



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I405757B1

(45) 公告日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 21 日

(21) 申請案號：099117993

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07D261/14 (2006.01)

A61K31/42 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30) 優先權：2009/06/03 美國

61/183,785

(71) 申請人：艾米拉製藥公司 (美國) AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：哈特金森 約翰 哈沃 HUTCHINSON, JOHN HOWARD (US)；賽得士 湯瑪士

瓊恩 SEIDERS, THOMAS JON (US)；王寶威 WANG, BOWEI (US)；阿魯達

珍妮 M ARRUDA, JEANNIE M. (US)；拉波 傑福瑞 羅傑 ROPPE, JEFFREY

ROGER (US)；帕爾 提莫西 PARR, TIMOTHY (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

US 6964975B2

審查人員：林桂滿

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 0 頁

(54) 名稱

溶血磷脂酸受體之多環拮抗劑

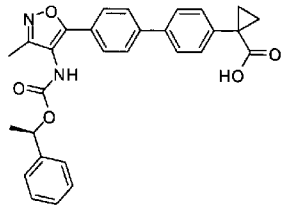
POLYCYCLIC ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS

(57) 摘要

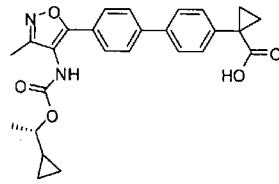
本文闡述一種作為溶血磷脂酸受體拮抗劑的化合物。本文亦闡述包括本文所述化合物之醫藥組合物及藥劑、以及該等拮抗劑單獨及與其他化合物組合使用來治療 LPA 依賴性或 LPA 介導之病況或疾病之方法。

Described herein are compounds that are antagonists of lysophosphatidic receptor(s). Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such antagonists, alone and in combination with other compounds, for treating LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases.

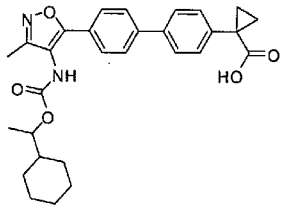
(無元件符號說明)



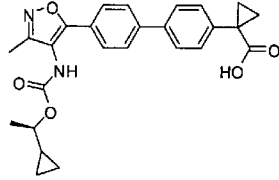
化合物 1



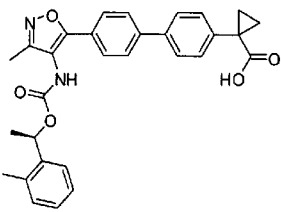
化合物 5



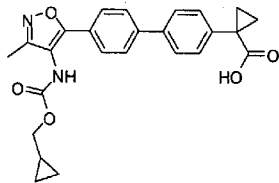
化合物 2



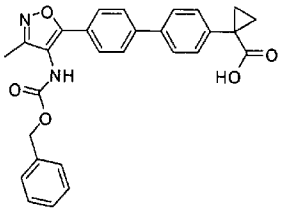
化合物 6



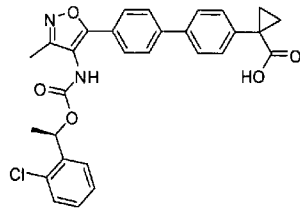
化合物 3



化合物 7

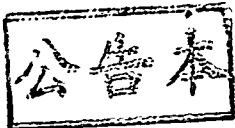


化合物 4



化合物 8

圖 1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99117993

※申請日： 99.6.3

※IPC 分類：~~C07D~~;

C07D 26/14 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

溶血磷脂酸受體之多環拮抗劑

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

POLYCYCLIC ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID
RECEPTORS

二、中文發明摘要：

本文闡述一種作為溶血磷脂酸受體拮抗劑的化合物。本文亦闡述包括本文所述化合物之醫藥組合物及藥劑、以及該等拮抗劑單獨及與其他化合物組合使用來治療LPA依賴性或LPA介導之病況或疾病之方法。

三、英文發明摘要：

Described herein are compounds that are antagonists of lysophosphatidic receptor(s). Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such antagonists, alone and in combination with other compounds, for treating LPA-dependent or LPA-mediated conditions or diseases.

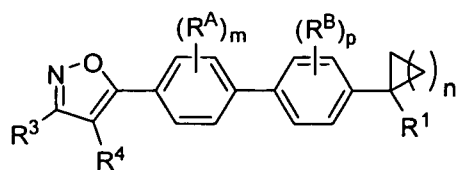
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文闡述化合物、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劑、及使用該等化合物治療、預防或診斷與一或多種溶血磷脂酸(LPA)受體相關之疾病、病症或病況的方法。

本申請案主張於2009年6月3日申請之標題為「ANTAGONISTS OF LYSOPHOSPHATIDIC ACID RECEPTORS」的美國臨時申請案第61/183,785號之權利，該申請案以引用方式併入本文中。

【先前技術】

溶血磷脂係膜衍生之生物活性脂質介體。溶血磷脂影響包括增殖、分化、存活、遷移、黏附、侵襲及形態發生在內之基本細胞功能。此等功能影響許多生物過程，其包括(但不限於)神經發生、血管發生、傷口癒合、纖維化、免疫及癌發生。

溶血磷脂酸(LPA)係已顯示經由特異性G-蛋白-偶聯受體(GPCR)組以自分泌及旁分泌方式起作用之溶血磷脂。LPA結合至其同源GPCR(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆)活化細胞內信號傳導途徑以產生各種生物反應。發現LPA受體之拮抗劑可用於治療LPA起作用之疾病、病症或病況。

【發明內容】

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物，其抑制溶血磷脂

酸(LPA)之生理活性且因此可用作治療或預防可藉由抑制LPA之生理活性來治療之疾病的試劑，例如，涉及LPA受體之疾病、疾病之病源或病理涉及LPA受體之疾病、或LPA受體以其他方式與疾病之至少一種症狀相關的疾病。

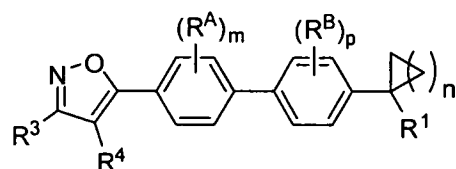
在一個態樣中，式(I)化合物用於治療以下疾病：器官(肝、腎、肺、心臟及諸如此類)之纖維化、肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纖維化、肝硬化、門靜脈高血壓、再生衰竭、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能不良、肝血液流動病症及諸如此類)、細胞增殖性疾病(癌症(實體瘤、實體瘤轉移、血管纖維瘤、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、卡波西氏(Kaposi's)肉瘤、白血病、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)及諸如此類)及癌細胞之侵襲性轉移、及諸如此類)、炎性疾病(牛皮癬、腎病、肺炎及諸如此類)、胃腸道疾病(刺激性腸症候群(IRS)、炎性腸疾病(IRD)、胰臟分泌異常及諸如此類)、腎臟疾病、與泌尿道相關之疾病(良性前列腺增殖症或與神經性膀胱疾病相關之症狀、脊髓腫瘤、椎間盤突出症、脊椎管狹窄症、衍生自糖尿病之症狀、下泌尿道疾病(下泌尿道阻塞及諸如此類)、下泌尿道之炎性疾病、排尿障礙、尿頻及諸如此類)、胰臟疾病、與異常血管發生相關之疾病(動脈阻塞及諸如此類)、硬皮病、與腦相關之疾病(腦梗塞、腦出血及諸如此類)、神經性疼痛、外周神經病變、及諸如此類、眼部疾病(年齡相關性黃斑變性(AMD)、糖尿病性視網膜病、增殖性玻璃體視網膜病變(PVR)、癥痕性類天皰瘡、青光眼過濾性手術

癍痕形成及諸如此類)。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療纖維性疾病或病況。

在一個態樣中，本文闡述式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物及前藥。式(I)化合物係選自LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅及LPA₆之LPA受體中至少一者的拮抗劑。在一個實施例中，式(I)化合物係LPA₁之拮抗劑。在一個實施例中，式(I)化合物係LPA₁及/或LPA₃之拮抗劑。在一些實施例中，式(I)化合物係LPA₁及/或LPA₂之拮抗劑。在一些實施例中，式(I)化合物係針對LPA受體中之一者而非其他LPA受體之選擇性拮抗劑。在一些實施例中，此一選擇性拮抗劑對LPA₁受體具有選擇性。在一些實施例中，此一選擇性拮抗劑對LPA₂受體具有選擇性。在一些實施例中，此一選擇性拮抗劑對LPA₃受體具有選擇性。

式(I)化合物用於治療LPA活化至少一種LPA受體後會促進疾病、病症或病況之症狀或進展的疾病、病症或病況。在一個態樣中，本文所述之方法、化合物、醫藥組合物及藥劑包含LPA受體之拮抗劑。在一個態樣中，本文所述之方法、化合物、醫藥組合物及藥劑包含LPA₁、LPA₂或LPA₃之拮抗劑、或其組合。

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式(I)

其中

R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、四唑基、或 5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基； R^{D} 係 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R^3 係 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基；

R^4 係 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)\text{-CY}$ ；

R^7 係 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R^8 係 H、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基；

CY 係經取代或未經取代之 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、或經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 經取代，則 CY 係經 1 或 2 個 R^{C} 取代；

R^9 係 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^{10} 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^{A} 、 R^{B} 及 R^{C} 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 雜烷基；

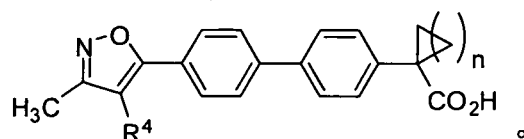
m 係 0、1 或 2；n 係 1、2、3 或 4；p 係 0、1 或 2。

在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 或四唑基； R^3 係 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基； R^7 係 H； R^8 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ； R^{10} 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或經取代或未經取代之苯基； R^{A} 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$

及 $-\text{OCH}_3$ ； R^{B} 各自獨立地選自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$ ； R^{C} 各自獨立地選自 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$ ； m 係 0 或 1； n 係 1、2 或 3； p 係 0 或 1。

在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ ； R^{D} 係 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^3 係 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$ ； R^8 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ； CY 係經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 係經取代之苯基，則該苯基係經 1 或 2 個 R^{C} 取代。

在一些實施例中，式 (I) 化合物具有以下結構：



在一些實施例中， R^1 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ ； R^3 係 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^8 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ； R^{10} 係 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

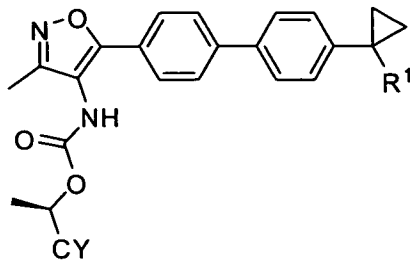
在一些實施例中， R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)-$ (經取代或未經取代之苯基)；其中若苯基經取代，則該苯基係經 R^{C} 取代； R^{C} 係 F 、 Cl 、 $-\text{CH}_3$ 或 CF_3 ； n 係 1。

在一些實施例中， R^4 係 ； R^8 係 $-\text{CH}_3$ ； CY 係經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 係經取代之苯基，則該苯基係經 1 或 2 個 R^{C} 取代； R^{C} 係 F 、 Cl 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCH}_3$ ； n 係 1。

在一些實施例中， CY 係苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲

基苯基或3-三氟甲基苯基。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



在一些實施例中， R^1 係 $-CO_2H$ ；CY係苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基或3-三氟甲基苯基。

本文涵蓋上文針對多個變量所述基團之任一組合。在整個說明書中，由熟習此領域之技術人員選擇其基團及取代基以提供穩定部分及化合物。

在一個態樣中，提供表1、表2、圖1、圖2、圖3、圖4及圖5中所給出化合物。

式(I)化合物係至少一種LPA受體之拮抗劑。在一些實施例中，式(I)化合物係LPA₁之拮抗劑。在一些實施例中，式(I)化合物係LPA₂之拮抗劑。在一些實施例中，式(I)化合物係LPA₃之拮抗劑。

在一些實施例中，本文提供選自式(I)化合物之活性代謝產物、互變異構體、溶劑合物、醫藥上可接受之鹽或前藥的化合物。

在一些實施例中，提供醫藥組合物，其包含治療有效量的式(I)化合物。在一些實施例中，醫藥組合物亦含有至少一種醫藥上可接受之非活性成份。

在一些實施例中，提供醫藥組合物，其包含治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、及至少一種醫藥上可接受之非活性成份。在一個態樣中，將該醫藥組合物調配以供靜脈內注射、皮下注射、經口投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經眼部投與或經耳投與。在一些實施例中，該醫藥組合物係錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠體、分散液、懸浮液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。

在一些實施例中，醫藥組合物進一步包含除式(I)化合物外之一或多種額外治療活性劑。

在一些實施例中，提供包含投與患有LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況的人類式(I)化合物之方法。在一些實施例中，已投與該人類除式(I)化合物外之一或多種額外治療活性劑。在一些實施例中，該方法進一步包含投與除式(I)化合物外之一或多種額外治療活性劑。

在一些實施例中，除式(I)化合物外之一或多種額外治療活性劑選自：皮質類固醇、免疫抑制劑、鎮痛藥、抗癌劑、消炎藥、趨化因子受體拮抗劑、支氣管擴張劑、白細胞三烯受體拮抗劑、白細胞三烯形成抑制劑、單醯基甘油激酶抑制劑、磷脂酶A₁抑制劑、磷脂酶A₂抑制劑、及溶血磷脂酶D (lysoPLD)抑制劑、自分泌運動因子抑制劑、減充血劑、抗組胺劑、黏液溶解劑、抗膽鹼能劑、止咳劑、祛痰劑及 β -2激動劑。

在另一態樣中係式(I)化合物在治療其中至少一種LPA受

體之活性促進疾病或病況之病理及/或症狀的疾病、病症或病況中之用途。在此態樣之一個實施例中，LPA受體選自LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅及LPA₆。在一些實施例中，LPA受體係LPA₁或LPA₂或LPA₃。在一些實施例中，該疾病或病況係本文規定疾病或病況中之任一者。

亦提供抑制哺乳動物中之LPA的生理活性之方法，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個態樣中係治療或預防哺乳動物之LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況的方法，其包含投與治療有效量的式(I)化合物。

在一個態樣中，LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況包括(但不限於)器官或組織之纖維化、癥痕形成、肝病、皮膚病學病況、癌症、心血管疾病、呼吸疾病或病況、炎性疾病、胃腸道疾病、腎臟疾病、與泌尿道相關之疾病、下泌尿道之炎性疾病、排尿障礙、尿頻、胰臟疾病、動脈阻塞、腦梗塞、腦出血、疼痛、外周神經病變及纖維肌痛。

在一些實施例中，LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況選自特發性肺纖維化；不同病源之其他彌漫性實質性肺病，包括醫源性藥物誘發之纖維化、職業及/或環境誘發之纖維化、肉芽腫病(結節病、過敏性肺炎)、膠原血管疾病、肺泡蛋白沈積症、朗格漢斯(langerhans)細胞肉芽腫病、淋巴管平滑肌增多症、遺傳疾病(赫門斯基-布德拉克氏(Hermansky-Pudlak)症候群、結節性硬化症、多發性神

經纖維瘤、代謝儲存病症、家族間質性肺病)；輻射誘發之纖維化；慢性阻塞性肺病(COPD)；硬皮病；博萊黴素(bleomycin)誘發之肺纖維化；慢性哮喘；矽肺病；石棉誘發之肺纖維化；急性呼吸窘迫症候群(ARDS)；腎纖維化；腎小管間質纖維化；腎小球腎炎；局灶性節段性腎小球硬化；IgA腎病；高血壓；Alport症候群；腸纖維化；肝纖維化；肝硬化；酒精誘發之肝纖維化；毒品/藥物誘發之肝纖維化；血色素沉著症；非酒精性脂肪性肝炎(NASH)；膽管損傷；原發性膽汁性肝硬化；感染誘發之肝纖維化；病毒誘發之肝纖維化；及自體免疫性肝炎；角膜瘢痕形成；肥大性瘢痕形成；迪普雷病(Dupuytren disease)、瘢痕瘤、皮膚纖維化；皮膚硬皮病；脊髓損傷/纖維化；骨髓纖維化；血管再狹窄；動脈粥樣硬化；動脈硬化；韋格納氏(Wegener's)肉芽腫病；佩羅尼氏病(Peyronie's disease)、慢性淋巴細胞性白血病、腫瘤轉移、移植器官排斥、子宮內膜異位症、新生兒呼吸窘迫症候群及神經性疼痛。

在一個態樣中係治療或預防哺乳動物癌症之方法，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個態樣中係治療或預防哺乳動物纖維化之方法，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個態樣中係治療或預防以下哺乳動物疾病之方法：

肺纖維化、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、腎臟纖維化、急性腎損傷、慢性腎病、肝纖維化、皮膚纖維化、腸纖維化、乳癌、胰臟癌、卵巢癌、前列腺癌、成膠質細胞瘤、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性白血病、癌症疼痛、腫瘤轉移、移植器官排斥、硬皮病、眼部纖維化、年齡相關性黃斑變性(AMD)、糖尿病性視網膜病、膠原血管疾病、動脈粥樣硬化、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)或神經性疼痛，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一個態樣中，提供治療或預防哺乳動物器官纖維化之方法，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，器官纖維化包含肺纖維化、腎臟纖維化或肝纖維化。

在一個態樣中，提供改良哺乳動物肺功能之方法，其包含向有需要的哺乳動物投與治療有效量的式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個態樣中，哺乳動物已被診斷為患有肺纖維化。

在一個態樣中，本文所揭示化合物可用於治療哺乳動物之特發性肺纖維化(尋常性間質性肺炎)。

在一個態樣中，本文所揭示化合物可用於治療雷諾氏現象。雷諾氏現象包含雷諾氏病(其中該現象為特發性)及雷諾氏症候群(其中該現象由某些其他刺激因子(instigating factor)引起)二者。

在一些實施例中，本文所揭示化合物用於治療哺乳動物之彌散性實質性間質性肺病：醫源性藥物誘發之肺病、職業/環境性肺病(農民肺)、肉芽腫病(結節病、過敏性肺炎)、膠原血管疾病(硬皮病及其他)、肺泡蛋白沈積症、朗格漢斯細胞肉芽腫病、淋巴管平滑肌增多症、赫門斯基-布德拉克氏症候群、結節性硬化症、多發性神經纖維瘤、代謝儲存病症、家族間質性肺病。

在一些實施例中，本文所揭示化合物用於治療哺乳動物之與慢性排斥相關之移植後纖維化：肺移植之閉塞性細支氣管炎。

在一些實施例中，本文所揭示化合物用於治療哺乳動物之皮膚纖維化：皮膚硬皮病、迪普雷病、癍痕瘤。

在一個態樣中，本文所揭示化合物用於治療哺乳動物之具有或無肝硬化之肝纖維化：毒品/藥物誘發之(血色素沉著症)、酒精性肝病、病毒性肝炎(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NASH)、代謝性及自體免疫病。

在一個態樣中，本文所揭示化合物用於治療哺乳動物之腎臟纖維化：腎小管間質纖維化、腎小球硬化。

在任一涉及治療LPA依賴性疾病或病況之上述態樣中係除投與具有式(I)結構之化合物以外亦包含投與至少一種額外試劑的其他實施例。在各實施例中，以任一順序(包括同時)投與各試劑。

在任一本文所揭示實施例中，哺乳動物皆係人類。

在一些實施例中，將本文所提供之化合物投與人類。在一些實施例中，本文所提供之化合物經口投與人類。

在一些實施例中，本文所提供之化合物用作至少一種LPA受體之拮抗劑。在一些實施例中，本文所提供之化合物用於抑制至少一種LPA受體之活性或用於治療可受益於抑制至少一種LPA受體之活性的疾病或病況。在一個態樣中，LPA受體係LPA₁。

在其他實施例中，本發明所提供之化合物用於調配用以抑制LPA₁活性的藥劑。

自以下詳細說明可明瞭本文所述化合物、方法及組合物之其他目的、特徵及優點。然而，應瞭解，詳細說明及具體實例儘管指示具體實施例，但僅以舉例說明方式給出，此乃因熟習此項技術者自該詳細說明可明瞭涵蓋於本發明之精神及範疇內之各種變化及修改。

【實施方式】

溶血磷脂(例如，溶血磷脂酸(LPA))影響包括細胞增殖、分化、存活、遷移、黏附、侵襲及形態發生在內之基本細胞功能。此等功能影響許多生物過程，其包括神經發生、血管發生、傷口癒合、免疫及癌發生。

LPA經由特異性G-蛋白-偶聯受體(GPCR)組以自分泌及旁分泌方式起作用。LPA結合至其同源GPCR(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆)活化細胞內信號傳導途徑以產生各種生物反應。

LPA具有生物效應分子作用，且具有多種生理作用(例

如，但不限於，對血壓、血小板活化及平滑肌收縮之效應)，及各種細胞效應(其包括細胞生長、細胞變圓、神經突收縮、及肌動蛋白應激纖維形成及細胞遷移)。LPA之作用主要係介導受體。

以LPA活化LPA受體可介導一系列下游信號傳導級聯。實際途徑及顯示終點取決於大量變量，其包括受體使用、細胞類型、受體或信號傳導蛋白之表現程度、及LPA濃度。幾乎所有哺乳動物細胞、組織及器官均共表現數種LPA受體亞型，此指示LPA受體以協同方式傳導信號。LPA₁、LPA₂及LPA₃共享高胺基酸序列相似性。

LPA調控纖維母細胞在傷口癒合中之許多重要功能，包括增殖、遷移、分化及收縮。在傷口癒合中需要纖維母細胞增殖以填充開放傷口。相反，纖維化之特徵在於肌纖維母細胞之強烈增殖及累積，肌纖維母細胞積極地合成ECM及促炎性細胞因子。LPA可增大或抑制傷口癒合中重要之細胞類型的增殖。

組織損傷引發一系列複雜的主體傷口癒合反應；若成功，則此等反應恢復正常組織結構及功能。若失敗，則此等反應可導致組織纖維化及功能喪失。

許多肌營養不良之特徵在於漸進性衰弱及肌肉組織萎縮及廣泛纖維化。已顯示所培養成肌細胞之LPA處理可誘發結締組織生長因子(CTGF)顯著表現。隨後，CTGF誘發膠原、纖維網蛋白及整合素表現並誘發此等成肌細胞去分化。利用LPA處理各種細胞類型可誘發CTGF之可複現且

高程度誘發。CTGF係促纖維化細胞因子，其在TGF β 下游傳導信號且與TGF β 並聯。

LPA及LPA₁在肺纖維化中起關鍵致病作用。纖維母細胞化學吸引劑活性在患有肺纖維化之患者的肺中起重要作用。LPA₁-受體刺激之促纖維化效應係由LPA₁-受體介導之血管滲漏及增加之纖維母細胞募集來解釋，二者均係促纖維化事件。LPA-LPA₁途徑在IPF中起介導纖維母細胞遷移及血管滲漏的作用。最終結果係表徵此纖維化病況之異常癒合過程。

LPA-LPA₂途徑促使肺纖維化中之TGF- β 途徑活化。在一些實施例中，抑制LPA₂之化合物顯示治療肺纖維化之功效。在一些實施例中，抑制LPA₁及LPA₂二者之化合物與僅抑制LPA₁或LPA₂之化合物相比顯示改良之治療肺纖維化的功效。

LPA及LPA₁參與腎纖維化之病源。在使LPA₁受體無效(LPA₁ (-/-))之小鼠中，腎臟纖維化之發展顯著減弱。用LPA受體拮抗劑Ki16425治療之單側輸尿管阻塞(UUO；腎臟纖維化之動物模型)的小鼠與LPA₁ (-/-)小鼠極為相似。

LPA與肝病及纖維化相關。在肝炎患者及與纖維化增強相關之肝損傷動物模型中，血漿LPA量及血清自體毒素升高。LPA亦調控肝細胞功能。LPA₁及LPA₂受體係由小鼠肝星形細胞表現且LPA刺激肝肌纖維母細胞之遷移。

LPA參與眼中之傷口癒合。LPA₁及LPA₃受體在正常兔角膜上皮細胞、角膜細胞及內皮細胞中可檢測且LPA₁及

LPA₃表現在損傷後之角膜上皮細胞中增強。

LPA存在於兔眼之房水及淚腺液中且此等量在兔角膜損傷模型中增加。

LPA誘發兔角膜內皮細胞及上皮細胞中之肌動蛋白應激纖維形成且促進收縮角膜纖維母細胞。LPA亦刺激人類視網膜色素上皮細胞之增殖。

LPA與心肌梗塞及心臟纖維化相關。血清LPA量在心肌梗塞(MI)後之患者中增加且LPA刺激大鼠心臟纖維母細胞之增殖及膠原產生(纖維化)。LPA₁及LPA₃兩種受體在人類心臟組織中高度表現。

在一個態樣中，式(I)化合物用於治療或預防哺乳動物之纖維化。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療或預防哺乳動物之器官或組織的纖維化。

本文所用術語「纖維化」或「纖維化病症」係指與細胞及/或纖維網蛋白及/或膠原之異常累積及/或增大之纖維母細胞募集相關的病況，且包括(但不限於)個別器官或組織(例如，心臟、腎、肝、關節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、視網膜、肌肉骨骼及消化道)之纖維化。

涉及纖維化之例示性疾病、病症或病況包括(但不限於)：與纖維化相關之肺病，例如，特發性肺纖維化、繼發於全身性炎性疾病(例如類風濕性關節炎、硬皮病、狼瘡)之肺纖維化、隱原性纖維化肺泡炎、輻射誘發之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、矽肺

病、石棉誘發之肺或胸膜纖維化、急性肺損傷及急性呼吸窘迫(包括細菌肺炎誘發之、創傷誘發之、病毒肺炎誘發之、呼吸機誘發之、非肺敗血症誘發之及抽吸誘發之急性呼吸窘迫)；與損傷/纖維化相關之慢性腎病(腎纖維化)，例如，繼發於全身性炎性疾病(例如狼瘡及硬皮病)之腎小球腎炎、糖尿病、腎小球腎炎、局灶性節段性腎小球硬化、IgA腎病、高血壓、同種異體移植排斥及Alport症候群；腸纖維化，例如，硬皮病及輻射誘發之腸纖維化；肝纖維化，例如，肝硬化、酒精誘發之肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化、感染或病毒誘發之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)、及自體免疫性肝炎；頭頸纖維化，例如，輻射誘發之頭頸纖維化；角膜瘢痕形成，例如，LASIK(雷射角膜原位磨削術)、角膜移植及小樑切除術之角膜瘢痕形成；肥大性瘢痕形成及瘢痕瘤，例如，燒傷誘發或手術之肥大性瘢痕形成及瘢痕瘤；及其他纖維性疾病，例如，結節病、硬皮病、脊髓損傷/纖維化、骨髓纖維化、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、動脈硬化、韋格納氏肉芽腫病、混合型結締組織疾病及佩羅尼氏病。

在一個態樣中，患有以下非限制性例示性疾病、病症或病況中之一者的哺乳動物可受益於利用式(I)化合物之療法：動脈粥樣硬化、血栓形成、心臟病、脈管炎、瘢痕組織之形成、再狹窄症、靜脈炎、COPD(慢性阻塞性肺病)、肺動脈高血壓、肺纖維化、肺炎症、腸黏連、膀胱

纖維化及膀胱炎、鼻道纖維化、鼻竇炎、由嗜中性粒細胞介導之炎症、及由纖維母細胞介導之纖維化。

在一個態樣中，式(I)化合物用於治療哺乳動物之皮膚病。皮膚病包括(但不限於)皮膚之增殖性或炎性病變，例如，特應性皮炎、大皰病變、成膠質病、牛皮癬、牛皮癬病損、皮炎、接觸性皮炎、濕疹、蕁麻疹、酒糟鼻、傷口癒合、疤痕形成、肥大性疤痕形成、疤痕瘤、川崎病(Kawasaki Disease)、酒糟鼻、修格連-拉松(Sjogren-Larsson)症候群、蕁麻疹。

LPA在組織損傷後釋放。LPA₁在引發神經性疼痛中起作用。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療哺乳動物之疼痛。在一個態樣中，該疼痛係急性疼痛或慢性疼痛。在另一態樣中，該疼痛係神經性疼痛。在另一態樣中，該疼痛係癌症疼痛。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療纖維肌痛。

溶血磷脂受體信號傳導在癌症之病源中起作用。溶血磷脂酸(LPA)及其G-蛋白-偶聯受體(GPCR)LPA₁、LPA₂、及/或LPA₃在若干類型之癌症發展中起作用。

LPA藉由增強細胞之運動性及侵襲性促使腫瘤發生。LPA與卵巢癌之引發或進展相關。卵巢癌患者之腹水液中存在顯著濃度(2-80 μM)之LPA。與正常卵巢表面上皮細胞相比，在卵巢癌細胞中亦過表現LPA受體(LPA₂及LPA₃)。LPA亦與前列腺癌、乳癌、黑色素瘤、頭頸癌、腸癌(結腸直腸癌)、甲狀腺癌、成膠質細胞瘤及其他癌症之引發或

進展相關。

LPA受體介導胰臟癌細胞系之遷移及侵襲：Ki16425及LPA₁-特異性siRNA因應胰臟癌患者之LPA及腹膜液(腹水)有效地阻斷活體外遷移；另外，Ki16425阻斷高腹膜轉移胰臟癌細胞系之LPA誘發及腹水誘發的侵襲活性(Yamada等人，*J. Biol. Chem.*, 279, 6595-6605, 2004)。

結腸直腸癌細胞系顯示大量表現LPA₁ mRNA且因應LPA出現細胞遷移及產生血管生成因子。LPA受體之過表現在甲狀腺癌之致病機理中起作用。LPA₃最初係自前列腺癌細胞選殖，與LPA誘發前列腺癌細胞之自分泌增殖的能力一致。

在許多癌症類型中，LPA在癌症進展中起刺激作用。LPA係自前列腺癌細胞系產生且誘發其增殖。LPA經由LPA₁信號傳導誘發人類結腸癌DLD1細胞增殖、遷移、黏附、及血管生成因子分泌。在其他人類結腸癌細胞系(HT29及WiDR)中，LPA增強細胞增殖及血管生成因子之分泌。在其他結腸癌細胞系中，LPA₂及LPA₃受體活化造成細胞增殖。LPA₁與骨轉移相關(Boucharaba等人，*Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 103, 9643-9648, 2006)。

在一個態樣中，式(I)化合物用於治療癌症。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療惡性及良性增殖性疾病。在一個態樣中，式(I)化合物用於預防或減少腫瘤細胞之增殖；癌症、胸膜間皮瘤或腹膜間皮瘤之侵襲及轉移；癌症疼痛；骨轉移。在一個態樣中係治療哺乳動物癌症之方法，該方

法包含投與哺乳動物式(I)化合物及第二治療劑，其中該第二治療劑係抗癌劑。在一些實施例中，亦使用輻射療法。

癌症之類型包括(但不限於)處於轉移或未轉移之疾病的任一階段之實體瘤(例如，彼等以下之實體瘤：膀胱、腸、腦、乳房、子宮內膜、心臟、腎、肺、淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰臟或其他內分泌器官(甲狀腺)、前列腺、皮膚(黑色素瘤或基底細胞癌))或血液腫瘤(例如，白血病)。

在一個態樣中，LPA係呼吸疾病之致病機理的促進因素。LPA之促炎效應包括肥大細胞之去顆粒、平滑肌細胞收縮及細胞因子自樹突細胞釋放。LPA誘發IL-8自人類枝氣管上皮細胞分泌。在患有哮喘、慢性阻塞性肺病、肺結節病及急性呼吸窘迫症候群之患者的BAL流體中發現增大濃度之IL-8且已顯示IL-8加重哮喘患者之呼吸道炎症及呼吸道重塑。已顯示LPA₁、LPA₂及LPA₃受體均促進LPA誘發之IL-8產生。

活體內投與LPA會誘發氣管高反應性、發癢-抓撓反應、嗜酸性粒細胞及嗜中性粒細胞之滲透及活化、血管重塑、及傷害性屈肌反應。LPA亦誘發組胺自小鼠及大鼠肥大細胞釋放。在一個態樣中，LPA之作用係經由LPA₁及/或LPA₃介導。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療哺乳動物之各種過敏性病徵。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療哺乳動物之呼吸疾病、病徵或病況。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療哺乳動物之哮喘。在一個態樣中，式(I)

化合物用於治療哺乳動物之慢性哮喘。

本文所用術語「呼吸疾病」係指影響參與呼吸之器官(例如, 鼻子、咽喉、喉、咽鼓管、氣管、支氣管、肺、有關肌肉(例如, 膈及肋間物)及神經)的疾病。呼吸疾病包括(但不限於)哮喘、成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外源性)哮喘、非過敏性(內源性)哮喘、急性嚴重哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘發之哮喘、阿司匹林(aspirin)敏感性哮喘、運動誘發之哮喘、等二氧化碳換氣過度、兒童期發作性哮喘、成人期發作性哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、類固醇抵抗性哮喘、季節性哮喘、季節性過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎或肺氣腫、肺動脈高血壓、間質性肺纖維化及/或呼吸道炎症及囊性纖維化)及缺氧。

在一個態樣中, 本文提供式(I)化合物在治療或預防哺乳動物之慢性阻塞性肺病中的用途, 其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。另外, 慢性阻塞性肺病包括(但不限於)慢性支氣管炎或肺氣腫、肺動脈高血壓、間質性肺纖維化及/或呼吸道炎症及囊性纖維化。

神經系統係LPA₁表現之主要部位。在一個態樣中, 提供式(I)化合物, 其用於治療或預防哺乳動物之神經系統病症。本文所用術語「神經系統病症」包括(但不限於)阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、腦水腫、腦缺血、中風、多發性硬化、神經病變、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、多發性硬化、視網膜缺血、手術後認知功能障

礙、偏頭痛、外周神經病變/神經性疼痛、脊髓損傷、腦水腫及頭部損傷。

缺血性損傷後之傷口癒合、組織生長及心肌血管發生通常引起血管發生(自先前存在之脈管系統形成新毛細管網)。肽生長因子及溶血磷脂控制血管內皮細胞(VEC)及周圍血管平滑肌細胞(VSMC)之協調增殖、遷移、黏附、分化及組裝。在一個態樣中，介導血管發生之過程失調會導致動脈粥樣硬化、高血壓、腫瘤生長、類風濕性關節炎及糖尿病性視網膜病。

在一個態樣中，式(I)化合物用於治療或預防哺乳動物之心血管疾病，其包括(但不限於)：心律不整(心房或心室或二者)；動脈粥樣硬化及其後遺症；絞痛症；心律紊亂；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤；血管炎、中風；肢體、器官或組織之外周阻塞性動脈病；腦、心臟、腎或其他器官或組織缺血後之再灌注損傷；內毒素性、手術性或創傷性休克；高血壓、瓣膜性心臟病、心力衰竭、異常血壓；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關之血管收縮)；血管異常；炎症；限於單一器官或組織之機能不全。

在一個態樣中，本文提供預防或治療血管收縮、動脈粥樣硬化及其後遺症、心肌缺血、心肌梗塞、主動脈瘤、脈管炎及中風之方法，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物或包括式(I)化合物之醫藥組合物或藥劑。在一些實施例中，本文提供預防或治療雷諾氏現象

之方法。

在一個態樣中，本文提供減少心肌缺血及/或內毒素中風後心臟再灌注損傷之方法，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，本文提供減少哺乳動物血管收縮之方法，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，本文提供降低或防止哺乳動物血壓升高之方法，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

LPA與炎性/免疫性疾病相關。在一個態樣中，式(I)化合物用於治療或預防哺乳動物之炎症。在一個態樣中，發現LPA₁及/或LPA₃之拮抗劑可用於治療或預防哺乳動物之炎性/免疫性疾病。

炎性/免疫性病症之實例包括牛皮癬、類風濕性關節炎、脈管炎、炎性腸疾病、皮炎、骨關節炎、哮喘、炎性肌肉疾病、過敏性鼻炎、陰道炎、間質性膀胱炎、硬皮病、濕疹、同種異體移植或異種移植(器官、骨髓、幹細胞、及其他細胞及組織)移植排斥、移植物抗宿主疾病、紅斑狼瘡、炎性疾病、I型糖尿病、肺纖維化、皮肌炎、修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、甲狀腺炎(例如，橋本氏(Hashimoto's)及自體免疫甲狀腺炎)、重症肌無力、自體免疫溶血性貧血、多發性硬化、囊性纖維化、慢性復發肝炎、原發性膽汁性肝硬化、過敏性結膜炎及特應性皮炎。

炎。

根據一個態樣係當LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況變得臨床上明顯時，治療該疾病或病況、預防、逆轉、中斷或減緩其進展、或治療與LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況相關或有關之症狀的方法，其係藉由投與哺乳動物式(I)化合物來達成。在某些實施例中，個體在投藥時已患有LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況，或處於LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況發展的風險中。

在某些態樣中係預防或治療嗜酸性粒細胞及/或嗜鹼性粒細胞及/或樹突細胞及/或嗜中性粒細胞及/或單核細胞及/或T細胞募集之方法，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在某些態樣中係治療膀胱炎(包括，例如，間質性膀胱炎)之方法，其包含投與哺乳動物至少一次治療有效量的至少一種式(I)化合物。

根據一個態樣，本文所述方法包括藉由投與個體治療有效量的式(I)化合物並確定患者是否對治療有反應來診斷或確定患者是否患有LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況。

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物、其醫藥上可接受之鹽、醫藥上可接受之前藥及醫藥上可接受之溶劑合物，其係至少一種LPA受體(例如，LPA₁、LPA₂、LPA₃)之拮抗劑且用於治療患有一或多種LPA依賴性或LPA介導之病況或疾病的患者，該等病況或疾病包括(但不限於)肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、癥痕形成、哮喘、鼻炎、慢性

阻塞性肺病、肺動脈高血壓、間質性肺纖維化、關節炎、過敏症、牛皮癬、炎性腸疾病、成人呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、動脈瘤、中風、癌症、疼痛、增殖性病況及炎症病況。在一些實施例中，LPA依賴性病況或疾病包括彼等其中存在及/或觀察到絕對或相對過量LPA者。

在上述態樣之任一者中，LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況包括(但不限於)器官纖維化、哮喘、過敏性病況、慢性阻塞性肺病、肺動脈高血壓、肺或胸膜纖維化、腹膜纖維化、關節炎、過敏症、癌症、心血管疾病、成人呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、動脈瘤、中風及癌症。

在一個態樣中，式(I)化合物用於改良由角膜手術(例如，雷射角膜原位磨削術(LASIK)或白內障手術)造成之角膜敏感性下降、由角膜變性造成之角膜敏感性下降、及由此造成之幹眼症狀。

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物在治療或預防哺乳動物之眼部炎症及過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎、及乳頭性結膜炎中的用途，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，本文提供式(I)化合物在治療或預防哺乳動物之伴有乾眼病之修格連氏病或炎性疾病中的用途，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，LPA及LPA受體(例如，LPA₁)參與骨關節炎之致病機理。在一個態樣中，本文給出式(I)化合物在

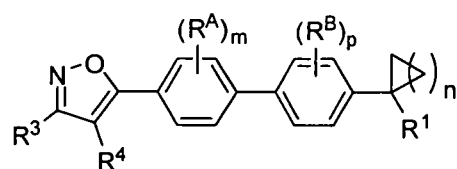
治療或預防哺乳動物之骨關節炎中的用途，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，LPA受體(例如，LPA₁、LPA₃)促進類風濕性關節炎之致病機理。在一個態樣中，本文提供式(I)化合物在治療或預防哺乳動物之類風濕性關節炎中的用途，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

在一個態樣中，LPA受體(例如，LPA₁)促進脂肪生成。在一個態樣中，本文提供式(I)化合物在哺乳動物中促進脂肪組織形成之用途，其包含投與哺乳動物至少一次有效量的至少一種式(I)化合物。

化合物

在一個態樣中，本文提供具有式(I)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



式 (I)

其中

R¹ 係 -CO₂H、-CO₂R^D、-CN、-C(=O)N(R⁹)₂、-C(=O)NHCH₂CH₂SO₃H、或 -C(=O)NHSO₂R¹⁰、四唑基、或 5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；R^D 係 H 或 C₁-C₄烷基；

R³ 係 H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基或 C₁-C₄氟烷基；

R⁴ 係 -NR⁷C(=O)OCH(R⁸)-CY；

R^7 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^8 係 H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 氟烷基；

CY 係經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基或經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 經取代，則 CY 係經 1 或 2 個 R^C 取代；

R^9 係 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^{10} 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^A 、 R^B 及 R^C 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、-CN、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 雜烷基；

m 係 0、1 或 2；n 係 1、2、3 或 4；p 係 0、1 或 2。

對於任一及所有實施例而言，取代基選自所列示替代之亞群。舉例而言，在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2(\text{R}^D)$ 。在一些實施例中， R^D 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中， R^1 係 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 。在一些實施例中， R^1 係羧酸生物電子等排體。

在一些實施例中， R^3 係 H 或 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^3 係 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^3 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， R^3 係 H。

在一些實施例中， R^7 係 H。

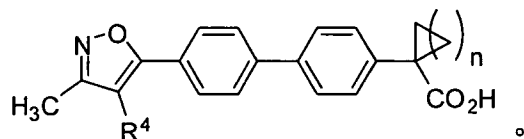
在一些實施例中， R^8 係 H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 氟烷基。

在一些實施例中， R^8 係H。在一些實施例中， R^8 係H或C₁-C₄烷基。在一些實施例中， R^8 係H、-CH₃或-CF₃。在一些實施例中， R^8 係-CH₃。在一些實施例中， R^8 係-CH₂CH₃。

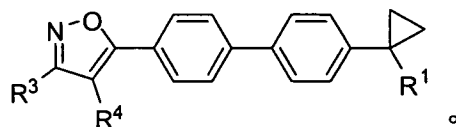
在一些實施例中， R^1 係-CO₂H、-CO₂R^D、-C(=O)NHSO₂R¹⁰或四唑基； R^3 係C₁-C₄烷基； R^7 係H； R^8 係H、-CH₃或-CF₃； R^{10} 係C₁-C₆烷基或經取代或未經取代之苯基； R^A 各自獨立地選自F、Cl、Br、I、-OH、-CH₃、-CF₃、-OCF₃及-OCH₃； R^B 各自獨立地選自F、Cl、Br、I、-OH、-CH₃、-CF₃、-OCF₃及-OCH₃； R^C 各自獨立地選自F、Cl、Br、I、-OH、-CH₃、-CF₃、-OCF₃及-OCH₃；m係0或1；n係1、2或3；p係0或1。

在一些實施例中， R^1 係-CO₂H或-CO₂R^D； R^D 係H、-CH₃或-CH₂CH₃； R^3 係-CH₃或-CH₂CH₃； R^4 係-NHC(=O)OCH(R⁸)-CY； R^8 係H或-CH₃；CY係經取代或未經取代之苯基，其中若CY係經取代之苯基，則該苯基係經1或2個R^C取代。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

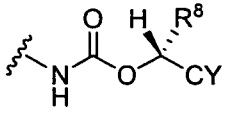


在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



在一些實施例中， R^1 係-C(=O)NHSO₂R¹⁰； R^3 係-CH₃或-CH₂CH₃； R^8 係H或-CH₃； R^{10} 係-CH₃或-CH₂CH₃。

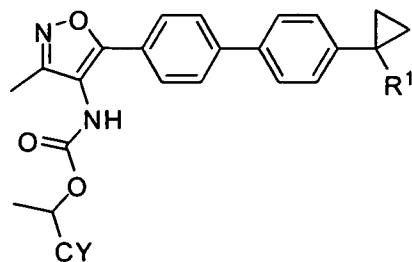
在一些實施例中， R^4 係 $-NHC(=O)OCH(CH_3)-$ (經取代或未經取代之苯基)；其中若苯基經取代，則該苯基係經 R^C 取代； R^C 係 F、Cl、 $-CH_3$ 或 CF_3 ； n 係 1。

在一些實施例中， R^4 係 ； R^8 係 $-CH_3$ ；CY 係經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 係經取代之苯基，則該苯基係經 1 或 2 個 R^C 取代； R^C 係 F、Cl、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ； n 係 1。在一些實施例中，CY 係未經取代之苯基。

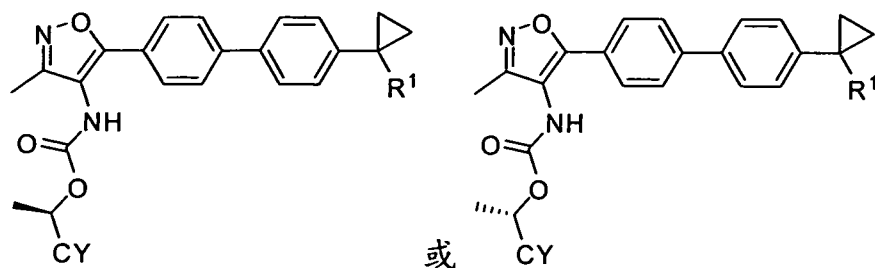
在一些實施例中，CY 係環丙基、環丁基、環己基、2-氯環己-1-烯基、苯基、2-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、2-氯苯基、2,6-二氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、2,4-二氯苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氟基苯基、3-氟基苯基或 4-氟基苯基。

在一些實施例中，CY 係苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基或 3-三氟甲基苯基。

在一些實施例中，式 (I) 化合物具有以下結構：



在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構中之一者：



在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；CY係苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基或3-三氟甲基苯基。

在一些實施例中，CY係 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基；其中若CY經取代，則CY係經 R^C 取代； R^C 係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 CF_3 。在一些實施例中，CY係 C_3 - C_6 環烷基。

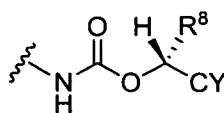
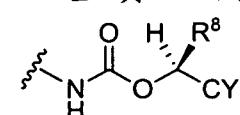
在一些實施例中， R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(R^8)-\text{CY}$ 。在一些實施例中， R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -(環丙基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)$ -(環丙基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -(經取代或未經取代之苯基)或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)$ -(經取代或未經取代之苯基)；其中若CY經取代，則CY係經 R^C 取代； R^C 係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 CF_3 。在一些實施例中， R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)$ -(環丙基)。在一些實施例中， R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)$ -(苯基)。

在一些實施例中，CY係環丙基、環丁基、環戊基、環己基、經取代或未經取代之戊烯基、經取代或未經取代之環己烯基、或經取代或未經取代之苯基；其中若CY經取代，則CY係經 R^C 取代； R^C 係F、Cl、 $-\text{CH}_3$ 或 CF_3 。在一些

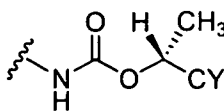
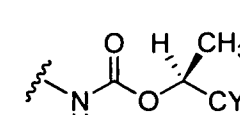
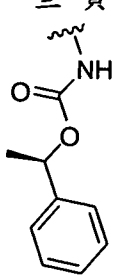
實施例中，CY係經取代或未經取代之苯基；其中若CY係經取代之苯基，則該經取代之苯基係經 R^C 取代； R^C 係F、Cl、 $-CH_3$ 或 CF_3 。在一些實施例中，CY係環丙基。在一些實施例中，CY係苯基。

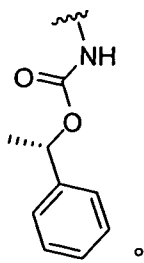
在一些實施例中，CY係經取代或未經取代之苯基，其中若CY經取代，則CY上之各取代基係H或 R^C ； R^C 各自獨立地選自H、鹵素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 氟烷基、 C_1-C_4 氟烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基及 C_1-C_4 雜烷基。在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自H、F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 。在一些實施例中，CY係苯基、2-氟苯基或2-氯-苯基。在一些實施例中，CY係苯基。在一些實施例中， R^C 係H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 CF_3 。

在一些實施例中，CY未經取代或經 R^C 單取代。

在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。

在一些實施例中， R^8 係 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^8 係 $-CH_3$ 。

在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些實施例中， R^4 係 。在一些



實施例中， R^4 係

在一些實施例中， R^{10} 係 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之苯基。在一些實施例中， R^{10} 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{10} 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^{10} 係經取代或未經取代之苯基。在一些實施例中， R^{10} 係苯基。

在一些實施例中， R^A 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^A 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^A 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及 $-OH$ 。在一些實施例中， R^A 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 及 $-OH$ 。

在一些實施例中， R^B 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^B 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及 $-OH$ 。在一些實施例中， R^B 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 及 $-OH$ 。

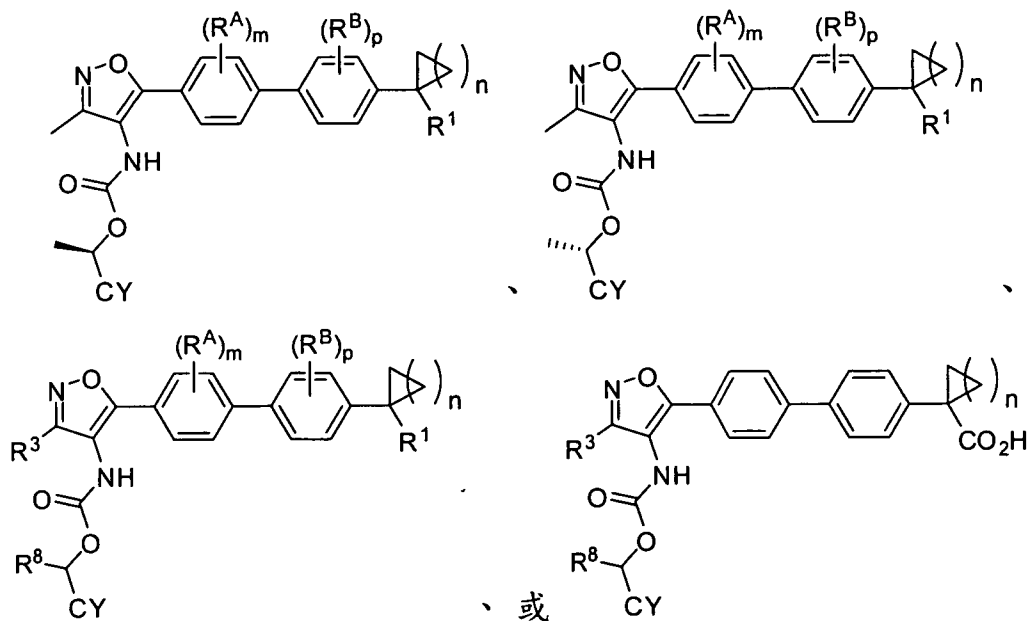
在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 及 $-OCH_3$ 。在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 及 $-OH$ 。在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自 F、Cl、 $-CH_3$ 及 $-CF_3$ 。在一些實施例中， R^C 各自獨立

地選自 F、Cl 及 -OH。在一些實施例中， R^C 各自獨立地選自 F 及 Cl。

在一些實施例中， m 係 0 或 1。在一些實施例中， m 係 0。在一些實施例中， m 係 1。在一些實施例中， p 係 0 或 1。在一些實施例中， p 係 0。在一些實施例中， p 係 1。

在一些實施例中， n 係 1、2、3 或 4。在一些實施例中， n 係 1、2 或 3。在一些實施例中， n 係 1。在一些實施例中， n 係 2。在一些實施例中， n 係 3。在一些實施例中， n 係 4。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構中之一者：



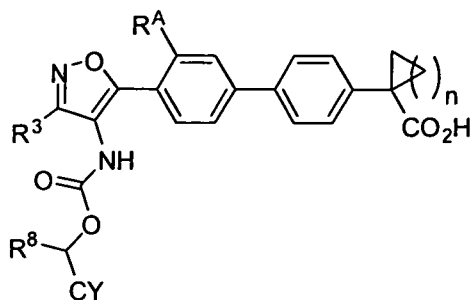
在一些實施例中， R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ ； m 係 0； p 係 0， n 係 1； CY 係 苯基。在一些實施例中， R^8 係 $-\text{CH}_3$ ； n 係 1； CY 係 苯基。

在一些實施例中， CY 係如表 1 及/或表 2 中所述。

本文涵蓋上文針對多個變量所述基團之任一組合。在整個說明書中，由熟習此領域之技術人員選擇其基團及取代基以提供穩定部分及化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物包括(但不限於)彼等於表1、表2及圖1至5中所闡述者。

表1：



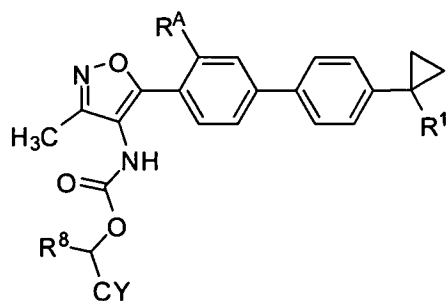
| 化合物 編號 | R ³ | R ⁸ | n | R ^A | CY | M+H* |
|-----------------|------------------|---------------------|---|----------------|-----------|------|
| 1 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 苯基 | 483 |
| 2 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 環己基 | 489 |
| 3 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 2-甲基-苯基 | 497 |
| 4 | -CH ₃ | H | 1 | H | 苯基 | 469 |
| 5 | -CH ₃ | (S)-CH ₃ | 1 | H | 環丙基 | 447 |
| 6 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 環丙基 | 447 |
| 7 | -CH ₃ | H | 1 | H | 環丙基 | 433 |
| 8 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 2-氟-苯基 | 517 |
| 9 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 2-三氟甲基-苯基 | 551 |
| 10 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 2 | H | 苯基 | 497 |
| 11 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 3 | H | 苯基 | 511 |
| 12 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 2-甲氧基-苯基 | 513 |
| 13 [#] | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 4-三氟甲基-苯基 | 551 |
| 14 [#] | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 4-三氟甲基-苯基 | 551 |
| 15 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 3-氟基-苯基 | 508 |
| 16 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 4-甲基-苯基 | 497 |
| 17 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 3-甲基-苯基 | 497 |
| 18 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 4-氟基-苯基 | 508 |
| 19 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 2-氟基-苯基 | 508 |
| 20 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 環丁基 | 461 |
| 21 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 2-氟-環己烯基 | 496 |
| 22 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 3-三氟甲基-苯基 | 551 |

| 化合物編號 | R ³ | R ⁸ | n | R ^A | CY | M+H* |
|-------|----------------------------------|---------------------|---|-------------------|-----------|------|
| 23 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 3-甲氧基-苯基 | 513 |
| 24 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 4-甲氧基-苯基 | 513 |
| 25 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 3-溴-苯基 | 561 |
| 26 | -CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 3-氯-苯基 | 517 |
| 27 | -CH ₃ | (S)-CH ₃ | 1 | H | 苯基 | 483 |
| 28 | CH ₃ | -CH ₃ | 1 | H | 3-羥基-苯基 | 499 |
| 29 | -CH ₂ CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 苯基 | 497 |
| 30 | -CH ₂ CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 3-三氟甲基-苯基 | 565 |
| 31 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | -OCH ₃ | 3-三氟甲基-苯基 | 581 |
| 32 | -CH ₃ | (R)-CH ₃ | 1 | H | 3,5-二溴-苯基 | 614 |
| 33 | H | (R)-CH ₃ | 1 | H | 苯基 | 469 |

#代表個別立體異構體；未測定絕對構型

*質譜數據

表 2 :



| 化合物編號 | R ^A | R ¹ | CY | R ⁸ | M+H* |
|-------|-------------------|--|-----------|---------------------|------|
| 34 | H | -C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃ | 苯基 | (R)-CH ₃ | 560 |
| 35 | H | -C(=O)NH-S(=O) ₂ -苯基 | 苯基 | (R)-CH ₃ | 622 |
| 36 | H | CN | 苯基 | (R)-CH ₃ | 464 |
| 37 | H | 5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基 | 苯基 | (R)-CH ₃ | 523 |
| 38 | H | 1H-四唑-5-基 | 苯基 | (R)-CH ₃ | 507 |
| 39 | H | -C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃ | 3-三氟甲基-苯基 | (R)-CH ₃ | 628 |
| 40 | -OCH ₃ | -C(=O)NH-S(=O) ₂ -CH ₃ | 3-三氟甲基-苯基 | (R)-CH ₃ | 658 |

*質譜數據

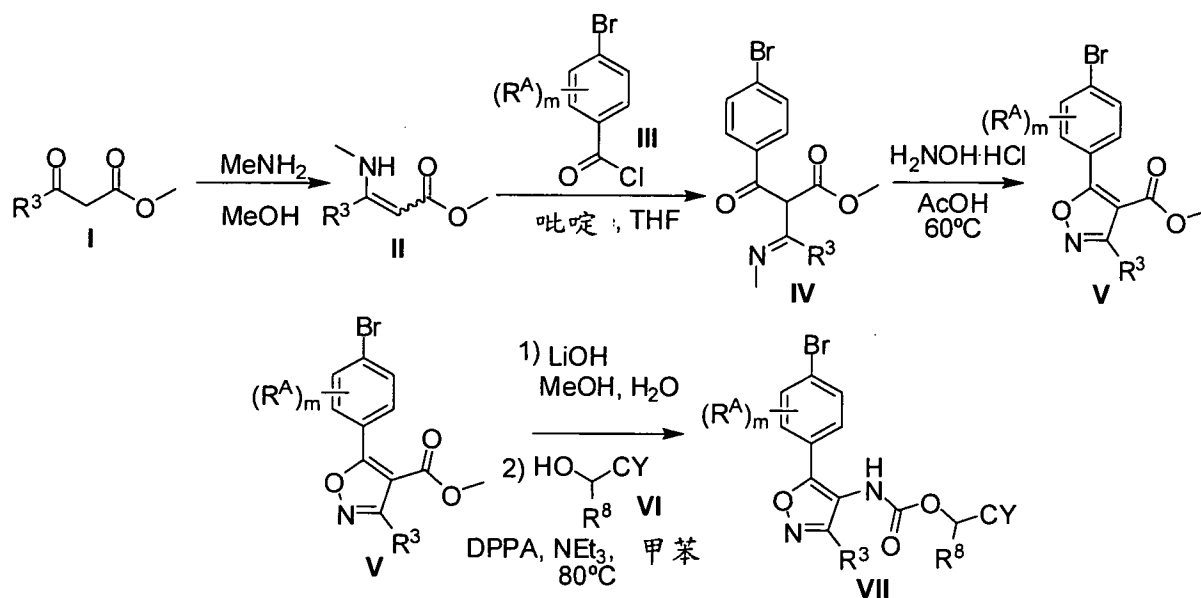
化合物之合成

使用標準合成技術或使用業內已知方法與本文所述方法之組合合成本文所述式(I)化合物。另外，本文提供之溶劑、溫度及其他反應條件可變。

用於合成式(I)化合物之起始材料係合成或自市售來源(例如但不限於，Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar及諸如此類)獲得。可藉由使用引入如本文所提供各式中所發現不同部分的適當試劑及條件來修改製備化合物之一般方法。

在一個態樣中，式(I)化合物闡述如下。

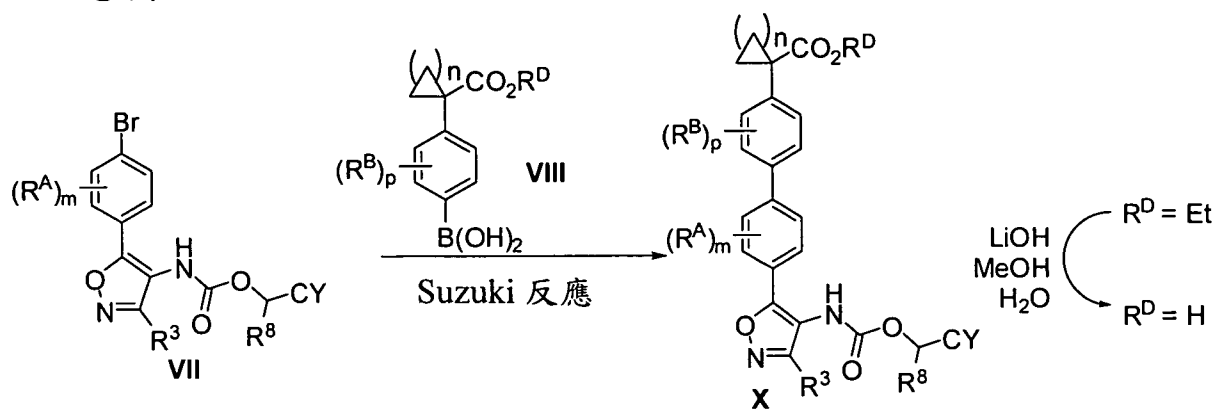
反應圖 1.



在一個態樣中，式(I)化合物之合成始於乙醯乙酸烷基酯與甲基胺之反應，提供結構II之化合物。使結構II之化合物與經取代或未經取代之4-鹵基-苯甲醯氯(結構III)反應，提供結構IV之化合物。用羥基胺及乙酸處理結構IV之化合物，提供結構V之異噁唑。對結構V之異噁唑之酯基團實

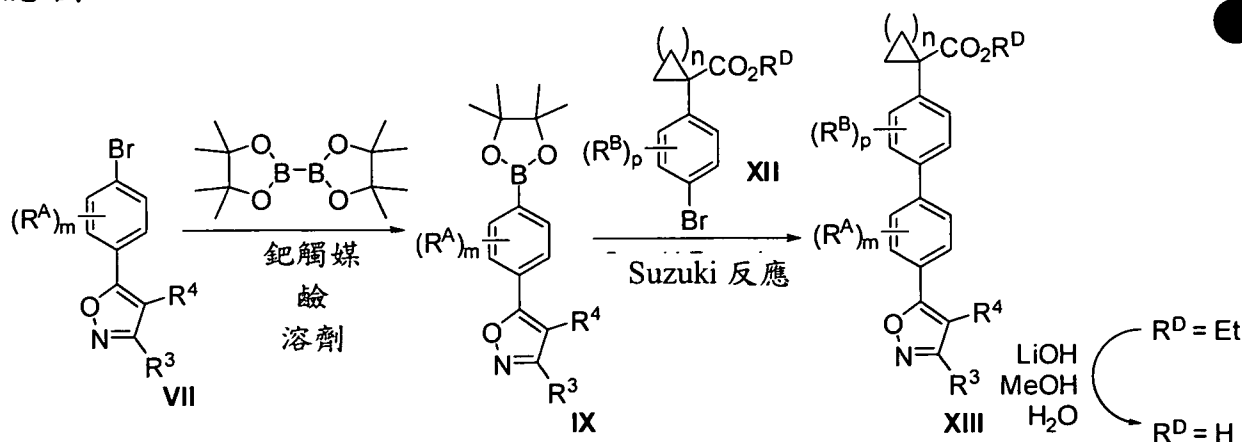
施水解，提供結構VI之羧酸。結構VI之羧酸在結構VI之羥基化合物存在下發生庫爾修斯(Curtius)重排，提供結構VII之胺基甲酸酯化合物。

反應圖 2.



在一些實施例中，利用結構VII之化合物與結構VIII之化合物的Suzuki反應來提供結構X之化合物。在一些實施例中，Suzuki反應包括使用諸如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 或 Pd(dppf)Cl_2 等鈀觸媒。在一些實施例中，Suzuki反應包括使用諸如 K_2CO_3 等鹼。已知製備結構X之化合物之其他金屬催化之偶合反應。

反應圖 3.



在一些實施例中，使用過渡金屬催化之反應條件使結構VII之化合物與硼化試劑反應，以形成結構IX之硼酸酯化

合物。在一些實施例中，形成IX之硼化反應包括在適宜鹼（例如乙酸鉀）存在下使用諸如Pd(PPh₃)₄或Pd(dppf)Cl₂等鈀觸媒。使結構IX之硼酸酯化合物與結構XII之化合物在鈀催化之偶合條件(Suzuki反應條件)下反應以形成結構XIII之化合物。

在一個態樣中，式(I)化合物係如各實例中所概述製備。
化合物之其他形式

在一個態樣中，式(I)化合物具有一或多個立構中心且各立構中心獨立地以R或S構型存在。本文提供之化合物包括所有非對映異構體及對應異構體形式。若需要，可藉由諸如藉由對掌性層析管柱之立體選擇性合成及/或立體異構體分離等方法來獲得立體異構體。

本文所述方法及調配物包括使用具有式(I)結構之化合物的*N*-氧化物(若適當)、結晶形式(亦稱為多晶型物)、非結晶相、及/或醫藥上可接受之鹽、以及具有相同類型活性之此等化合物之代謝產物及活性代謝產物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括於本文所提供化合物之範疇內。在具體實施例中，本文所述化合物以與醫藥上可接受之溶劑(例如，水、乙醇及諸如此類)的溶劑化形式存在。在其他實施例中，本文所述化合物以非溶劑化形式存在。

在一些實施例中，將本文所述化合物製成前藥。「前藥」係指可在活體內轉化成母體藥物之試劑。在某些實施例中，在活體內投與後，前藥以化學方式轉化成化合物之

生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥藉由一或多個步驟或過程，以酶促方式代謝成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

在一些實施例中，式(I)化合物之芳香族環部分上的位點易於進行各種代謝反應。在芳香族環結構上納入適當取代基可減少、最小化或消除此代謝途徑。在具體實施例中，僅舉例而言，可降低或消除芳香族環對代謝反應之易感性的適當取代基係氬、鹵素或烷基。

在另一實施例中，本文所述化合物經同位素或另一其他方式(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)標記。

在一個態樣中，用同位素(例如氬)進行取代，可因造成更強代謝穩定性而提供某些治療優勢，例如延長活體內半衰期或降低劑量需求。

本文所用「醫藥上可接受」係指不會消除化合物之生物活性或性質且相對無毒之材料(例如，載劑或稀釋劑)，亦即可將該材料投與個體而不會造成不期望生物效應或不與含其之組合物中任一組份依有害方式相互作用。

在一些實施例中，醫藥上可接受之鹽係由式(I)化合物與酸反應來獲得。醫藥上可接受之鹽亦可由式(I)化合物與鹼反應形成鹽而獲得。

本文所述化合物可呈醫藥上可接受之鹽形式形成及/或使用。醫藥上可接受之鹽的類型包括(但不限於)：(1)酸加成鹽，係由游離鹼形式之該化合物與醫藥上可接受之無機

酸(例如，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸及諸如此類)或與有機酸(例如，乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、水楊酸、硬脂酸、己二烯二酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙基戊酸及諸如此類)反應來形成；

(2)當母體化合物中存在之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子(例如，鋰、鈉、鉀)、鹼土金屬離子(例如，鎂或鈣)、或鋁離子)置換時形成之鹽。在一些情形下，本文所述化合物可與有機鹼配位，例如但不限於，乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺、二環己胺、叁(羥基甲基)甲基胺。在其他情形下，本文所述化合物可與胺基酸(例如但不限於，精胺酸、離胺酸及諸如此類)形成鹽。用於與包括酸性質子之化合物形成鹽的可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及諸如此類。在一些實施例中，製備式(I)化合物之鈉鹽。

應瞭解，所提及醫藥上可接受之鹽包括其溶劑加成形式或晶體形式，具體而言溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量量的溶劑，且可在用醫藥上可接受之溶劑(例如水、乙醇及諸如此類)結晶過程期間形成。當溶劑係水時形成水合物，或當溶劑係醇時形成醇合物。另外，本文所提供化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形

式存在。一般而言，出於本文所提供化合物及方法之目的，將溶劑化形式視為等同於非溶劑化形式。

本文所述化合物(例如，式(I)化合物)可呈多種形式，包括但不限於非結晶形式、碾碎形式及納米微粒形式。另外，本文所述化合物包括結晶形式，亦稱為多晶型物。多晶型物包括相同元素組成之化合物的不同晶體堆積排列。

某些術語

除非另有說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有下文所給出之定義。應注意，除非上下文另外明確說明，否則說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a, an)」及「該」皆包括複數個指示物。除非另有說明，否則使用質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學之習用方法。在本申請案中，除非另有說明，否則使用「或」或「及」意指「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」以及其他形式(例如「include」、「includes」及「included」)並非為限制性。本文所用各部分標題僅出於組織目的，而不能理解為限制所述標的物。

「烷基」係指脂肪族烴。烷基可為飽和或不飽和烷基。烷基不論是否飽和均係具支鏈烷基或直鏈烷基。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、第二丁基、第三丁基、戊基、新戊基、己基、烯丙基、丁-2-烯基、丁-3-烯基及諸如此類。

「烷氧基」係指(烷基)O-基團，其中烷基係如本文所定義。

「環烷基」係指環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基或環己烯基。

術語「鹵基」或另一選擇「鹵素」或「鹵化物」意指氟、氯、溴或碘。

術語「氟烷基」係指一或多個氫原子由氟原子替代之烷基。

術語「雜烷基」係指烷基之一或多個骨架原子選自除碳以外之原子(例如，氧、氮(例如NH或N烷基)、硫或其組合)之烷基。在一些實施例之一個態樣中，雜烷基係指烷基之一個骨架原子係氧之烷基。

術語「視情況經取代」或「經取代」意指所提及基團可經一或多個個別且獨立地選自鹵素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、烷基、環烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、-S-烷基或-S(=O)₂烷基之額外基團取代。在一些實施例中，可選取代基選自鹵素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃。在一些實施例中，經取代基團係經一個或兩個先前基團取代。在一些實施例中，經取代基團係經前述基團中之一者取代。

本文所用關於調配物、組合物或成份之術語「可接受」意指對正接受治療之個體的總體健康情況無持續有害影響。

本文所用術語「調節」意指直接或間接與靶標相互作用以改變靶標之活性，包括(僅舉例說明)增強靶標之活性、抑制靶標之活性、限制靶標之活性或擴展靶標之活性。

本文所用術語「調節劑」係指直接或間接與靶標相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)激動劑、部分激動劑、反激動劑及拮抗劑之相互作用。在一個實施例中，調節劑係拮抗劑。

本文所用術語「激動劑」係指結合至特異性受體並觸發細胞中之反應的分子，例如，化合物、藥物、酶活化劑或激素調節劑。激動劑模擬結合至相同受體之內源性配體(例如，LPA、前列腺素、激素或神經遞質)的作用。

本文所用術語「拮抗劑」係指減小、抑制或阻止另一分子之作用或受體位點之活性的分子，例如，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、反競爭性拮抗劑、部分激動劑及反激動劑。

本文所用術語「LPA依賴性」係指在不存在LPA時不會發生或不會以相同程度發生之病況或病症。

本文所用術語「LPA介導之」係指在不存在LPA時可能發生但在LPA存在時亦可發生之病況或病症。

本文所用術語「共投與」或類似用語意欲涵蓋向單一患者投與所選治療劑，且意欲包括其中該等藥劑以相同或不同投與途徑或在相同或不同時間投與之治療方案。

本文所用術語「有效量」或「治療有效量」係指足以將所治療疾病或病況之一或多種症狀減輕一定程度的所投與

試劑或化合物的量。結果可為疾病體徵、症狀或病因之減輕及/或緩解或生物系統之任何其他期望變化。舉例而言，對於治療用途而言，「有效量」係所需使疾病症狀在臨床上顯著減輕之包含本文所揭示化合物的組合物之量。任一個別情形中之適當「有效」量皆可使用諸如劑量遞增研究等技術來確定。

本文所用術語「醫藥組合」意指自混合或組合一種以上活性成份產生且包括活性成份之固定及不固定組合的產品。術語「固定組合」意指將活性成份(例如，式(I)化合物)及輔助試劑二者以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「不固定組合」意指將活性成份(例如，式(I)化合物)及輔助試劑作為單獨實體同時、並行或依序投與患者而無具體間隔時間限制，其中該投與在患者體內提供有效量的兩種化合物。後者亦適用於雞尾酒療法，例如投與3種或更多種活性成份。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)人類、黑猩猩、猿、猴子、牛、馬、綿羊、山羊、豬、兔、狗、貓、齧齒類動物、大鼠、小鼠、豚鼠及諸如此類。在一個實施例中，哺乳動物係人類。

本文所用術語「治療」(treat, treating, treatment)包括緩解、減弱或改善疾病或病況之至少一種症狀、預防額外症狀、抑制疾病或病況，例如，預防性及/或治療性阻止疾病或病況之發展、減輕疾病或病況、使疾病或病況消退、減輕由疾病或病況造成之病況或使疾病或病況之症狀終

止。

醫藥組合物/調配物及投與途徑

在一些實施例中，將本文所述化合物調配成醫藥組合物。以習用方式使用一或多種有利於將活性化合物加工成可在醫藥上使用之製劑的醫藥上可接受之非活性成份調配醫藥組合物。適宜調配物視所選投與途徑而定。本文所述醫藥組合物之概述參見(例如)Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing公司，1995)；Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司，Easton, Pennsylvania 1975；Lieberman, H.A.及Lachman, L.編輯之Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第17版(Lippincott Williams & Wilkins1999)，該揭示內容以引用方式併入本文中。

本文所用醫藥組合物係指式(I)化合物與其他化學組份(即，醫藥上可接受之非活性成份)之組合物，該等化學組份例如載劑、賦形劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、矯味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、表面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、濕潤劑、增塑劑、穩定劑、滲透增強劑、潤濕劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑、或其一或多者之組合。醫藥組合物有利於將化合物投與生物體。

本文所述醫藥調配物可以各種方式藉由多個投與途徑(包括但不限於，經口、非經腸(例如，靜脈內、皮下、肌

內、髓內注射、鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內、鼻內注射)、鼻內、口腔、局部或經皮投與途徑)投與個體。本文所述醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、半乳化和分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體劑型、粉劑、立即釋放調配物、受控釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延遲釋放調配物、延長釋放調配物、脈衝式釋放調配物、多微粒調配物、及混合立即釋放與受控釋放調配物。

在一些實施例中，經口投與式(I)化合物。

在一些實施例中，局部投與式(I)化合物。在該等實施例中，將式(I)化合物調配成各種可局部投與之組合物，例如，溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、洗髮劑、擦洗劑、摩擦劑、塗片、藥用棒、藥用繃帶、香油、乳霜或軟膏。在一個態樣中，將式(I)化合物局部投與至皮膚。

在另一態樣中，藉由吸入投與式(I)化合物。

在另一態樣中，調配式(I)化合物用以鼻內投與。該等調配物包括鼻噴霧劑、鼻噴劑及諸如此類。

在另一態樣中，將式(I)化合物調配為滴眼劑。

在任一上述態樣中係以下其他實施例，其中將有效量的式(I)化合物：(a)經全身投與哺乳動物；及/或(b)經口投與哺乳動物；及/或(c)經靜脈內投與哺乳動物；及/或(d)藉由吸入投與哺乳動物；及/或(e)藉由經鼻投與來投與哺乳動物；或及/或(f)藉由注射投與哺乳動物；及/或(g)經局部投與哺乳動物；及/或(h)藉由經眼部投與來投與；及/或(i)經

直腸投與哺乳動物；及/或(j)非全身或局部投與哺乳動物。

在任一上述態樣中係包含有效量化合物之單一投與的其他實施例，包括其他實施例，其中(i)將化合物投與一次；(ii)在一日內向哺乳動物投與化合物多次；(iii)不間斷投與；或(iv)連續投與。

在任一上述態樣中係包含多次投與有效量的化合物的其他實施例，包括其他實施例，其中：(i)連續或間歇地投與化合物；以單一劑量形式；(ii)多次投與之間之時間係每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每24小時向哺乳動物投與化合物。在其他或替代實施例中，該方法包含休藥期，其中暫時中斷投與化合物或暫時降低所投與化合物之劑量；在休藥期結束時重新開始投用化合物。在一個實施例中，休藥期之長度自2天至1年不等。

在某些實施例中，以局部而非全身方式投與本文所述化合物。

在一些實施例中，局部投與本文所述化合物。在一些實施例中，全身投與本文所述化合物。

在一些實施例中，醫藥調配物係呈錠劑形式。在其他實施例中，式(I)化合物之醫藥調配物係呈膠囊形式。

在一個態樣中，經口投與之液體調配物劑型係呈選自以下之群之水性懸浮液或溶液形式：其包括(但不限於)水性口服分散液、乳液、溶液、酏劑、凝膠及糖漿。

對於藉由吸入之投與而言，將式(I)化合物調配為氣溶膠、薄霧或粉劑形式以使用。

對於經口腔或舌下投與而言，組合物可採取以習用方式調配之錠劑、口含錠劑、或凝膠形式。

在一些實施例中，將式(I)化合物製備為經皮劑型。

在一個態樣中，將式(I)化合物調配成適於肌內、皮下或靜脈內注射之醫藥組合物。

在一些實施例中，本文所述化合物可局部投與且可調配成各種可局部投與之組合物，例如，溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥用棒、香油、乳霜或軟膏。

在一些實施例中，將式(I)化合物調配於直腸組合物(例如，灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、凍膠栓劑或保留灌腸劑)中。

給藥方法及治療方案

在一個實施例中，式(I)化合物用於製備供治療LPA依賴性或LPA介導之疾病或病況用的藥劑。另外，用於治療需要此治療之個體的本文所述疾病或病況中任一者之方法包括向該個體投與治療有效量的醫藥組合物，其包括至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、活性代謝產物、前藥或溶劑合物。

在某些實施例中，投與含有本文所述化合物之組合物以供預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，以足以治癒或至少部分阻止疾病或病況之至少一種症狀之量向已患有該疾病或病況之患者投與該等組合物。對於該用途

有效之量可端視疾病或病況之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之反應、及治療醫師之判斷而定。視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗在內之方法測定治療有效量。

在預防性應用中，將含有本文所述化合物之組合物投與易感染特定疾病、病症或病況或具有特定疾病、病症或病況風險的患者。

在某些實施例中，可將所投與藥物之劑量暫時降低或暫時暫停特定時間長度(即，「休藥期」)。

成年人類治療所用劑量通常在0.01 mg-5000 mg/天範圍內或約1 mg至約1000 mg/天。在一個實施例中，以單一劑量或分開劑量方便地提供期望劑量。

患者選擇

在涉及預防或治療LPA介導之疾病或病況的任一上述態樣中係包含藉由篩選LPA受體基因SNP確認患者的其他實施例。可基於目標組織中LPA受體表現增加進一步選擇患者。藉由包括(但不限於)北方印跡(northern blotting)、西方印跡(western blotting)、定量PCR (qPCR)、流式細胞術、放射自顯影術(使用小分子放射性配體或PET配體)在內之方法測定LPA受體表現。在一些實施例中，基於藉由質譜量測之血清或組織LPA濃度選擇患者。在一些實施例中，基於以上標記之組合(增加之LPA濃度及增加之LPA受體表現)選擇患者。

組合治療

在某些情形中，適宜地，可組合另一治療劑投與至少一種式(I)化合物。

在一個具體實施例中，共投與式(I)化合物與第二治療劑，其中式(I)化合物及第二治療劑調節所治療疾病、病症或病況之不同方面，藉此比單獨投與治療劑提供更大之全面益處。

對於本文所述組合療法而言，共投與化合物之劑量端視所用共藥物之類型、所用具體藥物、所治療疾病或病況等而有所變化。在額外實施例中，當與一或多種其他治療劑共投與時，將本文提供之化合物與一或多種其他治療劑同時或依序投與。

若同時投與，則以(僅舉例而言)單一、統一形式、或多種形式提供多種治療劑。

在本文所述另一實施例中，治療包括癌症在內之增殖性病況的方法包含投與哺乳動物式(I)化合物與一或多種抗癌劑及/或輻射療法之組合。

在一個態樣中，式(I)化合物欲治療或減輕哺乳動物之纖維化。在一個態樣中，將式(I)化合物與一或多種免疫抑制劑組合投與。在一些實施例中，投與式(I)化合物與皮質類固醇。

在本文所述之又一實施例中，治療LPA依賴性或LPA介導之病況或疾病的方法(例如，呼吸病症(例如，肺纖維化、哮喘、COPD、鼻炎)之療法)包含投與患者本文所述化合物、醫藥組合物或藥劑與至少一種用於治療呼吸病況

之藥劑的組合。

在一些實施例中，向患者投與式(I)化合物與消炎藥之組合。

在一個實施例中，向患者投與式(I)化合物與吸入皮質類固醇之組合。

實例

僅出於闡釋目的提供此等實例且不限制本文所提供申請專利範圍之範疇。

化合物之合成

(R)-2'-氯- α -甲基苄醇

使用 Meier 等人之程序 (Tetrahedron, 1996, 52, 589; 方法 3) 還原 2'-氯苯乙酮 (Aldrich)，得到 (R)-2'-氯- α -甲基苄醇。(使用 Chiralcel OD 利用 99:1 己烷：乙醇洗脫藉由乙酸酯衍生物(藉由使苄醇與乙醯氯及三乙胺在二氯甲烷中反應製得)之 HPLC 分析來測定 % e.e.。R 異構體滯留時間為 4.3 分鐘)。

(S)-2'-氯- α -甲基苄醇

使用 Meier 等人之程序 (Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3) 還原 2'-氯苯乙酮 (Aldrich)，得到 (S)-2'-氯- α -甲基苄醇。(使用 Chiralcel OD 利用 99:1 己烷：乙醇洗脫藉由乙酸酯衍生物(藉由使苄醇與乙醯氯及三乙胺在二氯甲烷中反應製得)之 HPLC 分析來測定 % e.e.。S 異構體滯留時間為 5.3 分鐘)。

(R)-2'-氯- α -甲基苄醇

使用 Meier 等人之程序 (Tetrahedron, 1996, 52, 589 ; 方法 3) 還原 2'-氟苯乙酮 (Aldrich) , 得到 (R)-2'-氟- α -甲基苄醇。(使用 Chiralcel OD 利用 99.8:0.2 己烷 : 乙醇洗脫藉由乙酸酯衍生物 (藉由使苄醇與乙醯氯及三乙胺在二氯甲烷中反應製得) 之 HPLC 分析來測定 % e.e.。R 異構體滯留時間為 5.9 分鐘)。

(S)-2'-氟- α -甲基苄醇

使用 Meier 等人之程序 (Tetrahedron, 1996, 52, 589 ; 方法 3) 還原 2'-氟苯乙酮 (Aldrich) , 得到 (S)-2'-氟- α -甲基苄醇。(使用 Chiralcel OD 利用 99.8:0.2 己烷 : 乙醇洗脫藉由乙酸酯衍生物 (藉由使苄醇與乙醯氯及三乙胺在二氯甲烷中反應製得) 之 HPLC 分析來測定 % e.e.。S 異構體滯留時間為 6.7 分鐘)。

實例 1 : 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸 (化合物 1) 之合成

步驟 1 : 3-甲基胺基-丁-2-烯酸甲基酯 : 在室溫下向乙醯乙酸甲基酯 (29.4 g , 253 mmol) 於 MeOH (30 mL) 中之溶液中逐滴添加甲基胺 (33 重量% , 存於 EtOH 中 ; 48 mL , 385 mmol) 。將反應攪拌 1 小時 , 且然後濃縮並乾燥 , 得到呈白色結晶固體形式之標題化合物。

步驟 2 : 2-(4-溴-苯甲醯基)-3-側氧基-丁酸甲基酯 : 向存於 THF (70 mL) 中之 3-甲基胺基-丁-2-烯酸甲基酯 (5.0 g , 39.1 mmol) 中添吡啶 (3.7 mL) 。將混合物冷卻至 0°C , 並經 2 分鐘逐滴添加存於 THF (30 mL) 中之 4-溴苯甲醯氯 (8.55

g, 39.1 mmol)。經1小時將反應加熱至室溫且然後在室溫下攪拌過夜。實施水性處理，得到標題化合物。

步驟3：5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸甲基酯：使2-(4-溴-苯甲酰基)-3-側氧基-丁酸甲基酯(11 g, 39 mmol)與羥基胺鹽酸鹽(2.66 g, 39 mmol)在乙酸(50 mL)中化合，並將反應在115°C下攪拌1小時。冷卻後，實施水性處理，得到標題化合物。

步驟4：5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸：將氫氧化鋰(2 g, 47.7 mmol)添加至5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸甲基酯(7 g, 23.6 mmol)於MeOH (50 mL)及H₂O (10 mL)中之溶液中，並將反應在60°C下攪拌1小時。實施酸性處理，得到標題化合物。

步驟5：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯：將5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸(2.0 g, 7.09 mmol)及三乙胺(0.99 mL, 7.09 mmol)溶於甲苯(50 mL)中。添加疊氮化磷酸二苯酯(1.5 mL, 7.09 mmol)，隨後添加(R)-(+)-1-苯基乙醇(0.865 g, 7.09 mmol)，並將反應在80°C下攪拌4小時。濃縮混合物，並藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

步驟6：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：使[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(0.248 g, 0.62 mmol)、4-(1'-羧基-環丙基)苯基硼酸(0.160 g, 0.62 mmol)及碳酸鈉(0.155 g, 1.85 mmol)在2:1 DME:H₂O

中化合。將溶液用 N_2 吹掃 10 分鐘，且然後添加雙(三苯基膦)二氯化鈮(II)(0.047 g, 0.06 mmol)。將反應用 N_2 吹掃額外 10 分鐘，且然後在密封管中在 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物分配於 EtOAc 與 H_2O 之間，並用 EtOAc 萃取水層。將合併的有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮，並藉由矽膠層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例 2：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-鄰-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物 3)之合成

步驟 1：1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲腈：將氫氧化鉀(14.3 g, 255 mmol)溶於 H_2O (5 mL) 及甲苯(40 mL) 中。添加 4-溴苯基乙腈(5.0 g, 25.5 mmol) 及四丁基溴化銨(0.41 g, 1.3 mmol)，隨後經 10 分鐘逐滴添加 1,2-二溴乙烷(3.25 mL, 38 mmol)。將反應在室溫下攪拌 2 小時且然後實施處理，得到標題化合物。

步驟 2：1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲酸：使 1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲腈(5 g, 22.5 mmol) 及氫氧化鉀(5 g, 89.3 mmol) 在乙二醇(70 mL) 中化合，並將反應在 180°C 下攪拌 4 小時。將混合物倒入 H_2O 中，酸化並過濾，得到標題化合物。

步驟 3：1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲酸乙基酯：將存於 EtOH (50 mL) 中之 1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲酸(5 g, 20.7 mmol) 用硫酸(2 mL) 處理，並將反應在 75°C 下攪拌 1 小時。對混合物實施處理，得到標題化合物。

步驟 4：1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯：使 1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲酸乙基

酯 (3.6 g, 13.4 mmol)、雙(戊鹽)二硼(3.37 g, 16.1 mmol)及乙酸鉀(2.8 g, 29 mmol)在1,4-二噁烷(30 mL)中化合。用N₂吹掃溶液10分鐘，且然後添加(1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵)-二氯鈣(II)(0.50 g, 0.65 mmol)並將反應加熱至80°C，持續達2小時。實施水性處理，隨後實施矽膠層析(存於己烷中之0-30% EtOAc)，得到標題化合物。

步驟5：(R)-1-鄰-甲苯基-乙醇：將(S)-(-)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(3.72 g, 13.4 mmol)溶於THF (60 mL)中。添加硼烷甲基硫醚錯合物(2M，存於THF中；36.6 mL, 73.3 mmol)，並將混合物冷卻至0°C。經1小時添加存於THF (30 mL)中之2'-甲基苯乙酮(15 g, 111 mmol)，且然後對混合物實施處理，得到具有白色沉澱之液體。添加己烷，並過濾懸浮液以去除沉澱，並濃縮所得濾液，得到93% e.e的標題化合物。

步驟6：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-鄰-甲苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-鄰-甲苯基-乙醇進行製備。

步驟7：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-鄰-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-鄰-甲苯基-乙基酯、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯及四(三苯基膦)鈣(0)進行製備。

步驟8：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-鄰-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：向存於2:1 MeOH:H₂O中之1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-鄰-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯(0.36 mmol)中添加氫氧化鋰(1.1 mmol)，並將反應在室溫下攪拌直至藉由分析型LCMS觀察到無起始材料。將混合物用1N HCl水溶液酸化並用EtOAc萃取。將合併的有機層乾燥、過濾並濃縮，得到標題化合物。

實例3a：(R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物6)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-環丙基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 α -甲基環丙烷甲醇進行製備。

步驟2：1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-環丙基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備；然後使用Chiracel OD管柱(97:3己烷：EtOH)藉由製備型HPLC來純化所分離出的物質，提供對映異構體A及對映異構體B。對映異構體A滯留時間為27分鐘，對映異構體B滯留時間為33分鐘。

步驟3：(R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲

基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用來自實例3a步驟2(1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯)之對映異構體B進行製備。

實例3b：(R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物6)之替代合成

步驟1：(R)- α -甲基環丙烷甲醇：使用類似Meier等人之程序(Tetrahedron, 1996, 52, 589; Method 3)還原環丙基甲基酮(Aldrich)，得到(R)- α -甲基環丙烷甲醇。

步驟2：1-(R)-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-環丙基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)- α -甲基環丙烷甲醇進行製備。

步驟3：(R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用1-(R)-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-環丙基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備；藉由對掌性HPLC測得所分離出物質的對映異構過量為92%(Chiracel OD管柱(97:3己烷：EtOH，1 ml/min，次要異構體滯留時間為27 min，主要異構體滯留時間為32分鐘)。

步驟4：(R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例2步驟

8中所述之程序使用(R)-(1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯)進行製備。

實例4：1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物8)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(2-氯-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-(2-氯-苯基)-乙醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(2-氯-苯基)-乙基酯及4-(1'-羧基-環丙基)苯基硼酸進行製備。

實例5：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物9)之合成

步驟1：(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙醇：根據實例2步驟5中所述之程序使用2'-(三氟甲基)苯乙酮進行製備。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙醇及5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸進行製備；使用Chiracel OD管柱(98.6:1.4己烷：EtOH)藉由製備型HPLC來純化所分離出的

物質，得到標題化合物。

步驟3：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例6：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環戊烷甲酸(化合物11)之合成

步驟1：1-(4-溴-苯基)-環戊烷甲酸乙基酯：在0°C下向4-溴苯基乙酸乙基酯(2 g, 8.2 mmol)於DMF (20 mL)中之溶液中添加氫化鈉(60%，存於礦物油中；0.72 g, 18.1 mmol)，並將混合物攪拌10分鐘。添加1,4-二溴丁烷(1.07 mL, 9.0 mmol)，並將反應在室溫下攪拌30分鐘。藉由分析型tlc觀察到無起始材料後，用EtOAc及10% HCl水溶液處理混合物，並藉由矽膠層析來純化粗製物質，得到標題化合物。

步驟2：1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環戊烷甲酸乙基酯：根據實例2步驟4中所述之程序使

用 1-(4-溴-苯基)-環戊烷甲酸乙基酯及雙(戊醯)二硼進行製備。

步驟 3：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環戊烷甲酸乙基酯：使 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯 (0.077 g, 0.19 mmol)、1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環戊烷甲酸乙基酯 (0.079 g, 0.23 mmol) 及碳酸鉀 (0.066 g, 0.48 mmol) 在 2:1 DME:H₂O (3 mL) 中化合。將溶液用 N₂ 吹掃 5 分鐘，且然後添加四(三苯基磷)鈹 (0)(0.022 g, 0.02 mmol)。將混合物用 N₂ 吹掃額外 5 分鐘，且然後在 90°C 下在密封管中將反應攪拌 1.5 小時。實施水性處理，隨後實施矽膠層析，提供標題化合物。

步驟 4：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環戊烷甲酸：將存於 1,4-二噁烷 (2 mL) 中之 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環戊烷甲酸乙基酯 (0.060 g, 0.11 mmol) 用 1N LiOH 水溶液 (1 mL) 處理，並將反應在 60°C 下攪拌過夜。實施酸性處理，隨後實施矽膠層析 (存於己烷中之 0-50% EtOAc)，得到標題化合物。

實例 7：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丁烷甲酸(化合物 10)之合成

步驟 1：1-(4-溴-苯基)-環丁烷甲酸乙基酯：根據實例 6 步驟 1 中所述之程序使用 4-溴苯基乙酸乙基酯及 1,3-二溴丙烷進行製備。

步驟 2：1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丁烷甲酸乙基酯：根據實例 2 步驟 4 中所述之程序使用 1-(4-溴-苯基)-環丁烷甲酸乙基酯及雙(戊醯)二硼進行製備。

步驟 3：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丁烷甲酸乙基酯：根據實例 6 步驟 3 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-苯基-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丁烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 4：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丁烷甲酸：根據實例 6 步驟 4 中所述之程序使用 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丁烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 8：1-{4'-[4-(1-環己基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物 2)之合成

步驟 1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 1-環己基-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 1-環己基乙醇進行製備。

步驟 2：1-{4'-[4-(1-環己基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 1 步驟 6 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-

基]-胺基甲酸 1-環己基-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 3：1-{4'-[4-(1-環己基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例 2 步驟 8 中所述之程序使用 1-{4'-[4-(1-環己基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 9：1-[4'-(4-苄氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸(化合物 4)之合成

步驟 1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸苄基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及苄醇進行製備。

步驟 2：1-[4'-(4-苄氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 1 步驟 6 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸苄基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 3：1-[4'-(4-苄氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸：根據實例 2 步驟 8 中所述之程序使用 1-[4'-(4-苄氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 10：(S)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物 5)之合成

根據實例2步驟8中所述之程序使用來自實例3a步驟2(1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯)之對映異構體A進行製備。

實例11：1-[4'-(4-環丙基甲氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸(化合物7)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸環丙基甲基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及環丙基甲醇進行製備。

步驟2：1-[4'-(4-環丙基甲氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸環丙基甲基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟3：1-[4'-(4-環丙基甲氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-[4'-(4-環丙基甲氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例12：1-(4'-{4-[1-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物12)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(2-甲氧基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-(2-甲氧基苯基)乙醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{4-[1-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(2-甲氧基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟3：1-(4'-{4-[1-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸之合成：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-(4'-{4-[1-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例13：1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物13)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-[4-(三氟甲基)苯基]乙醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備；然後使用對掌性管柱(95:5己烷：

EtOAc)藉由製備型HPLC來純化所分離出的物質，提供對映異構體A及對映異構體B。對映異構體A滯留時間為30分鐘，對映異構體B滯留時間為50分鐘。

步驟3：1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用來自實例13步驟2(1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯)之對映異構體A進行製備。

實例14：1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物14)之合成

根據實例6步驟4中所述之程序使用來自實例13步驟2(1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯)之對映異構體B進行製備。

實例15：1-(4'-{4-[1-(3-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物15)之合成

步驟1：3-(1-羥基-乙基)-苄腈：在室溫下向3-乙醯基苄腈(1當量)於甲醇中之溶液中添加硼氫化鈉(約1.67當量)，並將反應攪拌約20分鐘。實施水性處理，提供標題化合物。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(3-氟基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及3-(1-羥基-乙基)-

苜腈進行製備。

步驟3：1-(4'-{4-[1-(3-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-(3-氟基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-(4'-{4-[1-(3-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-(4'-{4-[1-(3-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例16：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-對-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物16)之合成

步驟1：(R)-1-對-甲苯基-乙醇：根據實例2步驟5中所述之程序使用4'-甲基苯乙酮進行製備。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-對-甲苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-對-甲苯基-乙醇進行製備。

步驟3：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-對-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-對-甲苯基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四

甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-對-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-對-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例17：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-間-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物17)之合成

步驟1：(R)-1-間-甲苯基-乙醇：根據實例2步驟5中所述之程序使用3'-甲基苯乙酮進行製備。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-間-甲苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-間-甲苯基-乙醇進行製備。

步驟3：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-間-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-間-甲苯基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-間-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-間-甲苯基-乙氧

基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 18：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物 18)之合成

步驟 1：4-((R)-1-羥基-乙基)-苄腈：根據實例 2 步驟 5 中所述之程序使用 4-乙醯基苄腈進行製備。

步驟 2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 4-((R)-1-羥基-乙基)-苄腈進行製備。

步驟 3：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 6 步驟 3 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 4：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例 6 步驟 4 中所述之程序使用 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 19：1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物 19)之

合成

步驟 1：2-((R)-1-羥基-乙基)-苄腈：根據實例 2 步驟 5 中所述之程序使用 2-乙醯基苄甲腈進行製備。

步驟 2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-(2-氟基-苯基)-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 2-((R)-1-羥基-乙基)-苄腈進行製備。

步驟 3：1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 6 步驟 3 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-(2-氟基-苯基)-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 4：1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例 6 步驟 4 中所述之程序使用 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 20：1-{4'-[4-((R)-1-環丁基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物 20)之合成

步驟 1：(R)-1-環丁基-乙醇：根據實例 2 步驟 5 中所述之程序使用環丁基甲基酮進行製備。

步驟 2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-環丁基-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用

5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-環丁基-乙醇進行製備。

步驟3：1-{4'-[4-((R)-1-環丁基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-環丁基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-{4'-[4-((R)-1-環丁基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-{4'-[4-((R)-1-環丁基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例21：1-(4'-{4-[1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物21)之合成

步驟1：2-氯-環己-1-烯甲醛：在室溫下向環己酮(1.34 g, 13.6 mmol)於甲苯中之溶液中添加DMF (1.58 mL, 20.5 mmol)及磷醯氯(1.88 mL, 20.5 mmol)。將反應在室溫下攪拌過夜，且然後用H₂O稀釋並攪拌30分鐘。添加4N NaOH溶液(10 mL)，並用EtOAc萃取混合物。將合併的有機層用飽和NH₄Cl水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物。

步驟2：1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙醇：在0°C下向2-氯-環

己-1-烯甲醛(13.6 mmol)於THF中之溶液中添加甲基溴化鎂(3M存於THF中；5.4 mL, 16.32 mmol)。在N₂下將反應攪拌1小時，且然後添加*i*PrOH(2 mL)。濃縮混合物並將殘餘物用1N HCl水溶液稀釋並用EtOAc萃取。將合併的有機層用飽和NH₄Cl水溶液洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，並藉由矽膠層析來純化粗製物質，得到標題化合物。

步驟3：5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸：根據實例1步驟6中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-(4'-{4-[1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙醇進行製備。

步驟5：1-(4'-{4-[1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-(4'-{4-[1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例22：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物22)之合成

步驟1：(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇：根據實例2步驟5中所述之程序使用3'-(三氟甲基)苯乙酮進行製備。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟3：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例23：1-(4'-{4-[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物23)之合成

步驟1：(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇：根據實例2步驟5中所述之程序使用3'-甲氧基苯乙酮進行製備。

步驟2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之

程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 (R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟 3：1-(4'-{4-[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 6 步驟 3 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 4：1-(4'-{4-[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例 6 步驟 4 中所述之程序使用 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 24：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物 24)之合成

步驟 1：(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇：根據實例 2 步驟 5 中所述之程序使用 4'-甲氧基苯乙酮進行製備。

步驟 2：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 (R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 (R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟 3：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：

根據實例6步驟3中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟4：1-(4'-{4-[(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例6步驟4中所述之程序使用1-(4'-{4-[(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例25：1-(4'-{4-[1-(3-溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物25)之合成

步驟1：1-(4'-{4-[1-(3-溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及3-溴- α -甲基苄醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{4-[1-(3-溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-(4'-{4-[1-(3-溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例26：1-(4'-{4-[1-(3-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物26)之合成

步驟1：1-(4'-{4-[1-(3-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲

基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-(3-氯苯基)乙醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{4-[1-(3-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-(4'-{4-[1-(3-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例27：1-{4'-[3-甲基-4-((S)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物27)之合成

步驟1：(S)-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(S)-1-苯基乙醇進行製備。

步驟2：1-{4'-[3-甲基-4-((S)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用(S)-[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸1-苯基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟3：1-{4'-[3-甲基-4-((S)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-{4'-[3-甲基-4-((S)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製

備。

實例 28：1-(4'-{4-[1-(3-羥基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物 28)之合成

步驟 1：1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙酮：向 3'-羥基苯乙酮(0.500 g, 3.67 mmol)及咪唑(0.500 g, 7.34 mmol)於 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中添加第三丁基二甲基甲矽烷基氯(0.609 g, 4.04 mmol)，並將反應在室溫下攪拌 1 小時。將混合物分配於 CH_2Cl_2 與 H_2O 之間，並分離出水層並用 CH_2Cl_2 萃取。將合併的有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物。

步驟 2：1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙醇：將存於 MeOH (5 mL) 中之 1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙酮(3.67 mmol)用硼氫化鈉(0.139 g, 3.67 mmol)處理。將反應攪拌 20 分鐘，且然後實施標準處理，提供標題化合物。

步驟 3：[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙醇進行製備。

步驟 4：1-[4'-(4-{1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙氧基羰基胺基}-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 1 步驟 6 中所述之程序使用 [5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸 1-[3-(第三丁

基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟5：1-(4'-{4-[1-(3-羥基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：將存於3:1 MeOH:H₂O (10 mL)中之1-[4'-(4-{1-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-乙氧基羰基胺基}-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸乙基酯(0.400 g, 0.63 mmol)用過量的氫氧化鋰處理。將反應在60°C下攪拌過夜，且然後酸化並用EtOAc萃取。將合併的有機層經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，並藉由製備型HPLC來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例29：1-{4'-[3-乙基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物29)之合成

步驟1：2-(4-溴-苯甲醯基)-3-側氧基-戊酸甲基酯：根據實例1步驟2中所述之程序使用4-溴苯甲醯氯及3-側氧基戊酸甲基酯進行製備；使用第三丁醇鈉代替吡啶。

步驟2：5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-甲酸甲基酯：根據實例1步驟3中所述之程序使用2-(4-溴-苯甲醯基)-3-側氧基-戊酸甲基酯及羥基胺鹽酸鹽進行製備。

步驟3：5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-甲酸：根據實例1步驟4中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-甲酸甲基酯進行製備。

步驟4：[5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸

(R)-1-苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用以下起始材料進行製備：5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-苯基-乙醇。

步驟5：1-{4'-[3-乙基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟6：1-{4'-[3-乙基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-{4'-[3-乙基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例30：1-(4'-{3-乙基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物30)之合成

步驟1：[5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-3-乙基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟2：1-(4'-{3-乙基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-

乙基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟3：1-(4'-{3-乙基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-(4'-{3-乙基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例31：1-{4'-[3-甲基-4-((1-苯基-乙氧基-d9)-羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸之合成

步驟1：1-{4'-[3-甲基-4-((1-苯基-乙氧基-d9)-羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及1-苯基乙醇-d9（自Carbocore獲得之氘代1-苯基乙醇）進行製備。

步驟2：根據實例2步驟8中所述之程序使用1-{4'-[3-甲基-4-((1-苯基-乙氧基-d9)-羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例32：1-(3'-甲氧基-4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物31)之合成

步驟1：4-溴-2-甲氧基-苯甲醯氯：向4-溴-2-甲氧基苯甲酸(2.5 g, 11.04 mmol)於CHCl₃ (20 mL)中之懸浮液中添加DMF(催化)及亞硫醯氯(1.6 mL, 22.08 mmol)。將反應在

55°C 下攪拌 1 小時且然後濃縮至乾燥，得到標題化合物。

步驟 2：2-(4-溴-2-甲氧基-苯甲醯基)-3-側氧基-丁酸甲基酯：根據實例 1 步驟 2 中所述之程序使用 4-溴-2-甲氧基-苯甲醯氯及 3-甲基胺基-丁-2-烯酸甲基酯進行製備。

步驟 3：5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸甲基酯：根據實例 1 步驟 3 中所述之程序使用 2-(4-溴-2-甲氧基-苯甲醯基)-3-側氧基-丁酸甲基酯及羥基胺鹽酸鹽進行製備。

步驟 4：5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸：根據實例 1 步驟 4 中所述之程序使用 5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸甲基酯進行製備。

步驟 5：[5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟 6：1-(3'-甲氧基-4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]}-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 1 步驟 6 中所述之程序使用 [5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯及 1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

步驟 7：1-(3'-甲氧基-4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]}-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例 2 步驟 8 中所述之程序使用 1-(3'-甲氧基-4'-

{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 33： 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物 32)之合成

步驟 1： 1-(3,5-二溴-苯基)-乙酮：在 0°C 下向 3,5-二溴苯甲酸 (2.5 g, 8.9 mmol) 於 Et₂O (30 mL) 中之溶液中逐滴添加甲基鋰 (1.6M, 存於 Et₂O 中；12.3 mL, 19.6 mmol)。將反應在 0°C 下攪拌 2 小時，且然後用 EtOAc 及 10% HCl 水溶液處理。藉由矽膠層析來純化粗製物質，得到標題化合物。

步驟 2： (R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙醇：根據實例 2 步驟 5 中所述之程序使用 1-(3,5-二溴-苯基)-乙酮進行製備。

步驟 3： 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯：根據實例 1 步驟 5 中所述之程序使用 5-[4'-(1-乙氧基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及 (R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙醇進行製備。

步驟 4： 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸：根據實例 2 步驟 8 中所述之程序使用 1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸乙基酯進行製備。

實例 34： {5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-

基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物34)之合成

使1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(0.1 g, 0.2 mmol)、甲烷磺醯胺(0.08 g, 0.8 mmol)及N,N'-羰基二咪唑(0.15 g, 0.6 mmol)在THF (4 mL)中化合。添加二異丙基乙基胺(0.5 mL)，並將反應在65°C下攪拌過夜。將混合物酸化並用CH₂Cl₂萃取。藉由矽膠層析(存於己烷中之0-50% EtOAc)來純化粗製物質，得到標題化合物。

實例35：{5-[4'-(1-苯磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物35)之合成

按照實例34步驟1中所述之程序使用1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸及苯磺醯胺進行製備。

實例36：{5-[4'-(1-氟基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物36)之合成

步驟1：1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷甲腈：根據實例2步驟4中所述之程序使用1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲腈及雙(戊醯)二硼進行製備。

步驟2：{5-[4'-(1-氟基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯及1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧

硼啶-2-基)-苯基]-環丙烷甲脞進行製備。

實例 37：(3-甲基-5-{4'-[1-(5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環丙基]-聯苯-4-基}-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物 37)之合成

步驟 1：(5-{4'-[1-(*N*-羥基甲脞基)-環丙基]-聯苯-4-基}-3-甲基-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯：使{5-[4'-(1-氰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(0.307 g, 0.66 mmol)、羥基胺鹽酸鹽(0.046 g, 0.67 mmol)及三乙胺(0.097 mL, 0.67 mmol)在 EtOH 中化合(7 mL)，並將反應在 50°C 下攪拌過夜。添加額外的羥基胺鹽酸鹽(0.100 g, 1.45 mmol)及三乙胺(0.30 mL, 2.15 mmol)，並將反應攪拌過夜。然後濃縮混合物，提供標題化合物。

步驟 2：(3-甲基-5-{4'-[1-(5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環丙基]-聯苯-4-基}-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯：向存於 CH₂Cl₂ (5 mL) 中之(5-{4'-[1-(*N*-羥基甲脞基)-環丙基]-聯苯-4-基}-3-甲基-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(0.66 mmol)中添加三乙胺(0.19 mL, 1.32 mmol)及氯甲酸乙基酯(0.127 mL, 1.32 mmol)，並將反應在室溫下攪拌過夜。添加額外的三乙胺(0.19 mL, 1.32 mmol)，並將反應攪拌 6 小時。添加額外的三乙胺(0.19 mL, 1.32 mmol)，並攪拌直至反應完成。將混合物用 CH₂Cl₂ (20 mL) 稀釋並用 10% 檸檬酸水溶液洗滌，且然後經 MgSO₄ 乾燥、過濾並濃縮。將殘餘物溶於甲苯(10

mL)中，並將溶液回流3天。濃縮後，藉由矽膠層析(存於己烷中之0-100% EtOAc)來純化粗製物質，得到標題化合物。

實例 38： (3-甲基-5-{4'-[1-(1*H*-四唑-5-基)-環丙基]-聯苯-4-基}-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物38)之合成

使{5-[4'-(1-氰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(0.385 g, 0.83 mmol)及N,N-二甲基乙醇胺(0.101 mL, 1.0 mmol)在二乙二醇二甲基醚(diglyme)(2 mL)中化合。添加鹽酸(4 M, 存於1,4-二噁烷中; 4.2 mL), 並將反應攪拌15分鐘。添加額外的N,N-二甲基乙醇胺(0.221 mL, 2.2 mmol), 隨後添加疊氮化鈉(0.098 g, 1.5 mmol), 並將反應在120°C下攪拌24小時。在冷卻至室溫後, 用CH₂Cl₂ (20 mL)及H₂O (10 mL)稀釋混合物。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮, 並藉由矽膠層析來純化殘餘物, 得到標題化合物。

實例 39： {5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯(化合物39)之合成

步驟 1： *N*-[1-(4-溴-苯基)-環丙烷羰基]-甲烷磺醯胺：向1-(4-溴-苯基)-環丙烷甲酸(5.0 g, 20.7 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中緩慢添加亞硫酸氯(17.7 mL, 243 mmol), 並將反應回流4小時。濃縮混合物, 並將粗製物質溶於甲苯(50 mL)中。添加甲烷磺醯胺(11.41 g, 120 mmol), 隨後

添加三乙胺(15 mL)，並將反應回流3小時。在冷卻至室溫後，將混合物倒入CH₂Cl₂ (200 mL)中並用H₂O (150 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥、過濾並濃縮，並藉由矽膠層析來純化粗製物質，得到標題化合物。

步驟2：*N*-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷羰基}-甲烷磺醯胺：根據實例2步驟4中所述之程序使用*N*-[1-(4-溴-苯基)-環丙烷羰基]-甲烷磺醯胺及雙(戊醯)二硼進行製備。

步驟3：{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用[5-(4-溴-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯及*N*-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷羰基}-甲烷磺醯胺進行製備。

實例40：{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-3-甲氧基-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯(化合物40)之合成

步驟1：[5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙醇進行製備。

步驟2：{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-3-甲氧基-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯：根據實例1步驟6中所述之程序使用

[5-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-3-甲基-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯及*N*-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉-2-基)-苯基]-環丙烷羰基}-甲烷磺醯胺進行製備。

實例 41：1-{4'-[4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物 33)之合成

步驟 1：5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-甲酸乙基酯：將(4-溴苯甲醯基)乙酸乙酯(1.19 g, 4.39 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(10 mL)中之溶液在100°C下攪拌1小時。濃縮混合物，並將殘餘物溶於EtOAc (10 mL)中。添加羥基胺鹽酸鹽(0.454 g, 6.57 mmol)，並將反應在100°C下攪拌1小時。在冷卻至室溫後，將混合物分配於EtOAc與H₂O之間，並分離出有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由矽膠層析來純化粗製物質，得到標題化合物。

步驟 2：5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-甲酸：將5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-甲酸乙基酯(0.500 g, 1.69 mmol)溶於濃鹽酸(2 mL)、乙酸(5 mL)及H₂O (5 mL)中，並將反應在100°C下攪拌過夜。將混合物分配於EtOAc與H₂O之間，並分離出有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，得到標題化合物。

步驟 3：[5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯：根據實例1步驟5中所述之程序使用5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-甲酸及(R)-1-苯基-乙醇進行製備。

步驟 4：1-{4'-[4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸：根據實例1步驟6中所述之

程序使用 [5-(4-溴-苯基)-異噁唑-4-基]-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯及 4-(1-羧基環丙基)苯基硼酸進行製備。

在一些實施例中，藉由 Shimadzu LCMS 2010A 獲得質譜數據 (mass spectrometric data, mass spec. data)。

實例 42：穩定表現人類 LPA₁ 之 CHO 細胞系的建立

自人類肺選殖編碼人類 LPA₁ 受體之 1.1 kb cDNA。使用 RETROscript 套組 (Ambion 公司) 逆轉錄人類肺 RNA (Clontech Laboratories 公司, USA) 並藉由逆轉錄反應之 PCR 獲得人類 LPA₁ 之全長 cDNA。藉由測序來測定選殖人類 LPA₁ 之核苷酸序列且證實與已公開人類 LPA₁ 序列相同 (An 等人, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 231:619 (1997))。將 cDNA 選殖入 pCDNA5/FRT 表現質粒中並使用 lipofectamine 2000 (Invitrogen 公司, USA) 在 CHO 細胞中轉染。使用潮黴素 (hygromycin) 選擇穩定表現人類 LPA₁ 之純系並識別為因應 LPA 顯示 Ca 流入的細胞。

實例 43：瞬時表現人類 LPA₂ 之細胞的產生

自 Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org) 獲得含有人類 LPA₂ 受體 cDNA 之載體。藉由自載體之 PCR 獲得人類 LPA₂ 之全長 cDNA 片段。藉由測序來測定選殖人類 LPA₂ 之核苷酸序列且證實與已公開人類 LPA₂ 序列相同 (NCBI 登錄號 NM_004720)。將 cDNA 選殖入 pCDNA3.1 表現質粒中，並藉由在塗覆有聚-D-離胺酸之 96 孔板中以 30,000-35,000 個細胞/孔接種細胞以及 0.2 μ l lipofectamine 2000 及 0.2 μ g LPA₂ 表現載體來將該質粒轉染至 B103 細胞

(Invitrogen公司，USA)中。在分析LPA誘發之Ca-流入之前，將細胞在完全培養基中培養過夜。

實例44：穩定人類表現LPA₃之CHO細胞系的建立

自 Missouri S&T cDNA Resource Center (www.cdna.org) 獲得含有人類LPA₃受體cDNA之載體。藉由自載體之PCR獲得人類LPA₃之全長cDNA片段。藉由測序來測定選殖人類LPA₃之核苷酸序列且證實與已公開人類LPA₃序列相同(NCBI登錄號NM_012152)。將cDNA選殖入pCDNA5/FRT表現質粒中並使用lipofectamine 2000(Invitrogen公司，USA)在CHO細胞中轉染。使用潮黴素選擇穩定表現人類LPA₃之純系並識別為因應LPA顯示Ca流入的細胞。

實例45：LPA₁及LPA₃鈣流入分析

在分析前一天或兩天將表現CHO細胞之人類LPA₁或LPA₃以20,000-45,000個細胞/孔接種於塗覆有聚-D-離胺酸之96孔板中。在分析之前，將細胞用PBS洗滌一次且然後在無血清培養基中培養過夜。在分析當天，向各孔中添加存於分析緩衝液(具有Ca²⁺及Mg²⁺之HBSS且含有20 mM HEPES及0.3%無脂肪酸之人類血清白蛋白)中之鈣指示劑染料(Calcium 4，Molecular Devices)並於37°C下繼續培育1小時。向各孔中添加10 µl存於2.5% DMSO中之測試化合物並於室溫下繼續培育30分鐘。藉由添加10 nM LPA刺激細胞並使用Flexstation 3(Molecular Devices)量測細胞內Ca²⁺。使用藥物滴定曲線之Graphpad prism分析測定IC₅₀。

實例46：LPA₂鈣流入分析

BT-20人類乳癌細胞以25,000-35,000個細胞/孔在150 μ l完全培養基中接種於塗覆有聚-D-離胺酸之黑壁透明底的板上。在培育過夜之後，將細胞用PBS洗滌一次，然後在分析之前血清饑餓4-6小時。在分析當天，向各孔中添加存於分析緩衝液(具有 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 之HBSS且含有20 mM HEPES及0.3%無脂肪酸之人類血清白蛋白)中之鈣指示劑染料(Calcium 5, Molecular Devices)並於37°C下繼續培育15分鐘。向各孔中添加25 μ l存於2.5% DMSO中之測試化合物並於37°C下繼續培育15分鐘。藉由添加100 nM LPA刺激細胞並使用Flexstation 3(Molecular Devices)量測細胞內 Ca^{2+} 。使用藥物滴定曲線之Symyx Assay Explorer分析測定 IC_{50} 。

實例47：GTP γ S結合分析

經由膜GTP γ S分析評定化合物抑制GTP結合至LPA₁之能力。將穩定表現重組人類LPA₁受體之CHO細胞再懸浮於含有1 mM DTT之10 mM HEPES(pH值為7.4)中，實施裂解並在75,000 \times g下離心以使膜沉澱。將各膜再懸浮於含有1 mM DTT及10%甘油之10 mM HEPES(pH值為7.4)中。在96孔板中之分析緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl_2 、50 μ g/ml皂苷及0.2%無脂肪酸之人類血清白蛋白)中將各膜(約25 μ g/孔)與0.1 nM [³⁵S]-GTP γ S、900 nM LPA、5 μ M GDP及測試化合物於30°C下一起培育30分鐘。藉由通過Whatman GF/B玻璃纖維濾板快速過濾終止反應。將濾板用1 ml冷洗滌緩衝液(50 mM HEPES, 7.5, 100

mM NaCl及10 mM MgCl₂)洗滌3次並乾燥。然後向各板中
 添加閃爍體並在Packard TopCount (Perkin Elmer)上測定各
 濾板上所保留之放射性。將特異性結合確定為在無配體
 (900 nM LPA)情況下總放射性結合減去非特異性結合。使
 用藥物滴定曲線之Graphpad prism分析測定IC₅₀。

下表中給出式(I)之代表性化合物的闡釋性活體外生物數
 據。

| 化合物編號 | HLP A1 Ca流入IC ₅₀ | HLP A3 Ca流入IC ₅₀ |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | A | C |
| 2 | A | C |
| 3 | A | B |
| 4 | A | D |
| 5 | C | ND |
| 6 | A | D |
| 7 | A | D |
| 8 | A | B |
| 9 | A | C |
| 10 | A | C |
| 11 | A | C |
| 12 | A | ND |
| 13 | C | ND |
| 14 | A | C |
| 15 | A | C |
| 16 | A | C |
| 17 | A | B |
| 18 | A | C |
| 19 | A | C |
| 20 | A | C |
| 21 | A | A |
| 22 | A | A |
| 23 | A | C |
| 24 | A | D |

| 化合物編號 | HLP A1 Ca流入IC ₅₀ | HLP A3 Ca流入IC ₅₀ |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|
| 25 | A | B |
| 26 | A | B |
| 27 | A | D |
| 28 | A | D |
| 29 | A | B |
| 30 | A | A |
| 31 | A | A |
| 32 | A | C |
| 33 | A | C |
| 34 | A | C |
| 35 | A | C |
| 36 | C | D |
| 37 | A | C |
| 38 | A | C |
| 39 | A | B |
| 40 | A | B |

A=小於 0.3 μM ; B=大於 0.3 μM 且 小於 1 μM ;

C=大於 1 μM 且 小於 10 μM ; D=大於 10 μM 。

ND=未測定

實例 48 : LPA1趨化作用分析

使用 Neuroprobe ChemoTx® System 分析板 (孔徑為 8 μm , 位點直徑為 5.7 mm) 量測 A2058 人類黑色素瘤細胞之趨化作用。在濾片位點塗覆 20 mM HEPES (pH 7.4) 中之 0.001% 纖維網蛋白 (Sigma) 並使其乾燥。使 A2058 細胞血清饑餓 24 小時, 然後用細胞剝離器收集並再懸浮於含有 0.1% 無脂肪酸之牛血清白蛋白 (BSA) 的 DMEM 中至 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 之濃度。將細胞與等體積之測試化合物 (2X) 在含有 0.1% 無脂肪酸之 BSA 的 DMEM 中混合並於 37°C 下培育 15 分鐘。將 LPA (100

nM，存於含有0.1%無脂肪酸之BSA的DMEM中)或媒劑添加至下方空間之各孔中且將50 μ l細胞懸浮液/測試化合物混合物施加至ChemoTx板之上部分中。將各板在37°C下培育3小時且然後藉由用PBS沖洗及刮擦自上部分移出細胞。乾燥濾片，然後用HEMA 3染色系統(Fisher Scientific)對其進行染色。讀取濾片於590 nm下之吸光度並使用Symyx Assay Explorer測定IC₅₀。

在此實驗中，化合物1、4、8、16、17、19、21、29、34、35、37、38抑制人類A2058黑色素瘤細胞之LPA驅動的趨化作用(IC₅₀小於100 nM)。

實例 49：小鼠中博萊黴素誘發之肺纖維化模型

每個籠子圈養4只雌性C57Bl/6小鼠(Harlan，25-30 g)，讓其自由進食及飲水且在測試開始之前使其適應至少7天。在適應期之後，用異氟烷(5%，存於100% O₂中)輕微麻醉小鼠並經由氣管內滴注法投與硫酸博萊黴素(0.01-5 U/kg, Henry Schein)(Cuzzocrea S等人*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007年5月；292(5):L1095-104. Epub 2007年1月12日)。將小鼠放回其籠子中並在實驗持續期間每天進行監測。每天經口、經腹腔內或皮下遞送測試化合物或媒劑。給藥途徑及頻率係基於先前所測定藥物動力學性質。在滴注博萊黴素3天、7天、14天、21天或28天後，利用吸入異氟烷處死所有動物。在處死後，用附接至1 ml注射器之20號血管插管對小鼠實施插管。用鹽水灌洗肺以獲得枝氣管肺泡灌洗流體(BALF)且然後移出並固定於10%

中性緩衝福爾馬林 (formalin) 中用以後續組織病理學分析。將 BALF 於 $800\times g$ 下離心 10 min 以使細胞沉澱且移出細胞上清液並於 -80°C 下冷凍以使用 DC 蛋白分析套組 (Biorad, Hercules, CA.) 進行後續蛋白分析及使用 Sircol (Biocolor 有限公司, UK) 進行可溶性膠原分析。使用市售 ELISA 分析 BALF 之炎性、促纖維化及組織損傷生物標記 (包括轉化生長因子 $\beta 1$ 、透明質酸、金屬蛋白酶-1、基質金屬蛋白酶-7 之組織抑制劑、結締組織生長因子及乳酸脫氫酶活性) 的濃度。將細胞沉澱重新懸浮於 PBS 中。然後使用 Hemavet 血液學系統 (Drew Scientific, Wayne, PA.) 獲得總細胞計數並使用 Shandon cytopsin (Thermo Scientific, Waltham, MA.) 測定差異細胞計數。使用蘇木精 (hematoxylin) 及伊紅 (eosin) (H&E) 及三色染色劑對肺組織實施染色並藉由使用光學顯微鏡 (放大 10 倍) 實施半定量組織病理學評分 (Ashcroft T. 等人, *J. Clin. Path.* 1988;41;4, 467-470) 及藉由使用光學顯微鏡對肺組織切片中之膠原實施電腦輔助之定量密度測定來測定肺纖維化。使用 Graphpad prism 繪示數據並測定各組間之統計學差異。

在急性設定 (3 天) 中，化合物 1 顯著降低肺泡灌洗液 (BALF) 中之總蛋白及膠原濃度。在 7 天博萊黴素模型中，化合物 1 可減少 BALF 膠原、蛋白、 $\text{TGF}\beta 1$ 、MMP-7、透明質酸及炎性細胞流入。在慢性設定 (14 天博萊黴素模型) 中，當以預防方式 (第 0 天-第 14 天) 或以治療方式 (第 3 天-第 14 天) 給藥時，化合物 1 可減少總肺膠原。

實例 50：小鼠四氯化碳(CCl₄)誘發之肝纖維化模型

每個籠子圈養4只雌性C57BL/6小鼠(Harlan, 20-25 g), 讓其自由進食及飲水且在測試開始之前使其適應至少7天。在適應期後, 小鼠經由腹腔內注射接受稀釋於玉米油媒劑(100 μL體積)中之CCl₄(1.0 ml/kg體重), 一周兩次用8周。(Higazi, A. A.等人, *Clin Exp Immunol.* 2008年4月; 152(1):163-73. Epub 2008年2月14日)。對照小鼠僅接受等體積玉米油媒劑。每天經口、經腹腔內或皮下遞送測試化合物或媒劑。在研究結束時(首次腹腔內注射CCl₄後8周), 利用吸入異氟烷處死小鼠並經由心臟穿刺採集血液用以ALT/AST值之後續分析。收穫肝, 並將一半肝在-80°C下冷凍並將另一半固定於10%中性緩衝福爾馬林中以使用光學顯微鏡(放大10倍)進行肝纖維化之組織學評定。使用Sircol(Biocolour有限公司, UK)分析肝組織勻漿之膠原量。使用蘇木精及伊紅(H&E)及三色染色劑對固定肝組織實施染色並藉由使用光學顯微鏡對肝組織切片中之膠原實施電腦輔助之定量密度測定來測定肝纖維化。亦使用市售ELISA分析血漿及肝組織裂解物之炎性、促纖維化及組織損傷生物標記(包括轉化生長因子β1、透明質酸、金屬蛋白酶-1、基質金屬蛋白酶-7之組織抑制劑、結締組織生長因子及乳酸脫氫酶活性)的濃度。使用Graphpad prism繪示所得數據並測定各組間之統計學差異。

在此實驗中, 與未治療組相比, 化合物1顯著降低肝重量增加及肝中之膠原沈積。

實例 51：小鼠靜脈內 LPA 誘發之組胺釋放

利用小鼠靜脈內 LPA 誘發之組胺釋放模型測定 LPA₁ 及 LPA₃ 受體拮抗劑之活體內功效。在靜脈內 LPA 激發 (300 µg/小鼠，於 0.1% FAF BSA 中) 之前 30 分鐘至 24 小時，向雌性 CD-1 小鼠 (體重為 25-35 克) 投與 10 ml/kg 體積之化合物 (經腹腔內、皮下或經口)。在 LPA 激發之後立即將小鼠放置於密閉 Plexiglas 室中並暴露於異氟烷達 2 分鐘之時段。將其取出，斬首並將軀幹血液採集至含有 EDTA 之管中。然後在 4°C 下將血液以 10,000 X g 離心 10 分鐘。藉由 EIA 測定血漿中之組胺濃度。藉由質譜測定血漿中之藥物濃度。藉由非線性回歸 (Graphpad Prism) 計算抑制血液組胺釋放 50% 之劑量並將其繪示為 ED₅₀。將與此劑量相關之血漿濃度繪示為 EC₅₀。

實例 52：小鼠真皮血管滲漏分析

讓雌性 BALB/c 小鼠 (Harlan) (重 20-25 克) 自由進食標準小鼠飼料及飲水並在研究開始之前使其適應兩周。化合物 1 係在水媒劑中以 3 mg/ml 之濃度製備並藉由口服管飼法以 10 ml/kg 體積遞送以產生 30 mg/kg 之劑量。在給藥後三小時，將小鼠放置於限制裝置中並藉由尾靜脈注射經靜脈內給與伊文思 (Evan's) 藍染料 (0.2 ml 0.5% 溶液)。然後使用 3% 異氟烷麻醉劑麻醉小鼠以便經皮內注射 LPA (30 µg，存於 20 µl 0.1% 無脂肪酸之 BSA 中)。在注射 LPA 30 分鐘後，藉由 CO₂ 吸入處死小鼠並取下激發部位的皮膚並放置於 2 ml 甲醯胺中，過夜萃取伊文思藍染料。

萃取後，將各組織樣品之150 μ l等份甲醯胺放置於96孔板中並使用光電比色計(Photospectrometer)在610 nm下讀數。使用GraphPad Prizm繪示所得數據(OD單位)。在此實驗中，化合物1可減少LPA-誘導之伊文思藍染料向皮膚中的滲漏。

實例53：小鼠單側輸尿管阻塞腎纖維化模型

每個籠子圈養4只雌性C57BL/6小鼠(Harlan, 20-25 g)，讓其自由進食及飲水且在測試開始之前使其適應至少7天。在適應期之後，對小鼠實施單側輸尿管阻塞(UUO)手術或對左腎實施假手術。簡言之，實施縱向左上切口以暴露左腎。定位腎動脈並在動脈與輸尿管之間穿梭6/0絲線。使該線環繞輸尿管並打結3次以確保完全結紮輸尿管。將腎放回腹部，縫合腹肌並用U形釘閉合皮膚。將小鼠放回其籠子中並在實驗持續期間每天進行監測。每天經口、經腹腔內或皮下遞送測試化合物或媒劑。給藥途徑及頻率係基於先前所測定藥物動力學性質。在UUO手術4天、8天或14天後，利用吸入異氟烷處死所有動物。在經由心臟穿刺採集處死動物之血液後，收穫腎並將一半腎在-80°C下冷凍並將另一半固定於10%中性緩衝福爾馬林中以使用光學顯微鏡(放大10倍)進行腎纖維化之組織學評定。使用Sircol(Biocolour有限公司, UK)分析腎組織勻漿之膠原量。亦使用蘇木精及伊紅(H&E)及三色染色劑對固定腎組織實施染色並藉由使用光學顯微鏡對肝組織切片中之膠原實施電腦輔助之定量密度測定及腎裂解物中之膠原含

量來測定腎纖維化。亦使用市售ELISA分析血漿及腎組織裂解物之炎性、促纖維化及組織損傷生物標記(包括轉化生長因子 β 1、透明質酸、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑及纖溶酶原激活物抑制劑-1)的濃度。使用Graphpad prism繪示所得數據並測定各組間之統計學差異。

在此實驗中，與未經治療組相比，化合物1可減少總腎膠原、1型膠原、轉化生長因子 β 1、透明質酸、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑及纖溶酶原激活物抑制劑-1。

實例54：患有特發性肺纖維化(IPF)之人類中的臨床試驗目的

此研究之目的係評定與安慰劑相比用式(I)化合物治療患有特發性肺纖維化(IPF)之患者的功效及評定與安慰劑相比用式(I)化合物治療患有IPF之患者的安全性。

主要結果變量係自基線至第72周預計之用力肺活量(FVC)的絕對變化(以百分比表示)。

次要結果量度包括：重要IPF相關事件之複合結果；無進展存活期；自基線至第72周預計之FVC絕對變化(以百分比表示)的分類評定；自基線至第72周呼吸急促變化；自基線至第72周肺之預計血紅蛋白(Hb)校正一氧化氮擴散量(DLco)的變化(以百分比表示)；自基線至第72周在6分鐘步行測試(6MWT)期間之氧飽和度變化；自基線至第72周高解析度電腦斷層掃描(HRCT)評定變化；自基線至第72周6MWT中之步行距離變化。

標準

適於此研究之患者包括彼等滿足下列納入標準之患者：診斷為 IPF；年齡為 40 歲至 80 歲；FVC \geq 50% 預計值；DLco \geq 35% 預計值；FVC 或 DLco \leq 90% 預計值；過去無改善；在 6 分鐘內能步行 150 米且在補充供氧不大於 6 L/min 時維持飽和度 \geq 83%。

若患者符合下列標準中之任一者則其被排除在此研究之外：不能接受肺功能測試；出現顯著阻塞性肺病或氣管過反應性之跡象；依據研究者之臨床意見，預期患者在隨機化之 72 周內可能需要並適於肺移植；活性感染；肝病；在 2 年內可能導致死亡之癌症或其他醫學病況；糖尿病；妊娠或泌乳；物質濫用；長 QT 症候群之個人或家族病史；其他 IPF 治療；不能服用研究藥物；其他 IPF 試驗之戒斷。

對患者經口給予安慰劑或一定量式 (I) 化合物 (1 mg/天 - 1000 mg/天)。主要結果變量應為自基線至第 72 周預計之 FVC 的絕對變化 (以百分比表示)。患者將自隨機化之時間接受盲法研究 (blinded study) 治療直至隨機化之最後一名患者已經治療 72 周為止。數據監督委員會 (Data Monitoring Committee) (DMC) 將定期查看安全性及功效數據，以確保患者安全。

在第 72 周後，符合疾病進展 (Progression of Disease) (POD) 定義之患者 (該定義為預估之 FVC 之絕對下降百分比 \geq 10% 或預估之 DLco 之絕對下降百分比 \geq 15%) 除了適於接受盲法研究藥物外，亦適於接受認可之 IPF 療法。允許之 IPF 療法包括皮質類固醇、硫唑嘌呤、環磷醯胺及 N-乙醯基-

半胱胺酸療法。

實例 55：非經腸式醫藥組合物

為製備適於藉由注射(皮下、靜脈內及諸如此類)投與之非經腸式醫藥組合物，將 100 mg 式(I)化合物之水溶性鹽溶於無菌水中，且然後與 10 mL 0.9%無菌生理食鹽水混合。將混合物填入適於藉由注射投與之劑量單位形式中。

在另一實施例中，混合以下成份，形成可注射調配物：1.2 g 式(I)化合物、2.0 mL 乙酸钠緩衝溶液(0.4 M)、HCl (1 N)或 NaOH (1 M)(適量加至適宜 pH)、水(經蒸餾，無菌)(適量加至 20 mL)。合併除水以外之所有上述成份並攪拌且若需要可稍微加熱。然後添加足量的水。

實例 56：口服醫藥組合物

為製備經口遞送之醫藥組合物，將 100 mg 式(I)化合物與 750 mg 澱粉混合。將混合物填入適於經口投與之用於諸如硬明膠囊的口服劑量單位中。

實例 57：經舌下(硬式口含錠劑)醫藥組合物

為製備頰部遞送之醫藥組合物(例如硬式口含錠劑)，將 100 mg 式(I)化合物與 420 mg 糖粉混合，所述糖粉混合有 1.6 mL 淡玉米糖漿(light corn syrup)、2.4 mL 蒸餾水及 0.42 mL 薄荷提取物。將混合物輕輕摻和並倒入模具中，形成適於頰部投與之口含錠劑。

實例 58：快速崩解之舌下錠劑

藉由將 48.5 重量%式(I)化合物、44.5 重量%微晶纖維素(KG-802)、5 重量%低取代羥丙基纖維素(50 μm)及 2 重量%

硬脂酸鎂混合來製備快速崩解舌下錠劑。藉由直接壓縮來製備錠劑(*AAPS PharmSciTech.* 2006;7(2):E41)。使壓縮錠劑之總重量維持在150 mg。藉由使用三維手動混合器(Inversina ®, Bioengineering AG, Switzerland)將該量之式(I)化合物與總量之微晶纖維素(MCC)及2/3量之低取代羥丙基纖維素(L-HPC)混合4.5分鐘來製備該調配物。在混合結束前30秒添加所有硬脂酸鎂(MS)及剩餘1/3量之L-HPC。

實例 59：吸入式醫藥組合物

為製備用於吸入遞送之醫藥組合物，將20 mg式(I)化合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液混合。將混合物納入適於吸入投與之吸入遞送單元(例如霧化器)中。

實例 60：直腸凝膠醫藥組合物

為製備直腸遞送之醫藥組合物，將100 mg式(I)化合物與2.5 g甲基纖維素(1500 mPa)、100 mg對羥基苯甲酸甲基酯、5 g甘油及100 mL純淨水混合。然後將所得凝膠混合物納入適於直腸投與之直腸遞送單元(例如注射器)中。

實例 61：局部凝膠醫藥組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，將100 mg式(I)化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL肉豆蔻酸異丙酯及100 mL純淨醇USP混合。然後將所得凝膠混合物納入適於局部投與之容器(例如管)中。

實例 62：眼部溶液

為製備醫藥眼部溶液組合物，將100 mg式(I)化合物與存

於100 mL純淨水中的0.9 g NaCl混合，並使用0.2微米過濾器進行過濾。然後將所得等滲溶液納入適於眼部投與之眼部遞送單元(例如滴眼劑容器)中。

實例63：鼻噴霧溶液

為製備醫藥鼻噴霧溶液，將10 g式(I)化合物與30 mL 0.05M磷酸鹽緩衝液溶液(pH 4.4)混合。將溶液放置於鼻投與器中，其設計用以遞送供每次施用用之100 μ l噴霧劑。

本文所述實例及實施例僅用於闡釋性目的且熟習此項技術之人員所建議之各種修改或變化皆包括於本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1：本文所述化合物之闡釋性實例。

圖2：本文所述化合物之闡釋性實例。

圖3：本文所述化合物之闡釋性實例。

圖4：本文所述化合物之闡釋性實例。

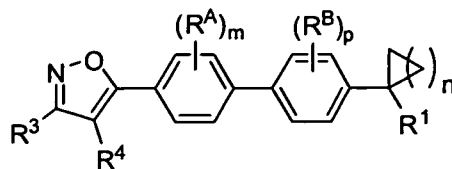
圖5：本文所述化合物之闡釋性實例。

102年06月07日修正本
R1-9

第 099117993 號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(102年6月)

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式(I)結構之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



式(I)

其中

R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{D}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、四唑基、或 5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基； R^{D} 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^3 係 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 環烷基或 C_1 - C_4 氟烷基；

R^4 係 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$ ；

R^7 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；

R^8 係 H、 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 氟烷基；

CY 係經取代或未經取代之 C_3 - C_6 環烷基、或經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 經取代，則 CY 係經 1 或 2 個 R^{C} 取代；

R^9 係 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^{10} 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、或經取代或未經取代之苯基；

R^{A} 、 R^{B} 及 R^{C} 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基及 C_1 - C_4 雜烷基；

- m 係 0、1 或 2；
 n 係 1、2、3 或 4；
 p 係 0、1 或 2。

2. 如請求項 1 之化合物，其中：

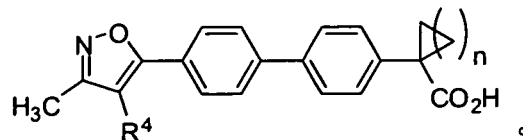
- R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^D$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 或四唑基；
 R^3 係 H 或 C_1 - C_4 烷基；
 R^7 係 H；
 R^8 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ ；
 R^{10} 係 C_1 - C_6 烷基或經取代或未經取代之苯基；
 R^A 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$ ；
 R^B 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$ ；
 R^C 各自獨立地選自 F、Cl、Br、I、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{OCH}_3$ ；
 m 係 0 或 1；
 n 係 1、2 或 3；
 p 係 0 或 1。

3. 如請求項 2 之化合物，其中：

- R^1 係 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^D$ ； R^D 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；
 R^3 係 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；
 R^4 係 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}(\text{R}^8)-\text{CY}$ ；
 R^8 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ；
 CY 係經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 係經取代之

苯基，則該苯基係經1或2個 R^C 取代。

4. 如請求項3之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構：



5. 如請求項2之化合物，其中：

R^1 係 $-C(=O)NHSO_2R^{10}$ ；

R^3 係 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ；

R^8 係 H 或 $-CH_3$ ；

R^{10} 係 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

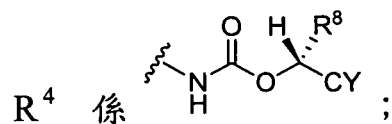
6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中：

R^4 係 $-NHC(=O)OCH(CH_3)-$ (經取代或未經取代之苯基)；其中若該苯基經取代，則該苯基係經 R^C 取代；

R^C 係 F、Cl、 $-CH_3$ 或 CF_3 ；

n 係 1。

7. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中：



R^8 係 $-CH_3$ ；

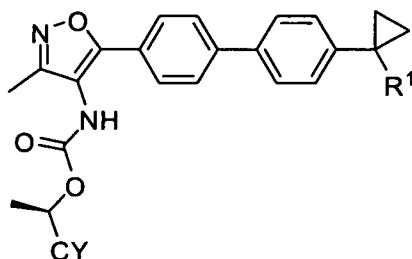
CY 係經取代或未經取代之苯基，其中若 CY 係經取代之苯基，則該苯基係經1或2個 R^C 取代； R^C 係 F、Cl、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 或 $-OCH_3$ ；

n 係 1。

8. 如請求項7之化合物，其中：

CY 係 苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基或3-三氟甲基苯基。

9. 如請求項3或5之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構：



10. 如請求項9之化合物，其中：

R^1 係 $-CO_2H$ ；

CY 係 苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-三氟甲基苯基或3-三氟甲基苯基。

11. 一種化合物，其選自：

1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物1)；

1-{4'-[4-(1-環己基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物2)；

1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-鄰-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物3)；

1-[4'-(4-苄氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸(化合物4)；

(S)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-

- 5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物5)；
- (R)-1-{4'-[4-(1-環丙基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物6)；
- 1-[4'-(4-環丙基甲氧基羰基胺基-3-甲基-異噁唑-5-基)-聯苯-4-基]-環丙烷甲酸(化合物7)；
- 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物8)；
- 1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物9)；
- 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丁烷甲酸(化合物10)；
- 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環戊烷甲酸(化合物11)；
- 1-(4'-{4-[1-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物12)；
- 1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物13)；
- 1-(4'-{3-甲基-4-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物14)；
- 1-(4'-{4-[1-(3-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物15)；
- 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-對-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物16)；
- 1-{4'-[3-甲基-4-((R)-1-間-甲苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁

- 啞-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物17)；
- 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物18)；
- 1-(4'-{4-[(R)-1-(2-氟基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物19)；
- 1-{4'-[4-((R)-1-環丁基-乙氧基羰基胺基)-3-甲基-異噁啞-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物20)；
- 1-(4'-{4-[1-(2-氯-環己-1-烯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物21)；
- 1-(4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物22)；
- 1-(4'-{4-[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物23)；
- 1-(4'-{4-[(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物24)；
- 1-(4'-{4-[1-(3-溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物25)；
- 1-(4'-{4-[1-(3-氯-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物26)；
- 1-{4'-[3-甲基-4-((S)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁啞-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物27)；
- 1-(4'-{4-[1-(3-羥基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁啞-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物28)；
- 1-{4'-[3-乙基-4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁啞-5-

基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物29)；

1-(4'-{3-乙基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物30)；

1-(3'-甲氧基-4'-{3-甲基-4-[(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙氧基羰基胺基]-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物31)；

1-(4'-{4-[(R)-1-(3,5-二溴-苯基)-乙氧基羰基胺基]-3-甲基-異噁唑-5-基}-聯苯-4-基)-環丙烷甲酸(化合物32)；

1-{4'-[4-((R)-1-苯基-乙氧基羰基胺基)-異噁唑-5-基]-聯苯-4-基}-環丙烷甲酸(化合物33)；

{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物34)；

{5-[4'-(1-苯磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物35)；

{5-[4'-(1-氰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物36)；

(3-甲基-5-{4'-[1-(5-側氧基-2,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-環丙基]-聯苯-4-基}-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物37)；

(3-甲基-5-{4'-[1-(1*H*-四唑-5-基)-環丙基]-聯苯-4-基}-異噁唑-4-基)-胺基甲酸(R)-1-苯基-乙基酯(化合物38)；

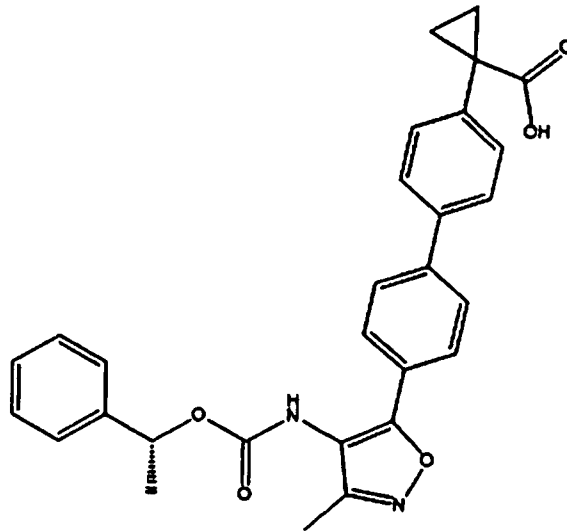
{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基

酯(化合物39)；

{5-[4'-(1-甲烷磺醯基胺基羰基-環丙基)-3-甲氧基-聯苯-4-基]-3-甲基-異噁唑-4-基}-胺基甲酸(R)-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙基酯(化合物40)；

或其醫藥上可接受之鹽。

12. 一種具有下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽，



13. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

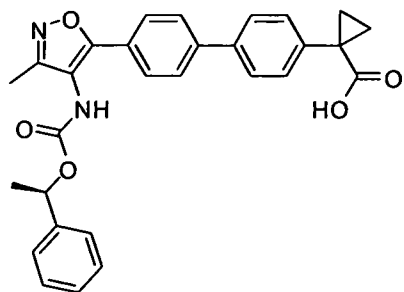
14. 如請求項13之醫藥組合物，其中：

(a) 該醫藥組合物係調配供靜脈內注射、皮下注射、經口投與、吸入、經鼻投與、局部投與、經眼部投與或經耳投與；或

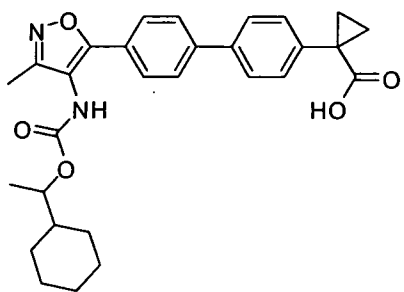
(b) 該醫藥組合物係錠劑、丸劑、膠囊、液體、吸入劑、鼻噴霧溶液、栓劑、懸浮液、凝膠、膠體、分散液、懸浮液、溶液、乳液、軟膏、洗劑、滴眼劑或滴耳劑。

15. 一種治療有效量的如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備治療哺乳動物癌症之藥物的用途。
16. 一種治療有效量的如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備治療或預防哺乳動物纖維化之藥物的用途。
17. 一種治療有效量的如請求項1至12中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備治療或預防以下哺乳動物疾病之藥物的用途：肺纖維化、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、腎臟纖維化、急性腎損傷、慢性腎病、肝纖維化、皮膚纖維化、腸纖維化、乳癌、胰臟癌、卵巢癌、前列腺癌、成膠質細胞瘤、骨癌、結腸癌、腸癌、頭頸癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性白血病、癌症疼痛、腫瘤轉移、移植器官排斥、硬皮病、眼部纖維化、年齡相關性黃斑變性(AMD)、糖尿病性視網膜病、膠原血管疾病、動脈粥樣硬化、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)或神經性疼痛。

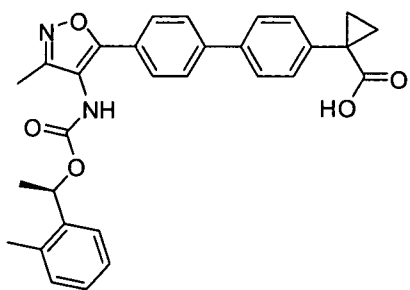
八、圖式：



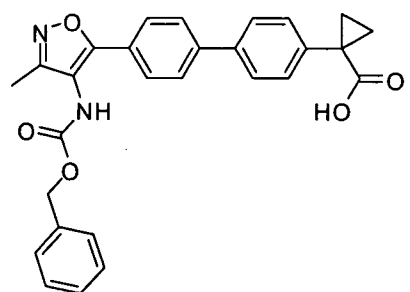
化合物 1



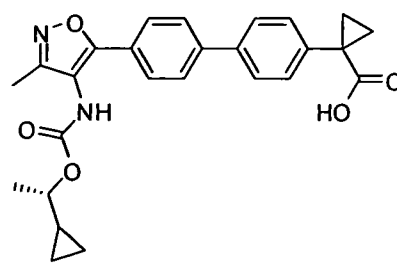
化合物 2



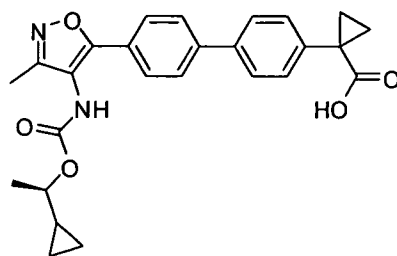
化合物 3



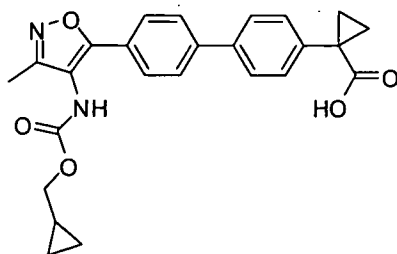
化合物 4



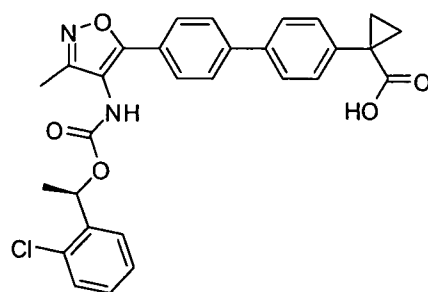
化合物 5



化合物 6

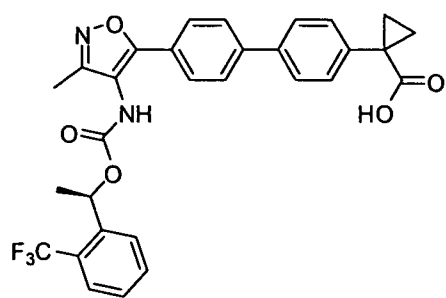


化合物 7

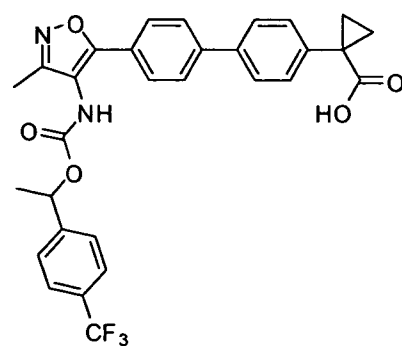


化合物 8

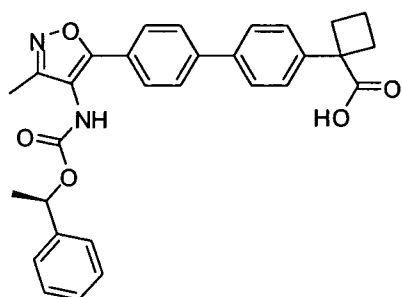
圖 1



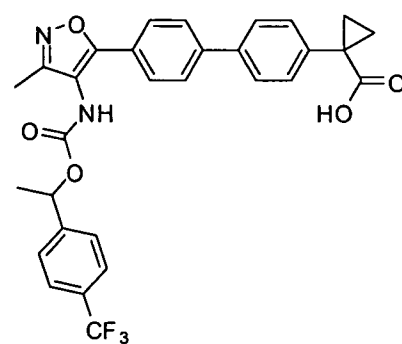
化合物 9



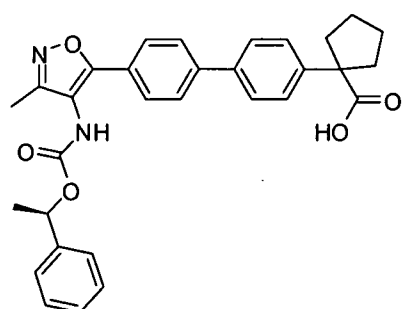
化合物 13



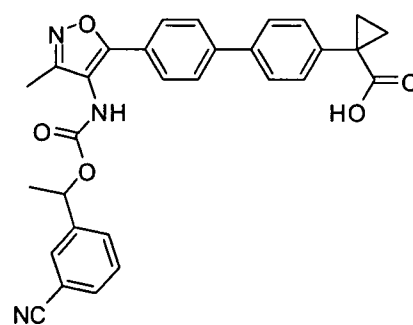
化合物 10



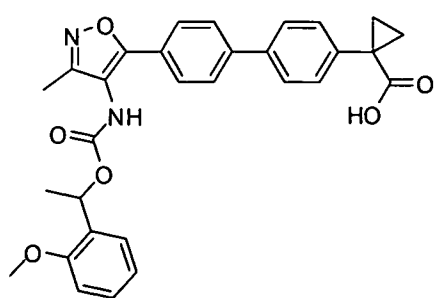
化合物 14



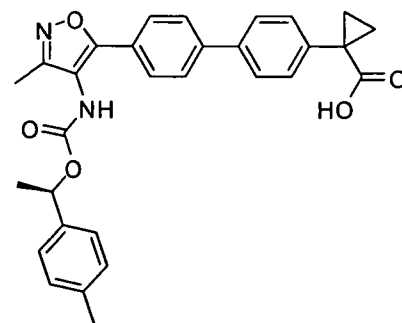
化合物 11



化合物 15

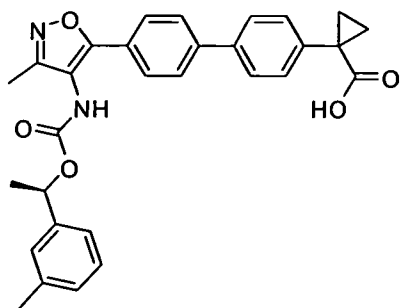


化合物 12

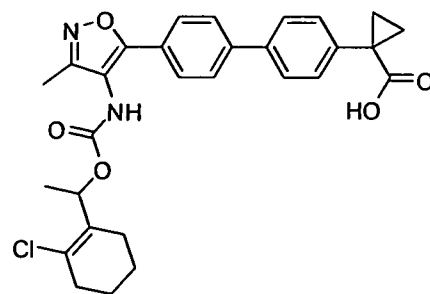


化合物 16

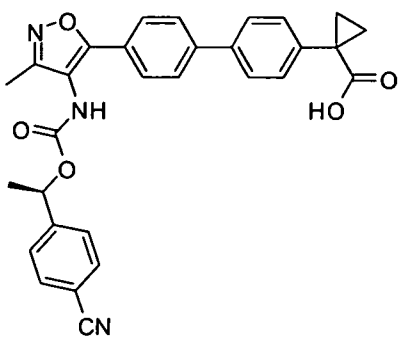
圖 2



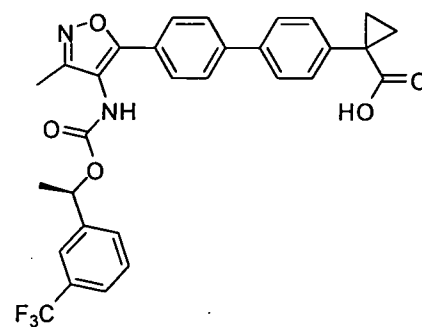
化合物 17



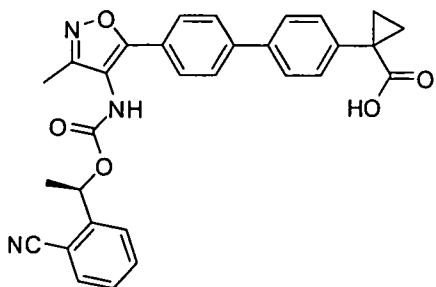
化合物 21



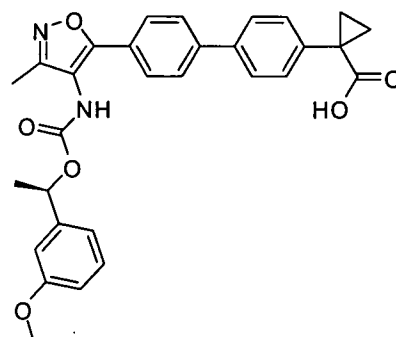
化合物 18



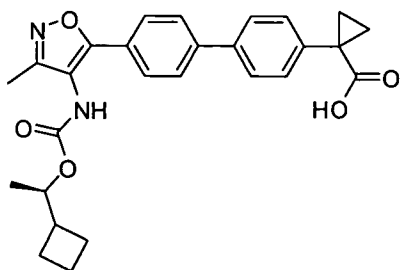
化合物 22



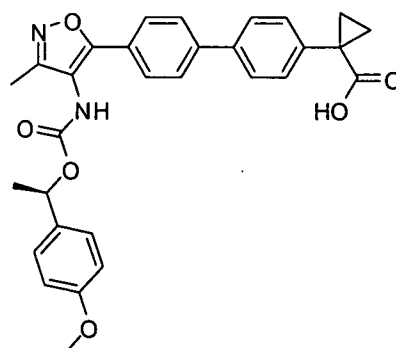
化合物 19



化合物 23

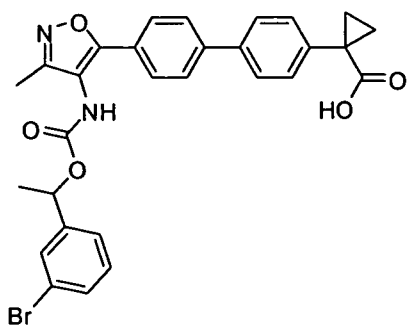


化合物 20

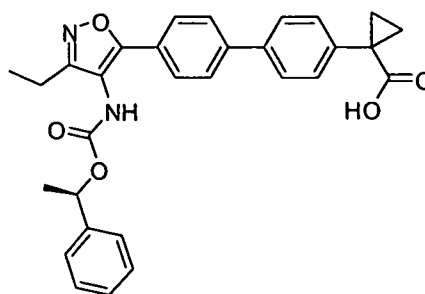


化合物 24

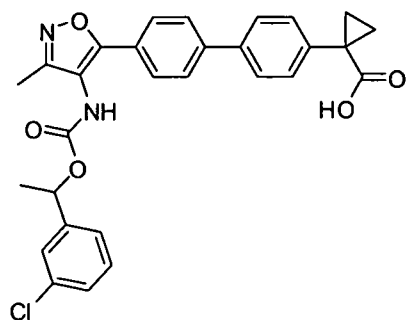
圖 3



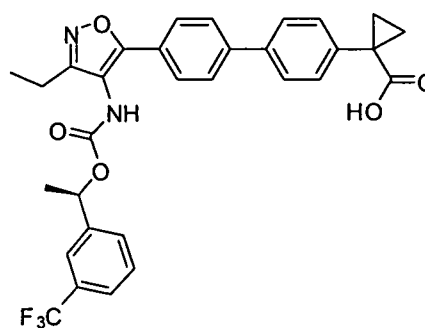
化合物 25



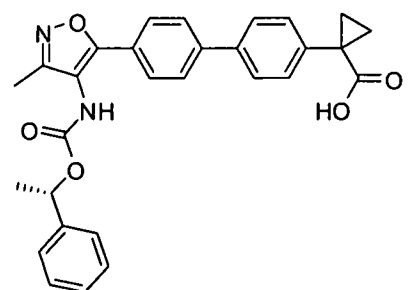
化合物 29



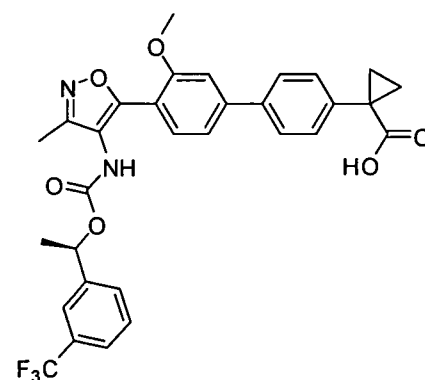
化合物 26



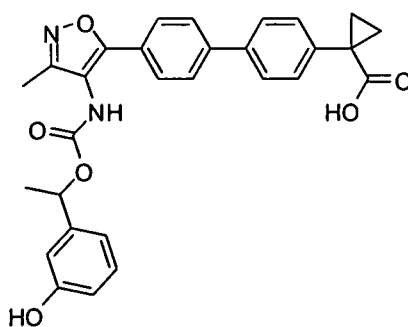
化合物 30



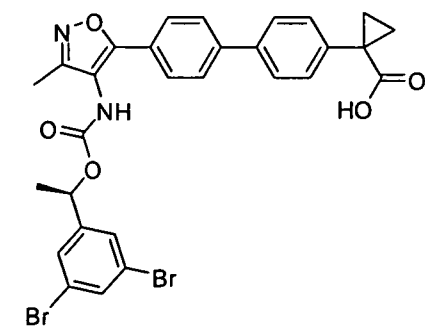
化合物 27



化合物 31

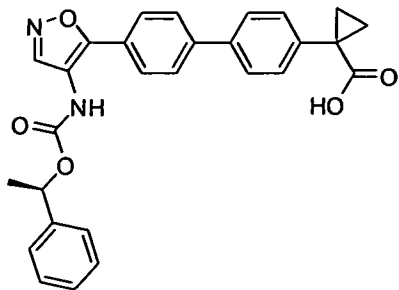


化合物 28

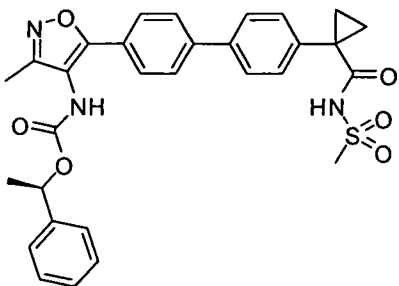


化合物 32

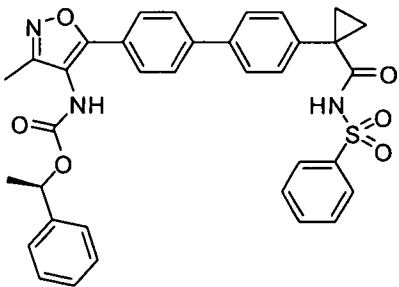
圖 4



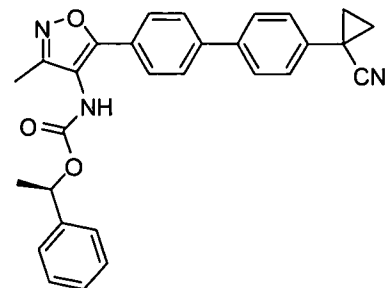
化合物 33



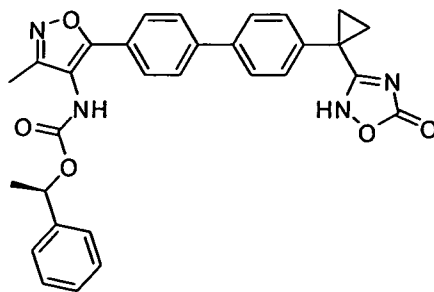
化合物 34



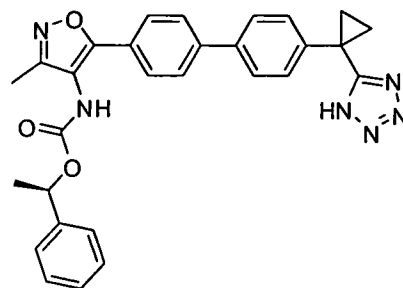
化合物 35



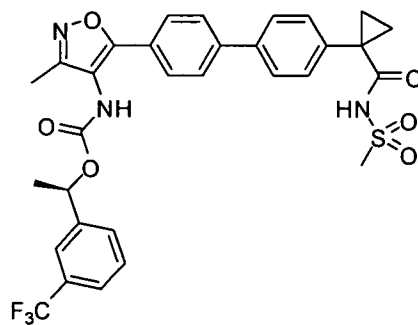
化合物 36



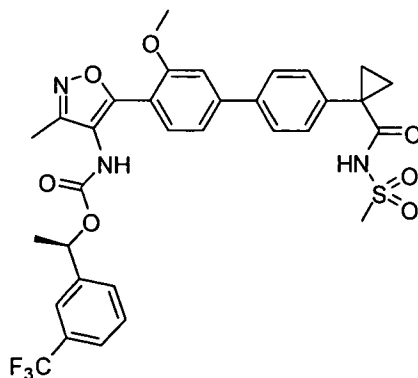
化合物 37



化合物 38



化合物 39



化合物 40

圖 5