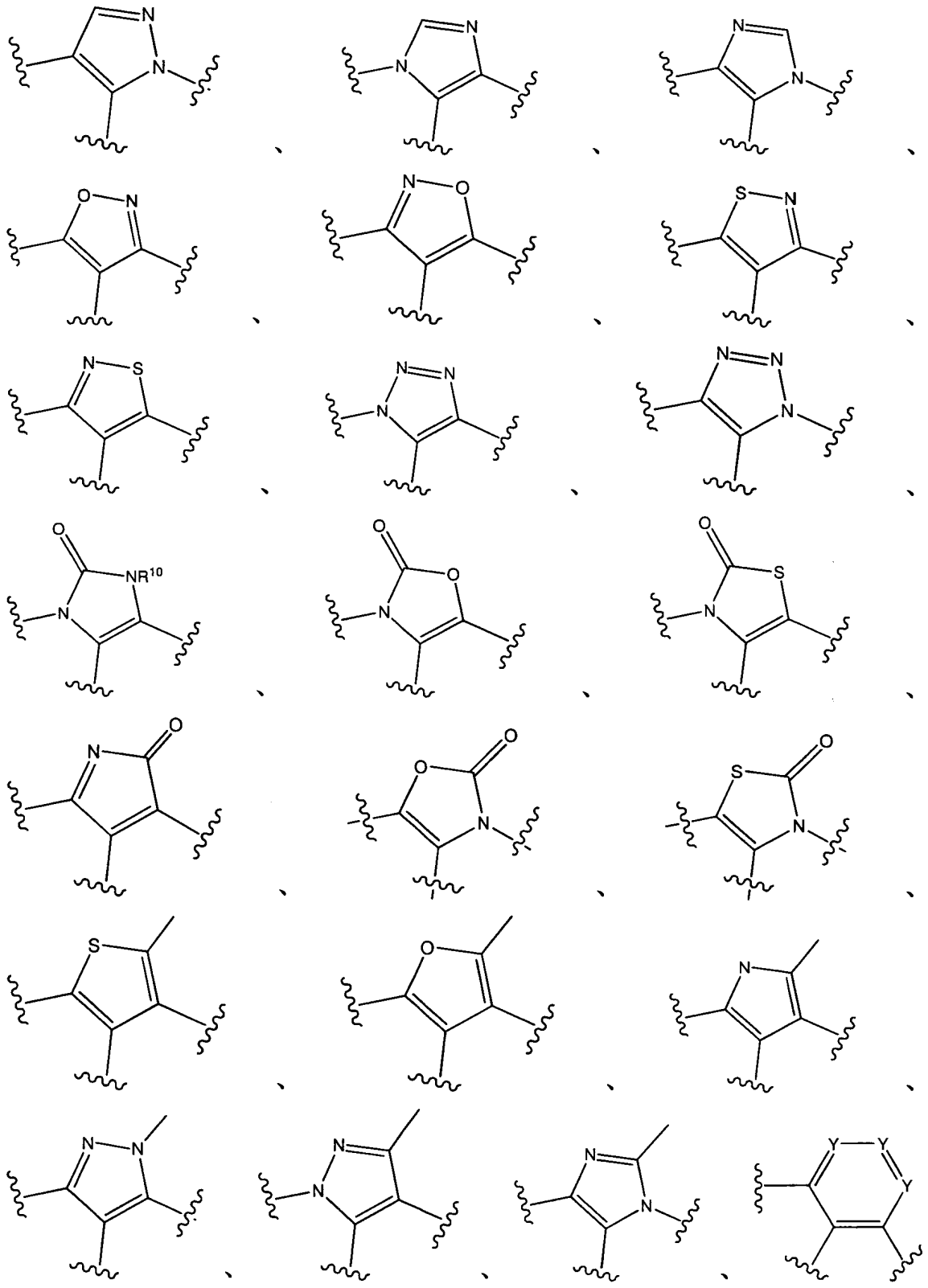




或者，　　為　　或　　；



係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

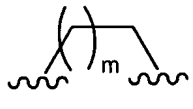
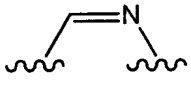
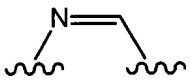
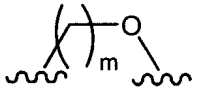
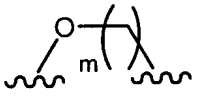
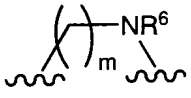
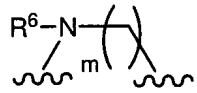
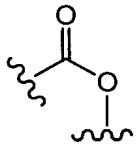
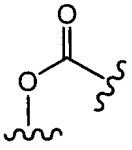


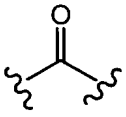
或其視情況經取代之變體；

L^1係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-

連接子、-CH=CH-連接子、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連接子；

L^2係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子或-CH=CH-連接子；

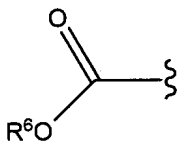
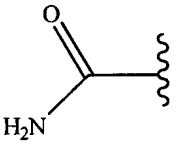
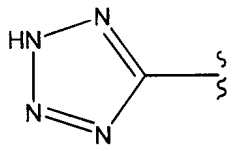
L^3不存在、為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連接子；

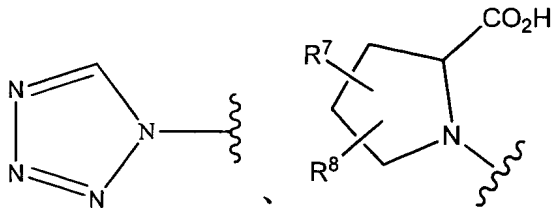
W為C(R^6)$_2$、NR^6或O；X為  或S(O)$_p$；

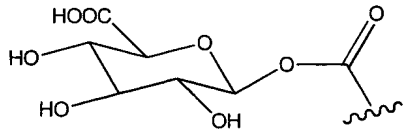
各Y獨立地選自CR^6或N；

Y^1為C(R^6)$_2$、NR^6或O；Y^2為-CH=、=CH-或N；Y^3為C(R^6)$_2$、NR^6、O或S；各Y^4獨立地不存在、為CR^9、C(R^9)$_2$、N或NH，限制條件為僅一個Y^4可不存在；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子或4-7員雜環；

D係選自  、  、  、





或羧酸電子等排體；

R^2及R^3各獨立地選自H、烷基、芳基或雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^2係選自H、烷基、芳基或雜芳基，且R^3接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^3係選自H、烷基、芳基或雜芳基，且R^2接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^4及R^5獨立地選自H及烷基；或R^4及R^5與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^6獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基或C_{3-6}環烷基；

各R^{10}獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基、C_{3-6}環烷基或氰基；

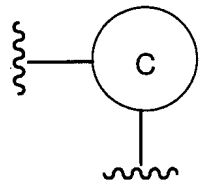
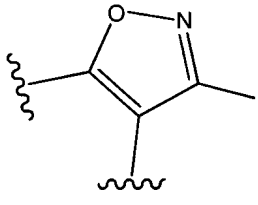
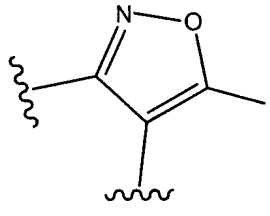
各R^9獨立地選自H、烷基或鹵素或兩個R^9與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環；

各R^7及R^8獨立地為H或C_{1-6}烷基，或R^7及R^8與其所連接之一或多個原子接合在一起以形成螺環雜環、螺環碳環、稠合雜環或稠合碳環；

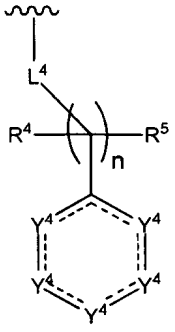
各R^{15}獨立地選自H、烷基、鹵基或氰基；

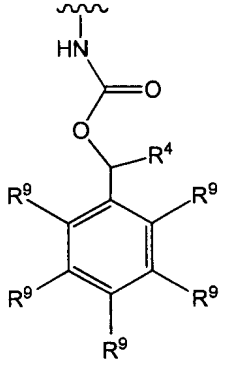
m獨立地為0-3之整數；n為0-3之整數；p為1-2之整數；q為1-6之整數；且------表示單鍵或雙鍵；限制條件為式(I)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

(1) 若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基、及其經鹵基或甲基取代之變體；

若  為  或  ；

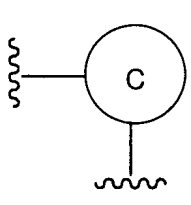
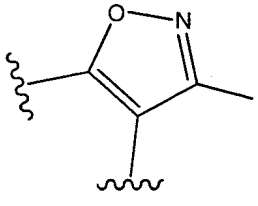
若L^3不存在；若L^5為一鍵；若D為-$COOR^6$且m為0或1；且若R^2與R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；



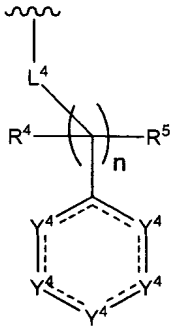
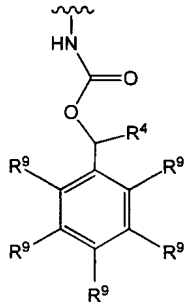
若R^9係選自H、烷基或鹵素；則 不為  ；

(2) 若A與B均為苯基；

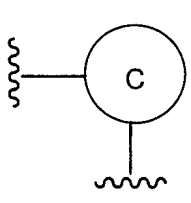
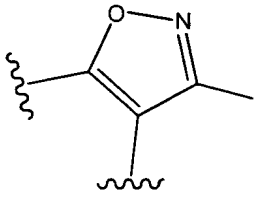
若L^1為-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子或-C≡C-連接子；

若  為  ；

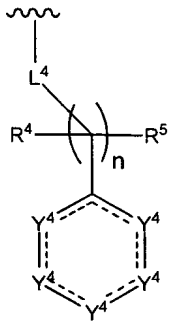
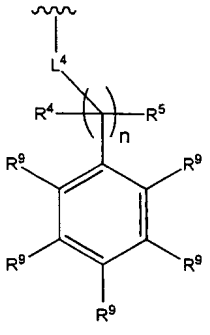
若L^3不存在；若L^5為一鍵；且若D為-COOH且m為1；

則  不為  ；

(3) 若A與B均為苯基；

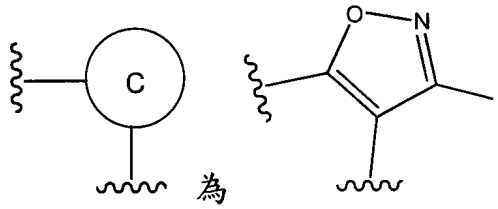
若  為  ；

若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；若D為-COOH且m為1；若R^2與R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；若R^4及R^5為H或烷基；

若  為  ；則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸

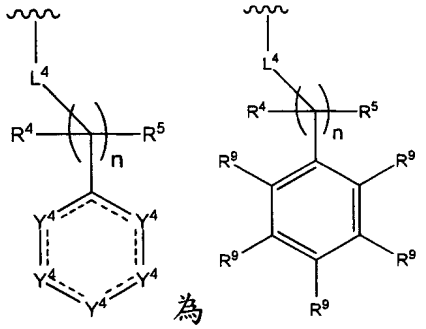
酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、-$CH_2S(=O)CH_2$-鍵或-$CH_2C(=O)CH_2$-鍵；

(4) 若A與B均為苯基；

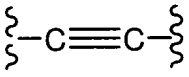


若 為 ；

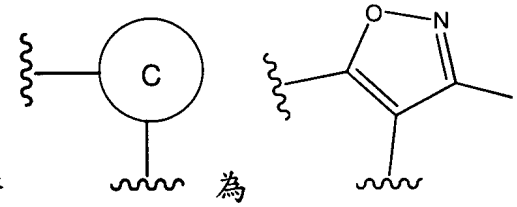
若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；若D為-COOH且m為1；若n為1；若一個R^9為氯；且若R^4與R^5均為H；



若 為 ；則L^4不為-NH-SO_2-鍵；且

(5) 若A為  ；

若B為苯基；



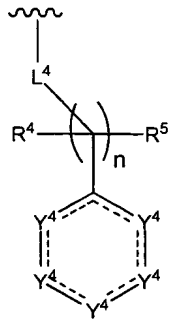
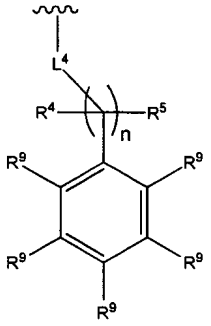
若 為 ；

若n為1；

若一個R^9為氯；

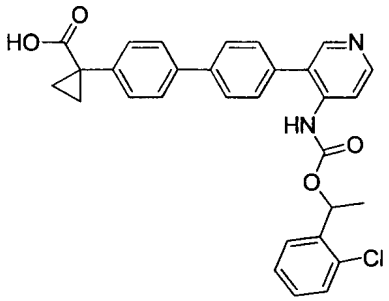
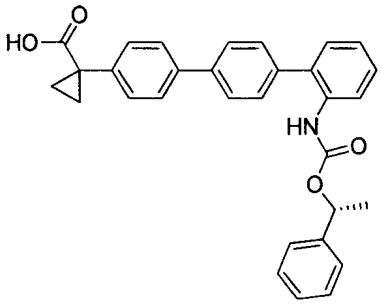
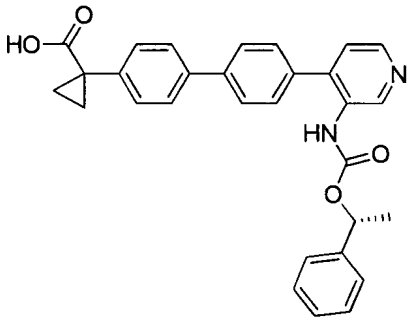
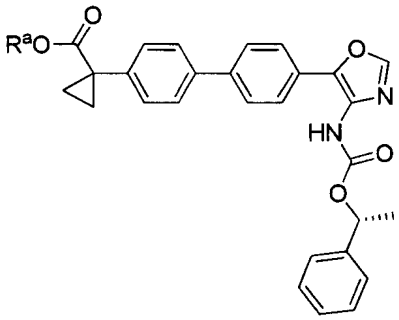
若R^4為甲基；且

若R^5為氫；

若  為  ；

則L^4不為-NHC(O)O-；

且限制條件為式(I)化合物不能具有選自由以下組成之群的結構：

 、  、  及  ；其中R^a為H或乙基。

在第一態樣之一個實施例中，式(I)化合物或其醫藥鹽進一步包括以下條件中之至少一者：

(1) 若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；且若D為-COOH且m為1；則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、$-CH_2S(=O)CH_2-$鍵或$-CH_2C(=O)CH_2-$鍵；及

(2) 若A與B均為苯基；若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；若D為-COOH且m為1；若n為1；若一個R^9為氯；且若R^4與R^5均為H；則L^4不為-NH-SO_2-鍵。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表1之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表2之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表3之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表4之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表5之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表6之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表7之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表8之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表9之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表10之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表11之化合

物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表12之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表13之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表14之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表15之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表16之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

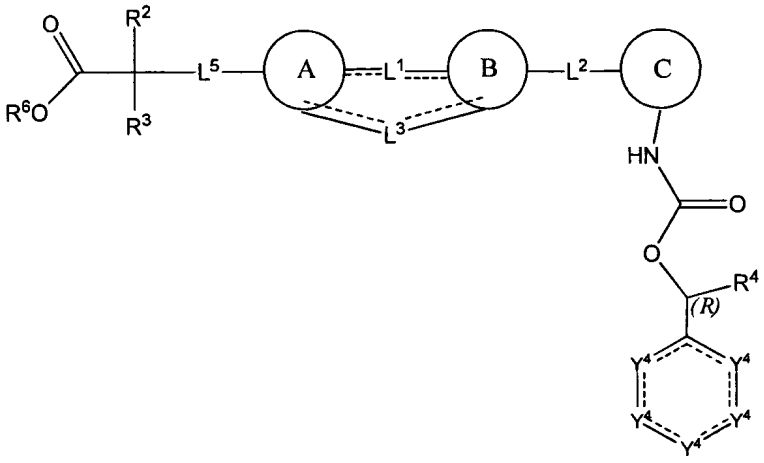
在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表17之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表18之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自表19之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

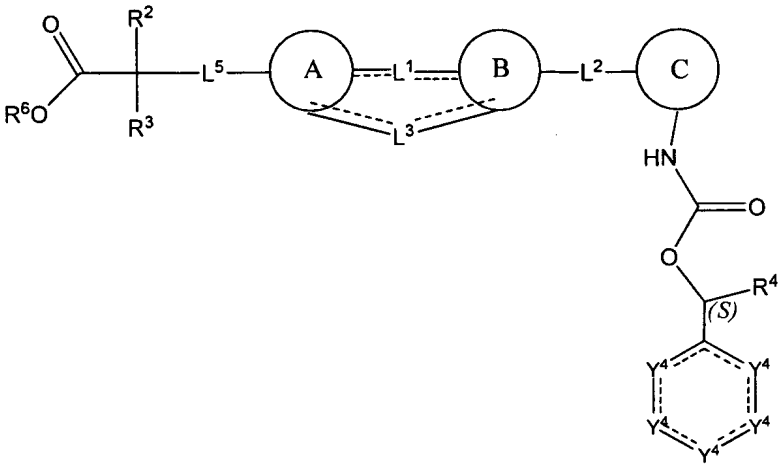
在第一態樣之一個實施例中，化合物係選自如本說明書中所述之化合物5-8、14-21、23、24、26、27、29、31-34、37-42、44-46、51-53、56、60-94、96-255及274及其醫藥學上可接受之鹽。

在第一態樣之一個實施例中，式(I)化合物為由式(Ig)表示之*(R)*-異構體：



(Ig)。

在第一態樣之一個實施例中，式(I)化合物為由式(Ih)表示之*(S)*-異構體：



(Ih)。

在第一態樣之一個實施例中，式(I)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

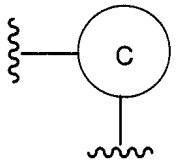
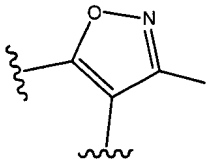
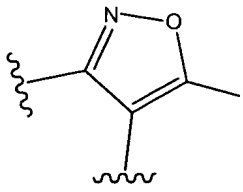
(1) 若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；且若D為-COOH且m為1；則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、$-CH_2S(=O)CH_2-$鍵或$-CH_2C(=O)CH_2-$鍵；及

(2) 若A與B均為苯基；若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；若D為-COOH且m為1；若n為1；若一個R^9為氯；且若R^4與R^5均為H；則L^4不為$-NH-SO_2-$鍵。

在第一態樣之一個實施例中，式(I)化合物中至少滿足以

下條件：

若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基及其經鹵基或甲基取代之變體；

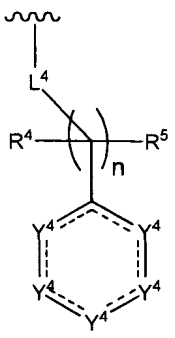
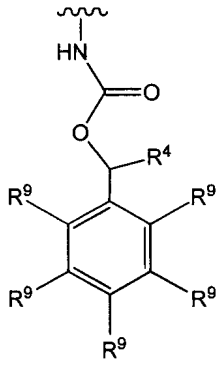
若  為  或  ；

若L^3不存在；

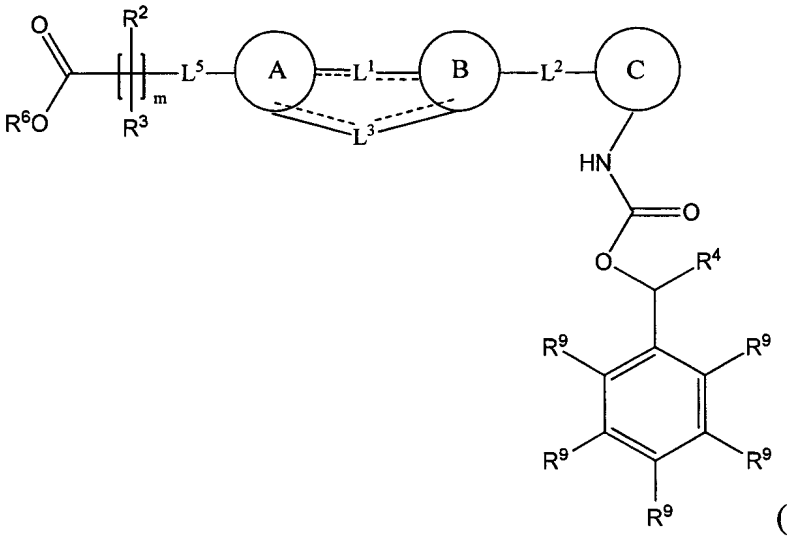
若L^5為一鍵；

若D為-$COOR^6$且m為0或1；且

若R^2與R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；

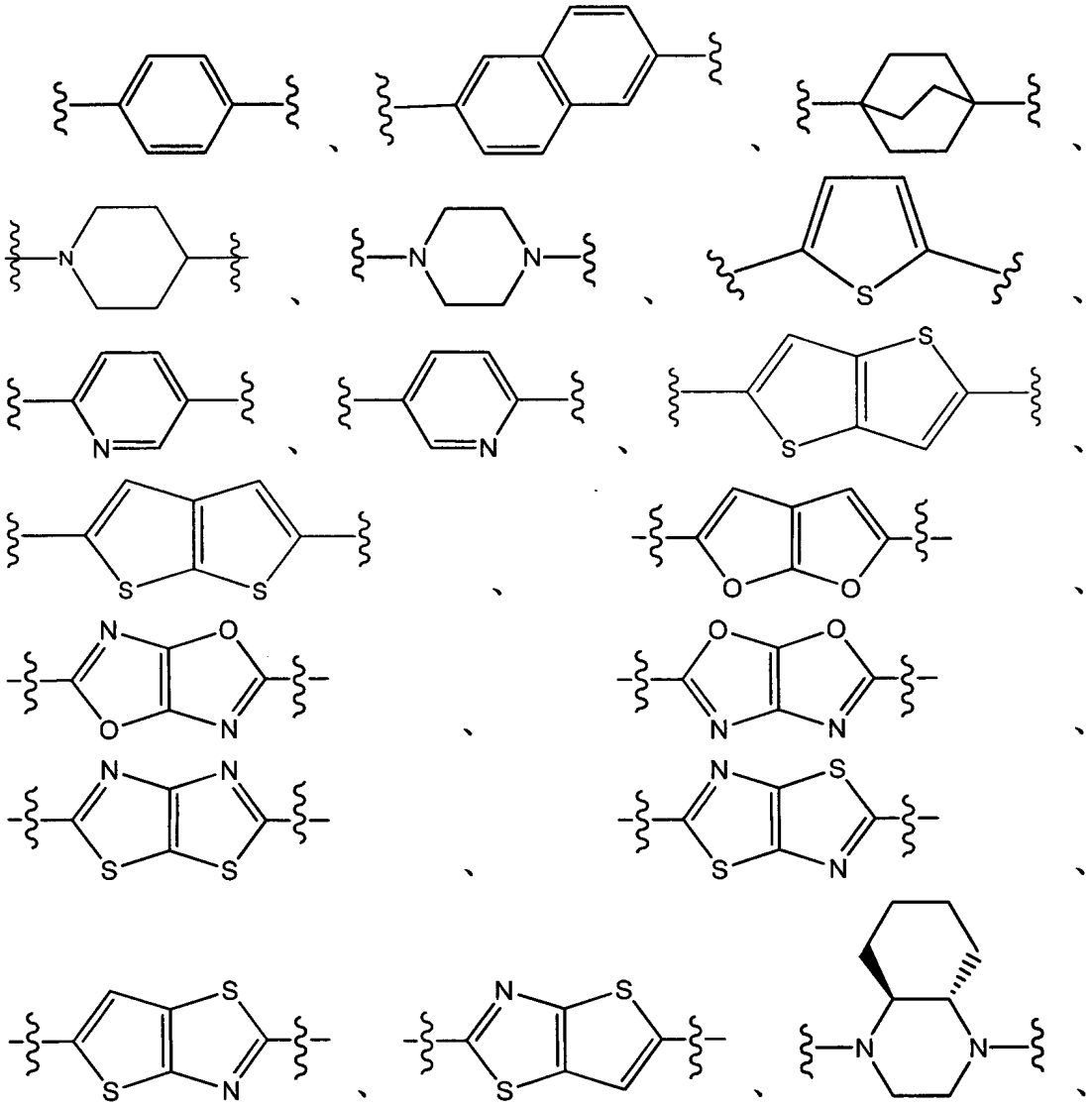
則  不為  。

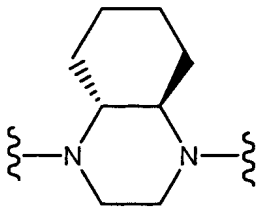
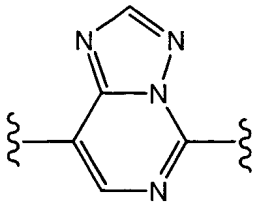
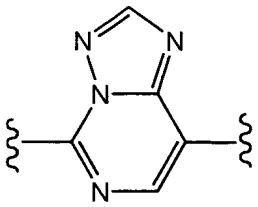
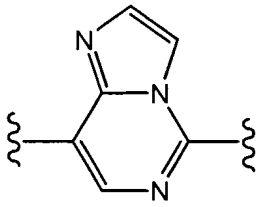
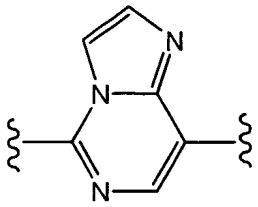
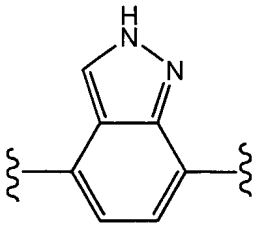
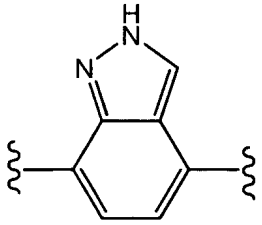
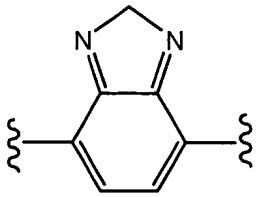
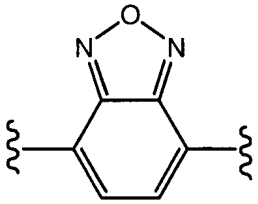
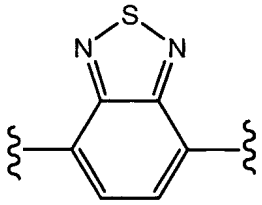
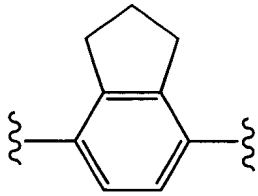
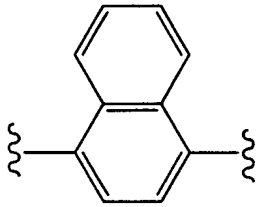
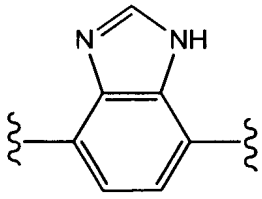
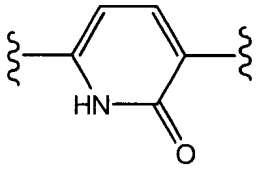
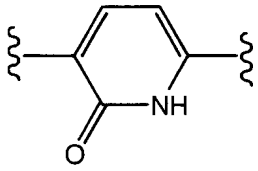
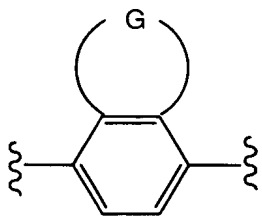
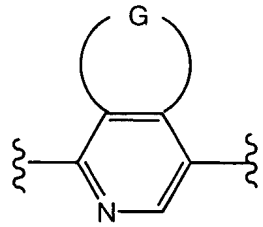
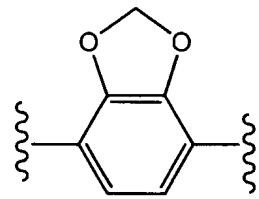
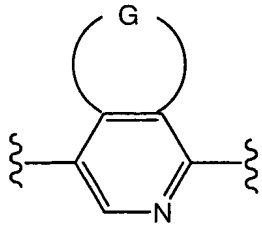
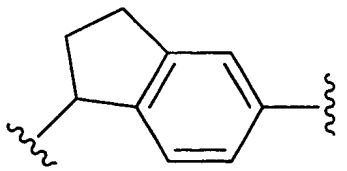
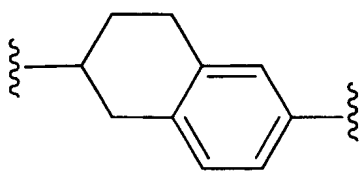
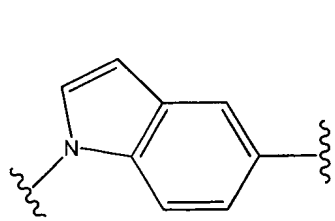
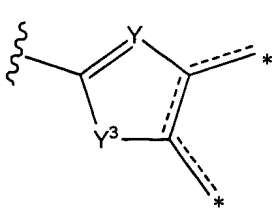
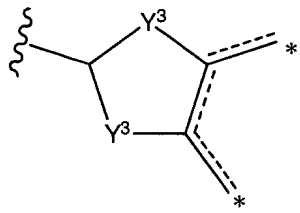
在第二態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ia)表示：



(Ia)

A係選自：



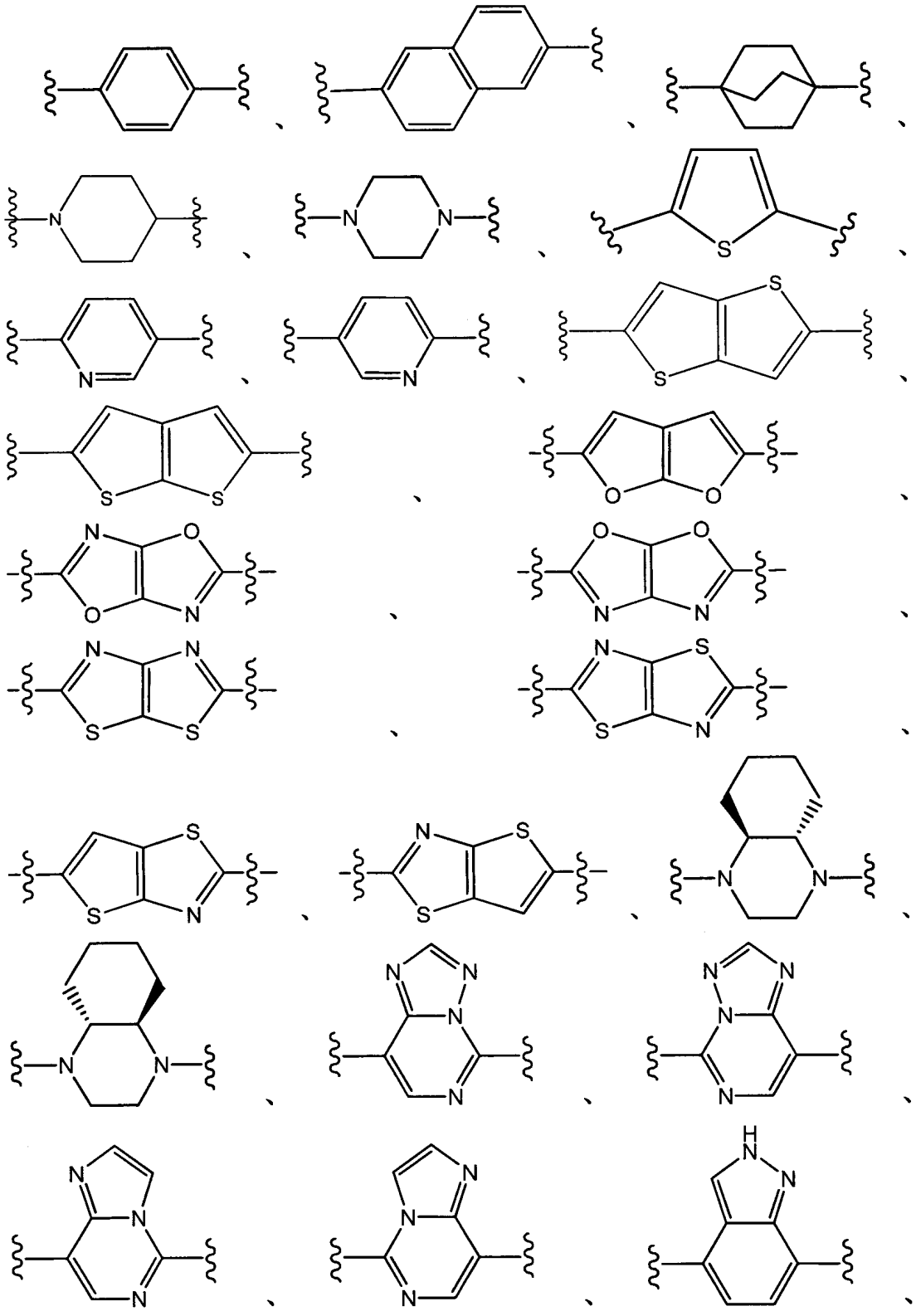

























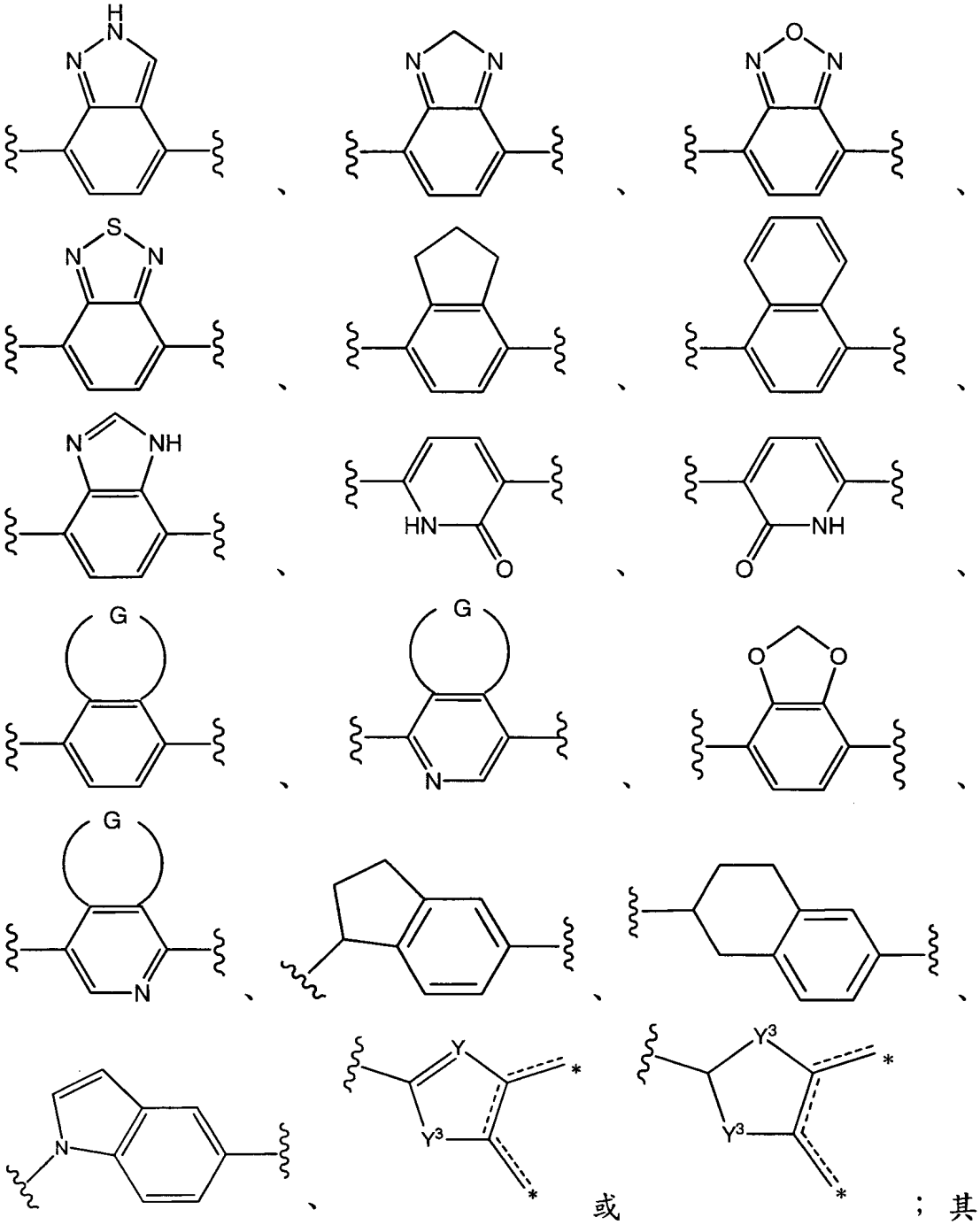
或

；其

中A中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

B係選自：





；其中B中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

C係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑及視情況經取代之異噻唑；

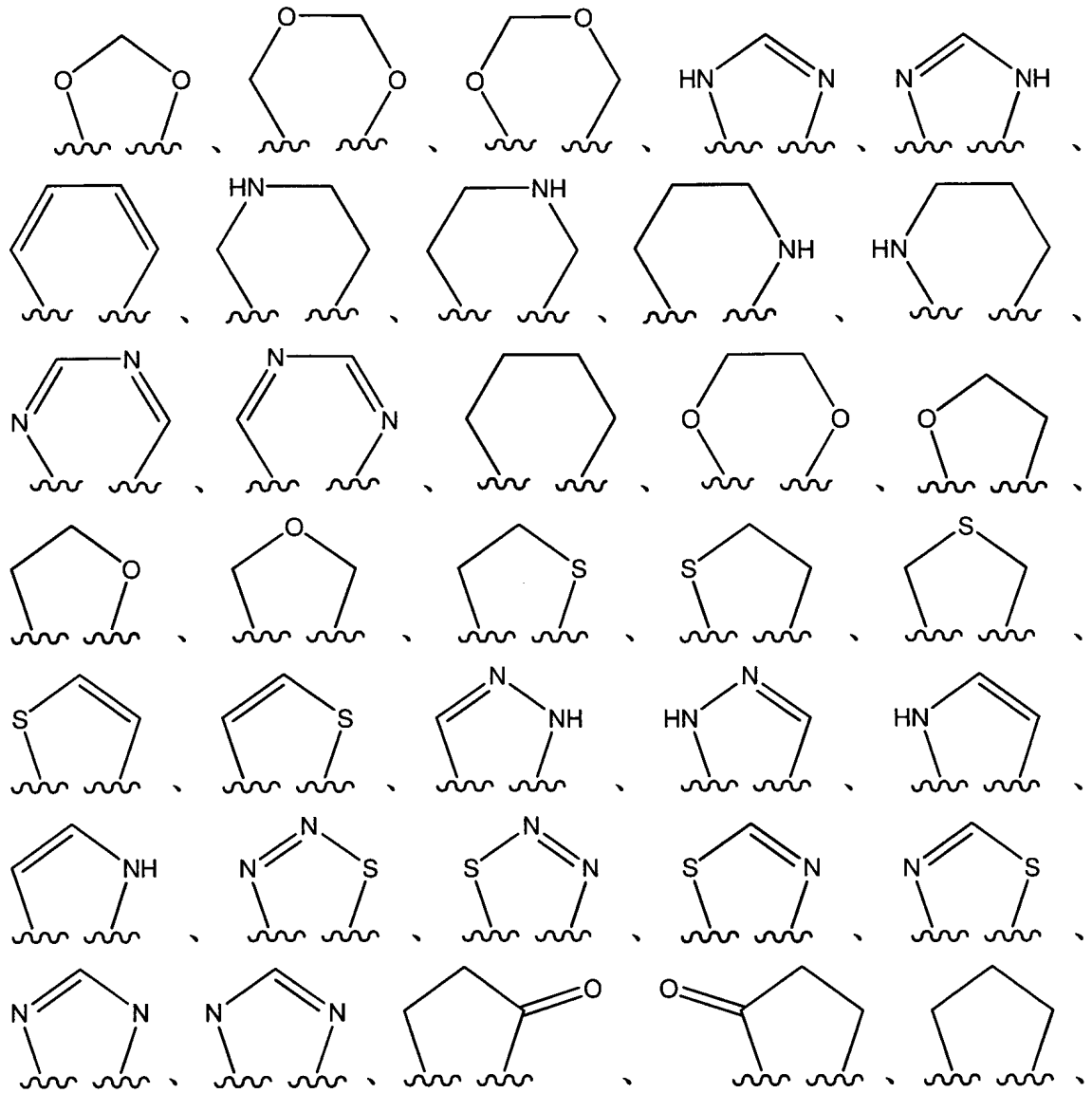
L^1係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、-NH-連接子、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連

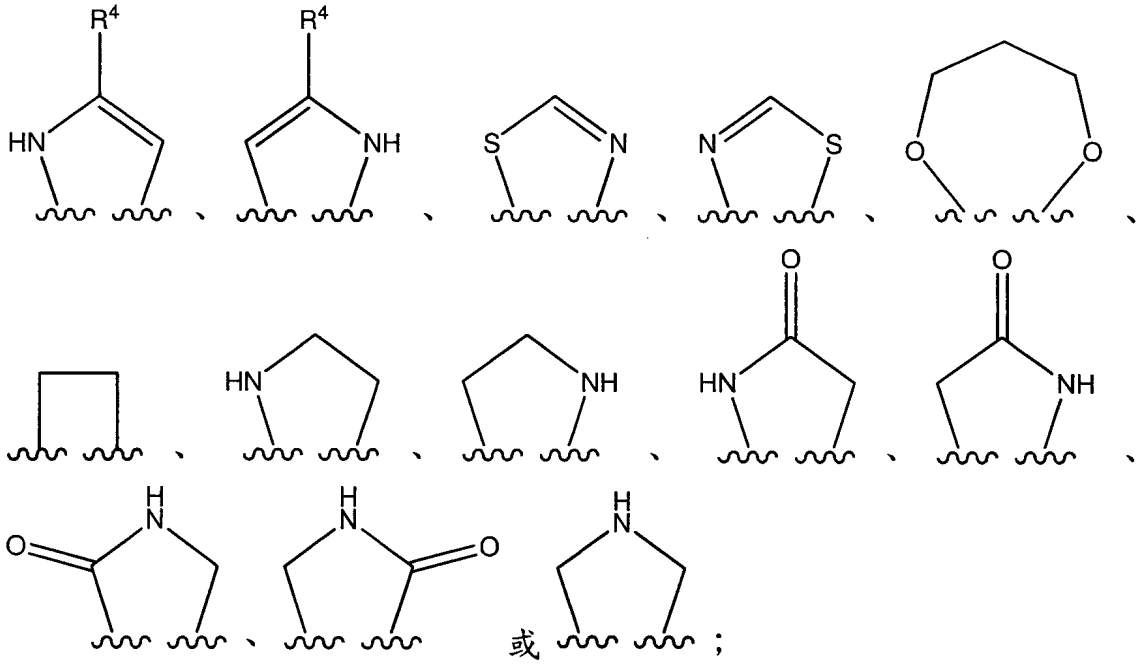
接子；

L^2係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子或-NH-連接子；及

L^5各獨立地選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子或4-7員雜環。

在第二態樣之一個實施例中，G係選自：





其中各R^4獨立地選自H或烷基。

在第二態樣之一個實施例中，R^6為H。

在第二態樣之一個實施例中，m=1；R^2為氫且R^3係選自苯基、咪唑、吡啶、噻唑或噁唑。

在第二態樣之一個實施例中，m=1；R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

在第二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

在第二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成1-視情況經取代之氮雜環丁烷，且其中取代基係選自由烷基、芳基、苄基、酯、磺醯基及醯胺基

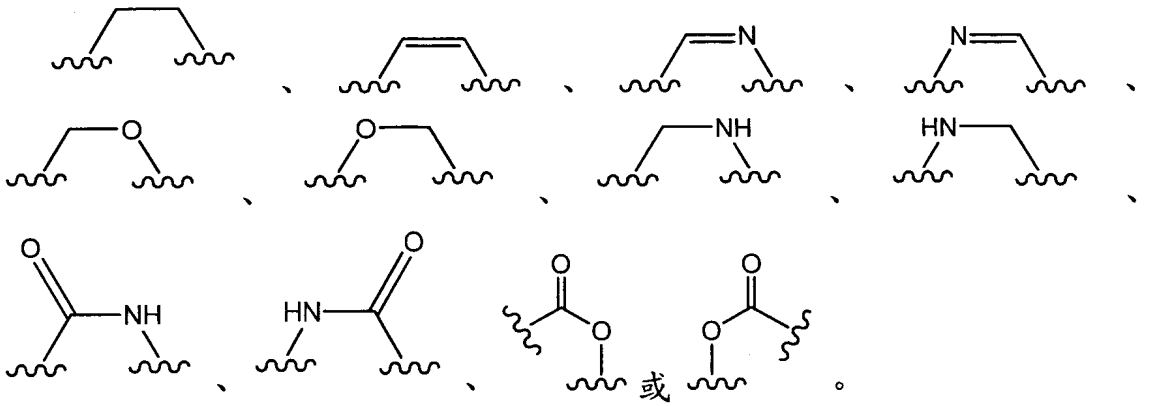
組成之群。

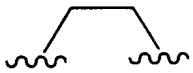
在第二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丁基。

在第二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環戊基。

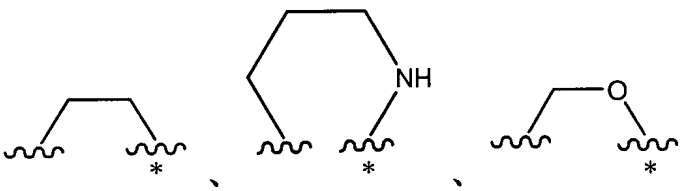
在第二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環己基。

在第二態樣之一個實施例中，其中A為苯基，B為苯基，L^1為一鍵，且L^3選自：



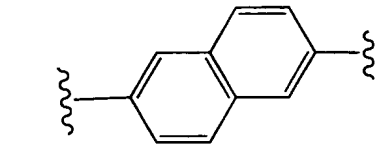
在第二態樣之一個實施例中，L^3為  。

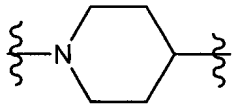
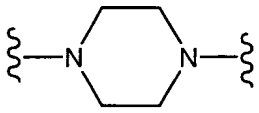
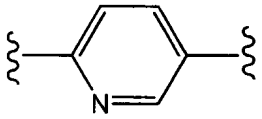
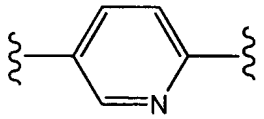
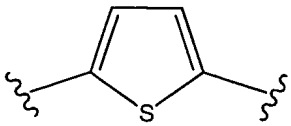
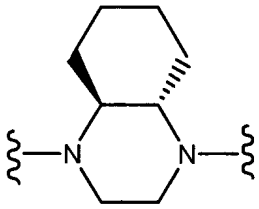
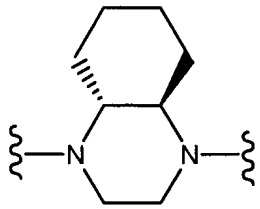
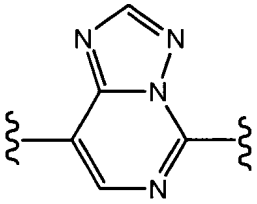
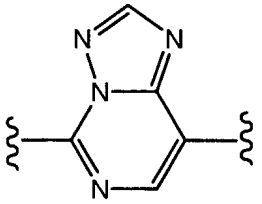
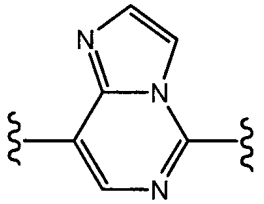
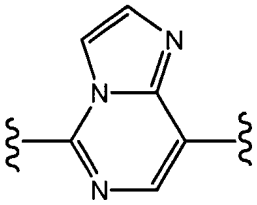
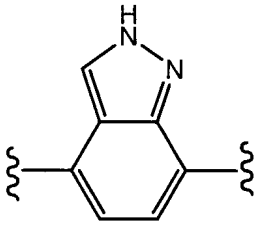
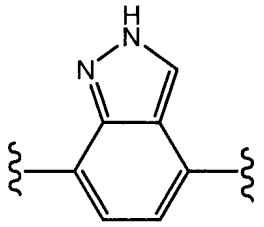
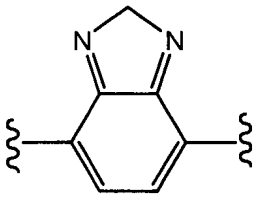
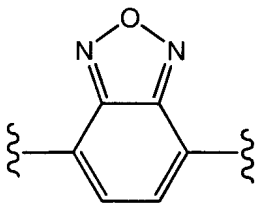
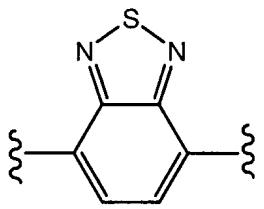
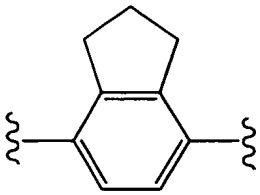
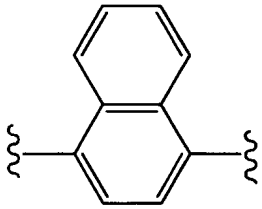
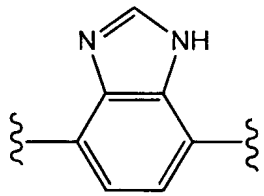
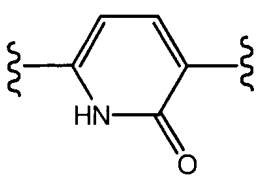
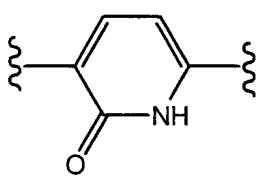
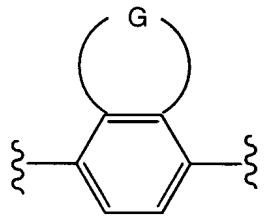
在第二態樣之一個實施例中，L^5為一鍵且其中R^3係選自：

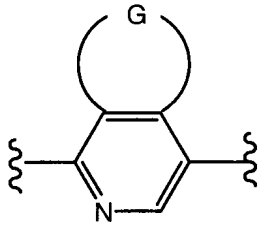


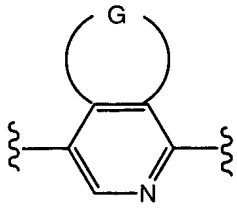
，其中*為R^3與A之連接點。

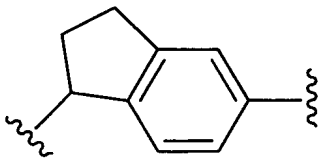
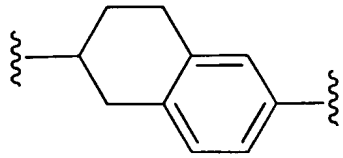
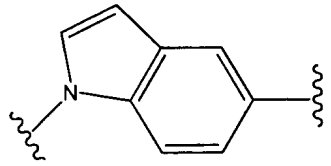
在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且其中B係選自：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

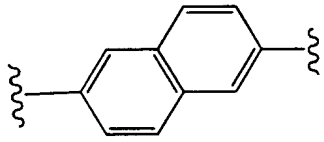
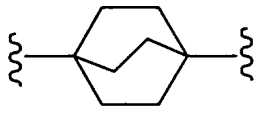
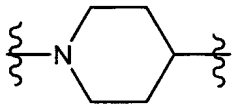


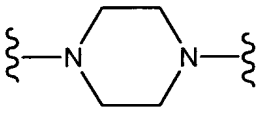
、


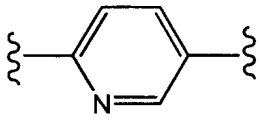
、

、



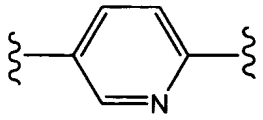
或
。

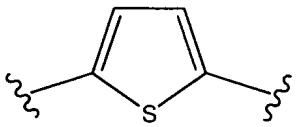
在第二態樣之一個實施例中，B為苯基且其中A係選自：

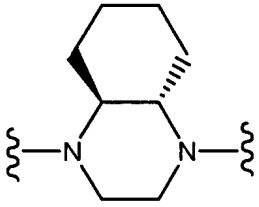

、

、


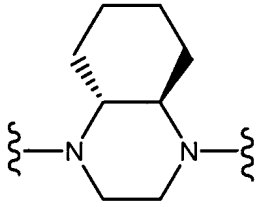
、


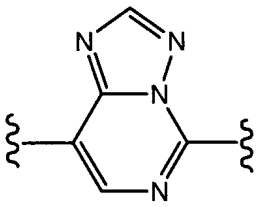
、


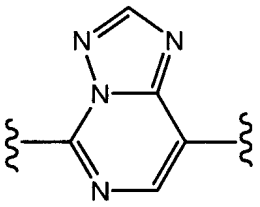
、


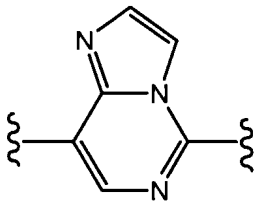
、


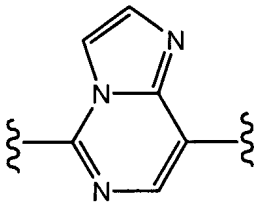
、


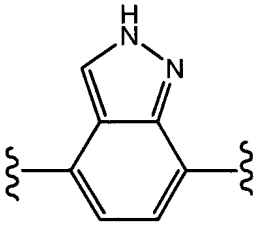
、


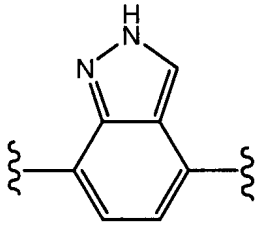
、


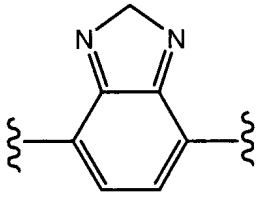
、


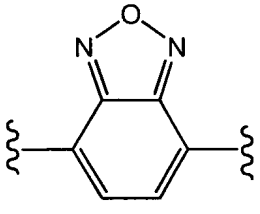
、


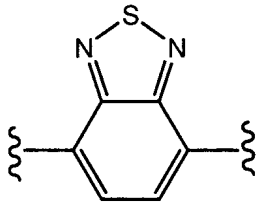
、


、


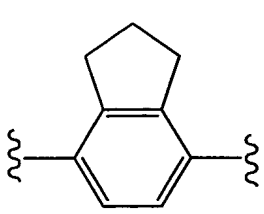
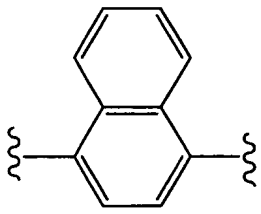
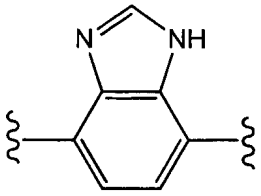
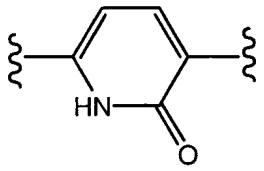
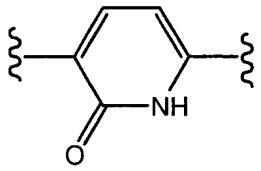
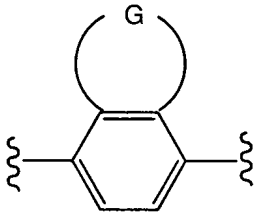
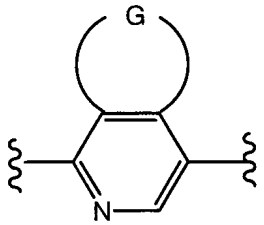
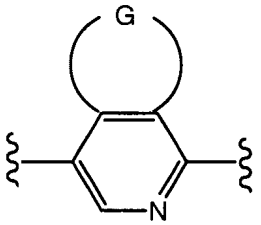
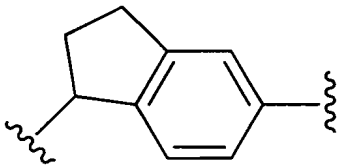
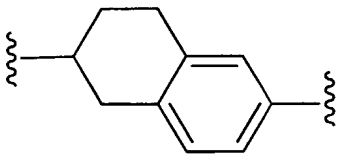
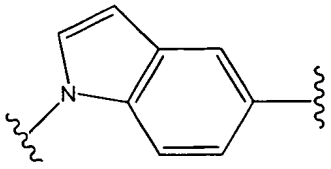
、


、


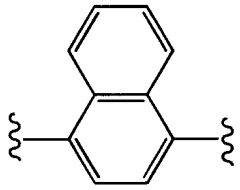
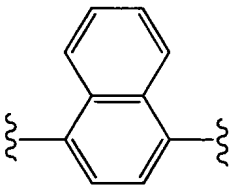
、


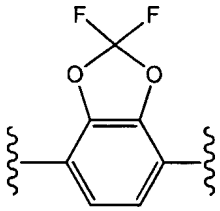
、


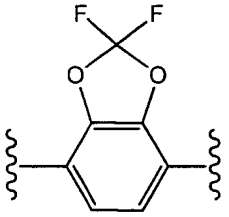
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

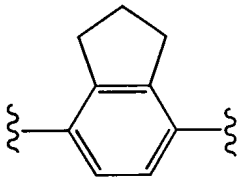
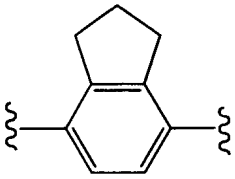
在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為

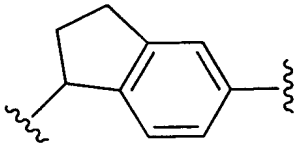
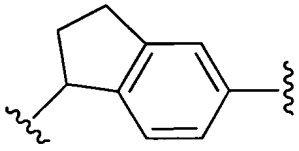

或其中B為苯基且A為

。

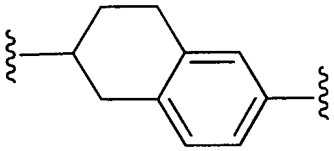
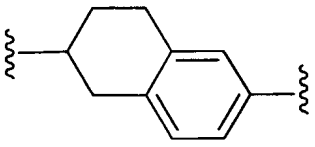
在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為


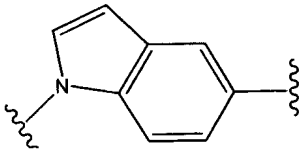
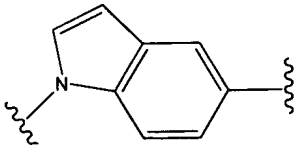
或其中B為苯基且A為

。

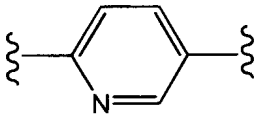
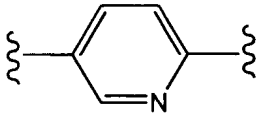
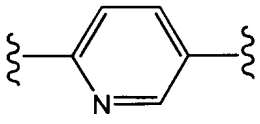
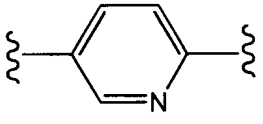
在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為

 或其中B為苯基且A為  。

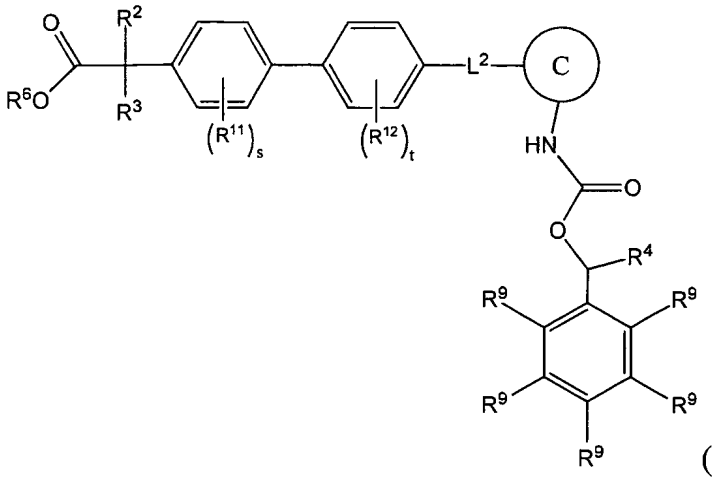
在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為  或B為苯基且A為  。

在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為  或B為苯基且A為  。

在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為  或B為苯基且A為  。

在第二態樣之一個實施例中，A為苯基且B為  或  ；或其中B為苯基且A為  或  。

在第三態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ib)表示：



(Ib)；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；各R^4獨立地選自H及烷基；且L^2為一鍵、-O-、-C(O)-或-CH_2-；各R^{11}及R^{12}獨立地選自烷基、鹵素或氰基；s為0-4之整數；且t為0-4之整數。

在第三態樣之一個實施例中，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、或視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丙基。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丁基。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環戊基。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子

接合在一起以形成視情況經取代之環己基。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氧雜環丁烷。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之四氫哌喃。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成1-視情況經取代之氮雜環丁烷，且其中取代基係選自由烷基、芳基、苄基、酯、磺醯基及醯胺基組成之群。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之β-內醯胺。

在第三態樣之一個實施例中，R^6為H。

在第三態樣之一個實施例中，R^2及R^3均為H。

在第三態樣之一個實施例中，R^4為C_{1-3}烷基。

在第三態樣之一個實施例中，至少一個R^9為鹵素或烷基。

在第三態樣之一個實施例中，所有R^9皆為氫。

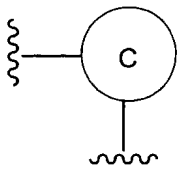
在第三態樣之一個實施例中，至少一個R^{11}為鹵素、烷基或氰基。

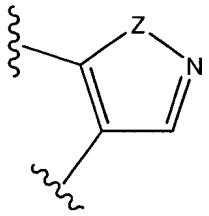
在另一個實施例中，至少一個R^{11}為鹵素。

在第三態樣之一個實施例中，至少一個R^{12}為鹵素、烷基或氰基。在另一個實施例中，至少一個R^{12}為鹵素。

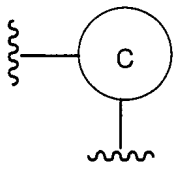
在第三態樣之一個實施例中，s與t均為零。

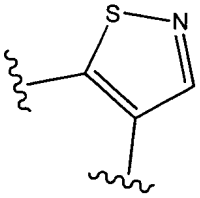
在第三態樣之一個實施例中，

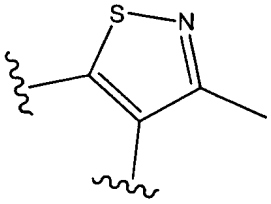


為視情況經取代之


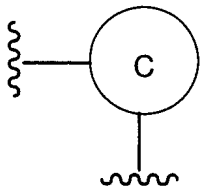
，其中Z係選自NR^{10}或S。

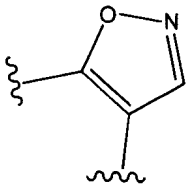
在第三態樣之一個實施例中，


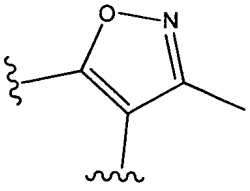
為


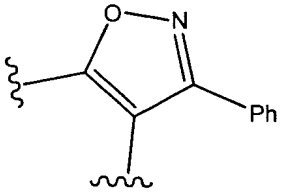
或


。

在第三態樣之一個實施例中，


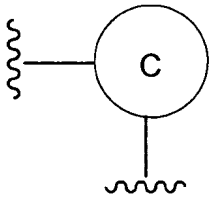
為


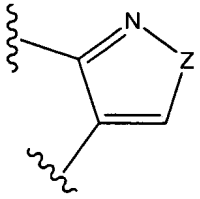
、




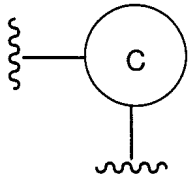
或
。

在第三態樣之一個實施例中，

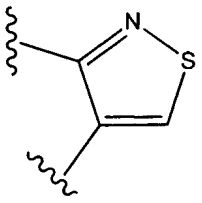
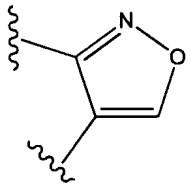


為視情況經取代之


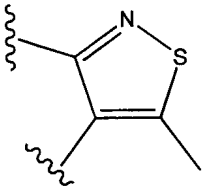
，其中Z係選自NR^{10}、O或S。



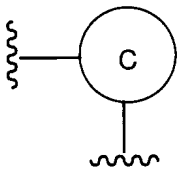
在第三態樣之一個實施例中，
為視情況經取代

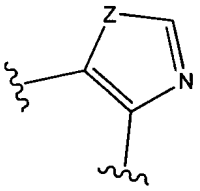
之 、視情況經取代之 或視情況經取代



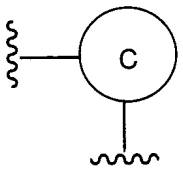
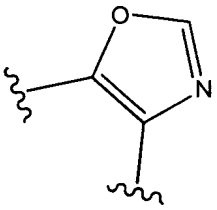
之 。



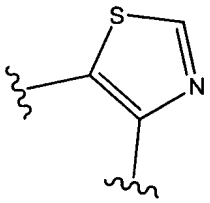
在第三態樣之一個實施例中， 為視情況經取代



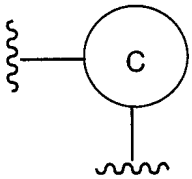
之 ，其中Z係選自O及S。

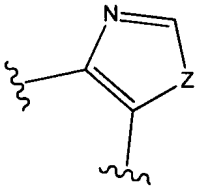
在第三態樣之一個實施例中， 為 或



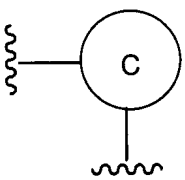
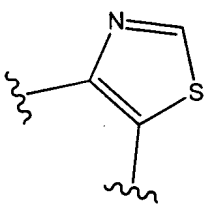
。



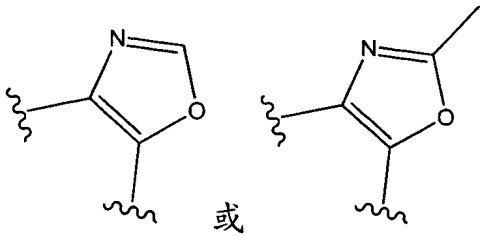
在第三態樣之一個實施例中， 為視情況經取



代之 ，其中Z係選自O及S。

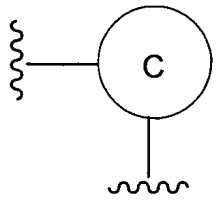



在第三態樣之一個實施例中， 為 、

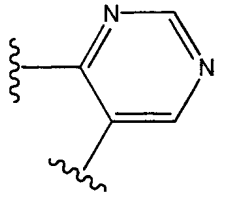


或 。

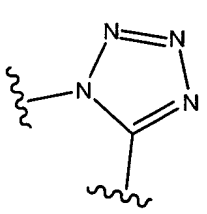
在第三態樣之一個實施例中，



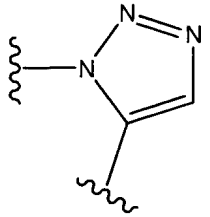
係選自視情況經取代之：



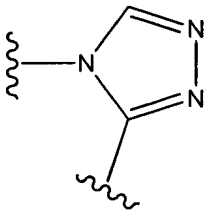
、



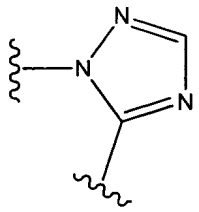
、



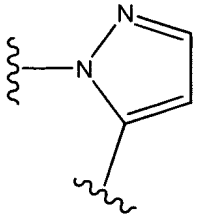
、



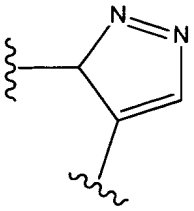
、



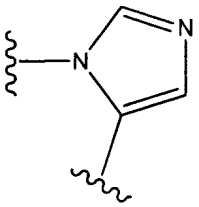
、



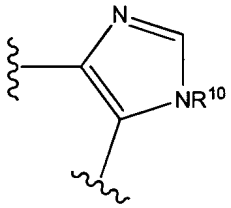
、



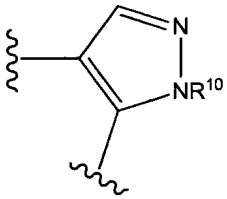
、



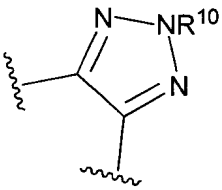
、



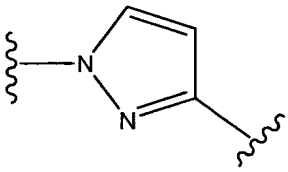
、



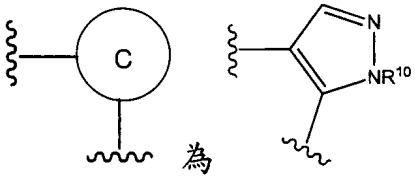
、



、



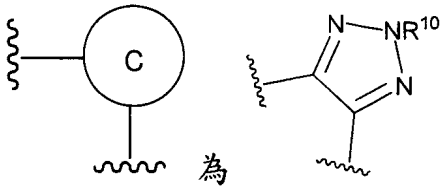
或 。



在第三態樣之一個實施例中，

為

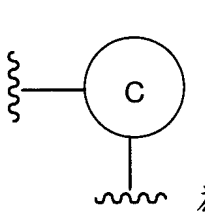
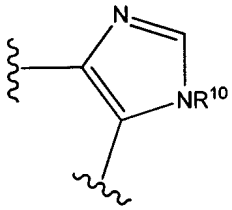
，且其中R^{10}為C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基。

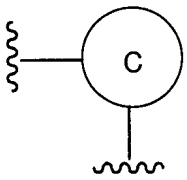
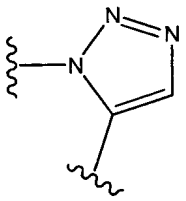
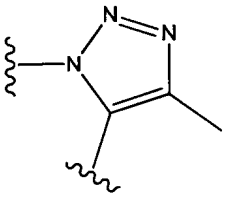


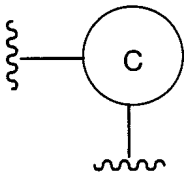
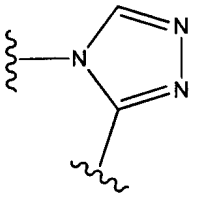
在第三態樣之一個實施例中，

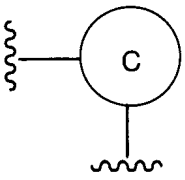
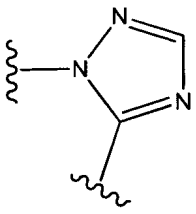
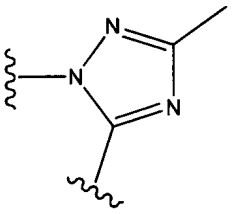
為

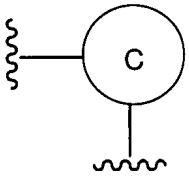
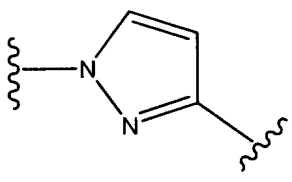
，且其中R^{10}為氫或C_{1-3}烷基。

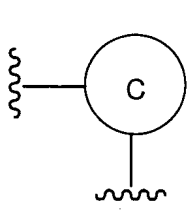
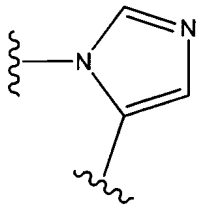
在第三態樣之一個實施例中，  為  ，其中R^{10}為氫或C_{1-3}烷基。

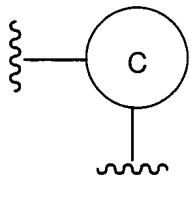
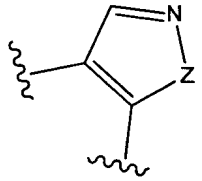
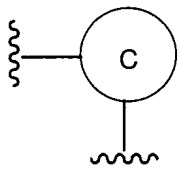
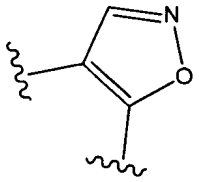
在第三態樣之一個實施例中，  為  或  。

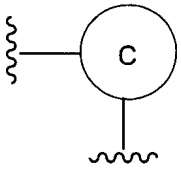
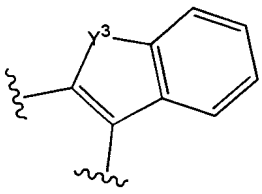
在第三態樣之一個實施例中，  為  。

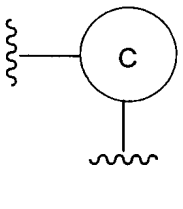
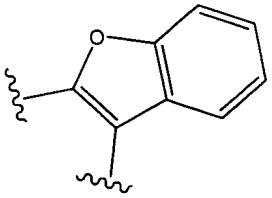
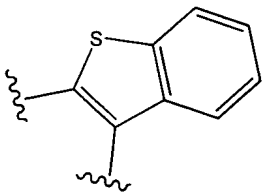
在第三態樣之一個實施例中，  為  或  。

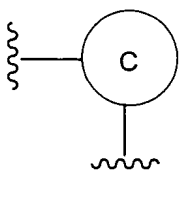
在第三態樣之一個實施例中，  為  。

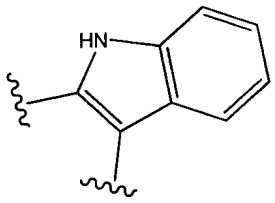
在第三態樣之一個實施例中，  為  。

在第三態樣之一個實施例中，  為視情況經取代之  ，其中Z為O或S。在一特定實施例中，  為視情況經取代之  。

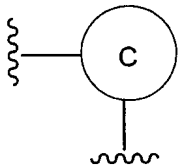
在第三態樣之一個實施例中，  為視情況經取代之  。

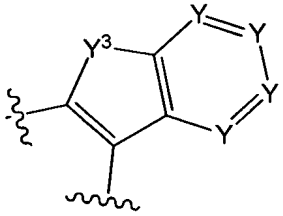
在第三態樣之一個實施例中，  為視情況經取代之  或視情況經取代之  ，且其中C中之苯基部分視情況經一或多個烷基或鹵素取代。

在第三態樣之一個實施例中，  為

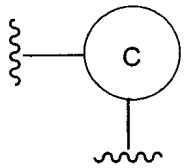
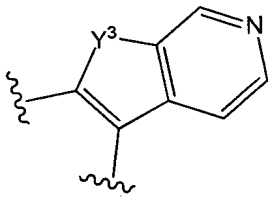
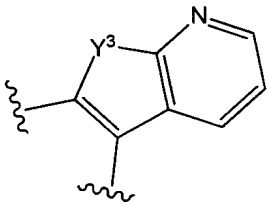


，且其中C中之苯基部分視情況經一或多個烷基或鹵素基團取代。

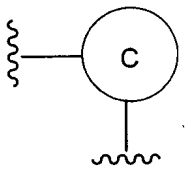
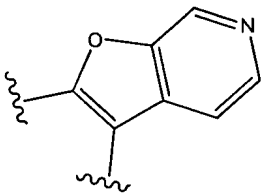
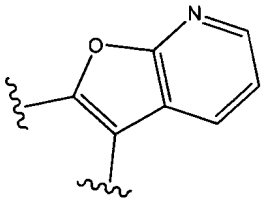
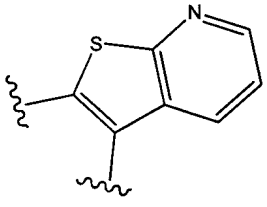


在第三態樣之一個實施例中，為視情況經取代之  。

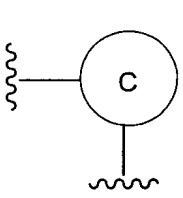
在第三態樣之一個實施例中，

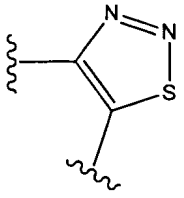
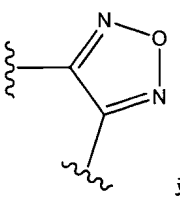
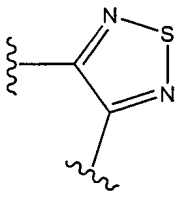
 為視情況經取代之  或  。

在第三態樣之一個實施例中，

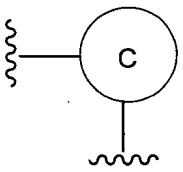
 為視情況經取代之  、  或  或視情況經取代之，其中環C中視情況存在之取代基為C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵基烷基。

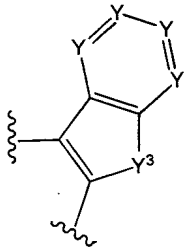
在第三態樣之一個實施例中，



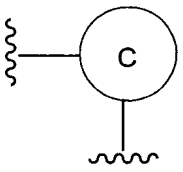
係選自  、  或  。

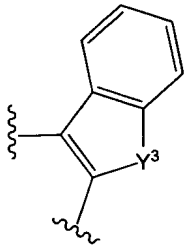
在第三態樣之一個實施例中，



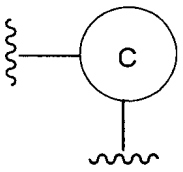
為視情況經取代之  。

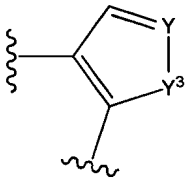
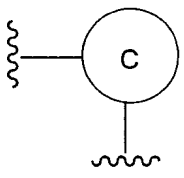
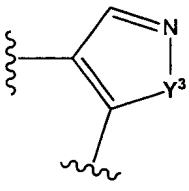
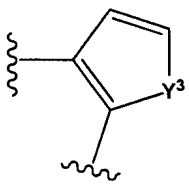
在第三態樣之一個實施例中，



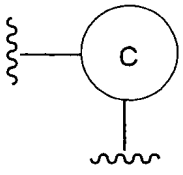
為視情況經取代之  ，其中 Y^3 為O或S。

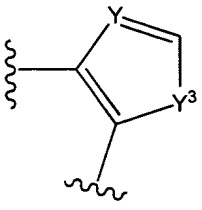
在第三態樣之一個實施例中，

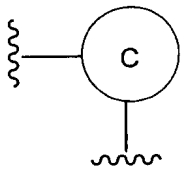
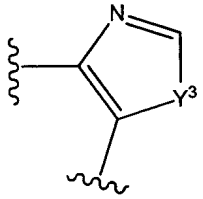


為視情況經取代之  。在另一個實施例中，  為  或  。

在第三態樣之一個實施例中，

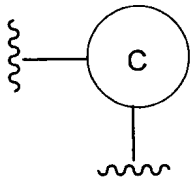
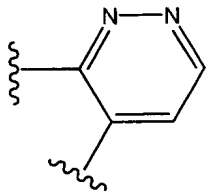
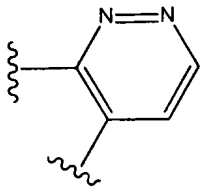
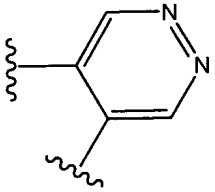
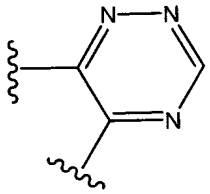
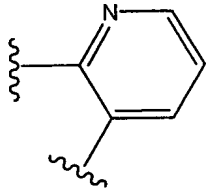
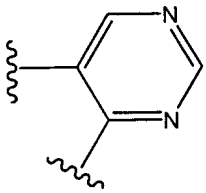
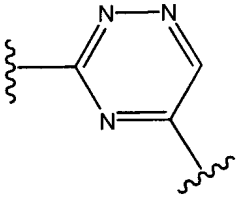
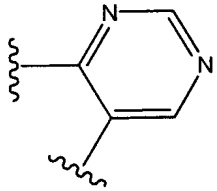
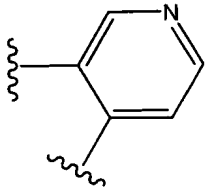
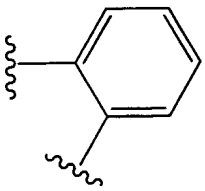
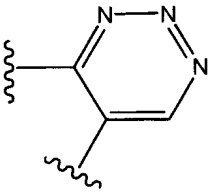
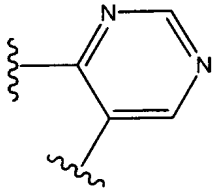
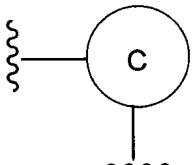


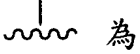
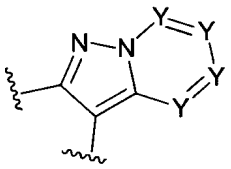
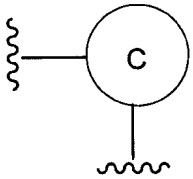
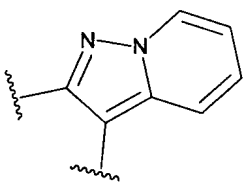
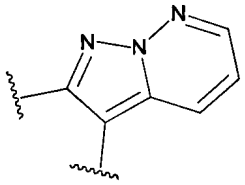
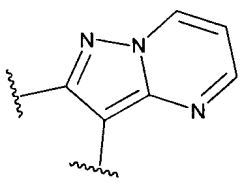
為視情況經取代之  。在另一個實施

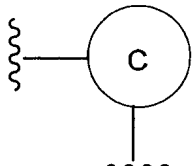
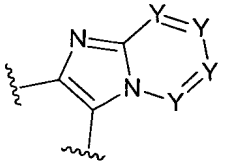
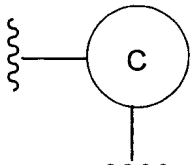
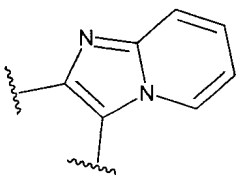
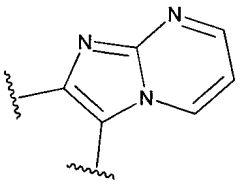
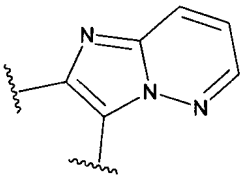
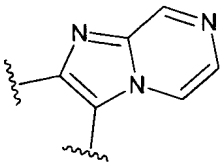



例中，為視情況經取代之。

在第三態樣之一個實施例中，

 係選自視情況經取代之：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在第三態樣之一個實施例中，  為視情況經取代之  。在另一個實施例中，  係選自視情況經取代之：  、  、  。

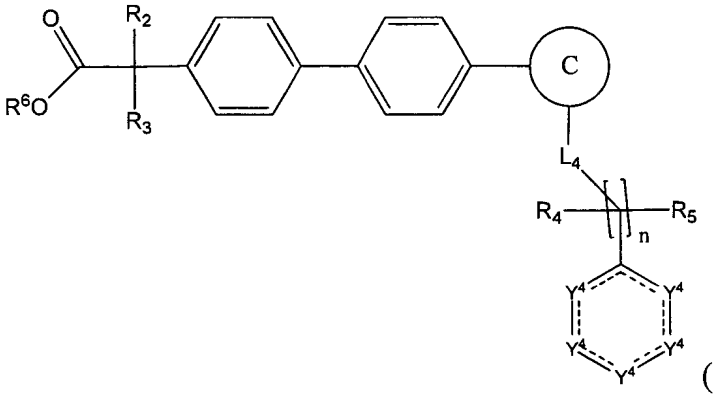
在第三態樣之一個實施例中，  為視情況經取代之  。在另一個實施例中，  係選自視情況經取代之：  、  、  或  。

在第三態樣之一個實施例中，環C中視情況經取代之基團係選自C_{1-3}烷基、鹵素、C_{3-6}環烷基、C_{1-3}鹵基烷基或氰基。

在第三態樣之一個實施例中，R^6為氫。

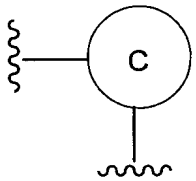
在第三態樣之一個實施例中，R^6為C_{1-3}烷基。

在第四態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ic)表示：


(Ic)；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所

連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；且



係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之異噻唑及視情況經取代之噻唑。

在第四態樣之一個實施例中，R^6為H。

在第四態樣之一個實施例中，R^6為C_{1-3}烷基。

在第四態樣之一個實施例中，R^2及R^3中之至少一者為C_{1-3}烷基。

在第四態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

在第四態樣之一個實施例中，R^2與R^3均為H。

在第四態樣之一個實施例中，n為1且R^4與R^5均為H。

在第四態樣之一個實施例中，n為0。

在第四態樣之一個實施例中，R^4及R^5與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基。

在第四態樣之一個實施例中，n為1、2或3，且R^4及R^5各獨立地選自H及C_{1-3}烷基。

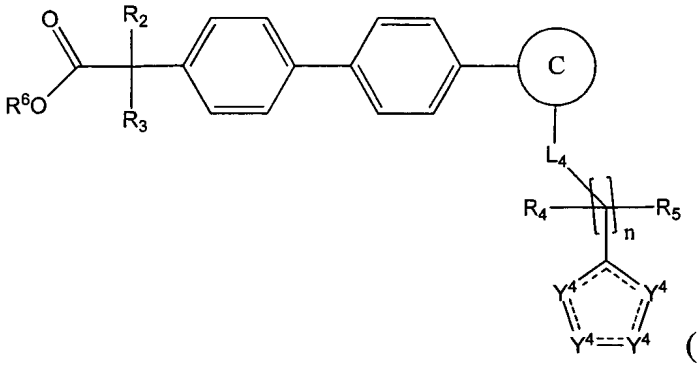
在第四態樣之一個實施例中，至少一個Y^4為CR^9。

在第四態樣之一個實施例中，至少一個R^9為鹵素。

在第四態樣之一個實施例中，至少一個Y^4為N。

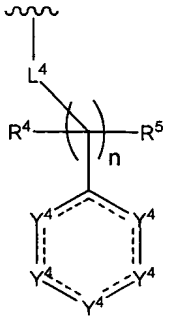
在第四態樣之一個實施例中，所有R^9皆為氫。

在第四態樣之一個實施例中，式(Ic)亦由式(Im)表示：

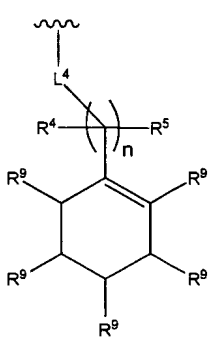


(Im)。

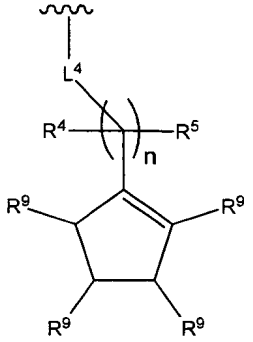
在第四態樣之一個實施例中，至少一個介於兩個Y^4原子



之間的 ------ 為雙鍵。在另一個實施例中，為

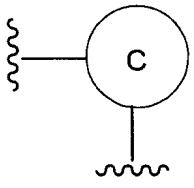


或

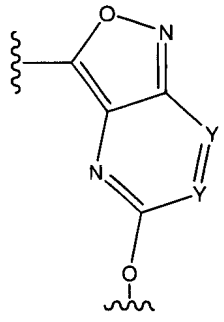


。

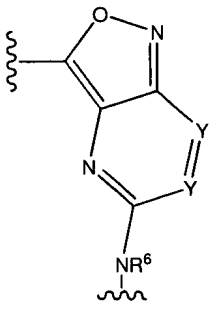
在第四態樣之一個實施例中，



為



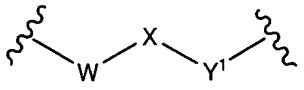
或

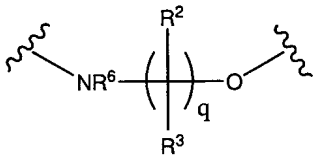


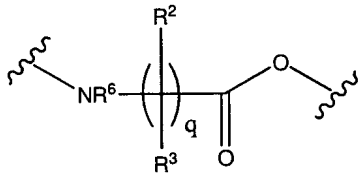
。

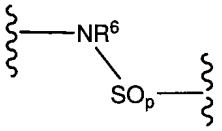
在第四態樣之一個實施例中，各Y為CH。

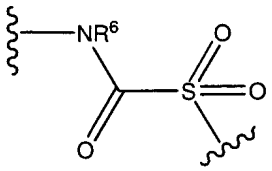
在第四態樣之一個實施例中，L^4為-NH-SO_2-鍵。

在第四態樣之一個實施例中，L^4為  。

在第四態樣之一個實施例中，L^4為  。

在第四態樣之一個實施例中，L^4為  。

在第四態樣之一個實施例中，L^4為  。

在第四態樣之一個實施例中，L^4為  。

在第四態樣之一個實施例中，各R^6獨立地選自H或烷基。

在第四態樣之一個實施例中，q為1或2，且在L^4之定義中，R^2及R^3各獨立地選自H或C_{1-3}烷基。

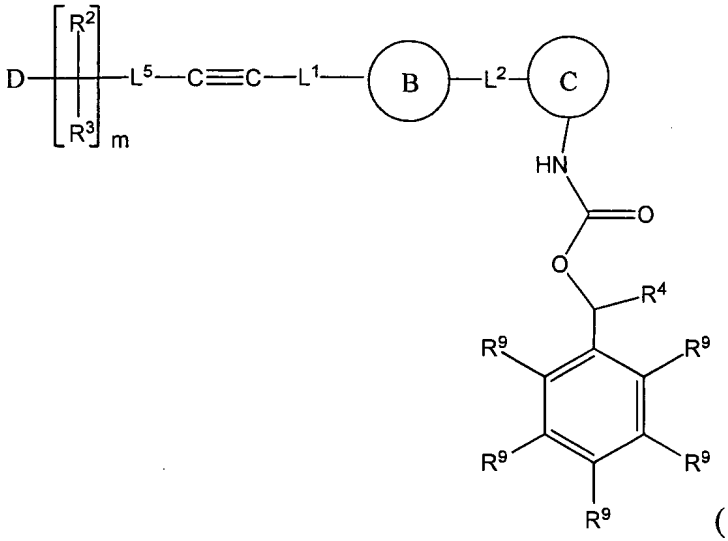
在第四態樣之一個實施例中，L^4包含-NH-SO_2-NH-鍵。

在第四態樣之一個實施例中，L^4包含-NH-C(=O)-SO_2-鍵。

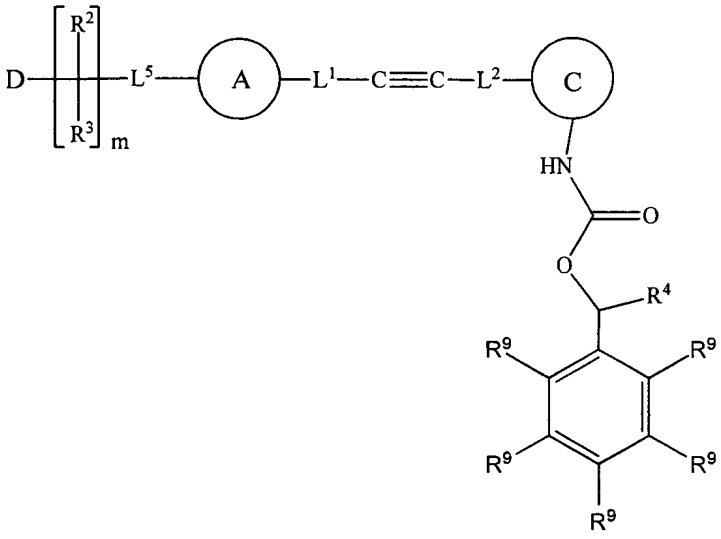
在第四態樣之一個實施例中，L^4包含-NH-$(CH_2)_2$-O-鍵。

在第四態樣之一個實施例中，L^4包含-NH-CH_2-C(=O)-O-鍵。

在第五態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Id)或(Ie)表示：



(Id)，

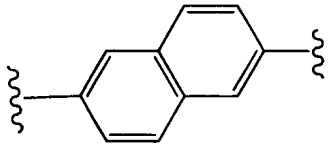
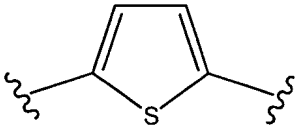
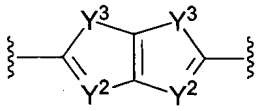
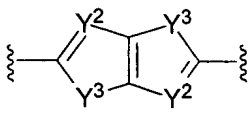


(Ie)；

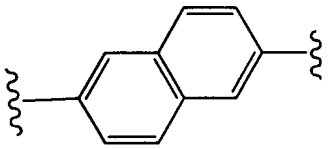
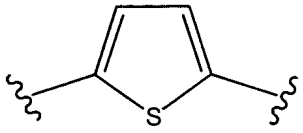
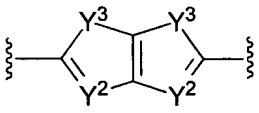
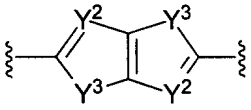
L^1、L^2及L^5各獨立地選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子及-CH=CH-連接子；且R^4係選自H及烷基。

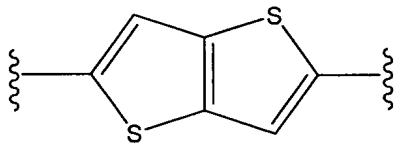
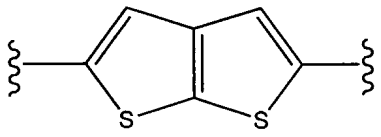
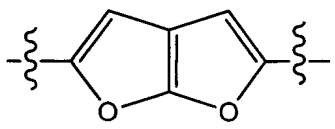
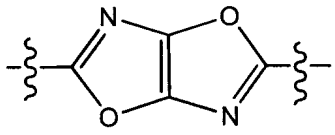
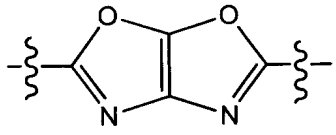
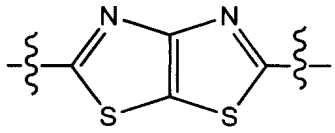
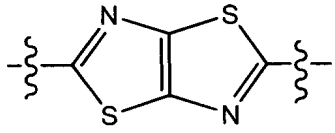
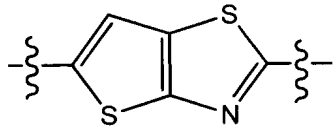
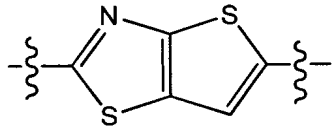
在第五態樣之一個實施例中，D為COOH。

在第五態樣之一個實施例中，A係選自苯基、

，其中A中之各環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵素或側氧基之取代基取代。

在第五態樣之一個實施例中，B係選自苯基、  、  、  、  ，其中B中之各環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵素或側氧基之取代基取代。

在第五態樣之一個實施例中，各A或B獨立地選自：  、  、  、  、  、  、  、  或  ，各者未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

在第五態樣之一個實施例中，R^4係選自H及C_{1-3}烷基。

在第五態樣之一個實施例中，至少一個R^9為C_{1-3}烷基或鹵素。

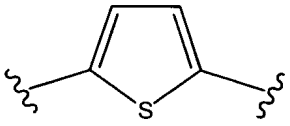
在第五態樣之一個實施例中，A或B為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

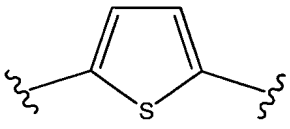
在第五態樣之一個實施例中，D為-C(=O)OH且R^2及R^3與

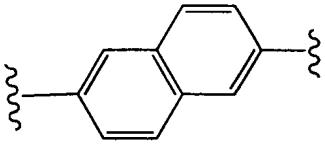
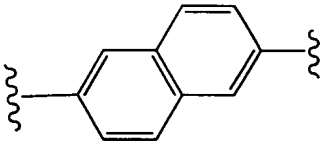
其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

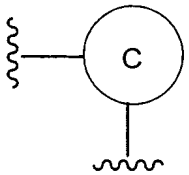
在第五態樣之一個實施例中，D為-C(=O)OH，且R^2與R^3均為氫。

在第五態樣之一個實施例中，A或B為  。

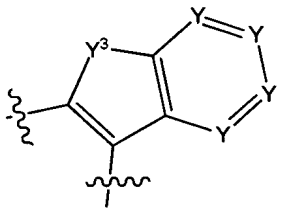
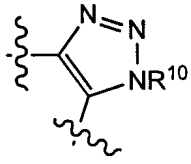
在第五態樣之一個實施例中，A或B為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

在第五態樣之一個實施例中，A或B為  。

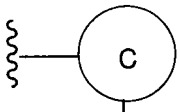
在第五態樣之一個實施例中，A或B為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。在另一個實施例中，A或B為  。



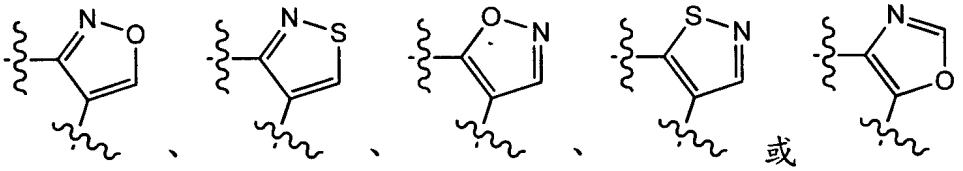
在第五態樣之一個實施例中，係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之

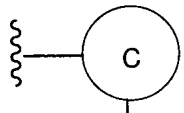
或視情況經取代之 。



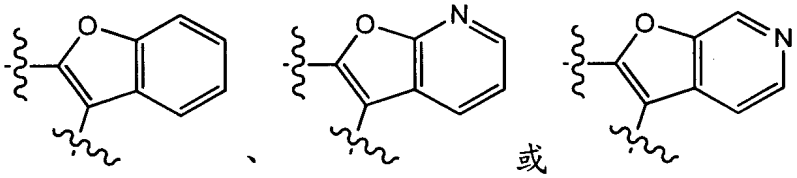
在第五態樣之一個實施例中， 係選自



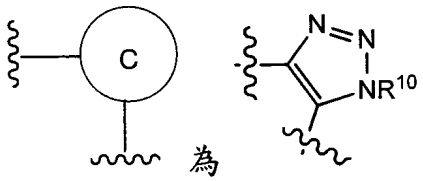
、 、 、 、 或 ；且其中各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。



在第五態樣之一個實施例中， 係選自



、 或 ，其中各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。



在第五態樣之一個實施例中， 為 ，且其中R^{10}係選自氫、C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基。

在第五態樣之一個實施例中，各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。

在第五態樣之一個實施例中，L^1與L^2均為一鍵。

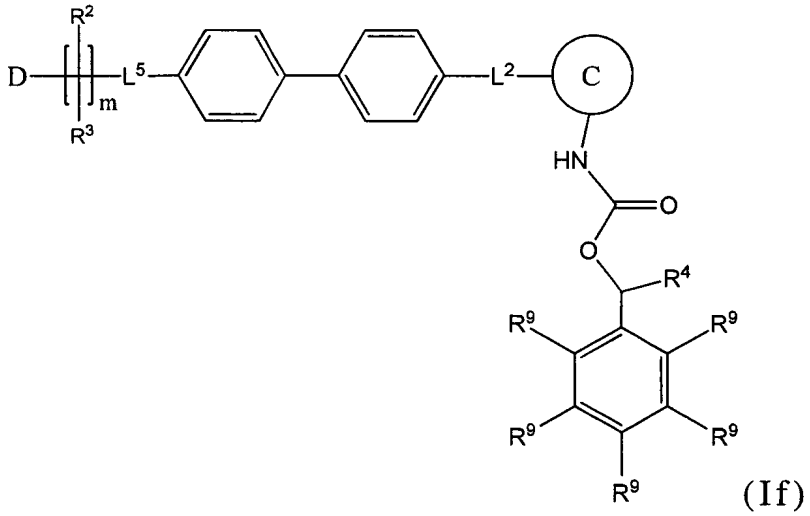
在第五態樣之一個實施例中，L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者獨立地選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子及-CH=CH-連接子。

在第五態樣之一個實施例中，L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者為-CH_2O-連接子。

在第五態樣之一個實施例中，L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者為-OCH_2-連接子。

在第五態樣之一個實施例中，L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者為-CH=CH-連接子。

在第六態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(If)表示：



(If)

其中各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；L^5係選自一鍵或4-7員雜環，L^2係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子或-CH=CH-連接子，且其中C係選自視情況經取代之噁唑、

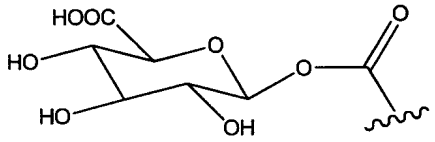
視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑及視情況經取代之異噻唑。

在第六態樣之一個實施例中，m為0。

在第六態樣之一個實施例中，m為1。

在第六態樣之一個實施例中，L^5為一鍵。

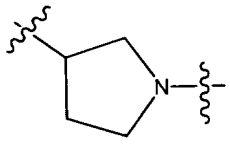
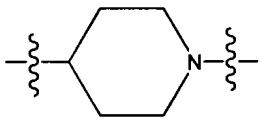
在第六態樣之一個實施例中，L^2為一鍵。

在第六態樣之一個實施例中，其中m=1，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基，且D為  。

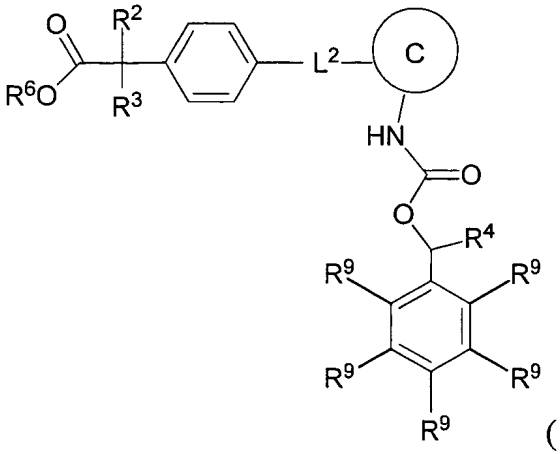
在第六態樣之一個實施例中，D為$C(=O)OR^6$。

在第六態樣之一個實施例中，R^6為H。

在第六態樣之一個實施例中，L^5係選自視情況經取代之吡咯啶或視情況經取代之哌啶。

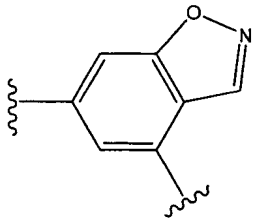
在第六態樣之一個實施例中，L^5為  或  。

在第七態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ii)表示：



(Ii)。

在第七態樣之一個實施例中，L^2為一鍵且C為視情況經



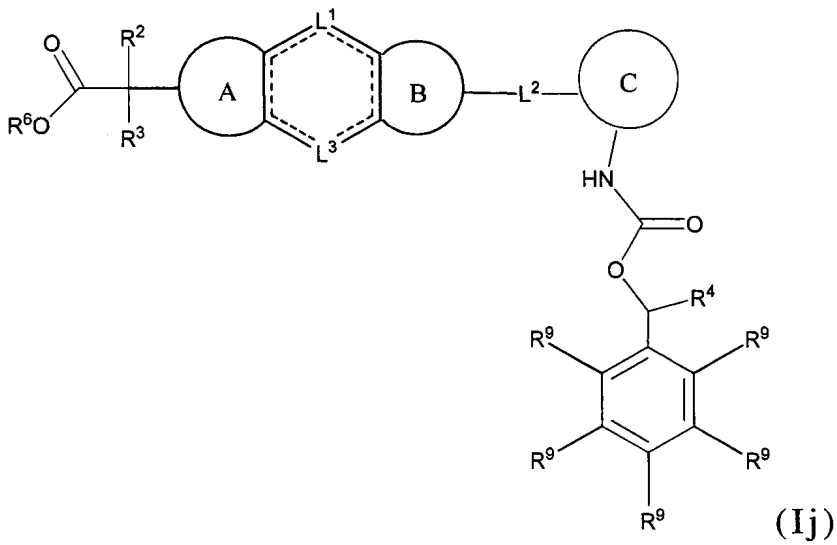
取代之 。

在第七態樣之一個實施例中，各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

在第七態樣之一個實施例中，其中R^4為H或烷基。

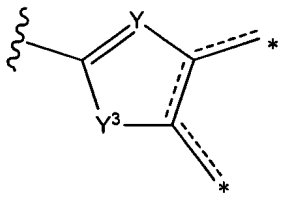
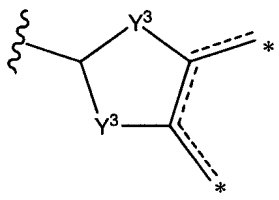
在第七態樣之一個實施例中，R^6與R^9均為H。

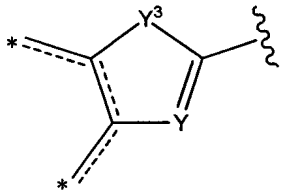
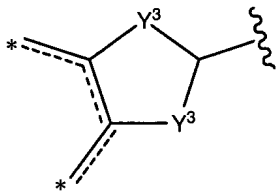
在第八態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ij)表示：



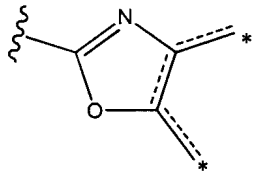
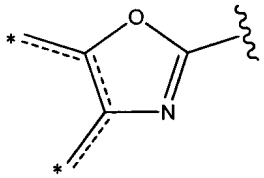
(Ij)

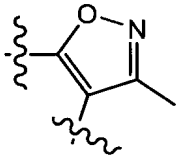
其中：

A係選自  或  ；

B係選自  或  ；其中各*為L^1或L^3之連接點；且

其中L^1及L^3獨立地為$=C(R^{15})$-連接子或$-C(R^{15})=$連接子。

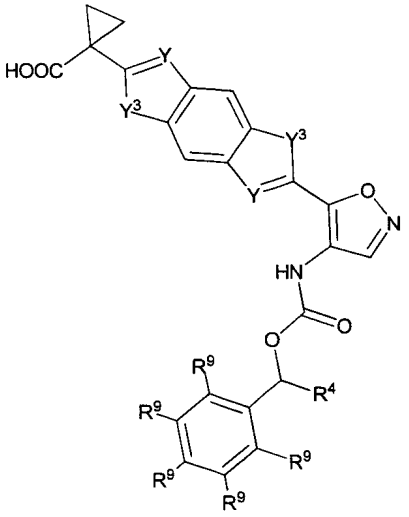
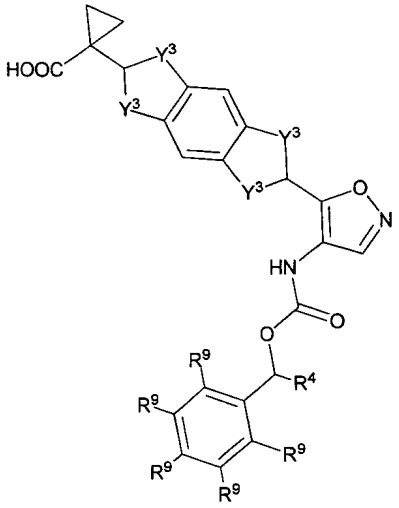
在第八態樣之一個實施例中，A為  且B為  。

在第八態樣之一個實施例中，其中C為視情況經取代之  異噁唑。在另一個實施例中，C為 。

在第八態樣之一個實施例中，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

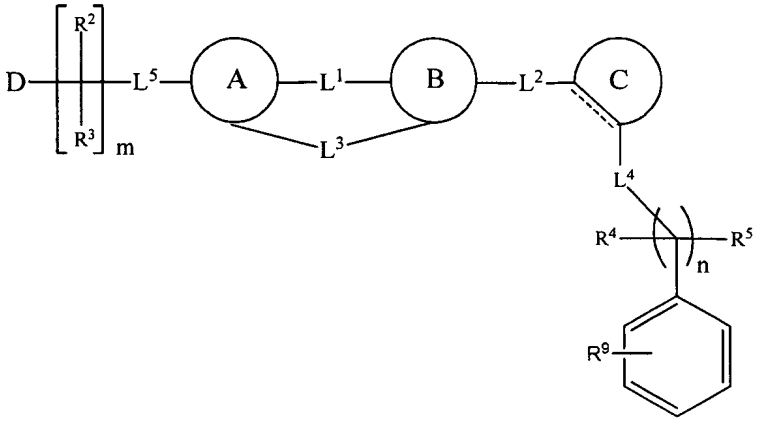
在第八態樣之一個實施例中，R^4為氫或C_{1-3}烷基。

在第八態樣之一個實施例中，其中式(Ij)係選自：

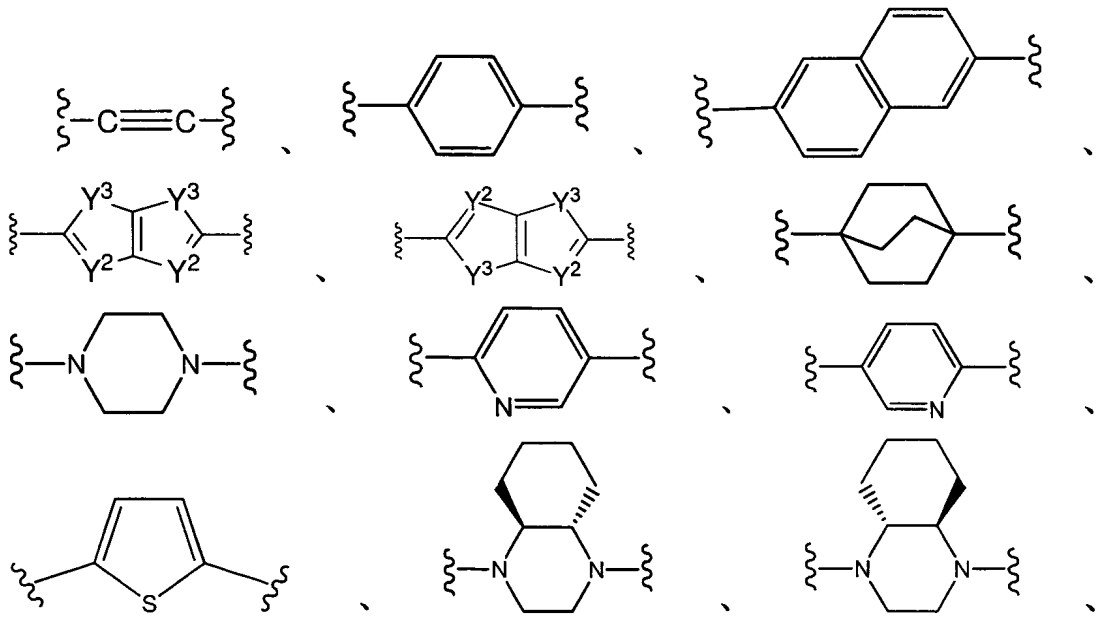
或 。

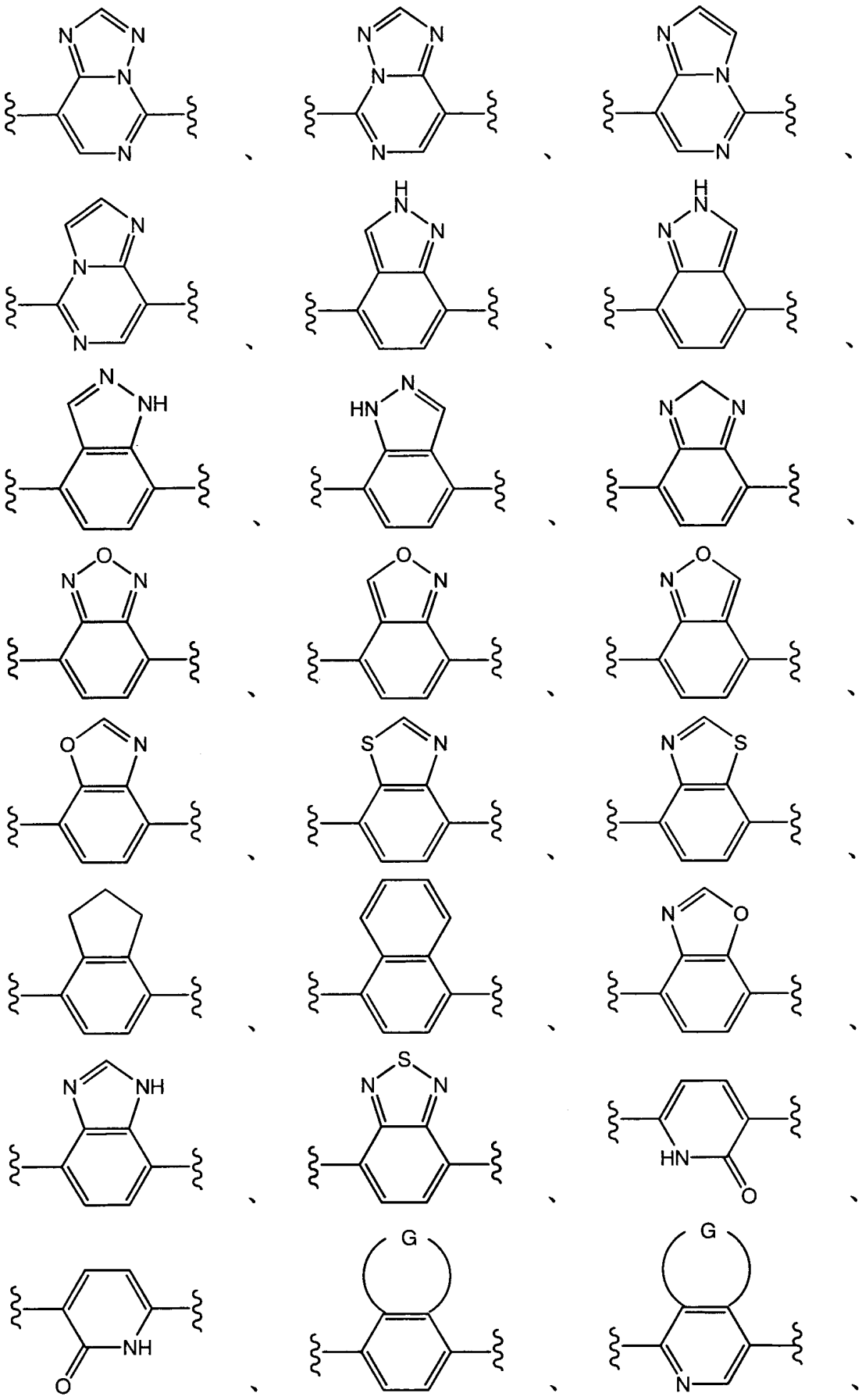
在第九態樣中，第一態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(Ik)表示：

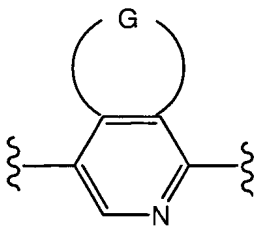
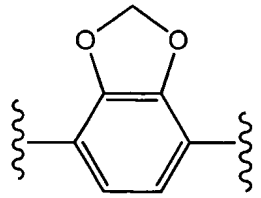
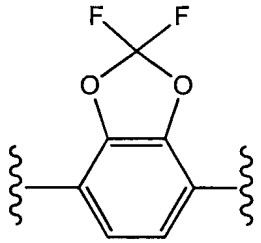
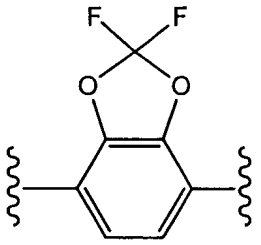


(Ik)；其中：

A係選自：

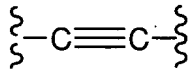
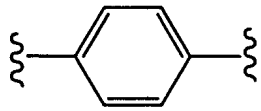
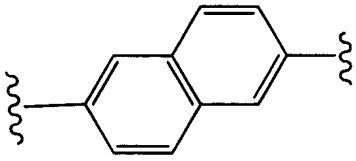
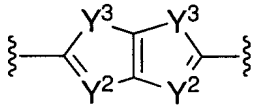
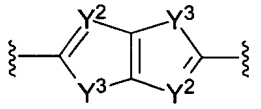


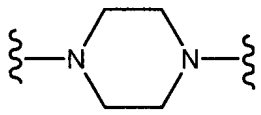
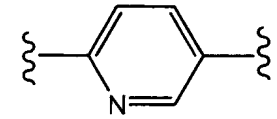
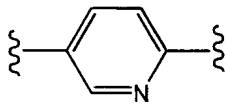
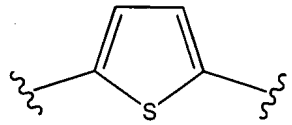
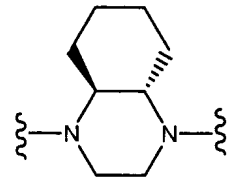
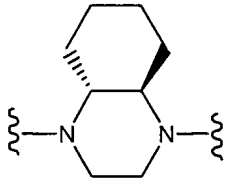
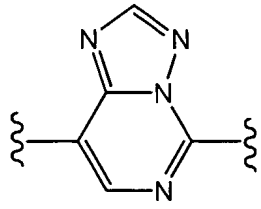
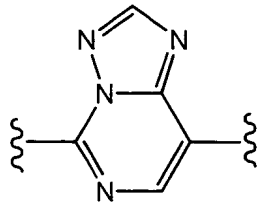
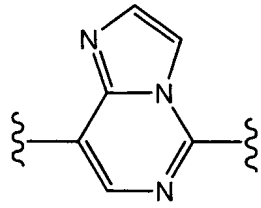


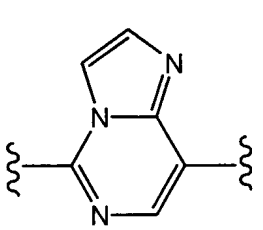
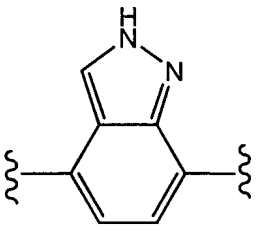
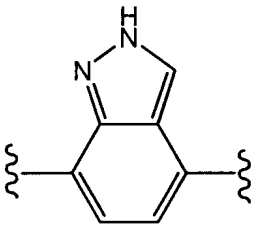
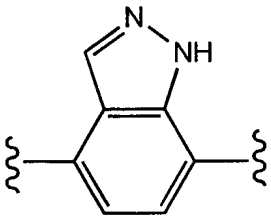
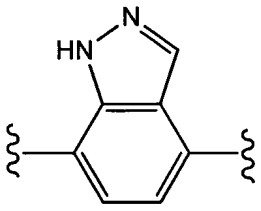
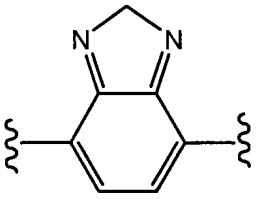
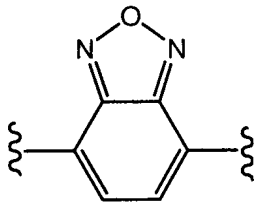
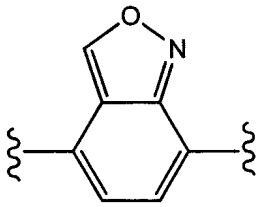
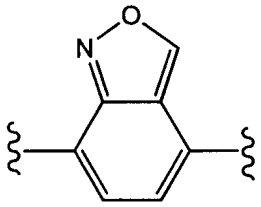
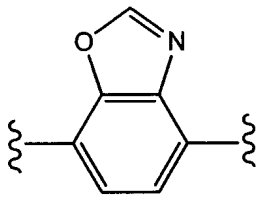
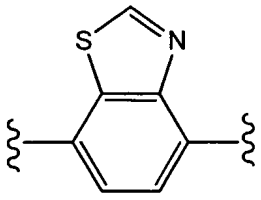
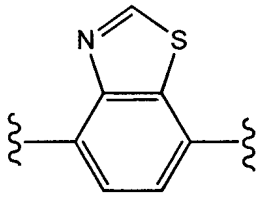
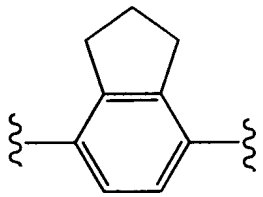
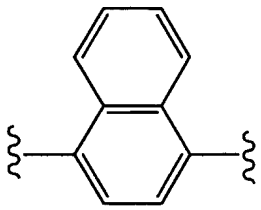
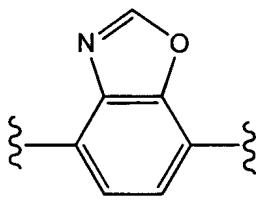
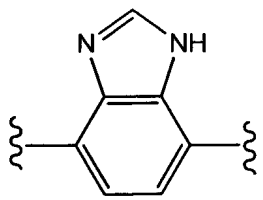
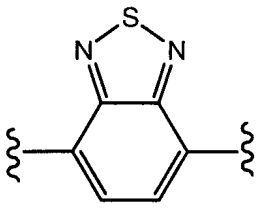
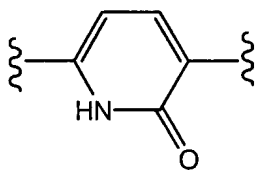
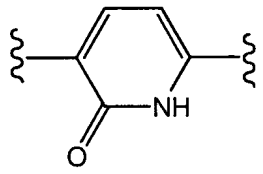
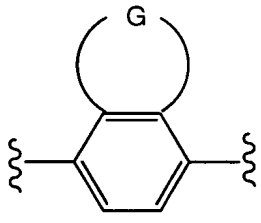
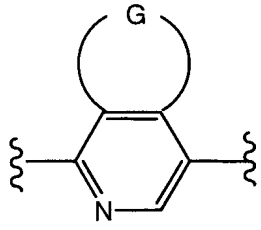
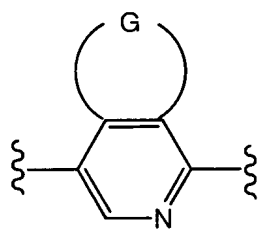
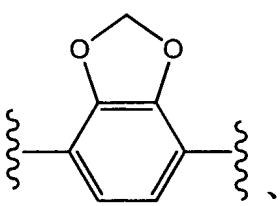
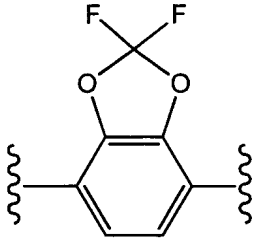





，或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；且

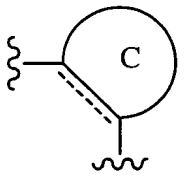
B係選自：

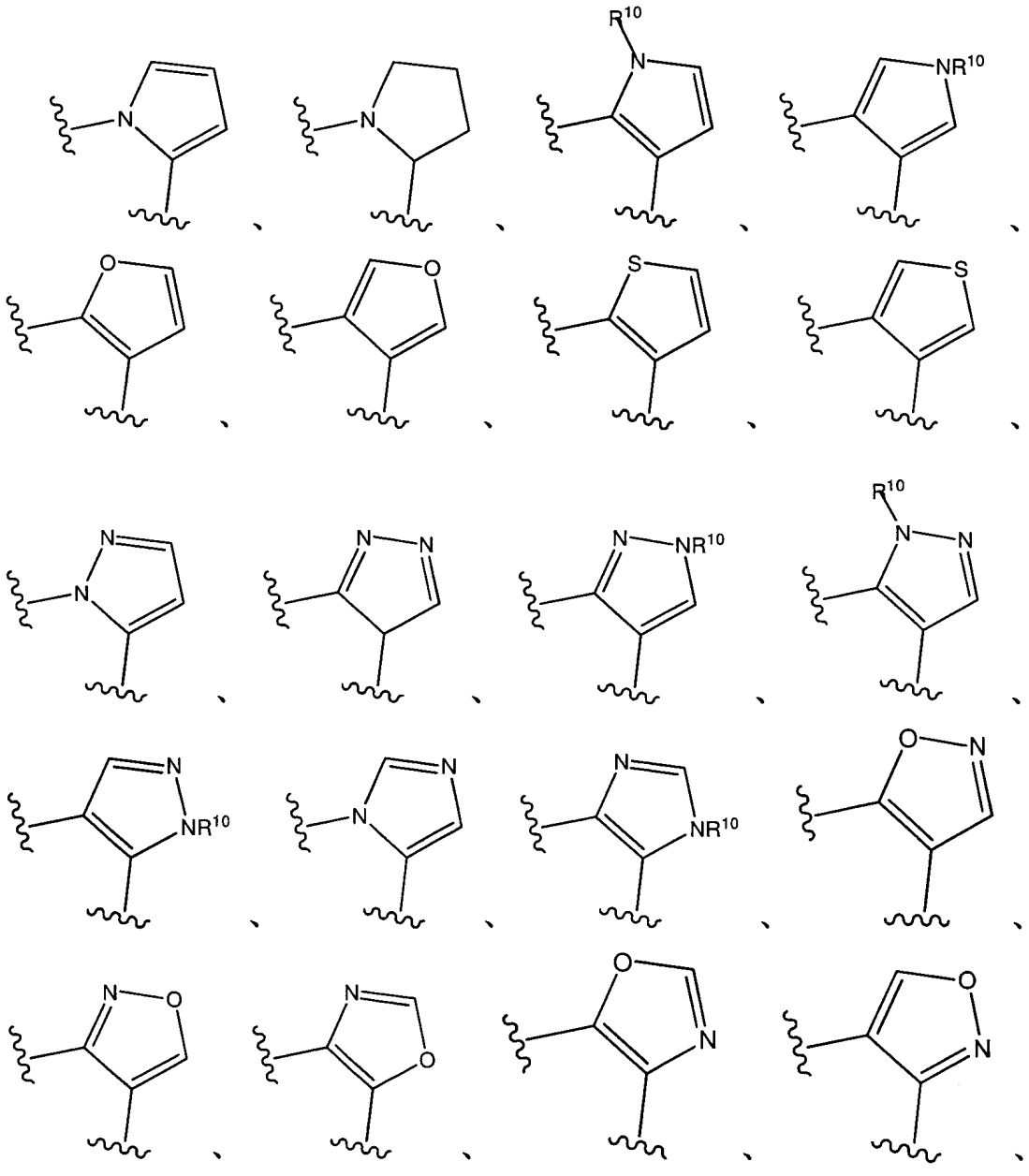










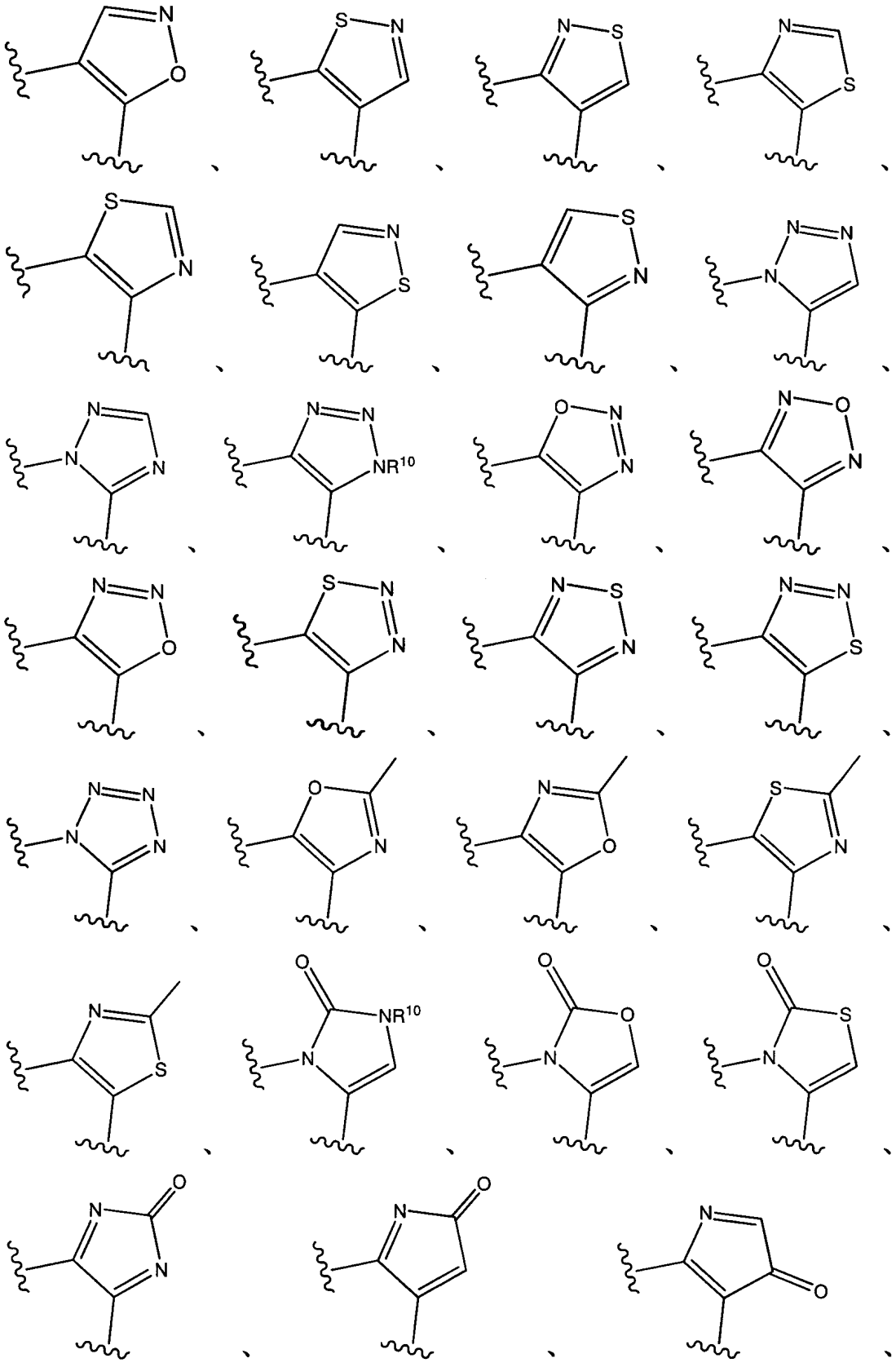

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

，或選自4-7

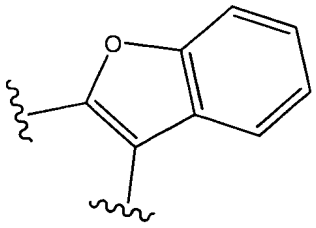
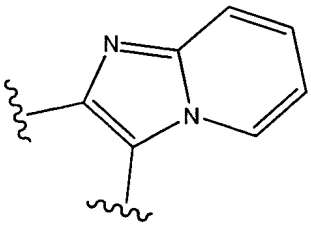
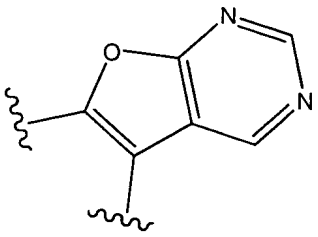
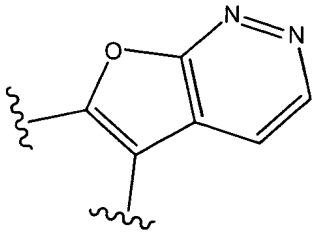
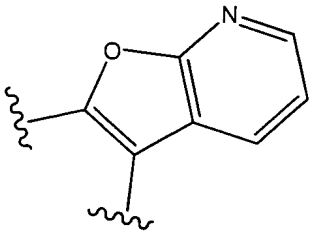
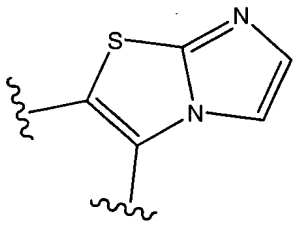
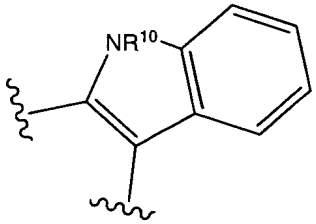
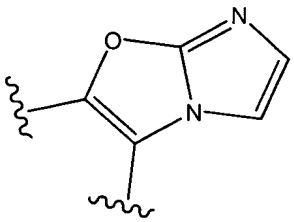
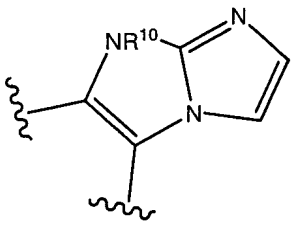
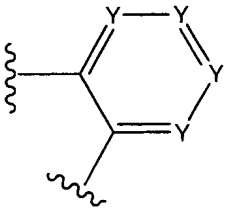
員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；且



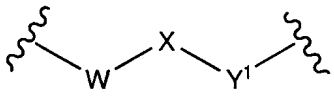
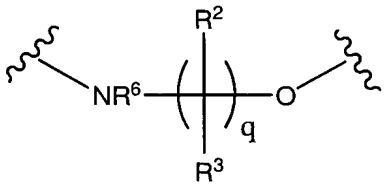
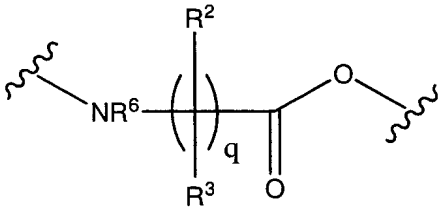
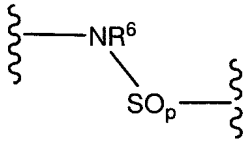
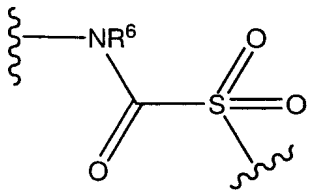
係選自：

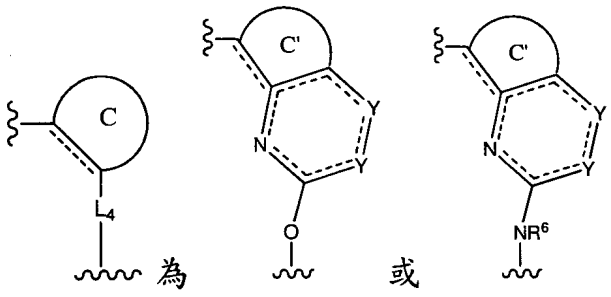




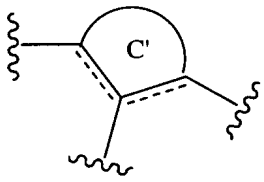

、

、

、

、

、

、

、

、

或


或其視情況經取代之變體，且

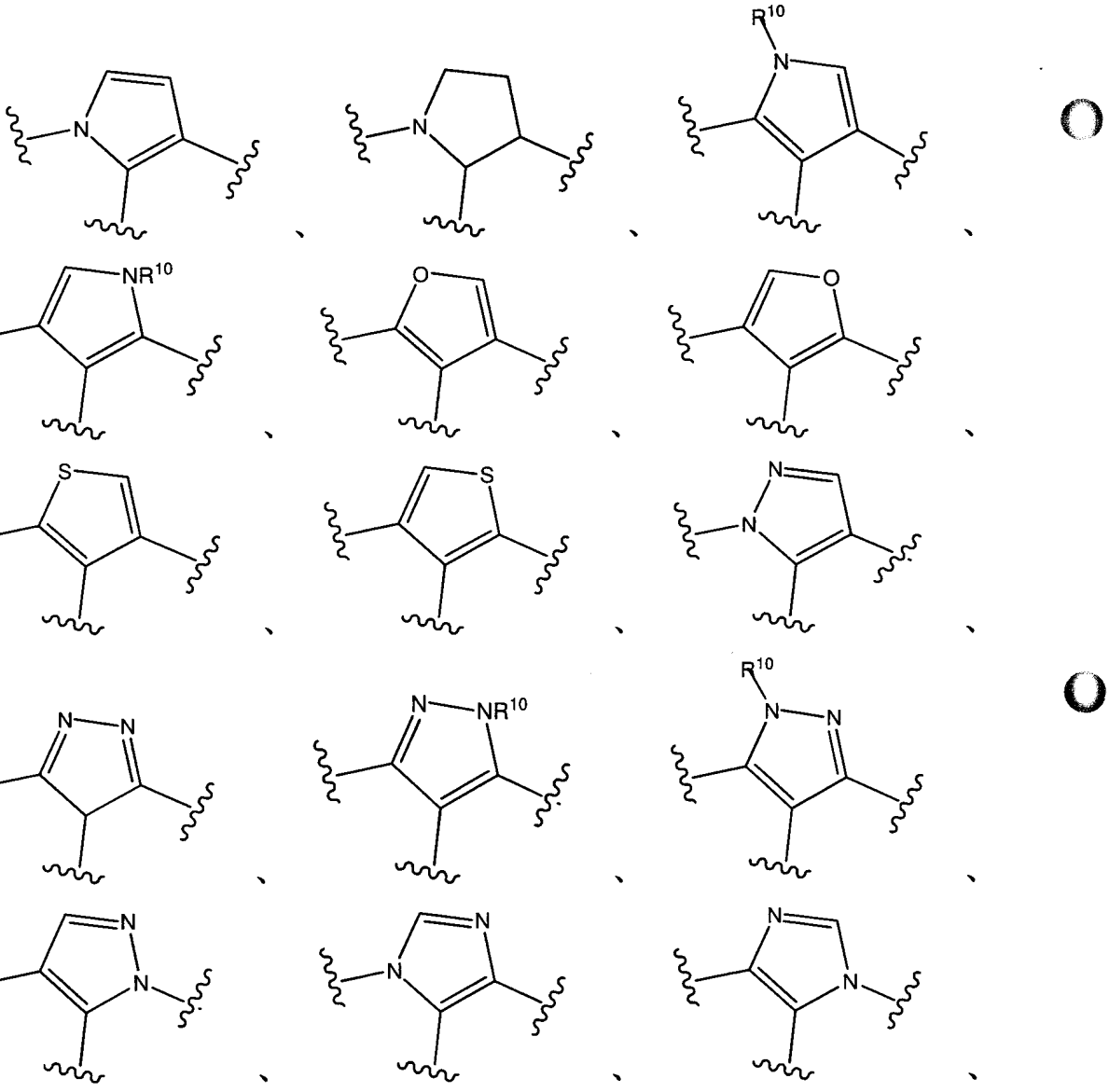
L^4 為

、

、

、

或

，

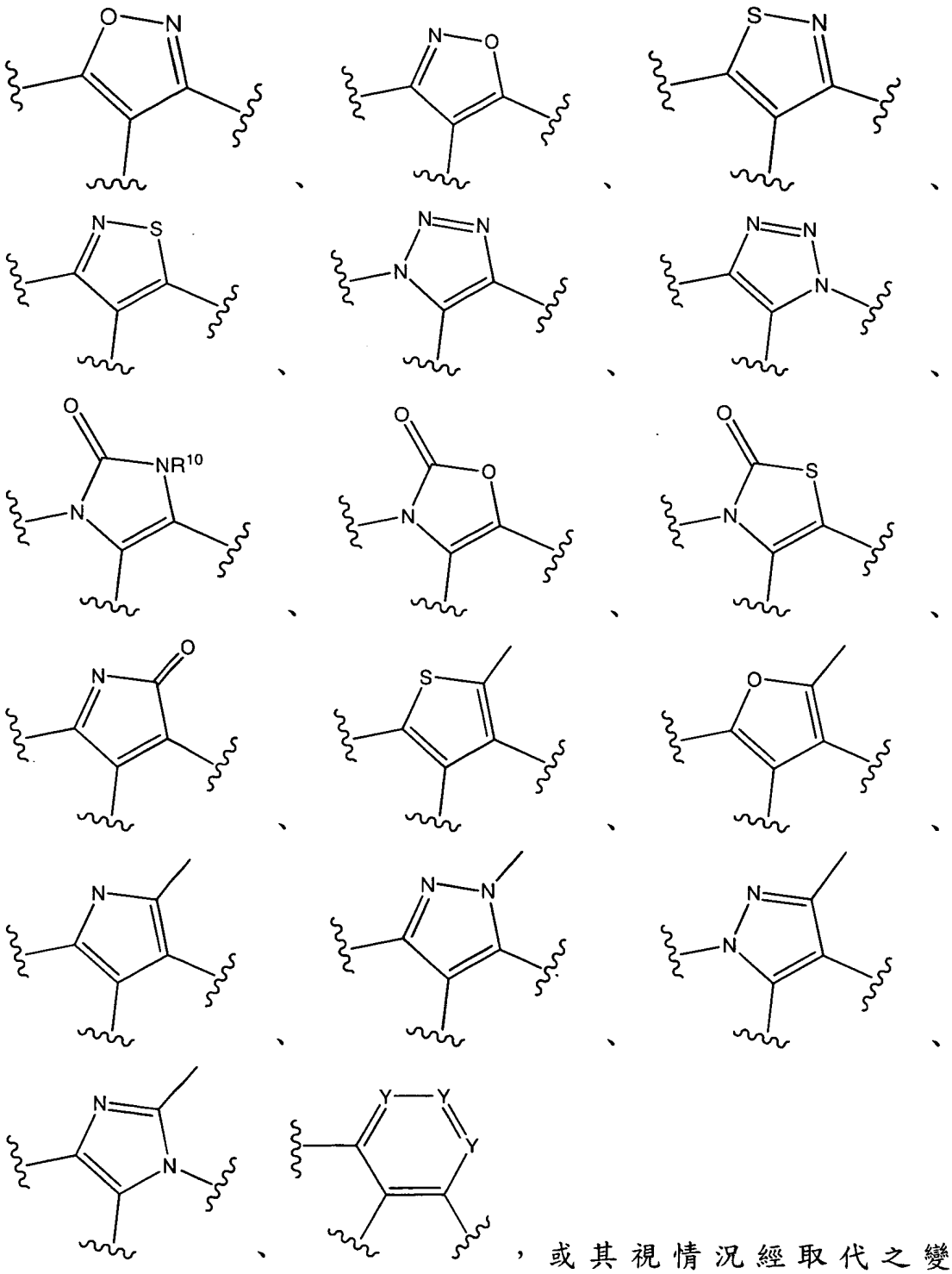


或者，為 或 ；



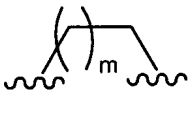
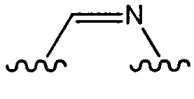
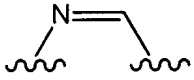
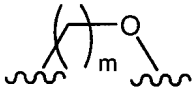
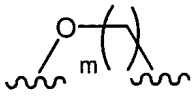
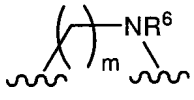
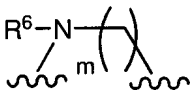
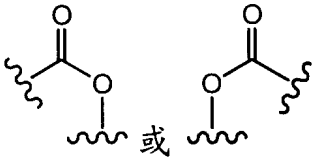
係選自：

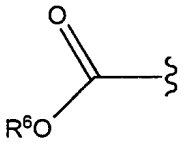
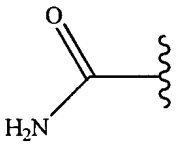
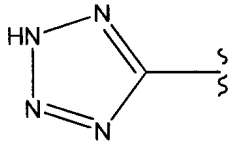
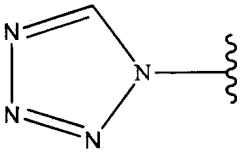
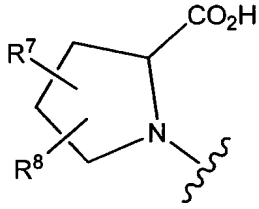




體；

L^1及L^2各獨立地選自一鍵、-O-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子或-CH=CH-連接子；

L^3不存在、為  、  、  、  、  、  、  、  、  或；

D係選自  、  、  、  、  ，或羧酸電子等排體；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子或-CH=CH-連接子；R^9係選自H、烷基或鹵素；

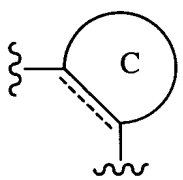
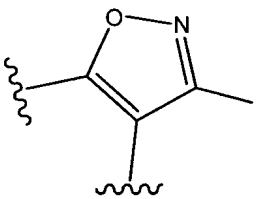
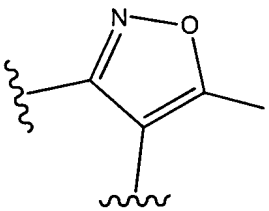
各R^6及R^{10}獨立地選自H或烷基；

Y^2為-CH=、=CH-或N；及

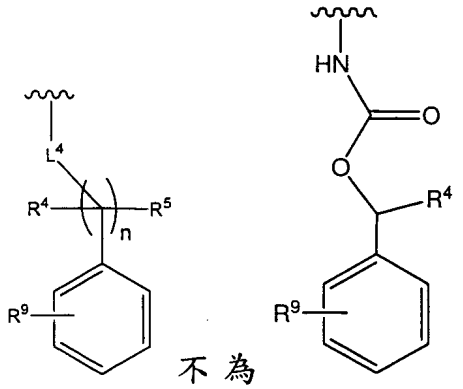
Y^3為$C(R^6)_2$、NR^6、O或S；且

限制條件為式(Ik)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

(1) 若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基、及其經氟、三氟甲基或甲氧基取代之變體；

若  為  或  ；

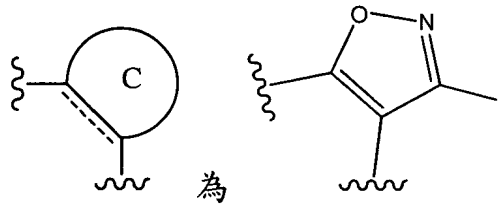
若L^3不存在；若L^5為一鍵；且若D為-COOH且m為1；



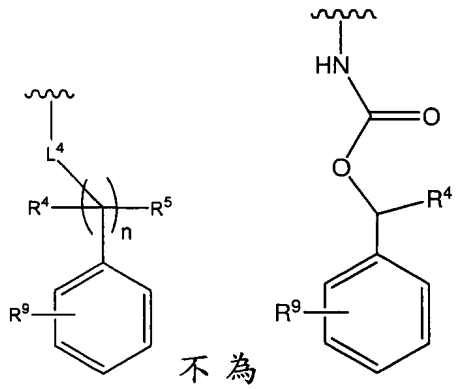
則 不為 ；

(2) 若A與B均為苯基；

若L^1為$-CH_2O-$連接子、$-OCH_2-$連接子或-C≡C-連接子；

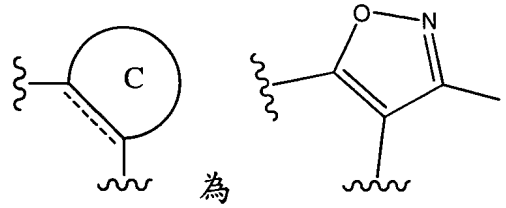


若 為 ；若L^3不存在；若L^5為一鍵；且若D為-COOH且m為1；



則 不為 ；

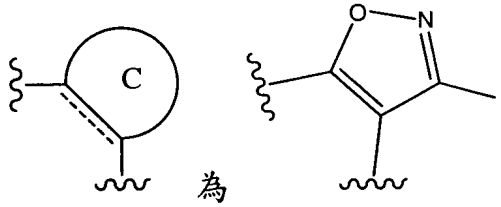
(3) 若A與B均為苯基；



若 為 ；若L^1、L^2及L^5皆為一

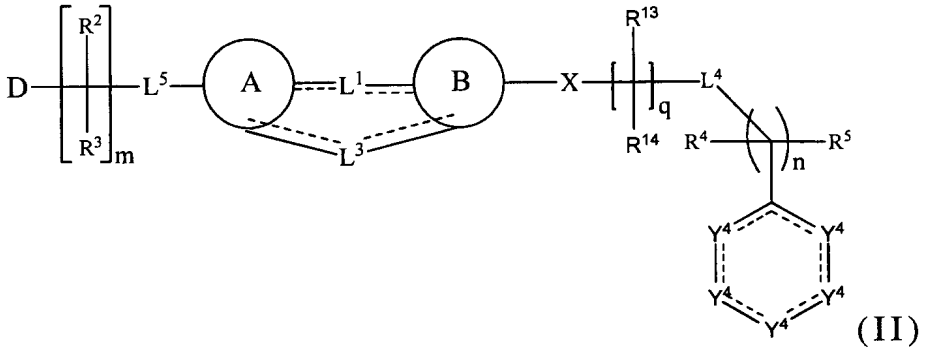
鍵；若L^3不存在；且若D為-COOH且m為1；則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、-$CH_2S(=O)CH_2$-鍵或-$CH_2C(=O)CH_2$-鍵；且

(4) 若A與B均為苯基；



若 為 ；若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；若L^3不存在；若D為-COOH且m為1；若n為1；若R^9為氯；且若R^4與R^5均為H；則L^4不為-NH-SO_2-鍵。

在第十態樣中，提供式(II)化合物：

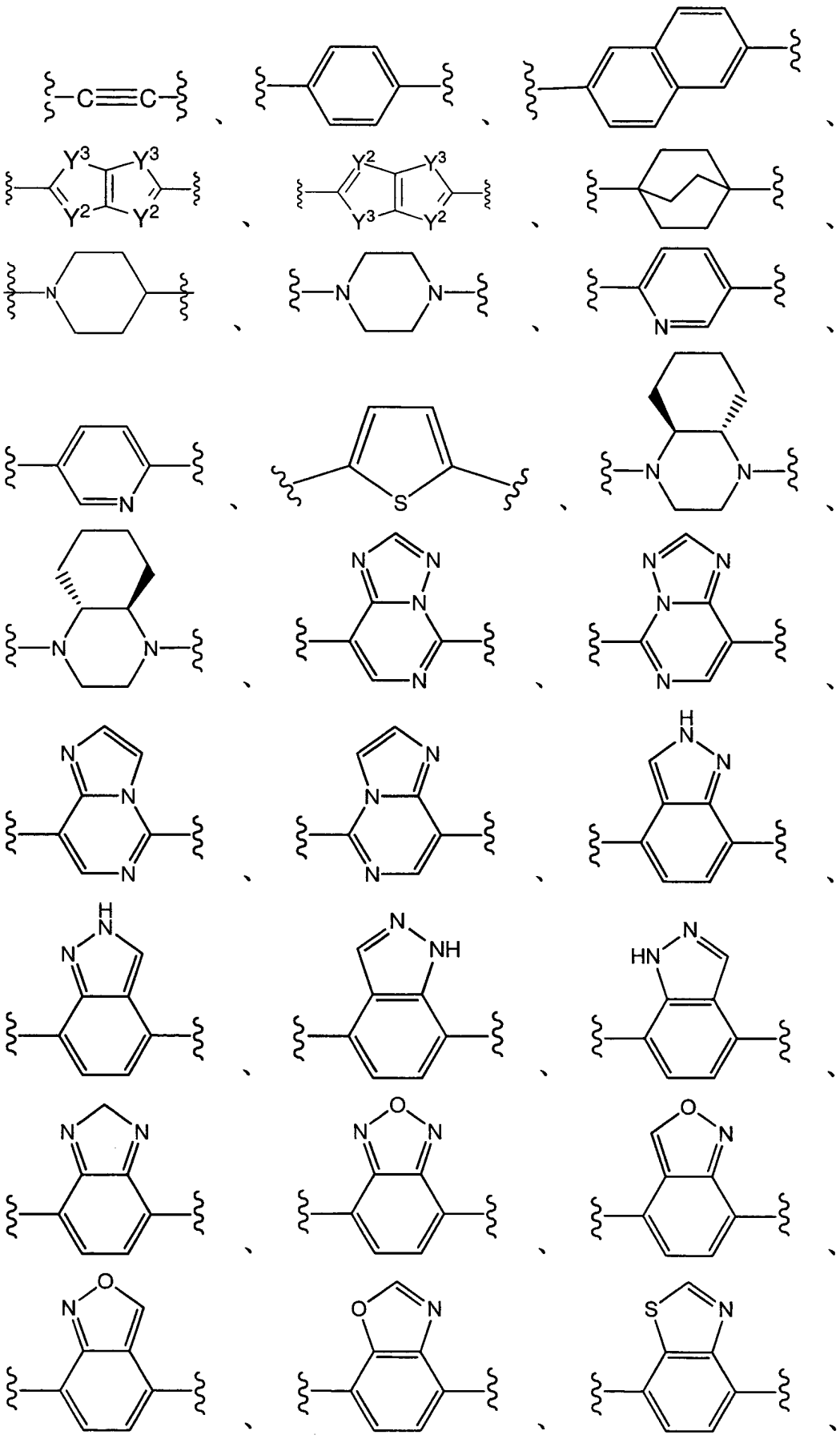


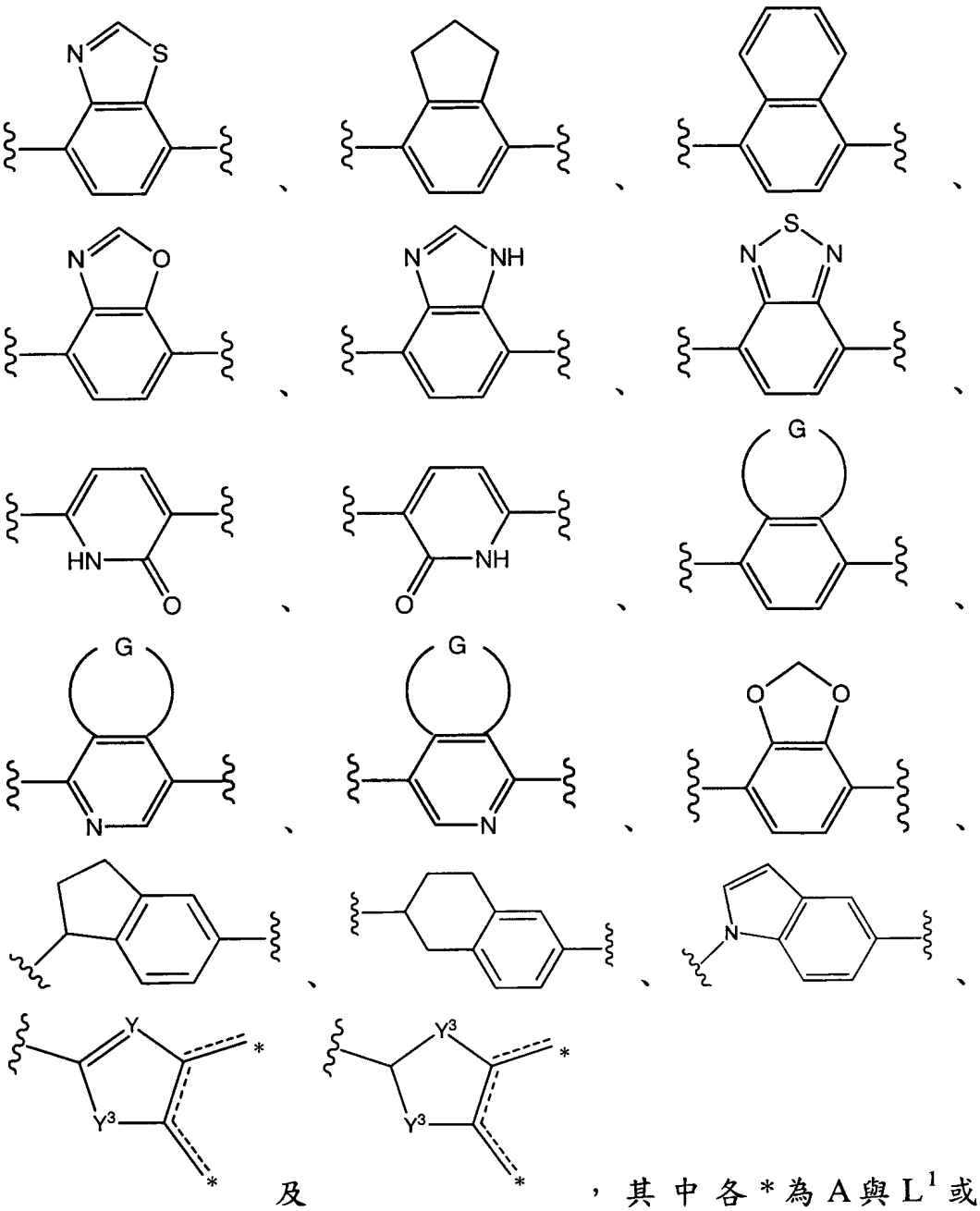
(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

A為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

舉例而言，A可選自由以下組成之群：

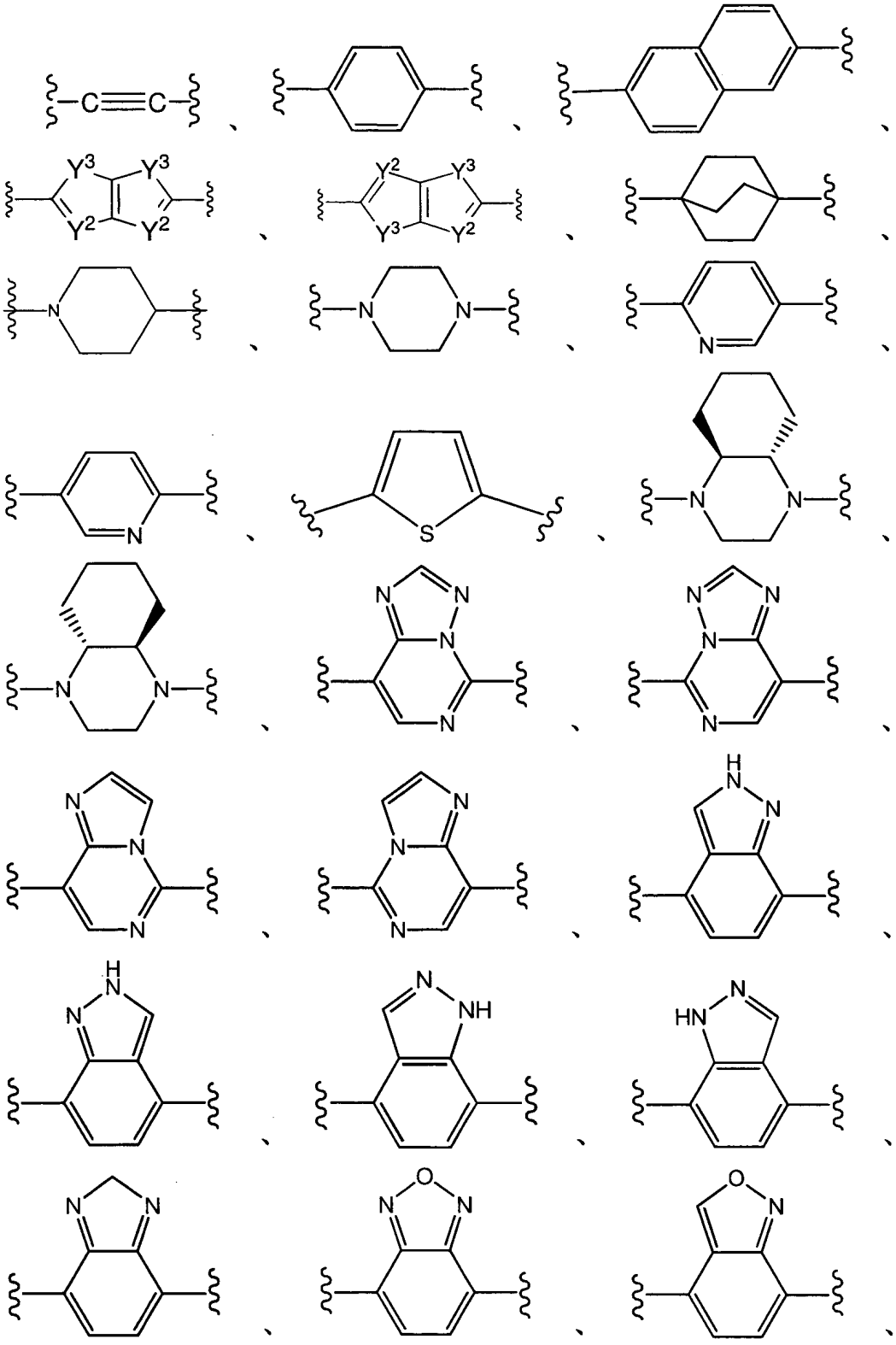


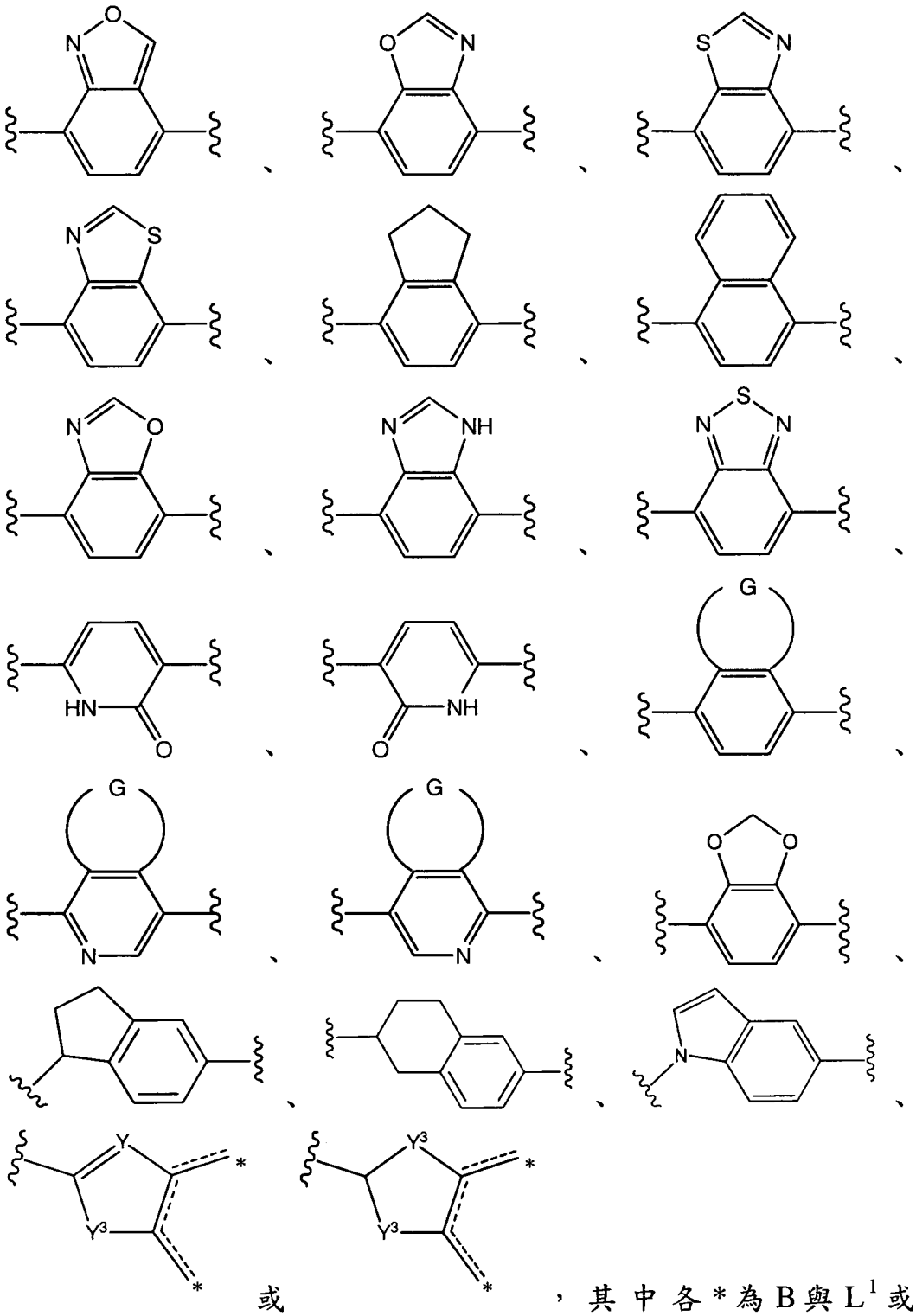


及 ，其中各*為A與L^1或L^3之連接點，且其中A中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

B為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

舉例而言，B可選自由以下組成之群：



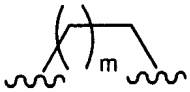
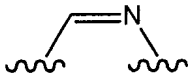
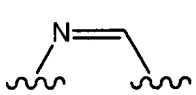
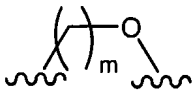
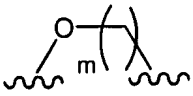
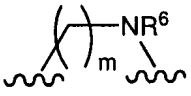
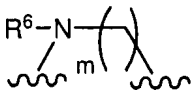
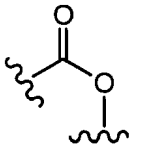
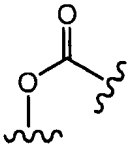


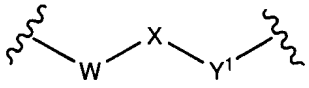
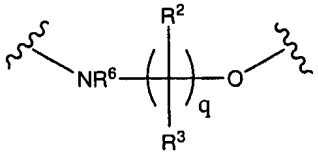
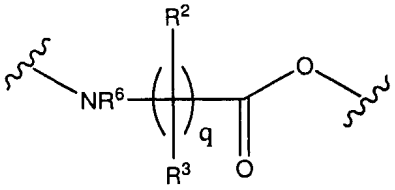
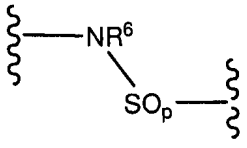
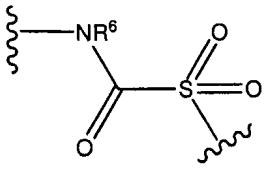
或 ，其中各*為B與L^1或L^3之連接點，且其中B中之環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

G與其所連接之原子一起形成選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環、8-11員雙環烴基之環

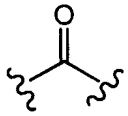
系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

L^1係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子、-CH=CH-連接子、=$C(R^{15})$-連接子或 -$C(R^{15})$=連接子；

L^3不存在、為  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、=$C(R^{15})$-連接子或-$C(R^{15})$=連接子；

L^4為  、  、  、  或  ；

W為$C(R^6)_2$、NR^6或O；

各X獨立地為  或$S(O)_p$；

各Y獨立地選自CR^6或N；

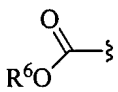
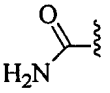
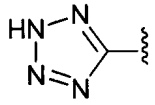
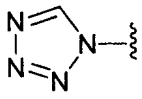
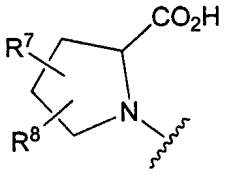
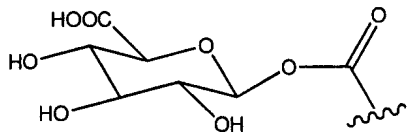
各Y^1獨立地為$C(R^6)_2$、NR^6或O；

各Y^4獨立地為CR^9或N，其中一個Y^4可能不存在；

Y^2為-CH=、=CH-或N；

Y^3為$C(R^6)_2$、NR^6、O或S；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、-NH-連接子或4-7員雜環；

D係選自  、  、  、  、  、  或羧酸電子等排體；

R^2及R^3各獨立地選自H、烷基、芳基或雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^2係選自H、烷基或芳基且R^3接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^3係選自H、烷基及芳基且R^2接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^4及R^5獨立地選自H及烷基；或R^4及R^5與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^6獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基或環烷基；

各R^7及R^8獨立地為H或C_{1-6}烷基，或R^7及R^8與其所連接之一或多個原子接合在一起以形成螺環雜環、螺

環碳環、稠合雜環或稠合碳環；

各R^9獨立地選自H、烷基或鹵素或兩個R^9與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環；

各R^{15}獨立地選自H、烷基、鹵基或氰基；

各R^{13}及R^{14}獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳基烷基；或R^{13}及R^{14}與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

m獨立地為0-3之整數；

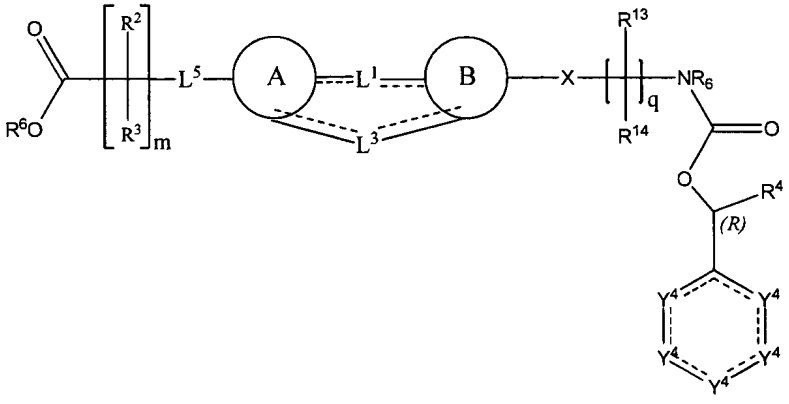
n為0-3之整數；

p為1-2之整數；

q為1-6之整數；及

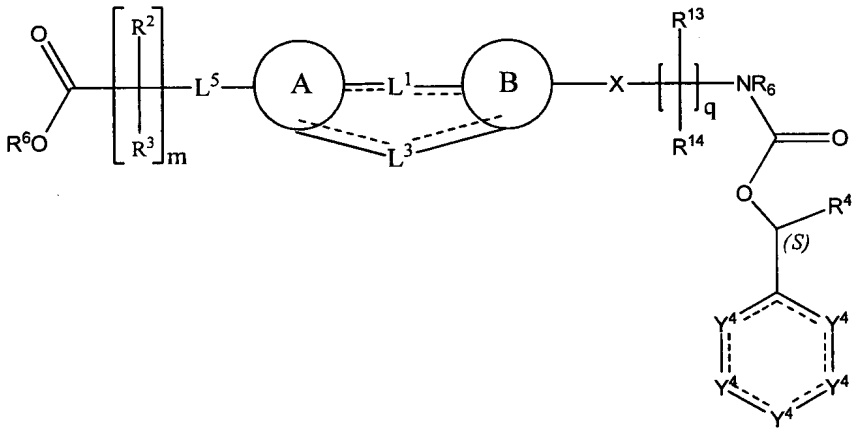
=======表示單鍵或雙鍵。

在第十態樣之一個實施例中，式(II)化合物為由式(IIc)表示之*(R)*-異構體：



(IIc)。

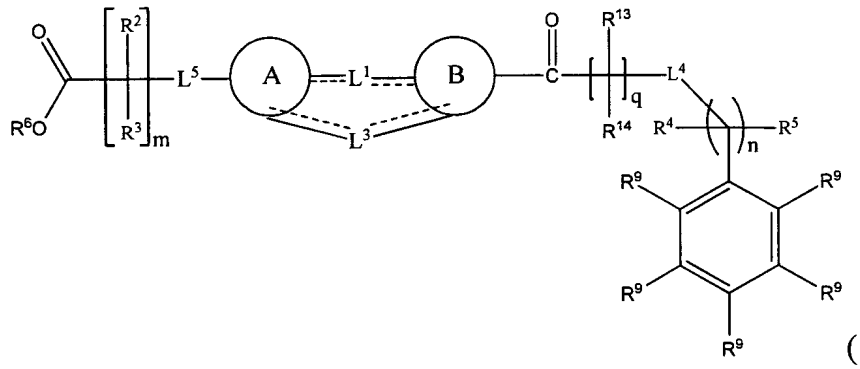
在第十態樣之一個實施例中，式(II)化合物為由式(IId)表示之*(S)*-異構體：



(IId)。

在第十態樣之一個實施例中，式(II)化合物係選自表21之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

在第十一態樣中，第十態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(IIa)表示：



(IIa)。

在第十一態樣之一個實施例中，L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、4-7員雜環。

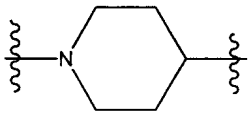
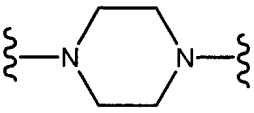
在第十一態樣之一個實施例中，L^1係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、-NH-連接子、=$C(R^{15})$-連接子或-$C(R^{15})$=連接子。

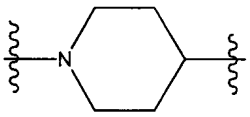
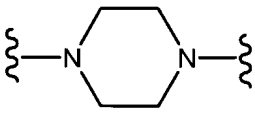
在第十一態樣之一個實施例中，m為1，R^2為氫，且R^3為氫。

在第十一態樣之一個實施例中，m為1，且其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環

丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

在第十一態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

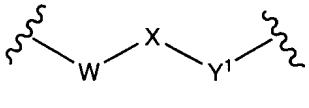
在第十一態樣之一個實施例中，其中A為  且其中B為  或  。

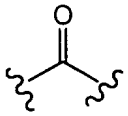
在第十一態樣之一個實施例中，其中B為  且其中A為  或  。

在第十一態樣之一個實施例中，q為1。

在第十一態樣之一個實施例中，q為2。

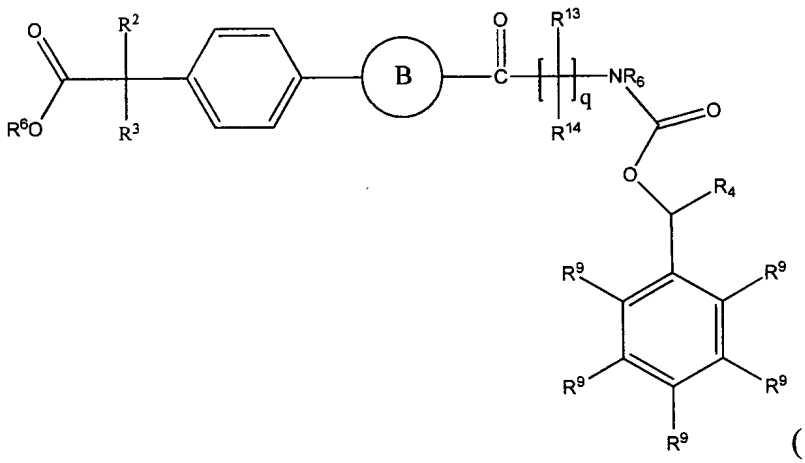
在第十一態樣之一個實施例中，q為3。

在第十一態樣之一個實施例中，L^4為  。

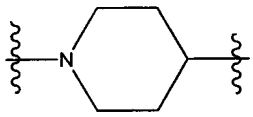
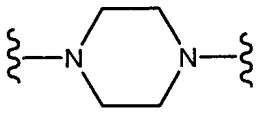
在第十一態樣之一個實施例中，W為NR^6，L^4之X為  ，且Y^1為O。

在第十一態樣之一個實施例中，其中n為1，且其中R^4及R^5中之一者為氫。

在第十二態樣中，第十態樣之化合物或其醫藥學上可接受之鹽亦由式(IIb)表示：



(IIb)，其中

B為  或  ；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；及

各R^4及R^6獨立地選自H及烷基。

在第十二態樣之一個實施例中，R^2與R^3均為氫。

在第十二態樣之一個實施例中，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丙基。

在第十二態樣之一個實施例中，R^{13}與R^{14}均為氫。

在第十二態樣之一個實施例中，q為1，R^{13}為氫，且R^{14}係選自烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之苄基。

在第十二態樣之一個實施例中，R^4為氫。

在第十二態樣之一個實施例中，R^4為烷基。

在第十二態樣之一個實施例中，R^6為烷基。

在第十二態樣之一個實施例中，所有R^9皆為氫。

下文更詳細地描述此等及其他實施例。

【實施方式】

溶血磷脂酸(LPA)活性

溶血磷脂(諸如溶血磷脂酸(LPA))影響包括細胞增殖、分化、存活、遷移、黏著、侵襲及形態發生在內之基本細胞功能。此等功能影響包括神經發生、血管生成、傷口癒合、免疫性及癌發生在內之許多生物過程。LPA經由特定G蛋白偶合受體(GPCR)的集合以自分泌及旁分泌方式起作用。結合於同源GPCR (LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及LPA_6)之LPA活化細胞內信號傳導路徑以產生多種生物反應。LPA具有作為生物效應分子之作用，且具有多種不同的生理作用，諸如(但不限於)對血壓、血小板活化及平滑肌收縮的影響、以及多種細胞作用，其包括細胞生長、細胞變圓、神經突回縮、及肌動蛋白應力纖維形成以及細胞遷移。LPA之作用主要由受體介導。LPA受體(LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及LPA_6)與LPA之活化介導多種下游信號傳導級聯。實際路徑及所實現之終點取決於多種變數，其包括受體使用、細胞類型、受體或信號傳導蛋白之表現量以及LPA濃度。幾乎所有哺乳動物細胞、組織及器官共同表現若干LPA-受體亞型，其指示LPA受體以合作方式傳導信號。LPA_1、LPA_2及LPA_3共有高胺基酸序列相似性。

較佳實施例之治療方法包含藉由向有需要之哺乳動物投與治療有效量之較佳實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽來抑制該哺乳動物中LPA之生理活性。

提供用於治療哺乳動物之LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀之藥物，其包含治療有效量之較佳實施例之化合物。較佳實施例之化合物亦可用於製造供治療LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀之藥物。亦提供較佳實施例之化合物在治療或預防中之用途。

在涉及藉由投與較佳實施例之化合物來治療LPA依賴性疾病或病狀之任何本文所述治療方法中，亦涵蓋包含除較佳實施例之化合物以外亦投與至少一種其他藥劑的方法。在多種實施例中，各藥劑係以任何次序投與，包括同時。較佳實施例之化合物適用作至少一種LPA受體之拮抗劑，或用於抑制至少一種LPA受體之活性，或用於治療將自至少一種LPA受體之活性之抑制中受益的疾病或病狀。

作為至少一種LPA受體(例如LPA_1、LPA_2、LPA_3)之拮抗劑的較佳實施例之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之前藥及醫藥學上可接受之溶劑合物可用於治療罹患一或多種LPA依賴性或LPA介導性病狀或疾病(包括(但不限於)特發性肺纖維化)之患者。在一些實施例中，LPA依賴性病狀或疾病包括存在及/或觀測到LPA絕對或相對過量之病狀或疾病。

一或多種較佳實施例之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、活性代謝物、互變異構體或前藥形式提供。較佳實施例之化合物可提供於包含治療有效量之化合物的醫藥組合物中。在一些實施例中，醫藥組合物亦含有至少一種醫藥學上可接受之非活性成分。醫藥組合物可經

調配用於靜脈內注射、皮下注射、經口投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經眼投與或經耳投與。醫藥組合物可呈錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻用噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠體、分散液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑形式。

較佳實施例之醫藥組合物可進一步包含除較佳實施例之化合物以外的一或多種其他治療活性劑。該等藥劑可包括(但不限於)皮質類固醇、免疫抑制劑、止痛劑、抗癌劑、消炎劑、趨化因子受體拮抗劑、支氣管擴張劑、白三烯受體拮抗劑、白三烯形成抑制劑、單醯化甘油激酶抑制劑、磷脂酶A_1抑制劑、磷脂酶A_2抑制劑及溶血磷脂酶D (溶血PLD)抑制劑、自體毒素抑制劑、解充血劑、抗組織胺、黏液溶解劑、抗膽鹼激導性劑、止咳劑、化痰劑及β13-2促效劑。

本文所述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優勢由以下詳細描述將變得顯而易見。然而，應瞭解，詳細描述及特定實例儘管指示特定實施例，但僅作為說明給出，因為本發明之精神及範疇內之各種變化及修改根據此詳細描述對於熟習此項技術者而言將變得顯而易見。

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語的含義與一般技術者通常所瞭解之含義相同。除非另外說明，否則本文引用之所有專利、申請案、公開申請案及其他公開案係以全文引用之方式併入本文中。在本文之術語

存在複數種定義的狀況下，除非另外說明，否則以此部分中之定義為準。除非上下文中另外明確規定，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一」及「該」包括複數指示物。除非另外說明，否則使用質譜法、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習知方法。除非另外說明，否則使用「或」或「及」意謂「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「include」、「includes」及「included」)不具有限制性。如本說明書中所用，無論在過渡短語中或申請專利範圍主體中，術語「包含」應理解為具有開放式含義。亦即，該等術語應理解為與短語「至少具有」或「至少包括」同義。當用於關於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法至少包括所敘述之步驟，但可能包括其他步驟。當用於關於化合物、組合物或裝置之上下文中時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或裝置至少包括所敘述之特徵或組分，但亦可包括其他特徵或組分。

本文使用之章節標題僅出於組織目的，且不應理解為限制所述標的物。

如本文所用，常見有機縮寫係如下定義：

Ac	乙醯基
Ac_2O	乙酸酐
aq.	水性
Bn	苄基

Bz	苯甲醯基
BOC或Boc	第三丁氧基羰基
Bu	正丁基
cat.	催化劑
Cbz	苄氧羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
℃	溫度(攝氏度)
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DIEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N'-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
ee%	對映異構過量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	公克
h或hr	小時
HATU	六氟磷酸2-(1*H*-7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎓
HOBT	N-羥基苯并三唑

iPr	異丙基
LCMS	液相層析-質譜法
LDA	二異丙胺基鋰
m	分鐘
mCPBA	間氯過氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MeCN	乙腈
mL	毫升
MTBE	甲基第三丁基醚
NH_4OAc	乙酸銨
PG	保護基
Pd/C	鈀/活性碳
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)
Ph	苯基
ppt	沈澱物
RCM	閉環複分解
rt	室溫
sBuLi	第二丁基鋰
SFC	超臨界流體層析
TEA	三乙胺
TCDI	1,1'-硫羰基二咪唑
Tert、t	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

TLC	薄層層析
TMEDA	四甲基伸乙基二胺
μL	微升

術語「個體(individual)」、「宿主」、「個體(subject)」及「患者」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指哺乳動物，包括(但不限於)靈長類動物，包括猿猴(黑猩猩、猿、猴)及人類、牛、馬、綿羊、山羊、豬、兔、狗、貓、齧齒動物、大鼠、小鼠、天竺鼠或其類似物。

如本文所用，術語「治療」及其類似形式為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指獲得所需藥理學及/或生理學作用。就完全或部分預防疾病或其症狀而言，作用可為預防性的；及/或就部分或完全治癒疾病及/或可歸因於該疾病之不利影響而言，作用可為治療性的。如本文所用，「治療」涵蓋哺乳動物、尤其人類之疾病的任何治療，且包括：(a)預防疾病在易患該疾病但經診斷尚未患有該疾病之個體體內發生；(b)抑制疾病，亦即遏止其發展；及(c)減輕疾病，亦即使疾病消退。

如本文所用之術語「調節」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指直接地或間接地與標靶相互作用以改變標靶之活性，包括(僅舉例而言)增強標靶之活性、抑制標靶之活性、限制標靶之活性或擴展標靶之活

性。

如本文所用之術語「調節劑」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指直接地或間接地與標靶相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)促效劑、部分促效劑、反向促效劑與拮抗劑之相互作用。在一個實施例中，調節劑為拮抗劑。

如本文所用之術語「促效劑」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指結合特定受體且觸發細胞中之反應的分子，諸如化合物、藥物、酶活化劑或激素調節劑。促效劑模擬與相同受體結合之內源配體(諸如LPA、前列腺素、激素或神經傳遞素)的作用。

如本文所用之術語「拮抗劑」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指降低、抑制或預防另一分子之作用或受體位點之活性的分子，諸如化合物。拮抗劑包括(但不限於)競爭性拮抗劑、非競爭性拮抗劑、無競爭性拮抗劑、部分促效劑及反向促效劑。

如本文所用之術語「LPA依賴性」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指在不存在LPA之情況下將不會發生或將不會在相同程度上發生的病狀或病症。

如本文所用之術語「LPA介導性」為寬泛術語，且賦予

其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指在不存在LPA之情況下可能發生但在存在LPA之情況下能夠發生的病狀或病症。

如本文所用之如應用於一種LPA受體相對於其他LPA受體的術語「選擇性」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指化合物對於指定LPA受體之IC_{50}(鈣通量分析法)比其對於其他LPA受體之IC_{50}小至少10倍。在一些實施例中，一種LPA受體相對於其他LPA受體之選擇性意謂化合物對於指定LPA受體之IC_{50}比其對於其他LPA受體之IC_{50}小至少10倍、至少20倍、至少40倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少1000倍。舉例而言，選擇性LPA_1受體拮抗劑之IC_{50}比其對於其他LPA受體(例如LPA_2、LPA_3)之IC_{50}小至少10倍、至少20倍、至少40倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少1000倍。

如本文所用之術語「共同投與」及類似術語為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指向單個患者投與所選治療劑，且意欲包括藉由相同或不同投藥途徑或在相同或不同時間投與藥劑的治療方案。

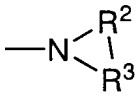
術語「有效量」及「治療有效量」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指足以在某種程度上減輕

所治療之疾病或病狀之一或多種症狀之所投與藥劑或化合物的量。結果可為疾病之徵象、症狀或病因之減輕及/或緩和，或生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為提供疾病症狀之臨床上顯著降低所需的包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。在任何個別情況下可使用諸如劑量遞增研究之技術來確定適當的「有效」量。若藥物已經美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration，FDA)或對應的外國醫學機構批准，則「治療有效量」視情況係指由FDA或其對應的外國機構批准用於治療所鑑別之疾病或病狀的劑量。

如本文所用之術語「醫藥組合」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指由混合或組合一種以上活性成分所產生的產品且包括該等活性成分之固定組合及非固定組合。術語「固定組合」意謂活性成分(例如較佳實施例之化合物及輔劑)均以單一實體或劑量形式向患者同時投與。術語「非固定組合」意謂活性成分(例如較佳實施例之化合物及輔劑)係以獨立的實體形式同時、並行或在無特定間隔時間限制的情況下依序向患者投與，其中該投與在患者體內提供有效含量的兩種化合物。後者亦適用於雞尾酒療法(cocktail therapy)，例如投與三種或三種以上活性成分。

如本文所用，任何「R」基團(諸如(不限於)R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^9及R^{10})表示可連接至指定原子之取代基。

R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團經描述為「連在一起」，則該等R基團與其所連接之原子可形成環烷基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(不加限制)，若R^2及R^3、或R^2、R^3或R^4，與其所連接之原子經指定為「連在一起」或「接合在一起」，則意謂其係彼此共價鍵結以形成環：



。

當一個基團經描述為「視情況經取代」時，則該基團可未經取代或經一或多個指定取代基取代。同樣，當一個基團經描述為「未經取代或經取代」時，若經取代，則取代基可選自一或多種指定取代基。若未指定取代基，則意謂指定之「視情況經取代」或「經取代」基團可個別地且獨立地經一或多個基團取代，該一或多個基團個別地且獨立地選自烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基、雜芳烷基、(雜脂環基)烷基、羥基、經保護之羥基、烷氧基、芳氧基、醯基、甾基、烷硫基、芳硫基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、經保護之C-羧基、O-羧基、異氰醯基、硫氰基、異硫氰基、硝基、矽烷基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵基烷基、鹵基烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基、及其經保

護之衍生物。

如本文所用，「C_a至C_b」(其中「a」及「b」為整數)係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數，或環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基之環中之碳原子數。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、環炔基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜脂環基之環可含有「a」至「b」(包括「a」及「b」)個碳原子。因此，舉例而言，「C_1至C_4烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，亦即CH_3-、CH_3CH_2-、$CH_3CH_2CH_2$-、$(CH_3)_2CH$-、$CH_3CH_2CH_2CH_2$-、$CH_3CH_2CH(CH_3)$-及$(CH_3)_3C$-。若關於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基或雜脂環基未指定「a」及「b」，則假定為此等定義中所述之最寬範圍。

如本文所用，「烷基」係指包含完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之烴基的直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(當其在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指既定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等直至20個碳原子(且包括20個碳原子)組成，儘管本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中型烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。化合物之烷基可指定為「C_1-C_4烷基」或類似指定。僅舉例而言，「C_1-C_4烷基」指示烷基鏈中存在1至4個碳原子，亦即該烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、

異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個參鍵之烷基。炔基可未經取代或經取代。

如本文所用，「環烷基」係指完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式接合在一起。環烷基在環中可含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用，「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；儘管若存在一個以上雙鍵，則雙鍵不能在整個所有環中形成完全離域之π電子系統(否則該基團為如本文所定義之「芳基」)。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接在一起。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用，「環炔基」係指在至少一個環中含有一或多個參鍵之單環或多環烴環系統。若存在一個以上參鍵，則該等參鍵不能在整個所有環中形成完全離域之π電子系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式

接合在一起。環炔基可未經取代或經取代。

如本文所用，「碳環基」或「環狀烴基」係指所有碳環系統。該等系統可不飽和，可包括一些不飽和度，或可含有一些芳族部分，或全部為芳族。碳環基可未經取代或經取代。

如本文所用，「芳基」係指在整個至少一個環中具有完全離域之π電子系統的碳環(皆為碳)單環或多環芳族環系統(包括例如兩個碳環共用一個化學鍵之稠合、橋聯或螺環系統，例如一或多個芳基環與一或多個芳基或非芳基環)。芳基中之碳原子數可不同。舉例而言，芳基可為C_6-C_{14}芳基、C_6-C_{10}芳基或C_6芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及甘菊環(azulene)。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜環基」係指包括至少一個雜原子(例如O、N、S)之環系統。該等系統可不飽和，可包括一些不飽和度，或可含有一些芳族部分，或全部為芳族。雜環基可未經取代或經取代。

如本文所用，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(亦即，除碳之外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)及至少一個芳族環之單環或多環芳族環系統(至少一個環具有完全離域之π電子系統的環系統)。雜芳基之環中之原子數可不同。舉例而言，雜芳基在環中可含有4至14個原子，在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括其中兩個環(諸如至少一個芳基環及至少一個雜芳基環，或至少兩個雜芳基環)共用至少一個

化學鍵之稠合環系統。雜芳基環之實例包括(但不限於)呋喃、呋呫、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噠嗪、嘧啶、吡嗪、噠呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹唑啉、喹喏啉、啶啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用，「雜脂環狀」或「雜脂環基」係指3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員直至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子連同1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而，該一或多個不飽和鍵係以在整個所有環中不存在完全離域之π電子系統之方式安置。雜原子獨立地選自氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以使該定義包括氧代系統及硫代系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫代醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式接合在一起。另外，雜脂環基中之任何氮可經四級銨化。雜脂環基或雜脂環狀基團可未經取代或經取代。該等「雜脂環狀基團」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於)1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫呫、1,4-噁噻吩、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫雜環戊二烯、1,3-二硫雜環戊

烷、1,4-氧硫呫、四氫-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸(barbituric acid)、硫代巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、噻嗎啉、噻嗎啉亞碸、噻嗎啉碸，及其苯并稠合類似物(例如苯并咪唑啶酮、四氫喹啉、3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用，「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之芳基。芳烷基之低碳數伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

如本文所用，「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳烷基之低碳數伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基及咪唑基烷基及其苯并稠合類似物。

「(雜脂環基)烷基」為作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜環狀或雜脂環狀基團。(雜脂環基)烷基之低碳數伸烷基及雜環狀基團或雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙

基、(哌啶-4-基)丙基、(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基及(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

「低碳數伸烷基」為直鏈-CH_2-繫栓基團，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)及伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)。低碳數伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列出之取代基置換低碳數伸烷基之一或多個氫而經取代。

如本文所用，「烷氧基」係指式-OR，其中R為如上文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基或環炔基。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用，「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基或芳基。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用，「羥基烷基」係指一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥基烷基包括(但不限於)2-羥基乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥基乙基。羥基烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。該等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基

及1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文所用，「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷氧基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用，「芳氧基」及「芳硫基」係指RO-及RS-，其中R為芳基，諸如(但不限於)苯基。芳氧基及芳硫基均可經取代或未經取代。

「次磺醯基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。次磺醯基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「SO_2R」基團，其中R可與關於次磺醯基所定義相同。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「RC(=O)O-」基團，其中R可為氫、如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「-C(=O)OR」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。酯及C-羧基可經取代或

未經取代。

「硫羰基」係指「-C(=S)R」基團，其中R可與關於O-羧基所定義相同。硫羰基可經取代或未經取代。

「三鹵甲烷磺醯基」係指「X_3CSO_2-」基團，其中X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「$X_3CS(O)_2N(R_A)$-」基團，其中X為鹵素且R_A為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。

如本文所用，術語「胺基」係指-NH_2基團。

如本文所用，術語「羥基」係指-OH基團。

「氰基」係指「-CN」基團。

如本文所用，術語「疊氮基」係指-N_3基團。

「異氰醯基」係指「-NCO」基團。

「硫氰基」係指「-CNS」基團。

「異硫氰基」係指「-NCS」基團。

「巰基」係指「-SH」基團。

「羰基」係指C=O基團。

「S-磺醯胺基」係指「-$SO_2N(R_AR_B)$」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。S-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「$RSO_2N(R_A)$-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環

炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「-OC(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「ROC(=O)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「-OC(=S)-N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」係指「ROC(=S)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「-C(=O)N(R_AR_B)」基團，其中R_A及R_B可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「RC(=O)N(R_A)-」基團，其中R及R_A可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環

炔基、芳基、雜芳基、雜脂環基、芳烷基或(雜脂環基)烷基。N-醯胺基可經取代或未經取代。

如本文所用，術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7欄之放射穩定性原子中之任一者，諸如氟、氯、溴及碘。

在未說明取代基數目之情況下(例如鹵烷基)，可能存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括一或多個相同或不同之鹵素。作為另一實例，「C_1-C_3烷氧基苯基」可包括一或多個相同或不同的含有一個、兩個或三個原子之烷氧基。

除非另外說明，否則如本文所用，關於任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫與其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature)(參見Biochem. 11:942-944 (1972))一致。

術語「N連接之胺基酸」係指經由主鏈胺基或經單取代之胺基中之一者連接至指定部分之胺基酸。當胺基酸以N連接之胺基酸形式連接時，作為主鏈胺基或經單取代之胺基之一部分的一個氫不存在且胺基酸經由氮連接。如本文所用，術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準胺基酸及非標準胺基酸)，包括(但不限於)α-胺基酸、β-胺基酸、γ-胺基酸及δ-胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺

酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)硒代半胱胺酸、鳥胺酸、牛磺酸、羥基脯胺酸、硒代甲硫胺酸、羥腐胺離胺酸(hypusine)、羊毛硫胺酸(lanthionine)、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、γ-胺基丁酸、瓜胺酸、β-丙胺酸、α-乙基-甘胺酸、α-丙基-甘胺酸、高丙胺酸及正白胺酸。N連接之胺基酸可經取代或未經取代。

術語「N連接之胺基酸酯衍生物」係指主鏈羧酸基團中之一者已轉化為酯基之胺基酸。在一些實施例中，酯基具有選自以下之式：烷基-O-C(=O)-、環烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-及芳基(烷基)-O-C(=O)-。酯基之非限制性清單包括甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、異丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、異丁基-O-C(=O)-、第三丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、環丙基-O-C(=O)-、環丁基-O-C(=O)-、環戊基-O-C(=O)-、環己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-，及苄基-O-C(=O)-。N連接之胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

如本文所用，術語「保護基」係指添加至分子中以防止分子中存在之基團經歷不需要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第3版，John Wiley & Sons, 1999；及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，該等

參考文獻均出於揭示適合保護基之有限目的以引用的方式併入本文中。保護基部分可以使得其對特定反應條件穩定且容易在適宜階段使用自此項技術已知之方法移除的方式進行選擇。保護基之非限制性清單包括：苄基；經取代之苄基；烷基羰基(例如第三丁氧基羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基(例如苄氧基羰基或苯甲醯基)；經取代之甲醚(例如甲氧基甲醚)；經取代之乙醚；經取代之苄基醚；四氫哌喃基醚；矽烷基醚(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲基縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷或1,3-二氧雜環戊烷)；非環狀縮醛；環狀縮醛；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二酮縮硫醇(例如1,3-二硫烷或1,3-二硫雜環戊烷)；及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；或4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr))。

如本文所用，「離去基」係指能夠在化學反應中由另一原子或部分置換之任何原子或部分。更特定而言，在一些實施例中，「離去基」係指在親核取代反應中被置換之原子或部分。在一些實施例中，「離去基」為作為強酸之共軛鹼的任何原子或部分。適合離去基之實例包括(但不限於)甲苯磺酸酯基及鹵素。離去基之非限制性特徵及實例可見於例如*Organic Chemistry*，第2版，Francis Carey

(1992)，第328-331頁；*Introduction to Organic Chemistry*，第2版，Andrew Streitwieser and Clayton Heathcock (1981)，第169-171頁；及*Organic Chemistry*，第5版，John McMurry (2000)，第398頁及第408頁；該等參考文獻皆出於揭示離去基之特徵及實例的有限目的以引用的方式併入本文中。

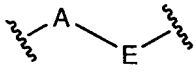
如本文所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指對所投與之生物體不造成顯著刺激且不消除化合物之生物活性及性質的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸(諸如氫鹵酸(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與有機酸反應而獲得，有機酸諸如脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、丙二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙戊酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應以形成鹽而獲得，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽、鎂鹽或鋁鹽)、有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡糖胺、參(羥基甲基)甲

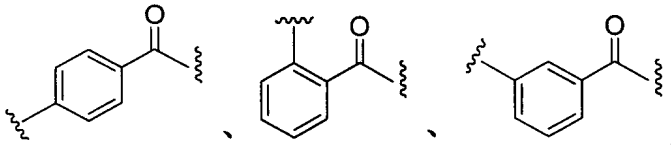
胺、C_1-C_7烷基胺、環己胺、二環己胺、三乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺)之鹽、及與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)形成之鹽；或無機鹼(諸如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鉀、氫氧化鈉或其類似物)之鹽。

如本文所用之術語「前藥」為寬泛術語，且賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義(且不限於特殊或專用含義)，且係不加限制地指可以較小活性或非活性形式投與至患者之化合物或醫藥組合物，其隨後可在活體內代謝成活性更大之代謝物。在某些實施例中，在活體內投藥時，前藥以化學方式轉化為化合物之生物學、醫藥學或治療學活性形式。在某些實施例中，前藥係藉由一或多個步驟或方法以酶促方式代謝成化合物之生物學、醫藥學或治療學活性形式。

應瞭解，在具有一或多個對掌性中心之本文所述之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文提供之化合物可為對映異構性純、對映異構性增濃，或可為立體異構體混合物，且包括所有非對映異構形式及對映異構形式。另外，應瞭解，在具有一或多個雙鍵從而產生可定義為E或Z之幾何異構體的本文所述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E或Z或其混合物。必要時藉由諸如立體選擇性合成及/或藉由對掌性層析管柱來分離立體異構體之方法而獲得立體異構體。

同樣，應瞭解，在所述之任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。

除非另外說明，否則若取代基描繪為二基(di-radical)(亦即與分子其餘部分具有兩個連接點)，則應瞭解取代基可以任何方向組態來連接。因此，舉例而言，描繪為-AE-或  之取代基包括取代基經定位以使得A在分子之最左側連接點處連接以及A在分子之最右側連接點處連接的情形。

應瞭解某些基團命名慣例可包括單基(mono-radical)或二基，視上下文而定。舉例而言，當取代基需要與分子其餘部分有兩個連接點時，應瞭解該取代基為二基。需要兩個連接點之經鑑別為烷基之取代基包括諸如$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$及其類似基團之二基；需要兩個連接點之經描繪為烷氧基之取代基包括諸如$-OCH_2-$、$-OCH_2CH_2-$、$-OCH_2CH(CH_3)CH_2-$及其類似基團之二基；且需要兩個連接點之經描繪為芳基C(=O)-之取代基包括諸如  及其類似基團之二基。

應瞭解，若本文所揭示之化合物具有未填滿價態，則該等價態應由氫及/或氘填充。

應瞭解，本文所述之化合物可以同位素方式標記或藉由另一其他方法標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。經同位素(諸如氘)取代可因代謝穩定性較大而提供某些治療優勢(諸如活體內

半衰期延長或劑量需要減少)。化合物結構中所表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確地揭示或理解為存在於化合物中。在化合物中氫原子可能存在之任何位置上，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，除非上下文另外明確規定，否則本文對化合物之提及涵蓋所有可能之同位素形式。

應瞭解，本文所述之方法及調配物包括使用較佳實施例之化合物之N-氧化物(適當時)、結晶形式(亦稱為多晶型物，其包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列)、非晶形相及/或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物及構象異構體，以及具有相同類型活性之此等化合物之代謝物及活性代謝物。構象異構體為一種作為構形異構體之結構。構形異構為結構式相同但原子圍繞旋轉鍵之構形不同(構象異構體)的現象。在特定實施例中，本文所述之化合物以與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)一起結晶之製程期間形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。另外，本文提供之化合物可以非溶劑合物形式以及溶劑合物形式存在。一般而言，就本文提供之化合物及方法而言，溶劑合物形式係視作等同於非溶劑合物形式。可提

供較佳實施例之化合物之其他形式包括非晶形形式、經研磨形式及奈米微粒形式。

同樣，應瞭解，本文所述之化合物(諸如較佳實施例之化合物)包括呈任何本文所述形式(例如醫藥學上可接受之鹽、前藥、結晶形式、非晶形形式、溶劑合物形式、對映異構形式、互變異構形式及其類似形式)之化合物。

與LPA活性相關之疾病、病症及病狀

較佳實施例之化合物抑制LPA之生理活性。因此，較佳實施例之化合物可用作用於治療或預防需要抑制LPA之生理活性之疾病的藥劑，諸如用於治療LPA受體參與其中、或LPA受體牽涉於疾病之病因或病理學中、或LPA受體以其他方式與疾病之至少一個症狀相關之疾病。較佳實施例之化合物可用於治療或預防與治療需要抑制LPA生理活性之疾病或病狀中所用之習知治療劑或治療行為(例如手術等)的使用相關的副作用、併發症或不良事件。較佳實施例之化合物為至少一種LPA受體(例如LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5及/或LPA_6)之拮抗劑。某些較佳實施例之化合物為一或多種LPA受體相對於其他LPA受體之選擇性拮抗劑。

較佳實施例之化合物係用於治療LPA對至少一種LPA受體之活化有助於疾病、病症或病狀之症狀或進程的疾病、病症或病狀。較佳實施例之化合物為LPA受體之拮抗劑。較佳實施例之化合物可用於治療之疾病、病症或病狀包括(但不限於)纖維化、癌症或呼吸道病症。舉例而言，纖維

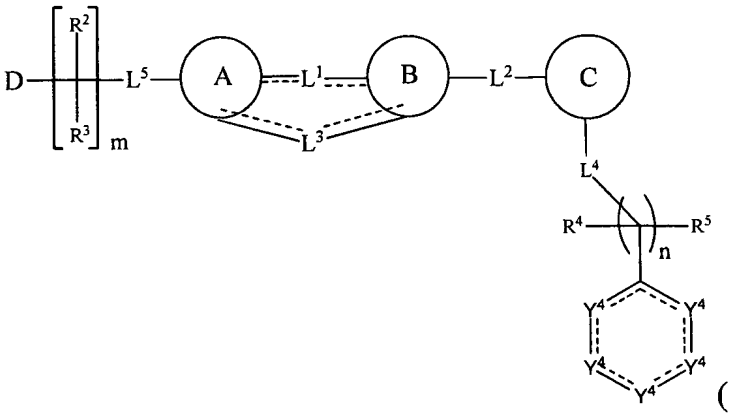
化可包括肺纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化或肝纖維化。在一個實施例中，纖維化為特發性肺纖維化。

如本文所用，術語「纖維化」或「纖維化病症」為寬泛術語且係不加限制地指與細胞及/或纖維結合蛋白及/或膠原蛋白異常積聚及/或纖維母細胞募集增加相關的病狀且包括(但不限於)個別器官或組織(諸如肺)之纖維化。涉及纖維化之例示性疾病、病症或病狀包括(但不限於)特發性肺纖維化。

LPA及LPA_1在肺纖維化中起到關鍵致病作用。纖維母細胞化學引誘劑活性在肺纖維化患者之肺中起作用。LPA_1-受體刺激之促纖維變性作用係由LPA_1-受體介導之血管漏出及纖維母細胞募集增加(均為促纖維變性事件)說明。LPA-LPA_1路徑在介導IPF中之纖維母細胞遷移及血管漏出中起作用。最終結果為表徵此纖維變性病狀之異常癒合過程。LPA-LPA_2路徑有助於肺纖維化中TGF-β路徑之活化。抑制LPA_2之化合物可在肺纖維化之治療中顯示功效。抑制LPA_1及LPA_2之化合物與僅抑制LPA_1或LPA_2之化合物相比可在肺纖維化之治療中顯示改良之功效。

化合物

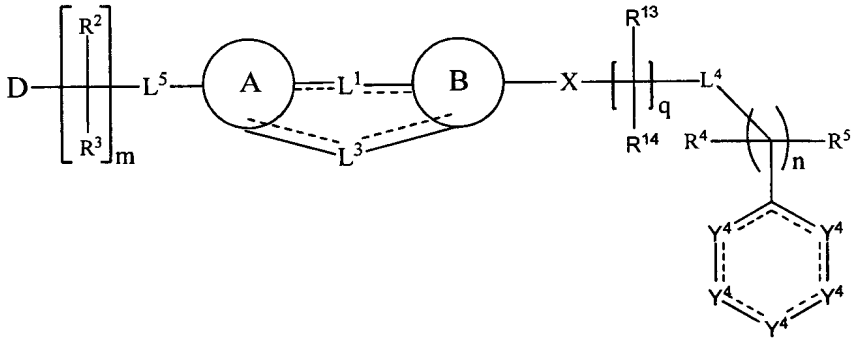
本文提供具有式(I)之化合物：



(I)

其中基團A、B、C、D、L^1、L^2、L^3、L^4、L^5、R^2、R^3、R^4、R^5及Y^4以及其中所含之任何子基團係如本文其他地方所定義。

本文提供具有式(II)之化合物：



(II)

其中基團A、B、D、L^1、L^3、L^4、L^5、R^2、R^3、R^4、R^5、R^{13}、R^{14}及Y^4以及其中所含之任何子基團係如本文他處所定義。

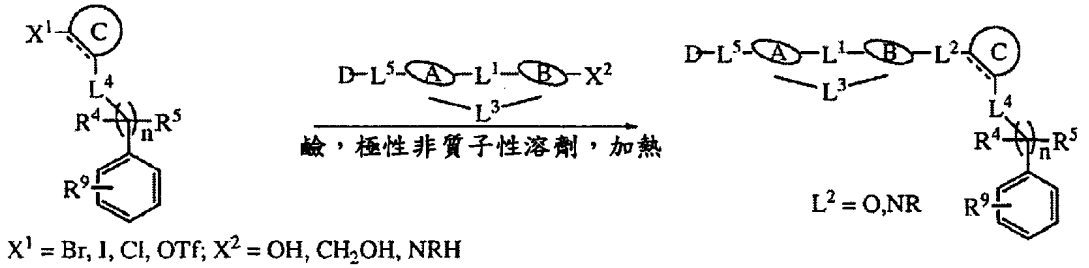
以下參考文獻中特定揭示且屬於由式(I)定義之化合物之範疇內的任何化合物係自由本申請案或對其主張優先權之任何申請案所涵蓋或所主張之化合物及方法中明確排除：PCT國際公開案第WO/2011017350-A1號；PCT國際公開案第WO/2010141768-A1號；PCT國際公開案第WO/2010077883-A1號；PCT國際公開案第WO/2010077882-A1

號；PCT國際公開案第WO/2010068775-A1號；美國專利公開案第US-20110098352-A1號；美國專利公開案第US-20110098302-A1號；美國專利公開案第US-20110082181-A1號；美國專利公開案第US-20110082164-A1號；美國專利公開案第US-20100311799-A1號；美國專利公開案第US-20100152257-A1號；PCT國際公開案第WO/2010141761-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041729-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041694-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041462-A1號；及PCT國際公開案第WO/2011041461-A1號。

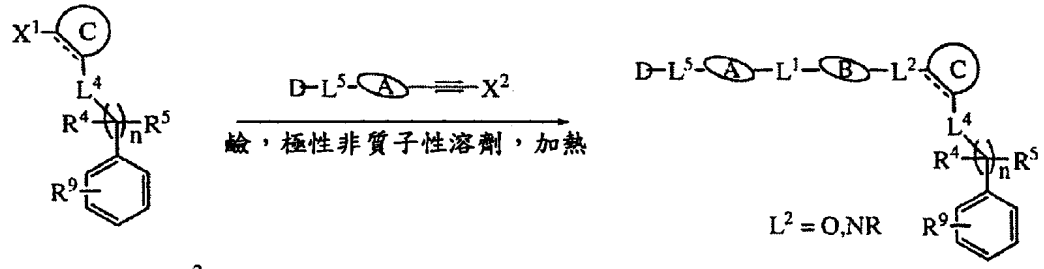
例示性反應流程

以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。

L^2作為O或N連接子-親核置換

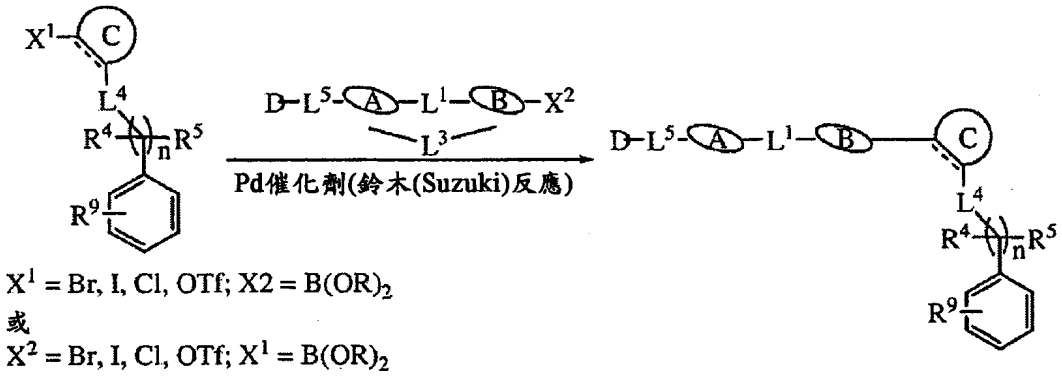


X^1 = Br, I, Cl, OTf; X^2 = OH, CH_2OH, NRH



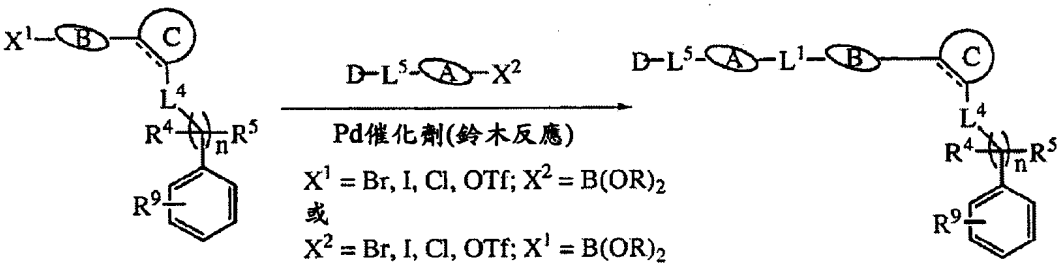
X^1 = Br, I, Cl, OTf; X^2 = H, CH_2OH

C基團與含有A、B及D之部分偶合



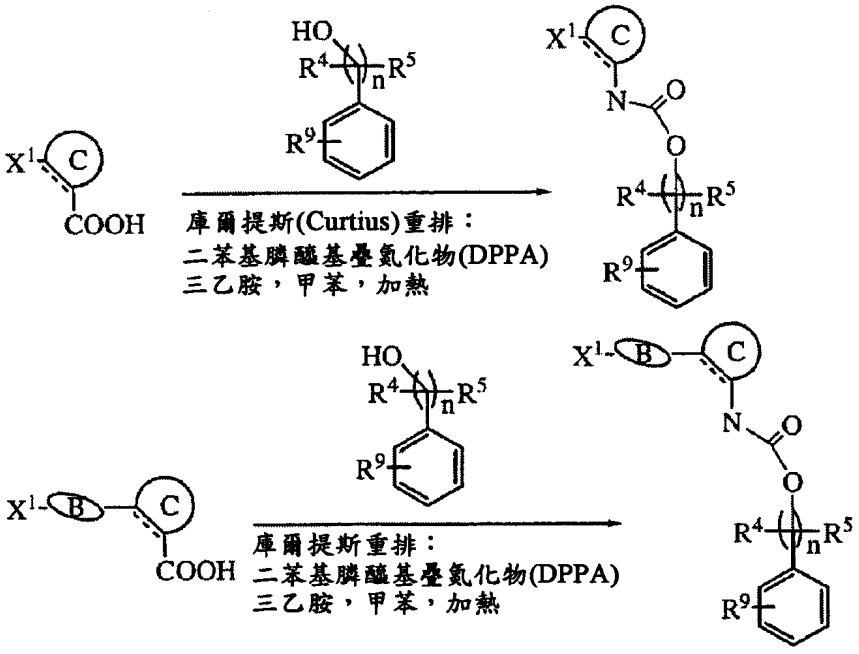
X^1 = Br, I, Cl, OTf; X2 = $B(OR)_2$
或
X^2 = Br, I, Cl, OTf; X^1 = $B(OR)_2$

含有C及B之部分與含有A及D之部分偶合

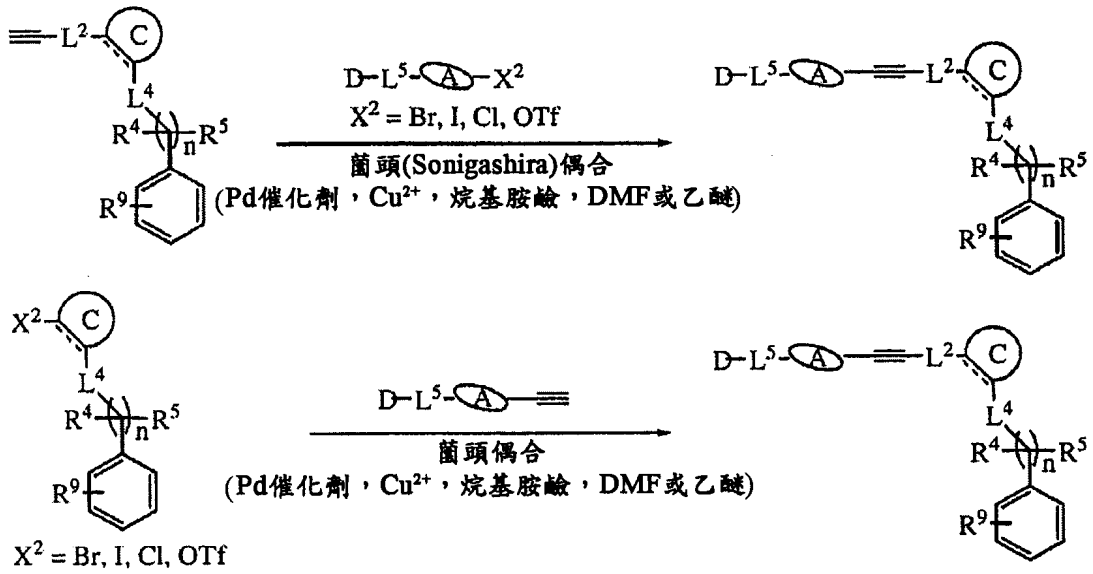


X^1 = Br, I, Cl, OTf; X^2 = $B(OR)_2$
或
X^2 = Br, I, Cl, OTf; X^1 = $B(OR)_2$

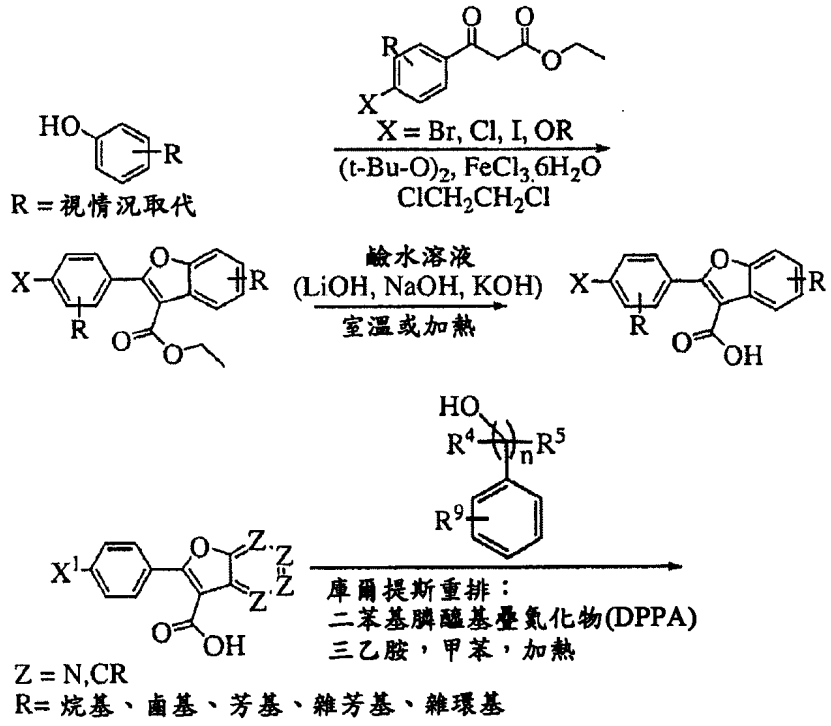
胺基甲酸酯C或胺基甲酸酯B，C合成

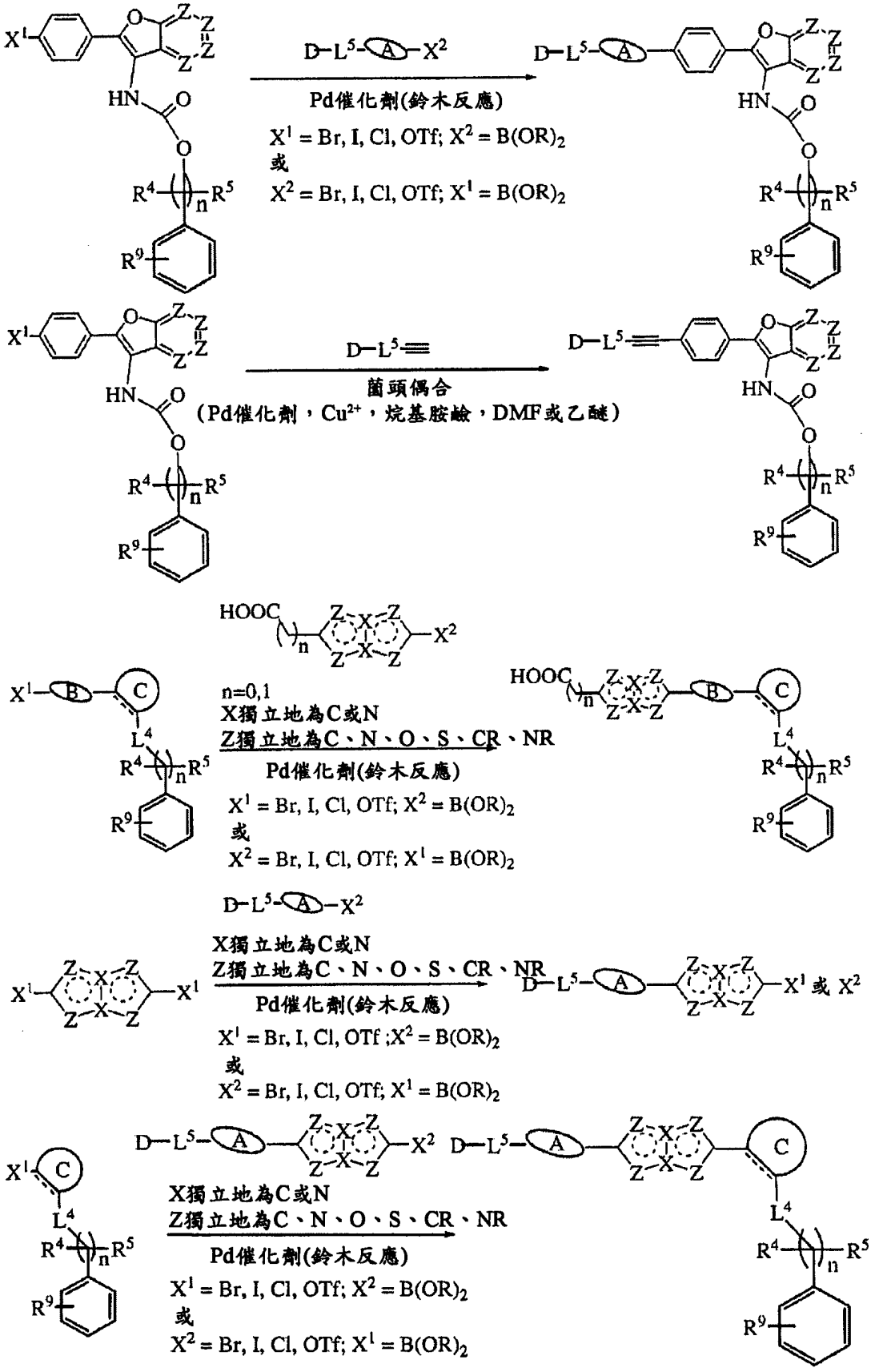


乙炔連接子之偶合



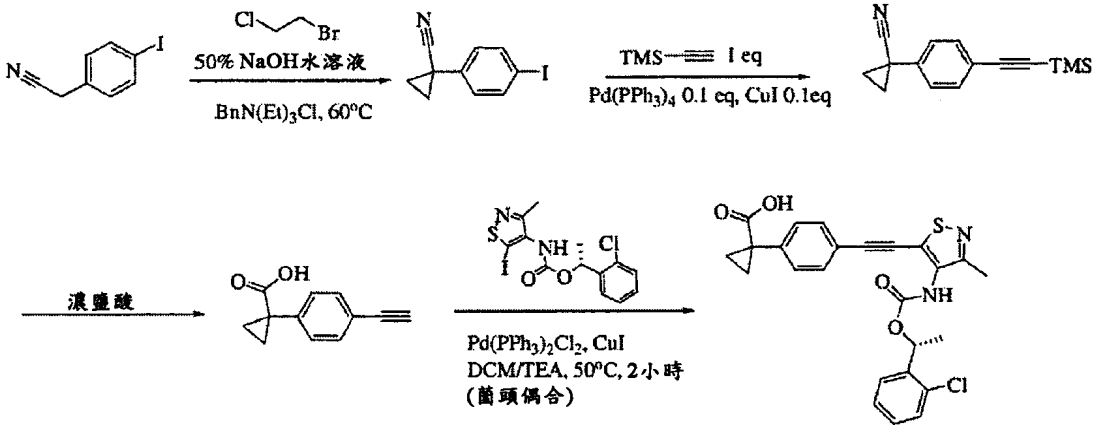
經取代之苯并呋喃及偶氮-苯并呋喃之合成




D-L5-A-X2
Pd催化劑(鈴木反應)
X1 = Br, I, Cl, OTf; X2 = B(OR)2
或
X2 = Br, I, Cl, OTf; X1 = B(OR)2
D-L5≡
菌頭偶合
(Pd催化劑，Cu2+，烷基胺鹼，DMF或乙醚)
HOOC
n=0,1
X獨立地為C或N
Z獨立地為C、N、O、S、CR、NR
Pd催化劑(鈴木反應)
X1 = Br, I, Cl, OTf; X2 = B(OR)2
或
X2 = Br, I, Cl, OTf; X1 = B(OR)2
D-L5-A-X2
X獨立地為C或N
Z獨立地為C、N、O、S、CR、NR
Pd催化劑(鈴木反應)
X1 = Br, I, Cl, OTf ;X2 = B(OR)2
或
X2 = Br, I, Cl, OTf; X1 = B(OR)2
X獨立地為C或N
Z獨立地為C、N、O、S、CR、NR
Pd催化劑(鈴木反應)
X1 = Br, I, Cl, OTf; X2 = B(OR)2
或
X2 = Br, I, Cl, OTf; X1 = B(OR)2

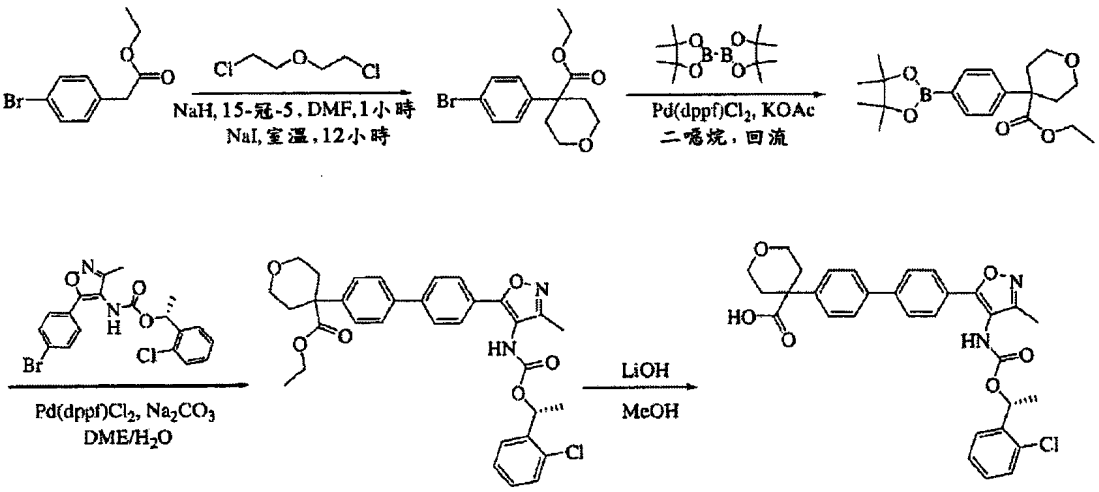
乙炔化合物之合成

以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選乙炔化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。



四氫哌喃化合物之合成

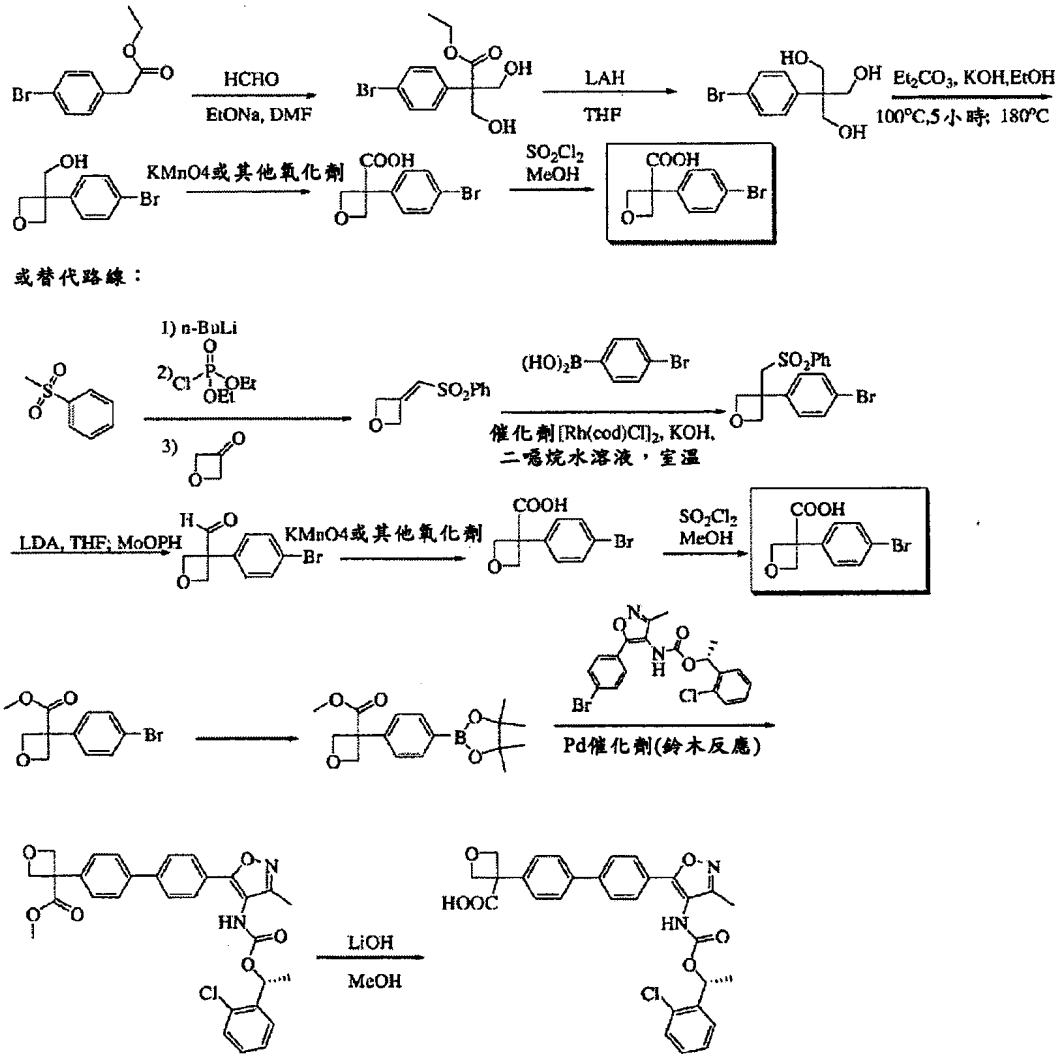
以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選四氫哌喃化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。



氧雜環丁烷化合物之合成

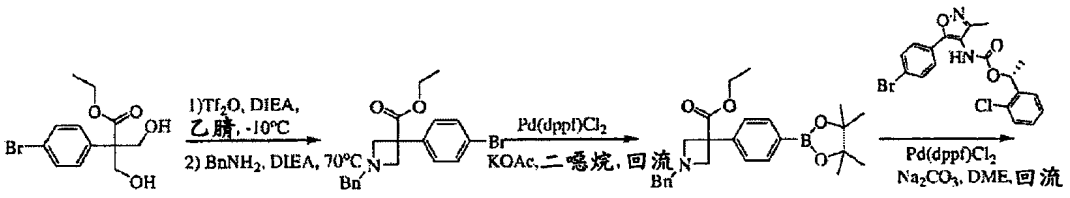
以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選氧雜環丁烷

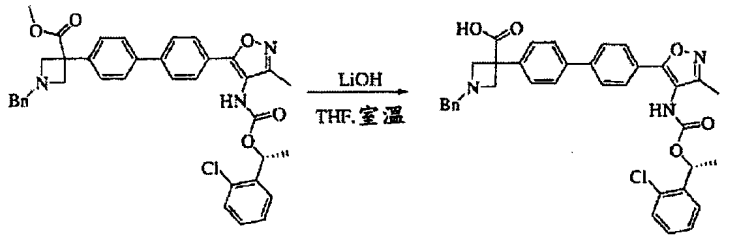
化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。

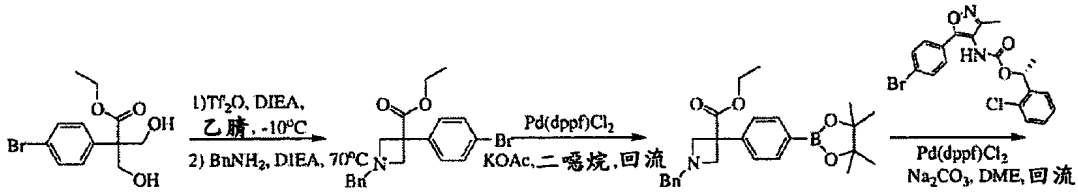


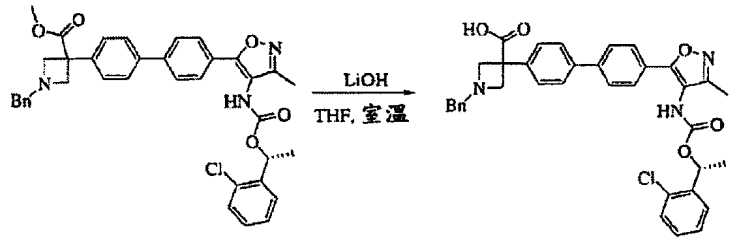
氮雜環丁烷化合物之合成

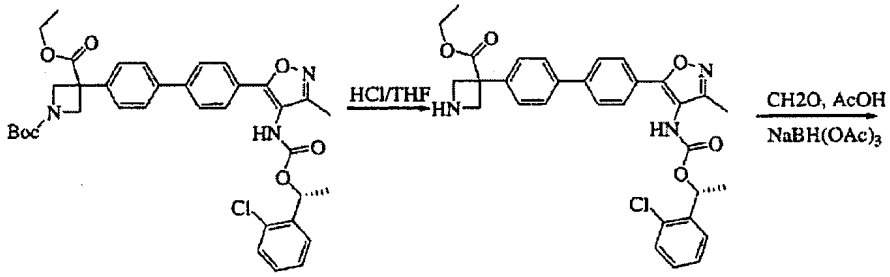
以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選氮雜環丁烷化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。

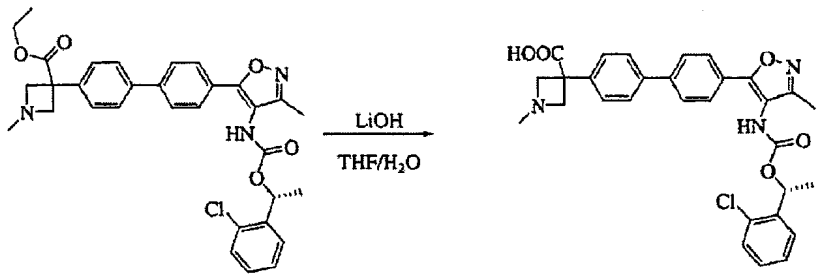

1)Tf2O, DIEA,
乙腈, -10°C
2) BnNH2, DIEA, 70°C
Pd(dppf)Cl2
KOAc, 二噁烷, 回流
Pd(dppf)Cl2
Na2CO3, DME, 回流

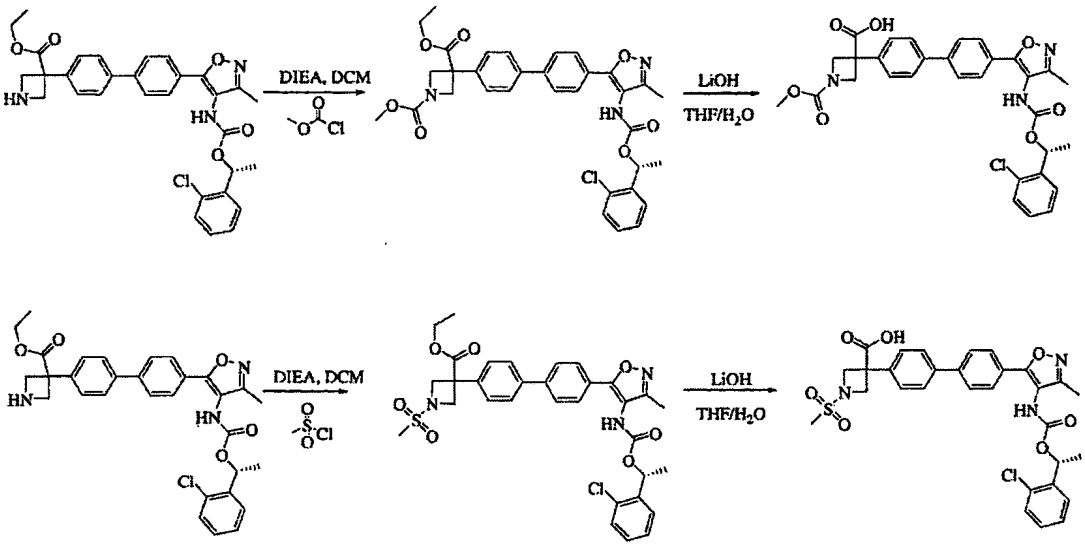

LiOH
THF, 室温


1)Tf2O, DIEA,
乙腈, -10°C
2) BnNH2, DIEA, 70°C
Pd(dppf)Cl2
KOAc, 二噁烷, 回流
Pd(dppf)Cl2
Na2CO3, DME, 回流


LiOH
THF, 室温

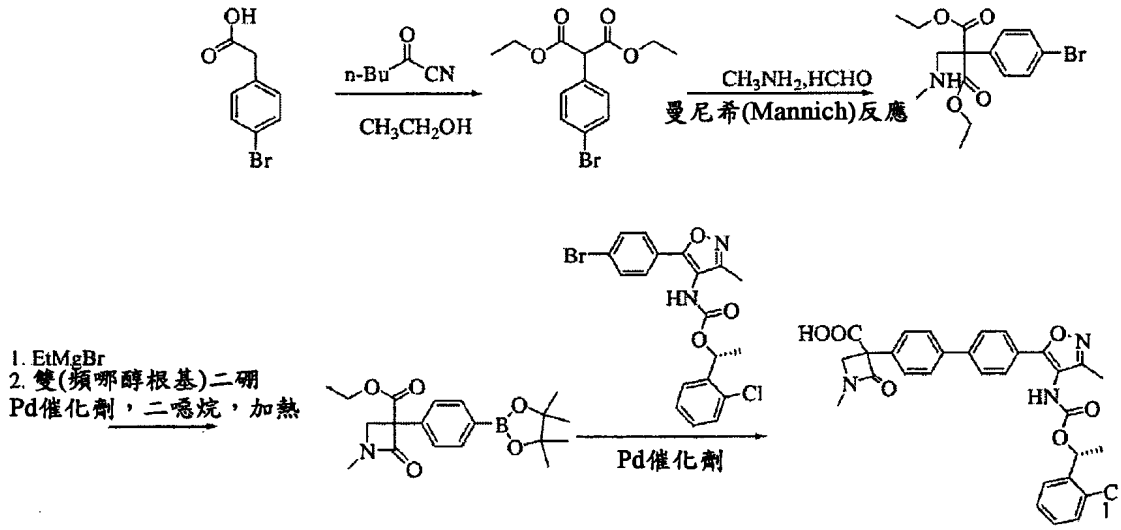

HCl/THF
CH2O, AcOH
NaBH(OAc)3


LiOH
THF/H2O



β-內醯胺化合物之合成

以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選β-內醯胺化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。



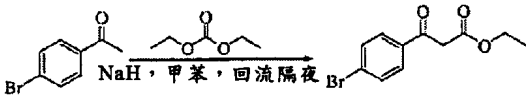
Chemische Berichte, 90, 1357-63; 1957

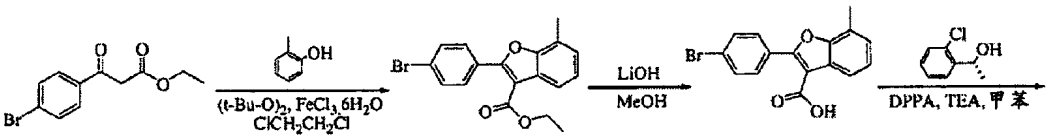
Justus Liebigs Annalen der Chemie, 661, 181-7; 1963

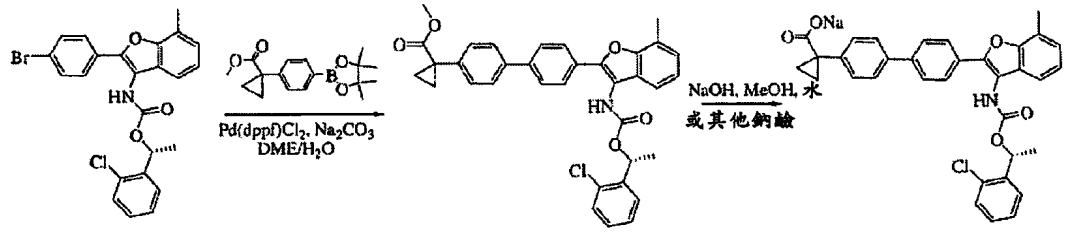
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(16), 4757-4761; 2010

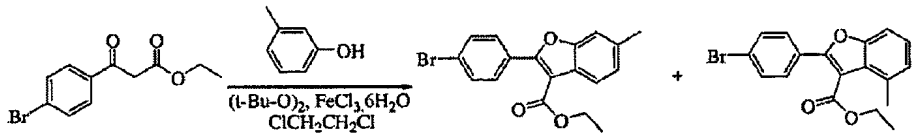
苯并呋喃化合物之合成

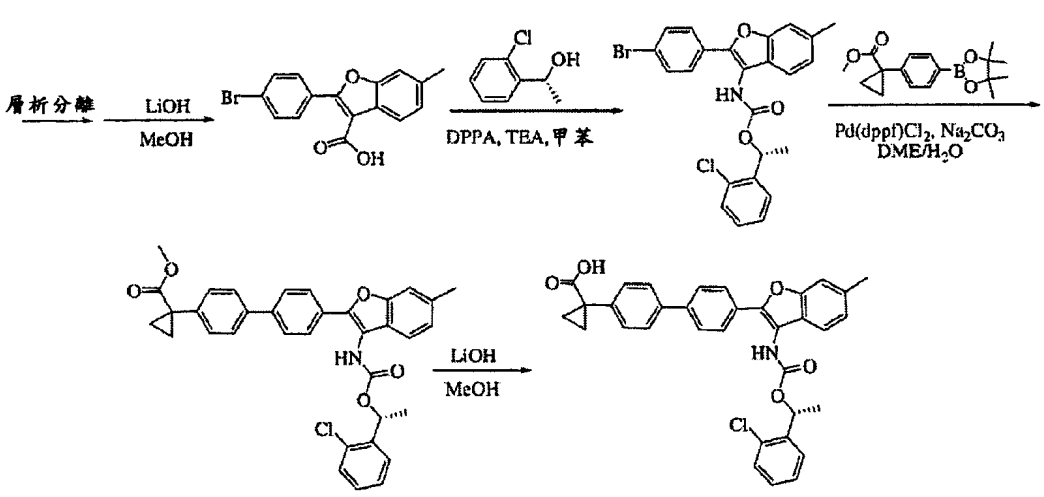
以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選苯并呋喃化合物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。

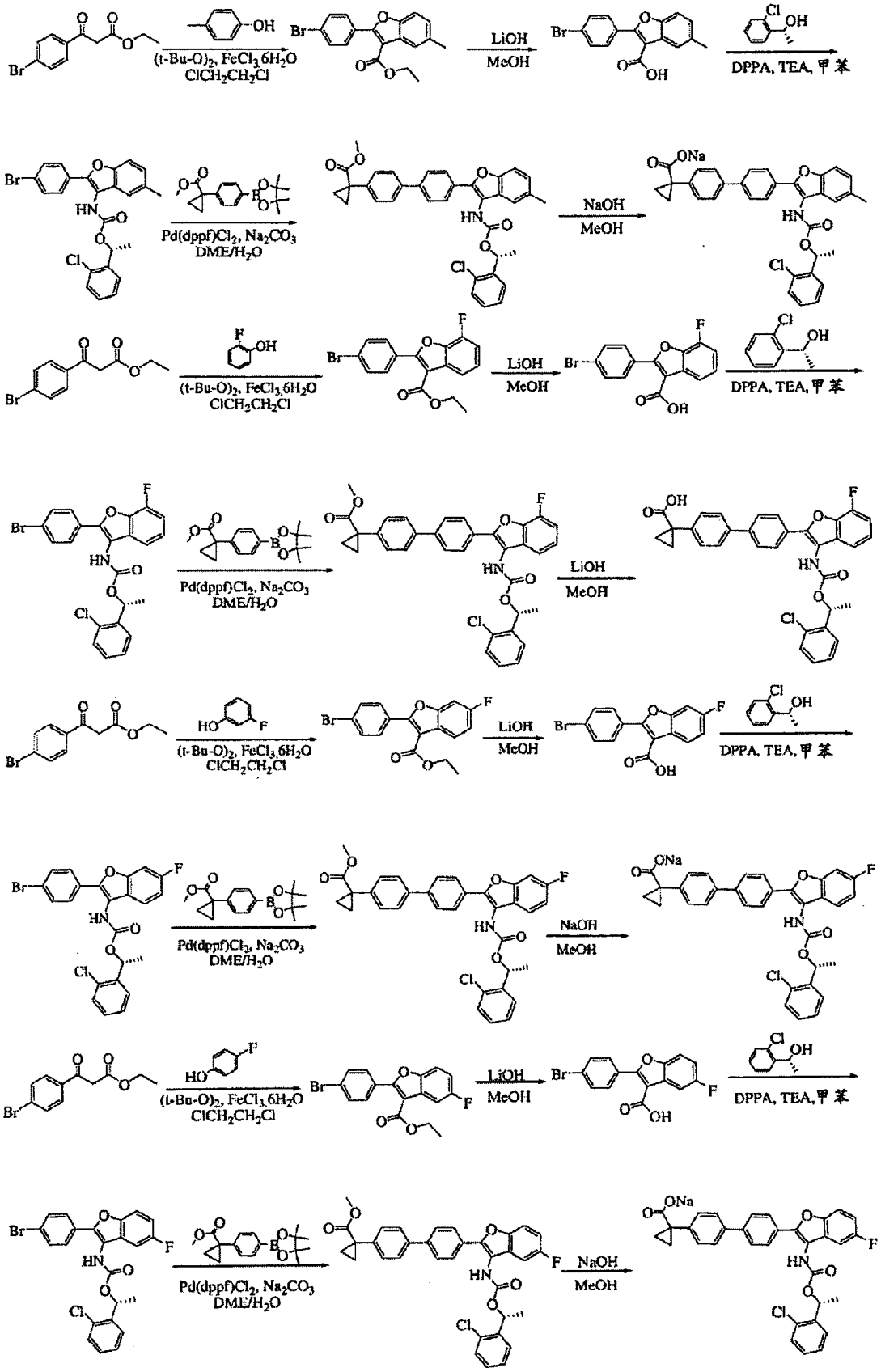








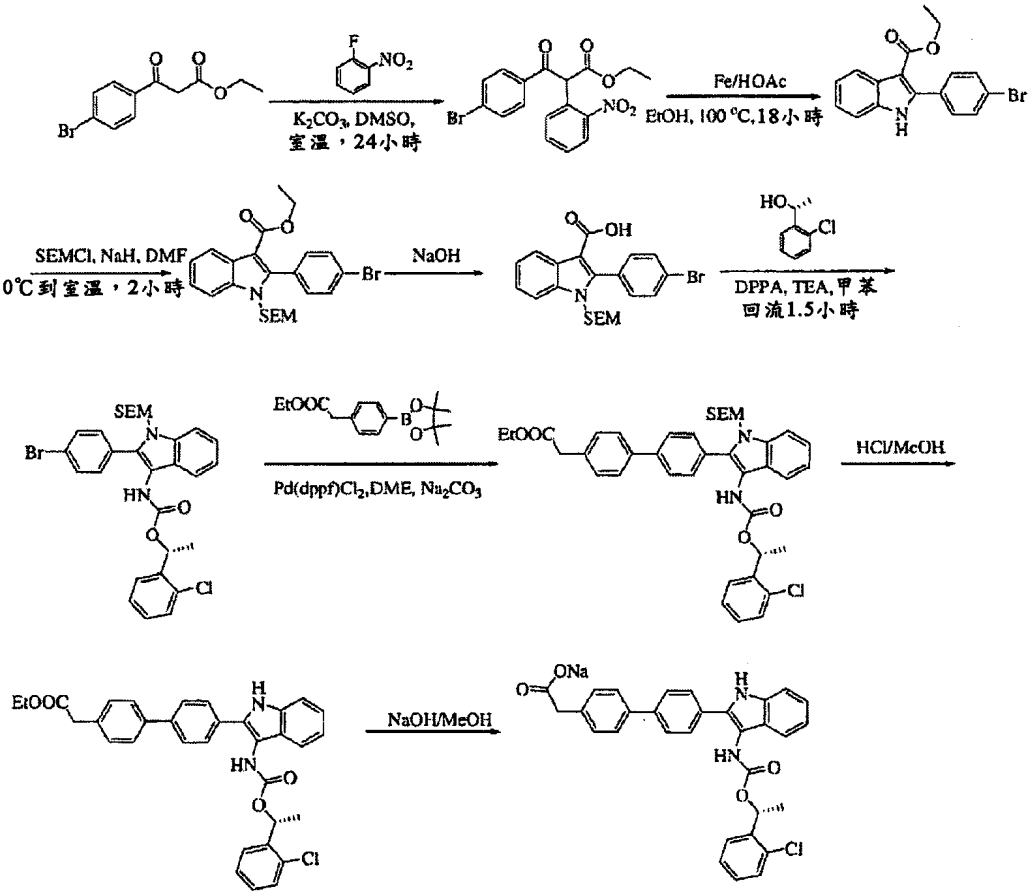




吲哚化合物之合成

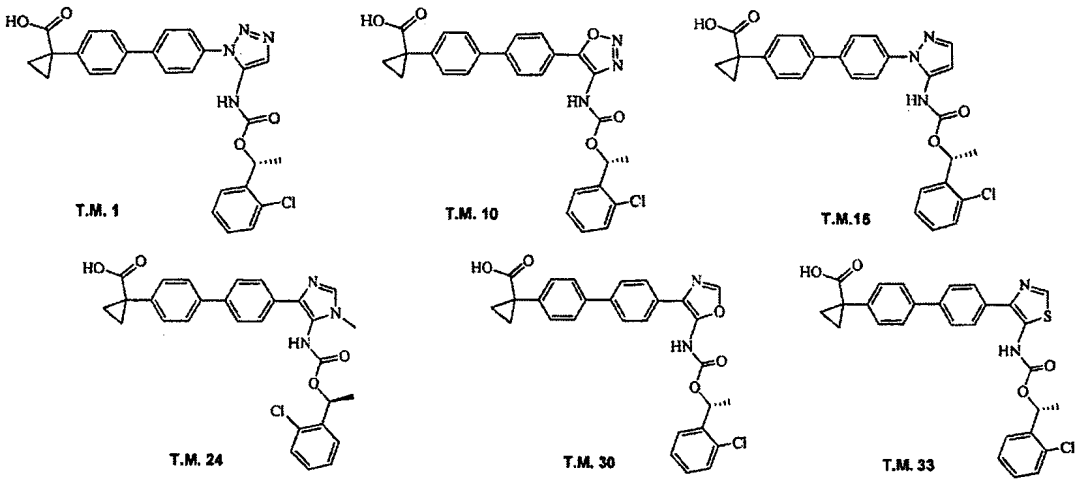
以下反應流程可用於製備較佳實施例之所選吲哚化合

物。除非另外關於特定反應流程明確定義，否則反應流程中之化合物中所包括之基團及子基團係如本文他處所定義。

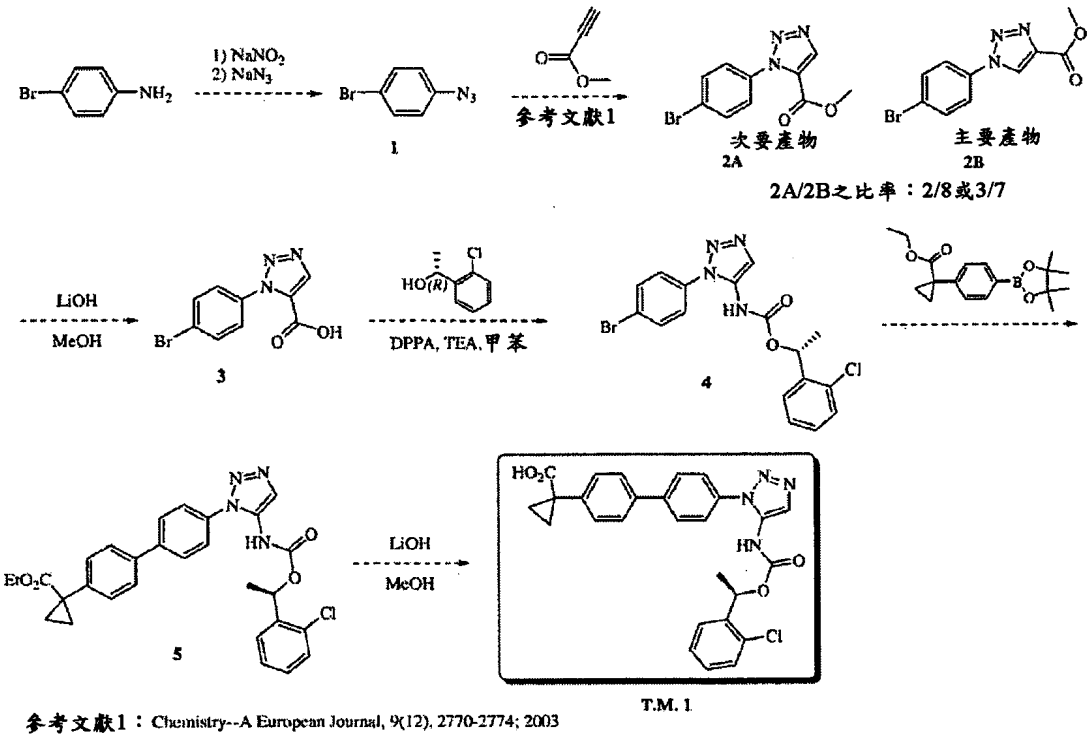


例示性雜芳基化合物

根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物。

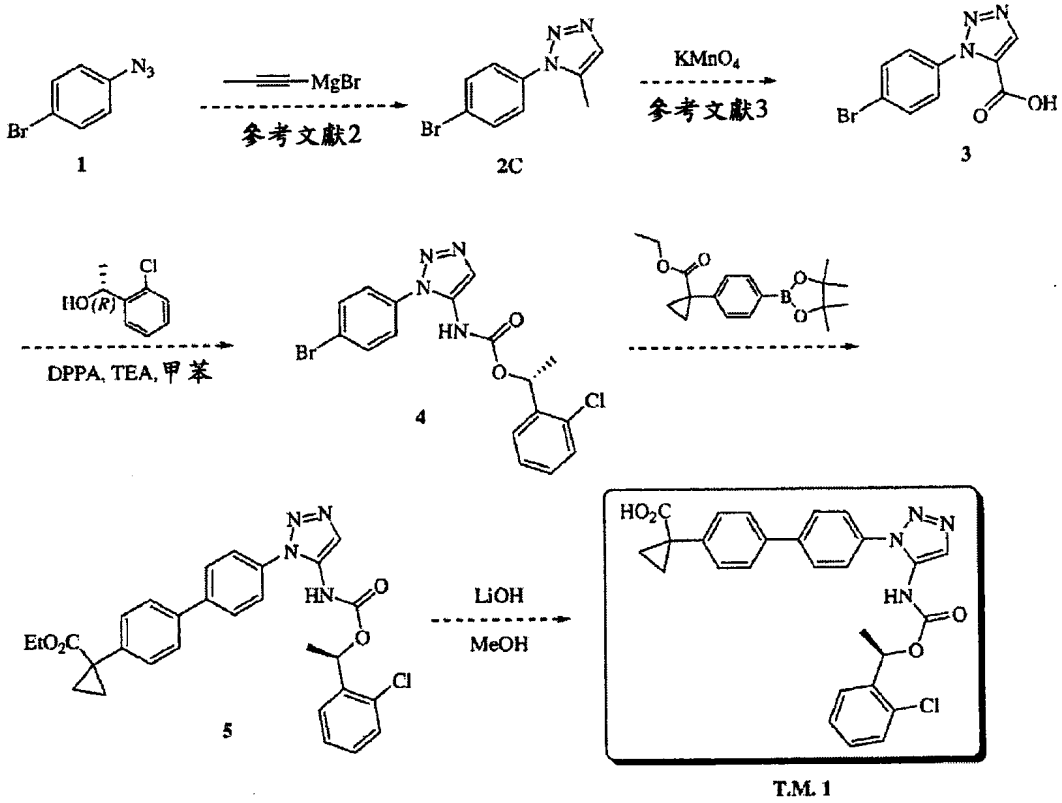


根據以下路線製備1,2,3-三唑化合物T.M.1：



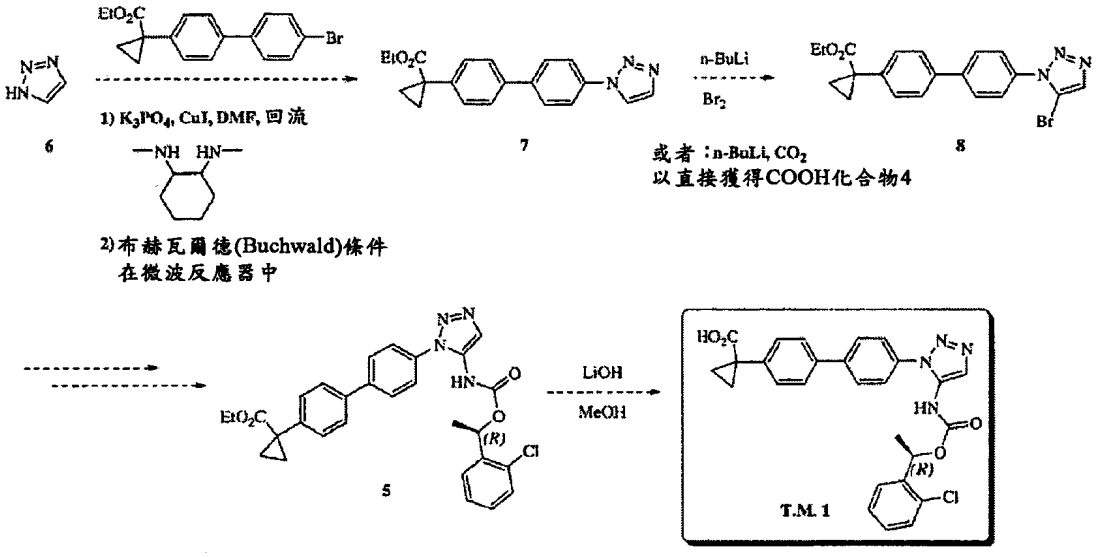
參考文獻1：Chemistry--A European Journal, 9(12), 2770-2774; 2003

製備1,2,3-三唑化合物T.M.1之第一替代路線如下：

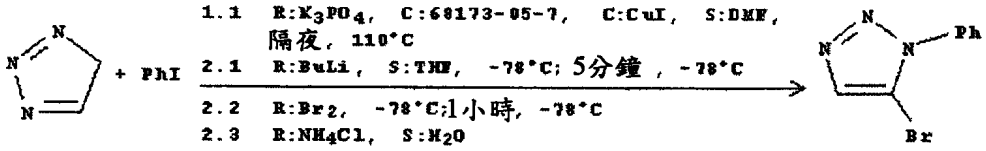


參考文獻2：Organic Process Research & Development, 13(6), 1407-1412; 2009
參考文獻3：Journal of Heterocyclic Chemistry, 24(5), 1275-9; 1987

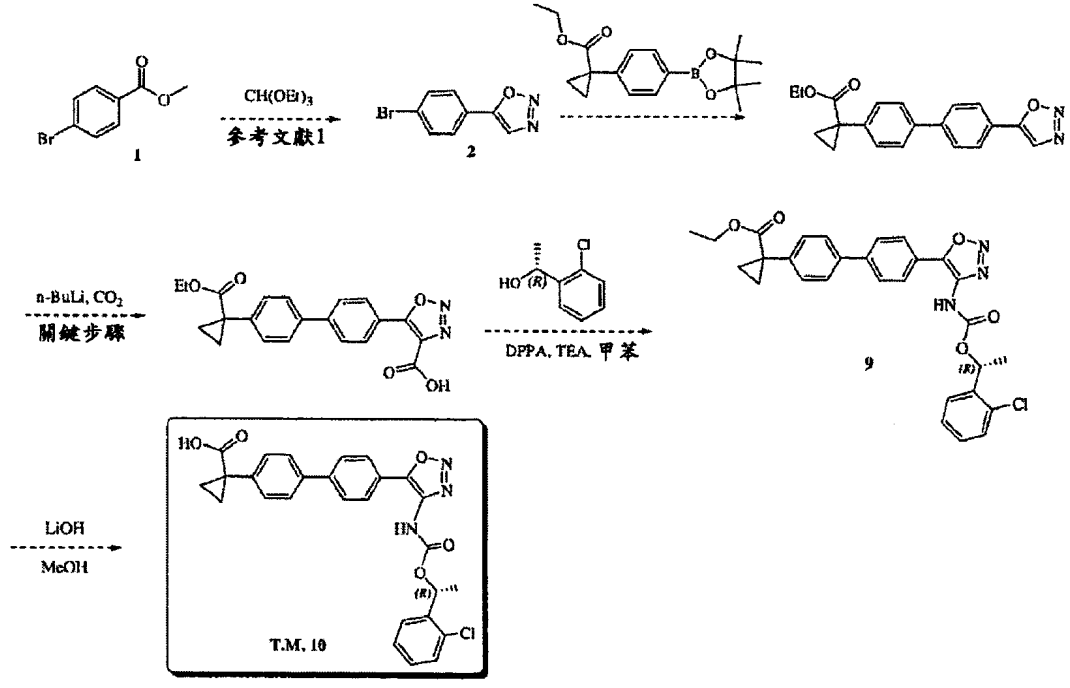
製備1,2,3-三唑化合物T.M.1之第二替代路線如下：



美國專利公開案第2008/0139572號(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成1,2,3-三唑化合物T.M.1：

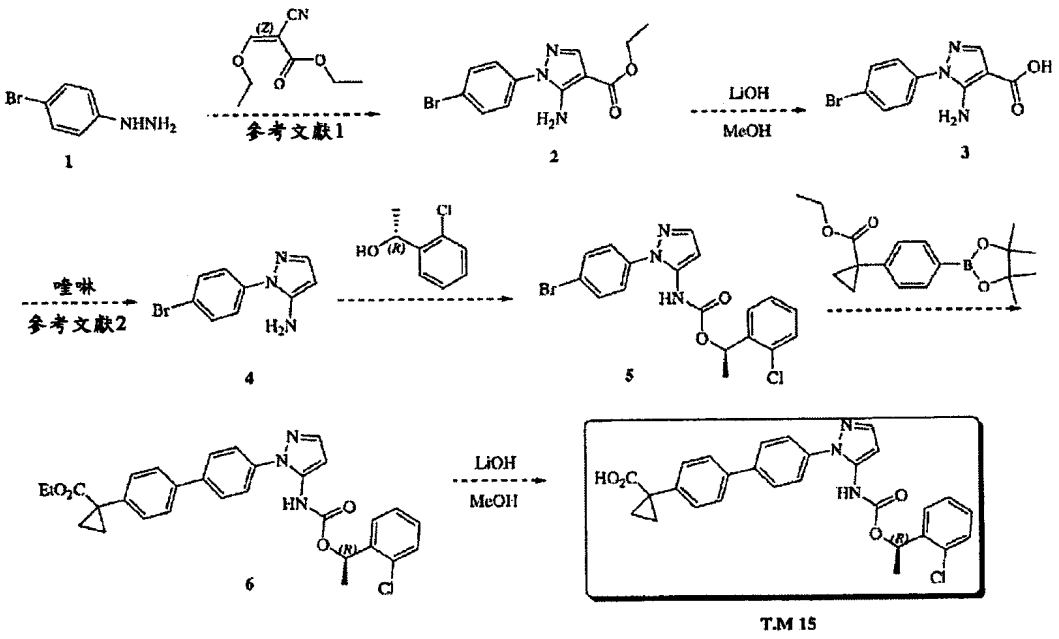


如下製備1,2,3-三唑化合物T.M.10：



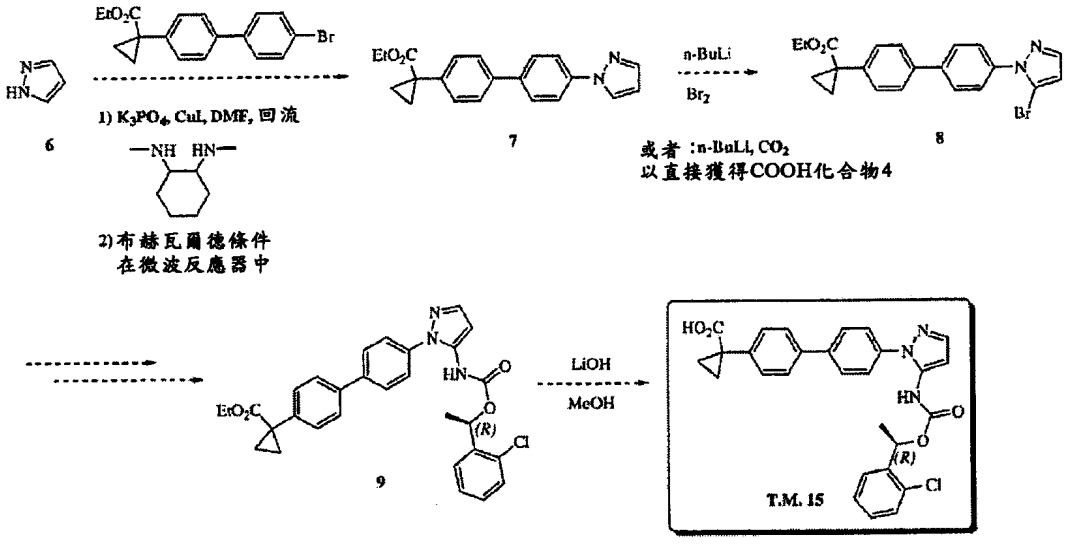
參考文獻1：PCT國際申請案2005084296 (2005年9月15日)

如下製備1,2-吡唑化合物T.M.15：

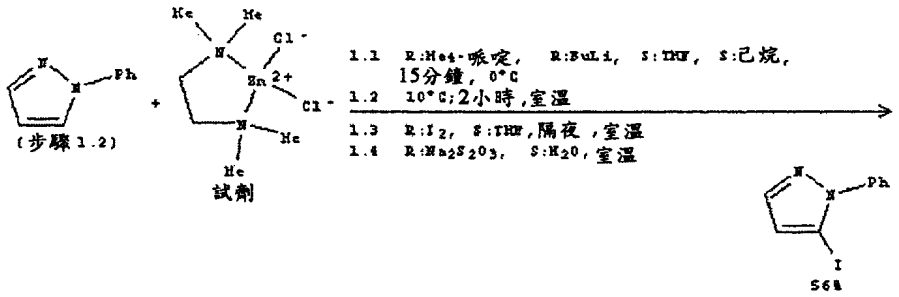


參考文獻1：Heterocyclic Communications, 11(5), 385-388, 2005
參考文獻2：PCT國際申請案2006132811 (2006年12月14日)

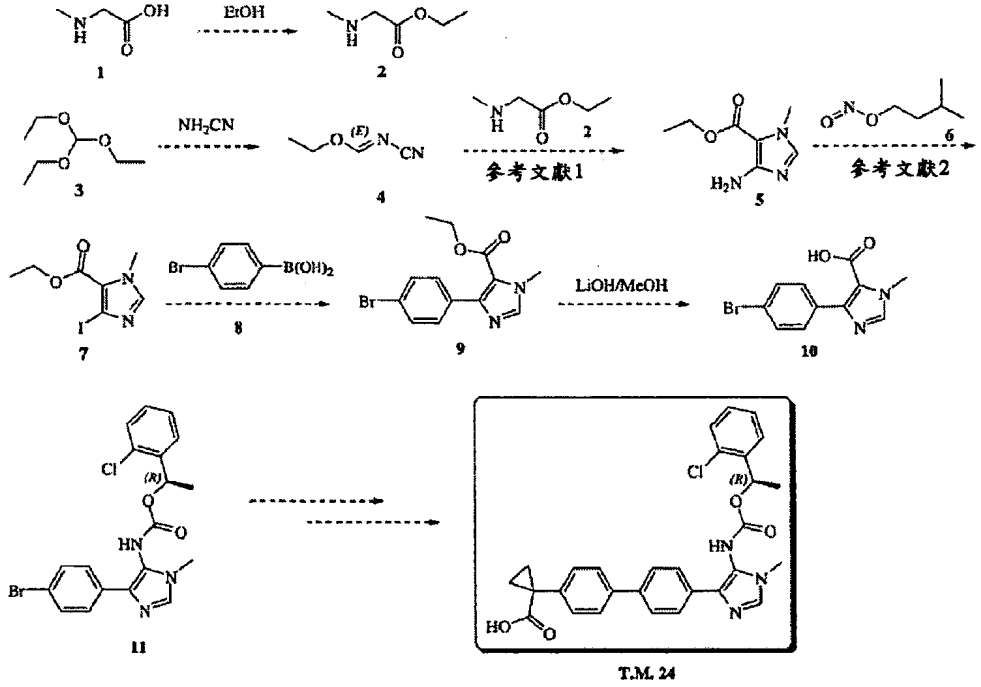
製備1,2-吡唑化合物T.M.15之替代路線如下：



Journal of Organic Chemistry, 73(1), 177-183 (2008)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成1,2吡唑化合物T.M.15：

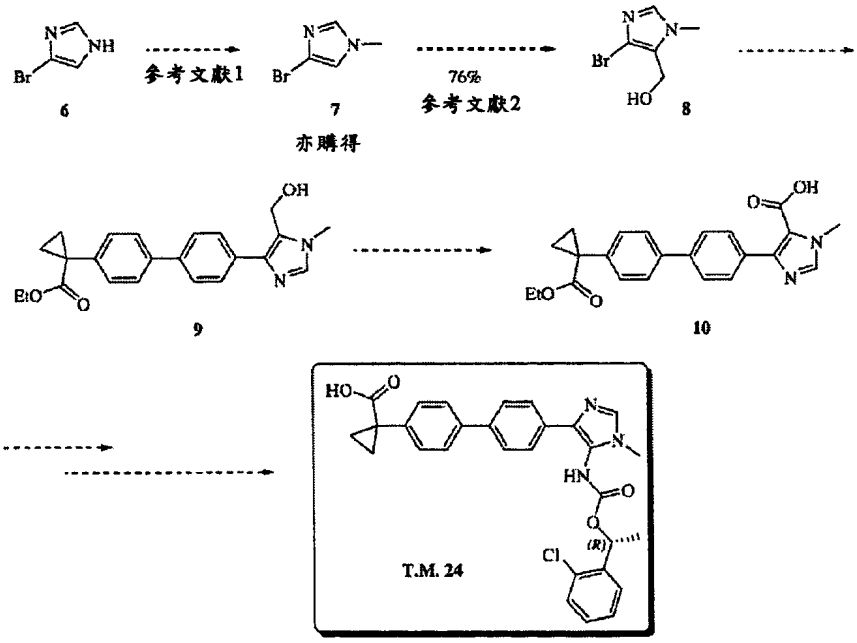


如下製備N-Me咪唑化合物T.M.24：



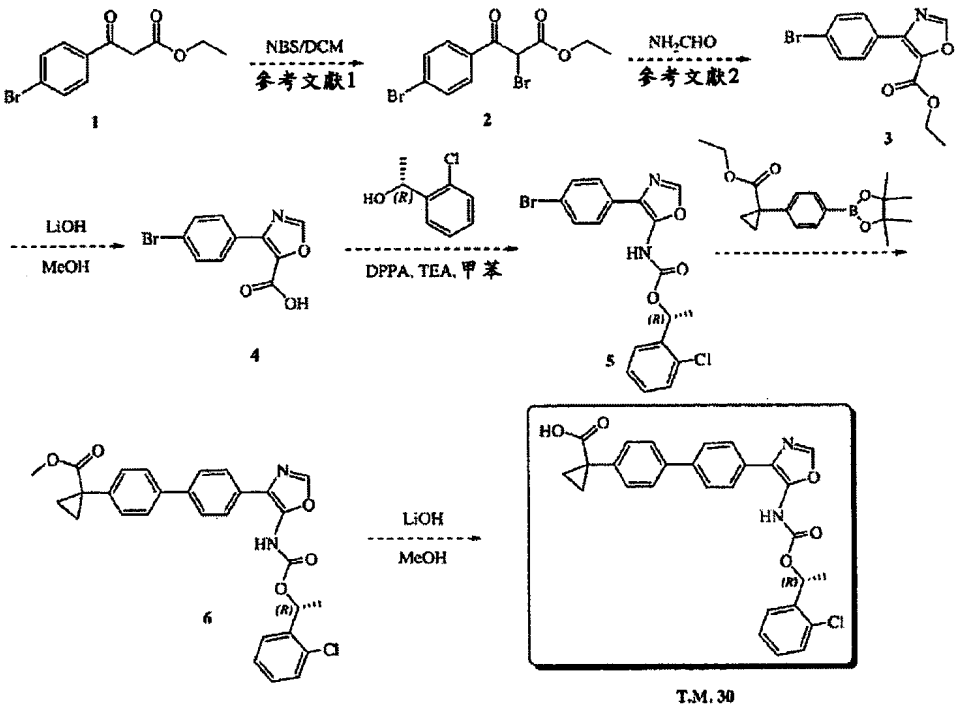
參考文獻1：US 20090275561
參考文獻2：WO2009137454

用於製備N-Me咪唑化合物T.M.24之替代路線如下：



參考文獻1：Synthesis, (10), 767-71; 1988
參考文獻2：Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 42(9), 1784-90; 1994

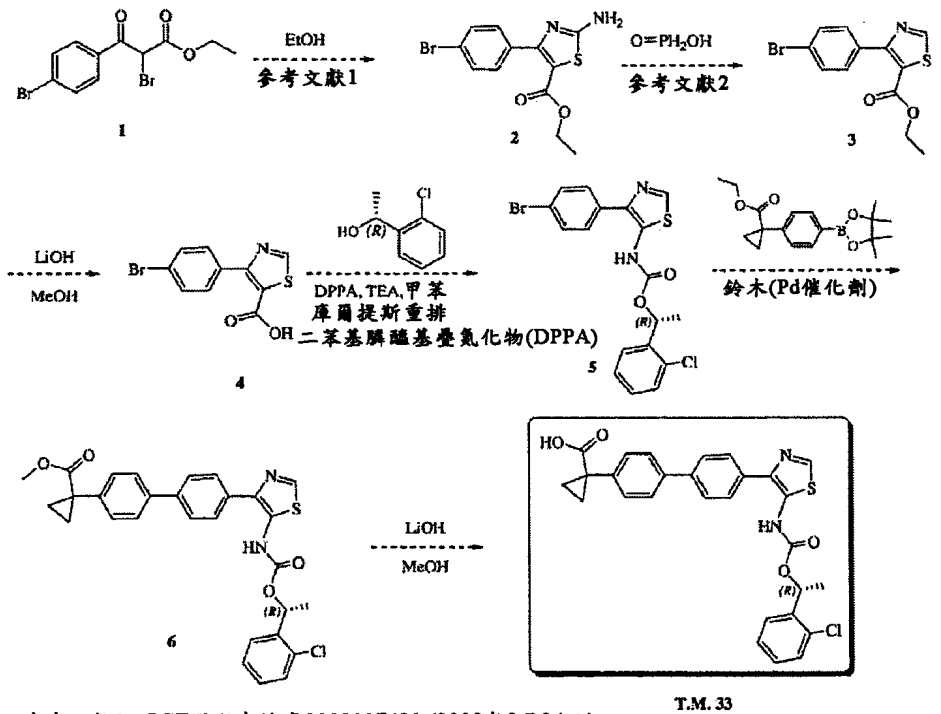
如下製備1,3-噁唑化合物T.M.30：



T.M. 30

參考文獻1：WO2009102318
參考文獻2：Tetrahedron, 66(7), 1465-1471; 2010

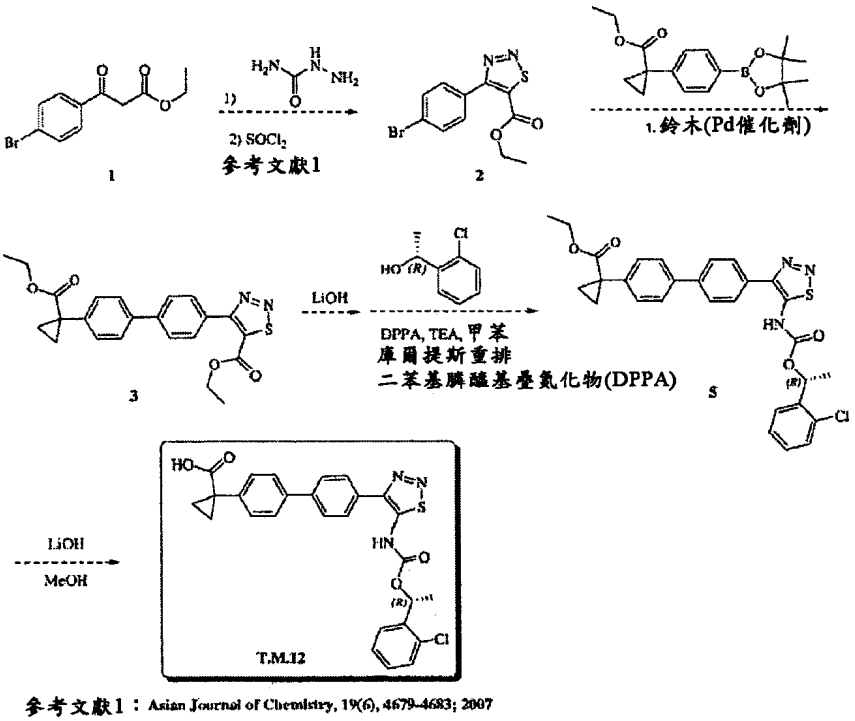
如下製備1,3-噻唑化合物T.M.33：



T.M. 33

參考文獻1：PCT國際申請案2009117421 (2009年9月24日)
參考文獻2：PCT國際申請案2011003065 (2011年1月06日)

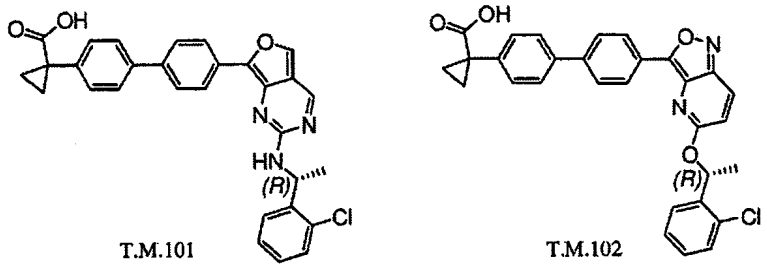
如下製備噻二唑化合物T.M.12：



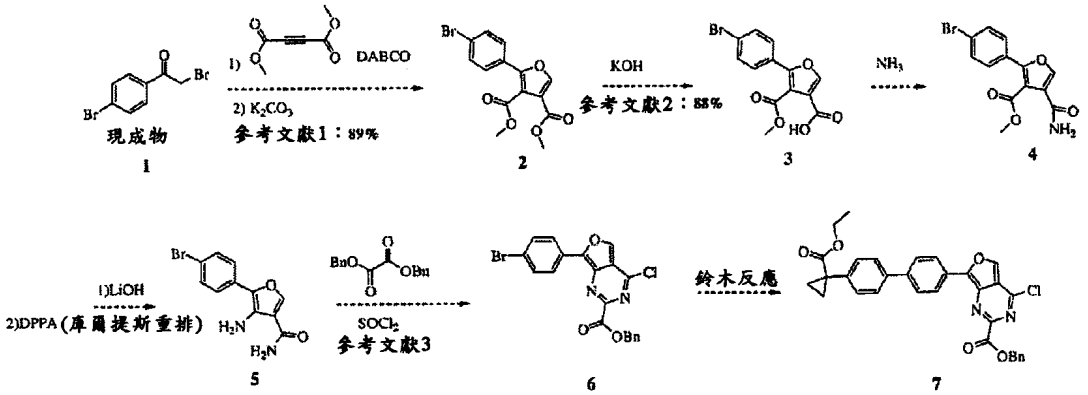
參考文獻1：Asian Journal of Chemistry, 19(6), 4679-4683; 2007

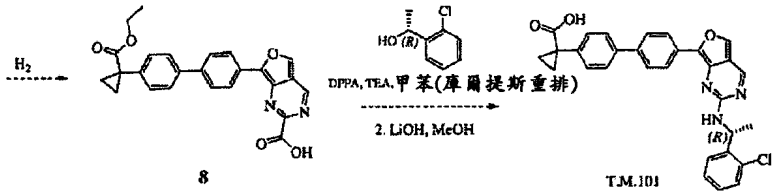
例示性芳族噁唑胺基甲酸酯

根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物。

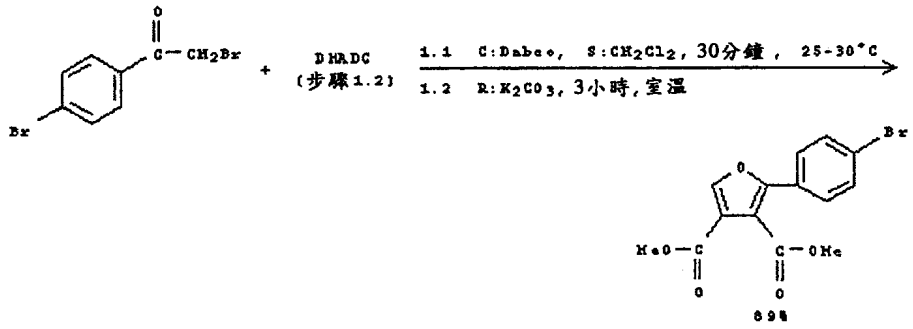


如下製備胺基甲酸酯T.M.101：

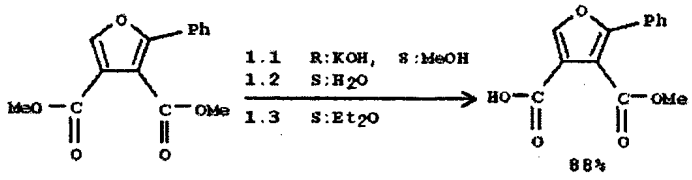




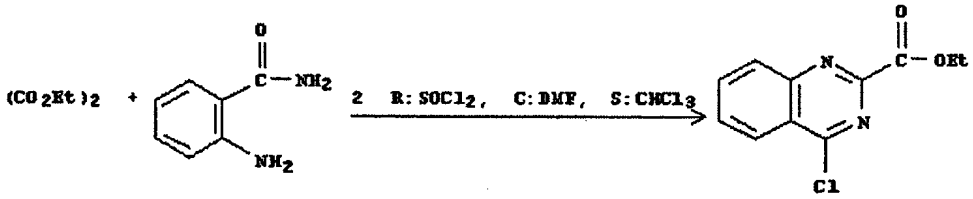
Journal of Organic Chemistry, 70(20), 8204-8207 (2005)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.101：



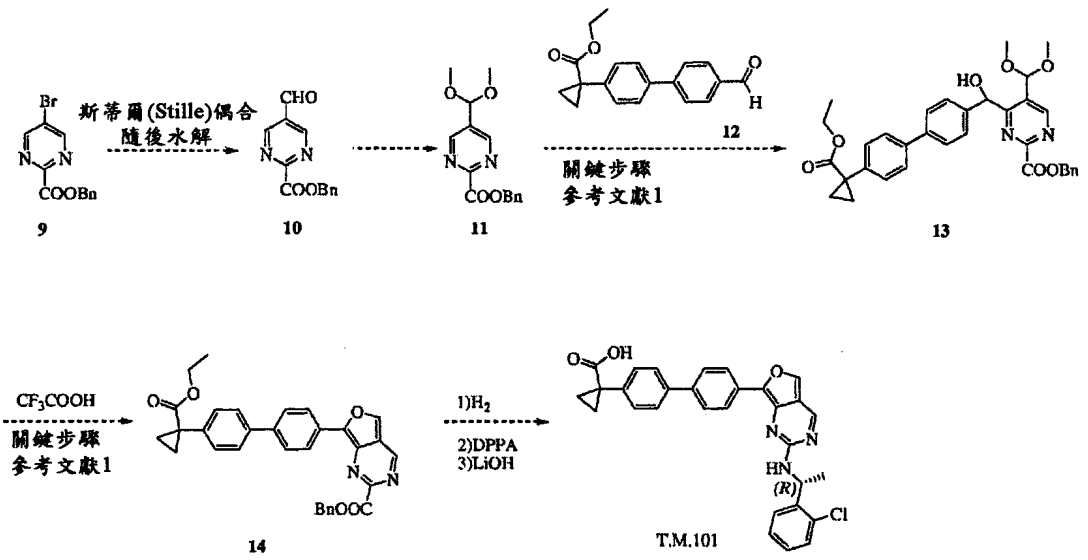
Heterocycles, 55(2), 265-277 (2001)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.101：



PCT國際公開案第2002/076976號(2002年10月03日)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.101：

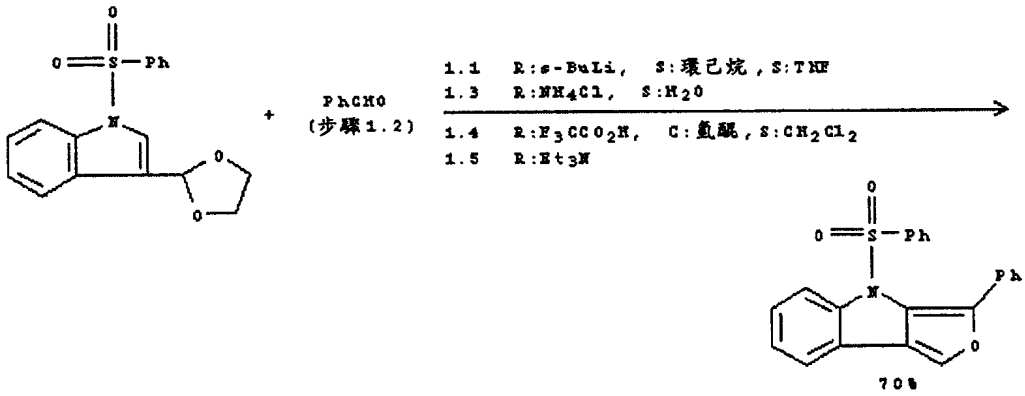


用於製備胺基甲酸酯T.M.101之替代路線如下：

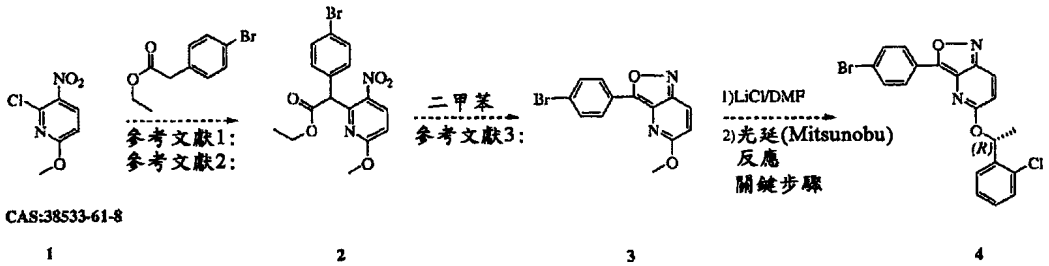


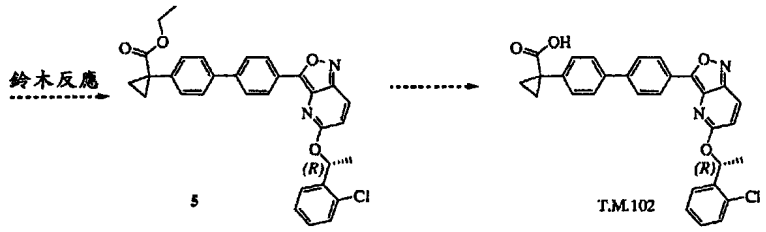
參考文獻1：Journal of Organic Chemistry, 67(3), 1001-1003; 2002

Journal of Organic Chemistry, 67(3), 1001-1003; 2002(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.101。



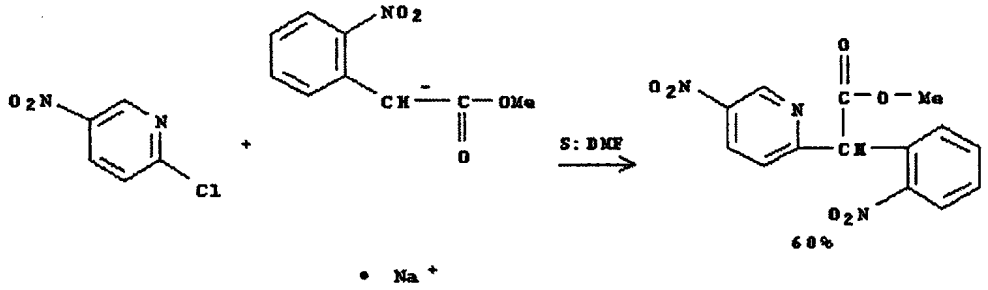
如下製備胺基甲酸酯T.M.102：



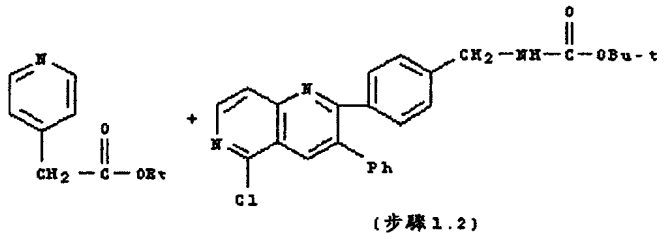


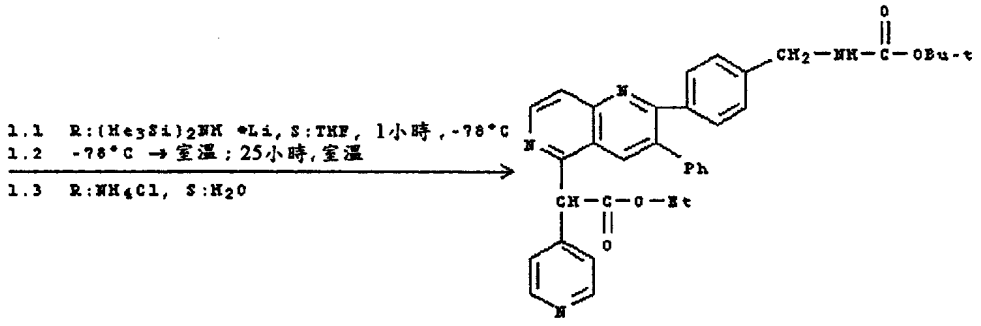
參考文獻1：Zhurnal Organicheskoi Khimii, 24(9), 1806-16; 1988
參考文獻2：PCT國際申請案2010088177 (2010年8月05日)
參考文獻3：Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (23). 2457-9; 1995

Zhurnal Organicheskoi Khimii, 24(9), 1806-16; 1988(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.102。



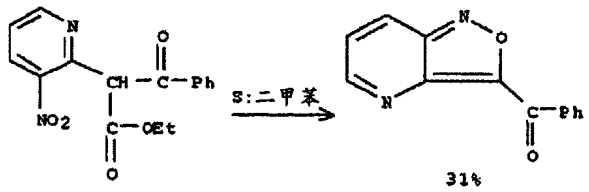
PCT國際公開案2010088177 (2010年8月05日)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.102：



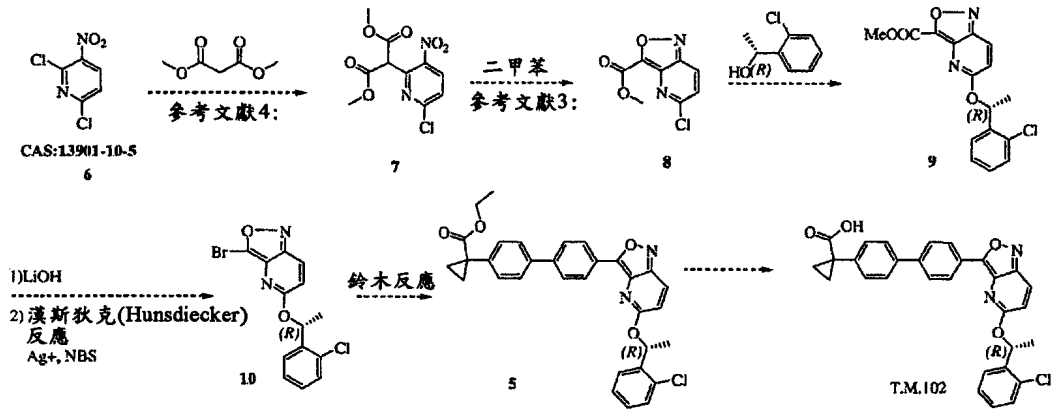


Journal of the Chemical Society, Chemical Communications,

(23), 2457-9; 1995(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.102：

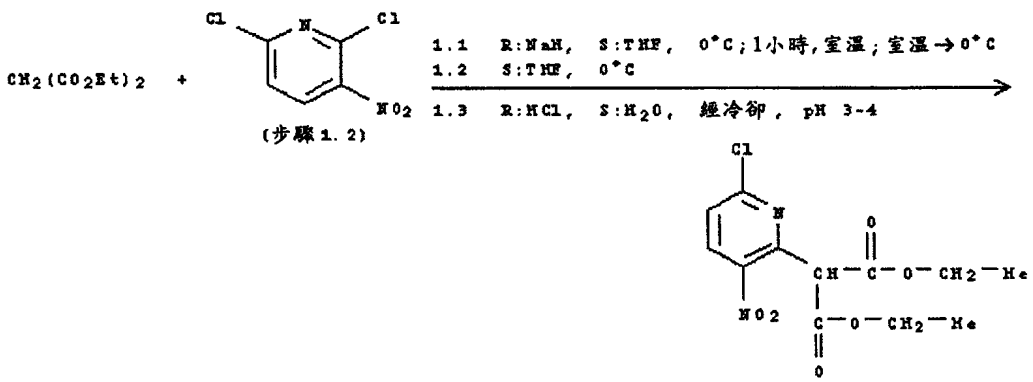


用於合成胺基甲酸酯T.M.102之替代路線如下：



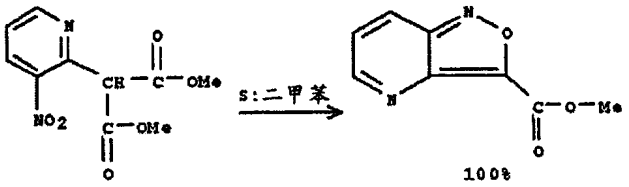
參考文獻3：Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (23), 2457-9; 1995
參考文獻4：發明專利申請公開說明書101704815 (2010年5月12日)

發明專利申請公開說明書101704815 (2010年5月12日)(其內容以全文引用之方式併入本文)中所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.102。



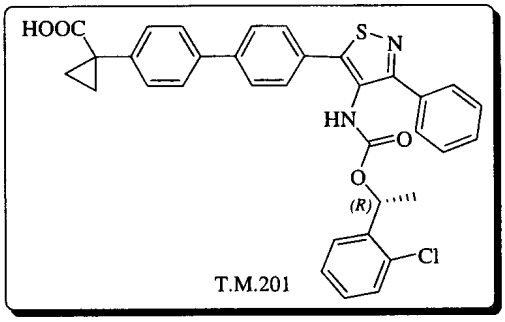
Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (23), 2457-9; 1995(其內容以全文引用之方式併入本文)中

所述之所選方法係用於合成胺基甲酸酯化合物T.M.102。

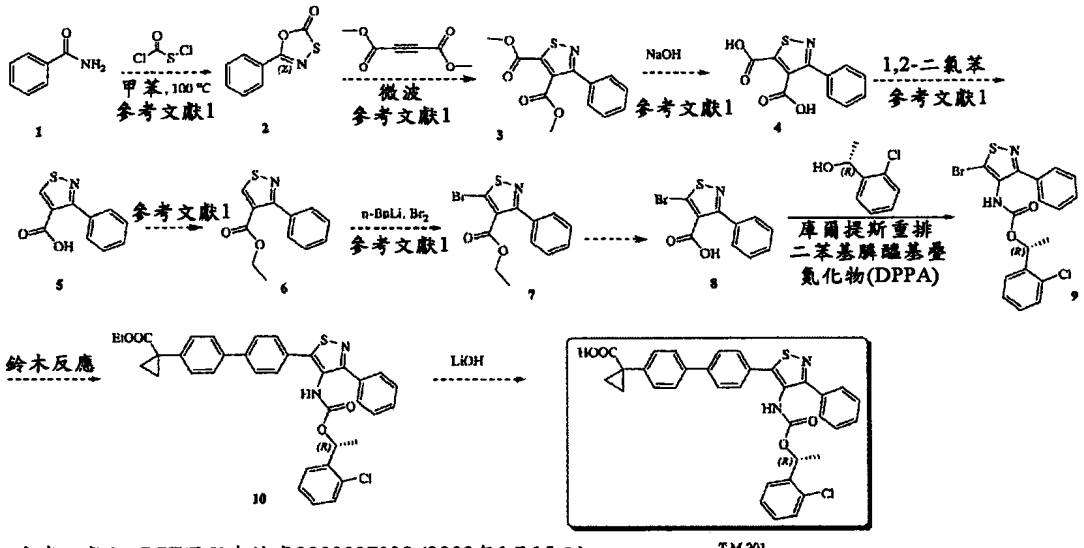


例示性苯基經取代之噻唑

根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物。



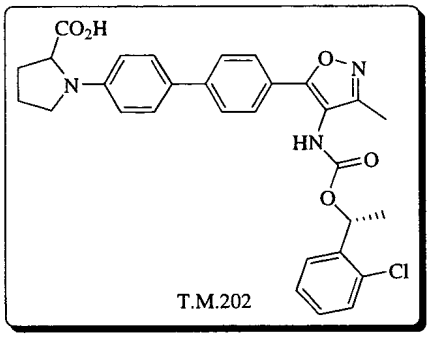
如下製備苯基經取代之噻唑T.M.201：



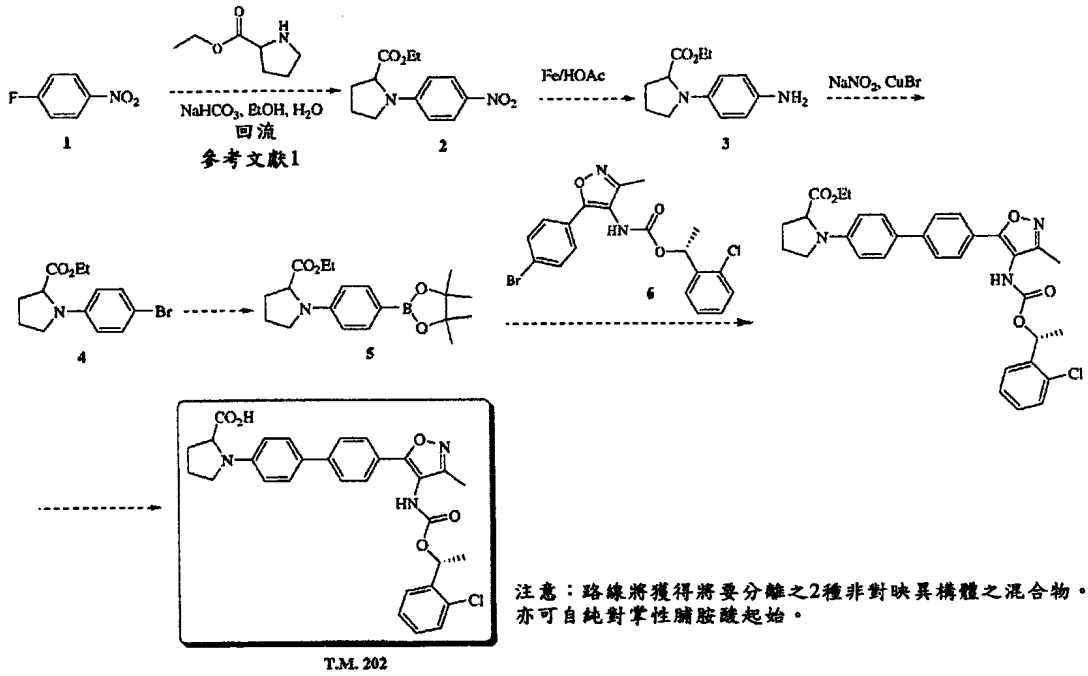
參考文獻1：PCT國際申請案2009007098 (2009年1月15日)

例示性末端脯胺酸羧酸

根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物。



如下製備末端脯胺酸羧酸T.M.202：

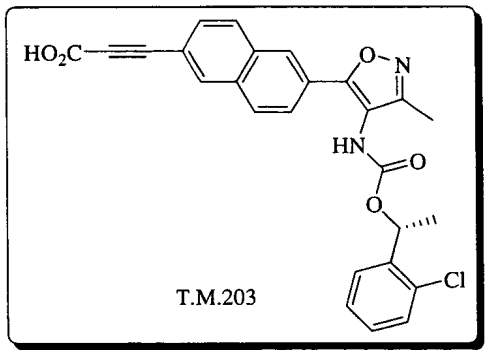


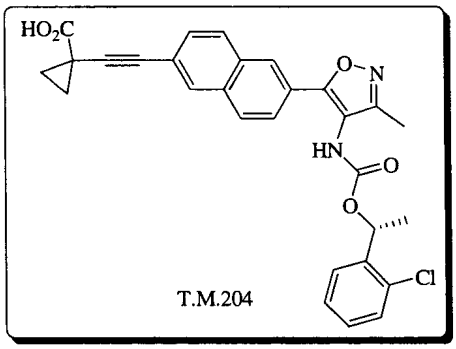
注意：路線將獲得將要分離之2種非對映異構體之混合物。亦可自純對掌性脯胺酸起始。

參考文獻1：Organic Letters, 9(19), 3853-3855; 2007

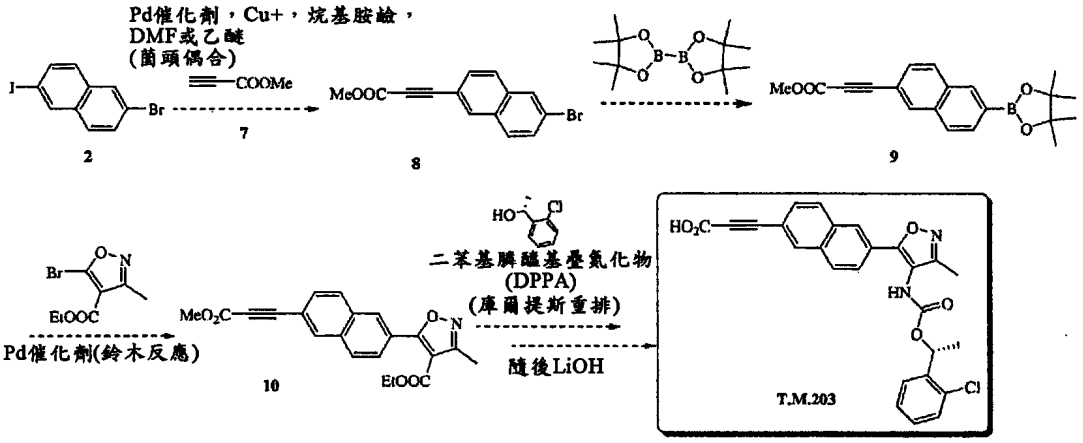
例示性萘基-乙炔連接子化合物

根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物。

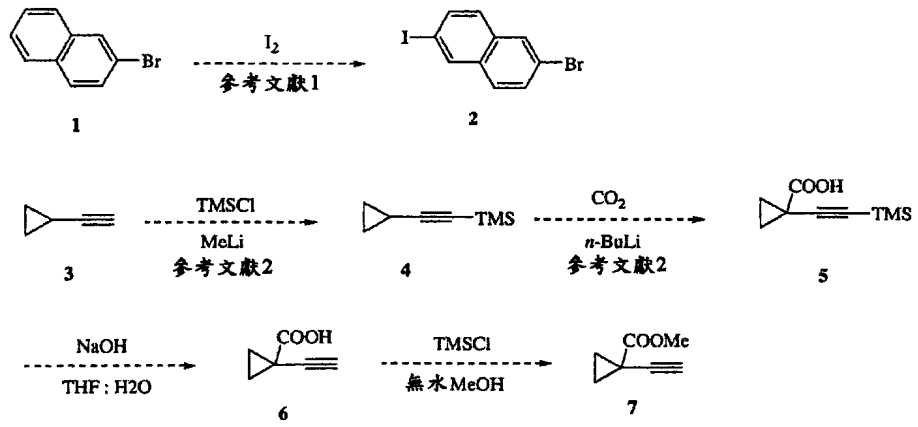




如下製備萘基-乙炔連接子化合物T.M.203：



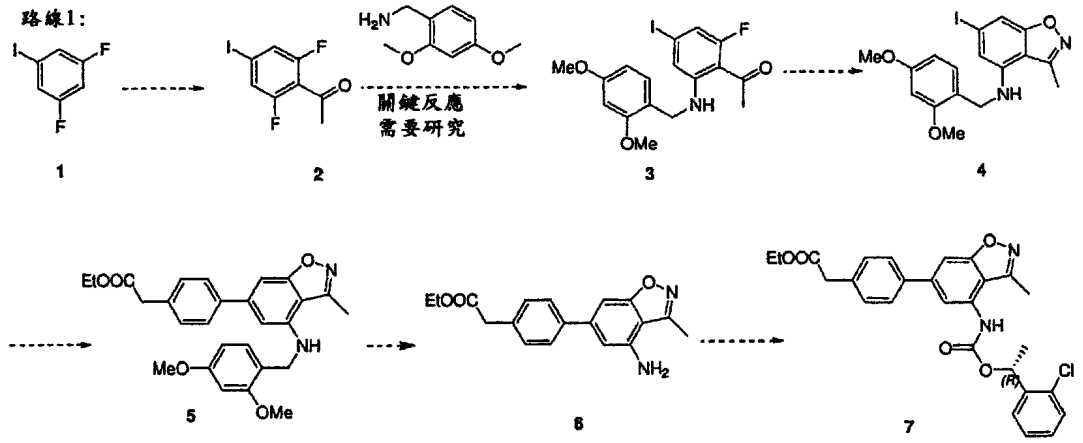
如下製備萘基-乙炔連接子化合物T.M.204：

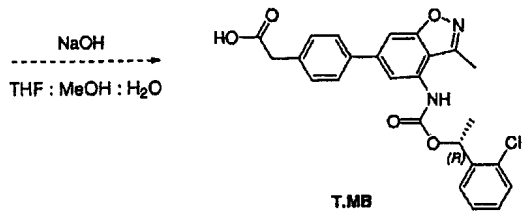


參考文獻1：Synthetic Communications, 31(20), 3059-3068; 2001
參考文獻2：Synthesis, (23), 3967-3973; 2010

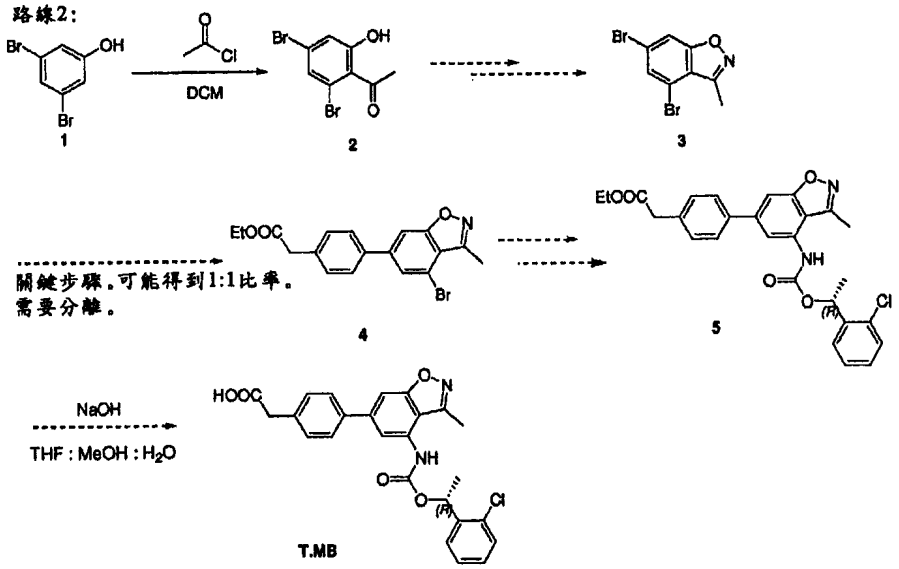
例示性苯并噁唑化合物

如下製備苯并噁唑化合物T.MB：



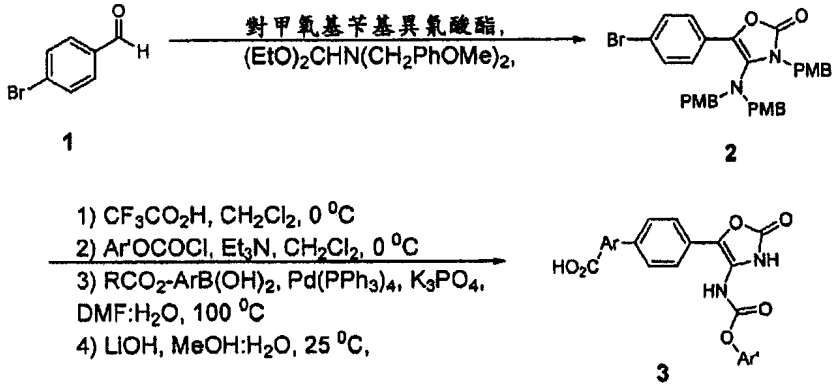


苯并噁唑化合物T.MB之替代合成如下：



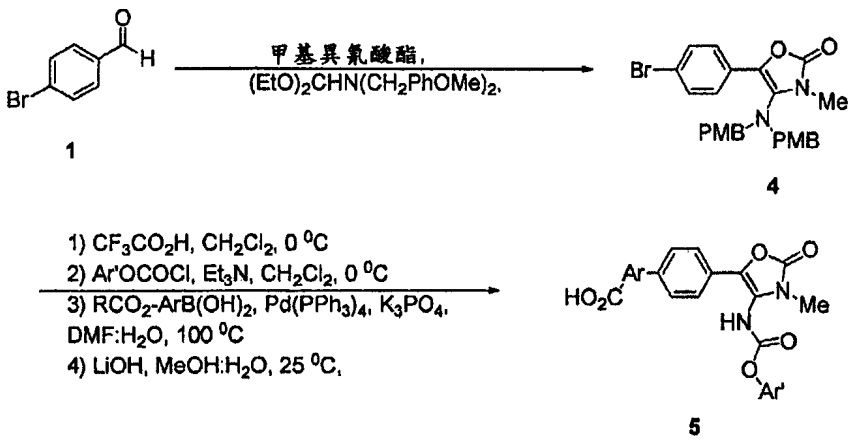
例示性噁唑-2[3*H*]-酮化合物

噁唑-2-3[*H*]-酮化合物可製備如下：



參考文獻：Chemische Berichte, 1970, 第103卷, 第236-244頁。

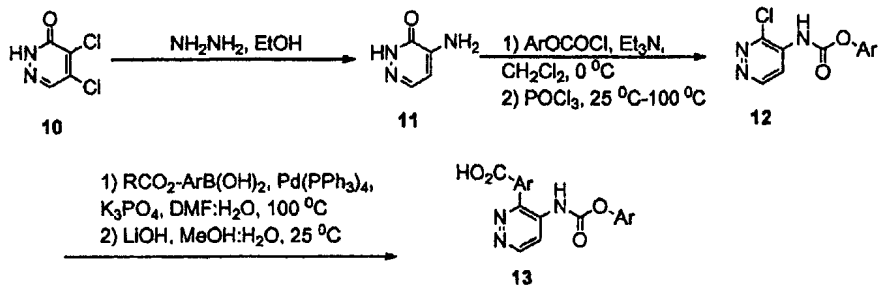
3-甲氧基噁唑-2-3[H]-酮化合物可製備如下：



參考文獻：Chemische Berichte, 1970, 第103卷, 第236-244頁。

例示性噠嗪化合物

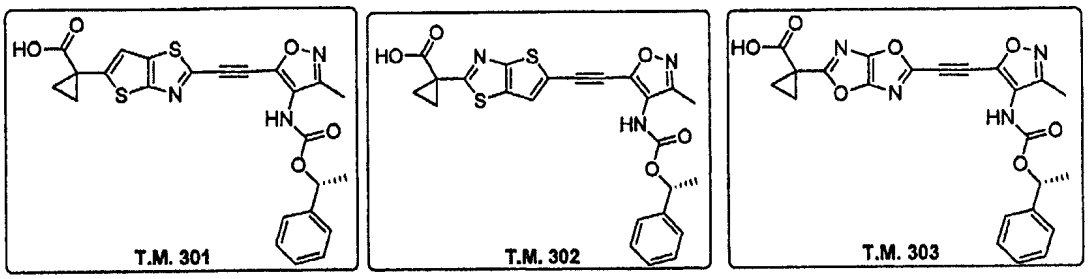
噠嗪化合物可製備如下：



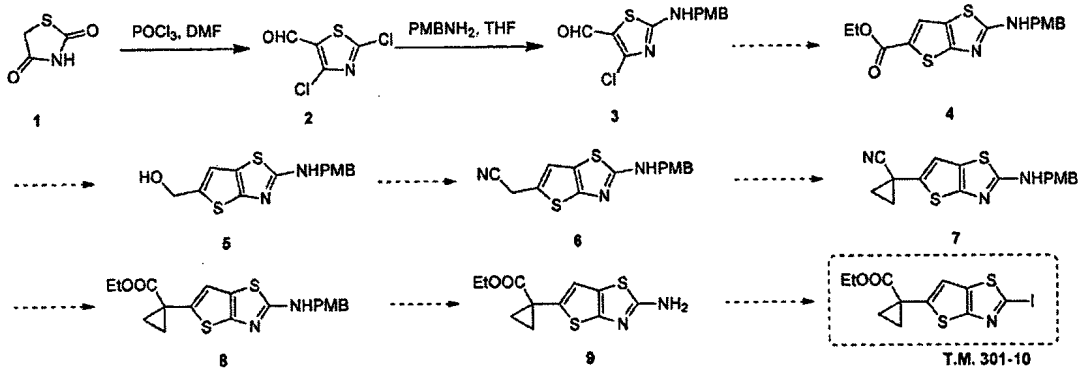
參考文獻：Chemistry Letters, (1), 54-55; 2001.

例示性雜雙環-乙炔化合物

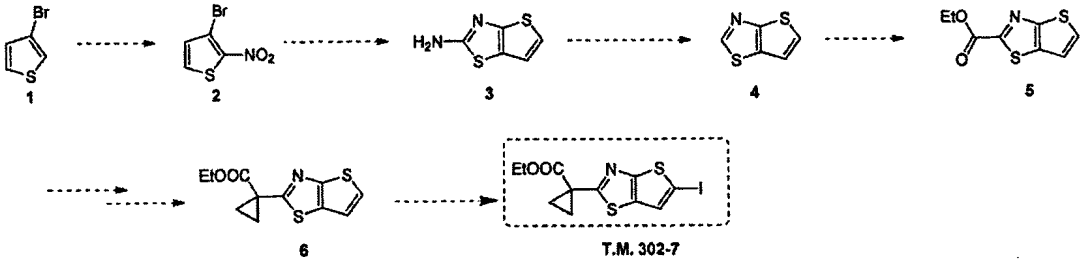
可根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物：



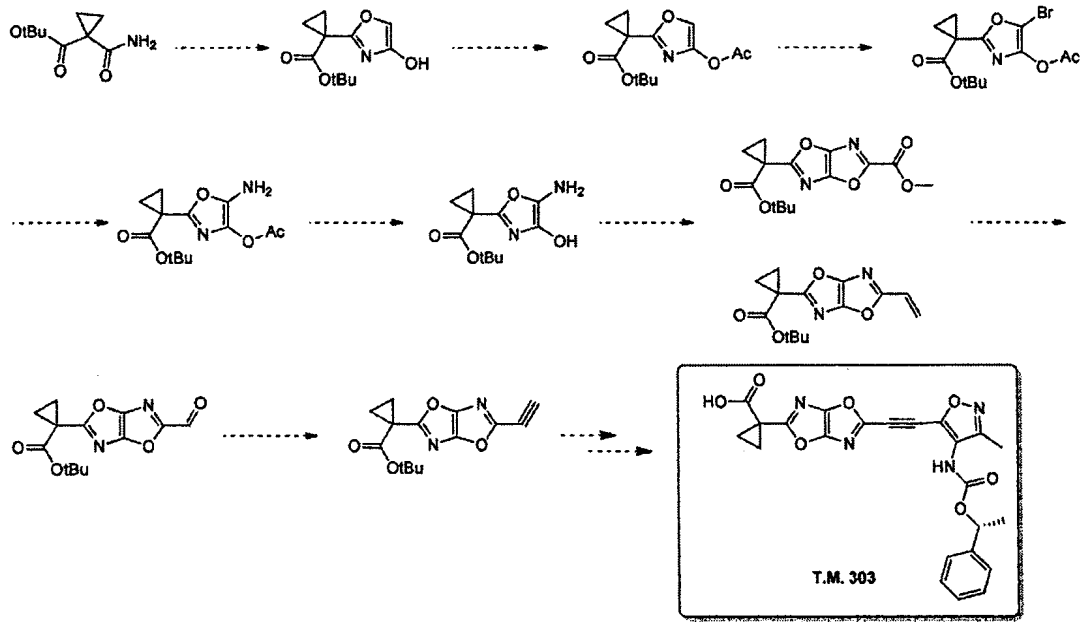
可使用如下合成流程製備化合物T.M. 301：



可使用如下合成流程製備化合物T.M. 302：

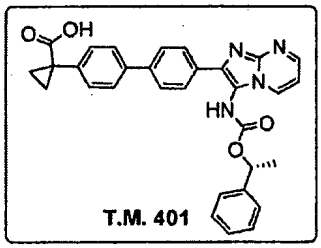


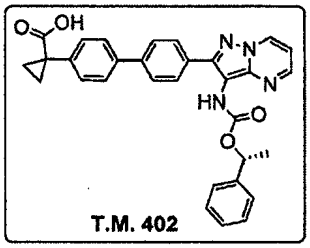
可使用如下合成流程製備化合物T.M. 303：

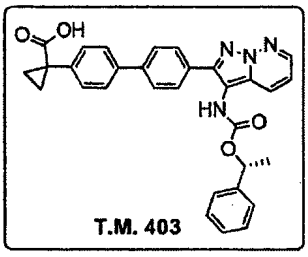


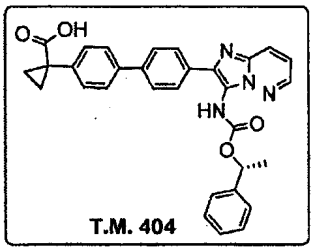
例示性5,6-稠合雜雙環化合物

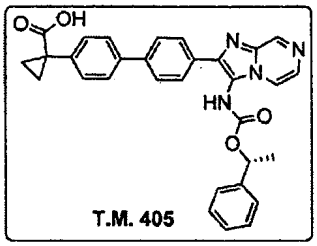
可根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)化合物：


T.M. 401

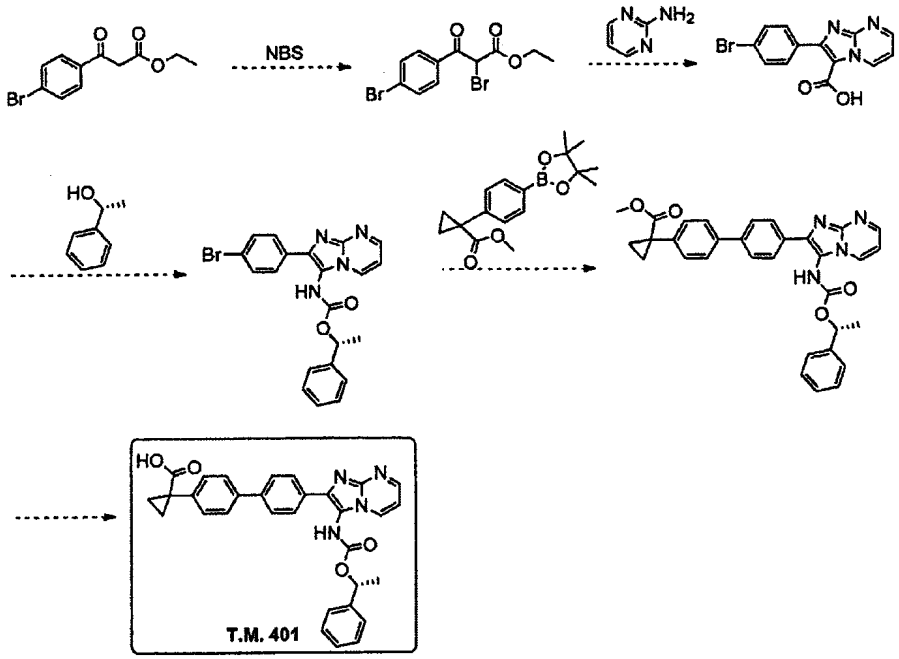

T.M. 402


T.M. 403

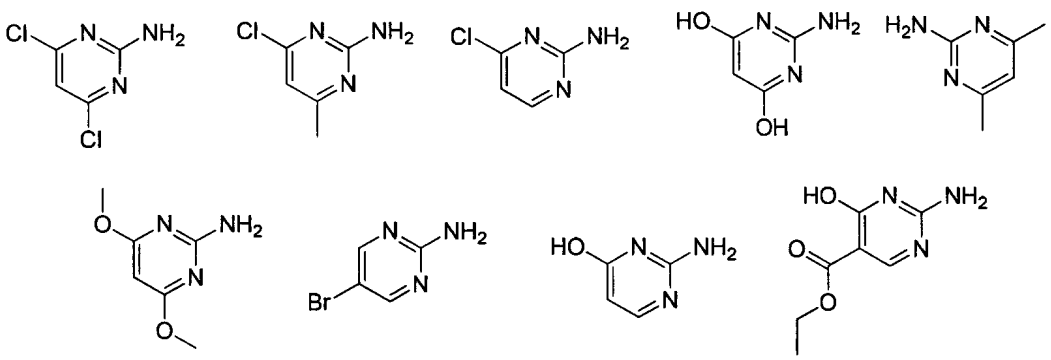

T.M. 404


T.M. 405

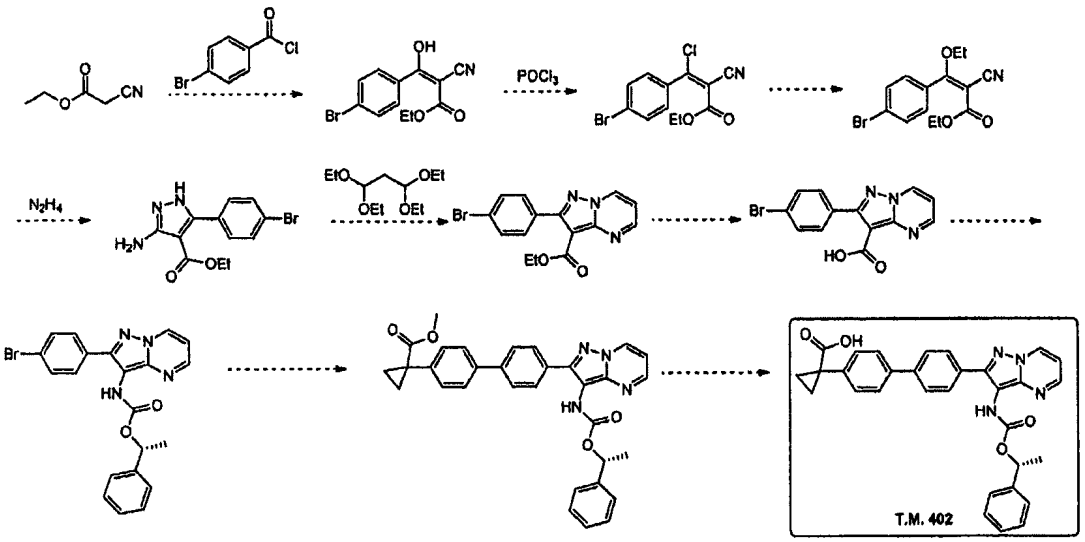
可藉由如下合成流程製備咪唑并嘧啶化合物T.M. 401：



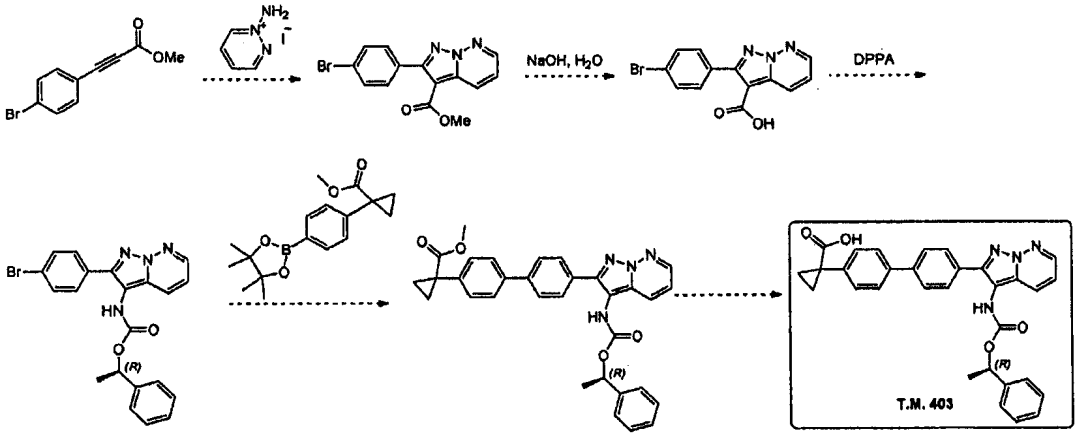
可用於合成中之經取代之嘧啶類似物包含：



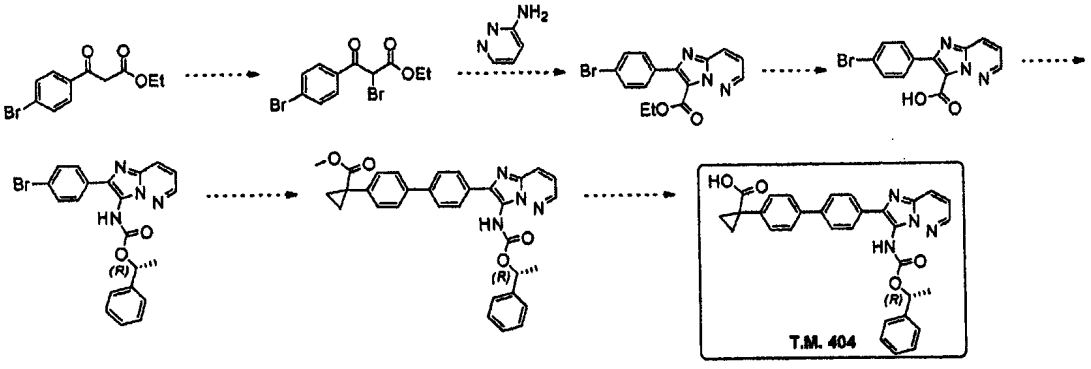
可藉由如下合成流程製備吡唑并嘧啶化合物T.M. 402：



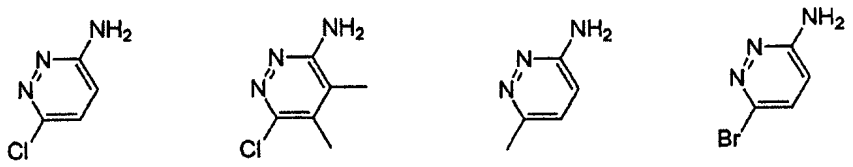
可藉由如下合成流程製備吡唑并噠嗪化合物T.M. 403：



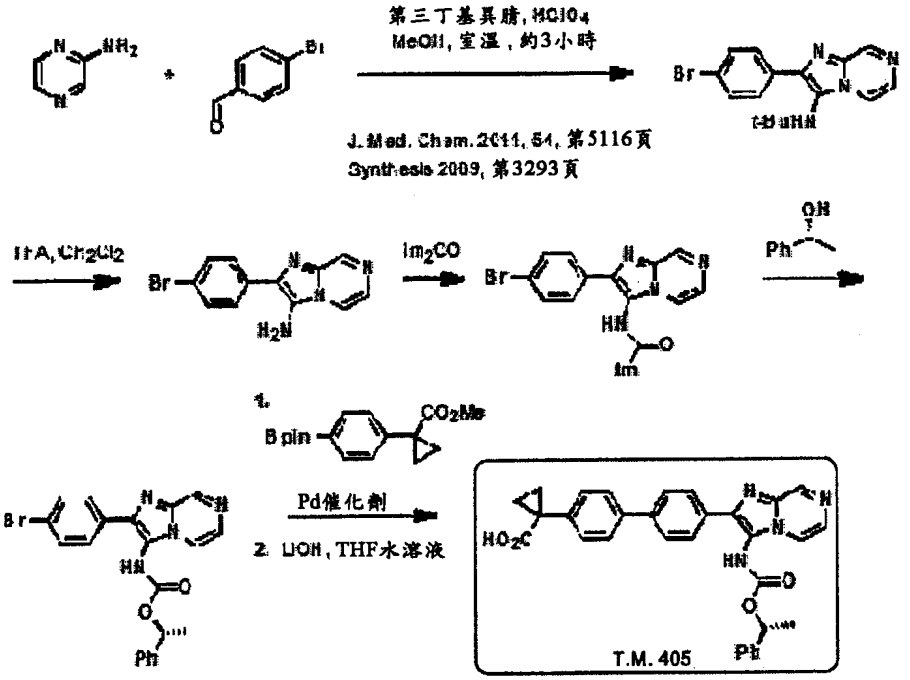
可藉由如下合成流程製備咪唑并噠嗪化合物T.M. 404：



可用於合成中之經取代之胺基噠嗪包含：

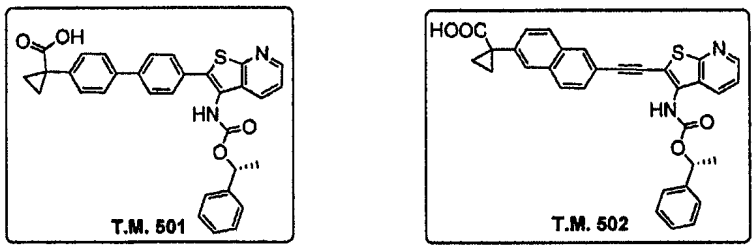


可藉由如下合成流程製備咪唑并吡嗪化合物T.M. 405：

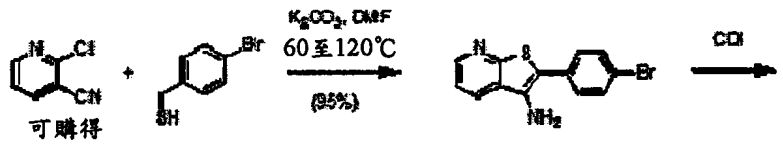


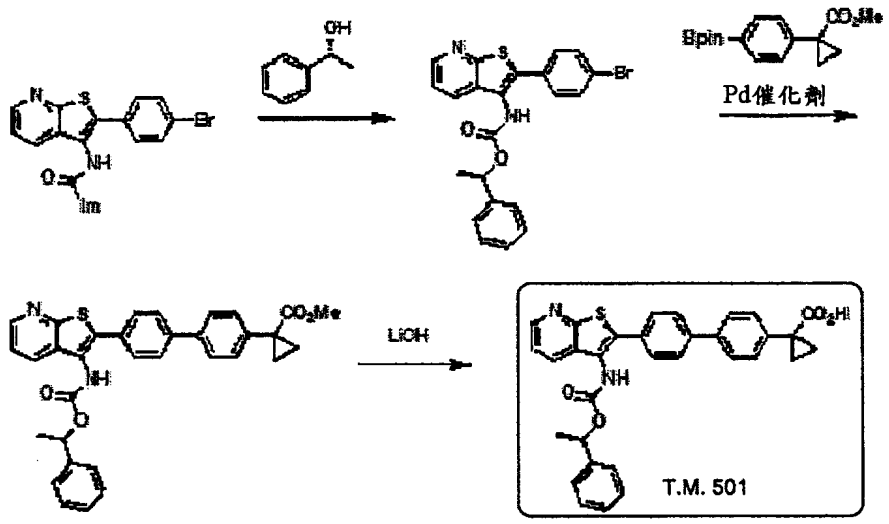
噻吩并吡啶化合物之例示性合成

可根據下文呈現之各種反應流程製備以下例示性式(I)之噻吩并吡啶化合物：

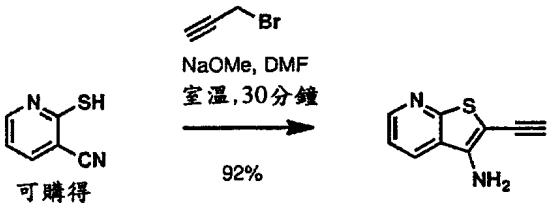


用於合成T.M. 501之替代合成流程如下：





用於合成T.M. 502之替代合成流程如下：



Journal fur Praktische Chemie 1992, 334, 第483頁

例示性式(I)化合物

在一些實施例中，式(I)化合物係選自由如表1中所列出之以下化合物：

表1.

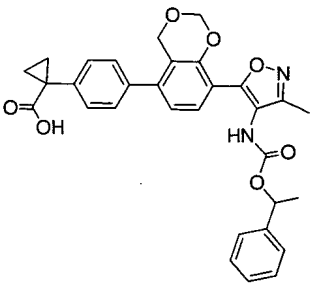
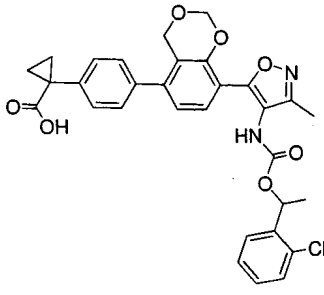
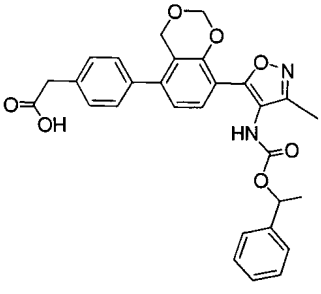
		

表1.

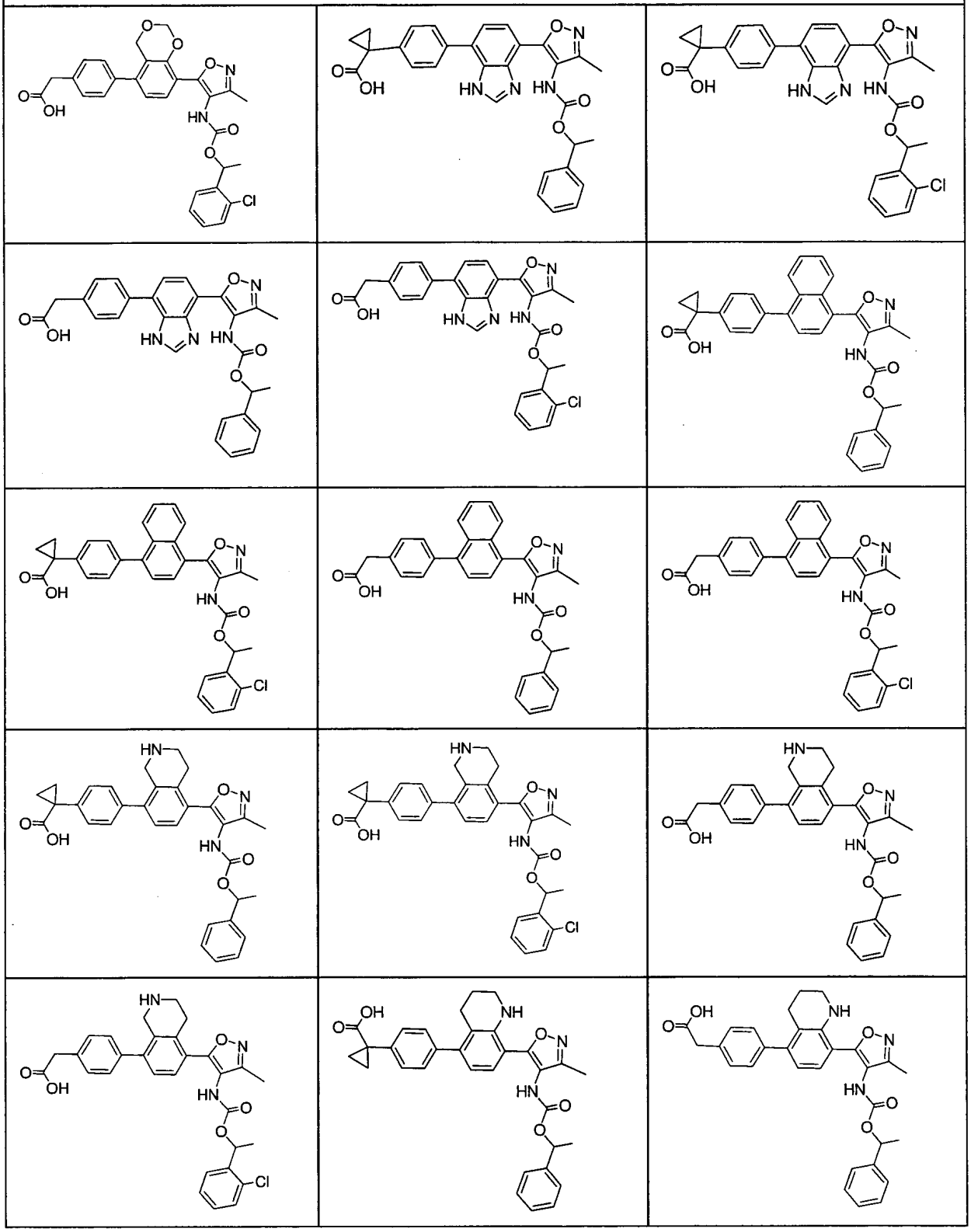


表1.

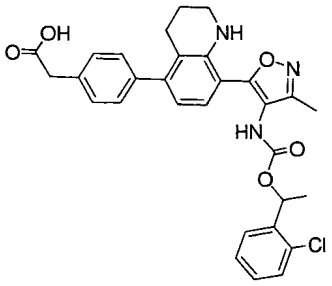
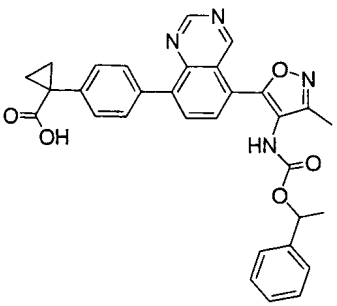
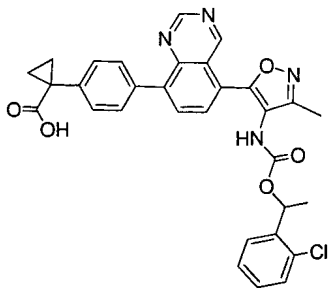
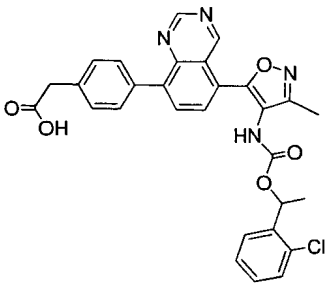
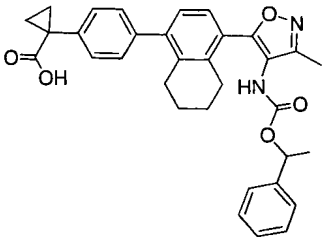
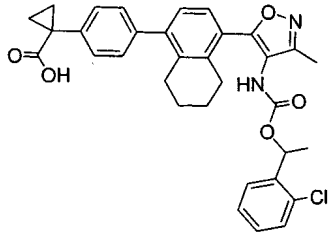
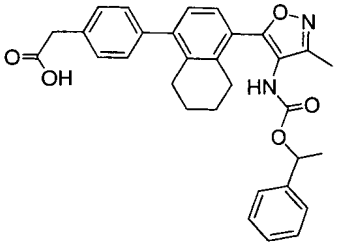
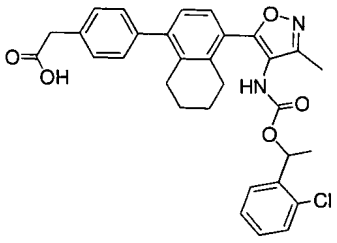
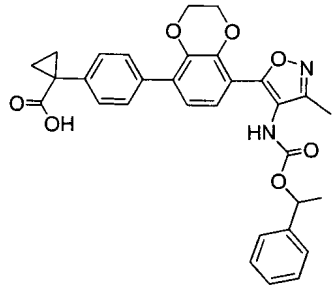
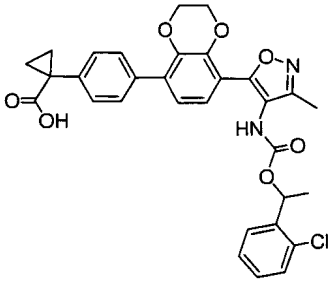
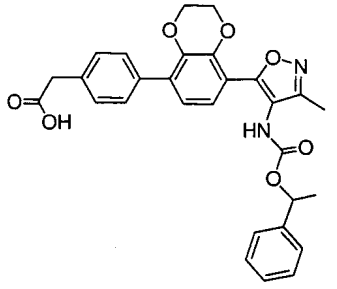
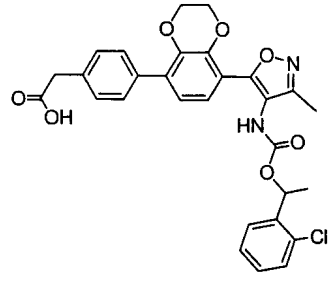
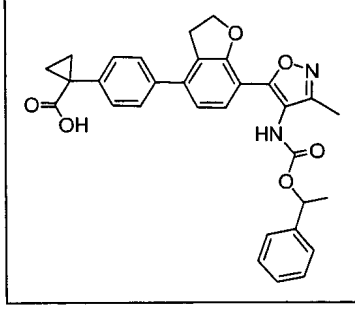
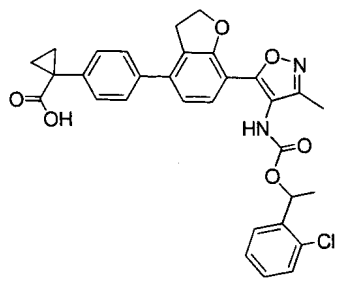
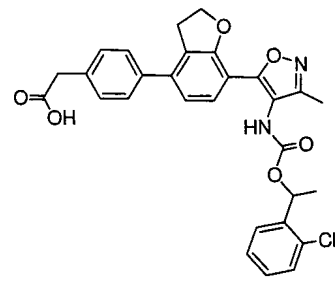
		
		
		
		
		

表1.

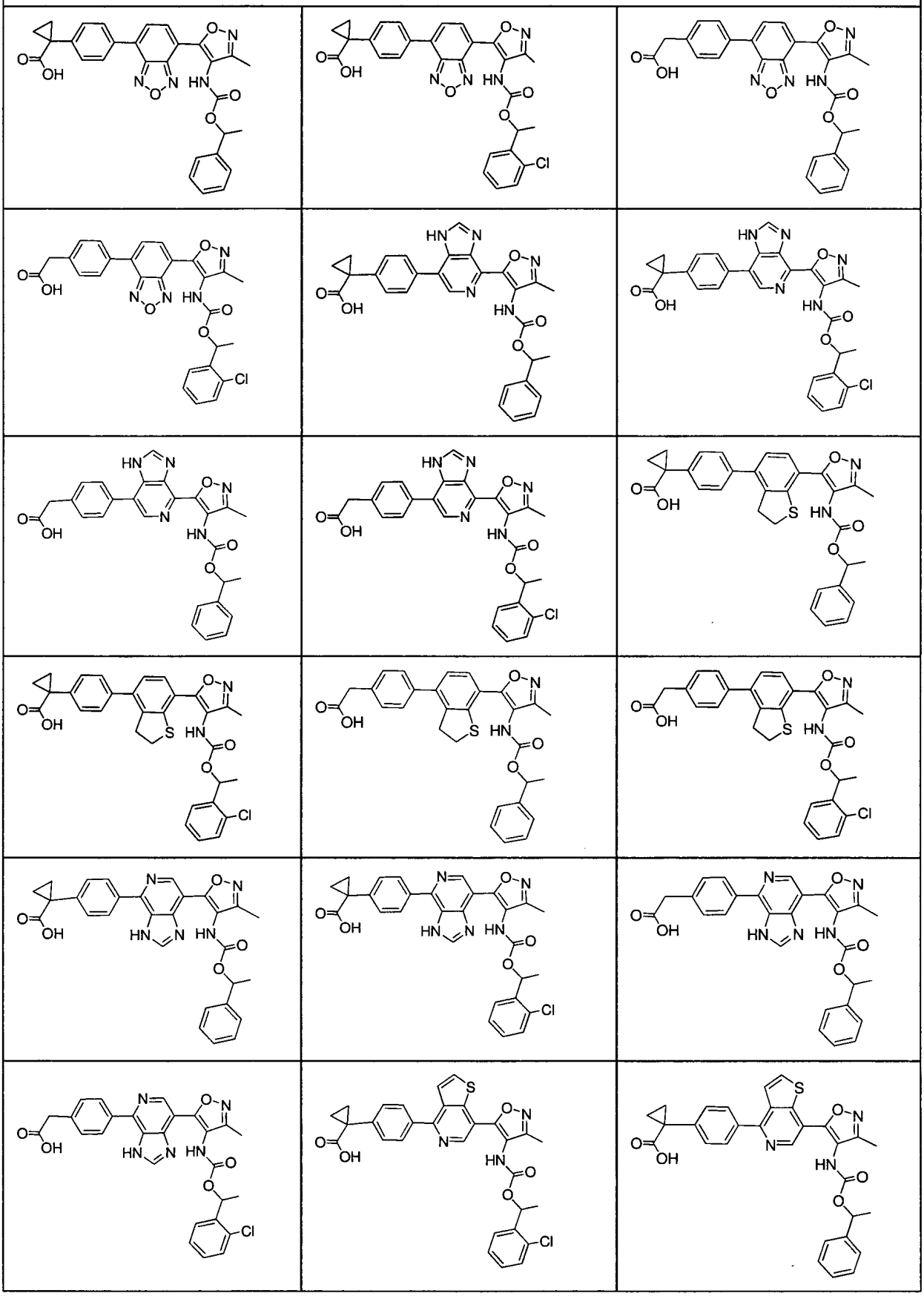


表1.

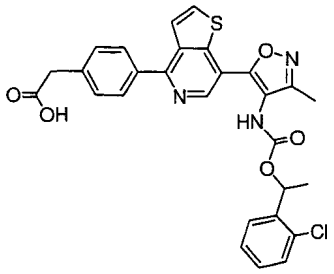
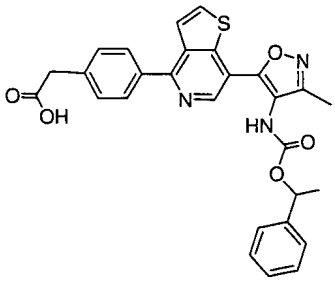
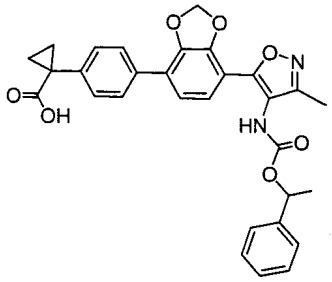
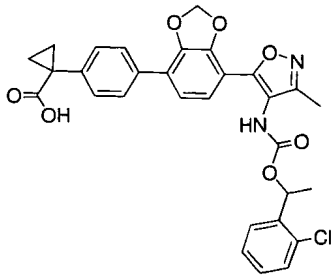
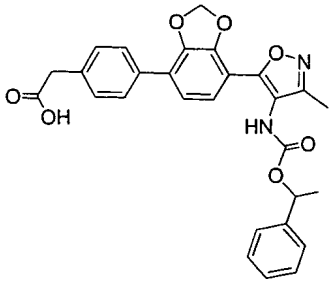
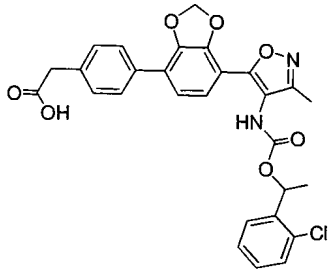
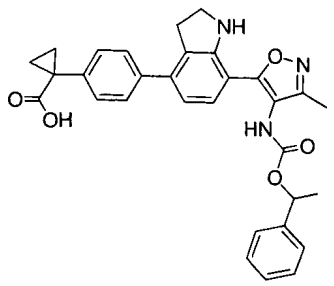
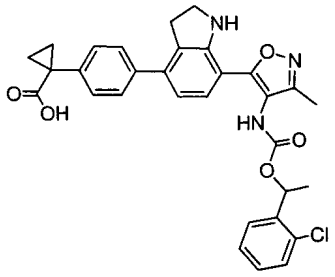
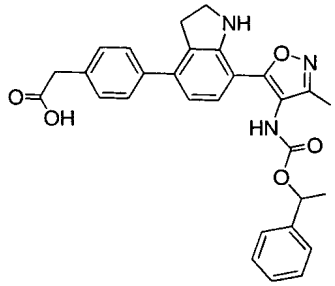
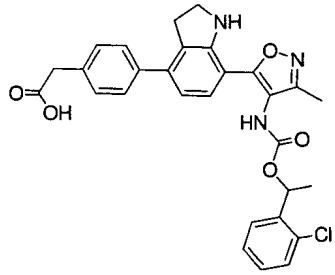
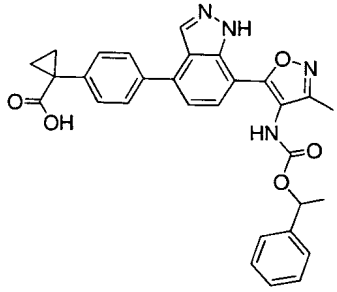
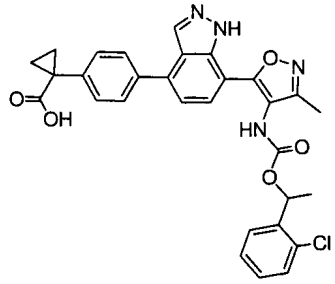
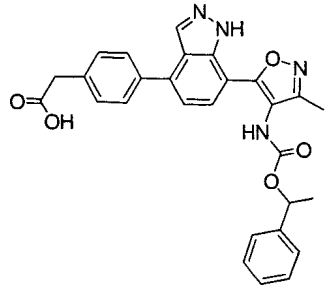
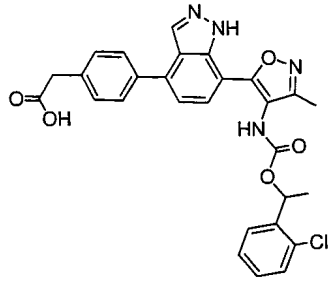
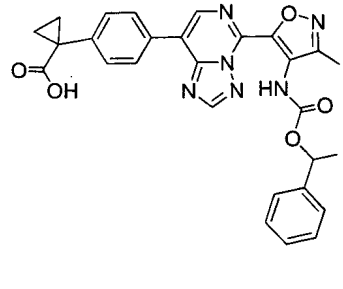
		
		
		
		
		

表1.

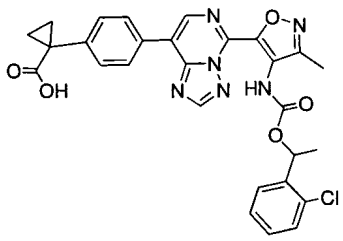
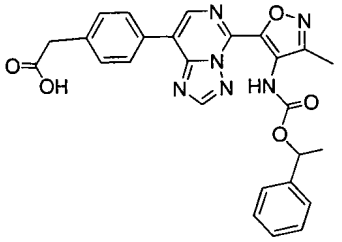
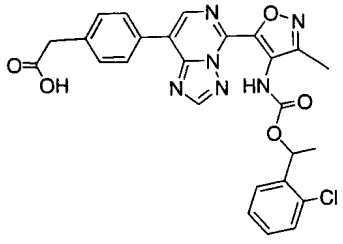
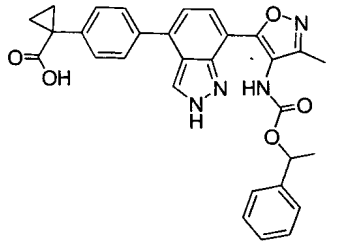
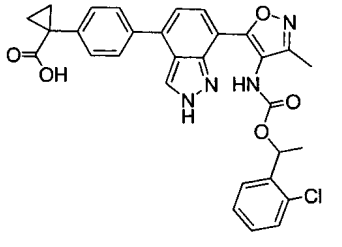
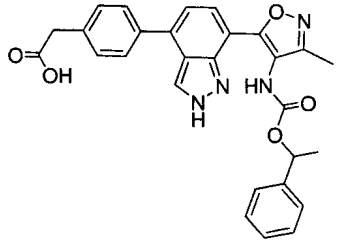
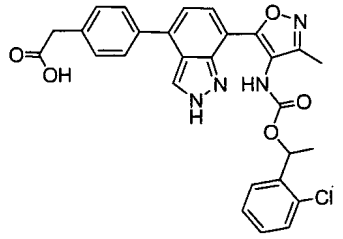
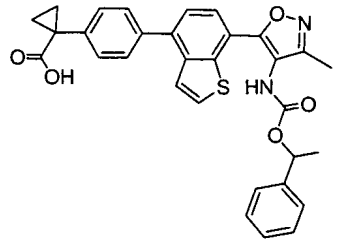
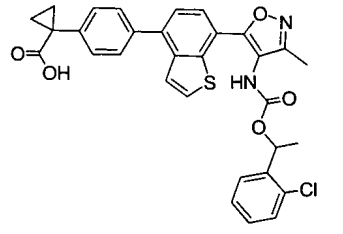
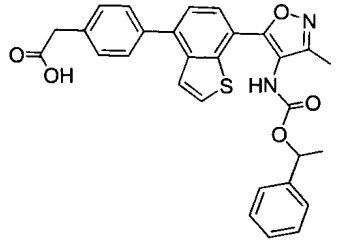
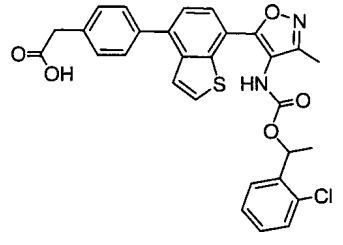
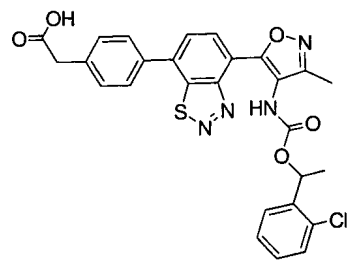
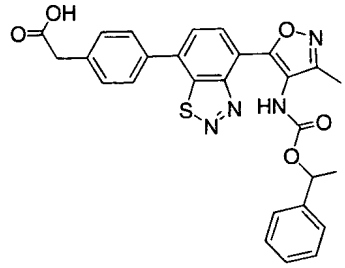
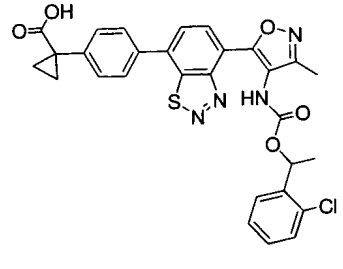
		
		
		
		
		
		

表1.

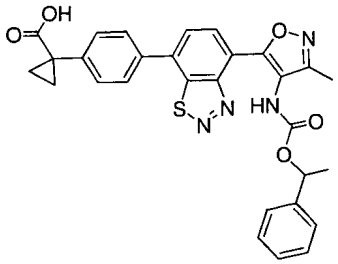
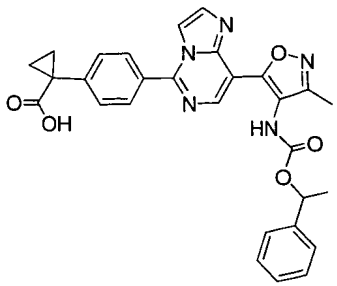
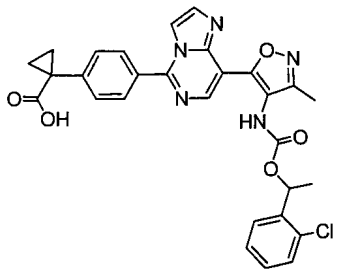
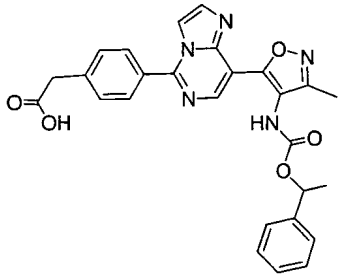
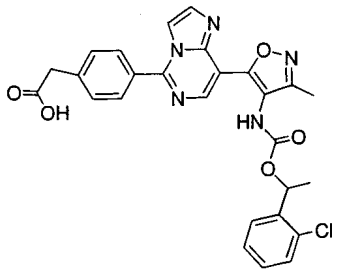
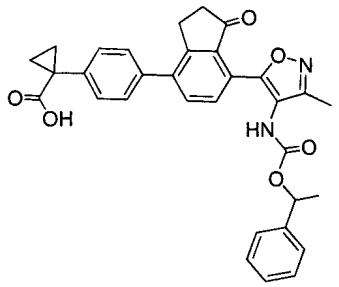
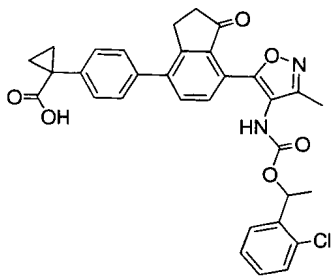
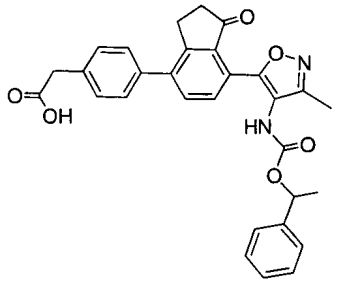
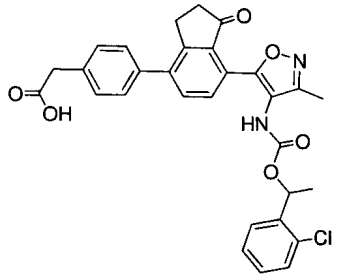
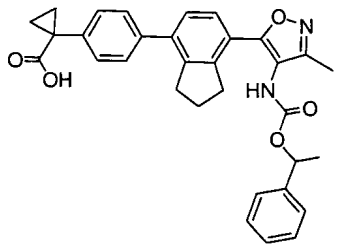
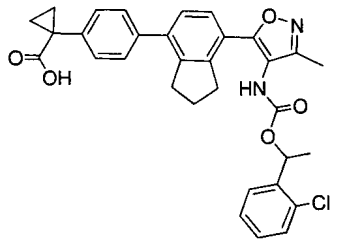
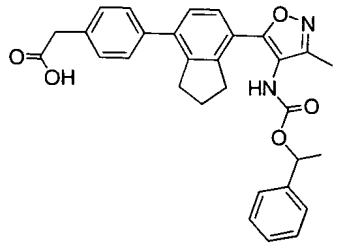
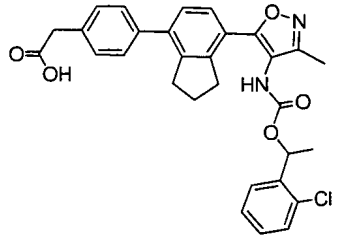
		
		
		
		
		

表1.

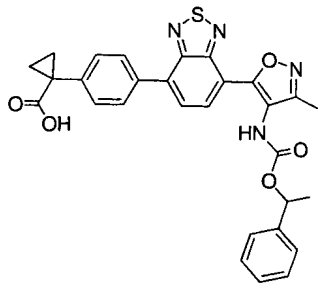
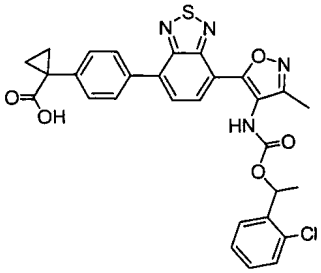
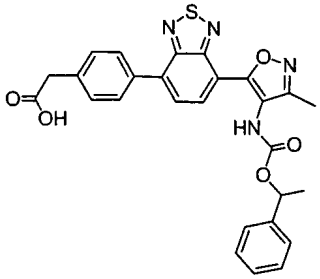
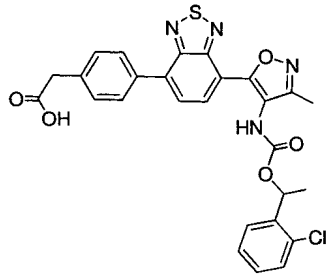
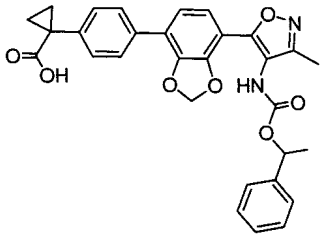
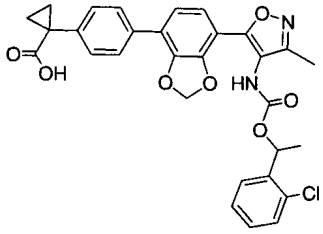
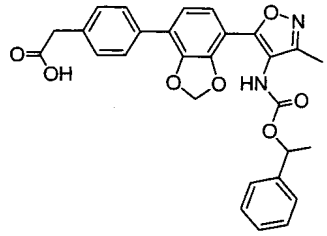
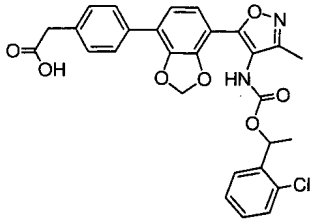
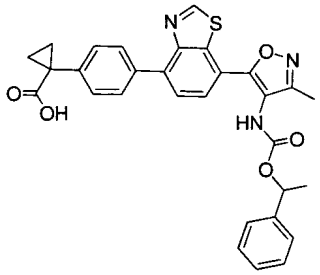
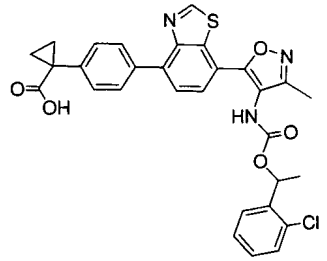
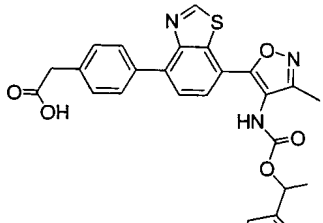
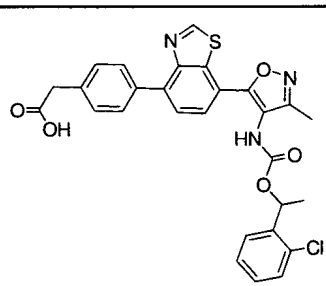
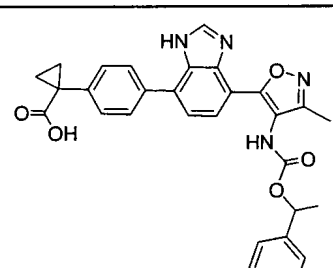
		
		
		
		
		

表1.

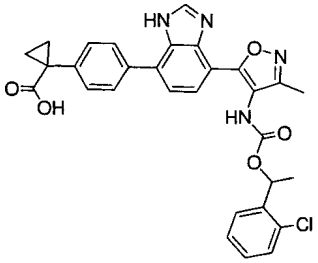
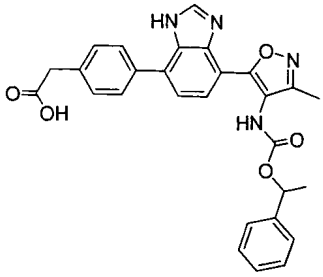
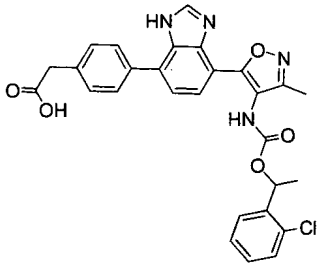
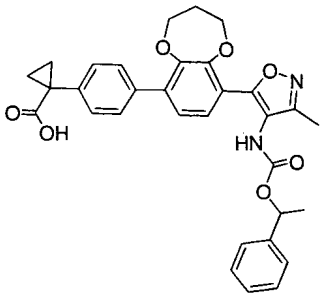
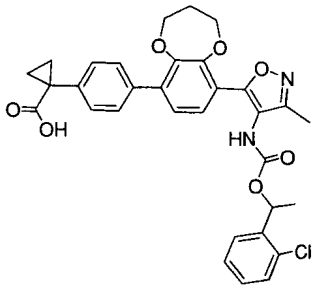
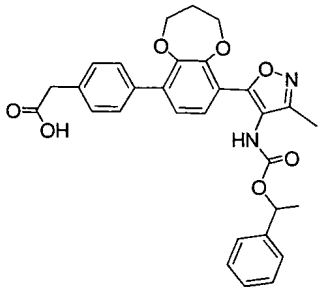
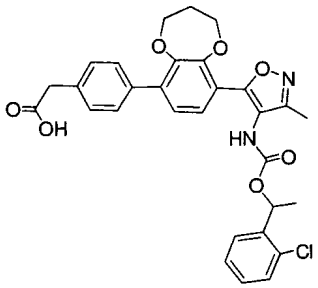
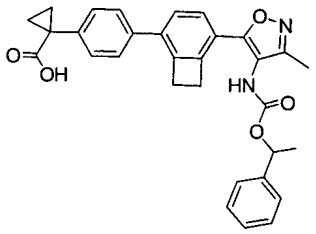
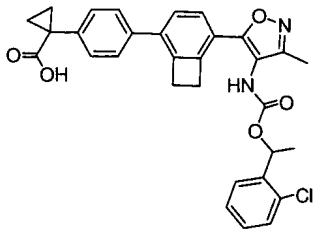
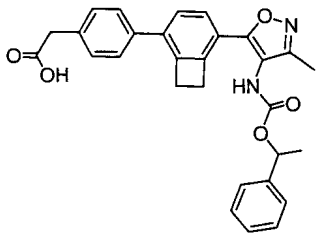
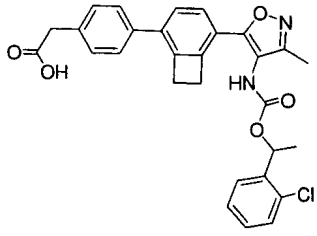
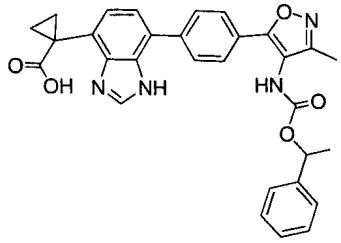
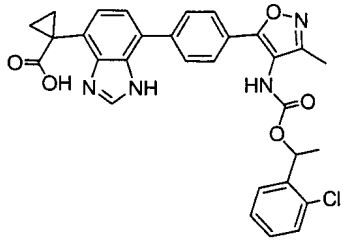
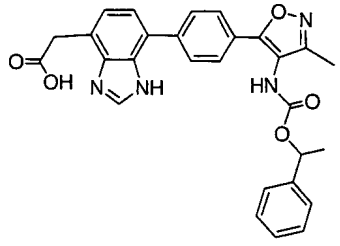
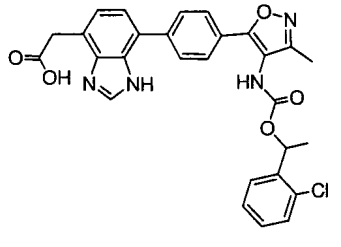
		
		
		
		
		

表1.

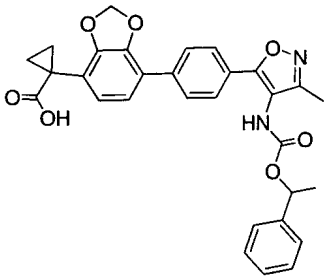
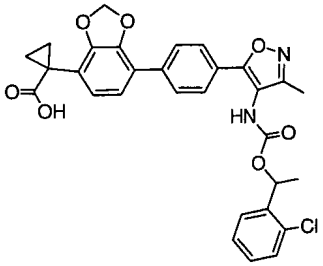
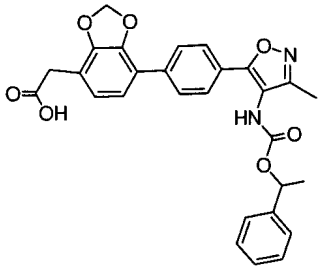
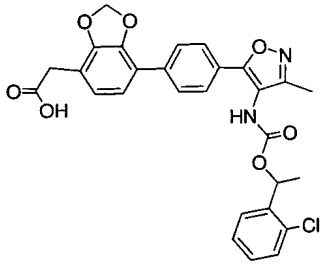
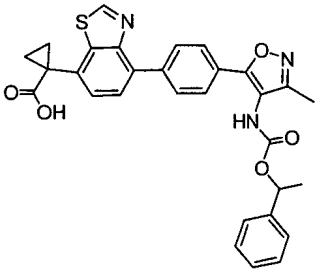
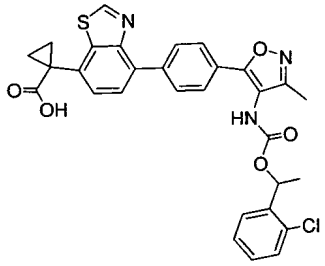
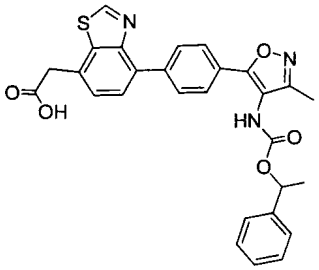
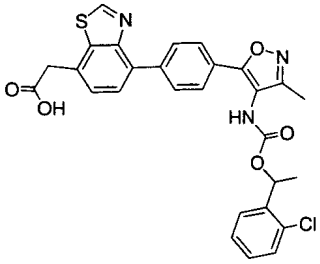
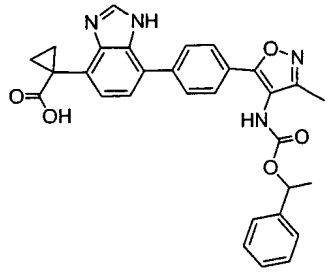
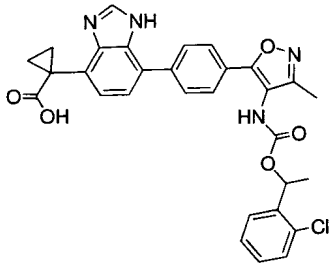
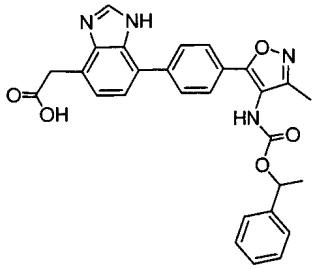
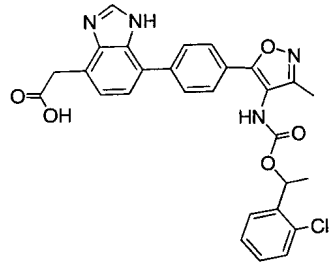
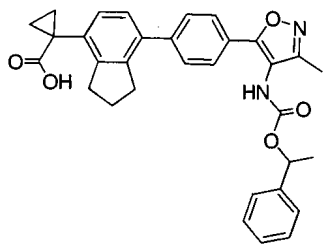
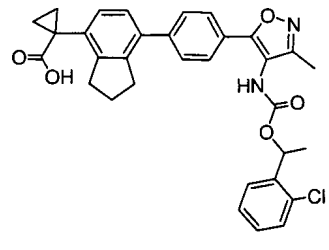
		
		
		
		
		

表1.

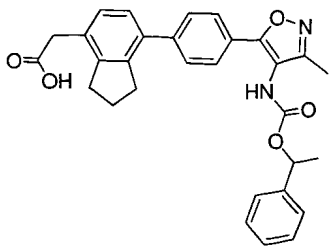
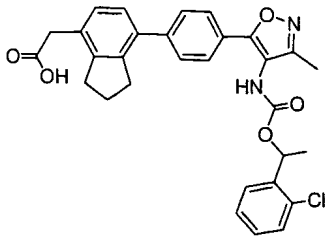
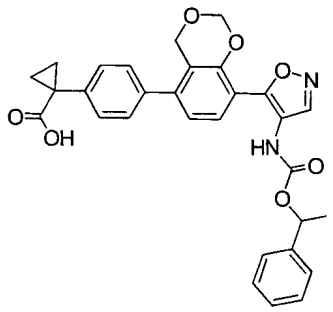
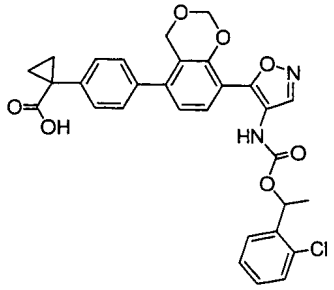
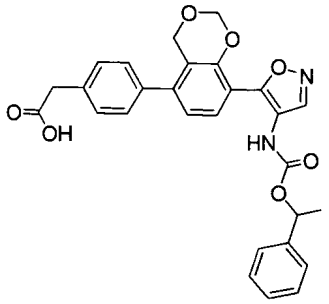
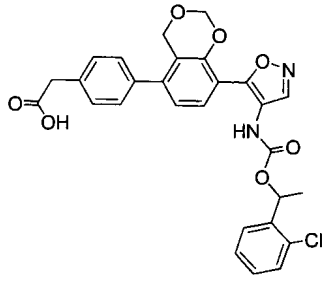
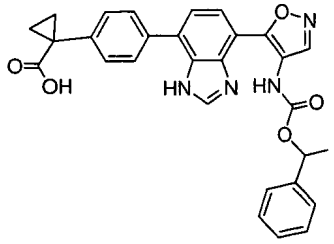
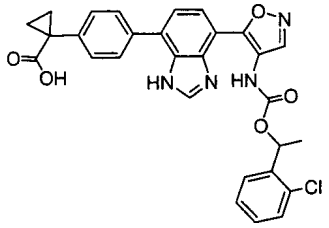
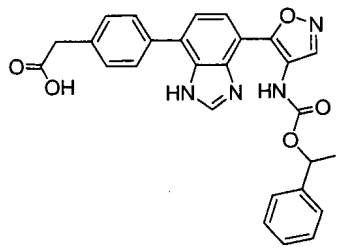
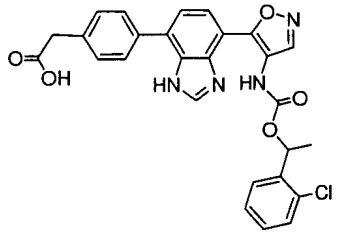
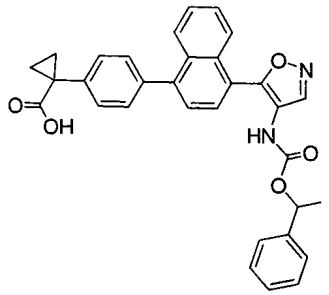
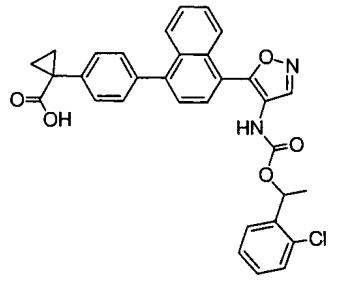
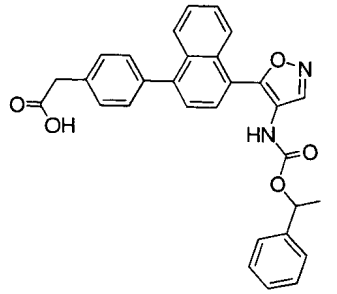
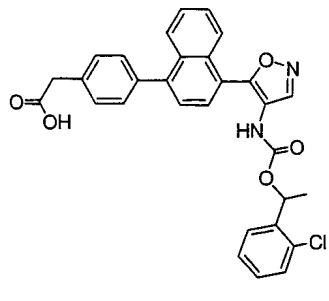
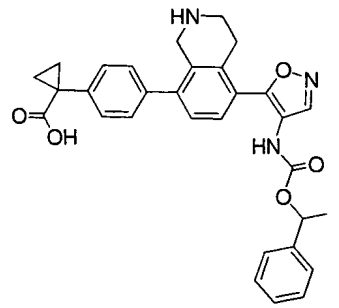
		
		
		
		
		

表1.

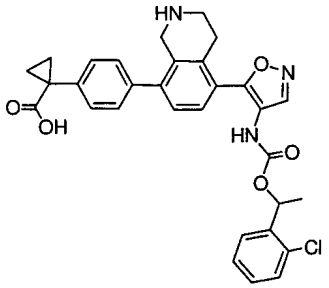
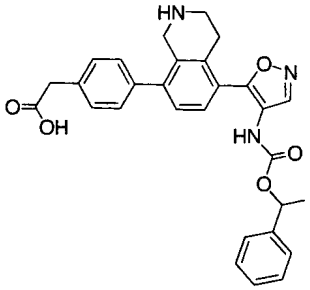
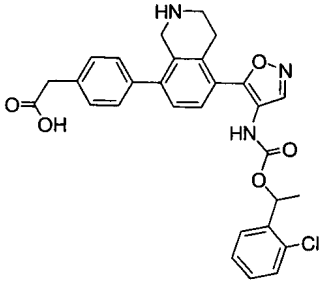
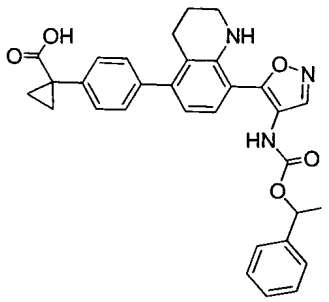
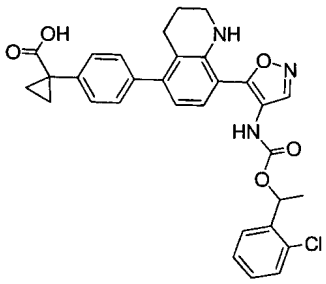
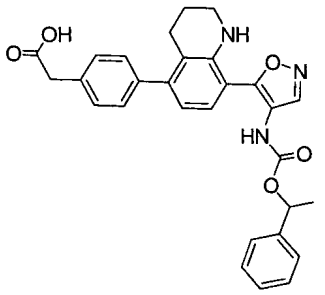
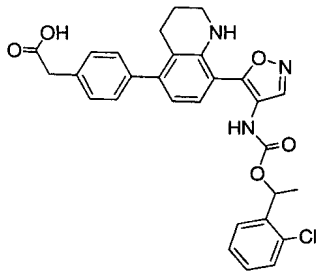
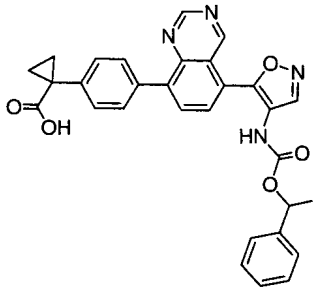
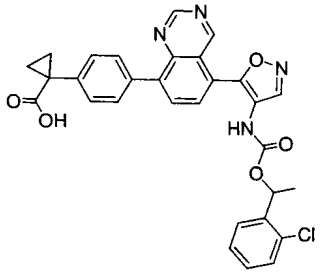
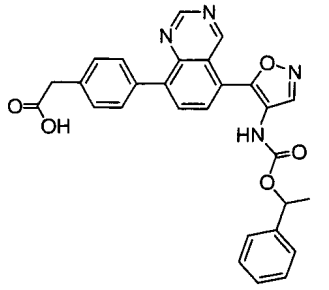
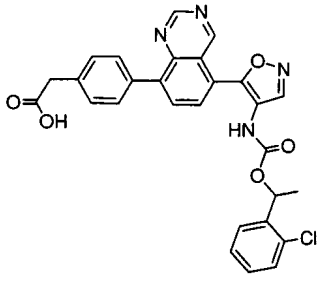
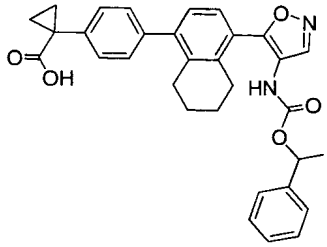
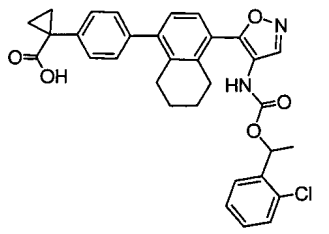
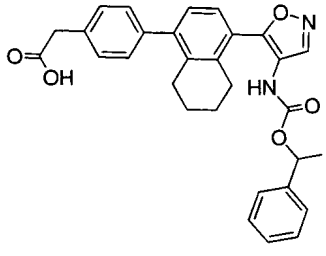
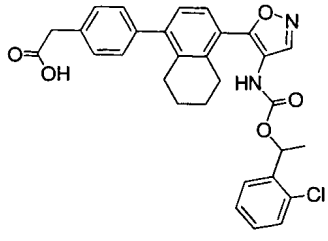
		
		
		
		
		

表1.

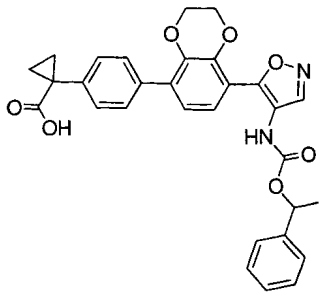
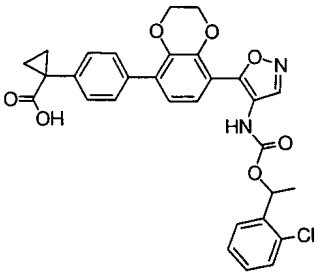
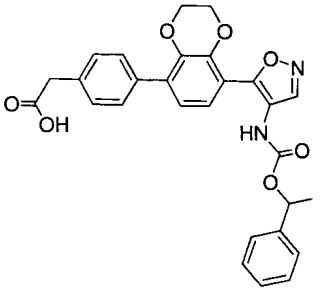
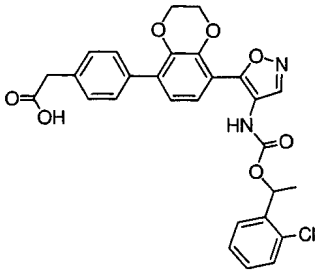
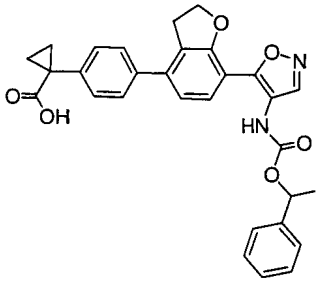
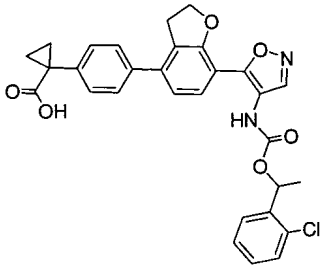
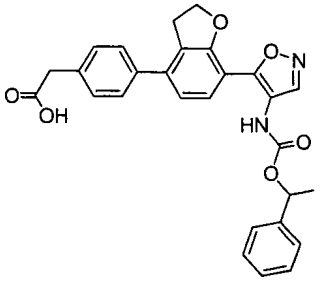
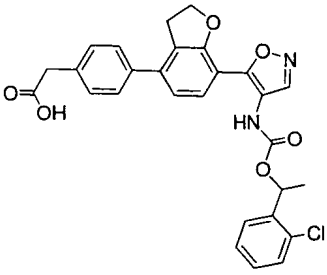
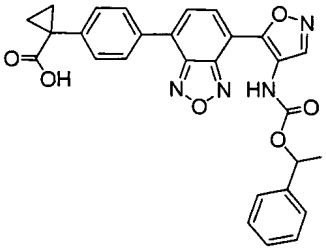
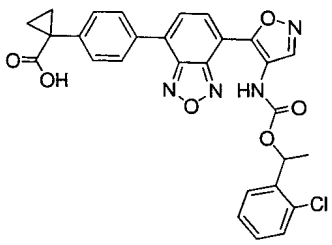
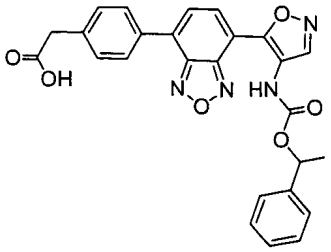
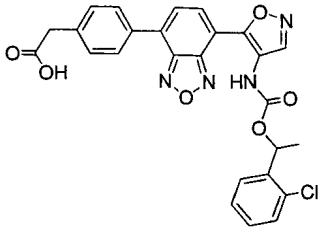
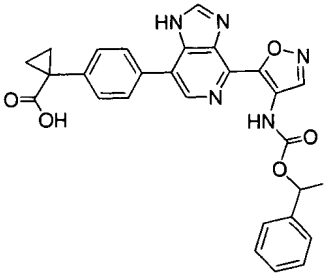
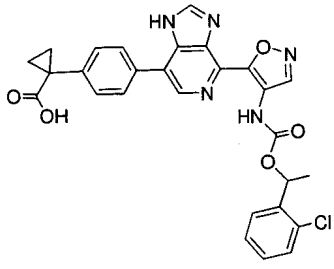
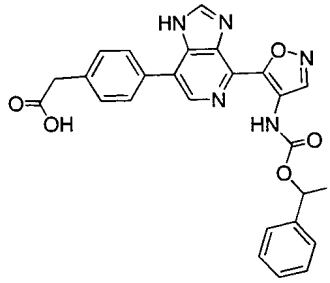
		
		
		
		
		

表1.

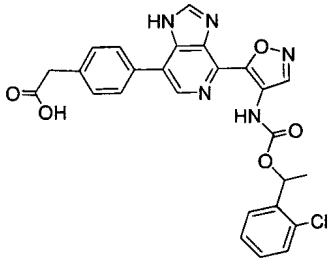
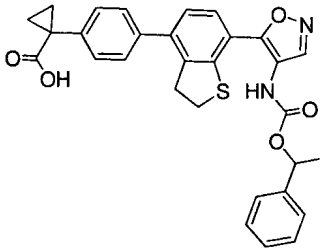
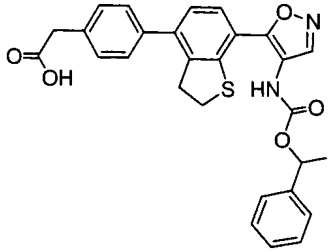
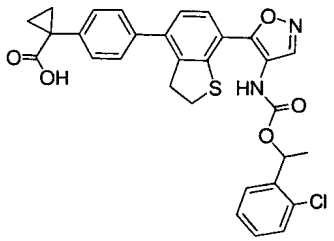
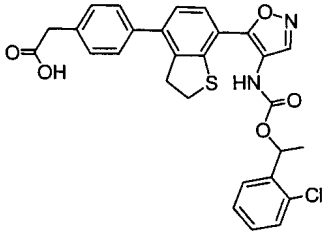
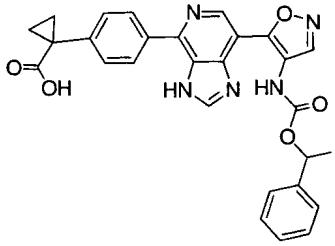
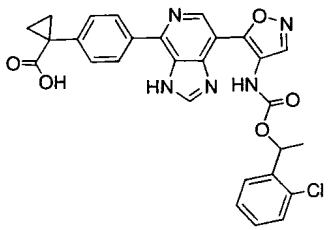
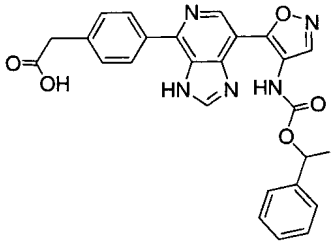
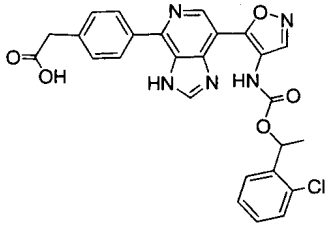
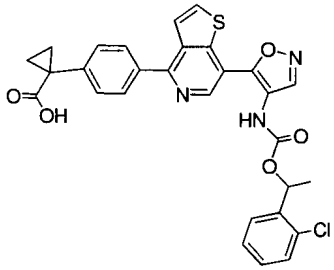
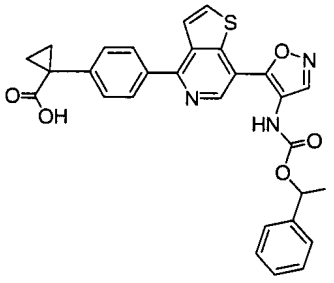
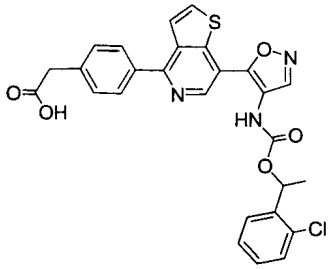
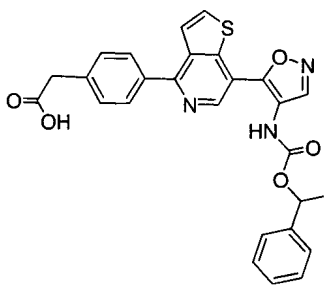
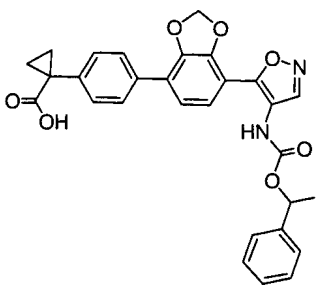
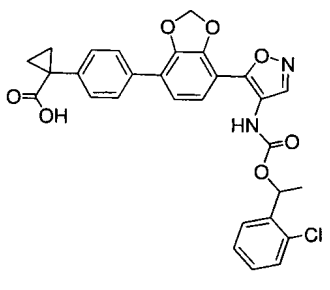
		
		
		
		
		

表1.

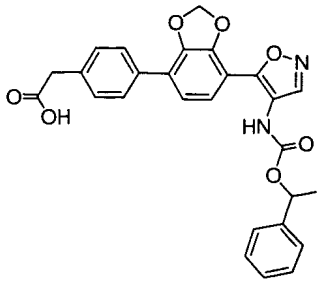
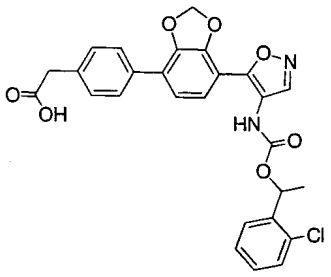
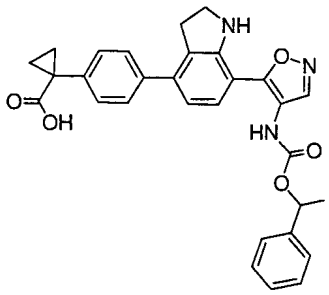
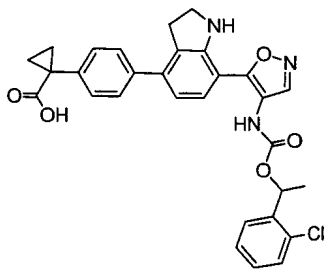
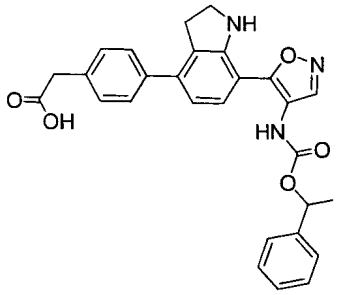
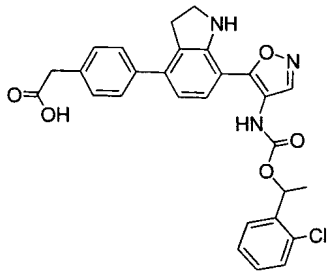
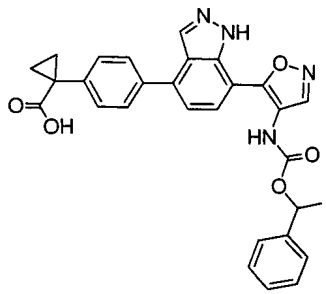
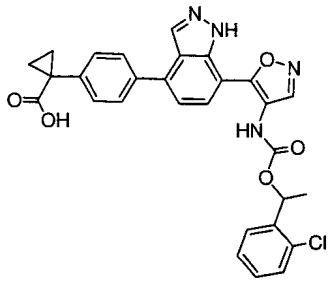
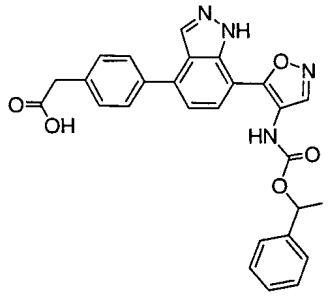
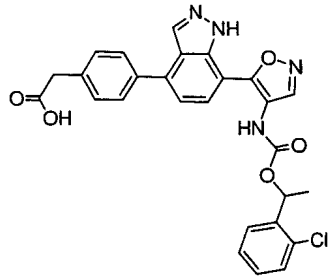
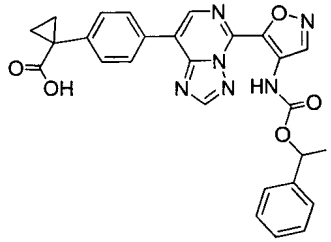
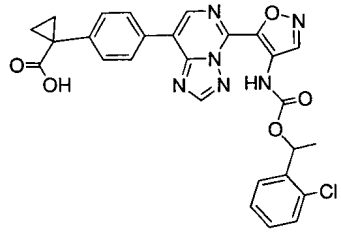
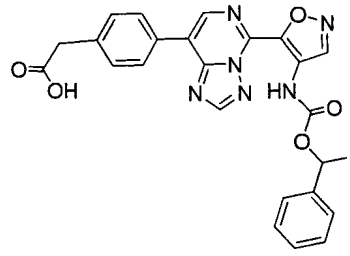
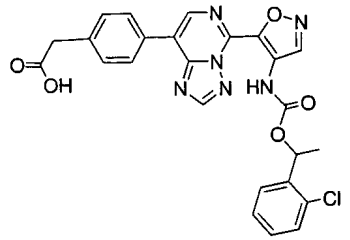
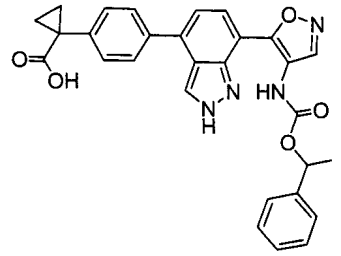
















表1.

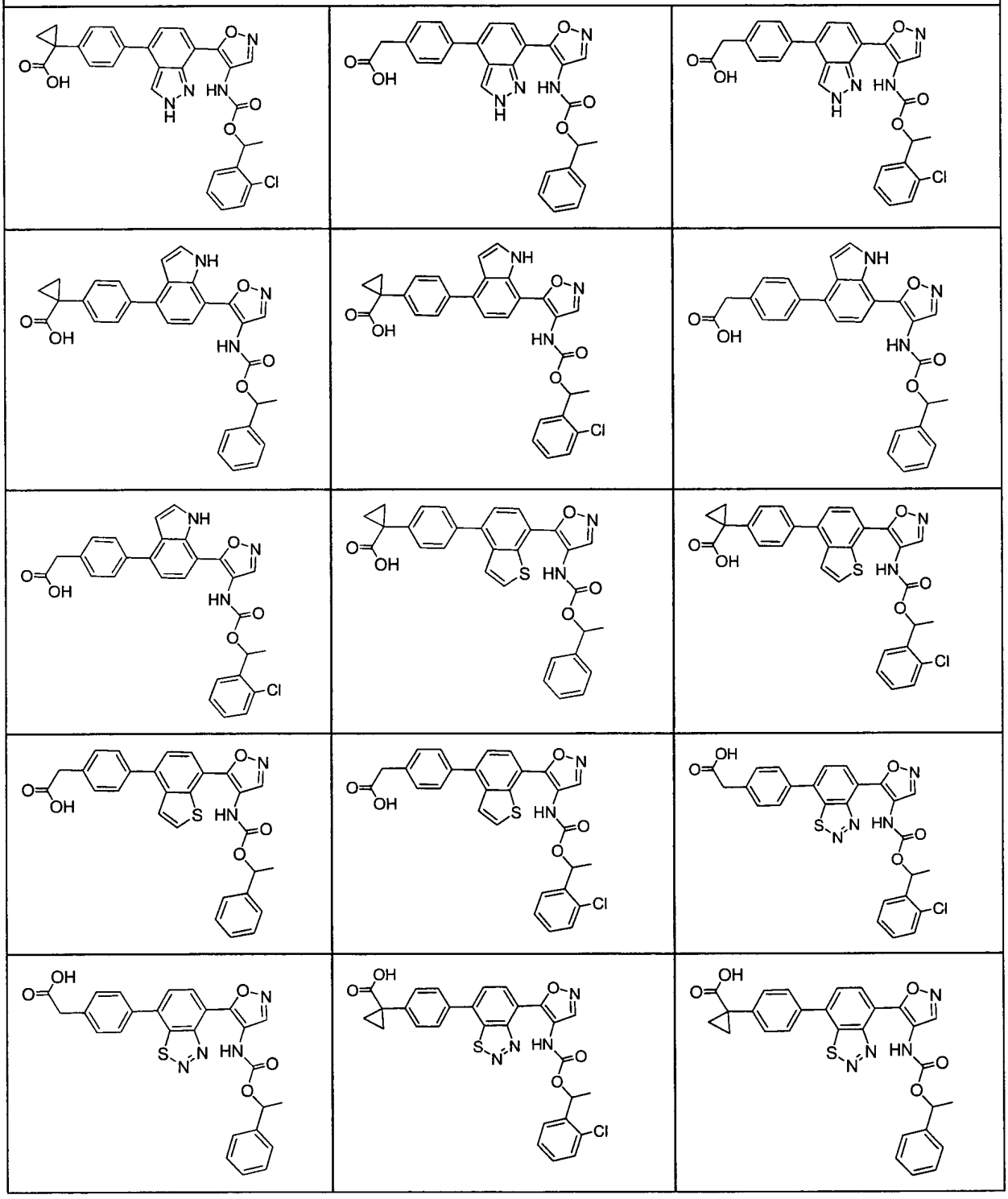


表1.

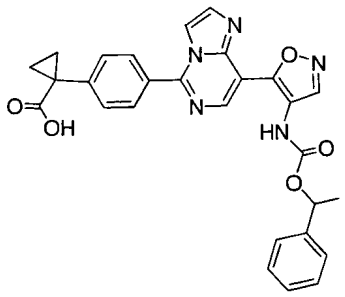
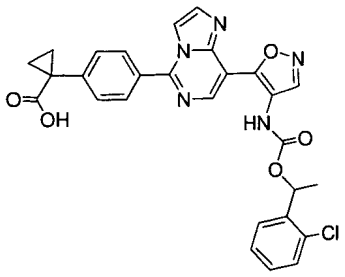
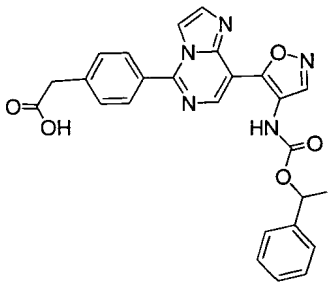
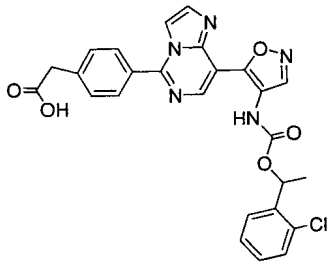
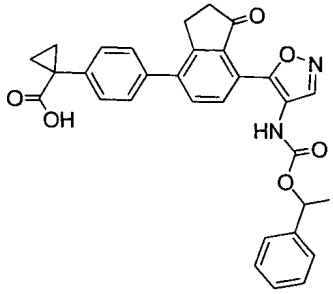
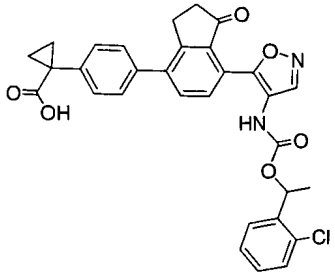
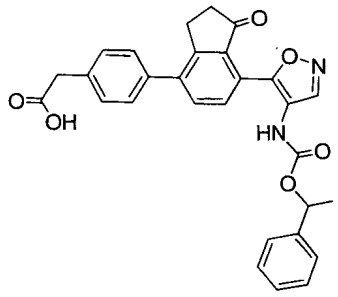
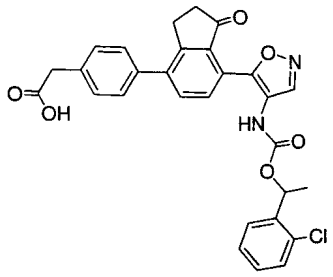
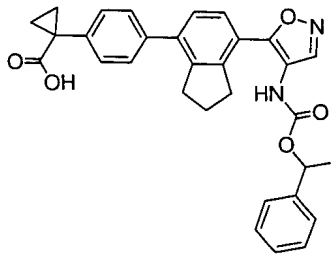
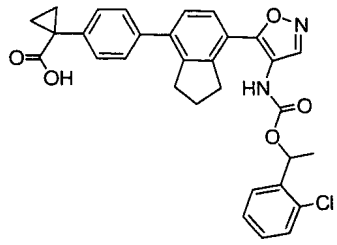
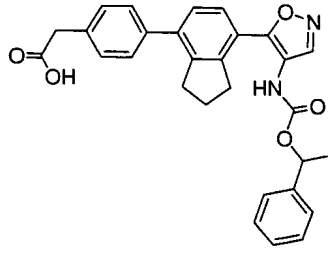
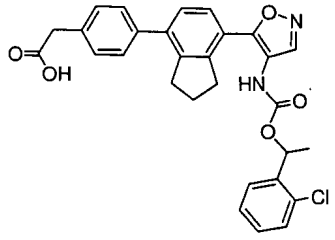
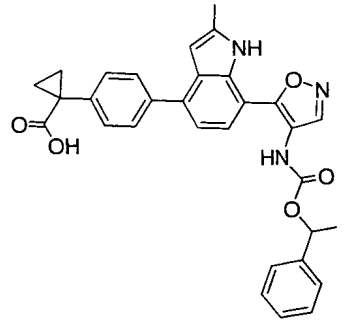
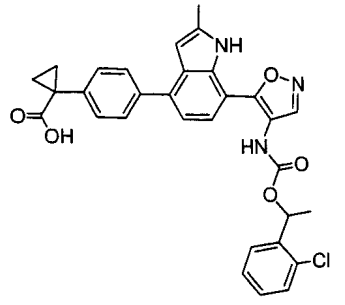
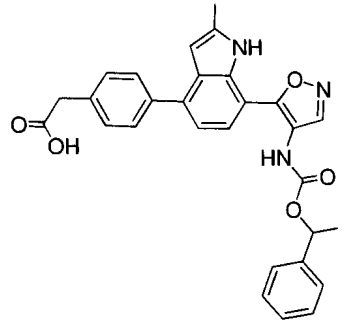
		
		
		
		
		

表1.

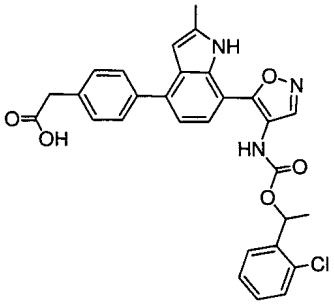
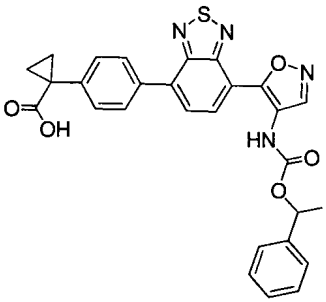
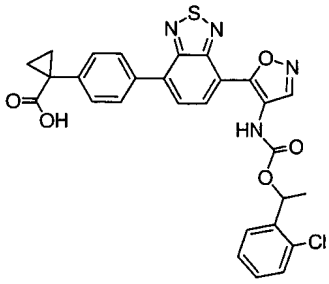
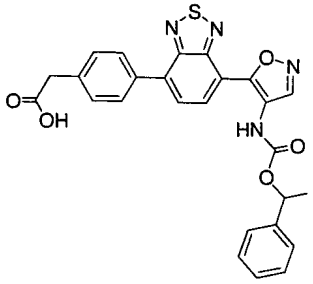
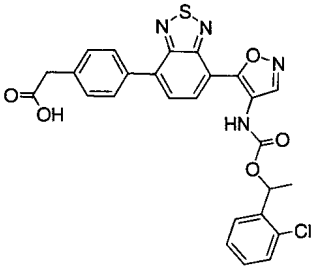
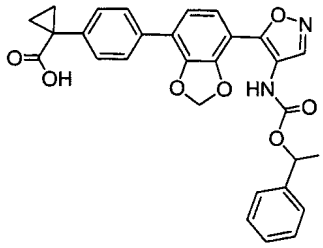
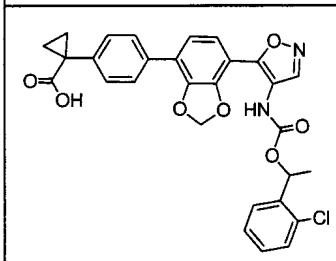
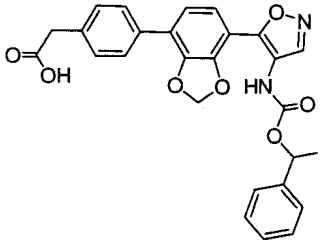
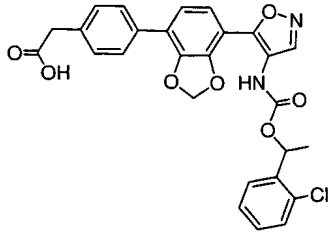
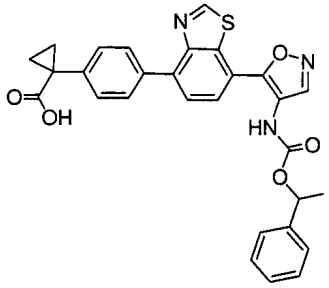
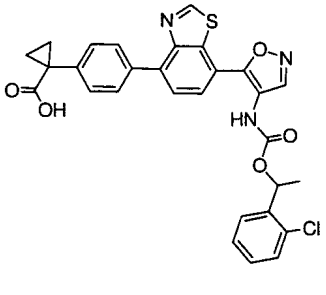
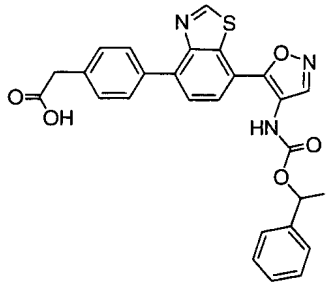
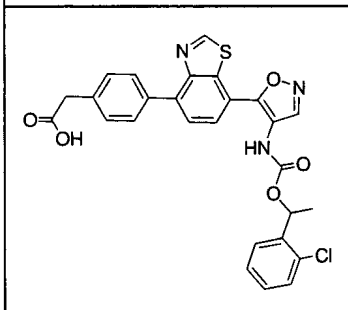
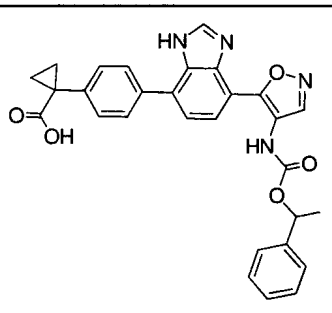
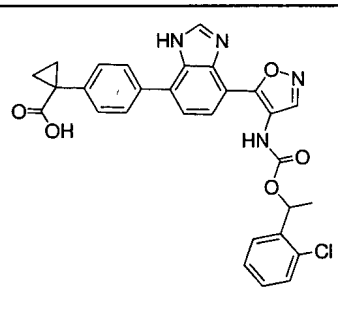
		
		
		
		
		

表1.

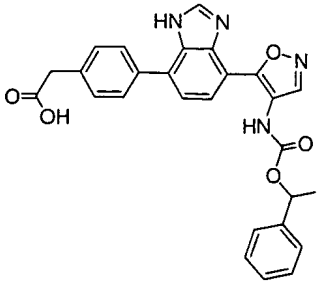
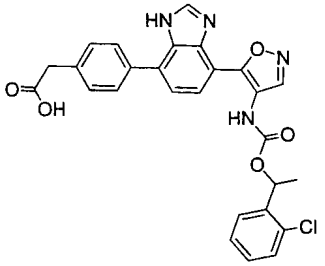
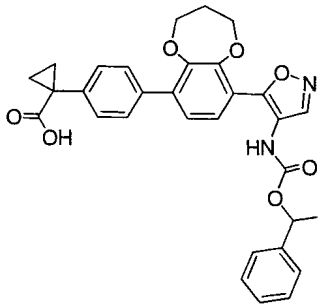
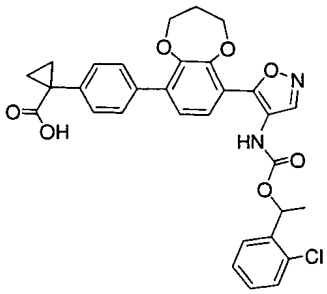
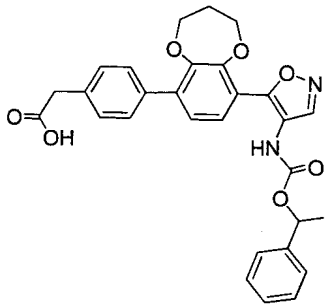
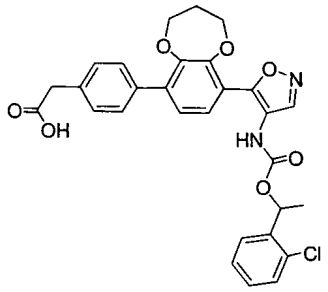
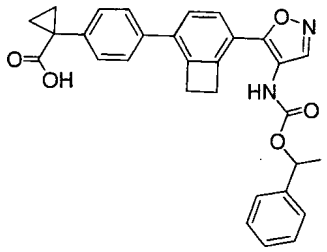
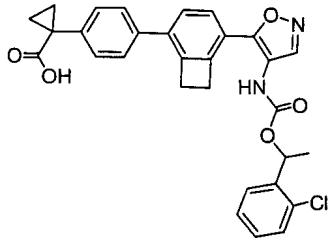
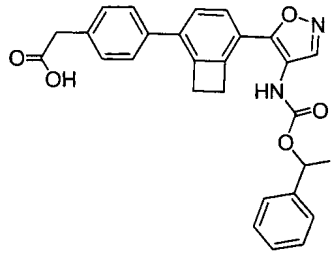
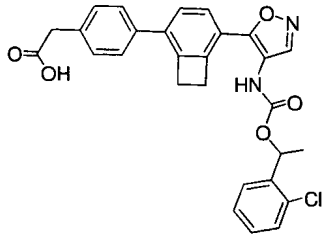
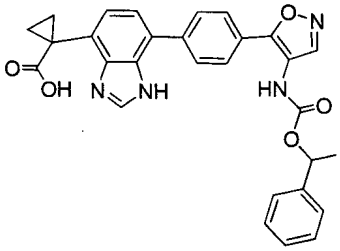
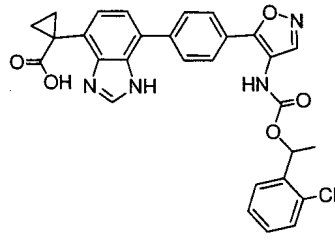
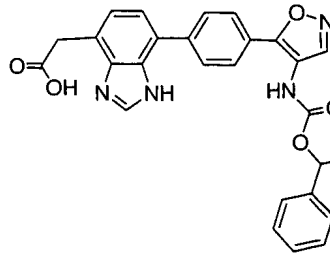
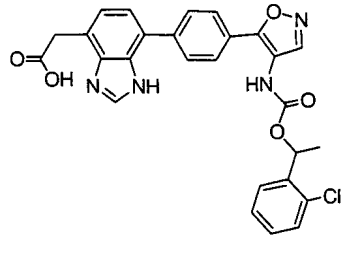
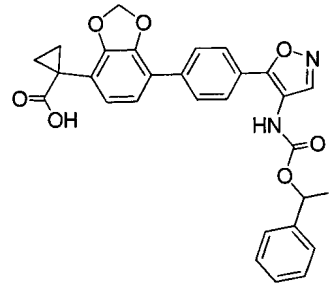
		
		
		
		
		

表1.

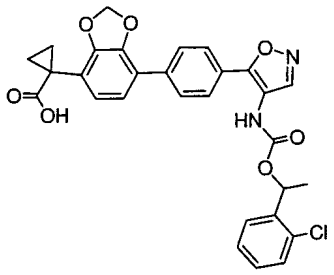
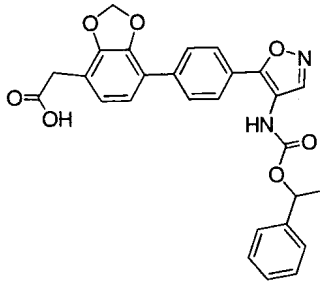
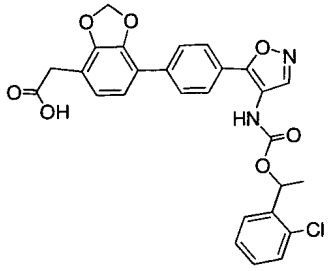
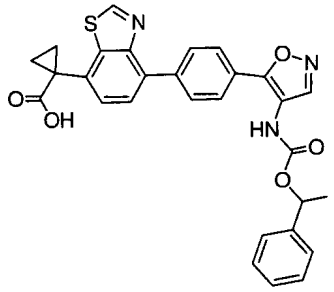
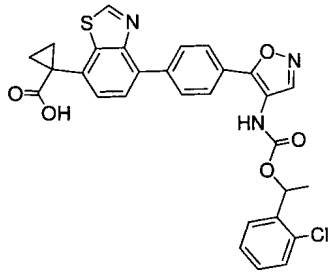
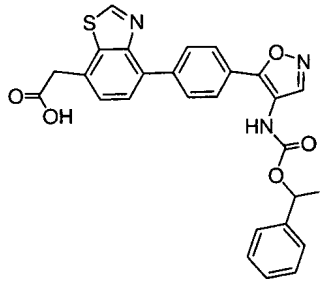
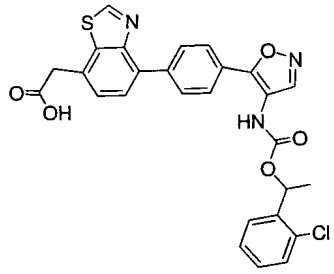
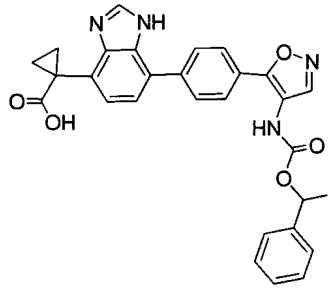
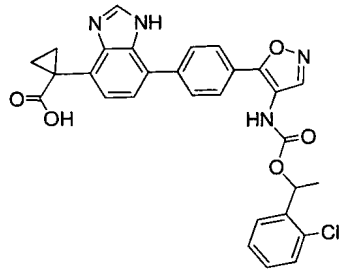
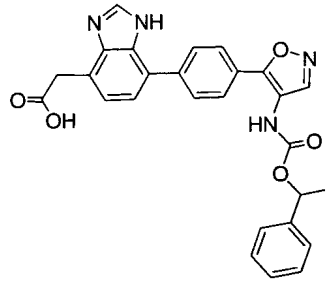
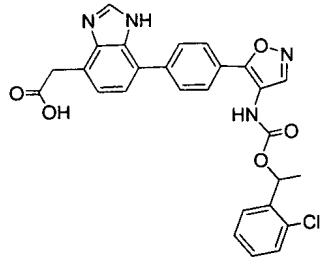
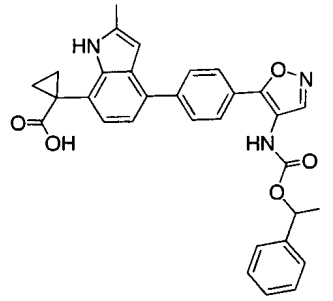
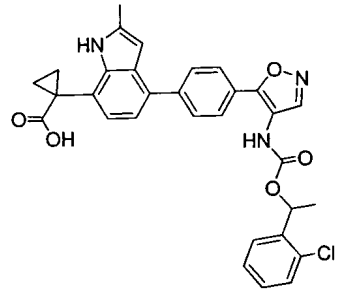
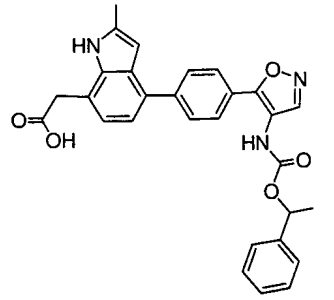
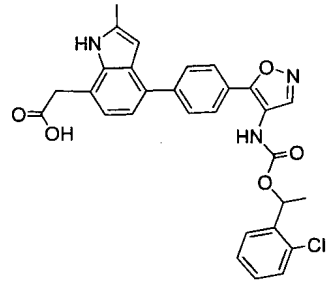
		
		
		
		
		

表1.

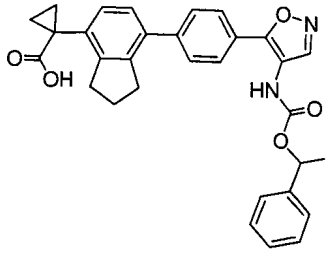
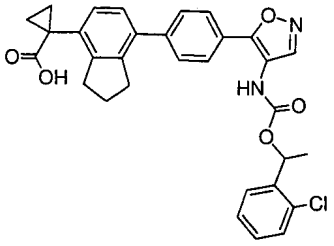
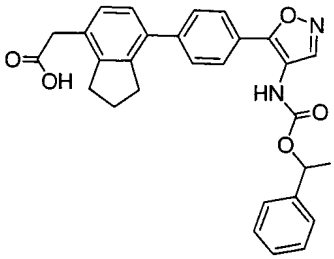
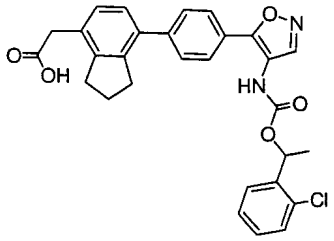
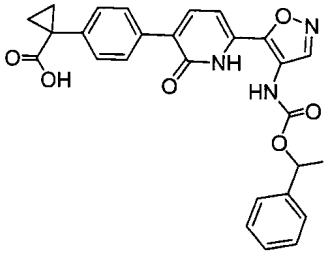
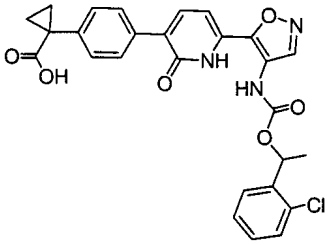
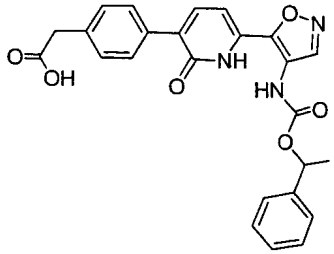
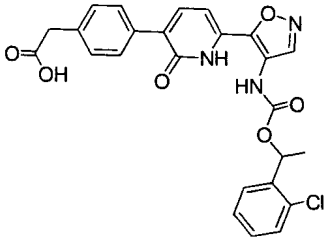
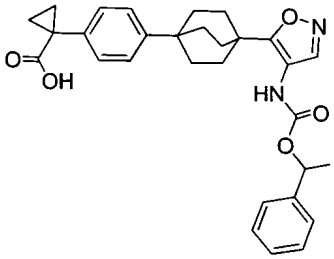
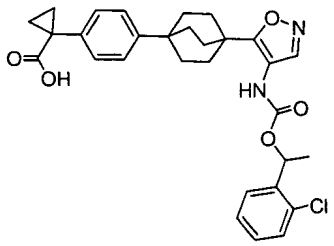
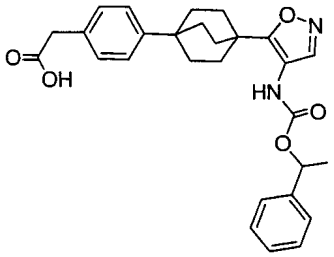
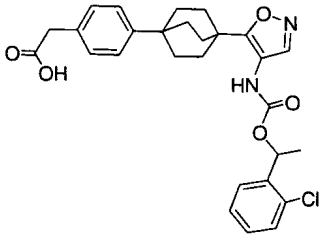
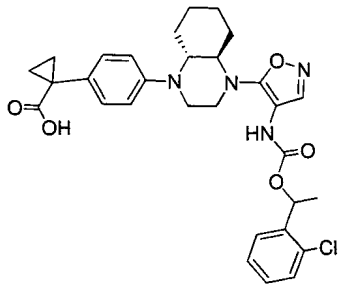
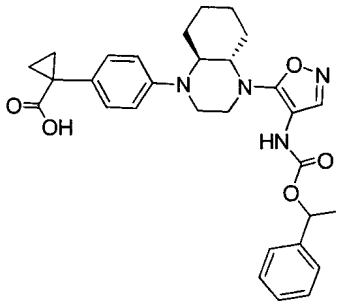
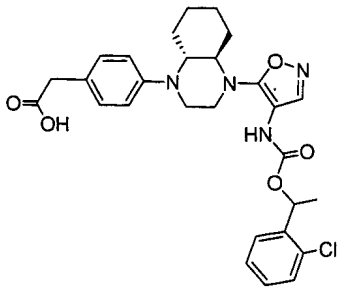
















表1.

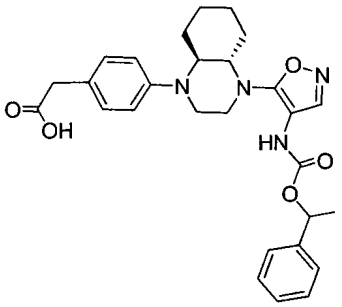
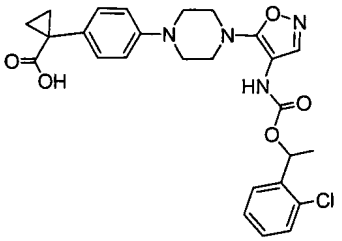
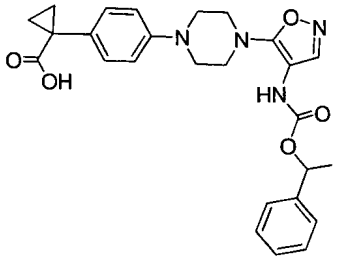
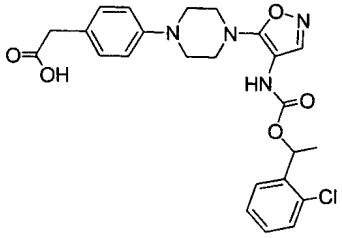
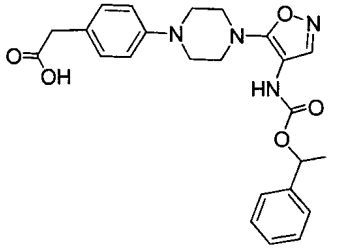
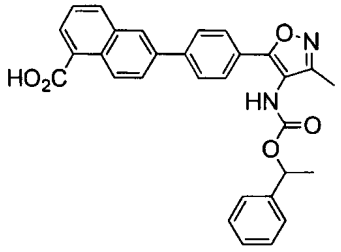
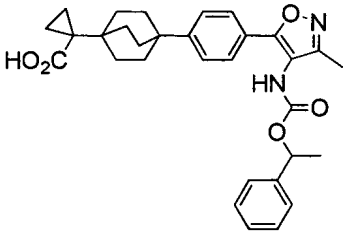
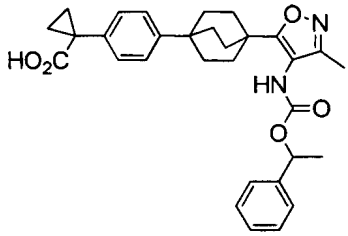
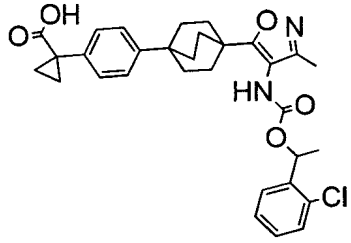
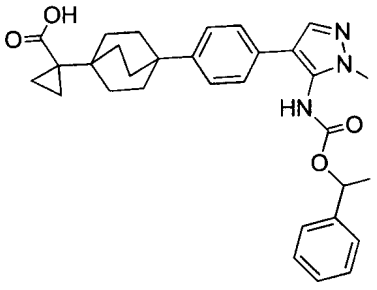
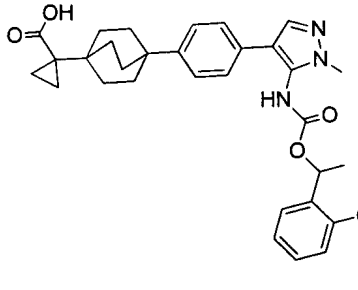
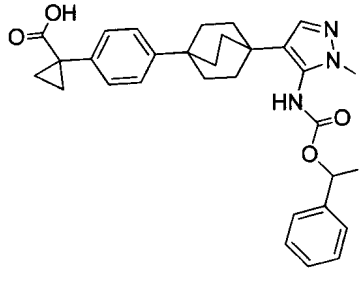
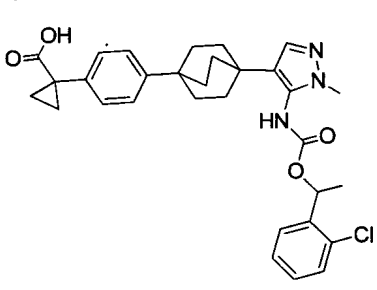
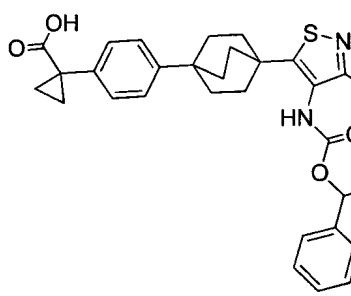
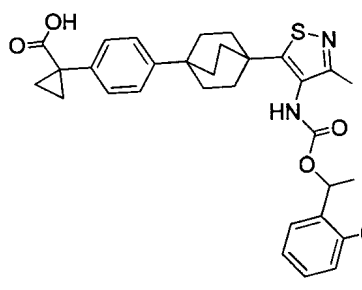
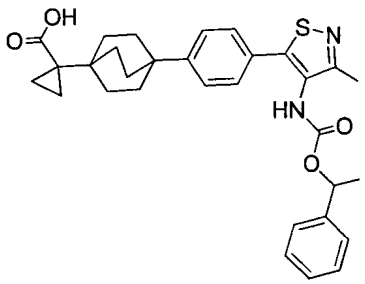
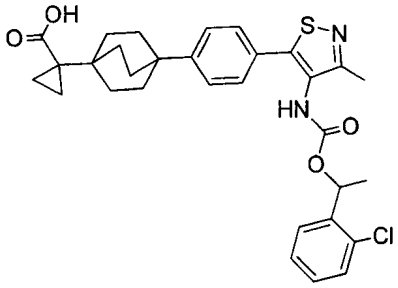
		
		
		
		
		

表1.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表1A中所列出之以下化合物。

表1A.

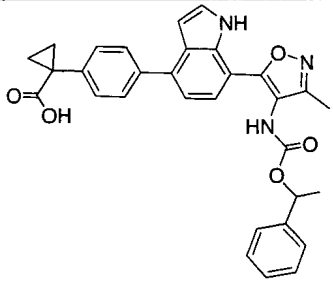
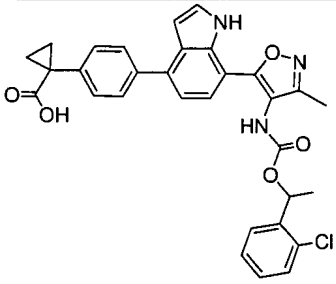
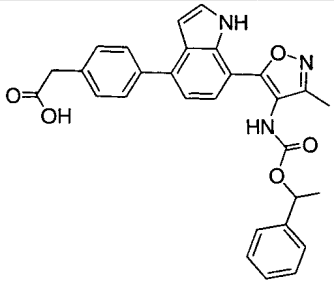
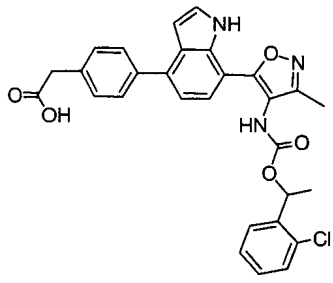
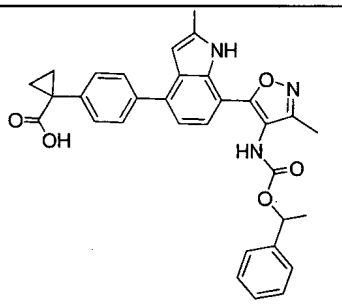
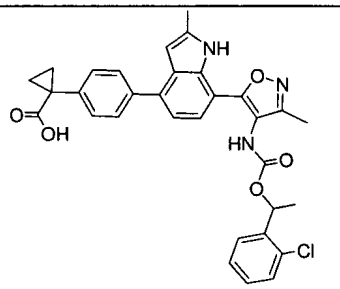
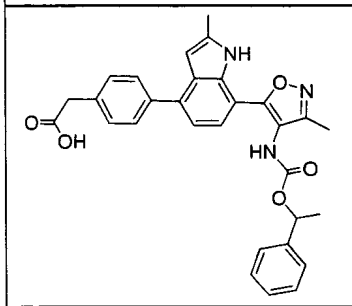
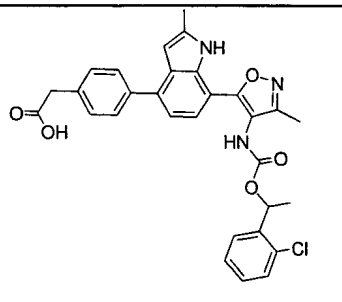
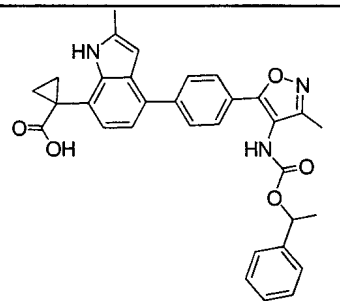
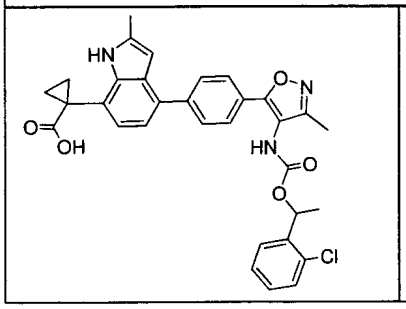
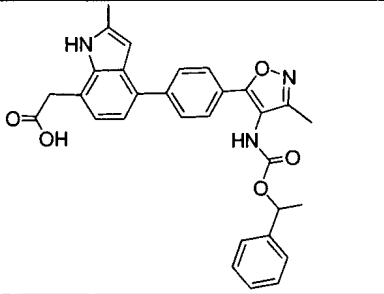
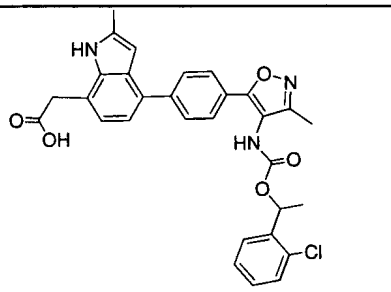
		
		
		

表1A.		
		

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表2中所列出之以下化合物。

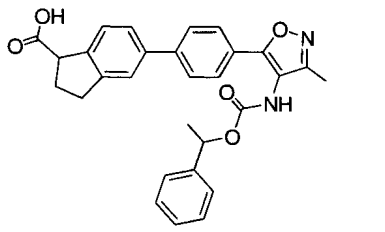
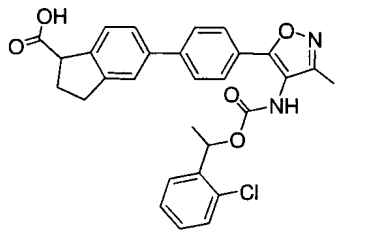
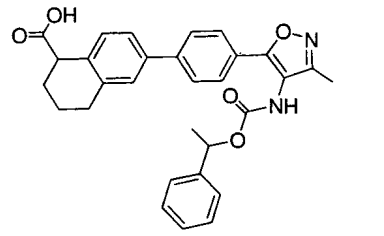
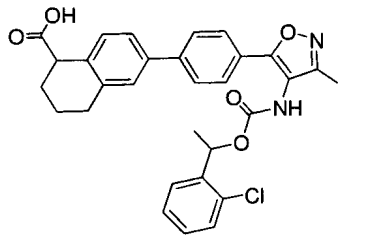
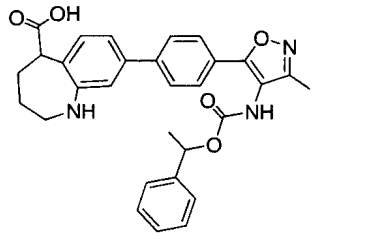
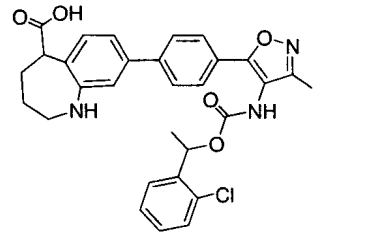
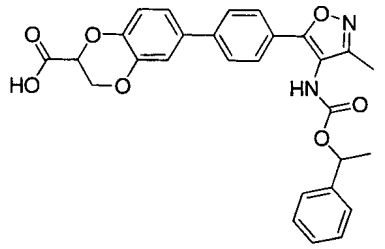
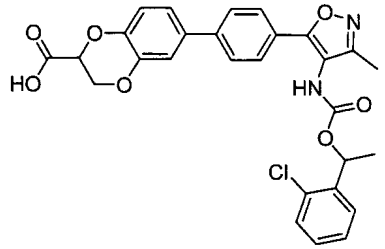
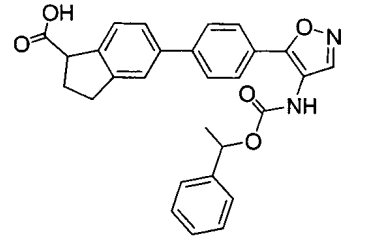
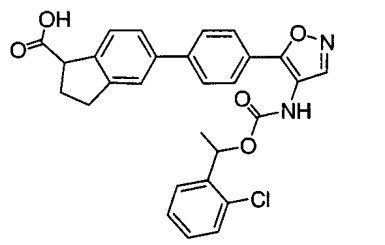
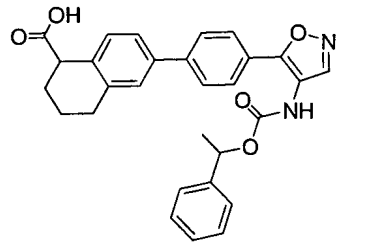
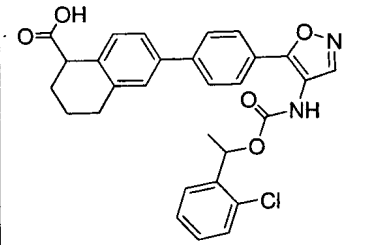
表2.		
		
		
		
		

表2.

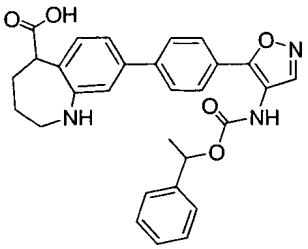
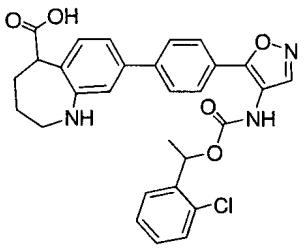
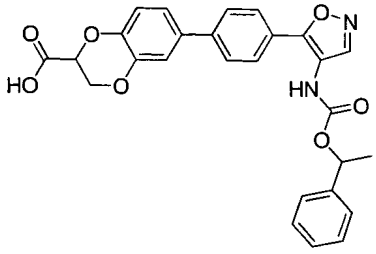
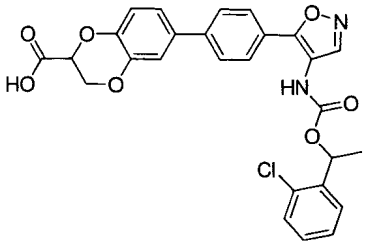
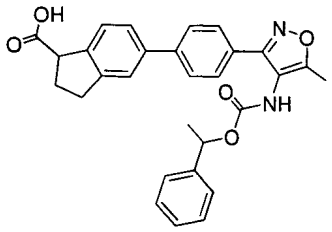
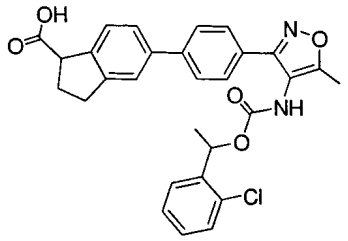
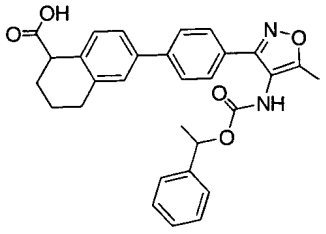
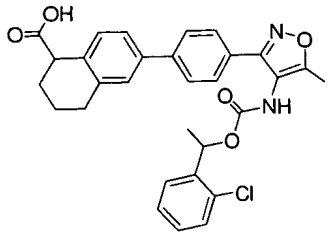
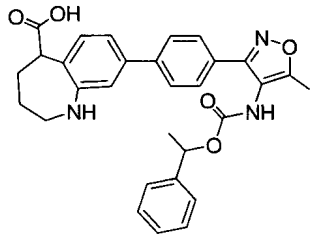
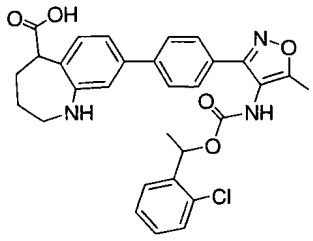
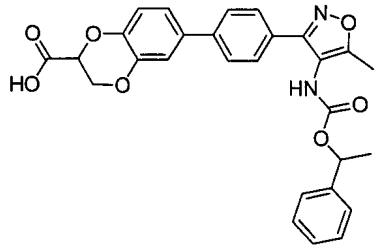
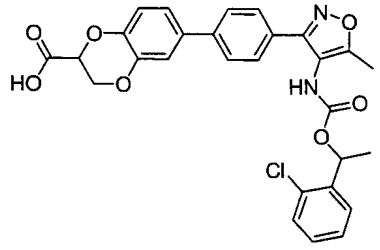
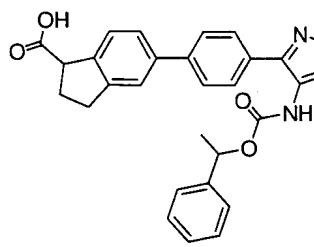
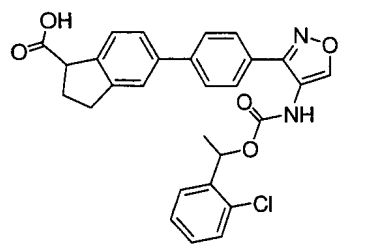
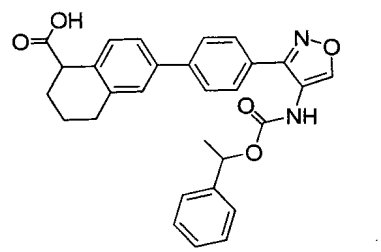
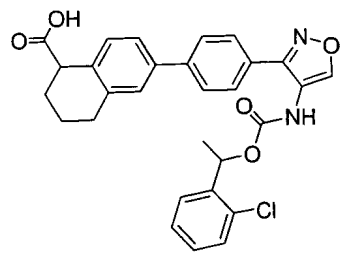
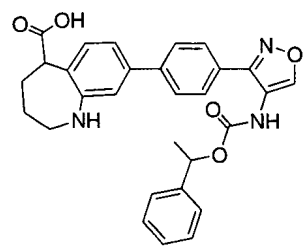
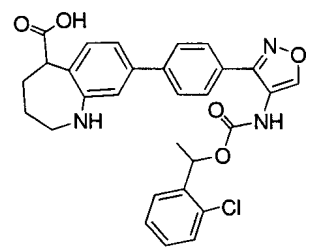
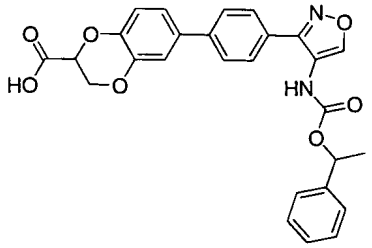
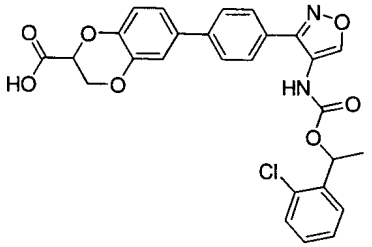
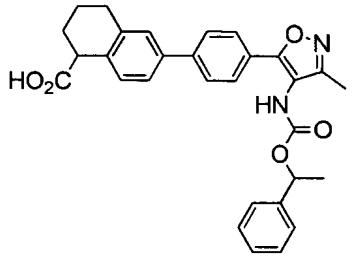
		
		
		
		
		
		

表2.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表3中所列出之以下化合物。

表3.

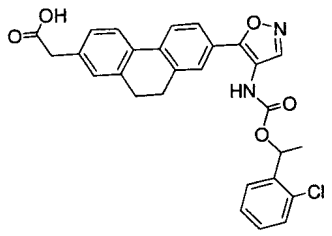
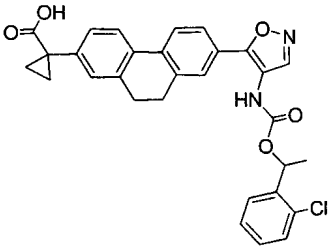
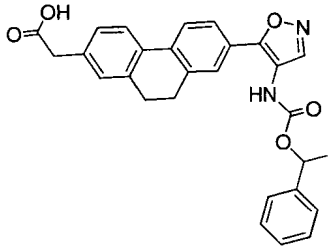
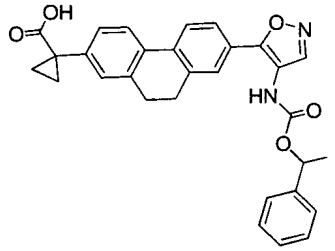
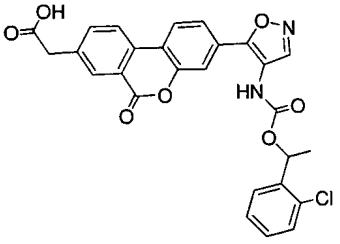
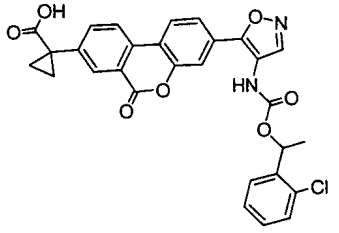
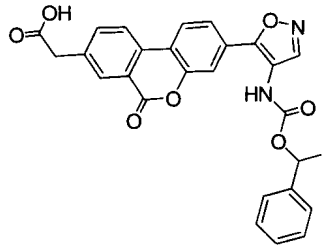
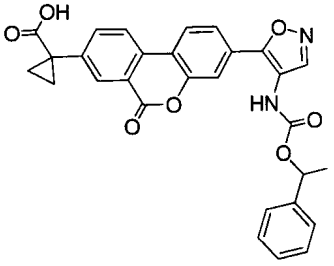
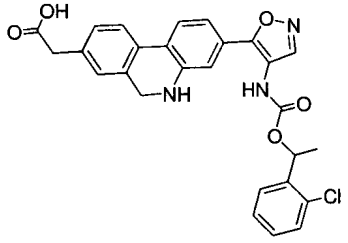
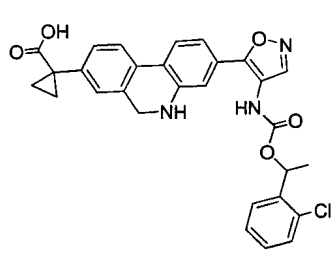
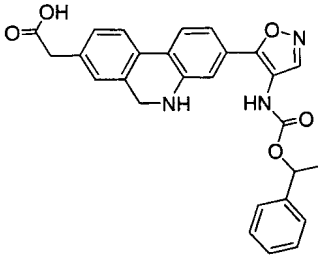
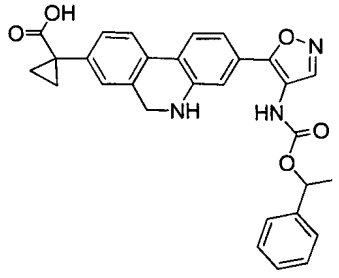
		
		
		
		

表3.

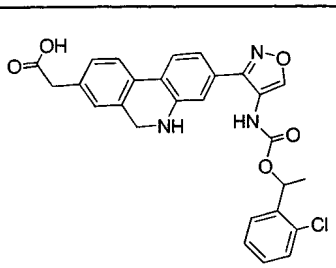
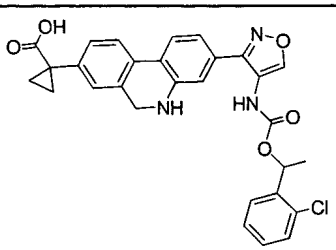
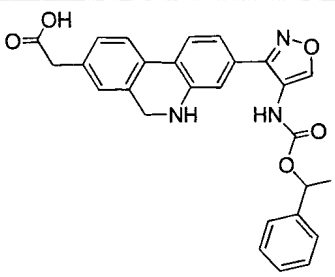
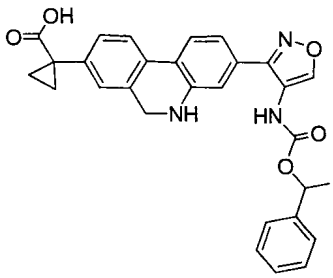
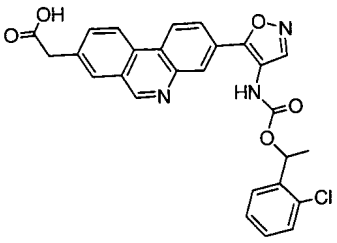
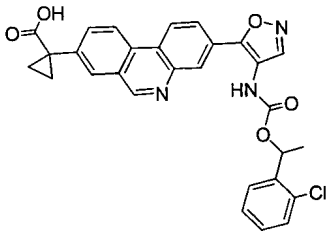
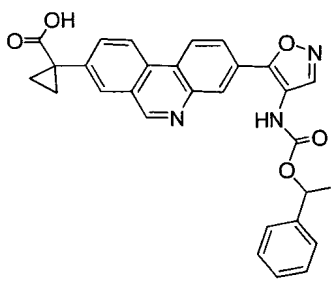
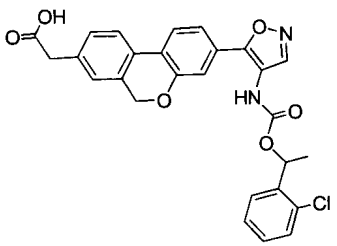
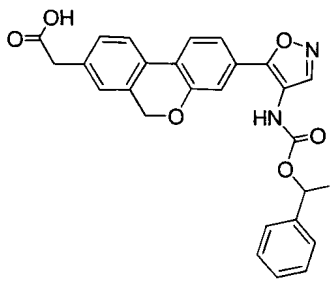
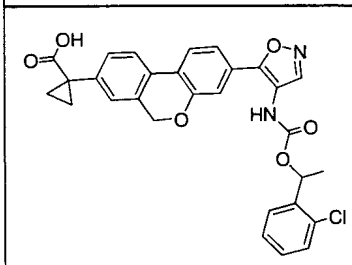
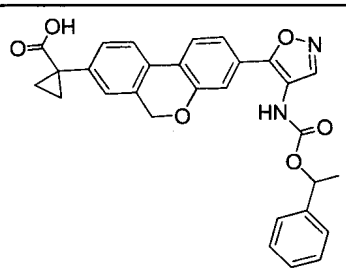
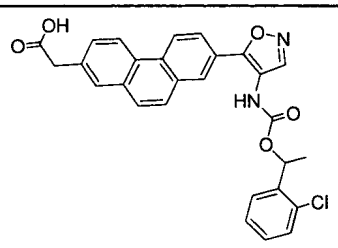
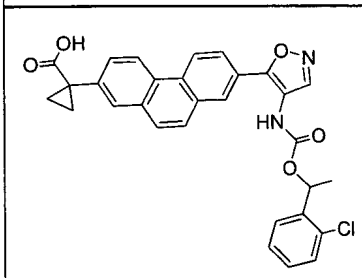
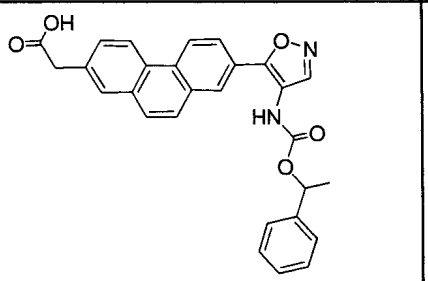
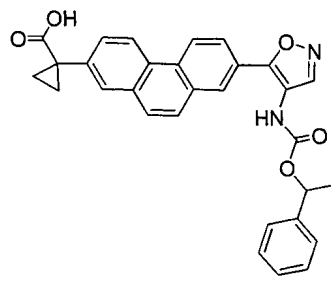
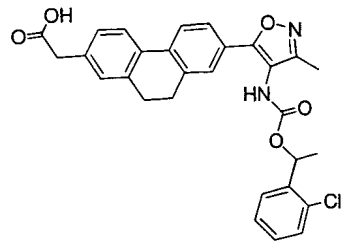
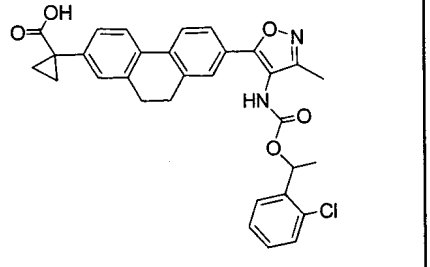
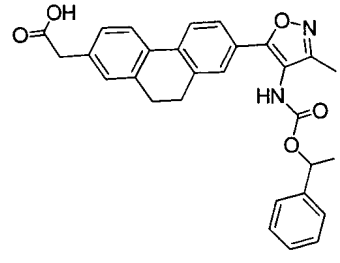



















表3.

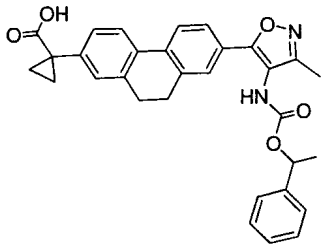
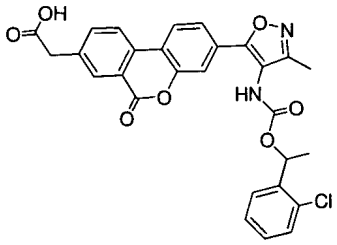
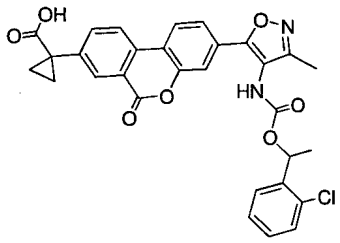
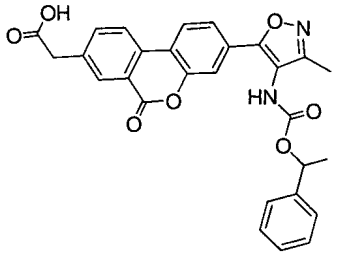
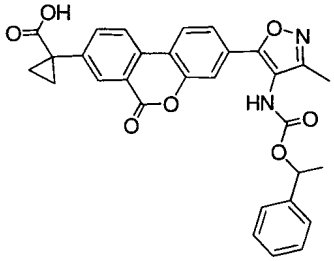
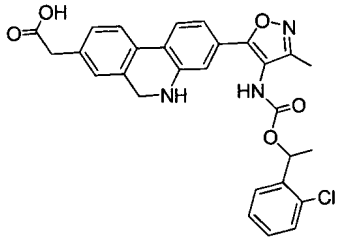
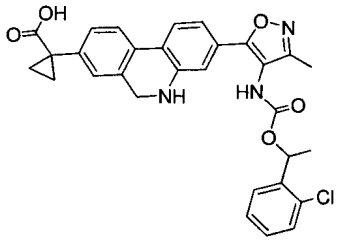
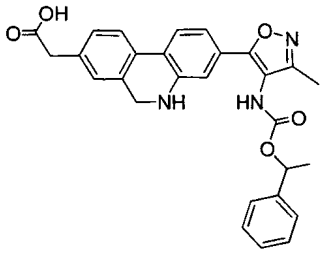
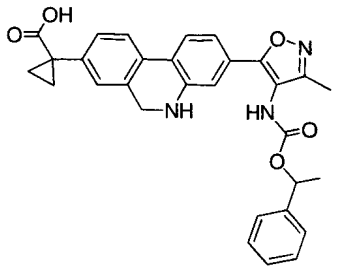
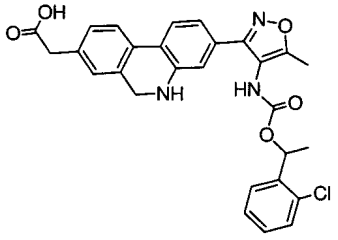
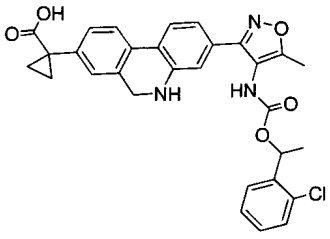
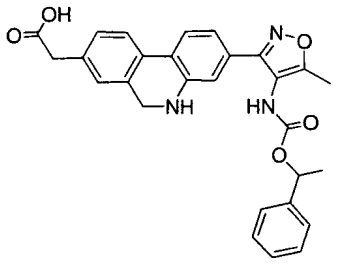
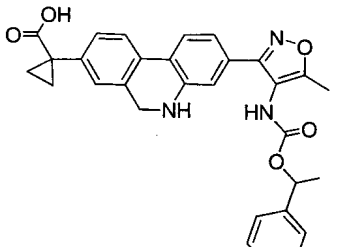
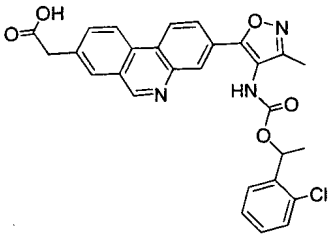
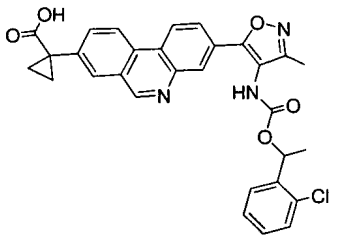
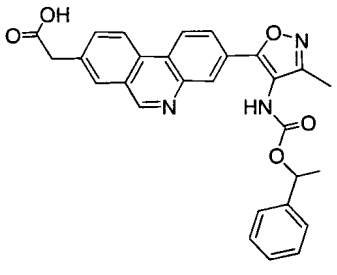
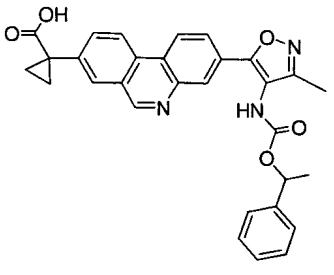
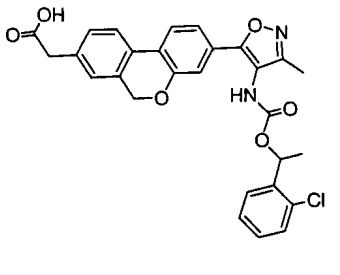
		
		
		
		
		
		

表3.

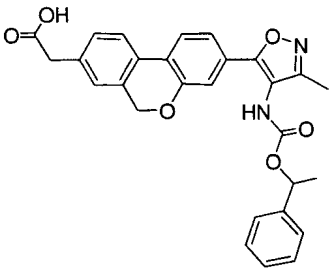
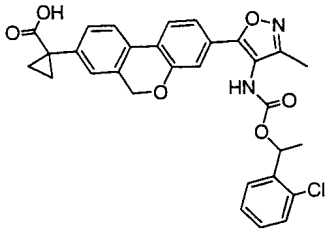
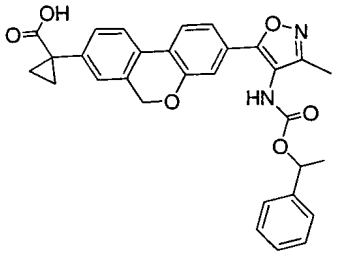
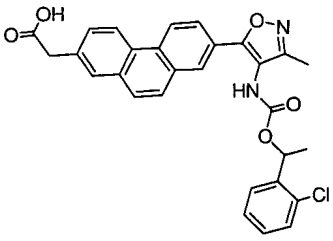
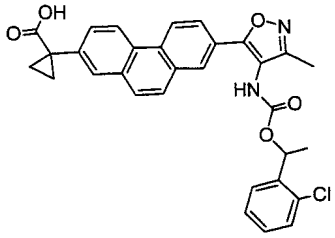
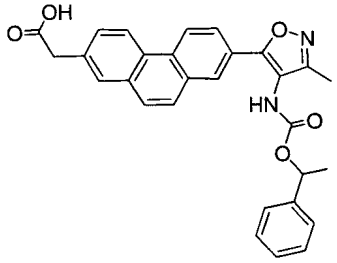
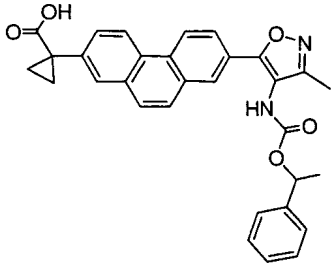
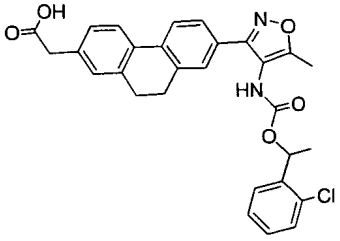
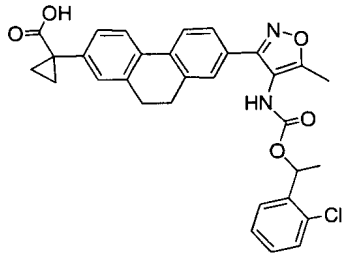
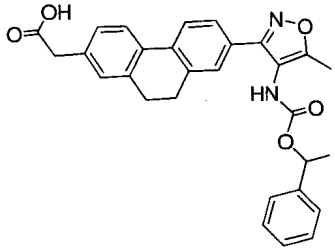
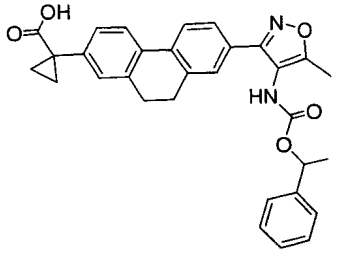
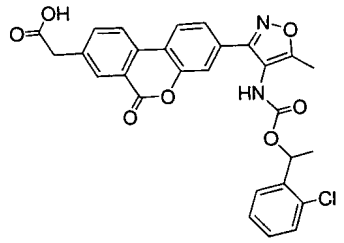
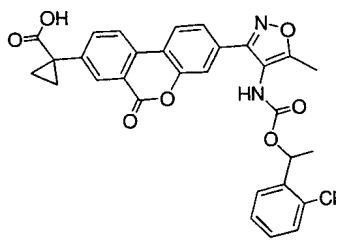
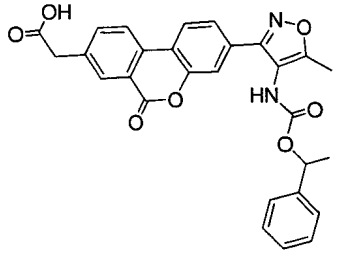
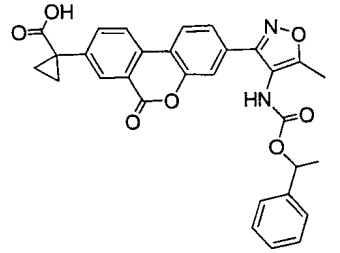
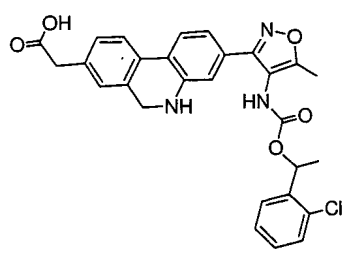
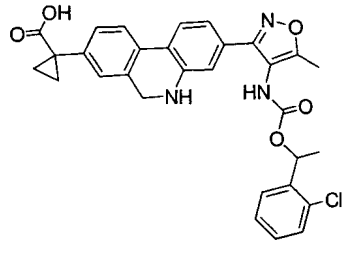
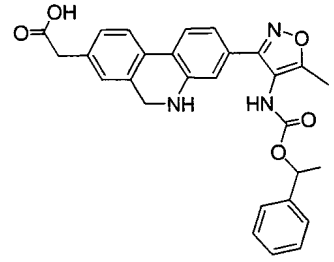
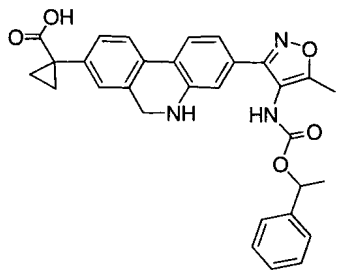
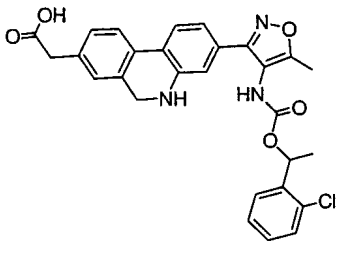
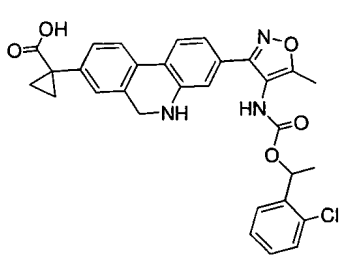
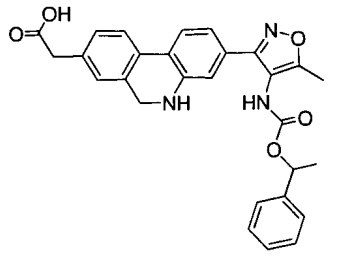
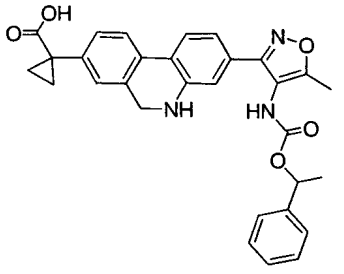
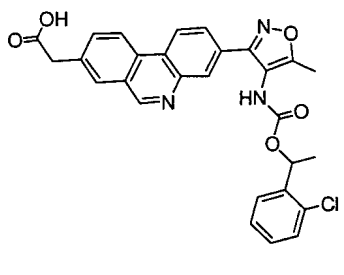
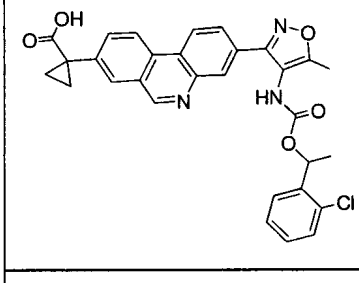
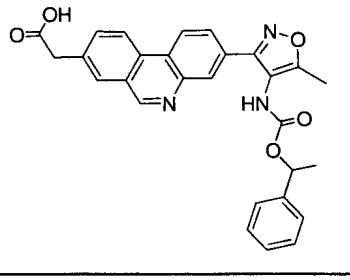
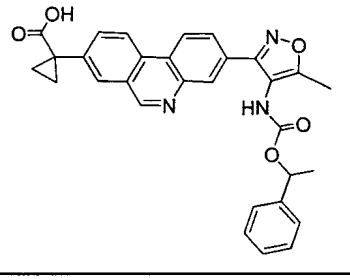
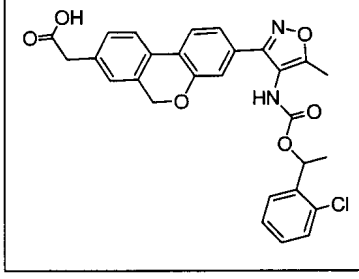
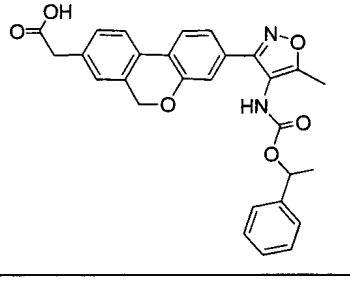
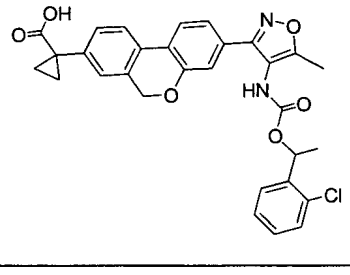



















表3.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表4中所列出之以下化合物。

表4.

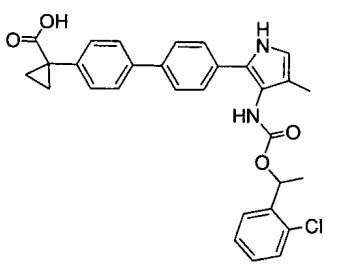
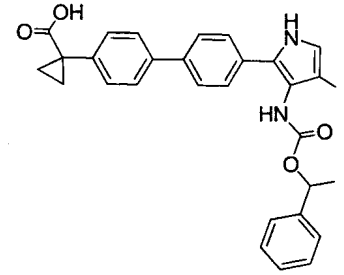
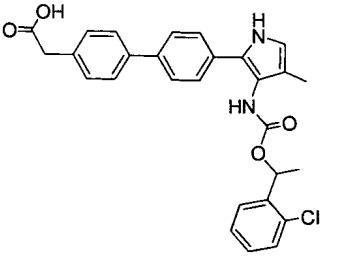
		

表4.

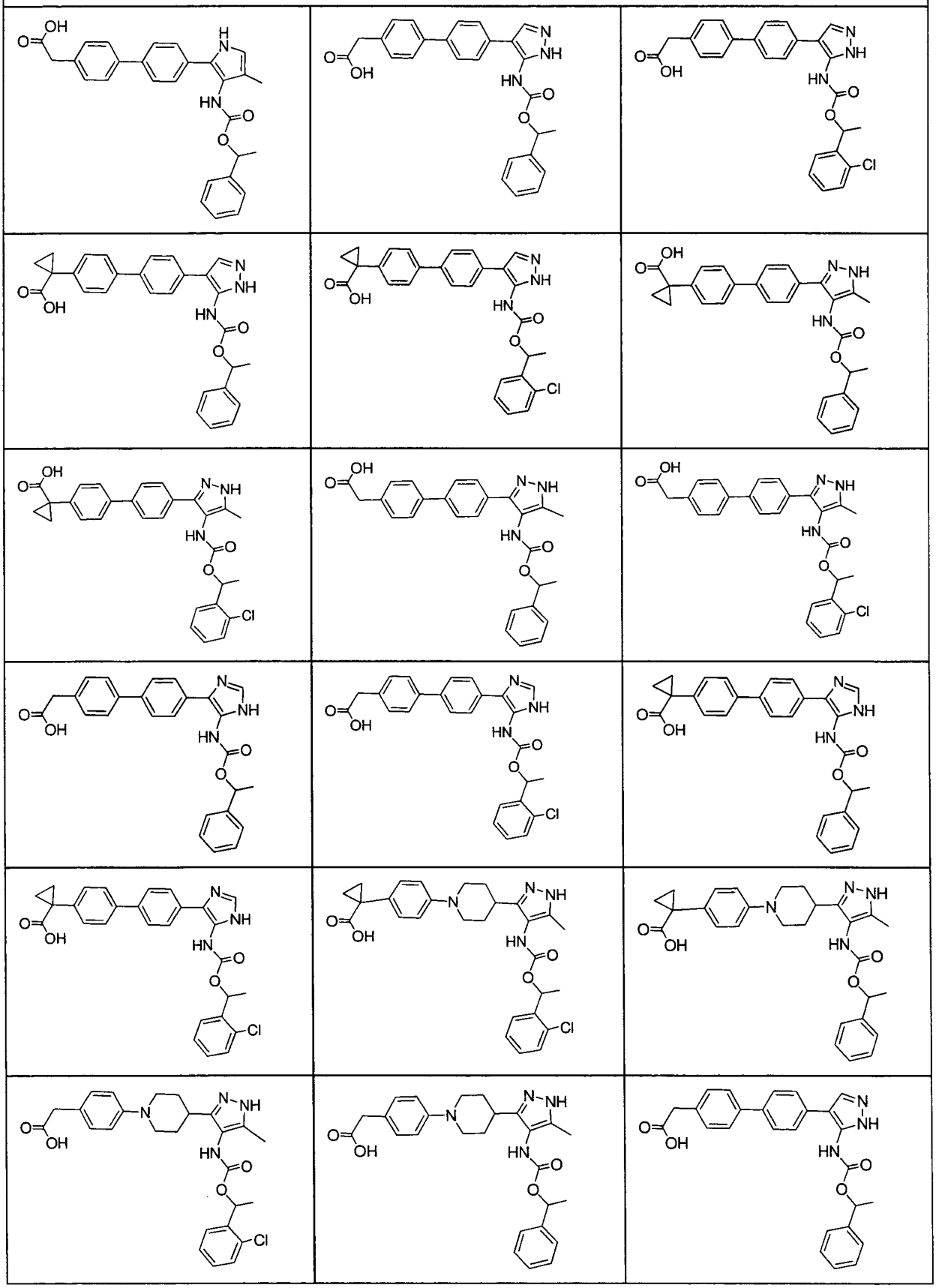


表4.

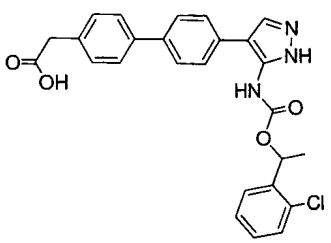
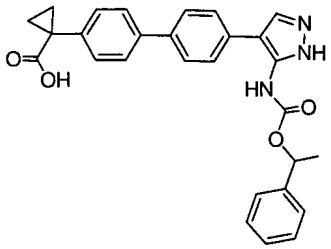
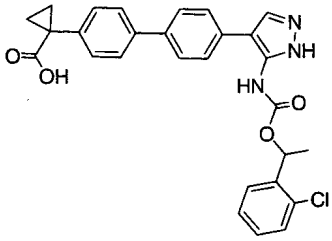
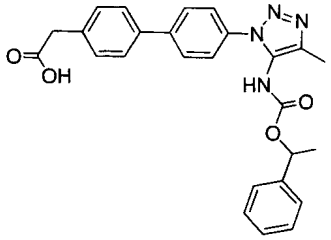
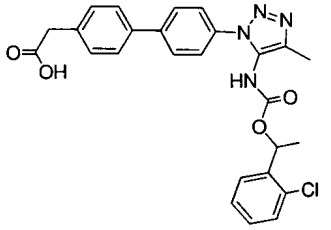
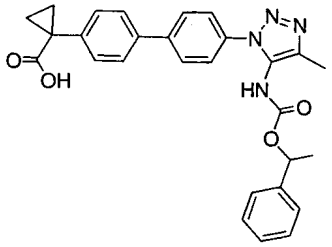
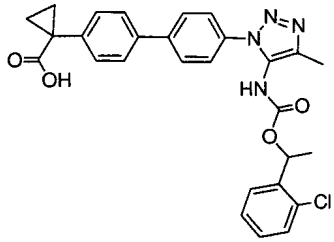
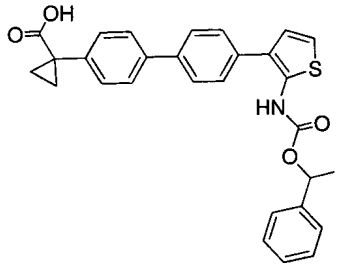
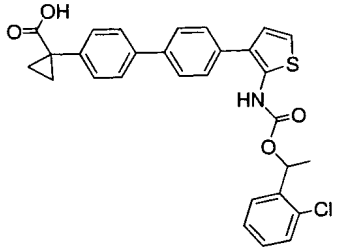
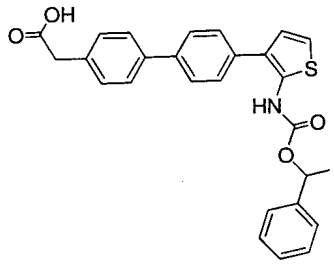
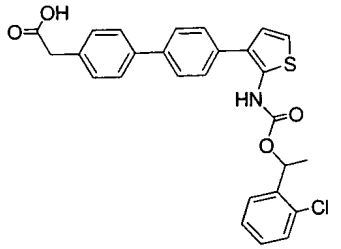
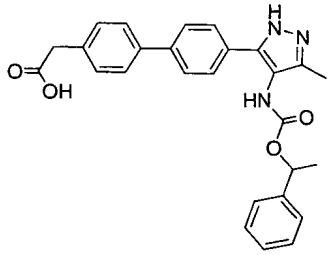
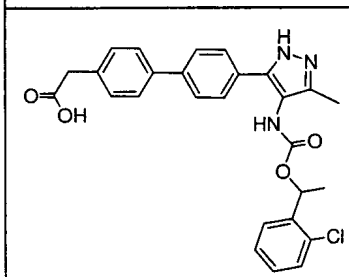
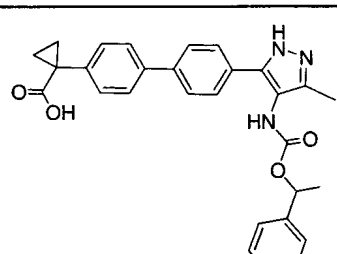
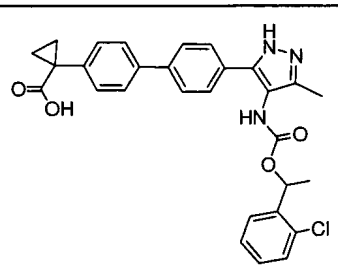
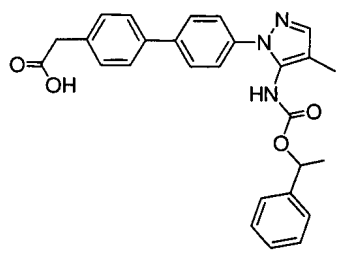
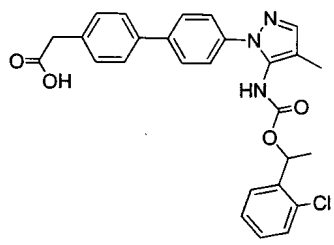
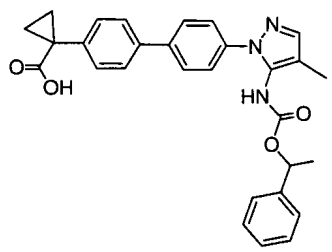
		
		
		
		
		
		

表4.

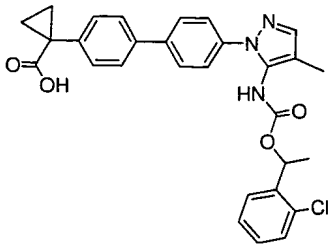
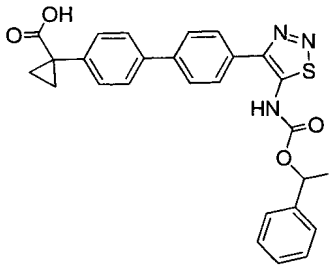
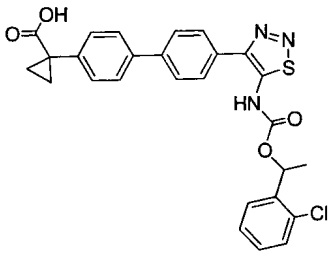
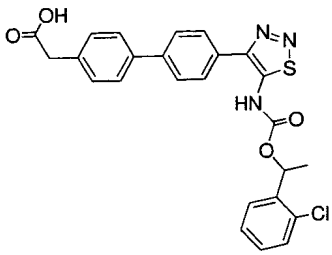
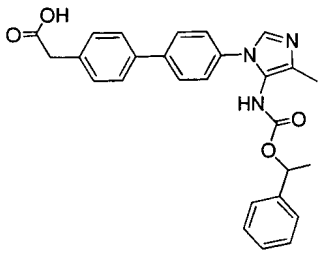
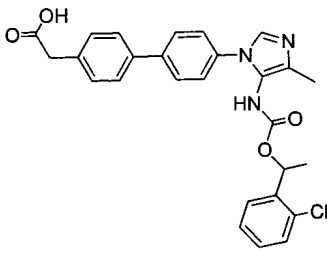
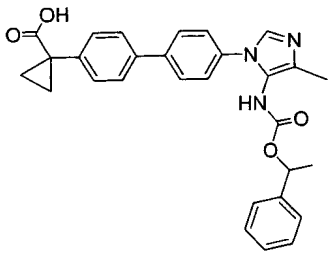
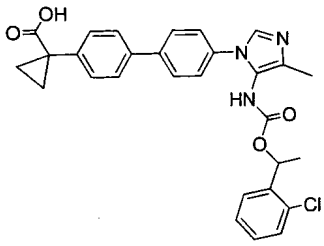
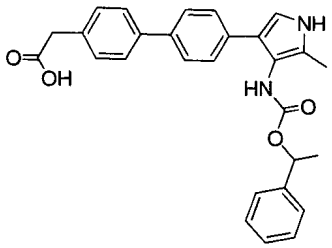
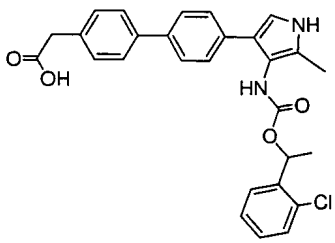
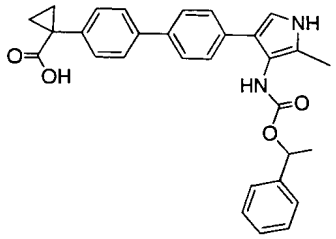
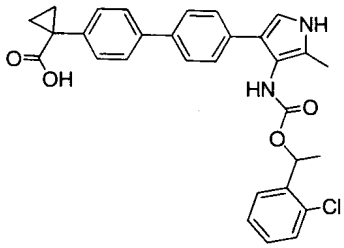
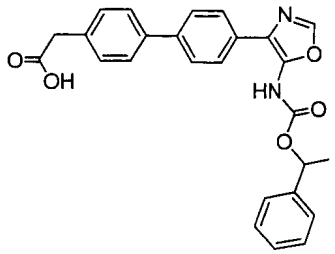
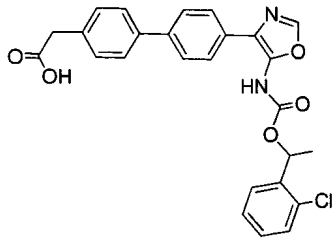
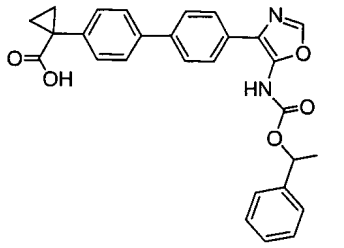
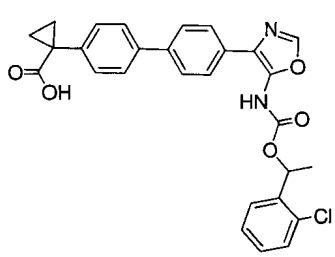
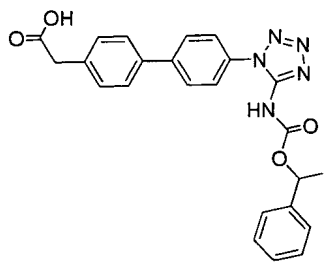
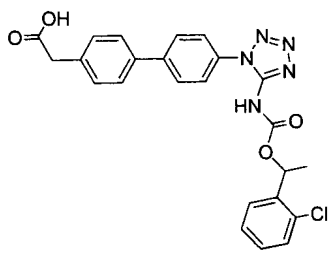
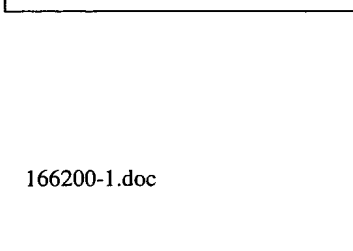
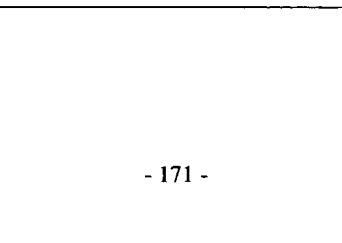





















表4.

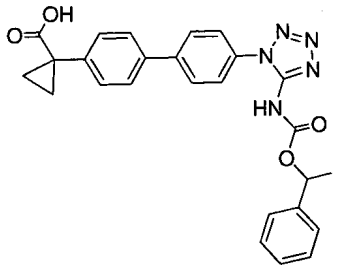
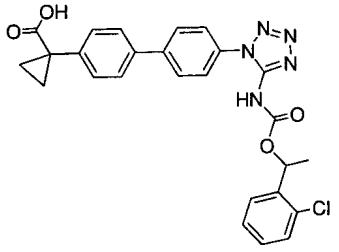
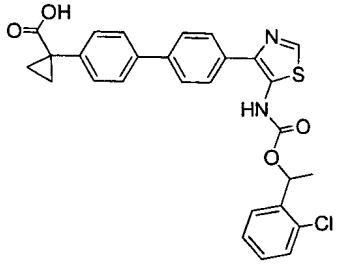
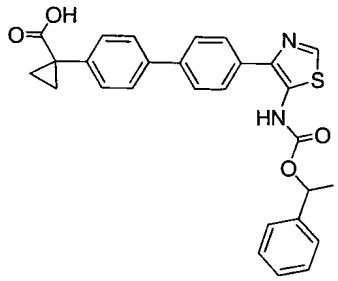
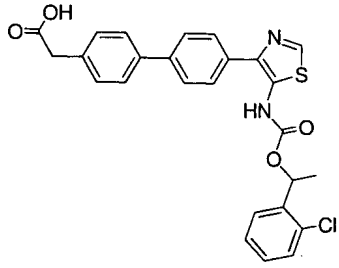
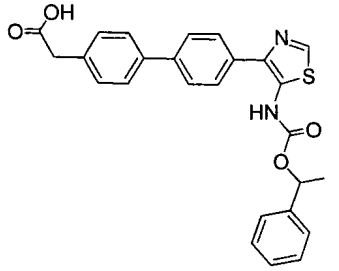
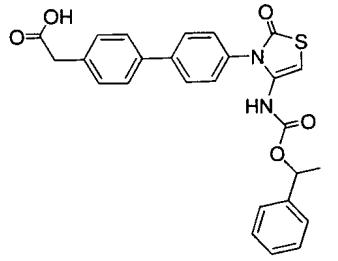
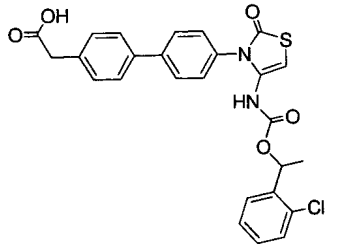
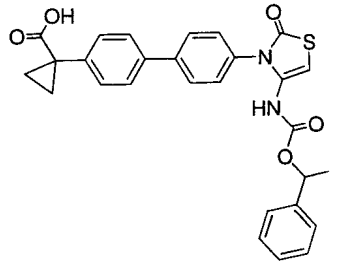
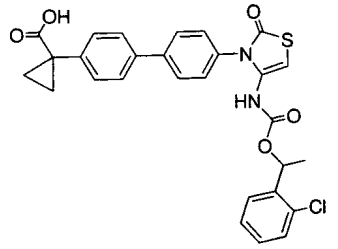
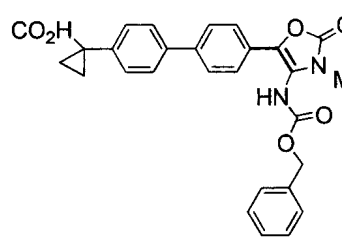
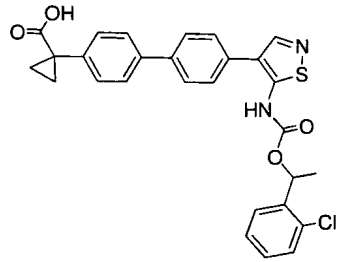
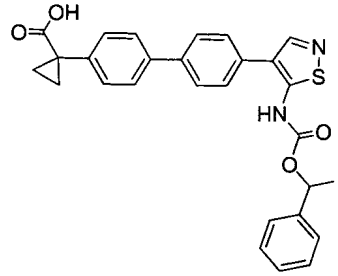
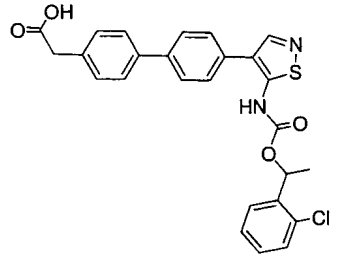
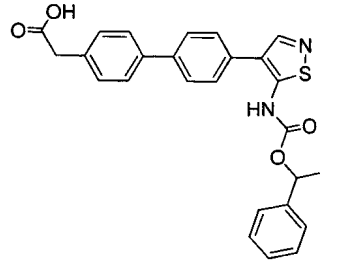
		
		
		
		
		

表4.

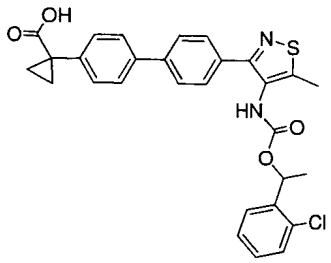
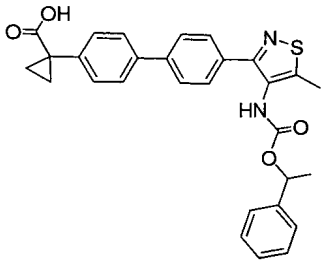
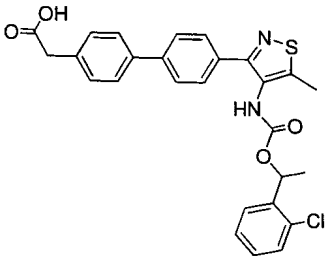
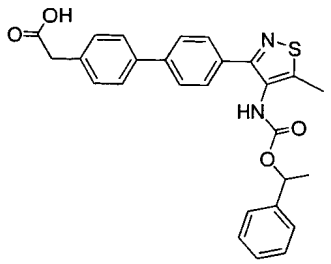
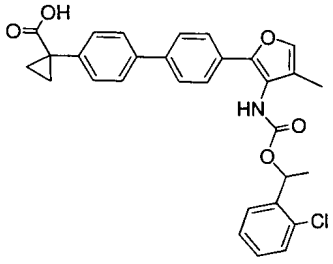
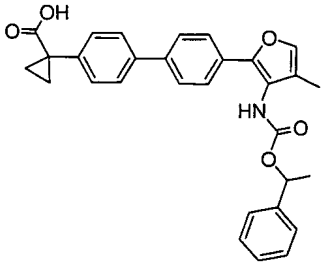
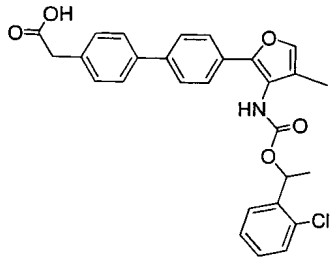
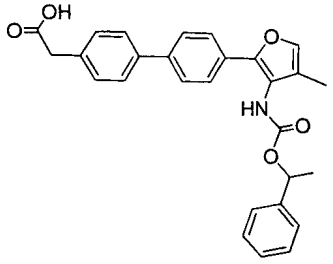
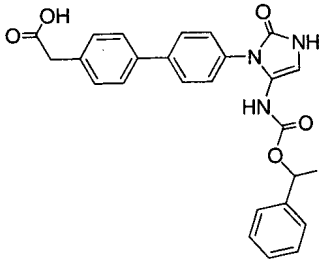
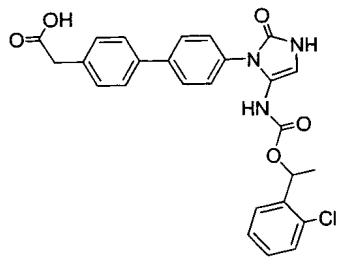
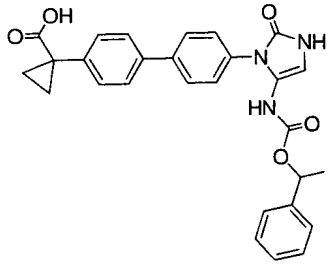
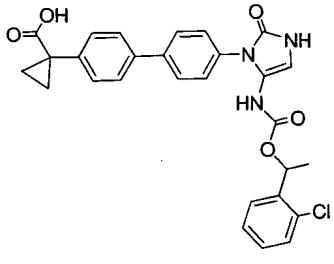
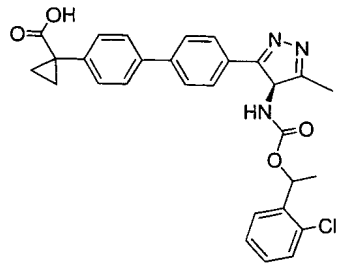
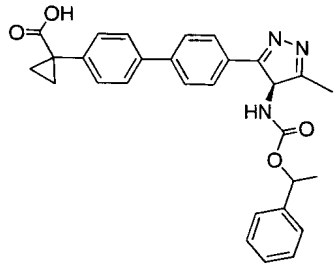
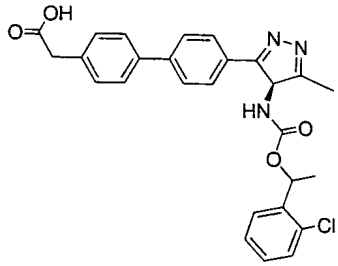
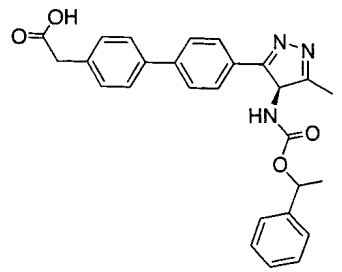

















表4.

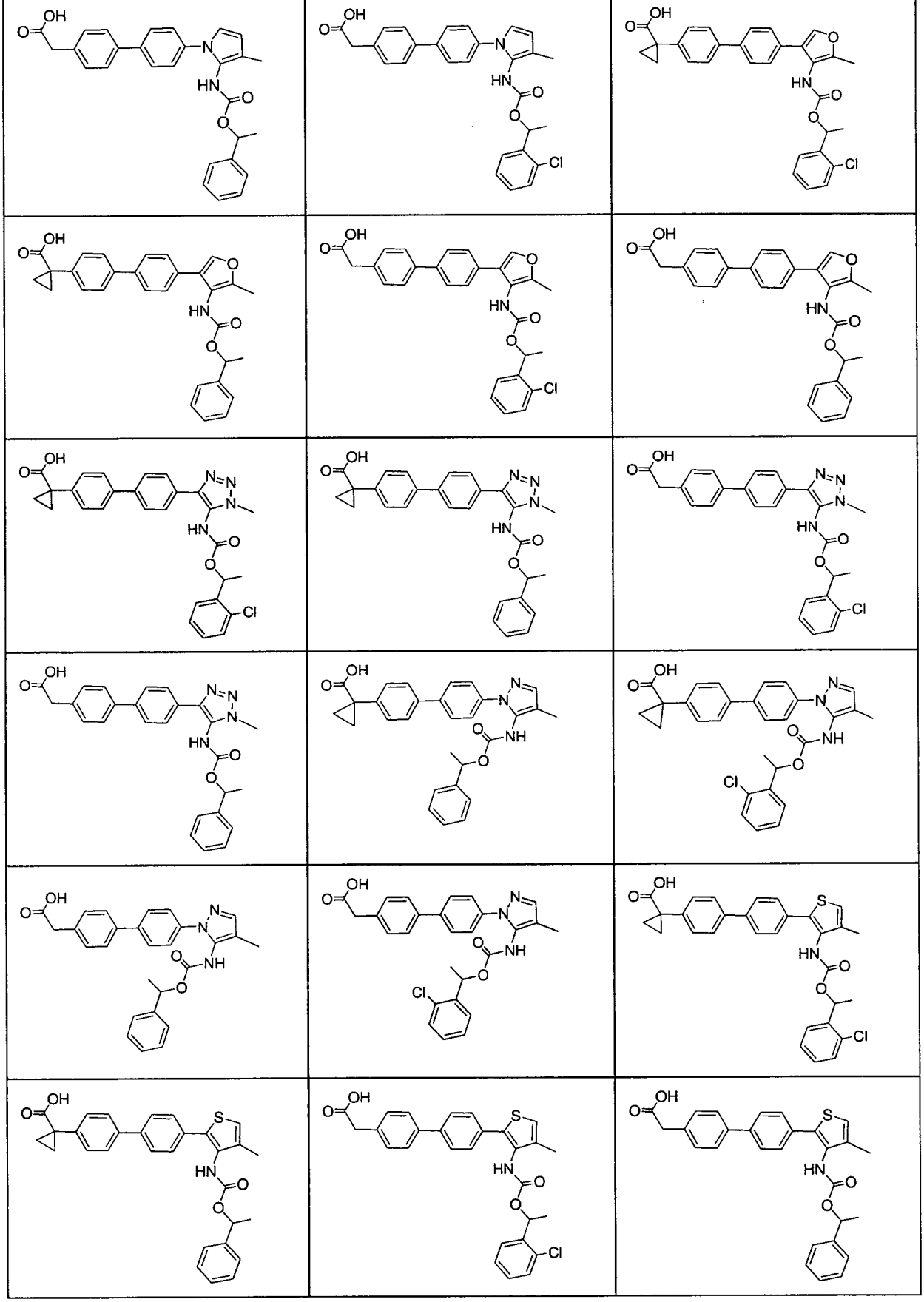


表4.

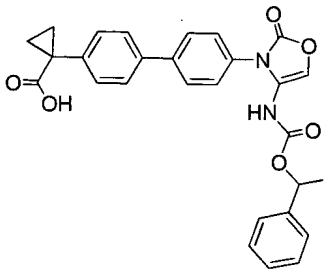
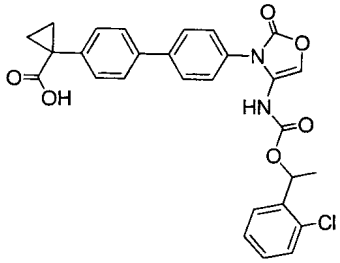
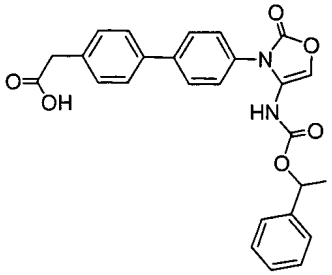
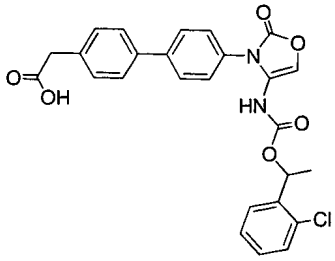
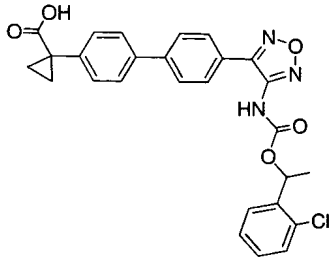
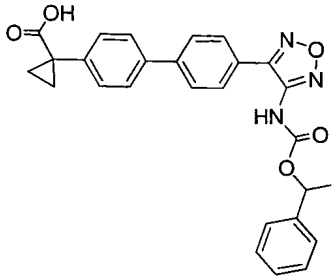
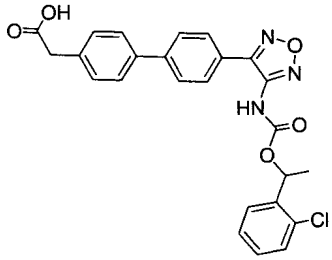
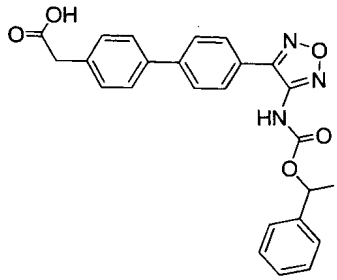
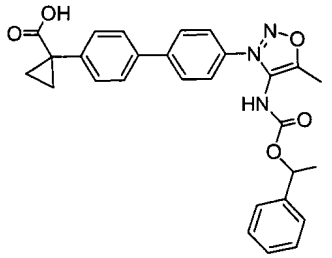
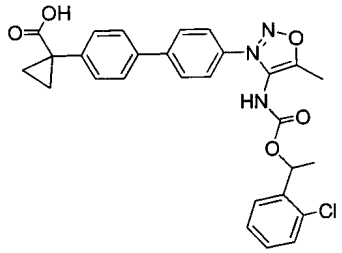
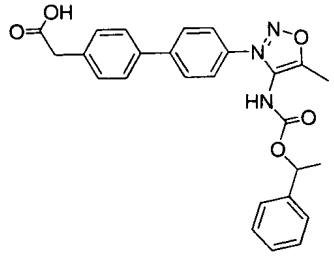
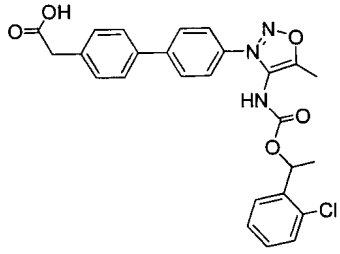
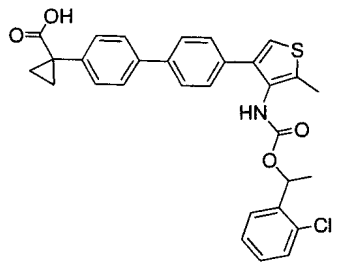
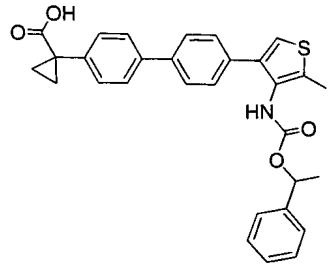
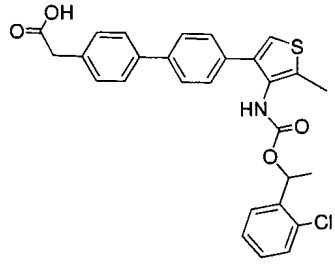
















表4.

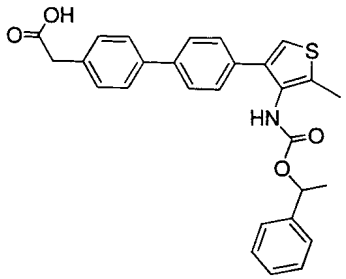
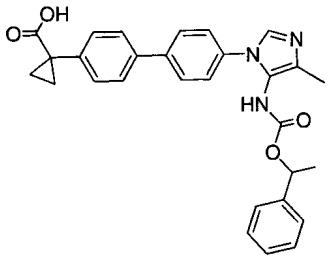
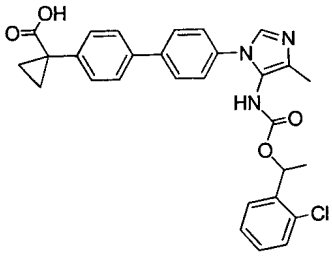
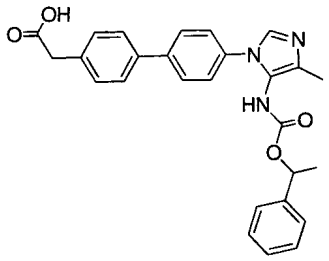
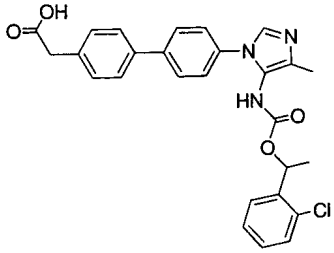
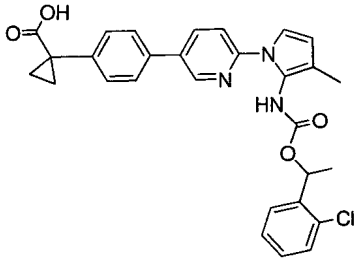
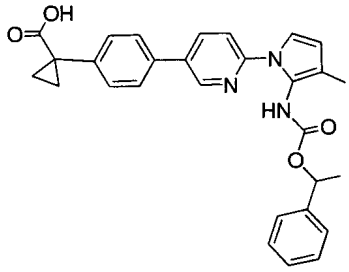
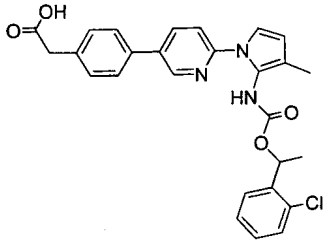
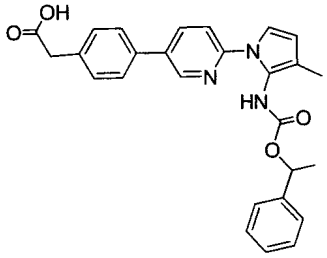
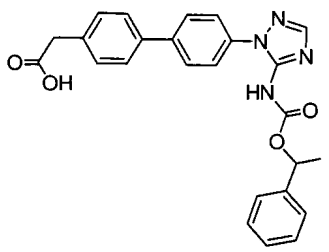
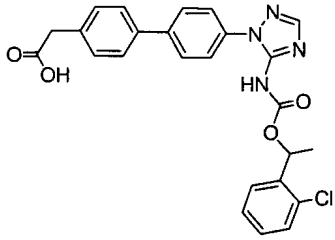
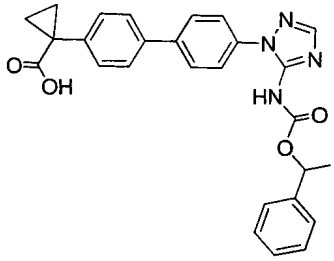
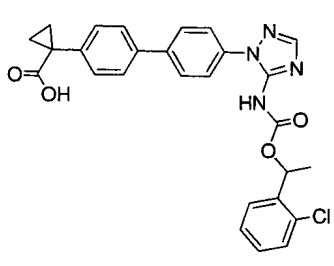
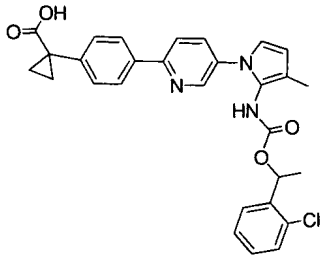
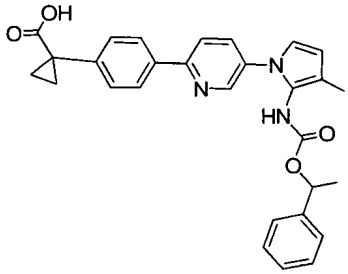
		
		
		
		
		

表4.

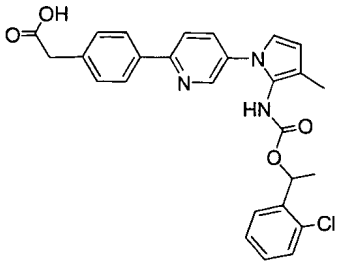
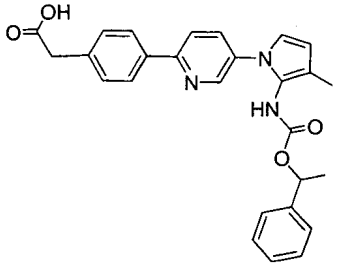
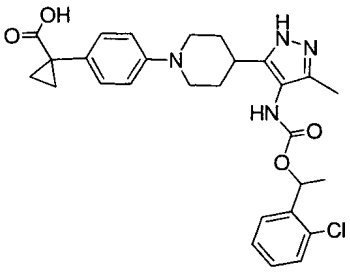
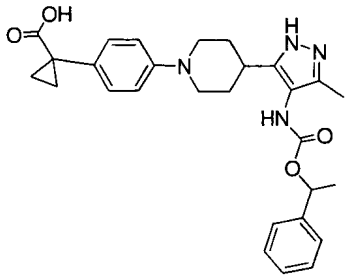
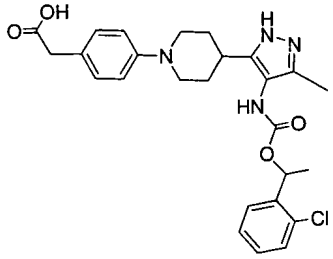
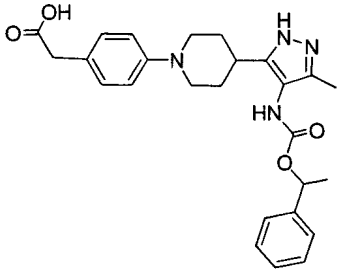
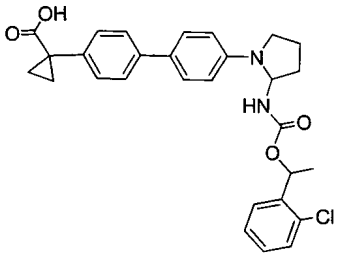
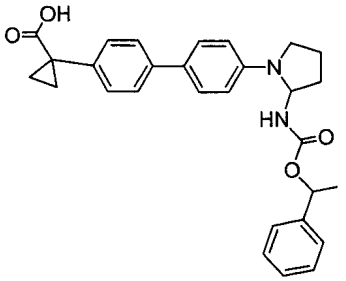
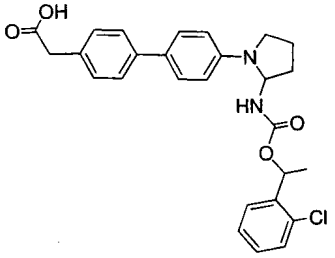
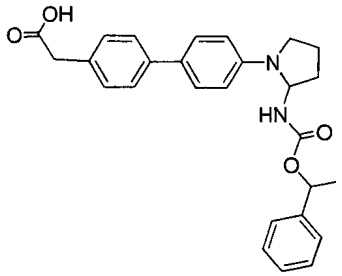
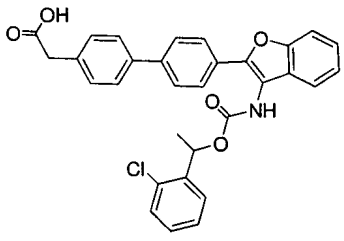
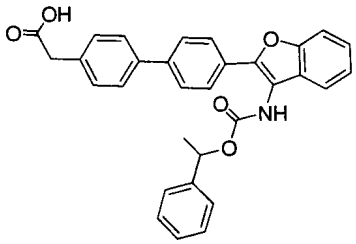
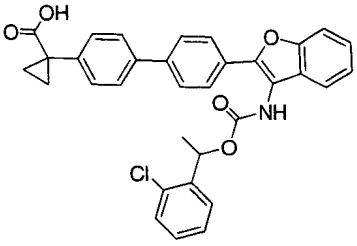
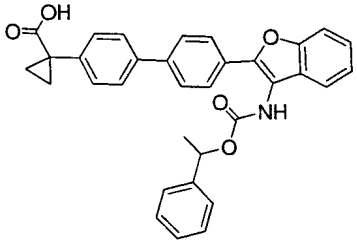
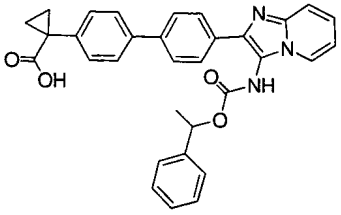
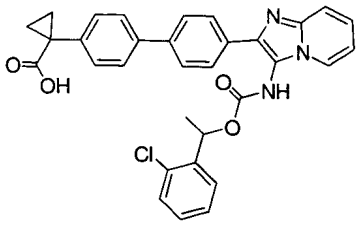
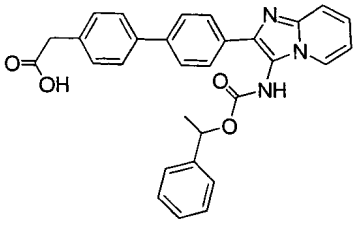
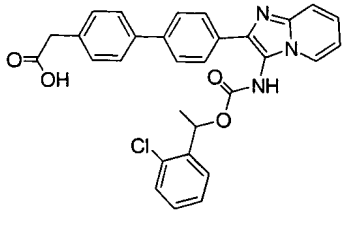



















表4.

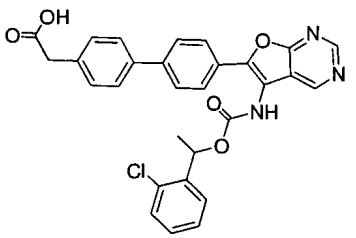
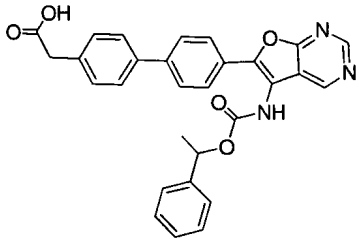
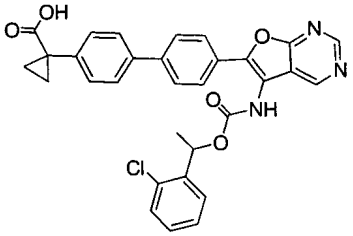
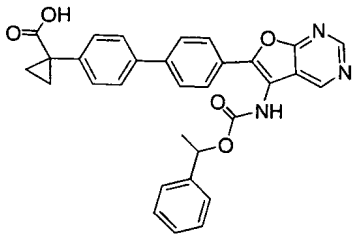
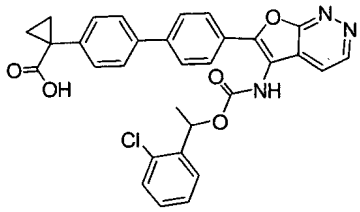
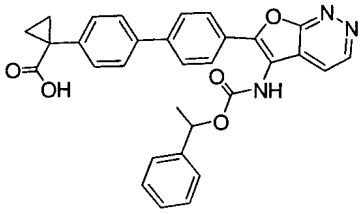
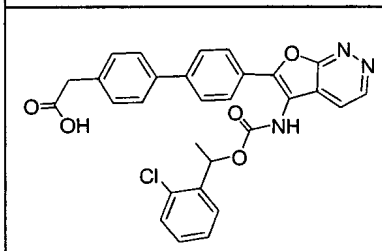
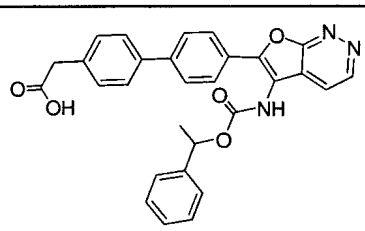
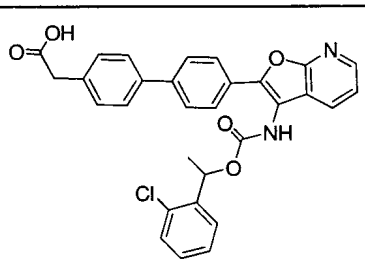
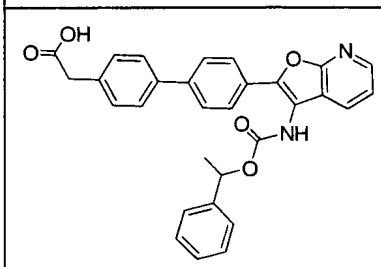
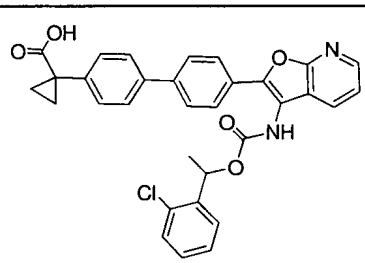
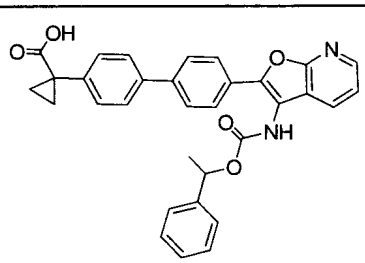
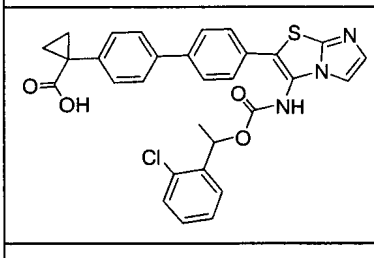
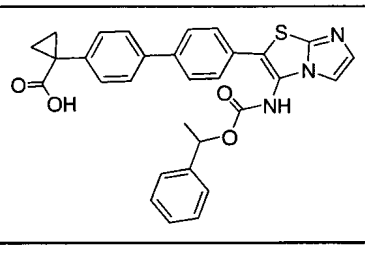
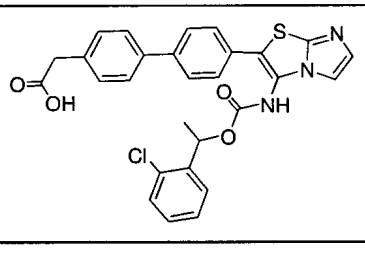
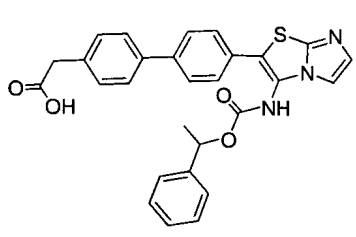
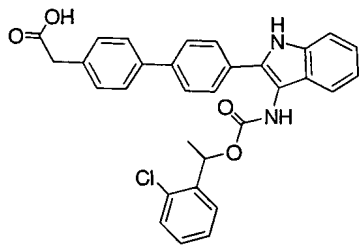
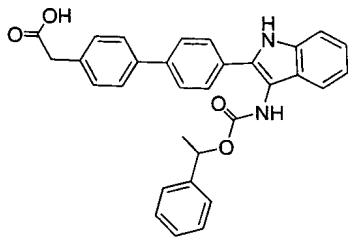



















表4.

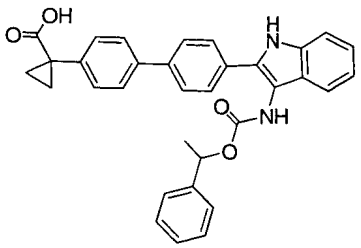
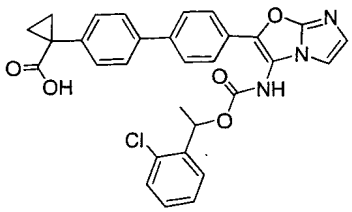
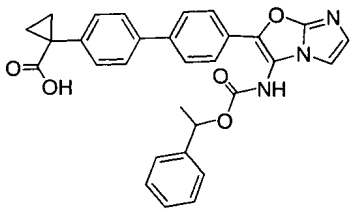
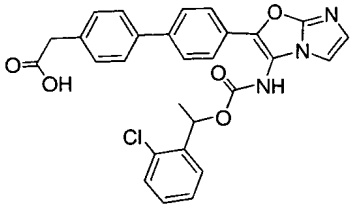
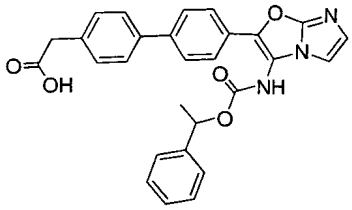
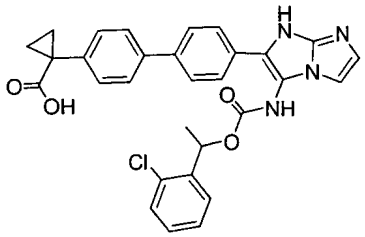
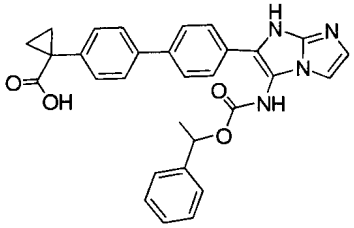
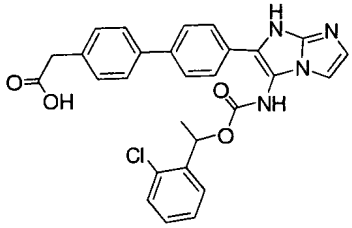
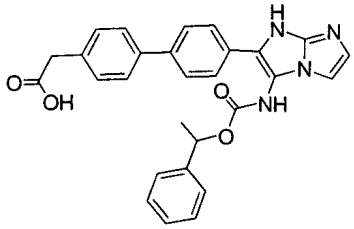
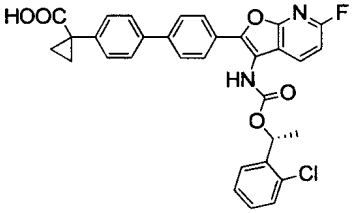
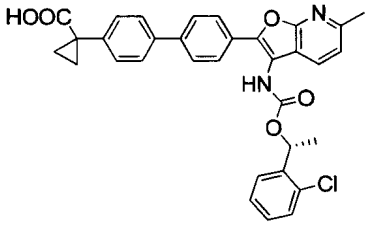
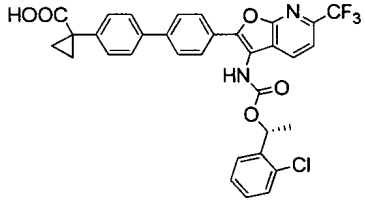
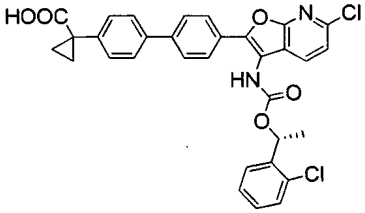
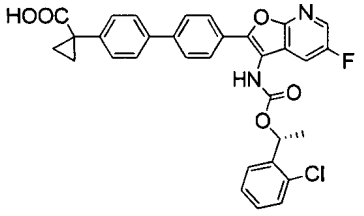
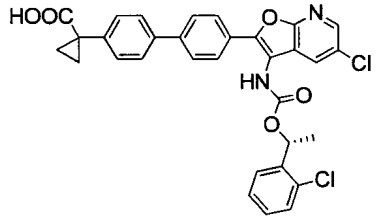
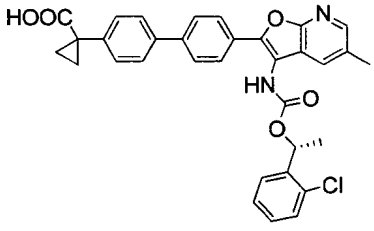
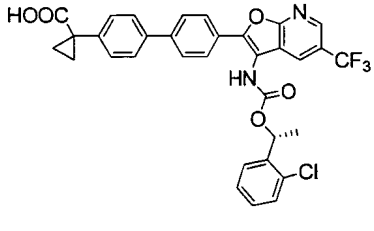
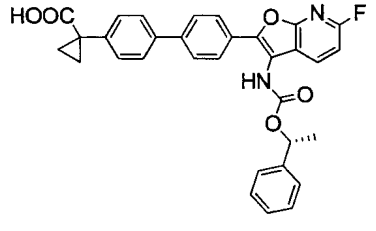
		
		
		
		
		
		

表4.

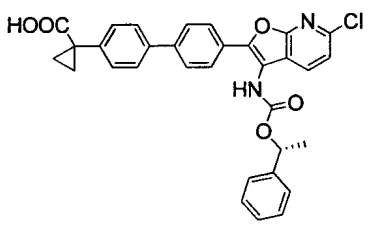
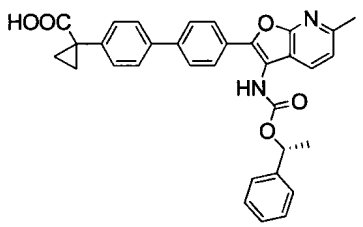
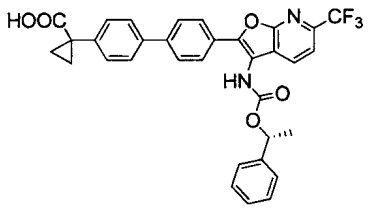
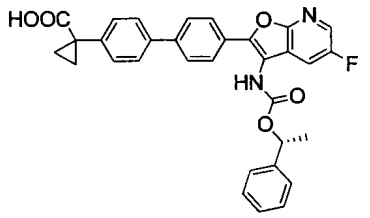
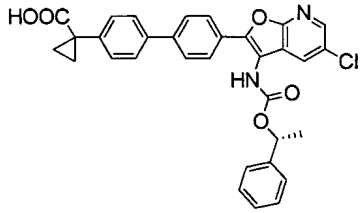
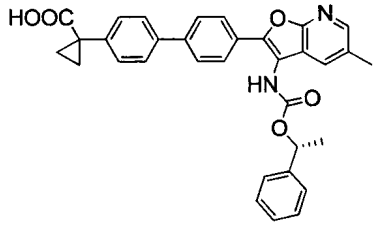
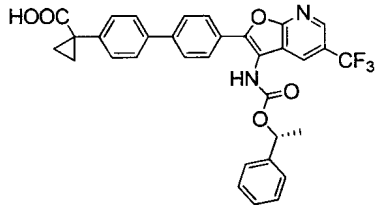
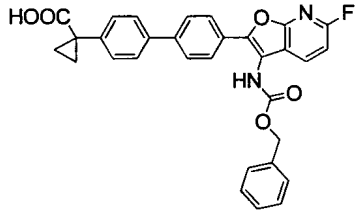
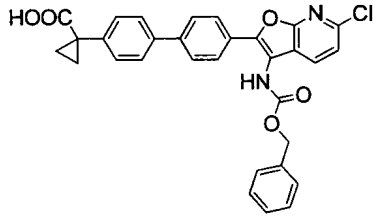
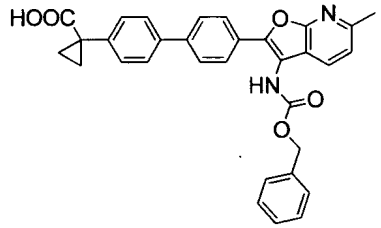
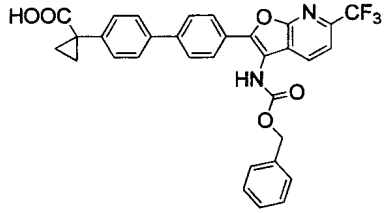
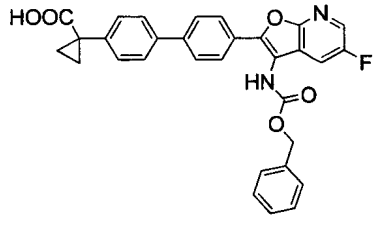
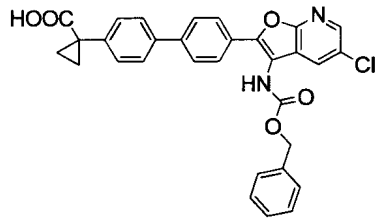
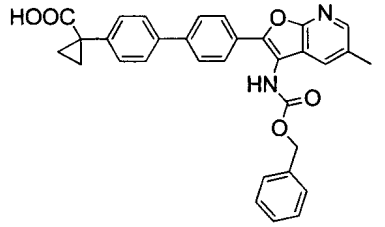
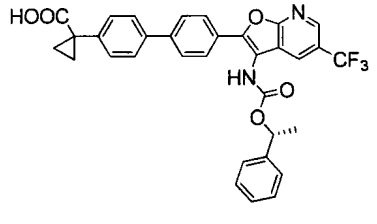
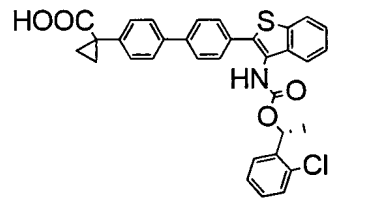
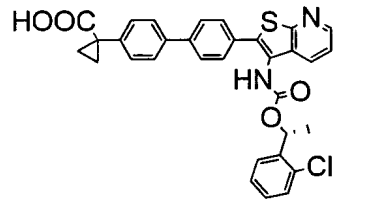
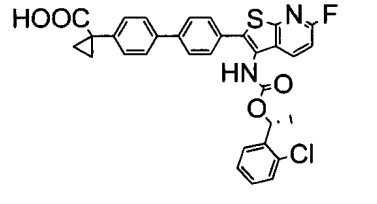
		
		
		
		
		
		

表4.

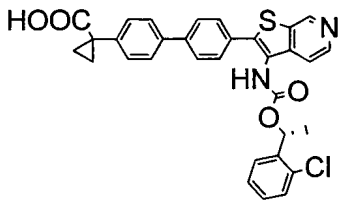
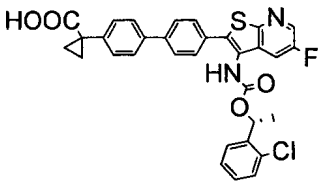
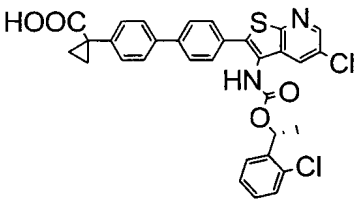
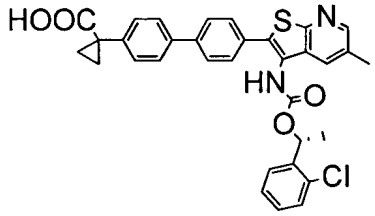
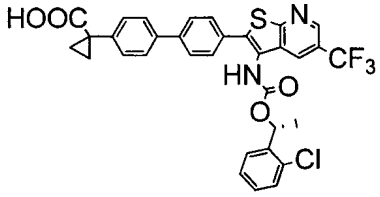
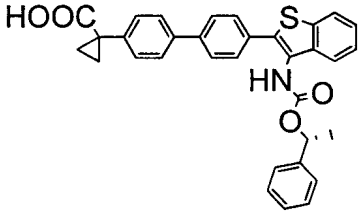
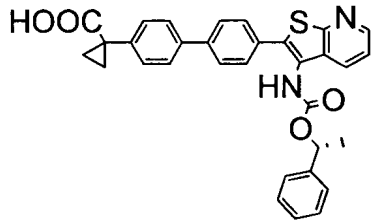
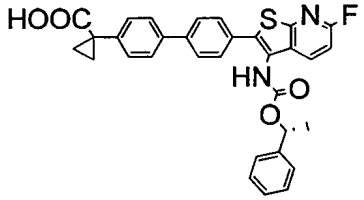
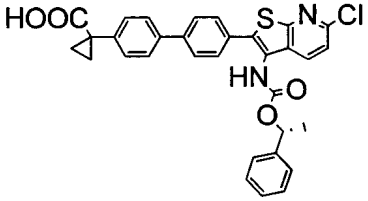
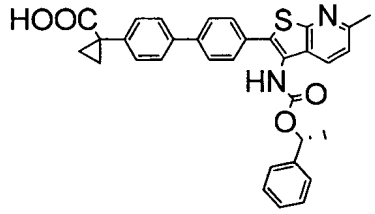
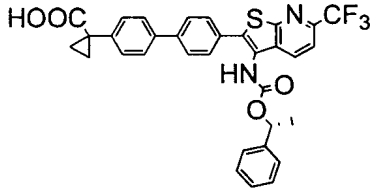
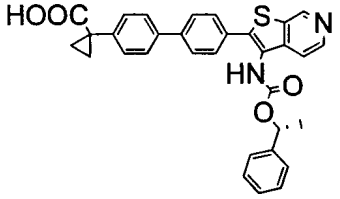
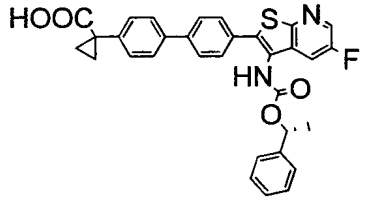
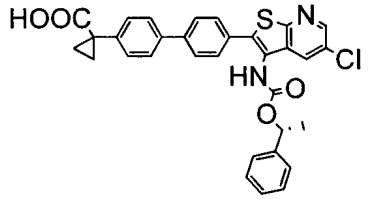
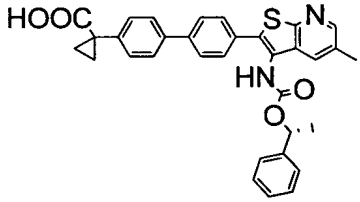
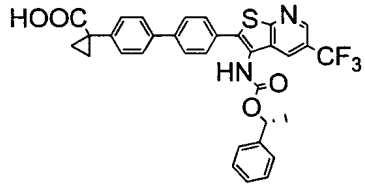
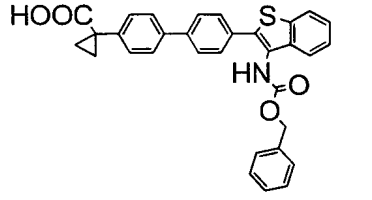
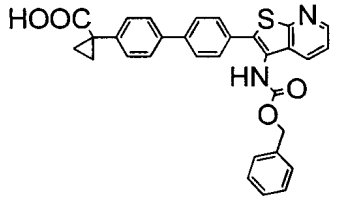
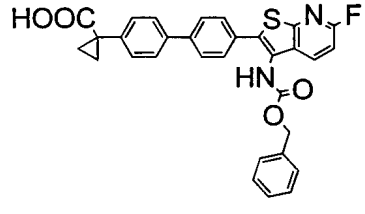
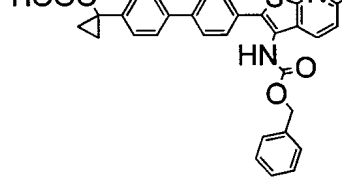
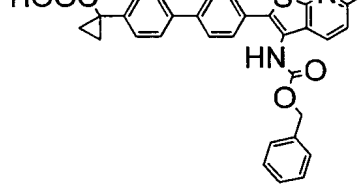
		
		
		
		
		
		
		

表4.

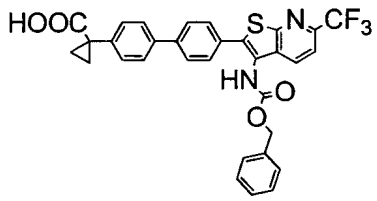
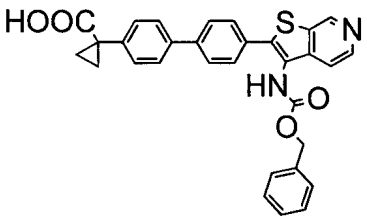
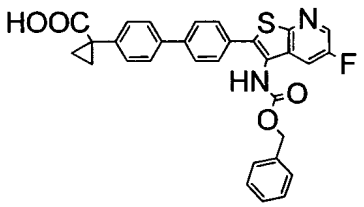
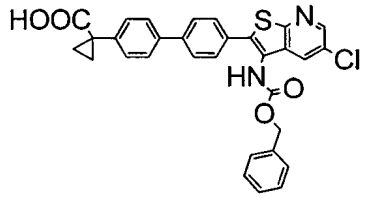
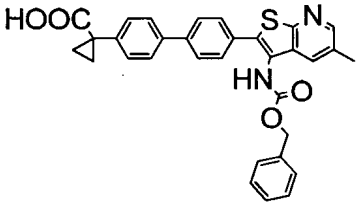
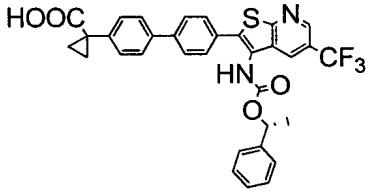
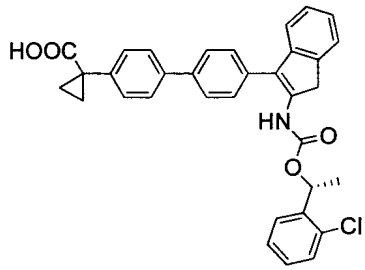
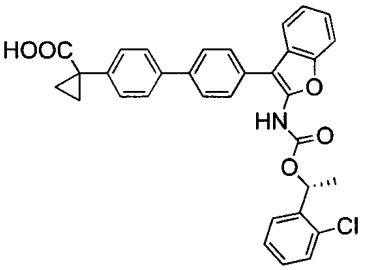
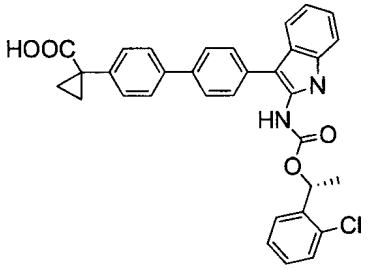
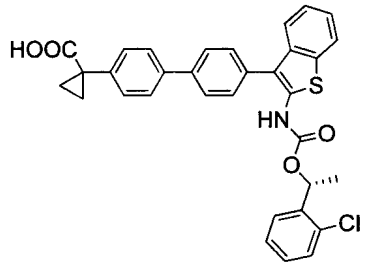
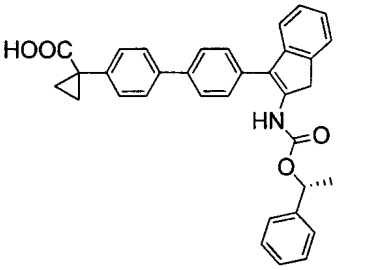
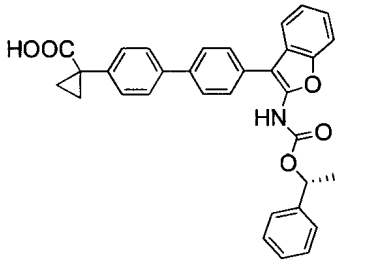
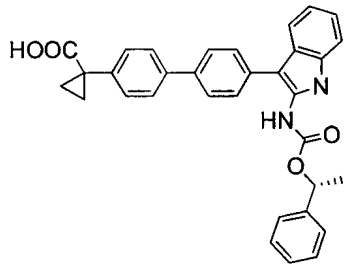
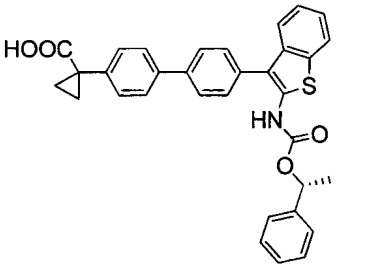
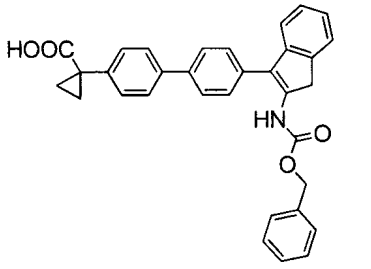
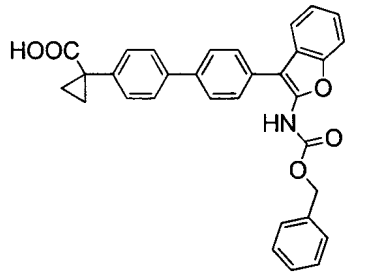
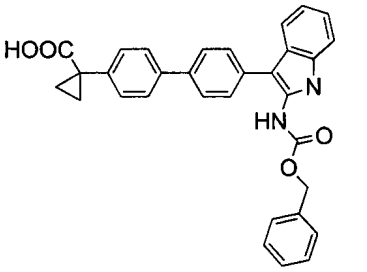
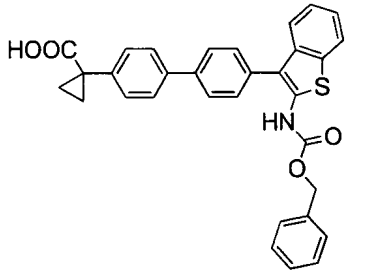
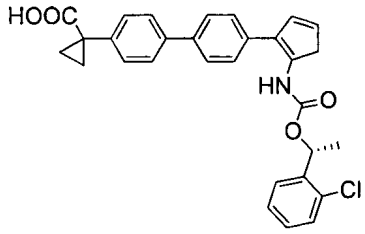
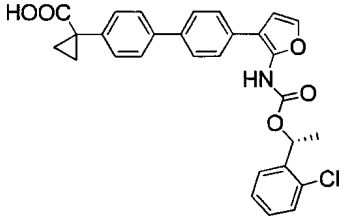
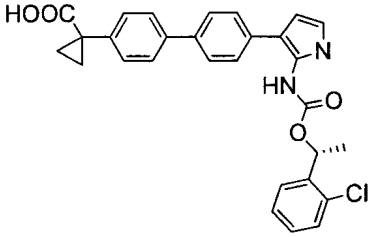
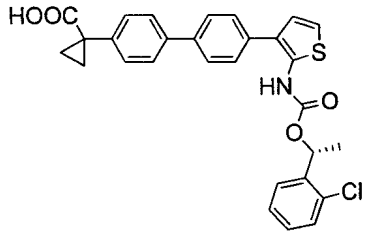
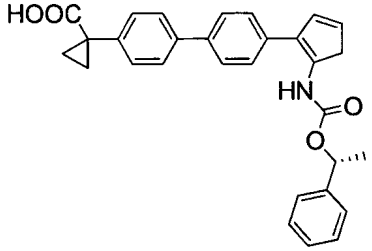
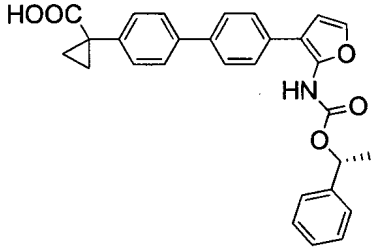
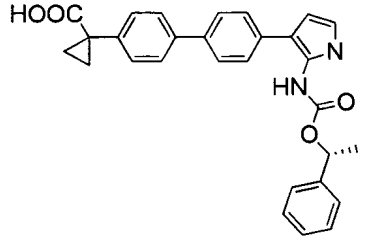
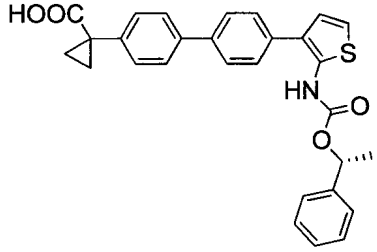
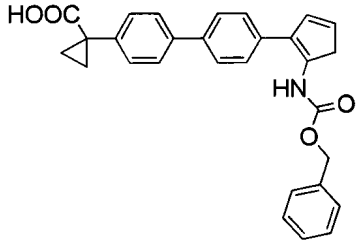
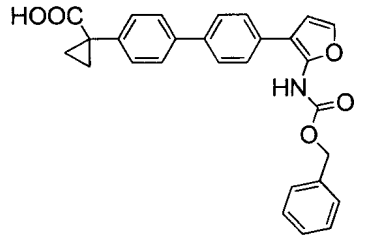
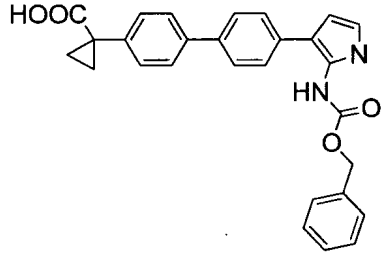
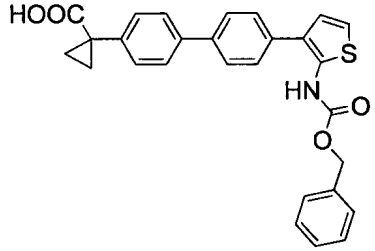
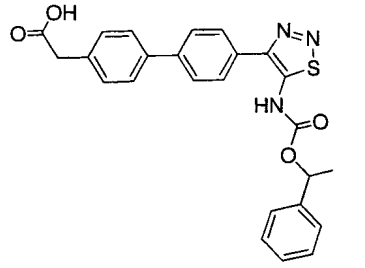
		
		
		
		
		
		

表4.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表5中所列出之以下化合物。

表5.

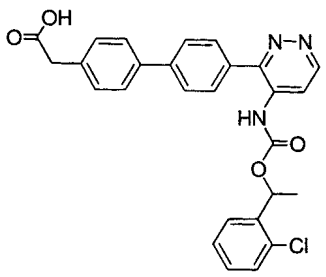
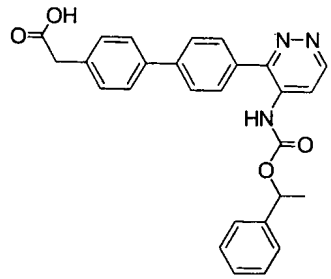
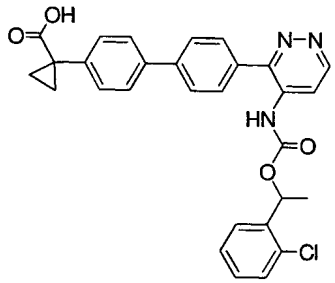
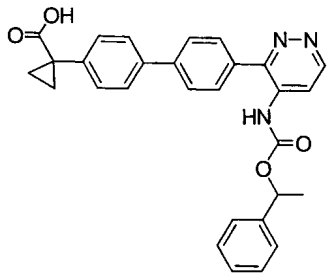
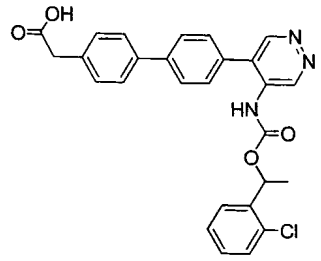
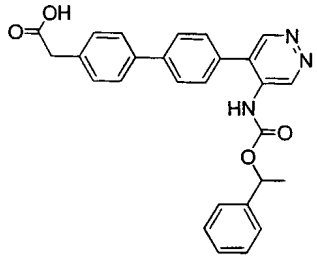
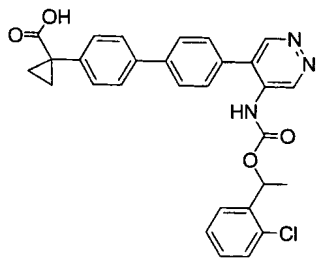
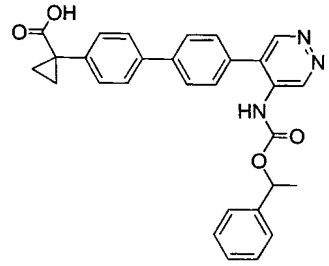
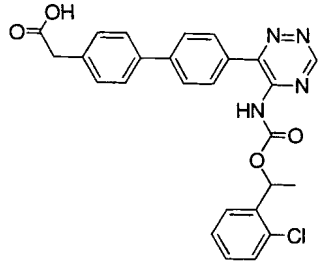
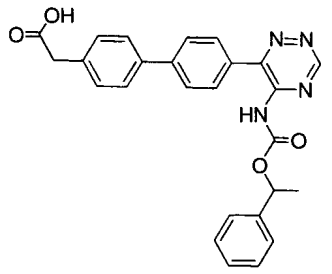
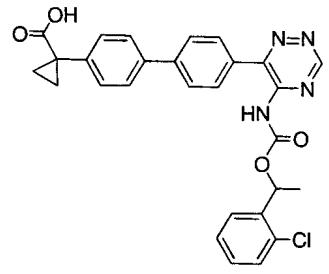
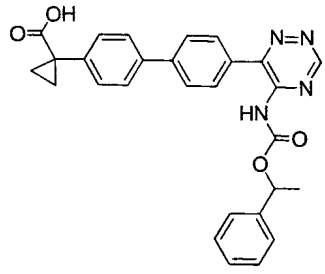
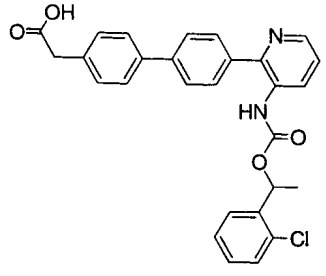
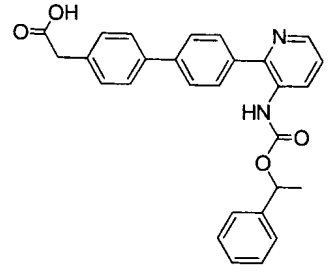
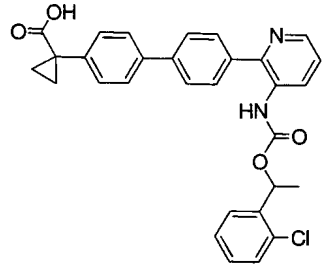
		
		
		
		
		

表5.

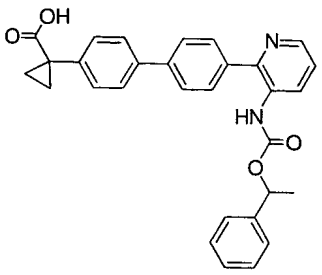
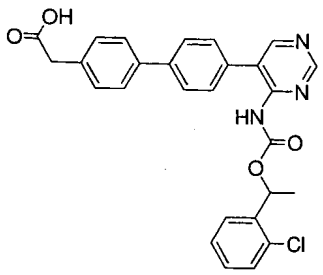
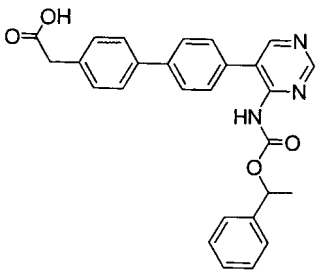
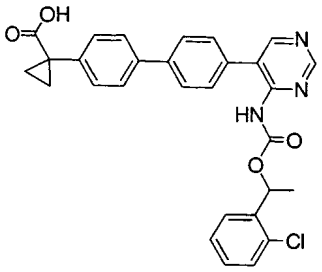
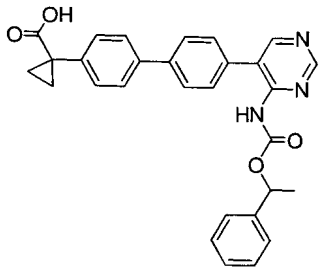
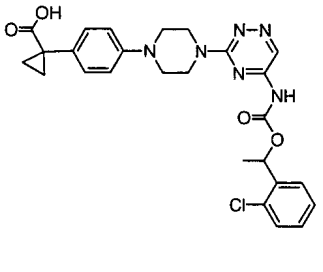
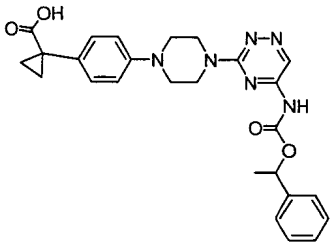
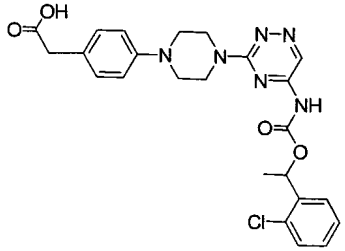
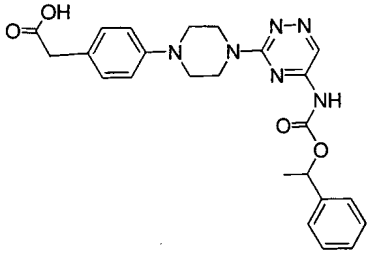
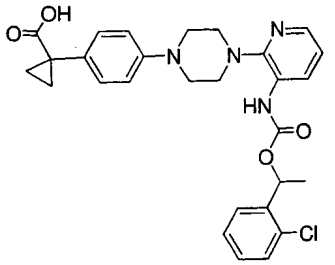
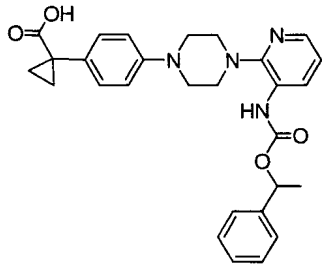
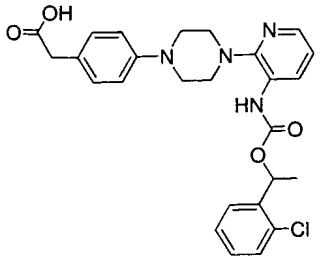
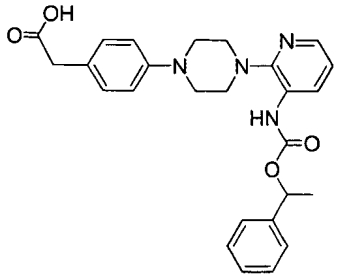
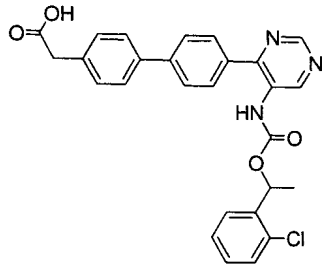
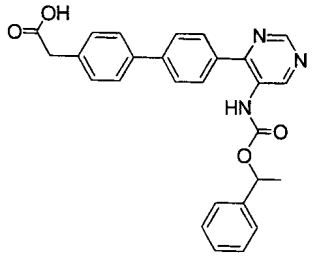
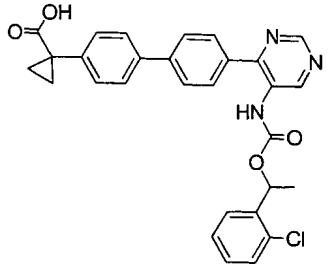
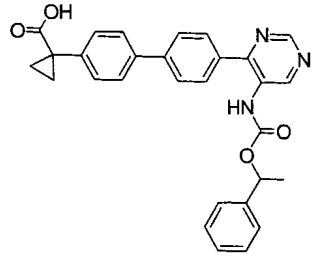
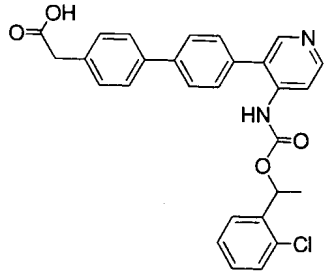



















表5.

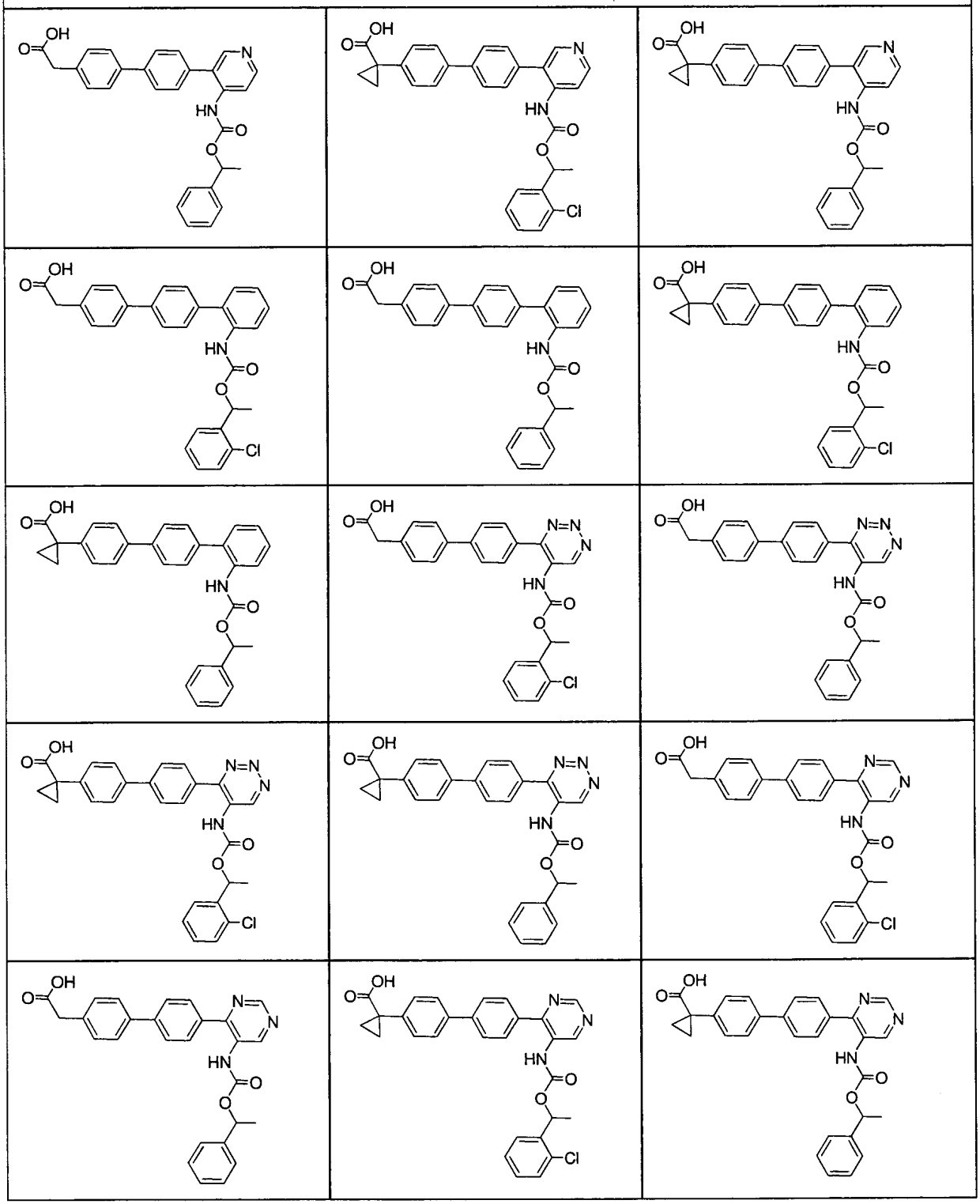
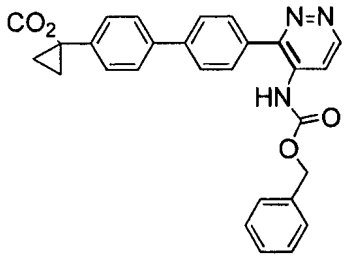


表5.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表6中所列出之以下化合物。

表6.

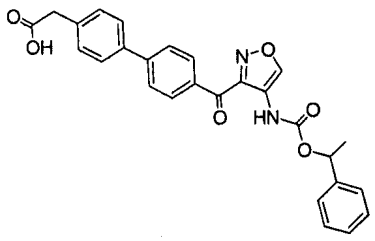
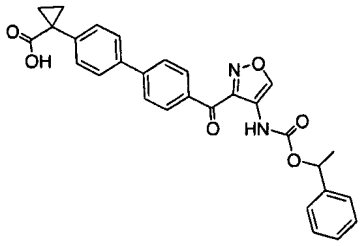
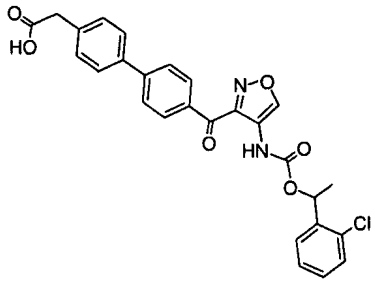
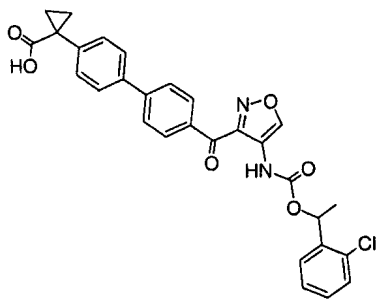
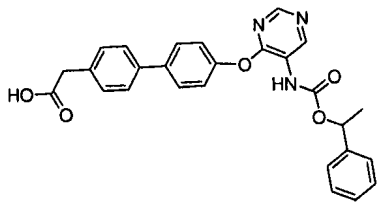
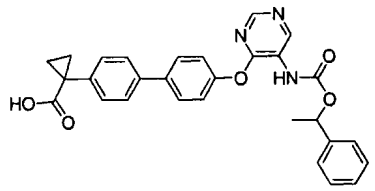
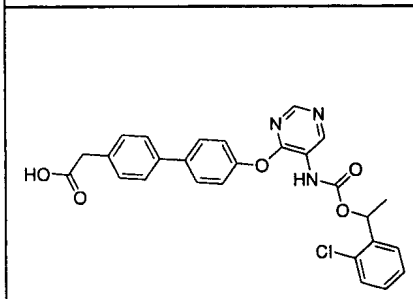
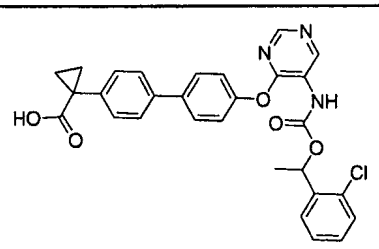
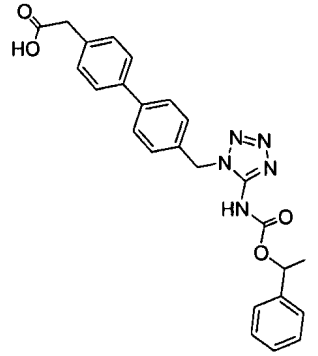
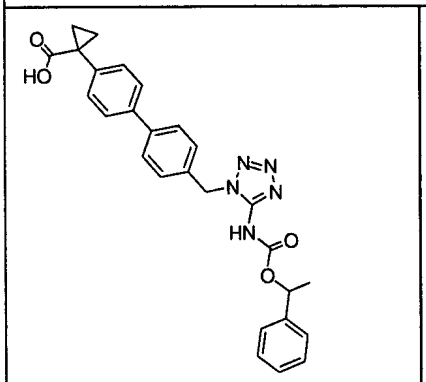
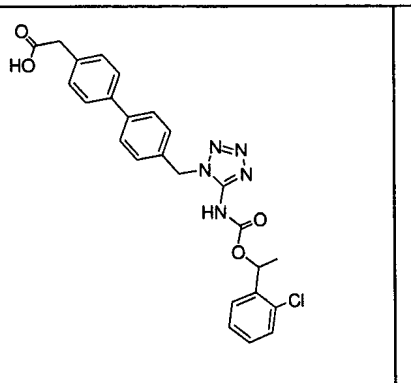
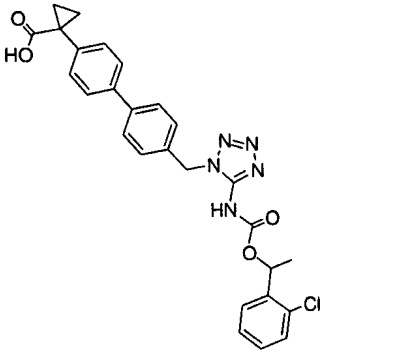
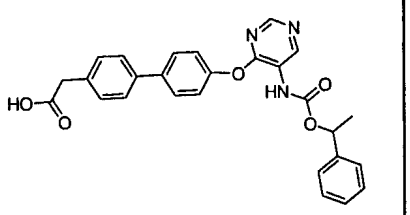
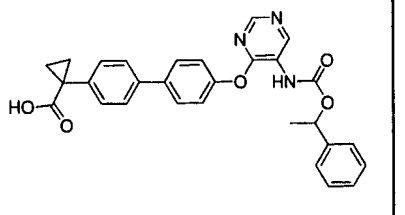
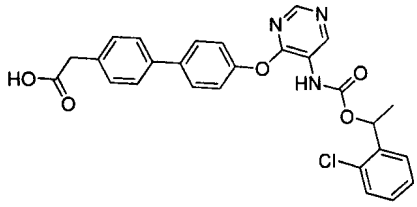
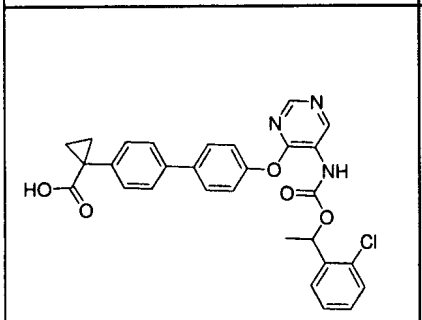
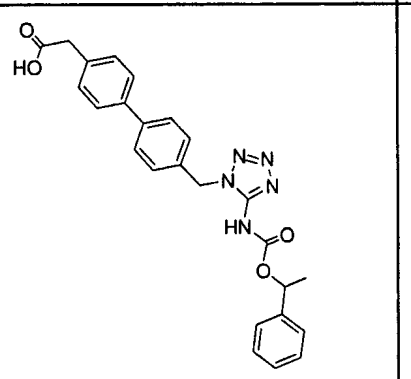
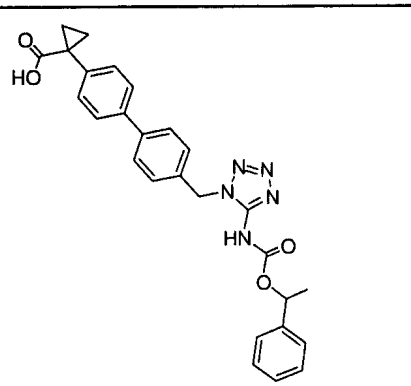
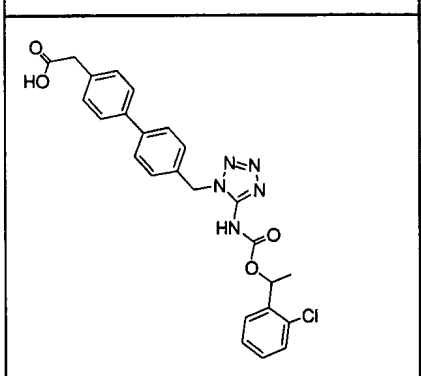
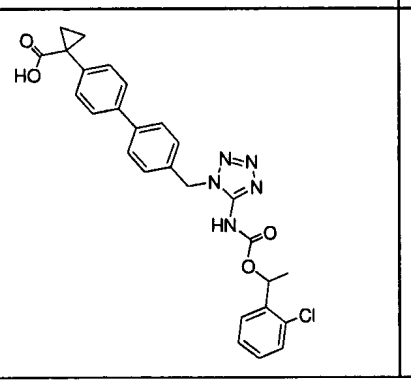
		
		
		

表6.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表7中所列出之以下化合物。

表7.

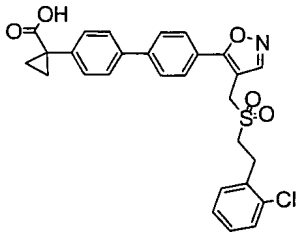
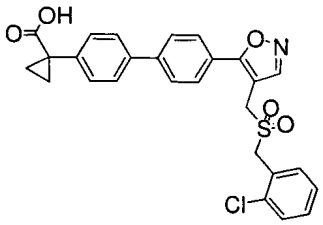
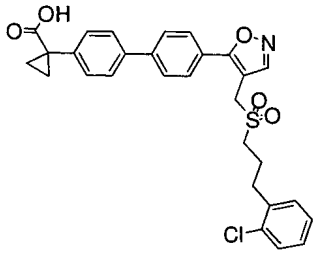
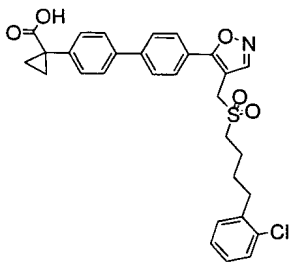
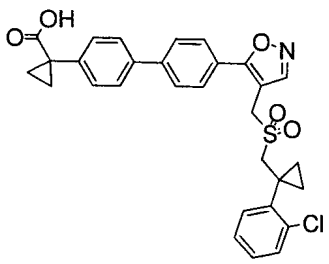
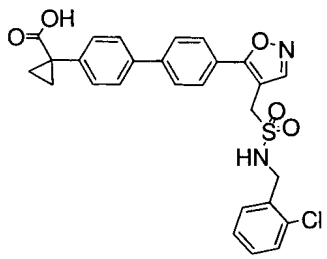
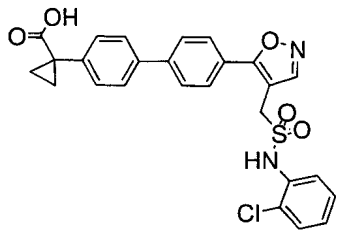
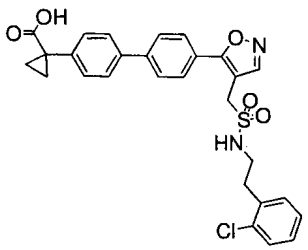
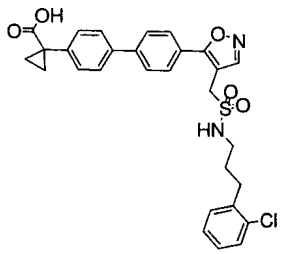
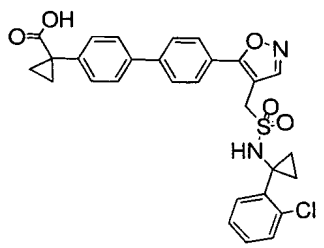
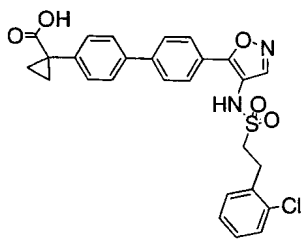
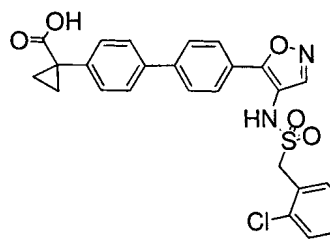
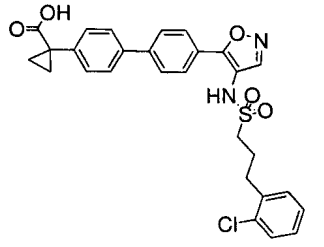
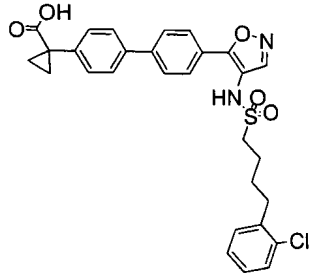
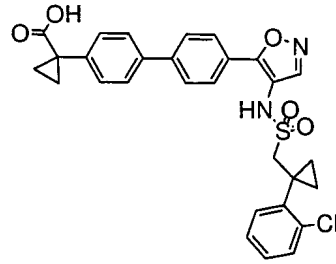
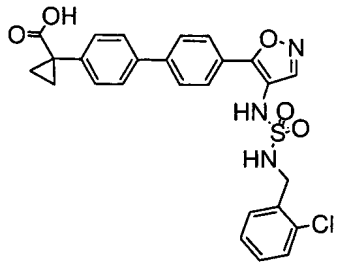
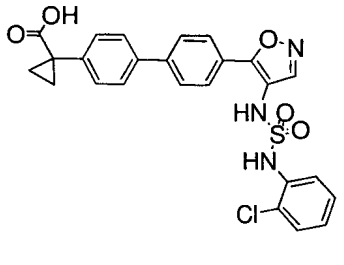
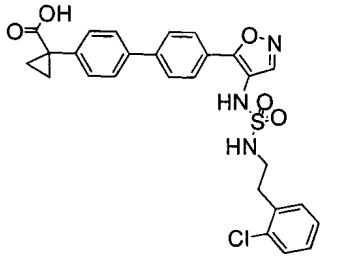
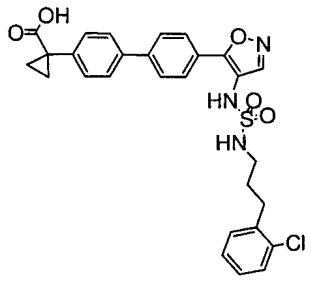
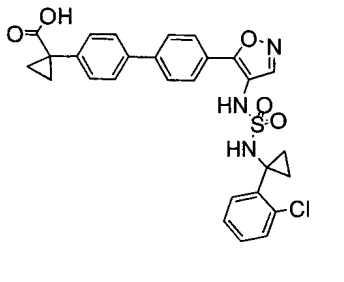
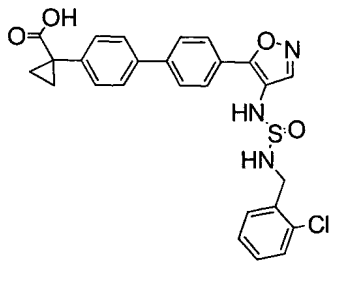
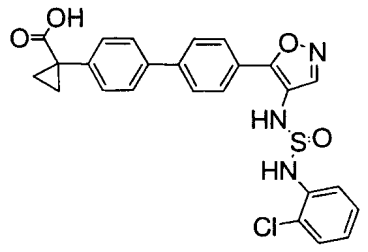
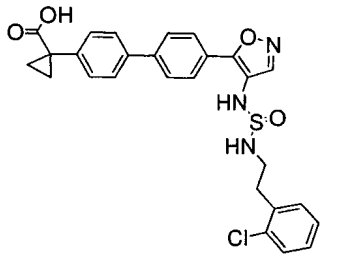
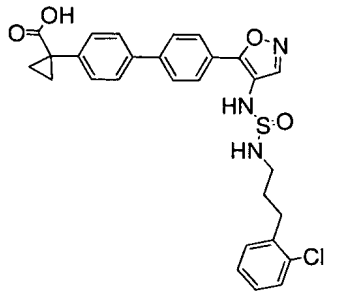
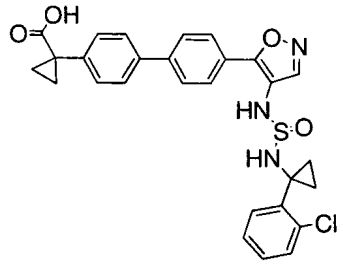
		
		
		
		
		

表7.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表8中所列出之以下化合物。

表8.

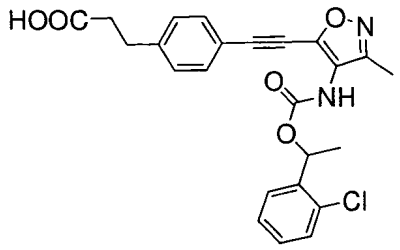
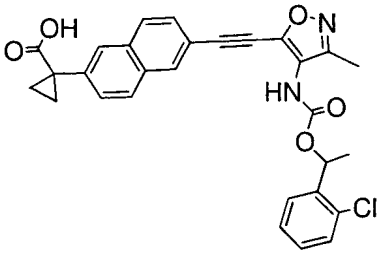
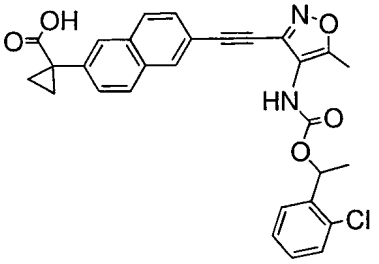
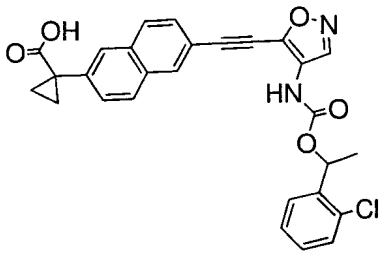
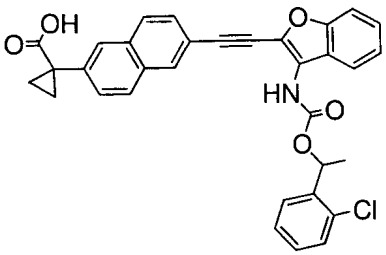
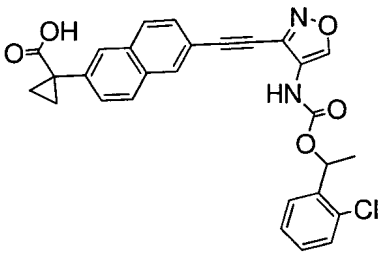
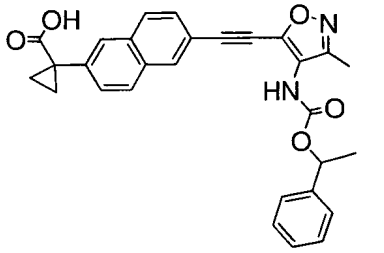
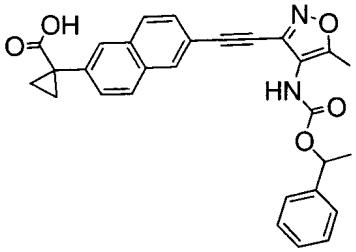
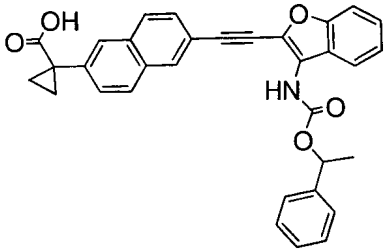
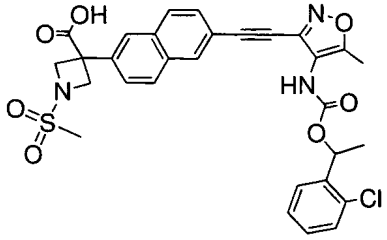
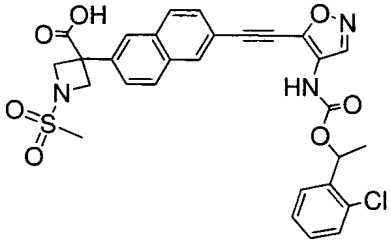
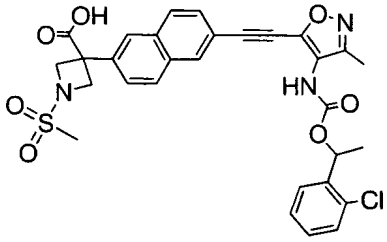
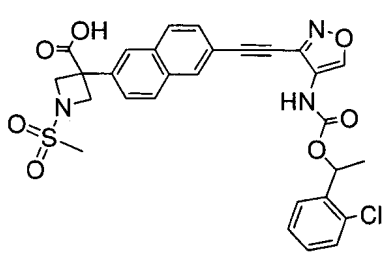
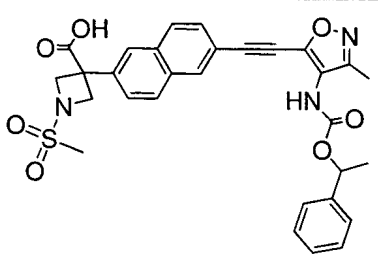
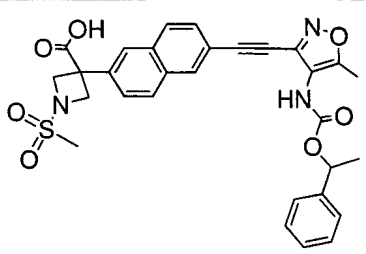
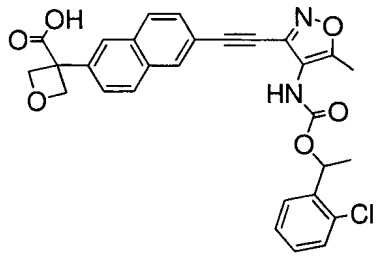
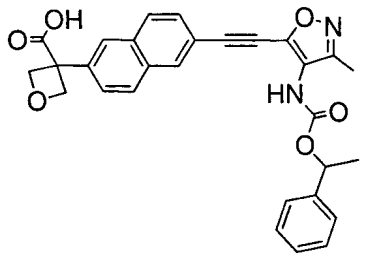
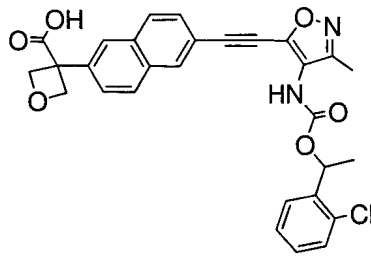
		
		
		
		
		
		

表8.

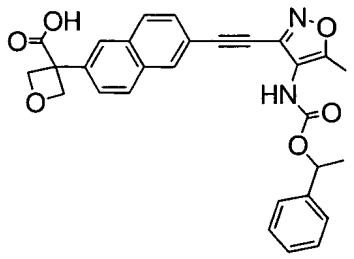
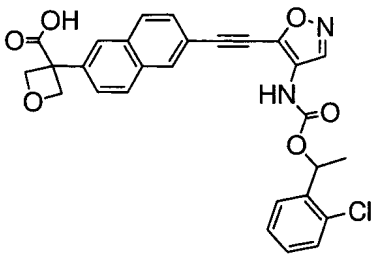
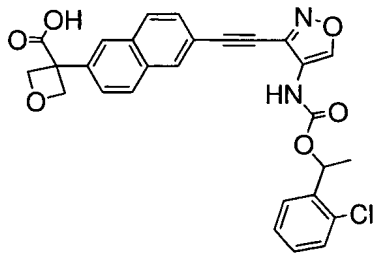
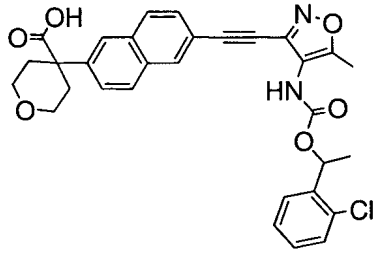
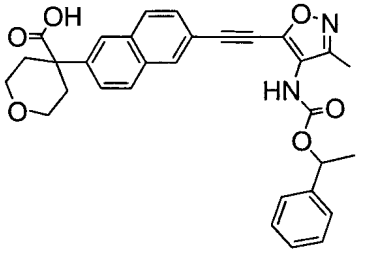
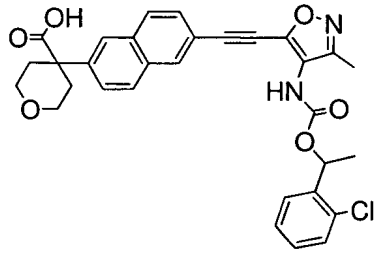
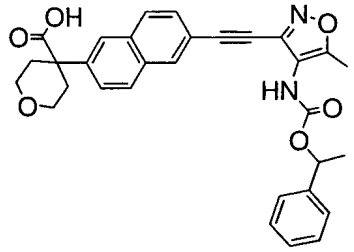
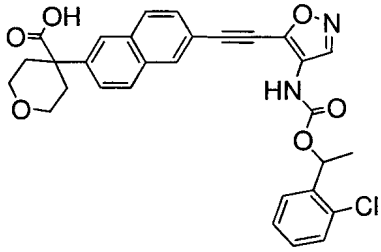
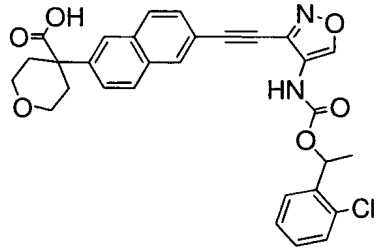
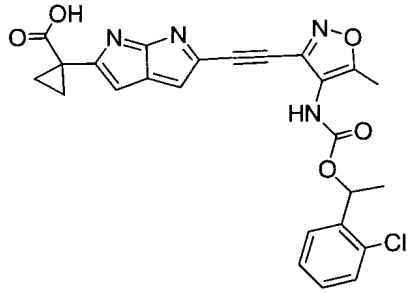
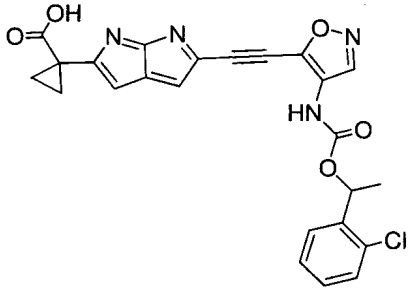
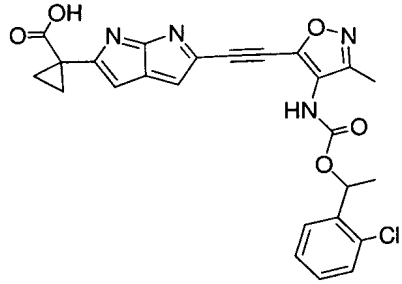
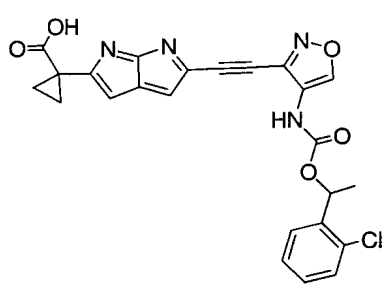
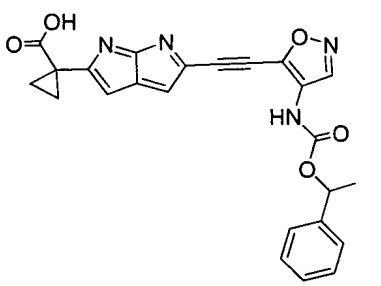
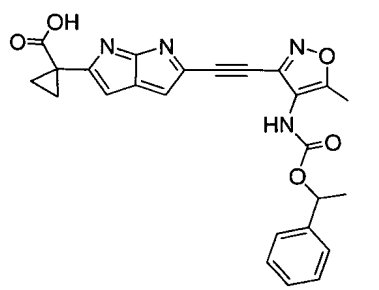
















表8.

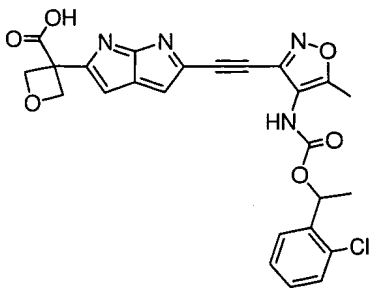
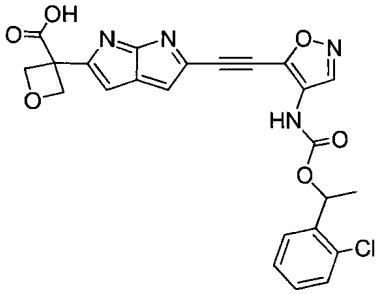
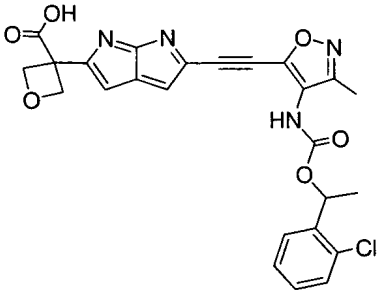
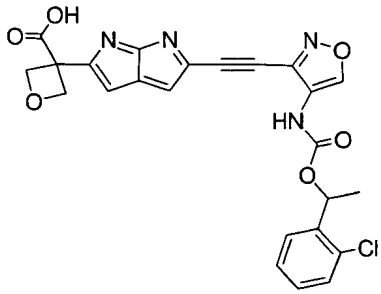
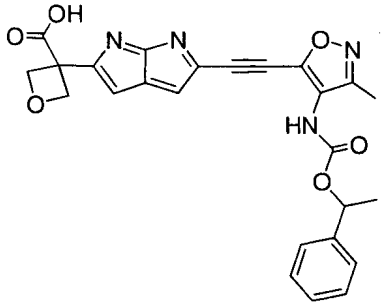
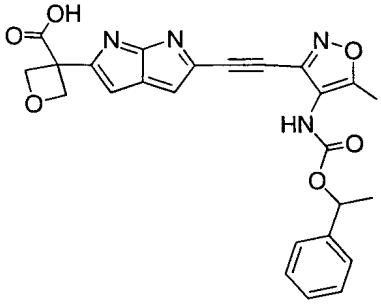
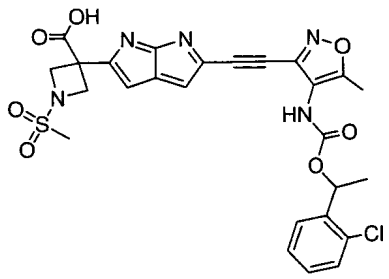
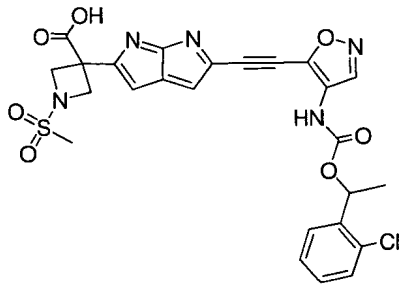
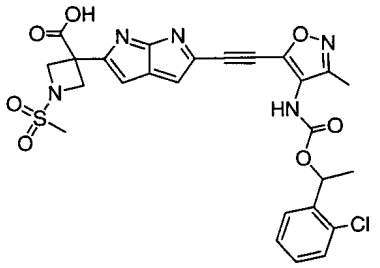
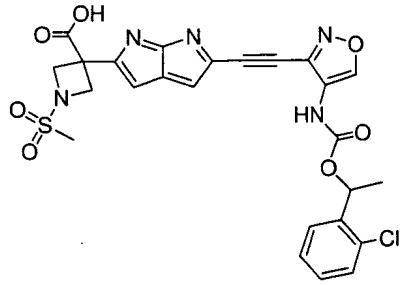
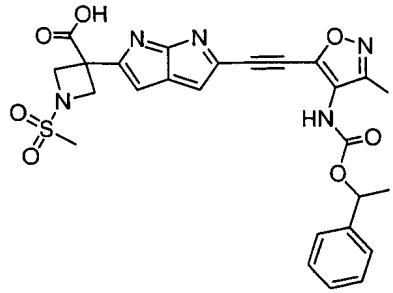
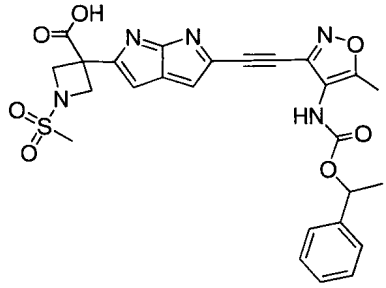
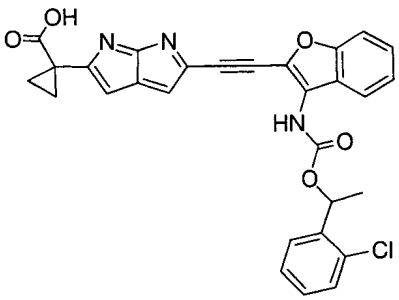
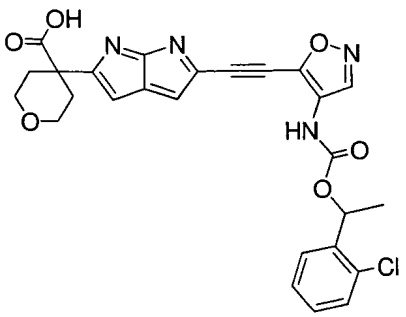
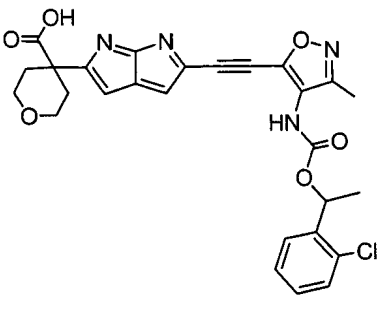
















表8.

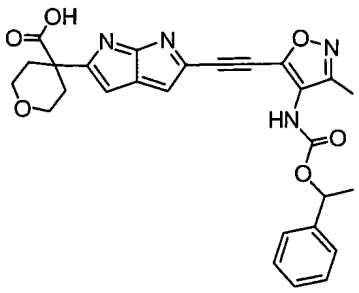
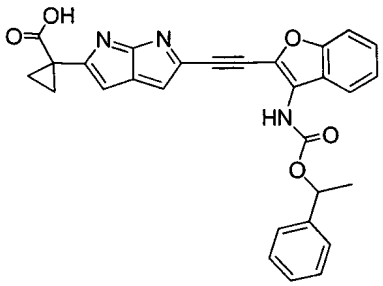
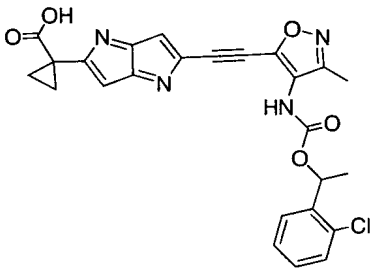
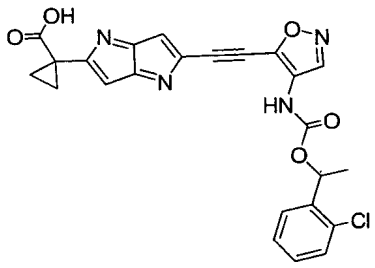
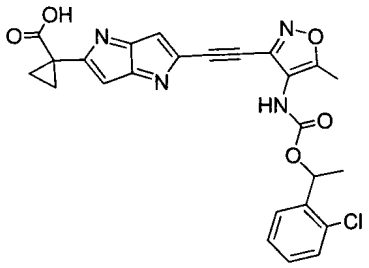
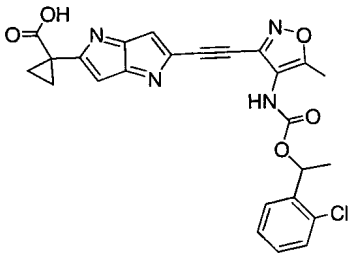
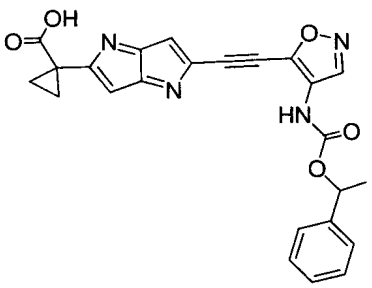
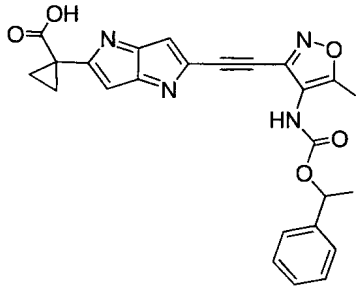
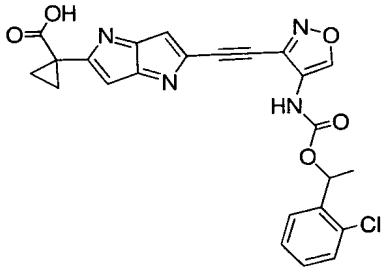
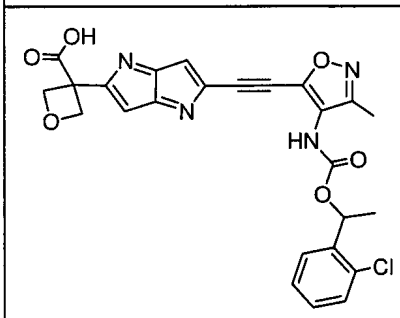
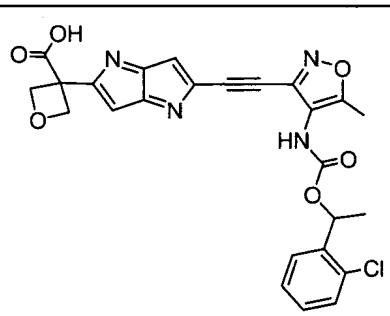
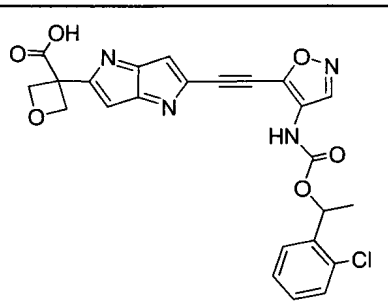
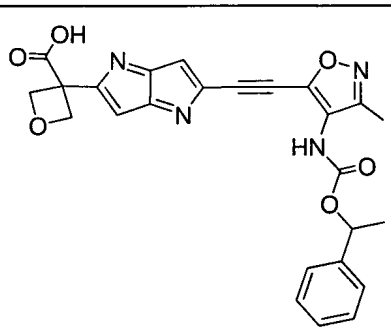














表8.

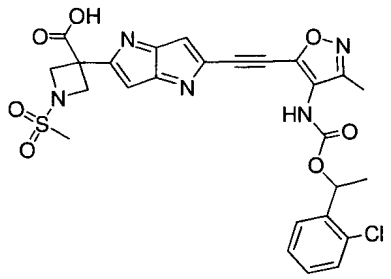
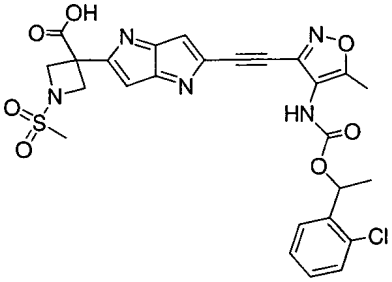
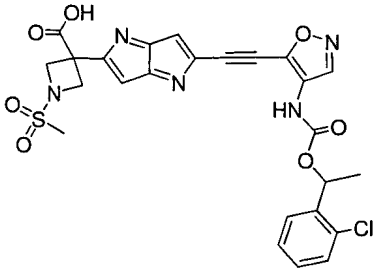
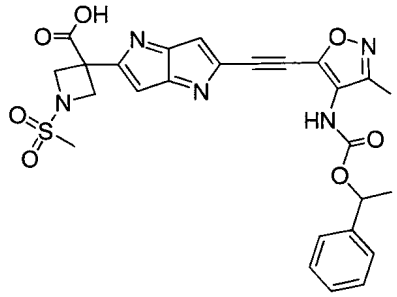
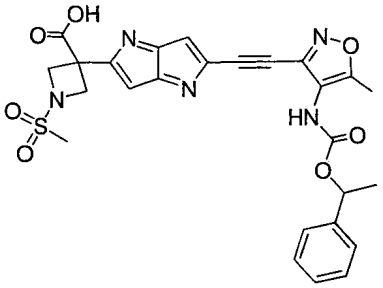
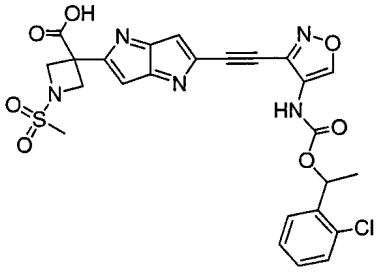
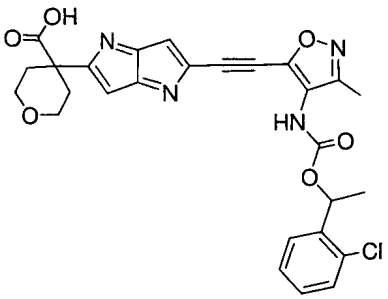
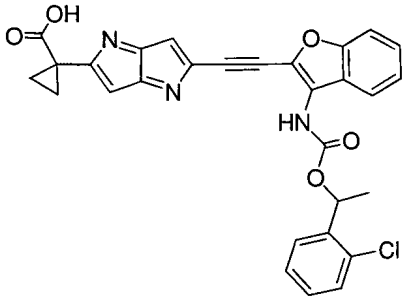
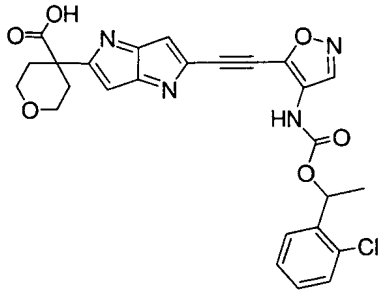
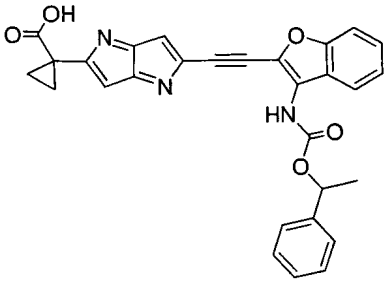
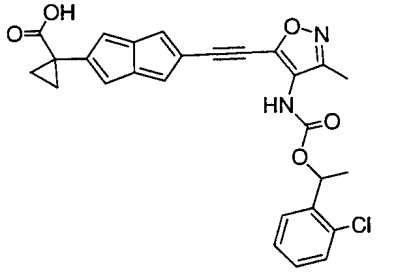
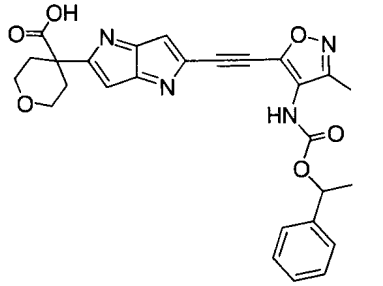
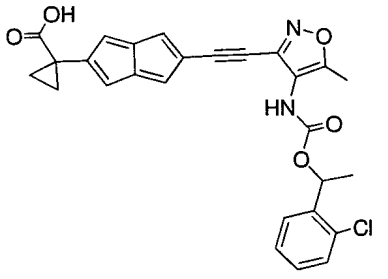
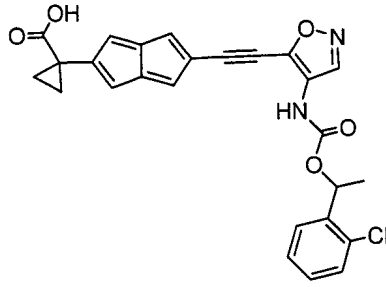
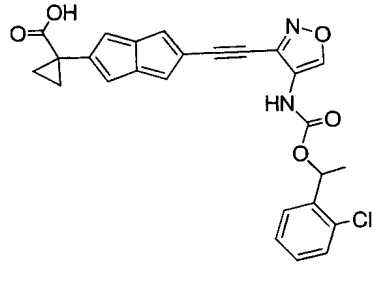
		
		
		
		
		

表8.

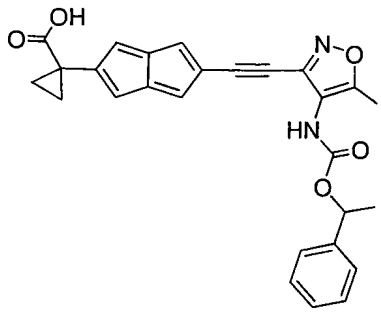
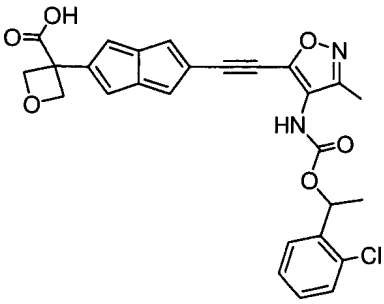
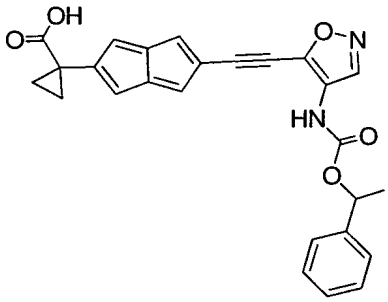
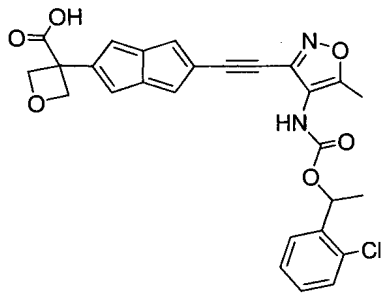
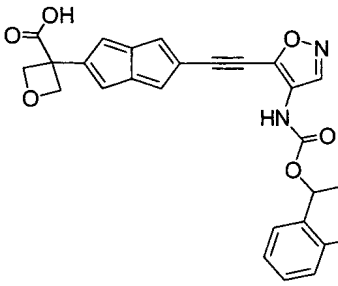
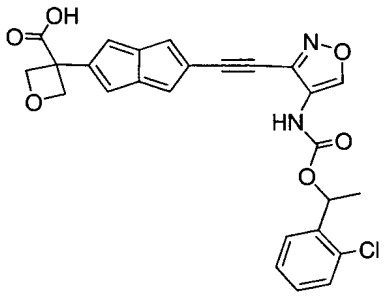
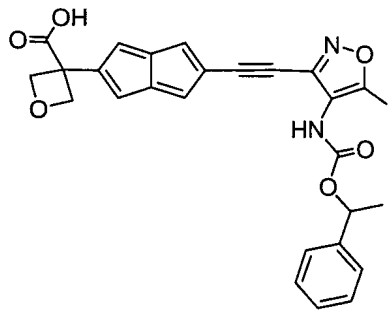
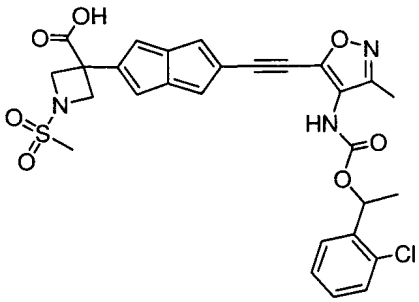
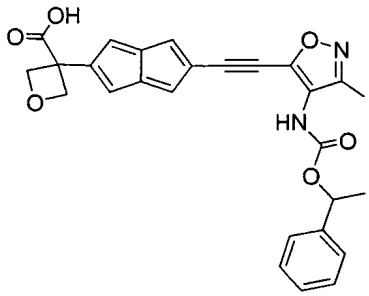
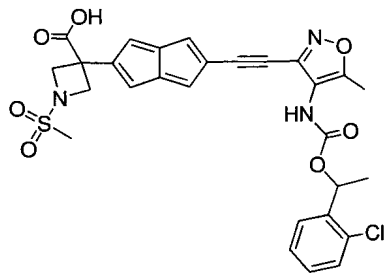
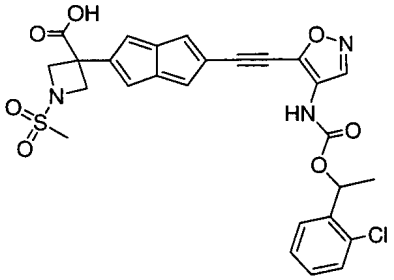
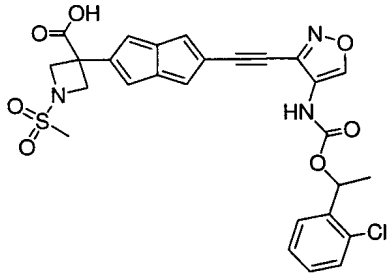
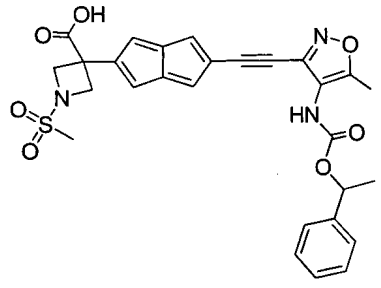
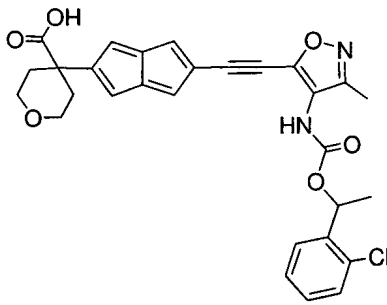
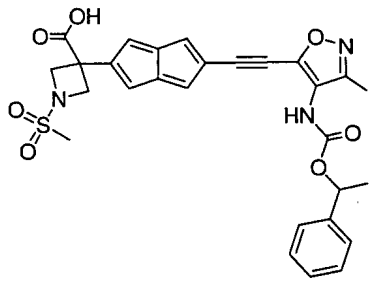
















表8.

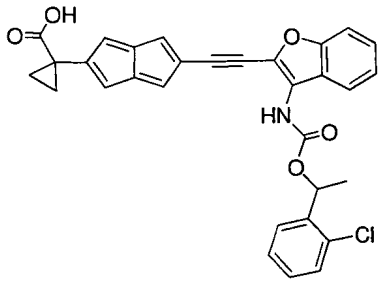
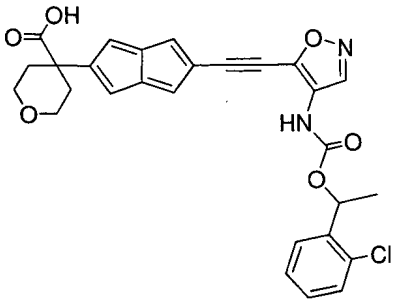
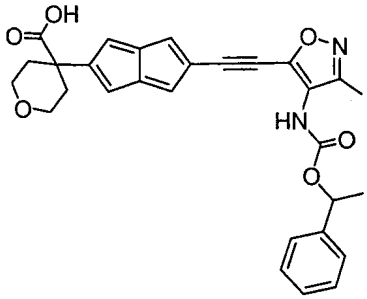
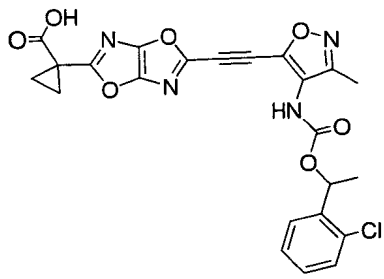
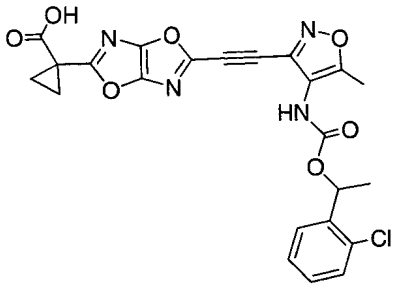
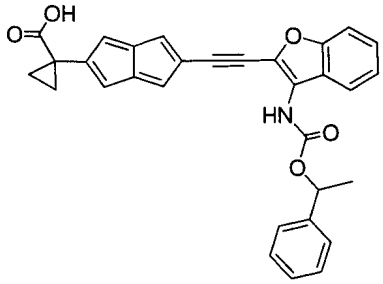
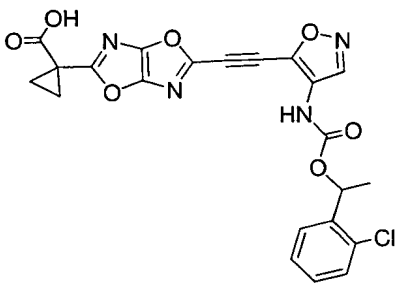
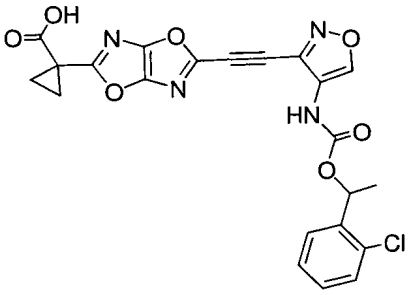
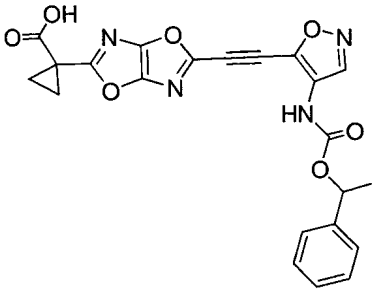
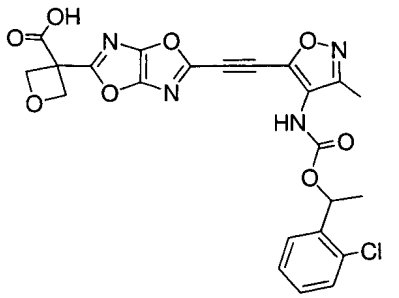
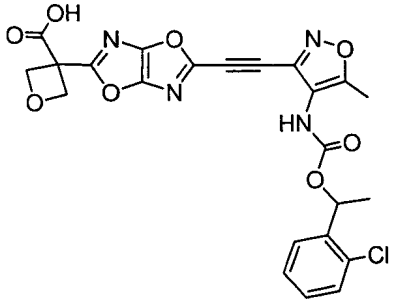
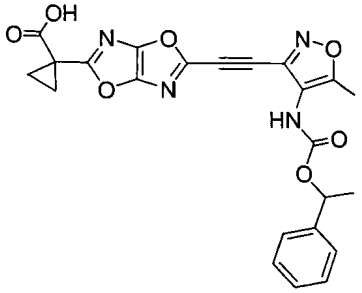
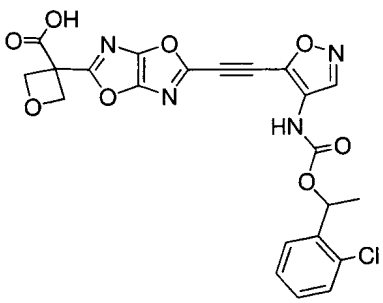
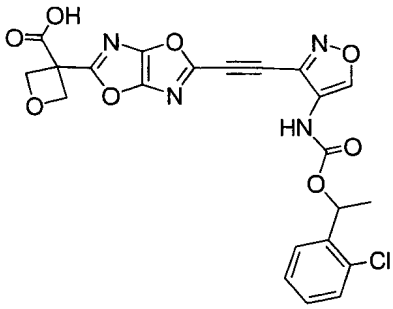
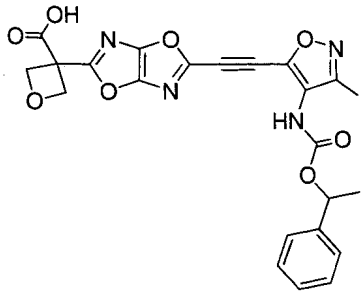
















表8.

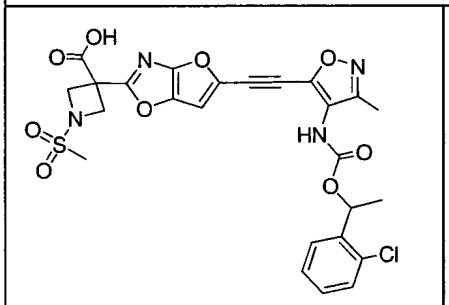
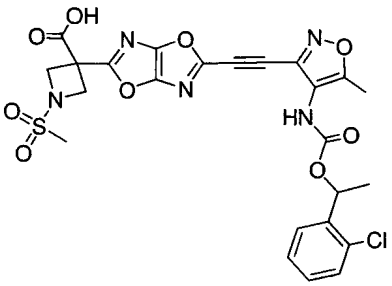
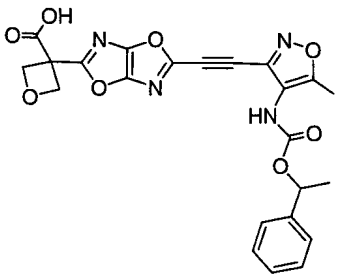
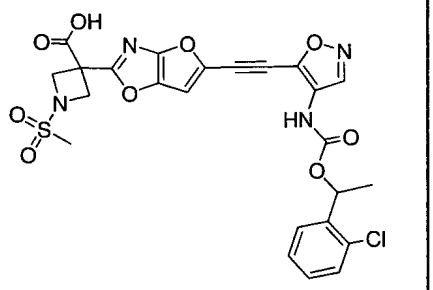
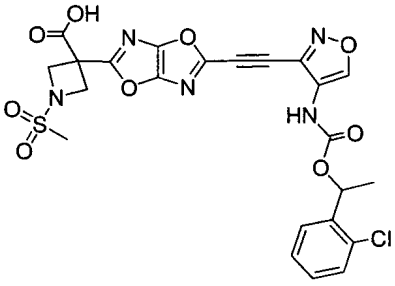
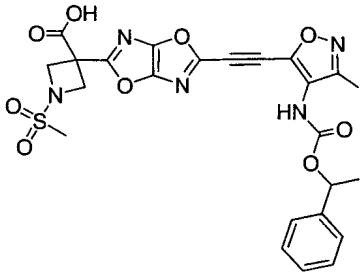
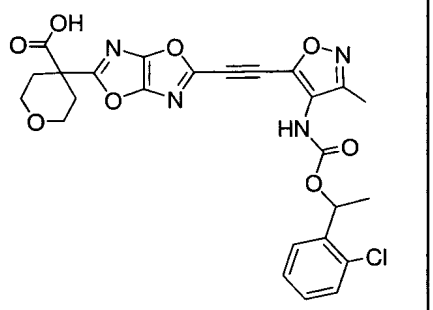
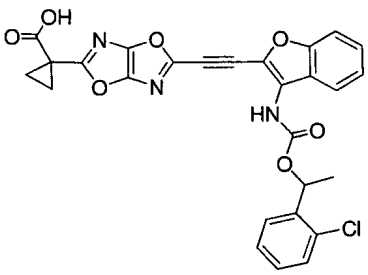
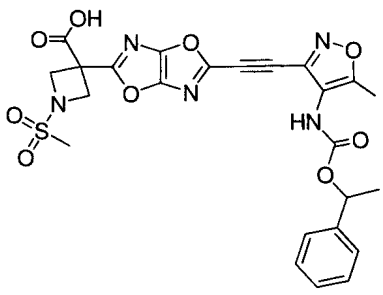
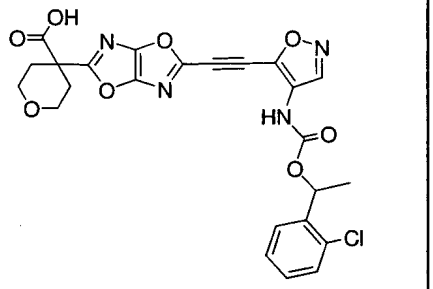
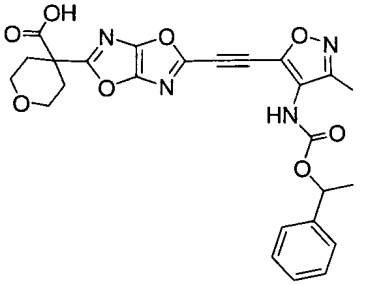
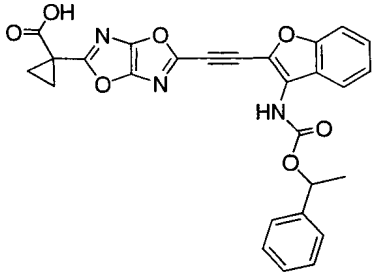
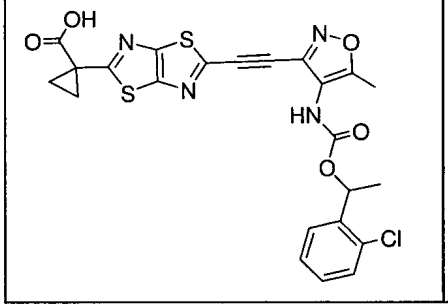
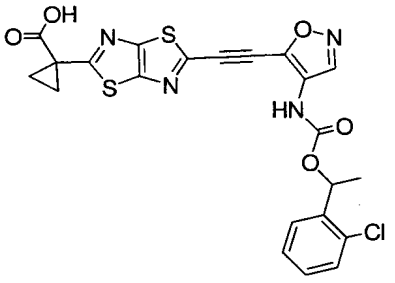
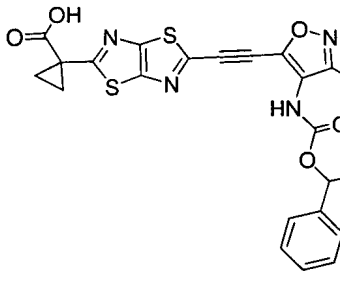
















表8.

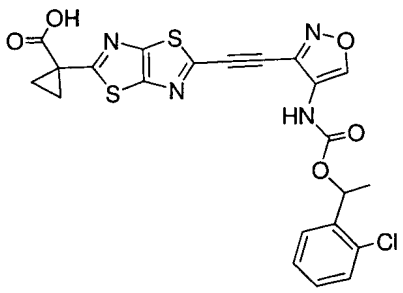
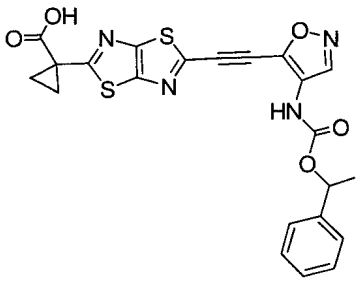
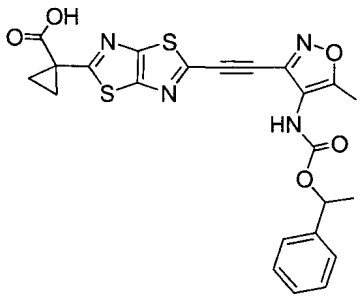
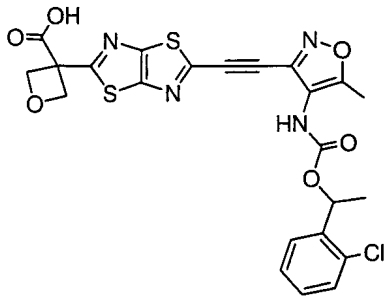
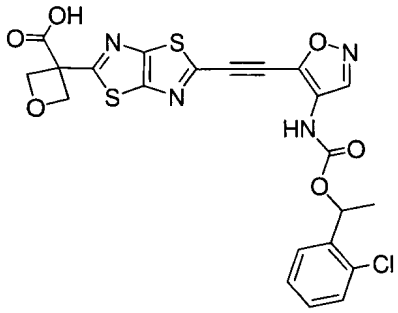
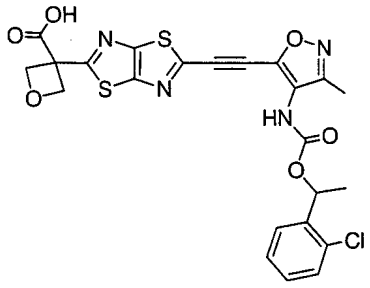
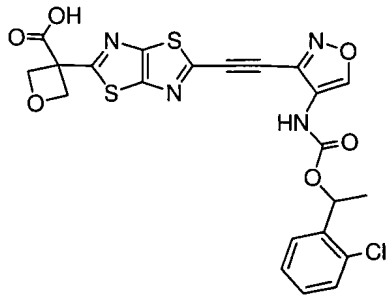
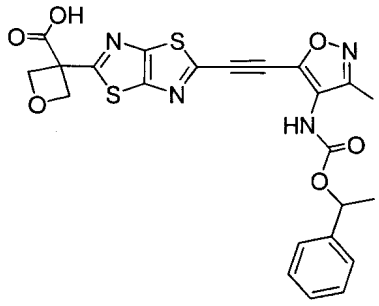
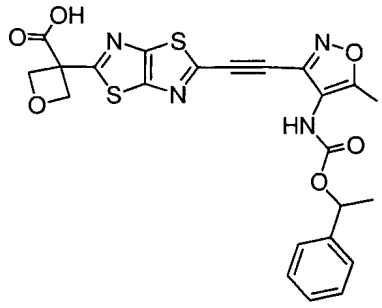
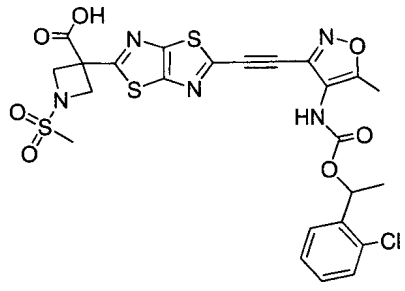
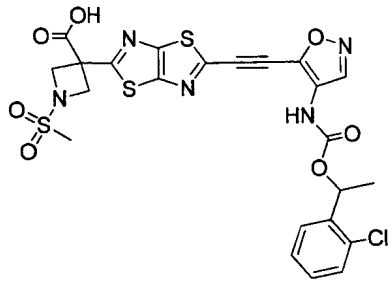
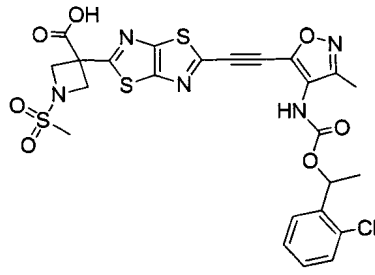
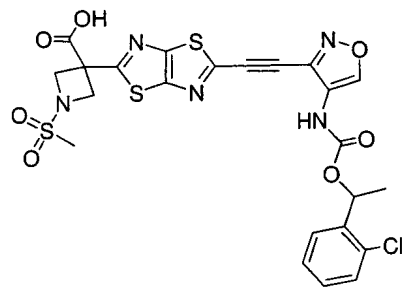
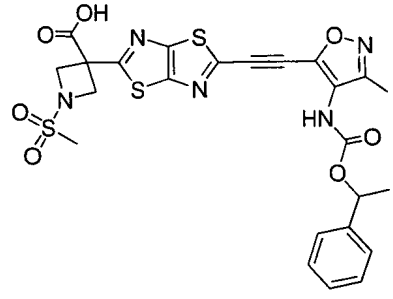
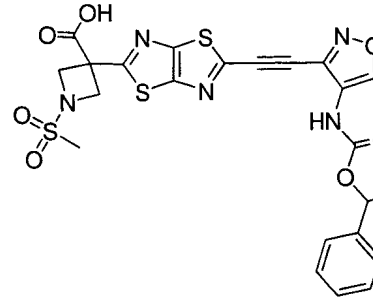
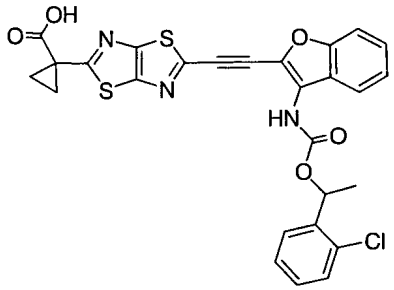
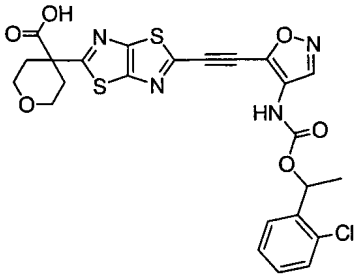
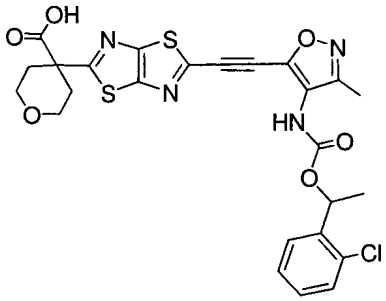
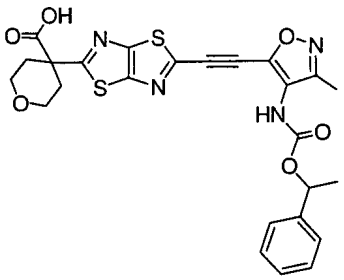
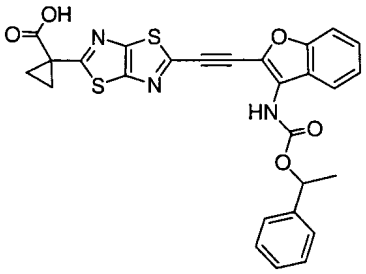
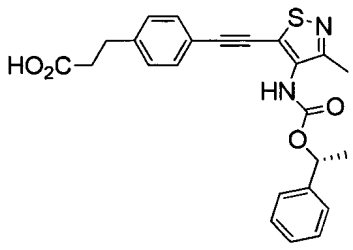
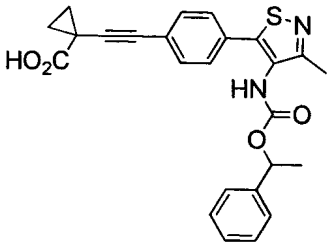
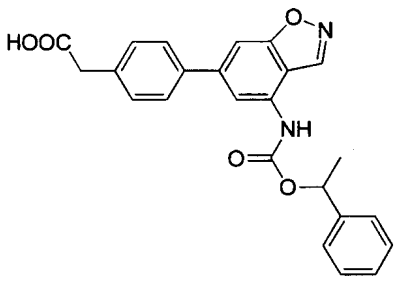
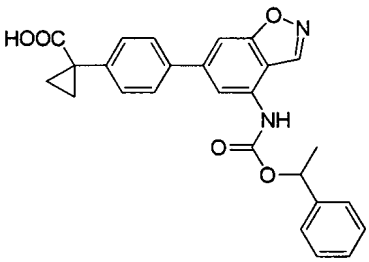
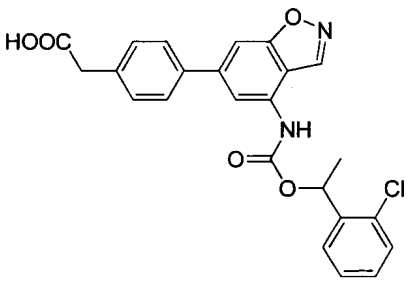
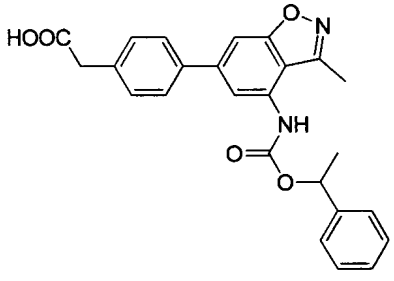
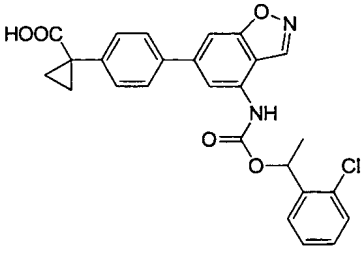
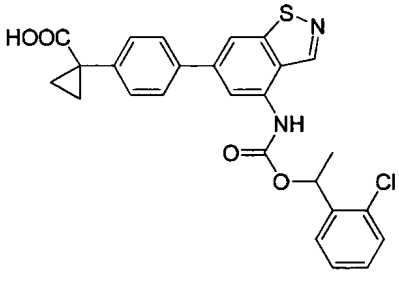
		
		
		
		
		

表8.

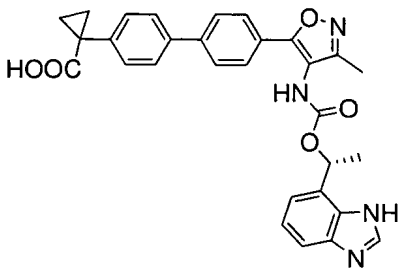
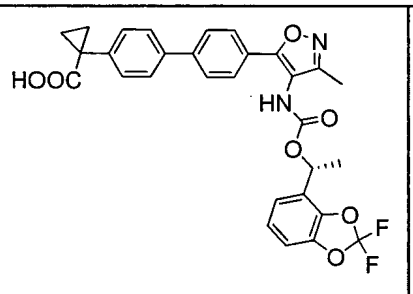
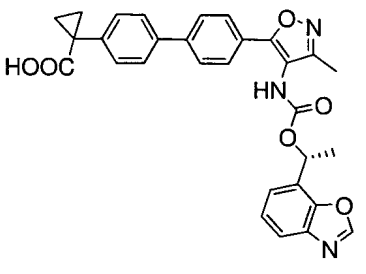
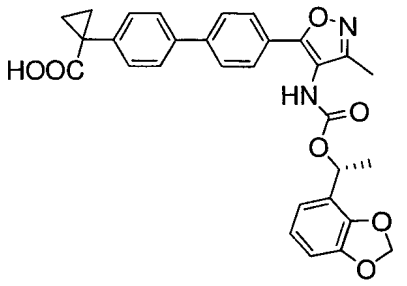
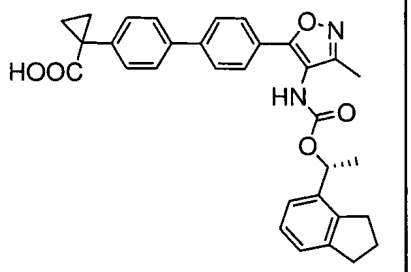
在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表9中所列出之以下化合物。

表9.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表10中所列出之以下化合物。

表10.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表11中所列出之以下化合物。

表11.

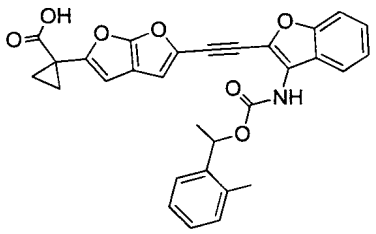
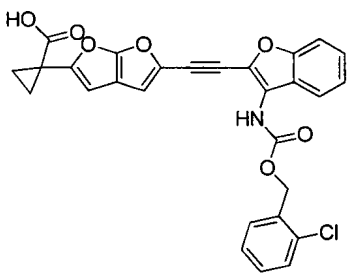
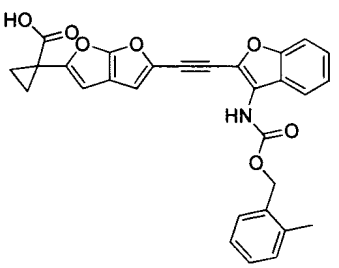
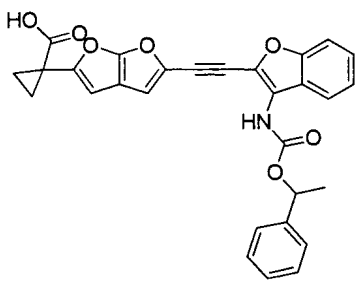
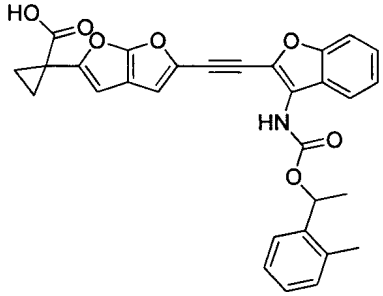
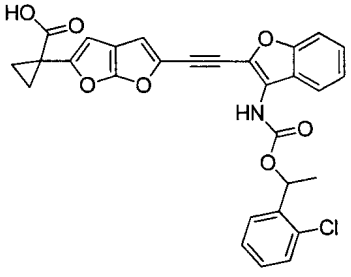
		
		

表11.

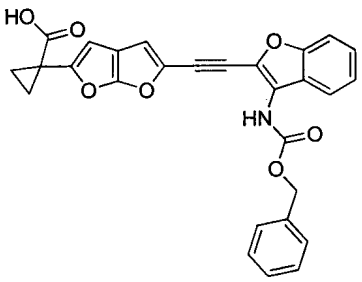
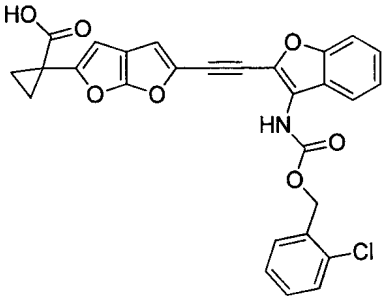
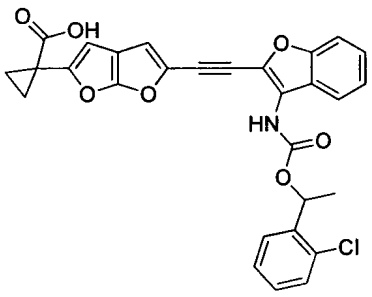
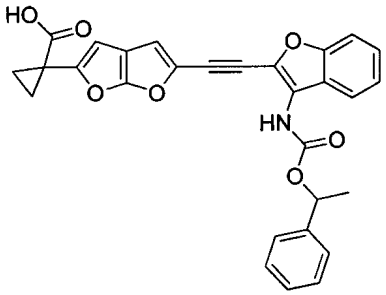
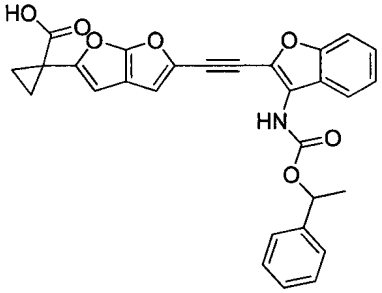
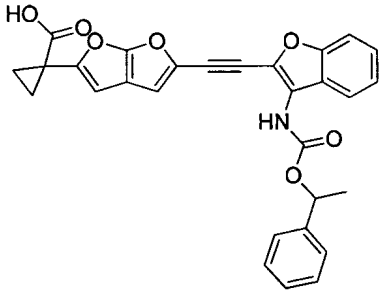
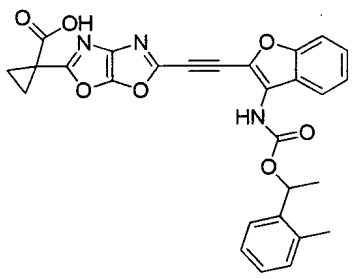
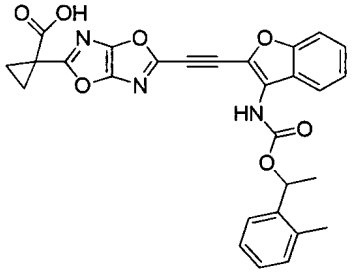
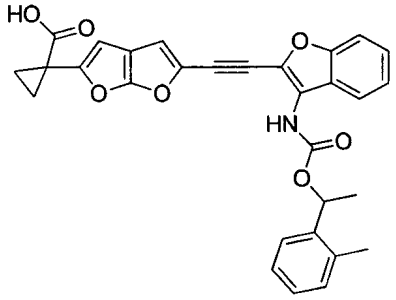
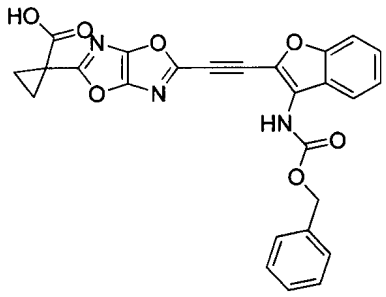
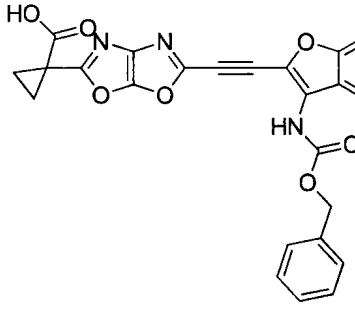
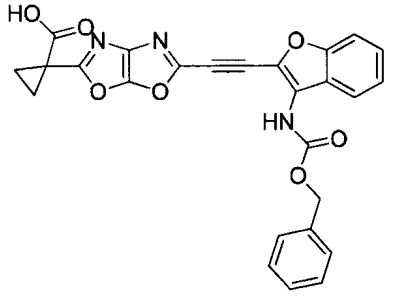
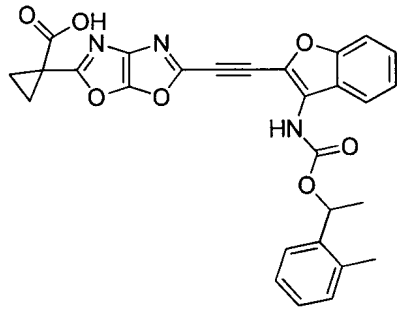
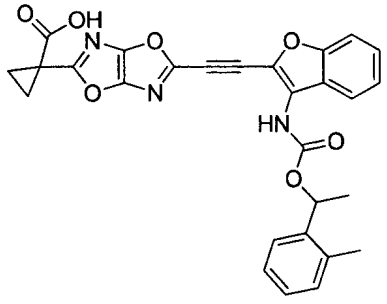
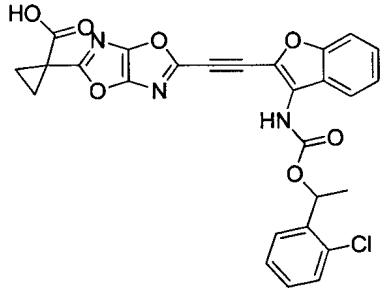
		
		
		
		
		

表11.

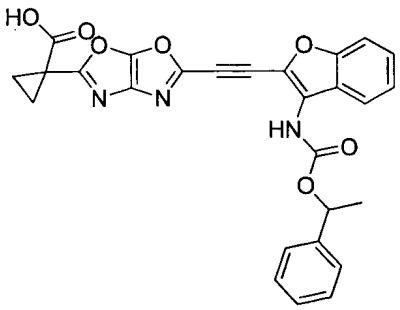
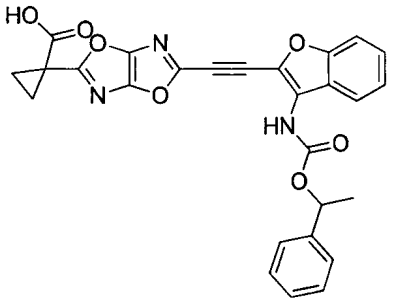
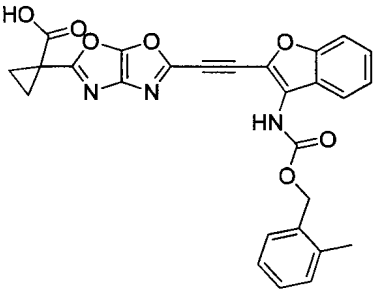
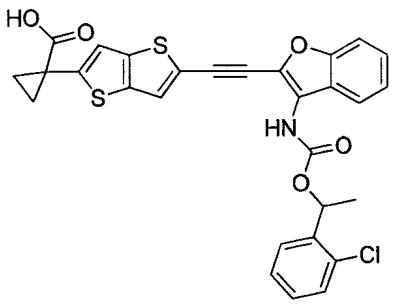
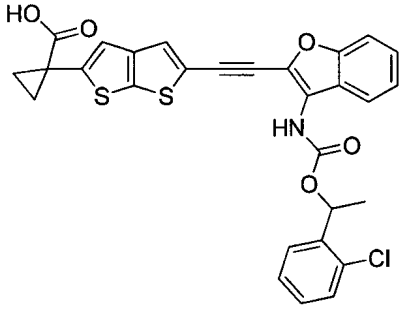
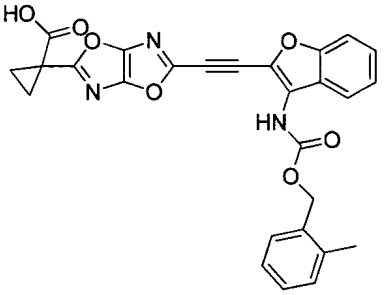
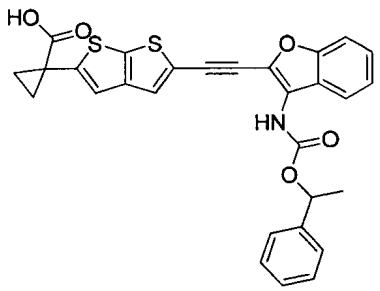
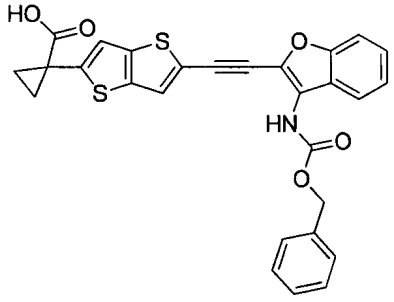
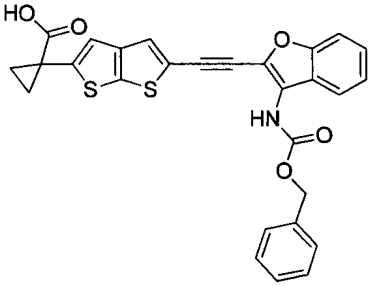
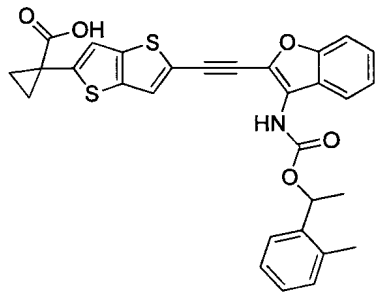
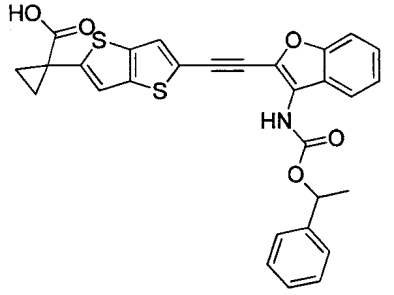
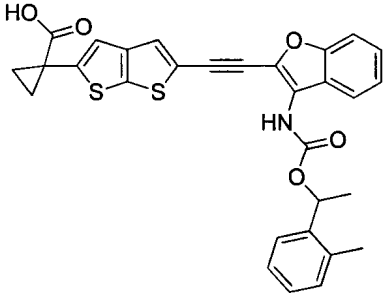
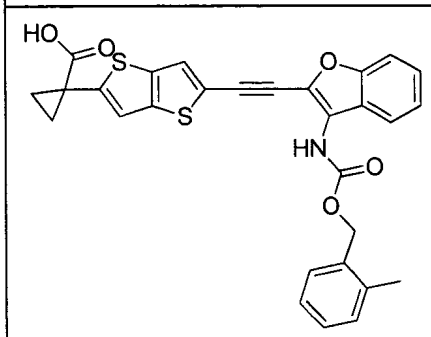
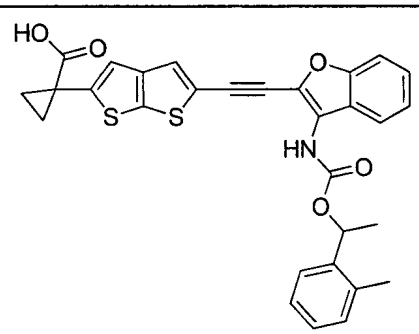
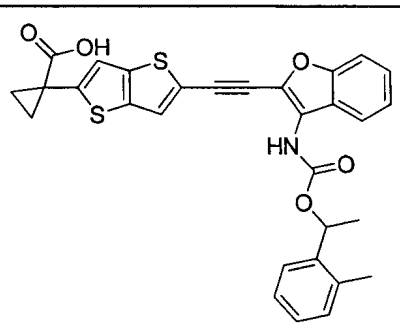
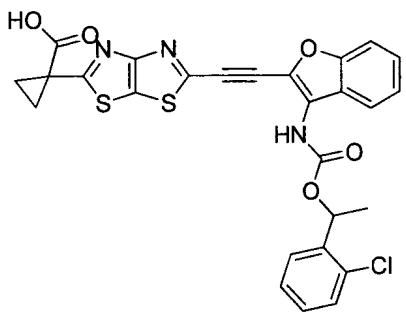
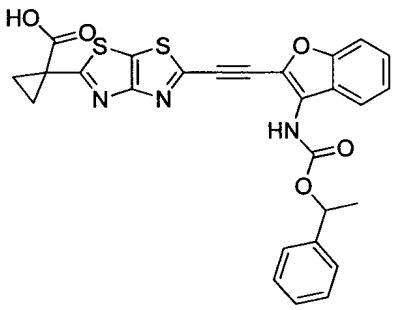
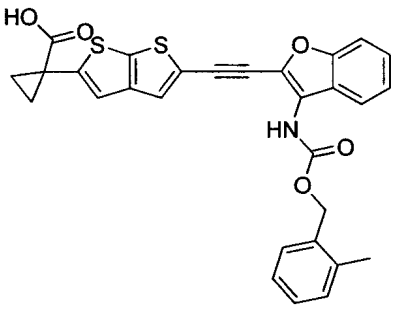
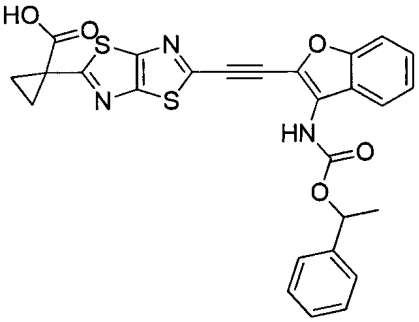
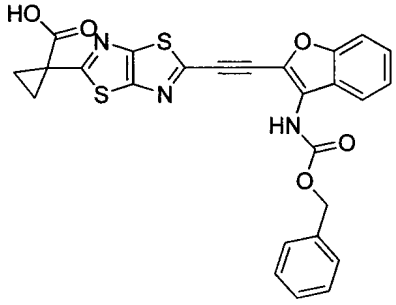
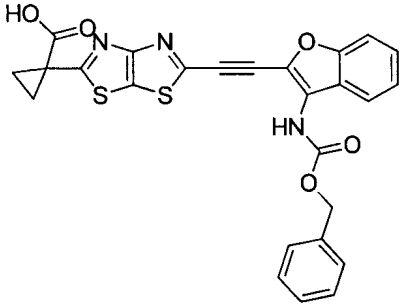
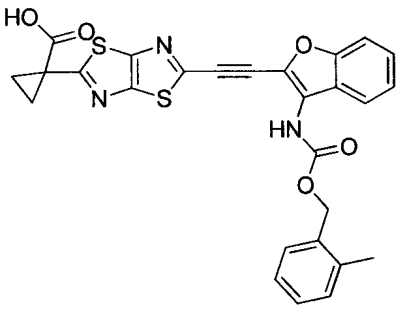
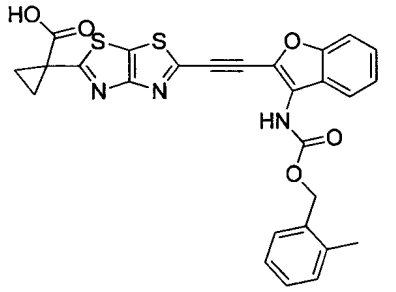
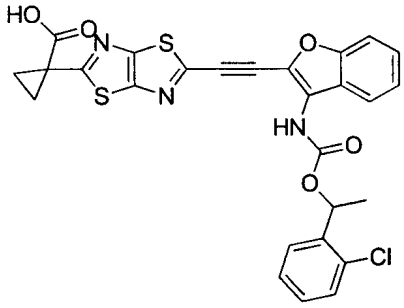
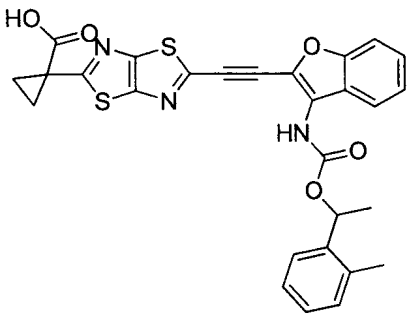
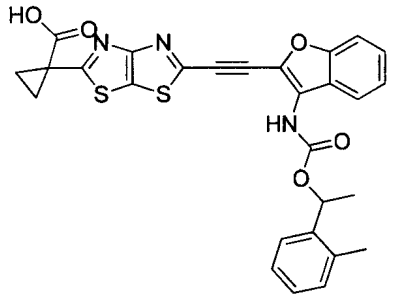
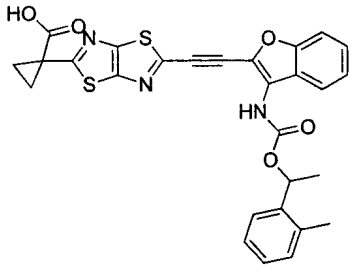
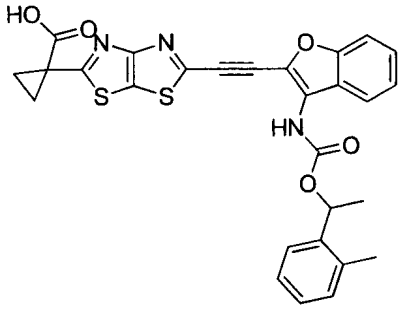
		
		
		
		
		

表11.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表12中所列出之

以下化合物。

表12.

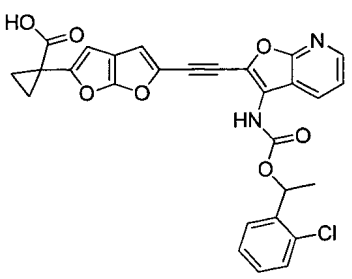
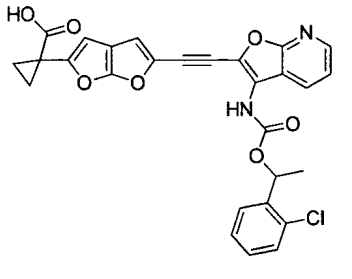
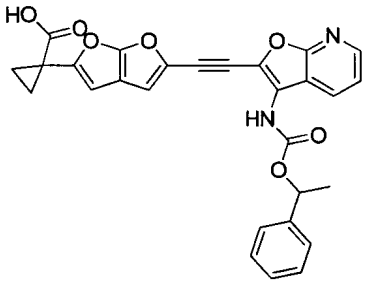
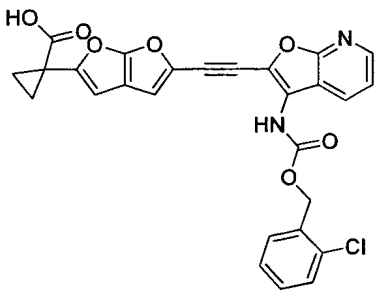
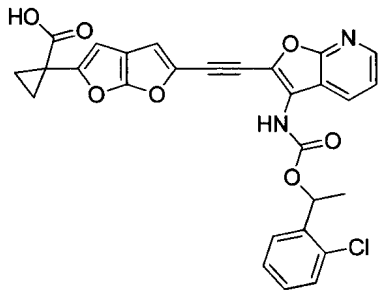
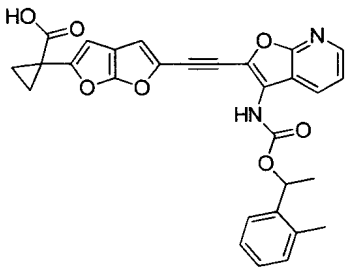
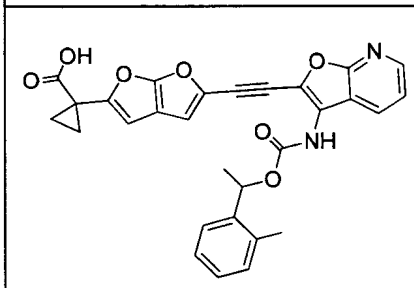
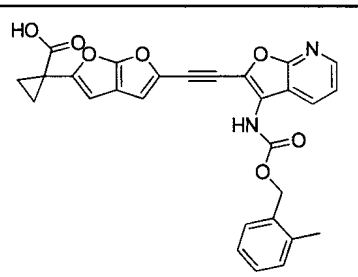
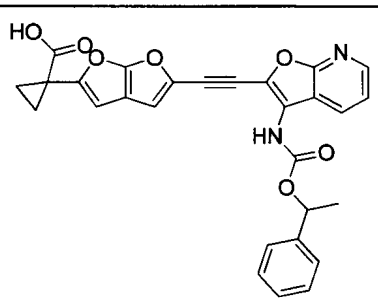
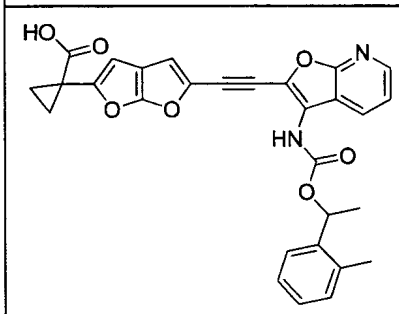
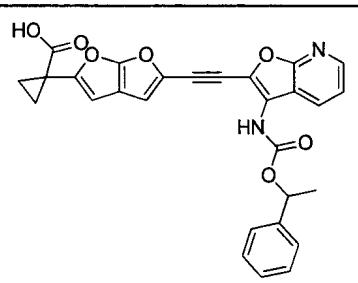
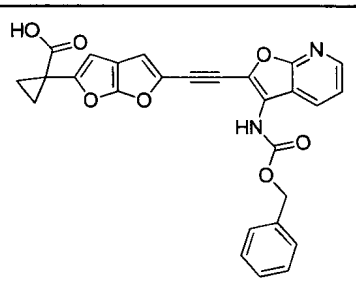
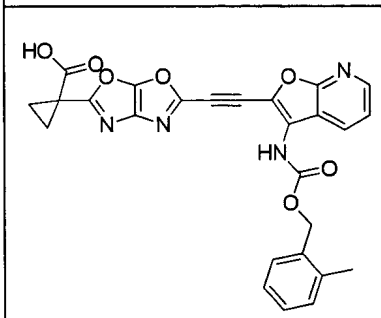
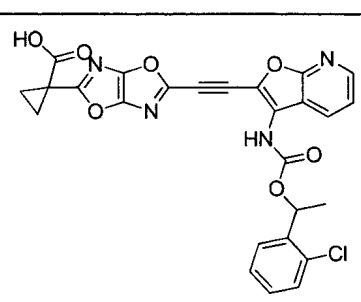
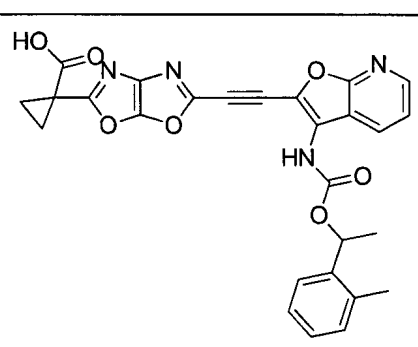
















表12.

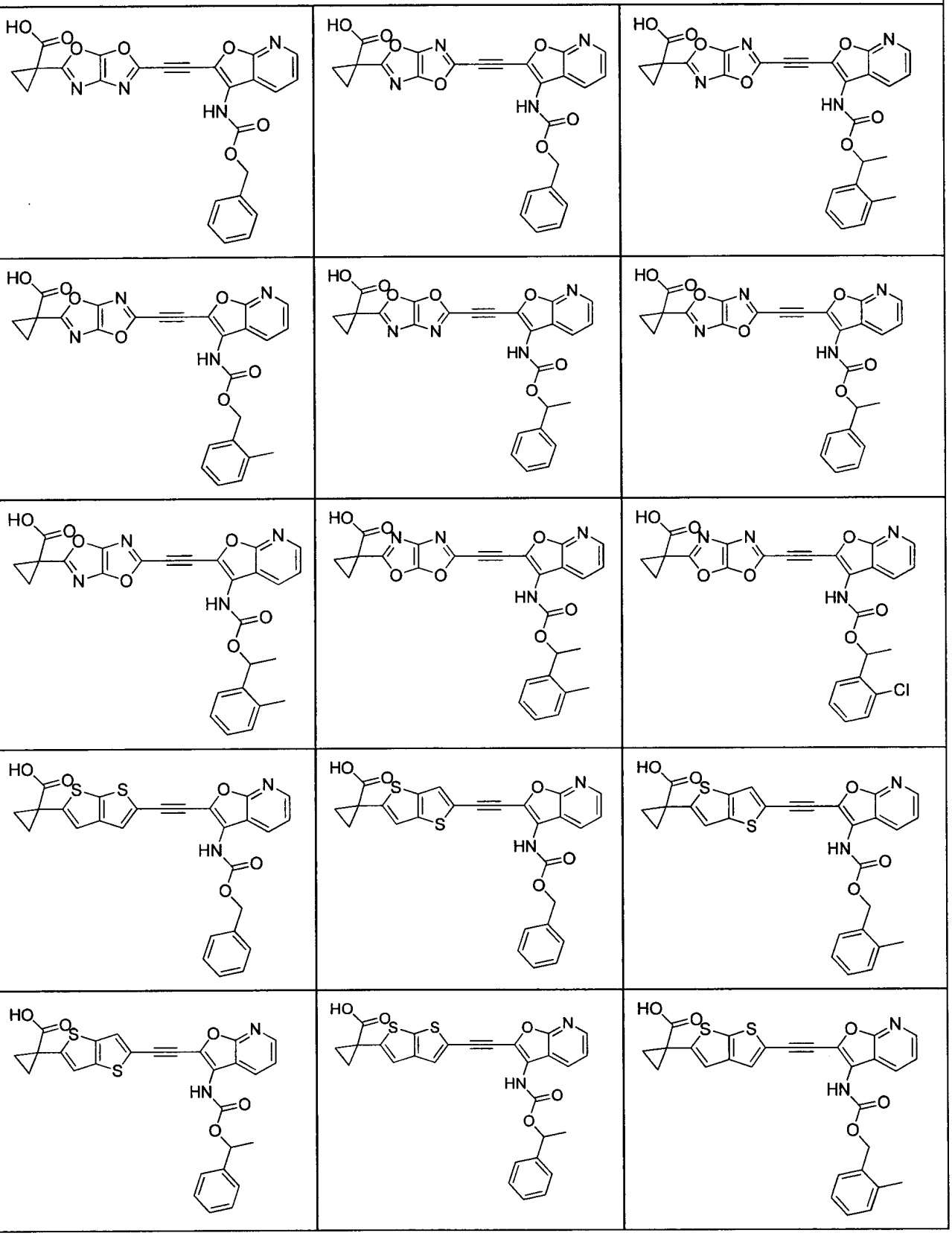


表12.

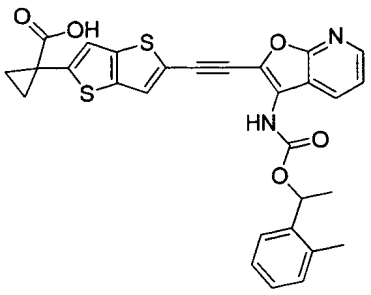
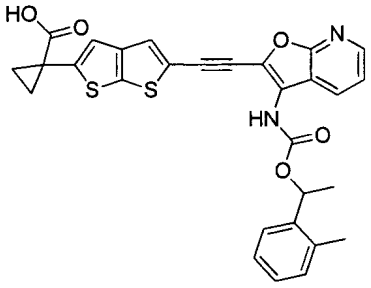
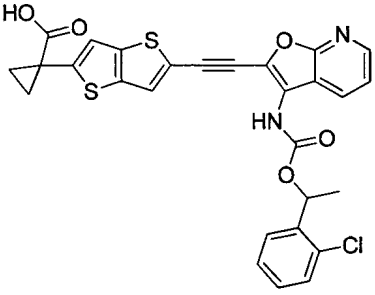
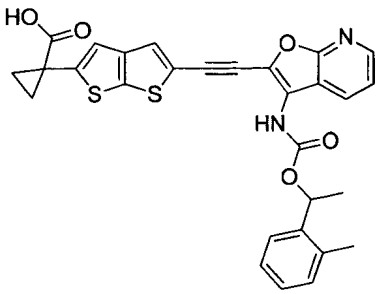
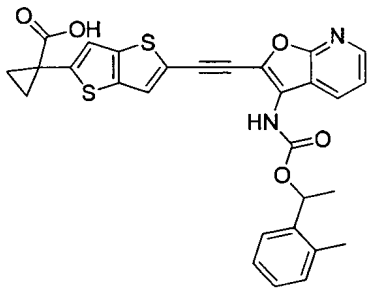
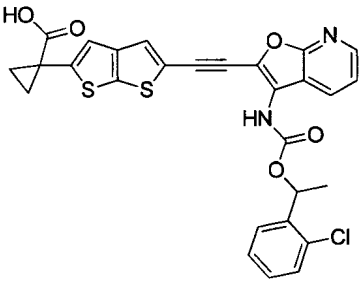
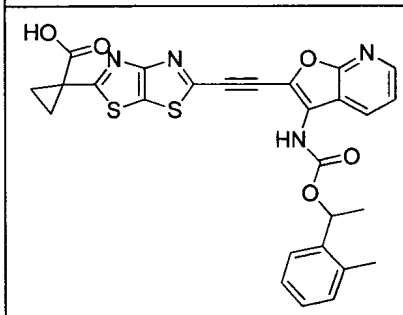
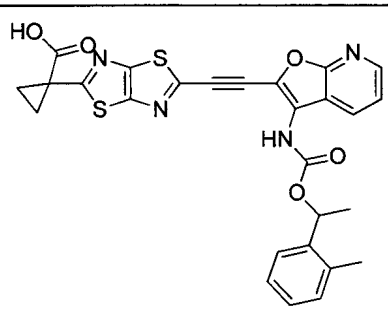
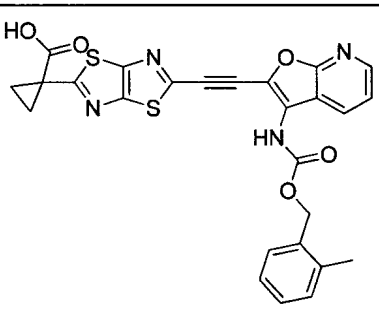
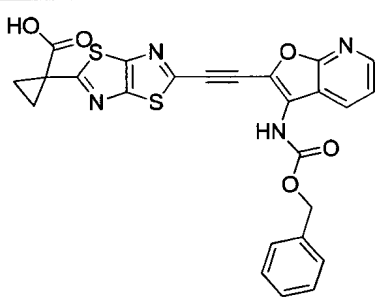
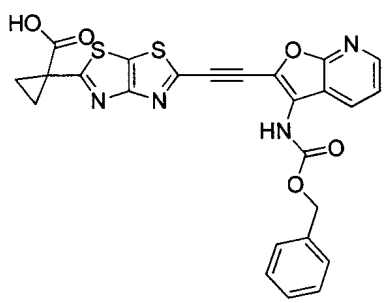
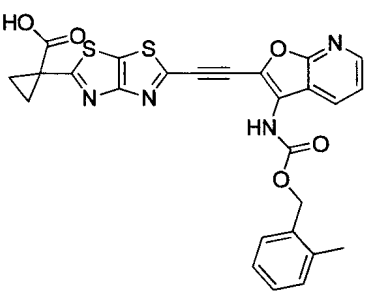
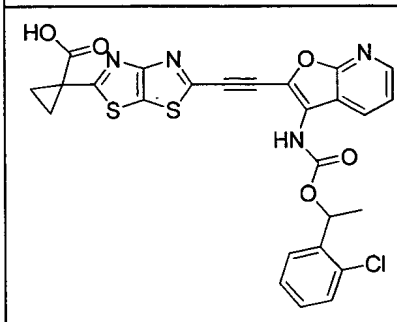
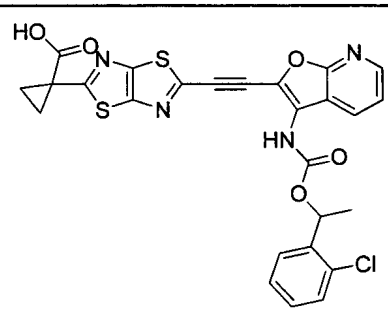
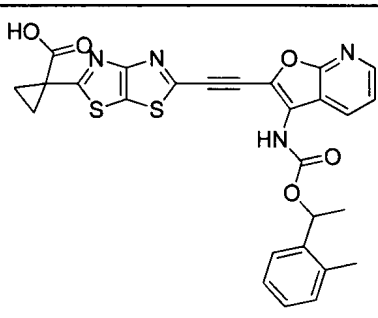
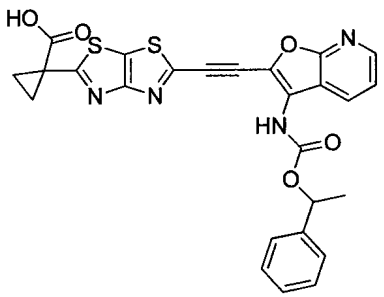
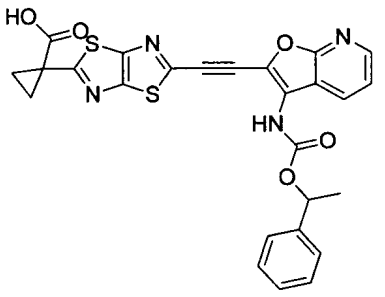
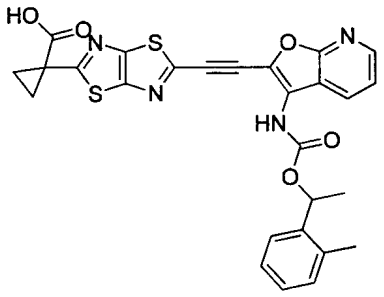
















表12.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表13中所列出之以下化合物。

表13.

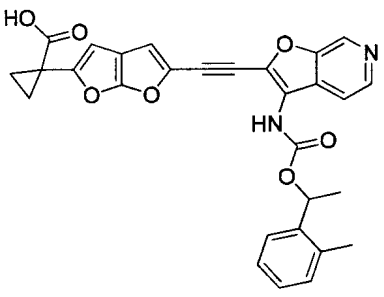
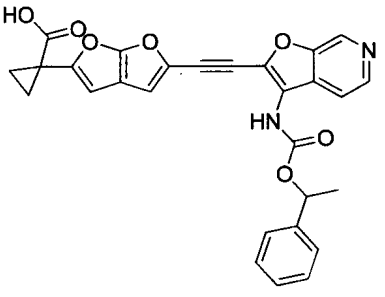
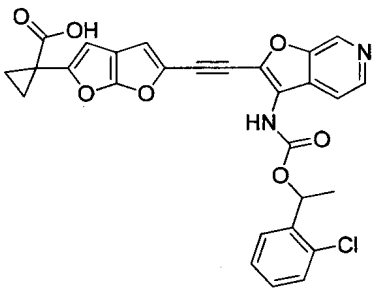
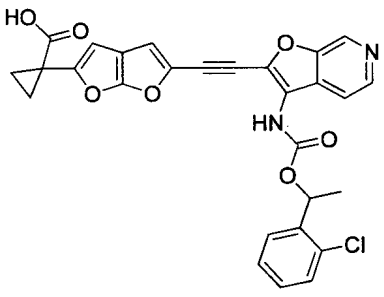
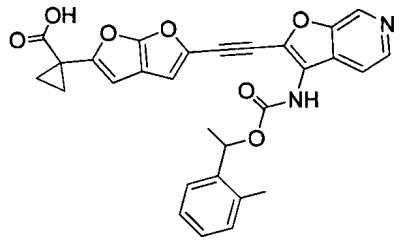
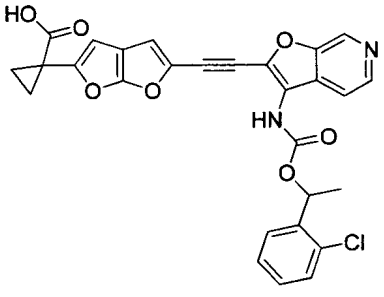
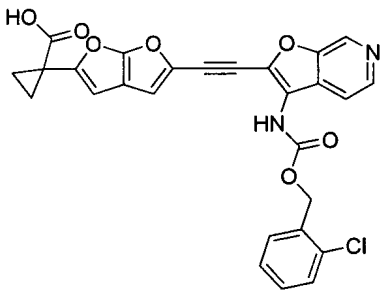
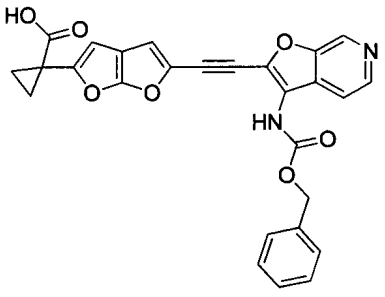
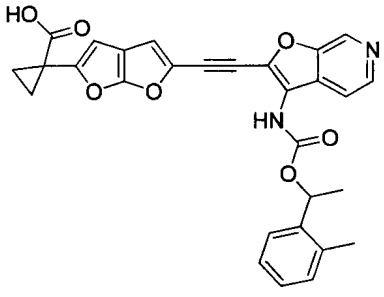
		
		
		

表13.

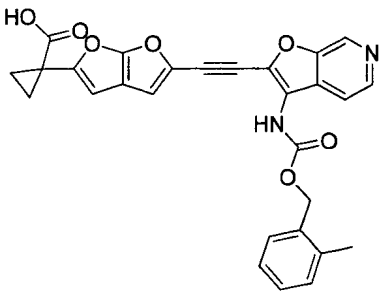
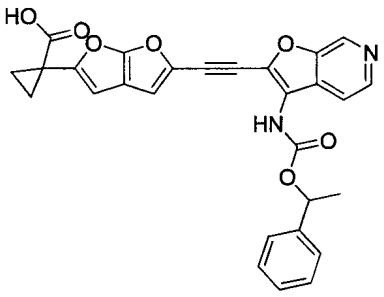
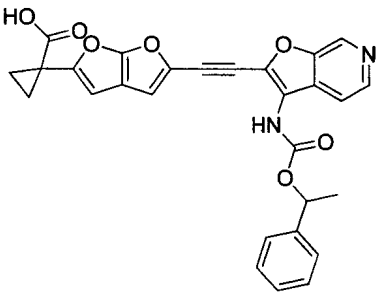
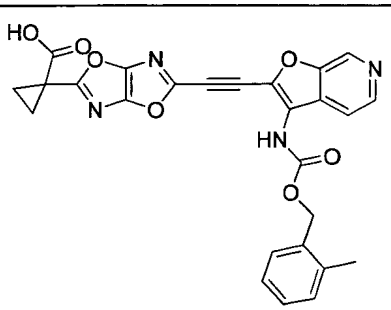
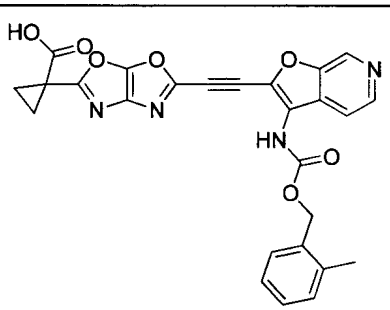
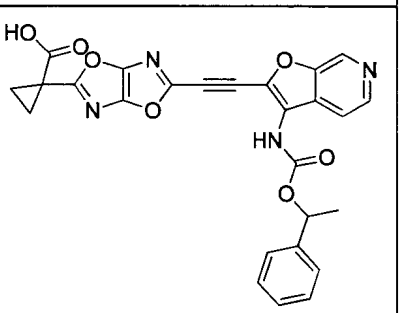
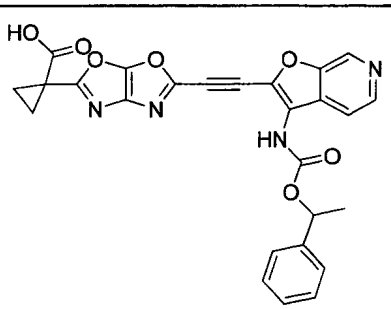
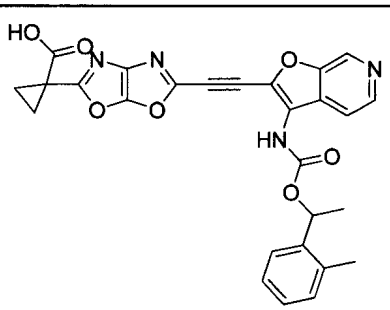
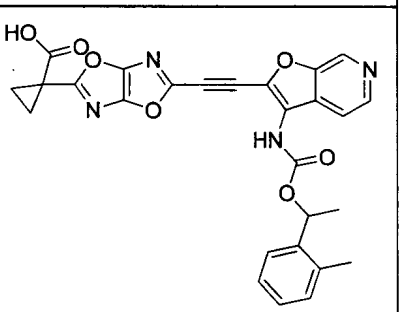
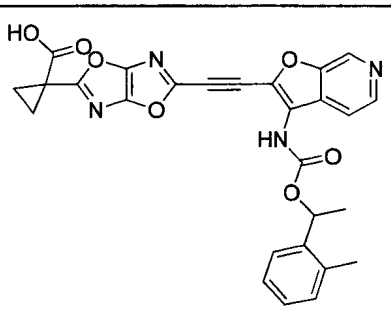
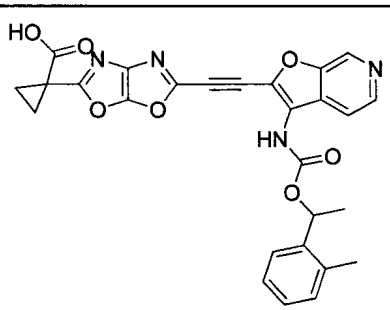
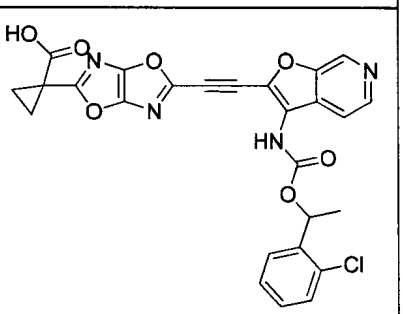
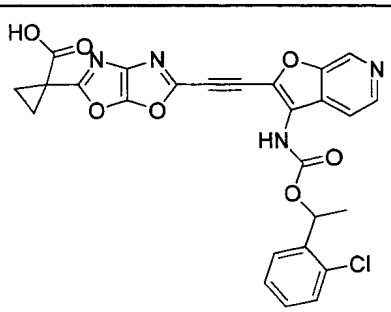
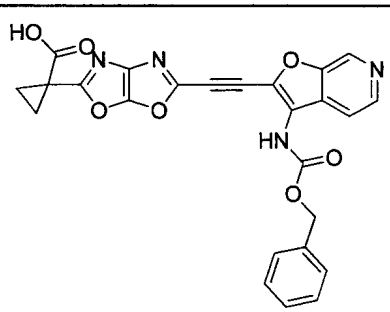
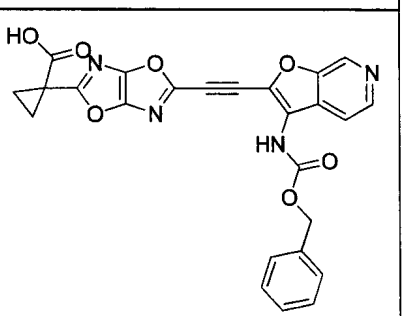
















表13.

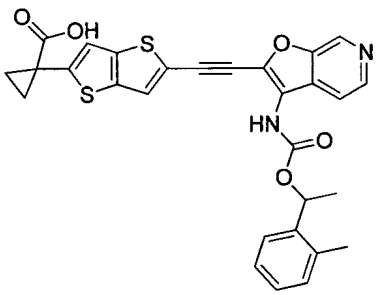
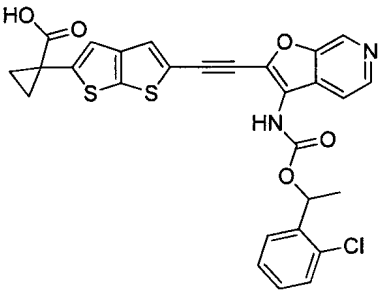
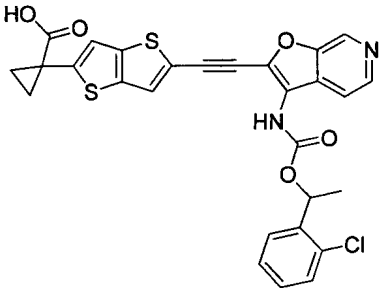
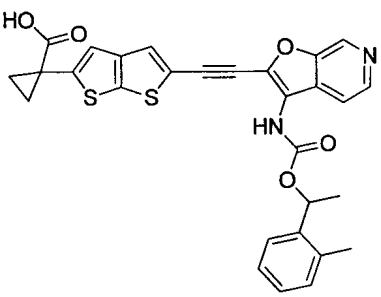
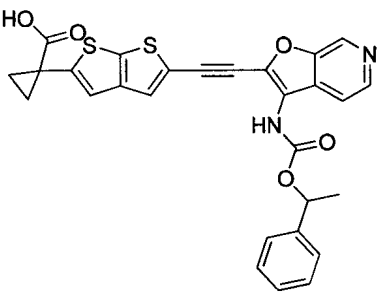
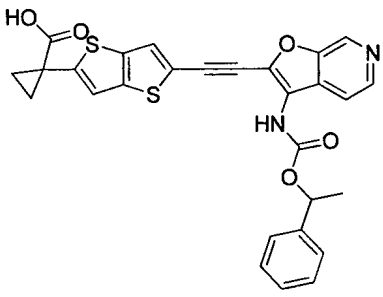
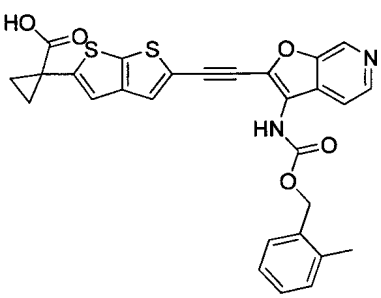
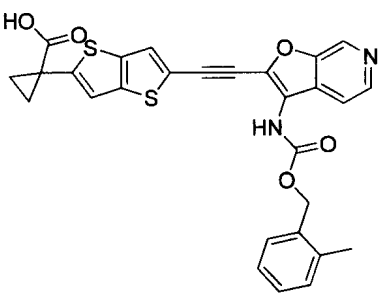
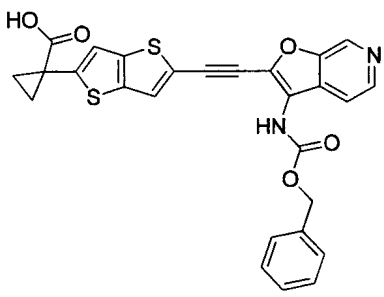
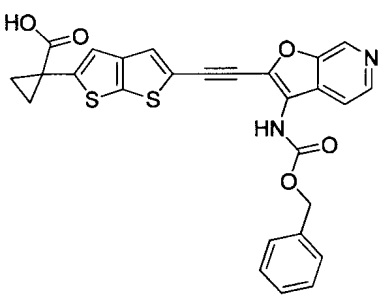
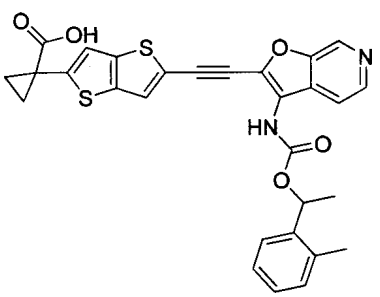
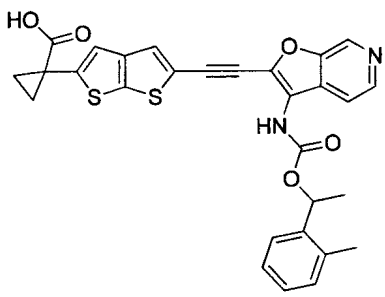
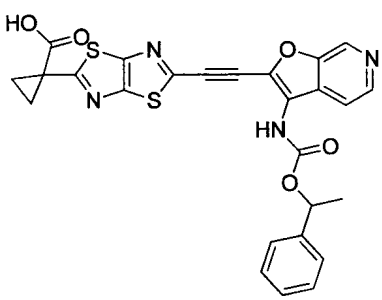
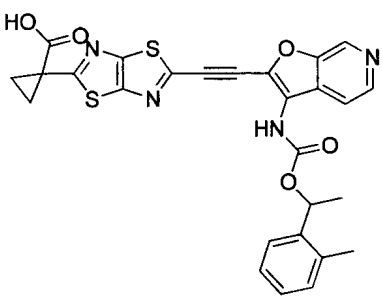
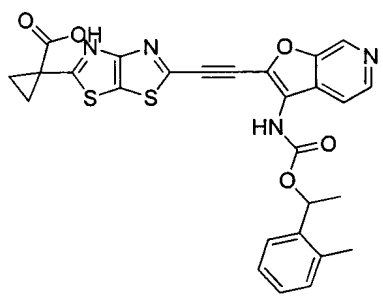
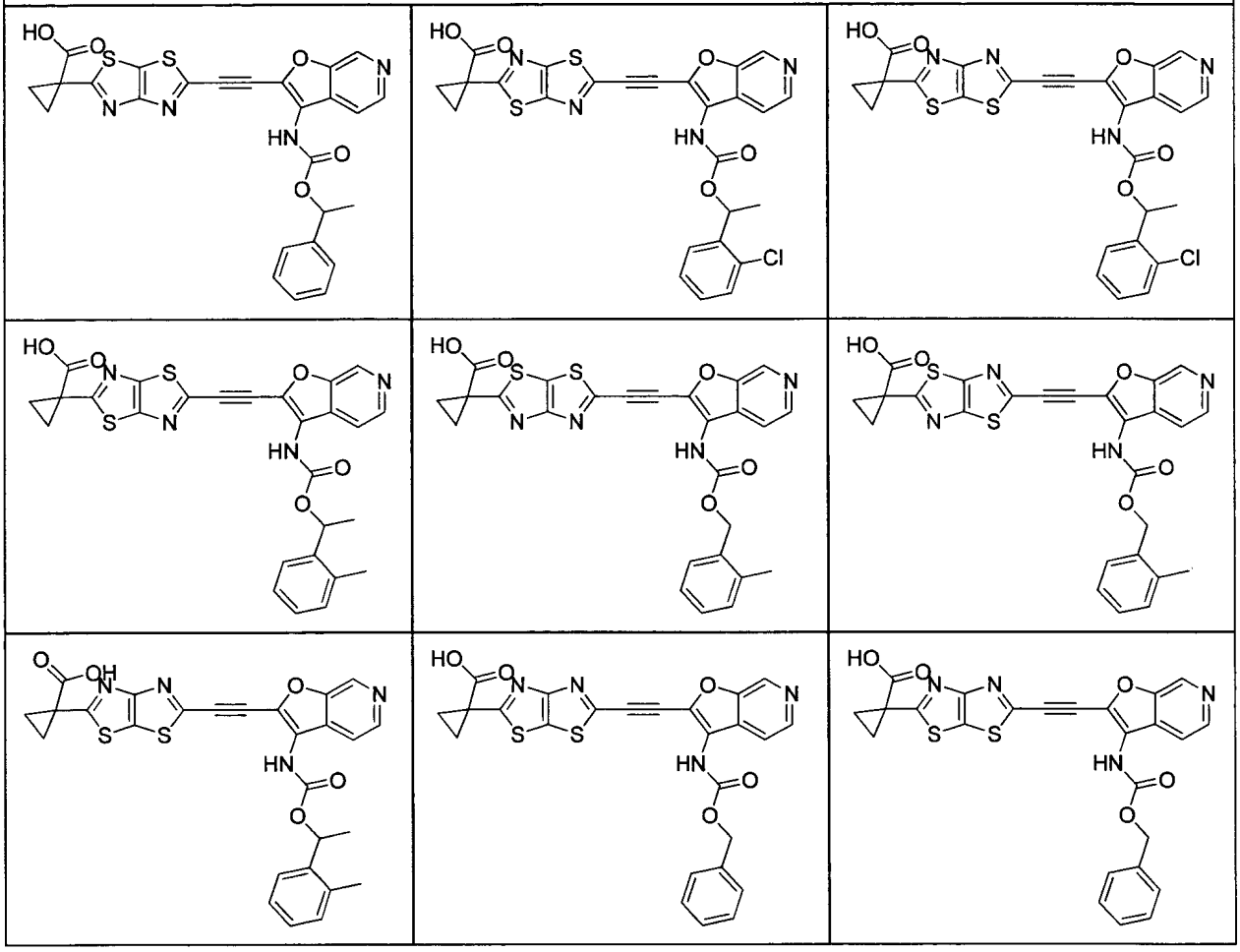
		
		
		
		
		

表13.



在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表14中所列出之以下化合物。

表14.

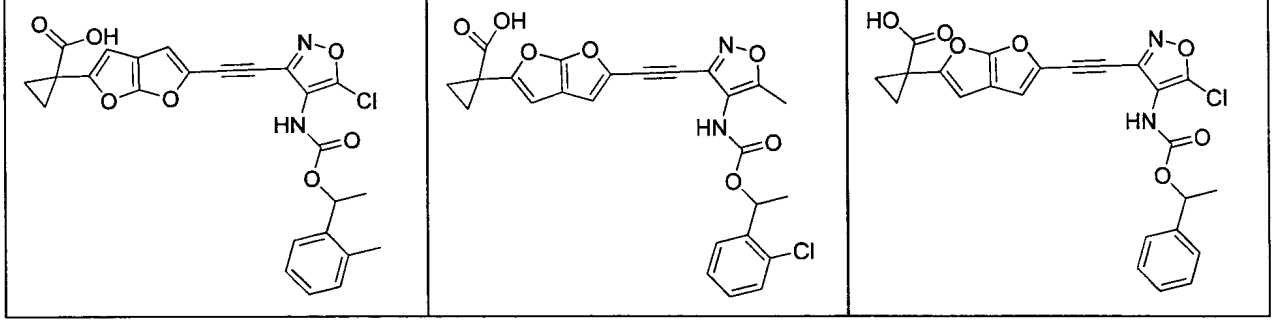


表14.

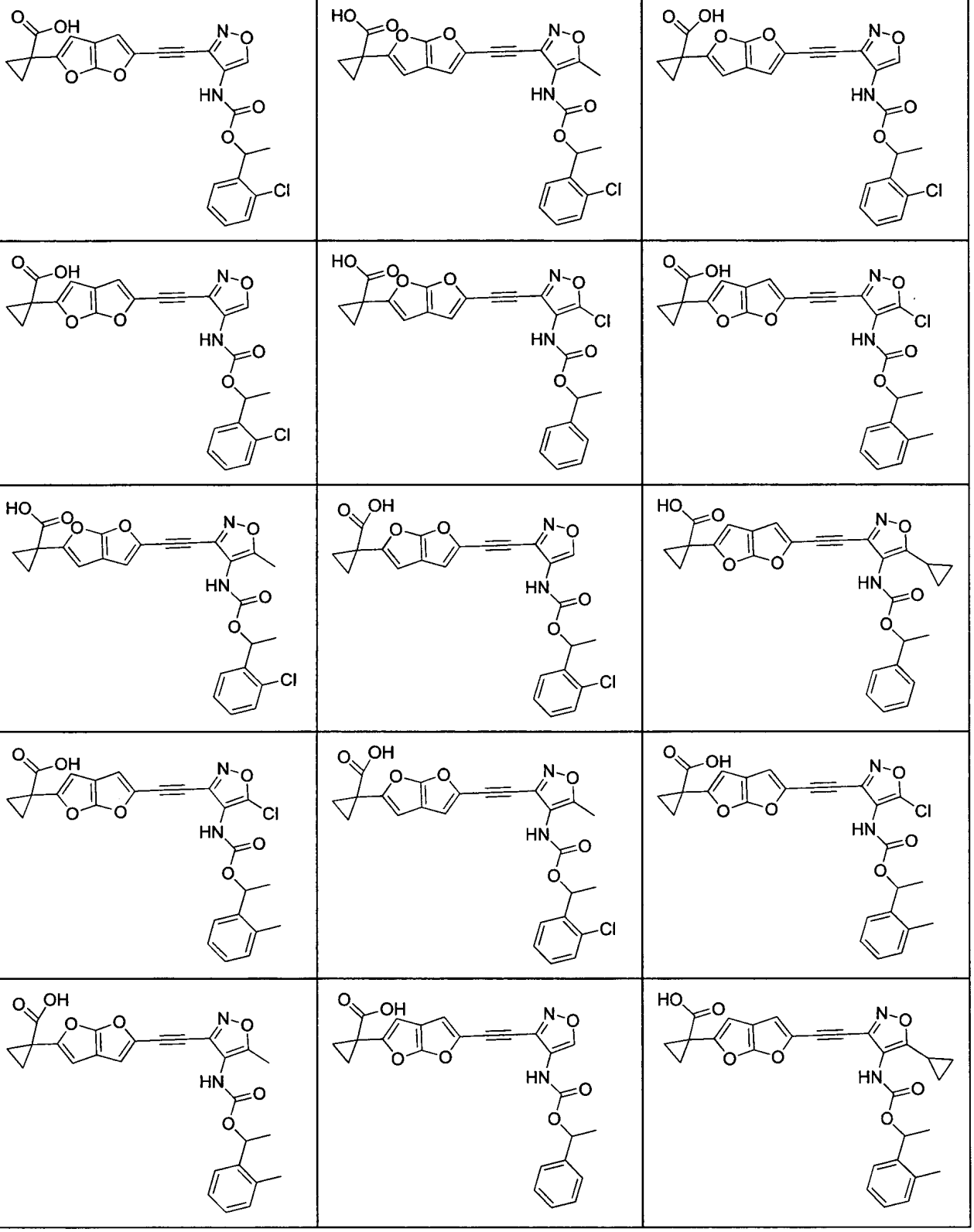


表14.

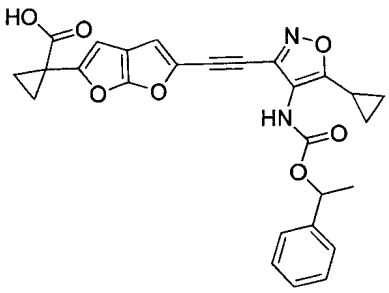
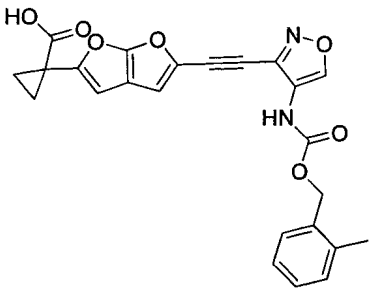
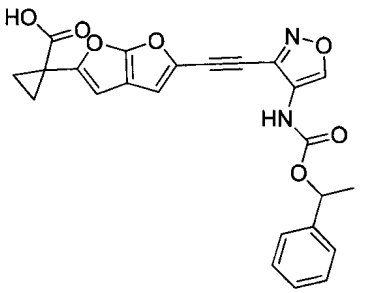
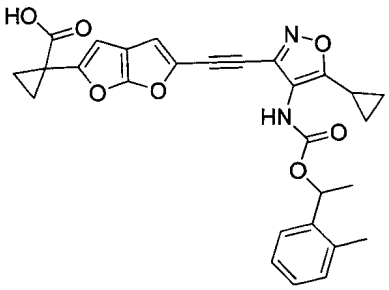
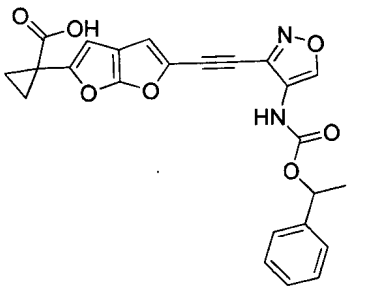
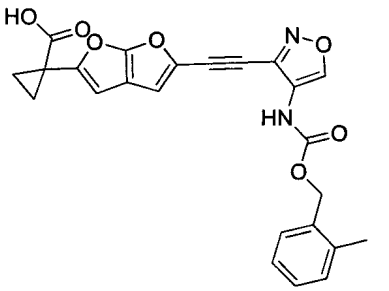
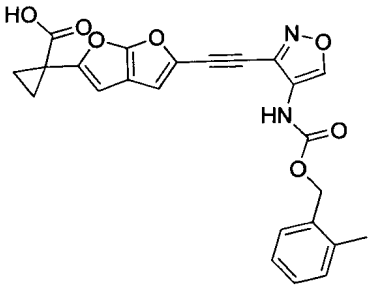
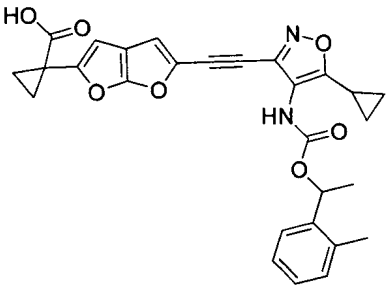
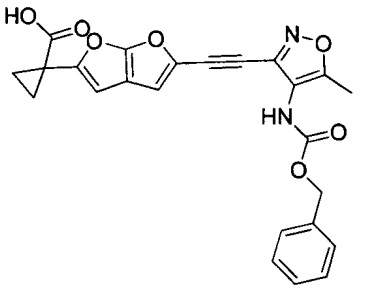
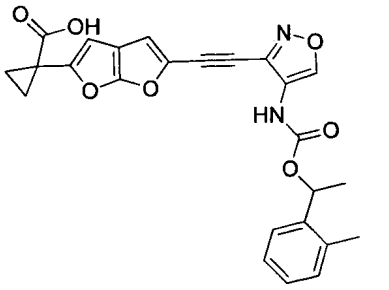
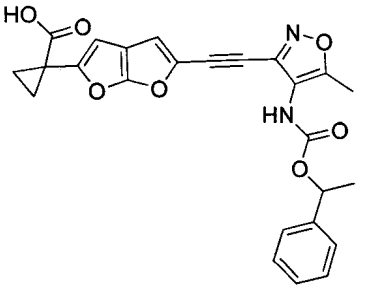
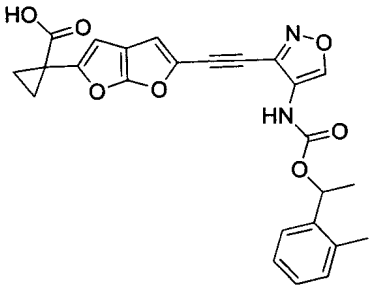
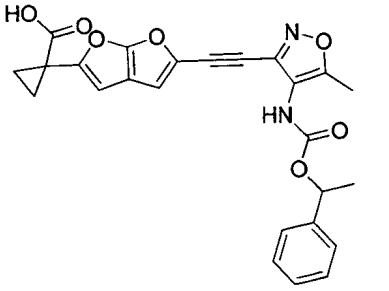
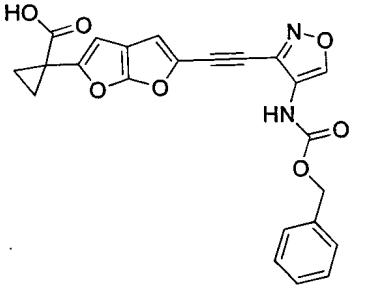
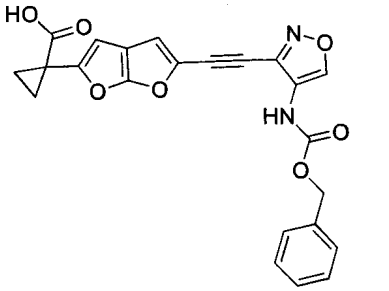
		
		
		
		
		

表14.

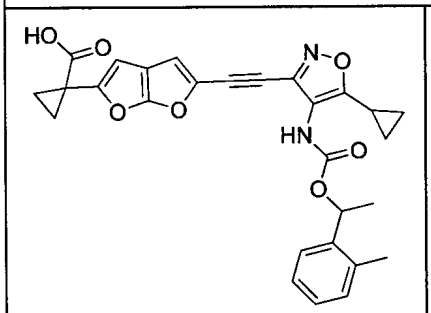
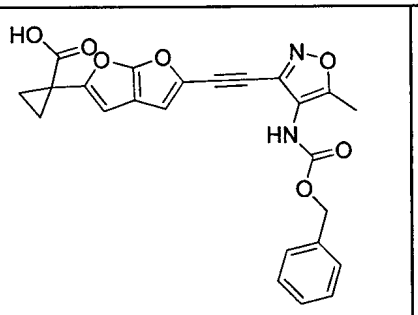
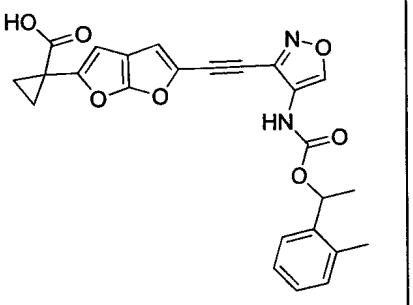
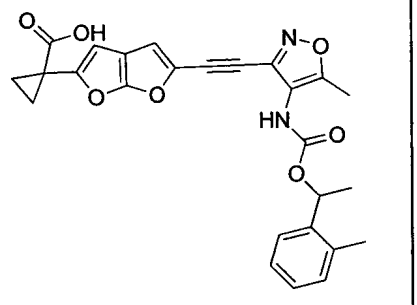
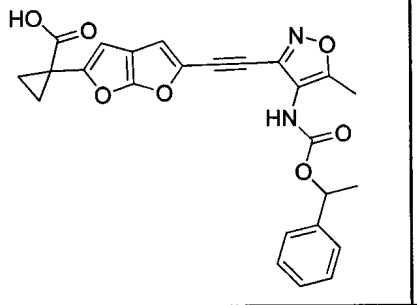
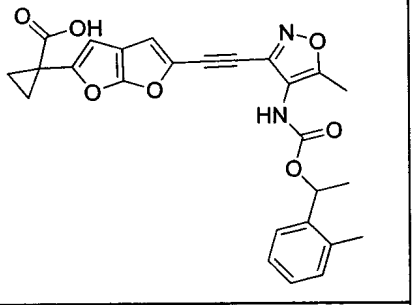
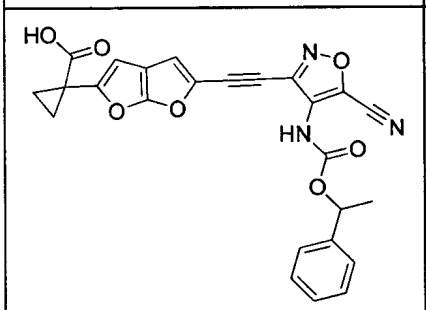
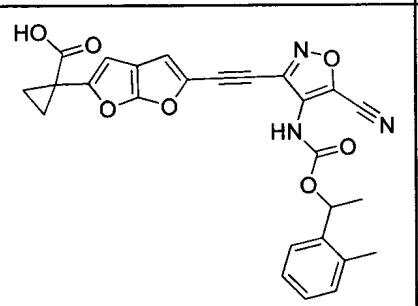
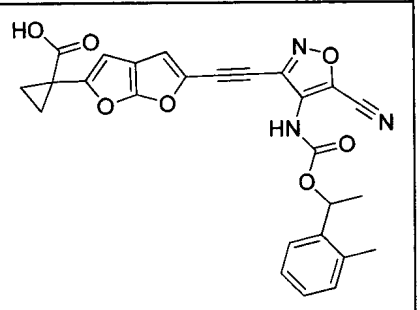
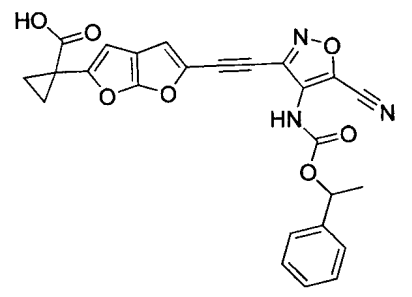
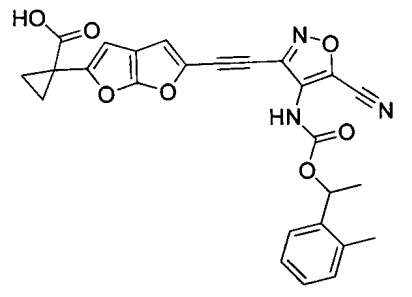
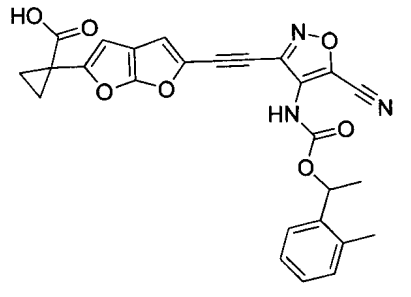
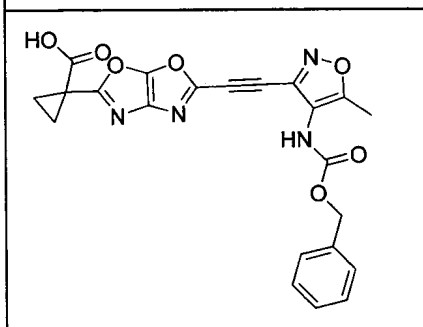
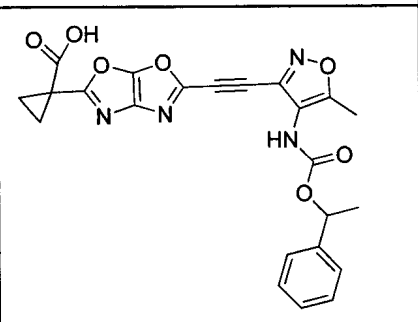
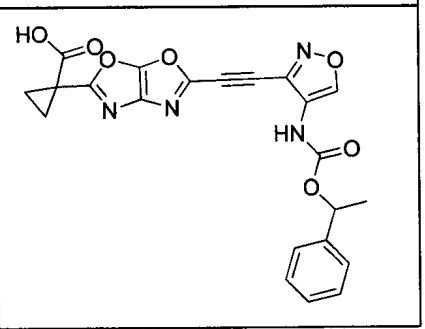
		
		
		
		
		

表14.

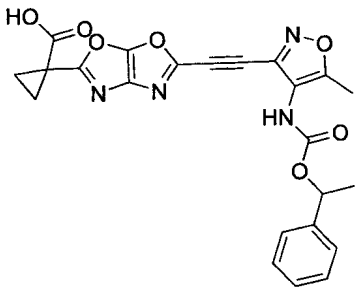
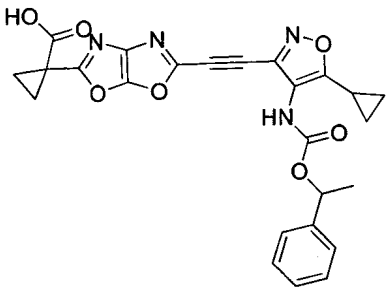
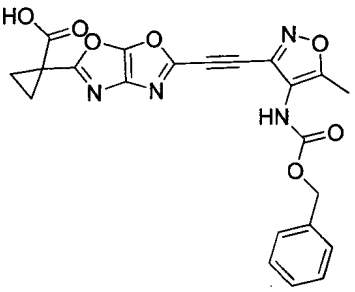
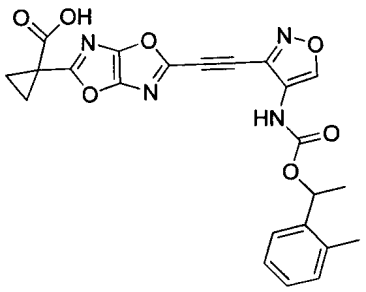
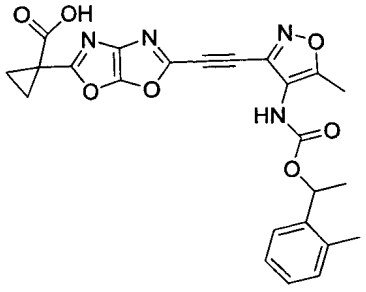
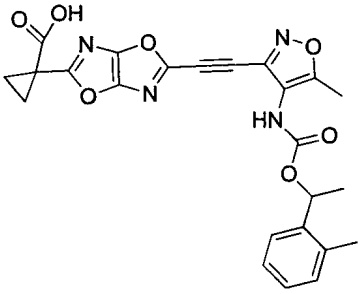
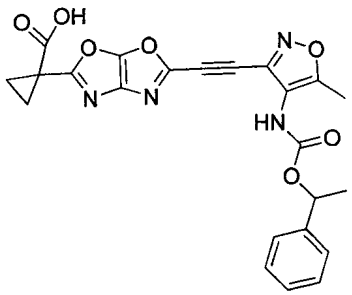
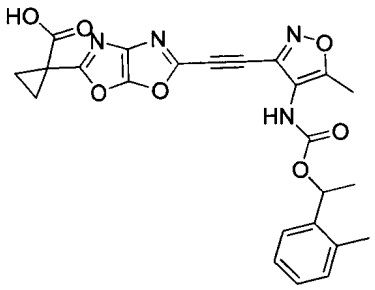
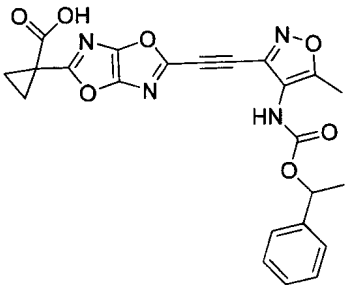
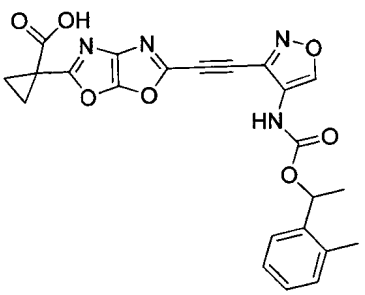
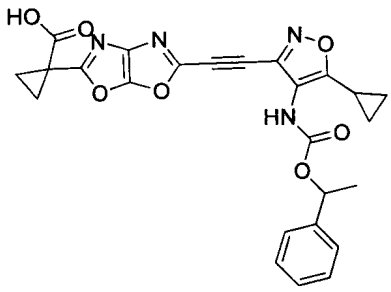
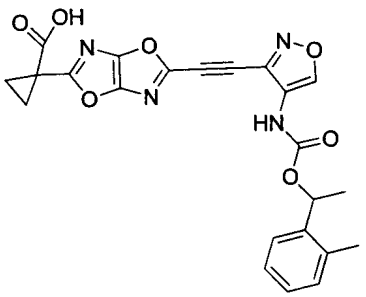
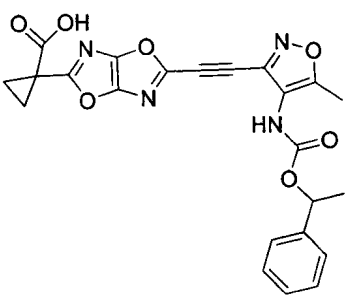
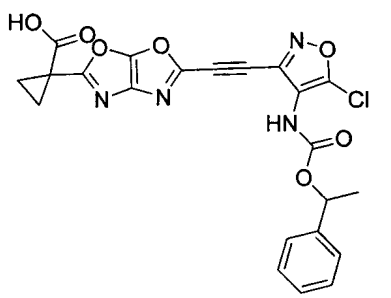
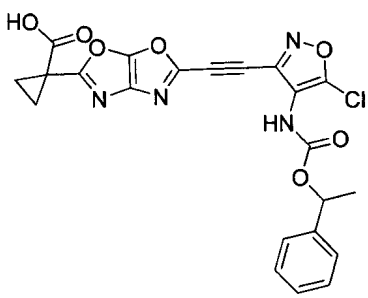
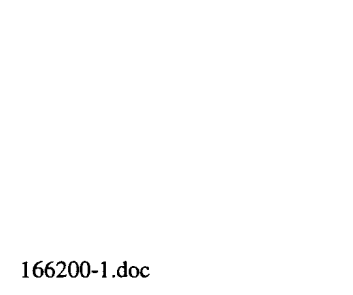
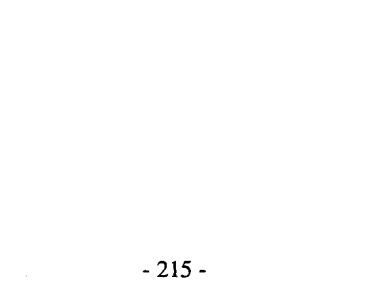


















表14.

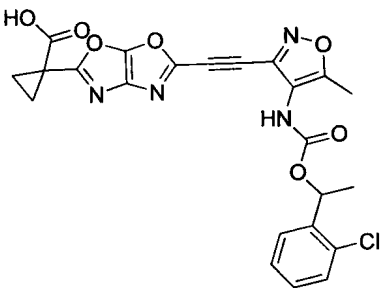
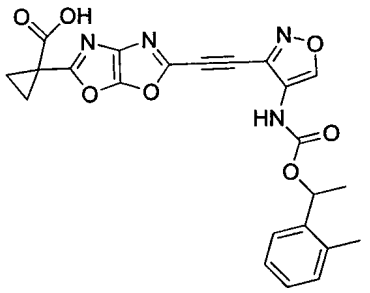
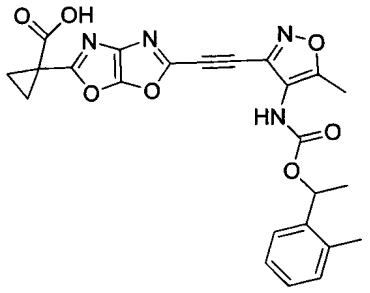
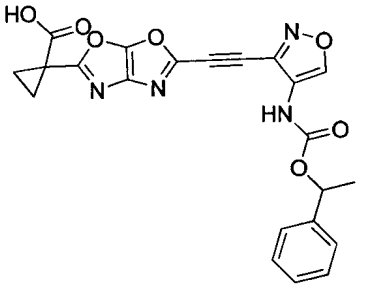
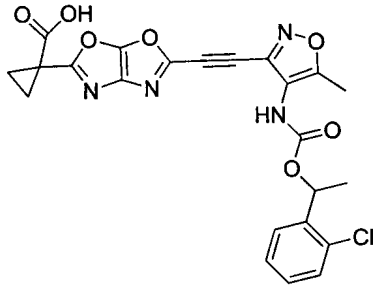
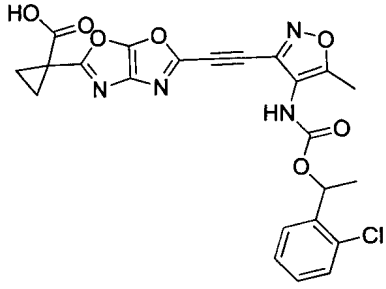
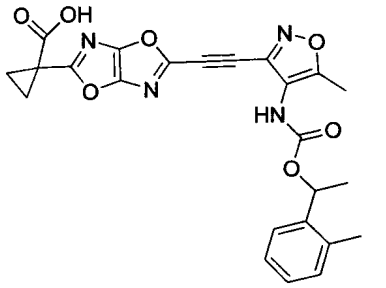
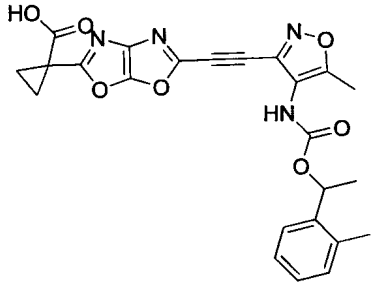
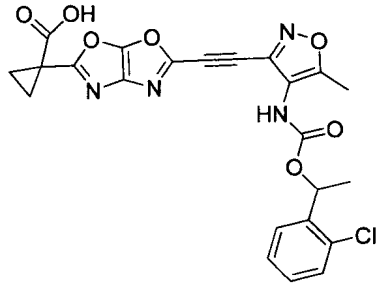
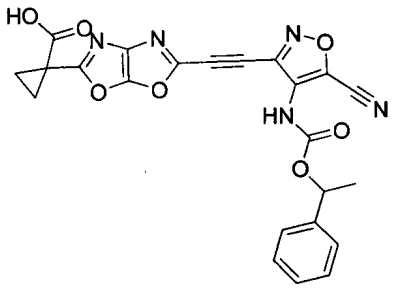
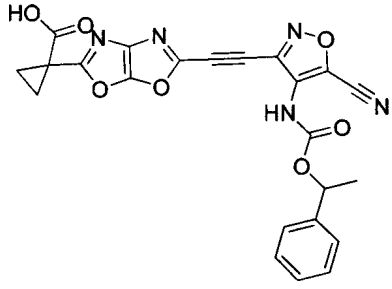
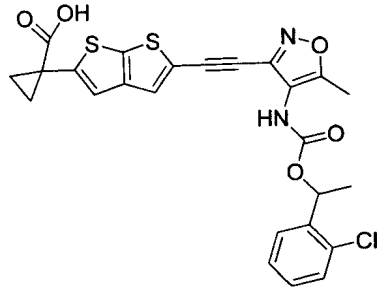
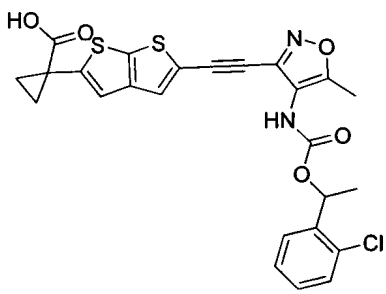
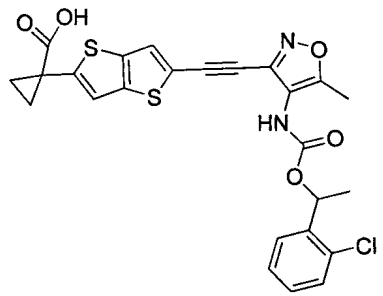
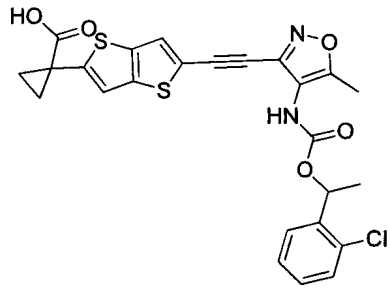
		
		
		
		
		

表14.

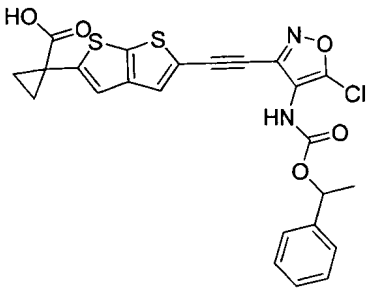
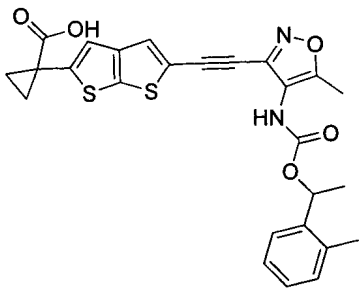
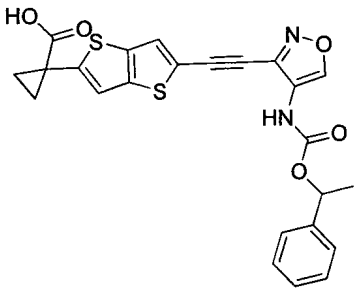
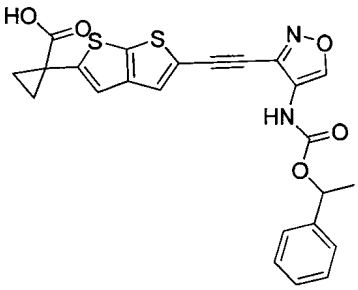
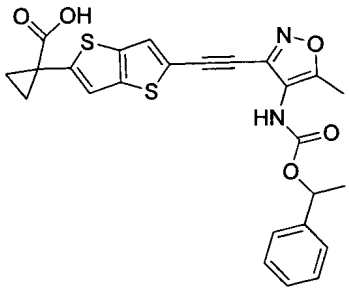
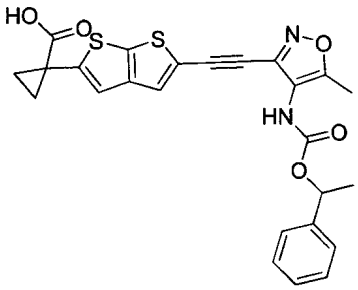
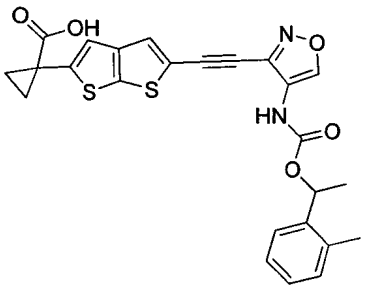
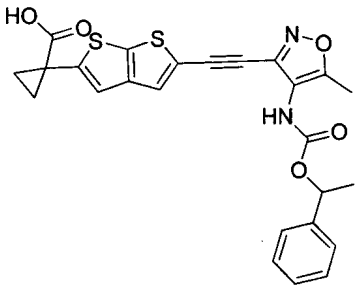
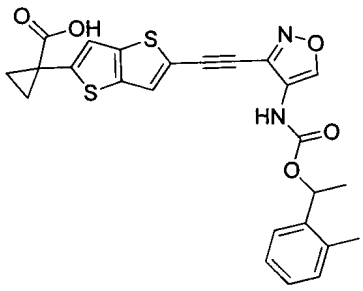
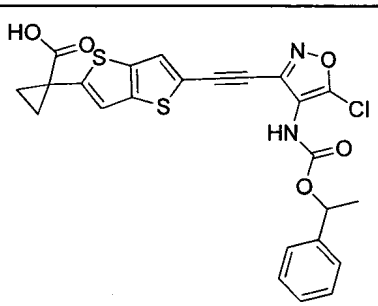
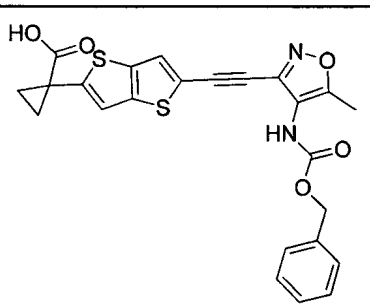
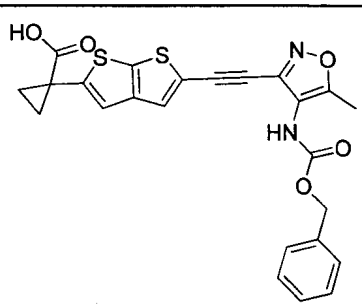
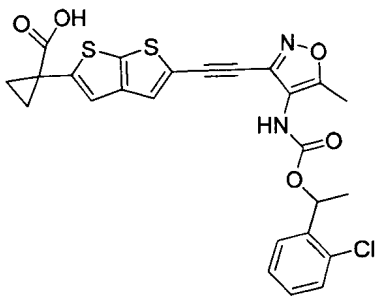
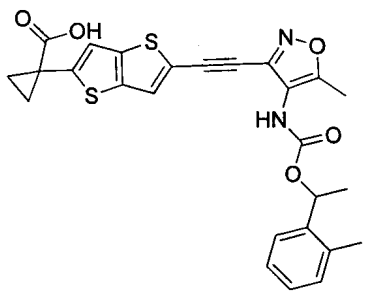
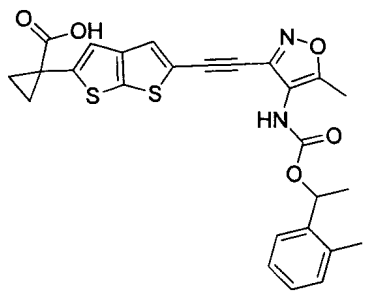
		
		
		
		
		

表14.

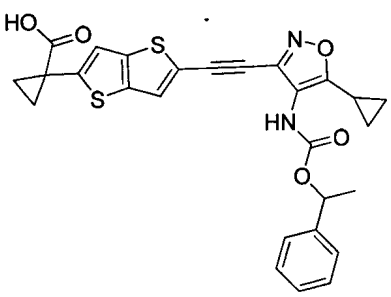
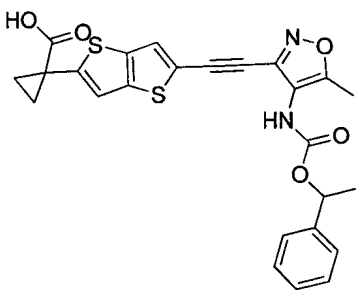
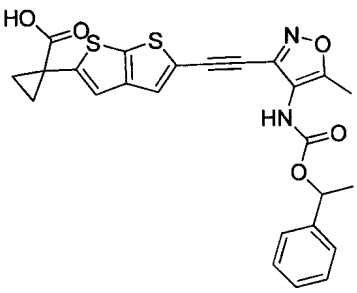
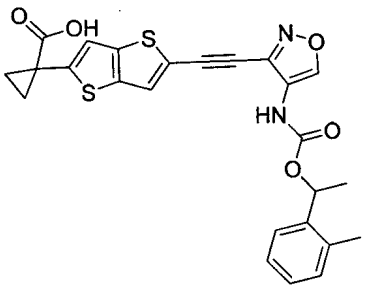
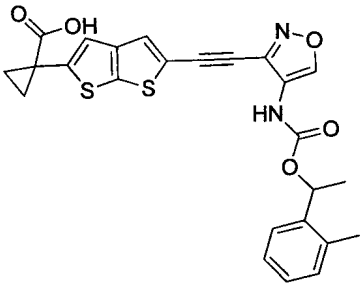
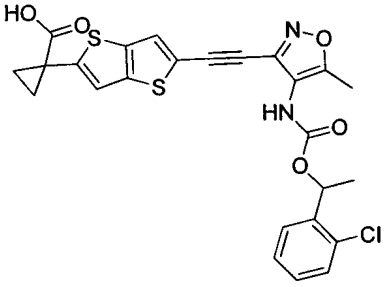
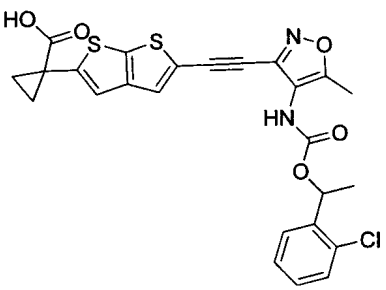
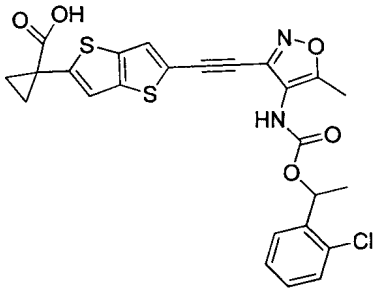
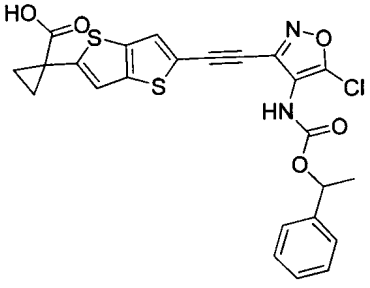
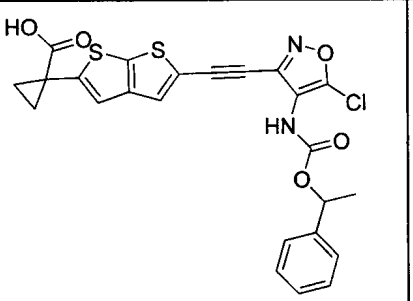
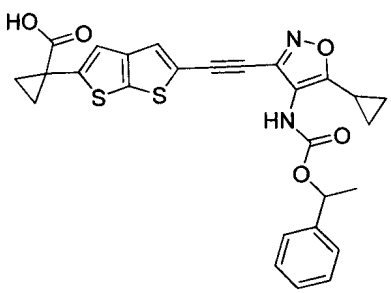
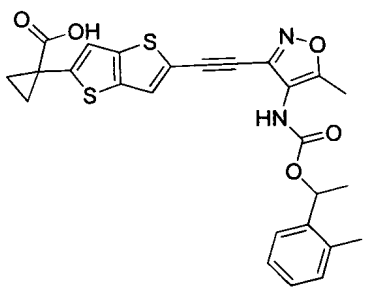
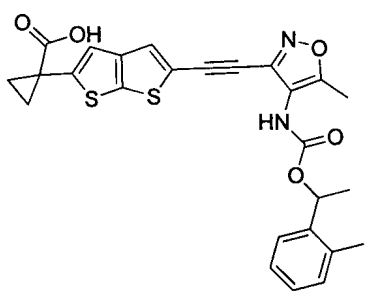
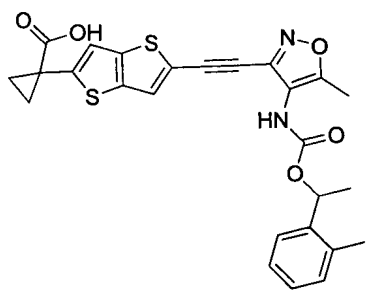
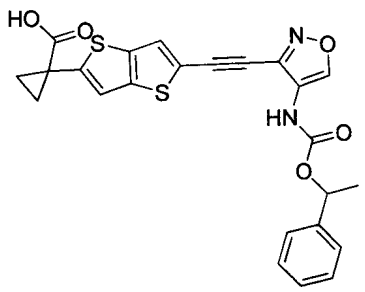
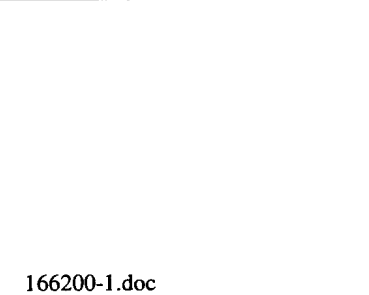


















表14.

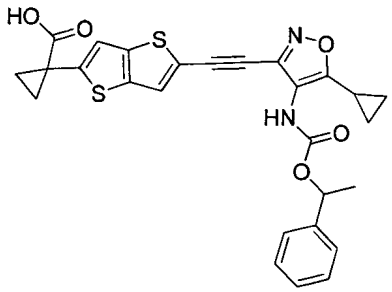
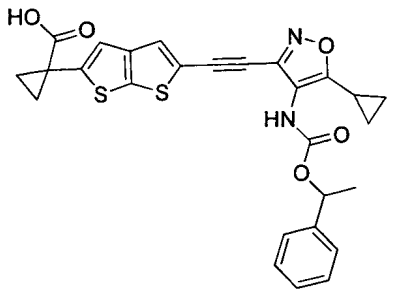
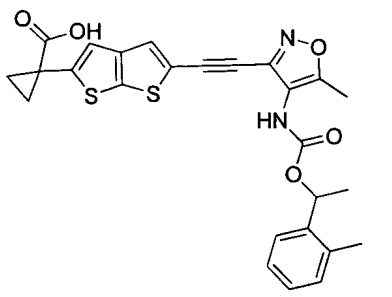
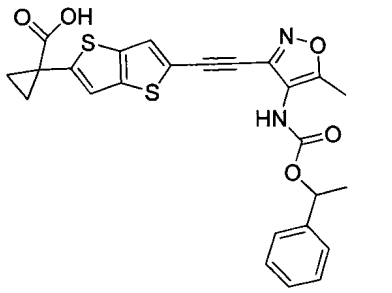
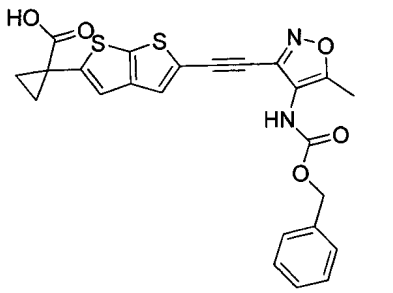
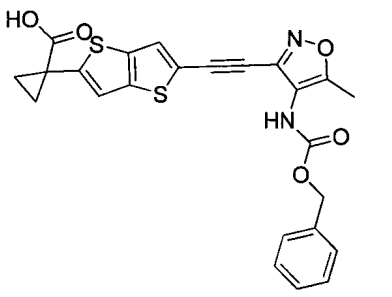
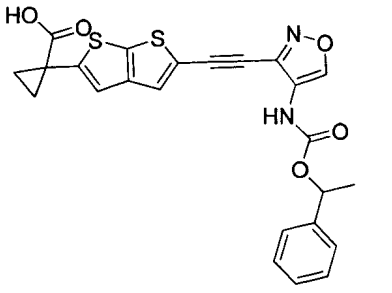
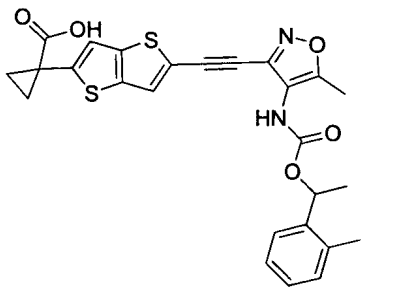
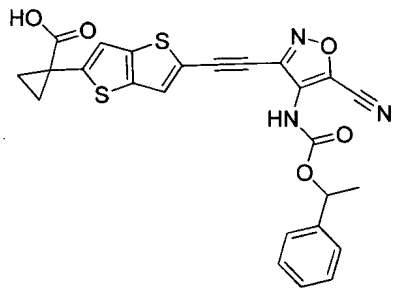
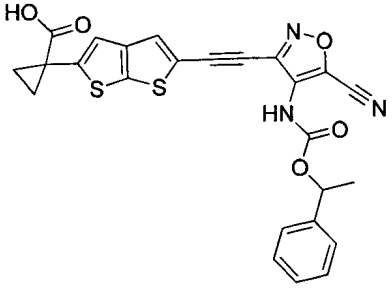
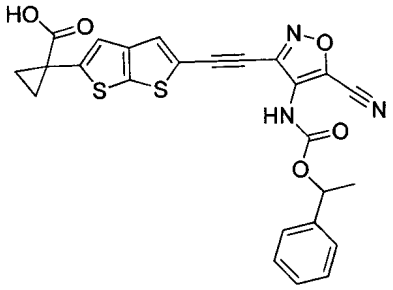
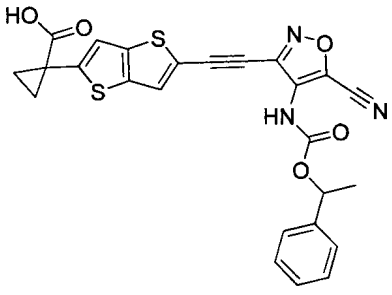
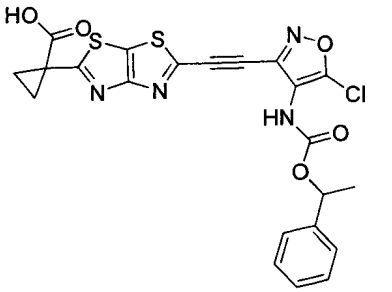
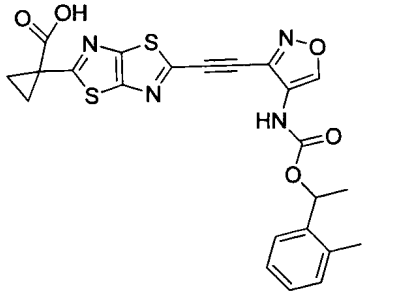
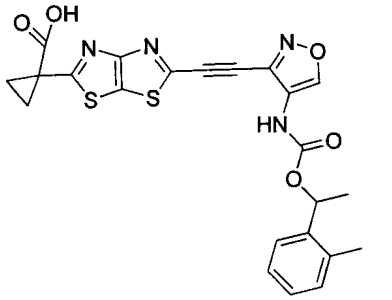
		
		
		
		
		

表14.

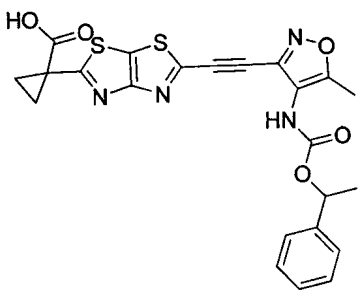
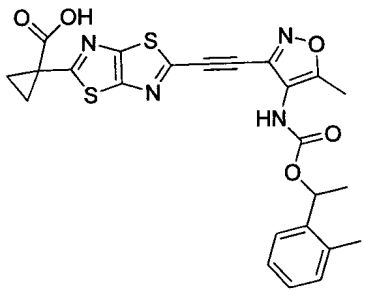
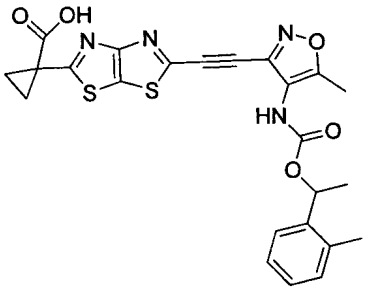
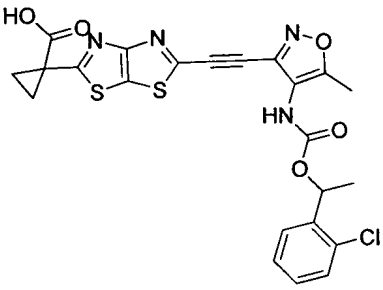
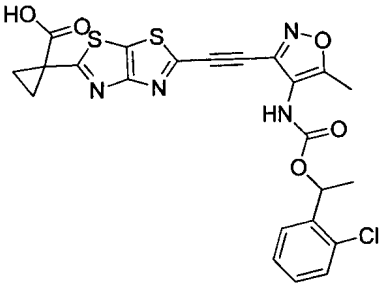
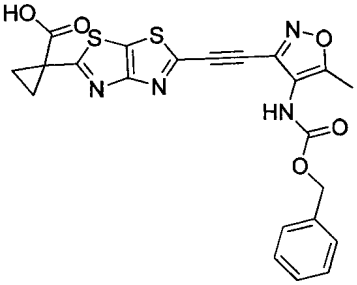
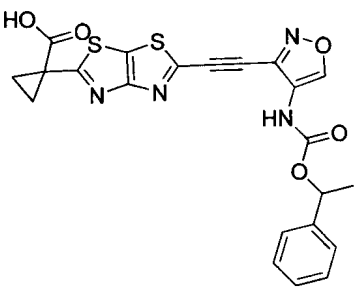
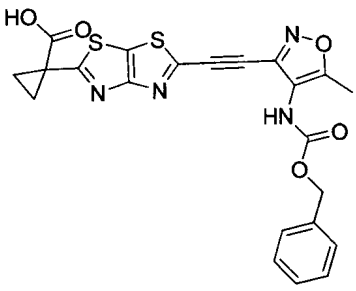
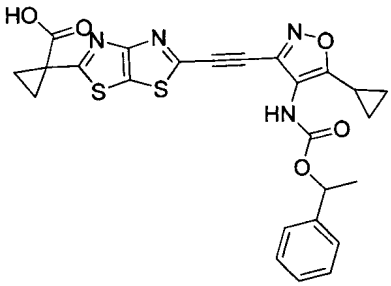
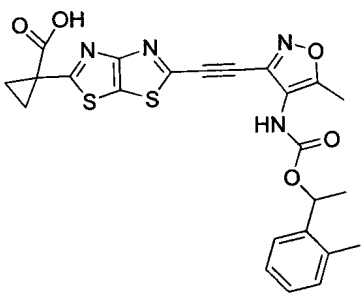
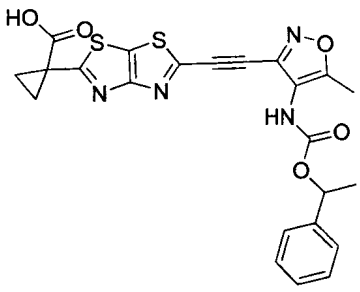
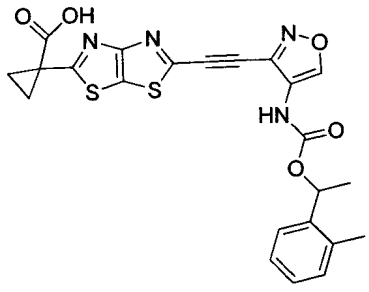
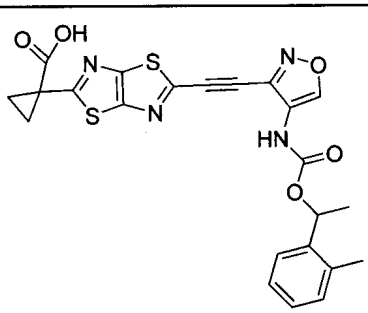
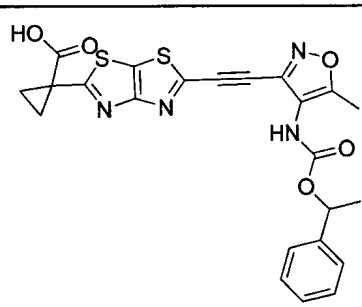
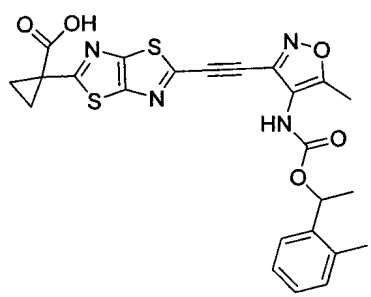
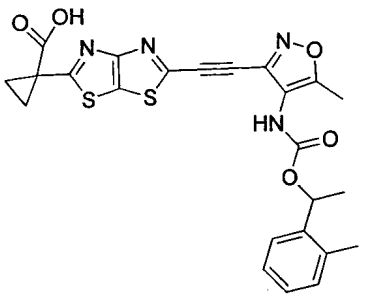
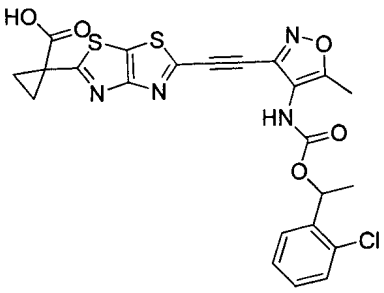
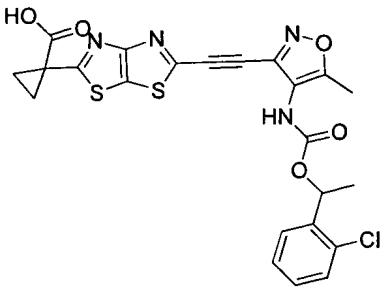
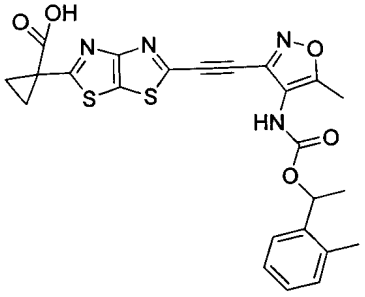
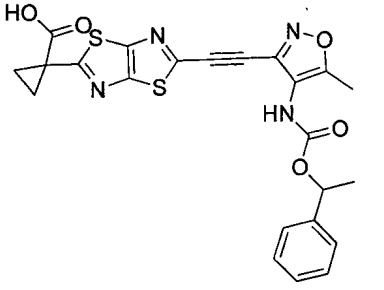
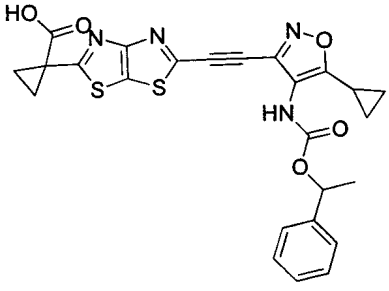
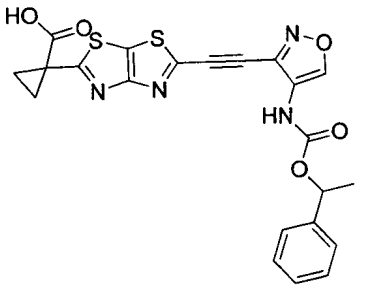
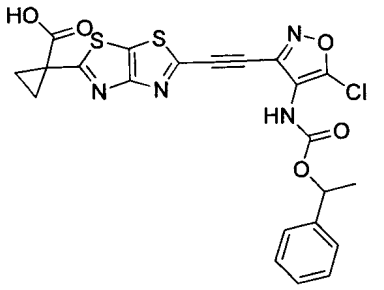
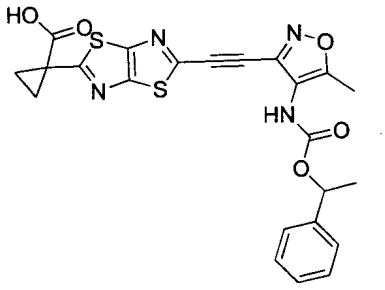
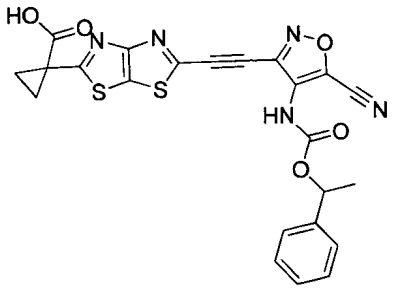
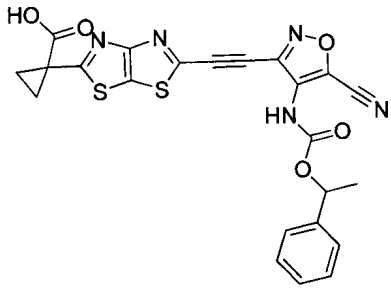
















表14.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表15中所列出之以下化合物。

表15.

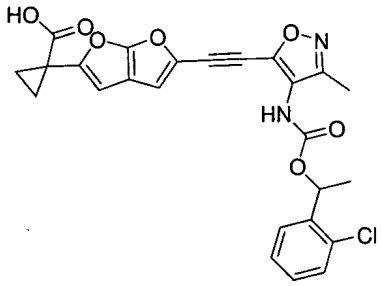
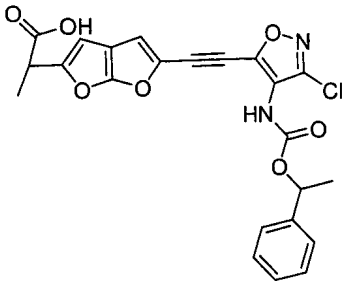
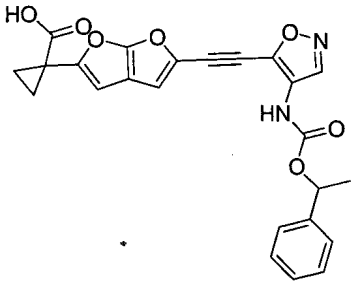
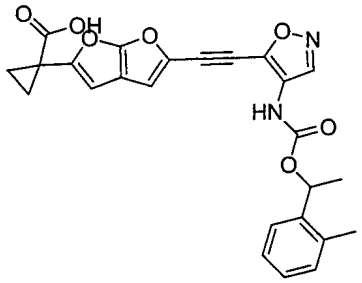
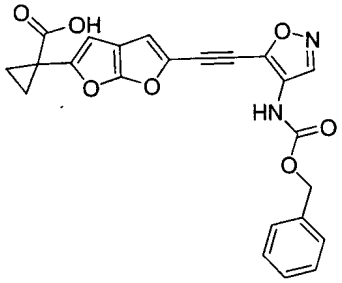
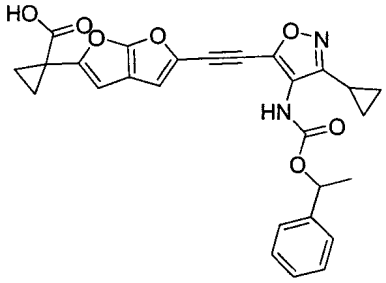
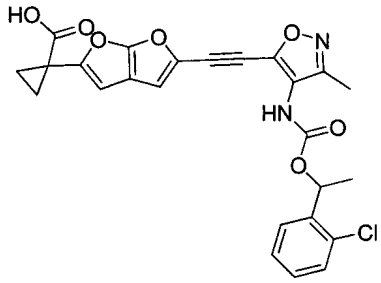
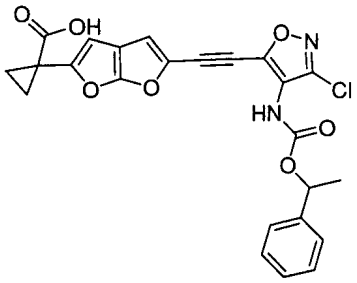
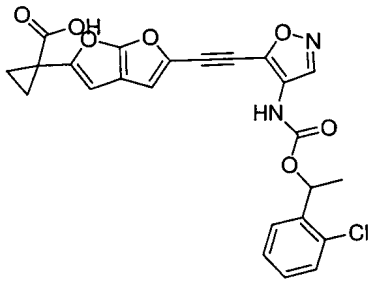
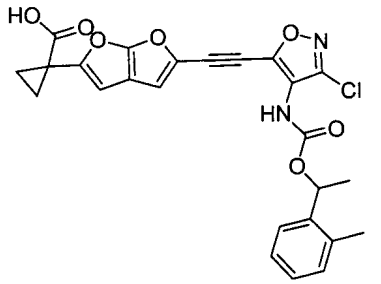
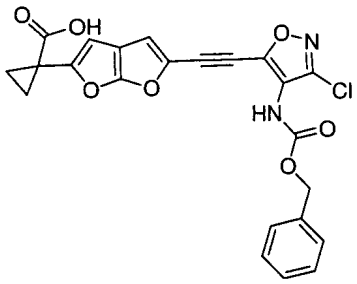
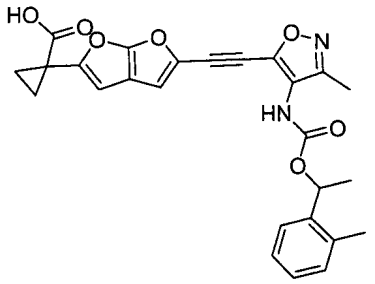
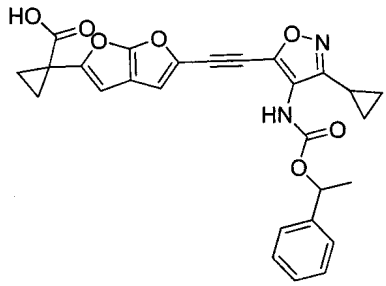
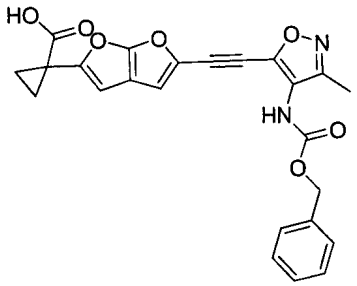
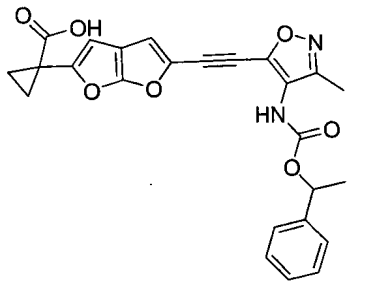
		
		
		
		
		

表15.

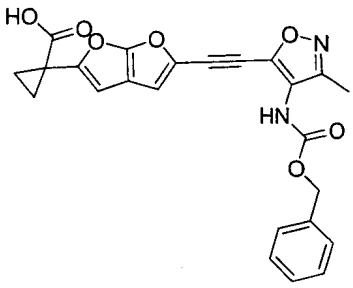
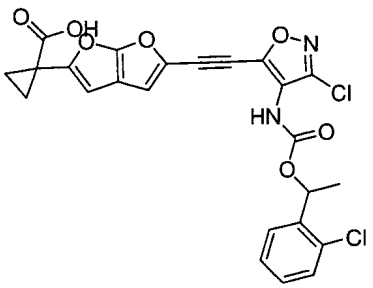
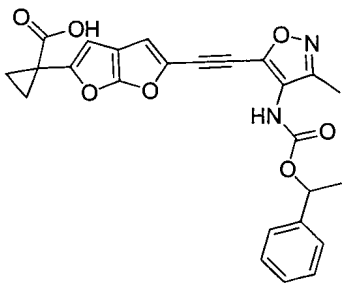
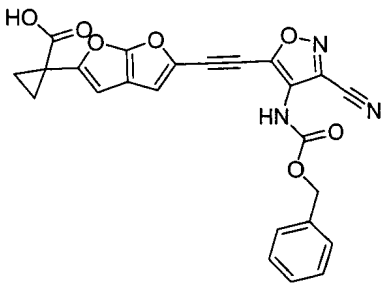
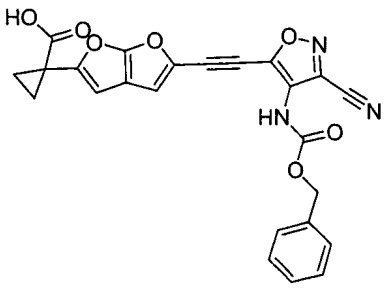
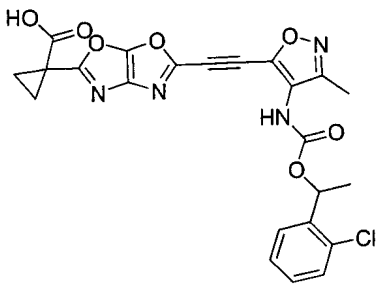
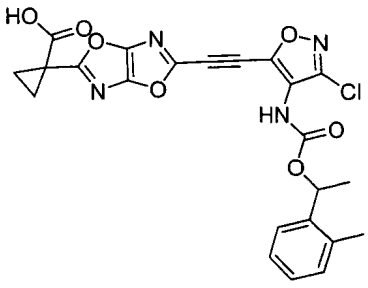
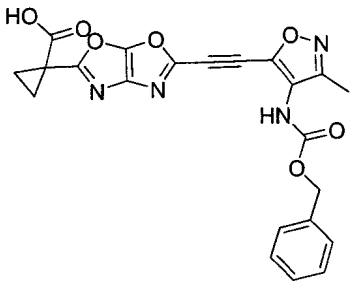
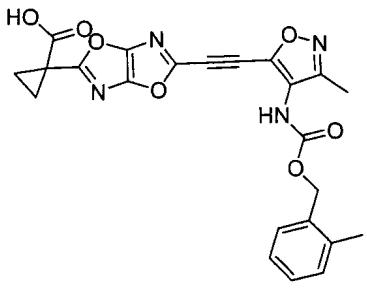
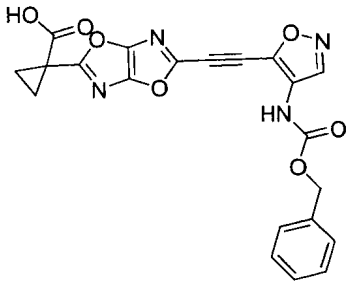
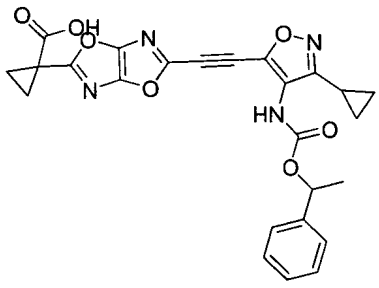
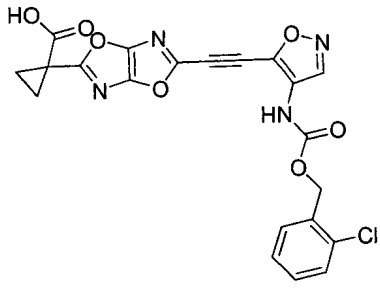
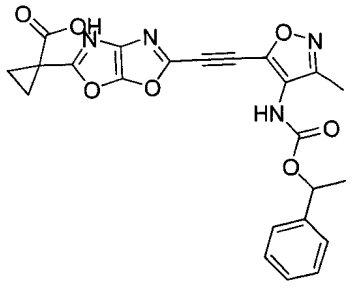
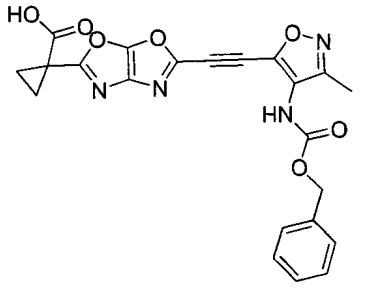
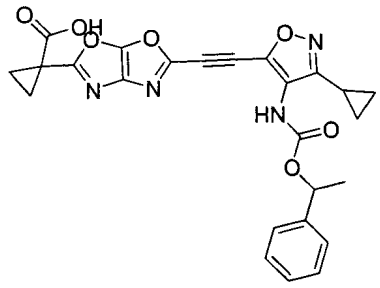
		
		
		
		
		

表15.

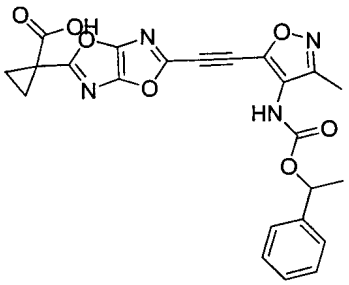
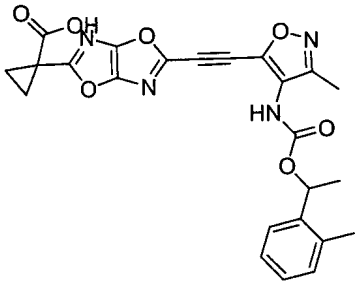
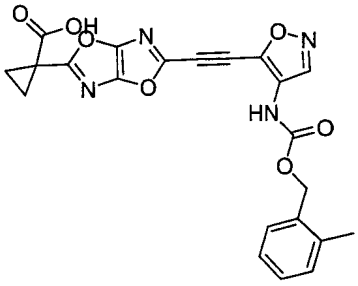
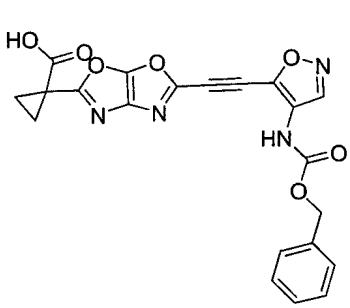
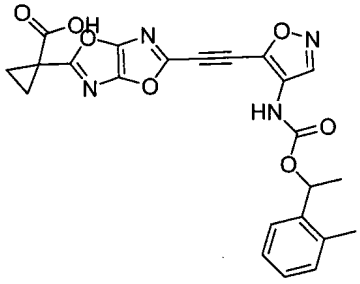
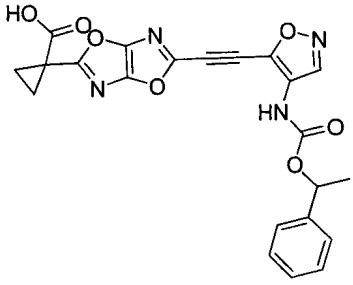
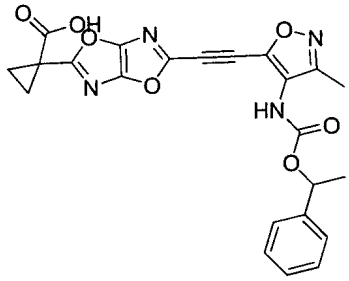
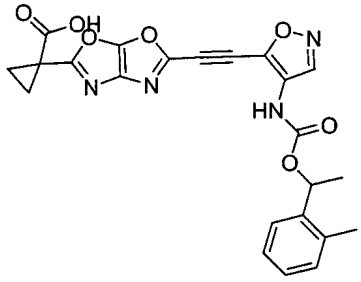
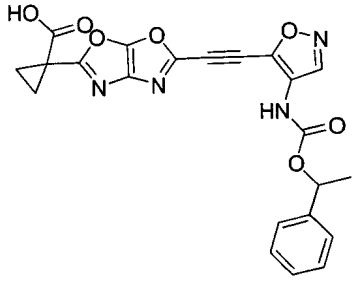
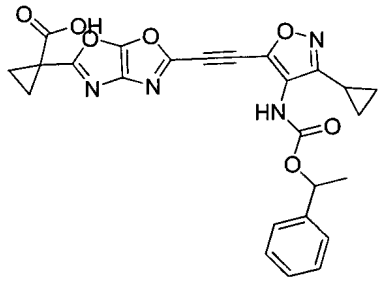
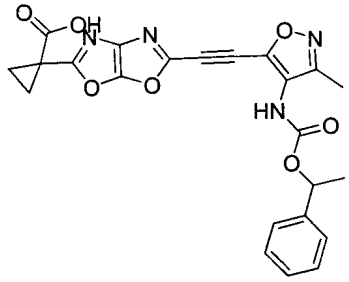
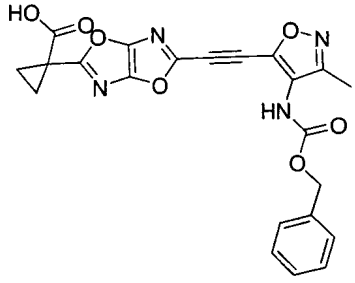
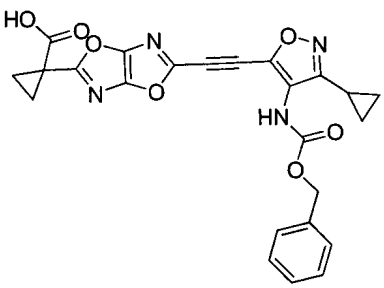
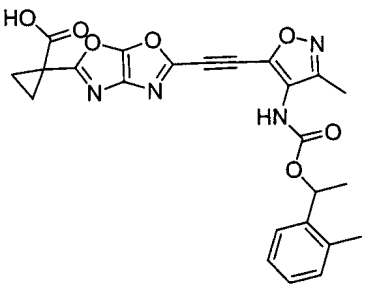
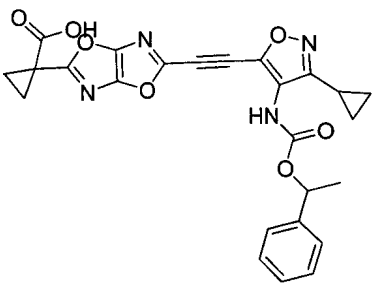
















表15.

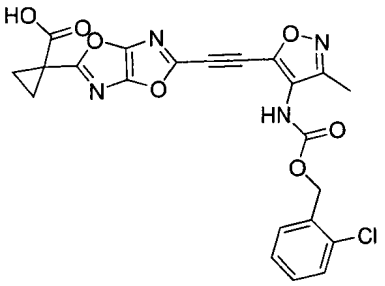
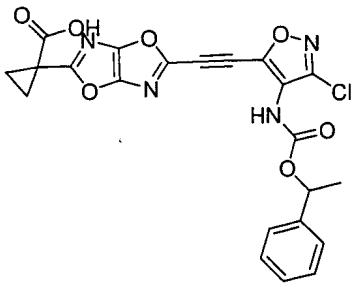
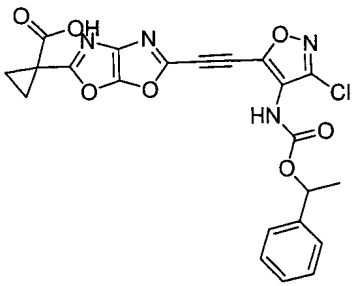
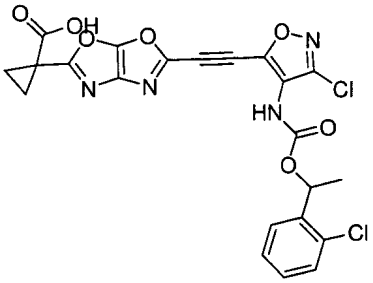
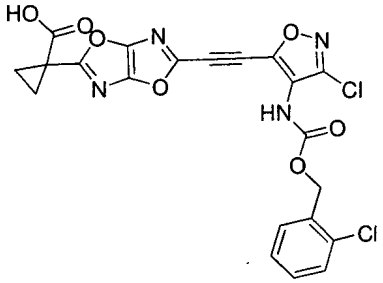
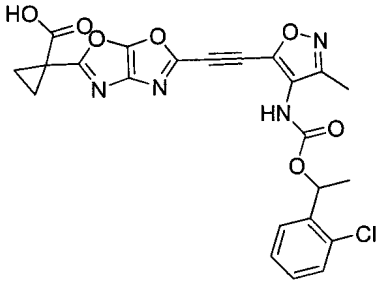
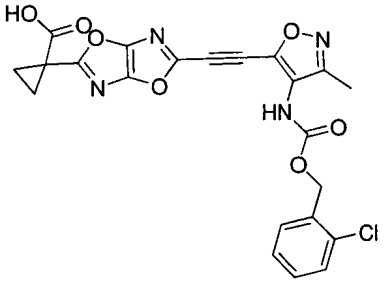
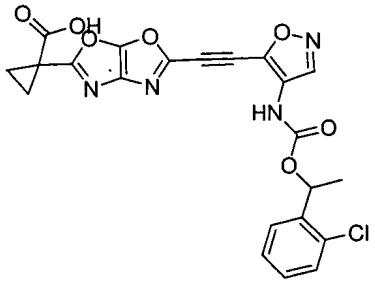
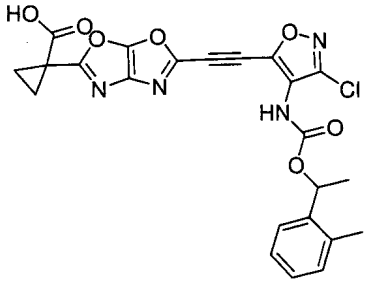
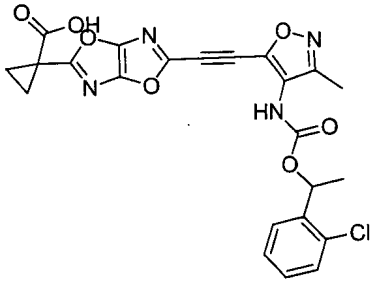
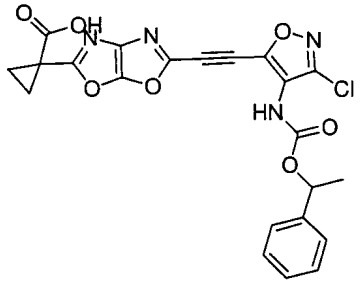
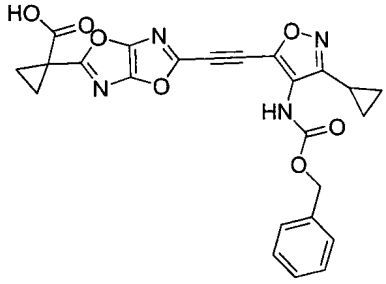
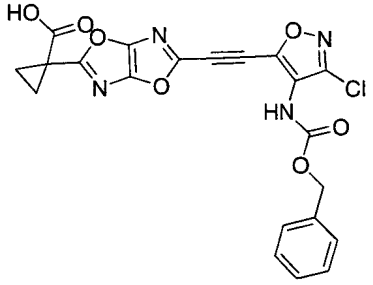
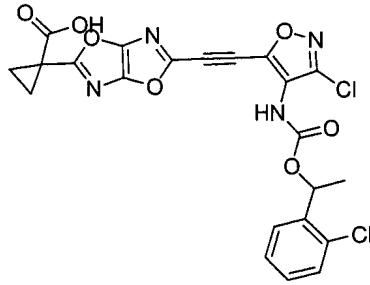
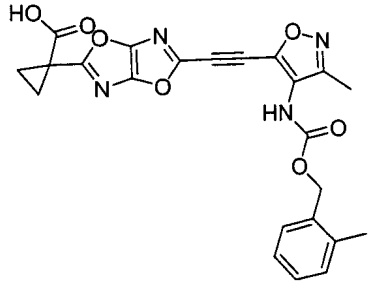
















表15.

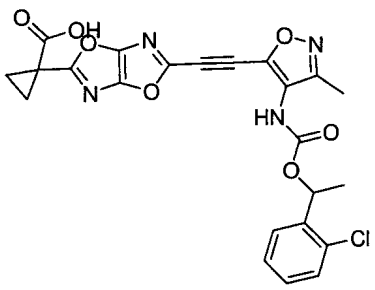
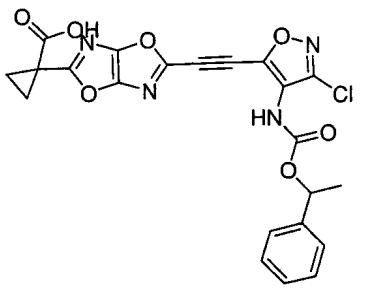
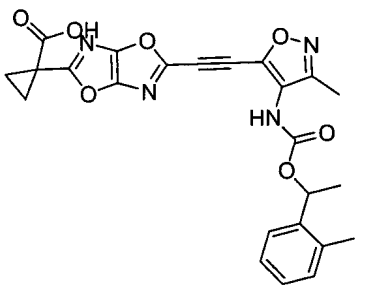
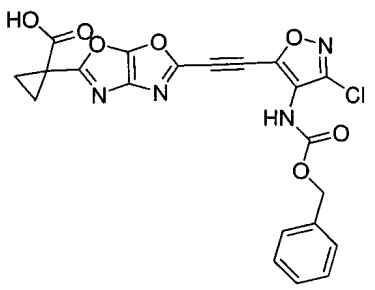
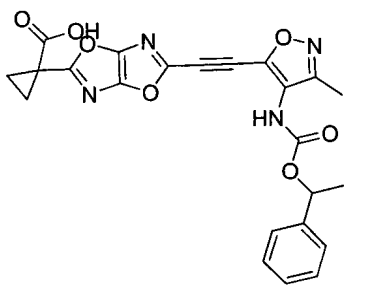
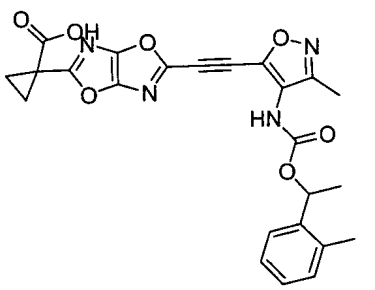
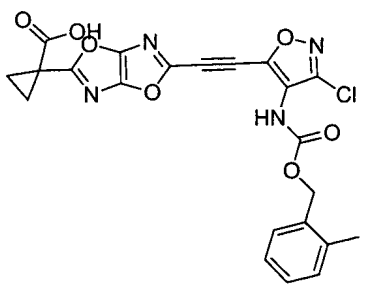
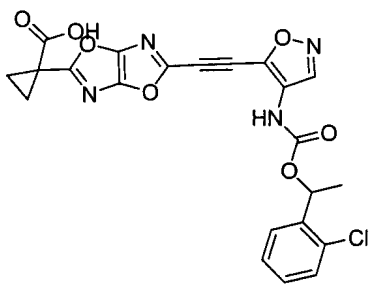
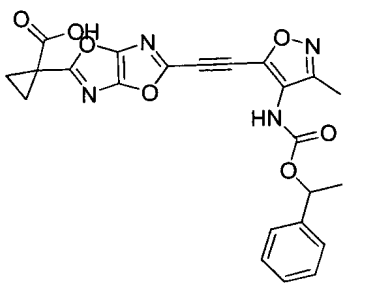
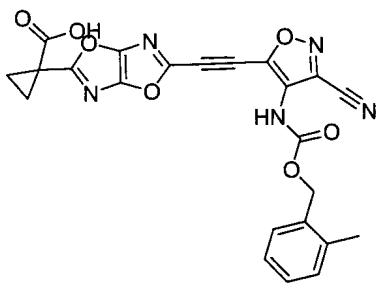
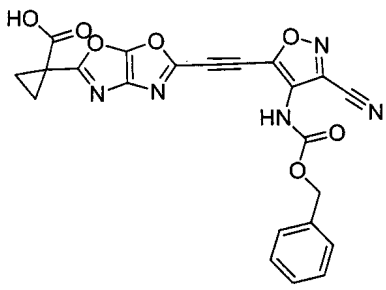
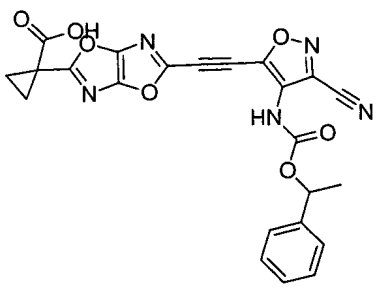
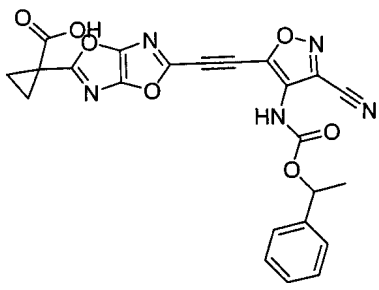
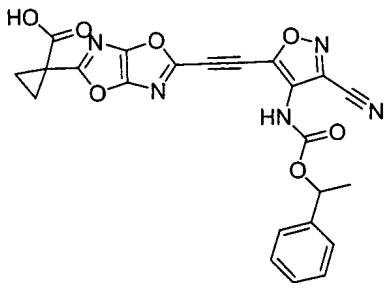
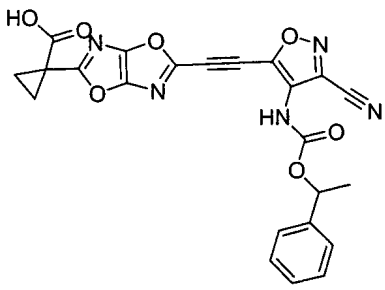
















表15.

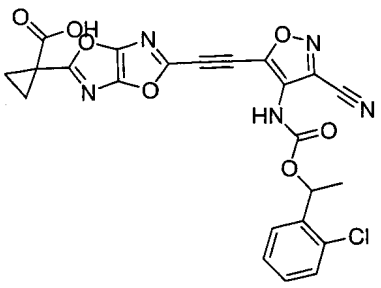
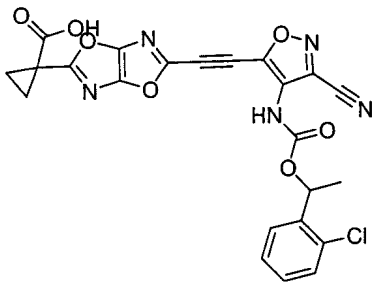
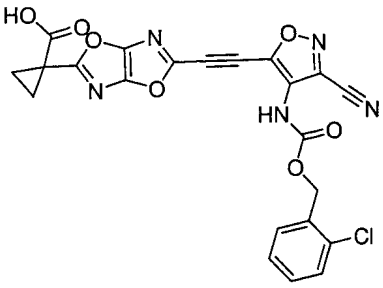
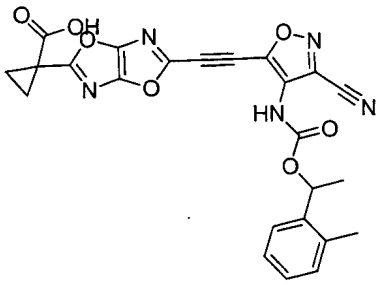
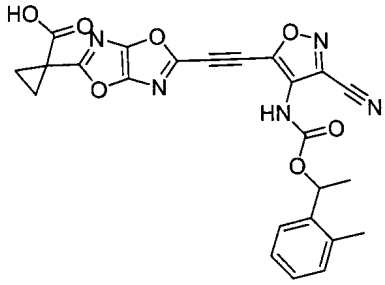
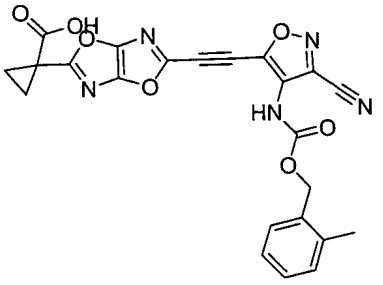
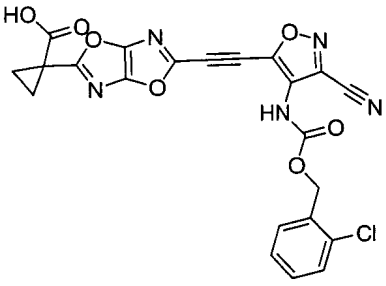
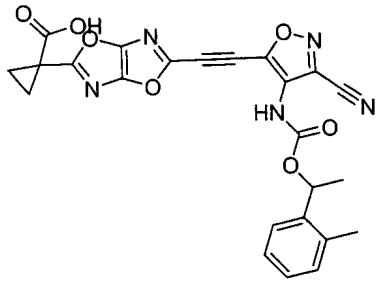
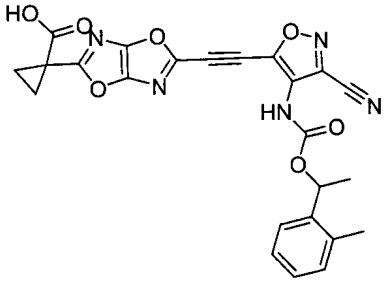
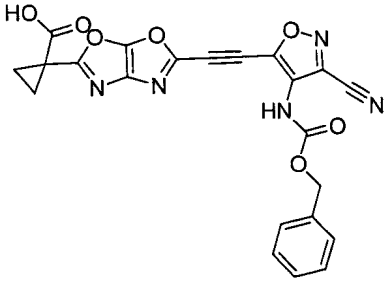
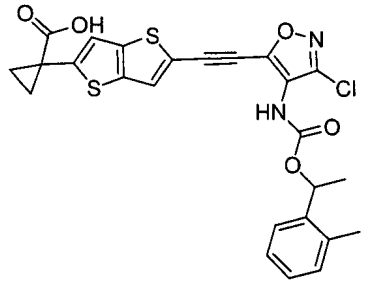
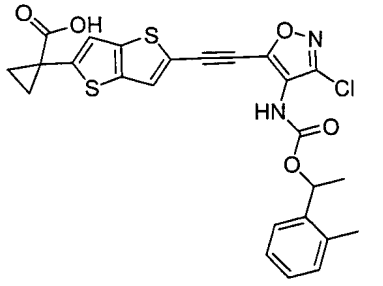
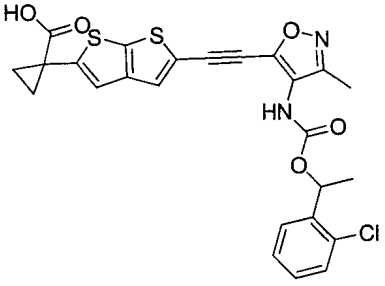
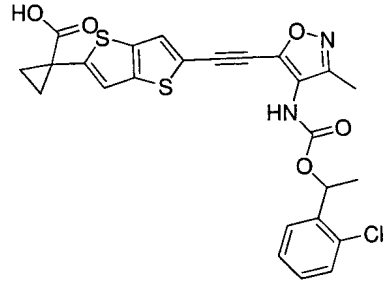
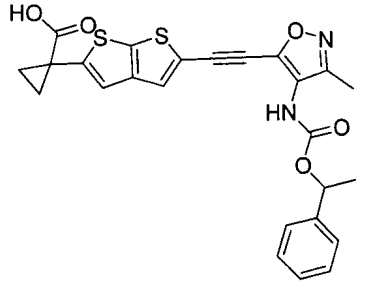
















表15.

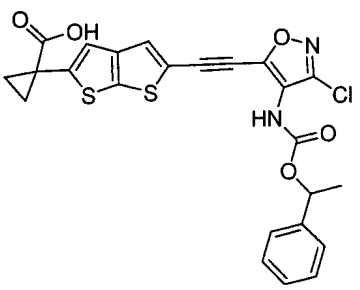
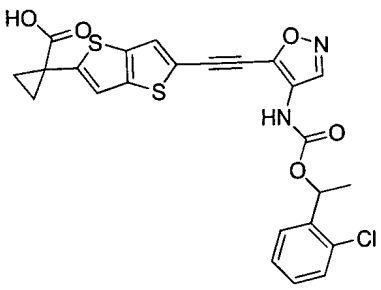
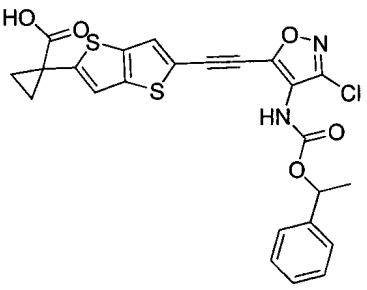
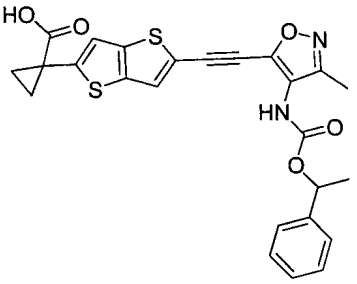
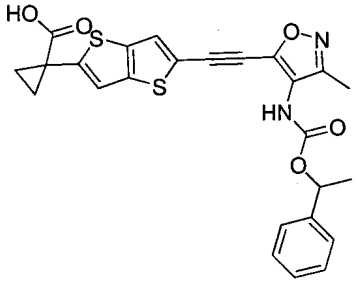
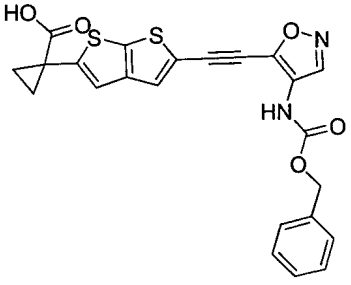
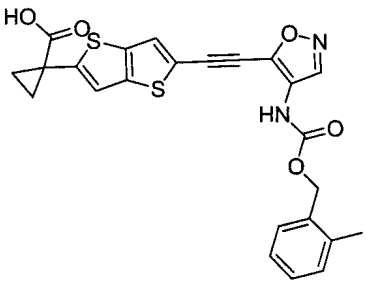
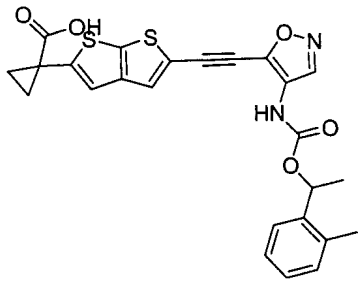
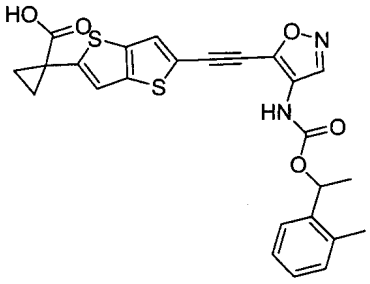
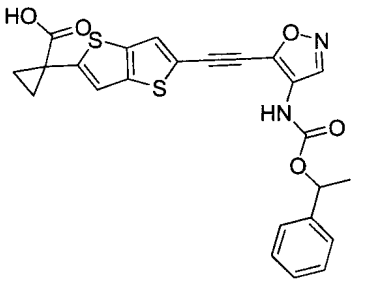
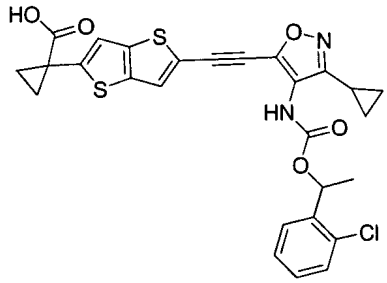
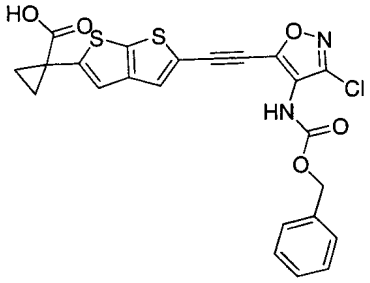
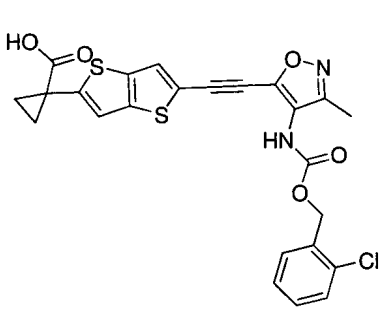














表15.

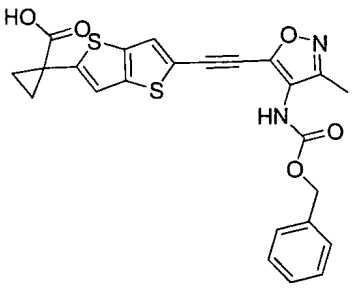
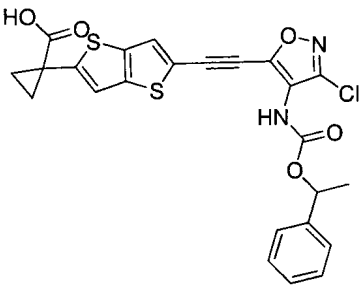
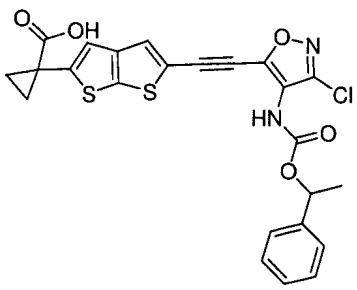
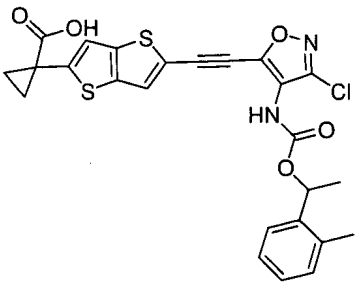
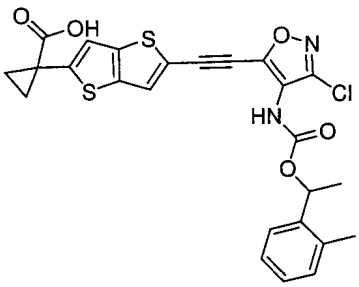
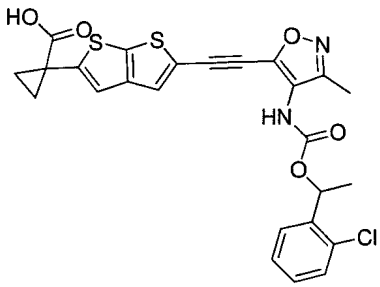
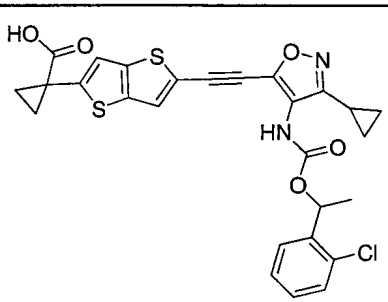
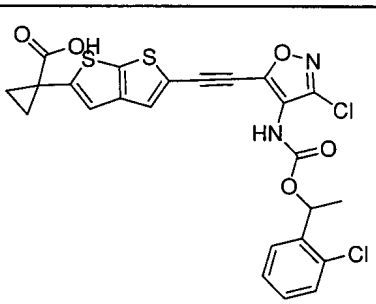
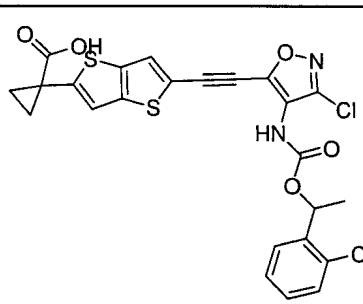
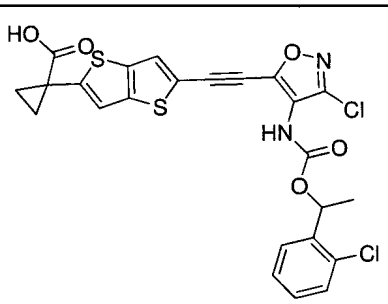
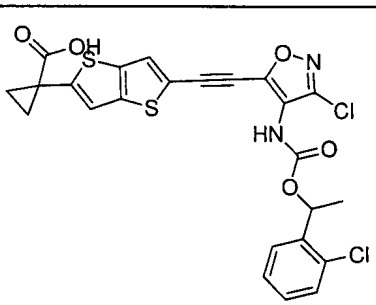
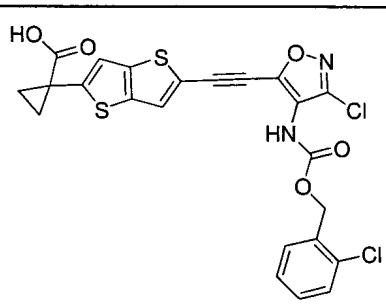
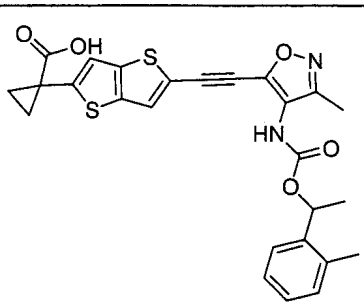














表15.

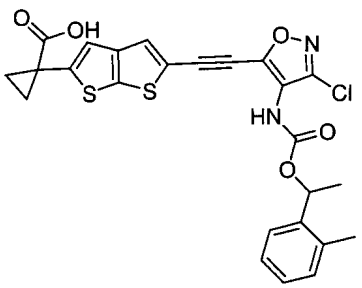
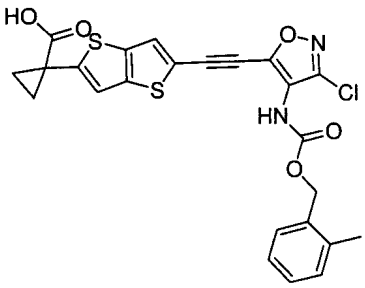
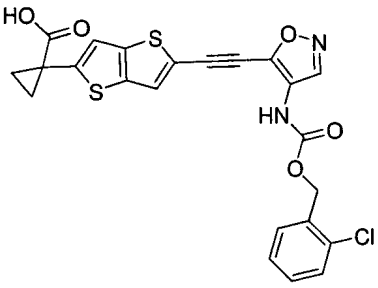
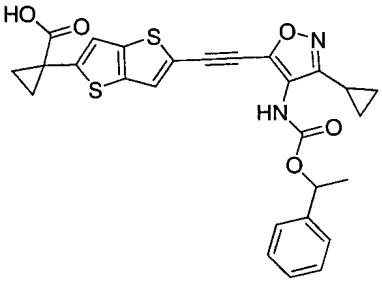
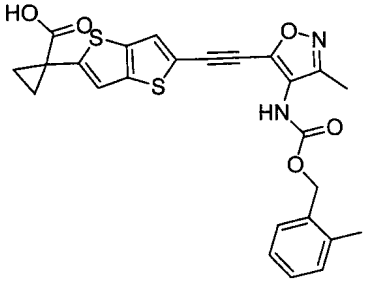
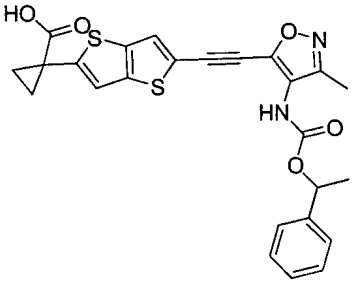
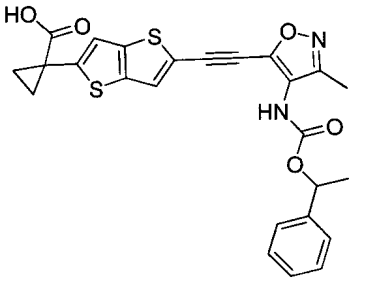
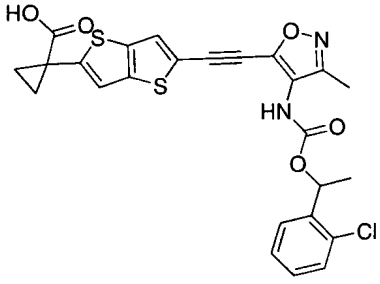
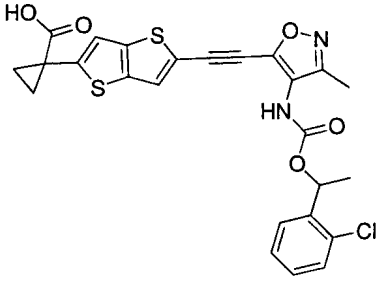
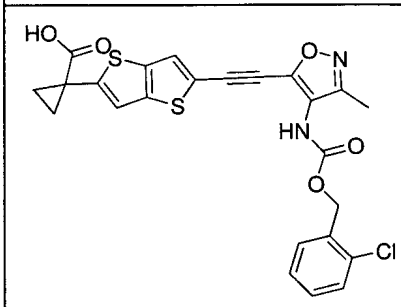
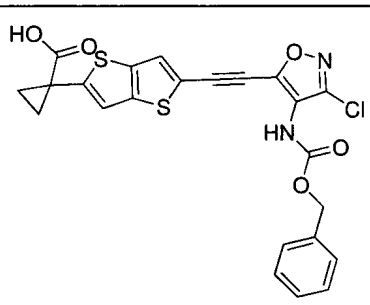
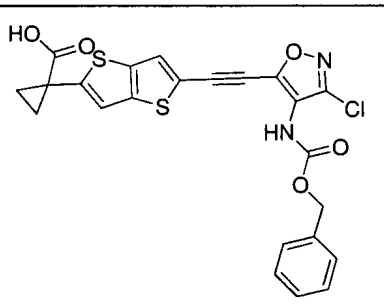
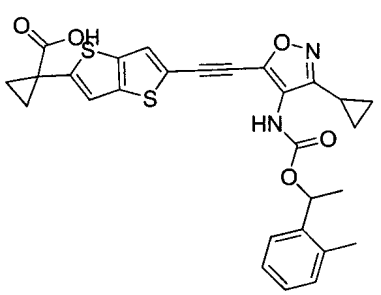
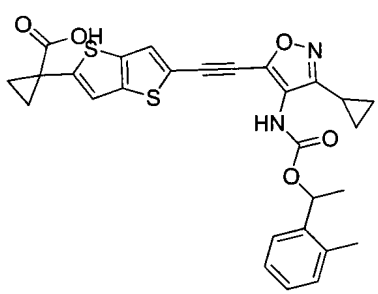
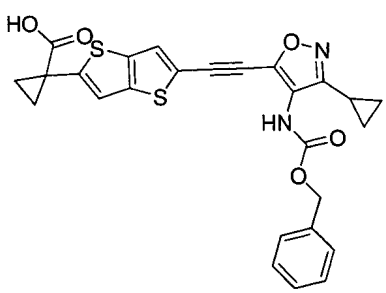
















表15.

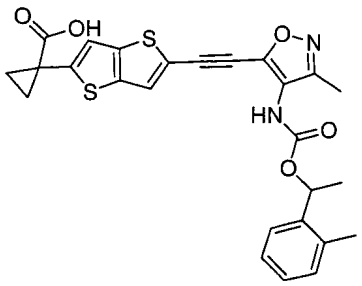
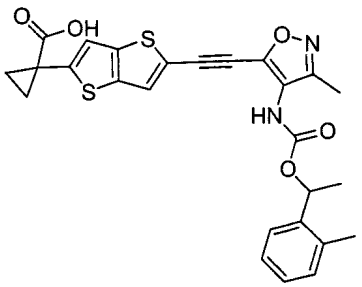
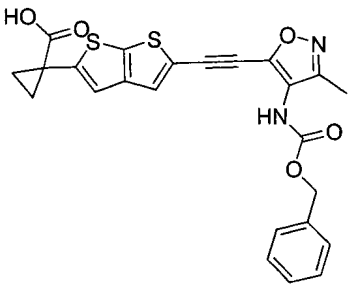
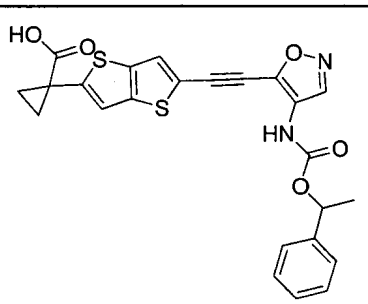
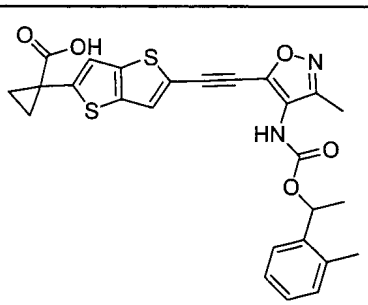
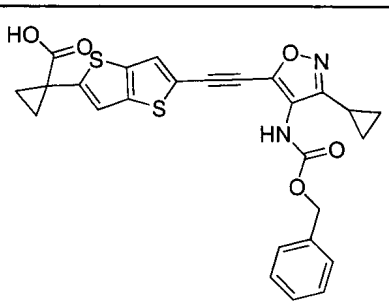
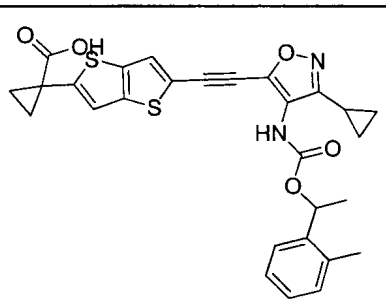
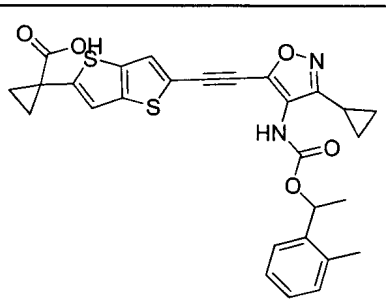
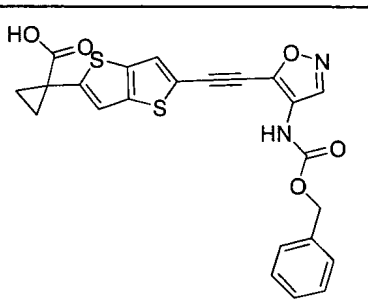
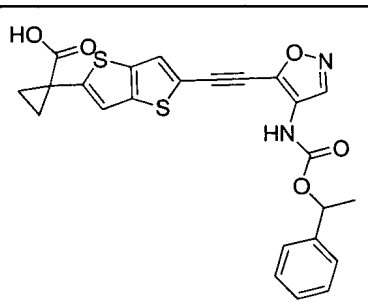
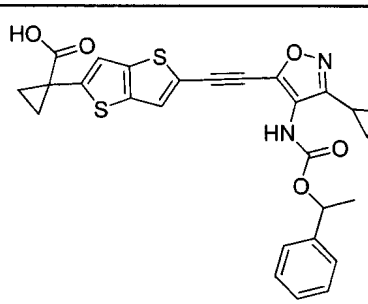
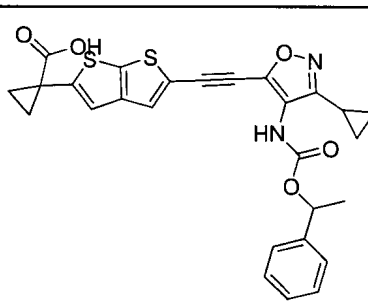
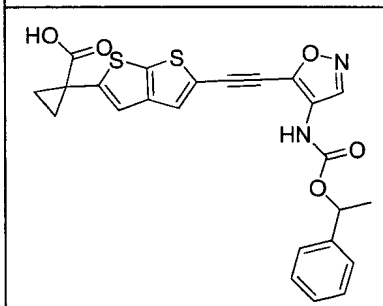














表15.

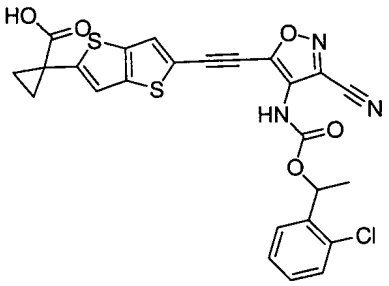
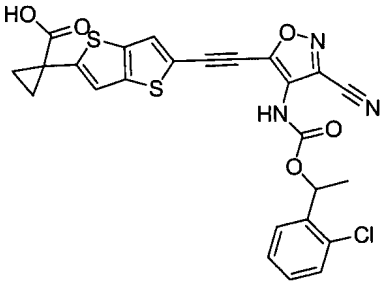
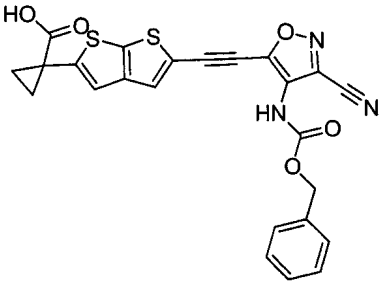
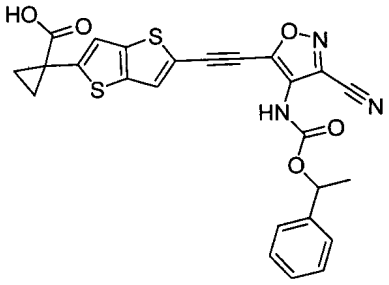
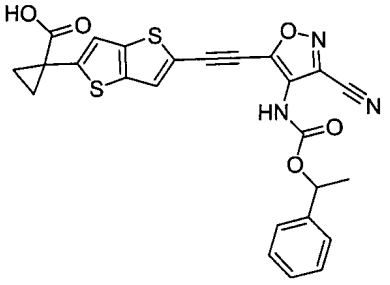
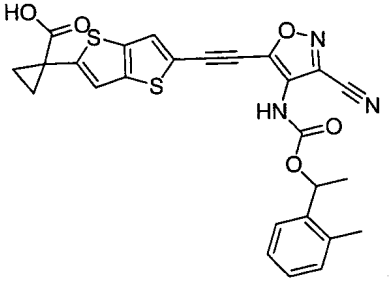
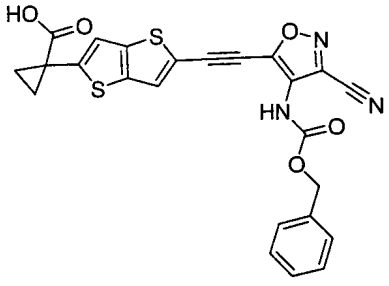
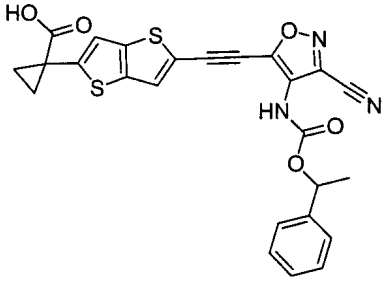
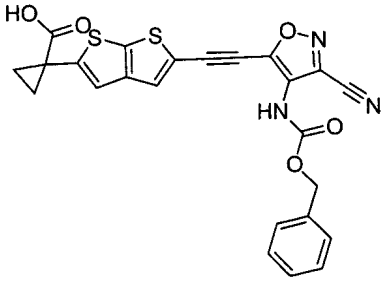
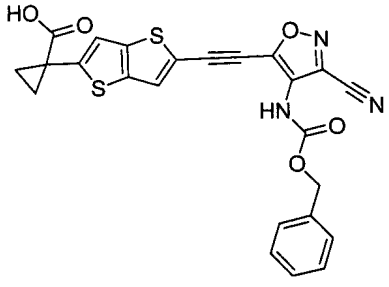
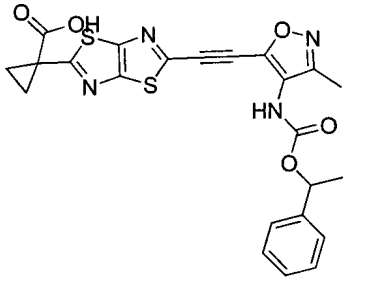
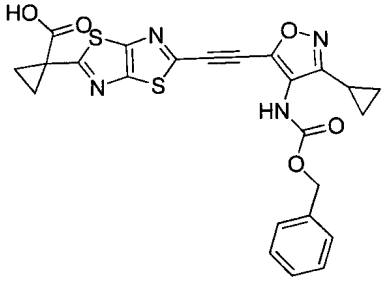
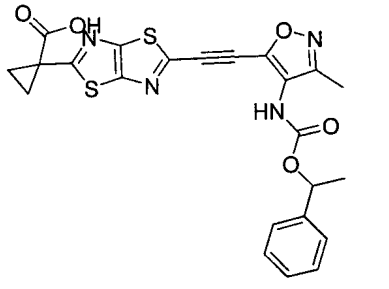
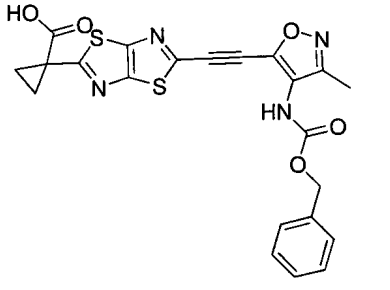
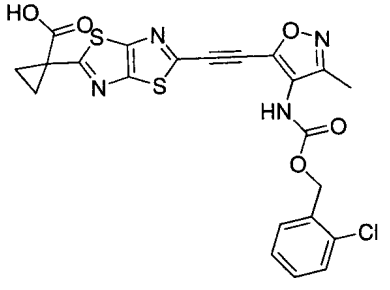
		
		
		
		
		

表15.

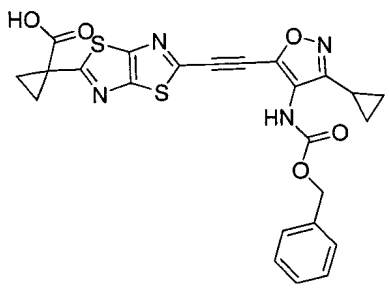
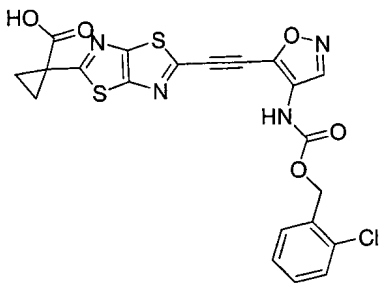
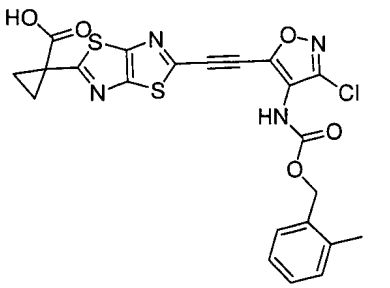
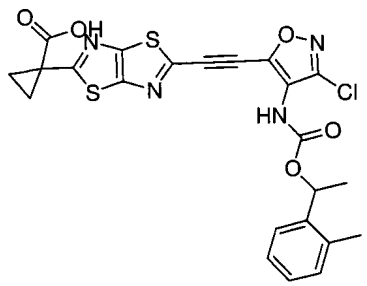
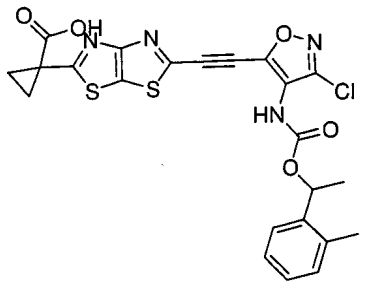
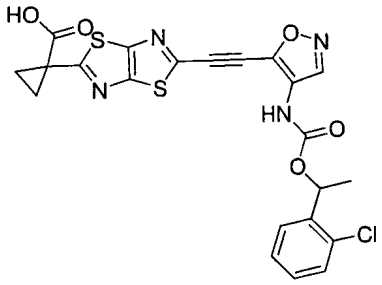
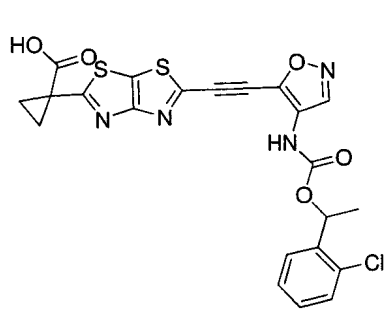
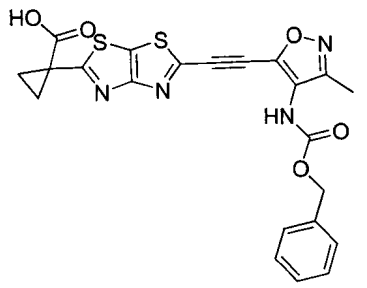
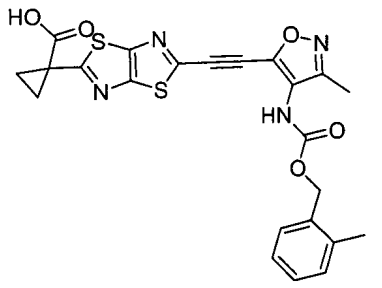
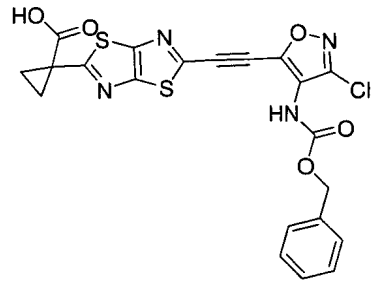
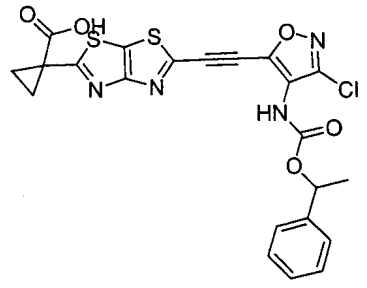
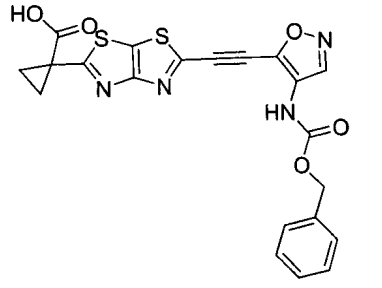
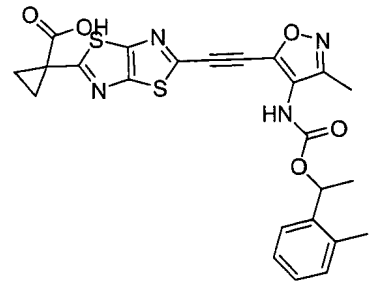
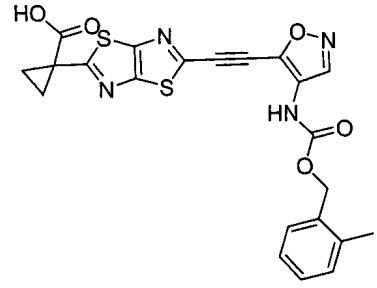
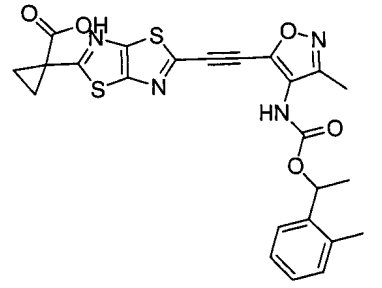
		
		
		
		
		

表15.

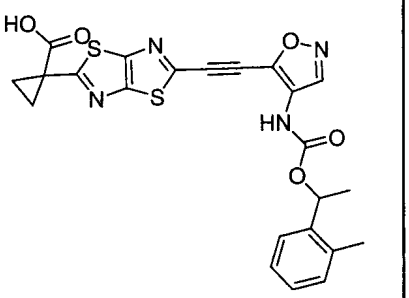
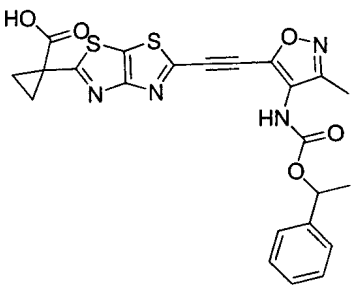
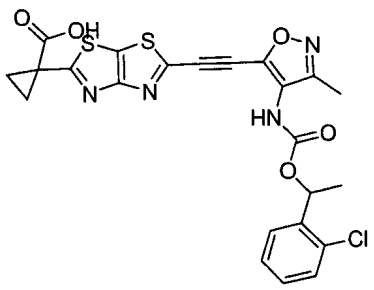
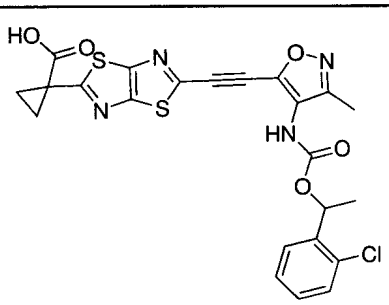
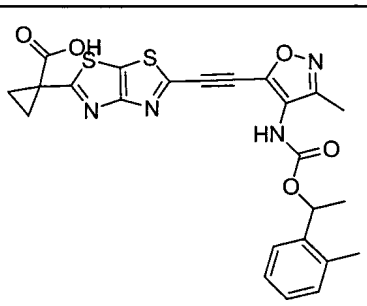
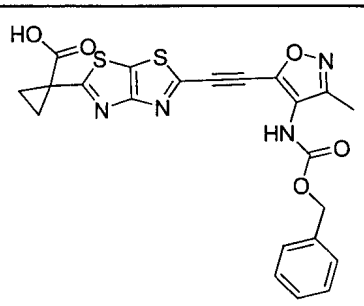
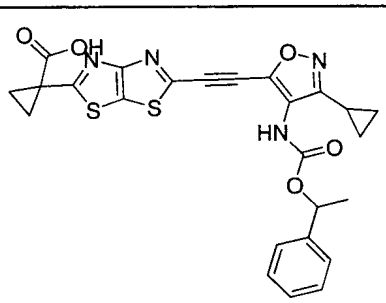
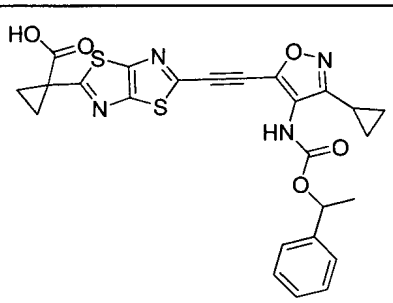
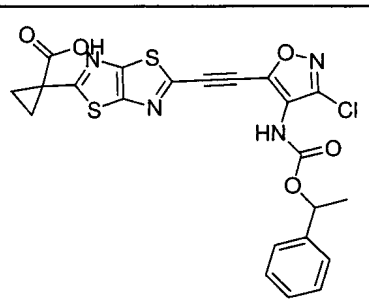
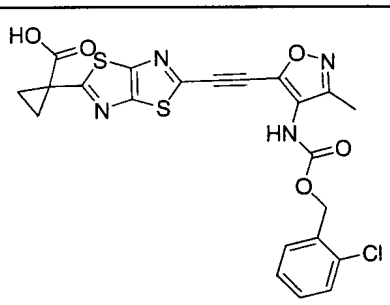
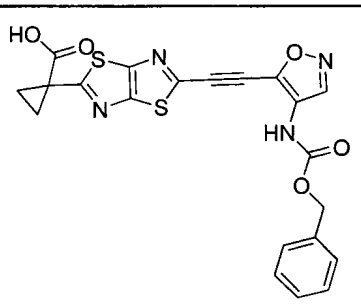
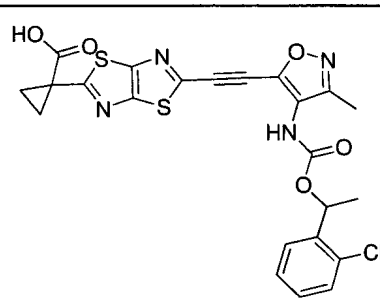
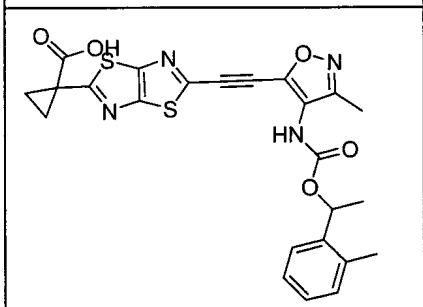
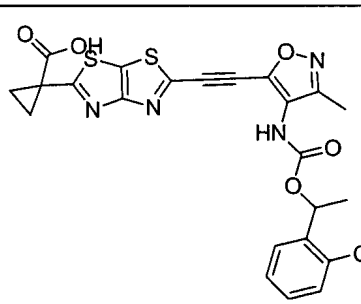
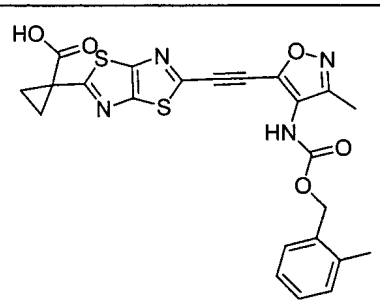
















表15.

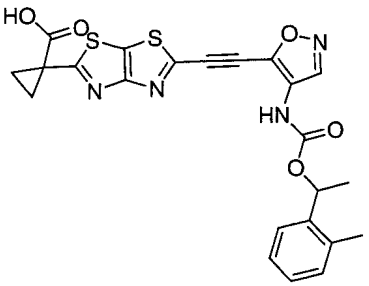
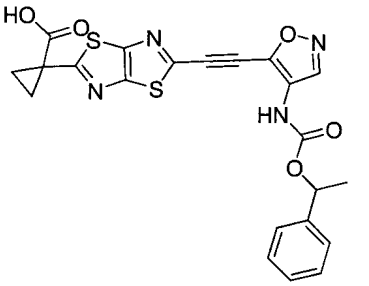
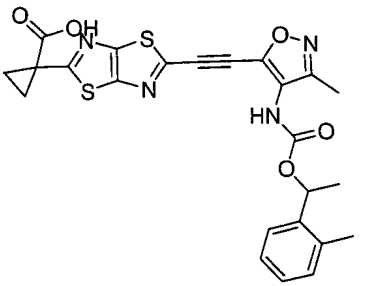
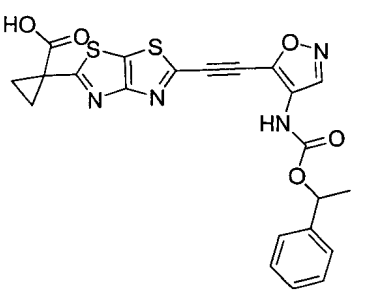
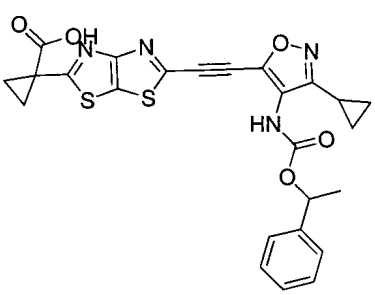
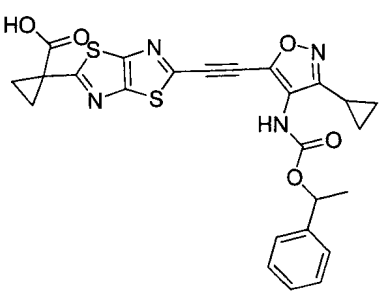
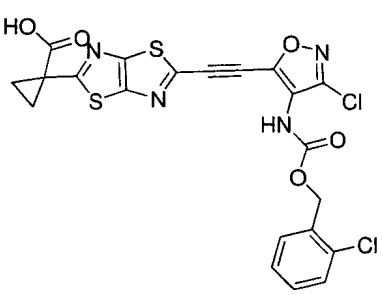
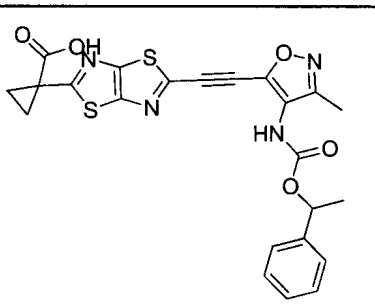
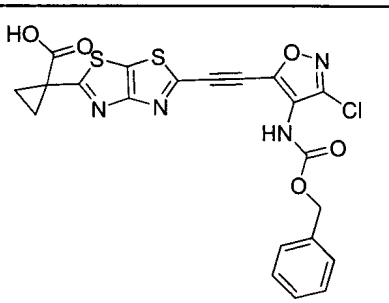
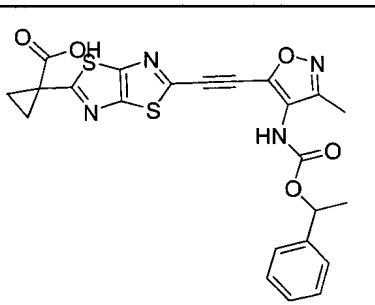
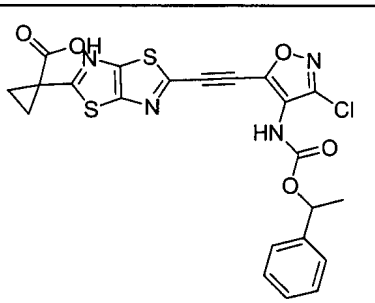
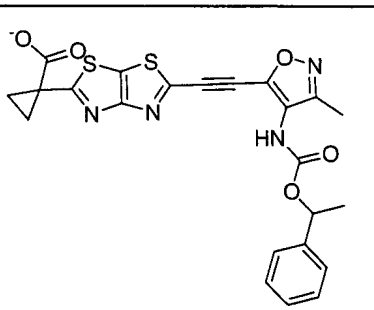
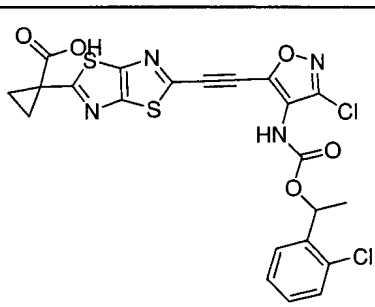
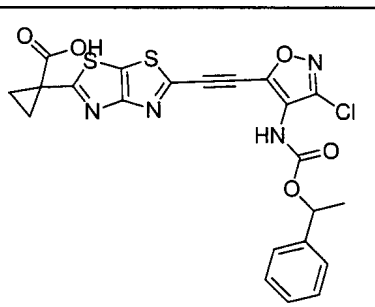
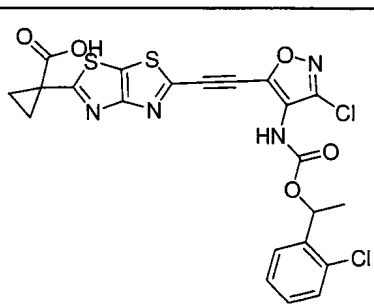
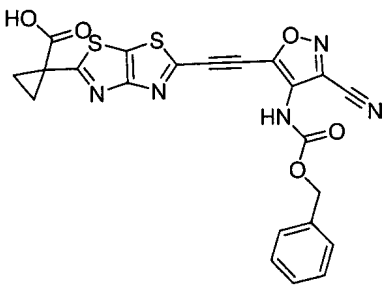
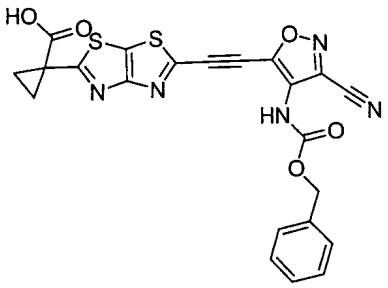
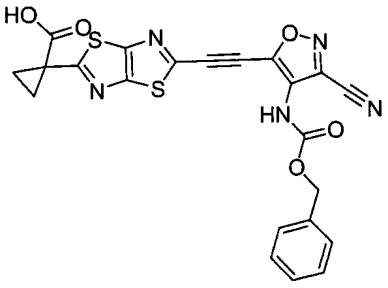
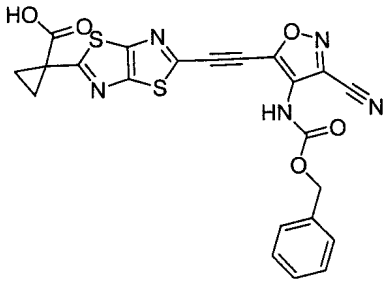
















表15.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表16中所列出之以下化合物。

表16.

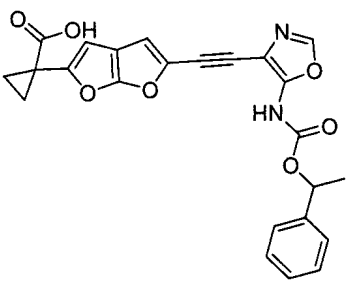
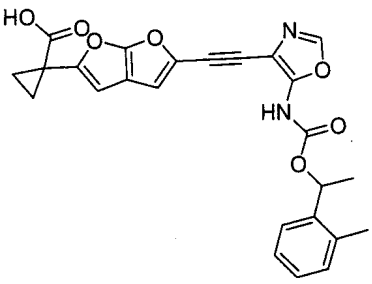
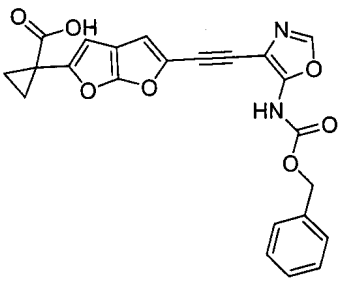
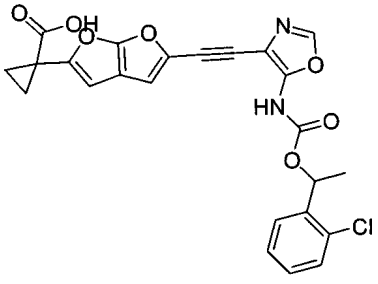
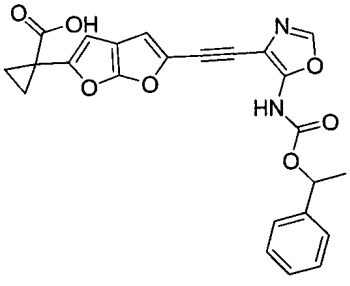
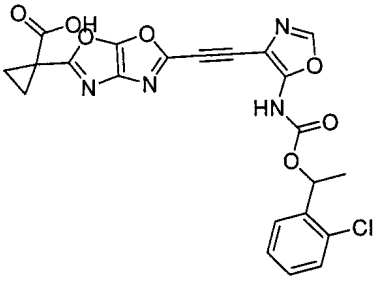
		
		

表16.

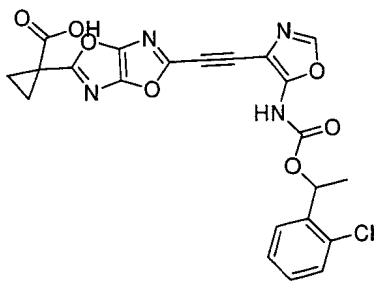
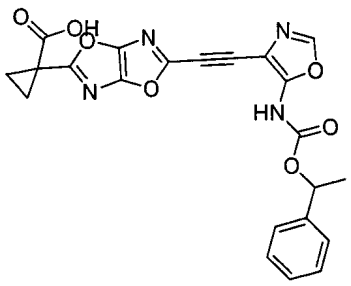
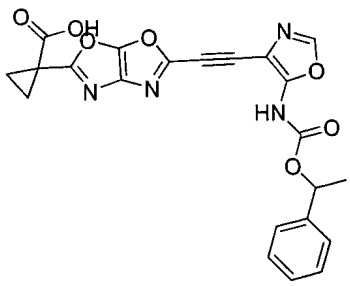
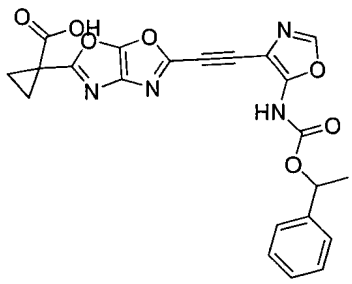
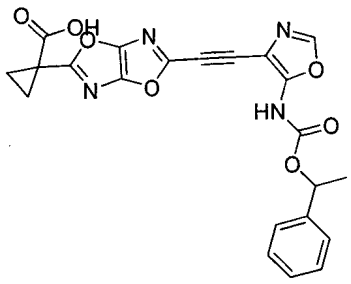
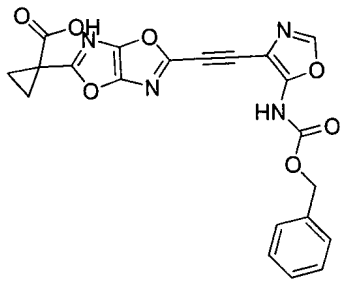
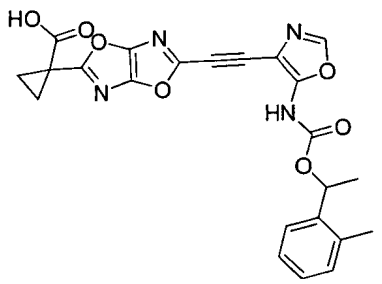
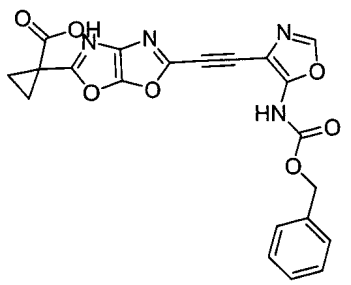
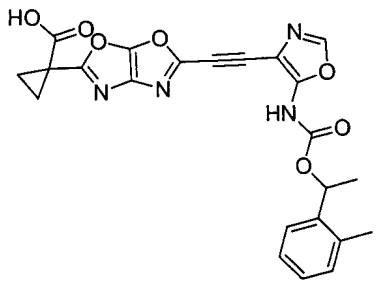
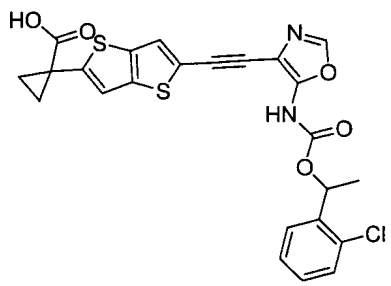
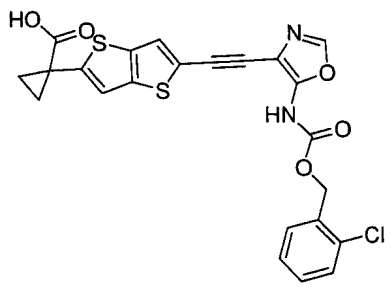
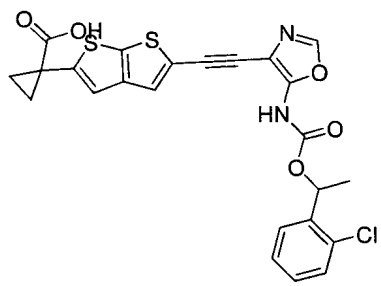
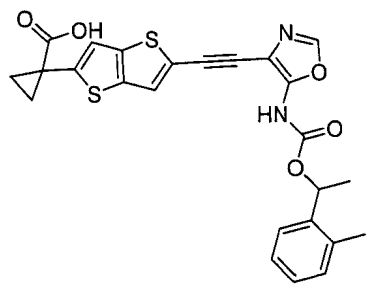
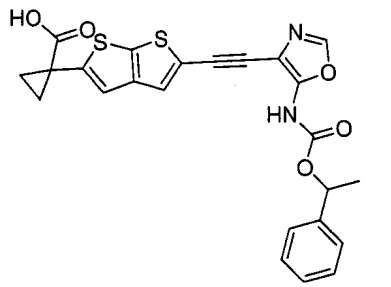
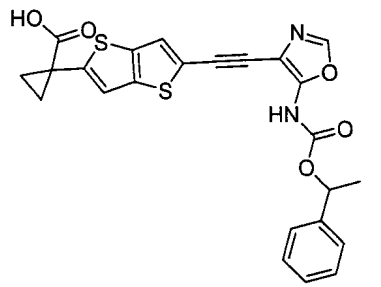
		
		
		
		
		

表16.

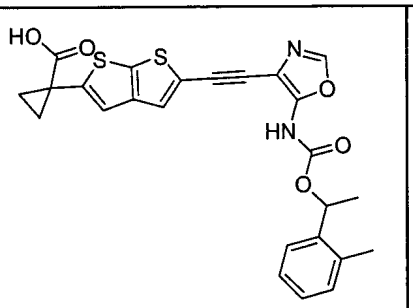
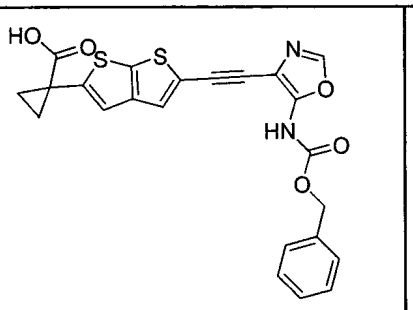
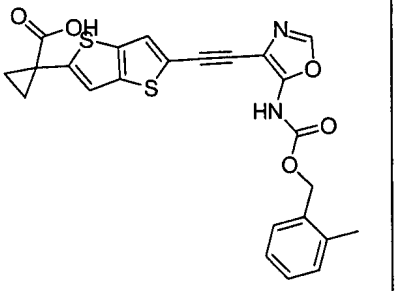
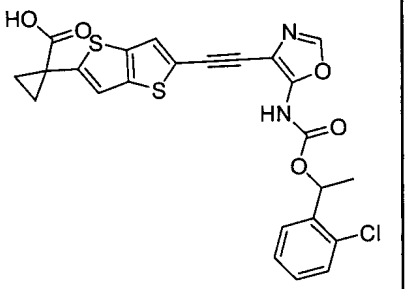
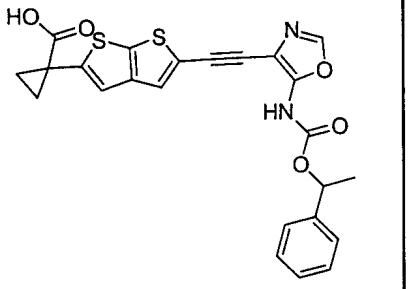
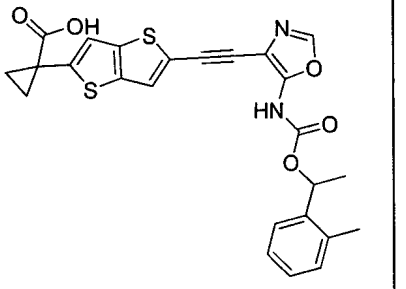
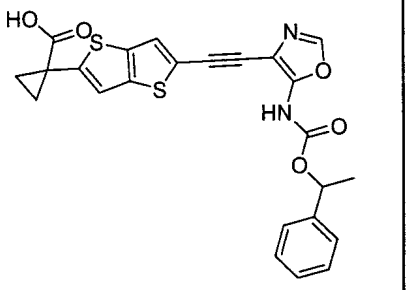
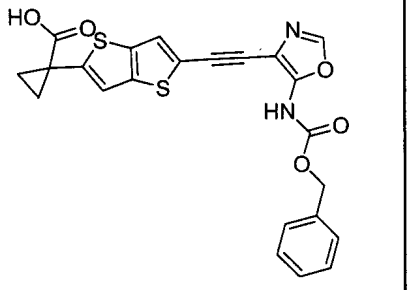
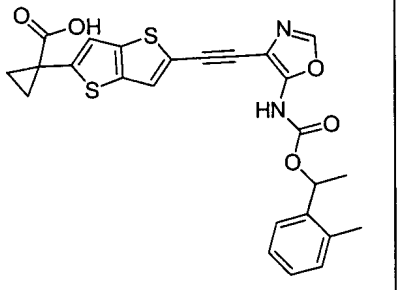
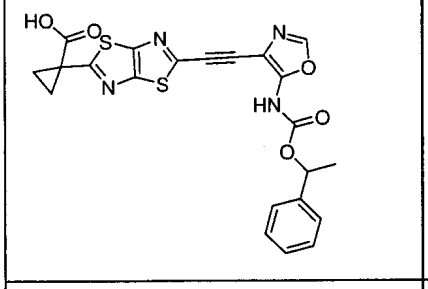
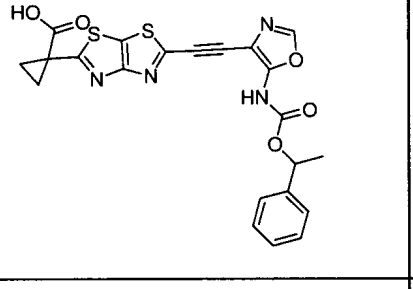
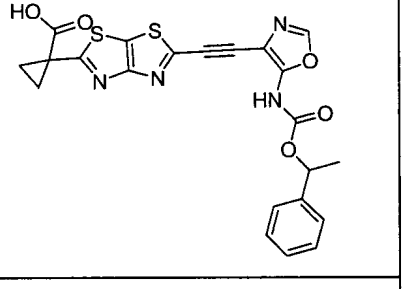
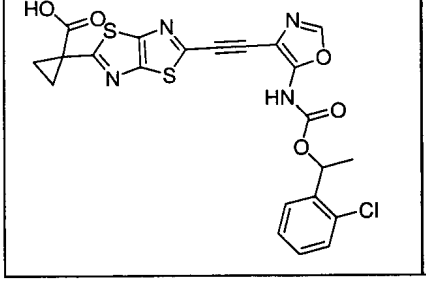
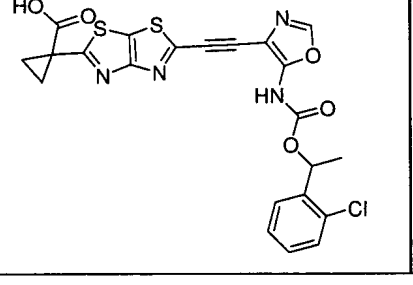
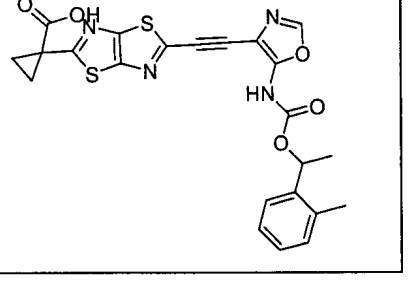
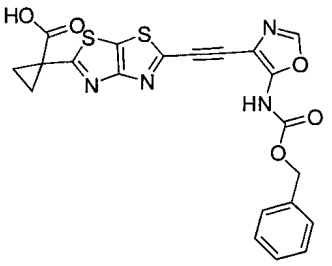
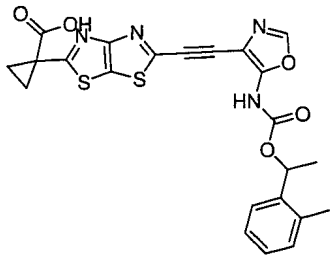
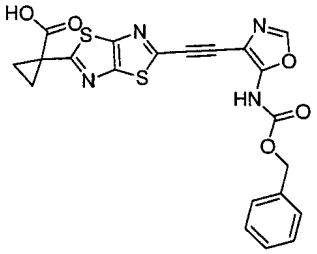
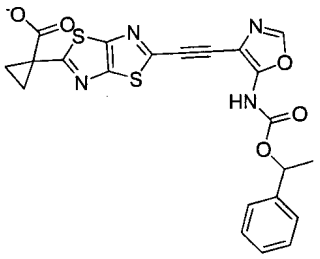
		
		
		
		
		

表16.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表17中所列出之以下化合物。

表17.

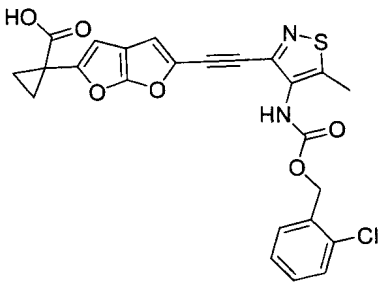
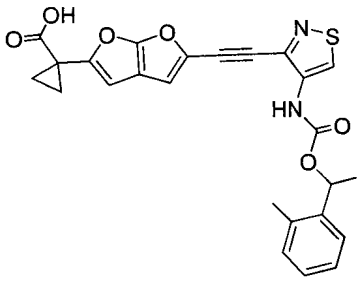
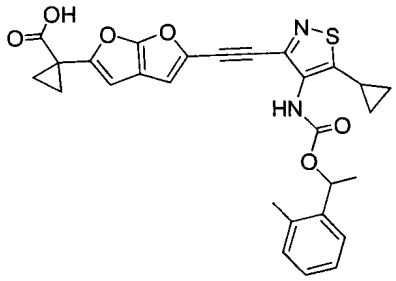
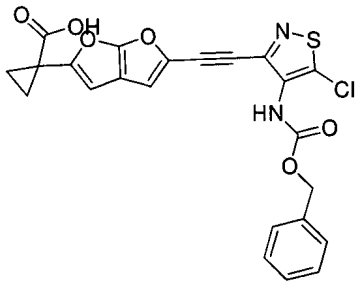
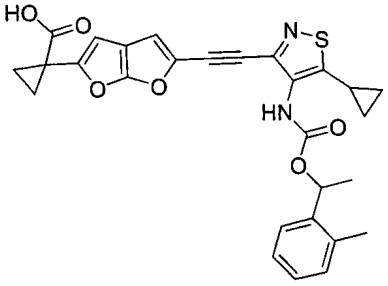
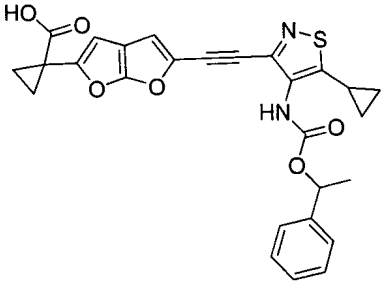
		
		

表17.

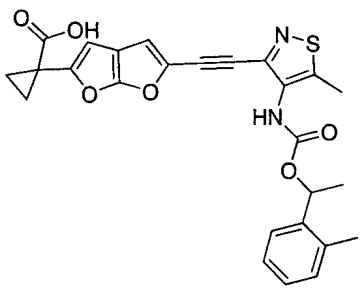
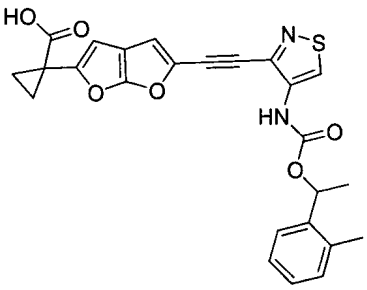
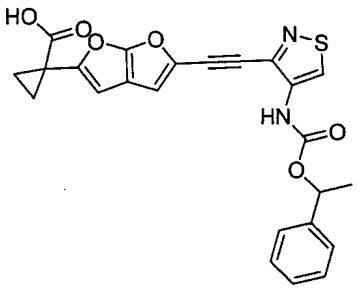
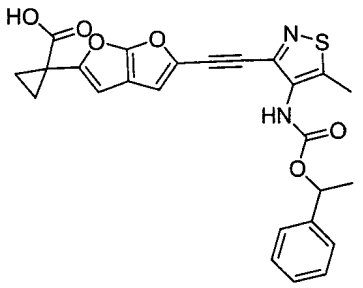
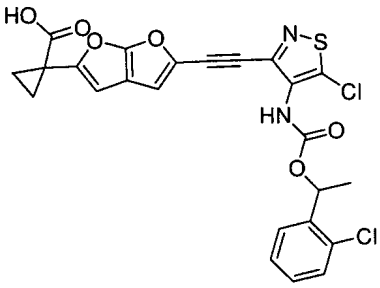
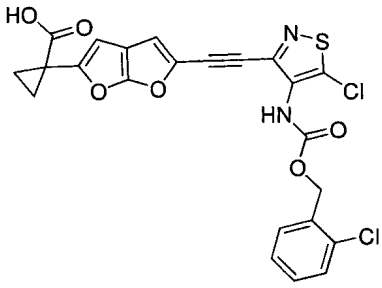
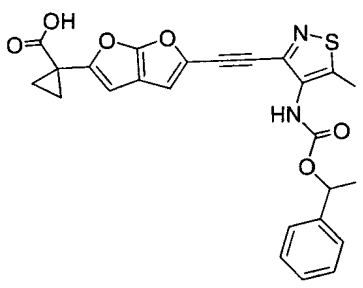
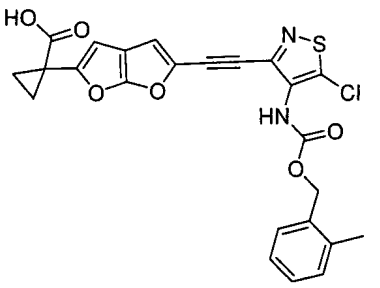
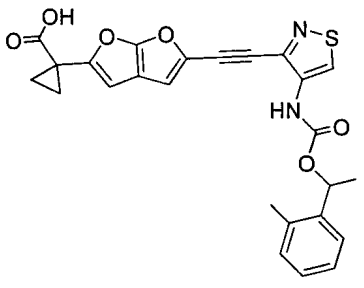
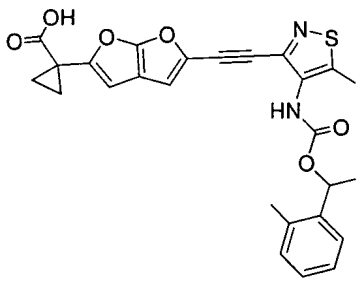
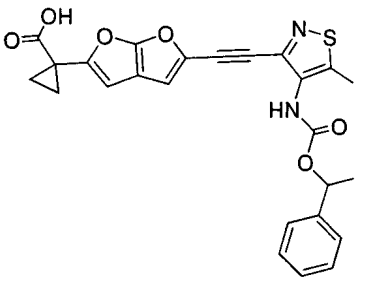
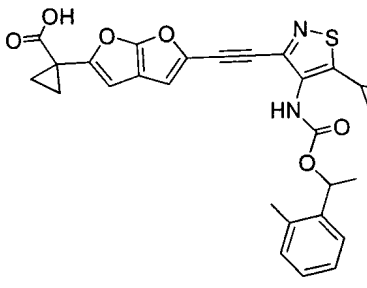
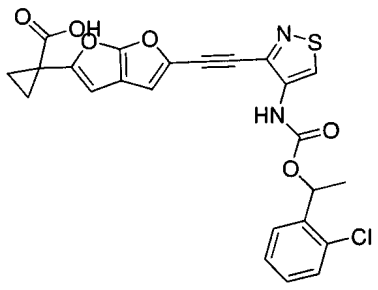
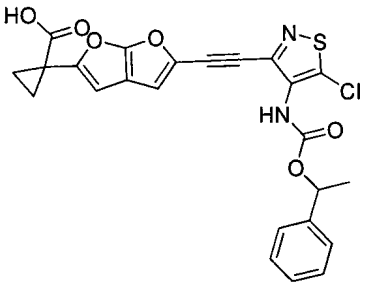
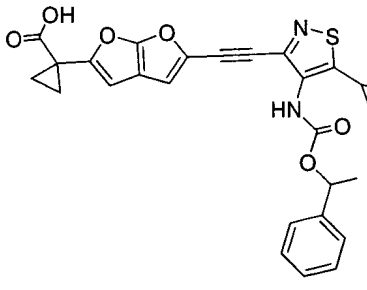
		
		
		
		
		

表17.

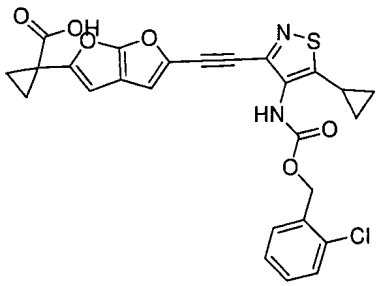
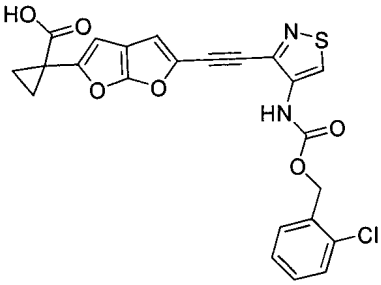
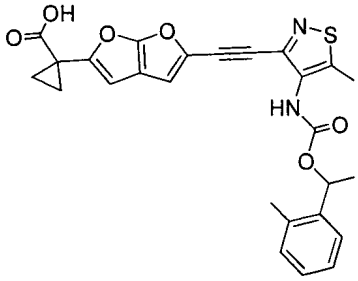
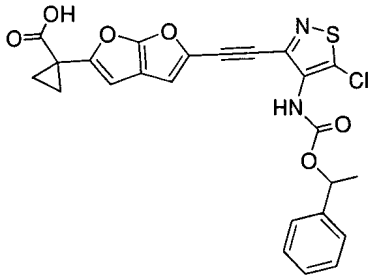
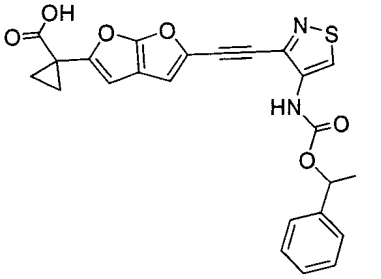
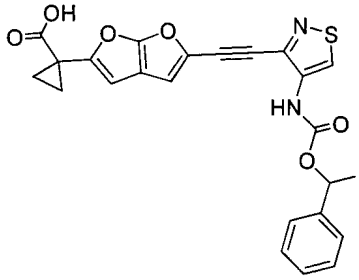
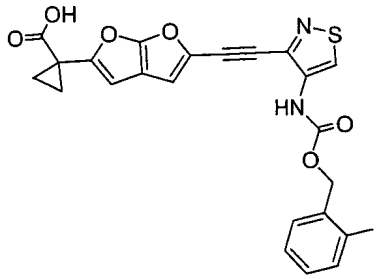
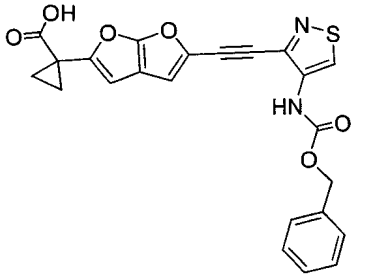
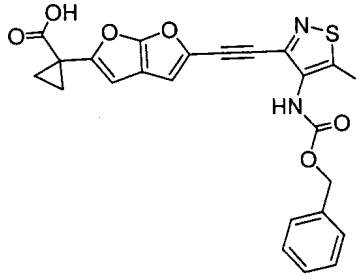
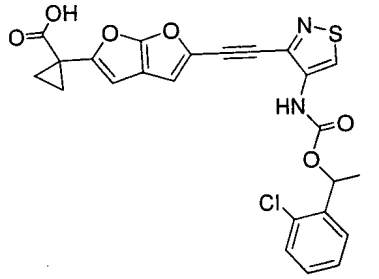
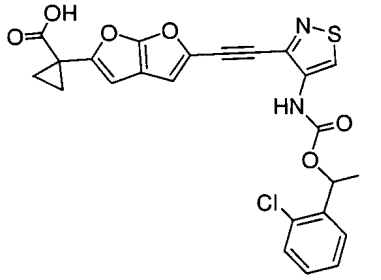
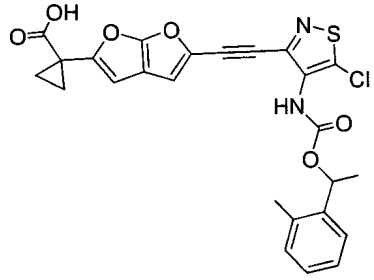
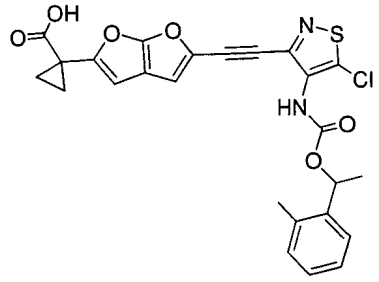
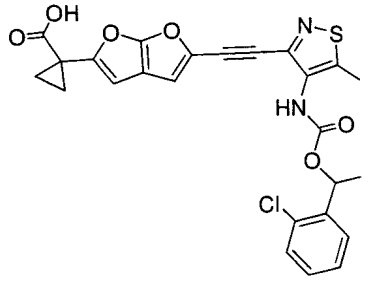
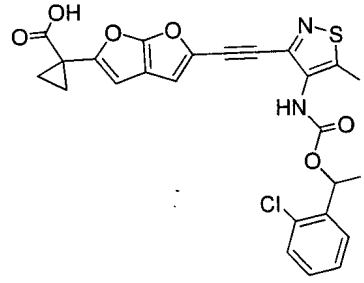
		
		
		
		
		

表17.

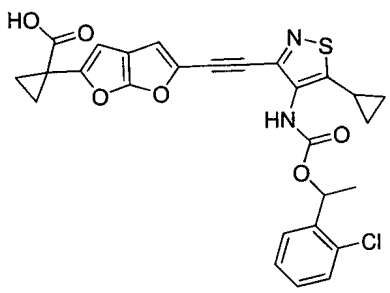
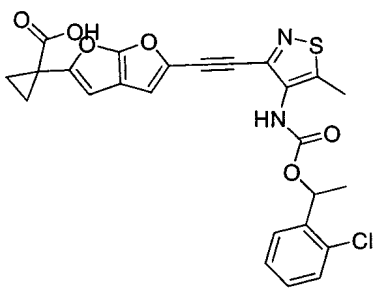
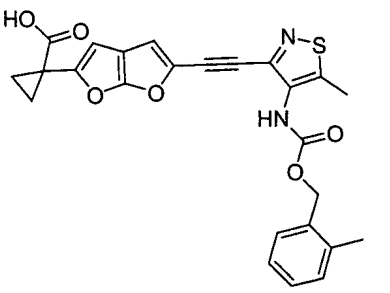
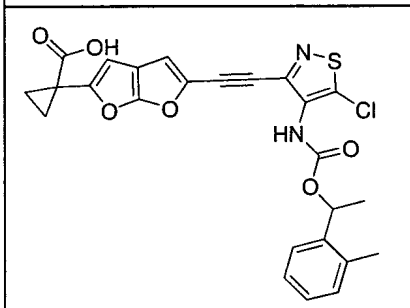
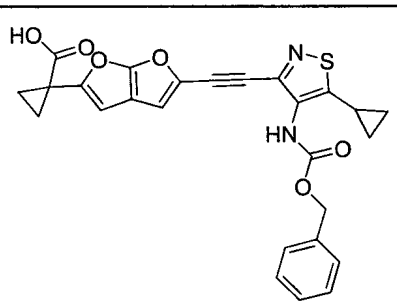
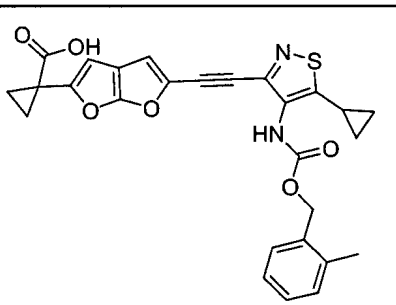
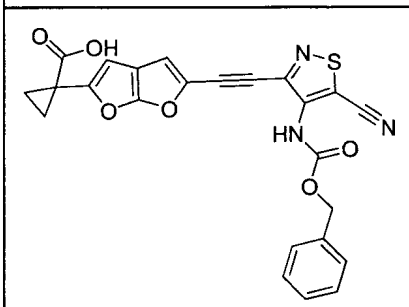
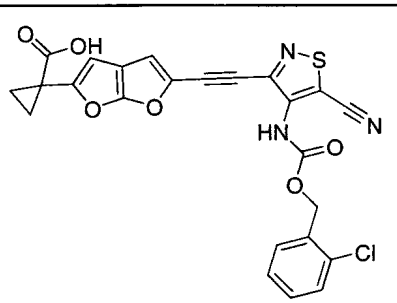
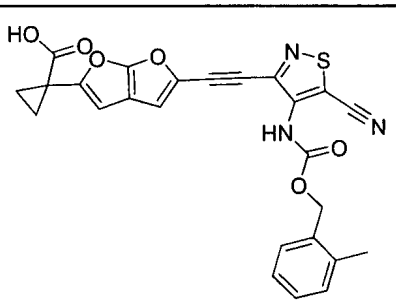
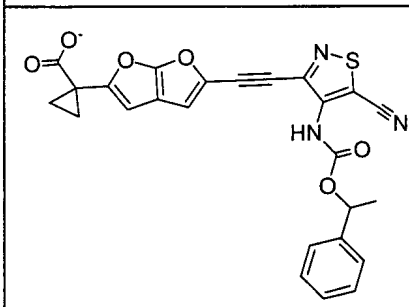
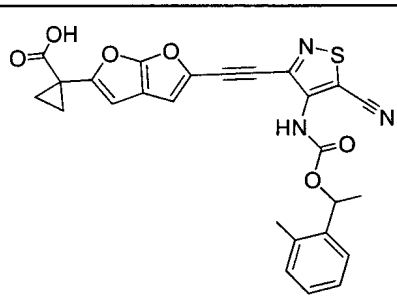
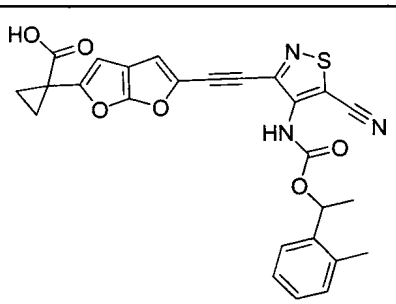
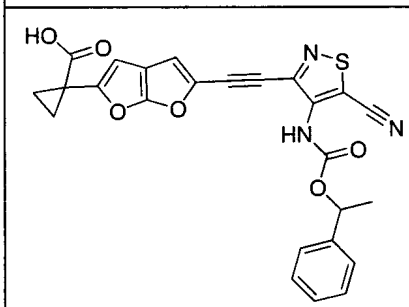
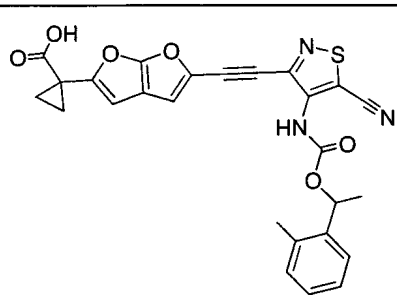
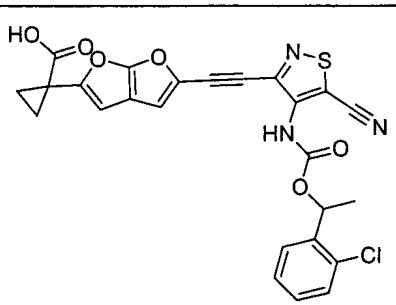
















表17.

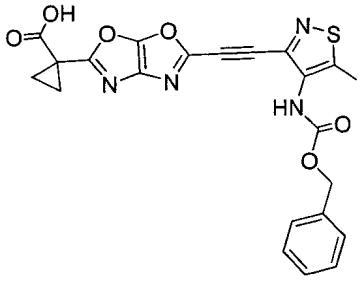
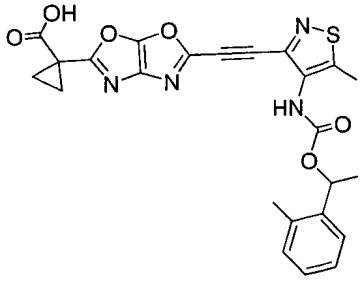
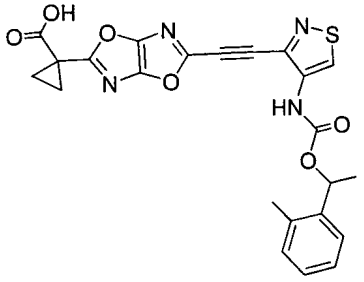
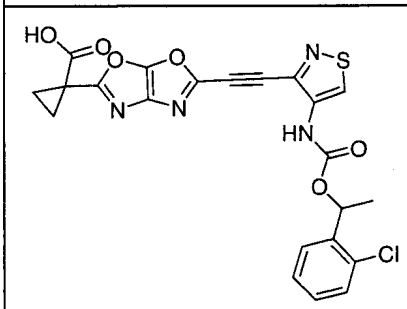
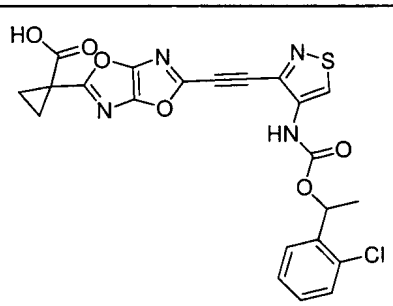
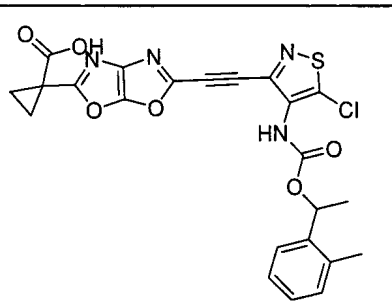
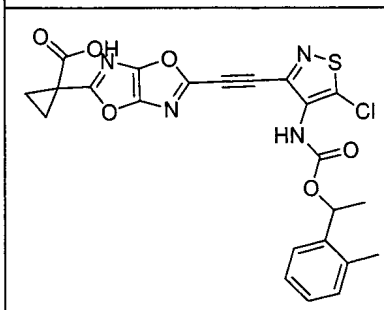
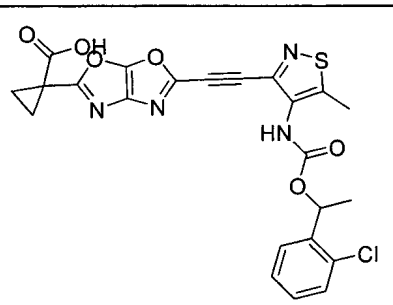
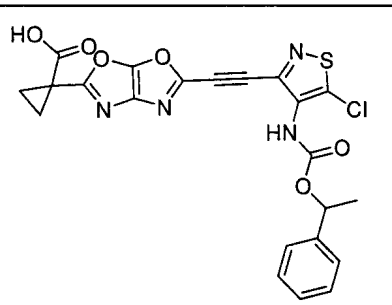
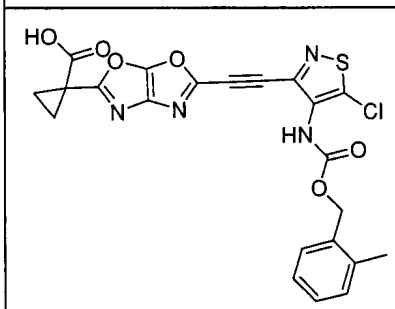
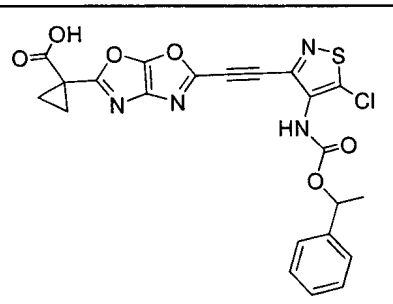
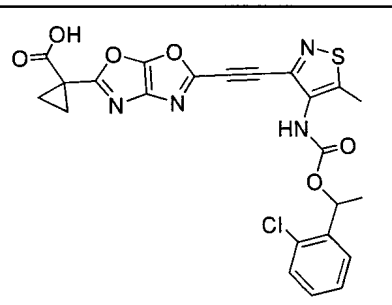
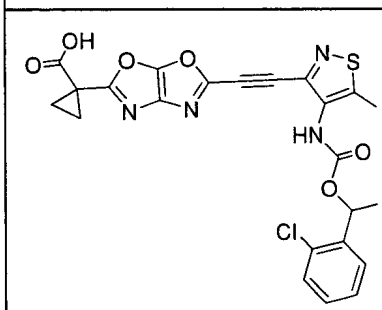
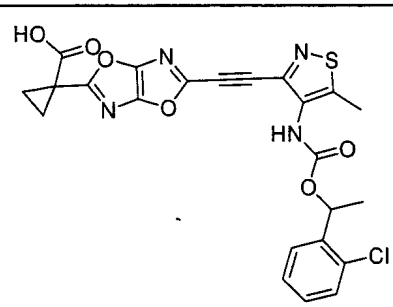
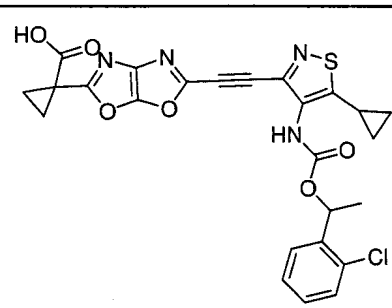
		
		
		
		
		

表17.

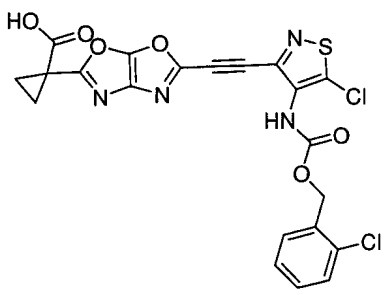
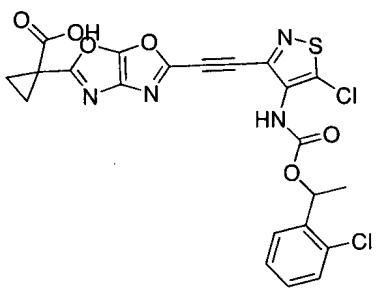
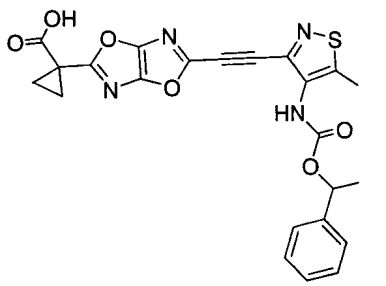
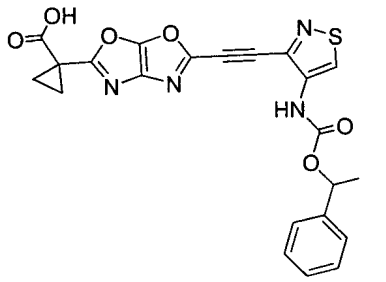
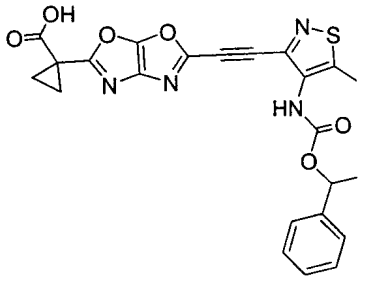
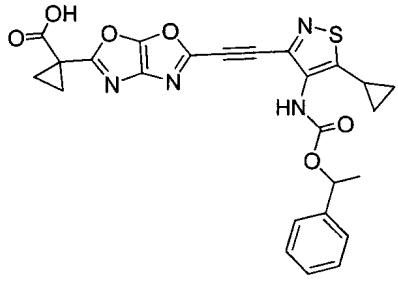
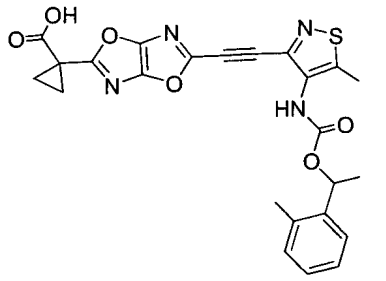
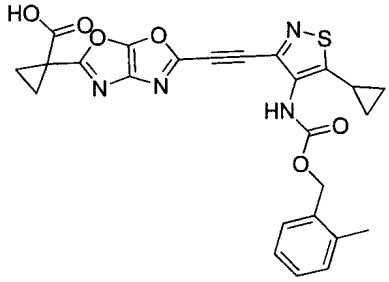
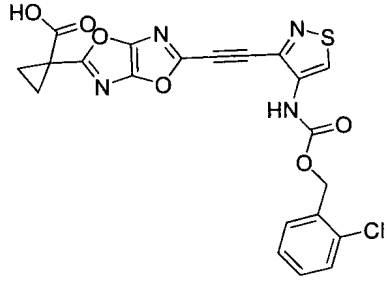
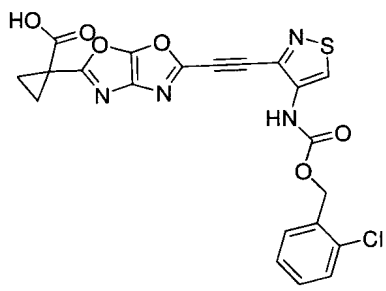
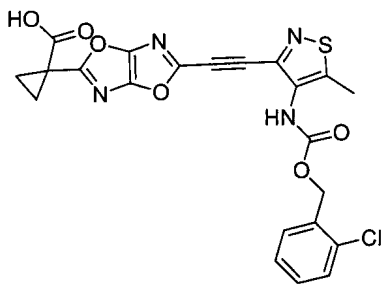
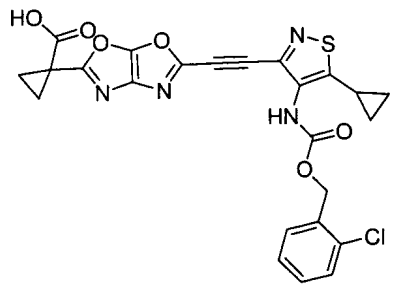
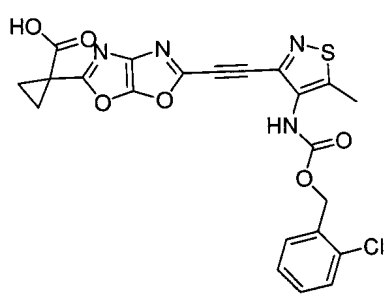
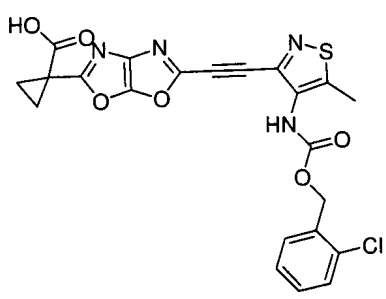
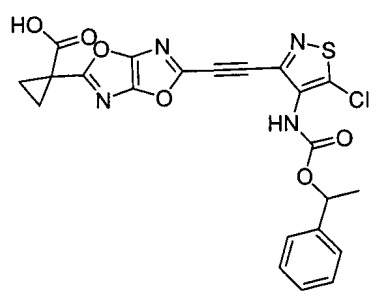
		
		
		
		
		

表17.

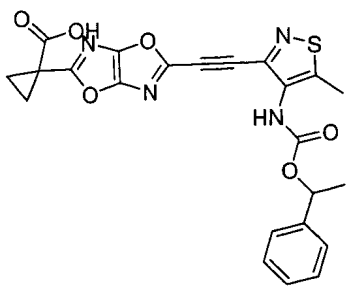
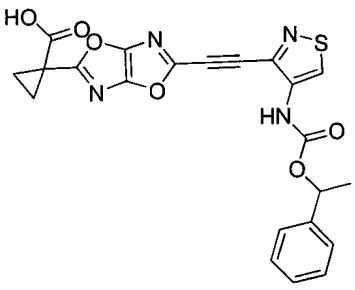
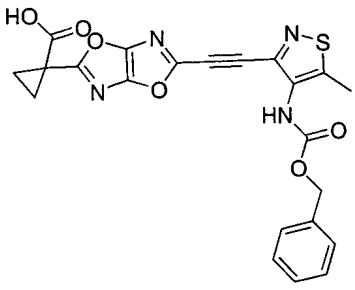
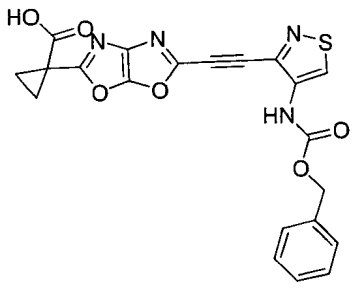
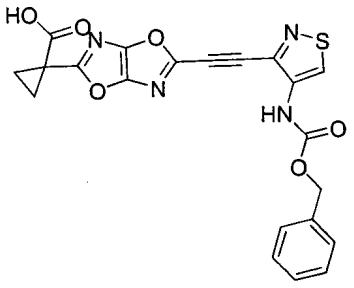
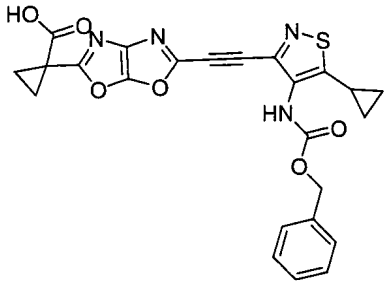
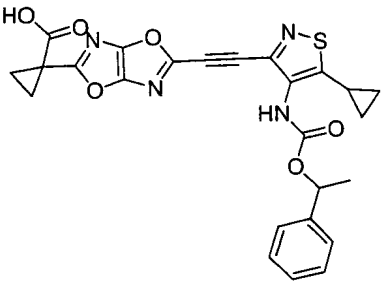
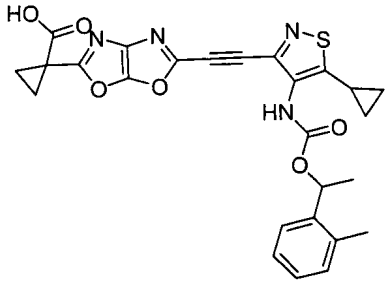
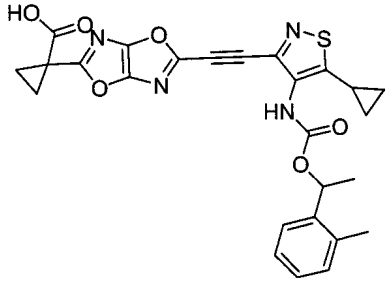
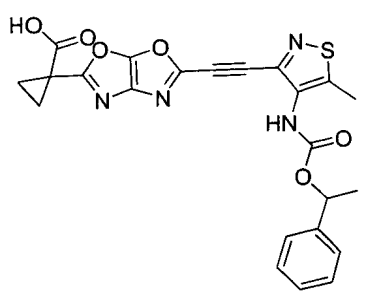
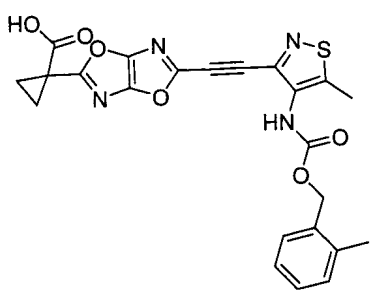
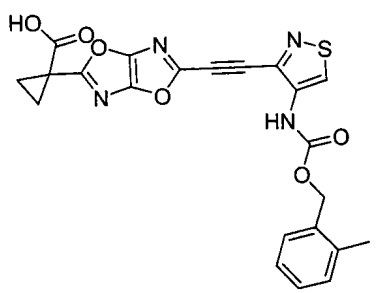
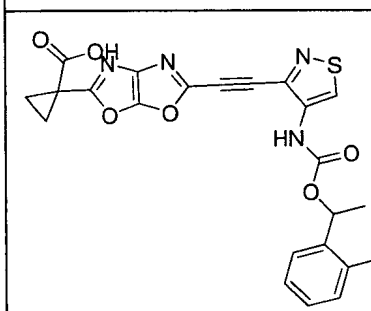
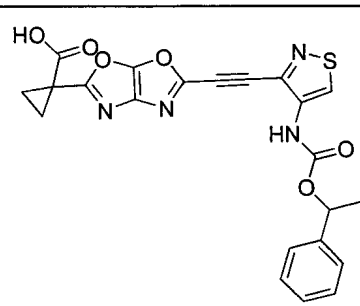
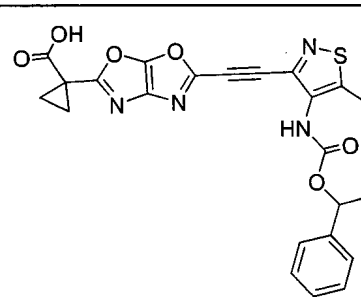
		
		
		
		
		

表17.

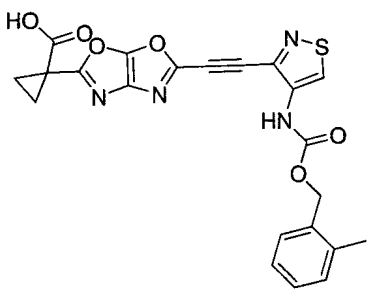
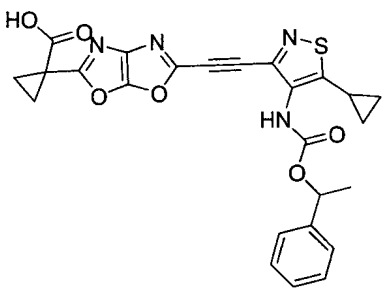
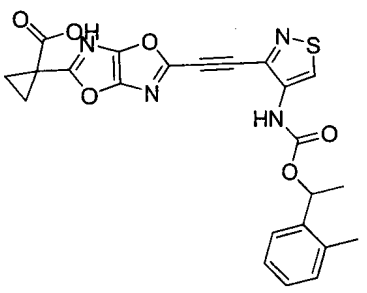
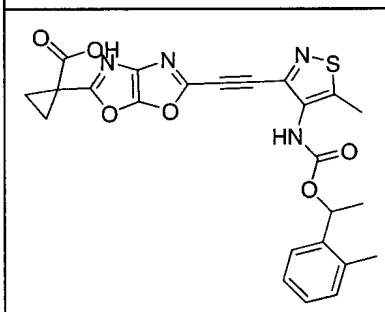
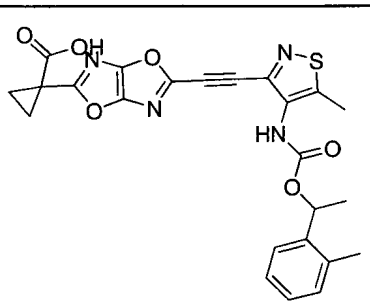
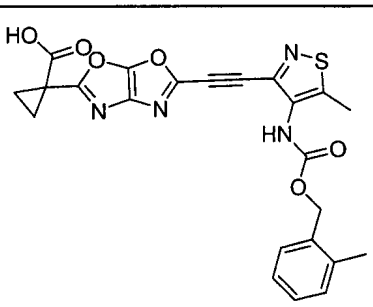
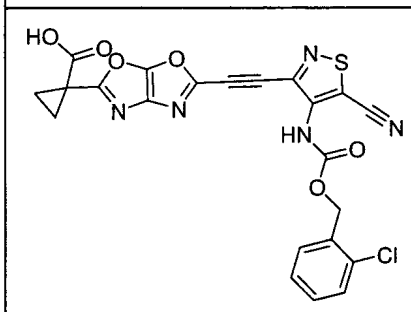
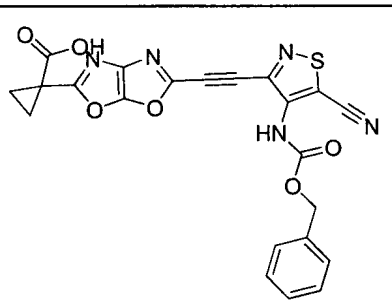
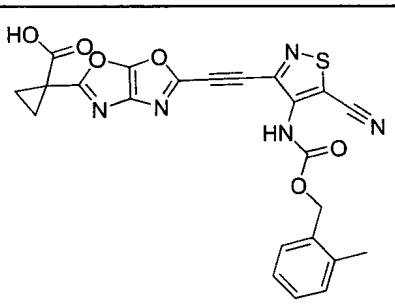
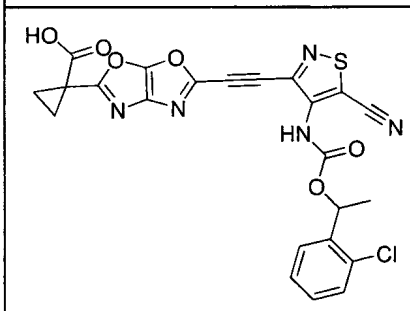
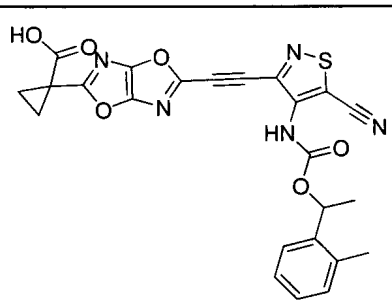
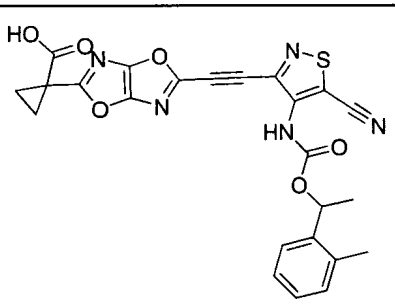
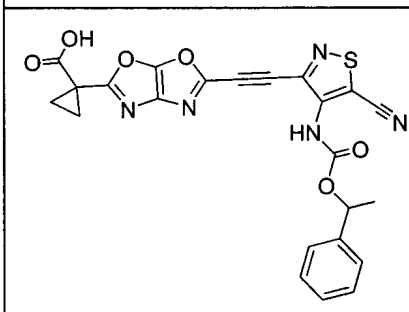
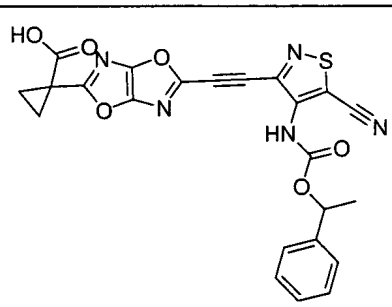
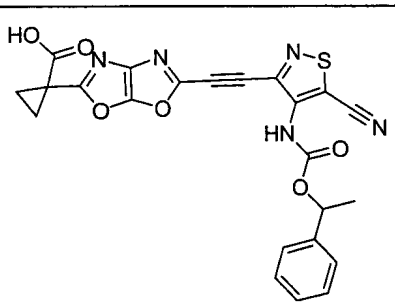
















表17.

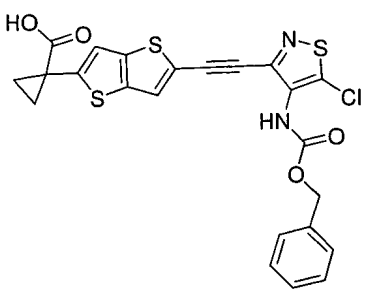
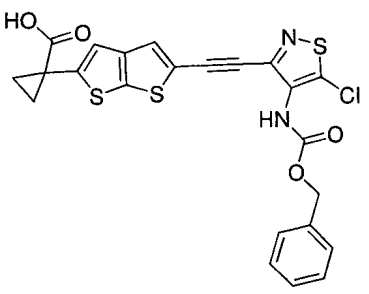
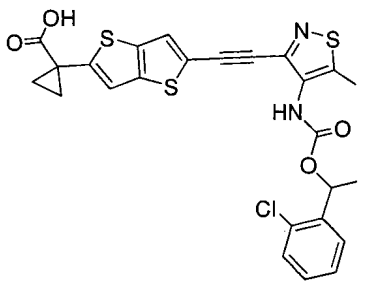
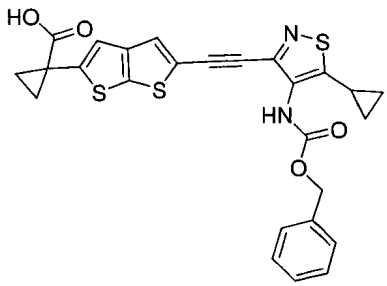
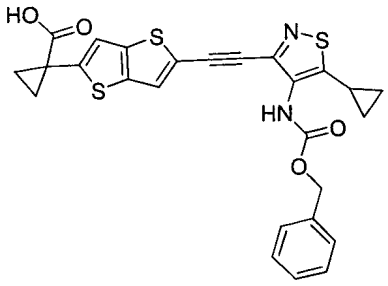
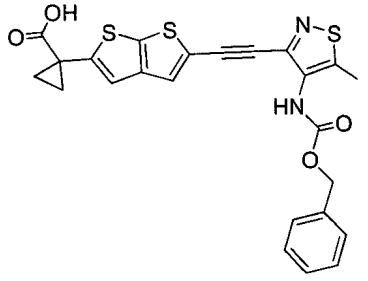
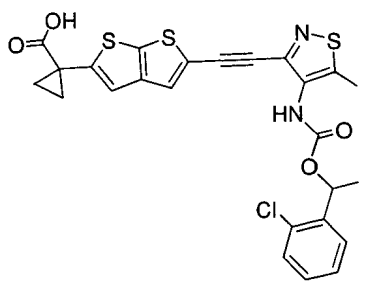
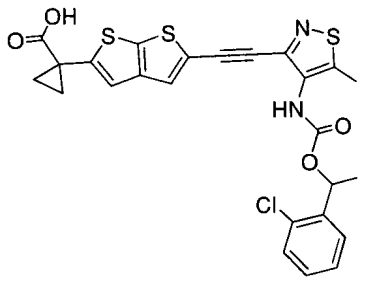
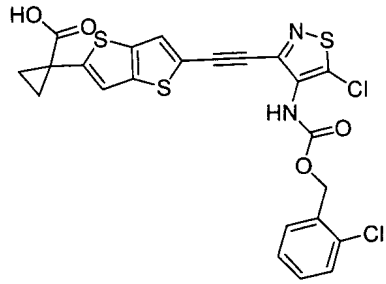
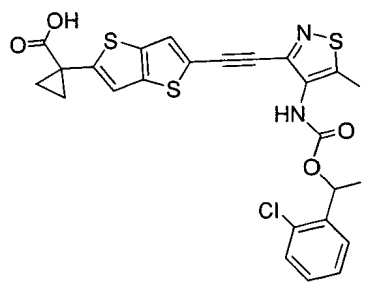
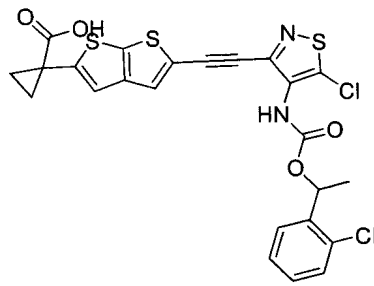
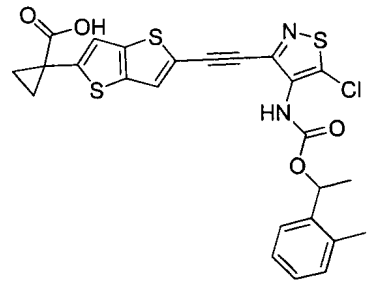
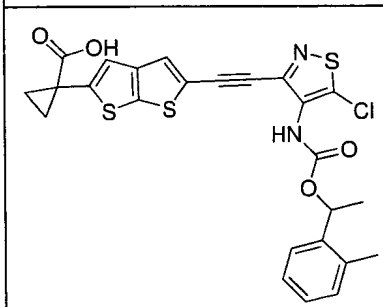
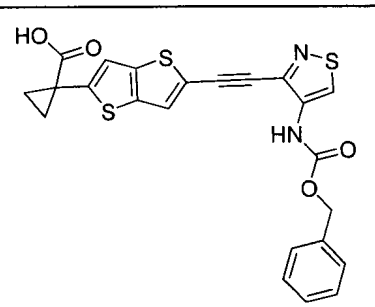
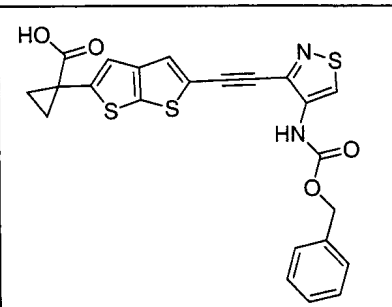
		
		
		
		
		

表17.

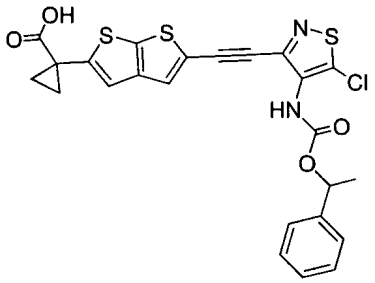
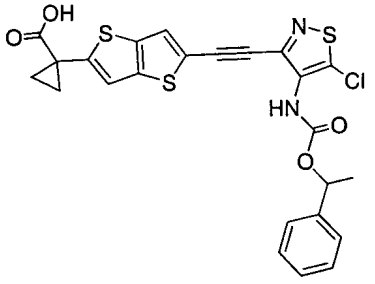
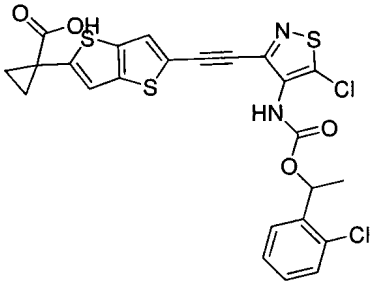
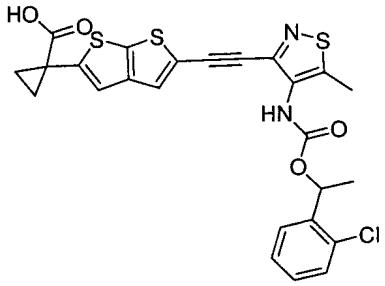
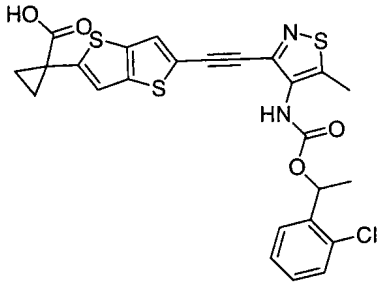
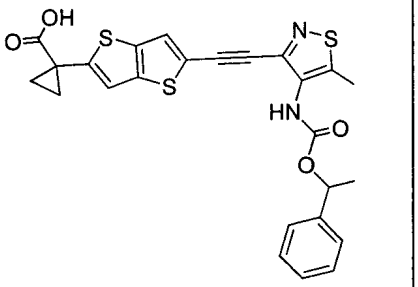
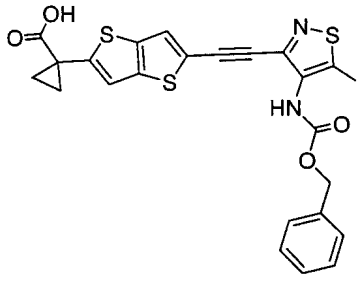
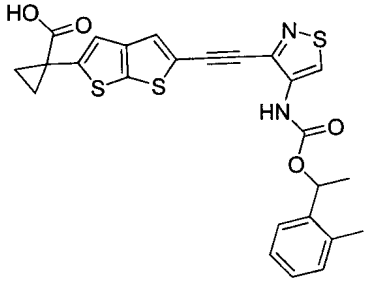
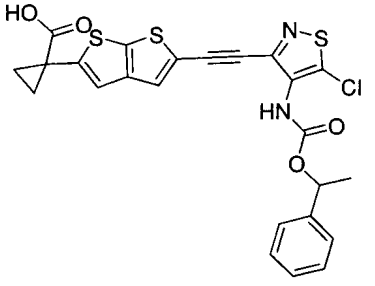
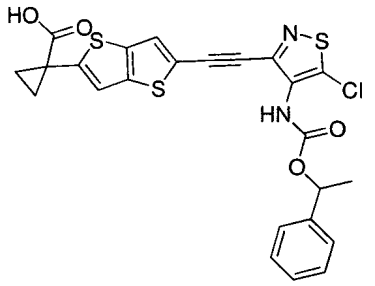
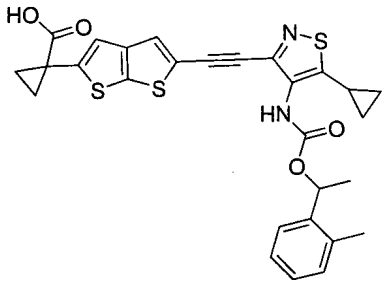
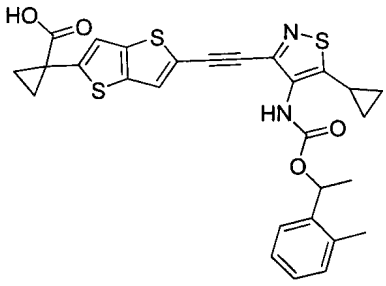
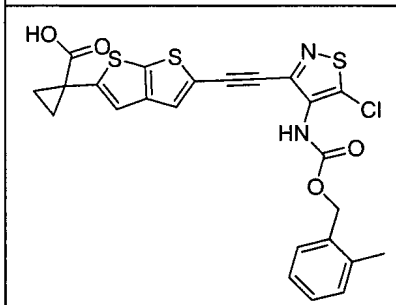
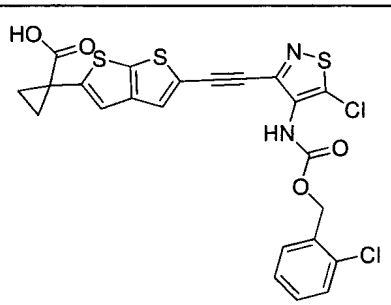
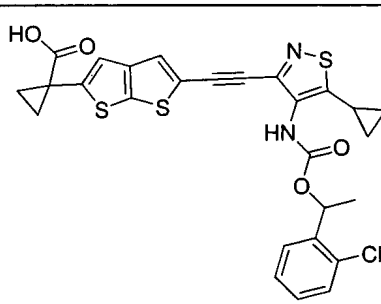
		
		
		
		
		

表17.

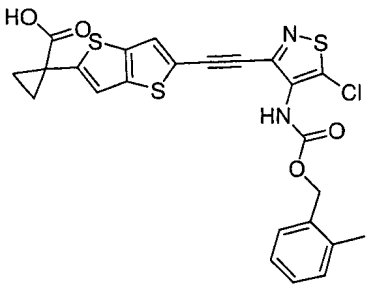
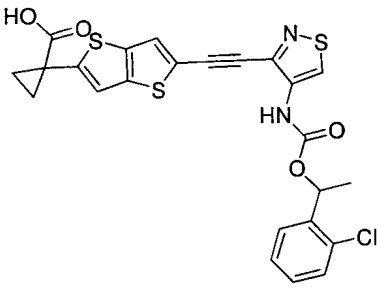
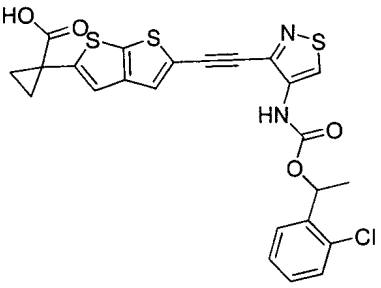
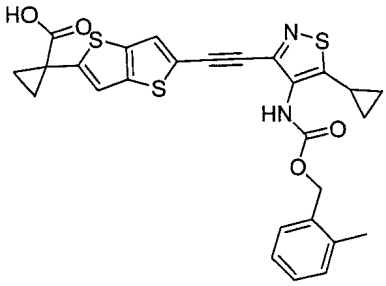
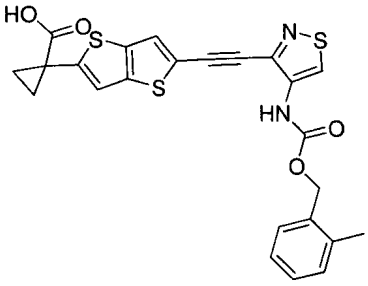
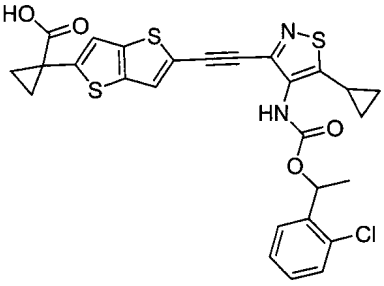
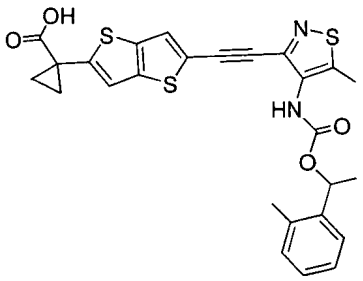
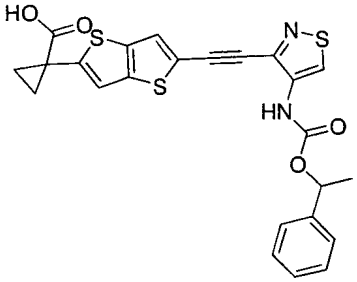
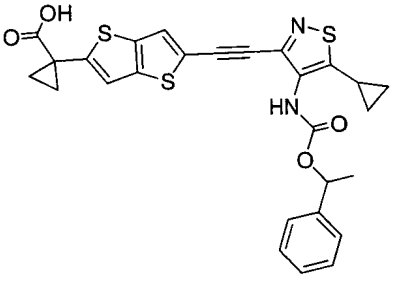
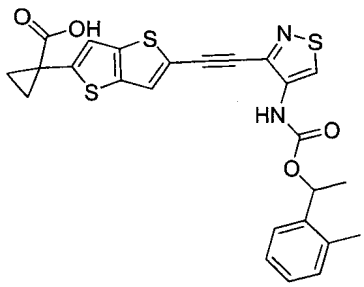
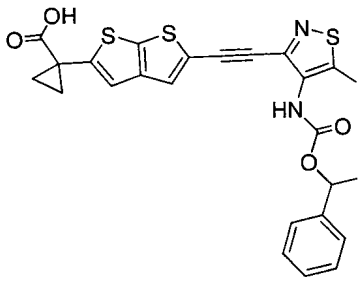
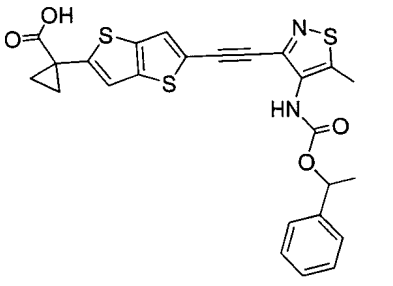
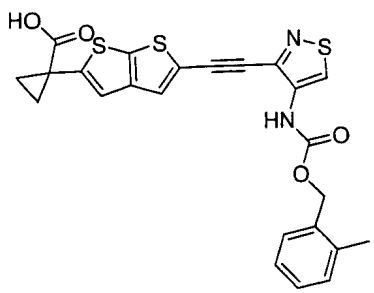
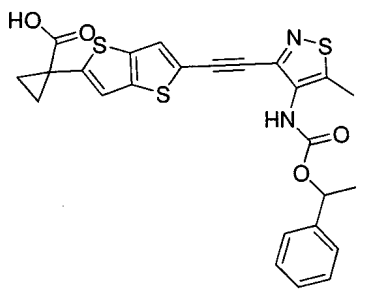
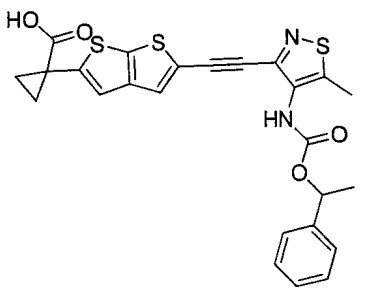
		
		
		
		
		

表17.

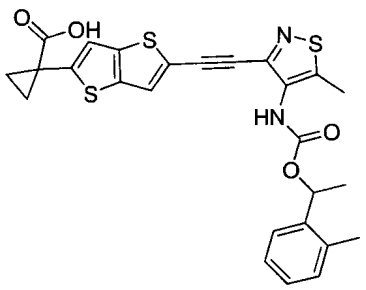
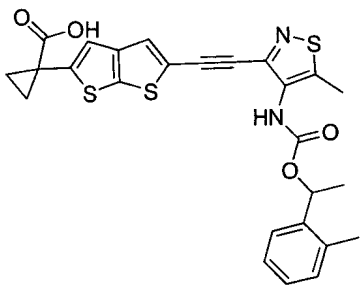
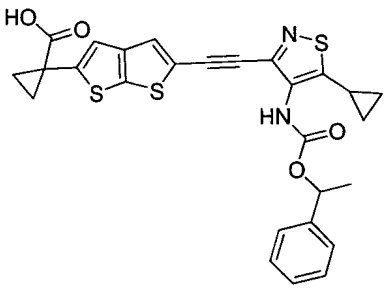
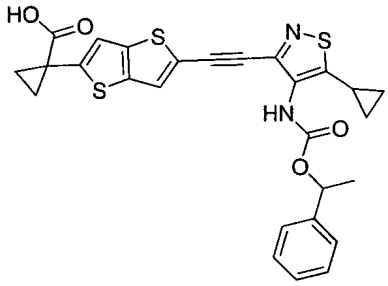
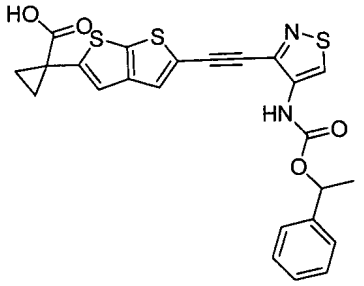
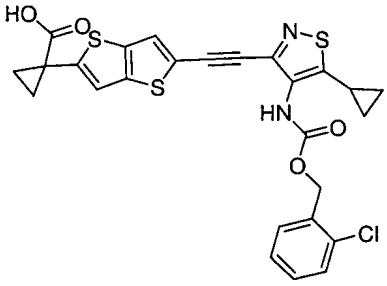
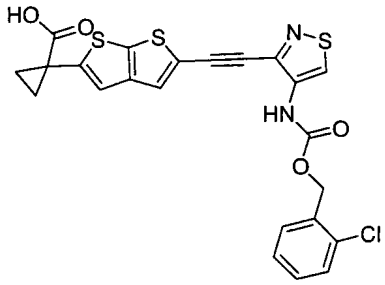
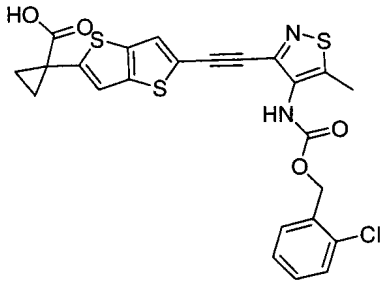
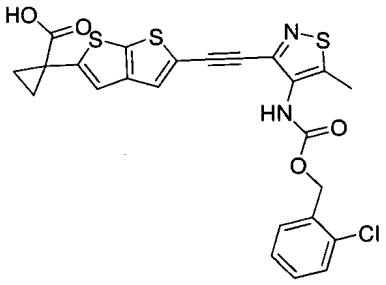
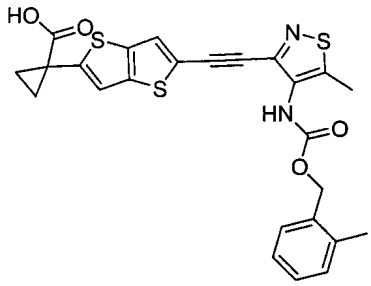
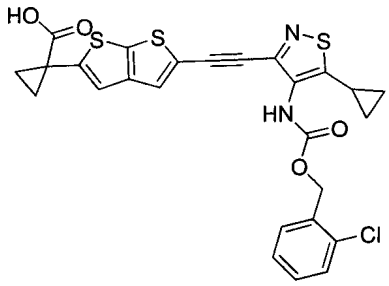
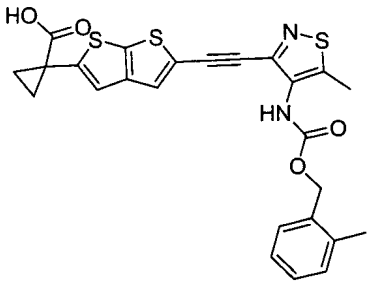
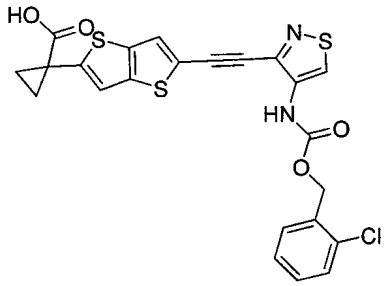
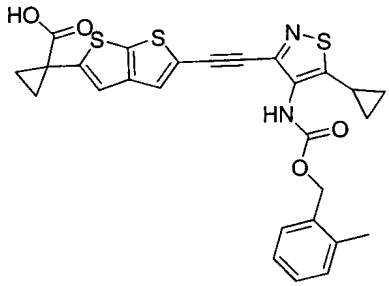
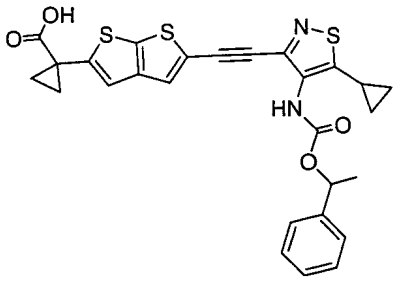
		
		
		
		
		

表17.

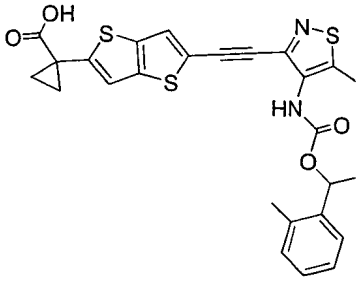
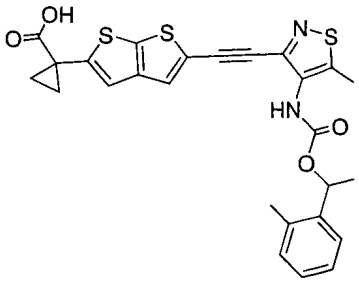
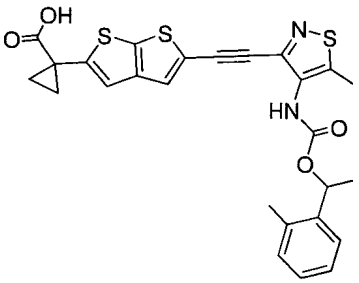
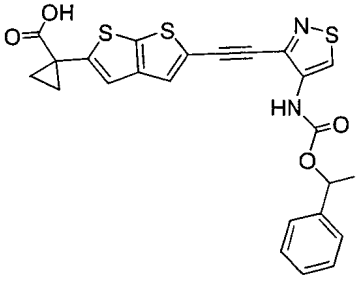
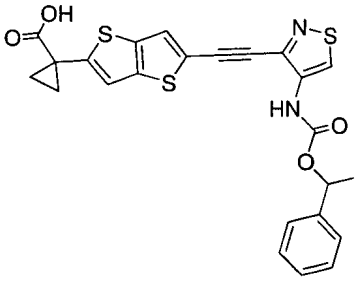
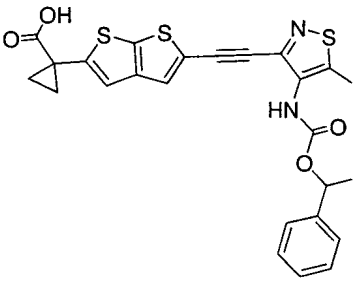
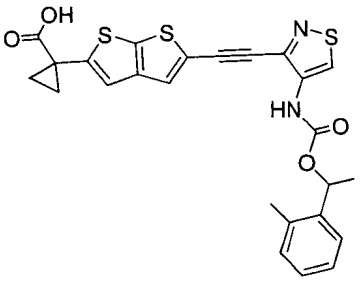
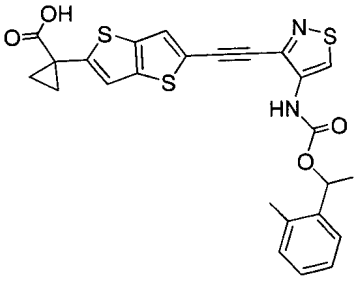
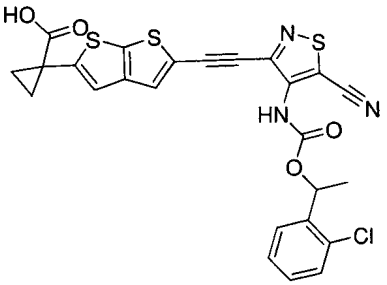
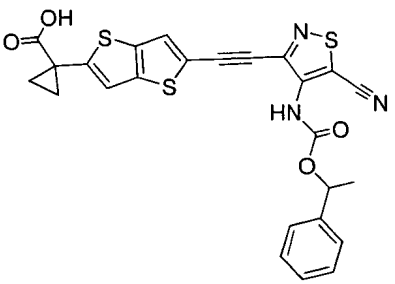
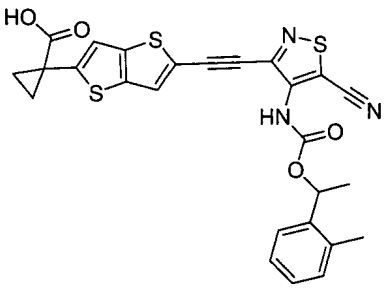
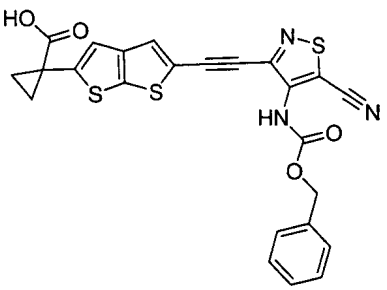
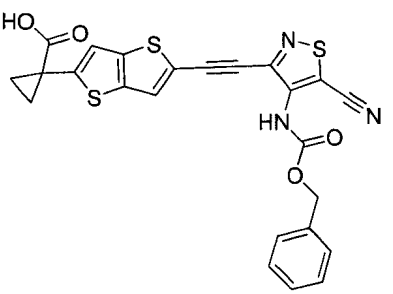
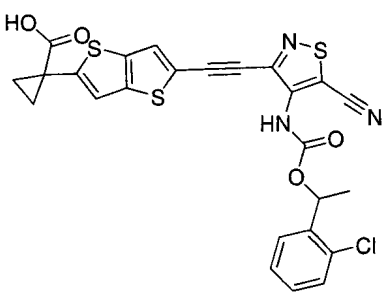
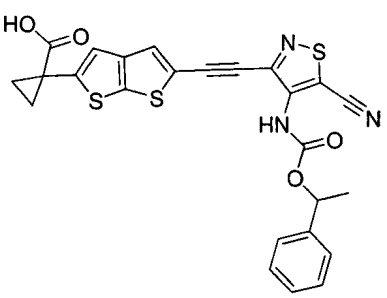
















表17.

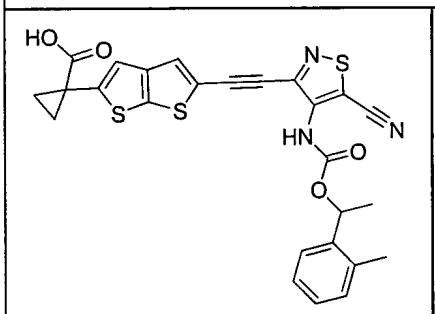
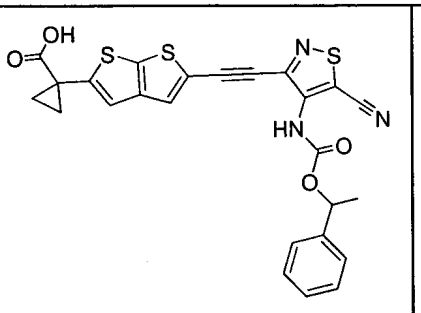
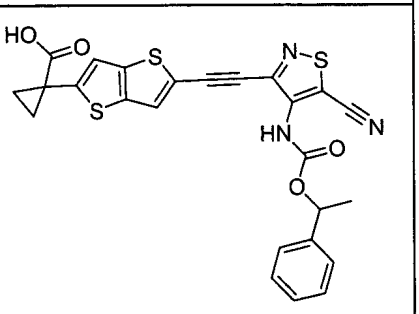
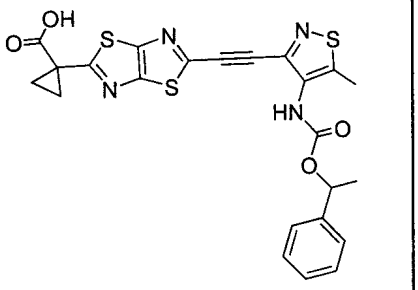
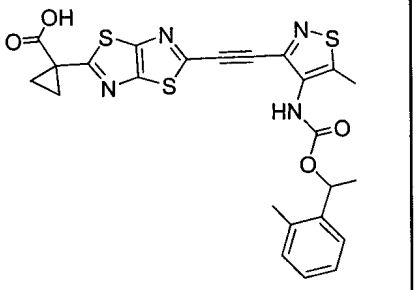
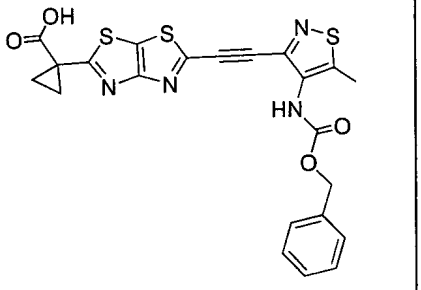
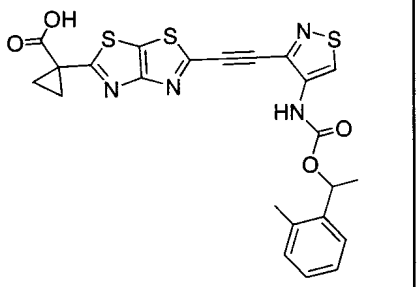
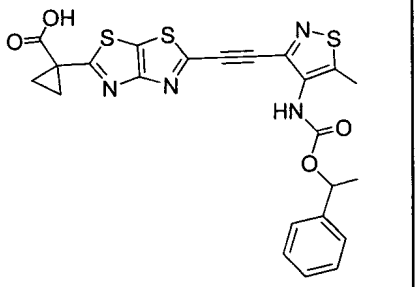
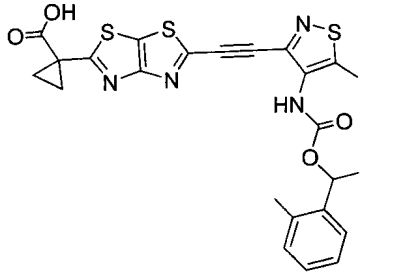
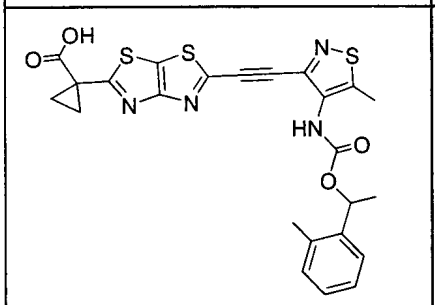
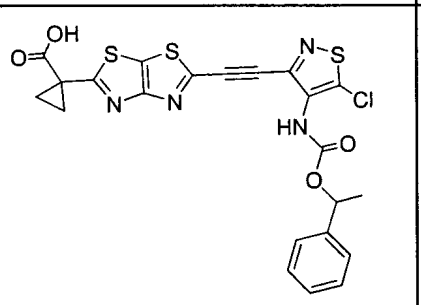
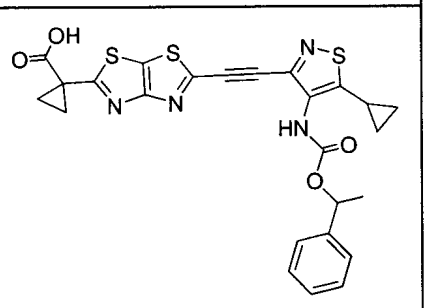
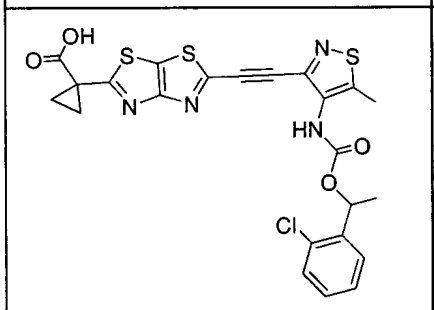
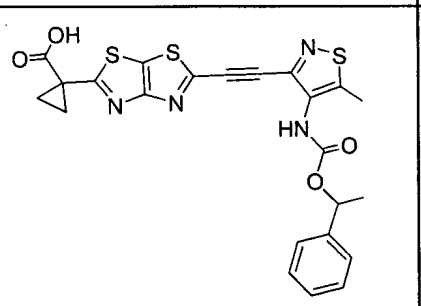
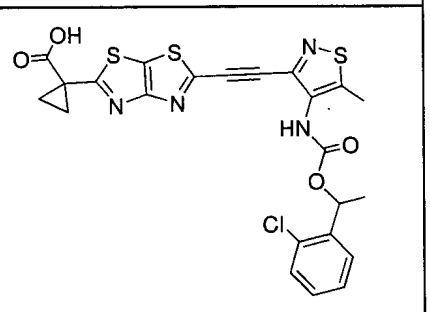
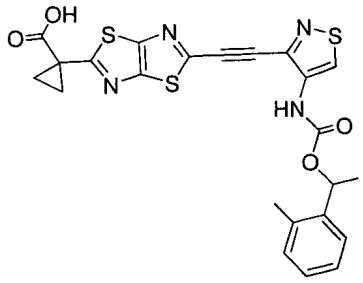
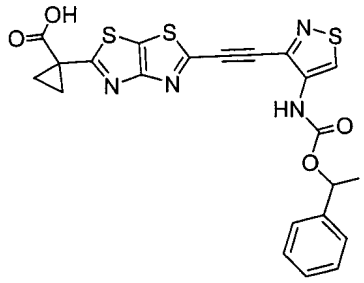
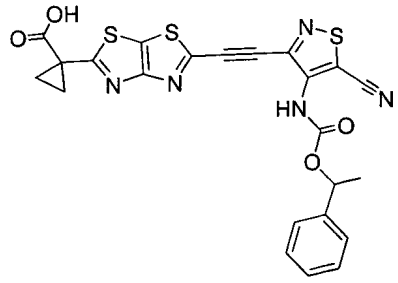
















表17.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表18中所列出之以下化合物。

表18.

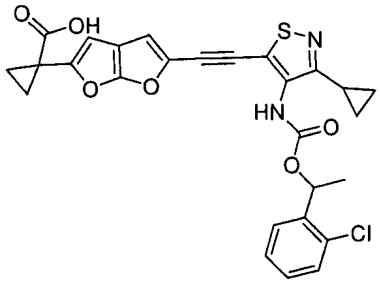
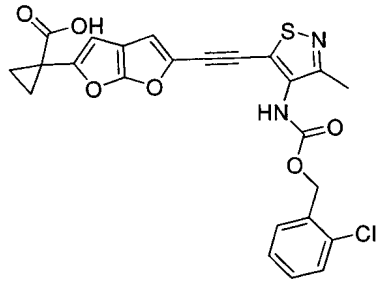
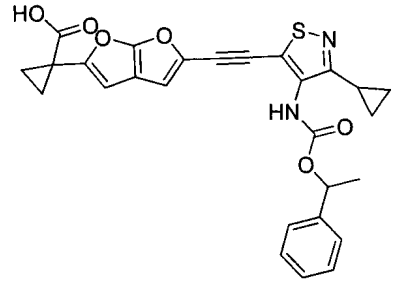
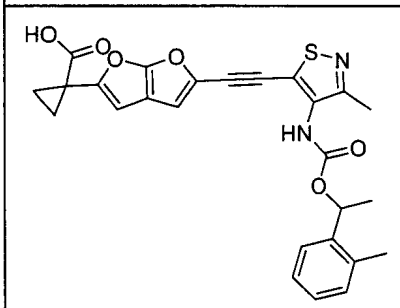
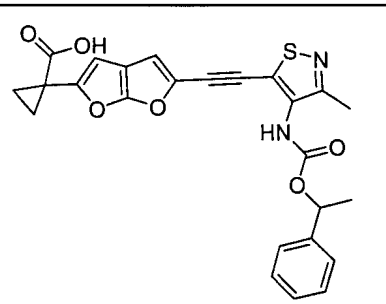
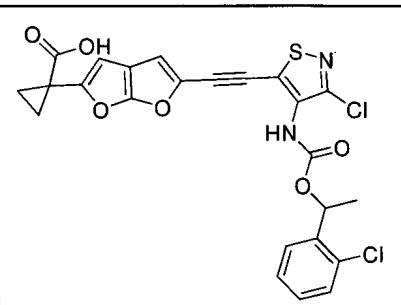
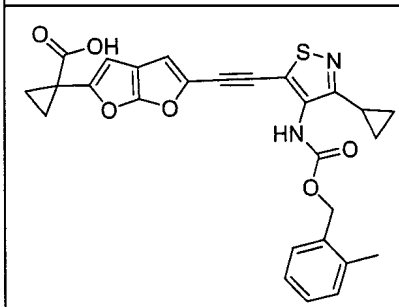
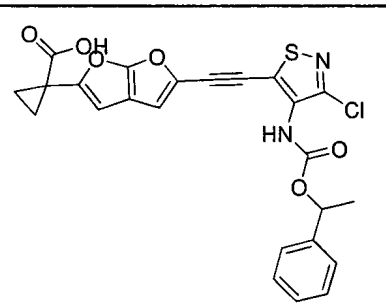
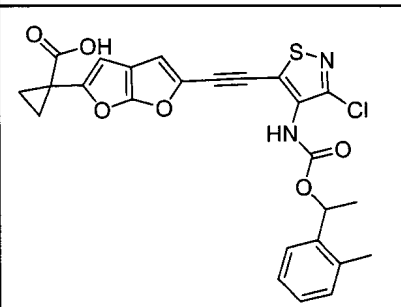
		
		
		

表18.

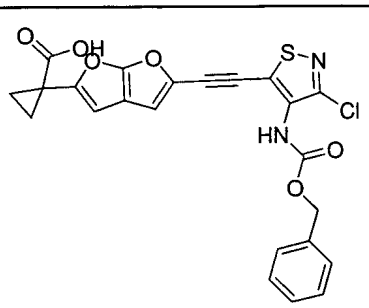
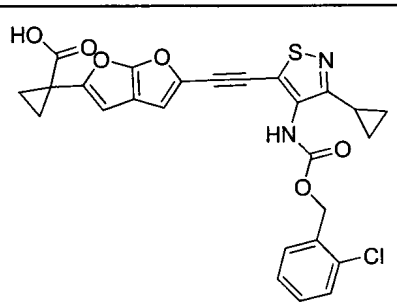
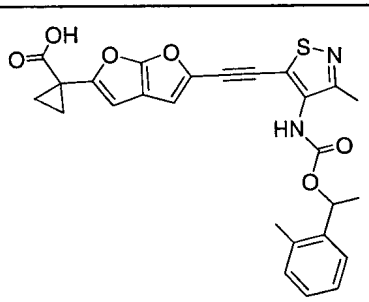
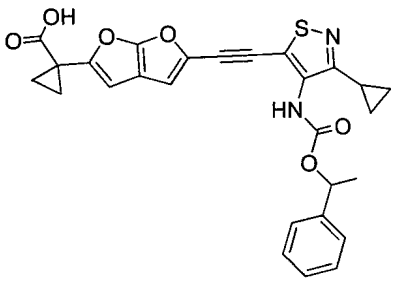
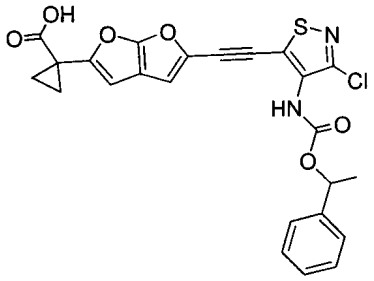
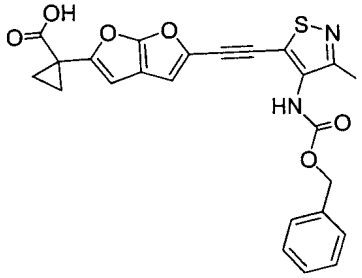
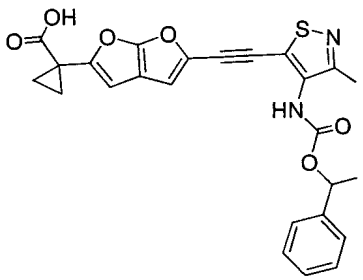
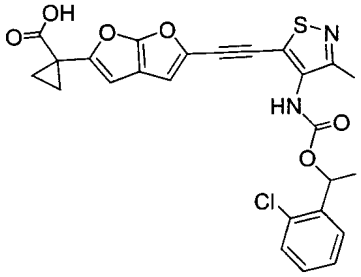
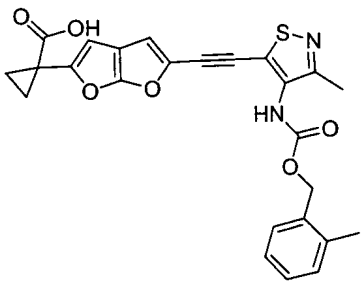
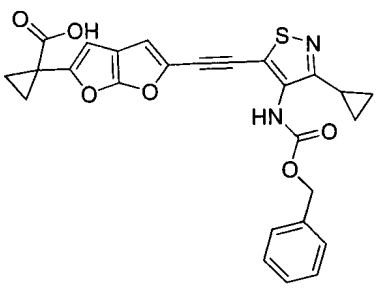
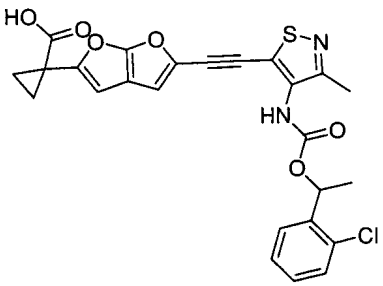
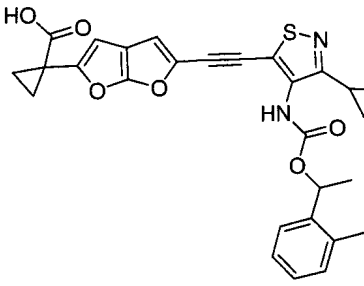
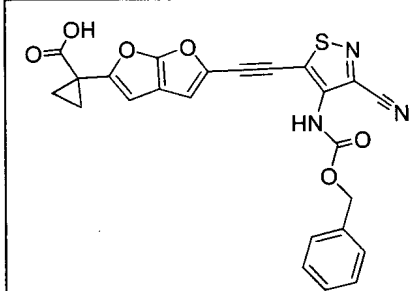
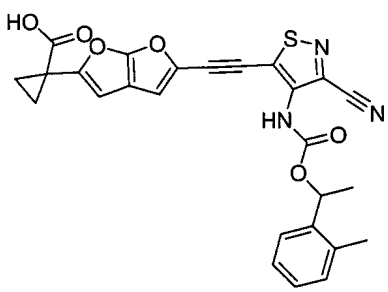
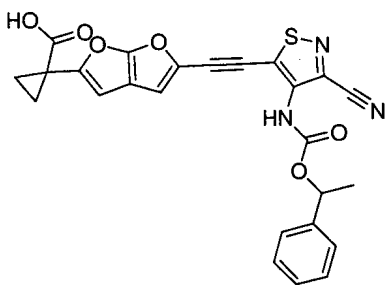
















表18.

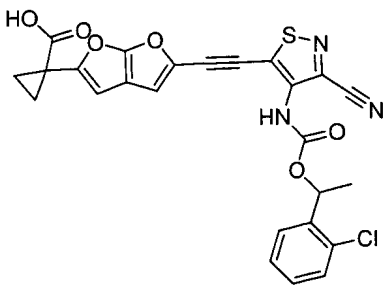
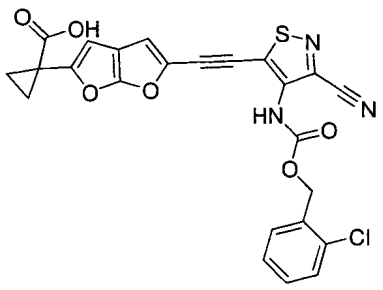
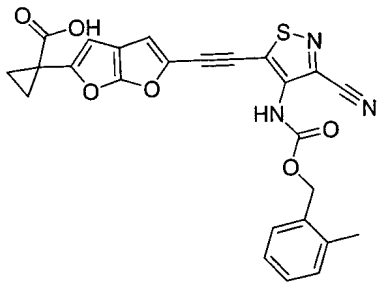
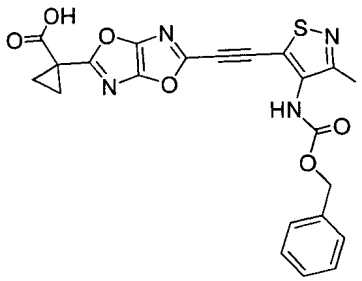
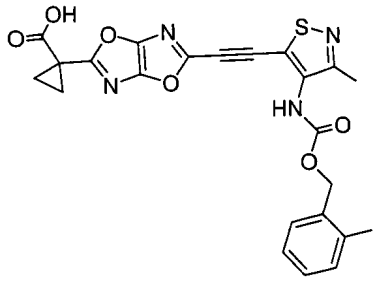
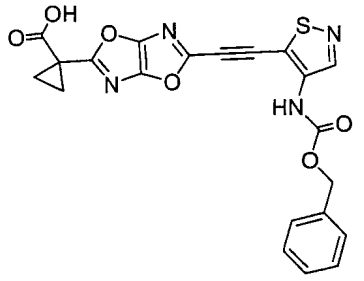
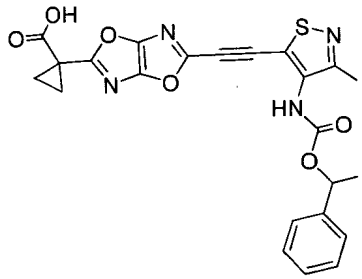
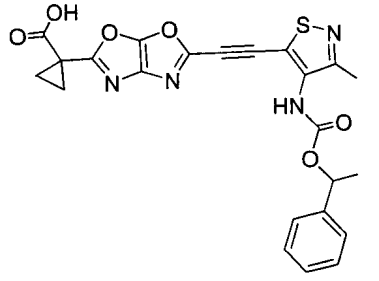
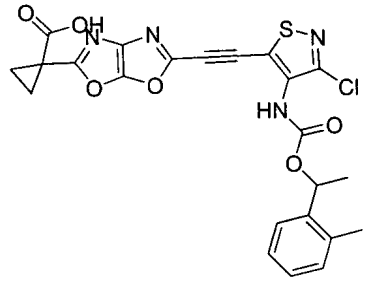
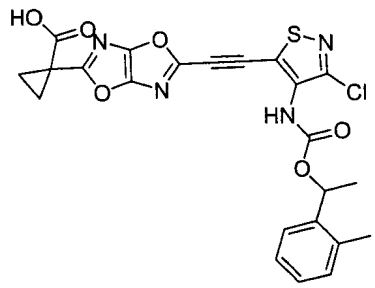
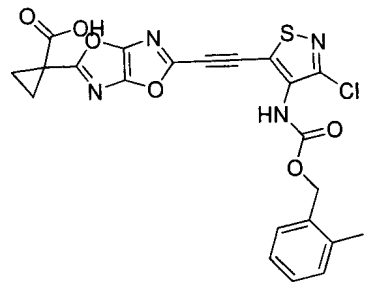
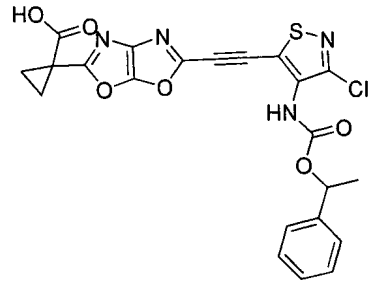
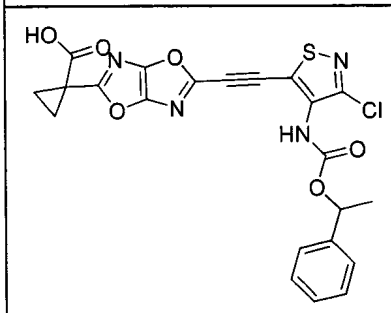
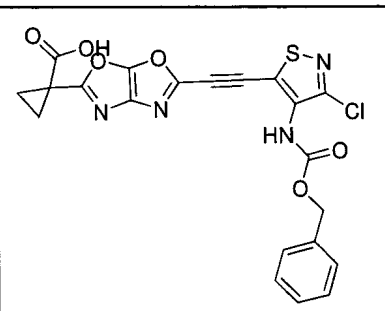
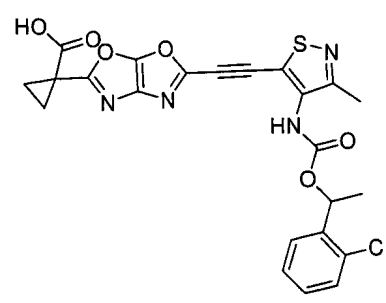
		
		
		
		
		

表18.

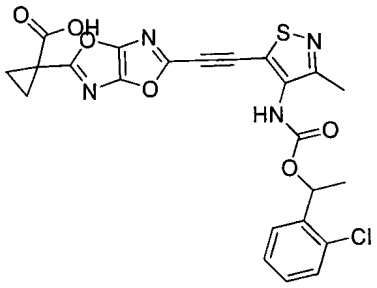
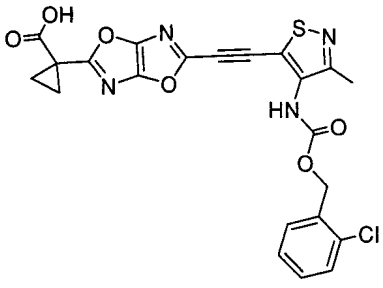
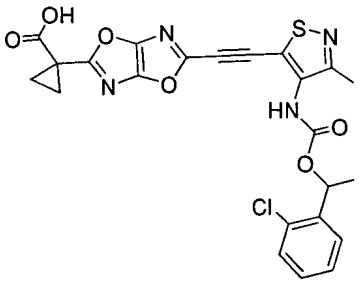
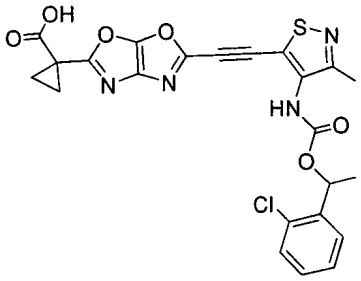
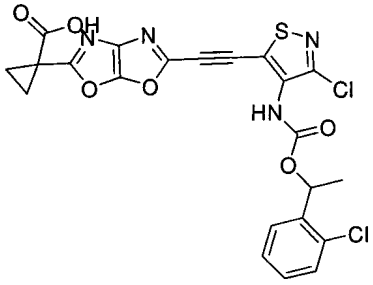
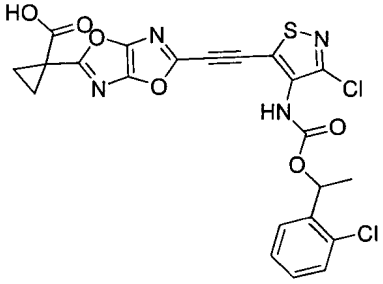
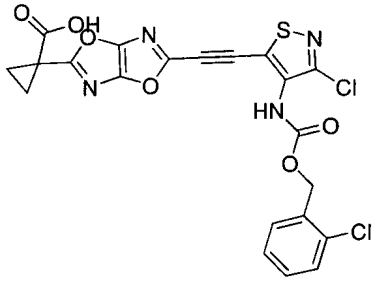
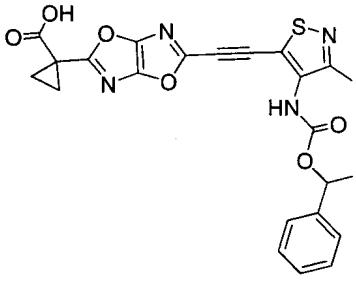
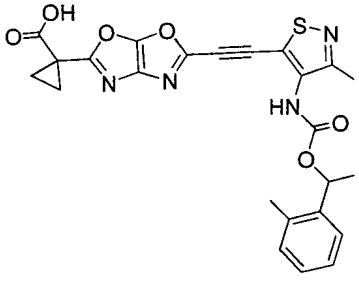
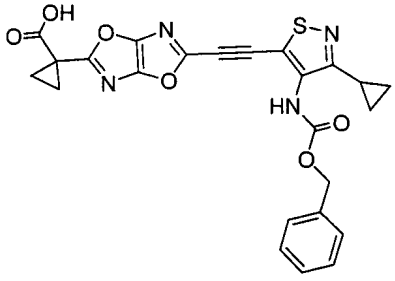
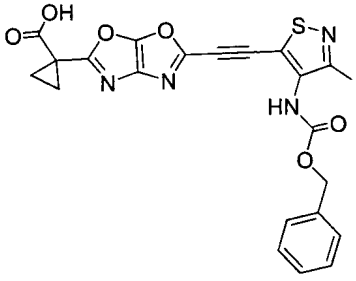
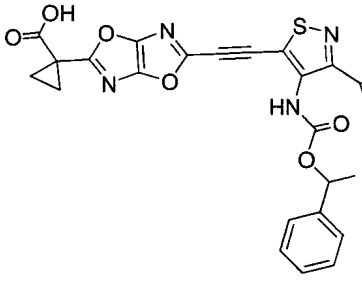
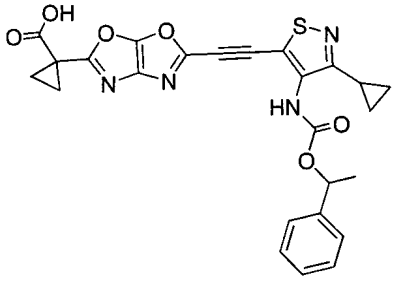
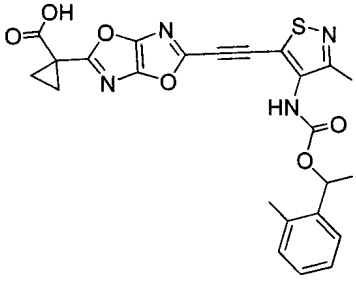
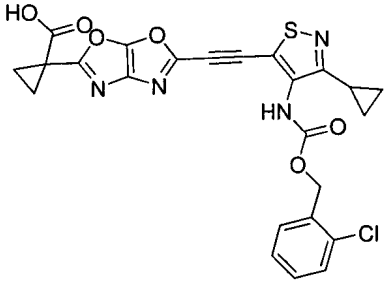
		
		
		
		
		

表18.

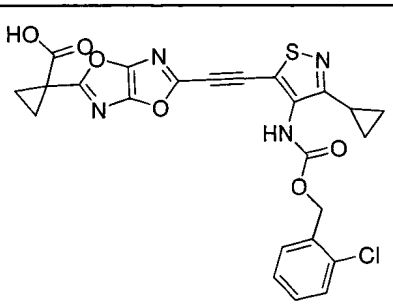
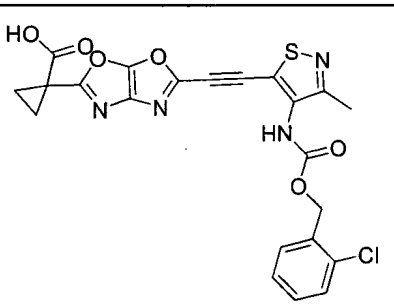
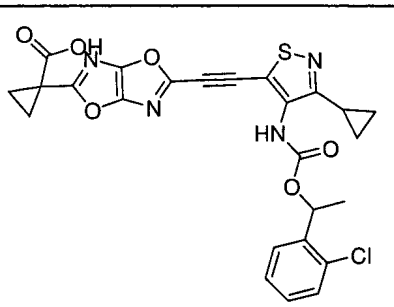
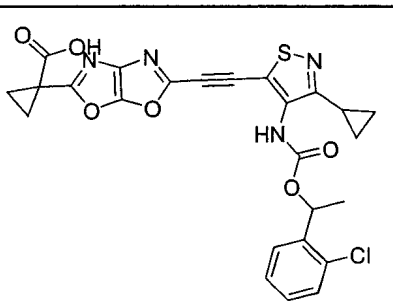
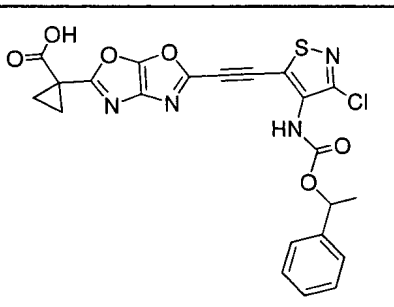
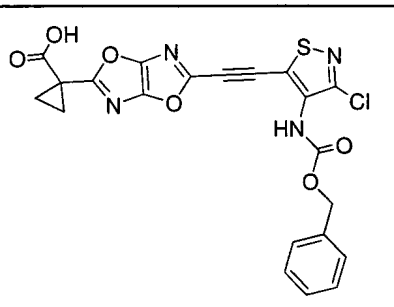
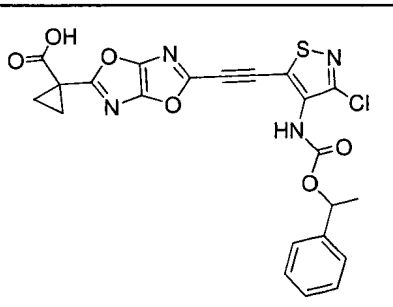
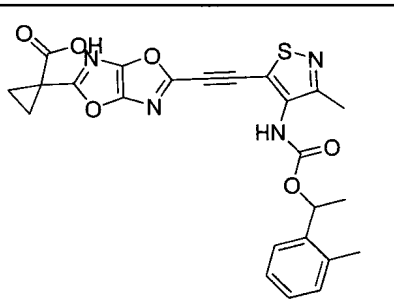
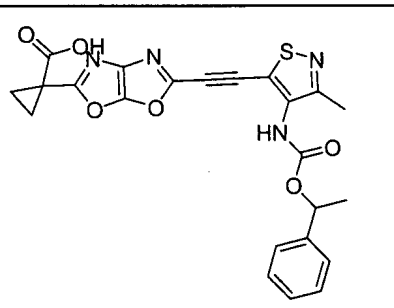
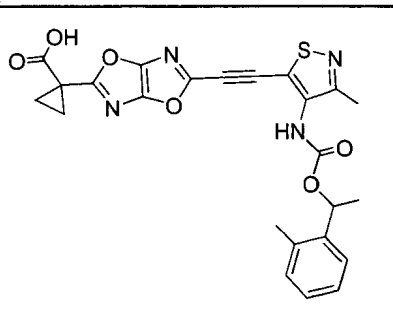
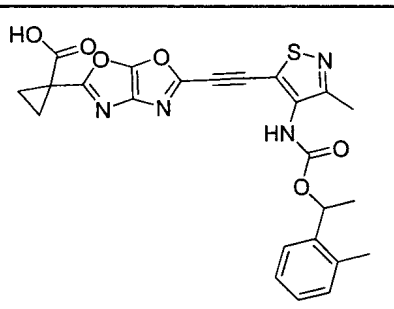
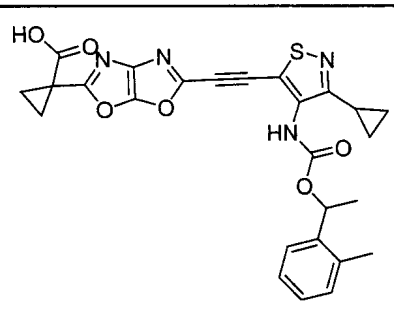
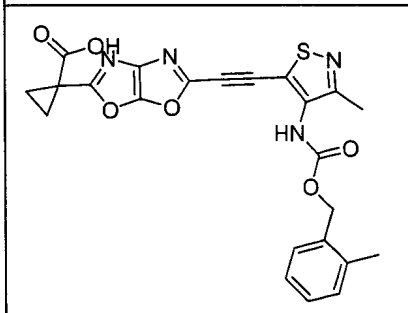
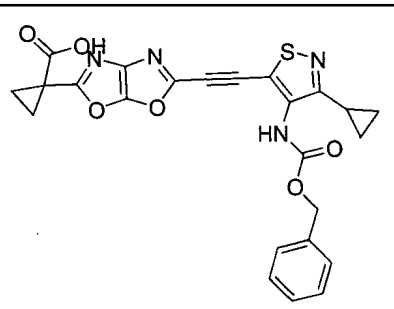
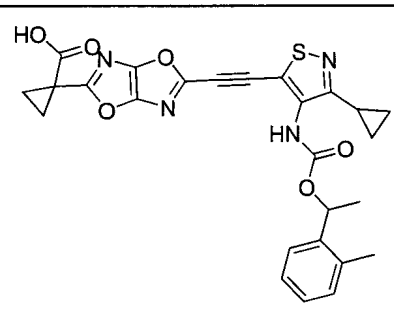
















表18.

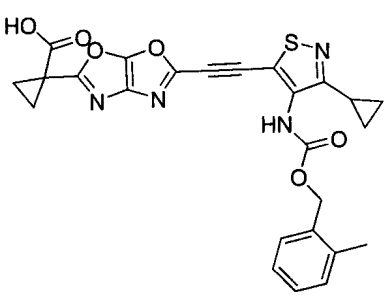
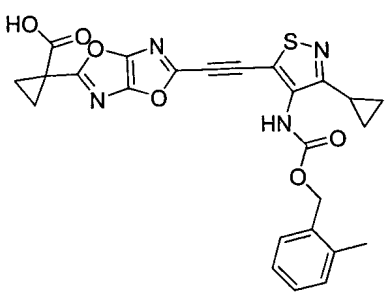
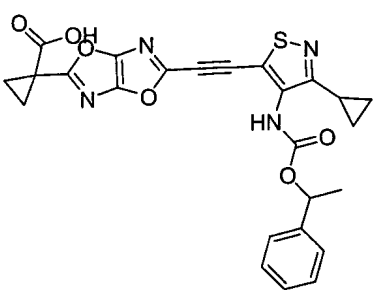
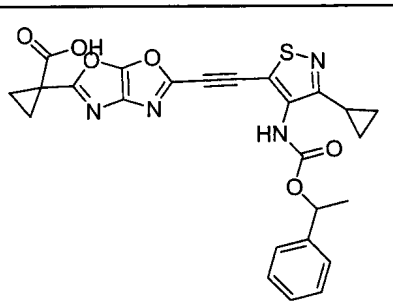
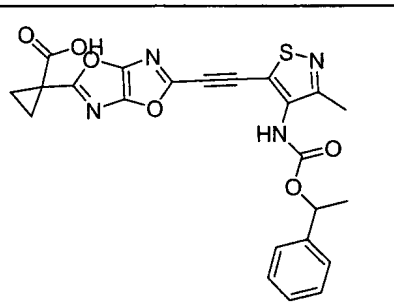
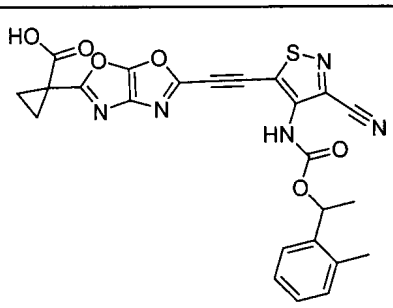
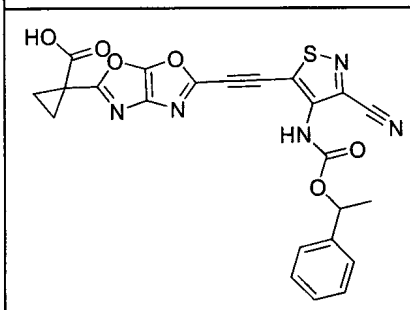
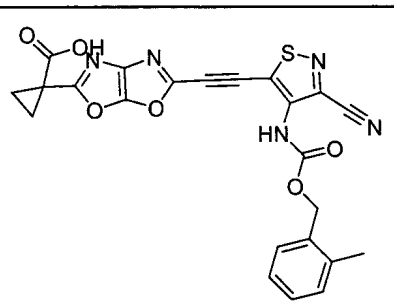
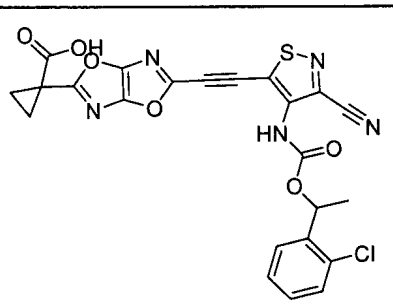
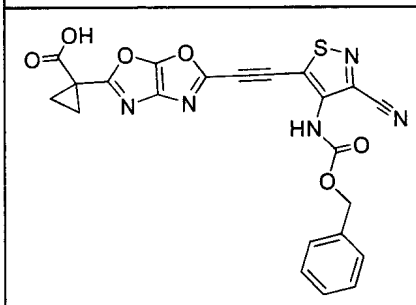
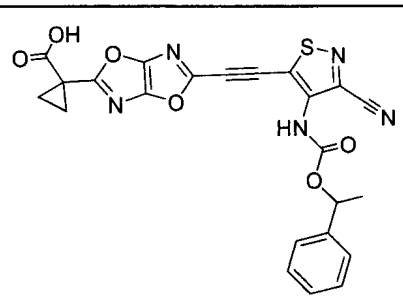
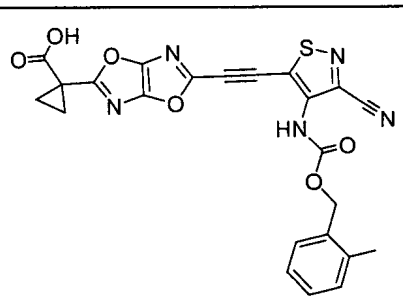
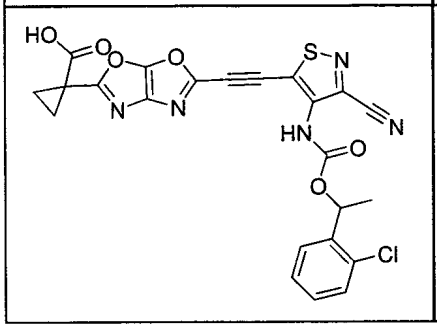
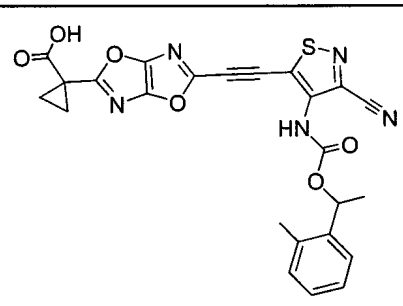
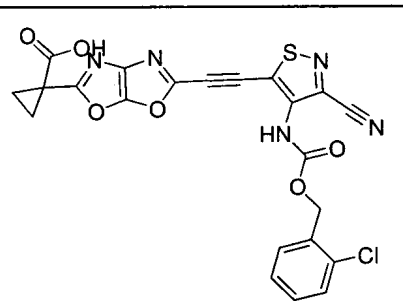
















表18.

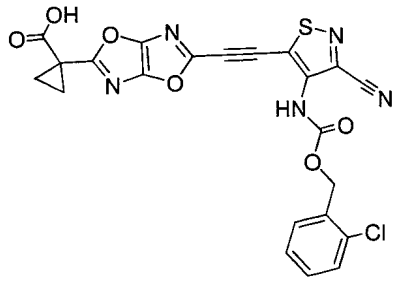
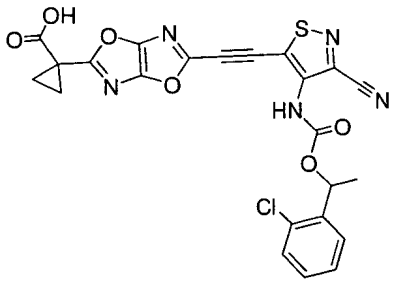
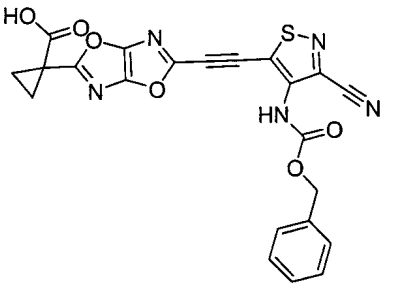
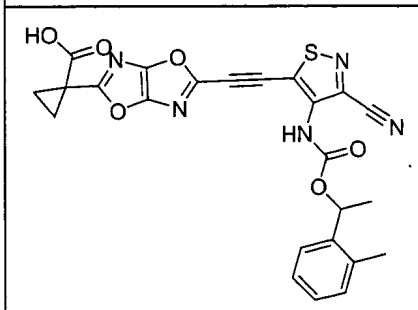
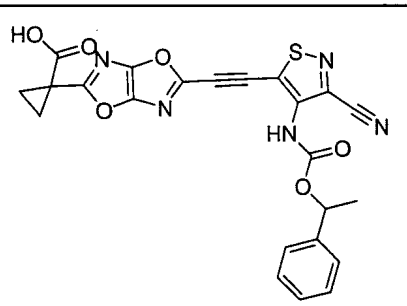
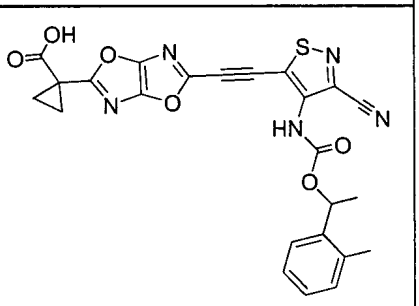
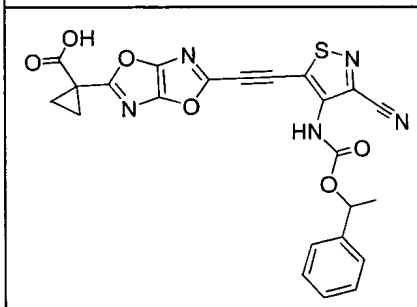
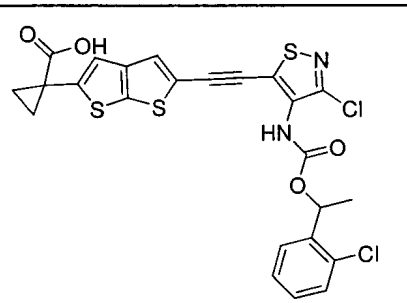
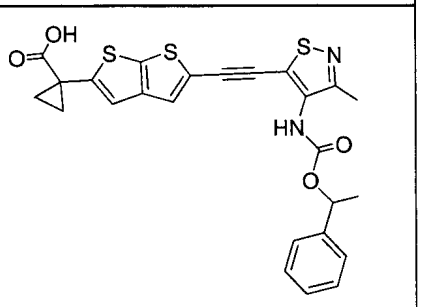
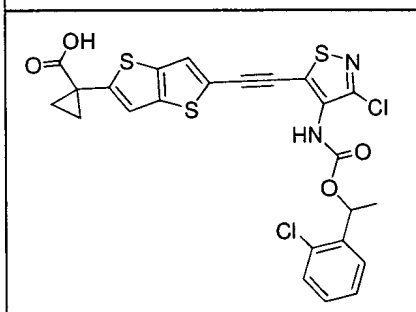
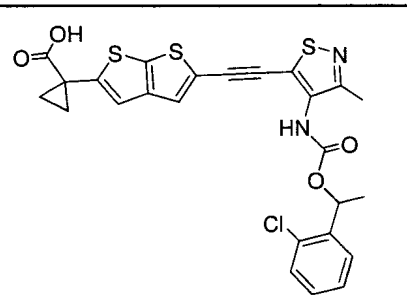
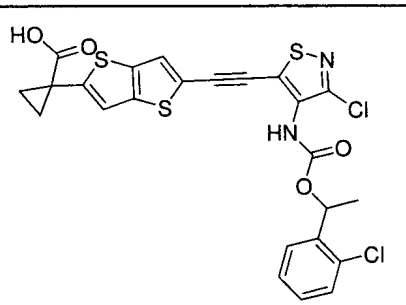
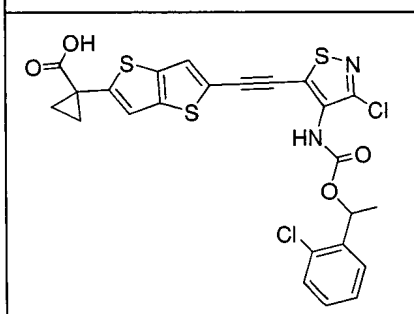
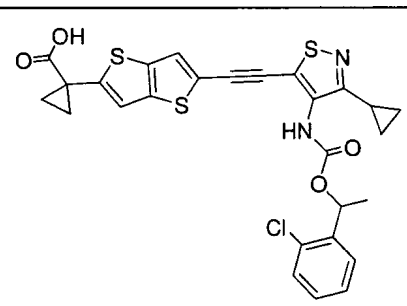
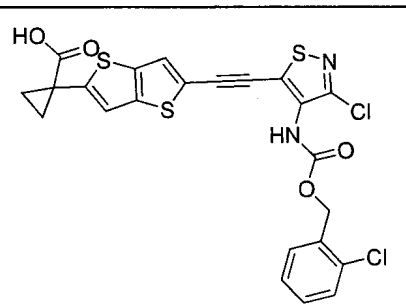
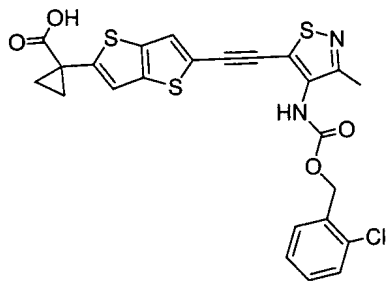
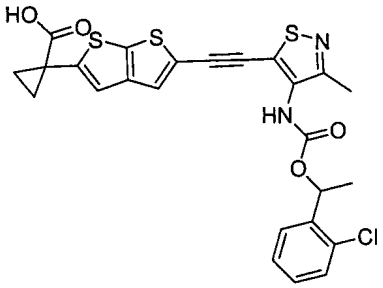
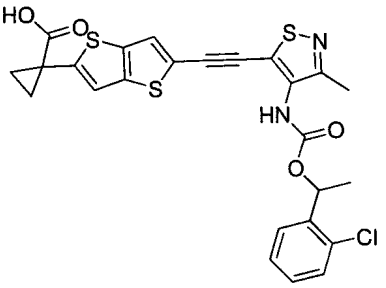
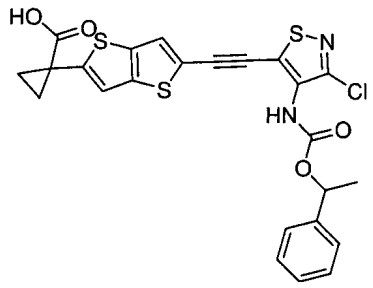
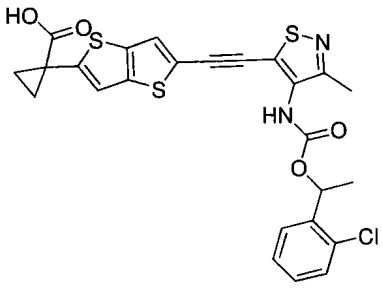
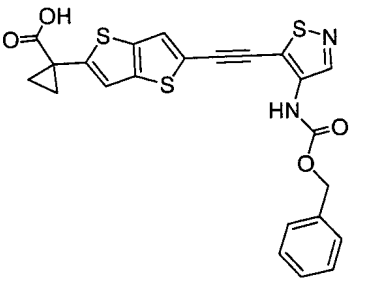
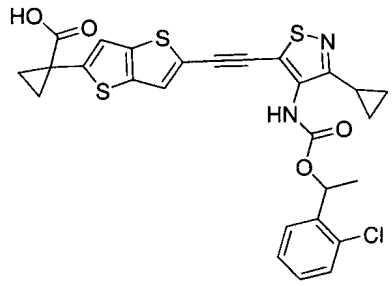
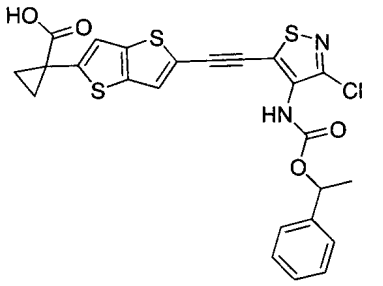
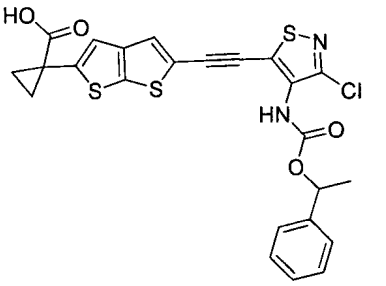
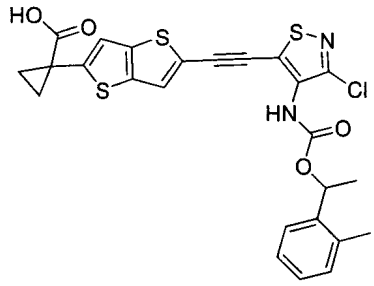
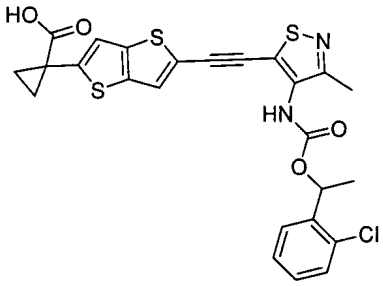
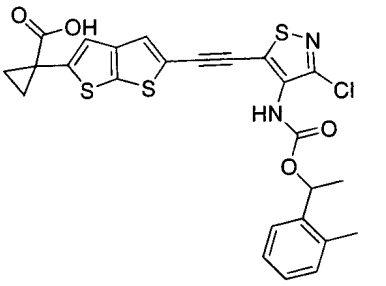
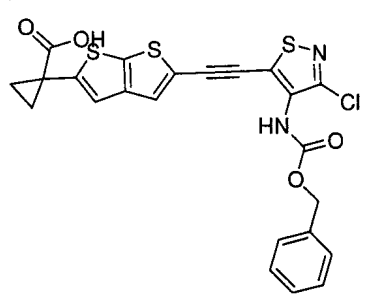
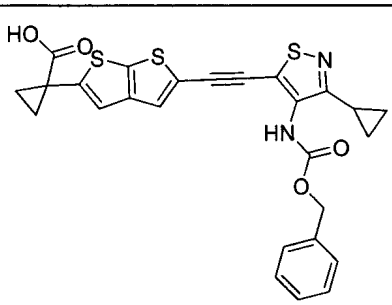
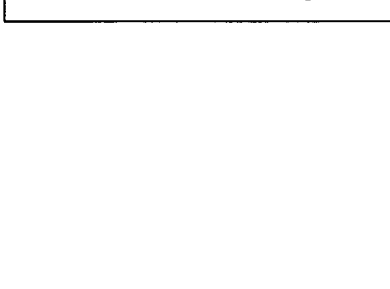
















表18.

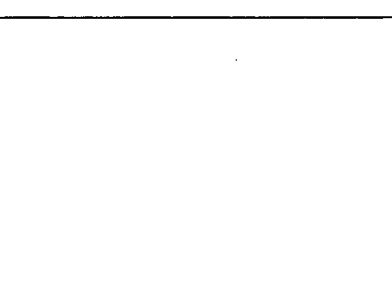


表18.

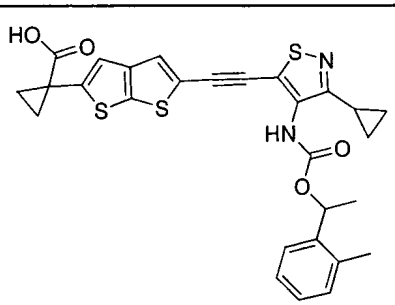
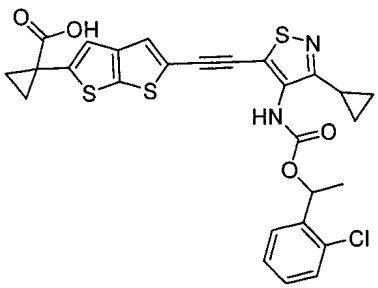
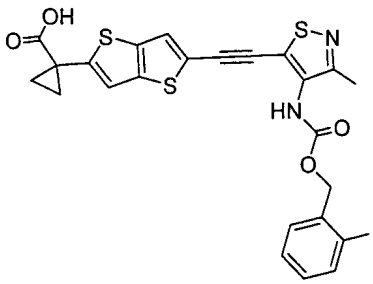
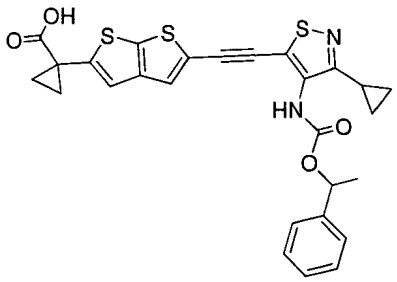
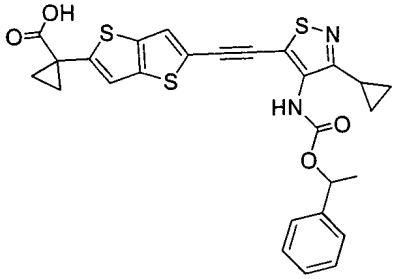
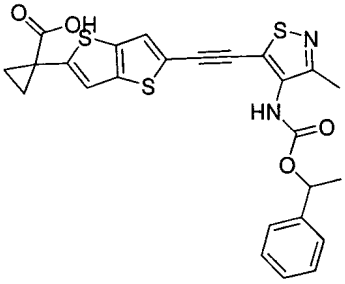
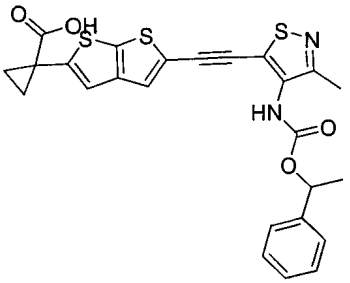
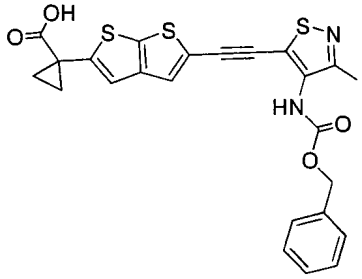
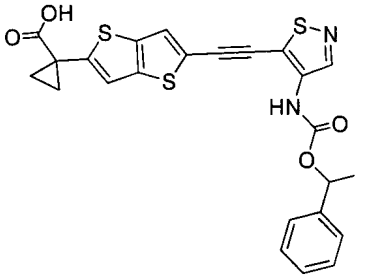
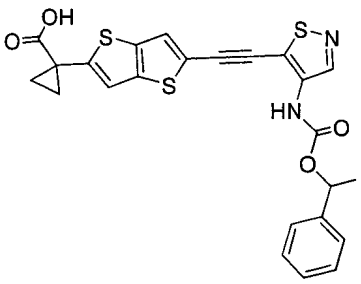
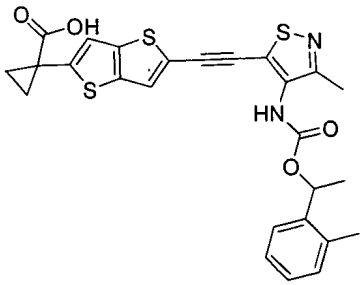
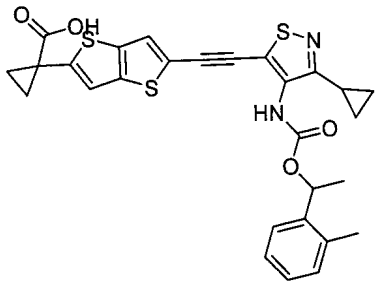
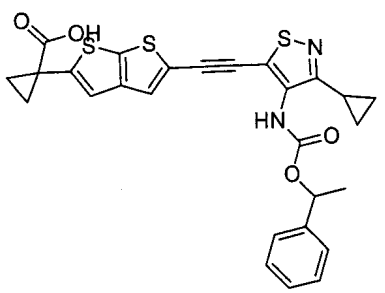
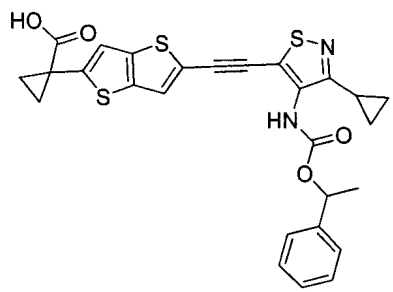
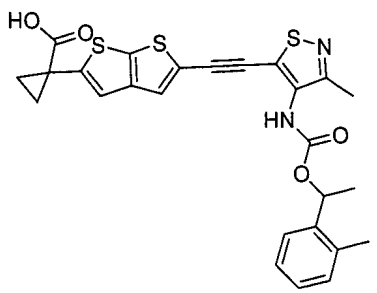
















表18.

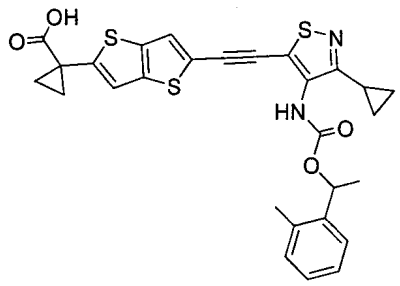
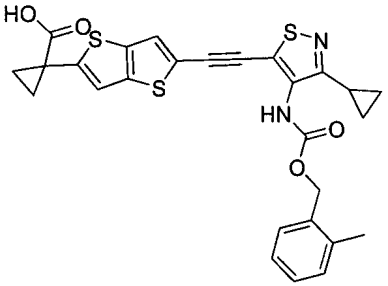
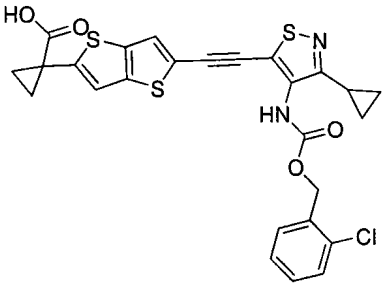
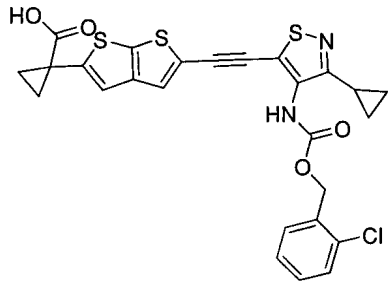
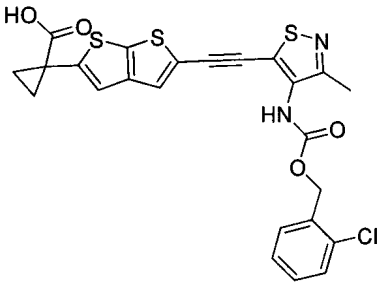
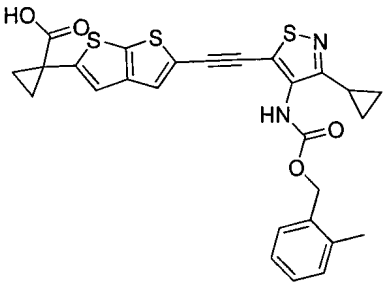
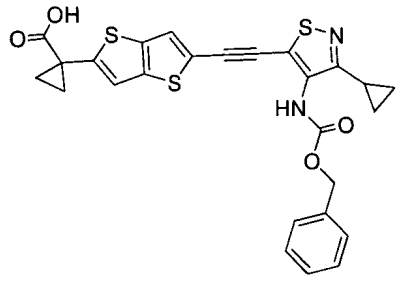
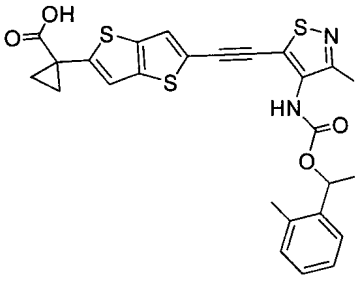
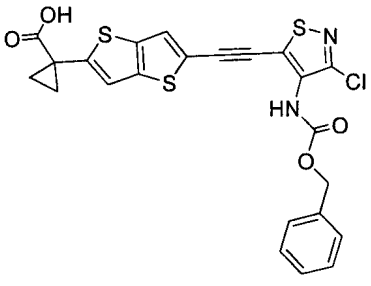
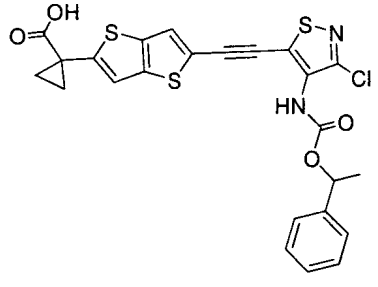
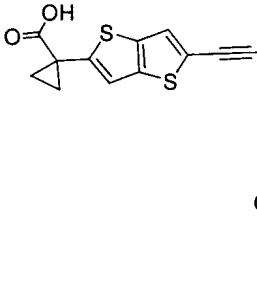
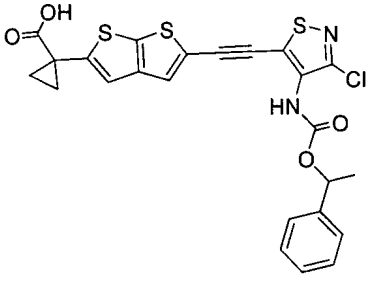
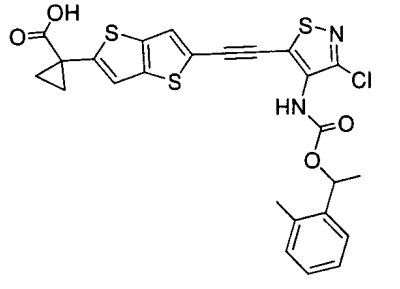
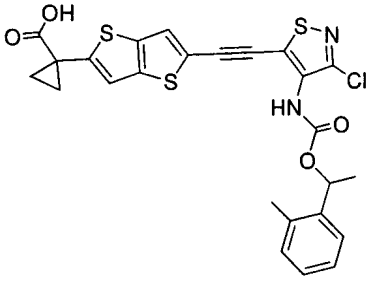
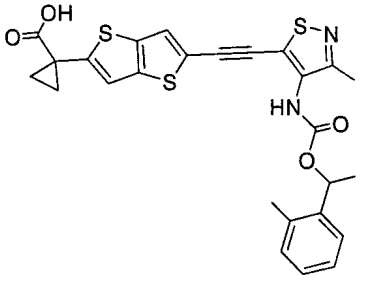
		
		
		
		
		

表18.

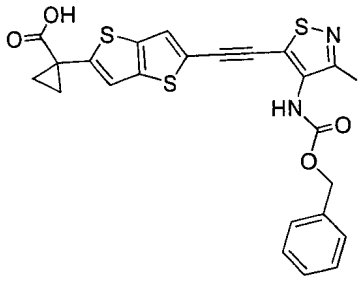
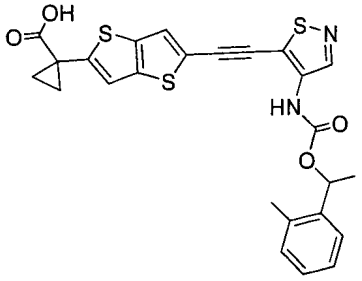
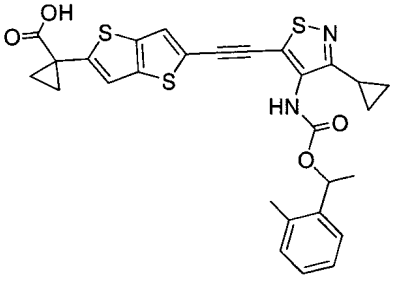
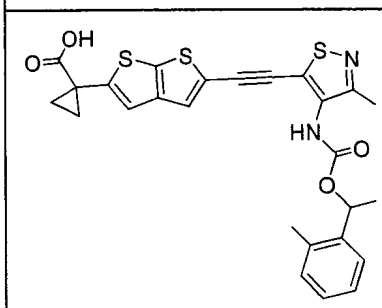
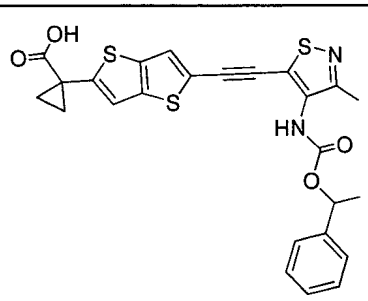
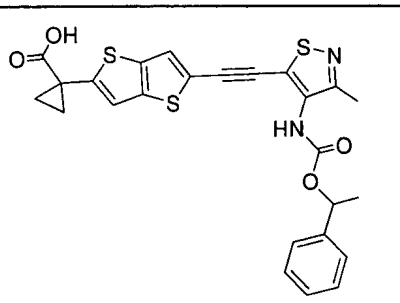
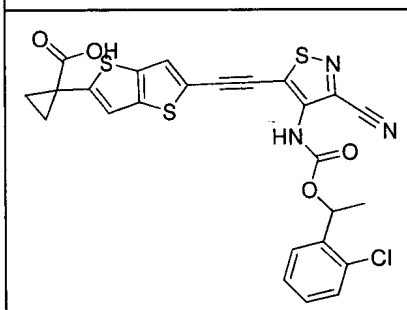
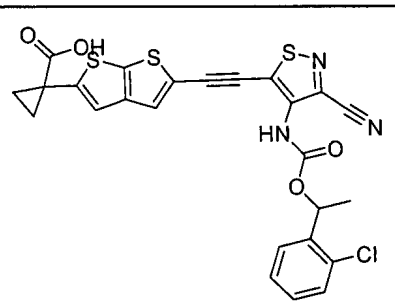
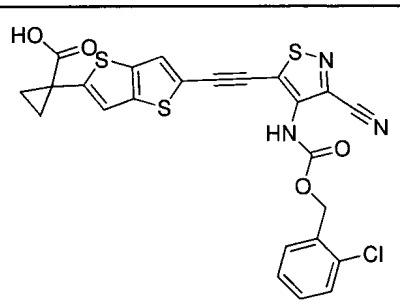
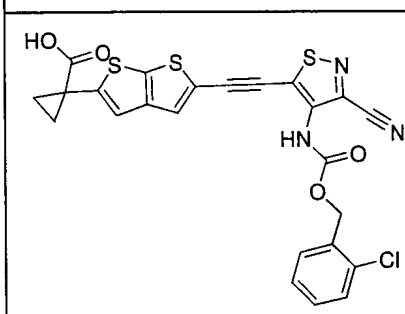
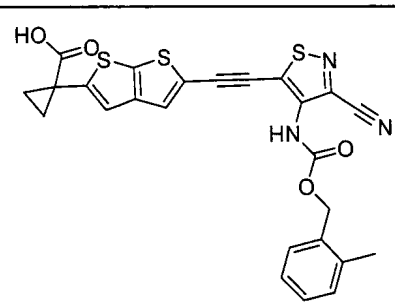
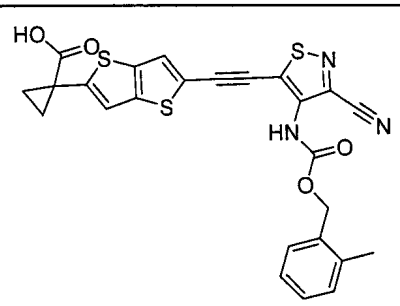
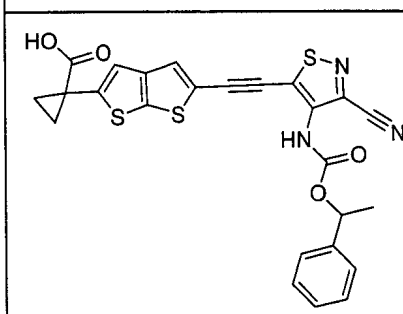
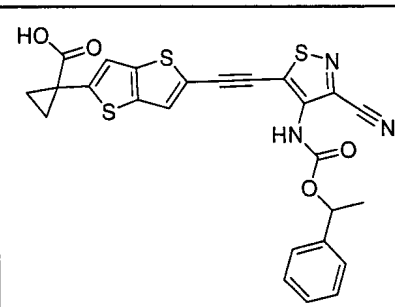
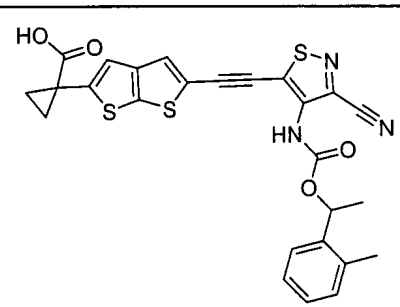
















表18.

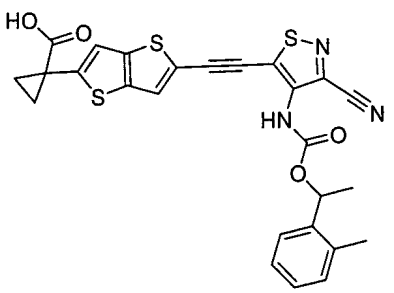
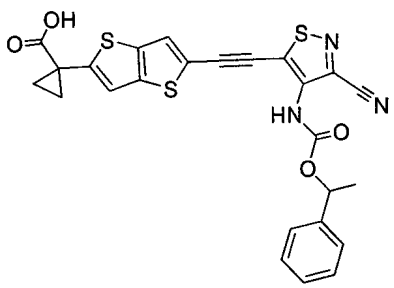
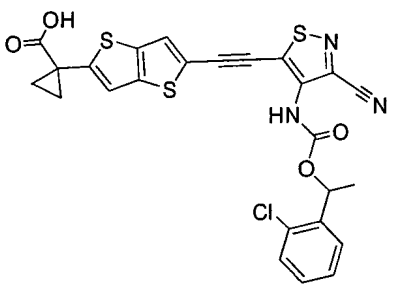
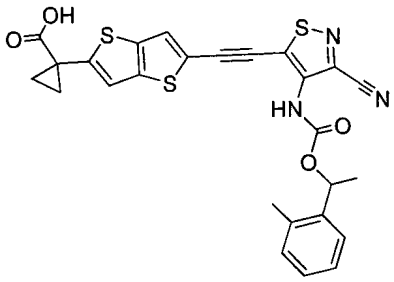
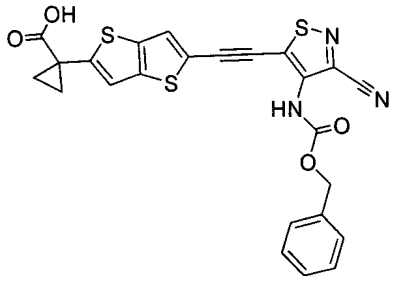
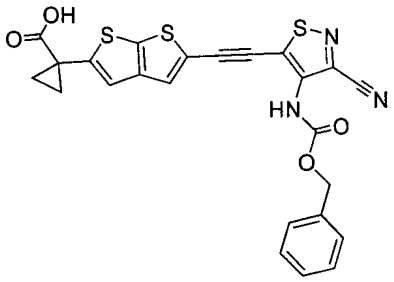
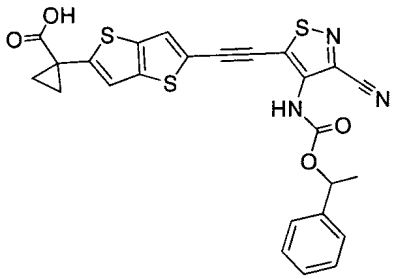
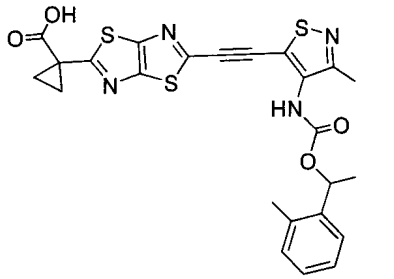
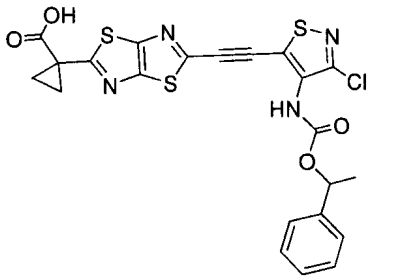
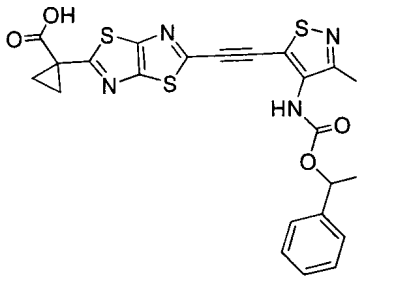
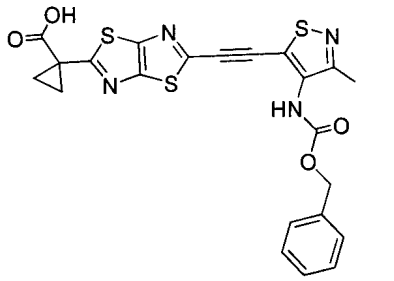
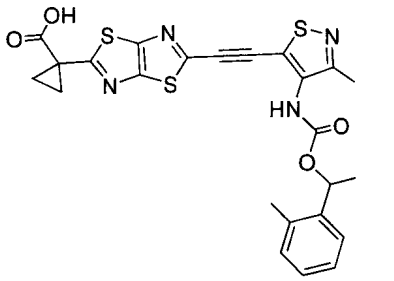
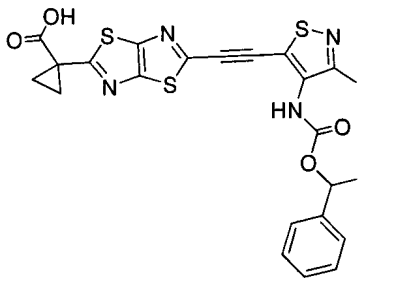
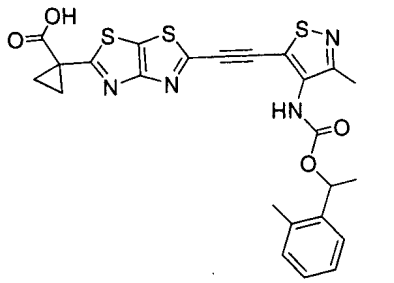
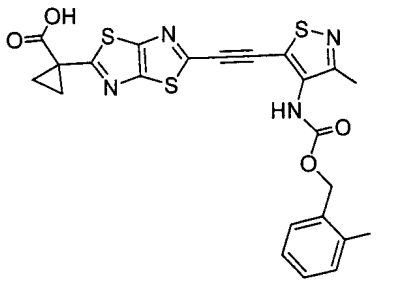
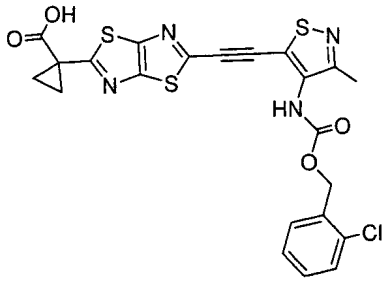
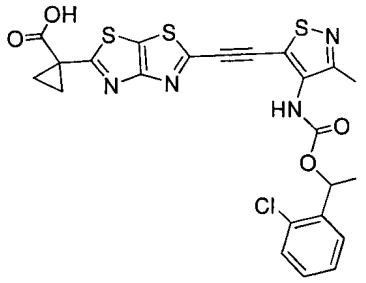
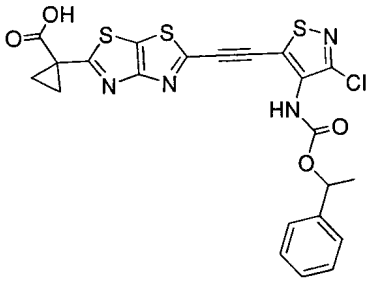
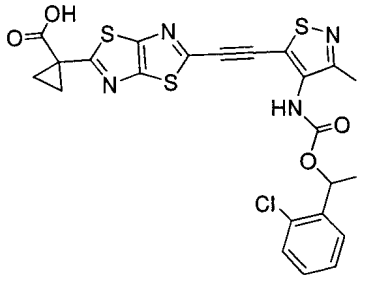
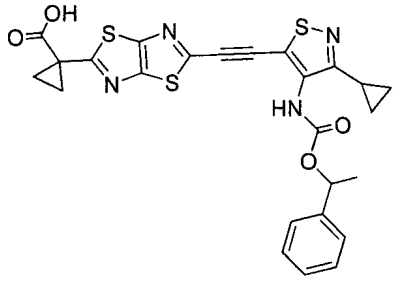
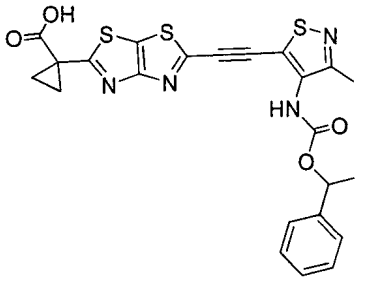
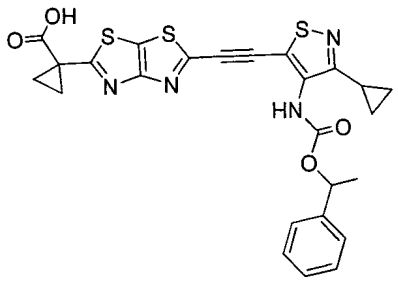
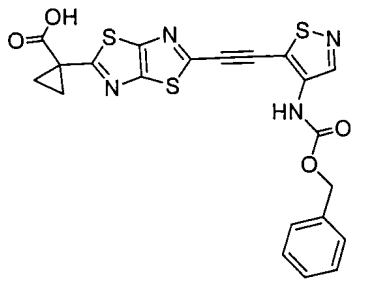
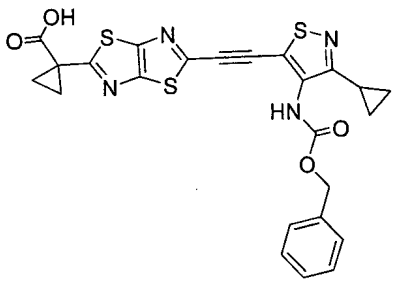
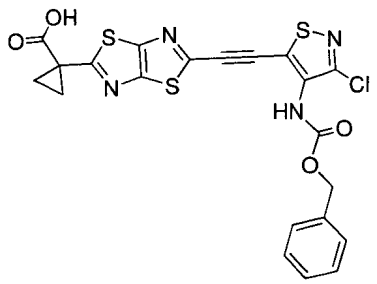
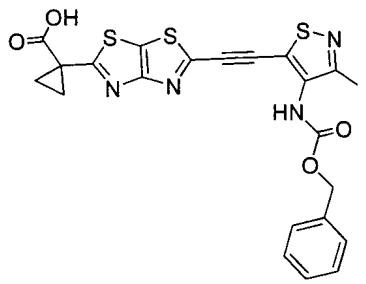
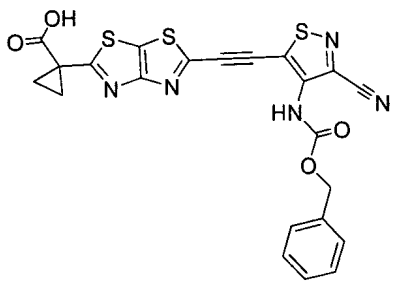
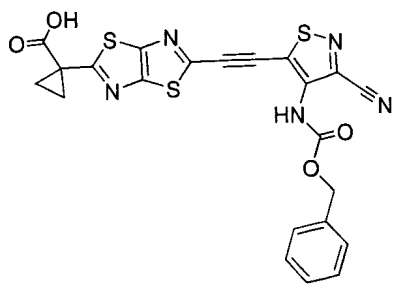
		
		
		
		
		

表18.

在一些實施例中，式(I)化合物係選自如表19中所列出之以下化合物。

表19.

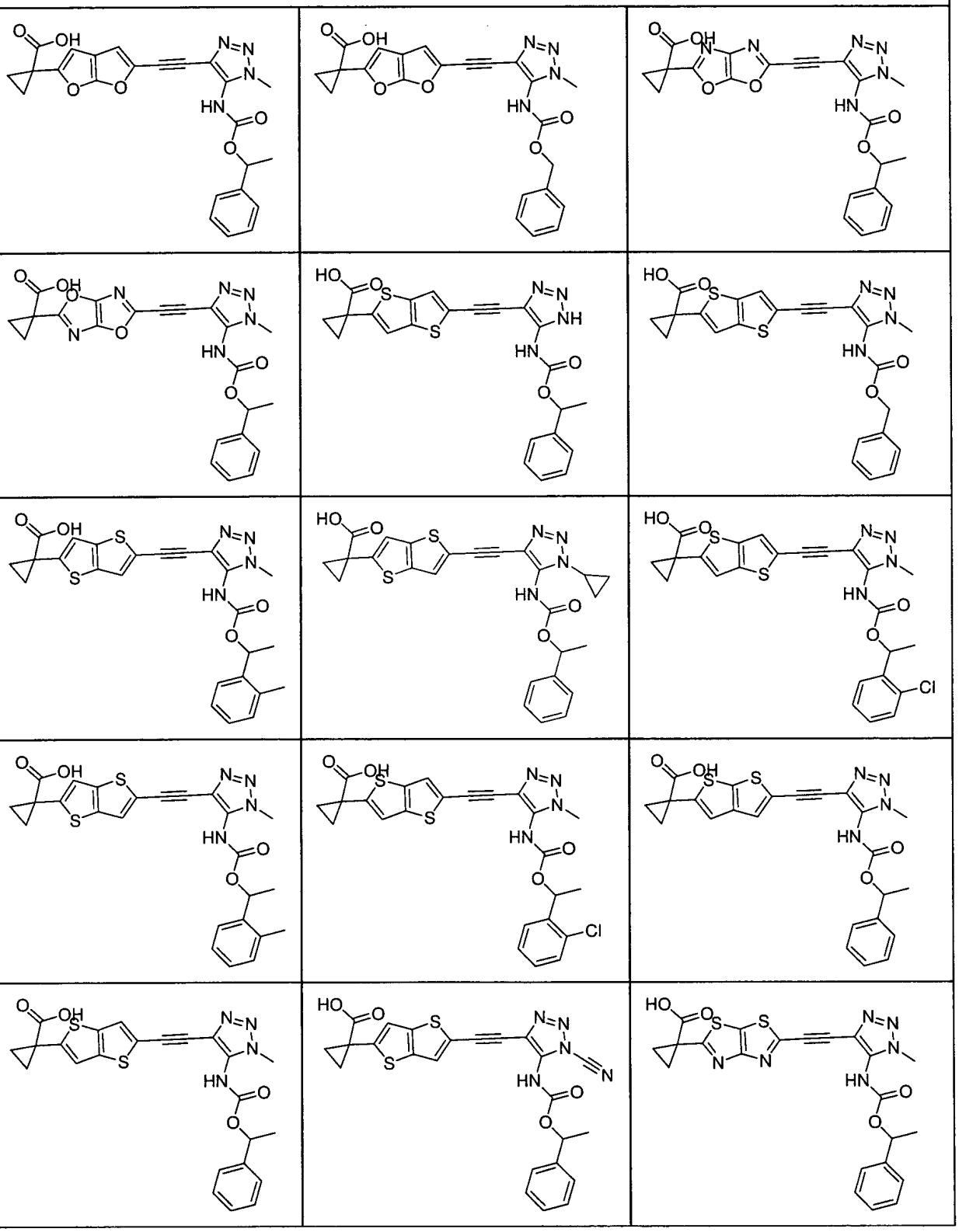
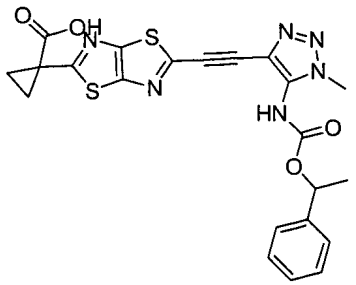


表19.		
		

化合物之合成

本文中所述之式(I)化合物係使用標準合成技術或使用此項技術中已知之方法與本文所述之方法組合來合成。另外，本文中呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可改變。

用於合成式(I)化合物之起始物質係經合成或自商業來源獲得，諸如(但不限於)Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar或其類似來源。本文所述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用本文所述或以其他方式已知之技術及材料合成，該等技術及材料包括以下文獻中所見者：March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版，(Wiley 1992)；Carey及Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版，第A卷及第B卷(Plenum 2000, 2001)；以及Green及Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS第3版，(Wiley 1999)。用於製備化合物之一般方法可藉由使用用於引入如本文所提供之式中所存在之各種部分的適當試劑及條件而修改。

醫藥組合物/調配物、投藥途徑及治療方法

在一些實施例中，本文所述之化合物經製成醫藥組合物。可使用此項技術中已知之技術來製備適於投與至有需

要之患者的醫藥組合物。亦可使用有利於將活性化合物加工成醫藥組合物的醫藥學上可接受之非活性成分。一旦選擇投藥途徑，則可開發醫藥組合物。適合之醫藥組合物包括例如以下文獻中所述者：Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack出版公司，1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack出版公司，Easton, Pa. 1975；Liberman, H. A.及Lachman, L.編，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第17版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)，該等文獻之內容係以引用之方式明確併入本文中。

適用於較佳實施例之方法中之醫藥組合物包括一或多種較佳實施例之化合物與其他化學組分(例如醫藥學上可接受之非活性或活性成分)的混合物，該等其他化學組分諸如載劑、賦形劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、增濕劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一或多者之組合。醫藥組合物有助於向有需要之患者投與化合物。

較佳實施例之醫藥組合物可以多種方式且藉由多種投藥途徑經全身地及/或局部地投與至有需要之患者，該等投藥途徑包括(但不限於)經口、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴

內、鼻內注射)、吸入、注射(例如肌肉內、皮下或靜脈內)、經直腸(例如灌腸劑、直腸凝膠劑、直腸泡沫劑、直腸氣霧劑、栓劑、凍膠栓劑或保留灌腸劑)、鼻內、經頰、局部或經皮投藥途徑。該等醫藥組合物可呈以下形式：水性液體分散液、水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠劑、糖漿、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣霧劑、霧劑、固體劑型、散劑、鼻用噴霧劑、鼻用霧劑、滴眼劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、快速熔融調配物、錠劑、口含錠、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、持續釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物，以及混合型立即釋放及控制釋放調配物。可局部投與之組合物包括溶液、懸浮液、洗劑、凝膠劑、糊劑、洗髮精、洗滌劑、摩擦劑、塗抹劑、含藥棒、含藥繃帶、香膏、乳膏或軟膏。

較佳實施例之化合物及包含其之醫藥組合物可用於在LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀在臨床上變得明顯時治療、預防、逆轉、中斷或減緩該等疾病或病狀之進程，或用於治療與LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀相關或有關之症狀，其係藉由向有需要之個體(例如在投藥時具有LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀或處於發展LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀之風險中的個體)投與該化合物。

亦提供包括診斷或測定患者是否罹患LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀的方法，其係藉由向個體投與治療有效

量之較佳實施例之化合物且測定該患者是否對治療有反應。

醫藥組合物可連續或間歇地投與，例如單次投與有效量之化合物或在一天跨度內兩次、三次或四次或四次以上投與。醫藥組合物可經一天或多天投與，投藥之間的時間為例如4、5、6、7、8、9、10、11、12或24小時。舉例而言，較佳實施例之化合物可以單次劑量或以多次劑量(其中每6小時、或8小時、或12小時、或24小時投與劑量)連續或間歇地投與。亦涵蓋包括藥物停用期(drug holiday)之投藥法，其中化合物之投與暫時停止或所投與化合物之劑量暫時降低；在藥物停用期結束時，化合物之給藥再繼續。藥物停用期之長度在2天或1個月或2個月或3個月或6個月或9個月至1年或1年以上之間變化。醫藥組合物可治療性或預防性投與，在長時期內持續固定的一段時間。

較佳實施例之化合物可用於製備供治療LPA依賴性或LPA介導性疾病或病狀之藥物。治療涉及向該患者投與包括治療有效量之至少一種較佳實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或溶劑合物的醫藥組合物。較佳實施例之化合物可經投與用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，組合物係以足以治癒或至少部分地減輕疾病或病狀之至少一種症狀的量投與至已罹患該疾病或病狀之患者。可有效用於此用途之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及過程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應、以及主治醫師之判斷。治療有

效量可藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗之方法確定。在預防性應用中，較佳實施例之化合物經投與至易患上特定疾病、病症或病狀或否則處於特定疾病、病症或病狀之風險中的患者。所投與之藥物之劑量可暫時降低或暫時停止持續特定時間長度(亦即「藥物停用期」)。

用於成人治療之劑量典型地在每天0.01 mg至5000 mg或每天約1 mg至約1000 mg之範圍內。所需劑量可以單一劑量或多個劑量提供。

在某些實施例中，需要治療之患者可藉由針對LPA受體基因SNP進行篩選來鑑別。可基於相關組織中LPA受體表現增加來進一步選擇患者。藉由包括(但不限於)北方墨點法、西方墨點法、定量PCR (qPCR)、流動式細胞量測術、自動放射線攝影術(使用小分子放射性配體或PET配體)之方法來測定LPA受體表現。在一些實施例中，基於藉由質譜分析量測之血清或組織LPA之濃度來選擇患者。在一些實施例中，基於上述標記物(LPA濃度增加及LPA受體表現增加)之組合來選擇患者。

在某些實施例中，較佳實施例之化合物係與另一治療性治療或另一治療劑(例如調節所治療之疾病、病症或病狀之不同態樣的第二治療劑)一起投與，進而提供比投與單獨任一治療劑更大的總體效益。對於組合療法，共同投與之化合物的劑量視所使用之類型或特定藥物、所治療之疾病或病狀及其他因素而變化。當與一或多種其他治療劑共同投與時，較佳實施例之化合物可與一或多種其他治療劑

同時或依序投與，且可以相同單位劑型或不同單位劑型存在。若投與為同時的，則多種治療劑(僅舉例而言)係以單一統一形式或多種形式提供。在治療癌症時，宜投與較佳實施例之化合物與一或多種抗癌劑及/或放射線療法之組合。在治療纖維化時，宜投與較佳實施例之化合物與一或多種免疫抑制劑及/或皮質類固醇之組合。在治療LPA依賴性或LPA介導性病狀或疾病(諸如治療呼吸道病症(例如肺纖維化、哮喘、COPD、鼻炎))時，宜投與較佳實施例之化合物與一或多種用於治療呼吸道病狀之藥劑(例如消炎劑或吸入型皮質類固醇)之組合。

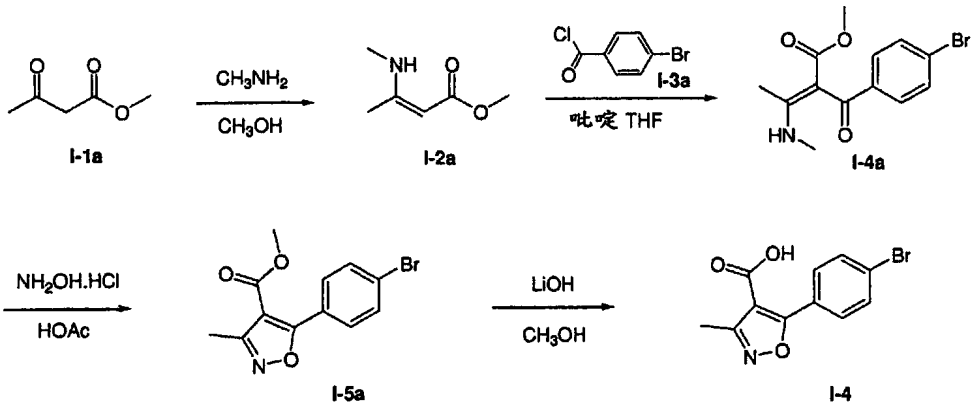
實例

此等實例僅出於說明目的提供且並不限制本文提供之申請專利範圍之範疇。

化合物之合成

化合物6 *R*-異構體之合成

合成路線(流程I-A)



在室溫下將甲胺之MeOH溶液(45 g，517 mmol，37% w/w)添加至化合物**I-1a**(30 g，258.6 mmol)中，隨後將混合

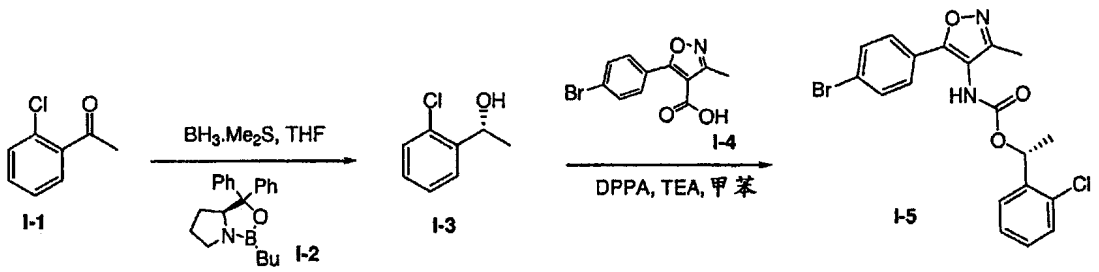
物加熱至45℃持續18小時。冷卻至室溫後，用DCM(250 mL×3)萃取混合物，經合併之有機層以水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到化合物**I-2a**(29 g，產率88%)。

在0℃下在氮氣下向經攪拌之化合物**I-2a**(1.00 g，7.82 mmol)及吡啶(0.74 mL，7.82 mmol)於THF中之溶液中逐滴添加化合物**I-3a**(1.71 g，7.82 mmol)。在添加後，將溶液攪拌0.5小時，隨後緩慢升溫至室溫，且攪拌隔夜。添加H_2O(60 mL)，且用EtOAc(60 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**I-4a**(0.8 g，產率33%)。

在氮氣下向經攪拌之**I-4a**(0.78 g，2.5 mmol)於HOAc(10 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(0.17 g，2.5 mmol)。在添加後，在氮氣下將溶液加熱至回流持續2小時。在真空中濃縮溶液，得到化合物**I-5a**(0.66 g，產率89%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

向經攪拌之**I-5a**(0.66 g，2.23 mmol)於10 mL MeOH/H_2O(v/v=5:1)中之溶液中添加氫氧化鋰(0.12 g，2.74 mmol)。在氮氣下將溶液加熱至回流持續1小時。在真空中移除MeOH且將殘餘物調節至pH=2。用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到化合物**I-4**(0.36 g，產率58%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 280。

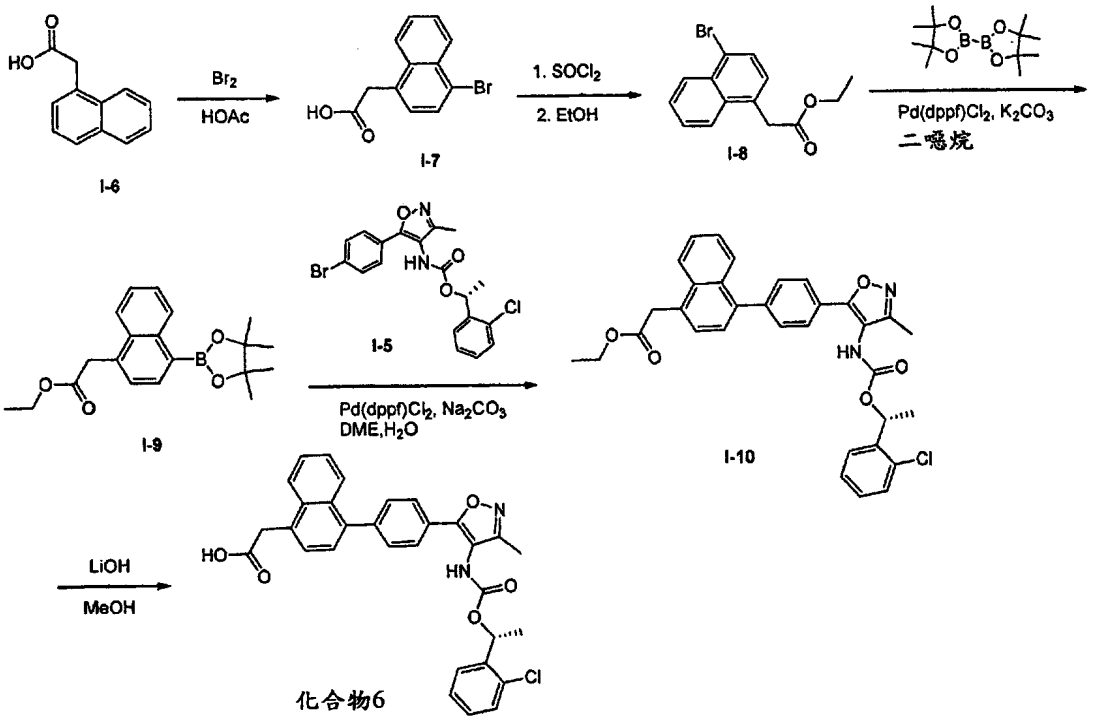
合成路線(流程I-B)



將硼烷-二甲基硫醚複合物(10 mL，100 mmol)添加至催化劑**I-2**(7.8 mL，7.8 mmol)於100 mL THF中之溶液中，隨後在室溫下在20分鐘內逐滴添加含化合物**I-1**(20 g，129 mmol)之THF(50 mL)。再攪拌反應物10分鐘，隨後用CH_3OH淬滅。過濾混合物且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=80:1)純化殘餘物，得到化合物**I-3**(8 g，產率79%，ee%為約80%)。

化合物**I-3**(1.87 g，12 mmol)、化合物**I-4**(2.82 g，10 mmol)、DPPA(3.3 g，12 mmol)及TEA(2.02 g，20 mmol)於甲苯中之混合物在90℃下攪拌3小時。混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=30:1)純化殘餘物，得到**I-5**(3 g，產率69%)。

合成路線(流程I-C)



將溴(1.46 mL，28.3 mmol)添加至化合物**I-6**(5.27 g，28.3 mmol)於25 mL HOAc中之混合物中。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。靜置隔夜後，沈澱出粗產物。自氯仿中再結晶，得到化合物**I-7**(2.8 g，產率37%)。

化合物**I-7**(2.6 g，10 mmol)及亞硫醯氯(5 mL)於EtOH(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌12小時。在真空中濃縮混合物且用EtOAc(100 mL)再次溶解，隨後有機層以水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**I-8**(2 g，產率69%)。

在N_2保護下向經攪拌之化合物**I-8**(1.8 g，6.14 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.87 g，7.37 mmol)及K_2CO_3(1.68 g，12.3 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(200 mg)，且混合物在90℃下攪拌3小時。冷卻

至室溫後，混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=50:1)純化殘餘物，得到產物**I-9**(1.2 g，產率58%)。

製備中間物I-10(化合物5)

在N_2保護下向經攪拌之化合物**I-9**(586 mg，1.72 mmol)、**I-5**(500 mg，1.15 mmol)及Na_2CO_3(244 mg，2.3 mmol)於DME/H_2O(8 mL/2 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(50 mg)，且混合物在90℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc(80 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到**I-10**(400 mg，產率61%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.07 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.86-7.88 (m, 3H), 7.44-7.59 (m, 6H), 7.22-37 (m, 4H), 6.23-6.28 (m, 1H), 4.23-4.18 (q, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44-1.68 (m, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 569.0。

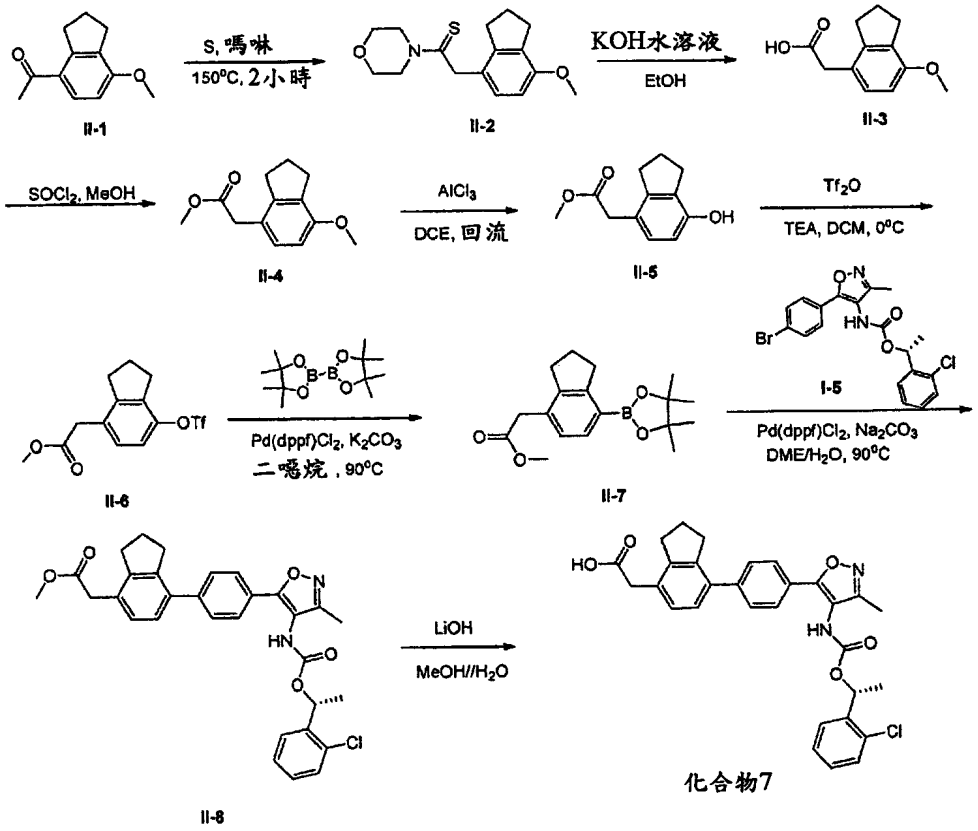
製備化合物6

I-10(285 mg，0.5 mmol)及單水合氫氧化鋰(42 mg，1 mmol)於MeOH/H_2O(6 mL，v/v=5/1)中之混合物在60℃下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，且用HCl水溶液(2 N)酸化至約pH 3，用DCM(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC及對掌性HPLC純化殘餘物，得到**化合物6** (R)異構體(85

mg，產率：30%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39-7.60 (m, 9H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.97-6.02 (q, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 541.0。

製備化合物7 *R*-異構體

合成路線(流程II)



將化合物**II-1**(1.9 g，10 mmol)、硫(0.5 g，25 mmol)及嗎啉(1.74 g，20 mmol)之混合物加熱至150℃持續2.5小時。在冰浴中冷卻後，混合物用乙醇處理60分鐘之時期。藉由抽吸過濾收集沈澱之固體且自乙醇中再結晶，得到化合物**II-2**(2.1 g，產率72%)。

化合物**II-2**(1.6 g，5.5 mmol)、50% KOH水溶液(10 mL)及EtOH(10 mL)之混合物在回流下攪拌6小時。在真空中移除EtOH，殘餘物以水(20 mL)稀釋，用甲苯洗滌。用濃鹽酸將水層調節至pH=1，隨後用DCM(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**II-3**(1.0 g，產率88%)。

製備中間物II-4

化合物**II-3**(1.0 g，4.8 mmol)及亞硫醯氯(2 mL)於MeOH(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌12小時。在真空中濃縮混合物，且用EtOAc(100 mL)再次溶解，隨後用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=70:1)純化殘餘物，得到化合物**II-4**(700 mg，產率66%)。

製備中間物II-5

將$AlCl_3$(634 mg，4.77 mmol)添加至化合物**II-4**(700 mg，3.18 mmol)於1,2-二氯乙烷(10 mL)中之溶液中，反應混合物在回流下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾倒入20 mL冰/水中，隨後用DCM(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=20:1)純化，得到化合物**II-5**(300 mg，產率46%)。

製備中間物II-6

在0℃下將Tf_2O(820 mg，3.6 mmol)添加至化合物**II-5**(0.5 g，2.8 mmol)及TEA(0.57 g，5.6 mmol)於無水

DCM(10 mL)中之溶液中。所得溶液在0℃下攪拌2小時。TLC(石油醚：EtOAc=5:1)顯示起始物質完全消耗。反應混合物以DCM(50 mL)稀釋且用水(5 mL)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=70:1)純化殘餘物，得到化合物**II-6**(300 mg，產率64%)。

製備中間物II-7

在N_2保護下向化合物**II-6**(300 mg，0.93 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(353 mg，1.39 mmol)及K_2CO_3(190 mg，1.86 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(50 mg)，且混合物在90℃下攪拌3小時。混合物以EtOAc(60 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到產物**II-7**(150 mg，產率51%)。

製備中間物II-8

在N_2保護下向化合物**II-7**(150 mg，0.47 mmol)、**I-5**(227 mg，0.52 mmol)及Na_2CO_3(100 mg，0.95 mmol)於DME(3 mL)及H_2O(0.8 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(20 mg)。混合物在90℃下攪拌3小時。用EtOAc(60 mL)稀釋後，混合物用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=2:1)純化殘餘物，得到產物**II-8**(150 mg，產率58%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 545.1。

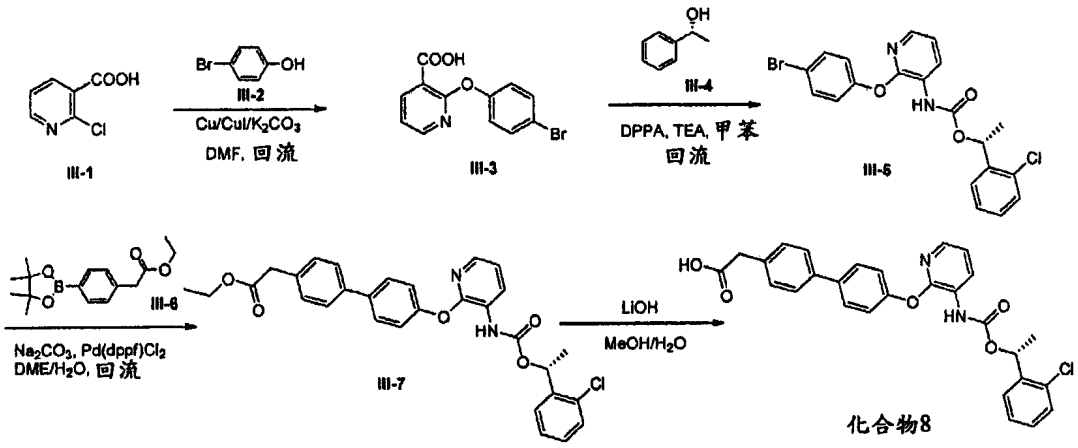
製備化合物7

化合物**II-8**(130 mg，0.24 mmol)及單水合氫氧化鋰(20

mg，0.48 mmol)於MeOH/H_2O(3 mL，v/v=5/1)中之混合物在60℃下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，隨後以HCl水溶液(2 N)酸化至pH=3，接著用DCM(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC及對掌性HPLC純化殘餘物，得到**化合物7** (R)異構體(85 mg，產率30%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.17-7.29 (m, 5H), 6.16-6.19 (q, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.98 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.00-2.09 (m, 2H),1.62 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531.1。

化合物8 R-異構體之合成

合成路線(流程III)



化合物**III-1**(5 g，31.73 mmol)、化合物**III-2**(6.63 g，38.32 mmol)、K_2CO_3 (9.69 g，70.21 mmol)、Cu(449 mg，7.01 mmol)及CuI(488 mg，2.56 mmol)於DMF(100 mL)中之混合物在氮氣下加熱至回流持續6小時。過濾並濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O(30 mL)與DCM(100 mL)之間，分

離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**III-3**(3 g，產率32%)。

化合物**III-3**(3 g，10.2 mmol)、化合物**III-4**(1.91 g，12.2 mmol)、DPPA(3.35 g，12.3 mmol)及TEA(2.06 g，20.4 mmol)於甲苯(80 mL)中之混合物在氮氣下加熱至回流持續1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O(30 mL)與DCM(100 mL)之間。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**III-5**(3.0 g，產率66%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 447。

化合物**III-5**(2.5 g，5.59 mmol)、化合物**III-6**(1.79 g，6.17 mmol)、Na_2CO_3(1.79 g，16.88 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(204 mg，0.28 mmol)於40 mL DME:H_2O(v/v=3/1)中之混合物在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮混合物，且用水(50 mL)稀釋殘餘物，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=5:1)純化殘餘物，得到化合物**III-7**(0.7 g，產率24%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531.0。

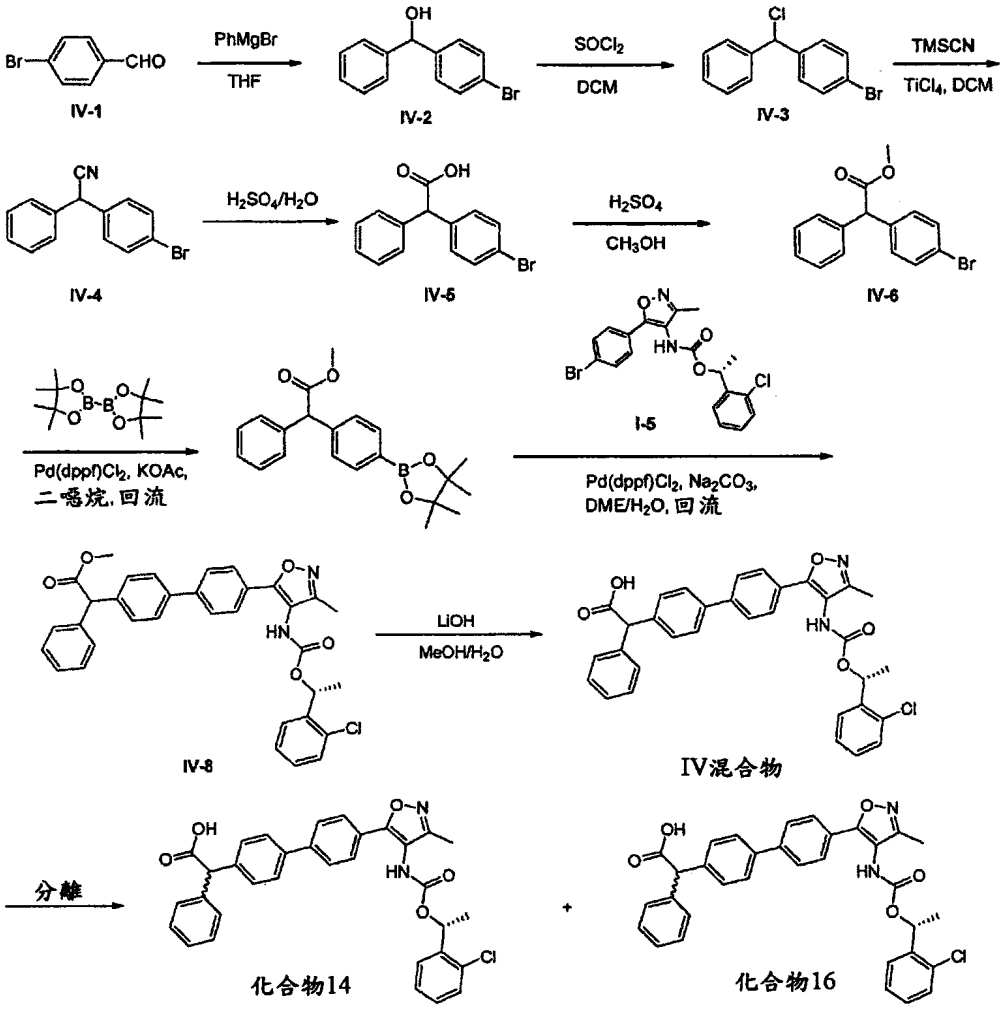
製備化合物8

在氬氣下向經攪拌之**III-7**(0.71 g，1.34 mmol)於10 mL MeOH/H_2O(v/v=5/1)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.07 g，1.67 mmol)。在添加後，將溶液在氬氣下加熱至回流持續1小時。在真空中濃縮溶液且用濃鹽酸將殘餘物調節至

pH=2。用DCM(30 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物8** (R)異構體(0.6 g，產率89%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.37 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 5H), 7.08-7.20 (m, 3H), 6.08 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 503.0。

化合物14及16之合成

合成路線(流程IV)



在0℃下在氮氣下向經攪拌之**IV-1**(20 g，108.1 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中逐滴添加溴化苯基鎂溶液(3 M於THF中，37.8 mL，113.4 mmol)。在添加後，將溶液緩慢升溫至室溫且攪拌0.5小時。用100 mL H_2O淬滅溶液。分離水層且用EtOAc(100 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**IV-2**(19 g，產率67%)。

在0℃下在氮氣下向經攪拌之**IV-2**(7.0 g，26.7 mmol)於DCM(70 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$(3.82 g，32.06 mmol)。在添加後，溶液在0℃下攪拌1小時，隨後緩慢升溫至室溫，持續攪拌1小時。添加水(50 mL)，且用DCM(50 mL×2)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1)純化殘餘物，得到化合物**IV-3**(5.6 g，產率75%)。

在0℃下在氮氣下將四氯化鈦(2 mL)逐滴添加至經攪拌之**IV-3**(5.60 g，19.89 mmol)及氯化三甲基矽烷(1.97 g，19.85 mmol)於DCM(60 mL)中之溶液中。反應混合物在0℃下攪拌2小時。溶液以40 mL H_2O淬滅，且用EtOAc(50 mL×2)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=50:1)純化殘餘物，得到化合物**IV-4**(4.46 g，產率82%)。

在0℃下在氮氣下向經攪拌之**IV-4**(4.46 g，16.39 mmol)於水(37 mL)中之溶液中逐滴添加濃H_2SO_4(37 mL)。在添加後，使溶液回流隔夜。冷卻至室溫後，混合物以水(30 mL)稀釋且用$CHCl_3$(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到化合物**IV-5**(4.7 g，產率98%)。

在0℃下向化合物**IV-5**(4.7 g，16.15 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中逐滴添加濃H_2SO_4(2 mL)。在添加後，使所得混合物回流4小時。冷卻至室溫後，混合物以水(30 mL)稀釋且用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮，得到化合物**IV-6**(4.7 g，產率95%)。

向燒瓶中裝入化合物**IV-6**(4.70 g，15.41 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(7.8 g，30.71 mmol)、KOAc(3.00 g，30.71 mmol)及100 mL二噁烷。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添加Pd(dppf)Cl_2(563 mg，0.77 mmol)。反應混合物在氮氣氛圍下在回流下攪拌4小時。冷卻至室溫後，在減壓下移除溶劑，用水(50 mL)稀釋殘餘物，且用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=50:1)純化殘餘物，得到化合物**IV-7**(5.0 g，產率75%)。

向燒瓶中裝入化合物**IV-7**(2 g，4.59 mmol)、**I-5**(1.78 g，5.06 mmol)、Na_2CO_3(1.46 g，13.77 mmol)及40 mL DME:H_2O(v/v=3:1)。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添

加$Pd(dppf)Cl_2$(168 mg，0.23 mmol)。反應混合物在氮氣氛圍下在回流下攪拌2小時。冷卻至室溫後，在減壓下移除溶劑，用水(50 mL)稀釋殘餘物，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=4:1)純化殘餘物，得到化合物**IV-8**(0.95 g，產率36%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 581.2。

製備化合物14

在氮氣下向經攪拌之化合物**IV-8**(0.95 g，1.64 mmol)於10 mL $MeOH/H_2O$(v/v=5:1)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(0.08 g，1.9 mmol)。在添加後，將溶液加熱至回流持續1小時。在減壓下移除MeOH，且用HCl水溶液(1 N)將殘餘物調節至pH=2。用DCM(20 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**IV混合物**(0.2 g，產率16%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 567.1。

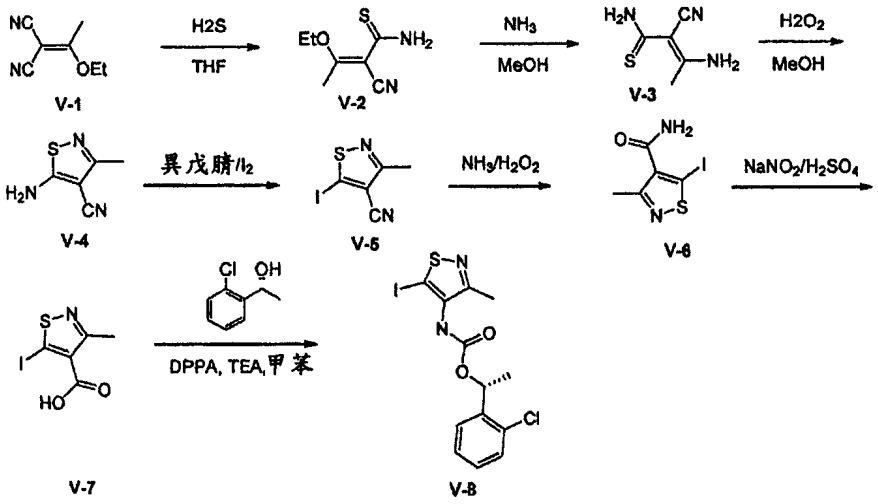
IV混合物之立體異構體之分離

藉由SFC分離0.2 g **IV混合物**，得到兩種非對映異構體**化合物14**(50 mg)及**化合物16**(132 mg)。**化合物14**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 7.64-7.77 (m, 7H), 7.23-7.45 (m, 10H), 5.96 (q, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (d, J=5.7 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 567.1。**化合物16**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 12.80 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.67-7.81 (m, 7H), 7.25-7.47 (m, 10H), 5.98 (q,

1H), 5.14 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=4.5 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 567.1。

化合物20 *R*-異構體之合成

合成路線(流程V-A)



在0℃下將H_2S氣體鼓泡至經攪拌之化合物**V-1**(50.0 g，360 mmol)及TEA(0.85 mL)於THF(1000 mL)中之溶液中。將混合物攪拌0.5小時，且藉由過濾收集沈澱之固體，得到化合物**V-2**(30 g，產率59%)。

經攪拌之**V-2**(30 g，210 mmol)於含氨之甲醇飽和溶液(500 mL)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除MeOH，將水層靜置隔夜，且收集沈澱物，得到化合物**V-3**(24 g，產率80%)。

在0℃下向經攪拌之**V-3**(2.05 g，14.53 mmol)於甲醇(90 mL)中之溶液中逐滴添加過氧化氫(30%，4.08 mL)。在添加後，使溶液回流4小時。濃縮混合物，且剩餘約30 mL溶劑。殘餘物在冰浴中冷卻。濾出結晶化產物且在真空中乾燥，得到化合物**V-4**(1 g，產率51%)。**MS (ESI)** ***m/z***

$(M+H)^+$ 140。

向經攪拌之碘(5.48 g，21.57 mmol)及異戊腈(3.36 g，28.71 mmol)於硝基甲烷(10 mL)中之溶液中添加化合物**V-4**(1.0 g，7.19 mmol)，隨後混合物在110℃下攪拌4小時。溶液用10 mL H_2O淬滅且用EtOAc(30 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**V-5**(0.84 g，產率47%)。

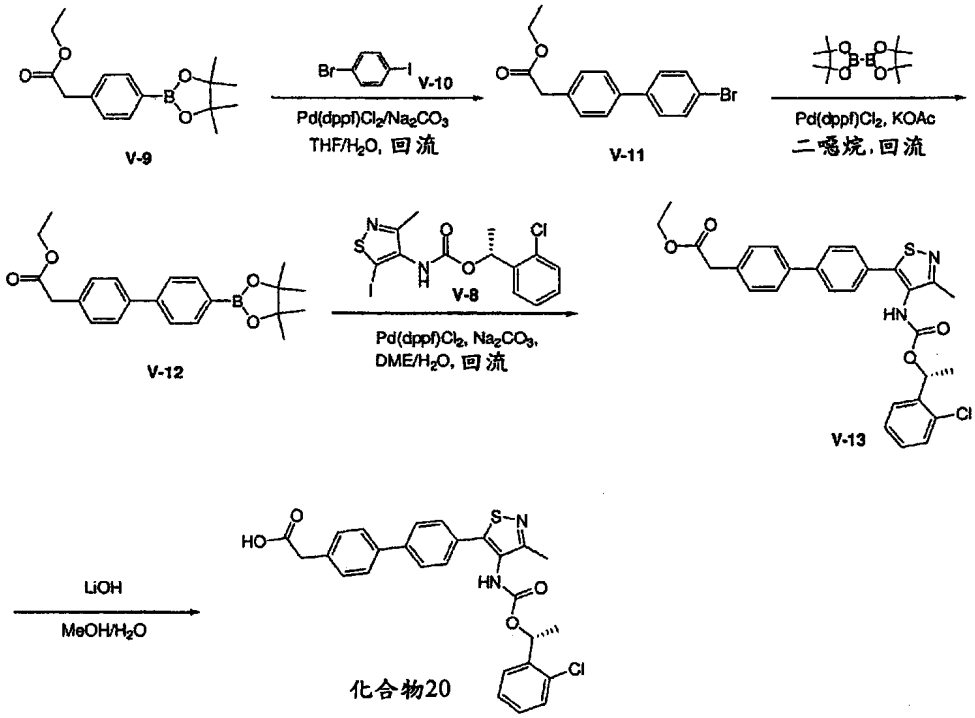
在0℃下向經攪拌之化合物**V-5**(0.84 g，3.36 mmol)於30% NH_4OH水溶液(10 mL)中之溶液中逐滴添加過氧化氫(30%，16.8 mL)，隨後混合物在回流下攪拌4小時。接著濃縮混合物，直至剩餘約10 mL溶劑。殘餘物在冰浴中冷卻，且濾出結晶化產物並在真空中乾燥，得到化合物**V-6**(0.5 g，產率56%)。

將$NaNO_2$(1.28 g，18.55 mmol)添加至化合物**V-6**(0.5 g，1.86 mmol)於濃H_2SO_4(10 mL)中之溶液中。且混合物在室溫下攪拌4小時。用50 mL氯仿稀釋溶液。分離水層且用氯仿(20 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到化合物**V-7**(0.45 g，產率89%)。

在氮氣下將化合物**V-7**(0.45 g，1.67 mmol)、(R)-1-(2-氯-苯基)-乙醇(0.31 g，2.00 mmol)、DPPA(0.55 g，2.00 mmol)及TEA(338 mg，3.34 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物加熱至回流持續1小時。濃縮後，用水(50 mL)稀釋殘餘

物，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**V-8**(0.54 g，產率88%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 422.3。

合成路線(流程V-B)



向燒瓶中裝入化合物**V-9**(4 g，13.80 mmol)、化合物**V-10**(3.90 g，13.80 mmol)、Na_2CO_3(2.92 g，27.54 mmol)及80 mL THF/H_2O(v/v=5:1)。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (504 mg，0.68 mmol)。反應混合物在氮氣氛圍下在回流下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，濃縮混合物，得到殘餘物，且將其用水(50 mL)稀釋，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1)純化殘餘物，得到化合物**V-11**(1.80 g，產率42%)。

向燒瓶中裝入化合物**V-11**(1.80 g，5.64 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(2.87 g，11.30 mmol)、KOAc(1.11 g，11.33 mmol)及50 mL二噁烷。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$(206 mg，0.28 mmol)。反應混合物在氮氣氛圍下加熱至回流持續4小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物，得到殘餘物，且將其用水(50 mL)稀釋，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1)純化殘餘物，得到化合物**V-12**(1.70 g，產率82%)。

在氮氣氛圍下將化合物**V-8**(0.55 g，1.30 mmol)、化合物**V-12**(0.48 g，1.30 mmol)、Na_2CO_3(0.28 g，2.60 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(50 mg，0.07 mmol)於15 mL DME:H_2O(v/v=3:1)中之混合物加熱至回流持續2小時。冷卻至室溫後，濃縮混合物，得到殘餘物，且將其用水(50 mL)稀釋，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=3:1)純化殘餘物，得到化合物**V-13**(0.42 g，產率36%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 534。

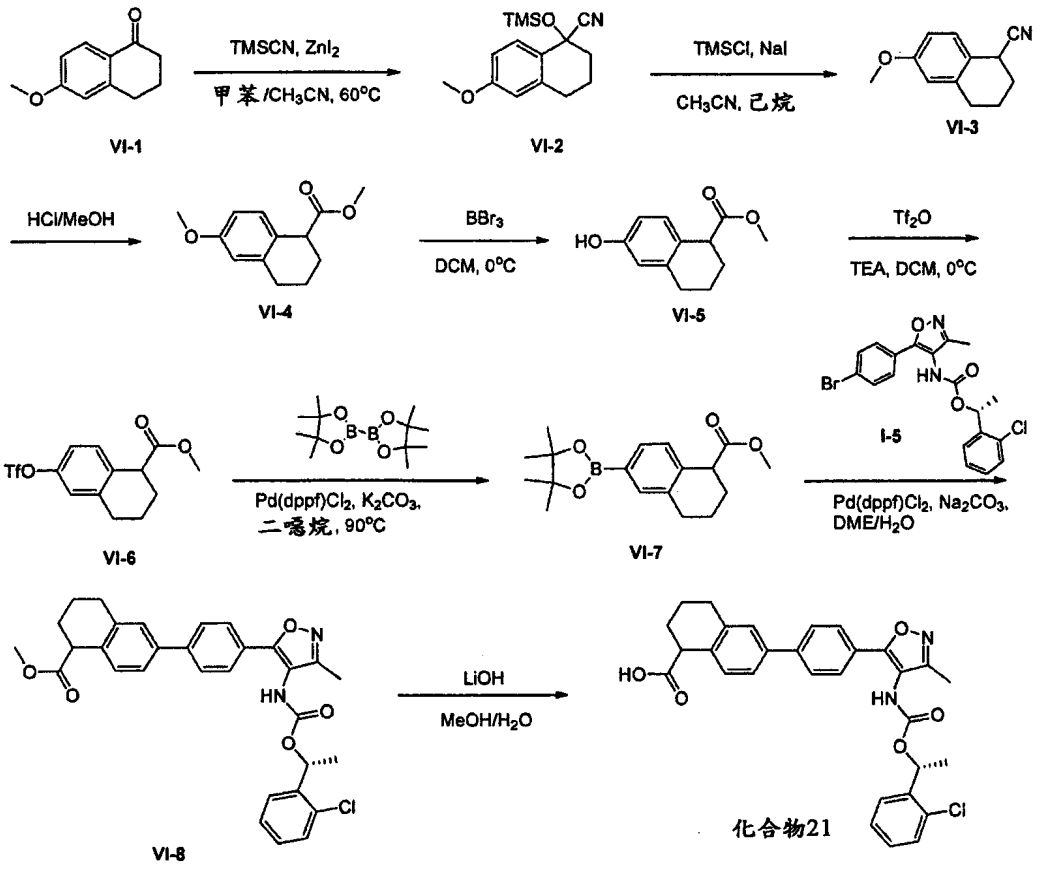
製備化合物20

向化合物**V-13**(0.42 g，0.78 mmol)於10 mL MeOH:H_2O(v/v=5:1)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(42 mg，1 mmol)。混合物在回流下攪拌1小時。在減壓下移除MeOH，且用HCl水溶液(2 N)將殘餘物調節至pH=2。用DCM(20 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，

經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物20** (R)異構體(0.04 g，產率10%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.55-7.68 (m, 8H), 7.25-7.41 (m, 5H), 6.10-6.12 (m, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.55 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 507.0。

化合物21之合成

合成路線(流程VI)



向經攪拌之化合物**VI-1**(10 g，57 mmol)及ZnI_2(0.2 g)於甲苯/CH_3CN(v/v=3:1，100 mL)中之混合物中添加TMSCN (7.3 g，73.8 mmol)。混合物在60℃下攪拌5小時。隨後用EtOAc(100 mL)稀釋混合物，分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘

物，得到產物**VI-2**(8.8 g，產率56%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 276.1。

TMSCl(19.5 g，180 mmol)及NaI(27 g，180 mmol)於CH_3CN(7.4 g，180 mmol)中之混合物在室溫下攪拌20分鐘，隨後添加化合物**VI-2**(8.25 g，30 mmol)於己烷(150 mL)中之溶液，反應混合物在室溫下攪拌1小時。接著用EtOAc(150 mL)稀釋混合物，分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=40:1)純化殘餘物，得到化合物**VI-3**(3.5 g，產率62%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.69 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64-2.78 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H)。

將化合物**VI-3**(3.5 g，18.7 mmol)於HCl/MeOH(4 N，50 mL)中之溶液回流48小時。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，且用EtOAc(100 mL)再次溶解所得殘餘物，有機層以飽和Na_2CO_3水溶液洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=50:1)純化殘餘物，得到產物**VI-4**(1.2 g，產率29%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.66-2.86 (m, 2H), 1.67-2.17 (m, 4H)。

在0℃下將BBr_3(27.5 g，11 mmol)添加至經攪拌之化合物**VI-4**(1.2 g，5.5 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中，反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。將混合物傾倒於冰上，且用

DCM(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**VI-5**(0.4 g，產率36%)。

在0℃下向化合物**VI-5**(400 mg，1.96 mmol)及TEA(594 mg，5.88 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(1.1 g，3.92 mmol)。反應混合物在0℃下攪拌30分鐘。將混合物傾倒於冰上，且用DCM(50 mL×3)萃取，合併有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到產物**VI-6**(0.35 g，產率53%)。

向燒瓶中裝入化合物**VI-6**(900 mg，2.66 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.01 g，3.99 mmol)、K_2CO_3 (730 mg，5.32 mmol)及1,4-二噁烷(10 ml)。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg)。反應混合物在氮氣氛圍下在90℃下攪拌12小時。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到產物**VI-7**(500 mg，產率59%)。

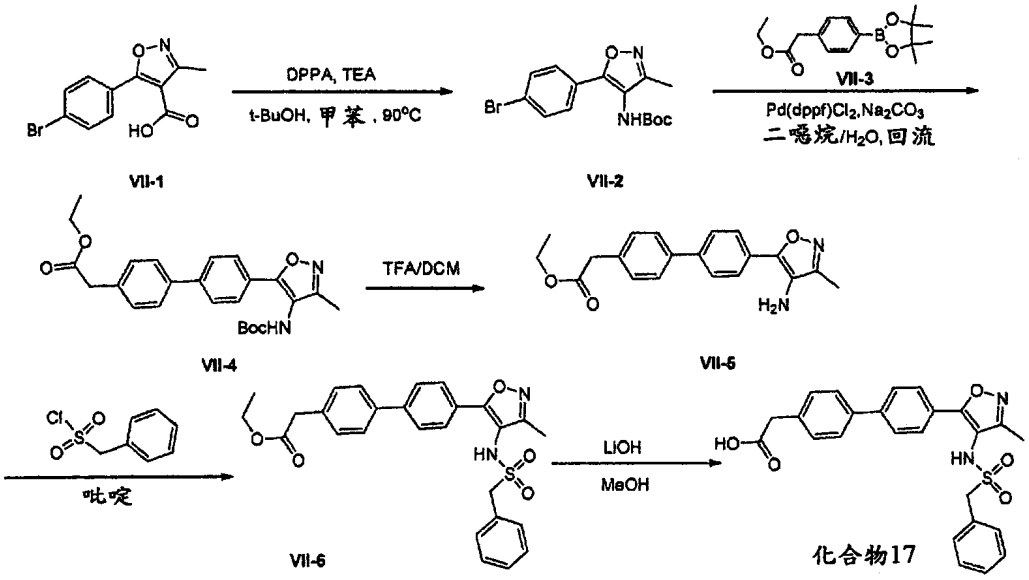
向燒瓶中裝入化合物**VI-7**(500 mg，1.58 mmol)、**I-5**(690 mg，1.58 mmol)、Na_2CO_3(335 mg，3.16 mmol)及1,4-二噁烷/H_2O(10 mL/2 mL)。燒瓶用氮氣吹掃三次，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (50 mg)。反應混合物在80℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=20:1~10:1)純化殘餘物，得到產物**VI-8**(300 mg，產率35%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 545.1。

製備化合物21

向化合物**VI-8**(300 mg，0.55 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=5:1，6 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(46 mg，1.1 mmol)。混合物在60℃下攪拌1小時，隨後將其在真空中濃縮以移除MeOH，添加HCl水溶液(2 N)以調節pH值約為3。用DCM(30 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈非對映異構體混合物形式之**化合物21**(160 mg，產率55%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.65-7.86 (m, 5H), 7.30-7.46 (m, 6H), 6.15-6.21 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.98-2.13 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531.1。

化合物17之合成

合成路線(流程VII)



將化合物**VII-1**(300 mg，1.02 mmol)溶解於15 mL甲苯

中。向所得溶液中添加DPPA(353 mg，1.28 mmol)、*t*-BuOH(95 mg，1.28 mmol)及Et_3N(216 mg，2.14 mmol)，隨後溶液在90℃下攪拌3小時。冷卻至室溫後，將混合物傾倒入水中且用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=3:1)純化殘餘物，得到化合物**VII-2**(250 mg，產率66%)。

向燒瓶中裝入化合物**VII-2**(50 mg，0.14 mmol)、化合物**VII-3**(82.4 mg，0.28 mmol)、Na_2CO_3(30 mg，0.28 mmol)、二噁烷/H_2O(12 mL，v/v=5/1)及$Pd(dppf)Cl_2$(20 mg，0.03 mmol)。用氮氣吹掃燒瓶且將混合物回流隔夜。冷卻至室溫後，混合物以水(10 mL)稀釋，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=3:1)純化殘餘物，得到化合物**VII-4**(30 mg，產率48%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.88 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.8 (brs, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (brs, 9H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 437。

向化合物**VII-4**(30 mg，0.068 mmol)於DCM(4 mL)中之溶液中添加TFA(1.0 mL)。混合物在室溫下攪拌4小時，隨後濃縮溶液。所得殘餘物以EtOAc(30 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮，得到呈淡黃色固

體狀之中間物**VII-5**(20 mg，產率86%)。

製備中間物VII-6(化合物15)

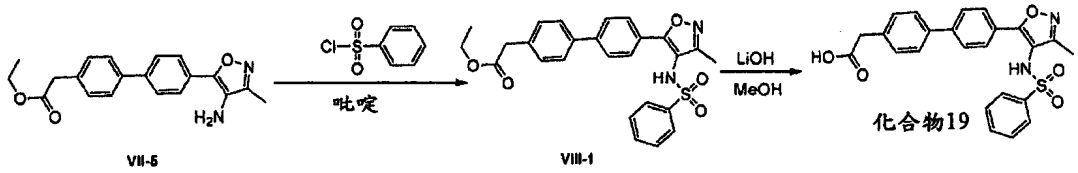
向化合物**VII-5**(35 mg，0.104 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加苯基甲烷磺醯氯(39 mg，0.208 mmol)。溶液在50℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc(30 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(石油醚：EtOAc=2:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之**VII-6**(12 mg，產率23%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.96 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 491.0。

製備化合物17

向**VII-6**(6 mg，0.01 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(2.5 mg，0.06 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以HCl水溶液(1 N)酸化至pH=3~4，且用EtOAc(10 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到**化合物17**(3.5 mg，產率62%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.65 (brs, 1H), 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35 (m, 7H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 462.9。

化合物19之合成

合成路線(流程VIII)



VII-5　　VIII-1

製備中間物VIII-1(化合物18)

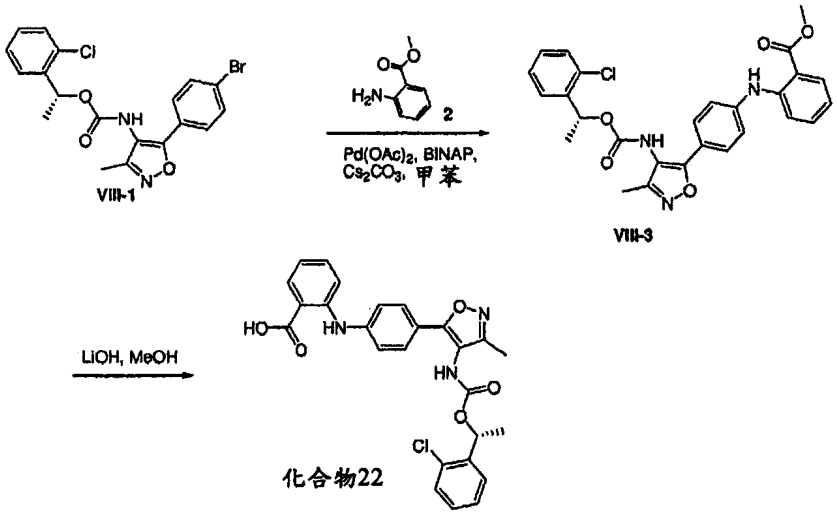
向化合物**VII-5**(30 mg，0.09 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加苯磺醯氯(31 mg，0.18 mmol)。溶液在室溫下攪拌1小時，隨後用EtOAc(30 mL)稀釋且用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**VIII-1**(14 mg，產率33%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.71 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.18 (brs, 1H), 4.20 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.29 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 477.1。

製備化合物19

化合物19之製備與**化合物17**之製備類似。獲得呈白色固體狀之**化合物19**(6.4 mg，產率76%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.69 (m, 4H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.08 (s, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 449.0。

化合物22之合成

合成路線(流程VIII)



化合物**VIII-1**(2 g，4.6 mmol)、化合物**VIII-2**(1.4 g，9.2 mmol)、$Pd(OAc)_2$ (20 mg)、BINAP(40 mg)及Cs_2CO_3(3.2 g，9.6 mmol)於甲苯中之混合物在氮氣保護下在回流下攪拌12小時。過濾混合物，且用EA稀釋濾液。有機層以水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到產物**VIII-3**(1.1 g，產率47.4%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 506。

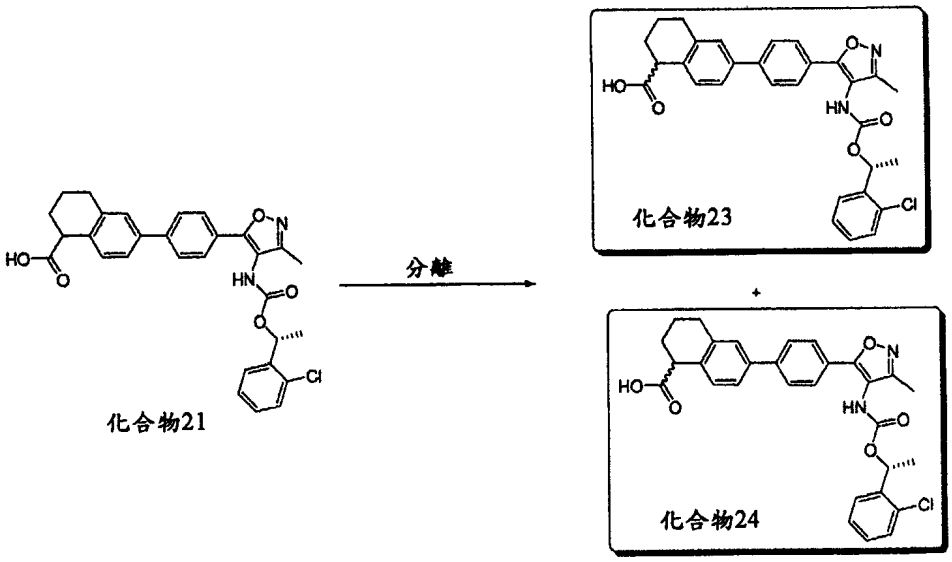
製備化合物22

化合物**VIII-3**(1 g，2 mmol)及$LiOH·H_2O$(160 mg，4 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=5:1，12 ml)中之混合物在60℃下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，添加HCl水溶液(2 N)以調節pH值至3，且用DCM(40 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物22**(400 mg，產率42%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.76 (s,

1H), 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.29-7.51 (m, 7H), 6.91 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.95-6.01 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 492.0。

化合物23及化合物24之合成

合成路線(流程IX)

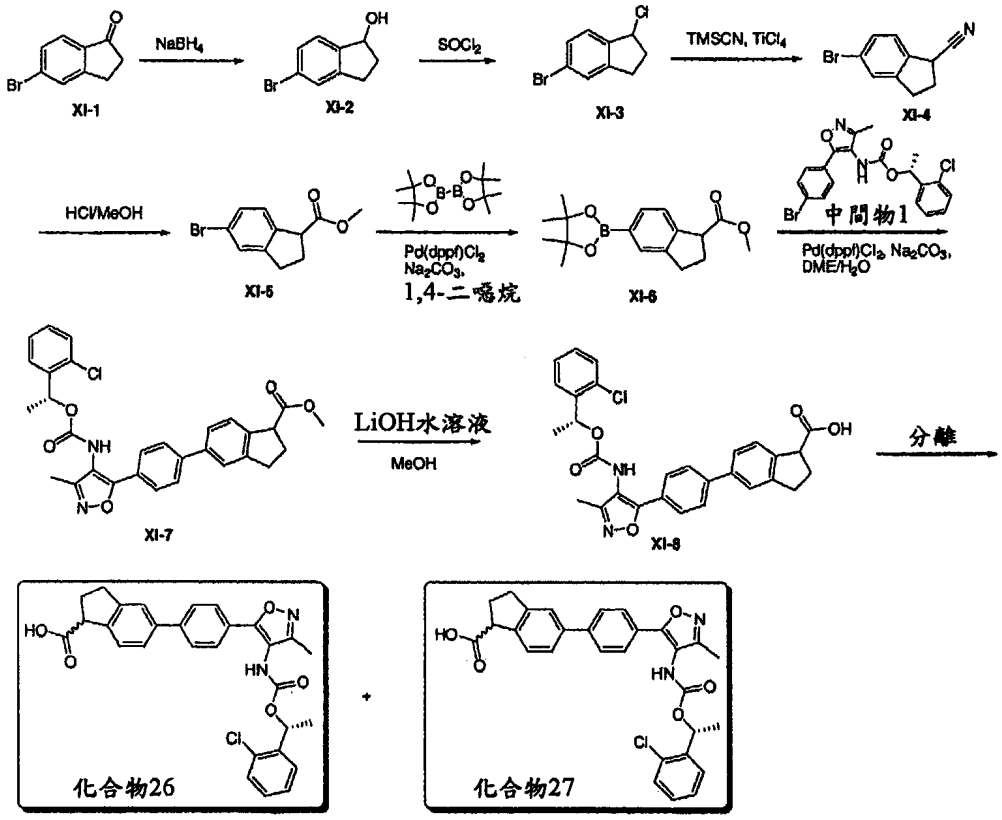


藉由SFC分離**化合物21**，得到**化合物23**及**化合物24**。**化合物23**：**^{1}H NMR** (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 6H), 6.10-6.20 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=6.3 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 531.1。**化合物24**：**^{1}H NMR** (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 6H), 6.10-6.20 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.63 (d, *J*=6.3 Hz, 3H)。

MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 531.1。

化合物26及27之合成

合成路線(流程X)



向經攪拌之化合物**XI-1**(2.5 g，11.8 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(900 mg，23.6 mmol)，混合物在室溫下攪拌30分鐘。反應物以水淬滅且用EtOAc(50 mL×3)萃取。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到所需產物**XI-2**(2.0 g，產率79%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

將$SOCl_2$(5 mL)添加至經攪拌之化合物**XI-2**(2.0 g，9.4 mmol)於無水DCM(20 mL)中之溶液中，混合物在室溫下攪拌30分鐘。在真空中濃縮混合物，得到粗產物**XI-3**(2.0 g，產率：92%)，其直接用於下一步驟。

向經攪拌之化合物**XI-3**(2.0 g，8.6 mmol)及TMSCN (1.28 g，12.9 mmol)於無水DCM(20 mL)中之混合物中添加$TiCl_4$ (1 mL)，且反應混合物在室溫下攪拌5小時。反應物以MeOH淬滅，用DCM稀釋。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到所需產物**XI-4**(1.2 g，產率61%)。

化合物**XI-4**(1.2 g，5.4 mmol)於HCl/MeOH(4M，20 mL)中之溶液在回流下攪拌12小時。在減壓下濃縮混合物，且將殘餘物再次溶解於EA中，用飽和Na_2CO_3溶液及鹽水洗滌，隨後經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到產物**XI-5**(850 mg，產率：62%)。

在N_2保護下向經攪拌之化合物**XI-5**(700 mg，2.77 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.05 g，4.15 mmol)及Na_2CO_3 (587 mg，5.54 mmol)於1,4-二噁烷(10 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(70 mg)，且混合物在90℃下攪拌12小時。用EA(100 mL)稀釋混合物。分離有機層，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=70:1)純化殘餘物，得到產物**XI-6**(500 mg，產率60%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.87-3.13 (m, 2H), 2.28-2.48 (m, 2H), 1.34 (s, 12H)。

在N_2保護下向經攪拌之化合物**XI-6**(500 mg，1.65 mmol)、中間物**XI-1**(720 mg，1.65 mmol)及Na_2CO_3(350

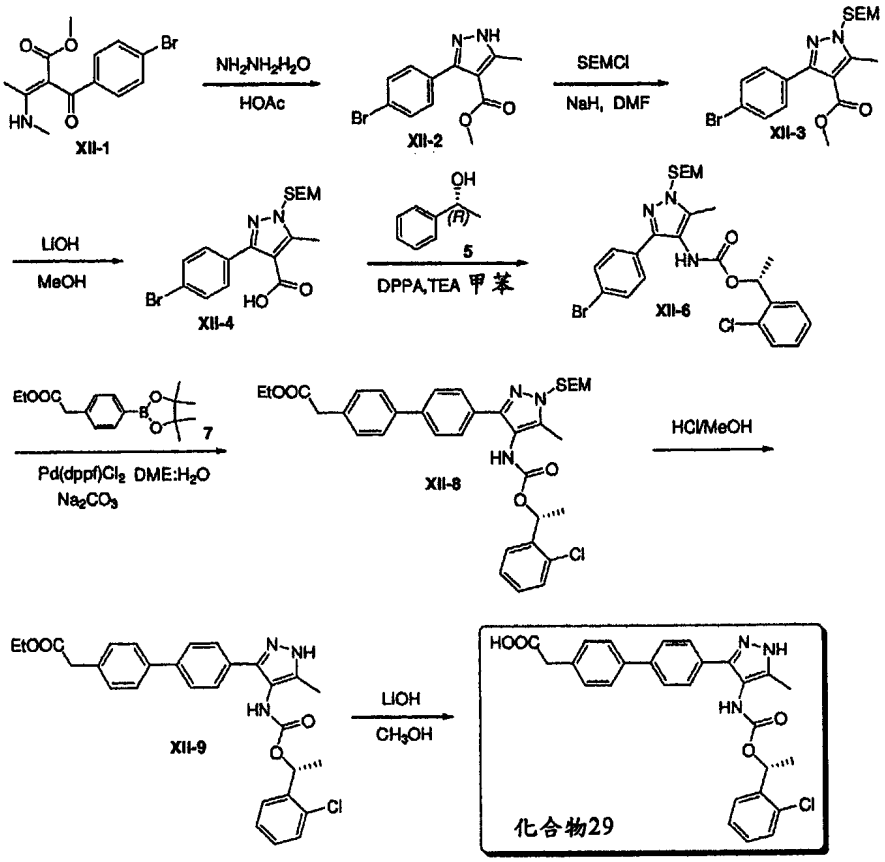
mg，3.3 mmol)於DME(10 mL)及H_2O(2 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(70 mg)，且混合物在80℃下攪拌3小時。混合物以EA(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=70:1)純化殘餘物，得到產物**XI-7**(300 mg，產率34%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 531。

製備化合物26及化合物27

化合物**XI-7**(300 mg，0.57 mmol)及LiOH(45 mg，1.1 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=5:1，6 mL)中之混合物在60℃下攪拌1小時。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，隨後添加HCl水溶液(2 N)以調節pH值約為3。混合物以DCM(30 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到所需產物**XI-8**(180 mg，產率62%)，藉由SFC分離，得到**化合物26及化合物27**。化合物26：**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.29-7.50 (m, 5H), 6.13-6.17 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 2.94-3.19 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.61 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)；**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 517.1。化合物27：**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.50 (m, 5H), 6.16-6.21 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H), 2.97-3.21 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)；**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 517.1。

化合物29之合成

合成路線(流程XII)



在氮氣保護下向經攪拌之**XII-1**(5 g，16 mmol)於HOAc(50 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(1.6 g，32 mmol)。在添加後，在氮氣下將溶液加熱至回流持續2小時。在減壓下濃縮溶液，得到化合物**XII-2**(3.9 g，產率82.9%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

在0℃下將SEM-Cl(2.92 g，17.6 mmol)逐滴添加至經攪拌之**XII-2**(4.4 g，14.96 mmol)及NaH(0.431 g，17.6 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌30分鐘後，混合物以水(20 mL)淬滅且用EA(60 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽

膠層析(PE/EA=20/1)純化殘餘物，得到化合物**XII-3**(3.3 g，產率52%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 425。

向經攪拌之**XII-3**(3.3 g，7.76 mmol)於55 mL MeOH/H_2O (v/v=5:1)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(0.62 g，14.8 mmol)。將溶液加熱至回流持續1小時。在真空中移除MeOH且將殘餘物調節至pH 3。用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**XII-4**(2 g，產率63%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 412。

在氮氣下將化合物**XII-4**(0.5 g，1.216 mmol)、化合物**XII-5**(0.178 g，1.46 mmol)、DPPA(0.4 g，1.46 mmol)及Et_3N(250 mg，2.4 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物在回流下攪拌1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM(50 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XII-6**(0.2 g，產率25%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 565.9。

在氮氣下將化合物**XII-6**(0.2 g，0.35 mmol)、化合物**XII-7**(0.12 g，0.412 mmol)、Na_2CO_3(0.38 g，1.06 mmol)及Pd(dppf)Cl_2(12 mg，0.0175 mmol)於DME/H_2O(10 mL，v/v=3:1)中之混合物加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XII-8**(90 mg，產率39%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 648.2。

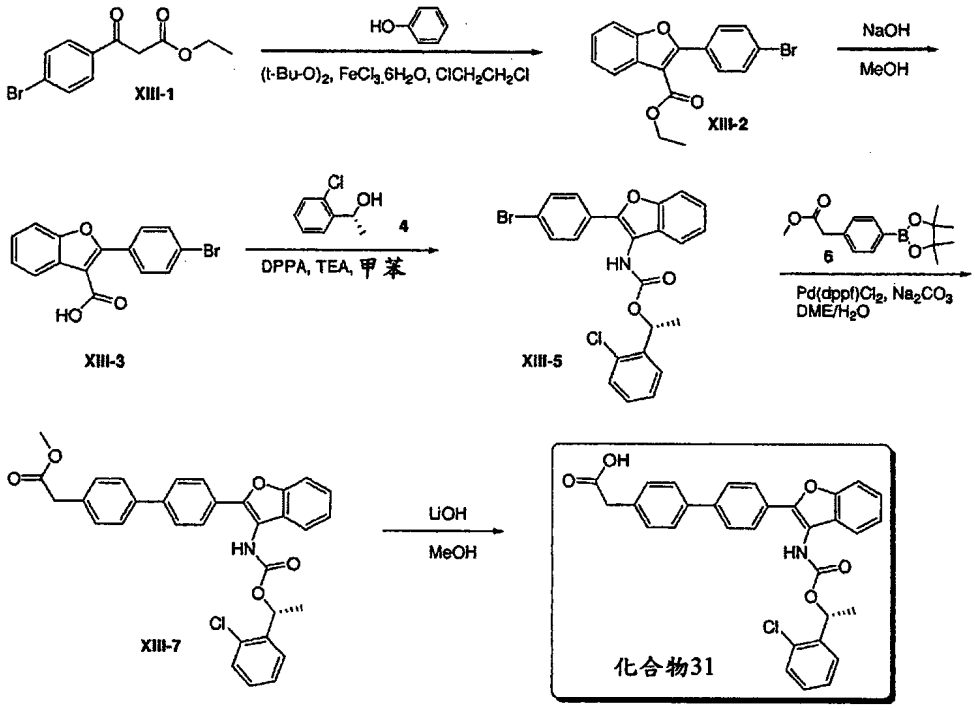
將化合物**XII-8**(300 mg，0.436)於甲醇(5 mL)中之溶液添加至HCl之甲醇溶液(4 M，2.5 mL)中且混合物在室溫下攪拌隔夜。LCMS偵測到反應完成。在減壓下濃縮反應溶液，得到呈白色固體狀之化合物**XII-9**(200 mg，84%)，其直接用於下一步驟。

製備化合物29

向經攪拌之**XII-9**(0.2 g，0.39 mmol)於10 mL MeOH/H_2O(v/v=5:1)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(20 mg，0.5 mmol)。在添加後，將溶液加熱至回流持續1小時。在真空中濃縮溶液且用濃鹽酸將殘餘物調節至pH=2。用DCM萃取水相。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物29**(35 mg，產率18.5%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.61-7.79 (m, 7H), 7.28-7.42 (m, 5H), 6.12-6.17 (q, 1H), 3.66 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 1.26 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 490.2。

化合物31之合成

合成路線(流程XIII)



在室溫下在氮氣下向經攪拌之化合物**XIII-1**(7.00 g，25.83 mmol)、苯酚(7.28 g，77.49 mmol)及$FeCl_3 \cdot 6H_2O$(698 mg，0.25 mmol)於DCE(30 mL)中之溶液中添加過氧化二第三丁基(7.55 g，51.66 mmol)。在添加後，溶液在100℃下攪拌1小時。隨後用水淬滅混合物，且分離有機層，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**XIII-2**(2.6 g，產率29%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+1)^+$ 345。

向經攪拌之化合物**XIII-2**(2.60 g，7.54 mmol)於MeOH/H_2O(v/v=5/1，50 mL)中之溶液中添加NaOH(437 mg，10.93 mmol)且所得混合物在60℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮後，用濃鹽酸將水層調節至pH 3且用EA萃取。分離有機層，乾燥且濃縮，得到化合物**XIII-3**(1.7 g，產率71%)。

MS (ESI) ***m/z*** $(M+H)^+$ 317。

在室溫下在氮氣下向經攪拌之化合物**XIII-3**(700 mg，2.21 mmol)、化合物**XIII-4**(413 mg，2.64 mmol)及DPPA(726 mg，2.64 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加TEA(446 mg，4.41 mmol)。在添加後，溶液在100℃下攪拌1小時。隨後用水淬滅混合物，且分離有機層，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**XIII-5**(776 mg，產率75%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 470。

化合物**XIII-5**(776 mg，1.65 mmol)、化合物**XIII-6**(479 g，1.65 mmol)、Na_2CO_3 (350 mg，3.30 mmol)及Pd (dppf)Cl_2 (60 mg，0.08 mmol)於DME/H_2O(v/v=4/1，20 mL)中之混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。TLC監測反應。反應完成後，將混合物傾倒入水(30 mL)中，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**XIII-7**(336 mg，產率37%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+1)^+$** 540。

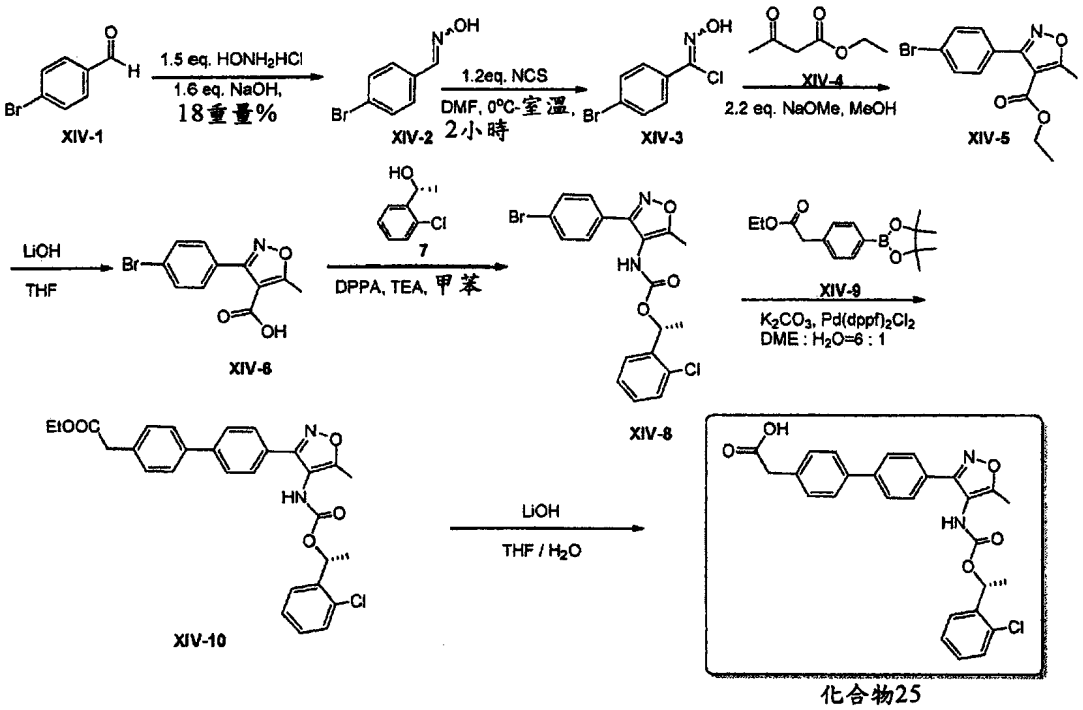
製備化合物31

向經攪拌之化合物**XIII-7**(336 g，0.61 mmol)於20 mL MeOH/H_2O(v/v=5:1)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(31 mg，0.74 mmol)。在添加後，將溶液加熱至回流持續1小時。在真空中濃縮溶液且用濃鹽酸將殘餘物調節至pH=2。用EA萃取水相。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物31**(168 mg，產率

53%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.41 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.81-7.95 (m, 2H), 7.53-7.78 (m, 6H), 7.28-7.51 (m, 8H), 6.06 (q, 4H), 3.65 (s, 2H), 1.61 (d, *J*=5.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 526.1。

化合物25之合成

合成路線(流程XIV)



向化合物**XIV-1**(9.2 g，50 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(5.17 g，75 mmol)，接著添加氫氧化鈉溶液(20 g，18重量%)。反應混合物在30℃下攪拌2小時。將反應混合物傾倒入冰水中。藉由過濾收集白色固體，得到粗化合物**XIV-2**(9.7 g，產率97%)。

在15℃下向化合物**XIV-2**(2.0 g，10 mmol)於二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加數份NCS(1.6 g，12 mmol)。反應混合物緩慢升溫至室溫持續2小時。將反應混合物傾倒

入冰水中，且藉由過濾收集固體。將固體溶解於EtOAc(50 mL)中，用鹽水洗滌且濃縮，得到粗化合物**XIV-3**(2.1 g，產率90%)。

在0-10℃下向化合物**XIV-4**(1.5 g，1.0 mmol)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加化合物**XIV-3**(2.1 g，9.0 mmol)，接著添加甲醇鈉(540 mg，10.0 mmol)。反應混合物緩慢升溫至室溫。將混合物攪拌10分鐘，隨後添加甲醇鈉(540 mg，10.0 mmol)。在添加後，反應混合物在25℃下攪拌30分鐘。將反應混合物傾倒入冰水中，且用3 N HCl溶液中和至pH=5.0。藉由過濾收集固體，得到粗化合物**XIV-5**(2.2 g，產率79%)。

向化合物**XIV-5**(620 mg，2 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加水(10 mL)及氫氧化鈉(400 mg，10 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF。水相以冰水稀釋且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為3。藉由過濾收集白色固體，得到粗化合物**XIV-6**(500 mg，產率89%)。

向化合物**XIV-6**(0.98 g，3.48 mmol)於無水甲苯(30 mL)中之溶液中添加醇**XIV-7**(816 mg，5.22 mmol)、三乙胺(1.0 mL)及DPPA(1.15 g，4.18 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EA稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到產物**XIV-8**(1.1 g，產率73%)。

在N_2保護下向經攪拌之化合物**XIV-8**(242 mg，0.55

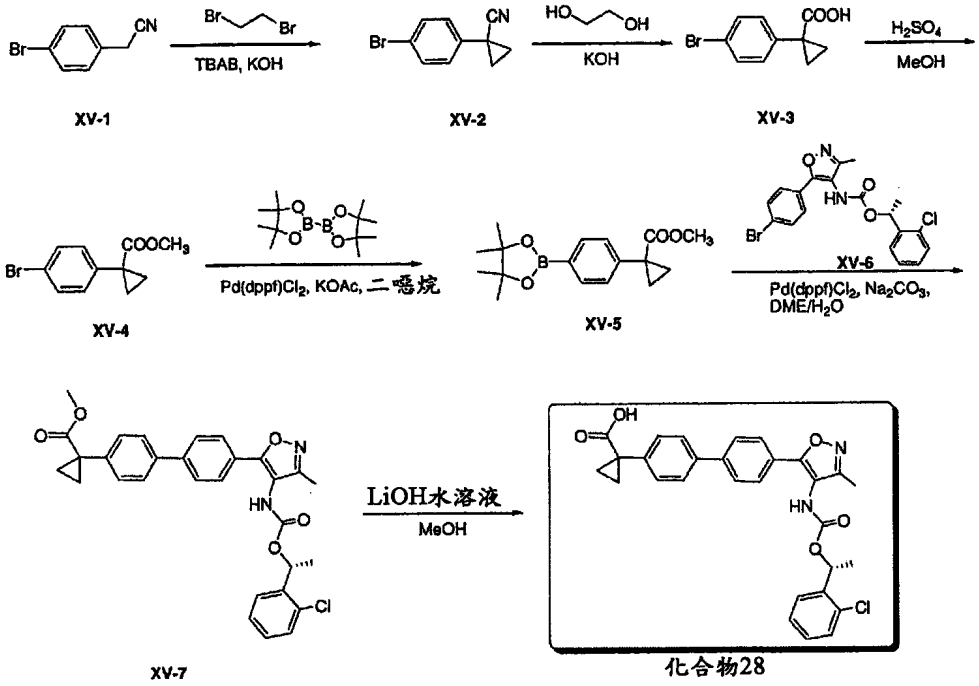
mmol)、化合物**XIV-9**(200 mg，0.69 mmol)及K_2CO_3(100 mg，0.72 mmol)於二噁烷(15 ml)及H_2O(3 ml)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2 (62 mg)及PPh_3(20 mg)。反應混合物在90℃下攪拌3小時。混合物以EA稀釋，用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到產物**XIV-10**(60 mg，產率：21%)。

製備化合物25

向化合物**XIV-10**(90 mg，0.17 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加水(10 mL)及$LiOH·H_2O$(150 mg，3.57 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用HCl水溶液(3 N)中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，將殘餘物冷凍乾燥且藉由製備型HPLC純化，得到**化合物25**(40 mg，產率47%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 7.73-7.36 (m, 12H), 5.95 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 491.2。

化合物28之合成

合成路線(流程XV)



在室溫下將化合物**XV-1**(20 g，102.56 mmol)添加至KOH(57.43 g，1.02 mol)於水(85 mL)及甲苯(280 mL)中之溶液中。添加TBAB (4.03 g，10.3 mmol)及1,2-二溴乙烷(23.14 g，123.08 mmol)且將溶液加熱至65℃隔夜。藉由TLC監測反應。用稀鹽酸洗滌有機層2次，乾燥且蒸發，得到化合物**XV-2**(8 g，產率35%)。

將化合物**XV-2**(7.5 g，33.78 mmol)、KOH(7.6 g，135 mmol)及乙二醇(50 mL)之混合物加熱至160℃持續6小時。將混合物冷卻至室溫，添加水(200 mL)且用HCl水溶液(2 N)將混合物酸化至pH=3~4以沈澱出產物。藉由過濾收集產物，得到化合物**XV-3**(5.6 g，產率69%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 240。

向化合物**XV-3**(7 g，29 mmol)於甲醇(80 mL)中之溶液中逐滴添加硫酸(30 mL)。在添加後，將混合物加熱至65℃持續4小時。將混合物冷卻至室溫且用CH_2Cl_2(200 mL)稀釋，用水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到化合物**XV-4**(6.5 g，產率88%)。

向化合物**XV-4**(5.5 g，21.65 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(11 g，43.3 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.5 g，催化量)。混合物用氮氣吹掃5分鐘且加熱至90℃隔夜。冷卻至室溫後，混合物以水(200 mL)稀釋且用EtOAc(150 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到化合物**XV-5**(5.5 g，產率84%)。

向燒瓶中裝入化合物**XV-5**(1 g，3.3 mmol)、化合物**XV-6**(1.44 g，3.3 mmol)及Na_2CO_3(0.7 g，6.6 mmol)。向其中添加DME(100 mL)及水(20 mL)。用氮氣吹掃混合物，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$(120 mg)。所得混合物在氮氣下在90℃下攪拌隔夜。將反應物冷卻降至室溫且傾倒入冰水中。在0℃下用HCl水溶液(2 N)中和水相。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**XV-7**(0.5 g，產率57%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531。

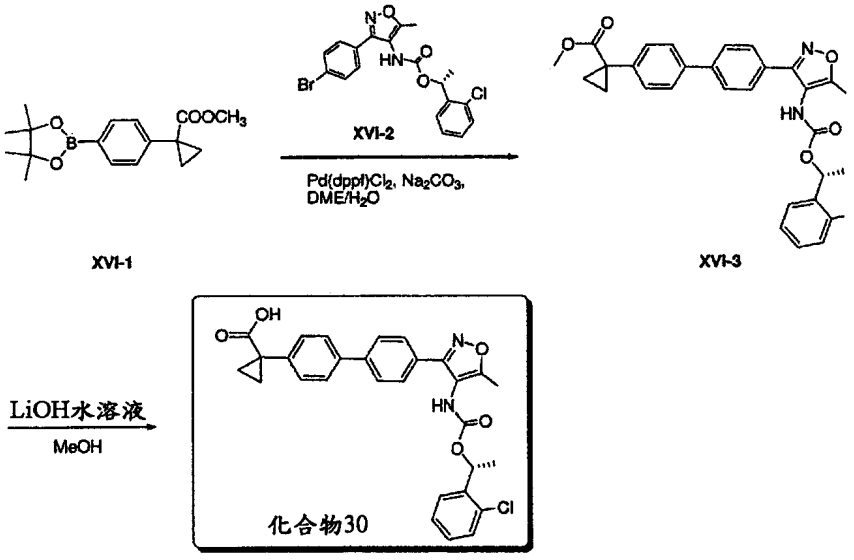
製備化合物28

向化合物**XV-7**(1 g，1.88 mmol)於甲醇(100 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(250 mg，5.95 mmol)及水(100 mL)。反

應混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物以移除甲醇，水層以1 N HCl酸化至pH=4~5且用EtOAc(100 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物28**(256 mg，產率26%)。**^{1}H NMR:** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 7.81~7.77 (m, 4H), 7.63~7.61 (m, 3H), 7.53~7.50 (m, 2H), 7.43~7.39 (m, 3H), 6.02~5.99 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.38~1.37 (m, 2H), 1.01~0.98 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.2。

化合物30之合成

合成路線(流程XVI)



如**化合物28**中所述製備中間物**XVI-2**。

向燒瓶中裝入化合物**XVI-1**(0.4 g，1.33 mmol)、化合物**XVI-2**(0.58 g，1.33 mmol)、Na_2CO_3(0.28 g，2.66 mmol)、DME(60 mL)及水(12 mL)。用氮氣吹掃混合物，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$(50 mg)。所得混合物在氮氣下在90℃下攪拌隔

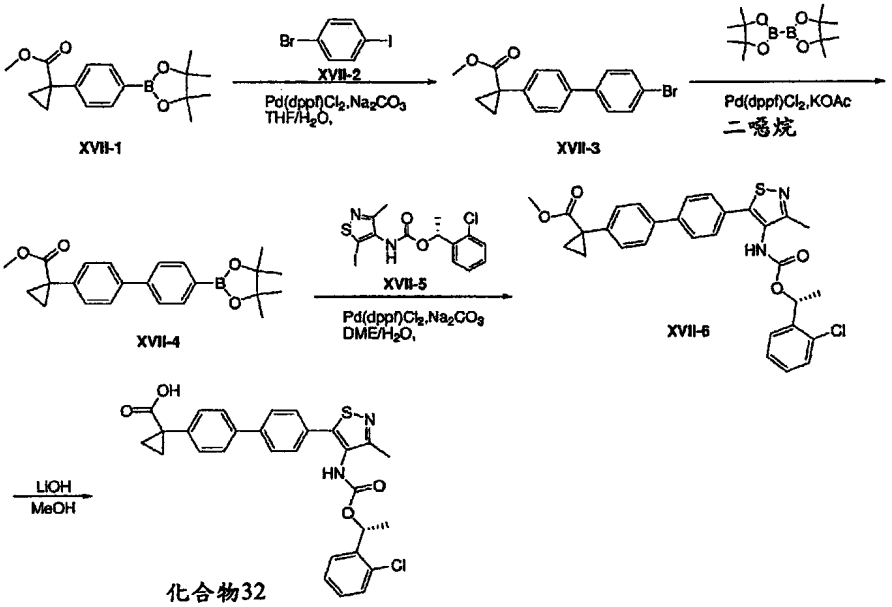
夜。將反應物冷卻降至室溫且傾倒入冰水中。在0℃下用HCl水溶液(2 N)中和水相。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化殘餘物，得到化合物**XVI-3**(0.228 g，產率53%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531.1。

製備化合物30

向化合物**XVI-3**(0.4 g，0.75 mmol)於甲醇(80 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(90 mg，2.14 mmol)及水(80 mL)。反應物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物以移除甲醇，水層以1 N HCl酸化至pH=4~5且用EtOAc(80 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物30**(178 mg，產率46%)。**^{1}H NMR:** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 7.79~7.77 (m, 4H), 7.62~7.61 (m, 3H), 7.34~7.32 (m, 5H), 5.93~5.92 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.49~1.44 (m, 5H), 1.16~1.15 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.1。

化合物32之合成

合成路線(流程XVII)



向化合物**XVII-1**(2.0 g，6.62 mmol)於THF/H_2O(60 mL，5:1)中之溶液中添加Na_2CO_3(1.403 g，13.24 mmol)、化合物**XVII-2**(2.05 g，7.28 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(484 mg，0.66 mmol)。用氮氣吹掃混合物且隨後在回流下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫，用水稀釋，用EtOAc(100 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由矽膠管柱(PE/EA 100:1→40:1)純化殘餘物，得到化合物**XVII-3**(1.0 g，產率46%)。

向化合物**XVII-3**(440 mg，1.33 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加KOAc(260 mg，2.66 mmol)、化合物**XVII-13**(676 mg，2.66 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(97 mg，0.13 mmol)。用氮氣吹掃混合物且混合物在回流下加熱隔夜。冷卻至室溫後，濃縮混合物，用水(40 mL)稀釋，且用EtOAc(100

mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物**XVII-4**(380 mg，產率76%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 378.9。

向化合物**XVII-4**(300 mg，0.79 mmol)於DME/H_2O(20 mL，v/v=3/1)中之溶液中添加Na_2CO_3(167 mg，1.58 mmol)、化合物**XVII-5**(334 mg，0.79 mmol)、Pd(dppf)Cl_2(58 mg，0.08 mmol)。用氮氣吹掃混合物且混合物在回流下加熱隔夜。冷卻至室溫後，濃縮混合物，用水(30 mL)稀釋，且用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**XVII-6**(120 mg，產率28%)。

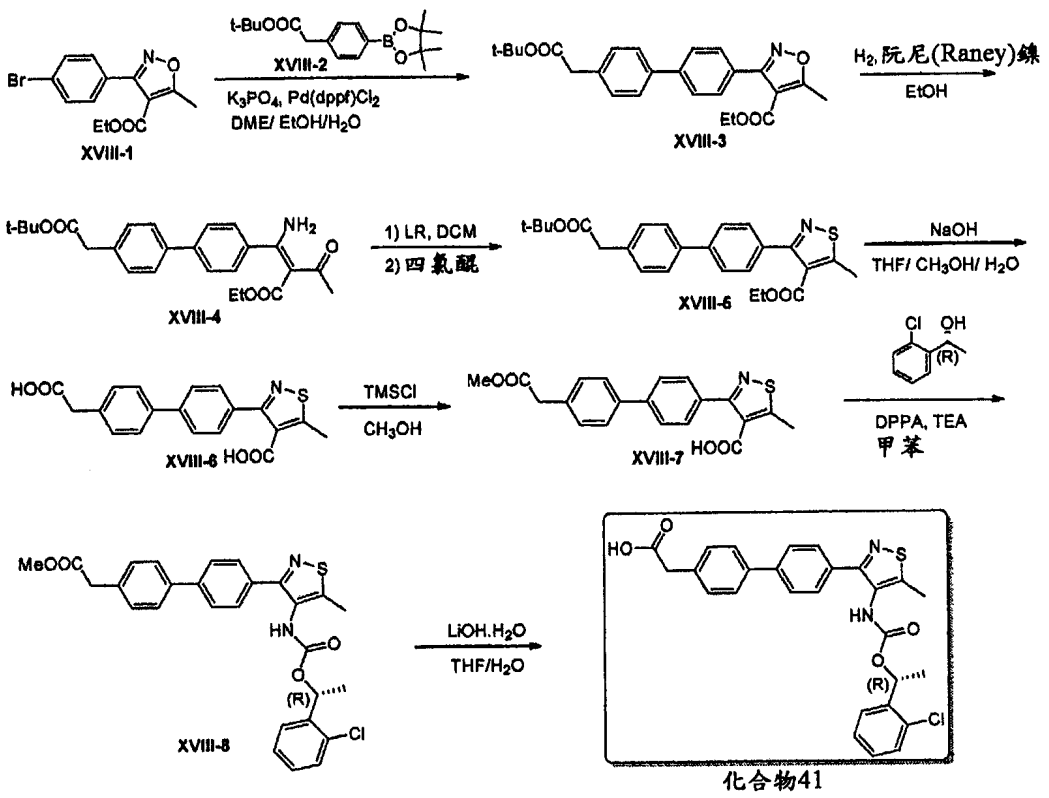
製備化合物32

將化合物**XVII-6**(240 mg，0.438 mmol)及LiOH·H_2O(147 mg，3.5 mmol)添加至20 mL MeOH/H_2O(v:v=4:1)中。混合物在40℃下攪拌隔夜。濃縮混合物，用水稀釋，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=3~4，且用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=1:4)純化殘餘物，得到**化合物32**(122 mg，產率52%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.39 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 5H), 7.53-76.82 (m, 5H), 5.60-5.95 (q, 1H), 32.26 (s, 3H), 1.53-1.47 (m, 4H),1.20-1.18 (m, 3H)。**MS**

(ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 533.1。

化合物41之合成

合成路線(流程XVIII)



向經攪拌之化合物**VXIII-1**(2.0 g，6.47 mmol)、化合物**VXIII-2**(4.32 g，13.6 mmol)及K_3PO_4(1.65 g，7.76 mmol)於二甲氧基乙烷(30 mL)、乙醇(10 mL)及H_2O(4 ml)之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(530 mg)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃持續5小時。混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**VXIII-3**(1.9 g，產率：70%)。

向化合物**XVIII-3**(1.9 g，4.5 mmol)於乙醇(35 mL)中之溶液中添加阮尼鎳(0.5 g)。用氫氣吹洗反應混合物且在室

溫下攪拌3小時。過濾反應混合物且濃縮，得到粗化合物**XVIII-4**(1.9 g，產率99%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XVIII-4**(1.72 g，4.1 mmol)於無水DCM(30 mL)中之溶液中添加勞森氏試劑(lawesson's reagent)(1.64 g，4.1 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後添加四氯醌(1.0 g，4.1 mmol)。將反應混合物再攪拌一天。混合物以冰水稀釋，用DCM(50 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XVIII-5**(700 mg，產率39%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 437.5。

向化合物**XVIII-5**(530 mg，1.2 mmol)於THF/CH_3OH(18 mL/18 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉溶液(18 mL，1 N)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0。濃縮混合物以移除溶劑THF及甲醇，隨後用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物**XVIII-6**(376 mg，產率：76%)，其直接用於下一步驟。

在0℃下向化合物**XVIII-6**(376 mg，1.06 mmol)於無水甲醇(20 mL)中之溶液中添加三甲基氯矽烷(92 μL，1.06 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。藉由添加冰水淬滅反應混合物且用10%氫氧化鈉溶液中和至pH=8.0。濃縮混合物以移除溶劑甲醇，隨後用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物**XVIII-7**(321 mg，產率：82.5%)。

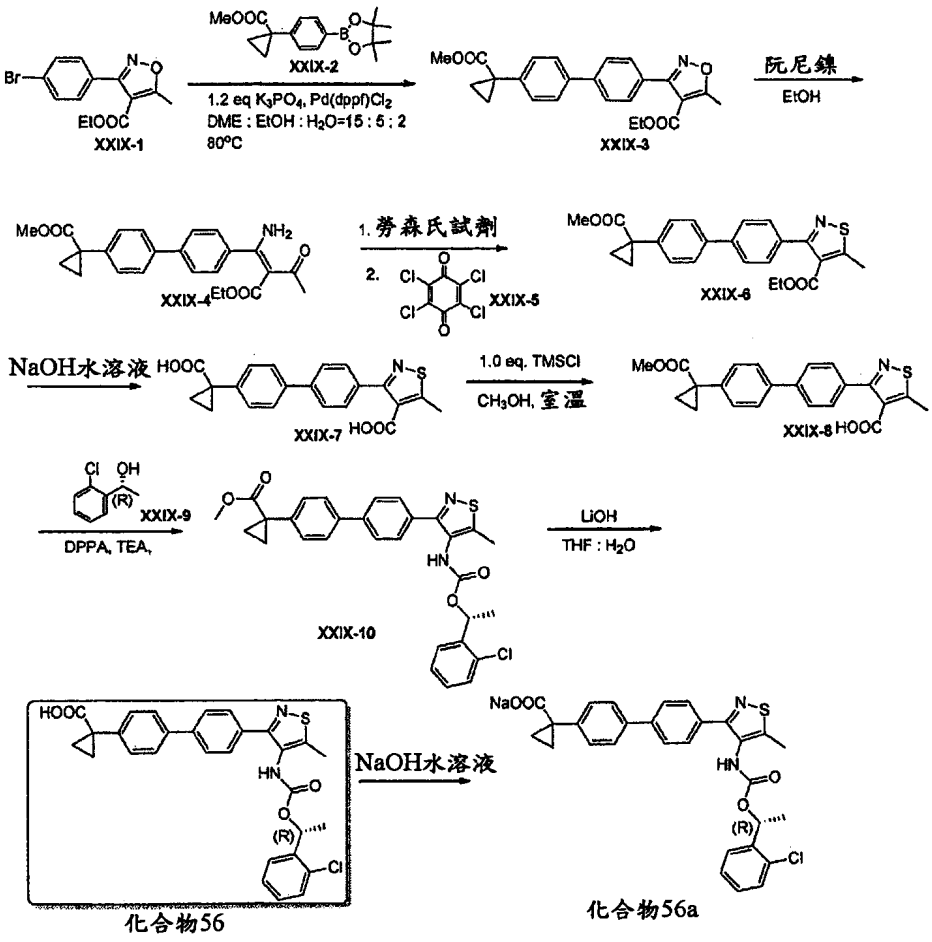
向化合物**XVIII-7**(321 mg，0.87 mmol)於無水甲苯(20 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-(2-氯苯基)乙醇(407 mg，2.61 mmol)、三乙胺(0.6 mL)及DPPA(288 mg，1.05 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌3小時。混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=20:1)純化殘餘物，得到化合物**XVIII-8**(110 g，產率：72.8%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 521.0。

製備化合物41

向化合物**XVIII-8**(110 mg，0.21 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加水(5 mL)及單水合氫氧化鋰(45 mg，1.06 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=5.0。用EtOAc(50 mL)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物41**(50 mg，產率：46.7%)。**^{1}H NMR** (CD_3CN 400 MHz) δ 7.58-7.80 (m, 7H), 7.43-7.30 (m, 6H), 6.03-6.05 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=4.6 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 507.0。

化合物56之合成

合成路線(流程XXIX)



以**化合物41**之合成中所述之程序類似地製備**化合物56**。

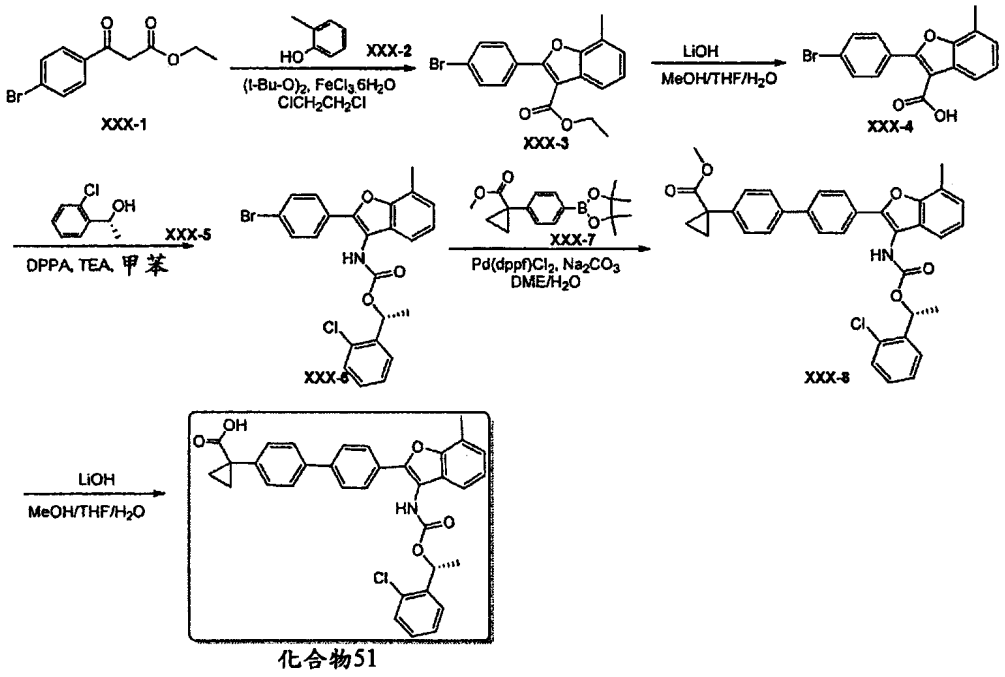
化合物56：^{1}**H NMR** (甲醇-d_4 400 MHz) δ 7.56-7.84 (m, 6H), 7.10-7.47 (m, 6H), 6.11 (q, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.23 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 533.1。

與**化合物41a**類似地製備**化合物56a**。**化合物46a**：^{1}H DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.79-7.81 (m, 2H), 7.65-7.66 (m, 2NMR (H), 7.31-7.52 (m, 8H), 5.98 (q, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (br, 3H), 1.29 (br, 2H), 0.75 (br, 2H)。MS (ESI) m/z

$(M+H)^+$ 533.1。

化合物51之合成

合成路線(流程XXX)

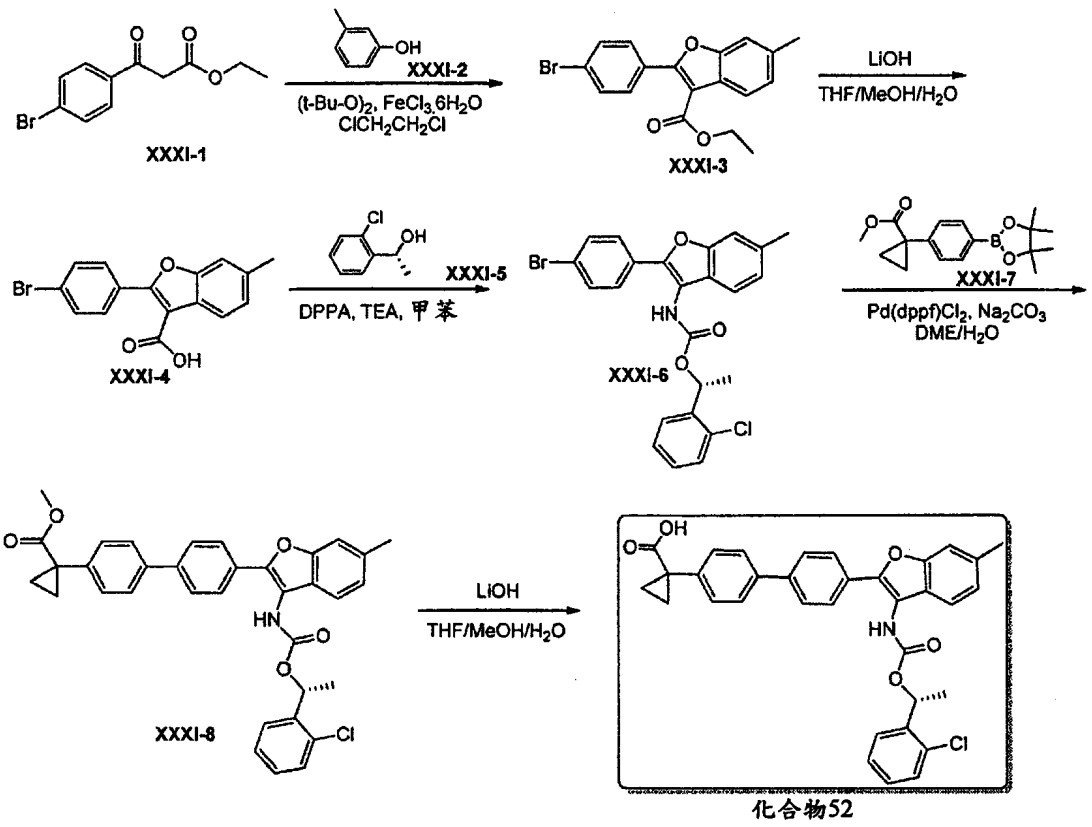


以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物51**。

化合物51：**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 8.01 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 5H), 7.15-7.49 (m, 8H), 7.22 (s, 1H), 6.15 (t, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.57-1.60 (m, 5H) 1.20-1.25 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 566.1。

化合物52之合成

合成路線(流程XXXI)

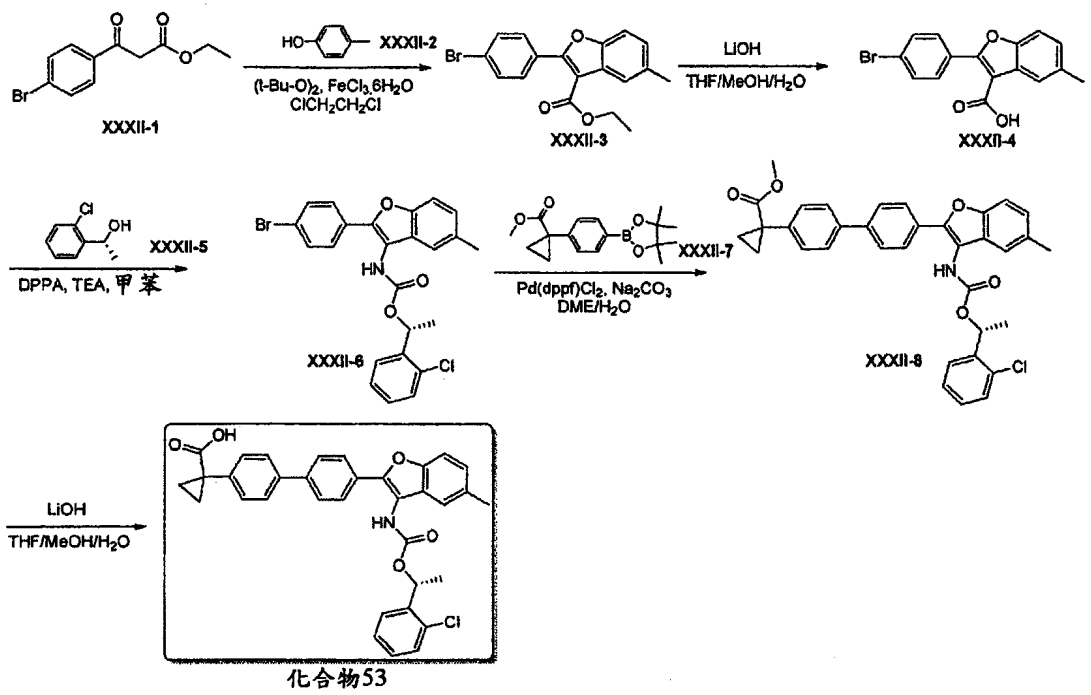


以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物52**。

化合物52：^{1}**H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.95 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 4H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.21 (q, *J*=7.6 Hz, 1H), 1.60-1.67 (m, 5H), 1.23-1.24 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 566.2。

化合物53之合成

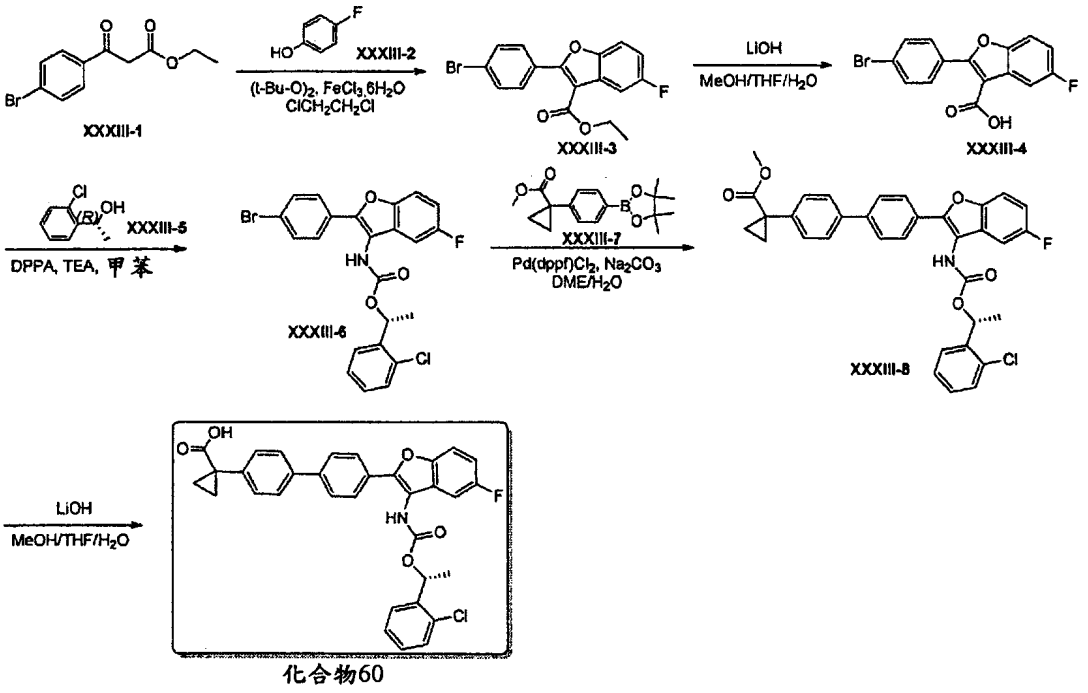
合成路線(流程XXXII)



以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物53**。**化合物53**：^{1}**H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.96-7.98 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.36-7.49 (m, 6H), 7.12-7.21 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.60-1.67 (m, 5H), 1.23-1.24 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 566.3。與**化合物31a**類似地製備**化合物53a**。^{1}**H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.62 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 6.25 (q, J=9.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.20-1.21 (m, 2H), 0.70-0.71 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 566.1。

化合物60之合成

合成路線(流程XXXIII)

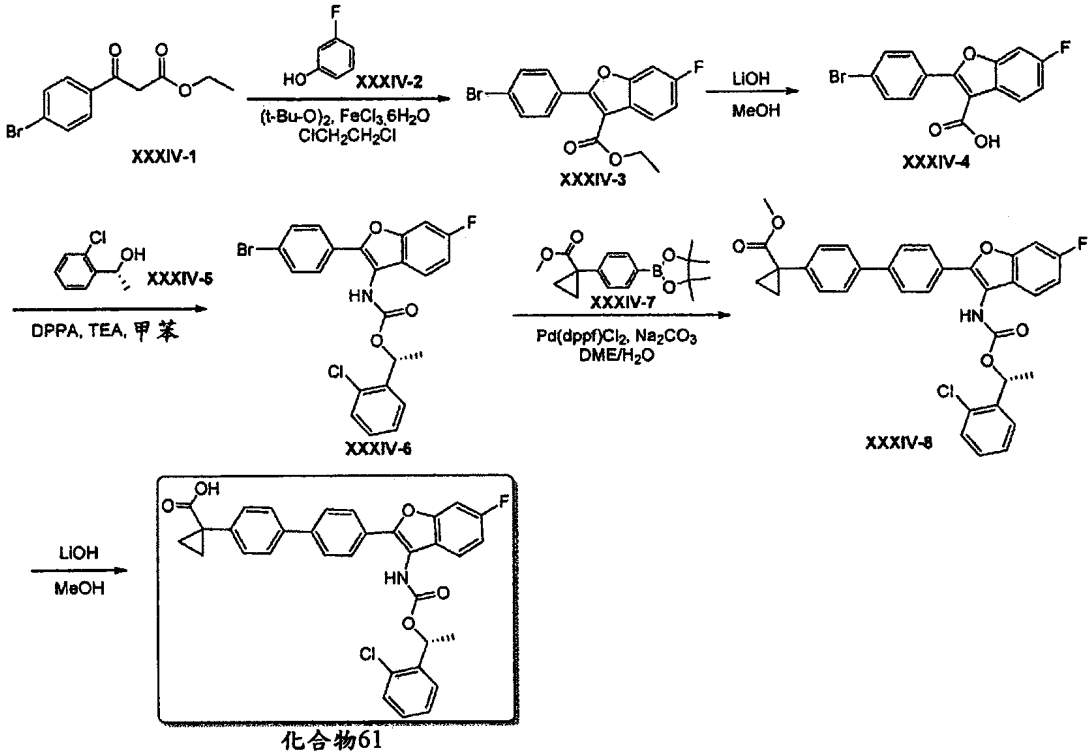


以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物60**。

化合物60：^{1}**H NMR** (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9.68 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.47-7.50 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 5H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.00-6.02 (q, 1H), 1.56 (d, *J*=4.2 Hz ,3H), 1.44-1.47 (q, 2H), 1.15-1.20 (q, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 570.1。

化合物61之合成

合成路線(流程XXXIV)

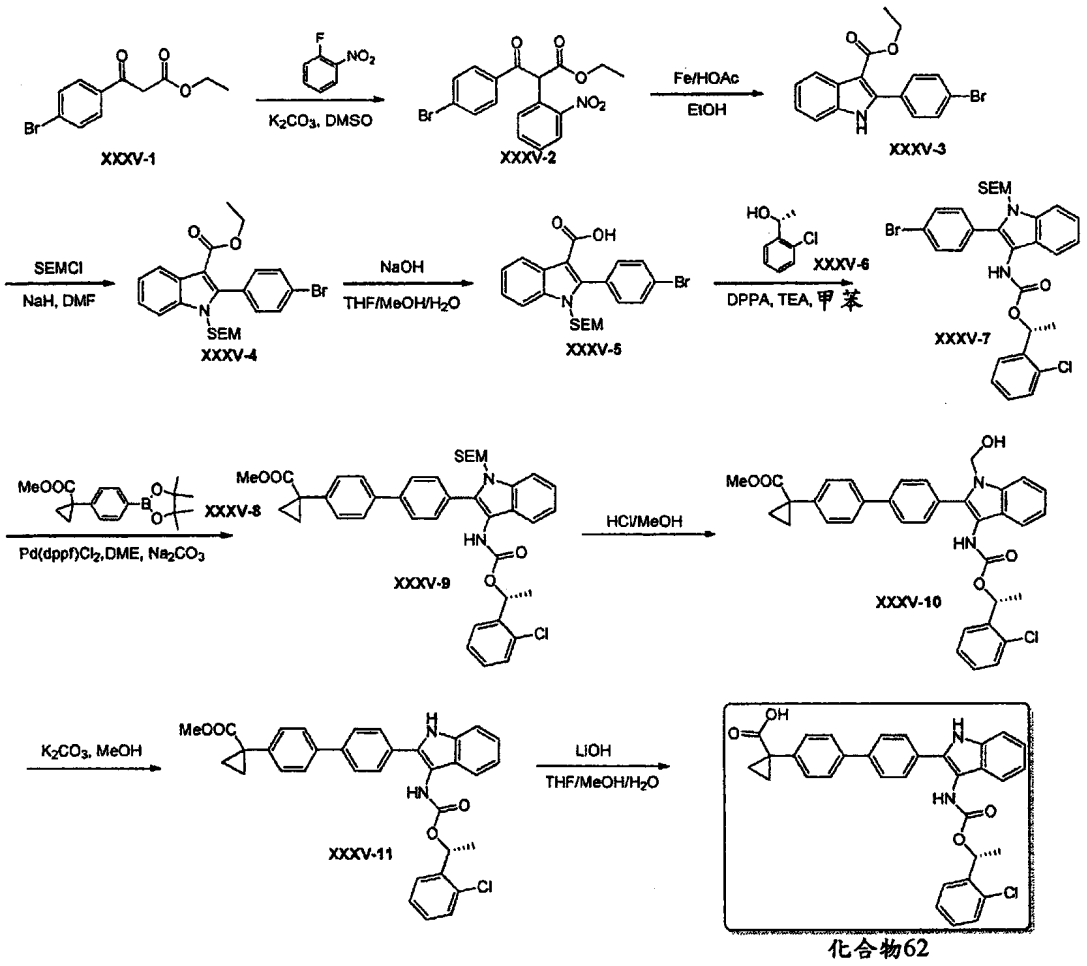


以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物61**。

化合物61：^{1}**H NMR** (DMSO-*d*6, 400 MHz): δ 9.71 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 6H), 7.41-7.48 (m, 6H), 7.16-7.39 (m, 1H), 6.01-6.02 (q, 1H), 1.56-1.57 (d, *J*=5.6 Hz, 3H) 1.45-1.48 (m, 2H), 1.15-1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 570.2。

化合物62之合成

合成路線(流程XXXV)



向經攪拌之1-氟-2-硝基-苯(3.1 g，22.13 mmol)於DMSO(25 mL)中之溶液中添加化合物**XXXV-1**(4.0 g，14.75 mmol)及K_2CO_3(4.1 g，29.5 mmol)。隨後混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒入水中且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取，經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且在真空中濃縮，得到化合物**XXXV-2**(6.1 g，粗產率105%)，其係直接使用。

將Fe粉(4.5 g，81.1 mmol)添加至化合物**XXXV-2**(6.10 g，14.7 mmol)於乙酸(96 mL)與乙醇(120 mL)之混合物中

之溶液中。將混合物置於經預加熱(100℃)油浴中且在此溫度下攪拌隔夜。混合物經由矽藻土過濾且濃縮濾液。使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層以飽和$NaHCO_3$溶液、鹽水洗滌，乾燥且濃縮。所得固體以第三丁基甲醚洗滌並乾燥，得到化合物**XXXV-3**(2.4 g，產率47%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 343.7。

在0℃下在氮氣下向經攪拌之化合物**XXXV-3**(2.4 g，6.97 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中依次添加NaH(0.34 g，8.37 mmol)及SEMCl(1.3 g，7.66 mmol)。在添加後，混合物在室溫下在氮氣下攪拌2小時。將混合物傾倒入冰水中且用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：PE/EA=30/1)純化殘餘物，得到化合物**XXXV-4**(3.3 g，產率100%)。

向經攪拌之**XXXV-4**(3.3 g，7.38 mmol)於15 mL MeOH/THF/H_2O(v/v=1:1:1)中之溶液中添加氫氧化鈉(1.2 g，30.00 mmol)。將溶液加熱至80℃持續20小時。在真空中移除溶劑且所得固體以PE洗滌，隨後用1 N HCl水溶液處理且用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到化合物**XXXV-5**(3.0 g，產率97%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 448.1。

化合物**XXXV-5**(1.60 g，3.36 mmol)、化合物**XXXV-6**(0.63 g，4.03 mmol)、DPPA(1.11 g，4.03 mmol)及Et_3N(0.94 mL，6.72 mmol)於甲苯(20 mL)中之混合物在氮氣下

加熱至回流持續2小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O與DCM之間。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚/EtOAc=10/1)純化殘餘物，得到化合物**XXXV-7**(1.1 g，產率55%)。

化合物**XXXV-7**(0.7 g，1.17 mmol)、化合物**XXXV-8**(0.42 g，1.40 mmol)、Na_2CO_3(0.25 g，2.34 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(42 mg，0.06 mmol)於DME/H_2O(8 mL，v/v=3:1)中之混合物在氮氣下加熱至回流持續2小時。冷卻後，混合物經由矽藻土過濾且使濾液分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取水層。經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(溶離劑：石油醚/乙酸乙酯=5/1)純化殘餘物，得到化合物**XXXV-9**(0.27 g，產率33%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+Na)^+$** 717.3。

向經攪拌之**XXXV-9**(0.25 g，0.36 mmol)於2 mL MeOH中之溶液中添加含HCl之MeOH溶液(4 N，2 mL)。將混合物加熱至40℃且攪拌4小時。將水及乙酸乙酯添加至混合物中。分離有機層且用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取水層。經合併之有機層以水、飽和$NaHCO_3$水溶液、鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。過濾後，在真空中濃縮濾液，得到呈粗產物形式之化合物**XXXV-10**(0.25 g，粗產率117%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

在0℃下向經攪拌之**XXXV-10**(0.2 g，0.34 mmol)於5 mL MeOH中之溶液中添加K_2CO_3(0.3 g，2.2 mmol)。混合物在

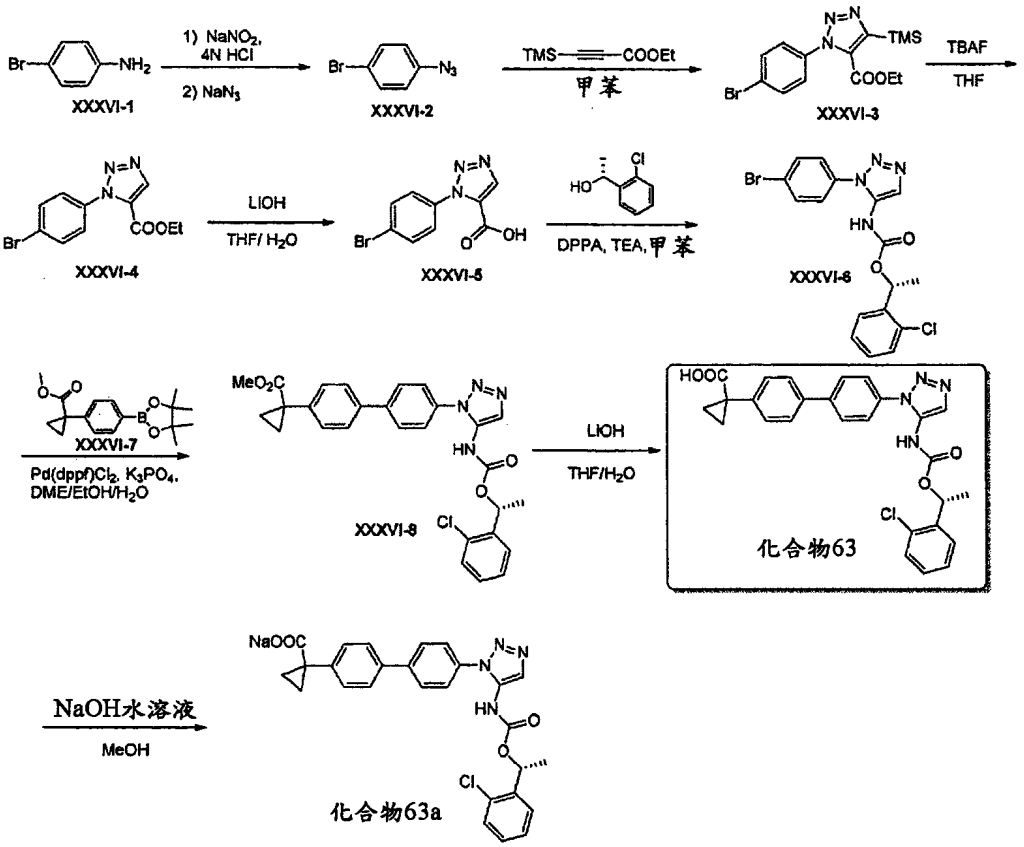
室溫下攪拌10分鐘。混合物以H_2O處理且用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**XXXV-11**(0.11 g，產率47%)。

製備化合物62

化合物**XXXV-11**(100 mg，0.18 mmol)及單水合氫氧化鋰(30 mg，0.71 mmol)於MeOH/THF/H_2O(5 mL，v/v/v=1/1/1)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物以移除MeOH及THF，隨後用HCl水溶液(2 N)酸化至pH=3，接著用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物62**(20 mg，產率21%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz): δ 11.21 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.34-7.49 (m, 8H), 7.14 (t, *J*=7.6 Hz, 1H),7.02 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.04 (q, *J*=6 Hz, 1H), 1.50-1.53 (m, 5H), 1.19-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 551.1。

化合物63之合成

合成路線(流程XXXVI)



在0℃下向化合物**XXXVI-1**(8.55 g，50 mmol)於4 N鹽酸鹽溶液(60 mL)中之溶液中逐滴添加含$NaNO_2$(3.8 g，55 mmol)之水(10 mL)。在添加後，將混合物攪拌30分鐘，隨後逐份添加NaN_3(3.9 g，60 mmol)。反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌1小時。用MTBE(50 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**XXXVI-2**(10 g，產率：100%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XXXVI-2**(1.97 g，10 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加3-(三甲基矽烷基)丙炔酸乙酯(1.7 g，10

mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且在回流下攪拌隔夜。隨後濃縮反應混合物，得到粗化合物**XXXVI-3**(3.67 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XXXVI-3**(3.67 g，10 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加TABF(3.9 g，15 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌4小時。TLC分析顯示反應將完成。濃縮反應混合物，藉由管柱層析(PE:EA=15:1)純化殘餘物，得到化合物**XXXVI-4**(1.98 g，產率67%)。

向化合物**XXXVI-4**(2.0 g，6.7 mmol)於THF/H_2O(30 mL/10 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.43 g，33.9 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物**XXXVI-5**(1.8 g，粗物質)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XXXVI-5**(1.8 g，6.7 mmol)於無水甲苯(50 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-(2-氯苯基)乙醇(1.58 g，10.1 mmol)、三乙胺(2.0 mL)及DPPA(2.2 g，8.1 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=15:1)純化殘餘物，得到化合物**XXXVI-6**(1.9 g，產率：67.6%)。**^{1}H NMR** (CD_3CN, 400 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.46-7.32 (m, 5H), 6.08 (m, 1H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

向經攪拌之化合物**XXXVI-6**(630 mg，1.5 mmol)、化合物**XXXVI-7**(5.21 g，1.65 mmol)及K_3PO_4(382 mg，1.8 mmol)於二甲氧基乙烷(30 ml)、乙醇(10 mL)及H_2O(4 ml)中之混合物中添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(200 mg)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃持續5小時。混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=15:1)純化殘餘物，得到化合物**XXXVI-8**(0.5 g，產率：62.9%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.0。

製備化合物63

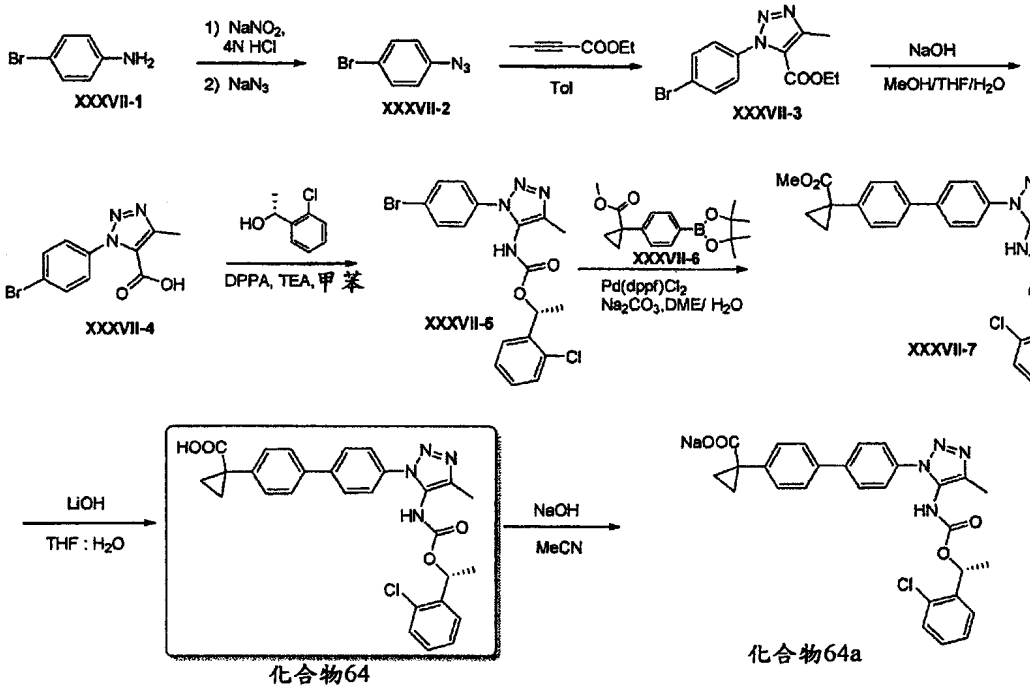
向化合物**XXXVI-8**(454 mg，0.88 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加水(10 mL)及單水合氫氧化鋰(180 mg，4.5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由TLC(PE:EA=1:1)純化殘餘物，得到**化合物63**(200 mg，產率：45.2%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 503.1。

製備化合物63a

在0℃下向化合物**63**(75 mg，0.15 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加0.1 N氫氧化鈉溶液(1.5 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後凍乾，得到**化合物63a**(78 mg，產率：100%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.75-7.83 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 1.41 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.33 (br, 2H), 0.94 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 503.1。

化合物64之合成

合成路線(流程XXXVII)



在0℃下向化合物**XXXVII-1**(8.55 g，50 mmol)於4 N鹽酸鹽溶液(60 mL)中之溶液中逐滴添加含$NaNO_2$(3.8 g，55 mmol)之水(10 mL)。在添加後，將混合物攪拌30分鐘，隨後逐份添加NaN_3(3.9 g，60 mmol)。反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌1小時。用MTBE(50 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗產物**XXXVII-2**(10 g，產率：100%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XXXVII-2**(1.0 g，5.05 mmol)於甲苯(20 mL)中之溶液中添加丁-2-炔酸乙酯(0.7 mL，6.06 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至回流隔夜。濃縮反應混合物，且藉由管柱層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物

XXXVII-3(400 mg，產率：32%)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 309.9。

向化合物**XXXVII-3**(1.33 g，4.29 mmol)於MeOH/THF/H_2O(10 mL/10 mL/10 mL)中之溶液中添加NaOH(0.86 g，21.45 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0。用EtOAc(40 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物**XXXVII-4**(1.15 g，產率：96%)，其直接用於下一步驟。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 281.9。

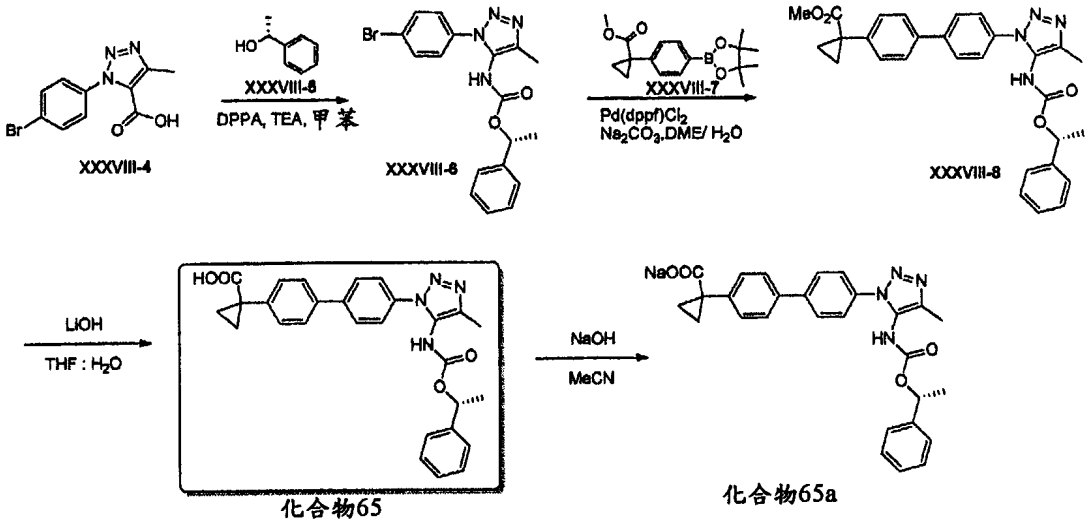
向化合物**XXXVII-4**(0.4 g，1.42 mmol)於無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加(R)-1-(2-氯苯基)乙醇(287 mg，1.84 mmol)、三乙胺(287 mg)及DPPA(0.51 g，1.84 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XXXVII-5**(370 mg，產率：60%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 435.0。

向經攪拌之化合物**XXXVII-5**(370 mg，0.85 mmol)、化合物**XXXVII-6**(308 mg，1.02 mmol)及Na_2CO_3(190 mg，1.79 mmol)於DME(9 mL)及H_2O(3 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(62 mg，0.085 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃隔夜。混合物以EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XXXVII-7**(200 mg，產率：44%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 531.2。

以**化合物63**之合成中所述之程序類似地製備**化合物64**。**化合物64**：**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 517.2。以**化合物63a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物64a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 9.99 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31-7.43 (m, 6H), 5.91 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (br, 3H), 1.23 (br, 2H), 0.75 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 517.1。

化合物65之合成

合成路線(流程XXXVIII)



藉由與中間物**XXXVII-4**之合成(流程XXXVII)中所述相同之合成方法來製備中間物**XXXVIII-4**。

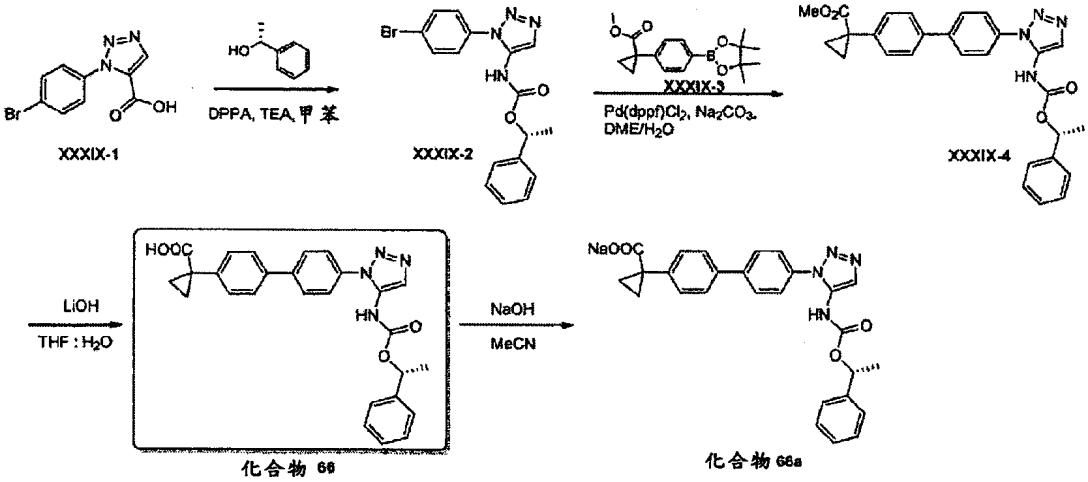
與**化合物64**之合成中所述之程序類似地製備**化合物65**。**化合物65**：**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 483.2。

以**化合物64a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物65a**。**化合物65a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.73 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.24-7.35 m, 7H), 5.65 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.37 (br, 3H), 1.19 (br, 2H), 0.69 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 483.2。

化合物66之合成

合成路線(流程XXXIX)

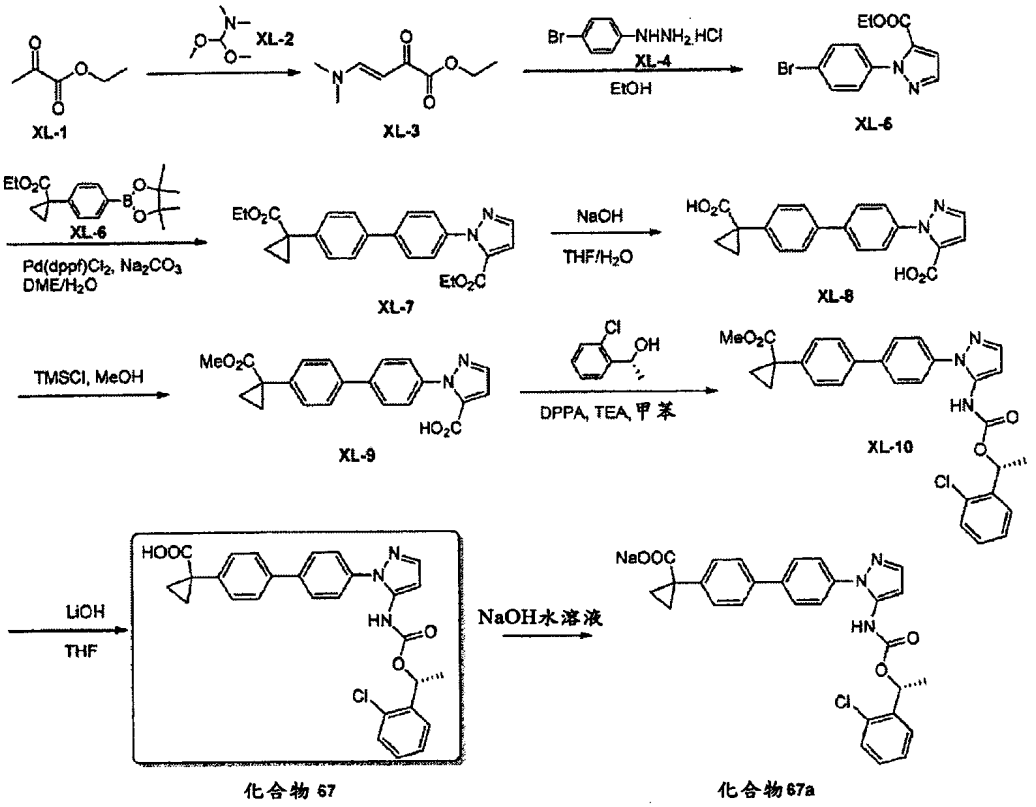


以**化合物63**之合成中所述之程序類似地製備**化合物66**。**化合物66**：**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

以**化合物63a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物66a**。**化合物66a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.59-7.78 (m, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 3H), 7.22-7.31 (m, 5H), 5.69 (q, 1H), 1.40 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.84 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

化合物67之合成

合成路線(流程XL)



化合物**XL-1**(20 g，0.17 mol)與化合物**XL-2**(20.6 g，0.17 mol)之混合物在90℃下攪拌2小時。濃縮混合物，得到粗化合物**XL-3**(26 g，產率90%)，其直接用於下一步驟。

將化合物**XL-3**(2.19 g，12.8 mmol)於EtOH(10 mL)中之溶液添加至化合物**XL-4**(2.86 g，12.8 mmol)於EtOH(60 mL)中之溶液中。混合物在室溫下攪拌24小時。濃縮混合物，以EtOAc稀釋，用水洗滌，乾燥且藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化，得到化合物**XL-5**(0.5 g，產率13.2%)。

向經攪拌之化合物**XL-5**(1 g，3.4 mmol)、化合物**XL-6**

(1.06 g，3.4 mmol)及Na_2CO_3(1.08 g，10.2 mmol)於二甲氧基乙烷(15 mL)及H_2O(5 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(124 mg，0.17mmol)。用N_2吹洗反應混合物且加熱至80℃持續6小時。混合物以EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XL-7**(850 mg，產率65%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 405.1。

向化合物**XL-7**(100 mg，0.256 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加水(2 mL)及氫氧化鈉(51 mg，1.27 mol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水稀釋，用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(50 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到粗化合物**XL-8**(85 mg，產率95%)，其直接用於下一步驟。

在80℃下向化合物**XL-8**(90 mg，0.259 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加TMSCl (28 mg，0.26 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2天。混合物以水稀釋，且用EtOAc(50 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XL-9**(10 mg，產率10.7%)。

向化合物**XL-9**(100 mg，0.276 mmol)於無水甲苯(5 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-(2-氯苯基)乙醇(50 mg，0.331 mmol)、三乙胺(55 mg，0.552 mmol)及DPPA(90 mg，0.331 mmol)。將反應混合物加熱至80℃隔夜。混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且

濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XL-10**(40 mg，產率28%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 516.1。

製備化合物67

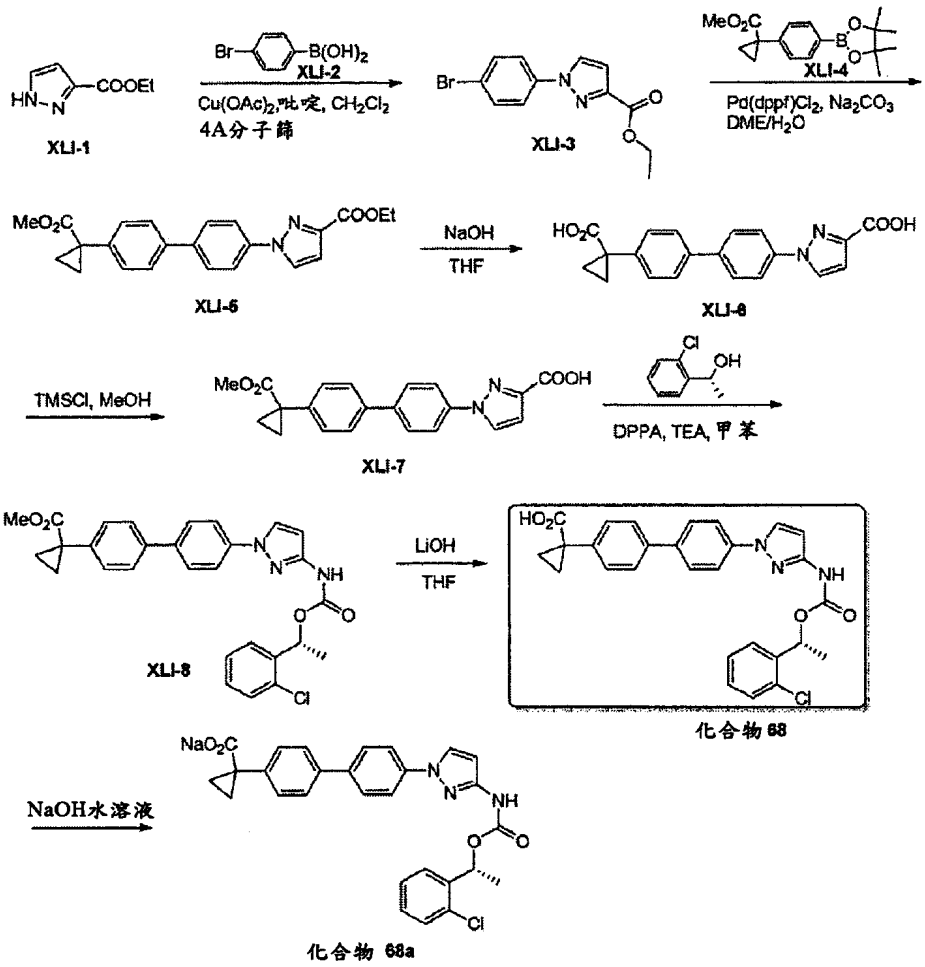
向化合物**XL-10**(100 mg，0.19 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加水(2 mL)及單水合鋰(40 mg，0.95 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物67**(91 mg，產率90.9%)。

製備化合物67a

向**化合物67**(91 mg，0.182 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加0.1 N氫氧化鈉溶液(1.8 mL)。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將混合物凍乾，得到**化合物67a**(91 mg，產率100%)。**^{1}HNMR:** (DMSO-d6 400 MHz) δ 7.65-7.74 (m, 4H), 7.28-7.52 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 5.93 (q, 1H), 1.41 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.23 (br, 2H), 0.74 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 502.1。

化合物68之合成

合成路線(流程XLI)



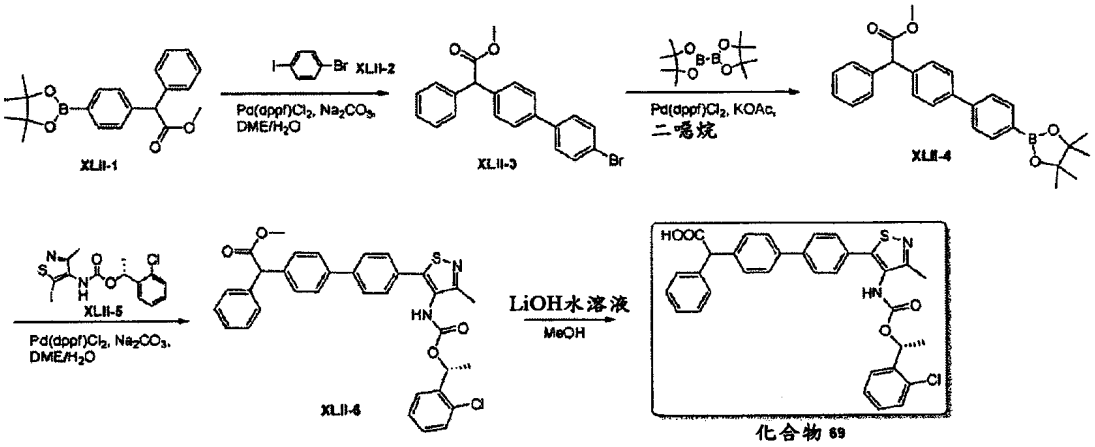
向化合物**XLI-1**(3.7 g，26.6 mmol)、化合物**XLI-2**(10.6 g，53.4 mmol)、$Cu(OAc)_2$及吡啶於二氯甲烷(400 mL)中之混合物中添加粉末狀4A分子篩。用O_2吹洗反應混合物且在室溫下攪拌16小時。混合物經由矽藻土過濾，濃縮濾液，且藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XLI-3**(4.5 g，產率57.5%)。

以**化合物67**之合成中所述之程序類似地製備**化合物68**(30 mg，產率68%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 502.2。以**化合物67a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物68a**。^{1}**H**

NMR (DMSO-d_6 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 3H), 7.78 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 5.96 (q, 1H), 1.45 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.20-1.26 (m, 4H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 502.2。

化合物69之合成

合成路線(流程XLII)



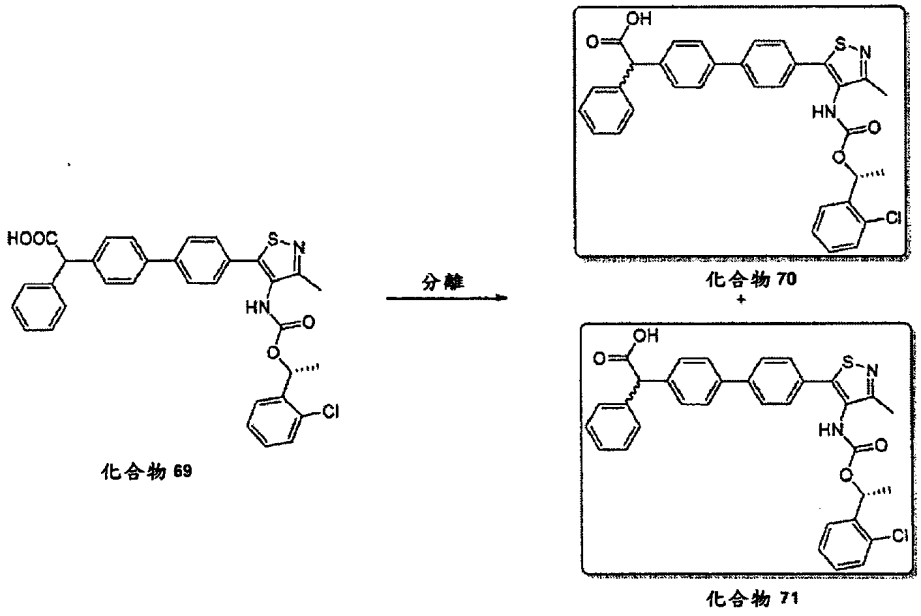
在氮氣下將化合物**XLII-1**(4 g，11.36 mmol)、化合物**XLII-2**(3.52 g，12.5 mmol)、Na_2CO_3(2.4 g，22.72 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(930 mg，1.14 mmol)於160 mL DME:H_2O (v/v=3/1)中之混合物加熱至回流持續2小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O(100 mL)與DCM(100 mL)之間，用DCM(100 mL)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XLII-3**(2.5 g，產率58.1%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 381.0。

以**化合物32**之合成中所述之程序類似地製備**化合物69**。

化合物69：^{1}**H NMR** (DMSO 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H),

7.68-7.70 (m, 2H), 7.53-7.55 (m, 5H), 7.44-7.46 (m, 6H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 5.94-5.96 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 583.1。

製備化合物70及化合物71

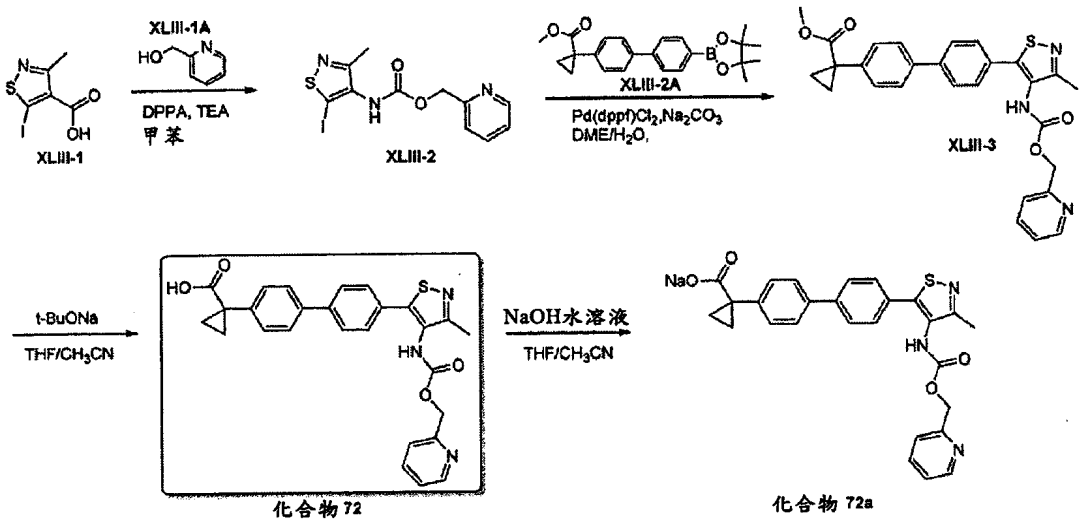


藉由SFC分離0.2 g**化合物69**，得到**化合物70**(77 mg)及**化合物71**(100 mg)。**化合物70**：^{1}**H NMR** (DMSO 400 MHz) δ 9.47 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 5H), 7.46-7.48 (m, 6H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 5.98-5.94 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=5.6 Hz, 3H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 583.1。**化合物71**：^{1}**H NMR** (DMSO 400 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 7.70-7.71 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 5H), 7.46-7.48 (m, 6H), 7.19-7.21 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 1H), 5.97-5.96 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)**

m/z (M+H)$^+$ 583.1。

化合物72之合成

合成路線(流程XLIII)



在氮氣下向經攪拌之化合物**XLIII-1**(1 g，3.72 mmol)、化合物**XLIII-1A**(0.49 g，4.46 mmol)、TEA(0.75 g，7.44 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加DPPA(1.23 g，4.46 mmol)。在添加後，在氮氣下將溶液加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XLIII-2**(0.45 g，產率32%)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 375.1。

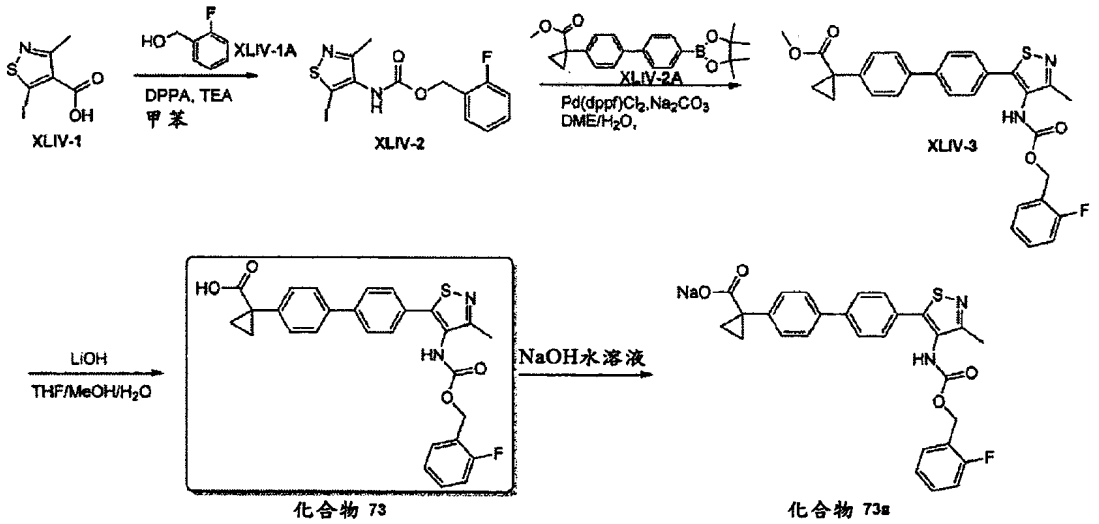
以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物72**。**化合物72**：MS (ESI) *m/z* (M+H)$^+$ 486.0。

與**化合物44a**類似地製備**化合物72a**。**化合物72a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.55 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.77-

7.78 (m, 3H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28-7.39 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27-1.24 (br, 2H), 0.73-0.7 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 486.1。

化合物73之合成

合成路線(流程XLIV)

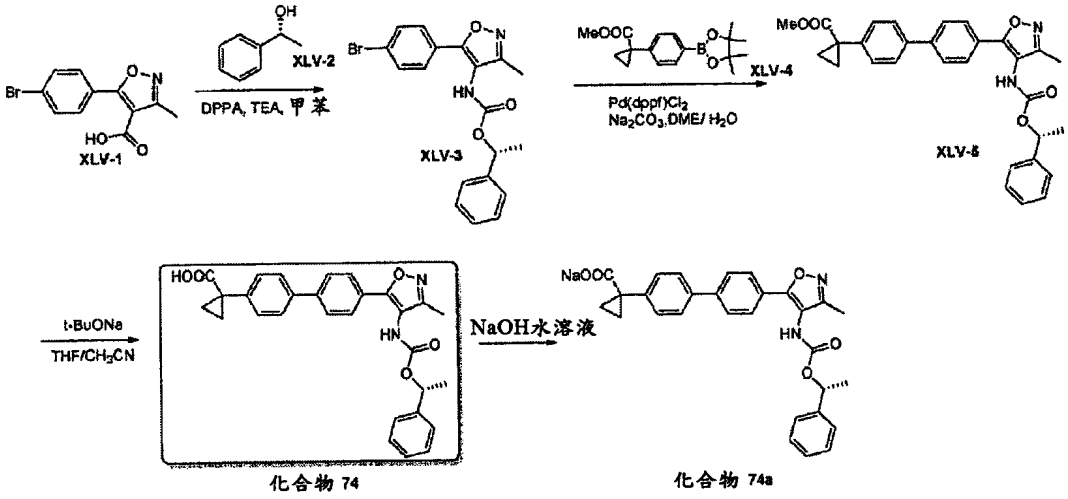


以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物73**。**化合物73**：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 503.1。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物73a**。**化合物73a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.017 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.61 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.17-7.23 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.40 (br, 2H), 0.99 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 503.1。

化合物74之合成

合成路線(流程XLV)



藉由與化合物**I-4**之合成(流程1-A)中所述相同之方法來製備化合物**XLV-1**。

向化合物**XLV-1**(8 g，28.08 mmol)於無水甲苯(150 mL)中之溶液中添加化合物**XLV-2**(1.58 g，10.1 mmol)、三乙胺(8.0 mL)及DPPA(9.2 g，33.6 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=10 /1)純化殘餘物，得到化合物**XLV-3**(9.4 g，產率：83%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 402.0。

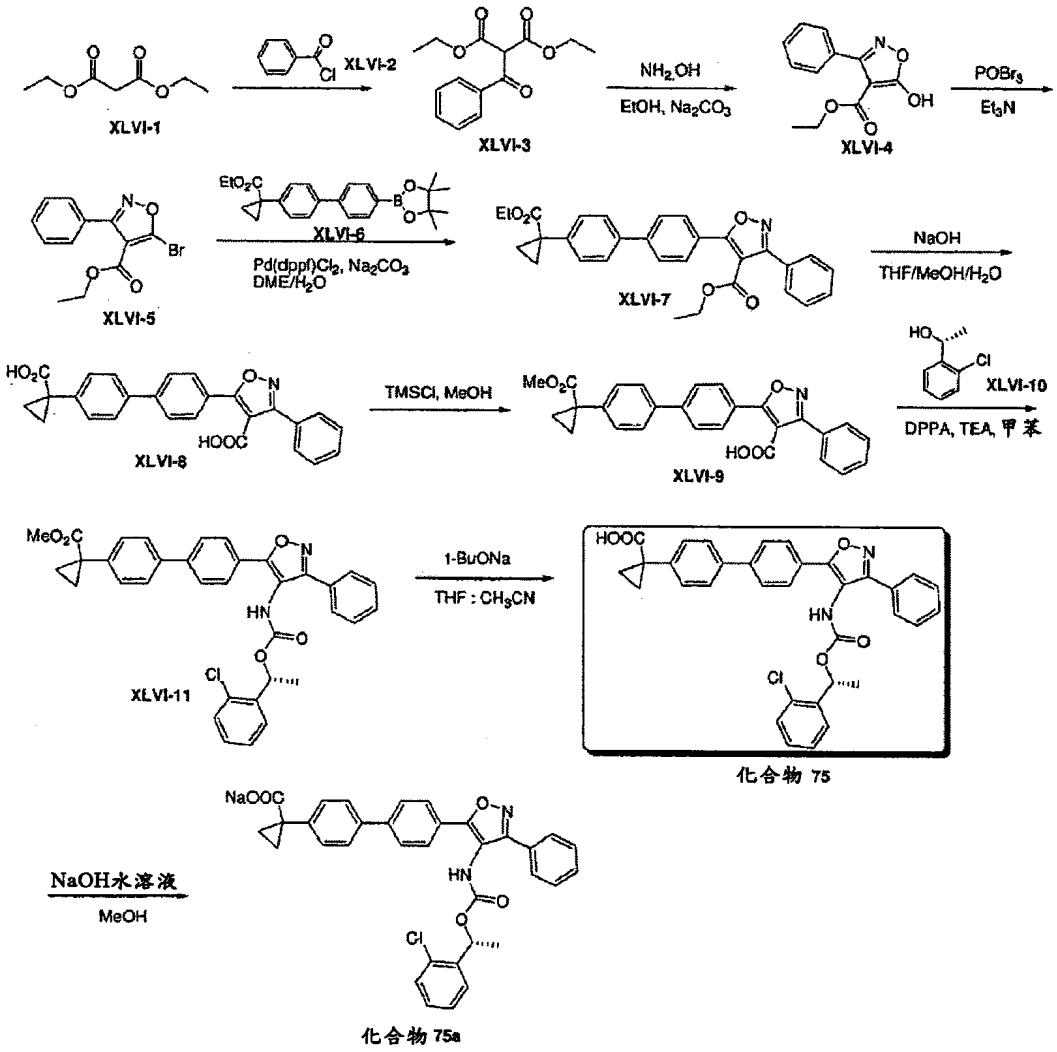
化合物74係以**化合物28**之合成中所述之程序類似地製備且不經進一步表徵即繼續使用。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物74a**。**化合物74a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 7H), 5.78 (q, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (d,

J=6.0 Hz, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.74 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 483.1。

化合物75之合成

合成路線(流程XLVI)



化合物**XLVI-1**(20 g，120 mmol)、Mg(3 g，121 mmol)、乙醇/CCl_4(30 mL/3 mL)及無水甲苯(300 mL)之混合物在氬氣下在室溫下攪拌0.5小時，隨後在回流下攪拌1小時。冷卻至0-5℃後，經30分鐘逐滴添加化合物**XLVI-2**(16.4 g，121 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌1小時。反應混合物

以HCl水溶液(1 N)、$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**XLVI-3**(25.0 g，產率：76%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**XLVI-3**(34 g，128.8 mmol)於乙醇(200 mL)中之溶液中添加$HONH_2 \cdot HCl$(9.8 g，141.6 mmol)、Na_2CO_3(3.4 g，64.4 mmol)。反應混合物加熱至90℃隔夜。濃縮混合物，且藉由過濾收集固體，以EtOAc洗滌，得到化合物**XLVI-4**(14 g，產率：47%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 234.1。

化合物**XLVI-4**(2 g，8.5 mmol)、$POBr_3$(19.6 g，68.6 mmol)及TEA(1.14 mL，8.5 mmol)之混合物在50℃下攪拌隔夜。反應混合物以冰水淬滅，用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱純化殘餘物，得到化合物**XLVI-5**(400 mg，產率：16%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 297.1。

向經攪拌之化合物**XLVI-5**(1.2 g，4.05 mmol)、化合物**XLVI-6**(1.53 g，4.05 mmol)及Na_2CO_3(945 mg，8.91 mmol)於DME(40 mL)及H_2O(10 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(296 mg，0.405 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至90℃隔夜。混合物以EtOAc(150 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVI-7**(1.36 g，產率：92%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 482.1。

向化合物**XLVI-7**(820 mg，1.76 mmol)於THF/MeOH/水(10 mL/10 mL/10 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(840 mg，

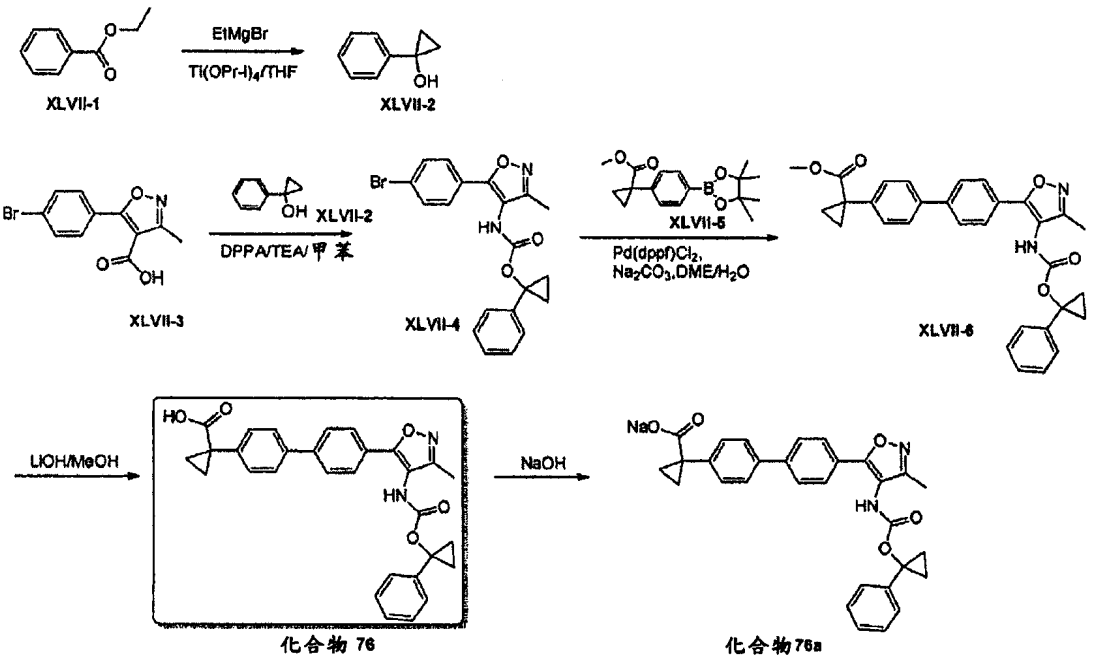
21 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水稀釋，用1 N鹽酸鹽溶液酸化至pH=4.0，且用EtOAc(50 mL×2)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到化合物**XLVI-8**(740 mg，產率：75%)，其直接用於下一步驟。

化合物75係以**化合物28**之合成中所述之程序類似地製備(80 mg，產率：59%)且不經表徵即繼續使用。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物75a**(82 mg，產率：92%)。**^{1}H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89-7.91 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 4H), 7.32-7.56 (m, 11H), 5.96 (br, 1H), 1.47 (br, 3H), 1.28 (brs, 2H), 1.28 (brs, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 479.1。

化合物76之合成

合成路線(流程XLVII)

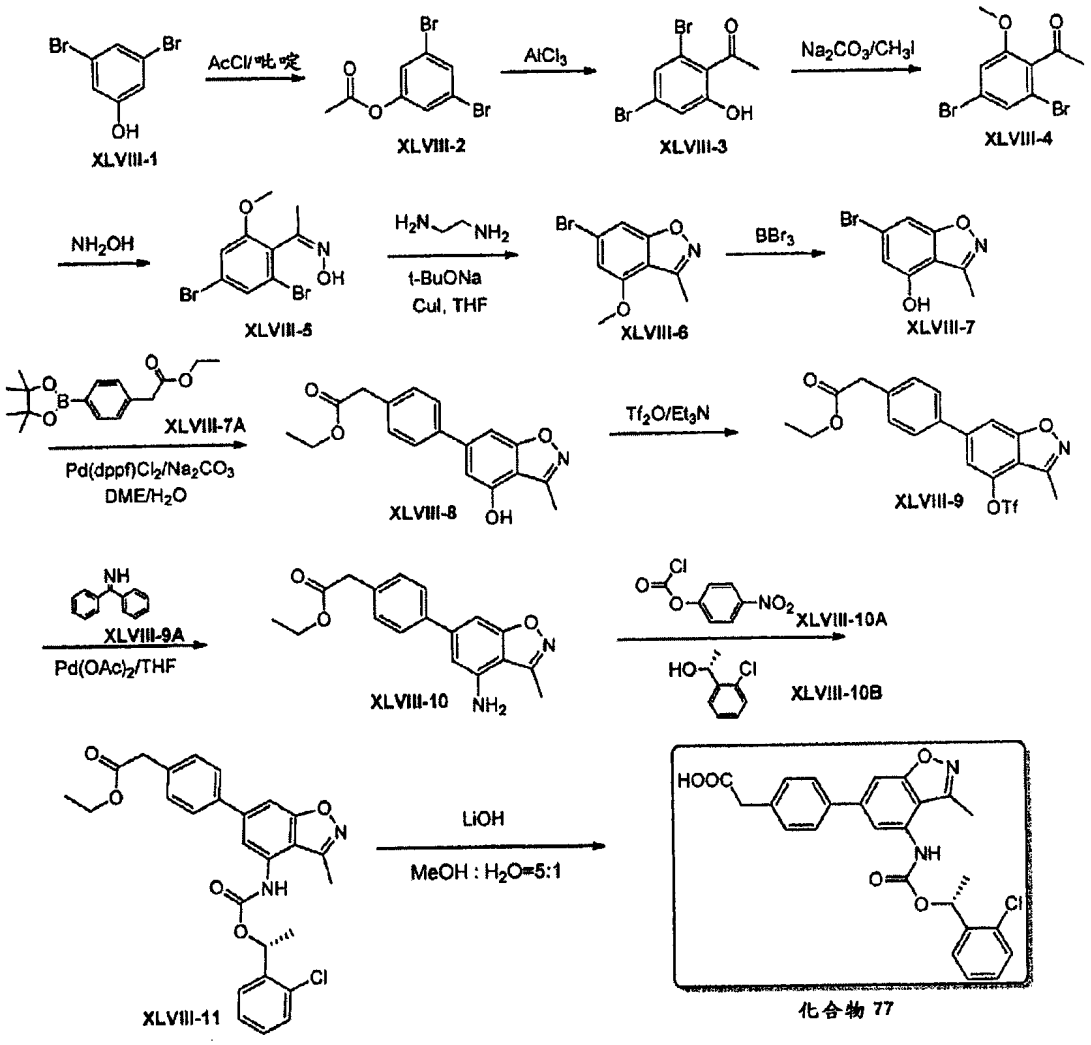


與**化合物28**類似地製備**化合物76**。**化合物76**：**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 495.2。與**化合物28a**類似地製備**化合物76a**。

化合物76a：^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 4H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 4H), 7.26-7.28 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.40 (br, 2H), 1.28 (br, 2H), 1.21 (br, 2H), 0.71 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 495.2。

化合物77之合成

合成路線(流程XLVIII)



在0℃下在氬氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-1**(10.00 g，39.69 mmol)於DCM(20 mL)及吡啶(50 mL)中之溶液中逐滴添加乙醯氯(3.73 g，47.51 mmol)。在添加後，溶液在室溫

下攪拌隔夜。TLC監測反應。反應完成後，將混合物傾倒入冰/水(100 mL)中，用DCM(50 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-2**(11.67 g，產率：92%)。

經攪拌之化合物**XLVIII-2**(8.00 g，54.43 mmol)及$AlCl_3$(7.26 g，54.43 mmol)之溶液在氬氣下加熱至160℃持續3小時。溶液以水淬滅，用EtOAc(60 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，且藉由層析(PE:EA=50:1)純化，得到化合物**XLVIII-3**(6.5 g，產率81.25%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

在0℃下在氬氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-3**(5.00 g，17.10 mmol)及Na_2CO_3(3.52 g，25.5 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中逐滴添加CH_3I(5.8 g，40.8 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，且用DCM(50 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=80:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-4**(5.1 g，產率：98.1%)。

經攪拌之化合物**XLVIII-4**(5.1 g，16.61 mmol)及羥胺鹽酸鹽(5.77 g，83.03 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液在氬氣下加熱至130℃持續6小時。在真空中濃縮溶液。粗物質以水溶解，用EtOAc(60 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**XLVIII-5**(5.2

g，產率：97%)，其直接用於下一步驟。

在室溫下在氬氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-5**(4.9 g，15.2 mmol)、CuI(289 mg，1.52 mmol)及DMEDA(401 mg，4.65 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加*t*-BuONa(2.92 g，30.4 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌1小時。隨後溶液以水淬滅且用EtOAc(60 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-6**(1.13 g，產率：30.7%)。

在0℃下在氬氣下向經攪拌之**XLVIII-6**(626 mg，2.59 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中逐滴添加BBr_3(1 mL，10.4 mmol)。反應混合物在回流下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾倒入水中，且用DCM(50 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-7**(11.67 g，產率92%)。

向化合物**XLVIII-7**(694 mg，3.04 mmol)、Na_2CO_3 (645 mg，6.08 mmol)及化合物**7A**(883 g，3.04 mmol)於DME:H_2O=3:1(20 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(111 mg，0.15 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-8**(650 mg，產率：

68.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 312。

在0℃下在氬氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-8**(650 mg，2.1 mmol)及Et_3N(1.11 g，5.25 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中逐滴添加Tf_2O(648 mg，2.4 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用DCM(10 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=20:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-9**(700 mg，產率：75.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 444。

將$Pd(OAc)_2$(58 mg，0.26 mmol)及Xantphos (103 mg，0.17 mmol)添加至化合物**XLVIII-9**(715 mg，1.61 mmol)、Cs_2CO_3(582 mg，1.11 mmol)及化合物**XLVIII-9A**(315 mg，1.74 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中，用氮氣吹掃所得混合物。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入3 N HCl水溶液中，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-10**(200 mg，產率：45.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 311.3。

在0℃下在氬氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-10**(176 mg，0.56 mmol)於DCE(10 mL)及吡啶(110 mg，1.39 mmol)中之溶液中逐滴添加化合物**XLVIII-10A**(302 mg，1.43 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌1小時且添加化合物**XLVIII-10B**(581 mg，3.71 mmol)。反應混合物在氮

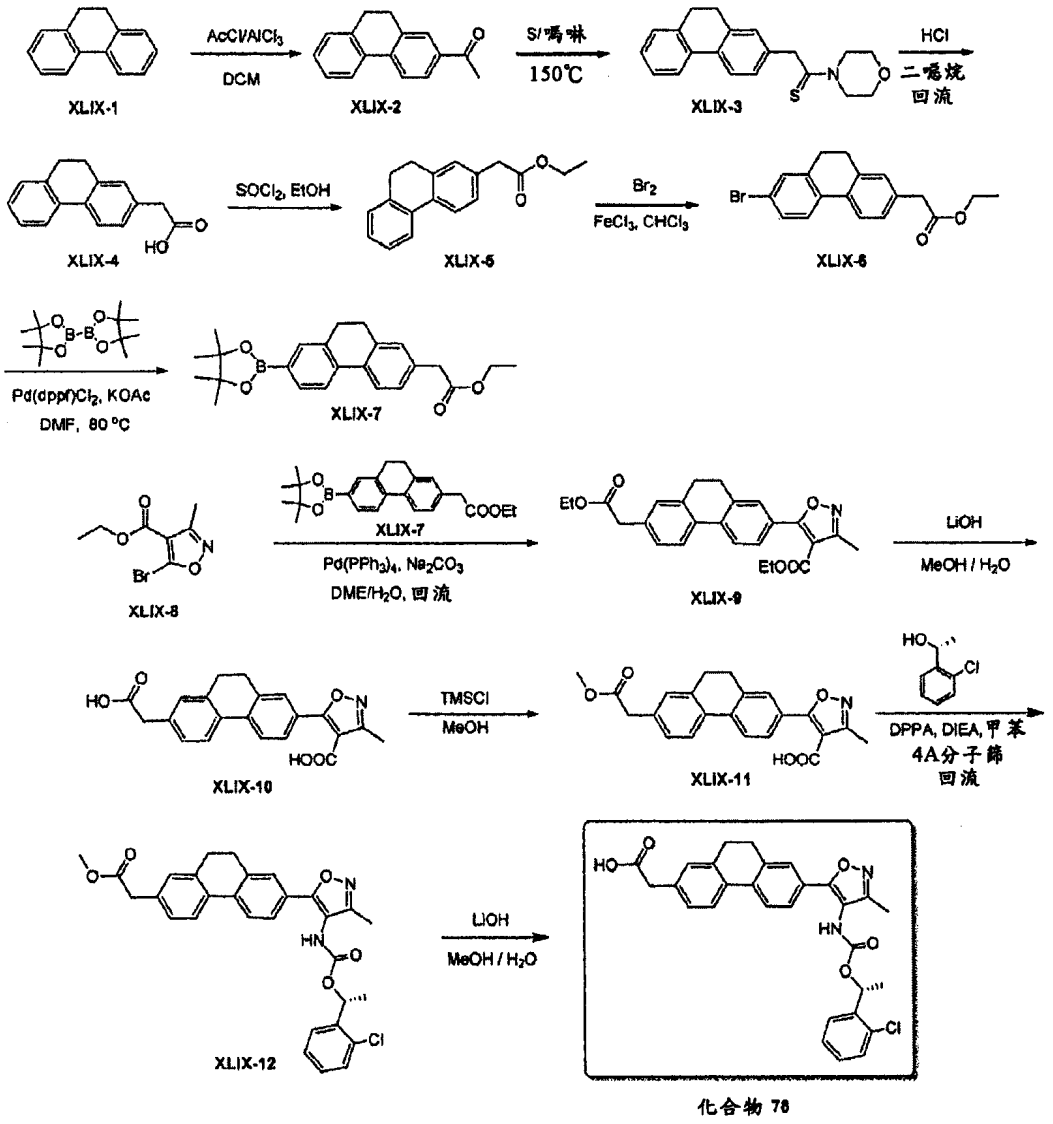
氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**XLVIII-11**(152 mg，產率：50.2%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 493。

製備化合物77

在氫氣下向經攪拌之化合物**XLVIII-11**(152 mg，0.31 mmol)於MeOH:H_2O=5:1(20 mL)中之溶液中添加LiOH (16 mg，0.38 mmol)。在添加後，溶液在60℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液且藉由乙醚(30 mL×3)萃取。將水層酸化且藉由EtOAc(30 mL)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮，得到**化合物77**(20 mg，產率：14.2%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.66 (m, 7H), 6.12-6.10 (q, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.58 (d, *J*=6.8 Hz, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 465.1。

化合物78之合成

合成路線(流程XLIX)



向化合物**XLIX-1**(10 g，0.056 mol)於無水DCM(300 mL)中之溶液中添加乙醯氯(4.8 g，0.06 mol)，隨後以若干批次添加$AlCl_3$(15.6 g，0.118 mol)，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後將反應混合物傾倒入冰水中，隨後添加HCl溶液至混合物中，用EtOAc萃取，經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到化合物**XLIX-2**(5.1 g，產率：41.4%)。

將化合物**XLIX-2**(5.1 g，23 mmol)、硫(1.8 g，57.5 mmol)及嗎啉(14.0 g，87 mmol)之混合物加熱至150℃持續2.5小時。於冰浴中冷卻後，用乙醇處理混合物持續60分鐘之時期。藉由抽吸過濾收集沈澱之固體且自乙醇中再結晶，得到化合物**XLIX-3**(7.3 g，產率：98.2%)。

向化合物**XLIX-3**(7.3 g，22.6 mol)於二噁烷(300 mL)中之溶液中添加HCl溶液(40 mL)。將混合物加熱至回流隔夜，隨後濃縮；殘餘物以水稀釋，用EtOAc(300 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，在減壓下濃縮，得到化合物**XLIX-4**(5 g，產率：93.0%)。

化合物**XLIX-4**(5.0 g，4.8 mmol)及亞硫醯氯(10 mL)於EtOH(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌12小時。在真空中濃縮混合物，且用EtOAc(300 mL)再次溶解，隨後用水及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**XLIX-5**(5.5 g，產率：98.5%)。

向化合物**XLIX-5**(1 g，3.76 mmol)於$CHCl_3$中之溶液中添加Br_2 (0.6 g，3.76 mmol)及$FeCl_3$(100 mg，0.61 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後濃縮混合物且藉由管柱層析純化，得到粗化合物**XLIX-6**(85%純度，1 g，產率：77%)，其不經進一步純化即直接使用。

向化合物**XLIX-6**(1 g，2.9 mmol)於DMF中之溶液中添加乙酸鉀(0.57 g，5.8 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(0.81 g，3.19 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(200 mg)。混合物經脫氣10分鐘，隨後加熱至80℃隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，藉

由管柱層析純化殘餘物，得到粗化合物**XLIX-7**(500 mg，產率43.8%，80%純度，雜質來自最後步驟)，其不經進一步純化即直接使用。

向化合物**XLIX-8**(500 mg，2.14 mmol)及化合物**XLIX-7**(0.84 g，2.14 mmol)於DME/H_2O(30 mL，3:1)中之溶液中添加Na_2CO_3(500 mg，4.7 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(300 mg)。混合物經脫氣10分鐘，隨後加熱至回流隔夜。在減壓下濃縮反應混合物；藉由管柱層析純化殘餘物，得到化合物**XLIX-9**(450 mg，產率：50.2%)。

向化合物**XLIX-9**(450 mg，1.07 mmol)於MeOH/H_2O(2:1，20 mL)中之溶液中添加LiOH溶液(1 N，2.5 mL)。反應物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，且將溶液調節至pH=1，且用EtOAc萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到化合物**XLIX-10**(300 mg，產率：77.0%)。

在0℃下向化合物**XLIX-10**(500 mg，1.37 mmol)於絕對MeOH中之溶液中添加TMSCl，混合物經攪拌1小時，隨後藉由TLC檢查。反應混合物以水淬滅，隨後在減壓下濃縮。用EtOAc(100 mL×3)萃取水層。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到化合物**XLIX-11**(400 mg，產率：77.0%)。

向化合物**XLIX-11**(400 mg，1.06 mmol)於甲苯中之溶液中添加DIEA(273 mg，2.11 mmol)及4A分子篩(500 mg)。將混合物加熱至回流持續1小時，隨後添加(*R*)-1-(2-氯苯

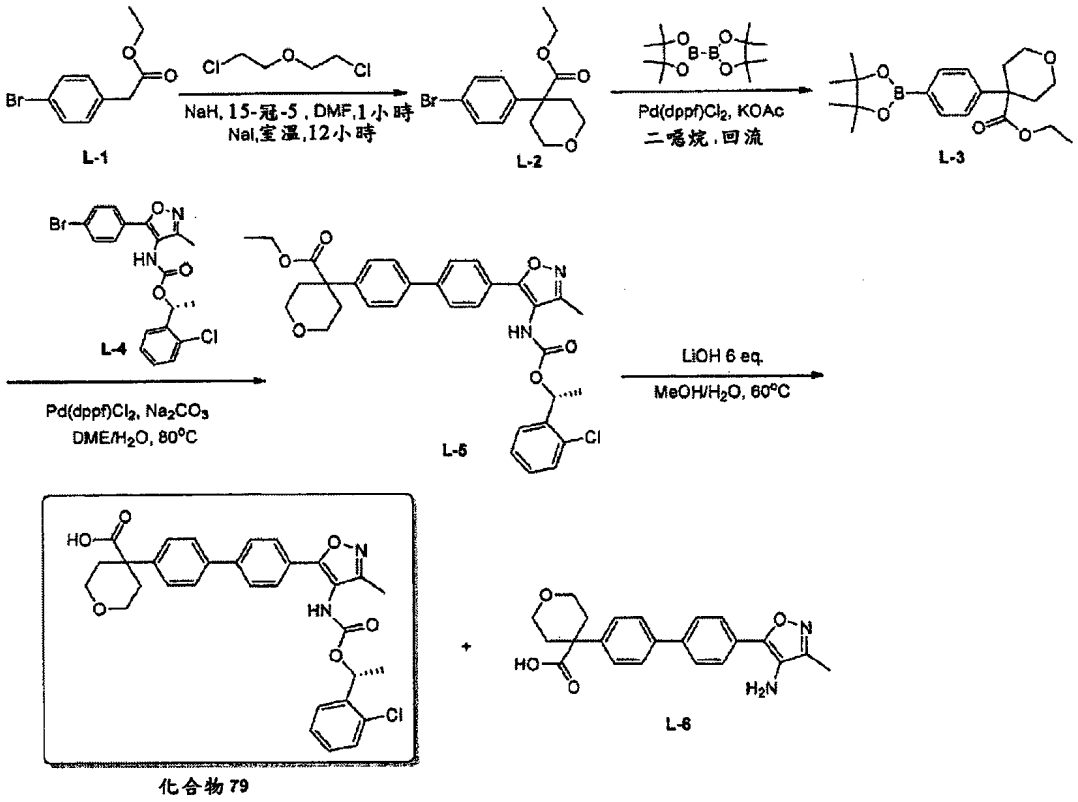
基)乙醇(183 mg，1.17 mol)及DPPA(321 mg，1.17 mmol)。此後，將混合物回流隔夜。過濾反應混合物，用EtOAc洗滌濾餅，隨後在減壓下濃縮濾液，藉由管柱層析純化殘餘物，得到化合物**XLIX-12**(380 mg，產率：69.3%)。

製備化合物78

向化合物**XLIX-12**(380 mg，0.69 mmol)於MeOH(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加LiOH溶液(1 N，1.3 mL)。混合物在室溫下攪拌隔夜，在減壓下濃縮反應混合物。用EtOAc(40 mL×3)洗滌剩餘水層，隨後水相以HCl水溶液調節至pH=1，接著用DCM/異丙醇(3:1)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之**化合物78**(270 mg，產率：74.9%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 9.48 (brs, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.01 (q, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。

化合物79之合成

合成路線(流程L)



向化合物**L-1**(12 g，50 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中以數份添加NaH(60%分散液於礦物油中，4.4 g，110 mmol)。攪拌10分鐘後，添加15-冠-5。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後添加NaI及1-氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷。混合物在室溫下攪拌12小時。隨後反應物以水小心地淬滅且用HCl水溶液(2 N)調節pH值至6-7，用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由急驟層析(PE/EA=10/1至5/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**L-2**(2.7 g，產率：17%)。

向燒瓶中裝入含化合物**L-2**(2 g，6.4 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(1.6 g，6.4 mmol)及KOAc(1.26 g，12.8 mmol)之

1,4-二噁烷(20 mL)。用氮氣吹掃燒瓶三次。向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$(234 mg，0.32 mmol)且隨後再次用氮氣吹掃混合物。混合物在110℃下攪拌12小時。TLC(PE:EA=5:1)監測反應。起始物質消耗完後，將混合物冷卻至室溫，在真空中蒸發溶劑。殘餘物以水(20 mL)稀釋，用EA(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1至5:1)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**L-3**(1 g，產率：44%)。

向燒瓶中裝入化合物**L-3**(172 mg，0.477 mmol)、化合物**L-4**(160 mg，0.367 mmol)、Na_2CO_3(58 mg，0.5505 mmol)、DME(3 mL)及H_2O(0.8 mL)。用氮氣吹掃燒瓶三次。向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$(13.5 mg，0.01835 mmol)且隨後再次用氮氣吹掃混合物。混合物在80℃下攪拌12小時。TLC(PE:EA=2:1)監測反應。起始物質消耗完後，將混合物冷卻至室溫，混合物以EA(100 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**L-5**(190 mg，產率：88%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 589.3。

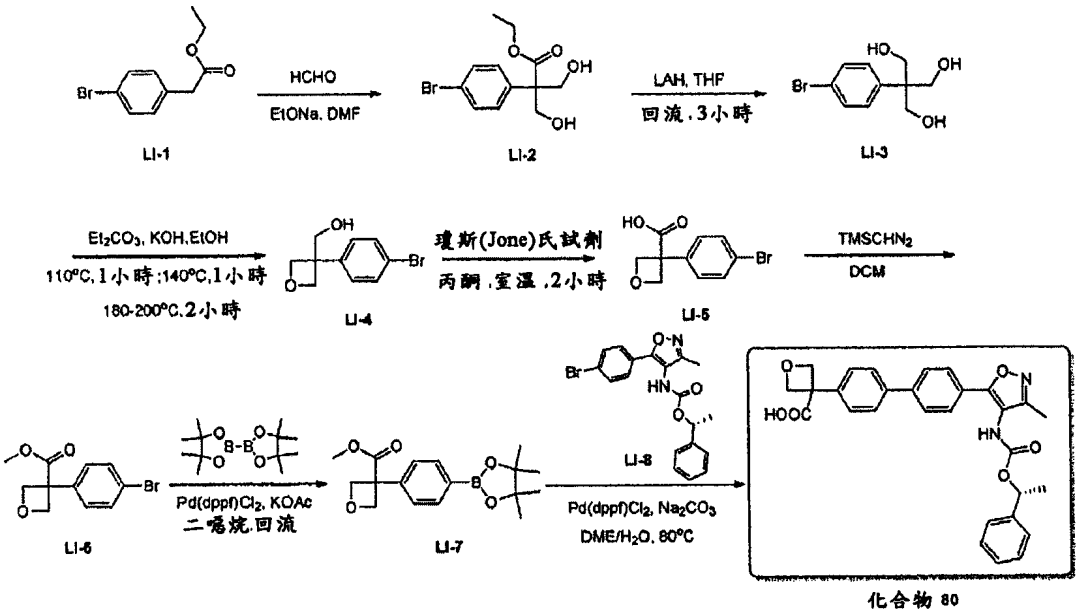
製備化合物79

向化合物**L-5**(130 mg，0.22 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=5:1，12 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(57 mg，1.32 mmol)。混合物在60℃下攪拌5小時。LCMS監測反應且偵測到所需產物及副產物**L-6**。在真空中濃縮混合物以移除MeOH，隨後添加HCl水溶液(2 N)以調節pH=4~5，且用

EtOAc(30 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物79**(14 mg，產率：11.4%)。^{1}**H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.07-7.75 (m, 3H), 7.65-7.48 (m, 6H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.15-6.95 (m, 2H), 6.28-6.18 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.67 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 2.57 (d, *J*=13.2 Hz, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.41 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 561.1。

化合物80之合成

合成路線(流程LI)



將金屬鈉(0.92 g，0.04 mol)溶解於EtOH(30 mL)中。攪拌30分鐘後，在真空下移除溶劑。將新鮮製備之EtONa添加至化合物**LI-1**(48.6 g，0.2 mol)及HCHO(18 g，0.6 mol)於DMF(500 mL)中之混合物中。隨後混合物在室溫下攪拌隔夜。反應物以水淬滅，用EA(150 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱

層析(PE:EA=10:1~2:1)純化殘餘物，得到化合物**LI-2**(22.3 g，產率：37%)。

在室溫下向LAH(17.06 g，0.45 mol)於THF(500 mL)中之懸浮液中逐滴添加化合物**LI-2**(45.5 g，0.15 mol)於THF(200 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌20分鐘。隨後在60℃下回流2小時。冷卻至室溫後，反應混合物以冰水(100 mL)小心地淬滅，隨後用HCl水溶液(2 N)酸化至pH=2~3。用EtOAc(200 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH=25:1)純化殘餘物，得到化合物**LI-3**(23.4 g，產率：60%)。

向化合物**LI-3**(17 g，65.1 mmol)與碳酸乙酯(7.7 g，65.1 mmol)之混合物中添加絕對EtOH(2 mL)及KOH(0.5 mg，0.009 mmol)。混合物在110℃下加熱1小時。且隨後蒸餾混合物1小時以移除EtOH。此後，將混合物在140℃下加熱1小時，且在180-200℃下加熱1小時。冷卻至室溫後，藉由急驟層析(PE/EA=1/1)純化混合物，得到化合物**LI-4**(2.2 g，產率：14%)且回收到12 g化合物**LI-3**。

在室溫下向化合物**LI-4**(972.4 mg，4 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加瓊斯氏試劑(3 mL)。混合物在室溫下攪拌5小時。TLC(PE/EA=1/1)監測反應。在減壓下移除溶劑，剩餘混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**LI-5**(1 g，粗產率：97%)，其不經進一步純化即直接用於下一步

驟。

在0℃下向化合物**LI-5**(520 mg，2 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加$TMSCHN_2$於己烷(2 M，1.2 mL，2.4 mmol)中之溶液。且隨後混合物在室溫下攪拌1小時。混合物以EtOAc(60 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**LI-6**(600 mg，粗產率110%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

向燒瓶中裝入化合物**LI-6**(50 mg，0.18 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(46 mg，0.18 mmol)、KOAc(35 mg，0.36 mmol)及10 mL二噁烷。用氮氣吹洗三分鐘，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$(6.6 mg，0.009 mmol，0.05 eq)。再用氮氣吹洗三分鐘後，將混合物加熱至回流持續16小時。TLC分析(PE:EA=10:1)顯示反應完成。將反應混合物冷卻降至室溫。在減壓下移除溶劑。殘餘物以水(20 mL)稀釋，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到呈淡黃色固體狀之化合物**LI-7**(25 mg，產率：43%)。

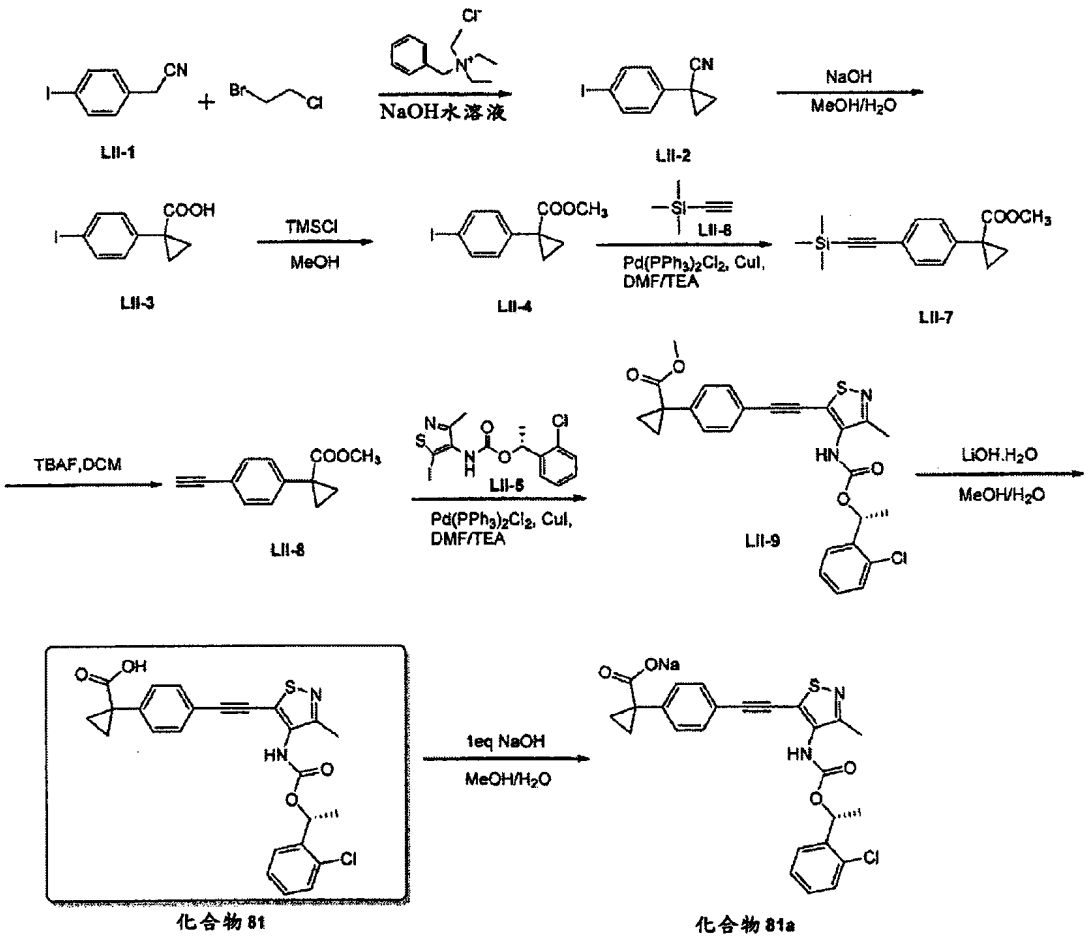
製備化合物80

向燒瓶中裝入化合物**LI-7**(25 mg，0.0786 mmol)、化合物**LI-8**(31.5 mg，0.0786 mmol)、Na_2CO_3(13 mg，0.12 mmol)、DME(1 mL)及水(0.2 mL)。用氮氣脫氣三次，隨後向其中添加$Pd(dppf)Cl_2$(3 mg，0.004 mmol，0.05 eq)。再用氮氣脫氣三分鐘後，混合物在氮氣氛圍下加熱至回流持續3小時。LCMS顯示反應完成且偵測到酸產物。將反應混

合物冷卻降至室溫，用水(10 mL)稀釋，用HCl水溶液(1 N)酸化至pH=4~5，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物80**(10.5 mg，產率：43%)。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.95-7.70 (m, 3H), 7.64-7.52 (m, 4H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.22-7.09 (m, 2H), 5.86 (brs, 2H), 5.34-5.27 (m, 2H), 5.09-5.02 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.62及1.42 (雙s, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 499.4。

化合物81之合成

合成路線(流程LII)



在室溫下將NaOH溶液(50%，8 ml)逐滴添加至化合物**LII-1**(2 g，8.23 mmol)、1-溴-2-氯乙烷(2.37 g，16.5 mmol)及氯化苄基-三乙基銨(0.094 g，0.41 mmol)之混合物中。攪拌反應混合物且加熱至60℃隔夜。藉由TLC監測反應。反應混合物以水淬滅且用CH_2Cl_2萃取。有機層以稀鹽酸洗滌兩次，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=50:1~20:1)純化殘餘物，得到化合物**LII-2**(1.35 g，產率：61%)。

將化合物**LII-2**(0.8 g，3 mmol)、NaOH(2.4 g，60 mmol)於MeOH(15 mL)及H_2O(10 mL)中之混合物加熱至100℃隔夜。將混合物冷卻至室溫，添加水(200 mL)且用HCl水溶液(2 N)將混合物酸化至pH=3~4，用EtOAc萃取混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到化合物**LII-3**(0.86 g，產率：100%)。

在0℃下向化合物**LII-3**(0.86 g，3 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中逐滴添加氯-三甲基-矽烷(0.33 g，3 mmol)。在添加後，混合物在室溫下攪拌隔夜且隨後在真空下蒸發溶劑，得到化合物**LII-4**(0.9 g，產率100%)。

向化合物**LII-4**(0.604 g，2 mmol)及化合物**LII-6**(0.4 g，4 mmol)於DMF(10 mL)及TEA(2 mL)之混合物中添加CuI(0.04 g，0.2 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.14 g，0.2 mmol)。用氮氣吹掃混合物5分鐘且在N_2下在室溫下攪拌隔夜。混合物以水(20 mL)稀釋且用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下

濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=20:1)純化殘餘物，得到化合物**LII-7**(0.48 g，產率：88%)。

化合物**LII-7**(0.48 g，1.76 mmol)及TBAF(0.524 g，2 mmol)於DCM(30 mL)中之混合物在室溫下攪拌3小時。將反應物傾倒入水中。用DCM(25 mL×3)萃取水相。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**LII-8**(0.35 g，產率：99%)。

向化合物**LII-8**(0.14 g，0.7 mmol)及化合物**LII-5**(0.268 g，0.64 mmol)於DMF(10 mL)及TEA(0.3 mL)中之混合物中添加CuI(0.012 g，0.06 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.044 g，0.06 mmol)。混合物在N_2下在室溫下攪拌隔夜。混合物以水(40 mL)稀釋且用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1~4:1)純化殘餘物，得到化合物**LII-9**(0.22 g，產率：69%)。

製備化合物81

向化合物**LII-9**(0.22 g，0.44 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(0.094 g，2.22 mmol)及水(1 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水(20 mL)稀釋且用2 N HCl水溶液酸化至pH=4~5且隨後用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮，得到**化合物81**(0.18 g，產率：85.3%)。**^{1}H NMR:** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41~7.33 (m, 6H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.22 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.73~1.70

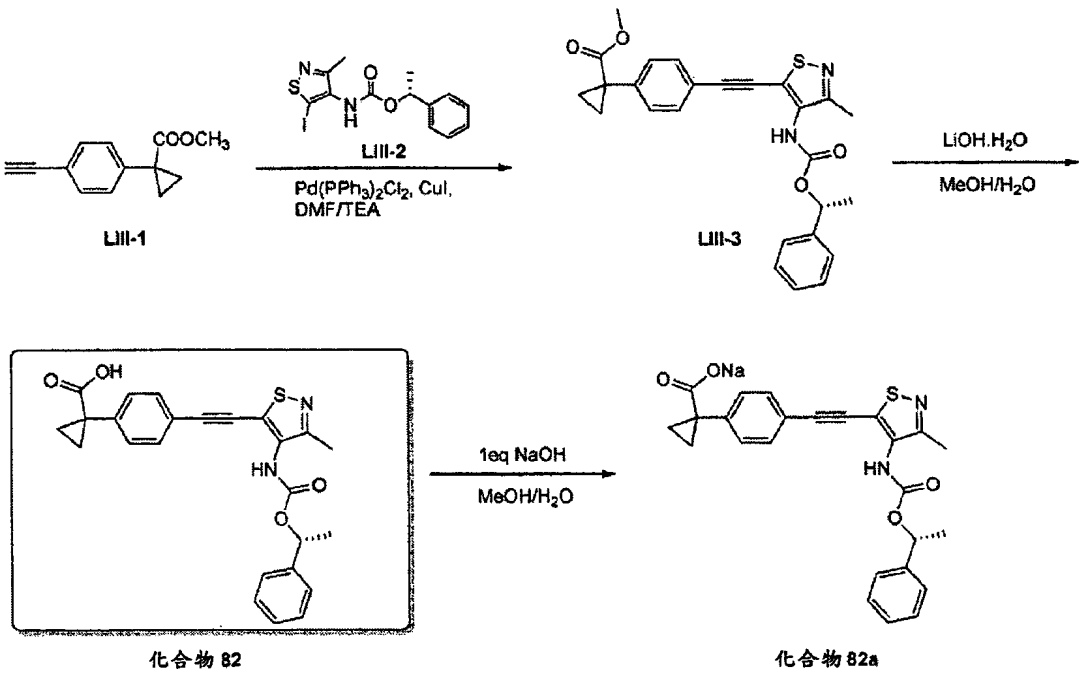
(m, 2H), 1.57 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.29~1.25 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 481.1。

製備化合物81a

向**化合物81**(0.13 g，0.27 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(0.1 M，2.7 mL，0.27 mmol)。混合物在室溫下攪拌20分鐘。在真空下蒸發溶劑且冷凍乾燥，得到**化合物81a**(0.135 g，產率：100%)。**^{1}H NMR:** (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 9.57 (brs, 1H), 7.62~7.42 (m, 2H), 7.35~7.22 (m, 6H), 6.02 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.22~1.18 (m, 2H), 0.71~0.66 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 481.1。

化合物82之合成

合成路線(流程LIII)



藉由與化合物**LII-8**之合成(流程LII)中所述相同之方法

來製備化合物**LIII-1**。

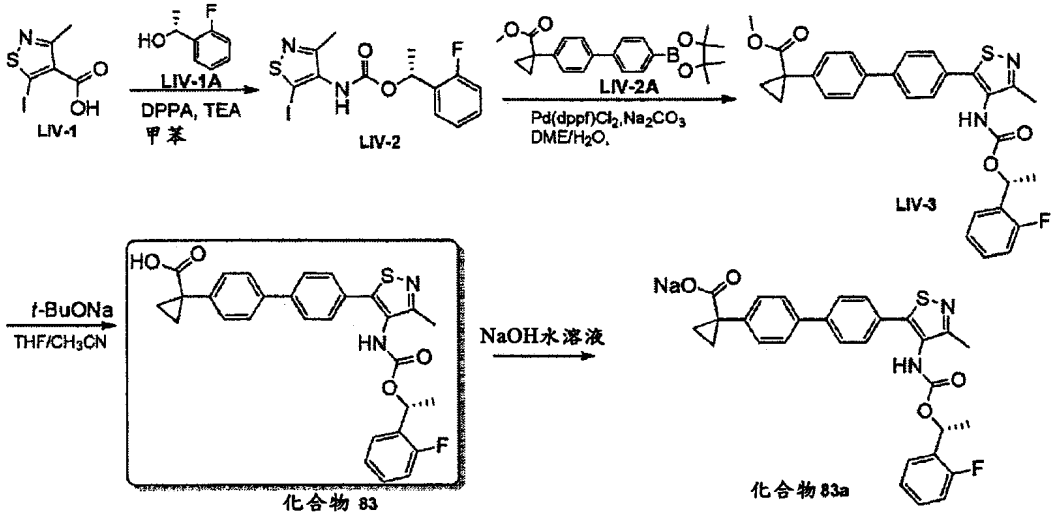
以**化合物81**之合成中所述之程序類似地製備**化合物82**。

化合物82：^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41~7.28 (m, 9H), 6.45 (s, 1H), 5.89 (q, J=6.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.73~1.70 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.29~1.24 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 447.1, $(M+Na)^+$ 469.1。以**化合物81a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物82a**。

化合物82a：**^{1}H NMR:** (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 9.49 (brs, 1H), 7.45~7.24 (m, 9H), 5.79 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.22~1.18 (m, 2H), 0.70~0.65 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 447.1, $(M+Na)^+$ 469.1。

化合物83之合成

合成路線(流程LIV)



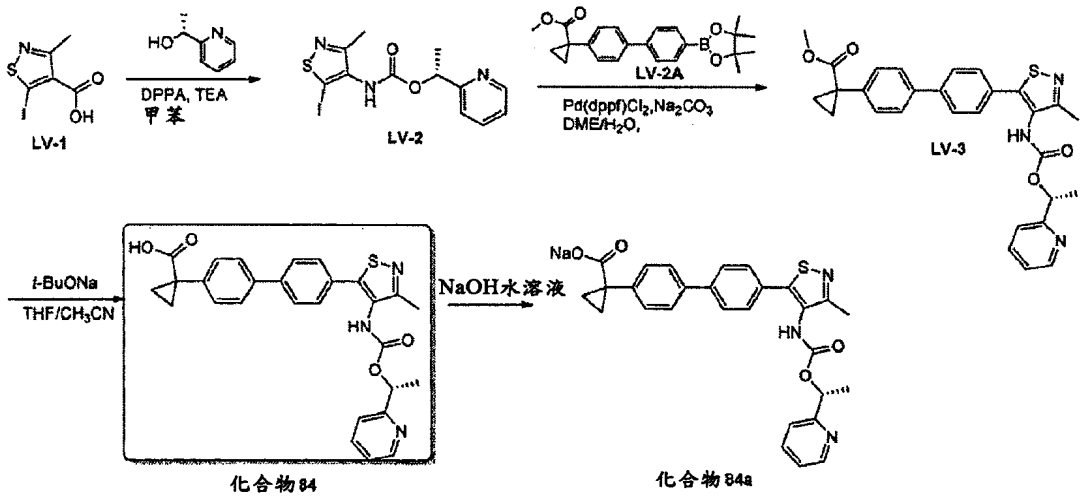
以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物83**。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物83a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.69

(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.13-7.210 (m, 2H), 5.95 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.50 (br, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.75 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.1。

化合物84之合成

合成路線(流程LV)

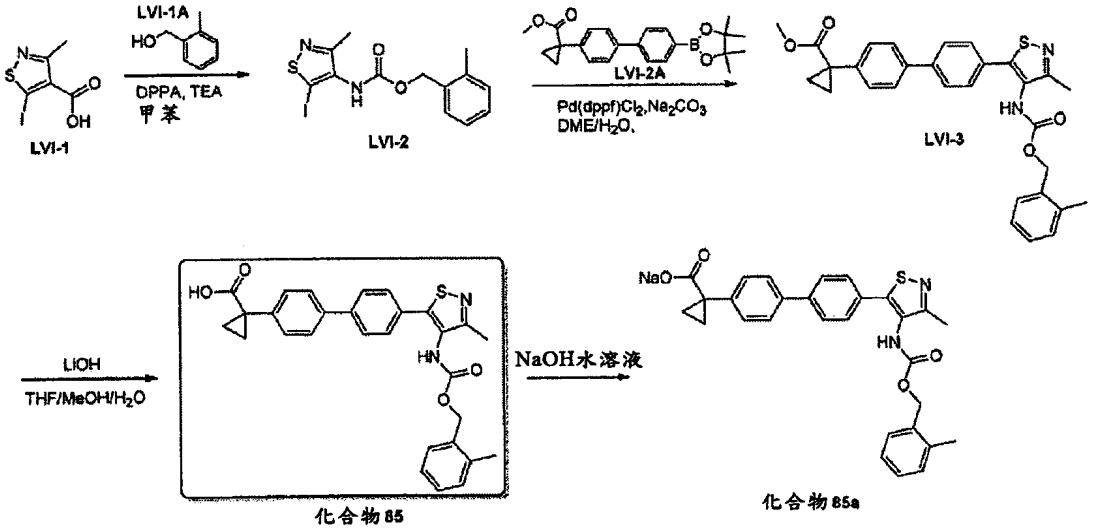


以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物84**。以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物84a**。

化合物84a：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.53-8.54 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 3H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H), 5.74 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.22-1.29 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 500.1。

化合物85之合成

合成路線(流程LVI)

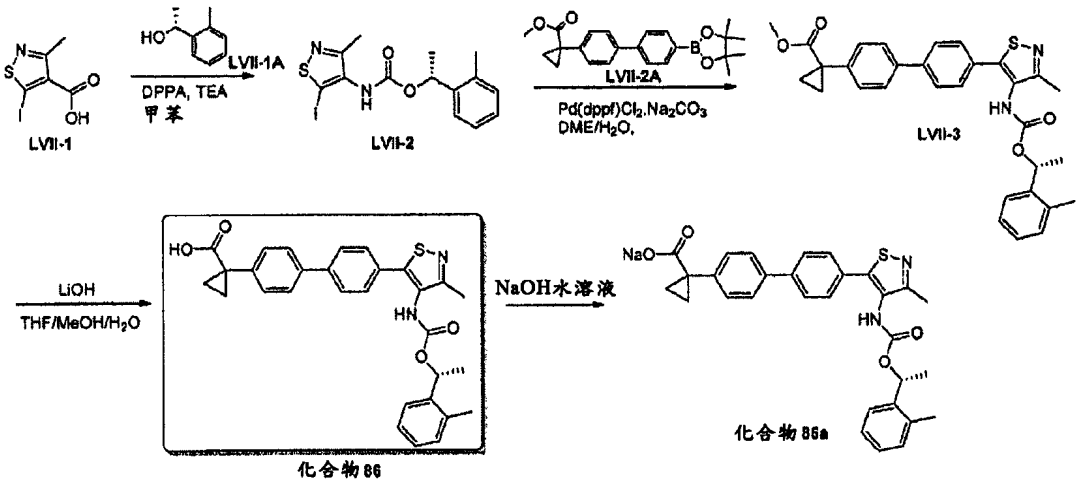


以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物85**。**化合物85**：**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$499.2。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物85a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.24 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.25-1.26 (m, 2H), 0.71-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 499.2。

化合物86之合成

合成路線(流程LVII)

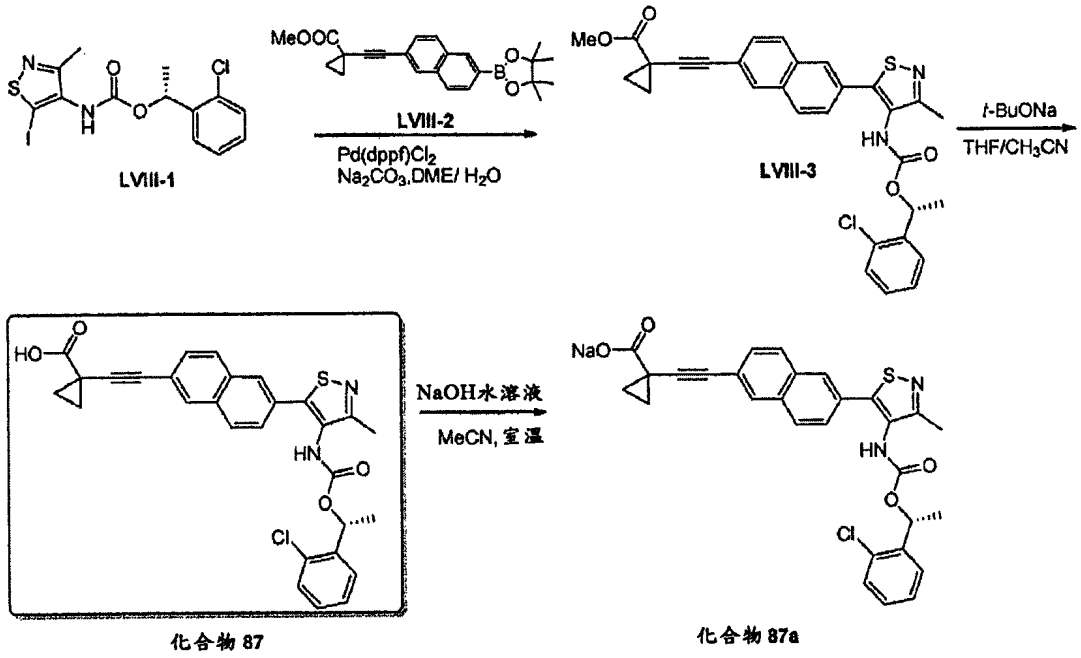


與化合物44類似地製備化合物86。化合物86：MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$513.2。

與化合物44a類似地製備化合物86a。化合物86a：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.93 (br, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 3H), 5.90 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (br, 3H), 1.25-1.26 (m, 2H), 0.72-0.73 (m, 2H)。MS (ESI) m/z $(M+H)^+$ 513.2。

化合物87之合成

合成路線(流程LVIII)



向經攪拌之化合物**LVIII-1**(100 mg，0.266 mmol)、化合物**LVIII-2**(112 mg，0.266 mmol)及Na_2CO_3(56 mg，0.532 mmol)於DME(4.5 mL)及H_2O(1.5 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(20 mg，0.03 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃隔夜。混合物以EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**LVIII-3**(65 mg，產率：45%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 545.1。

製備化合物87

向化合物**LVIII-3**(65 mg，0.119 mmol)於THF(1 mL)中之溶液中添加CH_3CN(3 mL)及*t*-BuONa(14 mg，0.143 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0。用EtOAc(30

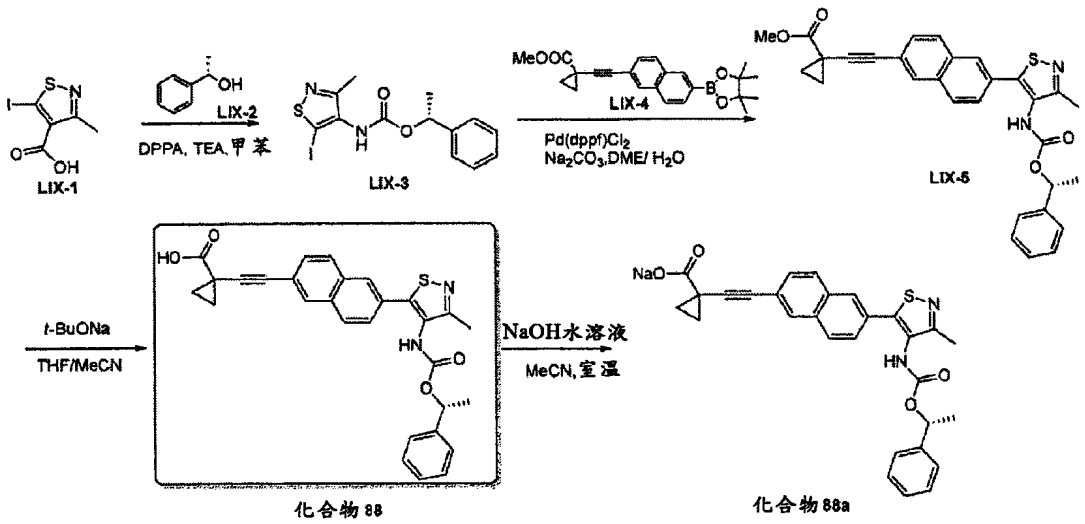
mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮，隨後凍乾，得到**化合物87**(60 mg，產率：95%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 531.2。

製備化合物87a

在0℃下向**化合物87**(60 mg，0.113 mmol)於MeCN(3 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(2.2 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後凍乾，得到**化合物87a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 6.05 (q, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.53 (br, 3H), 1.27-1.29 (m, 2H), 0.93-0.96 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 531.2。

化合物88之合成

合成路線(流程LIX)



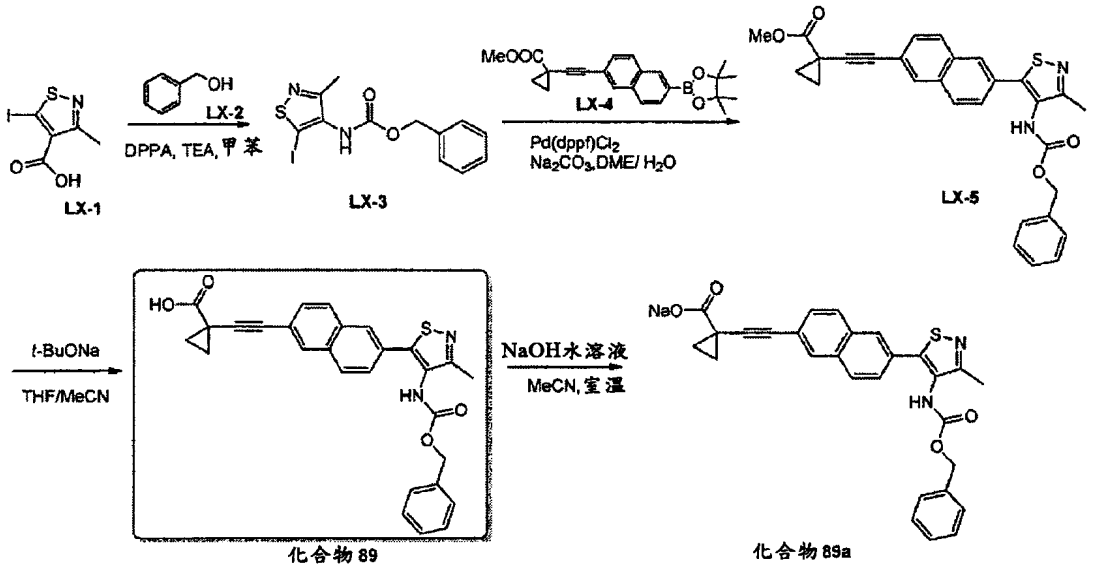
以**化合物87**之合成中所述之程序類似地製備**化合物88**。**化合物88**：**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 497.0。

以**化合物87a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

88a。**化合物88a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.29 (br, 5H), 5.73 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (br, 3H), 1.27-1.29 (m, 2H), 0.92-0.95 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 497.0。

化合物89之合成

合成路線(流程LX)

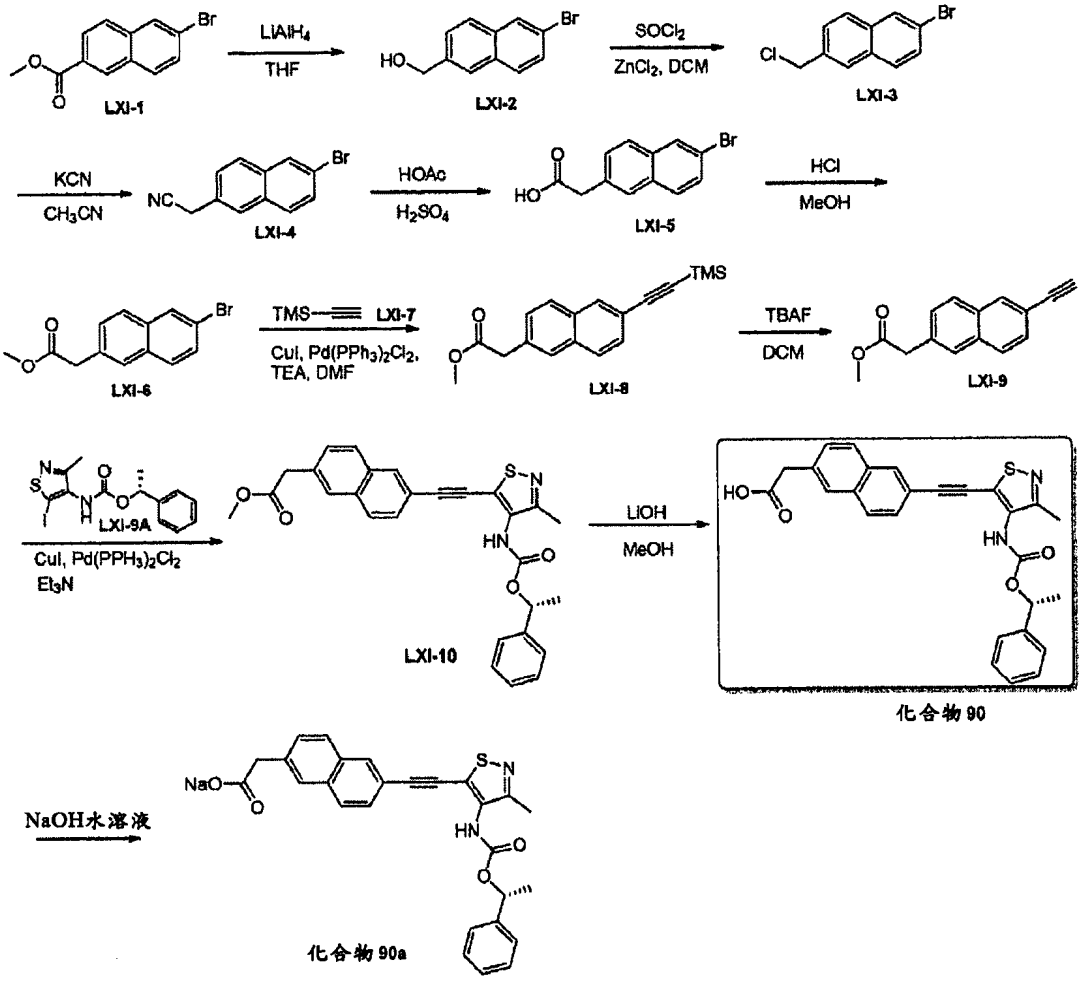


以**化合物87**之合成中所述之程序類似地製備**化合物89**。**化合物89**：**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 483.2。

以**化合物87a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物89a**。**化合物89a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 9.41 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 2H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.36 (br, 5H), 5.14 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.21-1.23 (m, 2H), 0.91-0.93 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 483.2。

化合物90之合成

合成路線(流程LXI)



在0℃下向LAH (22.8 g，0.6 mol)於THF(1000 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**LXI-1**(53.2 g，0.2 mol，於1000 mL THF中)。混合物在室溫下攪拌1.5小時，用水(22.8 mL)及NaOH水溶液(10%於水中，22.8 mL)淬滅混合物，隨後添加$MgSO_4$(40 g)。所得混合物攪拌1小時，過濾且濃縮，得到化合物**LXI-2**(41.5 g，產率：88.3%)。

在-5℃下向化合物**LXI-2**(39.0 g，164.6 mmoml)及$ZnCl_2$(0.41 g，3.1 mmoml)於DCM(600 mL)中之溶液中添加

$SOCl_2$(39.0 g，329.2 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後濃縮得到殘餘物且在-10℃下以庚烷洗滌，得到化合物**LXI-3**(38.5 g，產率：92.0%)。

向化合物**LXI-3**(10.2 g，40 mmol)於MeCN(100 mL)中之溶液中添加NaCN (2.0 g，40 mmol)。將混合物加熱至回流隔夜。冷卻至室溫後，添加水(300 mL)，所得漿液冷卻至0℃，藉由過濾收集化合物**LXI-4**(9.4 g，產率：93.0%)，其直接用於下一步驟。

將化合物**LXI-4**(4.0 g，16.3 mmol)於H_2SO_4(60 g)、HOAc(77 g)及水(250 mL)中之混合物在回流下攪拌2小時。冷卻至室溫後，添加水(300 mL)且攪拌1小時。藉由過濾收集沈澱之固體，得到化合物**LXI-5**(3.6 g，產率：83.9%)。

化合物**LXI-5**(3.0 g，11.4 mmol)於HCl/MeOH(50 mL)中之混合物在回流下攪拌2小時。濃縮後，添加水(50 mL)，且用EtOAc(40 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮，得到化合物**LXI-6**(2.45 g，產率：77.3%)。

在Ar下向經攪拌之化合物**LXI-6**(277 mg，1.0 mmol)、化合物**LXI-7**(294 mg，3.0 mmol)、CuI(20 mg，0.1 mmol)於TEA(5 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70 mg，0.01 mmol)。在添加後，將溶液在Ar下加熱至回流隔夜。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空

中濃縮，得到化合物**LXI-8**(0.25 g，粗產率：77.6%)，其不經進一步純化即直接使用。

化合物**LXI-8**(710 mg，2.2 mmol)、TBAF(690 mg，2.65 mmol)於DCM(20 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。隨後添加H_2O，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=50/1)純化殘餘物，得到化合物**LXI-9**(400 mg，產率81.4%)。

在Ar下向經攪拌之化合物**LXI-9**(100 mg，0.45 mmol)、化合物**LXI-9A**(207.3 mg，0.54 mmol)、CuI(10 mg，0.05 mmol)於TEA(5 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(35 mg，0.05 mmol)。在添加後，將溶液在Ar下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**LXI-10**(125 mg，產率47.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 485.1。

製備化合物90

向化合物**LXI-10**(120 mg，0.248 mmol)於MeOH(10 mL)、THF(10 mL)、H_2O(10 ml)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(41 mg，1.0 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後濃縮，添加水(20 mL)及HCl(2 N)以調節至pH=2，用EtOAc(25 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由製備型HPLC

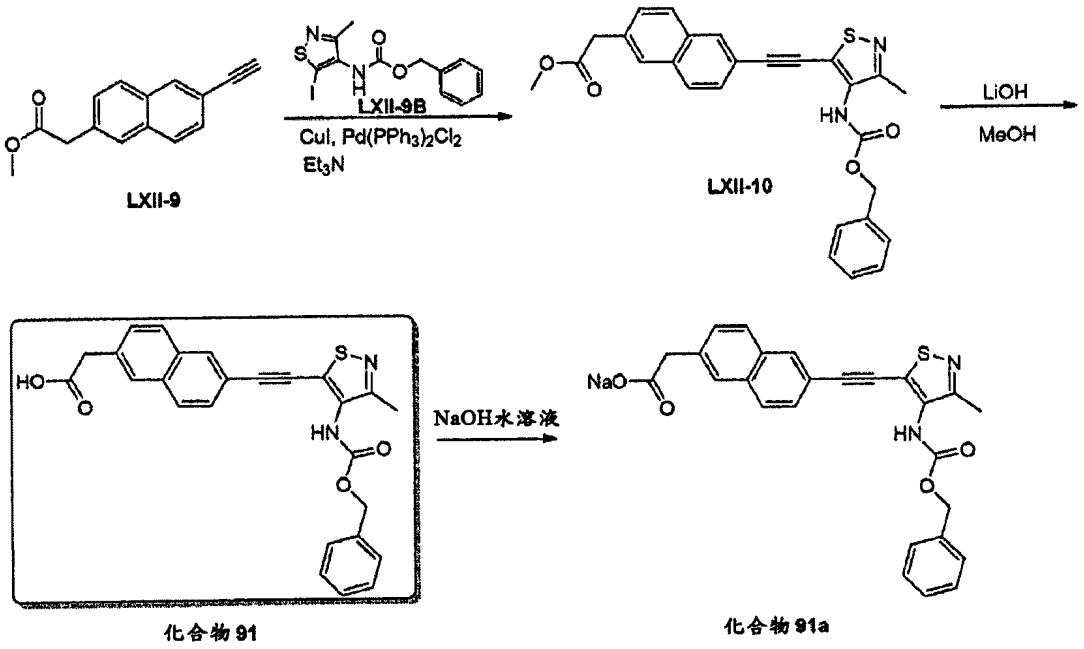
純化，得到**化合物90**(110 mg，產率：83.5%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 471.0。

製備化合物90a

向**化合物90**(104 mg，0.221 mmol)於MeOH(1 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加NaOH(0.05 N，4.25 mL)，攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物90a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.57 (br, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, H), 7.36 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 6H), 5.79 (q, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 471.0。

化合物91之合成

合成路線(流程LXII)

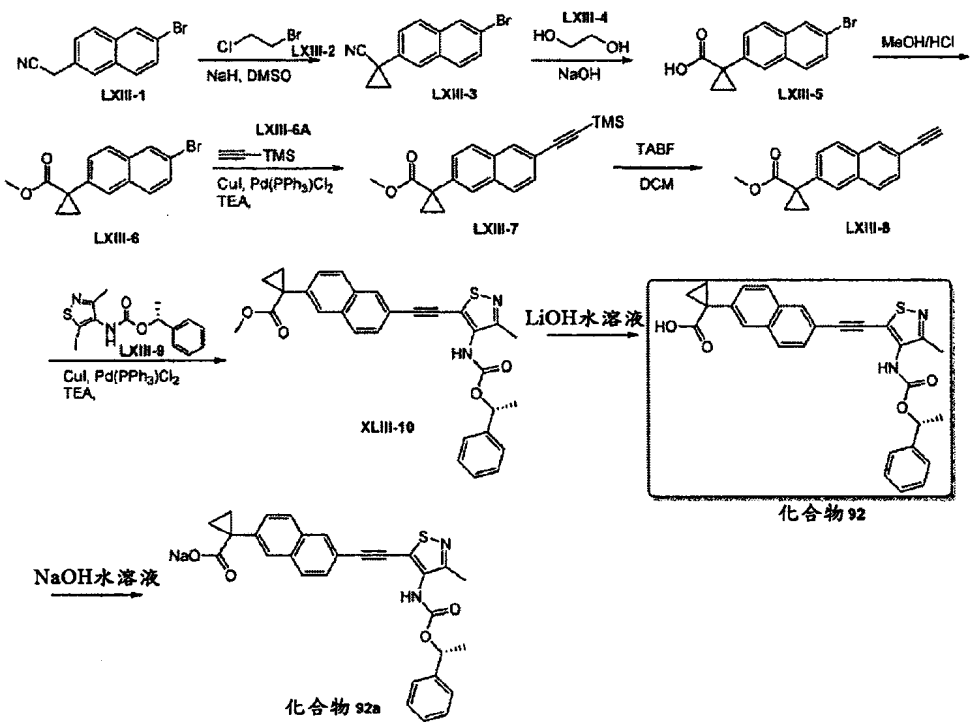


以**化合物90**之合成中所述之程序類似地製備**化合物91**。**化合物91**：**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 457.0。

以**化合物90a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物91a**。**化合物91a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz,1H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 457.1。

化合物92之合成

合成路線(流程LXIII)



在0℃下向經攪拌之化合物**LXIII-1**(2.46 g，10 mmol)及化合物**LXIII-2**(1.86 g，13 mmol)於DMSO(25 mL)中之溶液中添加NaH(1.0 g，25 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加水(50 mL)，且用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL×2)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮，得到化合物**LXIII-3**(2.45 g，粗產率：77.3%)，其不

經進一步純化即直接使用。

化合物**LXIII-3**(2.2 g，8.1 mmol)、NaOH(3.24 g，81 mmol)於乙烷-1,2-二醇(20 mL)中之混合物在密封管中在150℃下攪拌3天。冷卻至室溫後，添加H_2O(100 mL)，且用t-BuOMe洗滌混合物，水相以HCl(2 N)調節至pH=2且用EtOAc(50 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**LXIII-5**(2.0 g，產率：94.3%)。殘餘物不經進一步純化即直接使用。

化合物**LXIII-5**(2.0 g，6.9 mmol)於HCl/MeOH(4 N，40 mL)中之混合物在回流下攪拌3小時。濃縮後，混合物以水(40 mL)稀釋，且用EtOAc(40 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到化合物**LXIII-6**(1.60 g，產率：76%)。

在Ar下向經攪拌之化合物**LXIII-6**(1.60 g，5.26 mmol)、化合物**LXIII-6A**(1.29 g，13.16 mmol)、CuI(105 mg，0.526 mmol)於TEA(20 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(368 mg，0.526 mmol)。在添加後，溶液在Ar下回流加熱5小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(100 mL)，且用EtOAc(100 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到化合物**LXIII-7**(1.50 g，產率91.7%)，其不經進一步純化即直接使用。

化合物**LXIII-7**(1.50 g，4.65 mmol)、TBAF(2.0 g，7.60 mmol)於DCM(30 mL)中之混合物在室溫下攪拌2小時。隨後添加H_2O，使殘餘物分配於H_2O(30 mL)與DCM(60 mL)之

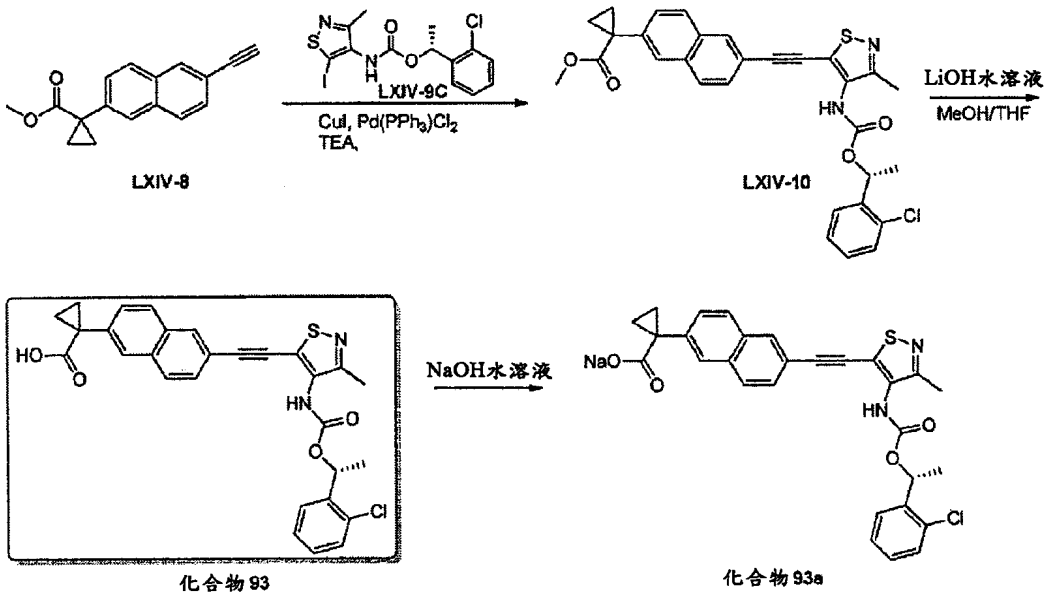
間，用DCM萃取水相，經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=20/1)純化殘餘物，得到化合物**LXIII-8**(0.95 g，產率：81.8%)。

化合物92係以**化合物90**之合成中所述之程序類似地製備且不經進一步表徵即使用。

以**化合物90a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物92a**。**化合物92a**：^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21-7.33 (m, 6H), 5.71 (q, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.21 (m, 2H), 0.74-0.75 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 497.1。

化合物93之合成

合成路線(流程LXIV)



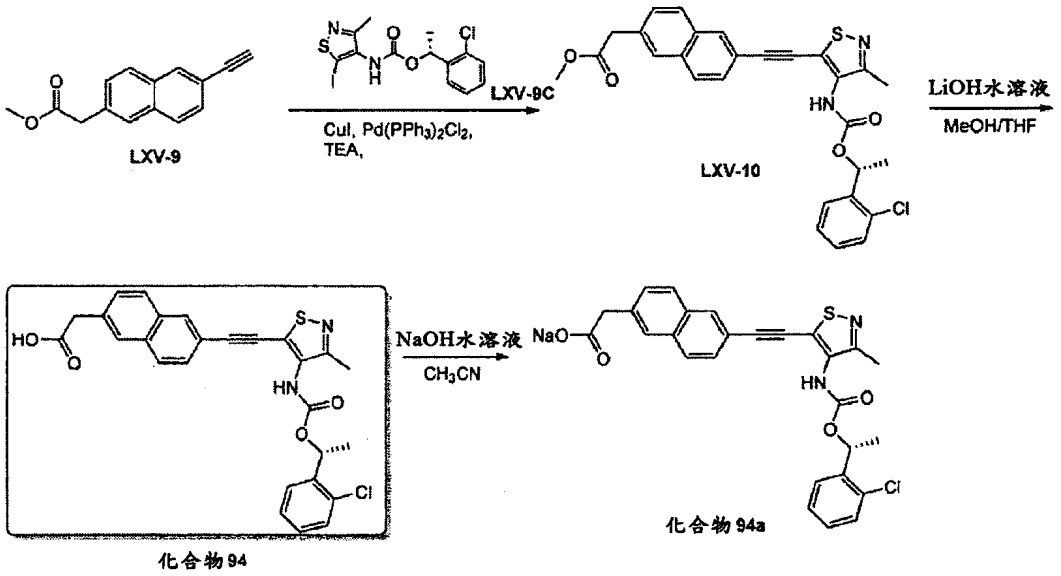
以**化合物90**之合成中所述之程序類似地製備**化合物93**。**化合物93**：**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 531.1。

以**化合物90a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

93a。**化合物93a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 6.05 (q, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.25 (br, 2H), 0.81 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 531.1。

化合物94之合成

合成路線(流程LXV)

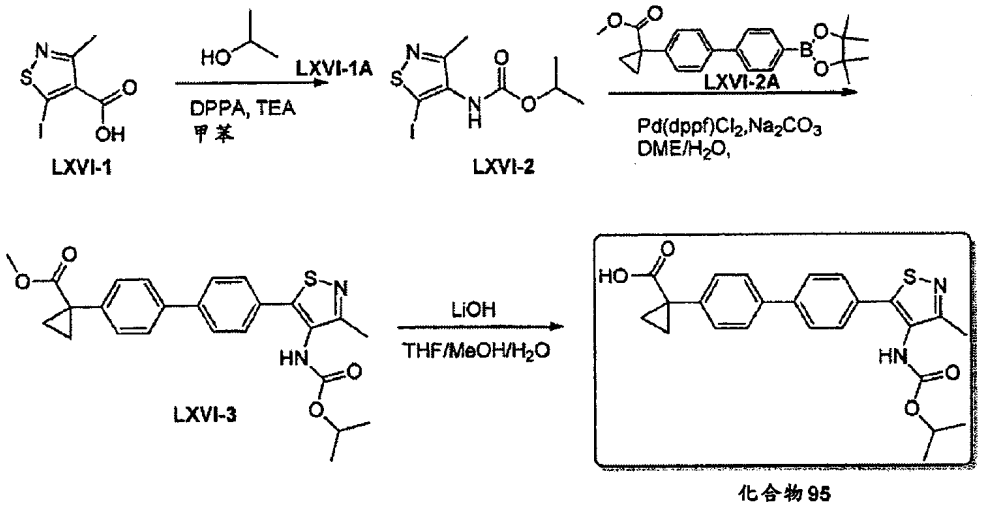


化合物94係以**化合物90**之合成中所述之程序類似地製備且不經進一步表徵即使用。

與**化合物90a**類似地製備**化合物94a**。**化合物94a**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 4H), 6.05 (q, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.22 (br, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 505.1。

化合物95之合成

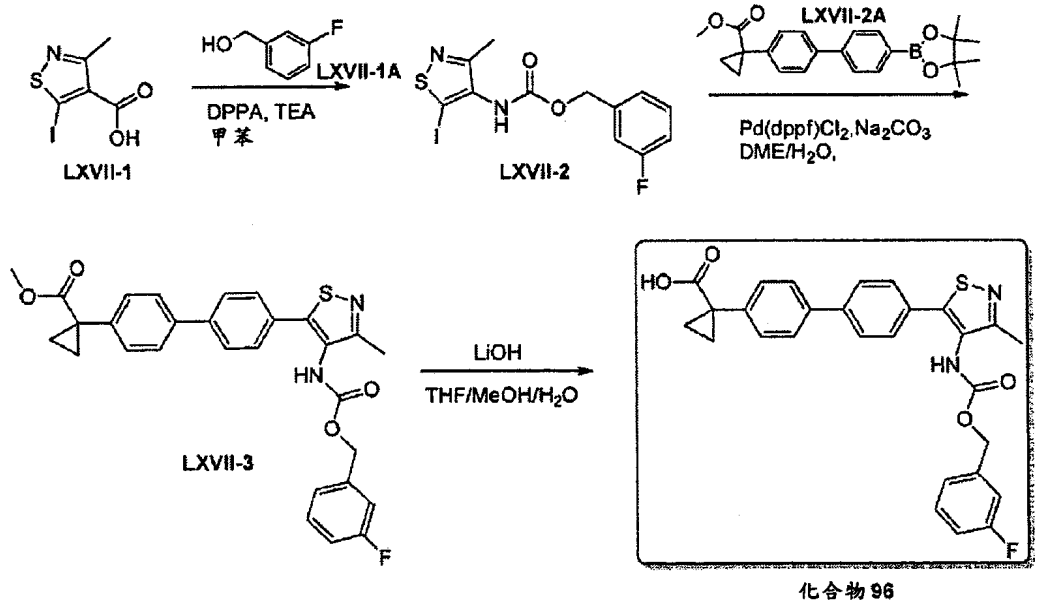
合成路線(流程LXVI)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物95**。**化合物95**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.63-7.65 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H),4.78-4.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 8H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 437.2。

化合物96之合成

合成路線(流程LXVII)

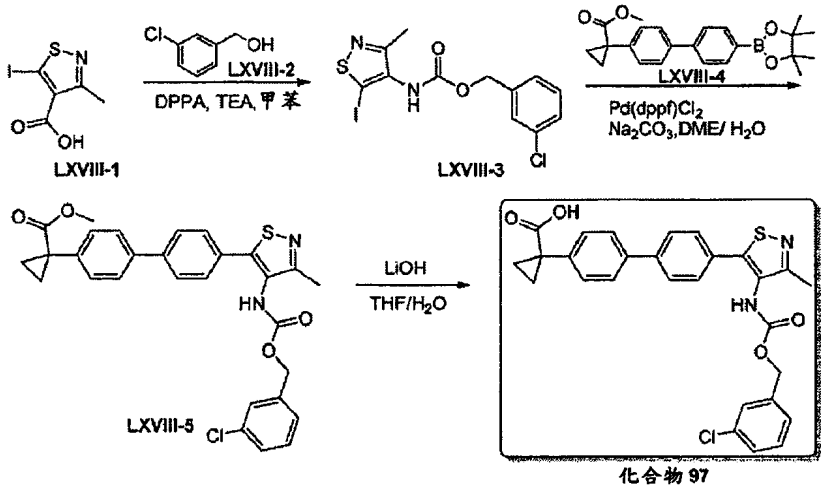


以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物96**。

化合物96：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.38 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61-7.66 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.16-7.25 (m, 3H), 5.17 (s, 2H) 2.31 (s, 3H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.18-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 503.1。

化合物97之合成

合成路線(流程LXVIII)

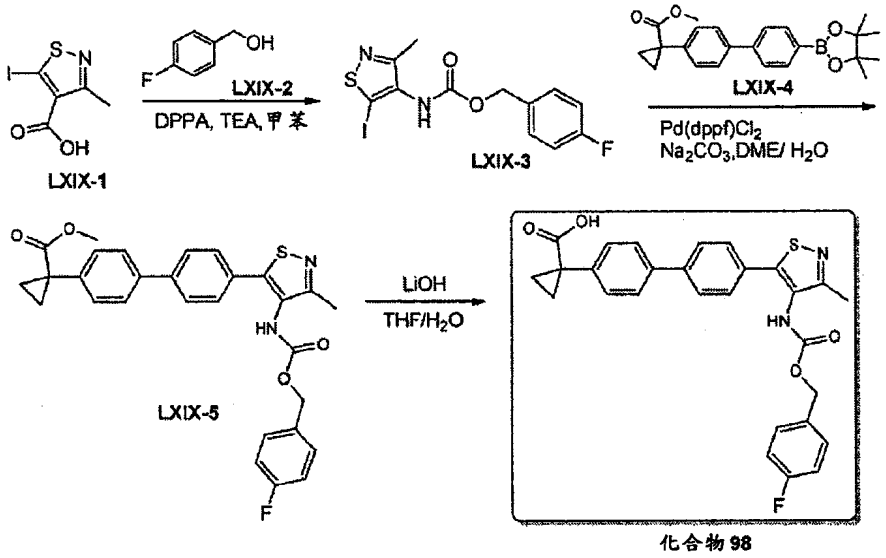


以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物97**。

化合物97：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 4H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.38 (m, 4H), 5.12 (s, 2H) 2.32 (s, 3H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.18-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 519.1。

化合物98之合成

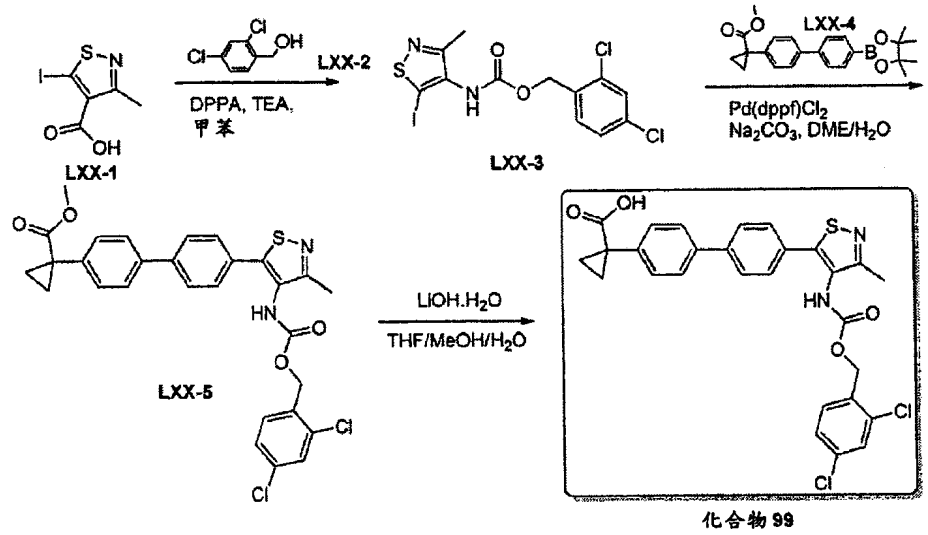
合成路線(流程LXIX)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物98**。**化合物98**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60-7.72 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 2H), 5.10 (s, 2H) 2.31 (s, 3H), 1.50-1.52 (m, 2H), 1.17-1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 503.2。

化合物99之合成

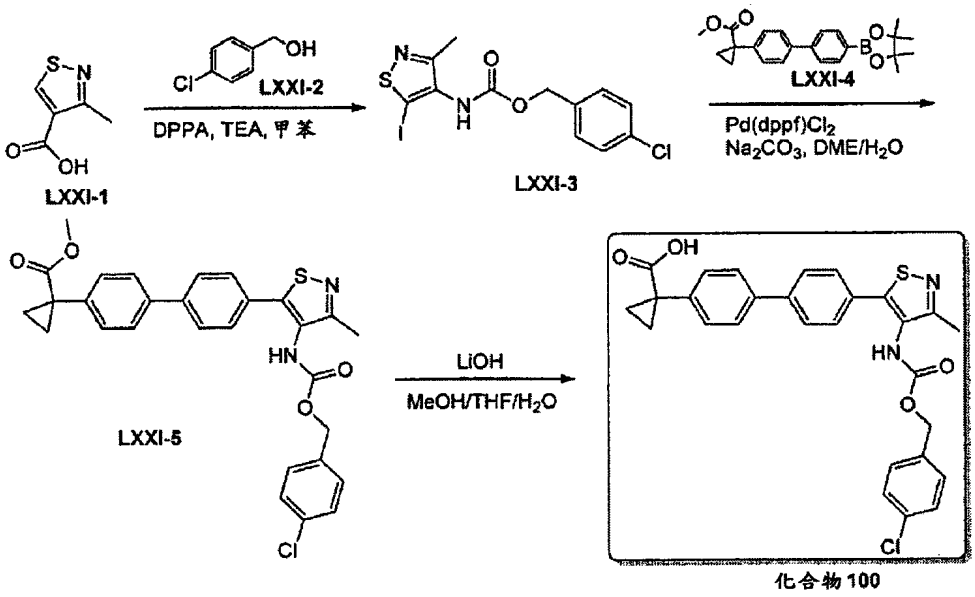
合成路線(流程LXX)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物99**。**化合物99**：^{1}**H NMR** (甲醇-d_4 400 MHz): δ 7.71 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.60-7.65 (m, 4H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.32-7.34 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.63-1.64 (m, 2H), 1.26-1.28 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 553.1。

化合物100之合成

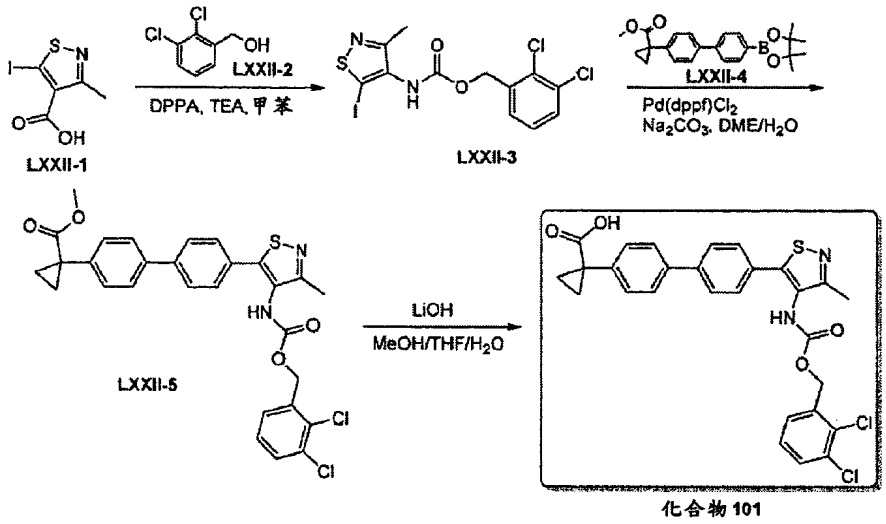
合成路線(流程LXXI)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物100**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 溫度=80): δ 8.97 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.50-1.51 (m, 2H), 1.17-1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 519.2。

化合物101之合成

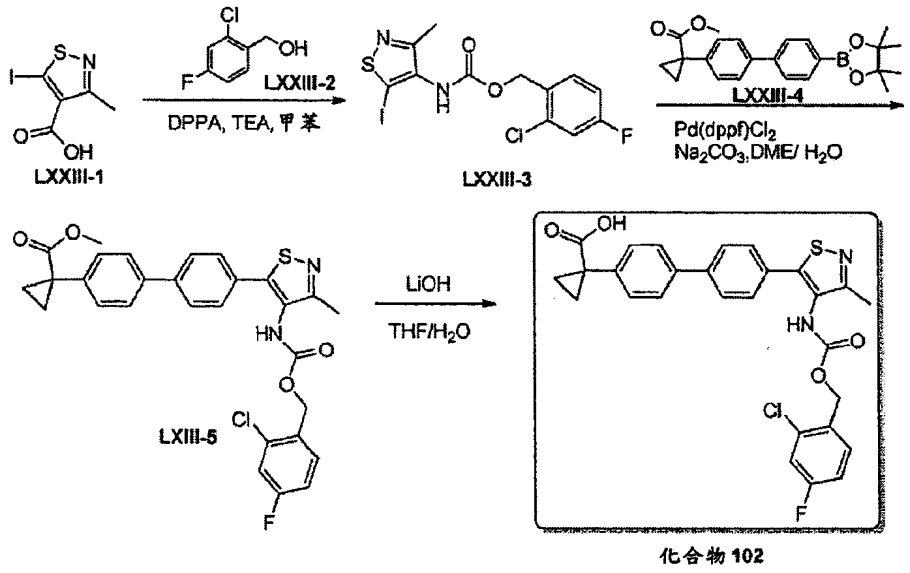
合成路線(流程LXXII)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物101**。**化合物101**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 溫度=80): δ：9.06 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.46-7.64 (m, 5H), 7.43-7.45 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.50-1.53 (m, 2H), 1.17-1.20 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 553.0。

化合物102之合成

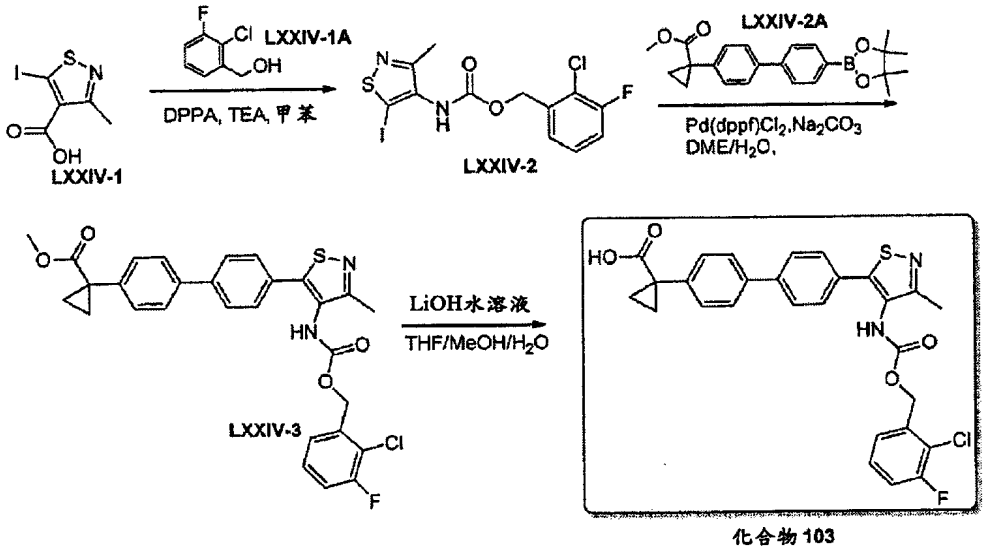
合成路線(流程LXXIII)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物102**。**化合物102**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 溫度=80): δ 9.07 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 5H), 7.41-7.46 (m, 4H), 7.20-7.22 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.51-1.52 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 537.1。

化合物103之合成

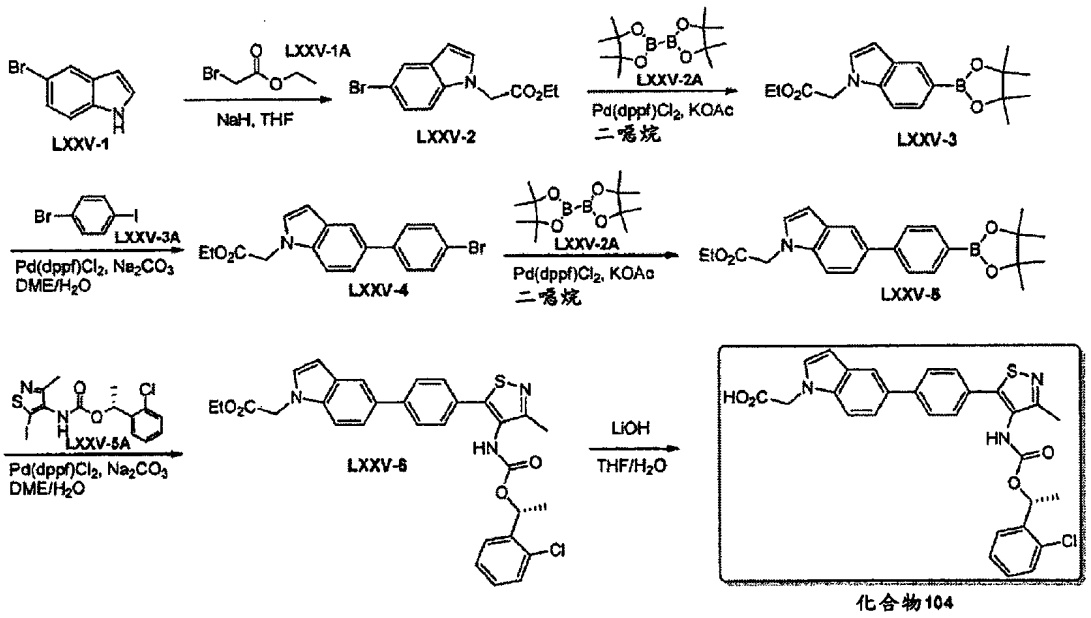
合成路線(流程LXXIV)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物103**。**化合物103**：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.45 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.66 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.48-1.51 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 537.1。

化合物104之合成

合成路線(流程LXXV)



在0℃下將NaH(2.2 g，55 mmol)添加至化合物**LXXV-1**(5.0 g，25.6 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中。混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後逐滴添加化合物**LXXV-1A**(5.1 g，30.7 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加水(20 mL)，且用EtOAc(50 mL×2)萃取，濃縮經合併之有機層，且藉由管柱層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物**LXXV-2**(3.1 g，產率：47.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 282.2。

化合物**LXXV-2**(3 g，10.7 mmol)、化合物**LXXV-2A**(4.07 g，16 mmol)、KOAc(2.1 g，21.4 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(780 mg，1.07 mmol)於50 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至回流持續4小時。濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水

洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物**LXXV-3**(3.1 g，產率85.7%)。

向化合物**LXXV-3**(3.0 g，9.12 mmol)於DME:H_2O=3:1(20 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(1.93 g，18.24 mmol)及化合物**LXXV-3A**(3.1 g，11 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd (dppf)Cl_2 (664 mg，0.91 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。隨後將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXV-4**(2.1 g，產率64.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 358.2。

化合物**LXXV-4**(1 g，2.8 mmol)、化合物**LXXV-2A**(1.07 g，4.2 mmol)、KOAc(0.55 g，5.6 mmol)及Pd(dppf)Cl_2(204 mg，0.28 mmol)於50 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至回流持續4小時。濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXV-5**(0.8 g，產率70.8%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 406.1。

向化合物**LXXV-5**(330 mg，0.81 mmol)於DME:H_2O=3:1(20 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(172 mg，1.62 mmol)及化合物**LXXV-5A**(409 mg，0.97 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(59 mg，0.081 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。隨後將混合物傾倒

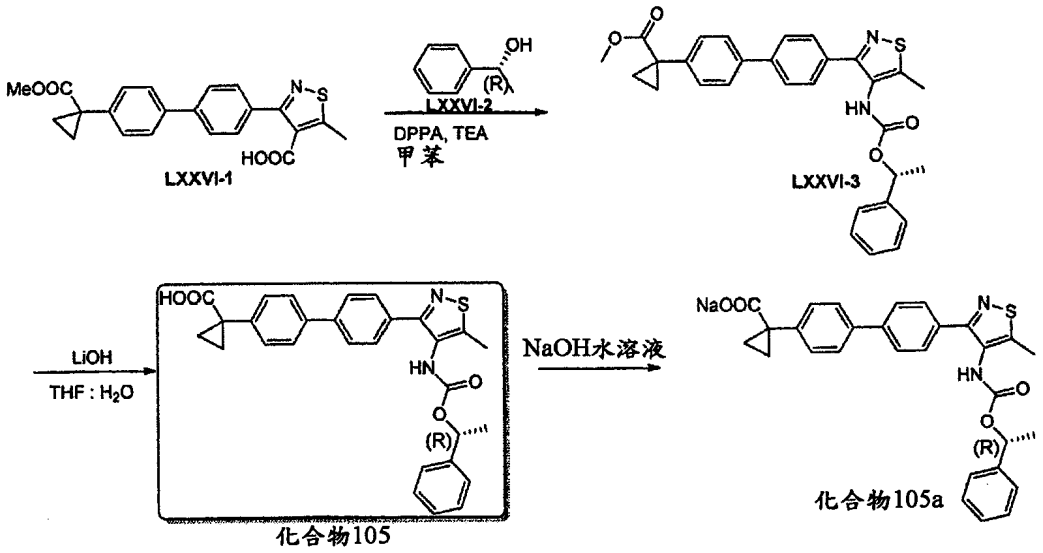
入水中，且用EtOAc(10 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXV-6**(0.12 g，產率25.7%)。**MS (ESI) m/z** $(M+1)^+$ 574.1。

製備化合物104

向化合物**LXXV-6**(120 mg，0.21 mmol)於THF(25 mL)中之溶液中添加水(25 mL)及單水合氫氧化鋰(101 mg，4.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=5.0。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物104**(20.2 mg，產率：17.7%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz): δ 8.38 (s, 1H), 7.34-7.89 (m, 12H), 6.56 (br, 1H), 6.02 (br, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 1.48 (d, J=5.2 Hz, 3H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 546.0。

化合物105之合成

合成路線(流程LXXVI)

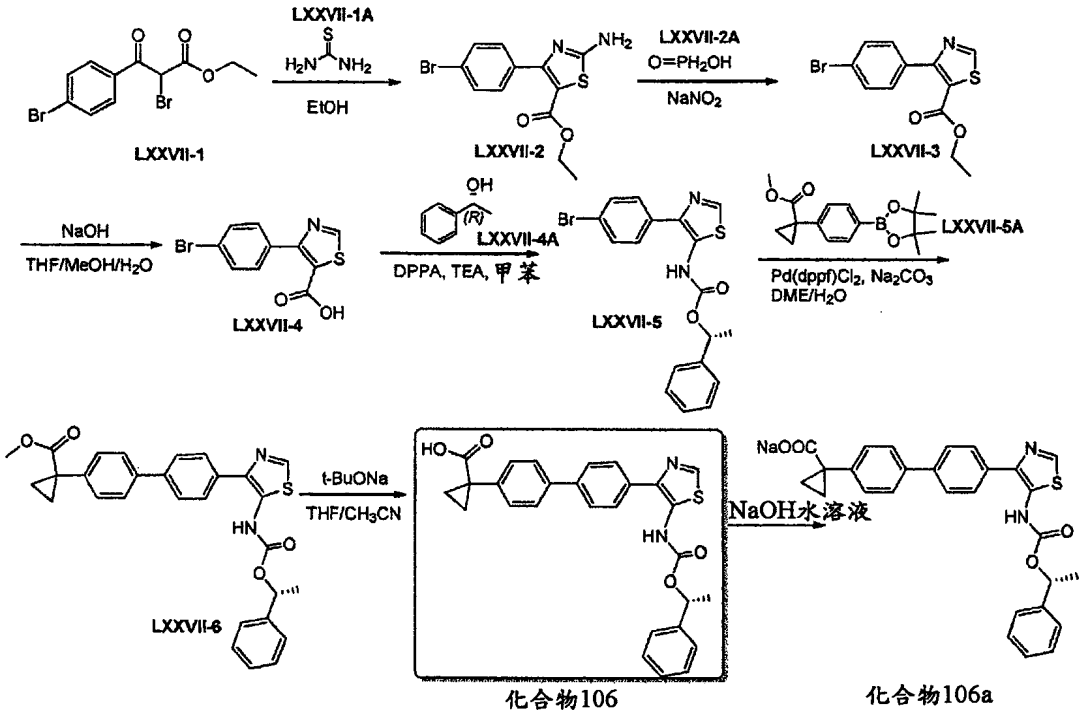


以**化合物56**之合成中所述之程序類似地製備**化合物105**。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 499.0。

以**化合物41a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物105a**。**化合物105a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz): δ 8.84 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.32 (m, 5H), 5.70-5.75 (q, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (br, 3H), 1.24-1.26 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 499.0。

化合物106之合成

合成路線(流程LXXVII)



化合物**LXXVII-1**(1.48 g，1.0 eq)及化合物**LXXVII-1A**(0.328 g，1.02 eq)於EtOH(32 ml)中之混合物加熱至75℃持續2小時。所得混合物在減壓下濃縮，隨後用冰水稀釋，且用二氯甲烷(100 mL)萃取水層。合併有機層且經Na_2SO_4乾燥並在減壓下濃縮，得到粗化合物**LXXVII-2**(1.41 g，粗產率100%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 328.9。

在0℃下將溶解於H_2O(8.7 mL)中之$NaNO_2$ (0.595 g，2.0 eq)逐滴添加至化合物**LXXVII-2**(1.41 g，1.0 eq)及化合物**LXXVII-2A**(88.2 ml)中之溶液中。所得混合物在0℃下攪拌3小時且在25℃下攪拌隔夜。隨後混合物以飽和$NaHCO_3$溶液調節至pH=8.0且用EtOAc(100 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下

濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物 **LXXVII-3**(360 mg，產率 26.77%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 313.8。

向化合物**LXXVII-3**(800 mg，2.56 mmol)於THF(4 mL)、MeOH(4 mL)及H_2O(4 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(512 mg，12.8 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中濃縮混合物以移除溶劑。水相以冰水稀釋且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為3，隨後藉由EA萃取，乾燥且濃縮，得到粗化合物**LXXVII-4**(680 mg，產率：94%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 286.0。

向化合物**LXXVII-4**(283 mg，1 mmol)於無水甲苯(8 mL)中之溶液中添加(*R*)-1-(苯基)乙醇(159 mg，1.3 mmol)、三乙胺(202 mg)及DPPA(357 mg，1.3 mmol)。反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=6/1)純化殘餘物，得到化合物**LXXVII-5**(170 mg，產率：42%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 405.0。

向經攪拌之化合物**LXXVII-5**(170 mg，0.42 mmol)、化合物**LXXVII-5A**(140 mg，0.46 mmol)及Na_2CO_3(89 mg，0.84 mmol)於DME(9 mL)及H_2O(3 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (31 mg，0.042 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃隔夜。混合物以EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱

(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXVII-6**(90 mg，產率：43%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 499.2。

製備化合物106

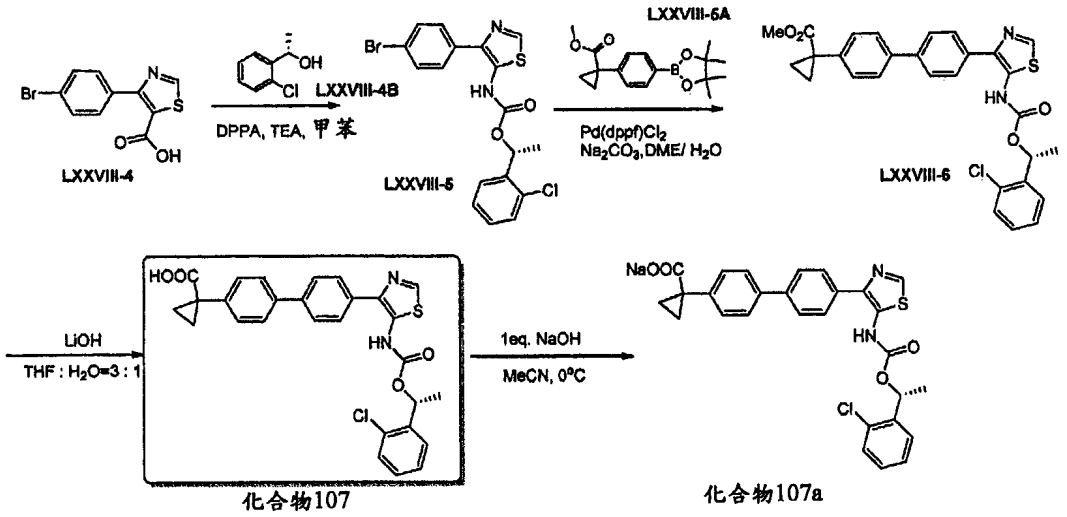
向化合物**LXXVII-6**(90 mg，0.181 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加CH_3CN (1. mL)及t-BuONa(21 mg，0.217 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4。用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮，隨後藉由製備型HPLC純化，得到**化合物106**(42 mg，產率：48%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 485.3。

製備化合物106a

在0℃下向**化合物106**(42 mg，0.087 mmol)於MeCN(4 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(1.7 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘，隨後凍乾，得到**化合物106a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.48 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24-7.41 (m, 7H), 5.85(q, 1H), 1.51 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.35-1.37 (m, 2H), 0.89-0.91 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 485.3。

化合物107之合成

合成路線(流程LXXVIII)

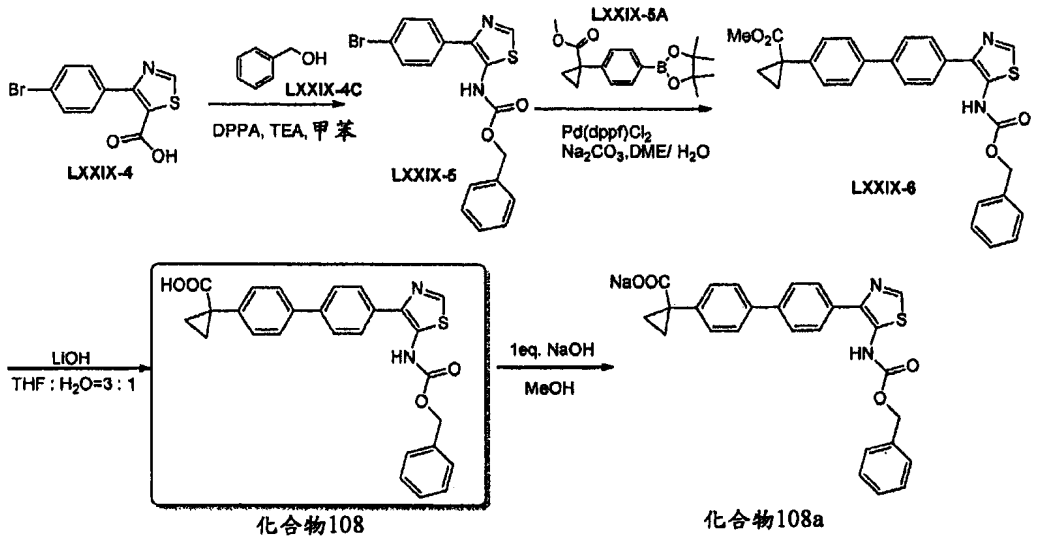


以**化合物106**之合成中所述之程序類似地製備**化合物107**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 519.2。

以**化合物106a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物107a**。**化合物107a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54-7.61 (m, 5H), 7.23-7.43 (m, 5H), 6.12(q, 1H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.37-1.39 (m, 2H), 0.96-0.98 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 519.2。

化合物108之合成

合成路線(流程LXXIX)

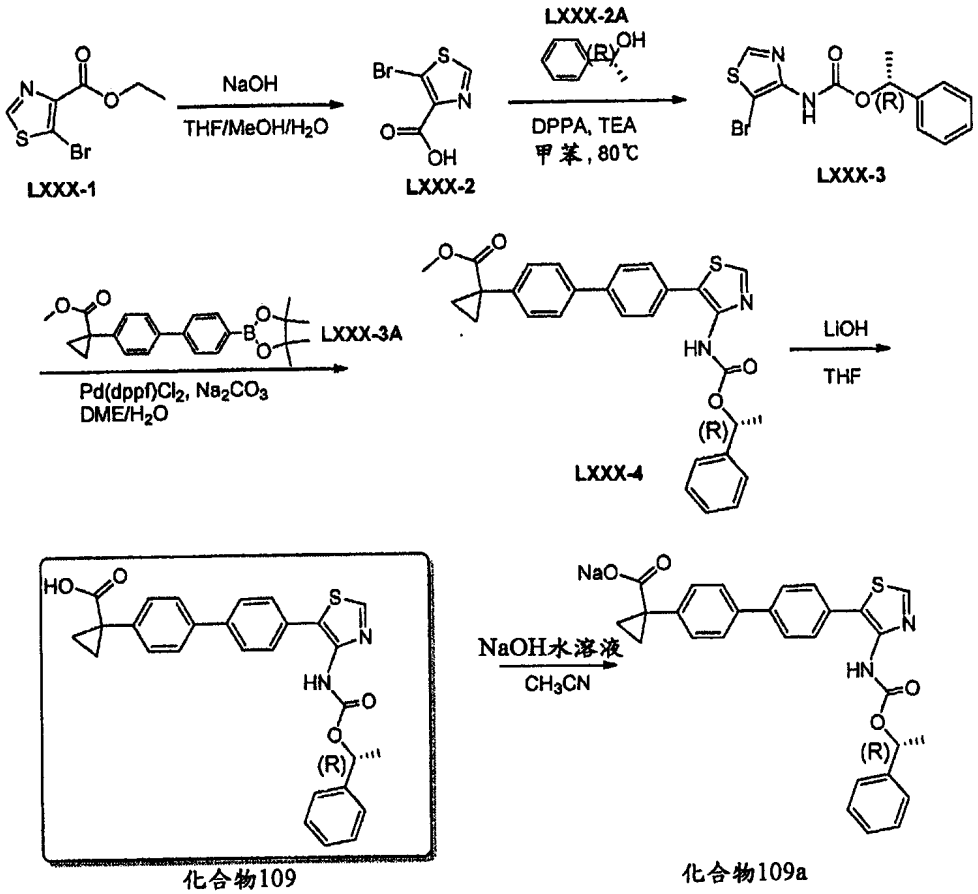


以**化合物106**之合成中所述之程序類似地製備**化合物108**。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 471.1。

以**化合物106**之合成中所述之程序類似地製備**化合物108a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 8.23-8.38 (br, 3H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28-7.40 (m, 7H), 5.13 (s, 2H), 1.28-1.29 (m, 2H), 0.84-0.85 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 471.1。

化合物109之合成

合成路線(流程LXXX)



向經攪拌之化合物**LXXX-1**(3 g，12.69 mmol)於甲醇(30 mL)、THF(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中添加NaOH(1.52 g，38.1 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**LXXX-2**(2.2 g，產率83%)。

在氮氣下向經攪拌之化合物**LXXX-2**(0.7 g，3.37 mmol)、化合物**LXXX-2A**(0.53 g，4.36 mmol)、TEA(677 mg，6.7 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加DPPA(1.2 g，4.36 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流隔

夜。濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=3:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXX-3**(0.76 g，產率69%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 350.9。

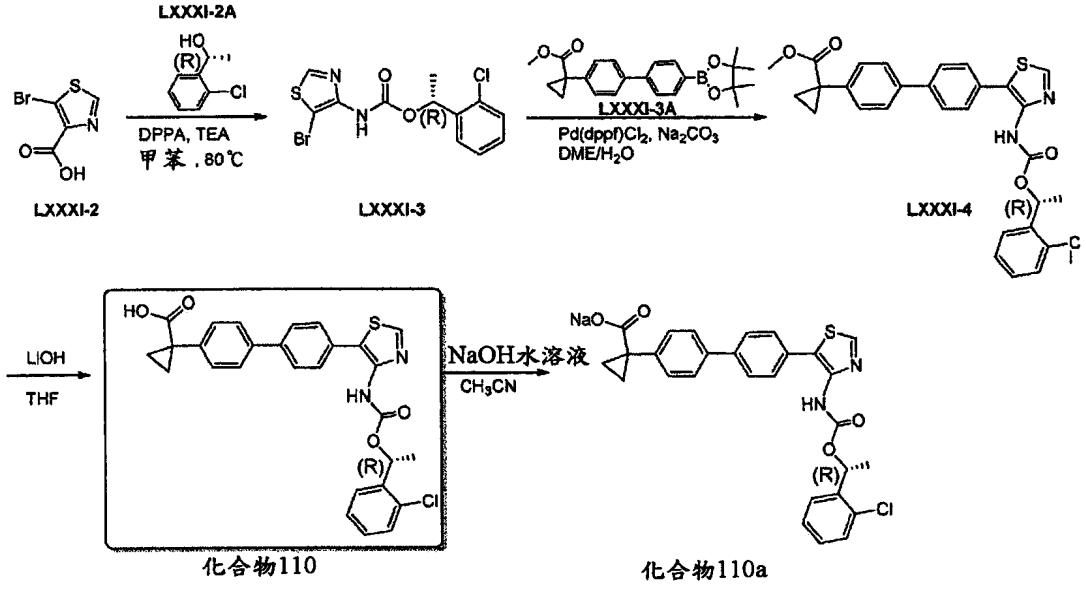
化合物**LXXX-3**(400 mg，1.22 mmol)、化合物**LXXX-3A**(462 mg，1.22 mmol)、Na_2CO_3(259 mg，2.44 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (40 mg)於DME(12 mL)及水(4 mL)中之混合物在120℃下在微波下攪拌15分鐘。隨後添加水(20 mL)，且用EtOAc(15 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(EtOAc/HOAc=2:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXX-4**(520 mg，產率：88%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 521.1。

以**化合物106**之合成中所述之程序類似地製備**化合物109** (0.13 g，產率45%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 507.0。

以**化合物106a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物109a**(108 mg，產率：79%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.51 (br, 1H, 9.02 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 7H), 5.69 (q, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.19 (br, 2H), 0.69 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 507.2。

化合物110之合成

合成路線(流程LXXXI)

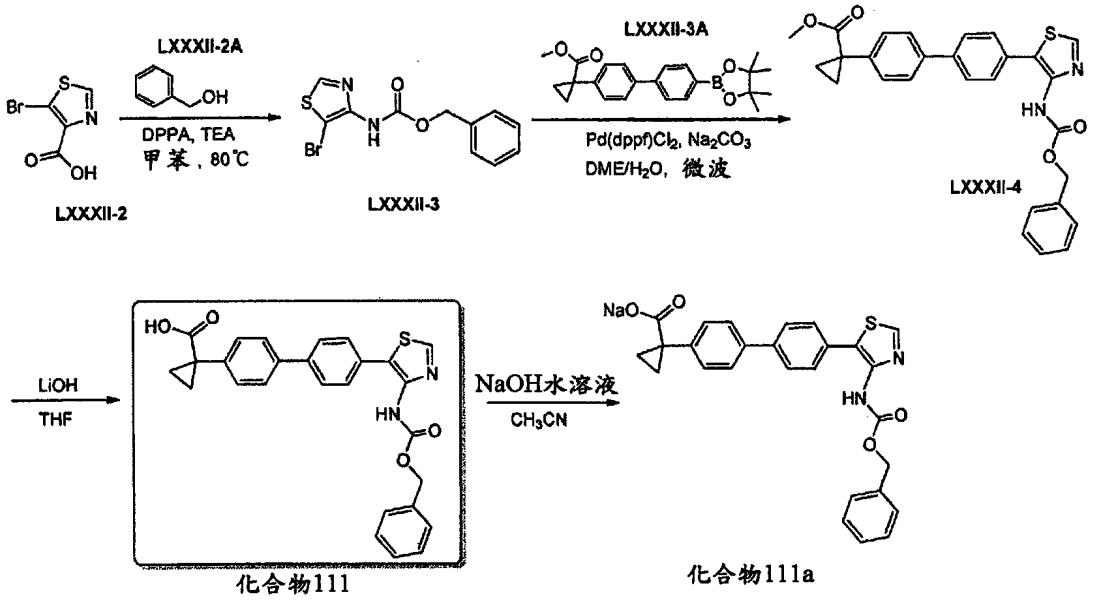


以**化合物109**之合成中所述之程序類似地製備**化合物110**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 519.1。

以**化合物109a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物110a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.62 (br, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 4H), 5.91(q, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.17 (br, 2H), 0.66 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 541.2。

化合物111之合成

合成路線(流程LXXXII)

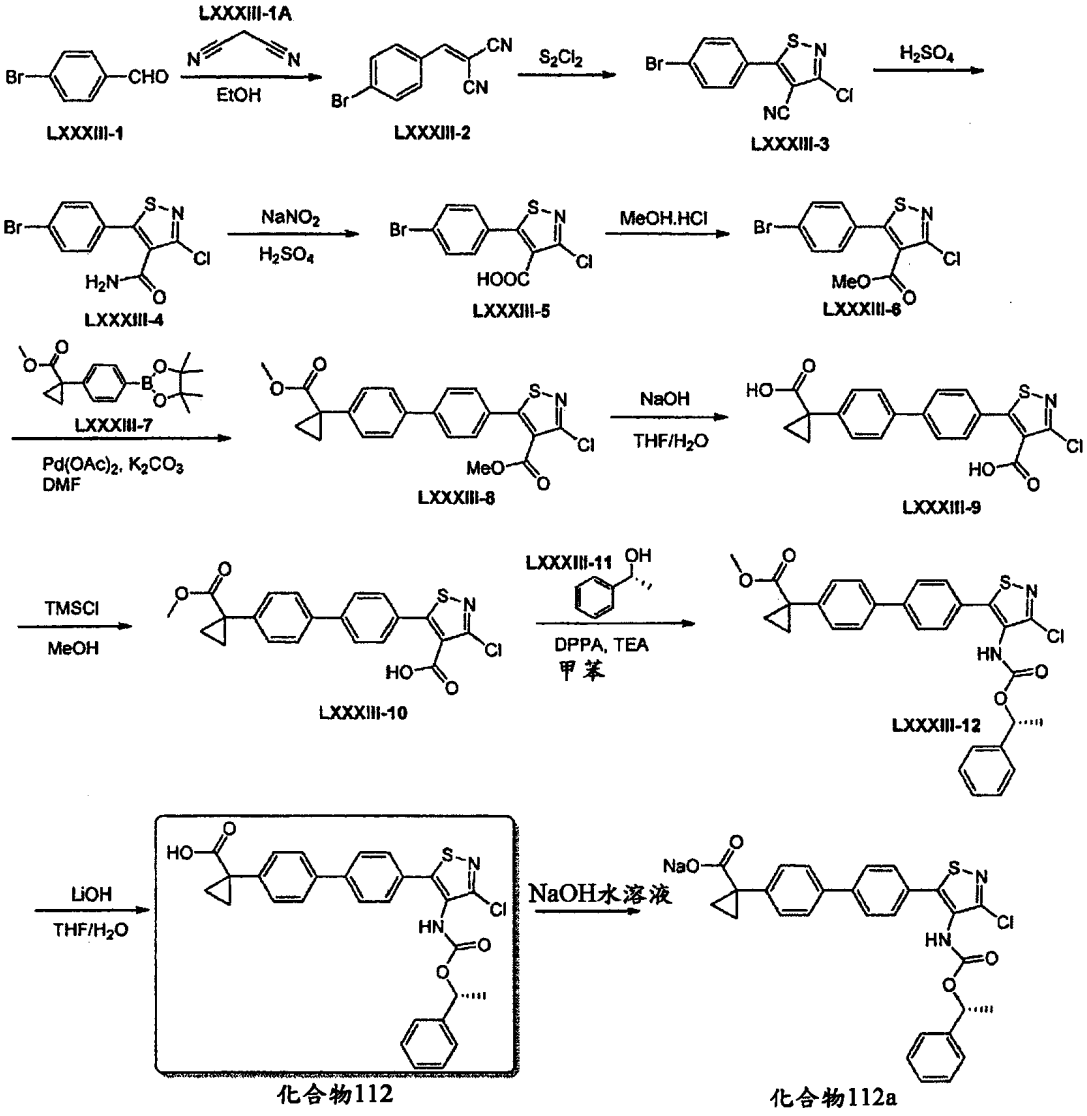


以**化合物109**之合成中所述之程序類似地製備**化合物111**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 471.0。

以**化合物109a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物111a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.58 (br, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.33-7.37 (m, 7H), 5.09 (q, 1H), 1.20 (br, 2H), 0.70 (br, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 493.0。

化合物112之合成

合成路線(流程LXXXIII)



向化合物**LXXXIII-1**(10.0 g，54 mmol)於EtOH(200 mL)中之溶液中添加化合物**LXXXIII-1A**(3.56 g，54 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時，過濾沈澱物固體，得到化合物**LXXXIII-2**(12.6 g，產率98%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**LXXXIII-2**(2.32 g，10 mmol)於S_2Cl_2(2.4 mL，30 mmol)中之溶液中添加吡啶(0.16 mL，2 mmol)。反應混

合物加熱至140℃持續5小時。冷卻至室溫後，過濾沈澱物固體，得到粗化合物**LXXXIII-3**，將其用熱EtOH洗滌，且藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化，得到純化合物**LXXXIII-3**(1.7 g，產率58%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 298.9。

化合物**LXXXIII-3**(1.0 g，3.34 mmol)於濃H_2SO_4(12 mL)中之混合物在100℃下攪拌2小時。將混合物傾倒入冰水中，得到白色沈澱物。過濾白色沈澱物，用H_2O洗滌且乾燥，得到化合物**LXXXIII-4**(0.9 g，產率89%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 317.1。

在0℃下向經攪拌之化合物**LXXXIII-4**(500 mg，1.57 mmol)於濃H_2SO_4(12 mL)(用經$CaCl_2$乾燥之管保護)中之溶液中以數份添加$NaNO_2$ (1.08 g，15.7 mmol)。在添加後，將混合物加熱至100℃持續2小時。隨後將混合物傾倒入冰水中，得到白色沈澱物。過濾白色沈澱物，用H_2O洗滌且乾燥，得到化合物**LXXXIII-5**(450 mg，產率90%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.4 Hz, 2H)。

化合物**LXXXIII-5**(100 mg，0.313 mmol)於MeOH/HCl(4 N，5 mL)中之溶液在60℃下攪拌隔夜。在減壓下濃縮後，殘餘物以EtOAc萃取，用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，有機層經乾燥，濃縮且藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化，得到化合物**LXXXIII-6**(88 mg，產率85%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 331.9。

向經攪拌之化合物**LXXXIII-6**(1.24 g，3.74 mmol)、化

合物**LXXXIII-7**(1.36 g，4.49 mmol)及K_2CO_3(0.77 g，5.61 mmol)於DMF(10 mL)中之混合物中添加$Pd(OAc)_2$(83 mg)。用N_2吹洗反應混合物且在微波中加熱至140℃持續10分鐘。混合物以EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXXIII-8**(0.96 g，產率30%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 428.1。

向化合物**LXXXIII-8**(168 mg，0.393 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及氫氧化鈉(79 mg，1.97 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水稀釋，用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到化合物**LXXXIII-9**(141 mg，產率90%)，其直接用於下一步驟。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 400.0。

在0℃下向化合物**LXXXIII-9**(157 mg，0.393 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加TMSCl(334 mg，3.15 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌24小時。混合物以水稀釋，且用EtOAc(20 mL)萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥，濃縮，得到化合物**LXXXIII-10**(130 mg，產率80%)，其直接用於下一步驟。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 414.1。

向化合物**LXXXIII-10**(130 mg，0.315 mmol)於無水甲苯(2 mL)中之溶液中添加化合物**LXXXIII-11**(45.3 mg，0.378 mmol)、三乙胺(63.6 mg，0.630 mmol)及DPPA(104 mg，0.378 mmol)。將反應混合物加熱至80℃隔夜。混合物以

EtOAc(30 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXXIII-12**(85 mg，產率81%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 533.2。

製備化合物112

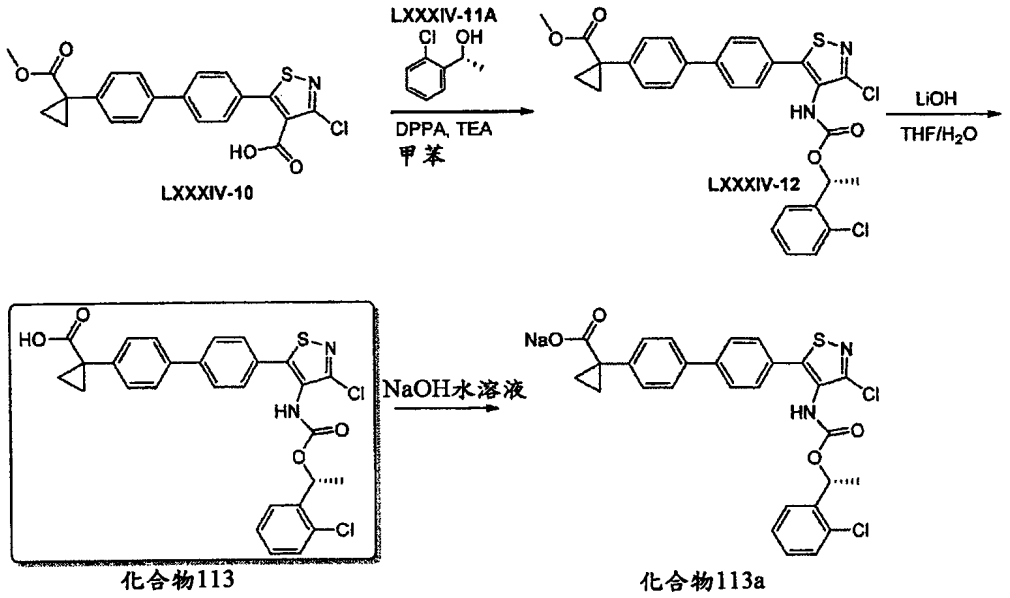
向化合物**LXXXIII-12**(85.3 mg，0.16 mmol)於THF(6 mL)中之溶液中添加水(2 mL)及單水合鋰(33.7 mg，0.80 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由HPLC純化殘餘物，得到**化合物112**(31 mg，產率37.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 519.1。

製備化合物112a

向**化合物112**(31 mg，0.06 mmol)於MeOH(2 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(1.197 mL)。將反應混合物攪拌30分鐘且凍乾，得到**化合物112a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 t=80 400 MHz): δ 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 5.75 (q, 1H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.28-1.29 (m, 2H), 0.74-0.76 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 519.3。

化合物113之合成

合成路線(流程LXXXIV)

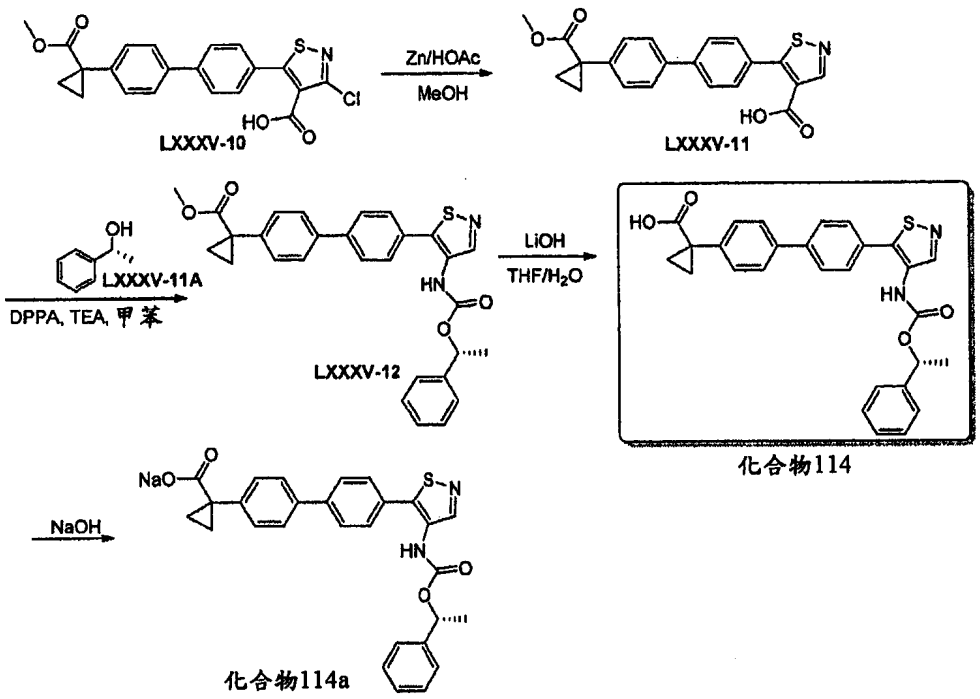


以**化合物112**之合成中所述之程序類似地製備**化合物113**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 533.2。

以**化合物112a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物113a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, t=80, 400 MHz): δ 9.60 (br, 1H), 7.76 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.55 (m, 8H), 5.98 (q, 1H), 1.50 (brs, 3H), 1.22-1.23 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 575.1。

化合物114之合成

合成路線(流程LXXXV)



向化合物**LXXXV-10**(1.3 g，3.15 mmol)於MeOH(30 mL)及乙酸(20 mL)中之溶液中添加Zn(0.15 mol)。混合物在90℃下攪拌隔夜。過濾混合物，濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**LXXXV-11**(56.5 mg，產率4.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 380.1。

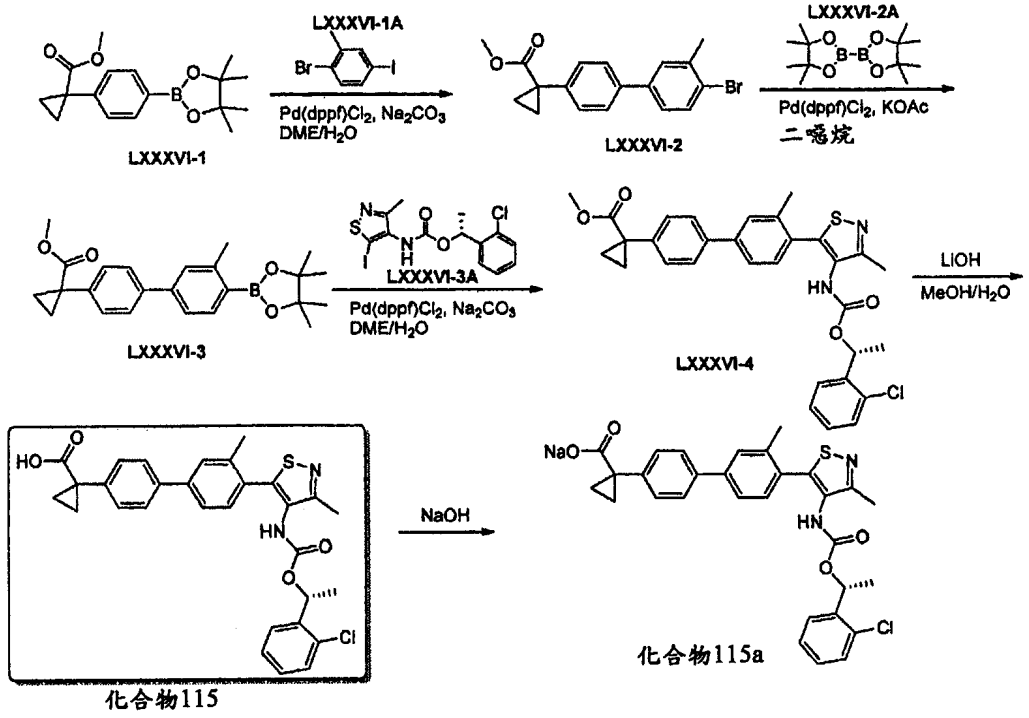
向化合物**LXXXV-11**(46.5 mg，0.12 mmol)於無水甲苯(3 mL)中之溶液中添加(R)-1-(苯基)乙醇(18 mg，0.15 mmol)、三乙胺(25 mg，0.25 mmol)及DPPA(40 mg，0.15 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由TLC(PE:EA=10:3)純化殘餘物，得到化合物**LXXXV-12**(40.5 mg，產率：55%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 499.3。

以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物114**(11 mg，產率：28%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 485.0。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物114a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz) δ 8.59 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59-7.63 (m, 4H), 7.30-7.49 (m, 7H), 5.82 (br, 1H), 1.56-1.59 (m, 5H), 1.15-1.18 (q, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 485.1。

化合物115之合成

合成路線(流程LXXXVI)



向化合物**LXXXVI-1**(1.5 g，4.9 mmol)於DME:H_2O=3:1 (20 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(1.05 g，9.9 mmol)及化合物**LXXXVI-1A**(1.47 mg，4.9 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$ (182 mg，0.2 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合

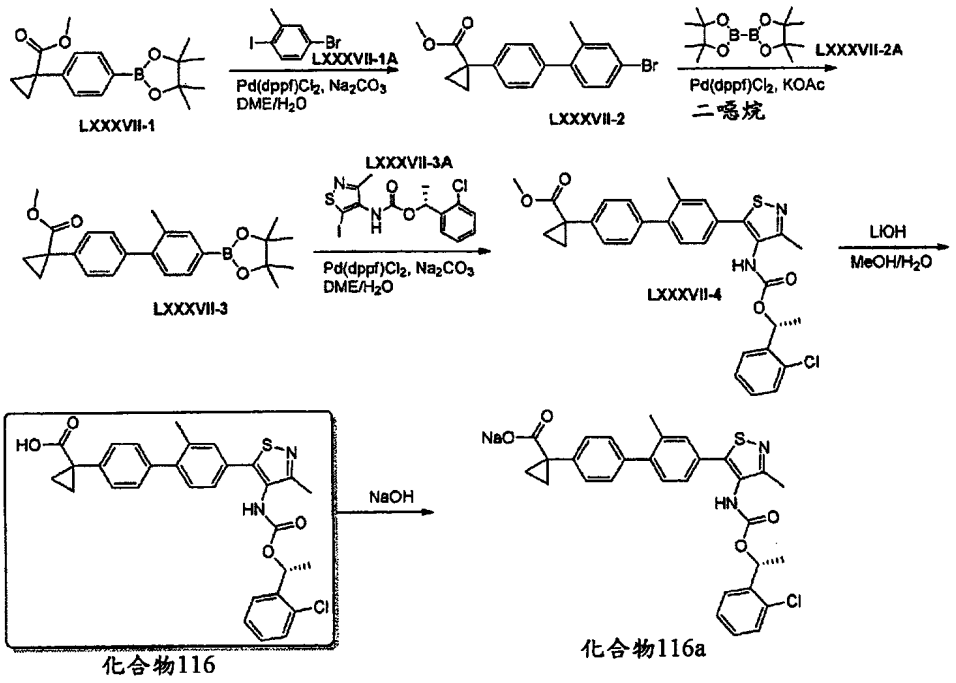
物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**LXXXVI-2**(1.06 g，產率59.6%)。

以**化合物32**之合成中所述之程序類似地製備**化合物115**(153.6 mg，產率42.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 547.2。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物115a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 4H), 7.23-7.45 (m, 7H), 5.90 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 5H), 1.20-1.17 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 547.2。

化合物116之合成

合成路線(流程LXXXVII)



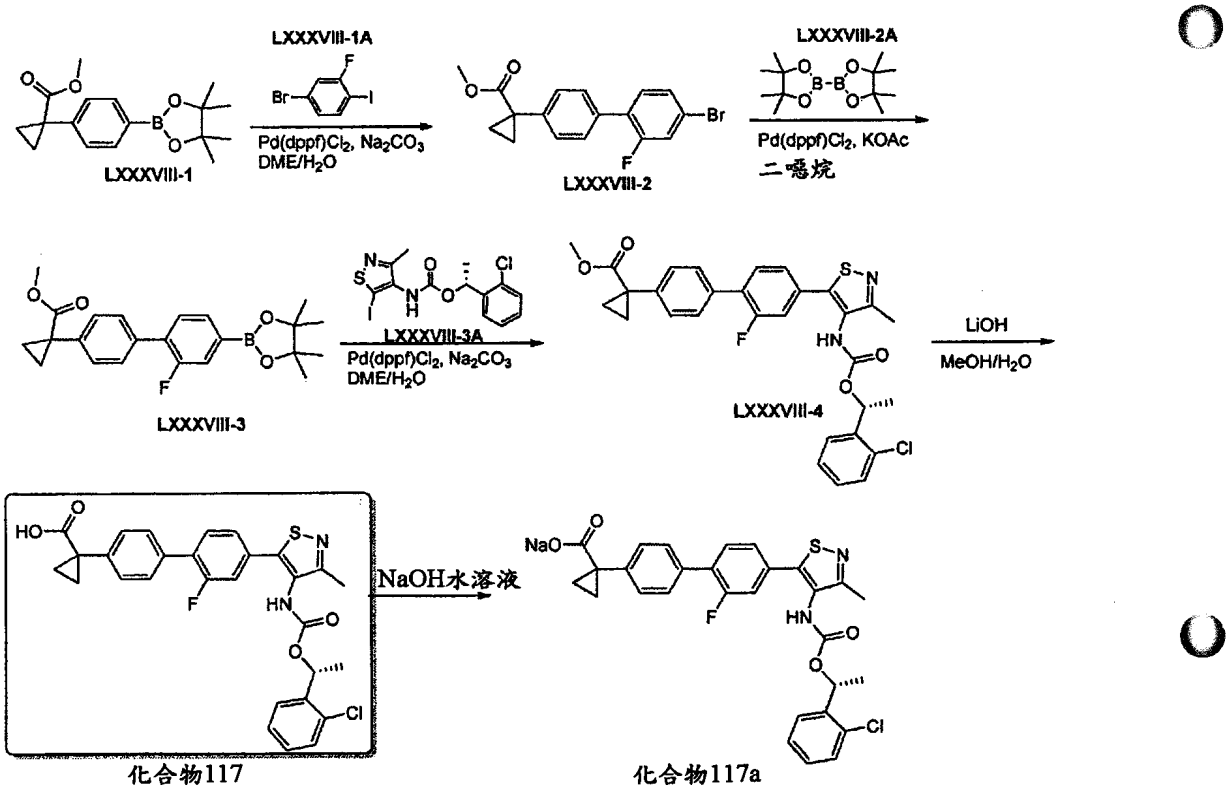
以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

116。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 547.2。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物116a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.56-7.29 (m, 10 H), 5.98 (q, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.48-1.53 (m, 5H), 1.19-1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 547.2。

化合物117之合成

合成路線(流程LXXXVIII)



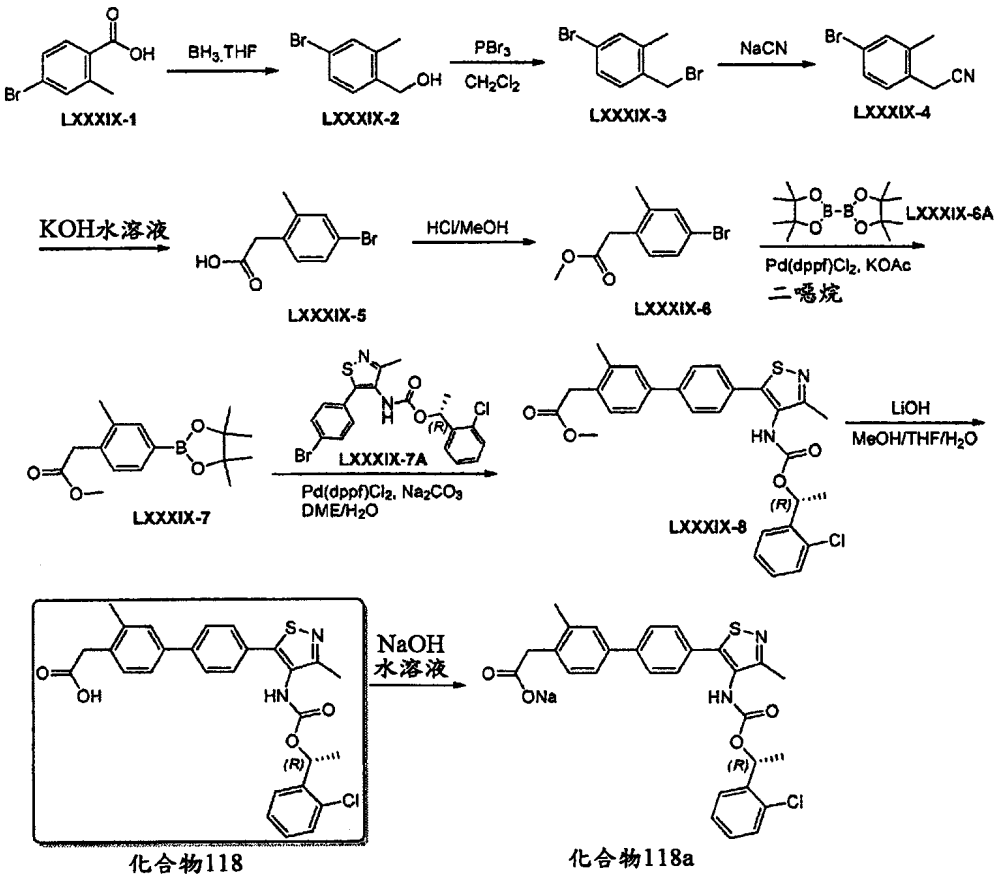
以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物117** (57 mg，產率：58.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 551.2。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物117a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 7.28-7.61 (m, 11H), 5.99-6.04 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (d,

J=6.4 Hz, 3H), 1.28-1.31 (m, 2H), 0.66-0.69 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 551.2。

化合物118之合成

合成路線(流程LXXXIX)



在0℃下向化合物**LXXXIX-1**(20 g，93 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加BH_3·THF(1 M，223 ml)。混合物在室溫下攪拌12小時。冷卻至室溫後，添加水(200 mL)至混合物中且隨後以飽和$NaHCO_3$洗滌。用EtOAc(300 mL×3)萃取水相且有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到所需化合物**LXXXIX-2**(16 g，產率：85.5%)。

在0℃下向化合物**LXXXIX-2**(10 g，50 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中添加PBr_3(6.77 g，25 mmol)。所得混合物

在室溫下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水(120 mL)至混合物中。分離有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到化合物**LXXXIX-3**(12 g，產率：93.4%)。

在0℃下向化合物**LXXXIX-3**(6 g，25 mmol)於DMF(70 mL)中之溶液中添加NaCN(1.7 g，37 mmol)且隨後添加H_2O(6 mL)。此混合物在25℃下攪拌15小時。完成後，添加水(100 mL)，接著添加飽和$NaHCO_3$ (90 mL)。用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取混合物。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到化合物**LXXXIX-4**(5 g，產率：92%)。

向化合物**LXXXIX-4**(4 g，19 mmol)於H_2O(45 mL)中之溶液中添加KOH(4.27 g，76 mmol)。此混合物在回流下加熱15小時。冷卻後，混合物以乙酸乙酯(40 mL)洗滌，隨後藉由1 N HCl調節pH值至5-6。用乙酸乙酯(60 mL×3)萃取混合物。有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到化合物**LXXXIX-5**(3.5 g，產率：80%)。

化合物**LXXXIX-5**(1 g，4.39 mmol)於50 mL HCl/MeOH中之混合物經加熱至回流持續4小時。在減壓下濃縮混合物，得到化合物**LXXXIX-6**(800 mg，產率：75.47%)，其直接用於下一步驟。

在室溫下向經攪拌之化合物**LXXXIX-6**(1.1 g，4.5 mmol)、化合物**LXXXIX-6A**(1.38 g，5.45 mmol)、KOAc (872 mg，9.19 mmol)於50 mL二噁烷中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$。溶液在氮氣下加熱至回流持續4小時。冷卻

至室溫後，添加水(50 mL)且用EtOAc(50 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(PE:EA=20:1)純化，得到化合物**LXXXIX-7**(800 mg，產率：60.61%)。

在室溫下向經攪拌之化合物**LXXXIX-7**(300 mg，0.667 mmol)、化合物**LXXXIX-7A**(212 mg，0.733 mmol)及Na_2CO_3(141 mg，0.736 mmol)於10 mL DME/H_2O(v/v=5:1)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2。溶液在氮氣下加熱至回流持續4小時。冷卻至室溫後，添加水(10 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物，藉由製備型TLC(PE:EA=1:1)純化，得到化合物**LXXXIX-8**(72 mg，產率：19.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 535.2。

製備化合物118

向化合物**LXXXIX-8**(60 mg，0.1123 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH(23 mg，0.5618 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=2且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物118**(28 mg，產率：47.92%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 521.2。

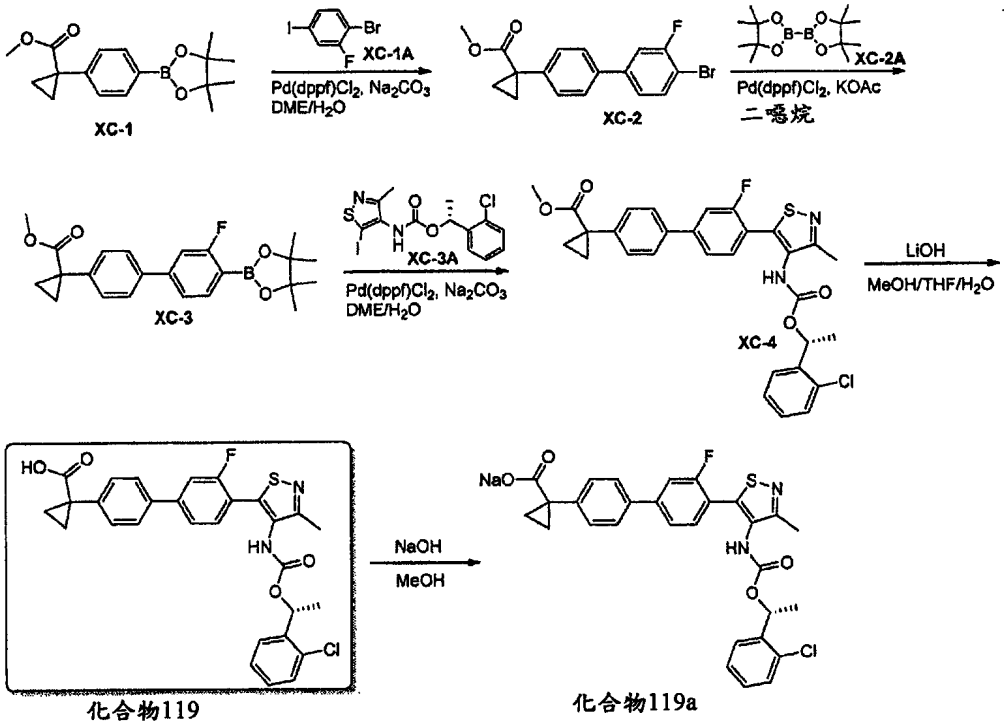
製備化合物118a

在0℃下向**化合物118**(28 mg，0.054 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液

(1.07 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物冷凍乾燥，得到**化合物118a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24-7.43 (m, 7H), 5.99-6.04 (q, 1H), 3.30 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=5.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 521.2。

化合物119之合成

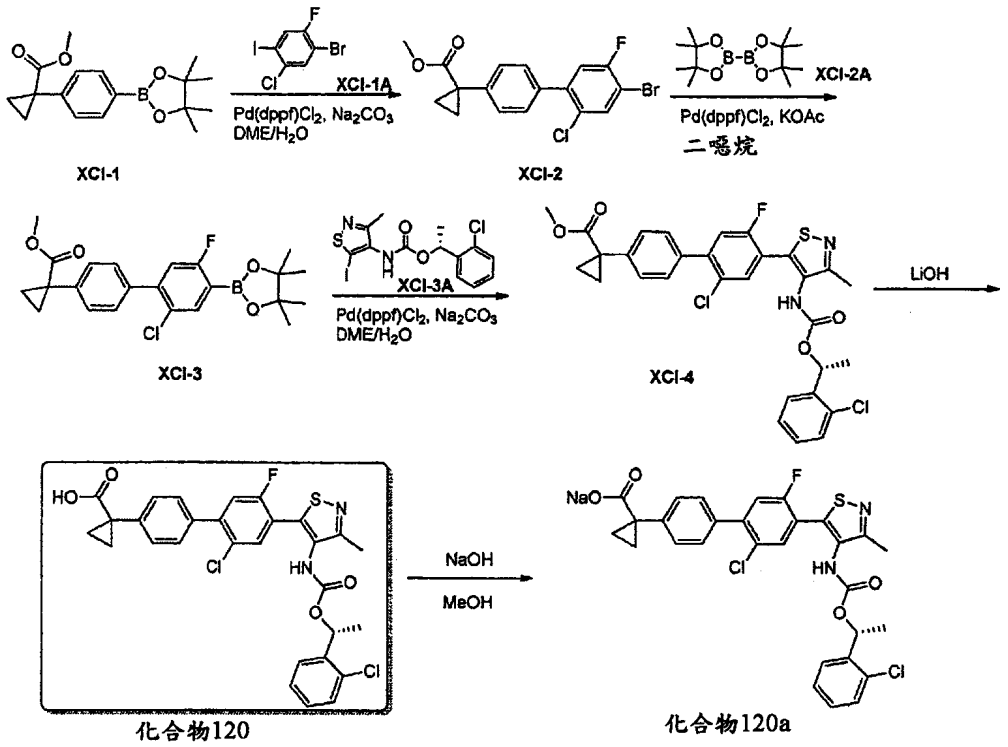
合成路線(流程XC)



以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物119**。**化合物119a**：**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 7.47-7.60 (m, 8H), 7.25-7.36 (m, 3H), 6.09-6.12 (q, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.55 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.46-1.49 (m, 2H), 0.98-1.01 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 551.1。

化合物120之合成

合成路線(流程XCI)

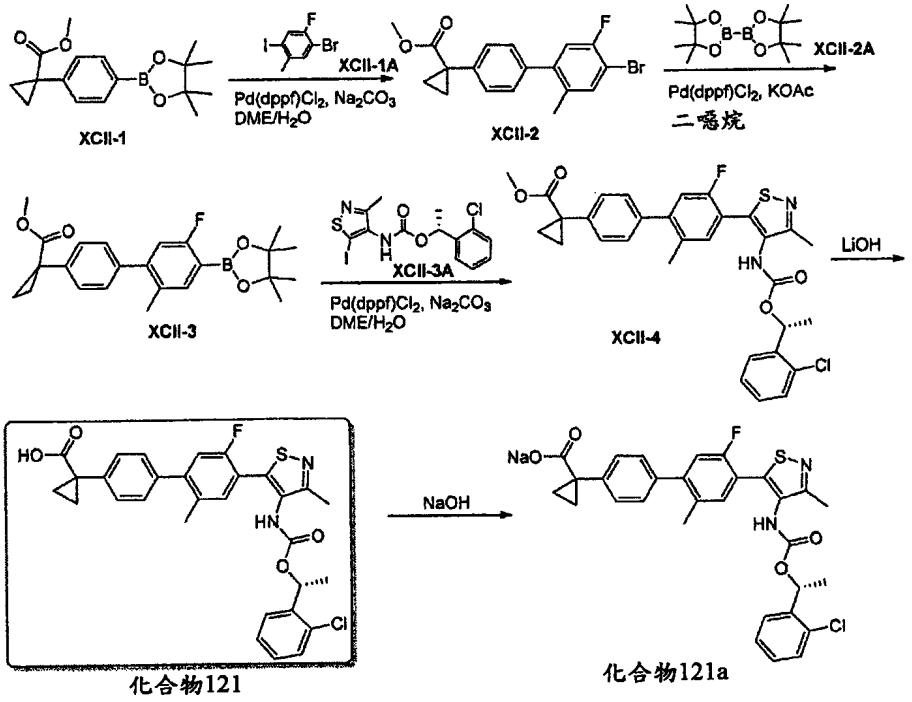


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物120**。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 585。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物120a**。**^{1}H NMR:** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.56 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.33-7.55 (m, 9H), 5.95-5.96 (q, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49-1.52 (m, 5H), 1.18-1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 585.2。

化合物121之合成

合成路線(流程XCII)

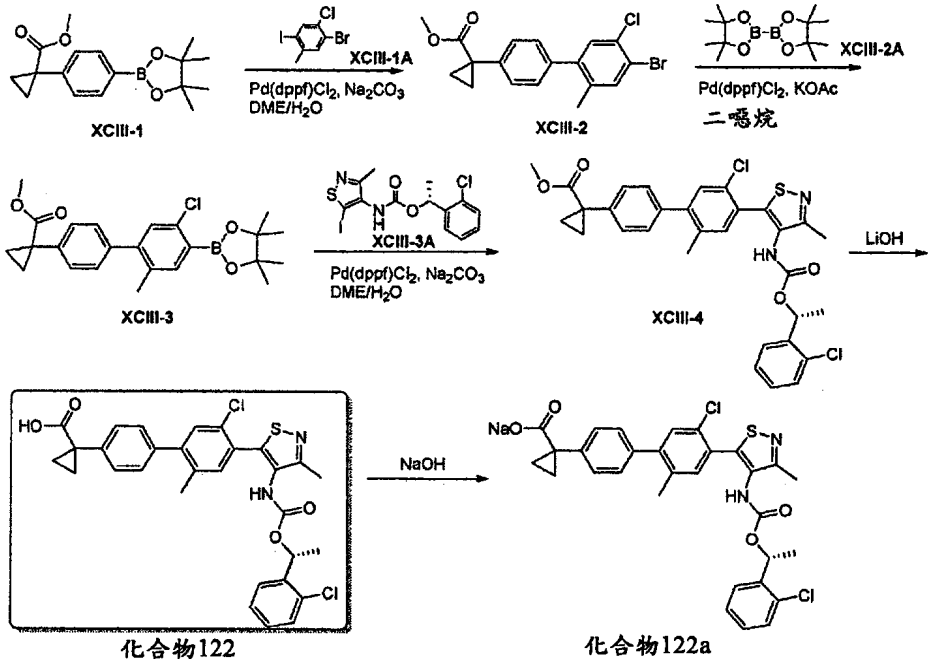


以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物121**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 565.1。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物121a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),7.54-7.56 (m, 6H), 7.47-7.32 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.96-5.98 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.48-1.52 (m, 5H), 1.20-1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 565.1。

化合物122之合成

合成路線(流程XCIII)

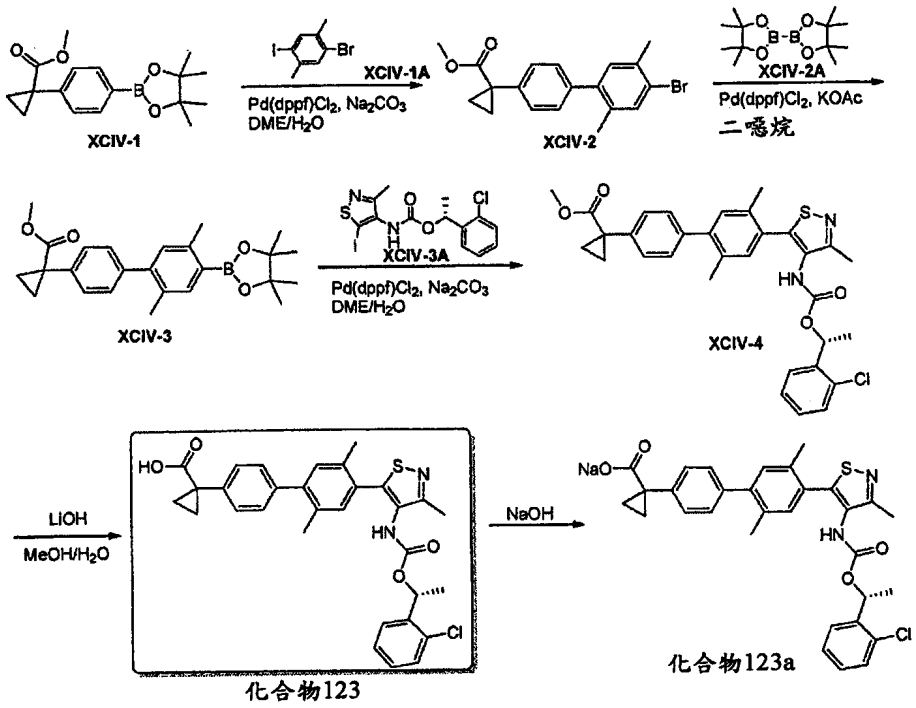


以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物122**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 581.0。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物122a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 t=80 400 MHz) δ 7.31-7.43 (m, 8H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.02 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.23-1.25 (m, 2H), 0.68-0.71 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 581.1。

化合物123之合成

合成路線(流程XCIV)

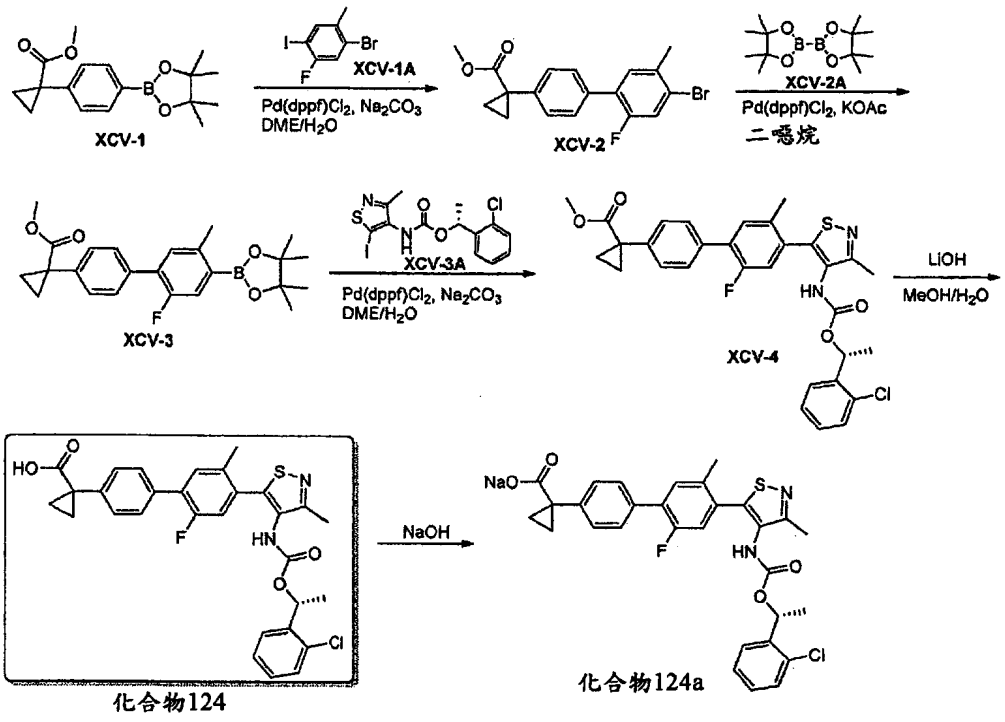


以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物123**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 561.0。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物123a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.19-7.33 (m, 4H), 7.09-7.17 (m, 3H), 6.93-6.99 (m, 1H), 5.98 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.46-1.60 (br, 2H), 1.26 (brs, 3H), 0.76-0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 561.0。

化合物124之合成

合成路線(流程XCV)

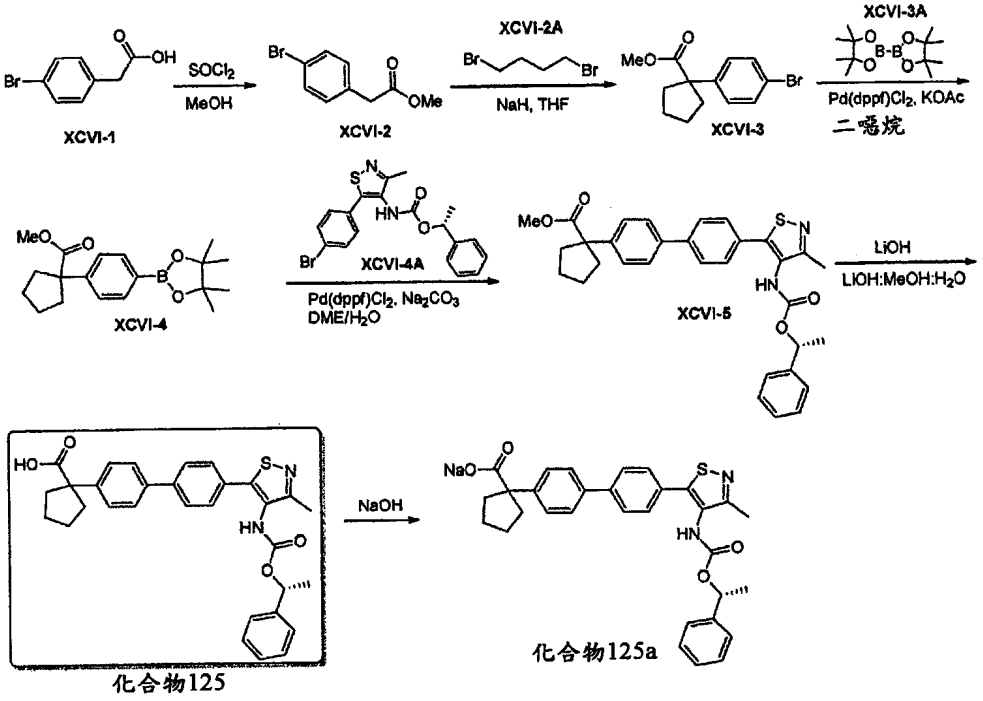


以**化合物115**之合成中所述之程序類似地製備**化合物124**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 565.1。

以**化合物115a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物124a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 7.22-7.53 (m, 9H), 7.01-7.18 (m, 1H), 6.02-5.96 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (br, 3H), 1.31-1.45 (m, 2H), 0.74-0.82 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 565.1。

化合物125之合成

合成路線(流程XCVI)



向經攪拌之化合物**XCVI-1**(20 g，93.5 mmol)於MeOH(200 mL)中之溶液中逐滴添加$SOCl_2$(33 g，208.5 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌16小時。用水淬滅反應且混合物以$NaHCO_3$水溶液調節至pH=9，用EtOAc萃取，合併有機層，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(PE:EA=100:1)純化混合物，得到化合物**XCVI-2**(17 g，產率：79.8%)。

在0℃下將NaH(2.2 g，55 mmol)添加至化合物**XCVI-2**(5.0 g，22 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中。混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後逐滴添加化合物**XCVI-2A**(4.7 g，22 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水(20 mL)，且用EtOAc(50 mL×2)萃取，經合併之有

機層經濃縮且再結晶，得到化合物**XCVI-3**(1.7 g，產率：27.4%)。

化合物**XCVI-3**(1 g，3.546 mmol)、化合物**XCVI-3A**(1.08 g，4.25 mmol)、KOAc(0.68 g，7.09 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(0.1 g)於二噁烷中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=50/1)純化殘餘物，得到化合物**XCVI-4**(500 mg，產率：42.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 331.2。

化合物**XCVI-4A**(500 mg，1.2 mmol)、化合物**XCVI-4**(475.9 mg，1.44 mmol)、Na_2CO_3(254 mg，2.4 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(50 mg)於DME/H_2O(10 mL，v/v=3:1)中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物**XCVI-5**(500 mg，產率：61.1%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 541.2。

製備化合物125

向化合物**XCVI-5**(500 mg，0.9259 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH(194 mg，4.629 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=2且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備

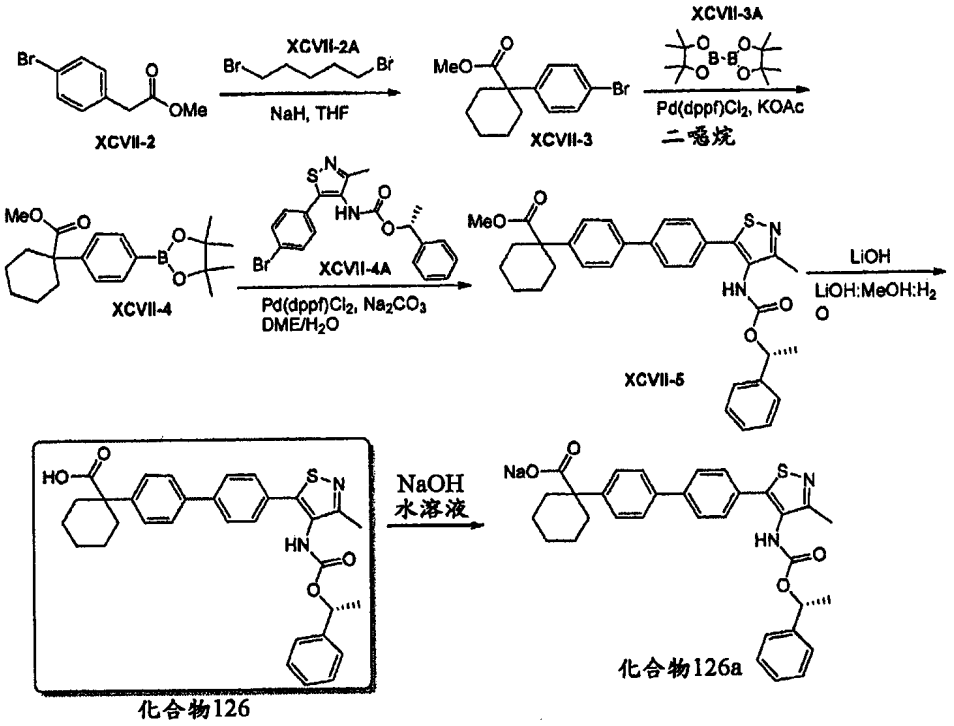
型HPLC純化殘餘物，得到**化合物125**(167 mg，產率：34.3%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 527.2。

製備化合物125a

在0℃下向**化合物125**(154 mg，0.2927 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(5.8 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物冷凍乾燥，得到**化合物125a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.95 (brs, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 5H), 5.75 (q, 1H), 2.67-2.71 (br, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.48-1.66 (m, 6H), 1.47 (d, *J*=4.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 527.2。

化合物126之合成

合成路線(流程XCVII)



在0℃下將NaH(2.2 g，55 mmol)添加至化合物**XCVII-**

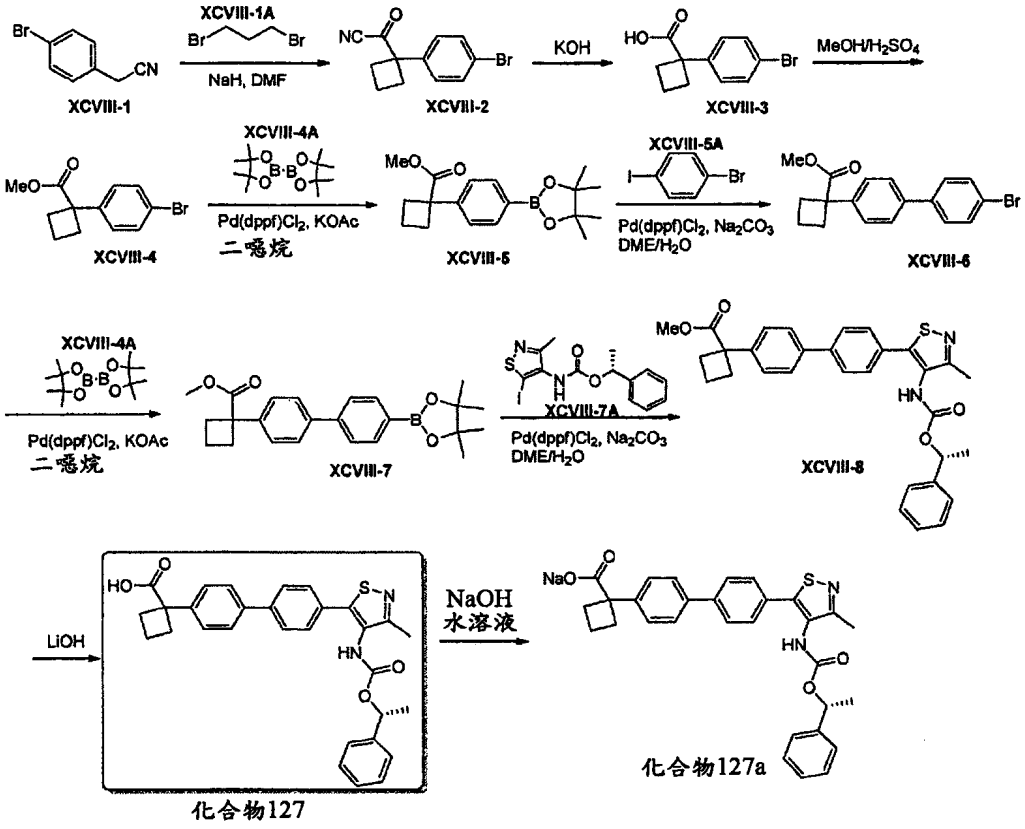
2(5.0 g，22 mmol)於THF(80 mL)中之溶液中。混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後逐份添加化合物**XCVII-2A**(5.04 g，22 mmol)，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水(20 mL)，且用EtOAc(50 mL×2)萃取，濃縮經合併之有機層，且藉由管柱層析(PE/EA=100/1)純化殘餘物，得到化合物**XCVII-3**(3.1 g，產率：47.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 297.1。

以**化合物125**之合成中所述之程序類似地製備**化合物126** (31 mg，產率：26.5%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 541.2。

以**化合物125a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物126a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.44 (brs, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.41-7.70 (m, 6H), 7.09-7.32 (m, 4H), 6.94-7.03 (m, 1H), 5.64-5.85 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.54-1.67 (m, 9H), 1.05-1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 541.1。

化合物127之合成

合成路線(流程XCVIII)



在0℃下在氬氣下向經攪拌之NaH(5.10 g，127.5 mmol)於DMF(60 mL)中之溶液中添加化合物**XCVIII-1**(10 g，51 mmol)及化合物**XCVIII-1A**(10.3 g，51 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。隨後將混合物傾倒入水中，用DCM(50 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**XCVIII-2**(4.6 g，產率38%)。

經攪拌之化合物**XCVIII-2**(4.62 g，19.6 mmol)、KOH(4.39 g，78.4 mmol)及乙二醇(20 mL)之溶液在氬氣下加熱至160℃持續2小時。溶液以水淬滅，用EtOAc(60

mL×3)萃取，水層經酸化至pH值約為3且用EtOAc(50 mL×3)萃取，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮且藉由層析(PE:EA=50:1)純化，得到化合物**XCVIII-3**(4.32 g，產率98%)。

經攪拌之化合物**XCVIII-3**(5 g，19.6 mmol)、H_2SO_4(6.4 mL)及CH_3OH(60 mL)之溶液在氬氣下加熱至70℃持續4小時。溶液以水淬滅，且用EtOAc(60 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮且藉由層析(PE:EA=100:1)純化，得到化合物**XCVIII-4**(4.3 g，產率81.6%)。

化合物**XCVIII-4**(3.67 g，13.7 mmol)、化合物**XCVIII-4A**(6.95 g，27.4 mmol)、KOAc(2.68 g，27.4 mmol)及Pd(dppf)Cl_2(500 mg，0.70 mmol)於60 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至回流持續4小時。濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**XCVIII-5**(3 g，產率69.4%)。

向化合物**XCVIII-5**(3.00 g，9.5 mmol)於DME:H_2O=3:1(30 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3(2.01 g，18.9 mmol)及化合物**XCVIII-5A**(2.68 g，9.5 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(347 mg，0.50 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。TLC監測反應。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(60 mL×3)萃取，

經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**XCVIII-6**(2.05 g，產率62.7%)。

化合物**XCVIII-6**(2.05 g，5.94 mmol)、化合物**XCVIII-4A**(3.00 g，11.81 mmol)、KOAc(1.16 g，11.81 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(217 mg，0.29 mmol)於50 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至回流持續4小時。濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=40:1)純化殘餘物，得到化合物**XCVIII-7**(1.98 g，產率84.9%)。

向化合物**XCVIII-7**(1.00 g，2.55 mmol)、Na_2CO_3 (540 mg，5.09 mmol)及化合物**XCVIII-7A**(0.99 g，2.55 mmol)於DME:H_2O=3:1(20 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(93 mg，0.12 mmol)。用氮氣吹掃所得混合物且在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。TLC監測反應。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XCVIII-8**(890 mg，產率65.9%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 527.1。

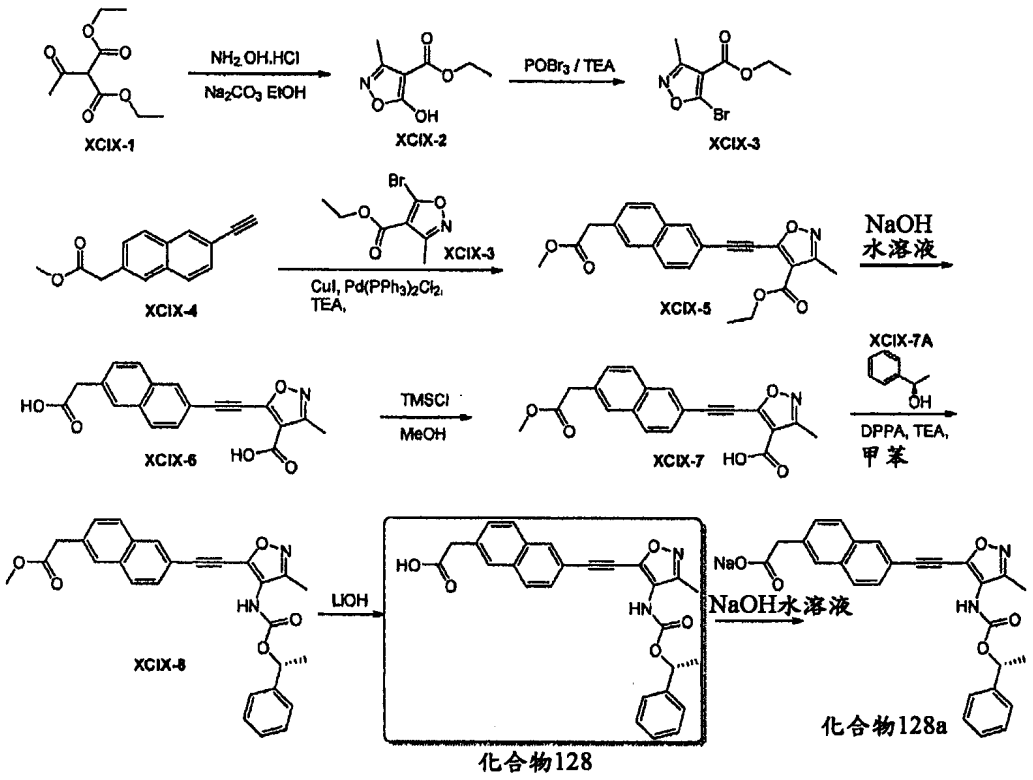
以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物127** (211 mg，產率24.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 513.3。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物127a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.30 (s, 1H), 7.57-

7.74 (m, 6H), 7.41-7.58 (m, 6H), 7.41-7.58 (m, 1H), 5.76 (q, 1H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.52 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 513.3。

化合物128之合成

合成路線(流程XCIX)



化合物**XCIX-1**(20.2 g，0.1 mol)、$NH_2OH \cdot HCl$(7.20 g，0.11 mol)及Na_2CO_3(5.3 g，50 mmol)於EtOH(500 mL)中之溶液加熱至回流持續2小時。濃縮後，使殘餘物傾倒入冰水(200 mL)中，收集沈澱之固體，得到化合物**XCIX-2**(13.50 g，產率：76%)。

化合物**XCIX-2**(13.5 g，78.9 mmol)於$POBr_3$(180 g，631 mmol)及TEA(8.0 g，78.9 mmol)中之混合物在氮氣下在室

溫下攪拌75小時。隨後添加冰水(60 mL)，用EtOAc(100 mL×3)萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XCIX-3**(9.5 g，產率：51.9%)。

在氬氣下將$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(30 mg)及CuI(30 mg)添加至經攪拌之化合物**XCIX-4**(0.3 g，1.34 mmol)、化合物**XCIX-3**(0.3 g，1.29 mmol)於TEA(5 mL)中之溶液中。反應混合物在80℃下攪拌1小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(10 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**XCIX-5**(65 mg，產率12.8%)。

向經攪拌之化合物**XCIX-5**(65 mg，0.17 mmol)於THF(4 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加NaOH(14 mg，0.34 mmol)。混合物在室溫下攪拌1小時。隨後濃縮，添加水(10 mL)，用HCl(1 N)調節pH值至4，且用EtOAc(15 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物**XCIX-6**(49 mg，產率84.9%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 336.0。

將TMSCl(116 mg，1.07 mmol)添加至化合物**XCIX-6**(90 mg，0.268 mmol)於8 mL MeOH中之混合物中。反應混合物在室溫下攪拌6小時。隨後添加水(10 mL)，且用EtOAc(20 mL)萃取。有機層以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥且

在減壓下濃縮，得到化合物**XCIX-7**(粗88 mg)，其直接用於下一步驟。

在氮氣下向經攪拌之化合物**XCIX-7**(66 mg，0.189 mmol)、化合物**XCIX-7A**(25.3 mg，0.2 mmol)、TEA(38 mg，0.37 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加DPPA(62 mg，0.22 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**XCIX-8**(46 mg，產率52%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

製備化合物128

向經攪拌之化合物**XCIX-8**(46 mg，1.0 mmol)於THF/MeOH/H_2O(2 mL/2 mL/1 mL)中之溶液中添加LiOH(11.8 mg，0.49 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(10 mL)，用1 N HCl調節pH值至3，且用EtOAc(15 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物128**(18 mg，產率：40.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 455.0。

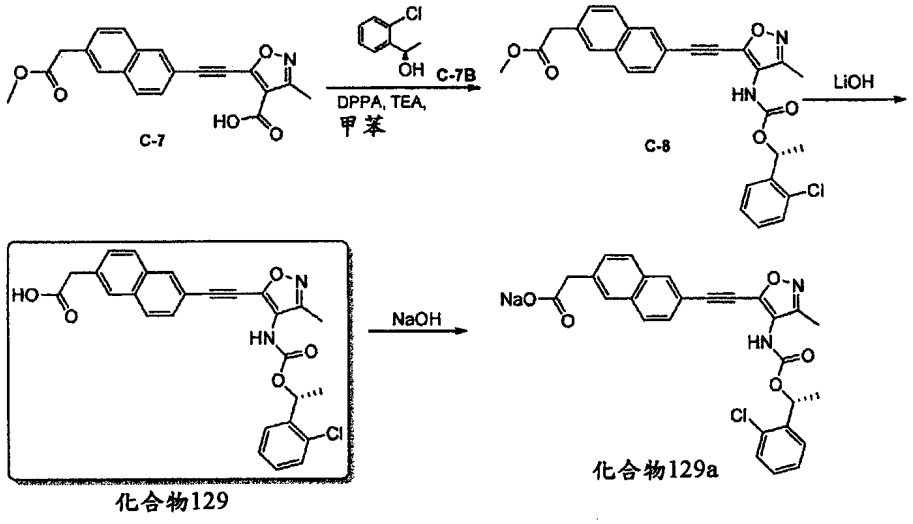
製備化合物128a

向**化合物128**(16 mg，0.035 mmol)於CH_3CN (2 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(0.05 N，0.7 mL)，且混合物在室溫下攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物128a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 3H), 7.59 (d, *J*=8.8 Hz,1H), 7.27-7.47 (m, 6H),

5.85 (q, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 455.0。

化合物129之合成

合成路線(流程C)

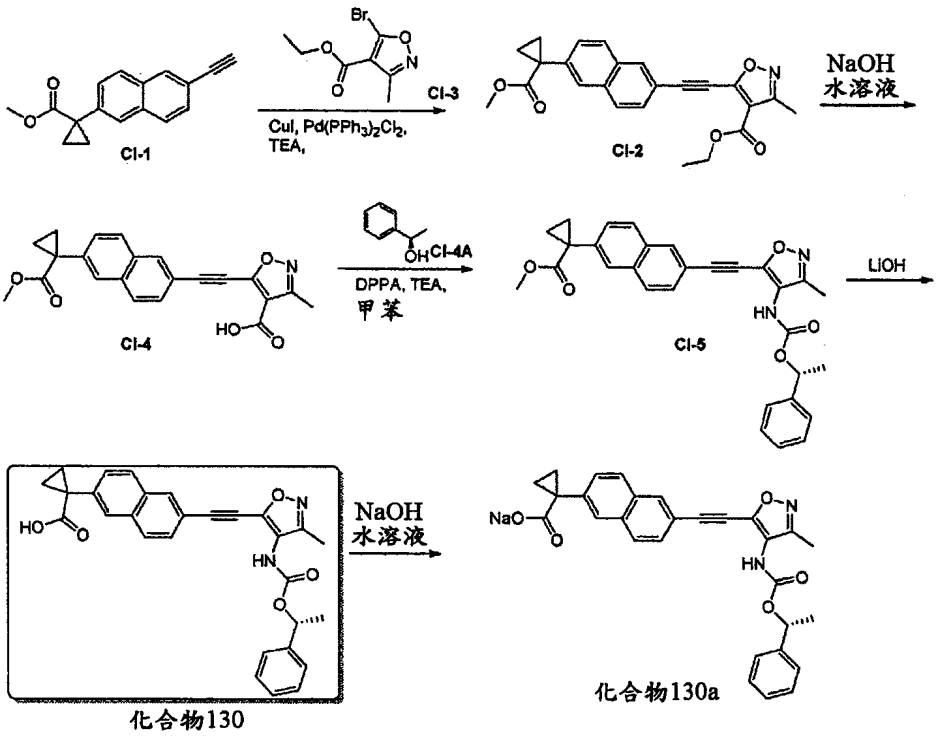


以**化合物128**之合成中所述之程序類似地製備**化合物129** (30 mg，產率：51%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 489.2。

以**化合物128a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物129a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 8.05 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 3H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H) 6.22(q, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.60 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 489.2。

化合物130之合成

合成路線(流程CI)

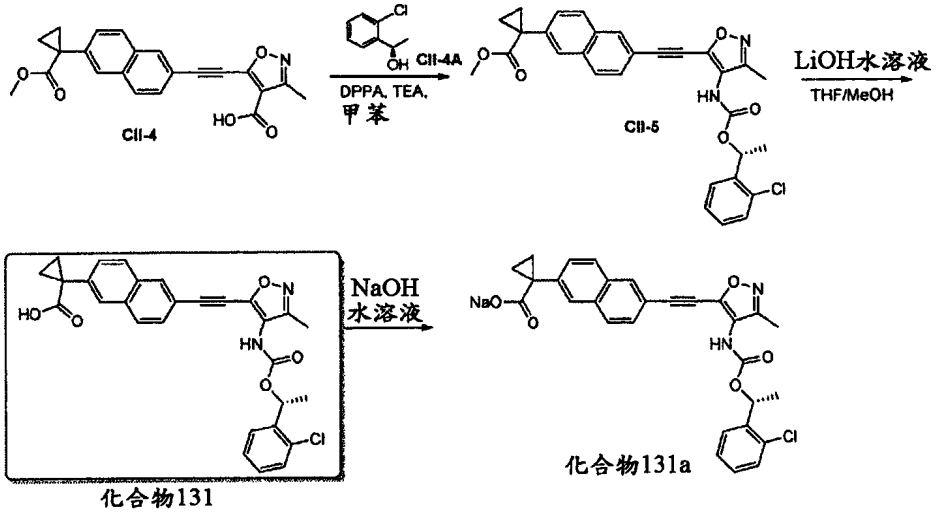


關於化合物**CI-1**之詳細程序已描述於**化合物92**之合成中。以**化合物128**之合成中所述之程序類似地製備**化合物130**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 481.2。

以**化合物128a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物130a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 9.53 (br, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28-7.41 (m, 6H), 5.78-5.84 (q, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.42 (br, 2H), 1.09 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 481.2。

化合物131之合成

合成路線(流程CII)

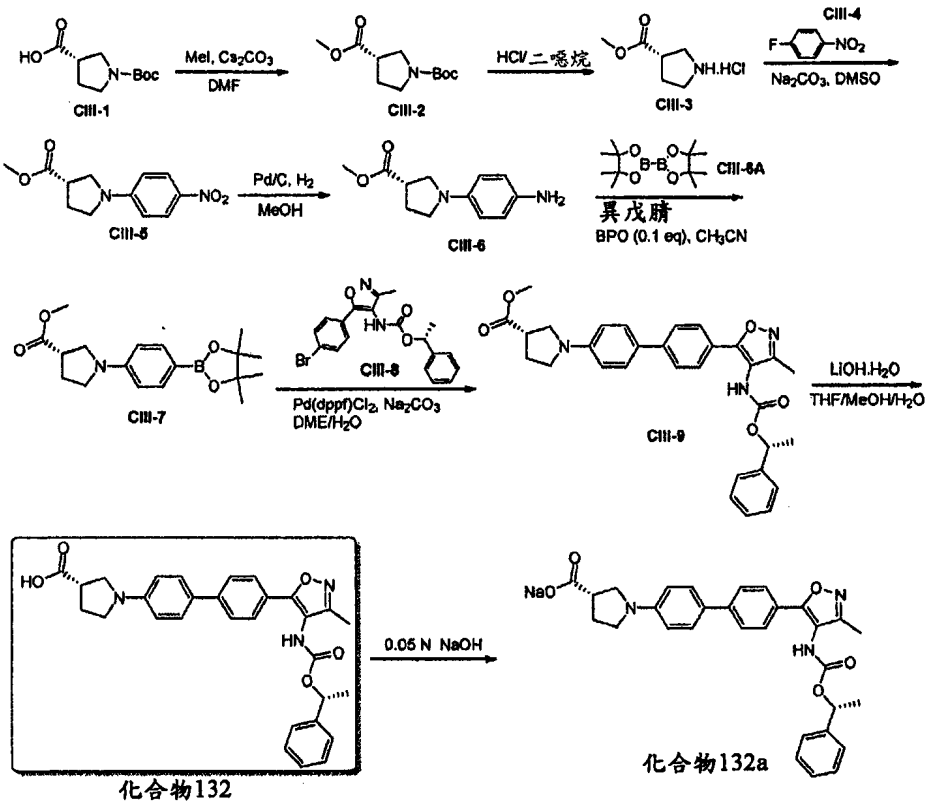


以**化合物130**之合成中所述之程序類似地製備**化合物131**。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 515.1。

以**化合物128a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物131a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 8.04 (s, 1H), 7.64-7.84 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.24-7.47 (m, 4H), 6.18-6.23 (q, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.55-1.60 (m, 5H), 1.12-1.23 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 515.1。

化合物132之合成

合成路線(流程CIII)



化合物**CIII-1**(8.0 g，48.30 mmol)、MeI(19.8 g，139.46 mmol)及Cs_2CO_3(45.4 g，139.46 mmol)於120 mL DMF中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒入水中且用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到化合物**CIII-2**(10 g，產率94%)。

將含80 mL HCl之二噁烷(4 N，320 mmol)添加至化合物**CIII-2**(10.0 g，48.5 mmol)於25 mL THF中之溶液中。混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物，得到化合物**CIII-3**(7.8 g，粗產率100%)。

向化合物**CIII-3**(7.8 g，47.10 mmol)及Na_2CO_3(20.0 g，180.38 mmol)於DMSO(50 mL)中之懸浮液中添加化合物

CIII-4(6.6 g，47.10 mmol)。將混合物加熱至85℃且攪拌隔夜。冷卻後，將混合物傾倒入水中且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。經合併之有機層以飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。過濾後，在真空中濃縮濾液。用TBME洗滌殘餘物，得到化合物**CIII-5**(5.5 g，產率47%)。

化合物**CIII-5**(5.5 g，22.0 mmol)及催化劑Pd/C(1.1 g)於甲醇(150 mL)中之混合物在氫氣氛圍下在40℃下攪拌1天。經由矽藻土過濾混合物。在真空中濃縮濾液，得到化合物**CIII-6**(4.7 g，產率97%)。

向化合物**CIII-6**(4.7 g，21.35 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼**CIII-6A**(6.5 g，25.62 mmol)及BPO(0.52 g，2.14 mmol)於CH_3CN (80 mL)中之混合物緩慢地添加亞硝酸第三丁酯(3.3 g，32.03 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取水層。經合併之有機層以飽和Na_2SO_3、鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=15/1)純化殘餘物，得到化合物**CIII-7**(2.7 g，產率38%)。

使氬氣鼓泡通過化合物**CIII-7**(200 mg，0.6 mmol)、化合物**CIII-8**(242 mg，0.6 mmol)及Na_2CO_3(127 mg，1.20 mmol)於DME/H_2O混合溶劑(6 mL，v/v=3/1)中之混合物。隨後添加催化劑$Pd(dppf)Cl_2$(22 mg，0.03 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌2小時。經由矽藻土過濾混合物且濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CIII-9**(290 mg，產率91%)。**MS (ESI)** *m/z*

$(M+H)^+$ 526.3。

製備化合物132

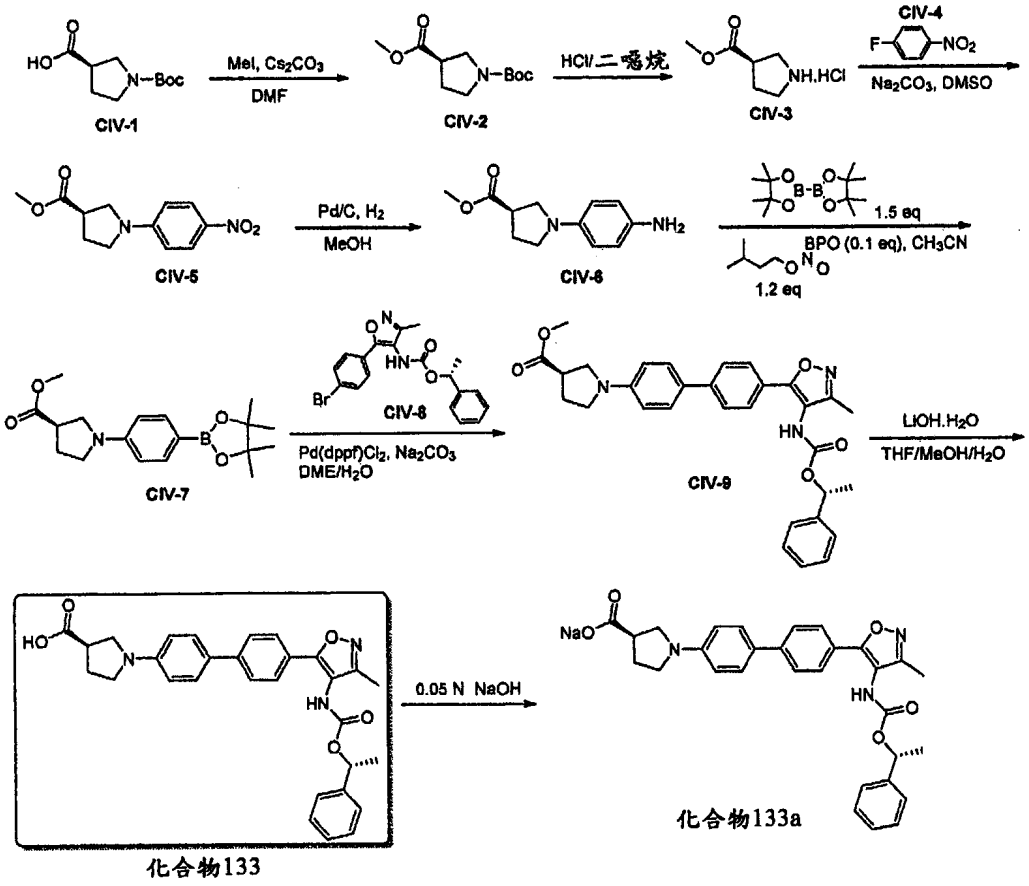
向經攪拌之**CIII-9**(285 mg，0.54 mmol)於10 mL THF/MeOH/H_2O(v/v/v=1/1/1)中之溶液添加單水合氫氧化鋰(91 mg，2.17 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中蒸發揮發性溶劑。所得水溶液藉由檸檬酸水溶液酸化至pH=3，且用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物132**(181 mg，產率65%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 512.3。

製備化合物132a

向經攪拌之**化合物132**(180 mg，0.351 mmol)於1 mL THF中之溶液添加0.05 N NaOH水溶液(7.029 mL，0.351 mmol)。混合物在室溫下攪拌15分鐘且蒸發揮發性溶劑。將殘餘物凍乾，得到**化合物132a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.43 (s, 1H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.09-7.44 (m, 5H), 6.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 3H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.16-2.20 (m, 4H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.56 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 512.3。

化合物133之合成

合成路線(流程CIV)

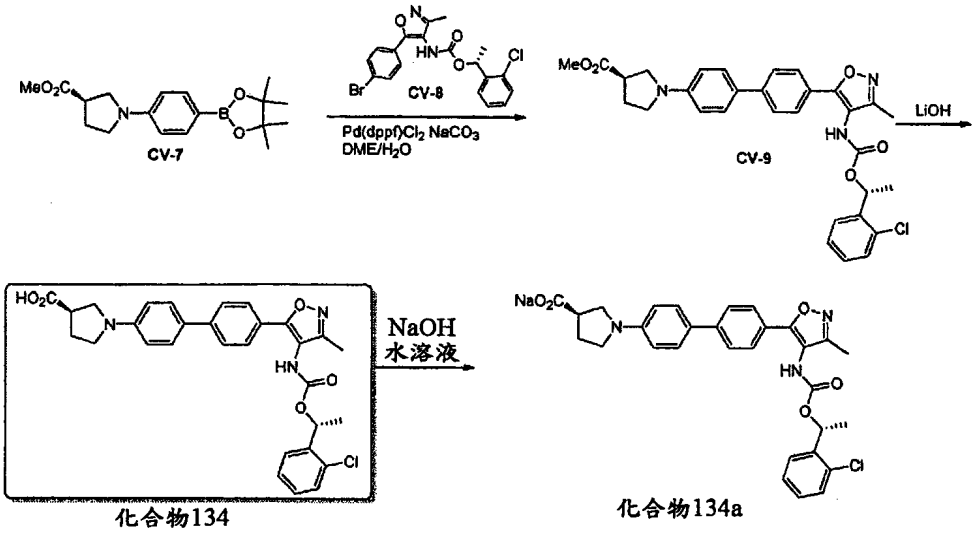


以**化合物132**之合成中所述之程序類似地製備**化合物133**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 511.1。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物133a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 6.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.75-5.80(q, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 2.83-2.84 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 5H), 1.50-1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 511.1。

化合物134之合成

合成路線(流程CV)

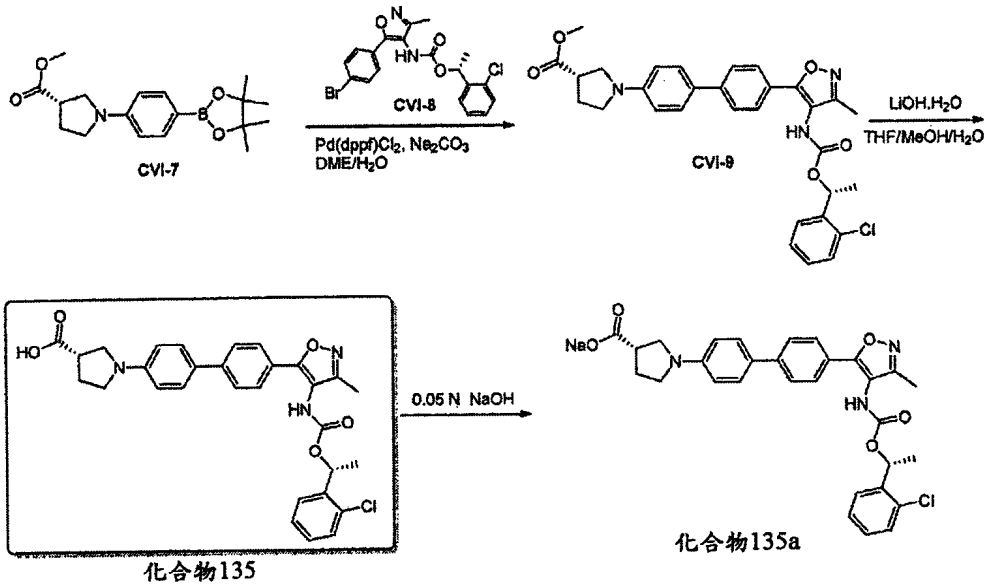


以**化合物132**之合成中所述之程序類似地製備**化合物134**(48.0 mg，產率：49.2%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 546.3。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物134a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 4H), 7.46-7.55 (m, 2H), 6.60 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.02-6.07(q, 1H), 3.39-3.53 (m, 1H), 3.21-3.37 (m, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.11(s,3H), 2.00-2.08 (m, 1H), 1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 545.1。

化合物135之合成

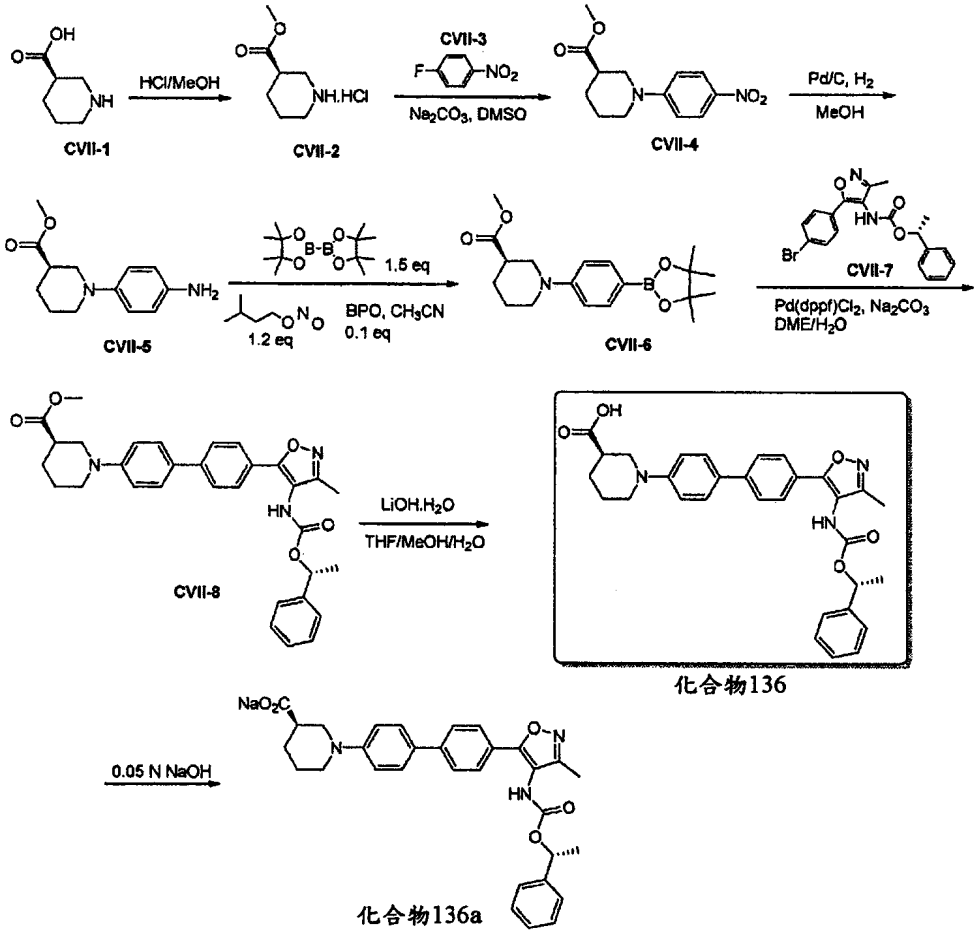
合成路線(流程CVI)



以**化合物132**之合成中所述之程序類似地製備**化合物135**。以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物135a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.97 (br, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.47 (m, 4H), 6.68 (d, J=8 Hz, 2H), 6.06 (q, J=6.4 Hz, 1H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 546.0。

化合物136之合成

合成路線(流程CVII)



化合物**CVII-1**(8.0 g，48.30 mmol)於含4 N HCl之MeOH(120 mL)中之混合物經加熱至回流持續3小時。濃縮混合物，得到化合物**CVII-2**(10.6 g，產率95%)，其直接用於下一步驟。

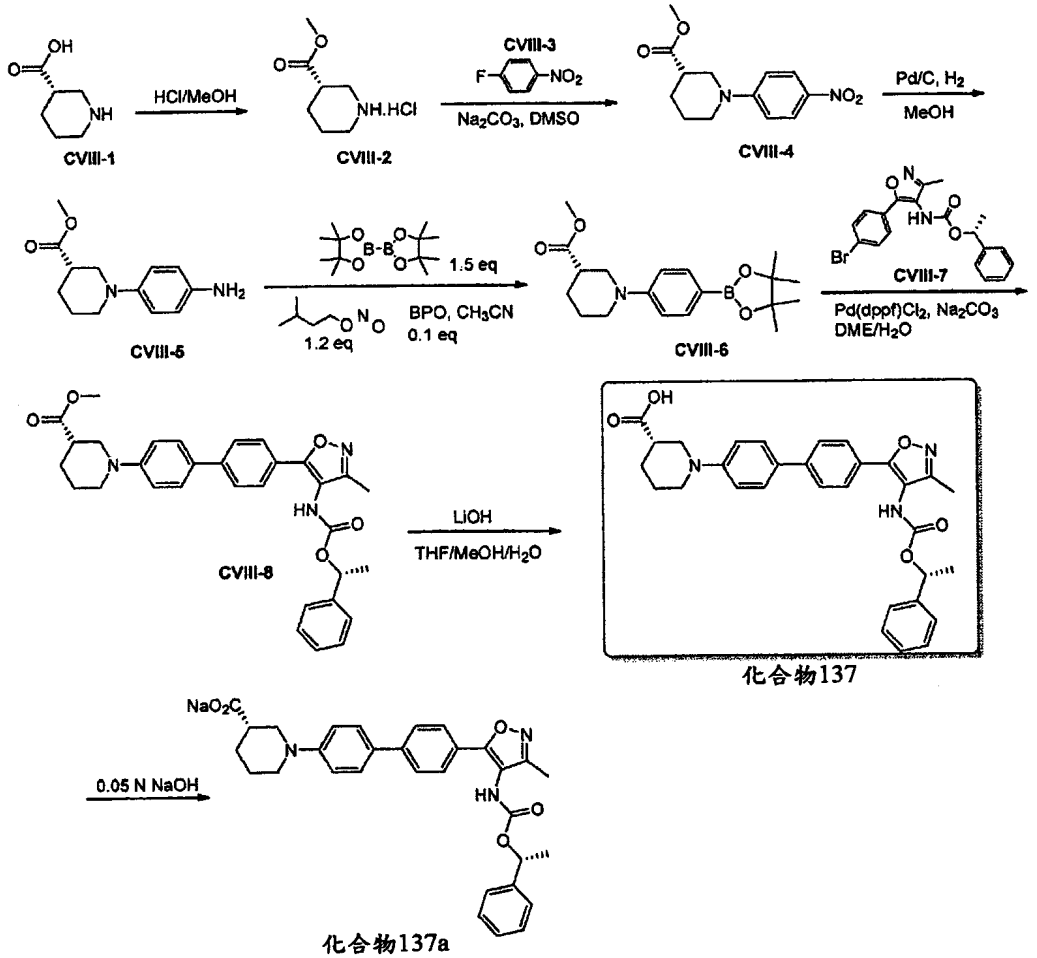
以**化合物132**之合成中所述之程序類似地製備**化合物136**(95 mg，產率49%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 4H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21-7.44 (m,5H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.77 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.12 (s, 3H),

1.92-1.94 (m, 1H), 1.72-1.75 (m, 1H),1.60-1.68 (m, 2H), 1.56 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 526.1。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物136a**(80 mg，產率81%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 7.72-7.74 (m, 4H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m,5H), 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.77 (m, 1H), 3.79-3.82 (m, 1H), 3.62-3.65 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.69-1.71 (m, 1H),1.53-1.55 (m, 5H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 526.3。

化合物137之合成

合成路線(流程CVIII)

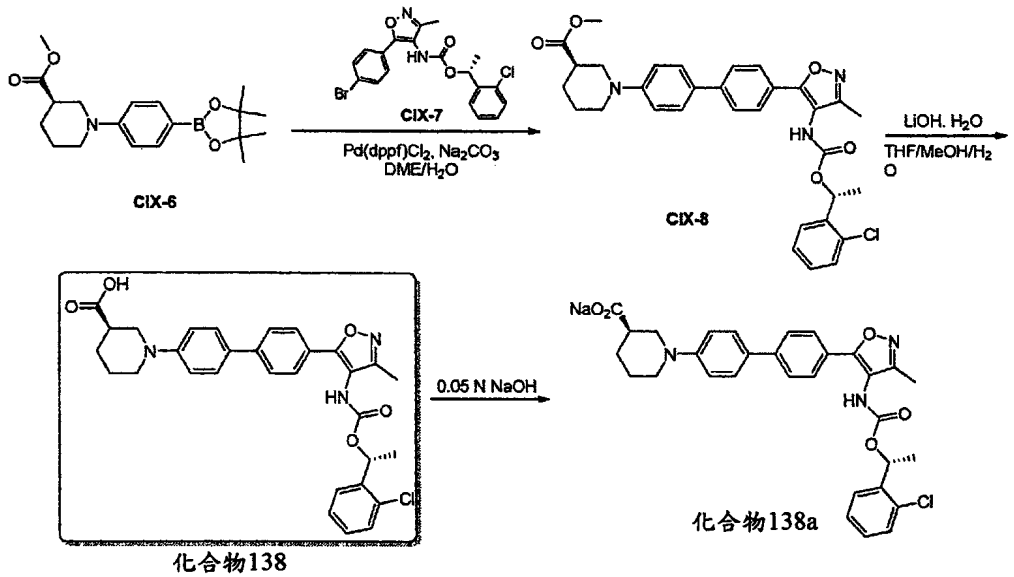


以**化合物136**之合成中所述之程序類似地製備**化合物137**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 12.37 (br, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 4H), 7.62 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m,5H), 7.05 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.76-5.78 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.03-3.08 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 2.55-2.57 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 5H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 526.1。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物137a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.40 (br, 1H), 7.72-7.75 (m, 4H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.21-7.43 (m, 5H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.76 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05-2.09 (m, 1H), 1.93-1.95 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 5H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 526.1。

化合物138之合成

合成路線(流程CIX)

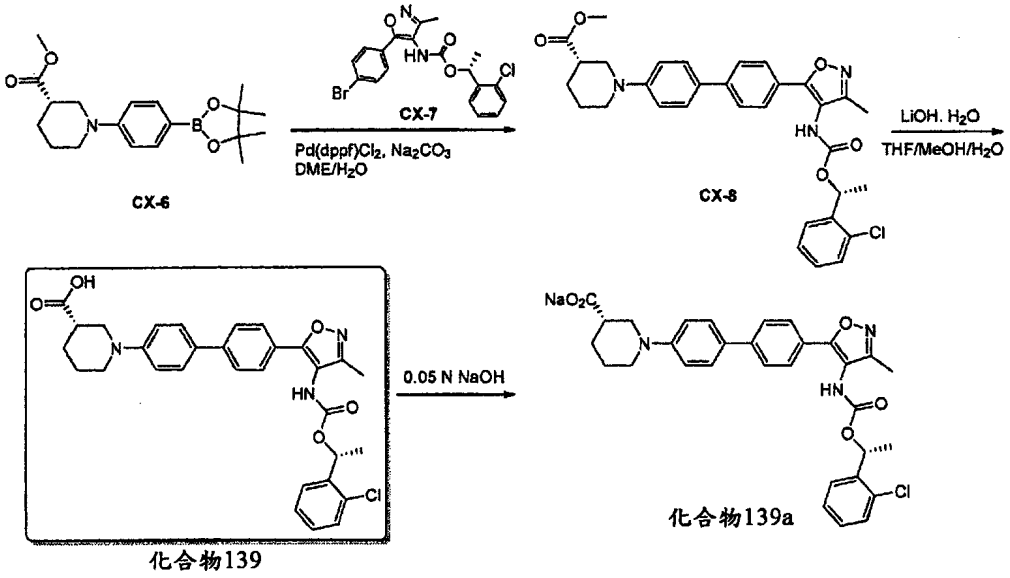


以**化合物136**之合成中所述之程序類似地製備**化合物138** (120 mg，產率56%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.81-7.88 (m, 2H), 7.59-7.74 (m, 5H), 7.31-7.44 (m,5H), 6.19 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 560.2。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物138a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.60 (br, 1H), 7.71-7.78 (m, 4H), 7.59-7.65 (m, 3H), 6.99-7.52 (m, 5H), 6.01 (q, *J*=6.4Hz，1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 4H), 1.92-1.95 (m, 1H), 1.67-1.70 (m,1H), 1.57 (d, *J*=6.4Hz,3H), 1.38-1.58 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 560.0。

化合物139之合成

合成路線(流程CX)

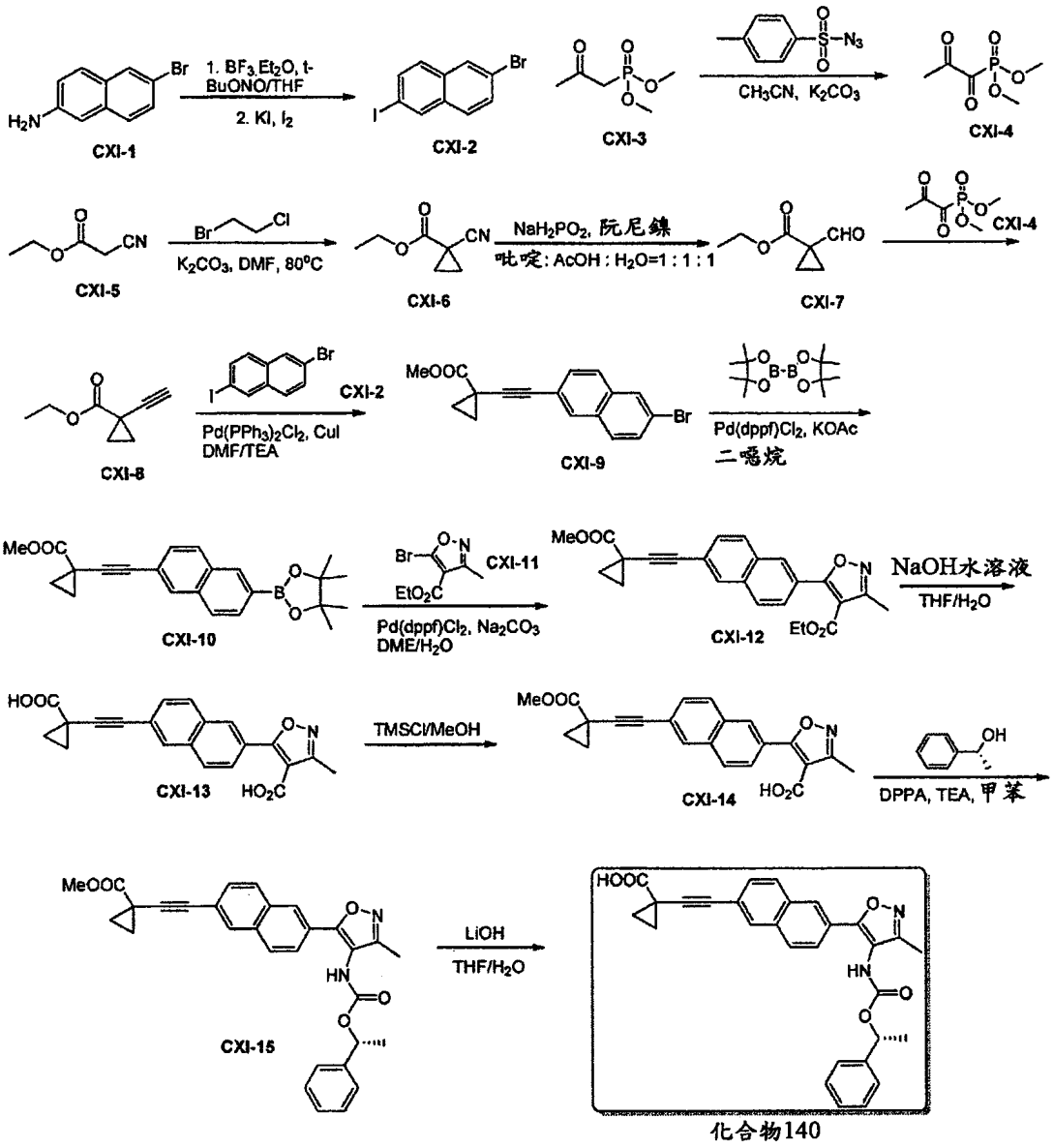


以**化合物137**之合成中所述之程序類似地製備**化合物139**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 560.1。

以**化合物132a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物139a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.63 (m, 5H), 7.31-7.37 (m, 3H), 6.99 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.97 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.84-3.86 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 4H), 1.93-1.96 (m, 1H), 1.67-1.71 (m,1H), 1.36-1.49 (m, 5H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 560.3。

化合物140之合成

合成路線(流程CXI)



向含有攪拌棒之500 mL圓底燒瓶中添加三氟化硼合二乙醚(14.5 mL，115 mmol)且將燒瓶冷卻至-30℃。逐滴添加溶解於THF(75 mL)中之化合物**CXI-1**(6.0 g，27.3 mmol)。將90%亞硝酸第三丁酯(12 mL，100 mmol)溶解於THF(75 mL)中且逐滴添加。使反應物升溫至-5℃，此時添加100 mL乙醚且使混合物在-5℃下攪拌10分鐘直至沈澱出灰白色

固體。過濾固體且用乙醚洗滌，得到灰白色固體，隨後整份添加至含有攪拌棒、碘化鉀(6.4 g，38.7 mmol)、碘(4.92 g，19.4 mmol)及乙腈(100 mL)之500 mL圓底燒瓶中。使反應物在室溫下攪拌15分鐘。添加150 mL硫代硫酸鈉飽和水溶液以及150 mL DCM。使混合物攪拌5分鐘，分離各層，使用無水$MgSO_4$乾燥有機層，且在真空中移除溶劑。藉由管柱(PE)純化殘餘物，得到化合物**CXI-2**(4.6 g，產率51.1%)。

向TsN_3 (10.4 g，0.528 mmol)於無水CH_3CN (100 mL)中之溶液中添加化合物**CXI-3**(8.77 g，52.8 mmol)及K_2CO_3(14.6 g，106 mmol)。反應物在室溫下攪拌2小時。隨後過濾，濾液直接用於下一步驟。

向經攪拌之化合物**CXI-5**(30 g，0.265 mol)、1-溴-2-氯乙烷(75 g，0.528 mol)於DMF(200 mL)中之混合物中添加K_2CO_3(110 g，0.8 mol)。將反應混合物加熱至80℃隔夜。混合物以冰水稀釋，用己烷萃取，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物為主要化合物**CXI-6**(22 g，產率59.6%)且直接使用。

在0℃下向經攪拌之70 mL吡啶/乙酸/水(1/1/1)之混合物中添加化合物**CXI-6**(粗物質，來自上述程序)及NaH_2PO_2(10 eq.)。用N_2吹洗反應混合物且向其中添加阮尼鎳(5 g)。反應物在室溫下攪拌1小時。混合物以冰-水稀釋，用己烷萃取，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物為主要化合物**CXI-7**且直接使用。

在0℃下向化合物**CXI-4**(粗物質，自最後步驟獲得)之溶液中添加化合物**CXI-7**(粗物質，自上述程序獲得)及200 mL甲醇。隨後反應物在室溫下攪拌2小時。混合物以冰-水稀釋，用己烷萃取，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗化合物**CXI-8**直接用於下一步驟。

向經攪拌之化合物**CXI-2**(100 mg，0.301 mmol)、粗化合物**CXI-8**(41.6 mg，0.301 mmol)及CuI(19 mg，0.100 mmol)於DMF(5 mL)及TEA(1 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (21 mg，0.030 mmol)。用N_2吹洗反應混合物且在室溫下攪拌隔夜。混合物以EtOAc(15 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXI-9**(50 mg，產率50%)。

向經攪拌之化合物**CXI-9**(107 mg，0.31 mmol)、化合物**CXI-9A**(159 mg，0.62 mmol)及KOAc(63 mg，0.63 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(11 mg，0.015 mmol)。用N_2吹洗反應混合物且在回流下攪拌隔夜。混合物以EtOAc(20 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXI-10**(97 mg，產率82.2%)。

向經攪拌之化合物**CXI-10**(122 mg，0.324 mmol)、化合物**CXI-11**(90 mg，0.386 mmol)及Na_2CO_3(103 mg，0.972 mmol)於二甲氧基乙烷(3 mL)及H_2O(1 mL)中之混合物中添

加$Pd(dppf)Cl_2$(12 mg，0.016 mmol)。用N_2吹洗反應混合物且在80℃下攪拌隔夜。混合物以EtOAc(20 mL)稀釋，用水(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXI-12**(97 mg，產率82.2%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 404.2。

向化合物**CXI-12**(130 mg，0.322 mmol)於THF(18 mL)中之溶液中添加水(6 mL)及氫氧化鈉(64.7 mg，1.61 mmol)。反應物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水稀釋，用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到化合物**CXI-13**(50 mg，粗產率43.1%)，其直接用於下一步驟。

在0℃下向化合物**CXI-13**(50 mg，0.138 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加TMSCl (15 mg，0.138 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2天。混合物以水稀釋，且用EtOAc(20 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由TLC(PE:EA=1:1)純化殘餘物，得到化合物**CXI-14**(30 mg，產率57.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 376.0。

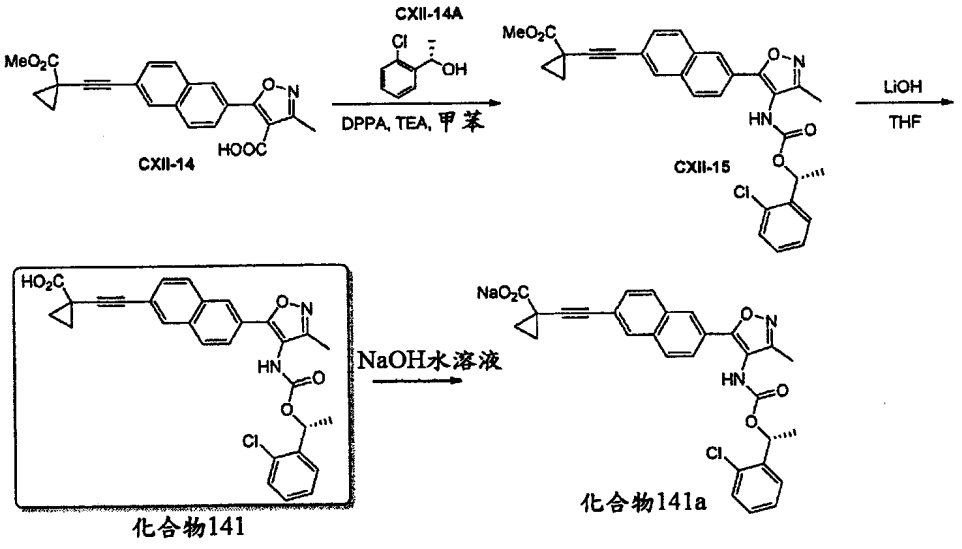
向化合物**CXI-14**(30 mg，0.068 mmol)於無水甲苯(3 mL)中之溶液中添加(R)-苯基乙醇(1.15 mg，0.096 mmol)、三乙胺(15.9 mg，0.158 mmol)及DPPA(26.1 mg，0.095 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌隔夜。混合物以EtOAc(20 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**CXI-15**(30 mg，產率75.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 495.2。

製備化合物140

向化合物**CXI-15**(20 mg，0.04 mmol)於THF(4.5 mL)中之溶液中添加水(1.5 mL)及單水合鋰(6.4 mg，0.20 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物140**(3.9 mg，產率19.5%)。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4 400 MHz) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.02-7.52 (m, 6H), 5.83-5.85 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.64-1.62 (m, 5H), 1.44-1.46 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 481.1。

化合物141之合成

合成路線(流程CXII)



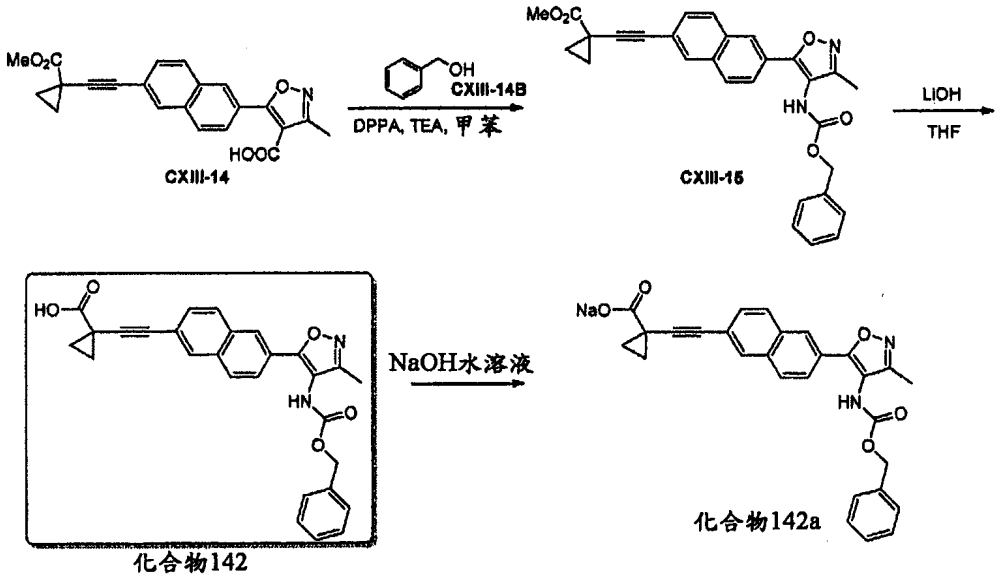
以**化合物140**之合成中所述之程序類似地製備**化合物141**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 515.2。

以**化合物87a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

141a。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 6.04 (q, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.52 (br, 3H), 1.26-1.29 (m, 2H), 0.93-0.96 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 515.2。

化合物142之合成

合成路線(流程CXIII)

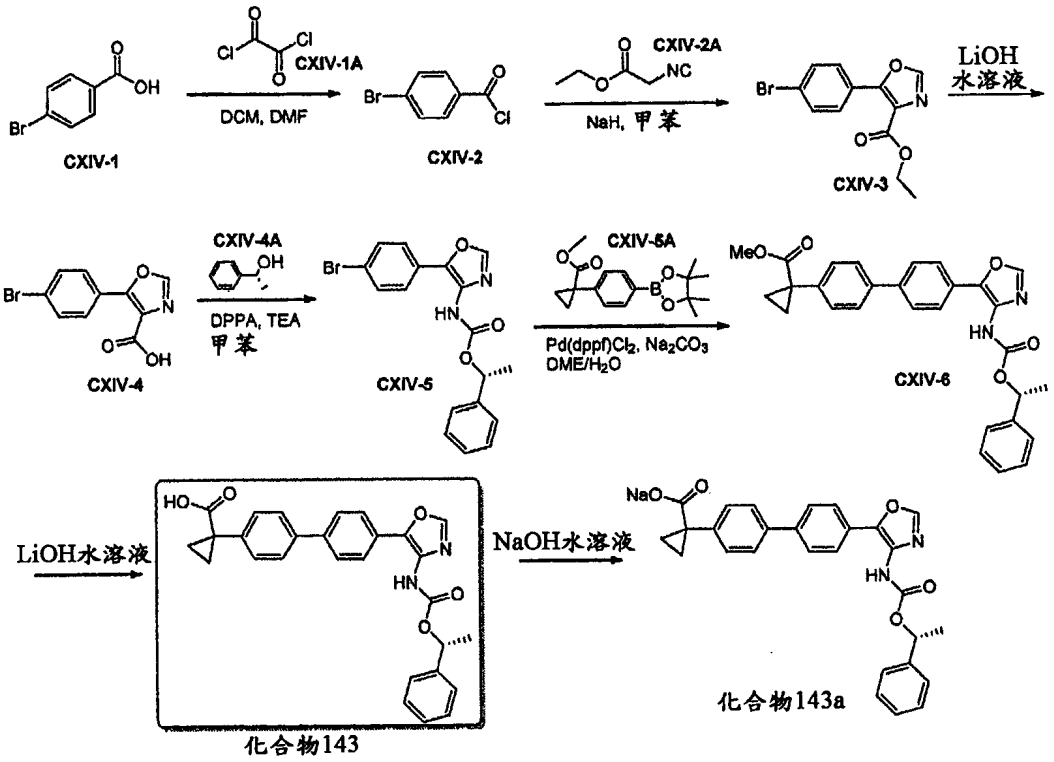


以**化合物140**之合成中所述之程序類似地製備**化合物142**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 467.1。

以**化合物87a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物142a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.26-1.27 (m, 2H), 0.91-0.92 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 467.1。

化合物143之合成

合成路線(流程CXIV)



向化合物**CXIV-1**(5 g，24.8 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加化合物**CXIV-1A**(16 g，124 mmol)，接著添加DMF(0.1 mL)。反應物在室溫下攪拌3小時。濃縮後，粗化合物**CXIV-2**(粗物質，5 g)不經進一步純化即用於下一步驟。

將NaH(0.55 g，22.6 mmol)添加至化合物**CXIV-2A**(2.3 g，20.35 mmol)於30 mL甲苯中之混合物中。在室溫下攪拌2小時後，添加化合物**CXIV-2**(5 g，23 mmol)於20 mL甲苯中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用H_2O淬滅後，過濾混合物，濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXIV-3**(1.8 g，

產率30%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 296.1。

向經攪拌之化合物**CXIV-3**(1.00 g，3.38 mmol)於MeOH:H_2O=5:1(20 mL)中之溶液中添加LiOH (276 mg，6.57 mmol)。在添加後，溶液在60℃下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液且水層藉由乙醚(30 mL×3)萃取且酸化，藉由EA萃取產物，得到化合物**CXIV-4**(0.98 g，產率95%)。

在室溫下在氬氣下向經攪拌之化合物**CXIV-4**(918 mg，3.42 mmol)、化合物**CXIV-4A**(502 mg，4.11 mmol)及DPPA (1.13 g，4.11 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加TEA(692 mg，6.85 mmol)。在添加後，溶液在100℃下攪拌1小時，溶液以水淬滅，且用EtOAc萃取，分離有機層，乾燥且藉由製備型HPLC純化，得到化合物**CXIV-5**(1 g，產率69.4%)。MS (ESI) *m/z* $(M+1)^+$ 388.2。

向化合物**CXIV-5**(1.0 g，2.58 mmol)於DME:H_2O=3:1 (20 mL)、Na_2CO_3(548 mg，5.16 mmol)及化合物**CXIV-5A**(780 mg，2.58 mmol)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(94 mg，0.13 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物。隨後反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。TLC監測反應，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CXIV-6**(0.35 g，產率28%)。**MS (ESI) m/z** $(M+1)^+$ 483.1。

製備化合物143

向經攪拌之**CXIV-6**(350 mg，0.73 mmol)於MeOH:H_2O=

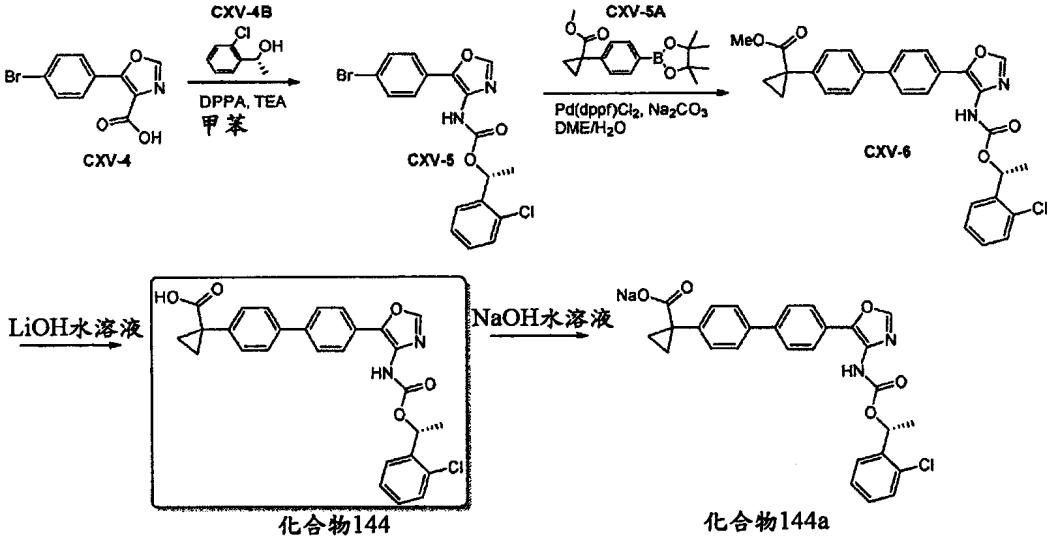
5:1 (12 mL)中之溶液中添加LiOH (38 mg，0.90 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液且水層以1 N HCl酸化，隨後藉由EtOAc(50 mL)萃取，分離有機層，乾燥且濃縮，得到**化合物143**(93.4 mg，產率27.3%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 469.1。

製備化合物143a

向經攪拌之**化合物143**(93.4 mg，0.2 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加0.05 N NaOH(7.9 mg，0.2 mmol)。在添加後，溶液在0℃下攪拌30分鐘，隨後凍乾，得到**化合物143a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.62-7.73 (m, 6H), 7.38-7.44 (m, 7H), 5.76 (q, 1H), 1.48-1.48 (br, 5H), 1.19-1.18 (br, 2H)。**MS (ESI) *m/z*** $(M+H)^+$ 469.2。

化合物144之合成

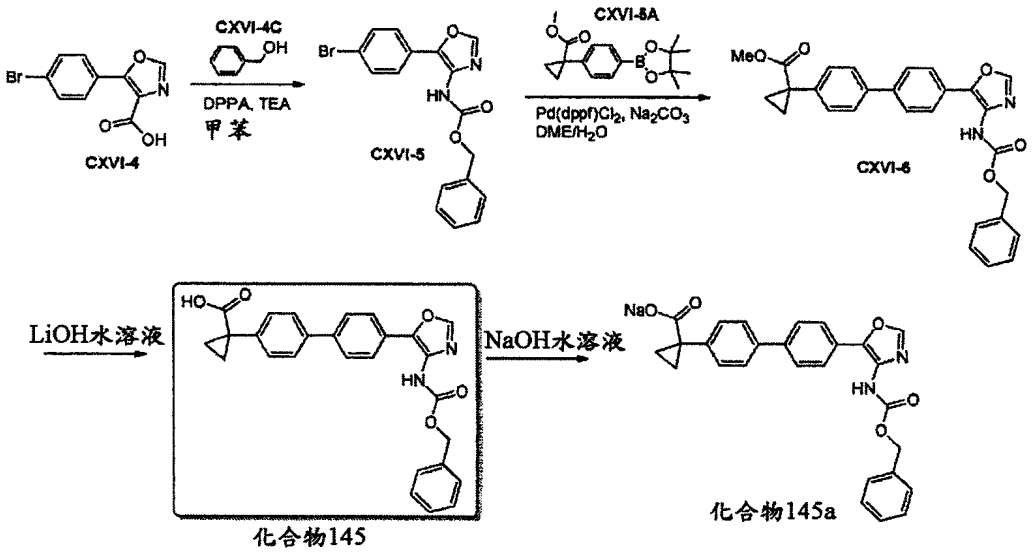
合成路線(流程CXV)



以**化合物143**之合成中所述之程序類似地製備**化合物144**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.74-7.62 (m, 7H), 7.45-7.42 (m, 5H), 6.01 (q, 1H), 1.50-1.47 (m, 5H), 1.19-1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 503.3。以**化合物143a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物144a**。^{1}**H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 7H), 7.34-7.45 (m, 5H), 6.00 (q, 1H), 1.47-1.46 (br, 5H), 1.17-1.16 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 503.3。

化合物145之合成

合成路線(流程CXVI)



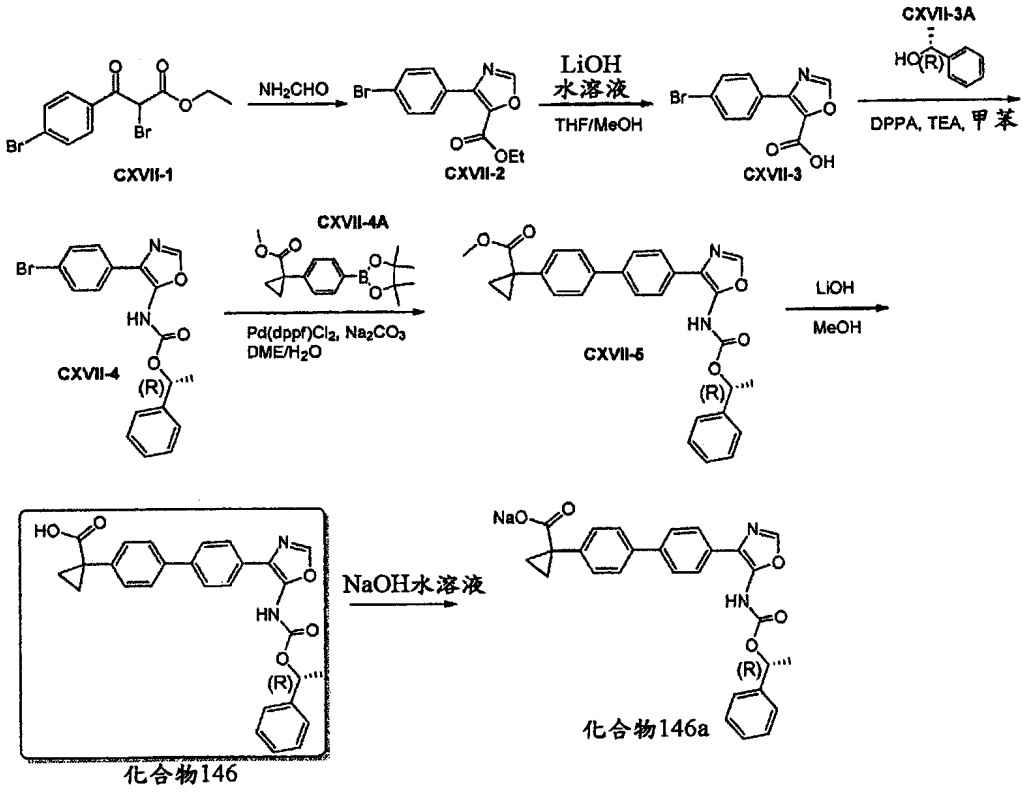
以**化合物143**之合成中所述之程序類似地製備**化合物145**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 455.2。

以**化合物143a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物145**。^{1}**H NMR**: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 4H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 4H), 7.39-

7.49 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 1.49-1.47 (brs, 2H), 1.20-1.18 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 456.2。

化合物146之合成

合成路線(流程CXVII)



將化合物**CXVII-1**(1.50 g，4.286 mmol)溶解於甲醯胺(14.4 mL)中且在45℃下攪拌30分鐘，隨後在110℃下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水(40 mL)稀釋，且用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。經合併之有機層以鹽水(50 mL)洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物**CXVII-2**(292 mg，產率23.01%)。

向經攪拌之化合物**CXVII-2**(1.2 g，4.06 mmol)於30 mL $MeOH/H_2O/THF$(v/v/v=1/1/1)中之溶液中添加單水合氫氧

化鋰(649.6 mg，16.24 mmol)。在添加後，將溶液攪拌12小時。在真空中濃縮混合物，且用HCl(2 N)調節pH值至2。用EtOAc(40 mL×3)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到化合物**CXVII-3**(820 mg，產率：72.3%)。

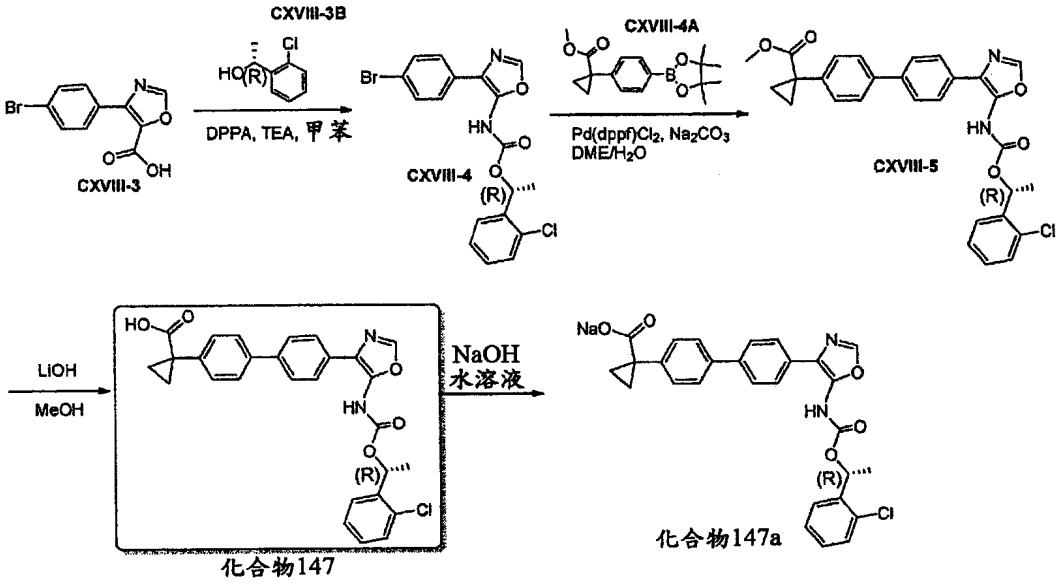
化合物**CXVII-3**(350 mg，1.32 mmol)、化合物**CXVII-3A**(197 mg，1.57 mmol)、DPPA(431 m g，1.6 mmol)及Et_3N(266 mg，2.64 mmol)於甲苯(15 mL)中之混合物在氮氣下加熱至回流持續1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=1:1)純化殘餘物，得到化合物**CXVII-4**(280 mg，產率55%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 388.9。

以**化合物143**之合成中所述之程序類似地製備**化合物146**(80 mg，產率：85%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.00 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31-7.41 (m, 7H), 5.75 (q, 1H), 1.44-1.50 (m, 5H), 1.13-1.25 (m, 2H)。

以**化合物143a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物146a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.24 (s, 1H), 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 7H), 5.77 (q, 1H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.23-1.24 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 469.1。

化合物147之合成

合成路線(流程CXVIII)

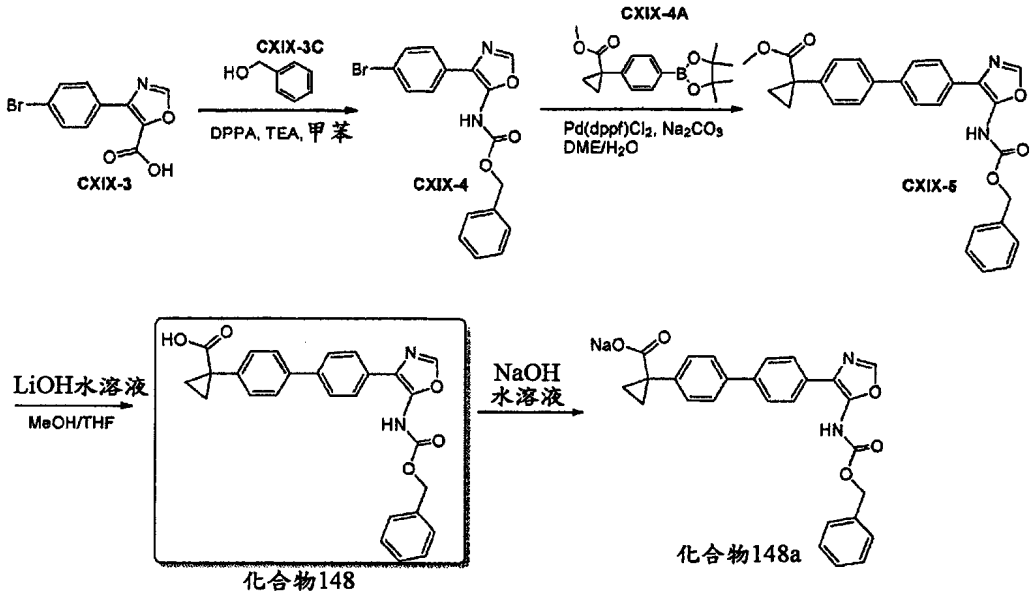


以**化合物146**之合成中所述之程序類似地製備**化合物147**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 503.0。

以**化合物143a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物147a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.51 (m, 8H), 6.01 (q, 1H), 1.48 (d, *J*=5.2 Hz,3H), 1.22-1.24 (m, 2H), 0.75-0.76 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 503.0。

化合物148之合成

合成路線(流程CXIX)

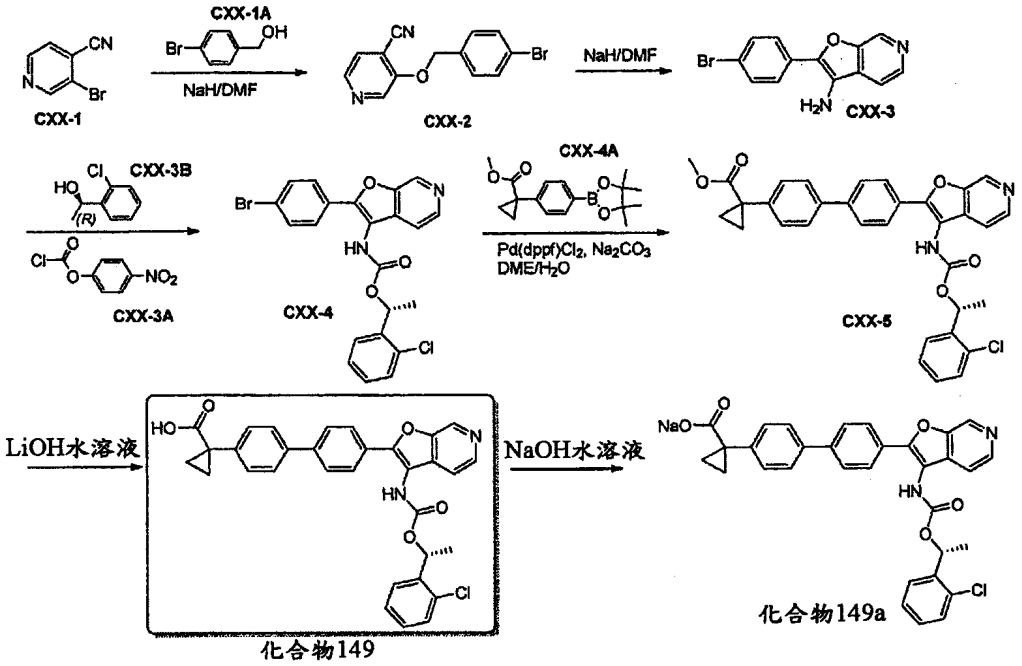


以**化合物146**之合成中所述之程序類似地製備**化合物148**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 455.2。

以**化合物143a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物148a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4 400 MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38-7.40 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 455.2。

化合物149之合成

合成路線(流程CXX)



在0℃下在氮氣下將含NaH(768 mg，19.7 mmol)之DMF(40 mL)添加至經攪拌之化合物**CXX-1A**(3.38 g，18.1 mmol)之溶液中，攪拌30分鐘後，添加含化合物**CXX-1**(3.00 g，16.4 mmol)之DMF(20 mL)。在添加後，溶液在60℃下攪拌隔夜。TLC監測反應。隨後將混合物傾倒入水中，用DCM(60 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXX-2**(3.0 g，產率63.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 290。

在0℃下在氮氣下將NaH(0.3 g，12.5 mmol)添加至經攪拌之化合物**CXX-2**(1.69 g，5.8 mmol)於DMF(50 mL)中之溶液中。在添加後，溶液在120℃下攪拌隔夜。隨後將混合物傾倒入水中，用DCM(60 mL×3)萃取，經合併之有機

層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=1:1)純化殘餘物，得到化合物**CXX-3**(0.9 g，產率53.2%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 290。

在0℃下在氬氣下向經攪拌之化合物**CXX-3**(450 mg，1.56 mmol)於DCE(10 mL)及吡啶(303 mg，3.83 mmol)中之溶液中逐滴添加化合物**CXX-3A**(829 mg，3.94 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌1小時且添加化合物**CXX-3B**(1.59 g，10.15 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**CXX-4**(538 mg，產率73.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 472.3。

向化合物**CXX-4**(538 mg，1.14 mmol)於DME:H_2O=3:1(20 mL)、Na_2CO_3(242 mg，2.28 mmol)及化合物**CXX-4A**(350 mg，1.16 mmol)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(42 mg，0.05 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**CXX-5**(436 mg，產率67.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 568.2。

製備化合物149

向經攪拌之**CXX-5**(436 mg，0.77 mmol)於MeOH/H_2O(v/v=5:1，12 mL)中之溶液中添加LiOH(133 mg，3.17

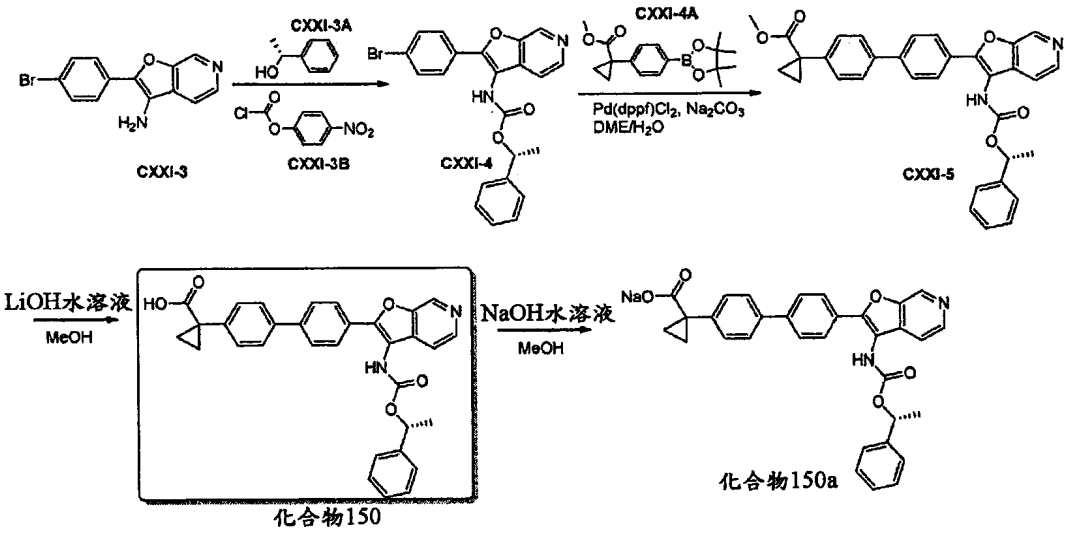
mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液。混合物以1 N鹽酸鹽溶液中和至pH=4.0，用EtOAc(20 mL)萃取。經合併之有機相經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物149**(105 mg，產率：24.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 554.1。

製備化合物149a

向經攪拌之**化合物149**(105 mg，0.19 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加0.1 N NaOH(7.59 mg，0.11 mmol)。在添加後，溶液在0℃下攪拌0.5小時且冷凍乾燥，得到**化合物149a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.48 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.64-7.68 (m, 4H), 7.38-7.51 (m, 5H), 6.04 (q, 1H), 1.58 (br, 3H), 1.47-1.49 (m, 2H), 1.17-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 553.1。

化合物150之合成

合成路線(流程CXXI)

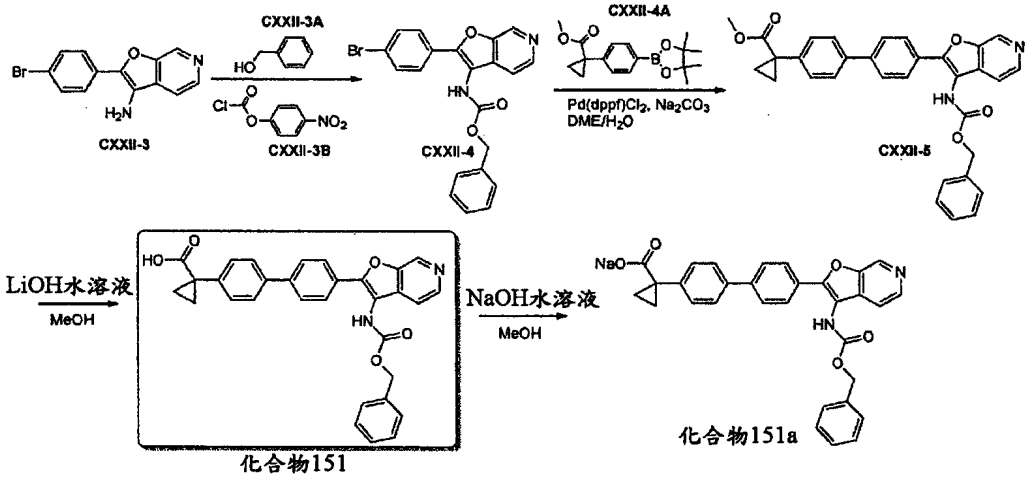


以**化合物149**之合成中所述之程序類似地製備**化合物150**。**MS (ESI)** *m/z* (M+H)$^+$ 519.3。

以**化合物149a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物150a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.67-7.69 (m, 3H), 7.42-7.46 (m, 6H), 5.81 (q, 1H), 1.59 (br, 3H), 1.47-1.49 (m, 2H), 1.17-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** (M+H)$^+$ 519.3。

化合物151之合成

合成路線(流程CXXII)



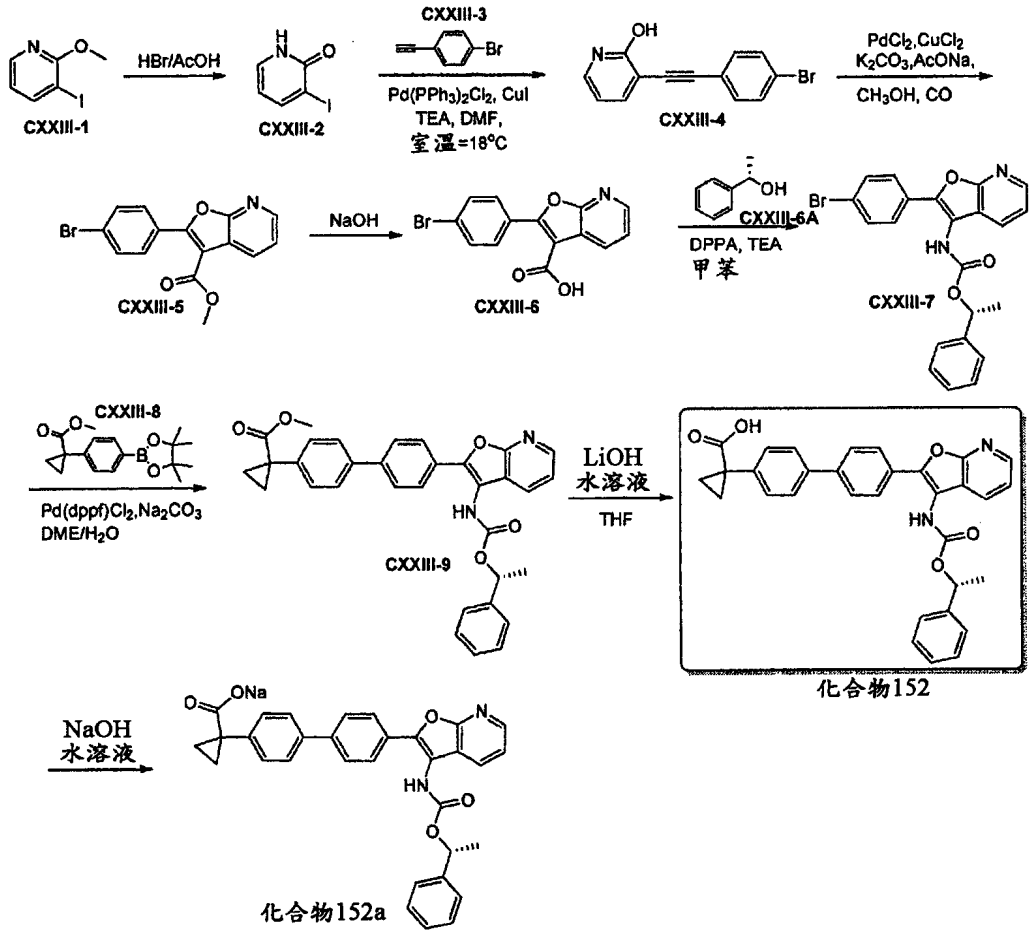
以**化合物149**之合成中所述之程序類似地製備**化合物151**。**MS (ESI)** *m/z* (M+H)$^+$ 505.2。

以**化合物149a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物151a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43-7.45 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 1.46-1.48

(m, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 505.2。

化合物152之合成

合成路線(流程CXXIII)



化合物**CXXIII-1**(4.0 g，16.3 mmol)於HBr/AcOH溶液(4 mL)中之溶液在80℃下加熱3小時。冷卻至室溫後，用乙酸乙酯萃取混合物。經合併之有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘化合物**CXXIII-2**(3.6 g，粗產率：96%)直接用於下一步驟。

化合物**CXXIII-2**(2.3 g，10 mmol)、化合物**CXXIII-3**(2.2 g，10 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(73.1 mg，0.1 mmol)及CuI(20.2 mg，0.1 mmol)於TEA(7 mL)及DMF(20 mL)中之混合

物在氫氣下在室溫下(18℃)攪拌隔夜。蒸發溶劑後，殘餘物以水(50 mL)稀釋且用DCM(100 mL)萃取。經合併之有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到所需化合物**CXXIII-4**(1.6 g，產率：58%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 274.1。

化合物**CXXIII-4**(1 g，3.6 mmol)、乙酸鈉(620 mg，7.2 mmol)、碳酸鉀(0.994 g，7.2 mmol)、二氯化銅(II)(1.47 g，10.8 mmol)及氯化鈀(87 mg，0.36 mmol)於甲醇(80 mL)中之混合物在一氧化碳氛圍下在18℃下劇烈攪拌3小時。移除溶劑後，殘餘物以水稀釋且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(石油醚/乙酸乙酯=6/1)純化殘餘物，得到化合物**CXXIII-5**(0.76 g，產率：64%)。

向化合物**CXXIII-5**(210 mg，0.632 mmol)於THF(2 mL)、MeOH(2 mL)及H_2O(2 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(126 mg，3.16 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3小時。在真空中濃縮混合物以移除溶劑。水相以冰-水稀釋且用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為3，隨後藉由EtOAc萃取，乾燥且濃縮，得到粗化合物**CXXIII-6**(200 mg，產率：100%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 317.8。

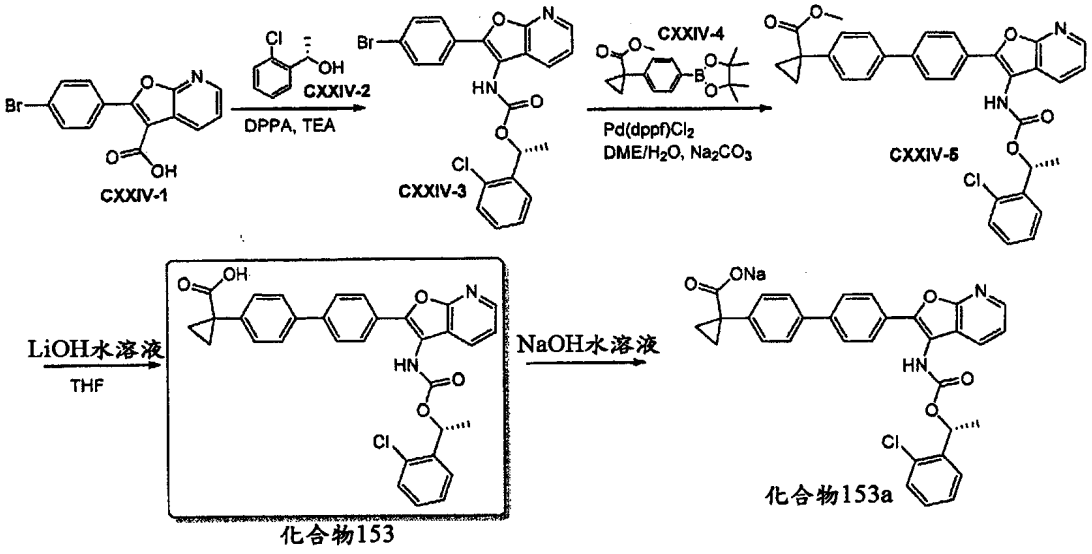
以**化合物149**之合成中所述之程序類似地製備**化合物152**(135 mg，產率：58%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 519.2。

以**化合物149a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物152a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.73 (s, 1H), 7.73

(d, J=6.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.39 (m, 7H), 5.82 (q, 1H), 1.60 (brs, 3H), 1.21-1.23 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 519.3。

化合物153之合成

合成路線(流程CXXIV)

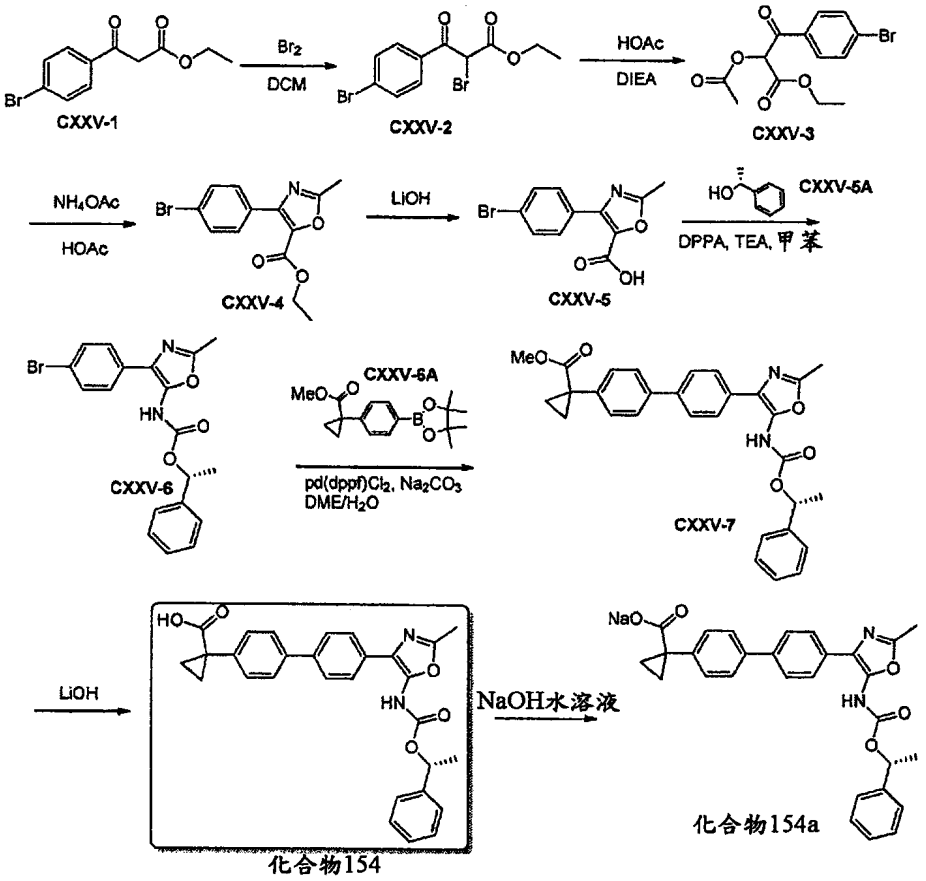


以**化合物152**之合成中所述之程序類似地製備**化合物153**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 553.1。

以**化合物152a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物153a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.92 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 4H), 6.06 (q, 1H), 1.59 (brs, 3H), 1.25-1.27 (m, 2H), 0.74-0.76 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 553.3。

化合物154之合成

合成路線(流程CXXV)



在0℃下將Br_2(3.6 g，1.0 eq)添加至化合物**CXXV-1**(10 g，0.048 mol)於50 mL DCM中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌3小時。用H_2O淬滅，且分離有機層，乾燥，且在真空中濃縮，得到粗化合物**CXXV-2**(12 g，產率：87%)。

將化合物**CXXV-2**(10 g，0.035 mol)、HOAc(4.2 g，0.07 mol)、DIEA(9 g，0.07 mol)之混合物溶解於70 mL CH_3CN中，且混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮後，殘餘物以EA萃取且用水洗滌，濃縮有機層，得到粗化合物**CXXV-3**(9.2 g，粗產率：99%)。

將化合物**CXXV-3**(9.2 g，0.035 mol)、NH_4OAc(5.36 g，

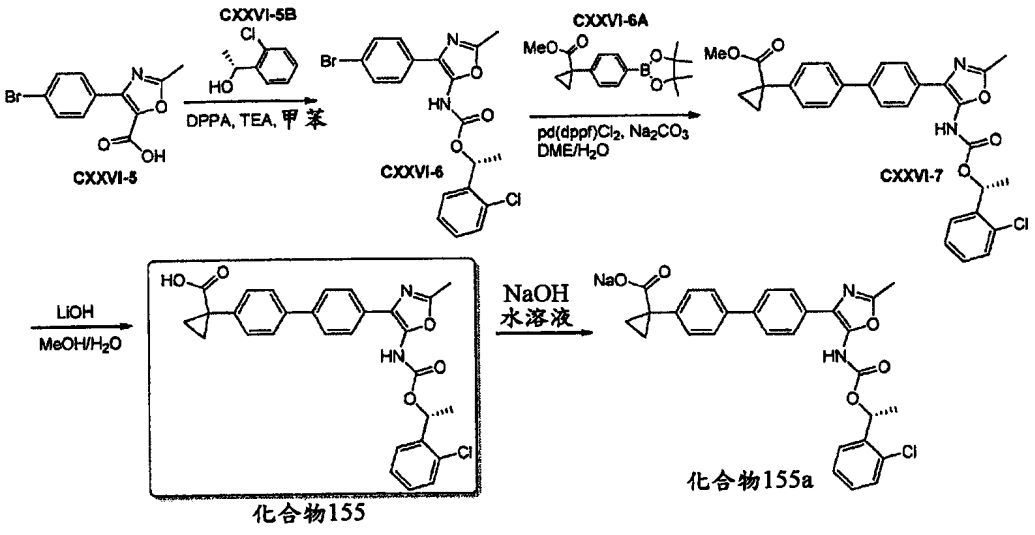
0.07 mol)之混合物溶解於70 mL HOAc中。混合物在回流下攪拌隔夜。在真空中濃縮後，殘餘物以水洗滌，且用EtOAc(250 mL)萃取。將有機層乾燥，濃縮，且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=50:1-25:1-10:1)純化，得到化合物**CXXV-4**(4.3 g，產率：51%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 246.3。

以**化合物146**之合成中所述之程序類似地製備**化合物154**(362 mg，產率：41.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 483。

以**化合物146a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物154a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.98 (s, 1H), 7.61-7.74 (m, 6H), 7.35-7.43 (m, 7H), 5.78 (q, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47-1.55 (m, 5H), 1.17-1.20 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 483.2。

化合物155之合成

合成路線(流程CXXVI)

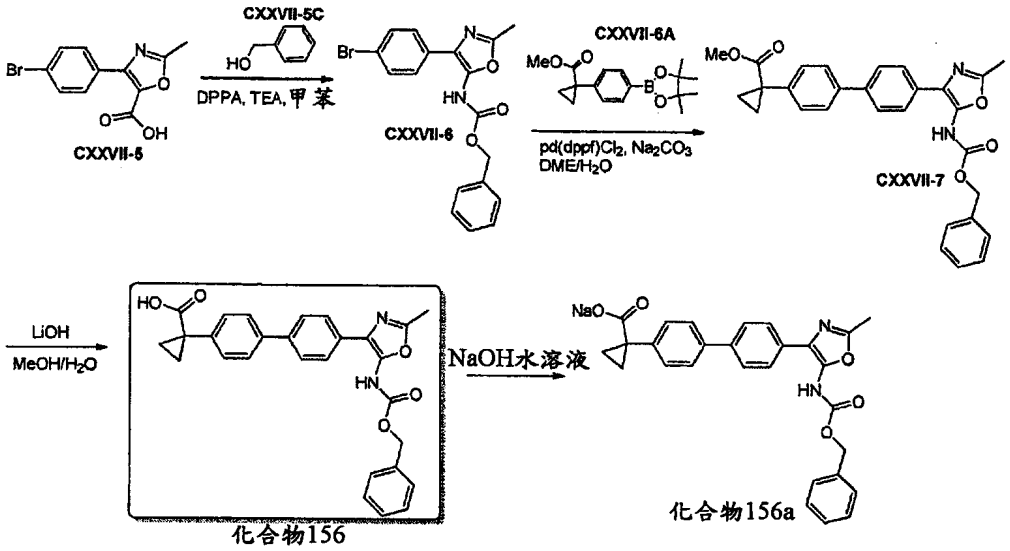


以**化合物154**之合成中所述之程序類似地製備**化合物155**(100 mg，產率12.8%)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 517.2。

以**化合物146a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物155a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 1H), 7.61-7.74 (m, 7H), 7.41-7.48 (m, 5H), 6.03 (q, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47-1.56 (m, 5H), 1.17-1.20 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.2。

化合物156之合成

合成路線(流程CXXVII)

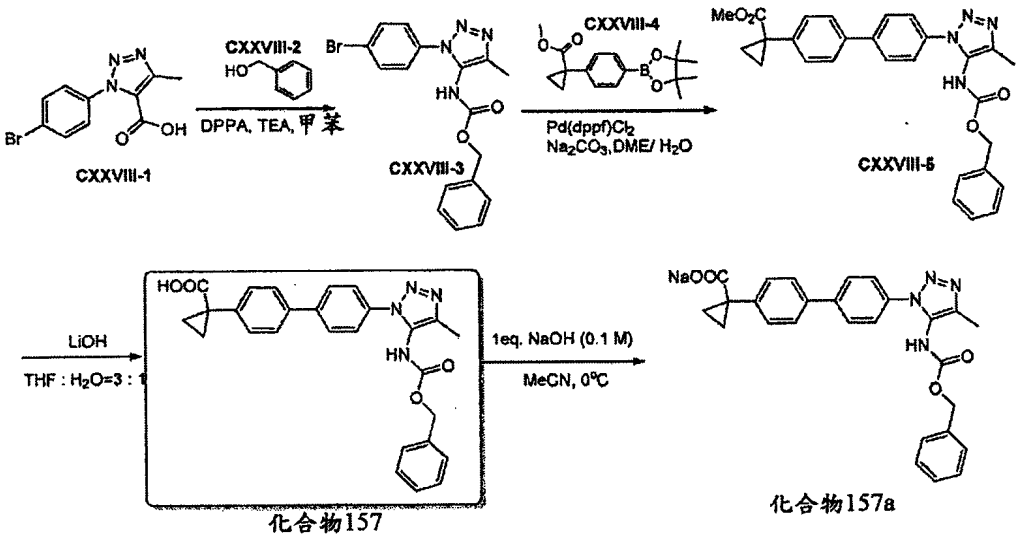


以**化合物154**之合成中所述之程序類似地製備**化合物156**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

以**化合物146a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物156a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 7.62-7.78 (m, 6H), 7.41-7.43 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.17-1.20 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

化合物157之合成

合成路線(流程CXXVIII)



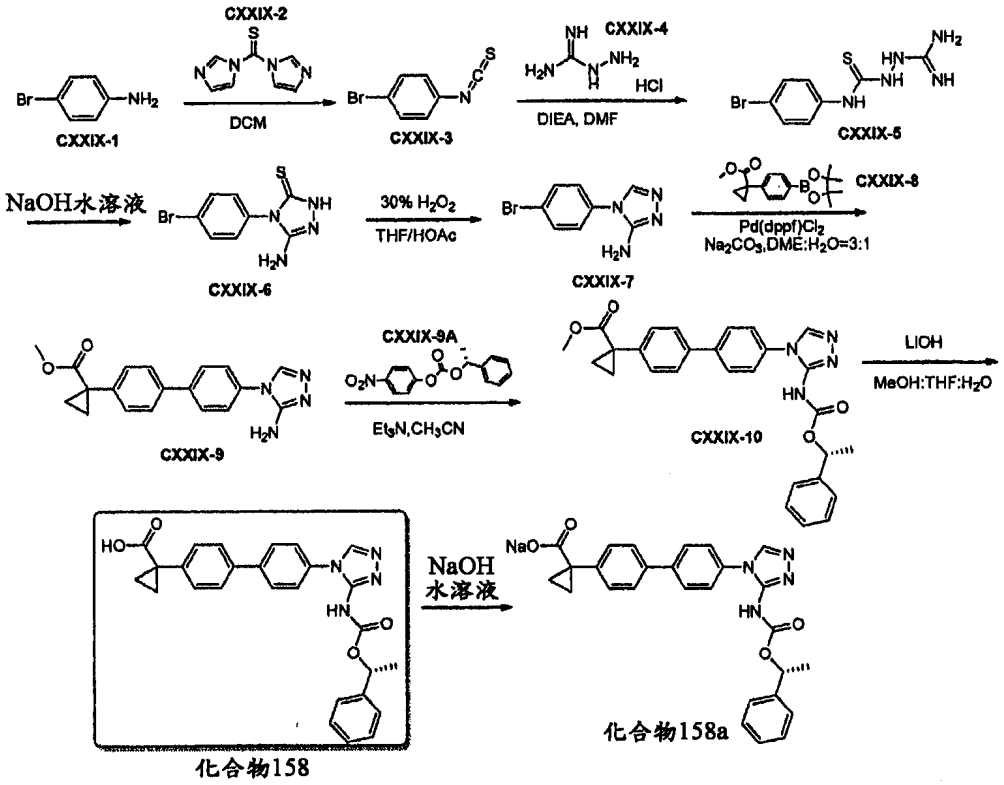
關於化合物**CXXVIII-1**之詳細程序已描述於**化合物64**之合成中。

以**化合物64**之合成中所述之程序類似地製備**化合物157**。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 469.2。

以**化合物64a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物157a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.29-7.38 (m, 7H), 5.09 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.22 (brs, 2H), 0.73 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.2。

化合物158之合成

合成路線(流程CXXIX)



在0℃下向化合物**CXXIX-1**(30 g，175 mmol)於無水DCM(250 mL)中之溶液中添加化合物**CXXIX-2**(37.5 g，210.5 mmol)。隨後反應混合物在0℃下攪拌2小時。濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物後，得到化合物**CXXIX-3**(27 g，產率：72.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 213.0。

將化合物**CXXIX-4**(15.5 g，140.8 mmol)及DIPEA(14.2 g，140.8 mmol)添加至化合物**3**(20 g，93.9 mmol)於DMF(80 mL)中之溶液中且混合物在50℃下攪拌18小時。隨後在減壓下濃縮混合物，且殘餘物不經純化即直接用於下一步驟。

將化合物**CXXIX-5**(26.95 g，140.8 mmol)添加至氫氧化鈉溶液(2 M，200 mL)中且混合物在50℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，用1 N HCl中和混合物。分離所得沈澱物，得到化合物**CXXIX-6**(8.8 g，產率：34.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 271.0。

在0℃下將30%過氧化氫(85 mL)於乙酸(220 mL)中之溶液逐滴添加至化合物**CXXIX-6**(20 g，74 mmol)於THF(350 mL)中之懸浮液中。在添加後，混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後在減壓下移除溶劑。殘餘物以水(100 mL)溶解，用氫氧化鈉水溶液處理至pH=12，用DCM(100 mL×3)萃取。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(DCM:MeOH=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXXIX-7**(4 g，產率：22.5%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 239.0。

化合物**CXXIX-7**(1 g，4.166 mmol)、化合物**CXXIX-8**(1.38 g，4.58 mmol)、Na_2CO_3 (840 mg，8.332 mmol)及Pd(dppf)Cl_2於DME/H_2O(30 mL，v/v=3:1)中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間。用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。用MeOH洗滌殘餘物，得到化合物**CXXIX-9**(250 mg，產率：17.9%)。

化合物**CXXIX-9**(200 mg，0.598 mmol)、化合物**CXXIX-9A**(171.8 mg，0.598 mmol)、Et_3N(63.44 mg，0.598 mmol)及DMAP(10 mg)於CH_3CN (10 mL)中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之

間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA= 6/1)純化殘餘物，得到化合物**CXXIX-10**(80 mg，產率：27.7%)。

製備化合物158

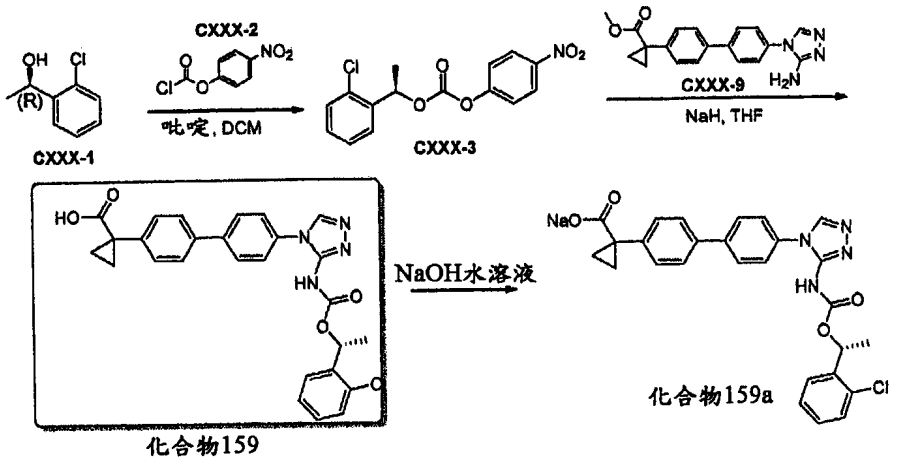
向化合物**CXXIX-10**(70 mg，0.145 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH(30 mg，0.725 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=2且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**158**(40 mg，產率：58.95%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.2。

製備化合物158a

在0℃下向**化合物158**(40 mg，0.085 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(1.709 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物冷凍乾燥，得到**化合物158a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 7.778 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.24-7.30 (m, 5H), 5.64(q, 1H), 1.34 (brs, 5H), 0.92 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.2。

化合物159之合成

合成路線(流程CXXX)

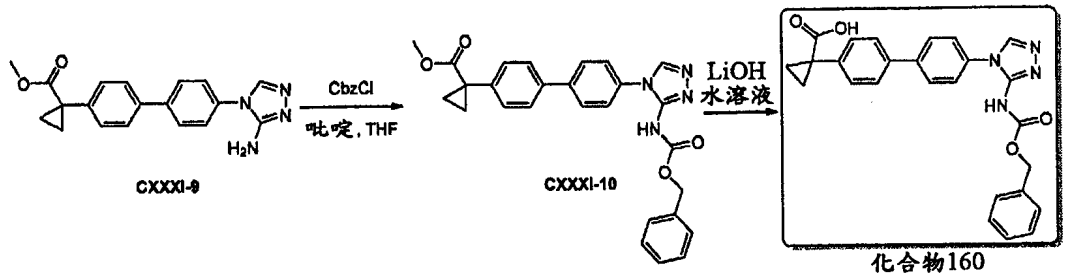


以**化合物158**之合成中所述之程序類似地製備**化合物159**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 503.1。

以**化合物158a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物159a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51-7.57 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.29-7.31 (m, 3H), 5.87 (q, 1H), 1.37 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.86 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 503.1。

化合物160之合成

合成路線(流程CXXXI)

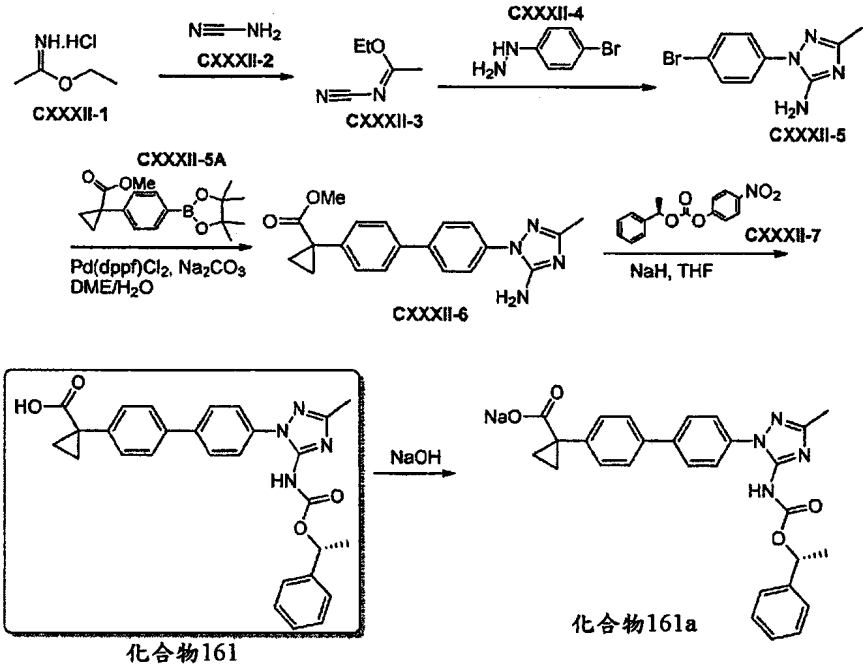


以**化合物158**之合成中所述之程序類似地製備**化合物160**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.5 (br, 1H), 8.84

(s, 1H), 7.81 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.25-7.31 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 1.49-1.52-(m, 2H), 1.19-1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 455.2。

化合物161之合成

合成路線(流程CXXXII)



化合物**CXXXII-1**(10.0 g，1.0 eq)及化合物**CXXXII-2**(17.2 g，5.0 eq)於乙醇(120 mL)中之溶液經加熱至40℃且在氮氣下攪拌2小時。隨後過濾混合物，在真空中濃縮濾液，且將殘餘物溶解於EtOAc(150 mL)中。有機層以水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到化合物**CXXXII-3**(4.55 g，產率50.17%)，其直接用於下一步驟。

將化合物**CXXXII-3**(4.55 g，40.6 mmol)及化合物**CXXXII-4**(5.06 g，27 mmol)於甲苯(45 mL)中之溶液加熱

回流隔夜。藉由蒸發移除溶劑且藉由HPLC分離純化殘餘物，得到化合物**CXXXII-5**(2.66 g，產率38.6%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 252.9。

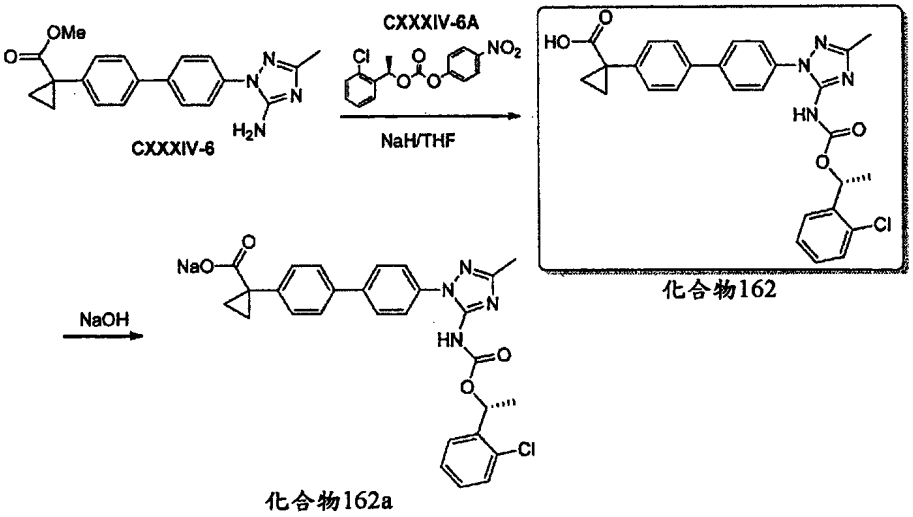
化合物**CXXXII-5**(250 mg，1.0 mmol)、化合物**CXXXII-5A**(360 mg，1.2 mmol)、Na_2CO_3(200 mg，2.0 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(25 mg)於DME/H_2O(10 mL，v/v=3:1)中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到化合物**CXXXII-6**(280 mg，產率：80.4%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 349.1。

以**化合物158**之合成中所述之程序類似地製備**化合物161**(20 mg，產率：14.5%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 483.2。

以**化合物158a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物161a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.65 (br, 4H), 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.35 (m, 7H), 5.62 (q, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.33 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.28 (brs, 2H), 0.88 (brs, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 483.2。

化合物162之合成

合成路線(流程CXXXIV)

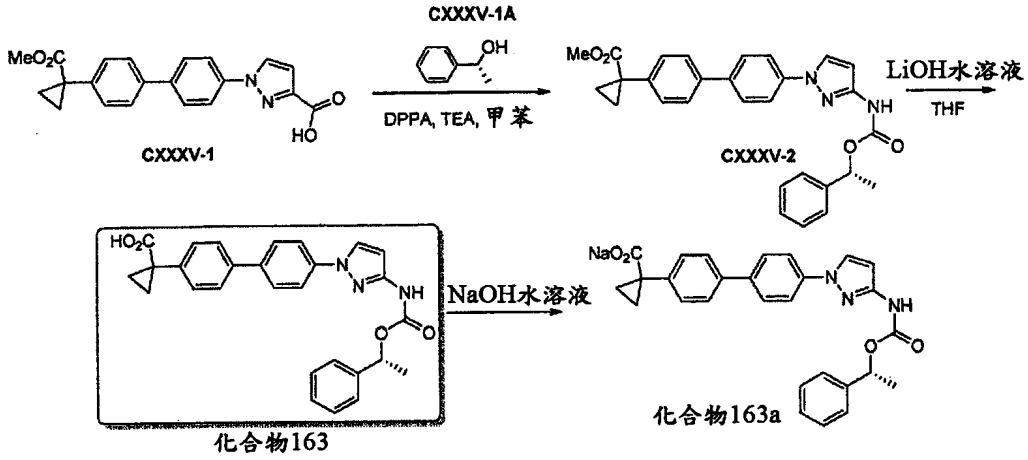


以**化合物161**之合成中所述之程序類似地製備**化合物162**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.2。

以**化合物158a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物162a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.35 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 3H), 5.87 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (brs, 2H), 1.38 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.19 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.2。

化合物163之合成

合成路線(CXXXV)



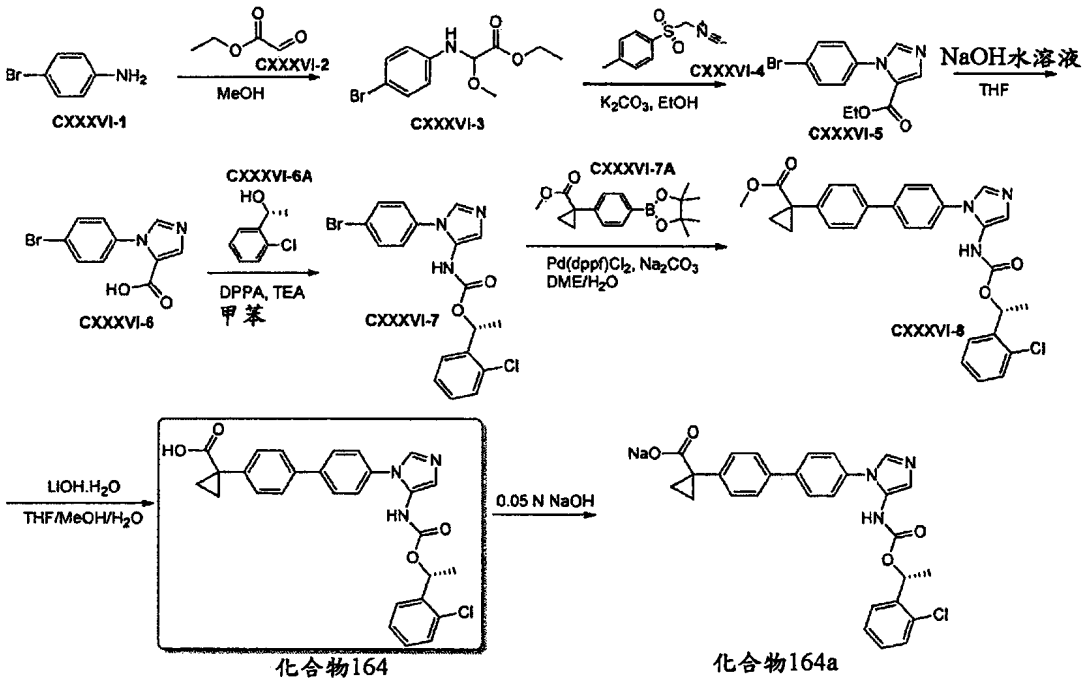
關於化合物**CXXXV-1**之詳細程序已描述於**化合物68**之合成中。

以**化合物68**之合成中所述之程序類似地製備**化合物163**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 468.2。

以**化合物68a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物163a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.24-7.39 (m, 7H), 6.99 (s, 1H), 5.74 (q, 1H), 1.53 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.24-1.28 (m, 4H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 468.1。

化合物164之合成

合成路線(流程CXXXVI)



向化合物**CXXXVI-1**(8.6 g，50 mmol)於MeOH(100 mL)中之溶液中添加化合物**CXXXVI-2**(12 mL，60 mmol，50%於甲苯中)且所得混合物在回流下加熱3.5小時。隨後在真空下濃縮混合物，得到粗化合物**CXXXVI-3**，其直接用於下一步驟。

向經攪拌之化合物**CXXXVI-3**於無水EtOH(100 mL)中之溶液中添加化合物**CXXXVI-4**(14.6 g，75 mmol)及K_2CO_3(13.8 g，0.1 mol)。所得混合物在65℃下加熱4小時，隨後冷卻至25℃且傾倒至水(500 mL)中，且藉由過濾收集所得固體。由此分離之粗物質自乙酸乙酯/石油醚中結晶，得到純化合物**CXXXVI-5**(14 g，產率94.8%)。

將NaOH(3.8 g，95 mmol)添加至化合物**CXXXVI-5**(14

g，47.4 mmol)於THF/H_2O(20 mL/20 mL)中之混合物中且反應混合物在室溫下攪拌2小時。隨後濃縮以移除THF，且用HCl(1 N)將水層調節至pH=4-5，且藉由過濾收集沈澱之固體，得到化合物**CXXXVI-6**(8 g，產率63.1%)。

向化合物**CXXXVI-6**(0.42 g，1.57 mmol)於無水甲苯(10 mL)中之溶液中添加化合物**CXXXVI-6A**(0.30 g，1.89 mmol)、TEA(0.32 g，3.15 mmol)及DPPA(0.52 g，1.89 mmol)。將反應混合物加熱至80℃持續3小時。混合物以EtOAc稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**CXXXVI-7**(粗物質，0.76 g)，其直接用於下一步驟。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 420.2。

向經攪拌之化合物**CXXXVI-7**(0.76 g，1.81 mmol)、化合物**CXXXVI-7A**(0.66 g，2.17 mmol)及Na_2CO_3(0.38 g，3.61 mmol)於DME(20 mL)及H_2O(7 mL)中之混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(0.14 g，0.09 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至80℃隔夜。混合物以EtOAc(40 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CXXXVI-8**(0.6 g，64.3%產率)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 516.0。

製備化合物164

化合物**CXXXVI-8**(300 mg，0.58 mmol)及單水合氫氧化鋰(97 mg，2.32 mmol)於MeOH/THF/H_2O(6 mL，v/v/v=1/1/1)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮混合物以移除MeOH及THF，用HCl水溶液(2 N)酸化至pH=3，

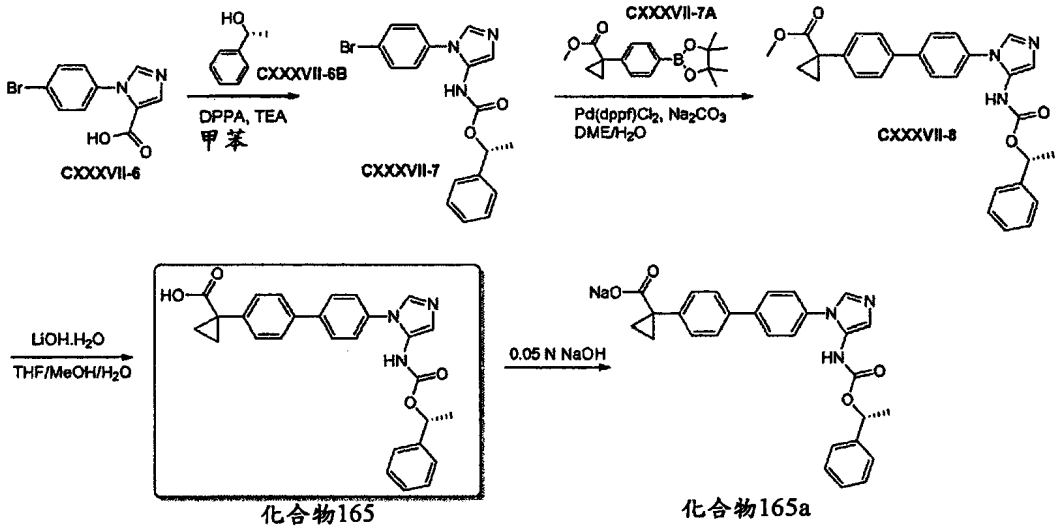
隨後用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物164**(96 mg，產率33%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.30 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 3H), 7.62 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39-7.44 (m, 6H), 7.26-7.28 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.87-5.88 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 3H), 1.14-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 502.2。

製備化合物164a

向**化合物164**(96 mg，0.19 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加0.05 N NaOH水溶液(3.82 mL，0.19 mmol)。混合物在室溫下攪拌15分鐘。隨後藉由蒸發移除揮發性溶劑且將所得水溶液凍乾，得到**化合物164a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.32 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.34-7.51 (m, 6H), 7.26-7.29 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 5.87-5.90 (m, 1H), 1.34-1.46 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.27 (br, 2H), 0.74 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 502.0。

化合物165之合成

合成路線(流程CXXXVII)

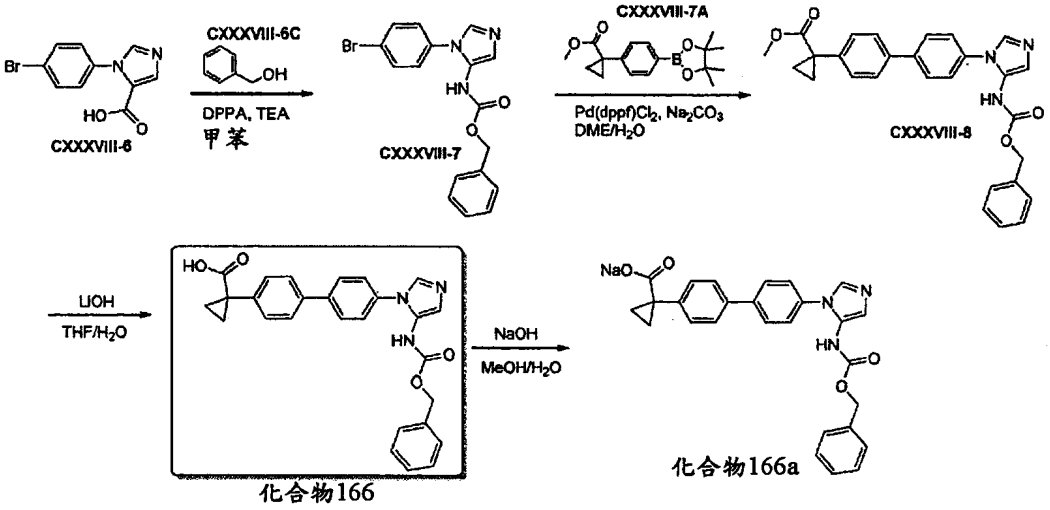


以**化合物164**之合成中所述之程序類似地製備**化合物165**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 468.2。

以**化合物164a**之合成中所述之程序類似地製備呈白色固體狀之**化合物165a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.91 (br, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.23-7.50 (m, 11H), 6.90 (s, 1H), 5.66 (q, 1H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.25 (br, 2H), 1.25 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 468.2。

化合物166之合成

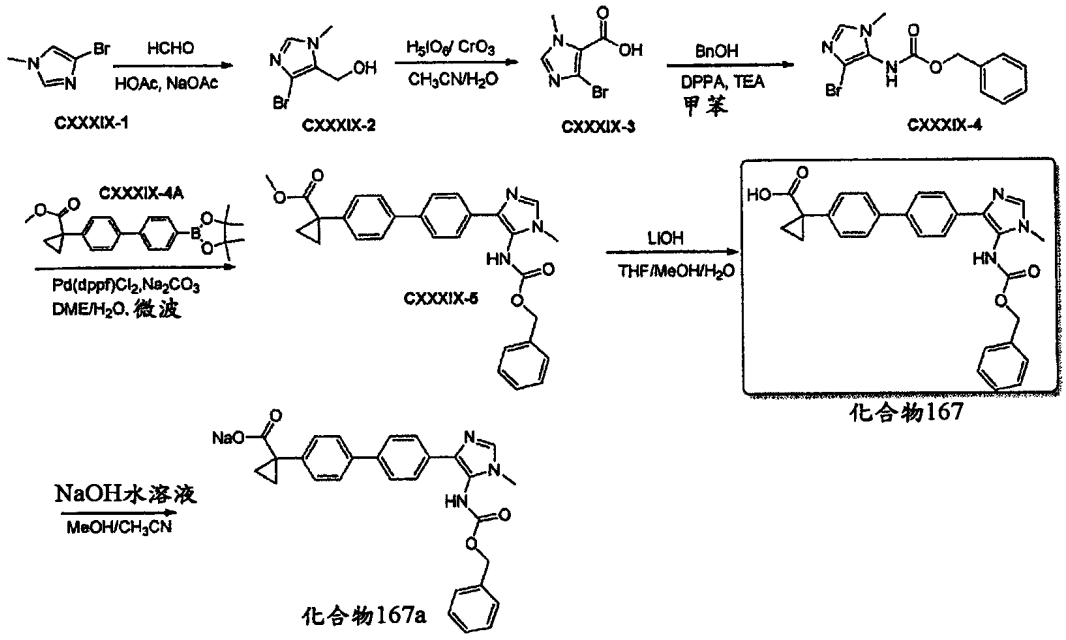
合成路線(流程CXXXVIII)



以**化合物164**之合成中所述之程序類似地製備**化合物166**。以**化合物164a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物166a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40-7.46 (m, 4H), 7.24-7.32 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。**MS (ESI) *m/z* (M+H)$^+$** 476.1。

化合物167之合成

合成路線(流程CXXXIX)



將化合物**CXXXIX-1**(4 g，25 mmol)於HCHO(40 mL，35%)、HOAc(3.4 mL)、$NaOAc \cdot 3H_2O$(6.8 g，50 mmol)中之混合物加熱至回流持續12小時。在真空下濃縮後，添加水(100 mL)且用DCM萃取。有機層以鹽水洗滌，乾燥且在真空下濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到所需化合物**CXXXIX-2**(4 g，產率：85%)。

向化合物**CXXXIX-2**(4 g，21 mmol)於CH_3CN(20 mL)及H_2O(20 mL)中之溶液中添加H_5IO_6(0.5 g，2.1 mmol)及CrO_3(0.42 g，4.2 mmol)。將混合物加熱至回流持續12小時。過濾後，在真空下濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CXXXIX-3**(1 g，產率23%)。

將TEA(0.30 g，2.93 mmol)及4A分子篩添加至化合物**CXXXIX-3**(0.3 g，1.46 mmol)於甲苯(10 mL)中之混合物

中，接著添加DPPA(0.48 g，1.75 mmol)。混合物在室溫下攪拌5分鐘。添加BnOH (0.19 g，1.75 mmol)且所得混合物在氮氣下在80℃下加熱2小時。冷卻後，添加乙酸乙酯(20 mL)，有機層以水、飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，乾燥且在減壓下濃縮，得到粗化合物**CXXXIX-4**(0.40 g)，其直接用於下一步驟。

將$Pd(dppf)Cl_2$ (20 mg)添加至經攪拌之化合物**CXXXIX-4** (200 mg，0.6448 mmol)、化合物**CXXXIX-4A**(292 mg，0.7738 mmol)及Na_2CO_3(136.7 mg，1.2896 mmol)於10 mL DME/H_2O(v/v=5:1)中之溶液中。混合物在微波條件下在120℃下攪拌20分鐘。冷卻至室溫後，添加水(10 mL)且用DCM(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物，藉由製備型TLC(PE:EA=1:1)純化，得到化合物**CXXXIX-5**(60 mg，產率：19.35%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 482.2。

製備化合物167

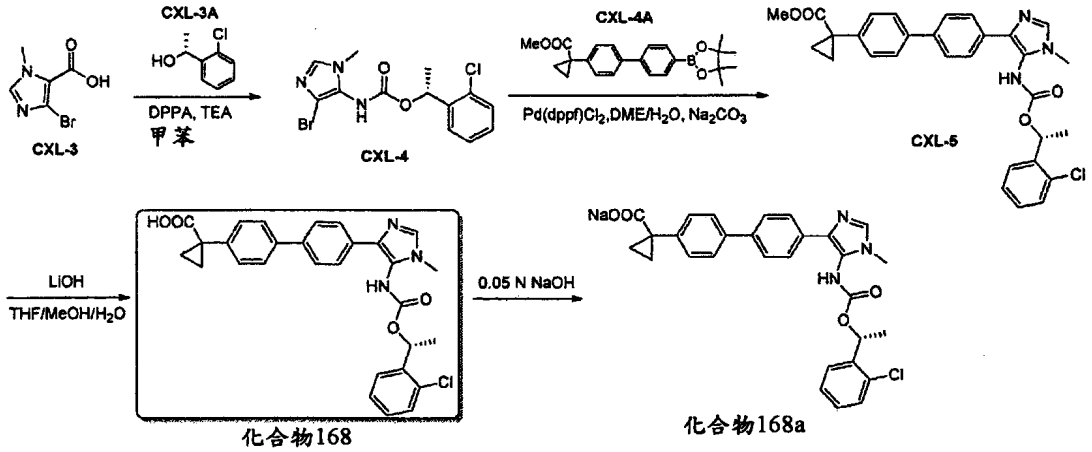
向化合物**CXXXIX-5**(100 mg，0.2074 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(6 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH (43.5 mg，1.037 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=2且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物167**(50 mg，產率：51.599%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 468.1。

製備化合物167a

在0℃下向**化合物167**(50 mg，0.107 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(2.14 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物凍乾，得到**化合物167a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.67-7.75 (m, 3H), 7.51-7.59 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 6H), 7.12-7.20 (m, 1H), 5.26 (s,2H), 3.59 (s, 3H), 1.56 (brs, 2H), 1.16 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 468.1。

化合物168之合成

合成路線(流程CXL)



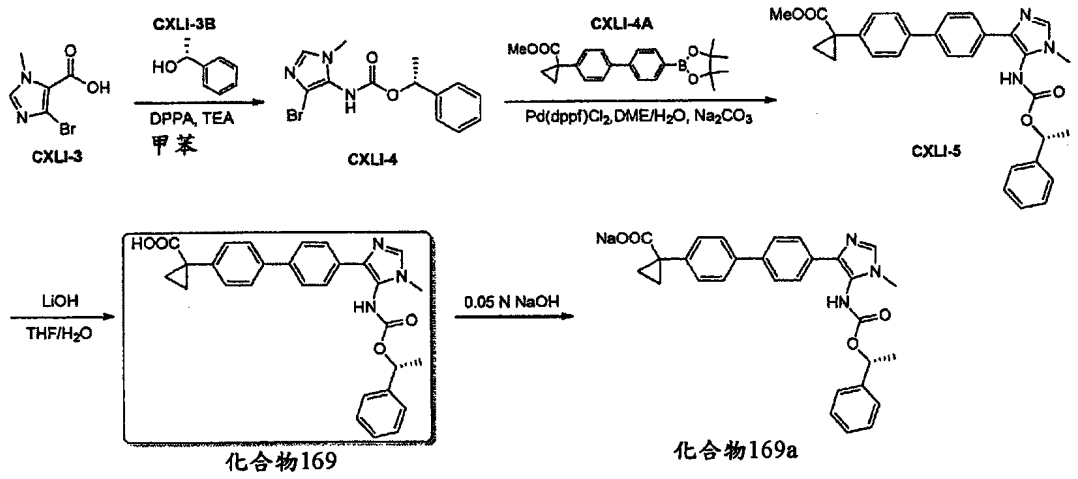
以**化合物167**之合成中所述之程序類似地製備**化合物168**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.10 (br, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.71-7.77 (m, 4H), 7.62-7.64 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 5H), 6.00-6.02 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.46-1.56 (m, 5H),1.14-1.18 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 516.1。

以**化合物167a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物168a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.55 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.61-7.77 (m, 6H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.22-

7.48 (m, 3H), 6.00-6.04 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.64 (d, *J*=6.4 Hz), 1.46 (brs,2H), 1.15 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 516.0。

化合物169之合成

合成路線(流程CXLI)

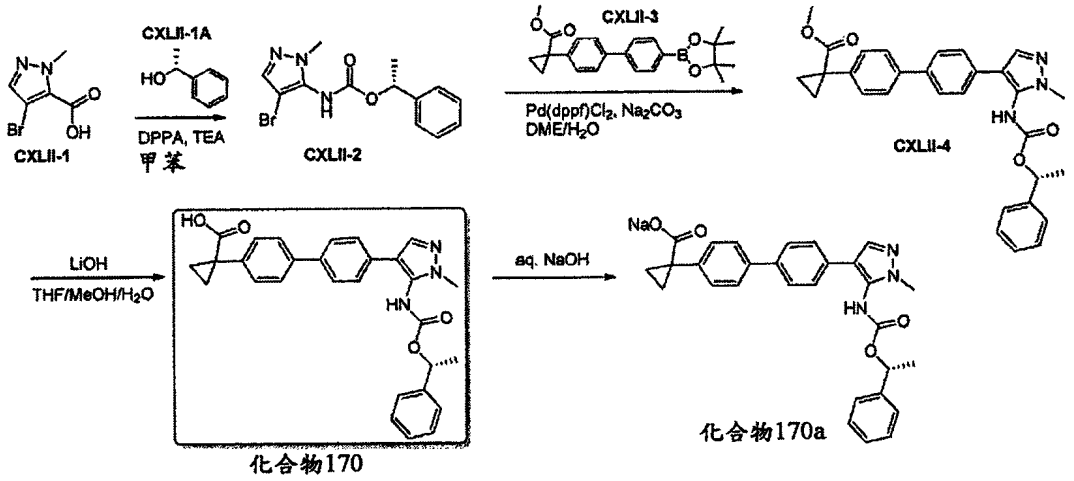


以**化合物167**之合成中所述之程序類似地製備**化合物169**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 482.3。

以**化合物167a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物169a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.36-7.38 (m, 6H), 5.79-5.83 (q, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.53 (brs, 3H), 1.26 (brs, 2H), 0.79 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 482.1。

化合物170之合成

合成路線(流程CXLII)



在室溫下向經攪拌之化合物**CXLII-1**(2 g，9.8 mmol)、化合物**CXLII-1A**(1.43 g，11.76 mmol)及TEA(1.98 g，19.61 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加DPPA(3.23 g，11.76 mmol)。反應混合物在回流下攪拌2小時且隨後冷卻至室溫。添加水(50 mL)且用EtOAc(60 mL×3)萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLII-2**(2 g，產率：63.19%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 324.2。

在室溫下向經攪拌之化合物**CXLII-2**(1 g，3.1 mmol)、化合物**CXLII-3**(1.4 g，3.72 mmol)及Na_2CO_3 (656 mg，6.192 mmol)於30 mL DME/H_2O(v/v=3:1)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(0.1 g)。溶液在氮氣下加熱至回流持續4小時。冷卻至室溫後，添加水(30 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(PE:EA=1:1)純化，得到化合物

CXLII-4(600 mg，產率：39.1%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 496.2。

製備化合物170

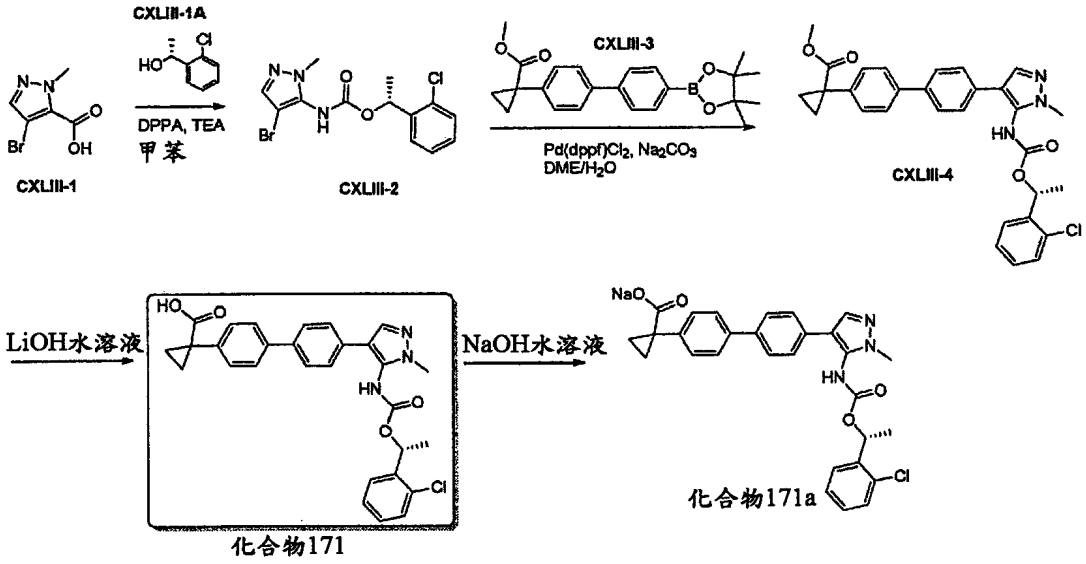
向化合物**CXLII-4**(80 mg，0.1614 mmol)於MeOH(1 mL)、THF(2 mL)及H_2O(1 mL)中之溶液中添加LiOH(40.64 mg，0.9684 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=6且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物170**(30 mg，產率：38.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 482.3。

製備化合物170a

在0℃下向**化合物170**(30 mg，0.062 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(1.246 mL)。攪拌反應混合物30分鐘，隨後冷凍乾燥，得到**化合物170a**。**^{1}H NMR:** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.78 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 5H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.30-7.34 (m, 4H), 5.78(q, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.54 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.17-1.18 (m, 2H), 0.66-0.67 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 482.3。

化合物171之合成

合成路線(CXLIII)

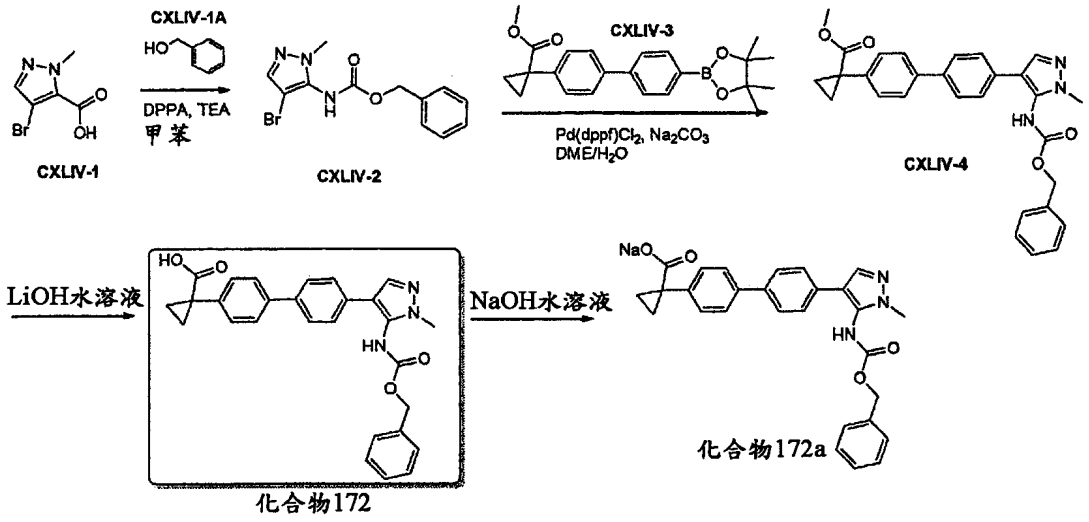


以**化合物170**之合成中所述之程序類似地製備**化合物171**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 516.2。

以**化合物170a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物171a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.73 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 8H), 7.28-7.42 (m, 4H), 6.15-6.16 (q, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.59 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.42-1.44 (m, 2H), 0.93-0.96 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 516.2。

化合物172之合成

合成路線(流程CXLIV)

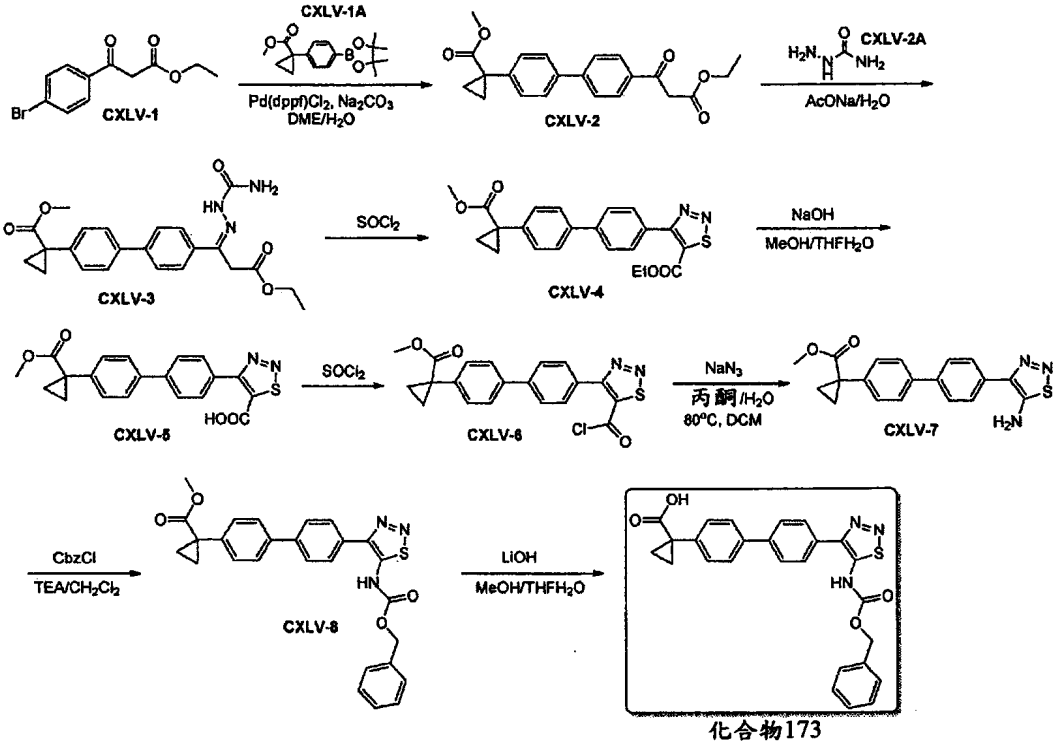


以**化合物170**之合成中所述之程序類似地製備**化合物172**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 468.2。

以**化合物170a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物172a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.47-7.56 (m, 7H), 7.34-7.42 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.42-1.44 (m, 2H), 0.94-0.97 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 468.2。

化合物173之合成

合成路線(流程CXLV)



在氮氣下向經攪拌之化合物**CXLV-1**(5.4 g，20 mmol)、化合物**CXLV-1A**(7.3 g，24 mmol)、$NaCO_3$(4.2 g，40 mmol)於DME(90 mL)及H_2O(30 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(0.7 g，0.1 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(60 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CXLV-2**(2.2 g，產率31.4%)。

向化合物**CXLV-2**(1.9 g，5.2 mmol)於EtOH(50 mL)中之溶液中添加NaOAc(82.03 mg，5.24 mmol)及化合物**CXLV-2A**(0.6 g，5.2 mmol)於H_2O(5 mL)中之混合物。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(30 mL)，過濾，用

水及*t*-BuOMe洗滌，真空乾燥白色晶體，得到化合物**CXLV-3**(2.2 g，產率：54.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 424.1。

在室溫下將$SOCl_2$(2 mL)逐滴添加至化合物**CXLV-3**(1 g，2.35 mmol)中且攪拌所得混合物2小時。用DCM(30 mL)稀釋混合物且隨後緩慢添加飽和$NaHCO_3$(50 mL)。分離有機層且用DCM(30 mL×3)萃取水層。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLV-4**(500 mg，產率：52%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 409.1。

向化合物**CXLV-4**(0.5 g，1.22 mmol)於MeOH(10 mL)、THF(10 mL)、H_2O(10 mL)中之溶液中添加NaOH(146.8 mg，3.66 mmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘。藉由在真空中蒸發移除揮發性溶劑，且所得水溶液以2 N HCl酸化至pH=2且用EtOAc(25 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(100 mL×2)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮，得到化合物**CXLV-5**(450 mg，產率：97%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 381.0。

將化合物**CXLV-5**(450 mg，1.18 mmol)於5 mL $SOCl_2$中之混合物加熱至回流持續3小時，隨後在減壓下濃縮，得到化合物**CXLV-6**(460 mg，粗產率：97%)，其直接用於下一步驟。

向化合物**CXLV-6**(460 mg，1.1 mmol)於丙酮中之溶液中添加NaN_3(100 mg，1.4 mmol)且在室溫下攪拌隔夜。隨後

添加DCM(30 mL)及H_2O(1 mL)且加熱至80℃持續兩小時。隨後將混合物冷卻至室溫，用DCM(30 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由層析(PE/EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLV-7**(120 mg 產率：97%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 351.9。

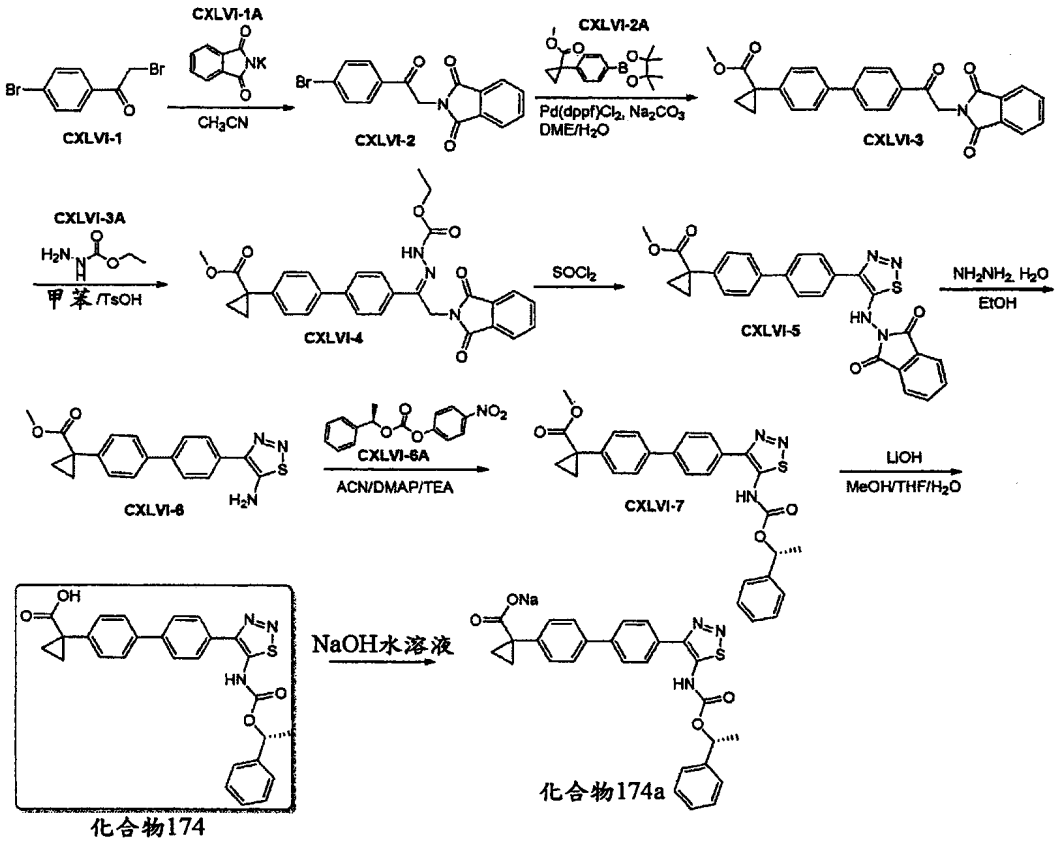
向化合物**CXLV-7**(30 mg，0.085 mmol)於吡啶(3 mL)中之溶液中添加Cbz-Cl(22 mg，0.128 mmol)且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加H_2O(10 mL)，且用EtOAc(10 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CXLV-8**(11 mg，產率：26%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 486.1。

製備化合物173

向化合物**CXLV-8**(10 mg，0.02 mmol)於MeOH(1 mL)、THF(1 mL)、H_2O(1 mL)中之溶液中添加LiOH-H_2O(3.5 mg，0.08 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由蒸發移除溶劑，所得水溶液以2 N HCl酸化至pH=5且用EtOAc(10 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(5 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物173**(7 mg，產率：74%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.76-7.81 (m, 4H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.33-7.38 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 1.45-1.48 (m, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 472.1。

化合物174之合成

合成路線(流程CXLVI)



將化合物**CXLVI-1**(20 g，7.2 mmol)及化合物**CXLVI-1A**(14 g，7.6 mmol)於乙腈(350 mL)中之混合物加熱至回流隔夜。濃縮後，添加H_2O(200 mL)及DCM(500 mL)，分離有機層，用0.2 N氫氧化鈉溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVI-2**(8 g，產率32.4%)。

化合物**CXLVI-2**(3.6 g，10.48 mmol)、化合物**CXLVI-2A**(3.8 g，12.56 mmol)、Na_2CO_3(2.2 g，20.96 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(76.6 mg，0.11 mmol)於40 mL DME:H_2O(v/v=3:1)中之混合物在氮氣氛圍下加熱至回流持續2小時。濃縮

後，使殘餘物分配於H_2O(20 mL)與DCM(100 mL)之間。用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=1:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVI-3**(3.8 g，產率82.6%)。

將化合物**CXLVI-3**(2.4 g，5.45 mmol)、化合物**CXLVI-3A**(567 mg，5.45 mmol)、TsOH(102.6 mg，0.054 mmol)於40 mL甲苯中之混合物加熱至回流持續2小時。濃縮後，過濾沈澱物，用EtOH及H_2O洗滌，且乾燥，得到化合物**CXLVI-4**(2.6 g，產率90.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 536.1。

將$SOCl_2$(15 mL)逐滴添加至化合物**CXLVI-4**(2.6 g，4.9 mmol)中且在室溫下攪拌2小時。隨後添加DCM(30 mL)且緩慢添加飽和$NaHCO_3$(50 mL)。用DCM(30 mL×3)萃取，合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**CXLVI-5**(2.1 mg，產率89%)。

將經攪拌之化合物**CXLVI-5**(2.1 g，0.45 mmol)於EtOH(30 mL)中之溶液加熱至回流，隨後逐滴添加$N_2H_4 \cdot H_2O$(90 mg，1.8 mmol)。在添加後，在回流下攪拌溶液2天。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVI-6**(1.2 g，產率75%)。

化合物**CXLVI-6**(150 mg，0.43 mmol)、化合物**CXLVI-6A**(146.2 mg，0.51 mmol)、TEA(51.75 mg，0.51 mmol)及DMAP(5.2 mg，0.043 mmol)於乙腈(5 mL)中之混合物在氮

氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O(5 mL)與DCM(20 mL)之間，用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=8:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVI-7**(200 mg，產率93%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 500.1。

製備化合物174

向化合物**CXLVI-7**(200 mg，0.4 mmol)於MeOH(10 mL)、THF(10 mL)、H_2O(10 mL)中之溶液中添加LiOH-H_2O(100.8 mg，2.4 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後藉由在真空中蒸發移除揮發性溶劑且所得水溶液以2 N HCl酸化至pH=2且用EtOAc(25 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物174**(150 mg，產率：70.2%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.52 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.26-7.42 (m, 7H), 5.86-5.92 (q, 1H), 1.54 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.45-1.47 (m, 2H), 1.15-1.18 (m, 2H)。

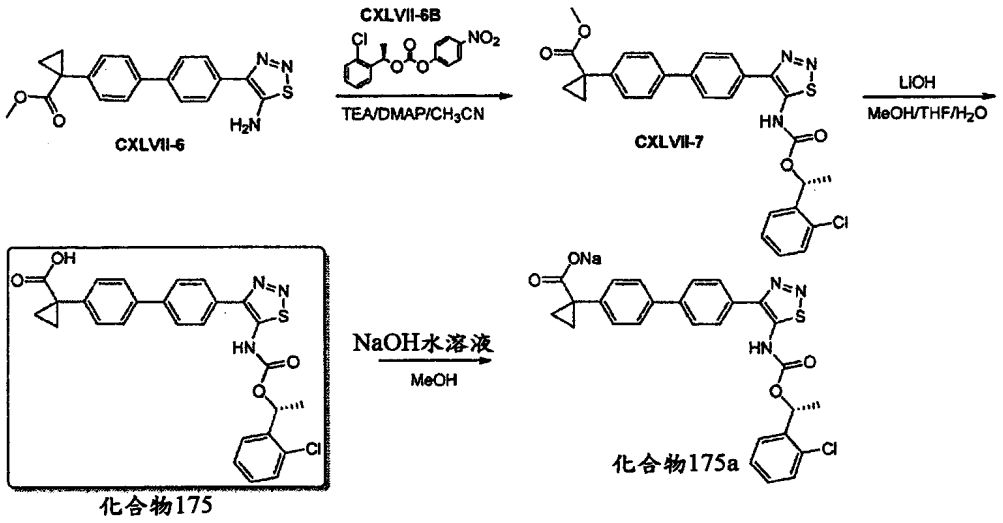
製備化合物174a

向**化合物174**(148.6 mg，0.306 mmol)於MeOH(1 mL)中之溶液中添加0.05 N NaOH水溶液(6.12 mL，0.306 mmol)，且混合物在室溫下攪拌一小時。隨後藉由蒸發移除揮發性溶劑且將所得水溶液凍乾，得到**化合物174a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=8.4

Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 5.80-5.84 (q, 1H), 1.47 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.45-1.46 (m, 2H), 1.15-1.16 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 486.1。

化合物175之合成

合成路線(流程CXLVII)



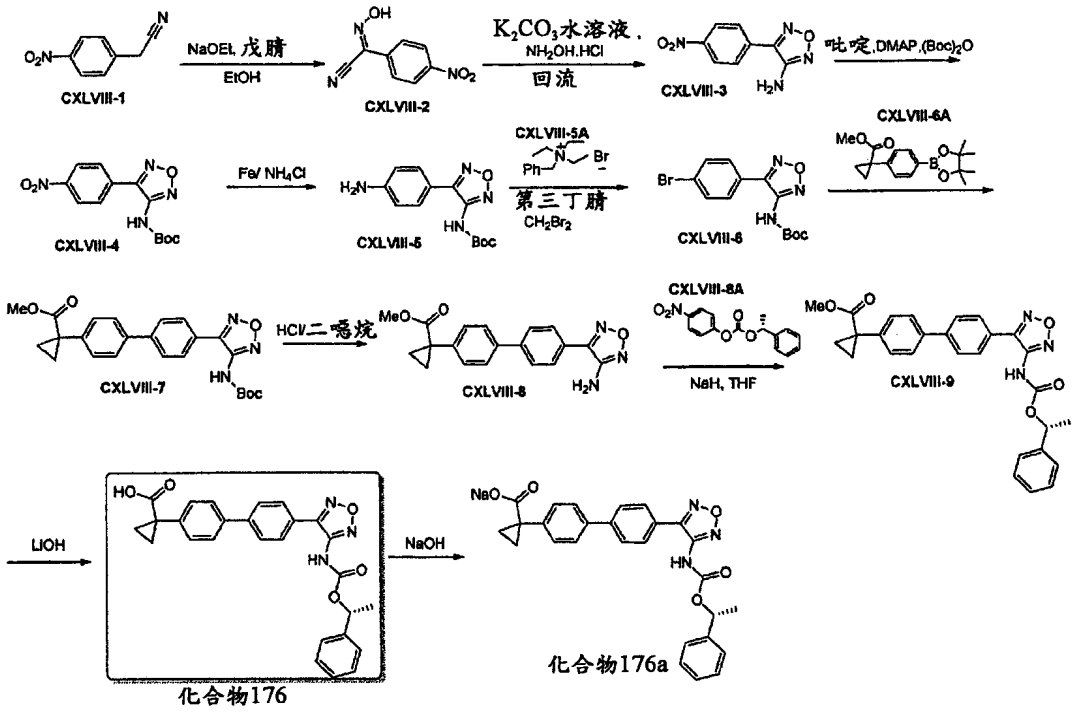
以化合物174之合成中所述之程序類似地製備**化合物175**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.60 (br, 1H), 7.82 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 6.13 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.4 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.45-1.48 (m, 2H), 1.16-1.19 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 520.1。

以**化合物174a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物175a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.62-7.68 (m, 4H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.41-7.47 (m,

3H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 6.11 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.47-1.49 (m, 5H), 1.16-1.17 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 520.1。

化合物176之合成

合成路線(流程CXLVIII)



向以冰冷卻之經攪拌之化合物**CXLVIII-1**(5 g，30.8 mmol)於無水EtOH(25 mL)中之懸浮液中逐滴添加含NaOEt (1.84 g，27 mmol)之20 mL無水EtOH。混合物在0℃下攪拌20分鐘且逐滴添加戊腈(5.42 g，46.2 mmol)。40分鐘後，添加25 mL EtOH。攪拌2小時後，NMR指示反應完成。反應物以EtOAc稀釋且用1 N HCl及飽和$NaHCO_3$洗滌，且濃縮。藉由急驟管柱(石油醚：EtOAc=100:1~4:1)純化殘餘物，得到所需化合物**CXLVIII-2**(3 g，產率：51%)。

向化合物**CXLVIII-2**(25 g，130.8 mmol)及K_2CO_3 (108

g，785 mmol)於H_2O(130 mL)中之懸浮液中添加$NH_2OH·HCl$(90.9 g，1.31 mol)及K_2CO_3(90.9 g，650 mmol)於200 mL水中之懸浮液。混合物在室溫下攪拌48小時。隨後將混合物加熱至85℃且攪拌5小時。冷卻後，用EA(120 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層以H_2O(50 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(石油醚/:EtOAc=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVIII-3**(5.9 g，產率22%)。

向化合物**CXLVIII-3**(1 g，4.85 mmol)於DCM(10 mL)及吡啶(20 mL)中之溶液中添加二碳酸二第三丁酯(2.72 g，12.5 mmol)及DMAP(1.22 g，9.7 mmol)。反應混合物在70℃下攪拌3小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於CH_2Cl_2(100 mL)中且用H_2O(50 mL×2)洗滌。用CH_2Cl_2(30 mL×3)萃取水層。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1~5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVIII-4**(1 g，產率：67%)。

將化合物**CXLVIII-4**(1 g，3.2 mmol)、鐵粉(900 mg，16 mmol)及NH_4Cl(170 mg，3.2 mmol)於EtOH(30 mL)及H_2O(3 mL)中之混合物加熱至回流持續3小時。過濾後，在減壓下濃縮濾液。將殘餘物懸浮於CH_2Cl_2 (200 mL)中，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**CXLVIII-5**(800 mg，產率：90.6%)，其不經進一步純化即直接使用。

向化合物**CXLVIII-5**(828 mg，3 mmol)於52 mL經乾燥之二溴甲烷中之溶液中添加溴化苄基三乙基銨(3.11 g，13.5

mmol)，接著逐滴添加亞硝酸第三丁酯(3.1 g，30 mmol)。溶液在氮氣氛圍下在室溫下攪拌3小時且藉由TLC(石油醚：EtOAc=10:1)監測。完成後，藉由添加$NaHCO_3$水溶液淬滅反應且用二氯甲烷萃取。經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1~7:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVIII-6**(350 mg，產率34%)。

化合物**CXLVIII-6**(350 mg，0.8 mmol)、化合物**CXLVIII-6A**(364 mg，1.2 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(65 mg，0.08 mmol)、乙腈(6 mL)及$NaHCO_3$飽和水溶液(6 mL)之混合物在微波下在110℃下攪拌30分鐘。將混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯(5 mL×2)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌且在減壓下濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1~2:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVIII-7**(100 mg，產率29%)及化合物**CXLVIII-8**(120 mg，產率37.5%)。

向以冰冷卻之化合物**CXLVIII-7**(100 mg，0.23 mmol)於無水DCM(3 mL)中之溶液中添加HCl/EA(5 mL，4 N)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以Na_2CO_3水溶液調節至pH=7且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由急驟管柱層析(石油醚：EtOAc=100:1~2:1)純化殘餘物，得到化合物**CXLVIII-8**(50 mg，產率65%)。

在0℃下將NaH(15 mg，0.375 mmol)添加至化合物**CXLVIII-8**(50 mg，0.15 mmol)於THF(7 mL)中之溶液中。

混合物在0℃下攪拌30分鐘，隨後逐滴添加含化合物**CXLVIII-8A**(43 mg，0.15 mmol)之2 mL THF，且反應混合物在回流下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，添加水(5 mL)，且用EtOAc(20 mL×2)萃取，濃縮經合併之有機層，殘餘物不經進一步純化即直接用於下一步驟。

製備化合物176

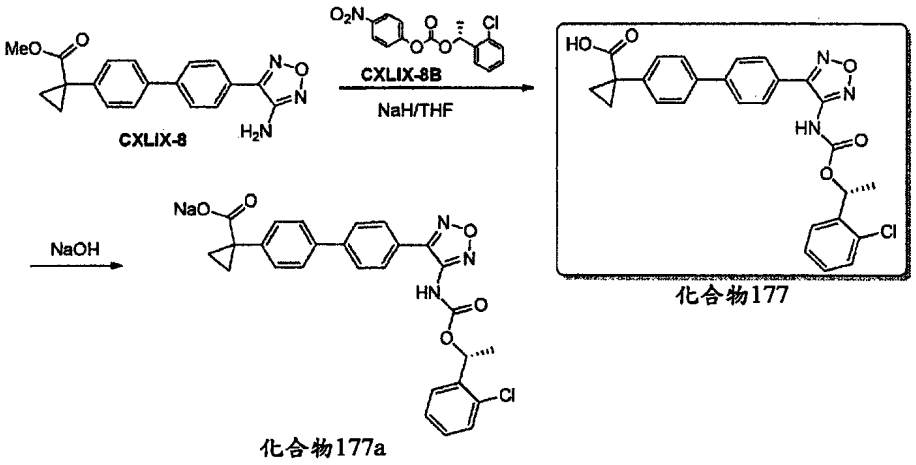
向經攪拌之化合物**CXLVIII-9**(粗物質，來自上述步驟)於MeOH/H_2O(5 mL/1 mL)中之溶液中添加LiOH (40 mg)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(10 mL)，用1 N HCl調節pH值至3，且用EtOAc(15 mL×2)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，乾燥且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物176**(14 mg，經兩個步驟之產率：14.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 492.1。

製備化合物176a

向**化合物176**(14 mg，0.029 mmol)於CH_3CN(3 mL)中之溶液中添加NaOH水溶液(0.05 N，0.58 mL)，且混合物在室溫下攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物176a**(10 mg，產率：69.4%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.79-7.81 (m, 4H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H), 5.70 (q, 1H), 1.45 (brs, 2H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.14 (brs, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 492.1。

化合物177之合成

合成路線(流程CXLIX)

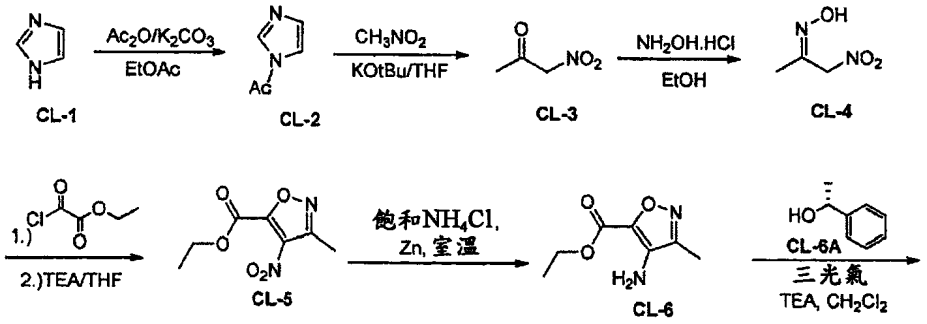


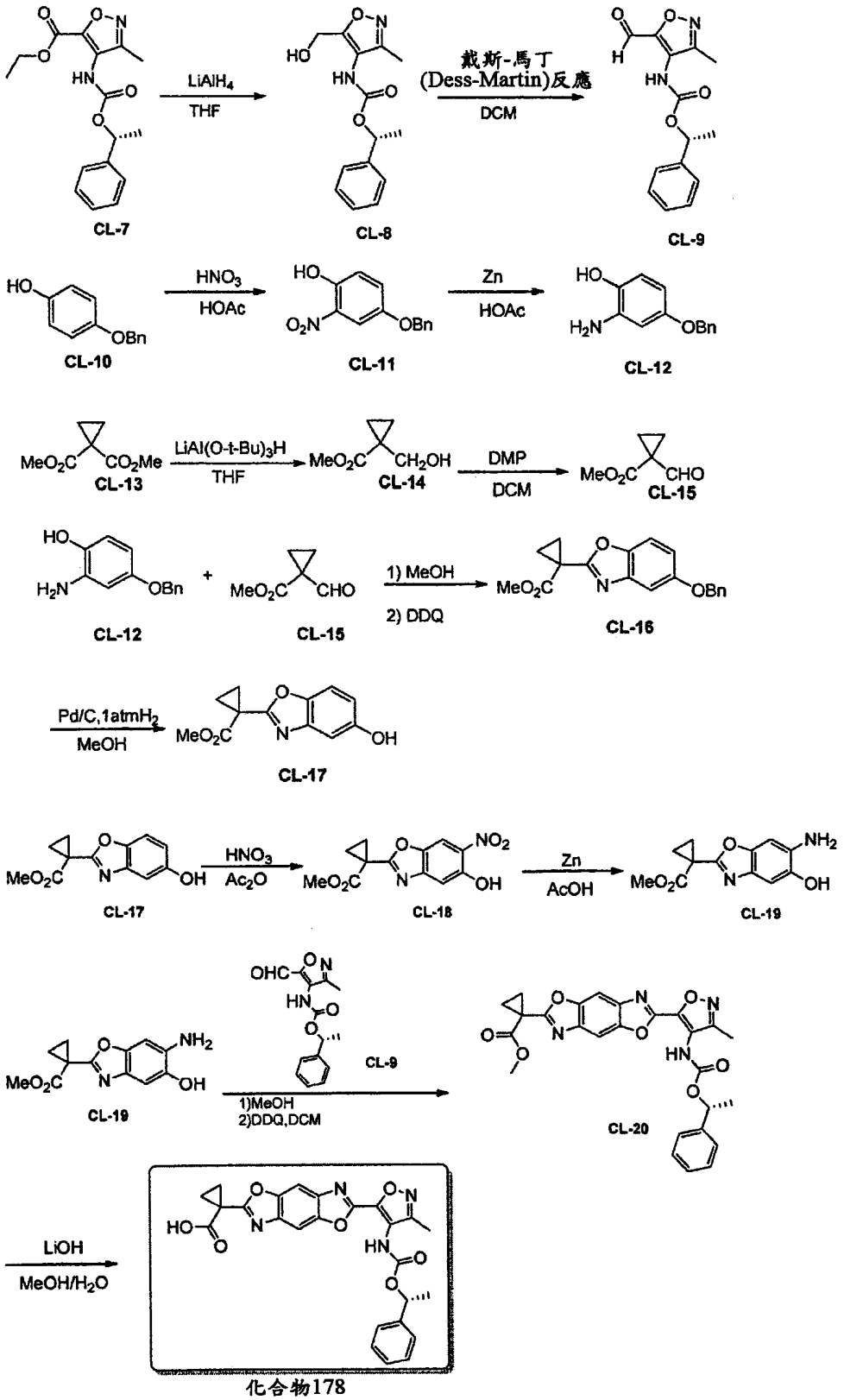
以**化合物176**之合成中所述之程序類似地製備**化合物177**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na)^+$ 526.1。

以**化合物176a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物177a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.77-7.84 (m, 4H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.46 (m, 6H), 5.94 (q, 1H), 1.46 (brs, 2H), 1.41 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.15 (brs, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na)^+$ 526.1。

化合物178之合成

合成路線(流程CL)





將乙酸酐(50 mL，0.55 mol)添加至化合物**CL-1**(34 g，0.5 mol)於乙酸乙酯(800 mL)中之溶液中。所得混合物在

氮氣下在室溫下攪拌12小時。添加無水碳酸鉀(137.5 g，1 mol)，且繼續攪拌30分鐘。隨後經由矽藻土墊過濾反應混合物且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之所需化合物**CL-2**(52 g，產率95%)。

在室溫下將硝基甲烷(132 mL，0.98 mol)逐滴添加至KO*t*Bu(23 g，0.21 mol)於無水THF(400 mL)中之溶液中。將混合物冷卻至0℃且經30分鐘時期添加化合物**CL-2**(23 g，0.21 mol)於THF(400 mL)中之溶液，此後在室溫下攪拌12小時。濾出所形成之氮酸鹽(nitronate salt)，用THF洗滌且溶解於水中。水溶液以濃鹽酸酸化至pH=3且用CH_2Cl_2萃取。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮；不經進一步純化即獲得粗產物且直接用於下一步驟(17.3 g，產率80%)。

在室溫下向化合物**CL-3**(23 g，0.22 mol)於EtOH(600 mL)中之溶液中添加羥胺鹽酸鹽(15.6 g，0.22 mol)及乙酸(80 mL)。將反應物回流3小時且冷卻至室溫。在真空下濃縮反應混合物且用乙酸乙酯萃取。以無水Na_2SO_4洗滌經合併之有機層。蒸發溶劑後，不經進一步純化即獲得粗產物且直接用於下一步驟(20.6 g，產率80%)。

在室溫下向化合物**CL-4**(19 g，0.16 mol)於THF(200 mL)中之溶液中添加乙二醯氯單乙酯(ethyl oxalyl chloride) (19 mL，0.16 mol)。攪拌反應混合物12小時且在真空下濃縮。將殘餘物溶解於THF中且用Et_3N(16 mL，0.32 mol)於THF(20 mL)中之溶液處理且攪拌3小時。在真空下移除溶

劑且藉由矽膠管柱層析(PE/EA=8/1)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之化合物**CL-5**(5.4 g，產率16.8%)。

在室溫下將化合物**CL-5**(5.4 g，27 mmol)懸浮於飽和NH_4Cl(200 mL)及經處理之Zn粉(15 g，230 mmol)中。攪拌反應混合物3小時且添加乙酸乙酯。攪拌20分鐘後，濾出Zn。提取有機相且用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到呈淺黃色固體狀之所需產物(4 g，產率87%)。

向經攪拌之化合物**CL-6**(2 g，11.8 mmol)及Et_3N (3.9 mL，28.2 mmol)於無水CH_2Cl_2(30 mL)中之溶液中添加三光氣(1.17 g，3.9 mmol)於CH_2Cl_2(10 mL)中之溶液。所得混合物在0℃下攪拌3小時且隨後用化合物**CL-6A**(1.43 g，11.8 mmol)處理。使反應混合物升溫至室溫持續10小時。移除溶劑後，使殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥且過濾。濃縮濾液得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA=6/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物**CL-7**(1.8 g，產率50%)。

在0℃下向經攪拌之化合物**CL-7**(1.1 g，3.5 mmol)於無水THF(30 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(0.26 g，6.9 mmol)。反應混合物再在室溫下攪拌2小時且藉由逐滴添加水來淬滅。混合物以2 N HCl洗滌且用乙酸乙酯萃取。經合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=4/1)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之化合物**CL-8**(0.76 g，產率80%)。

向化合物**CL-8**(0.82 g，2.97 mmol)於CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.5 g，5.94 mmol)。懸浮液在氮氣下在室溫下攪拌5小時。添加飽和$Na_2S_2O_3$及飽和$NaHCO_3$之溶液(v/v=1:1，50 mL)，同時保持溫度在20℃。攪拌混合物30分鐘，接著用CH_2Cl_2萃取。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，隨後藉由矽膠管柱層析(PE/EA=8/1)純化，得到呈淺黃色油狀之化合物**CL-9**(0.6 g，產率73%)。

在室溫下向化合物**CL-11**(20 g，0.1 mol)於HOAc(100 mL)中之溶液中逐滴添加硝酸(7.26 mL，0.1 mol)。添加完成後，將反應混合物傾倒於冷水上且用乙酸乙酯萃取。有機相以鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥．隨後蒸發溶劑，得到粗產物且藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10/1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**CL-11**(7.4 g，產率30%)。

在冰浴中冷卻下向化合物**CL-11**(4.5 g，18.4 mmol)於HOAc(50 mL)中之溶液中添加鋅粉(24 g，367.2 mmol)，同時在室溫下攪拌2小時。使用矽藻土濾出鋅，濾液以碳酸氫鈉調節至中性，且用乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(DCM/EA=7/1)純化，得到呈棕色固體狀之化合物**CL-12**(2.4 g，產率：61.5%)。

向化合物**CL-13**(10 g，63.3 mmol)於THF(300 mL)中之溶液中添加三-第三丁氧基氫化鋰鋁(48 g，189.9 mmol)。攪拌12小時後，反應混合物以CH_2Cl_2稀釋，隨後用HCl水

溶液(1 M)洗滌，有機層經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除溶劑，獲得標題化合物**CL-14**，其不經進一步純化即用於下一步驟(7 g，產率：87.5%)。

向化合物**CL-14**(7 g，53.8 mmol)於CH_2Cl_2(300 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(46 g，107.7 mmol)。懸浮液在氮氣下在室溫下攪拌5小時。添加飽和$Na_2S_2O_3$及飽和$NaHCO_3$之溶液(v/v=1:1，500 mL)，同時保持溫度在20℃。攪拌混合物30分鐘，接著用CH_2Cl_2萃取。經合併之有機相以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10/1)純化，得到呈淺黃色油狀之化合物**CL-15**(1.6 g，產率：24%)。

將化合物**CL-15**(0.96 g，7.42 mmol)及化合物**CL-12**(1.75 g，8.16 mmol)溶解於無水甲醇(30 mL)中。向此溶液中添加4A分子篩。在45℃下攪拌反應混合物。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。向此溶液中添加DDQ(1.85 g，8.9 mmol)且攪拌反應混合物2小時。用NH_4Cl飽和水溶液稀釋反應混合物，用CH_2Cl_2萃取水相。合併有機相且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA=10/1)純化，得到呈黃色油狀之化合物**CL-16**(1.9 g，產率：80%)。

向化合物**CL-16**(2 g，618 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加10% Pd/C(200 mg)，且在氫氣球下攪拌混合物1小時。經由矽藻土過濾且用MeOH洗滌後，在真空中濃縮濾液，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到呈灰白

色固體狀之化合物**CL-17**(0.36 g，產率：25.7%)。

在室溫下向化合物**CL-17**(300 mg，1.29 mmol)於Ac_2O(6 mL)中之溶液中逐滴添加硝酸(0.3 mL)。攪拌10分鐘後，將反應混合物傾倒於冷水上且用乙酸乙酯萃取。有機相以鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。隨後蒸發溶劑，得到粗產物，接著藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5/1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**CL-18**(100 mg，產率：27.9%)。

在冰-水浴中冷卻下向化合物**CL-18**(100 mg，0.26 mmol)於HOAc(5 mL)中之溶液中添加鋅粉(468 mg，7.19 mmol)，同時在室溫下攪拌2小時。使用矽藻土濾出鋅，濾液以碳酸氫鈉調節至中性，且用乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(PE/EA=1/1)純化，得到呈棕色固體狀之化合物**CL-19**(45 mg，產率：50.5%)。

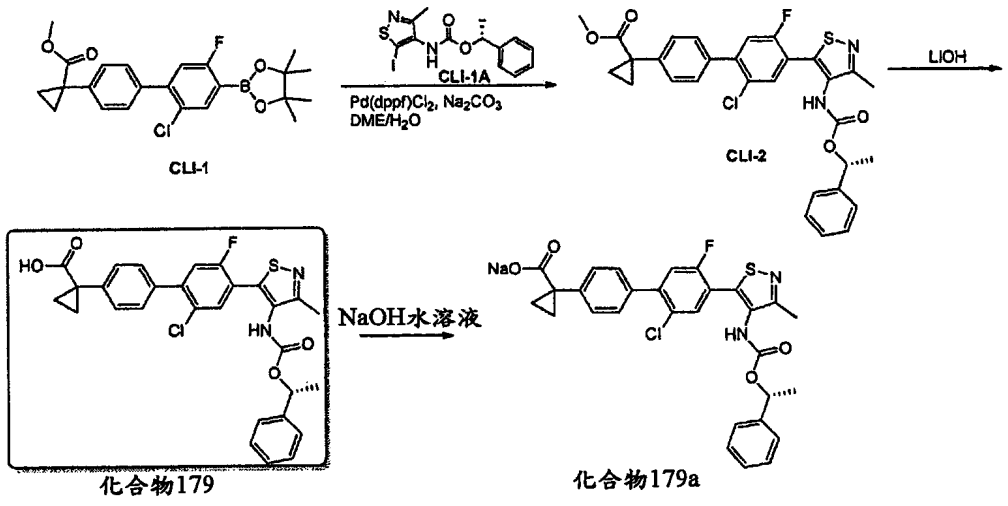
將化合物**CL-9**(55 mg，0.199 mmol)及化合物**CL-19**(45 mg，0.18 mmol)溶解於無水甲醇(5 mL)中。向此溶液中添加4A分子篩。在45℃下攪拌反應混合物。在真空中移除溶劑且將殘餘物溶解於CH_2Cl_2中。向此溶液中添加DDQ(49 mg，0.216 mmol)且攪拌反應混合物2小時。用NH_4Cl飽和水溶液稀釋反應物，用CH_2Cl_2萃取水相。經合併之有機相以鹽水洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由製備型TLC(PE/EA=2/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之化合物**CL-20**(40 mg，產率：44.4%)。

製備化合物178

向化合物**20**(40 mg，0.08 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=4:1，8 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(17 mg，0.4 mmol)。反應混合物在45℃下攪拌隔夜。在真空中移除溶劑且用乙酸乙酯分配殘餘物，用水萃取有機相。經合併之水性萃取物以HCl水溶液(1 M)酸化至pH 5。用乙酸乙酯萃取水相。經合併之有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之**化合物178**(11 mg，產率：28%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.99 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.85 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 489.3。

化合物179之合成

合成路線(流程CLI)



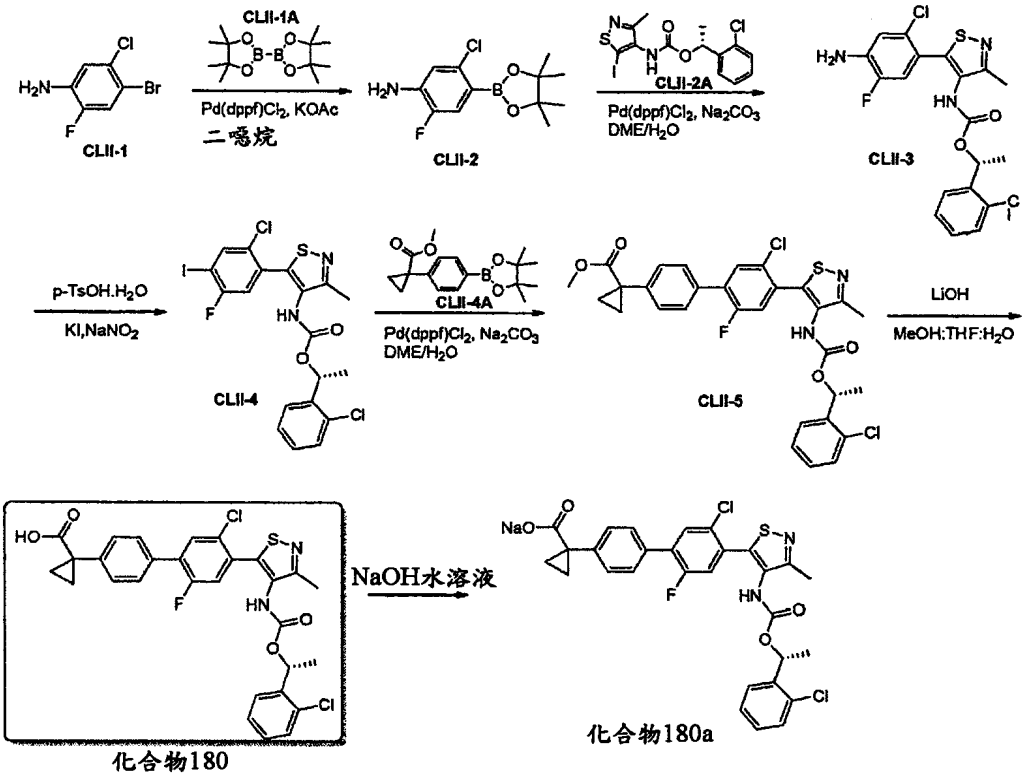
以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物179**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 551.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

179a。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.56 (s, 1H), 7.77 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.55-7.33 (m, 10 H), 5.72 (q, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.49-1.51 (m, 5H), 1.18-1.22 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 551.1。

化合物180之合成

合成路線(流程CLII)



化合物**CLII-1**(3 g，13.45 mmol)、化合物**CLII-1A**(3.65 g，14.34 mmol)、KOAc(2.64 g，26.9 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (0.3 g)於二噁烷(50 mL)中之混合物在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=20:1)純化殘餘物，得到化合物**CLII-2**(1.7 g，產率46.45%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$

271.0。

向化合物**CLII-2**(851 mg，3.129 mmol)於DME/H_2O(20 mL，v/v=3:1)中之溶液中添加Na_2CO_3(0.552 g，2.61 mmol)及化合物**CLII-2A**(1.1 g，2.61 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(95 mg，0.13 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將混合物傾倒入水中，且用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLII-3**(500 mg，產率：36.5%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 439.0。

在10-15℃下向*p*-TsOH·H_2O(1.56 g，8.2 mmol)於MeCN(30 mL)中之溶液中添加化合物**CLII-3**(1.2 g，2.73 mmol)。隨後逐滴添加$NaNO_2$(1.13 g，6.8 mmol)及KI(0.377 g，5.467 mmol)於H_2O(10 mL)中之溶液。攪拌反應混合物10分鐘，隨後使其在室溫下攪拌3小時。TLC顯示反應完成，添加H_2O(10 mL)、飽和$NaHCO_3$ (10 mL)及飽和$Na_2S_2O_3$ (20 mL)，且用EtOAc(50 mL)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮，藉由層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**CLII-4**(800 mg，產率53.3%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 549.9。

向化合物**CLII-4**(800 mg，1.45 mmol)於DME/H_2O(20 mL，v/v=3:1)中之溶液中添加Na_2CO_3(307.4 mg，2.9 mmol)及化合物**CLII-4A**(527 mg，1.745 mmol)。用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(80 mg)。反應混合物

在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**CLII-5**(500 mg，產率61.14%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 598.9。

製備化合物180

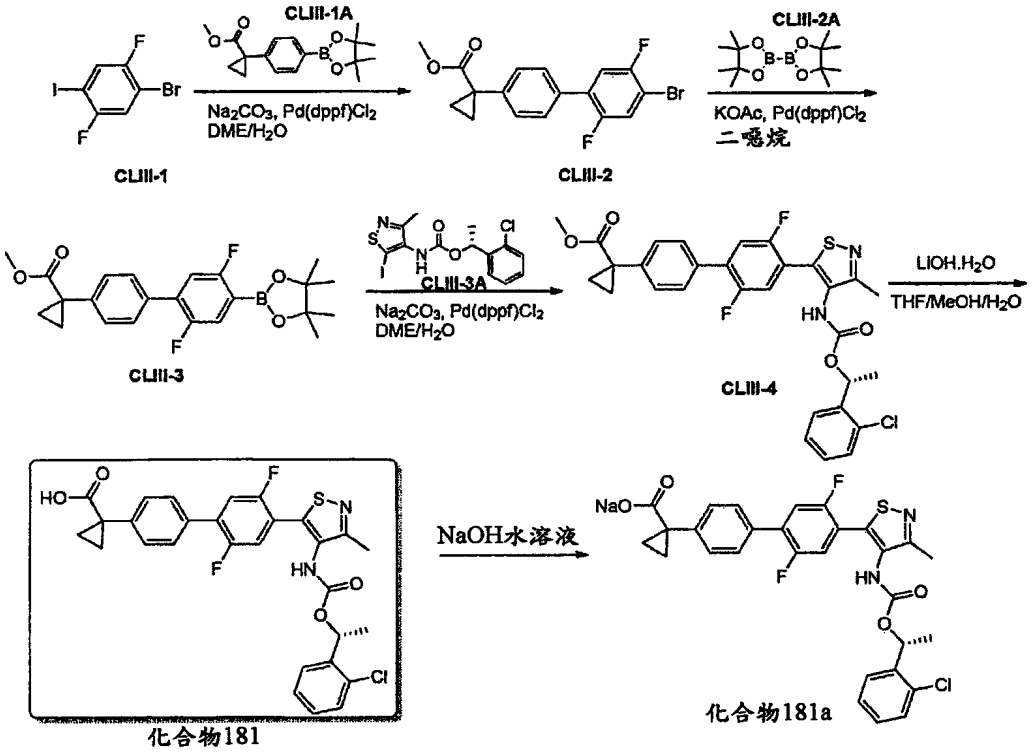
向化合物**CLII-5**(400 mg，0.709 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH(148.9 mg，3.5 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，混合物以HCl(1 N)調節至pH=2且用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物180**(90 mg，產率：12.8%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 587.0。

製備化合物180a

在0℃下向**化合物180**(30 mg，0.0545 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(1.091 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物凍乾，得到**化合物180a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.28-7.33 (m, 3H), 5.94-5.98 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.23-1.26 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 587.0。

化合物181之合成

合成路線(流程CLIII)

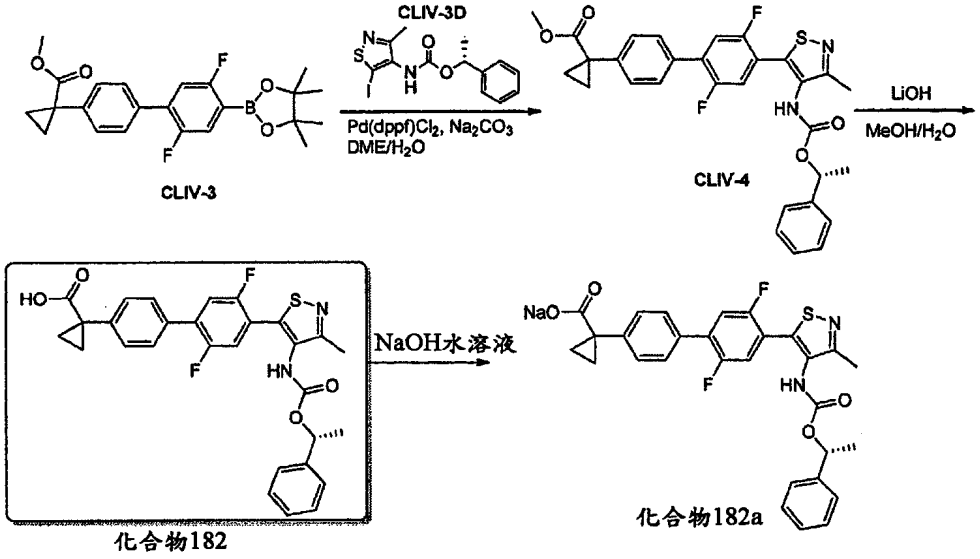


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物181**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 516.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物181a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.55 (br, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 2H), 5.94-5.96 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.51-1.53 (m, 3H), 1.41-1.43 (m, 2H), 1.06-1.08 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 569.0。

化合物182之合成

合成路線(流程CLIV)

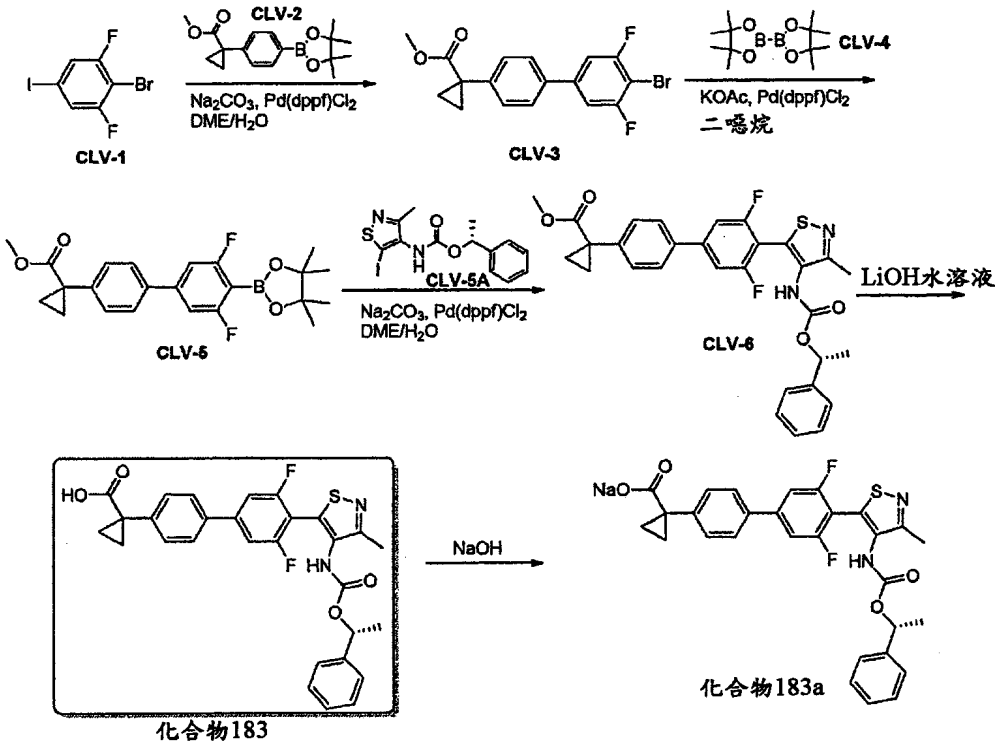


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物182**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 535.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物182a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 7.28-7.61 (m, 11H), 5.71-5.72 (q, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.22-1.23 (m, 2H), 0.74-0.75 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 535.1。

化合物183之合成

合成路線(流程CLV)

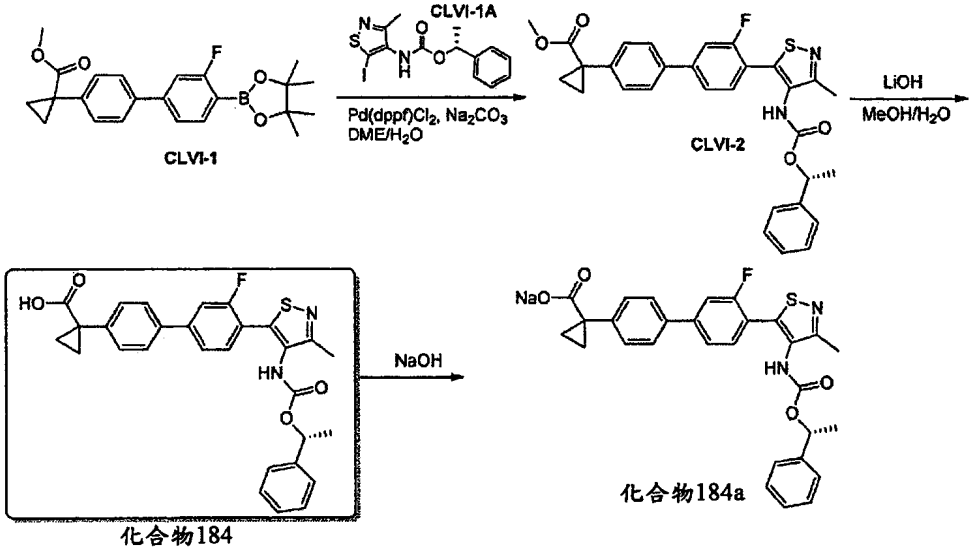


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物183**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 535.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物183a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.59-7.61 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 7H), 5.69-5.71 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.52 (br, 5H), 1.05 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 535.0。

化合物184之合成

合成路線(流程CLVI)



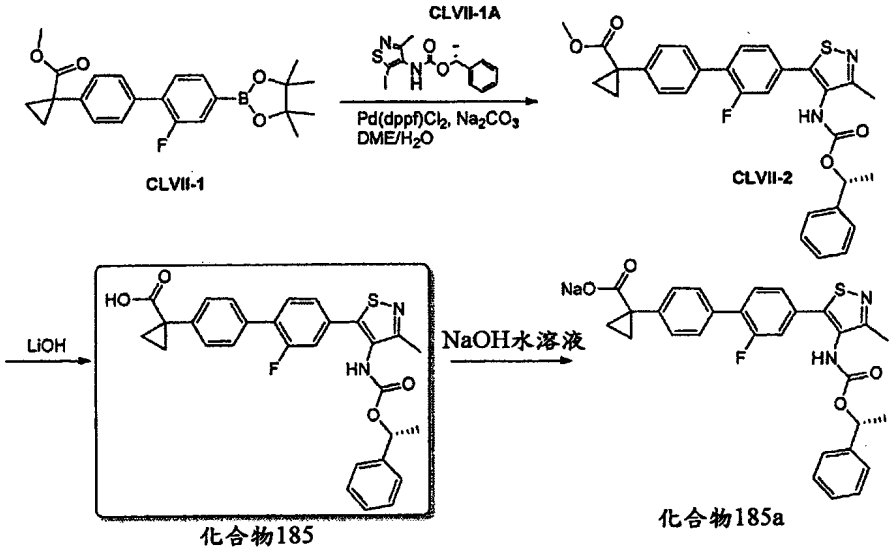
關於化合物**CLVI-1**之詳細合成程序已描述於**化合物119**之合成中。

以**化合物119**之合成中所述之程序類似地製備**化合物184**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.1。

以**化合物119a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物184a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 5H), 7.41 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 5H), 5.69-5.70 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.45 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.29-1.31 (m, 2H), 0.80-0.83 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.1。

化合物185之合成

合成路線(流程CLVII)



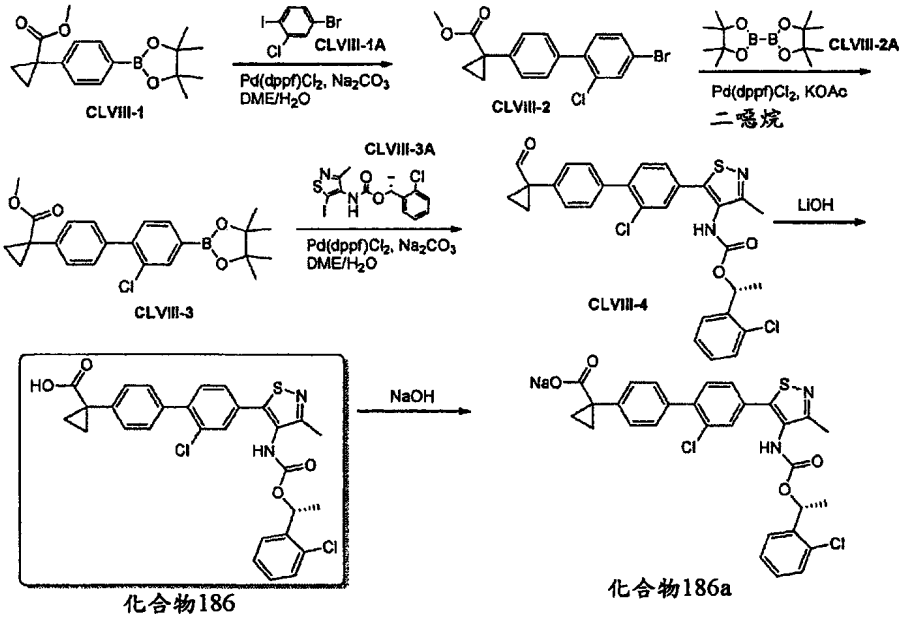
關於化合物**CLVII-1**之詳細合成程序已描述於**化合物117**之合成中。

以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物185**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 517.2。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物185a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.01 (br, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 6H), 7.27-7.34 (m, 5H), 5.73-5.78 (q, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.34-1.36 (m, 2H), 0.85-0.88 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 517.2。

化合物186之合成

合成路線(流程CLVIII)

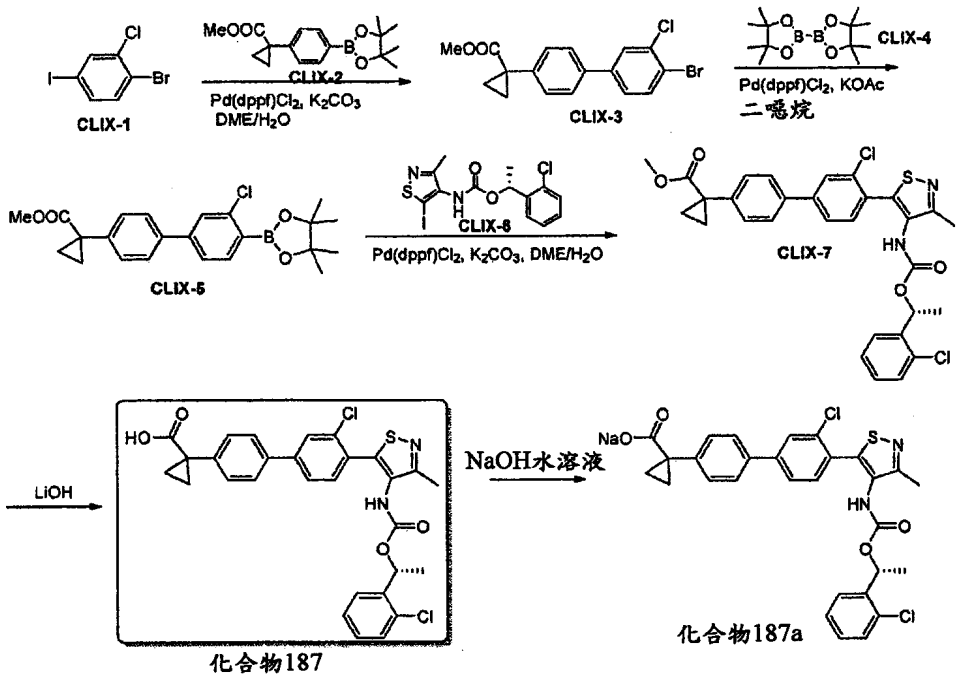


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物186**。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 567.1。

化合物186a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 6H), 5.95-6.01 (q, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.21-1.22 (m, 2H), 0.72-0.74 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 567.1。

化合物187之合成

合成路線(流程CLIX)

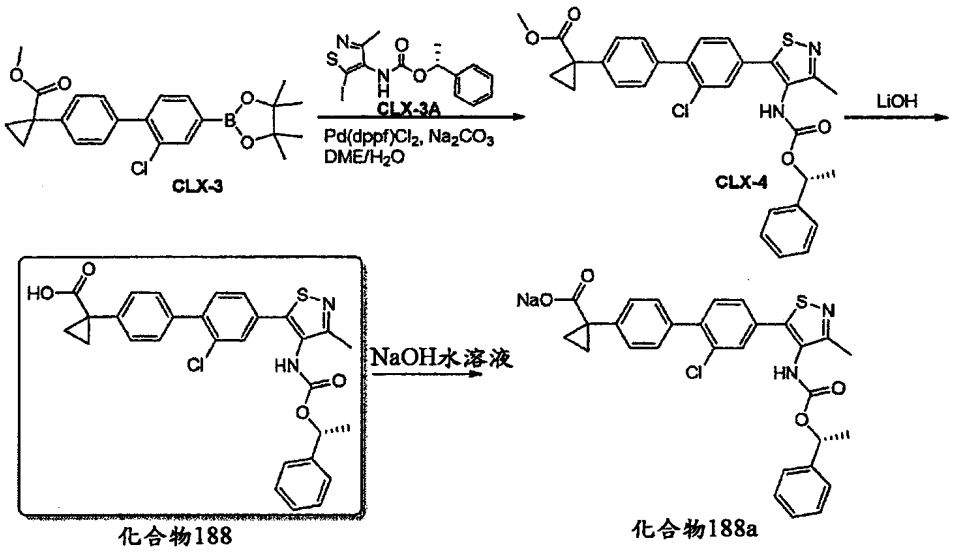


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物187**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 567.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物187a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, t=80, 400 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 3H), 7.40 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 5.97 (q, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.44 (m, 5H), 0.94 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 567.1。

化合物188之合成

合成路線(流程CLX)

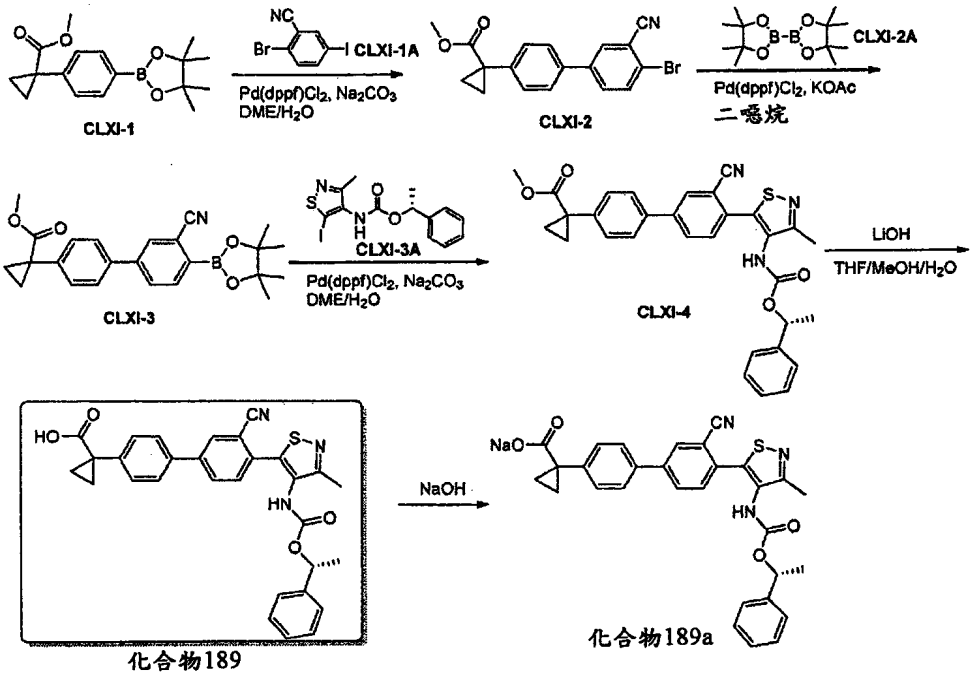


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物188**。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物188a**。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.40 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27-7.72 (m, 11H), 5.74-5.76 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.51-1.53 (m, 3H), 1.19-1.21 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 533.1。

化合物189之合成

合成路線(流程CLXI)

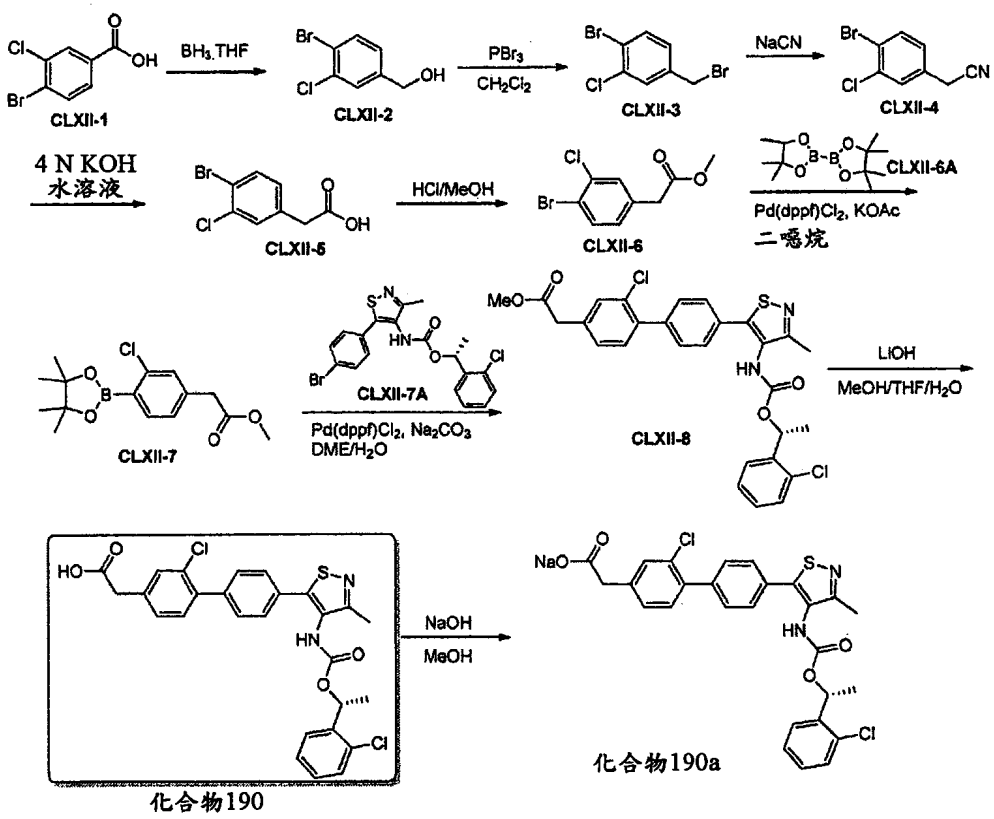


以**化合物117**之合成中所述之程序類似地製備**化合物189**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 524.1。

以**化合物117a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物189a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H), 7.60-7.62 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 7H), 5.62-5.64 (q, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (br, 3H), 1.20-1.21 (br, 2H), 0.71-0.72 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 524.0。

化合物190之合成

合成路線(流程CLXII)



在0℃下向化合物**CLXII-1**(6 g，25 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加BH_3·THF(1 M，60 mL)。混合物在室溫下攪拌12小時。完成後，添加水(50 mL)至混合物中且隨後用飽和$NaHCO_3$洗滌。用EtOAc(50 mL×3)萃取水相且有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到化合物**CLXII-2**(4.5 g，產率：79%)。

在0℃下向化合物**CLXII-2**(4 g，18 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液中添加PBr_3(2.44 g，9 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。完成後，添加水(50 mL)，分離有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到化合物**CLXII-3**(4 g，產率：78%)。

在0℃下向化合物**CLXII-3**(3 g，10.5 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加NaCN(1 g，21 mmol)且隨後添加H_2O(2 mL)。反應混合物在25℃下攪拌15小時。隨後添加水(50 mL)，接著添加飽和$NaHCO_3$(30 mL)。用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取此混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到化合物**CLXII-4**(2.3 g，產率93%)。

向化合物**CLXII-4**(2 g，8.6 mmol)於H_2O(20 mL)中之溶液中添加KOH(1.9 g，34.7 mmol)。反應混合物在回流下加熱15小時。完成後，用乙酸乙酯(20 mL)洗滌混合物。隨後藉由1 N HCl調節pH值至5~6，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取混合物。有機層以Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到化合物**CLXII-5**(1.5 g，產率：69%)。

化合物**CLXII-5**(1 g，4 mmol)於HCl/MeOH(4 M，25 mL)中之混合物在80℃下攪拌3小時。隨後濃縮，得到化合物**CLXII-6**(0.8 g，產率75.7%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXII-6**(0.8 g，3 mmol)、化合物**CLXII-6A**(196 mg，3.6 mmol)、KOAc(588 mg，6 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (100 mg，0.15 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=8:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXII-7**(600 mg，產

率64.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 311.2。

在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXII-7**(123.8 mg，0.33 mmol)、化合物**CLXII-7A**(150 mg 0.33 mmol)、Na_2CO_3(127.4 mg，0.399 mmol)於DME(30 mL)及H_2O(10 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(70.6 mg，0.66 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(石油醚：EtOAc=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXII-8**(150 mg，產率82%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 555.1。

製備化合物190

向化合物**CLXII-8**(150 mg，0.27 mmol)於MeOH(5 mL)、THF(5 mL)、H_2O(5 mL)中之溶液中添加$LiOH-H_2O$(68 mg，1.62 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(20 mL)、HCl(2 N)至pH=3，用EtOAc(25 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物190**(90 mg，產率：61.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 541.1。

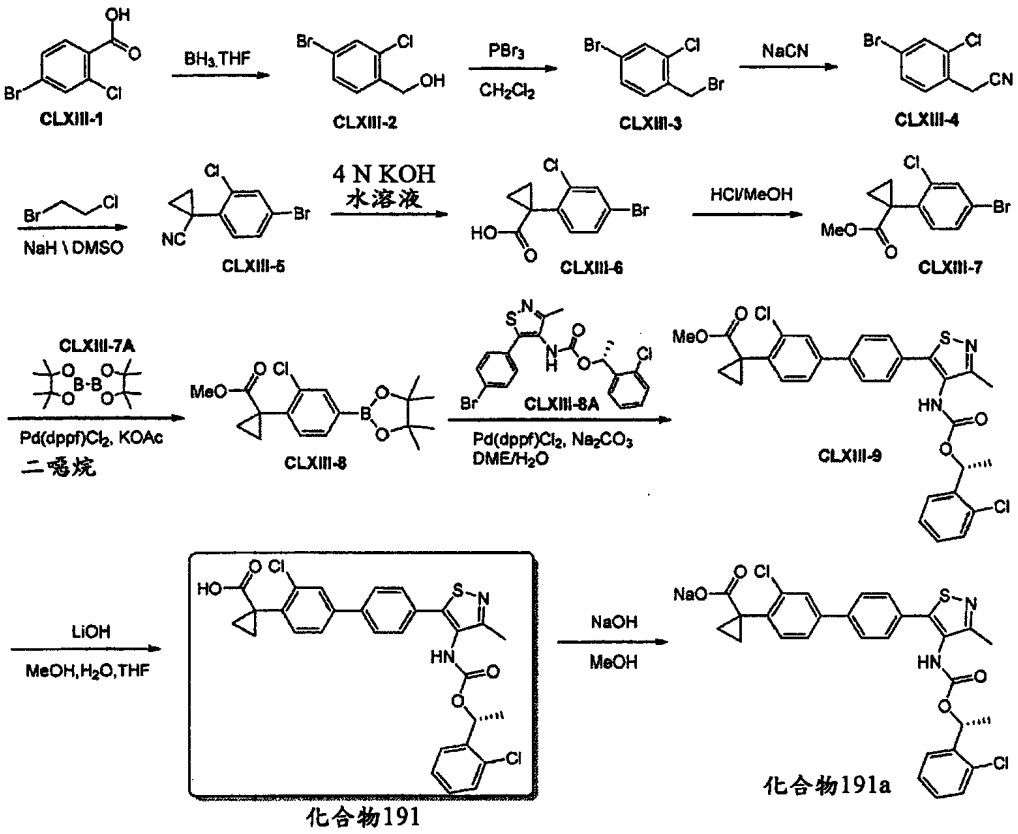
製備化合物190a

在0℃下向**化合物190**(91.8 mg，0.17 mmol)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加NaOH(0.05 N，3.39 mL)，攪拌混合物一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物190a**。**^1H NMR** (CD_3OD-d_4, 400 MHz): δ 7.48-7.60 (m, 6H), 7.25-

7.37 (m, 5H), 6.12-6.14 (q, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.37 (s, 3H),1.52-1.56 (br, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 541.1。

化合物191之合成

合成路線(流程CLXIII)



在0℃下向化合物**CLXIII-1**(20 g，85 mmol)於THF(300 mL)中之溶液中添加BH_3·THF(1 M，204 mL)。混合物在室溫下攪拌12小時。完成後，添加水(100 mL)至混合物中且隨後用飽和$NaHCO_3$洗滌。用EtOAc(200 mL×3)萃取水相且有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到化合物**CLXIII-2**(11.1 g，產率：59%)。

在0℃下向化合物**CLXIII-2**(11 g，50 mmol)於DCM(120 mL)中之溶液中添加PBr_3(6.8 g，25 mmol)。反應混合物在

室溫下攪拌隔夜。完成後，添加水(100 mL)至混合物中。分離有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在真空下濃縮，得到化合物**CLXIII-3**(15 g，粗產率100%)。

在0℃下向化合物**CLXIII-3**(15 g，53 mmol)於DMF(150 mL)中之溶液中添加NaCN (3.9 g，80 mmol)且隨後添加H_2O(20 mL)。此混合物在25℃下攪拌15小時。完成後，添加水(120 mL)，接著添加飽和$NaHCO_3$ (300 mL)。用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取混合物。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且在真空下濃縮，得到化合物**CLXIII-4**(10 g，產率：90%)。

在0℃下向經攪拌之化合物**CLXIII-4**(1.90 g，8.3 mmol)及1-溴-2-氯乙烷(1.43 g，10 mmol)於DMSO(25 mL)中之溶液中添加NaH(0.65 g，16.4 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加水(30 mL)，且用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，且在減壓下濃縮，得到化合物**CLXIII-5**(1.70 g，產率：80.6%)，其不經進一步純化即直接使用。

化合物**CLXIII-5**(1.70 g，6.7 mmol)於KOH(4 N，10 mL)中之混合物在100℃下攪拌12小時。隨後添加H_2O(30 mL)，且混合物以*t*-BuOMe洗滌，接著添加HCl(2 N)至pH=2，用EtOAc(30 mL×3)萃取。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**CLXIII-6** (1.72 g，產率：93.5%)，其不經進一步純化即直接使用。

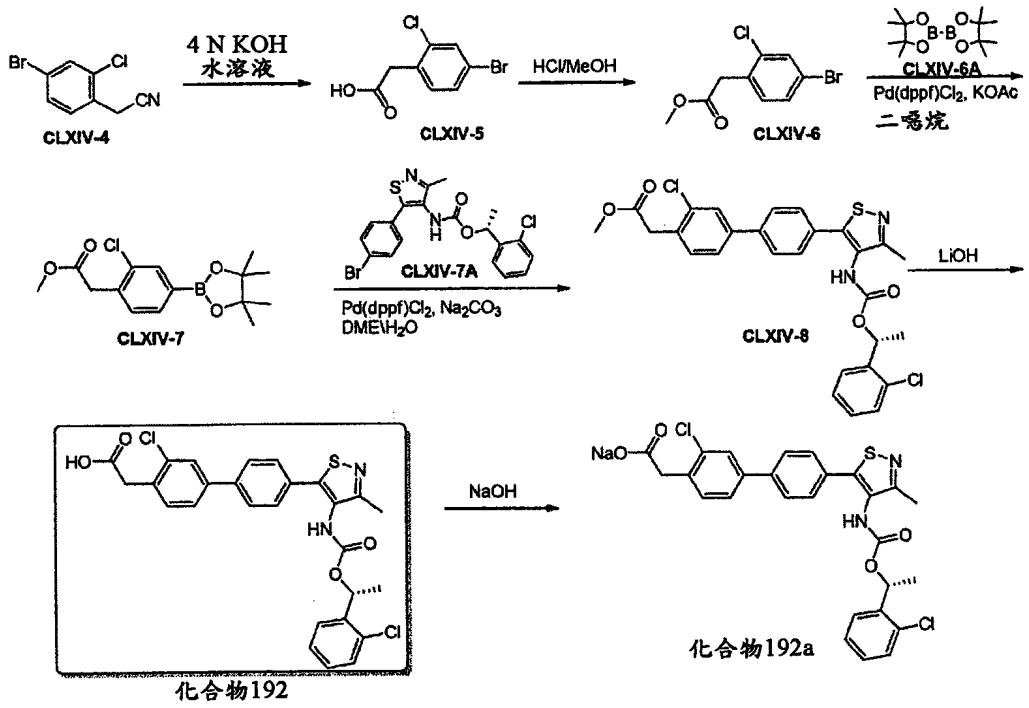
以**化合物190**之合成中所述之程序類似地製備**化合物191**

(70 mg，產率：38.3%)。**MS (ESI)** *m/z* **(M+H)**$^+$ 567.1。

以**化合物190a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物191a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 3H), 5.98-6.18 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.34 (br, 2H), 0.71 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* **(M+H)**$^+$ 567.1。

化合物192之合成

合成路線(流程CLXIV)



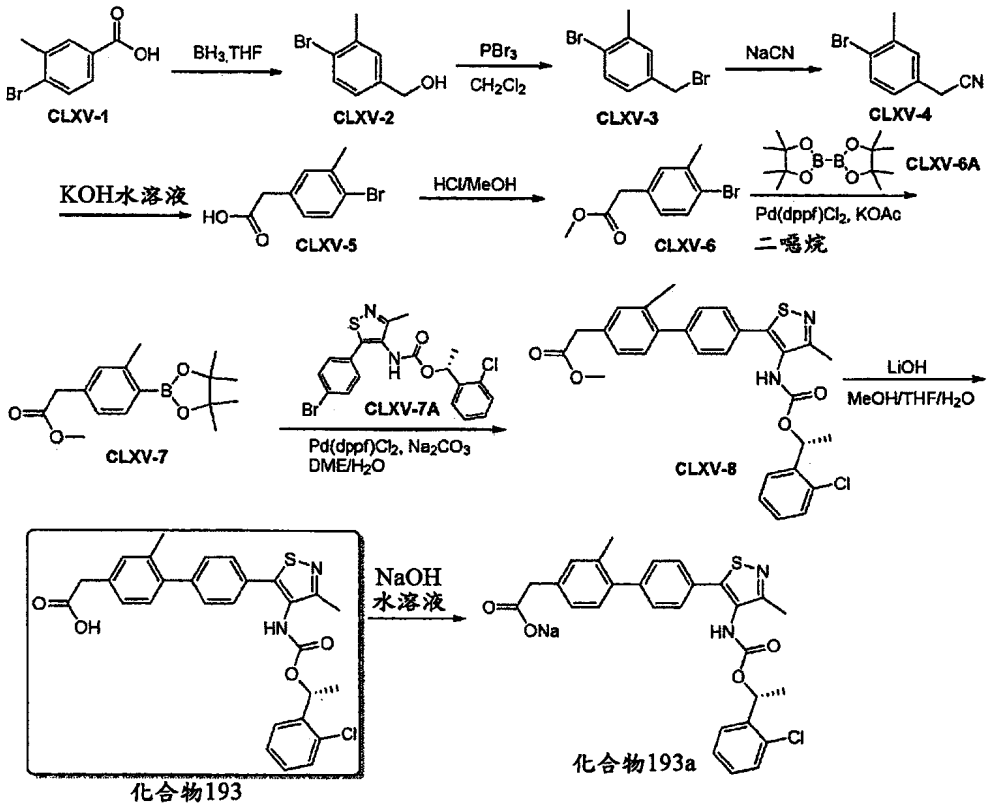
以**化合物190**之合成中所述之程序類似地製備**化合物192**。**MS (ESI)** *m/z* (M+H)$^+$ 541.2。

以**化合物190a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物192a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6, t=80): δ 9.04 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 3H), 7.39-7.49 (m,

4H), 7.28-7.39 (m, 2H), 5.97-6.02 (q, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 541.1。

化合物193之合成

合成路線(流程CLXV)

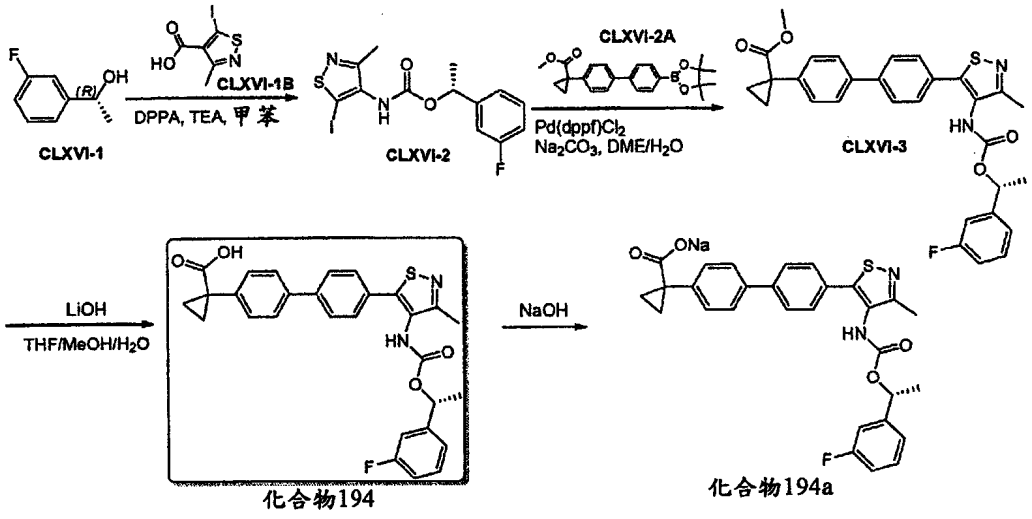


以**化合物190**之合成中所述之程序類似地製備**化合物193**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 521.2。

以**化合物190a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物193a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.07-7.28 (m, 4H), 5.99-6.04 (q, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=5.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 521.1。

化合物194之合成

合成路線(流程CLXVI)



化合物**CLXVI-1**(652 mg，2.42 mmol)、化合物**CLXVI-1B**(400 mg，2.9 mmol)、DPPA(800 mg，2.9 mmol)及Et_3N(488 mg，34.8 mmol)於甲苯(100 mL)中之混合物在氮氣下在回流下攪拌1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXVI-2**(450 mg，產率45.7%)。

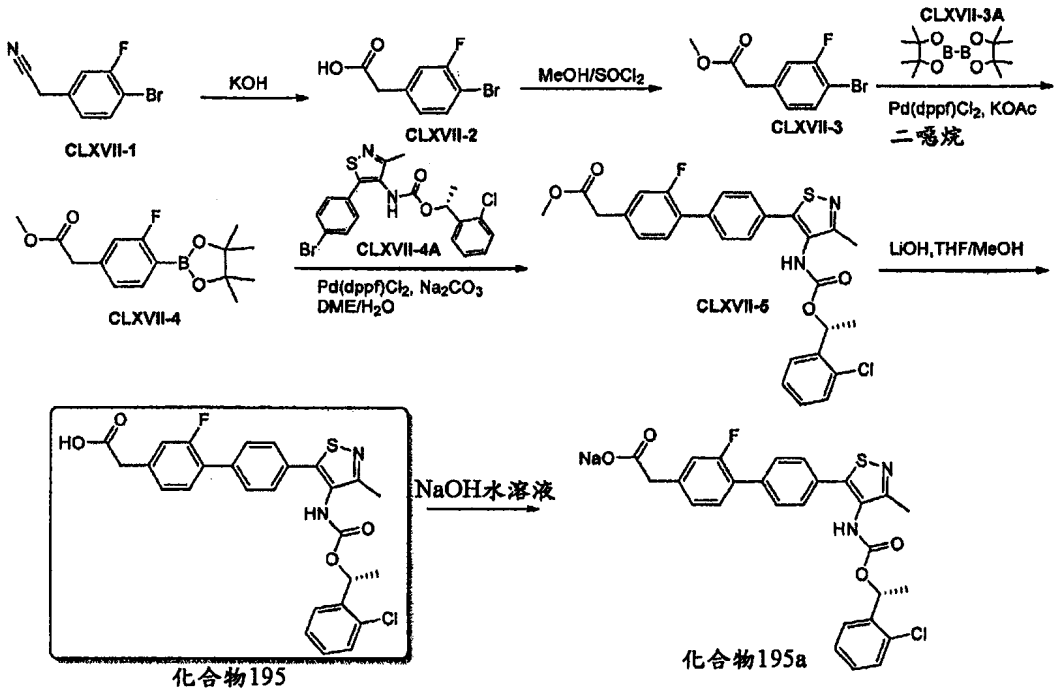
以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物194**(1 g，產率68.9%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 517.2。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物194a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.99 (br, 1H), 7.70 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.01-7.17 (m, 3H), 5.73-5.78 (q, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.27-1.30 (m,

2H), 0.74-0.76 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* **(M+H)**$^+$ 517.1。

化合物195之合成

合成路線(流程CLXVII)

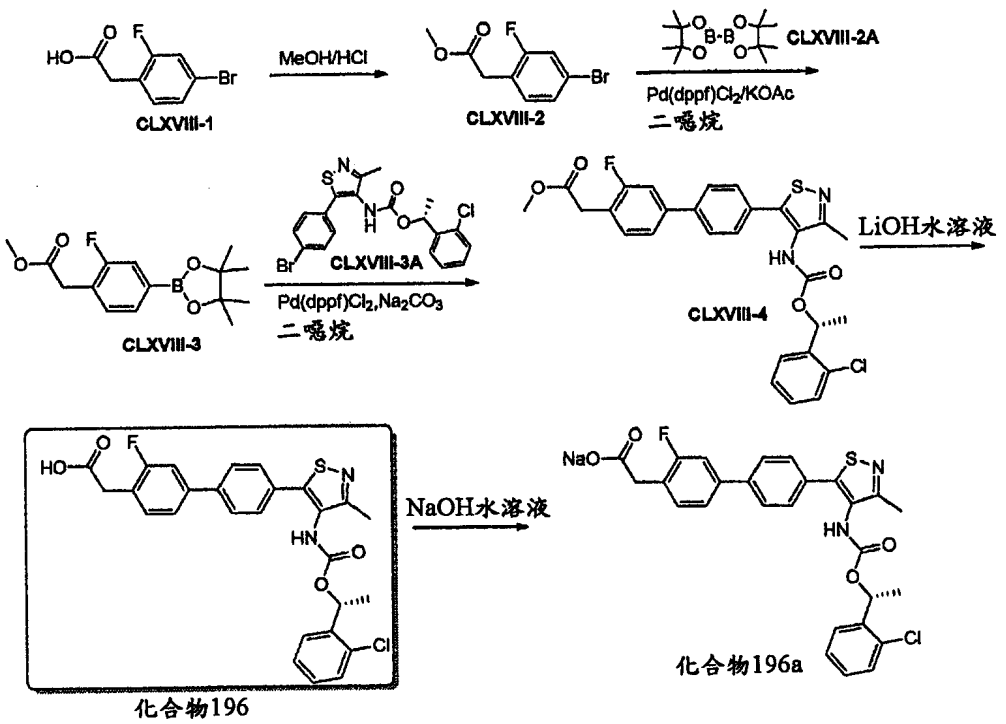


以**化合物190**之合成中所述之程序類似地製備**化合物195**。**MS (ESI)** *m/z* **(M+H)**$^+$ 525.1。

以**化合物190a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物195a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 4H), 7.23-7.45 (m, 7H), 5.93-6.04 (q, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* **(M+H)**$^+$ 525.1。

化合物196之合成

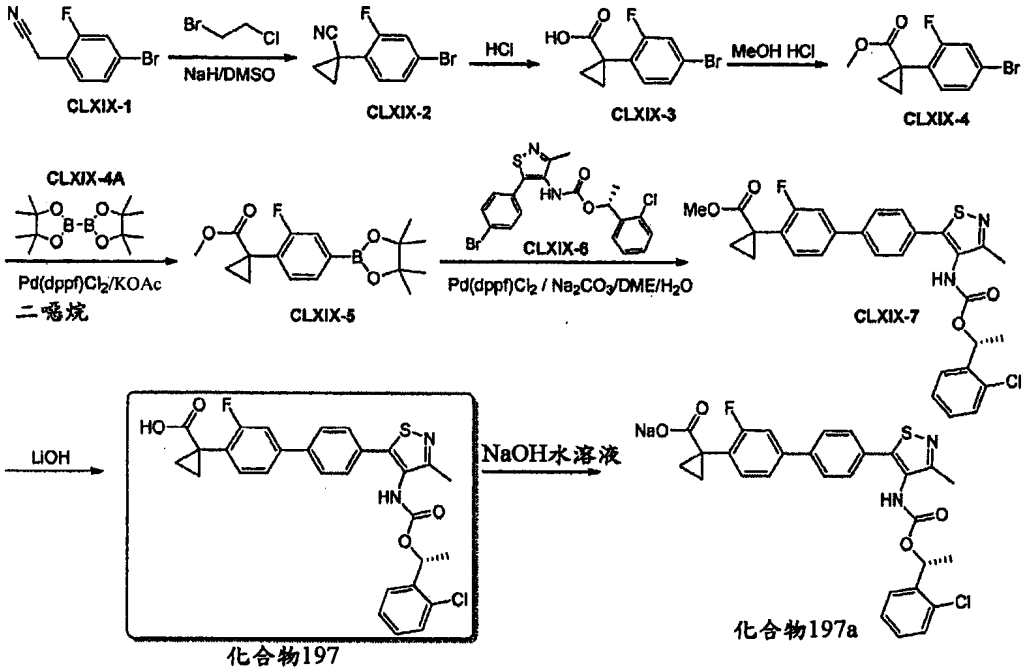
合成路線(流程CLXVIII)



以**化合物190及190a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物196及196a**。**化合物196a**：^{1}**H NMR** (H13213-133-2A DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.21-7.36 (m, 2H), 5.95-5.97(q, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 547.1。

化合物197之合成

合成路線(流程CLXIX)

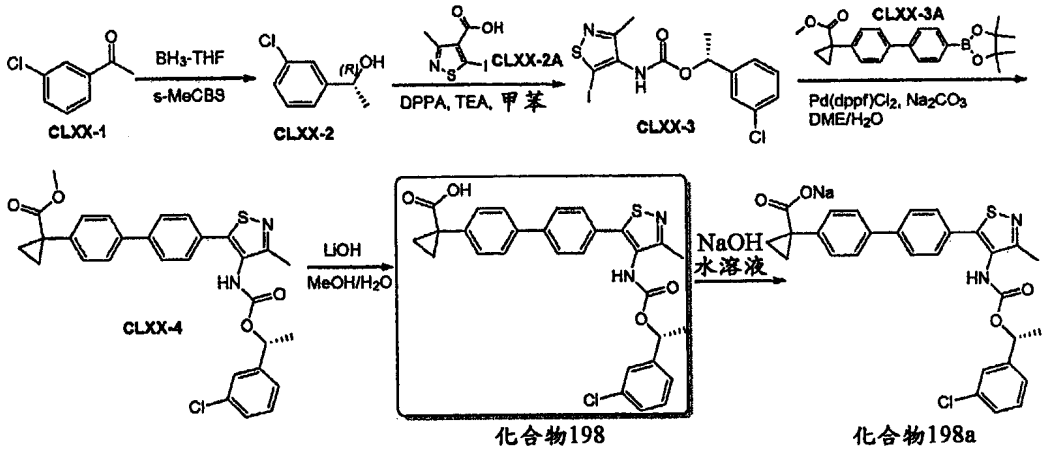


以**化合物191**之合成中所述之程序類似地製備**化合物197**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 551.1。

以**化合物191a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物197a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.00 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 5H), 5.97-6.00 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.28-1.29 (m, 2H), 0.73-0.74 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 551.1。

化合物198之合成

合成路線(流程CLXX)



在室溫下經30分鐘向(s)-MeCBS於甲苯(3.3 mL，1.0 M，3.3 mmol)中之溶液中同時添加於THF中之BH_3-THF溶液(42 mL 0.94 M，39.5 mmol)及含化合物**CLXX-1**(10 g，65.8 mmol)之THF(58 mL)。BH_3-THF及化合物**CLXX-1**溶液添加完成後，使反應溶液攪拌10分鐘，隨後用HCl溶液(132 mL，2 M，264 mmol)淬滅。添加EtOAc(100 mL)，且用KCl飽和水溶液(30 mL×3)、$NaHCO_3$飽和水溶液(30 mL×3)及KCl飽和水溶液(30 mL×3)洗滌有機相。有機相隨後經Na_2SO_4乾燥，過濾，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXX-2**(6.7 g，產率67%)。

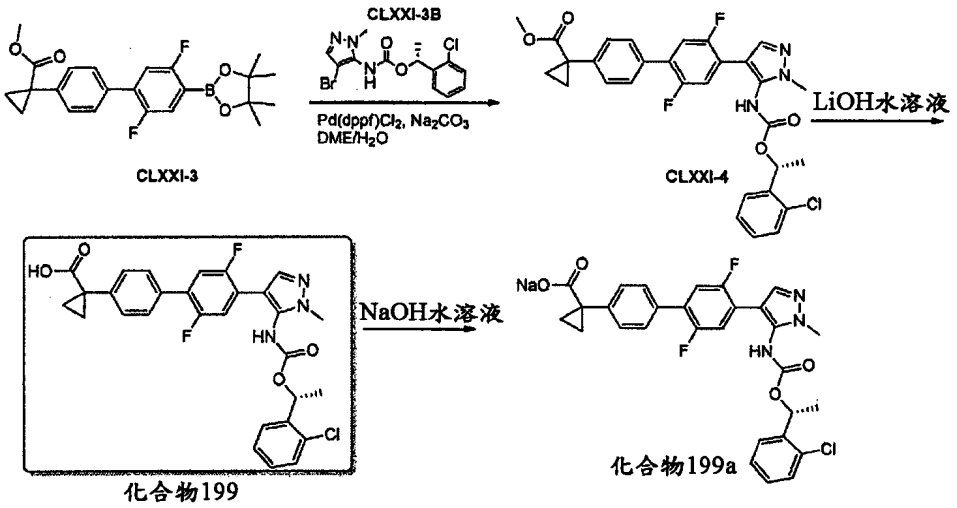
以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物198**(850 mg，產率73.3%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 533.2。

以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物198a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.71 (d, *J*=8.4 Hz,

2H), 7.59 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 6H), 5.77 (q, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.26-1.27 (m, 2H), 0.72-0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 533.2。

化合物199之合成

合成路線(流程CLXXI)



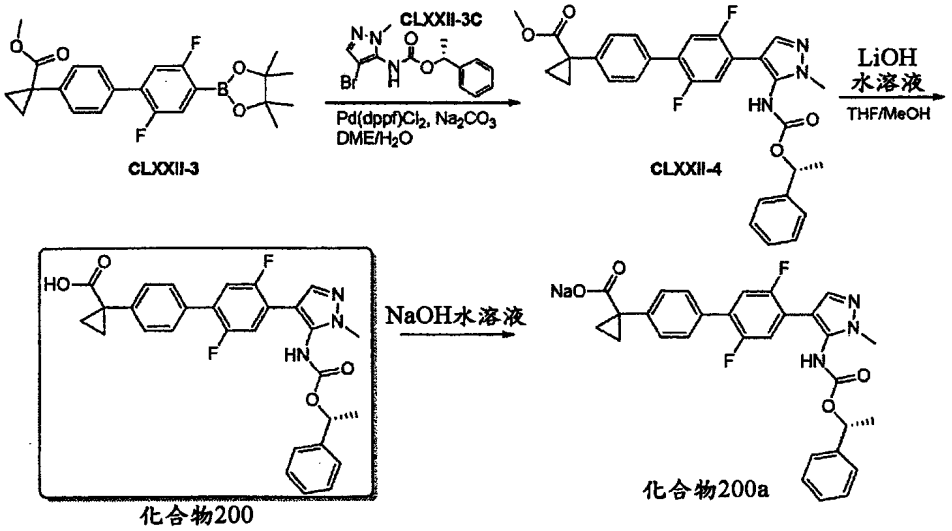
化合物**CLXXI-3**之合成描述於**化合物181**之合成中。化合物**CLXXI-3B**之合成描述於**化合物171**之合成中。

以**化合物181**之合成中所述之程序類似地製備**化合物199**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 552.1。

以**化合物181a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物199a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.48 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.30-7.48 (m, 10H), 6.00-6.04 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.48-1.49 (m, 3H), 1.41-1.42 (m, 2H), 1.02-1.03 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 552.1。

化合物200之合成

合成路線(流程CLXXII)



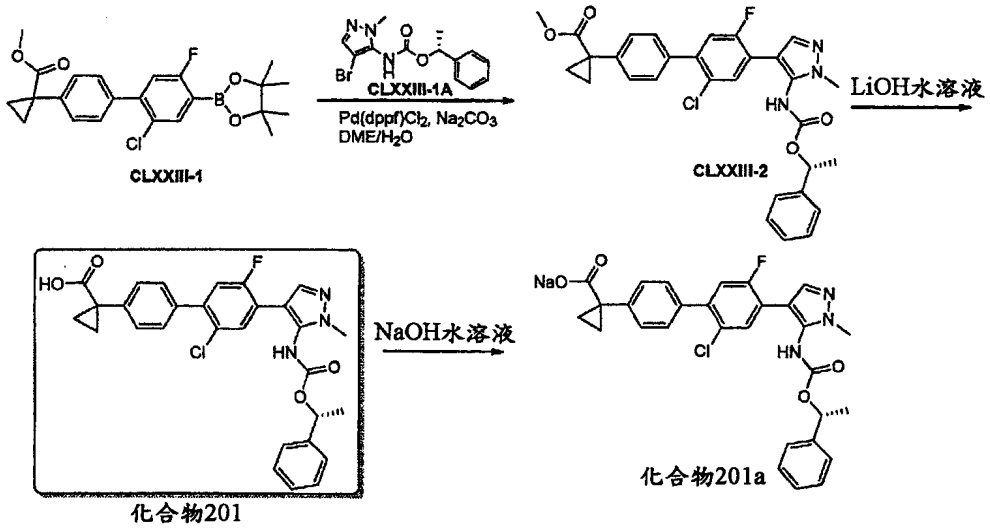
化合物**CLXXII-3C**之合成描述於**化合物170**之合成中。

以**化合物199**之合成中所述之程序類似地製備**化合物200**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 518.2。

以**化合物199a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物200a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 11H), 5.77-5.79 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.31 (br, 2H), 0.79 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 518.2。

化合物201之合成

合成路線(流程CLXXIII)

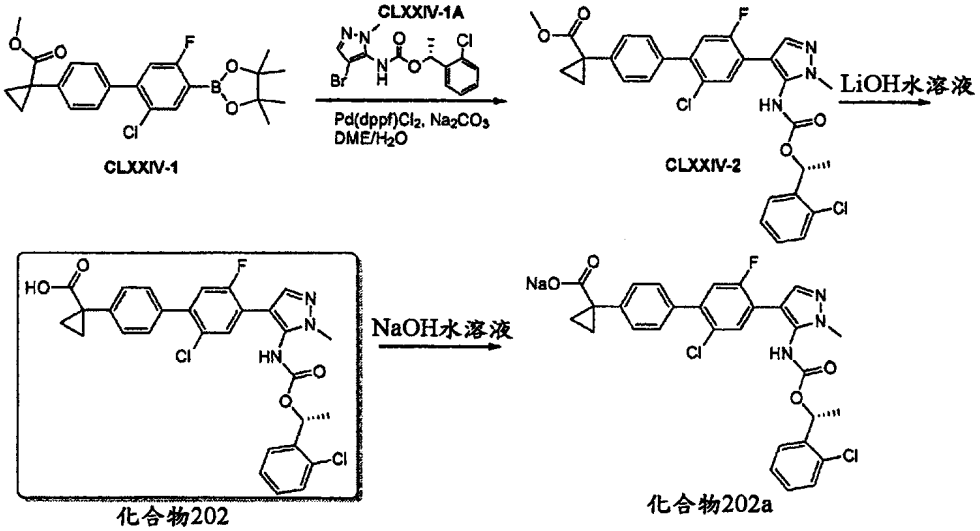


以**化合物199**之合成中所述之程序類似地製備**化合物201**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 531.1。

以**化合物199a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物201a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 10 H), 5.76 (q, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.48-1.53 (m, 5H), 1.19-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 534.2。

化合物202之合成

合成路線(流程CLXXIV)

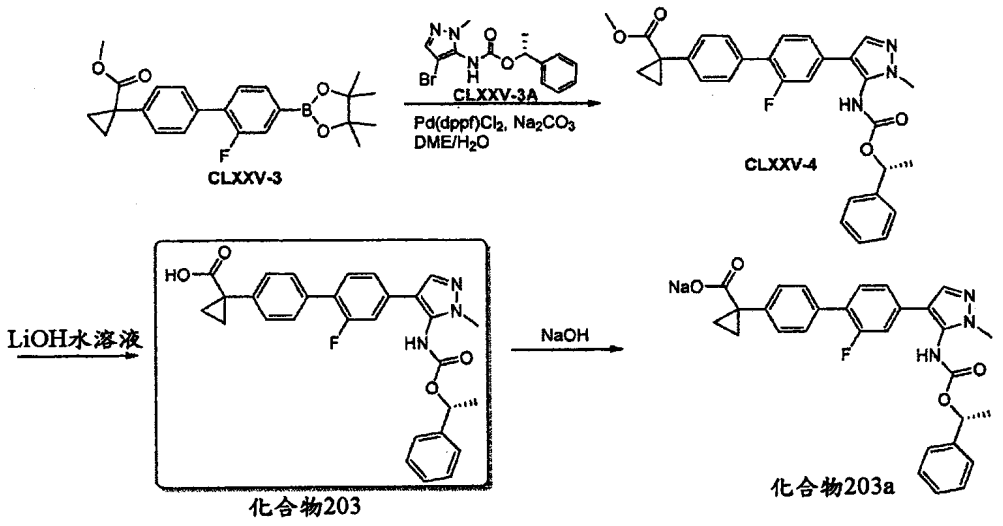


以化合物199之合成中所述之程序類似地製備化合物202。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 568.1。

以化合物199a之合成中所述之程序類似地製備化合物202a。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 8H), 5.99-6.00 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.48-1.55 (m, 5H), 1.19-1.21 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 568.1。

化合物203之合成

合成路線(流程CLXXV)

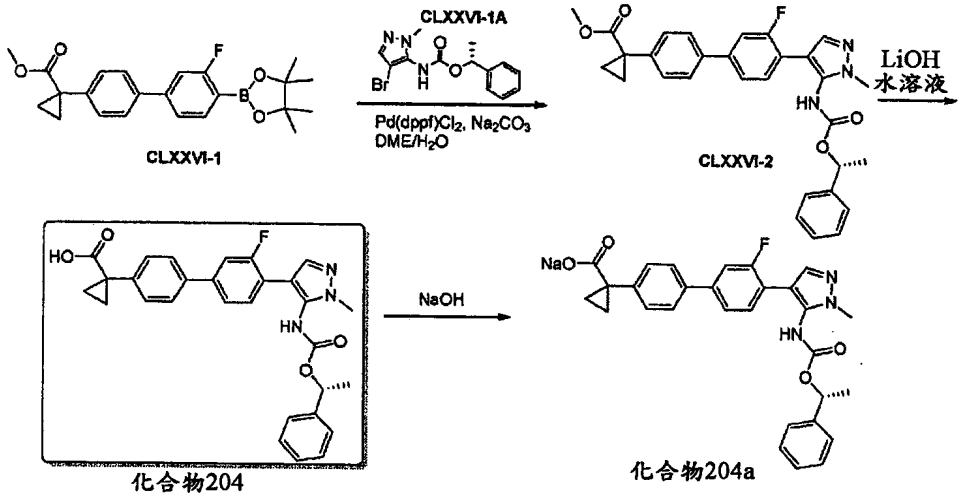


以化合物199之合成中所述之程序類似地製備化合物203。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 500.2。

以化合物199a之合成中所述之程序類似地製備化合物203a。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.79 (s, 1H), 7.28-7.45 (m, 12H), 5.78-5.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.26-1.27 (m, 2H), 0.73-0.75 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 500.2。

化合物204之合成

合成路線(流程CLXXVI)

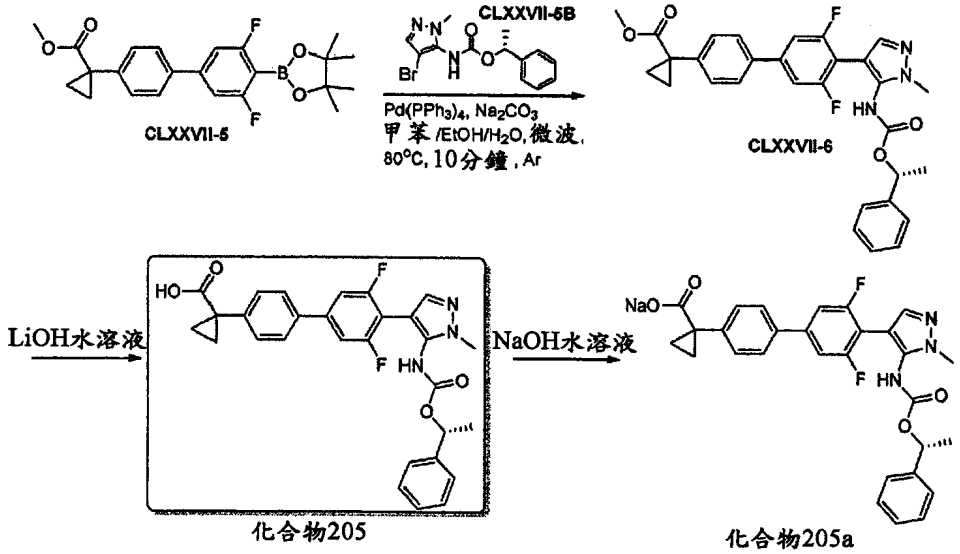


以**化合物199**之合成中所述之程序類似地製備**化合物204**。**MS (ESI)** ***m/z*** (M+H)$^+$ 500.1。

以**化合物199a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物204a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.28-7.52 (m, 12H), 3.68 (s, 3H), 1.48 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.31-1.32 (m, 2H), 0.79-0.80 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 500.1。

化合物205之合成

合成路線(流程CLXXVII)

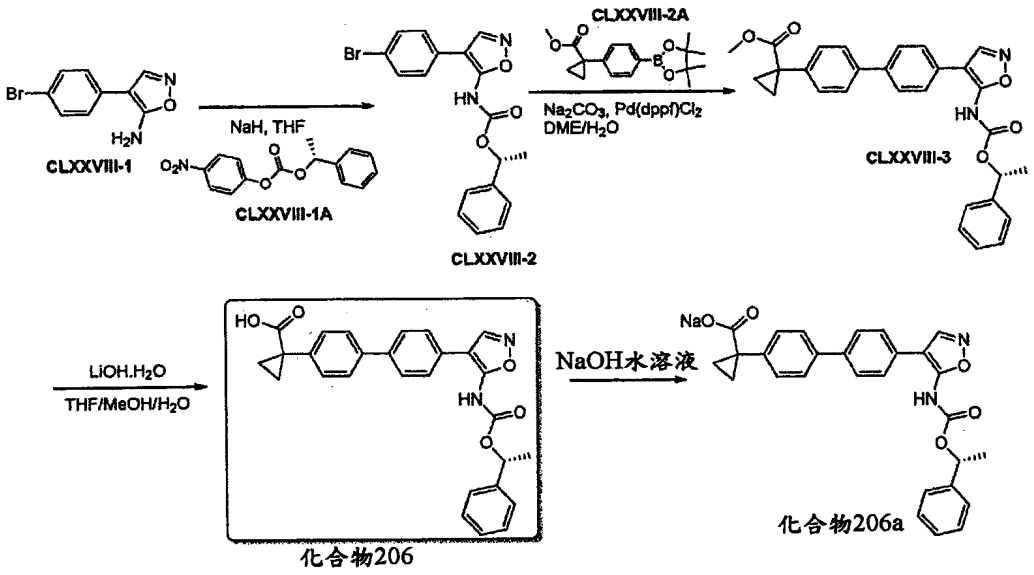


以**化合物199**之合成中所述之程序類似地製備**化合物205**。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 518.1。

以**化合物199a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物205a**。^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (br, 1H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 9H), 5.69-5.74 (q, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.43-1.45 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.24-1.26 (br, 2H), 0.73-0.72 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 518.0。

化合物206之合成

合成路線(流程CLXXVIII)



在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXXVIII-1**(100 mg，0.42 mmol)、化合物**CLXXVIII-1A**(144 mg，0.5 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加NaH(28.8 mg，1.2 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物

CLXXVIII-2(80 mg，產率50%)。

在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXXVIII-2**(70 mg，0.18 mmol)、化合物**CLXXVIII-2A**(65 mg 0.2 mmol)、Na_2CO_3(38 mg，0.36 mmol)於DME(10 mL)及H_2O(2 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(7 mg，0.01 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(10 mL)，且用EtOAc(10 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由HPLC純化殘餘物，得到化合物**CLXXVIII-3**(30 mg，產率34%)。

製備化合物206

向化合物**CLXXVIII-3**(30 mg，0.06 mmol)於MeOH(2 mL)、THF(2 mL)、H_2O(2 mL)中之溶液中添加LiOH-H_2O(13 mg，0.3 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(10 mL)、HCl(2 N)至pH=2，用EtOAc(10 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物206**(17 mg，產率：60.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 469.1。

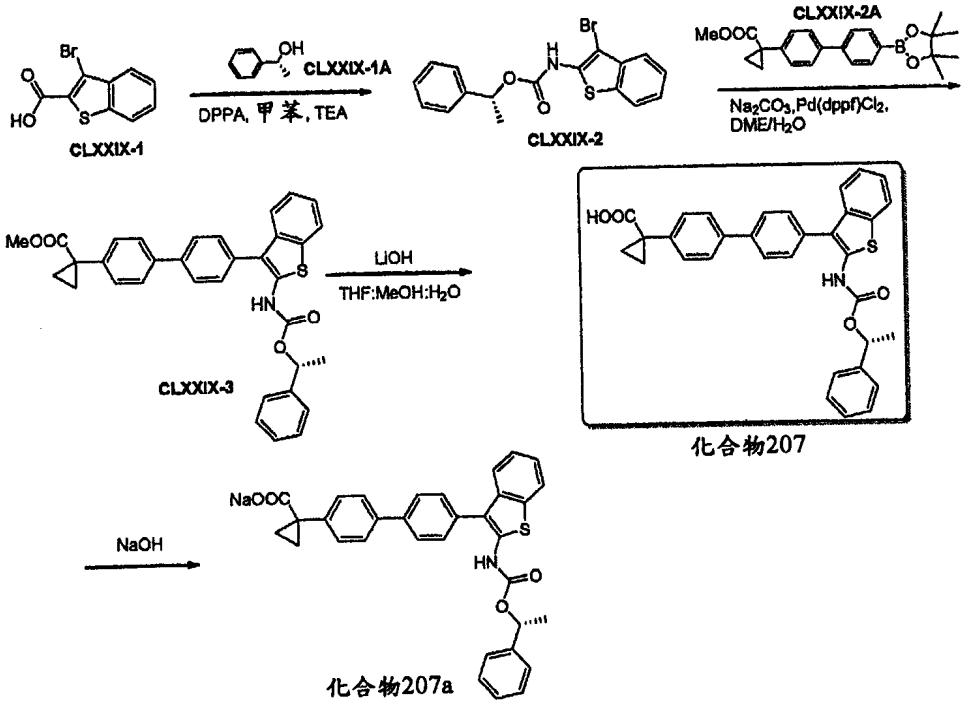
製備化合物206a

向**化合物206**(17 mg)於MeOH(5 mL)中之溶液中添加NaOH(0.05 N，0.73 mL)，攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物206a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 7.64-7.65 (m, 4H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.30-7.41 (m, 7H), 5.51-5.61 (q, 1H), 1.46 (d, *J*=6.4 Hz,

3H), 1.42 (br, 2H), 1.07 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 469.1。

化合物207之合成

合成路線(流程CLXXIX)



化合物**CLXXIX-1**(2 g，7.8 mmol)、化合物**CLXXIX-1A**(1.4 g，9.4 mmol)、DPPA(2.58 g，9.4 mmol)及Et_3N(1.58 g，15.6 mmol)於甲苯(50 mL)中之混合物在氮氣下在回流下攪拌1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O(20 mL)與DCM(50 mL)之間，用DCM(20 mL×2)萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXIX-2**(1.2 g，產率40.96%)。

將Na_2CO_3(294 mg，2.77 mmol)及化合物**CLXXIX-2A**(0.63 g，1.66 mmol)添加至化合物**CLXXIX-2**(0.52 g，1.38

mmol)於DME/H_2O(20 mL，v/v=3/1)中之溶液中，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2 (60 mg)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXIX-3**(300 mg，產率：39.5%)。

製備化合物207

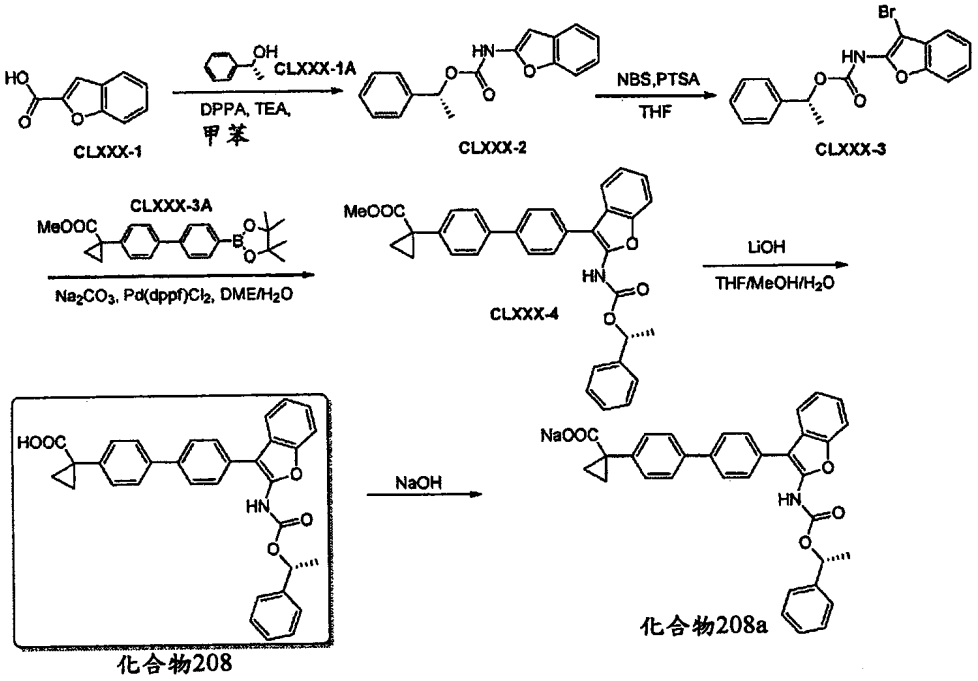
向經攪拌之化合物**CLXXIX-3**(300 mg，0.56 mmol)於MeOH/H_2O(15 mL，v/v=5/1)中之溶液中添加LiOH (118.8 mg，2.83 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液，水層以1 N HCl調節至pH 2，且用EtOAc(10 mL×3)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物207**(90 mg，產率：30.7%)。

製備化合物207a

在0℃下向**化合物207**(210 mg，0.394 mmol)於MeOH(1 mL)及MeCN(5 mL)中之溶液中添加0.05 N氫氧化鈉溶液(7.88 mL)。攪拌反應混合物20分鐘。將混合物冷凍乾燥，得到**化合物207a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68-7.70 (m, 3H), 7.53-7.58 (m, 5H), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 6H), 7.17-7.26 (m, 2H), 5.75-5.77 (q, 1H), 1.44 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.21 (br, 2H), 0.73 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M-H)**$^-$532.2。

化合物208之合成

合成路線(流程CLXXX)



化合物**CLXXX-1**(1 g，6.17 mmol)、化合物**CLXXX-1A**(0.904 g，7.41 mmol)、DPPA(2.03 g，7.41 mmol)及Et_3N(1.24 g，7.41 mmol)於甲苯(30 mL)中之混合物在氮氣下在回流下攪拌1小時。濃縮混合物，且使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXX-2**(500 mg，產率：28.9%)。

在0℃下將NBS(380 mg，2.13 mmol)添加至化合物**CLXXX-2**(500 mg，1.779 mmol)及PTSA(32.9 mg，0.177 mmol)於THF中之溶液中。混合物在20℃下攪拌14小時，隨後用CH_2Cl_2(20 mL)稀釋，且用水、鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXX-3**(330 mg，產率51.7%)。

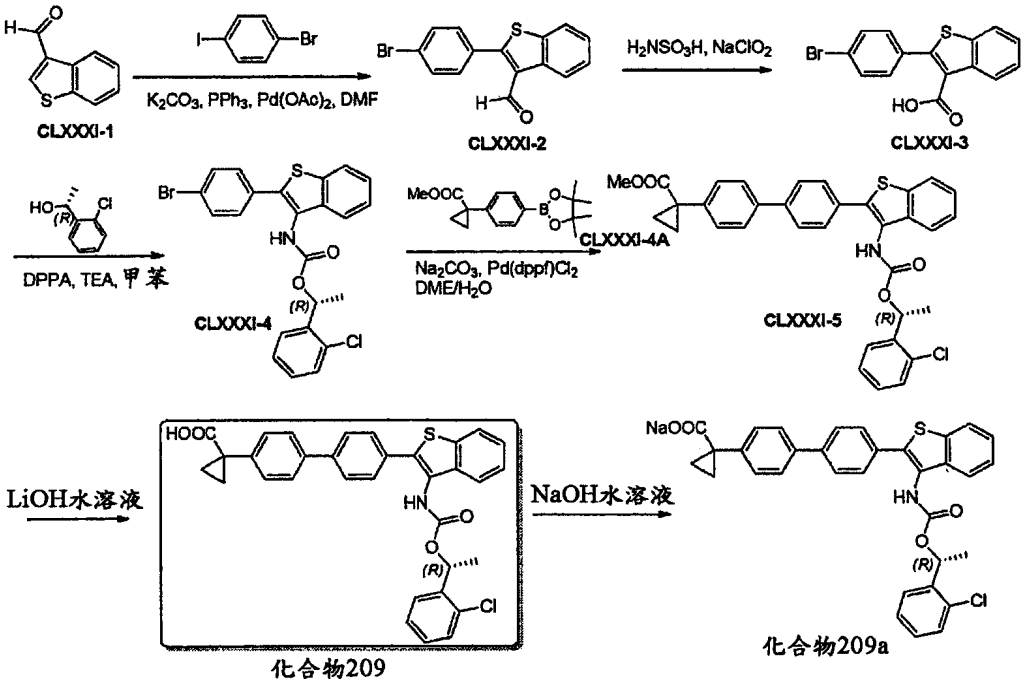
以**化合物207**之合成中所述之程序類似地製備**化合物208**

(120 mg，產率41.1%)。

以**化合物207a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物208a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73-7.76 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31-7.45 (m, 7H), 7.22-7.29 (m, 3H), 5.74-5.79 (q, 1H), 1.46 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.27 (br, 2H), 0.74 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M-H)**$^-$516.2。

化合物209之合成

合成路線(流程CLXXXI)



使氬氣鼓泡通過化合物**CLXXXI-1**(8.1 g，50.00 mmol)、1-溴-4-碘苯(14.1 g，50 mmol)及碳酸鉀(20.7 g，150 mmol)於DMF(100 mL)中之混合物。隨後添加PPh_3 (1.3 g，5.0 mmol)及$Pd(OAc)_2$ (0.55 g，2.5 mmol)。將混合物加熱至120℃且攪拌隔夜。冷卻後，濃縮反應混合物；殘餘物以乙酸乙酯處理，經由矽藻土過濾。濾液以水、鹽水洗

滌，乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(PE:EA=30/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXI-2**(8.9 g，56%產率)。

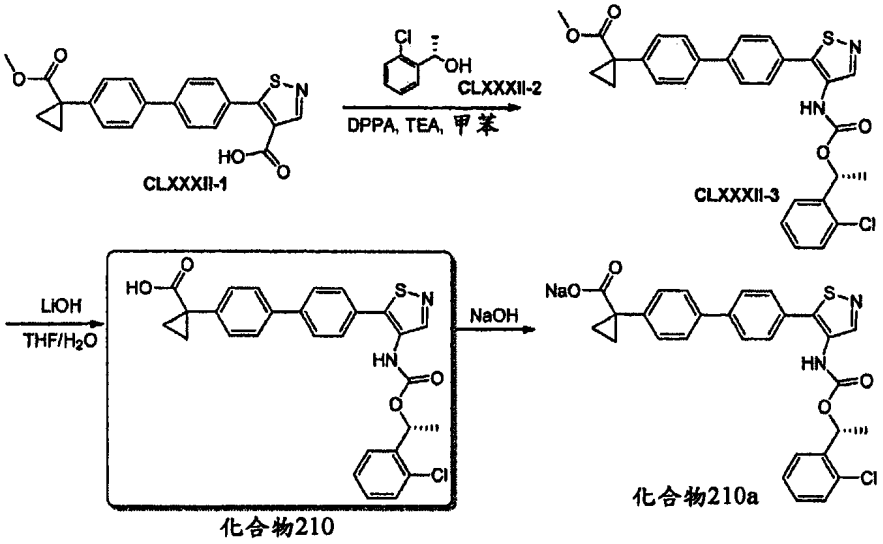
向化合物**CLXXXI-2**(3.6 g，11.35 mmol)於150 mL二噁烷/H_2O(v/v=7/3)中之懸浮液中添加胺磺酸(6.28 g，64.70 mmol)及亞氯酸鈉(1.33 g，14.75 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。蒸發揮發性溶劑。殘餘物以2 N HCl酸化至pH=3，用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。用第三丁基甲醚洗滌所得固體，得到化合物**CLXXXI-3**(3.8 g，產率100%)。

以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物209**(80 mg，產率68%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+23)^+$ 589.9。

化合物209a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.20 (br, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 4H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 8H), 6.02 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.48 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.24-1.27 (m, 2H), 0.71-0.73 (m, 2H), 1.56 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+23)^+$ 589.9。

化合物210之合成

合成路線(流程CLXXXII)

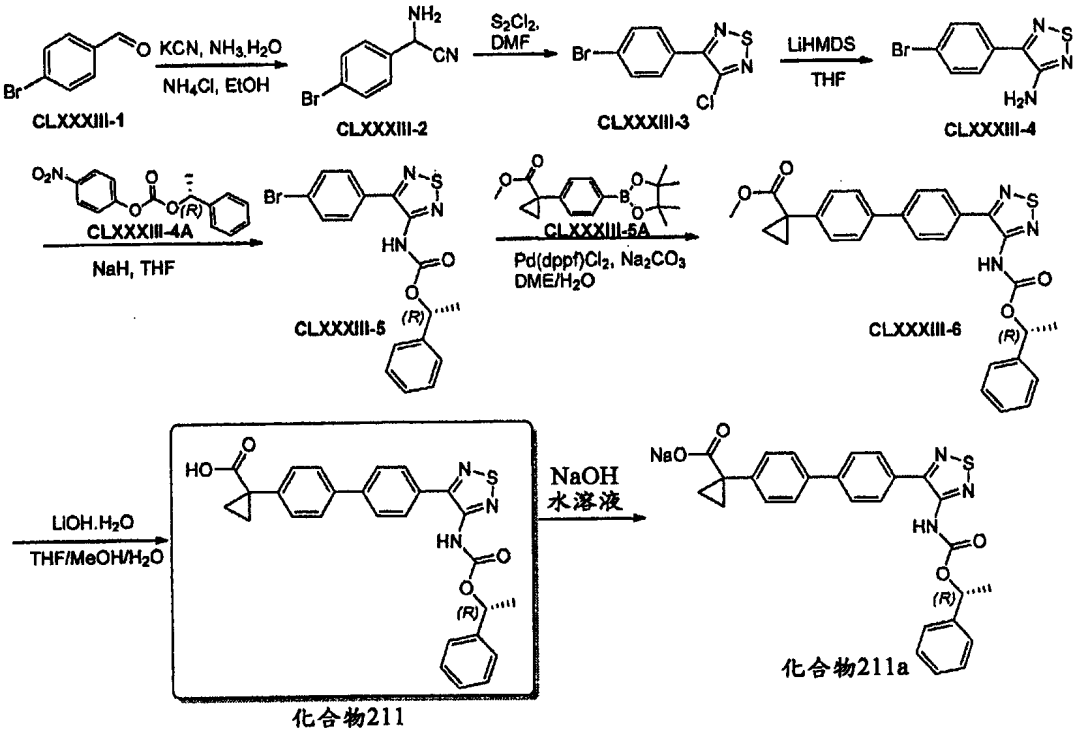


以**化合物114**之合成中所述之程序類似地製備**化合物210**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 519.1。

以**化合物114a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物210a**。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4 400 MHz): δ 8.58 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61-7.63 (m, 5H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.26-7.38 (m, 3H), 6.16 (br, 1H), 1.60-1.63 (q, 2H), 1.55 (br, 3H), 1.23-1.26 (q, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 518.9。

化合物211之合成

合成路線(流程CLXXXIII)



經10分鐘向化合物**CLXXXIII-1**(10 g，54.4 mmol)於EtOH(25 mL)中之溶液中添加含KCN(4.25 g，65.2 mmol)、NH_4Cl (5.83 g，108.8 mmol)之25% NH_3 (水溶液)。反應混合物在氮氣保護下在室溫下攪拌2小時。反應完成後，混合物以甲基-第三丁基醚萃取，用水洗滌。有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到化合物**CLXXXIII-2**(粗物質，11 g)，其直接用於下一步驟。

向二氯化二硫(3.18 mL，39.75 mmol)於15 mL DMF中之溶液中以數份添加化合物**CLXXXIII-2**(3.0 g，14.21 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物傾倒入冰-水中。濾出沈澱物且用乙酸乙酯(3×60 mL)萃取濾液。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠管柱

層析(PE/EA=20/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIII-3**(1.8 g，產率46%)。

在0℃下將1 N雙(三甲基矽烷基)胺基鋰於THF(4.4 mL，4.4 mmol)中之溶液逐滴添加至化合物**CLXXXIII-3**(1.15 g，4.17 mmol)於THF中之溶液中。15分鐘後，使混合物溫度緩慢升高至室溫且混合物在室溫下攪拌3小時。添加2 N HCl水溶液且再攪拌混合物30分鐘。隨後用乙酸乙酯萃取混合物，乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIII-4**(0.73 g，產率68%)。

在0℃下向化合物**CLXXXIII-4**(715 mg，2.79 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中以數份添加氫化鈉(279 mg，6.98 mmol)。30分鐘後，添加化合物**CLXXXIII-4A**(802 mg，2.79 mmol)於1 mL THF中之溶液。將混合物加熱至60℃且攪拌2小時。隨後混合物以乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIII-5**(900 mg，產率80%)。

使氬氣鼓泡通過化合物**CLXXXIII-5**(900 mg，2.23 mmol)及化合物**CLXXXIII-5A**(674 mg，2.23 mmol)於DME/H_2O(v/v=3/1，10 mL)中之溶液。隨後添加Na_2CO_3(473 mg，4.46 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(82 mg，0.011 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌2小時。經由矽藻土過濾混合物且濾液以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由急驟矽膠管柱層析(PE/EA=3/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIII-6**(1.02

g，產率92%)。

製備化合物211

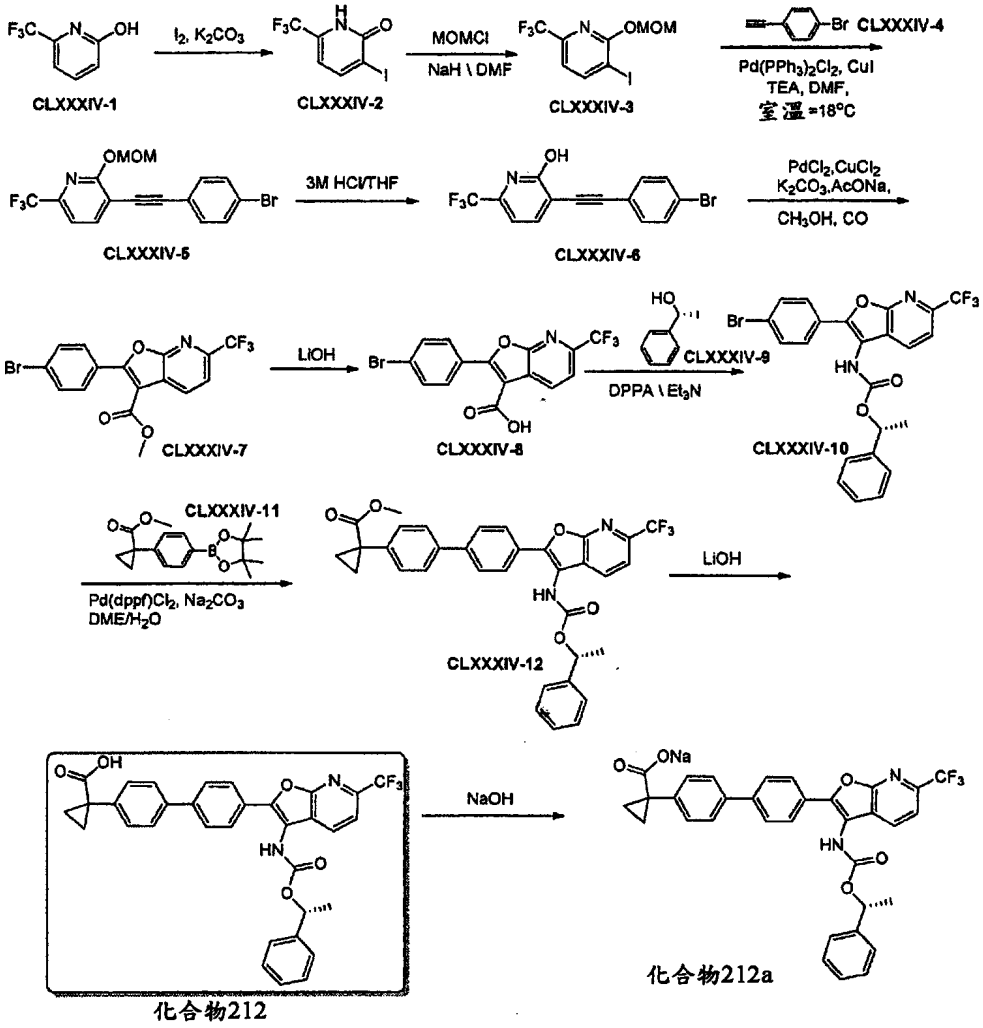
向經攪拌之化合物**CLXXXIII-6**(1.01 g，2.02 mmol)於10 mL THF/MeOH/H_2O(v/v/v=1/1/1)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(339 mg，8.07 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中蒸發揮發性溶劑。所得水溶液以2 N HCl酸化至pH=3，且用乙酸乙酯(3×45 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥且濃縮。用4 mL甲醇處理殘餘物。收集所得沈澱物並乾燥，得到**化合物211**(720 mg，產率73%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.38 (s, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.29-7.35 (m, 5H), 5.68 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.49-1.50 (m, 2H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.20-1.21 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+23)^+$ 508.3。

製備化合物211a

向經攪拌之**化合物211**(710.8 mg，1.464 mmol)於10 mL MeOH中之溶液中添加0.05 N NaOH水溶液(29.278 mL，1.464 mmol)。混合物在室溫下攪拌15分鐘且蒸發揮發性溶劑。殘餘物以水稀釋且凍乾，得到**化合物211a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.39 (m, 7H), 5.69 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.265-1.27 (m, 2H), 0.78-0.79 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+23)^+$ 507.9。

化合物212之合成

合成路線(流程CLXXXIV)



化合物**CLXXXIV-1**(3.0 g，18.4 mmol)、K_2CO_3 (5.1 g，36.7 mmol)及I_2 (5.0 g，18.4 mmol)於水(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌24小時。隨後添加飽和$Na_2S_2O_3$ (20 mL)且接著添加HCl(1 N)以調節pH=2，且用EtOAc(60 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥。蒸發溶劑且藉由二氧化矽層析(EA:PE=1:10)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIV-2**(3.5 g，產率62.7%)。

將NaH(83 mg，2.08 mmol)添加至經攪拌之化合物

CLXXXIV-2(500 mg，1.73 mmol)於DMF(3.5 mL)中之溶液中，攪拌混合物45分鐘，且逐滴添加MOMCl(160 mg，1.98 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。用水(10 mL)稀釋後，用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物，有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，藉由二氧化矽層析(EA:PE=1:15)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIV-3**(260 mg，產率45.1%)。

在Ar下向經攪拌之化合物**CLXXXIV-3**(260 mg，0.78 mmol)、化合物**CLXXXIV-4**(170 mg，0.94 mmol)、CuI(7.5 mg，0.039 mmol)於DMF(7.5 mL)及TEA(2.5 mL)中之溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(27.3 mg，0.039 mmol)。在添加後，溶液在Ar下在室溫下攪拌3小時。用水(15 mL)稀釋後，用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物，有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，藉由二氧化矽層析(EA:PE=1:20)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXIV-5**(200 mg，產率：66.7%)。

在室溫下向經攪拌之化合物**CLXXXIV-5**(200 mg，0.518 mmol)之溶液中添加HCl(3 N，3 mL)。將溶液加熱至回流持續3小時。冷卻至室溫後，添加水且用EtOAc(20 ml×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由二氧化矽層析(EA:PE=1:20)純化，得到化合物**CLXXXIV-6**(156 mg，產率86.4%)。

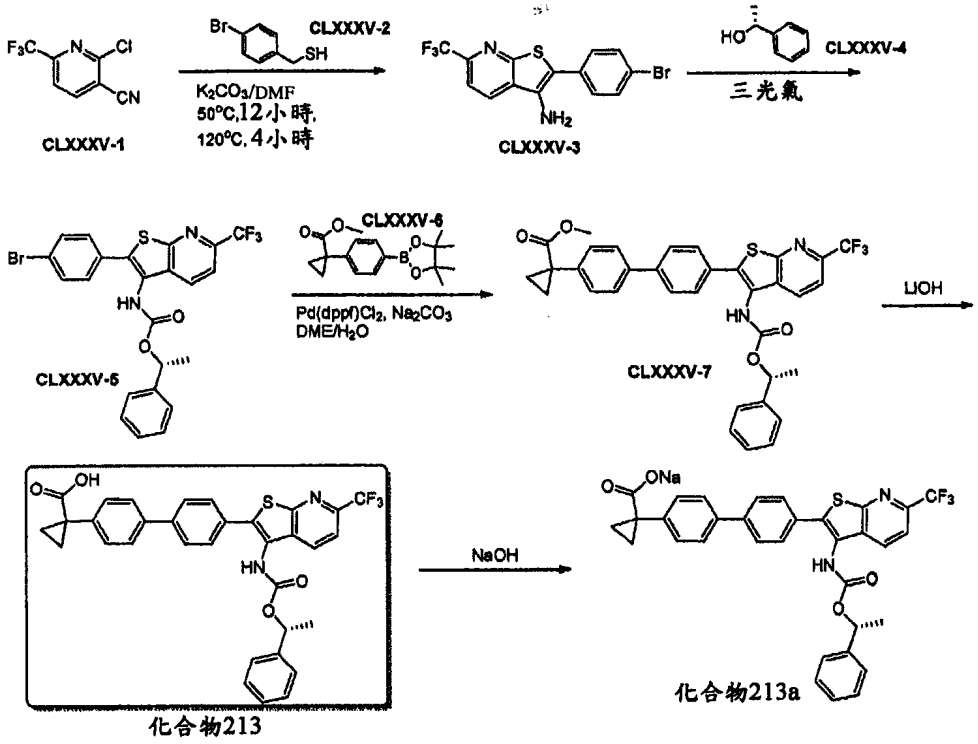
以**化合物152**之合成中所述之程序類似地製備**化合物212**(45.0 mg，產率：45.9%)。

以**化合物152a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

212a。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=8..0 Hz, 2H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 7H), 5.81-5.86 (q, 1H), 1.55 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.76 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 587.1。

化合物213之合成

合成路線(流程CLXXXV)



在室溫下向化合物**CLXXXV-1**(103 mg，0.5 mmol)及化合物**CLXXXV-2**(131 mg，0.5 mmol)於DMF(15 mL)中之溶液中添加K_2CO_3(276 mg，2.0 mmol)。將反應混合物加熱至50℃持續2小時且隨後加熱至120℃持續4小時。冷卻至室溫後，添加水(10 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥。蒸發溶劑且藉由製備型TLC(PE/EA=1/2)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXV-3**(110

mg，產率59.1%)。

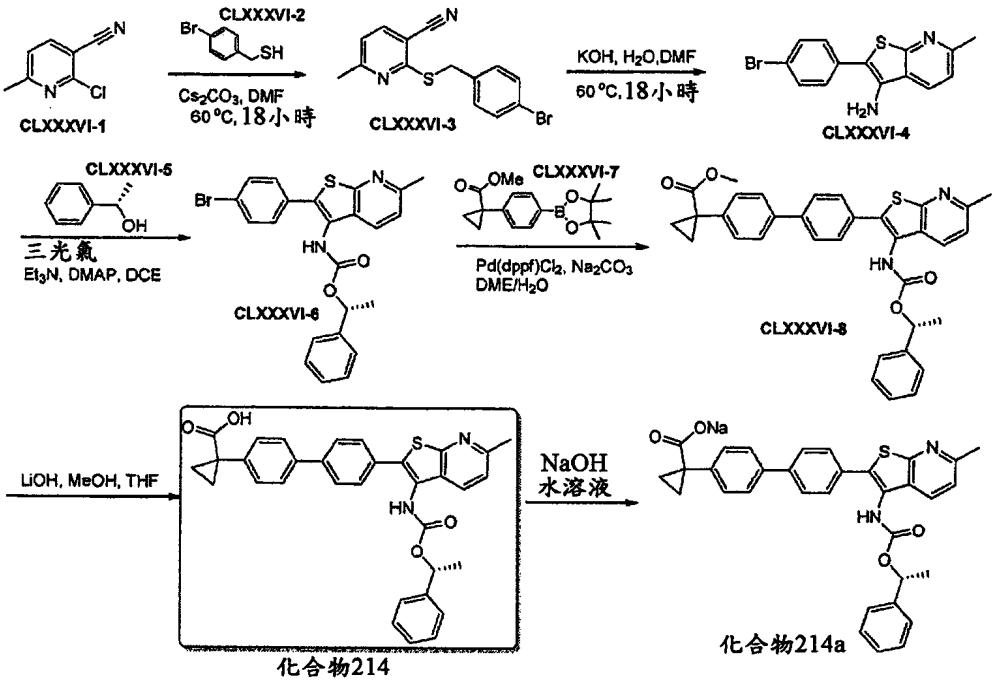
將化合物**CLXXXV-4**(79.3 mg，0.268 mmol)添加至化合物**CLXXXV-3**(110 mg，0.268 mmol)、DMAP(32.7 mg，0.268 mmol)、三光氣(79.32 mg，0.268 mmol)及TEA(135 mg，1.34 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物0.5小時。用水稀釋後，反應混合物以EtOAc(20 mL×3)萃取，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，且濃縮，藉由製備型TLC(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXV-5**(85 mg，產率60.8%)。

以**化合物152**之合成中所述之程序類似地製備**化合物213**(42.0 mg，產率：86.2%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 603.1。

以**化合物152a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物213a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.79 (br, 1H), 8.18 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.73-7.75 (m, 5H), 7.55 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 7H), 5.75 (br, 1H), 1.55 (br, 3H), 1.25 (br, 2H), 0.78(br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 603.1。

化合物214之合成

合成路線(流程CLXXXVI)



向化合物**CLXXXVI-1**(1 g，6.58 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加化合物**CLXXXVI-2**(1.6 g，7.66 mmol)及Cs_2CO_3(4.25 g，13.16 mmol)。反應混合物在60℃下攪拌18小時。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVI-3**(1.5 g，產率68.2%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 320.8。

向化合物**CLXXXVI-3**(1.5 g，4.69 mmol)於DMF(30 mL)中之溶液中添加5 N KOH水溶液(20 mL)。反應混合物在60℃下攪拌18小時。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，

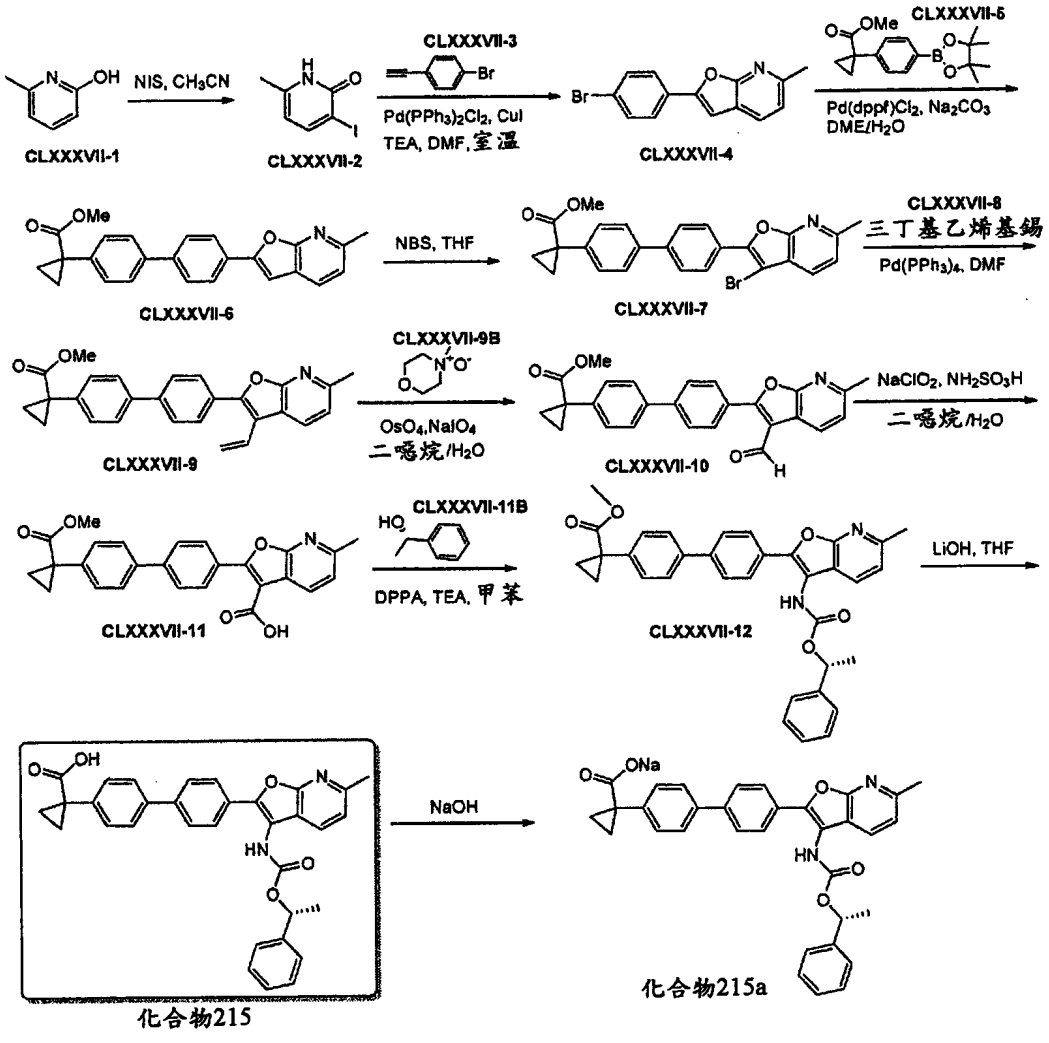
得到化合物**CLXXXVI-4**(0.8 g，產率53.3%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 320.8。

以**化合物213**之合成中所述之程序類似地製備**化合物214** (118 mg，產率52.7%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 549.1。

以**化合物213a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物214a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz) δ 9.17 (b, 1H), 7.79 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.58-7.79 (m, 4H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 6H), 5.74-5.79 (q, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.48 (br, 3H), 1.34-1.36 (m, 2H), 0.89-0.92 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 549.1。

化合物215之合成

合成路線(流程CLXXXVII)



向經攪拌之化合物**CLXXXVII-1**(10 g，91.7 mmol)於CH_3CN(150 mL)中之溶液中添加NIS(20.6 g，91.7 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-2**(2.5 g，產率11.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 235.7。

化合物**CLXXXVII-2**(2 g，8.5 mmol)、化合物**CLXXXVII-3**(1.84 g，10.2 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(700 mg，10.2 mmol)及CuI(190 mg，1 mmol)於三乙胺(10 mL)及DMF(30 mL)中之混合物在氬氣下在室溫(18℃)下攪拌隔夜。蒸發溶劑後，殘餘物以水稀釋且用二氯甲烷萃取。經合併之有機萃取物經無水$MgSO_4$乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物溶解於DCM(60 mL)中且在室溫下攪拌5小時。在減壓下移除溶劑且藉由矽膠層析純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-4**(1.3 g，產率86.7%)。MS (ESI) m/z $(M+1)^+$ 289.9。

向化合物**CLXXXVII-4**(130 mg，0.45 mmol)於DME/H_2O(40 mL，v/v=3/1)中之溶液中添加Na_2CO_3(95 mg，0.9 mmol)及化合物**CLXXXVII-5**(163 mg，0.54 mmol)，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$(36 mg，0.05 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(50 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由

矽膠層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-6**(1 g，產率57.8%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 384.2。

向經攪拌之化合物**CLXXXVII-6**(1 g，2.61 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加NBS(924 mg，5.22 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(100 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-7**(0.4 g，產率33.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+1)^+$ 462.0。

向化合物**CLXXXVII-7**(0.4 g，0.867 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液中添加化合物**CLXXXVII-8**(0.73 g，1.74 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(1.01 g，3.35 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在120℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(100 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-9**(50 mg，產率14%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 410.2。

向化合物**CLXXXVII-9**(100 mg，0.234 mmol)於二噁烷/H_2O(30 mL，v/v=4/1)中之溶液中添加化合物**CLXXXVII-9B**(54 mg，0.468 mmol)及OsO_4(5 mg，0.02 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加$NaIO_4$(498 mg，2.34 mmol)且再攪拌混合物2.5小時。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用$NaHSO_3$水溶液洗滌且用EtOAc(50 mL×3)萃

取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-10**(50 mg，產率14%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 412.1。

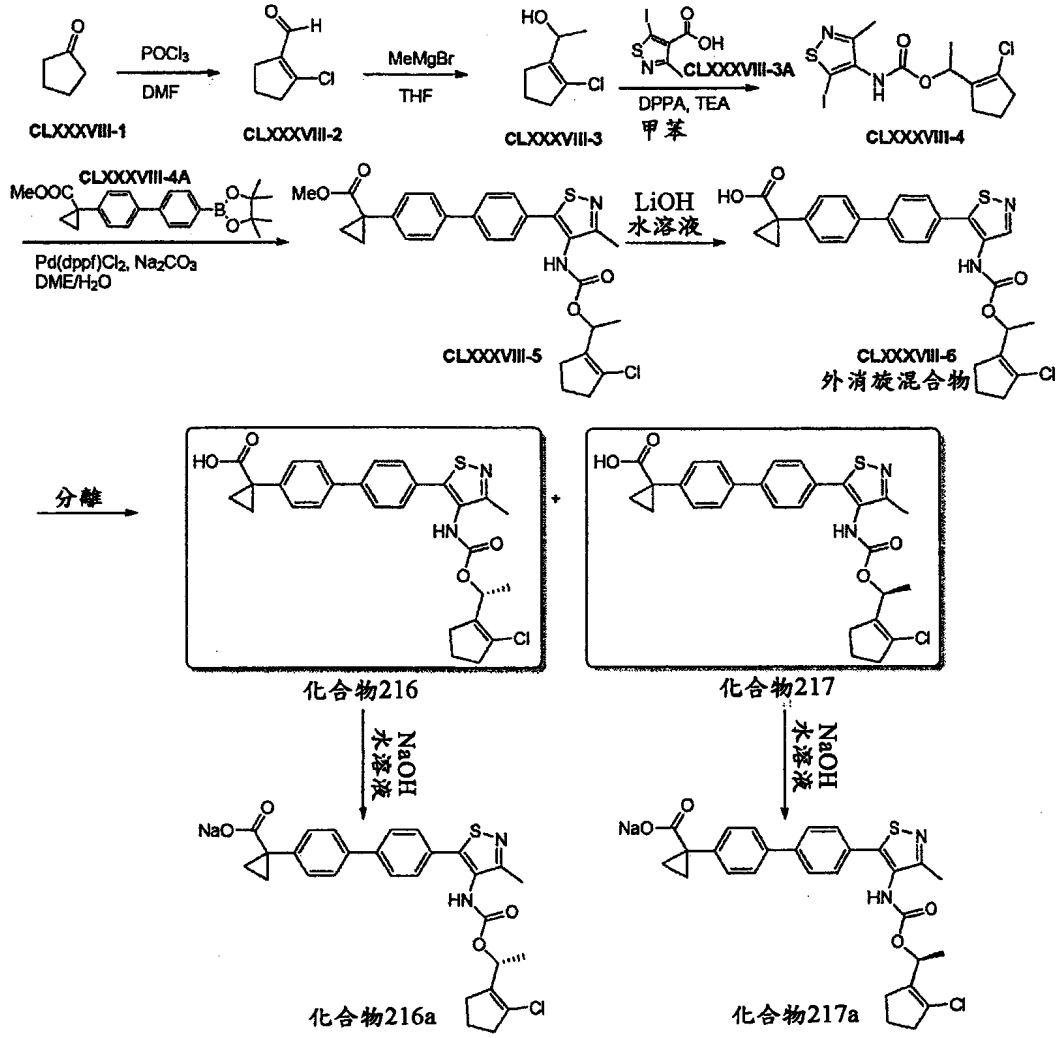
向化合物**CLXXXVII-10**(50 mg，0.122 mmol)於二噁烷:H_2O=7:3 (40 mL)中之溶液中添加$NaClO_2$(15 mg，0.158 mmol)及NH_2SO_3H(67 mg，0.7 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(50 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVII-11**(42 mg，產率80.7%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 428.1。

以**化合物212**之合成中所述之程序類似地製備**化合物215** (10 mg，產率33%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 533.1。

以**化合物212a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物215a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6 400 MHz): δ 7.95-7.97 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 2H), 7.48-7.61 (m, 6H), 7.22-7.24 (m, 2H), 5.81-5.92 (q, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.66 (br, 3H), 1.49-1.52 (m, 2H), 1.04-1.05 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 533.1。

化合物216及217之合成

合成路線(流程CLXXXVIII)



在0℃下將$POCl_3$ (17.2 g，112 mmol)添加至DMF(8.94 mL)中。在添加後，在0℃下逐滴添加化合物**CLXXXVIII-1**(5 g，60 mmol)至反應混合物中，隨後在室溫下攪拌一小時，且用$NaHCO_3$水溶液淬滅，用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮，得到化合物**CLXXXVIII-2**(4 g，產率51%)，其直接用於下一步驟。

在-50℃下逐滴添加溴化甲基鎂(30 mL，3.0 M於THF中)

於化合物**CLXXXVIII-2**(4 g，0.03 mol)於THF(30 mL)中之溶液中，且混合物在室溫下攪拌1小時。隨後將反應混合物傾倒入氯化銨水溶液中且用乙酸乙酯萃取。合併有機層，用鹽水洗滌且隨後用無水硫酸鎂乾燥，且在真空中濃縮，得到化合物**CLXXXVIII-3**(4 g，產率91%)，其直接用於下一步驟。

在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXXXVIII-3**(720 mg，4.8 mmol)、化合物**CLXXXVIII-3A**(1 g，3.7 mmol)、TEA(720 mg，7.2 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加DPPA(1.3 g，4.8 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=8:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVIII-4**(1 g，產率66%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 412.6。

在氮氣下向經攪拌之化合物**CLXXXVIII-4**(432.6 mg，1.05 mmol)、化合物**CLXXXVIII-4A**(400 mg 1.05 mmol)、Na_2CO_3(222.6 mg，2.1 mmol)於DME(25 mL)及H_2O(5 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$(73.1 mg，0.1 mmol)。在添加後，溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(10 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CLXXXVIII-5**(300 mg，產率65%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$**

537.1。

製備化合物216及217

向化合物**CLXXXVIII-5**(350 mg，0.65 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)、H_2O(3 mL)中之溶液中添加LiOH-H_2O(136 mg，3.25 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(10 mL)、HCl(2 N)至pH=2，用EtOAc(10 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈外消旋混合物形式之化合物**CLXXXVIII-6**(230 mg，產率：67.6%)。藉由SFC分離此化合物，得到兩種立體異構體**化合物216** (100 mg)及**化合物217**(110 mg)。

製備化合物216a及271a

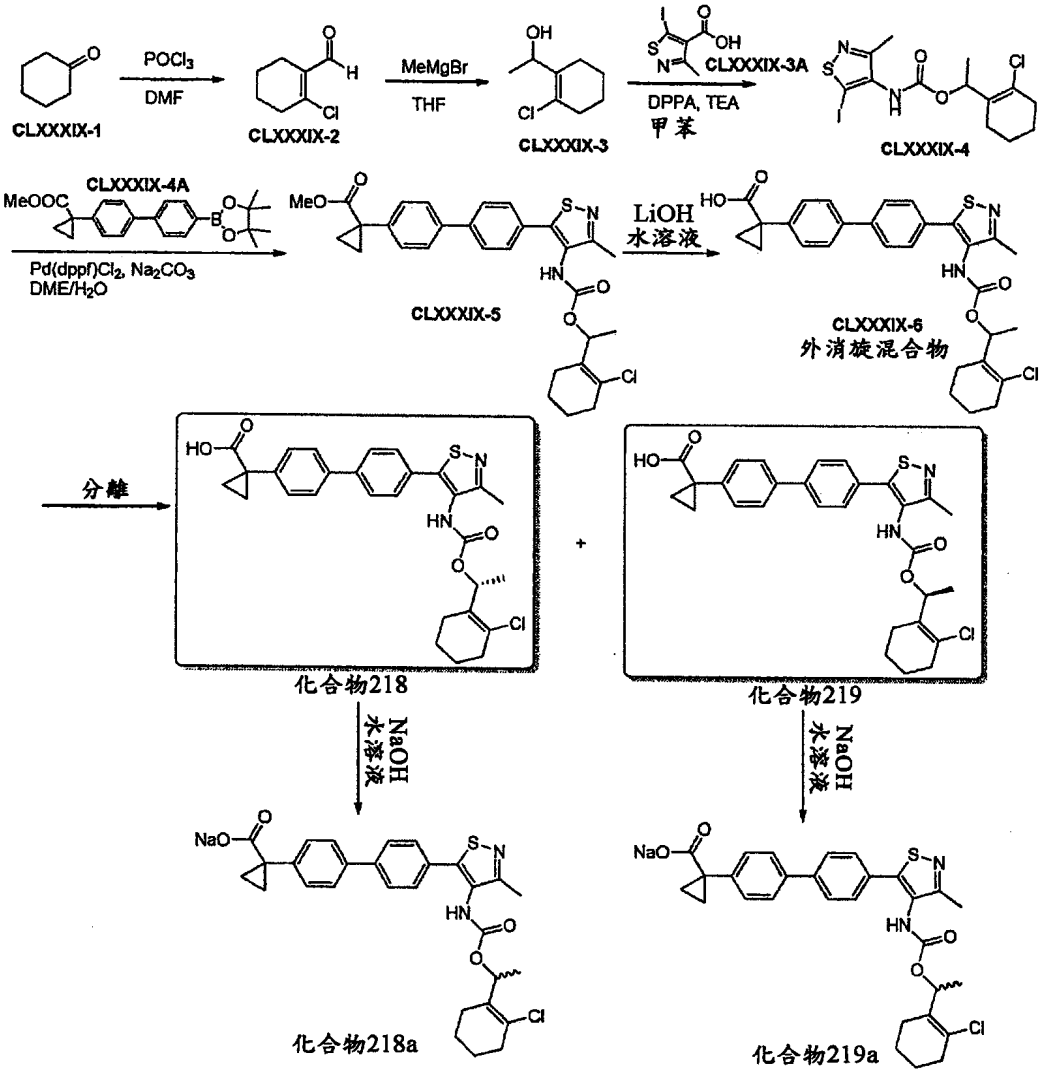
向**化合物216**(100 mg，0.19 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加NaOH(0.05 N，3.83 mL)，攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物216a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.49-5.54 (q, 1H), 2.25 (br, 2H), 2.31 (br, 5H), 1.81-1.87 (br, 2H), 1.26 (br, 2H), 0.71 (br, 5 H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 523.0。

向**化合物217**(110 mg，0.21 mmol)於MeOH(10 mL)中之溶液中添加NaOH(0.05 N，4.2 mL)，攪拌一小時，隨後將反應混合物凍乾，得到**化合物217a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d,

J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.49-5.54 (q, 1H), 2.44 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.85 (br, 2H), 1.25 (br, 5H), 0.71 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 523.0。

化合物218及219之合成

合成路線(流程CLXXXIX)



以**化合物216**、**216a**、**217**及**217a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物218**、**218a**、**219**及**219a**。

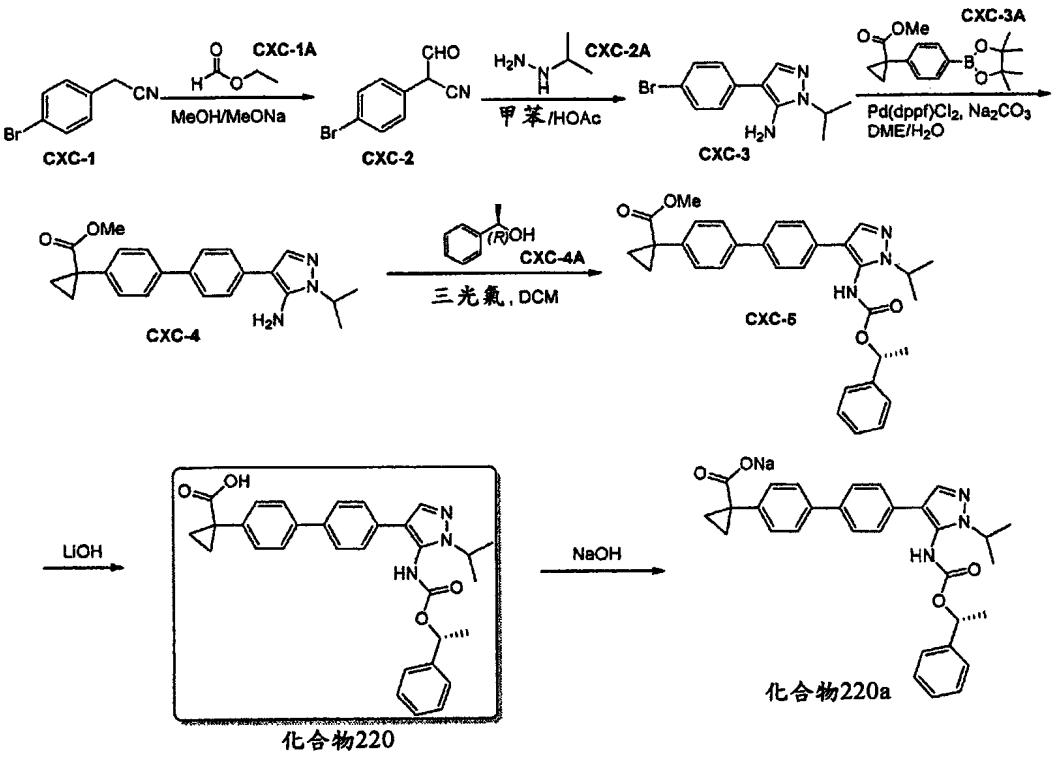
化合物218a：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.73 (d,

J=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.66-5.71 (q, 1H), 2.31 (br, 5H), 1.95-1.97m, 2H), 1.54-1.64 (m, 4H), 1.25 (br, 5H), 0.71 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 537.0。

化合物219a：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.73 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.66-5.71 (q, 1H), 2.31 (br, 5H), 1.92-1.97 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 4H), 1.25 (br, 5H), 0.71 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 537.0。

化合物220之合成

合成路線(流程CXC)



在室溫下向化合物**CXC-1**(5.88 g，30.0 mmol)及化合物**CXC-1A**(2.59 g，35.0 mmol)於40 mL EtOH(40 mL)中之混

合物中添加EtONa(4.08 g，60 mmol)。溶液在氮氣下加熱至回流持續2小時。濃縮後，添加AcOH及水以調節pH值約為2且用EtOAc(50 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化，得到化合物**CXC-2**(6.89 g，產率98%)。

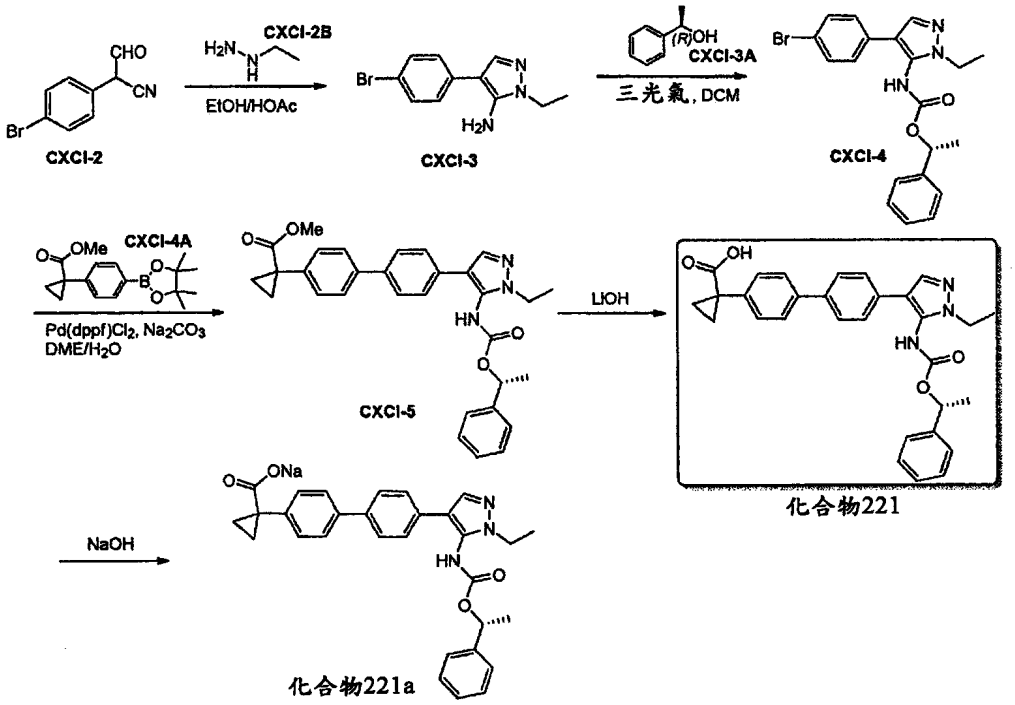
在室溫下向經攪拌之化合物**CXC-2**(2.01 g，9 mmol)及化合物**CXC-2A**(0.734 g，9 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加HOAc(5 mL)。溶液在氮氣下加熱至回流隔夜。濃縮溶液，隨後添加水(20 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由製備型TLC(PE:EA=2:1)純化，得到化合物**CXC-3**(840 mg，產率33.4%)。

以**化合物170**之合成中所述之程序類似地製備**化合物220**(15 mg，產率12.8%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 510.2。

以**化合物170a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物220a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.19 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47-7.57 (m, 6H), 7.39-7.37 (m, 7H),, 5.76-5.81 (q, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 1.49 (br, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.28 (br, 2H), 0.77 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 510.2。

化合物221之合成

合成路線(流程CXCI)



在室溫下向經攪拌之化合物**CXCI-2**(2.69 g，12 mmol)及化合物**CXCI-2B**(1.8 g，12 mmol)於EtOH(25 mL)中之溶液中添加HOAc(20 mL)。溶液在氮氣下加熱至回流持續4小時。濃縮溶液且調節pH值至9。隨後添加水(20 mL)且用EtOAc(20 mL×3)萃取。萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗產物，藉由管柱層析(PE:EA=2:1)純化，得到化合物**CXCI-3**(651 mg，產率21.2%)。

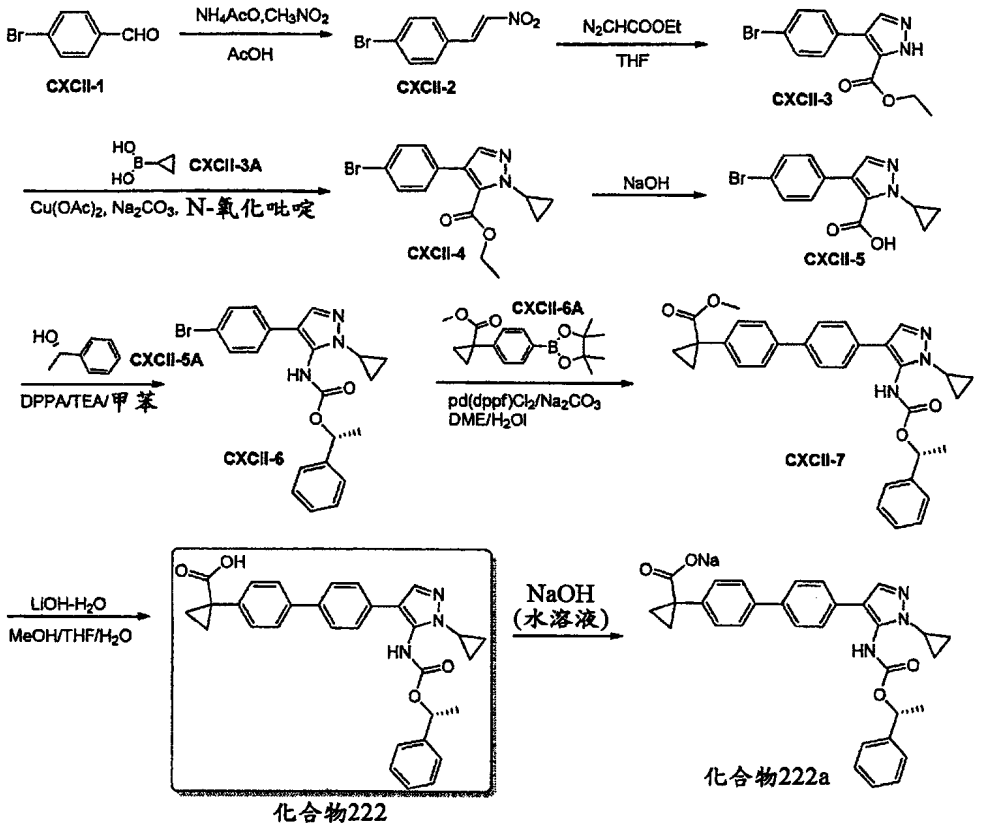
以**化合物220**之合成中所述之程序類似地製備**化合物221**(80 mg，產率96.6%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 496.3。

以**化合物220a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物221a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.60 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32-7.57 (m, 13H), 5.76 (q, 1H), 3.94-3.96 (m,

2H), 1.55 (br, 2H), 1.22-1.30 (m, 6H), 0.727 (br, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 496.3。

化合物222之合成

合成路線(流程CXCII)



將化合物**CXCII-1**(10 g，54.34 mmol)添加至CH_2NO_2(53.34 ml)於HOAc(53.34 mL)中之溶液中，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加NH_4OAc(418 mg，5.434 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCII-2**(7.5 g，產率60.78%)。

向經攪拌之化合物**CXCII-2**(6.5 g，28.63 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中添加化合物**CXCII-2A**(16.32 g，614.3 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCII-3**(3 g，產率32.97%)。

化合物**CXCII-3**(600 mg，2 mmol)、化合物**CXCII-3A**(342 mg，4 mmol)、$Cu(OAc)_2$(304 mg，2 mmol)、Na_2CO_3(414 mg，4 mmol)、N-氧化吡啶(190 mg，2 mmol)於DCE(30 ml)中之混合物加熱至回流持續2次隔夜。濃縮溶液，隨後添加H_2O(20 mL)，且用EtOAc(20 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=4:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCII-4**(0.2 g，產率32%)。

向化合物**CXCII-4**(180 mg，0.53 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)、H_2O(3 mL)中之溶液中添加NaOH(63.6 mg，1.6 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後濃縮，添加水(10 mL)及HCl(2 N)至pH=2，且用EtOAc(10 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮，得到化合物**CXCII-5**(130 mg，產率79%)。

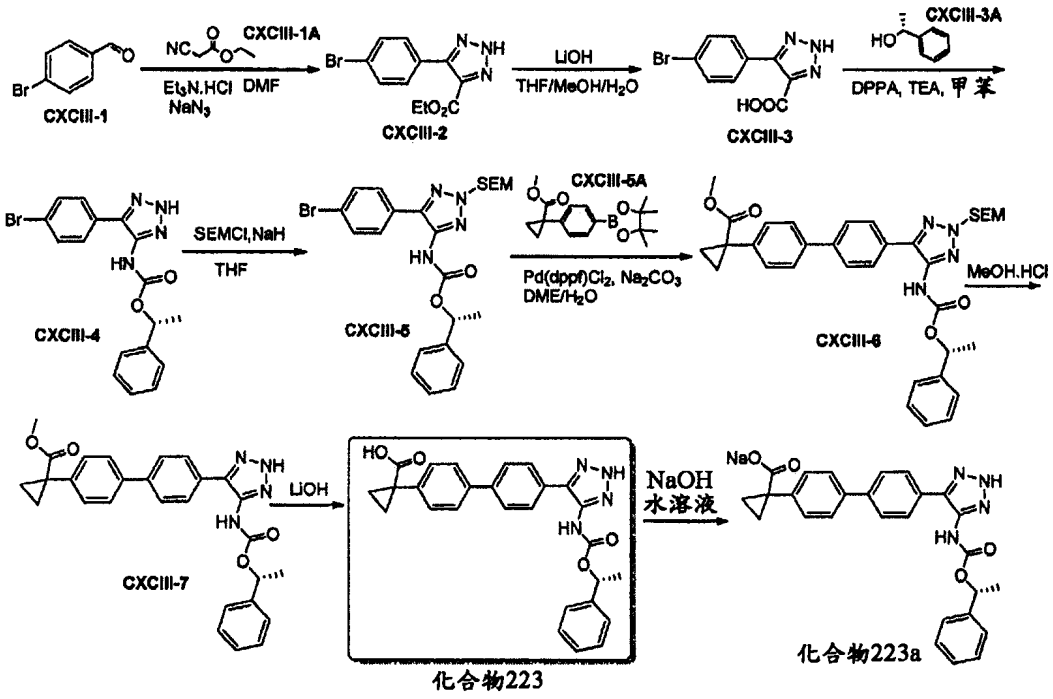
以**化合物220**之合成中所述之程序類似地製備**化合物222**(45.4 mg，產率47.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 508.1。

以**化合物220a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

222a。^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.71 (s, 1H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.28-7.39 (m,7H), 5.77-5.82 (q, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 1.507 (br, 3H), 1.30 (br, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H), 0.90-0.92 (m, 2H), 0.79-0.79 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 508.1。

化合物223之合成

合成路線(流程CXCIII)



將$Et_3N{\cdot}HCl$(18.6 g，136 mmol)、NaN_3(10.7 g，163.2 mmol)及化合物**CXCIII-1A**(5.28 g，54.4 mmol)添加至化合物**CXCIII-1**(10 g，54.4 mmol)於DMF(60 mL)中之溶液中。反應混合物在氮氣保護下在70℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中且用EtOAc(100 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。用乙醚洗滌殘餘物，得到化合物**CXCIII-2**(6 g，產率37.5%)。

向經攪拌之化合物**CXCIII-2**(4.2 g，14.2 mmol)於MeOH/THF/H_2O(v/v/v=1/2/1，16 mL)中之溶液中添加LiOH(3 g，71 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液，水層以1 N HCl調節至pH 2，且用EtOAc(30 mL×3)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮，得到化合物**CXCIII-3**(3.5 mg，產率92%)。

向化合物**CXCIII-3**(1 g，3.74 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加TEA(757 mg，7.48 mmol)、DPPA(1.3 g，4.49 mmol)及化合物**CXCIII-3A**(544 mg，4.49 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，混合物以EtOAc萃取，以水洗滌，且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCIII-4**(700 mg，產率50%)。

在0℃下向經攪拌之化合物**CXCIII-4**(865 mg，2.24 mmol)於THF(12 mL)中之溶液中緩慢添加NaH(107.6 mg，4.48 mmol)，隨後逐滴添加SEMCl(445.3 mg，2.7 mmol)，混合物在氮氣保護下在室溫下攪拌3小時。反應完成後，將混合物傾倒入冰-水中且用EtOAC萃取，經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，隨後過濾且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCIII-5**(582 mg，產率50.6%)。

將Na_2CO_3(240 mg，2.26 mmol)及化合物**CXCIII-5A**(408 mg，1.35 mmol)添加至化合物**CXCIII-5**(582 mg，1.13 mmol)於DME/H_2O(12 ml，v/v=3/1)中之溶液中，用氮氣吹

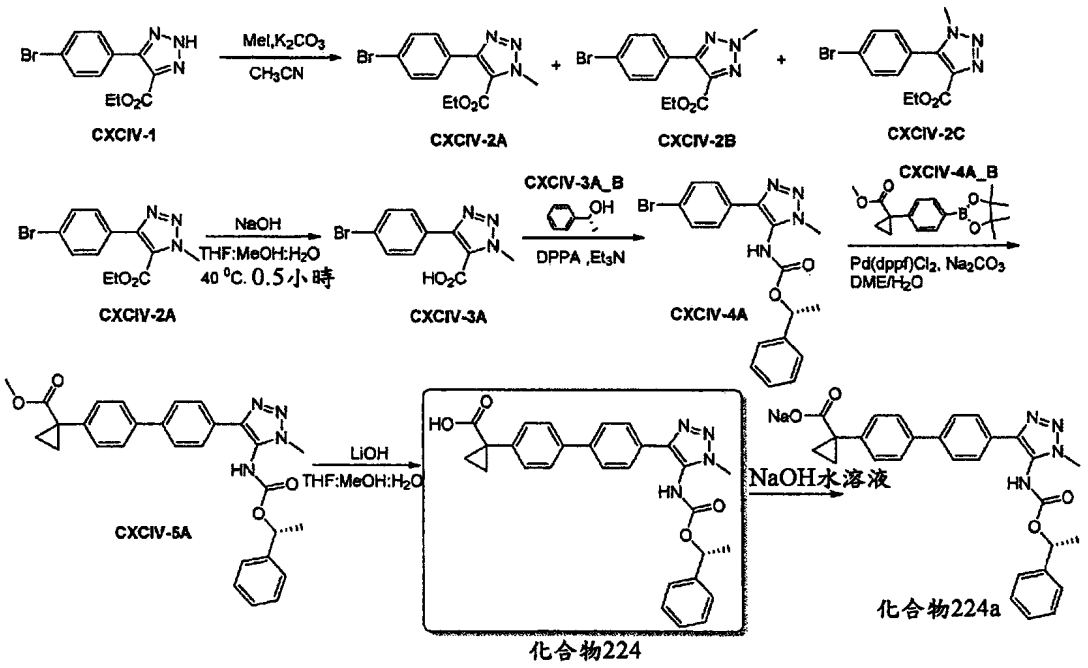
掃所得混合物，隨後添加$Pd(dppf)Cl_2$(41.2 mg，0.06 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 ml×3)萃取，經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，在真空中濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCIII-6**(570 mg，產率82.2%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 613.2。

以**化合物170**之合成中所述之程序類似地製備**化合物223**(45 mg，產率95.7%)。

化合物223a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.73-5.78 (q, 1H), 1.40-1.48 (m, 5H), 0.99-1.05 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 469.1。

化合物224之合成

合成路線(流程CXCIV)



將MeI(2.8 g，19.7 mmol)添加至化合物**CXCIV-1**(3 g，

10.2 mmol)及K_2CO_3(2.8 g，20.4 mmol)於CH_3CN(18 ml)中之溶液中。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加水(20 mL)且用CH_2Cl_2 (40 ml)萃取。有機層經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CXCIV-2A**(960 mg，產率30.9%)、化合物**CXCIV-2B** (240 mg，產率7.7%)及化合物**CXCIV-2C**(600 mg，產率19.3%)。經NOE及HMBC證實。

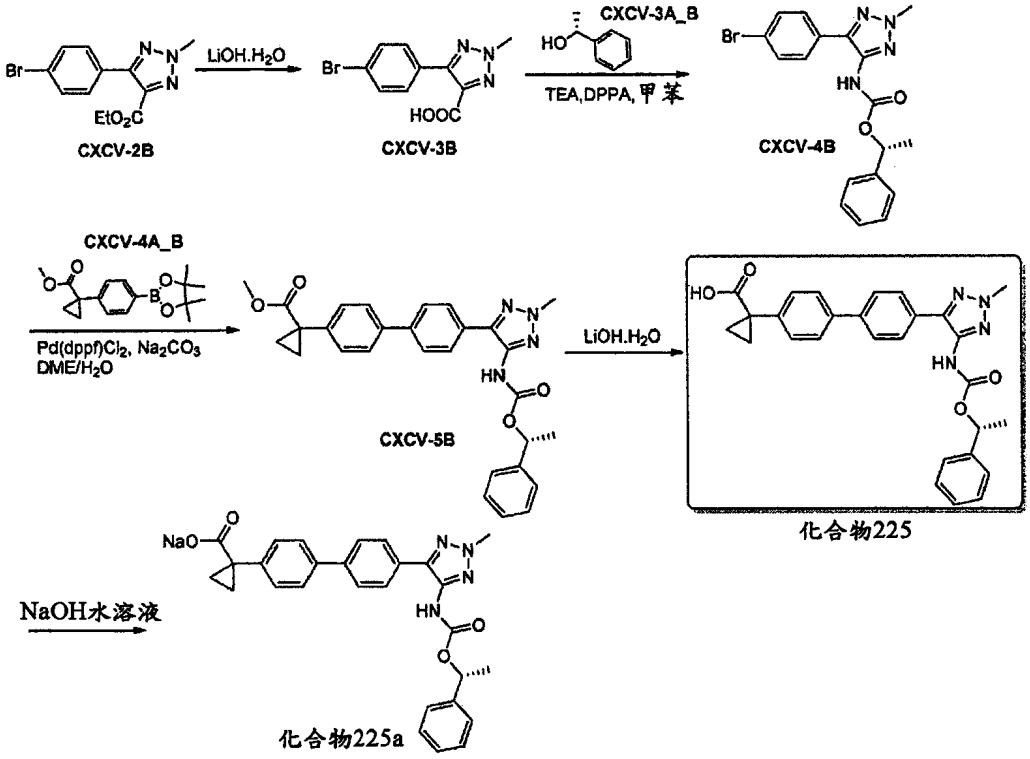
向化合物**CXCIV-2A**(653.2 mg，2.115 mmol)於MeOH(3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加NaOH(169 mg，4.229 mmol)且混合物在40℃下加熱30分鐘。冷卻至室溫後，用1 M HCl水溶液酸化混合物，且用CH_2Cl_2萃取產物。有機相以無水硫酸鈉乾燥，過濾且於旋轉蒸發器上濃縮。粗產物**CXCIV-3A**(570 mg，產率：54.54%)不經進一步純化即用於下一步驟中。

以**化合物170**之合成中所述之程序類似地製備**化合物224** (272.8 mg，產率：36.42%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 483.2。

以**化合物170a**之合成中所述之程序類似地製備**化合物224a**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.29-7.41 (m, 7H), 5.78-5.83 (q, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.34 (br, 2H), 0.86 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 483.2。

化合物225之合成

合成路線(流程CXCV)

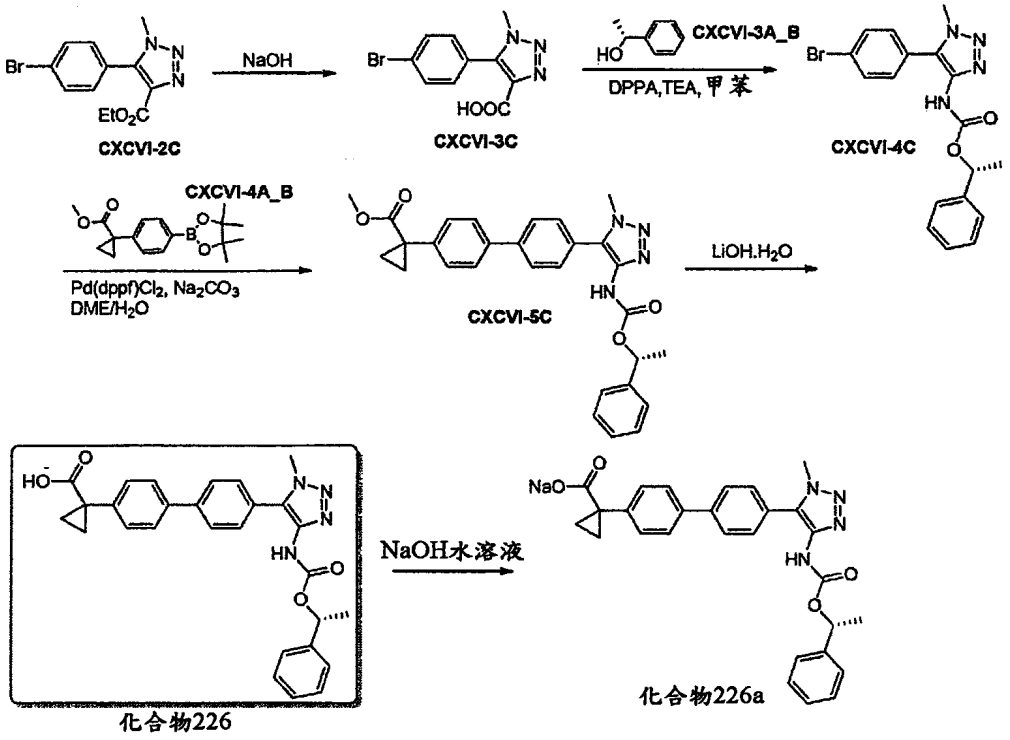


以**化合物224**之合成中所述之程序類似地製備**化合物225**(210 mg，產率63%)。

化合物225a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.28 (br,1H), 7.74 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 2H),7.28-7.40 (m, 5H), 5.72-5.79 (q, 1H), 4.14 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.28-1.31 (m, 2H), 0.78-0.81 (m, 2H)。**MS (ESI) *m/z* (M+H)$^+$** 483.1。

化合物226之合成

合成路線(流程CXCVI)

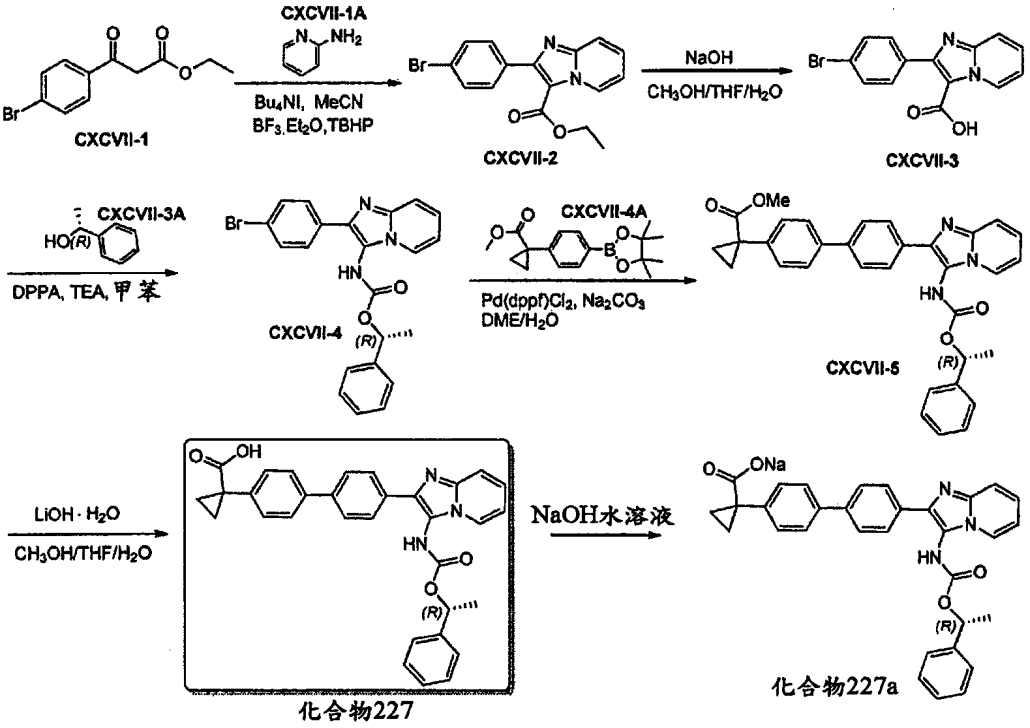


以**化合物224**之合成中所述之程序類似地製備**化合物226**(35 mg，產率36%)。

化合物226a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.03 (br, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51-7.55 (m, 4H), 7.41 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 5.67-5.73 (q, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.427.74 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.26-1.28 (m, 2H), 0.72-0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 483.1。

化合物227之合成

合成路線(流程CXCVII)



化合物**CXCVII-1**(5 g，18.4 mmol)、化合物**CXCVII-1A**(1.15 g，12.2 mmol)、Bu_4NI (0.45 g，1.22 mmol)、$BF_3 \cdot Et_2O$(378 μL)及TBHP (2.20 g，24.4 mmol)於MeCN(50 mL)中之混合物在80℃下在氮氣下攪拌隔夜。將混合物傾倒入飽和Na_2SO_3溶液中，用EtOAc萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌且用無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCVII-2**(1.41 g，產率33.6%)。

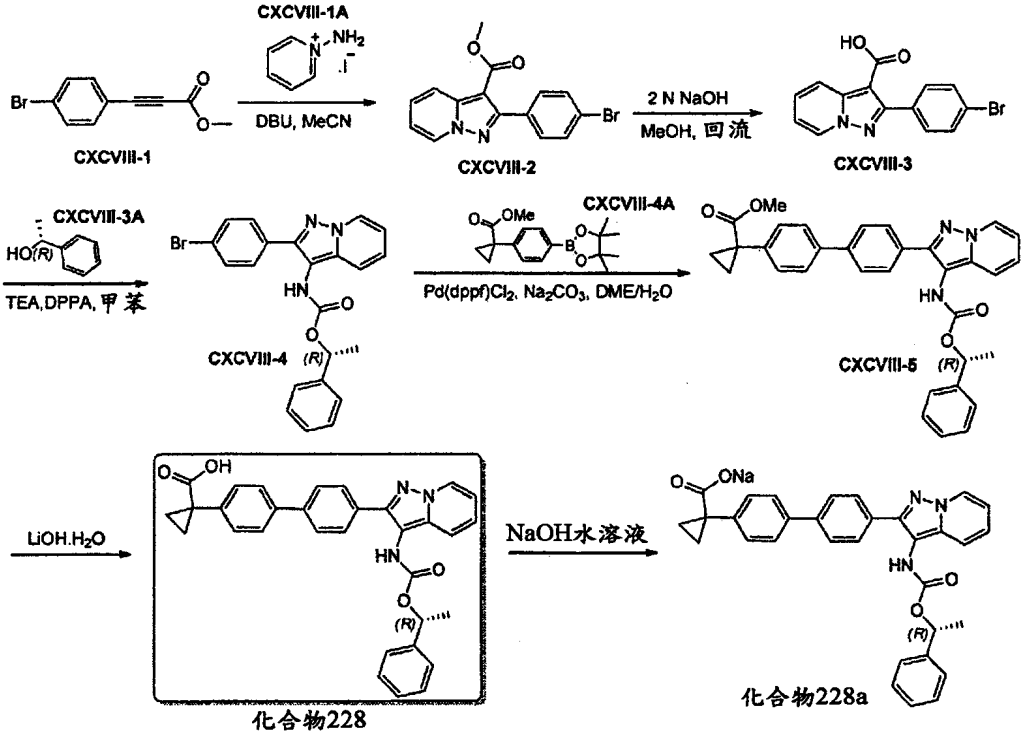
向化合物**CXCVII-2**(860 mg，2.5 mmol)於CH_3OH (3 mL)、THF(3 mL)及H_2O(3 mL)中之溶液中添加NaOH(200 mg，5 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。隨後添加1 N HCl直至pH=4。收集沈澱物固體，得到化合物**CXCVII-3**(700 mg，產率88.6%)。

以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物227**(380 mg，產率73.3%)。

化合物227a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.97-8.03 (m, 3H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.49-7.66 (m, 3H), 7.24-7.39 (m, 8H), 7.89-7.92 (t, 1H), 5.81-5.86 (q, 1H), 1.53 (d, *J*=6.4 Hz 3H), 1.24-1.26 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 518.1。

化合物228之合成

合成路線(流程CXCVIII)



在0℃下向化合物**CXCVIII-1**(500 mg，2.09 mmol)及碘化1-胺基吡錠(464 mg，2.09 mmol)於乙腈(6 mL)中之溶液中逐滴添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯於乙腈(2 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以水稀釋，用乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。用第三丁基甲醚洗滌殘餘

物，得到化合物**CXCVIII-2**(690 mg，100%產率)。

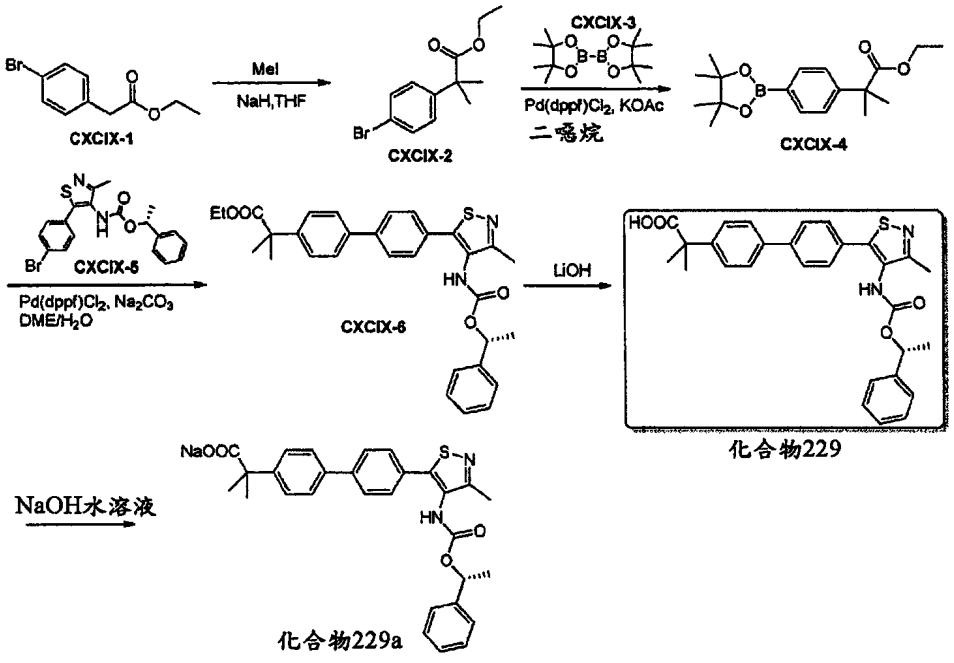
向化合物**CXCVIII-2**(690 mg，2.08 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加2 N NaOH水溶液(5 mL)。將混合物加熱至回流持續3小時。冷卻後，混合物以水(10 mL)稀釋，用2 N HCl酸化至pH=3，隨後用乙酸乙酯/THF(3×35 mL)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮，得到化合物**CXCVIII-3**(630 mg，95%產率)。

以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物228**(400 mg，產率94.3%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 518.1。

化合物228a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.62 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 6H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 5.77 (br, 1H), 1.52 (br, 3H), 1.25 (br, 2H), 0.75 (br, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 518.1。

化合物229之合成

合成路線(流程CXCIX)



向化合物**CXCIX-1**(5 g，20.7 mmol)於THF(100 mL)中之溶液中逐份添加NaH(2.48 g，62.1 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時且添加MeI(8.82 g，62.1 mmol)。將反應混合物加熱至回流持續18小時。反應混合物以水淬滅(150 mL)，用3 N鹽酸鹽溶液中和至pH=5.0。用EtOAc(50 mL×3)萃取混合物。經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE)純化殘餘物，得到化合物**CXCIX-2**(2.0 g，產率35.8%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 272.0。

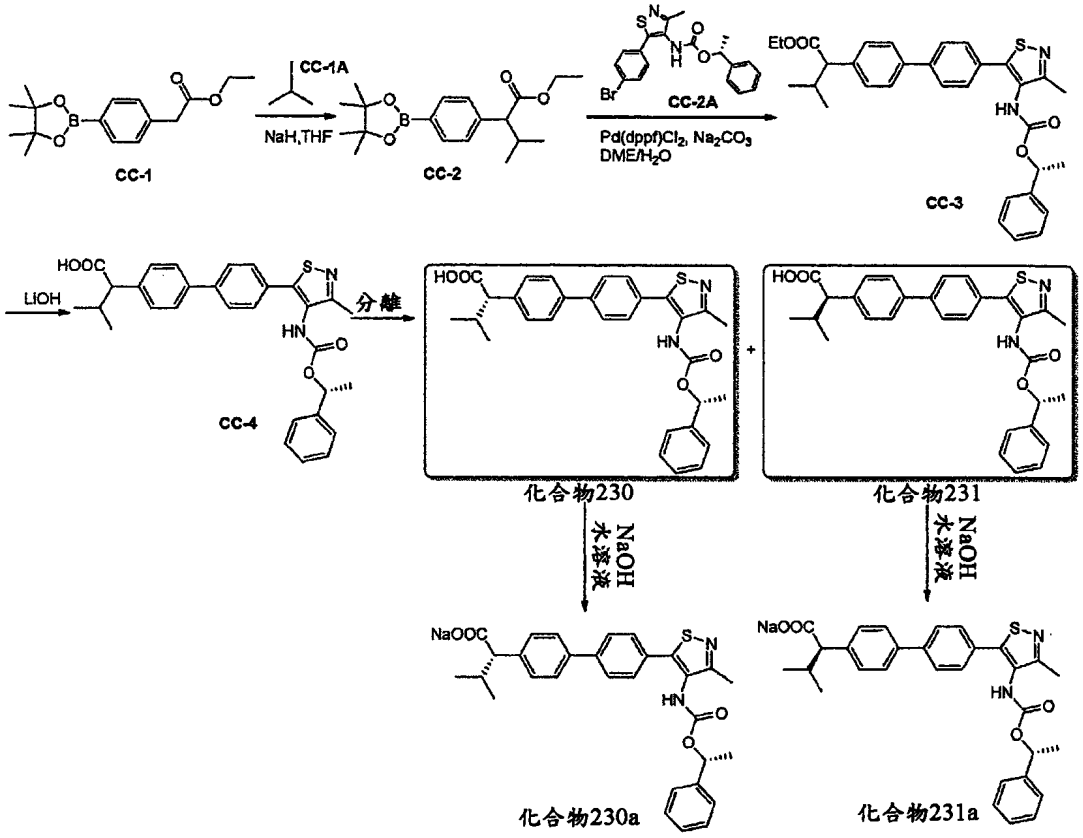
化合物**CXCIX-2**(2 g，7.41 mmol)、化合物**CXCIX-3**(2.82 g，11.1 mmol)、KOAc(1.45 g，14.8 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(270 mg，0.37 mmol)於120 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至回流4小時。濃縮混合物，使殘餘物分配於H_2O與DCM之間，用DCM萃取水相，且經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由矽膠層析(PE:EA=100:1)純化殘餘物，得到化合物**CXCIX-4**(1.2 g，產率50.9%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 319.2。

以**化合物20**之合成中所述之程序類似地製備**化合物229**(55 mg，產率43.5%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 501.0。

化合物229a。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.89 (br, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53 (br, 4H), 7.28~7.34 (m, 5H), 5.74-5.76 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (br, 3H), 1.44 (s, 6 H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 501.0。

化合物230及231之合成

合成路線(流程CC)



向經攪拌之化合物**CC-1**(3 g，10.3 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加NaH(0.45 g，11 mmol)，隨後在室溫下逐滴添加含化合物**CC-1A**(2.1 g，12.4 mmol)之THF(10 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，隨後傾倒於水中，且用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**CC-2**(350 mg，產率10%)。

以**化合物229**之合成中所述之程序類似地製備呈外消旋混合物形式之化合物**CC-4**(100 mg，產率42%)。藉由SFC

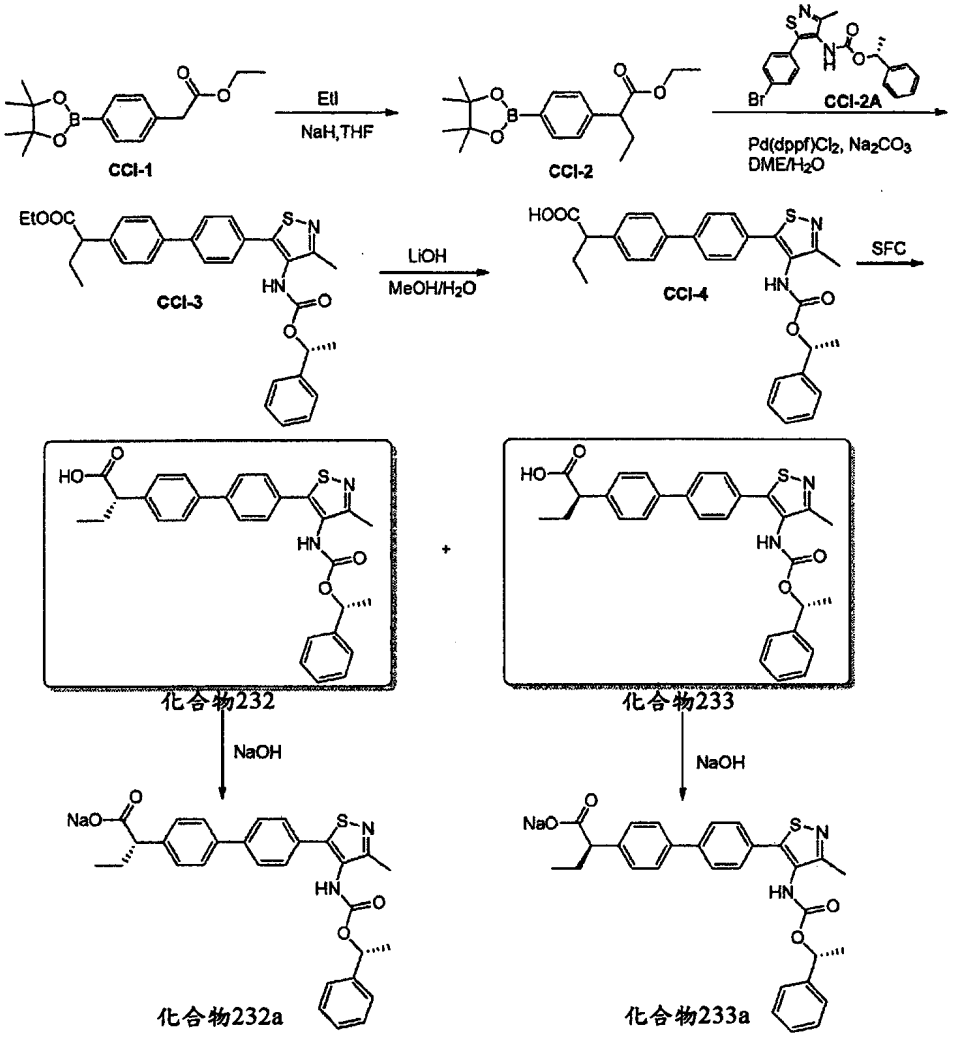
分離此化合物，得到兩種立體異構體**化合物230及231**。

化合物230a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.97 (br, 1H), 7.68 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 5H), 5.72-5.77 (q, 1H), 2.85 (d, *J*=10 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.47 (br, 3H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.65 (d, *J*=6.4 Hz, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 515.1。

化合物231a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (br, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.27-7.33 (m, 5H), 5.72-5.77 (q, 1H), 2.85 (d, *J*=10 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 1.47 (br, 3H), 1.02 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 0.65 (d, *J*=6.4 Hz, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 515.1。

化合物232及233之合成

合成路線(流程CCI)



向經攪拌之化合物**CCI-1**(3 g，10.3 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加NaH(0.45 g，11 mmol)，隨後逐滴添加含EtI(1.9 g，12.4 mmol)之THF(10 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後傾倒於水中，且用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物。合併有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=50:1)純化殘餘物，得到化合物**CCI-2**(410 mg，產率12.5%)。

以**化合物229**之合成中所述之程序類似地製備呈外消旋

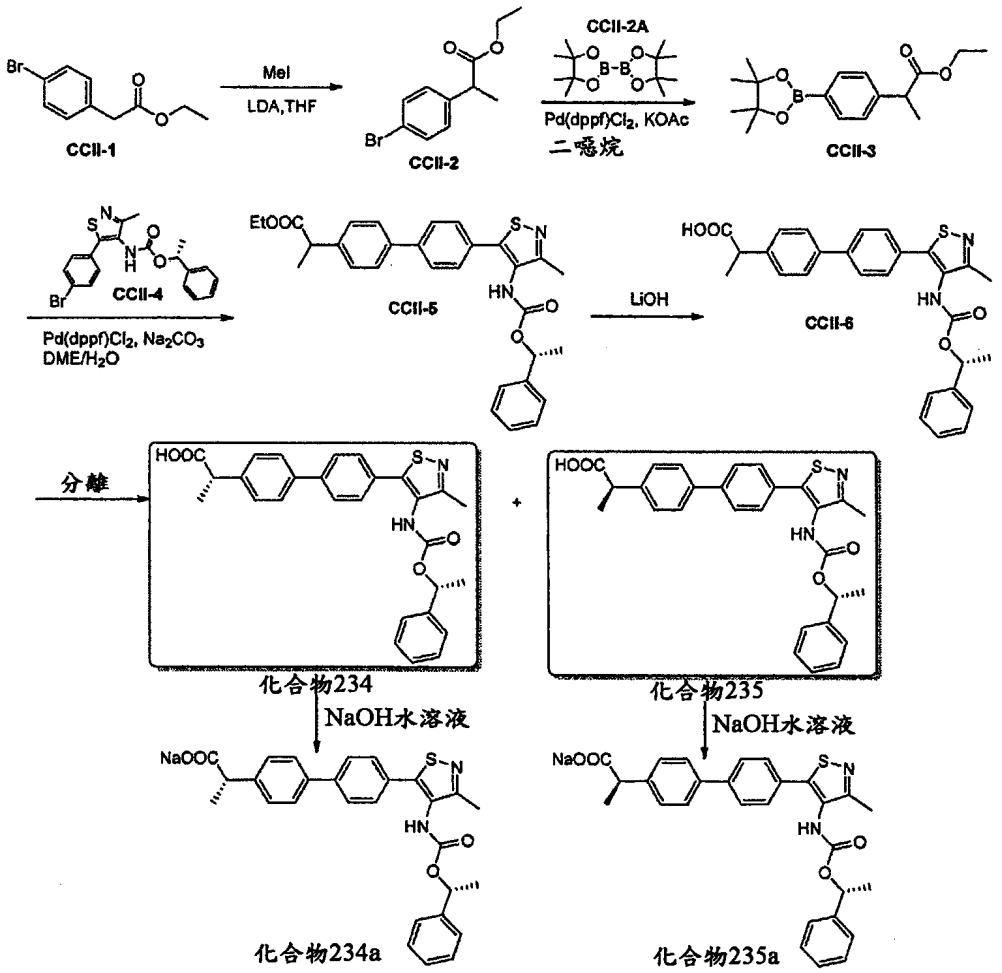
混合物形式之化合物**CCI-4**(130 mg，產率91.5%)。藉由SFC分離此化合物，得到兩種立體異構體**化合物232**及**233**。

化合物232a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 5.77 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.48 (br, 3H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 501.0。

化合物233a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 5.78 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.59-1.66 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 501.0。

化合物234及235之合成

合成路線(流程CCII)



在-78℃下向二異丙胺(2.3 g，22.7 mmol)於無水THF(30 mL)中之溶液中逐滴添加n-BuLi(9.1 mL，2.5 N)。添加完成後，反應混合物在-78℃下攪拌1小時，且隨後添加含化合物**CCII-1**(5 g，20.7 mmol)之THF(20 mL)。反應混合物在-78℃下攪拌1小時且逐滴添加MeI(11.7 g，82.8 mmol)。LC-MS監測反應。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(60 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=80:1)純化殘餘物，得到化

合物**CCII-2**(2 g，產率37.8%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 258.0。

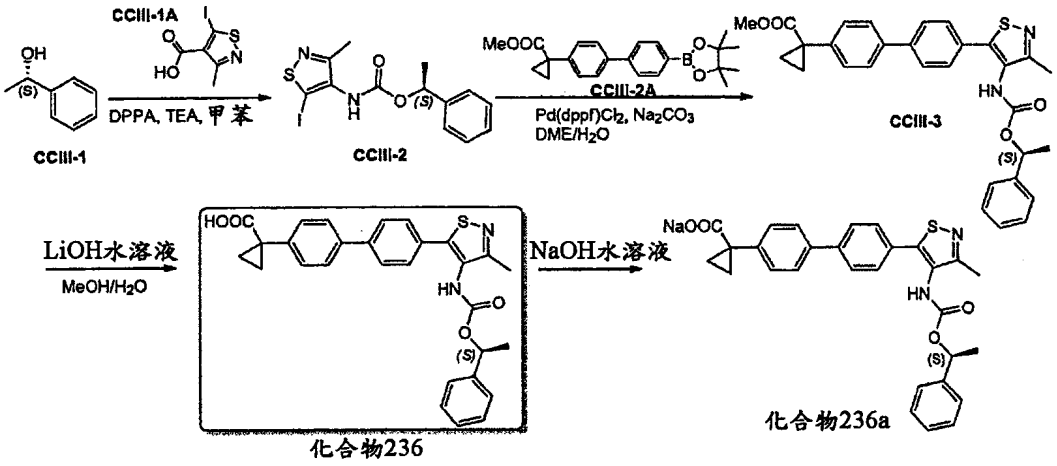
以**化合物20**之合成中所述之程序類似地製備呈外消旋混合物形式之化合物**CCII-6**(300 mg，產率91%)。藉由SFC分離此化合物，得到兩種立體異構體**化合物234**及**235**。

化合物234a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 5.72-5.77 (q, 1H), 3.37-3.42 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (br, 3H), 1.34 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 487.1。

化合物235a。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.28-7.33 (m, 5H), 5.72-5.77 (q, 1H), 3.37-3.41 (q, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.48 (br, 3H), 1.34 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 487.1。

化合物236之合成

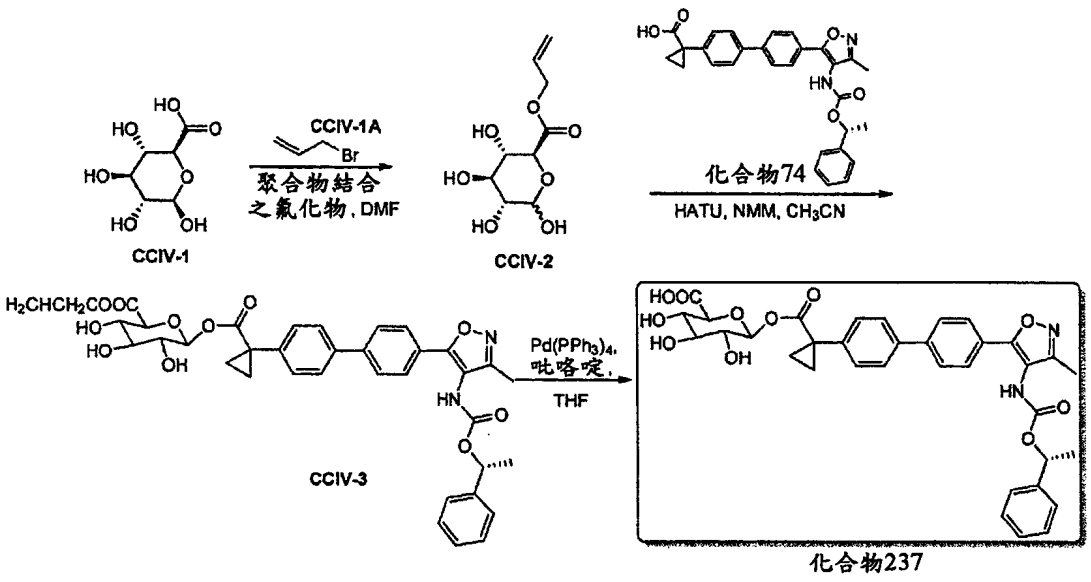
合成路線(流程CCIII)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物236**。**化合物236a**：^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.28-7.39 (m, 5H), 5.72-5.77 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (d, *J*=6.4 Hz 3H), 1.24-1.26 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)$^+$** 499.1。

化合物237之合成

合成路線(流程CCIV)



將商業批次的聚合物結合之氟化物(Sigma-Aldrich)於無水DMF中在20℃下攪拌2小時，過濾，用乙醚洗滌且風乾。在N_2下將此產物(3 g，9.0 mmol)在無水DMF(15 mL)中與化合物**CCIV-1**(1.16 g，6.0 mmol)一起攪拌3小時，隨後添加化合物**CCIV-1A**(0.57 mL，6.6 mmol)且混合物在40℃下攪拌20小時。過濾反應混合物且用DMF(10 mL×3)洗滌樹脂，隨後將經合併之濾液蒸發至乾燥，得到粗產物，藉由層析(CH_2Cl_2:MeOH=100:6)純化，得到化合物**CCIV-2**(0.77 g，產率55%)。

化合物**CCIV-2**(500 mg，1.04 mmol)、**化合物74**(243 mg，1.04 mmol)及HATU (395 mg，1.04 mmol)與N-甲基嗎啉(229 μL，2.08 mmol)一起在氮氣下在20℃下攪拌於無水乙腈中。隨後將反應物加熱至70℃持續24小時。濃縮此混合物且藉由層析(CH_2Cl_2:MeOH=100:6)純化，得到化合物**CCIV-3**(200 mg，產率27.5%)。

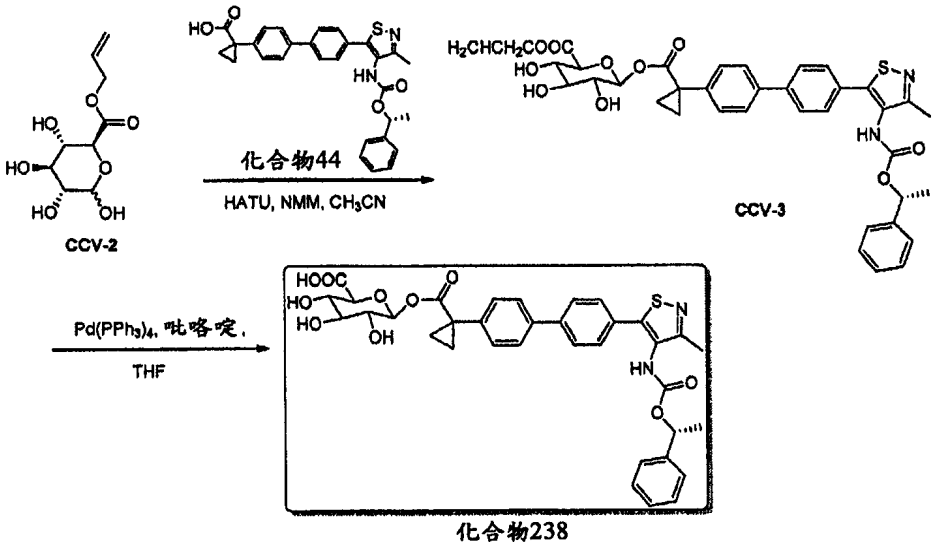
製備化合物237

將$Pd(PPh_3)_4$(16.5 mg，0.014 mmol)及吡咯啶(10.2 mg，0.14 mmol)添加至化合物**CCIV-3**(100 mg，0.14 mmol)中，同時在0℃下在THF(0.5 mL)中攪拌0.75小時。蒸發溶劑得到黃色膠狀物，藉由HPLC純化，得到**化合物237**(30 mg，產率31.9%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.48 (m, 5H), 5.90 (q, 1H), 5.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 3.54

(d, J=9.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.64 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.35 (s, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 659.1。

化合物238之合成

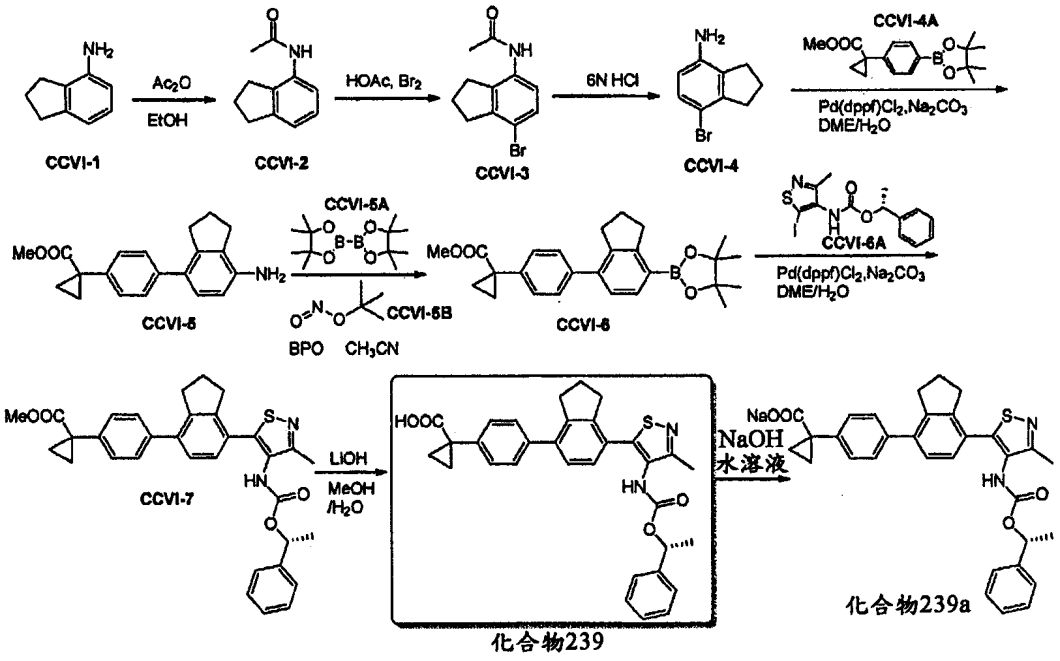
合成路線(流程CCV)



以**化合物237**之合成中所述之程序類似地製備**化合物238**。^{1}**H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.51-7.68 (m, 8H), 7.31-7.42 (m, 5H), 5.80 (q, 1H), 5.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.36 (s, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 675.0。

化合物239之合成

合成路線(流程CCVI)



在室溫下將Ac_2O(2 mL)逐滴添加至化合物**CCVI-1**(5 g，37 mmol)於60 mL EtOH中之混合物中，反應混合物在室溫下攪拌10小時。TLC(PE:EA=5:1)顯示起始物質完全消耗。在減壓下濃縮混合物，用EtOAc洗滌，得到呈白色固體狀之化合物**CCVI-2**(5.3 g，產率80%)。

在室溫下將含Br_2(1.8 g，11.4 mmol)之10 mL HOAc添加至化合物**2**(2.0 g，11.4 mmol)於HOAc/DCM(10 mL/5 mL)中之混合物中，反應混合物在室溫下攪拌隔夜。TLC(PE:EA=2:1)顯示起始物質完全消耗。在減壓下濃縮混合物，用EtOAc(50 mL)萃取且用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥且濃縮，得到呈白色固體狀之化合物**CCVI-3**(2.5 g，產率86.5%)。

化合物**CCVI-3**(1.0 g，3.95 mmol)於6 N HCl(50 mL)中

之混合物在回流下攪拌14小時。冷卻至室溫後，添加Na_2CO_3以調節至pH=7-8，且用EtOAc(50 mL)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮，得到化合物**CCVI-4**(0.68 g，產率82%)。

將Na_2CO_3(1.05 g，9.9 mmol)及化合物**CCVI-4A**(1.096 g，3.63 mmol)添加至化合物**CCVI-4**(700 mg，3.3 mmol)於DME:H_2O=3:1(15 mL)中之溶液中，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(241 mg，0.33 mmol)。反應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CCVI-5**(800 mg，產率79%)。

向經攪拌之化合物**CCVI-5**(850.0 mg，2.6 mmol)、化合物**CCVI-5A**(792 mg，3.12 mmol)、化合物**CCVI-5B**(409 mg，3.9 mmol)於CH_3CN(10 mL)中之溶液中添加BPO(85 mg)。隨後反應混合物在室溫下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，用飽和$Na_2S_2SO_3$洗滌，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CCVI-6**(380 mg，產率35%)。

將Na_2CO_3(608 mg，5.7 mmol)及化合物**CCVI-6A**(816 mg，2.1 mmol)添加至化合物**CCVI-6**(800 mg，1.9 mmol)於DME/H_2O(10 mL，v/v=3/1)中之溶液中，用氮氣吹掃所得混合物，隨後添加Pd(dppf)Cl_2(140 mg，0.19 mmol)。反

應混合物在氮氣保護下在80℃下攪拌隔夜。反應完成後，將混合物傾倒入水中，用EtOAc(30 mL×3)萃取，經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由層析(PE:EA=15:1)純化殘餘物，得到化合物**CCVI-7**(800 mg，產率75%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 553.6。

製備化合物239

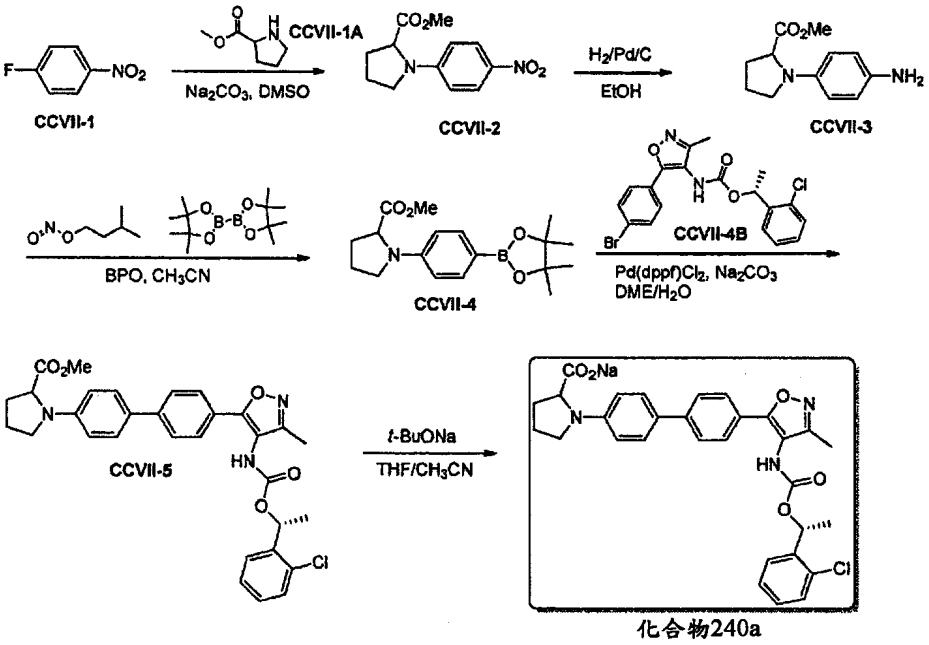
向經攪拌之化合物**CCVI-7**(300 mg，0.543 mmol)於$MeOH/H_2O$(12 mL，v/v=5/1)中之溶液中添加LiOH(114 mg，1.63 mmol)。在添加後，溶液在室溫下攪拌隔夜。在真空中濃縮溶液，水層以1 N HCl調節至pH 2，且用EtOAc(10 mL×3)萃取。分離有機層，乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物239**(138 mg，產率47%)。

製備化合物239a

向經攪拌之**化合物239**(138 mg，0.257 mmol)於MeOH(3 mL)中之溶液中添加0.05 N NaOH(5.1 mL)。在添加後，溶液在0℃下攪拌半小時。將溶液冷凍乾燥，得到**化合物239a**。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.80 (br, 1H), 7.28-7.39 (m, 9H), 7.20-7.21 (m, 2H), 5.70-5.75 (q , 1H), 2.98 (t, *J*=6.4 Hz 2H), 2.85 (t, *J*=6.4 Hz 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.45 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.24-1.25 (m, 2H), 0.71-0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 539.0。

化合物240之合成

合成路線(流程CCVII)



向化合物**CCVII-1**(14.1 g，100 mmol)及化合物**CCVII-1A**(15.5 g，120 mmol)於100 mL DMSO中之溶液中添加Na_2CO_3 (31.8 g，300 mmol)。將混合物加熱至80℃且攪拌隔夜。冷卻後，將混合物傾倒入冰-水中。收集沈澱物且在真空中乾燥，得到化合物**CCVII-2**(15 g，產率60%)。

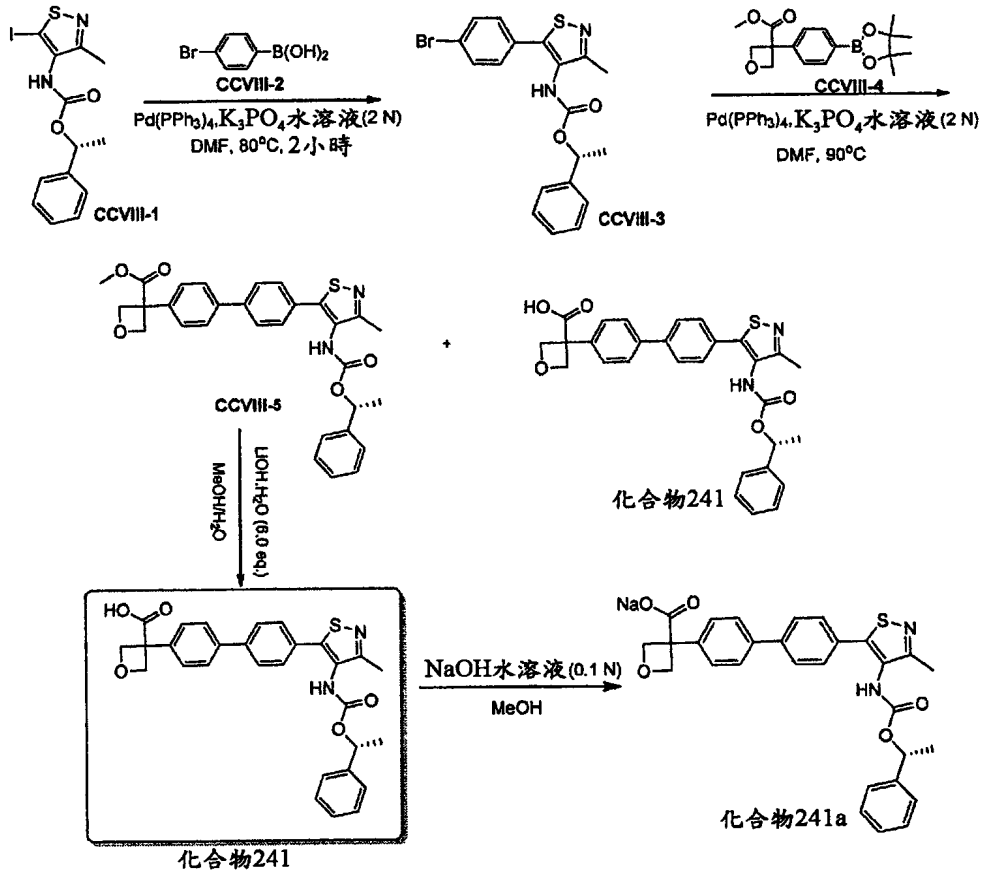
在N_2下向化合物**CCVII-2**(10 g，0.04 mol)於EtOH(500 mL)中之溶液中添加Pd/C(10%，1.0 g)。懸浮液在真空下脫氣且用H_2吹掃若干次。隨後反應混合物在H_2(45 psi)下在室溫下攪拌隔夜。過濾後，濃縮濾液，得到化合物**CCVII-3**(8.7 g，產率98.8%)，其直接用於下一步驟。

以**化合物132**之合成中所述之程序類似地製備**化合物240a**(49 mg，74%產率)。**^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.75 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=8.4

Hz, 2H), 7.29-7.39 (m, 3H), 6.64 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.16 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 6H), 2.00-2.01 (m, 1H), 1.62 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **(M+H)**$^+$ 546.2。

化合物241之合成

合成路線(流程CCVIII)



向燒瓶(10 mL)中裝入化合物**CCVIII-1**(194 mg，0.5 mmol)、化合物**CCVIII-2**(100 mg，0.5 mmol)、DMF(1 mL)，接著添加K_3PO_4水溶液(2 M，0.25 mL，0.5 mmol)。用氮氣吹掃燒瓶三次。且隨後向其中添加$Pd(PPh_3)_4$ (29 mg，0.025 mmol)且隨後再用氮氣吹掃混合物。混合物在80℃下攪拌2小時。TLC(PE:EA=3:1)監測反應。起始物質

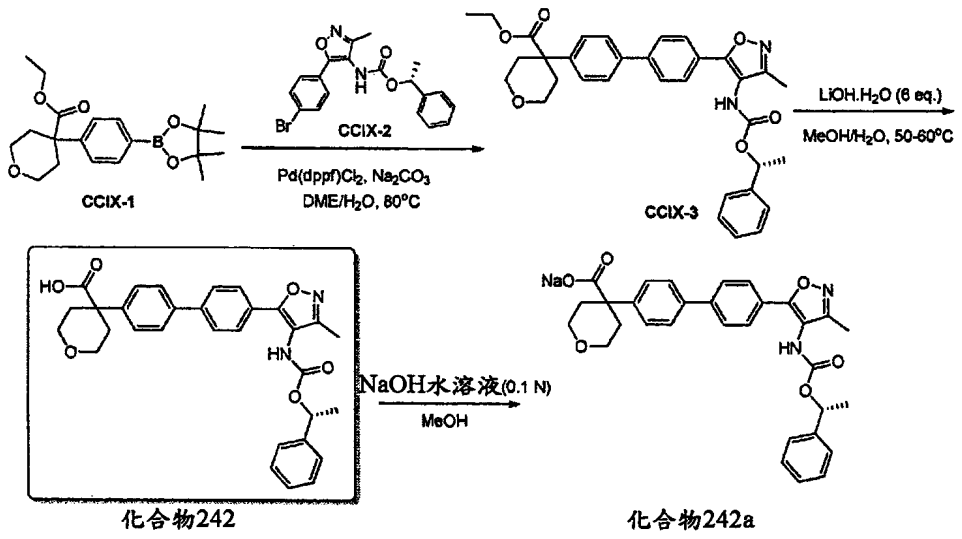
消耗完後，將混合物冷卻至室溫，用EtOAc(60 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=2:1)純化殘餘物，得到化合物**CCVIII-3**(170 mg，81%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 419.1。

以**化合物80**之合成中所述之程序類似地製備**化合物241**。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 300 MHz) δ 7.70-7.60 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.45-7.22 (m, 6H), 7.20-6.96 (m, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 5.25 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 5.02 (d, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=6.3 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 515.1。

化合物241a：**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.64 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.40-7.24 (m, 4H), 7.20-6.96 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.29 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 4.93 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.56 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 515.1。

化合物242之合成

合成路線(流程CCIX)



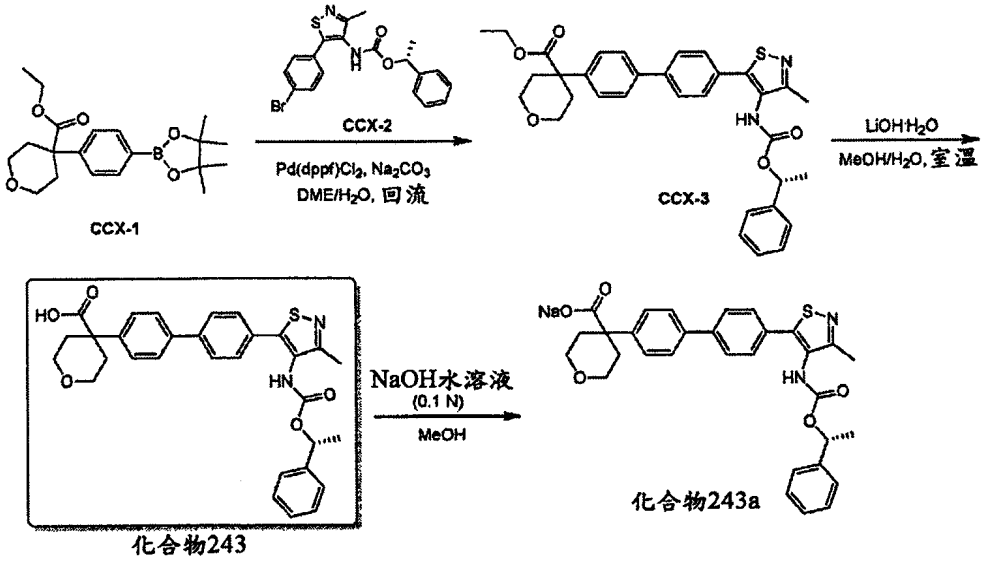
化合物**CCIX-1**之製備描述於**化合物79**(中間物**L-3**)之合成中。

以**化合物79**之合成中所述之程序類似地製備**化合物242**。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.74-7.75 (m, 4H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.47-7.30 (m, 4H), 7.18-7.06 (m, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.65 (t, *J*=10.4 Hz, 2H), 2.55 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.60 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 527.2。

化合物242a：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 7.82-7.71 (m, 4H), 7.57 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.36-7.03 (m, 2H), 5.78-5.71 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.61-1.52 (m, 5H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 527.3。

化合物243之合成

合成路線(流程CCX)

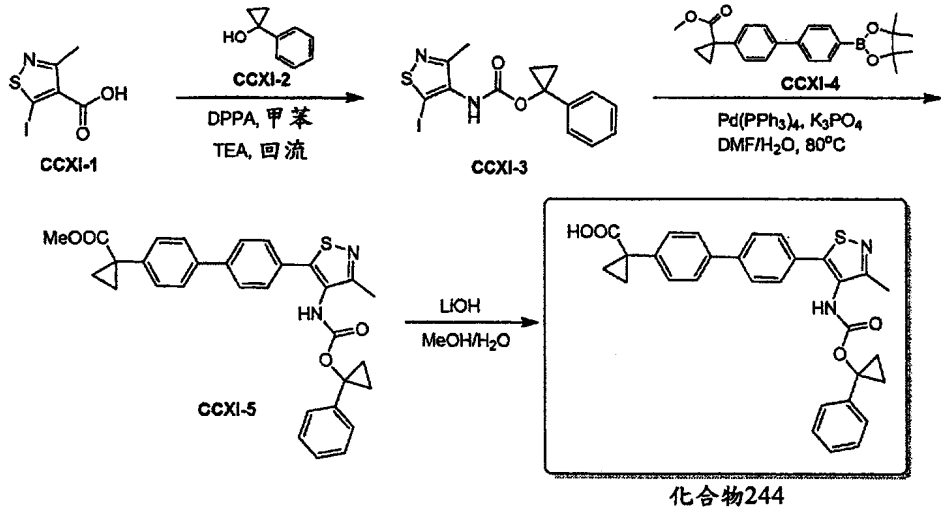


以**化合物79**之合成中所述之程序類似地製備**化合物243**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 7。75-7.71 (m, 4H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.22-6.99 (m, 1H), 5.74-5.69 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.47 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.4 Hz, 3H)。

化合物243a：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 7。69 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 4H), 7.21-6.98 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 247-2.42 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.0 Hz, 3H)。

化合物244之合成

合成路線(流程CCXI)



向化合物**CCXI-1**(0.54 g，2 mmol)及化合物**CCXI-2**

(0.323 g，2.4 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液中添加DPPA(0.58 g，2.1 mmol)及TEA(0.51 g，5 mmol)。反應混合物在N_2保護下在回流下攪拌隔夜。蒸發混合物且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=8:1~5:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXI-3**(0.42 g，產率52%)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 401.0。

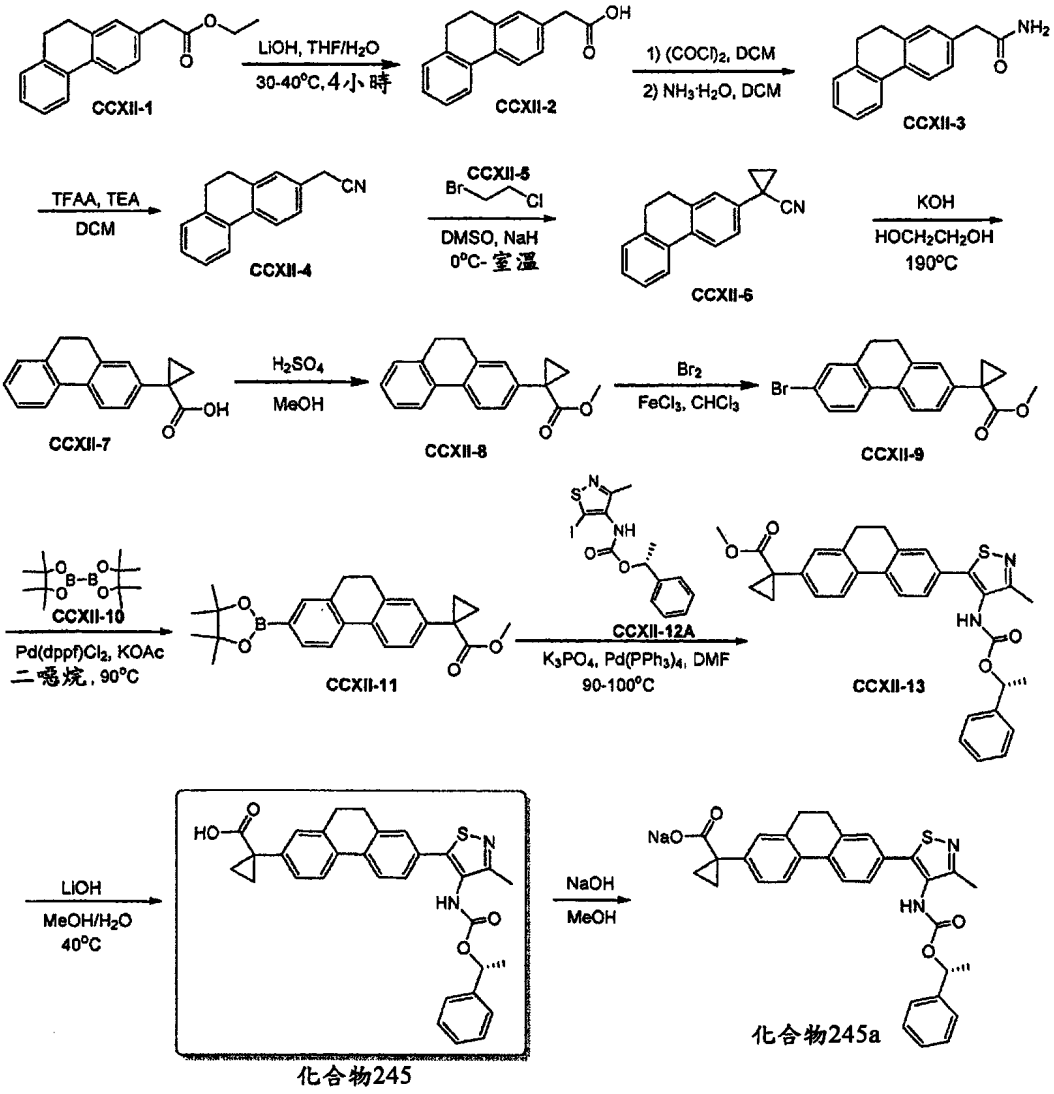
向化合物**CCXI-3**(0.4 g，1 mmol)、K_3PO_4(0.424 g，2 mmol)及化合物**CCXI-4**(0.45 g，1.2 mmol)於DMF(10 mL)及H_2O(1 mL)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(0.24 g，0.2 mmol)。用氮氣吹掃混合物5分鐘且在N_2保護下加熱至80℃持續2小時。冷卻至室溫後，混合物以水(20 mL)稀釋且用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE:EA=8:1~5:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXI-5**(0.3 g，57%產率)。

製備化合物244

向化合物**CCXI-5**(0.1 g，0.19 mmol)於甲醇(2 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(0.14 g，3.33 mmol)及水(0.5 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物以移除甲醇，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物244**(20 mg，產率20%)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.70 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 4H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 4H), 7.23-6.98 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)。

化合物245之合成

合成路線(流程CCXII)



化合物**CCXII-1**之製備描述於**化合物78(XLIX-5)**之合成中。

向化合物**CCXII-1**(6 g，22.6 mmol，1 *eq.*)之溶液中添加含$LiOH·H_2O$(4.8 g，112.8 mmol，5 eq.)之15 mL水。混合物在30-40℃下加熱4小時。TLC(PE:EA=5:1)分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發物。殘餘物以水稀釋，用HCl水溶液(1 N)調節至pH=3-4，用EtOAc(80 mL×3)萃取。

經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到淡黃色固體(5.3 g，產率99%)。

向化合物**CCXII-2**(5.7 g，23.9 mmol，1 *eq.*)於50 mL DCM中之溶液中添加3.4 mL乙二醯氯(添加一滴DMF)。攪拌混合物18小時。在減壓下移除所有揮發物。將殘餘物乾燥且直接使用(6.1 g，100%)。將固體溶解於30 mL DCM中且添加至NH_3H_2O於DCM中之溶液中。攪拌混合物18小時。LCMS分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發物。殘餘物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到白色固體(5 g，產率87%)。

向化合物**CCXII-3**(5 g，21.1 mmol，1 eq)於80 mL DCM中之溶液中添加TEA(9.6 g，94.8 mmol，4.5 eq.)及TFAA(12 g，42.2 mmol，2 eq)。混合物在室溫下攪拌5小時。TLC(PE:EA=5:1)分析顯示反應完成。在減壓下移除所有揮發物。殘餘物以水稀釋，用EtOAc(80 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到粗化合物**CCXII-4**(4.6 g，產率100%)。

在0℃下向化合物**CCXII-4**(6.6 g，30.1 mmol，1 eq)於50 mL DMSO中之溶液中添加NaH(60%，3.0 g，75.4 mmol，2.5 eq)。懸浮液在室溫下攪拌1小時。在0℃下將化合物**CCXII-5**添加至混合物中。使混合物升溫至室溫，且再攪拌18小時。TLC(PE:EA=10:1)分析顯示反應完成。混合物以水稀釋，用EtOAc(80 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，

經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1)純化，得到黃色固體**CCXII-6**(3.8 g，產率51%)。

向化合物**CCXII-6**(1.5 g，6.12 mmol，1 eq)於30 mL乙二醇中之溶液中添加KOH(3.4 g，61.2 mmol，10 *eq.*)。密封混合物且在190℃下加熱72小時。TLC(PE:EA=3:1)分析顯示反應完成。混合物以水稀釋，用HCl(1 N)調節至pH=3~4，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到黃色固體**CCXII-7**(1.3 g，產率81%)。

在室溫下向化合物**CCXII-7**(0.76 g，2.88 mmol，1 *eq.*)於12 mL MeOH中之溶液中添加2 mL濃H_2SO_4。將混合物加熱至回流持續2小時。TLC(PE:EA=5:1)分析顯示反應完成。將混合物冷卻降至室溫。在減壓下移除溶劑；殘餘物以水稀釋，用EtOAc(30 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到化合物**CCXII-8**(0.77 g，產率96%)。

在0℃下向化合物**CCXII-8**(870 mg，3.12 mmol，1 eq)於15 mL $CHCl_3$中之溶液中添加$FeCl_3$ (76 mg，0.47 mmol，0.15 *eq.*)及Br_2 (500 mg，3.12 mmol，1 *eq.*)。攪拌混合物18小時。TLC(PE:EA=5:1)分析顯示反應完成。混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌。有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠管柱層析(PE:EA=5:1)純化，得到呈黃色固體狀之化合物**CCXII-9**(0.93 g，產率

73%)。

向燒瓶中裝入化合物**CCXII-9**(1 g，2.8 mmol，1 *eq.*)、化合物**CCXII-10**(0.78 g，3.08 mmol，1.1 *eq.*)、KOAc (0.55 g，5.6 mmol，2 *eq.*)、$Pd(dppf)Cl_2$(0.21 g，0.28 mmol，0.1 *eq.*)及25 mL二噁烷，且用氮氣吹洗三次。混合物在90℃下加熱至回流。TLC分析(PE:EA=5:1)顯示反應完成。將反應混合物冷卻降至室溫。在減壓下移除溶劑。殘餘物以水(15 mL)稀釋，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=5:1)純化，得到呈淡黃色固體狀之化合物**CCXII-11**(0.9 g，產率82%)。

向燒瓶中裝入化合物**CCXII-11**(200 mg，0.49 mmol，1 *eq.*)、化合物**CCXII-12A**(200 mg，0.51 mmol，1.05 *eq.*)、K_3PO_4水溶液(2 M，0.5 mL，1 mmol，2 *eq.*)、$Pd(PPh_3)_4$ (57 mg，0.05 mmol，0.1 *eq.*)及7 mL DMF及2 mL H_2O。用氮氣吹洗混合物三分鐘。混合物在90-100℃下加熱8小時。TLC分析(PE:EA=3:1)顯示反應完成。將反應混合物冷卻降至室溫。在減壓下移除溶劑。殘餘物以水(10 mL)稀釋，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=3:1)純化，得到呈淡白色固體狀之化合物**CCXII-13**(190 mg，產率72%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 539.1。

製備化合物245

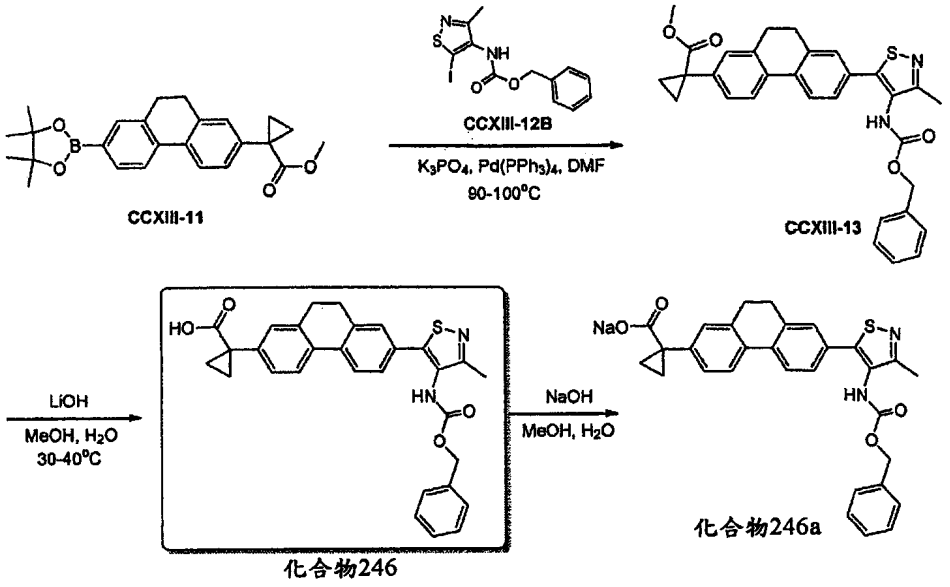
向化合物**CCXII-13**(150 mg，0.28 mmol，1 *eq.*)於5 mL MeOH中之溶液中添加含$LiOH·H_2O$(120 mg，2.78 mmol，10 *eq.*)之1.5 mL水。在30-40℃下加熱溶液。LCMS分析顯示反應完成。將混合物冷卻降至室溫，用HCl水溶液(1 M)調節至pH=3~4，用EtOAc(20 mL×3)萃取。有機層以鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化粗化合物，得到**化合物245**(129.1 mg，產率88%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.36 (s,1H), 9.29 (s,1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 5H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.04 (m, 1H), 5.77 (q, *J*=6.4 Hz, 1H), 2.81 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。**(ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 525.1。

製備化合物245a

向**化合物245a**(115 mg，0.22 mmol，1 *eq.*)於5 mL MeOH中之溶液中添加NaOH水溶液(0.1 M，0.22 mL，0.22 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。在減壓下移除溶劑。將殘餘物乾燥，得到呈白色固體狀之鈉鹽**化合物245a**(119.7 mg，100%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 6H), 7.20-7.16 (m, 3H), 5.77 (q, *J*=5.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=5.2 Hz, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。**(ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 525.1。

化合物246之合成

合成路線(流程CCXIII)



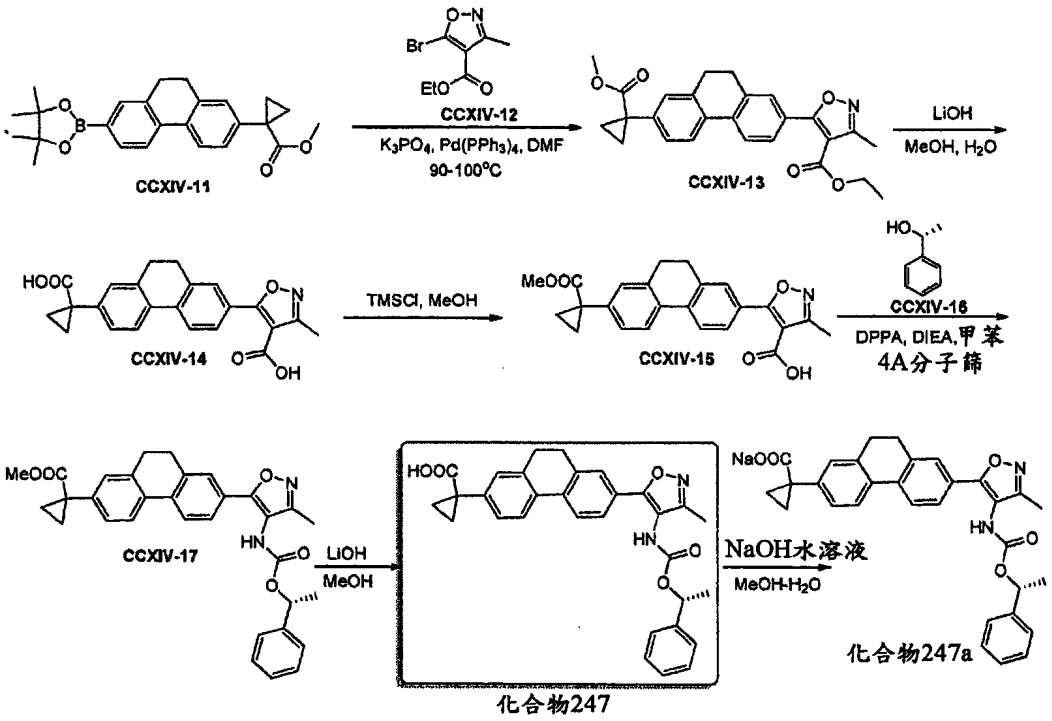
化合物**CCXIII-13**之製備係遵循製備化合物**CCXII-13**之一般程序(70 mg，產率53%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 525.1。

化合物246之製備係遵循製備**化合物245**之一般程序(52 mg，產率76%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 511.0。

化合物246a之製備係遵循製備**化合物245a**之一般程序(54 mg，產率100%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.27 (s, 1H), 7.80 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 6H), 7.17-7.14 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 511.0。

化合物247之合成

合成路線(流程CCXIV)



化合物**CCXIV-13**之製備係遵循製備化合物**CCXIII-13**之一般程序(180 mg，產率42%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 432.0。

化合物**CCXIV-14**之製備係遵循製備**化合物245**之一般程序(160 mg，產率97%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 390.0。

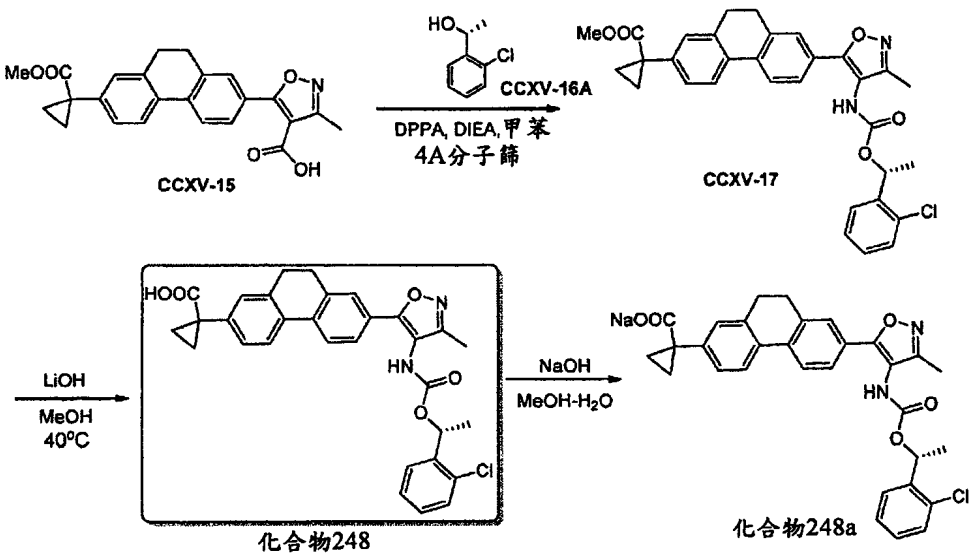
以**化合物78**之合成中所述之程序類似地製備**化合物247** (30 mg，產率62%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 509.1。

化合物247a(30 mg，產率62%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 7.82 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.68-7.59

(m, 3H), 7.42-7.13 (m, 7H), 5.74 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.75 (s, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.18 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 509.2。

化合物248之合成

合成路線(流程CCXV)



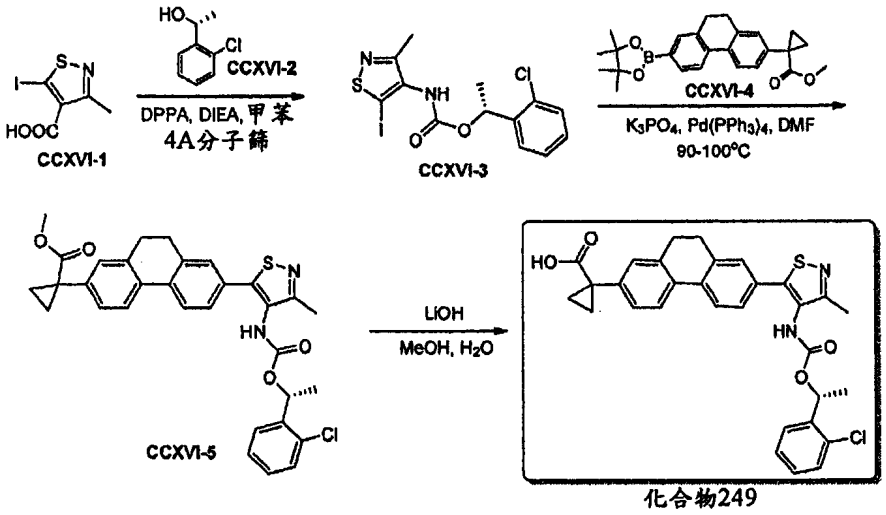
化合物**CCXV-17**之製備係遵循製備化合物**CCXIV-17**之一般程序。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 557.1。

以**化合物78**之合成中所述之程序類似地製備**化合物248**。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 543.0。

化合物248a：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 7.79-7.63 (m, 5H), 7.45-7.28 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 2H), 5.98 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.76 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.17 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 543.0。

化合物249之合成

合成路線(流程CCXVI)



化合物**CCXVI-3**之製備係遵循製備化合物**CCXIV-17**之一般程序(840 mg，產率76%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 422.7。

化合物**CCXVI-5**之製備係遵循製備化合物**CCXII-13**之一般程序。80 mg，產率56%。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 573.0。

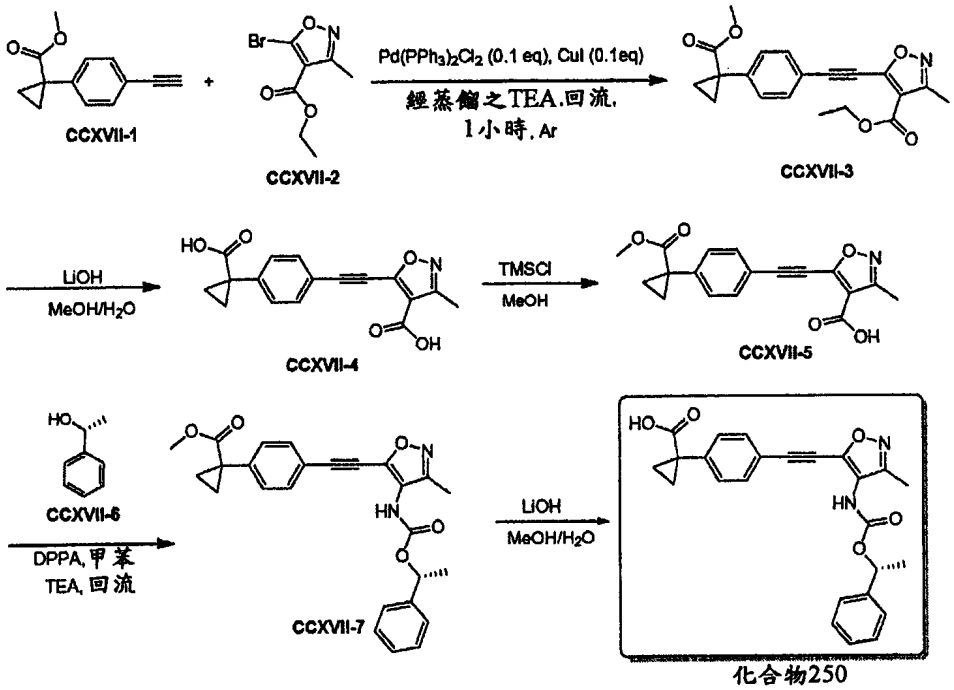
化合物249之製備係遵循製備**化合物245**之一般程序(70 mg，產率90%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 12.34 (s, 1H), 9.38 (s,1H), 7.85 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.47-7.23 (m, 7H), 5.96 (q, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.79 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.50 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na)^+$ 581.0。

化合物249之鈉鹽(**化合物249a**)之製備係遵循製備**化合物245a**之一般程序(60 mg，產率43%)。**^{1}H NMR** (DMSO-

d_6, 400 MHz): δ 7.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.98 (q, J=6.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.22 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+Na)^+$ 581.0。

化合物250之合成

合成路線(流程CCXVII)



CCXVII-1之製備描述於**化合物81**(中間物**LII-8**)之合成中。

向化合物**CCXVII-1**(400 mg，2 mmol)及化合物**CCXVII-2**(468 mg，2 mmol)於經蒸餾之TEA(15 mL)中之混合物中添加CuI(38 mg，0.2 mmol)及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(140 mg，0.2 mmol)。用氬氣吹掃混合物三次，隨後在氬氣下加熱至回流1小時。冷卻至室溫後，混合物以水(20 mL)稀釋且用

EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=5/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXVII-3**(250 mg，35%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 353.9。

向化合物**CCXVII-3**(0.26 g，0.74 mmol)於甲醇(20 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(0.15 g，3.68 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物，隨後殘餘物以HCl水溶液(2 M)酸化至pH=5~6且用EA(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化合物**CCXVII-4**，其直接用於下一步驟。

在室溫下向化合物**CCXVII-4**(0.13 g，0.42 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加TMSCl(0.09 g，0.84 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物蒸發至乾燥，且殘餘物**CCXVII-5**直接用於下一步驟。

向化合物**CCXVII-5**(60 mg，0.18 mmol)及化合物**CCXVII-6**(34 mg，0.27 mmol)於甲苯(3 mL)中之溶液中添加DPPA(0.075 g，0.27 mmol)及TEA(0.036 g，0.36 mmol)。反應混合物在N_2下在回流下攪拌隔夜。蒸發混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到所需化合物**CCXVII-7**(6 mg，7%產率)。

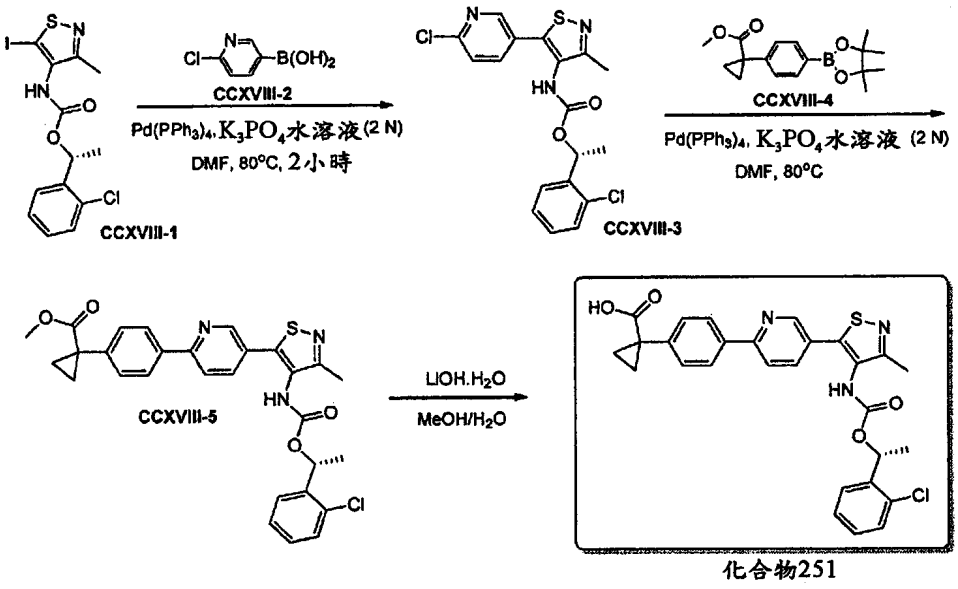
製備化合物250

向化合物**CCXVII-7**(6 mg，0.013 mmol)於甲醇(1 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(21 mg，0.5 mmol)及水(0.2 mL)。

反應混合物在室溫下攪拌隔夜。蒸發混合物以移除甲醇，且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物250**(4 mg，69%產率)。^{1}**H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.46-7.42 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 7H), 5.87 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.59 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 431.0。

化合物251之合成

合成路線(流程CCXVIII)



向燒瓶中裝入化合物**CCXVIII-1**(100 mg，0.23 mmol)、化合物**CCXVIII-2**(52.3 mg，0.25 mmol)及DMF(2 mL)，接著添加K_3PO_4水溶液(2 M，0.12 mL，0.24 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(55 mg，0.046 mmol)。混合物在80℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物以EtOAc(90 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=1/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXVIII-3**(68 mg，73%

產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 408.1。

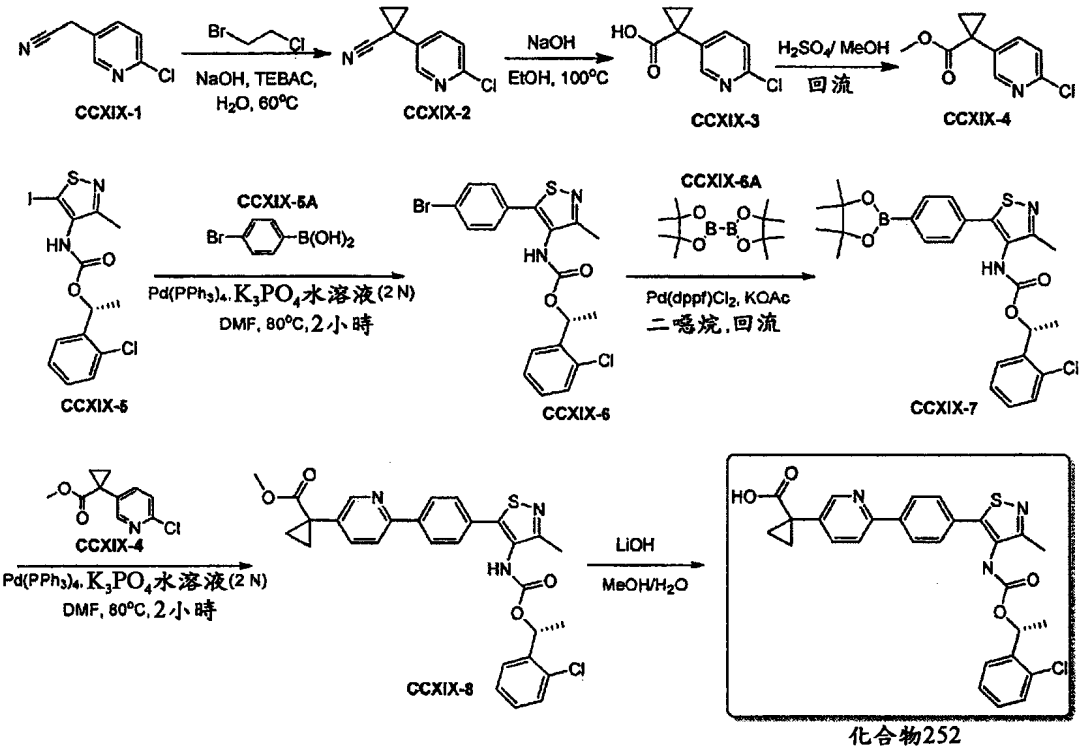
向燒瓶中裝入化合物**CCXVIII-3**(68 mg，0.167 mmol)、化合物**CCXVIII-4**(25 mg 0.083 mmol)及DMF(2 mL)，接著添加K_3PO_4水溶液(2 M，0.09 mL，0.18 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(17 mg，0.033 mmol)。混合物在80℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=1/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXVIII-5**(36 mg，39%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 548.1。

製備化合物251

將化合物**CCXVIII-5**(36 mg，0.066 mmol)及$LiOH·H_2O$(13.8 mg，0.330 mmol)添加至10 mL $MeOH/H_2O$(v:v=4:1)中。混合物在40℃下攪拌隔夜。濃縮混合物，用水稀釋，以HCl水溶液(1 M)酸化至pH值約為6，且用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物251**(15.2 mg，43%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.96 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.52 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 534.1。

化合物252之合成

合成路線(流程CCXIX)



將化合物**CCXIX-1**(6.1 g，0.04 mol)添加至NaOH水溶液(50%，9.9 mL)及TEBAC(273 mg)之混合物中。隨後添加1-溴-2-氯乙烷(5.3 mL，44 mmol)。混合物在50℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，用EtOAc(30 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=3/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXIX-2**(6.4 g，89%產率)。

化合物**CCXIX-2**(1.06 g，0.006 mol)、EtOH(12 mL)及NaOH水溶液(25%，6 mL)之混合物在100℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，用EtOAc(30 mL×3)萃取反應混合物。經合併之有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮，得到粗化

合物**CCXIX-3**(1.01 g，86%產率)，其直接用於下一步驟。

向化合物**CCXIX-3**(1.3 g，6.9 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中逐滴添加H_2SO_4(5 mL)。將反應混合物回流隔夜。濃縮反應混合物，用EtOAc(100 mL)稀釋，以飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=3/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXIX-4**(1.21 g，83%產率)。

化合物**CCXIX-5**(100 mg，0.23 mmol)、化合物**CCXIX-5A**(52.3 mg，0.30 mmol)、K_3PO_4(55 mg，0.47 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(55 mg，0.046 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物在N_2保護下在80℃下加熱隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物以水(10 mL)稀釋，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=2/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXIX-6**(35 mg，33%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 452.7。

化合物**CCXIX-6**(70 mg，0.15 mmol)、化合物**CCXIX-6A**(40 mg 0.15 mmol)、KOAc(30.4 mg，0.30 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(17 mg，0.023 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物在N_2保護下加熱至80℃隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物以水(10 mL)稀釋，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=2/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXIX-7**(35 mg，45%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 498.9。

化合物**CCXIX-7**(20 mg，0.04 mmol)、化合物**CCXIX-4**

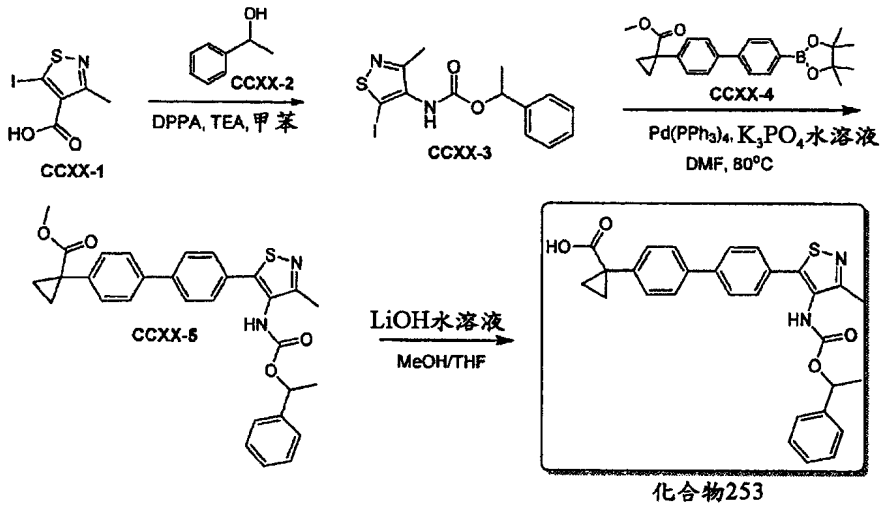
(10.15 mg，0.048 mmol)、K_3PO_4水溶液(2 M，0.04 mL，0.08 mmol)及$Pd(PPh_3)_4$(5 mg，0.008 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物在N_2保護下加熱至80℃隔夜。冷卻至室溫後，反應混合物以水(10 mL)稀釋，用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之反應混合物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=2/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXIX-8**(15 mg，68%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 547.9。

製備化合物252

將化合物**CCXIX-8**(15 mg，0.027 mmol)及$LiOH·H_2O$(10.0 mg，0.27 mmol)添加至10 mL $MeOH/H_2O$(v/v=4/1)中。混合物在40℃下攪拌隔夜。隨後濃縮混合物，用水(2 mL)稀釋，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH值約為5-6，且用EtOAc(20 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物252**(10.3 mg，70.5%產率)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.11 (q, *J*=6.4 Hz,1H), 2.34 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 534.1。

化合物253之合成

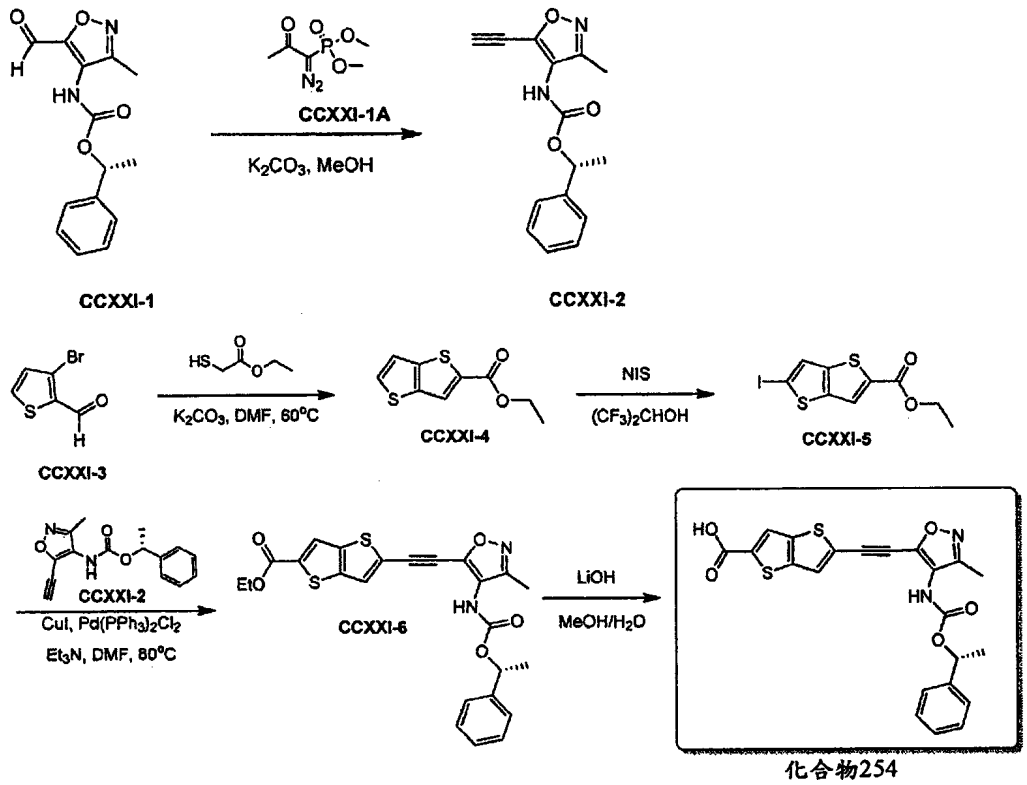
合成路線(流程CCXX)



以**化合物44**之合成中所述之程序類似地製備**化合物253**。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 7.71 (d, J=4.4 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 4H), 7.42-7.30 (m, 6H), 7.23-6.99 (m, 1H), 5.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 0.88-0.84 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $[M+H]^+$ 498.9。

化合物254之合成

合成路線(流程CCXXI)



在0℃下向化合物**CCXXI-1**(200 mg，0.73 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加化合物**CCXXI-1A**(168 mg，0.87 mmol)及K_2CO_3(201 mg，1.46 mmol)。混合物在室溫下攪拌12小時且隨後在減壓下濃縮。混合物以檸檬酸飽和水溶液酸化至pH=5~6，用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由製備型TLC(PE/EA=2/1)純化粗產物，得到呈淺黃色固體狀之化合物**CCXXI-2**(120 mg，60%產率)。

將化合物**CCXXI-3**(3.5 g，18 mmol)、巰基乙酸乙酯(2.1 mL，18 mmol)及K_2CO_3(10.5 g，73 mmol)添加至15 mL無水DMF中。混合物在N_2保護下在60℃下攪拌隔夜。隨後混

合物以H_2O(10 mL)稀釋，用EA(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析(PE/EA=20/1)純化殘餘物，得到化合物**CCXXI-4**(3.2 g，82%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 213.0。

將化合物**CCXXI-4**(570 mg，2.69 mmol)、NIS(640 mg，3.23 mmol)添加至10 mL$(CF_3)_2CHOH$中。混合物在N_2下在室溫下在黑暗中攪拌隔夜。溶液以H_2O稀釋，用EA(10 mL×3)萃取，有機層以水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且濃縮，藉由管柱層析(PE:EA=20:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXXI-5**(506 mg，78%產率)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 338.9。

將化合物**CCXXI-5**(93.8 mg，0.28 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(13 g，0.019 mmol)及CuI(4 mg，0.021 mmol)添加至DMF(0.6 mL)及Et_3N(1.8 mL)中。在N_2氛圍下在室溫下添加苯基乙炔(1.9 mg，0.019 mmol)至此混合物中持續5分鐘。隨後在室溫下緩慢添加化合物**CCXXI-2**(50 mg，0.19 mmol)於DMF(0.3 ml)及Et_3N(0.9 ml)中之溶液。隨後混合物在80℃下攪拌2小時，TLC顯示完全反應。濃縮混合物，藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到化合物**CCXXI-6**(55 mg，產率62%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 481.1。

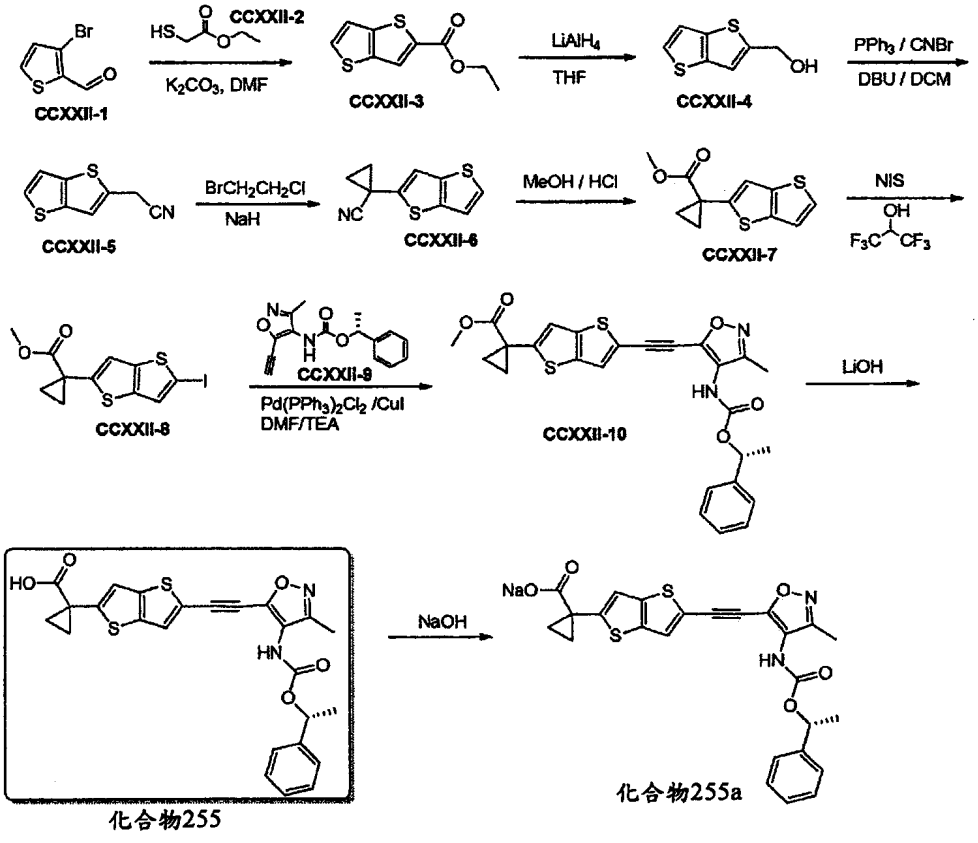
製備化合物254

向化合物**CCXXI-6**(50 mg，0.10 mmol)於$MeOH/H_2O$(v/v=4:1，8 mL)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(43.7 mg，1.06 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除溶

劑且殘餘物以HCl水溶液(1 M)酸化至pH值約為5，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。經合併之有機相以鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到粗產物，藉由製備型HPLC純化，得到**化合物254**(45 mg，95%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.51 (brs, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.77 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 452.9。

化合物255之合成

合成路線(流程CCXXII)



化合物**CCXXII-3**係根據化合物**CCXXI-4**之合成中所述之程序製備。

在0℃下在氮氣下向經攪拌之LAH (4.0 g，100 mmol)於THF(70 mL)中之溶液中逐滴添加化合物**CCXXII-3**(7.7 g，40.3 mmol，在80 mL THF中)。在添加後，將溶液攪拌2小時，隨後添加H_2O(4 mL)及NaOH(水溶液，15%於水中)。將混合物緩慢升溫至室溫，且攪拌1.5小時。過濾後，在真空中濃縮濾液，得到化合物**CCXXII-4**(5.40 g，產率79.8%)。

向經攪拌之化合物**CCXXII-4**(1.0 g，6.05 mmol)及CNBr (0.73 g，9.3 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加PPh_3 (1.50 g，13.6 mmol)。攪拌溶液2小時且隨後添加DBU (1.03 g，0.63 mmol)。溶液在室溫下攪拌2小時。用水(25 mL)稀釋後，用EtOAc(30 mL×3)萃取混合物，經合併之有機層以水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到粗產物，藉由矽膠管柱層析(PE:EA=10:1)純化，得到化合物**CCXXII-5**(210 mg，產率19.5%)。

在℃下向經攪拌之化合物**CCXXII-5**(210 mg，1.17 mmol)於10 mL DMSO中之溶液中添加NaH(117 mg，2.92 mmol)。攪拌溶液1小時且添加$BrCH_2CH_2Cl$ (185 mg，1.29 mmol)。攪拌反應混合物1.5小時。用水淬滅後，用DCM (30 mL×3)萃取混合物。經合併之有機層以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，濃縮，得到殘餘物，藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化，得到化合物**CCXXII-6**(150 mg，產率：62.7%)。

將化合物**CCXXII-6**(150 mg，0.73 mmol)於HCl/MeOH

(30 mL)中之混合物加熱至回流持續2小時。濃縮後，添加水(50 mL)，且用EtOAc(40 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(10 mL×2)洗滌，且在減壓下濃縮，得到殘餘物，藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化，得到化合物**CCXXII-7**(75 mg，產率：43.1%)。

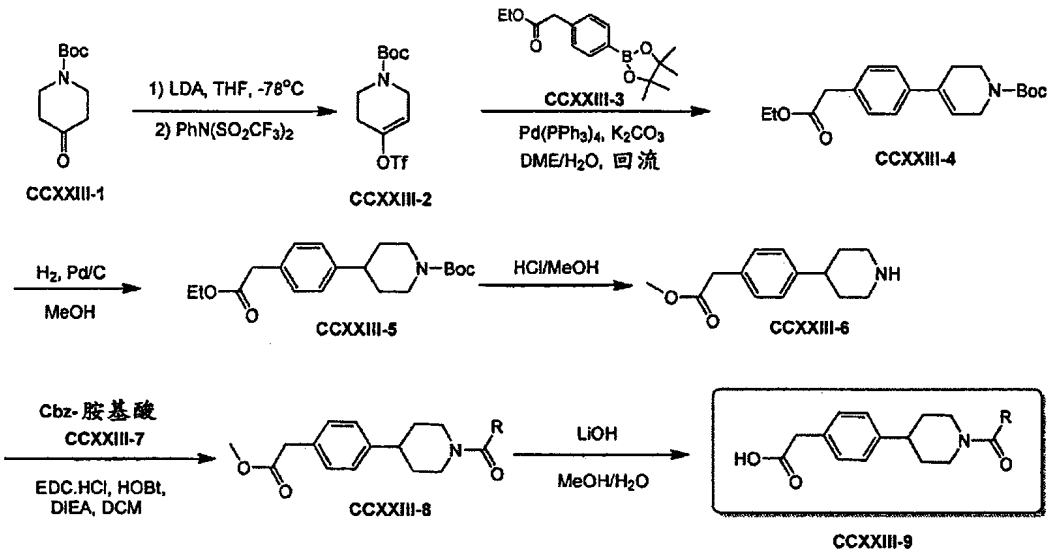
在室溫下向化合物**CCXXII-7**(70 mg，0.29 mmol)於1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇(10 mL)中之溶液中添加NIS(72.5 mg，0.32 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後混合物以水(20 mL)稀釋且用EtOAc(30 mL×3)萃取。經合併之有機層以鹽水(20 mL)洗滌，且在減壓下濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXXII-8**(36.4 mg，產率：34.5%)。

以**化合物254**之合成中所述之程序類似地製備**化合物255**(35.0 mg，產率79%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 493.0。

化合物255a。**^{1}H NMR** (甲醇-d_4, 400 MHz): δ 7.44 (s, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.81-5.83 (q, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.57 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 493.0。

化合物256-264之合成

一般合成路線(流程CCXXIII)



在氮氣下在-78℃下經50分鐘之時期向化合物**CCXXIII-1**(10 g，50 mmol)於無水THF(100 ml)中之溶液中逐滴添加LDA溶液(1 M，60 mL，60 mmol)。所得溶液在-78℃下攪拌30分鐘，隨後在-78℃下再經50分鐘添加$PhN(SO_2CF_3)_2$(19.7 g，55 mmol)於無水THF(70 mL)中之溶液。最後使反應混合物升溫至室溫隔夜。溶液以K_2CO_3飽和水溶液淬滅，用EtOAc(100 mL×3)萃取，經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到呈黃色液體狀之粗化合物**CCXXIII-2**(15.26 g，92%產率)。

向經攪拌之化合物**CCXXIII-2**(12 g，36 mmol)、酮酸酯**CCXXIII-3**(11.5 g，39.6 mmol)及K_2CO_3(5.5 g，39.6 mmol)於DME/H_2O(50 mL，v/v=9/1)中之混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(2 g，1.8 mmol)。用氮氣吹掃混合物三次且隨後加熱至回流隔夜。濃縮混合物，用H_2O稀釋，用EtOAc

(100 mL×3)萃取，有機層以水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，藉由急驟管柱層析(PE)純化殘餘物，得到化合物**CCXXIII-4**(4.5 g，產率36%)。

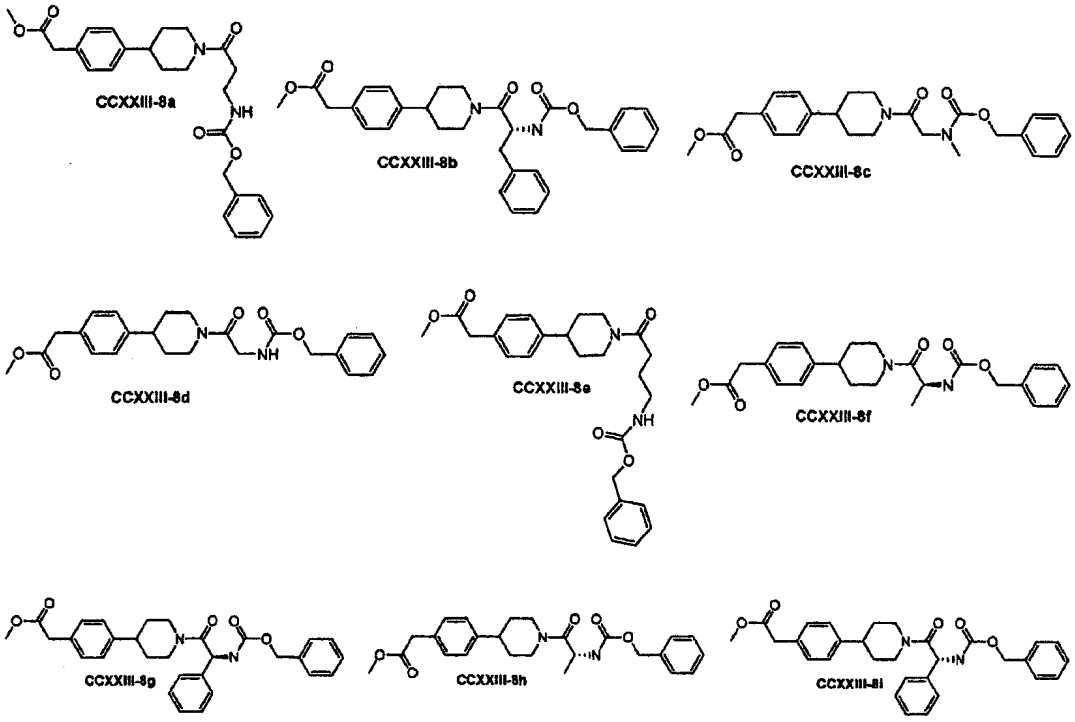
用氬氣吹洗含有化合物**CCXXIII-4**(6 g，17.4 mmol)及Pd/C(5%，0.60 g)於甲醇(100 mL)中之溶液之圓底燒瓶三次。混合物在氫氣下在大氣壓下攪拌3小時。過濾溶液且在真空中濃縮，獲得黏性液體化合物**CCXXIII-5**(4.94 g，82%)。

化合物**CCXXIII-5**(4.74 g，13.7 mmol)於CH_3OH/HCl(80 ml)中之溶液在室溫下攪拌隔夜。濃縮溶液，得到呈黃色固體狀之化合物**CCXXIII-6**(3.0 g，產率89.0%)。

向裝有Cbz-胺基酸**CCXXIII-7**(1 eq.)、EDC·HCl(1.2 eq)、HOBt(1.2 eq.)及DIEA(4 eq.)於無水DCM中之溶液的燒瓶中逐滴添加化合物**CCXXIII-6**(1 eq.)於無水DCM中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶液以水稀釋，用EtOAc萃取，有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物**CCXXIII-8**。

藉由相同程序製備以下化合物：

CCXXIII-8a(100 mg，產率46%)；**CCXXIII-8b**(100 mg，產率57%)；**CCXXIII-8c**(51 mg，產率34%)；**CCXXIII-8d**(70 mg，產率33%)；**CCXXIII-8e**(80 mg，產率52%)；**CCXXIII-8f**(87 mg，產率58%)；**CCXXIII-8g**(86 mg，產率50%)；**CCXXIII-8h**(64 mg，產率43%)；**CCXXIII-8i**(40 mg，產率23%)。



向化合物**CCXXIII-8**(1 eq.)於CH_3OH/H_2O(0.1 mmol/mL，v/v=5/1)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(5 eq.)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用水稀釋，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH值約為5，用EtOAc萃取，有機層以水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到最終化合物**CCXXIII-9**。

藉由相同程序製備以下化合物：

化合物256：12 mg，產率11%。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.35-7.29 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 4.69 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 4.09 (d, *J*=13.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H)，3.45-3.41 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* M^+ 425.3。

化合物257：40 mg，產率41%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400

MHz) δ 7.38~7.16 (m, 12H), 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.94~5.87 (m, 1H), 5.14~5.06 (m, 2H), 5.00~4.94 (m, 1H), 4.71~4.66 (m, 1H), 3.86~3.63 (m, 1H), 3.63 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.04~2.93 (m, 3H), 2.58~2.32 (m, 3H), 1.82~1.68 (m, 2H), 1.56~1.45 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 1H)。

化合物258：31 mg，產率63%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.39~7.28 (m, 5H), 7.24 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.15~7.07 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.74 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.23~4.08 (m, 2H), 3.90~3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.13~3.09 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.74~2.63 (m, 2H), 1.90~1.80 (m, 2H), 1.66~1.50 (m, 2H)。

化合物259：10 mg，產率15.4%。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 7.23-7.18 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 4.64 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.72-1.51 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+23)^+$ 433.2。

化合物260：25.5 mg，產率35%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.35-7.34 (m, 5H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.15-5.08 (m, 3H), 4.76 (d, *J*=12 Hz, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.28 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.72-2.33 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na)^+$ 461.2。

化合物261：29 mg，產率35%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400

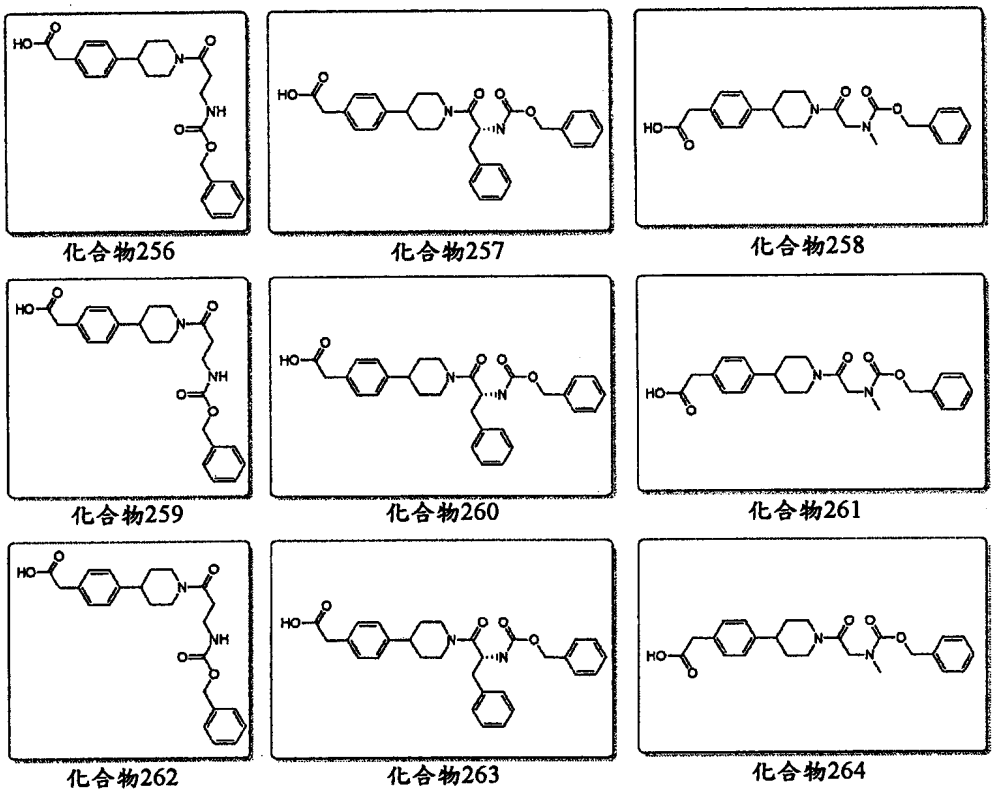
MHz) δ 7.42~7.03 (m, 5H), 7.26~7.22 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 5.99 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J*=2.8 Hz, 2H), 4.72 (m, 2H), 3.98 (t, *J*=10.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.20~3.11 (m, 1H), 2.74~2.64 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.70~1.50 (m, 3H), 1.40~1.30 (m, 3H)。

化合物262：54 mg，產率64%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44~7.31 (m, 10H), 7.23 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.51~6.46 (m, 1H), 5.69~5.62 (m, 1H), 5.15~5.11 (m, 1H), 5.04~4.99 (m, 1H), 4.79 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.61 (d, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.71~2.57 (m, 2H), 1.85~1.60 (m, 2H), 1.43~1.35 (m, 1H)。

化合物263：32 mg，產率48%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52~7.24 (m, 5H), 7.22~7.16 (m, 2H), 7.14~7.12 (m, 2H), 5.99 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 5.14~5.08 (m, 2H), 4.75~4.71 (m, 2H), 3.98 (t, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.14~3.07 (m, 1H), 2.77~2.61 (m, 2H), 2.01~1.80 (m, 2H), 1.72~1.53 (m, 2H)，1.46~1.33 (m, 3H)。

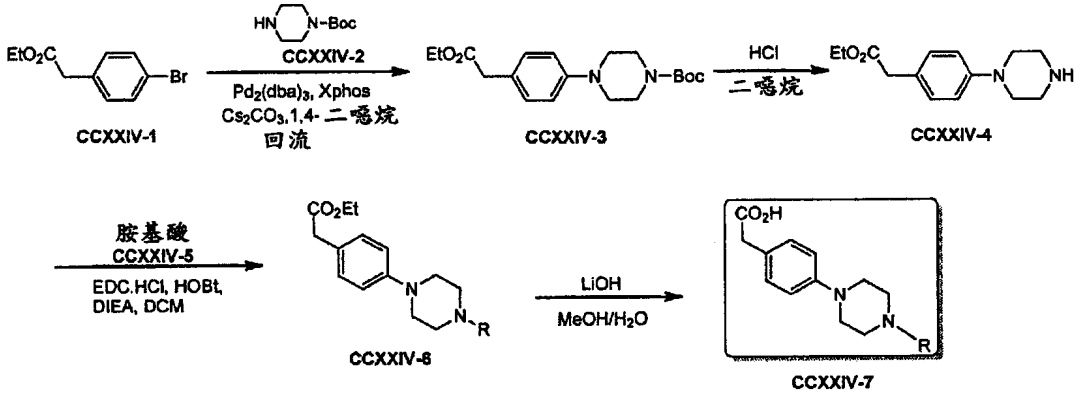
化合物264：12 mg，產率35%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.44-7.29 (m, 8H), 7.23-7.11 (m, 3H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.49-6.44 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 2H), 1.89-1.55 (m, 4H), 1.58-1.30 (m, 3H)。**MS (ESI)**

m/z $(M+Na)^+$ 509.2。



化合物265-273之合成

一般合成路線(流程CCXXIV)



將化合物**CCXXIV-1**(2.5 g，10 mmol)、化合物**CCXXIV-2**(2.3 g，12 mmol)、Xphos(578 mg，1 mmol)及Cs_2CO_3(7.5 g，20 mmol)溶解於1,4-二噁烷(50 mL)中。藉由N_2使溶液脫氣三次且隨後添加$Pd_2(dba)_3$(460 mg，0.5 mmol)。

反應混合物在N_2下在90-100℃下攪拌4小時且隨後冷卻至室溫，用EA(100 mL)稀釋且過濾，用水及鹽水洗滌濾液。經分離之有機相經Na_2SO_4乾燥，濃縮。藉由急驟管柱層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**CCXXIV-3**(577.5 mg，產率17%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 348.9。

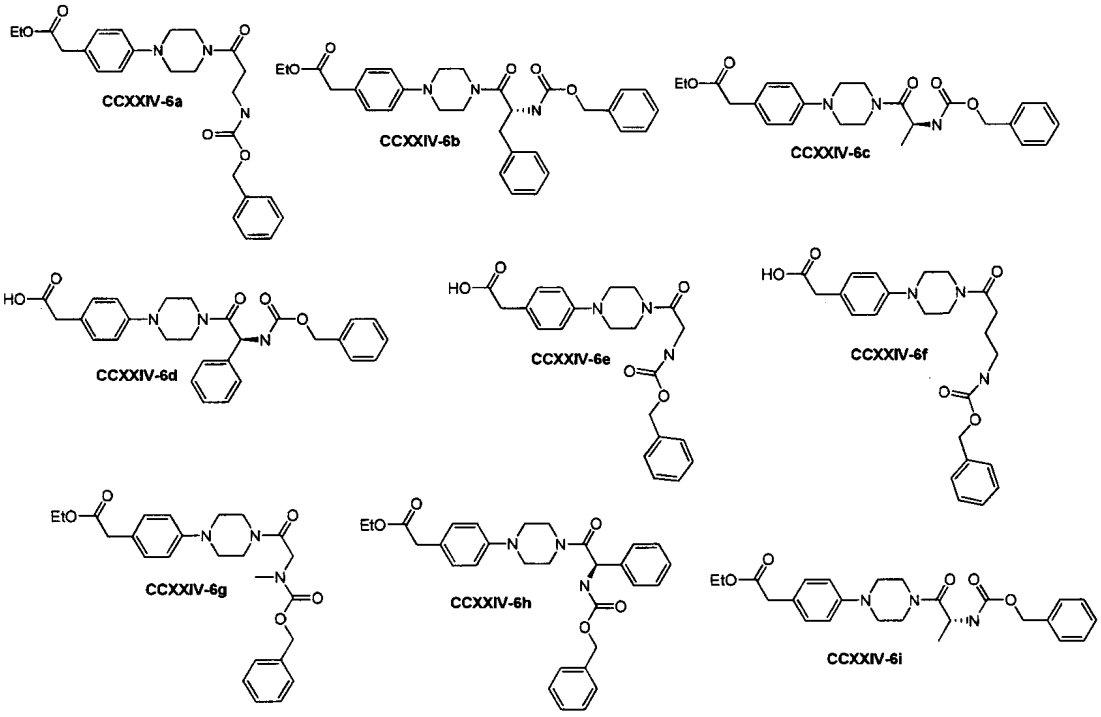
將化合物**CCXXIV-3**(577.5 mg，純度60%，0.98 mmol)溶解於8 mL的氯化氫(氣體)於1,4-二噁烷中之溶液(4 M)。溶液在室溫下攪拌16小時。將所得懸浮液過濾且立即用少量DCM洗滌濾餅。在減壓下乾燥後，獲得化合物**CCXXIV-4**(249.7 g，產率90%)鹽酸鹽。化合物**CCXXIV-4**(呈鹽酸鹽形式)將不經任何進一步純化即用於下一步驟。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 248.9。

向裝有Cbz-胺基酸**CCXXIV-5**(1 eq.)、EDC·HCl(1.2 eq)、HOBt(1.2 eq.)及DIEA(4 eq.)於無水DCM中之溶液的燒瓶中逐滴添加化合物**CCXXIV-4**(1 eq.)於無水DCM中之溶液。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。溶液以水稀釋，用EtOAc萃取，有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到化合物**CCXXIV-6**。

藉由相同程序製備以下化合物：

CCXXIV-6a(102.6 mg，產率70%)；**CCXXIV-6b**(40.5 mg，產率42%)；**CCXXIV-6c**(71.8 mg，產率40%)；**CCXXIV-6d**(50 mg，產率24%)；**CCXXIV-6e**(70.5 mg，產率40%)；**CCXXIV-6f**(30 mg，產率18%)；**CCXXIV-6g**

(102.6 mg，產率15%)；**CCXXIV-6h**(20 mg，產率11%)；**CCXXIV-6i** (30 mg，產率15%)。



向化合物**CCXXIV-6**(1 eq.)於CH_3OH/H_2O(0.1 mmol/mL，v/v=5/1)中之溶液中添加$LiOH·H_2O$(5 eq.)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，用水稀釋，用HCl水溶液(1 M)酸化至pH值約為5，用EtOAc萃取，有機層以水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型TLC純化殘餘物，得到最終化合物**CCXXIV-7**。

藉由相同程序製備以下化合物：

化合物265：25 mg，產率32%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40~7.28 (m, 5H), 7.20 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.57 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.65~3.45 (m, 7H), 3.27 (m, 4H), 2.60 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 426.2。

化合物266：15 mg，產率39%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.38~7.29 (m, 6H), 7.23~7.16 (m, 6H), 6.77 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.74 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 5.14~5.10 (m, 2H), 4.96~4.90 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.47~3.40 (m, 1H), 3.09~3.01 (m, 4H), 2.99~2.90 (m, 2H), 2.41~2.39 (m, 1H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 502.3。

化合物267：25 mg，產率32%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.36~7.31 (m, 5H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.88 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.77~4.70 (m, 1H), 3.85~3.82 (m, 1H), 3.71~3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.16 (m, 4H), 1.36~1.34 (m, 3H), 1.26 (s, 1H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 426.3。

化合物268：17 mg，產率36%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.41~7.29 (m, 10H), 7.14 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.40 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.92~3.89 (m, 1H), 3.69~3.65 (m, 1H), 3。60~3.51 (m, 3H), 3.42~3.39 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.99~2.94 (m, 2H), 2.51~2.46 (m, 1H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 488.1。

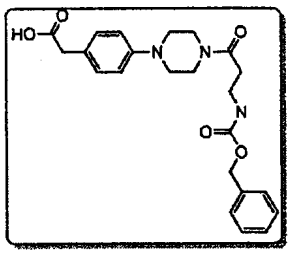
化合物269：28 mg，產率42%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.37~7.33 (m, 5H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.07 (d, *J*=4.4 Hz, 2H), 3.79~3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.53~3.52 (m, 2H), 3.16~3.15 (m, 4H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+Na^+)$ 434.0。

化合物270：20 mg，產率42%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40~7.30 (m, 5H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.08 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 1.88 (m, 2H)。

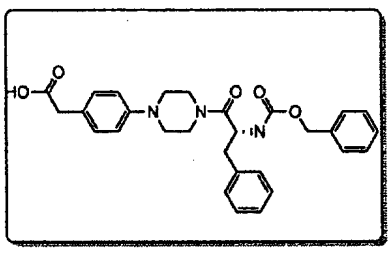
化合物271：30 mg，產率22%。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.21 (brs, 1H), 7.40~7.22 (m, 5H), 7.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.88 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.17 (d, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.11-3.02 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 3H)。

化合物272：32 mg，產率34%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40~7.26 (m, 5H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.11 (m, 3H), 3.05-3.00 (m, 4H)。

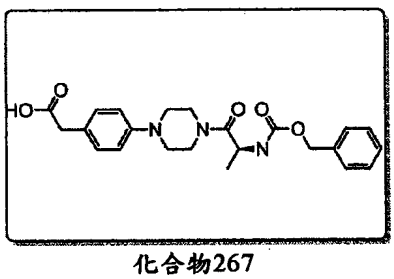
化合物273：200 mg，產率70%。**^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.40~7.30 (m, 5H), 7.19 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.96 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。



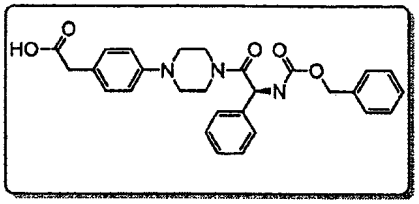
化合物265



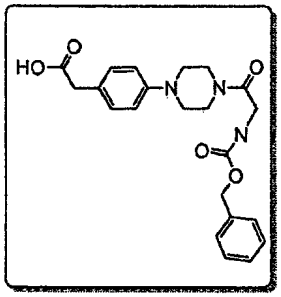
化合物266



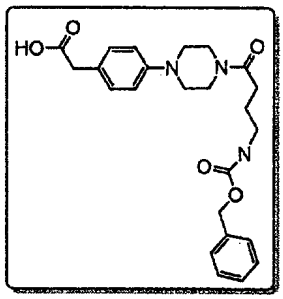
化合物267



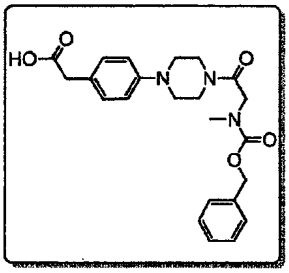
化合物268



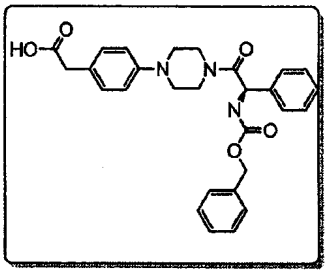
化合物269



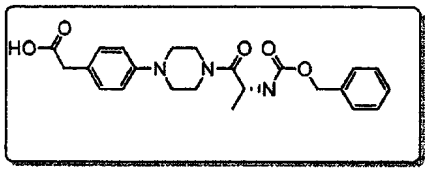
化合物270



化合物271



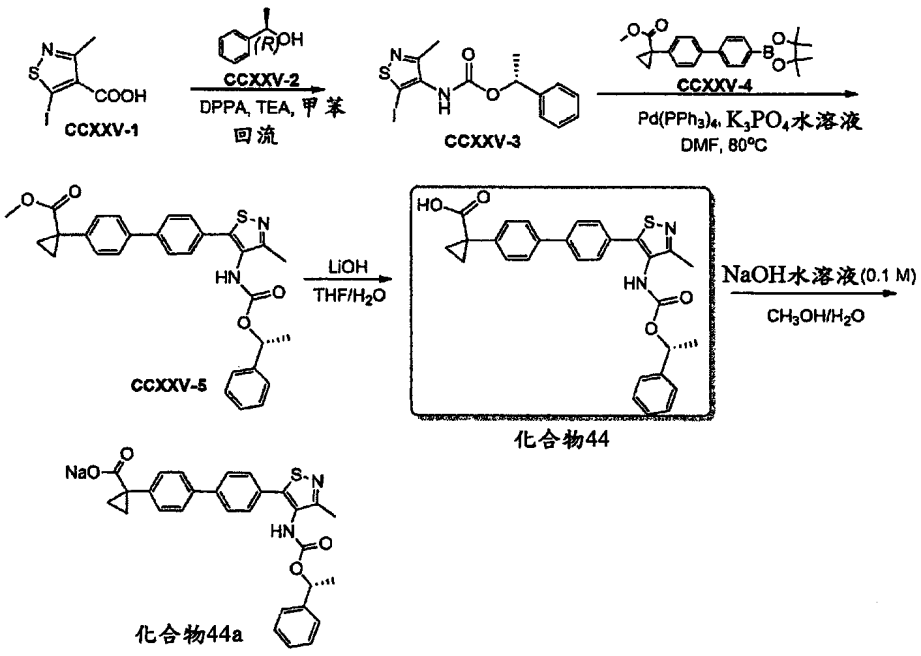
化合物272



化合物273

化合物44之合成

合成路線CCXXV



向化合物**CCXXV-1**(3.5 g，13.2 mmol)於甲苯(35 mL)中之溶液中添加化合物**CCXXV-2**(1.9 g，15.6 mmol)，接著添加分子篩(3 g)、DPPA(3.8 g，13.1 mmol)及TEA(3.34 g，33 mmol)。反應混合物在100℃下回流18小時。在真空

中移除溶劑且殘餘物以H_2O稀釋且用EtOAc萃取。經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮，得到粗化合物**CCXXV-3**(5.1 g，粗產率99%)。粗產物不經純化即直接用於下一步驟。

向化合物**CCXXV-3**(4.9 g，12.6 mmol)於DME/H_2O(v/v=4:1 mL)中之溶液中添加化合物4(5.2 g，13.8 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(460 mg，0.63 mmol)、Na_2CO_3(4 g，37.8 mmol)。用氮氣吹掃混合物三次且隨後在氮氣下回流加熱48小時。濃縮後，使殘餘物分配於H_2O與EtOAc之間。經合併之有機相以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，在真空中濃縮。藉由急驟層析(PE/EA=2/1)純化粗殘餘物，得到化合物**CCXXV-5**(4.6 g，產率71%)。

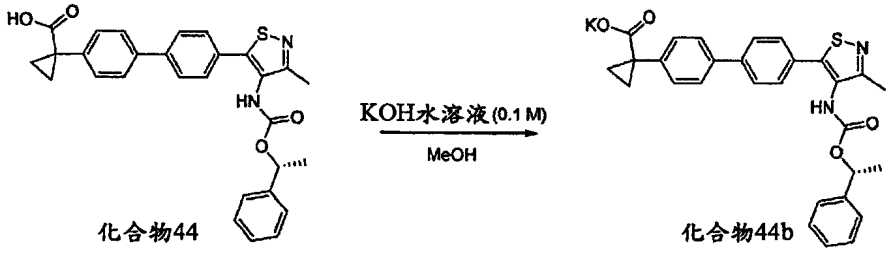
製備化合物44

向化合物**CCXXV-5**(4.6 g，9.0 mmol)於THF(30 mL)中之溶液中添加水(10 mL)及$LiOH·H_2O$(755 mg，18.0 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以HCl水溶液(2 N)酸化至pH值約為6，且用EtOAc(50 mL×3)萃取。經合併之有機萃取物以鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到**化合物44**(3 g，產率70%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.3 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.66-7.55 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.38-7.02 (m, 2H), 5.73 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。

製備化合物44a(鈉鹽)

向**化合物44**(1.1 g，2.2 mmol)於CH_3OH (4 mL)中之溶液中添加NaOH(0.1 M，2.2 mL，2.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌2小時。在真空中濃縮混合物以移除CH_3OH。將混合物冷凍乾燥，得到**化合物44a**(1.14 g，產率100%)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.27 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.51-7.00 (m, 7H), 5.73 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.65 (m, 2H)。

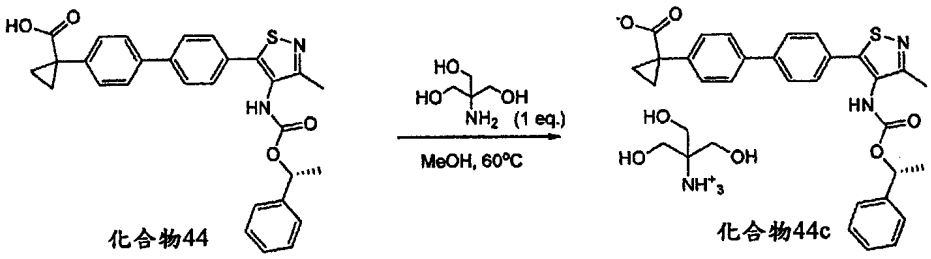
製備化合物44b (鉀鹽)



化合物44　　化合物44b

向**化合物44**(1.05 g，2.106 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中逐滴添加KOH水溶液(0.1 N，21.06 mL，2.106 mmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘。隨後濃縮混合物且在真空下冷凍乾燥。獲得呈鉀鹽形式之產物**化合物44b**且其不經進一步純化而足夠純(1.13 g，約100%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.34 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.42-7.25 (m, 6H), 7.22-6.98 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.18 (s, 2H), 0.69 (s, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 499.2。

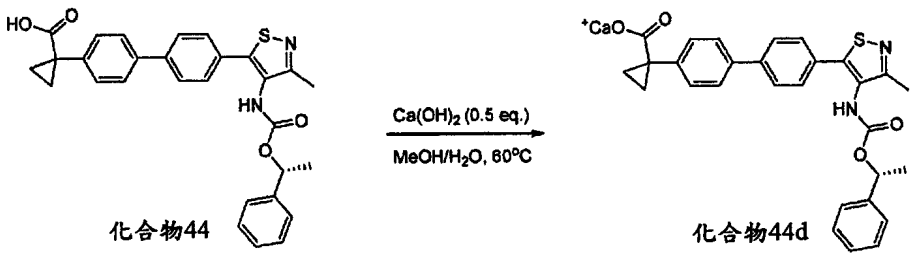
製備化合物44c(Tris胺鹽)



化合物44　　化合物44c

向**化合物44**(1.01 g，2.0 mmol)於MeOH(20 mL)中之溶液中添加Tris胺(242 mg，2.0 mmol)。混合物在60℃下回流2小時。隨後濃縮混合物且在真空下乾燥。獲得呈Tris胺鹽形式之產物**化合物44c**且其不經進一步純化而足夠純(1.24 g，約100%產率)。^{1}**H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.65 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.60-7.50 (m, 4H), 7.47 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.22-7.02 (m, 1H), 5.83-5.78 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.50 (q, *J*=3.6 Hz, 2H), 1.05 (q, *J*=3.6 Hz, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 499.2。

製備化合物44d(鈣鹽)



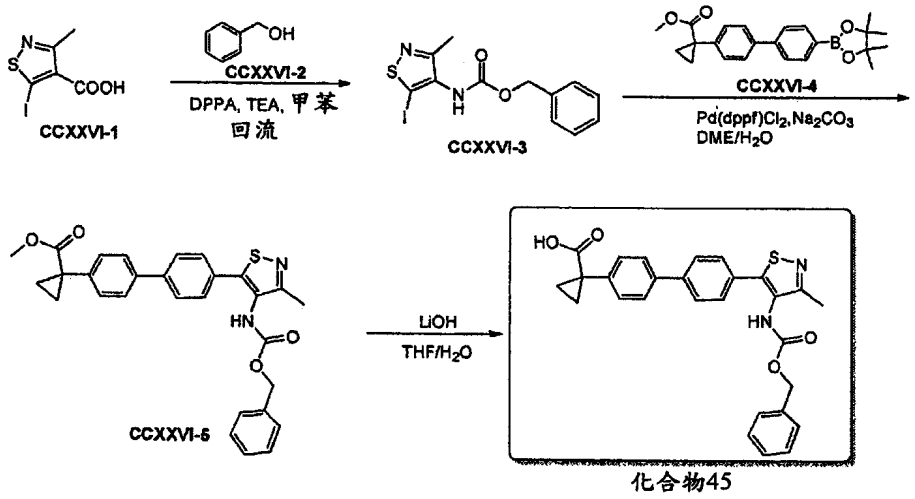
化合物44　　化合物44d

向**化合物44**(1 g，2.0 mmol)於MeOH(20 mL)及水(2 mL)中之溶液中逐份添加$Ca(OH)_2$(74 mg，1.0 mmol)。混合物在60℃下加熱1小時。隨後濃縮混合物且在真空下冷凍乾燥。獲得呈鈣鹽形式之產物**化合物44d**且其不經進一步純

化而足夠純(1.07 g，約100%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.30 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.65-7.54 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.32 (brs, 1H), 7.23-7.00 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.99 (s, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 499.2。

化合物45之合成

合成路線(流程CCXXVI)



化合物45係藉由製備型HPLC純化且不經進一步表徵而繼續使用。以**化合物44a**之合成中所述之程序類似地製備化合物45之鈉鹽(**化合物45a**)。**化合物45a**：**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.27-7.05 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 485.1。

以**化合物44b**之合成中所述之程序類似地製備**化合物45b**且其不經進一步純化而足夠純(2.1 g，約100%產率)。**^{1}H**

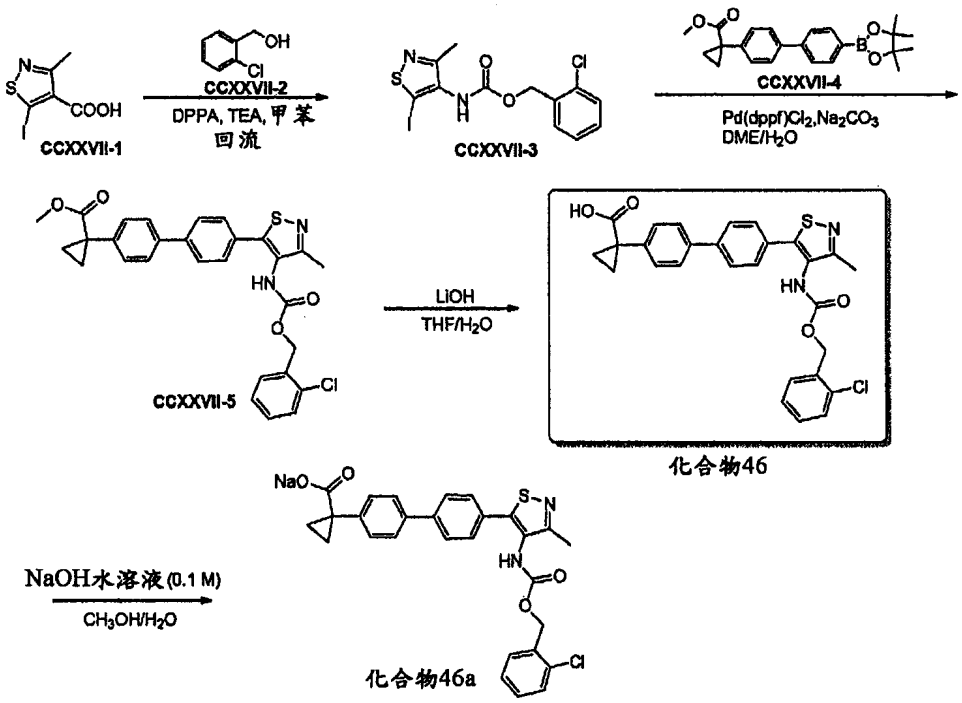
NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.40 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 6H), 7.26-7.05 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 485.2。

以**化合物44c**之合成中所述之程序類似地製備**化合物45c**且其不經進一步純化而足夠純(2 g，約100%產率)。**^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.30 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 6H), 7.26-7.05 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.32 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 485.2。

以**化合物44d**之合成中所述之程序類似地製備**化合物45d**且其不經進一步純化而足夠純(1.95 g，約100%產率)。**^{1}H NMR** (CD_3OD, 400 MHz) δ 7.70-7.30 (m, 13H), 5.18 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 485.2。

化合物46之合成

合成路線(流程CCXXVII)

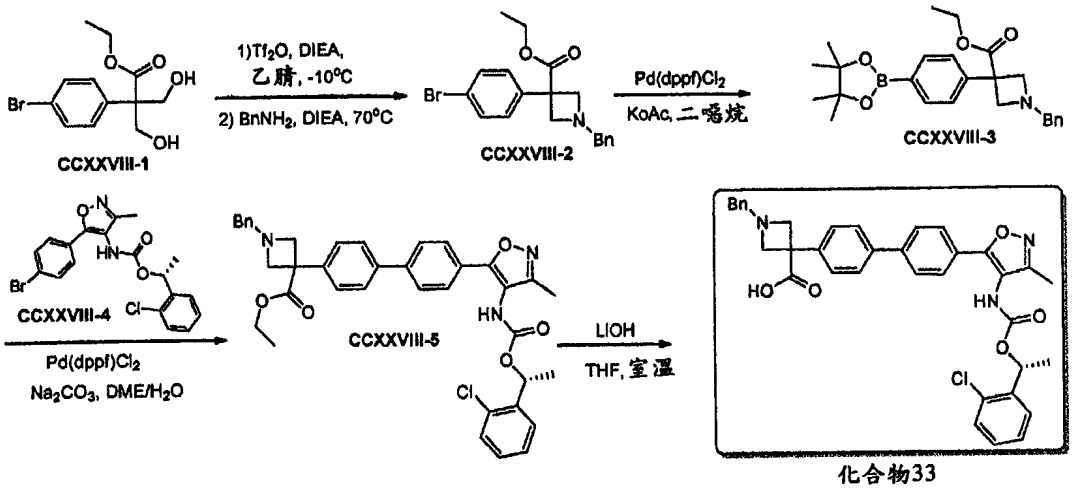


化合物46係以化合物44之合成中所述之程序類似地製備且藉由製備型HPLC純化且不經進一步表徵而繼續使用。

化合物46a：^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7.71 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.49 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)。

化合物33之合成

合成路線(流程CCXXVIII)



向化合物**CCXXVIII-1**(7.5 g，24.7 mmol)於CH_3CN(150 mL)中之溶液中添加Tf_2O(8.7 mL，51.98 mmol)，接著添加DIEA(10.1 mL，61.75 mmol)，同時保持溫度為約-10℃。反應混合物在-10℃下攪拌1小時。向上述反應混合物中添加$BnNH_2$(3.95 mL，37 mmol)及DIEA(10.1 mL，61.75 mmol)，且混合物在75℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc(100 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到呈固體形式之化合物**CCXXVIII-2**(4.0 g，產率：43%)。MS (ESI) *m/z* $(M+H)^+$ 374.2。

向化合物**CCXXVIII-2**(4 g，10.7 mmol)於二噁烷(100 mL)中之溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(4.07 g，16 mmol)、KOAc(3.14 g，32.1 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(234 mg，0.32 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至90℃隔夜。混合物以EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，

過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=10:1)純化殘餘物，得到產物**CCXXVIII-3**(4 g，產率89%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 421。

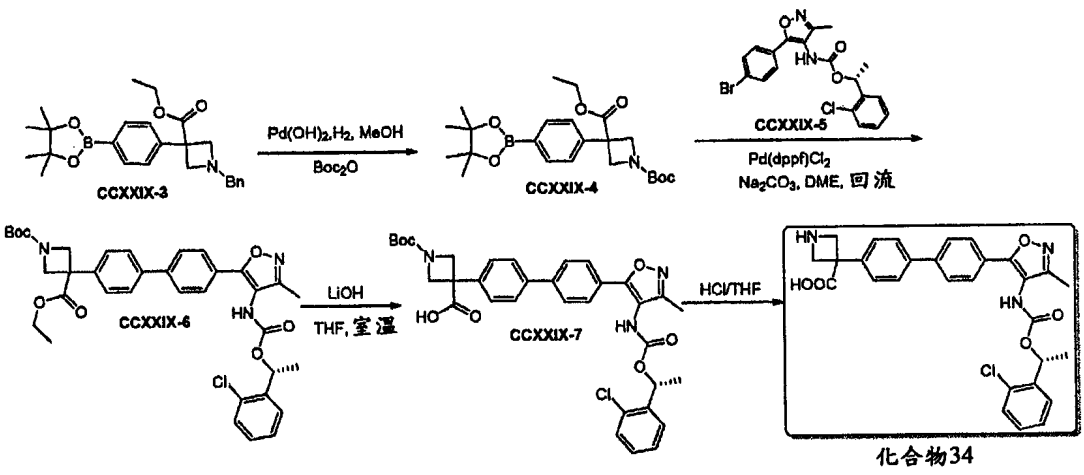
向化合物**CCXXVIII-3**(100 mg，0.237 mmol)於DME/H_2O(4 mL/1 mL)中之溶液中添加**CCXXVIII-4**(103 mg，0.237 mmol)、Na_2CO_3(56 mg，0.48 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$(17 mg，0.024 mmol)。用氮氣吹洗反應混合物且加熱至90℃隔夜。混合物以EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=15:1)純化殘餘物，得到產物**CCXXVIII-5**(60 mg，產率39%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 650.1。

製備化合物33

向化合物**CCXXVIII-5**(40 mg，0.06 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及$LiOH·H_2O$(28 mg，0.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，將殘餘物凍乾且藉由製備型HPLC純化，得到所需**化合物33**(15 mg，產率：39%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.42 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.77-7.81 (m, 4H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.21-7.49 (m, 10 H), 5.96-5.98 (q, 1H), 3.85 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.46 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.53 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 622.1。

化合物34之合成

合成路線(流程CCXXIX)



向化合物**CCXXIX-3**(4.22 g，10 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液中添加$Pd(OH)_2$ (1.0 g)，接著添加Boc_2O(3.27 g，15 mmol)。反應混合物在H_2 (50 psi)下在室溫下攪拌隔夜。過濾反應混合物且濃縮濾液，得到粗化合物**CCXXIX-4**(3.4 g，產率79%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

在N_2保護下向經攪拌之化合物**CCXXIX-4**(600 mg，1.389 mmol)、**CCXXIX-5**(604 mg，1.389 mmol)及Na_2CO_3(295 mg，2.778 mmol)於DME(12 mL)及H_2O(4 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2$(101 mg)。反應混合物在100℃下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，混合物以EtOAc稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到產物**CCXXIX-6**(650 mg，產率：72%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 660.1。

向化合物**CCXXIX-6**(60 mg，0.09 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH (38 mg，0.9 mmol)。反應

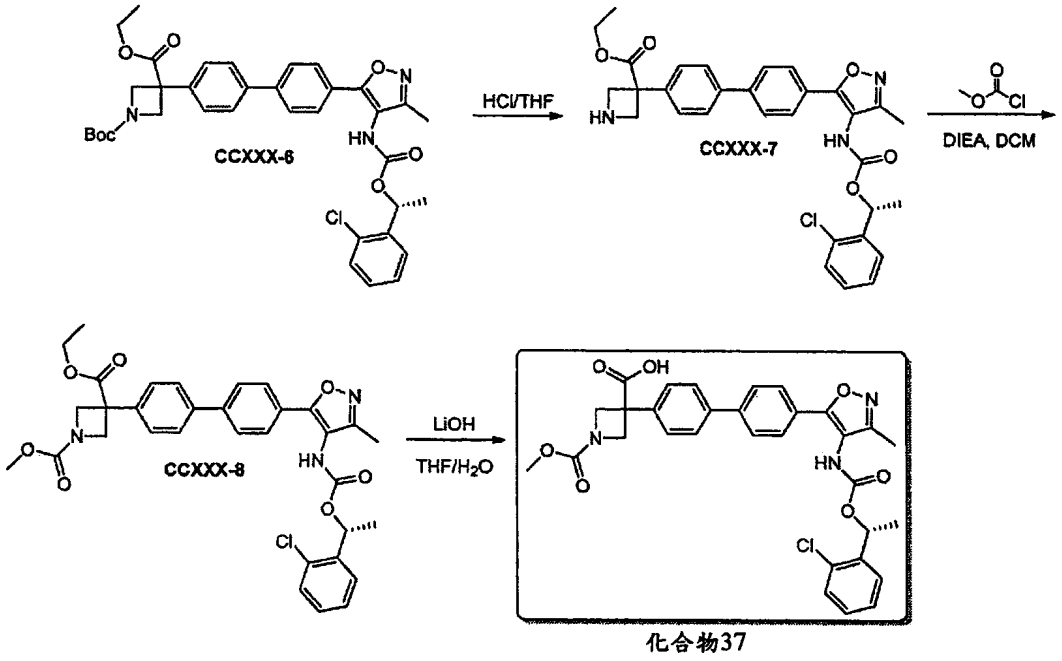
混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，將殘餘物冷凍乾燥，得到化合物**CCXXIX-7**(45 mg，產率：79%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 632。

製備化合物34

化合物**CCXXIX-7**(45 mg，0.071 mmol)於HCl/THF溶液中之溶液(4 N，3 mL)在0℃下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物以移除THF，將殘餘物凍乾，得到**化合物34**(32 mg，產率：84%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, 甲醇-d_4): δ 7.88-7.89 (m, 2H), 7.65-7.84 (m, 5H), 7.19-7.52 (m, 5H), 6.17-6.19 (q, 1H), 4.78 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.57 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.62 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 532.1。

化合物37-40之合成

合成路線(流程CCXXX)



化合物37

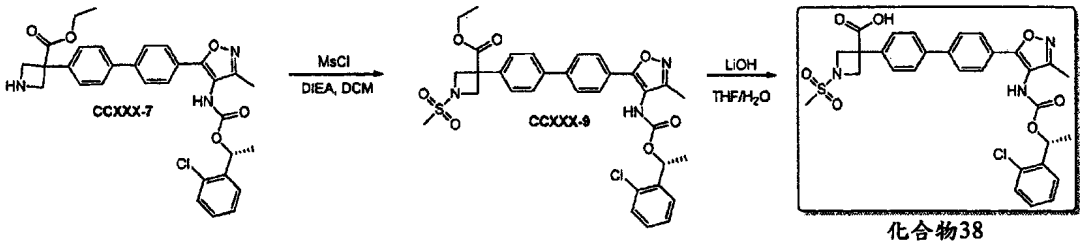
化合物**CCXXX-6**(660 mg，1 mmol)於HCl/THF溶液(10 mL)中之溶液在0℃下攪拌2小時。在真空中濃縮反應混合物以移除溶劑THF，將殘餘物冷凍乾燥，得到粗化合物**CCXXX-7**(560 mg，產率：100%)，其直接用於下一步驟。

在0-5℃下向化合物**CCXXX-7**(100 mg，0.178 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加氯甲酸甲酯(0.041 mL)及DIEA(0.3 mL)。將反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌3小時。隨後將反應混合物傾倒入冰-水中，且用DCM(20 mL)萃取，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。藉由TLC(PE:EA=7:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXXX-8**(60 mg，產率54%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 618。

製備化合物37

向化合物**CCXXX-8**(55 mg，0.089 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH(37 mg，0.89 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，藉由製備型HPLC純化殘餘物且凍乾，得到化合物37(18 mg，產率：27%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.47 (s, 1H), 7.62-8.04 (m, 6H), 7.38-7.49 (m, 6H), 6.00-6.02 (q, 1H), 4.51 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.24 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.56 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI) m/z** $(M+H)^+$ 590.1。

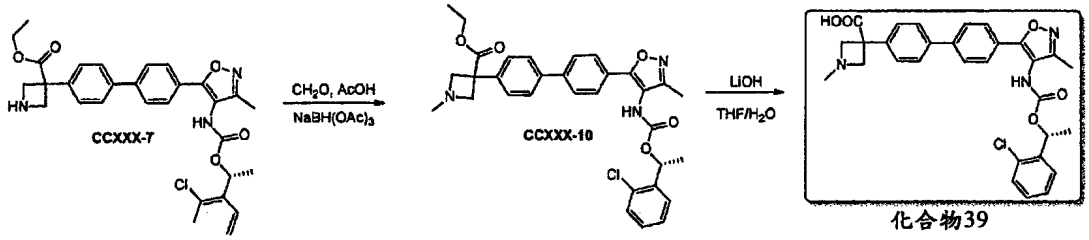
化合物38之合成



在0-5℃下向化合物**CCXXX-7** (100 mg，0.178 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.043 mL)及DIEA(0.3 mL)。將反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌3小時。將反應混合物傾倒入冰-水中，且用DCM萃取，用鹽水洗滌且濃縮，藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化，得到化合物**CCXXX-9**(65 mg，產率57%)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+H)^+$ 638.1。

向化合物**CCXXX-9**(60 mg，0.094 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH (39 mg，0.94 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，藉由製備型HPLC純化殘餘物且凍乾，得到**化合物38**(24 mg，產率：42%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO): δ 13.33 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.77-7.98 (m, 6H), 7.38-7.64 (m, 6H), 5.98-6.03 (q, 1H), 4.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 4.28 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (d, *J*=6.0 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 610.0。

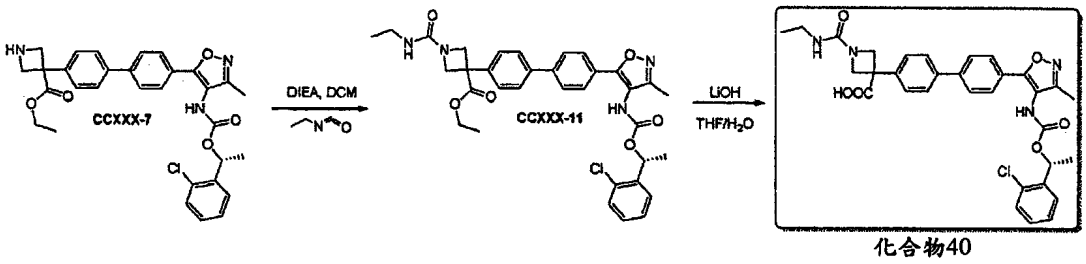
化合物39之合成



向經攪拌之化合物**CCXXX-7**(100 mg，0.178 mmol)、$NaBH(OAc)_3$(75 mg，0.356 mmol)及AcOH(0.15 mL)於DCM(5 mL)中之混合物中添加HCHO溶液(0.15 mL)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。隨後添加甲醇(5 mL)，且混合物以DCM(50 mL)稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到產物**CCXXX-10**(60 mg，產率：59%)。

向化合物**CCXXX-10**(50 mg，0.087 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH(36 mg，0.87 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，藉由製備型HPLC純化殘餘物且凍乾，得到**化合物39**(25 mg，產率：35%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.45 (s, 1H), 7.79-7.91 (m, 6H), 7.38-7.64 (m, 6H), 5.98-6.03 (q, 1H), 4.63 (d, J=10 Hz, 2H), 4.42 (br, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 546.1。

化合物40之合成



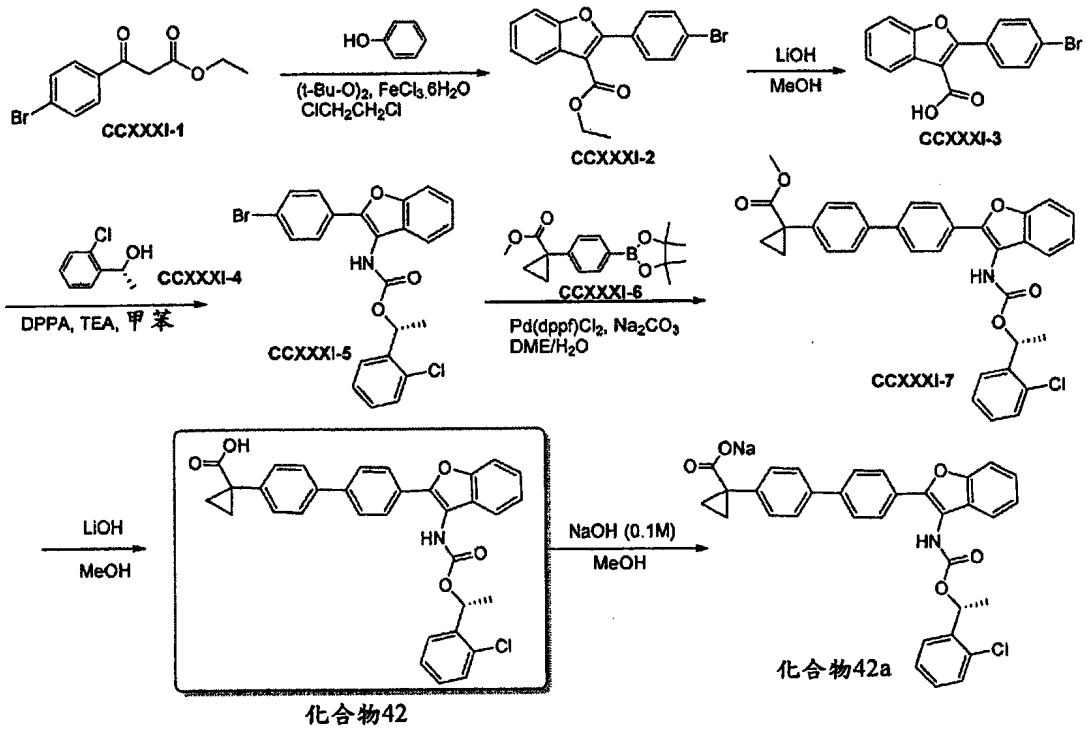
化合物40

在0-5℃下向化合物**CCXXX-7**(120 mg，0.214 mmol)於DCM(5 mL)中之溶液中添加異氰酸乙酯(22.8 mg，0.321 mmol)及DIEA(0.1 mL)。將反應混合物緩慢升溫至室溫且在室溫下攪拌2小時。將反應混合物傾倒入冰-水中，且用DCM萃取，以鹽水洗滌且濃縮。藉由製備型TLC(PE:EA=5:1)純化殘餘物，得到化合物**CCXXX-11**(80 mg，產率59%)。**MS (ESI)** *m/z* $(M+H)^+$ 631.1。

向化合物**CCXXX-11**(70 mg，0.113 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加水(1 mL)及LiOH(45 mg，1.13 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物冷卻降至0℃且用1 N鹽酸鹽溶液中和至pH值約為6。在真空中濃縮混合物以移除溶劑THF，藉由製備型HPLC純化殘餘物且凍乾，得到**化合物40**(55 mg，產率：72%)。**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.42 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 6H), 7.36-7.47 (m, 6H), 6.46-6.49 (q, 1H), 5.97-5.99 (m, 1H), 4.39 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.54 (d, *J*=7.2H, 3H), 0.97 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。**MS (ESI)** m/z $(M+H)^+$ 603.1。

化合物42之合成

合成路線(流程CCXXXI)



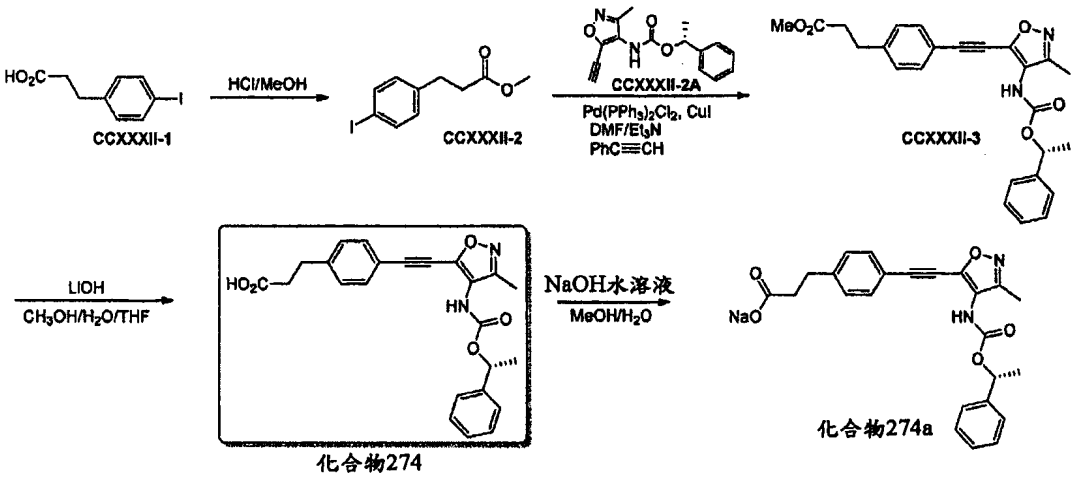
以**化合物31**之合成中所述之程序類似地製備**化合物42**。

化合物42：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12.37 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.94 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 4H), 7.59-7.25 (m, 8H), 6.04 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.60 (m, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.20 (m, 2H)。**MS (ESI) m/z** $[M+Na]^+$ 574.1。

化合物42a：^{1}**H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=7.6 Hz,2H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.59-7.26 (m,10H), 6.05 (d, *J*=6.0Hz,1H), 1.60 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。**MS (ESI)** ***m/z*** $(M+Na)^+$ 574.2。

化合物274之合成

合成路線(流程CCXXXII)



化合物**CCXXXII-1**(1 g，3.6 mmol)於HCl/MeOH(4 N，20 mL)中之溶液在80℃下攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑，得到化合物**CCXXXII-2**(1 g，粗產率95.2%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。

在Ar_2保護下將化合物**CCXXXII-2**(110 mg，0.38 mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(13 mg)及CuI(13 mg，0.06 mmol)與DMF(1 mL)及Et_3N(3 mL)混合。在室溫下添加乙炔基苯(3 μL，0.027 mmol)至此混合物中。隨後在室溫下緩慢添加化合物**2A**(80 mg，0.3 mmol)於DMF(0.2 mL)及Et_3N(0.6 mL)中之溶液。混合物在室溫下攪拌1小時。TLC顯示完全反應。隨後添加H_2O，且用EtOAc萃取。收集有機物，用Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱(PE:EA=3:1)純化殘餘物，得到純化合物**CCXXXII-3**(66 mg，51.4%)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 433.1。

以**化合物81**之合成中所述之程序類似地製備**化合物**

274。MS (ESI) ***m/z*** **$(M+H)^+$** 419.1。**化合物274a：^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.28-7.37 (m, 9H), 5.75-5.80 (q, 1H), 2.79 (t, *J*=8.0 Hz, 2H) 2.15-2.18 (m, 5H), 1.52 (d, *J*=6.4 Hz, 3H)。**MS (ESI)** ***m/z*** **$(M+H)^+$** 419.1。

活體外分析法

建立穩定表現人類LPA_1之CHO細胞株

自人類肺選殖編碼人類LPA_1受體之1.1 kb cDNA。人類肺RNA(Clontech Laboratories, Inc. USA)係使用RETROscript套組(Ambion, Inc.)逆轉錄且人類LPA_1之全長cDNA係藉由逆轉錄反應之PCR獲得。藉由定序測定經選殖人類LPA_1之核苷酸序列且證實其與已公開人類LPA_1序列一致(An等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 231:619 (1997))。將cDNA選殖至pCDNA5pcDNA5/FRT表現質體中且使用脂染胺2000(Invitrogen Corp., USA)轉染於CHO細胞中。使用潮黴素(hygromycin)選擇穩定表現人類LPA_1之純系且鑑別為回應LPA而展示Ca內流之細胞。

短暫表現人類LPA_2之細胞的產生

含有人類LPA_2受體cDNA之載體係獲自Missouri S&T cDNA資源中心(www.cdna.org)。人類LPA_2之全長cDNA片段係藉由PCR自載體獲得。藉由定序測定經選殖人類LPA_2之核苷酸序列且證實其與已公開人類LPA_2序列一致(NCBI寄存編號NM..004720)。將cDNA選殖至pCDNA3pcDNA3.1表現質體中且藉由以每孔30,000-35,000個細胞之密度將細胞接種於經聚D-離胺酸塗佈之96孔盤中而與0.2 μl脂染胺

2000及0.2 μg LPA_2表現載體一起轉染於B103細胞(Invitrogen Corp., USA)中。細胞在完全培養基中培養隔夜，隨後進行LPA誘導之Ca內流的分析。

建立穩定表現人類LPA_3之CHO細胞株

含有人類LPA_3受體cDNA之載體係獲自Missouri S&T cDNA資源中心(www.cdna.org)。人類LPA_3之全長cDNA片段係藉由PCR自載體獲得。藉由定序測定經選殖人類LPA_3之核苷酸序列且證實其與已公開人類LPA_3序列一致(NCBI寄存編號NM_012152)。將cDNA選殖至pCDNA5pcDNA5/FRT表現質體中且使用脂染胺2000(Invitrogen Corp., USA)轉染於CHO細胞中。使用潮黴素選擇穩定表現人類LPA_3之純系且鑑別為回應LPA而展示Ca內流之細胞。

LPA1及LPA3鈣通量分析法

在分析之前一天或兩天將表現CHO細胞之人類LPA_1或LPA_3以每孔20,000-45,000個細胞之密度接種於經聚D-離胺酸塗佈之96孔盤中。在分析之前，細胞以PBS洗滌一次且隨後在不含血清之培養基中培養隔夜。在分析當天，將含鈣指示劑染料(Calcium 4，Molecular Devices)之分析緩衝液(具有Ca^{2+}及Mg^{2+}且含有20 mM Hepes及0.3%不含脂肪酸之人類血清白蛋白之HBSS)添加至各孔中且在37℃下培育持續1小時。將10 μl的含測試化合物之2.5% DMSO添加至孔中且在室溫下培育持續30分鐘。隨後藉由添加10 nM LPA刺激細胞且使用Flexstation 3 (Molecular Devices)量測

分子內Ca^{2+}。使用藥物滴定曲線之Graphpad prism分析測定IC_{50}。

LPA2鈣通量分析法

用脂染胺2000及LPA_2表現載體隔夜培養後，B103細胞以PBS洗滌一次，隨後血清饑餓4小時。將含鈣指示劑染料(Calcium 4，Molecular Devices)之分析緩衝液(具有Ca^{2+}及Mg^{2+}且含有20 mM Hepes及0.3%不含脂肪酸之人類血清白蛋白之HBSS)添加至各孔中且在37℃下培育持續1小時。將10 μl的含測試化合物之2.5% DMSO添加至孔中且在室溫下培育持續30分鐘。隨後藉由添加10 nM LPA刺激細胞且使用Flexstation 3 (Molecular Devices)量測分子內Ca^{2+}。使用藥物滴定曲線之Graphpad prism分析測定IC_{50}。

GTPγS結合分析法

經由膜GTPγS分析法評估化合物抑制GTP與LPA_1結合之能力。將穩定表現重組人類LPA_1受體之CHO細胞再次懸浮於含有1 mM DTT之10 mM Hepes (7.4)中，溶解且在75,000×g下離心以使膜集結成粒。將膜再次懸浮於含有1 mM DTT及10%甘油之10 mM Hepes (7.4)中。膜(每孔約25 μg)在具有0.1 nM [^{35}S]-GTPγS、900 nM LPA、5 μM GDP及含測試化合物之分析緩衝液(50 mM Hepes (pH 7.4)、100 mM NaCl、10 mM $MgCl_2$、50 μg/ml皂素(saponin)及0.2%不含脂肪酸之人類血清白蛋白)之96孔盤中在30℃下培育30分鐘。藉由經Whatman GF/B玻璃纖維濾板快速過濾來終止反應。濾板以1 ml冷洗滌緩衝液(50 mM Hepes

(7.5)、100 mM NaCl及10 mM $MgCl_2$)洗滌3次且乾燥。隨後將閃爍體添加至盤中且利用Packard TopCount (Perkin Elmer)測定過濾器上殘留之放射性。以總放射性結合減去不存在配體(900 nM LPA)情況下之非特異性結合來測定特異性結合。使用藥物滴定曲線之Graphpad prism分析來測定IC_{50}。

對於人類LPA1R拮抗劑及促效劑之基於β-抑制蛋白之分析

穩定表現經ProLink™標記之人類LPA1R之CHO細胞株係獲自DiscoverX Inc, Fremont, CA。在此系統中，β-抑制蛋白與β-半乳糖苷酶之N端缺失突變體(稱作酶接受體或EA)融合，人類LPA1R與較小(42個胺基酸)弱補充片段(稱作ProLink™)融合。在穩定表現該等融合蛋白之細胞中，促效劑/配體刺激導致β-抑制蛋白與經ProLink標記之GPCR之相互作用，促使補充兩個β-半乳糖苷酶片段且導致形成可將受質轉化為可偵測信號之功能酶。根據PathHunter®分析套組(DiscoverX, Fremont, CA)中指定之方案進行細胞處理及分析。在白色384孔盤中一式四份地進行分析。將終點發光數據繪成曲線且與4參數邏輯函數擬合以獲得IC_{50}值。對於拮抗劑分析，使用等於0.5微莫耳濃度之促效劑(LPA)之IC_{80}濃度。

使用短暫轉染之細胞對於LPA及S1P受體拮抗劑及促效劑(人類及物種直系同源物)的基於β-抑制蛋白之分析

使用FuGENE®轉染套組(Roche)將表現相關LPA/S1P

GPCR與ProLink™標記物之融合體的基於CMV啟動子之DNA構築體用於轉染EA Parental™ CHO細胞(DiscoverX, Fremont, CA)。使用PathHunter®分析套組(DiscoverX, Fremont, CA)在轉染後24-48小時進行基於β-抑制蛋白之分析。在白色384孔盤中一式四份地進行促效劑及拮抗劑分析。將終點發光數據繪成曲線且與4參數邏輯函數擬合以獲得IC_{50}值。對於拮抗劑分析，使用等於0.5微莫耳濃度之促效劑(LPA)之IC_{80}濃度。

對於人類LPA1R拮抗劑及促效劑之基於cAMP之分析法

根據製造商之方案使用穩定表現人類LPA1R (DiscoverX Inc, Fremont, CA)之CHO細胞株。使用HitHunter®分析套組(DiscoverX, Fremont, CA)量測cAMP含量。HitHunter® cAMP分析法為競爭性免疫分析法。來自細胞溶解產物之游離cAMP相對於經標記之cAMP (ED-cAMP結合物)競爭抗體結合。未結合之ED-cAMP隨意補充EA以形成活性酶，其隨後將受質水解以產生信號。所產生之陽性信號與由結合蛋白所結合之游離cAMP之量成正比。使用毛喉素(Forskolin)(15微莫耳濃度)來提高cAMP含量。隨著cAMP含量降低，量測到LPA(促效劑)活性增加。對於拮抗劑分析，使用等於50微莫耳濃度之LPA(促效劑)之IC_{80}，且隨著cAMP含量增加，記錄到測試化合物之拮抗劑活性增加。在白色384孔盤中一式四份地進行所有分析。將終點發光數據繪成曲線且與4參數邏輯函數擬合以獲得IC_{50}值。

LPA1趨化性分析

使用Neuroprobe ChemoTx®系統盤(8 μm孔徑，5.7 mm直徑位點)量測A2058人類黑素瘤細胞之趨化性。過濾器位點經塗以含0.001%纖維結合蛋白(Sigma)之20 mM Hepes (pH 7.4)且使其乾燥。使A2058細胞血清饑餓24小時，隨後用細胞剝離器(Cell Stripper)收集且再次懸浮於含有0.1%不含脂肪酸之牛血清白蛋白(BSA)之DMEM中至濃度為1×10^6/ml。將細胞與相等體積之測試化合物(2×)混合於含有0.1%不含脂肪酸之BSA之DMEM中且在37℃下培育15分鐘。添加LPA(100 nM，於含有0.1%不含脂肪酸之BSA之DMEM中)或媒劑至下腔室之各孔中且將50 μl細胞懸浮液/測試化合物混合物施用於ChemoTx®盤之上部。盤在37℃下培育三小時且隨後藉由用PBS沖洗且刮擦自上部移除細胞。將過濾器乾燥，隨後用HEMA 3染色系統(Fisher Scientific)染色。在590 nm下讀取過濾器之吸光度且使用Symyx Assay Explorer測定IC_{50}。

LPA1遷移分析

使用Oris™分析法(Platypus Technologies, Madison, WI)監測表現LPA1R之原生纖維母細胞(包括肺、皮膚)、HFL-1、3T3及CHO細胞之遷移。此等細胞經染料(Cell Tracker Green™)裝載且血清饑餓12-24小時。為回應諸如LPA及血清之化學引誘劑，細胞向內遷移至排除(偵測)區中。固定後，使用高含量讀取器計數偵測區中之螢光細胞。藉由繪製細胞數對化合物濃度之曲線來定量LPA1拮抗劑抑制細胞遷移之能力且對所得劑量-反應曲線與4參數邏輯函數進行

曲線擬合。

對細胞增殖之抑制作用的分析([^{3}H]胸苷併入)

將纖維母細胞(原生人類肺及皮膚、HFL-1、3T3等)塗於96孔盤上且血清饑餓24-48小時。隨後將培養基交換為含有刺激物(LPA、TGFb、血清等)之培養基且再培養16-24小時，隨後添加[^{3}H]胸苷。再培養8小時後，用PBS洗滌細胞且藉由Betaplate過濾器計數器系統(Amersham Pharmacia Biotech)分析併入細胞中之[^{3}H]胸苷的量。併入添加有刺激物之孔中的[^{3}H]胸苷的量與併入不含刺激物之孔中的[^{3}H]胸苷的量之間的差異表示由刺激物促進之[^{3}H]胸苷併入的量。將未添加測試化合物情況下之[^{3}H]胸苷併入的增加設定為100%且測定[^{3}H]胸苷併入增加得到50%抑制下的化合物濃度(IC_{50}值)。在添加刺激物之前0-30分鐘添加測試化合物。

對細胞增殖之抑制作用之分析(BrdU併入)

將纖維母細胞(原生人類肺及皮膚、HFL-1、3T3等)塗於96孔盤上且血清饑餓24-48小時。隨後將培養基交換為含有刺激物(LPA、TGFb、血清等)之培養基且再培養16-24小時，隨後添加BrdU。再培養8小時後，用PBS洗滌細胞且使用細胞增殖ELISA系統(RPN250，Amersham LIFE SCIENCE)藉由450 nm下之吸光度來分析併入細胞中之BrdU的量。併入添加有刺激物之孔中的BrdU的量與併入不含刺激物之孔中的BrdU的量之間的差異表示由刺激物促進之BrdU併入的量。將未添加測試化合物情況下之BrdU

併入的增加設定為100%且測定BrdU併入增加得到50%抑制下的化合物濃度(IC_{50}值)。在添加刺激物之前0-30分鐘添加測試化合物。

肌纖維母細胞分化

將纖維母細胞(原生人類肺及皮膚、HFL-1、3T3等)塗於96孔盤上且血清饑餓24-48小時。隨後將培養基交換為含有刺激物(LPA、TGFb等)之培養基且再培養24-48小時。使用ELISA套組(Thermo Scientific, USA)定量α平滑肌肌動蛋白(aSMA)之量。或者在固定及滲透後，亦使用免疫組織化學方法(FITC結合之抗aSMA，Sigma)定量aSMA。

化合物對膠原蛋白產生之作用的分析

HFL-1細胞(ATCC, Rockville, Md.)在含有10%胎牛血清(FBS；Mediatech, Inc. Herndon, VA)之完全培養基中在常規組織培養條件下生長。將處於早期繼代中之細胞塗於6孔盤中。當細胞達到長滿時，移除培養基，用PBS洗滌細胞，且細胞在含有0.1% FBS之完全培養基中保持隔夜。隨後將培養基更換為新鮮培養基加0.1% FCS、10 flM L-脯胺酸(EMD Chemicals, Gibbstown, N.J.)、20 *flg/mL*抗壞血酸(EMD Chemicals, Gibbstown, NJ)。將化合物添加至三重複孔中至最終濃度為1 mM(自於DMSO中之100×儲備溶液起)。化合物添加之後一小時，用TGFb (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)處理細胞至最終濃度為10 ng/mL (總計25 ng)。TGFb添加之後三天，移除培養基，用PBS洗滌細胞且隨後溶解。用基於染料之膠原蛋白分析法(Sircol膠原蛋白分析

法，Newtownabbey, Northern Ireland)及具有適當標準曲線之基於flQuant盤之分光光度計(BioTek Instruments, Inc., Winooski, Vt.)評估所溶解細胞之總膠原蛋白含量。藉由在TGFb存在及不存在之情況下經模擬處理(不含化合物之1% DMSO)之細胞來界定分析法之動態範圍。

在小鼠或大鼠中由博萊黴素(Bleomycin)誘發之肺纖維化

雌性C57B1/6CD-1小鼠(Harlan，25-30 g)或Wistar大鼠(Harlan，200-250 g)以每籠4隻圈養，使其自由取用食物及水且在測試開始之前使其適應環境至少7天。適應階段之後，動物係以異氟醚(5%，於100% O_2中)輕度麻醉且經由氣管內滴注投與硫酸博萊黴素(Henry Schein)(Cuzzocrea S等人，Am J Physiol Lung Cell Mol. Physiol. 2007年5月；292(5):L1095-104. 2007年1月12日電子版公開)。使動物返回其籠中且在實驗持續時間內每日監測。每天經口、經腹膜內或經皮下傳遞測試化合物或媒劑。給藥途徑及頻率係基於先前測定之藥物動力學特性。在博萊黴素滴注後3天、7天、14天、21天或28天使用吸入型異氟醚處死所有動物。處死之後，用連接於1 ml注射器之20規格血管導管向動物插管。用生理鹽水灌洗肺以獲得支氣管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid，BALF)且隨後移除肺並固定於10%中性緩衝福馬林(formalin)中以進行後續組織病理學分析。將BALF在800×g下離心10分鐘以使細胞集結成粒且移除細胞上清液且冷凍在-80℃下以使用DC蛋白質分析套組(Biorad, Hercules, Calif.)進行後續蛋白質分析及使用

Sircol (Biocolor Ltd, UK)進行可溶性膠原蛋白分析。使用市售ELISA，針對發炎、促纖維變性及組織損傷生物標記物(包括轉型生長因子β1、玻尿酸、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、基質金屬蛋白酶-7、結締組織生長因子及乳酸去氫酶活性)之濃度對BALF進行分析。將細胞集結粒再次懸浮於PBS中。隨後使用Hemavet血液學系統(Drew Scientific, Wayne, Pa.)獲得總細胞計數且使用Shandon cytospin (Thermo Scientific, Waltham, Mass.)測定差示細胞計數。使用蘇木精(hematoxylin)及伊紅(eosin)(H&E)及三色染色法(trichrome)對肺組織染色且藉由使用光學顯微鏡(10×放大率)進行半定量式組織病理學評分(Ashcroft T.等人，J. Clin. Path. 1988; 41; 4, 467-470)及使用光學顯微鏡對肺組織切片中之膠原蛋白進行定量、電腦輔助密度量測術來測定肺纖維化。使用Graphpad prism將數據繪成曲線且確定群組之間的統計差異。

小鼠四氯化碳(CCl_4)誘發之肝纖維化模型

使以每籠4隻圈養之雌性C57BL/6小鼠(Harlan，20-25 g)自由取用食物及水且在測試開始之前使其適應環境至少7天。適應階段之後，小鼠每週兩次經由腹膜內注射接受於玉米油媒劑(100 μL體積)中稀釋之CCl_4(0.5-1.0 ml/kg體重)，持續84-6週。(Higazi, A. A.等人，Clin Exp Immunol. 2008年4月；152(1):163-73. 2008年2月14日電子版公開)。對照小鼠僅接受相等體積之玉米油媒劑。測試化合物或媒劑係每天經口、經腹膜內或經皮下傳遞。在研究結束時

(在首次腹膜內注射CCl_4之後8週)，使用吸入型異氟醚處死小鼠且經由心臟穿刺提取血液以進行後續ALT/AST含量分析。採集肝臟，且將肝臟之一半冷凍在-80℃下且另一半固定於10%中性緩衝福馬林中以使用光學顯微鏡(10×放大率)進行肝纖維化之組織學評估。使用Sircol (Biocolor Ltd, UK)分析肝組織勻漿之膠原蛋白含量。使用蘇木精及伊紅(H&E)及三色染色法對固定之肝組織染色且藉由使用光學顯微鏡對肝組織切片中之膠原蛋白進行定量、電腦輔助密度量測術來測定肝纖維化。亦使用市售ELISA，針對發炎、促纖維變性及組織損傷生物標記物(包括轉型生長因子β1、玻尿酸、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、基質金屬蛋白酶-7、結締組織生長因子及乳酸去氫酶活性)之濃度對血漿及肝組織溶解產物進行分析。使用Graphpad prism將所得數據繪成曲線且確定群組之間的統計差異。

小鼠靜脈內LPA誘發之組織胺釋放

利用小鼠靜脈內LPA誘發之組織胺釋放模型來測定LPA_1及LPA_3受體拮抗劑之活體內效能。在靜脈內LPA攻擊(300 μg/小鼠，於0.1% FAF BSA中)之前30分鐘至24小時，以10 ml/kg之體積向雌性CD-1小鼠(體重為25-35公克)投與化合物(經腹膜內、經皮下或經口)。在LPA攻擊之後立即將小鼠置於封閉之Plexiglas腔室中且暴露於異氟醚持續2-10分鐘之時期。將小鼠移出，且向含有EDTA之管中採集血液。血液隨後在4℃下在10,000×g下離心10分鐘。藉由EIA測定血漿中之組織胺濃度。藉由質譜分析測定血漿中之藥

物濃度。血液組織胺釋放達到50%抑制之劑量係藉由非線性回歸(Graphpad Prism)計算且繪製為ED_{50}。與此劑量相關之血漿濃度經繪製為EC_{50}。

小鼠單側輸尿管阻塞腎纖維化模型

使以每籠4隻圈養之雌性C57BL/6小鼠(Harlan，20-25 g)自由取用食物及水且在測試開始之前使其適應環境至少7天。適應階段之後，對小鼠左腎進行單側輸尿管阻塞(UUO)手術或假手術。簡言之，作一個縱向左上方切口以暴露出左腎。定位腎動脈且使6/0絲線穿過動脈與輸尿管之間。該線圍繞輸尿管成環且打結3次，確保輸尿管完全結紮。將腎臟置回腹部，縫合腹部肌肉且將皮膚緊密釘合。使小鼠返回其籠中且在實驗持續時間內每日監測。每天經口、經腹膜內或經皮下傳遞測試化合物或媒劑。給藥途徑及頻率係基於先前測定之藥物動力學特性。在UUO手術後4天、8天、14天、21天或28天使用吸入型異氟醚處死所有動物。處死之後，經由心臟穿刺提取血液，採集腎臟且將腎臟之一半冷凍在-80℃下且另一半固定於10%中性緩衝福馬林中以使用光學顯微鏡(10×放大率)進行腎纖維化之組織學評估。使用Sircol (Biocolor Ltd, UK)分析腎組織勻漿之膠原蛋白含量。使用蘇木精及伊紅(H&E)及三色染色法對固定之腎組織染色且藉由使用光學顯微鏡對肝組織切片中之膠原蛋白進行定量、電腦輔助密度量測術及腎溶解產物中之膠原蛋白含量來測定腎纖維化。亦使用市售ELISA，針對發炎、促纖維變性及組織損傷生物標記物(包

括轉型生長因子β1、玻尿酸、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、基質金屬蛋白酶-7、結締組織生長因子及纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1乳酸去氫酶活性)之濃度對血漿及腎組織溶解產物進行分析。使用Graphpad prism將所得數據繪成曲線且確定群組之間的統計差異。

小鼠皮膚血管漏出分析

使體重為20-25公克之雌性BALB/c小鼠(Harlan)自由取用標準小鼠食物及水且在研究開始之前使其適應環境兩週。製備一系列濃度之化合物且藉由經口管飼傳遞。給藥後三小時，將小鼠置於限制裝置中且藉由尾靜脈注射經靜脈內給與伊凡氏藍色染料(Evan's blue dye)(0.2 ml的0.5%溶液)。隨後使用3%異氟醚麻醉來麻醉小鼠以允許皮內注射LPA(30 μg，於20 μl 0.1%不含脂肪酸之BSA中)。LPA注射後三十分鐘，藉由CO_2吸入處死小鼠且自攻擊位點移除皮膚並置於2 ml甲醯胺中以隔夜萃取伊凡氏藍色染料。萃取後，將各組織樣品之150 μl甲醯胺等分試樣置於96孔盤中且使用分光光度計在610 nm下讀取。使用GraphPad Prizm繪製所得數據(OD單位)。

博萊黴素皮膚纖維化模型

將博萊黴素以10 μg/ml之密度溶解於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中，且藉由過濾滅菌。在異氟醚麻醉(5%，於100% O_2中)下將博萊黴素或PBS對照物(100 μl)經皮下注射至C57/BL6或S129小鼠(Charles River/Harlan Labs，20-25 g)之經剃毛背部上之兩個位置處，每天一次，持續28天。在

整個研究內經由皮下或腹膜內注射或經由經口管飼投與測試化合物或對照物。28天後，對小鼠實施安樂死且自各注射位點獲得6 mm全層鑽孔生檢體。藉由組織病理學及羥基脯胺酸生物化學分析法評估皮膚纖維化。

大鼠皮膚傷口癒合

在異氟醚麻醉下在雌性大鼠(Harlan Labs，200-250 g)背部上作單獨一個1 cm全層切割傷口。使用手術解剖刀，使切口與沿脊背皮膚之中線平行定位。對於切割傷口，在各動物之背部上與切口位點相對地進行8 mm全層皮膚生檢鑽孔。在傷口產生之前投與測試化合物，且給藥持續14天。使傷口癒合，且拍取照片並以數位方式分析以量測在整個研究內的傷口癒合。在研究結束時，對動物實施安樂死且測定傷口閉合。

化合物之分析數據

較佳實施例之化合物係根據本文所述之方法製備且獲得關於β抑制蛋白EC_{50}、Ca通量LPA1 IC_{50}及/或Ca通量LPA3 IC_{50}分析法中之一或多者的分析數據。亦製備對照化合物且獲得分析數據。所得分析數據呈現於表20及表21中，其中A=大於500 nM；B=大於或等於50 nM且小於或等於500 nM；且C=小於50 nM。

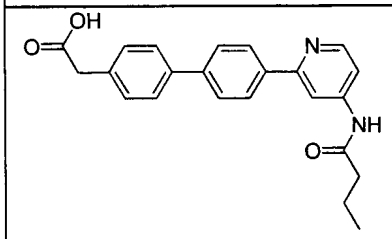
表20			
化合物	**β抑制蛋白 EC_{50}**	**Ca通量LPA1 IC_{50}**	**Ca通量LPA3 IC_{50}**
化合物5	B	NA	NA
化合物6	C	B	B
化合物7	C	C	B
化合物8	A	A	NA
化合物14 (異構體1)	C	C	B
化合物15	A	NA	NA
化合物16 (異構體2)	C	NA	NA
化合物17	A	NA	NA
化合物18	A	NA	NA
化合物19	A	A	NA
化合物20	B	C	A
化合物21 (異構體之混合物)	B	NA	NA
化合物22	A	NA	NA
化合物23 (異構體1)	B	NA	NA
化合物24 (異構體2)	B	NA	NA
化合物25	C	NA	NA
化合物26 (異構體1)	C	NA	NA
化合物27 (異構體2)	C	NA	NA
化合物28	C	B	NA
化合物29	A	NA	NA
化合物30	C	C	NA
化合物31	B	NA	NA
化合物32	C	B	A
化合物33	C	NA	NA
化合物34	A	NA	NA
 化合物35	A	NA	NA

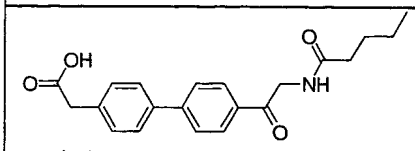
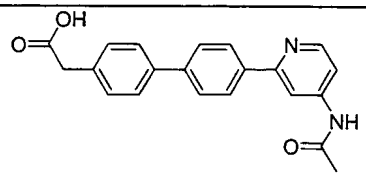
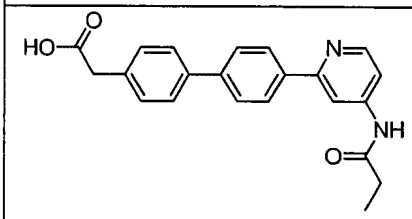
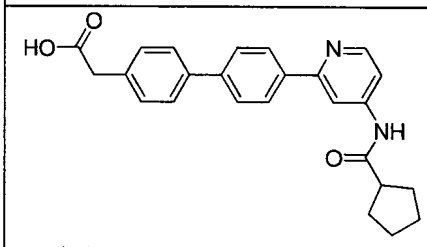
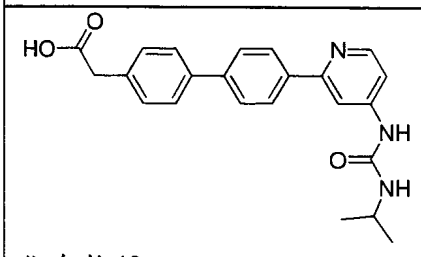
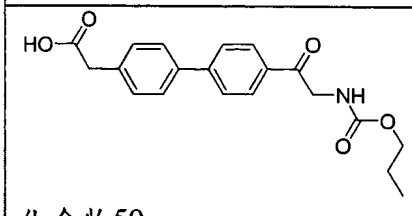
表20			
 化合物36	A	NA	NA
化合物37	C	NA	NA
化合物38	C	NA	NA
化合物39	B	NA	NA
化合物40	B	NA	NA
化合物41	C	NA	NA
化合物42	C	NA	NA
 化合物43	A	NA	NA
化合物44	C	C	NA
化合物45	C	C	NA
化合物46	B	B	NA
 化合物47	A	NA	NA
 化合物48	A	NA	NA
 化合物49	A	NA	NA
 化合物50	A	NA	NA

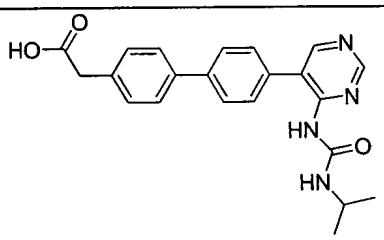
表20			
化合物51	A	NA	NA
化合物52	A	NA	NA
化合物53	A	NA	NA
 化合物54	A	NA	NA
化合物56	C	B	NA
化合物60	B	A	NA
化合物61	C	A	NA
化合物62	A	A	NA
化合物63	C	C	NA
化合物64	C	B	NA
化合物65	C	C	A
化合物66	B	NA	NA
化合物67	C	C	NA
化合物68	A	A	NA
化合物69	C	NA	NA
化合物70 (化合物69之異構體1)	C	A	NA
化合物71 (化合物69之異構體2)	B	A	NA
化合物72	A	NA	NA
化合物73	B	NA	NA
化合物74	C	C	A
化合物75	B	A	NA
化合物76	B	NA	NA
化合物77	A	NA	NA
化合物78	B	B	NA
化合物79	C	B	NA
化合物80	C	B	NA
化合物81	C	C	NA
化合物82	B	A	NA
化合物83	C	B	NA
化合物84	B	NA	NA
化合物85	B	NA	NA
化合物86	C	B	NA
化合物87	C	NA	NA
化合物88	B	NA	NA
化合物89	B	NA	NA

表20			
化合物90 鈉鹽	B	NA	NA
化合物91	A	NA	NA
化合物92	C	NA	NA
化合物93	C	NA	NA
化合物94	B	NA	NA
化合物95	A	NA	NA
化合物96	C	NA	NA
化合物97	C	NA	NA
化合物98	B	NA	NA
化合物99	A	NA	NA
化合物100	B	NA	NA
化合物101	A	NA	NA
化合物102	B	NA	NA
化合物103	B	NA	NA
化合物104	A	NA	NA
化合物105	C	C	NA
化合物106	B	NA	NA
化合物107	C	C	NA
化合物108	B	NA	NA
化合物109	B	NA	NA
化合物110	B	NA	NA
化合物111	A	NA	NA
化合物112	C	NA	NA
化合物113	C	NA	NA
化合物114	C	NA	NA
化合物115	C	NA	NA
化合物116	C	NA	NA
化合物117	C	NA	NA
化合物118	B	NA	NA
化合物119	C	NA	NA
化合物120	C	NA	NA
化合物121	C	NA	NA
化合物122	C	NA	NA
化合物123	B	NA	NA
化合物124	C	NA	NA
化合物125	B	NA	NA
化合物126	B	NA	NA
化合物127	B	NA	NA
化合物128	B	NA	NA
化合物129	B	NA	NA
化合物130	C	NA	NA

表20			
化合物131	C	NA	NA
化合物132	B	NA	NA
化合物133	A	NA	NA
化合物134	B	NA	NA
化合物135	B	NA	NA
化合物136	B	NA	NA
化合物137	B	NA	NA
化合物138	B	NA	NA
化合物139	B	NA	NA
化合物140	C	C	NA
化合物141	C	NA	NA
化合物142	C	NA	NA
化合物143	B	NA	NA
化合物144	C	NA	NA
化合物145	B	NA	NA
化合物146	C	C	NA
化合物147	C	B	NA
化合物148	A	NA	NA
化合物149	C	B	A
化合物150	C	NA	NA
化合物151	B	NA	NA
化合物152	C	B	B
化合物153	C	A	A
化合物154	B	NA	NA
化合物155	B	NA	NA
化合物156	A	NA	NA
化合物157	B	NA	NA
化合物158	A	NA	NA
化合物159	A	NA	NA
化合物160	A	NA	NA
化合物161	A	NA	NA
化合物162	A	NA	NA
化合物163	A	NA	NA
化合物164	B	NA	NA
化合物165	B	NA	NA
化合物166	A	NA	NA
化合物167	A	NA	NA
化合物168	C	NA	NA
化合物169 鈉鹽	B	NA	NA
化合物170	C	C	A
化合物171	C	C	A

表20			
化合物172	C	NA	NA
化合物173	A	NA	NA
化合物174	B	NA	NA
化合物175	B	NA	NA
化合物176	C	NA	NA
化合物177	C	NA	NA
化合物178	B	NA	NA
化合物179	C	B	NA
化合物180	C	NA	NA
化合物181	C	NA	NA
化合物182	C	C	NA
化合物183	B	NA	NA
化合物184	C	NA	NA
化合物185	C	C	NA
化合物186	C	NA	NA
化合物187	C	NA	NA
化合物188	C	NA	NA
化合物189	A	NA	NA
化合物190	B	NA	NA
化合物191	C	NA	NA
化合物192	B	NA	NA
化合物193	B	NA	NA
化合物194	C	NA	NA
化合物195	B	NA	NA
化合物196	B	NA	NA
化合物197	C	NA	NA
化合物198	C	NA	NA
化合物199	C	NA	NA
化合物200	C	B	NA
化合物201	C	C	NA
化合物202	C	NA	NA
化合物203	C	NA	NA
化合物204	C	NA	NA
化合物205	C	NA	NA
化合物206	C	NA	NA
化合物207	A	NA	NA
化合物208	A	NA	NA
化合物209	B	NA	NA
化合物210	B	NA	NA
化合物211	B	NA	NA
化合物212	A	NA	NA
化合物213	A	NA	NA

表20			
化合物214	A	NA	NA
化合物215	A	NA	NA
化合物216 (異構體1)	C	NA	NA
化合物217 (異構體2)	A	NA	NA
化合物218 (異構體1)	C	NA	NA
化合物219 (異構體2)	B	NA	NA
化合物220	C	NA	NA
化合物221	C	NA	NA
化合物222	C	NA	NA
化合物223	A	NA	NA
化合物224	C	NA	NA
化合物225	A	NA	NA
化合物226	A	NA	NA
化合物227	C	NA	NA
化合物228	C	NA	NA
化合物229	B	NA	NA
化合物230 (異構體1)	B	NA	NA
化合物231 (異構體2)	B	NA	NA
化合物232 (異構體1)	B	NA	NA
化合物233 (異構體2)	B	NA	NA
化合物234 (異構體1)	B	NA	NA
化合物235 (異構體2)	B	NA	NA
化合物236	A	NA	NA
化合物237	B	NA	NA
化合物238	A	NA	NA
化合物239	A	NA	NA
化合物240	B	NA	NA
化合物241	B	B	NA
化合物242	C	B	NA
化合物243	B	NA	NA
化合物244	A	NA	NA
化合物245	C	NA	NA
化合物246	B	NA	NA
化合物247	C	NA	NA
化合物248	C	NA	NA
化合物249	C	NA	NA
化合物250	B	NA	NA
化合物251	B	NA	NA
化合物252	B	NA	NA
化合物253	C	NA	NA
化合物254	B	NA	NA
化合物255	C	NA	NA

表20			
化合物274	NA	NA	NA

表21			
化合物	**β抑制蛋白 EC_{50}**	**Ca通量LPA1 IC_{50}**	**Ca通量LPA3 IC_{50}**
化合物256	A	NA	NA
化合物257	A	NA	NA
化合物258	A	NA	NA
化合物259	A	NA	NA
化合物260	A	NA	NA
化合物261	A	NA	NA
化合物262	A	NA	NA
化合物263	A	NA	NA
化合物264	A	NA	NA
化合物265	A	NA	NA
化合物266	A	NA	NA
化合物267	A	NA	NA
化合物268	A	NA	NA
化合物269	A	NA	NA
化合物270	A	NA	NA
化合物271	A	NA	NA
化合物272	A	NA	NA
化合物273	A	NA	NA

人類中之臨床試驗

臨床試驗可在多種情形下操作。此等試驗之詳情根據適應症而有所不同。下文提供用於評估特發性肺纖維化之臨床作用之臨床試驗的實例。

儘管下文實例中規定72週之持續時間，但亦可使用其他持續時間，例如52週。

在患有特發性肺纖維化(IPF)之人類目的中之臨床試驗-實例#1

評估特發性肺纖維化(IPF)患者中較佳實施例之化合物與安慰劑相比之治療功效及IPF患者中較佳實施例之化合物與安慰劑相比之治療安全性。

主要結果變數為自基線至第72週之預計用力肺活量(forced vital capacity，FVC)百分比之絕對變化。其他可能之終點包括(但不限於)：死亡率、無進展存活(progression free survival)、FVC下降率變化、SpO2變化、及生物標記物變化(HRCT影像分析；疾病活性之分子及細胞標記物)。次要結果量度包括：重要IPF相關事件之複合結果；無進展存活；自基線至第72週之預計FVC百分比之絕對變化的類別評估；自基線至第72週之呼吸短促(Shortness-of-Breath)之變化；自基線至第72週之預計血色素(Hb)校正之肺一氧化碳彌散量(DLco)百分比的變化；自基線至第72週在6分鐘步行試驗(6MWT)期間的氧飽和度變化；自基線至第72週之高解析度電腦斷層攝影術(HRCT)評估的變化；自基線至第72週在6MWT中步行之距離的變化。

本研究之合格患者包括(但不限於)：滿足以下納入準則之患者：診斷患有IPF；年齡為40至80歲；FVC≥50%預測值；DLco≥35%預測值；FVC或DLco≥90%預測值；過去一年中無改善；在持續不超過6 L/min補充氧時在6分鐘內能夠步行150公尺且保持飽和度≥83%。

滿足以下準則中任一者之患者自本研究中排除：不能進行肺功能測試；存在顯著阻塞性肺病或氣管過度反應之跡象；在研究人員之臨床意見中，患者在72週隨機選擇期內預期需要肺移植且符合肺移植條件；活動性感染；肝病；癌症或其他可能導致在2年內死亡之醫學病狀；糖尿病；妊娠期或哺乳期；物質濫用；長QT症候群之個人或家族

病史；其他IPF治療；不能採用研究藥療法；自其它IPF試驗中退出。

經口給與患者安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1毫克/天-1000毫克/天)。主要結果變數為自基線至第72週之預計FVC百分比之絕對變化。患者自隨機選擇時起將接受盲式研究治療直至隨機選擇之最後患者已經治療72週。數據監測委員會(Data Monitoring Committee，DMC)將定期檢查安全性及功效數據以確保患者安全。

在72週後，滿足疾病進展(Progression of Disease，POD)定義且預計FVC百分比絕對降低≥10%或預計DLco百分比絕對降低≥15%之患者將符合條件以接受除其盲式研究藥物以外的所允許IPF療法。所允許IPF療法包括(但不限於)：皮質類固醇、硫唑嘌呤(azathioprine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)及N-乙醯基-半胱胺酸。

在一較佳態樣中，提供一種向肺纖維化患者(例如IPF患者)投與較佳實施例之LPA1拮抗劑之方法，其中該患者經選擇或診斷或鑑別具有以下準則中之一或多者：(1)第一秒用力呼氣量(forced expiratory volume in one second，FEV1)與用力肺活量(FVC)之比率或FEV1/FVC大於0.80；(2)預計FVC百分比(% FVC)為90%或90%以下，例如在50%至90%範圍內(包括兩個端點)；及(3)自診斷患有IPF起之時間為至少六個月且至多48個月。術語「選擇」、「診斷」及「鑑別」係關於患者同義使用。

在患有特發性肺纖維化(IPF)之人類目的中之臨床試驗-

實例#2

評估特發性肺纖維化(IPF)患者中較佳實施例之化合物與安慰劑相比之治療功效及IPF患者中較佳實施例之化合物與安慰劑相比之治療安全性。

主要結果變數包括(但不限於)自基線至第72週之預計用力肺活量(FVC)百分比之絕對變化。次要結果量度包括(但不限於)：重要IPF相關事件之複合結果；無進展存活；自基線至第72週之預計FVC百分比之絕對變化的類別評估；自基線至第72週之呼吸短促之變化；自基線至第72週之預計血色素(Hb)校正之肺一氧化碳彌散量(DLco)百分比的變化；自基線至第72週在6分鐘步行試驗(6MWT)期間的氧飽和度變化；自基線至第72週之高解析度電腦斷層攝影術(HRCT)評估的變化；自基線至第72週在6MWT中步行之距離的變化。

本研究之合格患者包括(但不限於)滿足以下納入準則之患者：診斷患有IPF；年齡為40至80歲；FVC≥50%預測值；DLco≥35%預測值；FVC或DLco≥90%預測值；過去一年中無改善；在持續不超過6 L/min補充氧時在6分鐘內能夠步行150公尺且保持飽和度≥83%。

滿足以下準則中任一者之患者自本研究中排除，包括(但不限於)：不能進行肺功能測試；存在顯著阻塞性肺病或氣管過度反應之跡象；在研究人員之臨床意見中，患者在72週隨機選擇期內預期需要肺移植且符合肺移植條件；活動性感染；肝病；癌症或其他可能導致在2年內死亡之

醫學病狀；糖尿病；妊娠期或哺乳期；物質濫用；長QT症候群之個人或家族病史；其他IPF治療；不能採用研究藥療法；自其它IPF試驗中退出。

經口給與患者安慰劑或一定量之較佳實施例之化合物(1毫克/天-1000毫克/天或1000毫克/天以上)。主要結果變數包括(但不限於)自基線至第72週之預計FVC百分比之絕對變化。患者自隨機選擇時起接受盲式研究治療直至隨機選擇之最後患者已經治療72週。數據監測委員會(DMC)定期檢查安全性及功效數據以確保患者安全。

在72週後，滿足疾病進展(POD)定義且預計FVC百分比絕對降低≥10%或預計DLco百分比絕對降低≥15%之患者符合條件以接受除其盲式研究藥物以外的所允許IPF療法。所允許IPF療法包括(但不限於)皮質類固醇、硫唑嘌呤、環磷醯胺及N-乙醯基-半胱胺酸。

特發性肺纖維化之治療

較佳實施例之化合物可投與至需要治療之患者，且可用於製備或包裝包含較佳實施例之化合物之藥物、容器、包裝及套組之方法中。該患者可能具有肺纖維化，諸如IPF，且該藥物可用於治療肺纖維化或IPF。可鑑別且治療更可能在一年時期內經歷FVC下降及疾病進展之所選IPF患者群組。其如由呼吸參數(諸如FVC)之較大降低率所反映的較大進展率與治療作用之較大相對量值相關。在某些實施例中，具有以下準則之IPF患者與不滿足該準則之患者相比經歷較大FVC下降，如由與基線相比之%FVC變化

或在規定時間點%FVC下降10%或10%以上之患者的比例所量測。具有以下準則之患者與不滿足該準則之患者相比亦在減輕FVC下降程度方面展現較大的觀測治療作用：(a) %FVC 50%-90%；(b) FEV1/FVC比率>0.80；(c)自IPF診斷起之時間>0.5年且<48個月。

提供一種治療肺纖維化(視情況為IPF)之方法，其包含：(a)選擇展現以下情形之患者：(i)預計用力肺活量百分比(%FVC)為約90%或90%以下，或(ii)第一秒用力呼氣量(FEV1)與用力肺活量(FVC)之比率為約0.80或0.80以上，或(i)與(ii)兩者；及(b)投與治療有效量之較佳實施例之化合物。

在一相關態樣中，提供較佳實施例之化合物在治療患者之肺纖維化中的用途，該患者展現：(i)預計用力肺活量百分比(%FVC)為約90%或90%以下，或(ii)第一秒用力呼氣量(FEV1)與用力肺活量(FVC)之比率為約0.80或0.80以上，或(i)與(ii)兩者。

在另一相關態樣中，較佳實施例之化合物係用於製備供治療患者之肺纖維化之藥物，該患者展現：(i)預計用力肺活量百分比(%FVC)為約90%或90%以下，或(ii)第一秒用力呼氣量(FEV1)與用力肺活量(FVC)之比率為約0.80或0.80以上，或(i)與(ii)兩者。

視情況，在一些或任何此等實施例中，%FVC在約50%至約90%範圍內。在一些或任何實施例中，患者已經診斷患有肺纖維化(視情況為IPF)至少六個月，且視情況小於48

個月。在一些或任何實施例中，視情況患者亦經選擇以展現彌散量百分比(%DL_{co})為約90%或90%以下，例如在30%至90%或30%至60%範圍內(包括兩個端點)。在一些或任何實施例中，FEV1/FVC比率大於0.9。在一些或任何實施例中，%FVC小於80%、70%或60%。在一些或任何實施例中，%DL_{co}小於90%、80%、70%、60%或50%，或小於40%。在大部分情況下，患者係經由高解析度電腦斷層攝影術(HRCT)掃描診斷患有IPF，視情況經由手術肺生檢證實。

在任何態樣或實施例中，所投與之較佳實施例之化合物的治療有效量可能為總日劑量為每天1-4000 mg或4000 mg以上，例如每天至少約1800 mg或每天約2400 mg或約2403 mg，視情況每天三次以分次劑量與食物一起投與。在任何態樣或實施例中，總日劑量可為每天約1200至約4000 mg，或每天約1600至約3600 mg。在本發明之任何態樣中，日劑量可每天三次或每天兩次以分次劑量投與，或者每天一次以單一劑量投與。在本發明之任何態樣中，較佳實施例之化合物可與食物一起投與。舉例而言，較佳實施例之化合物每天2400 mg或2403 mg之日劑量可如下投與：每天三次服用801 mg，與食物一起。

較佳實施例之化合物可以每天1-4000 mg或4000 mg以上、或每天約50 mg至約2400 mg之總量給與。劑量可分成一天內兩次或三次給藥。所揭示方法所預期治療劑之總每日用量的特定量包括約50 mg、約100 mg、約150 mg、約

200 mg、約250 mg、約267 mg、約300 mg、約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約534 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1068 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約1335 mg、約1350 mg、約1400 mg、約1450 mg、約1500 mg、約1550 mg、約1600 mg、約1650 mg、約1700 mg、約1750 mg、約1800 mg、約1850 mg、約1869 mg、約1900 mg、約1950 mg、約2000 mg、約2050 mg、約2100 mg、約2136 mg、約2150 mg、約2200 mg、約2250 mg、約2300 mg、約2350 mg及約2400 mg。

較佳實施例之化合物之劑量或者可以用mg/kg量測之劑量投與。所揭示治療劑之預期mg/kg劑量包括例如約1 mg/kg至約40 mg/kg。以mg/kg計之劑量的特定範圍包括約20 mg/kg至約40 mg/kg、或約30 mg/kg至約40 mg/kg。

在另一態樣中，提供一種包裝或套組，其包含較佳實施例之化合物(視情況於容器中)及包裝插頁、包裝標籤、說明書或其他包括任何關於本文所述患者選擇準則之標籤。該包裝插頁、包裝標籤、說明書或其他標籤可進一步包含藉由投與較佳實施例之化合物用於治療IPF之說明，例如以每天至少約1800 mg之劑量，或每天約2400 mg或約2403 mg之劑量。

在相關態樣中為一種製備或包裝藥物之方法，該藥物包含較佳實施例之化合物(視情況於容器中)以及包括任何前

述資訊或建議之包裝插頁或包裝標籤或說明書。

在一些實施例中，揭示一種治療IPF之方法，其包含向醫院、醫師或患者提供、銷售或傳遞任何本文所揭示之套組。

以下專利公開案包括關於可能與一或多種溶血磷脂酸受體相關之疾病、病症或病狀的揭示內容，關於該等疾病、病症或病狀之專利公開案之內容係以引用之方式併入本文中：PCT國際公開案第WO/2011017350-A1號；PCT國際公開案第WO/2010141768-A1號；PCT國際公開案第WO/2010077883-A1號；PCT國際公開案第WO/2010077882-A1號；PCT國際公開案第WO/2010068775-A1號；美國專利公開案第US-20110098352-A1號；美國專利公開案第US-20110098302-A1號；美國專利公開案第US-20110082181-A1號；美國專利公開案第US-20110082164-A1號；美國專利公開案第US-20100311799-A1號；美國專利公開案第US-20100152257-A1號；PCT國際公開案第WO/2010141761-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041729-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041694-A1號；PCT國際公開案第WO/2011041462-A1號；及PCT國際公開案第WO/2011041461-A1號。

醫藥組合物

非經腸醫藥組合物

為製備適於藉由注射(皮下、靜脈內或其類似方式)投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg較佳實施例之化合物的水

溶液鹽/可溶性物質本身/增溶複合物溶解於無菌水中且隨後與10 mL 0.9%無菌生理鹽水混合。將混合物併入適於藉由注射投與之單位劑型中。

可注射醫藥組合物

為製備可注射調配物，將1.2 g式(I)化合物、2.0 mL乙酸鈉緩衝溶液(0.4 M)、HCl(1 N)或NaOH(1 M)(補充至適合pH值)、水(經蒸餾，無菌)(補充至20 mL)混合。將除水以外之所有上述成分組合並攪拌且必要時同時輕微加熱(必要時)。隨後添加足量的水。

口服醫藥組合物

為製備用於經口傳遞之醫藥組合物，將100 mg較佳實施例之化合物與750 mg澱粉混合。將混合物併入口服劑量單元(諸如硬明膠膠囊)中，或將100 mg化合物與黏合劑溶液(諸如澱粉溶液)以及適合稀釋劑(諸如微晶纖維素或其類似物)、崩解劑(諸如交聯羧甲基纖維素鈉)一起造粒，乾燥所得混合物且添加潤滑劑並壓縮成適於經口投與之錠劑。

舌下(硬口含錠)醫藥組合物

為製備用於經頰傳遞之醫藥組合物(諸如硬口含錠)，將100 mg較佳實施例之化合物與420 mg粉末狀糖/甘露糖醇/木糖醇或向系統提供負溶解熱之此類糖、1.6 mL淡色玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷提取物或其他調味劑混合。將混合物摻合且傾倒入模具中以形成適於經頰投與之口含錠。

快速崩解舌下錠劑

快速崩解舌下錠劑係藉由將48.5重量%之較佳實施例之化合物、20重量%之微晶纖維素(KG-802)、24.5重量%之甘露糖醇或經改質右旋糖或有助於使壓縮錠劑較快溶解於口中之組合、5重量%之低取代羥丙基纖維素(50 μm)及2重量%之硬脂酸鎂混合來製備。錠劑係藉由直接壓縮(AAPS PharmSciTech. 2006; 7(2):E41)製備。壓縮錠劑之總重量保持在150 mg。調配物係藉由使用三維手動混合器(Inversina®, Bioengineering AG, Switzerland)將特定量之較佳實施例之化合物與全部量之微晶纖維素(MCC)及甘露糖醇/經改質右旋糖或組合以及三分之二量的低取代羥丙基纖維素(L-HPC)混合4.5分鐘來製備。在混合結束前30秒添加所有硬脂酸鎂(MS)及剩餘三分之一量的L-HPC。

吸入型醫藥組合物

為製備用於吸入傳遞之醫藥組合物，將20 mg較佳實施例之化合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物併入適於吸入投與之吸入傳遞單元(諸如噴霧器)中。

噴霧器懸浮液醫藥組合物

在另一實施例中，將較佳實施例之化合物(500 mg)懸浮於無菌水(100 mL)中；添加Span 85 (1 g)，接著添加右旋糖(5.5 g)及抗壞血酸(10 mg)。添加氯化苯甲烴銨(3 mL的1:750水溶液)且用磷酸鹽緩衝液調節pH值至7。將懸浮液包裝於無菌噴霧器中。

直腸凝膠醫藥組合物

為製備用於經直腸傳遞之醫藥組合物，將100 mg較佳實施例之化合物與2.5 g甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg對羥基苯甲酸甲酯、5 g甘油及100 mL純化水混合。隨後將所得凝膠混合物併入適於經直腸投與之直腸傳遞單元(諸如注射器)中。

局部凝膠醫藥組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，將100 mg較佳實施例之化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL十四烷酸異丙酯及100 mL純化醇USP混合。隨後將所得凝膠混合物併入適於經局部投與之容器(諸如管)中。

眼用溶液

為製備醫藥眼用溶液組合物，將100 mg較佳實施例之化合物與含0.9 g NaCl之100 mL純化水混合且使用0.2微米過濾器過濾。隨後將所得等張溶液併入適於眼部投與之眼用傳遞裝置(諸如滴眼劑容器)中。

鼻用噴霧溶液

為製備醫藥鼻用噴霧溶液，將10 g較佳實施例之化合物與30 mL 0.05 M磷酸鹽緩衝溶液(pH 4.4)混合。將溶液置於經設計用於每次施用時傳遞100 μl噴霧之鼻用投藥器中。

儘管本發明已在附圖及前述說明書中詳細說明且描述，但該說明及描述應視為說明性或例示性而非限制性。本發明不限於所揭示之實施例。根據對附圖、揭示內容及隨附申請專利範圍之研究，熟習此項技術者在實施所主張之揭

示內容時可理解並實現所揭示實施例之變化。

本文引用之所有參考文獻係以全文引用之方式併入本文中。在以引用之方式併入的公開案及專利或專利申請案與本說明書中所含之揭示內容相矛盾的程度下，本說明書意欲取代及/或優先於任何該矛盾材料。

除非另外定義，否則所有術語(包括技術及科學術語)經賦予其對於一般技術者而言普通且習用之含義，且並不限於特殊或專用含義，除非本文明確如此定義。應注意到，當描述本發明之某些特徵或態樣時使用特定術語不應理解為暗示該術語在本文中經再次定義以侷限於包括本發明之特徵或態樣與該術語相關之任何特定特徵。

在提供值範圍之情況下，應瞭解在實施例中涵蓋上限及下限以及範圍之上限與下限之間的各居中值。

除非另外明確說明，否則本申請案中、尤其隨附申請專利範圍中所用之術語及短語及其變體應視作具開放性而非具限制性。作為前述之實例，術語『包括』應理解為意謂『包括(不限於)』、『包括(但不限於)』或其類似術語；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『特徵在於』同義，且為包涵性或開放性且不排除其他未敘述之元件或方法步驟；術語『具有』應理解為『至少具有』；術語『包括』應理解為『包括(但不限於)』；術語『實例』用於提供所討論項目之例示性範例，而非其詳盡性或限制性清單；諸如『已知』、『普通』、『標準』之形容詞及類似含義之術語不應理解為將所述項目侷限於給定時期或侷限於

到給定時間為止可獲得之項目，而應理解為涵蓋現在或在未來任何時間可獲得或已知之已知、普通或標準技術；且使用如『較佳地』、『較佳的』、『所需的』或『所需』之術語及具有類似含義之詞語不應理解為暗示某些特徵對於本發明之結構或功能而言為關鍵、基本或甚至重要的，而僅意欲強調可或不可用於本發明之特定實施例中的替代或額外特徵。同樣，除非另外明確說明，否則用連詞『及』連接之項目群組不應視作需要彼等項目中之各者及每一者成組存在，而應視作『及/或』。類似地，除非另外明確說明，否則用連詞『或』連接之項目群組不應視作彼群組中需要相互排他性，而應視作『及/或』。

關於本文中使用實質上任何複數及/或單數術語，具有此項技術之技能者可自複數闡釋成單數及/或自單數闡釋成複數，視上下文及/或應用之需要而定。為清晰起見，在本文中可能明確闡述各種單數/複數置換。不定冠詞「一」不排除複數個。單一處理器或其他單元可實現在申請專利範圍中陳述之若干項目之功能。在相互不同之附屬項中詳述某些措施之純粹事實並不指示不可有利地使用此等措施之組合。不應將申請專利範圍中之任何參考符號理解為限制範疇。

熟習此項技術者應進一步瞭解，若所介紹請求項敘述物意欲為特定數目，則該意圖應在請求項中明確敘述，且在不存在該敘述之情況下，不存在該意圖。舉例而言，作為理解之輔助，以下隨附申請專利範圍可含有使用介紹性短

語「至少一個」及「一或多個」來介紹請求項敘述物。然而，使用該等短語不應理解為暗示由不定冠詞「一個」對請求項敘述物之介紹將任何含有該所介紹請求項敘述物之特定請求項限制於僅含有一個此類敘述物的實施例，即使當同一請求項包括介紹性短語「一或多個」或「至少一個」及不定冠詞(諸如「一個」，例如「一個」應典型地理解為意謂「至少一個」或「一或多個」)時；對於使用定冠詞用於介紹請求項敘述物時同樣如此。另外，即使明確敘述所介紹請求項敘述物之特定數目，熟習此項技術者亦應認識到該敘述應典型地理解為意謂至少所述數目(例如僅敘述「兩個敘述物」而無其他修飾語之情況下典型地意謂至少兩個敘述物、或兩個或兩個以上敘述物)。此外，在使用與「A、B及C中之至少一者等」類似之常規用法之情形下，一般該構造在意義上意欲使具有此項技術之技能者應理解該常規用法(例如「具有A、B及C中之至少一者之系統」應包括(但不限於)僅具有A、僅具有B、僅具有C、同時具有A與B、同時具有A與C、同時具有B與C及/或同時具有A、B及C等之系統)。在使用與「A、B或C中之至少一者等」類似之常規用法之情形下，一般該構造在意義上意欲使具有此項技術之技能者應理解該常規用法(例如「具有A、B或C中之至少一者之系統」應包括(但不限於)僅具有A、僅具有B、僅具有C、同時具有A與B、同時具有A與C、同時具有B與C及/或同時具有A、B及C等之系統)。熟習此項技術者應進一步瞭解，呈現兩個或兩個以

上替代術語之幾乎任何分離性詞語及/或短語無論在說明書、申請專利範圍或附圖中皆應理解為涵蓋包括術語中之一者、術語中之任一者或兩個術語之可能性。舉例而言，短語「A或B」應理解為包括「A」或「B」或「A及B」之可能性。

本說明書中所用之表示成分、反應條件等之量的所有數字應理解為在所有情況下由術語『約』修飾。因此，除非相反指出，否則本文闡述之數值參數為可視欲獲得之所需特性而改變的近似值。最低限度地且並非試圖將等效原理之申請案限制於主張本申請案優先權之任何申請案中任何請求項之範疇，各數值參數應根據有效數位之數字及一般捨入方法來理解。

此外，儘管已出於清晰及理解之目的藉由說明及實例詳細地描述前述內容，但熟習此項技術者顯而易知可實施某些變化及修改。因此，描述及實例不應理解為將本發明之範疇侷限於本文所述之特定實施例及實例，而亦涵蓋在本發明之真實範疇及精神內之所有修改及替代物。

101年12月17日修正補充

發明專利說明書

C07D 207/46 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 249/14 (2006.01) C07H 15/26 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 261/16 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
C07D 271/08 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)
C07D 275/03 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 285/06 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 285/10 (2006.01) A61K 31/421 (2006.01)
C07D 307/82 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
C07D 333/66 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/424 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號：101129614

※ 申請日：101. 8. 15 ※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

溶血磷脂酸受體拮抗劑

LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTOR ANTAGONISTS

A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/7056 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

二、中文發明摘要：

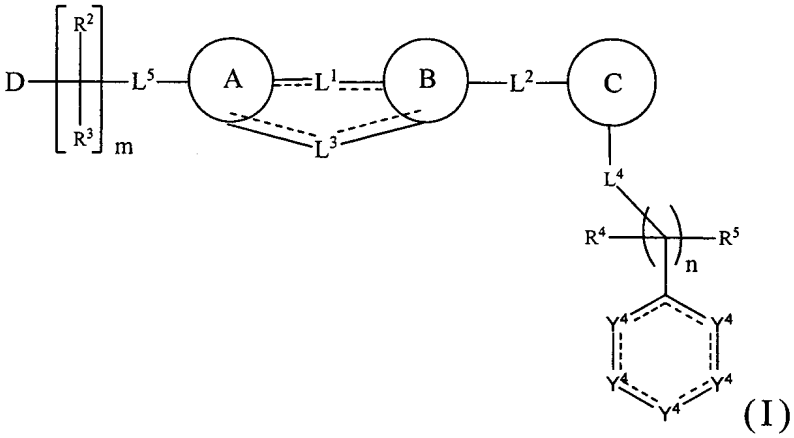
本發明提供化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物及藥物，以及使用該等化合物來治療、預防或診斷與一或多種溶血磷脂酸受體相關之疾病、病症或病狀的方法。

三、英文發明摘要：

Compounds, methods of making such compounds, pharmaceutical compositions and medicaments comprising such compounds, and methods of using such compounds to treat, prevent or diagnose diseases, disorders, or conditions associated with one or more of the lysophosphatidic acid receptors are provided.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



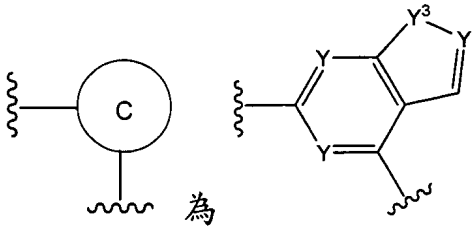
(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

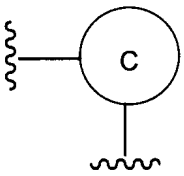
其中：

A為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

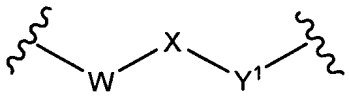
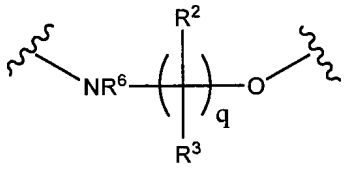
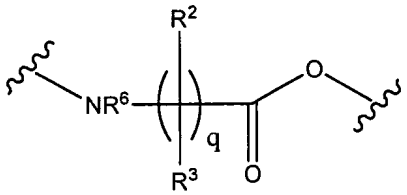
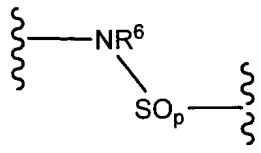
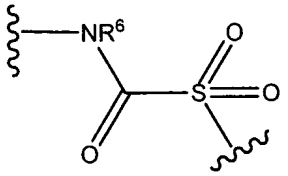
B為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

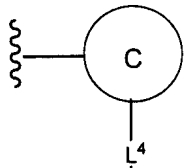
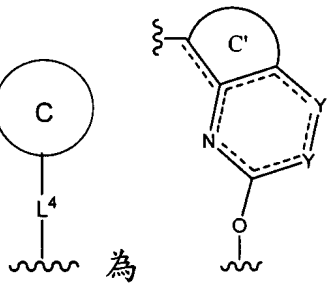
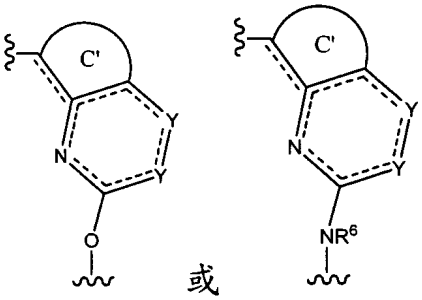


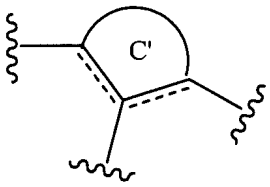
或當 為 或其視情況經取代之變體時，B視情況不存在；



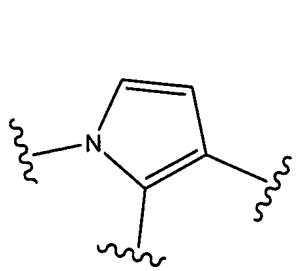
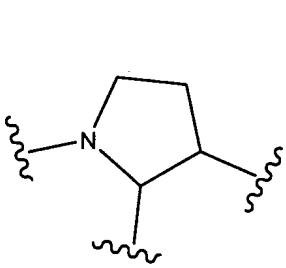
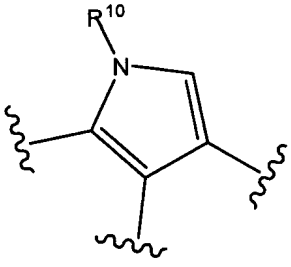
為選自5-7員雜環、5-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環及8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統可視情況經取代，且

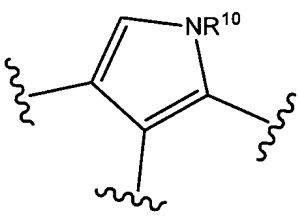
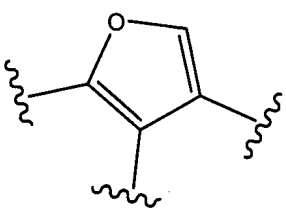
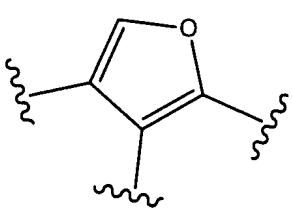
L^4 為  、  、  、  、  或，

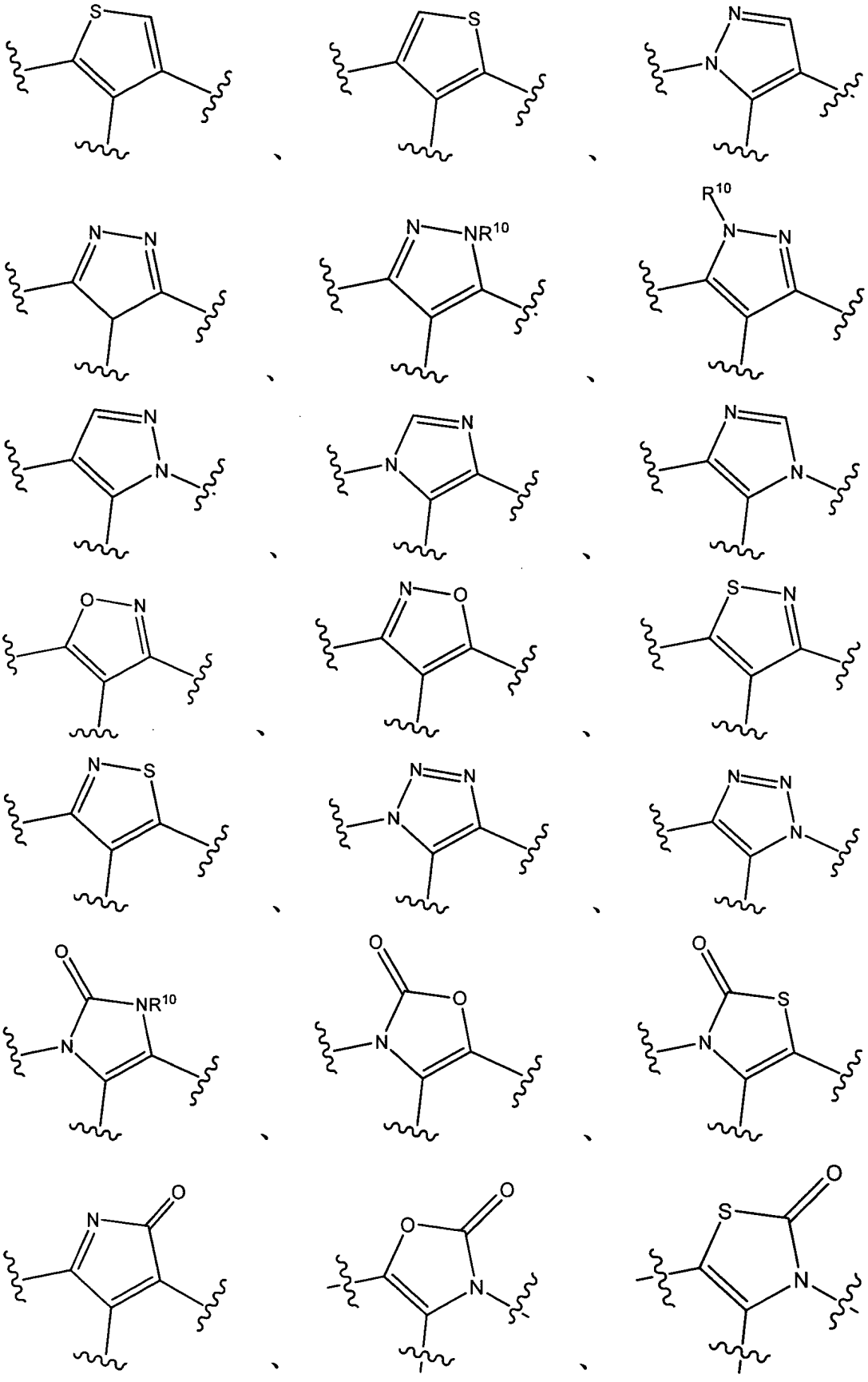
 或者，  為  或；

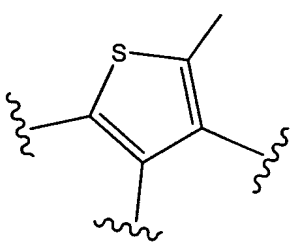
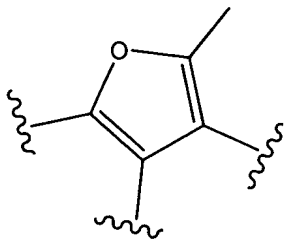
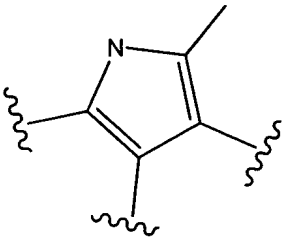
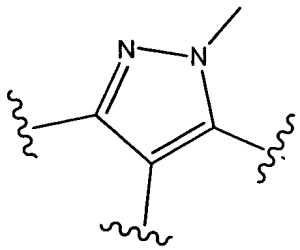
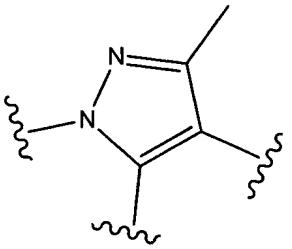
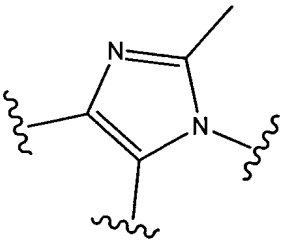
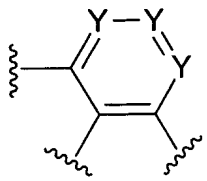


其中係選自：

 、  、  、

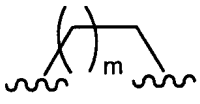
 、  、  、

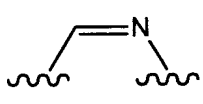
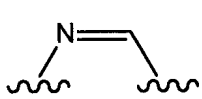
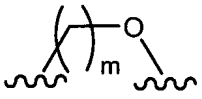
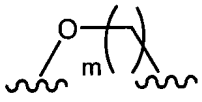
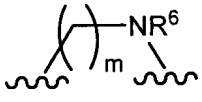
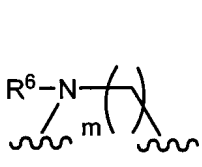
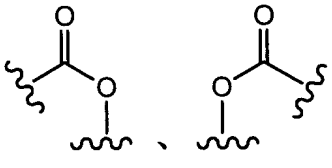



、

、

、

、

、

、

或其視情況經取代之變體；

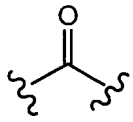
L^1係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子、-CH=CH-連接子、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連接子；

L^2係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子或-CH=CH-連接子；

L^3不存在、為

、

、

、

、

、

、

、

、

、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連接子；

W為C(R^6)$_2$、NR^6或O；

X為  或$S(O)_p$；

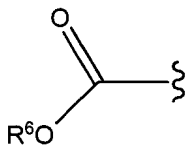
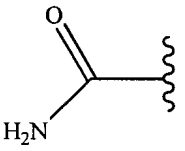
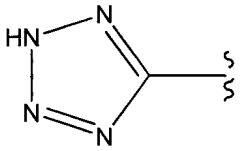
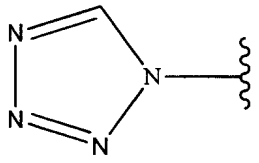
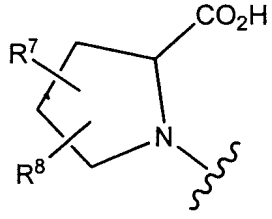
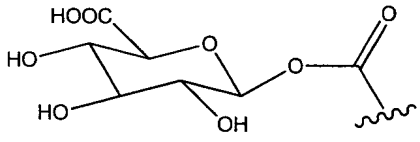
各Y獨立地選自CR^6或N；

Y^1為$C(R^6)_2$、NR^6或O；

Y^3為$C(R^6)_2$、NR^6、O或S；

各Y^4獨立地為不存在、為CR^9、$C(R^9)_2$、N或NH，限制條件為僅一個Y^4可不存在；

L^5係選自一鍵、$-CH_2O-$連接子、$-OCH_2-$連接子、-CH=CH-連接子或4-7員雜環；

D係選自  、  、  、  、  、  或羧酸電子等排體；

R^2及R^3各獨立地選自H、烷基、芳基或雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^2係選自H、烷基、芳基或雜芳基，且R^3接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^3係選自H、烷基、芳基或雜芳基，且R^2接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^4及R^5獨立地選自H及烷基；或R^4及R^5與其所連接

之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^6獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基或C_{3-6}環烷基；

各R^{10}獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基、C_{3-6}環烷基或氰基；

各R^9獨立地選自H、烷基或鹵素或兩個R^9與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環；

各R^7及R^8獨立地為H或C_{1-6}烷基，或R^7及R^8與其所連接之一或多個原子接合在一起以形成螺環雜環、螺環碳環、稠合雜環或稠合碳環；

各R^{15}獨立地選自H、烷基、鹵基或氰基；

m獨立地為0-3之整數；

n為0-3之整數；

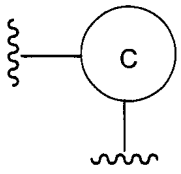
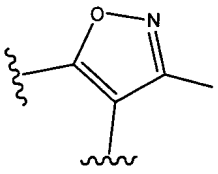
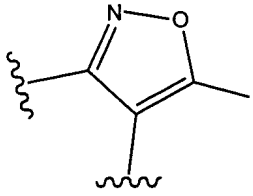
p為1-2之整數；

q為1-6之整數；且

-------表示單鍵或雙鍵；

限制條件為該式(I)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

(1) 若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基、及其經鹵基或甲基取代之變體；

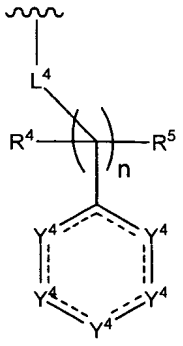
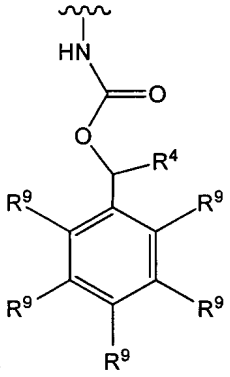
若  為  或  ；

若L^3不存在；

若L^5為一鍵；

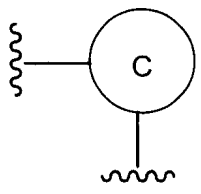
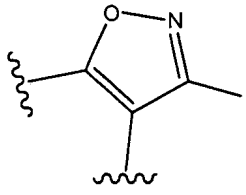
若D為-$COOR^6$且m為0或1；且

若R^2與R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；

則  不為  ，其中R^9係選自H、烷基或鹵素；

(2) 若A與B均為苯基；

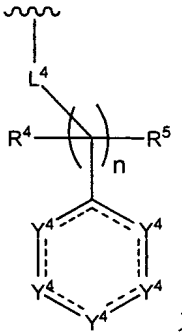
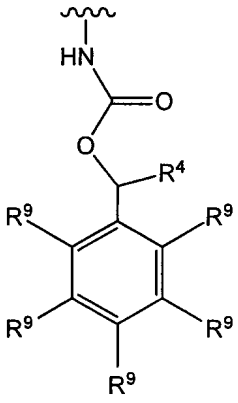
若L^1為-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子或-C≡C-連接子；

若  為  ；

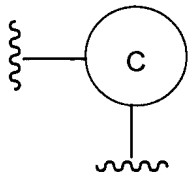
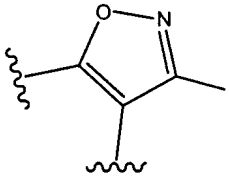
若L^3不存在；

若L^5為一鍵；且

若D為-COOH且m為1；

則  不為  ；

(3) 若A與B均為苯基；

若  為  ；

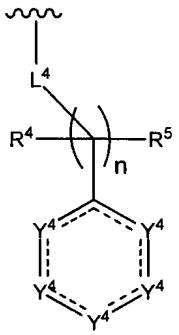
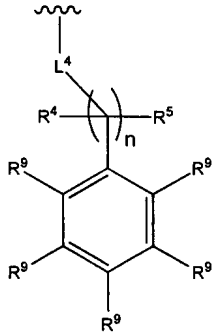
若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

若L^3不存在；

若D為-COOH且m為1；

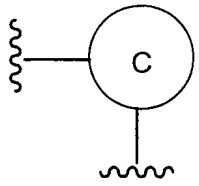
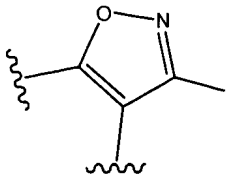
若R^2與R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；

若R^4及R^5為H或烷基；

若  為  ；

則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、$-CH_2S(=O)CH_2-$鍵或$-CH_2C(=O)CH_2-$鍵；

(4) 若A與B均為苯基；

若  為  ；

若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

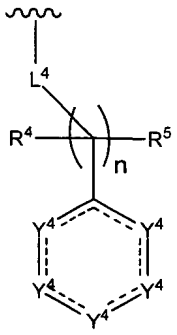
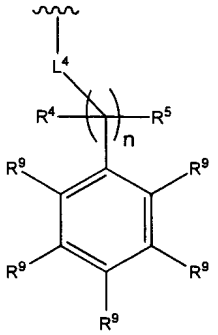
若L^3不存在；

若D為-COOH且m為1；

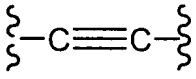
若n為1；

若一個R^9為氯；且

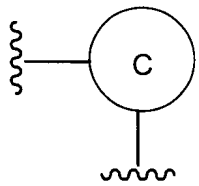
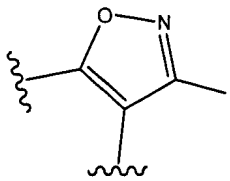
若R^4與R^5均為H；

若  為  ；

則L^4不為-NH-SO_2-鍵；及

(5) 若A為  ；

若B為苯基；

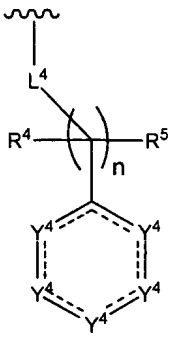
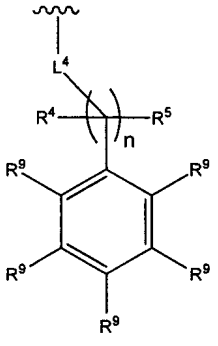
若  為  ；

若n為1；

若一個R^9為氯；

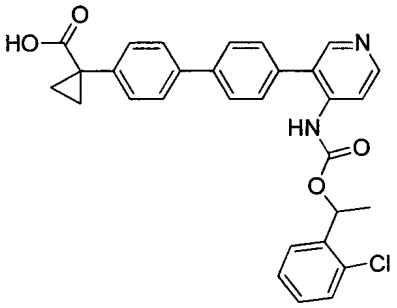
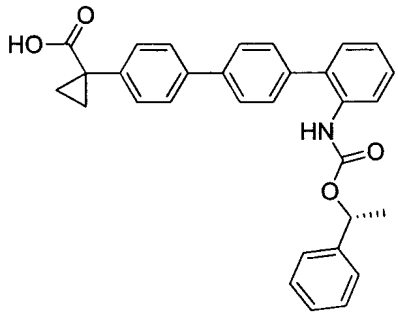
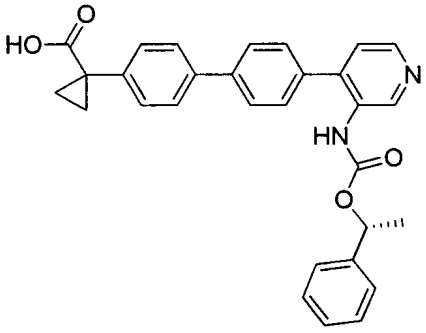
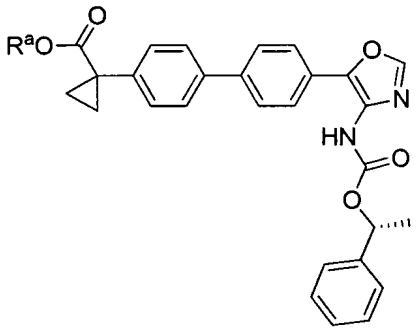
若R^4為甲基；且

若R^5為氫；

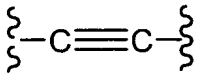
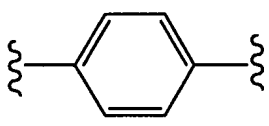
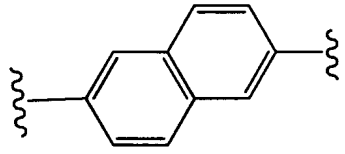
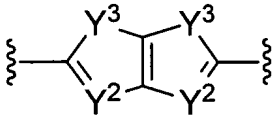
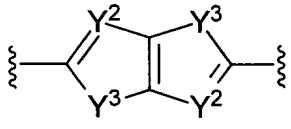
若  為  ；

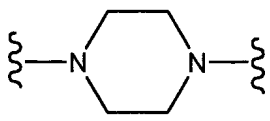
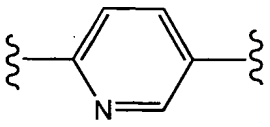
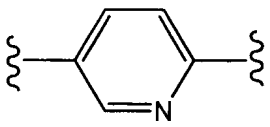
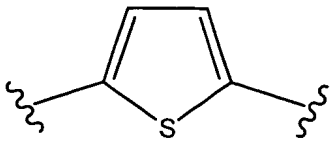
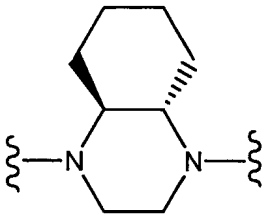
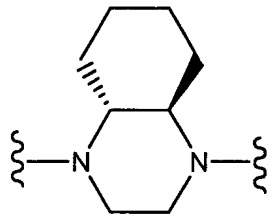
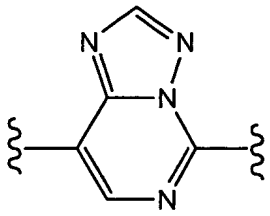
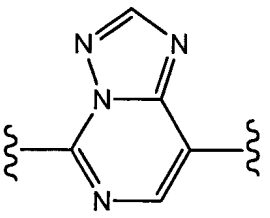
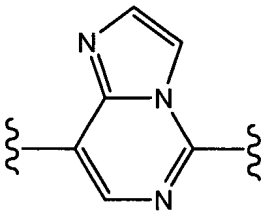
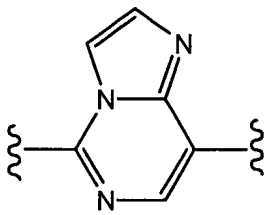
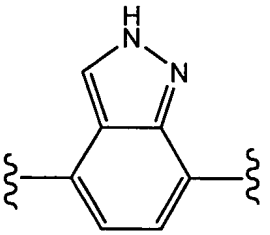
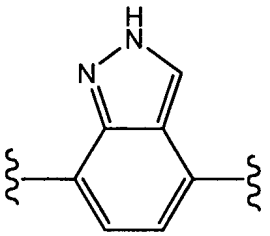
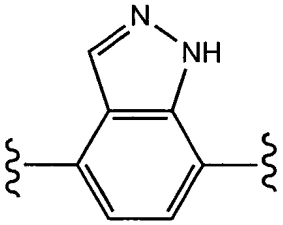
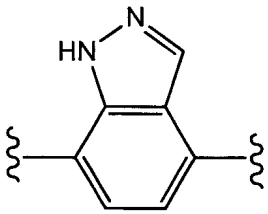
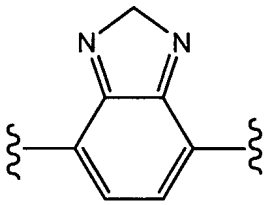
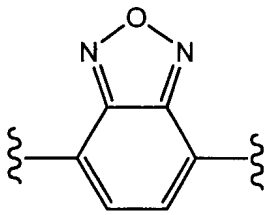
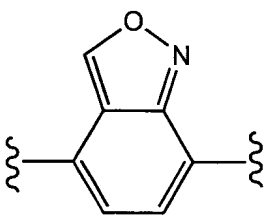
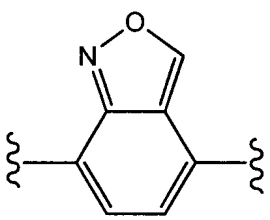
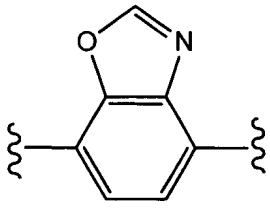
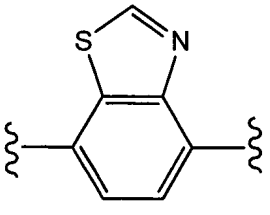
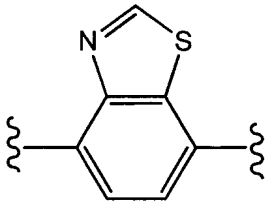
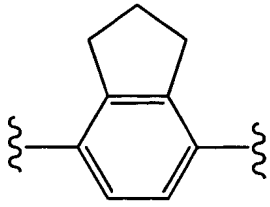
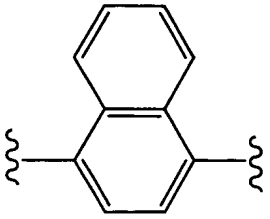
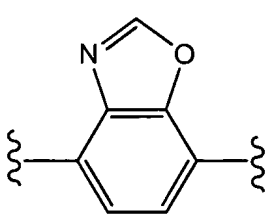
則L^4不為-NHC(O)O-；

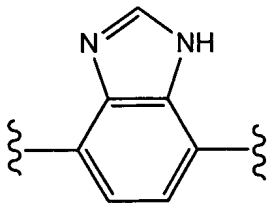
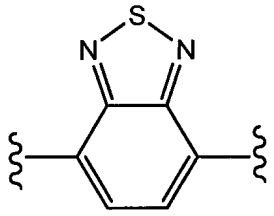
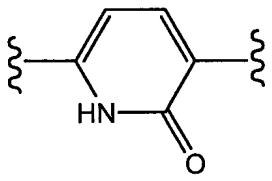
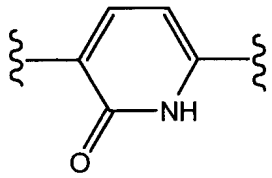
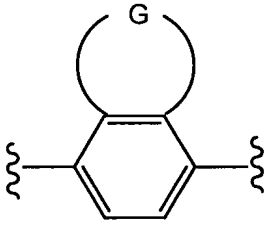
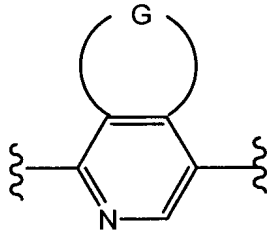
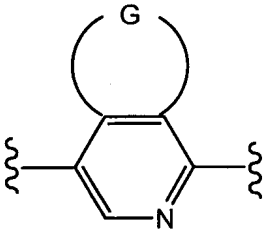
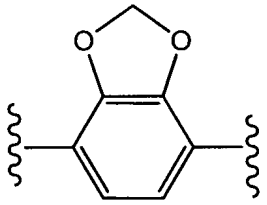
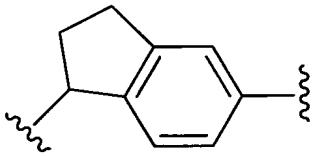
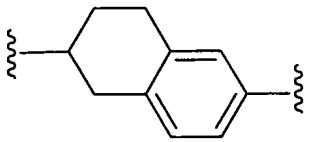
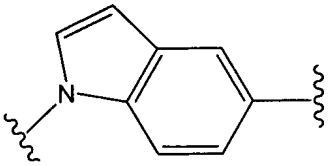
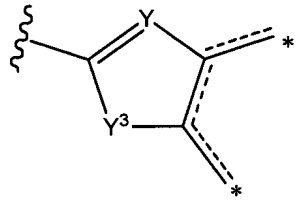
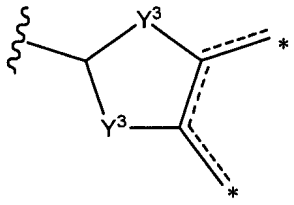
且限制條件為該式(I)化合物不能具有選自由以下組成之群的結構：

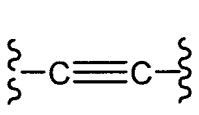
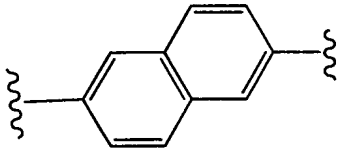
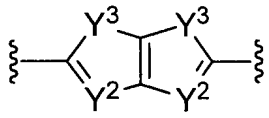
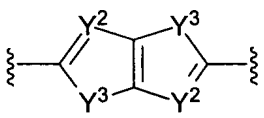
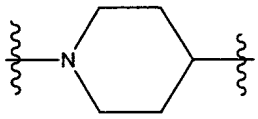
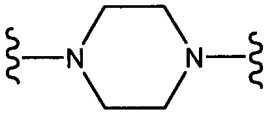
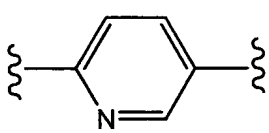
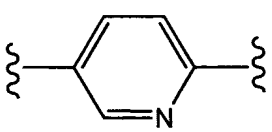
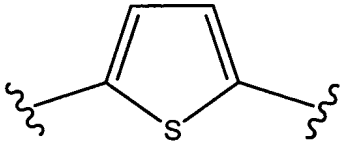
 、  、  及  ；其中R^a為H或乙基。

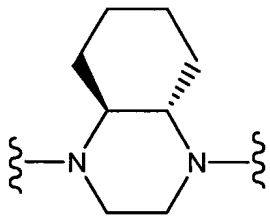
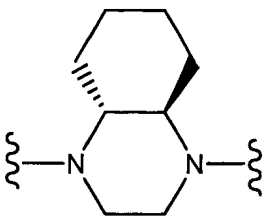
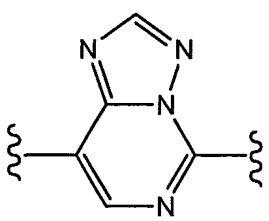
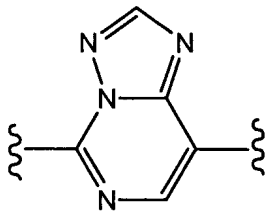
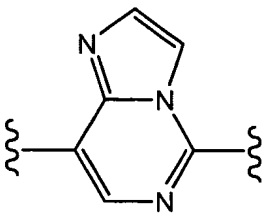
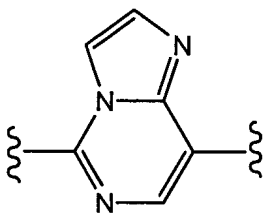
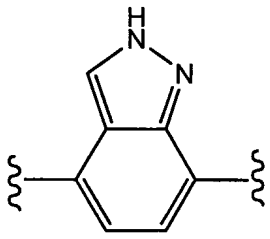
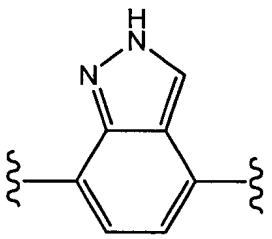
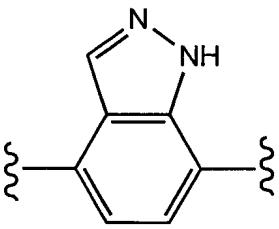
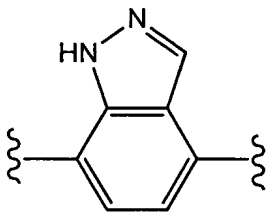
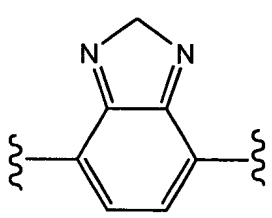
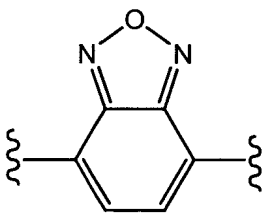
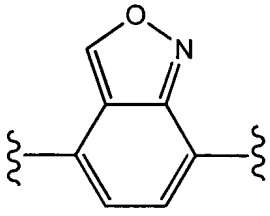
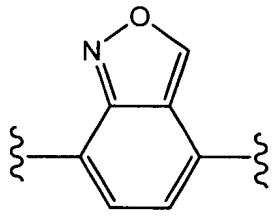
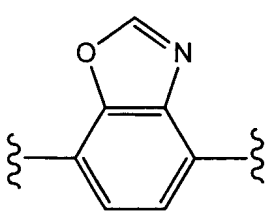
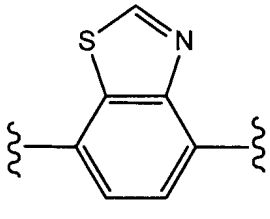
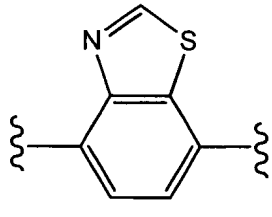
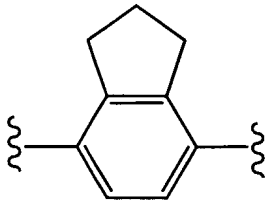
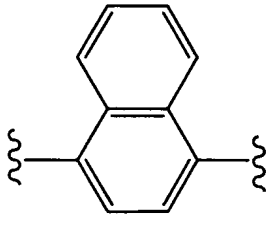
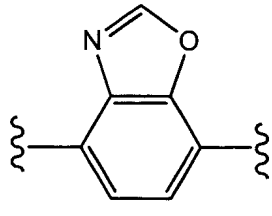
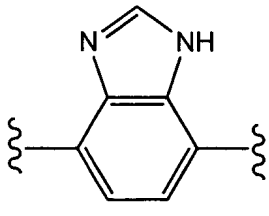
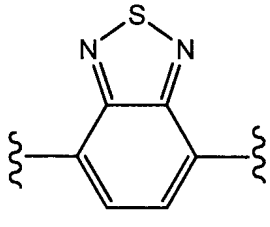
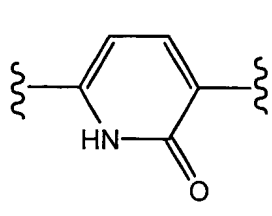
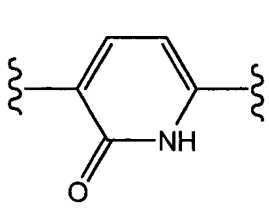
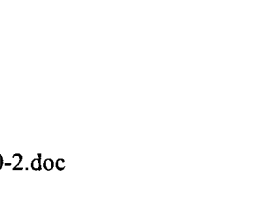
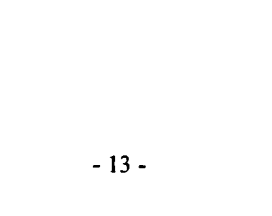
2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

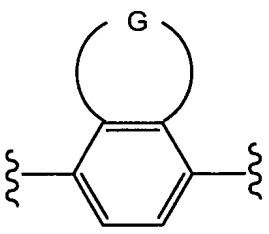
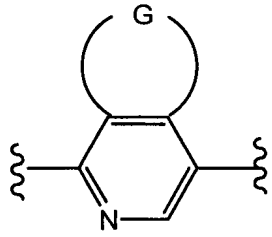
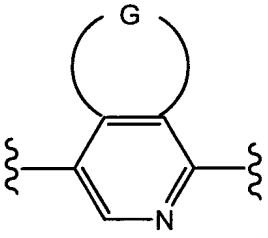
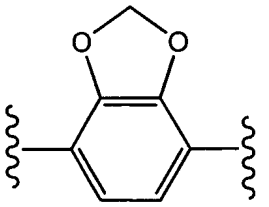
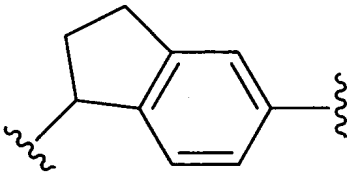
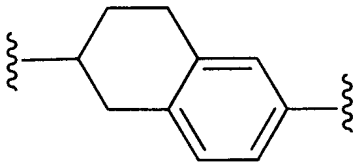
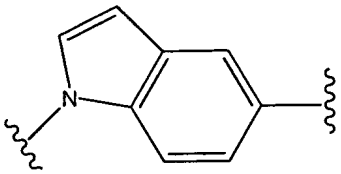
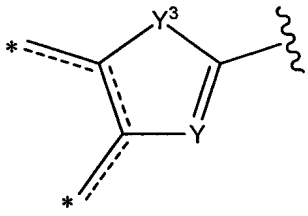
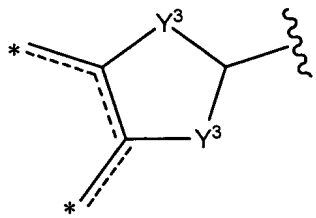
A係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

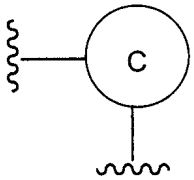
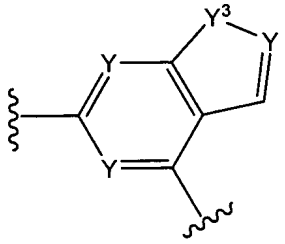

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
及  ，其中各*為A與L^1或L^3之連接點，且其中A中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

B係選自由以下組成之群： 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、

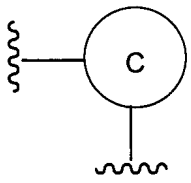










及 ，其中各*為B與L^1或L^3之連接點，且其中B中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

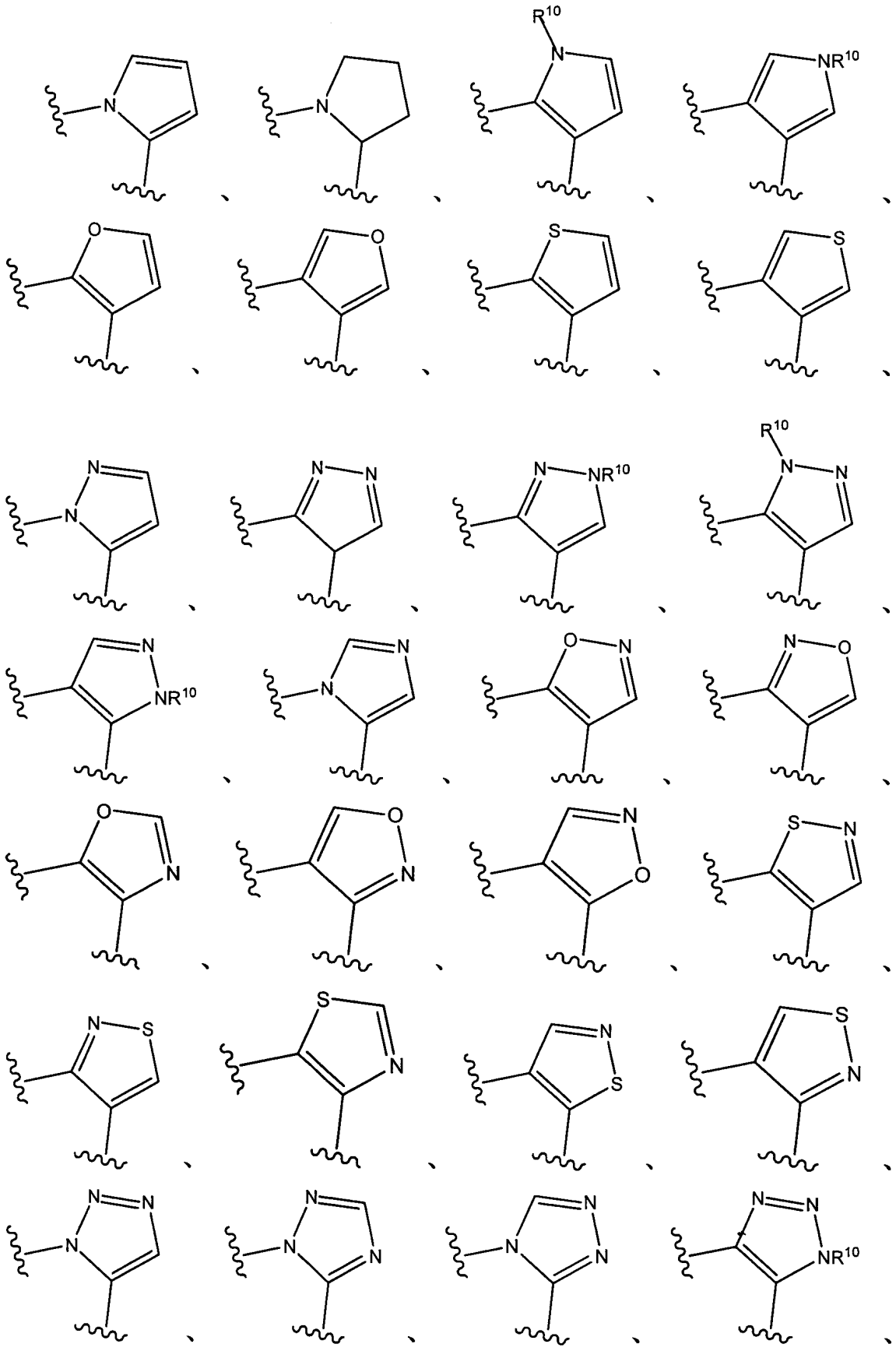



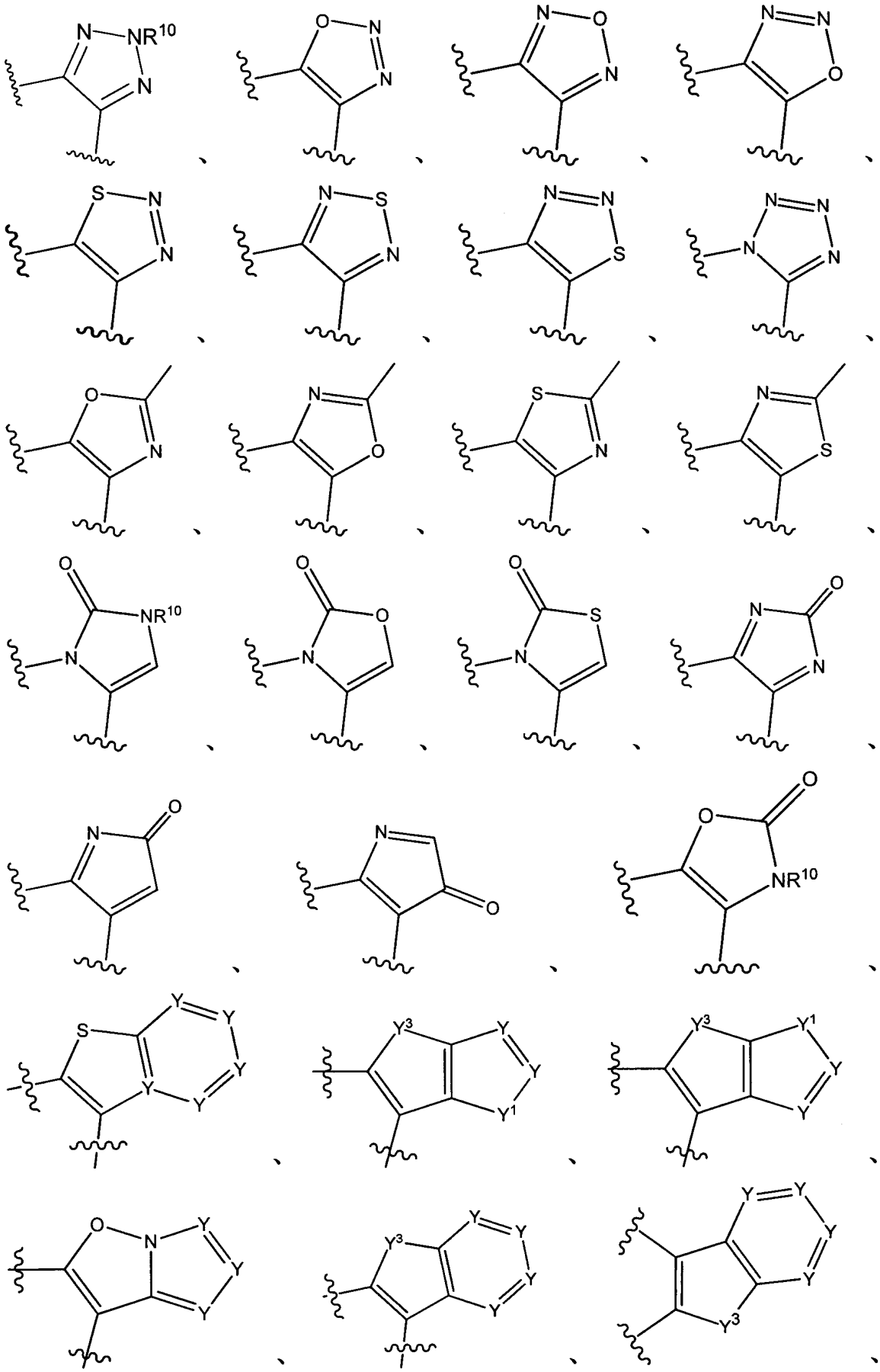
或當 為 或其視情況經取代之變體時，B視情況不存在；

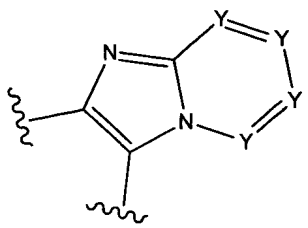
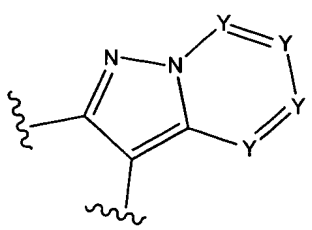
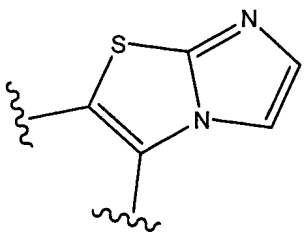
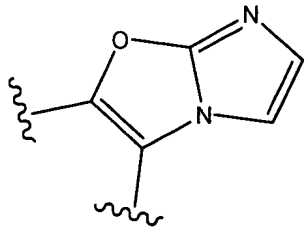
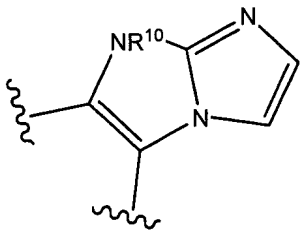
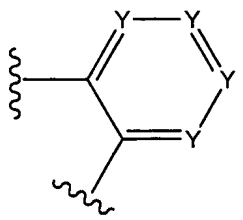
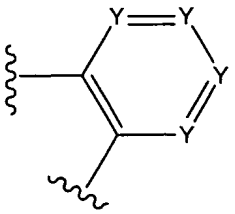
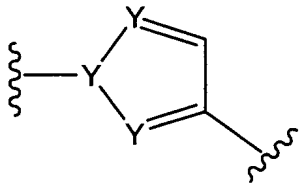
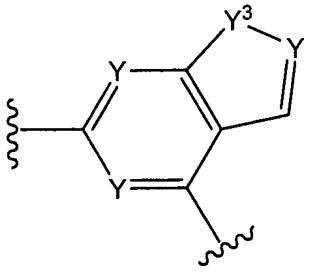
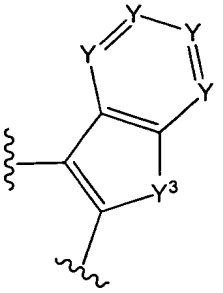
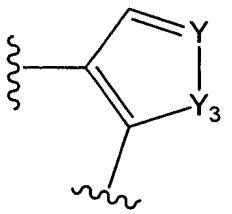
G與其所連接之原子一起形成選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環、8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；



係選自：





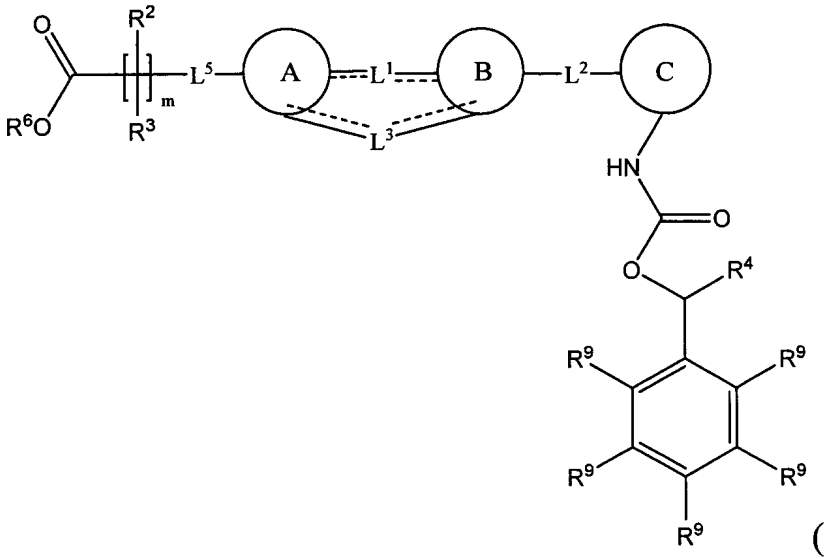

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、
或其視情況經取代之變體；及

Y^2為-CH=、=CH-或N。

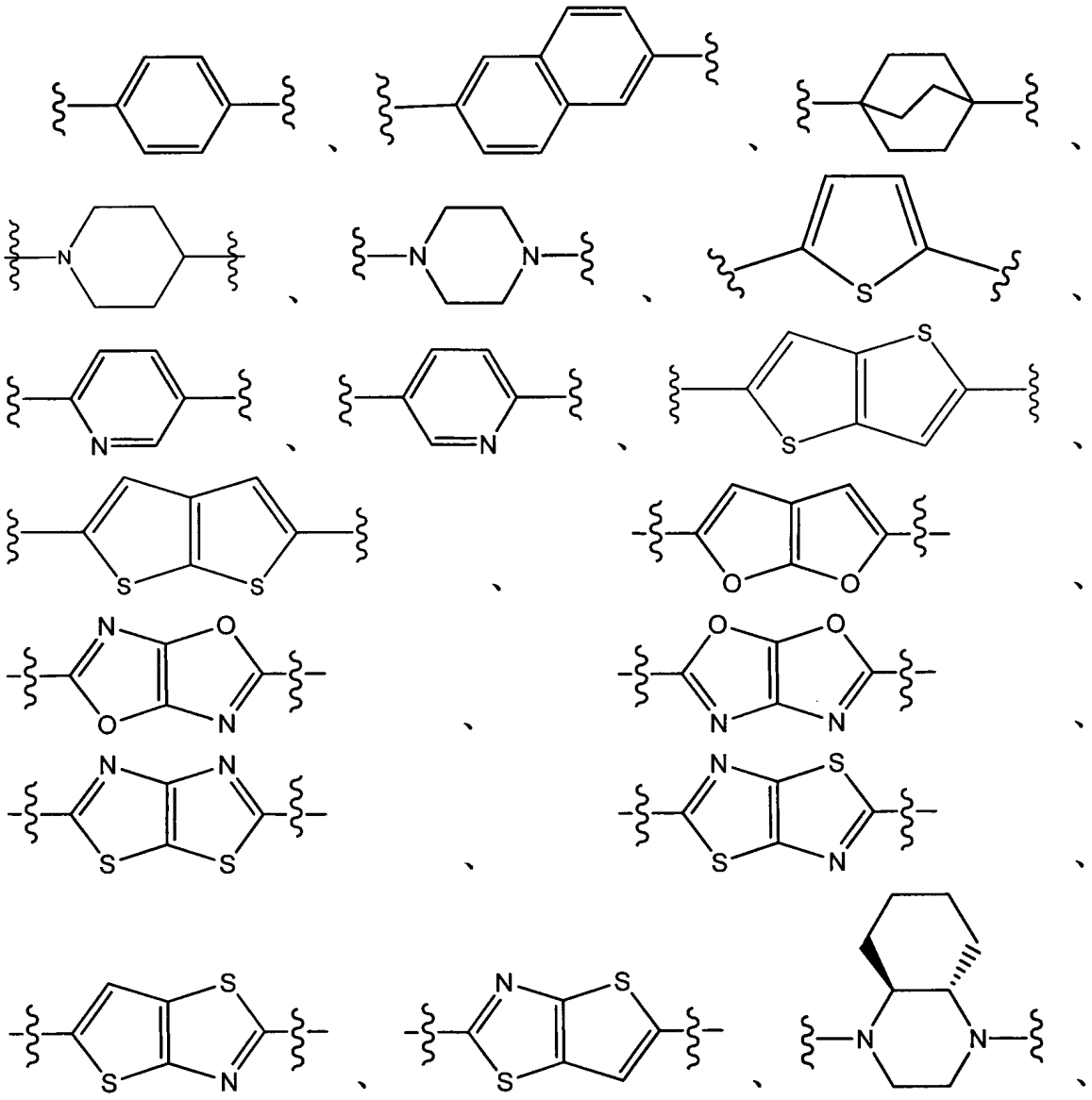
3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

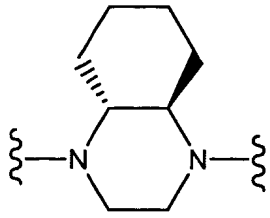
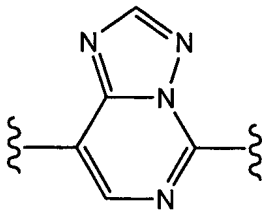
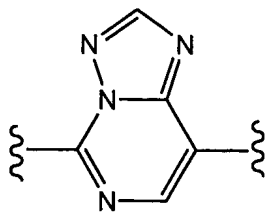
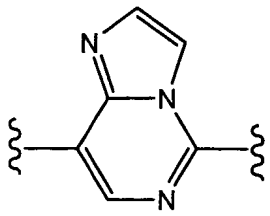
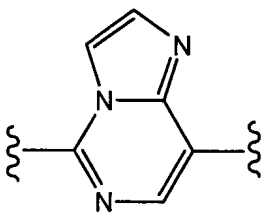
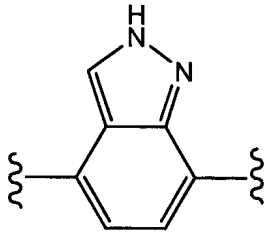
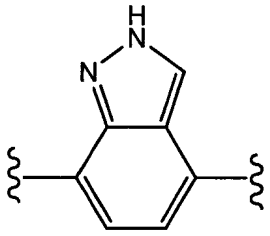
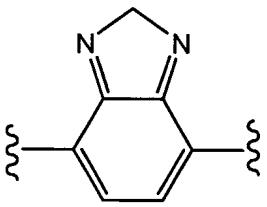
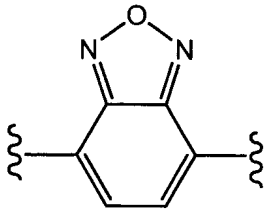
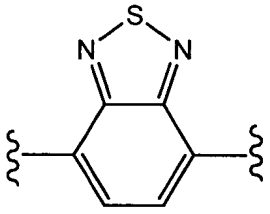
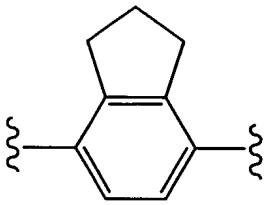
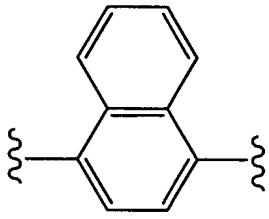
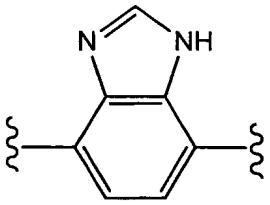
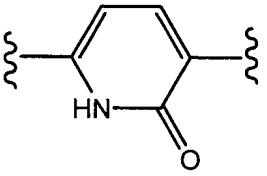
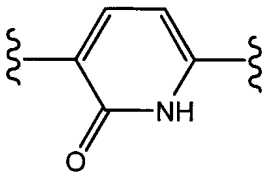
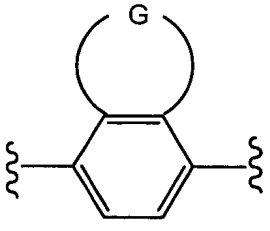
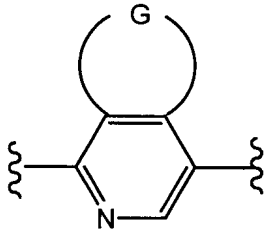
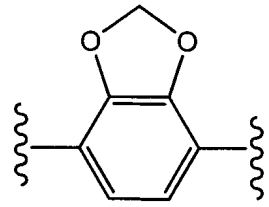
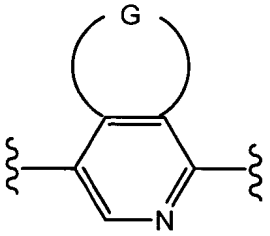
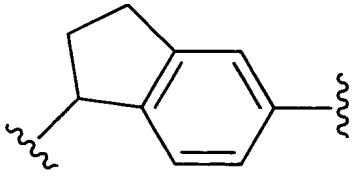
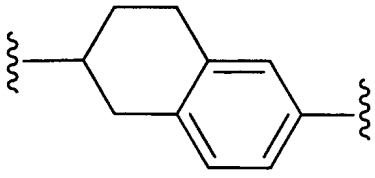
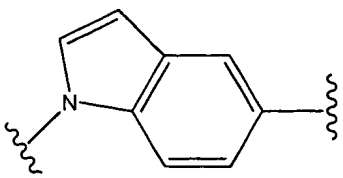
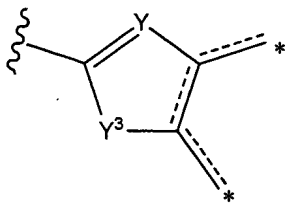
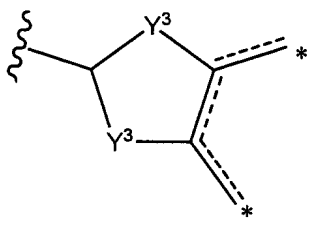
該式(I)化合物亦由式(Ia)表示：



(Ia)；

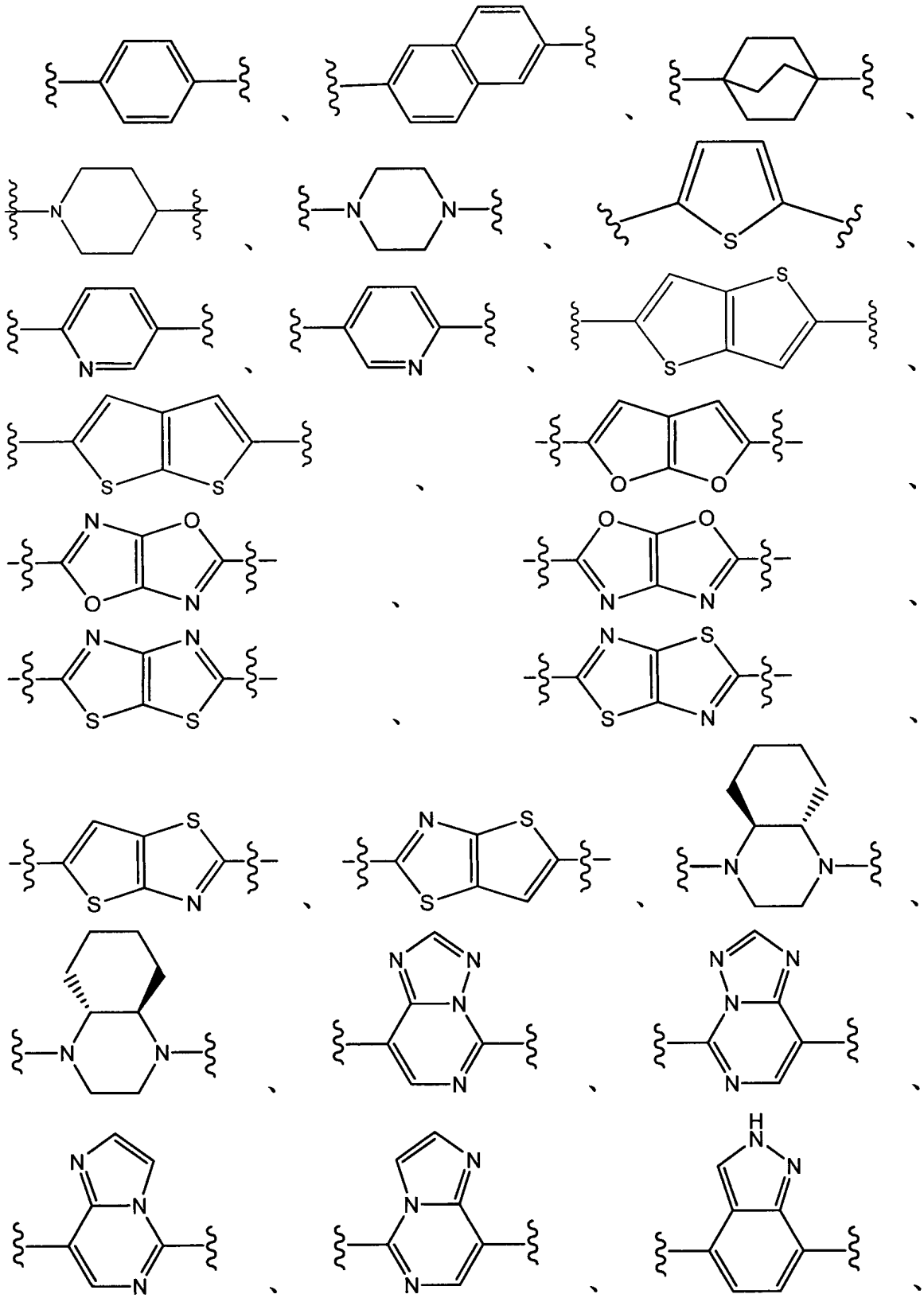
A係選自：

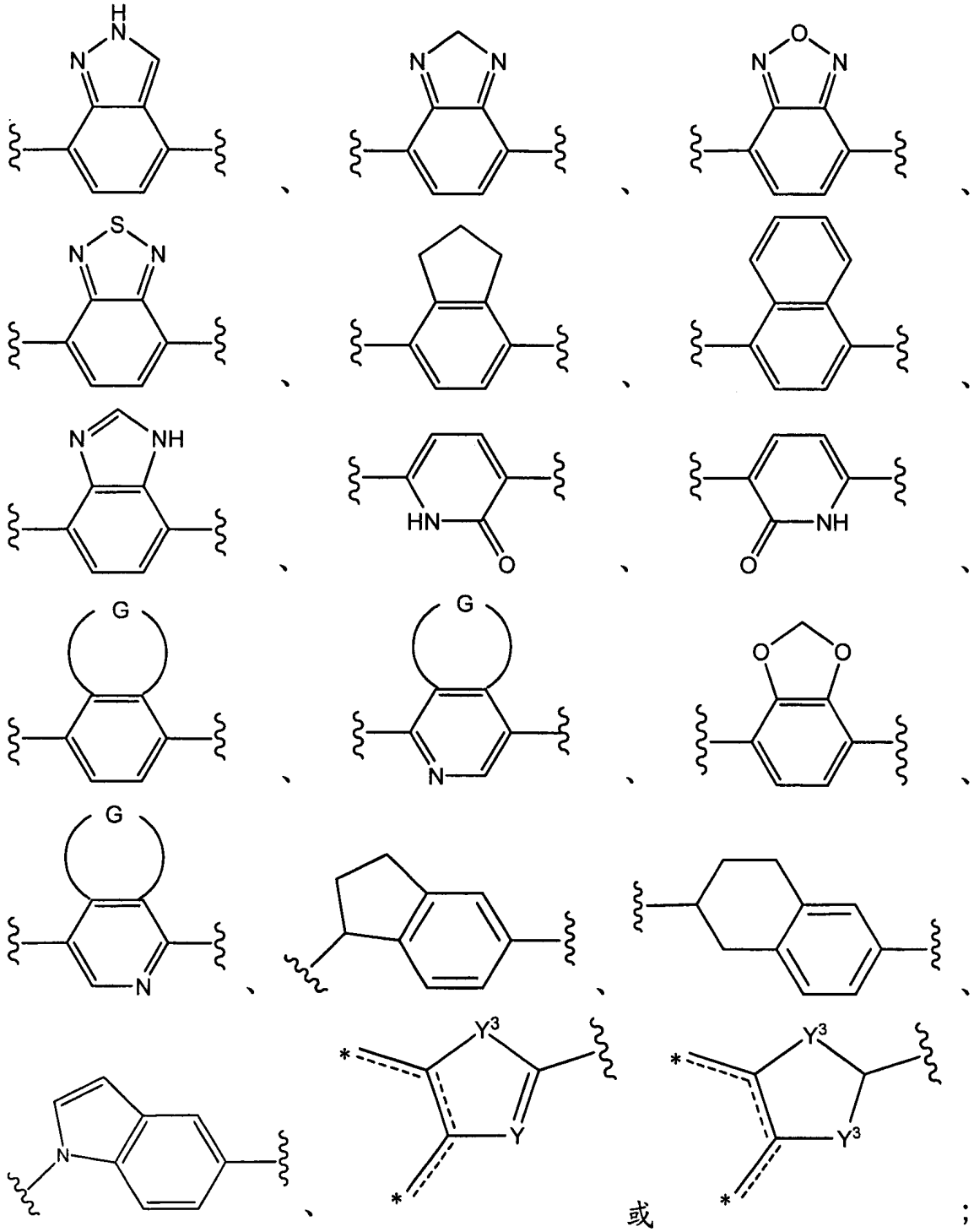



、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或；其

中A中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

B係選自：





其中B中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

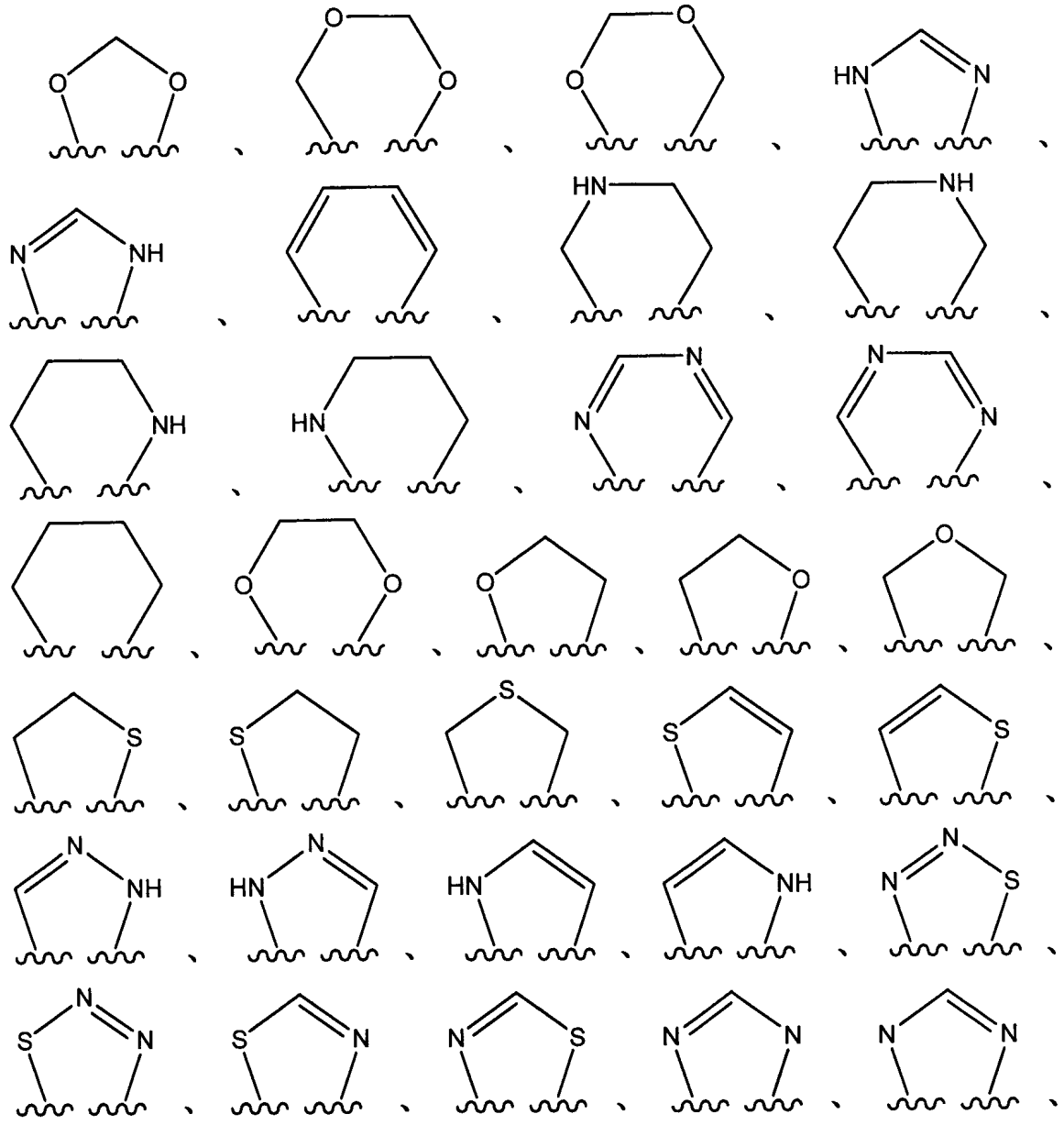
C係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑及視情況經取代之異噻唑；

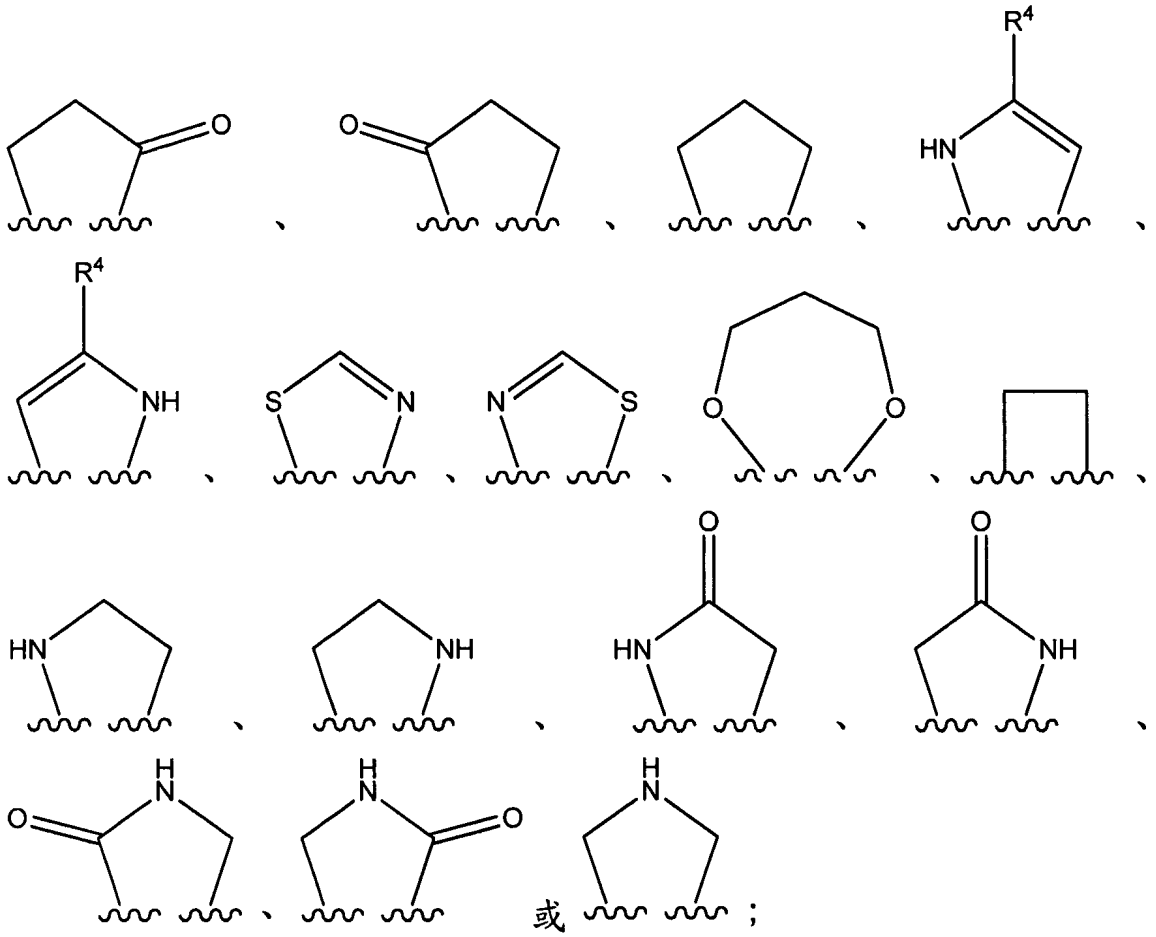
L^2係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=

CH-連接子或-NH-連接子；及

L^1係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、-NH-連接子、=$C(R^{15})$-連接子或-$C(R^{15})$=連接子。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中G係選自：





其中各R^4獨立地選自H或烷基。

5. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m=1，且其中R^2為氫且R^3係選自由視情況經取代之苯基、咪唑、吡啶、噻唑及噁唑組成之群。

6. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m=1，且其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

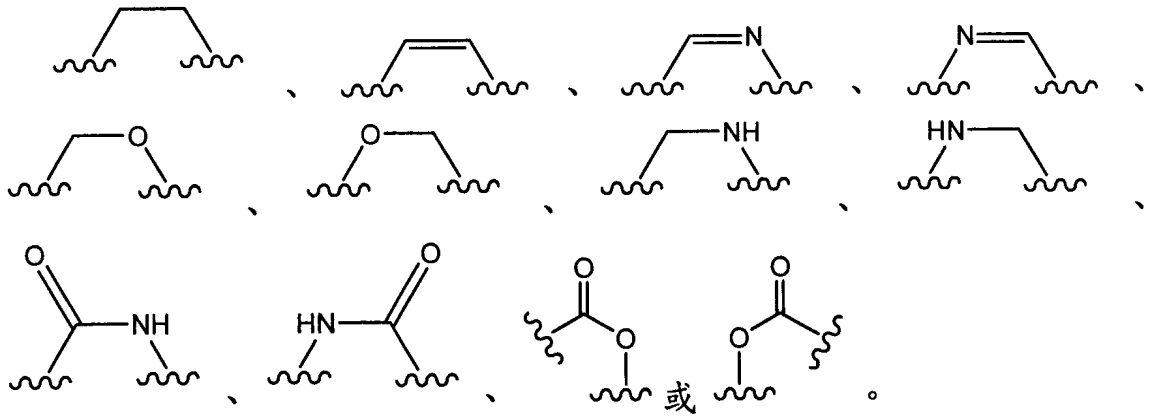
8. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成1-視情況經取代之氮雜環丁烷，且其中該取代基係選自由烷基、芳基、苄基、酯、磺醯基及醯胺基組成之群。

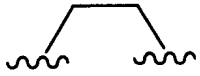
9. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丁基。

10. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環戊基。

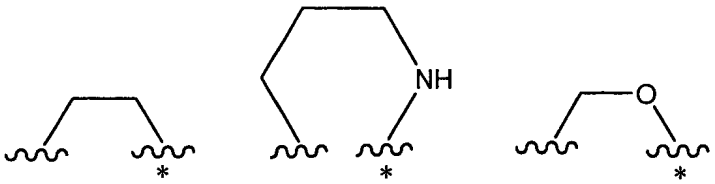
11. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環己基。

12. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基，B為苯基，L^1為一鍵，且L^3係選自：



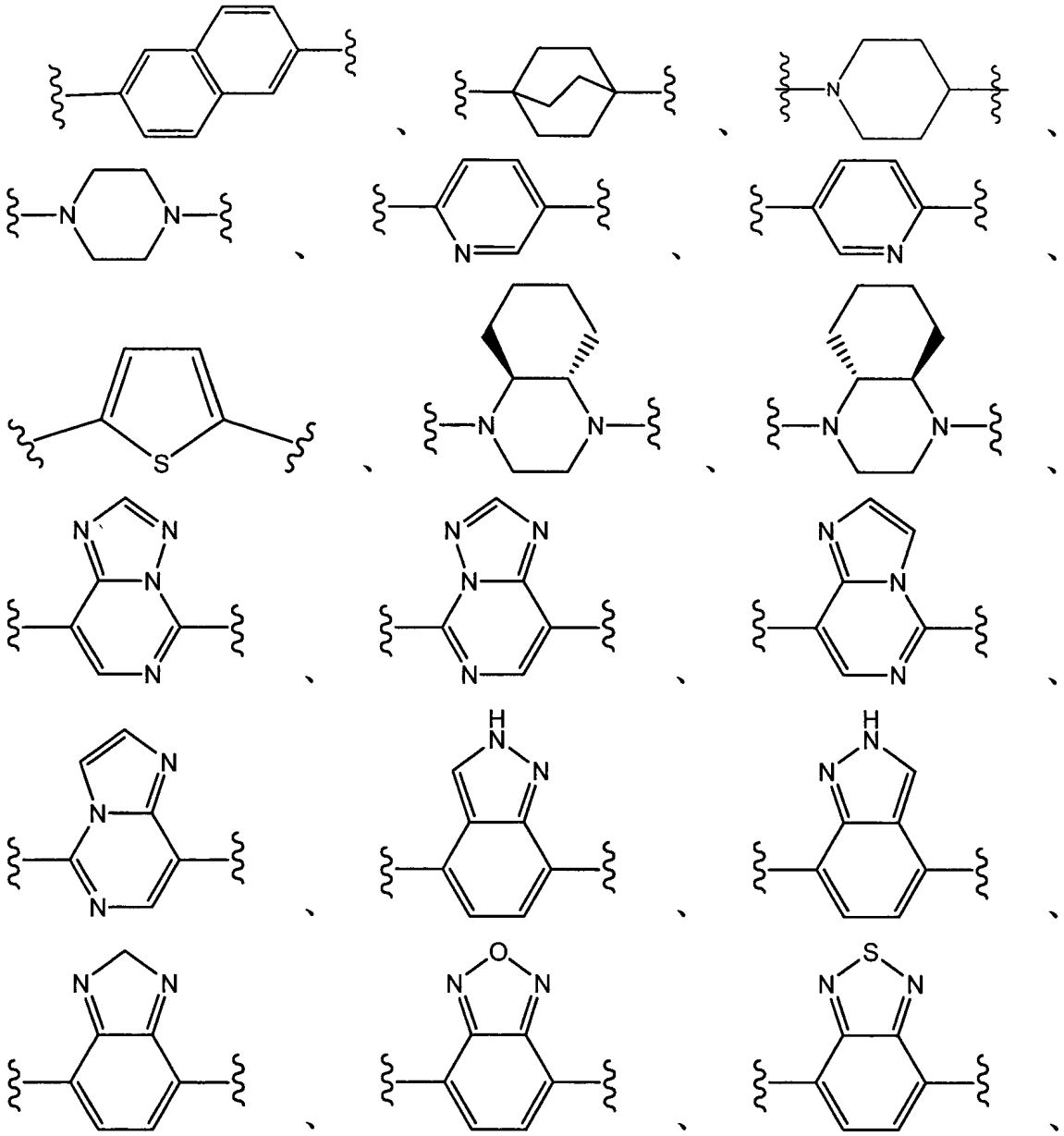
13. 如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^3為  。

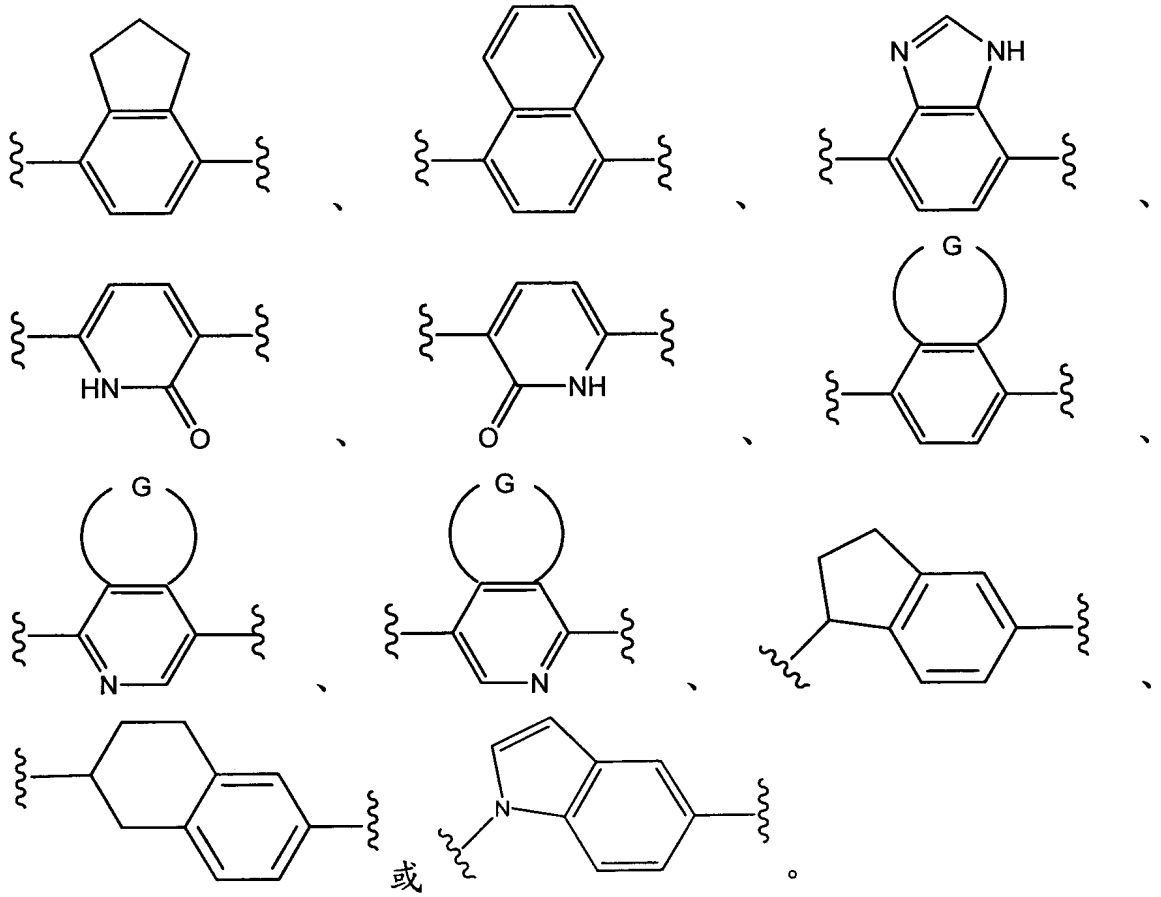
14. 如請求項12之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5為一鍵且其中R^3係選自：



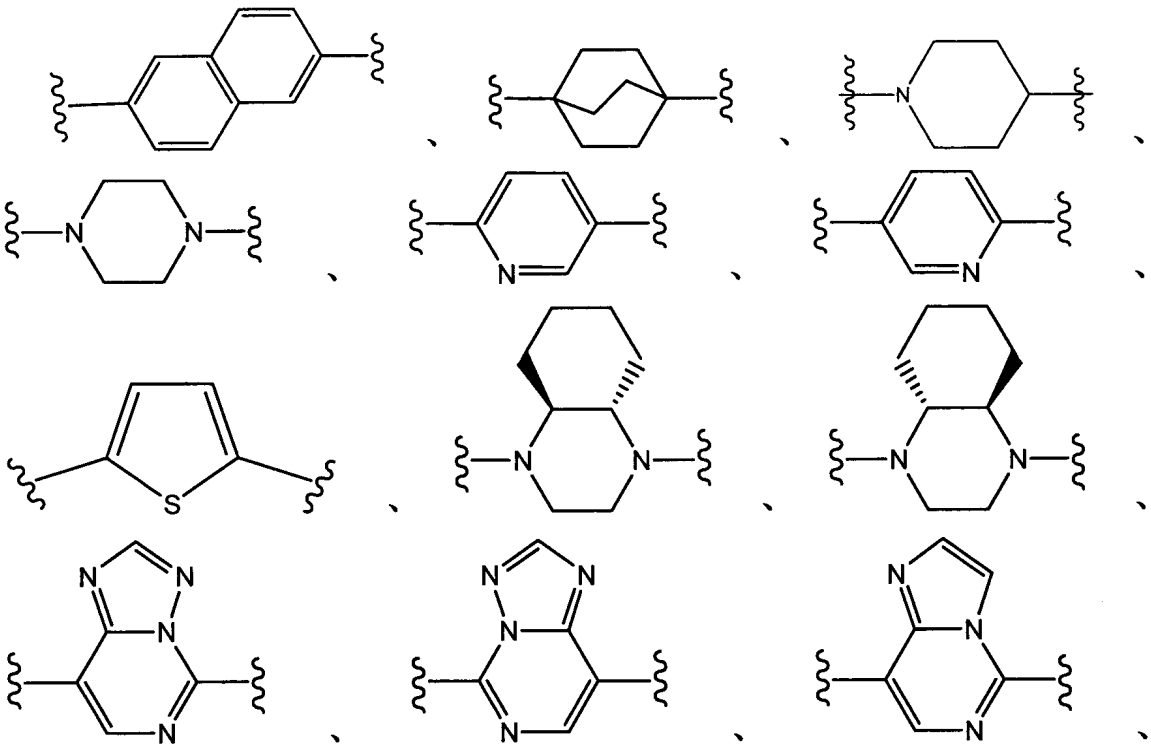
，其中*為R^3與A之連接點。

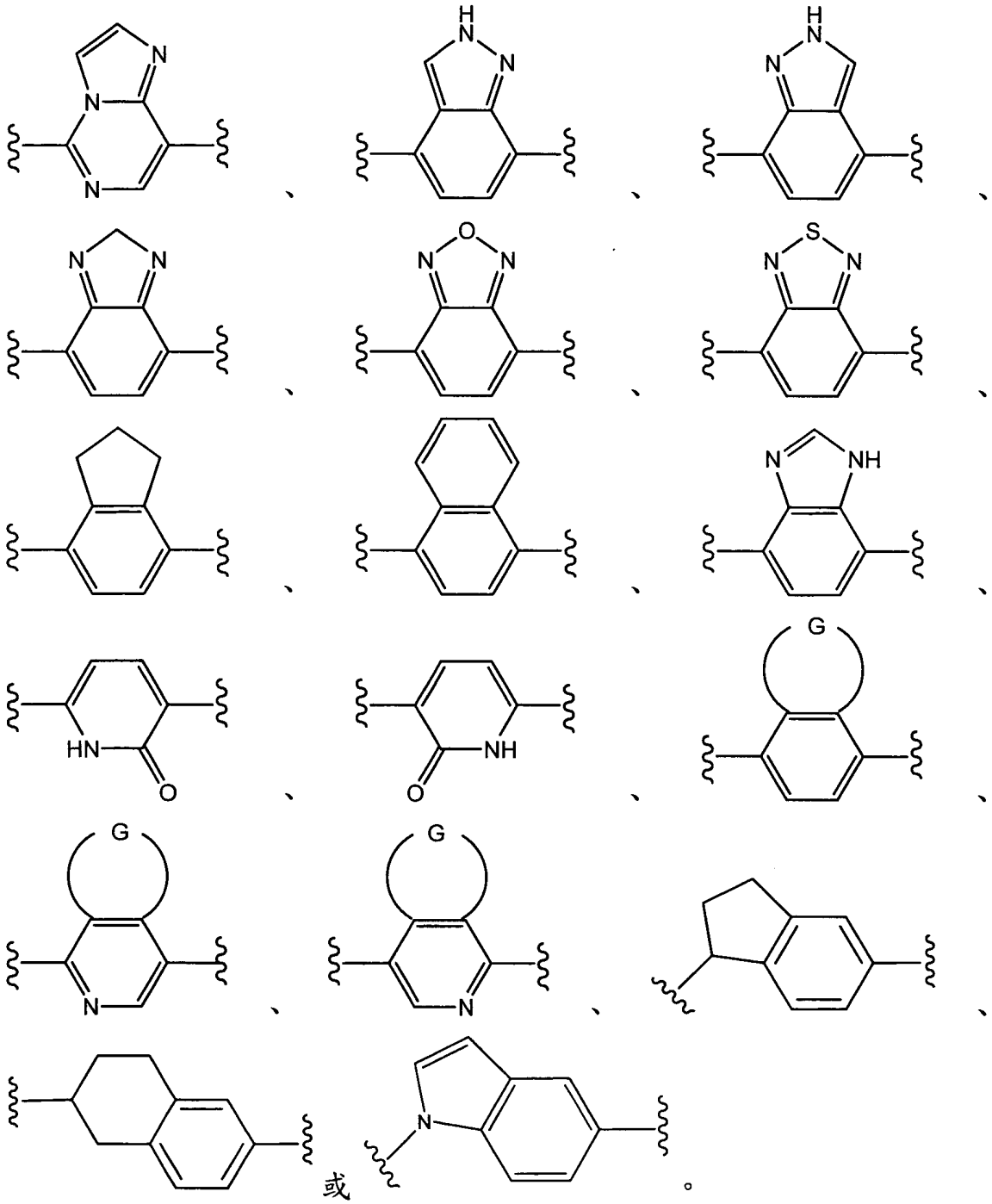
15. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且其中B係選自：

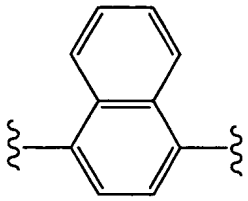
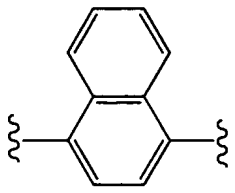


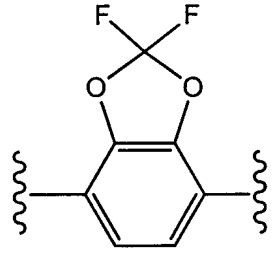
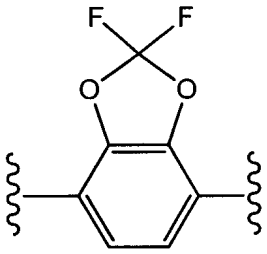


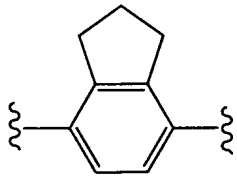
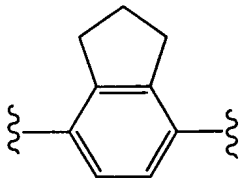
16. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為苯基且其中A係選自：

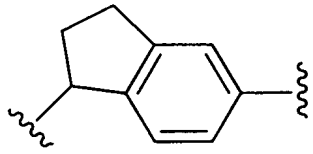
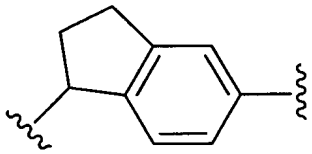


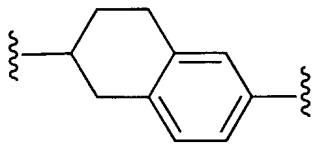
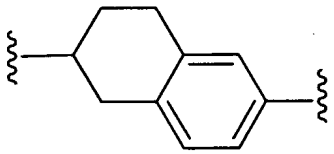


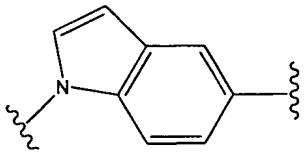
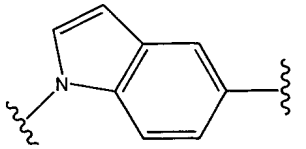
17. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

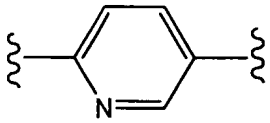
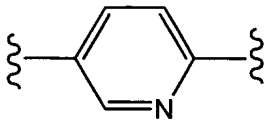
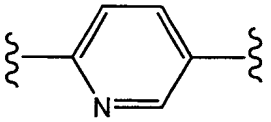
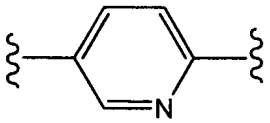
18. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

19. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

20. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

21. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

22. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或其中B為苯基且A為  。

23. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為苯基且B為  或  ；或其中B為苯基且A為  或  。

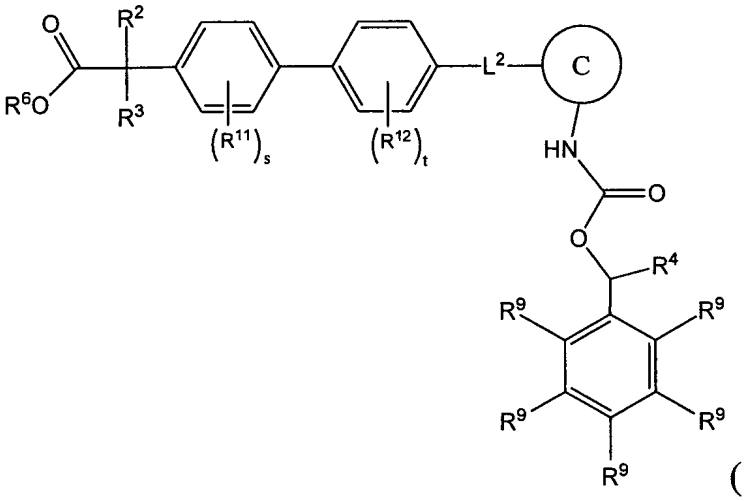
24. 如請求項1或2之化合物或其鹽，其係選自表1之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

25. 如請求項1或2之化合物或其鹽，其係選自表2之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

26. 如請求項1或2之化合物或其鹽，其係選自表3之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

27. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物亦由式(Ib)表示：



(Ib)；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^4獨立地選自H及烷基；

L^2為一鍵、-O-、-C(O)-或-CH_2-；

各R^{11}及R^{12}獨立地選自烷基、鹵基或氰基；

s為0-4之整數；及

t為0-4之整數。

28. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

29. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丙基。

30. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2

及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丁基。

31. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環戊基。

32. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環己基。

33. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氧雜環丁烷。

34. 如請求項28之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之四氫哌喃。

35. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3均為H。

36. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為C_{1-3}烷基。

37. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^9為鹵素或烷基。

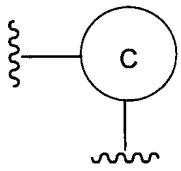
38. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中所有R^9皆為氫。

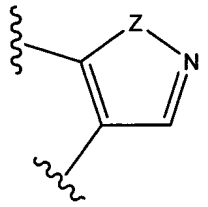
39. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^{11}為鹵素、烷基或氰基。

40. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^{12}為鹵素、烷基或氰基。

41. 如請求項27之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中s及t為0。

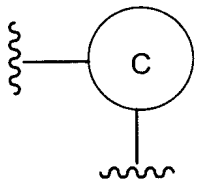
42. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

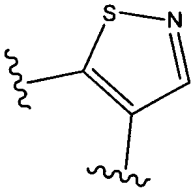


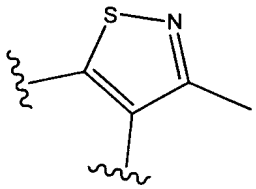
為視情況經取代之


，其中Z係選自NR^{10}、S或O。

43. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

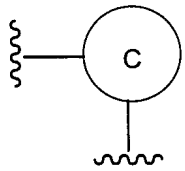


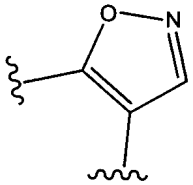
係選自


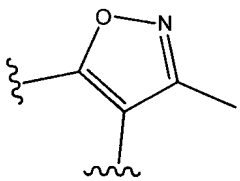
或


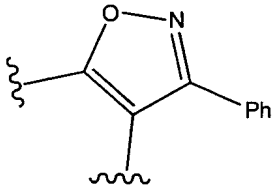
。

44. 如請求項42之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



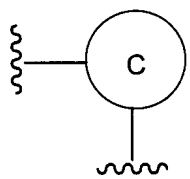
係選自


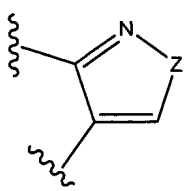
、


及


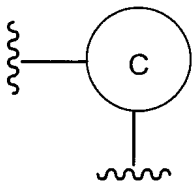
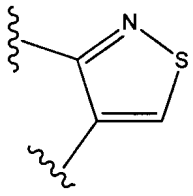
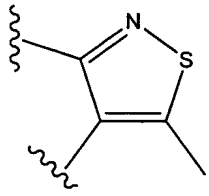
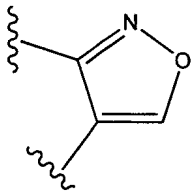
。

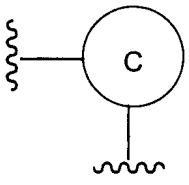
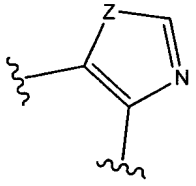
45. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

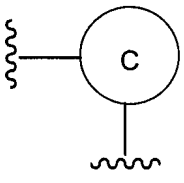
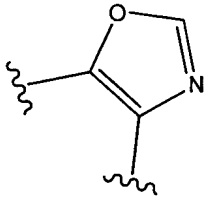
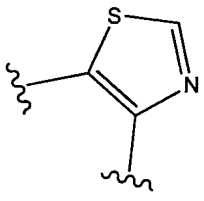


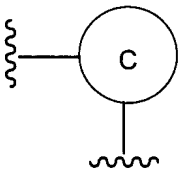
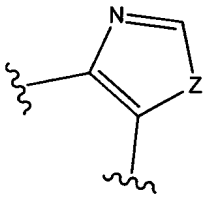
為視情況經取代之


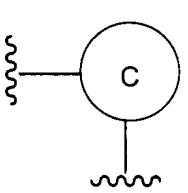
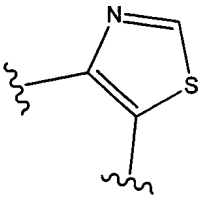
，其中Z係選自NR^{10}、O或S。

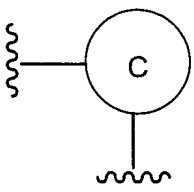
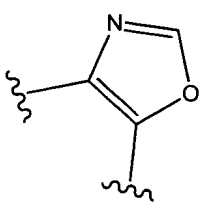
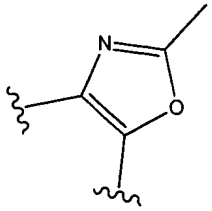
46. 如請求項45之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自  、  或  。

47. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  為視情況經取代之  ，其中Z係選自O及S。

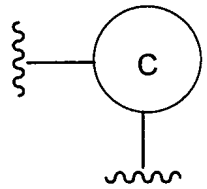
48. 如請求項47之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自  或  。

49. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  為視情況經取代之  ，其中Z係選自O及S。

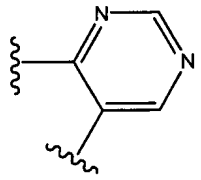
50. 如請求項49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  為  。

51. 如請求項49之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  為  或  。

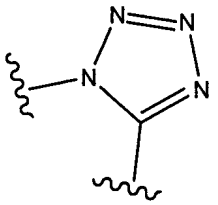
52. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



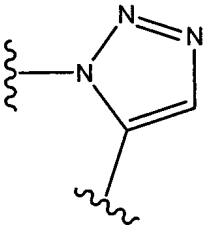
係選自視情況經取代之



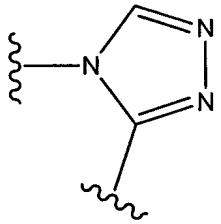
、



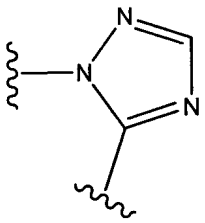
、



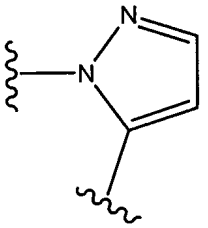
、



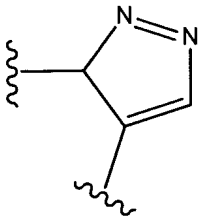
、



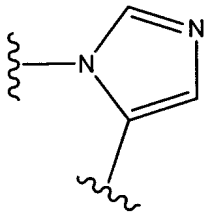
、



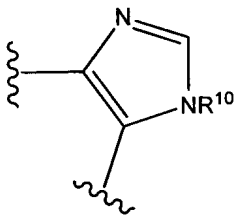
、



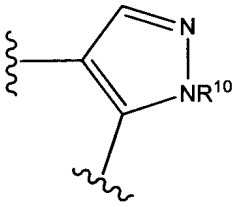
、



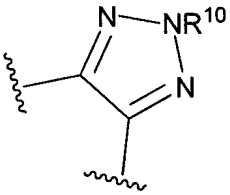
、



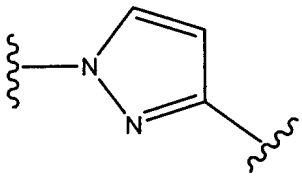
、



、

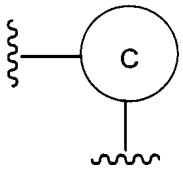


及

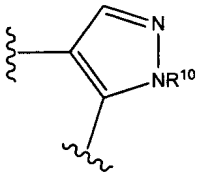


。

53. 如請求項52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

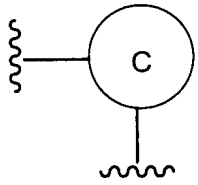


為

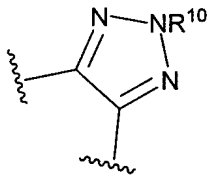


，且其中R^{10}為C_{1-3}烷基或C_{3-6}環烷基。

54. 如請求項52之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

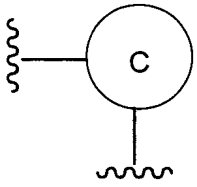


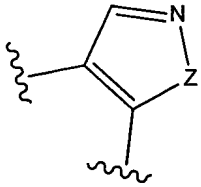
為



，且其中R^{10}為氫或C_{1-3}烷基。

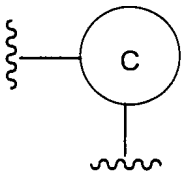
55. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

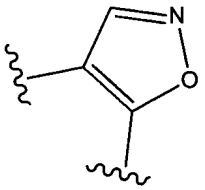


為視情況經取代之


，其中Z為O或S。

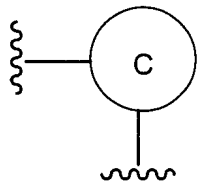
56. 如請求項55之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

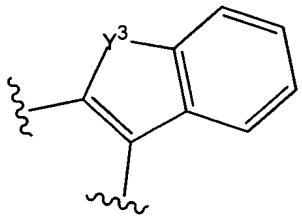


為視情況經取代之


。

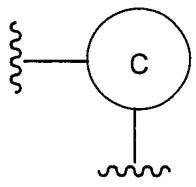
57. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

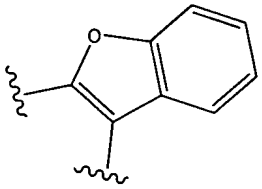


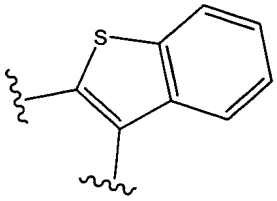
為視情況經取代之


。

58. 如請求項57之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

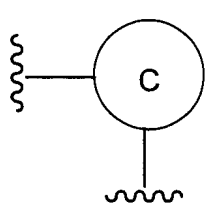


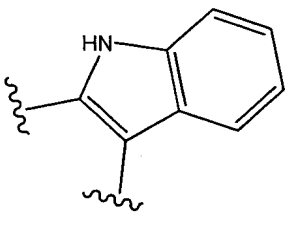
為視情況經取代之


、或視情況經取代之


，且其中C中之該苯基部分視情況經一或多個烷基或鹵素基團取代。

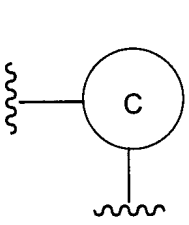
59. 如請求項57之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

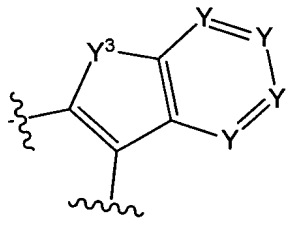


為


，且其中C中之該苯基部分視情況經一或多個烷基或鹵素基團取代。

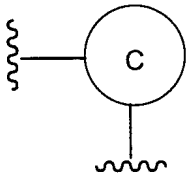
60. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

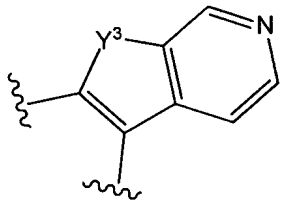


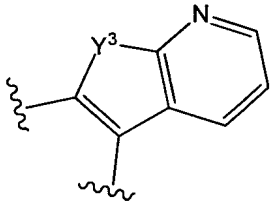
為視情況經取代之


。

61. 如請求項60之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

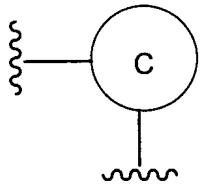


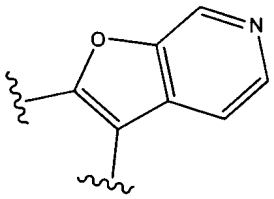
為視情況經取代之


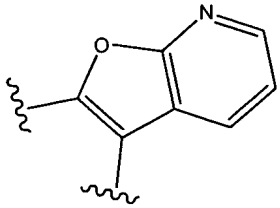
或視情況經


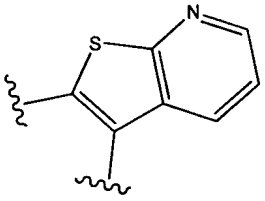
取代之
。

62. 如請求項61之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



係選自視情況經取代之


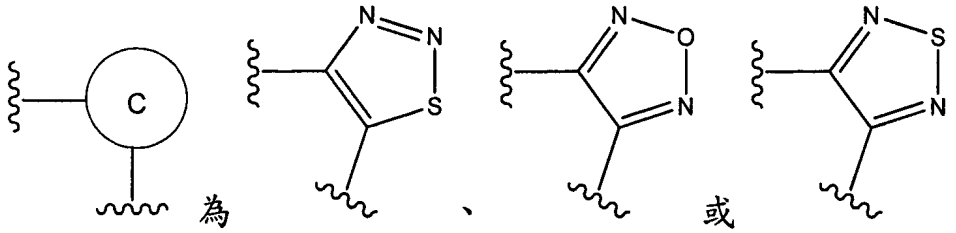
、視情


況經取代之
或視情況經取代之


。

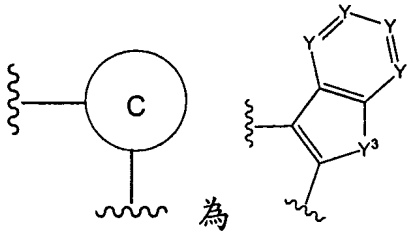
63. 如請求項62之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環C中之該視情況存在之取代基為C_{1-3}烷基或C_{1-3}鹵烷基。

64. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



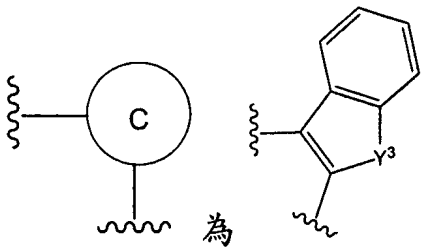
為 、 或 。

65. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



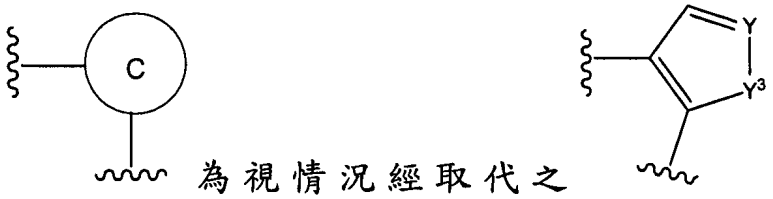
為 。

66. 如請求項65之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



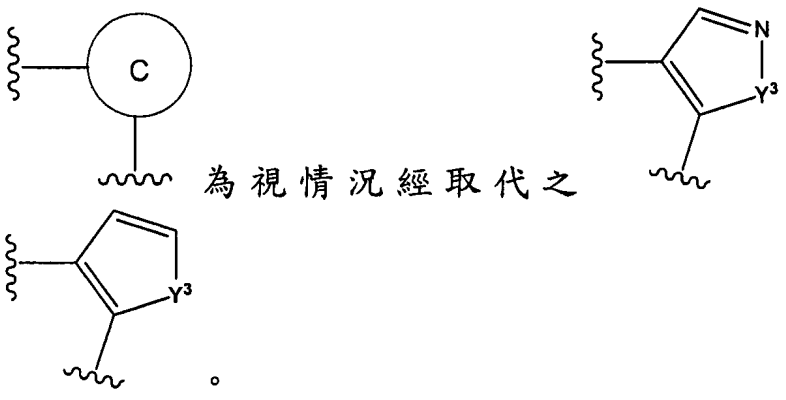
為 ，其中Y^3為O或S。

67. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



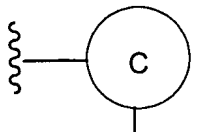
為視情況經取代之 。

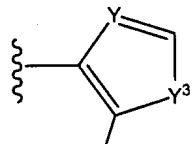
68. 如請求項67之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



為視情況經取代之 或視情況經取代之 。

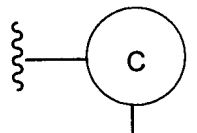
69. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

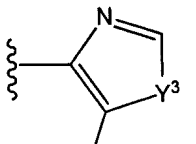


為視情況經取代之


。

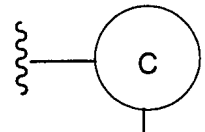
70. 如請求項69之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

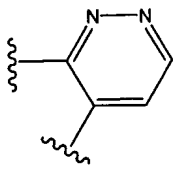


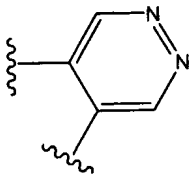
為視情況經取代之


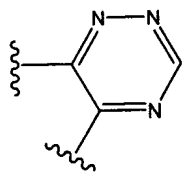
。

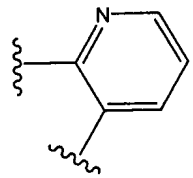
71. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

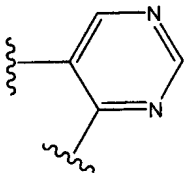


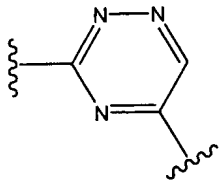
係選自視情況經取代之：


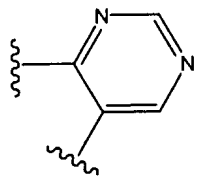
、


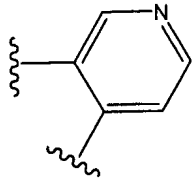
、


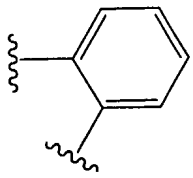
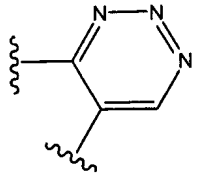
、


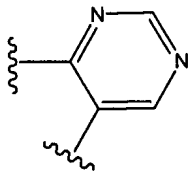
、


、


、


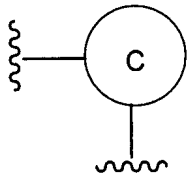
、


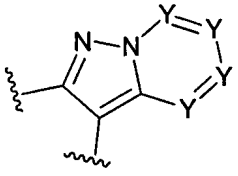
、

、




或
。

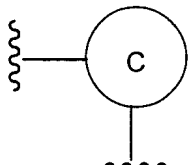
72. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

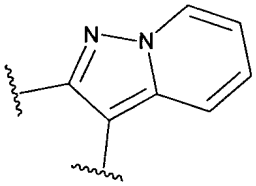
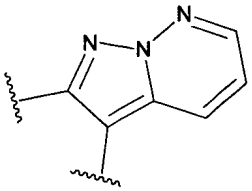
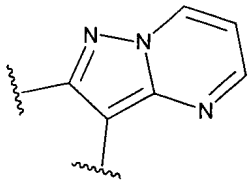


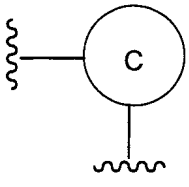
為視情況經取代之


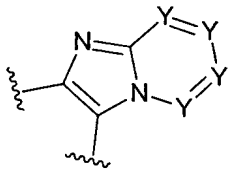
。

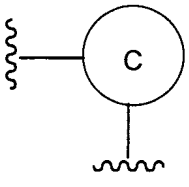
73. 如請求項72之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

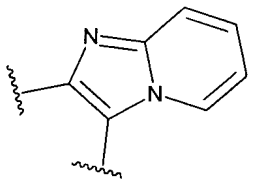
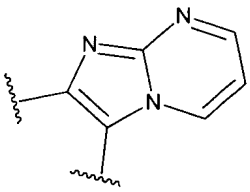
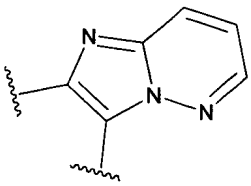
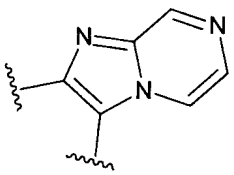


其中： 係選自視情況經取代之：  、  、  或。

74. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： 

為視情況經取代之  。

75. 如請求項74之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中： 

係選自視情況經取代之：  、  、  、  或。

76. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為氫。

77. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為C_{1-3}烷基。

78. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表4之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

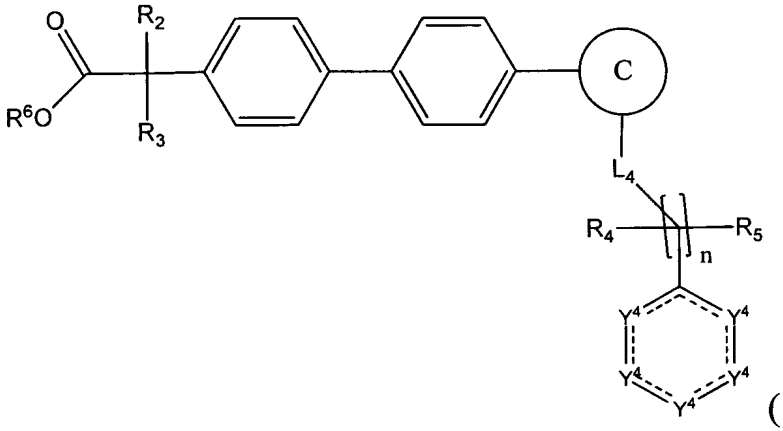
79. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表5之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

80. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

選自表6之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

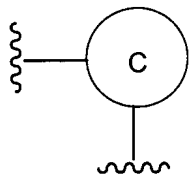
81. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物亦由式(Ic)表示：



(Ic)；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；及



係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之異噻唑及視情況經取代之噻唑。

82. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

83. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3中之至少一者為C_{1-3}烷基。

84. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2與R^3均為H。

85. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1、2或3，且R^4及R^5各獨立地選自H及C_{1-3}烷基。

86. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1且R^4與R^5均為H。

87. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1且R^4及R^5與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基。

88. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n=0。

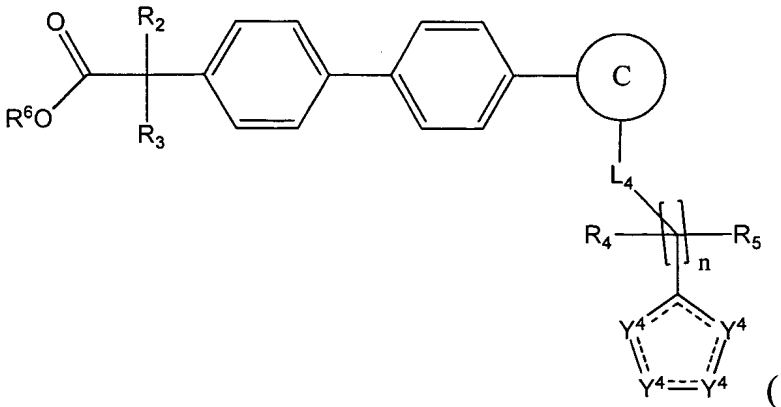
89. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中所有Y^4皆為CR^9。

90. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個Y^4為N。

91. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^9為鹵素。

92. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中所有R^9皆為氫。

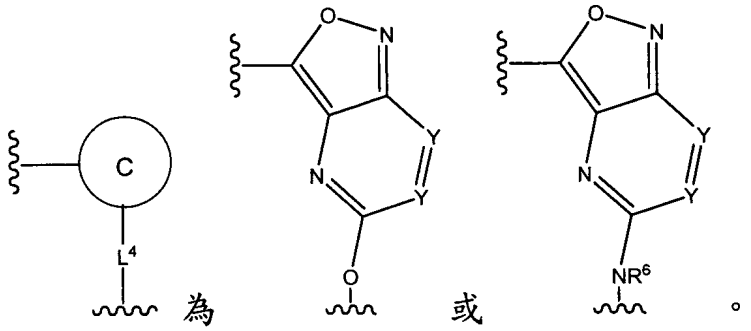
93. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(Ic)亦由式(Im)表示：



(Im)。

94. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中介於兩個Y^4原子之間的至少一個 ------ 為雙鍵。

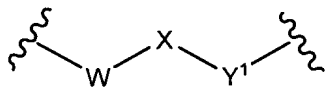
95. 如請求項81之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：



96. 如請求項95之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各Y為CH。

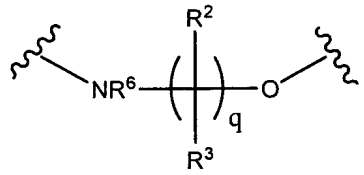
97. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為-NH-SO_2-鍵。

98. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為



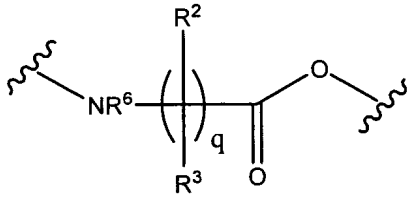
。

99. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為



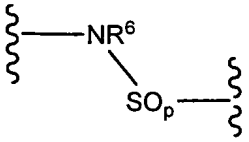
。

100. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為



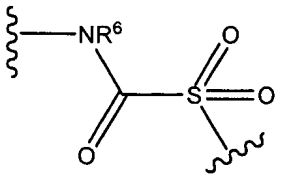
。

101. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為



。

102. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為



。

103. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^6獨立地選自H或烷基。

104. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1或2，且在L^4之定義中，R^2及R^3各獨立地選自H或C_{1-3}烷基。

105. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為-NH-SO_2-NH-鍵。

106. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為-NH-C(=O)-SO_2-鍵。

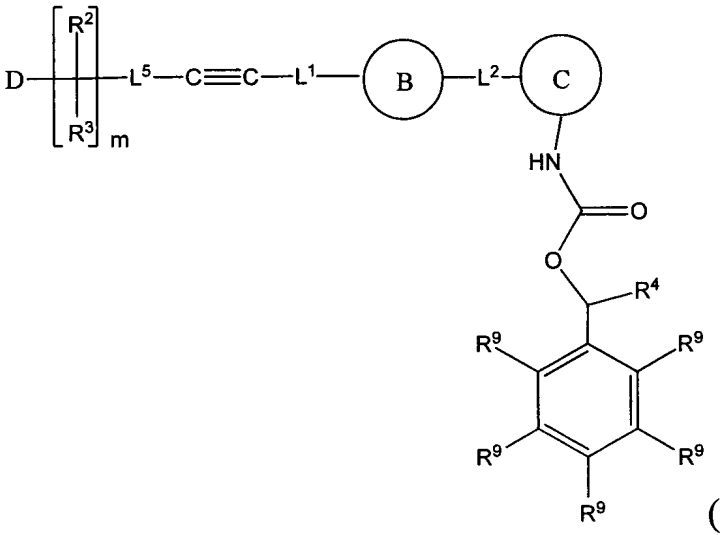
107. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為-NH-$(CH_2)_2$-O-鍵。

108. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為-NH-CH_2-C(=O)-O-鍵。

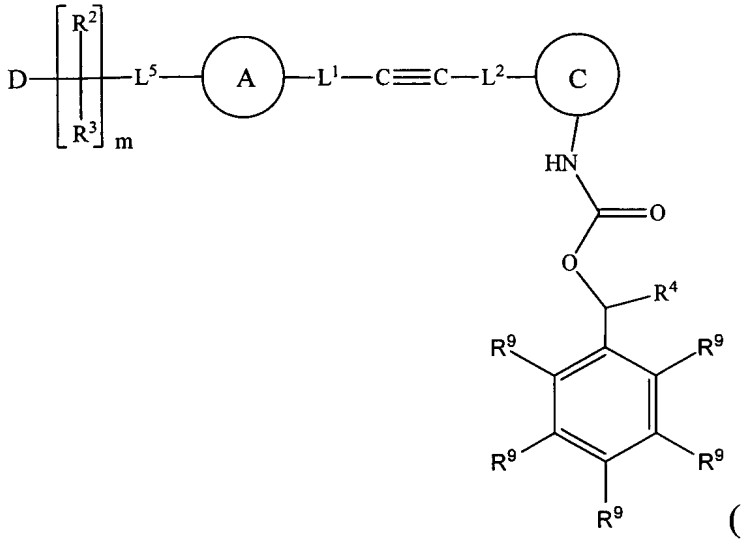
109. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表7之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

110. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物係由式(Id)或(Ie)表示：



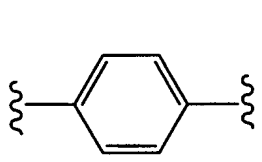
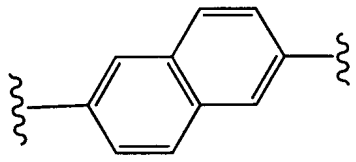
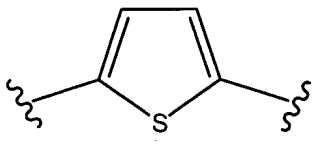
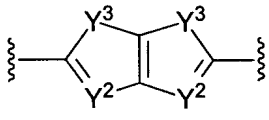
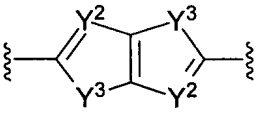
(Id)、



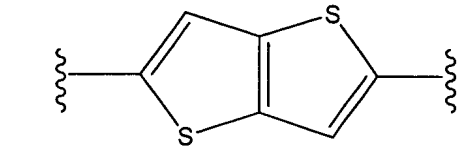
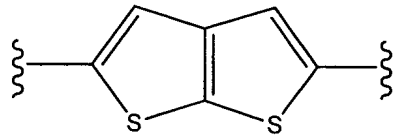
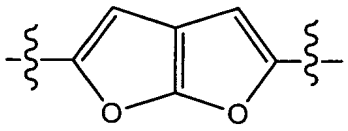
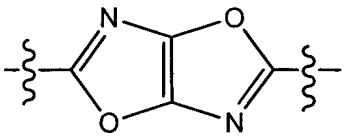
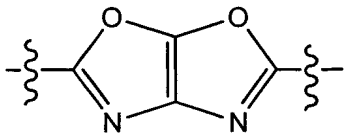
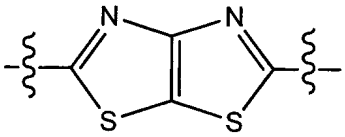
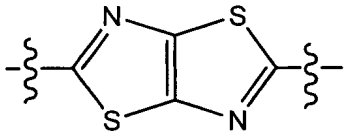
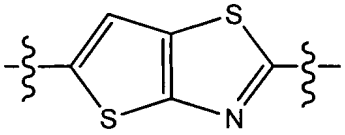
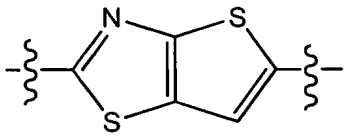
(Ie)；

L^1、L^2及L^5各獨立地選自一鍵、$-CH_2O-$連接子、$-OCH_2-$連接子及-CH=CH-連接子；及

R^4係選自H及烷基。

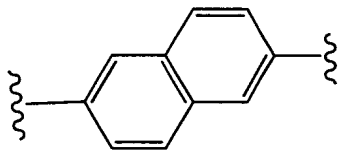
111. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A係選自  、  、  、  或  ，其中A中之各環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵素或側氧基之取代基取代。

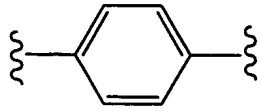
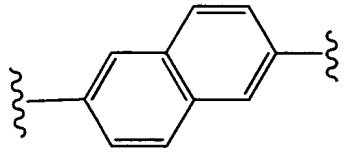
112. 如請求項111之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A係選自：

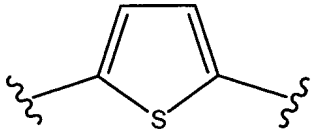
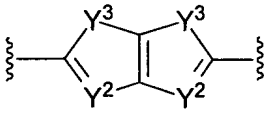
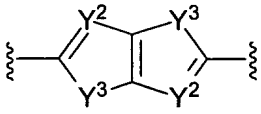

、

、

、

、

、

、

、

、

或

，各自未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

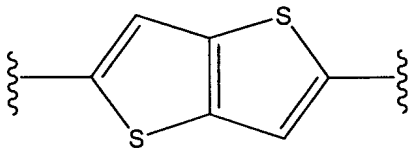
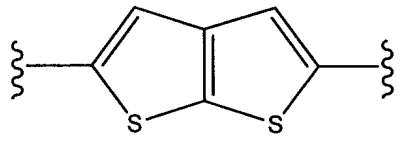
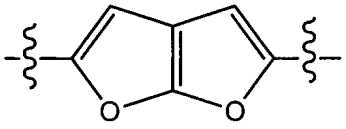
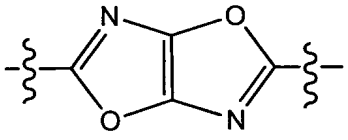
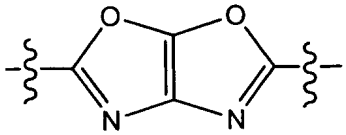
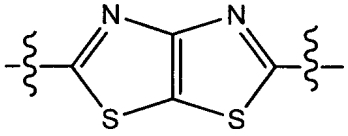
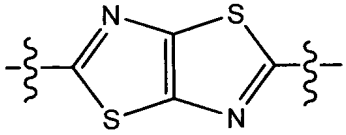
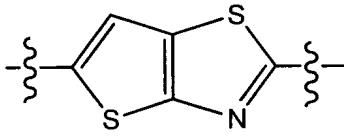
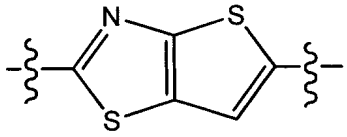
113. 如請求項111之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

114. 如請求項111之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

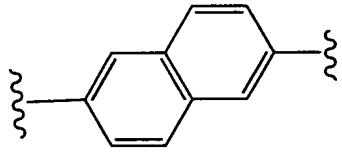
115. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B係選自  、  、


、  或  ，其中B中之各環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

116. 如請求項115之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B係選自：


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
或  ，各自未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

117. 如請求項115之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代。

118. 如請求項115之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中B為  ，未經取代或經一或多個選自烷基、

鹵基或側氧基之取代基取代。

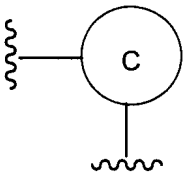
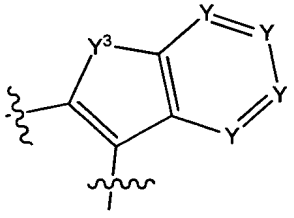
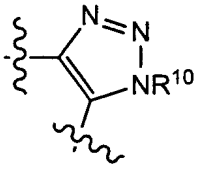
119. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4係選自H及C_{1-3}烷基。

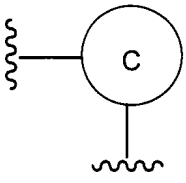
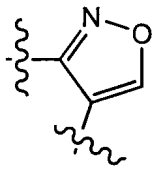
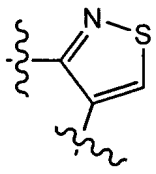
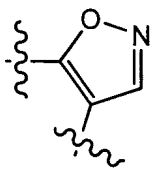
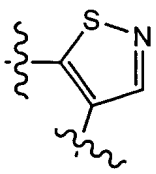
120. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中至少一個R^9為C_{1-3}烷基或鹵素。

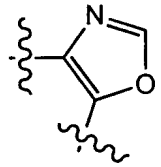
121. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中D為-C(=O)OH。

122. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2與R^3均為氫。

123. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

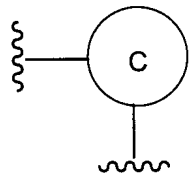
124. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑、視情況經取代之異噻唑、視情況經取代之  或視情況經取代之  。

125. 如請求項124之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  係選自  、  、  、  或

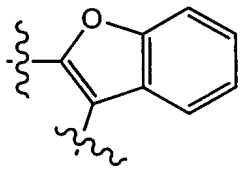


；且其中各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。

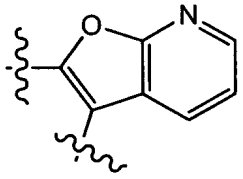
126. 如請求項124之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



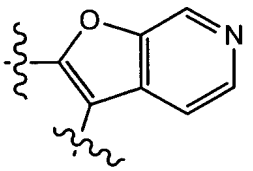
係選自



、

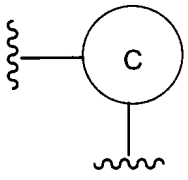


或

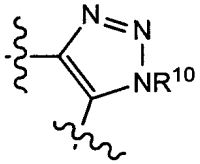


，其中各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。

127. 如請求項124之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中



為



，且其中R^{10}係選自氫、C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基或氰基。

128. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各環C未經取代或經一或多個選自C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、鹵素或氰基之取代基取代。

129. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1與L^2均為一鍵。

130. 如請求項110之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者獨立地選自一鍵、$-CH_2O-$連接子、$-OCH_2-$連接子及-CH=CH-連接子。

131. 如請求項130之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1

及L^2中之一者為一鍵且另一者為-CH_2O-連接子。

132. 如請求項130之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者為-OCH_2-連接子。

133. 如請求項130之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1及L^2中之一者為一鍵且另一者為-CH=CH-連接子。

134. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表8之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

135. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表11之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

136. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表12之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

137. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表13之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

138. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表14之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

139. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表15之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

140. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表16之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

141. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表17之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

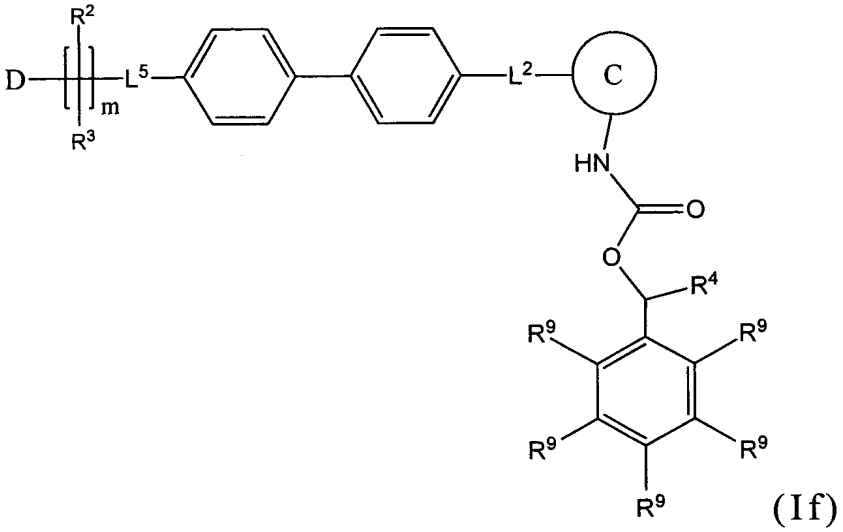
142. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表18之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

143. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係

選自表19之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

144. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物係由式(If)表示：



(If)

其中各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；L^5係選自一鍵或4-7員雜環；且其中C係選自視情況經取代之噁唑、視情況經取代之異噁唑、視情況經取代之噻唑及視情況經取代之異噻唑。

145. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為0。

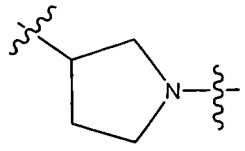
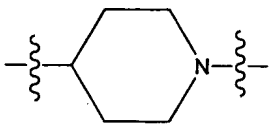
146. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1。

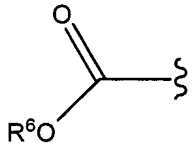
147. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5係選自視情況經取代之吡咯啶或視情況經取代之哌啶。

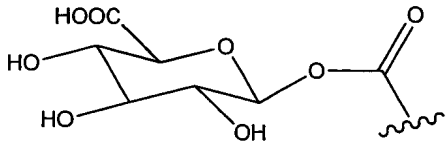
148. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5

為一鍵。

149. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2為一鍵。

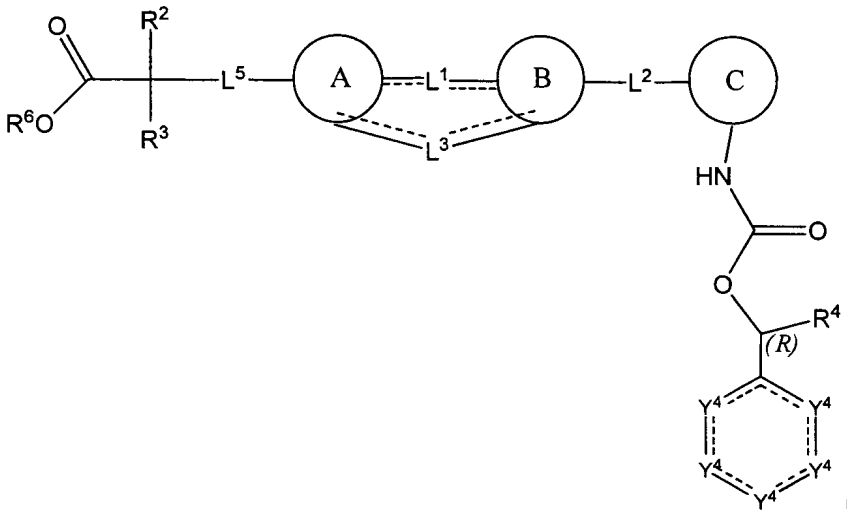
150. 如請求項147之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^5為  或  。

151. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中D為  。

152. 如請求項144之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m=1，R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基，且D為  。

153. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物為由式(Ig)表示之*(R)*-異構體：

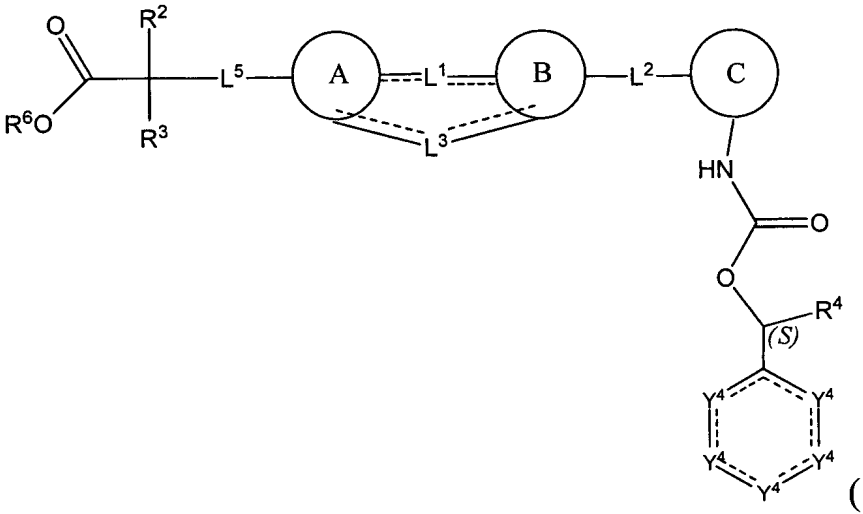


(Ig)。

154. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

中：

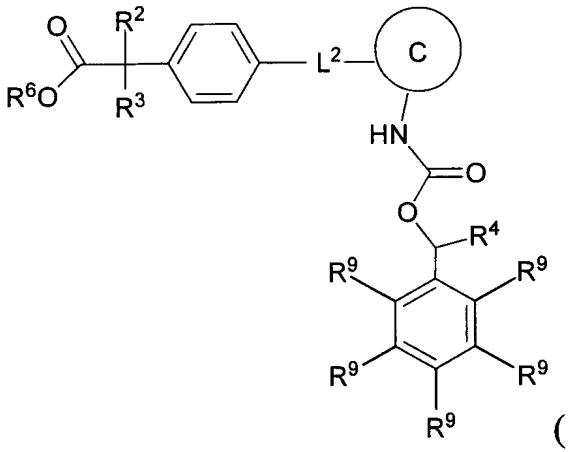
該式(I)化合物為由式(Ih)表示之*(S)*-異構體：



(Ih)。

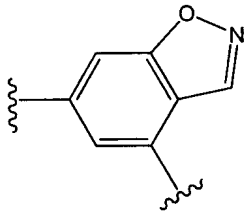
155. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物亦由式(Ii)表示：



(Ii)。

156. 如請求項155之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中L^2為一鍵且C為視情況經取代之 。

157. 如請求項155之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

158. 如請求項155之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫或烷基。

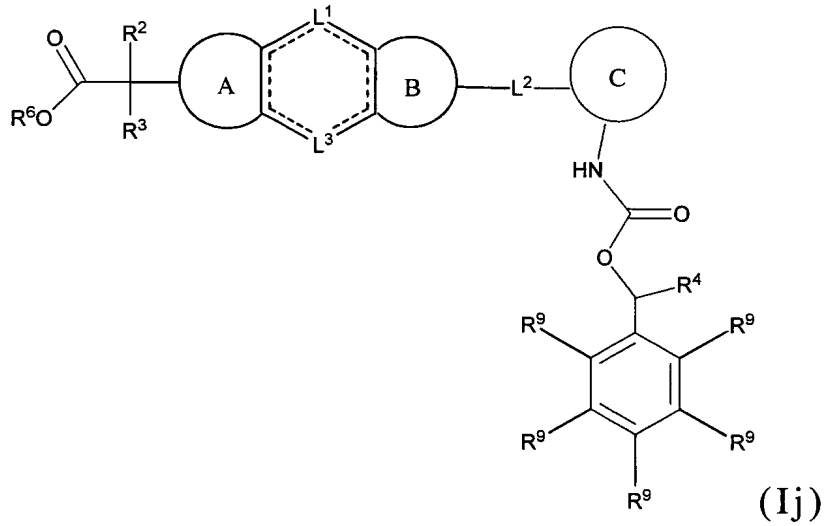
159. 如請求項155之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6及R^9為氫。

160. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表9之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

161. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表10之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

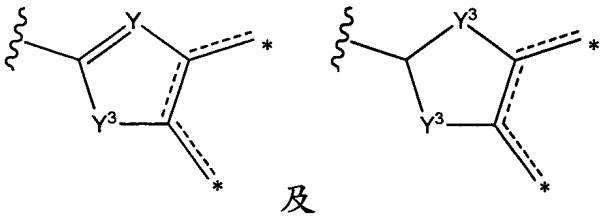
162. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(I)化合物亦由式(Ij)表示：

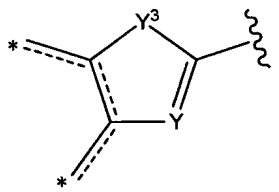
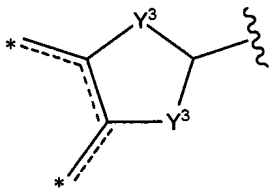


(Ij)

其中：

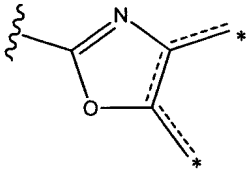
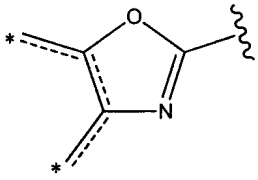


A係選自 及 ；

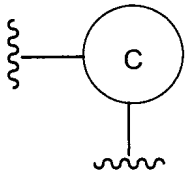
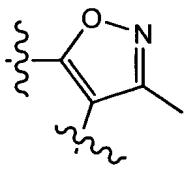
B係選自  及  ；

其中各*為L^1或L^3之連接點；及

其中L^1及L^3獨立地為$=C(R^{15})$-連接子或$-C(R^{15})=$連接子。

163. 如請求項162之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為  且B為  。

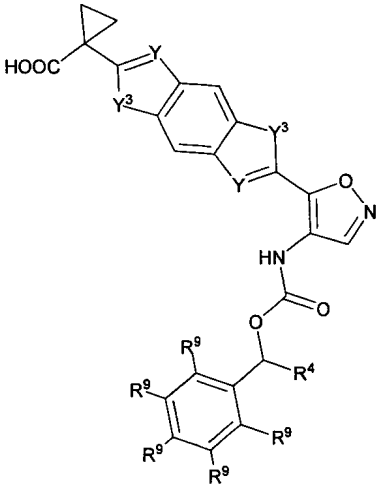
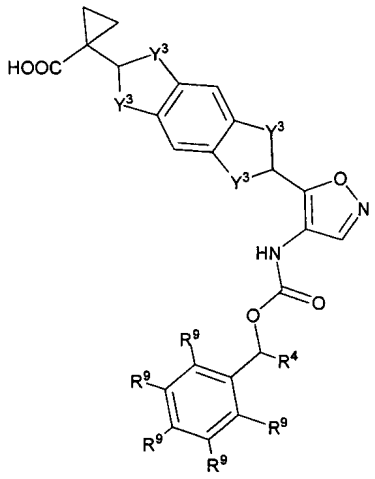
164. 如請求項162之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中C為視情況經取代之異噁唑。

165. 如請求項164之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中  為  。

166. 如請求項162之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

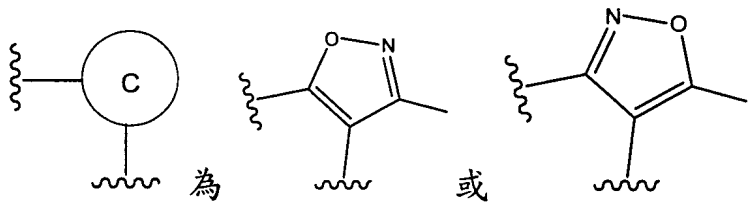
167. 如請求項162之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫或C_{1-3}烷基。

168. 如請求項162之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中式(Ij)係選自：

169. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中在該式(I)化合物中至少滿足以下條件：

若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基及其經鹵基或甲基取代之變體；



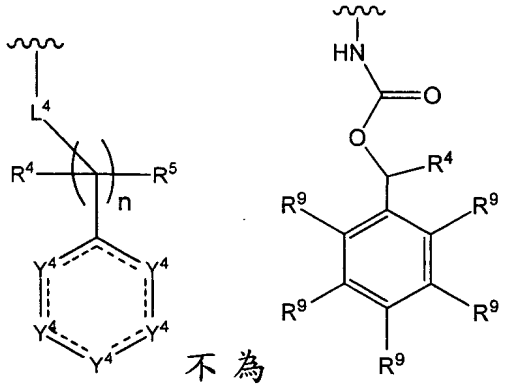
若 為 或 ；

若L^3不存在；

若L^5為一鍵；

若D為$-COOR^6$且m為0或1；且

若R^2及R^3均為H，或R^2為H且R^3為烷基，或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基；

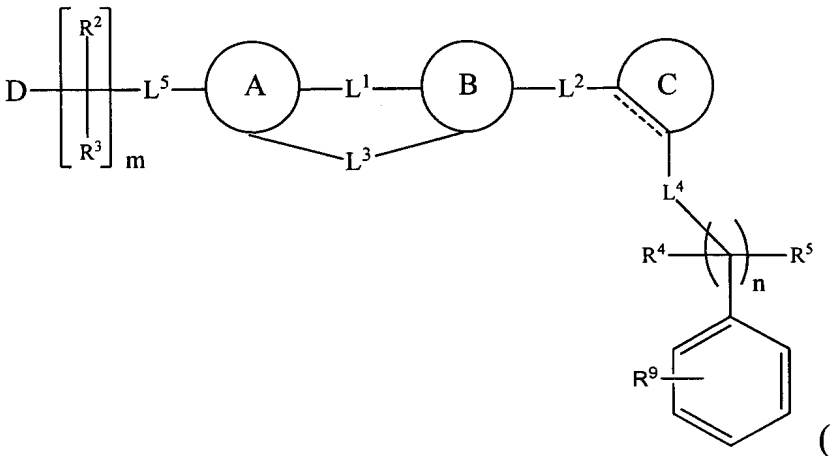


則 不為 。

170. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自如本說明書中所述之化合物5-8、14-21、23、24、26、27、29、31-34、37-42、44-46、51-53、56、60-94、96-255及274以及其醫藥學上可接受之鹽。

171. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

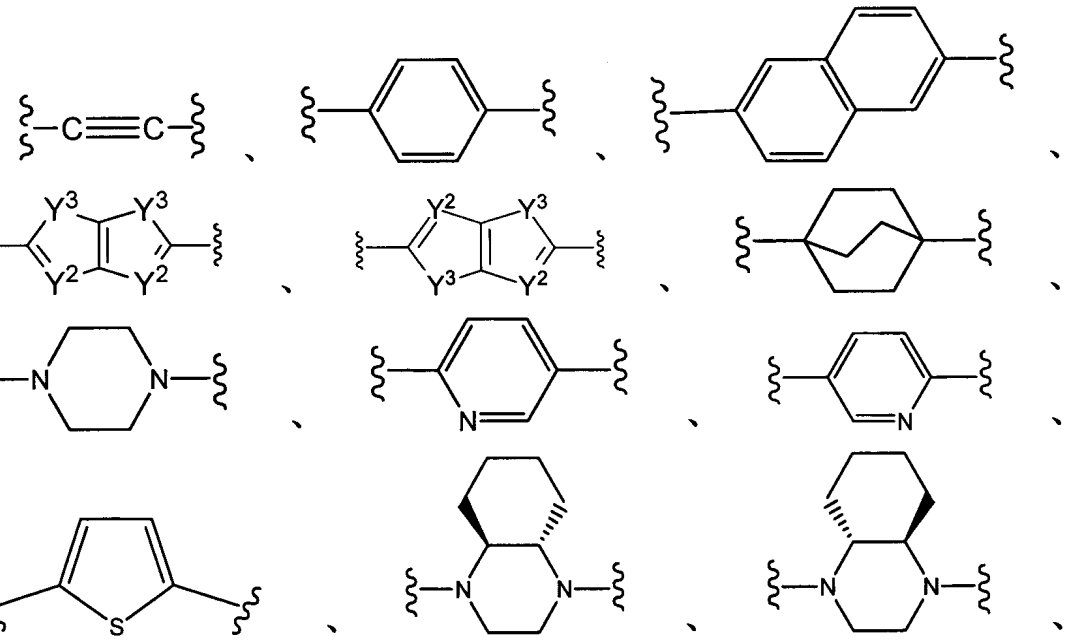
該式(I)化合物亦由式(Ik)表示：

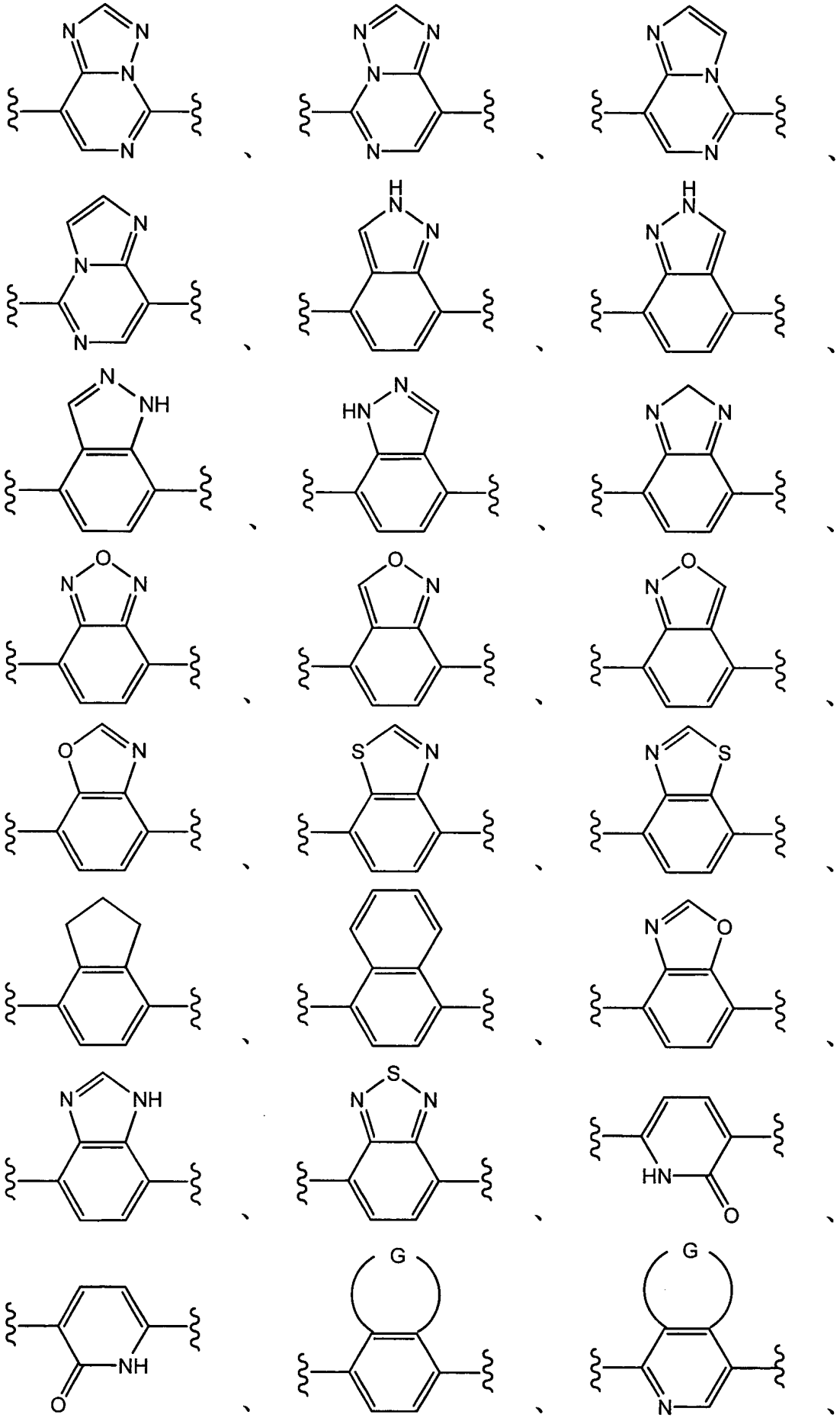


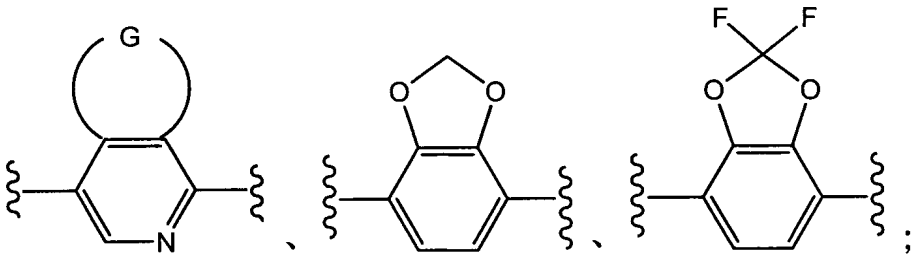
(Ik)

其中：

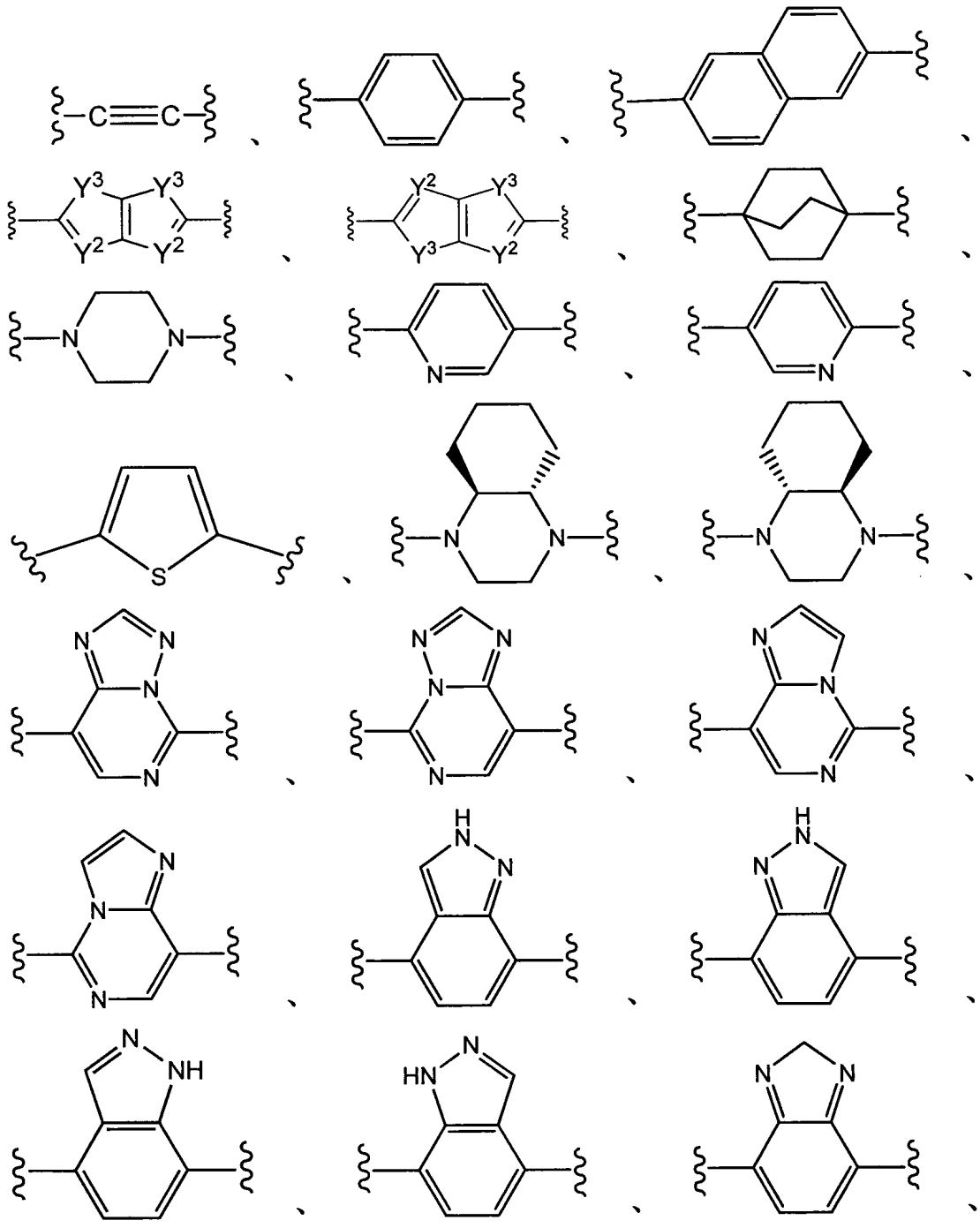
A係選自：

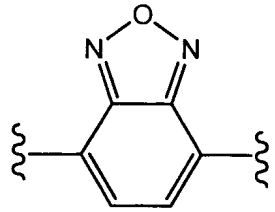
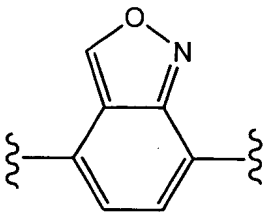
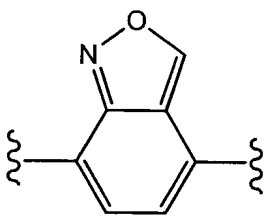
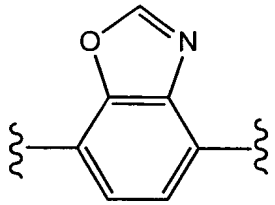
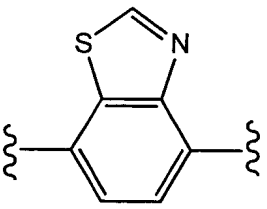
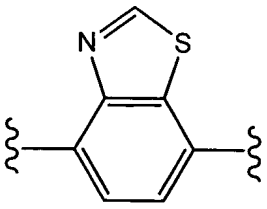
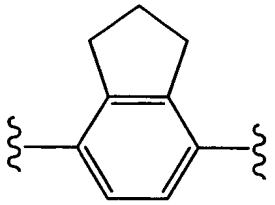
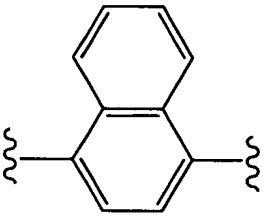
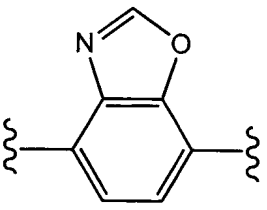
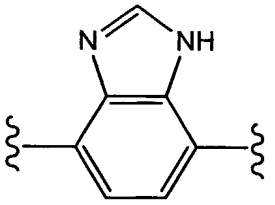
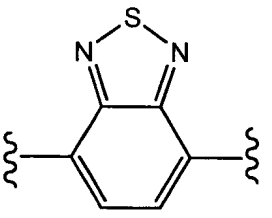
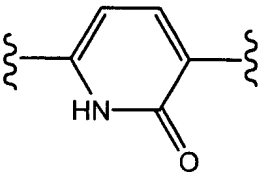
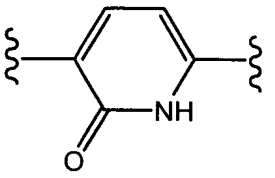
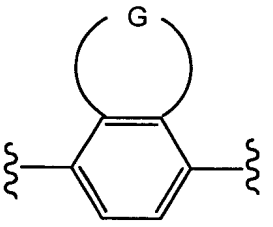
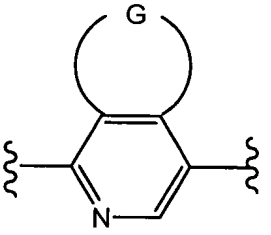
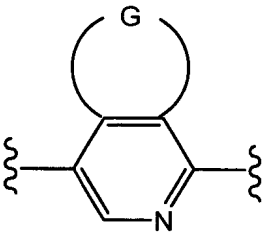
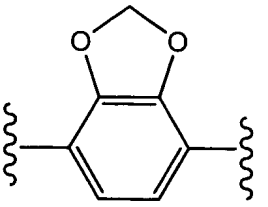
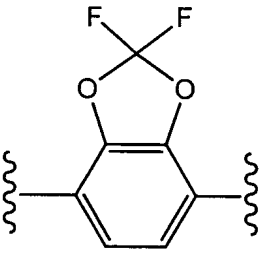
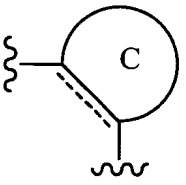




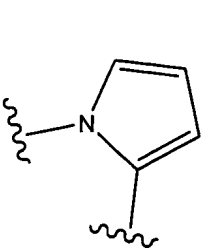
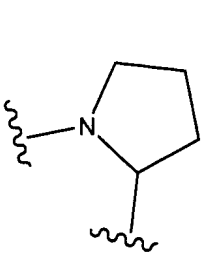
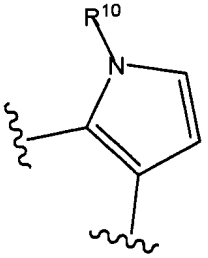
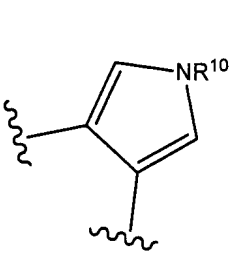


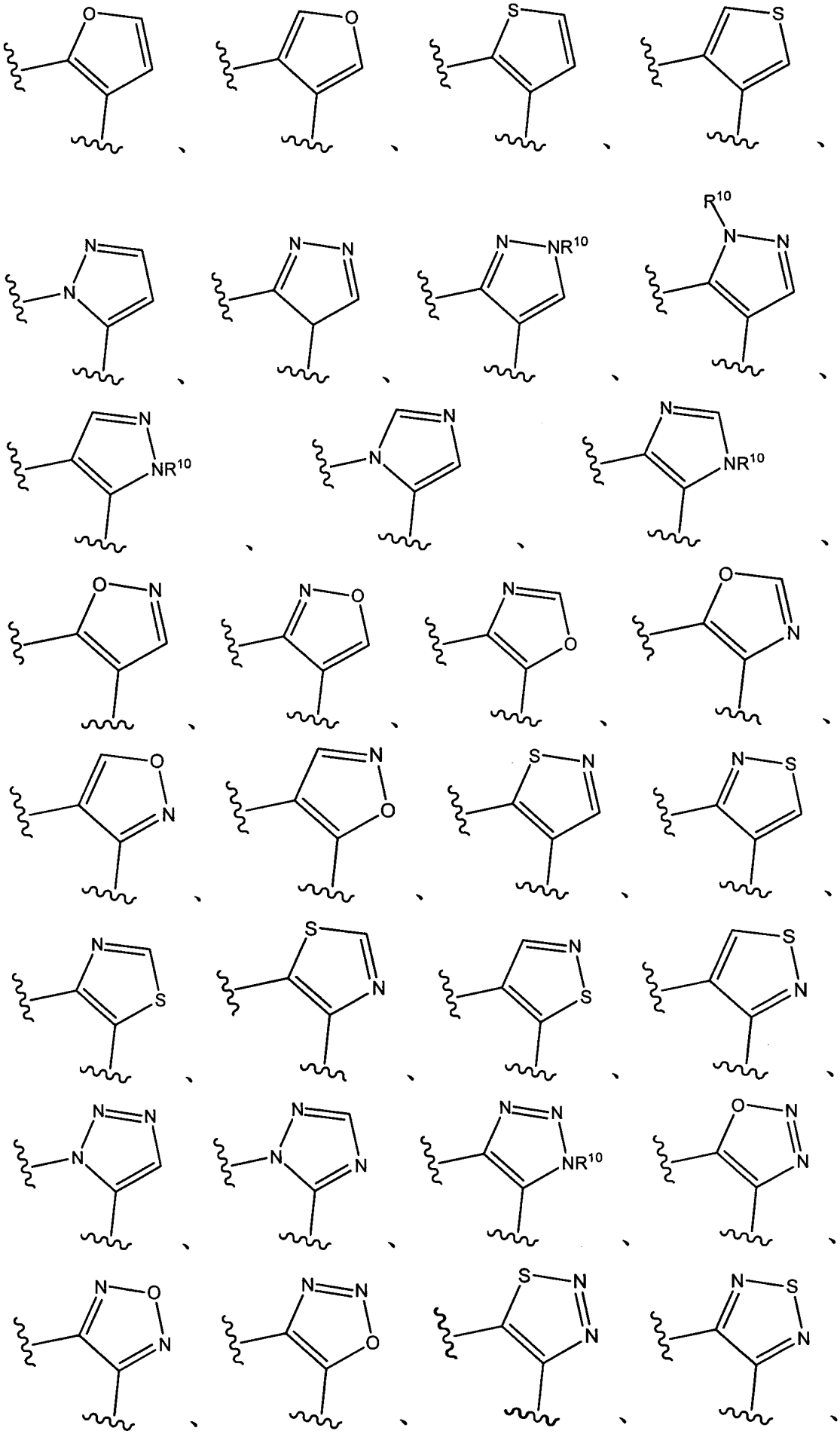
B係選自：

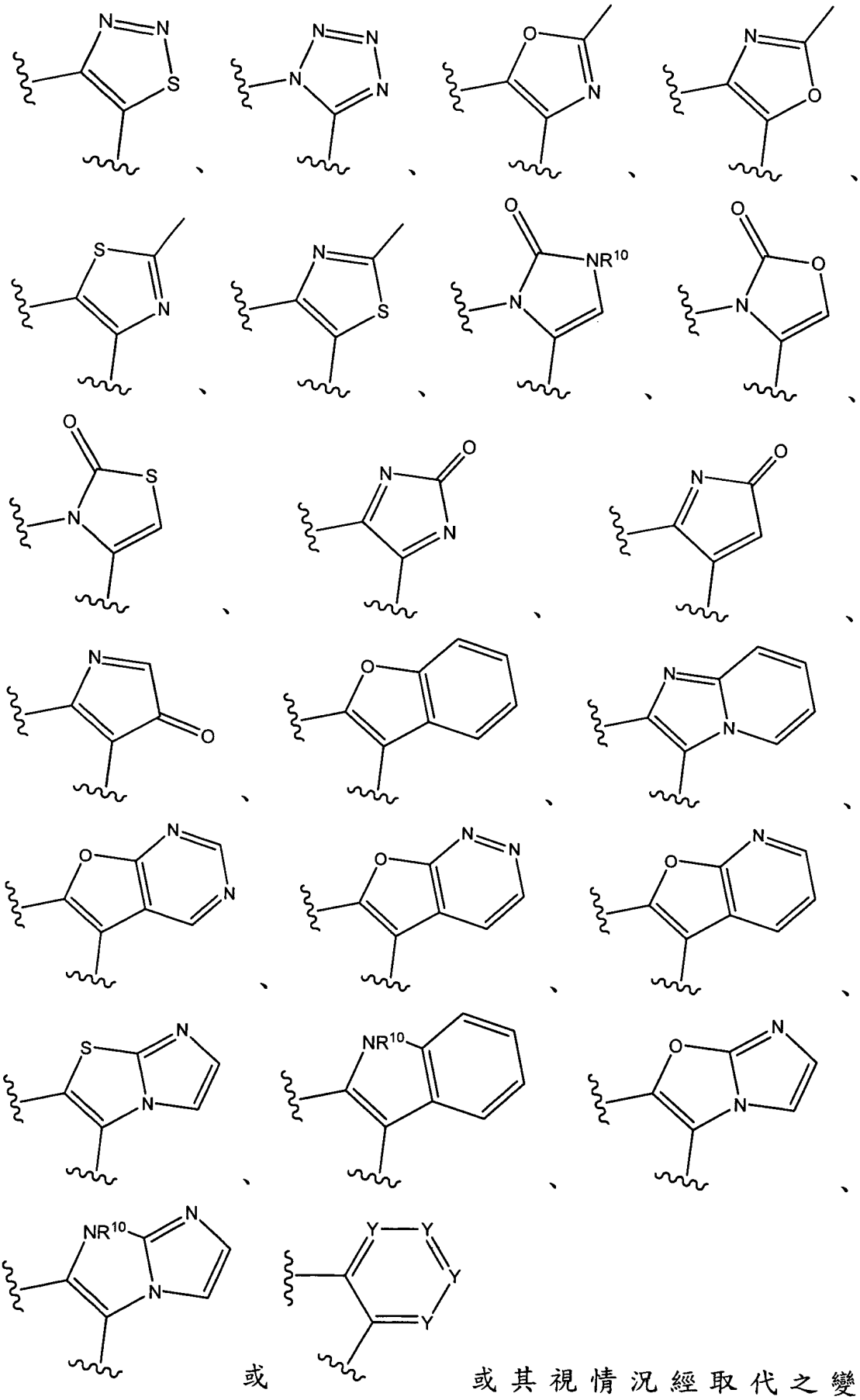


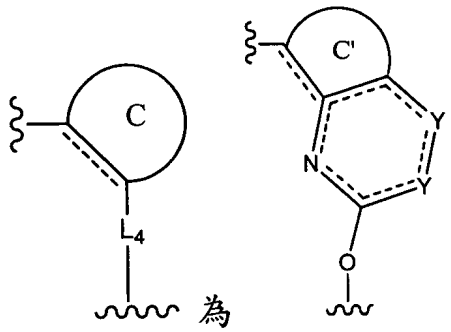
係選自：

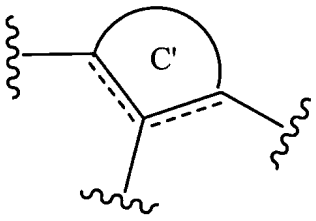




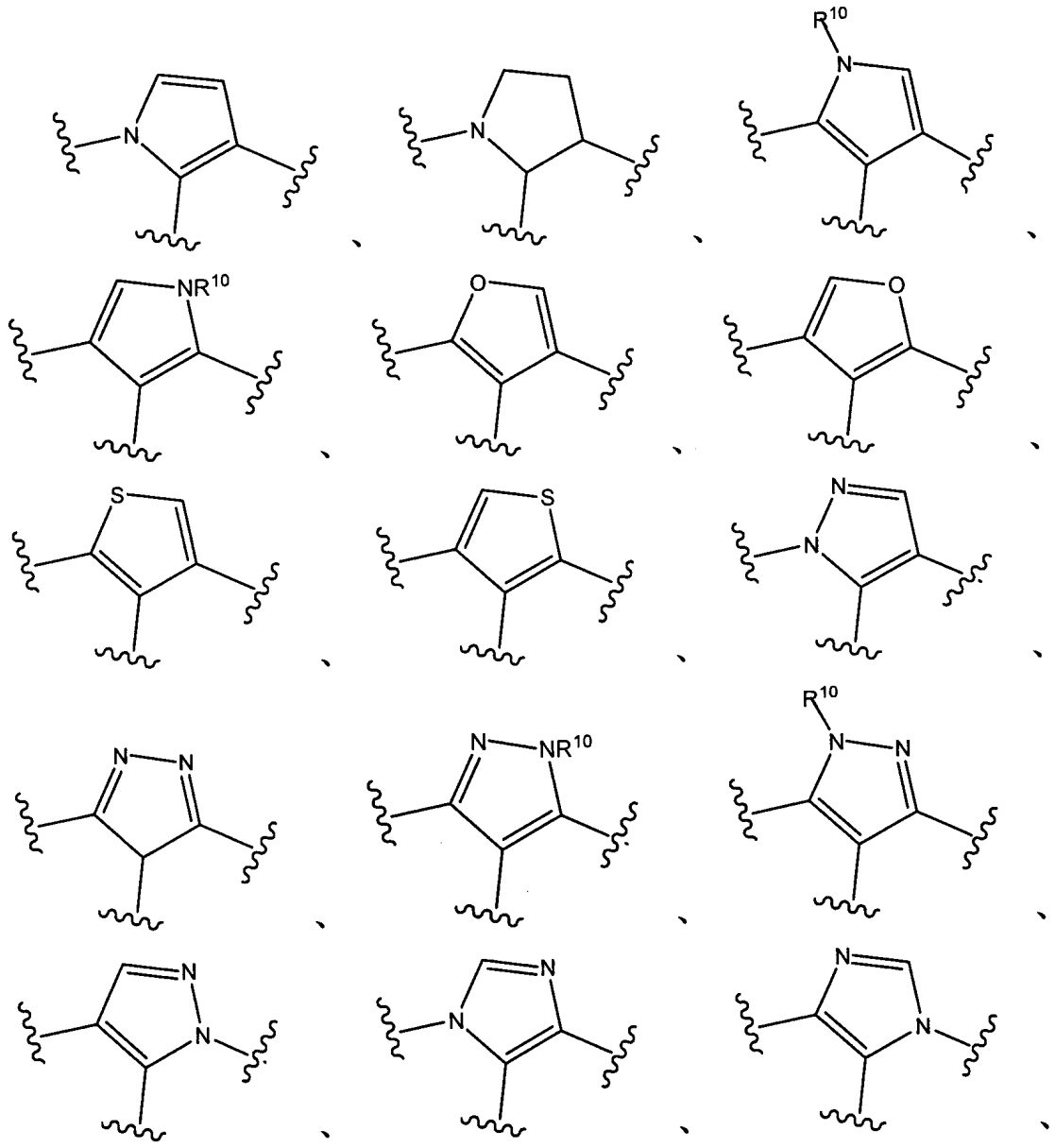
或其視情況經取代之變體；

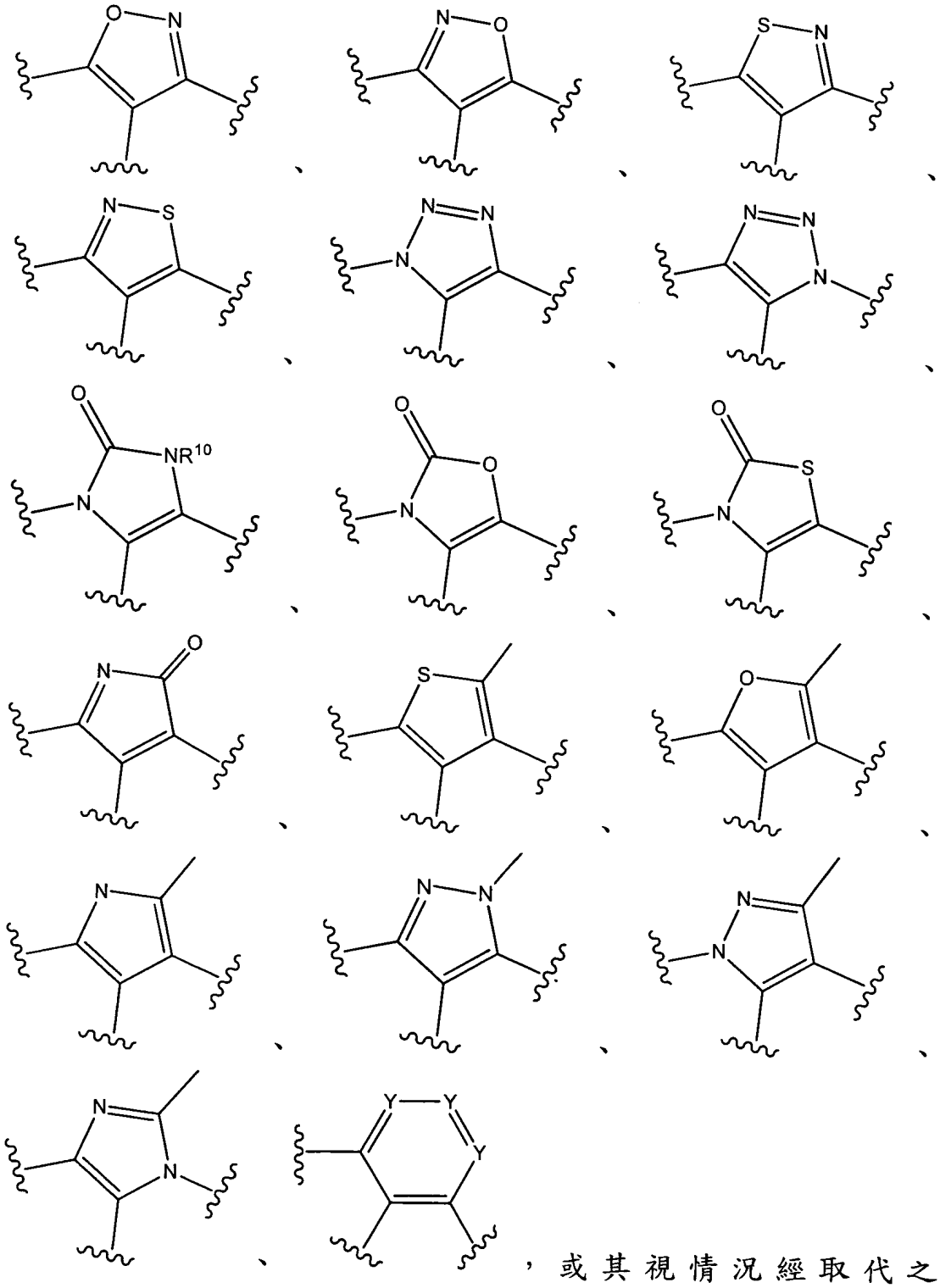


或者，為 或 ；



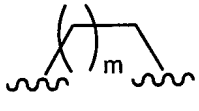
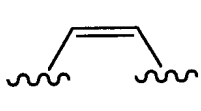
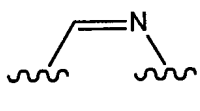
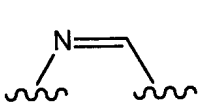
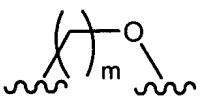
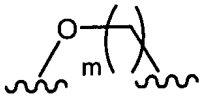
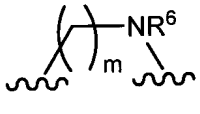
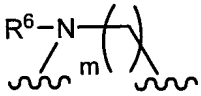
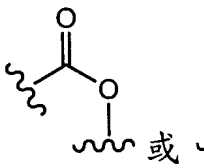
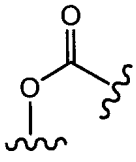
係選自：

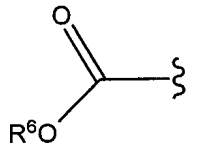
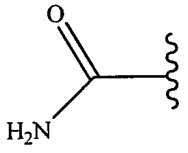
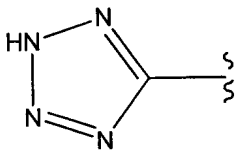
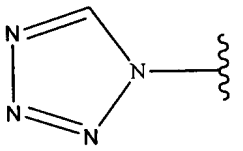
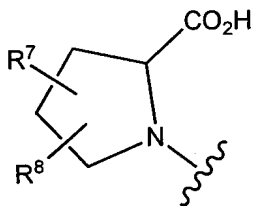




，或其視情況經取代之變體；

L^1及L^2各獨立地選自一鍵、-O-連接子、-C(O)-連接子、-CH_2-連接子、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-C≡C-連接子或-CH=CH-連接子；

L^3不存在、為  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

D係選自  、  、  、  、  或羧酸電子等排體；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子或-CH=CH-連接子；

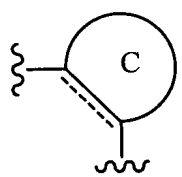
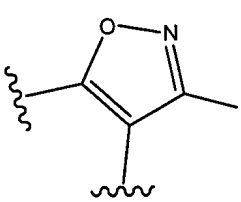
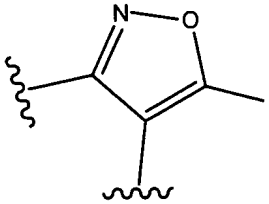
各R^6及R^{10}獨立地選自H或烷基；

R^9係選自H、烷基或鹵素；

Y^2為-CH=、=CH-或N；且

限制條件為該式(Ik)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

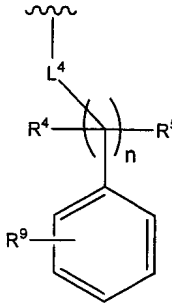
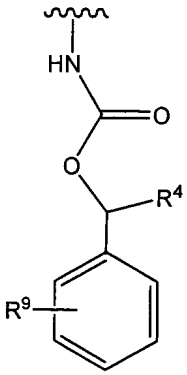
(1) 若A及B各獨立地選自苯基、環己基、吲哚基、5員雜芳基、6員雜芳基、及其經氟、三氟甲基或甲氧基取代之變體；

若  為  或  ；

若L^3不存在；

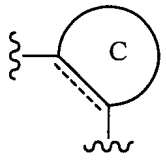
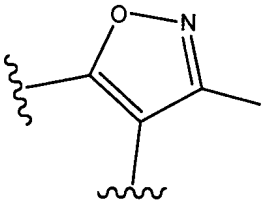
若L^5為一鍵；且

若D為-COOH且m為1；

則  不為  ；

(2) 若A與B均為苯基；

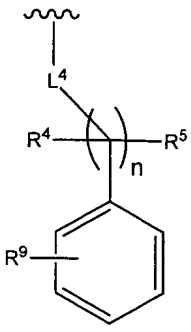
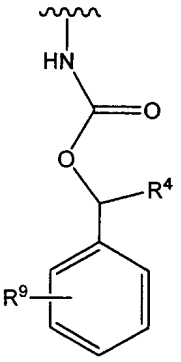
若L^1為$-CH_2O-$連接子、$-OCH_2-$連接子或-C≡C-連接子；

若  為  ；

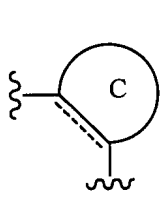
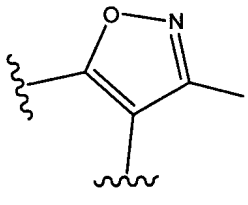
若L^3不存在；

若L^5為一鍵；且

若D為-COOH且m為1；

則  不為  ；

(3) 若A與B均為苯基；

若  為  ；

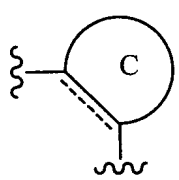
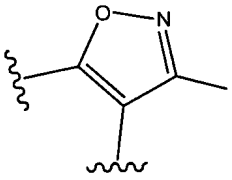
若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

若L^3不存在；且

若D為-COOH且m為1；

則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、$-CH_2S(=O)CH_2-$鍵或$-CH_2C(=O)CH_2-$鍵；及

(4) 若A與B均為苯基；

若  為  ；

若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

若L^3不存在；

若D為-COOH且m為1；

若n為1；

若R^9為氯；且

若R^4與R^5均為H；

則L^4不為$-NH-SO_2-$鍵。

172. 如請求項1或171之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式(I)化合物中滿足以下條件中之至少一者：

(1) 若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

若L^3不存在；且

若D為-COOH且m為1；

則L^4不為醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、脲鍵、甲基脲鍵、$-CH_2S(=O)CH_2-$鍵或$-CH_2C(=O)CH_2-$鍵；及

(2) 若A與B均為苯基；

若L^1、L^2及L^5皆為一鍵；

若L^3不存在；

若D為-COOH且m為1；

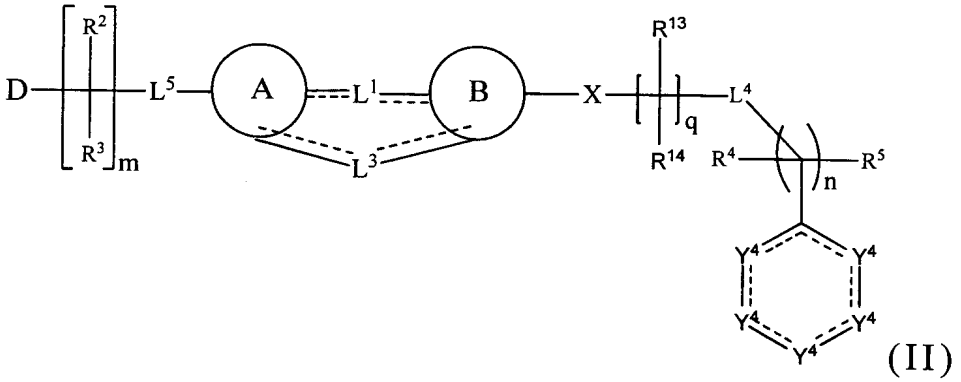
若n為1；

若一個R^9為氯；且

若R^4與R^5均為H；

則L^4不為$-NH-SO_2-$鍵。

173.一種式(II)化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽，

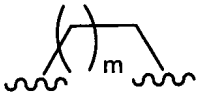
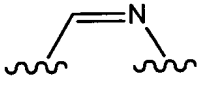
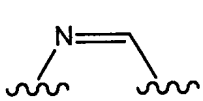
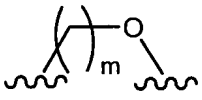
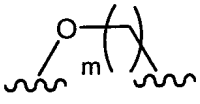
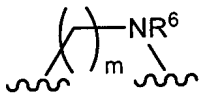
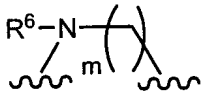
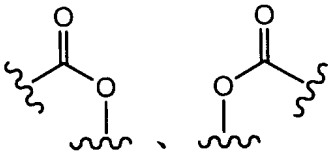
其中：

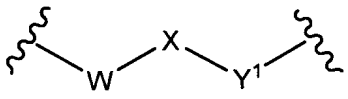
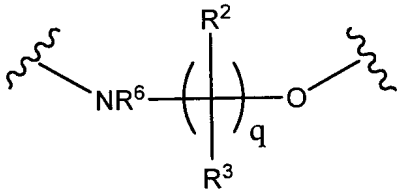
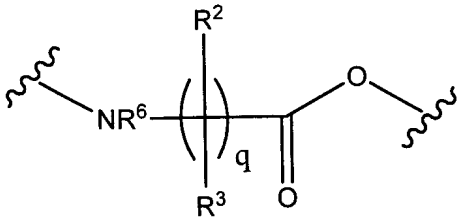
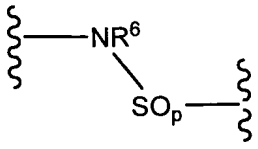
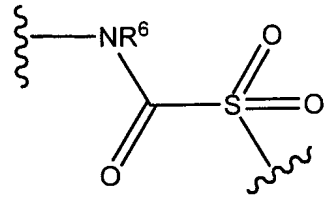
A為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

B為乙炔或選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙

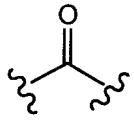
環雜環或8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

L^1係選自一鍵、-O-連接子、-NH-連接子、-C(O)-連接子、$-CH_2$-連接子、$-CH_2O$-連接子、$-OCH_2$-連接子、-C≡C-連接子、-CH=CH-連接子、$=C(R^{15})$-連接子或$-C(R^{15})=$連接子；

L^3不存在、為  、  、  、  、  、  、  、  、  、$=C(R^{15})$-連接子或$-C(R^{15})=$連接子；

L^4為  、  、  、  或  ；

W為$C(R^6)_2$、NR^6或O；

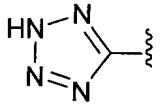
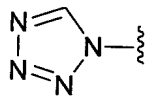
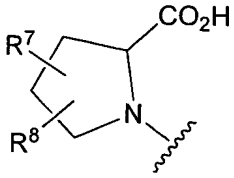
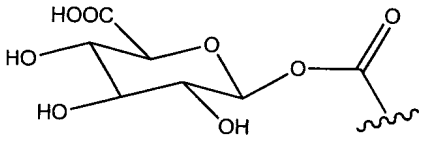
各X獨立地為  或$S(O)_p$；

各Y獨立地選自CR^6或N；

各Y^1獨立地為$C(R^6)_2$、NR^6或O；

各Y^4獨立地為CR^9或N，其中一個Y^4可不存在；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子或4-7員雜環；

D係選自  、  、  、  、  、  或羧酸電子等排體；

R^2及R^3各獨立地選自H、烷基、芳基或雜芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^2係選自H、烷基或芳基且R^3接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；或R^3係選自H、烷基及芳基且R^2接合於L^5與A之連接點之原子α以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^4及R^5獨立地選自H及烷基；或R^4及R^5與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

各R^6獨立地選自H、烷基、鹵基、芳基或環烷基；

各R^7及R^8獨立地為H或C_{1-6}烷基，或R^7及R^8與其所連接之一或多個原子接合在一起以形成螺環雜環、螺環碳

環、稠合雜環或稠合碳環；

各R^9獨立地選自H、烷基或鹵素或兩個R^9與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之碳環或視情況經取代之雜環；

各R^{15}獨立地選自烷基、鹵基或氰基；

各R^{13}及R^{14}獨立地選自H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之芳基烷基；或R^{13}及R^{14}與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；

m獨立地為0-3之整數；

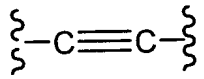
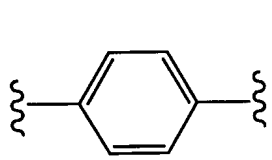
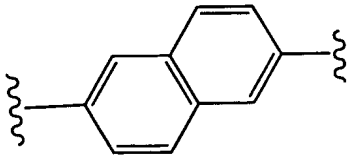
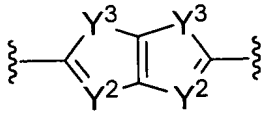
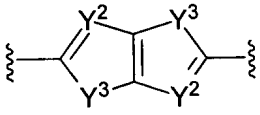
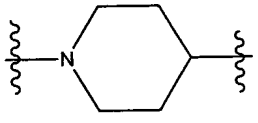
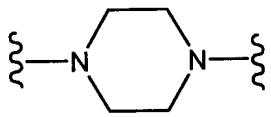
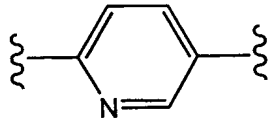
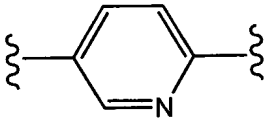
n為0-3之整數；

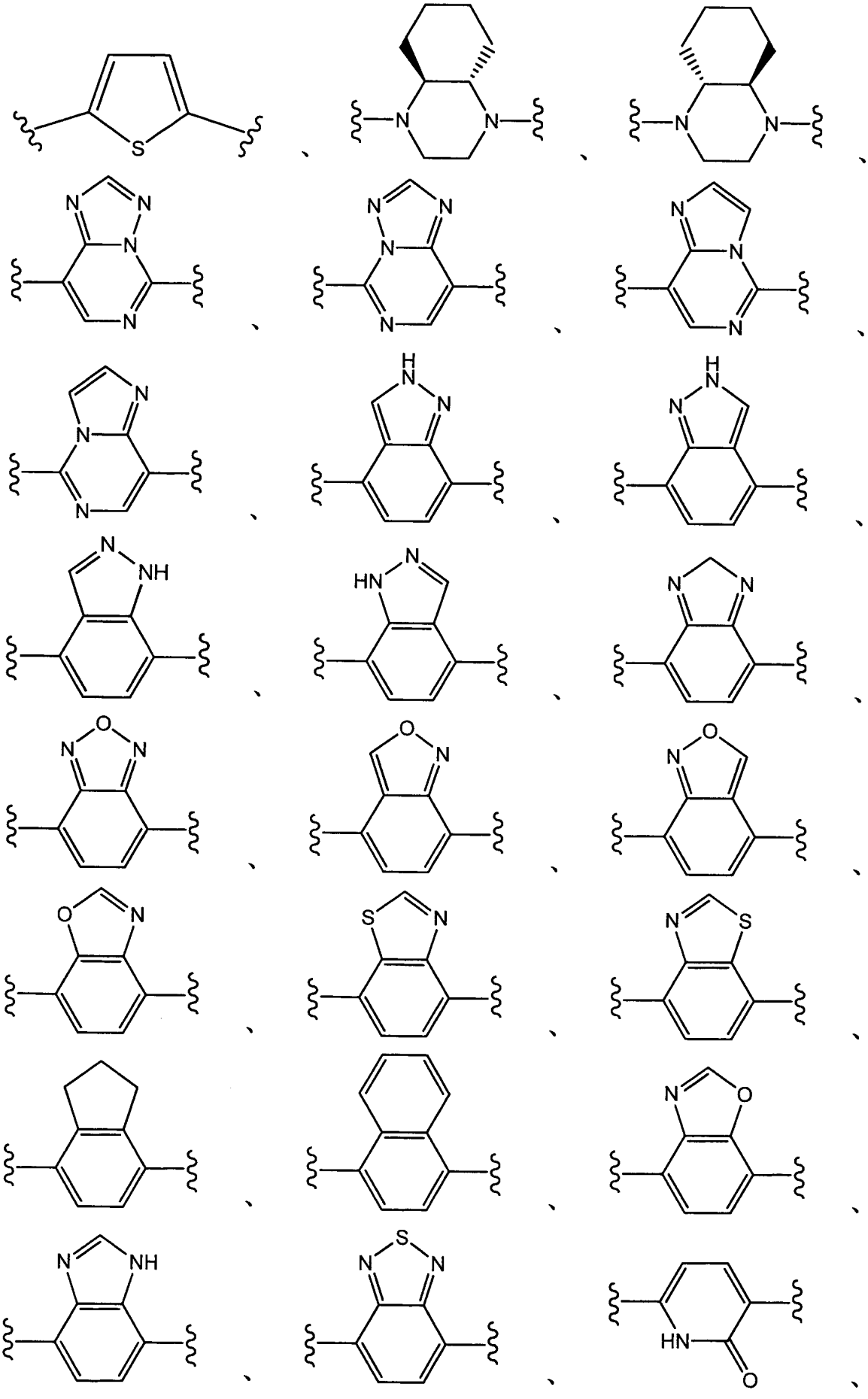
p為1-2之整數；

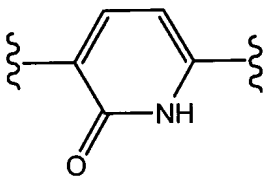
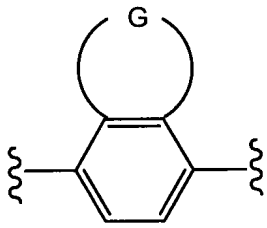
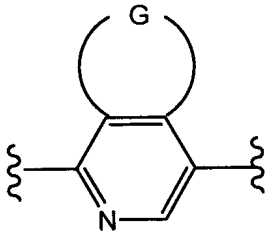
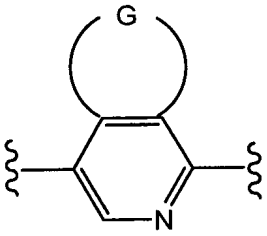
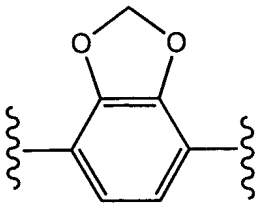
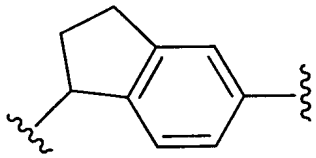
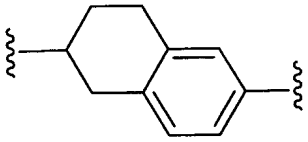
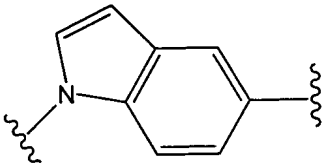
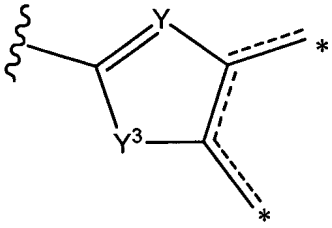
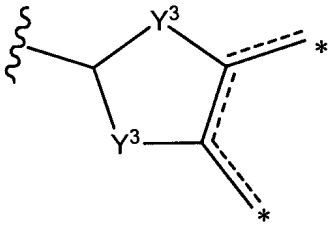
q為1-6之整數；及

-------表示單鍵或雙鍵。

174. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

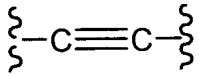
A係選自由以下組成之群：  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、



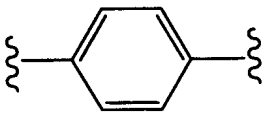
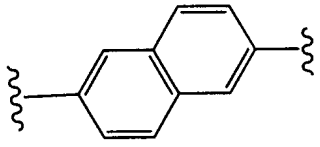
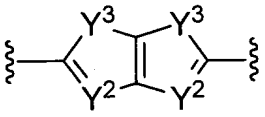
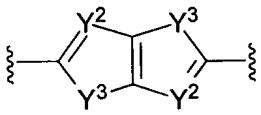











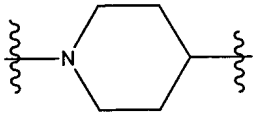
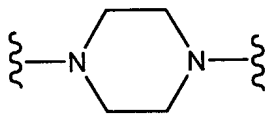
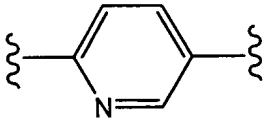
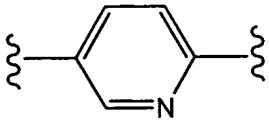
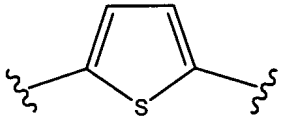
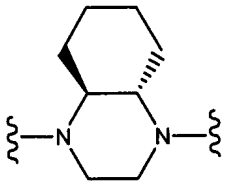
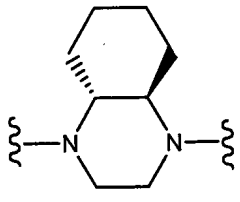
或

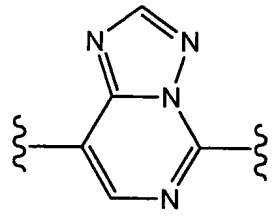
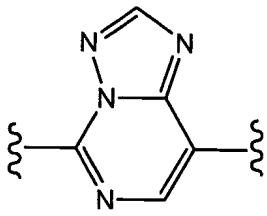
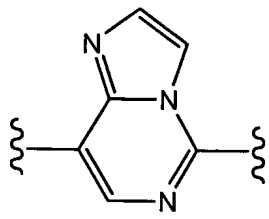
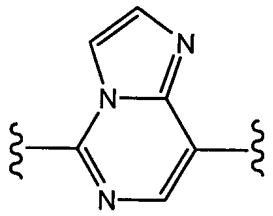
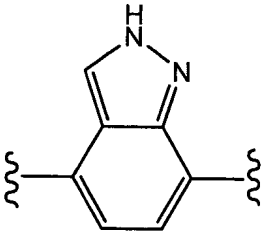
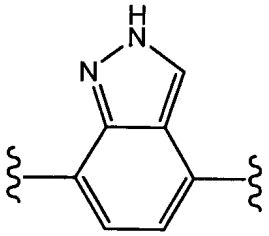
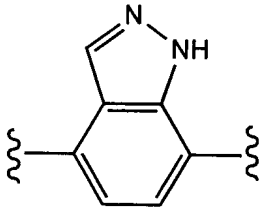
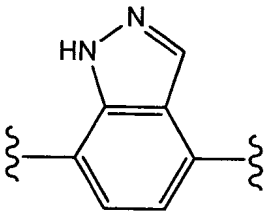
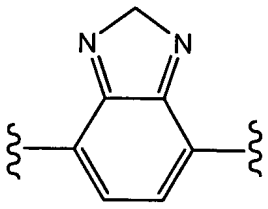
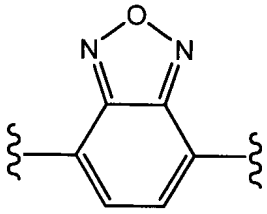
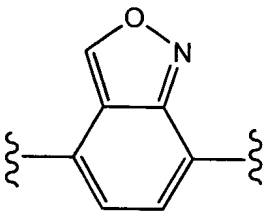
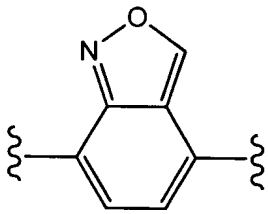
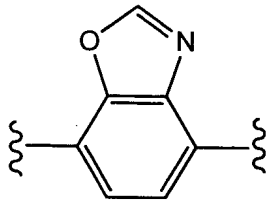
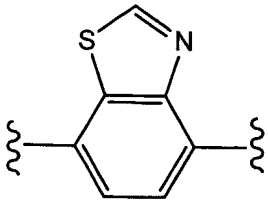
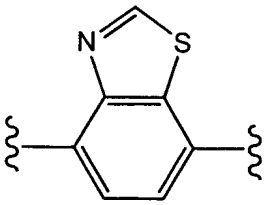
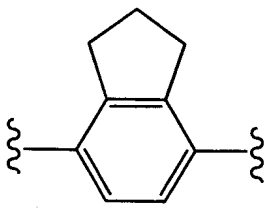
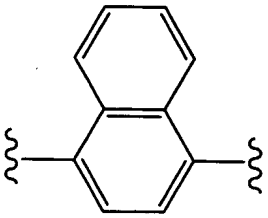
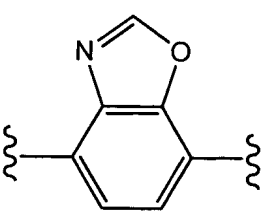
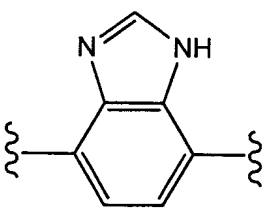
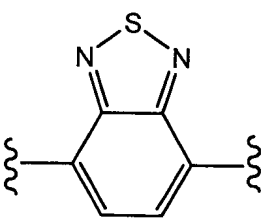
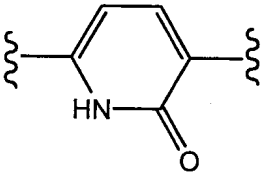
，其中各*為A與L^1或L^3之連接點，且其中A中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

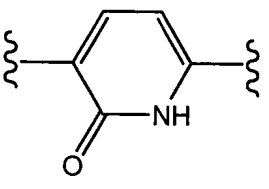
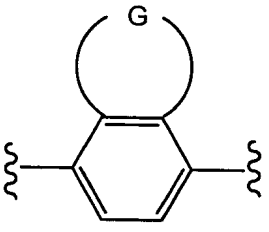
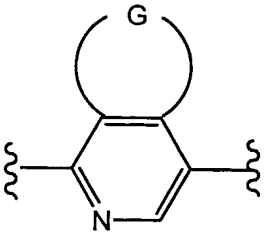


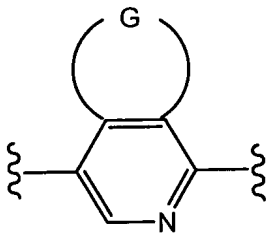
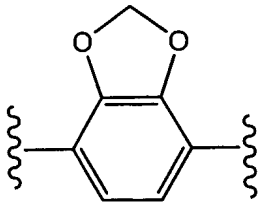
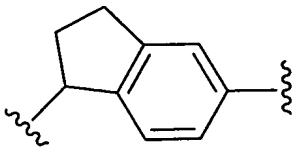
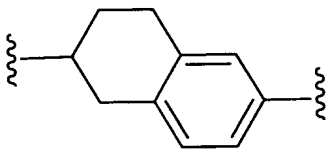
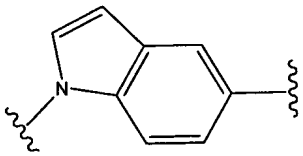
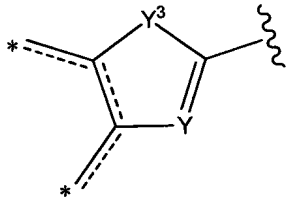
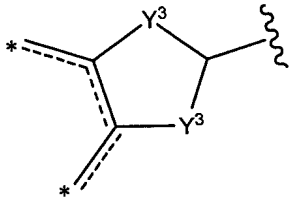
B係選自由以下組成之群：

或

，其中各*為B與L^1或L^3之連接點，且其中B中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

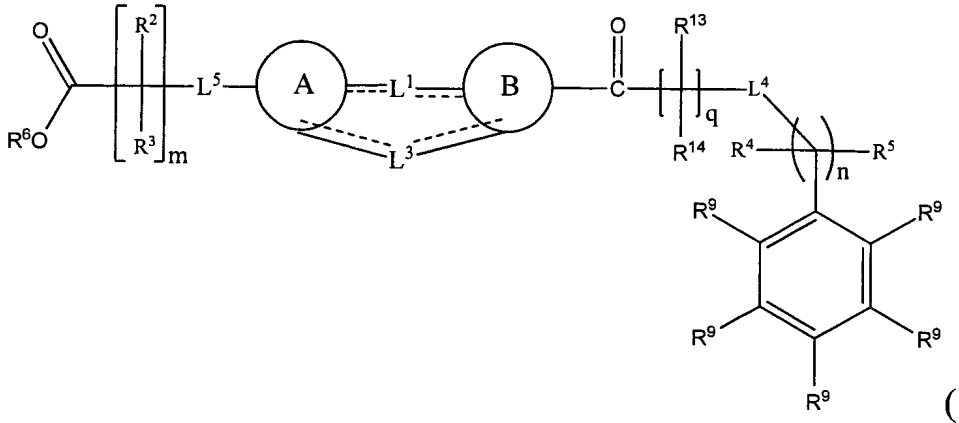
G與其所連接之原子一起形成選自4-7員雜環、4-7員環狀烴基、8-11員雙環雜環、8-11員雙環烴基之環系統，其中該環系統為非芳族、芳族或部分芳族，且其中該環系統未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基或側氧基之取代基取代；

Y^2為-CH=、=CH-或N；及

Y^3為$C(R^6)_2$、NR^6、O或S。

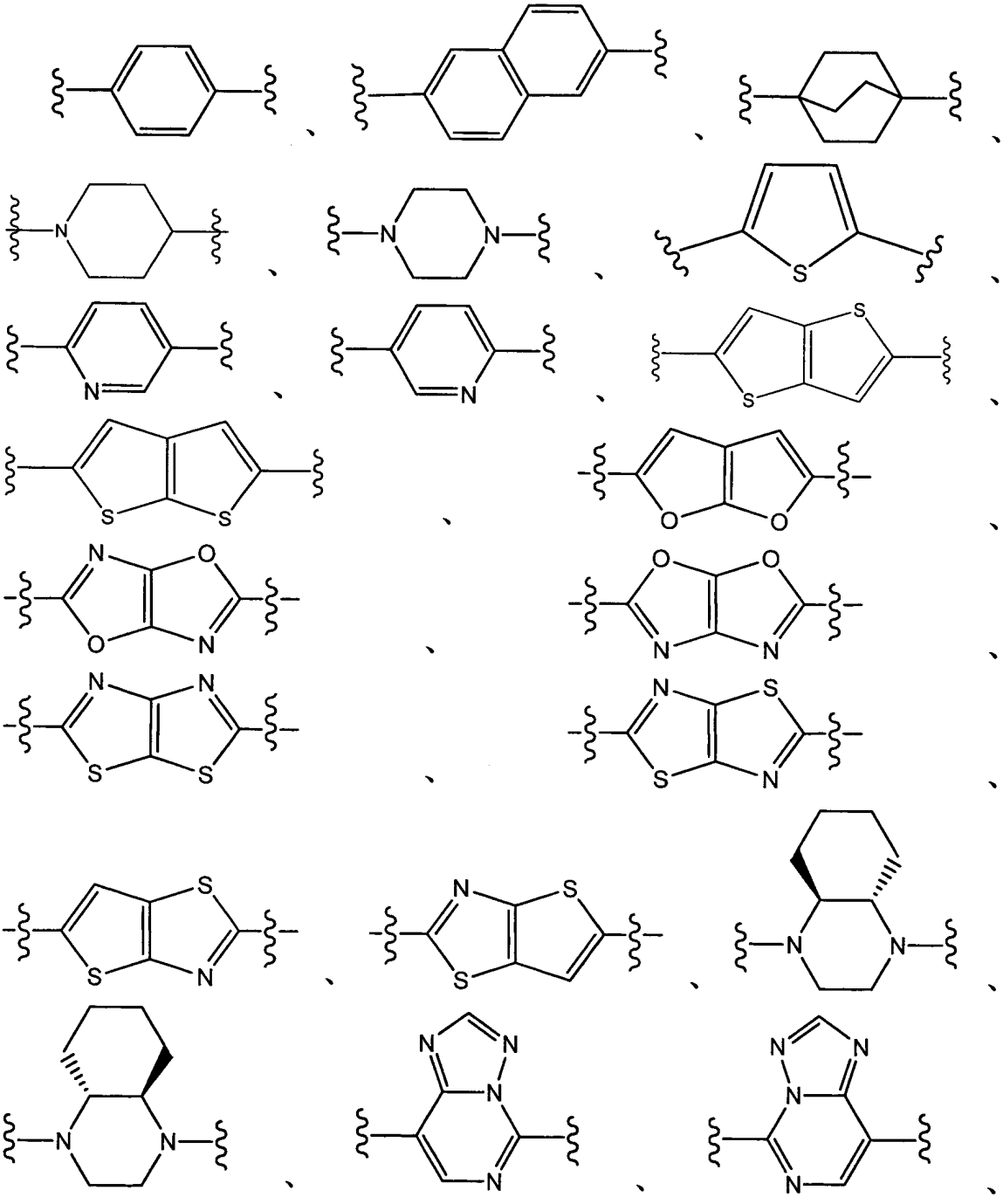
175. 如請求項173或174之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

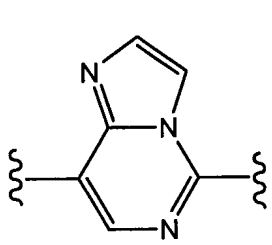
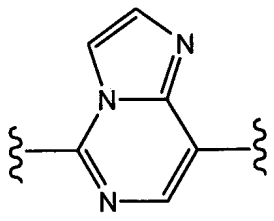
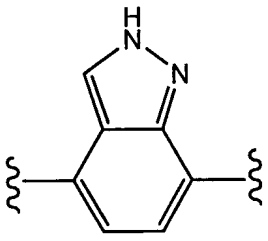
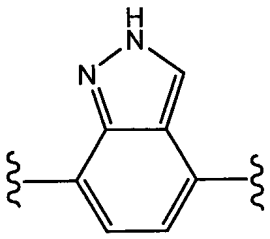
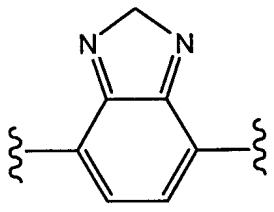
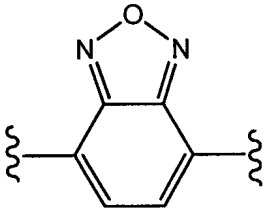
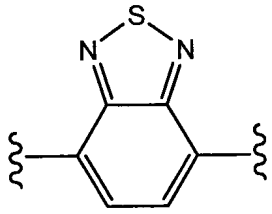
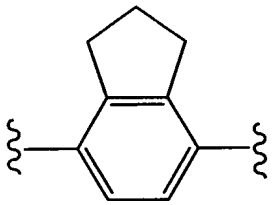
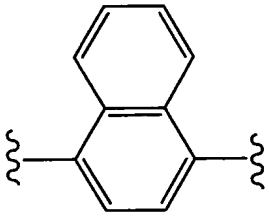
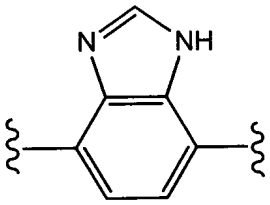
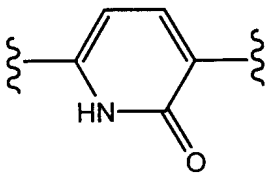
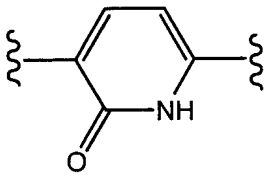
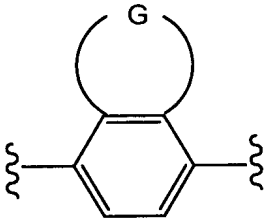
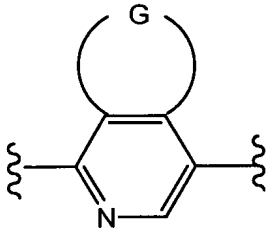
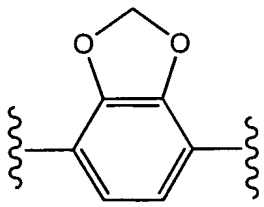
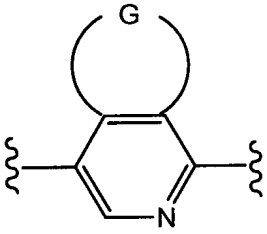
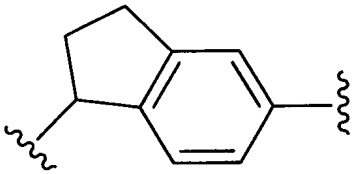
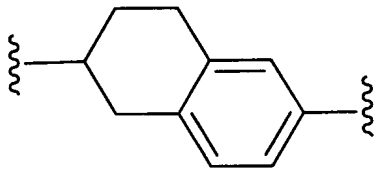
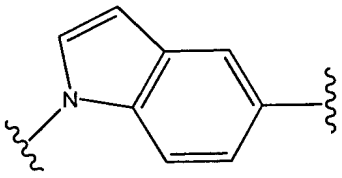
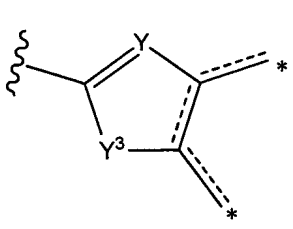
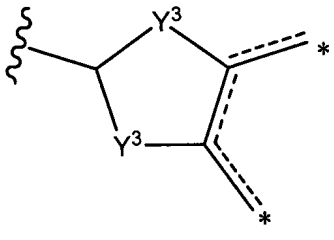
該式(II)化合物亦由式(IIa)表示：



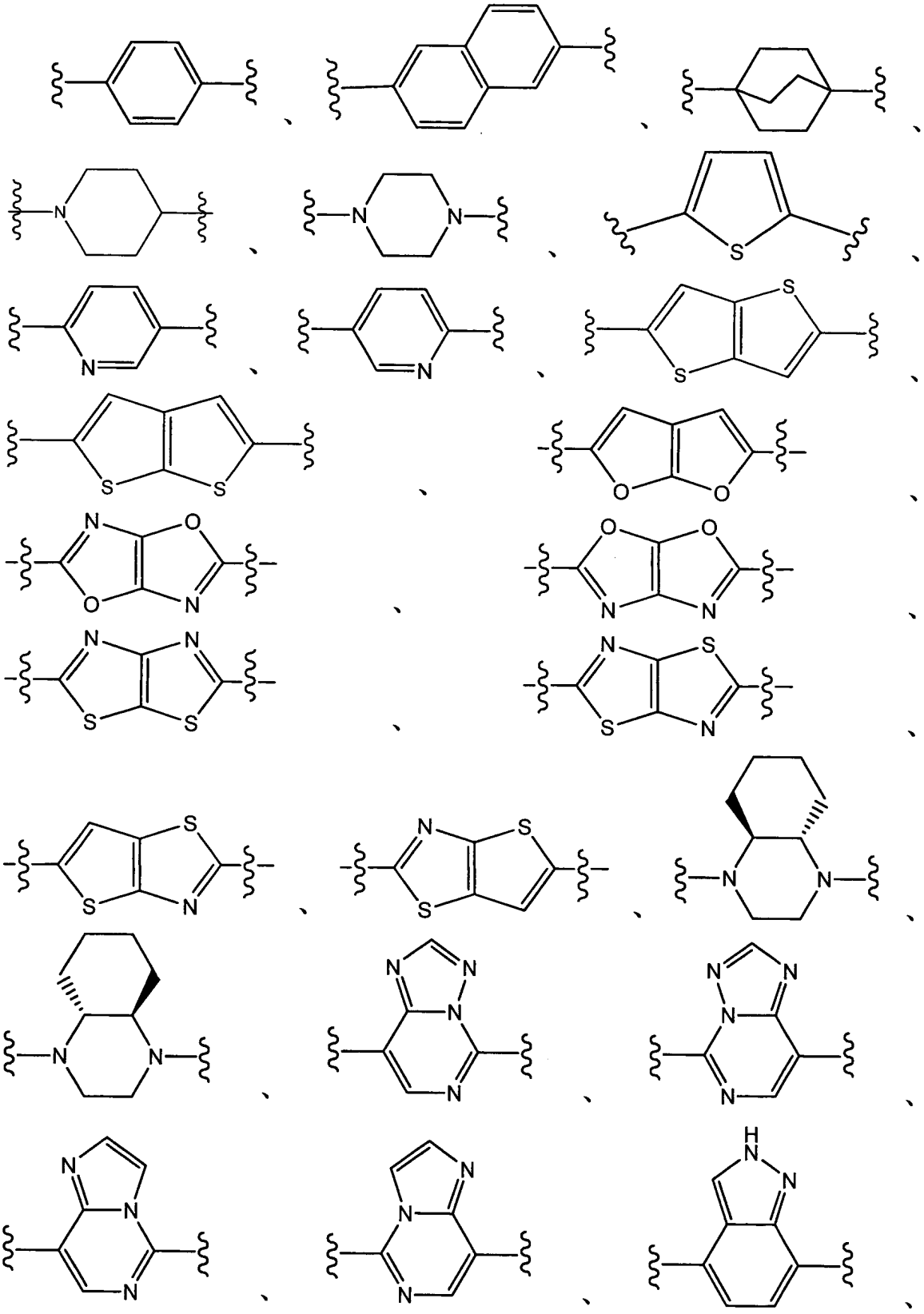
(IIa)；

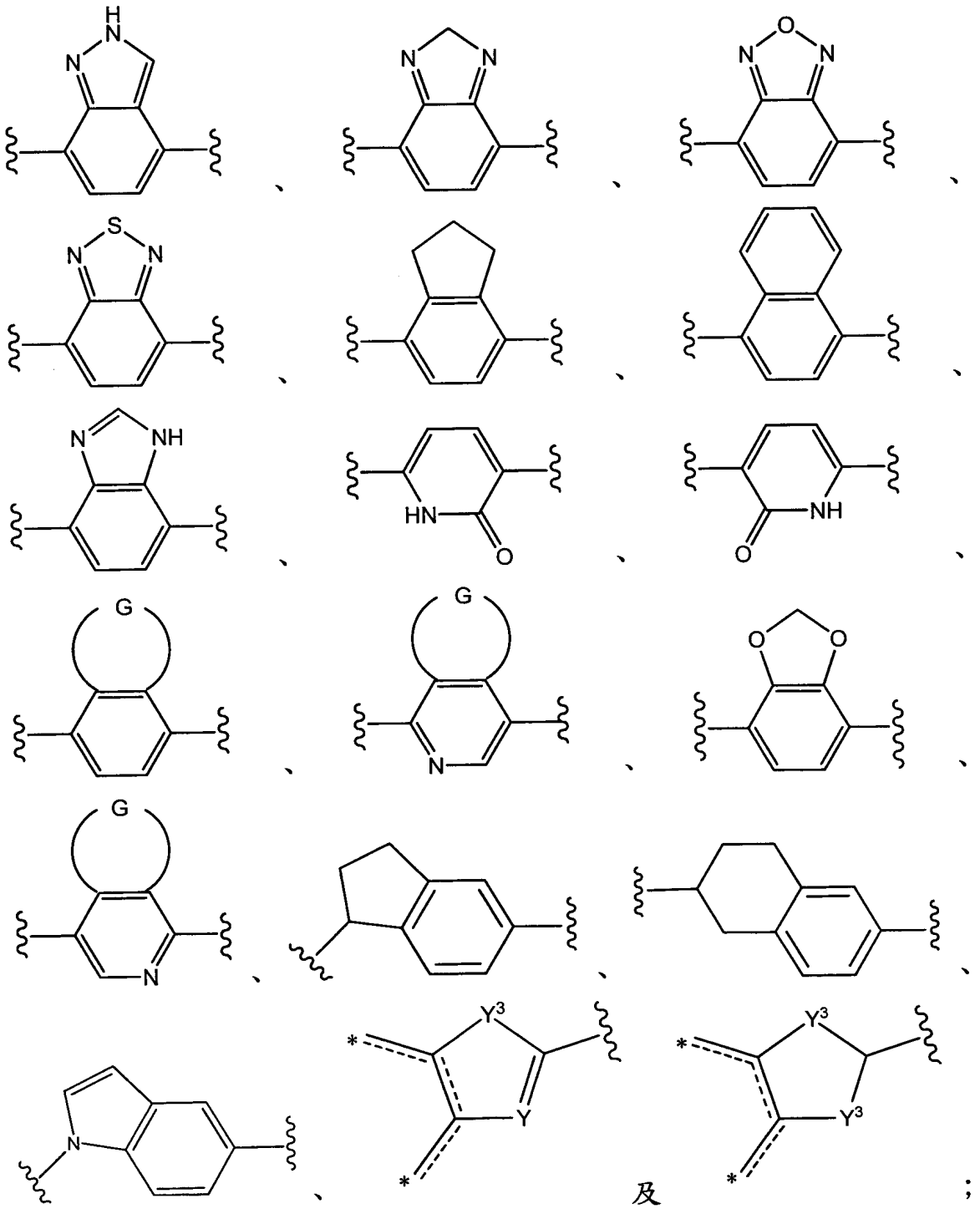
A係選自：




、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


及
；其中A中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

B係選自：





其中B中之該等環未經取代或經一或多個選自烷基、鹵基、氰基或側氧基之取代基取代；

L^5係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=CH-連接子、4-7員雜環或-NH-連接子；及

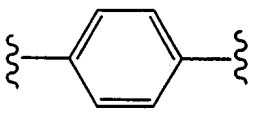
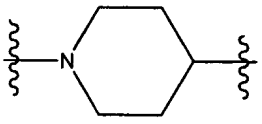
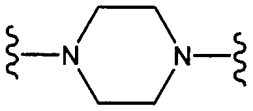
L^1係選自一鍵、-CH_2O-連接子、-OCH_2-連接子、-CH=

CH-連接子、-NH-連接子、=C(R^{15})-連接子或-C(R^{15})=連接子。

176. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1，且其中R^2為氫且R^3為氫。

177. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中m為1，且其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之氮雜環丁烷、視情況經取代之氧雜環丁烷、視情況經取代之β-內醯胺、視情況經取代之四氫哌喃、視情況經取代之環丙基、視情況經取代之環丁基、視情況經取代之環戊基或視情況經取代之環己基。

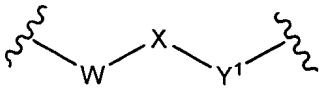
178. 如請求項177之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成環丙基。

179. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中A為  且其中B為  或  。

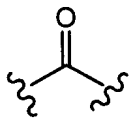
180. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1。

181. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為2。

182. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為3。

183. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^4為  。

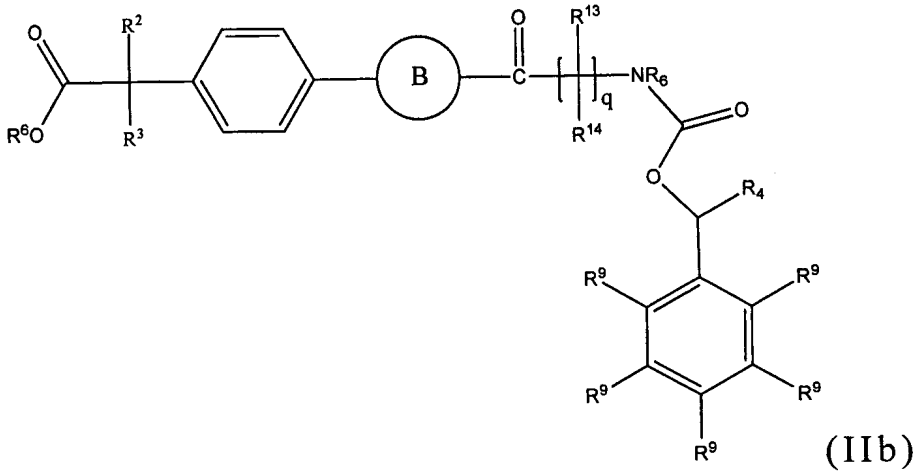
184. 如請求項183之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中W

為NR^6，L^4之X為  ，且Y^1為O。

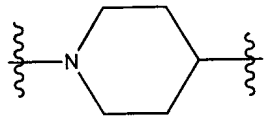
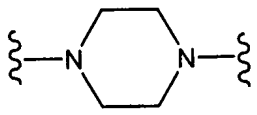
185. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為1，且其中R^4及R^5中之一者為氫。

186. 如請求項173或174之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(II)化合物亦由式(IIb)表示：



(IIb)

B為  或  ；

各R^2及R^3獨立地選自H、烷基及芳基；或R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環；及

各R^4及R^6獨立地選自H及烷基。

187. 如請求項186之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2與R^3均為氫。

188. 如請求項186之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^2及R^3與其所連接之原子接合在一起以形成視情況經取代之環丙基。

189. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{13}與R^{14}均為氫。

190. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中q為1，R^{13}為氫，且R^{14}係選自烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之苄基。

191. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為氫。

192. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4為烷基。

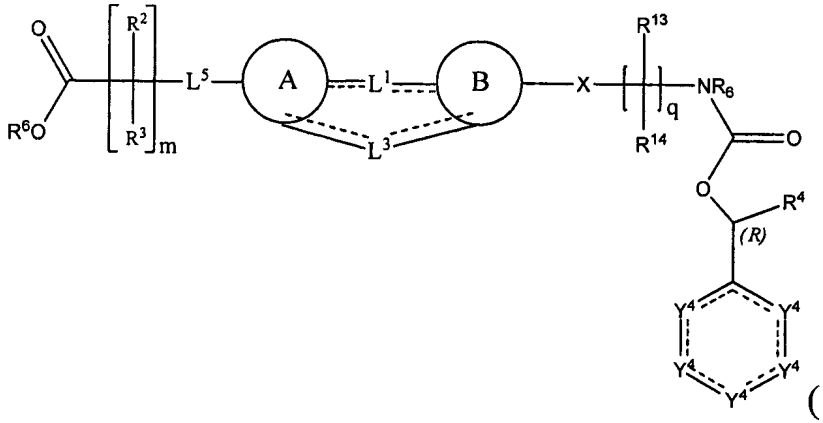
193. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為氫。

194. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^6為烷基。

195. 如請求項173之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中所有R^9皆為氫。

196. 如請求項173或174之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

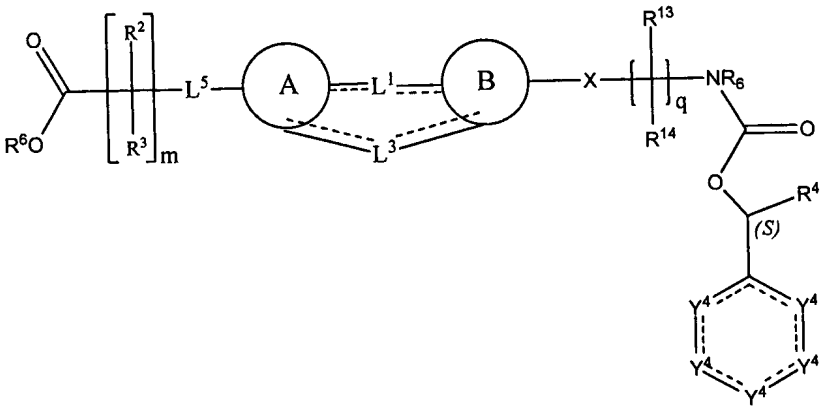
該式(II)化合物為由式(IIc)表示之(*R*)-異構體：



(IIc)。

197. 如請求項173或174之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

該式(II)化合物為由式(IId)表示之(*S*)-異構體：



(IId)。

198. 如請求項173或174之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自表21之化合物及其醫藥學上可接受之鹽。

199. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至198中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。

200. 一種有效量之如請求項1至198中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或如請求項199之醫藥組合物之用途，其係用於製備供治療、預防、逆轉、中斷或減緩選自纖維化、癌症或呼吸道病症之疾病或病狀之進程的藥物。

201. 如請求項200之用途，其中該疾病或病狀為纖維化。

202. 如請求項201之用途，其中該纖維化係選自肺纖維化、皮膚纖維化、腎纖維化或肝纖維化。

203. 如請求項202之用途，其中該纖維化為特發性肺纖維化。

204. 如請求項200之用途，其中該等呼吸道病症係選自哮喘、

COPD或鼻炎。

205.一種有效量之如請求項1至198中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或如請求項199之醫藥組合物之用途，其係用於製備供調節細胞中之LPA受體活性的藥物。

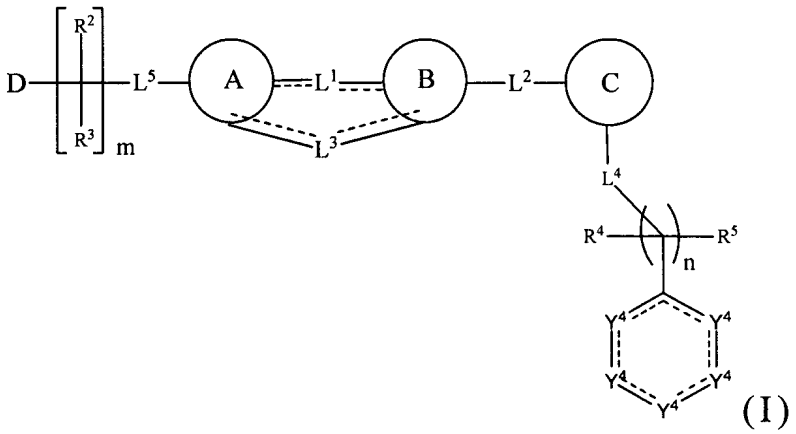
206.如請求項205之用途，其中該LPA受體為LPA_1。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)