202342017

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342017 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112107013 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 24 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/435 (2006.01)* *A61K31/495 (2006.01)*
A61K31/53 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/02/25 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/077844
2022/05/25 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/094839
2022/09/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2022/117690

(71)申請人：美商洛子峰生物有限公司 (美國) LHOTSE BIO, INC. (US)
美國

(72)發明人：黃瑋 HUANG, WEI (CN) ；雷 暉 LEI, HUI (US) ；徐仲淼 XU, ZHONGMIAO (CN) ；張海珍 ZHANG, HAIZHEN (CN) ；張 瓊 ZHANG, QIONG (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：46 項 圖式數：0 共 341 頁

(54)名稱

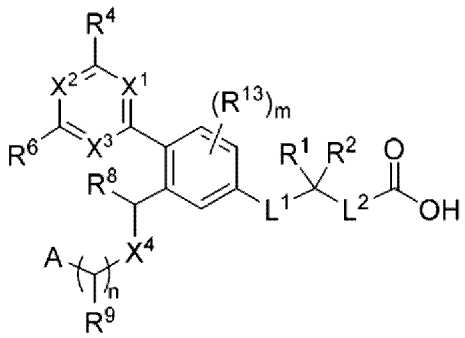
用於治療與ＬＰＡ受體活性相關的病狀的化合物及組合物

(57)摘要

本發明提供 LPA 拮抗劑以及包含本文所揭示之該等化合物的醫藥組合物。本發明亦提供用於治療 LPA 相關疾病、病症及病狀之方法。

The present disclosure provides LPA antagonists, as well as pharmaceutical compositions comprising the compounds disclosed herein. Also provided are methods for treating LPA-associated diseases, disorders, and conditions.

特徵化學式：



I

[發明摘要]

[中文發明名稱]

用於治療與LPA受體活性相關的病狀的化合物及組合物

[英文發明名稱]

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH LPA RECEPTOR ACTIVITY

[中文]

本發明提供LPA拮抗劑以及包含本文所揭示之該等化合物的醫藥組合物。本發明亦提供用於治療LPA相關疾病、病症及病狀之方法。

[英文]

The present disclosure provides LPA antagonists, as well as pharmaceutical compositions comprising the compounds disclosed herein. Also provided are methods for treating LPA associated diseases, disorders, and conditions.

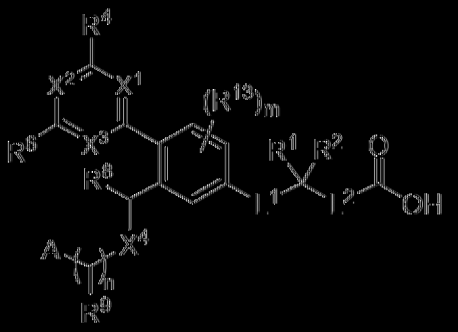
[指定代表圖]

無

[代表圖之符號簡單說明]

無

[特徵化學式]



1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療與LPA受體活性相關的病狀的化合物及組合物

【英文發明名稱】

COMPOUNDS AND COMPOSITIONS FOR TREATING CONDITIONS ASSOCIATED WITH LPA RECEPTOR ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明提供LPA拮抗劑以及包含本文所揭示之該等化合物的醫藥組合物。本發明亦提供用於治療LPA相關疾病、病症及病狀之方法。

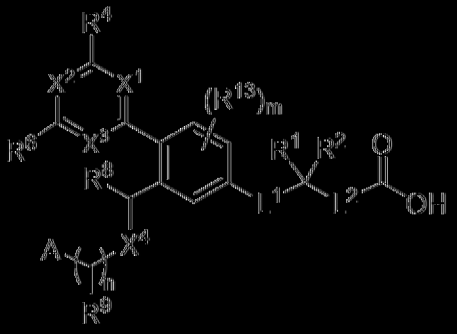
【先前技術】

【0002】 各種脂質介體，包括類廿烷酸及血小板活化因子(PAF)係藉由來自細胞膜之磷脂酶之活性產生。溶血磷脂為一類此等膜衍生之生物活性脂質介體，且包括溶血磷脂酸(LPA)。LPA並非單一分子實體，而是具有不同長度及飽和度之脂肪酸的內源結構變異體的集合。LPA影響包括細胞增殖、分化、存活、遷移、黏附、侵入及形態發生之細胞功能。此等功能影響許多生物過程，包括神經生成、血管生成、傷口癒合、免疫及癌發生。LPA具有作為生物效應分子之作用，且具有多種生理作用，諸如(但不限於)影響血壓、血小板活化及平滑肌收縮，及多種細胞效應，包括細胞生長、細胞圓化、神經突收縮，及肌動蛋白應力纖維形成及細胞遷移。LPA效應主要由受體介導。LPA活化LPA受體(LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、LPA_6)介導一系列的下游信號傳導級聯。

【發明內容】

〔0003〕拮抗性LPA受體(諸如LPA_1受體)可適用於治療多種病症，包括纖維化，諸如肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、動脈纖維化及全身性硬化症，且因此適用於治療由纖維化(例如肺纖維化，例如特發性肺纖維化(IPF)；肝纖維化，包括非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)；腎纖維化，諸如糖尿病腎病變；全身性硬化症-硬皮病等)、COVID-19、慢性阻塞性肺病(COPD)、神經發炎或多發性硬化症引起之疾病。本申請案描述LPA拮抗劑，以及包含本文所揭示之化合物的醫藥組合物。亦提供用於治療LPA相關疾病、病症及病狀之方法。

〔0004〕在一個實施例中，本發明提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

A為C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中A之各C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

L^1為鍵、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-NR^{10}$-、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^1之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

L^2為鍵、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中

L^2之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

X^1為N或CR^3；

X^2為N或CR^5；

X^3為N或CR^7；

X^4為O或CHR^{11}；其限制條件為當A為C_{1-6}烷基時，則X^4為O；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3；

R^1及R^2各自獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基；其中R^1及R^2之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

或R^1及R^2與其所連接之原子一起形成C_{3-10}環烷基或雜環基；其中該C_{3-10}環烷基或雜環基視情況經一至五個Z^1取代；

R^3為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^3之該-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^4為鹵基、氰基、硝基、-OR^{14}、-$N(R^{14})_2$、-SR^{14}、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^4之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立

地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_{1-5}烷氧基及氰基；

或R^3及R^4與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^5為氫、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{15}$、$-N(R^{15})_2$、$-SR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基；其中R^5之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

R^6為氫、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{16}$、$-N(R^{16})_2$、$-SR^{16}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^6之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^7為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-5}$烷基、$-N(C_{1-5}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-5}$烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^7之該$-NH-C_{1-5}$烷基、$-N(C_{1-5}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-5}$烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

或R^6及R^7與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^8為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^9為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^{10}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{10}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{11}為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

各R^{13}獨立地為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{13}之各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{14}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{14}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{15}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{15}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{16}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{16}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

各Z^1獨立地為鹵基、氰基、硝基、側氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-L-H、-L-C_{1-9}烷基、-L-C_{2-9}烯基、-L-C_{2-9}炔基、-L-C_{3-10}環烷基、-L-雜環基、-L-芳基或-L-雜芳基；其中Z^1之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳

基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；

各L獨立地為-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-$C(O)NR^{20}$-、-$NR^{20}C(O)$-、-$OC(O)NR^{20}$-、-$NR^{20}C(O)O$-、-$NR^{20}C(O)NR^{21}$-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-$S(O)NR^{20}$-、-$S(O)_2NR^{20}$-、-$NR^{20}S(O)$-、-$NR^{20}S(O)_2$-、-$NR^{20}S(O)NR^{21}$-或-$NR^{20}S(O)_2NR^{21}$-；

各R^{20}及R^{21}獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中R^{20}及R^{21}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；或R^{20}及R^{21}與其所連接之原子一起形成獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代的雜環基；及

各Z^{1a}獨立地為鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-9}烷基、-$N(C_{1-9}$烷基$)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中Z^{1a}之各-NH-C_{1-9}烷基、-$N(C_{1-9}$烷基$)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

【0005】 本文亦提供醫藥組合物，其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0006】 本文亦提供用於治療或預防有需要個體之LPA相關疾病之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、

互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥組合物。在一些實施例中，LPA相關疾病為LPA_1相關疾病，諸如(但不限於)纖維化、移植排斥反應、癌症、骨質疏鬆或發炎病症。

【0007】 在一些實施例中，LPA相關疾病為纖維化、移植排斥反應、癌症、骨質疏鬆或發炎病症。在某些此等實施例中，纖維化為肺、肝臟、腎、心臟、皮膚、眼部或胰臟纖維化。在某些實施例中，癌症為膀胱、血液、骨、腦、乳房、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、膽囊、生殖器、生殖泌尿道、頭、腎臟、喉、肝臟、肺、肌肉組織、頸、口腔或鼻黏膜、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚、脾臟、小腸、大腸、胃、睾丸或甲狀腺之癌症。

【0008】 在一些實施例中，LPA相關疾病為特發性肺纖維化(IPF)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、全身性硬化症、COVID-19、慢性阻塞性肺病(COPD)、神經發炎或多發性硬化症。

【0009】 本文亦提供用於治療或預防有需要個體之纖維化的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，或其醫藥組合物。

【0010】 在一些實施例中，纖維化為特發性肺纖維化(IPF)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、慢性腎病、糖尿病性腎病及全身性硬化症。舉例而言，纖維化可為IPF。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0011】本申請案主張2022年2月25日申請之國際專利申請案第PCT/CN2022/077844號、2022年5月25日申請之國際專利申請案第PCT/CN2022/094839號及2022年9月8日申請之國際專利申請案第PCT/CN2022/117690號之權益，其中之各者以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0012】以下描述闡述本發明技術之例示性實施例。然而，應認識到此描述並不意欲限制本發明之範疇，而是替代地經提供作為例示性實施例之描述。

【0013】如本說明書中所用，以下字語、片語及符號一般意欲具有如在下文中所闡述之含義，但使用其之上下文另有指示之情況除外。

【0014】不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)係用於指示取代基之連接點。舉例而言，$-C(O)NH_2$經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線為出於方便之目的；可在具有或不具有一或多個短劃線之情況下描繪化學基團而不會丟失其普通含義。穿過結構中之線所繪製的波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

【0015】字首「C_{u-v}」指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C_{1-6}烷基」表明該烷基具有1至6個碳原子。

【0016】本文中對「約」一值或參數之提及包括(且描述)本身係關於彼值或參數之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括所指示量±

10%。在其他實施例中，術語「約」包括所指示之量±5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括所指示量±1%。此外，術語「約X」包括「X」之描述。此外，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a)」及「該(the)」包括複數個參考物。因此，例如對「該化合物」之提及包括複數種此類化合物且對「該分析」之提及包括提及熟習此項技術者已知之一或多種分析及其等效物。

【0017】「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文所用，烷基具有1至20個碳原子(亦即，C_{1-20}烷基)、1至12個碳原子(亦即，C_{1-12}烷基)、1至8個碳原子(亦即，C_{1-8}烷基)、1至6個碳原子(亦即，C_{1-6}烷基)或1至4個碳原子(亦即，C_{1-4}烷基)。烷基之實例包括例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當藉由化學名稱命名或藉由分子式標識具有特定碳數之烷基殘基時，可涵蓋所有具有該碳數之位置異構物；因此，舉例而言，「丁基」包括正丁基(亦即，$-(CH_2)_3CH_3$)、二級丁基(亦即，$-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、異丁基(亦即，$-CH_2CH(CH_3)_2$)及三級丁基(亦即，$-C(CH_3)_3$)，且「丙基」包括正丙基(亦即，$-(CH_2)_2CH_3$)及異丙基(亦即，$-CH(CH_3)_2$)。

【0018】「烯基」係指含有至少一個(例如1至3個，或1個)碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即，C_{2-20}烯基)、2至12個碳原子(亦即，C_{2-12}烯基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}烯基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}烯基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}烯基)的烷基。烯基之實例包括例如乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

【0019】「炔基」係指含有至少一個(例如1至3個，或1個)碳-碳參

鍵且具有2至20個碳原子(亦即，C_{2-20}炔基)、2至12個碳原子(亦即，C_{2-12}炔基)、2至8個碳原子(亦即，C_{2-8}炔基)、2至6個碳原子(亦即，C_{2-6}炔基)或2至4個碳原子(亦即，C_{2-4}炔基)的烷基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之基團。

【0020】 可使用某些常用之替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」基團、二價「芳基」基團等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene)」基團或「伸烷基(alkylenyl)」基團、「伸芳基(arylene)」基團或「伸芳基(arylenyl)」基團。

【0021】 「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

【0022】 「鹵烷基」係指如上文所定義之非分支鏈或分支鏈烷基，其中一或多個(例如，1至6個或1至3個)氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經超過一個鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目之字首來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須為)相同鹵素。鹵烷基之實例包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。

【0023】 「鹵代烷氧基」係指如上文所定義之烷氧基，其中一或多個(例如1至6或1至3個)氫原子經鹵素置換。

【0024】 「羥烷基」係指如上文所定義之烷基，其中一或多個(例如，1至6個或1至3個)氫原子經羥基置換。

【0025】 「烷硫基」係指基團「烷基-S-」。

【0026】「醯基」係指基團-C(O)R，其中R為氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基及苯甲醯基。

【0027】「醯胺基」係指指代基團-C(O)NR^yR^z之「C-醯胺基」基團及指代-$NR^yC(O)R^z$之「N-醯胺基」基團，其中R^y及R^z獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義，或R^y及R^z一起形成環烷基或雜環基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0028】「胺基」係指基團-NR^yR^z，其中R^y及R^z獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0029】「甲脒基」係指-C(NR^y)(NR^z_2)，其中R^y及R^z獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0030】「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之包括稠合系統之芳族碳環基。如本文所用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即C_{6-20}芳基)、6至12個碳環原子(亦即C_{6-12}芳基)或6至10個碳環原子(亦即C_{6-10}芳基)。芳基之實例包括例如苯基、萘基、芴基及蒽基。然而，芳基不以任何方式涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基稠合，則所得環系統為雜芳基，無論連接點如何。若一或多個芳基與雜環基稠合，則所得環系統為雜環基，無論連接點如何。若一或多個芳基與環烷基稠合，則所得環系統為環烷基，無論連接點如何。

【0031】「胺甲醯基」係指指代基團-O-C(O)NR^{y}R^{z}之「O-胺甲醯基」基團及指代基團-NR^{y}C(O)OR^{z}之「N-胺甲醯基」基團兩者，其中R^{y}及R^{z}獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0032】「羧基酯」或「酯」係指-OC(O)R^{x}及-C(O)OR^{x}兩者，其中R^{x}為烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0033】「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋接及螺環系統之飽和或部分不飽和環烷基。術語「環烷基」包括具有至少一個sp^{3}碳原子(亦即，至少一個非芳環)之環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環基)及碳環稠環系統。如本文所用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即，C_{3-20}環烷基)、3至14個環碳原子(亦即，C_{3-14}環烷基)、3至12個環碳原子(亦即，C_{3-12}環烷基)、3至10個環碳原子(亦即，C_{3-10}環烷基)、3至8個環碳原子(亦即，C_{3-8}環烷基)或3至6個環碳原子(亦即，C_{3-6}環烷基)。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括例如雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[2.2.2]辛烷基、金剛烷基、降菪基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚烷基及其類似基團。此外，術語環烷基意欲涵蓋任何可與芳環稠合之非芳族環，無論與分子之其餘部分的連接如何。再者，當在同一碳原子上存在兩個取代位時，環烷基亦包括「螺環烷基」，例如螺[2.5]辛烷基、螺[4.5]癸烷基或螺[5.5]十一烷基。

【0034】「亞胺基」係指基團-C(NR^{y})R^{z}，其中R^{y}及R^{z}各自獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。

【0035】「鹵素」或「鹵基」係指佔據週期表之VIIA族的原子，諸如氟、氯、溴或碘。

【0036】「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換的烷基。術語「雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。藉助於實例，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及其類似基團，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環基，其中之各者可視情況經取代。雜烷基之實例包括-OCH_3、-CH_2OCH_3、-SCH_3、-CH_2SCH_3、-$NRCH_3$及-CH_2NRCH_3，其中R為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基或雜芳基，其中之各者可視情況經取代。如本文所用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；以及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

【0037】「伸雜烷基」係指二價雜烷基。「伸雜烷基」基團必須在鏈內具有至少一個碳及至少一個雜原子基團。術語「伸雜烷基」包括具有碳及雜原子之非分支鏈或分支鏈飽和鏈。藉助於實例，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括但不限於-NR^y-、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-及其類似基團，其中R^y為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。伸雜烷基之實例包括例如-CH_2OCH_2-、-$CH(CH_3)OCH_2$-、-$CH_2CH_2OCH_2$-、-OCH_2-、-$CH(CH_3)O$-、-CH_2CH_2O-、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$-、-$CH_2CH_2OCH_2CH_2O$-、-CH_2SCH_2-、-$CH(CH_3)SCH_2$-、-$CH_2CH_2SCH_2$-、-$CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_2$-、-SCH_2-、-

$CH(CH_3)S$-、-CH_2CH_2S-、-$CH_2CH_2SCH_2CH_2S$-、-$CH_2S(O)_2CH_2$-、-$CH(CH_3)S(O)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_2$-、-$CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_2$-、-$CH_2NR^yCH_2$-、-$CH(CH_3)NR^yCH_2$-、-$CH_2CH_2NR^yCH_2$-、-$CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_2$-等，其中$R^y$為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義)。如本文所用，伸雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。如本文所用，術語「伸雜烷基」不包括諸如醯胺之基團或其他具有存在於一或多個碳原子上之側氧基的官能基。

【0038】「雜芳基」係指具有單個環或多個稠合環的芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即C_{1-20}雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即C_{3-12}雜芳基)或3至8碳環原子(亦即C_{3-8}雜芳基)，以及獨立地選自氮、氧及硫之1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。在某些情況下，雜芳基包括5員至10員環系統、5員至7員環系統或5員至6員環系統，其各自獨立地具有1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之實例包括例如吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、啐啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基(dibenzothienyl/dibenzothiophenyl)、呋喃基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、異喹啉基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑

基、噁唑基、1-氧離子基吡啶基、1-氧離子基嘧啶基、1-氧離子基吡咁基、1-氧離子基嗒咁基、啡咁基、呔咁基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡咁基、嘧啶基、嗒咁基、喹唑啉基、喹喏啉基、喹啉基、哢啶基、異喹啉基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基及三咁基。稠合-雜芳基環之實例包括但不限於苯并[d]噻唑基、喹啉基、異喹啉基、苯并[b]噻吩基(benzo[b]thienyl/benzo[b]thiophenyl)、吲唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基及咪唑并[1,5-a]吡啶基，其中該雜芳基可經由稠合系統之任一環結合。不論與分子其餘部分之連接如何(亦即，經由稠合環中之任一者)，具有單個或多個稠合環、含有至少一個雜原子之任何芳族環均視為雜芳基。雜芳基不涵蓋如以上所定義之芳基或與其重疊。

【0039】「雜環基」係指具有獨立地選自氮、氧及硫之一或多個環雜原子的飽和或部分不飽和環烷基。術語「雜環基」包括雜環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)、橋連-雜環基、稠合-雜環基及螺-雜環基。雜環基可為單環或多環，其中多環可為稠環、橋連環或螺環，且雜環基可包含一或多個(例如，1至3個)側氧基(=O)或N-氧化物(-O^-)部分。含有至少一個雜原子之任何非芳族環被視為雜環基，無論連接如何(亦即，可經由碳原子或雜原子結合)。此外，術語雜環基意欲涵蓋任何含有至少一個雜原子之非芳環，該環可稠合至環烷基、芳基或雜芳基環，無論與分子之其餘部分的連接如何。如本文所用，雜環基具有2至20個環碳原子(亦即C_{2-20}雜環基)、2至12個環碳原子(亦即C_{2-12}雜環基)、2至10個環碳原子(亦即C_{2-10}雜環基)、2至8個環碳原子(亦即C_{2-8}雜環基)、3至12個環碳原子(亦即C_{3-12}雜環基)、3至8個環碳原子(亦即C_{3-8}雜環基)或3至6個環碳原子

(亦即C_{3-6}雜環基)；具有獨立地選自氮、硫或氧之1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子。雜環基之實例包括例如氮雜環丁烷基、氮呼基、苯并間二氧雜環戊烯基(benzodioxolyl)、苯并[b][1,4]二噁呼基、1,4-苯并二噁烷基、苯并哌喃基、苯并間二氧雜環已烯基(benzodioxinyl)、苯并哌喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊環基、二氫哌喃基、氫哌喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲哚呫基(indolizinyl)、異吲哚啉基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基哌呫基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、環氧乙烷基(oxiranyl)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、啡噻呫基、啡噁 呫基、哌啶基、哌呫基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、嗯啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、三噻烷基、四氫喹啉基、四氫噻吩基(苯并[b]噻吩基)、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。當相同碳原子上存在兩個用於取代之位置時，術語「雜環基」亦包括「螺雜環基」。螺-雜環基環之實例包括例如雙環及三環系統，諸如氧雜雙環[2.2.2]辛基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基及6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合-雜環基環之實例包括但不限於1,2,3,4-四氫異喹啉基、4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基、吲哚啉基及異吲哚啉基，其中該雜環基可經由稠合系統之任一環結合。

【0040】「磺醯基」係指基團-$S(O)_2R^y$，其中R^y為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之各者可視情況經取代，如本文所定義。磺醯基之實例為甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯

基磺醯基及甲苯磺醯基。

【0041】「烷基磺醯基」係指基團-$S(O)_2R$，其中R為烷基。

【0042】「烷基亞磺醯基」係指基團-S(O)R，其中R為烷基。

【0043】術語「視情況」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」係指所指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可經除氫以外之部分置換或可不經其置換。

【0044】如本文所用，術語「化合物」意欲包括所描繪結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。除非另外規定，否則在本文中藉由名稱或結構鑑別為一種特定互變異構形式之化合物意欲包括其他互變異構形式。

【0045】一些化合物以互變異構物之形式存在。互變異構物彼此相平衡。舉例而言，含醯胺化合物可與亞胺酸互變異構物平衡存在。不論展示何種互變異構物且不論互變異構物之間的平衡性質如何，一般熟習此項技術者將化合物均理解為包含醯胺及亞胺酸互變異構物兩者。因此，含醯胺化合物理解為包括其亞胺酸互變異構物。同樣，含亞胺酸化合物應理解為包括其醯胺互變異構物。

【0046】本文中所給出之任何化合物或結構亦意欲表示該等化合物的未經標記形式以及經同位素標記形式。此等化合物形式亦可稱作「同位素增濃之類似物」。除一或多個原子由具有所選擇之原子質量或質量數之原子置換以外，經同位素標記之化合物具有本文中所描繪之結構。可併入所揭示之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，諸如分別為^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、

^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。本發明之各種經同位素標記化合物，例如其中併有諸如^{3}H及^{14}C之放射性同位素的彼等化合物。此類經同位素標記之化合物可適用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子發射電腦斷層攝影法(SPECT)，包括藥物或基體組織分佈分析)或用於患者之放射性治療。

【0047】 術語「同位素增濃之類似物」包括本文所描述之化合物之「氘化類似物」，其中一或多個氫，諸如碳原子上的氫經氘置換。此類化合物展現增加之代謝抗性，且因此當向哺乳動物(尤其人類)投與時，適用於增加任何化合物之半衰期。參見例如，Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol。Sci. 5(12):524-527 (1984)。此類化合物藉由此項技術中熟知之手段來合成，例如藉由採用其中一或多個氫已經氘置換之起始物質。

【0048】 本發明之經氘標記或取代的治療性化合物可具有經改善之藥物代謝及藥物動力學(drug metabolism and pharmacokinetic；DMPK)特性，該等特性與分佈、代謝及排泄(ADME)相關。用較重同位素(諸如氘)取代可得到由更大代謝穩定性產生之某些治療優點，例如增加之活體內半衰期、降低之劑量需求及/或治療指數改良。經^{18}F、^{3}H、^{11}C標記之化合物可適用於PET或SPECT或其他成像研究。本發明之經同位素標記之化合物及其前藥通常可藉由進行流程中或下文所描述之實例及製備方法中所揭示之程序，藉由用可容易獲得的經同位素標記之試劑取代非同位素標記之試劑來製備。應理解，在此上下文中，氘視為本文所描述之化合物的取代基。

【0049】 可藉由同位素增濃因素來定義此類較重同位素(具體為氘)

之濃度。在本發明化合物中，未具體指定為特定同位素之任何原子意欲表示彼原子之任何穩定同位素。除非另有說明，否則當位置經明確指定為「H」或「氫」時，應理解該位置在其天然豐度同位素組成中具有氫。因此，在本發明之化合物中，特定指定為氘(D)之任何原子意欲表示氘。

【0050】 在多數情況下，本發明之化合物能夠藉助於胺基及/或羧基或與其類似之基團的存在而形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0051】 亦提供本文中所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多晶型物及前藥。「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質適用於製備適用於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。

【0052】 術語給定化合物之「醫藥學上可接受之鹽」係指保留所給定化合物之生物學有效性及特性且在生物學上或其他方面並非不合需要的鹽。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」包括例如與無機酸所成之鹽及與有機酸所成之鹽。另外，若本文中所描述之化合物以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸鹽之溶液鹼化來獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，則可根據自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將該游離鹼溶解於適合之有機溶劑中且用酸處理該溶液來產生加成鹽，尤其醫藥學上可接受之加成鹽。熟習此項技術者將認識到可用於製備無毒性醫藥學上可接受之加成鹽之各種合成方法。醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。來源於無機酸之鹽包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物之鹽。衍生自有機酸之鹽包括例如乙酸、丙酸、葡糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對

甲苯磺酸、水楊酸及其類似物之鹽。同樣，醫藥學上可接受之鹼加成鹽可由無機鹼及有機鹼製備。僅舉例而言，衍生自無機鹼之鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鋁鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於NH_3或一級胺、二級胺、三級胺之鹽，諸如衍生自含N雜環、含N雜芳基或衍生自式$N(R^N)_3$之胺(例如$HN^+(R^N)_3$或(烷基)$N^+(R^N)_3$)之鹽，其中各R^N獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中各者視情況經諸如一或多個(例如1-5或1-3個)取代基(例如鹵基、氰基、羥基、胺基、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、烷氧基或鹵基烷氧基)取代。僅舉例而言，適合的胺之特定實例包括異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、哌啉、哌啶、味啉、N-乙基哌啶及類似者。

【0053】 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經除氫以外之一或多個取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括但不限於烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、甲脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、雜烷基、雜芳基、雜環基、羥基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其組合。

【0054】 藉由用無限地附加之其他取代基(例如，具有經取代烷基之經取代芳基，該經取代烷基本身由經取代芳基取代，該經取代芳基進一步由經取代雜烷基取代等等)界定取代基而獲得之聚合物或類似的無限結構並不意欲包括在本文中。除非另外指出，否則本文中所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代之芳基連續取代

經取代之芳基限於((經取代芳基)取代之芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不允許之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個鄰接氧環原子之雜芳基)。此類不許可之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文所定義之其他化學基團。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。舉例而言，在一些實施例中，術語「經取代之烷基」係指具有一或多個取代基之烷基，該等取代基包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。在其他實施例中，該一或多個取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、羥基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之各者均經取代。在其他實施例中，取代基可進一步經鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、羥基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基取代，其中之各者皆未經取代。

【0055】 如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及其類似物。此類介質及藥劑在醫藥學活性物質中之用途在此項技術中眾所周知。除非任何習知介質或試劑與活性成分不相容，否則考慮將其用於治療性組合物中。補充活性成份亦可併入組合物中。

【0056】 「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用形成。亦提供本文所描述之化合物之鹽的溶劑合物。亦提供本文所描述之化合物之水合物。

【0057】 如本文所用，術語「LPA相關疾病」意欲包括但不限於其中藉由LPA活化至少一種LPA受體促成疾病、病症或病狀之症候或進展的

彼等疾病、病症或病狀。此等疾病、病症或病狀可以來源於基因、醫原性、免疫、感染性、代謝、腫瘤、毒性、手術及/或創傷病因中之一或多者。因此，抑制一或多種溶血磷脂酸(LPA)受體(例如，LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5或LPA_6受體)信號傳導可改變疾病、病症或病狀之病理學及/或症狀及/或進展。在一些實施例中，LPA相關疾病為LPA1相關疾病，其中調節LPA1受體信號傳導可改變疾病、病症或病狀之病理學及/或症狀及/或進展。

【0058】 如本文所用，術語「纖維化」或「纖維化病症」係指與細胞及/或纖維結合蛋白及/或膠原蛋白之異常積聚及/或增強之纖維母細胞募集相關的病狀，且包括但不限於個別器官或組織之纖維化，諸如心臟、腎臟、肝臟、關節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、視網膜、肌肉骨胳及消化道。

【0059】 如本文所用，術語「醫藥學上可接受」指示化合物或其鹽或組合物在化學上及/或毒理學上與包含調配物之其他成分及/或用其治療的個體相容。

【0060】 術語「投與(administration)」或「投與(administering)」係指一種向脊椎動物或無脊椎動物(包括哺乳動物、鳥、魚或兩棲動物)給與一定劑量之化合物或醫藥組合物的方法。投與方法可以視各種因素而變，例如醫藥組合物之組分、疾病位點及疾病嚴重程度。

【0061】 如本文所用，術語「有效量」或「有效劑量」或「醫藥學上有效量」或「治療有效量」係指投與足夠量的化學實體(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)，其將在一定程度上緩解所治療之

疾病或病狀的一或多種症狀，且可包括治癒該疾病。「治癒」意謂消除活動性疾病之症狀。結果包括減輕及/或緩解疾病之徵象、症狀或病因、或生物系統之任何其他所希望的改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」係使疾病症狀臨床上顯著減輕所需的包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量累增研究之任何適合技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。在一些實施例中，本文提供之化合物之「治療有效量」係指作為單一療法或聯合療法有效的化合物的量。

【0062】 術語「賦形劑」或「醫藥學上可接受之賦形劑」意謂醫藥學上可接受之物質、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、載劑、溶劑或囊封物質。在一些實施例中，各組分在以下意義上為「醫藥學上可接受」：與醫藥調配物之其他成分相容且適合用於與人類及動物之組織或器官接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱。參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版.；Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第6版；Rowe等人編；The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；Handbook of Pharmaceutical Additives, 第3版；Ash及Ash編；Gower Publishing Company: 2007；Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 第2版；Gibson編; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

【0063】 術語「醫藥組合物」係指如本文所提供之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物與其他化學組分(在本文中統稱為「賦形

劑」)，諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑及/或增稠劑之混合物。醫藥組合物促進化合物投與生物體。此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括但不限於：經直腸、經口、靜脈內、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺及局部投與。

【0064】 在治療疾病、病症或病狀之情形下，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」意欲包括緩解或消除病症、疾病或病狀，或與該病症、疾病或病狀相關之症狀中之一或多者；或減緩疾病、病症或病狀或其一或多種症狀之進展、擴散或惡化。

【0065】 如本文所用，術語「預防」為完全或部分預防如本文所描述之疾病或病狀或其症狀之發作、復發或擴散。

【0066】 如本文所用，術語「個體(subject)」、「患者」或「個體(individual)」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、豬、牛、綿羊、馬、靈長類動物及人類。在一些實施例中，術語係指需要診斷、預後或療法之個體，尤其係指哺乳動物個體。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體已經歷及/或展現待治療及/或預防之疾病、病症或病狀之至少一種症狀。

【0067】 術語「治療方案」及「給藥方案」可互換使用以指代各治療劑在組合中之投與劑量及時序。

【0068】 如本文所用，術語「醫藥組合」係指藉由混合或合併超過一種活性成分所得到的醫藥治療且包括活性成分之固定組合不變非固定組合兩者。

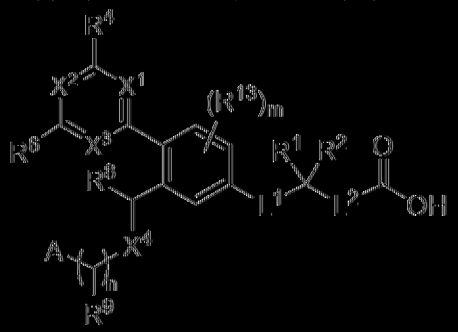
【0069】 如本文所用，術語「組合療法」係指兩種不同治療活性劑(亦即組合之組分或組合搭配物)之給藥方案，其中該治療活性劑以醫護人

員規定之方式或根據如本文所定義之管理機構一起或分開投與。

[0070] 如本文所用，術語「調節(modulate)」、「調節(modulating)」或「調節(modulation)」係指調控或調整(例如增加或減少)，且可包括例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用。

化合物

[0071] 在一個態樣中，本文提供式I化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

A為C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中A之各C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

L^1為鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^{10}-、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^1之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

L^2為鍵、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^2之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

X^1為N或CR^3；

X^2為N或CR^5；

X^3為N或CR^7；

X^4為O或CHR^{11}；其限制條件為當A為C_{1-6}烷基時，則X^4為O；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3；

R^1及R^2各自獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基；其中R^1及R^2之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

或R^1及R^2與其所連接之原子一起形成C_{3-10}環烷基或雜環基；其中該C_{3-10}環烷基或雜環基視情況經一至五個Z^1取代；

R^3為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^3之該-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^4為鹵基、氰基、硝基、-OR^{14}、-N(R^{14})$_2$、-SR^{14}、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^4之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_{1-5}烷氧基及氰基；

或R^3及R^4與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自

鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^5為氫、鹵基、氰基、硝基、-OR^{15}、-$N(R^{15})_2$、-SR^{15}、-$C(O)R^{15}$、-$C(O)OR^{15}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基；其中R^5之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

R^6為氫、鹵基、氰基、硝基、-OR^{16}、-$N(R^{16})_2$、-SR^{16}、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^6之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^7為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^7之該-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

或R^6及R^7與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^8為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^9為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^{10}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{10}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{11}為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

各R^{13}獨立地為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{13}之各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{14}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{14}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{15}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{15}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{16}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{16}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

各Z^1獨立地為鹵基、氰基、硝基、側氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-L-H、-L-C_{1-9}烷基、-L-C_{2-9}烯基、-L-C_{2-9}炔基、-L-C_{3-10}環烷基、-L-雜環基、-L-芳基或-L-雜芳基；其中Z^1之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；

各L獨立地為-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-

$NR^{20}C(O)NR^{21}$、$S(O)$、$S(O)_2$、$S(O)NR^{20}$、$S(O)_2NR^{20}$、$NR^{20}S(O)$、$NR^{20}S(O)_2$、$NR^{20}S(O)NR^{21}$或$NR^{20}S(O)_2NR^{21}$；

各R^{20}及R^{21}獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中R^{20}及R^{21}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；或R^{20}及R^{21}與其所連接之原子一起形成獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代的雜環基；及

各Z^{1a}獨立地為鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、SH、NH_2、NH C_{1-9}烷基、$N(C_{1-9}$烷基$)_2$、S C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中Z^{1a}之各NH C_{1-9}烷基、$N(C_{1-9}$烷基$)_2$、S C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

[0072] 在一典實施例中，本文提供一種式IX化合物：



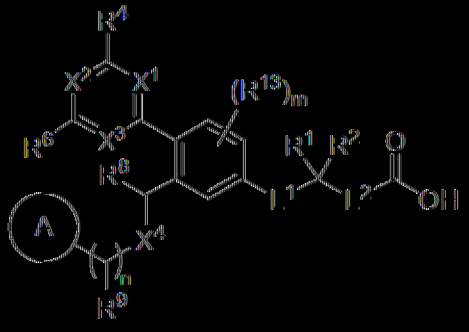
IX

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中A、R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、n、L^1及L^2各自獨立地如本文所定義。

[0073] 在一典實施例中，A為C_{1-6}烷基。在一典實施例中，A為

C_{3-4}烷基。在一些實施例中，A為正丙基、正丁基、異丙基或異丁基。

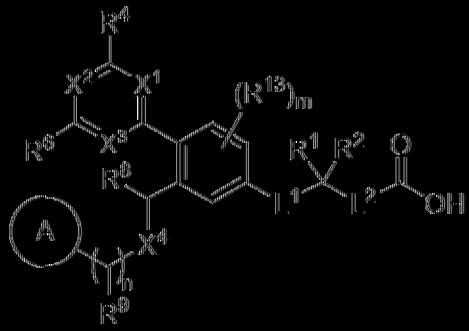
[0074] 在一個態樣中，本文提供一種式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、n、m、L^1及L^2各自獨立地如本文所定義，且環A為C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中環A之各C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個^{1}取代。

[0075] 在一個態樣中，本文提供一種式II化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

環A為C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中環A之各C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個^{1}取代；

L^1為鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^{10}-、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^1之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取

代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

L^2為鍵、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^2之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

X^1為N或CR^3；

X^2為N或CR^5；

X^3為N或CR^7；

X^4為O或CHR^{11}；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3；

R^1及R^2各自獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基；其中R^1及R^2之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

或R^1及R^2與其所連接之原子一起形成C_{3-10}環烷基或雜環基；其中該C_{3-10}環烷基或雜環基視情況經一至五個Z^1取代；

R^3為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^3之該-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^4為鹵基、氰基、硝基、-OR^{14}、-$N(R^{14})_2$、-SR^{14}、C_{1-5}烷基、C_{2-5}

烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^4之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基及氰基；

或R^3及R^4與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^5為氫、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{15}$、$-N(R^{15})_2$、$-SR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基；其中R^5之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

R^6為氫、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{16}$、$-N(R^{16})_2$、$-SR^{16}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^6之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^7為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-5}$烷基、$-N(C_{1-5}烷基)_2$、$-S-C_{1-5}$烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^7之該$-NH-C_{1-5}$烷基、$-N(C_{1-5}烷基)_2$、$-S-C_{1-5}$烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

或R^6及R^7與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^8為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^9為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^{10}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{10}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{11}為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

各R^{13}獨立地為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{13}之各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{14}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{14}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{15}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{15}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{16}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{16}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

各Z^1獨立地為鹵基、氰基、硝基、側氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-L-H、-L-C_{1-9}烷基、-L-C_{2-9}

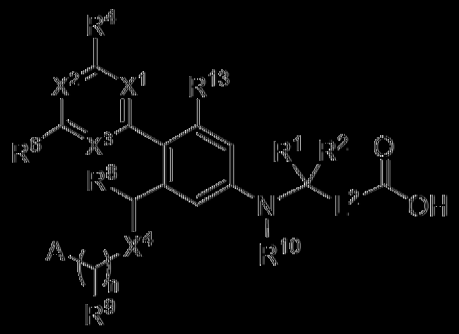
烯基、-L-C_{2-9}炔基、-L-C_{3-10}環烷基、-L-雜環基、-L-芳基或-L-雜芳基；其中Z^1之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；

各L獨立地為-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-NR^{20}C(O)NR^{21}-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)NR^{20}-、-$S(O)_2NR^{20}$-、-NR^{20}S(O)-、-$NR^{20}S(O)_2$-、-NR^{20}S(O)NR^{21}-或-$NR^{20}S(O)_2NR^{21}$-；

各R^{20}及R^{21}獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中R^{20}及R^{21}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；或R^{20}及R^{21}與其所連接之原子一起形成獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代的雜環基；及

各Z^{1a}獨立地為鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中Z^{1a}之各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

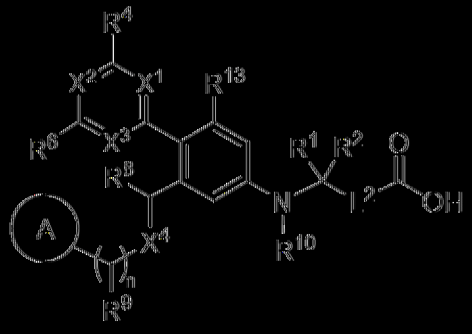
【0076】在一個態樣中，本文提供一種式IIA化合物：



IIA

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{10}、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、A、n及L^2各自獨立地如本文所定義。

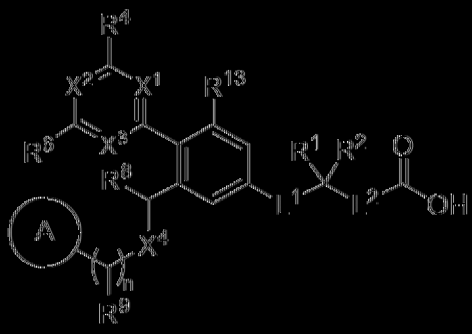
[0077] 在一個態樣中，本文提供一種式IIB化合物：



IIB

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{10}、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A、n、L^2各自獨立地如本文所定義。

[0078] 在一典實施例中，式I或式II之化合物由式IA表示：



IA

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、

R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A、n、L^1及L^2各自獨立地如本文所定義。

【0079】在一些實施例中，X^1為N。在一些實施例中，X^1為CR_3。

【0080】在一些實施例中，X^2為N。在一些實施例中，X^2為CR_5。

【0081】在一些實施例中，X_3為N。在一些實施例中，X^3為CR^7。

【0082】在一些實施例中，X^1為N，X^2為N，且X^3為N。在一些實施例中，X^1為N，X^2為N，且X^3為CR^7。在一些實施例中，X^1為N，X^2為CR^5，且X^3為N。在一些實施例中，X^1為CR^3，X^2為N，且X^3為N。在一些實施例中，X^1為CR^3，X^2為N，且X^3為CR^7。在一些實施例中，X^1為CR^3，X^2為CR^5，且X^3為N。在一些實施例中，X^1為CR^3，X^2為CR^5，且X^3為CR^7。在一些實施例中，X^1為N，X^2為CR^5，且X^3為CR^7。

【0083】在一些實施例中，R^3為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^3之-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代。

【0084】在一些實施例中，R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷基，其中C_{1-5}烷基視情況經一至五個鹵基取代。在一些實施例中，R^3為氫、鹵基、C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^3為氫、氟、氯、甲基、乙基或二氟甲基。在一些實施例中，R^3為氫。在一些實施例中，R^3為鹵基。在一些實施例中，R^3為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^3為C_{1-5}鹵烷基。

【0085】在一些實施例中，R^4為-OR^{14}、-N(R^{14})$_2$或C_{1-5}烷基，其中

C_{1-5}烷基視情況經羥基或C_{1-5}烷氧基取代。在一些實施例中，R^4為-OR^{14}或C_{1-5}烷基，其中C_{1-5}烷基視情況經羥基或C_{1-5}烷氧基取代。

【0086】在一些實施例中，R^4為-OR^{14}或-$N(R^{14})_2$。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基、-O-C_{3-5}環烷基或-NH-C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為甲氧基、乙氧基、異丁氧基、環丙氧基或乙基胺基。

【0087】在一些實施例中，R^4為-OR^{14}。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-羥乙基或甲氧基甲基。在一些實施例中，R^4為-OR^{14}，且R^{14}為C_{1-5}烷基或C_{3-5}環烷基。在一些實施例中，R^4為羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、環丙氧基、環丁氧基、甲基、乙基、正丙基、2-羥乙基或甲氧基甲基。在一些實施例中，R^4為羥基、甲氧基、乙氧基或環丙氧基。在一些實施例中，R^4為羥基、甲氧基或乙氧基。在一些實施例中，R^4為甲氧基或乙氧基。在一些實施例中，R^4為甲氧基。在一些實施例中，R^4為乙氧基。在一些實施例中，R^4為環丙氧基。

【0088】在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代。

【0089】在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的環烷基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的C_6環烷基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及

氰基之取代基取代的C_5環烷基。在一些實施例中，環烷基未經取代。

【0090】 在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的芳基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的C_6芳基。在一些實施例中，芳基未經取代。

【0091】 在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的雜環基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的5或6員雜環基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的5員雜環基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的5員含氧雜環基。在一些實施例中，雜環基未經取代。

【0092】 在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的雜芳基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的5或6員雜芳基。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代的6員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基未經取代。

【0093】 在一些實施例中，R^6為氫、氰基、$-OR^{16}$或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^6為氫、氰基、$-O-C_{1-5}$烷基或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，

R^6為-OR^{16}。在一些實施例中，R^6為-O-C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^6為羥基、氰基、甲氧基或乙氧基。在一些實施例中，R^6為甲氧基。

【0094】在一些實施例中，R^4為-OR^{14}或-$N(R^{14})_2$，且R^6為氫、氰基、-OR^{16}或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基、-O- C_{3-5}環烷基或-NH-C_{1-5}烷基，且R^6為氫、氰基、-O-C_{1-5}烷基或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為甲氧基、乙氧基、異丁氧基、環丙氧基或乙基胺基，且R^6為羥基、氰基、甲氧基或乙氧基。

【0095】在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為氫、氰基、-OR^{16}或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為氫、氰基、-O-C_{1-5}烷基或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為-OR^{16}。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為-O-C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為羥基、氰基、甲氧基或乙氧基。在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基，且R^6為甲氧基。在一些實施例中，R^4為甲氧基，且R^6為氫。在一些實施例中，R^4為甲氧基，且R^6為甲氧基。

【0096】在一些實施例中，R^5為氫、鹵基、氰基、-C(O)-C_{1-5}烷基或視情況經一至三個獨立地選自鹵基、羥基及C_{1-5}烷氧基之取代基取代之C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^5為氫、氰基、-C(O)-C_{1-5}烷基或視情況經一至三個獨立地選自鹵基及羥基之取代基取代之C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^5為氫。在一些實施例中，R^5為氰基。在一些實施例中，R^5為鹵基。在一些實施例中，R^5為氟。在一些實施例中，R^5為-C(O)-C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^5為視情況經一至三個獨立地選自鹵基及羥基之取代基取代的C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^5為C_{1-5}鹵烷基。

【0097】在一些實施例中，R^4為-O-C_{1-5}烷基、R^5為氫、氰基、-C(O)-C_{1-5}烷基或視情況經一至三個獨立地選自鹵基及羥基之取代基取代之C_{1-5}烷基，且R^6為氫、氰基、-OR^{16}或C_{1-5}烷基。

【0098】在一些實施例中，R^7為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^7之-NH-C_{1-5}烷基、-N(C_{1-5}烷基)$_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代。

【0099】在一些實施例中，R^7為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^7為氫、氟、氯、甲基、乙基或二氟甲基。在一些實施例中，R^7為氫或C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^7為氫、甲基或乙基。在一些實施例中，R^7為氫。在一些實施例中，R^7為鹵基。在一些實施例中，R^7為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^7為C_{1-5}鹵烷基。

【0100】在一些實施例中，R^3為氫，且R^7為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^3為鹵基，且R^7為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^3為C_{1-5}烷基，且R^7為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^3為C_{1-5}鹵烷基，且R^7為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。

【0101】在一些實施例中，R^3為氫，且R^7為氫。

【0102】在一些實施例中，R^7為氫，且R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^7為鹵基，且R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^7為C_{1-5}烷基，且R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷

基或C_{1-5}鹵烷基。在一些實施例中，R^7為C_{1-5}鹵烷基，且R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。

【0103】在一些實施例中，A或環A為C_{3-10}環烷基或雜環基，其中各自獨立地視情況經一至五個Z^1取代。在一些實施例中，A或環A為C_{3-10}環烷基或雜環基。

【0104】在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個Z^1取代之C_{3-10}環烷基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的C_{3-10}環烷基：鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、-NHC(O)-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}烷基)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中各-NH-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}烷基)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的C_{3-10}環烷基：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

【0105】在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個Z^1取代的雜環基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的雜環基：鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、-NHC(O)-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}烷基)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中各-NH-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}烷基)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基

獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的雜環基：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

【0106】在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個Z^1取代的芳基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-9}烷基、-NHC(O)-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的芳基：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

【0107】在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個Z^1取代的雜芳基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代的雜芳基：鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-9}烷基、-NHC(O)-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基及雜芳基；其中各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。在一些實施例中，A或環A為視情況經一至五個

獨立地選自以下之取代基取代的雜芳基：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

【0108】在本文所述之任何實施例中，對於具有兩個或更多個取代基之基團，彼等取代基可相同或不同。舉例而言，在-N(C_{1-5}烷基)$_2$或-N(C_{1-9}烷基)$_2$中，烷基可相同或不同，且其中進一步經取代，彼等取代基亦可相同或不同(例如，$-N(CH_3)_2$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、$-N(CH_3)CH_2CF_3$、$-N(CHF_2)CH_2CH_2CN$及其類似者)。

【0109】在一些實施例中，X^4為O。在一些實施例中，X^4為CHR^{11}。在一些實施例中，X^4為CH_2。

【0110】在一些實施例中，R^8為氫。

【0111】在一些實施例中，R^9為氫。

【0112】在一些實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為0或1。在一些實施例中，n為1或2。

【0113】在一些實施例中，R^{13}為氫、鹵基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}鹵烷基或C_{1-9}烷基-CN。

【0114】在一些實施例中，R^{13}為氫、鹵基或C_{1-9}烷基。在一些實施例中，R^{13}為氫。

【0115】在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。在一些實施例中，m為1，且R^{13}為氫、鹵基或C_{1-9}烷基。

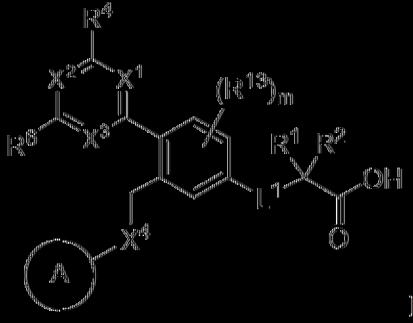
【0116】在一些實施例中，L^1為鍵、-O-、$-NR^{10}$-、C_{1-3}伸烷基或C_{1-3}伸雜烷基。在一些實施例中，L^1為-O-、$-NR^{10}$-或C_{1-3}伸烷基，且R^{10}為氫或C_{1-9}烷基。在一些實施例中，L^1為鍵、-O-、-NH-、$-NCH_3$-、C_{1-3}

伸烷基或C_{1-3}伸雜烷基。在一典實施例中，L^1為鍵。在一典實施例中，L^1為O。在一典實施例中，L^1為NR^{10}。在一典實施例中，L^1為O或NR^{10}。在一典實施例中，L^1為NH或NCH_3。在一典實施例中，L^1為NH。在一典實施例中，L^1為O或NH。在一典實施例中，L^1為C_{1-3}伸烷基。在一典實施例中，L^1為C_{1-3}伸雜烷基。在一典實施例中，L^1為OCH_2。

[0117] 在一典實施例中，L^2為鍵。

[0118] 在一典實施例中，L^1為鍵、O、NR^{10}、C_{1-3}伸烷基或C_{1-3}伸雜烷基，且L^2為鍵。在一典實施例中，L^1為鍵、O或NR^{10}，且L^2為鍵。

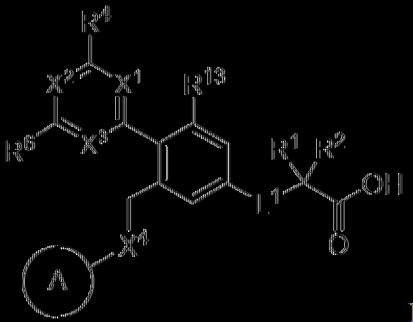
[0119] 在一典實施例中，提供一種式IB化合物：



IB

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中m、R^1、R^2、R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A及L^1各自獨立地如本文所定義。

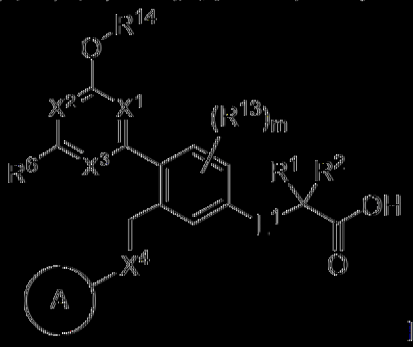
[0120] 在一典實施例中，提供一種式IC化合物：



IC

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A及L^1各自獨立地如本文所定義。

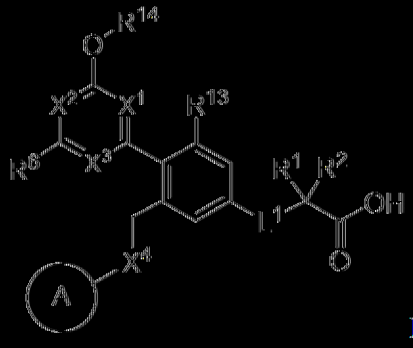
[0121] 在一典實施例中，提供一種式ID化合物：



ID

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中m、R^1、R^2、R^6、R^{13}、R^{14}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A及L^1各自獨立地如本文所定義。

[0122] 在一典實施例中，提供一種式IE化合物：



IE

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^1、R^2、R^6、R^{13}、R^{14}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A及L^1各自獨立地如本文所定義。

[0123] 在一典實施例中，R^{14}為C_{1-5}烷基或C_{3-5}環烷基。在一典實施例中，R^{14}為甲基、乙基或環丙基。

[0124] 在一典實施例中，R^{14}為C_{3-5}環烷基。在一典實施例中，R^{14}為環丙基。在一典實施例中，R^{14}為環丁基。

【0125】 在一些實施例中，R^{14}為C_{1-5}烷基。在一些實施例中，R^{14}為甲基或乙基。在一些實施例中，R^{14}為甲基。在一些實施例中，R^{14}為乙基。

【0126】 在一些實施例中，R^1及R^2各自獨立地為C_{1-9}烷基。在一些實施例中，R^1及R^2各自為甲基。在一些實施例中，R^1及R^2各自為氫。

【0127】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代的C_{3-10}環烷基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代的C_{3-6}環烷基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代的C_{3-4}環烷基。在一些實施例中，環烷基未經取代。在一些實施例中，環烷基經一至五個鹵基、羥基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、$-CH_2-O-C_{1-9}$烷基或$-NHC(O)O-C_{1-9}$烷基取代。

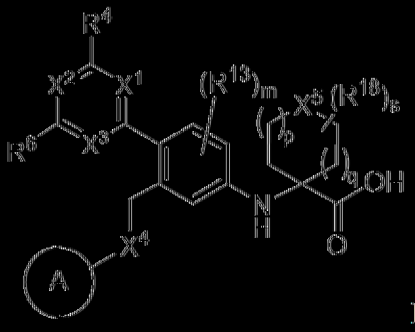
【0128】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代的雜環基。在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代的4至6員雜環基。在一些實施例中，雜環基未經取代。在一些實施例中，雜環基經一至五個C_{1-9}烷基、$-C(O)-C_{1-9}$烷基、$-C(O)O-C_{1-9}$烷基或$-C(O)-CH_2-O-C_{1-9}$烷基取代。

【0129】 在一些實施例中，R^1及R^2與其所連接之原子一起形成C_{3-6}環烷基或4至6員雜環基，其中各自視情況經一至五個鹵基、羥基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、$-CH_2-O-C_{1-9}$烷基、$-NHC(O)O-C_{1-9}$烷基、$-C(O)-C_{1-9}$烷基、$-C(O)O-C_{1-9}$烷基或$-C(O)-CH_2-O-C_{1-9}$烷基取代。

【0130】 在一些實施例中，R^{13}為氫、鹵基或C_{1-9}烷基。

【0131】 在一些實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1。

[0132] 在一些實施例中，提供一種式IF化合物：



IF

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中m、R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4及環A各自獨立地如本文所定義；

p為0、1或2；

q為0、1或2；

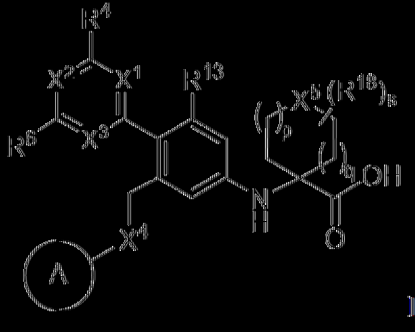
s為0、1、2或3；

X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^1。

[0133] 在一些實施例中，提供一種式IG化合物：



IG

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4及環A各自獨立地如本文所定義：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

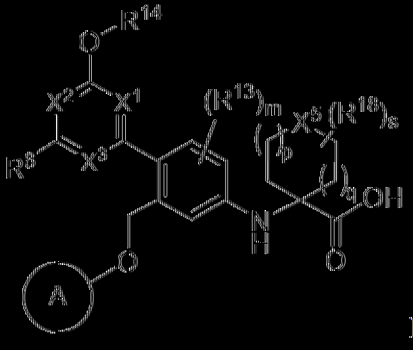
s為0、1、2或3；

X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^1。

[0134] 在一典實施例中，提供一種式III化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中m、R^6、R^{13}、R^{14}、X^1、X^2、X^3及環A各自獨立地如本文所定義：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

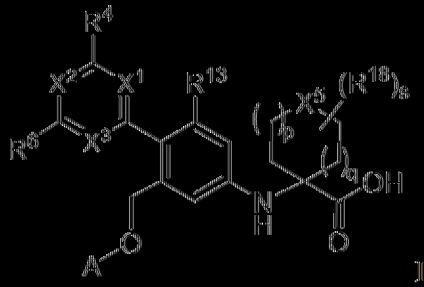
s為0、1、2或3；

X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^1。

[0135] 在一些實施例中，提供一種式IJ化合物：



IJ

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^6、R^{13}、R^{14}、X^1、X^2、X^3及A各自獨立地如本文所定義：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

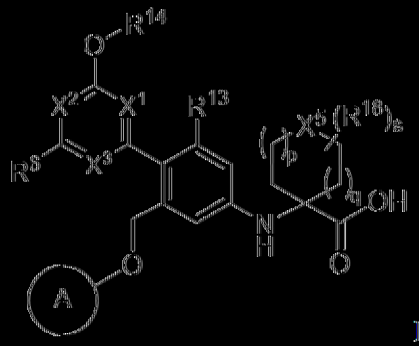
X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至

五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^{1}。

[0136] 在一典實施例中，提供一種式IK化合物：



IK

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^{6}、R^{13}、R^{14}、X^{1}、X^{2}、X^{3}及環A各自獨立地如本文所定義：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

X^{5}不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^{1}。

[0137] 在一典實施例中，R^{14}為C_{1-5}烷基。在一典實施例中，R^{14}為甲基或乙基。在一典實施例中，R^{14}為甲基。在一典實施例中，R^{14}為乙基。

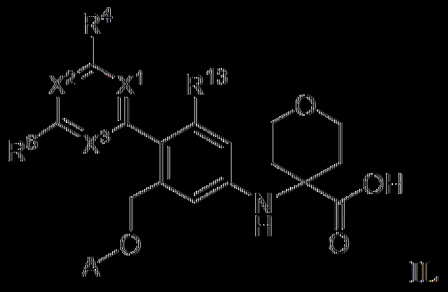
[0138] 在一些實施例中，X^5不存在。在一些實施例中，X^5為O。在一些實施例中，X^5為NR^{17}。在一些實施例中，X^5為$C(R^{18})_2$。在一些實施例中，各R^{18}獨立地為氫或Z1。在一些實施例中，各R^{18}為氫。在一些實施例中，X^5為CH_2。在一些實施例中，各R^{18}獨立地為Z1。在一些實施例中，各R^{18}獨立地為鹵基。在一些實施例中，各R^{18}為氟。

[0139] 在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。

[0140] 在一些實施例中，q為0。在一些實施例中，q為1。在一些實施例中，q為2。

[0141] 在一些實施例中，s為0。在一些實施例中，s為1。在一些實施例中，s為2。在一些實施例中，s為3。

[0142] 在一些實施例中，提供一種式IL化合物：

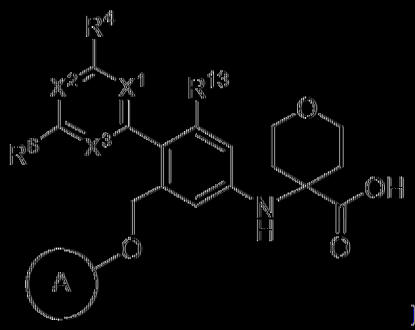


IL

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3及A各自獨立地如本文所定義。

[0143] 在一些實施例中，R^{13}為氫。在一些實施例中，A為C_{1-6}烷基。在一些實施例中，A為C_{3-4}烷基。在一些實施例中，R^4為$-O-R^{14}$。

[0144] 在一些實施例中，提供一種式IM化合物：



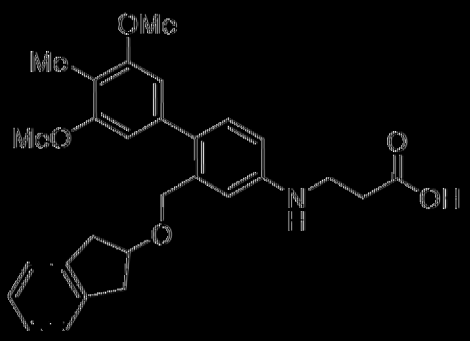
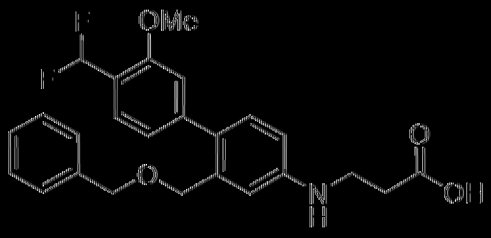
JM

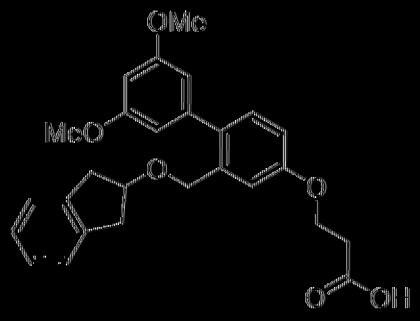
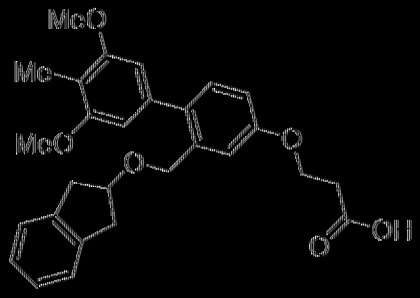
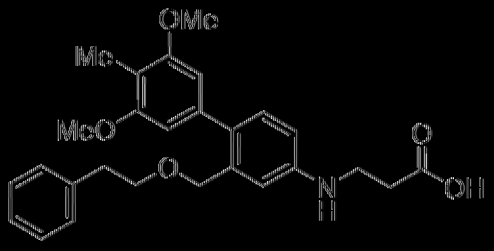
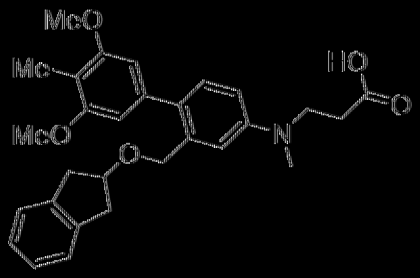
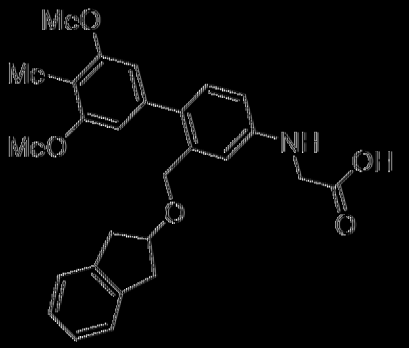
或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中R^4、R^6、R^{13}、X^1、X^2、X^3及環A各自獨立地如本文所定義。

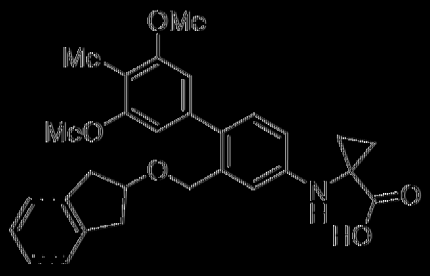
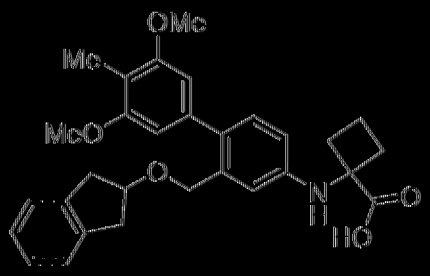
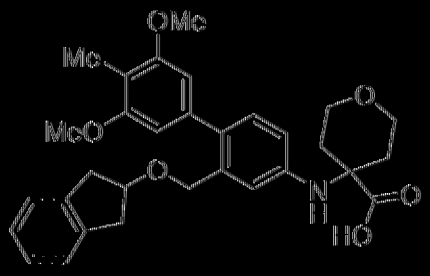
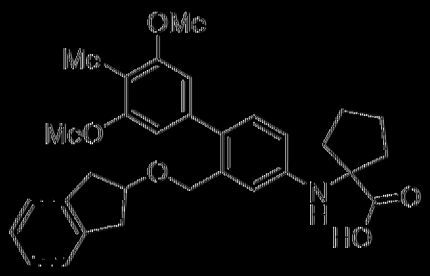
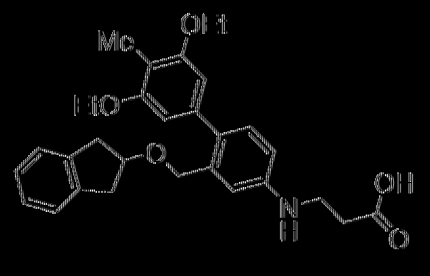
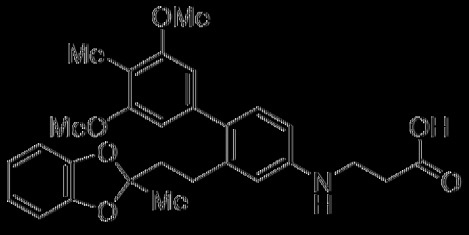
[0145] 在一典實施例中，R^{13}為氫。在一典實施例中，環A為C_{3-10}環烷基或雜環基。在一典實施例中，R^4為-O-R^{14}。

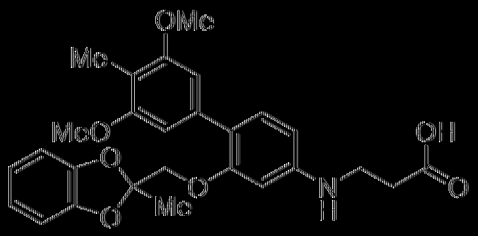
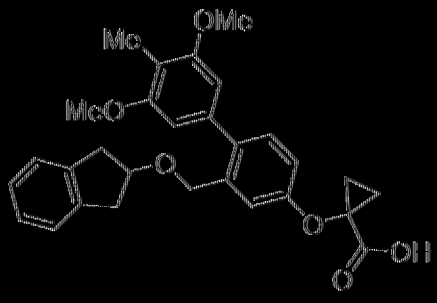
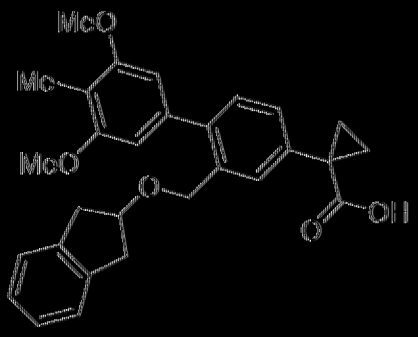
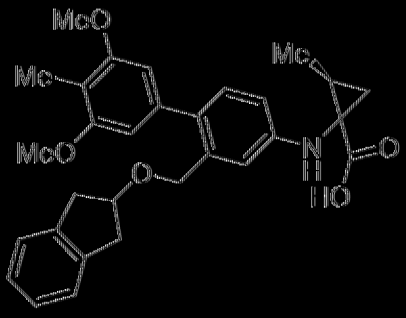
[0146] 在一典實施例中，提供選自表1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物：

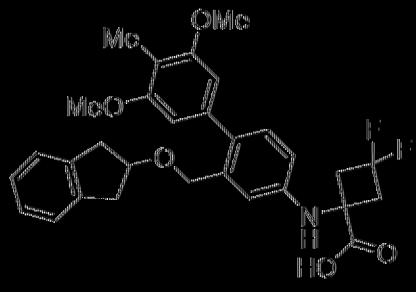
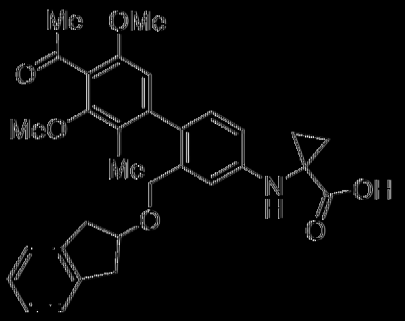
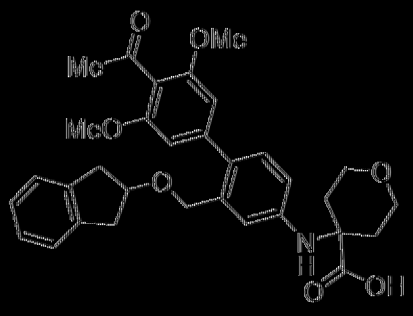
表1

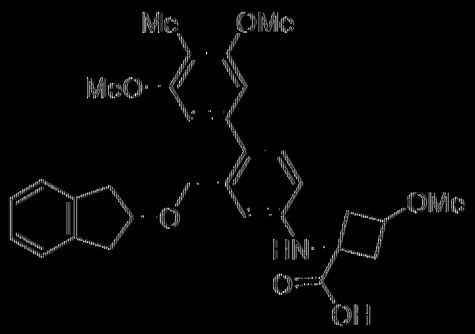
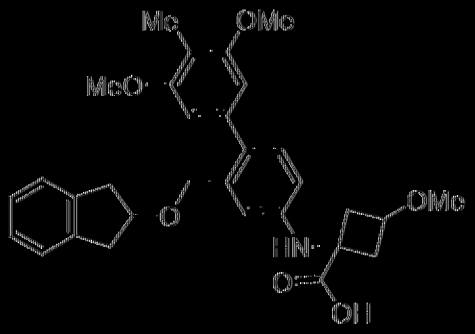
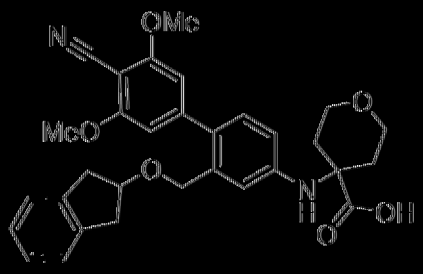
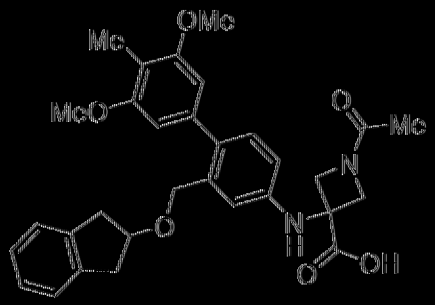
化合物	結構
101	
102	
103	

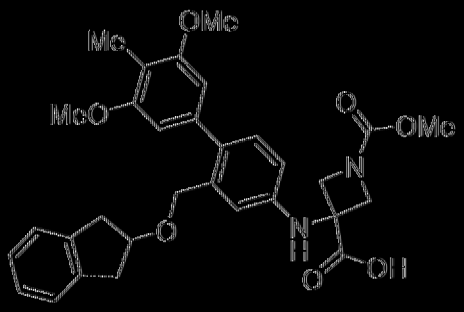
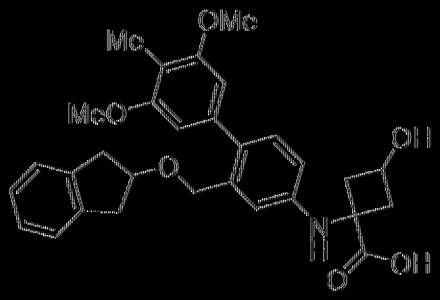
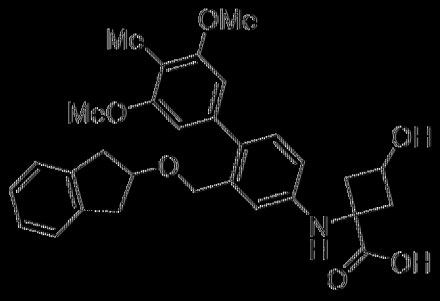
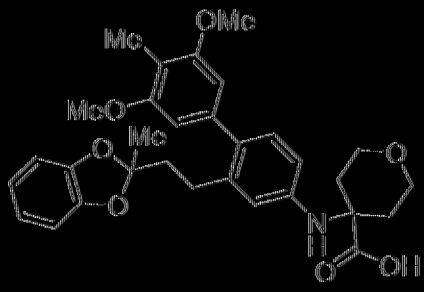
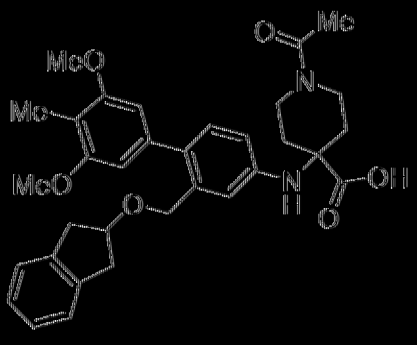
化合物	結構
104	
105	
106	
107	
108	

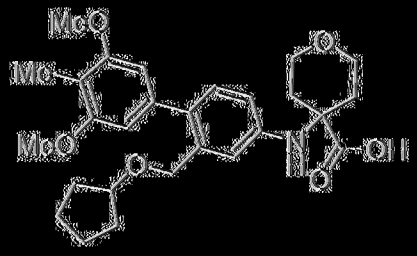
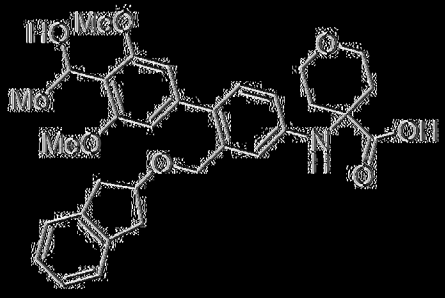
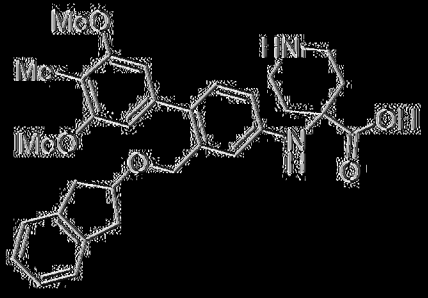
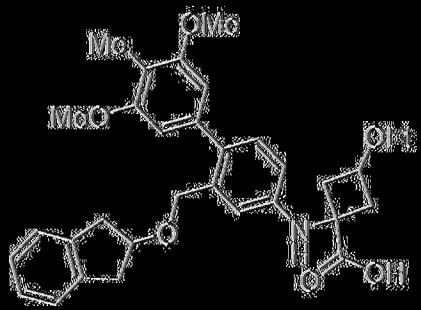
化合物	結構
109	
110	
111	
112	
113	
114	

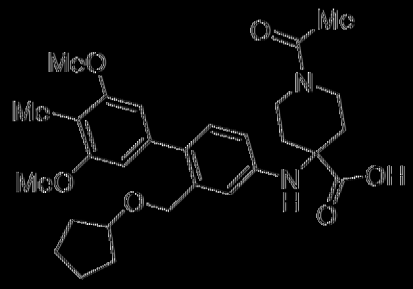
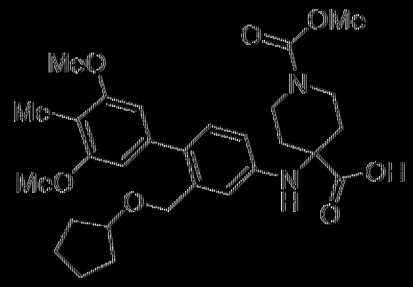
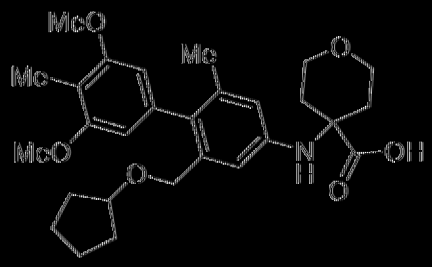
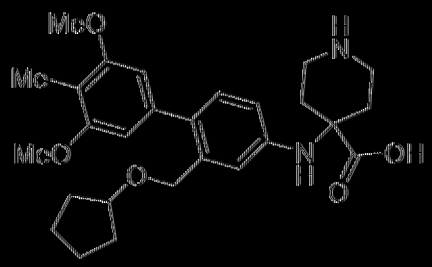
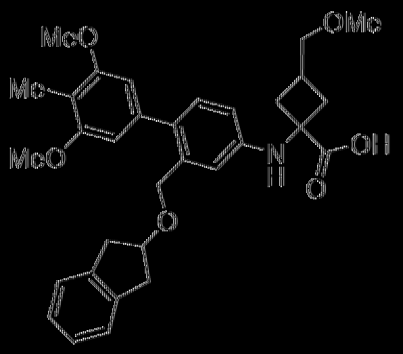
化合物	結構
115	
116	
117	
118	
119	

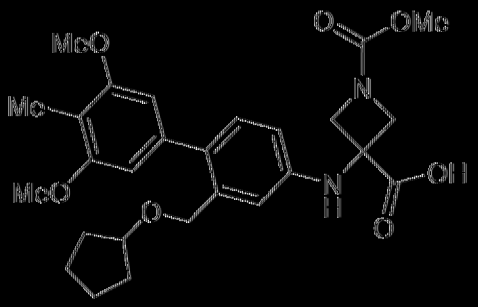
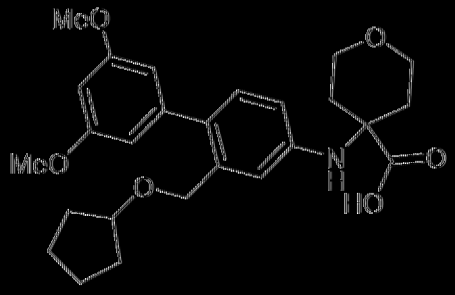
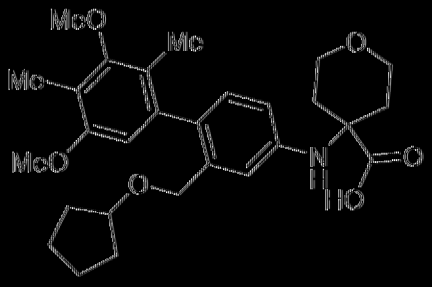
化合物	結構
120	
121	
122	
123	
124	

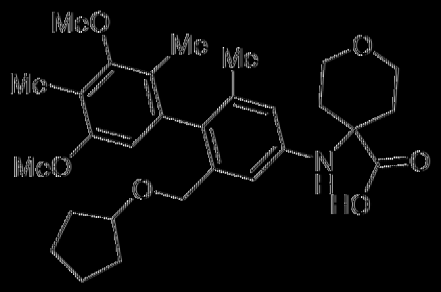
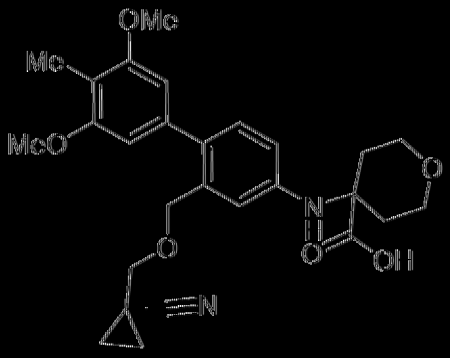
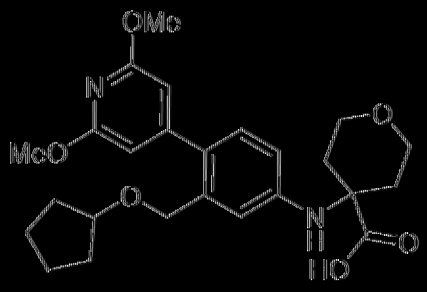
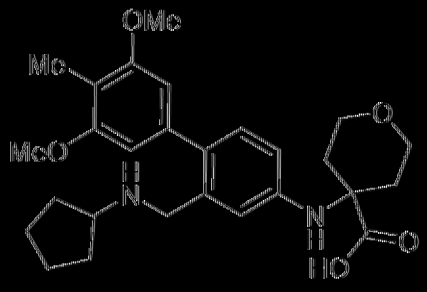
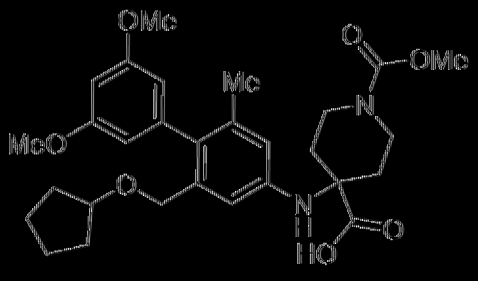
化合物	結構
125	 鎮像異構物 1
126	 鎮像異構物 2
127	
128	

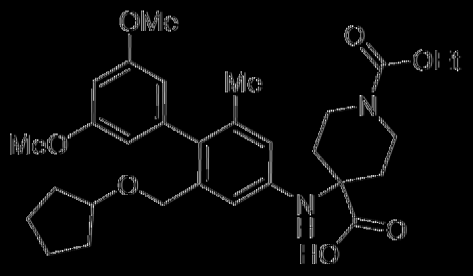
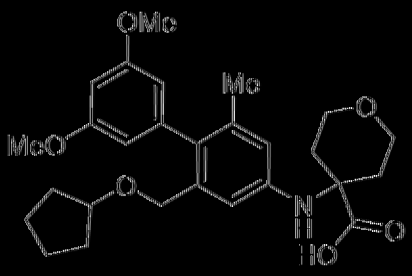
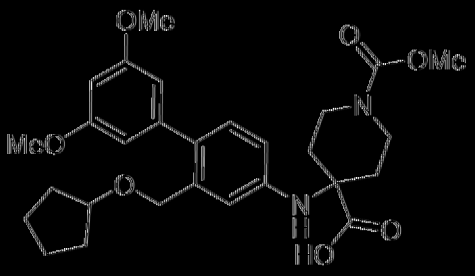
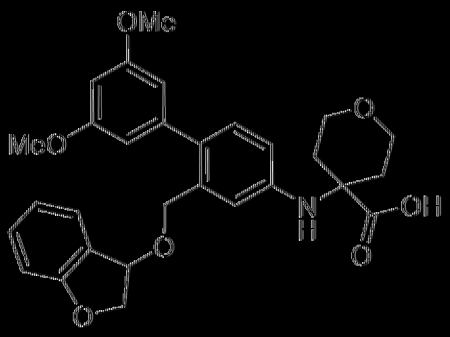
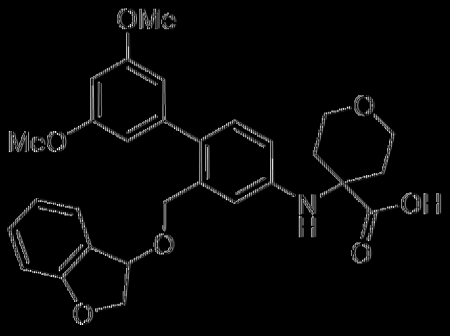
化合物	結構
129	
130	
	鏡像異構物 1
131	
	鏡像異構物 2
132	
133	

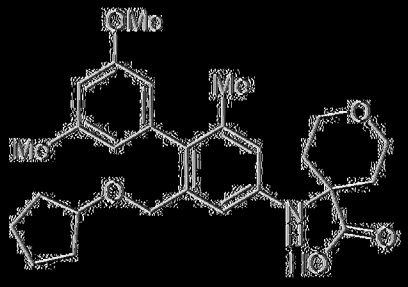
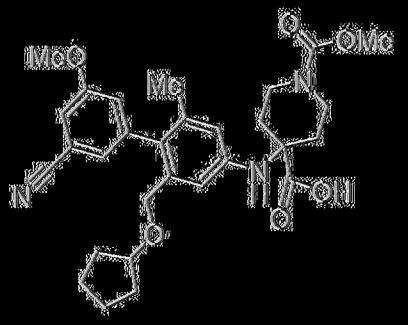
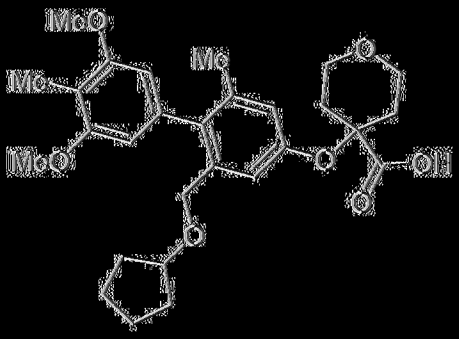
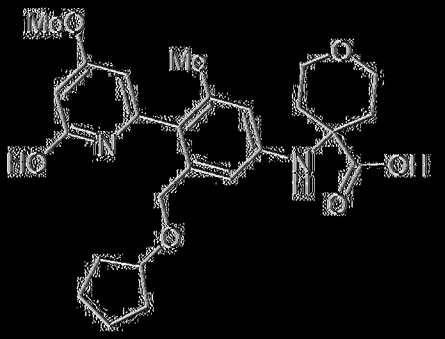
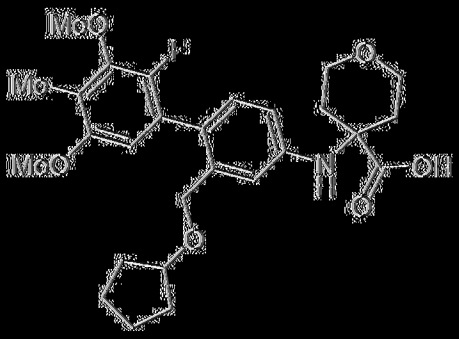
化合物	結構
134	
135	
136	
137	
138	

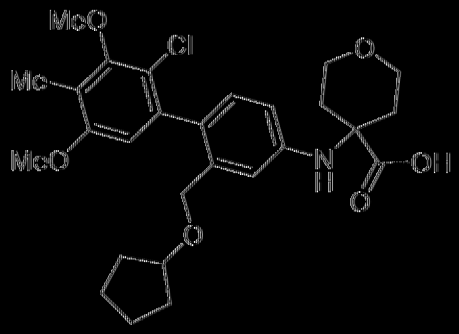
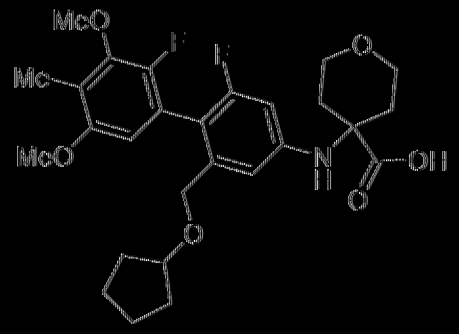
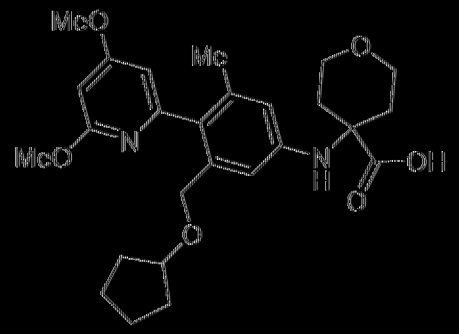
化合物	結構
139	
140	
141	
142	
143	

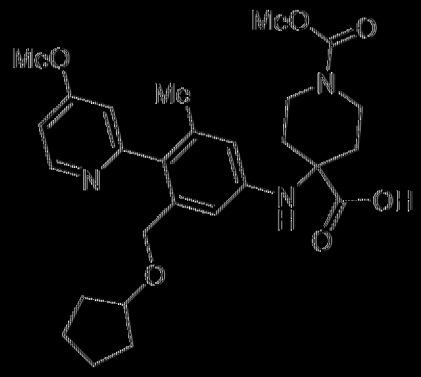
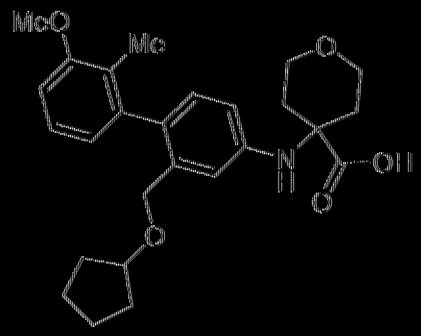
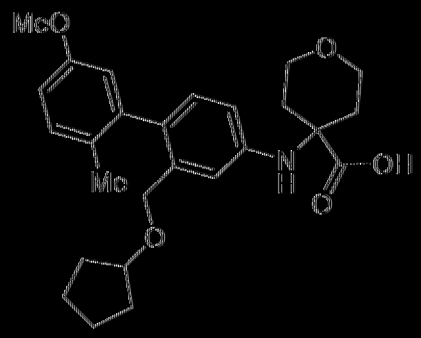
化合物	結構
144	
145	
146	
147	
148	

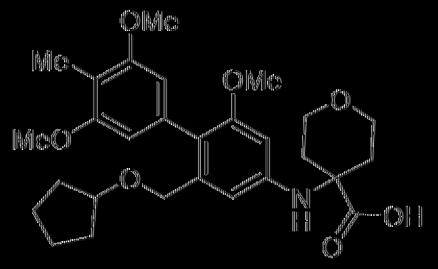
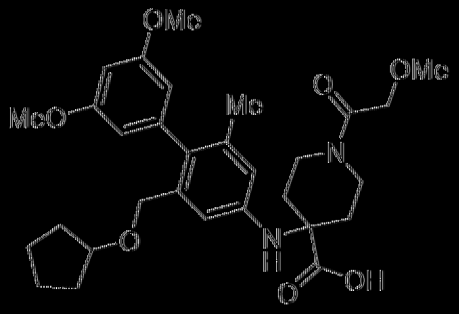
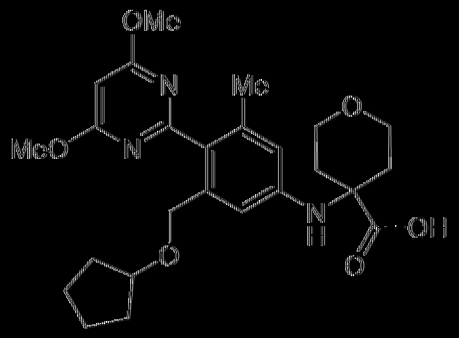
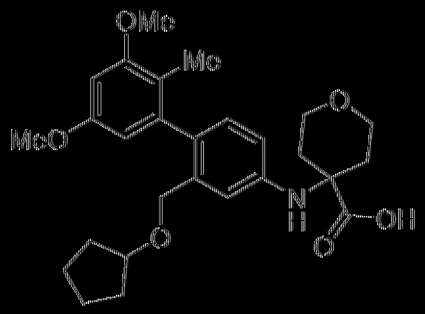
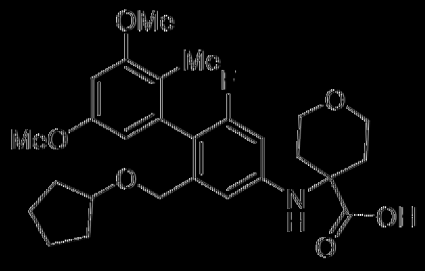
化合物	結構
149	
151	
152	
153	
154	

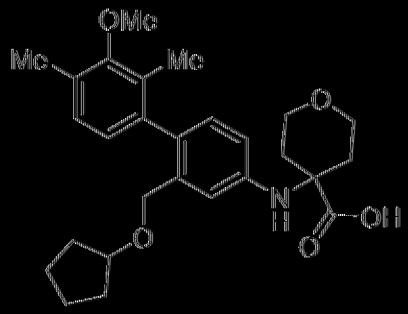
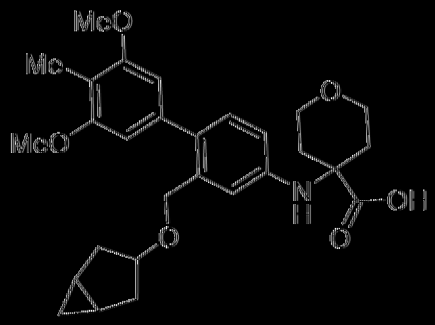
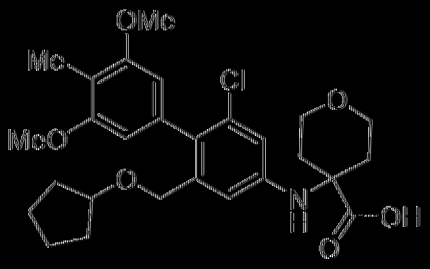
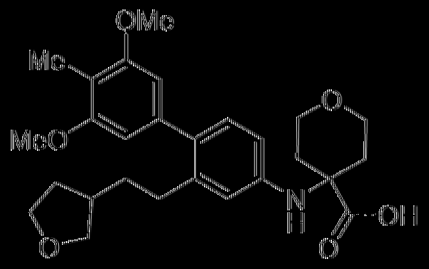
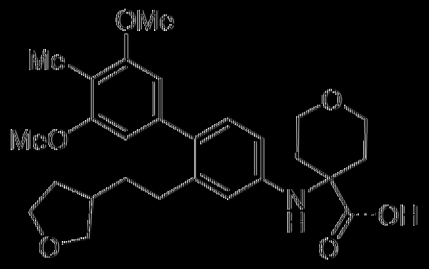
化合物	結構
155	
156	
157	
158	
鎮偽共構物 1	
159	
鎮偽共構物 2	

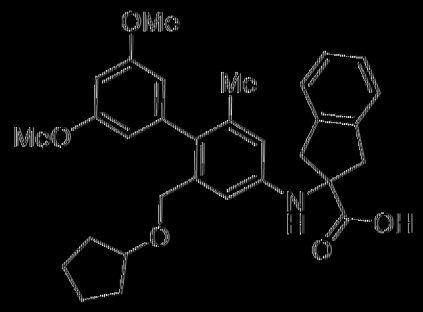
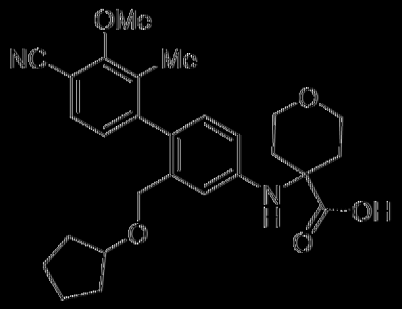
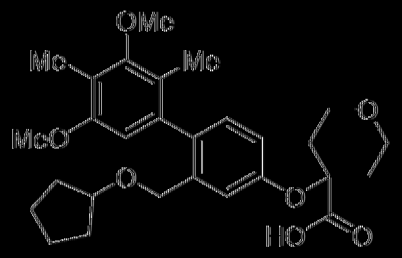
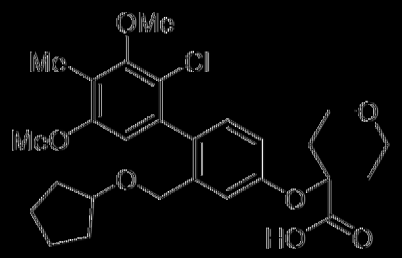
化合物	結構
160	
161	
163	
164	
165	

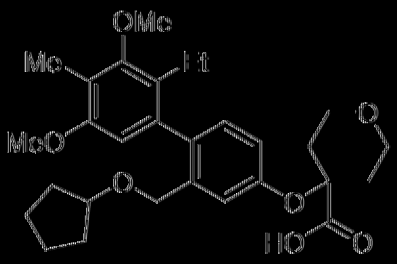
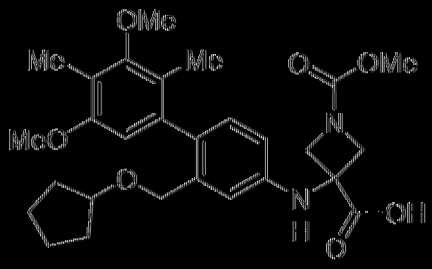
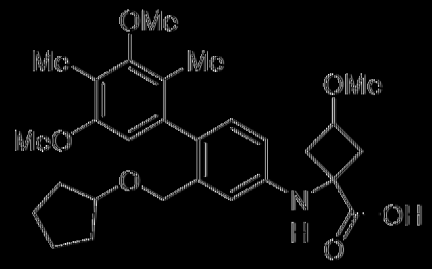
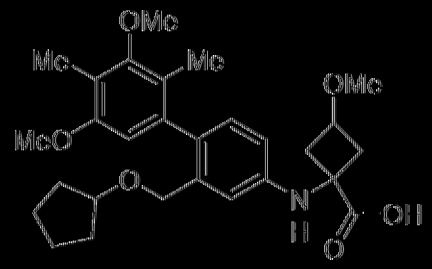
化合物	結構
166	
168	
169	
170	

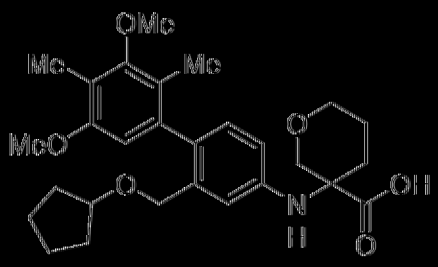
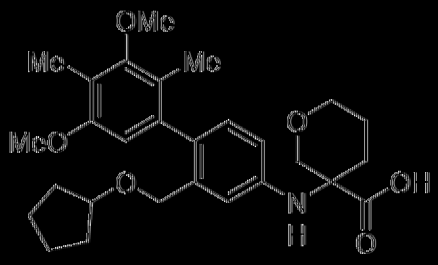
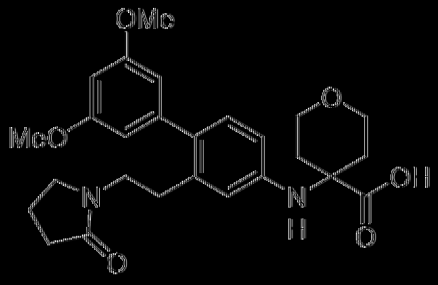
化合物	結構
1'1	
1'2	
1'3	
1'4	

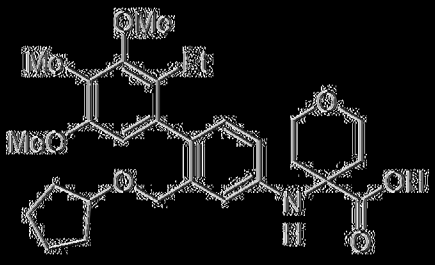
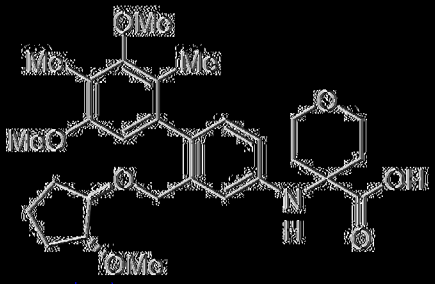
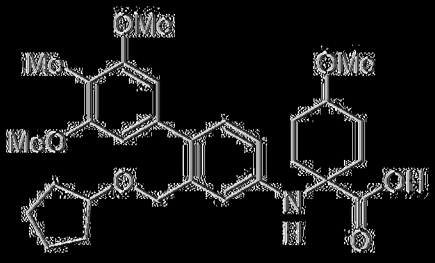
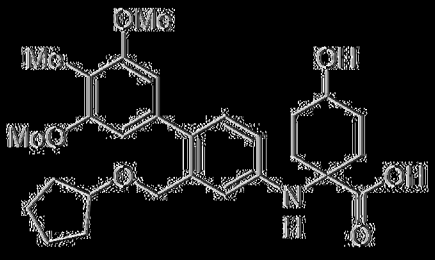
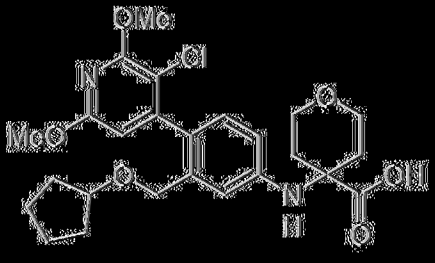
化合物	結構
175	
176	
178	
179	
180	

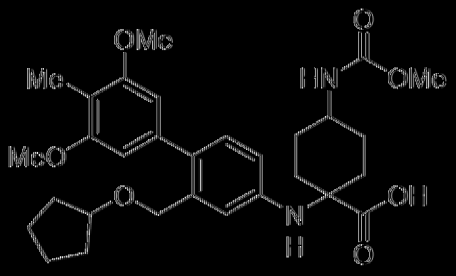
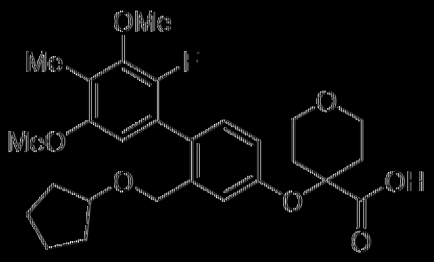
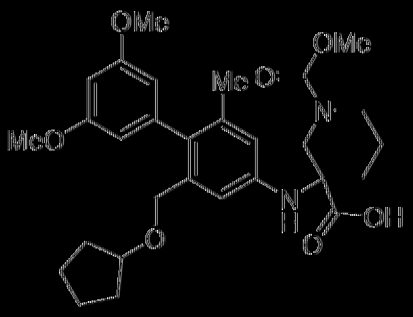
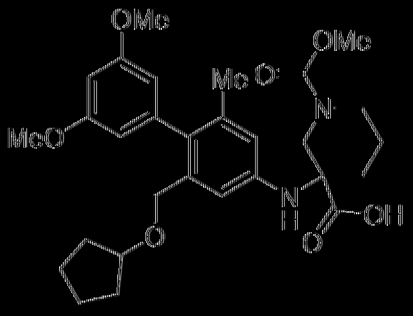
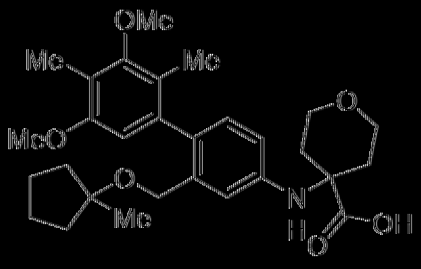
化合物	結構
181	
182	
184	
185	
	鏡像異構物 1
186	
	鏡像異構物 2

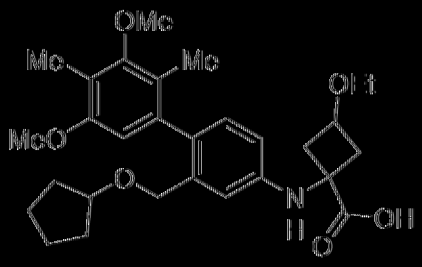
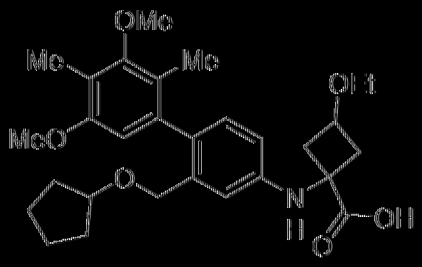
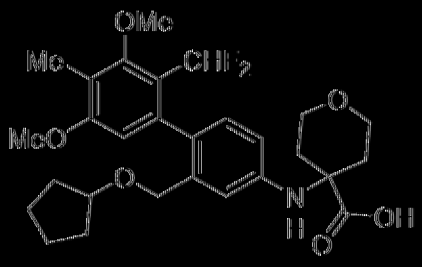
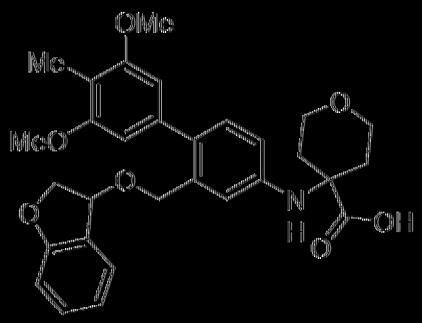
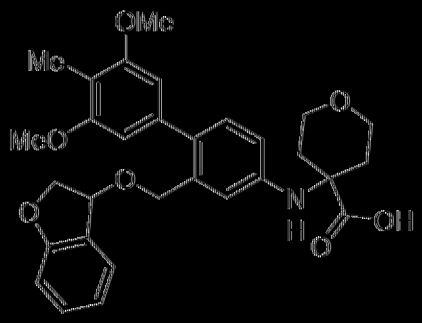
化合物	結構
188	
189	
190	
191	
192	

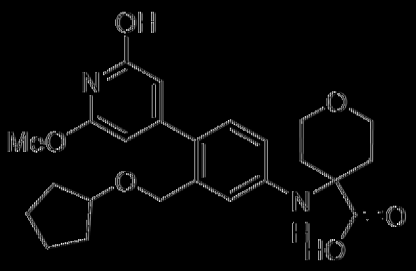
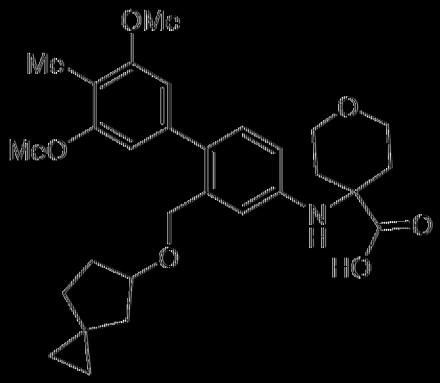
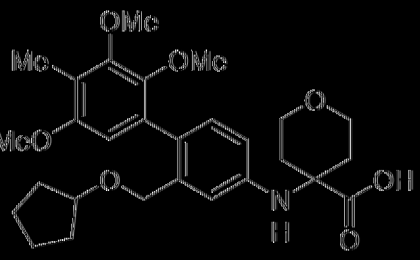
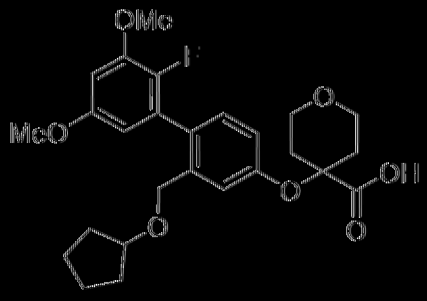
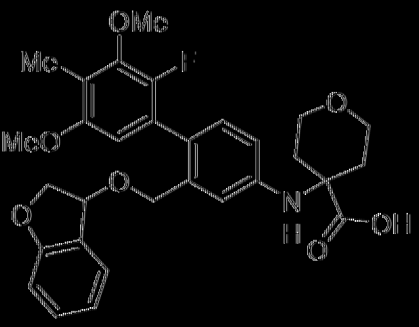
化合物	結構
193	
194	
195	
196	
鏡像異構物 1	
197	
鏡像異構物 2	

化合物	結構
198	
199	
200	
	鏡像異構物 1
201	
	鏡像異構物 2
202	

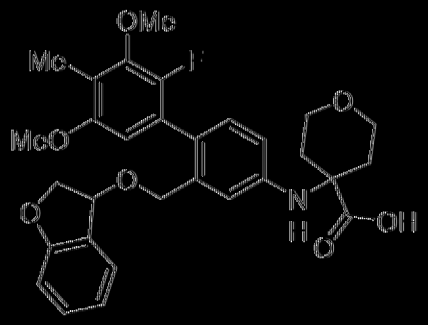
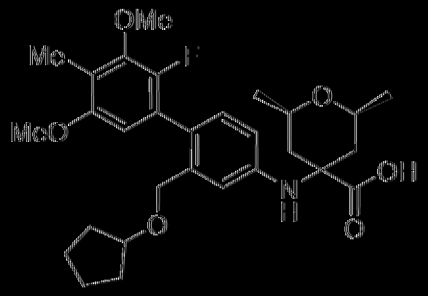
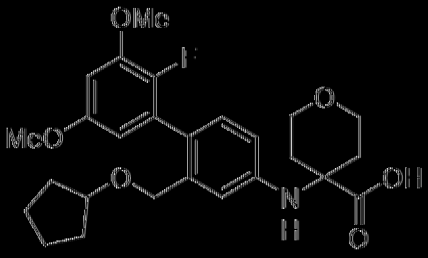
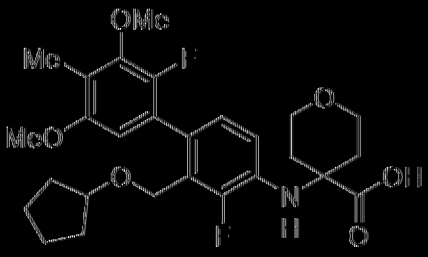
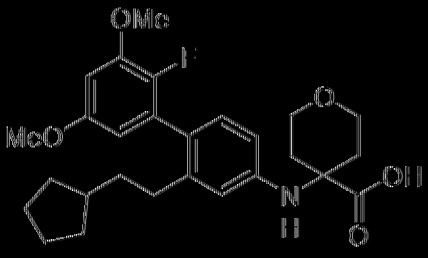
化合物	結構
203	
204	
以其(藥學上)鹽形式之化合物。	
206	
206	
207	

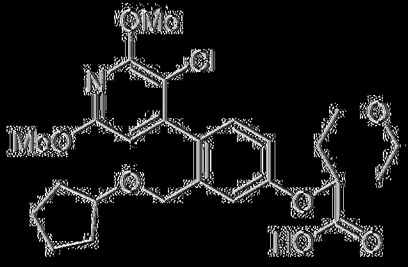
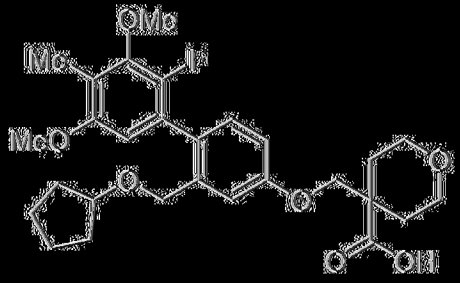
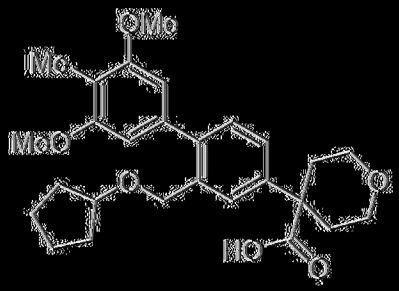
化合物	結構
208	
209	
210	
	鏡像異構物 1
211	
	鏡像異構物 2
212	

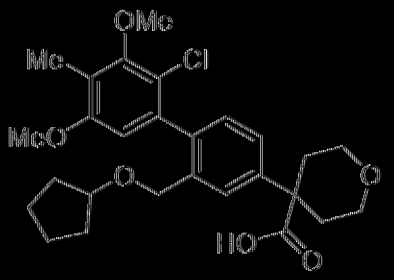
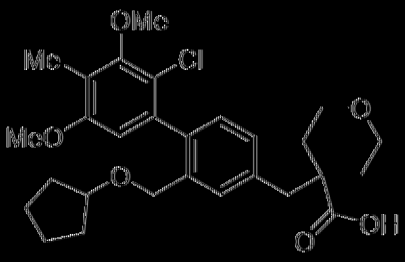
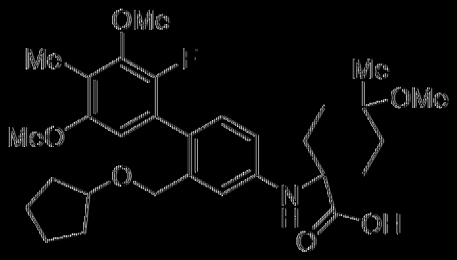
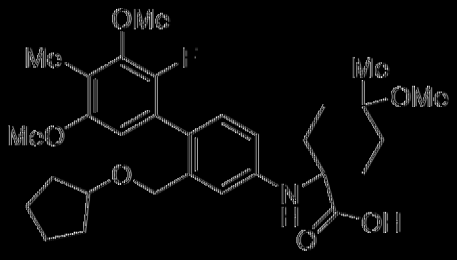
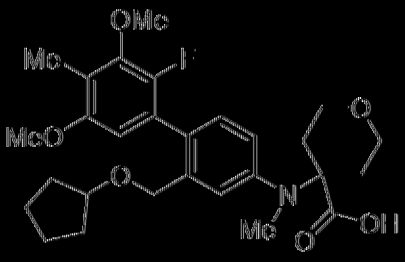
化合物	結構
213	 鏡像異構物 1
214	 鏡像異構物 2
215	 鏡像異構物 1
216	 鏡像異構物 2
217	 鏡像異構物 2

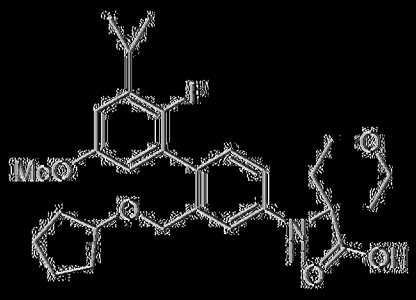
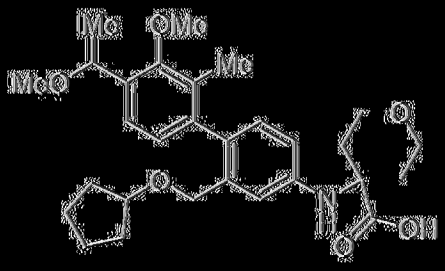
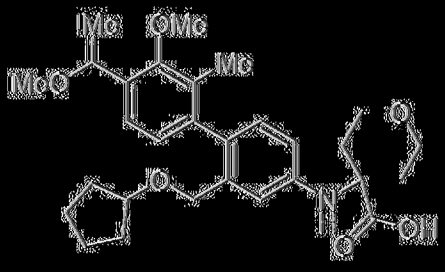
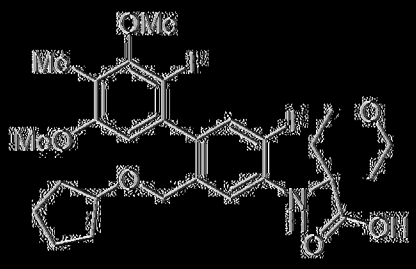
化合物	結構
218	
219	
220	
222	
223	

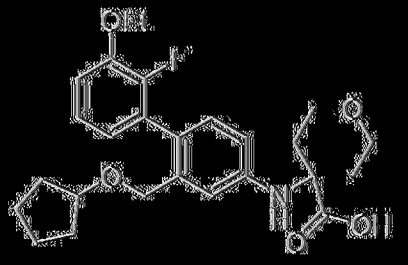
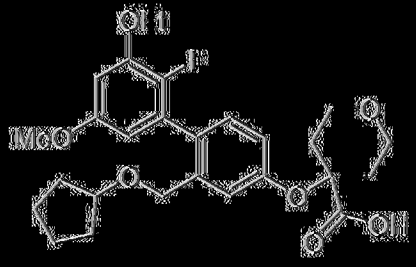
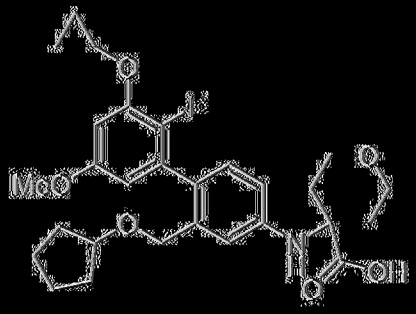
續後共有物 1

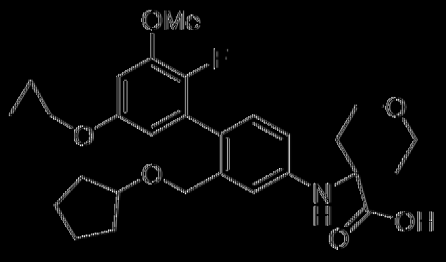
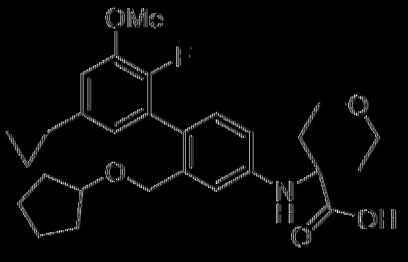
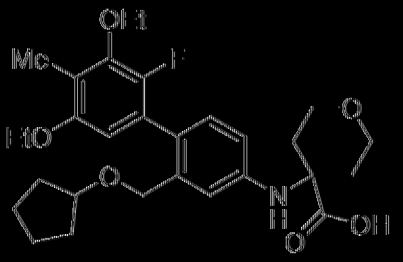
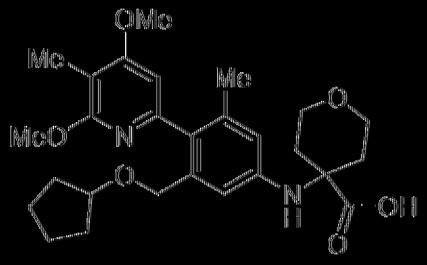
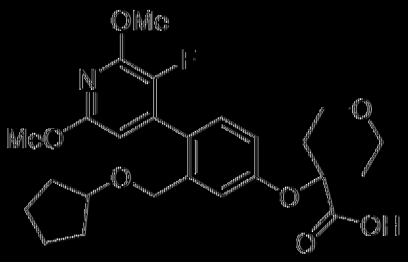
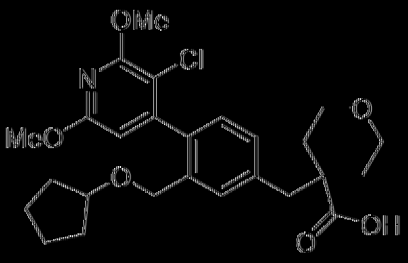
化合物	結構
224	
	類似具體例2
225	
226	
227	
228	

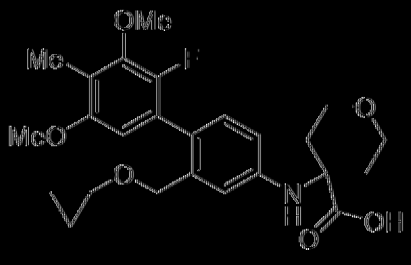
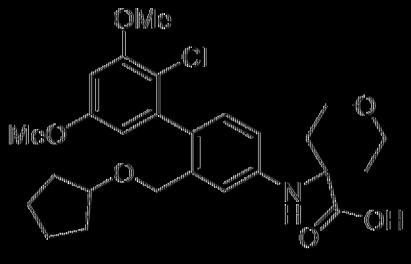
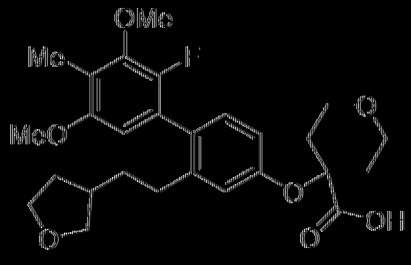
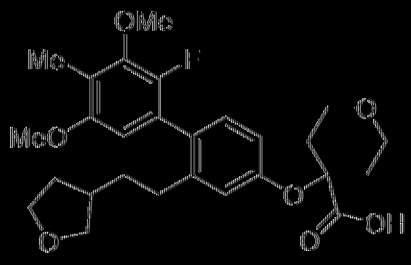
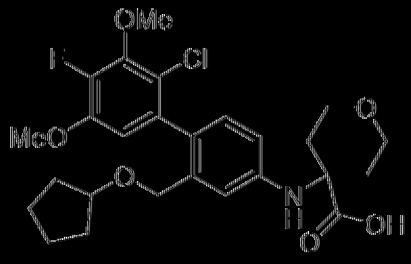
化合物	結構
229	
230	
232	
233	
234	

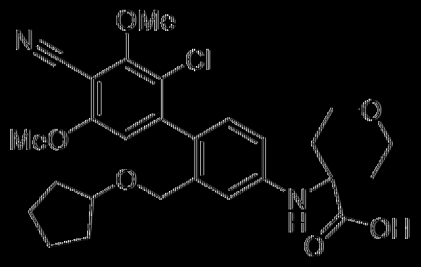
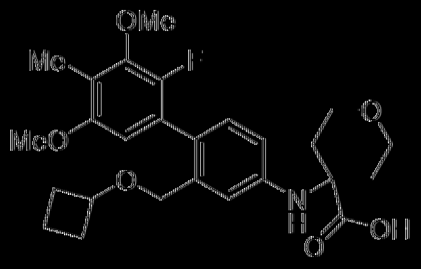
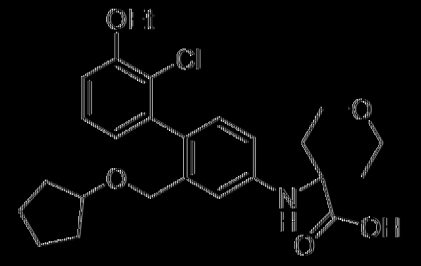
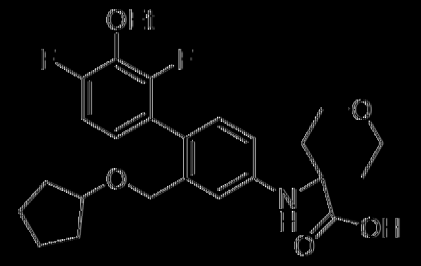
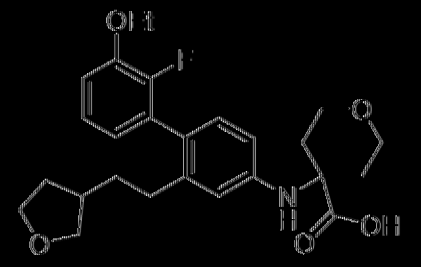
化合物	結構
235	
236	
237	
類似異構物 1	
238	
類似異構物 2	
239	

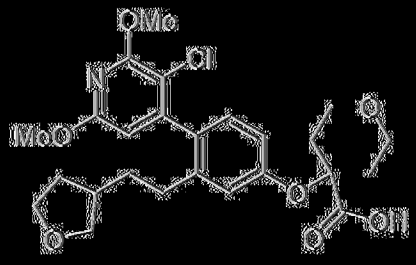
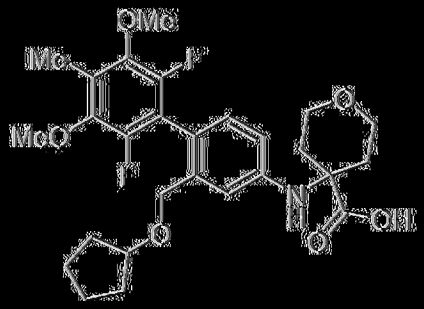
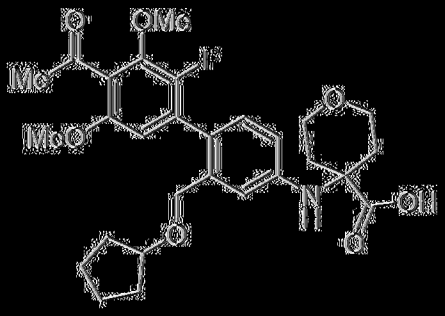
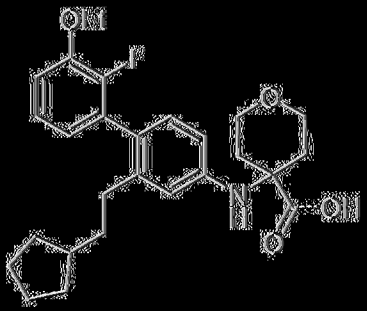
化合物	結構
240	
241	
242	
243	
244	

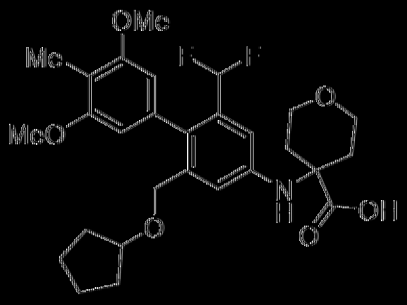
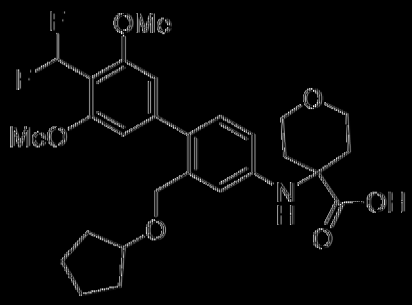
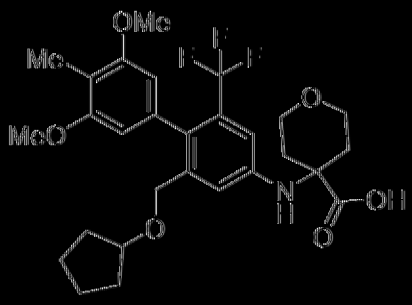
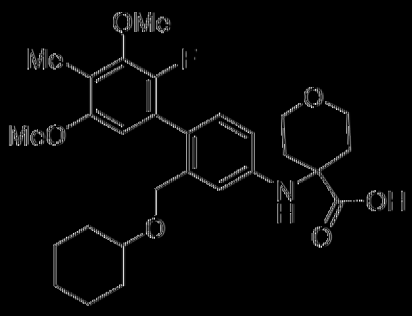
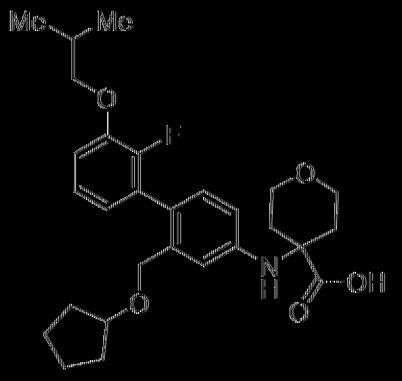
化合物	結構
245	
246	
247	
248	
249	

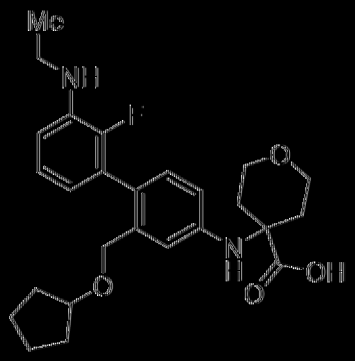
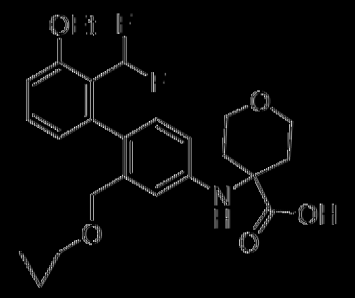
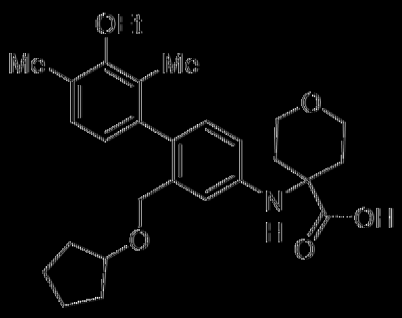
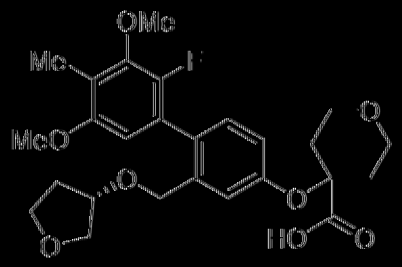
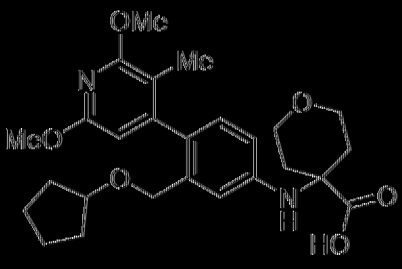
化合物	結構
250	
251	
252	
253	
254	
255	

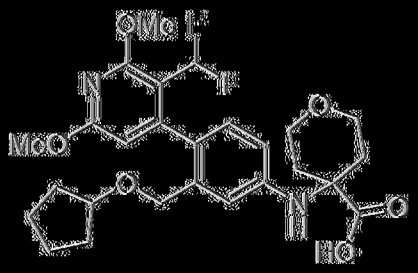
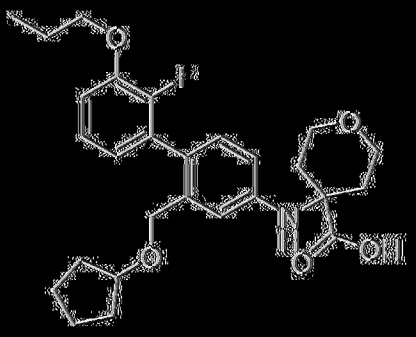
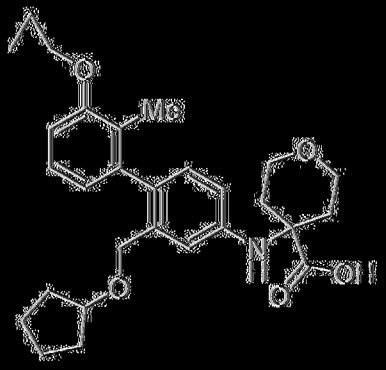
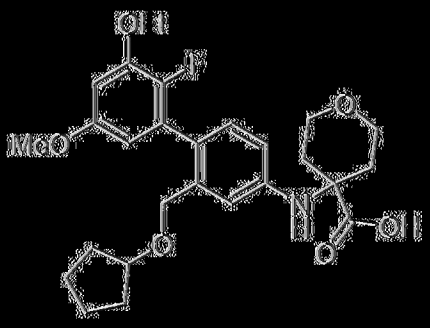
化合物	結構
256	
257	
259	
鏡像異構物 1	
260	
鏡像異構物 2	
261	

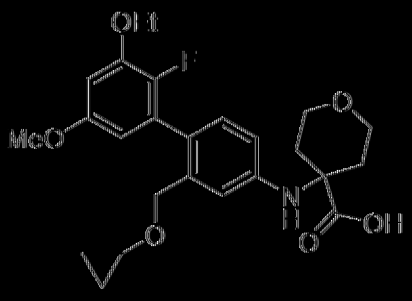
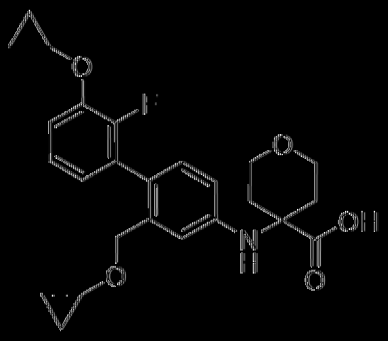
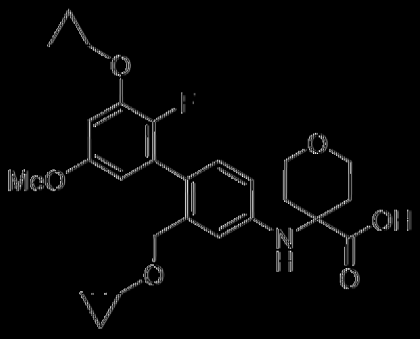
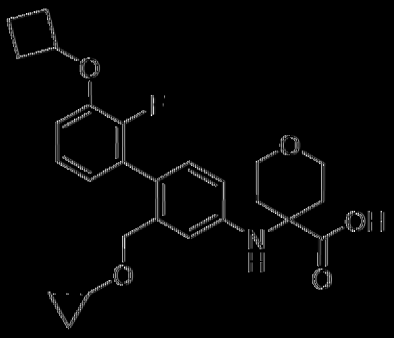
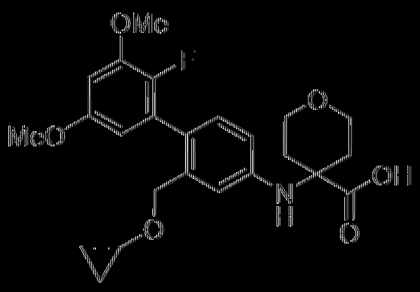
化合物	結構
262	
263	
264	
265	
266	
267	

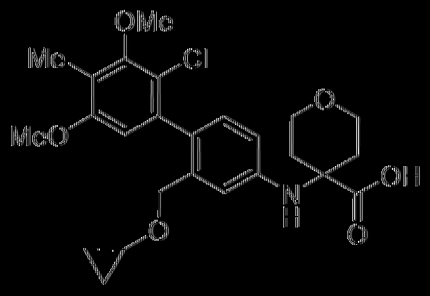
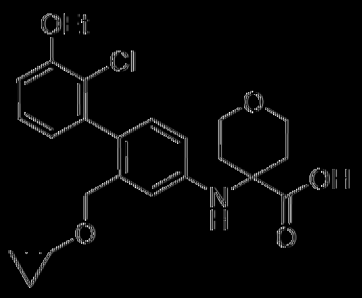
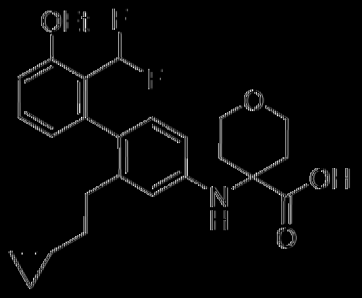
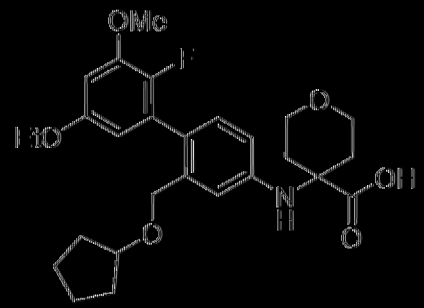
化合物	結構
268	
	類似製備物1
269	
	類似製備物2
270	
271	
272	

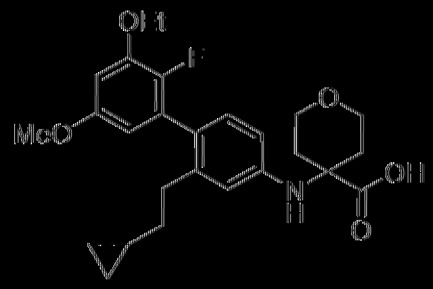
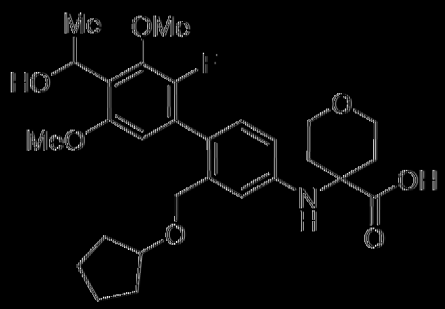
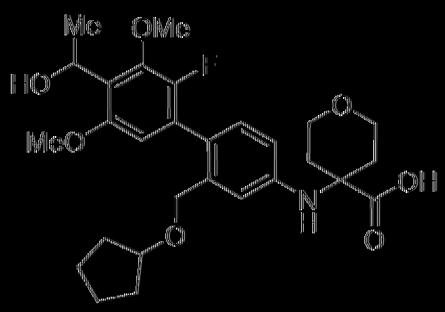
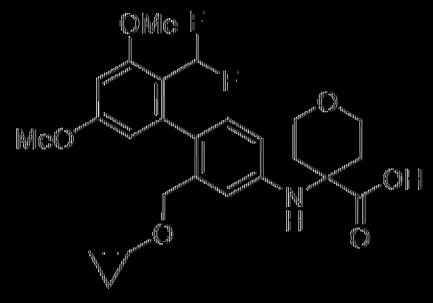
化合物	結構
2/3	
2/4	
2/5	
2/6	
2/7	

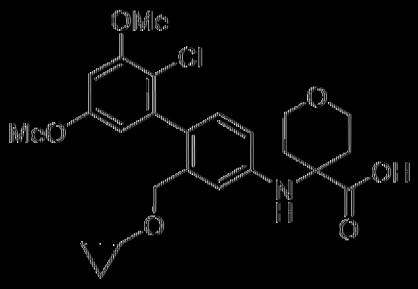
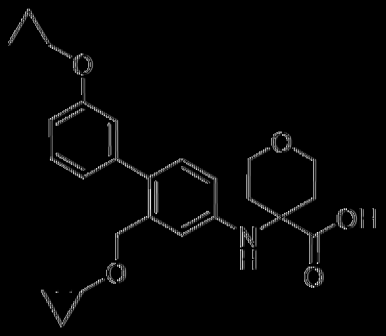
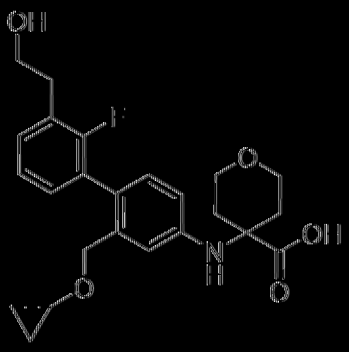
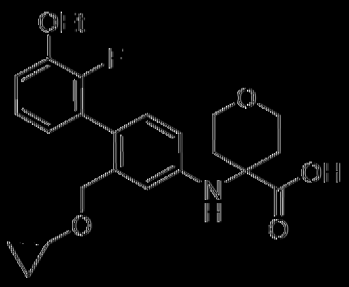
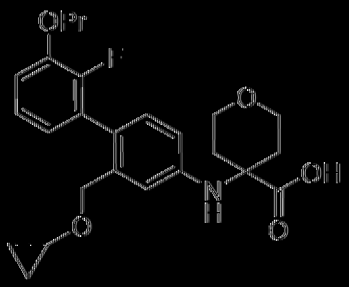
化合物	結構
278	
279	
280	
281	
282	

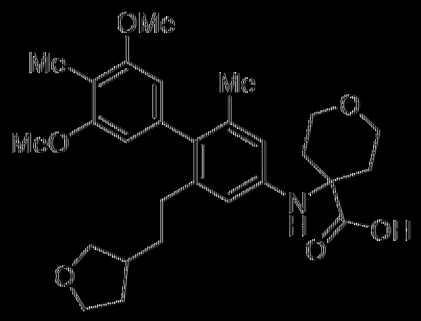
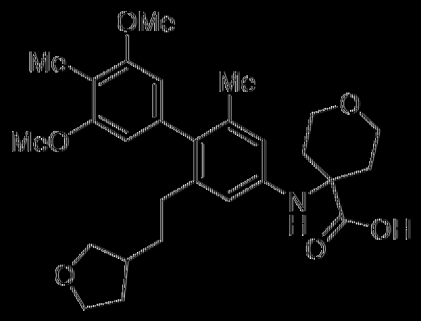
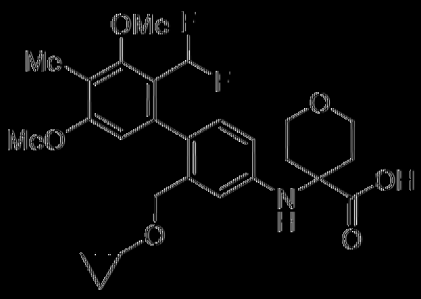
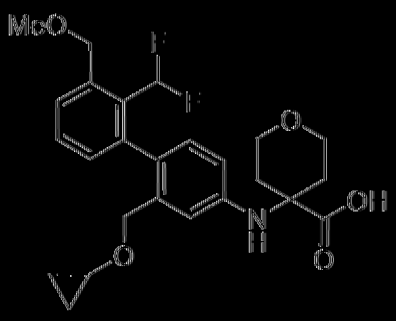
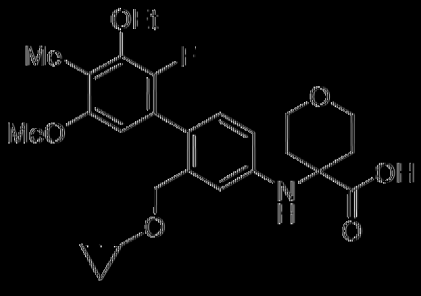
化合物	結構
283	
284	
285	
286	
287	

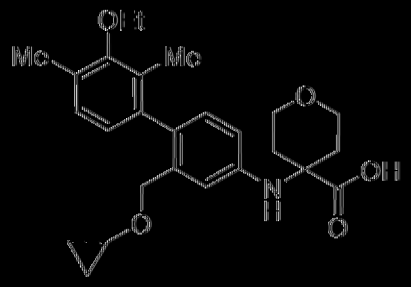
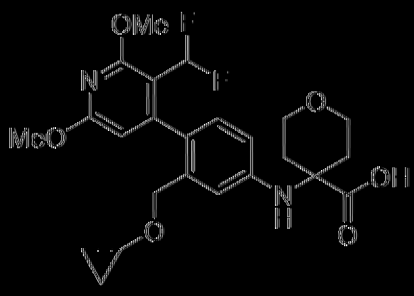
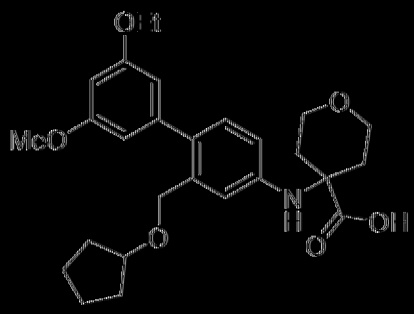
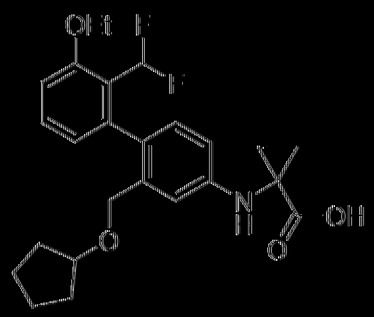
化合物	結構
288	
289	
290	
291	
292	

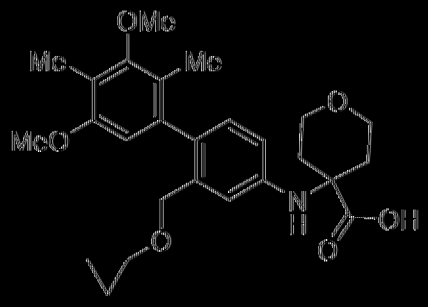
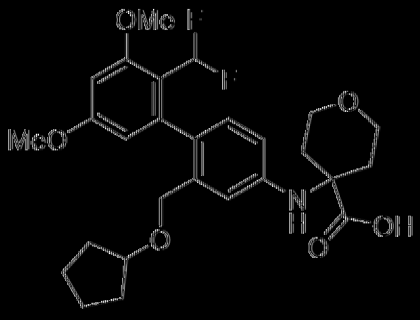
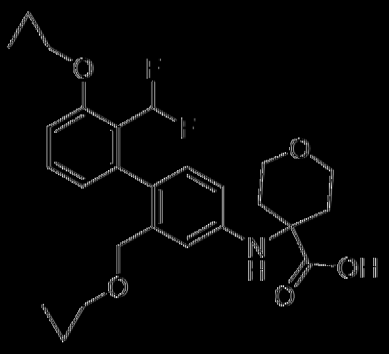
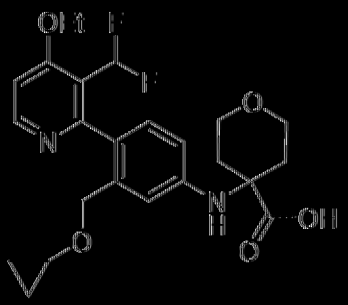
化合物	結構
293	
294	
295	
296	
297	

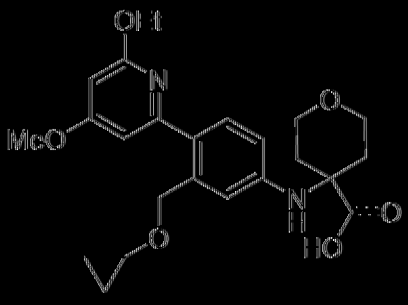
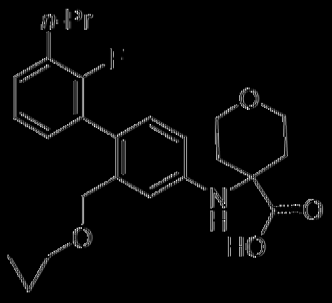
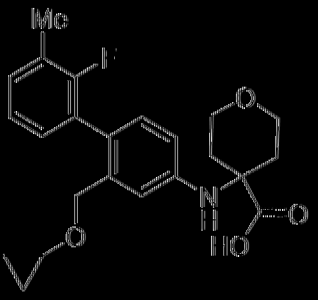
化合物	結構
298	
299	
	鏡像異構物 1
300	
	鏡像異構物 2
301	
302	

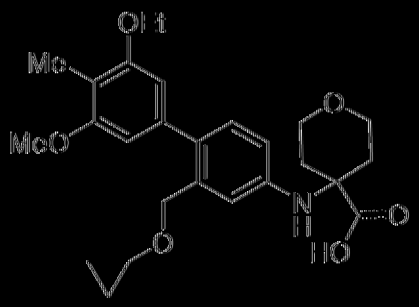
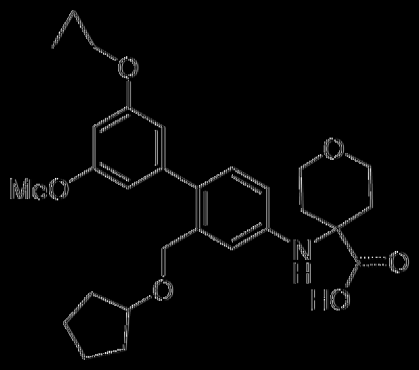
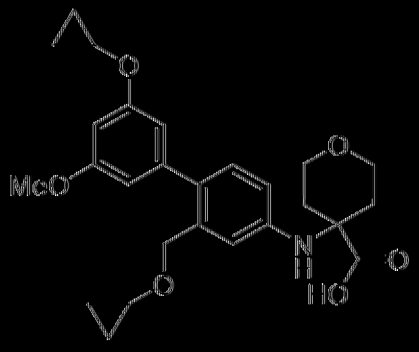
化合物	結構
303	
304	
305	
306	
307	

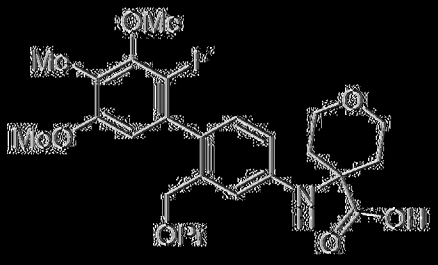
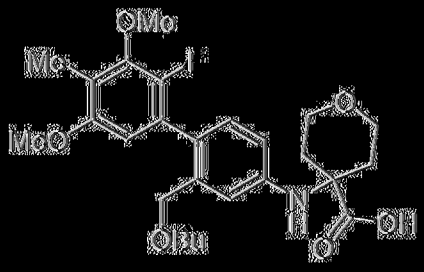
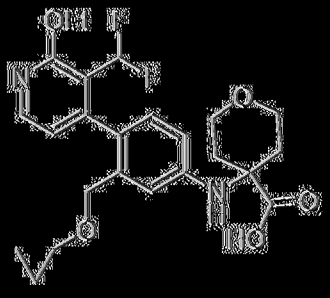
化合物	結構
308	 鏡像異構物 1
309	 鏡像異構物 2
310	
311	
312	

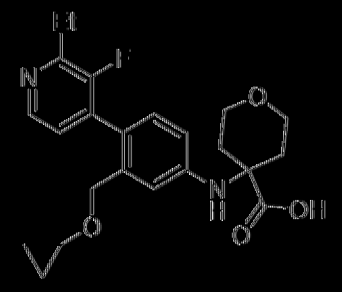
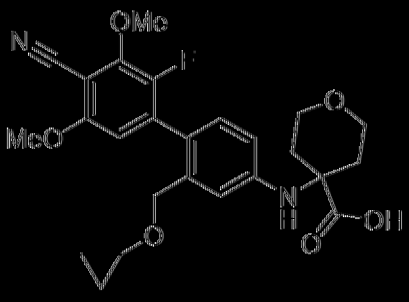
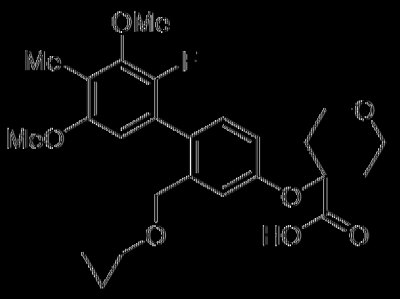
化合物	結構
313	
314	
315	
316	
317	

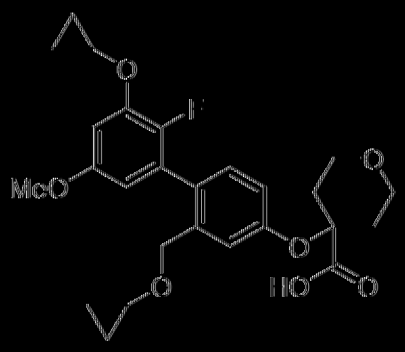
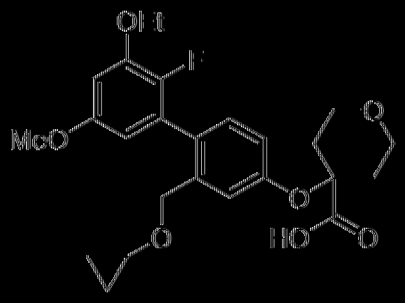
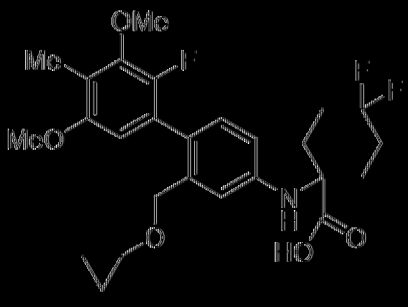
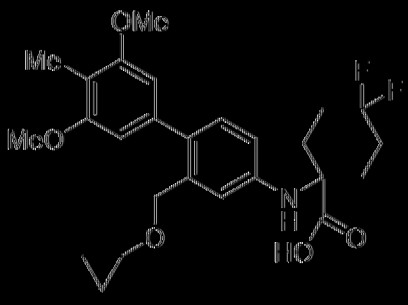
化合物	結構
318	
319	
320	
322	
323	

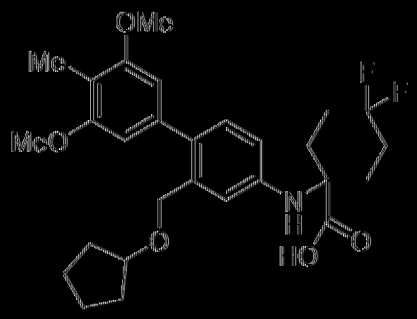
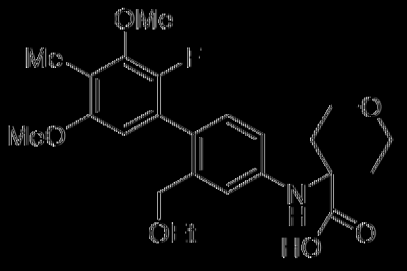
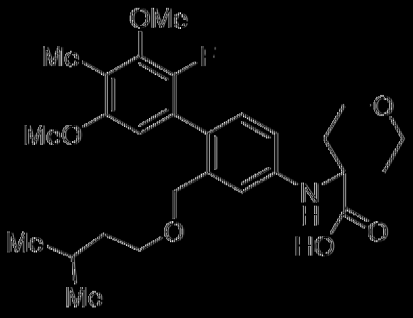
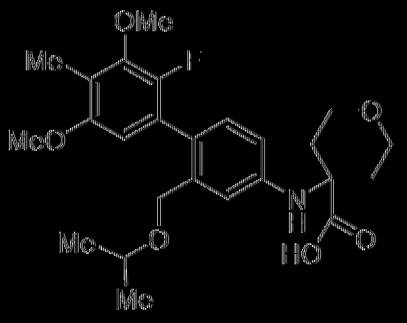
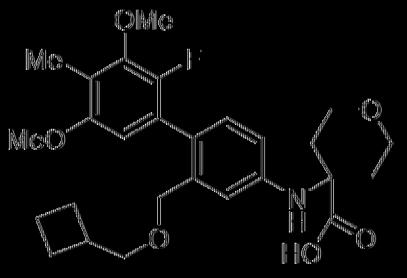
化合物	結構
324	
325	
326	
327	
328	

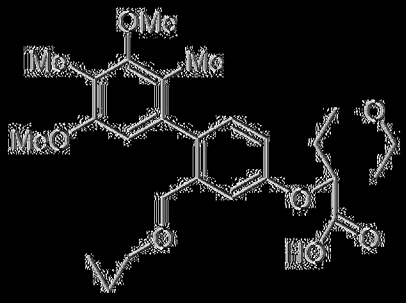
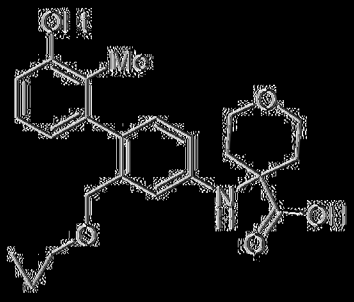
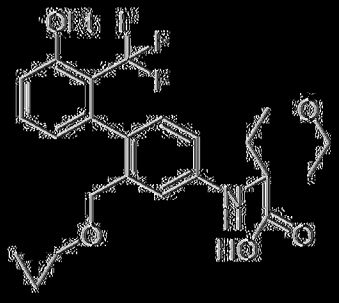
化合物	結構
329	
330	
331	
332	
333	

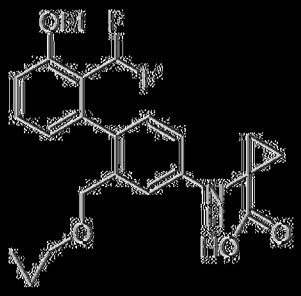
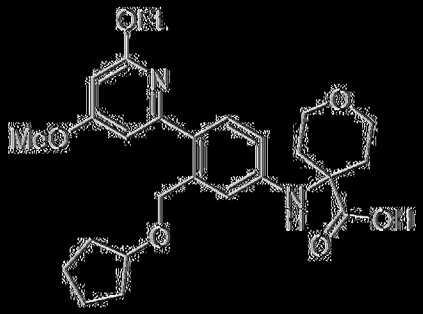
化合物	結構
334	
335	
336	
337	
338	

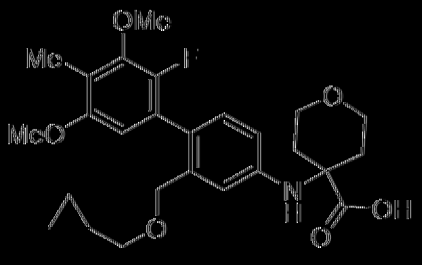
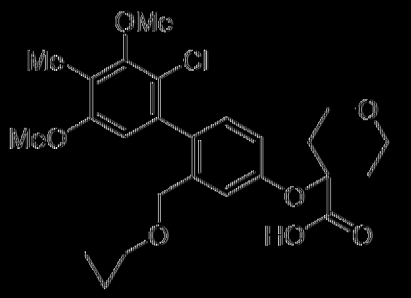
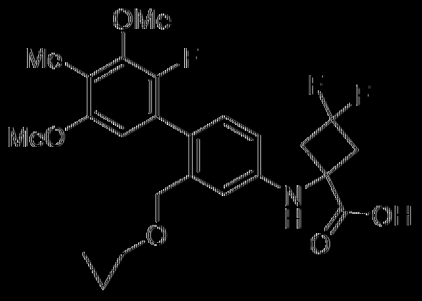
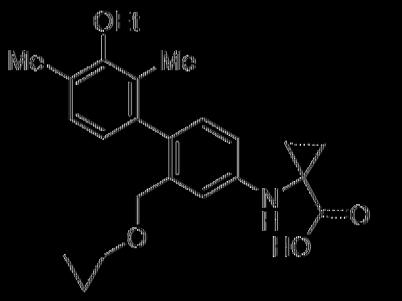
化合物	結構
339	
340	
341	
342	
343	

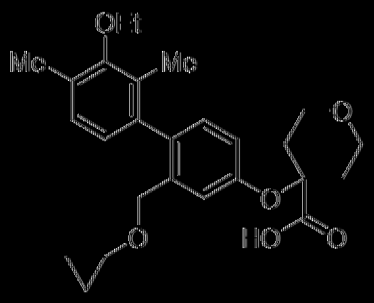
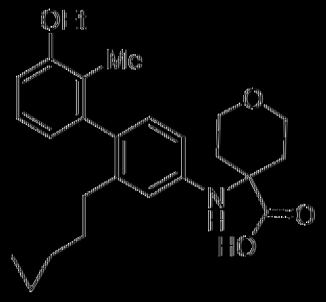
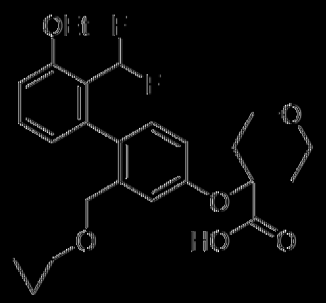
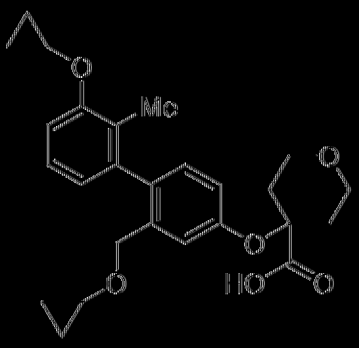
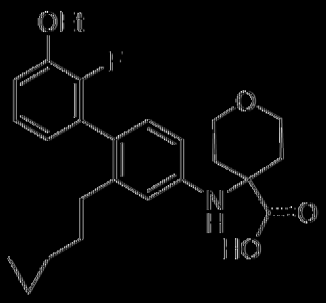
化合物	結構
344	
345	
346	
347	
348	

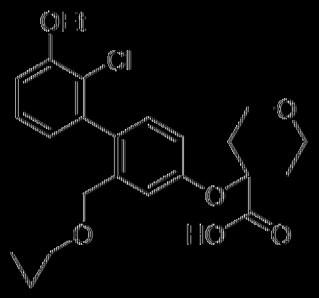
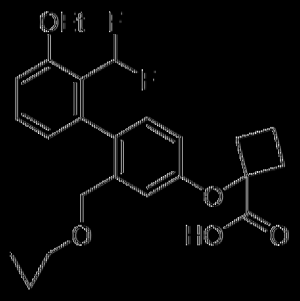
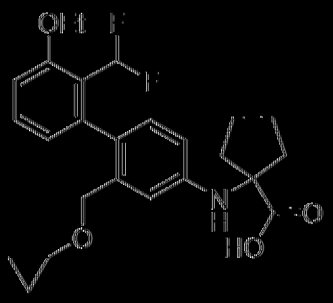
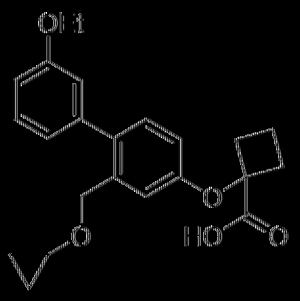
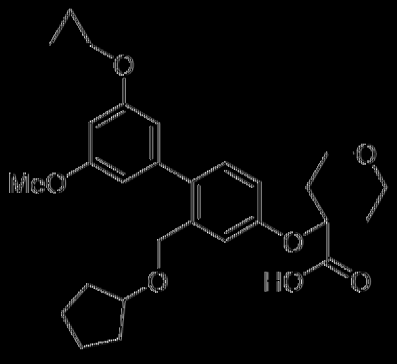
化合物	結構
349	
350	
351	
352	
353	

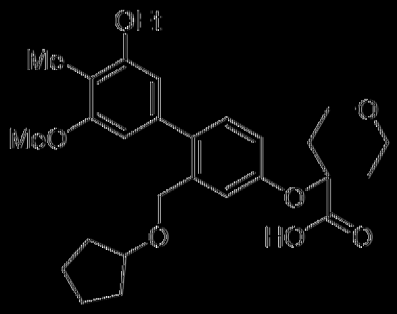
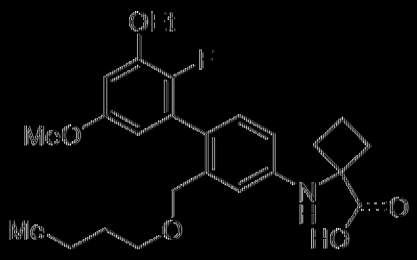
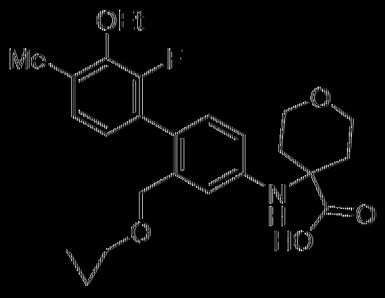
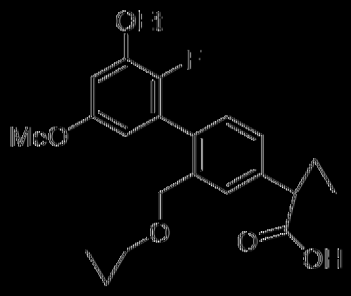
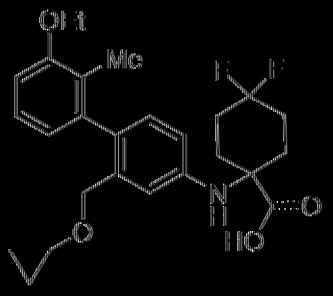
化合物	結構
354	
355	
356	
357	
358	

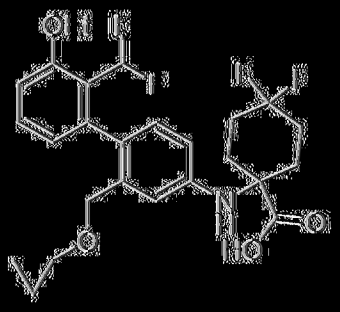
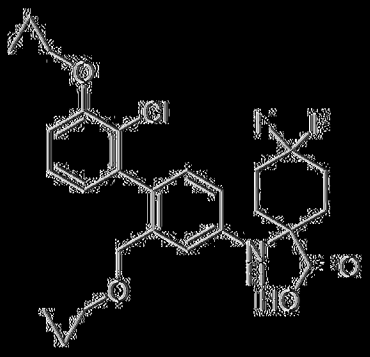
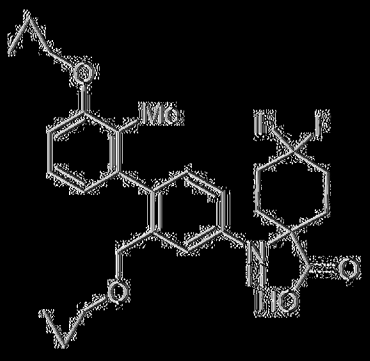
化合物	結構
359	
360	
361	
362	
363	

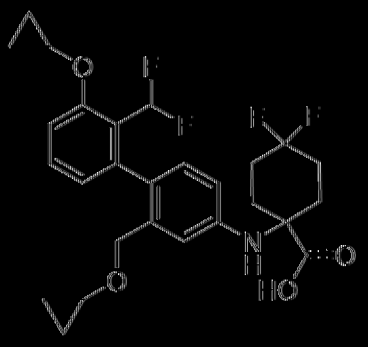
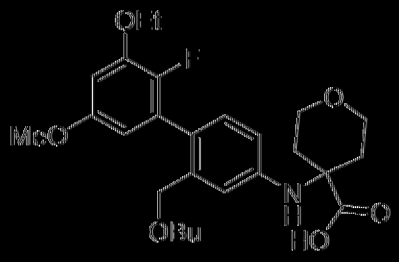
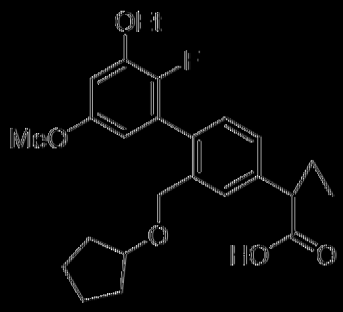
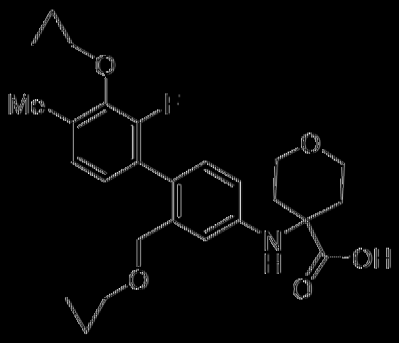
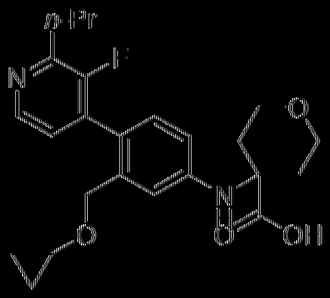
化合物	結構
364	
365	
366	
367	
368	

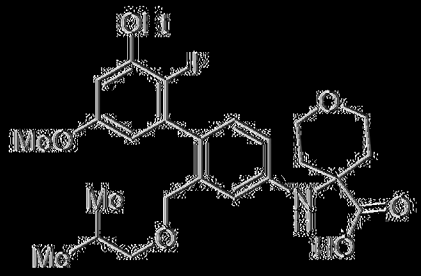
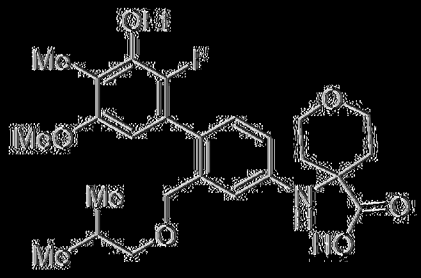
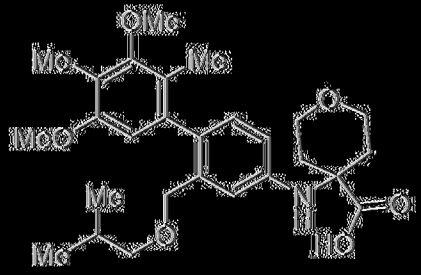
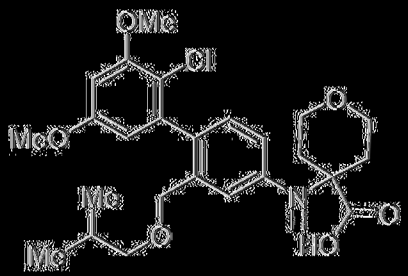
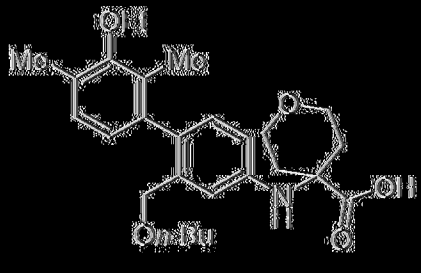
化合物	結構
369	
370	
371	
372	
373	

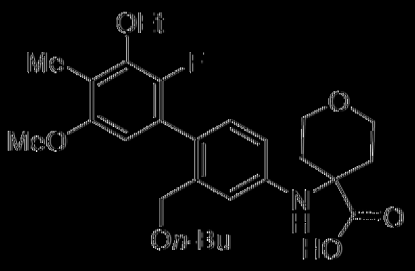
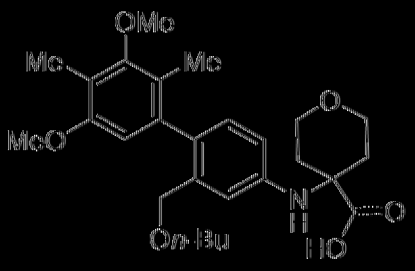
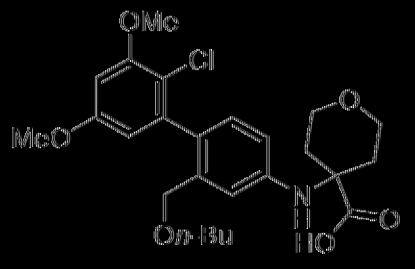
化合物	結構
3'4	
3'5	
3'6	
3'7	
3'8	

化合物	結構
379	
380	
381	
382	
383	

化合物	結構
384	
385	
386	
387	
388	

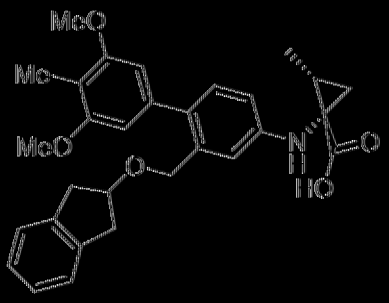
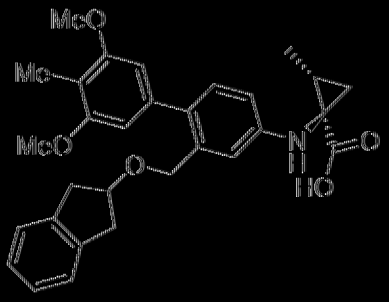
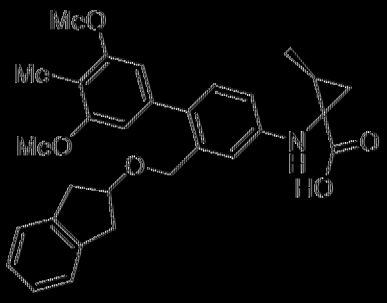
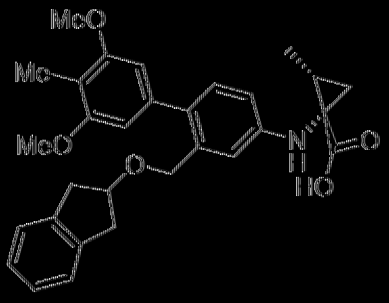
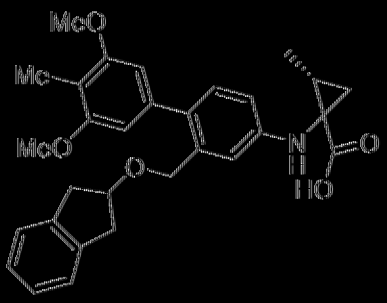
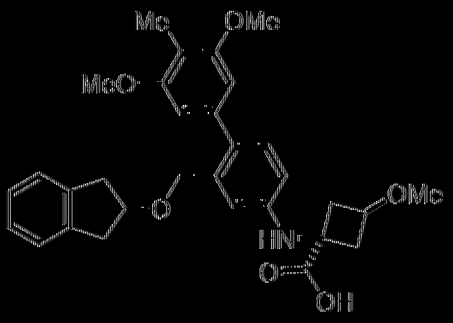
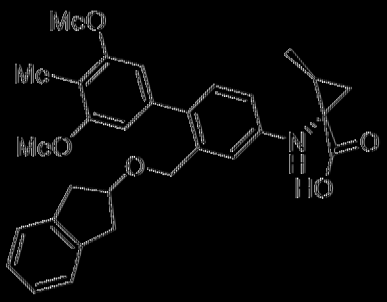
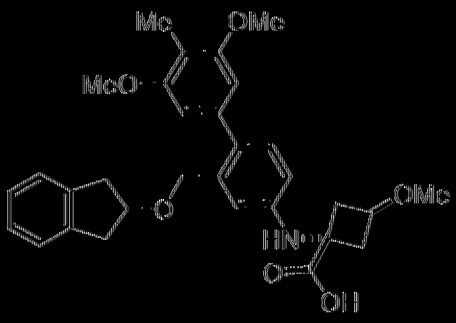
化合物	結構
389	
390	
391	
392	
393	

化合物	結構
394	
396	
396	
397	
398	
399	

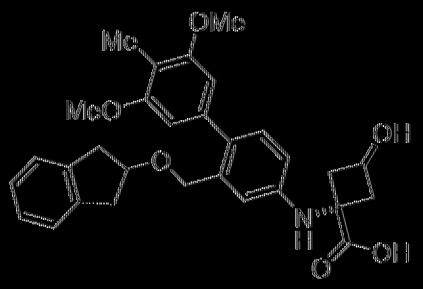
化合物	結構
400	
401	
402	

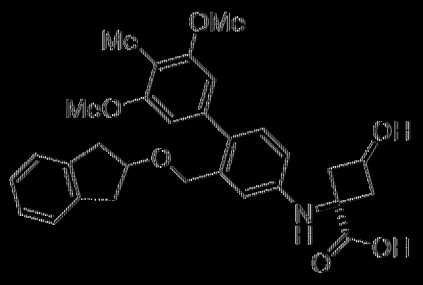
[0147] 本文所提供之式I化合物涵蓋化合物之立體化學形式，例如光學異構物，諸如鏡像異構物、非鏡像異構物以及其混合物，例如鏡像異構物及/或非鏡像異構物之混合物，包括外消旋混合物，以及個別鏡像異構物及/或非鏡像異構物之相等或不相等混合物。所有立體化學形式涵蓋於本發明中。除非另外指示，否則當所揭示之化合物藉由未指定立體化學之結構命名或描繪且具有一或多個對掌性中心時，應理解為表示該化合物之所有可能立體異構物。在本說明書通篇中提供代表性立體化學形式，包括但不限於表2中所描繪之立體化學形式。在一典實施例中，提供選自表2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物：

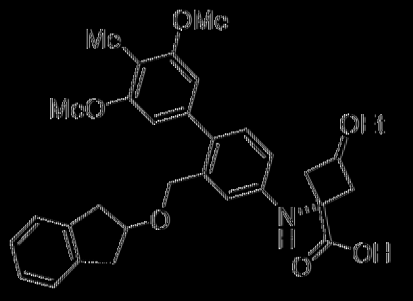
表2

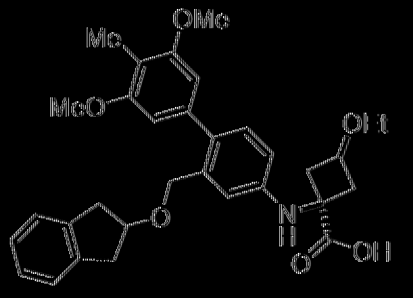
結構	結構
	
	
	
	
	

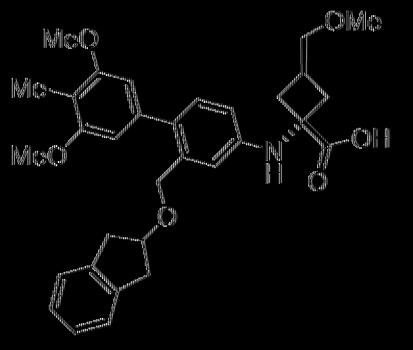
結構



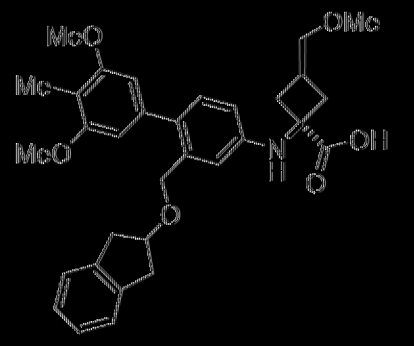


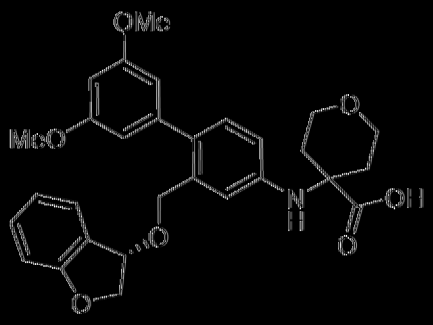


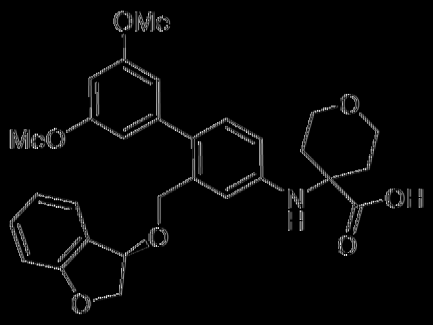


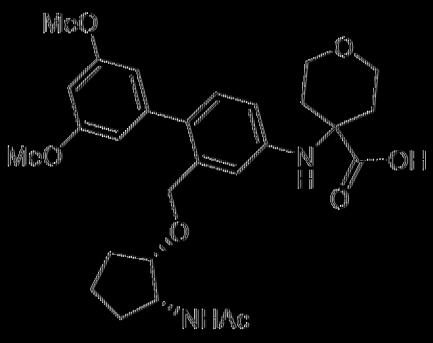


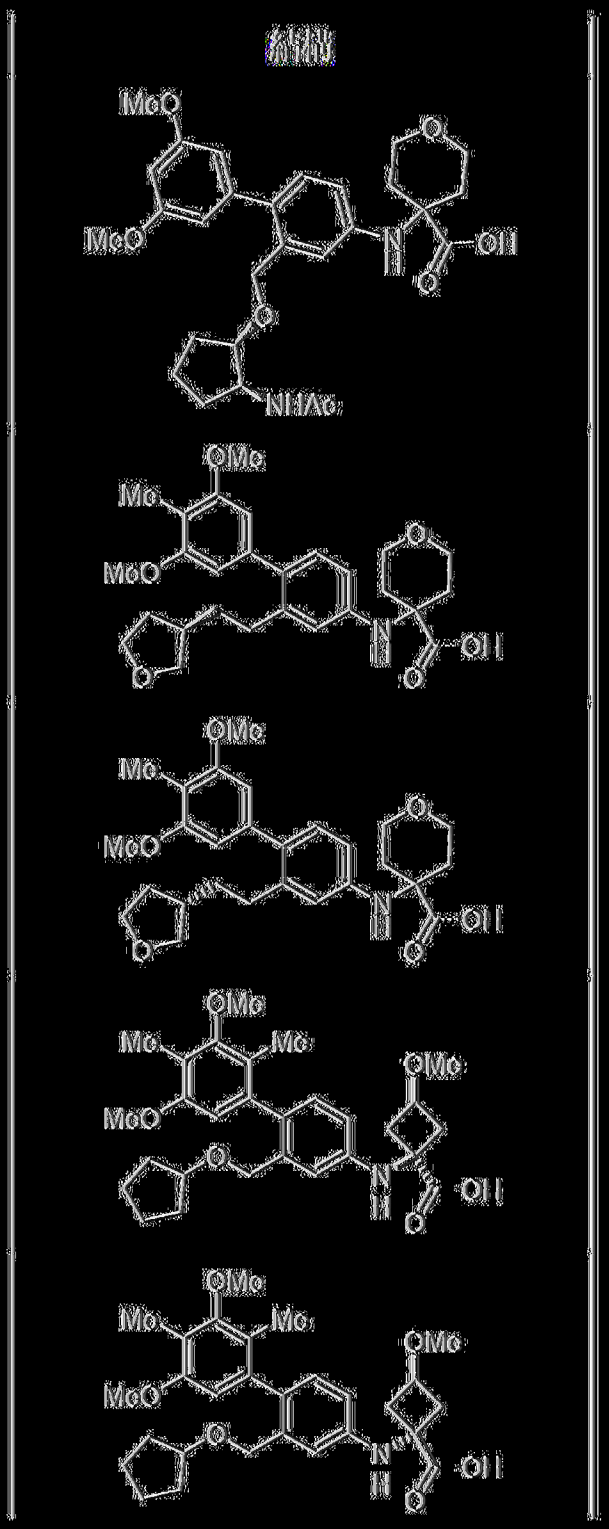
結構

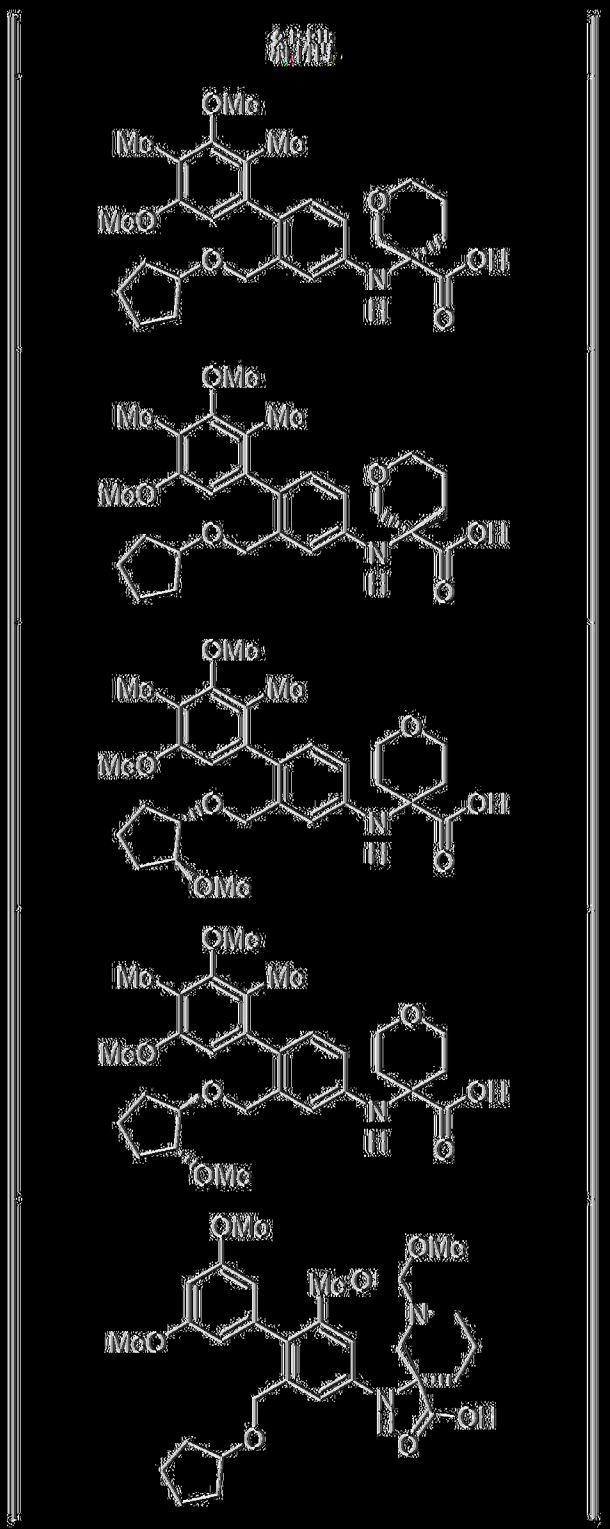




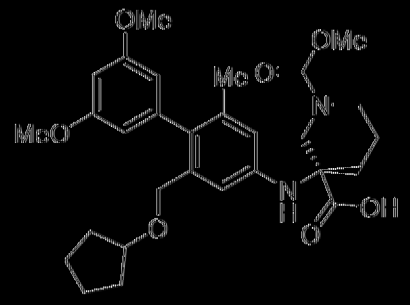




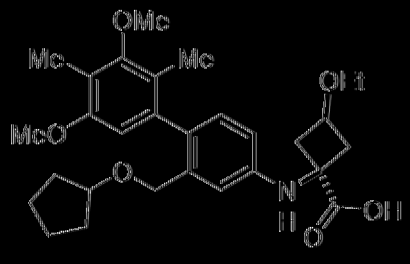




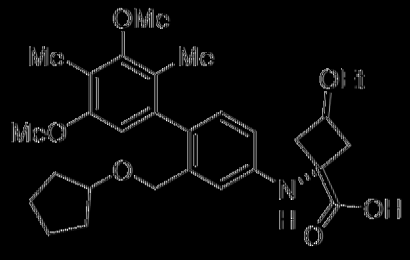
結構



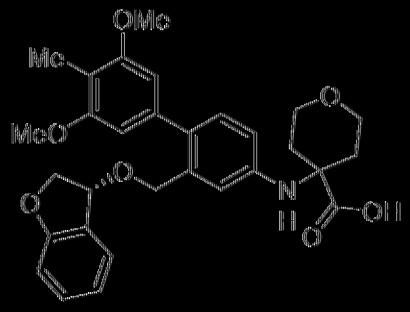
結構



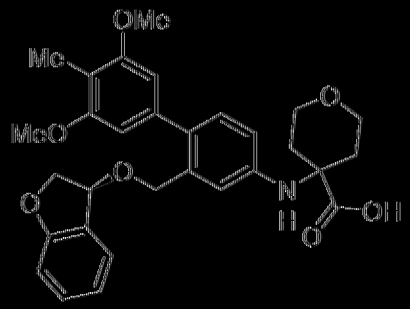
結構



結構



結構



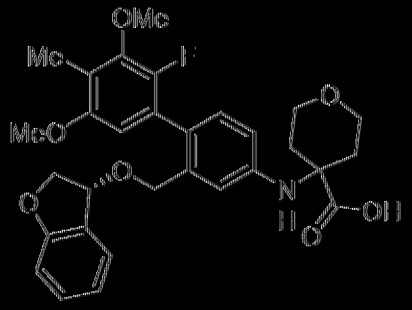
結構



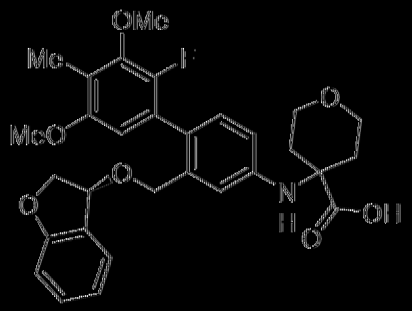
結構

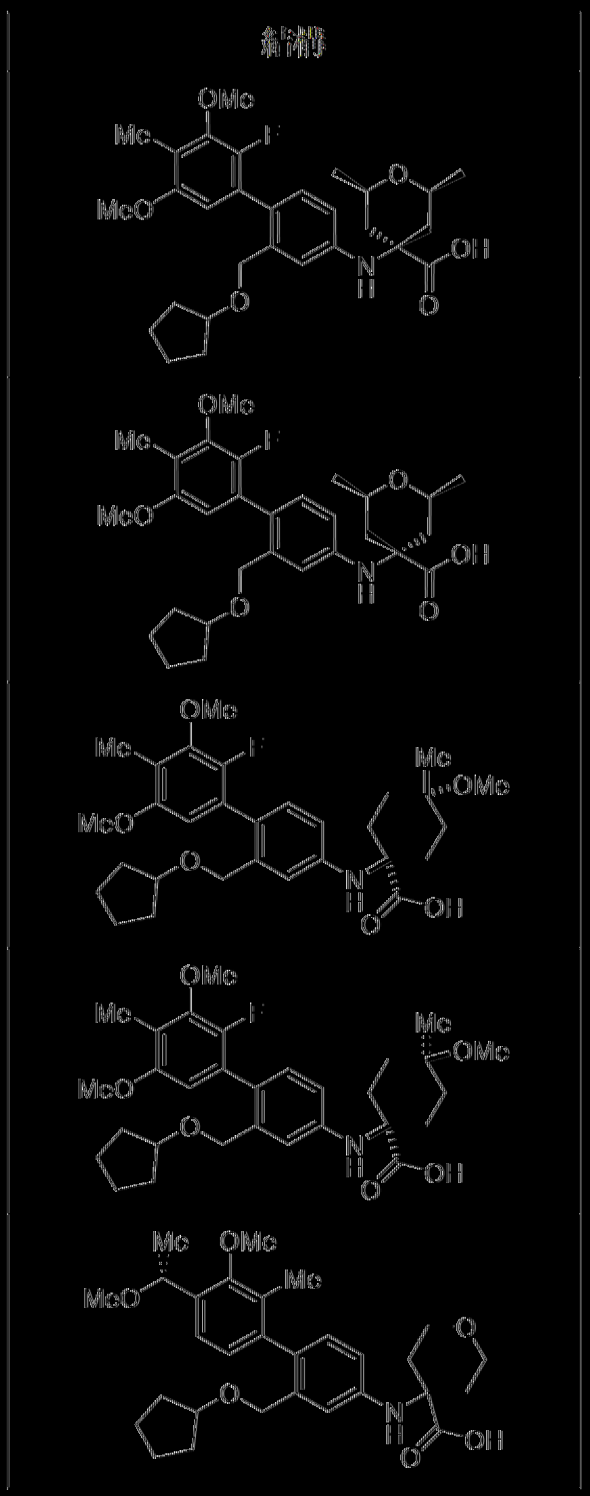


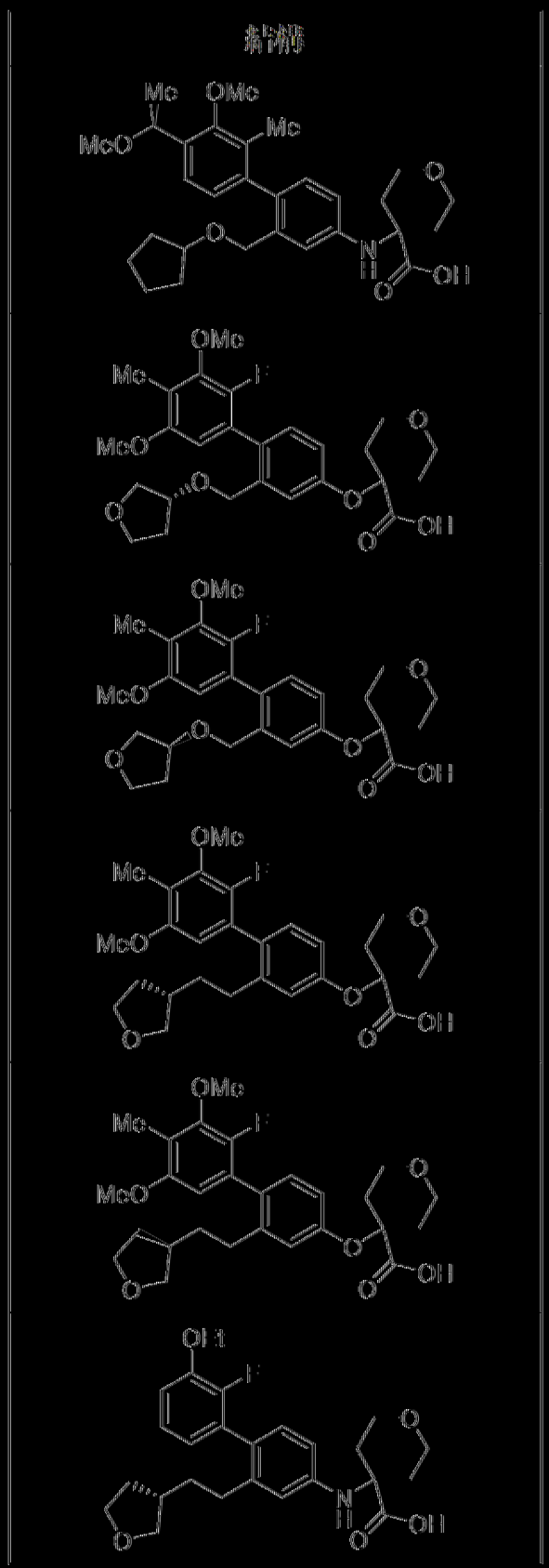
結構



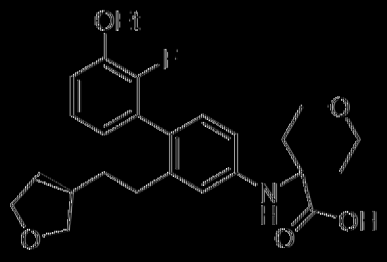
結構




化合物
OMe
Me
F
MeO
O
OH
N
H
O
Me
OMe

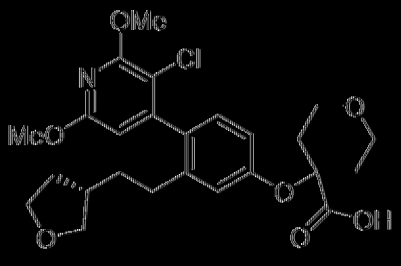

化合物
Me
OMe
MeO
F
O
OH
N
H

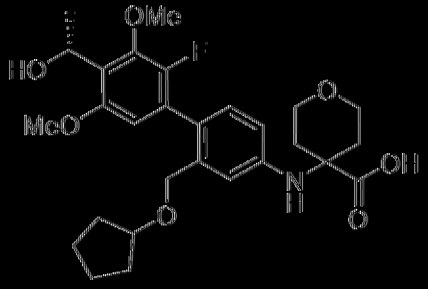
結構

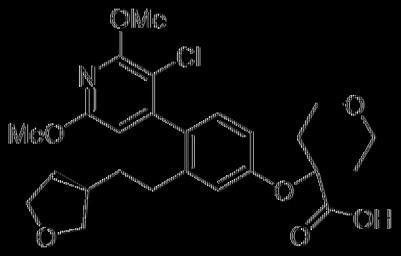


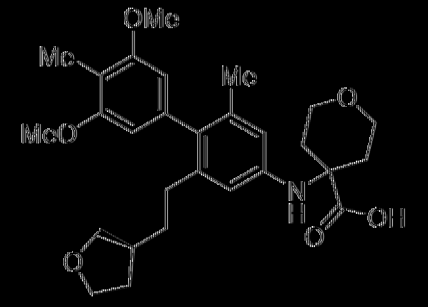
結構

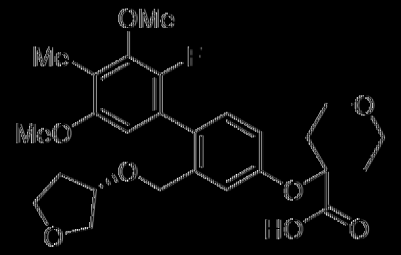


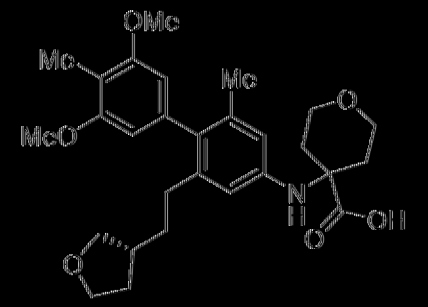


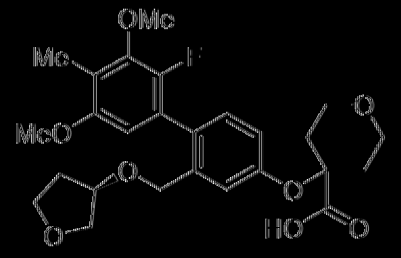












〔0148〕 式I化合物包括其醫藥學上可接受的鹽。另外，式I化合物亦包括此類化合物的其他鹽，其不一定為醫藥學上可接受的鹽且可作為中間物適用於製備及/或純化式I化合物及/或分離式I化合物的鏡像異構物。式I化合物之醫藥學上可接受之鹽之非限制性實例包括三氟乙酸鹽。

〔0149〕 應進一步瞭解，式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，

且因此任何此類溶劑合物包括在本發明之範疇內。另外，式I化合物及其鹽可以非溶劑化形式以及與醫藥學上可接受的溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)所形成的溶劑化形式存在。

治療方法及用途

【0150】本文中所描述之方法可應用於活體內或離體細胞群體。「活體內」意謂在活的個體內，如在動物或人類內。在此情況下，可在個體中在治療學上使用本文中所描述之方法。「離體」意謂在活的個體外部。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣本，包括自個體獲得之體液或組織樣本。此類樣本可藉由此項技術中所熟知之方法獲得。例示性生物體液樣本包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。在此情形下，本文中所描述之化合物及組合物可用於多種目的，包括治療性及實驗性目的。舉例而言，可離體使用本文所描述之化合物及組合物以確定就既定適應症、細胞類型、個體及其他參數而言本發明化合物之最佳投與時程及/或劑量。自此類用法搜集之資訊可用於實驗性目的或臨床中以設定活體內治療方案。本文中所描述之化合物及組合物可能適合之其他離體用途描述於下文中或將對熟習此項技術者變得顯而易見。所選化合物可進一步經表徵以檢驗在人類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此類特性可使用熟習此項技術者通常已知之方法檢查。

【0151】如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或此類化合物之醫藥組合物適用作一或多種LPA受體之抑制劑。如本文中進一步描述，拮抗LPA受體之化合物可適用於預防及/或治療諸如各種疾病之疾病，包括例如纖維化(例如，腎纖維化、肺纖維化、肝纖維化、動脈纖維化、全身性硬化症)、泌尿系統疾病、癌瘤相關疾病、增殖

性疾病、發炎/免疫系統疾病、由分泌功能障礙導致之疾病、腦相關疾病及慢性疾病。

【0152】 在一些實施例中，本發明提供用於治療患有疾病、病症或病狀之個體(例如人類)的方法，其中一或多種LPA受體(亦即，LPA相關疾病)之抑制有益於疾病、病症或病狀之潛在病變及/或症狀及/或進展的治療。在一些實施例中，本文所提供之方法可包括或進一步包括治療與本文所提供之病狀中之任一者或多者相關的一或多種病狀、併發症或後遺症。

【0153】 本文提供一種用於治療LPA相關疾病之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所揭示之醫藥組合物。

【0154】 在一些實施例中，LPA相關疾病包括但不限於治療器官(例如，肝臟、腎臟、肺、心臟及皮膚)之纖維化、肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纖維化、肝硬化、門靜脈高血壓、再生衰竭(regenerative failure)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝功能低下、肝血流量病症及其類似者)、細胞增殖性疾病(例如癌症，包括實體腫瘤、實體腫瘤轉移、血管纖維瘤、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病及慢性淋巴球性白血病(CLL)及侵襲性癌細胞轉移)、發炎疾病(例如，牛皮癬、腎病及肺炎)、胃腸道疾病(例如，腸激躁症候群(TBS)、發炎性腸病(IBD)及異常胰臟分泌)、腎病、泌尿道相關疾病(例如，良性前列腺增生或與神經病變性膀胱疾病相關之症狀、脊髓腫瘤、椎間盤突出、脊椎管狹窄、衍生自糖尿病之症狀、下泌尿道疾病(例如，下泌尿道之阻塞)、下泌尿道之發炎疾病、排尿困難(dysuna)及頻繁排尿)、胰臟疾病、

異常血管生成相關疾病(例如，動脈阻塞)、硬皮病、腦相關疾病(例如，腦梗塞及腦出血)、神經痛、外周神經病變、眼部疾病(例如，年齡相關之黃斑部變性(AMD)、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、瘢痕性類天疱瘡及青光眼過濾手術疤痕)。

【0155】在一些實施例中，本文提供治療或預防纖維化之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所揭示之醫藥組合物。舉例而言，方法可包括治療腎纖維化、肺纖維化、肝纖維化、動脈纖維化或全身性硬化症。在一些實施例中，本文提供治療肺纖維化(例如特發性肺纖維化(IPF))之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。

【0156】在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療或預防個體之纖維化。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物可用於治療個體之器官或組織之纖維化。在一些實施例中，本文提供一種預防個體之纖維化病狀的方法，該方法包含向處於罹患一或多種纖維化病狀之風險下的個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。舉例而言，個體可能已暴露於已知增加器官或組織之纖維化之風險的一或多種環境條件。在一些實施例中，個體已暴露於已知增加肺纖維化、肝纖維化或腎纖維化之風險之一或多種環境條件。在一些實施例中，個體具有罹患器官或組織之纖維化之遺傳傾向性。在一些實施例中，在損傷之後向個體投與本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物以預防疤痕或使其最小化。舉例而言，損傷可包括手術。

【0157】 涉及纖維化之例示性疾病、病症或病狀包括但不限於：與纖維化相關之肺病(例如特發性肺纖維化)、醫原性藥物誘導之纖維化、職業/環境誘導之纖維化(農民肺(Farmer lung))、肉芽腫性疾病(類肉瘤病、過敏性肺炎)、膠原蛋白血管疾病(硬皮病及其他疾病)、肺泡蛋白沈積症、蘭格漢氏細胞肉芽腫病(langerhans cell granulonmatosis)、肺淋巴管平滑肌增生症、遺傳性疾病(例如，赫-普二氏症候群(Hermansky-Pudlak Syndrome)症候群、結節性硬化症、神經纖維瘤、代謝儲存病症及家族性間質性肺病)、繼發於諸如類風濕性關節炎之全身性發炎疾病的肺纖維化、硬皮病、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、輻射誘導之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、博萊黴素誘導之肺纖維化、慢性哮喘、矽肺病、石棉誘導之肺纖維化或胸膜纖維化、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)及急性呼吸窘迫(包括細菌肺炎誘導、創傷誘導、病毒肺炎誘導、呼吸器誘導、非肺敗血症誘導及抽吸誘導)。與損傷/纖維化相關之慢

性腎病變，腎臟纖維化(腎纖維化)、繼發於諸如狼瘡及硬皮病之全身性發炎疾病的腎小球腎炎、腎小管間質纖維化、腎小球腎炎、腎小球硬化症、局灶節段性、糖尿病、腎小球腎炎、局灶性節段性腎小球硬化症、IgA腎病、高血壓、同種異體移植及奧爾波特症候群(Alport Syndrome)；皮膚病症，腸道纖維化，例如硬皮病及輻射誘導之腸道纖維化；肝纖維化，例如肝硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、毒性/藥物誘導之肝纖維化(例如，血色素沈著症)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化、感染或病毒誘導之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)、發炎/免疫病症及自體免疫肝炎；頭頸部纖維化，例如角膜瘢痕，例如雷射輔助原位角膜磨削術(LASIK)、角膜移植及小梁切除術；肥厚性瘢痕、迪皮特倫氏病(Duputren disease)、皮膚纖維化、皮膚硬皮病、瘢痕瘤，例如燒傷誘導或手術；及其他纖維化疾病，例如類肉瘤病、硬皮病、脊髓損傷/纖維化、骨髓纖維化、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、慢性淋巴球性白血病、腫瘤轉移、移植器官排斥反應(例如，阻塞性細支氣管炎)、子宮內膜異位、新生兒呼吸性窘迫症候群及神經痛、纖維肌痛、混合性結締組織疾病及佩洛尼氏病(Peyronie's disease)。

【0158】本文提供一種改善個體之肺功能之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，個體經診斷為患有肺纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混

合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之特發性肺纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之常見間質性肺炎。

【0159】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之彌漫性實質間質性肺病，諸如醫原性藥物誘導之纖維化、職業/環境誘導之纖維化(農民肺)相關之肺病、肉芽腫性疾病(類肉瘤病、過敏性肺炎)、膠原蛋白血管疾病(硬皮病及其他疾病)、肺泡蛋白沈積症、蘭格漢氏細胞肉芽腫病、肺淋巴管平滑肌增生症、遺傳性疾病(例如，赫-普二氏症候群症候群、結節性硬化症、神經纖維瘤、代謝儲存病症及家族性間質性肺病)。

【0160】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物可用於治療與肺移植後個體之慢性排斥反應(諸如阻塞性細支氣管炎)相關之移植後纖維化。

【0161】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之皮膚纖維化，諸如皮膚硬皮病、杜普宜特朗氏病(Dupuytren

disease)及瘢痕瘤。

【0162】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之肝纖維化伴有或不伴有肝硬化。舉例而言，毒性/藥物誘導(血色素沈著症)、酒精性肝病、病毒性肝炎(B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NAFLD、NASH)及代謝及自體免疫疾病。

【0163】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之腎纖維化(例如腎小管間質纖維化及腎小球硬化症)。

【0164】 如本文所提供之疾病、病症或病狀之其他實例包括動脈粥樣硬化、栓塞、心臟病、血管炎、瘢痕組織之形成、再狹窄、靜脈炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺高血壓、肺纖維化、肺發炎、腸黏連、膀胱纖維化及膀胱炎、鼻道之纖維化、鼻竇炎、由嗜中性球介導之發炎及由纖維母細胞介導之纖維化。

【0165】 在一些實施例中，將本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物投與至患有器官或組織纖維化或傾向於罹患器官或組織纖維化的個體，且使用一或多種其他藥劑治療纖維化。在一些實施例中，一或多種藥劑包括皮質類固醇、免疫抑制劑、B細胞拮抗劑及子宮球蛋白。

【0166】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物(例如，式I化

合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文中所提供之醫藥組合物治療個體之皮膚病症。此類皮膚學病症包括但不限於增生性或發炎性皮膚病症，諸如異位性皮膚炎、大皰性病症、膠原病、牛皮癬、硬皮病、牛皮癬性病灶、皮炎、接觸性皮炎、濕疹、蕁麻疹、紅斑痤瘡、傷口癒合、疤痕、肥厚性疤痕、瘢痕瘤、川崎病(Kawasaki Disease)、紅斑痤瘡、休格連-拉索症候群(Sjogren-Larsso Syndrome)或蕁麻疹。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)用於治療全身性硬化症。

【0167】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療或預防個體之發炎。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)可用於治療或預防個體之發炎/免疫病症。

【0168】 發炎/免疫病症之實例包括牛皮癬、類風濕性關節炎、脈管炎、發炎性腸病、皮膚炎、骨關節炎、哮喘、發炎性肌肉疾病、過敏性鼻炎、陰道炎、間質性膀胱炎、硬皮病、濕疹、同種異體或異種移植(器官、骨髓、幹細胞及其他細胞及組織)移植排斥、移植物抗宿主疾病、紅斑狼瘡、發炎疾病、I型糖尿病、肺纖維化、皮肌炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、甲狀腺炎(例如橋本氏(Hashimoto's)及自體免疫甲狀腺炎)、重症肌無力、自體免疫溶血性貧血、多發性硬化症、囊腫性纖

維化、慢性復發性肝炎、原發膽汁性肝硬化、過敏性結膜炎及異位性皮膚炎。

【0169】在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之疼痛。在一些實施例中，疼痛為急性疼痛或慢性疼痛。在一些實施例中，疼痛係神經痛。

【0170】在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療肌肉纖維疼痛。咸信纖維肌痛由收縮(自發)肌肉中纖維性瘢痕組織之形成引起。纖維化使組織黏合且抑制血流，從而產生疼痛。

【0171】在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療癌症。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療惡性及良性增生性疾病。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於預防或減少腫瘤細胞增殖、癌侵入及癌轉移、胸膜間皮瘤(Yamada, Cancer Sci., 2008, 99(8), 1603-1610)或腹膜間皮瘤、癌症疼痛、骨轉移

(Boucharaba等人, J Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648)。本文提供一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括投與第二治療劑，其中第二治療劑為抗癌劑。

【0172】 如本文所用之術語「癌症」係指細胞之異常生長，此往往會以不受控方式增殖，且在一些情況下轉移(擴散)。癌症之類型包括但不限於處於疾病之任何階段、有或無轉移的實體腫瘤(諸如膀胱、腸、大腦、乳房、子宮內膜、心臟、腎臟、肺、淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰臟或其他內分泌器官(甲狀腺)、前列腺、皮膚(黑色素瘤或基底細胞癌)之彼等腫瘤)或血液腫瘤(諸如白血病)。

【0173】 癌症之其他非限制性實例包括急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓白血病、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎瘤/橫紋肌瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)、腦幹膠質瘤、大腦及脊髓瘤、乳癌、支氣管瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、胚胎瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤腫瘤家族(Ewing sarcoma family of tumors)、眼癌、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃(gastric/stomach)癌、胃腸道類癌瘤、胃腸基質瘤(GIST)、胃腸道基質細胞瘤、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞

癌(肝癌)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤(內分泌胰臟)、卡堡氏肉瘤、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、喉癌、白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、間皮瘤、口腔癌、慢性骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、中間分化之松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤、垂體腫瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌(腎癌)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤腫瘤家族、肉瘤、卡堡氏、塞紮萊氏症候群(Sezary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃(stomach/gastric)癌、幕上原始神經外胚層腫瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)及威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)。

【0174】在一些實施例中，本文提供一種治療個體之過敏性病症的方法，該方法包含投與治療有效量之如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合

物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療個體之呼吸道疾病、病症或病狀。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)可治療個體之哮喘(例如，慢性哮喘)。

【0175】 如本文所用，術語「呼吸道疾病」係指影響涉及呼吸之器官(諸如鼻、咽、喉、耳咽管、氣管、支氣管、肺、相關肌肉(例如橫膈膜及肋間肌)及神經)的疾病。呼吸道疾病之實例包括哮喘、成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外源性)哮喘、非過敏性(內源性)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘導之哮喘、阿司匹靈敏感性哮喘、運動誘導之哮喘、等二氧化碳過度換氣(isocapnic hyperventilation)、兒童發作型哮喘、成人發作型哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、抗類固醇性哮喘、季節性哮喘、季節性過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎或肺氣腫)、肺高血壓、間質性肺纖維化及/或氣管發炎及囊性纖維化及低氧症。

【0176】 如本文所用，術語「哮喘」係指以與任何原因(內因、外因或兩者；過敏或非過敏)所致之呼吸道收縮相關之肺氣流變化為特徵的任何肺部病症。術語哮喘可與一或多個形容詞一起使用以指示病因。

【0177】 本文進一步提供用於治療或預防個體之慢性阻塞性肺病的方法，其包含投與如本文所提供之治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合

物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。慢性阻塞性肺病之實例包括但不限於慢性支氣管炎或肺氣腫、肺高血壓、間質性肺纖維化及/或氣管發炎，及囊腫性纖維化。

【0178】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療或預防個體之神經系統病症。如本文所用，術語「神經系統病症」係指改變大腦、脊髓或外周神經系統之結構或功能的病狀，包括但不限於阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、腦水腫、腦缺血、中風、多發性硬化症、神經病變、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、鈍器或手術創傷之後發現的彼等疾病(包括手術後認知功能障礙及脊髓或腦幹損傷)，以及神經態樣的病症，諸如退行性椎間盤病及坐骨神經痛。

【0179】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療或預防個體之CNS病症的方法。CNS病症之非限制性實例包括多發性硬化症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、中風、腦缺血、視網膜局部缺血、手術後認知功能障礙、偏頭痛、外周神經病變/神經痛、脊髓損傷、腦水腫及頭部損傷。

【0180】 本文亦提供治療或預防個體之心血管疾病之方法。如本文所用，術語「心血管疾病」係指影響心臟或血管或兩者之疾病，包括但不限於：心律不整(心房或心室或兩者)；動脈粥樣硬化及其後遺症；心絞痛；心節律擾動；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤；血管炎、中風；肢體、器官或組織之外周阻塞性動脈病；大腦、心臟或其他器官或組織局部缺血之後的再灌注損傷；內毒素、手術或創傷性休克；高血壓、心臟瓣膜病、心臟衰竭、異常血壓；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關之

血管收縮)；血管異常、發炎、限於單一器官或組織的機能不全。舉例而言，本文提供用於治療或預防血管收縮、動脈粥樣硬化及其後遺症心肌缺血、心肌梗塞、主動脈瘤、血管炎及中風之方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

【0181】 在一些實施例中，本文提供用於減少心肌缺血及/或內毒素休克後之心臟再灌注損傷的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

【0182】 本文進一步提供用於減少個體之血管收縮的方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。舉例而言，本文提供用於降低或預防個體血壓增加之方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

【0183】 可藉由此項技術中已知之分析證實測試化合物充當LGA受體之抑制劑的能力。可在活體外、活體內或在細胞株中分析作為LGA受體抑制劑的本文所提供之化合物及組合物之活性。

【0184】 舉例而言，可將過度表現人類LPA1之中國倉鼠卵巢細胞在DMEM/F12培養基中之微量培養盤中塗覆隔夜(15,000個細胞/孔)。在隔

夜培養之後，使細胞在37℃下負載有鈣指示染料持續30分鐘。接著將細胞在分析之前平衡至室溫持續30分鐘。將溶解於DMSO中之測試化合物轉移至多孔非結合表面培養盤且用分析緩衝液(例如，具有鈣/鎂之IX HBSS、20 mM HEPES及0.1%無脂肪酸之BSA)稀釋至0.5% DMSO之最終濃度。將所稀釋之化合物以範圍介於0.08 nM至5 mM之最終濃度添加至細胞中且接著在室溫下培育20 min，此時添加最終濃度為10 nM之LPA以刺激細胞。化合物IC_{50}值定義為抑制單獨LPA誘導之鈣通量之50%的測試化合物之濃度。可藉由使資料擬合至4參數對數方程式來測定IC_{50}值。

【0185】 在另一實例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)在LPA攻擊之前2小時經口給與至CD-1雌性小鼠。小鼠接著經由尾靜脈(IV)給與0.15 mL含LPA的0.1% BSA/PBS (2 pg/pL)。LPA攻擊後恰好2分鐘，藉由斷頭術使小鼠安樂死且收集軀幹血液。將此等樣本一起離心且將個別75 pL樣本在-20℃冷凍直至進行組織胺分析為止。可藉由標準EIA (酶免疫分析)方法執行血漿組織胺分析。將血漿樣本解凍且在含0.1% BSA之PBS中以1:30稀釋。如先前所描述之用於組織胺分析之EIA方案可用於此分析中。

【0186】 LPA具有作為生物效應分子之作用，且具有多種生理作用，其包括對血壓、血小板活化及平滑肌收縮之影響；及多種細胞效應，其包括細胞生長、細胞圓化、神經突收縮以及肌動蛋白應力纖維形成及細胞遷移。此等作用主要為受體介導的。

【0187】 LPA活 化LPA受 體(LPA_1、LPA_2、LPA_3、LPA_4、LPA_5、LPA_6)介導一系列的下游信號傳導級聯。非限制性實例包括促分裂原活化

蛋白激酶(MAPK)活化、腺苷酸環化酶(AC)抑制/活化、磷脂酶C (PLC)活化/Ca2+移動、花生四烯酸釋放、Akt/PKB活化，及小GTP酶、Rho、ROCK、Rae及Ras之活化。受LPA受體活化影響之其他路徑包括例如環單磷酸腺苷(cAMP)、細胞分裂週期42/GTP結合蛋白(Cdc42)、原癌基因絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶Raf (c-RAF)、原癌基因酪胺酸蛋白激酶Src (c-src)、胞外信號調節激酶(ERK)、局部黏著斑激酶(FAK)、鳥嘌呤核苷酸交換因子(GEF)、肝糖合成酶激酶3b (GSK3b)、c-jun胺基端激酶(JNK)、MEK、肌凝蛋白輕鏈II (MLC II)、核因子kB (NF-kB)、N-甲基-D-天冬胺酸鹽(NMDA)受體活化、磷脂醯肌醇3-激酶(PBK)、蛋白激酶A (PKA)、蛋白激酶C (PKC)、ms相關C3肉毒桿菌毒素受質1 (RAC1)。幾乎所有哺乳動物細胞、組織及器官共表現若干種LPA受體亞型，此表示LPA受體以協同方式傳導信號。LPA1、LPA2及LPA3具有高胺基酸序列相似性。

【0188】 LPA_1 (先前稱為VZG-l/EDG-2/mrecl.3)與三種類型的G蛋白$G_{i/o}$、G_q及$G_{12/13}$偶聯。經由此等G蛋白之活化，LPA經由LPA_1誘導一系列細胞反應，包括例如細胞增殖、血清反應元件(SRE)活化、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)活化、腺苷酸環化酶(AC)抑制、磷脂酶C (PLC)活化、Ca^{2+}移動、Akt活化及Rho活化。

【0189】 在小鼠之睾丸、大腦、心臟、肺、小腸、胃、脾、胸腺及骨骼肌中觀測到LPA_1之表現。類似地，LPA_1表現於人類組織，諸如大腦、心臟、肺、胎盤、結腸、小腸、前列腺、睾丸、卵巢、胰臟、脾臟、腎臟、骨胳肌及胸腺中。

【0190】 LPA_2 (EDG-4)亦與三種類型的G蛋白$G_{i/o}$、G_q及$G_{12/13}$偶聯以介導LPA誘導細胞信號傳導。在成年小鼠之睾丸、腎臟、肺、胸腺、脾

臟及胃及在人類睪丸、胰臟、前列腺、胸腺、脾臟及周邊血液白血球中觀測到LPA_2之表現。LPA_2在各種癌細胞株中之表現上調，且已觀測到3'-非轉譯區中具有突變之若干人類LPA_2轉錄變異體。

【0191】 LPA_3可介導多效性LPA誘導之信號傳導，其包括PLC活化、Ca^{2+}移動、AC抑制/活化及MAPK活化。神經母細胞瘤細胞中LPA_3之過度表現導致神經突延長。在成年小鼠睪丸、腎臟、肺、小腸、心臟、胸腺及大腦中觀測到LPA_3之表現。在人類中，其發現於心臟、胰臟、前列腺、睪丸、肺、卵巢及大腦(額葉皮質、海馬體及扁桃體)中。

【0192】 相較於LPA_1、LPA_2及LPA_3，LPA_4 ($p2y_9$/GPR23)具有發散序列，與血小板活化因子(PAF)受體的相似性更緊密。LPA_4介導LPA誘導之Ca^{2+}移動及cAMP積聚，及用於AC活化之與G蛋白Gs之功能性偶聯，以及與其他G蛋白之偶聯。LPA_4基因表現於卵巢、胰臟、胸腺、腎臟及骨胳肌中。

【0193】 LPA_5 (GPR92)為GPCR之嘌呤叢集之成員且在結構上與LPA_4最緊密相關。LPA_5表現於人類心臟、胎盤、脾臟、大腦、肺及腸中。LPA在胃腸道之CD8+淋巴球區室中亦顯示極高的表現。

【0194】 LPA_6 (p2y5)為GPCR之嘌呤叢集之成員且在結構上與LPA_4最緊密相關。LPA_6為與Gl2/13-Rho信號傳導路徑偶聯之LPA受體且表現於人類毛囊之內部根鞘中。

【0195】 前述反應準則中任一者之改良具體由本發明之方法提供。

組合療法

【0196】 如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，或此類化合物之醫藥組合物適用作一或多種LPA受體之抑制劑。如本

文中進一步描述，拮抗LPA受體之化合物可適用於預防及/或治療諸如各種疾病之疾病，包括例如纖維化(例如，腎纖維化、肺纖維化、肝纖維化、動脈纖維化、全身性硬化症)、泌尿系統疾病、癌瘤相關疾病、增殖性疾病、發炎/免疫系統疾病、由分泌功能障礙導致之疾病、腦相關疾病及慢性疾病。

【0197】 在一些實施例中，本發明提供用於治療患有疾病、病症或病狀之個體(例如人類)的方法，其中一或多種LPA受體(亦即，LPA相關疾病)之抑制有益於疾病、病症或病狀之潛在病變及/或症狀及/或進展的治療。在一些實施例中，本文所提供之方法可包括或進一步包括治療與本文所提供之病狀中之任一者或多者相關的一或多種病狀、併發症或後遺症。

【0198】 本文提供一種用於治療LPA相關疾病之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所揭示之醫藥組合物。

【0199】 在一些實施例中，LPA相關疾病包括但不限於治療器官(例如，肝臟、腎臟、肺、心臟及皮膚)之纖維化、肝病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纖維化、肝硬化、門靜脈高血壓、再生衰竭、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、肝功能低下、肝血流量病症及其類似者)、細胞增殖性疾病(例如癌症，包括實體腫瘤、實體腫瘤轉移、血管纖維瘤、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、卡堡氏肉瘤、白血病及慢性淋巴球性白血病(CLL)及侵襲性癌細胞轉移)、發炎疾病(例如，牛皮癬、腎病及肺炎)、胃腸道疾病(例如，腸激躁症候群(TBS)、發炎性腸病(IBD)及異常胰臟分泌)、腎病、泌尿道相關疾病(例如，良性前列腺增生或與神經病變性膀胱疾病相關之症狀、

脊髓腫瘤、椎間盤突出、脊椎管狹窄、衍生自糖尿病之症狀、下泌尿道疾病(例如，下泌尿道之阻塞)、下泌尿道之發炎疾病、排尿困難及頻繁排尿)、胰臟疾病、異常血管生成相關疾病(例如，動脈阻塞)、硬皮病、腦相關疾病(例如，腦梗塞及腦出血)、神經痛、外周神經病變、眼部疾病(例如，年齡相關之黃斑部變性(AMD)、糖尿病性視網膜病變、增生性玻璃體視網膜病變(PVR)、瘢痕性類天疱瘡及青光眼過濾手術疤痕)。

【0200】 在一些實施例中，本文提供治療或預防纖維化之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所揭示之醫藥組合物。舉例而言，方法可包括治療腎纖維化、肺纖維化、肝纖維化、動脈纖維化或全身性硬化症。在一些實施例中，本文提供治療肺纖維化(例如特發性肺纖維化(IPF))之方法，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量的本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。

【0201】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療或預防個體之纖維化。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物可用於治療個體之器官或組織之纖維化。在一些實施例中，本文提供一種預

防個體之纖維化病狀的方法，該方法包含向處於罹患一或多種纖維化病狀之風險下的個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。舉例而言，個體可能已暴露於已知增加器官或組織之纖維化之風險的一或多種環境條件。在一些實施例中，個體已暴露於已知增加肺纖維化、肝纖維化或腎纖維化之風險之一或多種環境條件。在一些實施例中，個體具有罹患器官或組織之纖維化之遺傳傾向性。在一些實施例中，在損傷之後向個體投與本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物以預防疤痕或使其最小化。舉例而言，損傷可包括手術。

【0202】 涉及纖維化之例示性疾病、病症或病狀包括但不限於：與纖維化相關之肺病(例如特發性肺纖維化)、醫原性藥物誘導之纖維化、職業/環境誘導之纖維化(農民肺)、肉芽腫性疾病(類肉瘤病、過敏性肺炎)、膠原蛋白血管疾病(硬皮病及其他疾病)、肺泡蛋白沈積症、蘭格漢氏細胞肉芽腫病、肺淋巴管平滑肌增生症、遺傳性疾病(例如，赫-普二氏症候群症候群、結節性硬化症、神經纖維瘤、代謝儲存病症及家族性間質性肺病)、繼發於諸如類風濕性關節炎之全身性發炎疾病的肺纖維化、硬皮病、狼瘡、隱原性纖維化肺泡炎、輻射誘導之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、博萊黴素誘導之肺纖維化、慢性哮喘、矽肺病、石棉誘導之肺纖維化或胸膜纖維化、急性肺損傷、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)及急性呼吸窘迫(包括細菌肺炎誘導、創傷誘導、病毒肺炎誘導、

呼吸器誘導、非肺敗血症誘導及抽吸誘導)。與損傷/纖維化相關之慢性腎病變，腎臟纖維化(腎纖維化)、繼發於諸如狼瘡及硬皮病之全身性發炎疾病的腎小球腎炎、腎小管間質纖維化、腎小球腎炎、腎小球硬化症、局灶節段性、糖尿病、腎小球腎炎、局灶性節段性腎小球硬化症、IgA腎病、高血壓、同種異體移植及奧爾波特症候群；皮膚病症，腸道纖維化，例如硬皮病及輻射誘導之腸道纖維化；肝纖維化，例如肝硬化、酒精誘導之肝纖維化、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、毒性/藥物誘導之肝纖維化(例如，血色素沈著症)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化、感染或病毒誘導之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)、發炎/免疫病症及自體免疫肝炎；頭頸部纖維化，例如角膜瘢痕，例如雷射輔助原位角膜磨削術(LASIK)、角膜移植及小梁切除術；肥厚性瘢痕、迪皮特倫氏病、皮膚纖維化、皮膚硬皮病、瘢痕瘤，例如燒傷誘導或手術；及其他纖維化疾病，例如類肉瘤病、硬皮病、脊髓損傷/纖維化、骨髓纖維化、血管再狹窄、動脈粥樣硬化、動脈硬化症、韋格納氏肉芽腫病、慢性淋巴球性白血病、腫瘤轉移、移植器官排斥反應(例如，阻塞性細支氣管炎)、子宮內膜異位、新生兒呼吸性窘迫症候群及神經痛、纖維肌痛、混合性結締組織疾病及佩洛尼氏病。

【0203】 本文提供一種改善個體之肺功能之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，個體經診斷為患有肺纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混

合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之特發性肺纖維化。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之常見間質性肺炎。

【0204】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之彌漫性實質間質性肺病，諸如醫原性藥物誘導之纖維化、職業/環境誘導之纖維化(農民肺)相關之肺病、肉芽腫性疾病(類肉瘤病、過敏性肺炎)、膠原蛋白血管疾病(硬皮病及其他疾病)、肺泡蛋白沈積症、蘭格漢氏細胞肉芽腫病、肺淋巴管平滑肌增生症、遺傳性疾病(例如，赫-普二氏症候群症候群、結節性硬化症、神經纖維瘤、代謝儲存病症及家族性間質性肺病)。

【0205】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物可用於治療與肺移植後個體之慢性排斥反應(諸如阻塞性細支氣管炎)相關之移植後纖維化。

【0206】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之皮膚纖維化，諸如皮膚硬皮病、杜普宜特朗氏病(Dupuytren

disease)及瘢痕瘤。

【0207】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之肝纖維化伴有或不伴有肝硬化。舉例而言，毒性/藥物誘導(血色素沈著症)、酒精性肝病、病毒性肝炎(B型肝炎病毒、C型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NAFLD、NASH)及代謝及自體免疫疾病。

【0208】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療個體之腎纖維化(例如腎小管間質纖維化及腎小球硬化症)。

【0209】 如本文所提供之疾病、病症或病狀之其他實例包括動脈粥樣硬化、栓塞、心臟病、血管炎、瘢痕組織之形成、再狹窄、靜脈炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺高血壓、肺纖維化、肺發炎、腸黏連、膀胱纖維化及膀胱炎、鼻道之纖維化、鼻竇炎、由嗜中性球介導之發炎及由纖維母細胞介導之纖維化。

【0210】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療COVID-19之一或多種症狀。

【0211】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用

於治療慢性阻塞性肺病(COPD)。

【0212】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療神經發炎。

【0213】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物適用於治療多發性硬化症。

【0214】 在一些實施例中，將本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物投與至患有器官或組織纖維化或傾向於罹患器官或組織纖維化的個體，且使用一或多種其他藥劑治療纖維化。在一些實施例中，一或多種藥劑包括皮質類固醇、免疫抑制劑、B細胞拮抗劑及子宮球蛋白。

【0215】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文中所提供之醫藥組合物治療個體之皮膚病症。此類皮膚學病症包括但不限於增生性或發炎性皮膚病症，諸如異位性皮膚炎、大皰性病症、膠原病、牛皮癬、硬皮病、牛皮癬性病灶、皮炎、接觸性皮炎、濕疹、蕁麻疹、紅斑痤瘡、傷口癒合、疤痕、肥厚性疤痕、瘢痕瘤、川崎病、紅斑痤瘡、休格連-拉索症候群或蕁麻疹。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥

學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)用於治療全身性硬化症。

【0216】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療或預防個體之發炎。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)可用於治療或預防個體之發炎/免疫病症。

【0217】 發炎/免疫病症之實例包括牛皮癬、類風濕性關節炎、脈管炎、發炎性腸病、皮膚炎、骨關節炎、哮喘、發炎性肌肉疾病、過敏性鼻炎、陰道炎、間質性膀胱炎、硬皮病、濕疹、同種異體或異種移植(器官、骨髓、幹細胞及其他細胞及組織)移植排斥、移植物抗宿主疾病、紅斑狼瘡、發炎疾病、I型糖尿病、肺纖維化、皮肌炎、休格連氏症候群、甲狀腺炎(例如橋本氏及自體免疫甲狀腺炎)、重症肌無力、自體免疫溶血性貧血、多發性硬化症、囊腫性纖維化、慢性復發性肝炎、原發膽汁性肝硬化、過敏性結膜炎及異位性皮膚炎。

【0218】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療個體之疼痛。在一些實施例中，疼痛為急性疼痛或慢性疼痛。在一些實施例中，疼痛係神經痛。

【0219】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構

物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療肌肉纖維疼痛。咸信纖維肌痛由收縮(自發)肌肉中纖維性瘢痕組織之形成引起。纖維化使組織黏合且抑制血流，從而產生疼痛。

【0220】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療癌症。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於治療惡性及良性增生性疾病。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物用於預防或減少腫瘤細胞增殖、癌侵入及癌轉移、胸膜間皮瘤(Yamada, Cancer Sci., 2008, 99(8), 1603-1610)或腹膜間皮瘤、癌症疼痛、骨轉移(Boucharaba等人, J Clin. Invest., 2004, 114(12), 1714-1725; Boucharaba等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103(25) 9643-9648)。本文提供一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括投與第二治療劑，其中第二治療劑為抗癌劑。

【0221】 如本文所用之術語「癌症」係指細胞之異常生長，此往往會以不受控方式增殖，且在一些情況下轉移(擴散)。癌症之類型包括但不

限於處於疾病之任何階段、有或無轉移的實體腫瘤(諸如膀胱、腸、大腦、乳房、子宮內膜、心臟、腎臟、肺、淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰臟或其他內分泌器官(甲狀腺)、前列腺、皮膚(黑色素瘤或基底細胞癌)之彼等腫瘤)或血液腫瘤(諸如白血病)。

【0222】 癌症之其他非限制性實例包括急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓白血病、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎瘤/橫紋肌瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)、腦幹膠質瘤、大腦及脊髓瘤、乳癌、支氣管瘤、伯基特淋巴瘤、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、胚胎瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤腫瘤家族、眼癌、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃(gastric/stomach)癌、胃腸道類癌瘤、胃腸基質瘤(GIST)、胃腸道基質細胞瘤、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞癌(肝癌)、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤(內分泌胰臟)、卡堡氏肉瘤、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、喉癌、白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、間皮瘤、口腔癌、慢性骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞腫瘤、卵巢低度惡性潛能腫瘤、胰臟癌、乳頭狀

瘤症、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、中間分化之松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤、垂體腫瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞癌(腎癌)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤腫瘤家族、肉瘤、卡堡氏、塞紮萊氏症候群、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃(stomach/gastric)癌、幕上原始神經外胚層腫瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及威爾姆斯腫瘤。

【0223】 在一些實施例中，本文提供一種治療個體之過敏性病症的方法，該方法包含投與治療有效量之如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療個體之呼吸道疾病、病症或病狀。舉例而言，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)可治療個體之哮喘(例如，慢性哮喘)。

【0224】 如本文所用，術語「呼吸道疾病」係指影響涉及呼吸之器官(諸如鼻、咽、喉、耳咽管、氣管、支氣管、肺、相關肌肉(例如橫膈膜及肋間肌)及神經)的疾病。呼吸道疾病之實例包括哮喘、成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外源性)哮喘、非過敏性(內源性)哮喘、急性重度哮喘、慢

性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘導之哮喘、阿司匹靈敏感性哮喘、運動誘導之哮喘、等二氧化碳過度換氣、兒童發作型哮喘、成人發作型哮喘、咳嗽變異性哮喘、職業性哮喘、抗類固醇性哮喘、季節性哮喘、季節性過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎或肺氣腫)、肺高血壓、間質性肺纖維化及/或氣管發炎及囊性纖維化及低氧症。

【0225】 如本文所用，術語「哮喘」係指以與任何原因(內因、外因或兩者；過敏或非過敏)所致之呼吸道收縮相關之肺氣流變化為特徵的任何肺部病症。術語哮喘可與一或多個形容詞一起使用以指示病因。

【0226】 本文進一步提供用於治療或預防個體之慢性阻塞性肺病的方法，其包含投與如本文所提供之治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。慢性阻塞性肺病之實例包括但不限於慢性支氣管炎或肺氣腫、肺高血壓、間質性肺纖維化及/或氣管發炎，及囊腫性纖維化。

【0227】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)適用於治療或預防個體之神經系統病症。如本文所用，術語「神經系統病症」係指改變大腦、脊髓或外周神經系統之結構或功能的病狀，包括但不限於阿茲海默氏病、腦水腫、腦缺血、中風、多發性硬化症、神經病變、帕金森氏病、鈍器或手術創傷之後發現的彼等疾病(包括手術後認知功能障礙及脊髓或腦幹損傷)，以及神經態樣的病症，諸如退行性椎間盤病及坐骨神經痛。

【0228】 在一些實施例中，本文提供一種用於治療或預防個體之CNS病症的方法。CNS病症之非限制性實例包括多發性硬化症、帕金森氏病、阿茲海默氏病、中風、腦缺血、視網膜局部缺血、手術後認知功能障礙、偏頭痛、外周神經病變/神經痛、脊髓損傷、腦水腫及頭部損傷。

【0229】 本文亦提供治療或預防個體之心血管疾病之方法。如本文所用，術語「心血管疾病」係指影響心臟或血管或兩者之疾病，包括但不限於：心律不整(心房或心室或兩者)；動脈粥樣硬化及其後遺症；心絞痛；心節律擾動；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤；血管炎、中風；肢體、器官或組織之外周阻塞性動脈病；大腦、心臟或其他器官或組織局部缺血之後的再灌注損傷；內毒素、手術或創傷性休克；高血壓、心臟瓣膜病、心臟衰竭、異常血壓；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關之血管收縮)；血管異常、發炎、限於單一器官或組織的機能不全。舉例而言，本文提供用於治療或預防血管收縮、動脈粥樣硬化及其後遺症心肌缺血、心肌梗塞、主動脈瘤、血管炎及中風之方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

【0230】 在一些實施例中，本文提供用於減少心肌缺血及/或內毒素休克後之心臟再灌注損傷的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

【0231】 本文進一步提供用於減少個體之血管收縮的方法，其包含

投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。舉例而言，本文提供用於降低或預防個體血壓增加之方法，其包含投與治療有效量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)。

醫藥組合物及投與模式

【0232】 本文中所提供之化合物通常以醫藥組合物形式投與。

【0233】 本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物) (包括其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物)在用作藥劑時可以醫藥組合物形式投與。此等組合物可以醫藥技術熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，此根據需要局部或全身治療及所治療之區域而定。投與可為外用(包括經皮、表皮、經眼及黏膜，包括鼻內、經陰道及直腸遞送)、肺(例如藉由吸入或吹入粉末或氣溶膠，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內)、經口或非經腸。經口投與可包括經調配用於每日一次或每日兩次(BID)投與的劑型。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內、肌肉內注射或輸注；或顱內(例如，鞘內或心室內)投與。非經腸投與可呈單次推注劑量形式，或可為例如連續灌注泵浦。用於局部投與之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及粉末。習知醫藥載劑、水性、散劑或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必需或合需要的。

【0234】 本文亦提供醫藥組合物，其含有本文所揭示之化合物或其

醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)作為活性成分以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(載劑)。舉例而言，使用本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)製備醫藥組合物。在一些實施例中，組合物適合於局部投與。製備本文提供的組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，用賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式的此類載劑中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體物質，其充當活性成分的媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。在一些實施例中，組合物經調配用於經口投與。在一些實施例中，組合物為固體口服調配物。在一個實施例中，組合物調配為錠劑或膠囊。

【0235】 本文進一步提供醫藥組合物，其含有本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)及醫藥學上可接受之賦形劑。可藉由根據習知醫藥混配技

術將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)與醫藥載劑均勻混合來製備含有本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)的醫藥組合物作為活性成份。載劑可視所需投與途徑(例如，經口、非經腸)而呈各種形式。在一些實施例中，組合物為固體口服組合物。

【0236】 適合的醫藥學上可接受之載劑為此項技術中所熟知。一些此等醫藥學上可接受之載劑之描述可見於美國醫藥協會(American Pharmaceutical Association)及英國醫藥學會(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版之「醫藥賦形劑手冊(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)」中。

【0237】 調配醫藥組合物之方法已描述於眾多出版物中，諸如Lieberman等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, 經修訂及擴增的第二版, 第1-3卷；Avis等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, 第1-2卷；及Lieberman等人編輯的Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, 第1-2卷；Marcel Dekker, Inc出版。

【0238】 醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；自乳化藥物遞送系統(SEDDS)，諸如d-α-生育酚

聚乙二醇1000琥珀酸酯；醫藥劑型中所用之界面活性劑，諸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他類似聚合物遞送基質；血清蛋白，諸如人類血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、tris、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉；鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；纖維素類物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物；及羊毛脂。諸如α-環糊精、β-環糊精及γ-環糊精之環糊精，或諸如羥基烷基環糊精(包括2-羥丙基-β-環糊精及3-羥丙基-β-環糊精)之化學改質衍生物，或其他溶解衍生物亦可用於增強如本文所提供之化合物之遞送。可製備含有在0.005%至100%之範圍內之如本文所提供之化學實體且其餘部分由無毒賦形劑構成的劑型或組合物。所涵蓋組合物可含有0.001%-100%之本文所提供之化學實體，在一個實施例中，0.1-95%，在另一實施例中，75-85%，在另一實施例中，20-80%。用於製備此類劑型之實際方法為熟習此項技術者已知或將顯而易見的；例如，參見Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版(Pharmaceutical Press, London, UK. 2012)。

【0239】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文中所提供之醫藥組合物可藉由任何公認投與途徑投與至有需要之個體。可接受之投與途徑包括但不限於經頰、皮膚、子宮頸內、陰道內、氣管內、經腸、硬膜外、間質、腹內、動脈內、支氣管內、囊內、腦內、

腦池內、冠狀動脈內、皮內、管內、十二指腸內、硬膜內、表皮內、食道內、胃內、齒齦內、回腸內、淋巴管內、髓內、腦膜內、肌肉內、卵巢內、腹膜內、前列腺內、肺內、竇內、脊柱內、滑膜內、睾丸內、鞘內、小管內、腫瘤內、子宮內、血管內、靜脈內、經鼻(例如鼻內)、鼻胃管、經口、非經腸、經皮、硬膜外(peridural)、經直腸、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、表面、經皮、經黏膜、經氣管、輸尿管、尿道及陰道。在一些實施例中，較佳投與途徑為非經腸(例如腫瘤內)。

【0240】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥組合物可經調配用於非經腸投與，例如經調配用於經由動脈內、胸骨內、顱內、靜脈內、肌肉內、皮下或腹膜內途徑注射。舉例而言，此類組合物可以可注射劑形式、以液體溶液或懸浮液形式製備；亦可製備適用於在注射之前在添加液體時製備溶液或懸浮液之固體形式；且製劑亦可乳化。根據本發明，熟習此項技術者將已知此類調配物之製備。在一些實施例中，裝置用於非經腸投與。例如，此類裝置可包括針注射器、微針注射器、無針注射器及輸注技術。

【0241】 在一些實施例中，適用於注射之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液；調配物，包括芝麻油、花生油或丙二醇水溶液；及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在一些實施例中，形式必須為無菌的且必須在其可容易注射之程度上為流體。在一些實施例中，形式在製造及儲存條件下應為穩定的，且必須針對微生物(諸如細菌及真菌)之污染作用加以保存。

【0242】 在一些實施例中，載劑亦可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇以及類似物)、其適合混合物及植物油的溶劑或分散介質。在一些實施例中，適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。在一些實施例中，微生物作用之預防可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其類似物來實現。在一些實施例中，包括等張劑，例如糖或氯化鈉。在一些實施例中，可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中使用延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

【0243】 在一些實施例中，無菌可注射溶液係藉由將所需量之本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)視需要與上文列舉之多種其他成分一起併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。在一些實施例中，分散液係藉由將各種滅菌活性成分併入含有基本分散介質及來自上文所列舉之彼等成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在一些實施例中，無菌粉末用於製備無菌可注射溶液。在一些實施例中，製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥技術，其產出先前經無菌過濾溶液得到活性成分加上任何其他所需成分之粉末。

【0244】 在一些實施例中，可作為凝膠、乳膏、灌腸劑或直腸栓劑用於經直腸組合物中的藥理學上可接受之賦形劑包括但不限於以下中之任一或多者：可可脂甘油酯、合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啶酮)、PEG(如PEG軟膏)、甘油、甘油明膠、氫化植物油、泊洛沙姆、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇之脂肪酸酯的混合物、凡士林、無水羊毛脂、鯊魚肝

油、糖精鈉、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸鈉、anoxid SBN、香草精油、氣霧劑、苯氧基乙醇中之對羥基苯甲酸酯、甲基對氧基苯甲酸鈉、丙基對氧基苯甲酸鈉、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波莫(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇十六基十八基醚、辛醯基辛酸酯椰油醯酯(cocoyl caprylocaprate)、異丙醇、丙二醇、液體石蠟、三仙膠、羧基-偏亞硫酸氫鹽、乙二胺四乙酸鈉、苯甲酸鈉、偏亞硫酸氫鉀、葡萄柚種子萃取物、甲基磺醯基甲烷(MSM)、乳酸、甘胺酸、維生素(諸如維生素A及E)及乙酸鉀。

【0245】 在一些實施例中，栓劑可藉由將本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或如本文所提供之醫藥組合物與適合的無刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備，該等賦形劑或載劑在環境溫度下為固體但在體溫下為液體且因此在直腸中熔融且釋放活性化合物。在一些實施例中，用於經直腸投與之組合物呈灌腸劑形式。

【0246】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥組合物經調配用於藉助於經口投與(例如，固體或液體劑型)局部遞送至消化道或胃腸道。

【0247】 在一些實施例中，用於經口投與之固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、粉劑及顆粒劑。在一些實施例中，將本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同

位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑(諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣)及/或以下物質混合：a)填充劑或增充劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸；b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠；c)保濕劑，諸如甘油；d)崩解劑，諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉；e)溶液延遲劑，諸如石蠟；f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；g)濕潤劑，諸如鯨蠟醇及甘油單硬脂酸酯；h)吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉；及其混合物。例如，在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑。在一些實施例中，亦可使用相似類型之固體組合物作為軟填充及硬填充的明膠膠囊中之填充劑，該膠囊使用賦形劑，諸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物。

【0248】 在一些實施例中，醫藥組合物將呈單位劑型形式，諸如丸劑或錠劑，且因此除如本文所提供之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)以外，該組合物亦可含有稀釋劑，諸如乳糖、蔗糖、磷酸二鈣或其類似物；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或其類似物；及黏合劑，諸如澱粉、阿拉伯膠、聚乙烯吡咯啶酮、明膠、纖維素、纖維素衍生物或其類似物。在一些實施例中，將另一種固體劑型，粉末、造粒(marume)、溶液或懸浮液(例如，在碳酸伸丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)囊封於膠囊(明膠或纖維素類膠囊)中。在一些實施

例中，亦涵蓋如本文所提供之一或多種化合物及醫藥組合物或額外活性劑物理上分離的單位劑型；例如具有各藥物之顆粒的膠囊(或膠囊中之錠劑)；二層錠劑；二室膠囊錠等。在一些實施例中，亦涵蓋腸溶包衣或延遲釋放口服劑型。

【0249】 在一些實施例中，其他生理學上可接受之化合物可包括濕潤劑、乳化劑、分散劑或尤其適用於防止微生物生長或活動之防腐劑。例如，各種防腐劑係熟知的且包括例如苯酚及抗壞血酸。

【0250】 在一些實施例中，賦形劑係無菌的且一般不含非所需之物質。例如，此等組合物可藉由習知、熟知之滅菌技術來滅菌。在一些實施例中，對於各種口服劑型賦形劑，諸如錠劑及膠囊，不需要滅菌。舉例而言，美國藥典/國家處方集(USP/NF)標準可足夠。

【0251】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥組合物經調配用於眼部投與。在一些實施例中，眼部組合物可包括但不限於以下中之一或多者：黏稠元(例如，羧甲基纖維素、甘油、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙二醇)；穩定劑(例如，普洛尼克(pluronic)(三嵌段共聚物)、環糊精)；防腐劑(例如，苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、EDTA、SofZia (硼酸、丙二醇、山梨糖醇以及氯化鋅；Alcon Laboratories, Inc.)、Purite (穩定的氧氯複合物；Allergan, Inc.))。

【0252】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)或其醫藥組合物經調

配用於向皮膚或黏膜局部投與(例如經皮或經皮膚)。在一些實施例中，局部用組合物可包括軟膏及乳膏。在一些實施例中，軟膏為通常基於石蠟脂或其他石油衍生物之半固體製劑。在一些實施例中，含有所選活性劑之乳膏通常係黏稠液體或半固體乳液，常常為水包油或油包水的。舉例而言，乳膏基質通常可水洗，且含有油相、乳化劑及水相。舉例而言，油相，有時亦稱為「內部」相，通常包含石蠟脂及脂肪醇，諸如鯨蠟醇或硬脂醇；水相通常(但未必)在體積上超過油相，且通常含有保濕劑。在一些實施例中，乳膏調配物中之乳化劑一般係非離子、陰離子、陽離子或兩性界面活性劑。在一些實施例中，如同其他載劑或媒劑，軟膏基質應為惰性、穩定無刺激性且不敏感的。

【0253】 在以上實施例中之任一者中，如本文所提供之醫藥組合物可包括以下中之一或多者：脂質、雙層間交聯多層囊泡、可生物降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸) [PLGA]類或聚酸酐類奈米粒子或微米粒子及奈米多孔粒子負載型脂質雙層。

【0254】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)之劑量係基於多種因素確定，該等因素包括但不限於個體之類型、年齡、體重、性別、醫學病狀、個體之醫學病狀嚴重程度、投與途徑及化合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之活性。在一些實施例中，用於特定情況之適當劑量可藉由醫學領域之熟練技術人員確定。在一些實施例中，總日劑量可分成多份且在一天內按多份投與或藉由提供連續遞送之方式投與。

【0255】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係以約0.01至約1000 mg之劑量投與。舉例而言，約0.1至約30 mg、約10至約80 mg、約0.5至約15 mg、約50 mg至約200 mg、約100 mg至約300 mg、約200至約400 mg、約300 mg至約500 mg、約400 mg至約600 mg、約500 mg至約800 mg、約600 mg至約900 mg，或約700 mg至約1000 mg。在一些實施例中，劑量為治療有效量。

【0256】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係以約0.0002 mg/Kg至約100 mg/Kg (例如約0.0002 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.0002 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.001 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.5 mg/Kg；約0.01 mg/Kg至約0.1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約50 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約25 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約10 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約5 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約1 mg/Kg；約0.1 mg/Kg至約0.5 mg/Kg)之劑量投與。在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受

之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係以約100 mg/Kg之劑量投與。

【0257】 在一些實施例中，前述劑量之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)可每天投與(例如以單次劑量或兩個或更多個分次劑量)或非每天投與(例如每隔一天、每兩天、每三天、每週一次、每週兩次、每兩週一次、每月一次)。

【0258】 在一些實施例中，如本文所提供之本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)之投與時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時段。在一些實施例中，停止投與之時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一些實施例中，向個體投與本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)持續一段時間，接著停止投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類

似物或溶劑合物)單獨一段時間。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係在第一時段投與，且第二時段在該第一時段之後，其中在該第二時段停止投與，隨後為第三時段，在該時段開始投與本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)，且接著在該第三時段之後為第四時段，在該時段停止投與。舉例而言，在一段確定或未確定的時間內，重複本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)的投與時段及之後的停止投與時段。在一些實施例中，投與時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。在一些實施例中，停止投與之時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月或更長時間。

【0259】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)每天一或多次(例如每天一次、每天兩

次、每天三次、每天四次或每天單次劑量)係經口投與至個體。

【0260】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係藉由非經腸投與每天一或多次(例如1至4次，每天一次、每天兩次、每天三次、每天四次或每天單次劑量)投與至個體。

【0261】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物)係藉由非經腸投與每週一次投與至個體。

化合物之合成

【0262】 本發明之化合物可使用例如以下通用方法及程序來由可容易獲得之起始物質製備。應瞭解，除非另外說明，否則當給出某些製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，其他製程條件亦可使用。最佳反應條件可隨所用反應物或溶劑而變化，但此類條件可由熟習此項技術者藉由常規最佳化程序確定。

【0263】 另外，如熟習此項技術者將顯而易見，可能必需習知保護基來防止某些官能基經歷非所要反應。用於各種官能基之適合的保護基以及用於保護某些官能基及使某些官能基脫除保護之適合的條件為此項技術中所熟知。舉例而言，諸多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts (1999) Protecting Groups in Organic Synthesis, 第3版, Wiley, New York及其所引用之文獻中。

【0264】 此外，本發明之化合物可含有一或多個對掌性中心。因

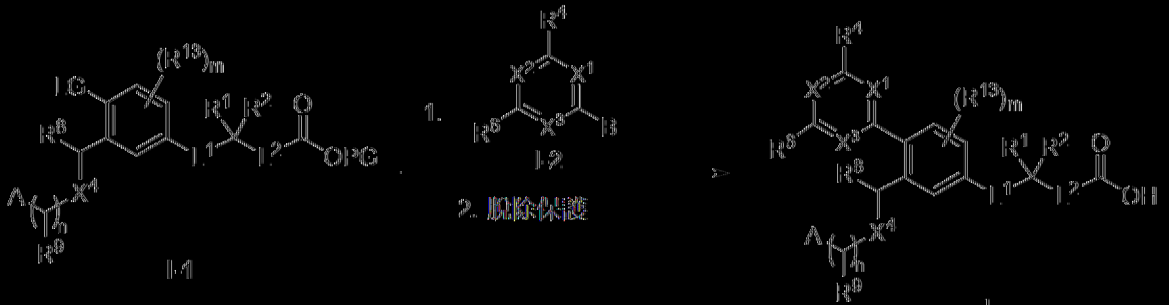
此，必要時，此類化合物可製備或分離為純立體異構物，亦即製備或分離為個別鏡像異構物或非鏡像異構物，或立體異構增濃之混合物。除非另外指示，否則所有該等立體異構物(及增濃混合物)均包括於本發明之範疇內。純立體異構物(或增濃混合物)可使用例如此項技術中熟知之光學活性起始物質或立體選擇性試劑來製備。或者，此等化合物之外消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性解析劑及其類似物來分離。

【0265】 用於以下反應之起始物質為一般已知化合物或可藉由已知程序或其顯而易知的改良製備。舉例而言，許多起始物質可自商業供應商獲得，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance CA USA)、EMKA-Chemie Gmbh & Co. KG (Eching Germany)或Millipore Sigma (Burlington MA USA)。其他起始物質可藉由標準參考文本中所描述之程序或其明顯修改來製備，該等標準參考文本諸如為Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第1-15卷(John Wiley及Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, 第1-40卷(John Wiley及Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley及Sons, 第5版, 2001), 及Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

【0266】 流程I繪示可用於合成本文所描述之化合物的通用方法，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、A、m、n、L^1及L^2各自獨立地如本文所定義，LG及LG'為適合的離去基，諸如鹵基(例如Cl、Br或I)，其中LG與LG'不同，PG為適合的羧基保護基，諸如烷基或苯甲基，且B為適合的偶合官能基，諸如(但不限於)硼酸或其衍生物，諸

如硼酸酯(例如-B(R[50])[2]，其中各R[50]獨立地為烷基或經取代之烷基，或兩個R[50]連接在一起形成可視情況經取代的環狀硼酸酯(例如頻哪醇硼酸酯)。

流程I

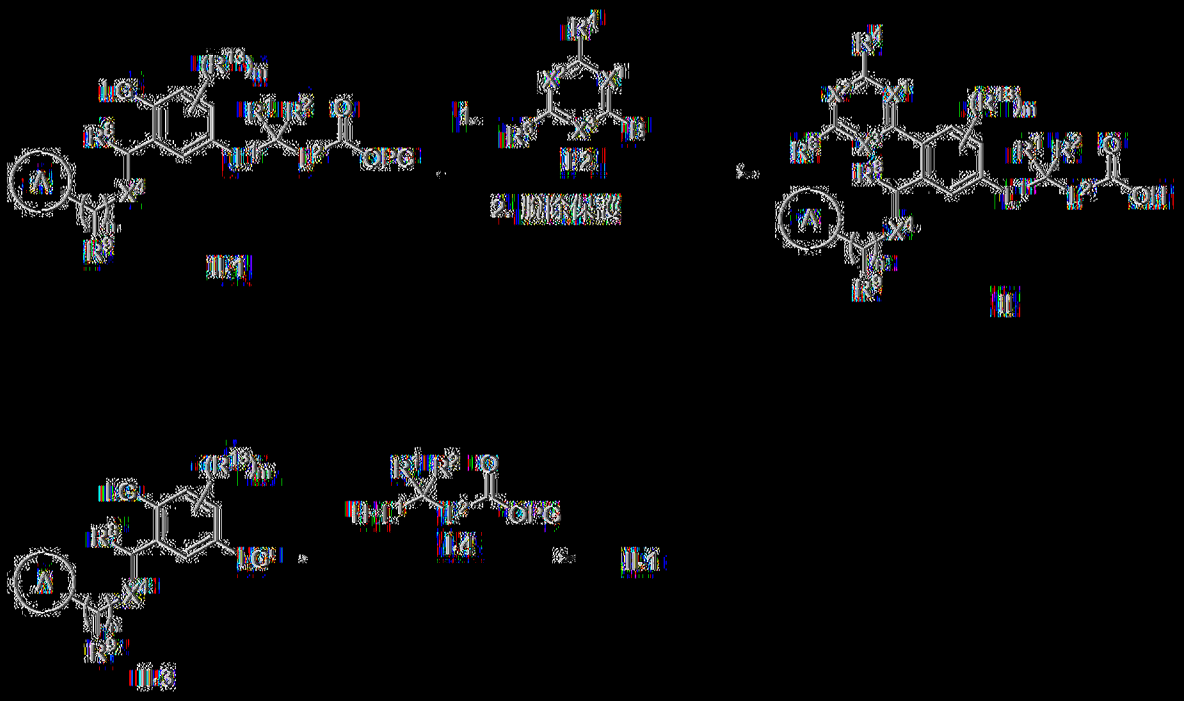


[0267] 藉由首先偶合化合物I-1來製備式I化合物，接著脫除保護基，得到式I之游離酸，其中B為適合之官能基，諸如(但不限於)硼酸或其衍生物，諸如硼酸酯(環狀或非環狀)、鹵化鋅或鹵化鎂、有機錫化合物(諸如三丁基錫烷或三甲基錫烷)、氟磺酸基酯、鋰、鈉、氫及其類似物。此類反應通常用於芳族官能化，且通常在以下之存在下進行：適合的催化劑，諸如(但不限於)鈀催化劑，包括[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、$Pd(OAc)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$或參(二苯基亞苄基丙酮)二鈀(0)及其類似者；或銅催化劑，諸如CuCl或CuI；及視需要，熟習此項技術者已知的適合介體、助觸媒及/或鹼，使用適合的溶劑/溶劑混合物。在反應完成後，式I化合物可藉由習知技術，諸如中和、萃取、沈澱、層析、

過濾及其類似技術回收。在某些實施例中，當需要控制立體化學時，對反應條件之適當控制及對試劑之取代基之選擇可至少部分地決定或保持各種立體異構物之形成。化合物I-1及I-2可商業上獲得或重新合成。舉例而言，如上文流程II中所示，化合物I-1可藉由在標準親核芳族取代條件下使化合物I-3與化合物I-4偶合來製備。

[0268] 流程II給示可用於合成本文所描述之化合物的通用方法，其中R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A、m、n、L^1及L^2各自獨立地如本文所定義，LG及LG'為適合的離去基，諸如鹵基(例如Cl、Br或I)，其中LG與LG'不同，PG為適合的羧基保護基，諸如烷基或苯甲基，且B為適合的偶合官能基，諸如(但不限於)硼酸或其衍生物，諸如硼酸酯(例如$B(R^{50})_2$，其中各R^{50}獨立地為烷基或經取代之烷基，或兩個R^{50}連接在一起形成可視情況經取代的環狀硼酸酯(例如頻哪醇硼酸酯)。

流程II



[0269] 藉由首先偶合化合物II-1來製備式II化合物，接著脫除保護

基，得到式II之游離酸，其中B為適合之官能基，諸如(但不限於)硼酸或其衍生物，諸如硼酸酯(環狀或非環狀)、鹵化鋅或鹵化鎂、有機錫化合物(諸如三丁基錫烷或三甲基錫烷)、氟磺醯基酯、錫、鈉、氫及其類似物。此類反應通常用於芳族官能化，且通常在以下之存在下進行：適合的催化劑，諸如(但不限於)鈀催化劑，包括[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II)、$Pd(OAc)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)及其類似者；或銅催化劑，諸如CuCl或CuI；及視需要，熟習此項技術者已知的適合介體、助觸媒及/或鹼，使用適合的溶劑/溶劑混合物。在反應完成後，式II化合物可藉由習知技術，諸如中和、萃取、沈澱、層析、過濾及其類似技術回收。在某些實施例中，當需要控制立體化學時，對反應條件之適當控制及對試劑之取代基之選擇可至少部分地決定或保持各種立體異構物之形成。化合物II-1及I-2可商業上獲得或重新合成。舉例而言，如上文流程II中所示，化合物II-1可藉由在標準親核芳族取代條件下使化合物II-3與化合物I-4偶合來製備。

【0270】 應瞭解，各中間物(例如化合物I-1、II-1、I-2、I-3、II-3及I-4)之各種取代基可在添加I-2部分之前(如流程I或流程II中所示)或在添加該部分之後修改或添加。舉例而言，可在上文流程II中所示之步驟之前或之後附加環A。環A部分可在取代反應條件下偶合至X^4前驅體。

【0271】 應理解，對於流程I或流程II中展示之任何化合物，可藉由在任何步驟中進行官能基相互轉化提供各種衍生物。在一些實施例中，式I-1、II-1、I-2、I-3、II-3或I-4之各種取代基(例如A、環A、R^1、R^2、R^4、R^6、R^8、R^9、R^{13}、X^1、X^2、X^3、X^4、環A、m、n、L^1及L^2)如本文所定義。然而，在任何步驟中反應前的化合物I、II、I-1、II-1、I-2、I-

3、II-3或I-4之衍生化及/或所得反應產物之進一步衍生化提供各種式I或式II化合物。適當的起始物質及試劑可購買或藉由熟習此項技術者已知之方法製備。在各反應完成之後，中間物或最終化合物中之各者可藉由習知技術，諸如中和、萃取、沈澱、層析、過濾及其類似技術回收，且視情況進行純化。獲得本發明化合物之其他修改係在此項技術之技能範圍內。

通用合成

【0272】 本文中所描述之化合物之典型實施例可使用如下所述之一般反應流程來合成。鑒於本文中之描述將顯而易知，可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變一般流程，從而產生對應不同的產物。隨後描述合成，以提供可如何改變起始物質來提供對應產物之數個實例。鑒於已限定取代基之所要產物，必需起始物質一般可藉由檢查來確定。起始物質通常自商業來源獲得或使用公開方法合成。為合成作為本發明中所描述之實施例的化合物，待合成之化合物的結構之檢查將提供各取代基之標識。鑒於本文中之實例，最終產物之鑑別一般將使得必需起始物質之身分藉由簡單檢查方法而變得顯而易見。一般而言，本文中所描述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定且可分離的。

實例

【0273】 包括以下實例以展現本發明之特定實施例。熟習此項技術者應瞭解，以下實例中所揭示之技術表示在實踐本發明中良好運行之技術，且因此可視為構成其實踐之特定模式。然而，熟習此項技術者應理解，根據本發明，在不背離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之特定實施例作出許多改變且仍獲得相同或相似結果。

【0274】 縮寫(如本文所用)：

AcOH	乙酸

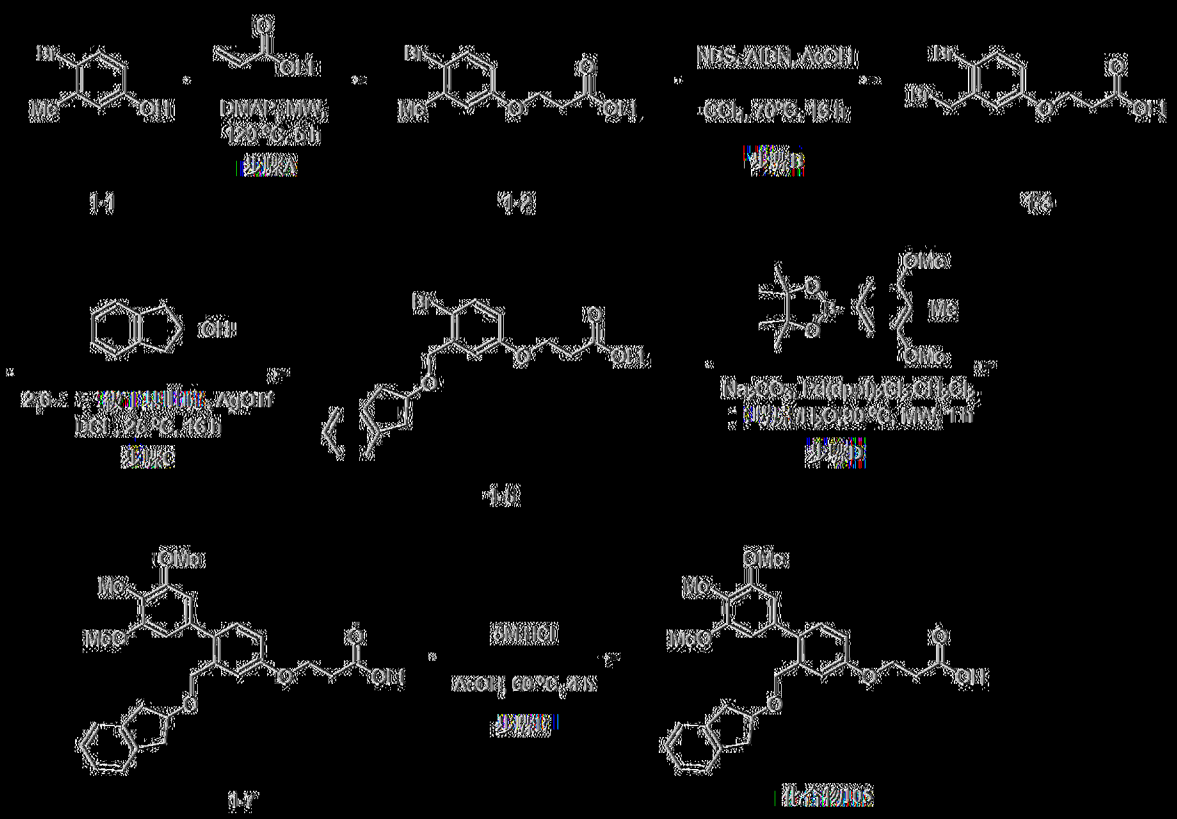
AgOTf	三氟甲烷磺酸銀
AIBN	偶氮二異丁腈
aq.	水溶液
CCl_4	四氯化碳
CH_3CN	乙腈
DCM或CH_2Cl_2	二氯甲烷
CuI	碘化銅(I)
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DMAc	*N*,*N*-二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DMF	*N*,*N*-二甲基-甲醯胺
DPPA	疊氮磷酸二苯酯
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et_3N	三乙胺
h	小時
HCl	鹽酸
H_2O	水
HPLC	高效液相層析
$[Ir(COD)(OMe)]_2$	(1,5-環辛二烯)(甲氧基)銥(l)二聚體
KOAc	乙酸鉀
LiCl	氯化鋰
MeOH	甲醇
Na_2CO_3	碳酸鈉
Na_2SO_4	硫酸鈉
NaH	氫化鈉
NaI	碘化鈉
$NaNO_2$	亞硝酸鈉
NaOH	氫氧化鈉
NBS	溴代丁二醯亞胺
NH_4Cl	氯化銨
NFSI	N-氟苯磺醯亞胺
NMP	1-甲基-吡咯啶-2-酮
$Pd_2(dba)_3$	參(二苯亞甲基丙酮)二鈀
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]氯化鈀(II)
$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$	[1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]氯化鈀(II)-二氯甲烷複合物
$Pd(OAc)_2$	乙酸鈀(II)

PE	石油醚
PPh_3	三苯膦
Prep. HPLC	製備型高效液相層析
PTSA	對甲苯磺酸
sat.	飽和
SFC	超臨界流體層析
S-Phos	2-雙環己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-聯苯
t-BuOH	三級丁醇
t-BuOK	三級丁醇鉀
t-BuONa	三級丁醇鈉
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析
Xphos	雙環己基(2',4',6'-三異丙基-[1,1'-聯苯]-2-基)磷烷

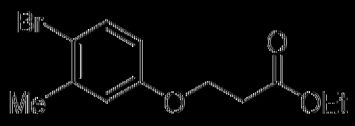
【0275】一般資訊：所有蒸發或濃縮均係在真空中用旋轉式蒸發器進行。在室溫(rt)下在真空(1-5 mmHg)中乾燥分析樣本。在矽膠培養盤上進行薄層層析(TLC)，藉由UV光(214及254 nm)觀測斑點。使用矽膠(100-200目)，進行管柱及急驟層析純化。溶劑系統報導為按體積計之混合物。將NMR光譜記錄於Bruker 400或Varian (400 MHz)光譜儀上。^{1}H化學位移係以δ值(以ppm為單位)形式報導，其中氘化溶劑作為內標。如下報導資料：化學位移、多重性(s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，q=四重峰，br=寬峰，m=多重峰)、偶合常數(Hz)、積分值。在具有電噴霧電離之SHIMADZU LC20-MS2020或Agilen 1260系列6125B質譜儀或Agilen 1200系列6110或6120質譜儀上得到LCMS光譜，且除非另有說明。

實例A1

3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)丙酸(化合物105)

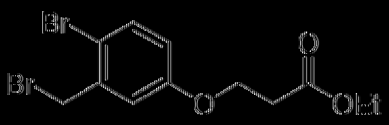


[0276] 步驟A：3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯



[0277] 在室溫下，向4-溴-3-甲苯酚(3.20 g，17.10 mmol)於丙烯酸乙酯(14 mL)中之混合物中添加DMAP (522 mg，4.28 mmol)。在微波照射下在120℃下攪拌混合物5 h。隨後減壓濃縮反應混合物。殘餘物用矽膠管柱(PE/EtOAc 20:1)純化，得到3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯(1.20 g，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 4H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

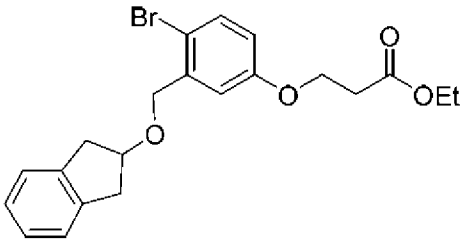
[0278] 步驟B：3-(4-溴-3-(溴甲基)苯氧基)丙酸乙酯



[0279] 向3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯(300 mg，1.04 mmol)於

CCl_4 (8 mL)中之混合物中添加NBS (222 mg，1.25 mmol)、AIBN (7 mg，0.042 mmol)及AcOH (0.15 mL)。將反應混合物加熱至70℃且攪拌16 h。將反應混合物濃縮。殘餘物用水(10 mL)稀釋，用EtOAc (10 mL×3)萃取。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。殘餘物經*prep*. TLC (PE/EtOAc=7/1)純化，得到3-(4-溴-3-(溴甲基)苯氧基)丙酸乙酯(200 mg，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.28 - 4.13 (m, 4H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

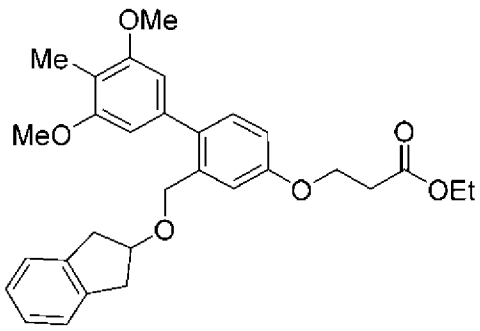
【0280】步驟C：3-(4-溴-3-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯



【0281】在室溫下，向3-(4-溴-3-(溴甲基)苯氧基)丙酸乙酯(220 mg，0.60 mmol)及2,3-二氫-1H-茚-2-醇(139 mg，1.05 mmol)於DCE (8 mL)中之混合物中添加2,6-二-三級丁基吡啶(197 mg，1.80 mmol)及AgOTf (269 mg，1.05 mmol)。在25℃下攪拌混合物16 h。過濾反應混合物且濃縮。殘餘物用矽膠管柱(PE/EtOAc=10:1)純化，得到3-(4-溴-3-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯(100 mg，40%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 16.4 Hz, 6.4 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 16.0 Hz, 4.8 Hz, 2H),

2.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

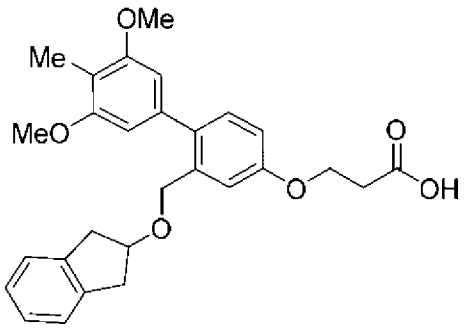
【0282】 步驟D：3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)丙酸乙酯



【0283】 在室溫下，向3-(4-溴-3-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯(20.0 mg，0.048 mmol)於1,4-二噁烷/H_2O (1 mL/0.2 mL)中之混合物中添加2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(20.0 mg，0.072 mmol)、Na_2CO_3 (15.2 mg，0.144 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2.00 mg，0.0024 mmol)。在微波照射下在90℃下攪拌反應混合物1 h。冷卻後，過濾反應混合物，且用EtOAc (10 mL)洗滌濾餅。濾液經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物經*prep*. TLC (PE/EtOAc=5/1)純化，得到3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-基)氧基)丙酸乙酯(13.0 mg，56%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 4H), 7.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.12 (dd, *J* = 16.0 Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, *J* = 16.0 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

【0284】 步驟E：3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二

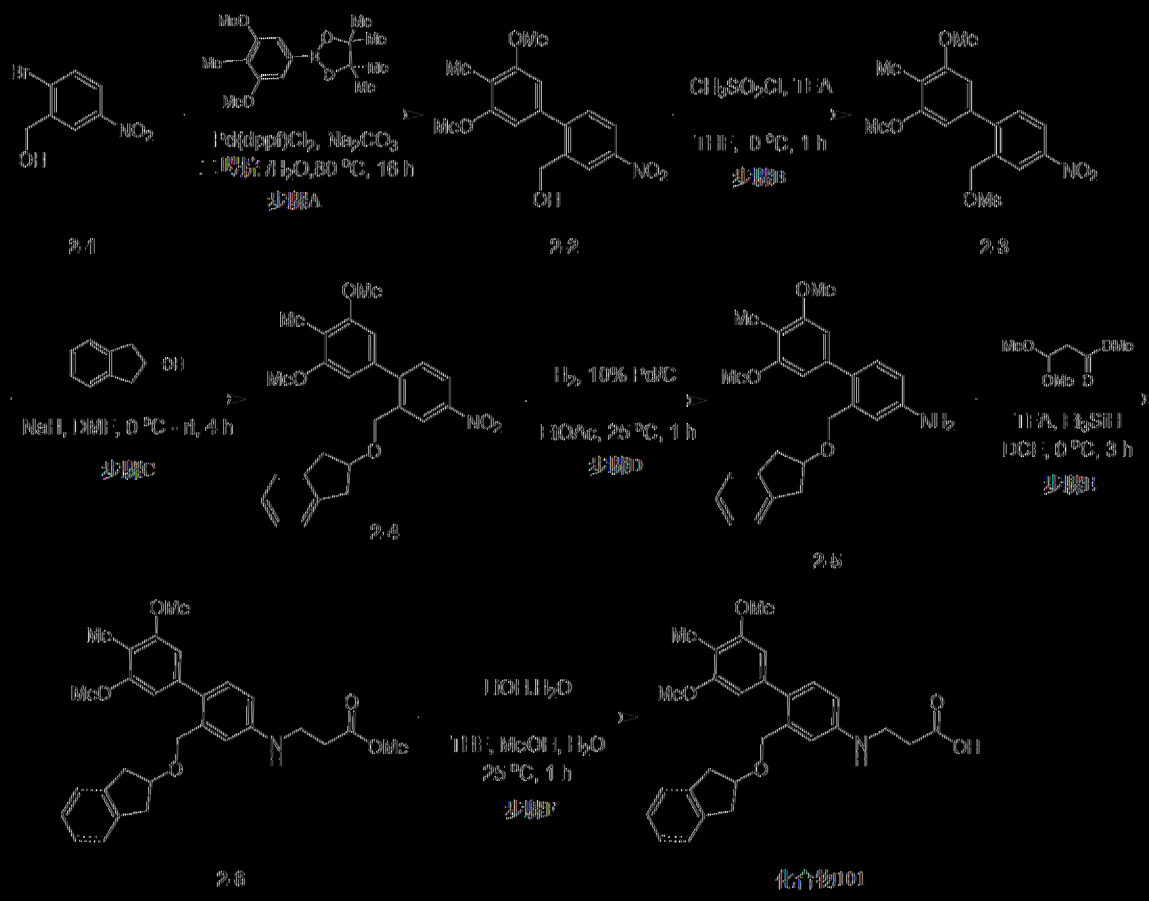
甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)丙酸(**化合物105**)



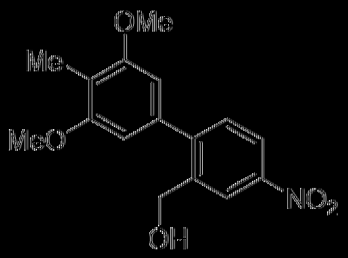
【0285】 在60℃ 下 攪 拌3-((2-(((2,3-二 氫-1H-茚-2-基)氧 基)甲 基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-基)氧基)丙酸乙酯(50.0 mg，0.102 mmol)於AcOH (2 mL)及5M HCl水溶液(2 mL)中之混合物4 h。將反應混合物濃縮。殘餘物經*prep*. TLC (PE/EtOAc=1/2)且進一步經*prep*. HPLC (0.1%甲酸 於H_2O及MeOH中)純 化 ， 得 到3-((2-(((2,3-二 氫-1H-茚-2-基)氧 基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)丙酸(12.0 mg，32%產率)。LC-MS：m/z 485.3 $(M+Na)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.12 (dd, J = 16.0 Hz, 6.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 16.4 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H)。

實例A2

3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)丙酸(化合物101)



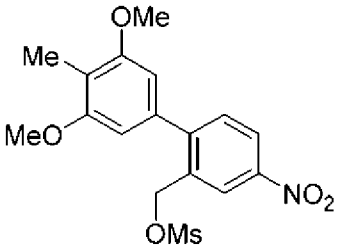
[0286] 步驟A：(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲醇



[0287] 向(2-溴-5-硝基-苯基)甲醇(2 g，8.62 mmol)及2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.40 g，8.62 mmol)於二噁烷(30 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加Na_2CO_3 (2.74 g，25.86 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (631 mg，861.95 μmol)。在氮氣下在85℃下攪拌混合物16 h。冷卻後，混合物用H_2O (15 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到(3',5'-二甲

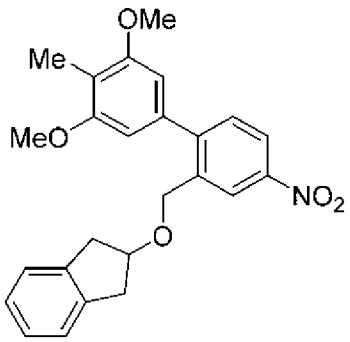
氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲醇(2.2 g，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 2.11 (s, 3H)。

【0288】 步驟B：(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲基甲烷磺酸酯



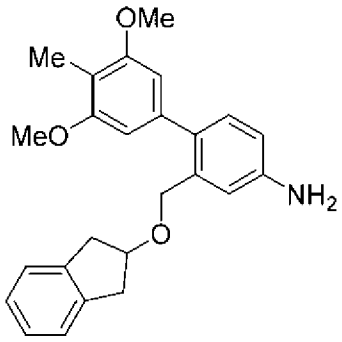
【0289】 在0℃下，向[2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-5-硝基-苯基]甲醇(2.2 g，7.25 mmol)於THF (25 mL)中之溶液中添加TEA (1.47 g，14.51 mmol)及MsCl (1.25 g，10.88 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物1 h。接著，混合物用H_2O (10 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲基甲烷磺酸酯(2.50 g，90%產率)。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

【0290】 步驟C：2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚



【0291】在0℃下，向二氫茚-2-醇(1.42 g，10.62 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加NaH (424.71 mg，10.62 mmol，60重量%於礦物油中)。在攪拌30 min之後，向上述溶液中添加含(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲基甲烷磺酸酯(2.7 g，7.08 mmol)之THF (10 mL)。在25℃下攪拌混合物12 h。混合物用H_2O (30 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚(220 mg，7%產率)。LC-MS：m/z 442.1 $(M+Na)^+$。

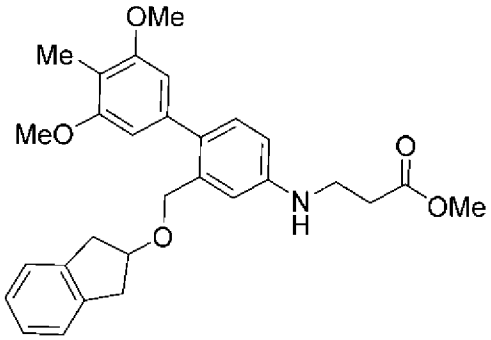
【0292】步驟D：4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(二氫茚-2-基氧基甲基)苯胺



【0293】在氮氣下，向2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-聯苯]-2-基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚(200 mg，47.68 μmol)於EtOAc (5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。將懸浮液真空脫氣且用H_2吹掃三

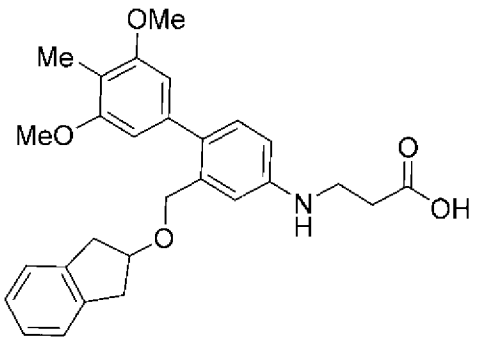
次。在25℃、H_2 (15 psi)下攪拌混合物1 h。過濾混合物且濃縮濾液，得到4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(二氫茚-2-基氧基甲基)苯胺(170 mg，91%產率)，其不經純化即用於下一步驟。LC-MS：m/z 390.1 $(M+H)^+$。

【0294】 步驟E：3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)丙酸甲酯



【0295】 在0℃下，向4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(二氫茚-2-基氧基甲基)苯胺(170 mg，436.47 μmol)及3,3-二甲氧基丙酸甲酯(64.67 mg，436.47 μmol)於DCE (5 mL)中之溶液中添加TFA (3.23 g，28.37 mmol)及Et_3SiH (167 mg，1.44 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物3 h。混合物用H_2O (10 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=5/1)純化，得到3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)丙酸甲酯(70 mg，33%產率)。LC-MS：m/z 476.2 $(M+H)^+$。

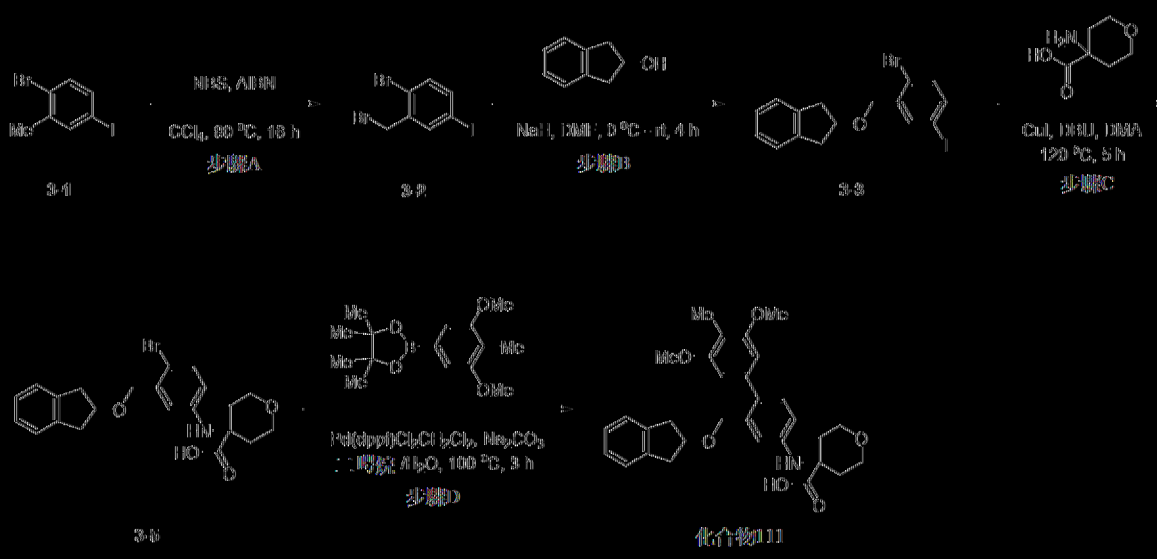
【0296】 步驟F：3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)丙酸(**化合物101**)



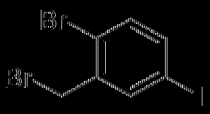
【0297】 向3-[4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(二氫茚-2-基氧基甲基)苯胺基]丙酸甲酯(50 mg，105.14 μmol)於MeOH (1 mL)、THF (1 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加$LiOH.H_2O$ (22 mg，525.68 μmol)。在25℃下攪拌混合物1 h。反應混合物藉由1N HCl酸化至*p*H=4，用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 80* 30 mm* 3 um；移動相：[水(10 mM NH_4HCO_3) - CH_3CN]；B%：12% - 82%，9 min)純化，得到3-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)丙酸(43 mg，87%產率)。LC-MS：m/z 462.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.18 - 7.06 (m, 5H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.0 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 16.0 Hz, 8.0 Hz, 2H), 2.89 (dd, J = 16.0 Hz, 4.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H)。

實例A3

4-({2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]- 4-基}胺基)噁烷-4-甲酸(化合物111)

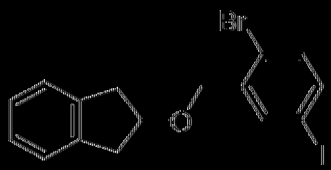


[0298] 步驟A：1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯



[0299] 將溴-4-碘-2-甲基苯(20.0 g，67.36 mmol)、AIBN (5.53 g，33.68 mmol)及NBS (11.99 g，67.36 mmol)於CCl_4 (300 mL)中之混合物加熱至80℃且攪拌16 h。在冷卻至室溫後，真空濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱(100% PE)純化，得到1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(8.0 g，31.6%產率)。或者，在25℃下使用PPh_3及CBr_4，由(2-溴-5-碘苯基)甲醇提供1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯。

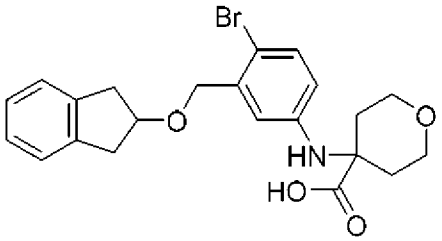
[0300] 步驟B：2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚



[0301] 在氮氣氛圍下，向2,3-二氫-1H-茚-2-醇(0.86 g，6.39 mmol)於DMF (40 mL)中之溶液中添加NaH (319 mg，7.98 mmol，60重量%於礦物油中)。在0℃下攪拌反應混合物1 h。隨後將1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.00 g，5.32 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液添加至以上溶液中。在室溫下攪拌反應混合物3 h。隨後反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(100

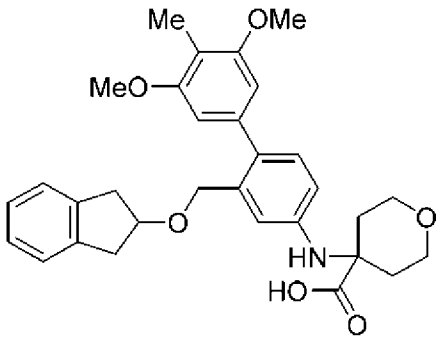
mL)淬滅，用EtOAc (100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(0~10% EtOAc/PE)純化，得到2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚(450 mg，19.7%產率)。

【0302】 步驟C：4-({4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}胺基)噁烷-4-甲酸



【0303】 向2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚(450 mg，1.05 mmol)於DMAc (10 mL)中之溶液中添加CuI (40 mg，0.21 mmol)、4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-甲酸(304 mg，2.10 mmol)及DBU (93.13 mg，0.61 mmol)。在120℃在氮氣氛圍下攪拌所得混合物5 h。將反應混合物冷卻至室溫，倒入水(20 mL)中。藉由乙酸將*p*H值調節至7。用CH_2Cl_2 (20 mL×2)萃取所得混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(0-10% MeOH/CH_2Cl_2)純化，得到4-({4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}胺基)噁烷-4-甲酸(35 mg，44.9%產率)。LC-MS：m/z 447.9 $(M+H)^+$。

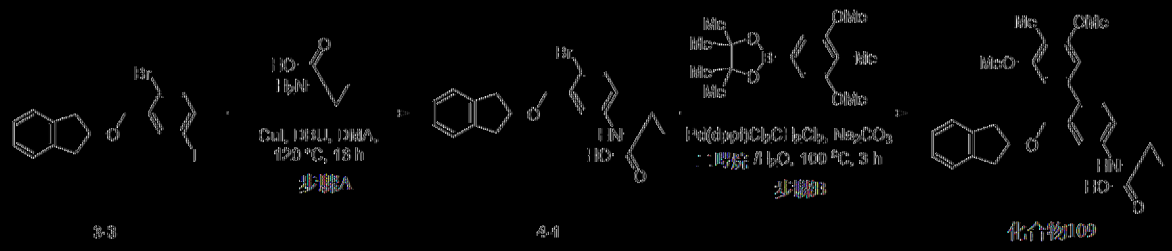
【0304】 步驟D：4-({2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)噁烷-4-甲酸(**化合物111**)



【0305】 在100℃下在氮氣氛圍下攪拌4-({4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}胺基)噁烷-4-甲酸(190 mg，0.43 mmol)、2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(118 mg，0.43 mmol)、Na_2CO_3 (135 mg，1.28 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$. CH_2Cl_2 (69.35 mg，0.09 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)/水(1 mL)中之混合物3 h。將反應混合物冷卻至室溫且過濾。濃縮濾液。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150 mm*5μm；移動相A：水(0.05% FA)，移動相B：CH_3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：30% B至81% B，歷時10 min)純化，得到4-({2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}-胺基)噁烷-4-甲酸(102.8 mg，45.9%產率)。LC-MS：m/z 518.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.50 - 6.37 (m,1H) 4.36 - 4.33 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.71 - 3.59 (m, 4H), 3.10 (dd, J = 16.4 Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 16.4 Hz, 3.7 Hz, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.91 - 1.89 (m, 2H)。

實例A4

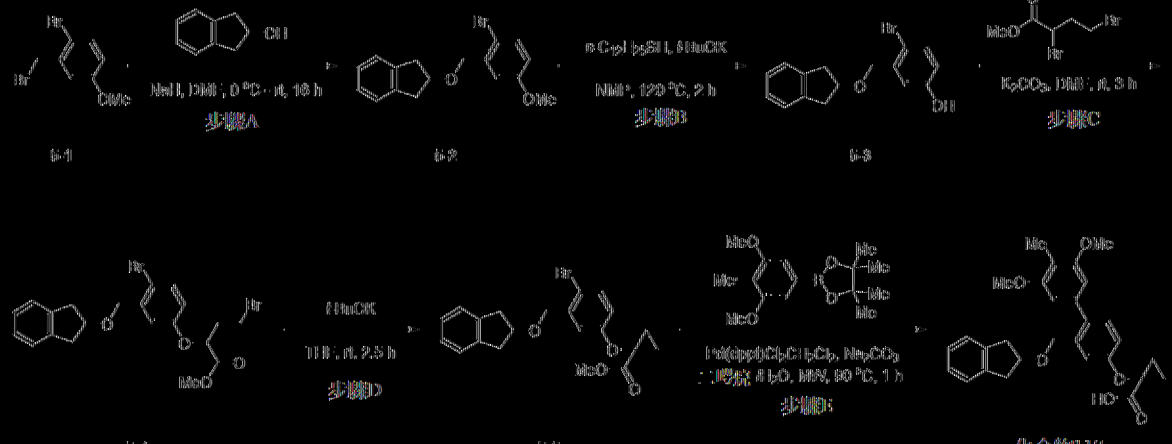
1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)環丙烷-1-甲酸(化合物109)



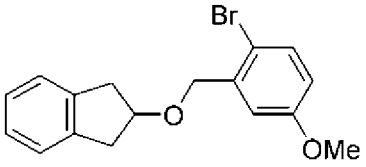
[0306] 根據針對製備實例A3 (步驟C及D)所描述之程序，藉由在步驟C中使用1-胺基環丙烷-1-甲酸，合成1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)環丙烷-1-甲酸(化合物109)。LC-MS：m/z 496.2 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.29 (brs, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.08 (dd, *J* = 16.4 Hz, 6.0 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 16.4 Hz, 3.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H)。

實例A5

1-((2-((2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)環丙烷-1-甲酸(化合物117)

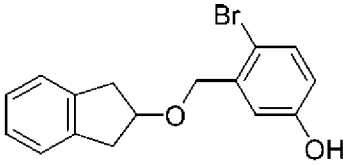


[0307] 步驟A：2-((2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基)-2,3-二氫-1H-茚



【0308】 在0℃下，向2,3-二氫-1H-茚-2-醇(3.59 g，26.79 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加NaH (1.07 g，26.79 mmol，60重量%於礦物油中)。在0℃下攪拌反應混合物0.5 h。接著將1-溴-2-(溴甲基)-4-甲氧基苯(5.00 g，17.86 mmol)添加至上述溶液中。在室溫下攪拌反應混合物16 h。反應混合物用水(50 mL)淬滅，用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(0%至10% EtOAc/PE)純化，得到2-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚(4.10 g，68.9%產率)。

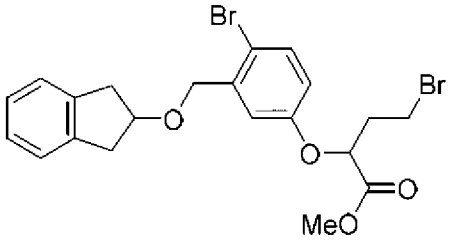
【0309】 步驟B：4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯酚



【0310】 在室溫下在氮氣氛圍下攪拌十二烷-1-硫醇(5.52 g，32.41 mmol)及*t*-BuOK (3.64 g，32.41 mmol)於NMP (100 mL)中之混合物10 min。隨後向上述混合物中添加2-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基]-2,3-二氫-1H-茚(9.00 g，27.01 mmol)。在120℃在氮氣氛圍下攪拌所得混合物2 h。冷卻後，反應混合物用水(200 mL)稀釋，用飽和NH_4Cl水溶液中和至*p*H=7。所得混合物用EtOAc (100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由逆相急驟管柱(30%-80% CH_3CN/水)純化，得到4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯酚(4.0 g，11.6%產率)。LC-MS：m/z 318.9 $(M-H)^-$。

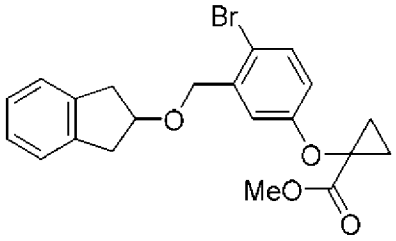
【0311】 步驟C：4-溴-2-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]

苯氧基}-丁酸甲酯



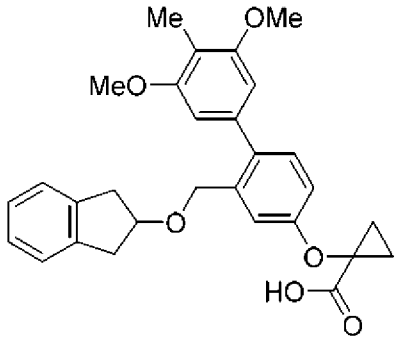
【0312】 在室溫下攪拌4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯酚(500 mg，1.57 mmol)、2,4-二溴丁酸甲酯(489 mg，1.88 mmol)及K_2CO_3 (432.98 mg，3.13 mmol)於DMF (10 mL)中之混合物3 h。反應混合物用水(20 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質4-溴-2-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯氧基}丁酸甲酯(720 mg，92.3%產率)。LC-MS：m/z 520.8 $(M+Na)^+$。

【0313】 步驟D：1-({4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯



【0314】 在室溫下攪拌4-溴-2-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯氧基}丁酸甲酯(710 mg，1.43 mmol)及三級丁氧基鉀(320 mg，2.85 mmol)於THF (10 mL)中之混合物2.5 h。反應混合物用水(20 mL)淬滅，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。過濾之後，濃縮濾液，得到粗物質1-({4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}氧基)環丙烷-1-甲酸甲酯(520 mg，90.5%產率)。LC-MS：m/z 440.9 $(M+Na)^+$。

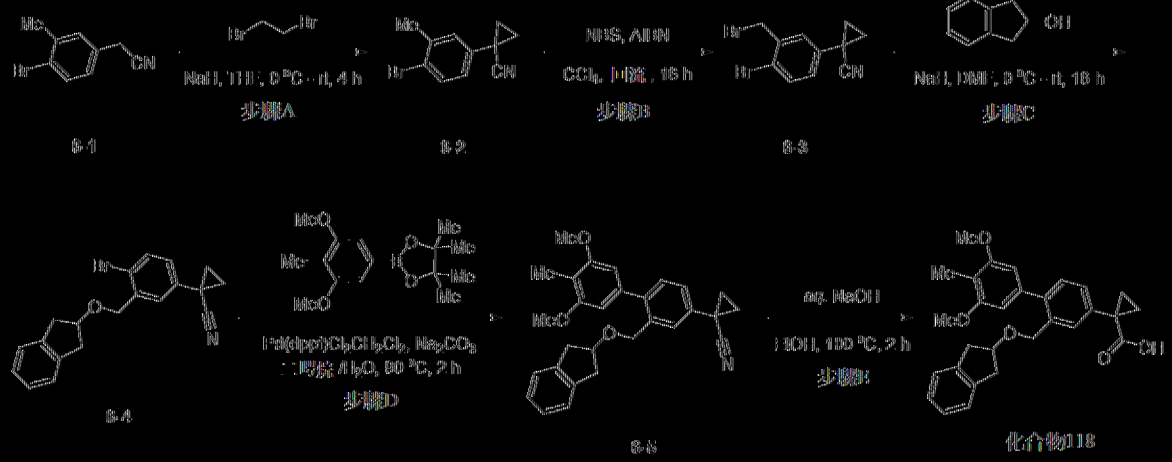
【0315】 步驟E：1-({2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)環丙烷-1-甲酸**(化合物117)**



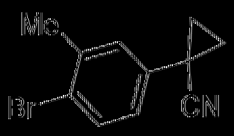
【0316】 向1-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯氧基}環丙烷-1-甲酸(470 mg，1.17 mmol)、2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(400 mg，1.44 mmol)及Na_2CO_3 (370.58 mg，3.50 mmol)於1,4-二噁烷(8 mL)及水(2 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (190 mg，0.23 mmol)。將反應混合物加熱至90℃且在氮氣下在微波照射下在90℃下攪拌1 h。冷卻後，將反應混合物倒入水(100 mL)中，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥。在過濾之後，真空濃縮濾液。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：CHIRAL ART Cellulose-SB，4.6*100 mm，3μm；移動相A：Hex(0.1% FA):EtOH=90:10；流動速率：1 mL/min；梯度：0% B至0% B；注射體積：5 mL)純化，得到1-({2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}氧基)環丙烷-1-甲酸(8.3 mg，1.5%產率)。LC-MS：m/z 497.2 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.21 - 7.07 (m, 5H), 6.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4 Hz, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.37 - 4.36 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H)。

實例A6

1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲酸(化合物118)

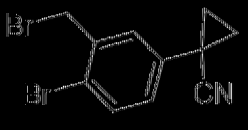


[0317] 步驟A：1-(4-溴-3-甲基苯基)環丙烷-1-甲腈



[0318] 在0℃下，向2-(4-溴-3-甲基苯基)乙腈(6.00 g，28.56 mmol)於THF (120 mL)中之溶液中添加氫化鈉(1.14 g，28.56 mmol，60重量%於礦物油中)。攪拌15 min後，將1-溴乙烷(5.37 g，28.56 mmol)添加至上述反應混合物中。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌4 h。反應混合物藉由冰水(200 mL)淬滅，用EtOAc (100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10%至20% EtOAc/PE)純化，得到1-(4-溴-3-甲基苯基)環丙烷-1-甲腈(800 mg，11.9%產率)。

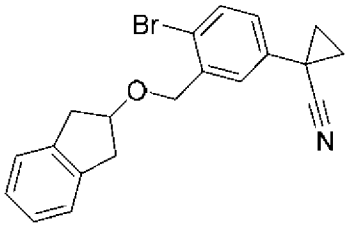
[0319] 步驟B：1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]環丙烷-1-甲腈



[0320] 在室溫下在氮氣氛圍下，向1-(4-溴-3-甲基苯基)環丙烷-1-

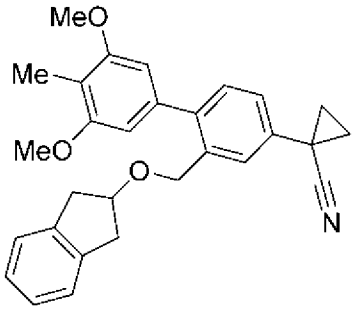
甲腈(800 mg，3.39 mmol)及NBS (1.21 g，6.78 mmol)於CCl_4 (16 mL)中之混合物中添加AIBN (278 mg，1.70 mmol)。在回流下攪拌所得混合物16 h。冷卻後，反應混合物用水(100 mL)稀釋，用CH_2Cl_2 (20 mL×3)萃取。合併之有機層用水(50 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10%-20% EtOAc/PE)純化，得到1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]環丙烷-1-甲腈(550 mg，51.5%產率)。

【0321】 步驟C：1-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}環丙烷-1-甲腈



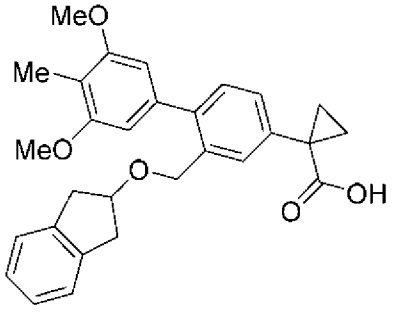
【0322】 在0℃下，向1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]環丙烷-1-甲腈(500 mg，1.59 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氫化鈉(190 mg，4.76 mmol，60重量%於礦物油中)。在0℃下攪拌反應混合物15 min。向上述反應混合物中添加2,3-二氫-1H-茚-2-醇(639 mg，4.76 mmol)。使所得反應混合物升溫至室溫且攪拌16 h。反應混合物藉由冰水(20 mL)淬滅，用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(30 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10%-20% EtOAc/PE)純化，得到1-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}環丙烷-1-甲腈(370 mg，63.3%產率)。

【0323】 步驟D：1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲腈



【0324】 在室溫下在氮氣氛圍下，向1-{4-溴-3-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}環丙烷-1-甲腈(220 mg，0.60 mmol)、2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(199 mg，0.716 mmol)及Na_2CO_3 (190 mg，1.79 mmol)於1,4-二噁烷(4 mL)及水(0.8 mL)中之攪拌溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (49 mg，0.06 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物2 h。冷卻後，減壓濃縮反應混合物。殘餘物藉由矽膠管柱(10%-30% EtOAc/PE)純化，得到1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲腈(220 mg，83.8%產率)。LC-MS：m/z 440.0 $(M+H)^+$。

【0325】 步驟E：1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲酸**(化合物118)**

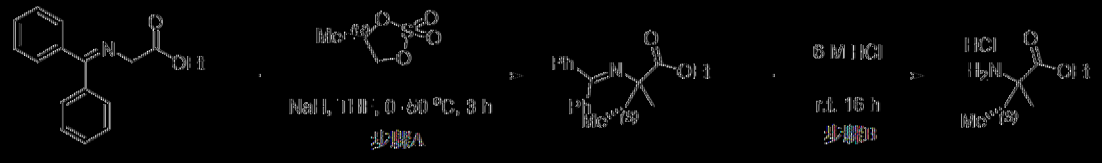


【0326】 向1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲腈(100 mg，0.29 mmol)於EtOH (5 mL)中之攪拌溶液中添加NaOH (500 mg，12.5 mmol)於水(1 mL)中之溶液。在100℃下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物2 h。冷卻後，用2 M HCl將反應

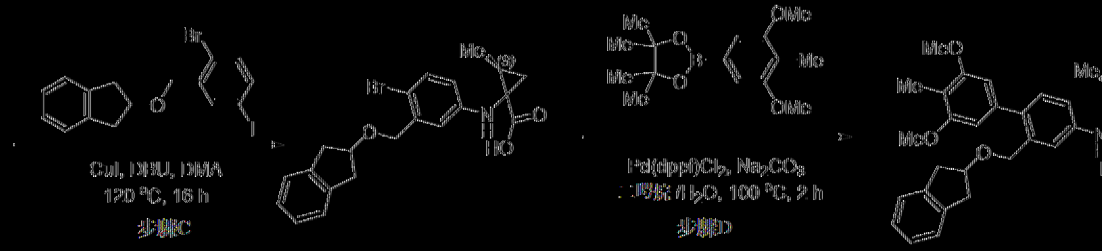
混合物酸化至pH=5，用EtOAc (10 mL×3)萃取所得混合物，合併之有機層用鹽水(30 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：Xselect CSH C18 OBD管柱30*150mm 5μm，n；移動相A：水(0.05% HCl)，移動相B：CH_3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：50% B至90% B，歷時10 min)純化，得到1-{2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}環丙烷-1-甲酸(40.6 mg，38.9%產率)。LC-MS：m/z 457.0 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.33 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.08 (dd, *J* = 16.4 Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.86 (dd, *J* = 16.4 Hz, 3.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.46 - 1.44 (m, 2H), 1.14 - 1.12 (m, 2H)。

實例A7

(2S)-1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-2-甲基環丙烷-1-甲酸(化合物119)



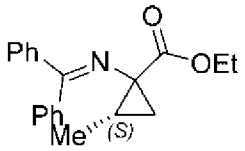
7-1 7-2 7-3



7-4 化合物119

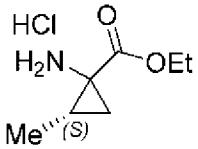
[0327] 步驟A：(2S)-1-((二苯基亞甲基)胺基)-2-甲基環丙烷-1-甲

酸乙酯

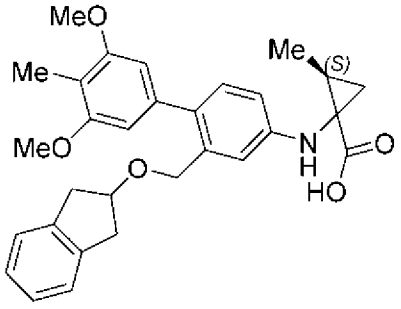


【0328】 在0℃下，向2-[(二苯基亞甲基)胺基]乙酸乙酯(5 g，18.70 mmol)於THF (50 mL)中之溶液中添加NaH (1.35 g，56.11 mmol，60重量%於礦物油中)。攪拌15 min後，將(R)-(-)-4-甲基-2,2-二側氧基-1,3,2-二氧硫雜環戊烷(2.28 g，14.30 mmol)添加至上述溶液中。將所得反應混合物加熱至50℃且攪拌3 h。減壓濃縮所得混合物。用己烷(50 mL)稀釋殘餘物，過濾，用己烷(10 mL×3)洗滌濾餅。減壓濃縮合併之濾液，得到(2S)-1-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-甲基環丙烷-1-甲酸乙酯(3.4 g，粗物質)。LC-MS：m/z 308.0 $(M+H)^+$。

【0329】 步驟B：(2S)-1-胺基-2-甲基環丙烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽



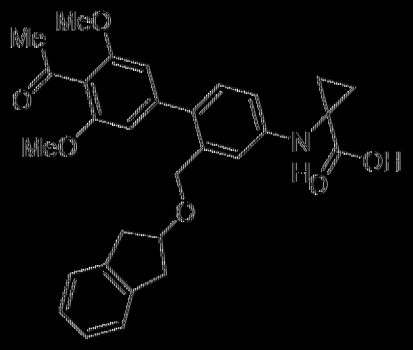
【0330】 在室溫下在氮氣氛圍下，向(2S)-1-[(二苯基亞甲基)胺基]-2-甲基環丙烷-1-甲酸乙酯(3.4 g，11.06 mmol)於醚(35 mL)中之攪拌溶液中添加6 M HCl水溶液(3.87 mL，13.27 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物16 h。用EtOAc (20 mL×2)萃取所得混合物。減壓濃縮合併之水層，得到(2S)-1-胺基-2-甲基環丙烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽(1.2 g，60.4%產率)。



[0331] 根據針對製備實例A3 (步驟C及D)所描述之程序，藉由在步驟C中使用(2S)-1-胺基-2-甲基環丙烷-1-甲酸乙酯鹽酸鹽，合成(2S)-1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-2-甲基環丙烷-1-甲酸(化合物119)。LC-MS：m/z 488.2 (M+H)$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.62 - 6.51 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 2.89 - 2.82 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 - 1.45 (m, 2H), 1.15 -1.10 (m, 3H), 0.62 - 0.60 (m, 1H)。

實例A8

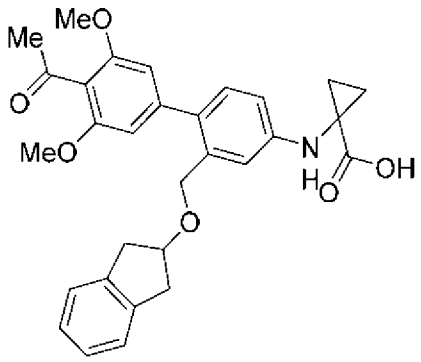
1-({4'-乙醯基-2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)環丙烷-1-甲酸(化合物121)



[0332] 步驟A：1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]乙酮



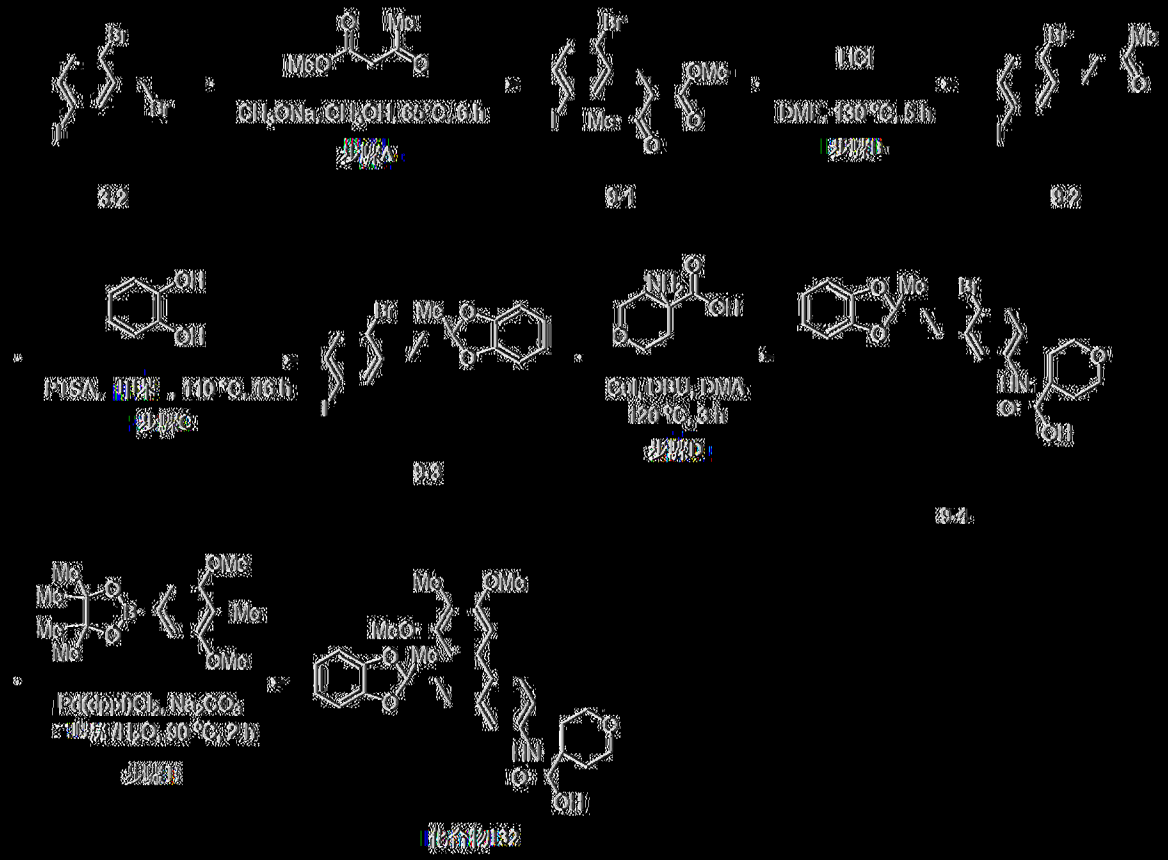
【0333】 在室溫下在氮氣氛圍下，向2',6'-二甲氧基苯乙酮(1.00 g，5.55 mmol)、雙(頻哪醇基)二硼(1.69 g，6.66 mmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-二吡啶基(dtbpy) (0.30 g，1.11 mmol)於THF (10 mL)中之攪拌混合物中添加$[Ir(COD)(OMe)]_2$ (0.18 g，0.28 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌反應混合物16 h。冷卻後，反應混合物用水(30 mL)稀釋，用EtOAc (20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(3%-7% $MeOH/CH_2Cl_2$)純化，得到1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]乙酮(600 mg，35.3%)。LC-MS：m/z 306.9 $(M+H)^+$。



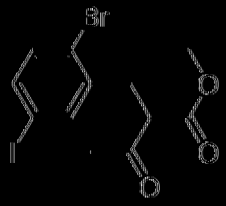
【0334】 根據針對製備實例**A3** (步驟**C**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**C**中使用1-胺基環丙烷-1-甲酸及在步驟**D**中使用1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯基]乙酮，合成1-({4'-乙醯基-2-[(2,3-二氫-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)環丙烷-1-甲酸(**化合物121**)。LC-MS：m/z 502.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.10 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.63 - 6.61 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 4.36 - 4.35 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.09 (dd, *J* = 16.4 Hz, 6.3 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 16.3 Hz, 3.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.39 - 1.37 (m, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 2H)。

實例A9

4-({3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-[2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-3(2H)-基)乙基]-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)哌啶-4-甲酸(化合物132)



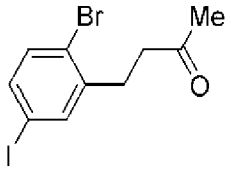
[0335] 步驟A：2-[(2-溴-5-碘苯基)甲基]-3-側氧基丁酸甲酯



[0336] 向3-側氧基丁酸甲酯(927 mg，7.99 mmol)於MeOH (20 mL)中之溶液中添加NaOMe (540 mg，9.99 mmol)。攪拌10 min後，向混合物中添加1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.5 g，6.66 mmol)。在65℃下攪拌所得混合物6 h。冷卻後，將混合物倒入水(50 mL)中，用EtOAc (100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到2-(2-溴-5-碘苯甲

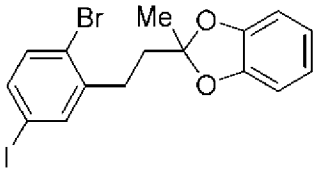
基)-3-側氧基丁酸甲酯(1.7 g，52.3%產率，80%純度)。

【0337】 步驟B：4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮

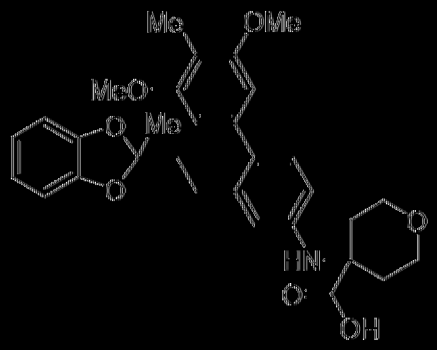


【0338】 在氮氣下，向2-[(2-溴-5-碘苯基)甲基]-3-側氧基丁酸甲酯(700 mg，1.70 mmol)於DMF (10 mL)中之溶液中添加氯化鋰(361 mg，8.52 mmol)。在130℃下攪拌所得混合物5 h。冷卻後，將混合物倒入水(50 mL)中，用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=10/1)純化，得到4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮(488 mg，81.3%產率)。

【0339】 步驟C：2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并間二氧雜環戊烯



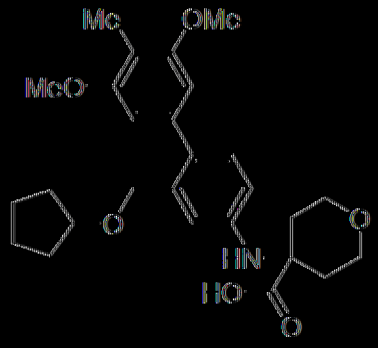
【0340】 在110℃下攪拌4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮(550 mg，1.56 mmol)、兒茶酚(858 mg，7.79 mmol)、PTSA (54 mg，0.31 mmol)於甲苯(10 ml)中之混合物16 h。冷卻後，將混合物倒入水(50 mL)中，用CH_2Cl_2 (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA=10:1)純化，得到2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并間二氧雜環戊烯(110 mg，15.9%產率)。



[0341] 根據針對製備實例A3 (步驟C及D)所描述之程序，藉由在步驟C中使用2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并間二氧雜環戊烯，合成4-({3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-[2-(2-甲基-1,3-苯并間二氧雜環戊烯-2-基)乙基]-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)哌啶-4-甲酸(化合物132)。LC-MS：m/z 534.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.74 - 6.71 (s, 4H), 6.56 (s, 1H), 6.46 - 6.42 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.63 - 3.62 (m, 3H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

實例A10

4-({2-[(環)戊基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)哌啶-4-甲酸(化合物134)

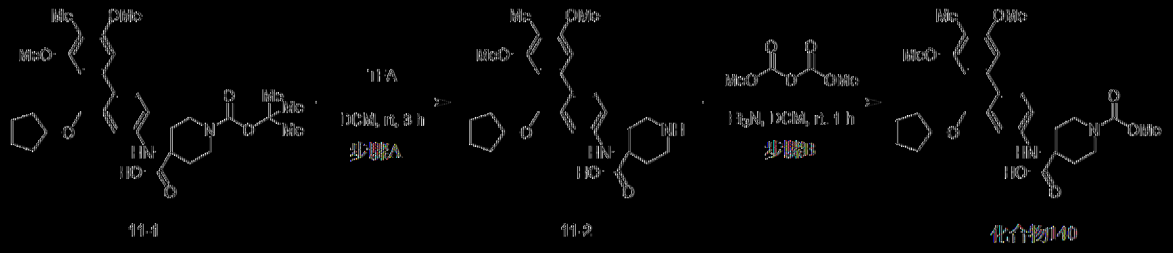


[0342] 根據針對製備實例A3 (步驟B至步驟D)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇，合成4-({2-[(環)戊基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基}胺基)哌啶-4-甲酸(化合物134)。LC-MS：m/z 470.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),

6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.54 – 6.52 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.91 – 3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.65 – 3.57 (m, 4H), 2.04 – 2.00 (m, 5H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 6H), 1.46 – 1.44 (m, 2H)。

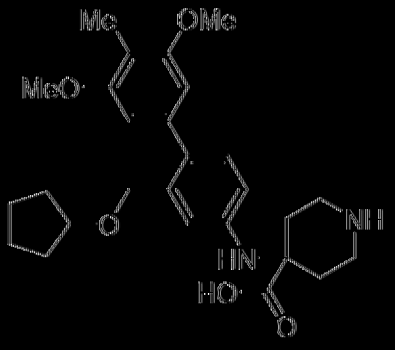
實例A11

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(化合物140)



[0343] 根據針對製備實例A3 (步驟B至步驟D)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇及在步驟C中使用4-胺基-1-(三級丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸，合成1-(三級丁氧基羰基)-4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)哌啶-4-甲酸(11-1)。LC-MS：m/z 587.1 $(M+H_2O+H)^+$。

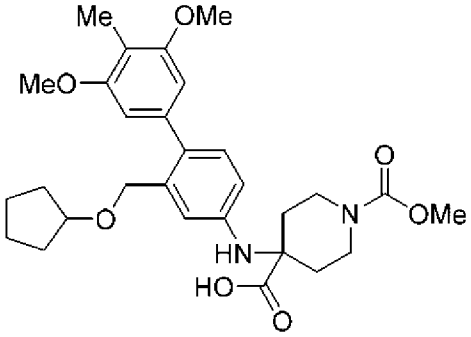
[0344] 步驟A：4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)哌啶-4-甲酸



[0345] 在室溫下攪拌1-(三級丁氧基羰基)-4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)哌啶-4-甲酸(120 mg，0.211 mmol)於TFA (2 mL)及CH_2Cl_2 (4 mL)中之混合物3 h。真空濃縮反

應混合物，殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至60% B，歷時10 min)純化，得到4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)哌啶-4-甲酸(77 mg，77.9%產率)。LC-MS：m/z 469.1 $(M+H)^+$。

【0346】 步驟B：4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-羥基-5'-甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(**化合物140**)

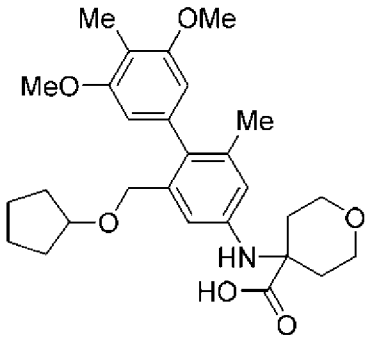


【0347】 在0℃下，向4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)哌啶-4-甲酸(60 mg，0.13 mmol)及Et_3N (38.87 mg，0.39 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之溶液中逐滴添加二碳酸二甲酯(7.73 mg，0.06 mmol)於CH_2Cl_2 (1 mL)中之溶液。在添加之後，在0℃下攪拌反應混合物1 h。減壓濃縮所得混合物。粗物質藉由*prep*. HPLC (管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30*150 mm，5μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至60% B，歷時8 min)純化，得到4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-羥基-5'-甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(16.8 mg，24.9%產率)。LC-MS：m/z 527.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 1H), 6.57 - 6.44 (m,

3H), 4.19 (s, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.68 - 3.50 (m, 5H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97 - 1.84 (m, 4H), 1.68 - 1.53 (m, 6H), 1.49 - 1.38 (m, 2H)。

實例A12

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4',6-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物141)

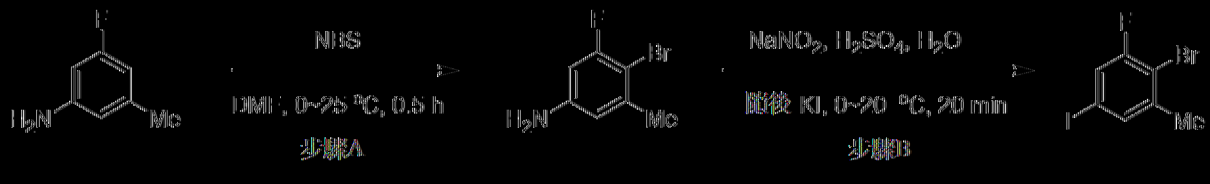


【0348】 根據針對製備實例**A3** (步驟**A**至步驟**D**)所描述之程序，藉由在步驟**A**中使用2-溴-5-碘-1,3-二甲基苯及在步驟**B**中使用環戊醇，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4',6-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物141)**。LC-MS：m/z 484.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.68 - 3.54 (m, 4H), 2.09 - 1.93 (m, 5H), 1.88 - 1.80 (m, 5H), 1.66 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.33 (m, 4H)。

實例A13

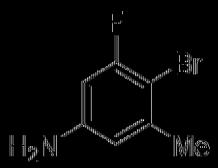
4-((2-((環戊基氧基)甲基)-6-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物147)





13-1 13-2 13-3

[0349] 步驟A：4-溴-3-氟-5-甲基苯胺



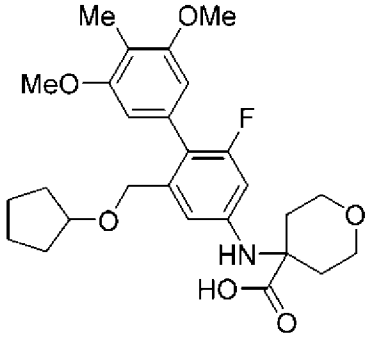
[0350] 在0℃下，向3-氟-5-甲基苯胺(5 g，40.0 mmol)於DMF (40 mL)中之混合物中添加NBS (7.25 g，40.8 mmol)。在25℃下攪拌混合物0.5 h。用H_2O (20 mL)淬滅反應物。用EtOAc (30 mL×3)萃取混合物。合併之有機層用H_2O (20 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱(ISCO®；120 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~20% EtOAc/PE梯度，85 mL/min)純化，得到4-溴-3-氟-5-甲基苯胺(8.0 g，98.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.36 (s, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

[0351] 步驟B：2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基苯



[0352] 在0℃下，向4-溴-3-氟-5-甲基苯胺(21.7 g，106 mmol)於MeCN (500 mL)中之溶液中添加H_2SO_4 (14.0 mL，263 mmol)於H_2O (30 mL)

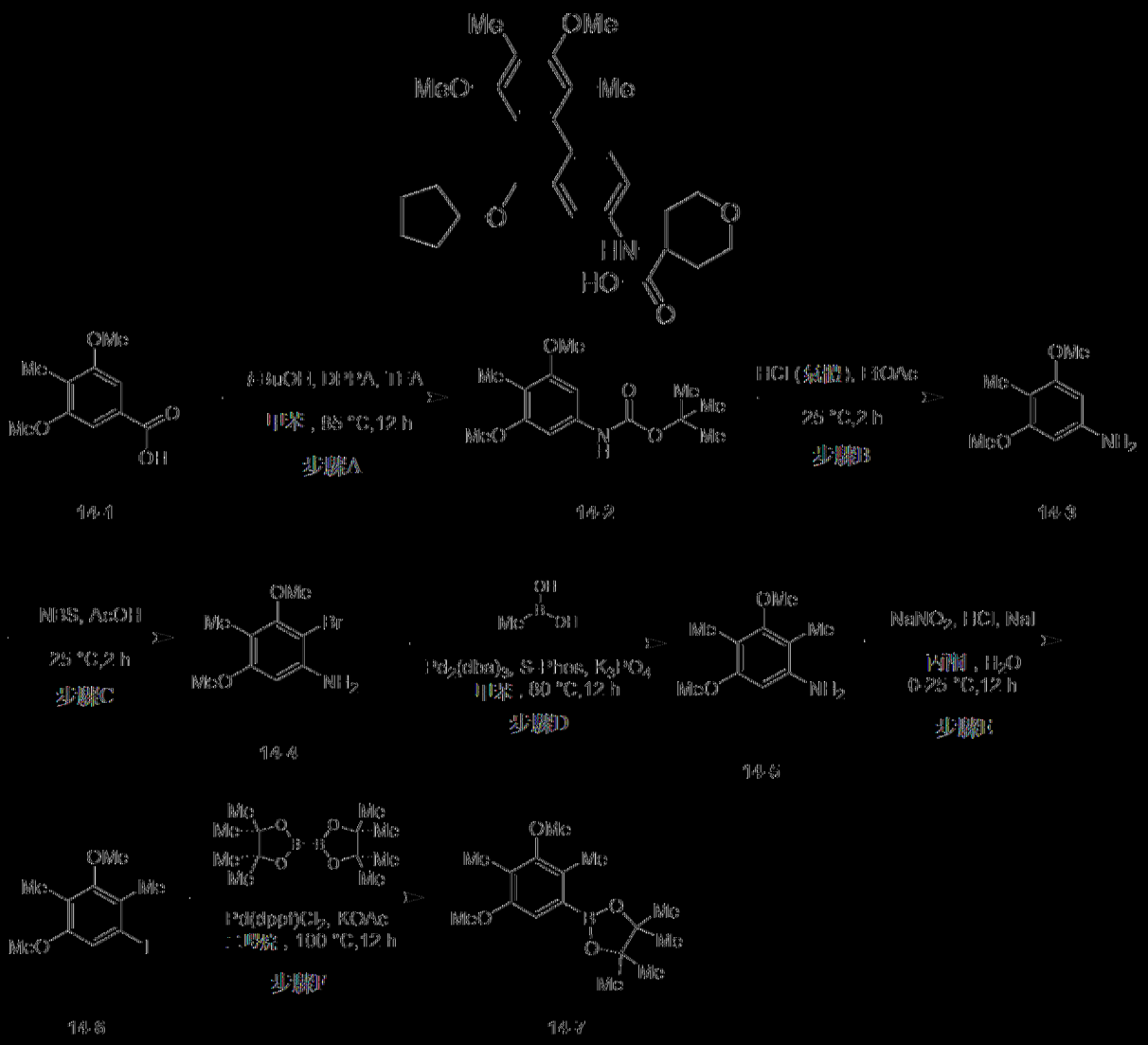
中之溶液。攪拌5分鐘後，逐滴添加$NaNO_2$ (14.7 g，213 mmol)於水(30 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌反應混合物額外15分鐘。隨後添加KI (70.6 g，425 mmol)於水(60 mL)中之溶液。在添加之後，移除冰浴且升溫至25℃，再攪拌所得反應混合物20分鐘。混合物用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液淬滅，用水(300 mL)稀釋，用EtOAc (160 mL×2)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠管柱(ISCO®；220 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基-苯(31.6 g，94.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 2.38 (s, 3H)。



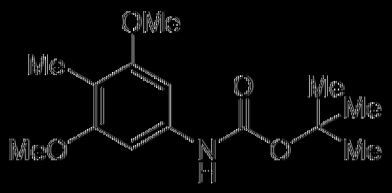
【0353】 根據針對製備實例**A3** (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**A**中使用2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基苯及在步驟**B**中使用環戊醇，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-6-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(**化合物147**)。LC-MS：m/z 488.4 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 11H), 2.28 - 2.20 (m, 2 H), 2.09 (s, 3H), 2.06 - 2.01 (m, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 8H)。

實例A14

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-2',4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物148)



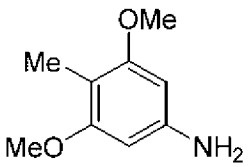
[0354] 步驟A：(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯



[0355] 向3,5-二甲氧基-4-甲基苯甲酸(25 g，127.42 mmol)於甲苯(70 mL)及*t*-BuOH (70 mL)中之溶液中添加TEA (39 mL，280.20 mmol)及DPPA (38.10 g，138.44 mmol)。在脫氣且用氮氣吹掃3次之後，在85℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物12 h。反應混合物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc 9/2)純化，得到(3,5-二甲氧基-4-甲

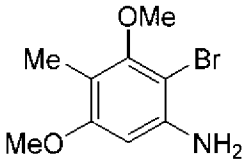
基苯基)胺基甲酸三級丁酯(28.86 g，79.9%產率)。LC-MS：m/z 268.1 $(M+H)^+$。

【0356】 步驟B：3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺



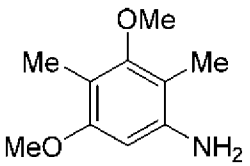
【0357】 在25℃下攪拌(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)胺基甲酸三級丁酯(28.86 g，107.96 mmol)於4 M HCl (氣體)/EtOAc (258 mL)中之混合物2 h。隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液將*p*H值調節至8-9，用EtOAc (200 mL×3)萃取混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(18.03 g，99.9%產率)。

【0358】 步驟C：2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺



【0359】 向3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(5 g，29.90 mmol)於AcOH (20 mL)中之溶液中添加NBS (5.32 g，29.90 mmol)且在25℃下攪拌混合物2 h。隨後用飽和$NaHCO_3$水溶液將*p*H值調節至8-9，用EtOAc (50 mL×3)萃取混合物。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=9/1)純化，得到2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(4.59 g，56.3%產率)。LC-MS：m/z 246.1 $(M+H)^+$。

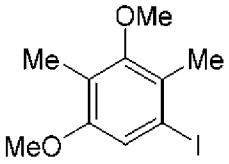
【0360】 步驟D：3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺



【0361】 在氮氣下，向2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(4.59 g，

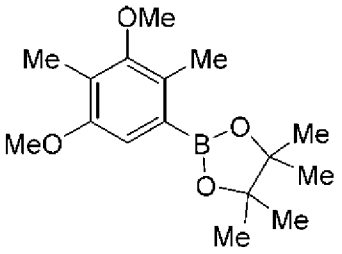
18.65 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中添加甲基硼酸(2.79 g，46.63 mmol)、K_3PO_4 (15.84 g，74.60 mmol)、S-Phos (1.53 g，3.73 mmol)及$Pd_2(dba)_3$ (1.71 g，1.87 mmol)。在脫氣且用氮氣吹掃3次之後，隨後在80℃下在氮氣氛圍下攪拌混合物12 h。冷卻且過濾之後，濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=9/1)純化，得到3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺(2.45 g，72.5%產率)。LC-MS：m/z 182.2 $(M+H)^+$。

【0362】 步驟E：1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯

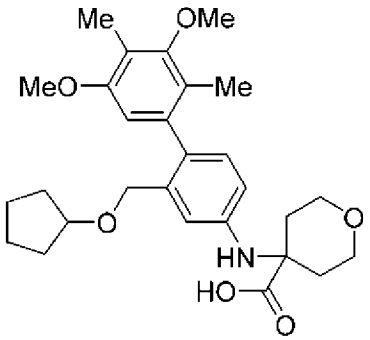


【0363】 在0℃下，向3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺(2.25 g，12.42 mmol)於37% HCl (12 mL，124.15 mmol)及丙酮(15 mL)中之溶液中添加$NaNO_2$ (2.14 g，31.04 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌混合物0.5 h。添加NaI (7.44 g，49.66 mmol)於H_2O (5 mL)中之溶液且在25℃下攪拌混合物16 h。反應物用H_2O (30 mL)淬滅，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機層經濃縮且藉由矽膠管柱(100% PE)純化，得到紅色粗產物。將粗物質溶解於EtOAc (40 mL)中且用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(30 mL×3)洗滌混合物。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯(2.64 g，71.6%產率)。LC-MS：m/z 292.9 $(M+H)^+$。

【0364】 步驟F：2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0365】向1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯(1 g，3.42 mmol)於1,4-二噁烷(20 mL)中之溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (1.74 g，6.85 mmol)、KOAc (1.01 g，10.27 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (250.49 mg，342.33 μmol)。在脫氣且用氮氣吹掃3次之後，在100℃下在氮氣下攪拌反應混合物12 h。冷卻後，過濾反應混合物，濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EtOAc=32/1)純化，得到2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(404 mg，40.4%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.27(s, 12H)。

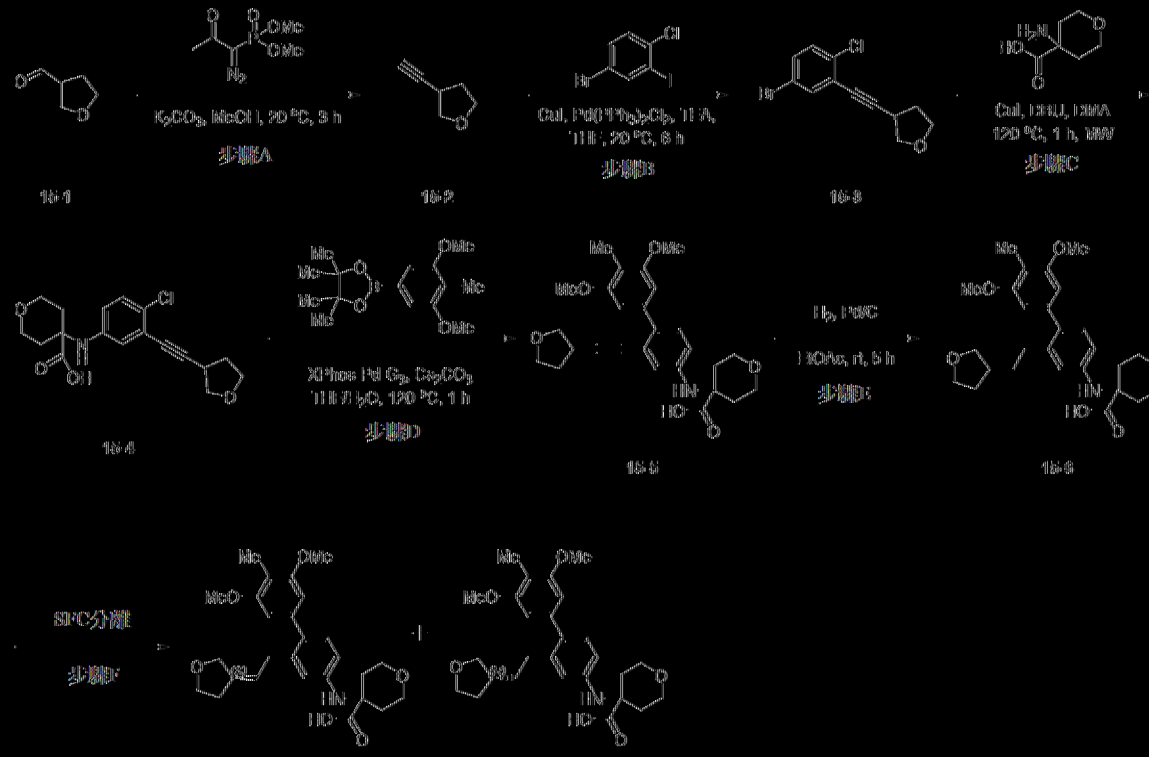


【0366】根據針對製備實例**A3** (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇及在步驟**D**中使用2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-2',4'-二甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(**化合物148**)。LC-MS：m/z 484.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.30 - 2.20

(m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.63 – 1.39 (m, 8H)。

實例A15

(S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫吡喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸及(R)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫吡喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物185及186)



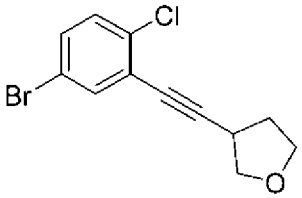
[0367] 步驟A：3-乙炔基四氫吡喃



[0368] 向四氫吡喃-3-甲醛(5.0 g，49.9 mmol)、K_2CO_3 (10.0 g，72.4 mmol)於MeOH (60 mL)中之混合物中添加(1-重氮-2-側氧基丙基)膦酸二甲酯(10.6 g，54.9 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物3 h。使懸浮液通過Celite®墊過濾，且用石油醚(30 mL)洗滌該墊，真空濃縮濾液(浴溫低於15℃)，得到3-乙炔基四氫吡喃(10 g，粗物質)，其不經進一步純化

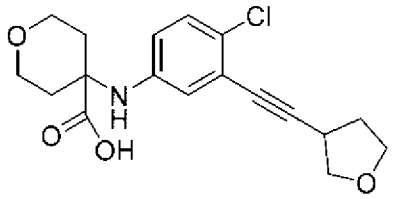
即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.30 - 2.16 (m, 1H), 2.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H)。

【0369】 步驟B：3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氫呋喃



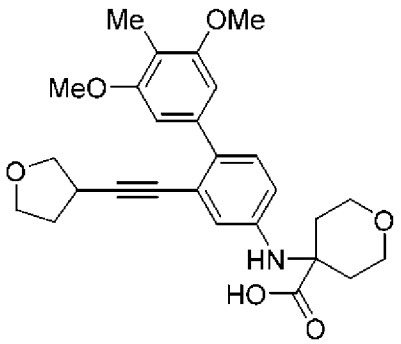
【0370】 將CuI (50.0 mg，263 μmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (92.2 mg，131 μmol)及TEA (3.99 g，39.4 mmol)於THF (100 mL)中之混合物脫氣且用氮氣吹掃3次，且隨後添加4-溴-1-氯-2-碘苯(5.00 g，15.8 mmol)、3-乙炔基四氫呋喃(10.0 g，104 mmol)。在20℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物6 h。反應混合物用飽和NH_4Cl水溶液(40 mL)稀釋，用乙酸乙酯(40 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。粗物質藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~15% EtOAc/PE梯度，60 mL/min)純化，得到3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氫呋喃(1.5 g，40.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.26 -7.22 (m, 1H), 4.10 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.76 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H)。

【0371】 步驟C：4-((4-氯-3-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0372】 在120℃下在微波下將3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氫呋喃(1 g，3.50 mmol)、4-胺基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(1.02 g，7.00 mmol)、CuI (133 mg，700.37 μmol)及DBU (1.33 g，8.75 mmol，1.32 mL)於DMA (10 mL)中之混合物加熱60 min。減壓濃縮反應混合物以移除溶劑。殘餘物用鹽水(50 mL)稀釋，用EtOAc (50 mL×2)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~50% EtOAc/PE梯度)純化，得到4-((4-氯-3-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(450 mg，1.29 mmol)。LC-MS：m/z 349.8 $(M+H)^+$。

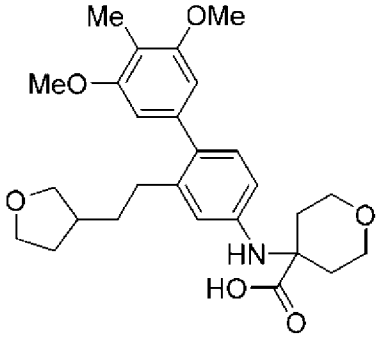
【0373】 步驟D：4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0374】 向4-((4-氯-3-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(400 mg，1.14 mmol)及2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(636 mg，2.29 mmol)於THF (4 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G3 (96.8 mg，114 μmol)及Cs_2CO_3 (745 mg，2.29 mmol)。在120℃下攪拌混合物1 h。減壓濃縮反應

混合物以移除溶劑。殘餘物用鹽水(50 mL)稀釋，用1N HCl酸化至*p*H=5，用EtOAc (50 mL×2)萃取，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~50% EtOAc/PE梯度)純化，得到4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(470 mg，1.01 mmol)。LC-MS：m/z 465.9 $(M+H)^+$。

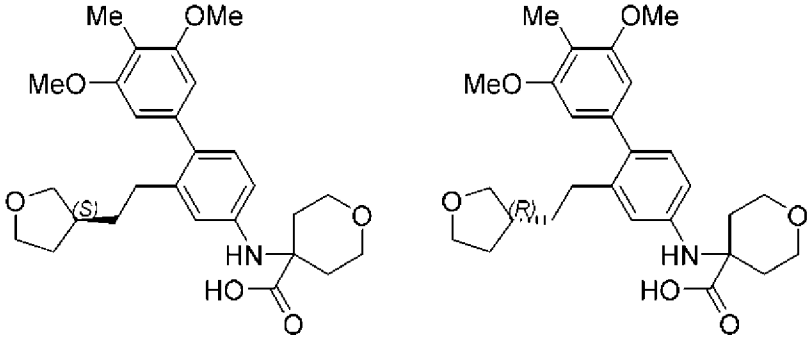
【0375】步驟E：4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0376】向4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氫呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(470 mg，1.01 mmol)於EtOAc (0.5 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (100 mg)。在H_2氛圍(15 psi)下在25℃下攪拌反應混合物5 h。用EtOAc (20 mL)稀釋混合物，過濾且蒸發。殘餘物藉由急驟矽膠層析(二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~40% EtOAc/PE梯度)純化，得到4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(90 mg，19.0%產率，80%純度)。LC-MS：m/z 470.3 $(M+H)^+$。

【0377】步驟F：(S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸及(R)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-

哌喃-4-甲酸(化合物185及186)



【0378】 使4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸之樣本經受SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm，10μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於EtOH中]；B%：20%-20%)。在移除溶劑之後，凍乾樣本，得到標題化合物。未鑑別各產物之絕對立體化學。

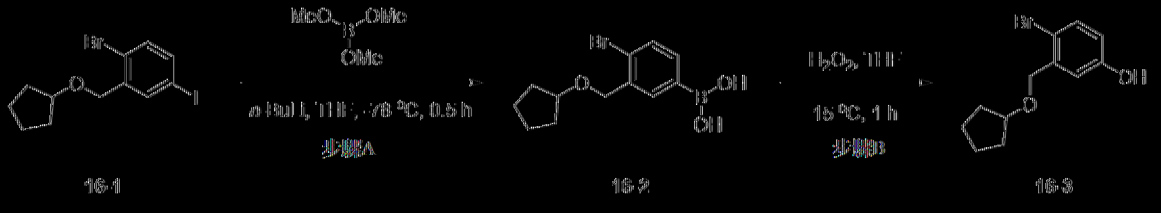
【0379】 鏡像異構物1 4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物185)** SFC分析條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.，3 μm；移動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05%二乙胺)；等濃度：15% B，流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃，滯留時間：3.908 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.48 - 6.41 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.64 - 3.61 (m, 6H), 3.52 - 3.51 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.42 - 2.40 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 7H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.49 - 1.44 (m, 2H). LC-MS：m/z 470.3 $(M+H)^+$。

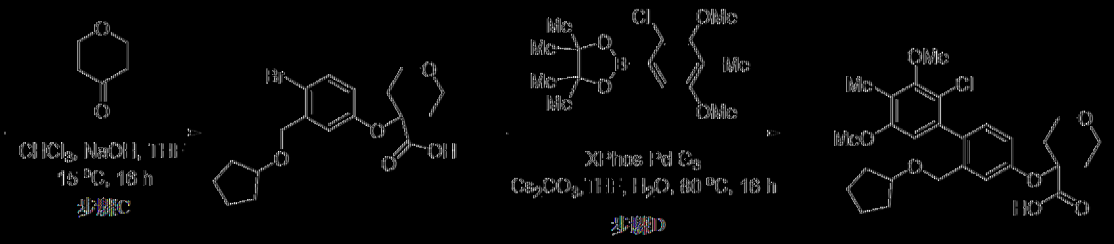
【0380】 鏡像異構物2 4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物186)** SFC分析條件：管柱：ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.，3 μm；移動相：A：CO_2 B：乙醇(0.05%二乙胺)；梯度：5%至40% B，歷時4.5 min，隨後5%

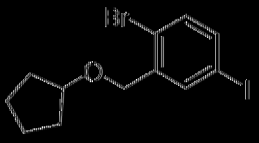
B，歷時1.5 min，流動速率：2.5 mL/min；管柱溫度：40℃，滯留時間：3.827 min。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.65 - 3.60 (m, 6H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 7H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 2H). LC-MS：m/z 470.3 $(M+H)^+$。

實例A16

4-((2'-氯-2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物192)

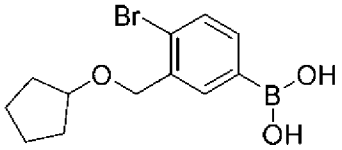






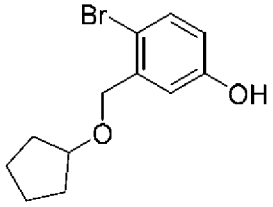
[0381] 根據針對製備實例A3 (步驟A至步驟B)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇，合成1-溴-2-(環戊氧基甲基)-4-碘-苯(16-1)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 1.85 - 1.52 (m, 8H)。

【0382】 步驟A：(4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)硼酸



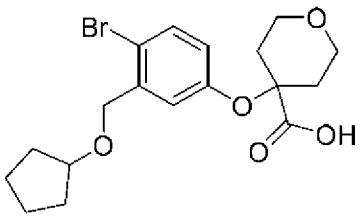
【0383】 在-78℃下在氮氣氛圍下將*n*-BuLi (2.5 M，1.3 mL)添加至1-溴-2-(環戊氧基甲基)-4-碘-苯(1.2 g，3.2 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中。攪拌0.5 h後，逐滴添加硼酸三甲酯(356 μL，3.2 mmol)。將所得混合物在-78℃下攪拌0.5 h且在15℃下攪拌0.5 h。接著，將其用2 N HCl (15 mL)淬滅，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮，得到呈棕色固體狀之粗物質[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯基]硼酸(1 g，粗物質)，其不經純化即用於下一步驟中。

【0384】 步驟B：4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯酚



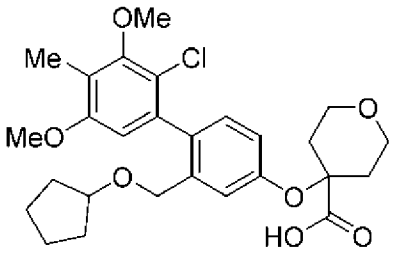
【0385】 向[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯基]硼酸(1 g，3.3 mmol)於THF (10 mL)中之混合物中添加30% H_2O_2 (10 mL，104.1 mmol)。在15℃下攪拌所得混合物1 h。反應混合物用Na_2SO_3水溶液(50 mL)小心地淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮獲得殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~20% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯酚(360 mg，39.7%產率)。LC-MS：m/z 269.1 $(M-H)^-$。

【0386】 步驟C：4-(4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0387】 在0℃下，向4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯酚(360 mg，1.3 mmol)於THF (6 mL)中之混合物中添加NaOH (266 mg，6.6 mmol)及四氫哌喃-4-酮(399 mg，4.0 mmol，366 μL)。隨後，逐滴添加$CHCl_3$ (536 μL，6.6 mmol)。在15℃下攪拌所得混合物16 h。反應混合物用1 N HCl (約3 mL)酸化，用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~30% EtOAc/PE梯度，40mL/min)純化，得到4-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯氧基]四氫哌喃-4-甲酸(280 mg，52.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 4H), 1.77 - 1.53 (m, 8H)。

【0388】 步驟D：4-((2'-氯-2-((環戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物192)**

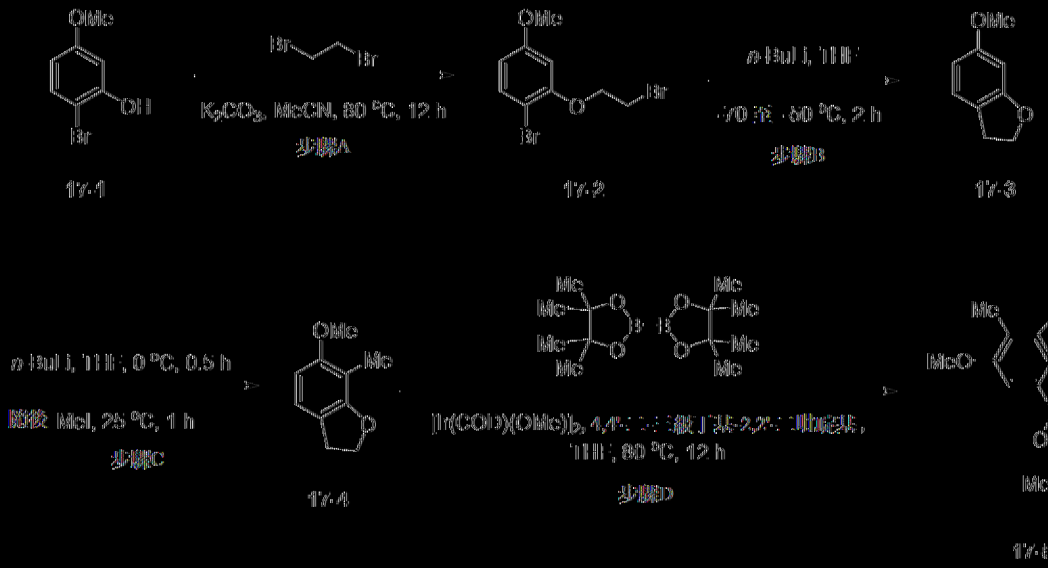


【0389】 向4-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯氧基]四氫哌喃-4-甲酸(220 mg，551 μmol)及2-(2-氯-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(189 mg，606 μmol)於THF (3 mL)及H_2O (3 mL)中之混合物中添加XPhos Pd G3 (46.6 mg，55.1 μmol)及Cs_2CO_3 (359

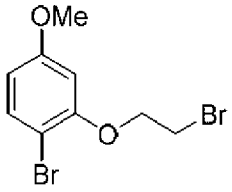
mg，1.1 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌所得混合物16 h。冷卻後，反應混合物藉由1N HCl酸化至pH 4。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且真空濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~40% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化且進一步藉由*prep*. HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25mm*5um；移動相：[水(0.05% $NH_3·H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3)-CH_3CN]；B%：35%-65%，7 min)純化，得到4-[4-(2-氯-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(環戊氧基甲基)苯氧基]四氫哌喃-4-甲酸(70.3 mg，25.3%產率)。LC-MS：m/z 522.2 $(M+NH_3+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.92 (s, 14H), 4.20 (dd, *J* = 28.4 Hz, 12 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 11H), 2.33 - 2.09 (m, 7H), 1.70 - 1.39 (m, 8H)。

實例A17

4-((3-((環戊氧基)甲基)-4-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)苯氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物193)

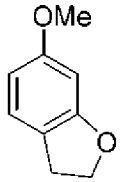


【0390】 步驟A：1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯



【0391】 向2-溴-5-甲氧基-苯酚(7.3 g，36 mmol)及1,2-二溴乙烷(34 g，180 mmol)於MeCN (150 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (7.45 g，54 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。冷卻後，混合物用水(100 mL)稀釋，用乙酸乙酯(120 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~2% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯(7.2 g，64.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 - 6.40 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H)。

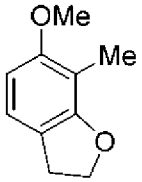
【0392】 步驟B：6-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃



【0393】 在-70℃下，向1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯(7.2 g，23.2 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M，10.22 mL)。反應混合物在-70℃下攪拌1 h且接著在50℃下攪拌2 h。混合物用飽和NH_4Cl水溶液(60 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~3% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到6-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃

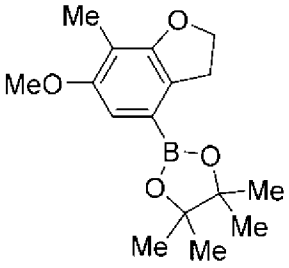
(1.08 g，31.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 - 6.91 (m, 1H), 6.32 - 6.31 (m, 2H), 4.48 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t, J = 8.6 Hz, 2H)。

【0394】 步驟C：6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃



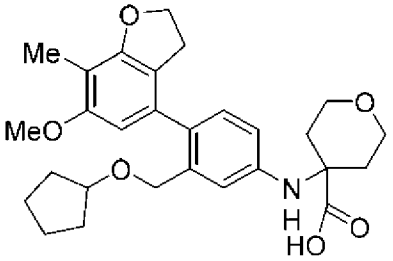
【0395】 在80℃下，向6-甲氧基-2,3-二氫苯并呋喃(1.08 g，7.19 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi (2.5 M，3.16 mL)。攪拌0.5 h後，逐滴添加MeI (1.22 g，8.63 mmol)。在25℃下攪拌所得混合物1 h。隨後混合物用水(20 mL)稀釋，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~2% EtOAc/PE梯度，80 mL/min)純化，得到6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃(192 mg，16.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H)。

【0396】 步驟D：2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0397】 向6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃(192 mg，1.17 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二

氧雜硼雜環戊烷(267 mg，1.05 mmol)於THF (5 mL)中之溶液中添加[Ir(COD)(OMe)]$_2$ (3.88 mg，5.85 μmol)及4,4'-二-三級丁基-2,2'-二吡啶基(dtbpy) (3.14 mg，11.7 μmol)。在80℃下攪拌反應混合物12 h。蒸發混合物，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~3% EtOAc/PE梯度，80 mL/min)純化，得到2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(129 mg，38.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.25 (s, 12H)。

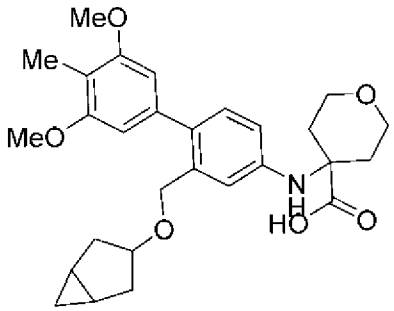


【0398】 根據針對製備實例**A3** (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇及在步驟**D**中使用2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-二氫苯并呋喃-4-基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物193)**。LC-MS：m/z 482.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 5H), 1.65 - 1.47 (m, 8H)。

實例A18

4-((2-((雙環[3.1.0]己烷-3-基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)

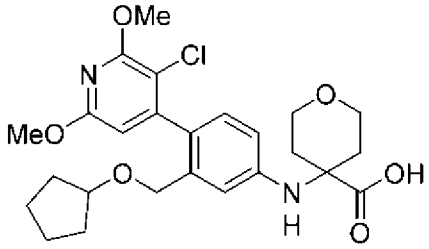
胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物182)

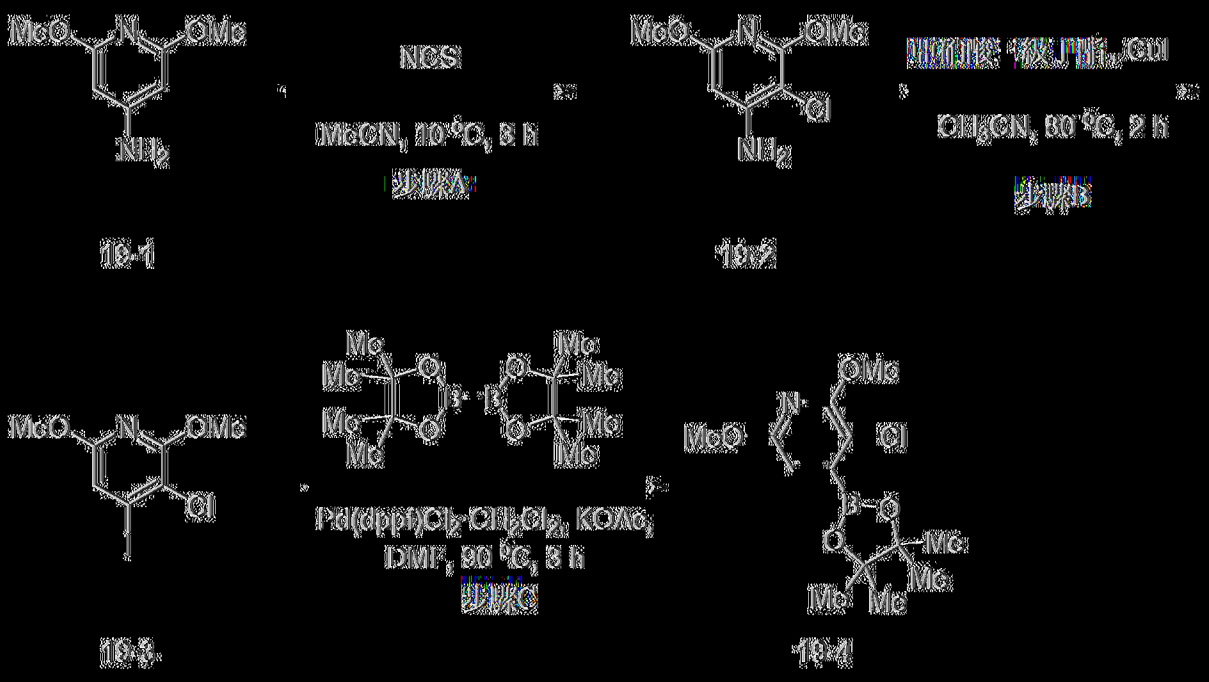


【0399】 根據針對製備實例**A3** (步驟**B**至步驟**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用雙環[3.1.0]己烷-3-醇，合成4-((2-((雙環[3.1.0]己烷-3-基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物182)**。LC-MS：m/z 482.1 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 10H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 2H), 1.23 - 1.21 (m, 2H), 0.49 - 0.46 (m, 1H), 0.38 - 0.37 (m, 1H)。

實例A19

4-((4-(3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物207)





[0400] 步驟A：3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-胺



[0401] 向2,6-二甲氧基吡啶-4-胺(1 g，6.5 mmol)於MeCN (8 mL)中之混合物中添加NCS (866 mg，6.5 mmol)。在10℃下攪拌反應混合物3 h。反應混合物用H_2O (10 mL)淬滅，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有機層經無水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~18% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-胺(1.22 g，99%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.72 (s, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

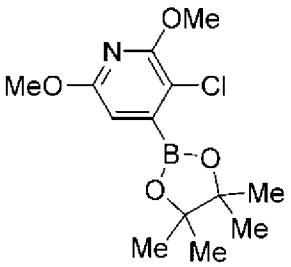
[0402] 步驟B：3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基吡啶



[0403] 在80℃下在氮氣下，向CuI (2.49 g，13.1 mmol)於CH_3CN

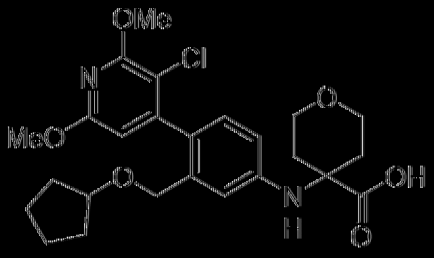
(10 mL)中之懸浮液中添加亞硝酸三級丁酯(3.37 g，32.7 mmol，3.9 mL)。在攪拌0.5 h之後，逐滴添加3-氯-2,6-二甲氧基-吡啶-4-胺(1.23 g，6.5 mmol)於CH_3CN (10 mL)中之溶液。在80℃下攪拌所得混合物2 h。冷卻後，反應物用H_2O (20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。將有機層經Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~7% EtOAc/PE梯度，100mL/min)純化，得到3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基-吡啶(1.23 g，62.8%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

【0404】步驟C：3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶



【0405】向3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基-吡啶(1.23 g，4.1 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.25 g，4.9 mmol)於DMF (8 mL)中之混合物中添加$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (335 mg，411 μmol)及KOAc (1.21 g，12.3 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物3 h。冷卻後，將反應溶液倒入水(10 mL)中，用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。有機層用鹽水(30 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~10% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶

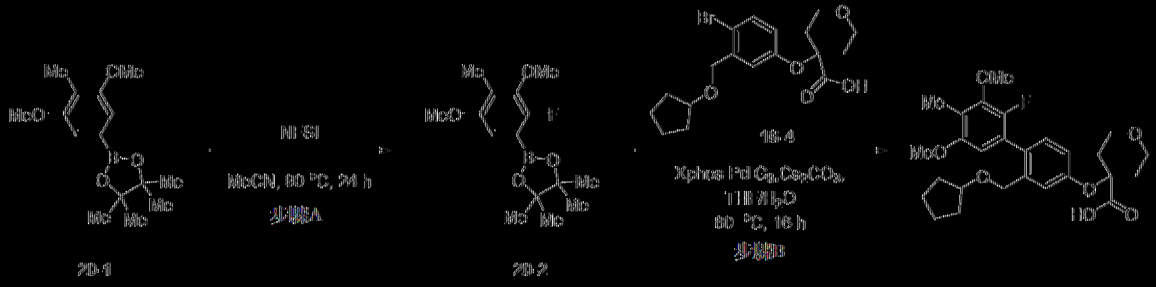
(300 mg，24.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.52 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.34 (s, 12 H)。



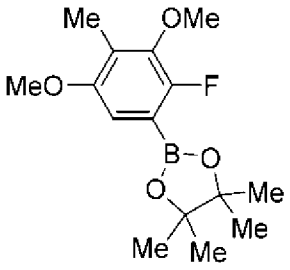
[0406] 根據針對製備實例A3 (步驟A及D)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇及在步驟D中使用3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶，合成4-((4-(3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物20')。LC-MS：m/z 491.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 32.0 Hz, 11.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 5H), 2.27 - 2.21 (m, 2H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.60 - 1.47 (m, 8H)。

實例A20

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物209)

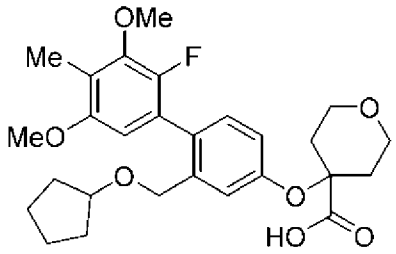


[0407] 步驟A：2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0408】 向2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(12.2 g，43.9 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加NFSI (20.8 g，65.8 mmol)。在90℃下攪拌所得混合物12 h。接著添加額外NFSI (20.8 g，65.8 mmol)且在90℃下再攪拌12 h。冷卻後，減壓移除溶劑，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~4% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.7 g，36.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.84 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。

【0409】 步驟B：4-((2-((環戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)氧基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物209)**

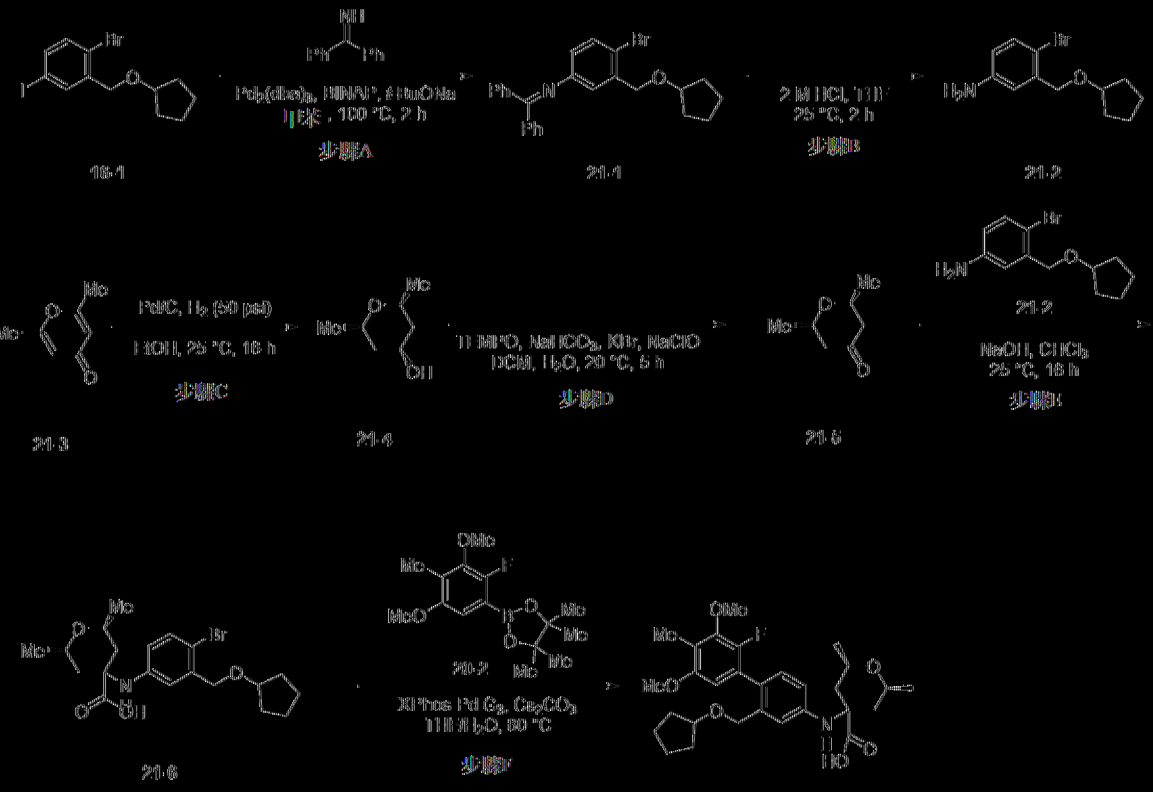


【0410】 向4-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯氧基]四氫哌喃-4-甲酸(70 mg，175 μmol)及2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(130 mg，438 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (2 mL)中之混合物中添加XPhos Pd G3 (14.8 mg，17.5 μmol)及Cs_2CO_3 (114 mg，351 μmol)。在80℃下在氮氣下攪拌反應混合物16 h。冷卻後，反應混合物藉由1N HCl酸化至*p*H=3。用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。有機層經無

水Na_2SO_4乾燥且真空濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~36% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化且進一步藉由*prep*. HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 μm；移動相：[水(0.05% $NH_3·H_2O$ +10 mM NH_4HCO_3)-CH_3CN]；B%：35%-65%，7 min)純化，得到4-[3-(環戊氧基甲基)-4-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)苯氧基]四氫哌喃-4-甲酸(21.3 mg，24.9%產率)。LC-MS：m/z 506.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.09 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.89-3.79 (m, 11H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 5H), 1.67-1.47 (m, 8H)。

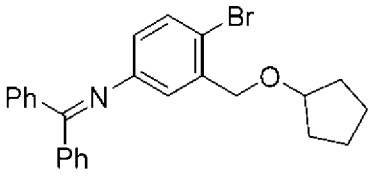
實例A21

(2R,6S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氫吡喃-3-基)乙基)-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物225)



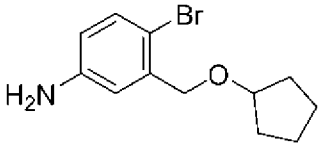
C254195A.docx

【0411】步驟A：N-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯基-甲亞胺



【0412】向1-溴-2-(環戊氧基甲基)-4-碘-苯(600 mg，1.57 mmol)及二苯基甲亞胺(285 mg，1.57 mmol)於甲苯(10 mL)中之溶液中添加$Pd_2(dba)_3$ (72.1 mg，78.7 μmol)、*t*-BuONa (303 mg，3.15 mmol)及[1-(2-二苯基磷烷基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷(BINAP) (98.1 mg，157 μmol)。在100℃下攪拌混合物2 h。冷卻後，混合物用水(40 mL)稀釋，用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~2% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到N-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯基-甲亞胺(653 mg，95.5%產率)。LC-MS：m/z 434.2 $(M+H)^+$。

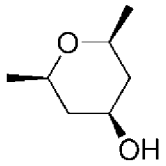
【0413】步驟B：4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯胺



【0414】向N-[4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯基-甲亞胺(653 mg，1.50 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加2 M HCl (752 μL)。在25℃下攪拌反應混合物2 h。用水(40 mL)稀釋混合物，藉由飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)鹼化，用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且蒸發，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~50% EtOAc/PE

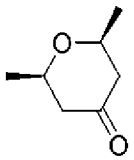
梯度，40 mL/min)純化，得到4-溴-3-(環戊氧基甲基)苯胺(323 mg，79.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.80 - 1.36 (m, 8H)。

【0415】 步驟C：(2R,4S,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇



【0416】 在N_2氛圍下，向2,6-二甲基-4H-哌喃-4-酮(10.0 g，80.6 mmol)於EtOH (150 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (4 g)。使懸浮液脫氣且用H_2吹掃3次。在25℃下在H_2 (45 psi)下攪拌混合物16 h。使懸浮液通過Celite®墊過濾，且用乙醇(50 mL)洗滌該墊片。減壓濃縮濾液至乾燥，得到粗物質 (2R,4S,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇(10 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

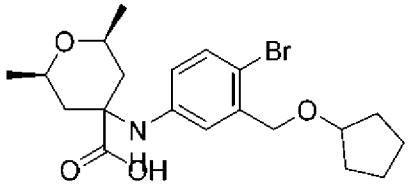
【0417】 步驟D：(2R,6S)-2,6-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮



【0418】 向(2R,4S,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-醇(10.0 g，76.8 mmol，粗物質)於DCM (120 mL)中之溶液中添加$NaHCO_3$ (645 mg，7.68 mmol)及KBr (914 mg，7.68 mmol)於H_2O (40 mL)中之溶液。隨後添加TEMPO (121 mg，768 μmol)。在0℃下歷經1 h用NaClO水溶液(78.6 g，84.5 mmol，5%~7%)在劇烈攪拌下處理混合物。隨後在20℃下攪拌整個系統5 h。將反應混合物倒入H_2O (100 mL)中，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且減

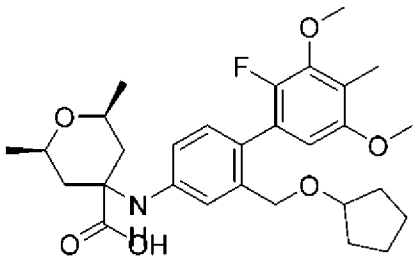
壓濃縮至乾燥，得到粗物質 (2,6-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(7 g，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.77 - 3.72 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

【0419】 步驟E (2R,6S)-4-((4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)胺基)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0420】 在0℃下，向4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯胺(500 mg，1.85 mmol)及(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-4H-哌喃-4-酮(474 mg，3.70 mmol，粗物質)於THF (4 mL)中之溶液中添加NaOH (370 mg，9.25 mmol)及$CHCl_3$ (1.10 g，9.25 mmol)。在25℃下攪拌反應混合物16 h。隨後在0℃下將混合物倒入飽和NH_4Cl水溶液(150 mL)中，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~10% EtOAc/PE梯度，10 mL/min)純化，得到(2R,6S)-4-((4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)胺基)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(320 mg，粗物質)。LC-MS：m/z 426.2 $(M+H)^+$。

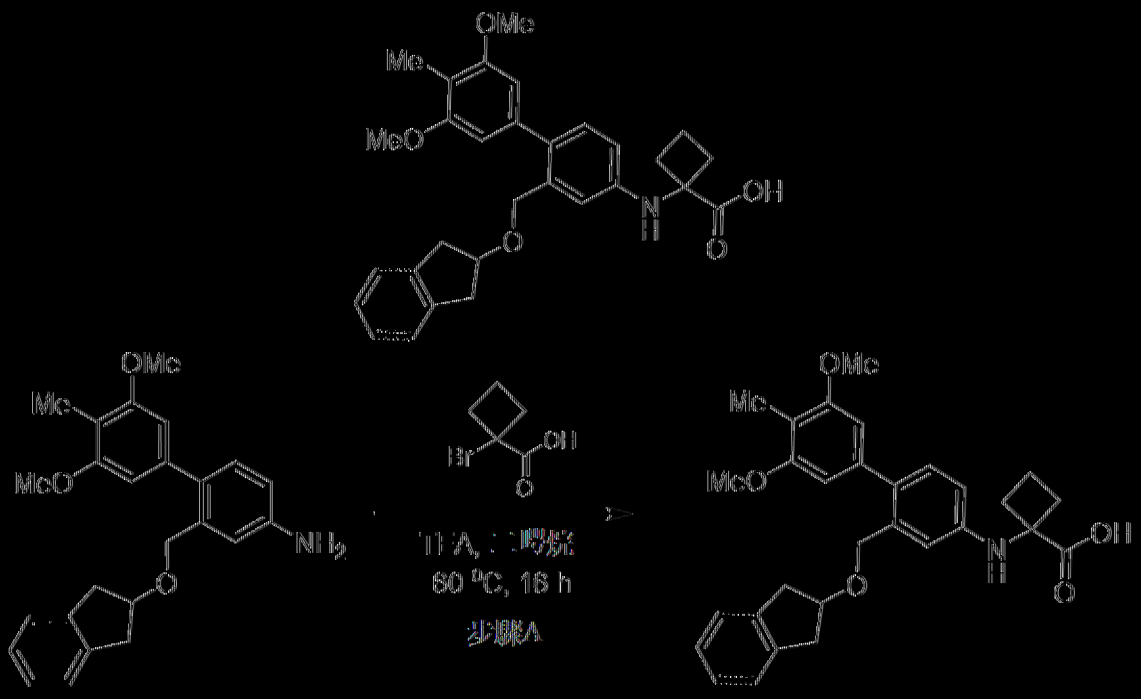
【0421】 步驟F (2R,6S)-4-((2-((環戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物225)**



【0422】 使(2R,6S)-4-((4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)苯基)胺基)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(320 mg，751 μmol、粗物質)、2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(667 mg，1.13 mmol，50%純度)、XPhos Pd G3 (63.5 mg，75.1 μmol)、Cs_2CO_3 (489 mg，1.50 mmol)於THF (5 mL)及H_2O (1 mL)中之混合物脫氣且用N_2吹掃3次。在110℃下在N_2氛圍下攪拌所得混合物16 h。冷卻後，過濾反應混合物且蒸發濾液，得到殘餘物。粗產物藉由*prep*. HPLC (管柱：Boston Prime C18 150*30mm*5μm，溶離劑：30%至60%水(0.05% $NH_3·H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)-CH_3CN)純化，得到產物(2R,6S)-4-((2-((環戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)-2,6-二甲基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(52.4 mg，13.5%產率。LC-MS：m/z 516.4 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.84 - 3.60 (m, 9H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.60 - 1.36 (m, 8H), 1.23 - 1.13 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H)。

實例A22

1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)環丁烷-1-甲酸(化合物110)

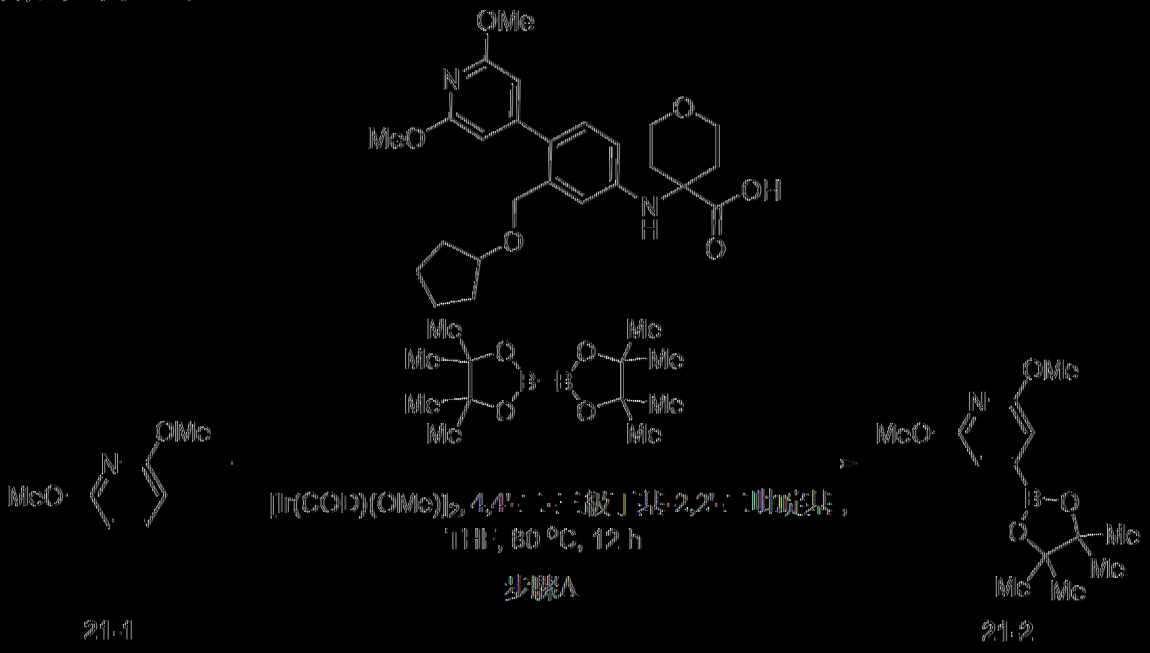


2-5　　化合物110

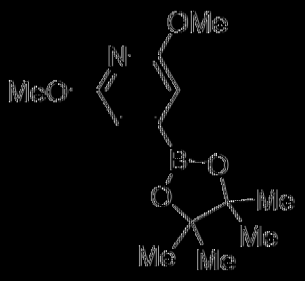
[0423] 向2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-胺(70 mg，0.18 mmol)於二㗁烷(2 mL)中之混合物中添加TEA (0.15 mL，1.08 mmol)。隨後將混合物加熱至60℃，且添加含1-溴環丁烷-1-甲酸(49 mg，0.27 mmol)之二㗁烷(1 mL)。在60℃下在N_2保護下攪拌所得混合物隔夜。冷卻後，濃縮反應混合物。粗物質藉由*prep.* HPLC (0.1% NH_4HCO_3於水及乙腈中)純化，得到1-((2-(((2,3-二氫-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)環丁烷-1-甲酸(29 mg，34%產率)。LC-MS：m/z 488.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.13 - 7.11 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.31 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.08 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 16.0, 3.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 2H)。

實例A23

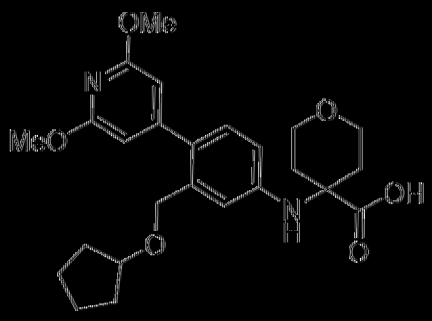
4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物152)



[0424] 步驟A. 2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶



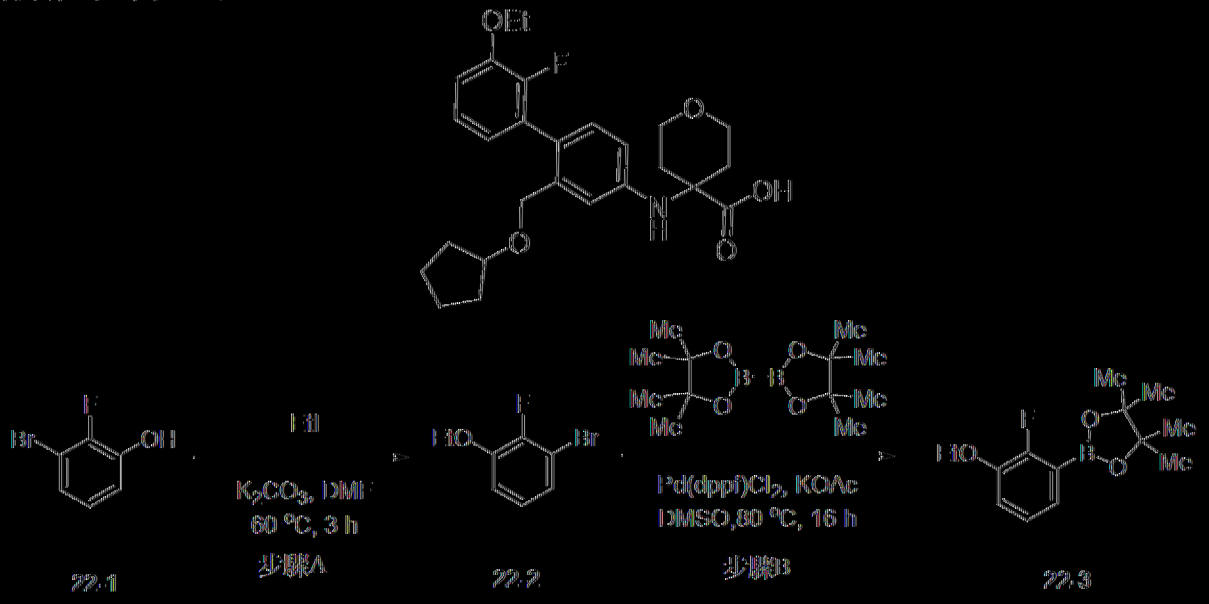
[0425] 向2,6-二甲氧基吡啶(1.0 g，7.19 mmol)及雙(頻哪醇基)二硼(912 mg，3.59 mmol)於THF (15 mL)中之溶液中添加4,4'-二叔丁基-2,2'-聯吡啶(dtbpy) (96.4 mg，0.36 mmol)及[Ir(COD)OMe]2 (119.1 mg，0.18 mmol)。在80℃下在氮氣氛圍下攪拌所得混合物12 h。其隨後經濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(0~10% EtOAc/PE)純化，得到呈白色固體狀之2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶(640 mg，33.6%產率)。LC-MS：m/z 266.2 (M+H)+。



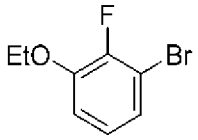
[042.6] 根據針對製備實例A3 (步驟B至D)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇、在步驟C中使用4-胺基四氫-2H-哌喃-4-甲酸及在步驟D中使用2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)吡啶，合成4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物152)。LC-MS：m/z 457.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.57 - 6.48 (m, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.66 - 3.58 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 6H), 1.50 - 1.37 (m, 2H)。

實例A24

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物245)

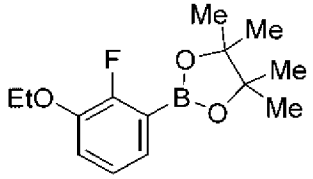


【0427】 步驟A 1-溴-3-乙氧基-2-氟苯



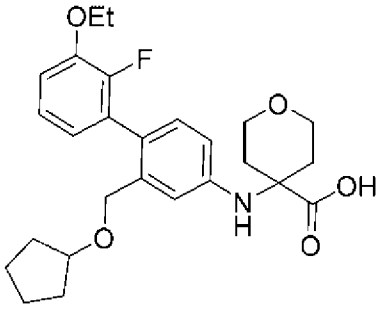
【0428】 向3-溴-2-氟苯酚(5.0 g，26.2 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加K_2CO_3 (9.05 g，65.5 mmol)及碘乙烷(3.14 mL，39.3 mmol)。在60℃下攪拌所得混合物3 h。冷卻後，混合物用鹽水(100 mL)稀釋，用EtOAc (200 mL×2)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~15% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-3-乙氧基-2-氟苯(5.01 g，87%產率)。

【0429】 步驟B 2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0430】 向1-溴-3-乙氧基-2-氟苯(1.8 g，8.22 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.17 g，16.4 mmol)於DMSO (15 mL)中之溶液中添加KOAc (2.42 g，24.7 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2$ (601 mg，822 μmol)。在100℃下攪拌反應混合物2 h。冷卻後，混合物用鹽水(100 mL)稀釋，用EtOAc (100 mL×2)萃取。合併之有機相經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~3% EtOAc/PE梯度)純化，得到2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.05 g，48%產率)。^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.19 (s, 1H), 7.03 - 6.92 (m, 2H),

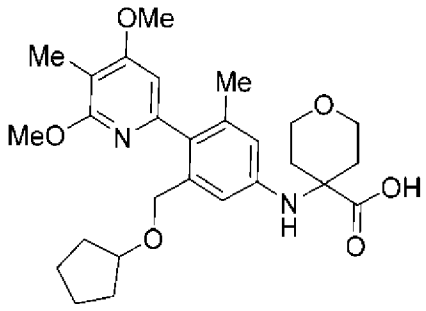
4.05 - 4.00 (m, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 12H)。

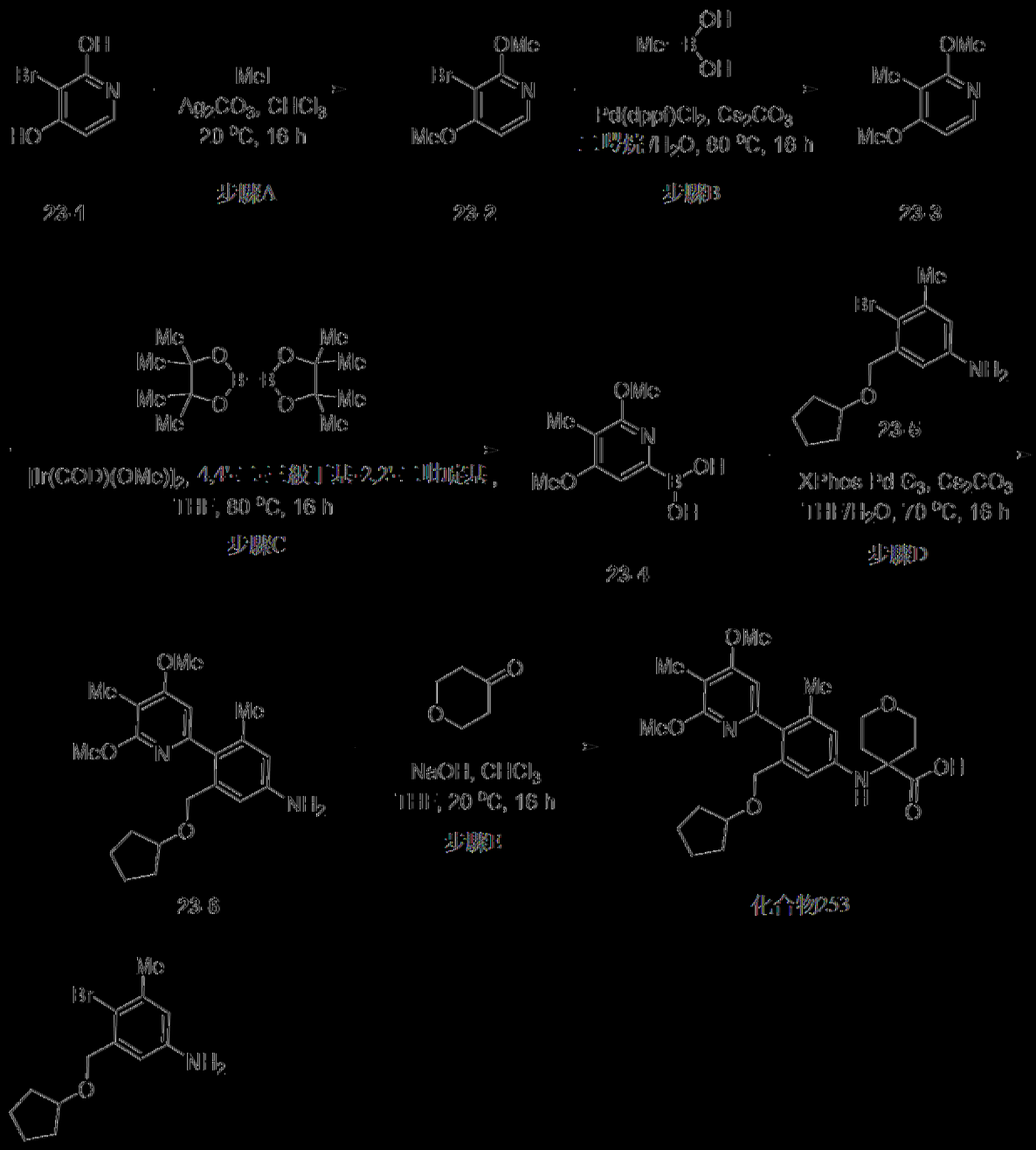


【0431】 根據針對製備實例A3 (步驟**B**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇、在步驟**C**中使用4-胺基四氫-2H-哌喃-4-甲酸及在步驟**D**中使用2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(**化合物245**)。LC-MS：m/z 458.5 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 - 7.00 (m, 2H), 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 5H), 2.42 - 2.23 (m, 2H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.40 (m, 11H)。

實例A25

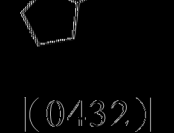
4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物253)





[0432] 根據針對製備中間物21-2所描述之程序合成4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)-5-甲基苯胺(23-5)。LC-MS：m/z 284.1 $(M+H)^+$。

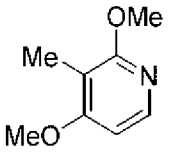
[0433] 步驟A 3-溴-2,4-二甲氧基吡啶



[0434] 向3-溴吡啶-2,4-二醇(9.0 g，47.4 mmol)於$CHCl_3$ (100 mL)中之溶液中添加碘甲烷(14.7 mL，237 mmol)及Ag_2CO_3 (52.3 g，189

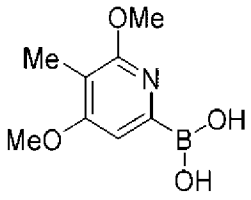
mmol)。在20℃下攪拌混合物16 h。在過濾之後，濃縮濾液。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~20% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到3-溴-2,4-二甲氧基-吡啶(7.2 g，69.7%產率)。LC-MS：m/z 219.9 $(M+H)^+$。

【0435】 步驟B 2,4-二甲氧基-3-甲基吡啶



【0436】 向3-溴-2,4-二甲氧基-吡啶(8.0 g，36.7 mmol)及甲基硼酸(6.59 g，110 mmol)於二噁烷(100 mL)及H_2O (10 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (2.68 g，3.30 mmol)及Cs_2CO_3 (23.9 g，73.4 mmol)。在80℃下在氮氣下攪拌混合物12 h。冷卻後，反應物用H_2O (200 mL)稀釋且用EtOAc (200 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(10/1至3/1 EtOAc/PE)純化，得到2,4-二甲氧基-3-甲基-吡啶(3.6 g，64.1%產率)。LC-MS：m/z 155.1 $(M+H)^+$。

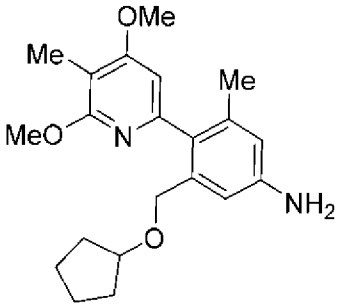
【0437】 步驟C (4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)硼酸



【0438】 向2,4-二甲氧基-3-甲基-吡啶(100 mg，653 μmol)及4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷) (166 mg，653 μmol)於THF (1 mL)中之溶液添加$[Ir(COD)OMe]_2$ (4.33 mg，6.53 μmol)及4-三級丁基-2-(4-三級丁基-2-吡啶基)吡啶(dtbpy) (3.50 mg，13.1

μmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)硼酸(120 mg，粗物質)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。LC-MS：m/z 198.7 $(M+H)^+$。

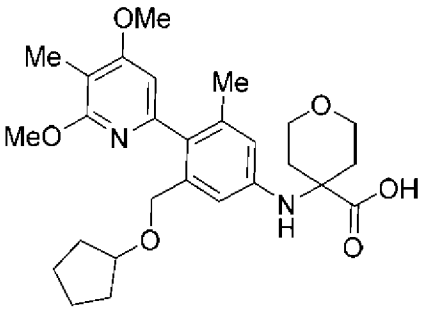
【0439】 步驟D (4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)硼酸



【0440】 向(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)硼酸(120 mg，609 μmol)及4-溴-3-((環戊基氧基)甲基)-5-甲基苯胺(86.6 mg，305 μmol)於THF (1 mL)及H_2O (1 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G3 (25.8 mg，30.5 μmol)及Cs_2CO_3 (198 mg，609 μmol)。在70℃下在氮氣下攪拌混合物16 h。冷卻後，反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~30% EtOAc/PE梯度，18 mL/min)純化，得到3-((環戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯胺(50 mg，46.1%產率)。LC-MS：m/z 379.0 $(M+Na)^+$。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.71 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 -3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.63 - 1.45 (m, 8H)。

【0441】 步驟E 4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基

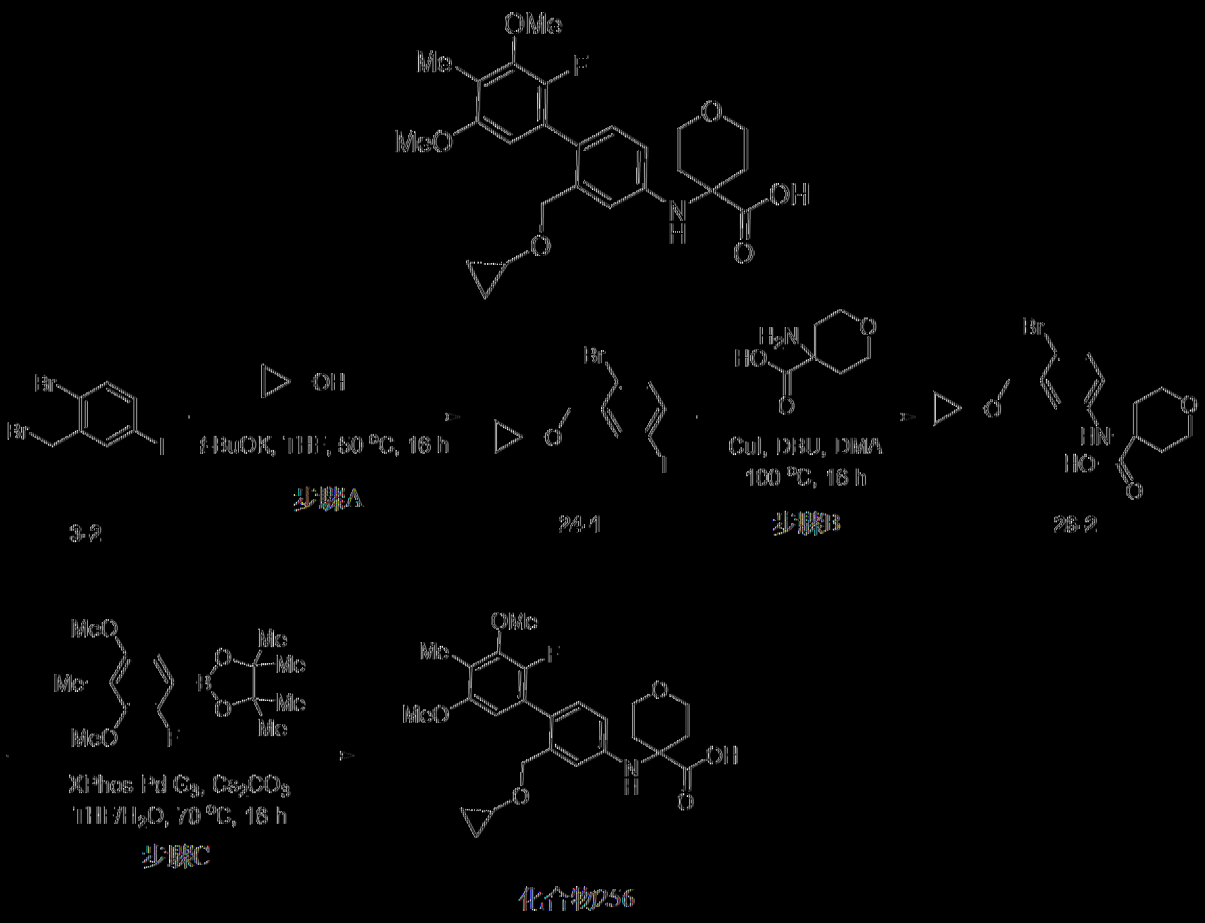
吡啶-2-基)-5-甲基苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物253)**



【0442】 向3-(環戊氧基甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)-5-甲基-苯胺(50 mg，140 μmol)及四氫哌喃-4-酮(21.1 mg，210 μmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加NaOH (28.1 mg，701 μmol)及氯仿(83.7 mg，701 μmol)。在20℃下攪拌混合物16 h。反應混合物藉由添加1 N HCl至*p*H=7來淬滅，用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：Welch Xtimate C18；移動相A：水(0.1% NH_3H_2O+NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：25 mL/min；梯度：25% B 5 min 25% B至55% B，歷時20 min)純化，得到4-((3-((環戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(8.44 mg，12.0%產率)。LC-MS：m/z 485.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.65 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 5H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 - 1.99 (m, 5H), 1.60 - 1.45 (m, 8H)。

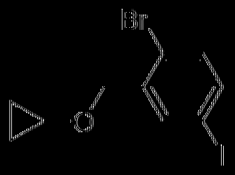
實例A26

4-((2-(環丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物256)



化合物256

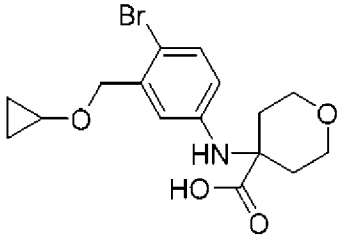
[0443] 步驟A 1-溴-2-(環內氧基甲基)-4-碘苯



[0444] 向1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.0 g，5.32 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加tBuOK (717 mg，6.38 mmol)及環內醇(580 μL，6.38 mmol)。在50℃下在冷卻後攪拌反應混合物16 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~5% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-2-(環內氧基甲基)-4-碘苯(1.4 g，74.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 1H),

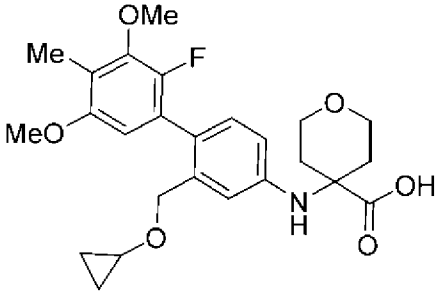
0.74 - 0.70 (m, 2H), 0.59 - 0.56 (m, 2H)。

【0445】 步驟B 4-((4-溴-3-(環丙氧基甲基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸



【0446】 向1-溴-2-(環丙氧基甲基)-4-碘-苯(700 mg，1.98 mmol)及4-胺基四氫-2H-哌喃-4-甲酸(432 mg，2.97 mmol)於DMA (15 mL)中之溶液中添加CuI (75.5 mg，397 μmol)及DBU (604 mg，3.97 mmol)。在100 ℃下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (50 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(50 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~6% MeOH/DCM梯度，80 mL/min)純化，得到4-((4-溴-3-(環丙氧基甲基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(330 mg，45.0%產率)。LC-MS：m/z 370.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 0.64 - 0.60 (m, 2H), 0.53 - 0.49 (m, 2H)。

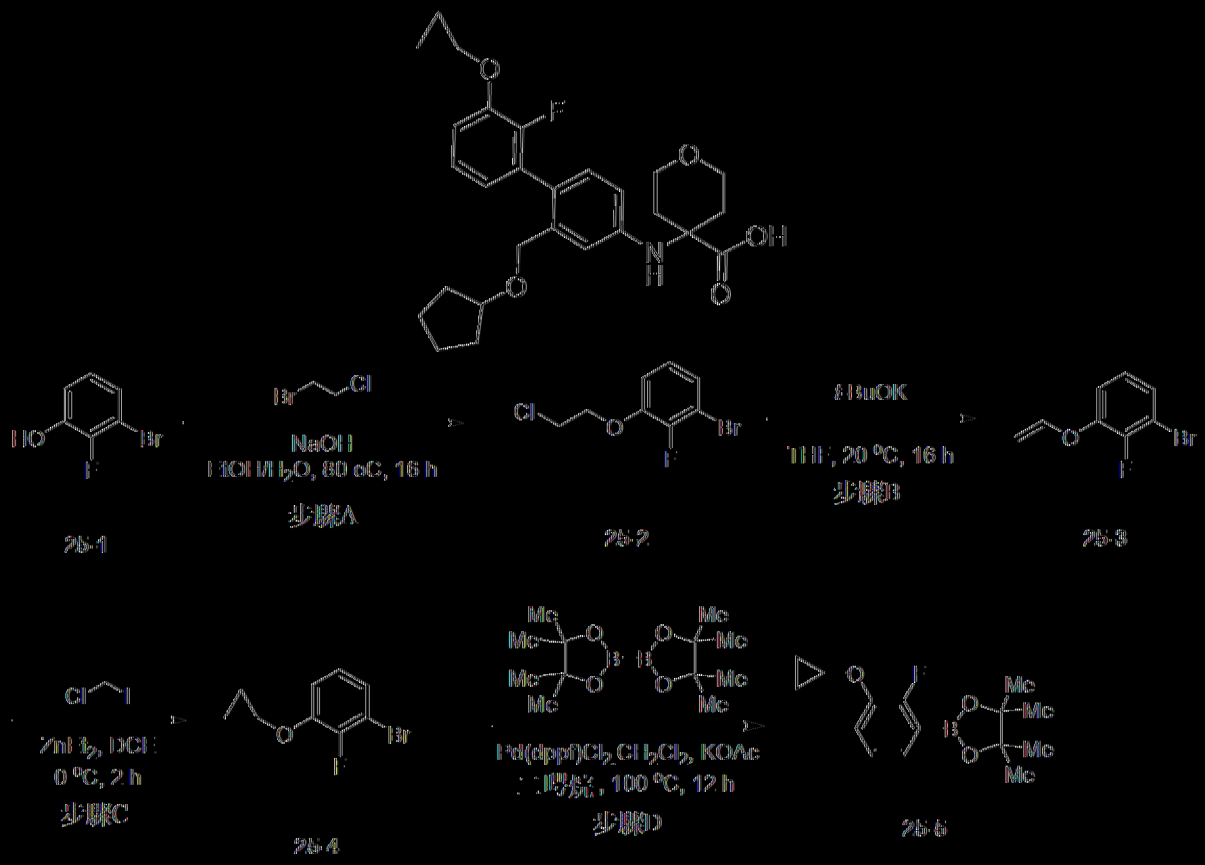
【0447】 步驟C 4-((2-(環丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物256)**



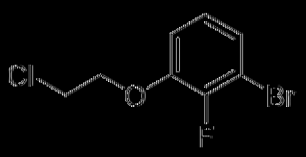
【0448】 向4-[4-溴-3-(環丙氧基甲基)苯胺基]四氫哌喃-4-甲酸(150 mg，405 μmol)及2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(180 mg，608 μmol)於THF (2 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G3 (34.3 mg，40.5 μmol)及Cs_2CO_3 (264 mg，810 μmol)。在70℃下在氮氣下攪拌混合物16 h。反應混合物用H_2O (10 mL)稀釋且用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由*prep*. HPLC (管柱：Welch Xtimate C18；移動相A：水(0.1% NH_3H_2O+NH_4HCO_3)，移動相B：CAN；流動速率：25 mL/min；梯度：35% B 5 min 35% B至65% B，歷時20 min)純化，得到4-((2-(環丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(81.59 mg，43.4%產率)。或者，可使用Pd(dppf)Cl_2及Na_2CO_3替代XPhos Pd G3及Cs_2CO_3。LC-MS：m/z 460.3 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 7H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 0.37 - 0.36 (m, 4H)。

實例A27

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-環丙氧基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物265)

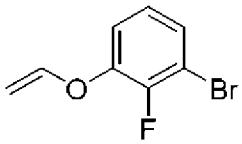


[0449] 步驟A 1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟苯



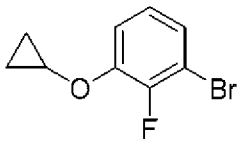
[0450] 向3-溴-2-氟-苯酚(5.0 g，26.2 mmol)於EtOH (50 mL)中之溶液中添加含NaOH (1.05 g，26.2 mmol)之H_2O (10 mL)。攪拌0.5 h後，向混合物中添加1-溴-2-氯-乙烷(4.34 mL，52.4 mmol)。在80℃下攪拌所得反應混合物16 h。冷卻後，反應混合物用水(50 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0-10% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟苯(4.6 g，69.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 - 7.05 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 2H), 4.23 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H)。

【0451】 步驟B 1-溴-2-氟-3-(乙烯基氧基)苯



【0452】 向1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟-苯(4.6 g，18.2 mmol)於THF (40 mL)中之溶液中添加*t*-BuOK (4.07 g，36.3 mmol)。在20℃下攪拌混合物16 h。反應混合物藉由水(50 mL)淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0-5% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-2-氟-3-乙烯基氧基-苯(2.8 g，71.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H)。

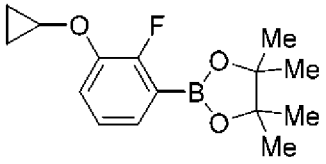
【0453】 步驟C 1-溴-3-環丙氧基-2-氟苯



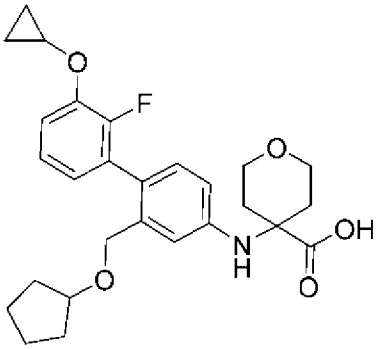
【0454】 向1-溴-2-氟-3-乙烯基氧基-苯(1.0 g，4.61 mmol)及氯碘甲烷(1.34 mL，18.4 mmol)於DCE (15 mL)中之溶液中添加2 M $ZnEt_2$ (5.76 mL，11.52 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物2 h。隨後將其用飽和NH_4Cl水溶液(10 mL)淬滅，用DCM (15 mL×3)萃取。經合併之有機層用鹽水(50 mL)洗滌、經無水Na_2SO_4乾燥、過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0-2% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到1-溴-3-(環丙氧基)-2-氟-苯(0.9 g，84.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 - 7.13(m, 1H), 7.08 - 7.03 (m,

1H), 6.92 -6.85 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 0.80 - 0.72 (m, 4H)

【0455】 步驟D 2-(3-環丙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0456】 向1-溴-3-(環 丙 氧 基)-2-氟-苯(0.9 g，3.90 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.98 g，7.79 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加 $Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2$ (318 mg，390 μmol)及KOAc (1.15 g，11.7 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。冷卻後，反應混合物藉由水(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~3% EtOAc/PE梯度，80 mL/min)純化，得到2-(3-環丙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.6 g，55.4%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.75 - 0.68 (m, 4H)。

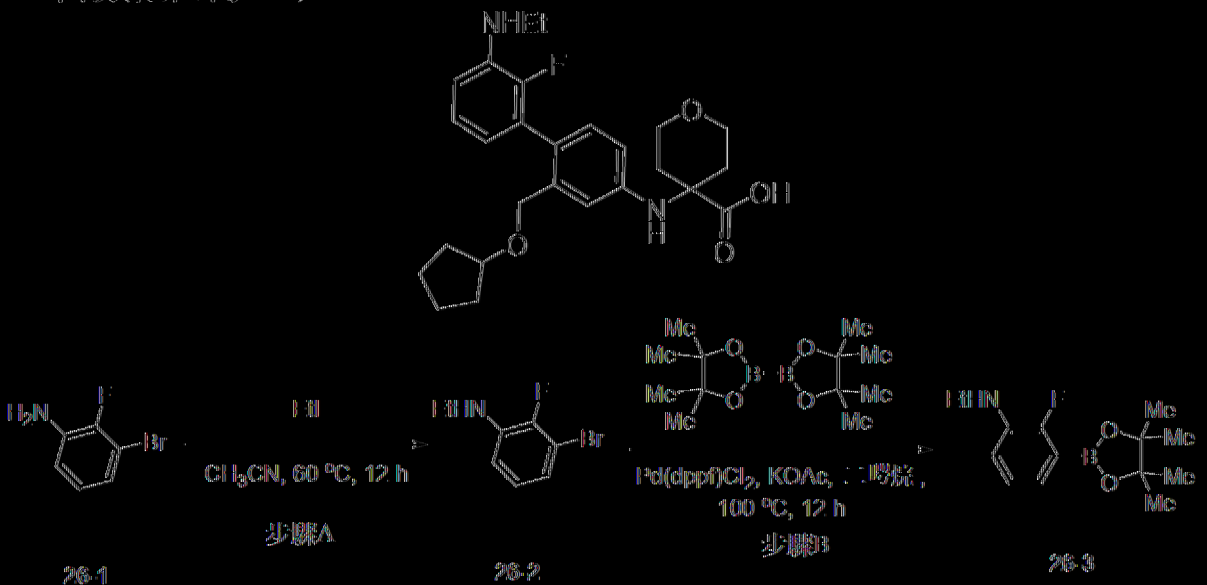


【0457】 根據針對製備實例A3 (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇及在步驟**D**中使用2-(3-環丙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-環丙氧

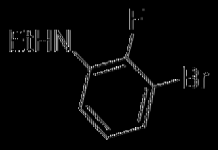
基-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物265)。LC-MS：m/z 470.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.87 - 6.77 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 - 3.74 (m, 6H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 8H), 0.90 - 0.72 (m, 4H)。

實例A28

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-(乙基胺基)-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物278)



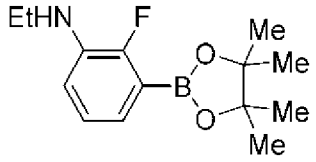
[0458] 步驟A 3-溴-N-乙基-2-氟苯胺



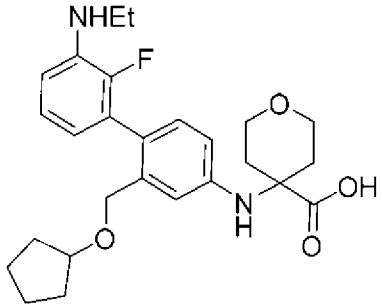
[0459] 向3-溴-2-氟苯胺(1.0 g，5.26 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加碘乙烷(337 μL，4.21 mmol)。在60℃下攪拌混合物12 h。反應混合物藉由水(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(10 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑

為0-10% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到3-溴-N-乙基-2-氟-苯胺(0.5 g，43.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 - 6.83 (m, 1H), 6.81 - 6.78 (m, 1H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0460】 步驟B N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺



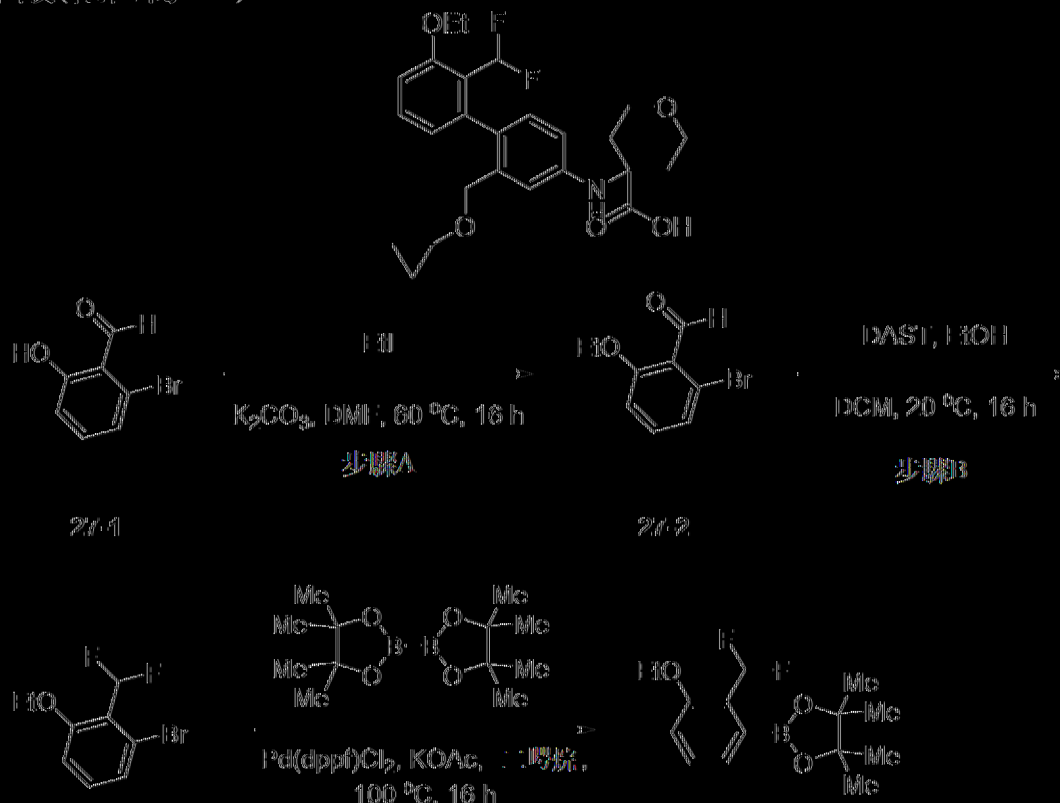
【0461】 向3-溴-N-乙基-2-氟-苯胺(0.5 g，2.29 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.05 g，4.13 mmol)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (168 mg，229 μmol)及KOAc (675 mg，6.88 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。反應混合物藉由水(20 mL)淬滅，用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾且減壓濃縮，得到殘餘物。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~5% EtOAc/PE梯度，40 mL/min)純化，得到N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺(0.52 g，85.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.83 - 6.76 (m, 1H), 3.82 (brs, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 1.36 (s, 12H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。



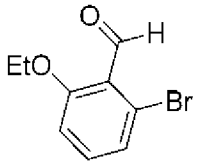
[0462] 根據針對製備實例A3 (步驟A及D)所描述之程序，藉由在步驟B中使用環戊醇及在步驟D中使用N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)苯胺，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-(乙基胺基)-2'-氟-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物278)。LC-MS：m/z 457.3 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.48 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 5H), 3.18-3.26 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 8H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

實例A29

4-((2-(環戊基甲基)-2'-(二氟甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物279)

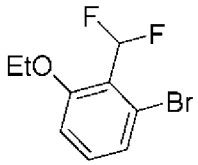


【0463】 步驟A 2-溴-6-乙氧基苯甲醛



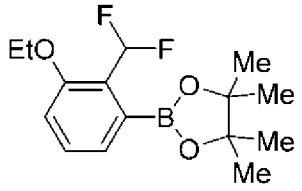
【0464】 向2-溴-6-羥基苯甲醛(5.0 g，24.9 mmol)於DMF (50 mL)中之溶液中添加碘乙烷(2.98 mL，37.3 mmol)及K_2CO_3 (6.88 g，49.8 mmol)。在60℃下攪拌反應混合物16 h。冷卻後，混合物用H_2O (100 mL)稀釋，用EtOAc (30 mL×3)萃取。合併之有機相用鹽水(50 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~10% EtOAc/PE梯度，50 mL/min)純化，得到2-溴-6-乙氧基苯甲醛(5.0 g，87.8%產率)。LC-MS：m/z 228.9 $(M+H)^+$。

【0465】 步驟B 1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯

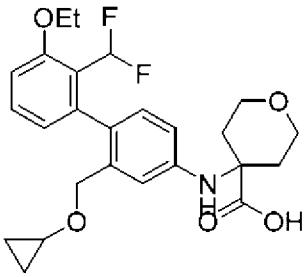


【0466】 在0℃下，向2-溴-6-乙氧基苯甲醛(2.0 g，8.73 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加DAST (1.73 mL，13.1 mmol)及EtOH (402 mg，8.73 mmol)。在20℃下攪拌反應混合物16 h。混合物用H_2O (20 mL)稀釋，用DCM (10 mL×2)萃取。合併之有機相用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；20 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~7% EtOAc/PE梯度，50 mL/min)純化，得到1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯(1.1 g，4.38 mmol，50.2%產率)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.05 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0467】步驟C 2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0468】向1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯(1.0 g，3.98 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.52 g，5.97 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$ (145.72 mg，199 μmol)及KOAc (1.17 g，12.0 mmol)。在100℃下在氮氣下攪拌反應混合物16 h。冷卻後，混合物用水(100 mL)稀釋，用EtOAc (10 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(10 mL×3)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~7% EtOAc/PE梯度，30 mL/min)純化，得到2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(900 mg，75.8%產率)。LC-MS：m/z 299.2 $(M+H)^+$。

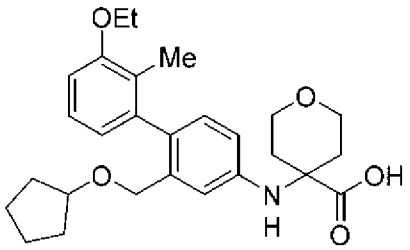


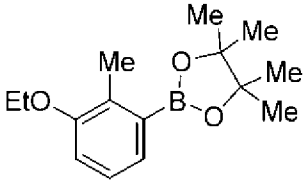
【0469】根據針對製備實例A3 (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環丙醇及在步驟**D**中使用2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-(環丙氧基甲基)-2'-(二氟甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物279)**。LC-MS：m/z 462.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

7.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 2H), 6.76 - 6.61 (m, 2H), 6.41 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.24 - 3.04 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.31 - 0.21 (m, 4H)。

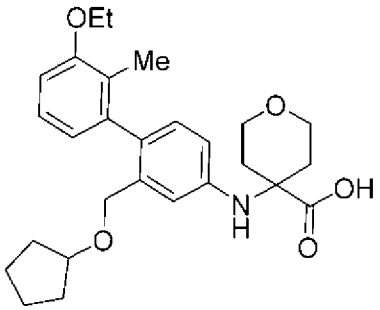
實例A30

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物229)





【0470】 根據針對製備**22-3** (實例**A24**中步驟**A**及**B**)所描述之程序，藉由在步驟**A**中使用3-溴-2-甲苯酚，合成2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷。LC-MS：m/z 263.2 $(M+H)^+$。

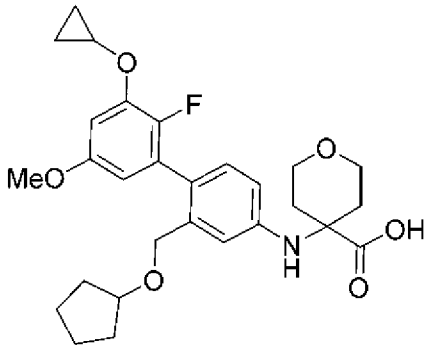


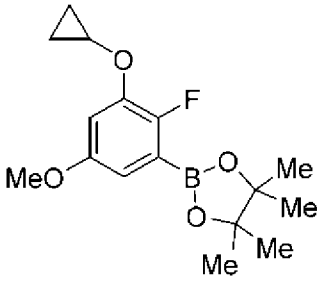
【0471】 根據針對製備實例A3 (步驟**B**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇、在步驟**D**中使用2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(**化合物229**)。LC-

MS：m/z 454.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.79 (m, 3H), 6.66 - 6.63 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 4H), 3.84 - 3.74 (m, 5H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.57 - 1.40 (m, 11H)。

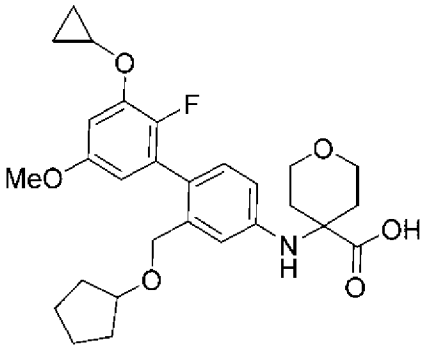
實例A31

4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-環丙氧基-2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物249)





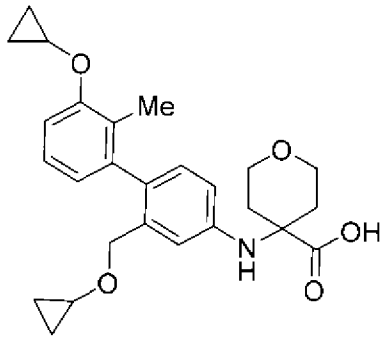
【0472】 根據針對製備**25-5** (實例**A27**中步驟**A**至**D**)所描述之程序，藉由在步驟**A**中使用2-氟-5-甲氧基苯酚，合成2-[3-(環丙氧基)-2-氟-5-甲氧基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷。LC-MS：m/z 309.2 $(M+H)^+$。

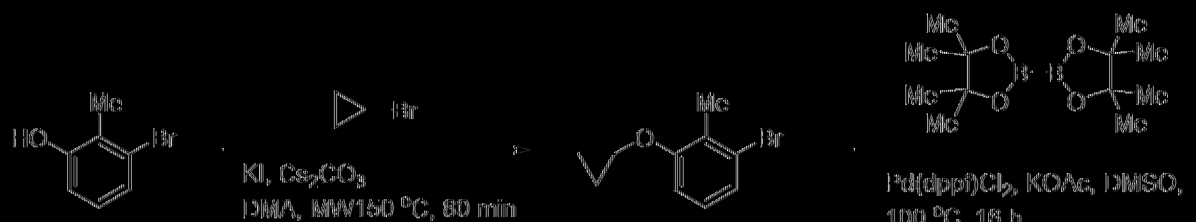


【0473】 根據針對製備實例**A3** (步驟**A**及**D**)所描述之程序，藉由在步驟**B**中使用環戊醇及在步驟**D**中使用2-[3-(環丙氧基)-2-氟-5-甲氧基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷，合成4-((2-((環戊基氧基)甲基)-3'-環丙氧基-2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸**(化合物249)**。LC-MS：m/z 500.1 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 6.4, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 9H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.02 - 1.99 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 8H), 0.84 - 0.78 (m, 4H)。

實例A32

4-((3'-環丙氧基-2-(環丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物294)





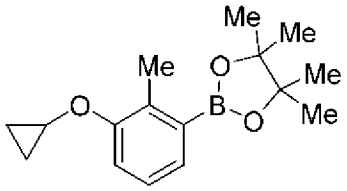


[0474] 步驟A 1-溴-3-環內氧基-2-甲基苯



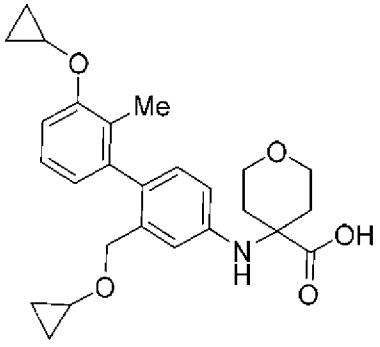
[0475] 在Biotage微波下在150℃下，將3-溴-2-甲苯酚(2 g，10.7 mmol)、溴環內烷(5.17 g，43 mmol)、Cs_2CO_3 (6.97 g，21.39 mmol)及KI (355 mg，2.14 mmol)於DMA (20 mL)中之混合物加熱80 min。冷卻後，混合物用鹽水(100 mL)稀釋且用EtOAc (50 mL×2)萃取。有機相用鹽水(20 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑為100% PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-3-環內氧基-2-甲基苯(1.5 g，61.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 - 7.14 (m, 2H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 0.79 - 0.77 (m, 4H)。

[0476] 步驟B 2-(3-環內氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



【0477】 向1-溴-3-環丙氧基-2-甲基苯(1.5 g，6.61 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.01 g，7.93 mmol)於DMSO (10 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (483 mg，661 μmol)及KOAc (1.30 g，13.2 mmol)。在100℃下攪拌混合物16 h。冷卻後，將反應混合物倒入H_2O (120 mL)中且用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水(60 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為100% PE梯度，100 mL/min)純化，得到2-(3-環丙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.24 g，68%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (s, 12H), 0.70 - 0.66 (m, 2H), 0.59 - 0.55 (m, 2H)。

【0478】 4-((3'-環丙氧基-2-(環丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸

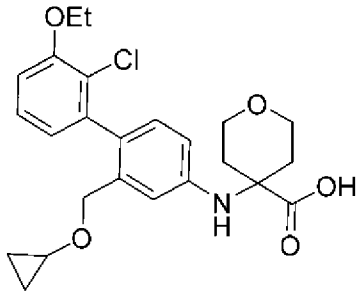


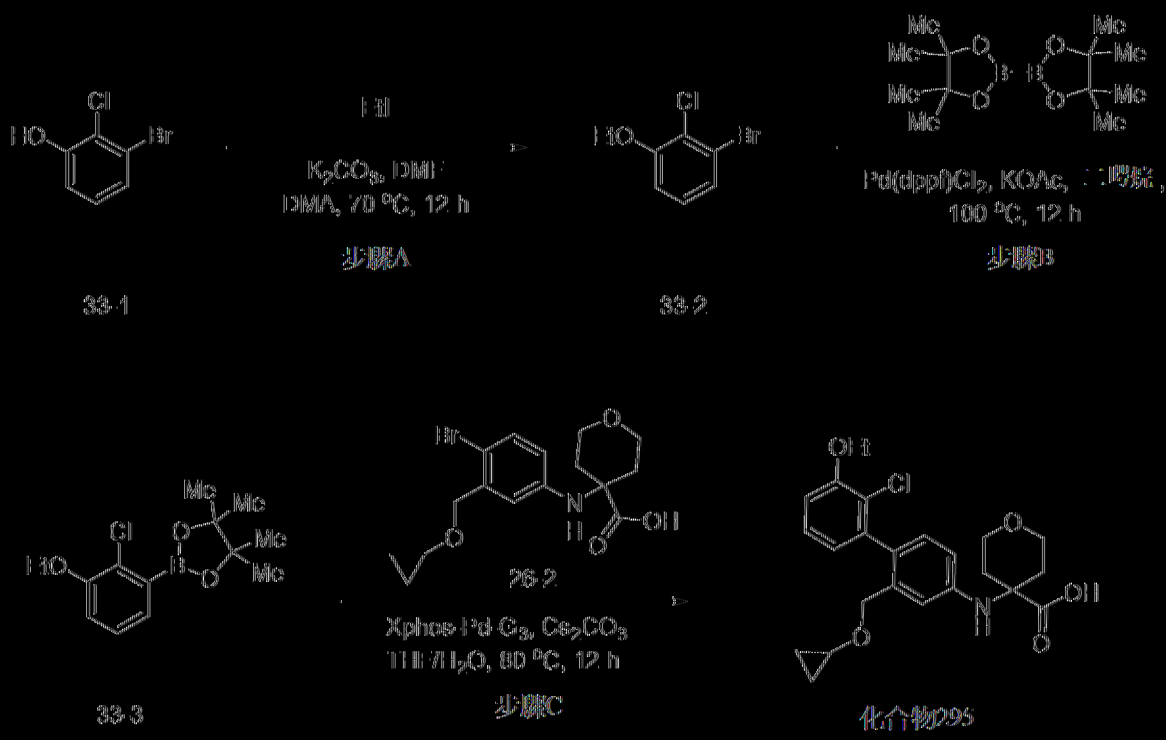
【0479】 向4-[4-溴-3-(環丙氧基甲基)苯胺基]四氫哌喃-4-甲酸(1.4 g，3.78 mmol)及2-(3-環丙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(1.14 g，4.16 mmol)於THF (8 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添

加XPhos Pd G3 (320 mg，378 μmol)及Cs_2CO_3 (2.46 g，7.56 mmol)。在80℃下攪拌混合物16 h。混合物用1 N HCl調節至*p*H=5，用EtOAc (100 mL 2)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由*prep*. HPLC (管柱：Xtimate C18 150*40mm*10um；移動相：[水($NH_3·H_2O$+NH_4HCO_3)-CH_3CN]；B%：25%-55%，8 min)純化，得到4-((3'-環丙氧基-2-(環丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(586.7 mg，35.46%產率)。LC-MS：m/z 438.2 $(M+H)^+$。^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 2H), 6.65 - 6.62 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 5H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 0.79 - 0.71 (m, 2H), 0.69 - 0.67 (m, 2H), 0.28 - 0.23 (m, 4H)。

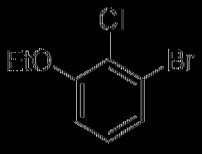
實例A33

4-((2'-氯-2-(環丙氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物295)



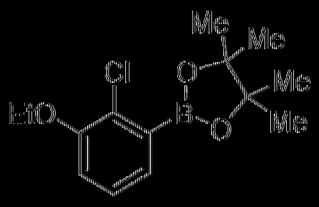


[0480] 步驟A 1-溴-2-氯-3-乙氧基苯



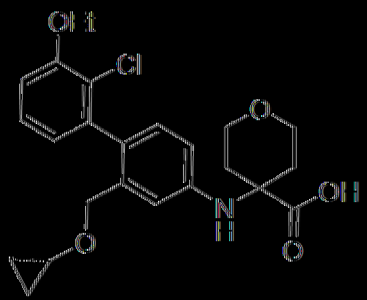
[0481] 向3-溴-2-氯苯酚(10 g，48.2 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加EtI (15.0 g，96.4 mmol)及K_2CO_3 (13.3 g，96.4 mmol)。在70℃下攪拌混合物12 h。冷卻後，反應混合物用水(100 mL)稀釋且接著用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~4% EtOAc/PE，100 mL/min)純化，得到1-溴-2-氯-3-乙氧基苯(11 g，96.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0482] 步驟B 2-(2-氯-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



[0483] 向1-溴-2-氯-3-乙氧基-苯(11 g，46.7 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(13.1 g，51.4 mmol)於二㗁烷(100 mL)中之溶液中添加Pd(dppf)Cl_2 (3.42 g，4.67 mmol)及KOAc (13.8 g，140 mmol)。在100℃下攪拌混合物12 h。藉由添加水(100 mL)淬滅反應混合物，隨後用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併之有機層用鹽水(100 mL×3)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；220 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~12% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到2-(2-氯-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(8.5 g，64.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 12H)。

[0484] 4-((2'-氯-2-(環內氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物295)

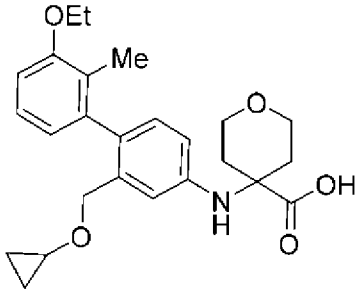


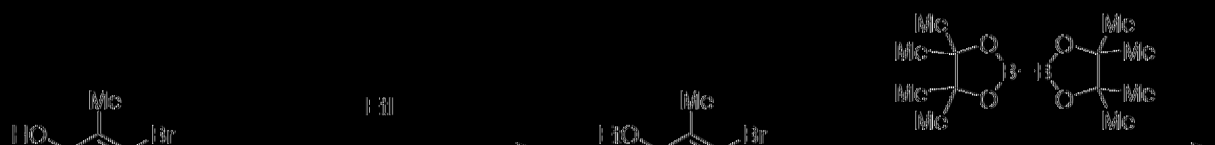
[0485] 向4-[4-溴-3-(環內氧基甲基)苯胺基]四氫哌喃-4-甲酸(0.5 g，1.35 mmol)及2-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(420 mg，1.49 mmol)於THF (15 mL)及H_2O (4 mL)中之溶液中添加

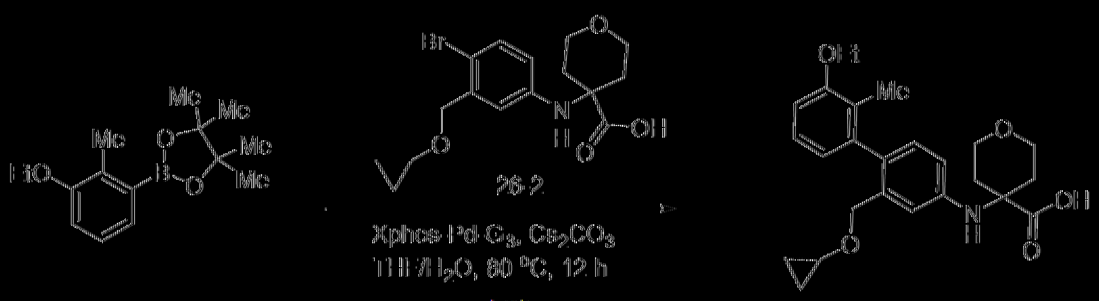
XPhos Pd G3 (229 mg，270 μmol)及Cs_2CO_3 (1.32 g，4.05 mmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。藉由添加水(20 mL)淬滅反應混合物，用1N HCl酸化至*p*H=5，且隨後用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由*prep*. HPLC (管柱：Boston Prime C18 150*30mm*5um；移動相：[水($NH_3·H_2O$+NH_4HCO_3)-CH_3CN]；B%：28%-58%，7 min)純化，得到4-((2'-氯-2-(環丙氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(286 mg，47%產率)。LC-MS：m/z 446.2 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 -6.55 (m, 3H), 6.42 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.91 - 3.89 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.12 - 0.01 (m, 4H)。

實例A34

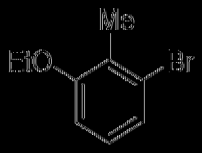
4-((2-(環丙氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物355)







[0486] 步驟A 1-溴-3-乙氧基-2-甲基苯



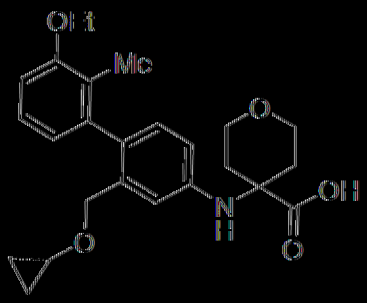
[0487] 向3-溴-2-甲基苯酚(3 g，16.0 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加EtI (2.50 g，16.0 mmol，1.28 mL)及K_2CO_3 (5.54 g，40.1 mmol)。在70℃下攪拌混合物5 h。混合物用水(120 mL)稀釋，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合併之有機相用鹽水(60 mL)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash® 二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~1% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到1-溴-3-乙氧基-2-甲基苯(2.9 g，84.1%產率)。

[0488] 步驟B 2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷



[0489] 向1-溴-3-乙氧基-2-甲基苯(2.9 g，13.5 mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊-2-基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.11 g，16.2 mmol)於二噁烷(50 mL)中之溶液中添加$Pd(dppf)Cl_2$ (987 mg，1.35 mmol)及KOAc (2.65 g，27.0 mmol)。在110℃下攪拌混合物8 h。冷卻反應混合物至室溫。反應混合物用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取。合併之有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~2% EtOAc/PE梯度，100 mL/min)純化，得到2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(2.8 g，79.2%產率)。LC-MS：m/z 262.9 $(M+H)^+$。

[0490] 步驟C 4-((2-(環內氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(化合物355)



[0491] 向2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(212 mg，810 μmol)及4-((4-溴-3-(環內氧基甲基)苯基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(150 mg，405)於THF (3 mL)及H_2O (2 mL)中之溶液中添加XPhos Pd G3 (34.3 mg，40.5 μmol)及Cs_2CO_3 (264 mg，810 μmol)。在80℃下攪拌混合物12 h。冷卻反應混合物至室溫。反應混合物用水(30 mL)稀釋，用1N HCl酸化至*p*H 5，用乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。合併之有機層用鹽水(20 mL×2)洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉

由急驟矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急驟管柱，溶離劑為0~25%乙酸乙酯/石油醚梯度，100 mL/min)純化且進一步藉由*prep*. HPLC(管柱：Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm；移動相：[水($NH_3·H_2O+NH_4HCO_3$)-CH_3CN]；B%：25%-55%，7 min)純化，得到產物4-((2-(環丙氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-聯苯]-4-基)胺基)四氫-2H-哌喃-4-甲酸(16.15 mg，9.3%產率)。LC-MS：m/z 426.5 $(M+H)^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.08 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 3H), 6.68 - 6.62 (m, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 4H), 3.82 - 3.75 (m, 4H), 3.18 - 3.13 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.29 - 0.26 (m, 4H)。

【0492】使用上文實例中所述之類似程序，使用適當起始物質合成表1中之化合物。某些化合物之分離條件如下。

【0493】化合物125及126如下分離：Prep. HPLC純化(管柱：YMC-Actus Triart C18，30*150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：20% B至56% B，歷時8 min)。

【0494】化合物130及131如下分離：Prep.HPLC純化(管柱：XBridge Prep OBD C18管柱，30* 150 mm，5 μm；移動相A：水(10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH3CN；流動速率：60 mL/min；梯度：5% B至85% B，歷時8 min)。

【0495】化合物158及159如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於EtOH中]；B%：35%-35%)。

【0496】化合物196及197如下分離：Prep. HPLC純化(管柱：Welch Xtimate C18 150 * 25 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% $NH_3·H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH3CN；流動速率：40 mL/min；梯度：22% B至55% B，歷時7 min)。

【0497】化合物200及201如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% $NH_3·H_2O$於MeOH中]；B%：30%-30%)。

【0498】化合物210及211如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於EtOH中]；B%：35%-35%)。

【0499】化合物213及214如下分離：Prep. HPLC純化(管柱：Welch Xtimate C18 150 * 30 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% $NH_3·H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：40 mL/min；梯度：22% B至55% B，歷時7 min)。

【0500】化合物216及217如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於MeOH中]；B%：30%-30%)。

【0501】化合物223及224如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於MeOH中]；B%：20%-20%)。

【0502】化合物237及238如下分離：Prep. HPLC純化(管柱：Boston Prime C18 150 * 30 mm，5 μm；移動相A：水(0.05% $NH_3·H_2O$+10 mM NH_4HCO_3)，移動相B：CH_3CN；流動速率：30 mL/min；梯度：

30% B至60% B，歷時7 min)。

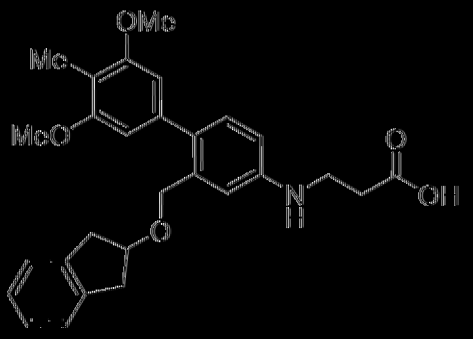
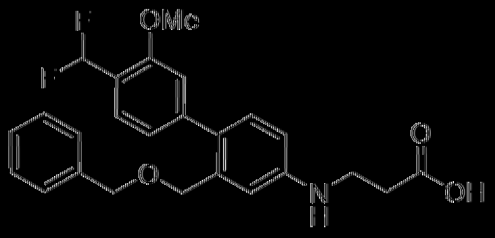
【0503】化合物241及242如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於MeOH中]；B%：35%-35%)。

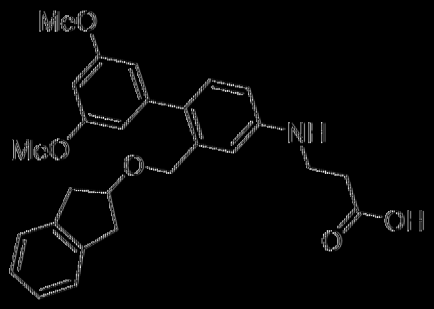
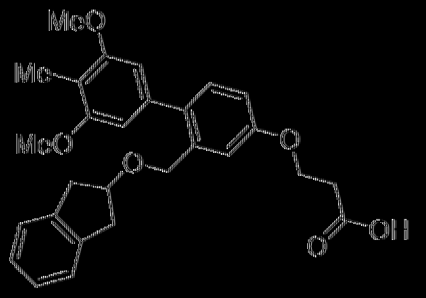
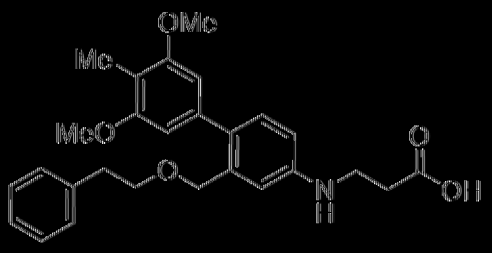
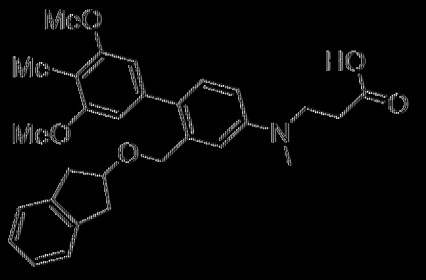
【0504】化合物259及260如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於*i*-PrOH中]；B%：20%-20%)。

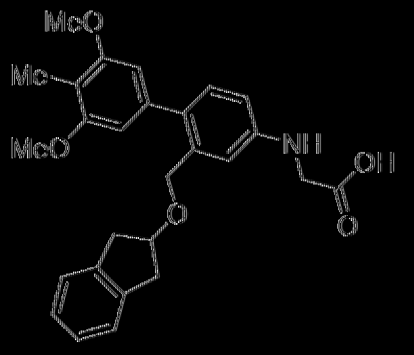
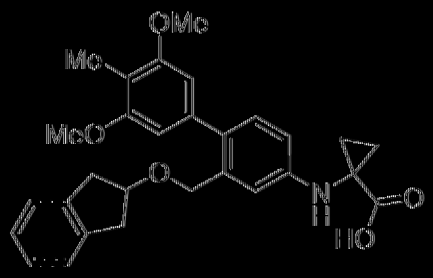
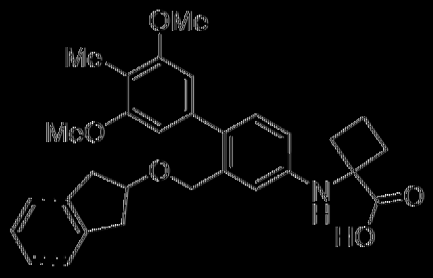
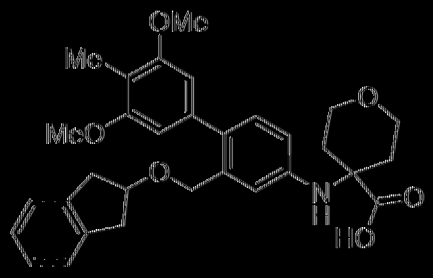
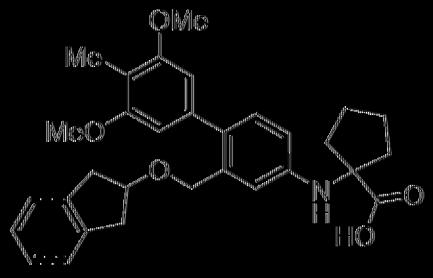
【0505】化合物268及269如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於EtOH中]；B%：20%-20%)。

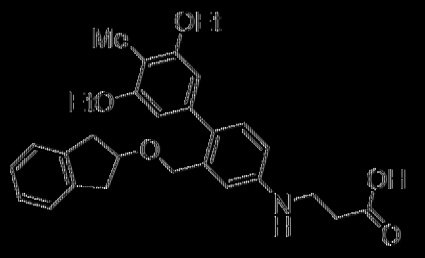
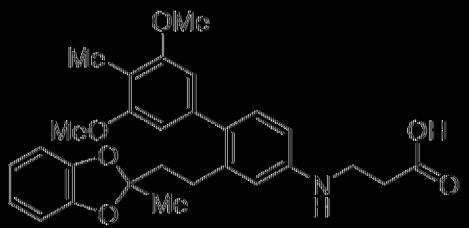
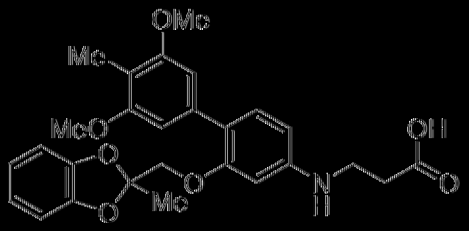
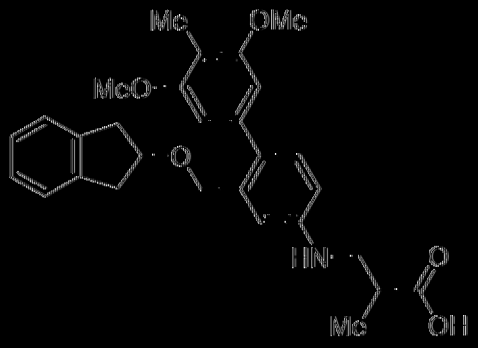
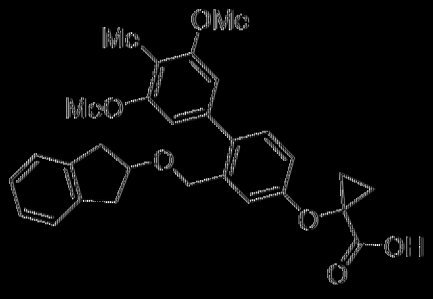
【0506】化合物299及300如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於*i*-PrOH中]；B%：30%-30%)。流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

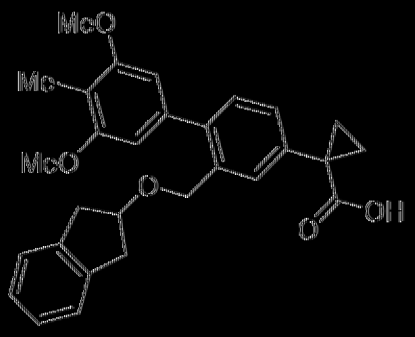
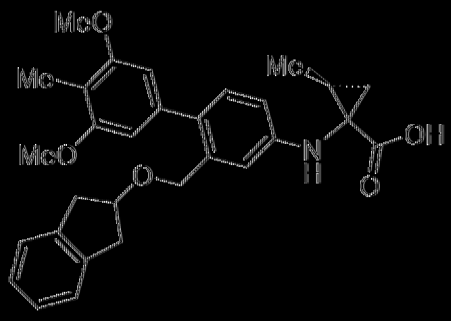
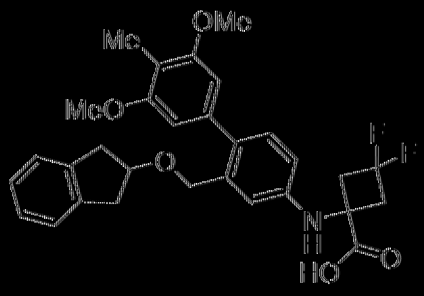
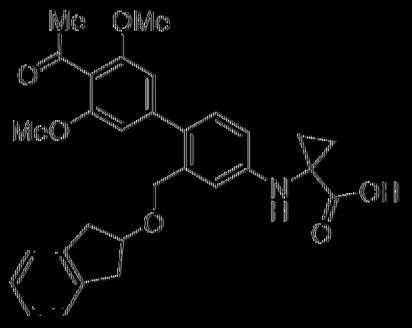
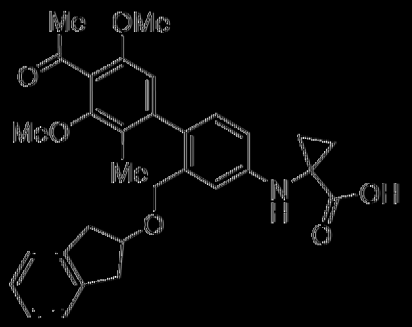
【0507】化合物308及309如下分離：SFC分離(管柱：DAICEL CHIRALPAK OJ (250 mm*30 mm，10 μm)；移動相：A為CO_2，B為[0.1% NH_3H_2O於*i*-PrOH中]；B%：20%-20%)。流動速率：2.5 mL/min，管柱溫度：40℃。

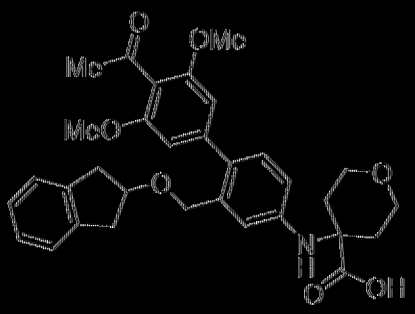
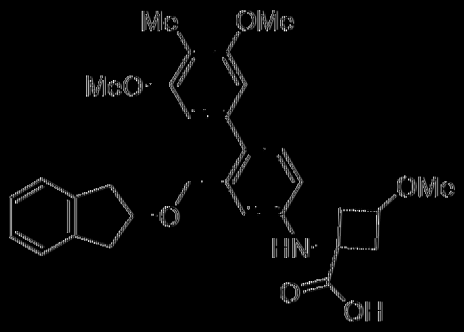
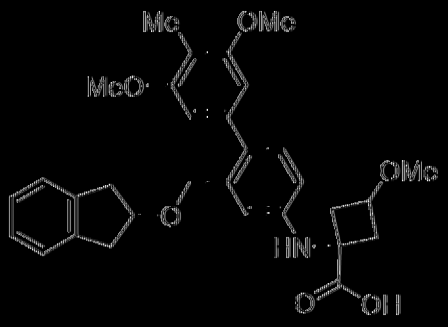
化合物	結構	LC MS: m/z
101		462.0 (M+1)+
102		442.0 (M+1)+

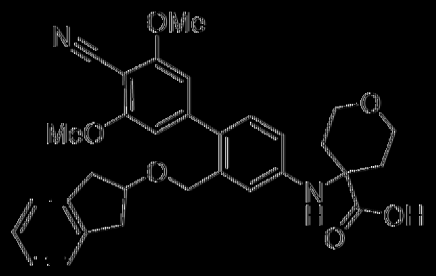
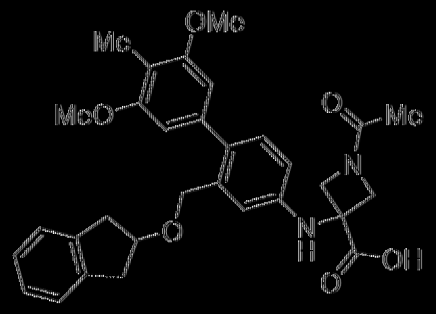
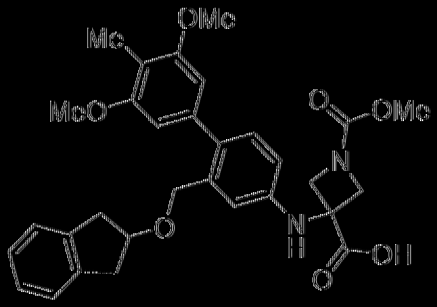
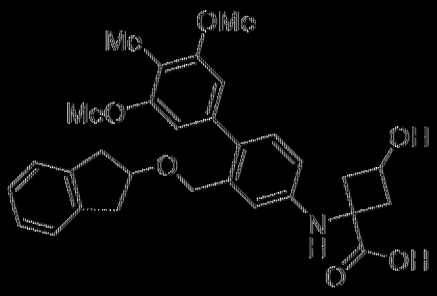
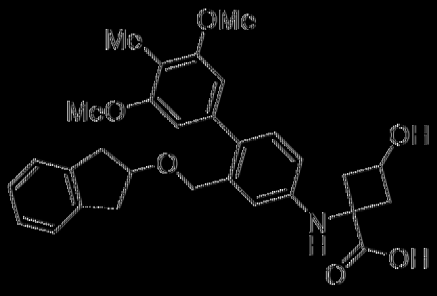
化合物	結構	LC-MS: m/z
103		448.4 (M+H)+
104		449.2 (M+H)+
105		485.3 (M+Na)+
106		450.2 (M+H)+
107		476.2 (M+H)+

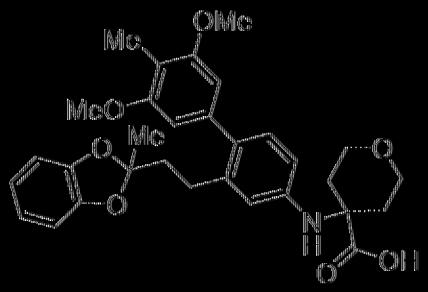
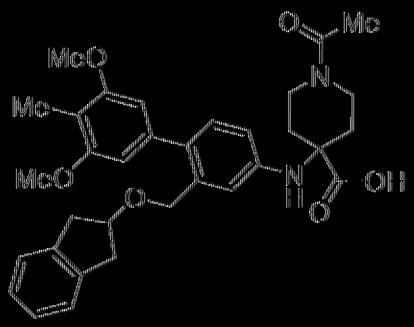
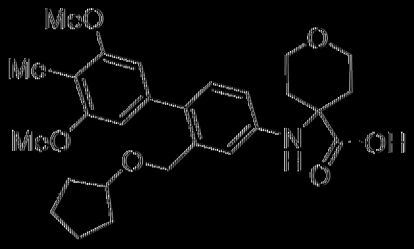
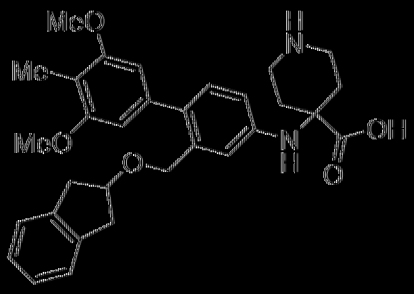
化合物	結構	LC-MS: m/z
108		448.2 $(M+H)^+$
109		496.2 $(M+Na)^+$
110		488.2 $(M+H)^+$
111		518.4 $(M+H)^+$
112		502.2 $(M+H)^+$

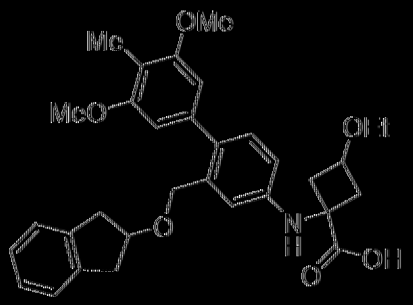
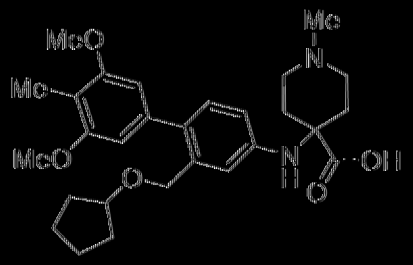
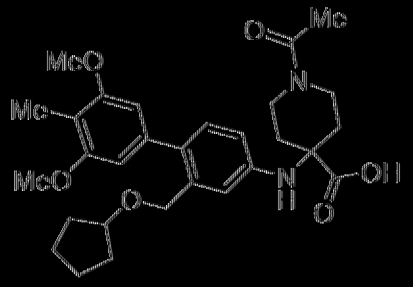
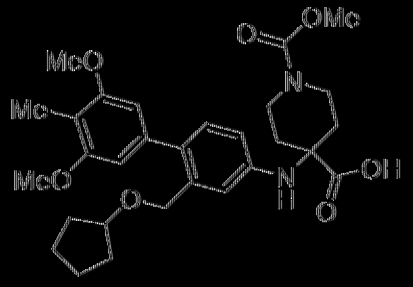
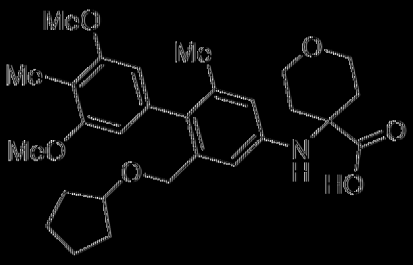
化合物	結構	LC-MS: m/z
113		490.2 $(M+H)^+$
114		478.3 $(M+H)^+$
115		480.2 $(M+H)^+$
116		476.2 $(M+H)^+$
117		497.2 $(M+Na)^+$

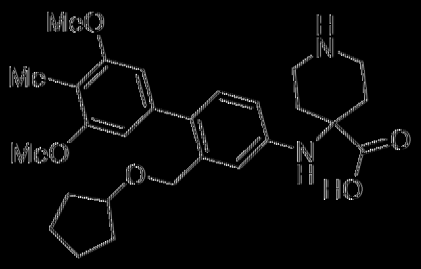
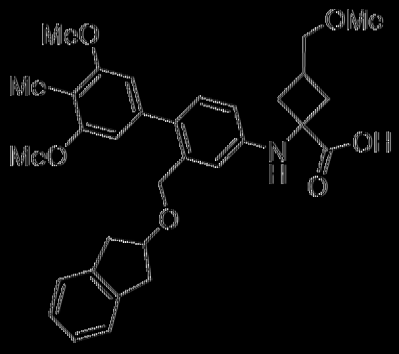
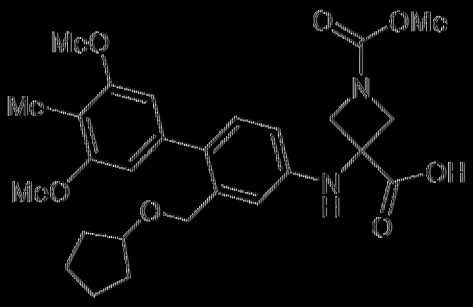
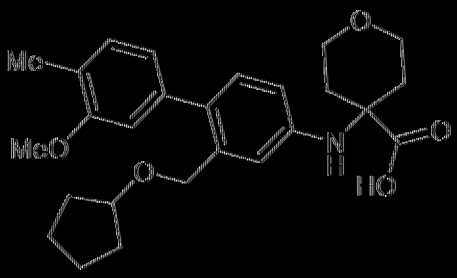
化合物	結構	LC-MS: m/z
118		457.0 (M-H)⁻
119		488.2 (M+H)⁺
120		524.3 (M+H)⁺
121		502.2 (M+H)⁺
122		516.4 (M+H)⁺

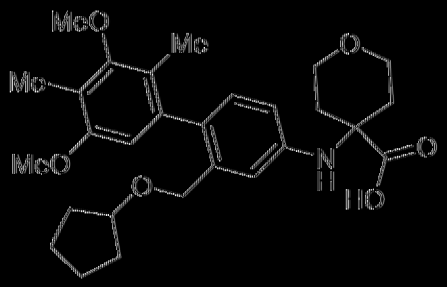
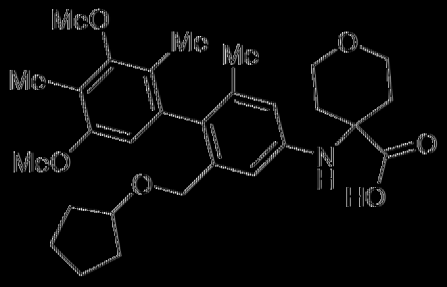
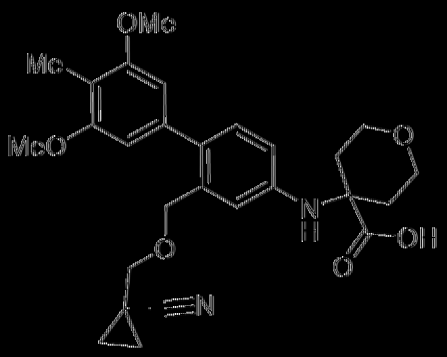
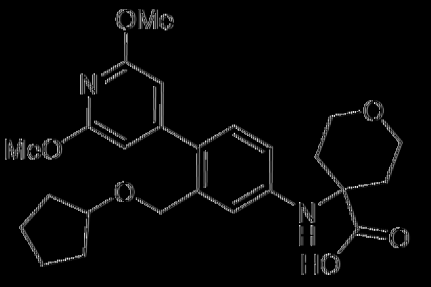
化合物	結構	LC-MS: m/z
123		546.4 (M+1)+
124		498.2 (M+1)+
125		518.3 (M+1)+
異構共構物 1		
126		518.2 (M+1)+
異構共構物 2		

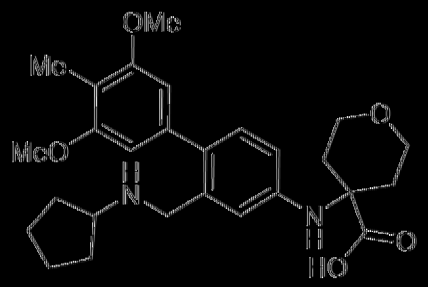
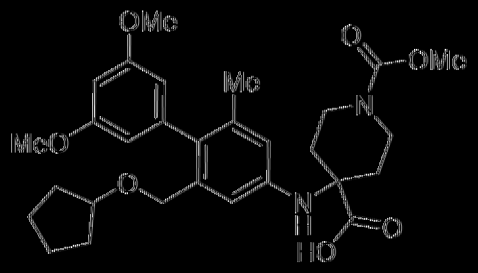
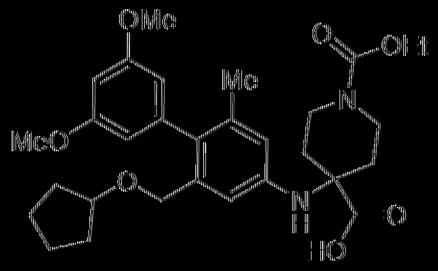
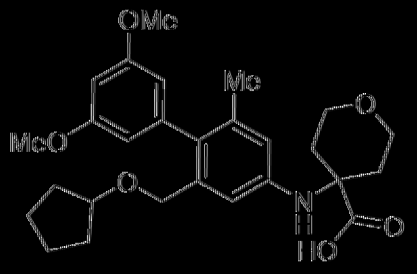
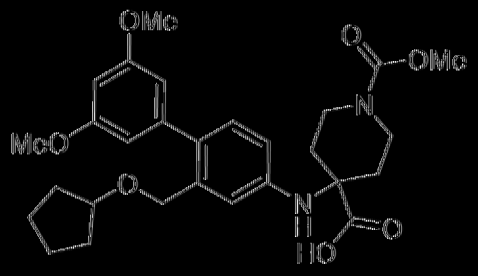
化合物	結構	LC-MS: m/z
127		529.2 (M+H)$^+$
128		531.2 (M+H)$^+$
129		547.3 (M+H)$^+$
130		504.1 (M+H)$^+$
鏡像異構物 1		
131		504.1 (M+H)$^+$
鏡像異構物 2		

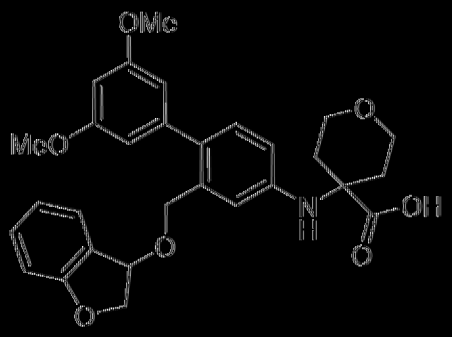
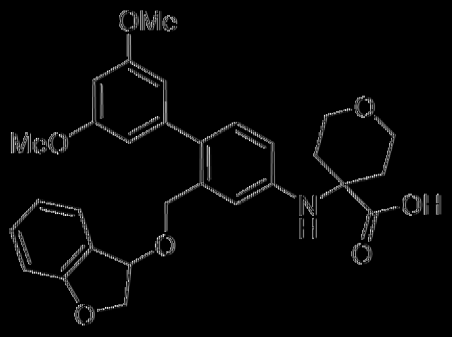
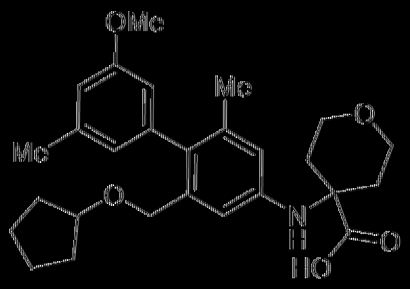
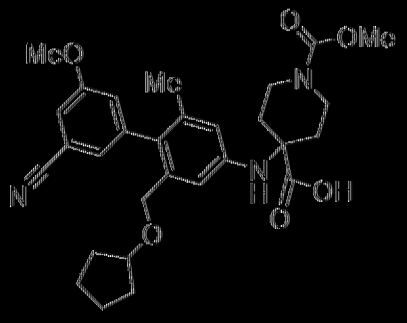
化合物	結構	LC-MS: m/z
132		534.1 $(M+H)^+$
133		559.1 $(M+H)^+$
134		470.2 $(M+H)^+$
135		548.3 $(M+H)^+$
136		517.3 $(M+H)^+$

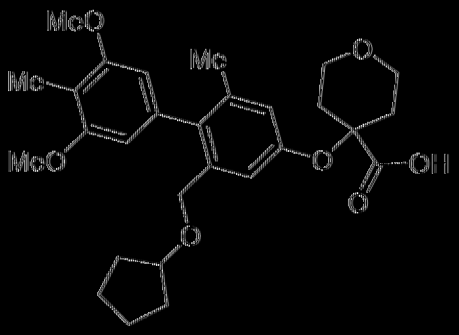
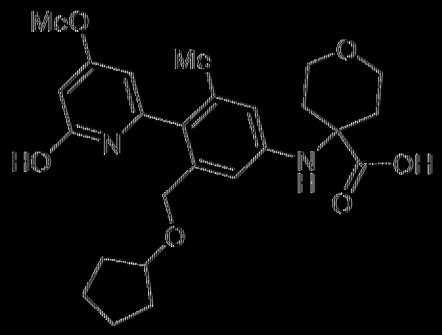
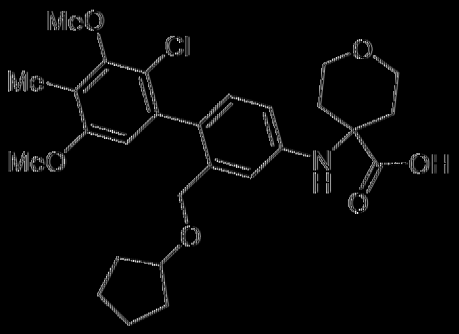
化合物	結構	LC-MS: m/z
137		532.1 (M+H)+
138		483.2 (M+H)+
139		511.3 (M+H)+
140		527.2 (M+H)+
141		484.1 (M+H)+

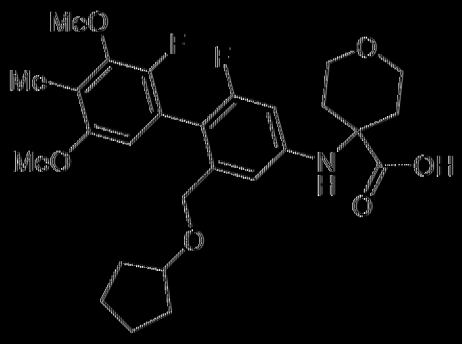
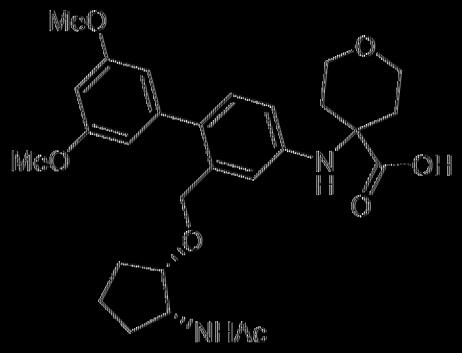
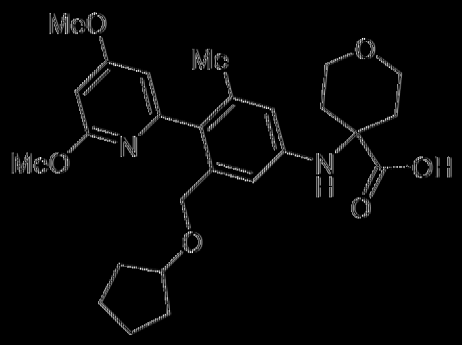
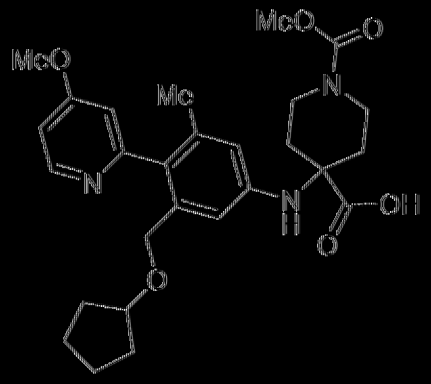
化合物	結構	LC-MS: m/z
142		469.1 (M+H)+
143		532.4 (M+H)+
144		499.1 (M+H)+
145		440.1 (M+H)+
146		456.1 (M+H)+

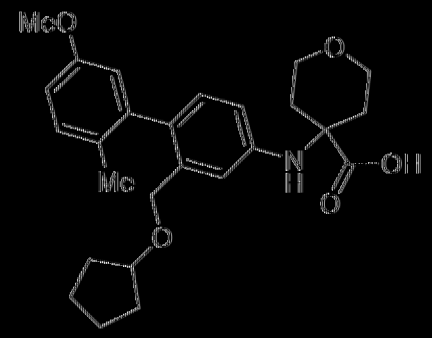
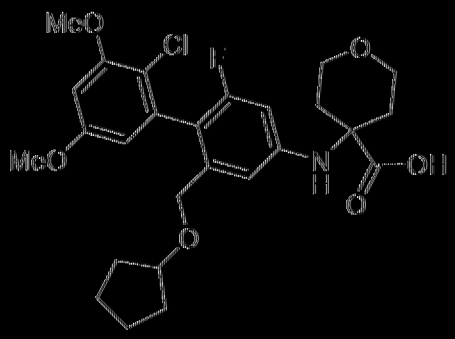
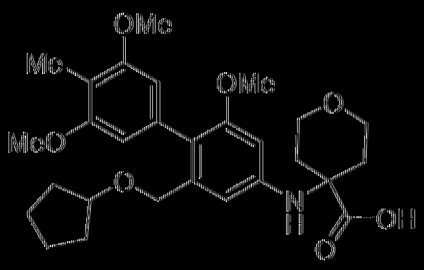
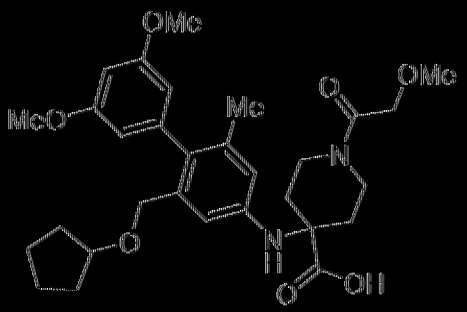
化合物	結構	LC-MS: m/z
147		488.4 (M+H)+
148		484.2 (M+H)+
149		498.2 (M+H)+
151		481.1 (M+H)+
152		457.1 (M+H)+

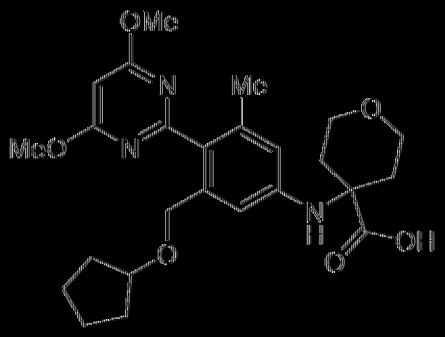
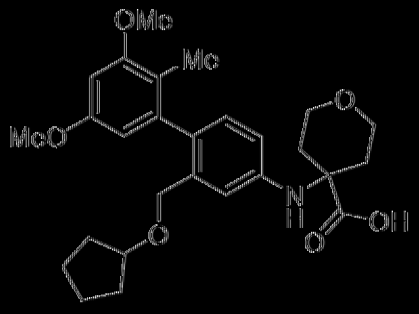
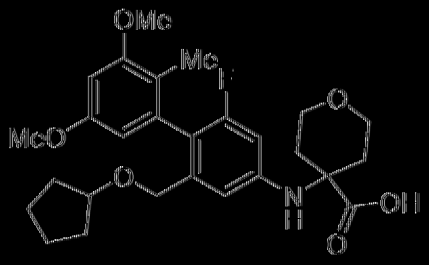
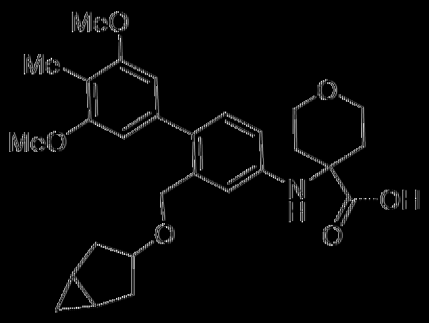
化合物	結構	LC-MS: m/z
153		469.2 $(M+H)^+$
154		549.4 $(M+Na)^+$
155		541.4 $(M+H)^+$
156		470.1 $(M+H)^+$
157		535.4 $(M+Na)^+$

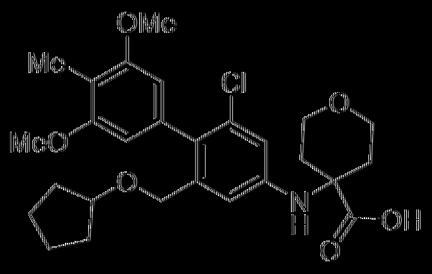
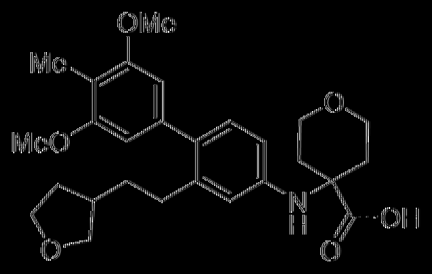
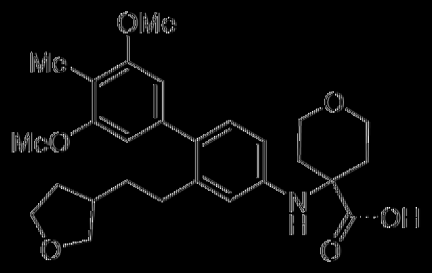
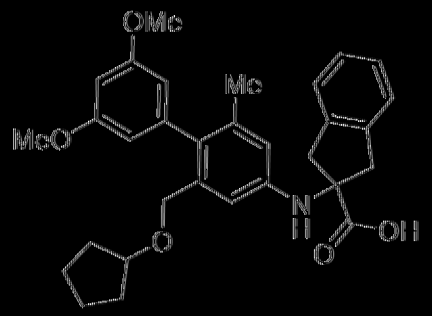
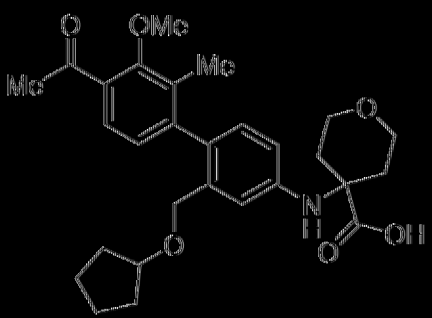
化合物	結構	LC-MS: m/z
158		506.0 (M+H)+
鏡像異構物 1		
159		506.0 (M+H)+
鏡像異構物 2		
160		454.2 (M+H)+
161		522.2 (M+H)+

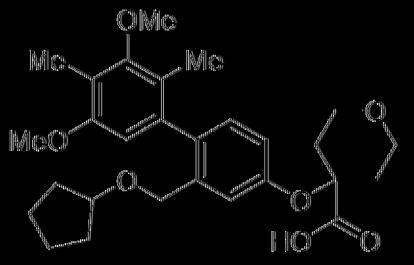
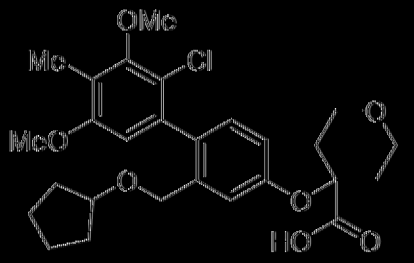
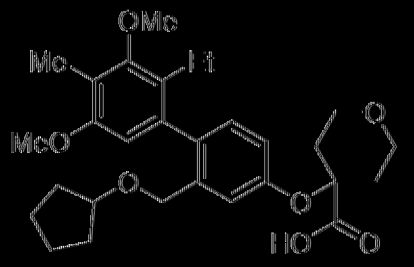
化合物	結構	LC-MS: m/z
163		507.4 (M+Na)$^+$
164		457.1 (M+H)$^+$
165		488.1 (M+H)$^+$
166		504.0 (M+H)$^+$

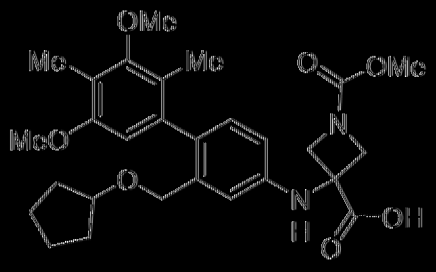
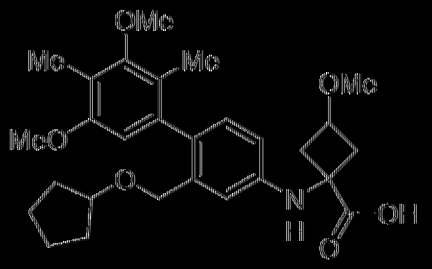
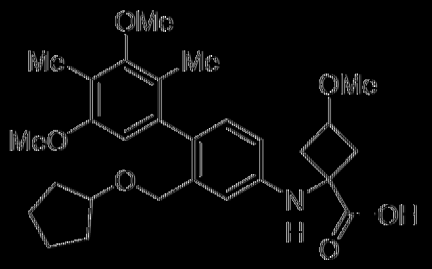
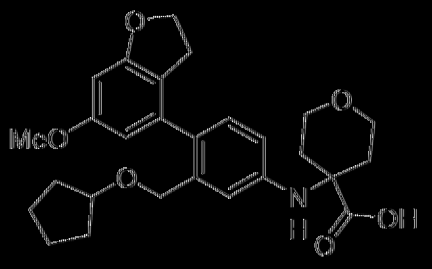
化合物	結構	LC-MS: m/z
168		506.4 $(M+H)^+$
169		513.4 $(M+H)^+$
170		471.2 $(M+H)^+$
171		498.4 $(M+H)^+$

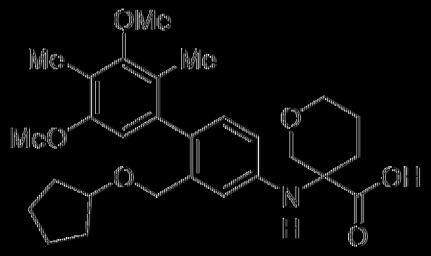
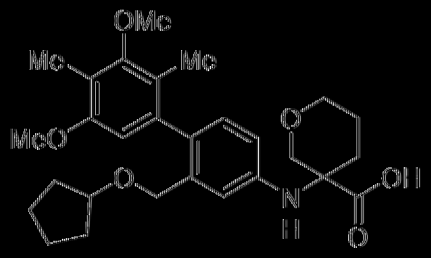
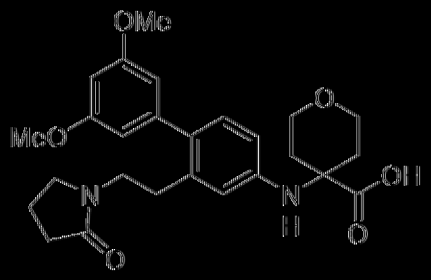
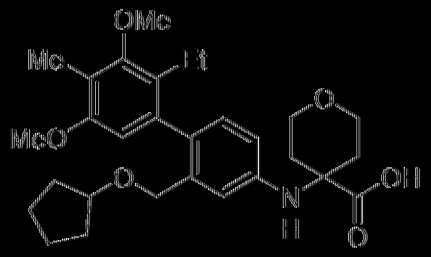
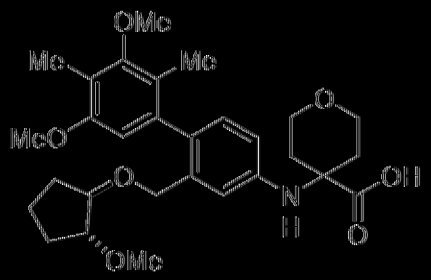
化合物	結構	LC MS: m/z
1'2		440.0 $(M+H)^+$
1'3		440.0 $(M+H)^+$
1'4		508.1 $(M+H)^+$
1'5		500.4 $(M+H)^+$
1'6		563.3 $(M+Na)^+$

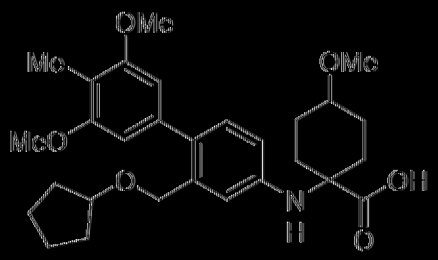
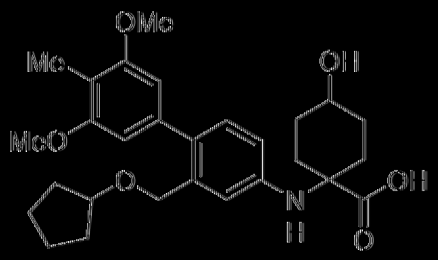
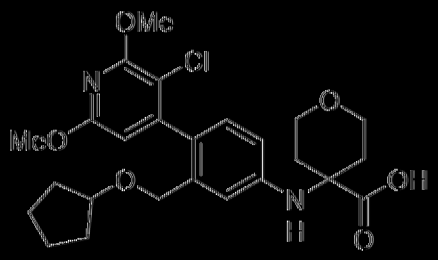
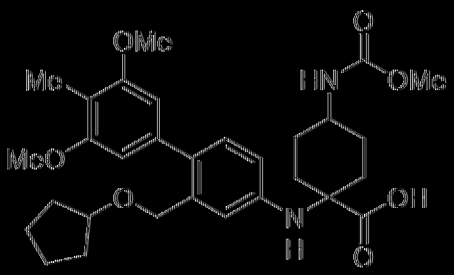
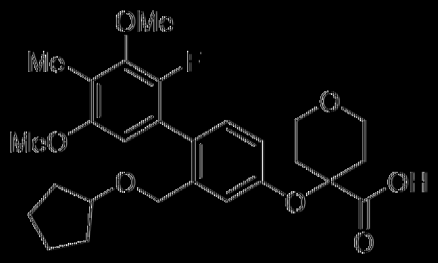
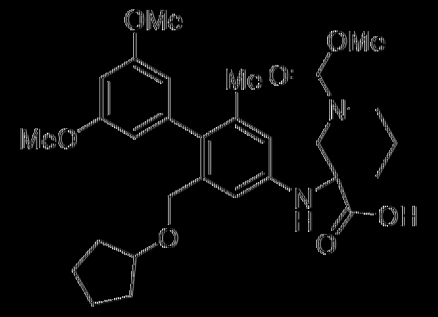
化合物	結構	LC-MS: m/z
178		472.0 (M+H)+
179		470.0 (M+H)+
180		488.3 (M+H)+
181		454.1 (M+H)+
182		482.1 (M+H)+

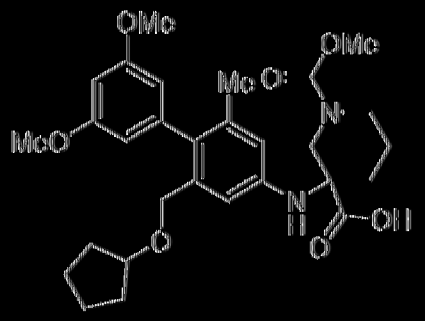
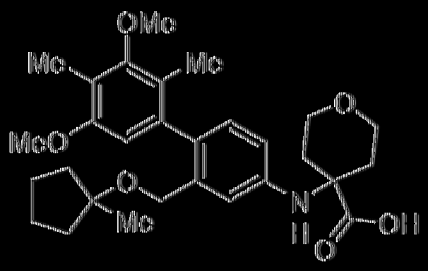
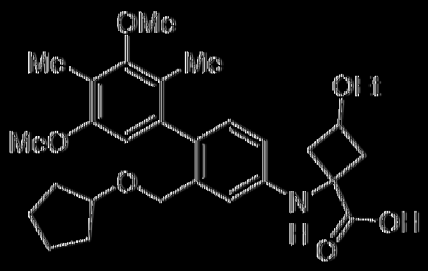
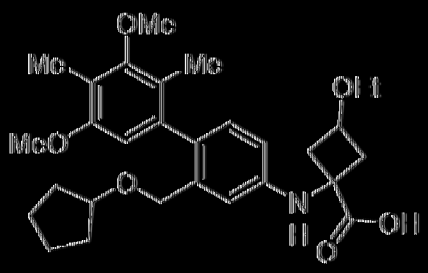
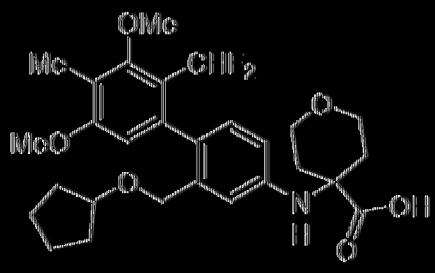
化合物	結構	LC-MS: m/z
184		504.3 (M+H)$^{+}$
185		470.3 (M+H)$^{+}$
鏡像異構物 1		
186		470.3 (M+H)$^{+}$
鏡像異構物 2		
188		502.3 (M+H)$^{+}$
189		482.1 (M+H)$^{+}$

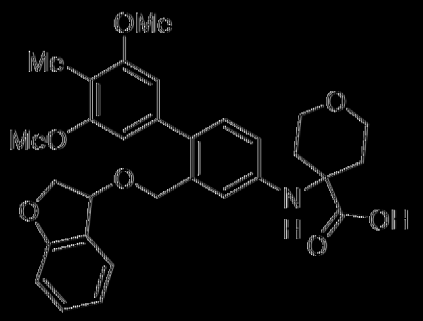
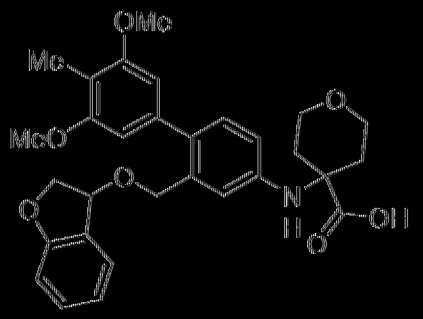
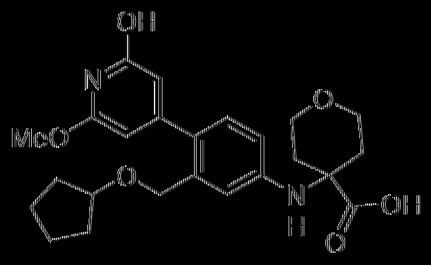
化合物	結構	LC-MS: m/z
190		465.3 $(M+H)^+$
191		507.2 $(M+Na)^+$
192		522.2 $(M+NH_4)^+$
193		482.3 $(M+H)^+$
194		521.3 $(M+Na)^+$

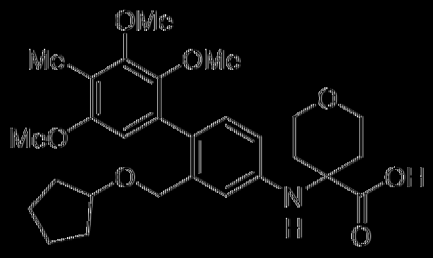
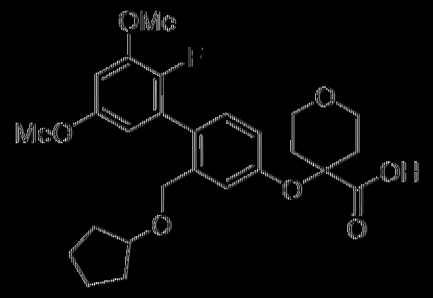
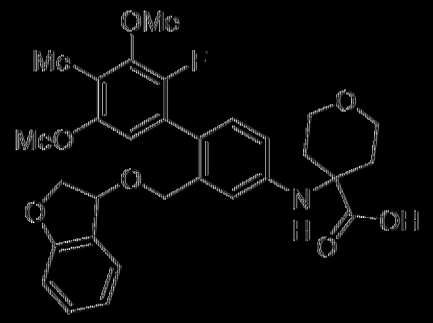
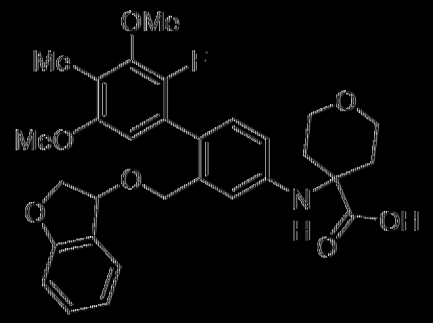
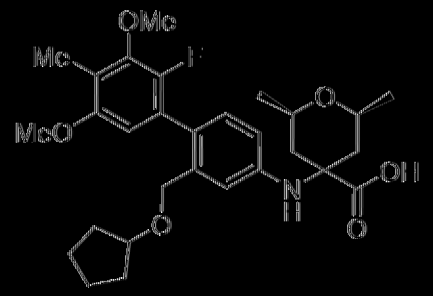
化合物	結構	LC-MS: m/z
195		535.1 (M+Na)+
196		484.3 (M+H)+
鏡像異構物 1		
197		484.3 (M+H)+
鏡像異構物 2		
198		468.3 (M+H)+
199		470.3 (M+H)+

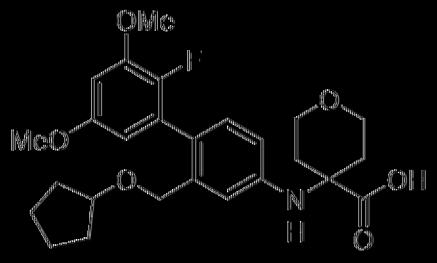
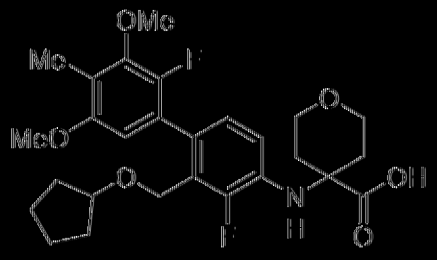
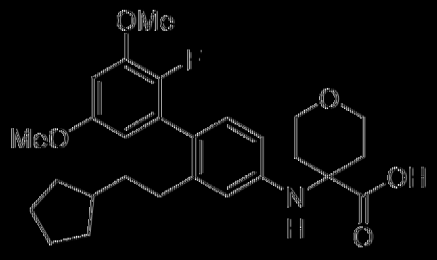
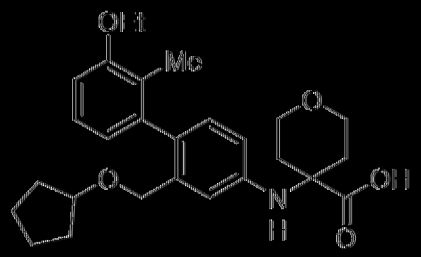
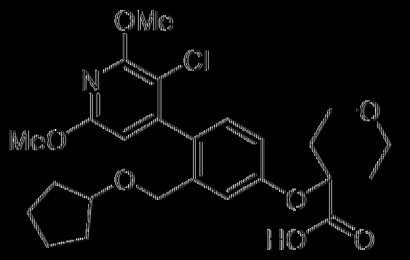
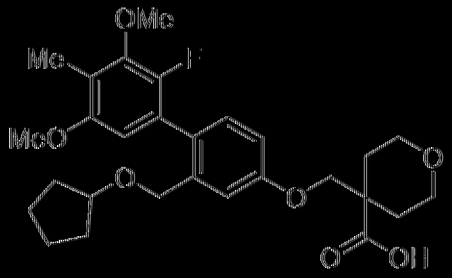
化合物	結構	LC-MS: m/z
200	 鏡像異構物 1	484.3 (M+H)+
201	 鏡像異構物 2	484.3 (M+H)+
202		469.0 (M+H)+
203		498.3 (M+H)+
204	 反式(鏡像異構物之混合物)	514.3 (M+H)+

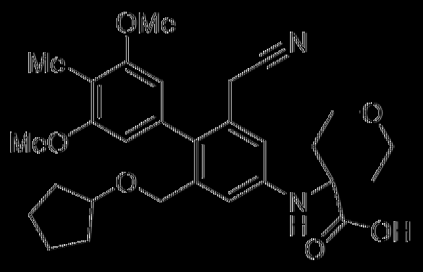
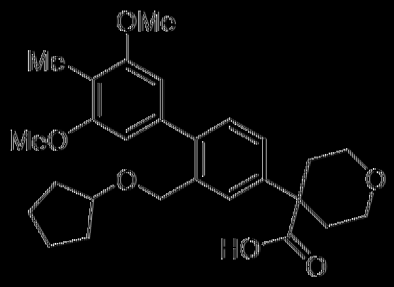
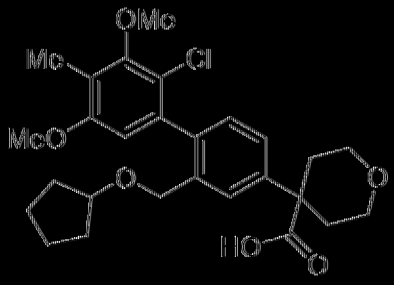
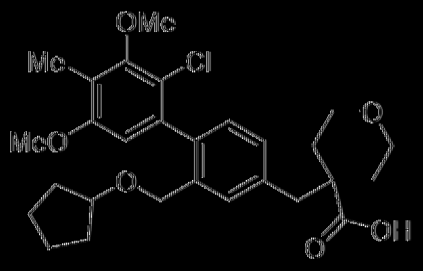
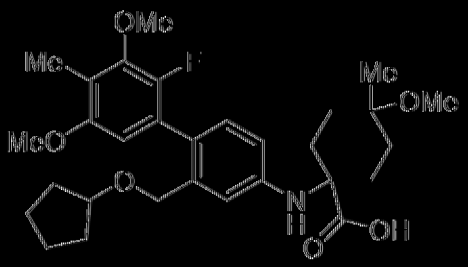
化合物	結構	LC-MS: m/z
205		498.1 (M+H)$^+$
206		484.1 (M+H)$^+$
207		491.2 M+H)$^+$
208		541.2 (M+H)$^+$
209		506.3 (M+NH$_4$)$^+$
210		527.2 (M+H)$^+$

化合物	結構	LC-MS: m/z
	鹽像共構物 1	
211		527.2 (M+1)+1
	鹽像共構物 2	
212		498.4 (M+1)+1
213		498.1 (M+1)+1
	鹽像共構物 1	
214		498.2 (M+1)+1
	鹽像共構物 2	
215		520.1 (M+1)+1

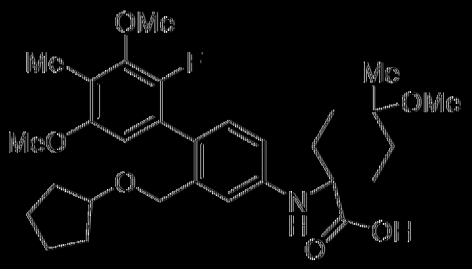
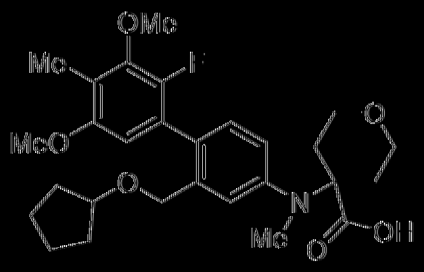
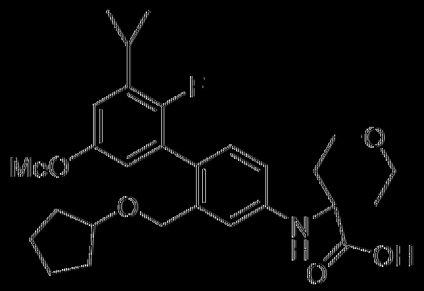
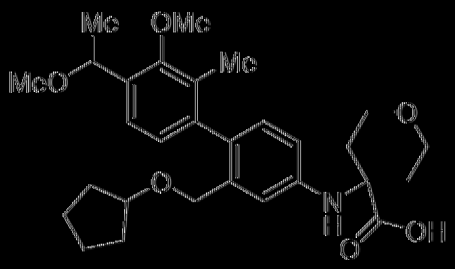
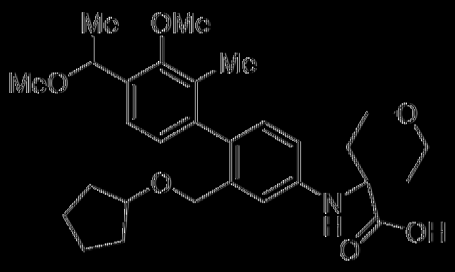
化合物	結構	LC-MS: m/z
216		520.4 (M+H)+
	鏡像異構物 1	
217		520.4 (M+H)+
	鏡像異構物 2	
218		443.0 (M+H)+
219		496.1 (M+H)+

化合物	結構	LC MS: m/z
220		500.4 $(M+H)^+$
222		492.2 $(M+NH_4)^+$
223		538.3 $(M+H)^+$
鏡像異構物 1		
224		538.3 $(M+H)^+$
鏡像異構物 2		
225		516.4 $(M+H)^+$

化合物	結構	LC-MS: m/z
226		474.0 $(M+H)^+$
227		528.1 $(M+Na)^+$
228		472.3 $(M+H)^+$
229		454.1 $(M+H)^+$
230		492.0 $(M+H)^+$
232		520.3 $(M+NH_4)^+$

化合物	結構	LC MS: m/z
233		509.1 $(M+H)^+$
234		477.3 $(M+Na)^+$
235		506.2 $(M+NH_4)^+$
236		525.1 $(M+Na)^+$
237		530.4 $(M+H)^+$

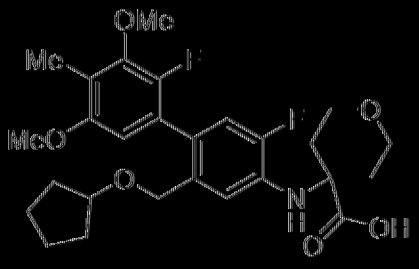
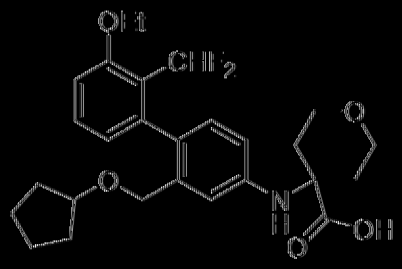
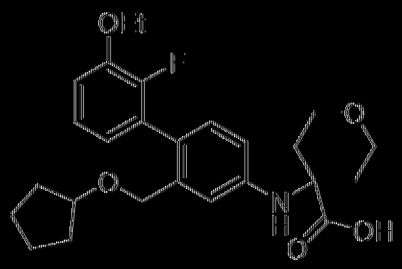
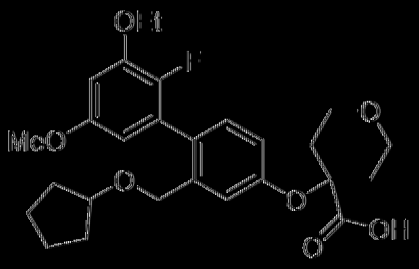
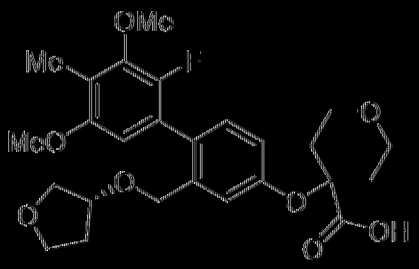
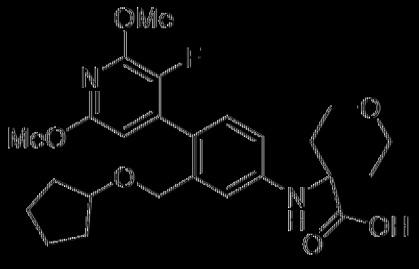
鏡像異構物 1

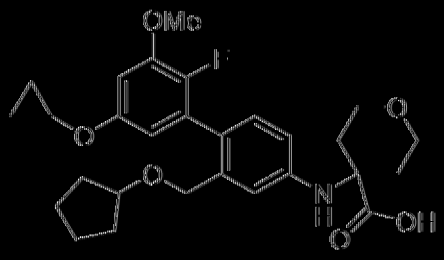
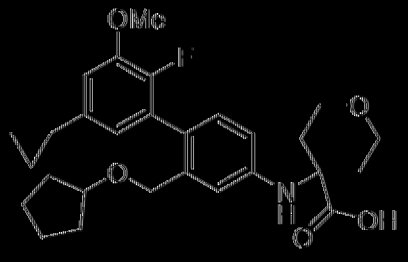
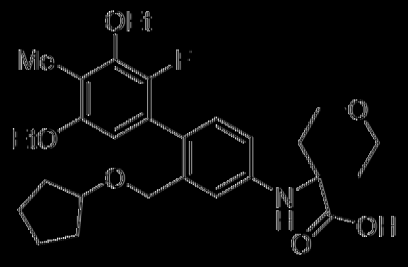
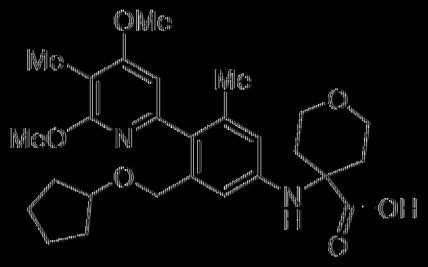
化合物	結構	LC-MS: m/z
238		530.4 $(M+H)^+$
239		502.3 $(M+H)^+$
240		484.0 $(M+H)^+$
241		498.2 $(M+H)^+$
242		498.1 $(M+H)^+$

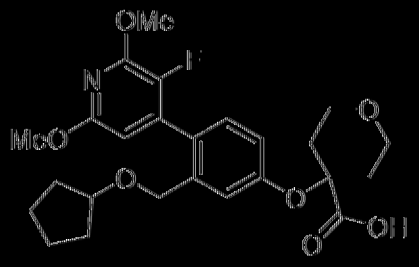
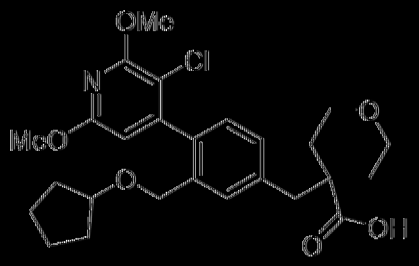
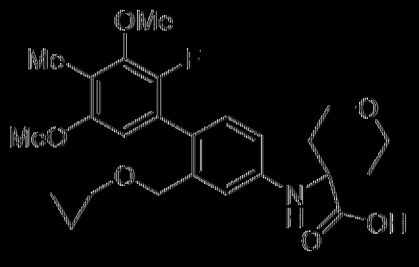
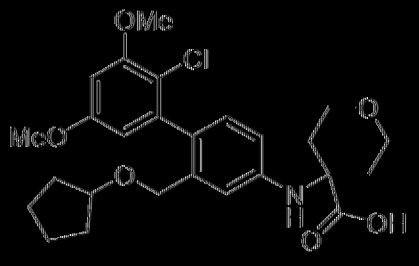
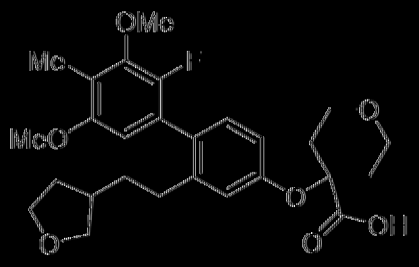
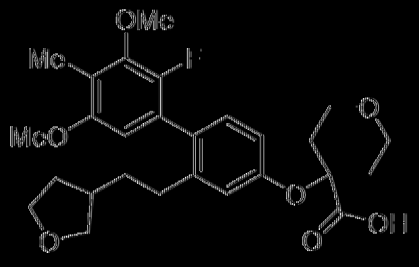
鏡像異構物 2

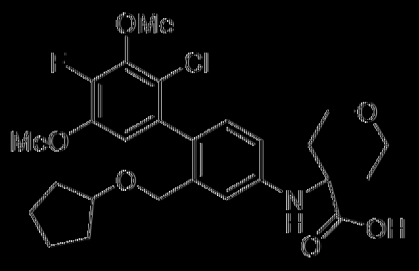
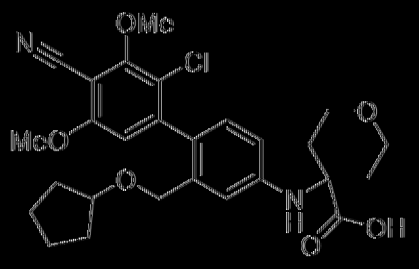
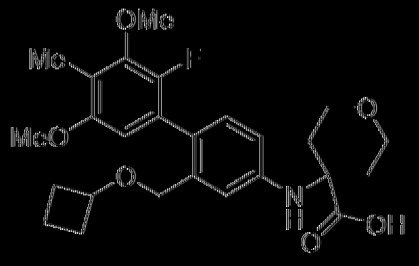
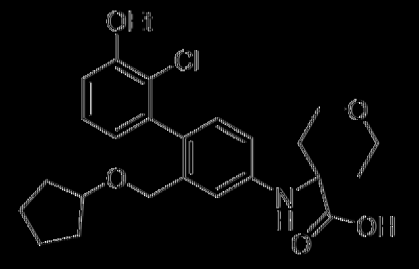
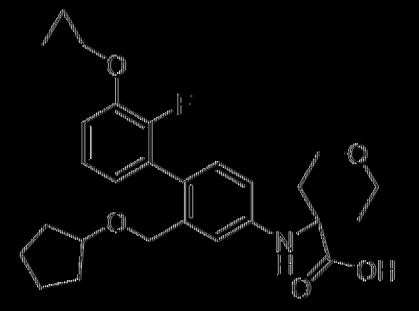
鏡像異構物 1

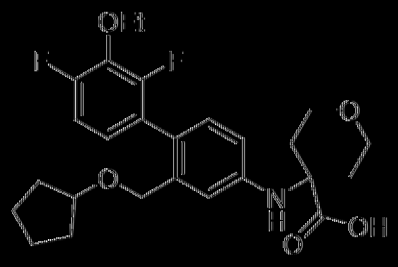
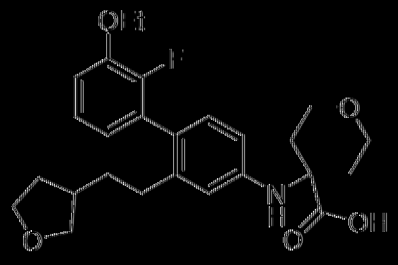
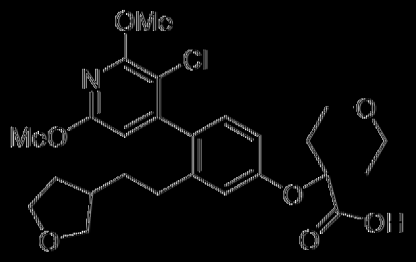
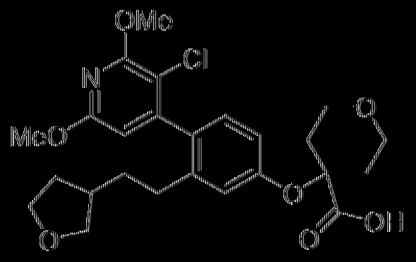
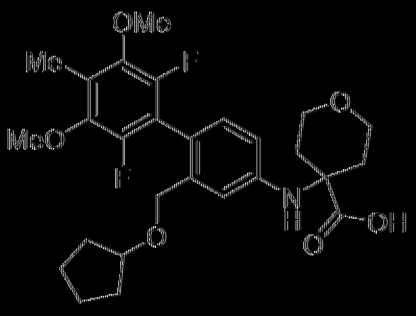
鏡像異構物 2

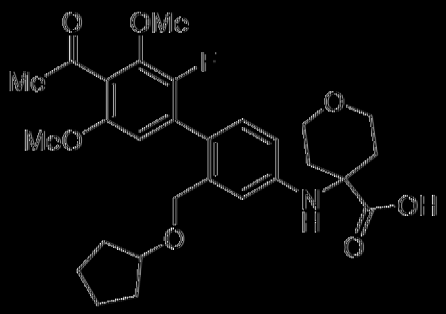
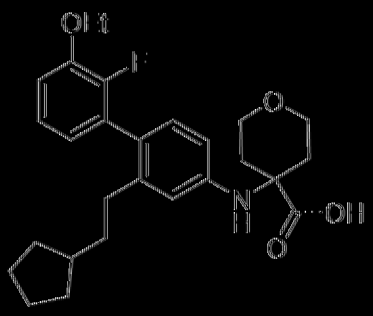
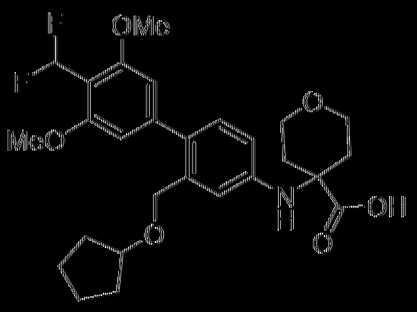
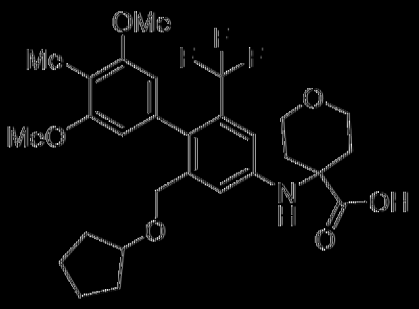
化合物	結構	LC-MS: m/z
243		506.0 $(M+H)^+$
244		490.2 $(M+NH_4)^+$
245		458.5 $(M+NH_4)^+$
246		511.1 $(M+Na)^+$
247		508.2 $(M+NH_4)^+$
248		475.3 $(M+H)^+$

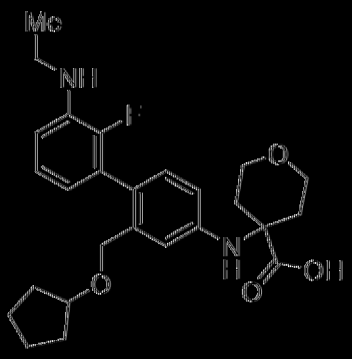
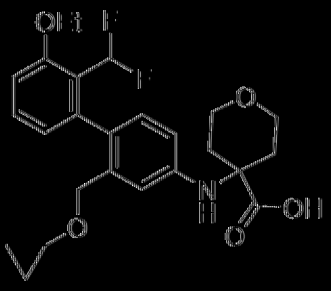
化合物	結構	LC-MS: m/z
249		500.1 (M+H)+
250		500.1 (M+H)+
251		484.1 (M+H)+
252		516.2 (M+H)+
253		485.3 (M+H)+

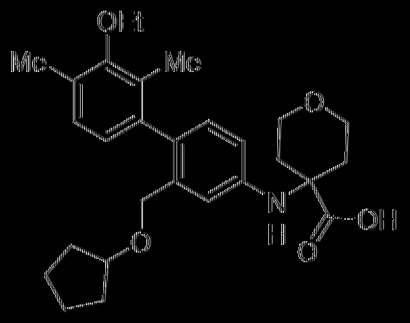
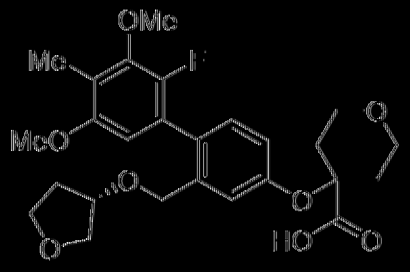
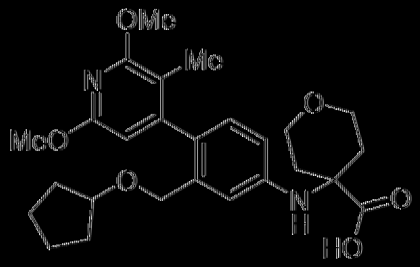
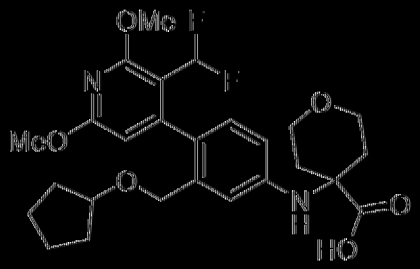
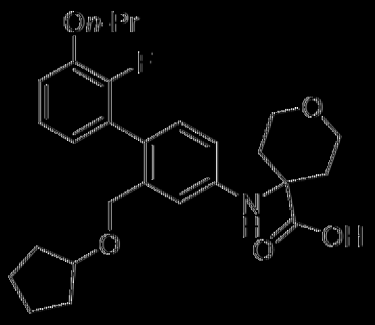
化合物	結構	LC-MS: m/z
254		476.1 (M+H)+
255		490.0 (M+H)+
256		460.3 (M+H)+
257		490.1 (M+H)+
259		511.2 (M+Na)+
鏡像異構物 1		
260		511.2 (M+Na)+

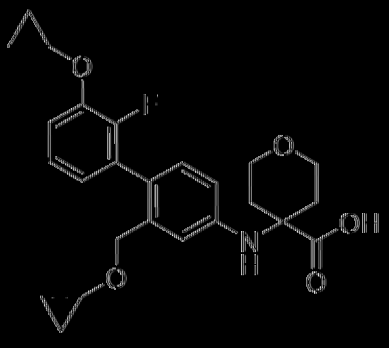
化合物	結構 鏡像異構物 2	LC-MS: m/z
261		508.3 $(M+H)^+$
262		515.0 $(M+H)^+$
263		474.0 $(M+H)^+$
264		474.0 $(M+H)^+$
265		470.3 $(M+H)^+$

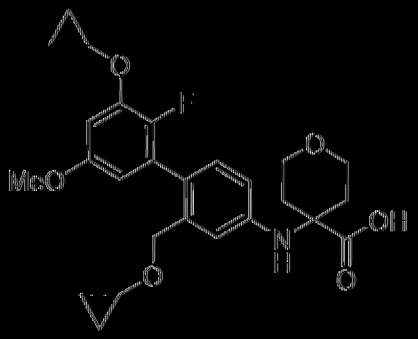
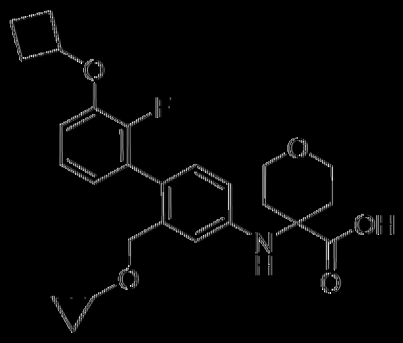
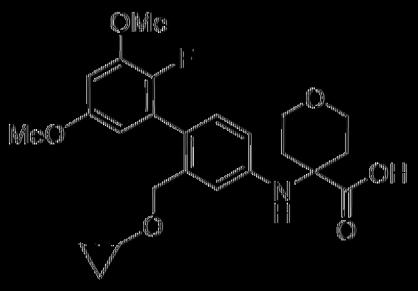
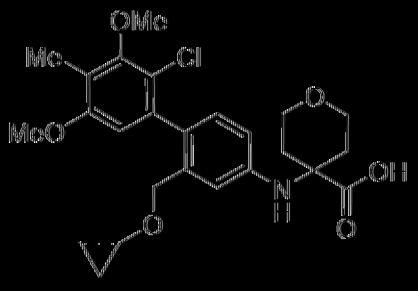
化合物	構造	LC-MS: m/z
266		476.3 (M+H)+
267		458.0 (M+H)+
268		492.1 (M+H)+
	鏡像異構物 1	
269		492.1 (M+H)+
	鏡像異構物 2	
270		506.2 (M+H)+

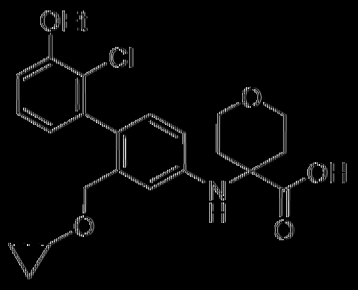
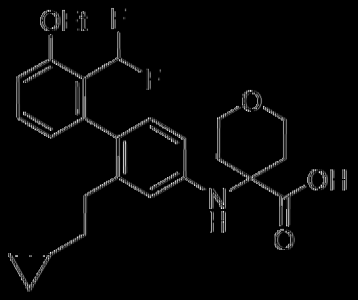
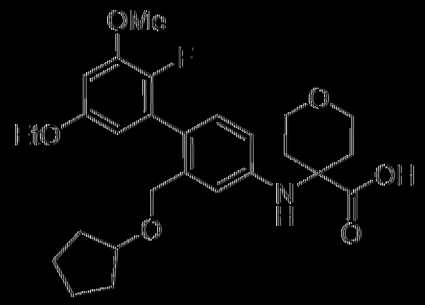
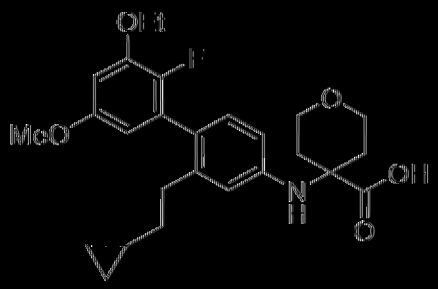
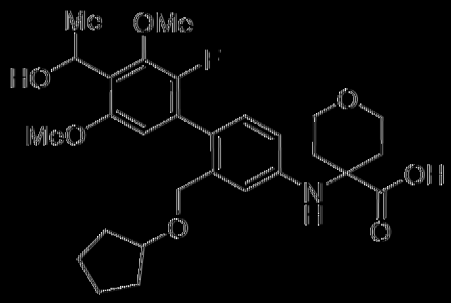
化合物	結構	LC-MS: m/z
2/1		516.2 (M+H)+
2/2		456.3 (M+H)+
2/3		520.5 (M+H)+
2/4		506.1 (M+H)+
2/5		538.1 (M+H)+

化合物	結構	LC MS: m/z
276		502.1 (M+H)+
277		486.1 (M+H)+
278		457.3 (M+H)+
279		462.2 (M+H)+

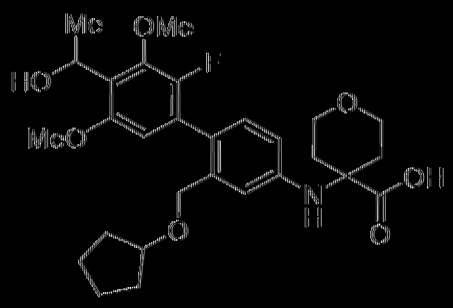
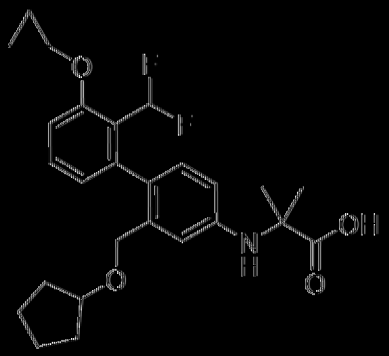
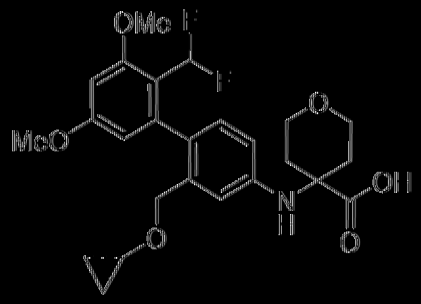
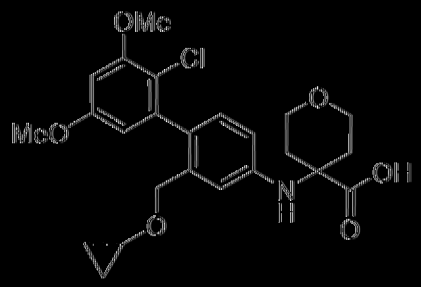
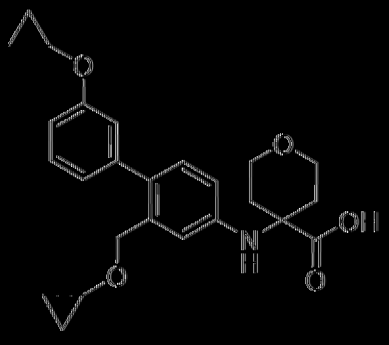
化合物	結構	LC-MS: m/z
280		468.3(M+H)+
281		508.1(M+NH4)+
282		471.3 (M+H)+
283		507.3 (M+H)+
284		472.0 (M+H)+

化合物	結構	LC-MS: m/z
285		466.1 (M+H)+
286		456.1 (M+H)+
287		486.5 (M-H)-
288		458.4 (M-H)-
289		442.2 (M+H)+

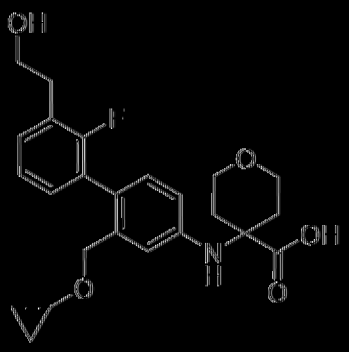
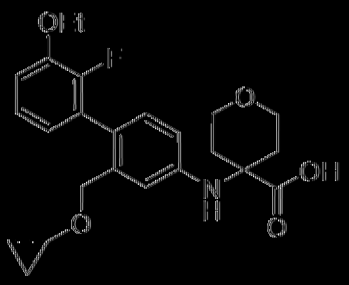
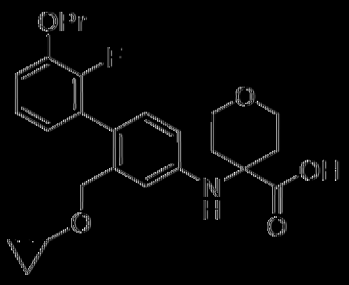
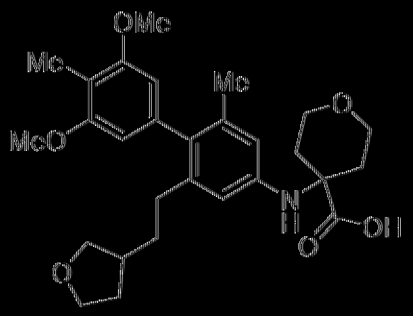
化合物	結構	LC-MS: m/z
290		472.0 (M+H)+
291		456.2 (M+H)+
292		446.1 (M+H)+
293		476.2 (M+H)+
294		438.2 (M+H)+

化合物	結構	LC-MS: m/z
295		446.2 $(M+H)^+$
296		460.1 $(M+H)^+$
297		488.1 $(M+H)^+$
298		458.2 $(M+H)^+$
299		518.1 $(M+H)^+$

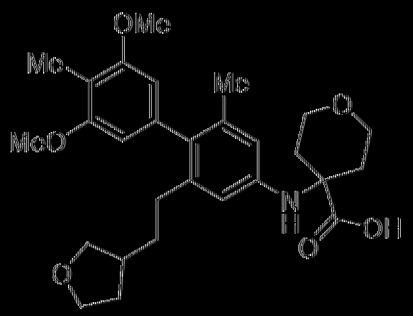
續後共補物 1

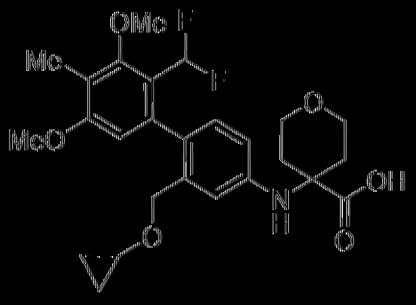
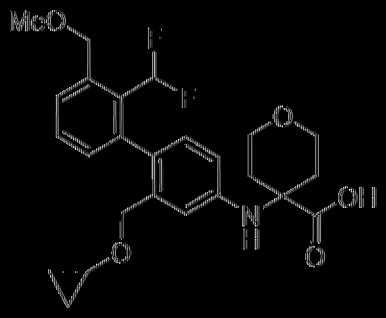
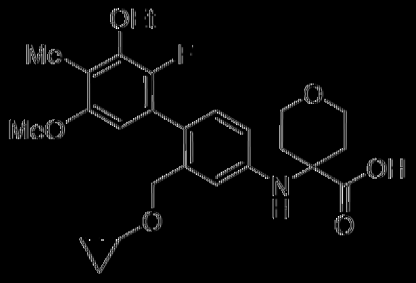
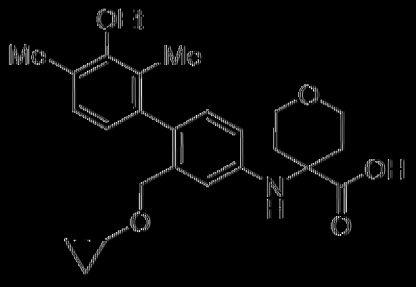
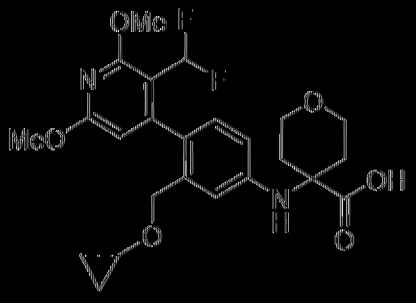
化合物	結構	LC-MS: m/z
300		518.2 $(M+H)^+$
301		480.1 $(M+Na)^+$
302		478.2 $(M+H)^+$
303		462.2 $(M+H)^+$
304		424.2 $(M+H)^+$

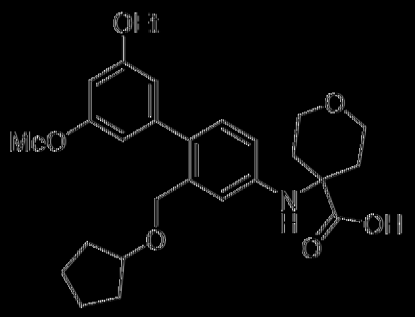
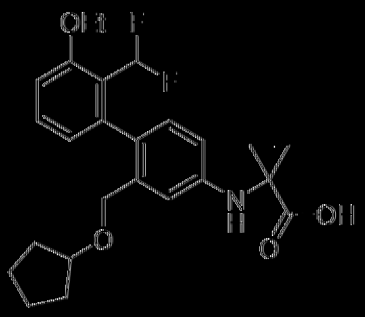
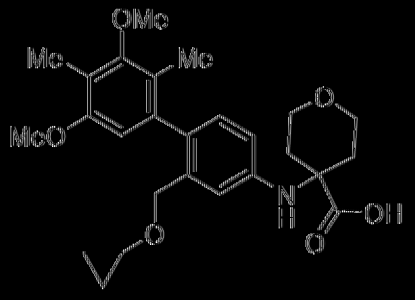
參照實施例 2

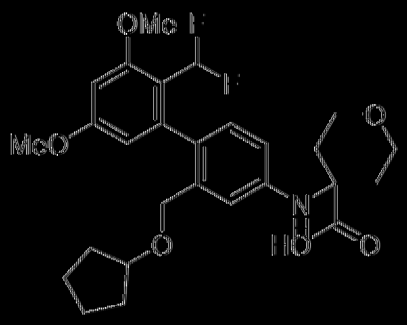
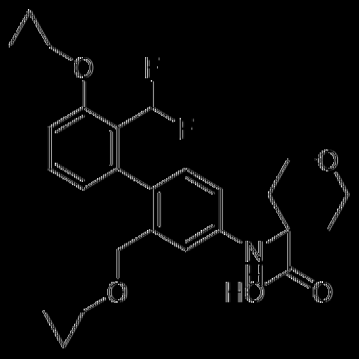
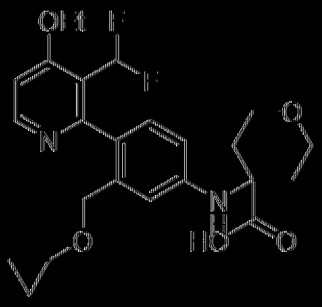
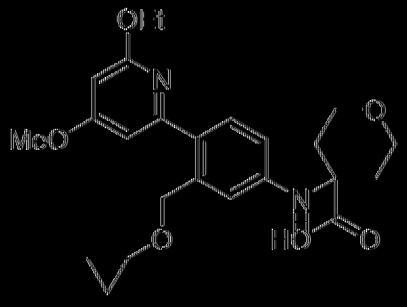
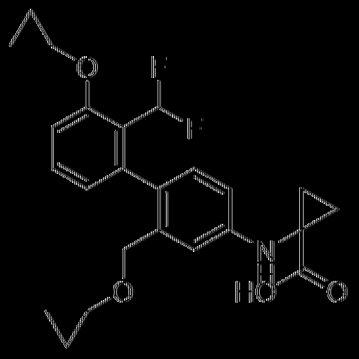
化合物	結構	LC-MS: m/z
305		430.1 (M+H)+
306		430.1 (M+H)+
307		444.1 (M+H)+
308		484.1 (M+H)+

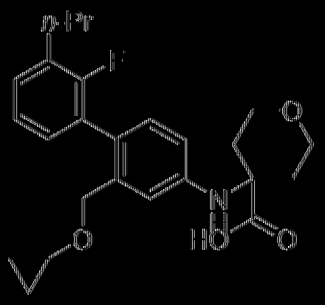
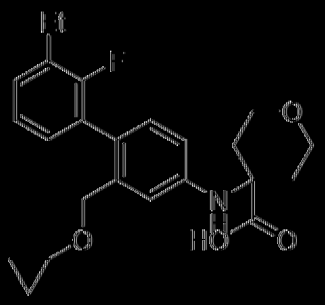
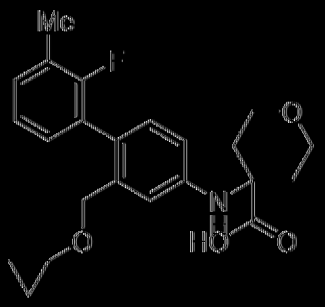
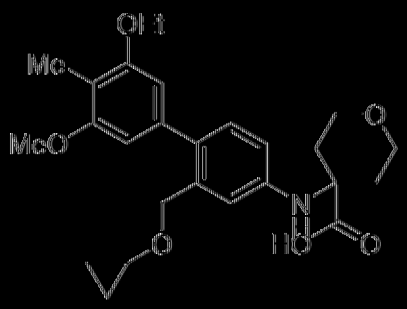
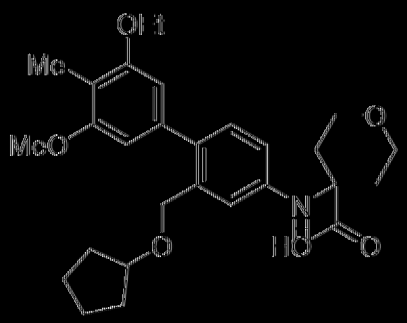
參考比較物 1

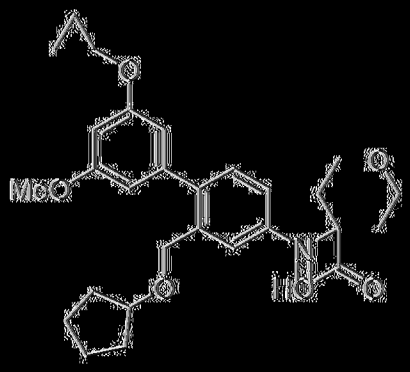
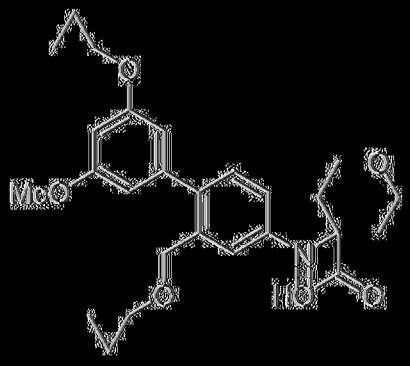
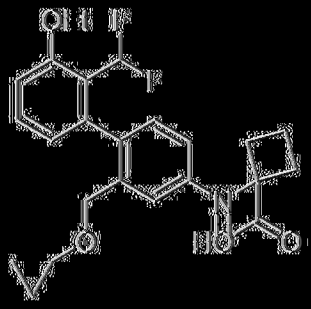
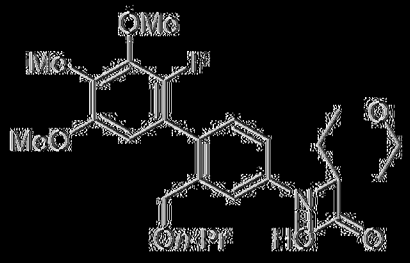
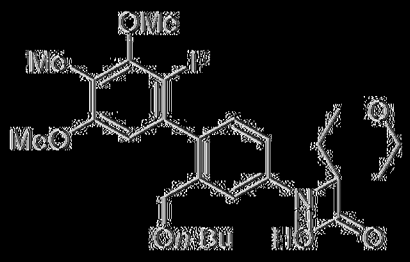
309		484.1 (M+H)+

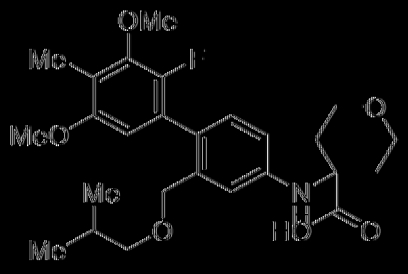
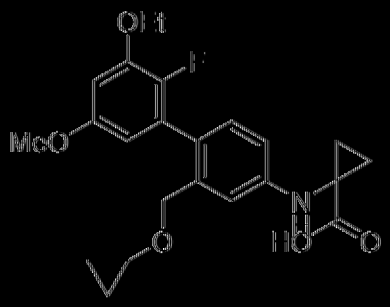
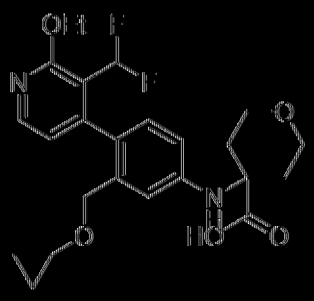
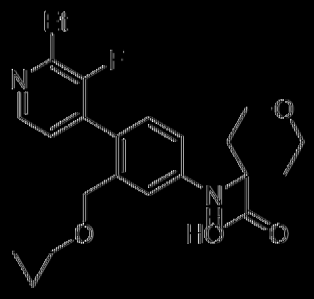
化合物	結構 符合步驟物 2	LC MS: m/z
310		492.2 $(M+H)^+$
311		462.5 $(M+H)^+$
312		474.2 $(M+H)^+$
313		440.1 $(M+H)^+$
314		479.1 $(M+H)^+$

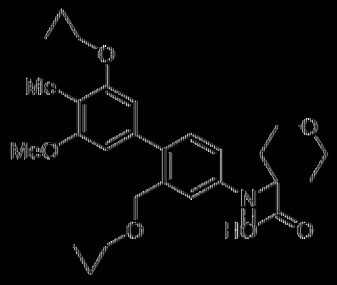
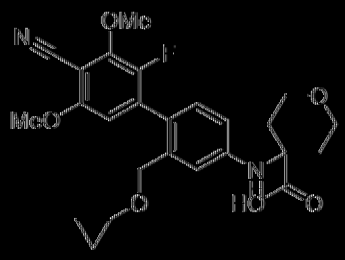
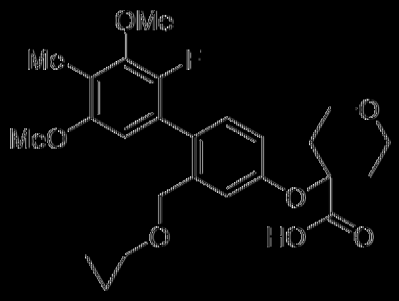
化合物	結構	LC-MS: m/z
315		470.2 (M+H)+
316		442.1 (M+H)+
317		446.0 (M+H)+
318		456.1 (M+H)+
319		458.6 (M+H)+

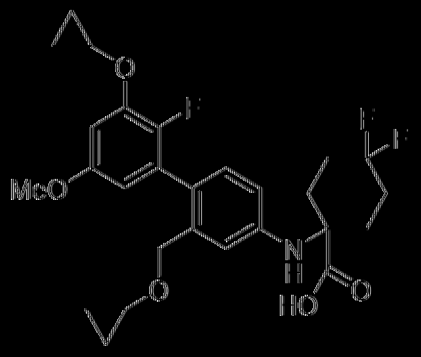
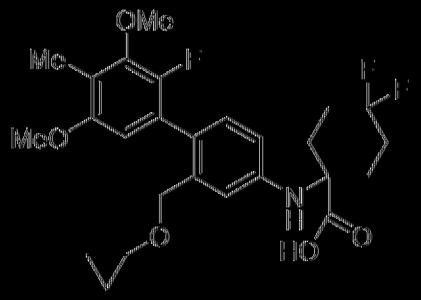
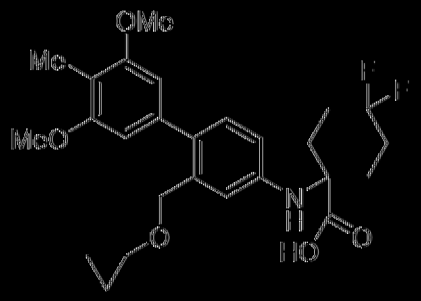
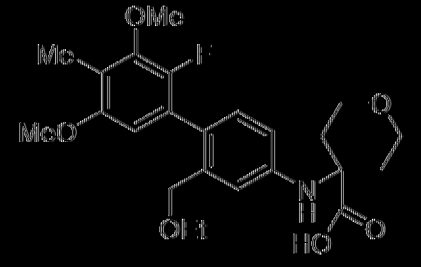
化合物	結構	LC-MS: m/z
320		506.2 $(M+H)^+$
322		474.0 $(M+H)^+$
323		463.5 $(M+H)^+$
324		443.5 $(M+H)^+$
325		430.2 $(M+H)^+$

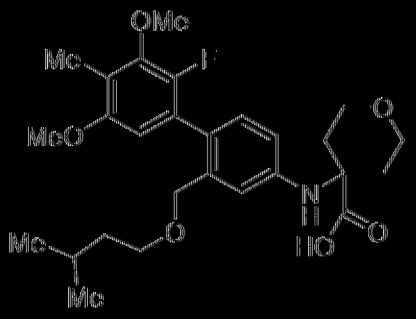
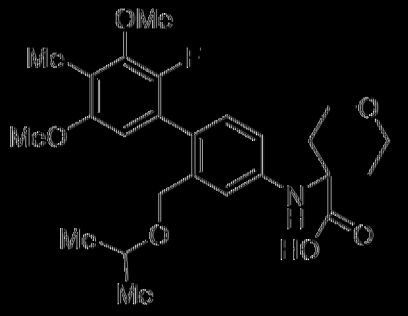
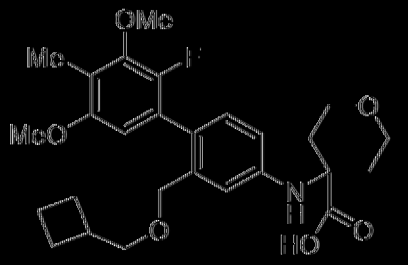
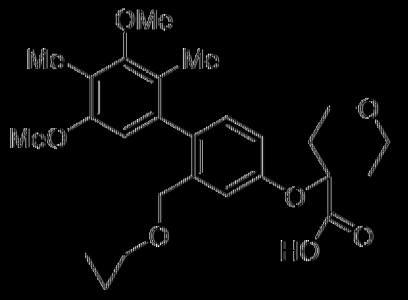
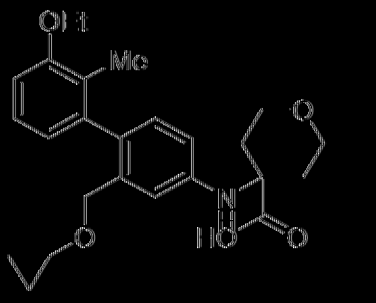
化合物	結構	LC-MS: m/z
326		428.5 $(M+H)^+$
327		414.5 $(M+H)^+$
328		400.5 $(M+H)^+$
329		456.6 $(M+H)^+$
330		484.6 $(M+H)^+$

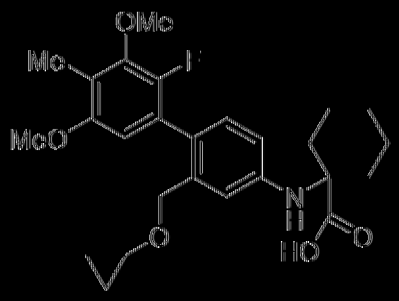
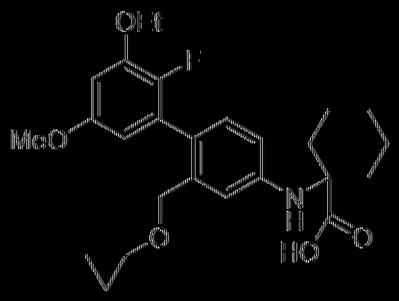
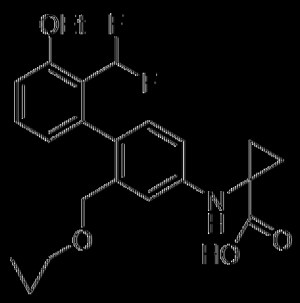
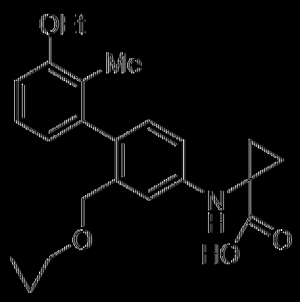
化合物	結構	LC-MS m/z
331		482.1 (M+H)+
332		454.0 (M+H)+
333		432.1 (M+H)+
334		462.16 (M+H)+
335		476.16 (M+H)+

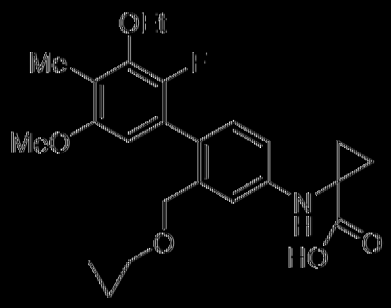
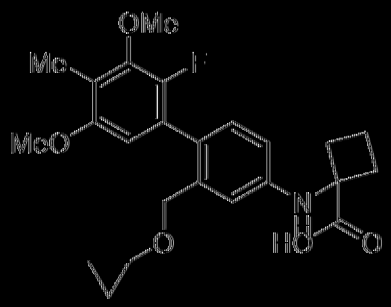
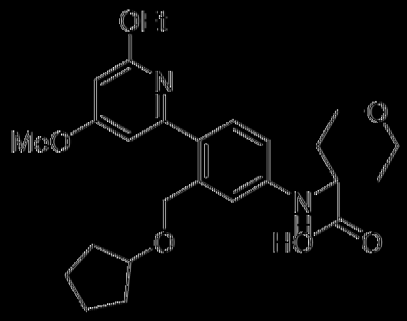
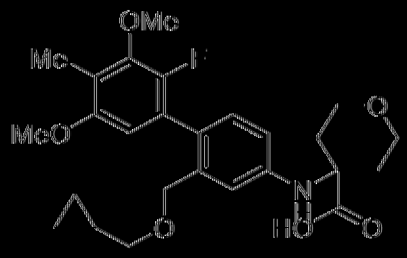
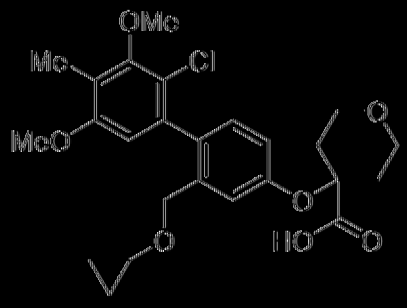
化合物	結構	LC-MS: m/z
336		476.6 $(M+H)^+$
337		438.1 $(M+Na)^+$
338		463.3 $(M+H)^+$
339		415.2 $(M+H)^+$
340		496.6 $(M+H)^+$

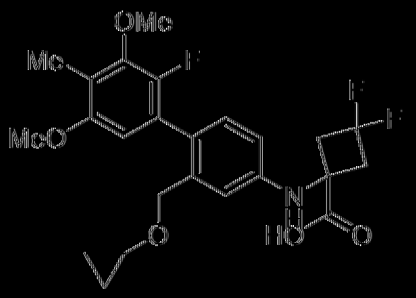
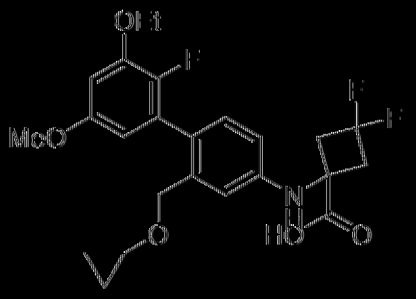
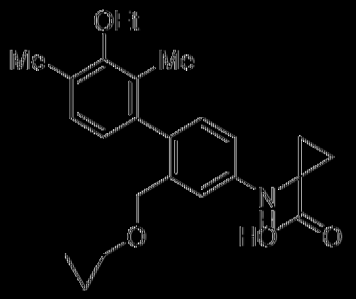
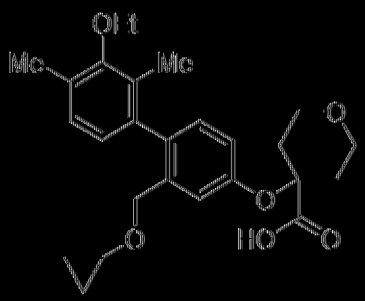
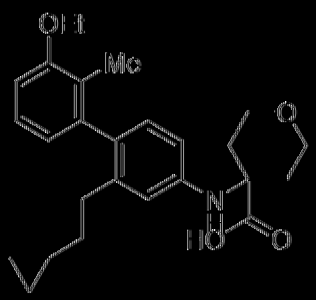
化合物	結構	LC-MS: m/z
341		468.2 (M+H)$^+$
342		471.2 (M+H)$^+$
343		483.1 (M+Na)$^+$
344		495.0 (M+Na)$^+$
345		483.1 (M+Na)$^+$

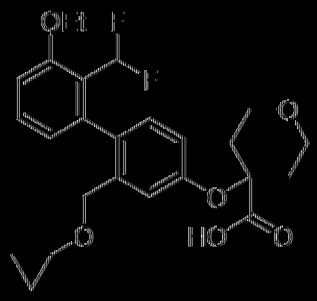
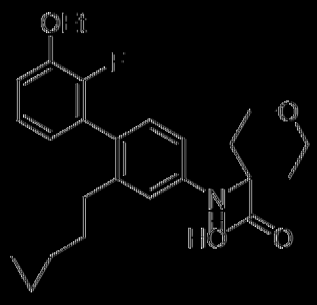
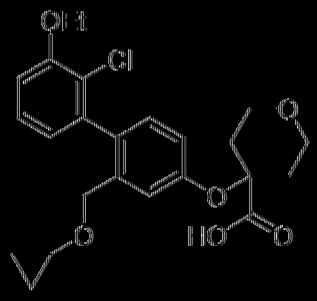
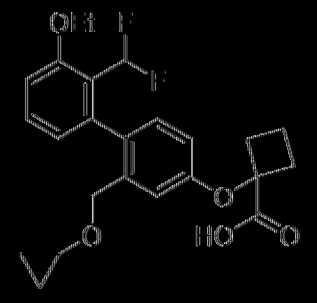
化合物	結構	LC-MS: m/z
346		506.6 (M+H)+
347		494.3 (M+H)+
348		476.3 (M+H)+
349		504.6 (M+H)+
350		448.5 (M+H)+

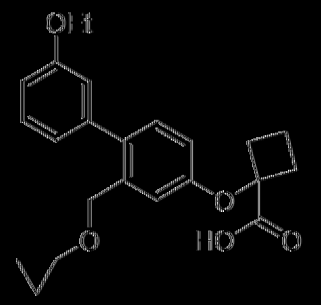
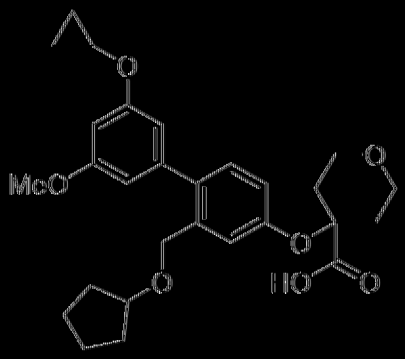
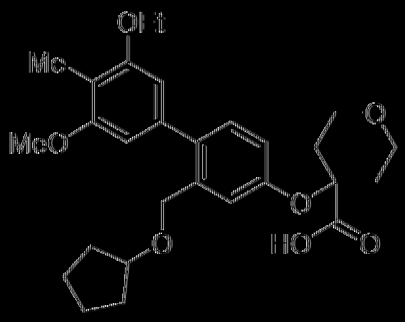
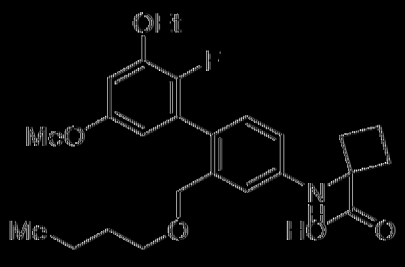
化合物	結構	LC-MS: m/z
351		490.3 $(M+H)^+$
352		462.1 $(M+H)^+$
353		488.3 $(M+H)^+$
354		479.2 $(M+Na)^+$
355		426.5 $(M+H)^+$

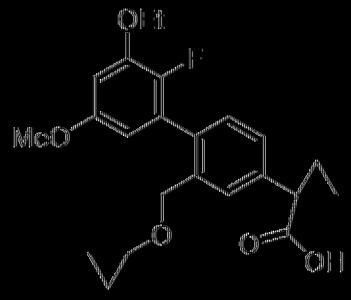
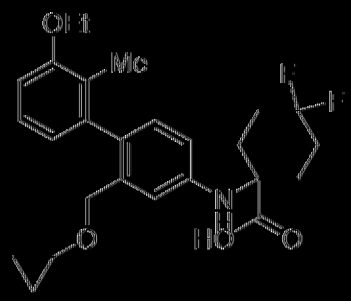
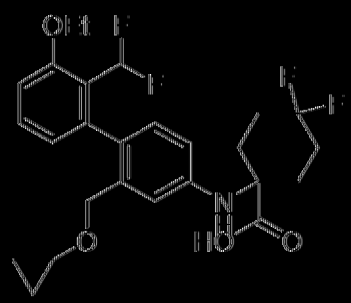
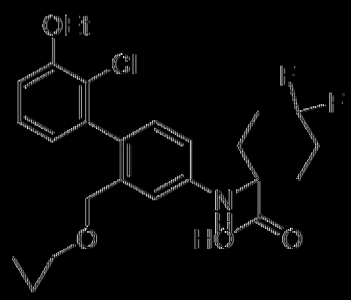
化合物	結構	LC-MS: m/z
356		458.1 $(M+H)^+$
357		458.1 $(M+H)^+$
358		480.1 $(M+H)^+$
359		440.1 $(M+Na)^+$
360		404.1 $(M+Na)^+$

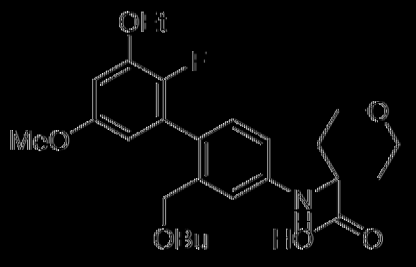
化合物	結構	LC-MS: m/z
361		430.1 (M+H)$^+$
362		430.1 (M+H)$^+$
363		471.5 (M+H)$^+$
364		474.6 (M+H)$^+$
365		499.0 (M+Na)$^+$

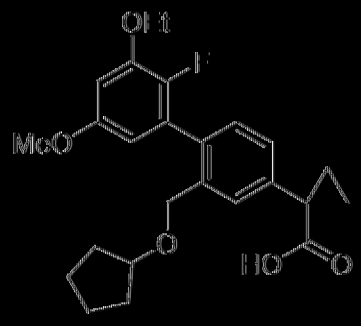
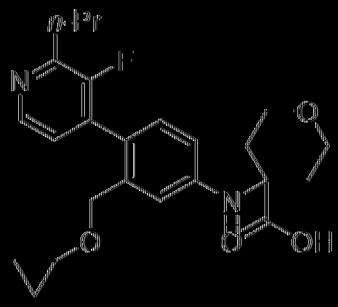
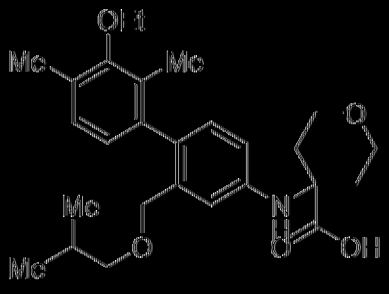
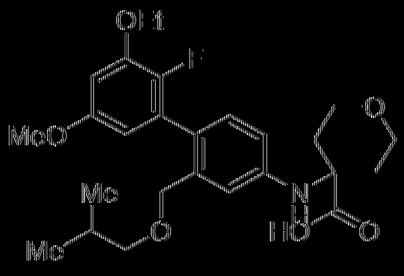
化合物	結構	LC-MS: m/z
366		466.1 (M+H)+
367		466.1 (M+H)+
368		396.1 (M+H)+
369		463.1 (M+Na)+
370		424.1 (M+H)+

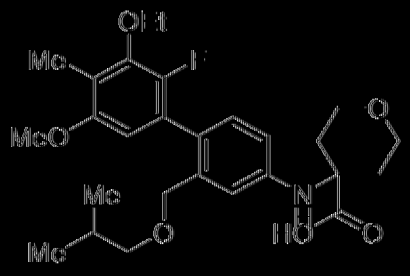
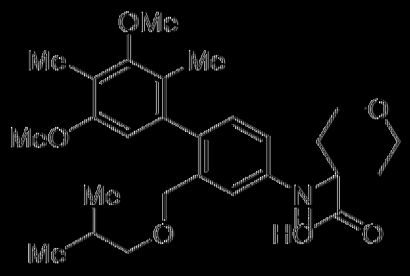
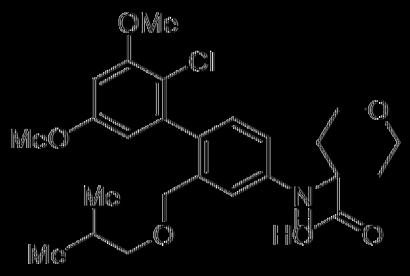
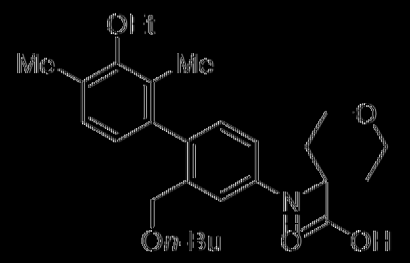
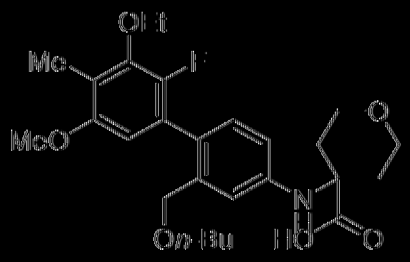
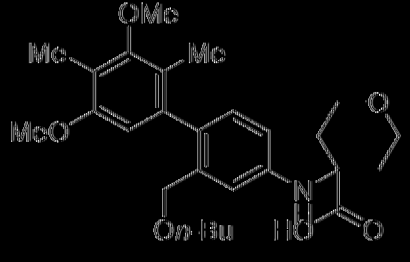
化合物	結構	LC-MS: m/z
3'1		485.0 (M+Na)+
3'2		461.2 (M+Na)+
3'3		428.0 (M+H)+
3'4		469.1 (M+Na)+
3'5		455.1 (M+Na)+

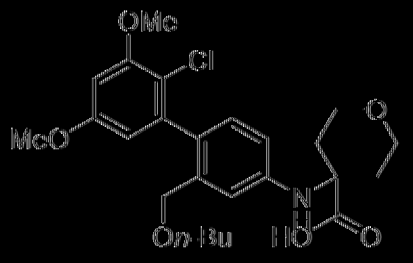
化合物	結構	LC-MS: m/z
376		446.1 $(M+H)^+$
377		405.1 $(M+Na)^+$
378		505.3 $(M+Na)^+$
379		502.4 $(M+NH_4)^+$
380		446.0 $(M+H)^+$

化合物	結構	LC-MS: m/z
381		444.1 $(M+H)^+$
382		418.5 $(M+NH_4)^+$
383		460.1 $(M+H)^+$
384		496.1 $(M+H)^+$
385		480.1 $(M+H)^+$

化合物	結構	LC-MS: m/z
386		492.5 (M+H)+
387		472.6 (M+H)+
388		494.2 (M+H)+
389		508.1 (M+H)+
390		476.2 (M+H)+

化合物	結構	LC-MS: m/z
391		446.6 $(M+NH_4)^+$
392		456.1 $(M+H)^+$
393		429.5 $(M+H)^+$
394		456.6 $(M+H)^+$
395		476.6 $(M+H)^+$

化合物	結構	LC-MS: m/z
396		490.6 (M+H)+
397		472.6 (M+H)+
398		478.5 (M+H)+
399		456.1 (M+H)+
400		490.6 (M+H)+
401		472.2 (M+H)+

化合物	結構	LC-MS: m/z
402		478.1 $(M+D)^+$

生物學分析

活體外LPA1功能性拮抗劑分析

[0508] 將過度表現人類LPA1之CHO-K1細胞以20 μL之總體積接種於黑壁透明底部的聚D-離胺酸塗佈之384孔微量培養盤中且在測試之前在37℃下培育適當時間。在由HBSS/20 mM Hepes中之1×染料、1×添加劑A及2.5 mM丙磺舒(Probenecid)組成的1×染料負載緩衝液中進行分析。新鮮製備丙磺舒。在測試之前，細胞負載染料。自細胞抽吸培養基且經20 μL染料負載緩衝液置換。在37℃下培育細胞30-60分鐘。在染料負載之後，將細胞自培育箱中移除且添加10 μL 3×測試化合物。將細胞在室溫下於黑暗中培育30分鐘以平衡培養盤溫度，隨後在EC_{80}下進行油醯基LPA攻擊。化合物拮抗劑活性係在FLIPR Tetra (MSD)上量測。監測鈣移動持續2分鐘且將含10 μL油醯基LPA之HBSS/20 mM Hepes添加至細胞中5秒以進行分析。對於LPA EC_{80}測定，在染料負載之後，自培育箱移出細胞且添加10 μL HBSS/20 mM Hepes。緩衝劑中包括3×媒劑。將細胞在室溫下在暗處培育30分鐘以平衡培養盤溫度。對LPA儲備液進行中等稀釋，以在分析緩衝液中產生4× LPA樣本。LPA促效劑活性在FLIPR Tetra (MSD)上量測。監測鈣移動持續2分鐘且將含10 μL 4× LPA樣本之HBSS/20 mM Hepes添加至細胞中5秒以進行分析。使用CBIS資料分析套件(ChemInnovation, CA)分析化合物活性。使用下式計算抑制%：

抑制%=100%×(1-(測試樣本之平均RFU-媒劑對照之平均RFU)/(LPA對照之平均RFU-媒劑對照之平均RFU))。

【0509】 **表B1**及**表B2**展示在活體外LPA1功能性拮抗劑分析中化合物之生物活性。**表B1**中所提供之測試化合物之活性如下：+++ = IC_{50} < 1 μM；++ = IC_{50} 1 μM - 10 μM；+ = IC_{50} > 10 μM。**表B2**中所提供之測試化合物之活性以μM為單位。

表B1

化合物	活性
101	+++
102	++

化合物	活性
103	++
104	+++

化合物	活性
105	+++
109	+++

表B2

化合物	IC_{50} (μM)
101	0.0272
102	2.49
103	1.54
104	0.162
105	0.0136
109	0.00268

化合物	IC_{50} (μM)
185	0.00954
256	0.0103
280	0.0186
282	0.00888
283	0.0109
284	0.00397

化合物	IC_{50} (μM)
285	0.00662
294	0.00715
295	0.00794
298	0.00264
355	0.00753

活體外LPA1鈣通量拮抗劑分析-Bioduro方案

【0510】 將過度表現人類LPA1及G15a之CHO-K1細胞以20 μL之總體積(15000個細胞/孔)接種至預塗基質膠之384孔培養盤(corning-3764)中且在37℃下培育。在隔夜培育之後，使細胞血清饑餓4 h。在於HBSS/20 mM Hepes中含有1×Fluo-8 AM (AAT Bioquest, 21080)及2.5 mM丙磺舒(Thermo Fisher, 36400)之染料負載緩衝液中進行分析。在細胞饑餓之後，將培養基更換為20 μL染料負載緩衝液且在37℃下培育30 min。接著將5 μL之滴定於染料負載緩衝液中之5×化合物添加至細胞中且培育30

min，隨後在EC80下進行LPA攻擊。在FLIPR Tetra (MDS)上量測鈣移動。對於LPA EC80測定，將饑餓之細胞與20 μL染料負載緩衝液一起培育1 h，接著將5 μL之滴定於染料負載緩衝液中之5× LPA添加至細胞中。在FLIPR上監測由LPA誘導之鈣信號。

【0511】 使用下式計算抑制%：

抑制%=100%×(1-(測試樣本之平均RFU-DMSO之平均RFU)/(LPA對照之平均RFU-DMSO之平均RFU))。

【0512】 **表B3**及**表B4**展示在活體外LPA1鈣通量拮抗劑分析-Bioduro方案中化合物之生物活性。**表B3**中所提供之測試化合物之活性如下：+++ = IC_{50} < 100 nM；++ = IC_{50} 100 nM - 1 μM；+ = IC_{50} > 1 μM。**表B4**中所提供之測試化合物之活性以nM為單位。

表B3

化合物	活性
101	++
104	++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+++
110	++
111	+++
112	++
113	+
114	++
115	+
116	+
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	++
123	+++
124	+++
125	++

化合物	活性
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	++
131	++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+
137	+++
138	++
139	++
140	+++
141	+++
142	+
143	+++
144	+++
145	++
146	+++
147	+++
148	+++

化合物	活性
149	+++
151	+
152	++
153	+
154	++
155	++
156	++
157	++
158	+++
159	+
160	++
161	++
163	++
164	+
165	+++
166	+++
168	+++
169	+
170	+
171	+
172	+++
173	++
174	+++

化合物	活性
175	++
176	++
178	+
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
184	+++
185	+++
186	+++
188	+
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+
196	+++
197	+++
198	++
199	+
200	++
201	+++
202	+
203	+++
204	++
205	+
206	++
207	+++
208	+++
209	+++
210	+
211	+
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	++
218	+
219	+++
220	++
222	++
223	+++
224	++
225	++
226	+++

化合物	活性
227	+++
228	+++
229	+++
230	++
232	++
233	++
234	+
235	++
236	+
237	+++
238	++
239	++
240	+++
241	++
242	++
243	++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	++
255	+
256	+++
257	+++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++
268	++
269	++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	++
276	+++

化合物	活性
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	++
282	+++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	++
293	+++
294	+++
295	+++
296	+++
297	++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+++
302	++
303	+++
304	+
305	+
306	++
307	+++
308	+++
309	+++
310	+++
311	++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+
317	+++
318	+++
319	+++
320	+++
322	+++
323	++
324	+
325	+++

化合物	活性
326	++
327	++
328	+
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	++
338	+++
339	+++
340	+++
341	++
342	+++
343	+
344	++
345	++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+
351	+++

化合物	活性
352	+++
353	+++
354	+++
355	+++
356	+++
357	+++
358	+++
359	+++
360	+++
361	+++
362	++
363	+
364	+++
365	+++
366	+++
367	+++
368	+++
369	+++
370	+++
371	+++
372	+++
373	+++
374	+++
375	+++
376	+++
377	+

化合物	活性
378	++
379	+++
380	+++
381	+++
382	+
383	+++
384	+++
385	+++
386	+++
387	+++
388	+++
389	+++
390	+++
391	++
392	+++
393	+
394	+++
395	+++
396	+++
397	+++
398	++
399	+++
400	+++
401	+++
402	+++

表B4

化合物	IC_{50} (nM)
101	340
104	628
105	245
106	3480
107	2580
108	1880
109	94.1
110	152
111	19.8
112	188
113	7130
114	248
115	6820
116	2160
117	60.5
118	96.4
119	35.6
120	57

化合物	IC_{50} (nM)
121	13.5
122	112
123	14.8
124	91.6
125	116
126	32.1
127	16.3
128	31.4
129	17.2
130	191
131	190
132	20.1
133	82.9
134	90.6
135	27.8
136	885
137	45.2
138	174

化合物	IC_{50} (nM)
139	353
140	28.8
141	24.5
142	>10000
143	53.8
144	59.5
145	486
146	77.2
147	20.9
148	10.5
149	88
151	1580
152	390
153	>10000
154	224
155	252
156	162
157	112

化合物	IC_{50} (nM)
158	46.3
159	>10000
160	666
161	976
163	382
164	>10000
165	10.9
166	9.31
168	27.6
169	>10000
170	1500
171	>10000
172	82.1
173	314
174	29.3
175	175
176	883
178	1320
179	24.9
180	39.7
181	55.2
182	9.7
184	33.2
185	12.6
186	64.3
188	2730
189	52.5
190	27
191	34.3
192	15.1
193	31.9
194	79.8
195	760
196	30.1
197	12.5
198	232
199	3210
200	772
201	73.2
202	>10000
203	26
204	163
205	1260
206	476
207	30.4
208	56.4
209	15.5
210	>10000

化合物	IC_{50} (nM)
211	>10000
212	11.2
213	58.7
214	58.9
215	10.8
216	18.6
217	584
218	>10000
219	58
220	81.6
222	167
223	4.76
224	158
225	320
226	22.2
227	25
228	2.63
229	5.28
230	139
232	756
233	914
234	5190
235	198
236	4710
237	63.6
238	268
239	970
240	23.4
241	87
242	266
243	82.9
244	2.73
245	23.2
246	24.3
247	1610
248	50.2
249	1.13
250	31.7
251	40.2
252	14.9
253	54.3
254	370
255	2390
256	16.5
257	8.41
259	81.3
260	174
261	51.9

化合物	IC_{50} (nM)
262	30.8
263	60.4
264	5.42
265	12
266	142
267	68
268	648
269	259
270	79.8
271	21.4
272	6.96
273	17.1
274	28
275	229
276	25.4
277	72.7
278	36.6
279	4.19
280	8.12
281	110
282	25.7
283	11.5
284	11.9
285	13.9
286	9.87
287	2.46
288	11.9
289	51
290	15.8
291	173
292	117
293	5.72
294	5.85
295	3.31
296	2.4
297	137
298	0.763
299	38.4
300	35.3
301	12.5
302	85.2
303	12.3
304	5.64
305	711
306	165
307	58.4
308	23.6
309	37.7

化合物	IC_{50} (nM)
310	6.93
311	148
312	5.44
313	5.93
314	37
315	24
316	1080
317	14
318	9.47
319	76.7
320	12.1
322	5.9
323	833
324	>10000
325	59.6
326	124
327	412
328	>10000
329	61.9
330	9.53
331	9.37
332	139
333	10.3
334	45.2
335	5.56
336	18.8
337	315
338	17.2
339	85.3
340	26.1
341	214

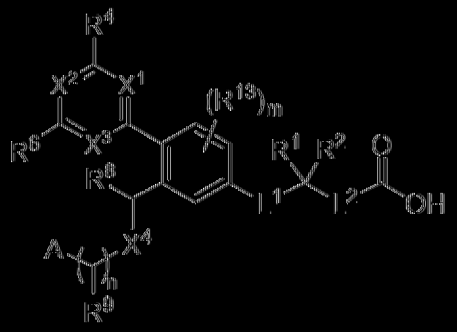
化合物	IC_{50} (nM)
342	19.7
343	1130
344	106
345	144
346	7.24
347	23.5
348	69.5
349	14.2
350	4320
351	4.63
352	75
353	8.39
354	35.5
355	3.02
356	47.4
357	30.3
358	5.37
359	49.8
360	75.5
361	75.6
362	356
363	4850
364	82.9
365	18.7
366	55
367	33.2
368	40.7
369	44.8
370	1.95
371	22.3
372	57.4

化合物	IC_{50} (nM)
373	1.2
374	14.6
375	24.3
376	1.03
377	>10000
378	834
379	67.3
380	17.4
381	17.5
382	>10000
383	0.847
384	0.803
385	0.633
386	3.84
387	4.39
388	6.2
389	0.772
390	0.658
391	471
392	9.44
393	>10000
394	97.6
395	7.94
396	27.5
397	73
398	104
399	6.41
400	5.37
401	5.71
402	7.59

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

A為C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中A之各C_{1-6}烷基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

L^1為鍵、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NR^{10}-、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^1之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

L^2為鍵、C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基；其中L^2之該C_{1-3}伸烷基、C_{2-3}伸烯基、C_{2-3}伸炔基或C_{1-3}伸雜烷基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、鹵基、羥基及氰基；

X^1為N或CR^3；

X^2為N或CR^5；

X^3為N或CR^7；

X^4為O或CHR^{11}；其限制條件為當A為C_{1-6}烷基時，則X^4為O；

n為0、1或2；

m為0、1、2或3；

R^1及R^2各自獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基；其中R^1及R^2之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基或雜環基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

或R^1及R^2與其所連接之原子一起形成C_{3-10}環烷基或雜環基；其中該C_{3-10}環烷基或雜環基視情況經一至五個Z^1取代；

R^3為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^3之該-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^4為鹵基、氰基、硝基、$-OR^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-SR^{14}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^4之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C_{1-5}烷氧基及氰基；

或R^3及R^4與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^5為氫、鹵基、氰基、硝基、$-OR^{15}$、$-N(R^{15})_2$、$-SR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或

5員雜芳基；其中R^5之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基、3-5員雜環基或5員雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代；

R^6為氫、鹵基、氰基、硝基、-OR^{16}、-$N(R^{16})_2$、-SR^{16}、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^6之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^7為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^7之該-NH-C_{1-5}烷基、-$N(C_{1-5}$烷基$)_2$、-S-C_{1-5}烷基、C_{1-5}烷氧基、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

或R^6及R^7與其所連接之原子一起形成環烷基、芳基、雜環基或雜芳基；其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^8為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^9為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

R^{10}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{10}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{11}為氫、C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基或氰基；

各R^{13}獨立地為氫、鹵基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-9}烷基、-$N(C_{1-9}$烷基$)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、

C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基；其中R^{13}之各-NH-C_{1-9}烷基、-N(C_{1-9}烷基)$_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-6}環烷基或3至6員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{14}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{14}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{15}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{15}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

R^{16}為氫、C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基；其中R^{16}之該C_{1-5}烷基、C_{2-5}烯基、C_{2-5}炔基、C_{3-5}環烷基或3-5員雜環基獨立地視情況經一至五個獨立地選自鹵基、羥基及氰基之取代基取代；

各Z^1獨立地為鹵基、氰基、硝基、側氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-L-H、-L-C_{1-9}烷基、-L-C_{2-9}烯基、-L-C_{2-9}炔基、-L-C_{3-10}環烷基、-L-雜環基、-L-芳基或-L-雜芳基；其中Z^1之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；

各L獨立地為-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-NR^{20}C(O)NR^{21}-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)NR^{20}-、-S(O)$_2NR^{20}$-、-NR^{20}S(O)-、-$NR^{20}S(O)_2$-、-NR^{20}S(O)NR^{21}-或-$NR^{20}S(O)_2NR^{21}$-；

各R^{20}及R^{21}獨立地為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷

基、雜環基、芳基或雜芳基；其中R^{20}及R^{21}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；或R^{20}及R^{21}與其所連接之原子一起形成獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代的雜環基；及

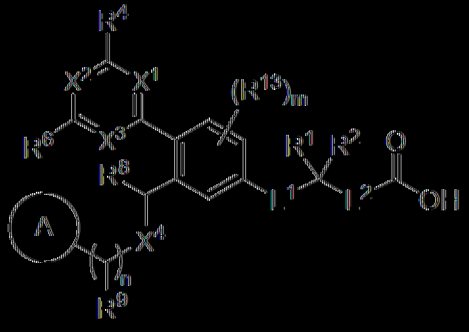
各Z^{1a}獨立地為鹵基、羥基、氰基、硝基、側氧基、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}$烷基$)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；其中Z^{1a}之各-NH-C_{1-9}烷基、$-N(C_{1-9}$烷基$)_2$、-S-C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個獨立地選自以下之取代基取代：C_{1-9}烷基、側氧基、鹵基、羥基及氰基。

[請求項2]

如請求項1之化合物，其中A為C_{1-6}烷基。

[請求項3]

如請求項1之化合物，其由式II表示：



II

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中環A為C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；且環A之各C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^1取代。

【請求項4】

如請求項1或3之化合物，其中A或環A為視情況經一至五個Z^1取代之C_{3-10}環烷基。

【請求項5】

如請求項1或3之化合物，其中A或環A為視情況經一至五個Z^1取代之雜環基。

【請求項6】

如請求項1或3之化合物，其中A或環A為視情況經一至五個Z^1取代之芳基。

【請求項7】

如請求項1或3之化合物，其中A或環A為視情況經一至五個Z^1取代之雜芳基。

【請求項8】

如請求項1或3之化合物，其中A或環A為C_{3-10}環烷基或雜芳基。

【請求項9】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^1為鍵、-O-、$-NR^{10}$-、C_{1-3}伸烷基或C_{1-3}伸雜烷基。

【請求項10】

如前述請求項中任一項之化合物，其中L^2為鍵。

【請求項11】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X^1為CR^3。

【請求項12】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^3為氫、鹵基或C_{1-5}烷基，其

中該C_{1-5}烷基視情況經一至五個鹵基取代。

【請求項13】

如請求項1至10中任一項之化合物，其中X^1為N。

【請求項14】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^4為-OR^{14}或C_{1-5}烷基，其中該C_{1-5}烷基視情況經羥基或C_{1-5}烷氧基取代。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^4為羥基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、環丙氧基、環丁氧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、2-羥乙基或甲氧基甲基。

【請求項16】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X^2為CR^5。

【請求項17】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^5為氫、鹵基、氰基、-C(O)-C_{1-5}烷基或視情況經一至三個獨立地選自鹵基、羥基及C_{1-5}烷氧基之取代基取代的C_{1-5}烷基。

【請求項18】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^6為氫、氰基、羥基、C_{1-5}烷氧基或C_{1-5}烷基。

【請求項19】

如請求項1至15中任一項之化合物，其中X^2為N。

【請求項20】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X^3為CR^7。

【請求項21】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^7為氫、鹵基、C_{1-5}烷基或C_{1-5}鹵烷基。

【請求項22】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中X^3為N。

【請求項23】

如前述請求項中任一項之化合物，其中X^4為O。

【請求項24】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^8為氫。

【請求項25】

如前述請求項中任一項之化合物，其中n為0。

【請求項26】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^1及R^2各自獨立地為C_{1-9}烷基。

【請求項27】

如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代之C_{3-10}環烷基。

【請求項28】

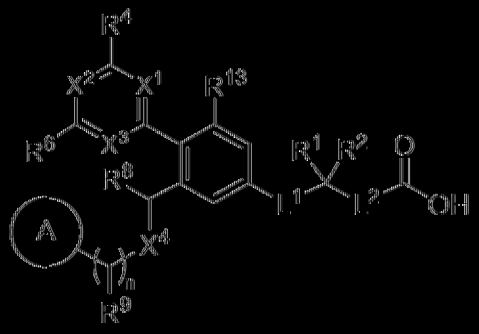
如請求項1至25中任一項之化合物，其中R^1及R^2與其所連接之原子一起形成視情況經一至五個Z^1取代之雜環基。

【請求項29】

如前述請求項中任一項之化合物，其中R^{13}係氫、鹵基或C_{1-9}烷基。

【請求項30】

如請求項1或3之化合物，其由式IA表示：

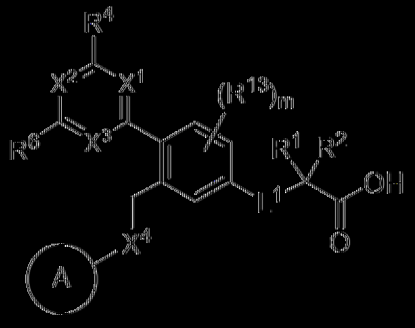


IA

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

[請求項31]

如請求項1或3之化合物，其由式IB表示：

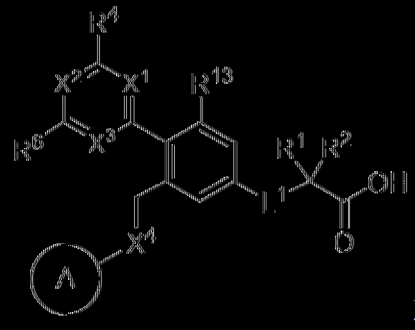


IB

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

[請求項32]

如請求項1或3之化合物，其由式IC表示：

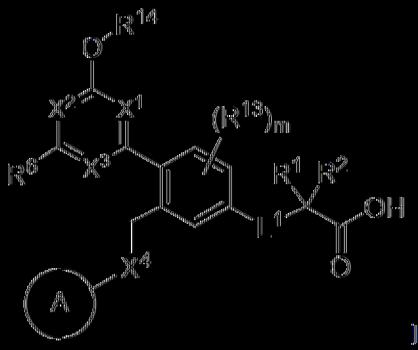


IC

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

[請求項33]

如請求項1或3之化合物，其由式ID表示：

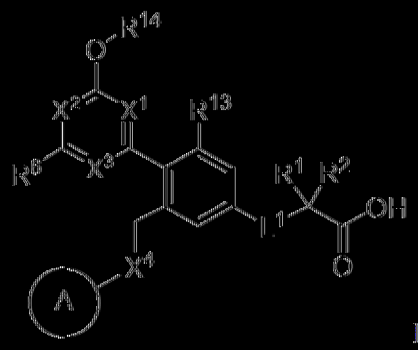


ID

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

[請求項34]

如請求項1或3之化合物，其由式IE表示：

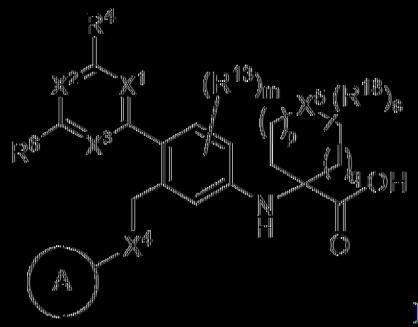


IE

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

[請求項35]

如請求項1或3之化合物，其由式IF表示：



IF

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

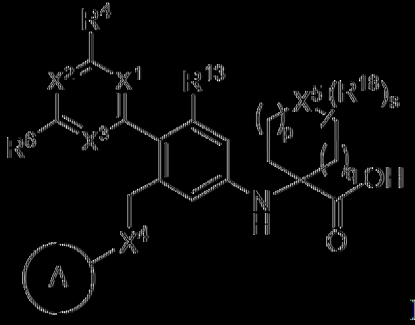
X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^1。

[請求項36]

如請求項1或3之化合物，其由式IG表示：



IG

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

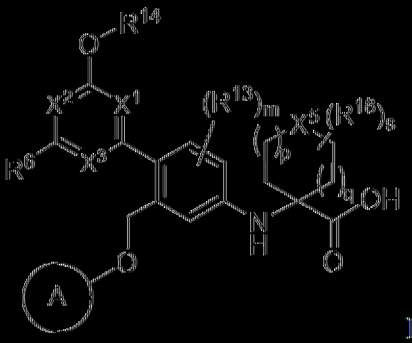
X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^1。

[請求項37]

如請求項1或3之化合物，其由式III表示：



III

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

X^5不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

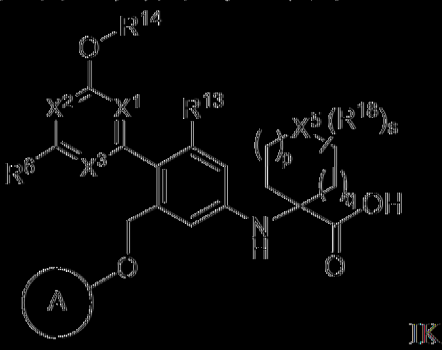
R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至

五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^{1}。

[請求項38]

如請求項1或3之化合物，其由式IK表示：



IK

或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，其中：

p為0、1或2；

q為0、1或2；

s為0、1、2或3；

X^3不存在、為O、NR^{17}或$C(R^{18})_2$；

R^{17}為氫、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$C(O)R^{20}$、$C(O)OR^{20}$、$C(O)NR^{20}$、$S(O)R^{20}$、$S(O)_2R^{20}$、$S(O)NR^{20}R^{21}$或$S(O)_2NR^{20}R^{21}$；其中R^{17}之各C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}環烷基、雜環基、芳基或雜芳基獨立地視情況經一至五個Z^{1a}取代；及

各R^{18}獨立地為氫或Z^{1}。

[請求項39]

一種選自表1或表2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物。

【請求項40】

一種醫藥組合物，其包含如前述請求項中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項41】

一種用於治療LPA相關疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向有需要之患者投與有效量之如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、立體異構物、立體異構物混合物、互變異構物、同位素增濃之類似物或溶劑合物或如請求項40之醫藥組合物。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中該LPA相關疾病、病症或病狀為LPA_1相關疾病。

【請求項43】

如請求項41或42之方法，其中該LPA相關疾病、病症或病狀為纖維化、移植排斥反應、癌症、骨質疏鬆或發炎病症。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中該纖維化為肺纖維化、肝纖維化、腎纖維化、心臟纖維化、皮膚纖維化、眼纖維化或胰臟纖維化。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中該癌症為膀胱、血液、骨、腦、乳房、中樞神經系統、子宮頸、結腸、子宮內膜、食道、膽囊、生殖器、生殖泌尿道、頭、腎臟、喉、肝臟、肺、肌肉組織、頸、口腔黏膜、鼻黏膜、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚、脾臟、小腸、大腸、胃、睪丸或甲狀腺之癌

症。

【請求項46】

如請求項41或42之方法，其中該LPA相關疾病、病症或病狀為特發性肺纖維化(IPF)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、慢性腎病、糖尿病性腎病、全身性硬化症、COVID-19、慢性阻塞性肺病(COPD)、神經發炎或多發性硬化症。