



(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 I765041 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：107116759

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 17 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/506 (2006.01)

A61P9/10 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

A61P15/08 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/18

世界智慧財產權組織

PCT/EP2017/062031

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司(瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72)發明人：博斯 克里斯多夫 BOSS, CHRISTOPH (CH)；康明比歐夫 奧利微亞
CORMINBOEUF, OLIVIER (CH)；弗瑞茲 漢茲 FRETZ, HEINZ (CH)；洛席爾
伊莎貝 LYOTHIER, ISABELLE (FR)；波齊 大衛 POZZI, DAVIDE (CH)；理查-
比得史登 席微亞 RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA (FR)；辛特 赫弗 SIENDT,
HERVE (FR)；席佛林 賽瑞 SIFFERLEN, THIERRY (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2014657A1

WO 2015/058031A1

Chen: "Prostaglandin E2 and the protein kinase A pathway mediate
arachidonic acid induction of c-fos in human prostate cancer
cells", British Journal of cancer, vol. 82, no. 12。Jonathan F. Goodwin, Beyond DNA Repair: DNA-PK Function in Cancer,
CANCER DISCOVERY, vol. 4, no. 10。

審查人員：張榮興

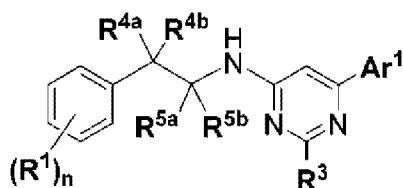
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 352 頁

(54)名稱

作為 PGE2 受體調節劑之苯基衍生物

(57)摘要

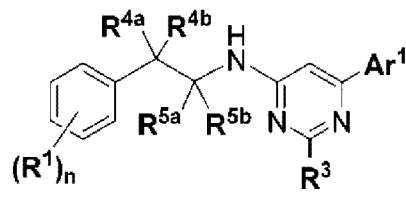
本發明係關於式(I)之苯基衍生物，



式(I) 其中 $(R^1)_n$ 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 係如本說明書中所描述，及其藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化的免疫反應來治療癌症之用途。本發明亦關於新穎的式(III)之苯并咪唑及苯并噻吩衍生物及其作為藥劑之用途、其製備方法、其醫藥學上可接受之鹽及其作為藥劑之用途、含有

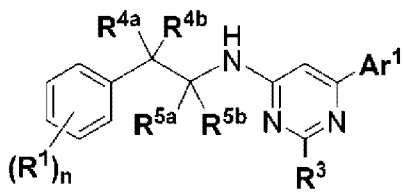
一或多種式(I)化合物之醫藥組合物且尤其係關於其作為前列腺素 2 受體 EP2 及/或 EP4 之調節劑之用途。

The present invention relates to phenyl derivatives of formula (I)



Formula (I) wherein $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} and Ar^1 are as described in the description and their use in the treatment of cancer by modulating an immune response comprising a reactivation of the immune system in the tumor. The invention further relates to novel benzofurane and benzothiophene derivatives of formula (III) and their use as pharmaceuticals, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as modulators of the prostaglandin 2 receptors EP2 and/or EP4.

特徵化學式：





I765041

【發明摘要】

【中文發明名稱】

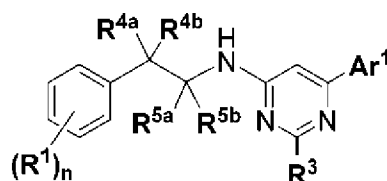
作為PGE2受體調節劑之苯基衍生物

【英文發明名稱】

PHENYL DERIVATIVES AS PGE2 RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於式(I)之苯基衍生物，

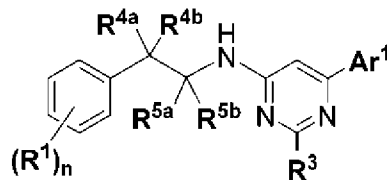


式(I)

其中 $(R^1)_n$ 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 係如本說明書中所描述，及其藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化的免疫反應來治療癌症之用途。本發明亦關於新穎的式(III)之苯并呋喃及苯并噻吩衍生物及其作為藥劑之用途、其製備方法、其醫藥學上可接受之鹽及其作為藥劑之用途、含有一或多種式(I)化合物之醫藥組合物且尤其係關於其作為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑之用途。

【英文】

The present invention relates to phenyl derivatives of formula (I)



Formula (I)

wherein $(R^1)_n$, R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} and Ar^1 are as described in the description and their use in the treatment of cancer by modulating an

immune response comprising a reactivation of the immune system in the tumor. The invention further relates to novel benzofurane and benzothiophene derivatives of formula (III) and their use as pharmaceuticals, to their preparation, to pharmaceutically acceptable salts thereof, and to their use as pharmaceuticals, to pharmaceutical compositions containing one or more compounds of formula (I), and especially to their use as modulators of the prostaglandin 2 receptors EP2 and/or EP4.

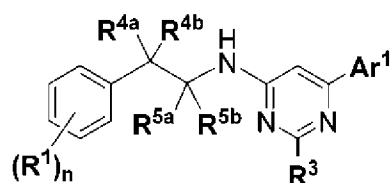
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

作為PGE2受體調節劑之苯基衍生物

【英文發明名稱】

PHENYL DERIVATIVES AS PGE2 RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

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

【先前技術】

【0002】 前列腺素E2 (PGE2)為可引發與炎症及癌症相關之廣泛範圍之生物作用的生物活性脂質。PGE2屬於脂質之前列腺素家族。環加氧酶(COX)為稱為前列腺素之生物介體之合成中的速率限制酶, 前列腺素由前列腺素PGD2、PGE2、PGF2 α 、前列環素PGI2及血栓素TXA2組成。前列腺素經由七種跨膜G蛋白偶合受體(GPCR)之活化來發揮作用, 特定言之, EP1、EP2、EP3及EP4為PGE2之受體。由PGE2進行之EP2及EP4之

活化可刺激腺苷酸環化酶，引起細胞質cAMP含量升高，從而經由其原型效應子蛋白質激酶A起始多個下游事件。此外，PGE2亦能夠經由PI3K/AKT及Ras-MAPK/ERK信號傳導來進行信號傳導。

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

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

【0005】 有關COX2經過表現且在胃腸道(GI)癌症(尤其包括食道癌、胃癌及結腸直腸癌)中之癌發生中起重要作用之發現結果產生以下實情：COX抑制劑(昔布(Coxibs))(包括塞內昔布(Celecoxib))及其他非類固醇消炎藥(NSAID)(包括阿司匹林(aspirin))屬於當今研發過程中研究最多的癌症化學預防劑(關於綜述，參見例如Wang R等人, Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25；Garcia Rodriguez LA等人, Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93，Sahin IH等人, Cancer Lett. 2014年4月10日;345(2):249-57；Drew DA等人, Nat Rev Cancer 2016, 16:173；Brotons C等人, Am J Cardiovasc Drugs. 2015年4月; 15(2):113)。

【0006】 除COX2及PGE2以外，EP受體，尤其EP2及EP4亦在多種

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

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

【0008】 已在小鼠中進行在不同腫瘤模型中使用EP受體拮抗劑或COX2抑制劑抑制腫瘤生長及進程之若干藥理學研究。EP拮抗劑及/或COX2抑制劑尤其減少以下實驗模型中之腫瘤生長及轉移：結腸直腸癌(例如Yang L等人 Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672；Pozzi A.等人 JBC 279(28); 29797-29804)、肺癌(Sharma S等人 Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220)、胃腸道癌症(Oshima H等人 Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607；Fu SL等人 world J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974)、乳癌(Kundu N等人, Breast Cancer Res Treat 117, 2009; 235-242；Ma X等人, Oncolimmunology 2013；Xin X等人 Lab Investigation 2012, 1-

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

【0009】 在機理上，PGE2信號傳導主要與腫瘤與基質細胞之間的串擾有關，藉此產生有利於腫瘤生長之微環境。特定言之，經由EP2及EP4進行之PGE2信號傳導可例如(i)抑制自然殺手細胞之細胞毒性及細胞激素產生，(ii)使腫瘤相關巨噬細胞朝向促腫瘤M2巨噬細胞之極化偏移(參見例如Nakanishi Y等人 Carcinogenesis 2011, 32:1333-39)，(iii)調節Treg (調節性T細胞)及MDSC (骨髓衍生之抑制細胞)之活化、擴增及效應功能，該兩種細胞為在患者及實驗動物模型中之腫瘤中積聚之強效免疫抑制細胞(參見例如Sharma S等人, Cancer Res 2005, 5(12):5211-20 ; Sinha P等人 Cancer Res 2007, 67(9), 4507-4513 ; Obermajer N等人, Blood 2011, 118(20):5498-5505)；(iv)下調免疫細胞中之IFN- γ 、TNF- α IL-12及IL-2表現，諸如自然殺手細胞、T細胞、樹突狀細胞及巨噬細胞，破壞此等免疫細胞誘導腫瘤細胞凋亡及限制腫瘤形成之能力(參見例如Bao YS等人, Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605 ; Kim JG及Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69 ; Demeuere CE等人, Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31 ; Mitsuhashi M等人, J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32 ; Pockaj BA等人, Ann Surg Oncol. 2004;11(3):328-39)；(v)抑制T細胞之活化、IL-2易反應性、擴增及T細胞毒性，藉此促進

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

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

【0011】 此外,存在一些證據表明昔布與以下之間的加成作用及/或協同作用:表皮成長因子受體(EGFR)抑制劑(參見例如Zhang X等人, *Clin Cancer Res.* 2005, 11(17):6261-9 ; Yamaguchi NH等人, *J Gastrointest Oncol.* 2014, 5(1):57-66) ; 及芳香酶抑制劑(參見例如Generali D等人, *Br J Cancer.* 2014;111(1):46-54 ; Lustberg MB 等人, *Clin Breast Cancer.*

2011年8月;11(4):221-7 ; Falandry C等人, Breast Cancer Res Treat. 2009年8月;116(3):501-8 ; Chow LW等人, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7)。

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

【0013】 最近，已證實若組合不同免疫治療方法，則可具有增強之抗腫瘤功效。歸因於PGE2之免疫調節特性，因此昔布亦與不同免疫治療方法組合使用。特定言之，可在以下情況下觀測到加成或甚至協同作用：在大鼠神經膠質瘤模型及小鼠間皮瘤或黑素瘤模型中組合昔布與樹突狀細胞疫苗接種(Zhang H等人, Oncol Res. 2013;20(10):447-55 ; Veltman JD等人, BMC Cancer. 2010;10:464 ; Toomey D等人, Vaccine. 2008年6月25日;26(27-28):3540-9)；在小鼠腦瘤中組合昔布與粒細胞-巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)(Eberstål S等人, Int J Cancer. 2014年6月1日;134(11):2748-53)；在腦瘤中組合昔布與干擾素 γ (IFN- γ)(Eberstål S等人, Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9)；在小鼠乳癌模型中組合昔布與樹突狀細胞疫苗接種或GM-CSF (Hahn T等人, Int J Cancer. 2006,118(9):2220-31)；及在小鼠間皮瘤模型中組合昔布與腺病毒干擾素 β (IFN- β)療法(DeLong P等人, Cancer Res. 2003年11月15日;63(22):7845-52)。由此，亦可設想昔布及/或EP2及/或EP4拮抗劑與以下之加成或甚至協同作用：作用於細胞毒性T淋巴細胞相關蛋白質4 (CTLA-4)之藥劑，諸如抗CTLA-4抗體；抗TIM-3抗體、抗Lag-3抗體；抗TIGIT抗體；或特定言之，作用於計劃性細胞死亡蛋白質1 (PD1)之藥劑，諸如抗PD1或抗

PDL1 (計劃性細胞死亡配位體1)抗體(Yongkui Li等人 Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374 ; Zelenay S等 人, Cell 2015, 162; 1-14 ; WO2013/090552 , 其指示雙重EP2及EP4阻斷與作用於PD1之藥劑之組合之協同作用)。

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

【0015】 因此，本發明之EP2及/或EP4拮抗劑可適於單獨或與一或多種治療劑及/或化學療法及/或放射療法及/或免疫療法組合使用；尤其與化學療法、放射療法、EGFR抑制劑、芳香酶抑制劑、抗血管生成藥物、腺苷抑制劑、免疫療法(諸如尤其PD1及/或PDL1阻斷)或其他靶向療法組合；用於預防/防治或治療癌症，特別用於預防/防治或治療皮膚癌，包括黑素瘤，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌(bladder cancer)，包括膀胱癌(urinary bladder cancer)、尿道上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎透明細胞癌；胃腸道癌症，包括結腸直腸癌、轉移性結腸直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌及胰臟癌，諸如胰腺癌或胰管癌；

子宮內膜癌；卵巢癌；子宮頸癌；神經母細胞瘤；前列腺癌，包括去勢耐藥性前列腺癌；腦瘤，包括腦轉移瘤、惡性神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、神經管母細胞瘤、脊膜瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓白血病、成人T細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；絨膜癌；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT淋巴瘤；多發性骨髓瘤；以及病毒誘發之腫瘤。

【0016】此外，選擇性或雙重EP2及/或EP4拮抗劑可適用於若干其他例如對用COX2抑制劑進行之治療起反應的疾病或病症，其優勢在於EP2及/或EP4拮抗劑不應具有在COX2抑制劑情況下發現之潛在心臟血管副作用，該等副作用主要歸因於PGI₂及TXA₂合成之干擾(參見例如Boyd MJ等人, *bioorganic and medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011)。舉例而言，藉由COX抑制劑阻斷前列腺素產生為選擇用於尤其包括發炎性疼痛及痛經之疼痛之治療。因此，EP2及/或EP4及/或雙重EP2/EP4拮抗劑可用於治療疼痛，尤其發炎性疼痛。來自EP2基因剔除小鼠之證據表明EP2拮抗劑可用於治療發炎性痛覺過敏(Reinold H等人, *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9)。此外，EP4拮抗劑在發炎性疼痛模型中具有有利的活體內作用(例如Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008；Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008；Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009；Colucci J *Bioorg Med Chem Lett.* 2010，Boyd MJ等人, *Bioorg Med Chem Lett* 2011，Chn Q等人 *Br J Pharmacol* 2010，Nakao K等人, *J Pharmacol Exp Ther.*

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

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

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

【0019】 雙重EP2/EP4拮抗劑或選擇性EP2拮抗劑與選擇性EP4拮抗劑之組合可具有用於自體免疫性病症之潛在用途；例如已證實其在多發性硬化(MS)之小鼠模型中有效(Esaki Y等人 PNAS 2010, 107(27):12233-8；Schiffmann S等人, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35；亦參見

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

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

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

【0022】 此外，EP2及/或雙重EP2/EP4拮抗劑適用於治療神經變性疾病(關於綜述，參見Cimino PJ等人, Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9)。EP2受體促進肌肉萎縮性側索硬化(ALS)之小鼠模型中之炎症進程(Liang X等人, Ann Neurol 2008, 64(3):304-14)；已證實COX2抑制劑在中風、帕金森病(Parkinson disease)及ALS之啮齒動物模型中具有神經保護性(關於綜述，參見Liang X等人 J Mol Neurosci 2007, 33(1):94-9)，在用帕金森病毒劑處理之EP2基因剔除小鼠中觀測到降低之

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

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

【0024】 EP4及/或雙重EP2/EP4拮抗劑亦可適用於治療骨質疏鬆: PGE2主要經由EP4且部分經由EP2刺激骨骼再吸收(Suzawa T等人, Endocrinology. 2000年4月;141(4):1554-9), EP4基因剔除小鼠展示減弱之骨骼再吸收(Miyaura C等人, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23)且EP4拮抗劑展示PGE(2)刺激之破骨細胞生成及破骨細胞骨骼再吸收之部分抑制(Tomita M等人, Bone. 2002年1月;30(1):159-63)。

【0025】 WO2008/152093揭示選擇性EP2受體調節劑，其包含在位置3處連接至分子之其餘部分之吡啶環及無論如何不經直接連接之芳族取代基取代的嘧啶部分。WO2006/044732揭示作為PGD2調節劑之嘧啶化合物，主張其適用於例如治療過敏性疾病；然而，已在以下實驗部分陳述之活體外分析法中測試例如例示化合物CAS 1001913-77-4在EP2與EP4受體上不活化。WO2008/006583揭示作為ALK-5抑制劑之嘧啶衍生物。WO2006/044732及WO2008/039882揭示作為前列腺素D2受體拮抗劑之某些嘧啶衍生物。嘧啶-2-基衍生物揭示於WO2013/020945、WO2012/127032、WO2011/144742、WO2011/022348、WO2009/105220、Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114及Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75中。所主張之其他具有作為抗癌劑之活性之化合物揭示於WO2006/128129、WO2008/008059及Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546中。WO2012/149528揭示作為磷酸果糖-激酶之誘導形式之抑制劑的2-甲基-嘧啶衍生物，認為其適用於藉由減少腫瘤生長來治療癌症，該減少腫瘤生長係藉由降低癌細胞中極高的糖酵解速率來實現。WO2018/013840、WO2013/163190、WO2015/058067及WO2015/058031揭示與DNA修復過程相互作用之某些DNA-PK抑制劑。認為本發明化合物適用於藉由直接調節癌細胞增殖使癌細胞敏感，及增強癌症化學療法及放射療法之功效。

【發明內容】

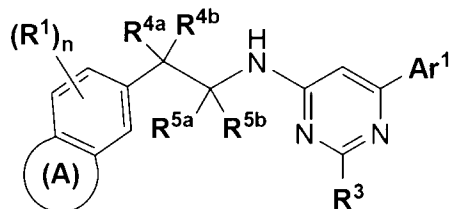
【0026】 本發明提供式(I)、(II)或(III)之苯基衍生物作為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑。某些本發明化合物為EP2與EP4受體之雙重拮抗劑。因此，本發明化合物可適用於預防/防治或治療對EP2受體及/或

EP4受體之阻斷起反應的疾病，尤其諸如癌症，其中特定態樣為藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化之免疫反應來治療癌症；以及疼痛，尤其包括發炎性疼痛及痛經；子宮內膜異位；動脈粥樣硬化患者中之急性局部缺血症候群；肺炎；神經變性疾病，包括肌肉萎縮性側索硬化、中風；帕金森病、阿爾茨海默病及HIV相關癡呆；體染色體顯性多囊性腎病；及控制女性生育力。

【實施方式】

【0027】

1) 本發明之第一態樣係關於式(I)化合物



式(I)

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

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

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

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

其中在式(I)化合物中：

$(R^1)_n$ 表示苯環上視情況存在之一、二或三個取代基(亦即， n 表示整數0、1、2或3)，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基硫基)、鹵素(尤其氟、氯或溴)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、氰基、羥基、硝基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲氧基羰基)、 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接的氮一起形成4員至6員碳環(具體而言，此基團 $-NR^{N7}R^{N8}$ 為甲基胺基、二甲基胺基、吡咯啉-1-基)；

R^3 表示氫、甲基或三氟甲基(尤其氫)；

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

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

Ar^1 表示

- 苯基，或5或6員雜芳基(尤其5員雜芳基，尤其噻吩基或噻唑基)；

其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地經單、雙或三取代，其中該等取代基獨立地選自

- (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、1-甲基-丙-1-基、第三丁基、3-甲基-丁基)；
- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基，其中該(C₁₋₃)氟烷基視情況經羥基取代(尤其三氟甲基、2,2,2-三氟-1-羥基-乙基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟、氯、溴)；
- 氰基；
- (C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基未經取代或經胺基單取代(尤其環丙基、1-胺基-環丙基)；
- 含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經羥基單取代(尤其3-羥基-氧雜環丁-3-基)；
- (C₃₋₆)環烷基至氧基(尤其環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基；
- -X¹-CO-R⁰¹，其中
 - X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基*(尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基*(尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-、-CH≡CH-、-NH-CO-

*、-CO-或(C₃₋₅)仲環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

➤ R⁰¹表示

- -OH；
- -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- -NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)

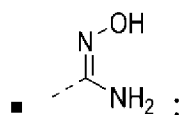
環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)仲烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

- -O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

- -O-CH₂-O-CO-R⁰⁵，其中R⁰⁵表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；
- -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]二氧雜環戊烯-4-基)-甲氧基-；

[其中特定言之，此類基團-X¹-CO-R⁰¹表示-COOH、-CO-O-CH₃、-CO-O-C₂H₅、-O-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH、-O-C(CH₃)₂-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CO-O-CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基、(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-CO-O-C₂H₅、-CF₂-COOH、-NH-CO-COOH、-CO-COOH、1-羧基環丙-1-基]；

- $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$;



- 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基 ;

- 羥基-(C_{1-4})烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基) ;

- 二羥基-(C_{2-4})烷基(尤其1,2-二羥基乙基) ;

- 羥基-(C_{2-4})烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基) ;

- (C_{1-4})烷氧基-(C_{2-4})烷氧基(尤其2-甲氧基-乙氧基) ;

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

▪ $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$, 其中 X^2 表示 $-(\text{CH}_2)_m-$, 其中 m 表示整數0或1 ; 或 X^2 表示 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-*$, 其中星號指示連接至 $-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$ 基團之鍵 ; 且其中

➤ R^{N^1} 及 R^{N^2} 獨立地表示氫、(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基-(C_{2-4})烷基、(C_{3-6})環烷基或(C_{2-3})氟烷基 ;

➤ 或 R^{N^1} 獨立地表示氫或(C_{1-4})烷基且 R^{N^2} 獨立地表示 $-\text{CO}-\text{H}$ 、 $-\text{CO}-$ (C_{1-3})烷基、 $-\text{CO}-$ (C_{1-3})仲烷基- OH 或 $-\text{CO}-\text{O}-$ (C_{1-3})烷基 ;

➤ 或 R^{N^1} 及 R^{N^2} 與其所連接之氮共同形成視情況含有一個環氧或環硫原子之4、5或6員飽和環, 其中該環未經取代, 或經環碳原子上之側氧基單取代, 或經環硫原子上之側氧基雙取代 ;

(尤其此類基團 $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}^1}\text{R}^{\text{N}^2}$ 表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基

胺基、胺基-甲基、甲基胺基-甲基、異丁基胺基-甲基、環丙基胺基-甲基、環丁基胺基-甲基、(2-甲氧基乙基)胺基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-胺基；或-NH-CO-H、-N(C₂H₅)-CO-H、-NH-CO-C₂H₅、-NH-CO-CH₂-CH₂-OH、-NH-CO-O-CH₃、-N(CH₃)-CO-O-CH₃；或吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、1,1-二側氧基-異噻唑啉-2-基、嗎啉-4-基、吡丁啉-1-基或哌啉-1-基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；

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

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

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

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

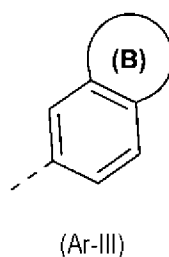
- -(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1 (尤其p為0，亦即HET藉由直

接鍵連接至 Ar^1)；且其中**HET**表示5或6員雜芳基(尤其選自噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基及四唑基之5員雜芳基)，其中該5或6員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-\text{COOH}$ 、羥基、羥基- (C_{1-3}) 烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)或 $\text{NR}^{\text{N}^9}\text{R}^{\text{N}^{10}}$ ，其中 R^{N^9} 及 $\text{R}^{\text{N}^{10}}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)，或羥基- (C_{2-4}) 烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團 $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ 為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

- 或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基(尤其9或10員雙環雜芳基；尤其吡啶基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基或咪唑并吡啶基)；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)； (C_{1-4}) 烷氧基(尤其甲氧基)； (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)； (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)；鹵素；氰基；羥基，或 $-(\text{C}_{0-3})$ 伸烷基- COOR^{O^2} ，其中 R^{O^2} 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基(尤其此類基團 $-(\text{C}_{0-3})$ 伸烷基- COOR^{O^2} 為 $-\text{COOH}$)；(尤其此類8至10員雙環雜芳基在未經取代之情況下為1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲哚-6-基、1H-吲哚-5-基、1H-

吡啶-2-基、1H-吡啶-5-基、異喹啉-7-基、喹啉-6-基；或若經取代，則為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

• 或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：

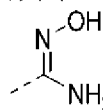


其中環(B)表示與苯基稠合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子(尤其此類基團(Ar-III)為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2,3-二氫-異吡啶基、2,3-二氫-苯并噁唑基、1,2,3,4-四氫-喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,2,3,4-四氫-酞嗪基)；其中該環(B)獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自側氧基、 (C_{1-6}) 烷基(尤其甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基)及 $-(\text{C}_{0-3})$ 伸烷基- COOR^{03} ，其中 R^{03} 表示氫或 (C_{1-3}) 烷基(尤其此類基團(Ar-III)為2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基或1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基)。

【0028】 在子實施例中， Ar^1 尤其表示

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

- 其中該等取代基中之一者選自含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基，其中該含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基未經取代或經羥基單取代；羥基；



- $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{01}$ ；2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；羥基- (C_{2-4}) 烷氧基； $-(\text{CH}_2)_r-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ ； $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$ ； $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$ ； $-(\text{CH}_2)_q-\text{HET}^1$ ； $-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$ ；

- 且該等取代基中之另一者(若存在)係獨立地選自(C_{1-6})烷基；(C_{1-4})烷氧基；(C_{1-3})氟烷基；(C_{1-3})氟烷氧基；鹵素；氰基；(C_{3-6})環烷基，其中該(C_{3-6})環烷基未經取代或經胺基單取代；(C_{3-6})環烷基-氧基；羥基；羥基- (C_{1-4}) 烷基；二羥基- (C_{2-4}) 烷基；羥基- (C_{2-4}) 烷氧基；(C_{1-4})烷氧基- (C_{2-4}) 烷氧基； $-\text{X}^2-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ ； $-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$ ；

其中以上基團及取代基如實施例1)中所定義，

- 或 Ar^1 表示如實施例1)中所定義之8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自(C_{1-4})烷基；(C_{1-4})烷氧基；(C_{1-3})氟烷基；(C_{1-3})氟烷氧基；鹵素；氰基；羥基，或- (C_{0-3}) 伸烷基- COOR^{02} ，其中 R^{02} 表示氫或(C_{1-4})烷基；

- 或 Ar^1 表示如實施例1)中所定義之結構(Ar-III)之基團。

【0029】 式(I)、(II)或(III)之化合物可含有一或多個立體中心或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子，其可以(R)-以及(S)-組態存在。式(I)、(II)或(III)之化合物可進一步涵蓋具有一或多個雙鍵之化合物，其可以Z-以及E-組態存在，及/或在環系統中具有取代基之化合物，其可相

對於彼此以順式以及反式組態存在。因此，式(I)、(II)或(III)之化合物可以立體異構體之混合物或較佳純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者所已知之方式來分離。

【0030】 在特定化合物(或通用結構)稱為(R)-或(S)-對映異構體的情況下，此類名稱應理解為係指尤其富集基本上純之對映異構形式的相應化合物(或通用結構)。類似地，在化合物中的特定不對稱中心稱為(R)-或(S)-組態或某一相對組態的情況下，此類名稱應理解為係指關於該不對稱中心之相應組態，尤其富集基本上純形式的化合物。類似地，順式或反式名稱應理解為係指尤其富集基本上純形式的相應相對組態之相應立體異構體。類似地，在特定化合物(或通用結構)稱為Z-或E-立體異構體的情況下(或在化合物中之特定雙鍵稱為呈Z-或E-組態的情況下)，此類名稱應理解為係指尤其富集基本上純之立體異構形式的相應化合物(或通用結構)(或關於雙鍵之相應組態，尤其富集基本上純形式的化合物)。

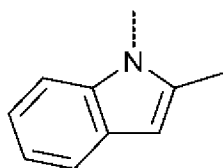
【0031】 在本發明的情形下，應瞭解當在立體異構體之情況下使用時，術語「富集」意謂相對於各別其他立體異構體/相應其他立體異構體之全部，相應立體異構體以至少70:30、尤其至少90:10 (亦即純度為至少70重量%，尤其至少90重量%)之比率存在。

【0032】 在本發明的情形下，當在立體異構體之情況下使用時，應瞭解術語「基本上純」意謂相對於相應其他立體異構體/相應其他立體異構體之全部，相應立體異構體以至少95重量%，尤其至少99重量%之純度存在。

【0033】 本發明亦包括同位素標記，尤其²H (氘)標記之如實施例1)至31)之式(I)、(II)或(III)之化合物，除了一或多個原子各自由具有相同原

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

【0034】 在本專利申請案中，標繪為點線之鍵展示所標繪之基團之連接點。舉例而言，以下標繪之基團



為2-甲基-1*H*-吲哚-1-基。

【0035】 在一些實例中，式(I)、(II)或(III)之化合物可含有互變異構形式。此類互變異構形式涵蓋於本發明之範疇中。在互變異構形式存在某一殘基且僅揭示或定義此類殘基之一種形式的情況下，應瞭解其他互變異構形式涵蓋於此類所揭示之殘基內。舉例而言，應理解，基團2-側氧基-2,3-二氫-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基亦涵蓋其互變異構形式2-羥基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基及2-羥基-3*H*-苯并[d]咪唑-5-基。類似地，5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(或者稱為5-側氧基-4*H*-[1,2,4]噁二唑-3-基)涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基且3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑

-5-基(或者稱為3-側氧基-2H-[1,2,4]噁二唑-5-基)涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基。

【0036】 在化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及其類似物使用複數形式的情況下，此複數形式亦意欲意謂單一化合物、鹽或其類似物。

【0037】 視需要及有利的，應理解，任何對如實施例1)至31)之式(I)、(II)或(III)之化合物之參考亦參考此類化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。

【0038】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且呈現最小非所需毒理學作用之鹽。視本發明化合物中鹼性及/或酸性基團之存在而定，此類鹽包括無機酸或有機酸加成鹽及/或無機鹼或有機鹼加成鹽。作為參考，參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」,P.Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」,Johan Wouters及Luc Quéré(編),RSC Publishing，2012。

【0039】 除非以其他方式明確闡述之定義提供更廣泛或更窄的定義，否則本文中提供之定義意欲同等地適用於如實施例1)至22)中之任一者及(在細節上作必要修改後)本說明書及申請專利範圍中所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物。應充分理解，術語之定義或較佳定義界定且可替換各別術語，獨立於(及組合)如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義。當基團Ar¹或其取代基進一步定義時，此類定義意欲在細節上作必要修改後亦適用於基團(Ar-I)、(Ar-II)及(Ar-III)及其各別取代基。

【0040】 當取代基稱為視情況選用時，應理解，此類取代基可不存

在(亦即各別殘基關於此類視情況選用之取代基為未經取代)，在此情況下，所有具有游離價數之位置(此類視情況選用之取代基可能已經連接至該等位置；例如在芳環，具有游離價數之環碳原子及/或環氮原子)在適當時經氫取代。類似地，當術語「視情況」在(環)雜原子之情形下使用時，該術語意謂各別視情況選用之雜原子或其類似物不存在(亦即某一部分不含有/為碳環/或其類似物)，或各別視情況選用之雜原子或其類似物如明確定義存在。

【0041】術語「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘；尤其氟、氯或溴；較佳氟或氯。

【0042】單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至六個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。術語「 (C_{x-y}) 烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言， (C_{1-6}) 烷基含有一至六個碳原子。烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、3-甲基-丁基、2,2-二甲基-丙基及3,3-二甲基-丁基。為避免任何疑義，若基團稱為例如丙基或丁基，其分別意謂正丙基、正丁基。較佳為甲基及乙基。最佳為甲基。作為苯基或5或6員雜芳基之 Ar^1 的取代基較佳為甲基、乙基、丙基、異丁基、1-甲基-丙-1-基、第三丁基、3-甲基-丁基。

【0043】單獨或組合使用之術語「 $-(C_{x-y})$ 伸烷基-」係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之二價鍵烷基。較佳地， $-(C_{1-y})$ 伸烷基之連接點呈1,1-二基、1,2-二基或1,3-二基配置。若 (C_{0-y}) 伸烷基與另一取代基組合使用，則該術語意謂該取代基經由 (C_{1-y}) 伸烷基連接至分子之其餘部分，或其直接連接至分子之其餘部分(亦即 (C_0) 伸烷基表示將該取代基連接至分

子之其餘部分之直接鍵)。若未另外明確指示，則伸烷基- C_2H_4 -係指- CH_2 - CH_2 -。對於連接子 X^1 ， (C_{1-3}) 伸烷基之實例為- CH_2 -、- $CH(CH_3)$ -、- $C(CH_3)_2$ -及- CH_2-CH_2 -，尤其- CH_2 -及- CH_2-CH_2 -。如取代基- (C_{0-3}) 伸烷基- $COOR^{02}$ 及 (C_{0-3}) 伸烷基- $COOR^{03}$ 中所用之 (C_{0-3}) 伸烷基的實例分別為 (C_0) 伸烷基及亞甲基。

【0044】單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指其中烷基如先前所定義之烷基-O-基團。術語「 (C_{x-y}) 烷氧基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之烷氧基。舉例而言， (C_{1-4}) 烷氧基意謂式 (C_{1-4}) 烷基-O-之基團，其中術語「 (C_{1-4}) 烷基」具有先前給出之意義。烷氧基之實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。較佳為乙氧基且尤其甲氧基。作為苯基或5或6員雜芳基之 Ar^1 的取代基較佳為甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丁氧基。

【0045】單獨或組合使用之術語「氟烷基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟置換。術語「 (C_{x-y}) 氟烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之氟烷基。舉例而言， (C_{1-3}) 氟烷基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷基之代表性實例包括三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。較佳為 (C_1) 氟烷基，諸如三氟甲基。「 (C_{1-3}) 氟烷基，其中該 (C_{1-3}) 氟烷基視情況經羥基取代」之實例為2,2,2-三氟-1-羥基-乙基。

【0046】單獨或組合使用之術語「氟烷氧基」係指如先前所定義之含有一至三個碳原子之烷氧基，其中一或多個(及可能所有)氫原子已由氟

置換。術語「 (C_{x-y}) 氟烷氧基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之氟烷氧基。舉例而言， (C_{1-3}) 氟烷氧基含有一至三個碳原子，其中一至七個氫原子已由氟置換。氟烷氧基之代表性實例包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。較佳為 (C_1) 氟烷氧基，諸如三氟甲氧基及二氟甲氧基，以及2,2,2-三氟乙氧基。

【0047】 單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有三至六個碳原子之飽和單環烴環。術語「 (C_{x-y}) 環烷基」(x 及 y 各自為整數)係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之環烷基。舉例而言， (C_{3-6}) 環烷基含有三至六個碳原子。環烷基之實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較佳為環丙基、環丁基及環戊基；尤其環丙基。含有一個環氧原子之環烷基之實例尤其為環氧丙烷基。其中該 (C_{3-6}) 環烷基視情況經胺基單取代之 (C_{3-6}) 環烷基之實例為環丙基、1-胺基-環丙基。其中該 (C_{3-6}) 環烷基經 $-COOH$ 單取代之 (C_{3-6}) 環烷基之實例為1-羧基-環丙基、1-羧基-環戊基。

【0048】 單獨或組合使用之術語「 $-(C_{x-y})$ 仲環烷基-」係指含有 x 至 y 個碳原子之如先前所定義之二價鍵環烷基。較佳地，任何二價鍵環烷基之連接點呈1,1-二基或1,2-二基配置。實例為環丙-1,1-二基、環丙-1,2-二基及環戊-1,1-二基；較佳為環丙-1,1-二基。

【0049】 (C_{3-6}) 環烷基-氧基之實例為環丁基-氧基及環戊基-氧基。

【0050】 如基團 $-X^1-CO-R^{01}$ 中所用之烷基化胺基 $-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$ (其中 R^{01} 表示 $-O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中 R^{04} 表示 $-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$ ；或其中 R^{01} 表示 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$)使得獨立地選擇兩個各別 (C_{1-4}) 烷基。此類胺基 $-N[(C_{1-4})\text{烷基}]_2$ 之較佳實例為 $-N(CH_3)_2$ 。

【0051】 單獨或組合使用且在未以較寬或較窄方式明確定義下術語「雜環」係指含有一個或兩個(尤其一個)獨立地選自氮、硫及氧(尤其一個氮原子、兩個氮原子、一個氮原子及一個氧原子或一個氮原子及一個硫原子)之環雜原子的飽和單環烴環。術語「(C_{x-y})雜環」係指含有x至y個環原子之此類雜環。雜環未經取代或如明確定義經取代。

【0052】 如關於(Ar-III)使用之由「與苯基融合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子」組成之基團係指苯基，其與如先前所定義之(C₅₋₆)雜環稠合。實例為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2,3-二氫-異吡啶基、3-二氫-苯并噁唑-6-基、2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基、1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基及1,2,3,4-四氫-酞嗪-6-基。以上基團未經取代、經單取代或經雙取代，其中取代基獨立地選自側氧基、(C₁₋₆)烷基及-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)；尤其取代基獨立地選自側氧基、甲基、乙基、丙基、丁基、異丁基或-COOH，其中取代基連接至稠合5或6員非芳環。側氧基取代基較佳連接至處於環氮原子之 α 位置之環碳原子。此類基團之較佳實例為2,3-二氫-苯并呋喃基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯基；以及經側氧基取代之雜環基3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基、3-側氧基-2,3-二氫苯并[d]異噁唑基、2-側氧基-1,3-二氫-吡啶基、1-側氧基-2,3-二氫-異吡啶基、2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉基、1,4-二側氧基-

1,2,3,4-四氫-酞嗪基；其中以上基團視情況具有一個(其他)獨立地選自(C₁₋₆)烷基及-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³之取代基，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)。特定實例為2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基，及另外，2-側氧基-1,3-二氫-吡啶-5-基及1-甲基-2-側氧基-1,3-二氫-吡啶-5-基。

【0053】 為避免疑義，具有互變異構形式之主要視為非芳族的某些基團，諸如2-側氧基-2,3-二氫-1H-苯并[d]咪唑基在本文中定義為8至10員部分芳族稠合雙環雜環基，甚至其對應互變異構形式(2-羥基-1H-苯并[d]咪唑基)亦可視為8至10員雙環雜芳基。

【0054】 單獨或組合使用之術語「芳基」意謂苯基或萘基，尤其為苯基。上文所提及之芳基為未經取代或如明確定義經取代。

【0055】 表示苯基之取代基Ar¹之實例尤其為在相對於分子之其餘部分之連接點的對位至少經單取代之基團。此外，表示苯基之此類基團Ar¹可具有一個或兩個其他取代基，尤其在一個或兩個相對於分子之其餘部分之連接點的間位。此類苯基之各別取代基如明確定義。

【0056】 單獨或組合使用之術語「雜芳基」意謂含有一個至最多四個雜原子(各自獨立地選自氧、氮及硫)之5至10員單環或雙環芳環。此類雜芳基之實例為5員雜芳基，諸如呋喃基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、

三唑基、四唑基；6員雜芳基，諸如吡啶基、嘧啶基、噻嗪基、吡嗪基；以及8至10員雙環雜芳基，諸如吲哚基、異吲哚基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并嘧啶基。上文所提及之雜芳基為未經取代或如明確定義經取代。

【0057】對於表示「5或6員雜芳基」之取代基 Ar^1 ，術語意謂以上提及之5或6員基團，尤其諸如吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基或噻吩基。該術語尤其係指5員基團，尤其諸如噻唑基或噻吩基；特定言之，噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基。較佳為噻吩基，尤其噻吩-2-基；或噻唑基，尤其噻唑-2-基。以上基團如明確定義經取代。噻吩-2-基或噻唑-2-基尤其經位置5處之一個取代基及位置4處之第二取代基雙取代(且，對於噻吩-2-基，視情況位置3處之鹵素取代基)。

【0058】對於表示「8至10員雙環雜芳基」之取代基 Ar^1 ，該術語意謂上文所提及之8至10員雜芳基。該術語尤其係指9或10員雜芳基，尤其諸如吲哚基、苯并咪唑基、吲哚基、苯并三唑基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、吡咯并吡啶基及咪唑并吡啶基，以及苯并呋喃基、苯并噻吩基及苯并噻唑基。以上基團未經取代或如明確定義經取代。特定實例為1H-吲哚-2-基、1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-4-基、1H-吲哚-5-基、1H-吲哚-6-基、1-甲基-1H-吲哚-5-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-

基、1-甲基-1H-吡啶-6-基、3-甲基-1H-吡啶-6-基、3-甲氧基-1H-吡啶-6-基、6-甲氧基-1H-吡啶-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基、2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基、1H-苯并三唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-5-基、2-甲基-苯并噁唑-6-基、喹啉-6-基、異喹啉-7-基、喹啉-6-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、2-羧基-1H-吡啶-5-基、3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-4-基、7-羧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基。較佳實例為1H-苯并咪唑-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-5-基及另外，咪唑[1,2-a]吡啶-6-基；以及8至10員雙環雜芳基，其經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²單取代，諸如3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基及2-羧基-苯并呋喃-6-基。

【0059】對於取代基「-(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1且其中HET表示5或6員雜芳基」，此類5或6員雜芳基如先前所定義；尤其含氮5員雜芳基，尤其諸如四唑基或噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基。以上基團未經取代或如明確定義經取代。基團-(CH₂)_p較佳不存在，亦即p表示整數0且基團HET直

接結合於 Ar^1 。-(CH₂)_p-**HET**之特定實例尤其為-(CH₂)₀-**HET**基團1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基；其他實例為3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)-胺基]-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基及2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基；以及1H-吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-吡唑-1-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、5-甲基-1H-吡唑-3-基、3,5-二甲基-吡唑-1-基、4-羧基-1H-吡唑-3-基、1H-咪唑-2-基、3-甲基-3H-咪唑-4-基、2-甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基、1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基、1,5-二甲基-1H-咪唑-4-基、2-環丙基-1H-咪唑-4-基、2-環丙基-1-甲基-1H-咪唑-4-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基、異噁唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、4-甲基-噁唑-2-基、2-甲基-噁唑-4-基、2-胺基-5-甲基-噁唑-4-基、4,5-二甲基-噁唑-2-基、4-羧基-噁唑-2-基、2-羧基-噁唑-4-基、2-羥基-噁唑-4-基、2-胺基-2-側氧基乙基)噁唑-4-基、異噁唑-3-基、異噁唑-5-基、3-甲基-異噁唑-5-基、4-甲基-異噁唑-5-基、4-羧基-3-甲基-異噁唑-5-基、噁唑-5-基、2-甲基-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-噁唑-5-基、2-(2-羧基乙基)-4-甲基-噁唑-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-[1,2,4]三唑-1-基、2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基、吡啶-2-基、4-氟-吡啶-2-基、嘧啶-2-基、5-氟-嘧啶-2-基、5-甲氧基-嘧啶-2-基、4-甲氧基-嘧啶-2-基、6-甲氧基-嘧啶-4-基、6-二甲基胺基-嘧啶-4-基、吡嗪-2-基、6-甲氧基-吡嗪-2-基、6-甲氧基-噻嗪-3-基、3H-咪

唑-4-基、3H-[1,2,3]三唑-4-基、噁唑-2-基及4,5-二甲基-噁唑-2-基。特定基團**HET**選自1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基，及5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基。為避免疑義，具有互變異構形式之主要視為芳族的某些基團(諸如3-羥基-異噁唑基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑基基團)在本文中定義為雜芳基**HET**，甚至其對應互變異構形式(分別為3-側氧基-2,3-二氫-2H-異噁唑基、2-側氧基-2,3-二氫-3H-[1,3,4]噁二唑基)亦可視為非芳族基團。類似地，如關於取代基**HET**¹所定義之具有互變異構形式之主要視為非芳族的某些基團(諸如5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)在本文中定義為不為如關於**HET**所定義之經取代之雜芳基之部分，甚至其對應互變異構形式(分別為5-羥基-[1,2,4]噁二唑基、5-巯基-[1,2,4]噁二唑基)亦可視為雜芳基。應理解，相應的互變異構體涵蓋於如所定義之各別範疇中。

【0060】術語「氰基」係指基團-CN。

【0061】術語「側氧基」係指基團=O，其較佳連接至鏈或如例如羰基-(CO)-或磺醯基-(SO₂)-中之環碳或硫原子。

【0062】如關於作為苯基或5或6員雜芳基之Ar¹之取代基所使用之「-X²-NR^{N1}R^{N2}」基團之實例為胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、胺基-甲基、甲基胺基-甲基、異丁基胺基-甲基、環丙基胺基-甲基、環丁基胺基-甲基、(2-甲氧基乙基)胺基-甲基、(2,2,2-三氟-乙基)-胺基；或-

NH-CO-H、-N(C₂H₅)-CO-H、-NH-CO-C₂H₅、-NH-CO-CH₂-CH₂-OH、-NH-CO-O-CH₃、-N(CH₃)-CO-O-CH₃；或吡咯啉-1-基、2-側氧基-吡咯啉-1-基、1,1-二側氧基-異噻唑啉-2-基、嗎啉-4-基、吡丁啉-1-基或哌啉-1-基；及2-(二甲基胺基)-乙氧基。

【0063】如關於基團Ar¹之取代基使用的基團「-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}」之實例為脲基(-NH-CO-NH₂)及3-乙基脲基(-NH-CO-NH-C₂H₅)。

【0064】如關於基團Ar¹之取代基使用之基團「-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}」，其中r表示整數0或1」之實例較佳為其中r表示整數0且R^{N3}及R^{N4}中之至少一者表示氫(或次較佳，甲基)之基團。此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH(C₂H₅)、-CO-NH-O-甲基、-CO-NH-O-乙基、-CO-NH-O-異丙基、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-O-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃、-CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂及-CO-NH-O-苯甲基。其他實例為-CO-NH-異丙基及-CO-NH-OH以及-CO-N(CH₃)₂。

【0065】如關於基團Ar¹之取代基使用之基團「-X¹-CO-R⁰¹」之實例尤其為以下基團：

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

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

c) X¹表示直接鍵；及R⁰¹表示-NH-SO₂-R^{S3}；其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷

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

d) X¹表示(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*(尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-或-CH≡CH-[在子實施例中，X¹尤其表示-O-CH₂-*、-NH-CH₂-*、-S-CH₂-*或(C₁₋₃)伸烷基]；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及R⁰¹表示-OH (亦即-X¹-CO-R⁰¹表示-X¹-COOH，其中X¹表示上述基團；尤其-X¹-CO-R⁰¹表示-O-CH₂-COOH或-NH-CH₂-COOH；以及-CH₂-COOH、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-CH≡CH-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH或-NH-CH(CH₃)-COOH)；或

e) -X¹表示-NH-CO-*或-CO-；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及R⁰¹表示-OH (亦即-X¹-CO-R⁰¹表示-X¹-COOH，其中X¹表示上述基團；尤其-X¹-CO-R⁰¹表示-NH-CO-COOH、-CO-COOH)；或

f) X¹表示(C₃₋₅)伸環烷基；及R⁰¹表示-OH；(亦即-X¹-CO-R⁰¹表示(C₃₋₆)環烷基，其經COOH單取代；尤其-X¹-CO-R⁰¹表示1-羧基-環丙-1-基或1-羧基-環戊-1-基)；或

g) X¹表示直接鍵；及R⁰¹表示-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，

或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；尤其-X¹-CO-R⁰¹表示-CO-O-CH₂-COOH；或

其中群a)、b)、c)、d)、e)、f)及g)中之每一者形成特定子實施例。

【0066】 含有基團「-X¹-CO-R⁰¹」之式(I)、(II)或(III)之化合物(其中X¹表示-CH=CH-)可呈E-或Z-組態。較佳地，此類基團呈E-組態。

【0067】 當基團Ar¹經包含羧酸基團-COOH之取代基(諸如在取代基-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰²中，其中R⁰²表示氫；-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³，其中R⁰³表示氫；或在取代基-X¹-CO-R⁰¹中，其中R⁰¹表示-OH，尤其在以上a)、d)、e)及f)之-X¹-CO-R⁰¹基團中)取代，此類羧酸基團以前藥基團形式存在。此類前藥涵蓋於本發明之範疇中。在某些情況下，包含此類羧酸前藥基團之化合物因此可呈現在EP2及/或EP4受體上之生物活性，而在其他情況下，包含此類羧酸前藥基團之此類化合物需要(例如酶)裂解前藥以呈現在EP2及/或EP4受體上之生物活性。羧酸官能基之前藥為此項技術中熟知的(參見例如J. Rautio (編) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, 第47卷, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7；H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (編) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3)。

【0068】 例如適合於-X¹-COOH基團之前藥之特定實例為：

- 酯基-X¹-CO-O-P¹，其中P¹為例如(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)烷基，其中C₃₋₆環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；羥基-(C₂₋₄)烷基；或(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷基(尤其P¹為(C₁₋₄)烷基，特定言之，甲基或乙基)；

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

• 基團- X^1 -CO- R^{01} ，其中 R^{01} 表示-O-CH₂-CO- R^{04} ，其中 R^{04} 表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-CO-O-CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂)；

• 基團- X^1 -CO- R^{01} ，其中 R^{01} 表示-O-CH₂-O-CO- R^{05} ，其中 R^{05} 表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基(尤其-CO-O-CH₂-O-CO-O-乙基、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基)；

• 基團- X^1 -CO- R^{01} ，其中 R^{01} 表示-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)；及

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

【0069】 如關於基團 Ar^1 之取代基使用之「羥基-(C₁₋₄)烷基」之實例為羥基甲基及1-羥基-乙基。

【0070】 如關於基團 Ar^1 之取代基使用之「二羥基-(C₂₋₄)烷基」之實例為1,2-二羥基乙基。

【0071】 如關於基團 Ar^1 之取代基使用之「羥基-(C₂₋₄)烷氧基」之實例為2-羥基-乙氧基。

【0072】 如關於基團 Ar^1 之取代基使用之「(C₁₋₄)烷氧基-(C₂₋₄)烷氧基」之實例為2-甲氧基-乙氧基。

【0073】 如關於基團 Ar^1 之取代基使用之基團「-SO₂- R^{S1} 」之實例

為 $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_3$ 。

【0074】如關於基團 Ar^1 之取代基使用之基團「 $\text{S-R}^{\text{S}2}$ 」之實例為甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、異丁基硫基、環丁基硫基及(氧雜環丁-3-基)-硫基。

【0075】「 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{2-4}) 烷基」之實例為2-甲氧基乙基。

【0076】「羥基- (C_{2-4}) 烷氧基」之實例為2-羥基-乙氧基。

【0077】「羥基- (C_{2-4}) 烷基」之實例為2-羥基-乙基。

【0078】如關於基團 Ar^1 之取代基使用之「 $-\text{CO-}(\text{C}_{1-4})$ 烷氧基」之實例為乙氧羰基。此類基團亦可適用作各別 $-\text{COOH}$ 取代基之前藥。

【0079】當使用詞語「在……之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在 40°C 與 80°C 之間，則此意謂在該範圍內包括端點 40°C 及 80°C ；或若變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0080】除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減 10°C 延伸至Y加 10°C 的區間且較佳指自Y減 5°C 延伸至Y加 5°C 的區間。此外，如本文所使用之術語「室溫」係指約 25°C 之溫度。

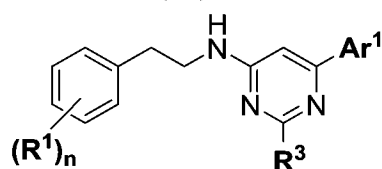
【0081】本發明之其他實施例呈現於下文：

2) 另一實施例係關於如實施例1)所定義、根據實施例1)使用之化合物，其中 R^{4a} 與 R^{4b} 均表示氫。

【0082】3) 另一實施例係關於如實施例1)或2)所定義、根據實施例

1)使用之化合物，其中 R^{5a} 與 R^{5b} 均表示氫。式(I)之特定化合物為其中 R^{4a} 與 R^{4b} 均表示氫且 R^{5a} 與 R^{5b} 均表示氫的化合物。

【0083】 4) 另一實施例係關於如實施例1)所定義、根據實施例1)使用之式(I)化合物，該等化合物亦為式(II)化合物



(II)

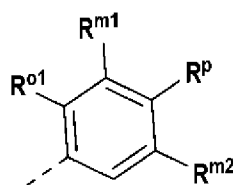
其中

$(R^1)_n$ 表示苯環上視情況存在之一個、兩個或三個取代基(亦即， n 表示整數0、1、2或3)，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基硫基)、鹵素(尤其氟、氯或溴)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、氰基、羥基、硝基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲氧基羰基)、 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接之氮一起形成4員至6員碳環(具體而言，此類基團 $-NR^{N7}R^{N8}$ 為甲基胺基、二甲基胺基、吡咯啉-1-基)；

R^3 表示氫，或甲基(尤其氫)；

Ar^1 表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



(Ar-I)

其中

▪ R^p 表示

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

➤ 羥基；

➤ $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、(C_{1-3})伸烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$)、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基*(尤其 $-O-CH_2-$ *、 $-O-CH(CH_3)-$ *、 $-O-C(CH_3)_2-$ *、 $-O-CH_2-CH_2-$ *)、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基*(尤其 $-NH-CH_2-$ *、 $-NH-CH(CH_3)-$ *)、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-$ *或(C_{3-5})伸環烷基；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

▪ $-OH$ ；

▪ $-O-(C_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中 R^{S3} 表示(C_{1-4})烷基；(C_{3-6})環烷基，其中(C_{3-6})環烷基視情況含有環氧原子；(C_{3-6})環烷基-(C_{1-3})伸烷基，其中(C_{3-6})環烷基視情況含有環氧原子；(C_{1-3})氟烷基；或 $-NH_2$ ；

▪ $-O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中 R^{04} 表示羥基，或(C_{1-4})烷氧基，或 $-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂；

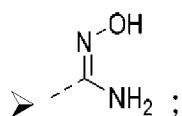
▪ $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ ，其中 R^{05} 表示(C_{1-4})烷基或(C_{1-4})烷氧基；

▪ $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂ (尤其 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$)；或

▪ (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-$

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



➤ 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；
 ➤ 羥基-(C₁₋₄)烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基)；
 ➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
 ➤ -(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基(其中較佳地，R^{N3}及R^{N4}中之至少一者表示氫；且其中此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-NH(C₂H₅)、-CH₂-CO-NH₂、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃或-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH-異丙基或-CO-NH-OH)；

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

➤ -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基(其

中較佳 R^{N5} 及 R^{N6} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}之特定實例為-NH-CO-NH₂、-NH-CO-NH-C₂H₅)；

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

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

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

二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基)-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

▪ R^{m1} 表示

➤ 氫；

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

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

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤ 鹵素(尤其氟或氯)；

➤ (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；

➤ (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；

➤ 羥基；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

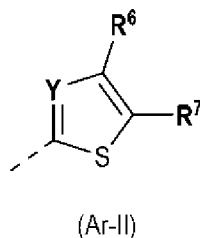
➤ $-X^2-NR^{N1}R^{N2}$ ，其中 X^2 表示直接鍵；或 X^2 表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中 R^{N1} 及 R^{N2} 獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，或(C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；(尤其此類基團- $X^2-NR^{N1}R^{N2}$ 表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-

乙氧基)；

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

其中在子實施例中， R^{m1} 尤其與氫不同；

- R^{m2} 表示氫、甲基、氟或氯；及
- R^{o1} 表示氫；或在 R^{m2} 表示氫之情況下， R^{o1} 表示氫或氟；
- 或 Ar^1 表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

▪ Y表示 CR^8 ，其中 R^8 尤其表示氫，或鹵素(尤其氟、氯)；或Y表示N；

▪ R^7 表示

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

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-CH=CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO- R^{o1} 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

▪ -OH；

▪ -O-(C₁₋₄)烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

▪ -NH-SO₂- R^{S3} ，其中 R^{S3} 表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

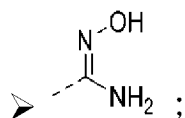
▪ -O-CH₂-CO- R^{04} ，其中 R^{04} 表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

▪ -O-CH₂-O-CO- R^{05} ，其中 R^{05} 表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

▪ -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂ (尤其-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂)；或

▪ (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

[其中特定言之，此類基團- X^1 -CO- R^{01} 表示-COOH、-CO-O-CH₃、-CO-O-C₂H₅、-O-CH₂-COOH、-O-CH(CH₃)-COOH、-O-C(CH₃)₂-COOH、-O-CH₂-CH₂-COOH、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH₂-CO-O-CH₃、-NH-CH(CH₃)-COOH、-CO-NH-SO₂-CH₃、-CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂、-CO-NH-SO₂-環丙基、-CO-NH-SO₂-C₂H₅、-CO-NH-SO₂-NH₂、-CO-O-CH₂-COOH、-CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂、-CO-O-CH₂-O-CO-O-C₂H₅、-CO-O-CH₂-O-CO-丙基、(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基-O-CO-、-CH₂-COOH、-CH₂-CO-O-CH₃、-CH₂-CO-O-C₂H₅、-CH₂-CH₂-COOH、-CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；



➤ 2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

➤ 羥基-(C₁₋₄)烷基(尤其羥基甲基、1-羥基-乙基)；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

➤ $-(CH_2)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}$ ，其中 r 表示整數0或1；且其中 R^{N3} 及 R^{N4} 獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基(其中較佳 R^{N3} 及 R^{N4} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團-CO-NR^{N3}R^{N4}之特定實例為-CO-NH₂、-CO-NH(CH₃)、-CO-NH(C₂H₅)、-CH₂-CO-NH₂、-CO-NH-C₂H₄-OH、-CO-NH-C₂H₄-OCH₃或-CO-N(CH₃)₂、-CO-NH-異丙基或-CO-NH-OH)；

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

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

➤ $-SO_2-R^{S1}$ ，其中 R^{S1} 表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)，或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基(其中較佳 R^{N7} 及 R^{N8} 中之至少一者表示氫；且其中此類基團-SO₂-R^{S1}之特定實例為-SO₂-CH₃、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-CH₃)；

➤ $-(CH_2)_q-HET^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2 (尤其 q 為0，亦即HET¹藉由直接鍵連接至Ar¹)；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基(涵蓋其互變異構形式3-羥基-[1,2,4]噁二唑-5-基)或

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

➤ $-(CH_2)_p$ -HET，其中p表示整數0或1 (尤其p為0，亦即HET藉由直接鍵連接至Ar¹)；且其中HET表示5員雜芳基(尤其噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基或四唑基)，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或雙二取代，其中取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基)、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基(尤其羥基甲基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基(尤其環丙基、氧雜環丁-3-基)，或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)或羥基-(C₂₋₄)烷基(尤其2-羥基-乙基)；(尤其此類基團- $(CH_2)_p$ -HET為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噻二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-(氧雜環丁-3-)-[1,2,4]噁二唑-3-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-1H-咪唑-4-基、2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)；

▪ R⁶表示

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

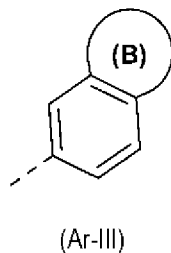
➤ (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

- (C₁₋₃) 氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- 羥基；
- (C₃₋₆) 環烷基(尤其環丙基)；
- (C₃₋₆) 環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基-(C₂₋₄) 烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示直接鍵；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄) 烷基或(C₃₋₆) 環烷基；(尤其此類基團-X²-NR^{N1}R^{N2}表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄) 烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆) 環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；
- 或Ar¹表示8至10員雙環雜芳基(尤其9或10員雙環雜芳基；尤其吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、喹啉基、異喹啉基或喹啉基)；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃) 伸烷基-COOR^{O2}單取代，其中R^{O2}表示氫或(C₁₋₄) 烷基(尤其甲基)(其中尤其此類基團-(C₀₋₃) 伸烷基-COOR^{O2}為-COOH)；(尤其此類8至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯

并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

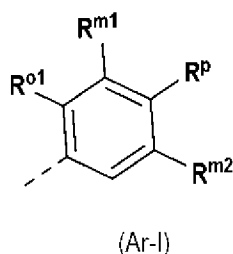
- 或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：



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

【0084】 5)另一實施例係關於如實施例4)所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中 Ar^1 表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

- R^p 表示

➤ $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{o1}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{O}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、 $-\text{NH}-$ (C_{1-3}) 伸烷基-* (尤其 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ *或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指

示連接至 $-\text{CO}-\text{R}^{01}$ 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

- $-\text{OH}$ ；
- $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$ ，其中 $\text{R}^{\text{S}3}$ 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6})

環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基或 $-\text{NH}_2$ ；

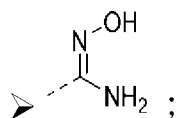
- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{04}$ ，其中 R^{04} 表示羥基，或 (C_{1-4}) 烷氧基，或 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})$ 烷基]₂；

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

- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}[(\text{C}_{1-4})$ 烷基]₂ (尤其 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)；或

- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-

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



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

➤ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ ，其中 p 表示整數0或1（尤其 p 為0，亦即 HET 藉由直接鍵連接至 Ar^1 ）；且其中 HET 表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基及5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基；

▪ R^{m1} 表示

➤ 氫；

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

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

➤ (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)；

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

➤ 鹵素(尤其氟或氯)；

➤ (C_{3-6}) 環烷基(尤其環丙基)；

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

➤ 羥基；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

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

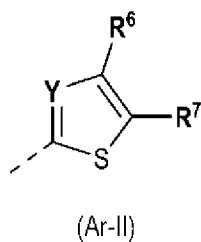
➤ -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

其中在子實施例中，R^{m1}尤其與氫不同；

▪ R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及

▪ R^{o1}表示氫；或在R^{m2}表示氫的情況下，R^{o1}表示氫或氟；

• 或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

▪ Y表示CR⁸，其中R⁸特定地表示氫或鹵素(尤其氟、氯)；或Y表示N；

▪ R⁷表示

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

➤ $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

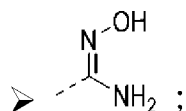
➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$)、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$)、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$)、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-*$ 或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

- $-OH$ ；
- $-O-(C_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中 R^{S3} 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-NH_2$ ；
- $-O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中 R^{04} 表示羥基或 (C_{1-4}) 烷氧基或 $-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂；
- $-O-CH_2-O-CO-R^{05}$ ，其中 R^{05} 表示 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；
- $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂ (尤其 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲氧基-

[其中特定言之，此類基團 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -環丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ 、-

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



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

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

➤ -(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1 (尤其p為0，亦即HET藉由直接鍵連接至Ar¹)；且其中HET表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)]-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基及5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基；

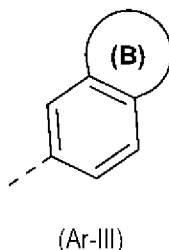
▪ R⁶表示

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

- (C₁₋₄)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基)；
- (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；
- (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；
- 鹵素(尤其氟或氯)；
- (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；
- 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；
- -X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示直接鍵；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基；(具體而言，此類基團-X²-NR^{N1}R^{N2}表示胺基、甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；
- -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；
 - 或Ar¹表示8員至10員雙環雜芳基，其選自吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基及苯并噁唑基；其中該8員至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR^{O2}單取代，其中R^{O2}表示氫或(C₁₋₄)烷基(尤其甲基)(其中具體而言，此類基團-(C₀₋₃)伸烷基-COOR^{O2}為-COOH)；(具體而言，此類8員至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-

羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

- 或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：

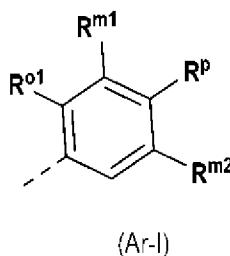


其選自2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基(特定而言，甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-6-基)；

其中在子實施例中， Ar^1 尤其為結構(Ar-I)之苯基(其中特定言之， $\text{R}^{\text{m}1}$ 尤其與氫不同)，或結構(Ar-II)之5員雜芳基，如上文所定義。

【0085】 6)另一實施例係關於如實施例4)所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中 Ar^1 表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

- R^{p} 表示

➤ 含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基，其中該含有環氧原子之(C_{4-6})環烷基

未經取代或經羥基單取代(尤其3-羥基-氧雜環丁-3-基)；

➤ 羥基；

➤ $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$)、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$)、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$)、 $-CH=CH-$ 或 $-NH-CO-*$ ；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；及

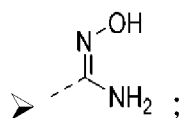
➤ R^{01} 表示

▪ $-OH$ ；

▪ $-O-(C_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

▪ $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中 R^{S3} 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-NH_2$ ；

[其中特定言之，此類基團 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -環丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH=CH-COOH$ 、 $-NH-CO-COOH$]；



➤ $-(CH_2)_q-HET^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2 (具體而言， q 為0，亦

即，**HET**¹經直接鍵連接至**Ar**¹)；且其中**HET**¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基(涵蓋其互變異構形式5-巰基-[1,2,4]噁二唑-5-基)；

➤ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ ，其中

p表示整數0或1 (具體而言，**p**為0，亦即，**HET**經直接鍵連接至**Ar**¹)；且其中**HET**表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)-胺基]-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基及5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基；

▪ **R**^{m1}表示

➤ 氫；

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

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

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤ 鹵素(尤其氟或氯)；

➤ (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；

➤ 羥基；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；

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

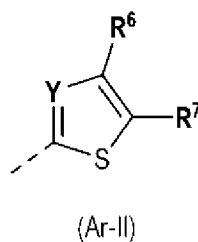
➤ -S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丁基)、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基(尤其環丁基、氧雜環丁-3-基)；

其中在子實施例中，R^{m1}尤其與氫不同；

▪ R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及

▪ R^{o1}表示氫；或在R^{m2}表示氫的情況下，R^{o1}表示氫或氟；

• 或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

▪ Y表示CR⁸，其中R⁸尤其表示氫或鹵素(尤其氟、氯)；

或Y表示N；

▪ R⁷表示

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

➤ $-X^1-CO-R^{01}$ ，其中

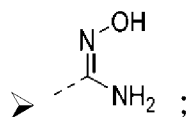
➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$)、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$)、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$)、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-*$ ，或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-CO-R^{01}$ 基團之鍵；及

➤ R^{01} 表示

- $-OH$ ；
- $-O-(C_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；
- $-NH-SO_2-R^{S3}$ ，其中 R^{S3} 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子)、 (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-NH_2$ ；
- $O-CH_2-CO-R^{04}$ ，其中 R^{04} 表示羥基或 (C_{1-4}) 烷氧基或 $-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂；
- $O-CH_2-O-CO-R^{05}$ ，其中 R^{05} 表示 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；
- $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$ 烷基]₂ (尤其 $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$)；或
- (5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲氧基-

[其中特定言之，此類基團 $-X^1-CO-R^{01}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -環丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CO-O-CH_2-COOH$ 、 $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$ 、-

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



➤ 羥基-(C₁₋₄)烷基(具體而言，羥基甲基、1-羥基-乙基)；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(具體而言，2-羥基-乙氧基)；

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

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

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

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

[1,2,4]噁二唑-3-基)；

➤ $-(\text{CH}_2)_p\text{-HET}$ ，其中 p 表示整數 0 或 1 (具體而言， p 為 0，亦即，**HET** 藉由直接鍵連接至 Ar^1)；且其中 **HET** 表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-[(2-羥基-乙基)-胺基]-[1,2,4]噁二唑-3-基、5-羥基甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基及 5-(氧雜環丁-3-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基；

▪ R^6 表示

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

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

➤ (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)；

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

➤ 鹵素(尤其氟或氯)；

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

➤ 羥基- (C_{2-4}) 烷氧基(尤其 2-羥基-乙氧基)；

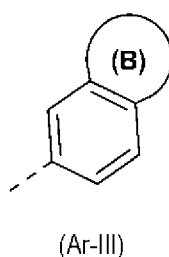
➤ $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ ，其中 X^2 表示直接鍵；或 X^2 表示 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-*$ ，其中星號指示連接至 $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 基團之鍵；且其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 及 $\text{R}^{\text{N}2}$ 獨立地表示氫、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{3-6}) 環烷基；(具體而言，此類基團 $-\text{X}^2\text{-NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ 表示胺基、

甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基；或2-(二甲基胺基)-乙氧基)；

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

• 或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基，其選自吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基及苯并噁唑基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經 (C_{0-3}) 伸烷基- $COOR^{O2}$ 單取代，其中 R^{O2} 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基(尤其甲基)(其中尤其此類基團 $-(C_{0-3})$ 伸烷基- $COOR^{O2}$ 為 $-COOH$)；(具體言之，此類8至10員雙環雜芳基為3-羧基-1H-吡啶-6-基、4-羧基-1H-吡啶-2-基、5-羧基-1H-吡啶-2-基、6-羧基-1H-吡啶-2-基、7-羧基-1H-吡啶-2-基、5-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-2-基、6-羧基-苯并呋喃-2-基、3-羧基-苯并呋喃-6-基、2-羧基-苯并呋喃-5-基或2-羧基-苯并呋喃-6-基)；

• 或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：

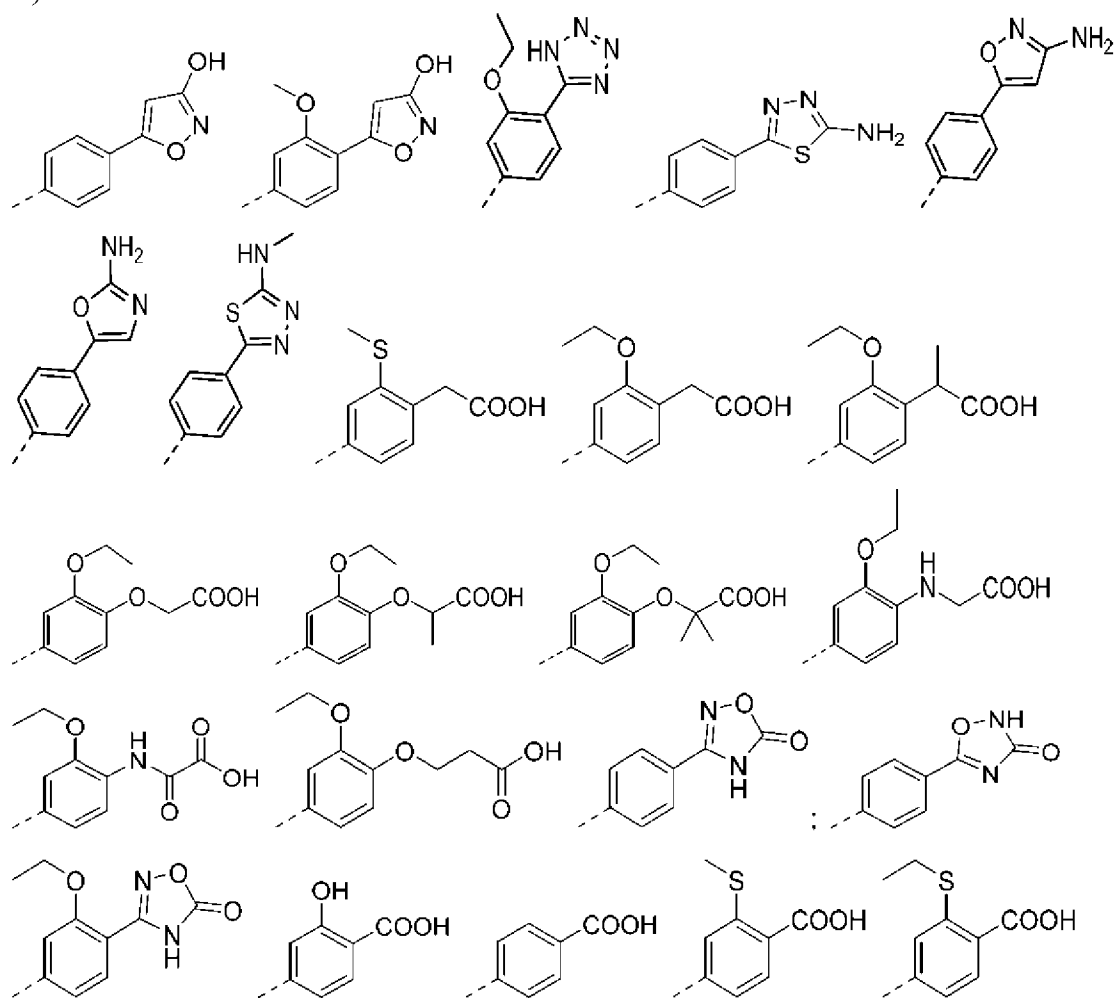


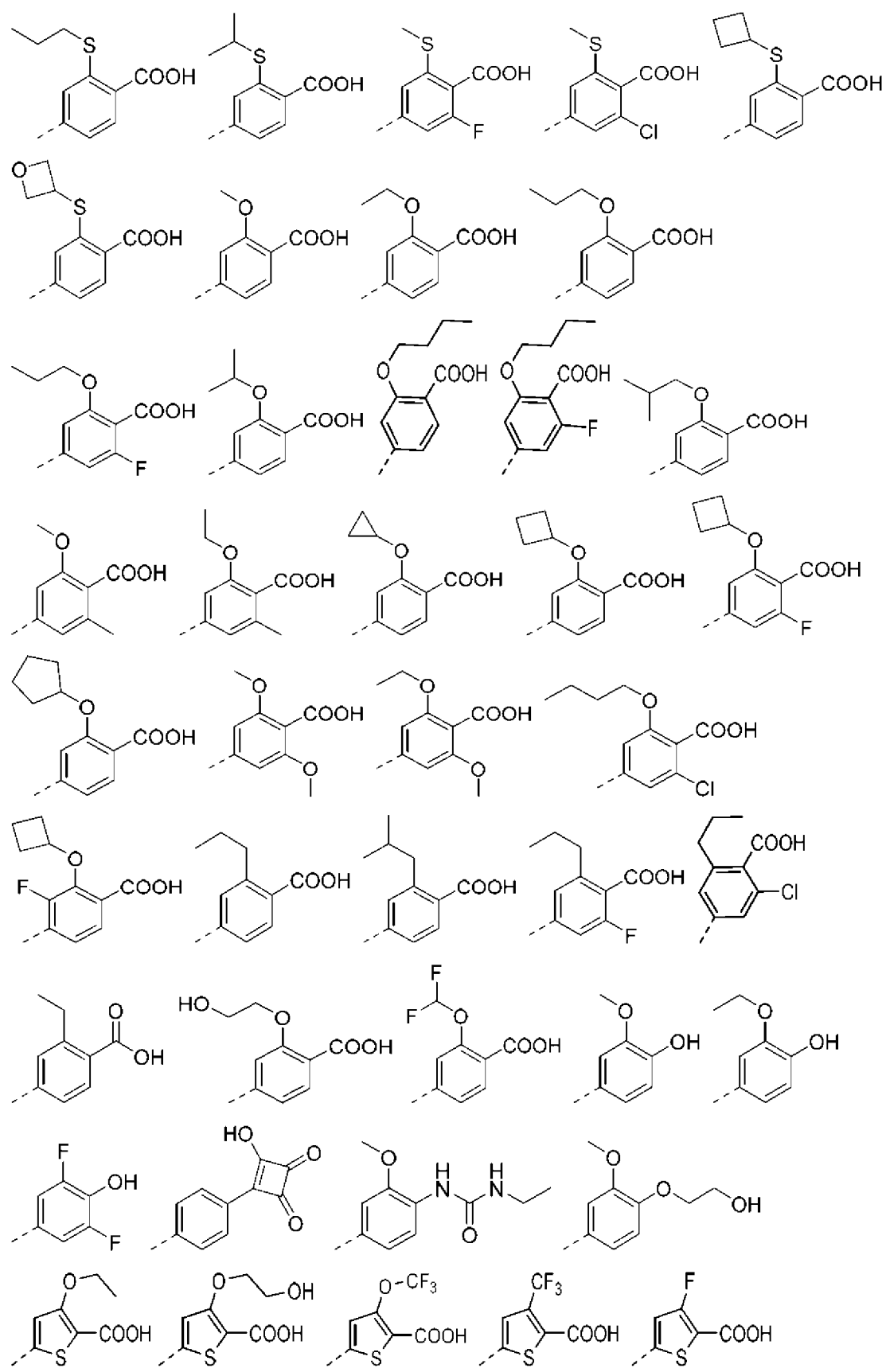
其選自2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基(特定言之，甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)；

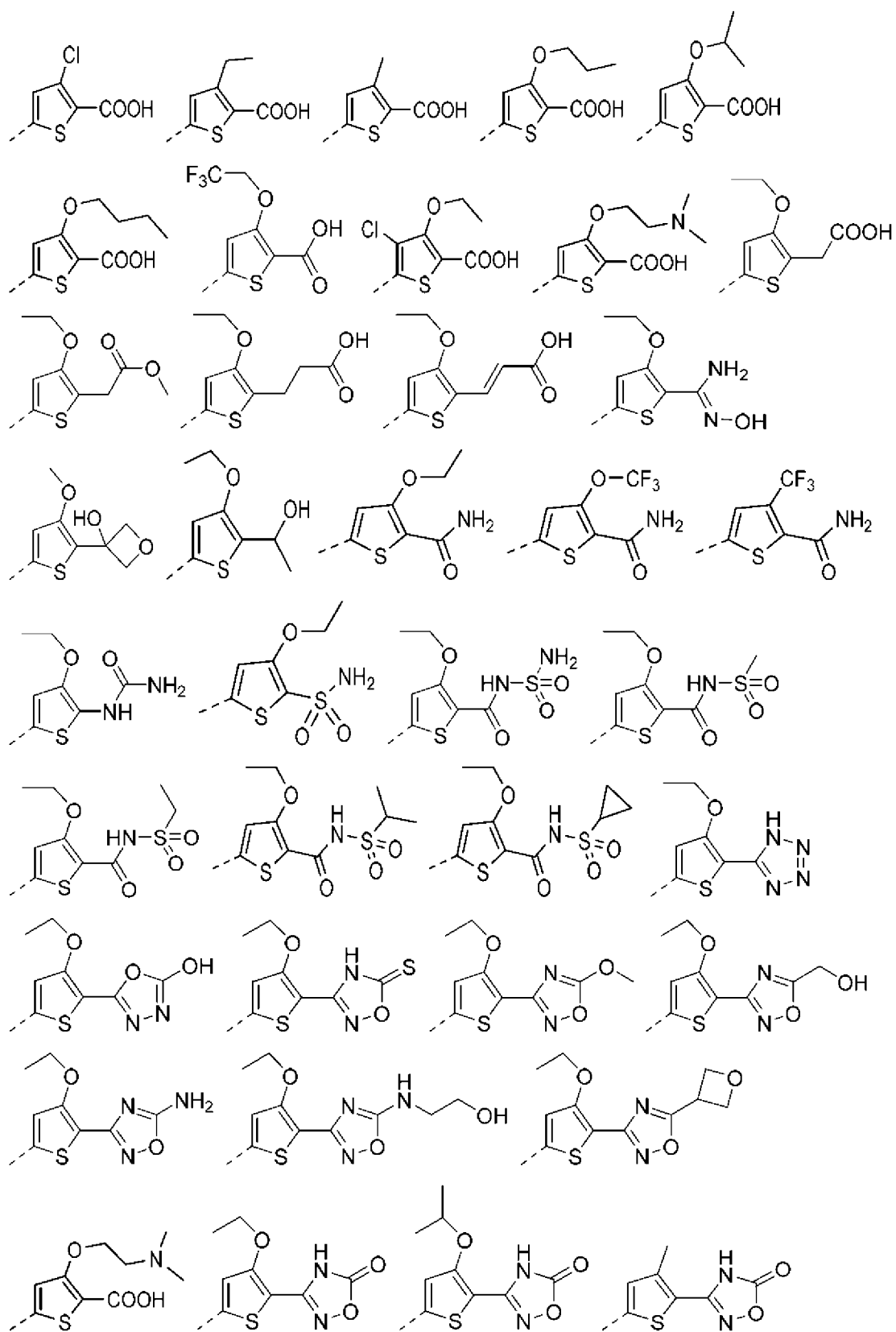
其中在子實施例中，**Ar¹**尤其為結構(Ar-I)之苯基(其中特定言之，**R^{m1}**尤其與氫不同)，或結構(Ar-II)之5員雜芳基，如上文所定義。

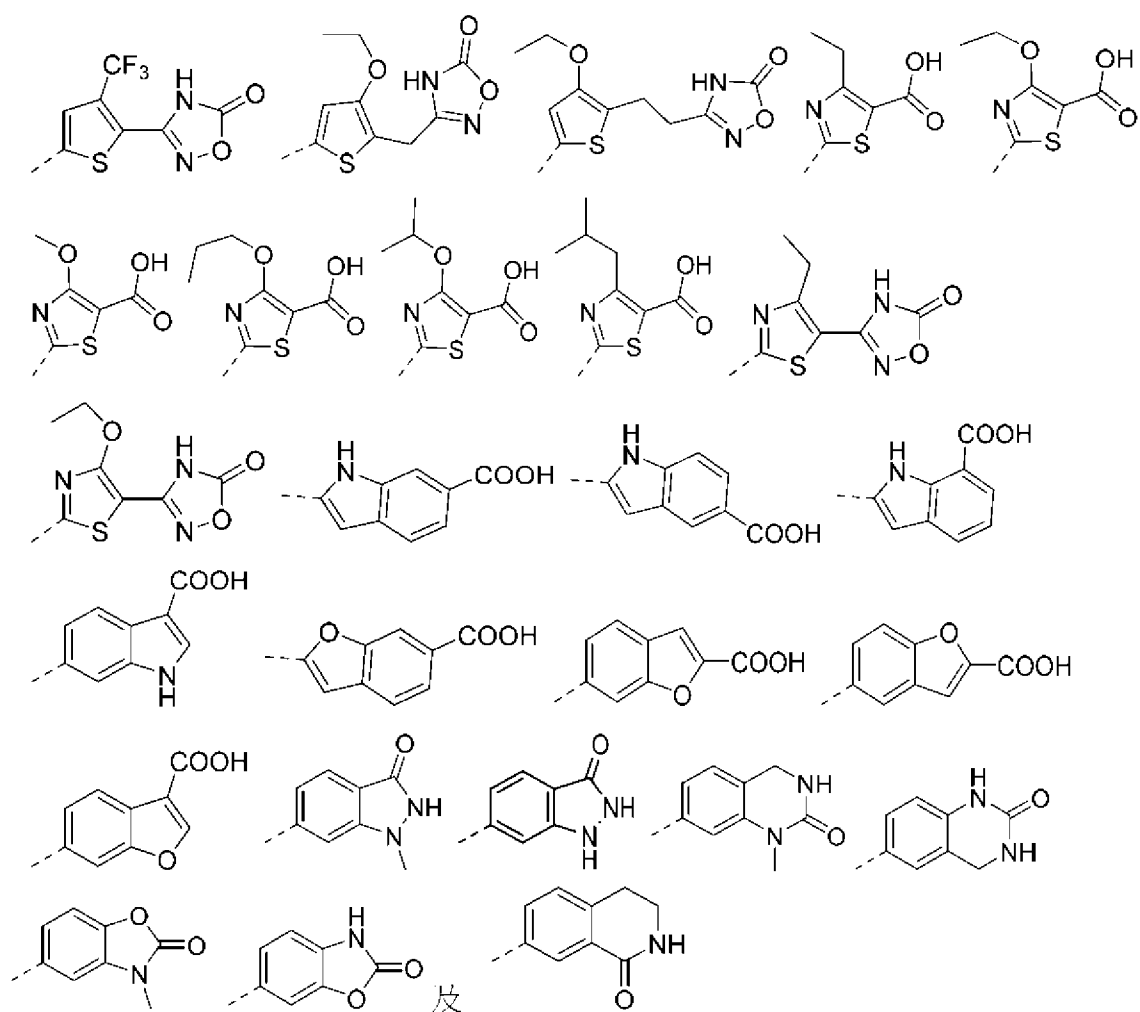
【0086】 7)另一個實施例係關於實施例4)中所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中 Ar^1 表示選自以下之基團：

A)



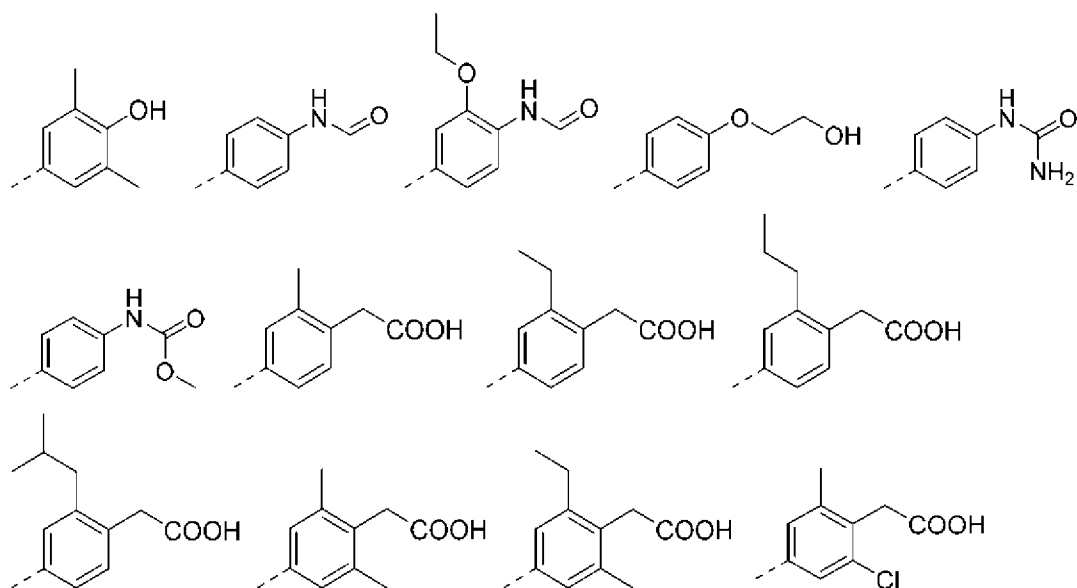


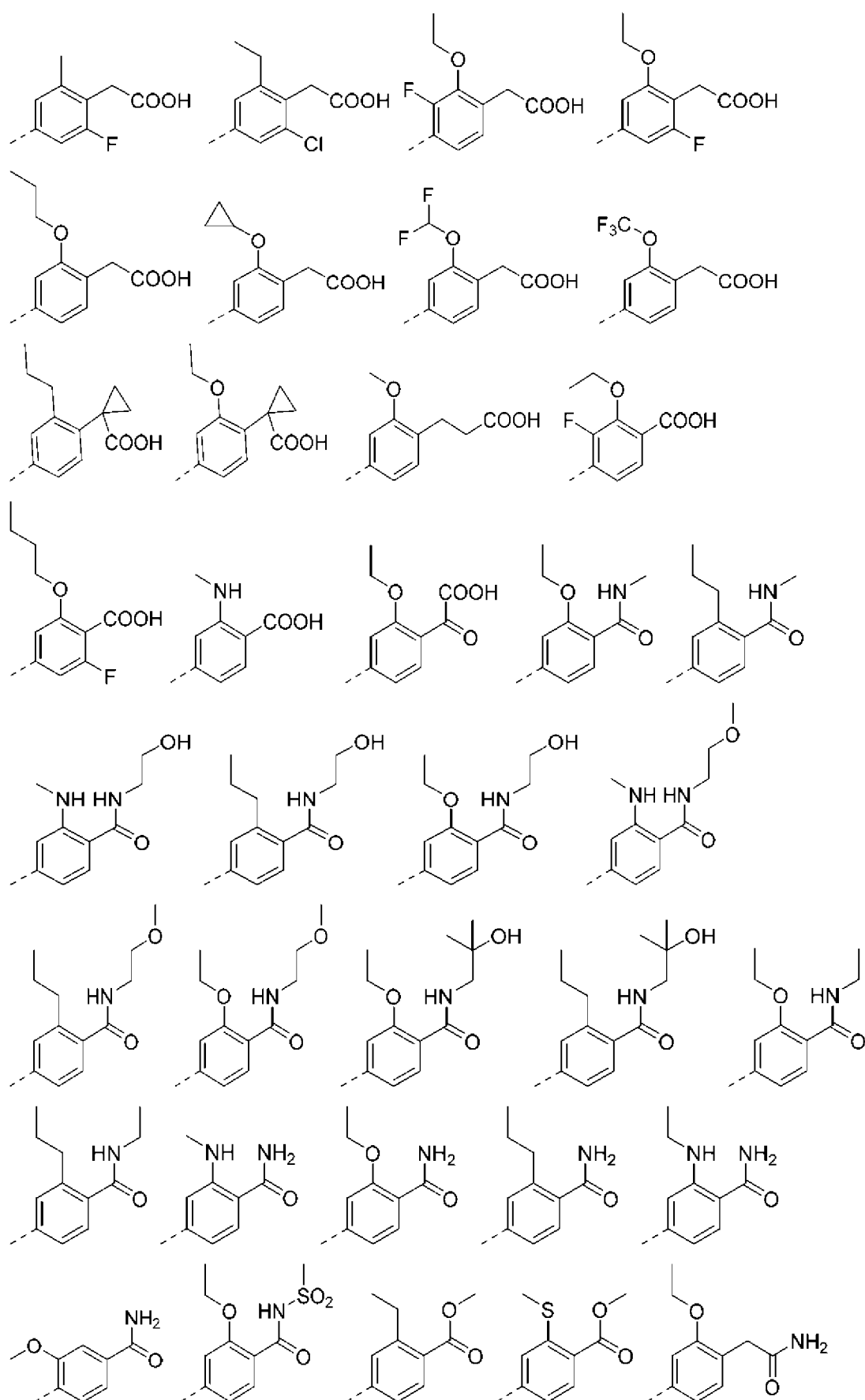


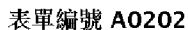


或，另外 Ar^1 表示選自以下之基團：

B)





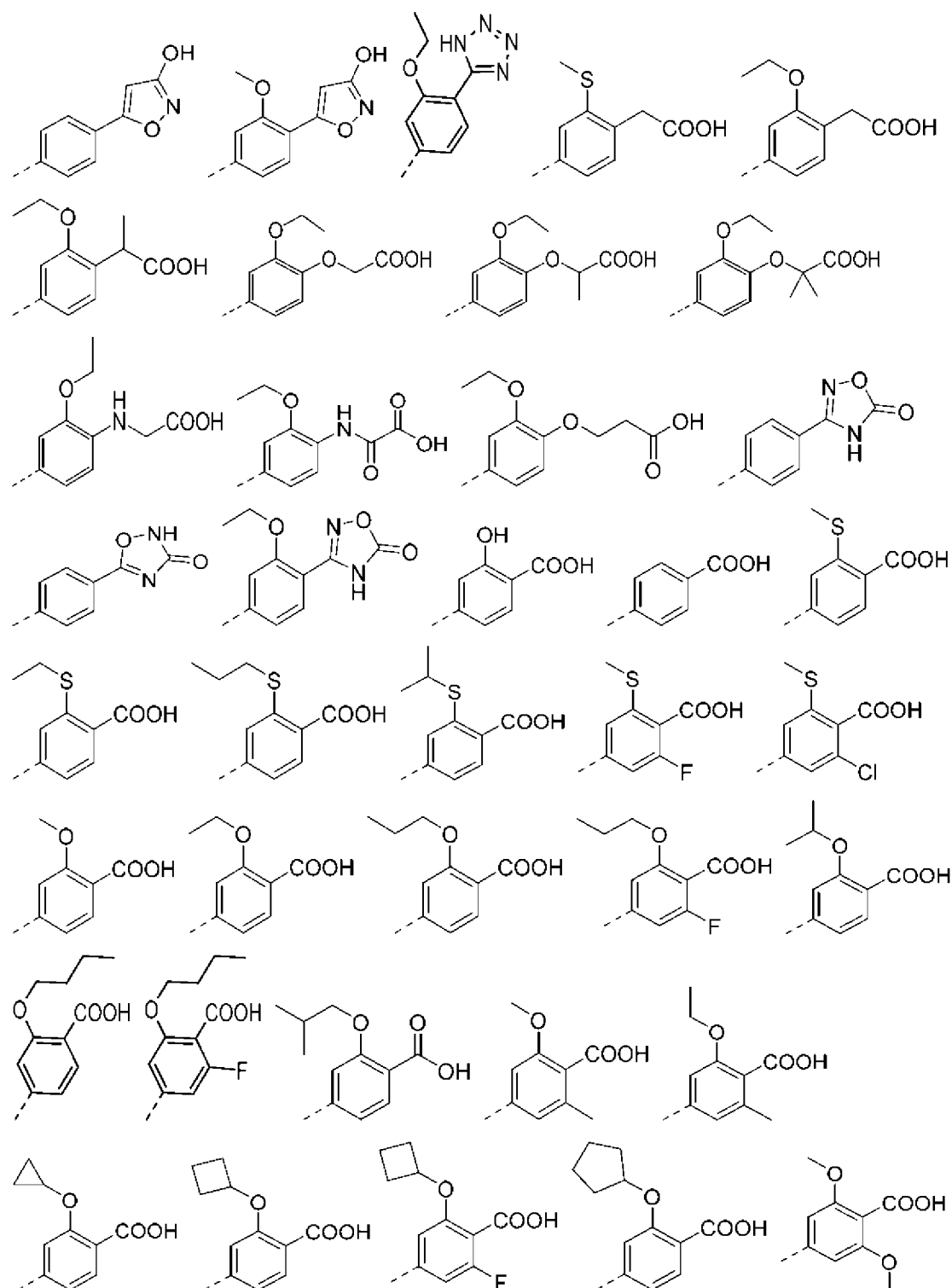


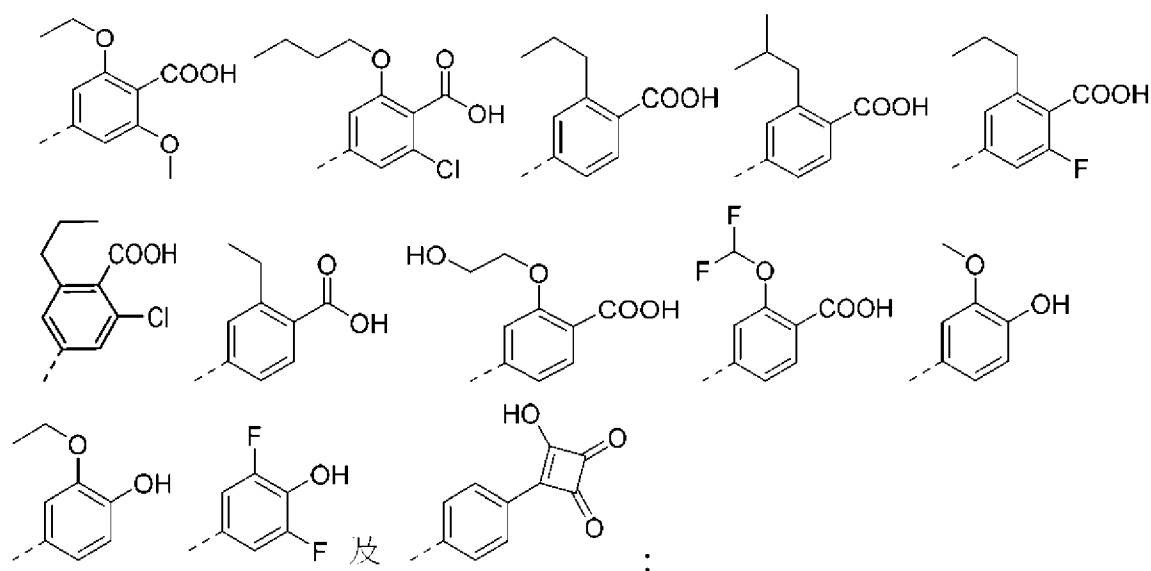
1073253387-0

第 69 頁(發明說明書)

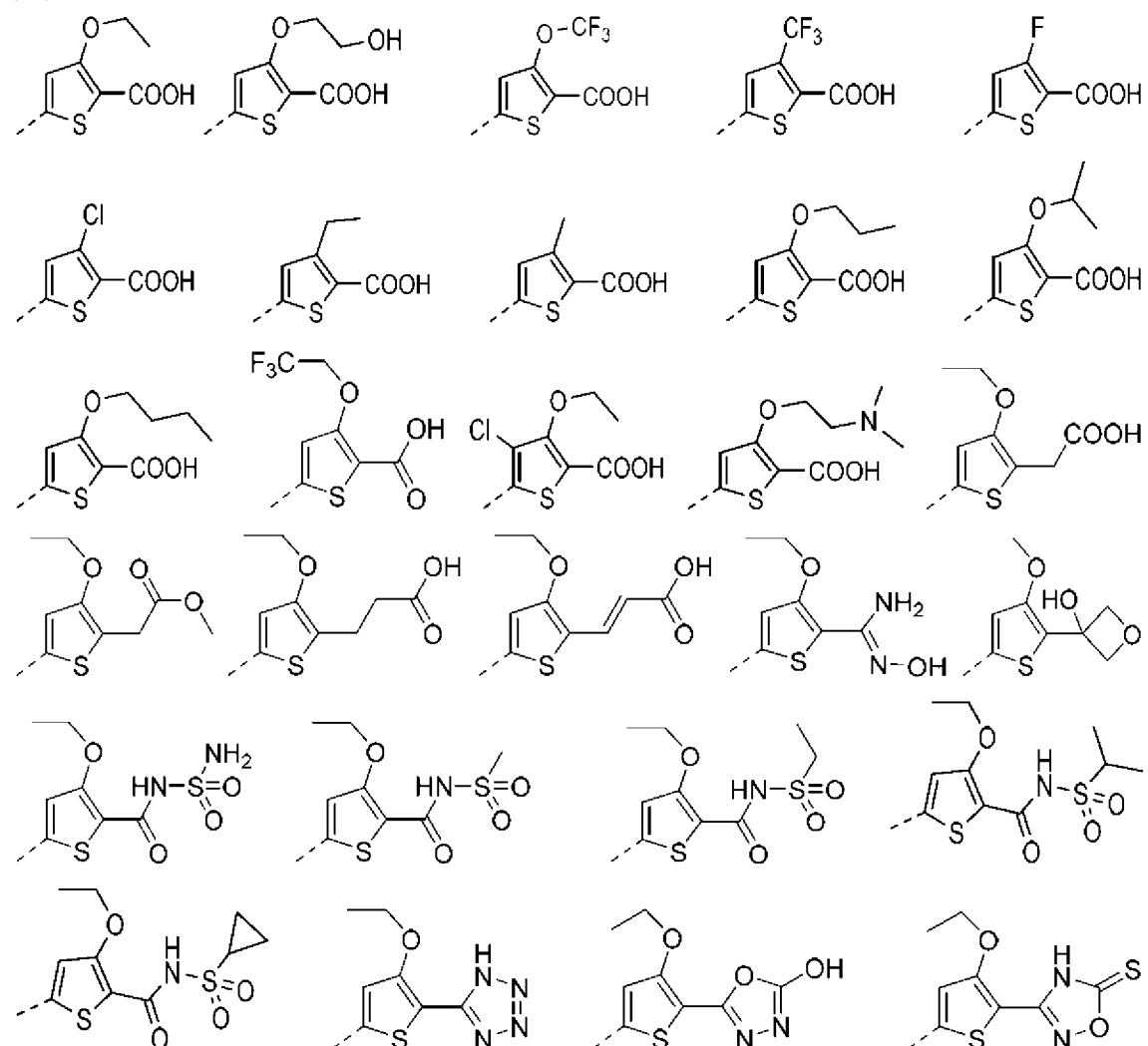
C212962A.docx

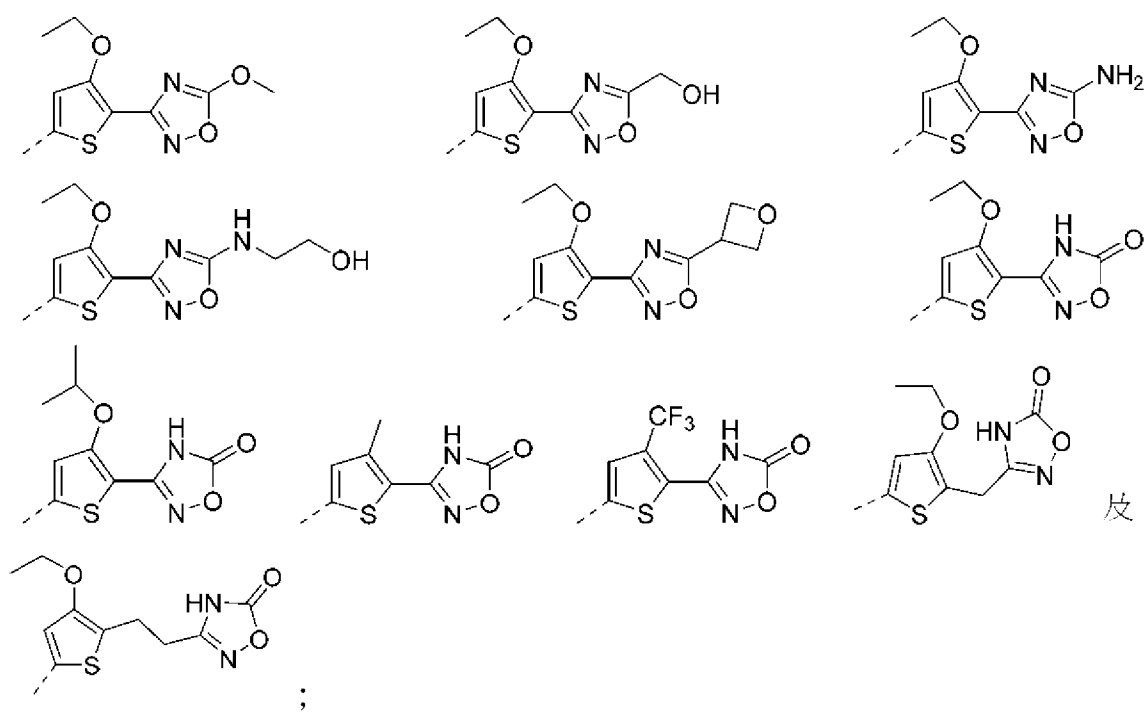
(i) Ar^1 表示選自以下之苯基：



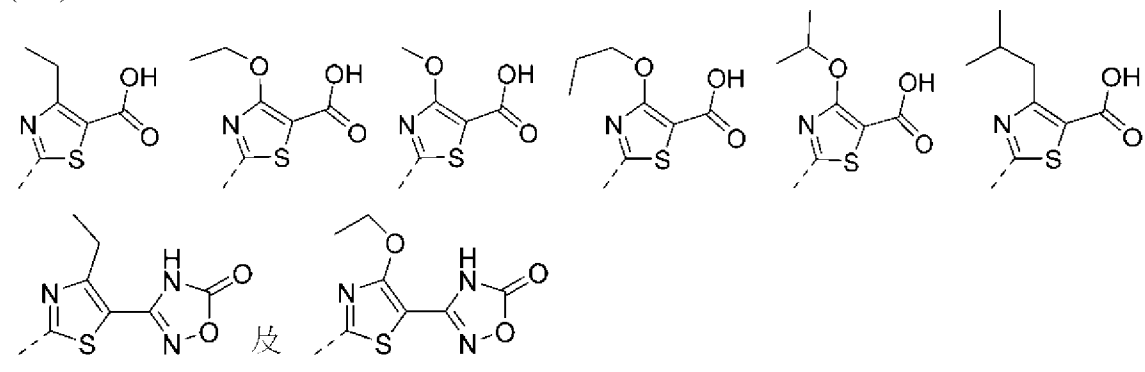


(ii)或Ar¹表示選自以下之噻吩基：

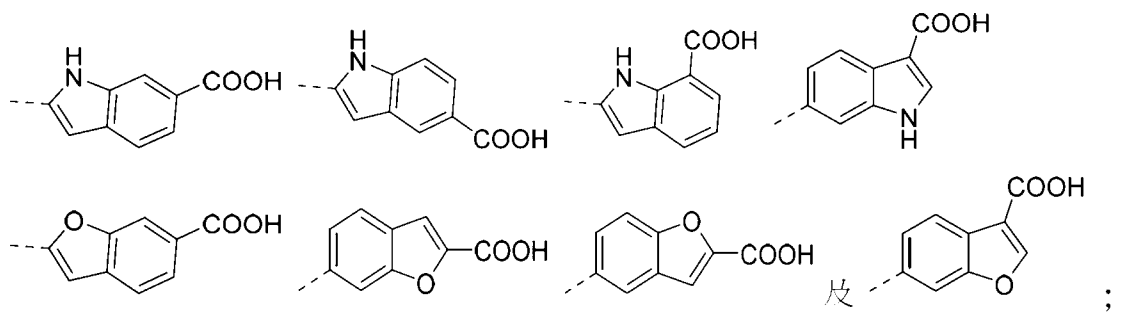




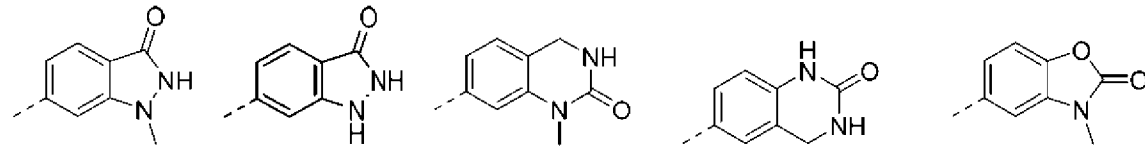
(iii)或 Ar^1 表示選自以下之噻唑基：

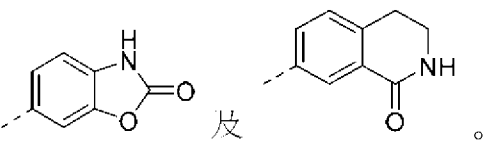


(iv)或 Ar^1 表示選自以下之9員或10員雙環雜芳基：



(v)或 Ar^1 表示選自以下之基團：



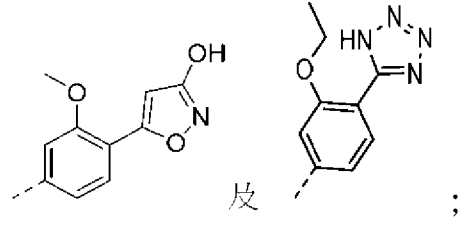


其中在子實施例中，**Ar¹**尤其為苯基(特定言之，經雙取代之苯基)，或噻吩基，或噻唑基，如上文所定義。

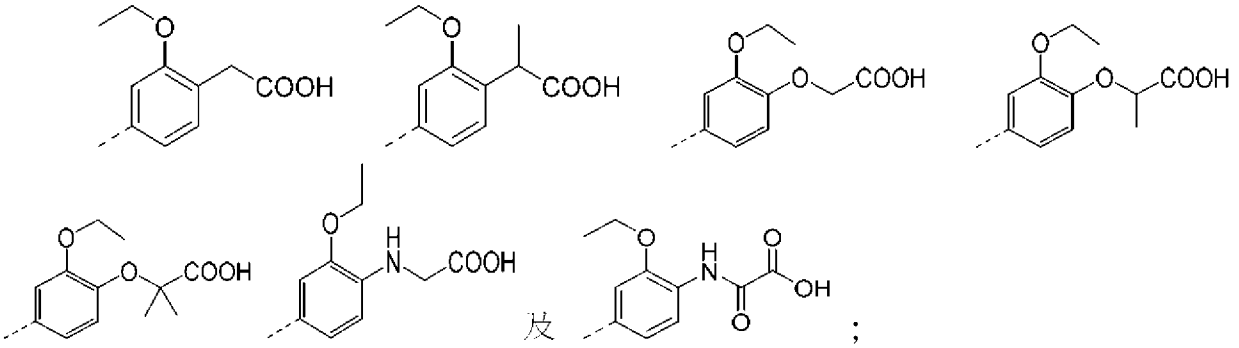
【0088】 9) 另一個實施例係關於實施例4)中所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中

(i) **Ar¹**表示選自以下之苯基：

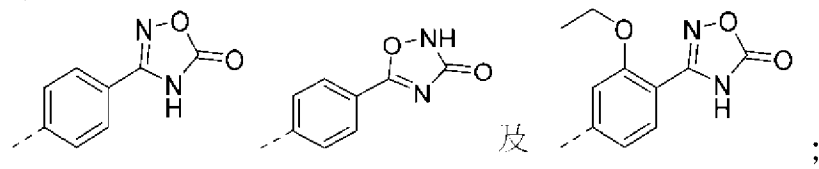
a)



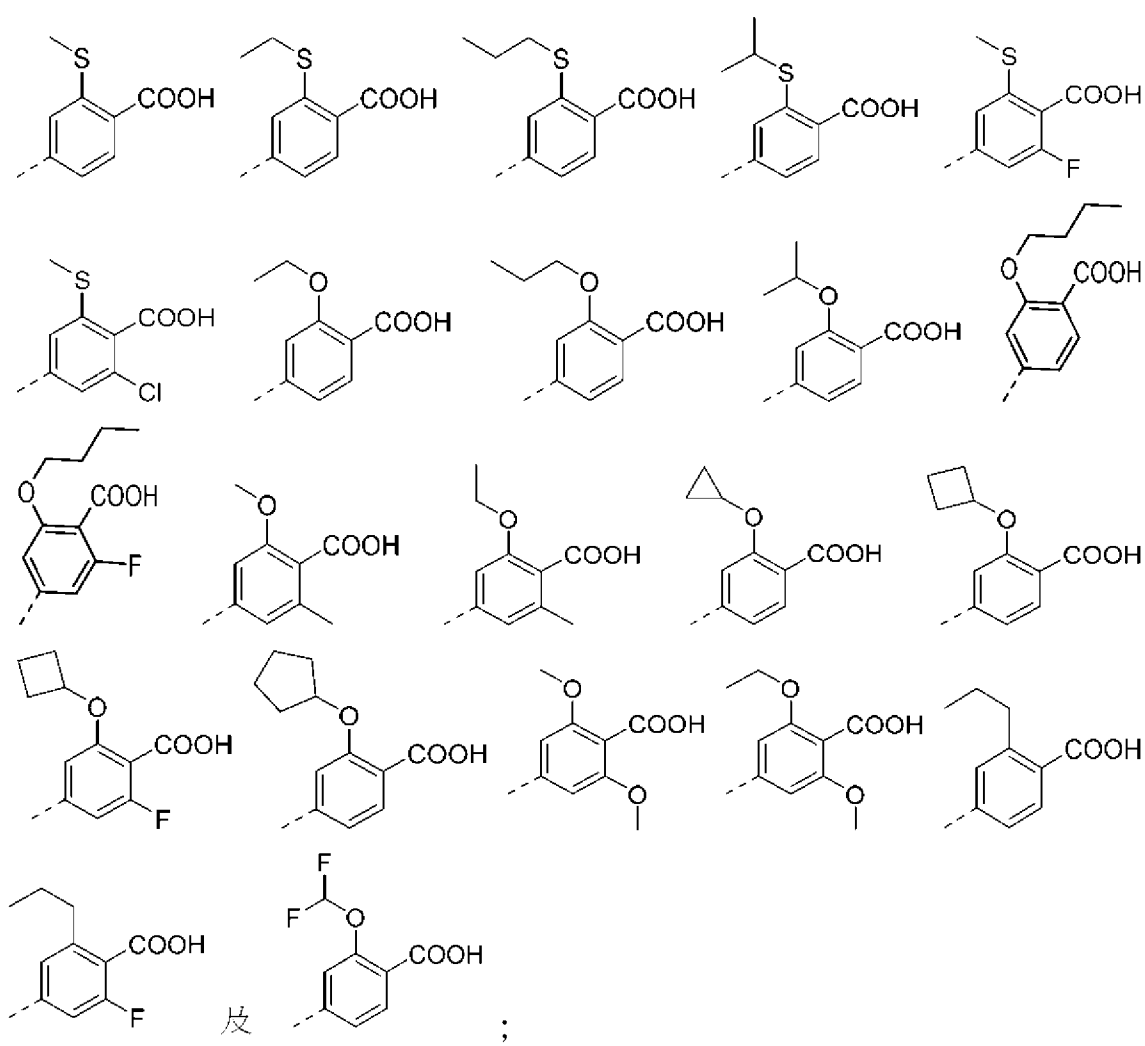
b)



c)

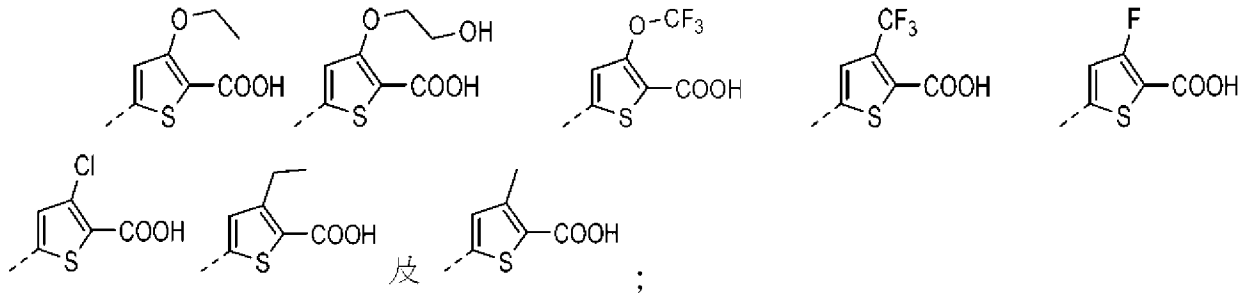


d)

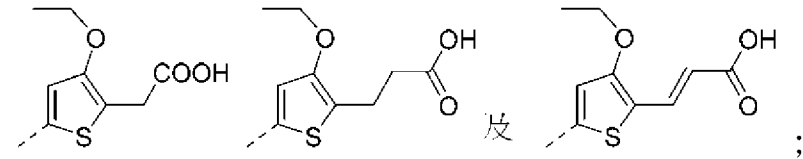


(ii)或Ar¹表示選自以下之噻吩基：

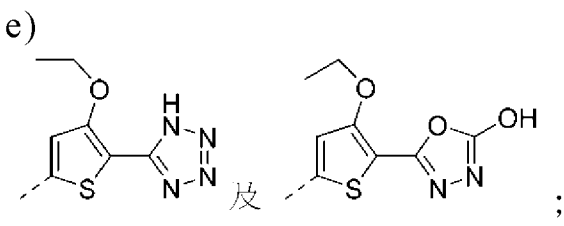
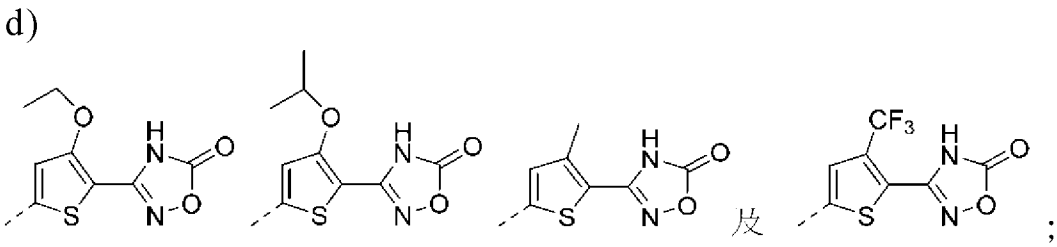
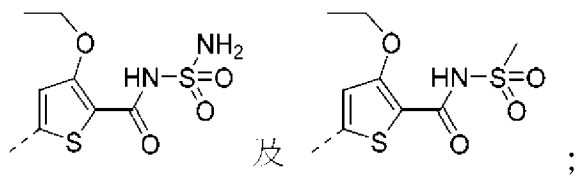
a)



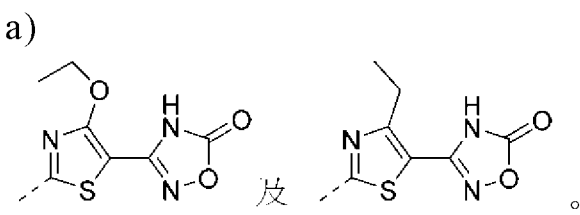
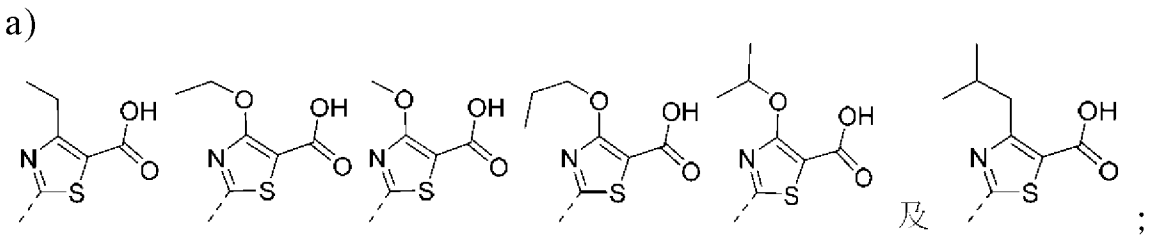
b)



c)



(iii)或 Ar^1 表示選自以下之噻唑基：

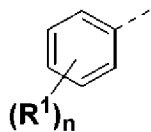


其中在子實施例中， Ar^1 尤其為苯基(特定言之，經雙取代之苯基)，或噻吩基，或噻唑基，如上文所定義。

【0089】 10) 第二實施例係關於如實施例1)至9)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中 R^3 表示氫。

【0090】 11) 另一個實施例係關於如實施例1)至9)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，其中 R^3 表示甲基。

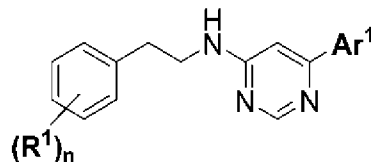
【0091】 12) 另一個實施例係關於如實施例1)至9)中之任一者中所定義的化合物，其中根據下文實施例14)或16)至20)之片段所定義的特徵



在細節上作必要修改後適用。

【0092】 13) 另一個實施例係關於如實施例1)至9)中之任一者中所定義的化合物，其中根據下述實施例14)或15)之取代基 Ar^1 定義的特徵在細節上作必要修改後適用。

【0093】 14) 本發明之第三態樣係關於新穎的式(III)化合物



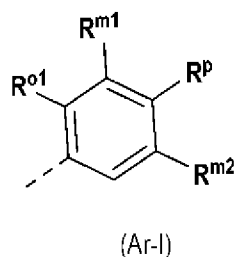
式(III)

其中在式(III)化合物中

$(R^1)_n$ 表示苯環上視情況存在之一個、兩個或三個取代基(亦即， n 表示整數0、1、2或3)，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基(尤其甲基)、 (C_{1-3}) 烷氧基(尤其甲氧基)、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲基硫基)、鹵素(尤其氟、氯或溴)、 (C_{1-3}) 氟烷基(尤其三氟甲基)、 (C_{1-3}) 氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、氰基、羥基、硝基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基(尤其甲氧基羰基)、 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基，或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接之氮一起形成4員至6員碳環(具體而言，此類基團 $-NR^{N7}R^{N8}$ 為甲基胺基、二甲基胺基、吡咯啉-1-基)；

且 Ar^1 表示

- 結構(Ar-I)之苯基：



其中

▪ R^p 表示

➤ $-X^1-CO-R^{o1}$ ，其中

➤ X^1 表示直接鍵、 (C_{1-3}) 伸烷基(尤其 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$)、 $-O-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-O-CH_2-*$ 、 $-O-CH(CH_3)-*$ 、 $-O-C(CH_3)_2-*$ 、 $-O-CH_2-CH_2-*$)、 $-NH-(C_{1-3})$ 伸烷基-* (尤其 $-NH-CH_2-*$ 、 $-NH-CH(CH_3)-*$)、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-CO-*$ 或 (C_{3-5}) 伸環烷基；其中星號指示連接至 $-CO-R^{o1}$ 基團之鍵；及

➤ R^{o1} 表示

▪ $-OH$ ；

▪ $-O-(C_{1-4})$ 烷基(尤其乙氧基、甲氧基)；

▪ $-NH-SO_2-R^{s3}$ ，其中 R^{s3} 表示 (C_{1-4}) 烷基； (C_{3-6}) 環烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{3-6}) 環烷基- (C_{1-3}) 伸烷基，其中 (C_{3-6}) 環烷基視情況含有環氧原子； (C_{1-3}) 氟烷基；或 $-NH_2$ ；

[其中特定言之，此類基團 $-X^1-CO-R^{o1}$ 表示 $-COOH$ 、 $-CO-O-CH_3$ 、 $-CO-O-C_2H_5$ 、 $-O-CH_2-COOH$ 、 $-O-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-O-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-O-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-CO-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$ 、 $-CO-NH-SO_2$ -環丙基、 $-CO-NH-SO_2-C_2H_5$ 、 $-CO-NH-SO_2-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CO-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CO-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、-

CH=CH-COOH、-NH-CO-COOH、1-羧基-環丙-1-基]；

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

➤ **HET**，其中**HET**表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基；具體而言，**HET**為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基；

▪ **R^{m1}**表示

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

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

➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

➤ 鹵素(尤其氟或氯)；

➤ (C₃₋₆)環烷基(尤其環丙基)；

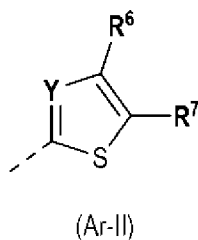
➤ (C₃₋₆)環烷基-氧基(尤其環丙基-氧基、環丁基-氧基、環戊基-氧基)；

➤ 羥基-(C₂₋₄)烷氧基(尤其2-羥基-乙氧基)；或

➤ -S-**R^{S2}**，其中**R^{S2}**表示(C₁₋₄)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙

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

- **R^{m2}**表示氫、甲基、氟或氯；及
- **R⁰¹**表示氫；
- 或**Ar¹**表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

- **Y**表示CH或N；
- **R⁷**表示
 - **-X¹-CO-R⁰¹**，其中
 - **X¹**表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基(尤其-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂-CH₂-)、-O-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-O-CH₂-*、-O-CH(CH₃)-*、-O-C(CH₃)₂-*、-O-CH₂-CH₂-*)、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-* (尤其-NH-CH₂-*、-NH-CH(CH₃)-*)、-CH=CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

➤ **R⁰¹**表示

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

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

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

➤ **HET**，其中**HET**表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基；具體而言，**HET**為1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基或2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基；

▪ **R⁶**表示

➤ (C₁₋₆)烷基(尤其甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基)；

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

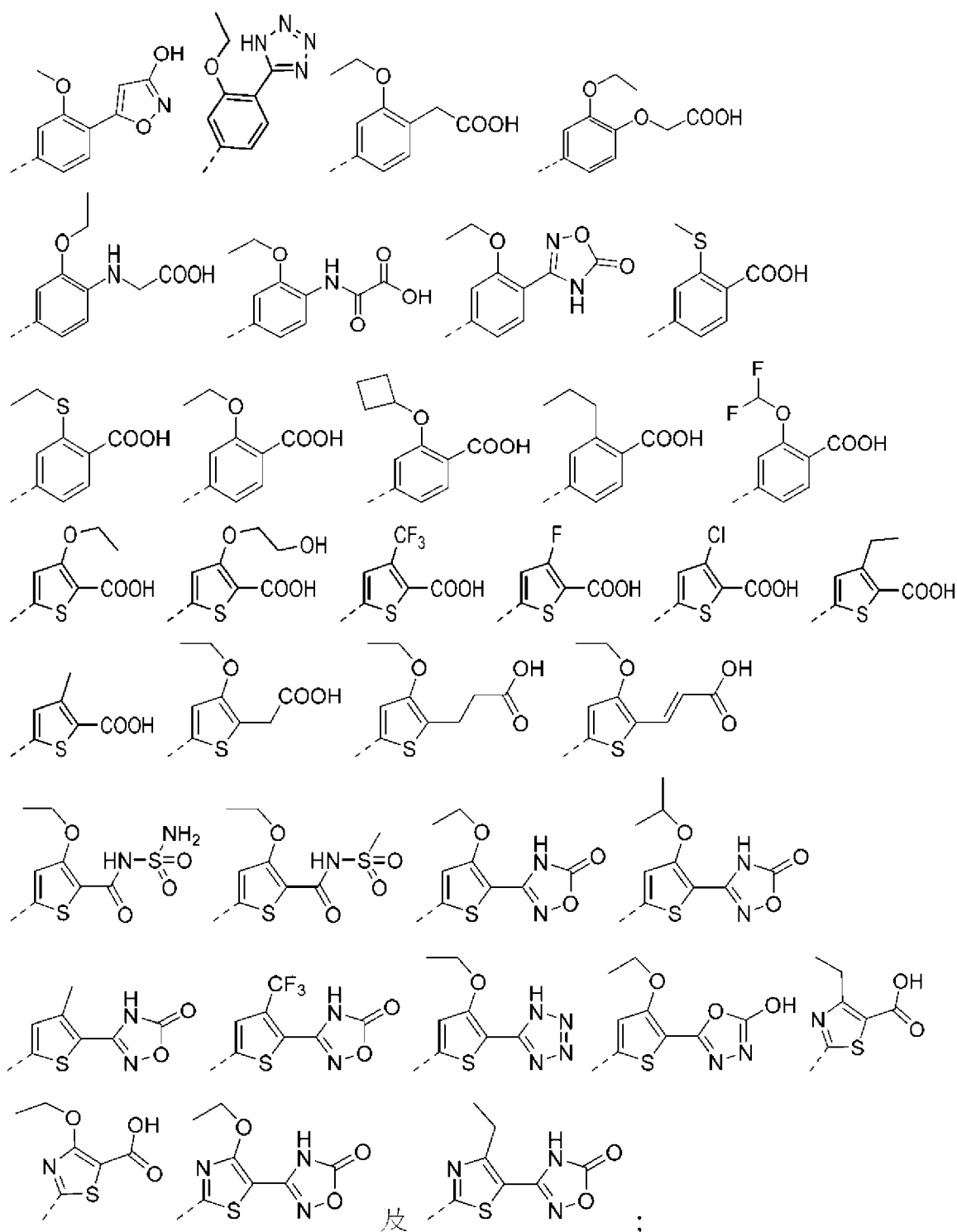
➤ (C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)；

➤ (C₁₋₃)氟烷氧基(尤其二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基)；

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

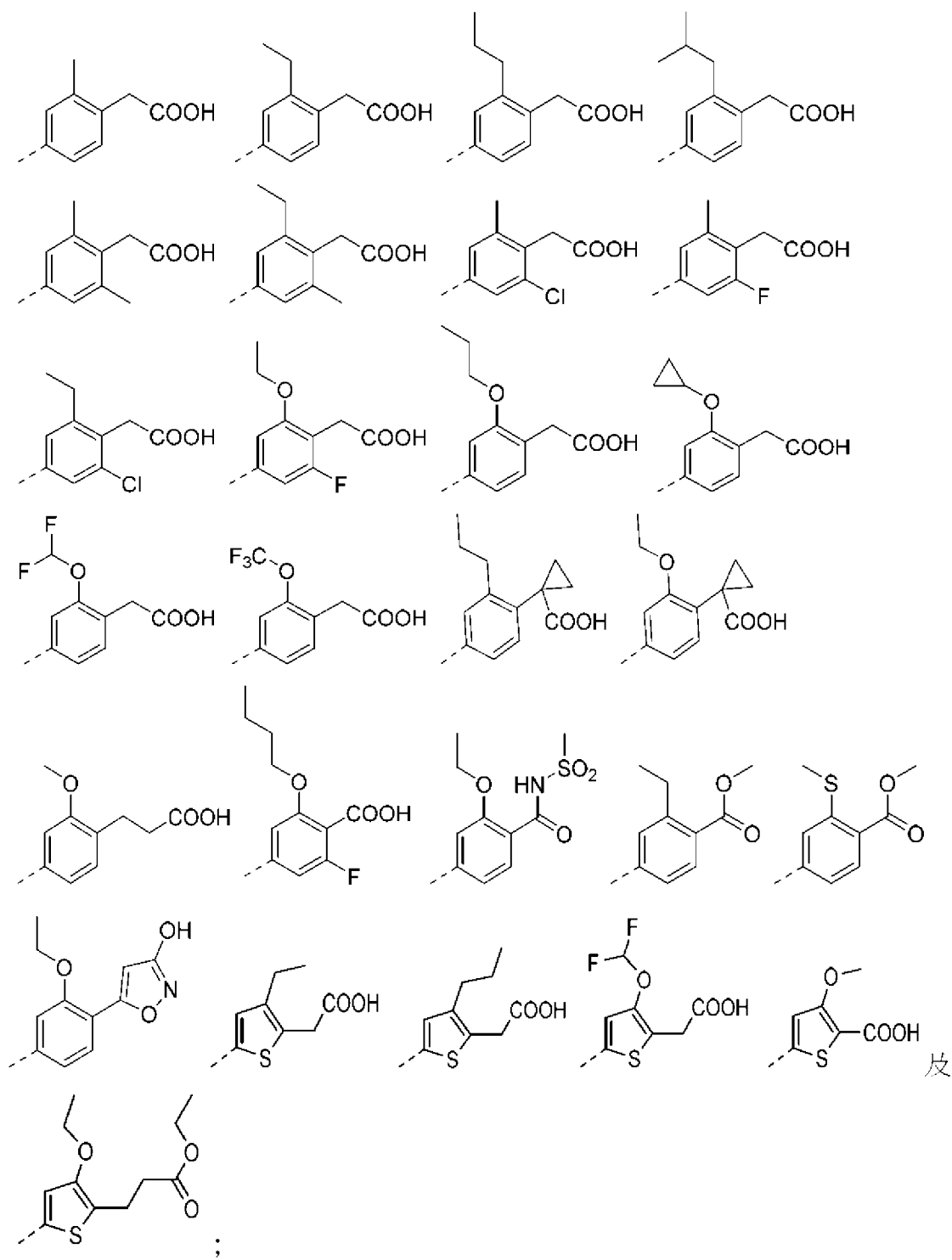
【0094】 15) 另一個實施例係關於如實施例1)至13)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，及根據實施例14)之化合物，其中Ar¹表示選自以下之基團

A)



或另外， Ar^1 表示選自以下之基團：

B)



其中基團A)及B)中之每一者形成特定子實施例。

【0095】 16) 另一個實施例係關於如實施例1)至13)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，及根據實施例14)或15)的化合物，其中

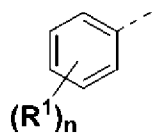
(R¹)_n表示苯環上視情況存在之一個、兩個或三個取代基(亦即，n表

示整數1、2或3)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基)、-S-(C₁₋₃)烷基(尤其甲基硫基)、鹵素(尤其氟、氯或溴)、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、氰基、羥基、硝基、-CO-O-(C₁₋₃)烷基(尤其甲氧基羰基)、-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基，或R^{N7}及R^{N8}與其所連接之氮一起形成4員至6員碳環(具體而言，此類基團-NR^{N7}R^{N8}為甲基胺基、二甲基胺基、吡咯啉-1-基)。

【0096】 17) 另一個實施例係關於如實施例1)至13)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，及根據實施例14)或15)的化合物，其中

(R¹)_n表示苯環上的一個、兩個或三個取代基(亦即，n表示整數1、2或3)，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基(尤其甲基)、(C₁₋₃)烷氧基(尤其甲氧基、乙氧基、正丙氧基)、-S-(C₁₋₃)烷基(尤其甲基硫基)、鹵素(尤其氟、氯或溴)、(C₁₋₃)氟烷基(尤其三氟甲基)、(C₁₋₃)氟烷氧基(尤其三氟甲氧基)、氰基或羥基。

【0097】 18) 另一個實施例係關於如實施例1)至13)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，及根據實施例14)或15)的化合物，其中片段



表示選自以下之基團：

A)

苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、2-溴-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、

2-氯-苯基、4-氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-羥基-苯基、4-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、2-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲基-苯基、4-溴-3-甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、4-溴-3-氯-苯基、4-溴-2-氯-苯基、2-溴-5-氯-苯基、4-溴-3-氟-苯基、4-溴-2-氟-苯基、4-氯-2,6-二氟-苯基、3-氯-2,6-二氟-苯基、2-氯-3,6-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-溴-2,5-二氟-苯基、4-溴-2,6-二氟-苯基、4-溴-2-乙基-苯基、4-溴-5-氟-2-甲基-苯基、4-溴-2-氟-5-甲基-苯基、3-羥基-4-甲氧基-苯基、4-羥基-3-甲氧基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、4-溴-3-甲氧基-苯基、3-溴-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲氧基-苯基、5-溴-2-甲氧基-苯基、2-乙氧基-苯基、5-氯-2-氰基-苯基、4-氯-2-氰基-苯基、4-氟-2-氰基-苯基、4-氯-2-甲基胺基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、3-(甲氧基-羰基)-苯基、2-甲氧基-5-(甲基硫基)-苯基、2-甲氧基-4-(甲基硫基)-苯基、4-氟-2-乙氧基-苯基、4-溴-2-乙氧基-苯基、2-乙基-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基、4-氯-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-溴-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-二甲基胺基-2-氟-苯基、2-二甲基胺基-4-溴-苯基、4-氯-2-硝基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-溴-2,6-二甲氧基-苯基、4-溴-2-正丙氧基-苯基、4-溴-2-三氟甲氧基-苯基、4-溴-2-(吡咯啉-1-基)-苯基，及2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基；

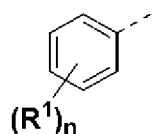
或除上文所列之外，該片段表示選自以下之基團

B)

3,4-二氯-2-甲基-苯基、5-溴-2-甲基硫基-苯基、2-氟-6-甲氧基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基、4,5-二氟-2-甲氧基-苯基、2,6-二氟-4-甲氧基-苯基、4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基、4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基、4-二氟甲基-2-甲氧基-5-甲基-苯基、2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基、2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基、5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基，及2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基；

其中基團A)及B)中之每一者形成特定子實施例。

【0098】 19) 另一個實施例係關於如實施例1)至13)中之任一者中所定義、根據實施例1)使用的化合物，及根據實施例14)或15)的化合物，其中片段



表示選自以下之基團：4-溴-苯基、4-氯-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、4-溴-3-氯-苯基、4-溴-2-氯-苯基、2-溴-5-氯-苯基、4-溴-2-氟-苯基、4-氯-2,6-二氟-苯基、3-氯-2,6-二氟-苯基、2-氯-3,6-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-溴-2,5-二氟-苯基、4-溴-2,6-二氟-苯基、4-溴-2-氟-5-甲基-苯基、4-羥基-3-甲氧基-苯基、4-溴-3-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲氧基-苯基、5-溴-2-甲氧基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-(甲基硫基)-苯基、4-溴-2-乙氧基-苯基、2-乙基-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基、4-氯-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-溴-2,6-二甲氧基-苯基、4-溴-2-正丙氧基-苯基，及2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基。

【0099】 20) 因此，本發明係關於如實施例1)中所定義、根據實施

第 86 頁(發明說明書)

例1)使用之式(I)化合物，或係關於進一步由如實施例2)至19)中任一者之特徵限制之此類化合物(考慮其各別相依性)；其醫藥學上可接受之鹽；及如實施例1)之此類化合物之用途且如下文中進一步描述。為避免任何疑義，尤其與式(I)化合物相關之以下實施例因此為可能的且意欲且因此以個別化形式特定揭示：

1、4+1、5+4+1、6+4+1、7+4+1、8+4+1、9+4+1、10+4+1、
10+5+4+1、10+6+4+1、10+7+4+1、10+8+4+1、10+9+4+1、16+4+1、
16+5+4+1、16+6+4+1、16+7+4+1、16+8+4+1、16+9+4+1、
16+10+4+1、16+10+5+4+1、16+10+6+4+1、16+10+7+4+1、
16+10+8+4+1、16+10+9+4+1、17+4+1、17+5+4+1、17+6+4+1、
17+7+4+1、17+8+4+1、17+9+4+1、17+10+4+1、17+10+5+4+1、
17+10+6+4+1、17+10+7+4+1、17+10+8+4+1、17+10+9+4+1、
18+4+1、18+5+4+1、18+6+4+1、18+7+4+1、18+8+4+1、18+9+4+1、
18+10+4+1、18+10+5+4+1、18+10+6+4+1、18+10+7+4+1、
18+10+8+4+1、18+10+9+4+1、19+4+1、19+5+4+1、19+6+4+1、
19+7+4+1、19+8+4+1、19+9+4+1、19+10+4+1、19+10+5+4+1、
19+10+6+4+1、19+10+7+4+1、19+10+8+4+1、19+10+9+4+1。

【0100】在以上清單中，數字係指根據上文所提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之相依性。不同個別化實施例藉由逗號分離。換而言之，例如「19+9+4+1」係指實施例19)依附於實施例9)、依附於實施例4)、依附於實施例1)，亦即，實施例「19+9+4+1」相當於如實施例1)中所定義、根據實施例1)使用之式(I)化合物進一步藉由實施例4)、9)及19)之所有結構特徵限制。

【0101】 21) 因此，在考慮各別相依性情況下，本發明進一步關於如實施例14)中所定義之式(III)化合物，或由實施例15)至19)中任一者之特徵進一步限制之此類化合物；其醫藥學上可接受之鹽；以及此類化合物作為藥劑尤其用於預防/防治或治療如下文所述之對EP2受體及/或EP4受體阻斷有反應之疾病的用途。為避免任何疑義，尤其與式(III)化合物相關之以下實施例因此為可能的且意欲且因此以個別化形式特定揭示：

14、15+14、16+14、16+15+14、17+14、17+15+14、18+14、
18+15+14、19+14、19+15+14。

【0102】 在以上清單中，數字係指根據上文所提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之相依性。不同個別化實施例藉由逗號分離。換而言之，例如「19+15+14」係指實施例19)依附於實施例15)、依附於實施例14)，亦即，實施例「19+15+14」相當於根據實施例14)之式(III)化合物進一步由實施例15)及19)之所有特徵限制。

【0103】 22) 另一實施例係關於如實施例1)中所定義、根據實施例1)使用的式(I)化合物，其選自以下化合物：

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；
2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙醯胺；
2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸；
3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-
[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-
乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

【0104】 23) 除實施例22)中所列的化合物之外，如實施例1)中所定義、根據實施例1)使用的其他式(I)化合物選自以下化合物：

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-乙基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-乙基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-環丙基-1H-吡咯-2-甲酸；及

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

【0105】 24) 另一實施例係關於如實施例4)中所定義之式(II)化合物，其係選自以下化合物：

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-4-甲酸；

3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]。

【0106】 25) 除實施例24)中所列之化合物之外，根據實施例4)之其他式(II)化合物係選自以下化合物：

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基胺基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-甲醯胺；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羥基-環丁-3-烯-1,2-二酮；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-苯酚；

[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺；

7-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-甲酸；

[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-甲基胺基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基胺基-苯甲醯胺；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸醯胺；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲基-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲基-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺；

1-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-1,4-二氫-四唑-5-酮[互變異構形式：1-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟-2-基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-1H-四唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯甲醯胺；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-6-甲酸；

6-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3H-苯并噁唑-2-酮；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯甲醯胺；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲醯胺；及

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺。

【0107】 26) 另一實施例係關於根據實施例14)之式(III)化合物，其係選自以下化合物：

3-氟-5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基

硫基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

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

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

4-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-胺；

N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-草胺酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-氯-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸；

(*E*)-3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙烯酸；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

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

5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-2-硝基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

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

5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

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

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

5-{6-[2-(4-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

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

3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]

噁二唑-5-醇]；

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

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

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯

基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

5-氯-2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)苯甲腈[互變異構形式：5-氯-2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-苯甲腈]；

2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟苯甲腈[互變異構形式：2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-5-氟-苯甲腈]；

3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二

氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

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

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

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

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

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯

基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

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

[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-胺；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-甲酸；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-醇[互變異構形式：5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2(3H)-酮]；

N-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-羰基)-甲烷磺醯胺；

5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N-胺磺醯基噻吩-2-甲醯胺；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

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

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]。

【0108】 27) 除實施例26)中所列之化合物之外，根據實施例14)之其他式(III)化合物係選自以下化合物：

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲

酸；

5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸；及

3-乙氧基-5-[6-(2-鄰甲苯-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸。

【0109】 28) 除實施例26)及27)中所列之化合物之外，根據實施例14)之其他式(III)化合物係選自以下化合物：

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

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

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

5-{6-[2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基羰基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

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

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；及

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

【0110】 29) 除實施例26)至28)中所列之化合物之外，根據實施例14)之其他式(III)化合物係選自以下化合物：

5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮]；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3,4-二氯-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

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

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]；

(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氯-6-乙基-苯基)-乙酸；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-基)-乙酸；

5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟-2-乙氧基-苯基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基-苯基)異噁唑-3(2H)-酮]；

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

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸；及

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-二氟甲氧基-噻吩-2-基)-乙酸。

【0111】 30) 除實施例26)至29)中所列之化合物之外，根據實施例14)之其他式(III)化合物係選自以下化合物：

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-6-氟-苯甲酸；

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

4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸，

4-{6-[2-(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫
基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁氧基-苯
甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯
甲酸；及

N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-
苯甲醯基)-甲烷磺醯胺。

【0112】 31) 除實施例26)至30)中所列之化合物之外，根據實施例
14)之其他式(III)化合物係選自以下化合物：

5-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-
乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-
乙氧基-噻吩-2-甲酸；及

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-苯氧基)-丙酸。

【0113】 如實施例1)至31)之式(I)、(II)或(III)之化合物及其醫藥學
上可接受之鹽可用作藥劑，例如以用於腸內(尤其諸如以錠劑或膠囊形式)
或非經腸投藥(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式。

【0114】藉由使所描述之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(視情況與其他治療上有價值的物質組合)與適合的無毒性、惰性、治療上相容的固體或液體載劑材料及(若需要)常用醫藥學佐劑共同形成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)，可以任何熟習此項技術者熟悉的方式實現醫藥組合物之製備(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由Lippincott Williams & Wilkins出版])。

【0115】本發明亦關於一種用於預防/防治或治療本文中提及之疾病或病症之方法，其包含向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至31)之式(I)、(II)或(III)之化合物。

【0116】在本發明之較佳實施例中，投與量包含於每天1 mg與2000 mg之間，尤其每天5 mg與1000 mg之間，更尤其每天25 mg與500 mg之間，尤其每天50 mg與200 mg之間。

【0117】當使用詞語「在……之間」描述數值範圍時，應理解，所指示範圍之端點明確包括於該範圍中。舉例而言：若溫度範圍描述為在40℃與80℃之間，則此意謂在該範圍內包括端點40℃及80℃；或若變數定義為1與4之間的整數，則此意謂該變數為整數1、2、3或4。

【0118】除非關於溫度使用，否則位於數值「X」之前的術語「約」在本申請案中係指自X減10% X延伸至X加10% X的區間且較佳指自X減5% X延伸至X加5% X的區間。在溫度之特定情況下，位於溫度「Y」之前的術語「約」係指在本申請案中自溫度Y減10℃延伸至Y加10℃的區間且較佳指自Y減5℃延伸至Y加5℃的區間。

【0119】為了避免任何疑義，若化合物描述為可用於預防/防治或治

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

【0120】 如實施例1)至31)之式(I)、(II)或(III)之化合物適用於預防/防治或治療與EP2及/或EP4受體相關之病症。

【0121】 如實施例1)至31)之某些式(I)、(II)或(III)之化合物呈現其在生物環境中(亦即在一或多種能夠使連接於羰基之共價鍵斷裂之酶，諸如醯胺酶、酯酶或能夠自羧酸基移除前藥基團之其任何適合之等效物存在下)作為前列腺素2受體EP2及/或EP4之調節劑的生物活性。

【0122】 與EP2及/或EP4受體相關之疾病或病症尤其為

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

瘤)；

以及與EP2及/或EP4受體相關之其他疾病或病症，諸如：

- 疼痛(尤其發炎性疼痛及痛經)；
- 子宮內膜異位；
- 體染色體顯性多囊性腎病；
- 動脈粥樣硬化患者中之急性缺血症候群；
- 肺炎；及
- 神經退化性疾病，包括肌肉萎縮性側索硬化、中風；帕金森氏病(Parkinson disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及HIV相關癡呆症；
- 且EP2及/或EP4拮抗劑可進一步用於控制女性生育力。

【0123】 如實施例1)至31)中任一項之式(I)、(II)或(III)之化合物尤其適用作用於預防/防治或治療癌症之治療劑。其可用作單個治療劑或與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合。此類組合治療可同時、分開或在一段時間內進行。

【0124】 因此，本發明亦關於醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑材料及以下：

- 如實施例1)至31)中任一項之式(I)、(II)或(III)之化合物；
- 及一或多種細胞毒性化學療法藥劑。

【0125】 因此，本發明亦關於一種套組，其包含

- 醫藥組合物，該組合物包含醫藥學上可接受之載劑材料及：
 - 如實施例1)至31)中任一項之式(I)、(II)或(III)之化合物；
- 及如何使用該醫藥組合物與化學療法及/或放射療法及/或靶向療法

組合來預防/防治或治療癌症之說明書。

【0126】術語「放射療法」或「放射線療法」或「放射線腫瘤學」係指電離放射線預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症之醫療用途；包括外部及內部放射療法。

【0127】術語「靶向療法」係指用一或多種抗腫瘤劑，諸如對特定類型之癌細胞或基質細胞起作用之小分子或抗體，預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或與癌細胞之生長及擴散有關之其他分子的活動。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或抑制腫瘤中新血管之血管生成、生長及形成；或直接傳遞有毒物質至癌細胞且將其殺死。尤其適於與本發明化合物組合之靶向療法之實例為免疫療法，尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配位體PD-L1之免疫療法(Zelenay等人, **2015**, Cell 162, 1-14；Yongkui Li等人, Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374)。

【0128】當與式(I)、(II)或(III)之化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其指諸如以下之藥劑：

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

b)RAS/RAF/MEK路徑抑制劑(例如維羅非尼(Vemurafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212)、考比替尼

(Cobimetinib) (GDC-0973/XL518)、畢尼替尼(Binimetinib) (MEK162、ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib) (AZD6244))；

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

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

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

MTIG7192A)；

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

g)再次引入經遺傳修飾以分泌免疫調節因子，諸如顆粒球單核細胞群落刺激因子(GM-CSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或Fms相關之酪胺酸激酶3 (Flt-3)配位體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或基於Toll樣受體增強之GM-CSF腫瘤之疫苗(TEGVAX)的患者來源或同種異體(非自身)癌細胞；

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

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

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

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

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

m) T細胞共刺激受體之活化劑(例如抗OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族，成員4，諸如RG7888 (MOXR0916)、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗OX40-配位體/CD252；抗糖

皮質激素誘發之TNFR家族相關基因(GITR) (諸如TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156)、抗-CD40 (TNF受體超家族成員5)抗體(諸如達西珠單抗(Dacetuzumab) (SGN-40)、HCD122、CP-870,893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40)；抗CD40-配位體抗體(諸如BG9588)；抗CD27抗體，諸如瓦里木單抗(Varlilumab))；

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

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

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

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

【0129】 當與式(I)、(II)或(III)之化合物組合使用時，諸如在d)下列出之免疫檢查點抑制劑及尤其靶向程式化細胞死亡受體1 (PD-1受體)或其配位體PD-L1之免疫檢查點抑制劑的免疫檢查點抑制劑為較佳的。

【0130】 術語「化學療法」係指用一或多種細胞毒性抗腫瘤劑(「細胞毒性化學療法藥劑」)治療癌症。化學療法通常與諸如放射線療法或手

術之其他癌症治療結合使用。該術語尤其係指藉由殺死迅速分裂(大部分癌細胞之主要特性之一)之細胞來起作用的習知細胞毒性化學治療劑。化學療法可每次使用一種藥物(單劑化學療法)或一次使用若干藥物(組合化學療法或多化學療法)。使用僅在曝光時方轉變成細胞毒活性之藥物的化學療法稱為光化學療法或光動力療法。

【0131】如本文中所使用，術語「細胞毒性化學療法藥劑」或「化學療法藥劑」係指誘發細胞凋亡或壞死性細胞死亡之活性抗腫瘤劑。當與式(I)、(II)或(III)之化合物組合使用時，該術語尤其係指習知細胞毒性化學療法藥劑，諸如：

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

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

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

培美曲塞)；

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

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

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

【0132】 當與式(I)、(II)或(III)之化合物組合使用時，較佳細胞毒性化學療法藥劑為以上提及之烷基化劑(尤其福莫司汀、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀、達卡巴嗪及其前藥，諸如尤其替莫唑胺或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽；尤其替莫唑胺)；有絲分裂抑制劑(尤其太平洋紫杉醇、多西他賽、伊沙匹隆；或此等化合物之醫藥學上可接受之鹽；尤其太平洋紫杉醇)；鉑藥物(尤其順鉑、奧沙利鉑及卡鉑)；以及依託泊苷及吉西他濱。

【0133】 化學療法可在治癒意圖下提供或其可旨在延長生命或減輕症狀。

- 組合形式化學療法為使用藥物與其他癌症治療，諸如放射線療法

或手術。

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

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

- 加強化學療法與鞏固化學療法一致，但使用與誘導化學療法不同之藥物。

- 組合化學療法涉及同時用許多不同藥物治療患者。該等藥物之機制及副作用不同。最大優點為對任一藥劑形成抗性之幾率降至最低。又，藥物通常可以較低劑量使用，降低毒性。

- 新輔助化學療法在諸如手術之局部治療前提供且經設計以縮小原發性腫瘤。其亦用於具有高風險微轉移疾病之癌症。

- 輔助化學療法在局部治療(放射療法或手術)後提供。其可在幾乎無癌症存在之證據但存在復發風險時使用。其亦可用於殺死已擴散至其他身體部分之任何癌細胞。此等微小轉移灶可用輔助化學療法治療且可降低由此等散播性細胞引起之復發率。

- 維持化學療法為重複低劑量治療以延長緩解。

- 補救性化學療法或緩解性化學療法在無治癒意圖下提供，但僅降低腫瘤負荷及延長預期壽命。對於此等方案，通常預期更佳毒性概況。

【0134】 在提及投藥類型時，「同時」在本申請案中意謂相關投藥類型在於在大致相同時間投與兩種或更多種活性成分及/或治療；其中應理解，同時投與將使個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。當同時投與時，該兩種或更多種活性成分可呈固定劑量組合或呈同等的非

固定劑量組合(例如借助於藉由相同投藥途徑在大致相同時間使用兩種或更多種待投與之不同醫藥組合物)，或藉由非固定劑量組合，使用兩種或更多種不同投藥途徑來投與；其中該投藥使得個體基本上同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療。舉例而言，當與化學療法及/或適合靶向療法組合使用時，本發明之EP2/EP4拮抗劑將可能「同時」使用。

【0135】 當提及投藥類型時，「固定劑量組合」在本申請案中意謂相關投藥類型在於投與包含兩種或更多種活性成分之一種單個醫藥組合物。

【0136】 當參考投藥類型時，「分開」在本申請案中意謂相關投藥類型由在不同時間點進行之兩種或更多種活性成分及/或治療之投藥組成；其中應理解，分開投藥將引起其中個體同時暴露於兩種或更多種活性成分及/或治療之治療階段(例如至少1小時，尤其至少6小時，尤其至少12小時)；但分開投藥亦可引起其中個體在某一時間段(例如至少12小時，尤其至少一天)僅暴露於該兩種或更多種活性成分及/或治療中之一者之治療階段。分開投藥尤其係指其中活性成分及/或治療中之至少一者以與每天(諸如每天一次或兩次)投藥實質上不同之週期性提供之情形(例如其中例如一天一次或兩次提供一種活性成分及/或治療且例如每隔一天或一週一次或以甚至更長間隔提供另一種活性成分及/或治療)。舉例而言，當與放射療法組合使用時，本發明之EP2/EP4拮抗劑將可能「分開」使用。

【0137】 「在一段時間內」投與在本申請案中意謂在不同時間相繼投與兩種或更多種活性成分及/或治療。該術語尤其係指其中活性成分及/或治療之一之整個投藥在另一/其他活性成分及/或治療之投藥開始前完成的投藥方法。以此方式，可投與活性成分及/或治療之一繼續若干個月，

接著投與其他活性成分及/或治療。

【0138】「在一段時間內」投與亦涵蓋其中在初始化學治療劑(例如誘導化學療法)及/或放射治療及/或靶向療法治療終止後開始的治療中將使用式(I)、(II)或(III)之化合物之情形，其中視情況該治療將與其他/繼續化學治療劑及/或放射治療及/或靶向療法治療組合(例如與鞏固化學療法、加強化學療法、輔助化學療法或維持化學療法或其放射治療等效物組合)；其中此類其他/繼續化學治療及/或放射治療及/或靶向療法治療將在「不以相同週期提供」的意義上同時、分開或在一段時間內。

【0139】在1)至31)實施例中定義之式(I)、(II)或(III)之化合物亦適用於調節患有腫瘤之個體中之免疫反應之方法，其包含投與有效量之式(I)、(II)或(III)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量使該個體之腫瘤中之免疫系統再活化；其中尤其該有效量：

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

【0140】如實施例1)至31)中所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物亦適用於在患有腫瘤之個體中減緩腫瘤生長及/或減小腫瘤尺寸之方法，其

包含投與有效量之式(I)、(II)或(III)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量下調腫瘤血管生成(尤其藉由降低內皮細胞活動性及/或存活率，及/或藉由減少VEGF (血管內皮生長因子)之表現)；及/或其中該有效量減少腫瘤細胞存活及/或誘導腫瘤細胞凋亡(尤其經由抑制PI3K/AKT及MAPK信號傳導)。

【0141】 如實施例1)至31)中所定義之式(I)、(II)或(III)之化合物亦適用於調節患有腫瘤之個體中之免疫反應之方法，其包含投與有效量之式(I)、(II)或(III)之化合物[其中值得注意的是，該有效量之該投藥引起EP2受體或EP4受體或EP2及EP4受體兩者之藥理學活性阻斷]；其中該有效量再活化該個體之腫瘤中之免疫系統；其中該有效量活化自然殺手細胞及/或細胞毒性T細胞之細胞毒性及細胞激素產生。

【0142】 此外，關於式(II)或(III)化合物(無論關於化合物本身、其鹽、含有化合物或其鹽之組合物或化合物或其鹽之用途等)所指示之任何較佳情況及(子)實施例在細節上作必要修改後將適用於式(I)化合物。

【0143】

製備式(I)、(II)或(III)之化合物：

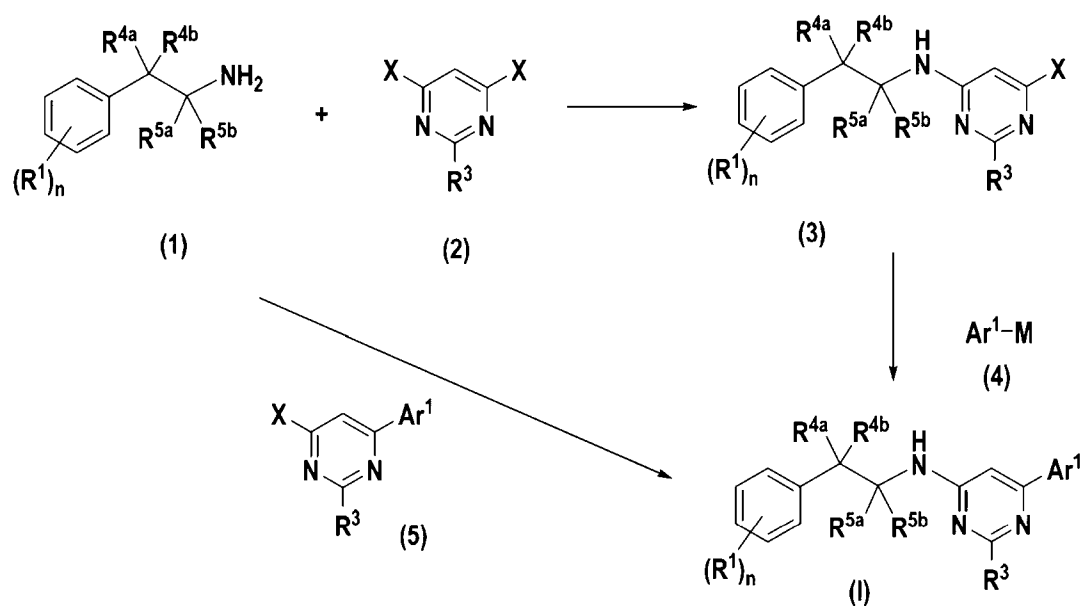
可藉由熟知文獻方法、下文提供之方法、以下實驗部分中提供之方法或類似方法製備式(I)、(II)或(III)之化合物。雖然最優反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而改變，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序來決定。在一些情況下，進行以下反應流程及/或反應步驟之次序可變化以促進反應或避免不合需要之反應產物。在以下概述之反應的一般順序中，通用基團 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 如關於式(I)、

(II)或(III)所定義。本文所用之其他縮寫明確定義，或如實驗部分中定義。在一些情況下，通用基團 R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 及 Ar^1 可與以下流程中所展示之裝配不相容且因此將需要使用保護基(PG)。保護基之使用為在此項技術中熟知的(參見例如「Protective Groups in Organic Synthesis」, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。出於此論述之目的，將假定此類保護基視需要存在於適當位置上。在一些情況下，最終產物可進一步例如藉由操作取代基進行改質以得到新的最終產物。此等操作可包括(但不限於)熟習此項技術者通常已知之還原、氧化、烷基化、醯化、水解及過渡金屬催化之交叉偶合反應。所得化合物亦可以本身已知之方式轉化成鹽，尤其醫藥學上可接受之鹽。

【0144】 本發明之式(I)、(II)或(III)之化合物可根據以下概述之一般反應序列製備。

【0145】 實現式(I)化合物之製備的一般合成途徑呈現於流程I中。因此，可藉由在室溫下或在高溫下，在諸如異丙醇、丁醇、DMF或THF之溶劑中，在諸如TEA、DIPEA或 K_2CO_3 之鹼存在下，一級胺(1)與嘧啶(2)(其中X為氯、溴或碘)之間的親核芳族取代來獲得前驅體(3)。可經由嘧啶鹵化物衍生物(3)與式(4)化合物的金屬催化交叉偶合反應(當化合物(4)為酮酸或酮酸酯時，經由鈴木偶合)來製備式(I)化合物。典型鈴木交叉偶合反應可典型地在高溫下，在如乙醇、THF、水或其混合物之溶劑中，在諸如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 或CsF之鹼及諸如 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 或 $Pd(OAc)_2$ 之催化劑存在下進行。酮酸或酮酸酯(4)可自市售來源獲得，或藉由文獻中描述之方法合成，或藉由熟習此項技術者已知的方法獲得。酮酸衍生物可藉由宮浦硼基化反應(Miyaura borylation

reaction)，藉由雙(頻哪醇根基)二硼與芳基鹵或三氟甲磺酸鹽在諸如乙酸鉀之鹼及諸如Pd(dppf)Cl₂之催化劑存在下進行交叉偶合來形成。或者，硼酸衍生物可藉由通常在低溫下使用丁基鋰或二異丙胺基鋰作為鹼以及硼酸三異丙酯或異丙氧基硼酸頻哪醇酯在諸如Et₂O或THF之溶劑中進行鋰化/硼基化順序來形成。在變化形式中，可經由一級胺(1)與經取代之嘧啶鹵化物(5)(其中X為氯、溴或碘)之間的親核芳族取代來製備式(I)化合物(流程1)。

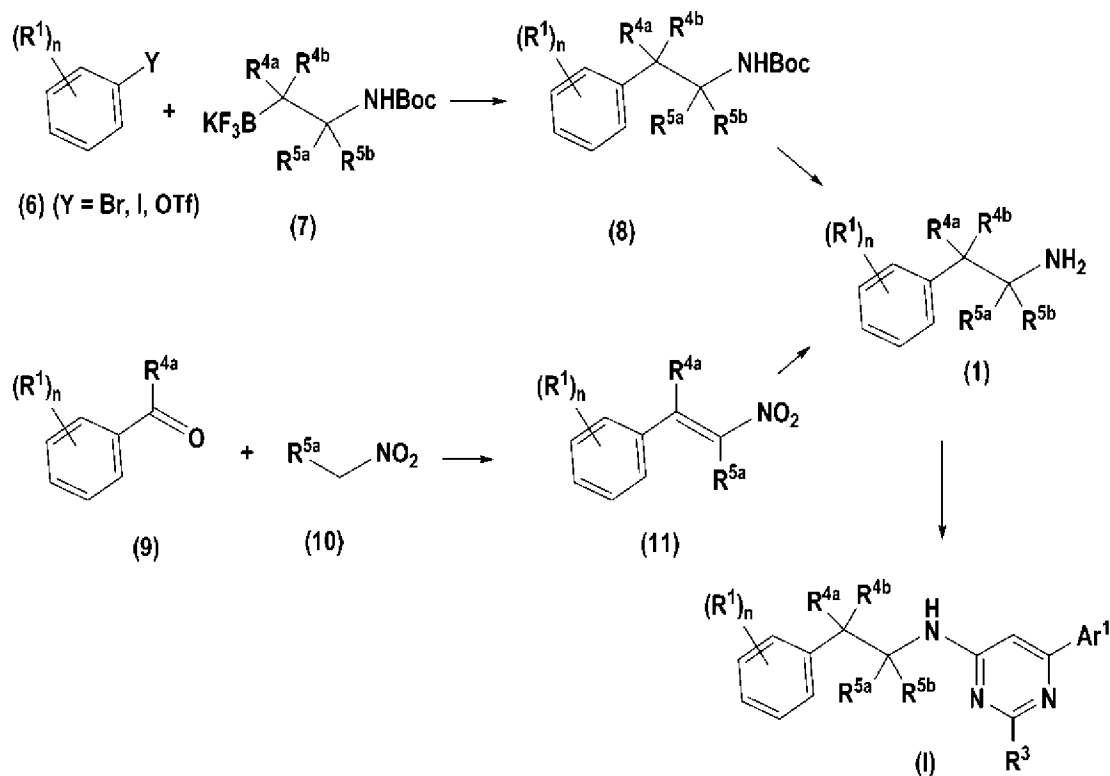


【0146】

流程1. 式(I)化合物之一般製法

所需一級胺1之製備方法描述於流程2中。胺基乙基化芳族化合物(8)可經由相應的芳族或雜芳族親電子試劑(6) (鹵化物、碘化物或三氟甲磺酸鹽)與由Boc保護之β-胺基乙基三氟硼酸鉀(7)之鈴木-宮浦交叉偶合反應(Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions)來產生。此類交叉偶合反應可使用所描述之條件進行[Pd(dppf)Cl₂或Pd(OAc)₂與RuPhos之組合作為催化系統，Cs₂CO₃作為鹼，在甲苯/H₂O之混合物中，在高溫下]。相應的一級胺(1)可在酸性條件下，在衍生物(8)之Boc去保護之後獲得且可用流程1中

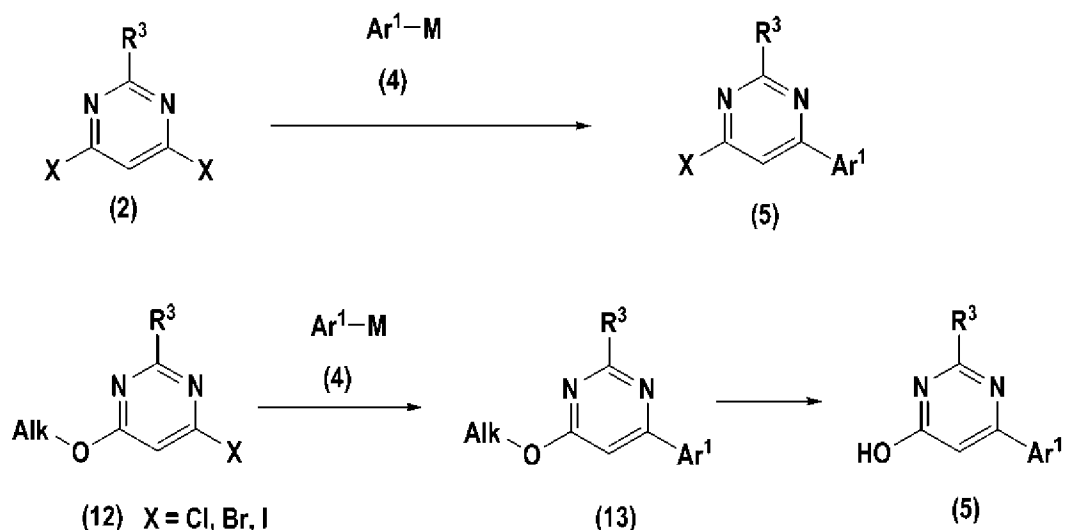
描述之合成序列轉化成式(I)化合物。在流程2中呈現之變化形式中，可以羰基前驅體(9)及硝基化合物(10)為起始物質，經由亨利反應(Henry reaction)(丁胺/乙酸/分子篩/90°C)及所產生之硝基烯烴(11)之後續還原(鋁氫化鋰/THF，或NaBH₄/BF₃·Et₂O/THF)製備一級胺(1)。



【0147】

流程2. 製備經取代之β-胺基乙基芳族化合物(1)

式(5)嘧啶可以藉由式(4)化合物(典型地為酮或酯)與式(2)二鹵基嘧啶(其中X = Cl、Br或I)之間的交叉偶合反應而獲得(流程3)。式(5)化合物(其中X = OH)可以藉由使式(13)化合物(其中Alk典型地為Me或Et)在酸性條件(HCl、HBr或BBR₃)下去烷基化來獲得。(13)又可藉由式(12)化合物(其中X = Cl、Br、I)與式(4)化合物(典型地為酮或酯)之間的交叉偶合反應而形成。



【0148】

流程3. 製備嘧啶(5)

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

【0149】

實驗部分

I. 化學方法

所有溫度皆以 $^{\circ}C$ 陳述。市售起始物質未經進一步純化即按原樣使用。除非另外說明，否則所有反應皆在烘乾玻璃器皿中，在氮氣氛圍下進行。化合物藉由矽膠急驟管柱層析或藉由製備型HPLC來純化。描述於本發明中之化合物藉由使用下文列舉之條件的LC-MS資料(以分鐘給定滯留時間 t_R ；獲自質譜之分子量以公克/莫耳給定)表徵。在本發明化合物呈現為構形異構體之混合物的情況下，尤其在其LC-MS譜圖中可見，給出最大量構像之滯留時間。在一些情況下，化合物在純化後以對應銨鹽(*1)、各別甲酸鹽(*2)或鹽酸鹽(*3)形式分離；因此標記此類化合物。

【0150】

分析型LC-MS設備：

HPLC泵：二元梯度泵，Agilent G4220A或等效物

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

管柱隔室：Dionex TCC-3000RS或等效物

脫氣器：Dionex SRD-3200或等效物

補給泵：Dionex HPG-3200SD或等效物

DAD偵測器：Agilent G4212A或等效物

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

ELS偵測器：Sedere SEDEX 90或等效物

【0151】

在酸性條件下進行之LC-MS

方法A：管柱：Zorbax SB-aq (3.5 μm ，4.6 $\times$ 50 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：經1.5分鐘95% B $\rightarrow$ 5% B (流動速率：4.5 mL/min)。偵測：UV/Vis+MS。

【0152】方法B：管柱：Zorbax RRHD SB-aq (1.8 μm ，2.1 $\times$ 50 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水+0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：經2.0分鐘95% B $\rightarrow$ 5% B (流動速率：0.8 mL/min)。偵測：UV/Vis + MS。

【0153】方法C：Waters Acquity Binary，溶劑管理器，MS：Waters SQ偵測器，DAD：Acquity UPLC PDA偵測器，ELSD：Acquity UPLC ELSD。管柱：ACQUITY UPLC CSH C18 1.7 μm ，2.1 $\times$ 50 mm，來自Waters，在Acquity UPLC管柱管理器中在60 $^{\circ}\text{C}$ 下恆溫。溶離劑：A：H₂O+0.05%甲酸；B：MeCN+0.045%甲酸。方法：梯度：經2.0分鐘

2% B至98% B。流動速率：1.0 mL/min。偵測：UV 214 nm及ELSD，及MS， t_R 以分鐘給出。

【0154】 方法E：管柱：Waters BEH C18 (2.5 μ m, 2.1 x 50 mm)。條件：MeCN [溶離劑A]；水 + 0.04% TFA [溶離劑B]。梯度：95% B → 5% B，歷經2.0 min (流量：0.8 mL/min)。偵測：UV/Vis + MS。

【0155】

在鹼性條件下進行之LC-MS

方法D：管柱：Waters BEH C₁₈，3.0×50 mm，2.5 μ m，溶離劑：A：水/NH₃ [c(NH₃)=13 mmol/l]，B：MeCN，方法：1.2分鐘內5% B至95% B，流動速率：1.6 ml/min，偵測UV：214 nm。

【0156】

製備型HPLC設備：

配備有Gilson LH215之Gilson 333/334 HPLC泵、Dionex SRD-3200脫氣器、Dionex ISO-3100A補給泵、Dionex DAD-3000 DAD偵測器、單四極質量分析器MS偵測器、Thermo Finnigan MSQ Plus、MRA100-000分流器、Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS偵測器。

【0157】

在鹼性條件下進行之製備型HPLC

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

表1

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

【0158】

在酸性條件下進行之製備型HPLC

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

表2

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

【0159】

縮寫(如上文或下文中使用)：

AcOH	乙酸
aq.	水性
atm	氛圍
Boc	第三丁氧基羰基
BOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-參(二甲基胺基)-磷
d	天
DBU	1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷

DIBAL/DIBAL-H	氫化二異丁基鋁
DIPEA	二異丙基-乙胺，惠尼格氏鹼(Hünig's base)
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Ex.	實例
FC	矽膠急驟層析
h	小時
HATU	六氟磷酸(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物
hept	庚烷
HOBT	1-羥基苯并三唑
HPLC	高效液相層析
HV	高真空條件
ⁱ Bu	異丁基
ⁱ Pr	異丙基
LAH	鋁氫化鋰

LC-MS	液相層析-質譜
Lit.	文獻
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mL	毫升
min	分鐘
MW	微波
NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
ⁿ Pr	正丙基
OAc	乙酸酯
Pd ₂ dba ₃	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯合物
Ph	苯基
PPh ₃	三苯基膦
PyBOP	六氟磷酸(苯并三唑-1-基-氧基)-三吡咯啉基-膦
rac	外消旋
RM	反應混合物
RT	室溫
s	秒
sat.	飽和

<i>t</i> Bu	第三丁基=第三丁基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
tosyl	對甲苯-磺醯基
<i>t</i> _R	滯留時間
triflate	三氟甲烷磺酸酯

【0160】

通用程序

通用程序A：硝基-醇醛縮合及脫水

在室溫下，向芳族醛(10 mmol)於硝基甲烷(20 ml)中的溶液中添加丁胺(0.117 mL, 1.18 mmol)、乙酸(0.116 mL, 2.04 mmol)及4Å分子篩(100 mg)。反應混合物在90℃攪拌1小時，接著冷卻至室溫且真空濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。有機相再次用水洗滌，接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化粗產物。

【0161】

通用程序B：用NaBH₄及BF₃.Et₂O還原硝基苯乙烯

在0℃，向硼氫化鈉(251 mg, 6.51 mmol)於THF (7 mL)中的溶液中添加BF₃.Et₂O (1.06 mL, 8.14 mmol)。反應混合物在0℃攪拌10分鐘，接著在室溫下攪拌15分鐘。逐滴添加硝基苯乙烯(1.36 mmol)於THF (3 mL)中的溶液且使反應混合物回流隔夜。在0℃冷卻反應混合物且用2 N HCl

(8.8 mL, 17.6 mmol)小心地處理。反應混合物在80°C加熱1小時，接著冷卻至室溫，且在減壓下移除有機溶劑。殘餘水層用Et₂O萃取。水層用10% NaOH處理以達到pH>12且用EtOAc萃取3次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且真空濃縮。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化粗產物。

【0162】

通用程序C：與三氟硼酸酯發生鈴木宮浦偶合(Suzuki Miyaura coupling)

將芳基溴化物或三氟甲磺酸酯(1.91 mmol)、N-[2-(三氟硼烷基)乙基]胺基甲酸第三丁酯鉀(555 mg, 2.1 mmol)、碳酸銨(2489 mg, 7.64 mmol)、乙酸鈹(II)(21.5 mg, 0.0955 mmol)、RuPhos (93.8 mg, 0.191 mmol)及甲苯(15 mL)及水(5 mL)裝入反應容器。反應混合物用氬氣沖洗，接著在95°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且經由玻璃微纖維過濾。在減壓下濃縮濾液。將殘餘物分配於DCM與NH₄Cl飽和溶液之間。分離各相且水層用DCM萃取兩次以上。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空蒸發。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化粗產物。

【0163】

通用程序D：脫除Boc保護基(TFA)

在0°C，向Boc保護的胺(1.91 mmol)於DCM (40 mL)中的溶液中添加TFA (10 mL)。攪拌反應混合物2小時，使溫度升高至室溫。接著真空濃縮。將殘餘物再次溶解於DCM中且真空蒸發(兩次)，得到呈TFA鹽形式之游離胺。或者，將蒸發之後的殘餘物溶解於DCM中且用1 N NaOH洗滌。有機層經MgSO₄乾燥、過濾且真空蒸發。需要時，藉由製備型HPLC或FC

純化粗產物。

【0164】

通用程序E：脫除Boc保護基(HCl)

在0℃，向Boc保護的胺(1.91 mmol)於DCM (40 mL)中的溶液中添加HCl (4 N，於二噁烷中，10 mL)。攪拌反應混合物2小時，使溫度升高至室溫。接著真空濃縮，得到呈HCl鹽形式之游離胺。或者，將蒸發之後的殘餘物溶解於DCM中且用1 N NaOH洗滌。有機層經MgSO₄乾燥、過濾且真空蒸發。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化粗產物。

【0165】

通用程序F：4,6-二-鹵基-嘧啶的SNAr

使芳基-乙胺(21.1 mmol)、4,6-二氯嘧啶(3.00 g，20.1 mmol)及TEA (3.08 mL，22.2 mmol)於2-丙醇(50 mL)中的溶液回流2小時，接著允許冷卻至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物分配於飽和NaHCO₃水溶液與EtOAc之間。分離各層，且用EtOAc再次萃取水層。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化粗產物。

【0166】

通用程序G：與Pd(PPh₃)₄發生之鈴木偶合

相應嘧啶鹵化物衍生物(3)(0.15 mmol)、相應酮酸衍生物(4)(0.18 mmol)及2 M K₂CO₃ (0.3 mL，0.6 mmol)於乙醇(3 mL)中的混合物用氬氣淨化，添加肆(三苯膦)鈀(0.0075 mmol)，且在90℃下加熱反應混合物隔夜。或者，反應可在MW裝置中，在120℃下進行15-30分鐘。反應混合物經0.45 μm玻璃微纖維過濾器過濾，用EtOH/MeCN及DMF洗滌。藉由製

備型HPLC或FC純化濾液。或者，用水稀釋，需要時調節pH值且用EtOAc萃取(3次)。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0167】

通用程序H：與Pd(PPh₃)₄發生之鈴木偶合，隨後進行酯水解

相應嘧啶鹵化物衍生物(3)(0.15 mmol)、相應酮酸衍生物(4)(0.18 mmol)及2 M K₂CO₃ (0.3 mL, 0.6 mmol)於EtOH (3 mL)中的混合物用氫氣淨化，添加Pd(PPh₃)₄ (0.0075 mmol)，且在90℃下加熱反應混合物隔夜。或者，反應可在MW裝置中，在120℃下進行15-30分鐘。添加NaOH (32%溶液，0.5 mL)，且反應混合物在室溫下攪拌2-20小時或在90℃攪拌0.5-20小時。接著經0.45 μm玻璃微纖維過濾器過濾，用EtOH及水洗滌。濾液藉由製備型HPLC直接純化或用1 N HCl稀釋，且用EtOAc萃取3次。將合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0168】

通用程序I：磷介導的S_NAr

向6-羥基-嘧啶衍生物(5)(0.196 mmol)於DMF (2 mL)及TEA (0.109 mL, 0.784 mmol)中的溶液中添加PyBOP (163 mg, 0.313 mmol)。在室溫下攪拌黃色溶液15分鐘，接著添加相應芳基-乙胺(1)(0.245 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用幾滴水處理且藉由製備型HPLC純化。或者，反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0169】 或者，用DBU (0.15 mmol)及BOP (0.13 mmol)處理6-羥基-嘧啶衍生物(5)(0.1 mmol)於DMF (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌溶液15分鐘-1小時，接著添加相應芳基-乙胺(1)(0.125 mmol)且在80°C下攪拌反應混合物2-20小時。使反應混合物冷卻至室溫且用幾滴水處理且藉由製備型HPLC純化。或反應混合物用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌兩次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。需要時，藉由製備型HPLC或FC純化殘餘物。

【0170】

A- 前驅物及中間物的製備

A.1. 式(1)之苯乙胺衍生物的合成

A.1.1. 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺

使用(*E*)-4-溴-1-(2-硝基乙烯基)-2-(三氟甲氧基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以白色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 284.02$ 。

【0171】

A.1.1.1. (*E*)-4-溴-1-(2-硝基乙烯基)-2-(三氟甲氧基)苯

使用4-溴-2-(三氟甲氧基)苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 無電離。

【0172】

A.1.2. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙-1-胺

使用(*E*)-4-溴-2-乙氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以棕色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 244.18$ 。

【0173】**A.1.2.1. (*E*)-4-溴-2-乙氧基-1-(2-硝基乙烯基)苯**

使用4-溴-2-乙氧基苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 無電離。

【0174】**A.1.3. 2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基苯基)乙-1-胺**

使用(*E*)-5-氯-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以粉紅色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 204.29$ 。

【0175】**A.1.3.1. (*E*)-5-氯-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯**

使用4-氯-2-氟-6-甲氧基苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以淡黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; 無電離。

【0176】**A.1.4. 2-(4-溴-2-氟-6-甲氧基苯基)乙-1-胺**

使用(*E*)-5-溴-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以淡黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 250.08$ 。

【0177】**A.1.4.1. (*E*)-5-溴-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯**

使用4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以淡黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 無電離。

【0178】

A.1.5. 2-(4-溴-2,6-二甲氧基苯基)乙-1-胺

使用(*E*)-5-溴-1,3-二甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以米色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 260.15$ 。

【0179】**A.1.5.1. (*E*)-5-溴-1,3-二甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)苯**

使用4-溴-2,6-二甲氧基苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; 無電離。

【0180】**A.1.6. 2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙-1-胺**

使用(*E*)-4-溴-1-(2-硝基乙烯基)-2-丙氧基苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以橙色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+ = 257.99$ 。

【0181】**A.1.6.1. (*E*)-4-溴-1-(2-硝基乙烯基)-2-丙氧基苯**

使用4-溴-2-丙氧基苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.11$ min; 無電離。

【0182】**A.1.7. 2-(2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺**

使用(2-乙氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序D製備標題化合物，且以黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+ = 234.30$ 。

【0183】

A.1.7.1. (2-乙氧基-4-(三氟甲基)苄基)胺基甲酸第三丁酯

使用4-溴-3-乙氧基苯三氟化物，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 334.21$ 。

【0184】**A.1.8. 2-(2-胺基乙基)-5-氯-N-甲基苯胺**

使用(4-氯-2-(甲基胺基)苄基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序D製備標題化合物，且以深色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.56 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 185.26$ 。

【0185】**A.1.8.1. (4-氯-2-(甲基胺基)苄基)胺基甲酸第三丁酯**

使用N-甲基2-溴-5-氯苯胺鹽酸鹽，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以淡黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 284.56$ 。

【0186】**A.1.9. 2-(2-甲氧基-4-(甲硫基)苯基)乙-1-胺鹽酸鹽**

使用(2-甲氧基-4-(甲硫基)苄基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以白色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.55 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 198.18$ 。

【0187】**A.1.9.1. (2-甲氧基-4-(甲硫基)苄基)胺基甲酸第三丁酯**

使用1-溴-2-甲氧基-4-(甲基硫基)苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以白色泡沫狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.01 \text{ min}$; $[M+H]^+ =$

298.17。

【0188】

A.1.10. 2-(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基)乙-1-胺

使用(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 218.22$ 。

【0189】

A.1.10.1. (4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 無電離。

【0190】

A.1.11. 2-(2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺

使用(*E*)-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)-5-(三氟甲基)苯，根據上述通用程序B製備標題化合物，且以琥珀油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 238.22$ 。

【0191】

A.1.11.1. (*E*)-1-氟-3-甲氧基-2-(2-硝基乙烯基)-5-(三氟甲基)苯

使用2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛，根據上述通用程序A製備標題化合物，且以淺橙色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 無電離。

【0192】

A.1.11.2. 2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛

2-氟-6-羥基-4-(三氟甲基)苯甲醛(1.00 g, 4.81 mmol)於無水DMF

(20 mL)中的溶液在室溫下用碳酸銨(1.879 g, 5.77 mmol)及碘甲烷(0.604 mL, 9.61 mmol)處理且反應混合物在室溫下、在氮氣下攪拌2小時。添加水且用Et₂O萃取混合物三次。接著，合併之有機層用水洗滌兩次，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯甲醛(962 mg, 90%)。LC-MS B: t_R = 0.91 min; 無電離。

【0193】

A.1.12. 2-(5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺

使用(5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: t_R = 0.66 min; $[M+H]^+ = 254.24$ 。

【0194】

A.1.12.1. (5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用1-溴-5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以淡黃色固體狀獲得。LC-MS B: t_R = 1.08 min; 無電離。

【0195】

A.1.12.2. 1-溴-5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯

2-溴-4-氯-5-(三氟甲基)苯酚(3.00 g, 10.40 mmol)於無水DMF (40 mL)中的溶液在室溫下用碳酸銨(4.050 g, 12.40 mmol)及碘甲烷(1.30 mL, 20.70 mmol)處理且反應混合物在室溫下、在氮氣下攪拌1小時。添加水且用Et₂O萃取混合物三次。接著，合併之有機層用水洗滌兩次，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 7/3)純

化，得到呈無色固體狀之1-溴-5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯(2.748 g，92%)。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 無電離。

【0196】

A.1.13. 2-(2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺

使用(2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 256.22$ 。

【0197】

A.1.13.1. (2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用1-溴-2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 無電離。

【0198】

A.1.14. 2-(3,4-二氯-2-甲基苯基)乙-1-胺

使用(3,4-二氯-2-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以橙色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 204.21$ 。

【0199】

A.1.14.1. (3,4-二氯-2-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用1-溴-3,4-二氯-2-甲基苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; 無電離。

【0200】

A.1.15. 2-(4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-胺

使用(4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據

上述通用程序E製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.57$ min; $[M+H]^+ = 220.12$ 。

【0201】

A.1.15.1. (4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用1-溴-4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以黃色油狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 無電離。

【0202】

A.1.15.2. 1-溴-4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯

向4-溴-2-氟-5-甲氧基苯甲醛(1.500 g, 6.11 mmol)於DCM (30 mL)中之混合物中逐滴添加三氟化(二乙基胺基)硫(1.37 mL, 10.40 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。反應混合物接著用飽和 NaHCO_3 水溶液及DCM處理。用DCM進一步萃取水層且合併之有機層經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/ $\text{EtOAc} = 1/1$)純化，得到呈米色固體狀之1-溴-4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 無電離。

【0203】

A.1.16. 2-(4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)乙-1-胺

使用(4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 216.17$ 。

【0204】

A.1.16.1. (4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

向(4-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯(112 mg，

0.38 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中逐滴添加三氟化(二乙基胺基)硫(85 μ L, 0.64 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著添加額外的三氟化(二乙基胺基)硫(85 μ L, 0.64 mmol)且在室溫下進一步攪拌反應混合物2小時。反應混合物接著用飽和NaHCO₃水溶液及DCM處理。用DCM進一步萃取水層且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色固體狀之(4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯。LC-MS B: t_R = 1.04 min; 無電離。

【0205】

A.1.16.2. (4-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)胺基甲酸第三丁酯

使用三氟甲烷磺酸4-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基苯酯，根據上述通用程序C製備標題化合物，且以淡黃色固體狀獲得。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0206】

A.1.16.3. 三氟甲烷磺酸4-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基苯酯

4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯酚(220 mg, 1.17 mmol)及TEA (0.42 mL, 3.04 mmol)於無水DCM (11 mL)中的溶液在室溫下用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺醯基)甲磺醯胺(506 mg, 1.40 mmol)逐份處理且反應混合物在室溫下、在氮氣下攪拌隔夜。接著在減壓下濃縮反應混合物。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之三氟甲烷磺酸4-甲醯基-2-甲氧基-5-甲基苯酯(155 mg)。LC-MS B: t_R = 1.01 min; 無電離。

【0207】

A.1.16.4. 4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯酚

1-(苯甲氧基)-4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯(426 mg, 1.53 mmol)與10%鈰/活性炭(42 mg)的混合物置放於氮氣下，隨後小心地添加甲醇(30 mL)。所得懸浮液置放於真空下，接著置放於氮氣(1 atm)下，且在室溫下劇烈攪拌反應混合物隔夜。反應混合物在矽藻土墊上過濾，且在減壓下濃縮，得到呈綠色固體狀之4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯酚，進一步在HV (220 mg; 76%)下乾燥。LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; 無電離。

【0208】**A.1.16.5. 1-(苯甲氧基)-4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯**

向4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基苯甲醛(740 mg, 2.89 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物中逐滴添加三氟化(二乙基胺基)硫(0.64 mL, 4.91 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著添加額外的三氟化(二乙基胺基)硫(0.30 mL, 2.34 mmol)且在室溫下進一步攪拌反應混合物8小時。反應混合物接著用飽和 NaHCO_3 水溶液及DCM處理。用DCM進一步萃取水層且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之1-(苯甲氧基)-4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 無電離。

【0209】**A.1.16.6. 4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基苯甲醛**

向1-(苯甲氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯(1.130 g, 3.68 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(-78°C)溶液中添加BuLi (1.6 M於己烷中, 3.45 mL, 5.52 mmol)且在-78°C下、在氮氣下進一步攪拌反應混合物1分鐘。

接著向先前混合物中逐滴添加無水DMF (538 mg, 7.36 mmol)且在-78°C下繼續攪拌30分鐘。反應混合物接著用NH₄Cl飽和水溶液逐滴處理且允許溫熱至室溫。接著添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O進一步萃取水層且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之4-(苯甲氧基)-5-甲氧基-2-甲基苯甲醛(0.816 g, 87%)。LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 257.27$ 。

【0210】

A.1.16.7. 1-(苯甲氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯

2-(苯甲氧基)-1-甲氧基-4-甲基苯(1.025 g, 4.49 mmol)於無水MeCN (20 mL)中的溶液用N-溴丁二醯亞胺(879 mg, 4.94 mmol)逐份處理。在室溫下進一步攪拌反應混合物隔夜。添加NaHCO₃飽和水溶液及DCM且分離各層。有機層進一步用NaHCO₃飽和水溶液洗滌兩次，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色固體狀的1-(苯甲氧基)-4-溴-2-甲氧基-5-甲基苯(1.35 g, 98%)。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[M+H]^+ = 307.02$ 。

【0211】

A.1.16.8. 2-(苯甲氧基)-1-甲氧基-4-甲基苯

在室溫下，向2-甲氧基-5-甲基苯酚(1.00 g, 7.09 mmol)於無水MeCN (22 mL)中的溶液中依次添加苯甲基溴(0.92 mL, 7.80 mmol)、碳酸鉀(2.00 g, 14.20 mmol)及碘化鉀(119 mg, 0.70 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著允許反應混合物冷卻至室溫，過濾且所得濾液在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(苯甲氧基)-1-甲氧基-4-甲基苯(1.65 g, 定量)。LC-MS B: t_R

= 1.02 min; $[M+H]^+ = 229.28$ 。

【0212】

A.2. 式(3)嘧啶鹵化物衍生物的合成

A.2.1. 6-氯-N-(4-甲基苄基)嘧啶-4-胺

使用2-(對甲苯基)乙胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以灰白色固體狀獲得。LC-MS A: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 248.18$ 。

【0213】 依循關於上述A.2.1.合成所述之程序，以相應的市售苄胺或苄乙胺A.1.1.-A.1.9.及4,6-二氯嘧啶或4,6-二碘嘧啶(參見表3)為起始物，合成以下嘧啶鹵化物衍生物。

表3：嘧啶鹵化物衍生物A.2.2.-A.2.11.

編號	化合物	t_R [min] (LC-MS)	MS資料m/z $[M+H]^+$
A.2.2.	N-(4-溴苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	0.84 (A)	403.95
A.2.3.	6-氯-N-(3,4-二甲基苄基)嘧啶-4-胺	1.00 (B)	262.30
A.2.4.	N-(4-溴-2-氟苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	0.93 (B)	423.87
A.2.5.	6-氯-N-(4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4-胺	0.91 (A)	302.08
A.2.6.	N-(4-溴-2,6-二氟苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	0.95 (B)	440.99
A.2.7.	N-(4-溴-2-甲氧基苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	0.97 (B)	433.81
A.2.8.	N-(4-溴-2-乙氧基苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	1.01 (B)	448.06
A.2.9.	N-(4-溴-2,6-二甲氧基苄基)-6-碘嘧啶-4-胺	1.00 (B)	463.92
A.2.10.	6-氯-N-(2-甲氧基-4-(甲硫基)苄基)嘧啶-4-胺	0.99 (B)	310.14
A.2.11.	6-氯-N-(2-甲氧基-4,5-二甲基苄基)嘧啶-4-胺	1.02 (B)	292.15

【0214】

A.2.12. 6-氯-N-(2-乙氧基-4-(三氟甲基)苄基)嘧啶-4-胺

使用4,6-二氯嘧啶及2-(2-乙氧基-4-(三氟甲基)苄基)乙-1-胺(A.1.7.)，依循通用程序F獲得呈白色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 346.09$ 。

【0215】

A.2.13. 6-氯-N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用4,6-二氯嘧啶及2-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)乙-1-胺，依循通用程序F獲得呈棕色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 300.15$ 。

【0216】**A.2.14. 6-氯-N-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以灰白色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.25$ 。

【0217】**A.2.15. 6-氯-N-(2-甲氧基-5-(甲硫基)苯乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(2-甲氧基-5-(甲硫基)苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 310.14$ 。

【0218】**A.2.16. 6-氯-N-(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(4-(二氟甲氧基)-2-甲氧基苯基)乙-1-胺(A.1.10.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 330.10$ 。

【0219】**A.2.17. 6-氯-N-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)嘧啶-4-胺**

使用2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R =$

1.04 min; $[M+H]^+ = 332.14$ 。

【0220】

A.2.18. 6-氯-N-(2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-氟-6-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(A.1.11.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以淺橙色固體狀獲得。

LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 350.05$ 。

【0221】

A.2.19. 6-氯-N-(5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(5-氯-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(A.1.12.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。

LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 366.09$ 。

【0222】

A.2.20. 6-氯-N-(2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-(二氟甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙-1-胺(A.1.13.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物且以灰白色固體狀獲得。

LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 368.07$ 。

【0223】

A.2.21. 6-氯-N-(3,4-二氯-2-甲基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(3,4-二氯-2-甲基苯基)乙-1-胺(A.1.14.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序E製備標題化合物，且以黃色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 316.06$ 。

【0224】

A.2.22. 6-氯-N-(2-氟-6-甲氧基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-氟-6-甲氧基苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 282.23$ 。

【0225】

A.2.23. 6-氯-N-(4,5-二氟-2-甲氧基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 300.16$ 。

【0226】

A.2.24. 6-氯-N-(2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(2-甲氧基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-胺及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 348.07$ 。

【0227】

A.2.25. 6-氯-N-(4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-(二氟甲基)-5-氟-2-甲氧基苯基)乙-1-胺(A.1.15.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以無色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 332.13$ 。

【0228】

A.2.26. 6-氯-N-(4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯乙基)嘧啶-4-胺

使用2-(4-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-甲基苯基)乙-1-胺(A.1.16.)及4,6-二氯嘧啶，根據上述通用程序F製備標題化合物，且以米色固體狀獲得。LC-MS B: $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 328.13$ 。

【0229】

A.3.式(4)硼酸衍生物的合成**A.3.1. 3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸**

在-78°C下，向二異丙基胺基鋰(2.0 M於THF/庚烷/乙苯中，9.84 mL，39.4 mmol)於THF (74 mL)中的溶液中逐滴添加3-氟-2-噻吩甲酸(2.00 g，13.1 mmol)於THF (37 mL)中的溶液。反應混合物在-78°C下攪拌10分鐘，接著逐滴添加2-異丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(4.1 mL，19.7 mmol)於THF (37 mL)中的溶液，反應混合物在-78°C下攪拌20分鐘，接著使其溫熱至室溫且攪拌1小時。在0°C，向反應混合物中添加1 N HCl (105 mL，105 mmol)，且攪拌5分鐘。用EtOAc萃取混合物(3次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥。粗物質藉由FC (DCM/MeOH 1:0至9:1)純化，得到呈綠色-黃色固體狀之標題化合物(2.64 g，74%)。LC-MS A: $t_R = 0.46$ min; 無電離。

【0230】

A.3.2. 3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯，根據A.3.1.之合成來製備標題化合物；LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 297.27$.

【0231】

A.3.3. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸

使用3-乙基噻吩-2-甲酸，根據A.3.1.之合成來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.48$ min; $[M+H]^+ = 217.07$ (硼酸，得自LC-MS管柱上之頻哪醇酯之水解)。

【0232】

A.3.4. 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

根據關於A.3.1.所述之程序，以3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸乙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.59$ min; 無電離。

【0233】**A3.4.1. 3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸**

向3-(三氟甲基)噻吩(0.4 mL, 3.68 mmol)於無水THF (10 mL)中的-78°C 溶液中逐滴添加丁基鋰溶液(1.38 M於己烷中, 2.93 mL, 4.05 mmol)且攪拌反應混合物30分鐘。接著將反應混合物傾倒於新近壓碎之過量乾冰二氧化碳上。在反應混合物恢復至室溫後，添加1 N HCl直至pH<3且用DCM萃取混合物(3次)。有機層經MgSO₄乾燥且真空濃縮，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.72 g, 定量)。LC-MS A: $t_R = 0.69$ min; 無電離。

【0234】**A.3.5. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-1H-四唑**

將2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(500 mg, 1.83 mmol)、疊氮基三丁基錫(IV)(0.768 mL, 2.75 mmol)及無水甲苯(4 mL)裝入MW小瓶中，將小瓶密封且在180°C下、在MW照射下加熱1小時。使混合物冷卻至室溫，用0.1 N HCl處理且用EtOAc萃取。有機層經MgSO₄乾燥且真空濃縮。殘餘物經由FC (庚烷:EtOAc 100:0至10:90)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(135 mg, 23%)。LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 317.14$ 。

【0235】

A.3.5.1. 2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈

2-羥基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲腈(1.50 g, 6.12 mmol)、 K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol)於DMF (4 mL)及碘乙烷(0.596 mL, 7.34 mmol)中的溶液在120°C下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫，分配於DCM與1 N $NaHCO_3$ 之間。水層用DCM再萃取，將合併之有機物乾燥($MgSO_4$)且在減壓下濃縮。由此得到呈米色固體狀之標題化合物(1.31 g, 78%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+CH_3CN+H]^+ = 315.10$ 。

【0236】**A.3.6. 2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸**

在室溫下，向4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲酸(1.00 g, 3.56 mmol)於DMF (20 mL)中的溶液中添加雙(頻哪醇根基)二硼(1.355 g, 5.34 mmol)、KOAc (1.047 g, 10.7 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵二氯鈹(II)(208 mg, 0.285 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物17小時，接著冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層(2次)。合併有機層，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。用DCM溶離，藉由FC純化殘餘物，得到呈橙色固體之標題化合物(846 mg, 76%)。LC-MS A: $t_R = 0.37$ min; $[M+H]^+ = 313.11$ 。

【0237】 依循關於上述A.3.6.合成所述之程序，以相應的市售鹵化物為起始物來合成以下酰胺衍生物(參見表4)。

表4：酮酸衍生物A.3.7.-A.3.11.

編號	化合物	t_R [min] (LC-MS)	MS資料m/z [M+H] ⁺
A.3.7.	2-環丁氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲酸	0.91 (A)	319.11
A.3.8.	1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,2-二氫-3H-吡啶-3-酮	0.77 (A)	275.27
A.3.9.	5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)異噁唑-3-醇	0.85 (A)	288.17
A.3.10.	5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基)-[1,2,4-]噁二唑-3-醇	0.82 (B)	290.10
A.3.11.	2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯甲酸甲酯	0.96 (A)	309.18

【0238】

A.3.12. 2-氟-6-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噻-2-基)苯甲酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS D: t_R = 0.48 min; $[M-H]^+$ = 307.11。

【0239】

A.3.12.1. 4-溴-2-氟-6-丙基苯甲酸

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

【0240】

A.3.13. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼噻-2-基)苯基)-

[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

根據關於A.3.6.所述之程序，以3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 333.06$ 。

【0241】**A.3.13.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮**

4-溴-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒(1.395 g, 5.38 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(1.31 g, 8.08 mmol)及DBU (1.23 mL, 8.08 mmol)於二噁烷(20 mL)中的溶液在90°C下攪拌4小時30分鐘。一旦達到室溫，則添加1 M HCl，產物沈澱。二噁烷部分地經由N₂流蒸發，隨後在真空下濾出固體，用水洗滌。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.375 g, 90%)。LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$, $[M+MeCN]^+ = 325.89$ 。

【0242】**A.3.13.2. 4-溴-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒**

4-溴-2-乙氧基苯甲脒(1.50 g, 6.5 mmol)、羥胺鹽酸鹽(913 mg, 13 mmol)及NaHCO₃ (1.365 g, 16.3 mmol)於水(1.32 mL)及EtOH (26.6 mL)中的懸浮液在密封管中、在90°C下攪拌3小時。一旦達到室溫，則添加水，產物自反應混合物中沈澱。濾出固體，用水及一些Et₂O洗滌。由此獲得呈白色固體狀之第一批純標題化合物(947 mg)。用EtOAc萃取濾液。接著，有機層用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (hept/EtOAc 1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之另一批純標題化合物(448 mg)，與沈澱所得之第一批合併。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.395 g, 83%)。LC-MS A: $t_R = 0.53 \text{ min}$, $[M+H]^+ = 259.03$ 。

【0243】

A.3.14. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)丙酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS D: $t_R = 0.45$ min; $[M-H]^+ = 335.18$ 。

【0244】

A.3.14.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯氧基)丙酸

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

【0245】

A.3.15. (E)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

根據關於A.3.1.所述之程序，以(E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 339.14$ 。

【0246】

A.3.15.1. (E)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

3-乙氧基噻吩-2-甲醛(2.90 g, 18.6 mmol)、溴乙酸甲酯(3.07 mL, 33.4 mmol)及三苯膦(7.305 g, 27.8 mmol)於飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(100

mL)中之懸浮液在室溫下攪拌5小時。添加THF (30 mL)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著用DCM萃取兩次。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 9:1)純化粗物質，得到呈深橙色油狀之標題化合物(2.9 g, 100%)。LC-MS A: $t_R = 0.69$ min; $[M+MeCN]^+ = 198.26$ 。

【0247】

A.3.16. 3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸

向(*E*)-3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)丙烯酸甲酯[A.3.15.] (250 mg, 0.786 mmol)於MeOH (15 mL)中的溶液中添加5%濕Pd/C (50 mg)。接著，容器用N₂惰性化且用H₂沖洗。將混合物置放於高壓釜中且在4巴H₂下，在室溫下攪拌隔夜，接著在4巴H₂下，在50℃下攪拌1天。在沃特曼過濾器上過濾之後，添加10% NaOH (1.18 mL, 11.8 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著，用2 N HCl處理直至pH<1且用EtOAc萃取兩次。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈深黃色油狀之標題化合物(287 mg, 74%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 327.09$ 。

【0248】

A.3.17. 3-(3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)氧雜環丁-3-醇

根據關於A.3.1.所述之程序，以3-(3-甲氧基噻吩-2-基)氧雜環丁-3-醇為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.78$ min; $[M-H_2O]^+ = 295.12$ 。

【0249】

A.3.17.1. 3-(3-甲氧基噻吩-2-基)氧雜環丁-3-醇

在0℃，向3-甲氧基噻吩(1.00 g, 8.58 mmol)及N,N,N',N'-四甲基乙二胺(1.55 mL, 10.3 mmol)於Et₂O (30 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加丁基鋰(1.6 M於己烷中, 6.4 mL, 10.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，接著逐滴添加3-氧雜環丁酮(0.761 mL, 12.9 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物35分鐘，接著用水稀釋，用EtOAc萃取水層三次且合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 8:2)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(1.123 g, 70%)。LC-MS A: $t_R = 0.53$ min; $[M-H_2O]^+ = 169.04$ 。

【0250】

A.3.18. 2-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯(815 mg, 4.07 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(633 mg, 2.44 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銻(I)二聚體(28.9 mg, 0.0437 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(26.8 mg, 0.0999 mmol)於THF (19.3 mL)中之懸浮液用氮氣流脫氣15分鐘且接著在80℃攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 9:1)純化，得到呈無色油狀之標題化合物，其在靜置後結晶。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 327.14$ 。

【0251】

A.3.18.1. 2-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙酸甲酯

向2-疊氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮(2025 mg, 10.3 mmol)及

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

【0252】

A.3.18.2. 2-重氮基-1-(3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮

3-乙氧基噻吩-2-甲酸(2500 mg, 14.1 mmol)於DCM (120 mL)中的溶液用亞硫醯氯(1.56 mL, 21.1 mmol)逐滴處理。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著真空濃縮且使殘餘物溶解於MeCN (80 mL)中。逐滴添加TEA (2.2 mL, 15.8 mmol)且使溶液冷卻至0°C。逐滴添加(三甲基矽烷基)重氮甲烷(2 M溶液, 15 mL, 30 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2天。接著藉由逐滴添加AcOH小心地淬滅，直至不再觀測到鼓泡。接著濃縮反應混合物且將殘餘物分配於EtOAc與水之間。接著，有機層用飽和NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 8:2)純化殘餘物，得到呈深黃色固體狀之標題化合物(2.028 g, 73%)。LC-MS B: $t_R = 0.78$ min, $[M+H]^+ = 197.15$ 。

【0253】

A.3.19. 2-((2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-((4-溴-2-乙氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min;

$[M+H]^+ = 364.21$ 。

【0254】

A.3.19.1. 2-((4-溴-2-乙氧基苯基)胺基)-2-側氧基乙酸乙酯

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

【0255】

A.3.20. 2-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯氧基)乙-1-醇

向4-羥基-3-甲氧苯基硼酸、頻哪醇酯(100 mg，0.4 mmol)於DMF (4 mL)中的溶液中依次添加碳酸鉀(456 mg，1.4 mmol)及2-碘乙醇(0.0563 mL，0.72 mmol)。接著在100°C下攪拌反應混合物4小時。將反應混合物冷卻至室溫且添加2-碘乙醇(0.0281 mL，0.36 mmol)。將反應混合物加熱至100°C且攪拌1小時，接著冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用水洗滌(3次)。有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由酸式製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(23 mg，20%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 295.25$ 。

【0256】

A.3.21. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-磺醯胺

將3-乙氧基噻吩-2-磺醯胺(308 mg, 1.49 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(578 mg, 2.23 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚體(49.3 mg, 0.0743 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(32.6 mg, 0.119 mmol)於環己烷(12 mL)中裝入MW小瓶中，將其加蓋且在MW照射下、在120℃下攪拌反應混合物30分鐘。濃縮反應混合物且藉由FC (DCM/(MeOH/NH₃ 98:2), 100:0至80:20)純化，得到呈橙色固體之標題化合物(670 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.47$ min; $[M+H]^+ = 252.26$ (質量得自頻哪醇酯在LC-MS分析期間裂解而產生的硼酸)。

【0257】

A.3.21.1. 3-乙氧基噻吩-2-磺醯胺

在室溫下，將EtOH (2 mL, 34.3 mmol)、NaH (241 mg, 10 mmol)依序添加至3-氟噻吩-2-磺醯胺(607 mg, 3.35 mmol)於DMF (3 mL)中的溶液中。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。將其冷卻至室溫，添加NaH (241 mg, 10 mmol)及EtOH (1 mL)且在90℃攪拌反應混合物4小時。將其冷卻至室溫，用水淬滅，且用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，在無水MgSO₄上乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物藉由FC (庚烷/EtOAc, 100:0至1:1)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(308 mg, 44%)。LC-MS B: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 208.28$ 。

【0258】

A.3.22. 2-(2-羥基乙氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-2-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 323.26$ 。

【0259】

A.3.22.1. 4-溴-2-(2-羥基乙氧基)苯甲酸甲酯

向4-溴-2-羥基苯甲酸甲酯(500 mg, 2.1 mmol)於DMF (5 mL)中之0℃溶液中逐份添加NaH (101 mg, 4.2 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物幾分鐘，接著添加2-溴乙醇(0.235 mL, 3.15 mmol)且在90℃下攪拌反應混合物2小時45分鐘，接著冷卻至室溫。向反應混合物中添加水且用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc, 1:0至6:4)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(358 mg, 62%)。LC-MS B: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 275.14$ 。

【0260】

A.3.23. 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮

根據關於A.3.21.所述之程序，以2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.51$ min; $[M+H]^+ = 215.41$ (質量得自頻哪醇酯在LC-MS分析期間裂解而產生的硼酸)。

【0261】

A.3.23.1. 2,3-二氫-5H-噻吩并[3,2-e][1,4]二氧呋-5-酮

將K₂CO₃ (623 mg, 4.5 mmol)、3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯(250 mg, 1.5 mmol)及DMF (5 mL)裝入MW小瓶中。攪拌反應混合物幾分鐘，接著添加2-溴乙醇(0.146 mL, 1.95 mmol)，將小瓶加蓋且在100℃下、在MW照射下加熱2小時。添加2-溴乙醇(0.0319 mL, 0.45 mmol)且在熱條件下，在90℃下攪拌反應混合物隔夜。一旦達到室溫，則添加水且用EtOAc萃取反應混合物三次。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃

縮，得到呈淺棕色固體狀之粗標題化合物(338 mg，定量)。LC-MS B: t_R = 0.61 min; $[M+H]^+$ = 170.94。

【0262】

A.3.24. 4-氯-3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

根據關於A.3.21.所述之程序，以4-氯-3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: t_R = 0.75 min; 無電離。

【0263】

A.3.24.1. 4-氯-3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-氯-3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯(528 mg，2.74 mmol)於DMF (27 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(792 mg，5.62 mmol)。在60°C下攪拌反應混合物15分鐘，接著添加碘乙烷(0.267 mL，3.29 mmol)且在60°C下攪拌反應混合物1小時30分鐘，冷卻至室溫，且分配於EtOAc與水之間。有機層用水再次洗滌，接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾，且蒸發至乾燥，得到呈黃色油狀之標題化合物(570 mg，94%)。LC-MS B: t_R = 0.92 min; $[M+H]^+$ = 221.03。

【0264】

A.3.25. 3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

根據關於A.3.6.所述之程序，以3-(4-溴苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: t_R = 0.90 min; $[M+MeCN]^+$ = 330.12。

【0265】

A.3.26. 3-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

根據關於A.3.6.所述之程序，以3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 333.18$ 。

【0266】

A.3.26.1. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮

(Z)-4-溴-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒(1.25 g, 4.82 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(1.17 g, 7.24 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.1 mL, 7.24 mmol)於二噁烷(18 mL)中的溶液在90°C攪拌90分鐘。一旦達到室溫，則添加1 M HCl，產物沈澱。二噁烷部分地經由N₂流蒸發，隨後在真空下濾出固體，用水洗滌。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.096 g, 80%)。LC-MS B: $t_R = 0.53$ min, 無電離; ¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ : 12.22-12.56 (m, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H), 7.30-7.33 (m, 1 H), 4.14-4.25 (m, 2 H), 1.33-1.39 (m, 3 H)。

【0267】

A.3.26.2. (Z)-4-溴-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒

4-溴-2-乙氧基苯甲脒(1.50 g, 6.5 mmol)、羥胺鹽酸鹽(913 mg, 13 mmol)及NaHCO₃ (1.365 g, 16.3 mmol)於水(1.32 mL)及EtOH (26.6 mL)中的懸浮液在密封管中、在90°C下攪拌6小時。一旦達到室溫，則添加水，產物自反應混合物中沈澱。在高真空下濾出固體，用水及一些Et₂O洗滌。由此獲得呈白色固體狀之第一批純標題化合物(947 mg)。用EtOAc萃取濾液。接著，有機層用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉

由FC (hept/EtOAc 1:1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之另一批純標題化合物(448 mg)，與沈澱所得之第一批合併。獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.395 g，83%)。LC-MS B: $t_R = 0.53\text{min}$, $[M+H]^+ = 259.12$ 。

【0268】

A.3.27. 1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮

根據關於A.3.6.所述之程序，以7-溴-1-甲基-3,4-二氫喹啉-2(1H)-酮為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.80\text{ min}$; $[M+H]^+ = 289.18$ 。

【0269】

A.3.28. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)-2-側氧基乙酸乙酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98\text{ min}$; $[M+H]^+ = 349.19$ 。

【0270】

A.3.28.1. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)-2-側氧基乙酸乙酯

向2-(4-溴-2-羥基苯基)-2-側氧基乙酸(1.00 g，3.88 mmol)及 K_2CO_3 (1.605 g)於DMF (10 mL)中的溶液中添加碘乙烷(0.799 mL，9.69 mmol)且在50℃下攪拌反應混合物2天。添加 K_2CO_3 (1.605 g，11.6 mmol)及碘乙烷(0.799 mL，9.69 mmol)且在60℃下攪拌反應混合物20小時。過濾反應混合物，用DCM沖洗且在減壓下濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 1:0至4:1)純化殘餘物，得到呈米色固體狀之標題化合物(0.921 g，79%)。LC-MS

A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 303.03$ 。

【0271】

A.3.29. (2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甘胺酸甲酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以(4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 336.28$ 。

【0272】

A.3.29.1. (4-溴-2-乙氧基苯基)甘胺酸甲酯

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

【0273】

A.3.30. 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸

在室溫下，向3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(650 mg, 1.85 mmol)於MeOH (12 mL)中的溶液中添加THF (4 mL)及H₂O (4 mL)，添加10% NaOH (3.71 mL, 9.26 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空移除溶劑。鹼性水層使用1 N HCl酸化至pH=3-4且用EtOAc萃取(2次)。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到呈棕色固體狀之標題化合物，在HV下充分乾燥(365 mg, 69%)。LC-MS B: $t_R = 0.44 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 203.3$ (翻

酸，得自頻哪醇酯在LC-MS管柱上發生的水解)。

【0274】

A.3.30.1. 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

根據關於A.3.18.所述之程序，以3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.56$ min; $[M+H]^+ = 216.99$ (酮酸，得自頻哪醇酯在LC-MS管柱上發生的水解)。

【0275】

A.3.31. 2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸

將2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸乙酯(960 mg, 2.38 mmol)溶解於MeOH/THF (1:1)(10 mL)中。接著，添加10% NaOH (4.77 mL, 11.9 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物4小時。用2 N HCl (約10 mL)處理以達到酸性pH值(<2)且用EtOAc萃取。所得有機相經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(0.735 g, 81%)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 311.26$ 。

【0276】

A.3.31.1. 2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸乙酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 339.26$ 。

【0277】

A.3.31.2. 4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯

向4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸(750 mg, 3.1 mmol)及K₂CO₃ (1070 mg,

7.74 mmol)於DMF (6 mL)中的溶液中添加乙基碘化物(0.508 mL, 6.35 mmol)。在室溫下攪拌反應物2.5天，接著將其分配於DCM與鹽水之間。水層用DCM再萃取，合併之有機物用鹽水洗滌，接著乾燥(MgSO₄)且在減壓下濃縮，得到呈深橙色油狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 291.01$ 。

【0278】

A.3.32. 2-(甲基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺

將2-(甲基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲酸(300 mg, 1.08 mmol)溶解於DMF (5 mL)中，添加TEA (0.452 mL, 3.25 eq)及HATU (535 mg, 1.41 mmol)，攪拌2分鐘之後，添加氨(0.5 M於二噁烷中, 2.6 mL, 1.3 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物1小時，接著用1 mL之25%氨處理且用DCM萃取。有機層用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且濃縮。殘餘物藉由FC (Hept/EtOAc 1:0至1:3)純化，得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(165 mg, 55%)。LC-MS E: $t_R = 0.80$ min; $[M+H]^+ = 277.25$ 。

【0279】

A.3.33. 2-(乙基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲醯胺

根據關於A.3.32.所述的程序，以2-(乙基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ = 291.25$ 。

【0280】

A.3.33.1. 2-(乙基胺基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯甲酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-2-(乙基胺基)苯甲酸為起始物來

製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.18$ 。

【0281】

A.3.34. N-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)甲醯胺

根據關於A.3.6.所述之程序，以N-(4-溴-2-乙氧基苯基)甲醯胺為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.23$ 。

【0282】

A.3.34.1. N-(4-溴-2-乙氧基苯基)甲醯胺

4-溴-2-乙氧基苯胺(1283 mg, 5.64 mmol)、甲酸乙酯(18.5 mL, 226 mmol)及TEA (3.14 mL, 22.6 mmol)之混合物在密封管中、在85°C攪拌5天。在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物藉由FC (EtOAc:Hept 0:1至4:6)純化，得到呈棕色固體狀之標題化合物(788 mg, 57%)。LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 285.06$ 。

【0283】

A.3.35. 2-丁氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 339.21$ 。

【0284】

A.3.35.1. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸

將4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯(1246 mg, 3.94 mmol)溶解於EtOH (15 mL)中。添加32% NaOH (1.82 mL, 19.7 mmol)且將加熱反應混合物至60°C維持1小時。使其冷卻至室溫且用EtOAc稀釋。添加2 N HCl (約10 mL)以達到酸性pH值(<2)。用EtOAc萃取水層兩次。所得有機

相經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈白色粉末狀之標題化合物(1.15 g，99%)。LC-MS D: $t_R = 0.52$ min; $[M-H]^+ = 290.89$ 。

【0285】

A.3.35.2. 4-溴-2-丁氧基-6-氟苯甲酸甲酯

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

【0286】

A.3.36. 3-(3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)丙酸甲酯

在氬氣下，將3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙酸甲酯(593 mg，2.77 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(574 mg，2.22 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚體(91.8 mg，0.138 mmol)、4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(59.5 mg，0.222 mmol)於環己烷(20 mL)中裝入MW小瓶中。小瓶用氬氣淨化，密封且在MW裝置中、在130℃下加熱15分鐘。在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物藉由FC (Hept/DCM 1:1至0:1)純化，得到呈黃色透明油狀之標題化合物(2.178 g，77%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 341.12$ 。

【0287】

A.3.36.1. 3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯

向(*E/Z*)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯(1818 mg, 8.31 mmol)於MeOH (30 mL)中的溶液中添加10% 濕Pd/C (300 mg)。接著，容器用N₂惰性化且用H₂沖洗。在50°C下、在5巴H₂下加熱混合物隔夜。將10%濕Pd/C(300 mg)添加至混合物中且在6巴H₂下、在50°C下進一步加熱4天。混合物在Whatman 0.45um上過濾，用MeOH沖洗且濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(1.78 g, 100%)。LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 215.36$ 。

【0288】**A.3.36.2. (*E/Z*)-3-(3-乙氧基噻吩-2-基)丙烯酸甲酯**

3-乙氧基噻吩-2-甲醛(2.90 g, 18.6 mmol)、溴乙酸甲酯(3.07 mL, 33.4 mmol)及三苯膦(7.305 g, 27.8 mmol)於飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)中之懸浮液在室溫下攪拌5小時。添加THF (30 mL)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著用DCM萃取兩次。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由FC (Hept/EtOAc 9:1)純化粗物質，得到呈深橙色油狀之標題化合物(3.10 g, 79%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 213.25$ 。

【0289】**A.3.37. 3-乙氧基-4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環丁-3-烯-1,2-二酮**

將3-乙氧基-4-(三丁基錫烷基)環丁-3-烯-1,2-二酮(335 mg, 0.807 mmol)及4-碘苯基酮酸頻哪醇酯(298 mg, 0.904 mmol)溶解於DMF(4 mL)中，同時用N₂鼓泡5分鐘。添加反-苯甲基(氯)雙(三苯膦)鈀(II)(36.7

mg, 0.0484 mmol)及CuI (15.4 mg, 0.0807 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物3小時，接著經微玻璃過濾器過濾，在真空下濃縮且藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至80:20)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(127 mg, 48%)。LC-MS A: $t_R = 0.97$ min; $[M+MeCN]^+ = 370.07$ 。

【0290】

A.3.38. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸

向2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸丙酯(308 mg, 0.85 mmol)於EtOH (9 mL)中的溶液中添加NaOH (10%水溶液, 3.4 mL)且在室溫下攪拌混合物2小時。真空移除EtOH。所得鹼性水層之pH使用1 N HCl調節至pH=3-4且用EtOAc萃取兩次。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空移除溶劑，得到呈白色粉末狀之標題化合物(0.238 g, 87%)。LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 321.08$ 。

【0291】

A.3.38.1. 2-(2-丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸丙酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 363.12$ 。

【0292】

A.3.38.2. 2-(4-溴-2-丙氧基苯基)乙酸丙酯

向4-溴-2-羥基苯乙酸(1.50 g, 6.37 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加1-碘丙烷(1.38 mL, 14 mmol, 2.2 eq.)及Cs₂CO₃ (6.23 g, 19.1 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫。添加水，且

在減壓下移除DMF。使殘餘物分配於EtOAc與水之間。用EtOAc再萃取水層兩次。合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)且真空濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至90:10)純化殘餘物，得到呈無色油狀之標題化合物(0.775 g，39%)。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 315.07$ 。

【0293】

A.3.39. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸

使用2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸乙酯，依循A.3.38.之合成，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 307.25$ 。

【0294】

A.3.39.1. 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸乙酯

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯為起始物來製備標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 287.04$ 。

【0295】

A.3.39.2. 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯

使用4-溴-2-羥基苯乙酸及碘乙烷，依循A.2.38.2.之合成，獲得呈無色油狀的標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 287.10$ 。

【0296】

A.3.40. 5-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)異噁唑-3-醇

在-78℃下，在氮氣下，將2.5 M丁基鋰溶液(2 mL，5.03 mmol)逐滴添加至5-(4-溴-2-乙氧基苯基)異噁唑-3-醇(286 mg，1.01 mmol)及2-異丙

氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉(0.733 mL, 3.52 mmol)於無水THF (15 mL)中之經攪拌溶液中。在-78°C下攪拌反應混合物15分鐘，接著在-78°C下添加水且在室溫下攪拌混合物40分鐘。添加飽和NH₄Cl溶液且用EtOAc萃取水相。有機層用鹽水洗滌兩次，接著經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 1:1)純化粗殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(390 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 332.34$ & $[M+H+MeCN]^+ = 373.55$ 。

【0297】

A.3.40.1. 5-(4-溴-2-乙氧基苯基)異噁唑-3-醇

向3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯(1017 mg, 3.42 mmol)於EtOH (30 mL)中的溶液中添加脛胺鹽酸鹽(721 mg, 10.3 mmol)，隨後逐滴添加10% NaOH (6.85 mL, 18.8 mmol)；在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在減壓下蒸餾出溶劑，使所得殘餘物懸浮於水中，且用2 N HCl水溶液將懸浮液調節至pH 2-3。濾出所得固體，得到呈白色固體狀之標題化合物(380 mg, 39%)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; $[M+H]^+ = 284.17/286.25$ 。

【0298】

A.3.40.2. 3-(4-溴-2-乙氧基苯基)丙炔酸乙酯

在反應裝置中設置CO₂(氣體)入口且將CO₂連續鼓入((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲基矽烷(1950 mg, 6.56 mmol)於DMSO (20 mL)中之經攪拌溶液中。添加氟化銫(1220 mg, 7.87 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物2小時。停止CO₂鼓泡且逐滴添加碘乙烷(0.639 mL, 7.87 mmol)。在室溫下進一步攪拌反應混合物3小時且接著傾入水中。用EtOAc萃取水相兩次，且合併之有機層用水且最後用鹽水反洗。有機相經MgSO₄乾燥且濃縮

至乾燥。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至85:15)純化，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.017 g, 52%)。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 297.20/299.23$ 。

【0299】

A.3.40.3. ((4-溴-2-乙氧基苯基)乙炔基)三甲基矽烷

向4-溴-2-乙氧基-1-碘苯(2120 mg, 6.48 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TEA (2.71 mL, 19.5 mmol)、乙炔基三甲基矽烷(1.12 mL, 7.78 mmol)及碘化銅(61.7 mg, 0.324 mmol)。使反應混合物脫氣且在氬氣下置放3次。接著，添加反-二氯雙(三苯膦)鉀(II)(91 mg, 0.13 mmol)且將反應混合物最後一次脫氣，置放在氬氣下且在70°C下攪拌16小時。使混合物冷卻至室溫且分配於EtOAc與水之間。有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發溶劑。藉由FC (Hept:EtOAc 100:0至90:10)純化所得殘餘物，得到呈橙色油狀之標題化合物(1.95 g, 100%)。LC-MS B: $t_R = 1.18$ min; 無電離; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ : 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J_1 = 1.7$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1 H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 0.22 (s, 9 H)

【0300】

A.3.41. 2-(2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯(1.45 g, 5.27 mmol)於無水DMF (12 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啶)(1.352 g, 5.27 mmol)、乙酸鉀(2.069 g, 21.10 mmol)

及Pd(dppf)Cl₂ (428 mg, 0.58 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃維持17小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色固體狀的2-(2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(664 mg, 39%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 323.16。

【0301】

A.3.41.1. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸(1.86 g, 7.12 mmol)於無水DMF (17 mL)中的溶液中添加碳酸鉍(2.901 g, 8.90 mmol)及碘甲烷(0.667 mL, 10.70 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸甲酯(1.45 g, 74%)。LC-MS B: t_R = 0.97 min; 無電離。

【0302】

A.3.41.2. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸

2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈(1.76 g, 7.27 mmol)、水(7 mL)、95%硫酸(7.8 mL)及乙酸(5.4 mL)的混合物在氮氣下加熱至110℃維持4.5小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色固體狀之2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙酸(1.86 g, 98%)。

LC-MS B: $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 260.70$ 。

【0303】

A.3.41.3. 2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈

(5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷(2.45 g, 9.74 mmol)於MeCN (26 mL)及水(3.4 mL)中的溶液用氰化鈉(646 mg, 12.70 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C維持16小時。接著添加額外的氰化鈉(238 mg, 4.85 mmol)且將混合物加熱至80°C維持4小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈淡黃色固體狀之2-(4-溴-2-(甲硫基)苯基)乙腈(1.76 g, 75%)。LC-MS B: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 241.81$ 。

【0304】

A.3.41.4. (5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷

(4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇(2.31 g, 9.91 mmol)及氯化鋅(33.8 mg, 0.248 mmol)於無水DCM (20 mL)中的冷(0°C)混合物用亞硫醯氯(1.45 mL, 19.80 mmol)逐滴處理且反應混合物在0°C攪拌3小時，且接著在室溫下攪拌15小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黃色油狀之(5-溴-2-(氯甲基)苯基)(甲基)硫烷(2.45 g, 98%)。LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; 無電離。

【0305】

A.3.41.5. (4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇

向4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯(2.87 g, 11.00 mmol)於無水THF (30 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中，

33.0 mL, 33.0 mmol)。在氮氣下，在-78℃下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0℃。在0℃下繼續攪拌15分鐘且依次用水(31 mL)及2.8 N NaOH水溶液(22 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫，添加EtOAc且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之(4-溴-2-(甲硫基)苯基)甲醇(2.31 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 232.99$ 。

【0306】

A.3.41.6. 4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-巯基苯甲酸(3.00 g, 12.20 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(11.952 g, 36.70 mmol)且在室溫下攪拌混合物15分鐘。接著用碘甲烷(1.92 mL, 30.60 mmol)處理經冷卻(0℃)之混合物且在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡橙色固體狀之4-溴-2-(甲硫基)苯甲酸甲酯(2.87 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 261.06$ 。

【0307】

A.3.42. 2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯(2.380 g, 8.78 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(2.251 g, 8.78 mmol)、乙酸鉀(3.446 g, 35.10 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (714 mg, 0.96 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90℃

維持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀的2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(2.230 g, 80%)。LC-MS B: t_R = 1.10 min; $[M+H]^+$ = 319.31。

【0308】

A.3.42.1. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(2.770 g, 10.80 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.265 g, 16.20 mmol)及碘甲烷(1.02 mL, 16.20 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸甲酯(2.380 g, 81%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; 無電離。

【0309】

A.3.42.2. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570 g, 10.80 mmol)、水(10 mL)、95%硫酸(11.5 mL)及乙酸(8 mL)的混合物在氮氣下加熱至110°C維持3小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺灰色固體狀之粗2-(4-溴-2-丙基苯基)乙酸(3.390 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.91 min; 無電離。

【0310】

A.3.42.3. 2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈

4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.980 g, 12.00 mmol)於MeCN (32 mL)及水(3.9 mL)中的溶液用氰化鈉(767 mg, 15.60 mmol)處理且在氮氣下將反應混合物加熱至80℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(2.570 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 無電離。

【0311】

A.3.42.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯

用亞硫醯氯(1.69 mL, 23.10 mmol)逐滴處理(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650 g, 11.60 mmol)及氯化鋅(39.4 mg, 0.289 mmol)於無水DCM (23 mL)中之冷(0℃)混合物且反應混合物在0℃下攪拌3小時，且接著在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-丙基苯(2.98 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; 無電離。

【0312】

A.3.42.5. (4-溴-2-丙基苯基)甲醇

向4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300 g, 12.80 mmol)於無水THF (60 mL)中之冷(-78℃)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 38.5 mL, 38.5 mmol)。在氮氣下，在-78℃下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0℃。在0℃下繼續攪拌45分鐘且依次用水(1.5 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1.5 mL)及水(4 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著

使混合物升溫至室溫且繼續攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之(4-溴-2-丙基苯基)甲醇(2.650 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 0.91$ min; 無電離。

【0313】

A.3.42.6. 4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-丙基苯甲酸(3.590 g, 14.80 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中依次添加碳酸鉀(9.623 g, 29.50 mmol)及碘甲烷(1.86 mL, 29.50 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之4-溴-2-丙基苯甲酸甲酯(3.300 g, 87%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; 無電離。

【0314】

A.3.42.7. 4-溴-2-丙基苯甲酸

向4-溴-2-丙基苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(0°C)溶液中逐滴添加溴化丙基鎂溶液(2.0 M於THF中, 33.50 mL, 67.00 mmol)且反應混合物進一步在室溫下、在氮氣下攪拌隔夜。接著將MeOH (10 mL)逐滴添加至冷(0°C)反應混合物中，在0°C進一步攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/2)純化，得到呈無色固體狀之4-溴-2-丙基苯甲酸

(3.590 g, 66%)。LC-MS B: $t_R = 0.93$ min; 無電離。

【0315】

A.3.43. 2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(900 mg, 3.24 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(832 mg, 3.24 mmol)、乙酸鉀(1.274 g, 13.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (264 mg, 0.35 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90 °C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(2-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(708 mg, 72%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 305.22$ 。

【0316】

A.3.43.1. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118 g, 8.05 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(5.246 g, 16.10 mmol)及碘甲烷(1.01 mL, 16.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺黃色油狀之2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸甲酯(2.043 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; 無電離。

【0317】

A.3.43.2. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859 g, 7.99 mmol)、水(7.5 mL)、95%硫酸(8.3 mL)及乙酸(5.8 mL)之混合物在氮氣下加熱至110°C維持4小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈琥珀色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙基苯基)乙酸(2.118 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 無電離。

【0318】

A.3.43.3. 2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈

用氰化鈉(553 mg, 10.80 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-乙基苯(2.050 g, 8.34 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙基苯基)乙腈(1.859 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.95$ min; 無電離。

【0319】

A.3.43.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-乙苯

用亞硫醯氯(1.21 mL, 16.60 mmol)逐滴處理(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854 g, 8.30 mmol)及氯化鋅(28.3 mg, 0.208 mmol)於無水DCM (20 mL)中之冷(0°C)混合物且在0°C下攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淺紫色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-乙苯(2.050 g，定

量)。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; 無電離。

【0320】

A.3.43.5. (4-溴-2-乙基苯基)甲醇

向4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.219 g, 9.01 mmol)於無水THF (60 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 27.0 mL, 27.0 mmol)。在氮氣下, 在-78°C下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘且依次用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾, 用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化, 得到(4-溴-2-乙基苯基)甲醇(1.854 g, 96%)。LC-MS B: $t_R = 0.84$ min; 無電離。

【0321】

A.3.43.6. 4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯

在室溫下, 向4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003 g, 12.80 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(8.355 g, 25.60 mmol)及碘甲烷(1.61 mL, 25.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化, 得到呈透明油狀之4-溴-2-乙基苯甲酸甲酯(2.735 g, 88%)。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; 無電離。

【0322】

A.3.43.7. 4-溴-2-乙基苯甲酸

向4-溴-2-氟苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(0°C)溶液中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(1.0 M於THF中, 67.1 mL, 67.1 mmol)且反應混合物進一步在室溫下、在氮氣下攪拌3小時。接著將MeOH (15 mL)逐滴添加至冷(0°C)反應混合物中, 在0°C進一步攪拌5分鐘。接著, 所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層, 且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化, 得到呈無色固體狀之4-溴-2-乙基苯甲酸(3.003 g, 59%)。LC-MS B: t_R = 0.87 min; 無電離。

【0323】

A.3.44. 2-(2-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下, 向2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯(2.271 g, 7.13 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.828 g, 7.13 mmol)、乙酸鉀(2.798 g, 28.50 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (579 mg, 0.78 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至95°C維持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾, 用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化, 得到呈黃色油狀之2-(2-異丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.822 g, 77%)。LC-MS B: t_R = 1.13 min; $[M+H]^+$ = 333.24。

【0324】

A.3.44.1. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸(2.457 g, 8.64 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(5.633 g, 17.30 mmol)及碘甲烷(1.09 mL, 17.30 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸甲酯(2.271 g, 92%)。LC-MS B: t_R = 1.06 min; 無電離。

【0325】

A.3.44.2. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈(2.162 g, 8.41 mmol)、水(8 mL)、95%硫酸(9 mL)及乙酸(6 mL)之混合物在氮氣下加熱至110°C隔夜。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈琥珀色油狀之粗2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙酸(2.457 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0326】

A.3.44.3. 2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈

用氰化鈉(597 mg, 11.70 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯(2.381 g, 9.00 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經

無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-異丁基苯基)乙腈(2.162 g，95%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; 無電離。

【0327】

A.3.44.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯

用亞硫醯氯(1.29 mL，17.70 mmol)逐滴處理(4-溴-2-異丁基苯基)甲醇(2.192 g，8.83 mmol)及氯化鋅(30.1 mg，0.221 mmol)於無水DCM (20 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淺粉色油狀之粗4-溴-1-(氯甲基)-2-異丁基苯(2.381 g，定量)。LC-MS B: t_R = 1.13 min; 無電離。

【0328】

A.3.44.5. (4-溴-2-異丁基苯基)甲醇

向4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯(2.712 g，9.71 mmol)於無水THF (60 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中，29.1 mL，29.1 mmol)。在氮氣下，在-78°C下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌30分鐘且依次用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到(4-溴-2-異丁基苯基)甲醇(2.192 g，93%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0329】

A.3.44.6. 4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-異丁基苯甲酸(4.254 g, 14.30 mmol)於無水DMF (50 mL)中之溶液中依次添加碳酸鉍(9.304 g, 28.60 mmol)及碘甲烷(1.80 mL, 28.60 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺黃色油狀之4-溴-2-異丁基苯甲酸甲酯(3.462 g, 89%)。LC-MS B: t_R = 1.11 min; 無電離。

【0330】**A.3.44.7. 4-溴-2-異丁基苯甲酸**

向4-溴-2-氟苯甲酸(5.000 g, 22.40 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(0°C)溶液中逐滴添加溴化異丁基鎂溶液(2.0 M於Et₂O中, 33.5 mL, 67.0 mmol)且在氮氣下、在室溫下進一步攪拌反應混合物隔夜。接著，向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (10 mL)，在0°C下進一步攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺黃色固體狀之4-溴-2-異丁基苯甲酸(4.254 g, 74%)。LC-MS B: t_R = 0.97 min; 無電離。

【0331】**A.3.45. 2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯**

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176 g, 4.34

mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.112 g, 4.34 mmol)、乙酸鉀(1.703 g, 17.30 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (353 mg, 0.47 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90°C維持16小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺綠色油狀之2-(2-乙基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(895 mg, 65%)。LC-MS B: t_R = 1.08 min; [M+H]⁺ = 319.28。

【0332】

A.3.45.1. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993 g, 11.60 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(7.585 g, 23.30 mmol)及碘甲烷(1.46 mL, 23.30 mmol)且在氮氣下、在室溫下攪拌反應混合物5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸甲酯(1.176 g, 37%)。LC-MS B: t_R = 1.03 min; 無電離。

【0333】

A.3.45.2. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477 g, 10.40 mmol)、水(10 mL)、95%硫酸(11 mL)及乙酸(7.5 mL)之混合物在氮氣下加熱至110°C維持1.5小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃

取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙酸(2.993 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; 無電離。

【0334】

A.3.45.3. 2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈

5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849 g，11.50 mmol)於MeCN (30 mL)及水(3.7 mL)中的溶液用氰化鈉(764 mg，15.00 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C維持1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)乙腈(2.477 g，90%)。LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; 無電離。

【0335】

A.3.45.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯

用亞硫醯氯(1.61 mL，22.00 mmol)逐滴處理(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525 g，11.00 mmol)及氯化鋅(37.6 mg，0.276 mmol)於無水DCM (30 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淺棕色油狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙基-3-甲基苯(2.849 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 1.08$ min; 無電離。

【0336】

A.3.45.5. (4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇

向4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355 g，13.00 mmol)於無水THF (60 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯

中，39.0 mL，39.0 mmol)。在氮氣下，在-78℃下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0℃。在0℃下繼續攪拌1小時且依次用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到(4-溴-2-乙基-6-甲基苯基)甲醇(2.525 g，84%)。LC-MS B: t_R = 0.87 min; 無電離。

【0337】

A.3.45.6. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465 g，14.30 mmol)於無水DMF (35 mL)中之溶液中添加碳酸鉍(9.288 g，28.50 mmol)及碘甲烷(1.79 mL，28.50 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈透明油狀之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸甲酯(3.355 g，92%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; 無電離。

【0338】

A.3.45.7. 4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸

向4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(4.000 g，16.30 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(0℃)溶液中逐滴添加溴化乙基鎂(1.0 M於THF中，49.0 mL，49.0 mmol)且在室溫下、在氮氣下進一步攪拌反應混合物隔夜。接著，向經冷卻(0℃)之反應混合物中逐滴添加MeOH (15 mL)，在0℃下進一步攪

拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈無色固體狀之4-溴-2-乙基-6-甲基苯甲酸(3.465 g, 87%)。LC-MS B: t_R = 0.86 min; 無電離。

【0339】

A.3.46. 2-(2-氯-6-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯(254 mg, 0.87 mmol)於無水DMF (10 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(223 mg, 0.87 mmol)、乙酸鉀(342 mg, 3.48 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (70 mg, 0.095 mmol)。在氮氣下將反應混合物加熱至90 °C維持5.5小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(2-氯-6-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(126 mg, 43%)。LC-MS B: t_R = 1.14 min; $[M+H]^+$ = 339.35。

【0340】

A.3.46.1. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸(259 mg, 0.93 mmol)於無水DMF (9 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(456 mg, 1.40 mmol)及碘甲烷(70 μ L, 1.12 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘。添加

水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈淡黃色固體狀的2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸甲酯(254 mg, 93%)。LC-MS B: t_R = 1.03 min; 無電離。

【0341】

A.3.46.2. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙腈(511 mg, 1.98 mmol)、氫氧化鉀(333 mg, 5.93 mmol)於EtOH (15 mL)及水(15 mL)中的混合物在氮氣下加熱至110°C維持24小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。依次添加1 M HCl水溶液及DCM，接著分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙酸(259 mg)。LC-MS B: t_R = 0.90 min; 無電離。

【0342】

A.3.46.3. 2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙腈

5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙苯(740 mg, 2.76 mmol)於MeCN (14 mL)及水(2 mL)中的溶液用氰化鈉(176 mg, 3.59 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀的2-(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)乙腈(511 mg, 72%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 無電離。

【0343】

A.3.46.4. 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙苯

用亞硫醯氯(0.37 mL, 5.17 mmol)逐滴處理(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)甲醇(645 mg, 2.58 mmol)及氯化鋅(9 mg, 0.064 mmol)於無水DCM (10 mL)中的冷(0°C)混合物且反應混合物在0°C攪拌3小時，且接著在室溫下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈灰色油狀之粗5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-乙苯(740 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; 無電離。

【0344】**A.3.46.5. (4-溴-2-氯-6-乙基苯基)甲醇**

向4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯(2.115 g, 7.62 mmol)於無水THF (50 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 45.7 mL, 45.7 mmol)。在氮氣下，在-78°C下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘且依次用水(2 mL)、2.8 N NaOH水溶液(2 mL)及水(5 mL)處理經冷卻之反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到純(4-溴-2-氯-6-乙基苯基)甲醇(645 mg, 34%)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; 無電離。

【0345】**A.3.46.6. 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯**

在室溫下，向4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸(2.660 g, 10.10 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加碳酸銨(4.933 g, 15.10 mmol)及碘甲烷(0.76 mL, 12.10 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。添加水及

Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸甲酯(1.930 g，69%)。LC-MS B: t_R = 1.03 min; 無電離。

【0346】

A.3.46.7. 4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸

向4-溴-2-氯-6-氟苯甲酸(4.530 g，17.00 mmol)於無水THF (40 mL)中的冷(0°C)溶液中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(1.0 M於THF中，67.9 mL，67.9 mmol)且在室溫下、在氮氣下進一步攪拌反應混合物50分鐘。接著，向經冷卻(0°C)之反應混合物中逐滴添加MeOH (20 mL)，在0°C下進一步攪拌5分鐘。接著，所得混合物在減壓下濃縮至乾燥且將殘餘物分配於EtOAc與2 M HCl水溶液之間。分離各層，且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之4-溴-2-氯-6-乙基苯甲酸(2.660 g，59%)。LC-MS B: t_R = 0.86 min; 無電離。

【0347】

A.3.47. 2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614 g，9.42 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(2.416 g，9.42 mmol)、乙酸鉀(3.697 g，37.70 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (766 mg，1.04 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用

EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺綠色油狀之2-(2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.939 g, 63%)。LC-MS B: t_R = 1.08 min; $[M+H]^+$ = 325.19。

【0348】

A.3.47.1. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648 g, 10.00 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(6.548 g, 20.10 mmol)及碘甲烷(1.26 mL, 20.10 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸甲酯(2.614 g, 94%)。LC-MS B: t_R = 1.00 min; 無電離。

【0349】

A.3.47.2. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504 g, 10.20 mmol)、水(9 mL)、95%硫酸(11 mL)及乙酸(7 mL)之混合物在氮氣下加熱至110°C維持4小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙酸(2.648 g, 98%)。LC-MS B: t_R = 0.86 min; 無電離。

【0350】

A.3.47.3. 2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈

5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752 g, 10.80 mmol)於MeCN (30 mL)及水(4 mL)中的溶液用氰化鈉(719 mg, 14.10 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C維持1小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)乙腈(2.504 g, 94%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0351】**A.3.47.4. 5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯**

用亞硫醯氯(1.57 mL, 21.50 mmol)逐滴處理(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529 g, 10.70 mmol)與氯化鋅(36.6 mg, 0.268 mmol)於無水DCM (30 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物4小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈深粉色固體狀之粗5-溴-1-氯-2-(氯甲基)-3-甲基苯(2.752 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; 無電離。

【0352】**A.3.47.5. (4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇**

向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(3.450 g, 12.60 mmol)於無水THF (60 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 38.0 mL, 38.0 mmol)。在氮氣下，在-78°C下進一步攪拌混合物30分鐘且接著使其升溫至室溫。在室溫下繼續攪拌1.5小時，且接著依次用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(3 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過

濾，用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到純(4-溴-2-氯-6-甲基苯基)甲醇(2.529 g, 85%)。LC-MS B: t_R = 0.90 min; 無電離。

【0353】

A.3.47.6. 4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸(3.500 g, 13.30 mmol)於無水DMF (35 mL)中的溶液中依次添加碳酸鉀(8.685 g, 26.70 mmol)及碘甲烷(1.68 mL, 26.70 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈深橙色油狀之4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(3.450 g, 98%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 無電離。

【0354】

A.3.48. 2-(2-氟-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸甲酯(974 mg, 3.73 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(957 mg, 3.73 mmol)、乙酸鉀(1.464 g, 14.90 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (303 mg, 0.41 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚

烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(2-氟-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(918 mg, 80%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; $[M+H]^+ = 309.23$ 。

【0355】

A.3.48.1. 2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸(980 mg, 3.97 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(2.585 g, 7.93 mmol)及碘甲烷(0.499 mL, 7.93 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸甲酯(974 mg, 94%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0356】

A.3.48.2. 2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸

2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙腈(897 mg, 3.93 mmol)、水(4 mL)、95%硫酸(4 mL)及乙酸(3 mL)之混合物在氮氣下加熱至110°C維持2小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色固體狀之粗2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙酸(980 mg, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.82 min; 無電離。

【0357】

A.3.48.3. 2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙腈

5-溴-2-(氯甲基)-1-氟-3-甲基苯(1.027 g, 4.32 mmol)於MeCN (12

mL)及水(1.5 mL)中的溶液用氰化鈉(287 mg, 5.62 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C維持2.5小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取反應混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之2-(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)乙腈(897 mg, 91%)。LC-MS B: t_R = 0.91 min; 無電離。

【0358】

A.3.48.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-氟-3-甲基苯

用亞硫醯氯(0.639 mL, 8.77 mmol)逐滴處理(4-溴-2-氟-6-甲基苯基)甲醇(1.000 g, 4.38 mmol)及氯化鋅(14.9 mg, 0.11 mmol)於無水DCM (10 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈棕色油狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1-氟-3-甲基苯(1.027 g, 99%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; 無電離。

【0359】

A.3.49. 2-(2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸甲酯(2.575 g, 10.00 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(2.569 g, 10.00 mmol)、乙酸鉀(3.931 g, 40.10 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (814 mg, 1.10 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚

烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈淺黃色固體狀之2-(2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(2.333 g, 77%)。LC-MS B: $t_R = 1.05$ min; $[M+H]^+ = 305.23$ 。

【0360】

A.3.49.1. 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸(2.553 g, 10.50 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(6.843 g, 21.00 mmol)及碘甲烷(1.32 mL, 20.00 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸甲酯(2.575 g, 95%)。LC-MS B: $t_R = 0.99$ min; 無電離。

【0361】

A.3.49.2. 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸

2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈(3.048 g, 13.50 mmol)、水(12.5 mL)、95%硫酸(14 mL)及乙酸(10 mL)之混合物在氮氣下加熱至110℃維持4小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色固體狀之粗2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酸(2.553 g, 78%)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 無電離。

【0362】

A.3.49.3. 2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈

5-溴-2-(氯甲基)-1,3-二甲苯(3.328 g, 14.30 mmol)於MeCN (30

mL)及水(3.5 mL)中的溶液用氰化鈉(946 mg, 18.50 mmol)處理且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C維持2小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙腈(3.048 g, 95%)。LC-MS B: t_R = 0.95 min; 無電離。

【0363】

A.3.49.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1,3-二甲苯

用亞硫醯氯(2.03 mL, 27.90 mmol)逐滴處理(4-溴-2,6-二甲基苯基)甲醇(3.000 g, 13.90 mmol)與氯化鋅(47.5 mg, 0.349 mmol)於無水DCM (30 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物2小時。反應混合物在減壓下濃縮至乾燥，得到呈無色固體狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1,3-二甲苯(3.328 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; 無電離。

【0364】

A.3.50. 2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370 g, 4.71 mmol)於無水DMF (12 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.207 g, 4.71 mmol)、乙酸鉀(1.847 g, 18.80 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (383 mg, 0.51 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚

烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(2-乙氧基-6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(0.970 g，61%)。LC-MS B: $t_R = 1.09$ min; $[M+H]^+ = 339.21$ 。

【0365】

A.3.50.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440 g，5.20 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(2.117 g，6.50 mmol)及碘甲烷(0.48 mL，7.80 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物15分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸甲酯(1.370 g，91%)。LC-MS B: $t_R = 1.01$ min; $[M+H]^+ = 290.99$ 。

【0366】

A.3.50.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸

2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440 g，5.58 mmol)、水(5 mL)、95%硫酸(6 mL)及乙酸(7 mL)之混合物在氮氣下加熱至110℃維持3小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈無色固體狀之粗2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙酸(1.440 g，93%)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; 無電離。

【0367】

A.3.50.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈

5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.860 g，10.10 mmol)於MeCN

(27 mL)及水(3.5 mL)中的溶液用氰化鈉(669 mg, 13.10 mmol)處理且反應混合物在氮氣下加熱至80°C隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)乙腈(1.440 g, 55%)。LC-MS B: t_R = 0.97 min; 無電離。

【0368】

A.3.50.4. 5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯

用亞硫醯氯(1.28 mL, 17.50 mmol)逐滴處理(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.180 g, 8.75 mmol)及氯化鋅(29.8 mg, 0.219 mmol)於無水DCM (17 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈淺粉色油狀之粗5-溴-2-(氯甲基)-1-乙氧基-3-氟苯(2.330 g, 99%)。LC-MS B: t_R = 1.07 min; 無電離。

【0369】

A.3.50.5. (4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇

向4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150 g, 11.40 mmol)於無水THF (30 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 34.1 mL, 34.1 mmol)。在氮氣下，在-78°C下進一步攪拌混合物15分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌45分鐘且依次用水(35 mL)及2.8 N NaOH水溶液(25 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且進一步攪拌30分鐘。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得

到呈無色固體狀之(4-溴-2-乙氧基-6-氟苯基)甲醇(2.680 g, 95%)。LC-MS B: $t_R = 0.84$ min; 無電離。

【0370】

A.3.50.6. 4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-2-氟-6-羥基苯甲酸甲酯(2.930 g, 11.20 mmol)於無水DMF (14 mL)中之溶液中依次添加碳酸鉀(3.642 g, 11.20 mmol)及碘乙烷(0.90 mL, 11.20 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。接著再添加碳酸鉀(3.729 g, 11.40 mmol)及碘乙烷(0.92 mL, 11.40 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物20分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之4-溴-2-乙氧基-6-氟苯甲酸甲酯(3.150 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 277.08$ 。

【0371】

A.3.51. 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.896 g, 5.58 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.432 g, 5.58 mmol)、乙酸鉀(2.192 g, 22.30 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (454 mg, 0.61 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用Et₂O洗滌。用水洗滌濾液且用Et₂O萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷

/EtOAc = 7/3)純化，得到呈綠色油狀之2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.574 g，78%)。LC-MS B: t_R = 1.09 min; $[M+H]^+$ = 361.13。

【0372】

A.3.51.1. 2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸(2.000 g，6.56 mmol)於無水DMF (30 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(4.277 g，13.10 mmol)及碘甲烷(0.82 mL，13.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(1.896 g，92%)。LC-MS B: t_R = 1.01 min; 無電離。

【0373】

A.3.52. 2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(800 mg，2.71 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(695 mg，2.71 mmol)、乙酸鉀(1.064 g，10.80 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (220 mg，0.29 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(2-(二氟甲氧基)-4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(367 mg, 40%)。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; 無電離。

【0374】

A.3.52.1. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸(3.560 g, 12.70 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(6.191 g, 19.00 mmol)及碘甲烷(0.95 mL, 15.20 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸甲酯(2.390 g, 64%)。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; 無電離。

【0375】

A.3.52.2. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸

在室溫下，向2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙腈(3.460 g, 13.20 mmol)於EtOH (100 mL)及水(100 mL)中之混合物中添加氫氧化鉀(2.222 g, 39.60 mmol)且在回流下、在氮氣下加熱反應混合物隔夜。接著，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除乙醇。所得混合物用1 M HCl水溶液處理且用DCM萃取兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之粗2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙酸(3.560 g, 96%)。LC-MS B: $t_R = 0.82$ min; 無電離。

【0376】

A.3.52.3. 2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙腈

用氰化鈉(913 mg, 18.60 mmol)處理4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)

基)苯(3.890 g, 14.30 mmol)於MeCN (38 mL)及水(5 mL)中的溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至85°C維持3小時。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淡黃色固體狀的2-(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)乙腈(3.560 g, 95%)。LC-MS B: t_R = 0.92 min; 無電離。

【0377】

A.3.52.4. 4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)苯

用亞硫醯氯(2.06 mL, 28.30 mmol)逐滴處理(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)甲醇(3.580 g, 14.10 mmol)及氯化鋅(48.2 mg, 0.354 mmol)於無水DCM (28 mL)中的冷(0°C)混合物且在0°C攪拌反應混合物3.5小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈無色油狀的粗4-溴-1-(氯甲基)-2-(二氟甲氧基)苯(3.890 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 1.00 min; 無電離。

【0378】

A.3.52.5. (4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)

向4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(3.820 g, 15.20 mmol)於無水MeOH (75 mL)中的冷(0°C)溶液中逐份添加硼氫化鈉(1.727 g, 45.70 mmol)且在0°C、在氮氣下進一步攪拌混合物1小時。接著在減壓下移除甲醇。添加DCM及水且分離各層。用DCM萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之(4-溴-2-(二氟甲氧基)苯基)甲醇(3.890 g, 定量)。LC-MS B: t_R = 0.81 min; 無電離。

【0379】

A.3.52.6. 4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛

向4-溴-2-羥基苯甲醛(5.000 g, 24.40 mmol)於MeCN (135 mL)及水(135 mL)中的冷(0°C)溶液中添加氫氧化鉀(27.355 g, 488.00 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，且接著冷卻至-30°C。向經冷卻之混合物中一次性添加(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(13.283 g, 48.80 mmol)且接著在室溫下繼續攪拌2小時。添加Et₂O，分離各層且進一步用Et₂O萃取水層。合併之有機層依次用1 M NaOH水溶液、水及鹽水洗滌且接著經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淡黃色固體狀的4-溴-2-(二氟甲氧基)苯甲醛(3.820 g, 62%)。LC-MS B: t_R = 0.92 min; 無電離。

【0380】

A.3.53. 2-(3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340 g, 7.27 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啶)(1.119 g, 4.36 mmol)、二氯化雙(1,5-環辛二烯)二鎰(I)(50.4 mg, 0.0727 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶(47.8 mg, 0.175 mmol)於THF (35 mL)中的混合物用氮氣流脫氣且接著在80°C、在氮氣下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC純化(庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)，得到呈淡黃色油狀之2-(3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.781 g, 79%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 311.22。

【0381】

A.3.53.1. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.248 g, 7.33 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(3.581 g, 11.00 mmol)及碘甲烷(0.55 mL, 8.79 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物40分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.340 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 185.19$ 。

【0382】

A.3.53.2. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸

在室溫下，向2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(1.150 g, 7.60 mmol)於EtOH (6 mL)及水(6 mL)中之混合物中添加氫氧化鉀(1.280 g, 22.80 mmol)且在氮氣下，在回流下加熱反應混合物75分鐘。接著，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除乙醇。所得混合物用1 M HCl水溶液處理且用DCM萃取兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗2-(3-乙基噻吩-2-基)乙酸(1.247 g, 96%)。LC-MS B: $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+ = 170.94$ 。

【0383】

A.3.53.3. 2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈

用氰化鈉(617 mg, 12.60 mmol)處理2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(506 mg, 3.15 mmol)於無水DMSO (20 mL)中之溶液且在氮氣下將反應混合物加熱至80°C維持40分鐘。接著使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。所得混合物用EtOAc萃取三次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純

化，得到呈黃色油狀之2-(3-乙基噻吩-2-基)乙腈(360 mg，76%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; 無電離。

【0384】

A.3.53.4. 2-(氯甲基)-3-乙基噻吩

向(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(500 mg，3.52 mmol)於無水DCM (18 mL)中之冷(0°C)溶液中依次添加三乙胺(0.63 mL，4.57 mmol)及4-二甲胺基吡啶(43 mg，0.35 mmol)。接著逐滴添加甲磺醯氯 (0.32 mL，4.22 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌所得混合物1小時。接著用水稀釋反應混合物，分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之粗2-(氯甲基)-3-乙基噻吩(505 mg，90%)。LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 無電離。

【0385】

A.3.53.5. (3-乙基噻吩-2-基)甲醇

向3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(2.270 g，13.30 mmol)於無水THF (80 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中，40.0 mL，40.0 mmol)。在氮氣下，在-78°C下進一步攪拌混合物10分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌30分鐘，且接著依次用水(1.5 mL)、15% NaOH水溶液(1.5 mL)及水(4 mL)處理經冷卻之反應混合物。使混合物升溫至室溫且進一步攪拌1小時。所得混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌。添加EtOAc及水且分離各層。用EtOAc萃取水層兩次且合併之有機層經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色油狀之(3-乙基噻吩-2-基)甲醇(2.030 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; 無電離。

【0386】

A.3.53.6. 3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯

在室溫下，向3-乙基噻吩-2-甲酸(3.130 g, 19.00 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中依次添加碳酸鉀(9.303 g, 28.60 mmol)及碘甲烷(1.44 mL, 22.80 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1.5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀之3-乙基噻吩-2-甲酸甲酯(3.340 g, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 171.04$ 。

【0387】

A.3.54. 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯

在室溫下，向6-溴苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.850 g, 6.87 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.763 g, 6.87 mmol)、乙酸鉀(2.699 g, 27.50 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (559 mg, 0.75 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95 °C 隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用Et₂O洗滌。用水洗滌濾液且用Et₂O萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈淺黃色固體狀之6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯并呋喃-3-甲酸乙酯(1.528 g, 70%)。LC-MS B: $t_R = 1.11$ min; $[M+H]^+ = 317.23$ 。

【0388】

A.3.55. 2-(2-環丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯(2.009 g, 7.05 mmol)於無水1,4-二噁烷(30 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.807 g, 7.05 mmol)、乙酸鉀(2.766 g, 28.20 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (573 mg, 0.77 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至95°C 隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。接著，合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(2-環丙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.912 g, 82%)。LC-MS B: t_R = 1.04 min; [M+H]⁺ = 333.25。

【0389】

A.3.55.1. 2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯

用三氟乙酸(1.72 mL, 22.30 mmol)逐滴處理二乙基鋅(1 M於己烷中, 32.6 mL, 32.6 mmol)於無水DCM (30 mL)中之冷(0°C)溶液且在氮氣下，在0°C下攪拌混合物10分鐘。接著向經冷卻之混合物中逐滴添加二碘甲烷(5.35 mL, 65.20 mmol)且在0°C下繼續攪拌10分鐘。接著逐滴添加2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯(2.396 g, 8.57 mmol)於無水DCM (40 mL)中的溶液且所得混合物在0°C進一步攪拌30分鐘，且接著在室溫下攪拌5小時。接著用飽和NH₄Cl水溶液處理反應混合物且分離各層。用DCM萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈淺黃色油狀之2-(4-溴-2-環丙氧基苯基)乙酸甲酯(2.009 g, 82%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 無電離。

【0390】

A.3.55.2. 2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯(3.160 g, 12.90 mmol)於無水甲苯(35 mL)中的溶液中依次添加碳酸鈉(820 mg, 7.74 mmol)及二氯化雙(1,5-環辛二烯)二鋇(I)(89.3 mg, 0.129 mmol)，且混合物用氮氣脫氣。接著添加乙酸乙烯酯(2.4 mL, 25.80 mmol)且所得混合物在氮氣下加熱至100°C維持5小時。使反應混合物冷卻至室溫且添加水。混合物用EtOAc萃取三次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈黃色油狀之2-(4-溴-2-(乙烯基氧基)苯基)乙酸甲酯(2.253 g, 64%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 無電離。

【0391】

A.3.55.3. 2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯

用濃HCl (12 M, 1.02 mL, 12.30 mmol)於無水MeOH (15 mL)中的溶液逐滴處理2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸(3.000 g, 12.30 mmol)於無水MeOH (45 mL)中的溶液且所得溶液在氮氣下加熱至70°C維持2小時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下移除甲醇。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-羥基苯基)乙酸甲酯(2.733 g, 90%)。LC-MS B: $t_R = 0.80$ min; 無電離。

【0392】

A.3.56. 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸

甲酯

在室溫下，向4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.567 g，6.75 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.715 g，6.75 mmol)、乙酸鉀(2.651 g，27.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (494 mg，0.67 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈淺黃色油狀之1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(841 mg，45%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; [M+H]⁺ = 280.24。

【0393】**A.3.56.1. 4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**

在室溫下，向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.500 g，7.21 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.494 g，10.80 mmol)及碘乙烷(1.43 mL，8.65 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物2.5小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.567 g，94%)。LC-MS B: t_R = 0.94 min; 無電離。

【0394】**A.3.57. 1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯**

在室溫下，向4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.721 g, 6.99 mmol)於無水DMF (15 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.776 g, 6.99 mmol)、乙酸鉀(2.745 g, 28.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (512 mg, 0.69 mmol)。在氮氣下，將反應混合物加熱至90℃隔夜。接著使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化，得到呈黃色油狀之1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.036 g, 51%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 294.33。

【0395】

A.3.57.1. 4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向4-溴-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.500 g, 7.21 mmol)於無水DMF (15 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(1.494 g, 10.80 mmol)及碘乙烷(0.84 mL, 8.65 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之4-溴-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.721 g, 97%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; 無電離。

【0396】

A.3.58. 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(265 mg, 1.57 mmol)、

4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(402 mg, 1.57 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚體(15.9 mg, 0.0235 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶(15 mg, 0.054 mmol)於THF (5 mL)中的混合物用氮氣流脫氣且接著在室溫下、在氮氣下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(490 mg, 定量)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 296.25$ 。

【0397】

A.3.58.1. 3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在室溫下，向3-羥基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(300 mg, 2.06 mmol)於無水DMF (8 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(299 mg, 2.17 mmol)及碘乙烷(0.174 mL, 2.17 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌反應混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至EtOAc)純化，得到呈淺黃色固體狀之3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(265 mg, 76%)。LC-MS B: $t_R = 0.60$ min; $[M+H]^+ = 170.09$ 。

【0398】

A.3.59. 3-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

3-環丙基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(300 mg, 1.59 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(408 mg, 1.59 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚體(16.1 mg, 0.0239 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶(15.2 mg, 0.055 mmol)於THF (2.5 mL)中的混合物用

氮氣流脫氣且接著在室溫下、在氮氣下攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色固體狀之3-環丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(389 mg, 80%)。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ = 306.04$ 。

【0399】

A.3.60. 1-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環丙烷-1-甲酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+MeCN]^+ = 372.47$ 。

【0400】

A.3.60.1. 1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲酸

在含有1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲腈(465 mg, 1.69 mmol)且裝備有冷凝器的燒瓶中，依次添加H₂O (1.6 mL)、AcOH (1.2 mL)及H₂SO₄ (1.8 mL)。在110℃下攪拌反應混合物3天，接著冷卻至室溫。將反應混合物傾入冰水中且用DCM萃取混合物(3次)。合併之有機層用1 N NaOH洗滌。鹼性水層再次用EtOAc萃取。藉由添加2 N HCl將水層酸化至pH 2-3。此酸性水層接著用EtOAc萃取兩次。合併此等有機層(酸性萃取)，用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物(283 mg, 65%)。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; 無電離。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 12.13-12.49 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 1 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 2.59-2.67 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.43-1.56 (m, 2 H), 1.06-1.15 (m, 2 H), 0.81-0.98 (m, 3 H)。

【0401】

A.3.60.2. 1-(4-溴-2-丙基苯基)環丙烷-1-甲腈

在室溫下、在氬氣下，向2-(4-溴-2-丙基苯基)乙腈(A.3.42.3.，1180 mg，4.81 mmol)於甲苯(25 mL)中的溶液中添加1,2-二溴乙烷(1.26 mL，14.4 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(89.4 mg，0.385 mmol)及NaOH (1346 mg，33.6 mmol)。在110°C下攪拌反應混合物2夜，接著使其冷卻至室溫且添加1,2-二溴乙烷(1.26 mL，14.4 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(89.4 mg，0.385 mmol)及NaOH (1346 mg，33.6 mmol)且在110°C下攪拌反應混合物隔夜。一旦達到室溫，則用水淬滅反應混合物且真空濃縮。使殘餘物分配於EtOAc與水之間。水性物質再次用EtOAc萃取。合併之有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空蒸發。藉由FC (Hept:EtOAc，100:0至95:5)純化殘餘物，得到呈黃色油狀之標題化合物(468 mg，37%)。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; $[M+H]^+ = 263.92$ 。

【0402】

A.3.61. 1-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)環丙烷-1-甲酸

根據關於A.3.6.所述之程序，以1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 333.44$ 。

【0403】

A.3.61.1. 1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲酸

根據關於A.3.60.1.所述之程序，以1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲腈為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ =$

285.17。

【0404】

A.3.61.2. 1-(4-溴-2-乙氧基苯基)環丙烷-1-甲腈

根據關於A.3.6.2.所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈(實例282-d)為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.00 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 265.94$ 。

【0405】

A.3.62. 5-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)異噁唑-3-醇

在-78°C下，在氮氣下，將丁基鋰(1.6 M於己烷中，1.1 mL，1.76 mmol)逐滴添加至5-(4-溴-2-甲氧基苯基)異噁唑-3-醇(158 mg，0.585 mmol)於無水THF (4 mL)中的經攪拌溶液中。在-78°C下攪拌反應混合物25分鐘，接著逐滴添加異丙氧基硼酸頻哪醇酯(0.418 mL，2.05 mmol)且反應混合物在-78°C下攪拌45分鐘，接著在室溫下攪拌40分鐘。反應混合物用飽和NH₄Cl水溶液淬滅且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc 9:1至8:2)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之預期產物(42 mg，23%)。LC-MS A: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 318.14$ 。

【0406】

A.3.62.1. 5-(4-溴-2-甲氧基苯基)異噁唑-3-醇

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基-N-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)丙醯胺(284 mg，0.763 mmol)於MeOH (1.7 mL)中之攪拌懸浮液中逐滴添加濃HCl (6.8 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加水(4

mL)且濾出沈澱物，用1.2 mL水洗滌，得到呈白色固體狀之預期產物(169 mg，82%)。LC-MS A: $t_R = 0.79$ min, $[M+H]^+ = 271.99$ 。

【0407】

A.3.62.2. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基-N-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)丙醯胺

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯(971 mg，1.33 mmol)於NMP (15.7 mL)中的溶液中依序添加O-(四氫-2H-哌喃-2-基)脛胺(512 mg，4.19 mmol)及DMAP (433 mg，3.55 mmol)。將反應混合物加熱至115°C且攪拌隔夜，接著冷卻至室溫。將混合物分配於40 mL 0.5 M HCl (pH 2) 與40 mL EtOAc之間。有機層用40 mL飽和NaCl洗滌三次。水層用40 mL EtOAc再萃取。合併有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept:EtOAc)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(301 mg，25%)。LC-MS A: $t_R = 0.76$ min, $[M+H]^+ = 373.98$ 。

【0408】

A.3.62.3. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-側氧基丙酸乙酯

使1-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酮(1.00 g，4.37 mmol)溶解於碳酸二乙酯(5.6 mL，46.2 mmol)中。小心地添加NaH (於油中之66%懸浮液，384 mg，9.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。小心地添加水且用EtOAc萃取混合物兩次。有機層用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (Hept-EtOAc)純化殘餘物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(933 mg，71%)。LC-MS A: $t_R = 0.87$ min, $[M+H]^+ = 303.01$ 。

【0409】

A.3.63. 3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)丙酸

甲酯

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899 g, 3.26 mmol)於無水DMF (10 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(0.835 g, 3.26 mmol)、乙酸鉀(1.278 g, 13.00 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (265 mg, 0.35 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至90℃隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)純化，得到呈淺黃色油狀之3-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)丙酸甲酯(0.752 g, 72%)。LC-MS B: t_R = 1.02 min; [M+H]⁺ = 321.22。

【0410】**A.3.63.1. 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯**

在室溫下，向3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸(1.000 g, 3.86 mmol)於無水DMF (10 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(2.515 g, 7.72 mmol)及碘甲烷(0.485 mL, 7.72 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之3-(4-溴-2-甲氧基苯基)丙酸甲酯(0.899 g, 85%)。LC-MS B: t_R = 0.96 min; 無電離。

【0411】**A.3.64. 2-(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯**

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939 g, 6.66 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(1.708 g, 6.66 mmol)、乙酸鉀(2.615 g, 26.60 mmol)及Pd(dppf)Cl₂ (0.542 g, 0.73 mmol)。在氮氣下將混合物加熱至90 °C 隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土墊過濾，用EtOAc洗滌。用水洗滌濾液且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈深綠色油狀之2-(2-乙氧基-3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙酸甲酯(1.254 g, 56%)。LC-MS B: t_R = 1.05 min; [M+H]⁺ = 339.23。

【0412】

A.3.64.1. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186 g, 7.28 mmol)於無水DMF (20 mL)中的溶液中添加碳酸銨(3.213 g, 9.86 mmol)及碘甲烷(0.738 mL, 11.80 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌混合物15分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸甲酯(1.939 g, 91%)。LC-MS B: t_R = 0.99 min; [M+H]⁺ = 291.10。

【0413】

A.3.64.2. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸

2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879 g, 7.28 mmol)、水(7 mL)、95%硫酸(8 mL)及乙酸(9 mL)之混合物在氮氣下加熱至110 °C 維持1.5小

時。接著，使反應混合物冷卻至室溫且傾倒至冰/水上。用DCM萃取混合物兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈灰白色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙酸(2.186 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 無電離。

【0414】

A.3.64.3. 2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈

1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124 g，7.94 mmol)於MeCN (24 mL)及水(3 mL)中的溶液用氰化鈉(0.527 g，10.30 mmol)處理且在氮氣下將混合物加熱至80°C隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。在減壓下移除乙腈且用DCM萃取混合物兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈無色固體狀之2-(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)乙腈(1.879 g，92%)。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 無電離。

【0415】

A.3.64.4. 1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯

(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947 g，7.82 mmol)與氯化鋅(26.6 mg，0.19 mmol)於無水DCM (25 mL)中的冷(0°C)混合物用亞硫醯氯(1.14 mL，15.60 mmol)逐滴處理且在0°C攪拌混合物2小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈透明油狀之1-溴-4-(氯甲基)-3-乙氧基-2-氟苯(2.124 g，定量)。LC-MS B: $t_R = 1.06$ min; 無電離。

【0416】

A.3.64.5. (4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇

向4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920 g，10.00 mmol)於無水THF

(30 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於甲苯中, 30.1 mL, 30.1 mmol)且在氮氣下, 在-78°C下進一步攪拌混合物45分鐘。接著使反應混合物升溫至0°C且依次用水及2.8 N NaOH水溶液處理。添加EtOAc, 分離各層且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化, 得到呈無色固體狀之(4-溴-2-乙氧基-3-氟苯基)甲醇(1.947 g, 78%)。LC-MS B: $t_R = 0.85$ min; 無電離。

【0417】

A.3.64.6. 4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯

在室溫下, 向4-溴-3-氟-2-羥基苯甲酸(3.000 g, 12.80 mmol)於無水DMF (25 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(3.529 g, 25.50 mmol)及碘乙烷(2.05 mL, 25.50 mmol)且在80°C、在氮氣下攪拌混合物隔夜。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 3/1)純化, 得到呈黃色油狀之4-溴-2-乙氧基-3-氟苯甲酸乙酯(2.920 g, 79%)。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 291.09$ 。

【0418】

A.3.65. 2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.600 g, 3.03 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(0.470 g, 1.82 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銻(I)二聚體(21.5 mg, 0.0325 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶(20 mg, 0.074 mmol)於THF (15 mL)中的混合物用氮

氣流脫氣且在80℃、在氮氣下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈透明油狀之2-(3-丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.671 g，68%)。LC-MS B: $t_R = 1.07$ min; $[M+H]^+ = 325.24$ 。

【0419】

A.3.65.1. 2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.655 g，7.04 mmol)、正丙基三氟硼酸鉀(1.223 g，7.74 mmol)及碳酸銨(6.881 g，21.10 mmol)於甲苯(24 mL)及水(12 mL)中之混合物用氮氣脫氣三次。接著添加乙酸鈣(II)(79 mg，0.35 mmol)及RuPhos (0.346 g，0.70 mmol)且在氮氣下將混合物加熱至95℃隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，添加水且用EtOAc萃取混合物三次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-丙基噻吩-2-基)乙酸甲酯(1.336 g，96%)。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 199.26$ 。

【0420】

A.3.65.2. 2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸(2.000 g，9.05 mmol)於無水DMF (20 mL)中之溶液中添加碳酸銨(5.895 g，18.10 mmol)及碘甲烷(1.14 mL，18.10 mmol)且在氮氣下，在室溫下攪拌混合物1小時。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 7/3)純化，得到呈黃色油狀之2-(3-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯(2.183

g，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.86$ min; 無電離。

【0421】

A.3.66. 2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.365 g, 1.64 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧硼啉)(0.253 g, 0.98 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)鉍(I)二聚體(11 mg, 0.0164 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶(11 mg, 0.039 mmol)於THF (8 mL)中的混合物用氮氣流脫氣且在80°C、在氮氣下攪拌隔夜。在減壓下濃縮反應混合物且殘餘物藉由FC純化(庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)，得到呈黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.473 g, 83%)。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 349.15$ 。

【0422】

A.3.66.1. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

在室溫下，向2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.401 g, 1.93 mmol)於無水DMF (8 mL)中的溶液中添加碳酸鉀(0.941 g, 2.89 mmol)及碘甲烷(0.145 mL, 2.31 mmol)且在室溫下、在氮氣下攪拌混合物30分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(0.364 g, 85%)。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; 無電離。

【0423】

A.3.66.2. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸

2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306 g, 1.62 mmol)、氫氧化鉀(0.272 g, 4.85 mmol)於EtOH (3 mL)及水(3 mL)中的混合物在氮氣下加熱至110°C維持2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫且在減壓下濃縮。依次添加1 M HCl水溶液及DCM，分離各層且用DCM萃取水層兩次。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙酸(0.296 g, 88%)。LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; 無電離。

【0424】

A.3.66.3. 2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈

用氰化鈉(0.217 g, 4.29 mmol)處理2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩(0.426 g, 2.14 mmol)於無水DMSO (10.5 mL)中之溶液且在氮氣下將混合物加熱至80°C維持75分鐘。使反應混合物冷卻至室溫且用水稀釋。所得混合物用Et₂O萃取三次且合併之有機層用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 4/1)純化，得到呈淡黃色油狀之2-(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)乙腈(0.306 g, 75%)。LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; 無電離。

【0425】

A.3.66.4. 2-(氯甲基)-3-(二氟甲氧基)噻吩

用亞硫醯氯(0.291 mL, 3.99 mmol)逐滴處理(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(0.360 g, 2.00 mmol)與氯化鋅(7 mg, 0.049 mmol)於無水DCM (20 mL)中的冷(0°C)混合物且在室溫下攪拌混合物3小時。將混合物冷卻至0°C，用亞硫醯氯(0.291 mL, 3.99 mmol)逐滴處理且在室溫下進一步攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到呈黑色油狀之2-(氯甲基)-

3-(二氟甲氧基)噻吩(0.328 g, 83%)。LC-MS B: $t_R = 0.82$ min; 無電離。

【0426】

A.3.66.5. (3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇

向3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.450 g, 6.97 mmol)於無水THF (50 mL)中之冷(-78°C)溶液中逐滴添加氫化二異丁基鋁溶液(1 M於THF中, 21.0 mL, 21.0 mmol)。在氮氣下, 在-78°C下進一步攪拌混合物20分鐘且接著使其升溫至0°C。在0°C下繼續攪拌20分鐘且依次用水(1 mL)、2.8 N NaOH水溶液(1 mL)及水(2 mL)處理反應混合物。接著使混合物升溫至室溫且攪拌1小時。所得混合物經矽藻土過濾, 用THF洗滌且濾液在減壓下濃縮至乾燥。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化, 得到呈淡黃色油狀之(3-(二氟甲氧基)噻吩-2-基)甲醇(1.075 g, 86%)。LC-MS B: $t_R = 0.63$ min; 無電離。

【0427】

A.3.66.6. 3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯

在室溫下, 向3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸(0.500 g, 2.45 mmol)於無水DMF (4 mL)中的溶液中依次添加碳酸鉀(1.196 g, 3.67 mmol)及碘甲烷(0.185 mL, 2.94 mmol)且在室溫下攪拌混合物40分鐘。添加水及Et₂O且分離各層。用Et₂O萃取水層兩次且合併之有機層用鹽水洗滌, 經無水MgSO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。藉由FC (自庚烷至庚烷/EtOAc = 1/1)純化, 得到呈無色油狀之3-(二氟甲氧基)噻吩-2-甲酸甲酯(0.495 g, 97%)。LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; 無電離。

【0428】

B- 實例之製備

下文表5中所列之實例1至54化合物係藉由對嘧啶鹵化物衍生物
A.2.1.-A.2.11.應用通用程序G或H且使用市售醯酸衍生物或醯酸衍生物
A.3.1.-A.3.24.來製備。

表5：實例1-54

編號	化合物	t _R [min] (方法)	MS治療m/z [M+H] ⁺
1	3-氟-5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (C)	357.9
2	4-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	0.9 (C)	442.1
3	4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	0.9 (C)	424.3
4	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0 (C)	446.2
5	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1 (C)	428.3
6	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (C)	440.3
7	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	0.9 (C)	422.3
8	2-環丁氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸	1.0 (C)	466.3
9	6-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮	0.7 (C)	424.4
10	4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯酚	0.7 (C)	400
11	4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	442
12	4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2,6-二氟-苯酚	0.9 (C)	406
13	3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-噻吩-2-基)-氧雜環丁-3-醇	0.9 (C)	462.4
14	3-(4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.9 (C)	438.4
15	3-(4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.0 (C)	482.2
16	2-(4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯氧基)-乙醇	0.7 (C)	443.9
17	(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙酸	1.0 (C)	462.2
18	4-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	394.1

19	4-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	392.3
20	2-環丁氧基-4-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.0 (C)	418.4
21	4-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	460.2
22	3-氟-5-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (C)	412.2
23	[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-胺	1.0 (C)	502
24	N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-草胺酸	0.9 (C)	521.2
25	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酸(*1)	0.8 (C)	494.18
26	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (C)	440.12
27	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.3 (C)	518.1
28	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (C)	454
29	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (C)	468.1
30	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-磺酸鹽胺	1.1 (C)	519.1
31	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-氯-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2 (C)	474.3
32	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸(*1)	1.0 (C)	500.1
33	5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)異噁唑-3(2H)-酮]	0.9 (C)	473.2
34	5-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯基)-[1,2,4]噁二唑-3(2H)-酮[互變異構形式：5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-醇]	0.9 (C)	474
35	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸	1.0 (C)	476.4
36	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸	1.0 (C)	492.2
37	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸	1.0 (C)	480.2
38	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯甲酸	1.1 (C)	489.9
39	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氟-6-丙基-苯甲酸	1.1 (C)	494.2
40	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫	1.0 (C)	494.1

	基-苯甲酸		
41	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸	1.0 (C)	500
42	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯甲酸(*1)	1.1 (C)	504.3
43	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-苯甲酸	1.1 (C)	506.2
44	3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙酸	1.1 (C)	512.3
45	3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸(*1)	0.8 (C)	522.4
46	2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡咯-4-甲酸	1.0 (C)	473.3
47	(E)-3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙烯酸	1.2 (C)	510.3
48	(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙酸	0.89 (B)	497.90
49	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸	0.9 (C)	492.2
50	4-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	472.2
51	4-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*2)	1.0 (C)	486.1
52	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.9 (C)	502
53	5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1 (C)	390.2
54	5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0 (C)	448.2

【0429】

實例55：3-乙氧基-5-[6-(2-鄰甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸(*1)

使用5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸及2-甲基苯乙胺，依循通用程序F獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.75$ min; $[M+H]^+ = 285.06$ 。

【0430】

a) 5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸

將3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸(2410 mg, 9.05 mmol)及氯氧化磷(V)(25 mL)之混合物加熱至100°C維持1小時15分鐘。在減壓下移除POCl₃且殘餘物用EtOAc稀釋且用水洗滌。在減壓下濃縮有機層，且將殘餘酸氯化物溶解於EtOAc及乙腈中，接著添加水。將反應混合物攪拌一個週末。分離各層，且用EtOAc再次萃取水層。合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，得到呈米色固體狀之標題化合物(1.8860 g, 73%)。LC-MS A: $t_R = 0.75$ min; $[M+MeCN]^+ = 326.02$ 。

【0431】

b) 3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸

將3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(2664 mg, 9.05 mmol)於二噁烷(12.5 mL)及濃HCl水溶液(16.3 mL)中的懸浮液加熱至50°C且攪拌24小時，接著在室溫下攪拌一個週末。過濾懸浮液且用庚烷洗滌，接著用MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液且將殘餘物溶解於THF/H₂O 10:1 (60 mL)中且添加2 M NaOH (70 mL)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。反應混合物用2 M HCl中和，接著在減壓下濃縮至其體積的約1/3。添加乙腈，且將沈澱的固體濾出且用MeCN洗滌，在高真空下乾燥，得到呈淡褐色固體狀之標題化合物(2.718 g, 定量)。LC-MS A: $t_R = 0.54$ min; $[M+H]^+ = 267.10$ 。

【0432】

c) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

4-氯-6-甲氧基嘧啶(7124 mg, 48.3 mmol)、3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(3141 mg, 10.1 mmol)、單水合磷酸三鉀(6951 mg, 30.2 mmol)及Pd(dppf)Cl₂·DCM (822 mg, 1.01

mmol)於DMF (50 mL)及水(1.09 mL，60.4 mmol)中的混合物在氮氣流下脫氣15分鐘，接著在室溫下攪拌脫氣隔夜。接著將其分配於NaHCO₃飽和水溶液與EtOAc之間。水層用EtOAc萃取兩次，接著用2 M HCl調節至pH = 1且用EtOAc萃取一次。此最後一個有機層進一步用鹽水洗滌(3次)，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由FC (庚烷/EtOAc 7:1)純化，得到呈淡黃色固體狀的標題化合物(2.402 g，81%)。LC-MS A: t_R = 0.54 min; [M+H]⁺ = 267.10。

【0433】

d) 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯，根據A.3.1.之合成來製備標題化合物，且以白色固體狀獲得；LC-MS A: t_R = 0.63 min; [M+H]⁺ = 313.13。

【0434】 下述表6中所列的實例56-82化合物係藉由應用如針對實例55之合成所述的相同方法、藉由使5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸(實例55-a)與相應的市售苯乙胺反應來製備。

表6：實例56-82

編號	化合物	t _R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
56	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0	388.2
57	5-{6-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*3)	1.1	397.9
58	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.1	438
59	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*3)	0.9	400.3
60	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*3)	0.9	400.4
61	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*3)	1.1	438.2
62	5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.2	407.9

63	5-{6-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.1	424.2
64	5-{6-[2-(2,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.3	422.2
65	5-{6-[2-(4-氯-2-硝基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	449.2
66	5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1	438.3
67	5-{6-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9	430.1
68	5-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1	398
69	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羥基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.7	386.2
70	5-{6-[2-(2-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	448.3
71	5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.1	478.1
72	5-{6-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9	430.1
73	5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	0.9	430
74	5-{6-[2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	478.4
75	3-乙氧基-5-(6-苯乙基胺基-嘧啶-4-基)-噻吩-2-甲酸	0.9	370.2
76	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基羰基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9	428.1
77	5-{6-[2-(3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	404.2
78	5-{6-[2-(2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	404.3
79	5-{6-[2-(3-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	448
80	3-乙氧基-5-{6-[2-(4-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	0.9	388.2
81	3-乙氧基-5-{6-[2-(3-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸	1.0	388.2
82	5-{6-[2-(4-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸	1.0	404.3

【0435】

實例83：3-(5-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3,4-二甲

基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(3,4-二甲基苯基)乙-1-胺，依循通用程序I獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 438.17$ 。

【0436】**a) 3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇**

3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇 (5180 mg, 12.1 mmol)於HCl (4 M於二噁烷中, 100 mL)中的懸浮液在100°C下加熱隔夜，冷卻至室溫，且部分地移除溶劑。濾出固體殘餘物，用水洗滌且在高真空下乾燥，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66$ min; $[M+H]^+ = 307.01$ 。

【0437】**b) 3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇**

向3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒(6930 mg, 22.6 mmol)及DBU (8.62 mL, 56.5 mmol)於二噁烷/DMSO (3:2, 220 mL)中之混合物中添加CDI (5498 mg, 33.9 mmol)。在100°C下攪拌反應混合物30分鐘，接著冷卻至室溫。蒸發溶劑且在2 N HCl中濕磨，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.15 g, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 321.14$ 。

【0438】**c) 3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒**

使3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒(6860 mg, 24.7 mmol)、TEA (10.3 mL, 74 mmol)及羥胺鹽酸鹽(2.59 mL, 61.7 mmol)

於EtOH (220 mL)中的懸浮液回流3小時，接著冷卻至室溫且用水(30 mL)處理。濾出黃色固體且在高真空下乾燥。濃縮濾液且固體在水中濕磨，濾出且與第一批合併。獲得呈黃色固體狀之標題化合物(6.93 g, 95%)。LC-MS B: $t_R = 0.62$ min; $[M+H]^+ = 295.23$ 。

【0439】

d) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

在0°C，將三聚氯化氰(6248 mg, 33.5 mmol)逐份添加至3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺(6940 mg, 22.4 mmol)於DMF (130 mL)中之懸浮液中。接著在室溫下攪拌反應混合物45分鐘。在0°C冷卻且用水稀釋。濾出固體，用水洗滌且接著用EtOAc洗滌，且在高真空下乾燥。用EtOAc萃取濾液兩次，合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。合併兩份固體，得到呈米色固體狀之標題化合物(5.49 g, 94%)。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; $[M+H]^+ = 262.26$ 。

【0440】

e) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺

在室溫下，將CDI (4861 mg, 29.1 mmol)添加至3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸(7410 mg, 26.4 mmol)於THF (140 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物30分鐘，接著添加NH₄OH (25%溶液，61.1 mL, 397 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘，接著在減壓下濃縮且在2 N HCl中濕磨殘餘物。濾出標題化合物，在高真空下乾燥且以黃色固體狀獲得(6.94 g, 94%)。LC-MS A: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 280.22$ 。

【0441】

f) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸

3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(7870 mg, 26.2 mmol)於MeOH (210 mL)及2 M NaOH (38.8 mL, 419 mmol)中之懸浮液在室溫下攪拌隔夜。接著用8 N HCl (60 mL)酸化，在真空下移除MeOH且過濾漿料，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.41 g, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 281.19$ 。

【0442】

g) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(10520 mg, 30 mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(4645 mg, 31.5 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (2449 mg, 3 mmol)及單水合磷酸三鉀(20719 mg, 90 mmol)於水(4 mL)及DMF (150 mL)中的混合物在氮氣流下脫氣20分鐘，接著在室溫下攪拌1小時15分鐘。經由矽藻土過濾反應混合物，在真空下濃縮濾液，將殘餘物分配於水與EtOAc之間。有機層進一步用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (庚烷/EtOAc, 1:0至0:1)純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(7.87 g, 89%)。LC-MS A: $t_R = 0.93$ min; $[M+H]^+ = 295.18$ 。

【0443】

h) 3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯，根據A.2.1.之合成來製備標題化合物，且以白色固體狀獲得。LC-MS A: $t_R = 0.63$ min; $[M+H]^+ = 313.13$ 。

根據關於實例83之合成所述之程序，以3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及相應的市售苯乙胺或上述苯乙胺A.1.1.-A.1.8.為起始物來合成以下實例(參見表7)。

表7：實例84-127

實例	化合物	t _R [min] (方法)	MS資料m/z [M+H] ⁺
84	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.3 (C)	572.1
85	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	532.1
86	3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	492
87	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	536.1
88	3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	547.9
89	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.3 (C)	546.1
90	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	522.3
91	3-(5-{6-[2-(4-氯-2-甲基胺基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-氯-2-甲基胺基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	473.1
92	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	458
93	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	496.2
94	3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基	1.2 (C)	522.1

	基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]		
95	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	472.1
96	5-氯-2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)苯甲腈[互變異構形式：5-氯-2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-苯甲腈]	1.1 (C)	469.2
97	2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟苯甲腈[互變異構形式：2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-5-氟-苯甲腈]	1.0 (C)	453.4
98	3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	480.1
99	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	468
100	3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	480.2
101	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	464.2
102	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	454
103	3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	446.2
104	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.3 (C)	516.2
105	3-(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-	1.2 (C)	480.1

	(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]		
106	3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	522.1
107	3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	524.1
108	3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	506.2
109	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-二甲基胺基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-二甲基胺基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	531.1
110	3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	524.1
111	3-(5-{6-[2-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	520.2
112	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-吡咯啶-1-基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-吡咯啶-1-基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.3 (C)	556.9
113	3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	502.2
114	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-5-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-5-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	520
115	3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	518.1
116	3-(5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	470

	基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]		
117	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.9 (C)	456
118	3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.9 (C)	456.2
119	3-(5-{6-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.0 (C)	470.3
120	3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	518.1
121	3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	478.1
122	3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.1 (C)	474.1
123	3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	478
124	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.02 (B)	521.89
125	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	506.4
126	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	518
127	3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.2 (C)	502.2

【0444】

實例128：5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺

向5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(實例54, 366 mg, 0.816 mmol, 1 eq)於DMF (3 mL)中的溶液中添加EDC.HCl (172 mg, 0.898 mmol)及HOBT (121 mg, 0.898 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著將其冷卻至0°C且添加25%氨溶液(1.24 mL)。反應混合物在室溫下攪拌1小時, 接著在減壓下濃縮, 且將殘餘物分配於EtOAc與1 M NaOH (pH 10)之間。水層用EtOAc再萃取。合併之有機層用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且濃縮, 得到呈米色固體狀之標題化合物(342 mg, 94%)。LC-MS A: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 446.98$ 。

【0445】

實例129：5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-N-羥基-噻吩-2-甲脒

5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲脒(84 mg, 0.196 mmol)、羥胺鹽酸鹽(27.5 mg, 0.391 mmol)及TEA (0.0545 mL, 0.391 mmol)於EtOH (2.52 mL)中的混合物在密封管中、在90°C攪拌3小時。一旦達到室溫, 則用水稀釋反應混合物且濾出沈澱物, 用水及EtOH洗滌, 從而得到呈黃色固體狀之標題化合物(49 mg, 55%)。LC-MS A: $t_R = 0.73$ min; $[M+H]^+ = 463.93$ 。

【0446】

a) 5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲脒

在0°C, 向5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩

-2-甲酸醯胺(實例128, 190 mg, 0.425 mmol)於DMF (1.3 mL)中之懸浮液中逐份添加三聚氯化氰(117 mg, 0.637 mmol)。接著使反應混合物溫熱至室溫且攪拌15分鐘。接著用水稀釋且用EtOAc萃取(3次)。合併之有機層用鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc 1:4)純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(84 mg, 46%)。LC-MS A: $t_R = 0.98$ min; $[M+H]^+ = 431.05$ 。

【0447】

實例130：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-N-羥基-噻吩-2-甲脒(實例129, 48.6 mg, 0.105 mmol)、1,1'-羰基二咪唑(25.6 mg, 0.158 mmol)與DBU (0.0273 mL, 0.179 mmol)於二噁烷(1 mL)中的混合物在90℃攪拌1小時。一旦達到室溫, 則添加1 M HCl, 濾出沈澱物, 用水及Et₂O洗滌, 從而得到呈黃色固體狀之純預期產物(42 mg, 81%)。LC-MS A: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 489.88$ 。

【0448】

實例131：[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}胺

向5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲脒(實例129-a, 100 mg, 0.233 mmol)於甲苯(1.80 mL)中之懸浮液中添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.0459 mL, 0.349 mmol)及氧化二丁基錫(5.8 mg, 0.0233 mmol)。反應混合物在密封管中、在110℃攪拌8小時。將其冷卻

至室溫，添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.0153 mL, 0.116 mmol)及氧化二丁基錫(5.8 mg, 0.0233 mmol)。在110°C下攪拌反應混合物隔夜。一旦達到室溫，則在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物藉由鹼性製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 50%)。LC-MS A: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 474.01$ 。

【0449】

實例132：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]

使用1,1'-硫羰基二咪唑，依循如實例130所述之相同方法，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.08$ min; $[M+H]^+ = 503.91$ 。

【0450】

實例133：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲脒，依循如實例130所述之相同方法，獲得呈淡黃色固體狀的標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.04$ min; $[M+H]^+ = 547.49$ 。

【0451】

a) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲脒

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲腈，依循如實例129所述之相同方法，獲得呈黃色油狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 521.81$ 。

【0452】

b) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲腈

使用2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺及5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲腈，依循通用程序F，獲得呈紅色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.19 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 488.89$ 。

【0453】

c) 5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲腈

使用5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲醯胺，依循實例83-d所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.94 \text{ min}$; 無電離。

【0454】

d) 5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲醯胺

使用5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸，依循實例83-e所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.75 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 307.97$ 。

【0455】

e) 5-(6-氯嘧啶-4-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸

使用4,6-二氯嘧啶及5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酸(A.3.4.)，依循實例55-c所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+MeCN]^+ = 349.91$ 。

【0456】

實例134：5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸鹽胺

標題化合物在實例133-a之合成中以副產物形成，且以白色粉末狀分離出。LC-MS A: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 506.81$ 。

【0457】

實例135：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基噻吩-2-甲脒，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 479.9$ 。

【0458】

a) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基噻吩-2-甲脒

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒，依循如實例129所述的相同方法，獲得呈灰色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.74 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 455.93$ 。

【0459】

b) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及5-氰基噻吩-2-酮，依循實例55-c所述的程序，獲得呈米色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 420.78$ 。

【0460】

實例136：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基-3-甲基噻吩-2-甲脒，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 493.89$ 。

【0461】

a) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基-3-甲基噻吩-2-甲脒

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-甲基噻吩-2-甲脒，依循如實例129所述的相同方法，獲得呈粗混合物形式之標題化合物，其不經進一步純化即使用。LC-MS B: $t_R = 0.72 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 467.75$ 。

【0462】

b) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-甲基噻吩-2-甲脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及5-氰基-4-甲基噻吩-2-酮酸，依循實例55-c所述的程序，獲得呈淺黃色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.07 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 436.81$ 。

【0463】

實例137：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基乙脒，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 502.08$ 。

【0464】

a) 2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基乙脒

使用2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙脒，依循如實例129所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 476.16$ 。

【0465】

b) 2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙脒

在室溫下，將氰化鈉(83.1 mg, 1.7 mmol)於水(0.4 mL)中的溶液逐滴添加至N-(4-溴苯乙基)-6-(5-(氯甲基)-4-乙氧基噻吩-2-基)嘧啶-4-胺(192 mg, 0.424 mmol)於DMF (3.5 mL)中之經攪拌懸浮液中。反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，接著用EtOAc稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc 1:1)純化，得到呈白色粉末狀之標題化合物(117 mg, 63%)。LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 443.22$ 。

【0466】

c) N-(4-溴苯乙基)-6-(5-(氯甲基)-4-乙氧基噻吩-2-基)嘧啶-4-胺

在室溫下，將亞硫醯氯(0.0191 mL, 0.259 mmol)添加至(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)甲醇(75 mg, 0.173 mmol)於DCM (1.7 mL)中的溶液中，且攪拌反應混合物1小時。接著在真空下濃

縮，得到呈淺灰色固體狀之粗預期產物(82 mg，定量)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 450.06$ 。

【0467】

d) 5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)甲醇

在-78℃下，將氫化二異丁基鋁(1.0 M於DCM中，6.2 mL，6.78 mmol)逐滴添加至5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸甲酯(550 mg，1.13 mmol)於THF (20 mL)中的溶液中且攪拌反應混合物3小時。逐滴添加氫化二異丁基鋁(1.0 M於DCM中，3.1 mL，3.39 mmol)，且攪拌反應混合物3小時。在-78℃下，藉由逐滴添加NH₄Cl飽和水溶液來小心地淬滅。一旦達到室溫，添加DCM及羅謝爾鹽(Rochelle's salt)飽和溶液，在室溫下劇烈攪拌兩相混合物，接著經矽藻土過濾。分離各層，接著有機層用鹽水洗滌兩次，經由相分離器濾筒分離且濃縮。固體殘餘物於Et₂O中濕磨。濾出固體，用Et₂O洗滌，且在真空下乾燥，得到呈米色固體狀之純預期產物(375 mg，76%)。LC-MS A: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 434.09$ 。

【0468】

e) 5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)甲酸甲酯

使用N-(4-溴苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.2.)及3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(實例83-h)，依循實例55-c所述的程序，獲得呈米色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96$ min; $[M+H]^+ = 462.15$ 。

【0469】

實例138：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧

基-噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及2-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基乙脒，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 538.02$ 。

【0470】

a) 2-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基乙脒

使用2-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙腈，依循如實例129所述的相同方法，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 511.90$ 。

【0471】

b) 2-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙腈

使用2-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循通用程序I獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 479.07$ 。

【0472】

c) 2-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈

使用2-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈，依循如實例83-a所述的相同方法，獲得呈粉紅色固體狀之標題化合物。LC-MS B:

$t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 262.07$ 。

【0473】

d) 2-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈

使用4-(5-(氯甲基)-4-乙氧基噻吩-2-基)-6-甲氧基嘧啶，依循如實例137-b所述的相同方法，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 276.12$ 。

【0474】

e) 4-(5-(氯甲基)-4-乙氧基噻吩-2-基)-6-甲氧基嘧啶

使用(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)甲醇，依循如實例137-c所述的相同方法，獲得呈淺灰色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; 無電離。

【0475】

f) (3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)甲醇

使用3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(實例83-g)，依循如實例137-d所述的相同方法，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 267.10$ 。

【0476】

實例139：{6-[5-(5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-4-乙氧基-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}-[2-(4-溴-苯基)-乙基]胺

在室溫下，將N-(4-溴苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-(5-(三氯甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-胺(17 mg, 0.0259 mmol)溶解於NH₃ (7 M 於MeOH中，0.5 mL)中，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著濃縮且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS

B: $t_R = 0.83 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 487.07$ 。

【0477】

a) N-(4-溴苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-(5-(三氯甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-胺

在室溫下，將三氯乙酸酐(0.0169 mL, 0.0908 mmol)添加至5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-N-羥基-噻吩-2-甲脒(實例129, 50 mg, 0.0757 mmol)於甲苯(0.35 mL)中之懸浮液中。在115°C攪拌懸浮液30分鐘，接著冷卻至室溫。接著用EtOAc稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc 1:1)純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(17 mg, 38%)。LC-MS B: $t_R = 1.16 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 590.20$ 。

【0478】

實例140：[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[4-乙氧基-5-(5-甲氧基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}胺

在室溫下，將甲醇鈉(0.5 M於甲醇中, 0.082 mL, 0.0412 mmol)逐滴添加至N-(4-溴苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-(5-(三氯甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-胺(實例139-a, 18 mg, 0.0275 mmol)於DMF(0.275 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌反應混合物1小時，用水淬滅，且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(3 mg, 20%)。LC-MS D: $t_R = 1.15 \text{ min}$; $[M-H]^+ = 501.90$ 。

【0479】

實例141：2-[3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基胺基]-乙醇

使用N-(4-溴苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-(5-(三氯甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-胺(139-a)及乙醇胺，依循如實例139所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之化合物。LC-MS B: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 531.07$ 。

【0480】

實例142：[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[4-乙氧基-5-(5-氧雜環丁-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}胺

將氧雜環丁烷-3-甲酸(9.27 mg, 0.0908 mmol)溶解於DMF (0.746 mL)中且依次添加TBTU (29.2 mg, 0.0908 mmol)及DIPEA (0.0311 mL, 0.182 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘之後，添加5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-N-羥基-噻吩-2-甲脒(實例129, 40 mg, 0.0606 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著在120°C攪拌1小時40分鐘。一旦達到室溫，則直接藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(4 mg, 12%)。LC-MS B: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 527.95$ 。

【0481】

實例143：[3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-甲醇

將乙醯氧基乙酸(5.42 mg, 0.0454 mmol)溶解於DMF (0.561 mL)中且依次添加TBTU (14.6 mg, 0.0454 mmol)及DIPEA (0.0183 mL, 0.107 mmol)。在室溫下攪拌5分鐘之後，添加5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-N-羥基-噻吩-2-甲脒(實例129, 30 mg, 0.0454 mmol)且反應混合物在室溫下攪拌1小時，接著在120°C攪拌1小時。一旦

達到室溫，則直接藉由製備型HPLC純化反應混合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(2.4 mg, 11%)。LC-MS D: $t_R = 1.01$ min; $[M-H]^+ = 501.87$ 。

【0482】

實例144：3-[2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-[2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基丙脒及1,1'-羰基二咪唑，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之化合物。LC-MS B: $t_R = 0.83$ min; $[M+H]^+ = 515.90$ 。

【0483】

a) 3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-N'-羥基丙脒

依循如實例129所述的相同方法，以3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)丙脒為起始物，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 490.12$ 。

【0484】

b) 3-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)丙脒

向(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)甲醇(實例137-d, 266 mg, 0.612 mmol)與碘化(氰基甲基)三甲基磷(391 mg, 1.53 mmol)之混合物中添加丙脒(1.22 mL)及DIPEA (0.335 mL, 1.96 mmol)。反應混合物在密封管中、在95°C攪拌3小時。在室溫下，小心地

添加水(66 mg, 3.67 mmol), 且在95°C攪拌反應混合物2小時。將反應混合物冷卻至室溫, 用水(10 mL)及HCl (1 M, 1 mL)稀釋, 且用EtOAc萃取(3次)。合併之萃取物用鹽水洗滌, 乾燥(MgSO₄)且濃縮。殘餘物藉由FC純化, 得到以黃色固體狀獲得的標題化合物(43 mg, 15%)。LC-MS B: $t_R = 0.89$ min; $[M+H]^+ = 457.10$ 。

【0485】

實例145: 1-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙醇

在0°C, 向1-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮(65 mg, 0.146 mmol)於EtOH (2 mL)中的溶液中添加硼氫化鈉(27.5 mg, 0.728 mmol), 接著在室溫下攪拌反應混合物一個週末。添加硼氫化鈉(27.5 mg, 0.728 mmol), 且繼續攪拌1小時。藉由逐滴添加丙酮來淬滅反應混合物且在減壓下濃縮。將殘餘物分配於水與EtOAc之間, 接著有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由製備型HPLC純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(38 mg, 57%)。LC-MS A: $t_R = 0.77$ min; $[M+H]^+ = 447.87$ 。

【0486】

a) 1-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)乙-1-酮

在0°C, 向含有5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲醯胺(115 mg, 0.234 mmol)於THF (2 mL)中的火焰乾燥燒瓶中逐滴添加溴化甲基鎂(3M於THF中, 0.25 mL, 0.75 mmol), 接著在室溫下攪拌溶液1小時, 且用NH₄Cl飽和水溶液淬滅且用EtOAc稀釋。一些產物在兩個層之界面處仍不溶且因此濾出, 得到24 mg (23%)呈

米色固體狀之純產物。分離濾液之各相，有機層用鹽水洗滌(2次)，經無水MgSO₄乾燥，過濾且濃縮，得到呈淺黃色固體狀之預期產物(65 mg，62%)。LC-MS A: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 446.03$ 。

【0487】

b) 5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲醯胺

5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(實例54，194 mg，0.427 mmol)、N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(63.8 mg，0.641 mmol)、TEA (0.178 mL，1.28 mmol)及HATU (244 mg，0.641 mmol)於DMF (1.5 mL)中的混合物在室溫下攪拌1小時，且藉由製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(115 mg，55%)。LC-MS A: $t_R = 0.81 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 490.96$ 。

【0488】

實例146：(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-脲

在室溫下，將TEA (0.01 mL，0.0718 mmol)及三氯乙醯基異氰酸酯(0.01 mL，0.0809 mmol)依次添加至6-(5-胺基-4-乙氧基噻吩-2-基)-N-(4-溴苯乙基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽(19.3 mg，0.0424 mmol)於DCM (0.5 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌反應混合物1小時30分鐘，將其濃縮且將殘餘物溶解於NH₃ (7 M於MeOH中，0.5 mL)中且在室溫下攪拌1小時。用DCM及水稀釋反應混合物。產物以黃色固體狀沈澱，濾出且在高真空下乾燥(11 mg，58%)。LC-MS A: $t_R = 0.72 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 462.00$ 。

【0489】

a) 6-(5-胺基-4-乙氧基噻吩-2-基)-N-(4-溴苯乙基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽

(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)胺基甲酸第三丁酯(22 mg, 0.0424 mmol)於4 M HCl二噁烷溶液(1 mL)中的溶液在室溫下攪拌2小時，接著在減壓下濃縮，得到呈橙色固體之標題化合物(19.3 mg, 99%)。LC-MS A: $t_R = 0.75$ min; $[M+H]^+ = 419.09$ 。

【0490】**b) (5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)胺基甲酸第三丁酯**

將5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(實例54, 100 mg, 0.22 mmol)懸浮於第三丁醇(0.75 mL)中且在室溫下，添加二苯基磷醯基疊氮化物(0.0474 mL, 0.22 mmol)，隨後添加TEA(0.0311 mL, 0.221 mmol)。反應混合物在90°C下加熱且攪拌5小時。一旦達到室溫，則用NaHCO₃飽和水溶液稀釋且用EtOAc萃取。有機層用鹽水洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由FC (庚烷至庚烷/EtOAc 1:1)純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(23 mg, 20%)。LC-MS A: $t_R = 0.86$ min; $[M+H]^+ = 519.06$ 。

【0491】

實例147：3-(3-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(3-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用1,1'-羰基二咪唑及3-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基苯甲脒，依循如實例130所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.72$ min; $[M+H]^+ = 437.99$ 。

【0492】

a) 3-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N'-羥基苯甲脒

使用3-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯甲脒，依循如實例129所述的相同方法，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.59$ min; $[M+H]^+ = 412.07$ 。

【0493】

b) 3-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)苯甲脒

使用N-(4-溴苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.2.)及3-氰基苯基硼酸，依循通用程序G，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+ = 381.05$ 。

【0494】

實例148：2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸

向4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(59 mg, 0.2 mmol)於DMF (2 mL)中的溶液中添加TEA (0.151 mL, 1.08 mmol)及PyBop (150 mg, 0.288 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物幾分鐘直至完全溶解且添加2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺(59 mg, 0.25 mmol)。反應混合物在MW裝置中、在100°C加熱30分鐘。添加10% NaOH (0.721 mL, 2 mmol)且在70°C下攪拌反應混合物隔夜。藉由製備型LC-MS純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 486.95$ 。

【0495】

a) 4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

依循關於實例83-a之合成所述的程序，使用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧

啖-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 296.15$ 。

【0496】

b) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在室溫下，在氬氣下，向4-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1730 mg, 6.15 mmol)於DMF (40 mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (2168 mg, 15.4 mmol)，且在60°C下加熱反應混合物。添加碘乙烷(0.749 mL, 9.23 mmol)且在75°C下攪拌反應混合物隔夜。接著冷卻至室溫且添加水(75 mL)。用DCM萃取水層，將有機萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且在減壓下濃縮，得到呈橙色固體之粗標題化合物(1.75 g, 76%)。LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 310.24$ 。

【0497】

c) 4-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

在室溫下，向6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳醯胺(1000 mg, 5.85 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液中依次添加吡啶(1.9 mL, 23.4 mmol)及溴丙二酸二乙酯(1.52 mL, 8.19 mmol)。在回流下加熱反應混合物隔夜，接著冷卻至室溫且用2 N HCl處理。濾出產物。分離濾液之層且用EtOAc萃取水層兩次。合併之有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，蒸發至乾燥。將殘餘物與第一批合併，得到呈棕色固體狀之標題化合物(1.73 g, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 282.18$ 。

【0498】

實例149：2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-甲酸

使用4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循關於實例148之合成所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 470.90$ 。

【0499】

a) 4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

使用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯，依循關於實例83-a之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 266.26$ 。

【0500】

b) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯

向2-氯-3-側氧基戊酸甲酯(0.96 mL, 6.5 mmol)於EtOH (30 mL)中的溶液中添加6-甲氧基嘧啶-4-硫代碳醯胺(1000 mg, 5.91 mmol)且使混合物回流隔夜。添加2-氯-3-側氧基戊酸甲酯(1.31 mL, 8.86 mmol)且使反應混合物進一步回流24小時，接著在室溫下冷卻且用水(15 mL)處理，冷卻至0°C。濾出沈澱物，用MeOH沖洗且在高真空下乾燥，得到呈粉紅色固體狀之標題化合物(485 mg, 28%)。LC-MS B: $t_R = 1.07 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 294.20$ 。

【0501】

實例150：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循關於實例148之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.10 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 524.05$ 。

【0502】

a) 3-(4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，依循關於實例83-a之合成所述的程序，獲得呈微黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 308.17$ 。

【0503】

b) 3-(4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用4-乙氧基-N'-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，依循關於實例83-b之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.93$ 。

【0504】

c) 4-乙氧基-N'-羥基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

使用4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，依循關於實例83-c之合成所述的程序，獲得呈深黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 296.17$ 。

【0505】

d) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

在0°C，將NH₄OH (25%，4.05 mL，26.3 mmol)及I₂ (1824 mg，7.19 mmol)添加至4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒(465 mg，1.75 mmol)於THF (15 mL)中的溶液中且在室溫下攪拌混合物3小時。接

著，將其傾入10 mL 40% NaHSO₃ (15 mL)中且用EtOAc萃取，經MgSO₄乾燥且在真空下濃縮，得到呈橙色固體之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.02$ min; $[M+H]^+ = 263.25$ 。

【0506】

e) 4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲醛

將4-乙氧基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(實例148-b，706 mg，2.64 mmol)於THF (20 mL)中的混合物冷卻至-78℃且逐滴添加DIBAL-H (1 M於THF中，5.28 mL，5.28 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在0℃下，藉由逐滴添加水(200 μL)，接著添加10% NaOH (400 μL)且最後添加水(600 μL)來淬滅混合物。鋁沈澱物經矽藻土墊過濾且用EtOAc沖洗。濾液經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使殘餘物溶解於DCM (20 mL)中且添加MnO₂ (2701 mg，26.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，接著經矽藻土墊過濾且用EtOAc沖洗。在減壓下濃縮濾液，得到呈淺橙色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; $[M+H]^+ = 266.25$ 。

【0507】

實例151：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(4-乙氧基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循關於實例148之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.03$ min; $[M+H]^+ =$

510.98。

【0508】

a) 3-(4-乙基-2-(6-羥基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，依循關於實例83-a之合成所述的程序，獲得呈灰色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.64 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 292.17$ 。

【0509】

b) 3-(4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用4-乙基-N'-羥基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，依循關於實例83-b之合成所述的程序，獲得呈淺橙色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.92 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 320.21$ 。

【0510】

c) 4-乙基-N'-羥基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

使用4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒，依循關於實例83-c之合成所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 294.21$ 。

【0511】

d) 4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲脒

使用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲醯胺，依循關於實例83-d之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 261.29$ 。

【0512】

e) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲醯胺

使用2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸，依循關於實例83-e之合成所述的程序，獲得呈橙色固體之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.79$ min; $[M+H]^+ = 279.25$ 。

【0513】

f) 2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)-4-乙基噻唑-5-甲酸

用10% NaOH (5.58 mL, 15.5 mmol)處理4-乙基-2-(6-乙氧基嘧啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(實例149-b, 1000 mg, 3.09 mmol)於1:1 THF/MeOH (15 mL)中之冷凍溶液且在室溫下攪拌20小時。在減壓下移除溶劑，用Et₂O萃取水相一次。接著水相用2 N HCl酸化且用EtOAc萃取(3次)。合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淺綠色固體狀之標題化合物(522 mg, 64%)。LC-MS B: $t_R = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 280.24$ 。

【0514】

實例152：5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2-醇[互變異構形式：5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2(3H)-酮]

使用5-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2-醇、2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺及BOP，依循關於實例83之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94$ min; $[M+H]^+ = 526.01$ 。

【0515】

a) 5-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2-醇

使用(5-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2-基)碳酸第三丁酯，依循關於實例83-a之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.64$ min; $[M+H]^+ = 307.04$ 。

【0516】

b) 碳酸第三丁酯(5-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2-基)酯

在室溫下，將二碳酸二-第三丁酯(693 mg, 3.18 mmol)逐份添加至3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯肼(150 mg, 0.635 mmol)及DMAP (7.84 mg, 0.0635 mmol)於THF (6 mL)中的溶液中。在室溫下攪拌反應混合物隔夜，接著分配於DCM與NaHCO₃飽和水溶液之間。經由相分離注射器分離兩個層且將有機層濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(31 mg, 43%)。LC-MS B: $t_R = 1.10$ min; $[M+H]^+ = 421.16$ 。

【0517】

c) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯肼

向3-乙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(實例83-g, 257 mg, 0.873 mmol)於EtOH (2 mL)中的溶液中添加單水合肼(0.216 mL, 4.37 mmol)。反應混合物在80°C攪拌3小時，接著濃縮至乾燥，得到呈黃色固體狀之標題化合物(253 mg, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.68$ min; $[M+H]^+ = 295.16$ 。

【0518】

實例153：5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸(A.3.3.)，依循通用程序G，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.89 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 485.96$ 。

【0519】

實例154：N-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-羰基)-甲磺醯胺

將5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸(實例153，70 mg，0.145 mmol)溶解於DMSO/THF (2:1)(3 mL)中且添加CDI (35.2 mg，0.217 mmol)。在60°C下加熱反應混合物1小時，冷卻至室溫且用甲磺醯胺(31.2 mg，0.318 mmol)及DBU (0.054 mL，0.361 mmol)處理。在室溫下攪拌反應混合物2小時30分鐘。在減壓下移除THF，添加幾滴TEA，且混合物經由沃特曼過濾器(whatman filter)過濾且藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 563.03$ 。

【0520】

實例155：5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N-胺磺醯基噻吩-2-甲磺醯胺

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸(實例153)及磺醯胺，依循關於實例154之合成所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.94 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 561.78$ 。

【0521】

實例156：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-

基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(3-乙氧基-5-(6-羥基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循關於實例83之合成所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀的標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 540.05$ 。

【0522】

a) 3-(3-乙氧基-5-(6-羥基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，依循關於實例83-a之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.04$ 。

【0523】

b) 3-(3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒，依循關於實例83-b之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 335.05$ 。

【0524】

c) 3-乙氧基-N'-羥基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒

使用3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒，依循關於實例83-c之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS

B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.09$ 。

【0525】

d) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

使用3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺，依循關於實例83-d之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.06 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 276.18$ 。

【0526】

e) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(450 mg, 1.46 mmol)溶解於 NH_3 (7 M於MeOH中, 15 mL)中的溶液在80°C攪拌3天，接著減壓濃縮，得到呈黃色固體狀之標題化合物(449 mg, 99%)。LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 294.13$ 。

【0527】

f) 3-乙氧基-5-(6-甲氧基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯(實例83-h)及4-氯-6-甲氧基-2-甲基嘧啶，依循關於實例83-g之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.99 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.10$ 。

【0528】

實例157：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(3-乙氧基-5-(6-羥基-2-甲基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(實例156-a)及4-溴苯乙胺，依循關於實例83之合成所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀的標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 504.07$ 。

【0529】

實例158：2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-乙醯胺

使用2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯及 NH_3 之MeOH溶液，依循關於實例156-e之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.69 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 417.05$ 。

【0530】

a) 2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

使用N-(4-溴苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.2.)及2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯，依循關於實例83-g之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.82 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 431.94$ 。

【0531】

b) 2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙酸甲酯

使用噻吩-2-乙酸甲酯，依循關於A.3.18.之合成所述之程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 283.14$ 。

【0532】

實例159：rac-2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-丙酸

2-(5-(6-((4-溴 苯 乙 基)胺 基)嘧 啶-4-基)噻 吩-2-基)丙 腈(30 mg , 0.0726 mmol)於濃HCl (0.35 mL)中的混合物在密封管中、在85°C攪拌45分鐘。接著冷卻至0°C , 用NH₄OH鹼化且藉由製備型HPLC純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(23 mg , 73%)。LC-MS B: $t_R = 0.78$ min; $[M+H]^+ = 432.06$ 。

【0533】

a) 2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)丙腈

使用N-(4-溴 苯 乙 基)-6-碘 嘧 啶-4-胺(A.2.2.)及2-(5-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二 氧 硼 噻 -2-基)噻 吩-2-基)丙 腈, 依循關於實例83-g之合成所述的程序, 獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.87$ min; $[M+H]^+ = 413.07$ 。

【0534】

b) 2-(5-(4,4,5,5-四 甲 基-1,3,2-二 氧 硼 噻 -2-基)噻 吩-2-基)丙 腈

使用2-(噻 吩-2-基)丙 腈, 依循關於A.3.18.之合成所述之程序, 獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 1.00$ min; 無電離。

【0535】

實例160：4-氯-2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基氨基}-乙基)-苯甲腈[互變異構形式：4-氯-2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基氨基}-乙基)-苯甲腈]

將3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮(實例94, 28 mg, 0.0536 mmol)、氰化銅(I)(0.00415 mL, 0.134 mmol)及DMF (1 mL)裝入MW小瓶中。將其加蓋

且在MW照射下、在160℃下加熱30分鐘。添加氰化銅(I)(0.0124 mL, 0.402 mmol)且混合物在180℃下進一步加熱30分鐘，接著在170℃加熱1小時。反應混合物用0.5 mL 25% NH₄OH處理且經由0.45 μm沃特曼過濾器過濾，用MeOH沖洗且藉由製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(1 mg, 4%)。LC-MS B: t_R = 0.95 min; [M+H]⁺ = 469.16。

【0536】

實例161：3-(5-{6-[2-(4-二甲基胺基-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-二甲基胺基-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

將3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮(實例125, 15 mg, 0.0296 mmol)、二甲胺(2.0 M於THF中, 0.02 mL, 0.04 mmol)、XPhos (3 mg, 0.0061 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0)(3 mg, 0.00328 mmol)及Cs₂CO₃ (30 mg, 0.0921 mmol)於甲苯(1 mL)中裝入MW小瓶。將小瓶加蓋，抽成真空且用N₂回填(3次)。反應混合物在MW照射下、在120℃下加熱15分鐘。添加二甲胺(2.0 M於THF中, 0.075 mL, 0.148 mmol)且在125℃下進一步加熱反應混合物30分鐘。添加二甲胺(2.0 M於THF中, 0.15 mL, 0.296 mmol)且在130℃下加熱反應混合物維持30分鐘。添加二甲胺(2.0 M於THF中, 0.15 mL, 0.296 mmol)、XPhos (3 mg, 0.0061 mmol)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈣(0)(3 mg, 0.00328 mmol)且在150℃下加熱混合物維持1小時。反應混合物在0.45 μm玻璃纖維過濾器上過濾，濃縮濾液且殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈米色固體狀之標題化合物(1 mg,

7%)。LC-MS B: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 471.06$ 。

【0537】

實例162：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(5-(6-羥基嘧啶-4-基)-3-異丙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇及2-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙-1-胺，依循關於實例83之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.03 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 538.06$ 。

【0538】

a) 3-(5-(6-羥基嘧啶-4-基)-3-異丙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用3-(5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3-異丙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇，依循關於實例83-a之合成所述的程序，獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.71 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 321.16$ 。

【0539】

b) 3-(5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3-異丙氧基噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇

使用N'-羥基-3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒，依循關於實例83-b之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.95 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 335.23$ 。

【0540】

c) N'-羥基-3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒

使用3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲脒，依循關於實例

83-c之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.26$ 。

【0541】

d) 3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲腈

使用3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺，依循關於實例83-d之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.04 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 276.27$ 。

【0542】

e) 3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲醯胺

使用3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸，依循關於實例83-e之合成所述的程序，獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.85 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 294.23$ 。

【0543】

f) 3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸

向3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯(500 mg, 1.62 mmol)於MeOH (16 mL)及THF (10 mL)中的溶液中添加1 N NaOH (16.2 mL, 16.2 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著真空濃縮。將殘餘物分配於EtOAc與水之間。鹼性水層使用1 N HCl酸化至pH=2且用EtOAc萃取兩次。合併之有機層接著用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈米色固體狀之標題化合物(322 mg, 68%)。LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 295.20$ 。

【0544】

g) 3-異丙氧基-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-異丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯及4-氯-6-甲氧基-嘓啶，依循關於實例83-g之合成所述的程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.98 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 309.06$ 。

【0545】

h) 3-異丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-異丙氧基噻吩-2-甲酸甲酯，依循關於A.3.3.之合成所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.73 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 259.12$ (酬酸，得自頻哪醇酯在LC-MS管柱上發生的水解)。

【0546】

i) 3-異丙氧基噻吩-2-甲酸甲酯

在0℃，向3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯(8000 mg, 50.6 mmol)於DMF (100 mL)中的溶液中逐份添加NaH (60%於油中，2529 mg, 63.2 mmol)。一旦氣體逸出完成，則逐滴添加2-溴丙烷(15.84 mL, 166.8 mmol)。在0℃歷時5分鐘之後，使反應混合物溫熱至室溫，接著溫熱至50℃維持一個週末。將其冷卻至室溫，用幾滴水淬滅，接著在減壓下濃縮。將殘餘物分配於水與EtOAc之間。用EtOAc再萃取水層兩次。合併之有機相用水、鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色液體狀之標題化合物(9.80 g, 97%)。LC-MS B: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 201.24$ 。

【0547】

實例163：5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘓啶-4-基}-3-(2-二甲基胺基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸

向5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯(20 mg, 0.0458 mmol)、Cs₂CO₃ (44.8 mg, 0.137 mmol)及TBAI (3.42 mg, 0.00917 mmol)於DMF (1 mL)中的溶液中添加(2-溴乙基)二甲胺(33.7 mg, 0.137 mmol)且在120°C下加熱反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且用10% NaOH (0.0917 mL, 0.229 mmol)處理，且在室溫下進一步攪拌4小時。過濾反應混合物，用MeOH沖洗且藉由製備型HPLC純化，得到呈紅色固體狀之標題化合物(3 mg, 16%)。LC-MS B: t_R = 0.70 min; $[M+H]^+ = 527.07$ 。

【0548】

a) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及3-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯，依循通用程序G，獲得呈赭色固體狀之標題化合物。LC-MS B: t_R = 1.00 min; $[M+H]^+ = 471.99$ 。

【0549】

b) 3-羥基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使用3-羥基噻吩-2-甲酸甲酯，依循關於A.3.3.之合成所述的程序，獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: t_R = 0.56 min; 無電離。

【0550】

實例164：3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-5-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸

使用6-氯-N-(2-甲氧基-4-(甲硫基)苯乙基)嘧啶-4-胺(A.2.10.)及3-乙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-甲酸(A.3.3.)，依循

通用程序G，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.84 \text{ min}$;
[M+H]⁺ = 446.12。

【0551】

實例165：4-{6-[2-(2-甲氧基-5-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸

使用6-氯-N-(2-甲氧基-4-(甲硫基)苯乙基)嘧啶-4-胺(A.2.10.)及2-(甲硫基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲酸甲酯(A.3.11.)，依循通用程序H，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS A: $t_R = 0.78 \text{ min}$;
[M+H]⁺ = 442.13。

【0552】藉由將通用程序G或H應用於嘧啶鹵化物衍生物A.2.1.-A.2.26.且使用市售醯酸衍生物或醯酸衍生物A.3.1.-A.3.59.來製備下表8中所列的實例166-274化合物。

表8：實例166-274

實例	化合物	t_R [min] (method C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
166	3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-丙酸(*1)	0.849	492.2
167	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-6-氟-苯甲酸	1.17	524.2
168	2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-5-甲酸(*1)	0.977	471.9
169	2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-6-甲酸	1.027	473.4
170	[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-6-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.814	429.1
171	1-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-環丙烷甲酸(*1)	0.935	518.2
172	1-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-環丙烷甲酸(*1)	0.98	516.3
173	2-環丁氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-5-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.987	464.1
174	5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-{6-[2-(4-	0.985	503.1

	溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮]		
175	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-3-氟-苯基)-乙酸(*1)	0.945	510.0
176	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-噁吩-2-甲酸(*1)	1.057	470.1
177	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噁吩-2-甲酸	0.997	418.3
178	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-6-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噁吩-2-甲酸	1.037	414.3
179	5-{6-[2-(4,5-二氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-甲酸	1.022	436.2
180	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.982	478.2
181	5-{6-[2-(3,4-二氯-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-甲酸(*1)	1.193	450.1
182	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基胺基)-乙酸	0.829	507
183	4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.908	460.2
184	2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.002	486.1
185	5-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噁吩-2-甲酸(*1)	1.047	466.2
186	(4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.834	474.1
187	4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.913	462
188	2-環丁氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.027	446.2
189	4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	0.987	418
190	(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.859	434.2
191	(4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯基)-乙酸(*1)	0.869	436.3
192	(4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.908	432.2
193	(2-乙氧基-6-氟-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.972	452.9
194	(4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.913	448
195	4-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	1.042	494
196	4-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶	1.047	496

	-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)		
197	4-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	1.091	492.3
198	5-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.17	500.1
199	4-{6-[2-(4-二氟甲基-2-甲氧基-5-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.923	456
200	4-{6-[2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.947	422.1
201	4-{6-[2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	0.992	418
202	(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.864	434.1
203	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.101	426
204	(4-{6-[2-(2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.918	448.2
205	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	0.967	460
206	4-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.972	462.4
207	4-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	1.022	458.1
208	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.106	466.2
209	2-異丁基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.066	472
210	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.131	482.1
211	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸 (*1)	1.042	476.2
212	4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	1.042	475.9
213	4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	1.081	472.1
214	(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸(*1)	0.943	490.2
215	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.18	480
216	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲醯胺	0.809	462.1
217	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基胺基-苯甲醯胺	0.868	476.4
218	4-{6-[2-(2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	1.002	498.3

219	5-{6-[2-(2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.126	502.1
220	4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.883	458.3
221	4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.888	460.1
222	4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸(*1)	0.937	456.2
223	(4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.819	472.2
224	5-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(*1)	1.022	464.1
225	3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-丙酸(*1)	0.834	464
226	2-乙氧基-4-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸(*1)	1.007	478
227	3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸(*1)	1.136	484.1
228	4-{6-[2-(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(*1)	0.873	430.3
229	4-{6-[2-(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	0.883	432.3
230	4-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸(*1)	1.012	479.9
231	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲酸	0.913	463.3
232	6-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮	0.839	459
233	3-(4-(6-((2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-(6-((2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.937	440.3
234	3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	1.066	518
235	3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]	0.957	474.2
236	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-三氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	1.081	532
237	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁氧基-苯甲酸(*1)	1.131	506.1
238	N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯	0.765	433.2

	基)-甲醯胺		
239	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-側氧基-乙酸	0.918	506
240	N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-甲醯胺	0.883	477.2
241	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯基)-乙酸(*1)	0.873	476.2
242	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯基)-乙酸(*1)	0.928	489.9
243	3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-4-羥基-環丁-3-烯-1,2-二酮	0.973	486.1
244	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯基)-乙酸(*1)	0.977	504.1
245	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯甲酸甲酯	1.161	476.3
246	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸甲酯	1.17	494
247	3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙酸乙酯	1.299	540.2
248	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.942	506.2
249	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-苯甲酸(*1)	0.972	462.4
250	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-苯酚	0.829	434.2
251	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丙氧基-苯甲酸(*1)	1.056	492.2
252	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.972	514
253	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氯-6-乙基-苯基)-乙酸(*1)	1.042	510.2
254	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.824	462.1
255	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2,6-二甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.844	476.4
256	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氟-6-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.938	480.4
257	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基-6-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.893	490.2
258	[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.809	429.2
259	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯甲酸(*1)	0.992	490.4
260	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯基)-乙酸(*1)	0.903	504.1

261	(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-基)-乙酸(*1)	1.022	482.2
262	7-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹唑啉-2-酮	0.809	474
263	2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1H-吡啶-7-甲酸(*1)	1.141	473.2
264	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氯-6-甲基-苯基)-乙酸(*1)	0.992	496.1
265	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-脲	0.71	448.2
266	6-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3H-苯并噁唑-2-酮	0.824	447.2
267	[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-[6-(1H-吡啶-5-基)-嘧啶-4-基]-胺	0.77	430.2
268	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.933	467.3
269	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-乙基-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.775	451.2
270	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.819	465.2
271	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-環丙基-1H-吡咯-2-甲酸(*1)	0.987	463
272	6-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯并呋喃-3-甲酸(*1)	0.933	474.2
273	5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-異噁唑-3-醇[互變異構形式：5-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟-2-基)乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮]	1.051	517.4
274	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-3-氟-苯甲酸(*1)	1.032	496.1

【0553】

實例275：3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用3-(3-乙氧基-5-(6-羥基嘧啶-4-基)噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇(實例83-a)及2-(5-溴-2-(甲硫基)苯基)乙-1-胺鹽酸鹽，依循通用程序I，獲

得呈淺黃色粉末狀之標題化合物。LC-MS D: $t_R = 1.25 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 534.1$ 。

【0554】

實例276：4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-甲基胺基-苯甲醯胺

將4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲酸(實例231)(51 mg, 0.11 mmol)及乙醇胺(8 μL , 0.132 mmol)溶解於DMF (2 mL)中。添加N-乙基-二異丙胺(57 μL , 0.33 mmol)，隨後添加HATU (52 mg, 0.138 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。接著用水及MeCN稀釋，且經由製備型HPLC純化，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(52 mg, 93%)。LC-MS D: $t_R = 0.789 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 506.0$ 。

【0555】

實例277：4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基胺基-苯甲醯胺

使用2-甲氧基乙胺，依循實例276所述的程序，獲得呈淺黃色粉末狀之標題化合物。LC-MS D: $t_R = 0.878 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 520.3$ 。

【0556】

實例278：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-乙基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1-乙基-1H-吡咯-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1-乙基-N'-羥基-1H-吡咯-2-甲脒，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色粉末狀之標題化

合物。LC-MS D: $t_R = 0.834 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 491.2$ 。

【0557】

a) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1-乙基-N'-羥基-1H-吡咯-2-甲脒

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1-乙基-1H-吡咯-2-甲脒，依循實例83-c所述的程序，獲得呈灰色固體狀之標題化合物。

LC-MS B: $t_R = 0.68 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 467.42$ 。

【0558】

b) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-1-乙基-1H-吡咯-2-甲脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲脒，依循通用程序G，獲得呈赭色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 432.37$ 。

【0559】

c) 1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1H-吡咯-2-甲脒

根據關於A.3.6.所述之程序，以4-溴-1-乙基-1H-吡咯-2-甲脒為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; 無電離; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ : 7.50-7.58 (m, 1 H), 6.99-7.14 (m, 1 H), 3.99-4.19 (m, 2 H), 1.33-1.43 (m, 3 H), 1.21-1.29 (m, 12 H)。

【0560】

實例279：5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺

在室溫下，將HATU (72.8 mg, 0.191 mmol)添加至5-(6-((4-溴-2,6-

二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲酸(實例153, 64 mg, 0.128 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中。攪拌反應混合物30分鐘。接著添加25%氨溶液(0.197 mL, 1.28 mmol), 且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。接著直接藉由製備型LC-MS純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(55 mg, 89%)。LC-MS C: $t_R = 1.072$ min; $[M+H]^+ = 483.4$ 。

【0561】

實例280：N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲醯基)-甲烷磺醯胺

將4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(實例180)(36 mg, 0.0727 mmol)、甲烷磺醯胺(9.27 mg, 0.0945 mmol)、EDC (25.1 mg, 0.131 mmol)及DMAP (26.6 mg, 0.218 mmol)之混合物溶解於DCM (0.7 mL)中且在室溫下攪拌2天。濃縮反應混合物且藉由製備型LC-MS純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物(17 mg, 42%)。LC-MS C: $t_R = 1.081$ min; $[M+H]^+ = 555.1$ 。

【0562】

實例281：5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸醯胺

使用5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸(實例29)及25%氫氧化銨溶液, 依循實例83-e所述的程序, 獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.056$ min; $[M+H]^+ = 467.2$ 。

【0563】

實例282：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧

基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用(*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-*N'*-羥基乙脒，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 0.928 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 532.1$ 。

【0564】

a) (*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-*N'*-羥基乙脒

使用2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙腈，依循實例83-c所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 506.10$ 。

【0565】

b) 2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙腈

使用*N*-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙腈，依循通用程序G，獲得呈米色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.88 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 473.33$ 。

【0566】

c) 2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙腈

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.05 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 288.4$ 。

【0567】

d) 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙腈

根據實例83-d所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙醯胺為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97$ min; 無電離。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7.22-7.42 (m, 2 H), 6.96-7.21 (m, 1 H), 4.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 3.78-3.86 (m, 2 H), 1.36 (m, 3 H)。

【0568】

e) 2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙醯胺

根據實例83-e所述之程序，以2-(4-溴-2-乙氧基苯基)乙酸為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.76$ min; $[M+H]^+ = 257.85$ 。

【0569】

實例283：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]

使用(*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-*N'*-羥基乙脒(實例282-a)及1,1'-硫羰基二咪唑，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.007$ min; $[M+H]^+ = 548.0$ 。

【0570】

實例284：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用(*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-丙基苯基)-*N'*-羥基乙脒，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化

合物。LC-MS C: $t_R = 0.963 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 530.2$ 。

【0571】

a) (*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-丙基苯基)-N'-羥基乙脒

使用2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-丙基苯基)乙脒，依循實例83-c所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.70 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 504.16$ 。

【0572】

b) 2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-丙基苯基)乙脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙脒，依循通用程序G，獲得呈白色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.91 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 471.14$ 。

【0573】

c) 2-(2-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯基)乙脒

根據關於A.3.6.所述之程序，以2-(4-溴-2-丙基苯基)乙脒為起始物來製備標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.09 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 327.25$ 。

【0574】

實例285：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]

使用(*E/Z*)-2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-丙基苯基)-N'-羥基乙脒(實例284-a)及1,1'-硫羰基二咪唑，依循實例83-b所述的

程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.037$ min; $[M+H]^+ = 546.4$ 。

【0575】

實例286：2-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙醯胺

2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯(91 mg, 0.175 mmol)於 NH_3 (7 M於MeOH中, 3 mL)中的溶液在密封管中、在85°C攪拌3天。接著在減壓下濃縮反應混合物，且藉由FC (Hept至EtOAc 1:至0:1)純化，得到呈白色固體狀之預期產物(71 mg, 82%)。LC-MS C: $t_R = 0.804$ min; $[M+H]^+ = 491.4$ 。

【0576】

a) 2-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)乙酸乙酯

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及2-(2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啶-2-基)苯基)乙酸乙酯(A.3.39.1.)，依循通用程序G，獲得呈白色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.92$ min; $[M+H]^+ = 520.0$ 。

【0577】

實例287：2-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙醯胺

使用(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙酸(實例17)及氨，依循實例276所述的程序，獲得呈白色粉末狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 0.903$ min; $[M+H]^+ = 461.3$ 。

【0578】

實例288：[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[5-(1H-四唑-5-基甲基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基}胺

在氮氣下，向2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈(50 mg, 0.125 mmol)於甲苯(1.05 mL)中的溶液中添加三甲基矽烷基疊氮化物(0.0247 mL, 0.188 mmol)及氧化二丁基錫(3.12 mg, 0.0125 mmol)。反應混合物在密封管中、在110℃下攪拌隔夜。接著將其冷卻至室溫，用EtOAc稀釋且用1 M HCl洗滌兩次且用鹽水洗滌一次。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型LC-MS純化，得到呈白色固體狀之預期產物(22 mg, 39%)。LC-MS C: $t_R = 0.868$ min; $[M+H]^+ = 442.2$ 。

【0579】

a) 2-(5-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)噻吩-2-基)乙腈

N-(4-溴苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.2., 438 mg, 1.08 mmol)、2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙腈(297 mg, 1.19 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)與二氯甲烷錯合物(88.6 mg, 0.108 mmol)及磷酸三鉀(749 mg, 3.25 mmol)於水(0.117 mL, 6.51 mmol)及DMF (11.7 mL)中的混合物在氮氣流下脫氣15分鐘，接著在室溫下攪拌隔夜)，將[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)與二氯甲烷錯合物(88.6 mg, 0.108 mmol)添加至反應混合物中，再次脫氣且在室溫下攪拌4小時。接著用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。有機相經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 1:1)純化，得到呈米色固體狀之預期產物(192 mg, 44%)。LC-MS B: $t_R = 0.82$ min; $[M+H]^+ =$

399.04。

【0580】

b) 2-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)噻吩-2-基)乙腈

2-噻吩乙腈(199 mg, 1.57 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(244 mg, 0.941 mmol)、(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銦(I)二聚體(5.5 mg, 0.0083 mmol)及4,4'-二第三丁基-2,2'-二吡啶基(5.5 mg, 0.0205 mmol)於THF (7.5 mL)中的混合物用氮氣流脫氣15分鐘且接著在80°C攪拌隔夜。接著冷卻至室溫，在減壓下濃縮且殘餘物藉由FC (Hept至Hept/EtOAc 9:1)純化，獲得呈無色油狀之預期產物，靜置後結晶(300 mg, 77%)。LC-MS B: t_R = 0.94 min; 無電離。¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ : 7.45 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.36 (d, J = 0.7 Hz, 2 H), 1.29 (s, 12 H)。

【0581】

實例289：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-吡啶-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用(*E/Z*)-5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-*N'*-羥基甲吡啶脒，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: t_R = 1.037 min; $[M+H]^+$ = 475.3。

【0582】

a) (*E/Z*)-5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-*N'*-羥基甲吡啶脒

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-氰基吡啶，依循實例83-c所述的程序，獲得呈米色固體狀之標題化合物。LC-MS B: t_R =

0.70 min; $[M+H]^+ = 450.98$ 。

【0583】

5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-氰基吡啶

依循關於實例288-a之合成所述的程序，使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及2-氰基-5-吡啶基胺，獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.90$ min; $[M+H]^+ = 417.85$ 。

【0584】

實例290：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]

使用(*E/Z*)-4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒及1,1'-硫羰基二咪唑，依循實例83-b所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀的標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.145$ min; $[M+H]^+ = 534.0$ 。

【0585】

a) (*E/Z*)-4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基-N'-羥基苯甲脒

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯甲脒，依循實例83-c所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.67$ min; $[M+H]^+ = 491.83$ 。

【0586】

b) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯甲脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及4-氰基-3-乙

氧基苯酰胺，依循通用程序G，獲得呈白色粉末狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.93 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 458.83$ 。

【0587】

實例291：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-3-甲氧基苯甲脒，依循實例83-b所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 0.834 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 504.2$ 。

【0588】

a) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-3-甲氧基苯甲脒

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基苯甲脒，依循實例83-c所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.66 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 478.09$ 。

【0589】

b) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-甲氧基苯甲脒

使用N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-碘嘧啶-4-胺(A.2.6.)及3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲脒，依循通用程序G，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.84 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 447.3$ 。

【0590】

c) 3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)苯甲脒

使用4-溴-3-甲氧基苯甲脒，依循關於A.3.6.之合成所述的程序，獲得呈深紫色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.97 \text{ min}$; 無電離。

【0591】

實例292：4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-苯甲醯胺

在4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-N-羥基-3-甲氧基苯甲脒(實例291-a)之合成時，分離出呈白色粉末狀之標題化合物作為副產物。LC-MS C: $t_R = 0.715 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 463.2$ 。

【0592】

實例293：5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺

使用5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(實例27)，依循關於實例279之合成所述的程序，獲得呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.215 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 517.1$ 。

【0593】

實例294：1-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-1,4-二氫-四唑-5-酮[互變異構形式：1-(5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-基)-1H-四唑-5-醇] (*1)

將N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-異氰酸酯基噻吩-2-基)嘧啶-4-胺(78 mg, 0.162 mmol)懸浮於二噁烷(2 mL)，接著添加疊氮基三甲基矽烷(0.906 mL, 6.48 mmol)且在90°C下加熱混合物4小時。濃縮反應混合物且藉由製備型LC-MS純化，得到呈黃色固體狀之標題化合物(5 mg, 6%)。LC-MS C: $t_R = 1.141 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 524.0$ 。

【0594】

a) N-(4-溴-2,6-二氟苯乙基)-6-(4-乙氧基-5-異氰酸酯基噻吩-2-基)嘧啶-

4-胺

向5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸(實例153, 130 mg, 0.268 mmol)於THF (10 mL)中的溶液中添加TEA (0.1 mL, 0.718 mmol)及二苯基磷醯基疊氮化物(0.07 mL, 0.325 mmol)。使反應混合物在70°C回流2小時, 冷卻至室溫且濃縮至乾燥。殘餘物藉由FC (Hept:EtOAc 1:0至1:1)純化, 得到呈白色固體狀之預期異氰酸酯(78 mg, 60%)。LC-MS E: $t_R = 1.13$ min; 無電離。

【0595】

實例295：3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-硫酮[互變異構形式:3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-硫醇]

使用(*E/Z*)-5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N'-羥基噻吩-2-甲脒及1,1'-硫羰基二咪唑, 依循實例83-b所述的程序, 獲得呈棕色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 1.296$ min; $[M+H]^+ = 540.2$ 。

【0596】

a) (*E/Z*)-5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N'-羥基噻吩-2-甲脒

使用5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲脒, 依循關於實例83-c之合成所述之程序, 獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.81$ min; $[M+H]^+ = 497.87$ 。

【0597】

b) 5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基噻吩-2-甲腈

使用5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸醯胺(實例279)，依循關於實例83-d之合成所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 1.14 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 467.19$ 。

【0598】

實例296：3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮[互變異構形式:3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇]

使用(*E/Z*)-4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-*N'*-羥基-2-(甲基胺基)苯甲脒，依循實例83-b所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS C: $t_R = 0.963 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 502.9$ 。

【0599】

a) (*E/Z*)-4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-*N'*-羥基-2-(甲基胺基)苯甲脒

使用4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基胺基)苯甲腈，依循關於實例83-c之合成所述之程序，獲得呈黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.67 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 477.25$ 。

【0600】

b) 4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-(甲基胺基)苯甲腈

使用4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基胺基-苯甲醯胺(實例216)，依循關於實例83-d之合成所述的程序，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物。LC-MS B: $t_R = 0.86 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 444.24$ 。

【0601】

實例297：4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲醯胺

向4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(實例180，0.08 mmol)、氯化銨(5.7 mg，0.096 mmol)、DIPEA (0.0438 mL，0.256 mmol)於DMF (0.6 mL)中的溶液中添加HATU (31.9 mg，0.084 mmol)於DMF (0.2 mL)中的溶液。在室溫下攪拌反應混合物3天，接著藉由製備型LC-MS直接純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (20.3 mg，53%)。LC-MS C: $t_R = 0.91\text{ min}$; $[M+H]^+ = 477.4$ 。

【0602】 使用4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸(實例180)及相應的市售胺，依循實例297所述的程序，合成以下實例：

實例	化合物	t_R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z $[M+H]^+$
298	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-N-甲基-苯甲醯胺	0.955	491.3
299	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-N-乙基-苯甲醯胺	1.031	505.2
300	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-N-(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺	0.869	521.4
301	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲醯胺	1.011	535
302	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-苯甲醯胺	0.955	549.1

【0603】 使用4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲酸(實例36)及相應的市售胺，依循實例297所述的程序，合成以下實例：

實例	化合物	t_R [min] (LC-MS C)	MS資料m/z $[M+H]^+$
303	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲醯胺	0.859	475.3

304	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-甲基-2-丙基-苯甲醯胺	0.9	489.3
305	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-乙基-2-丙基-苯甲醯胺	0.96	503.3
306	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺	0.834	519.2
307	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-2-丙基-苯甲醯胺	0.945	533.1
308	4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-N-(2-羥基-2-甲基-丙基)-2-丙基-苯甲醯胺	0.91	547.3

【0604】藉由將通用程序G或H應用於嘧啶鹵化物衍生物A.2.1.-A.2.26.，且使用市售醯酸衍生物或醯酸衍生物A.3.1.-A.3.66，合成以下實例：

實例	化合物	t _R [min] (方法C)	MS資料m/z [M+H] ⁺
309	[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-(6-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基-嘧啶-4-基)胺	0.683	430.3
310	[6-(1H-苯并咪唑-5-基)-嘧啶-4-基]-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]胺	0.653	430.2
311	2-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯氧基)-乙醇	0.738	450.2
312	5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-1,3-二氫-吡啶-2-酮	0.718	445.2
313	(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-胺基甲酸甲酯	0.819	463.2
314	(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噁吩-2-基)-乙酸(*1)	1.086	496.2
315	(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-二氟甲氧基-噁吩-2-基)-乙酸(*1)	1.126	520

II. 生物學分析法

可進一步表徵本發明之化合物：關於其一般藥物動力學及藥理學特性，使用此項技術中熟知之習知分析法，諸如血管生成分析法或腫瘤生長抑制分析法，或例如關於其不同物種(諸如大鼠或犬)中之生物利用度；或針對其關於藥物安全性及/或毒理學特性之特性，使用此項技術中熟知之習知分析法，例如關於細胞色素P450酶抑制及時間依賴性抑制、孕烷X受體(PXR)活化、麩胱甘肽結合或光毒性行為。

【0605】**EMT-6小鼠腫瘤模型**

EMT-6細胞株係由BALB/cCRGL小鼠中在植入增生性乳腺腺泡結節後產生可移植鼠類乳房癌瘤(Volence FJ等人, J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44)建立，獲自ATCC (美國菌種保存中心(American Type culture collection), Manassas, Virginia, USA)。

【0606】 EMT-6腫瘤細胞在含有2 mM L-麩醯胺酸之補充有10%胎牛血清的RPMI 1640中，在潮濕氛圍(5% CO₂，95%空氣)中，在37℃下以單層形式生長。對於實驗使用，用胰蛋白酶使腫瘤細胞與培養燒瓶分離。細胞在血球計中計數且藉由錐蟲藍拒染法評估其存活力。

【0607】 在雌性BALB/c小鼠中，藉由將含 1×10^6 個EMT-6細胞之200 μ L RPMI 1640皮下注射至右側腹或藉由將含 2.5×10^5 個EMT-6細胞之50 μ L RPMI1640注射至乳房脂肪墊組織中來誘發腫瘤。對於後一種注射，雌性BALB/c小鼠經異氟醚麻醉且在外側胸部上之皮膚中製造5 mm切口以暴露乳房脂肪墊組織。在注射腫瘤細胞後，胸表面用95%乙醇潮濕之棉花拭子輕擦，以殺死可能自注射位點漏出之腫瘤細胞。小鼠皮膚用4-0 crinerce縫合線縫合。

【0608】 每天監測動物之行為及存活，且每週兩次監測體重及腫瘤生長。用測徑規量測腫瘤尺寸且根據下式計算腫瘤體積：腫瘤體積=(寬度²×長度)/2。

【0609】 當腫瘤達到60至100 mm³ (視實驗而定)時，開始用EP2及/或EP4拮抗劑處理，且每天提供化合物保持至少3週。

【0610】 在研究結束時量測腫瘤重量。

【0611】**活體外分析法**

根據以下實驗方法測定式(I)化合物對EP2及EP4受體之拮抗活性。

【0612】 該分析法係使用來自DiscoverX之PathHunter™ HEK 293 PTGER2及PTGER4 b-抑制蛋白細胞株。該系統係基於酶片段互補技術。b-半乳糖酶之兩個互補片段在經穩定轉染之細胞內表現。b-gal之較大部分(稱為EA，表示酶受體)與b-抑制蛋白2之C端融合。較小片段，稱為ProLink™標籤，在C端與PTGER2 (EP2)或PTRGER4 (EP4)融合。在活化時，募集b-抑制蛋白，其迫使ProLink與EA相互作用，允許b-gal之兩個片段互補且形成能夠水解受質且產生化學發光信號之功能性酶。

【0613】**hEP2 b-抑制蛋白分析法：**

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使HEK 293 PTGER2 b-抑制蛋白細胞(DiscoverX 93-021-4C1)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: DMEM + 格魯塔瑪(Glutamax)-I (Invitrogen 32430)/10% FCS，1%青黴素(Penicilin)/鏈黴素(streptomycin))中。384孔盤(白色，具有白色底部，Greiner 781080)之每孔5000個細胞接種在每孔20 µl GM中。盤在37°C、5% CO₂下培育24小時。

【0614】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍10 µM-2 nM或1 µM-0.2 nM)。

【0615】 在5 µM最終濃度下使用PGE2 (Cayman 14010，儲備溶液：10 mM於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0616】 將五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在37°C下預先培育15分鐘。接著將五微升PGE2 (最終濃度5 μ M)轉移至分析盤中。盤在37°C下培育120分鐘。

【0617】 使PathHunter Glo偵測套組組分解凍且根據製造商說明書分別混合：1份Galacton Star受質與5份Emerald IIITM溶液，及19份PathHunter細胞分析緩衝液。將十二微升試劑轉移至分析盤中且在黑暗中，在室溫下培育1小時。用BMG Fluostar Optima讀取器根據製造商說明書讀取螢光計數。

【0618】 對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，活性百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0619】 IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0620】

hEP4 b-抑制蛋白分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使HEK 293 PTGER4 b-抑制蛋白細胞(DiscoverX 93-030-4C1)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: DMEM + 格魯塔瑪-I (Invitrogen 32430)/10% FCS，1%青黴素/鏈黴素)中。384孔盤(白色，具有白色底部，Greiner 781080)之每孔5000個細胞接種在每孔20 μ l GM中。盤在37°C、5% CO₂下培育24小時。

【0621】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍10 μ M-2 nM或1 μ M-0.2 nM)。

【0622】 在20 nM最終濃度下使用PGE2 (Cayman 14010，儲備溶

液：100 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0623】將五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在37°C下預先培育15分鐘。接著將五微升PGE2 (最終濃度20 nM)轉移至分析盤中。盤在37°C下培育120分鐘。

【0624】使PathHunter Glo偵測套組組分解凍且根據製造商說明書分別混合：1份Galacton Star受質與5份Emerald IIITM溶液，及19份PathHunter細胞分析緩衝液。將十二微升試劑轉移至分析盤中且在黑暗中，在室溫下培育1小時。用BMG Fluostar Optima讀取器根據製造商說明書讀取螢光計數。

【0625】對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，活性百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0626】IC₅₀值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0627】亦根據以下實驗方法測定式(I)化合物對EP2及EP4受體之拮抗活性。

【0628】使用內源性表現EP4或EP2之人類腫瘤細胞株且監測在PGE2刺激時細胞中之cAMP累積。SF295神經膠母細胞瘤細胞表現高內源性EP2且未表現EP4，而BT549乳癌細胞表現高內源性EP4含量及極低EP2含量。

【0629】作為cAMP之偵測方法，使用HTRF (均相時差式螢光)Cisbio套組(HTRF cAMP動態2套組20'000測試Cisbio目錄號62AM4PEC)，其係基於使用穴狀化合物標記之抗cAMP抗體及d2標記之cAMP的競爭性免疫分析。藉由細胞產生之原生cAMP或未標記之cAMP

(用於標準曲線)與以外源方式添加之d2標記之cAMP (受體)競爭結合於單株抗cAMP-Eu3+穴狀化合物(供體)。僅在經標記之抗cAMP抗體結合經d2標記之cAMP時才獲得FRET信號(螢光共振能量轉移)，因此特定信號(亦即能量轉移)與標準或樣品中cAMP之濃度成反比。

【0630】

hEP2 cAMP分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使SF295細胞(NCI/第0503170號)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1%青黴素/鏈黴素)中。將細胞計數，洗滌且再懸浮於分析緩衝液(AB；HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA；2 mM IBMX)中。將含4'000個細胞之5 μ l AB接種於小體積384孔盤(黑色，具有平坦底部，Greiner 784076)之每個孔中。

【0631】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍30 μ M-0.4 nM；30 μ M-0.015 nM或1 μ M-0.01 nM)。

【0632】 在75 nM最終濃度下使用PGE₂ (Cayman 14010，儲備溶液：75 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0633】 將二點五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在室溫下預先培育45分鐘。接著，將2.5微升PGE₂ (最終濃度75 nM)轉移至分析盤中。盤在室溫下培育30分鐘。添加五微升各供體(抗cAMP穴狀化合物)及受體(cAMP-d2)且盤在黑暗中，在室溫下再培育一小時，且接著使用BMG LABTECH PHERAstar讀取器(激發：337 nm，發射：620及665 nm)讀取。

【0634】 使用套組中提供之cAMP校正器之量測結果將所得 ΔF (螢光)值(665 nm/620 nM)轉換成cAMP百分比值。對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，cAMP之百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0635】 IC_{50} 值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0636】

hEP4 cAMP分析法：

用細胞解離緩衝液(Invitrogen, 13151-014)使BT549細胞(NCI/第0507282號)與培養皿分離，且收集在生長培養基(GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1%青黴素/鏈黴素)中。將細胞計數，洗滌且再懸浮於分析緩衝液(AB；HBSS、20mM HEPES、0.2% BSA；2 mM IBMX)中。將含4'000個細胞之5 μ l AB接種於小體積384孔盤(黑色，具有平坦底部，Greiner 784076)之每個孔中。

【0637】 在DMSO中製成測試化合物之儲備溶液，濃度為10 mM，且在DMSO中連續稀釋至抑制劑量反應曲線所需之濃度(測試濃度範圍30 μ M-0.4 nM；30 μ M-0.015 nM或1 μ M-0.01 nM)。

【0638】 在6 nM最終濃度下使用PGE₂ (Cayman 14010，儲備溶液：6 μ M於DMSO中)作為促效劑，對應於EC80。

【0639】 將二點五微升經稀釋之化合物轉移至分析盤中。盤在室溫下預先培育45分鐘。接著，將2.5微升PGE₂ (最終濃度6 nM)轉移至分析盤中。盤在室溫下培育30分鐘。添加五微升各供體(抗cAMP穴狀化合物)及受體(cAMP-d2)且盤在黑暗中，在室溫下再培育一小時，且接著使用

BMG LABTECH PHERAstar讀取器(激發：337 nm，發射：620及665 nm)讀取。

【0640】 使用套組中提供之cAMP校正器之量測結果將所得 ΔF (螢光)值(665 nm/620 nM)轉換成cAMP百分比值。對於各化合物濃度，與DMSO對照值相比，cAMP之百分比計算為平均值 $\pm$ STDEV (一式兩份地量測各濃度)。

【0641】 IC_{50} 值及曲線用XLfit軟體(IDBS)，使用劑量反應一定點模型203產生。當多次量測化合物時，給出平均值。

【0642】 例示化合物之 β -抑制蛋白及cAMP分析法中之拮抗活性(IC_{50} ，nM)顯示於表9中：

表9：

實例	hEP4 b-arr IC_{50}	hEP2 b-arr IC_{50}	hEP2 cAMP IC_{50}	hEP4 cAMP IC_{50}	實例	hEP4 b-arr IC_{50}	hEP2 b-arr IC_{50}	hEP2 cAMP IC_{50}	hEP4 cAMP IC_{50}
1	402	240	86	65	159			392	602
2	550	438	79	112	160	134		318	256
3	420	86	45	46	161	10		713	40
4			38	5	162	2	20	46	5
5			45	6	163	3250	234	636	792
6	1210	1350	702	573	164	102	37	77	39
7	759	441	205	140	165	582	62	163	480
8			340	262	166	326	154		
9			642	1080	167	431	42	198	1080
10			931	798	168	196	190	1690	2000
11	1090	358	311	440	169	457	21	74	1380
12			885	617	170	746	424		
13			294	636	171	582	680		
14			257	262	172	401	440		
15	56	368	198	42	173	519	107		
16			795	914	174	108	36	265	94
17	147	202	189	293	175	461	258		
18	168	481	130	173	176	75	22	9	6
19	705	7990	649	712	177	343	126		
20	446		498	574	178	404	29	10	134
21	779	248	193	80	179	315	140		
22	187		759	68	180	674	119	52	221
23	60	73	28	61	181	96	165	92	34
24	45	35	93	110	182	208	163		
25	2070	203	71	454	183	661	695		
26	104	149	46	115	184	140	127	630	250

27	168	23	50	97	185	8	51	41	6
28	80	49	41	41	186	238	945		
29	20	29	23	12	187	216	130	260	200
30	46	239	132	213	188	117	179		
31	100	39	8	14	189	338	295		
32			55	30	190	181	486		
33	156		1130	149	191	145	322		
34	261		437	676	192	193	380		
35	242	109	86	433	193	159	797		
36	684	70	91	951	194	207	548		
37	215	43	30	185	195	269	837		
38	202	277	128	81	196	113	235	400	107
39	349	122	164	697	197	163	539		
40	333	84	25	298	198	4	329		
41	342	92	20	107	199	283	163		
42	241	59	50	297	200	526	114		
43	208	55	66	514	201	482	140		
44	62	44	120	38	202	365	597		
45	50	81	184	165	203	92	81	27	11
46	148	105	303	470	204	699	433		
47	11	50	129	85	205	681	966		
48	25	28	46	51	206	372	315		
49	143	139	246	159	207	491	721		
50	1310	264	259	910	208	18	207		
51		39	72	684	209	156	557		
52			343	626	210	20	294	615	21
53	472	437	63	221	211	126	106	148	170
54	17	60	31	10	212	50	26	62	93
55	1000	89	65	396	213	217	71	184	300
56	3030	717	512	775	214	62	184		
57	1160		295	166	215	3	10	12	8
58	11	454	127	20	216	17	21	23	67
59	169	359	131	51	217	29	20	134	79
60	139		376	81	218	917	690		
61	363		715	161	219	96	302	332	42
62	108	324	176	79	220	839	401		
63	233		644	105	221	268	92		
64	205	316	244	38	222	286	231		
65	136	111	102	53	223	232	367		
66	133	16	27	53	224	23	37		
67	261		712	245	225	97	277		
68	33	145	165	25	226	273	907		
69	915		382	170	227	5	81	120	8
70		260	139	554	228	777	502		
71	100	85	70	53	229	273	81		
72	104	77	40	42	230	152	662		
73	136	54	30	35	231	94	16	13	43
74	90		533	33	232	325	711		
75	2180	727	568	918	233	398	222		
76	310	488	234	88	234	49	77	93	23
77	121		415	108	235	89	43	203	149
78		176	149	458	236	351	265		
79	203		408	106	237	419	72	128	668
80			255	366	238	438	251		

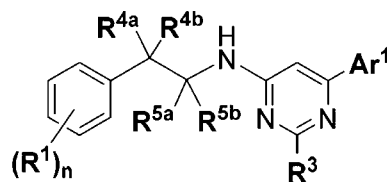
81	554		318	125	239	387	300		
82	103	74	66	46	240	72	127	511	405
83	14		208	13	241	431	215	574	506
84	116		358	166	242	231	145	526	223
85	6	8	7	12	243	61	41		
86	30	16	84	89	244	251	364	1130	280
87	5	11	28	17	245	307	392	4630	6720
88	2	9	31	6	246	277	479		
89	3	17	10	58	247	278	799		
90	3	26	24	10	248	311	226	635	299
91	42		2840	335	249	467	110		
92	4	48	68	4	250	169	78	856	887
93	3		509	6	251	831	254		
94	90	79	82	93	252	484	214	1910	959
95	59	30	15	166	253	170	191		
96	43	24	58	106	254	880	753		
97	95	131	144	127	255	283	344		
98	14	53	83	50	256	584	574		
99	45	75	80	69	257	239	212		
100	27	17	50	59	258	174	77		
101	103	44	62	82	259	351	46	45	76
102	91	34	17	122	260	755	204		
103	36	62	39	39	261	42	58	165	101
104	101		956	399	262	149	88		
105	9	11	40	25	263	73	31	167	73
106	1	35	49	10	264	465	372		
107	2	10	11	7	265	452	242		
108	5	28	113	15	266	368	65		
109			558	254	267	183	70		
110	2	6	9	3	268	294	19	21	225
111	6	31	137	26	269	768	258		
112	80		892	192	270	700	316		
113	3	47	113	29	271	380	36	151	1760
114	3	15	27	8	272	426	174		
115	16	44	51	12	273	56	45	364	211
116	5	10	14	8	274	646	160		
117	16	692	244	26	275	90	125	163	18
118	316	488	266	148	276	37	23	59	72
119	5	10	17	11	277	68	74	221	241
120	21	35	13	69	278	42	64	150	89
121	9	66	60	42	279	5	46	72	12
122	8		906	19	280	289	20	48	257
123	27	29	32	19	281	37	56	47	81
124			46	36	282	83	135	1030	380
125	3	11	49	5	283	245	118	959	595
126	7	22	74	20	284	199	295		
127	14	29	129	47	285	272	163		
128	34		629	235	286	287	217		
129	45		372	247	287	315		868	1210
130	4	22	63	24	288	1190		739	775
131	3	18	54	11	289	308	80	234	320
132	6		594	60	290	28	48		
133	13	13	92	44	291	77	88	774	154
134	98		284	718	292	893	100		

135	8	26	15	34	293	41	138	900	326
136	6	18	17	18	294	18	27	47	22
137	411		371	963	295	2	12	84	2
138	130	34	123	247	296	9	12	44	14
139	6		290	149	297	236	21		
140	12		345	218	298	301	128		
141	8		381	168	299	255	145		
142			700	571	300	230	155		
143			604	344	301	640	118		
144	126		1000	433	302	565	121		
145			1120	690	303	163	44		
146	14	39	249	189	304	339	126		
147			490	834	305	628	203		
148	9	20	19	8	306	403	97		
149	43	199	67	73	307	781	219		
150	2	13	15	9	308	164	156		
151	3	69	43	29	309	875	352		
152	5	12	9	30	310	302	400		
153	21	5	7	4	311	776	216		
154	33	13	8	66	312	703	175		
155	35	12	20	62	313	333	143		
156	31	9	28	16	314	61	55	169	27
157	57	64	99	34	315	38	25	17	28
158	2270		643	913					

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物之用途，



式(I)

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

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

其中在式(I)化合物中：

$(R^1)_n$ 表示苯環上視情況存在的一、二或三個取代基，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{1-3}) 烷氧基、 $-S-(C_{1-3})$ 烷基、鹵素、 (C_{1-3}) 氟烷基、 (C_{1-3}) 氟烷氧基、氰基、羥基、硝基、 $-CO-O-(C_{1-3})$ 烷基、 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接的氮一起形成4員至6員碳環；

R^3 表示氫、甲基或三氟甲基；

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

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

Ar^1 表示

苯基，或5或6員雜芳基；其中該苯基或5或6員雜芳基獨立地經單、

雙或三取代，其中該等取代基獨立地選自

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基，其中該(C₁₋₃)氟烷基視情況經羥基取代；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

氰基；

(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基未經取代或經胺基單取代；

含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經羥基單取代；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

羥基；

-X¹-CO-R⁰¹，其中

X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*、-S-CH₂-*、-CF₂-、-CH=CH-、-C≡C-、-NH-CO-*、-CO-或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

R⁰¹表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

-NH-SO₂-**R^{S3}**，其中**R^{S3}**表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；

或-NH₂；

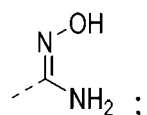
-O-CH₂-CO-R⁰⁴，其中R⁰⁴表示羥基，或(C₁₋₄)烷基氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

-O-CH₂-O-CO-R⁰⁵，其中R⁰⁵表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷基氧基；

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-；

-CO-CH₂-OH；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

二羥基-(C₂₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷基氧基；

(C₁₋₄)烷基氧基-(C₂₋₄)烷基氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷基氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基；

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

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

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

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

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$ ，其中 R^{N5} 及 R^{N6} 獨立地表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；

$-SO_2-R^{S1}$ ，其中 R^{S1} 表示羥基、 (C_{1-4}) 烷基或 $-NR^{N7}R^{N8}$ ，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C_{1-3}) 烷基；

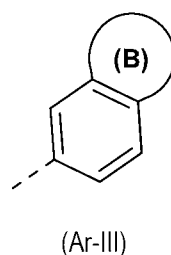
$-S-R^{S2}$ ，其中 R^{S2} 表示 (C_{1-4}) 烷基、或視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-6}) 環烷基；

$-(CH_2)_q-HET^1$ ，其中 q 表示整數0、1或2；且其中 HET^1 表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

$-(CH_2)_p-HET$ ，其中 p 表示整數0或1；且其中 HET 表示5或6員雜芳基，其中該5或6員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-COOH$ 、羥基、羥基- (C_{1-3}) 烷基、視情況含有一個環氧原子之 (C_{3-5}) 環烷基或 $-NR^{N9}R^{N10}$ ，其中 R^{N9} 及 R^{N10} 獨立地表示氫、 (C_{1-3}) 烷基或羥基- (C_{2-4}) 烷基；

或 Ar^1 表示8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自 (C_{1-4}) 烷基； (C_{1-4}) 烷氧基； (C_{1-3}) 氟烷基； (C_{1-3}) 氟烷氧基；鹵素；氰基；羥基，或 $-(C_{0-3})$ 伸烷基- $COOR^{O2}$ ，其中 R^{O2} 表示氫或 (C_{1-4}) 烷基；

或 Ar^1 表示結構(Ar-III)之基團：

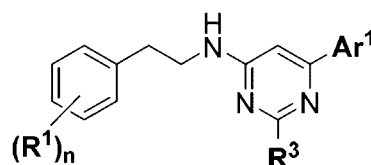


其中環(B)表示與苯基稠合之非芳族5或6員環，其中環(B)包含一個或兩個獨立地選自氮及氧之雜原子；其中該環(B)獨立地未經取代、經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自側氧基、(C₁₋₆)烷基及-(C₀₋₃)伸烷基-COOR⁰³，其中R⁰³表示氫或(C₁₋₃)烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該化合物為式(II)化合物



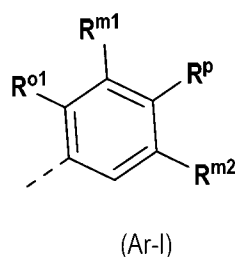
式(II)

其中(R¹)_n表示苯環上視情況存在之一、二或三個取代基，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、-S-(C₁₋₃)烷基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基、氰基、羥基、硝基、-CO-O-(C₁₋₃)烷基、-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；或R^{N7}及R^{N8}與其所連接的氮一起形成4員至6員碳環；

R³表示氫或甲基；

Ar¹表示

結構(Ar-I)之苯基：



其中

R^p表示

含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經經基單取代；

經基；

-X¹-CO-R^{o1}，其中

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

R^{o1}表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

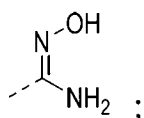
-NH-SO₂-**R^{s3}**，其中**R^{s3}**表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

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

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

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基；

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

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

-SO₂-R^{S1}，其中R^{S1}表示(C₁₋₄)烷基，或-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基；

-(CH₂)_q-HET¹，其中q表示整數0、1或2；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

-(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1；且其中HET表示5員雜芳基，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基或羥基-(C₂₋₄)烷基；

R^{m1}表示

氫；

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

羥基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

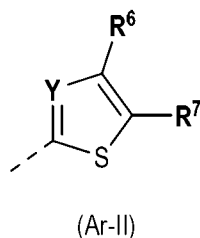
-**X**²-**NR**^{N1}**R**^{N2}，其中**X**²表示直接鍵；或**X**²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-N**R**^{N1}**R**^{N2}基團之鍵；且其中**R**^{N1}及**R**^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基；

-**S-R**^{S2}，其中**R**^{S2}表示(C₁₋₄)烷基、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及

R^{o1}表示氫；或在**R**^{m2}表示氫之情況下，**R**^{o1}表示氫或氟；

或**Ar**¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



其中

Y表示**CR**⁸，其中**R**⁸表示氫或鹵素；或**Y**表示**N**；

R⁷表示

含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基，其中該含有環氧原子之(C₄₋₆)環烷基未經取代或經經基單取代；

-X¹-CO-R⁰¹，其中

X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*、-CH=CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至-CO-R⁰¹基團之鍵；及

R⁰¹表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

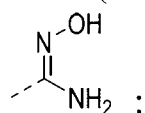
-NH-SO₂-**R^{S3}**，其中**R^{S3}**表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

-O-CH₂-CO-**R⁰⁴**，其中**R⁰⁴**表示羥基，或(C₁₋₄)烷氧基，或-N[(C₁₋₄)烷基]₂；

-O-CH₂-O-CO-**R⁰⁵**，其中**R⁰⁵**表示(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)烷基]₂；或

(5-甲基-2-側氧基-[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)-甲基氧基-；



2-羥基-3,4-二側氧基-環丁-1-烯基；

羥基-(C₁₋₄)烷基；

羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

-(CH₂)_r-CO-NR^{N3}R^{N4}，其中r表示整數0或1；且其中R^{N3}及R^{N4}獨立

地表示氫、(C₁₋₄)烷基、羥基-(C₂₋₄)烷基、(C₁₋₃)烷氧基-(C₂₋₄)烷基或羥基；

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

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}，其中R^{N5}及R^{N6}獨立地表示氫或(C₁₋₄)烷基；

-SO₂-R^{S1}，其中R^{S1}表示(C₁₋₄)烷基，或-NR^{N7}R^{N8}，其中R^{N7}及R^{N8}獨立地表示氫或(C₁₋₃)烷基；

-(CH₂)_q-HET¹，其中q表示整數0、1或2；且其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基、3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基或5-硫酮基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基；

-(CH₂)_p-HET，其中p表示整數0或1；且其中HET表示5員雜芳基，其中該5員雜芳基未經取代，或經單取代或經雙取代，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、-COOH、羥基、羥基-(C₁₋₃)烷基、視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₅)環烷基或-NR^{N9}R^{N10}，其中R^{N9}及R^{N10}獨立地表示氫、(C₁₋₃)烷基或羥基-(C₂₋₄)烷基；

R⁶表示

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

羥基；

(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

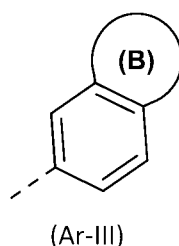
羥基-(C₂₋₄)烷氧基；

-X²-NR^{N1}R^{N2}，其中X²表示直接鍵；或X²表示-O-CH₂-CH₂-*，其中星號指示連接至-NR^{N1}R^{N2}基團之鍵；且其中R^{N1}及R^{N2}獨立地表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₃₋₆)環烷基；

-S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基、或視情況含有一個環氧原子之(C₃₋₆)環烷基；

或Ar¹表示8至10員雙環雜芳基；其中該8至10員雙環雜芳基獨立地經-(C₀₋₃)伸烷基-COOR^{O2}單取代，其中R^{O2}表示氫或(C₁₋₄)烷基；

或Ar¹表示結構(Ar-III)之基團：

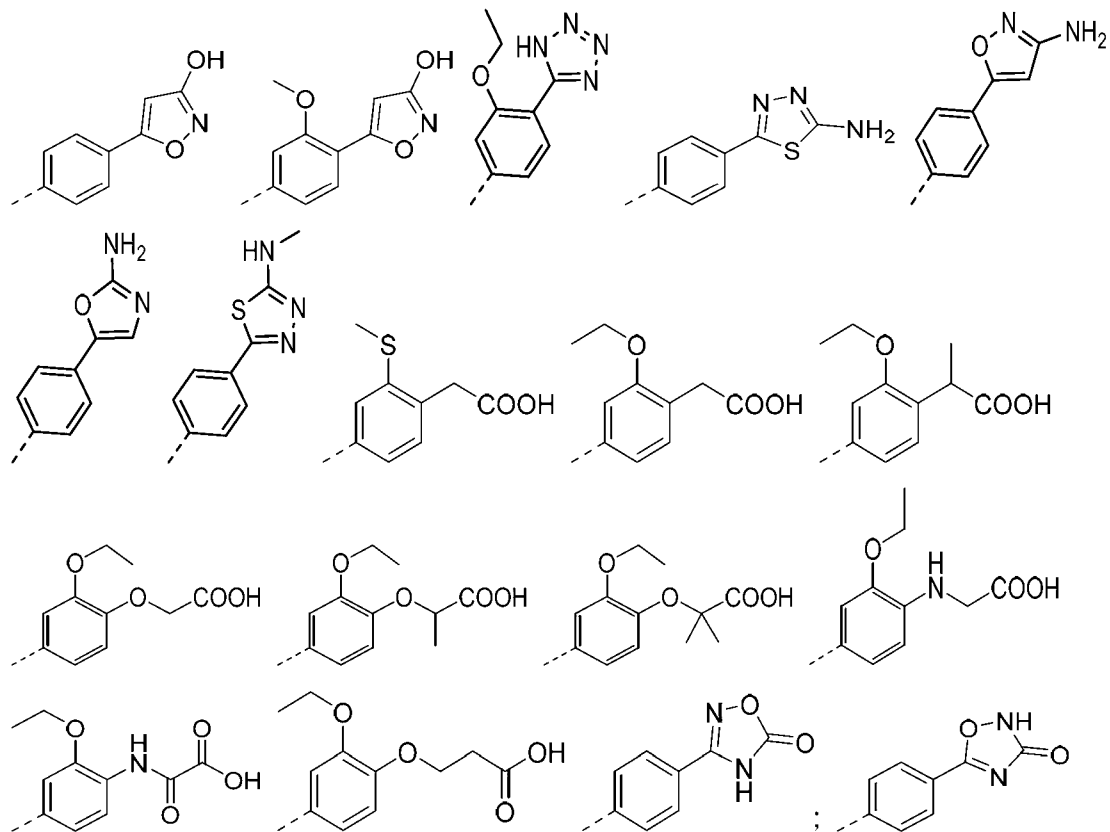


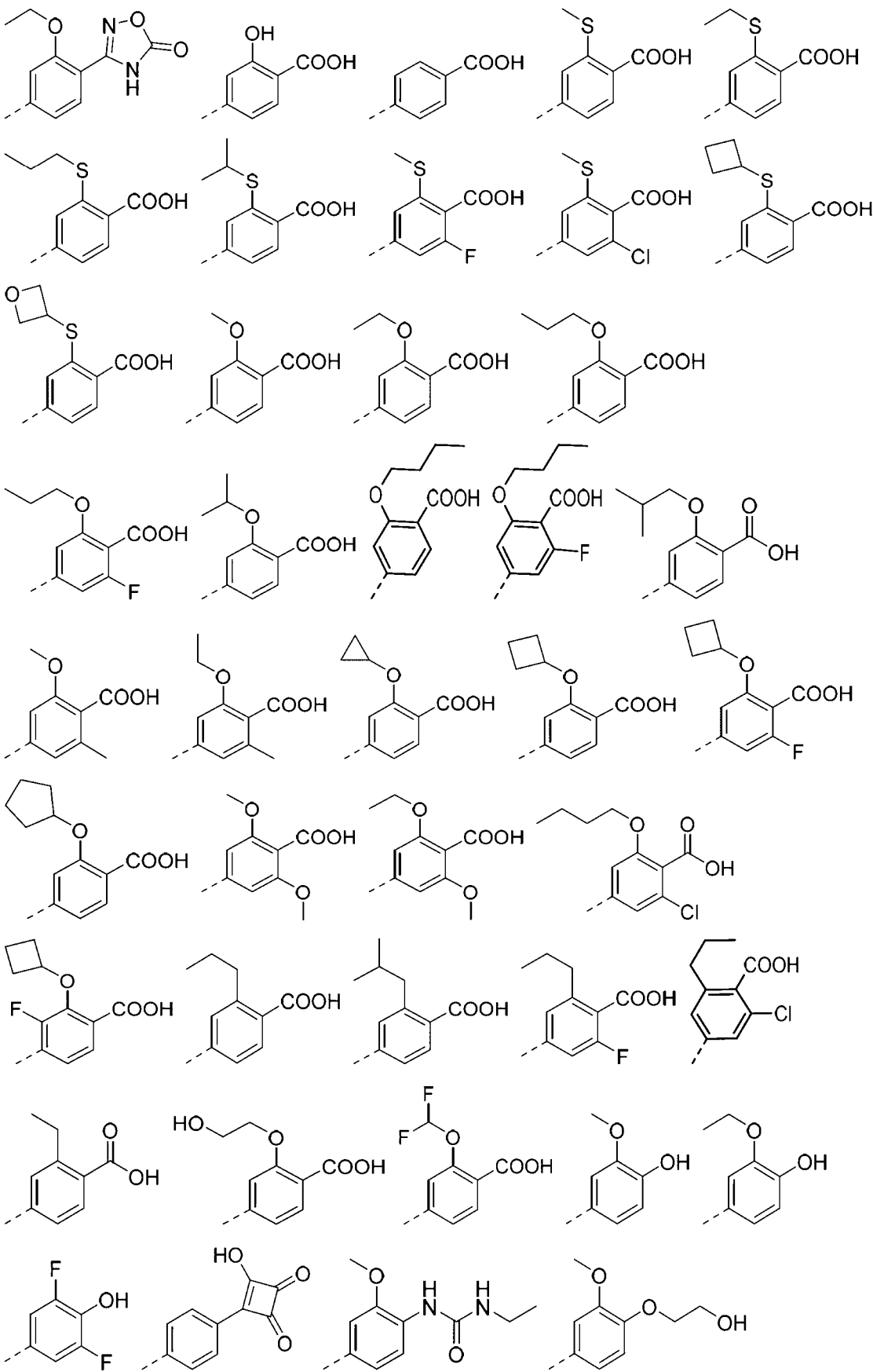
其係選自2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-6-基、3-甲基-2-側氧基-2,3-二氫-苯并噁唑-5-基、1-甲基-3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-6-基、2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基、1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-基、1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基及1-側氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基；

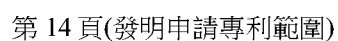
或其醫藥學上可接受之鹽。

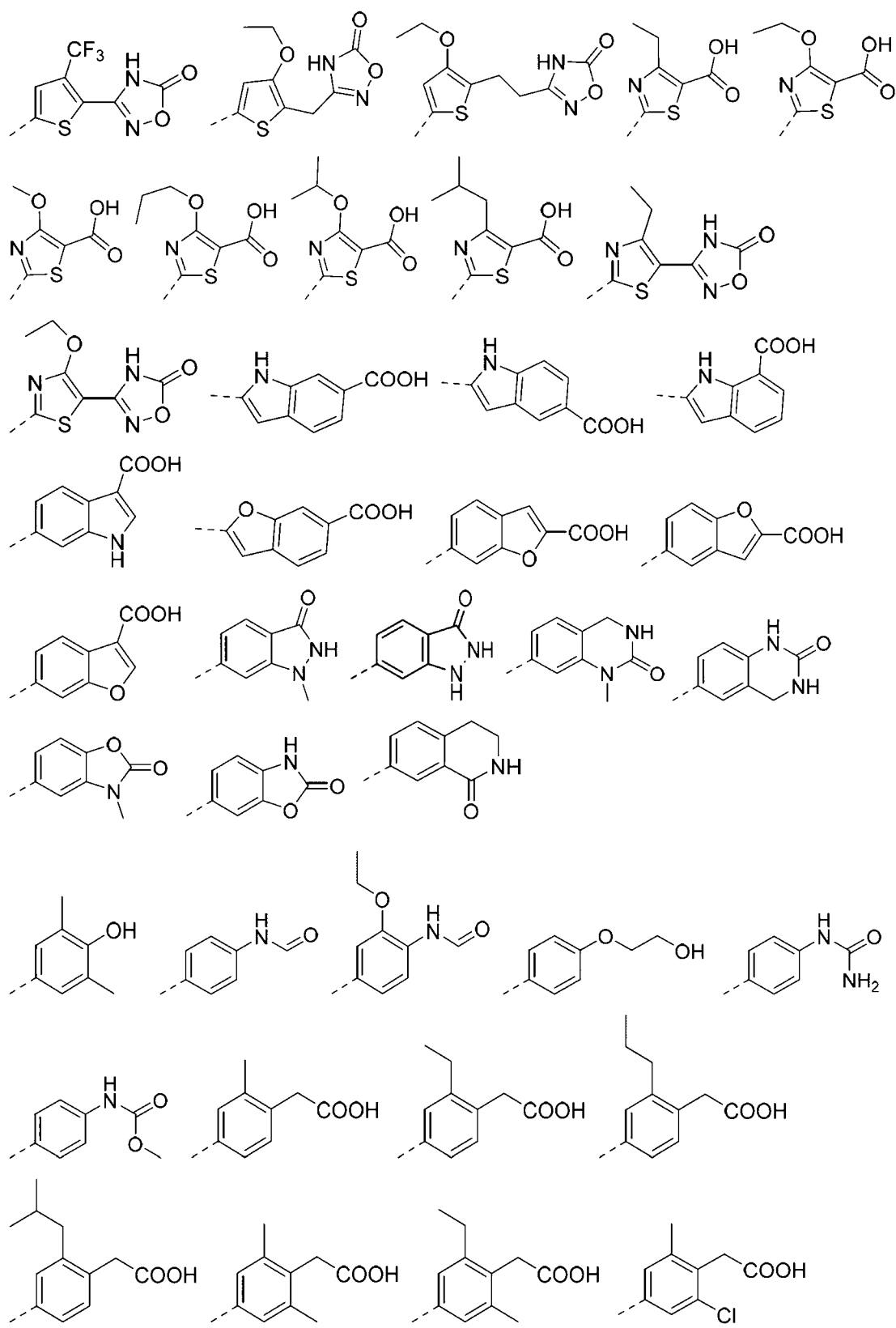
【第3項】

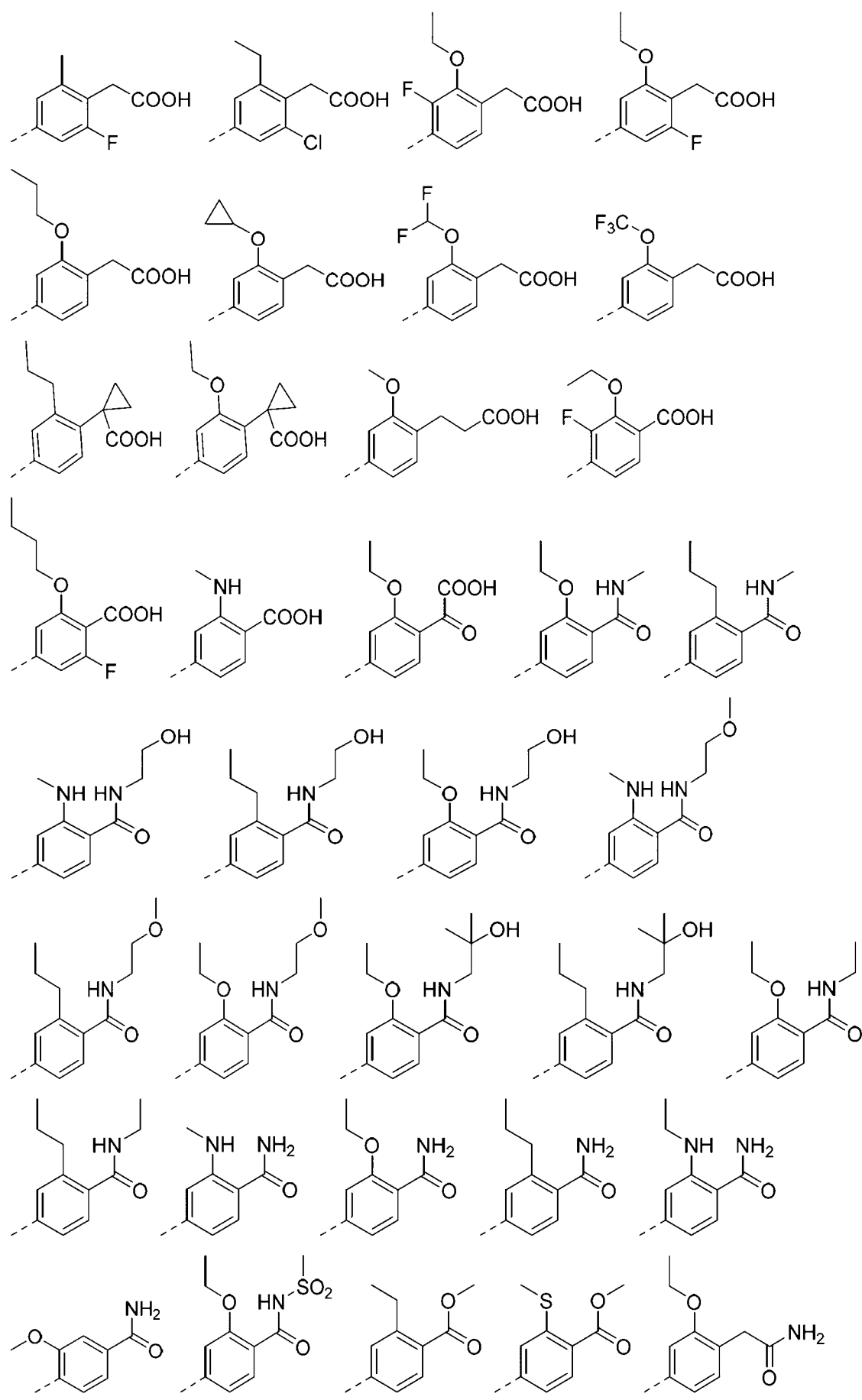
如請求項1或2之用途，其中Ar¹表示選自以下之基團：

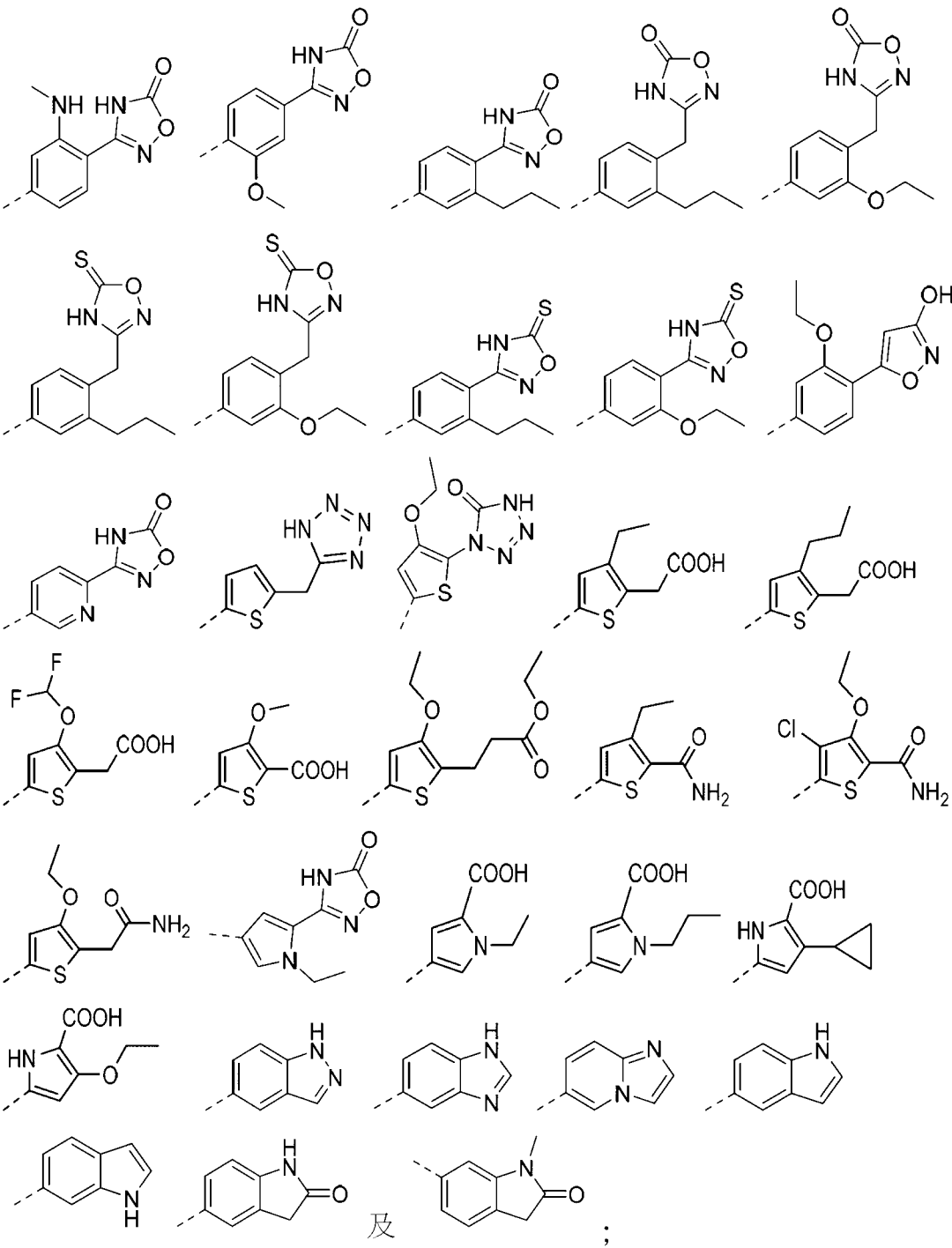












或其醫藥學上可接受之鹽。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中

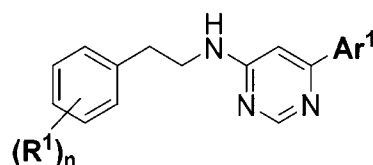
(R¹)_n表示苯環上的一個、兩個或三個取代基，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、-S-(C₁₋₃)烷基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、

(C₁₋₃) 氟烷氧基、氰基、羥基、硝基、-CO-O-(C₁₋₃) 烷基、-NR^{N7}R^{N8}，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C₁₋₄) 烷基，或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員碳環；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第 5 項】

一種式 (III) 化合物，



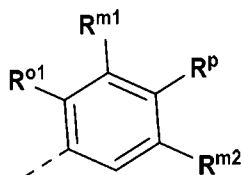
式 (III)

其中在該等式 (III) 化合物中

(R¹)_n 表示苯環上視情況存在之一個、兩個或三個取代基 (亦即，n 表示整數 0、1、2 或 3)，其中該等取代基獨立地選自 (C₁₋₃) 烷基、(C₁₋₃) 烷氧基、-S-(C₁₋₃) 烷基、鹵素、(C₁₋₃) 氟烷基、(C₁₋₃) 氟烷氧基、氰基、羥基、硝基、-CO-O-(C₁₋₃) 烷基、-NR^{N7}R^{N8}，其中 R^{N7} 及 R^{N8} 獨立地表示氫或 (C₁₋₄) 烷基，或 R^{N7} 及 R^{N8} 與其所連接之氮一起形成 4 員至 6 員碳環；

且 Ar¹ 表示

結構 (Ar-I) 之苯基：



(Ar-I)

其中

R^p 表示

-X¹-CO-R^{O1}，其中

X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*、-CH=CH-、-NH-CO-*，或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至該-CO-**R⁰¹**基團的鍵；且

R⁰¹表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

-NH-SO₂-**R^{S3}**，其中**R^{S3}**表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

HET¹，其中**HET¹**表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基，或3-側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基；或

HET，其中**HET**表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基；

R^{m1}表示

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

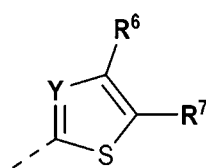
經基-(C₂₋₄)烷氧基；或

-S-R^{S2}，其中R^{S2}表示(C₁₋₄)烷基，或視情況含有一個環氧原子的(C₃₋₆)環烷基；

R^{m2}表示氫、甲基、氟或氯；及

R⁰¹表示氫；

或Ar¹表示結構(Ar-II)之5員雜芳基：



(Ar-II)

其中

Y表示CH或N；

R⁷表示

-X¹-CO-R⁰¹，其中

X¹表示直接鍵、(C₁₋₃)伸烷基、-O-(C₁₋₃)伸烷基-*、-NH-(C₁₋₃)伸烷基-*、-CH=CH-、-NH-CO-*或(C₃₋₅)伸環烷基；其中星號指示連接至該-CO-R⁰¹基團之鍵；且

R⁰¹表示

-OH；

-O-(C₁₋₄)烷基；

-NH-SO₂-R^{S3}，其中R^{S3}表示(C₁₋₄)烷基；(C₃₋₆)環烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₃₋₆)環烷基-(C₁₋₃)伸烷基，其中該(C₃₋₆)環烷基視情況含有環氧原子；(C₁₋₃)氟烷基；或-NH₂；

HET¹，其中HET¹表示5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基，或3-

側氧基-2,3-二氫-[1,2,4]噁二唑-5-基；或

HET，其中**HET**表示選自以下之基團：1H-四唑-5-基、3-羥基-異噁唑-5-基、2-羥基-[1,3,4]噁二唑-4-基、3-胺基-異噁唑-5-基、2-胺基-噁唑-5-基、5-胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-甲基胺基-[1,3,4]噁二唑-2-基、5-胺基-[1,2,4]噁二唑-3-基；

R⁶表示

(C₁₋₆)烷基；

(C₁₋₄)烷氧基；

(C₁₋₃)氟烷基；

(C₁₋₃)氟烷氧基；

鹵素；

(C₃₋₆)環烷基；

(C₃₋₆)環烷基-氧基；

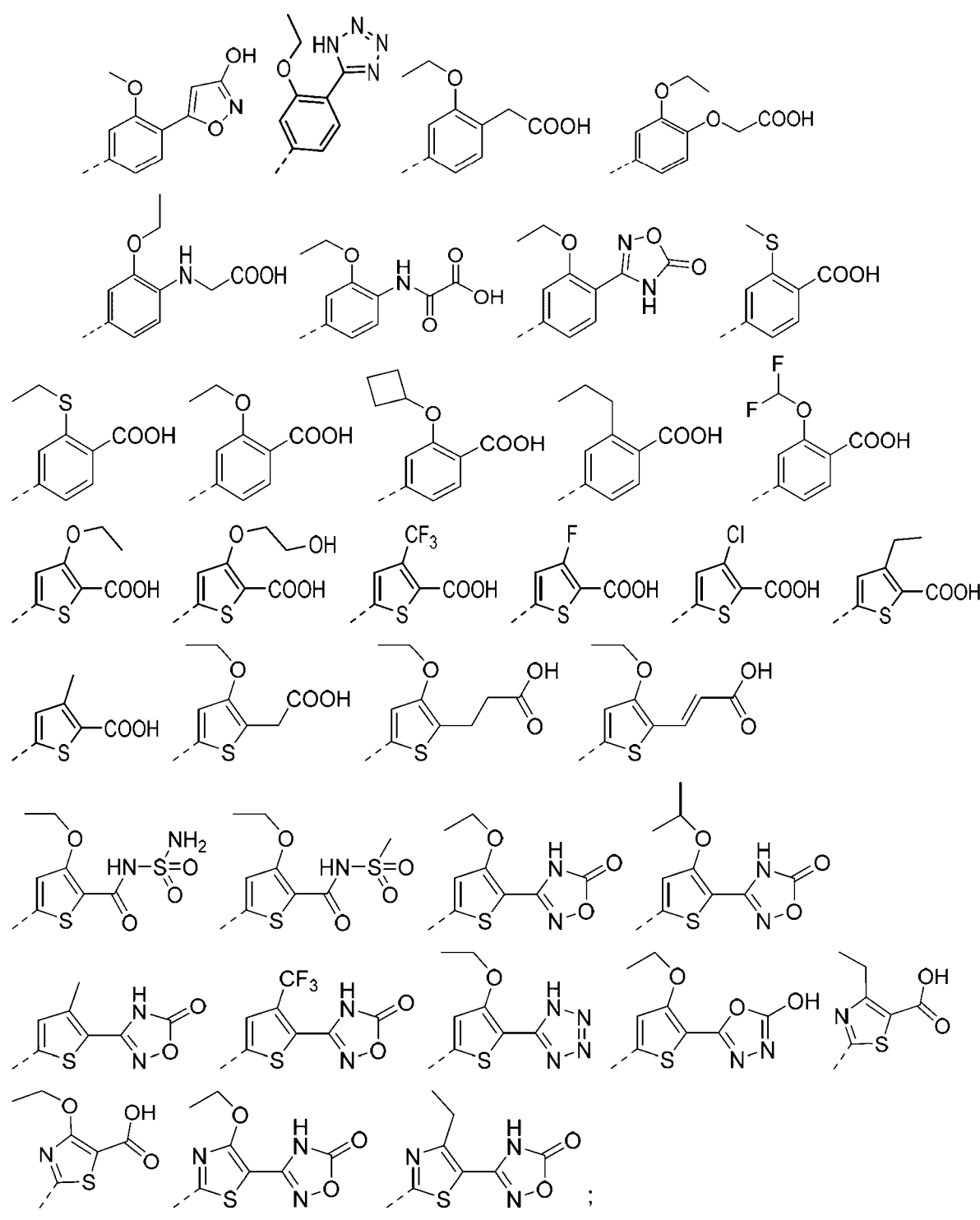
羥基-(C₂₋₄)烷氧基；或

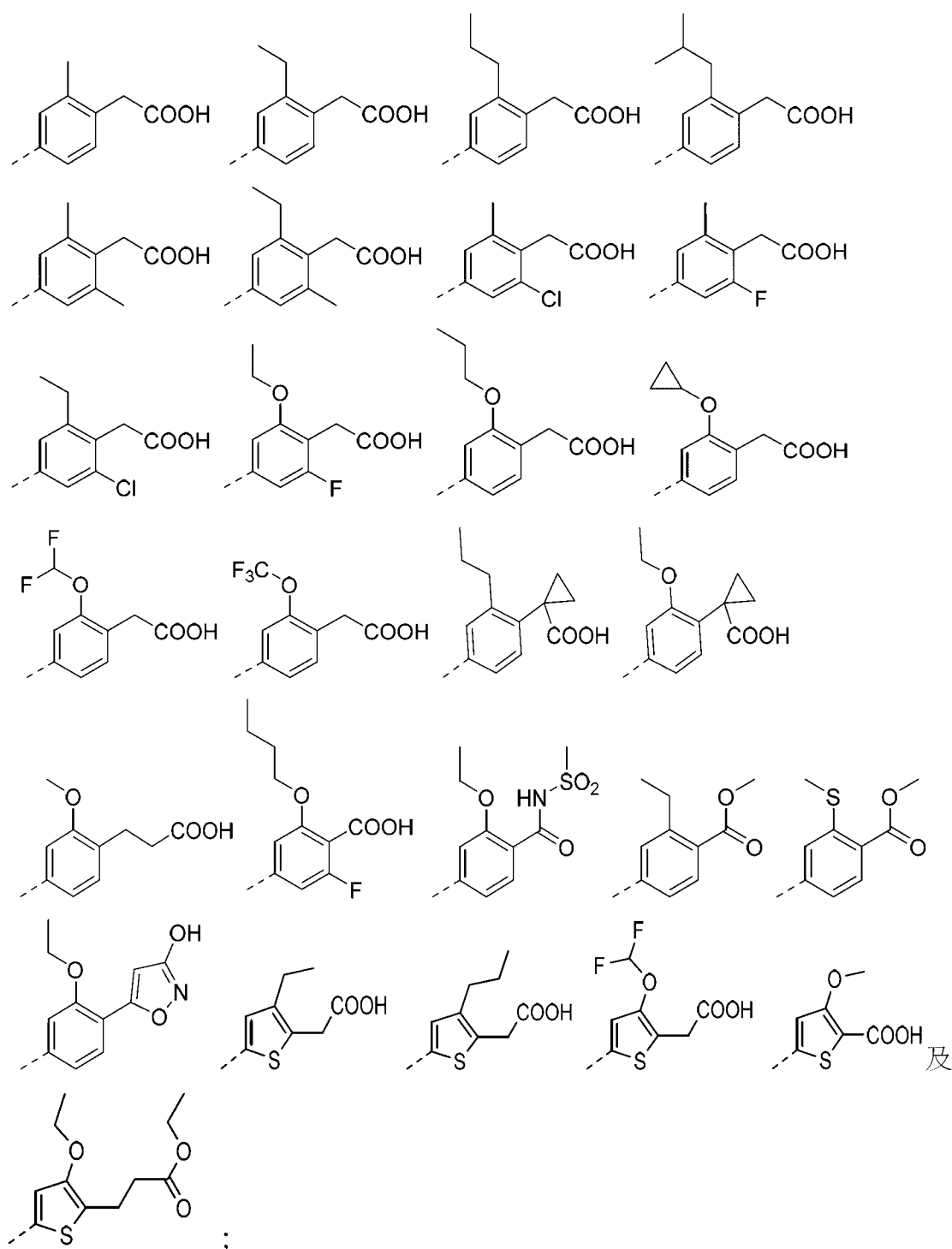
-S-**R^{S2}**，其中**R^{S2}**表示(C₁₋₄)烷基，或視情況含有一個環氧原子的(C₃₋₆)環烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第6項】

如請求項5之化合物，其中**Ar¹**表示選自以下之基團





或其醫藥學上可接受之鹽。

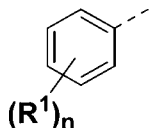
【第7項】

如請求項5或6之化合物，其中(R¹)_n表示苯環上的一個、兩個或三個取代基，其中該等取代基獨立地選自(C₁₋₃)烷基、(C₁₋₃)烷氧基、-S-(C₁₋₃)烷基、鹵素、(C₁₋₃)氟烷基、(C₁₋₃)氟烷氧基、氰基或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第8項】

如請求項5或6之化合物，其中片段



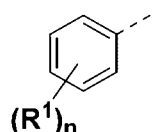
表示選自以下之基團：苯基、4-溴-苯基、3-溴-苯基、2-溴-苯基、4-氯-苯基、3-氯-苯基、2-氯-苯基、4-氟-苯基、3-氟-苯基、2-氟-苯基、2-甲基-苯基、3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、4-羥基-苯基、4-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、2-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲基-苯基、4-溴-3-甲基-苯基、2,4-二甲基-苯基、3,4-二甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、4-溴-3-氯-苯基、4-溴-2-氯-苯基、2-溴-5-氯-苯基、4-溴-3-氟-苯基、4-溴-2-氟-苯基、4-氯-2,6-二氟-苯基、3-氯-2,6-二氟-苯基、2-氯-3,6-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-溴-2,5-二氟-苯基、4-溴-2,6-二氟-苯基、4-溴-2-乙基-苯基、4-溴-5-氟-2-甲基-苯基、4-溴-2-氟-5-甲基-苯基、3-羥基-4-甲氧基-苯基、4-羥基-3-甲氧基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、4-溴-3-甲氧基-苯基、3-溴-4-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲氧基-苯基、5-溴-2-甲氧基-苯基、2-乙氧基-苯基、5-氯-2-氰基-苯基、4-氯-2-氰基-苯基、4-氟-2-氰基-苯基、4-氯-2-甲基胺基-苯基、4-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-苯基、2-三氟甲基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、3,5-二甲氧基-苯基、3-(甲氧基-羰基)-苯基、2-甲氧基-5-(甲基硫基)-苯基、2-甲氧基-4-(甲基硫基)-苯基、4-氟-2-乙氧基-苯基、4-溴-2-乙氧基-苯基、2-乙基-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基、4-氯-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-溴-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-二甲基胺基-2-氟-苯基、2-二甲基胺基-4-溴-苯基、4-氯-2-硝

基-苯基、2-氟-4-三氟甲基-苯基、4-溴-2,6-二甲氧基-苯基、4-溴-2-正丙氧基-苯基、4-溴-2-三氟甲氧基-苯基、4-溴-2-(吡咯啉-1-基)-苯基、2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基、3,4-二氯-2-甲基-苯基、5-溴-2-甲基硫基-苯基、2-氟-6-甲氧基-苯基、2-甲氧基-6-甲基-苯基、2-甲氧基-4,6-二甲基-苯基、4,5-二氟-2-甲氧基-苯基、2,6-二氟-4-甲氧基-苯基、4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基、4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基、4-二氟甲基-2-甲氧基-5-甲基-苯基、2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基、2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基、5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基，及2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第9項】

如請求項5之化合物，其中片段



表示選自以下之基團：4-溴-苯基、4-氯-苯基、4-甲基-苯基、2,4-二氯-苯基、3,4-二氯-苯基、2,6-二氟-苯基、4-溴-3-氯-苯基、4-溴-2-氯-苯基、2-溴-5-氯-苯基、4-溴-2-氟-苯基、4-氯-2,6-二氟-苯基、3-氯-2,6-二氟-苯基、2-氯-3,6-二氟-苯基、2,4,6-三氟-苯基、4-溴-2,5-二氟-苯基、4-溴-2,6-二氟-苯基、4-溴-2-氟-5-甲基-苯基、4-羥基-3-甲氧基-苯基、4-溴-3-甲氧基-苯基、2-氟-4-甲氧基-苯基、4-溴-2-甲氧基-苯基、5-溴-2-甲氧基-苯基、2,5-二甲氧基-苯基、2,3-二甲氧基-苯基、2,4-二甲氧基-苯基、2-甲氧基-4-(甲基硫基)-苯基、4-溴-2-乙氧基-苯基、2-乙基-4-甲氧基-苯基、2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基、4-氯-6-氟-2-甲氧基-苯基、4-溴-2,6-二甲氧基-苯基、4-溴-2-正丙氧基-苯基，及2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第10項】

如請求項5之化合物，其選自由以下組成之群：

3-氟-5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

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

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4-(6-((4-溴苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

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

4-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲酸；

[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基]-{6-[3-乙氧基-4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-嘧啶-4-基}-胺；

N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-草胺酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-氯-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-氯-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-二氟甲氧基-苯甲酸；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-丙酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯氧基)-丙酸；

(*E*)-3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基

基-噻吩-2-基)-丙烯酸；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-乙酸；

(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-乙酸；

5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

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

5-[6-(2-對甲苯基-乙基胺基)-嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-氯-2-硝基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

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

5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

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

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

5-{6-[2-(4-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-6-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-丙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2-溴-5-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

5-氯-2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)苯甲腈；

5-氯-2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-苯甲腈；

2-(2-{6-[4-乙氧基-5-(5-羥基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-噻吩-2-基]-嘧啶-4-基胺基}-乙基)-5-氟-苯甲腈；

2-(2-((6-(4-乙氧基-5-(5-側氧基-4,5-二氫-[1,2,4]噁二唑-3-基)噻吩-2-基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟苯甲腈；

3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(3-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2-氯-3,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-

2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2,4,6-三氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-

2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-

基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-

基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-

基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-

基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,5-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-5-氟-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基

-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-5-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-5-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2,4-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(4-羥基-3-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氯-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻

吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-

[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-

[1,2,4]噁二唑-5-醇；

[2-(4-溴-苯基)-乙基]-{6-[4-乙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-嘧

啶-4-基}-胺；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-

5-甲酸；

2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-甲酸；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙氧基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(2-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-4-乙基-噻唑-5-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]噁二唑-2-醇；

5-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,3,4]-噁二唑-2(3H)-酮；

N-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-羰基)-甲烷磺醯胺；

5-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-3-乙氧基-N-胺磺醯基噻吩-2-甲醯胺；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩

-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-異丙氧基-

噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-(2-羥基-乙氧

基)-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲

酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙氧基-苯甲

酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙基硫基-苯

甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丁氧基-苯

甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-苯甲

酸；

4-{6-[2-(4-溴-2-乙氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯甲

酸；

5-{6-[2-(2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-甲

酸；

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

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

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

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

5-{6-[2-(3-溴-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(3-甲氧基羰基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(5-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(3,4-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(3-乙氧基-5-{6-[2-(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；3-(5-{6-[2-(4-二甲基胺基-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；及

3-(5-{6-[2-(4-二甲基胺基-2-氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第11項】

如請求項5之化合物，其選自由以下組成之群：

5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3-醇；

5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲氧基-苯基)-異噁唑-3(2H)-酮；

5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-甲氧基-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(3,4-二氯-2-甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

5-{6-[2-(4-二氟甲基-5-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

2-環丁氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-苯甲酸；

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

2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯甲酸；

4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-苯基)-乙酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-氟-6-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-甲酸；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-；

3-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-氯-6-乙基-苯基)-乙酸；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙基-噻吩-2-基)-乙酸；

5-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-苯基)-異噁唑-3-醇；

5-(4-(6-((4-溴-2,6-二氟苯乙基)胺基)嘧啶-4-基)-2-乙氧基苯基)異噁唑-3(2H)-酮；

3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5(4H)-酮；

3-(5-{6-[2-(5-溴-2-甲基硫基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-乙氧基-噻吩-2-基)-[1,2,4]噁二唑-5-醇；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-丙基-噻吩-2-基)-乙酸；

(5-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-二氟甲氧基-噻吩-2-基)-乙酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丁氧基-6-氟-苯甲酸；

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

4-{6-[2-(2-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-丙基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-二氟甲氧基-2-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸，

4-{6-[2-(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-甲基硫基-苯甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-異丁氧基-苯

甲酸；

4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-環丙氧基-苯

甲酸；

N-(4-{6-[2-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-2-乙氧基-
苯甲醯基)-甲烷磺醯胺；

5-{6-[2-(5-氯-2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-
乙氧基-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-噻吩-2-甲酸；

3-乙氧基-5-{6-[2-(2-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-噻吩-2-甲酸；

5-{6-[2-(2-二氟甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-3-
乙氧基-噻吩-2-甲酸；及

3-(2-乙氧基-4-{6-[2-(2-甲氧基-4,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-苯氧基)-丙酸；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【第12項】

一種醫藥組合物，其包含作為活性成分之如請求項5至11中任一項之
化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及至少一種治療惰性賦形劑。

【第13項】

一種如請求項5至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用
途，其用於製備藥劑。

【第14項】

一種如請求項5至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備供預防或治療選自以下之癌症之藥劑：黑素瘤、肺癌、膀胱癌、腎癌、胃腸癌症、子宮內膜癌、卵巢癌、子宮頸癌及神經母細胞瘤。

【第15項】

一種如請求項5至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備供預防或治療選自由以下組成之群的疾病或控制女性生育力用之藥劑：癌症；疼痛；子宮內膜異位；體染色體顯性多囊性腎病；動脈粥樣硬化患者之急性缺血症候群；肺炎；及神經退化性疾病。

【第16項】

一種如請求項5至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備供治療癌症之藥劑，其中該癌症係藉由調節包含腫瘤中免疫系統之再活化的免疫反應來治療；其中該化合物視情況與一或多種化學療法藥劑及/或放射療法及/或靶向療法組合使用。