



(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 202128644 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：109139731

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 11 月 13 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/04 (2006.01)*

*C07D401/14 (2006.01)*

*C07D405/14 (2006.01)*

*C07D409/14 (2006.01)*

*C07D417/14 (2006.01)*

*A61K31/4427(2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

*A61P11/00 (2006.01)*

*A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/11/15 美國

62/935,936

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：貝斯維特 布萊恩 P BESTVATER, BRIAN P. (CA)；杜 志敏 DU, ZHIMIN (CA)；法蘭 茱莉 FARAND, JULIE (CA)；諾特 葛雷高瑞 NOTTE, GREGORY (US)；飛利浦 巴頓 W PHILLIPS, BARTON W. (US)；鄧 芷茵 TANG, DORIS T. (CA)；凡卡塔拉馬尼 錢德拉瑟卡 VENKATARAMANI, CHANDRASEKAR (US)；王 培源 WANG, PEIYUAN (US)；楊 堅城 YANG, KIN S. (US)；扎古爾 斯卡 安娜 ZAGORSKA, ANNA (PL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：128 項 圖式數：0 共 312 頁

(54)名稱

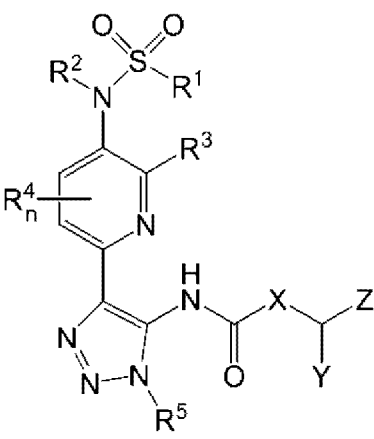
作為 LPA 受體拮抗劑之三唑胺基甲酸酯吡啶基磺醯胺及其用途

(57)摘要

本發明大體上係關於結合於溶血磷脂酸受體 1 (LPAR1)且用作 LPAR1 之拮抗劑的化合物。本發明進一步係關於該等化合物用於製備用以經由結合 LPAR1 來治療疾病及/或病況之藥劑的用途，該等疾病及/或病況包括纖維化及肝病，諸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

The present disclosure relates generally to compounds that bind to Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (LPAR1) and act as antagonists of LPAR1. The disclosure further relates to the use of the compounds for the preparation of a medicament for the treatment of diseases and/or conditions through binding of LPAR1, including fibrosis and liver diseases such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

特徵化學式：



(I)





202128644

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

作為LPA受體拮抗劑之三唑胺基甲酸酯吡啶基磺醯胺及其用途

### 【英文發明名稱】

TRIAZOLE CARBAMATE PYRIDYL SULFONAMIDES AS LPA  
RECEPTOR ANTAGONISTS AND USES THEREOF

### 【中文】

本發明大體上係關於結合於溶血磷脂酸受體1 (LPAR1)且用作LPAR1之拮抗劑的化合物。本發明進一步係關於該等化合物用於製備用以經由結合LPAR1來治療疾病及/或病況之藥劑的用途，該等疾病及/或病況包括纖維化及肝病，諸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

### 【英文】

The present disclosure relates generally to compounds that bind to Lysophosphatidic Acid Receptor 1 (LPAR1) and act as antagonists of LPAR1. The disclosure further relates to the use of the compounds for the preparation of a medicament for the treatment of diseases and/or conditions through binding of LPAR1, including fibrosis and liver diseases such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

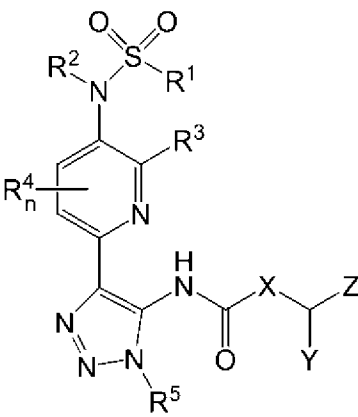
### 【指定代表圖】

無

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

### 【特徵化學式】



(I)

# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

作為LPA受體拮抗劑之三唑胺基甲酸酯吡啶基磺醯胺及其用途

## 【英文發明名稱】

TRIAZOLE CARBAMATE PYRIDYL SULFONAMIDES AS LPA  
RECEPTOR ANTAGONISTS AND USES THEREOF

## 【技術領域】

【0001】 本發明係關於結合於溶血磷脂酸(LPA)受體(諸如LPAR1)且用作其之拮抗劑的化合物。本發明進一步係關於該等化合物用於治療及/或預防與一或多種LPA受體相關之疾病及/或病況，例如，LPAR1相關之疾病或病況的用途。

## 【先前技術】

【0002】 溶血磷脂酸(單-醯基-甘油-3-磷酸酯，LPA)為一類可由溶血磷脂醯基膽鹼(LPC)，例如藉由酶自分泌運動因子(autotaxin)產生的生物活性磷脂。典型的LPA具有甘油、*sn*-1位置處的酯連接之脂肪酸及*sn*-3位置處的磷酸酯頭部基團。已鑑別具有各種脂肪酸之LPA，包括軟脂醯基LPA (16:0)、硬脂醯基LPA (18:0)、油醯基LPA (18:1)、亞油醯基LPA (18:2)及二十碳四烯基(arachidonyl) LPA (20:4)。LPA經由類視紫質G蛋白偶聯受體(GPCR)家族發揮廣泛範圍之細胞反應，諸如增殖、分化、存活、遷移、黏附、侵襲及形態發生。六種LPA受體已經表徵且發現不同之處在於其組織分佈及下游信號傳導路徑。此六種LPA受體通常可互換地稱為LPAR1-6 (基因)或LPA1-6 (蛋白質)。LPA受體介導之信號傳導已表明影響許多生物過程，諸如創傷癒合、免疫、癌發生、血管生成及神經生

成。

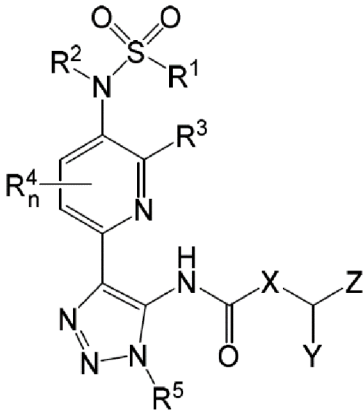
【0003】 涉及LPA受體缺陷型小鼠或某些工具化合物之活體內研究已表明LPA受體作為各種疾病(包括癌症、纖維化、炎症、疼痛及心血管疾病)中之可能藥物目標的潛力。近年來，已在臨床上結合纖維變性疾病狀態(諸如特發性肺纖維化(IPF)及全身性硬化症)研究了LPAR1拮抗劑。

【0004】 仍然需要具有期望選擇性、效能、代謝穩定性或降低之不利作用的LPA拮抗劑。

【發明內容】

【0005】 本發明提供適用作溶血磷脂酸受體1 (LPAR1)之抑制劑的化合物。本發明進一步係關於該等化合物用於經由藉由該等化合物結合LPAR1來治療及/或預防疾病及/或病況的用途。

【0006】 在一個實施例中，本文提供一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

$\text{R}^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $\text{-N(R}^{1A})_2$ 、 $\text{-C(O)OR}^{1A}$ 、 $\text{-C(O)N(R}^{1A})_2$ 、 $\text{-NR}^{1A}\text{C(O)R}^{1A}$ 、 $\text{-NR}^{1A}\text{C(O)OR}^{1A}$ 、 $\text{-S(O)}_{0-2}\text{R}^{1A}$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^{1A})_2$ 及-

$\text{NR}^{1\text{A}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{A}}$ ，其中各 $\text{R}^{1\text{A}}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

$\text{R}^1$ 為 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、6至10員芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中各環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{1\text{A}})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1\text{A}})_2$ 、 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{1\text{A}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1\text{A}})_2$ 及 $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1\text{A}}$ ，其中各 $\text{R}^{1\text{A}}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

$\text{R}^1$ 為 $-\text{O}-\text{R}^{1\text{B}}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{1\text{B}})_2$ ，其中各 $\text{R}^{1\text{B}}$ 獨立地為H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中各 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1\text{C}})_2$ 之取代基取代，其中各 $\text{R}^{1\text{C}}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；

$\text{R}^2$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基：氫、鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基；或

$\text{R}^2$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^3$ 為氫、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}-\text{R}^{3\text{A}}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{3\text{A}})_2$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中各 $\text{R}^{3\text{A}}$ 獨立地為視情況經1至3個鹵素取代之 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；或

各 $\text{R}^4$ 獨立地為氫、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代：

$n$ 為0、1或2；

$\text{R}^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1\text{A}})$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{1\text{A}})_2$ ，其中各 $\text{R}^{1\text{A}}$ 獨立地為H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基；或

$R^5$  為  $C_{3-6}$  環烷基或具有 1 或 2 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 6 員雜環基，其中該環烷基或雜環基視情況經 1 至 3 個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$  烷基及  $C_{1-3}$  烷氧基；

X 為 NH 或 O；

Y 為氫或視情況經 1 至 3 個獨立地選自以下之取代基取代的  $C_{1-6}$  烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$  炔基、 $C_{1-3}$  烷氧基及  $-C(O)NH-R^y$ ，其中  $R^y$  為  $C_{1-3}$  烷基；且

Z 為  $C_{1-8}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-12}$  芳基、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 12 員雜環基或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 12 員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經 1 至 3 個獨立地選自鹵素、氰基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烯基、 $C_{1-3}$  烷氧基及  $C_{3-6}$  環烷基之取代基取代，其中該  $C_{1-3}$  烷基視情況經 1 至 3 個選自  $C_{1-3}$  烷氧基及鹵素之取代基取代；或

Y 及 Z 與其所連接之碳一起形成  $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{6-12}$  芳基、具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 3 至 12 員雜環基或具有 1 至 4 個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的 5 至 12 員雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經 1 至 3 個獨立地選自氰基、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{6-10}$  芳基及鹵素之取代基取代，其中該  $C_{1-3}$  烷基視情況經 1 至 3 個獨立地選自  $C_{1-3}$  烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中該  $C_{6-10}$  芳基視情況經 1 至 3 個獨立地選自  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基及鹵素之取代基取代。

**【0007】** 在一些實施例中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。在一些實施例中，該等醫藥組合物包含治療有效量的本文所提供之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。

**【0008】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物進一步包含一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該等醫藥組合物進一步包含治療有效量的一或多種(例如，一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0009】** 在一些實施例中，本發明提供抑制有需要之個體之LPAR1活性的方法，其包含向該個體投與治療有效量的本文所提供之化合物(例如，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，或本文所提供之醫藥組合物。

**【0010】** 在一些實施例中，本發明提供治療患有LPAR1介導之病況之患者的方法，其包含向該患者投與治療有效量的本文所提供之化合物(例如，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，或本文所提供之醫藥組合物。

#### **【實施方式】**

#### **相關申請案之交叉參考**

**【0011】** 本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張於2019年11月15日申請之美國臨時申請案第62/935,936號之權益，其出於所有目的特此以全文引用之方式併入本文中。

**【0012】** 本發明係關於LPA受體拮抗劑，諸如LPAR1之拮抗劑。本發明亦係關於與LPAR1拮抗劑相關之組合物及方法以及此類化合物用於治療及/或預防LPAR1介導之疾病和病況的用途。本發明亦係關於治療及/或

預防肝病之組合物及方法，包括LPAR1拮抗劑以及一或多種額外治療劑。

【0013】 通常咸信，患有某些LPAR1介導之疾病，諸如癌症、纖維化、炎症、疼痛及心血管疾病或肝病(包括非酒精性脂肪肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH))的患者可得益於用LPAR1拮抗劑及視情況選用之一或多種額外治療劑進行之治療。

### **定義及通用參數**

【0014】 在本發明被視為所主張之主題的例證且不意欲將所附申請專利範圍限於所說明之特定實施例的理解下進行以下描述。為方便起見，提供在本發明通篇中使用之標題，且不應解釋為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

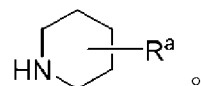
【0015】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有如一般熟習此項技術者通常所理解之相同含義。必須注意，除非上下文另外明確規定，否則如本文及所附申請專利範圍所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數種指示物。因此，例如對「該化合物(the compound)」之提及包括複數種此類化合物且對「該分析(the assay)」之提及包括提及熟習此項技術者已知之一或多種分析及其等效物，以此類推。

【0016】 如本說明書中所使用，以下術語及片語通常意欲具有如下文所闡述之含義，使用其之上下文另外指示的情形除外。

【0017】 不在兩個字母或符號之間的短劃線(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，-CONH<sub>2</sub>係經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端處之短劃線係出於方便之目的；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之波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。出自環中心之實線指示環上之取代基的連接點可處於任何環原子處。舉例而言，以下結構中之 $R^a$ 可與五個碳環原子中之任一者連接，或 $R^a$ 可置換與氮環原子連接之氫：



**【0018】** 前綴「 $C_{u-v}$ 」指示以下基團具有 $u$ 至 $v$ 個碳原子。舉例而言，「 $C_{1-6}$ 烷基」指示烷基具有1至6個碳原子。同樣，術語「 $x$ 至 $y$ 員」環(其中 $x$ 及 $y$ 為數值範圍，諸如「3至12員雜環基」)係指含有 $x$ 至 $y$ 個(例如，3至12個)原子之環，該等原子之至多80%可為諸如N、O、S、P之雜原子，且其餘原子為碳。

**【0019】** 此外，可使用或可不使用某些常用替代化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等之二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene group/alkylenyl group)」或烷二基(alkylyl group)、「伸芳基(arylene group/arylenyl group)」或芳二基(arylyl group)。

**【0020】** 「本文所揭示之化合物」或「本發明之化合物」或「本文所提供之化合物」或「本文所描述之化合物」係指式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物。亦包括本文所提供之特定化合物1至164(例如，表1-7)。

**【0021】** 本文中對「約」一值或參數之提及包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外，術語「約X」包括對「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)」

包括複數種指示物。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。

**【0022】** 「烷基」係指非分支鏈或分支鏈飽和烴鏈。如本文所使用，烷基具有1至20個碳原子(亦即， $C_{1-20}$ 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)、1至4個碳原子(亦即， $C_{1-4}$ 烷基)，或1至3個碳原子(亦即， $C_{1-3}$ 烷基)。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、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。當具有特定碳數之烷基藉由化學名稱命名或藉由分子式鑑別時，可涵蓋具有該碳數之所有位置異構體；因此，例如，「丁基」包括正丁基(亦即， $-(CH_2)_3CH_3$ )、第二丁基(亦即， $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、異丁基(亦即， $-CH_2CH(CH_3)_2$ )及第三丁基(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， $-CH(CH_3)_2$ )。

**【0023】** 「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即， $C_{2-20}$ 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)之脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

**【0024】** 「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

**【0025】** 「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；其中之每一者可視情況經取代，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。

**【0026】** 「胺基」係指基團- $\text{NR}^y\text{R}^z$ ，其中 $\text{R}^y$ 及 $\text{R}^z$ 係獨立地選自由以下組成之群：氫、烷基、鹵烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基；其中之每一者可視情況經取代。

**【0027】** 「芳基」係指具有單個環(例如，單環)或多個環(例如，雙環或三環)之包括稠合系統的芳族碳環基。如本文所使用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即， $\text{C}_{6-20}$ 芳基)、6至12個環碳原子(亦即， $\text{C}_{6-12}$ 芳基)或6至10個環碳原子(亦即， $\text{C}_{6-10}$ 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蔥基。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環稠合，則所得環系統為雜芳基。

**【0028】** 「氰基」或「甲腈」係指基團-CN。

**【0029】** 「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋聯及螺環系統的飽和或部分飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之環基)。如本文所使用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-20}$ 環烷基)、3至12個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-12}$ 環烷基)、3至10個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-10}$ 環烷基)、3至8個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-8}$ 環烷基)或3至6個環碳原子(亦即， $\text{C}_{3-6}$ 環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

**【0030】** 「稠合」係指環結合於相鄰環。

**【0031】** 「橋聯」係指其中環上之不相鄰原子藉由諸如伸烷基、含有一或兩個雜原子或單個雜原子之伸烷基之二價取代基接合的環稠合。喹啉基(Quinuclidinyl)及金剛烷基(admantanyl)為橋聯環系統之實例。

【0032】「螺」係指藉由同一碳原子處之兩個鍵接合的環取代基。

螺基之實例包括1,1-二乙基環戊烷、二甲基-二氧雜環戊烷及4-苯甲基-4-甲基哌啶，其中環戊烷及哌啶分別為螺取代基。

【0033】「鹵素」或「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。

【0034】「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文所使用，雜芳基包括1至20個碳環原子(亦即， $C_{1-20}$ 雜芳基)、3至12個碳環原子(亦即， $C_{3-12}$ 雜芳基)或3至8個碳環原子(亦即， $C_{3-8}$ 雜芳基)；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。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、噻吩基、苯并噻唑基及吡唑基。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

【0035】「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之非芳族環烷基。如本文所使用，除非另外指示，否則「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」係指飽和或部分飽和之環，例如在一些實施例中，「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」係指在指定情況下部分飽和之環。術語「雜環基」或「雜環(heterocyclic ring/heterocycle)」包括雜環烯基(亦即，具有至少一個雙鍵之雜環基)。雜環基可為單個環或多個環，其中多個環可經稠合、橋聯或螺接。如本文所使用，雜環基具有2至20個碳環原子(亦即， $C_{2-20}$ 雜環基)、2至12個碳環原子(亦即， $C_{2-12}$ 雜環基)、2至10個碳環原子(亦即， $C_{2-10}$ 雜環基)、2至8個碳環原子(亦即， $C_{2-8}$ 雜環基)、3至12個碳環原子(亦即， $C_{3-12}$ 雜環基)、3至8個碳環原子(亦

即，C<sub>3-8</sub>雜環基)或3至6個碳環原子(亦即，C<sub>3-6</sub>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。雜環基之實例包括吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、氧呔基(oxetanyl)、二氧雜環戊烷基、吡呔基及咪啉基。如本文所使用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基(heterocyclyl)」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換地使用。

**【0036】** 「羥基(Hydroxy/hydroxyl)」係指基團-OH。

**【0037】** 「側氧基」係指基團(=O)或(O)。

**【0038】** 「磺醯基」係指基團-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>，其中R<sup>c</sup>為烷基、雜環基、環烷基、雜芳基或芳基。磺醯基之實例為甲磺醯基、乙磺醯基、苯磺醯基及甲苯磺醯基。

**【0039】** 除非另外指示，否則每當基團之圖形表示以單鍵結氮原子結束時，彼基團表示-NH<sub>2</sub>基團。類似地，除非以其他方式表述，否則考慮到熟習此項技術者之知識，暗示及認為在必要時存在氫原子以使價數完整或提供穩定性。

**【0040】** 術語「視情況選用之」或「視情況」意謂隨後所描述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可經或可不經除氫以外之部分置換。

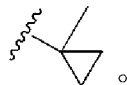
**【0041】** 術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經一或多個除氫以外之取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯

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、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。藉由用無限附加之其他取代基(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)定義取代基所獲得之聚合物或類似無限結構並不意欲包括在本文中。除非另外指出，否則本文所描述之化合物中的連續取代之最大數目為三。舉例而言，用兩個其他經取代芳基連續取代經取代芳基限於經(經(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相鄰氧環原子之雜芳基)。此類不允許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。舉例而言，術語「經取代芳基」包括但不限於「烷基芳基」。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，基團之任何取代基本身未經取代。

**【0042】** 在一些實施例中，術語「經取代烷基」係指具有一或多個取代基(包括羥基、鹵基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基)之烷基。在額外實施例中，「經取代環烷基」係指具有一或多個包括烷基、鹵烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、胺基、烷氧基、鹵基、側氧基及羥基之取代基的環烷基；「經取代雜環基」係指具有一或多個包括烷基、胺基、鹵烷基、雜環基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹵基、側氧基及羥基之取代基的雜環基；「經取代芳基」係指具有一或多個包括鹵基、烷基、胺基、鹵烷基、環烷基、雜環基、雜芳基、烷氧基及氰基之

取代基的芳基；「經取代雜芳基」係指具有一或多個包括鹵基、胺基、烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基、烷氧基及氰基之取代基的雜芳基；且「經取代磺醯基」係指基團-S(O)<sub>2</sub>R，其中R經一或多個包括烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基之取代基取代。在其他實施例中，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，其中之每一者均經取代。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，其中之每一者均未經取代。

【0043】 在一些實施例中，經取代環烷基、經取代雜環基、經取代芳基及/或經取代雜芳基包括在環原子上具有取代基的環烷基、雜環基、芳基及/或雜芳基，環烷基、雜環基、芳基及/或雜芳基連接至化合物之其餘部分。舉例而言，在以下部分中，環丙基經甲基取代：



【0044】 本文中經說明性描述之揭示內容可在無本文中未特定揭示之任何一或多個元件、一或多個限制的情況下予以適當實踐。因此，舉例而言，術語「包含(comprising)」、「包括(including)」、「含有(containing)」等應廣泛性地解讀且無限制。另外，本文中採用之術語及表述已用作描述而非限制之術語，且在使用此類術語及表述時不意圖排除所展示及所描述之特徵或其部分之任何等效物，但應認識到，各種修改在所主張的本發明之範疇內係可能的。

【0045】 本發明之化合物可呈醫藥學上可接受之鹽的形式。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒鹼或酸(包括無機鹼或酸及有機鹼或酸)製備的鹽。本發明之化合物可呈醫藥學上可接受之

鹽的形式。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指由醫藥學上可接受之無毒鹼或酸(包括無機鹼或酸及有機鹼或酸)製備的鹽。倘若本發明之化合物含有一或多種酸基或鹼基，則本發明亦包含其對應醫藥學上或毒理學上可接受之鹽，特定言之，其醫藥學上可利用之鹽。因此，含有酸基的本發明之化合物可存在於此等基團上，且可根據本發明例如用作鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽。此類鹽之更精確實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽，或具有氨或諸如(例如)乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、胺基酸之有機胺或熟習此項技術者所已知之其他鹼的鹽。含有一或多個鹼基(亦即可經質子化之基團)的本發明之化合物可存在且可根據本發明以其與無機酸或有機酸之加成鹽的形式使用。適合酸之實例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二硫酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、柳酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、胺基硫酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸酸、檸檬酸、己二酸，及熟習此項技術者已知之其他酸。

**【0046】** 若本發明之化合物在分子中同時含有酸基及鹼基，則本發明除所提及之鹽形式以外亦包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。各別鹽可藉由熟習此項技術者已知之習用方法獲得，例如藉由使此等在溶劑或分散劑中與有機或無機酸或鹼接觸，或藉由與其他鹽陰離子交換或陽離子交換。

**【0047】** 本發明亦包括本發明之化合物的所有鹽，該等鹽由於較低生理相容性而並不直接適用於藥劑，但可用作例如中間物以用於化學反應或用於製備醫藥學上可接受之鹽。適用於與根本化合物反應以形成醫藥學上可接受之鹽(分別為酸加成鹽或鹼加成鹽)的酸及鹼為熟習此項技術者所已知。類似地，由根本化合物(上文所揭示)製備醫藥學上可接受之鹽的方



法為熟習此項技術者所已知且揭示於例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977年1月, 第66卷, 第1期及其他來源中。

【0048】此外, 本文所揭示之化合物可經歷互變異構。在可發生化合物或其前驅藥之互變異構, 例如酮烯醇互變異構之情況下, 如例如酮基及烯醇形式之個別形式以及其以任何比率的混合物各自在本發明之範疇內。相同情況適用於立體異構體, 如例如對映異構體、順式/反式異構體、非對映異構體、構象異構體及類似者。

【0049】術語「保護基」係指化合物中可遮掩或改變官能基之特性或整個化合物之特性的部分。用於保護/去保護之化學保護基及策略為此項技術中所熟知。參見例如*Protective Groups in Organic Chemistry*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991。保護基通常用以遮掩某些官能基之反應性, 以輔助所需化學反應之功效, 例如以有序及計劃方式產生及斷裂化學鍵。術語「去保護」係指移除保護基。

【0050】熟習此項技術者應瞭解, 當替代性取代基之清單包括其成員(由於其價數需求或其他原因, 該等成員不能用於取代特定基團)時, 清單意欲由熟習此項技術者之知識理解以僅包括適用於取代特定基團之清單之彼等成員。

【0051】此外, 本發明之化合物可以溶劑合物之形式存在, 諸如包括為溶劑水或醫藥學上可接受之溶劑合物(諸如醇, 特定言之乙醇)之彼等。「溶劑合物」係藉由溶劑與化合物之相互作用形成。

【0052】在某些實施例中, 提供本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或混合物的光學異構體、外消旋體或其其他混合物。視需要, 可藉由此項技術中熟知之方法, 例如藉由液相層析來分離異構體。在彼等

情形中，可藉由不對稱合成或藉由解析來獲得單一對映異構體或非對映異構體(亦即，光學活性形式)。解析可例如藉由習知方法實現，諸如在存在解析劑之情況下的結晶，或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)管柱之層析。

**【0053】** 「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結之相同原子構成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，該對映異構體係指其分子互為不可重疊鏡像的兩種立體異構體。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子，但彼此不為鏡像的立體異構體。

**【0054】** 在一些實施例中，本文所揭示之化合物及其醫藥學上可接受之鹽可包括不對稱中心，且可因此產生對映異構體、非對映異構體，及就絕對立體化學而言可定義為胺基酸之(*R*)-或(*S*)-或(*D*)-或(*L*)-之其他立體異構形式。一些實施例包括所有此類可能的異構體，以及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)的(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成子(synthon)或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如，層析及分步結晶)來解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合之光學純前驅體進行對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)對外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)進行解析。當本文所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外規定，否則意欲化合物包括*E*及*Z*幾何異構體。

**【0055】** 包括本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物的本文所提供之組合物可包括外消旋混合物，或含有對映異構體過量之一種對映異構體或單一非對映異構體的混合物或非對映異構體混

合物。此等化合物之所有此類異構形式明確地包括在本文中，如同具體地及單獨地列舉每一種異構形式一般。

**【0056】** 本文中所給出之任何化學式或結構亦意欲表示化合物的未經標記之形式以及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有由本文中給定之化學式所描繪之結構，其例外之處在於一或多個原子經具有選定原子質量或質量數之原子置換。可併入至本發明之化合物中的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如(但不限於)  $^2\text{H}$  (氘, D)、 $^3\text{H}$  (氚)、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 及 $^{125}\text{I}$ 。經各種同位素標記的本發明之化合物係例如其中併入諸如 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 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術(PET)或單光子放射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈分析；或適用於患者之放射性治療。本發明之經同位素標記之化合物及其前驅藥通常可藉由進行流程中或下文所描述之實例及製備中所揭示之程序，藉由用易於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。

**【0057】** 本發明亦包括本文所揭示之化合物之「氘化類似物」，其中連接至碳原子之1至n個氫經氘置換，其中n為分子中氫之數目。此類化合物可展現增加的代謝抗性，且因此當投與至哺乳動物(例如，人類)時適用於增加任何式(I)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)。此類化合物係藉由此項技術中熟知之手段合成，例如藉由採用其中一或多個氫已經氘置換之起始材料。

【0058】 本發明之經氕標記或取代之治療性化合物可具有有益的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。經較重同位素(諸如氕)取代可獲得由更大代謝穩定性產生之某些治療性優點，例如延長的活體內半衰期、降低的劑量需求及/或治療指數之改良。經<sup>18</sup>F標記之化合物可適用於PET或SPECT研究。

【0059】 可藉由同位素富集因子來限定此類較重同位素(尤其氕)之濃度。在本發明之化合物中，未特定指定為特定同位素之任何原子意謂表示彼原子之任何穩定同位素。除非另外陳述，否則當位置經特定指定為「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，特定指定為氕(D)之任何原子意謂表示氕。

【0060】 此外，本發明提供醫藥組合物，其包含本發明之化合物，或其前驅藥化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑一起作為活性成分。

【0061】 「醫藥組合物」意謂一或多種活性成分及構成載劑之一或多種惰性成分，以及由任何兩種或多於兩種成分組合、複合或聚集，或由一或多種成分解離，或由一或多種成分之其他類型之反應或相互作用直接或間接產生的任何產物。因此，本發明之醫藥組合物可涵蓋藉由將至少一種本發明之化合物與醫藥學上可接受之載劑摻合而製得的任何組合物。

【0062】 如本文所使用，「醫藥學上可接受之載劑」包括賦形劑或諸如溶劑、稀釋劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑之試劑、等張劑及吸收延遲劑及類似者，該等試劑對本發明化合物或其之使用為無毒的。此類載劑及試劑製備醫藥活性物質之組合物的用途在此項技術中為熟知的

(參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA第17版(1985)；及Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版(G.S. Banker & C.T. Rhodes編)。

【0063】「IC<sub>50</sub>」或「EC<sub>50</sub>」係指達至最大所需效果之50%所需的抑制濃度。在本文中之許多情況下，最大所需效果為抑制LPA誘發之LPA<sub>R1</sub>活化。使用活體外分析(諸如鈣移動分析)獲得此術語，從而評估LPA誘發之LPA<sub>R1</sub>活性之濃度-依賴性抑制。

【0064】「治療(treatment/treating)」為獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之方法。有益或所需臨床結果可包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病況(例如，減少由疾病或病況引起之一或多種症狀，及/或減輕疾病或病況之程度)；b)減緩或停止與疾病或病況相關的一或多種臨床症狀之發展(例如，使疾病或病況穩定，預防或延遲疾病或病況之惡化或進展，及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(例如，癌轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消退(例如，改善疾病狀態，提供疾病或病況之部分或完全緩解，增強另一種藥物之作用，延遲疾病之進展，提高生命品質，及/或延長存活期)。在一些實施例中，術語「治療(treatment/treating)」意謂出於以下目的投與式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或醫藥學上可接受之鹽：(i)延遲疾病之發作，亦即使疾病之臨床症狀不發展或延遲其發展；(ii)抑制疾病，亦即停止臨床症狀之發展；及/或(iii)減輕疾病，亦即使臨床症狀或其嚴重程度消退。

【0065】「預防(prevention/preventing)」意謂使疾病或病況之臨床症狀不發展的對疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，可向處於疾病或病況之家族病史之風險下或患有疾病或病況之家族病史的個體(包括人

類)投與化合物。

【0066】 「個體」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象的動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文所描述之方法可適用於人類療法及/或獸醫學應用。在一些實施例中，個體為哺乳動物。在一些實施例中，個體為人類。

【0067】 術語本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前驅藥或氘化類似物的「治療有效量」或「有效量」意謂當向個體投與時足以實現治療以提供治療效益(諸如改善症狀或減緩疾病進展)的量。舉例而言，治療有效量可為足以減少回應於LPAR1拮抗劑之疾病或病況之症狀的量。治療有效量可視待治療之個體及疾病或病況、個體之體重及年齡、疾病或病況之嚴重程度及投藥方式而改變，其可容易地由一般熟習此項技術者判定。

縮寫及頭字語清單

| 縮寫       | 含義         |
|----------|------------|
| ACN或MeCN | 乙腈         |
| aq.      | 水溶液        |
| Bn       | 苯甲基        |
| COPD     | 慢性阻塞性肺病    |
| DAST     | 三氟化二乙基胺基硫  |
| DCM      | 二氯甲烷       |
| DIEA     | N,N-二異丙基乙胺 |
| DMF      | N,N-二甲基甲醯胺 |
| DMSO     | 二甲亞砜       |

|                   |                                         |
|-------------------|-----------------------------------------|
| DPPA              | 二苯基磷醯基疊氮化物                              |
| EA                | 乙酸乙酯                                    |
| EDTA              | 乙二胺四乙酸                                  |
| ESI               | 電噴霧電離                                   |
| Et                | 乙基                                      |
| Et <sub>2</sub> O | 二乙醚                                     |
| EtOAc             | 乙酸乙酯                                    |
| h或hr(s)           | 小時                                      |
| HBSS              | 漢克氏平衡鹽溶液(Hanks' Balanced Salt solution) |
| HCC               | 肝細胞癌                                    |
| HPLC              | 高效液相層析                                  |
| LCMS或LC/MS        | 液相層析質譜                                  |
| LPA               | 溶血磷脂酸                                   |
| LPC               | 溶血磷脂醯膽鹼                                 |
| Me                | 甲基                                      |
| MeOH              | 甲醇                                      |
| MS                | 質譜                                      |
| m/z               | 質荷比                                     |
| NADPH             | 二氫菸鹼醯胺-腺二核苷酸磷酸酯                         |
| NAFLD             | 非酒精性脂肪肝病                                |
| NASH              | 非酒精性脂肪性肝炎                               |
| NBS               | N-溴丁二醯亞胺                                |

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| NMR              | 核磁共振光譜            |
| PBC              | 原發性膽汁性肝硬化         |
| PE               | 石油醚               |
| PSC              | 原發性硬化性膽管炎         |
| RBF              | 圓底燒瓶              |
| rpm              | 轉/分鐘              |
| RT或rt            | 室溫                |
| sat.             | 飽和                |
| TEMPO            | 2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基 |
| TFA              | 三氟乙酸              |
| THF              | 四氫呋喃              |
| T <sub>3</sub> P | 丙烷膦酸酐             |

**【0068】** 如本文所使用，「LPAR1拮抗劑」係指能夠結合且抑制LPAR1之任何試劑。LPAR1（亦稱為LPA<sub>1</sub>）為結合脂質信號傳導分子溶血磷脂酸(LPA)之GPCR。LPAR1之例示性參考序列包括NCBI參考序列NP\_001392（人類蛋白質）、NP\_001277415（小鼠蛋白質）、NM\_001401（人類mRNA）及NM\_001290486（小鼠mRNA）。LPAR1拮抗劑可用作全部或部分LPAR1促效劑之競爭性抑制劑，或用作反向促效劑。LPAR拮抗劑之活性可藉由此項技術中已知之方法來量測，諸如Castelino等人, 2010 Arthritis Rheum. 2011年5月；63(5): 1405-1415或Swaney等 人, J Pharmacol Exp Ther. 2011年3月；336(3):693-700中所描述及引用之彼等方法。

**【0069】** 如本文所使用，「ACC抑制劑」係指能夠結合且抑制乙醯



基-CoA羧化酶(ACC)之任何試劑。ACC抑制劑可用作ACC之抑制劑或部分抑制劑。試劑可為化合物或生物分子(例如，蛋白質或抗體)。ACC抑制劑之活性可藉由此項技術中已知之方法來量測，諸如美國專利第8,969,557號及/或美國專利第10,208,063號中所描述及引用之彼等方法，該等專利均以全文引用之方式併入本文中。

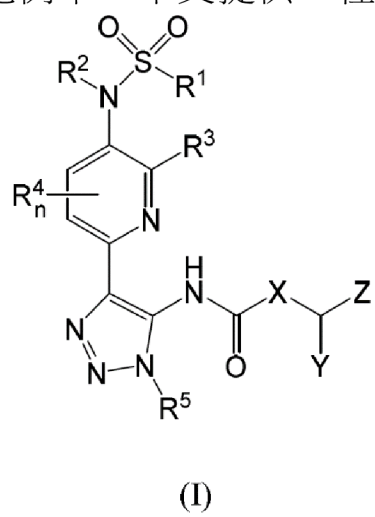
【0070】如本文中所提及，「ASK1抑制劑」可為能夠使凋亡信號調節激酶1 (ASK1)蛋白質失活之任何試劑。試劑可為化合物或生物分子(例如，蛋白質或抗體)。ASK1蛋白質活性可藉由若干不同方法來量測。舉例而言，ASK1蛋白質之活性可基於ASK1蛋白質磷酸化受質蛋白質之能力來測定。用於鑑別ASK1抑制劑之方法為已知的(參見例如U.S. 2007/0276050)。例示性ASK1受質蛋白質包括MAPKK3、MAPKK4、MAPKK6、MAPKK7或其片段。ASK1蛋白質活性亦可藉由ASK1蛋白質之磷酸化量來量測，例如蘇胺酸殘基在對應於人類全長ASK1蛋白質之蘇胺酸838 (T838)或小鼠全長ASK1蛋白質之蘇胺酸845 (T845)的ASK1蛋白質中之磷酸化量。舉例而言，當ASK1蛋白質包含全長人類ASK1蛋白質序列時，ASK1抑制劑可減少全長人類ASK1蛋白質序列中之T838的磷酸化。針對人類ASK1 T838或小鼠ASK1 T845之位點特異性抗體可用於偵測磷酸化量。

【0071】如本文所使用，「FXR促效劑」係指能夠結合且激活可稱為膽酸受體(BAR)或NR1H4 (核受體子族1，族群H，成員4)受體之法尼醇(farnesoid) X受體(FXR)的任何試劑。FXR促效劑可用作FXR之促效劑或部分促效劑。試劑可為化合物或生物分子(例如，蛋白質或抗體)。FXR促效劑之活性可藉由若干不同方法來量測，例如在活體外分析中使用螢光共

振能量轉移(FRET)無細胞分析，如Pellicciari等人, Journal of Medicinal Chemistry, 2002第15卷, 第45:3569-72期中所描述。

化合物

【0072】 在一個實施例中，本文提供一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，  
其中：

R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>1A</sup>、-C(O)N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1A</sup>C(O)R<sup>1A</sup>、-NR<sup>1A</sup>C(O)OR<sup>1A</sup>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>1A</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>及-NR<sup>1A</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>，其中各R<sup>1A</sup>獨立地為H或C<sub>1-6</sub>烷基；或

R<sup>1</sup>為C<sub>3-6</sub>環烷基、6至10員芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中各環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1A</sup>C(O)R<sup>1A</sup>、-S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>1A</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>及-NR<sup>1A</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>，其中各R<sup>1A</sup>獨立地為H或C<sub>1-6</sub>烷基；或

R<sup>1</sup>為-O-R<sup>1B</sup>或-N(R<sup>1B</sup>)<sub>2</sub>，其中各R<sup>1B</sup>獨立地為H、視情況經1至3個獨

立地選自鹵素及 $-C(O)N(R^{1C})_2$ 之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，且其中各 $-R^{1C}$ 獨立地為H或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R^2$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：氫、鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^2$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^3$ 為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基；或

各 $R^4$ 獨立地為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代：

$n$ 為0、1或2；

$R^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C(O)N(R^{1A})$ 及 $-N(R^{1A})_2$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^5$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該環烷基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；

X為NH或O；

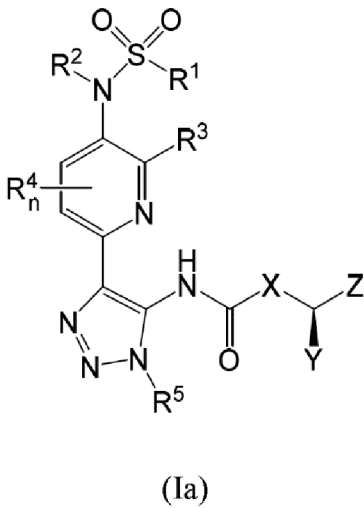
Y為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $-C(O)NH-R^y$ ，其中 $R^y$ 為 $C_{1-3}$ 烷基；且

Z為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-12}$ 芳基、具有1至4個獨立

地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳基及鹵素之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中該C<sub>6-10</sub>芳基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代。

【0073】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為式(Ia)化合物



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0074】 在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，

$R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-N(R^{1A})_2$ 、 $-C(O)OR^{1A}$ 、 $-C(O)N(R^{1A})_2$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1A}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{1A}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1A})_2$ 及 $-NR^{1A}S(O)_2R^{1A}$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H或 $C_{1-6}$ 烷基；或

$R^1$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基、6至10員芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中各環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-N(R^{1A})_2$ 、 $-C(O)N(R^{1A})_2$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1A}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{1A}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1A})_2$ 及 $-NR^{1A}S(O)_2R^{1A}$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H或 $C_{1-6}$ 烷基；或

$R^1$ 為 $-O-R^{1B}$ 或 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $-C(O)N(R^{1C})_2$ 之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，且其中各 $-R^{1C}$ 獨立地為H或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R^2$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^2$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^3$ 為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基；或

各 $R^4$ 獨立地為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代：

$n$ 為0、1或2；

$R^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C(O)N(R^{1A})$ 及 $-N(R^{1A})_2$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^5$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該環烷基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；

X為NH或O；

Y為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $-C(O)NH-R^y$ ，其中 $R^y$ 為 $C_{1-3}$ 烷基；且

Z為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-12}$ 芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{3-6}$ 環烷基之取代基取代，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個選自 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-12}$ 芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自氰基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{6-10}$ 芳基及鹵素之取代基取代，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中該 $C_{6-10}$ 芳基視情況經1至3個獨立地選自 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代。

【0075】 在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，

$R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；或

$R^1$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基、具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基，其中該環烷基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素或 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代；

$R^1$ 為 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代；

$R^2$ 為氫或視情況經1至3個氬或鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基；

$R^3$ 為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代；

$R^4$ 為鹵素；

$n$ 為0或1；

$R^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及氰基之取代基取代的 $C_{1-3}$ 烷基；

$X$ 為NH或O；

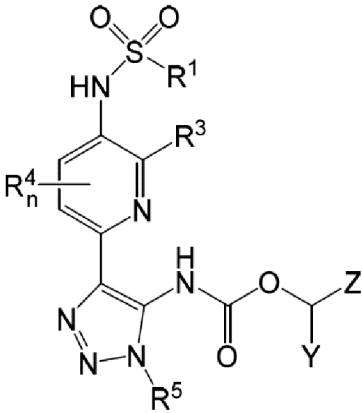
$Y$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-3}$ 烷基：鹵素、氰基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；且

$Z$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-10}$ 芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-10}$ 芳

基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之6至10員芳基。

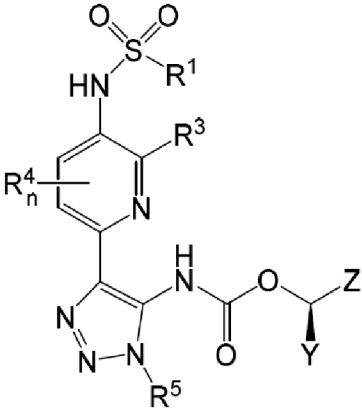
【0076】 在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽為式(II)化合物



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為式(IIa)化合物



(IIa)

或其醫藥學上可接受之鹽。

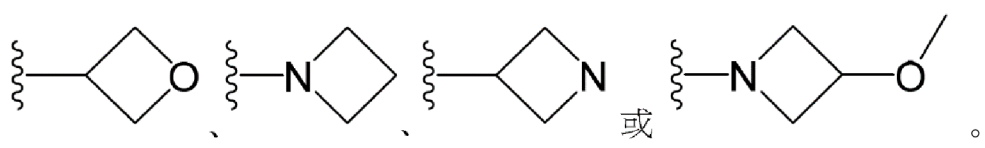


【0078】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及氰基之取代基取代的 $C_{1-3}$ 烷基。在一些實施例中，1至3個取代基係獨立地選自F及氰基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為視情況經氰基取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在一些實施例中， $C_{1-3}$ 烷基係選自甲基、乙基或異丙基，其各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。在一些實施例中， $C_{1-3}$ 烷基係選自甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， $C_{1-3}$ 烷氧基為甲氧基。在一些實施例中，1至3個鹵素各自獨立地選自F及Cl。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為甲基、乙基、異丙基或氰基甲基。

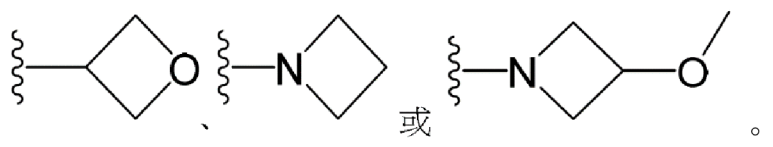
【0079】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{3-6}$ 環烷基。在一些實施例中，1至3個鹵素各自獨立地選自F及Cl。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在一些實施例中， $C_{3-6}$ 環烷基為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的環丙基或環丁基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或

(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為環丙基或環丁基。

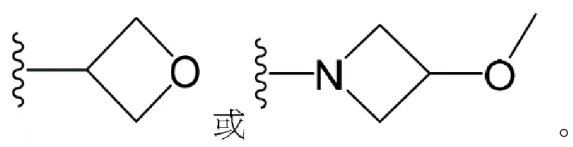
【0080】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中雜環基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在一些實施例中，3至6員雜環基具有1或2個獨立地選自氮及氧之雜原子。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的氧呔基或吡呔基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自F及-O-CH<sub>3</sub>之取代基取代的氧呔基或吡呔基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為



在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為

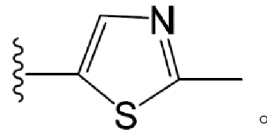


在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為



【0081】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基，其視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮及硫之雜原子的5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮及硫之雜原子的5員雜芳基，其視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素或視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代的噻唑基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代的噻唑基：鹵素或視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，R<sup>1</sup>為視情況經-CH<sub>3</sub>取代之噻唑基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為



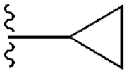
【0082】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為 $-O-R^{1B}$ 或 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $-C(O)N(R^{1C})_2$ 之取代基取代，其中各 $R^{1C}$ 獨立地為H或 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代。在一些實施例中，鹵素為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受

之鹽的一些實施例中， $R^1$ 為

【0083】 在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為氫。

【0084】 在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為視情況經1至3個F取代之甲基。在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為甲基。在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為視情況經1至3個氘取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^2$ 為 $-CD_3$ 。

【0085】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽的一些實施例中， $R^3$ 為氫。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為H或視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為氫或視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 、 $-N(R^{3A})_2$ ，其中 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，其中各 $R^{3A}$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $-O-R^{3A}$ ，其中 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，其中 $R^{3A}$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。在一些實施例中，各鹵素係獨立地選自F及Cl。在一些實施例中，各鹵素為F。在一些實施例中， $C_{1-6}$ 烷基為視情況經1至3個F取代之甲基。在一些實施例中， $-O-R^{3A}$ 為甲氧基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH<sub>3</sub>或。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^3$ 為-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。

**【0086】** 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 $R^4$ 獨立地為鹵素或 $C_{1-3}$ 烷基，其中 $C_{1-3}$ 烷基視情況

經1至3個鹵素取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 $R^4$ 獨立地為鹵素。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，各 $R^4$ 為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $n$ 為0或1。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $n$ 為0。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $n$ 為1。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $n$ 為2。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $n$ 為2。在一些實施例中，兩個 $R^4$ 相同。在一些實施例中，兩個 $R^4$ 彼此不同。

**【0087】** 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自F及氰基之取代基取代的 $C_{1-3}$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^5$ 為各自視情況經1至3個獨立地選自F及氰基之取代基取代的甲基、乙基或丙基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^5$ 為各自視情況經氰基取代之甲基、乙基或丙基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中， $R^5$ 為甲基。

**【0088】** 在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，X為NH。在式(I)或(Ia)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，X為O。

**【0089】** 在式(I)或(II)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Y為氫。

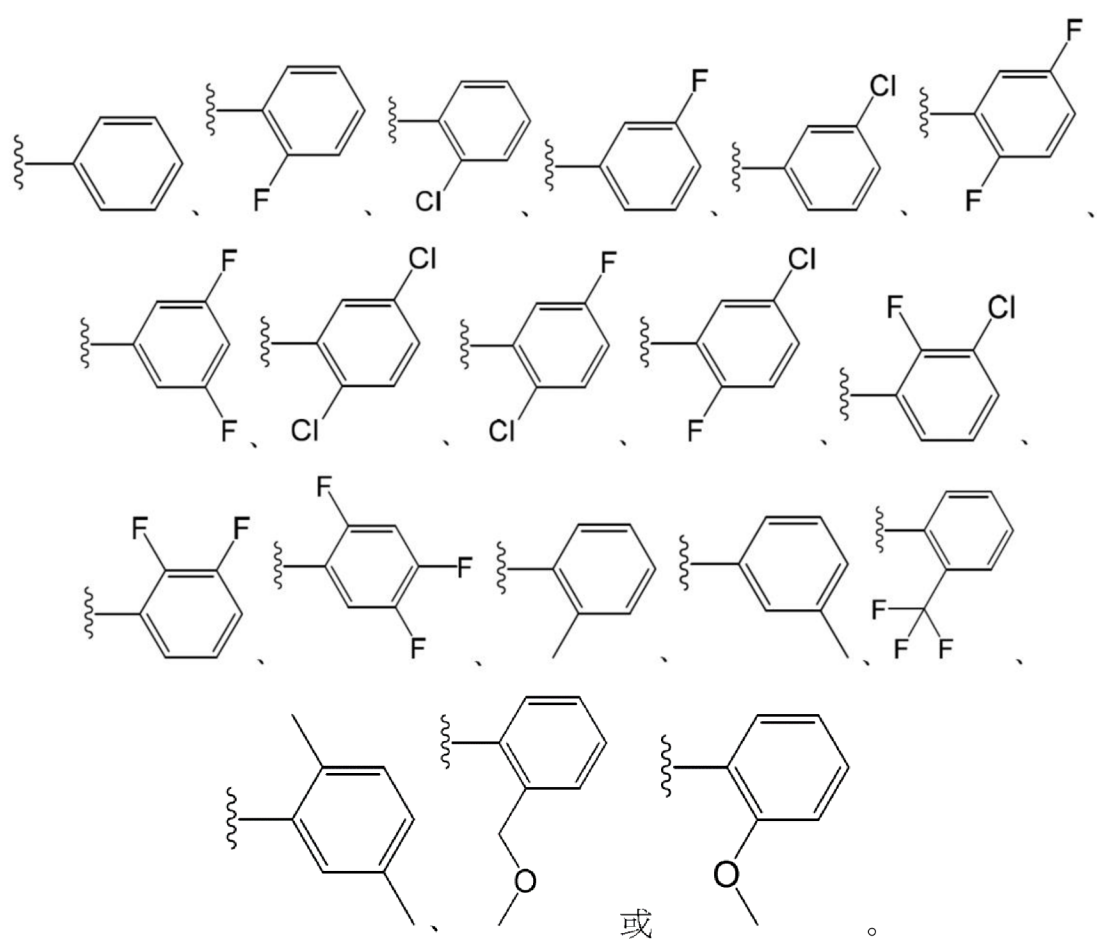
【0090】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：F、Cl、氰基及甲氧基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的甲基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的甲基：F、Cl、氰基及甲氧基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-CN。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之一些實施例中，Y為-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>或-CF<sub>3</sub>。

【0091】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0092】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0093】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>6-10</sub>芳基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、甲基及甲氧基，其中甲基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、甲基及甲氧基，其中甲基視情況經1至3個獨立地選自F、Cl及甲氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

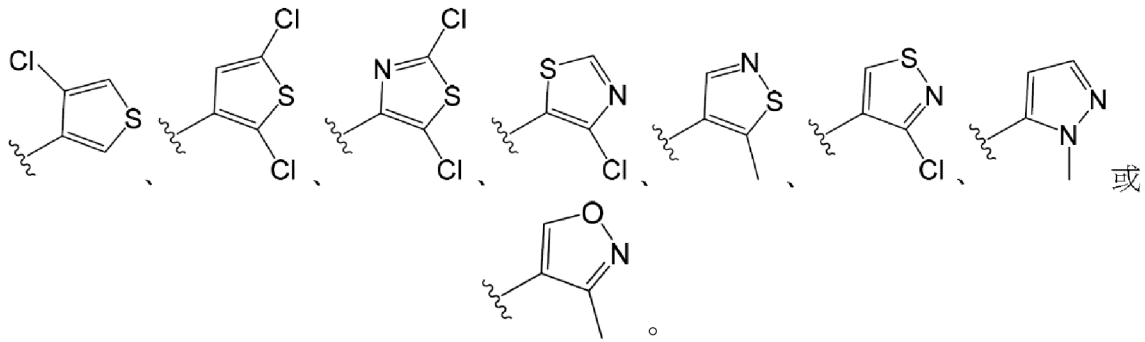




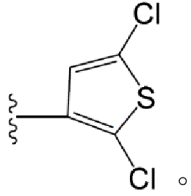
【0094】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1-3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。

【0095】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基，其中雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為各自視情況經1或2個獨立地選自-CH<sub>3</sub>、

F及Cl之取代基取代的噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基或呋唑基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的噻吩基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1或2個鹵素取代之噻吩基。在一些實施例中，1或2個鹵素係獨立地選自F及Cl。在一些實施例中，1或2個鹵素為Cl。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

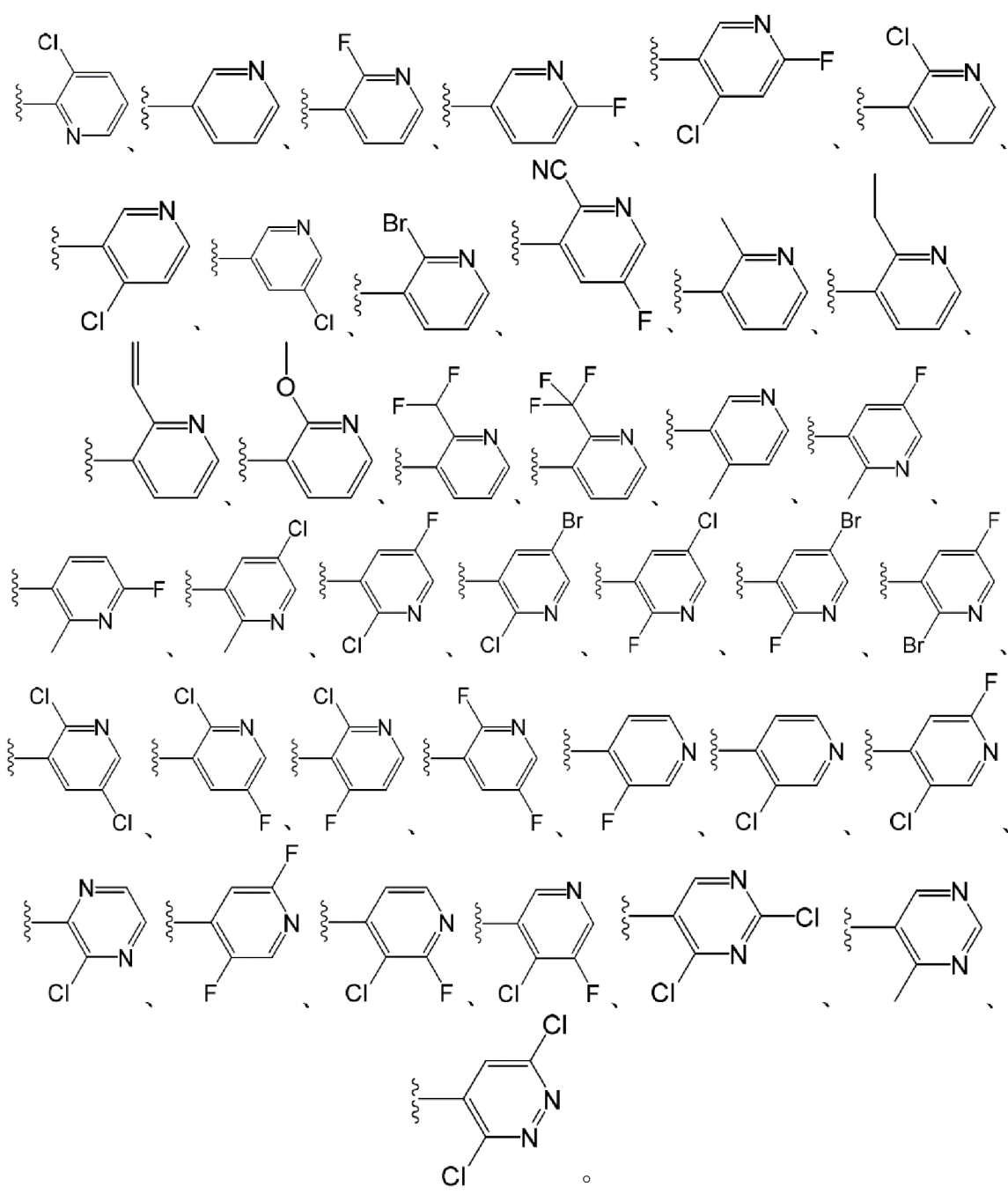


在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

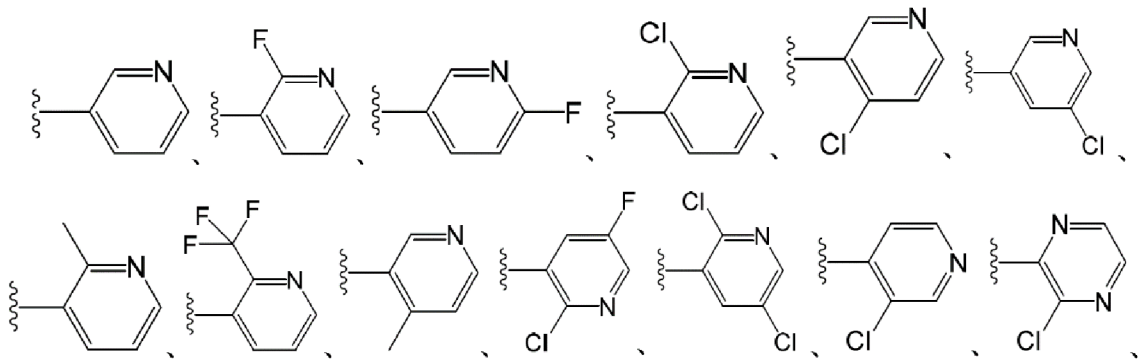


**【0096】** 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的6員雜芳基，其中雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在一些實施例中，1至3個鹵素中之每一者為F。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基、嘧啶基、嗒咭基：氰基、鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基或

C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烷氧基視情況經1至3個鹵素取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的吡啶基或嘧啶基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的吡啶基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的嘧啶基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。在一些實施例中，各鹵素獨立地為F或Cl。在一些實施例中，C<sub>1-3</sub>烷基為甲基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基、嘧啶基、嗒咭基：F、-Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>及-CN。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基或嘧啶基：-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>及-CF<sub>3</sub>。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為



在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為

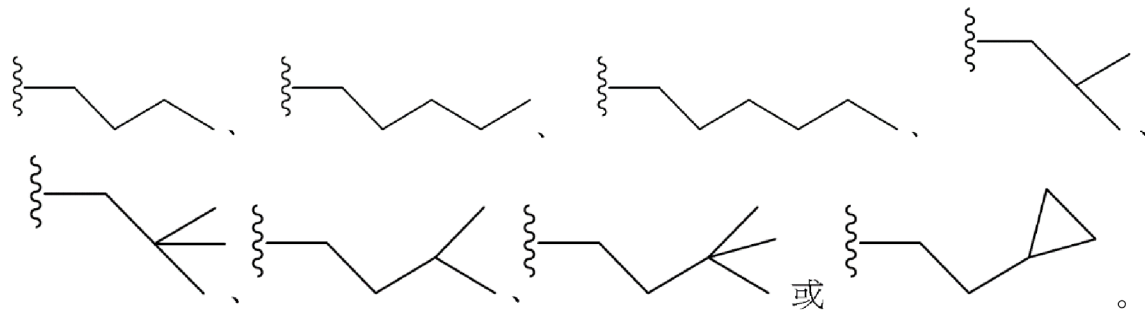




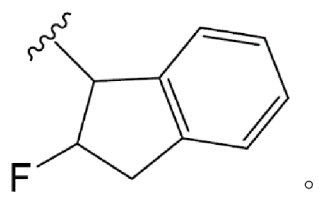
【0097】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在一些實施例中，C<sub>3-6</sub>環烷基為環己基。在一些實施例中，各鹵素獨立地為Cl或F。在一些實施例中，C<sub>1-3</sub>烷基為甲基。在一些實施例中，C<sub>1-3</sub>烷氧基為甲氧基。在一些實施例中，C<sub>3-6</sub>環烷基為環丙基或環丁基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的環己基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的環己基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個F取代之環己基。

【0098】 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的

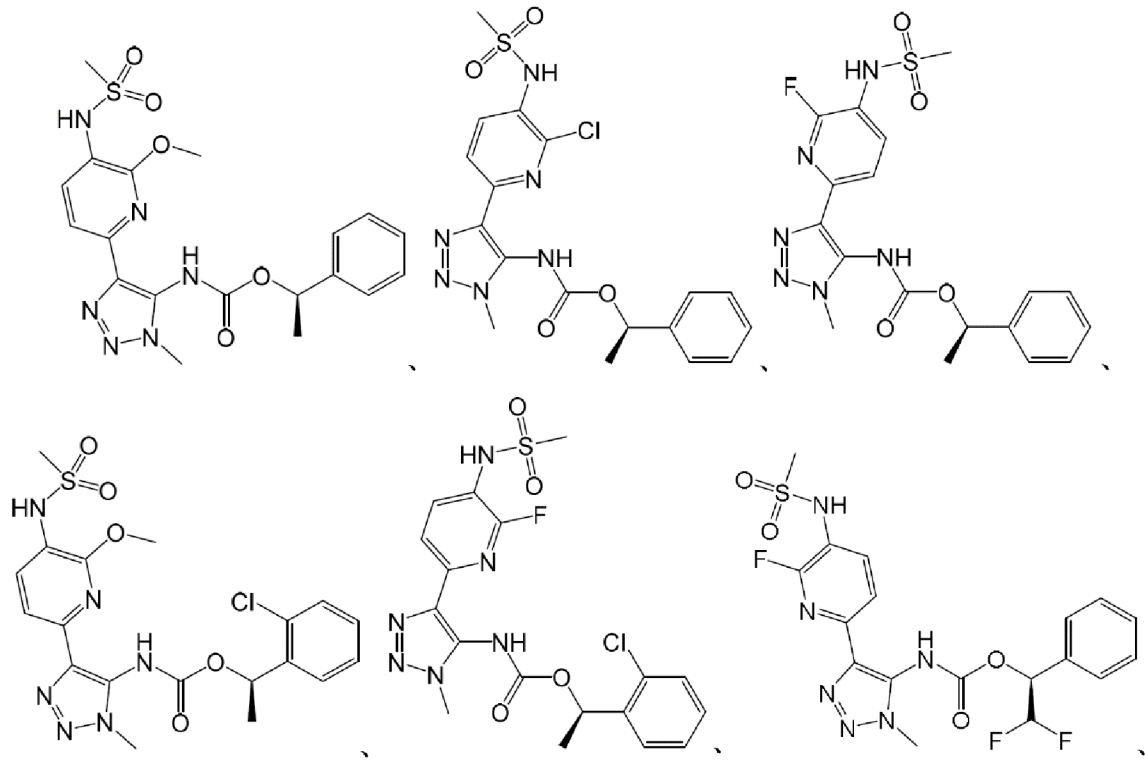
C<sub>1-8</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-5</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為C<sub>1-5</sub>烷基。在一些實施例中，各鹵素係獨立地選自F及Cl。在一些實施例中，C<sub>1-3</sub>烷氧基為甲氧基。在一些實施例中，C<sub>3-6</sub>環烷基為環丙基或環丁基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為經C<sub>3-6</sub>環烷基取代之C<sub>1-8</sub>烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為經環丙基或環丁基取代之C<sub>1-3</sub>烷基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Z為



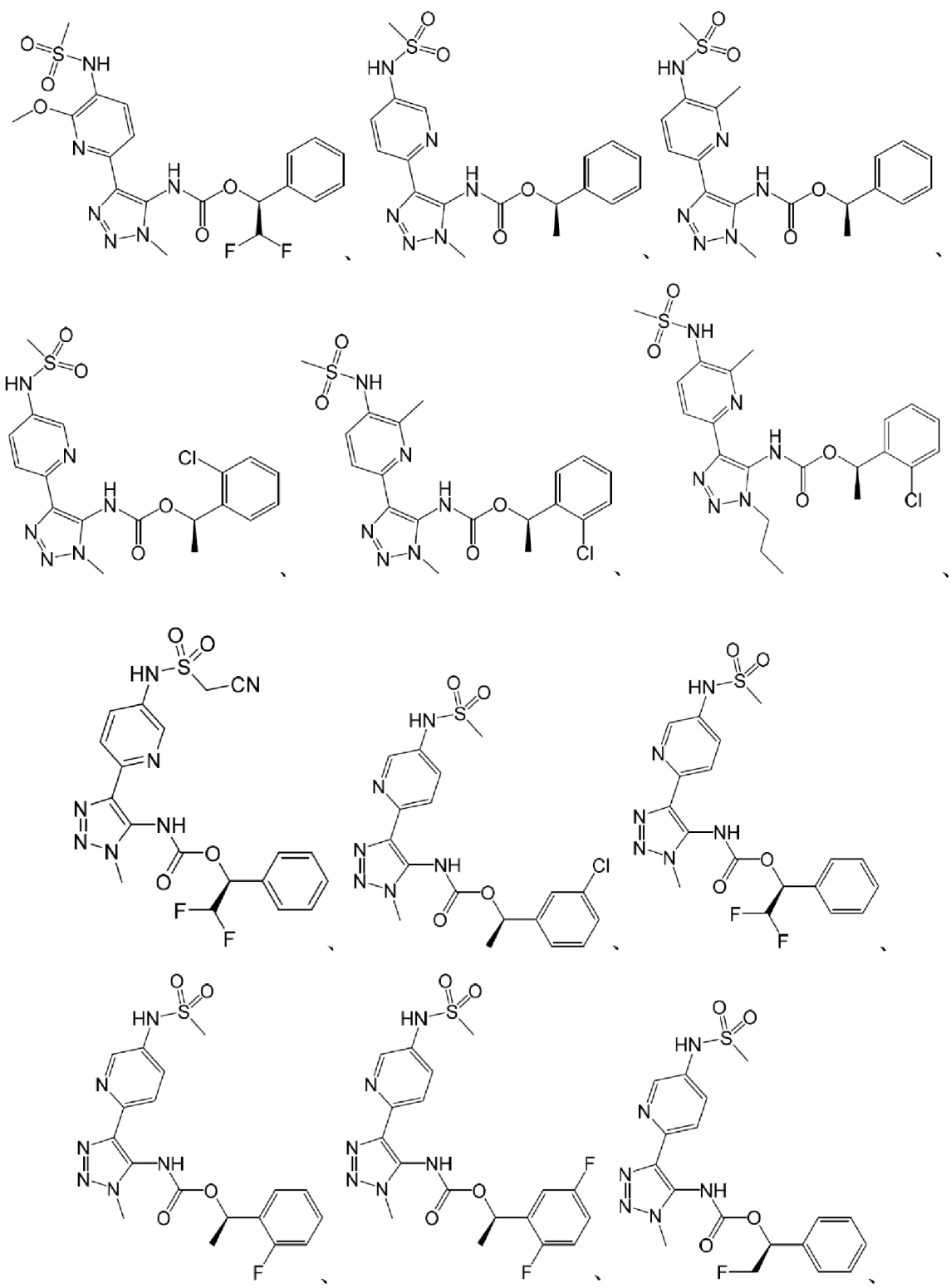
**【0099】** 在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之二氫茛基。在一些實施例中，1至3個鹵素各自獨立地選自F及Cl。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經F取代之二氫茛基。在式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的一些實施例中，Y及Z與其所連接之碳一起形成



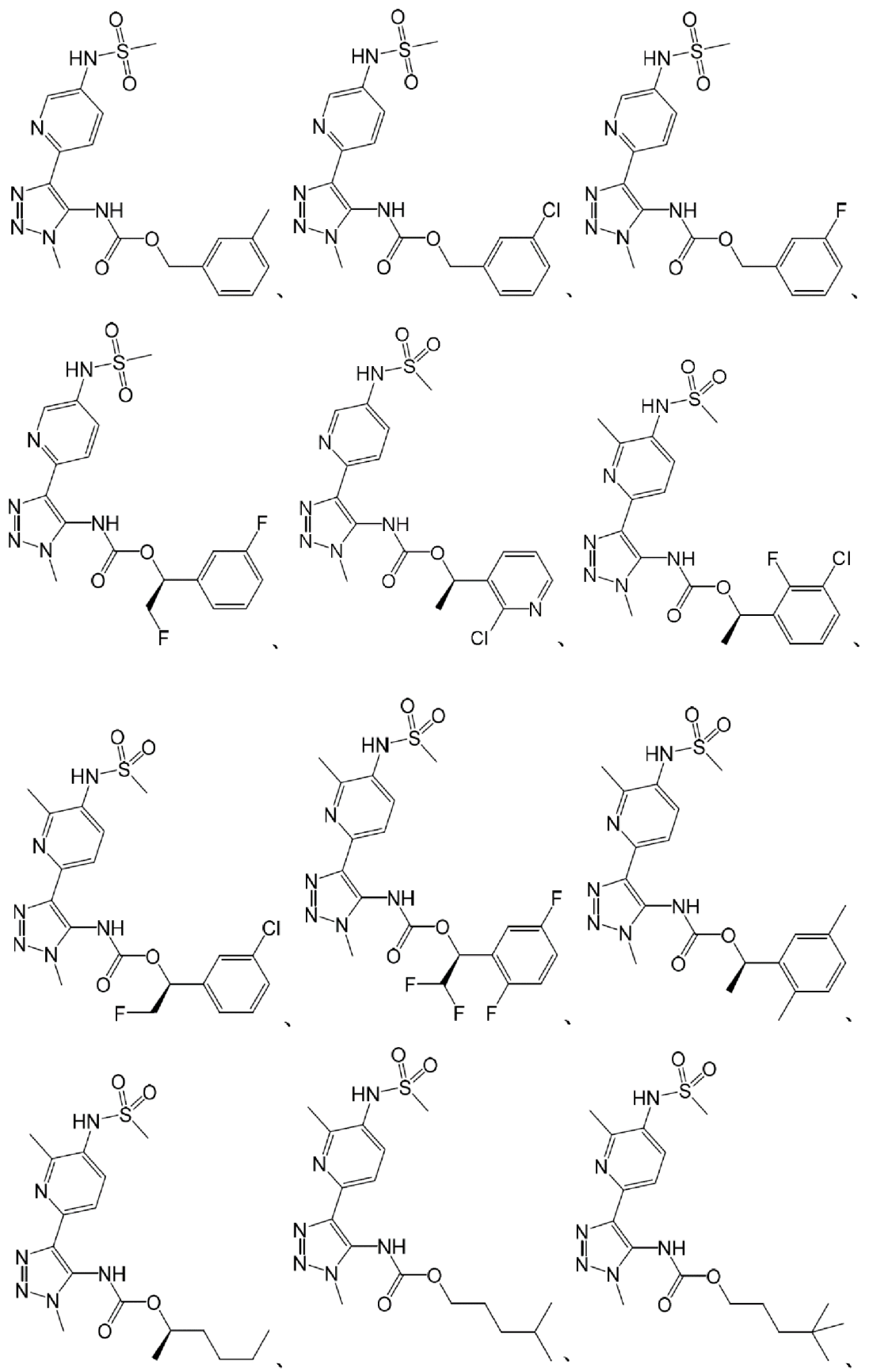
【0100】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自由以下組成之群：

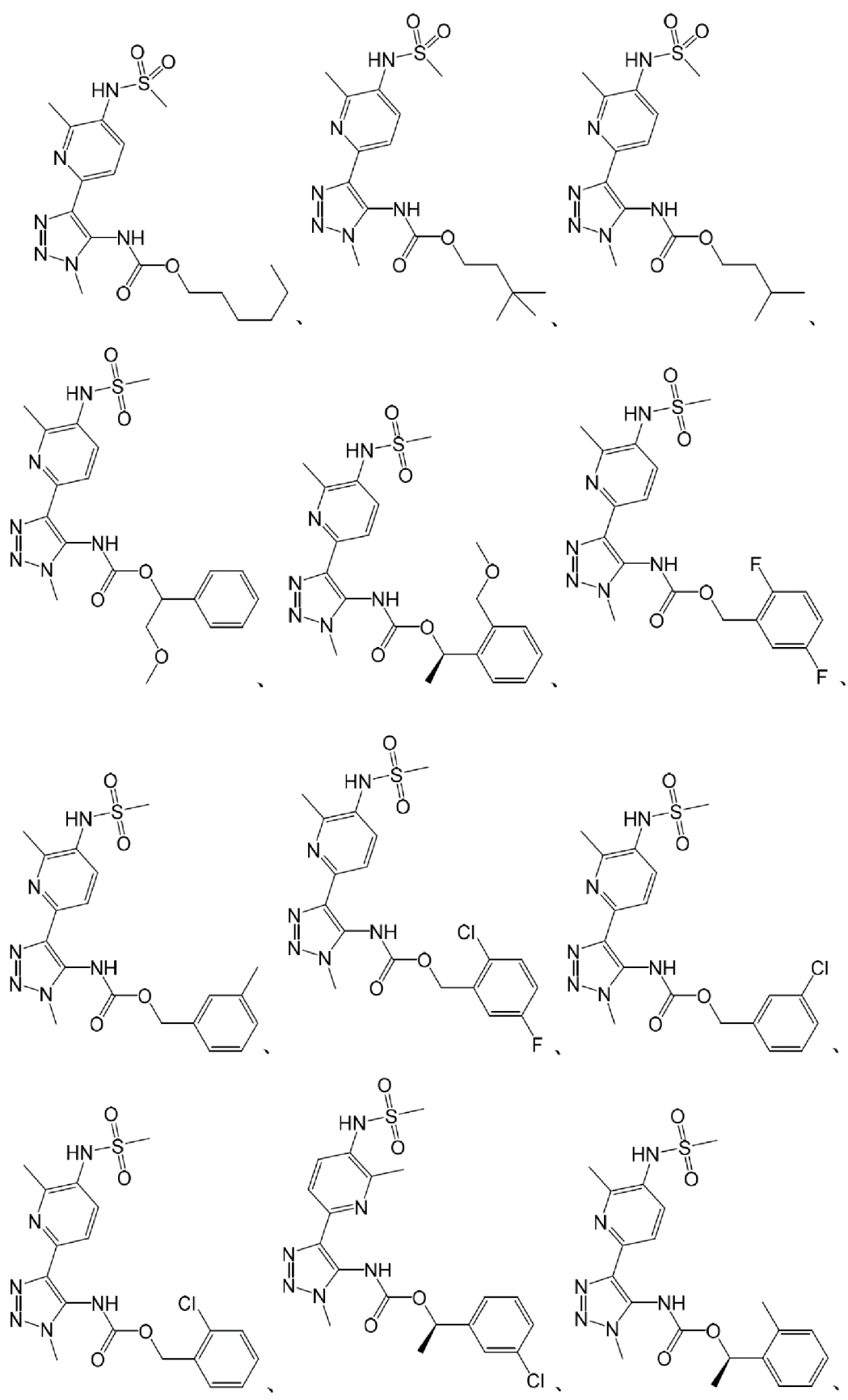


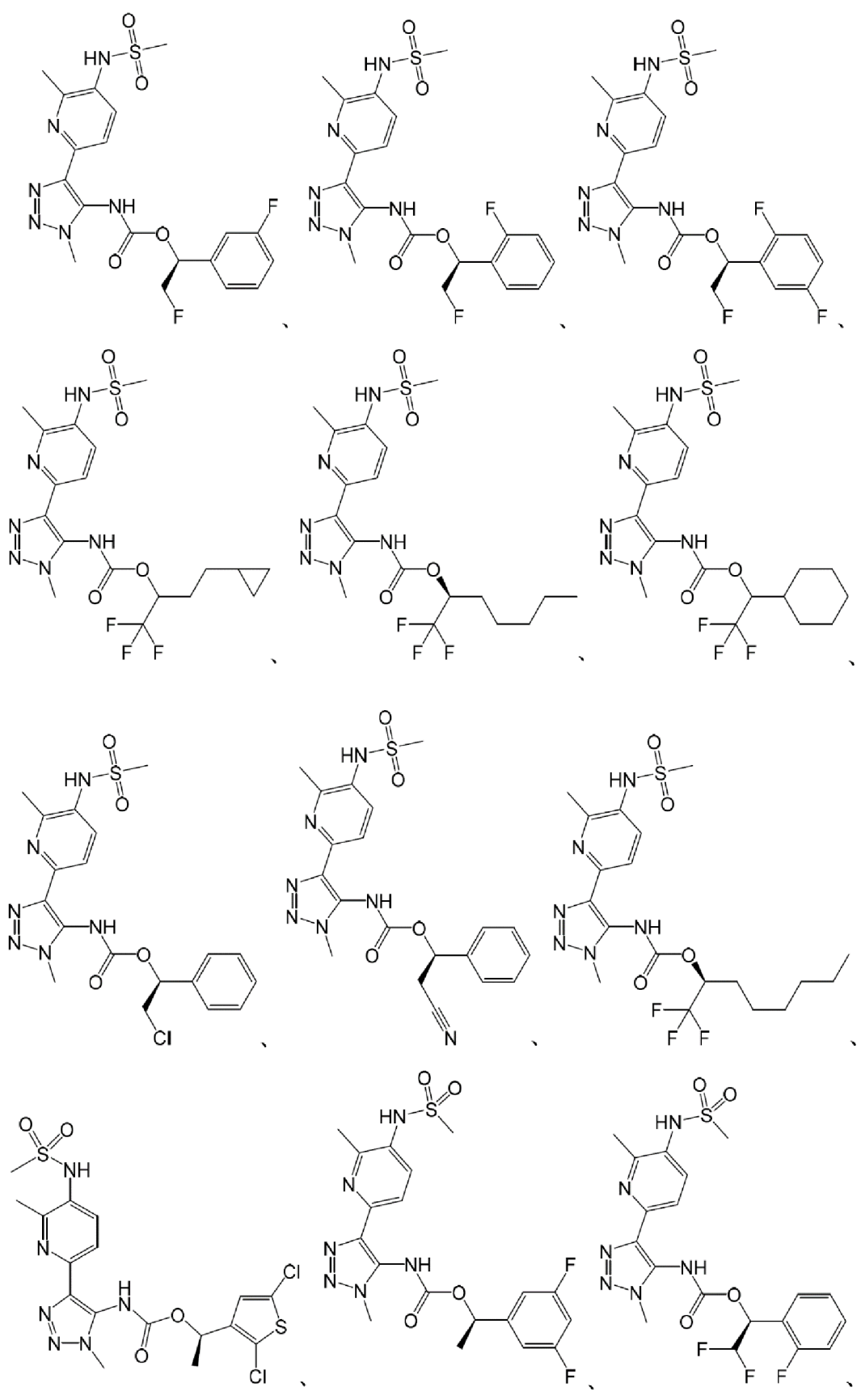


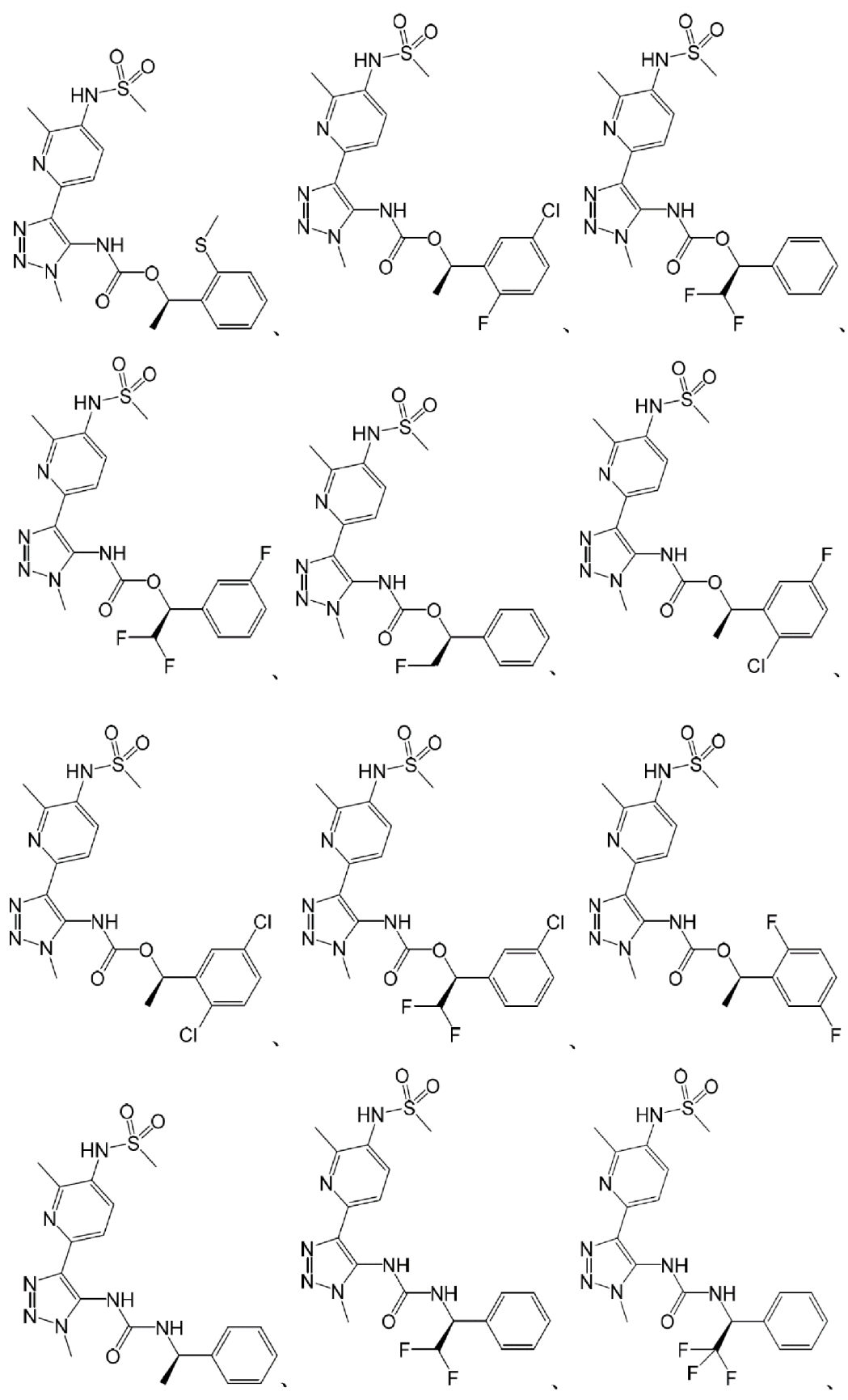


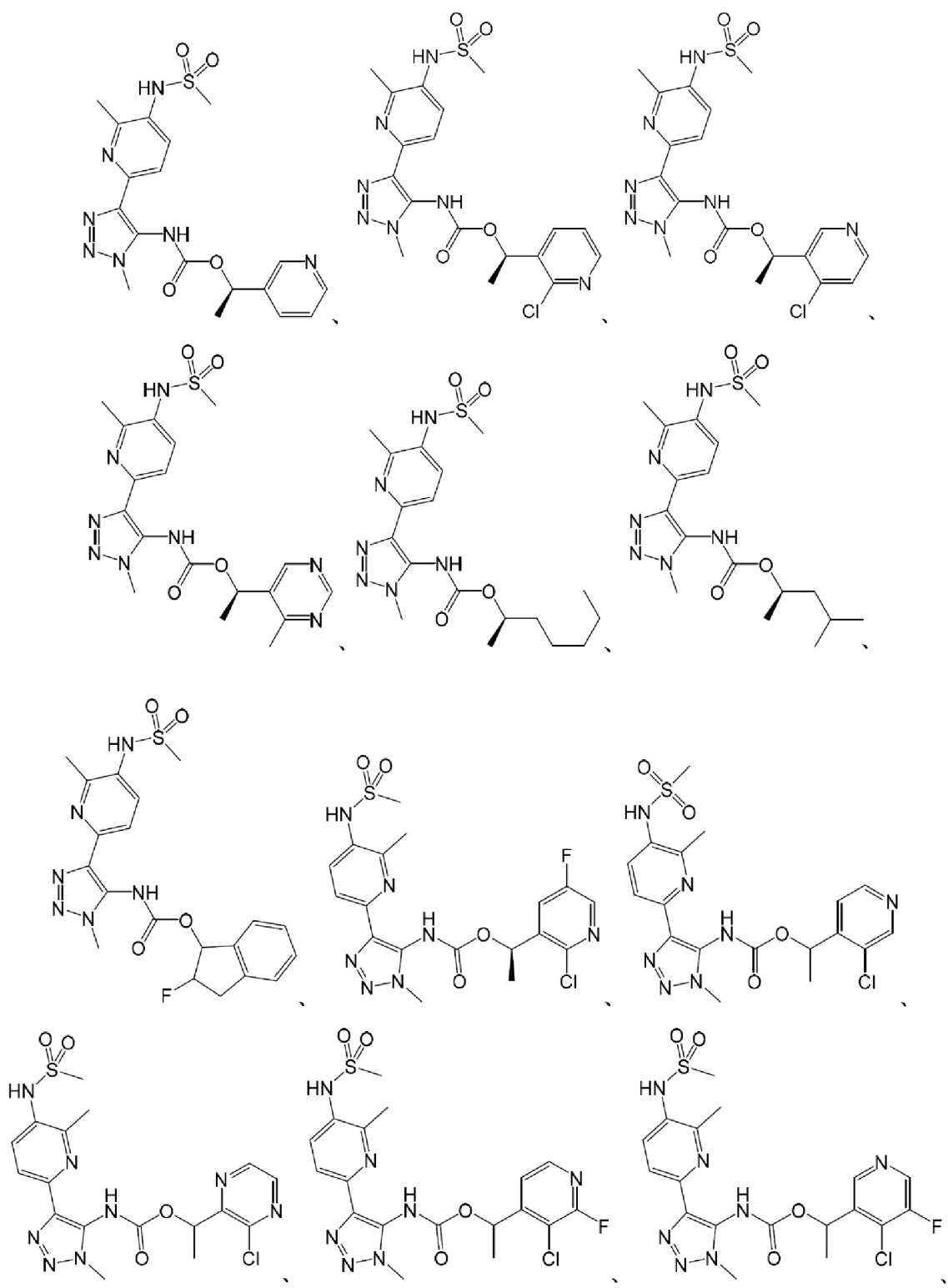


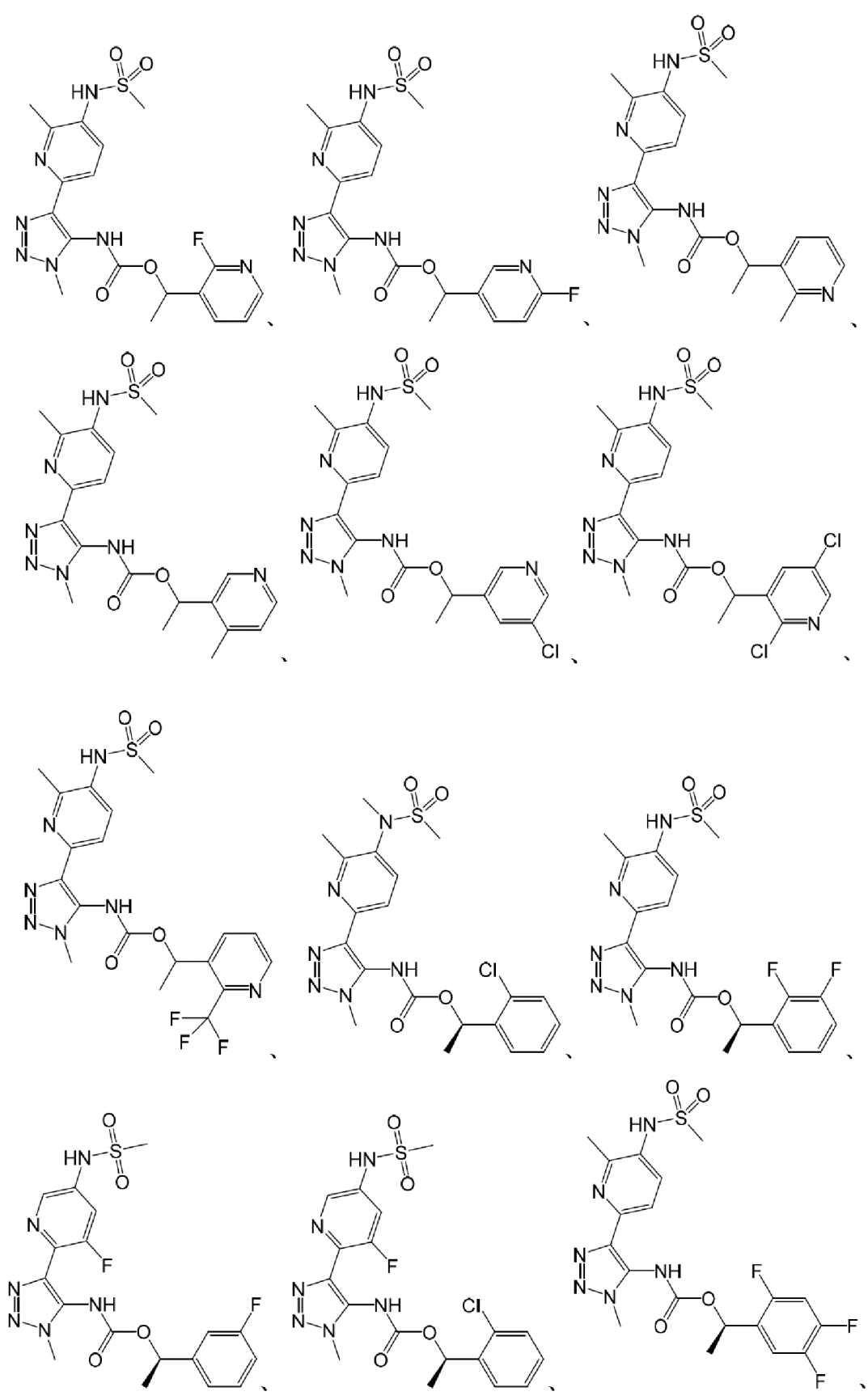


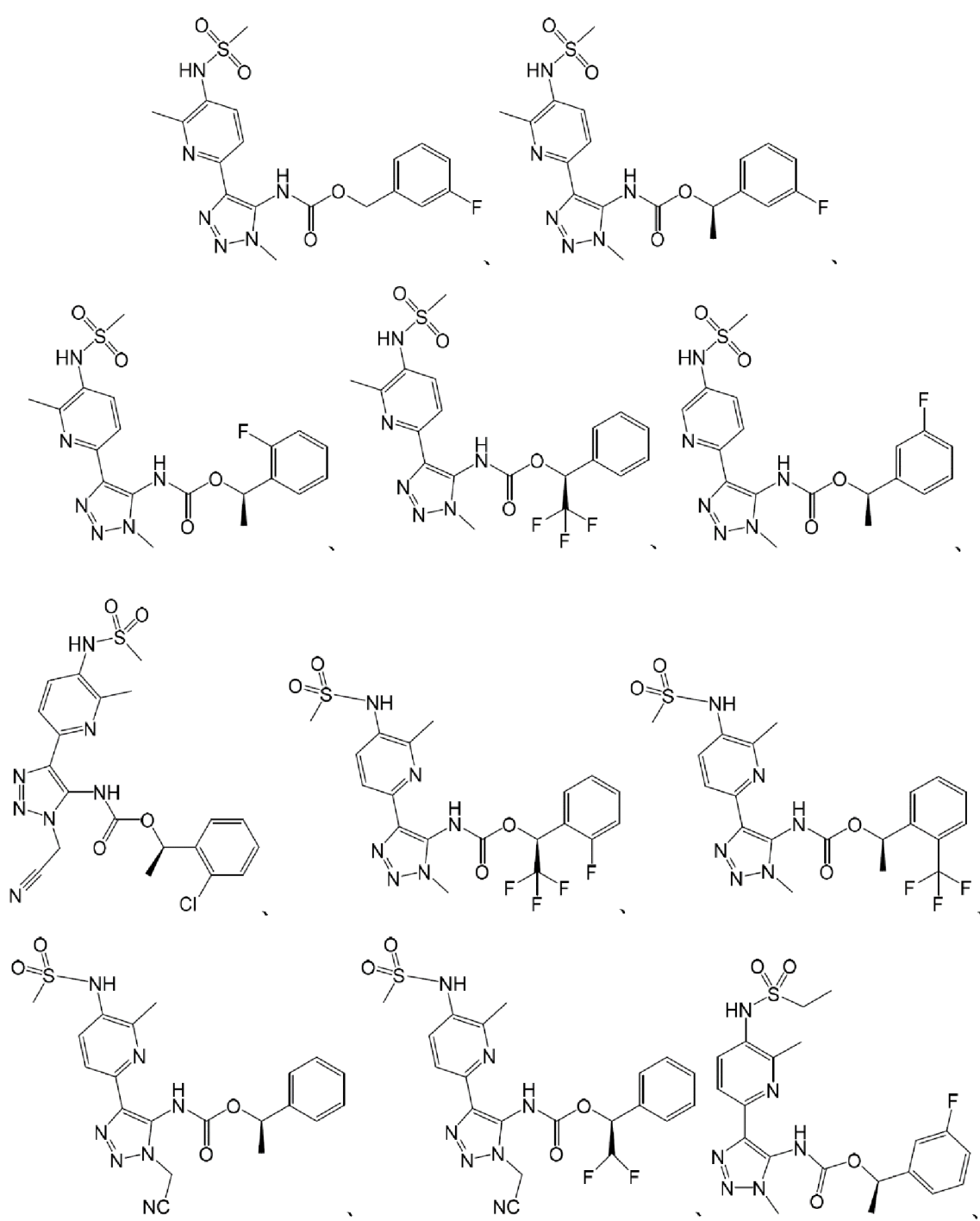


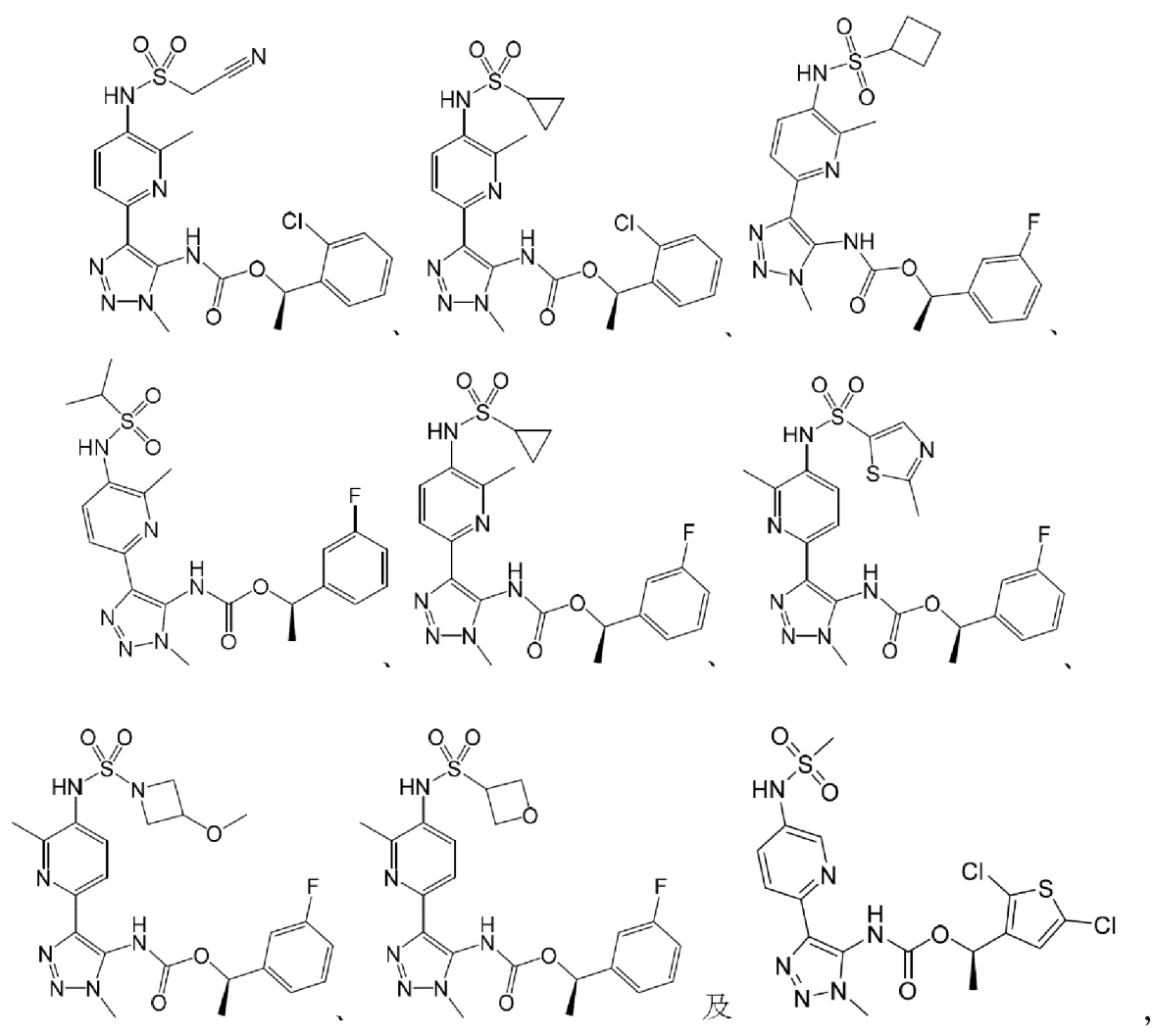






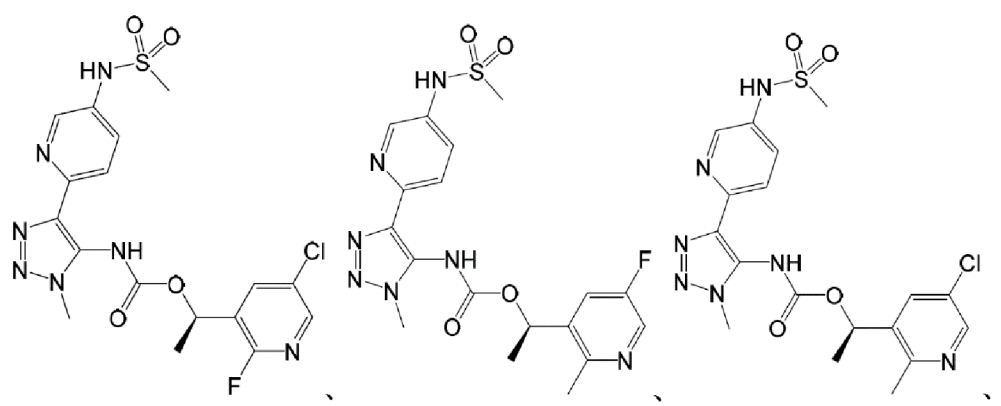




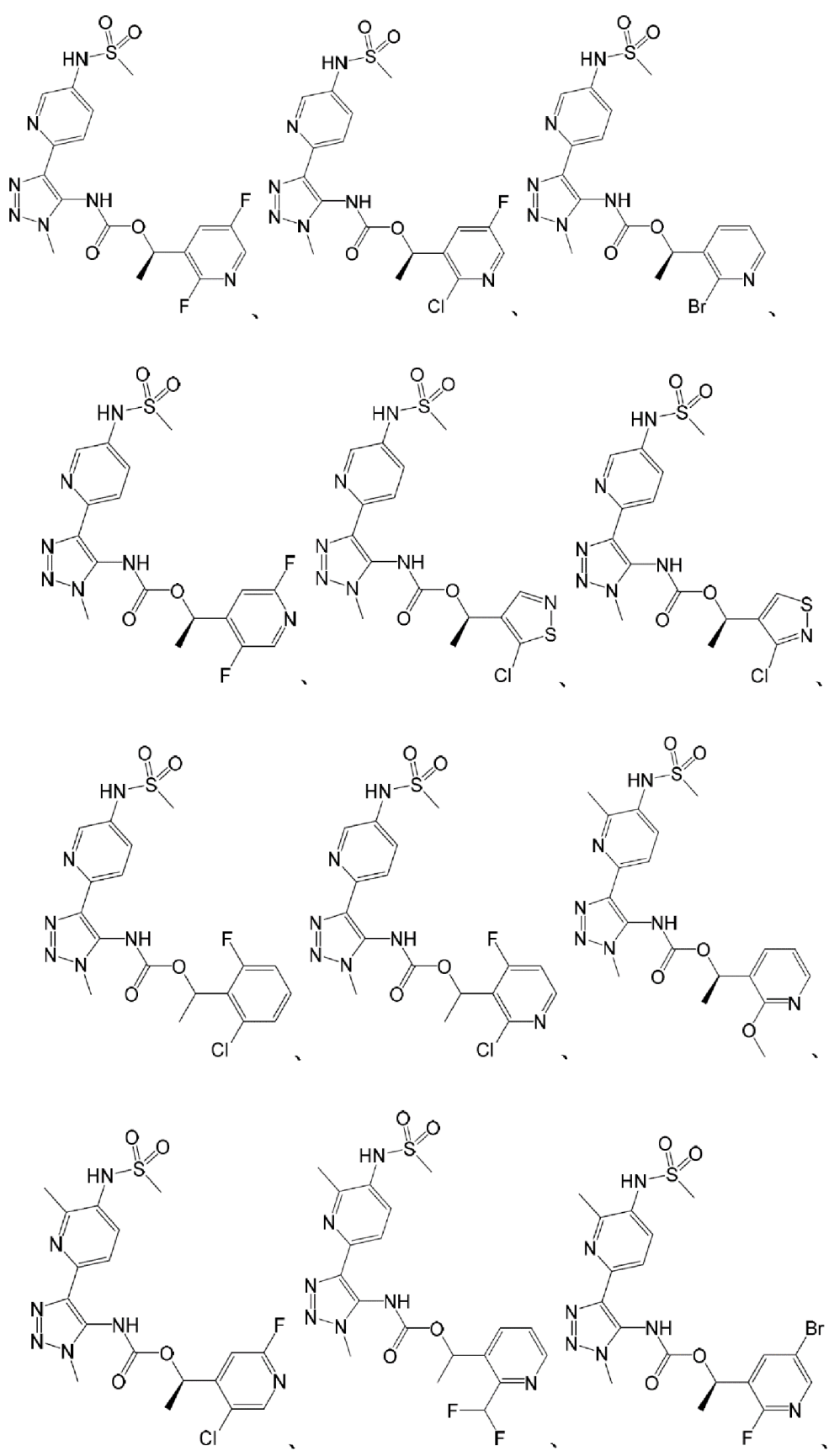


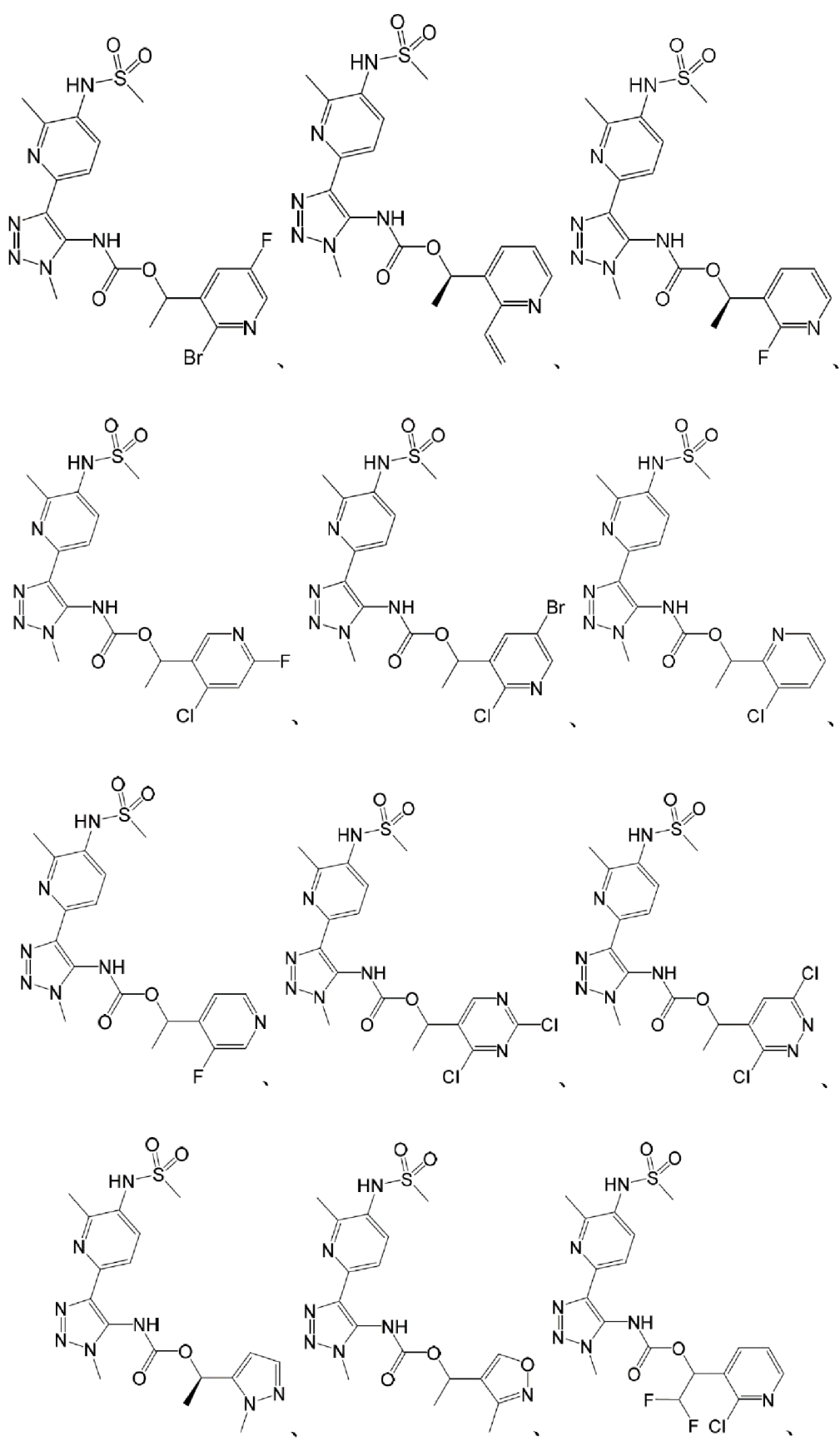
或其醫藥學上可接受之鹽。

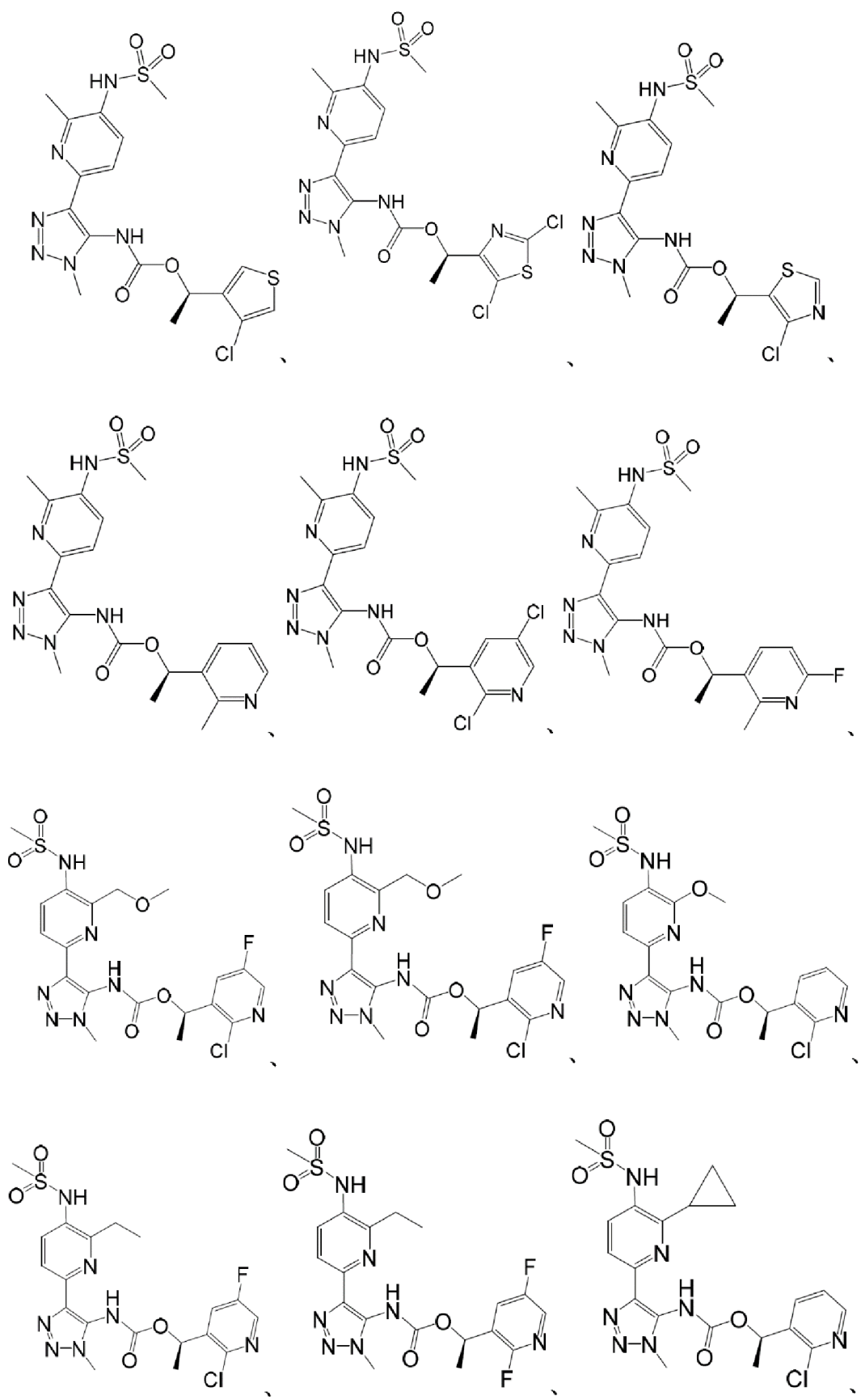
【0101】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係選自由以下組成之群：

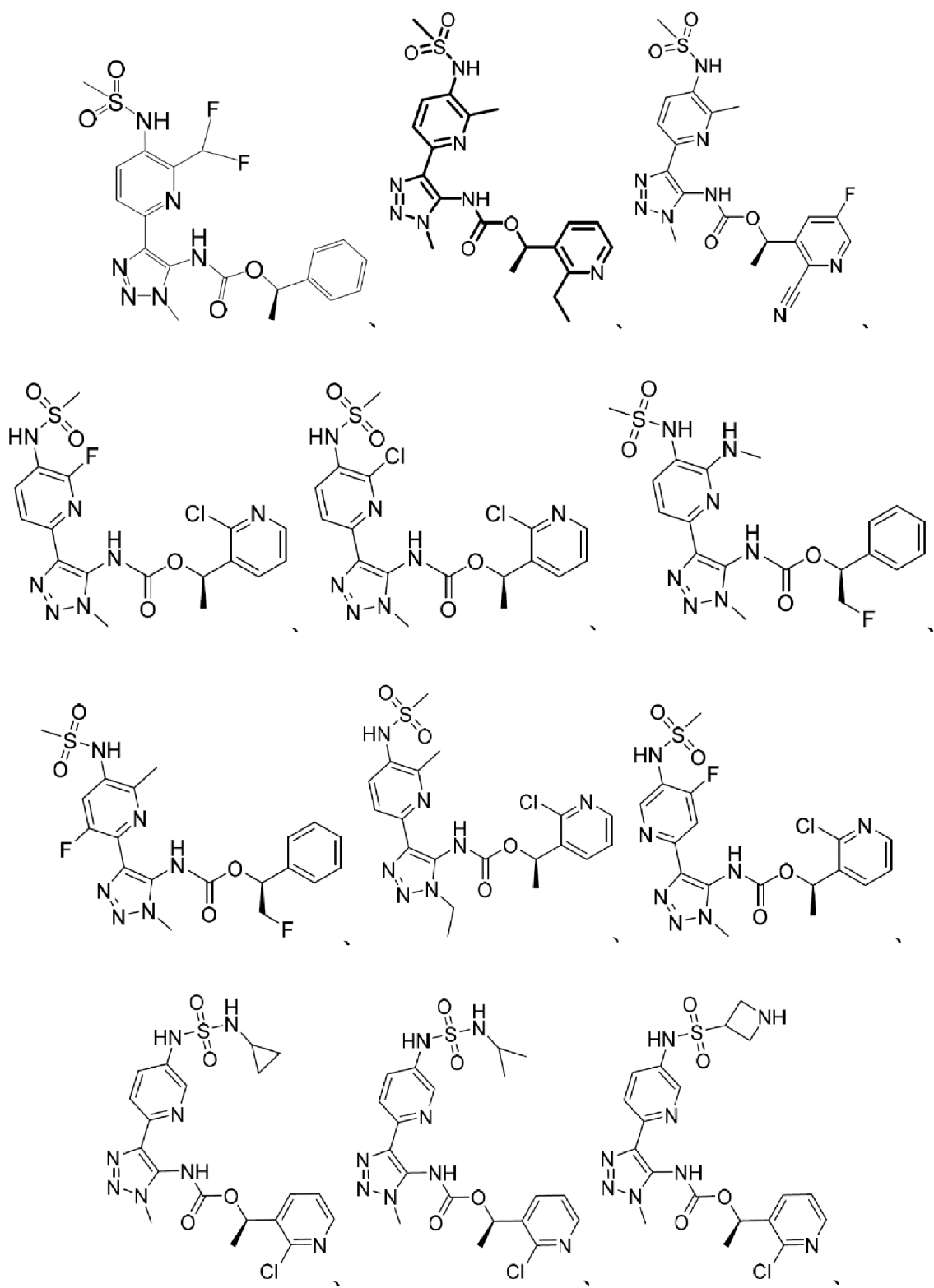


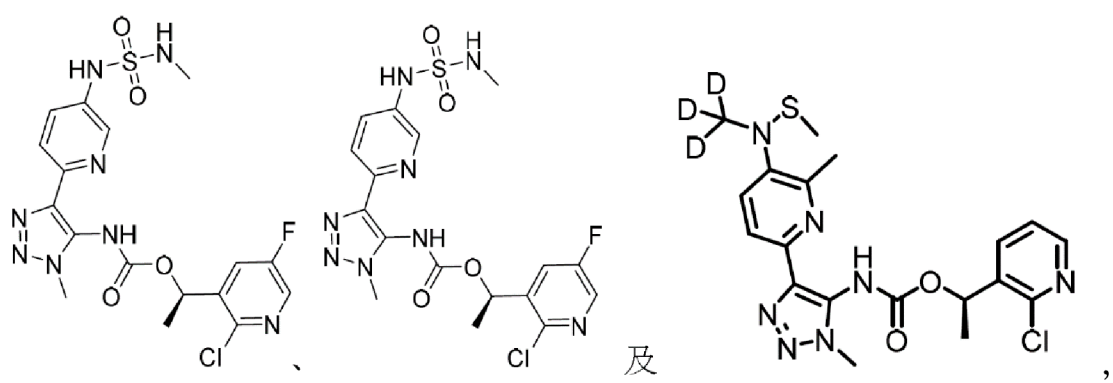






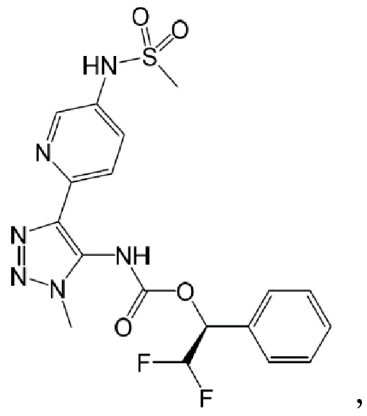






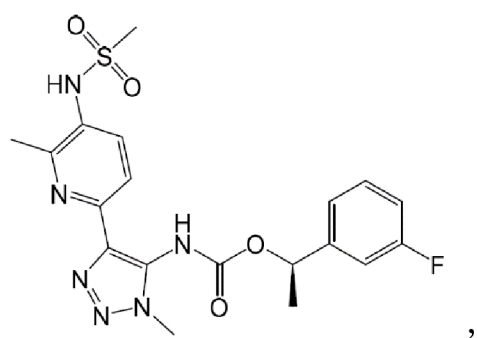
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0102】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為：



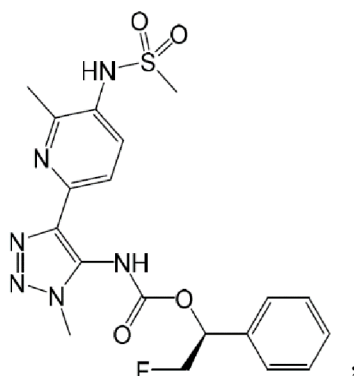
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0103】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為：



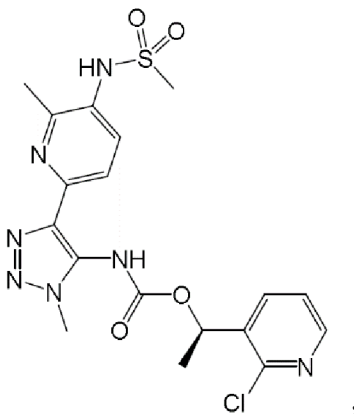
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0104】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為：



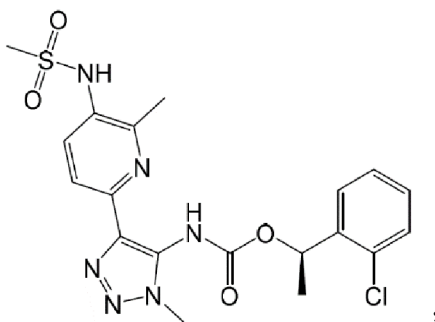
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0105】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0106】 在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

**醫藥組合物及投藥模式**

【0107】 此外，本發明提供醫藥組合物，其包含至少一種本發明之

化合物，或其前驅藥化合物，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物與醫藥學上可接受之載劑一起作為活性成分。

**【0108】** 本發明之醫藥組合物可另外包含一或多種其他化合物作為活性成分，如前驅藥化合物或其他酶抑制劑。

**【0109】** 組合物適合於經口、經直腸、局部、非經腸(包括皮下、肌肉內及靜脈內)、眼部(經眼)、經肺(經鼻或頰內吸入)或經鼻投藥，儘管在任何給定情況之大多數適合途徑將視所治療之病況之性質及嚴重程度以及活性成分之性質而定。其可方便地以單位劑型呈現且藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。

**【0110】** 在實際使用中，本發明之化合物可作為緊密摻合物中之活性成分與醫藥載劑根據習知醫藥混合技術組合。載劑可視投藥(例如經口或非經腸(包括靜脈內))所需之製劑形式而採取多種形式。在製備用於口服劑型之組合物時，在諸如(例如)懸浮液、酏劑及溶液之口服液體製劑；或諸如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及類似者之載劑的情況下，在諸如(例如)粉劑、硬質及軟質膠囊及錠劑之口服固體製劑的情況下(其中相較於液體製劑，固體口服製劑為較佳的)，可採用常用醫藥介質中之任一者，諸如(例如)水、二醇、油、醇、調味劑、防腐劑、著色劑及類似者。

**【0111】** 因為錠劑及膠囊易於投與，所以其代表最有利之口服單位劑型，在此情況下採用固體醫藥載劑。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術來包覆。此類組合物及製劑應含有至少0.1%之活性化合物。此等組合物中之活性化合物之百分比當然可變化且可宜在單元重量之約2%至約60%之間。此類治療上適用之組合物中之活性化合物的量使得將獲得

有效劑量。活性化合物亦可以例如液滴或噴霧形式經鼻內投與。

【0112】錠劑、丸劑、膠囊及類似者亦可含有黏合劑，諸如黃蓍膠、阿拉伯膠(acacia)、玉米澱粉或明膠；賦形劑，諸如磷酸二鈣；崩解劑，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、褐藻酸；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂；及甜味劑，諸如蔗糖、乳糖或糖精。當單位劑型為膠囊時，除以上類型之材料以外，該單位劑型可含有液體載劑，諸如脂肪油。

【0113】各種其他材料可以包衣形式存在或用以改變劑量單位之物理形式。舉例而言，錠劑可塗佈有蟲膠、糖或兩者。除活性成分之外，糖漿或酞劑可含有作為甜味劑之蔗糖、作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、染料及調味劑(諸如櫻桃香料或橙香料)。

【0114】在一些實施例中，本發明之化合物亦可用作具有各種反陽離子之鹽以得到經口有效的調配物。

【0115】本發明之化合物亦可非經腸投與。此等活性化合物之溶液或懸浮液可在與諸如羥基-丙基纖維素之界面活性劑適當混合之水中製備。亦可在甘油、液態聚乙二醇及其於油中之混合物中製備分散液。在普通的儲存及使用條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物生長。

【0116】適合於可注射用途之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。在所有情況下，形式必須為無菌的且必須在存在易注射性之程度上為流體。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保藏其免遭諸如細菌及真菌之微生物之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液態聚乙二醇)、其適合混合物及植物油的溶劑或分散介質。

【0117】可採用用於為尤其人類之哺乳動物提供有效劑量的本發明



之化合物的任何適合之投藥途徑。舉例而言，可採用經口、經直腸、局部、非經腸、眼部、經肺、經鼻及其類似途徑。劑型包括錠劑、糖衣錠、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣霧劑及類似者。在一些實施例中，本發明之化合物係經口投與。

### **套組**

**【0118】** 本文亦提供套組，其包括本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前驅藥或氘化類似物，及適合封裝。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明書。在一個態樣中，套組包括本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前驅藥或氘化類似物，及使用化合物治療適應症，包括本文所描述之疾病或病況的標籤及/或說明書。

**【0119】** 本文亦提供製品，其包括處於適合容器中的本文所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前驅藥或氘化類似物。容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器及靜脈袋。

### **治療方法及用途**

**【0120】** 本發明進一步係關於本文所揭示之化合物用於經由藉由該等化合物結合LPAR1來治療及/或預防疾病及/或病況的用途。此外，本發明係關於該等化合物用於製備用以經由藉由該等化合物結合LPAR1來治療及/或預防疾病及/或病況之藥劑的用途。

**【0121】** 如本文中所提及之藥劑可藉由習知製程來製備，包括根據本發明之化合物與醫藥學上可接受之載劑的組合。

**【0122】** 在一些實施例中，本文提供一種治療及/或預防有需要之患

者的LPAR1介導之疾病或病況的方法，其包含向患者投與治療有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。

**【0123】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括其中存在及/或觀察到絕對或相對過量之LPA的彼等疾病或病況。

**【0124】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括纖維化、創傷癒合、癌症、疼痛、呼吸道病症、過敏性病症、神經系統病症、心血管病症或發炎性病症。

**【0125】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況為間質性肺病(ILD)。在一些實施例中，間質性肺病(ILD)為非特異性間質性肺炎(NSIP)、類肉瘤病、石棉沈著病、與職業性曝露相關之ILD、進展性纖維化ILD、特發性間質性肺炎(IIP)、結締組織疾病相關之間質性肺病(CTD-ILD)、類風濕性關節炎相關之ILD、硬皮病相關之ILD或外因性肺泡炎。

**【0126】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況為慢性腎病(CKD)。在一些實施例中，慢性腎病為補體腎小球病變(complement glomerulopathy)、膜性腎小球病變(membranous glomerulopathy)、多囊性腎病(polycystic kidney disease)、IgA腎病、局灶節段性腎小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis ; FSGS)或奧爾波特症候群(Alport Syndrome)。

**【0127】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括纖維化。在一些實施例中，纖維化包括肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、眼纖維化或心臟纖維化。

**【0128】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括肺纖維

化。在一些實施例中，肺纖維化包括特發性肺纖維化(IPF)。在一些實施例中，肺纖維化包括繼發於全身性發炎性疾病之肺纖維化，該全身性發炎性疾病諸如類風濕性關節炎、硬皮病、狼瘡、隱源性致纖維化性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)、輻射誘發之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、矽肺病、石棉誘發之肺或胸膜纖維化、急性肺損傷及急性呼吸窘迫(包括細菌肺炎誘導的、外傷誘導的、病毒性肺炎誘導的、呼吸器誘導的、非肺敗血症誘導的及吸入誘導的)。

【0129】 在一些實施例中，LPA1介導之疾病或病況包括腎纖維化。在一些實施例中，腎纖維化包括與以下相關之慢性腎病變：損傷/纖維化(腎纖維化)，例如，繼發於全身性發炎性疾病之腎小球性腎炎，該全身性發炎性疾病諸如狼瘡及硬皮病、糖尿病、腎小球腎炎、局灶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；腸纖維化，例如，硬皮病及輻射誘發之腸纖維化。

【0130】 在一些實施例中，LPA1介導之疾病或病況包括肝纖維化。在一些實施例中，肝纖維化包括肝硬化、酒精誘發之肝纖維化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、膽管損傷、原發性膽汁性肝硬化、感染或病毒誘發之肝纖維化(例如，慢性HCV感染)及自體免疫肝炎。

【0131】 在一些實施例中，LPA1介導之疾病或病況包括頭頸部纖維化，例如輻射誘導的。

【0132】 在一些實施例中，LPA1介導之疾病或病況包括角膜疤痕形成，例如，由於雷射輔助之原位角膜重塑術(laser-assisted in situ keratomileusis；LASIK)、角膜移植或小樑切除術(trabeculectomy)。在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽用於改善由角膜手術(諸如LASIK或白內障手術)引起之角膜敏感度降低、由角膜變性引起之角膜敏感度降低，及由此引起之乾眼症狀。在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療或預防眼部炎症及過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎及乳頭狀結膜炎。在一些實施例中，式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療或預防舍格倫病(Sjogren disease)或伴有乾眼之發炎性疾病。

**【0133】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括另一種纖維變性病況，諸如肥厚性疤痕及癍痕瘤(例如，燒傷誘導或手術)、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、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、混合性結締組織病及佩洛尼氏病(Peyronie's disease)。

**【0134】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括疼痛。在一些實施例中，疼痛包括神經痛。在一些實施例中，疼痛包括急性疼痛。在一些實施例中，疼痛包括慢性疼痛。

**【0135】** 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括癌症。在一些實施例中，癌症包括卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、乳癌、黑素瘤、頭頸癌、腸癌(大腸直腸癌)及甲狀腺癌。在一些實施例中，癌症包括實體腫瘤，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(黑素瘤或基底細胞癌)之彼等腫瘤或在疾病之任何階段存在或不存在癌轉移之血液腫瘤(諸如白血病)。在一些實施例中，癌症包括急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、

非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、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)、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、腦及脊髓腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、胚胎腫瘤、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、胃腸類癌、胃腸基質瘤(GIST)、胃腸基質細胞瘤、生殖細胞腫瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤(內分泌胰臟)、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、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、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、神經管胚細胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、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、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、惡性骨纖維組織細胞瘤、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、中分化松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤、垂體瘤、漿細胞瘤/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(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、卡堡氏肉瘤、塞紮里症候群(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及威爾姆斯腫瘤(Wilms tumor)。

【0136】 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括呼吸道或過敏性病症。在一些實施例中，呼吸道或過敏性病症包括哮喘、細支氣管周纖維化、閉塞性細支氣管炎及慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些實施例中，COPD包括慢性支氣管炎或肺氣腫、肺高血壓、肺間質纖維化及/或氣道炎症及囊腫性纖維化。在一些實施例中，呼吸道疾病包括成人呼吸窘迫症候群及過敏性(外因性)哮喘、非過敏性(內因性)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、臨床哮喘、夜間哮喘、過敏原誘發之哮喘、阿司匹靈(aspirin)敏感性哮喘、運動誘發之哮喘、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、類固醇耐藥性哮喘、季節性哮喘、季節性過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎及缺氧。

【0137】 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括神經系統病症。在一些實施例中，神經系統病症包括阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、腦水腫、腦缺血、中風、多發性硬化症、神經病、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、鈍器或手術創傷之後發現的神經病況(包括手術後認知功能障礙及脊髓或腦幹損傷)，以及諸如退化性椎間盤疾病及坐骨神經痛之病症之神經學態樣。

【0138】 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括心血管病症。在一些實施例中，心血管病症包括心律不整(心房或腦室或兩者)；動脈粥樣硬化及其後遺症；絞痛；心節律紊亂；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤；脈管炎；中風；肢體、器官或組織之周邊阻塞性動脈病；腦、心臟或其他器官或組織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；血壓異常；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關之血管收縮)；血管異常及受限於單個器官或組織之心臟血管功能不全。

【0139】 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況包括肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、疤痕形成、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺高血壓、肺間質纖維化、關節炎、過敏、牛皮癬、發炎性腸病、成人呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、動脈瘤、中風、癌症、疼痛、增生性病變及發炎性病況。

【0140】 在一些實施例中，LPAR1介導之疾病或病況為肝病。在一些實施例中，肝病為C型肝炎、肝癌、家族性混合型高脂質血症、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、進展性家族性肝內膽汁淤積症、原發性膽汁性肝硬化(PBC)或(PSC)。在一些實施例中，肝病為PSC。在一些實施例中，肝病包含門靜脈高血壓。在一些實施例中，肝癌包含肝細胞癌(HCC)、膽管癌、血管肉瘤(angiosarcoma)或血管肉瘤(hemangiosarcoma)。在一些實施例中，肝癌包含HCC。在一些實施例中，NAFLD包含脂肪變性。在一些實施例中，NAFLD包含NASH。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含肝纖維化。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含肝硬化。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含代償性肝硬化。在一些實施例中，

NAFLD或NASH包含失代償性肝纖維化。在一些實施例中，NAFLD包含HCC。在一些實施例中，肝病為NASH。

【0141】 在一些實施例中，本文提供一種治療及/或預防有需要之患者之NAFLD或NASH的方法，其包含向患者投與治療有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含肝纖維化。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含肝硬化。在一些實施例中，肝硬化為代償性肝硬化。在一些實施例中，肝硬化為失代償性肝硬化。在一些實施例中，NAFLD或NASH包含HCC。

【0142】 在一些實施例中，本文提供一種預防有需要之患者之肝病或病況的方法，其包含向患者投與治療有效量的式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物。在一些實施例中，肝病或病況為肝纖維化。在一些實施例中，肝病或病況為肝硬化。在一些實施例中，肝硬化為代償性肝硬化。在一些實施例中，肝硬化為失代償性肝硬化。在一些實施例中，肝病或病況為HCC。

【0143】 在一些實施例中，本發明係關於根據式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物在製備用於預防及/或治療本文所揭示之LPAR1介導之疾病或病況之藥劑中的用途。

### **劑量**

【0144】 所採用活性成分之有效劑量可視所採用之特定化合物、投藥模式、所治療之病況及所治療之病況之嚴重程度而變化。熟習此項技術



者可輕易確定此類劑量。

【0145】 當治療或預防本發明之化合物所針對的LPAR1介導之疾病或病況時，當以約0.1毫克至約300毫克/公斤動物體重之日劑量投與本發明之化合物時，獲得通常令人滿意之結果。在一些實施例中，本發明之化合物係以單個日劑量或以一天兩次至六次之分次劑量或以持續釋放形式給藥。對於大部分大型哺乳動物，總每日劑量為約1毫克至約1000毫克，或約1毫克至約50毫克。就70 kg成人而言，總每日劑量將通常為約0.1毫克至約200毫克。此給藥方案可經調整以提供最佳治療反應。在一些實施例中，總每日劑量為約1毫克至約900毫克、約1毫克至約800毫克、約1毫克至約700毫克、約1毫克至約600毫克、約1毫克至約400毫克、約1毫克至約300毫克、約1毫克至約200毫克、約1毫克至約100毫克、約1毫克至約50毫克、約1毫克至約20毫克或約1毫克至約10毫克。

【0146】 本申請案之化合物或其組合物可使用上文所描述的任何適合模式每天投藥一次、兩次、三次或四次。此外，用化合物投藥或治療可持續多天；例如，對於一個治療週期，治療通常將持續至少7天、14天或28天。治療週期常常與各週期之間約1至28天、通常約7天或約14天之休止期交替。在其他實施例中，治療週期亦可為連續的。

【0147】 在一些實施例中，本文所提供之方法包含向個體投與初始日劑量的約1至800 mg本文所描述之化合物，及以增量增加劑量直至達成臨床功效為止。可使用約5、10、25、50或100 mg之增量來增加劑量。劑量可每天、每隔一天、每週兩次或每週一次地增加。

## 組合

【0148】 在一些實施例中，本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之

化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與一或多種額外治療劑組合投與，以治療或預防本文所揭示之疾病或病況。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為一種、兩種、三種或四種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為一種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為兩種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為三種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為四種額外治療劑。

**【0149】** 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物具有本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為一種、兩種、三種或四種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為一種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為兩種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為三種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑為四種額外治療劑。

**【0150】** 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、腺苷A3受體促效劑、脂聯素受體促效劑、AKT蛋白激酶抑制劑、AMP激酶活化劑、AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化劑、澱粉素受體促效劑、血管收縮素II AT-1受體拮抗劑、雄激素受體促效劑、凋亡信號調節激酶1 (ASK1)抑制劑、ATP檸檬酸鹽裂解酶抑制劑、載脂蛋白C3 (APOC3)拮抗劑、自噬蛋白調節劑、自分泌運動因子抑制劑、Ax1酪胺酸激酶受體抑制劑、Bax蛋白刺激劑、生物活性脂質、降鈣素促效劑、大麻素受體調節劑、半胱天冬酶抑制劑、半胱天冬酶-3刺激劑、組織蛋白酶抑制劑(例如，組織蛋白酶B抑制劑)、窖蛋白1抑制劑、CCR2趨化介素拮抗劑、CCR3趨化介素拮抗劑、CCR5趨化介素拮抗劑、CD3拮抗劑、

氯離子通道刺激劑、膽固醇增溶劑、CNR1抑制劑、週期素D1抑制劑、細胞色素P450 7A1抑制劑、細胞色素P450 2E1 (CYP2E1)抑制劑、二醯甘油O醯基轉移酶1 (DGAT1)抑制劑、二醯甘油O醯基轉移酶2 (DGAT2)抑制劑、CXCR4趨化介素拮抗劑、二肽基肽酶IV抑制劑、內皮唾酸蛋白調節劑、內皮氧化氮合成酶刺激劑、伊紅趨素配位體抑制劑、細胞外基質蛋白調節劑、法尼醇X受體促效劑、脂肪酸合成酶抑制劑、FGF1受體促效劑、纖維母細胞活化蛋白(FAP)抑制劑、纖維母細胞生長因子受體配位體(例如，FGF-15、FGF-19、FGF-21)、魚油、半乳糖凝集素-3抑制劑、升糖素受體促效劑、類升糖素肽1受體促效劑、糖皮質激素受體拮抗劑、葡萄糖6-磷酸1-去氫酶抑制劑、麩醯胺酸酶抑制劑、麩胱甘肽前驅體、G-蛋白偶聯膽酸受體1促效劑、G-蛋白偶聯受體84拮抗劑、刺蝟(Hh)調節劑、C型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制劑、肝細胞核因子4  $\alpha$ 調節劑(HNF4A)、肝細胞生長因子調節劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、HMG CoA還原酶抑制劑、11 $\beta$ -羥基類固醇去氫酶(11 $\beta$ -HSD1)抑制劑、低氧誘導性因子-2  $\alpha$ 抑制劑、IL-1 $\beta$ 拮抗劑、IL-6受體促效劑、IL-10促效劑、IL-11拮抗劑、IL-17拮抗劑、回腸鈉膽酸共轉運體抑制劑、胰島素敏化劑、胰島素配位體促效劑、胰島素受體促效劑、整合素調節劑、整合素拮抗劑介白素-1受體相關之激酶4 (IRAK4)抑制劑、Jak2酪胺酸激酶抑制劑、己酮糖激酶(KHK)抑制劑、克囉索 $\beta$ 刺激劑(Klotho beta stimulator)、瘦素、瘦素類似物、5-脂肪加氧酶抑制劑、脂蛋白脂肪酶抑制劑、肝臟X受體、LPL基因刺激劑、溶血磷脂酸-1受體(LPAR-1)拮抗劑、離胺醯氧化酶同源物2 (LOXL2)抑制劑、LXR反向促效劑、巨噬細胞甘露糖受體1調節劑、基質金屬蛋白酶(MMP)抑制劑、MCH受體-1拮抗劑、MEKK-5蛋白激酶抑制劑、膜銅胺

氧化酶(VAP-1)抑制劑、甲硫胺酸胺基肽酶-2抑制劑、甲基CpG結合蛋白2調節劑、微小RNA-132 (miR-132)拮抗劑、微小RNA-21 (miR-21)抑制劑、粒線體去耦合劑、混合譜系激酶-3抑制劑、髓磷脂鹼性蛋白刺激劑、NACHT LRR PYD域蛋白質3 (NLRP3)抑制劑、NAD-依賴性脫乙酰基酶長壽蛋白-1刺激劑、NADPH氧化酶抑制劑(NOX)、菸鹼酸受體1促效劑、P2X7嘌呤受體調節劑、P2Y13嘌呤受體刺激劑、PDE 3抑制劑、PDE 4抑制劑、PDE 5抑制劑、PDGF受體 $\beta$ 調節劑、肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶A抑制劑、苯丙胺酸羧化酶刺激劑、磷脂酶C抑制劑、PPAR  $\alpha$ 促效劑、PPAR  $\gamma$ 促效劑、PPAR  $\delta$ 促效劑、PPAR  $\gamma$ 調節劑、PPAR  $\alpha/\delta$ 促效劑、PPAR  $\alpha/\gamma/\delta$ 促效劑、蛋白酶-活化受體-2拮抗劑、蛋白激酶調節劑、 $\rho$ 相關蛋白激酶2 (ROCK2)抑制劑、亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑、鈉葡萄糖轉運體-2 (SGLT2)抑制劑、SREBP轉錄因子抑制劑、STAT-1抑制劑、STAT-3調節劑、硬脂醯基CoA去飽和酶-1抑制劑、亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑、細胞介素信號傳導抑制劑-1刺激劑、細胞介素信號傳導抑制劑-3刺激劑、脾酪胺酸激酶(SYK)抑制劑、轉形生長因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ )、TGF- $\beta$ 拮抗劑(例如，TGF- $\beta$ 1拮抗劑、TGF- $\beta$ 2拮抗劑、TGF- $\beta$ 3拮抗劑、潛伏TGF  $\beta$ 複合物調節劑)、TGF- $\beta$ 受體拮抗劑、轉形生長因子 $\beta$ 活化激酶1 (TAK1)、甲狀腺荷爾蒙受體 $\beta$ 促效劑、類鐸受體(TLR)-4拮抗劑、轉麩醯胺酸酶抑制劑、腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )配位體抑制劑、腫瘤進行基因座2 (Tpl2)激酶抑制劑、酪胺酸激酶受體調節劑、GPCR調節劑、核荷爾蒙受體調節劑、WNT調節劑、YAP/TAZ調節劑及連蛋白抑制劑。

**【0151】** 一或多種額外治療劑之非限制性實例包括：

ACE抑制劑，諸如依那普利(enalapril)；

乙醯基CoA羧化酶(ACC)抑制劑，諸如NDI-010976 (菲索科司他(firsocostat))、DRM-01、吉卡賓(gemcabene)、PF-05175157、QLT-091382或PF-05221304；

乙醯基CoA羧化酶/二醯甘油O醯基轉移酶2抑制劑，諸如PF-07055341；

乙醛去氫酶抑制劑，諸如ADX-629；

腺苷受體促效劑，諸如CF-102 (那末德松(namodenoson))、CF-101、CF-502或CGS21680；

脂聯素受體促效劑，諸如ADP-355或ADP-399；

澱粉素/降鈣素受體促效劑，諸如KBP-042或KBP-089；

AMP活化蛋白激酶刺激劑，諸如PXL-770或O-304；

AMP激酶活化劑/ATP檸檬酸鹽裂解酶抑制劑，諸如貝派度酸(bempedoic acid) (ETC-1002、ESP-55016)；

AMP活化蛋白激酶/內皮氧化氮合成酶/NAD-依賴性脫乙醯基酶長壽蛋白-1刺激劑，諸如NS-0200 (白胺酸+二甲雙胍+西地那非(sildenafil))；

雄激素受體促效劑，諸如LPCN-1144；

血管收縮素II AT-1受體拮抗劑，諸如艾比沙坦(irbesartan)；

血管生成素相關蛋白-3抑制劑，諸如IONIS-ANGPTL3-LRx；

自分泌運動因子抑制劑，諸如PAT-505、PAT-048、GLPG-1690、X-165、PF-8380、AM-063或BBT-877；

Ax1酪胺酸激酶受體抑制劑，諸如貝西替尼(bemcentinib) (BGB-324，R-428)；

Bax蛋白質刺激劑，諸如CBL-514；

生物活性脂質，諸如DS-102；

大麻素受體1型(CNR1)抑制劑，諸如納馬珠單抗(namacizumab)、GWP-42004、REV-200或CRB-4001；

半胱天冬酶抑制劑，諸如恩利卡生(emricasan)；

Pan組織蛋白酶B抑制劑，諸如VBY-376；

Pan組織蛋白酶抑制劑，諸如VBY-825；

CCR2/CCR5趨化介素拮抗劑，諸如森尼維若(cenicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、CCX-872或WXSH-0213；

CCR2趨化介素拮抗劑，諸如丙帕鍺(propagermanium)；

CCR2趨化介素/血管收縮素II AT-1受體拮抗劑，諸如DMX-200或DMX-250；

CCR2/CCR5趨化介素拮抗劑及FXR促效劑，諸如LJC-242 (曲匹氟索(tropifexor)+塞尼維羅克(cenivriviroc))；CCR3趨化介素拮抗劑，諸如柏替木單抗(bertilimumab)；

氯離子通道刺激劑，諸如科普斯酮(cobiprostone)或魯比前列酮(lubiprostone)；

CD3拮抗劑，諸如NI-0401 (弗拉魯單抗(foralumab))；

CXCR4趨化介素拮抗劑，諸如AD-214；

二甘油脂醯基轉移酶1 (DGAT1)抑制劑，諸如GSK-3008356；

二醯甘油O醯基轉移酶1 (DGAT1)/細胞色素P450 2E1抑制劑(CYP2E1)，諸如SNP-610；

二甘油脂醯基轉移酶2 (DGAT2)抑制劑，諸如IONIS-DGAT2Rx或

PF-06865571；

二肽基肽酶IV抑制劑，諸如利格列汀(linagliptin)或依格列汀(evogliptin)；

伊紅趨素配位體抑制劑，諸如柏替木單抗或CM-101；

細胞外基質蛋白調節劑，諸如CNX-024；

法尼醇X受體(FXR)促效劑，諸如AGN-242266、AGN-242256、EP-024297、RDX-023、BWL-200、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、GS-9674、LMB-763、奧貝膽酸(obeticholic acid)、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M-480、MET-409、PX20606、EYP-001、TERN-101、TC-100、INT-2228；

法尼醇X受體(FXR)/G-蛋白偶聯膽酸受體1 (TGR5)促效劑，諸如INT-767；

脂肪酸合成酶抑制劑，諸如TVB-2640；

FGF受體促效劑/克囉索β刺激劑，諸如BFKB-8488A (RG-7992)；

纖維母細胞生長因子19 (rhFGF19)/細胞色素P450 (CYP) 7A1抑制劑，諸如NGM-282；

纖維母細胞生長因子21(FGF-21)配位體，諸如BMS-986171、BIO89-100、B-1344或BMS-986036；

纖維母細胞生長因子21 (FGF-21)/類升糖素肽1 (GLP-1)促效劑，諸如YH-25723 (YH-25724；YH-22241)或AKR-001；

魚油組合物，諸如二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl) (Vascepa®)；

半乳糖凝集素-3抑制劑，諸如GR-MD-02、GB-1107 (Gal-300)或GB1211 (Gal-400)；

類升糖素肽1受體(GLP1R)促效劑，諸如AC-3174、利拉魯肽(liraglutide)、輔因子(MEDI-0382)、艾塞那肽(exenatide)、SAR-425899、LY-3305677、HM-15211、YH-25723、YH-GLP1、RPC-8844、PB-718或索馬魯肽(semaglutide)；

糖皮質激素受體拮抗劑，諸如CORT-118335 (米瑞科裏蘭特(miricorilant))；

葡萄糖6-磷酸1-去氫酶抑制劑，諸如ST001；

G-蛋白偶聯膽酸受體1 (TGR5)促效劑，諸如RDX-009或INT-777；

熱休克蛋白質47 (HSP47)抑制劑，諸如ND-L02-s0201；

HMG CoA還原酶抑制劑，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)；

低氧誘導因子-2  $\alpha$ 抑制劑，諸如PT-2567；

IL-10促效劑，諸如peg-伊洛白介素(peg-ilodecakin)；

回腸鈉膽酸共轉運體抑制劑，諸如歐維昔巴(odevixibat) (A-4250)、沃利百特(volixibat)乙醇鉀水合物(SHP-262)、GSK2330672、CJ-14199或依洛昔巴(elobixibat) (A-3309)；

胰島素敏化劑，諸如KBP-042、MSDC-0602K、MSDC-5514、Px-102、RG-125 (AZD4076)、VVP-100X、CB-4211或ETI-101；

胰島素配位體/胰島素受體促效劑，諸如ORMD-0801；

整合素拮抗劑，諸如IDL-2965；

IL-6受體促效劑，諸如KM-2702；

己酮糖激酶(KHK)抑制劑，諸如PF-06835919；



$\beta$ 克囉索(KLB)-FGF1c促效劑，諸如MK-3655 (NGM-313)；

5-脂肪加氧酶抑制劑，諸如泰魯斯特(tipelukast) (MN-001)、DS-102 (AF-102)；

脂蛋白脂肪酶抑制劑，諸如CAT-2003；

LPL基因刺激劑，諸如阿利潑金(alipogene tiparvovec)；

肝臟X受體(LXR)調節劑，諸如PX-L603、PX-L493、BMS-852927、T-0901317、GW-3965或SR-9238；

溶血磷脂酸-1受體拮抗劑，諸如BMT-053011、UD-009 (CP-2090)、AR-479、ITMN-10534、BMS-986020或KI-16198；

離胺醯氧化酶同源物2抑制劑，諸如辛圖珠單抗(simtuzumab)或PXS-5382A (PXS-5338)；

巨噬細胞甘露糖受體1調節劑，諸如替馬諾噻(tilmanocept)-Cy3 (鎔Tc 99m替馬諾噻)；

膜銅胺氧化酶(VAP-1)抑制劑，諸如TERN-201；

MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制劑，諸如GS-4997、SRT-015或GS-444217、GST-HG-151；

MCH受體-1拮抗劑，諸如CSTI-100 (ALB-127158)；

甲硫胺酸胺基肽酶-2抑制劑，諸如ZGN-839、ZGN-839或ZN-1345；

甲基CpG結合蛋白2調節劑，諸如巯乙胺(mercaptamine)；

粒線體去偶合劑，諸如2,4-二硝基苯酚或HU6；

混合譜系激酶-3抑制劑，諸如URMC-099-C；

髓磷脂鹼性蛋白刺激劑，諸如奧利索西(olesoxime)；

NADPH氧化酶1/4抑制劑，諸如GKT-831或APX-311；

菸鹼酸受體1促效劑，諸如ARI-3037MO；

硝唑尼特(Nitazoxinide)；

NACHT LRR PYD域蛋白質3 (NLRP3)抑制劑，諸如KDDF-201406-03、NBC-6、IFM-514或JT-194 (JT-349)；

核受體調節劑，諸如DUR-928 (DV-928)；

P2X7嘌呤受體調節劑，諸如SGM-1019；

P2Y13嘌呤受體刺激劑，諸如CER-209；

PDE 3/4抑制劑，諸如泰魯斯特(MN-001)；

PDE 5抑制劑，諸如西地那非或MSTM-102；

PDGF受體 $\beta$ 調節劑，諸如BOT-191或BOT-509；

肽基-脯胺醯基順式-反式異構酶抑制劑，諸如CRV-431 (CPI-432-32)、NVP-018或NV-556 (NVP-025)；

苯丙胺酸羥化酶刺激劑，諸如海帕斯坦(HepaStem)；

PPAR促效劑(包括PPAR  $\alpha$ 促效劑、PPAR  $\alpha/\delta$ 促效劑、PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$ 促效劑、PPAR  $\delta$ 促效劑)，諸如艾拉菲諾(elafibranor) (GFT-505)、MBX-8025、氘化吡格列酮R-對映異構體、吡格列酮、DRX-065、沙格列紫(saroglitazar)或IVA-337；PPAR  $\alpha$ 促效劑，諸如氯貝酸鋁(aluminum clofibrate)、苯紫貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、膽鹼非諾貝特(choline fenofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝特(clofibrate)、氯貝胺(clofibrade)、非諾貝特(fenofibrate)、吉非羅齊(gemfibrozil)、佩馬貝特(pemafibrate)、氯煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、 $\omega$ -3脂肪酸(魚油，例如二十碳五烯酸乙酯(Vascepa<sup>®</sup>)或二十二碳六烯酸)、匹

立尼酸(pirinixic acid)、GW409544、AZ 242、LY518674、NS-220、AVE8134、BMS-711939、阿格列紫(aleglitazar)、穆拉格列紫(muraglitazar)或沙格列紫；

PPAR  $\alpha/\delta$ 促效劑，諸如艾拉菲諾；

PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$ 促效劑，諸如拉尼菲諾(lanifibranor)；

PPAR  $\delta$ 促效劑，諸如塞拉德帕(seladelpar)；

蛋白酶活化受體-2拮抗劑，諸如PZ-235；

蛋白激酶調節劑，諸如CNX-014；

$\rho$ 相關蛋白激酶(ROCK)抑制劑，諸如REDX-10178 (REDX-10325)或KD-025；

胺脲敏感性胺氧化酶/血管黏附蛋白-1 (SSAO/VAP-1)抑制劑，諸如PXS-4728A；

S-亞硝基麩胱甘肽還原酶(GSNOR)酶抑制劑，諸如SL-891；

鈉葡萄糖轉運體-2 (SGLT2)抑制劑，諸如伊格列淨(ipragliflozin)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)、埃格列淨(ertugliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)或索格列淨(sotagliflozin)；

SREBP轉錄因子抑制劑，諸如CAT-2003或MDV-4463；

硬脂醯基CoA去飽和酶-1抑制劑，諸如阿雷美羅(aramchol)；

甲狀腺激素受體(THR)  $\beta$ 促效劑，諸如瑞斯蒙催(resmetriom) (MGL-3196)、MGL-3745或VK-2809；

TLR-2/TLR-4拮抗劑，諸如VB-201 (CI-201)；

TLR-4拮抗劑，諸如JKB-121；

酪胺酸激酶受體調節劑，諸如CNX-025或GFE-2137 (重新設置硝唑

尼特(repurposed nitazoxanide))；

GPCR調節劑，諸如CNX-023；

核激素受體調節劑，諸如Px-102；

黃嘌呤氧化酶/尿酸鹽陰離子交換劑1 (URAT1)抑制劑，諸如RLBN-1001、RLBN-1127；及

連蛋白抑制劑，諸如乙酸羅拉唑肽(lorazotide acetate) (INN-202)。

**【0152】** 一或多種額外治療劑之額外非限制性實例包括

ACE抑制劑，諸如貝那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)；

腺苷A3受體拮抗劑，諸如FM-101；

阿德羅平(Adropin)刺激劑，諸如RBT-2；

白蛋白調節劑，諸如SYNT-002；

醛固酮/鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如MT-3995；

同種異體骨髓源性間葉基質細胞療法，諸如ORBCEL-M

同種異體擴增脂肪源性幹細胞療法，諸如Elixocyte™；

AMP活化蛋白激酶刺激劑/前蛋白轉化酶PC9抑制劑，諸如O-304；

AMP活化蛋白激酶刺激劑，諸如DZCY-01、MK-8722、PXL-770；

血管收縮素II AT-1受體/CCR2趨化介素拮抗劑，諸如DMX-200；

血管收縮素II AT-2受體促效劑，諸如MOR-107、艾比沙坦；

血管收縮素II受體拮抗劑，諸如洛沙坦(losartan)；

血管收縮素原配位體抑制劑，諸如ALN-AGT；

抗C1抗體，諸如BIVV-009 (蘇替莫單抗(sutimlimab))；

抗CB1抗體，諸如GFB-024；

抗CX3CR1奈米抗體，諸如BI-655088；

抗IL-6抗體，諸如COR-001；

抗VEGF-B抗體，諸如CSL-346；

APOA1基因刺激劑/含溴域之蛋白質2/含溴域之蛋白質4抑制劑，諸如阿貝他酮(apabetalone)；

骨形態生成蛋白-7配位體調節劑，諸如BMP-7；

鈣離子通道抑制劑，諸如TBN (消痛嗟(xiaotongqin))；

大麻素CB1受體拮抗劑，諸如JNJ-2463；

CB1反向促效劑，諸如CRB-4001；

凝乳酶抑制劑，諸如氟拉司他(fulacimstat) (BAY-1142524)；

環加氧酶1抑制劑，諸如GLY-230；

環加氧酶2/環氧化物水解酶抑制劑，諸如COX-2/可溶性環氧化物水解酶；

細胞色素P450 11B2抑制劑，諸如醛固酮合成酶抑制劑；

外核苷酸焦磷酸酶-PDE-2抑制劑，諸如BLD-0409；

內皮素ET-A/內皮素ET-B受體拮抗劑，諸如阿普羅西替坦(aprocitentan)；

腸肽酶抑制劑，諸如SCO-792；

紅血球生成素受體拮抗劑，諸如EPO-018B；

法尼醇X受體促效劑，諸如LMB-763；

FGF/PDGF/ $\beta$ 受體拮抗劑/p38 MAP激酶抑制劑，諸如吡非尼酮(pirfenidone)；

GHR/IGF1基因抑制劑，諸如阿特西多森鈉(atesidorsen sodium)；

GPR40促效劑/GPR84拮抗劑，諸如PBI-4050；

G-蛋白 $\beta$ 次單元抑制劑，諸如加利恩(galleon)；

G-蛋白偶聯受體84調節劑，諸如PBI-4425；

生長激素配位體/生長激素受體促效劑，諸如Jintropin AQ™；

生長激素受體促效劑，諸如LAT-8881；

鳥苷酸環化酶受體促效劑/鳥苷酸環化酶刺激劑，諸如帕利西哌(pralicigat)；

鳥苷酸環化酶刺激劑，諸如MRL-001、潤卡西哌(runcacigat)；

血基質加氧酶1調節劑，諸如RBT-1；

HIF脯胺醯基羥化酶抑制劑，諸如TRGX-154；

胰島素敏化劑/激肽釋放素1調節劑，諸如DM-199；

整合素 $\alpha$ -V/ $\beta$ -3拮抗劑，諸如VPI-2690B；

介白素33配位體抑制劑，諸如MEDI-3506；

類Kelch ECH相關蛋白1調節劑/核紅血球系2-相關因子2刺激劑，諸如SFX-01；

LDHA基因抑制劑，諸如尼多西蘭(nedosiran)；

5-脂肪加氧酶活化蛋白抑制劑，諸如AZD-5718；

溶血磷脂酸-1受體拮抗劑，諸如BMS-002、EPGN-696；

基質細胞外磷酸醯蛋白調節劑/磷調因子(Phosphatonin)受體促效劑，諸如TPX-200；

MEKK-5蛋白激酶抑制劑，諸如司隆色替(selonsertib)；

膜銅胺氧化酶抑制劑，諸如UD-014；

中期因子配位體抑制劑，諸如CAB-101；

鹽皮質激素受體拮抗劑，諸如AZD-9977、埃沙西林酮

(esaxerenone)、非奈利酮(finerenone)、KBP-5074；

肌凝蛋白2抑制劑，諸如DeciMab™；

NADPH氧化酶1抑制劑/NADPH氧化酶4抑制劑，諸如西他那昔布(setanaxib)；

NADPH氧化酶抑制劑，諸如APX-115；

NK1受體拮抗劑/類鴉片受體κ促效劑/類鴉片受體μ拮抗劑，諸如AV-104；

核紅血球系2-相關因子2刺激劑/TGF β配位體抑制劑，諸如CU01-1001；

核因子κ B抑制劑，諸如美富尼酮(mefunidone)、甲基巴多索隆(bardoxolone methyl) (NSC-713200)；

PDE 4抑制劑，諸如ART-648、PCS-499；

PDGF受體β調節劑，諸如BOT-191；

PDGF/VEGF受體拮抗劑，諸如ANG-3070；

PR84拮抗劑/GPR40 (FFAR1)/GPR120 (FFAR4)促效劑/及過氧化物酶體增植物活化受體之部分活化劑(PPAR)，諸如PBI-4547；

PRKAA2基因刺激劑/AMPK活化劑，諸如PF-06679142、PF-06685249；

前列環素(PGI<sub>2</sub>)促效劑，諸如YS-1402；

蛋白C活化劑/糖蛋白Ib (GPIb)拮抗劑，諸如AB-002；

蛋白質NOV同源物調節劑，諸如BLR-200；

蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑，諸如MSI-1436；

反應性含氧物種調節劑抑制劑，諸如SUL-121；

腎素抑制劑，諸如鹽酸伊馬利克倫(imarikiren hydrochloride)；

p相關蛋白激酶2抑制劑，諸如ANG-4201、RXC-007；

鈉葡萄糖轉運體-2抑制劑，諸如卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨丙二醇、恩格列淨(empagliflozin)；

凝血脂素A2受體拮抗劑/凝血脂素合成抑制劑，諸如SER-150；

組織轉羧醯胺酸酶抑制劑，諸如ZED-1227；

TRP陽離子通道C5抑制劑，諸如GFB-887；

TRP陽離子通道C6抑制劑，諸如ALGX-2224；

細胞黏附分子抑制劑，諸如糖苷細菌黏附素拮抗劑；

尿酸鹽陰離子交換劑1 (URAT1)/SLC22A12抑制劑，諸如維立諾雷(verinurad) (RDEA3170)；

VIP 1/VIP 2受體促效劑，諸如LBT-3627；及

黃嘌呤氧化酶抑制劑，諸如TMX-049、TMX-049DN。

**【0153】** 在一些實施例中，一或多種額外治療劑係選自A-4250、AC-3174、乙醯水楊酸、AK-20、阿利潑金、AMX-342、AN-3015、阿雷美羅、ARI-3037MO、ASP-8232、AZD-2693、柏替木單抗、無水甜菜鹼、BI-1467335、BMS-986036、BMS-986171、BMT-053011、BOT-191、BTT-1023、CAT-2003、森尼維若、CBW-511、CER-209、CF-102、CGS21680、CNX-014、CNX-023、CNX-024、CNX-025、科普斯酮、考來維侖(colesevelam)、達格列淨、DCR-LIV1、氘化吡格列酮R-對映異構體、2,4-二硝基苯酚、DRX-065、DS-102、DUR-928、EDP-305、艾拉菲諾(GFT-505)、恩利卡生、依那普利、埃格列淨、依格列汀、F-351、氟斯特酮(fluasterone) (ST-002)、FT-4101、GKT-831、



GNF-5120、GRI-0621、GR-MD-02、GS-300、GS-4997、GS-9674、  
 HTD-1801、HST-202、HST-201、氫氯噻嗪、伊克布特(icosabutate)  
 (PRC-4016)、二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl ester)、IMM-124-E、  
 INT-767、INV-240、IONIS-DGAT2Rx、伊格列淨、艾比沙坦  
 (Irbesarta)、丙帕鎂、IVA-337、JKB-121、KB-GE-001、KBP-042、  
 KD-025、M790、M780、M450、二甲雙胍、西地那非、LC-280126、利  
 格列汀、利拉魯肽、LJN-452 (曲匹氟索)、LM-011、LM-002 (CVI-LM-  
 002)、LMB-763、LYN-100、MBX-8025、MDV-4463、巰乙胺、MGL-  
 3196、MGL-3745、MP-301、MSDC-0602K、納馬珠單抗、NC-101、  
 NDI-010976、ND-L02-s0201 (BMS-986263)、NGM-282、NGM-313、  
 NGM-386、NGM-395、NP-160、降熊去氧膽酸(norursodeoxycholic  
 acid)、NVP-022、O-304、奧貝膽酸(OCA)、25HC3S、奧利索西、PAT-  
 505、PAT-048、PB-4547、peg-伊洛白介素、吡格列酮、吡非尼酮、PRI-  
 724、PX20606、Px-102、PX-L603、PX-L493、PXS-4728A、PZ-235、  
 RDX-009、依碳酸瑞格列淨、RG-125 (AZD4076)、RPI-500、沙格列  
 紮、索馬魯肽、辛圖珠單抗、索利黴素(solithromycin)、索格列淨、士他  
 汀(statins) (阿托伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、羅素他汀、  
 辛伐他汀)、共生(symbiotic)、TCM-606F、TEV-45478、TQA-3526、泰  
 魯斯特(MN-001)、TLY-012、TRX-318、TVB-2640、UD-009、熊去氧  
 膽酸(ursodeoxycholic acid)、VBY-376、VBY-825、VK-2809、維莫德吉  
 (vismodegib)、沃利百特乙醇鉀水合物(SHP-626)、VVP-100X、WAV-  
 301、WNT-974、XRx-117、ZGN-839、ZG-5216、ZSYM-008及ZYSM-  
 007。

【0154】 在一些實施例中，本文所提供之方法及醫藥組合物包括治療有效量之凋亡信號調節激酶1 (ASK1)抑制劑及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0155】 在本文所揭示之方法及醫藥組合物之一些實施例中，ASK1抑制劑為GS-4997 (司隆色替，SEL)。

【0156】 ASK1抑制劑可使用熟習此項技術者已知之方法，諸如描述於U.S. 2007/0276050、U.S. 2011/0009410及U.S. 2013/0197037中之彼等方法來合成及表徵。

【0157】 在一些實施例中，本文所提供之方法及醫藥組合物包括治療有效量之乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0158】 在本文所揭示之方法及醫藥組合物之一些實施例中，ACC抑制劑為GS-0976 (菲索科司他，FIR)。

【0159】 ACC抑制劑可使用熟習此項技術者已知之方法，諸如描述於美國專利第9,453,026號及美國專利第10,183,951號中之彼等方法來合成及表徵。

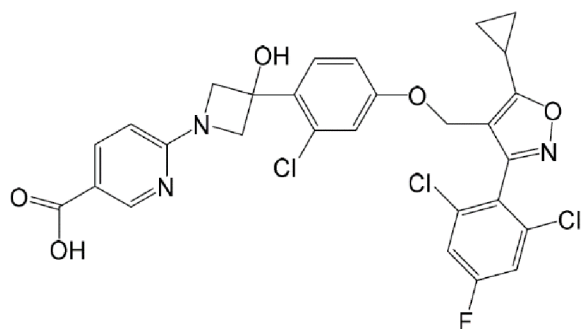
【0160】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之PPAR促效劑(例如，PPAR  $\alpha$ 促效劑、PPAR  $\alpha/\delta$ 促效劑、PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$ 促效劑、PPAR  $\delta$ 促效劑)或魚油、治療有效量之乙醯基CoA羧化酶(ACC)抑制劑(諸如GS-0976 (菲索科司他，FIR))及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化

合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，PPAR促效劑為PPAR  $\alpha$  促效劑。在一些實施例中，PPAR  $\alpha$  促效劑係選自氯貝酸鋁、苯紮貝特、環丙貝特、膽鹼非諾貝特、克利貝特、氯貝特、氯貝胺、非諾貝特、吉非羅齊、佩馬貝特、氯煙貝特、雙貝特、匹立尼酸、GW409544、AZ 242、LY518674、NS-220、AVE8134、BMS-711939、阿格列紮、穆拉格列紮及沙格列紮。在一些實施例中，PPAR促效劑(例如，PPAR  $\alpha$  促效劑)為貝特(fibrate)。在一些實施例中，PPAR促效劑(例如，PPAR  $\alpha$  促效劑)為非諾貝特。在一些實施例中，PPAR促效劑為PPAR  $\alpha/\delta$  促效劑(例如，艾拉菲諾)。在一些實施例中，PPAR促效劑為PPAR  $\alpha/\delta/\gamma$  促效劑(例如，拉尼菲諾)。在一些實施例中，PPAR促效劑為PPAR  $\delta$  促效劑(例如，塞拉德帕)。在一些實施例中，魚油為 $\omega$ -3脂肪酸或二十二碳六烯酸。在一些實施例中，魚油為二十碳五烯酸乙酯(例如，Vascepa<sup>®</sup>)。

**【0161】** 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之法尼醇X受體(FXR)促效劑及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0162】** 在本文所揭示之方法及醫藥組合物之一些實施例中，FXR促效劑為GS-9674 (希勒氟索(cilofexor)，CILO)。

**【0163】** 在本文所揭示之方法及醫藥組合物的一些實施例中，FXR促效劑為具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0164】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之GLP-1受體促效劑及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑為利拉魯肽或索馬魯肽。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑為索馬魯肽。

【0165】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之TGFβ拮抗劑及治療有效量之LPAR1拮抗劑，其中LPAR1拮抗劑為本文所提供之式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑為TGFβ1-特異性抗體。TGFβ1-特異性抗體可使用熟習此項技術者已知之方法，諸如描述於PCT國際申請公開案第WO 2018/129329號及美國專利第9,518,112號中之彼等方法來製備及表徵。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑結合於TGFβ潛伏相關肽(LAP)，例如TGFβ1-LAP。TGFβ1-LAP-特異性抗體可使用熟習此項技術者已知之方法，諸如描述於美國專利第8,198,412號或美國專利第10,017,567號中之彼等方法來製備及表徵。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑以與上下文無關之方式(例如，與TGFβ在特定組織或器官中之呈現無關)結合於TGFβ(例如，TGFβ1)。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑以與上下文有關之方式結合於TGFβ (TGFβ1)。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑阻斷位於細胞外基

質中(例如，肝臟之結締組織中)的潛伏TGFβ (例如，潛伏TGFβ1)之活化。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑阻斷位於胸腺、淋巴結或腫瘤微環境中(例如，在患有肝癌之患者中)的潛伏TGFβ (例如，潛伏TGFβ1)之活化。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑藉由潛伏TGFβ結合蛋白(LTBP)阻斷潛伏TGFβ (例如，潛伏TGFβ1)之活化。在一些實施例中，如例如美國專利第10,000,572號中所描述，TGFβ拮抗劑藉由醣蛋白-A重複優勢蛋白質(GARP)阻斷潛伏TGFβ (例如，潛伏TGFβ1)之活化。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑為ARGX-115。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑為特異性結合於LAP-TGFβ1複合物之抗潛伏相關肽(LAP)抗體。在一些實施例中，抗LAP抗體特異性結合於例如肝臟中之結締組織之細胞外基質(ECM)中的LAP-TGFβ1複合物。在一些實施例中，抗LAP抗體例如在腫瘤微環境中在某些免疫抑制性細胞類型，諸如調節T細胞(Treg)、腫瘤相關巨噬細胞或骨髓衍生之抑制細胞之表面上特異性結合於LAP-TGFβ1複合物。在一些實施例中，抗LAP抗體為TLS-01抗體。在一些實施例中，抗LAP抗體在任何情形下特異性結合於LAP-TGFβ1複合物。在一些實施例中，抗LAP抗體為TLS-02抗體。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑包含TGFβ受體。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑為TGFβ受體-Fc融合蛋白。在一些實施例中，TGFβ拮抗劑為包含TGFβ受體之抗體。包含可適用於與本文所提供之組合物及方法結合之TGFβ受體的TGFβ拮抗劑已描述於例如PCT國際公開案第WO 2019/113123 A1號及第WO 2019/113464 A1號中。在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之LPAR1拮抗劑及選自以下之額外治療劑：ACE抑制劑、腺苷A3受體拮抗劑、阿德羅平刺激劑、白蛋白調節劑、醛固酮拮抗劑、AMP活化蛋白激酶刺激劑、血管收

縮素II AT-2受體促效劑、血管收縮素II受體拮抗劑、血管收縮素原配位體  
 抑制劑、APOA1基因刺激劑、載脂蛋白L1調節劑、骨形態生成蛋白-7配  
 位體調節劑、含溴域之蛋白質2抑制劑、含溴域之蛋白質4抑制劑、鈣離子  
 通道抑制劑、大麻素CB1受體拮抗劑、CB1反向促效劑、CCR2趨化介素  
 拮抗劑、凝乳酶抑制劑、補體C1s子組分抑制劑、CX3CR1趨化介素拮抗  
 劑、環加氧酶1抑制劑、環加氧酶2抑制劑、細胞色素P450 11B2抑制劑、  
 外核苷酸焦磷酸酶-PDE-2抑制劑、內皮素ET-A受體拮抗劑、內皮素ET-B  
 受體拮抗劑、腸肽酶抑制劑、環氧化物水解酶抑制劑、紅血球生成素受體  
 拮抗劑、法尼醇X受體促效劑、FGF受體拮抗劑、游離脂肪酸受體1促效  
 劑、GHR基因抑制劑、醣蛋白Ib (GPIb)拮抗劑、GPR40促效劑、GPR84  
 拮抗劑、G-蛋白 $\beta$ 次單元抑制劑、G-蛋白偶聯受體120促效劑、G-蛋白偶  
 聯受體84調節劑、生長激素配位體、生長激素受體促效劑、鳥苷酸環化酶  
 受體促效劑、鳥苷酸環化酶刺激劑、血基質加氧酶1調節劑、HIF脯胺醯  
 基羥化酶抑制劑、IGF1基因抑制劑、IgG受體FcRn大次單元p51調節劑、  
 IL-6受體拮抗劑、整合素 $\alpha$ -V/ $\beta$ -3拮抗劑、介白素33配位體抑制劑、類  
 Kelch ECH相關蛋白1調節劑、LDHA基因抑制劑、5-脂肪加氧酶活化蛋  
 白質抑制劑、溶血磷脂酸-1受體拮抗劑、基質細胞外磷酸醣蛋白調節劑、  
 膜銅胺氧化酶抑制劑、中期因子配位體抑制劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、  
 肌凝蛋白2抑制劑、NADPH氧化酶1抑制劑、NADPH氧化酶4抑制劑、  
 NADPH氧化酶抑制劑、NK1受體拮抗劑、核紅血球系2-相關因子2刺激  
 劑、核因子 $\kappa$  B抑制劑、類鴉片受體 $\kappa$ 促效劑、類鴉片受體 $\mu$ 拮抗劑p38  
 MAP激酶抑制劑、PDE4抑制劑、PDGF受體拮抗劑、PDGF受體 $\beta$ 調節  
 劑、磷調因子(phosphatonin)受體促效劑、PRKAA2基因刺激劑、前蛋白

轉化酶PC9抑制劑、前列環素(PGI<sub>2</sub>)促效劑、蛋白C活化劑、蛋白質NOV同源物調節劑、蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑、反應性含氧物種調節劑抑制劑、腎素抑制劑、 $\rho$ 相關蛋白激酶2抑制劑、SLC22A12抑制劑、鈉葡萄糖轉運體-2抑制劑、溶質載劑家族抑制劑、TGF  $\beta$ 配位體抑制劑、TGF  $\beta$ 受體拮抗劑、凝血脂素A2受體拮抗劑、凝血脂素合成抑制劑、組織轉羧醯胺酸酶抑制劑、TRP陽離子通道C5抑制劑、TRP陽離子通道C6抑制劑、色胺酸酶抑制劑、非特異性細胞黏附分子抑制劑、尿酸鹽陰離子交換劑1抑制劑、升壓素V1a受體拮抗劑、VEGF受體拮抗劑、VIP 1受體促效劑、VIP 2受體促效劑及黃嘌呤氧化酶抑制劑。

【0166】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之LPAR1拮抗劑及選自以下之額外治療劑：VEGFR抑制劑、FGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、沃他辛(autaxin)抑制劑、GPR84促效劑、PASK抑制劑、CFTR促效劑、JAK1抑制劑、ADAMTS5抑制劑、TOL2/3抑制劑、CTGF抑制劑、可溶性PTX2、抗半乳糖凝集素-3抗體、整合素- $\alpha_v$ - $\beta_6$ / $\alpha_v$ - $\beta_1$ 拮抗劑、JNK1抑制劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、Nrf2活化劑、凝乳酶抑制劑、PDE抑制劑、NOX1/4抑制劑、白三烯/凝血脂素受體拮抗劑、SLC22A12抑制劑、sGC抑制劑及黃嘌呤氧化酶抑制劑。

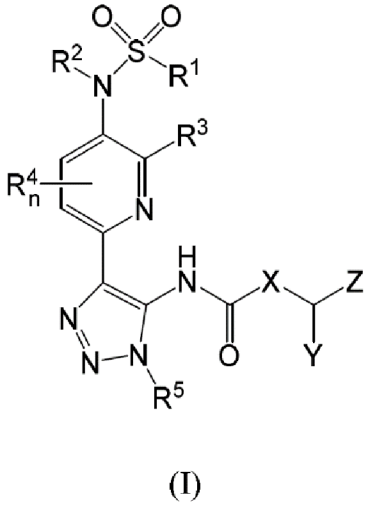
【0167】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之LPAR1拮抗劑及選自以下之額外治療劑：尼達尼布(nintedanib)、吡非尼酮、潘瑞魯單抗(pamrevlumab)、PRM-151、GB-0139、PLN-74809、CC-90001、非奈利酮、BAY1142524、PCS-499、西他那昔布、SER150、RDEA3170、帕利西哌、TMX-049、GLPG1690、GLPG1205、GLPG1972、GLPG4059、GLPG2737、GLPG3970及非戈

替尼(filgotinib)。

【0168】 在一些實施例中，本文所提供之方法及組合物包括治療有效量之LPAR1拮抗劑及選自以下之額外治療劑：A-717、ACF-TEI、丙胺醯基-麩醯胺酸、ALLN-346、抗SCF248抗體、抗TAGE單株抗體、抗TGF β 抗體、AST-120、BAY-2327949、BI-685509、DP-001、DZ-4001、GDT-01、LNP-1892、MEDI-8367、靶向微小RNA之反義寡核苷酸療法、MK-2060、MPC-300-IV、NAV-003、Neo-Kidney Augment™ (NKA)、NP-135、NP-160、NP-251、NRF-803、PBI-4610、PHN-033、R-HSC-010、丹酚酸(salvianolic acid)、SGF-3、SPD-01、Sugaheal變體、SZ-005、TCF-12、UMC119-06、VAR-400、維瑞瑪(veverimer)、VS-105及XR<sub>x</sub>-221。

額外例示性實施例

【0169】 實施例I：一種式(I)化合物，



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、-N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>1A</sup>、-C(O)N(R<sup>1A</sup>)<sub>2</sub>、-



$\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1A})_2$ 及  
 $\text{NR}^{1A}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1A}$ ，其中各 $\text{R}^{1A}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

$\text{R}^1$ 為 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、6至10員芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中各環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{1A})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1A})_2$ 、 $-\text{NR}^{1A}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^{1A}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{1A})_2$ 及  
 $-\text{NR}^{1A}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1A}$ ，其中各 $\text{R}^{1A}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；或

$\text{R}^1$ 為 $-\text{O}-\text{R}^{1B}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{1B})_2$ ，其中各 $\text{R}^{1B}$ 獨立地為H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基，其中各 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1C})_2$ 之取代基取代，其中各 $-\text{R}^{1C}$ 獨立地為H或 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；

$\text{R}^2$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基；或

$\text{R}^2$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及 $\text{C}_{1-6}$ 烷基；

$\text{R}^3$ 為氫、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{O}-\text{R}^{3A}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{3A})_2$ ，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中各 $\text{R}^{3A}$ 獨立地為視情況經1至3個鹵素取代之 $\text{C}_{1-3}$ 烷基；或

各 $\text{R}^4$ 獨立地為氫、鹵素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基或 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-10}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代：

$n$ 為0、1或2；

$\text{R}^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $\text{C}_{1-3}$ 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1A})$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{1A})_2$ ，其中各 $\text{R}^{1A}$ 獨立地為

H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-10</sub>環烷基；或

R<sup>5</sup>為C<sub>3-6</sub>環烷基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該環烷基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；

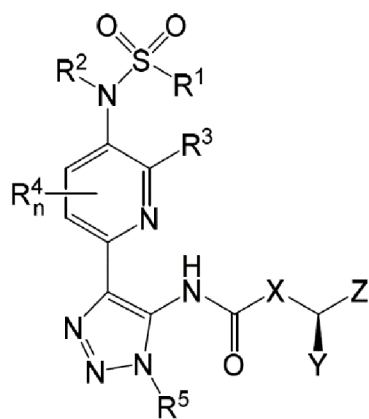
X為NH或O；

Y為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>炔基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及-C(O)NH-R<sup>y</sup>，其中R<sup>y</sup>為C<sub>1-3</sub>烷基；且

Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳基及鹵素之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中該C<sub>6-10</sub>芳基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代。

**【0170】 實施例2：**如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(Ia)：



(Ia)

【0171】 實施例3：如實施例1或實施例2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；或

R<sup>1</sup>為C<sub>3-6</sub>環烷基、具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基，其中該環烷基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素或C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；

R<sup>2</sup>為氫或視情況經1至3個鹵素取代之C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sup>3</sup>為氫、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；

R<sup>4</sup>為鹵素；

n為0或1；

R<sup>5</sup>為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及氰基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基；

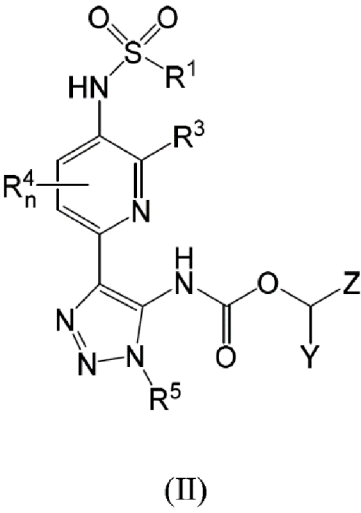
X為NH或O；

Y為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：  
鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；且

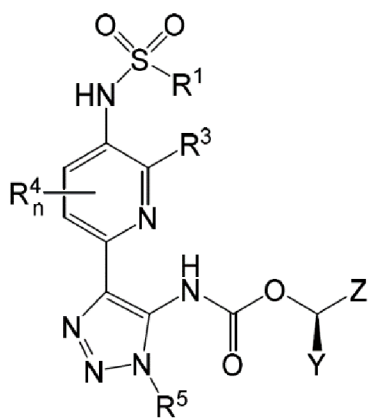
Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、  
氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳  
基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧  
基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選  
自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之6至10員  
芳基。

【0172】 實施例4：如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，  
其中該化合物具有式(II)：



【0173】 實施例5：如實施例1至3中任一項之化合物或其醫藥學上  
可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIa)：



(IIa)

【0174】 實施例6：如實施例1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。

【0175】 實施例7：如實施例1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自F及氰基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

【0176】 實施例8：如實施例1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經氰基取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

【0177】 實施例9：如實施例1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為甲基、乙基、異丙基或氰基甲基。

【0178】 實施例10：如實施例1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0179】 實施例11：如實施例1至5及10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個F取代之C<sub>3-6</sub>環烷基。

【0180】 實施例12：如實施例1至5及10至11中任一項之化合物或其

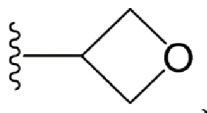
醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為環丙基或環丁基。

【0181】 實施例13：如實施例1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

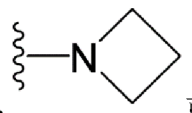
【0182】 實施例14：如實施例1至5及13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的氧呔基或吡呔基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0183】 實施例15：如實施例1至5及13至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經-O-CH<sub>3</sub>取代之氧呔基或吡呔基。

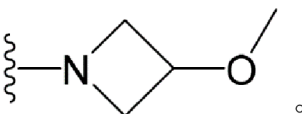
【0184】 實施例16：如實施例1至5及13至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為



、



或



。

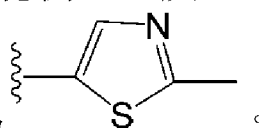
【0185】 實施例17：如實施例1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基，其視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0186】 實施例18：如實施例1至5及17中任一項之化合物或其醫藥

學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代的噻唑基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。

【0187】 實施例19：如實施例1至5及17至18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為視情況經 $-CH_3$ 取代之噻唑基。

【0188】 實施例20：如實施例1至5及17至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為



【0189】 實施例21：如實施例1至3及6至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為氫。

【0190】 實施例22：如實施例1至3及6至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

【0191】 實施例23：如實施例1至3、6至20及22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經1至3個F取代之甲基。

【0192】 實施例24：如實施例1至3、6至20及22至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為甲基。

【0193】 實施例25：如實施例1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為氫。

【0194】 實施例26：如實施例1至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為H或視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

【0195】 實施例27：如實施例1至24及26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $-O-R^{3A}$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基

視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中R<sup>3A</sup>為視情況經1至3個鹵素取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

【0196】 實施例28：如實施例1至24及26至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>3</sup>為-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。

【0197】 實施例29：如實施例1至2及4至28中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0或1。

【0198】 實施例30：如實施例1至29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【0199】 實施例31：如實施例1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>為鹵素或視情況經1至3個鹵素取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

【0200】 實施例32：如實施例1至31中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>為鹵素。

【0201】 實施例33：如實施例1至32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>4</sup>為-F。

【0202】 實施例34：如實施例1至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為視情況經1至3個獨立地選自氰基及F之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

【0203】 實施例35：如實施例1至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為各自視情況經氰基取代之甲基、乙基或丙基。

【0204】 實施例36：如實施例1至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為-CH<sub>3</sub>。

【0205】 實施例37：如實施例1至3及6至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為NH。



【0206】 *實施例38*：如實施例1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為氫。

【0207】 *實施例39*：如實施例1至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。

【0208】 *實施例40*：如實施例1至37及39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的甲基：F、Cl、氰基及甲氧基。

【0209】 *實施例41*：如實施例1至37及39至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-CN。

【0210】 *實施例42*：如實施例1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

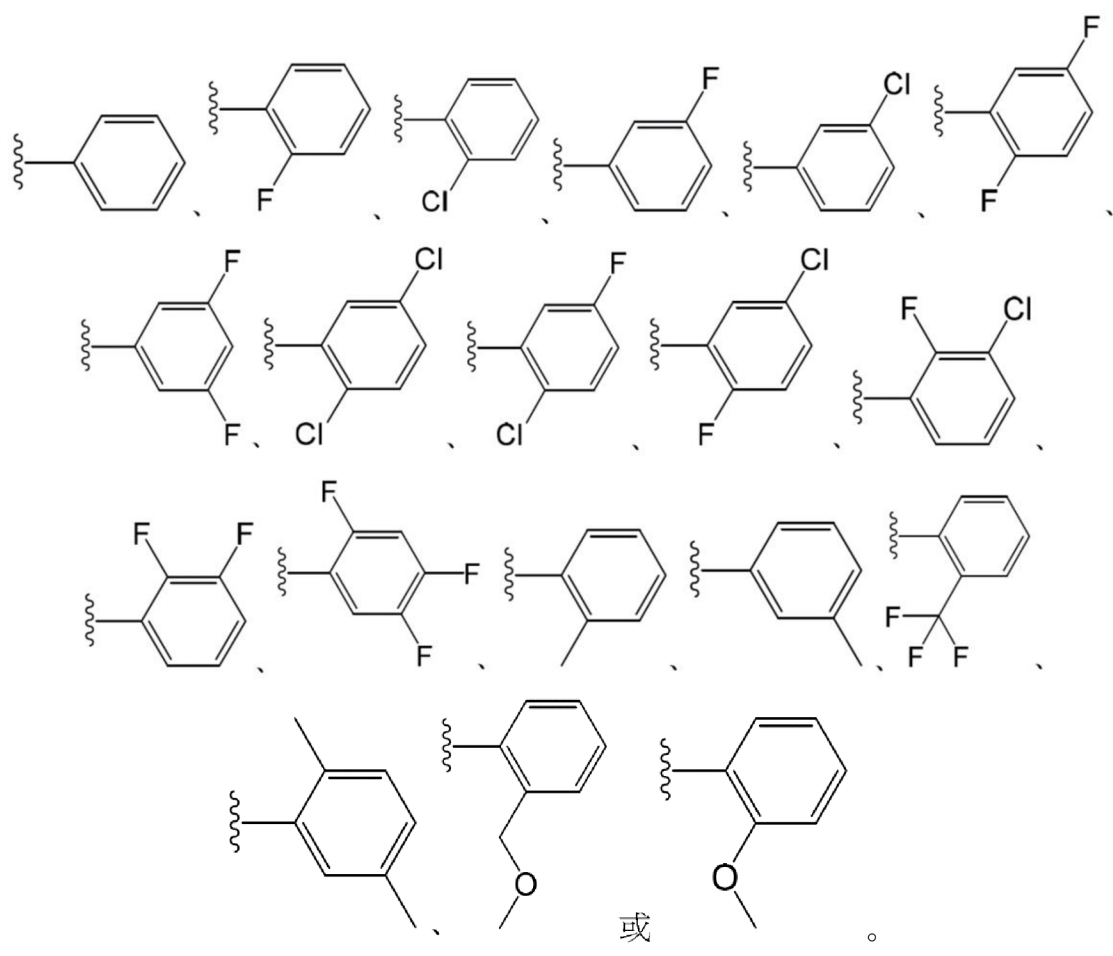
【0211】 *實施例43*：如實施例1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>6-10</sub>芳基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0212】 *實施例44*：如實施例1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的

苯基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0213】 實施例45：如實施例1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。

【0214】 實施例46：如實施例1至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為

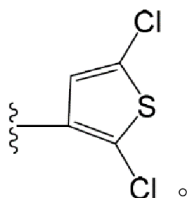


【0215】 實施例47：如實施例1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為具有1-3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代。

【0216】 實施例48：如實施例1至42及47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代。

【0217】 實施例49：如實施例1至42及47至48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1或2個獨立地選自F及Cl之鹵素取代的噻吩基。

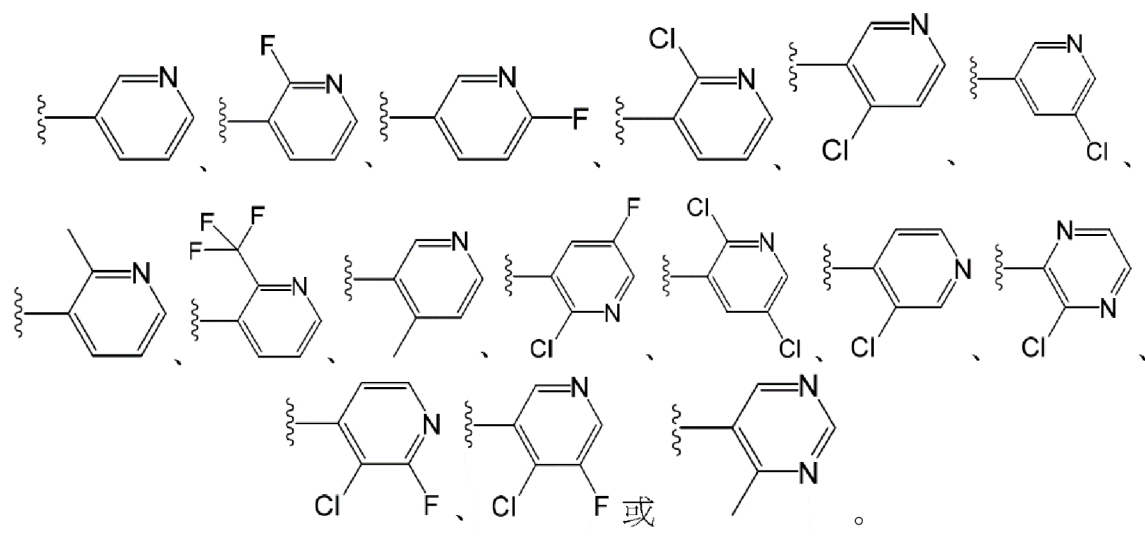
【0218】 實施例50：如實施例1至42及47至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【0219】 實施例51：如實施例1至42及47中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的吡啶基或嘧啶基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。

【0220】 實施例52：如實施例1至42、47及51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基或嘧啶基：F、-Cl、-CH<sub>3</sub>及-CF<sub>3</sub>。

【0221】 實施例53：如實施例1至42、47及51至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【0222】 實施例54：如實施例1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【0223】 實施例55：如實施例1至42及54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的環己基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。

【0224】 實施例56：如實施例1至42及54至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個F取代之環己基。

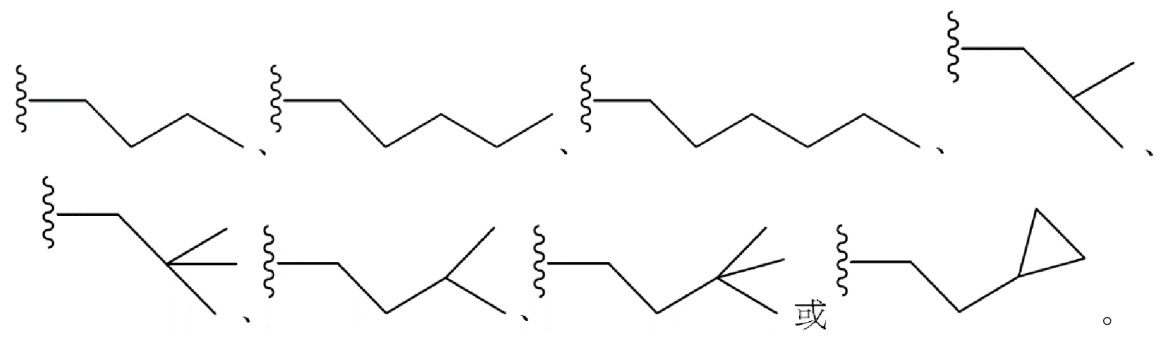
【0225】 實施例57：如實施例1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-8</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基。

【0226】 實施例58：如實施例1至42及57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>5</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基。

【0227】 實施例59：如實施例1至42及57至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經C<sub>3-6</sub>環烷基取代之C<sub>1-8</sub>烷基。

【0228】 實施例60：如實施例1至42及57至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經環丙基取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

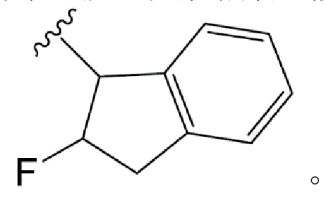
【0229】 實施例61：如實施例1至42及57至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



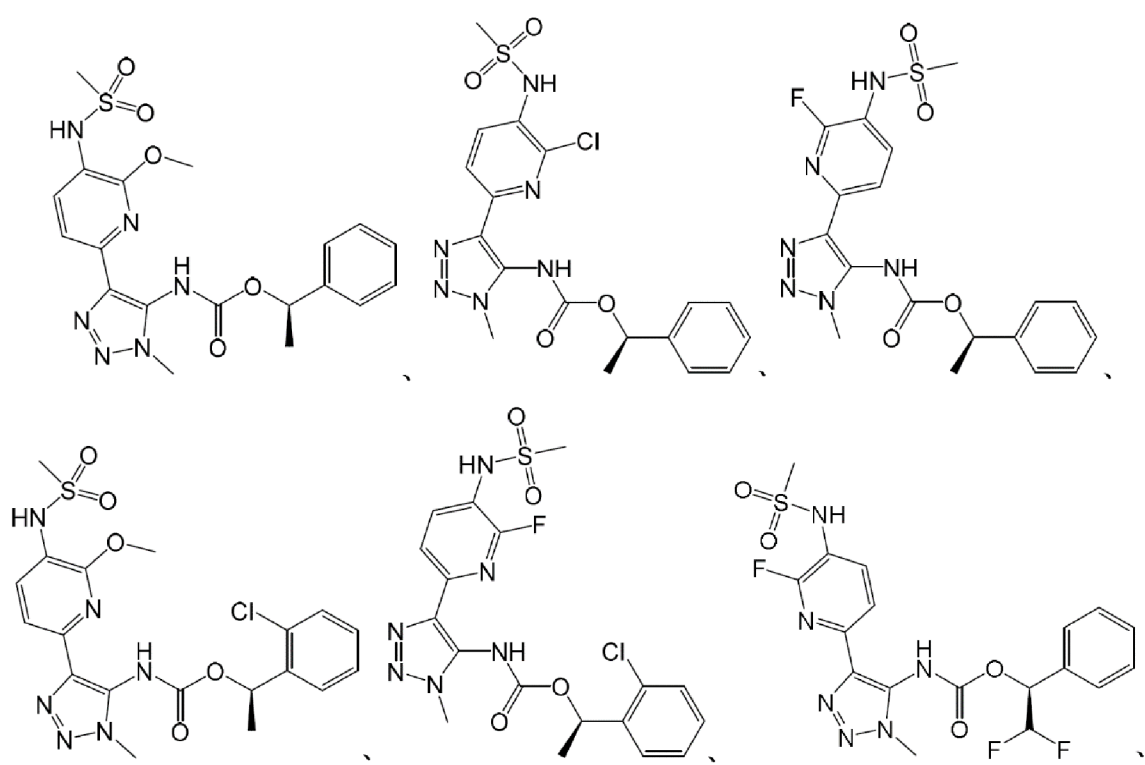
【0230】 實施例62：如實施例1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之二氫茛基。

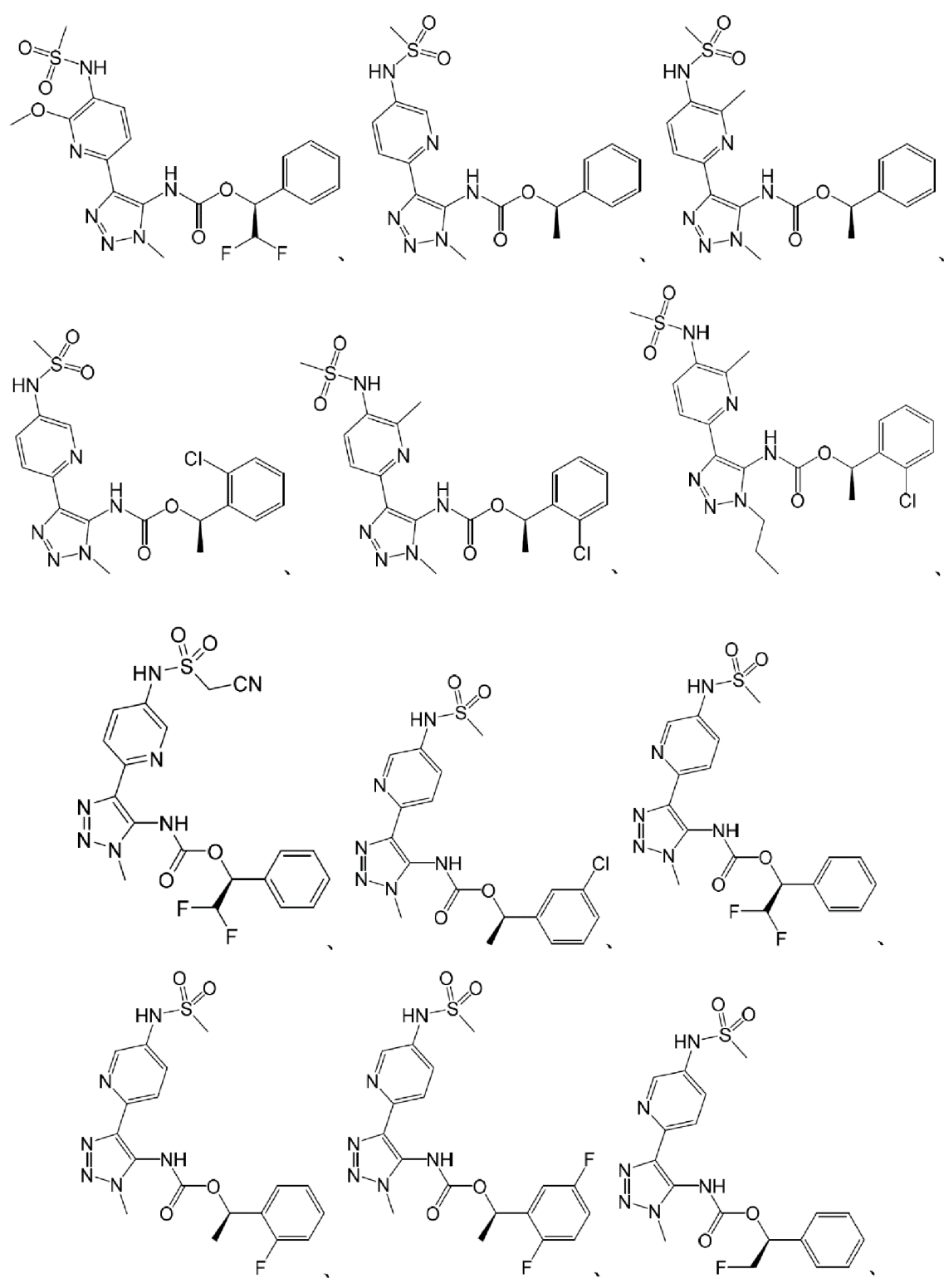
【0231】 實施例63：如實施例1至42及62中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該二氫茛基視情況經F取代。

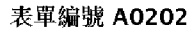
【0232】 實施例64：如實施例1至42及62至63中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y及Z與其所連接之碳一起形成



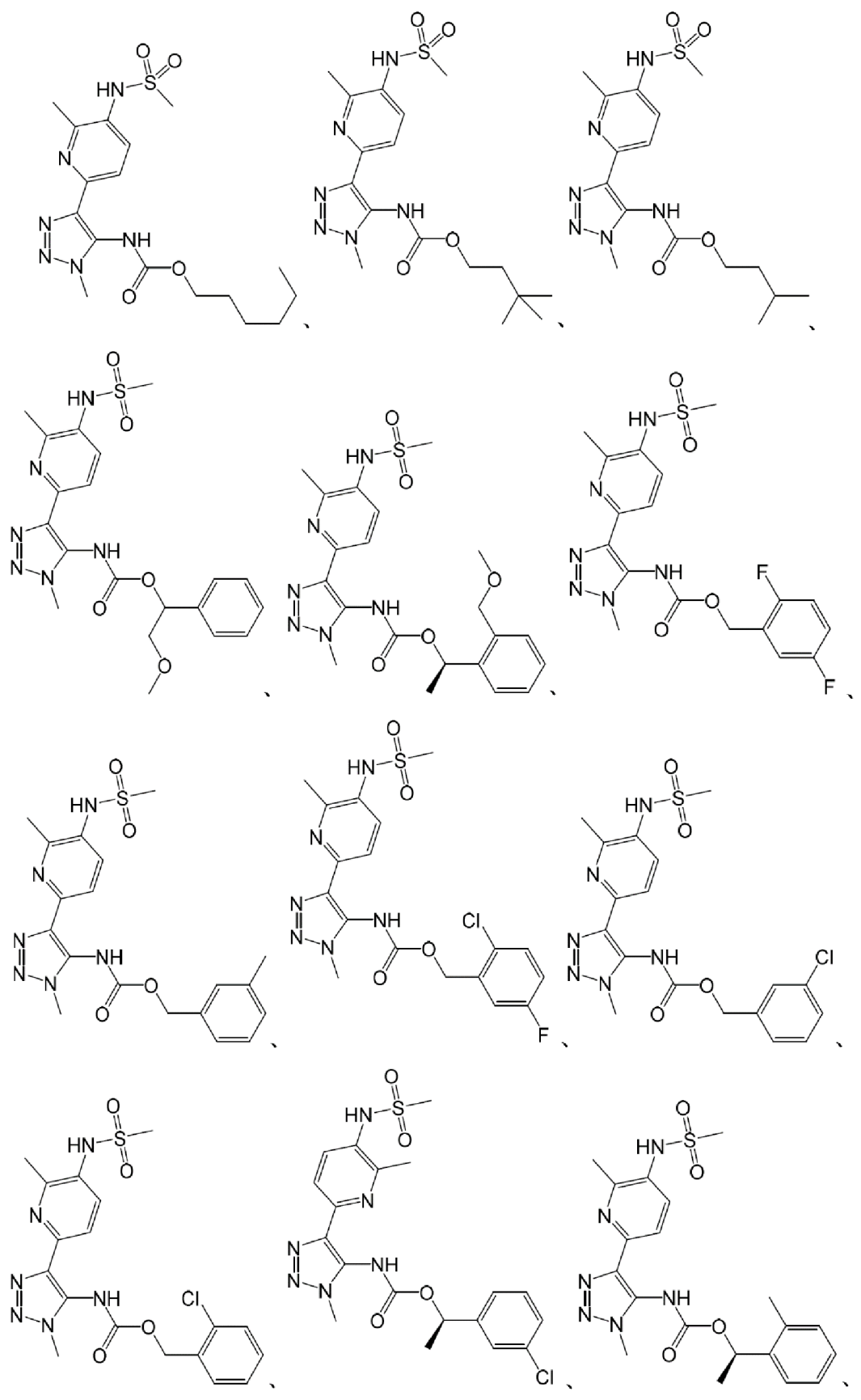
【0233】 實施例65：一種化合物，其選自由以下組成之群：

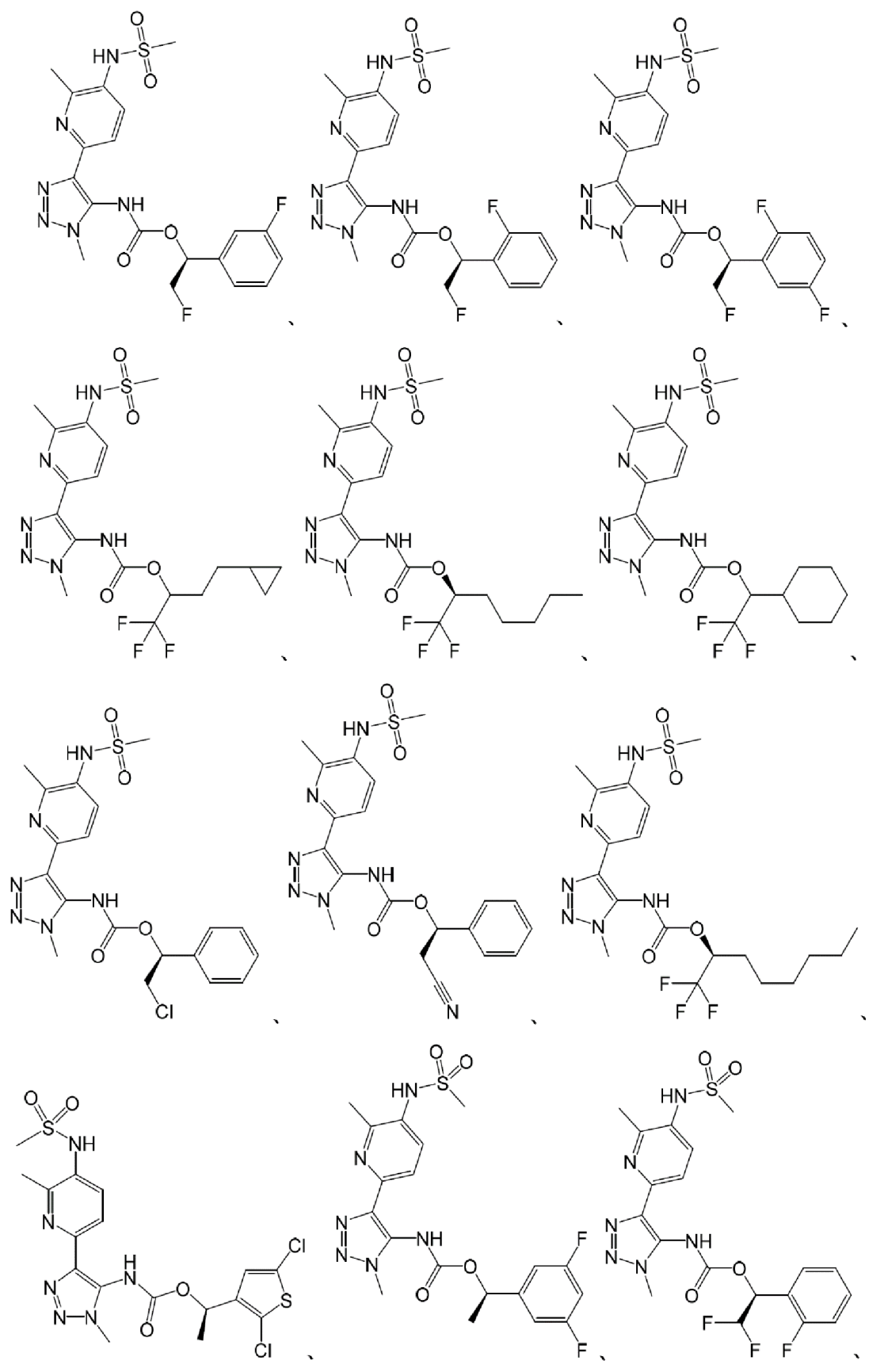


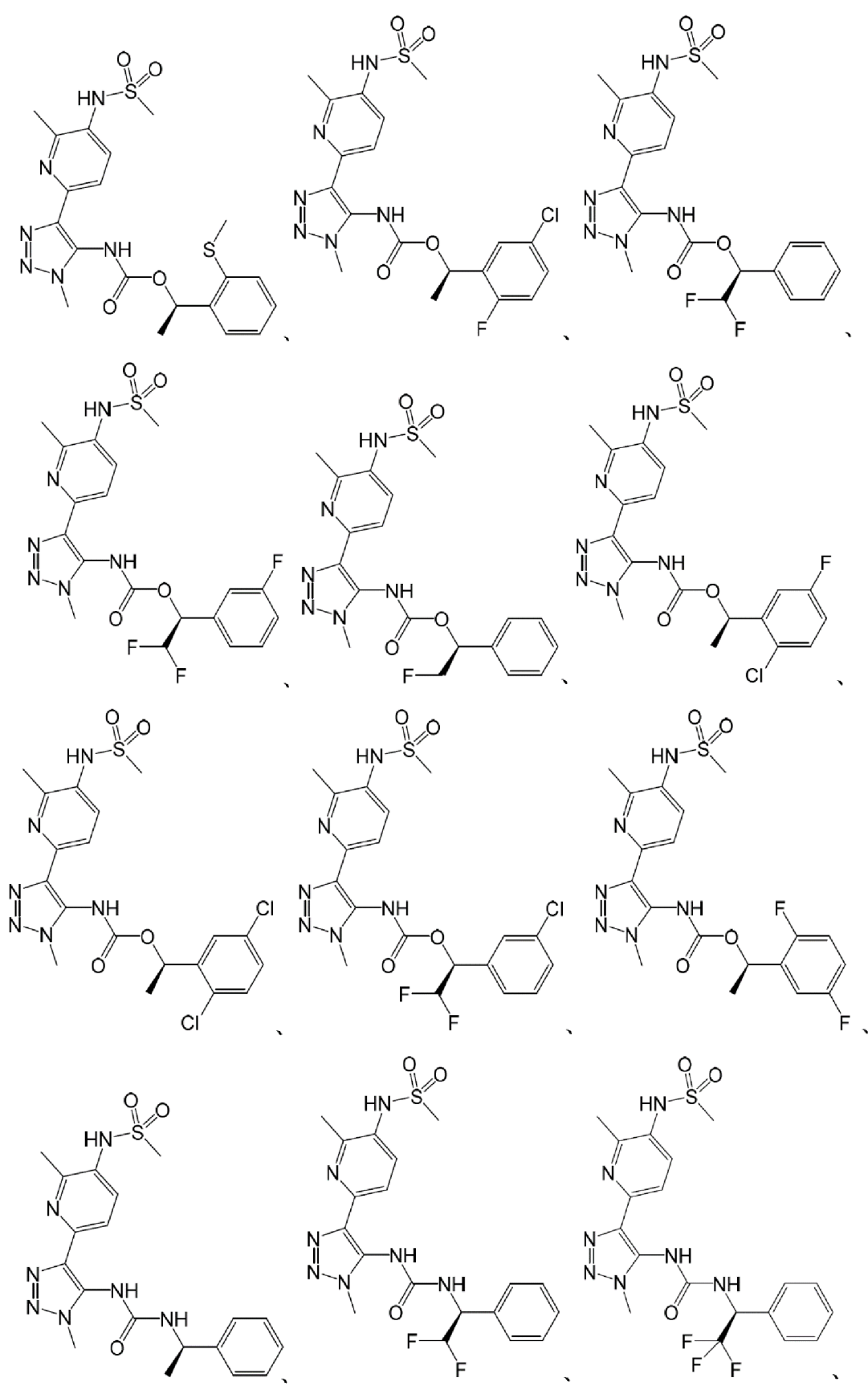


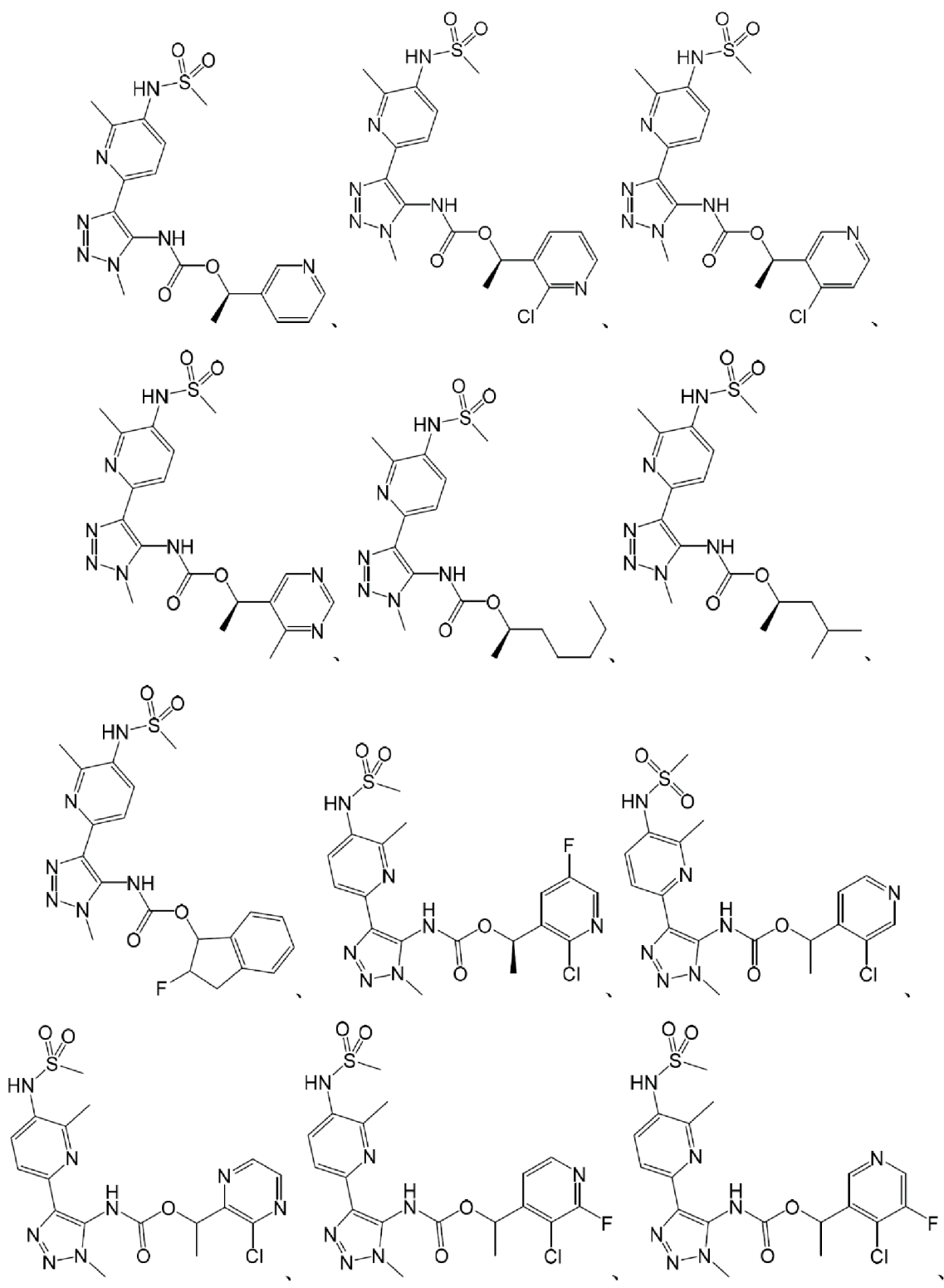


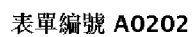




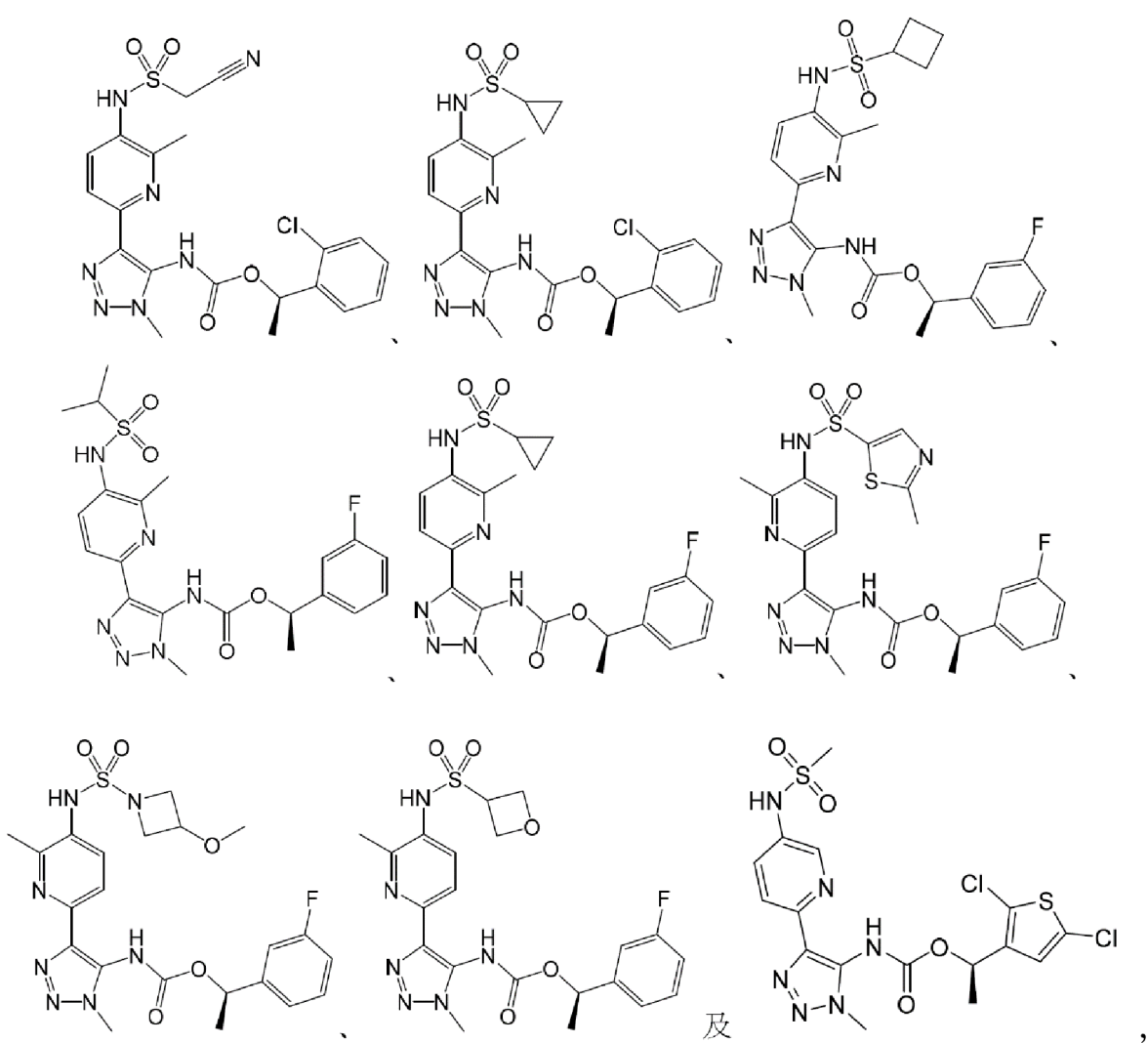






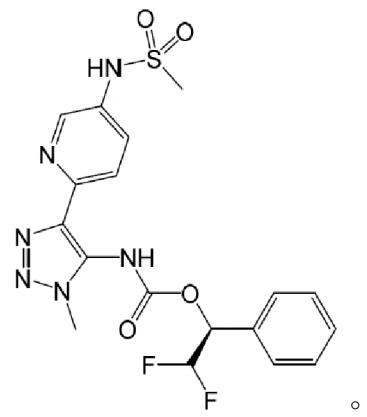




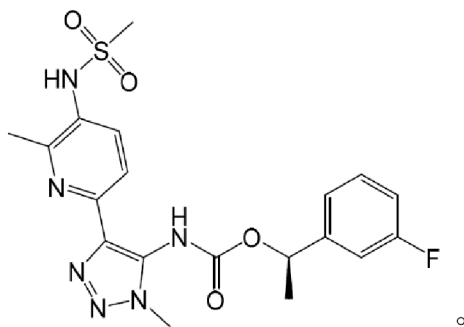


或其醫藥學上可接受之鹽。

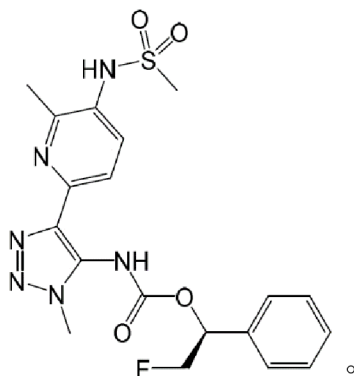
【0234】 實施例66：一種如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



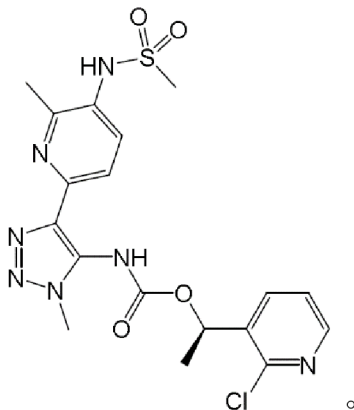
【0235】 實施例67：一種如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【0236】 實施例68：一種如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為

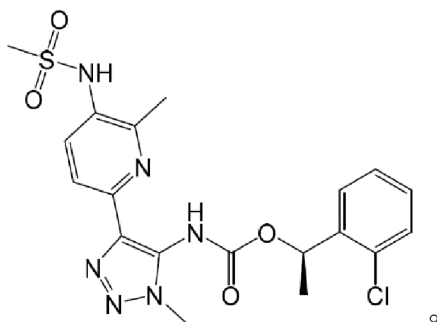


【0237】 實施例69：一種如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【0238】 實施例70：一種如實施例1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為





【0239】 實施例71：一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如實施例1至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0240】 實施例72：如實施例71之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。

【0241】 實施例73：一種治療、穩定或減輕LPA1介導之疾病或病況之嚴重程度或進展的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的如實施例1至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或如實施例71或72之醫藥組合物。

【0242】 實施例74：如實施例73之方法，其中該LPA1介導之疾病或病況係選自由以下組成之群：創傷癒合、癌症、疼痛、呼吸道病症、過敏性病症、神經系統病症、心血管病症及發炎性病症。

【0243】 實施例75：如實施例73之方法，其中該LPA1介導之疾病或病況包含纖維化。

【0244】 實施例76：如實施例75之方法，其中纖維化為肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、眼纖維化、心臟纖維化或全身性硬化症。

【0245】 實施例77：如實施例76之方法，其中肺纖維化為特發性肺纖維化(IPF)。

【0246】 實施例78：如實施例77之方法，其中該肺纖維化係繼發於

全身性發炎性疾病。

【0247】 *實施例79*：如實施例78之方法，其中該全身性發炎性疾病為類風濕性關節炎、硬皮病、狼瘡、隱源性致纖維化性肺泡炎、輻射誘發之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、矽肺病、石棉誘發之肺或胸膜纖維化、急性肺損傷或急性呼吸窘迫。

【0248】 *實施例80*：如實施例76之方法，其中該腎纖維化係與糖尿病性腎病相關。

【0249】 *實施例81*：如實施例73之方法，其中該LPAR1介導之疾病或病況為肝病。

【0250】 *實施例82*：如實施例81之方法，其中該肝病包含肝纖維化。

【0251】 *實施例83*：如實施例81或82之方法，其中該肝病包含非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

【0252】 *實施例84*：如實施例81至83中任一項之方法，其中該肝病包含脂肪變性。

【0253】 *實施例85*：如實施例81至84中任一項之方法，其中該肝病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

【0254】 *實施例86*：如實施例81至85中任一項之方法，其中該肝病包含肝硬化。

【0255】 *實施例87*：如實施例86之方法，其中該肝硬化為代償性肝硬化。

【0256】 *實施例88*：如實施例86之方法，其中該肝硬化為失代償性肝硬化。

【0257】 *實施例89*：如實施例81至88中任一項之方法，其中該肝病包含肝細胞癌(HCC)。

【0258】 *實施例90*：如實施例81至89中任一項之方法，其中該肝病包含原發性膽汁性肝硬化(PBC)或原發性硬化性膽管炎(PSC)。

【0259】 *實施例91*：如實施例81至89中任一項之方法，其中該肝病包含門靜脈高血壓。

【0260】 *實施例92*：如實施例83至91中任一項之方法，其中該化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與額外治療劑組合投與。

【0261】 *實施例93*：如實施例72之醫藥組合物或如實施例92之方法，其中該額外治療劑為一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

【0262】 *實施例94*：如實施例72之醫藥組合物或如實施例92或93之方法，其中該額外治療劑包含乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑、凋亡信號調節激酶(ASK-1)抑制劑、法尼醇X受體(FXR)促效劑、魚油、類升糖素肽-1受體促效劑、過氧化物酶體增植物活化受體 $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )促效劑或TGF $\beta$ 拮抗劑。

【0263】 *實施例95*：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該ACC抑制劑為菲索科司他。

【0264】 *實施例96*：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該ASK1抑制劑為司隆色替。

【0265】 *實施例97*：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該FXR促效劑為希勒氟索。

【0266】 *實施例98*：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該PPAR $\alpha$ 促效劑為貝特。

【0267】 實施例99：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該魚油為二十碳五烯酸乙酯。

【0268】 實施例100：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該GLP-1受體促效劑為利拉魯肽或索馬魯肽。

【0269】 實施例101：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該TGF $\beta$ 拮抗劑為抗TGF $\beta$ 1特異性抗體。

【0270】 實施例102：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該TGF $\beta$ 拮抗劑為TGF $\beta$ 受體。

【0271】 實施例103：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該額外治療劑包含菲索科司他及希勒氟索。

【0272】 實施例104：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該等額外治療劑包含菲索科司他及利拉魯肽或索馬魯肽。

【0273】 實施例105：如實施例92或94之醫藥組合物或方法，其中該等額外治療劑包含貝特或二十碳五烯酸乙酯。

【0274】 實施例106：如實施例94之醫藥組合物或方法，其中該額外治療劑包含希勒氟索及利拉魯肽或索馬魯肽。

【0275】 實施例107：一種如實施例1至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療LPAR1介導之疾病或病況的藥劑。

## 實例

【0276】 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，鑒於本發明，熟習此項

技術者應瞭解，此等實例為例示性且非窮盡性的。可在不脫離本發明之精神及範疇的情況下，在所揭示之特定實施例中作出許多變化且仍獲得相似或類似結果。

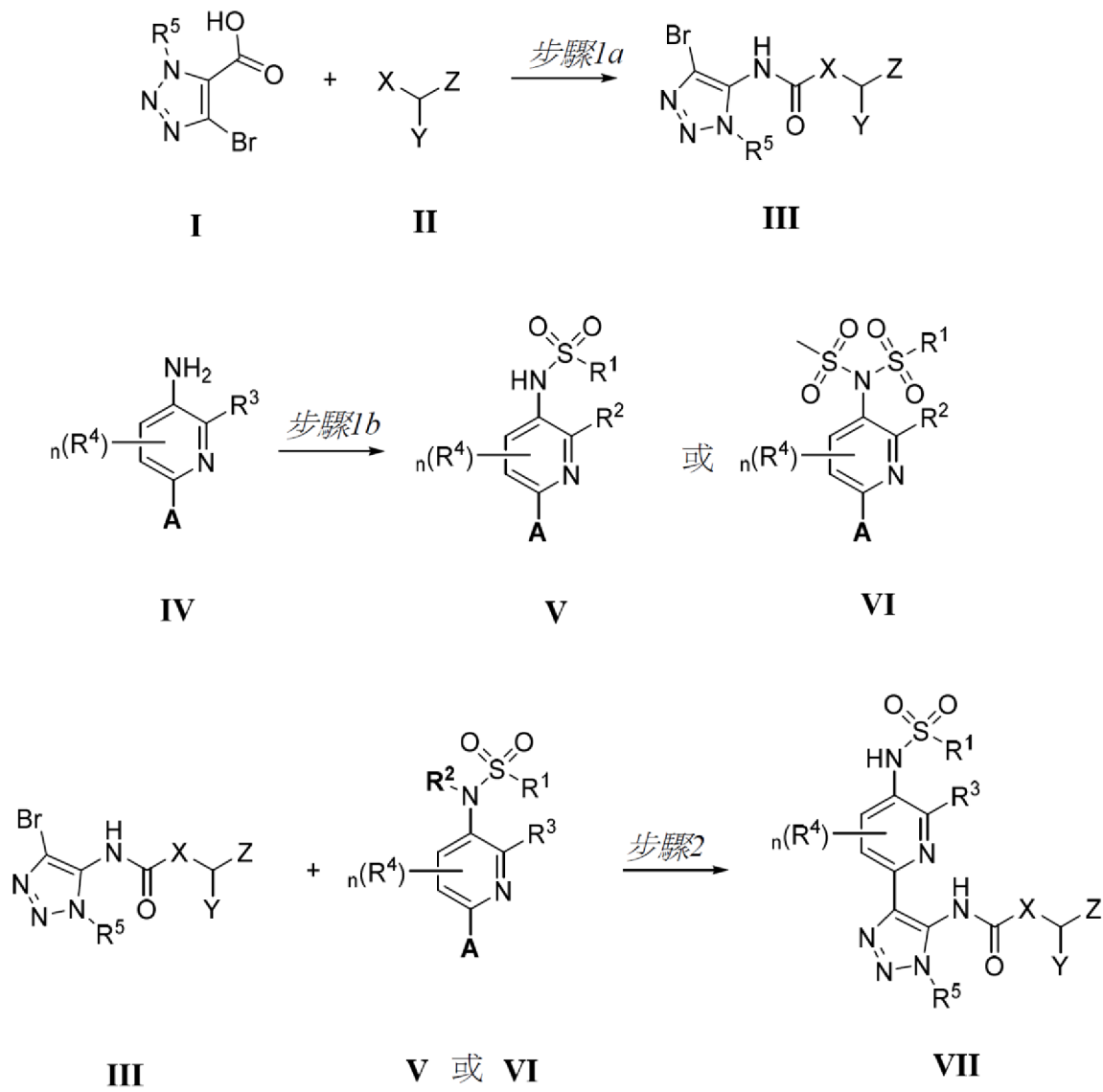
**【0277】** 本文所揭示之化合物可根據以下流程及實例之程序使用適當材料來製備，且藉由以下特定實例來進一步例示。此外，藉由利用本文所描述之程序，結合此項技術中一般的技能，可易於製備本文中所主張之額外本發明化合物。實例進一步說明製備本發明之化合物的細節。熟習此項技術者將容易地理解，以下製備程序之條件及過程的已知變化可用於製備此等化合物。為合成本發明中所描述之實施例的化合物，待合成之化合物的結構之檢視將提供各取代基之鑑別。在一些情況下，最終產物之一致性可藉由檢視之過程而使必需起始材料之一致性明顯，給出本文中之實例。化合物可以其醫藥學上可接受之鹽(諸如上文所描述之彼等)的形式分離。本文所描述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定及可分離的。

**【0278】** 下文展示製備本文所揭示之化合物的說明。除非另外指示，否則變數具有與上文所描述相同的含義。下文所呈現之實例意欲說明本發明之具體實施例。在如下文所描述之合成中所採用的適合起始材料、建構嵌段及試劑可購自例如AbovChem、Acros Organics、Astatech、Combi Blocks、Oakwood Chemical或Sigma-Aldrich，或可常規地藉由文獻中(例如「March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」，第5版；John Wiley & Sons或T. Eicher, S. Hauptmann「The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reactions, Synthesis and Application」，第2版，Wiley-VCH 2003；Fieser等人「Fieser's Reagents for Organic Synthesis」John Wiley & Sons 2000中)

所描述之程序來製備。

通用流程

流程A



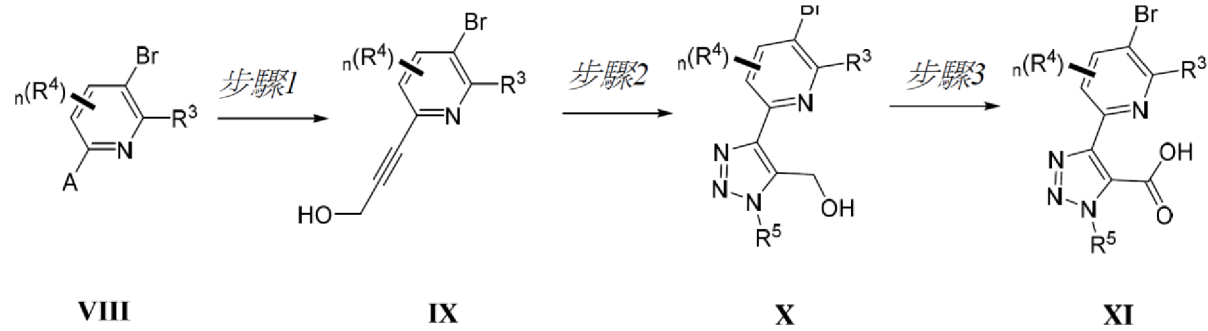
【0279】 流程A 提供三唑胺基甲酸酯吡啶基磺醯胺(VII)之通用合成。步驟1a描述含有溴三唑(III)之胺基甲酸酯或脲之合成。當與二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)或替代地與1-丙烷膦酸酐溶液及疊氮基三甲基矽烷反應時，溴三唑甲酸(I)進行庫爾提斯重排(Curtius rearrangement)。接著將中間物異氰酸酯用乙醇(II)截留以提供所需溴三唑胺基甲酸酯或用胺(II)截留以產生溴三唑脲。在本文所揭示之流程中，「A」可為鹵素，諸如

Cl、Br或I。

【0280】 步驟1b描述鹵代吡啶磺醯胺(V)或(VI)之合成，隨後用於步驟2與溴三唑(III)之交叉偶合反應。藉由在室溫下用含吡啶及甲磺醯氯之二氯甲烷處理，吡啶基苯胺(IV)可轉化成對應吡啶基磺醯胺(V)。替代地，當用過量含甲磺醯氯及三乙胺之二氯甲烷處理時，吡啶基苯胺可轉化成吡啶基雙磺醯胺(VI)。

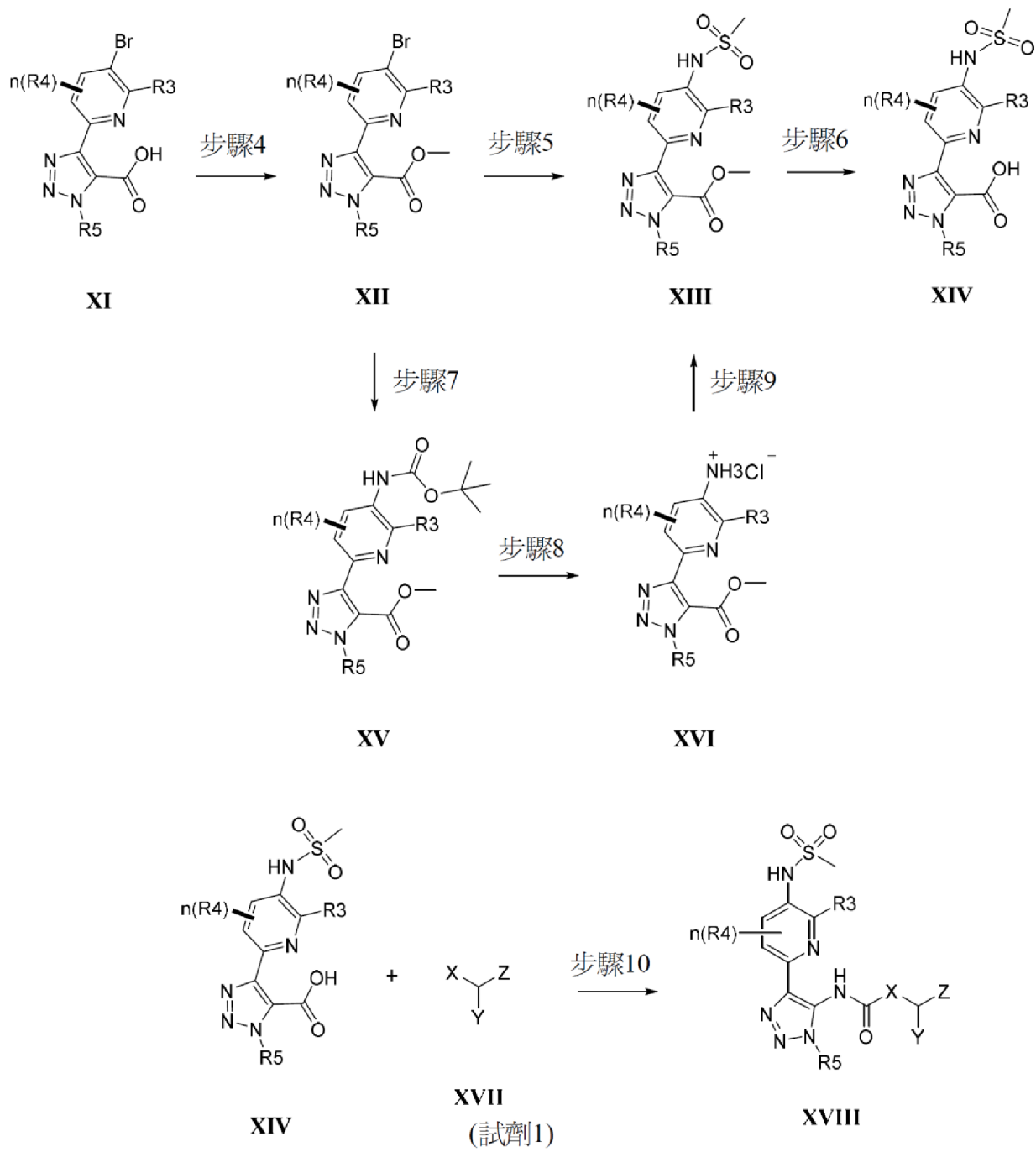
【0281】 在步驟2中，鹵代吡啶磺醯胺(V)或(VI) ( $Y = H$ 或 $-SO_2CH_3$ )經由Miaura硼基化作用轉化成對應酯，或使用六甲基二錫轉化成對應錫烷。在相同鍋中，用含有溴三唑(III)之胺基甲酸酯及額外鈀催化劑處理中間物有機金屬試劑以進行所需交叉偶合反應(例如，鈴木(Suzuki)或施蒂勒(Stille))，以提供所需三唑胺基甲酸吡啶基磺醯胺(VII)。

**流程B1**



【0282】 **流程B1**描述溴吡啶三唑甲酸(XI)之合成。首先，二鹵代吡啶(VIII)與炔丙醇進行蘭頭偶合(Sonagashira coupling)以產生炔基吡啶(IX)。接著炔與疊氮化合物進行熱或催化環加成以產生對應羥基甲基三唑(X)。最後，一級醇經由四甲基哌啶基氧基(TEMPO)與亞氯酸鈉進行之氧化提供溴吡啶三唑甲酸(XI)。

**流程B2a**



【0283】 流程B2a描述吡啶基磺醯胺三唑甲酸(XIV)之通用合成。

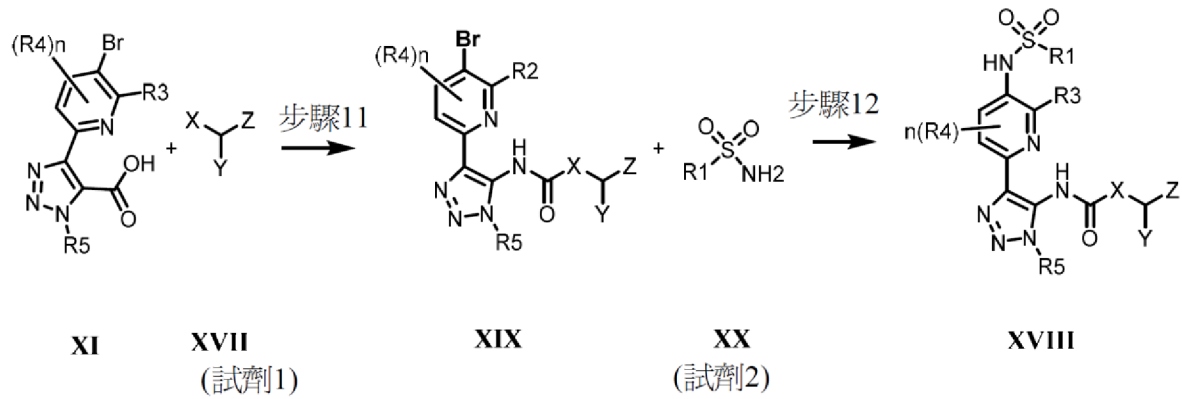
首先，藉由用亞硫醯氯處理，溴吡啶三唑甲酸(XI)作為甲酯(XII)經保護。在步驟5中，接著溴化吡啶基(XII)與甲磺醯胺進行布赫瓦爾德型(Buchwald-type)胺化，以提供吡啶基-甲磺醯胺(XIII)。替代地，在步驟7中，溴化吡啶基(XII)可與胺基甲酸第三丁酯進行布赫瓦爾德型胺化，以產生受Boc保護之苯胺(XV)。受保護之苯胺(XV)暴露於氫氯酸顯示苯胺



鹽酸鹽(XVI)，其可與甲烷磺醯氯反應以提供吡啶基-甲磺醯胺(XIII)。隨後，酯(XIII)之鹼水解提供吡啶基磺醯胺三唑甲酸(XIV)。

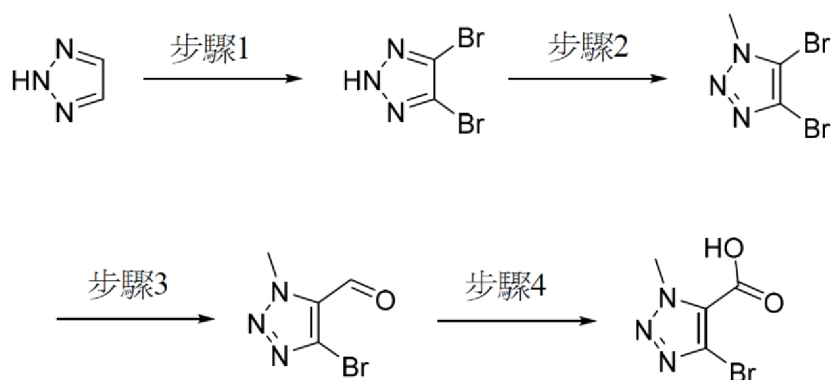
【0284】 步驟10描述吡啶基磺醯胺三唑胺基甲酸酯及脲(XVIII)之通用合成。吡啶基磺醯胺三唑甲酸(XIV)經由用1-丙烷膦酸酐溶液及疊氮基三甲基矽烷處理且加熱而進行庫爾提斯重排。將中間物異氰酸酯用乙醇(XVII，試劑1)截留以提供所需吡啶基磺醯胺三唑胺基甲酸酯(XVIII)，或用胺(XVII，試劑1)截留以提供所需吡啶基磺醯胺三唑脲(XVIII)。

**流程B2b**



【0285】 流程B2b描述吡啶基磺醯胺三唑胺基甲酸酯(XVIII)之替代合成。在步驟11中，溴吡啶三唑甲酸(XI)經由用丙烷膦酸酐及疊氮基三甲基矽烷處理而進行庫爾提斯重排。將中間物異氰酸酯用乙醇(XVII，試劑1)截留以產生對應溴吡啶三唑胺基甲酸酯(XIX)。在步驟12中，溴化吡啶基與烷基磺醯胺(XX，試劑2)進行布赫瓦爾德型胺化，以提供所需吡啶基磺醯胺三唑胺基甲酸酯(XVIII)。

**實例1：4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸之製備：**



### 步驟1：4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑

【0286】 在40℃下將Br<sub>2</sub> (2.8 mol)添加至2H-1,2,3-三唑(1.4 mol)於水(600 ml)中之溶液中。將所得混合物在40℃下攪拌2 h。冷卻至室溫後，藉由過濾收集沈澱物。將固體用水(2 × 300 ml)洗滌且在真空下乾燥以得到4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑。

### 步驟2：4,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

【0287】 向4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑(704.0 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mol)於THF (1000 ml)中之混合物中添加碘甲烷(1.0 mol)。將混合物在室溫下攪拌12 h。過濾混合物且用乙酸乙酯(2 × 500 ml)洗滌濾餅，將濾液在40℃下濃縮以得到粗產物，該粗產物藉由管柱層析純化以得到4,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑。

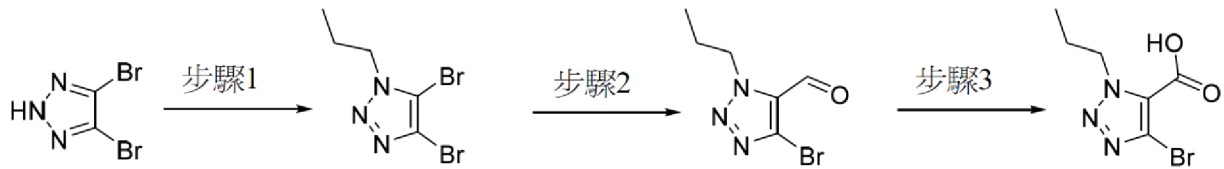
### 步驟3：4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛

【0288】 在-10℃下向4,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑(168.0 mmol)於THF (600 ml)中之溶液中添加異丙基氯化鎂(252.0 mmol)。將混合物攪拌15 min，添加DMF (840 mmol)。在1 h之後，將混合物用250 ml飽和氯化銨處理且用DCM (2 × 350 ml)萃取。將合併之有機物用250 ml鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮以得到4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛。

**步驟4：4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0289】 將過硫酸氫鉀(651 mmol)添加至4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛(535.7 mmol)於DMF (800 mL)中之溶液中且將所得懸浮液在室溫下攪拌隔夜。將混合物反應物用H<sub>2</sub>O (1000 ml)稀釋，用1N HCl調節至pH 3，且將水相用乙酸乙酯(3 × 800 ml)萃取。將合併之有機物用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 500 ml)洗滌，將水相用1N HCl調節至pH 3。將沈澱物藉由過濾分離且在減壓下乾燥以提供4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**實例2：4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸之製備：**



**步驟1：4,5-二溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑**

【0290】 遵循用於合成4,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑之實例1 (步驟2)中所描述之程序，使用1-溴丙烷(102 mmol)代替碘甲烷，獲得4,5-二溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑。

**步驟2：4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛**

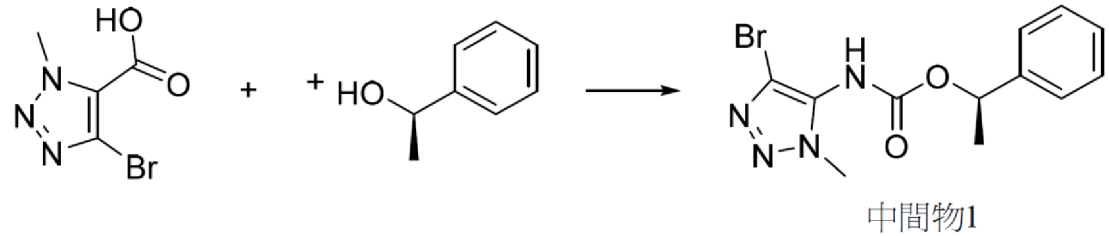
【0291】 遵循用於合成4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛之實例1 (步驟3)中所描述之程序，使用4,5-二溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑(3.7 mmol)代替4,5-二溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑，獲得4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛。

**步驟3：4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0292】 遵循用於合成4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸之實例1 (步驟4)中所描述之程序，使用4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛(3.7 mmol)代替4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛，獲得4-溴-1-丙基-1H-

1,2,3-三唑-5-甲酸。

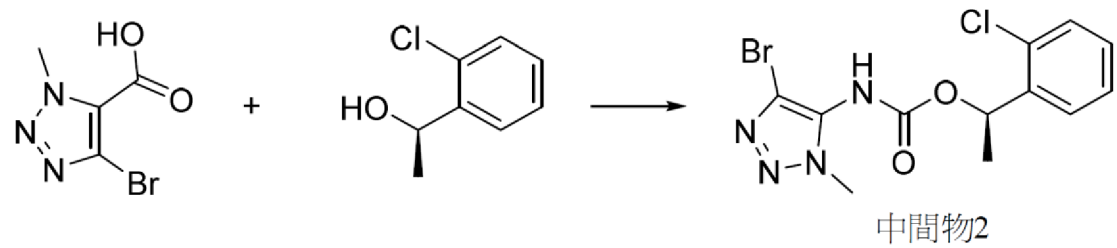
**實例3：**(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(中間物1)之製備：



【0293】 通常根據流程A，步驟1a製備中間物1-4 (實例3-6)。

【0294】 向4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(97 mmol)於甲苯(500 mL)中之懸浮液中添加二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA) (107 mmol)、N,N-二異丙基乙胺(DIEA) (194 mmol)及(R)-1-苯基乙-1-醇(194 mmol)。將混合物在80℃下加熱6 h。冷卻至室溫後，過濾混合物且在真空中濃縮濾液。殘餘物係藉由二氧化矽層析純化以得到(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(中間物1)。LCMS M/Z (M+1) = 325.1。

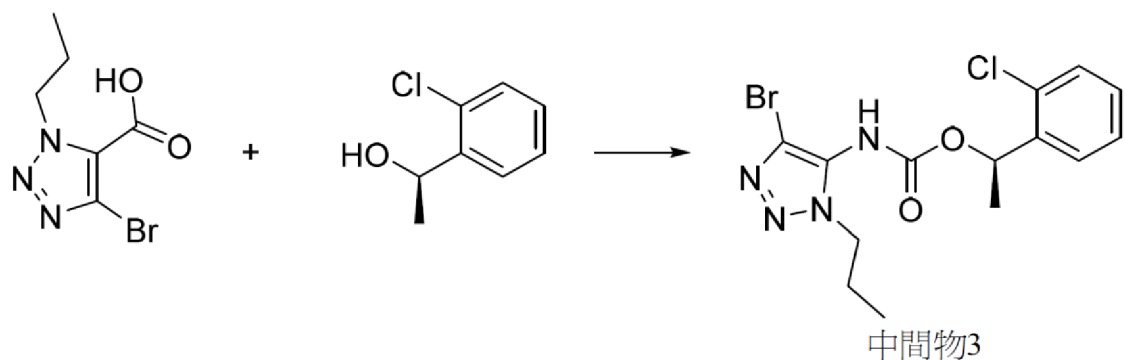
**實例4：**(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯(中間物2)之製備：



【0295】 遵循實例3中所描述之(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯，中間物1)之合成，使用(R)-1-(2-氯苯基)乙-1-醇(36 mmol)代替(R)-1-苯基乙-1-醇，獲得(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯(中間物2)。LCMS M/Z (M+1) = 359.0。

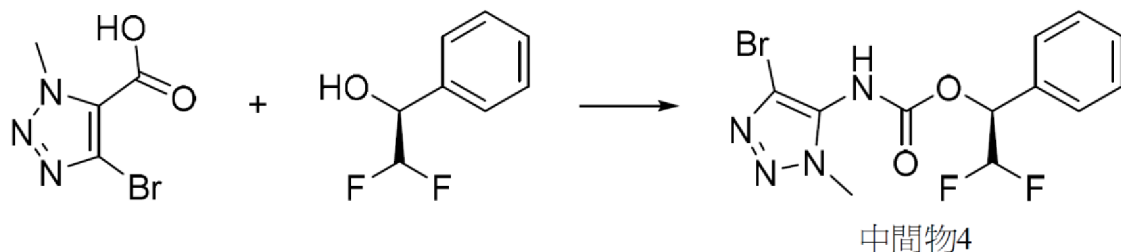
**實例5：**(R)-(4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯

(中間物3)：



【0296】 遵循實例3中所描述之(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯，中間物1)之合成，使用4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.86 mmol)代替4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸，獲得(R)-(4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯(中間物3)。LCMS M/Z (M+1) = 387.1。

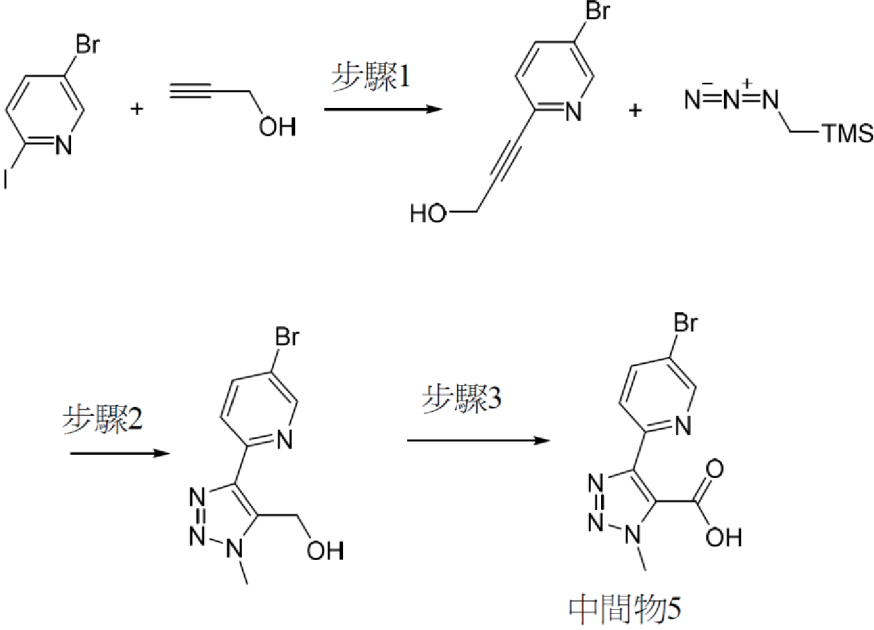
**實例6：**(S)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(中間物4)：



【0297】 將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(3.9 mmol)、含50% 1-丙烷膦酸酐溶液(5.8 mmol)之DMF及疊氮基三甲基矽烷(5.8 mmol)懸浮於THF (10 ml)中。逐滴添加三乙胺(9.7 mmol)且將混合物在70℃下攪拌30 min。接著將混合物冷卻至室溫且添加(S)-2,2-二氟-1-苯基乙-1-醇(5.8 mmol)且將混合物再次加熱至70℃持續4 h。將反應混合物冷卻至室溫，且添加乙酸乙酯(25 ml)及水(25 ml)。分離有機層且用25 mL乙酸乙酯萃取水層。將合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾。將濾液濃縮且藉由管柱層析

純化以提供(S)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(中間物4)。LCMS M/Z (M+1) = 361.08。

**實例7：4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物5)之製備**



【0298】 通常根據流程B1製備中間物5。

**步驟1：3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇**

【0299】 在氮氣氛圍下向5-溴-2-碘吡啶(352.2 mmol)於THF (400 mL)中之混合物中添加化合物丙-2-炔-1-醇(370 mmol)、三乙胺(1.06 mol)、碘化亞銅(17.6 mmol)及雙(三苯膦)氯化鈣(II) (10.6 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。反應完成後，將混合物用水(500 mL)稀釋且將固體過濾。將濾液用乙酸乙酯(3 × 500 mL)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物用乙酸乙酯及乙醚濕磨且攪拌2 h並過濾。將濾餅用乙醚洗滌以得到3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇。

**步驟2：(4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇**

【0300】 將碘化亞銅(0.94 mmol)及碘化四丁基銨(0.94 mmol)混合在一起且溶解於THF (30 mL)中，攪拌20 min以得到溶液。接著，添加3-

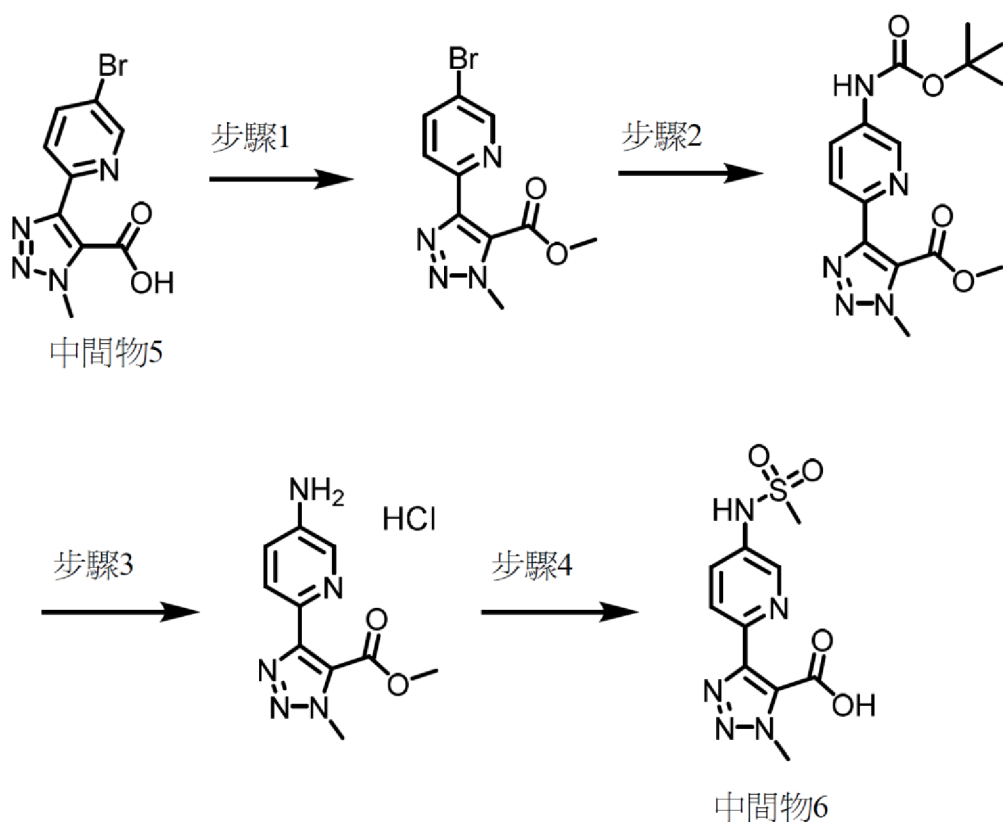
(5-溴-2-吡啶基)丙-2-炔-1-醇(9.43 mmol)且將反應物用氬氣鼓泡2 min。添加五甲基環戊二烯基雙(三苯膦)氯化釕(II) (0.47 mmol)及疊氮基甲基三甲基矽烷(24 mmol)且將反應物密封並加熱至80℃持續16 h。將反應混合物在真空中濃縮，且接著再溶解於THF (50 mL)中。在室溫下逐滴添加氟化四丁基銨(10 mL之1M溶液於THF中)且攪拌1 h。將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)淬滅且用DCM (3 × 100 mL)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供(4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇。

### 步驟3：4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物5)

【0301】 將[5-(5-溴-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-基]甲醇(4.83 mmol)、2,2,6,6-四甲基哌啶基氧基(TEMPO) (0.48 mmol)及磷酸二氫鈉(12.08 mmol)懸浮於乙腈(50 ml)及水(40 ml)中。將溶液加熱至45℃。接著，歷經1 h同時添加10 ml之1M亞氯酸鈉水溶液及單獨的次氯酸鈉溶液(10 ml之0.01 M水溶液)。將反應物在45℃下攪拌16 h。將混合物冷卻至室溫且濃縮以移除乙腈。將產物過濾且將濾餅用水(2 × 50 mL)及二乙醚(50 mL)洗滌以提供4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物5)。LCMS M/Z (M+1) = 283.1。

### 實例8：1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6)之製備





【0302】 通常根據流程B2a製備中間物6。

**步驟1：4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0303】 將4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物5) (14.1 mmol)溶解於40 ml之甲醇中。用冰浴使溶液冷卻至0℃。歷經15 min逐滴添加三甲基矽基重氮甲烷(18.4 mmol)。移除冰浴且將反應物攪拌5 h。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將反應物淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

**步驟2：4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0304】 將4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(11.1 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(33 mmol)、碳酸銨(33 mmol)及Xantphos Pd G3預催化劑(1.1 mmol)懸浮於二噁烷(50 ml)中。將懸浮液用



氫氣鼓泡10 min且接著加熱至95℃持續4 h。反應完成後，將混合物冷卻且用水(100 ml)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

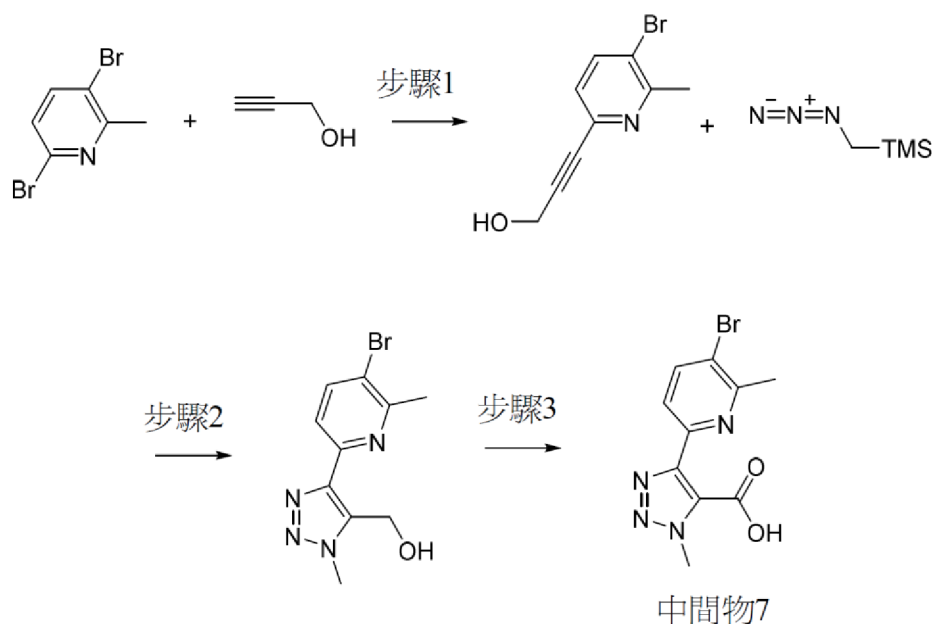
### 步驟3：4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯鹽酸鹽

【0305】向4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(6 mmol)中添加含4M HCl之二噁烷(14 mL)且將反應物在室溫下劇烈攪拌3 h。反應完成後，將溶液在真空中濃縮以提供4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯鹽酸鹽。

### 步驟4：1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6)

【0306】將4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯鹽酸鹽(6 mmol)懸浮於DCM (32 ml)及吡啶(5 ml)中。歷經15 min逐滴添加甲磺醯氯(12 mmol)且將反應物在室溫下攪拌16 h。在完全轉化成所需磺醯胺之後，將反應物在真空中濃縮且溶解於THF (35 ml)中。接著添加1 M氫氧化鈉水溶液(24 ml)且將反應物劇烈攪拌30 min。藉由添加6 N鹽酸水溶液(1 ml)將反應物中和至pH ~5。藉由旋轉蒸發移除THF，且藉由真空過濾收集所得沈澱物。將收集之材料用乙醚(50 mL)及水(50 mL)洗滌且在真空中乾燥以得到1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6)。LCMS M/Z (M+1) = 298.1。

### 實例9：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物7)之製備



【0307】 通常根據流程B1製備中間物7。

### 步驟1：3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇

【0308】 在氮氣氛圍下向3,6-二溴-2-甲基吡啶(398.6 mmol)於THF (300 mL)中之混合物中添加炔丙醇(418.4 mmol)、三乙胺(1.19 mol)、碘化亞銅(19.9 mmol)及雙(三苯膦)氯化鈣(II) (11.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。反應完成後，將混合物用水(500 mL)稀釋且將固體過濾。將濾液用乙酸乙酯(3 × 300 mL)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。將殘餘物添加至DCM (300 mL)中且攪拌5 min並接著過濾。將濾餅用乙醚(3 × 200 mL)洗滌且在減壓下濃縮以得到3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇。

### 步驟2：(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

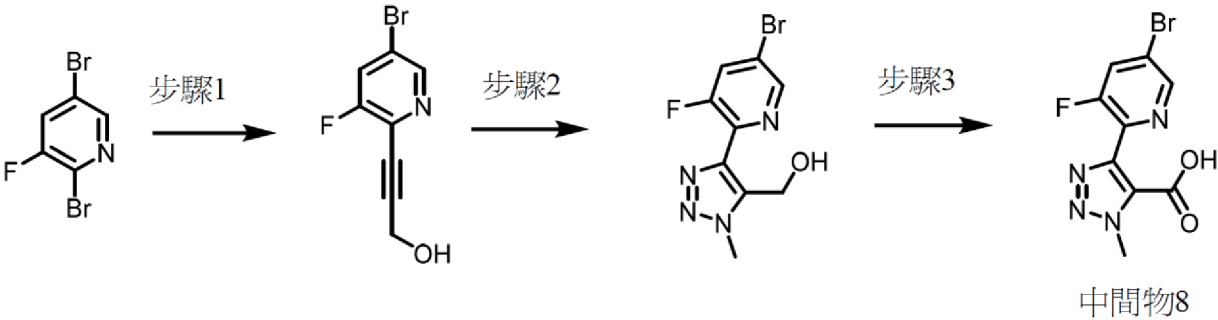
【0309】 在氮氣氛圍下向3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(176.9 mmol)於THF (400 mL)中之混合物中添加疊氮基甲基三甲基矽烷(619.3 mmol)、碘化亞銅(17.9 mmol)、碘化四丁基銨(17.7 mmol)及五甲基環戊二烯基雙(三苯膦)氯化鈣(II) (8.84 mmol)。將反應混合物在40℃下

攪拌16 h。在濃縮之後，在0℃下將殘餘物溶解於四氫呋喃(500 ml)中且接著添加氟化四丁基銨(1 M於THF中，212 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌1 h。反應完成後，將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(500 ml)淬滅且用DCM (4 × 300 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇。

**步驟3：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物7)**

**【0310】** 向(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(105.9 mmol)於乙腈(300 ml)及水(225 ml)中之混合物中添加TEMPO (31.8 mmol)、磷酸二氫鈉(264.9 mmol)及亞氯酸鈉(317.9 mmol)。將反應混合物在50℃下攪拌16 h。反應完成後，將固體過濾且用DCM (2 × 100 ml)洗滌。將濾餅在減壓下乾燥以提供(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物7)。LCMS M/Z (M+1) = 297.2。

**實例10：4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物8)之製備**



**【0311】** 通常根據流程B1製備中間物8。

**步驟1：3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)丙-2-炔-1-醇**

**【0312】** 在氮氣氛圍下向2,5-二溴-3-氟-吡啶(40 mmol)於四氫呋喃

(50 ml)中之混合物中添加丙-2-炔-1-醇(43 mmol)、三乙胺(130 mmol)、碘化亞銅(1.2 mmol)及雙(三苯膦)氯化鈮(II) (2.0 mmol)。將反應混合物加熱至70℃持續4 h。反應完成後，將混合物冷卻且經由矽藻土墊過濾。將濾液用水(50 ml)稀釋且用乙酸乙酯(3 × 500 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由管柱層析純化以提供3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)丙-2-炔-1-醇。

**步驟2：(4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇**

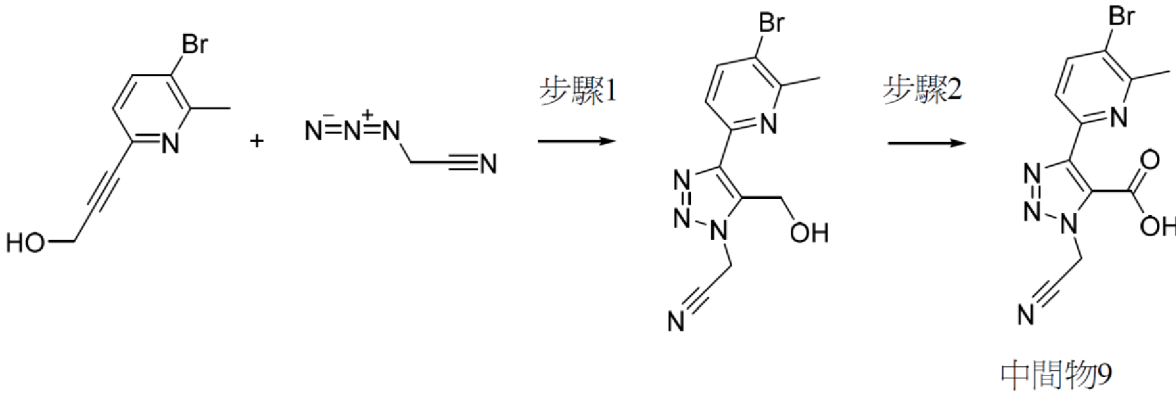
【0313】 將碘化亞銅(0.87 mmol)及碘化四丁基銨(0.87 mmol)溶解於THF (40 mL)中且攪拌20 min以得到溶液。接著，添加3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)丙-2-炔-1-醇(8.7 mmol)且將反應物用氬氣鼓泡2 min。添加五甲基環戊二烯基雙(三苯膦)氯化鈮(II) (0.45 mmol)及疊氮基甲基三甲基矽烷(22 mmol)且將反應物密封並加熱至80℃持續16 h。將反應混合物在真空中濃縮，且接著溶解於THF (50 ml)中。在室溫下逐滴添加氟化四丁基銨(9 ml之1M溶液於THF中)且攪拌1 h。將混合物用飽和碳酸氫鈉溶液(100 ml)淬滅且用DCM (3 × 100 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供(4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇。

**步驟3：4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物8)**

【0314】 將(4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(4.9 mmol)、TEMPO (1 mmol)及磷酸二氫鈉(12.2 mmol)懸浮於乙腈(50 ml)及水(40 ml)中。將溶液加熱至45℃。接著，歷經1 h同時添加10 ml之1M亞氯酸鈉水溶液及單獨的次氯酸鈉溶液(10 ml之0.01 M水溶液)。將反應物在45℃下攪拌16 h。將混合物冷卻至室溫且濃縮以移除乙腈。將產

物過濾且將濾餅用水(2 × 50 ml)及二乙醚(50 ml)洗滌以提供4-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物8)。LCMS M/Z (M+1) = 301.0。

**實例11：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-(氰基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物9)之製備**



【0315】 通常根據流程B1製備中間物9。

**步驟1：2-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙腈**

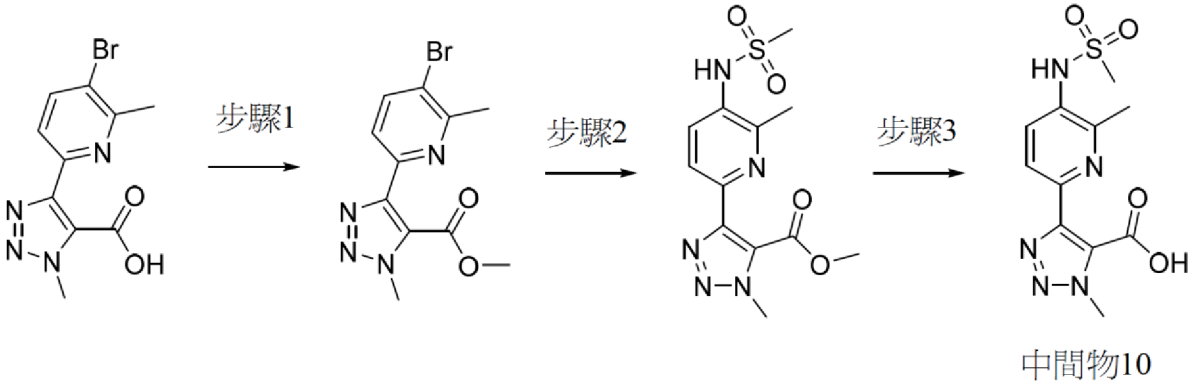
【0316】 在氮氣氛圍下向3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇(4.4 mmol)於THF (20 ml)中之混合物中添加2-疊氮基乙腈(5.3 mmol)、碘化亞銅(0.44 mmol)、碘化四丁基銨(0.44 mmol)及五甲基環戊二烯基雙(三苯膦)氯化釷(II) (0.22 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。將反應物經由矽柱過濾且用乙酸乙酯沖洗，且濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供2-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙腈。

**步驟2：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-(氰基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物9)**

【0317】 遵循用於合成4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-

三唑-5-甲酸(中間物7)之實例15中所描述之程序，使用2-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-5-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙腈代替4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇，獲得4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-(氰基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物9)。LCMS M/Z (M+1) = 322.0。

**實例12：1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物10)之製備**



【0318】 通常根據流程B2a製備中間物10。

**步驟1：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0319】 將4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物7) (0.02 mol)溶解於MeOH中且在冰浴中冷卻10 min。逐滴添加亞硫酸氯(0.07 mol)。將反應物升溫至室溫，且接著加熱至75℃持續5 h。將反應物濃縮且溶解於乙酸乙酯(100 ml)及飽和碳酸氫鈉水溶液(50 ml)中。分離有機層且用乙酸乙酯(2 × 50 ml)萃取水層。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

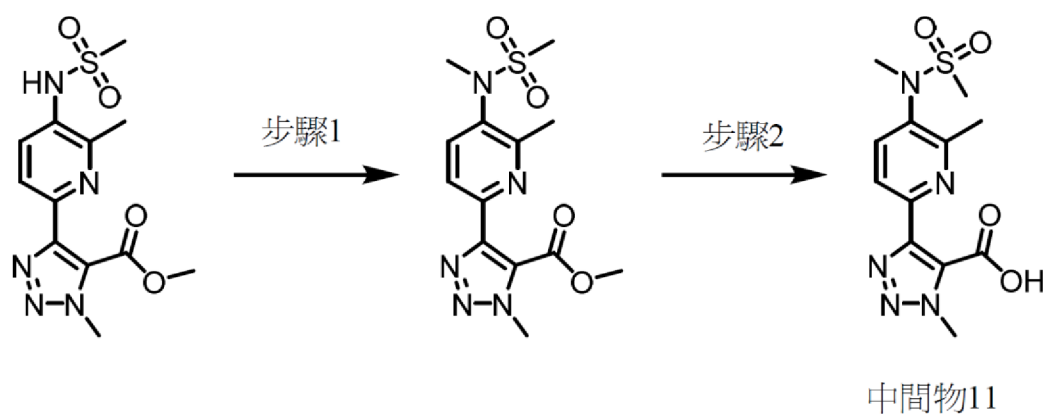
**步驟2：1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

**【0320】** 向150 ml螺旋蓋壓力容器中裝入4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(1.61 mmol)、甲烷磺醯胺(4.82 mmol)、烯丙基氯化鈣二聚體(0.4 mmol)、2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(1.61 mmol)、碳酸鉀(4.02 mmol)及四氫呋喃(50 ml)。將混合物脫氣5 min，在氬氣氛圍下密封且伴隨磁攪拌加熱至80℃持續10 h。將粗混合物冷卻至室溫，將沈澱之產物用乙酸乙酯及甲醇再溶解。經由矽藻土過濾混合物，且真空移除揮發物。粗材料係藉由矽膠管柱層析純化以得到1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

**步驟3：1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物10)**

**【0321】** 向200 ml圓底燒瓶中裝入1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(1.28 mmol)且溶解於四氫呋喃(42 ml)中。接著添加2 M氫氧化鈉水溶液(2.55 mmol)且使其攪拌30 min，隨後添加6 N鹽酸水溶液(2.55 mmol)達pH ~5。藉由旋轉蒸發移除四氫呋喃且藉由真空過濾收集所得沈澱物。將收集之材料用乙醚(50 ml)及水(50 ml)洗滌且在真空中乾燥以得到1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物10)。LCMS M/Z (M+1) = 312.1。

**實例13：1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物11)之製備**



【0322】 通常根據流程B2a製備中間物11。

**步驟1：**1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯

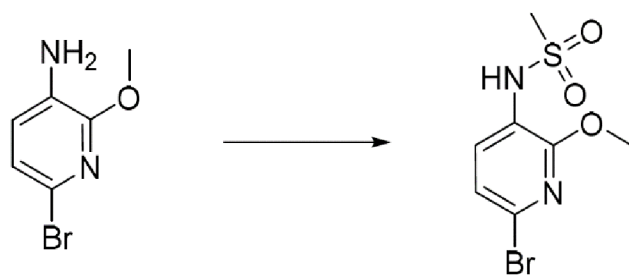
【0323】 向50 mL RBF中裝入1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(0.965 mmol) (實例12，步驟2)、碳酸鉍(1.06 mmol)及乙腈(5.0 mL)。添加碘甲烷(0.97 mmol)且將反應物在室溫下攪拌18 h。將反應物用DCM稀釋，經矽藻土過濾且濃縮。粗產物係藉由矽膠層析純化以提供1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

**步驟2：**1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物11)

【0324】 遵循用於合成1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物10)之實例12 (步驟3)中所描述之程序，使用1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯代替1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯，獲得1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物11)。

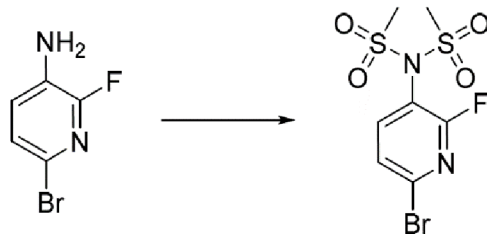
**實例14：***N*-(6-溴-2-甲氧基-3-吡啶基)甲磺醯胺：





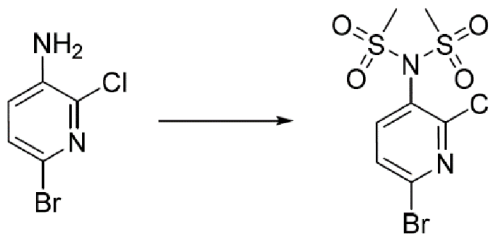
【0325】 將6-溴-2-甲氧基-吡啶-3-胺(5.4 mmol)溶解於25 ml DCM及5 ml吡啶中。逐滴添加甲磺醯氯(16 mmol)且將反應物在室溫下攪拌隔夜。將反應物用飽和碳酸氫鈉水溶液處理且將各層分離，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且經由管柱層析純化以提供標題化合物。

**實例15：N-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺**



【0326】 將6-溴-2-氟吡啶-3-胺(5.2 mmol)溶解於DCM (25 ml)中。添加三乙胺(42 mmol)且將溶液浸沒於冰浴中並攪拌15 min。歷經15 min逐滴添加甲磺醯氯(16 mmol)。移除冰浴，且使溶液升溫至室溫。2小時之後，將混合物用水(10 ml)稀釋且用二氯甲烷(2 × 25 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供N-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺。

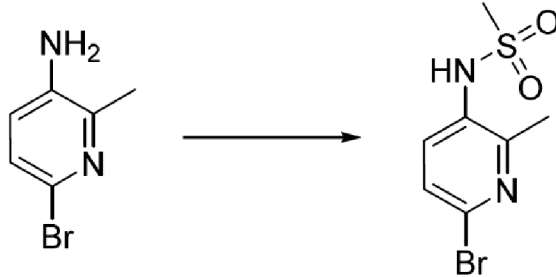
**實例16：N-(6-溴-2-氯吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺**



【0327】 遵循實例14中所描述之N-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺之合成，使用6-溴-2-氯吡啶-3-胺(1.04 mmol)代替6-溴-2-氟

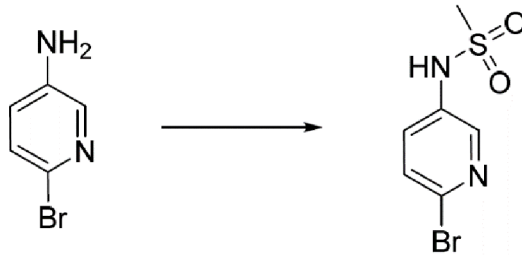
吡啶-3-胺，製得N-(6-溴-2-氯吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺(流程A，步驟1b)。

**實例17：N-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基) 甲磺醯胺**



【0328】 遵循實例13中所描述之N-(6-溴-2-甲氧基-3-吡啶基)甲磺醯胺之合成，使用6-溴吡啶-3-胺(8.6 mmol)代替6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺，製備N-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺(流程A，步驟1b)。

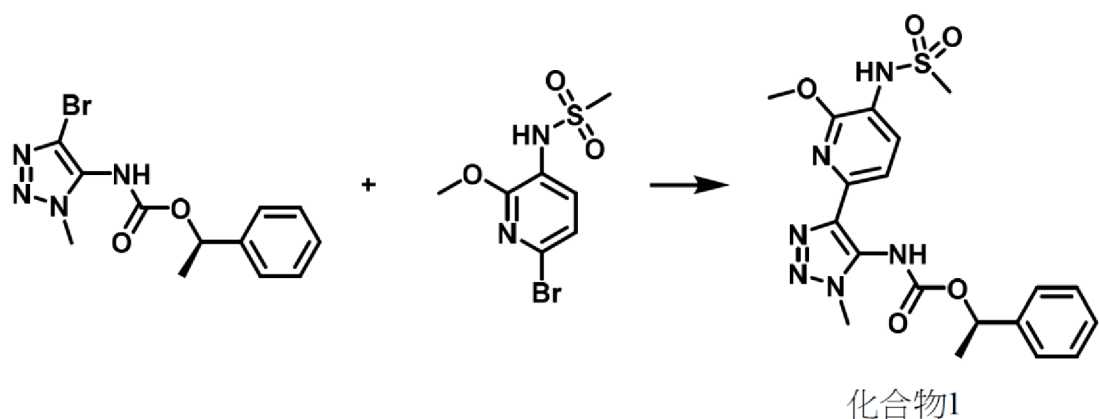
**實例18：N-(6-溴吡啶-3-基) 甲磺醯胺**



【0329】 遵循實例13中所描述之N-(6-溴-2-甲氧基-3-吡啶基)甲磺醯胺之合成，6-溴-2-甲基吡啶-3-胺(5.4 mmol)代替6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺，製備N-(6-溴吡啶-3-基)甲磺醯胺(流程A，步驟1b)。

**實例19：化合物1至7之製備**

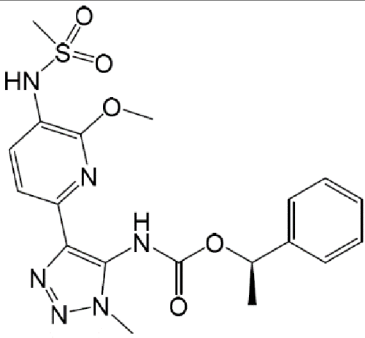
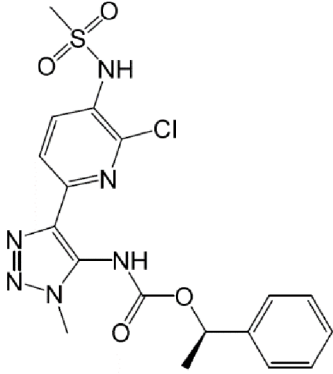
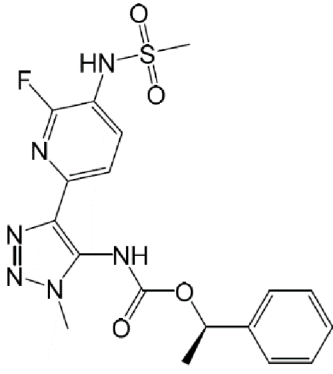
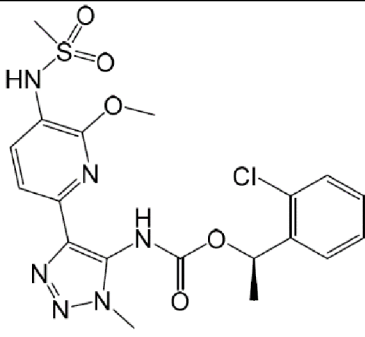
【0330】 通常根據流程A，步驟2合成化合物1至7。舉例而言，如下製備((R)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(化合物1)。

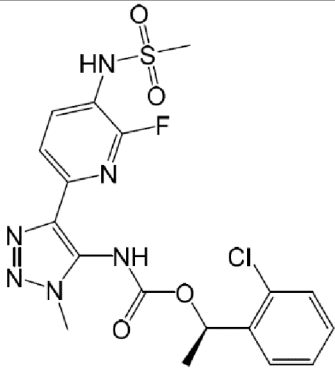
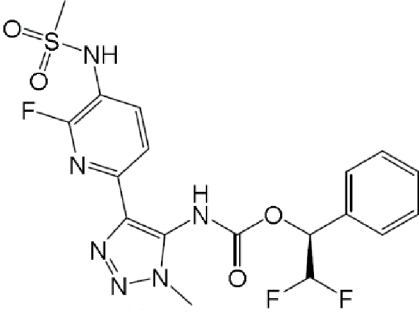
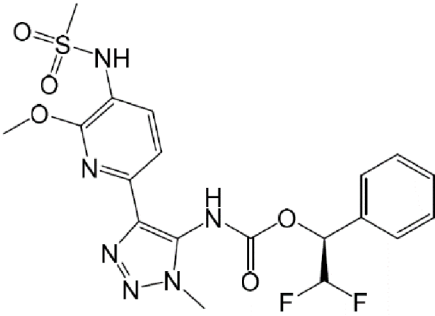


【0331】 將N-(6-溴-2-甲氧基-3-吡啶基)甲磺醯胺(實例13) (1 mmol) 與雙(醯 根基)二硼(2 mmol)、乙酸鉀(3 mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.1 mmol) 混合。將混合物懸浮於二噁烷(6 ml)中，且用氬氣鼓泡5 min。將反應物密封且加熱至95℃持續2 h。在完全硼基化作用之後，將反應物冷卻且添加(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(中間物1) (0.5 mmol)、碳酸鉀(3 mmol)及XPhos Pd G2預催化劑(0.1 mmol)及水(0.5 mL)。將反應混合物用氬氣鼓泡5分鐘，密封，且加熱至95℃持續4 h。將混合物冷卻且用水(10 ml)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 15 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供((R)-4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(化合物1)。(MS (*m/z*) 447.1 [M+H]<sup>+</sup>)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

【0332】 根據流程A，藉由使中間物1 (實例3)、中間物2 (實例4)、中間物3 (實例5)或中間物4 (實例6)與實例14至16之化合物反應，遵循針對化合物1所描述之通用過程類似地製備化合物2-7 (表1)。

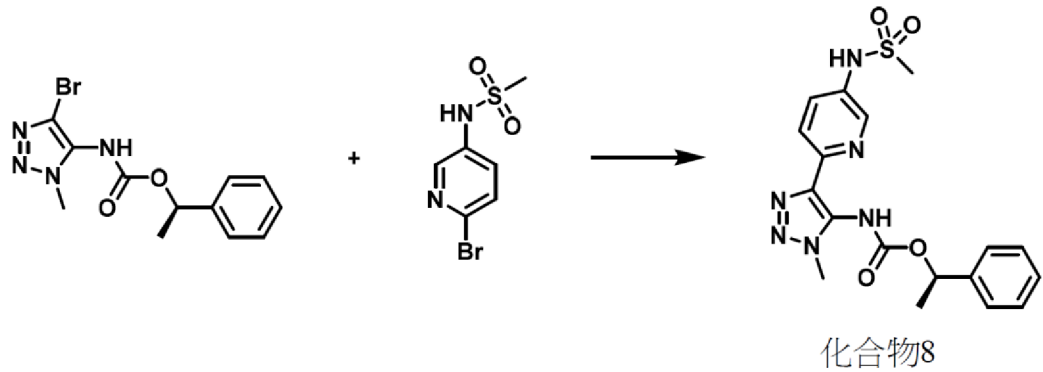
表1：根據流程A製備之化合物

| 名稱                                                                           | 結構                                                                                  | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物1<br>(R)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯      |    | 447.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 5H), 5.86 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。       |
| 化合物2<br>(R)-(4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯        |   | 451.0                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 - 6.99 (m, 5H), 5.90 - 5.70 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。       |
| 化合物3<br>(R)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯        |  | 435.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.99 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 24.5 Hz, 5H), 5.91 - 5.71 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。 |
| 化合物4<br>(R)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯 |  | 481.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.19 (s, 1H), 4.15 - 3.64 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。              |

|                                                                                           |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物5</p> <p>(R)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p>     |    | 469.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.01 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 - 7.06 (m, 4H), 6.16 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物6</p> <p>(S)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯</p>   |   | 471.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.02 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.77 - 6.85 (m, 5H), 6.58 - 5.64 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。</p>              |
| <p>化合物7</p> <p>(S)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯</p> |  | 483.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 6.79 (m, 6H), 6.45 - 5.59 (m, 2H), 4.20 - 3.55 (m, 6H), 2.99 (s, 3H)。</p>                                       |

實例20：化合物8至12之製備

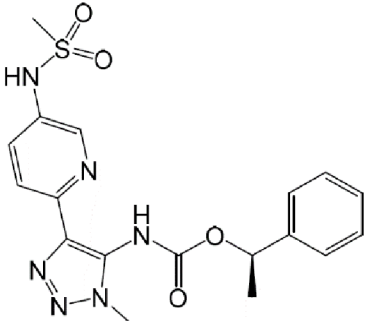
【0333】 通常根據流程A合成化合物8至12。舉例而言，如下製備((R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(化合物8)。



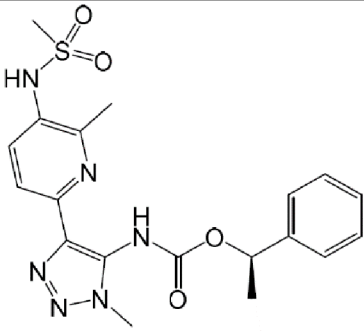
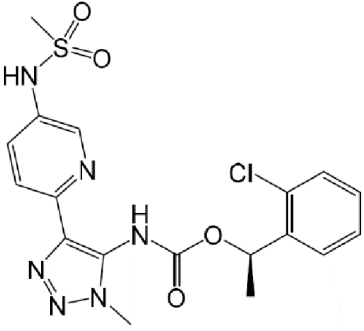
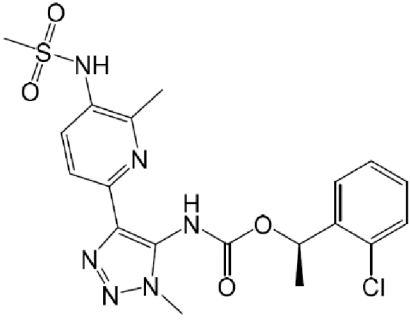
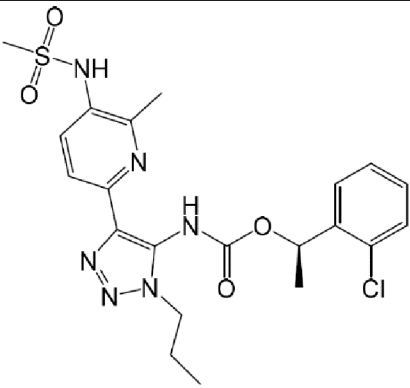
【0334】 在壓力管中，在室溫下向N-(6-溴吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.81 mmol) (實例18)於二噁烷(2 ml)中之溶液中添加六甲基二錫(1.62 mmol)。將所得溶液用N<sub>2</sub>氣體脫氣。接著添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.081 mmol)且將混合物加熱至100℃持續3 h。反應混合物直接用於下一步驟。添加(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(中間物1，實例3) (0.58 mmol)及Pd(XPhos)G2預催化劑(0.145 mmol)。將反應物再次用氫氣脫氣且加熱返回至100℃持續1 h。將反應混合物冷卻至室溫且由矽藻土過濾。將濾液濃縮且藉由矽膠管柱層析，隨後藉由製備型HPLC與Gilson製備型HPLC (Gemini管柱，具有0.1% TFA之30-90% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O)純化以得到標題化合物。(MS (*m/z*) 416.9 [M+H]<sup>+</sup>)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 - 7.21 (m, 5H), 5.83 (q, 1H), 3.95 (s, 3H) 3.06 (s, 3H), 1.68 - 1.48 (m, 3H)。

【0335】 根據流程3，藉由使中間物1 (實例3)、中間物2 (實例4)或中間物3 (實例5)與實例17或18之化合物反應，遵循針對化合物8所描述之通用過程類似地製備化合物9-12 (表2)。

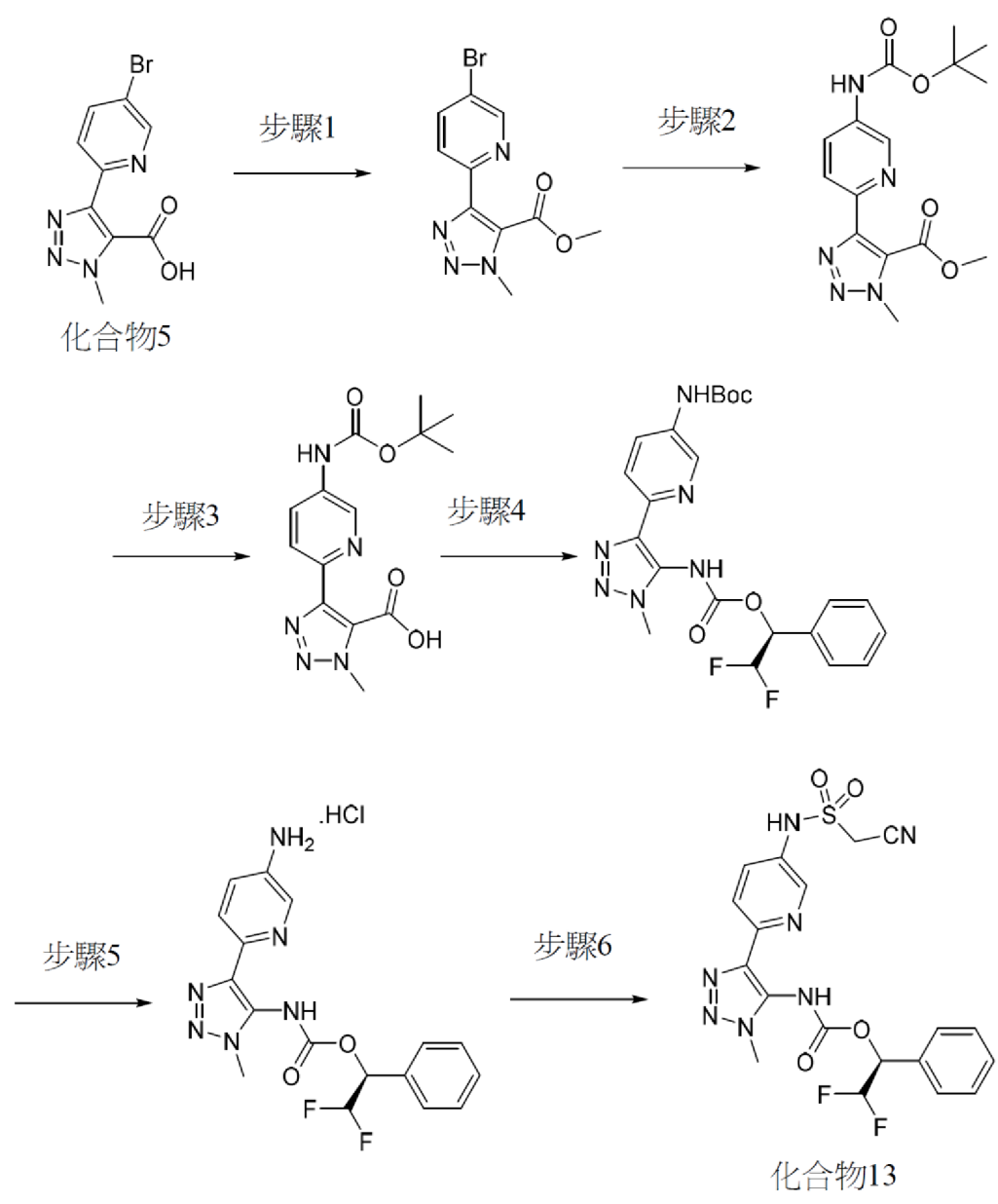
表2：根據流程A製備之化合物

| 名稱                                                                | 結構                                                                                  | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物8<br>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯 |  | 416.9                | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 - 7.21 (m, 5H), 5.83 (q, 1H), 3.95 (s, 3H) 3.06 (s, 3H), 1.68 - 1.48 (m, 3H)。 |



|                                                                                         |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物9</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯</p>       |     | 431.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 6.99 (m, 5H), 5.80 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。</p>                              |
| <p>化合物10</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p>      |     | 450.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 - 7.08 (m, 5H), 6.16 (q, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.58 (s, 5H)。</p>                                                                                |
| <p>化合物11</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p> |   | 465.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.79 (s, 2H), 7.66 - 7.12 (m, 4H), 6.24 - 6.13 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.74 - 1.39 (m, 3H)。</p>                                                                  |
| <p>化合物12</p> <p>(R)-(4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p> |  | 493.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.90 - 7.73 (m, 2H), 7.31 (d, J = 38.5 Hz, 4H), 6.22 - 6.05 (m, 1H), 4.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。</p> |

實例21：(S)-(4-(5-((氟基甲基)磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(化合物13)之製備：



**步驟1：4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0336】 將4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物5) (14.1 mmol)溶解於40 ml之甲醇中。用冰浴使溶液冷卻至0℃。歷經15 min逐滴添加三甲基矽基重氮甲烷(18.4 mmol)。移除冰浴且將反應物攪拌5 h。藉由添加飽和碳酸氫鈉水溶液將反應物淬滅且用乙酸乙酯萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

**步驟2：4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-**



### 5-甲酸甲酯

【0337】 將4-(5-溴吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(11.1 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(33 mmol)、碳酸鉍(33 mmol)及Xantphos Pd G3預催化劑(1.1 mmol)懸浮於二噁烷(50 ml)中。將懸浮液用氫氣鼓泡10 min且接著加熱至95°C持續4 h。反應完成後，將混合物冷卻且用水(100 ml)稀釋並用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。將有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。

### 步驟3：4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

【0338】 將4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(2.2 mmol)溶解於THF (20 ml)中。接著添加2 M氫氧化鈉水溶液(4.5 mmol)且將溶液攪拌30 min。添加6 N鹽酸水溶液(4.5 mmol)以調節pH ~5。藉由旋轉蒸發移除THF且藉由真空過濾收集所得沈澱物。將收集之材料用乙醚(50 ml)及水(50 ml)洗滌且在真空中乾燥以得到4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

### 步驟4：(S)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯

【0339】 向裝有4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.31 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，0.47 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.47 mmol)酸及THF (1.0 mL)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.65 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。添加

(*S*)-2,2-二氟-1-苯基乙-1-醇(0.47 mmol)且將燒瓶在90°C下加熱2 h。將反應物冷卻至室溫，用水稀釋，用EtOAc (3 × 10 ml)萃取，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以得到標題化合物。

**步驟5：(*S*)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯**

**【0340】** 將(*S*)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(0.16 mmol)及4M HCl於1,4-二噁烷(2.3 mL)中之溶液在室溫下攪拌18 h。將反應物濃縮以得到(*S*)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

**步驟6：(*S*)-(4-(5-((氰基甲基)磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(化合物13)**

**【0341】** 向(*S*)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯鹽酸鹽(0.16 mmol)、吡啶(0.81 mmol)及DCM (5.0 mL)之混合物中添加氰基甲磺醯氯(0.20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌6 h。將反應物濃縮且藉由逆相層析(具有0.1% TFA之30-98% ACN/水，接著具有0.1% TFA之40-65% ACN/水)純化。將殘餘物凍乾以得到(*S*)-(4-(5-((氰基甲基)磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯(化合物13)。(MS (*m/z*) 478.1 [M+H]<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.02 (s, 1H), 10.16 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.20 (bm, 5H), 6.73-6.19 (bm, 1H), 5.94 (bm, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.85 (s,

3H)。

**實例22：化合物14至86及111至143之製備。**

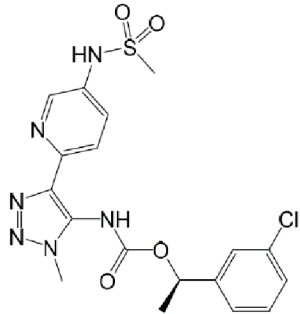
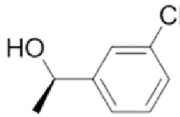
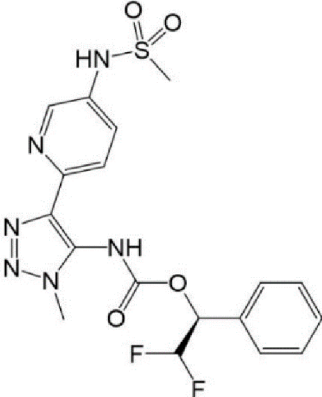
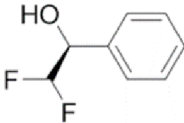
【0342】 通常根據流程B2a，藉由使中間物6 (實例8)與表3中所列之試劑1反應來製備化合物14至86及111至143。舉例而言，如下製備(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯(化合物14)。向1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6) (0.168 mmol)於THF (1 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.589 mmol)、含50% v/v丙烷膦酸酐(1.57 M)之THF (0.336 mmol)及三甲基矽基疊氮化物(0.336 mmol)。將混合物在70°C下攪拌30 min，或直至氣體析出停止為止。接著將混合物冷卻至室溫且添加(R)-1-(3-氯苯基)乙-1-醇(0.336 mmol)。接著將混合物再加熱至70°C持續1 h。將反應物溶液冷卻至室溫，真空移除揮發物且剩餘殘餘物係藉由矽膠管柱層析來層析以得到(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯。(MS ( $m/z$ ) 451.1  $[M+H]^+$ )。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 5.79 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

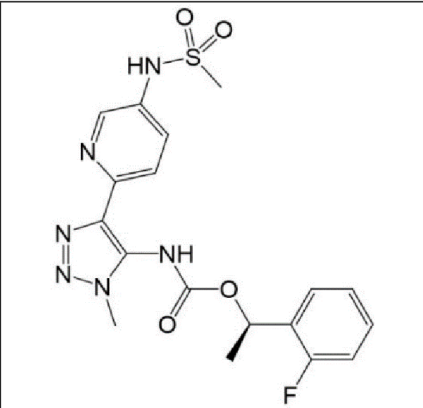
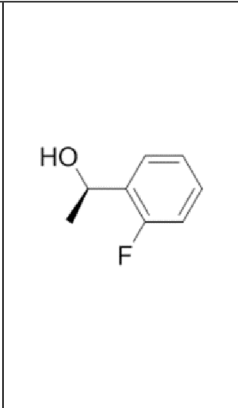
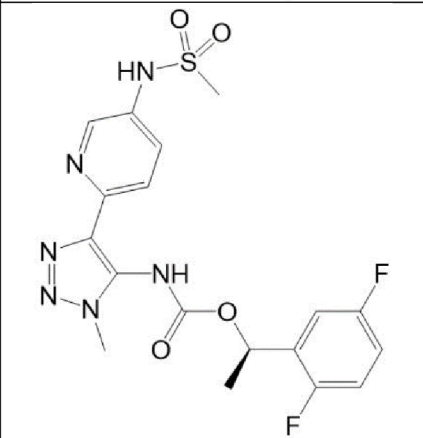
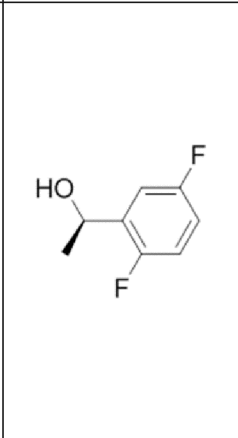
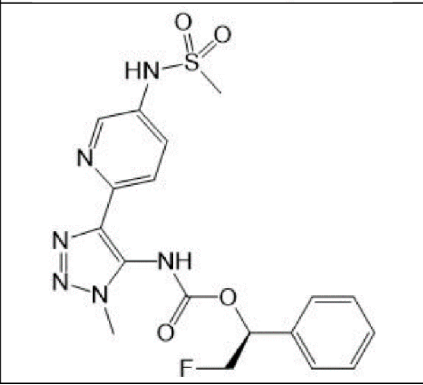
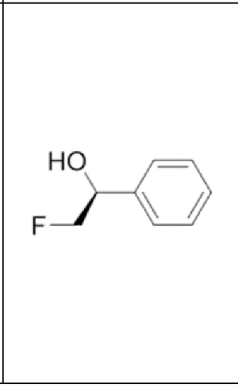
【0343】 根據流程B2a，藉由使中間物6 (實例8)與表3中所列之試劑反應，遵循針對化合物14所描述之通用過程類似地製備化合物15-23及111-121 (表3)。

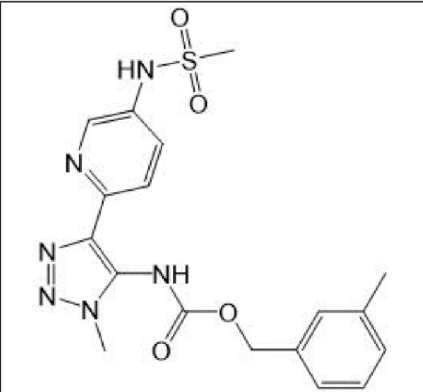
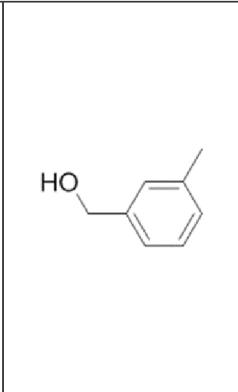
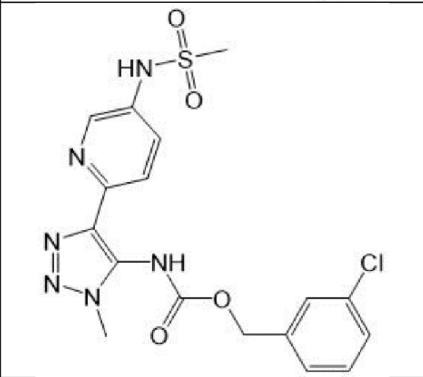
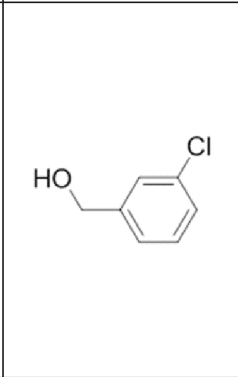
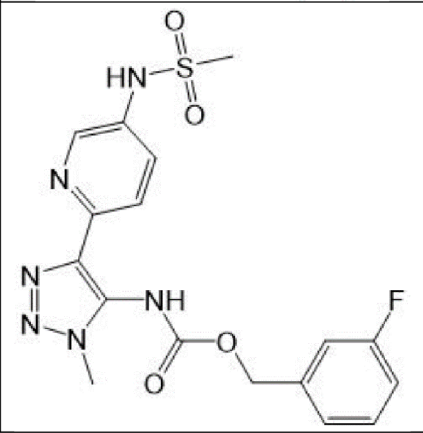
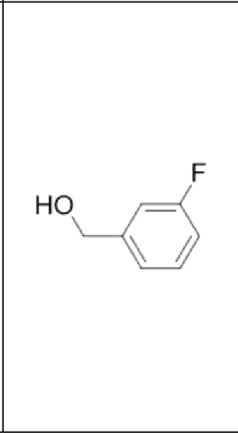
【0344】 根據流程B2a，藉由使中間物10 (實例12)與表4中所列之試劑反應，遵循針對化合物14所描述之通用過程類似地製備化合物24-85及122-143 (表4)。

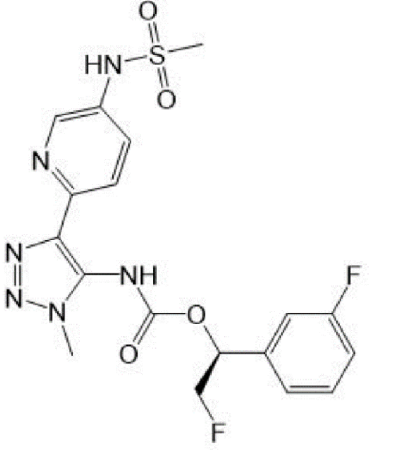
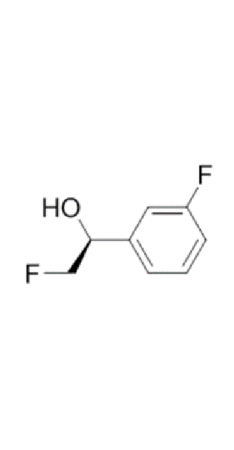
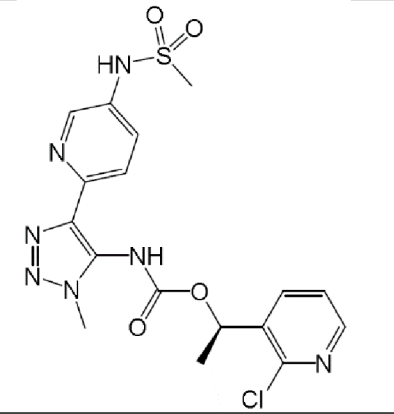
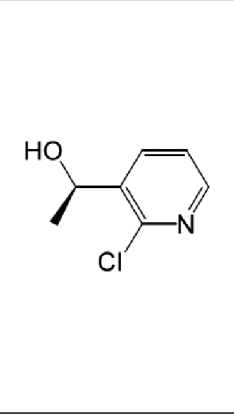
【0345】 根據流程B2a，藉由使中間物11 (實例13)與表5中所列之試劑反應，遵循針對化合物14所描述之通用過程類似地製備化合物86 (表5)。

表3：根據流程B2a (使用中間物6)製備之化合物

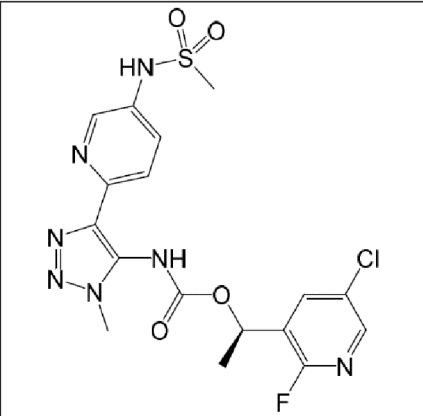
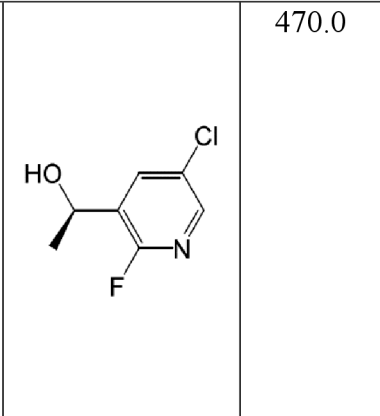
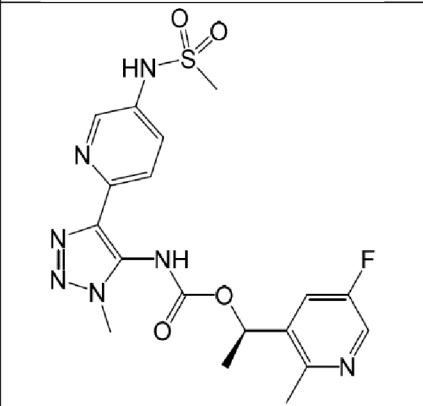
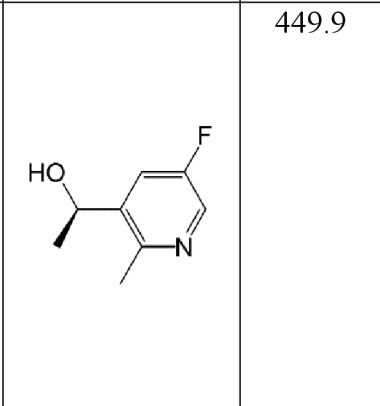
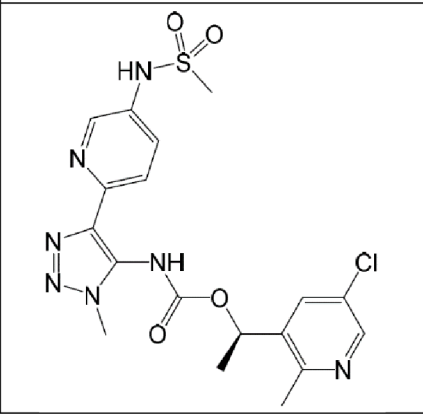
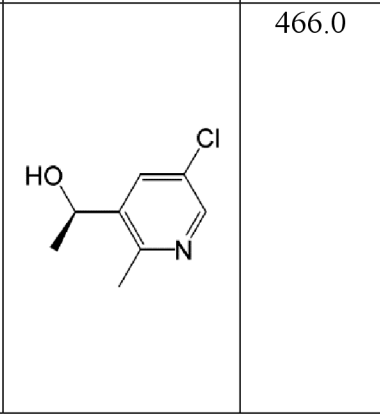
| 名稱                                                                               | 結構                                                                                  | 試劑1                                                                                 | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>化合物14</i><br>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯   |   |  | 451.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 4H), 5.79 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。 |
| <i>化合物15</i><br>(S)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯 |  |  | 453.2                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 5H), 6.45 - 5.71 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)。              |

|                                                                                       |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物16</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟苯基)乙酯</p>    |   |   | 435.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 6.91 (m, 4H), 6.07 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物17</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟苯基)乙酯</p> |   |   | 453.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 3H), 6.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。</p>                    |
| <p>化合物18</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯</p>     |  |  | 435.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 5H), 6.00 (dt, J = 16.5, 5.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 46.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (s, 3H)。</p>      |

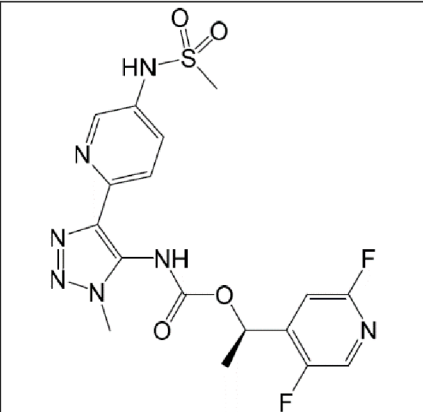
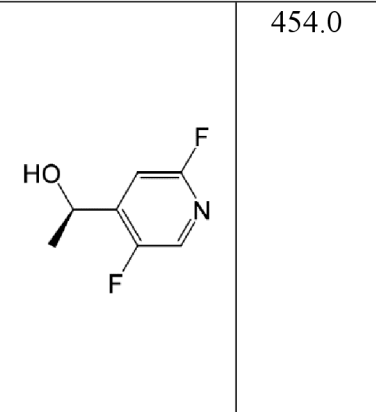
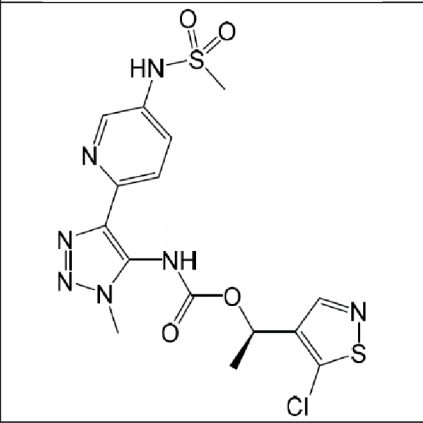
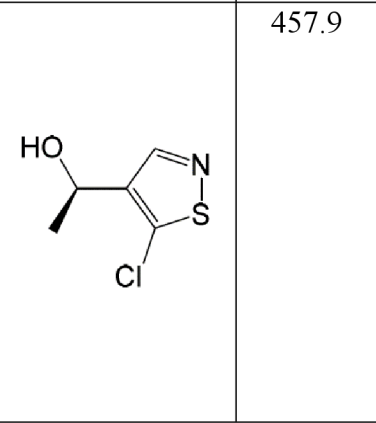
|                                                                            |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物19</p> <p>(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-甲基苯甲酯</p> |   |   | 417.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.02 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。 |
| <p>化合物20</p> <p>(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-氯苯甲酯</p>  |   |   | 437.9 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.18 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (s, 4H)。               |
| <p>化合物21</p> <p>(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-氟苯甲酯</p>  |  |  | 421.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.47 - 6.79 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)。                     |

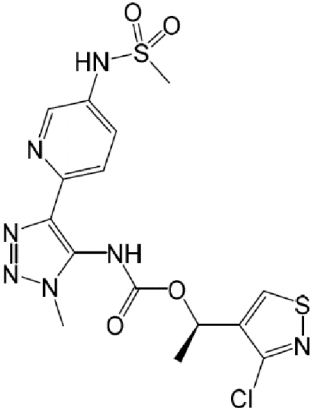
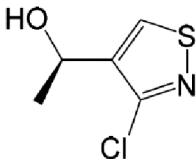
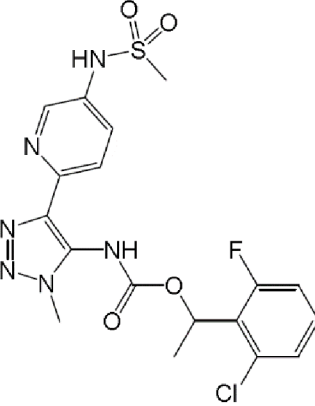
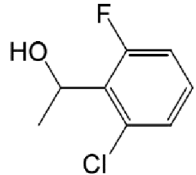
|                                                                                        |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物22</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-(3-氟苯基)乙酯</p> |   |   | 453.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) $\delta$ 8.45 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.53 - 6.86 (m, 4H), 6.13 - 5.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。                                                                 |
| <p>化合物23</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 452.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) $\delta$ 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。 |



|                                                                                              |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物111</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-氟吡啶-3-基)乙酯</p>  |   |   | 470.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) $\delta$ 8.46 (s, 1H), 8.28 - 7.82 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。 |
| <p>化合物112</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)乙酯</p> |   |   | 449.9 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 - 7.51 (m, 3H), 5.98 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。     |
| <p>化合物113</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 466.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) $\delta$ 8.40 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 8.17 - 7.48 (m, 3H), 5.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。      |

|                                                                                             |  |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物114</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙酯</p>  |  |  | 453.9 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 (s, 1H), 8.23 - 7.48 (m, 4H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) °                                                                                                                                    |
| <p>化合物115</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 470.0 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 3H) °        |
| <p>化合物116</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-溴吡啶-3-基)乙酯</p>     |  |  | 496.0 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 12.02 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) ° |

|                                                                                            |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物117</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟吡啶-4-基)乙酯</p> |  |  | 454.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.01 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.62 - 1.56 (m, 3H)。</p> |
| <p>化合物118</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯異噻唑-4-基)乙酯</p>   |  |  | 457.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。</p>                                |

|                                                                                          |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物119</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯異噻唑-4-基)乙酯</p> |  |  | 457.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.96 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。</p>                                                         |
| <p>化合物120</p> <p>(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-6-氟苯基)乙酯</p>      |  |  | 469.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.33 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.03 (m, 1H), 6.32 (qd, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.89 - 1.59 (m, 3H)。</p> |

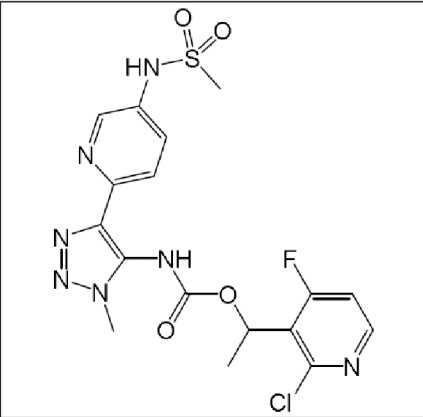
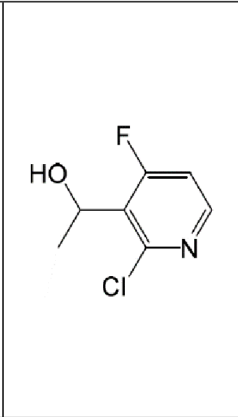
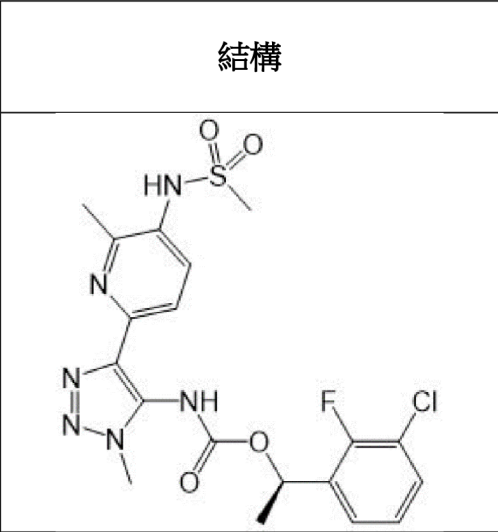
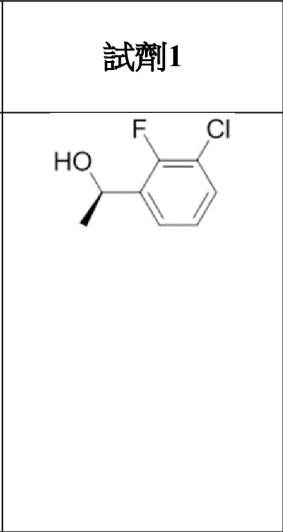
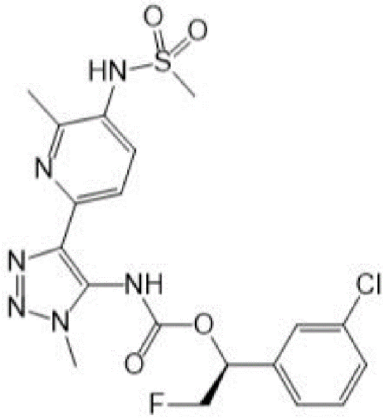
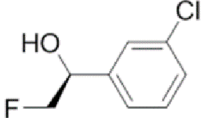
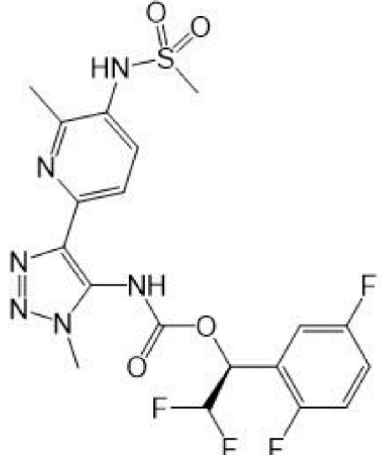
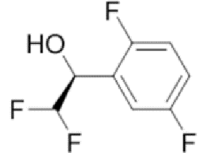
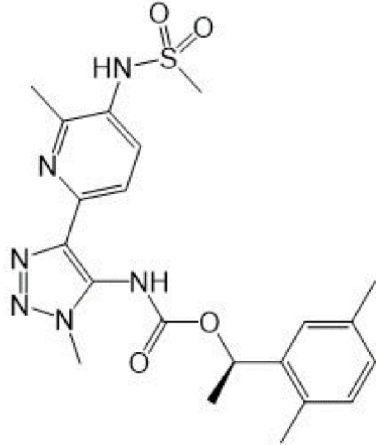
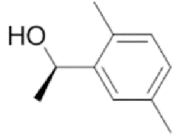
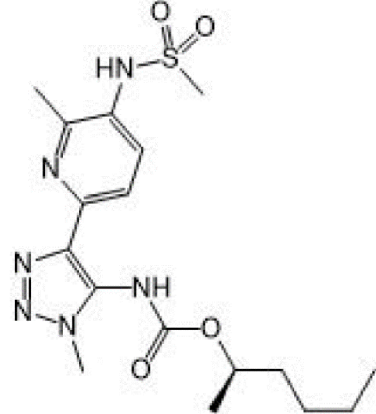
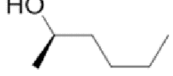
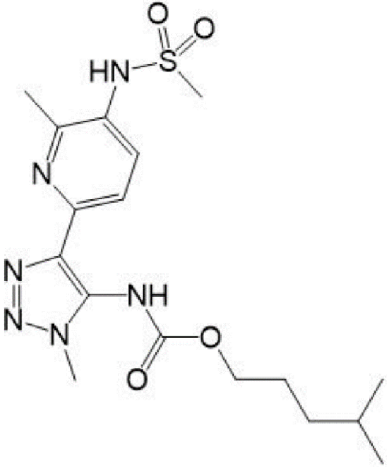
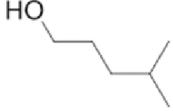
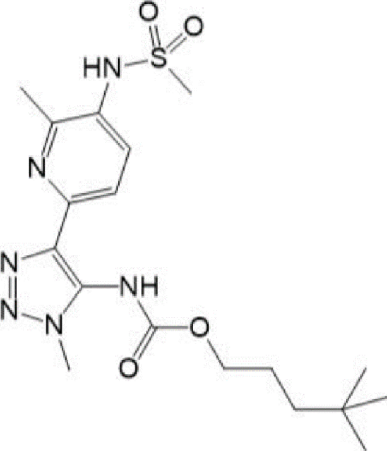
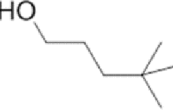
|                                                                              |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物121<br>(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-4-氟吡啶-3-基)乙酯 |  |  | 470.0 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.42 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.70 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.23 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.07 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 1.84 - 1.59 (m, 3H)。 |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

表4：根據流程B2a (使用中間物10)製備之例示性化合物

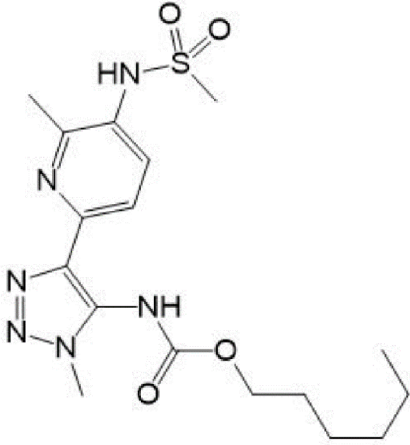
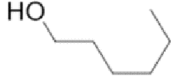
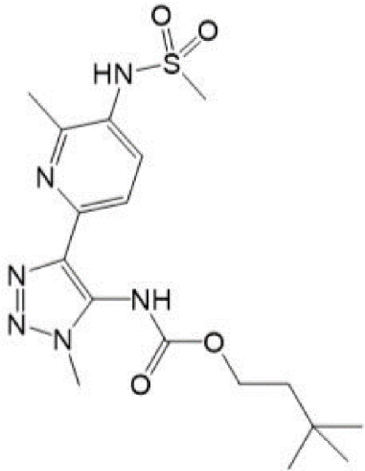
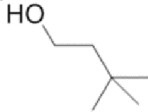
| 名稱                                                                               | 結構                                                                                  | 試劑1                                                                                  | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物24<br>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯-2-氟苯基)乙酯 |  |  | 483.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.79 (s, 2H), 7.27 (d, J = 107.9 Hz, 3H), 6.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。 |

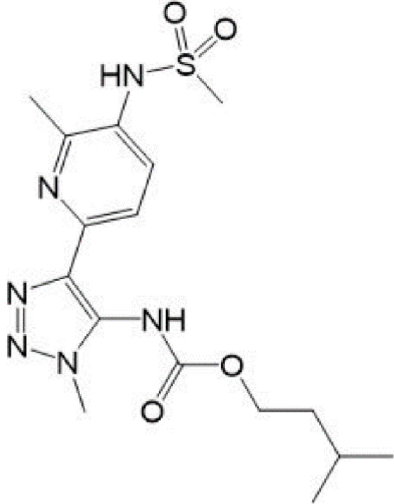
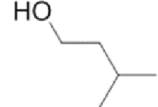
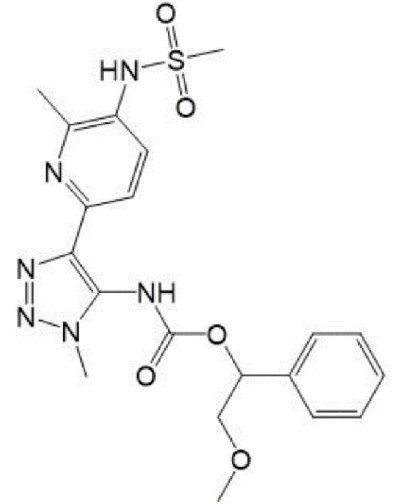
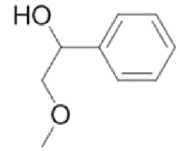
|                                                                                                   |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物25</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)-2-氟乙酯</p>       |   |  | 483.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)<br/>δ 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.35 (s, 4H), 5.99 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 44.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) °</p> |
| <p>化合物26</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟苯基)-2,2-二氟乙酯</p> |  |  | 503.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)<br/>δ 7.90 - 7.68 (m, 2H), 7.31 (d, J = 72.7 Hz, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) °</p>                            |

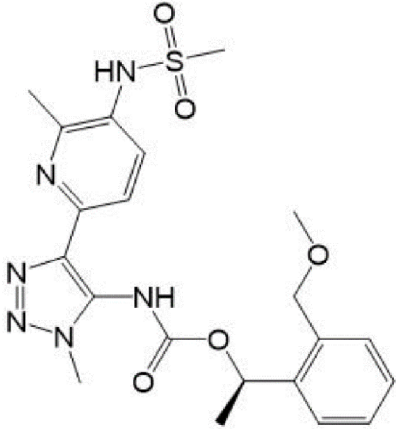
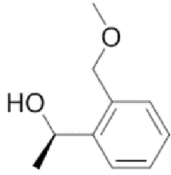
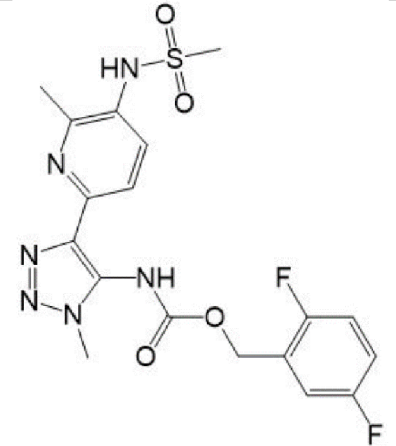
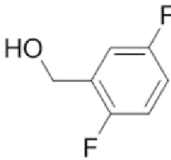
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物27</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二甲基苯基)乙酯</p> |   |  | 459.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.79 (s, 2H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.03 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (d, J = 21.9 Hz, 6H), 1.52 (s, 3H)。 |
| <p>化合物28</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸己-2-基酯</p>          |  |  | 411.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.82 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.00 - 1.04 (m, 9H), 0.88 (s, 3H)。                                             |

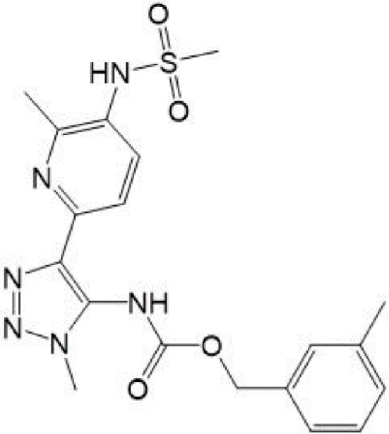
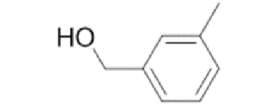
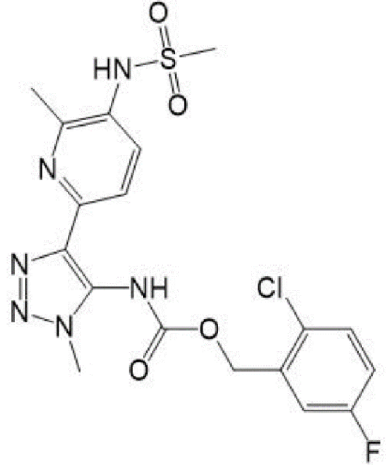
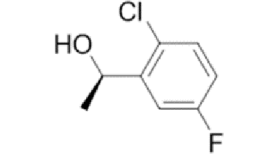
|                                                                                   |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物29</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸4-甲基戊酯</p>    |   |  | 411.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.85 - 1.06 (m, 5H), 0.90 (s, 6H)。</p>               |
| <p>化合物30</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸4,4-二甲基戊酯</p> |  |  | 425.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.44 (d, J = 153.8 Hz, 4H), 1.03 - 0.75 (m, 9H)。</p> |

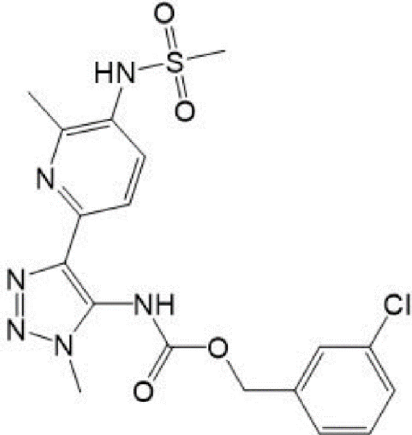
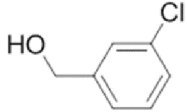
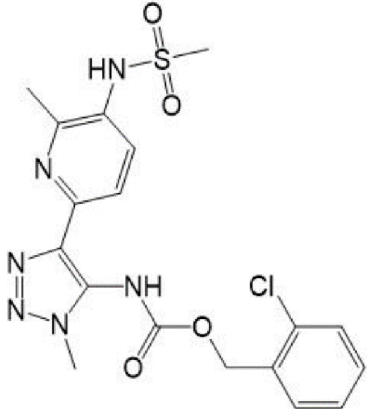
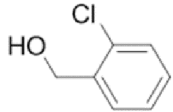


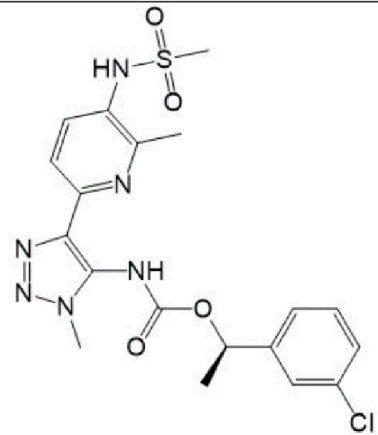
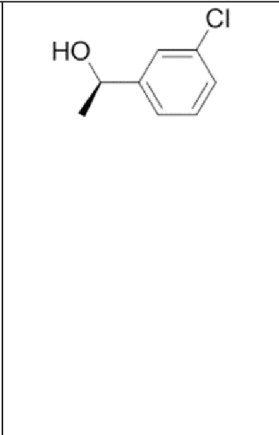
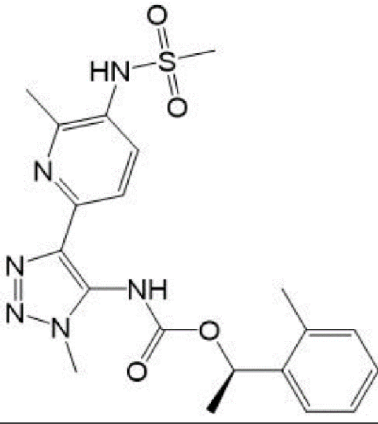
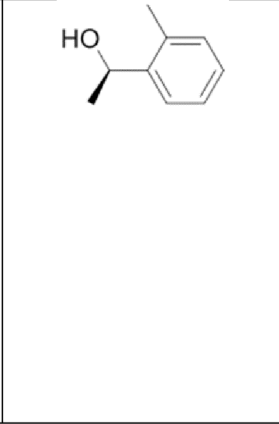
|                                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物31</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸己酯</p>         |   |  | 411.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.84 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.91 (s, 3H)。 |
| <p>化合物32</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 3,3-二甲基丁酯</p> |  |  | 411.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.84 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.59 (s, 2H), 1.10 - 0.78 (m, 9H)。        |

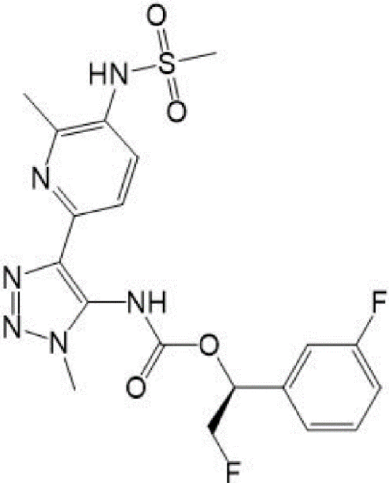
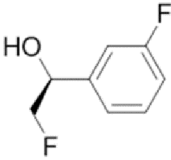
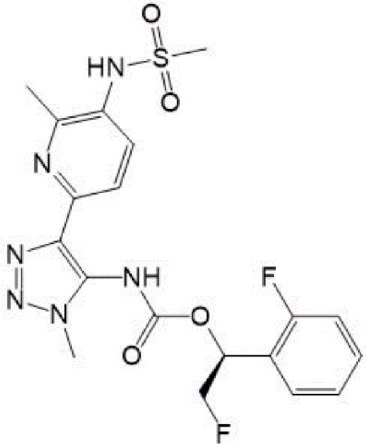
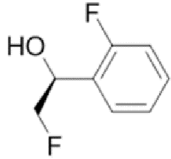
|                                                                                      |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物33</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸異戊酯</p>          |   |  | 397.3 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.84 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.62 (d, J = 59.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 6H) °                           |
| <p>化合物34</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-甲氧基-1-苯基乙酯</p> |  |  | 461.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.77 (s, 2H), 7.31 (s, 5H), 5.89 (dd, J = 8.3, 3.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 - 3.51 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ° |

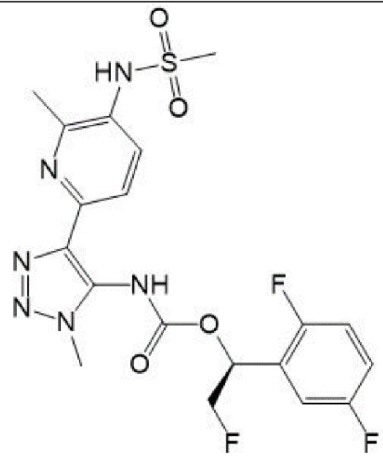
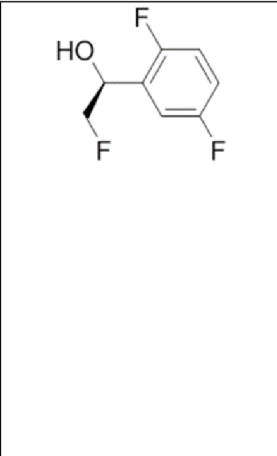
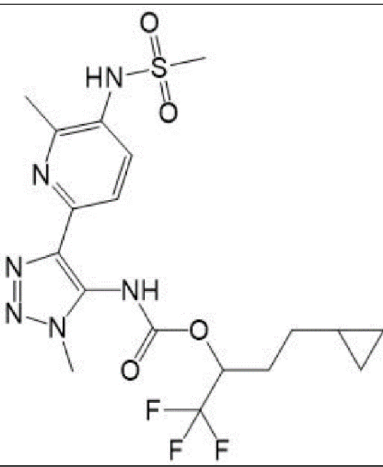
|                                                                                               |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物35</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-(甲氧基甲基)苯基)乙酯</p> |   |  | 475.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 6.07 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物36</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 2,5-二氟苯甲酯</p>            |  |  | 453.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.94 - 7.65 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。</p>                                                                                                                              |

|                                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物37</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-甲基苯甲酯</p>    |   |  | 431.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.77 (s, 2H), 7.31 - 6.93 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ° |
| <p>化合物38</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氯-5-氟苯甲酯</p> |  |  | 469.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.93 - 7.69 (m, 2H), 7.60 - 6.89 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °        |

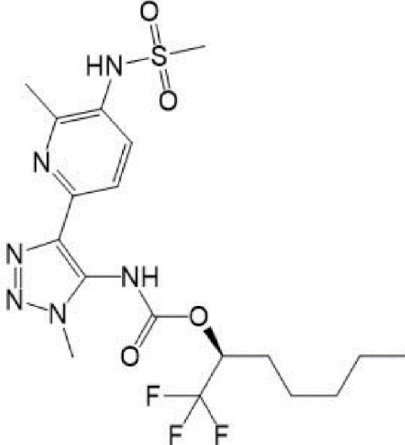
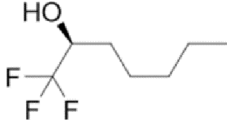
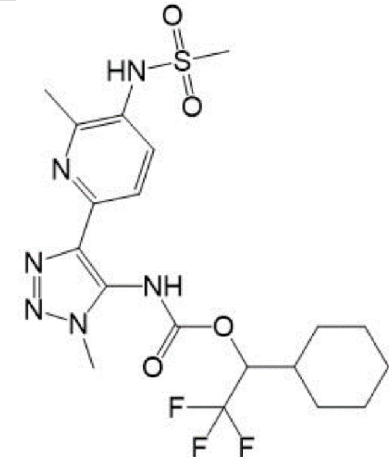
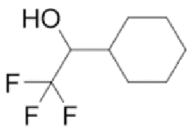
|                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物39</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-氯苯甲酯</p> |   |  | 451.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.50 - 6.99 (m, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.53 (s, 3H) ° |
| <p>化合物40</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氯苯甲酯</p> |  |  | 451.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.79 (s, 2H), 7.58 - 7.07 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) °        |

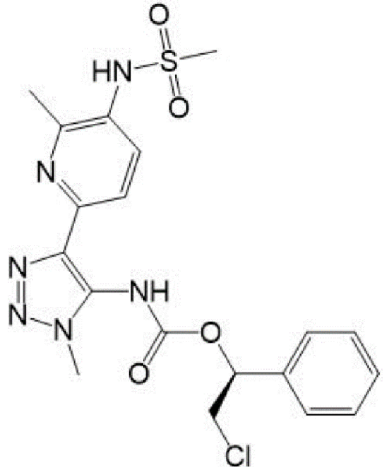
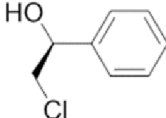
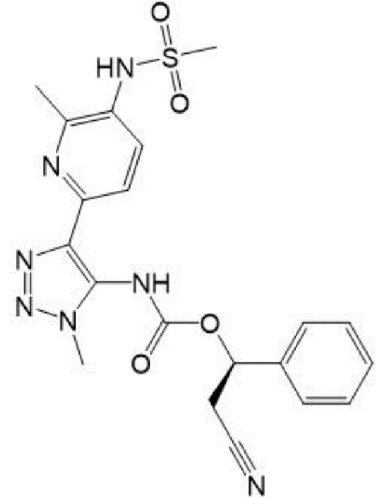
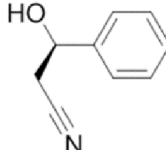
|                                                                                         |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物41</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)乙酯</p> |   |   | 465.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.79 (s, 2H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 5.89 - 5.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.70 - 1.44 (m, 3H)。             |
| <p>化合物42</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(鄰甲苯基)乙酯</p>  |  |  | 445   | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.76 (s, 2H), 7.50 - 7.06 (m, 4H), 6.03 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。 |

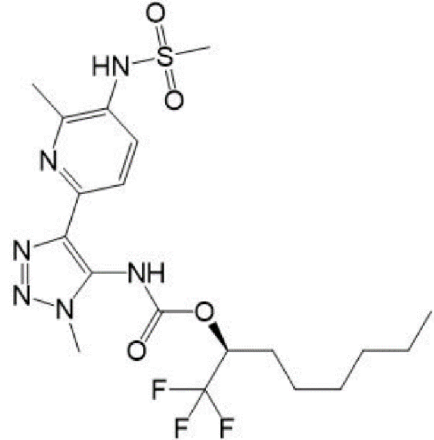
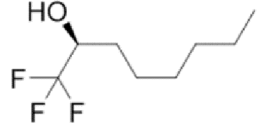
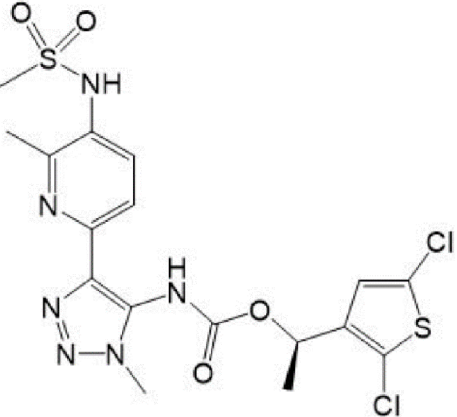
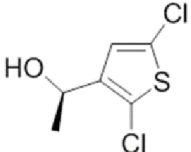
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物43</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-(3-氟苯基)乙酯</p> |   |  | 467   | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.89 - 7.56 (m, 2H), 7.55 - 6.73 (m, 4H), 6.17 - 5.87 (m, 1H), 4.67 - 4.39 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物44</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-(2-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 467.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.88 - 7.70 (m, 2H), 7.72 - 6.86 (m, 4H), 6.40 - 6.06 (m, 1H), 4.79 - 4.38 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。</p> |

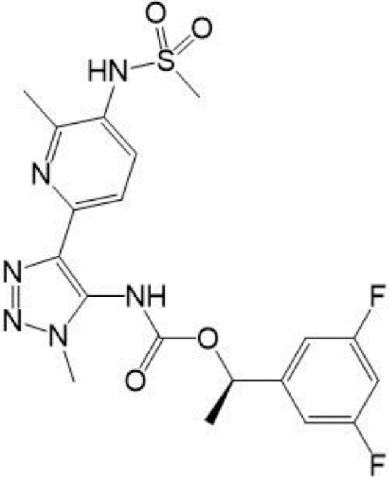
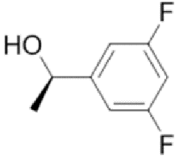
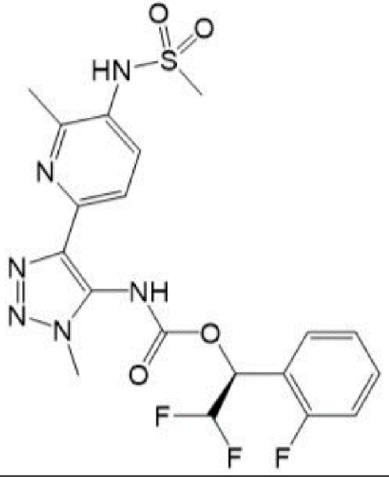
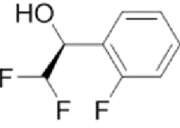
|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物45</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟苯基)-2-氟乙酯</p> |   |   | 485.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.91 - 7.64 (m, 2H), 7.43 - 6.83 (m, 3H), 6.43 - 5.98 (m, 1H), 4.79 - 4.38 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。                                                                 |
| <p>化合物46</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸4-環丙基-1,1,1-三氟丁-2-基酯</p>   |  |  | 477.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.89 - 7.69 (m, 2H), 5.49 - 5.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.08 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.10 (m, 2H), 0.90 - 0.56 (m, 1H), 0.56 - 0.24 (m, 2H), 0.16 - -0.17 (m, 2H)。 |

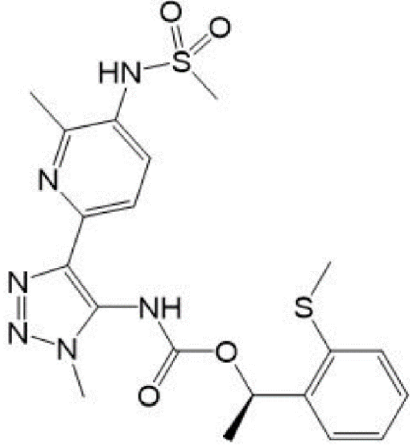
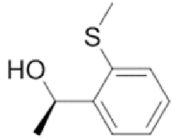
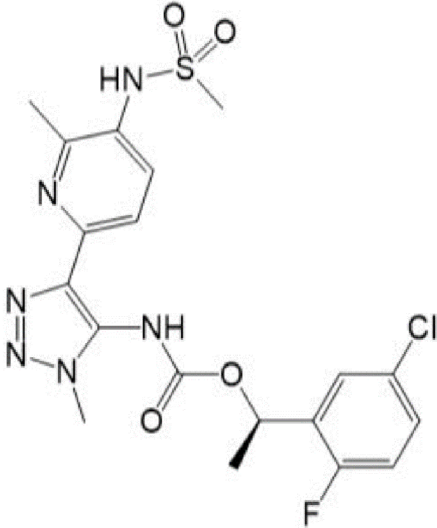
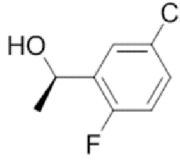


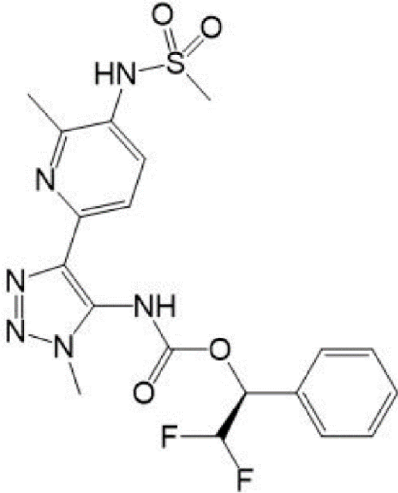
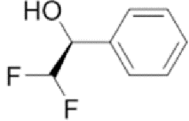
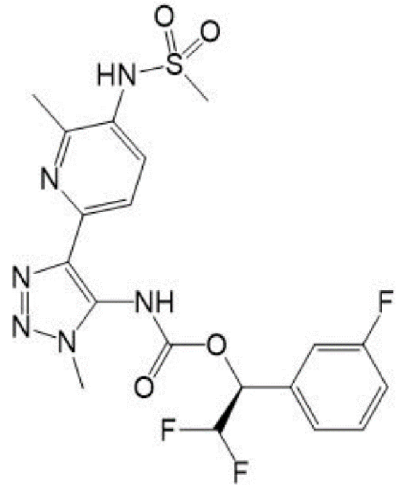
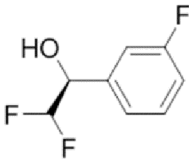
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物47</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 1,1,1-三氟庚-2-基酯</p> |   |  | 479.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.85 - 7.78 (m, 2H), 5.41 - 5.10 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.98 - 1.06 (m, 8H), 1.00 - 0.63 (m, 3H)。 |
| <p>化合物48</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-環己基-2,2,2-三氟乙酯</p>    |  |  | 491.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.93 - 7.68 (m, 2H), 5.30 - 5.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.29 - 0.56 (m, 11H)。                     |

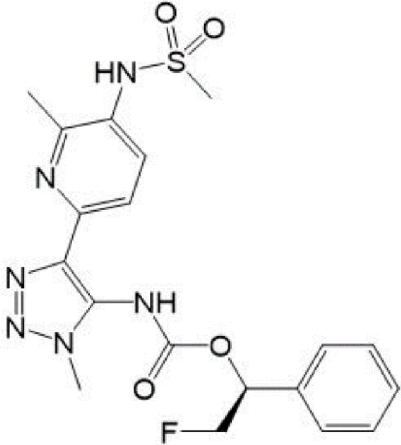
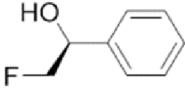
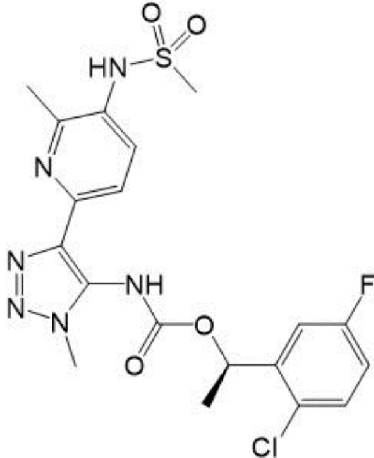
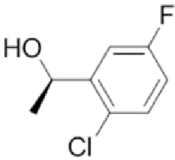
|                                                                                         |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物49</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氯-1-苯基乙酯</p>  |   |  | 465.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.77 (s, 2H), 7.33 (s, 5H), 6.00 - 5.72 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 - 3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。</p>                     |
| <p>化合物50</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氰基-1-苯基乙酯</p> |  |  | 456.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.78 (s, 2H), 7.64 - 7.13 (m, 5H), 6.15 - 5.90 (m, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (d, J = 31.2 Hz, 3H)。</p> |

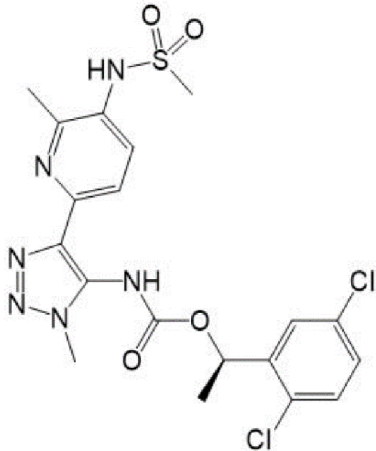
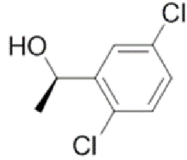
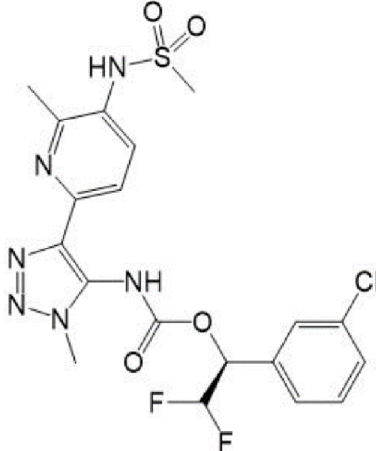
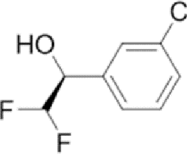
|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物51</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1,1,1-三氟辛-2-基酯</p>     |   |  | 493.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.90 - 7.70 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.95 - 1.00 (m, 10H), 0.96 - 0.77 (m, 3H) °</p>                                               |
| <p>化合物52</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯</p> |  |  | 504.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.67 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) °</p> |

|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物53</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3,5-二氟苯基)乙酯</p>     |   |  | 467.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 2H),<br>6.95 (d, J = 54.9 Hz, 3H), 5.84<br>(s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.05 (s,<br>3H), 1.57 (s, 3H) ° |
| <p>化合物54</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-(2-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 485.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.10 - 6.79 (m, 6H), 6.22 (s,<br>2H), 4.01 (s, 3H), 3.08 (s, 3H),<br>2.57 (s, 3H) °                                    |

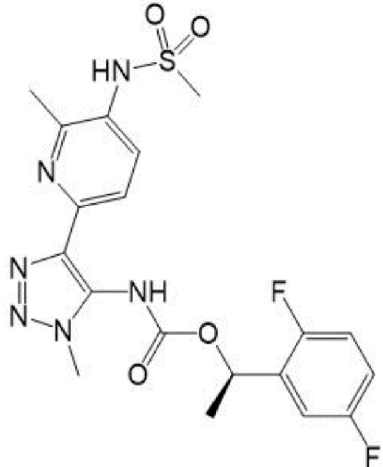
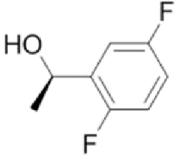
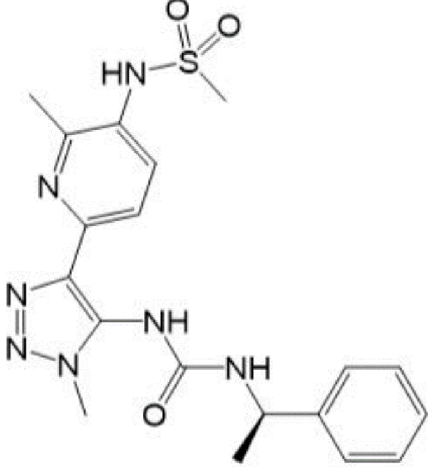
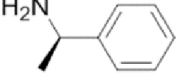
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物55</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-(甲硫基)苯基)乙酯</p> |   |  | 477.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.80 (s, 2H), 7.63 - 6.96 (m, 4H), 6.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。 |
| <p>化合物56</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 483.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.98 - 7.70 (m, 2H), 7.22 (d, J = 83.0 Hz, 3H), 6.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。  |

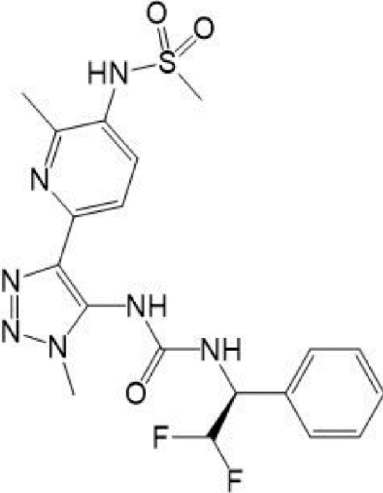
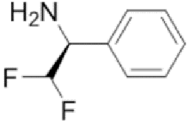
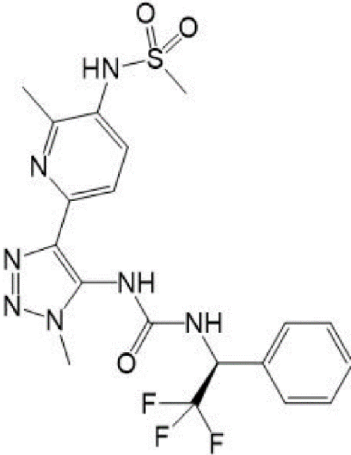
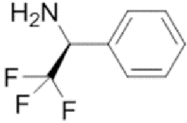
|                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物57</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 2,2-二氟-1-苯基乙酯</p>      |   |  | 467.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H),<br>7.76 (s, 1H), 7.66 - 7.25 (m,<br>5H), 6.48 - 5.86 (m, 2H), 3.99<br>(s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (s,<br>3H)。 |
| <p>化合物58</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 2,2-二氟-1-(3-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 485.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.65<br>- 6.79 (m, 4H), 6.08 (d, J =<br>83.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H),<br>3.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。            |

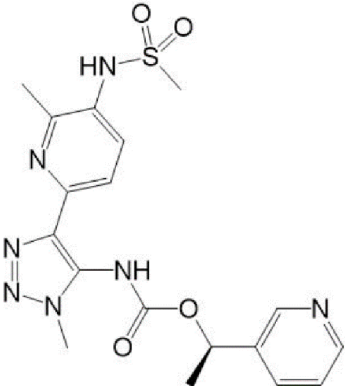
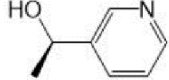
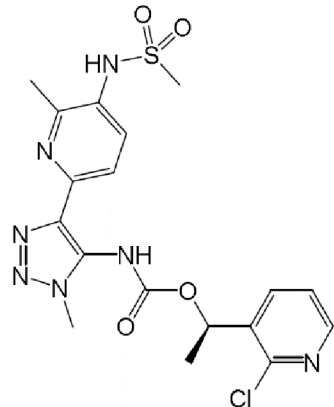
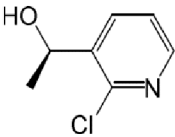
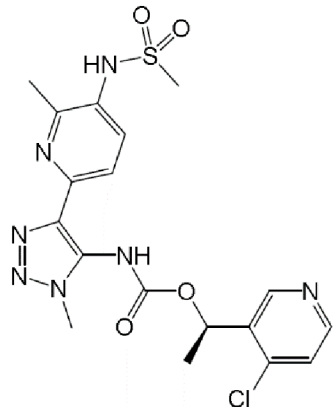
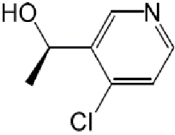
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物59</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯</p>      |   |  | 449.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.80 (s, 2H), 7.36 (s, 5H),<br>6.13 - 5.86 (m, 1H), 4.62 (d, J<br>= 47.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H),<br>3.04 (s, 3H), 2.52 (s, 3H) °                                                    |
| <p>化合物60</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 483.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.97 (d, J = 21.8 Hz, 1H),<br>7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42<br>(s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.13 (d, J<br>= 7.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H),<br>3.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.58<br>(s, 3H) ° |

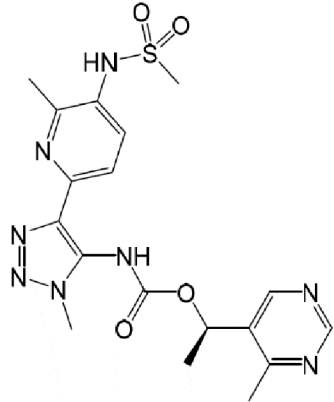
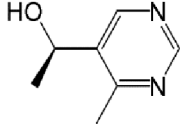
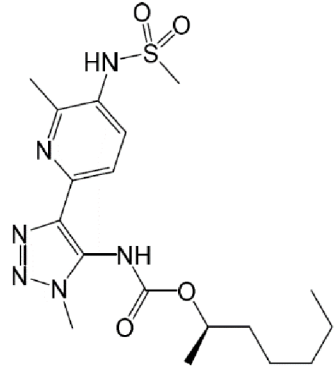
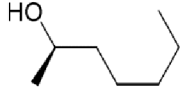
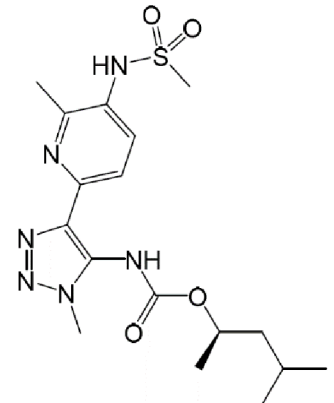
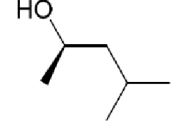
|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物61</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯苯基)乙酯</p>     |   |  | 499.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.95 - 7.72 (m, 2H), 7.70 - 7.16 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。           |
| <p>化合物62</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯苯基)-2,2-二氟乙酯</p> |  |  | 501.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.81 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 22.5 Hz, 4H), 6.08 (d, J = 92.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。 |

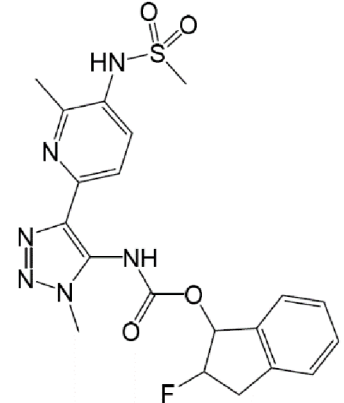
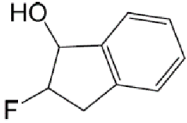
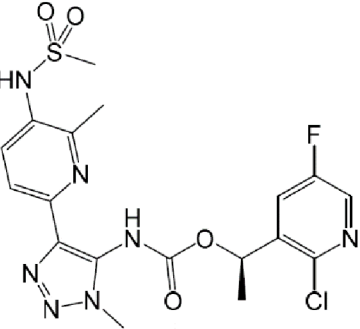
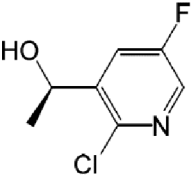
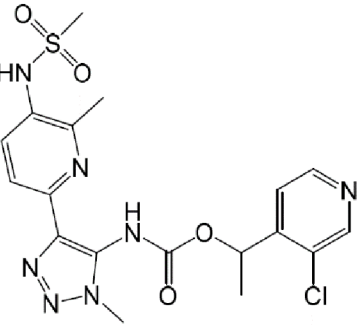
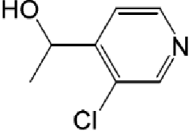


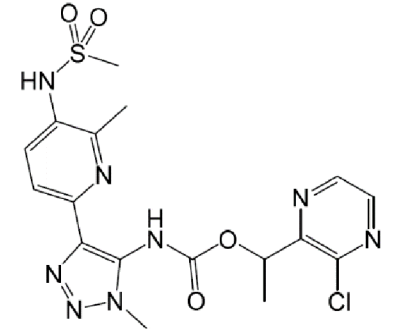
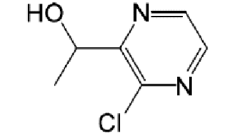
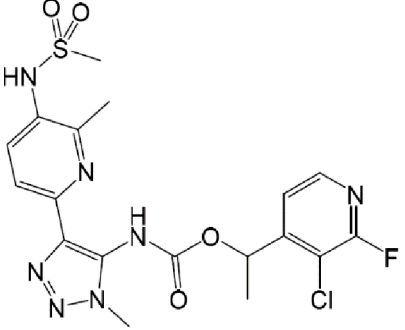
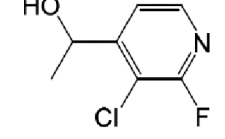
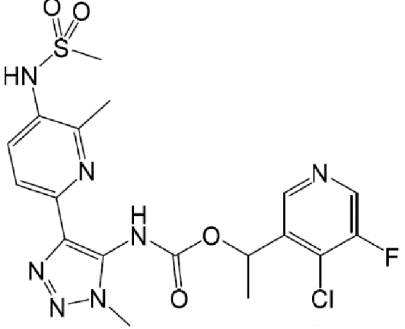
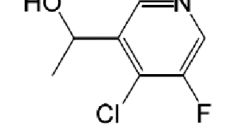
|                                                                                            |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物63</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟苯基)乙酯</p> |   |  | 467.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 70.1 Hz, 3H), 6.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物64</p> <p>(R)-N-(2-甲基-6-(1-甲基-5-(3-(1-苯乙基)脲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)甲磺酰胺</p>        |  |  | 430.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.87 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 4H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。</p>                          |

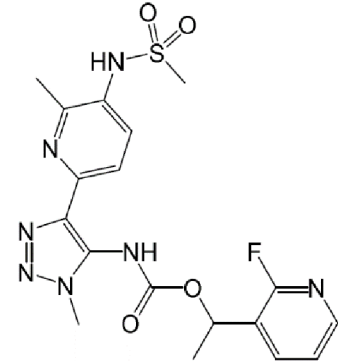
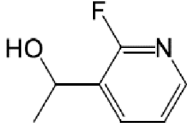
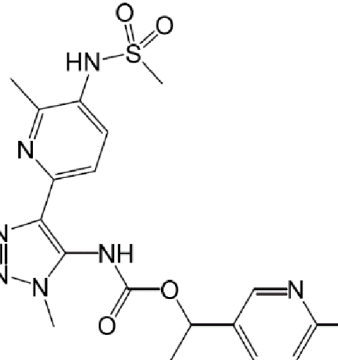
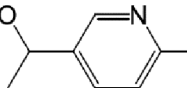
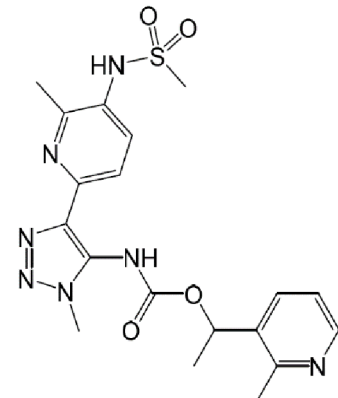
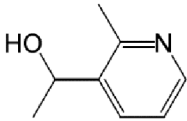
|                                                                                              |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物65</p> <p>(S)-N-(6-(5-(3-(2,2-二氟-1-苯乙基)脲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺</p>   |   |  | 466.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i><sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 4H), 6.33 - 5.98 (m, 1H), 5.26 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 13.2, 2.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物66</p> <p>(S)-N-(2-甲基-6-(1-甲基-5-(3-(2,2,2-三氟-1-苯乙基)脲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)甲磺醯胺</p> |  |  | 484.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i><sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 5H), 5.59 (q, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。</p>     |

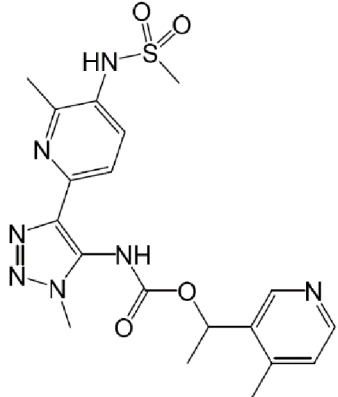
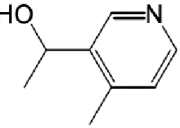
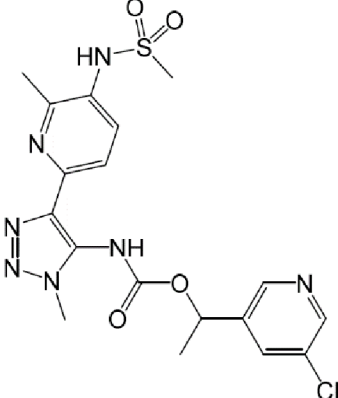
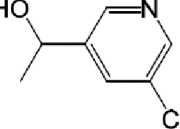
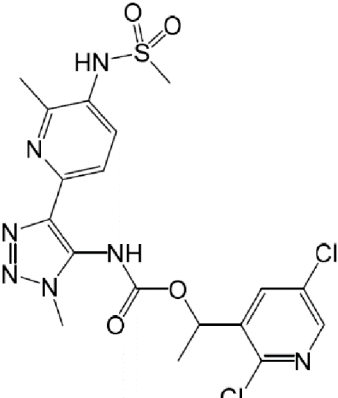
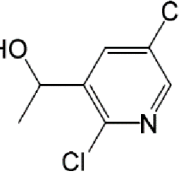
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物67</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(吡啶-3-基)乙酯</p>    |   |   | 432.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.87 - 8.18 (m, 2H), 8.18 - 7.63 (m, 3H), 7.55 - 7.17 (m, 1H), 5.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.79 - 1.41 (m, 3H) °</p> |
| <p>化合物68</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯</p> |   |   | 466.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.49 - 6.92 (m, 5H), 6.26 - 5.93 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) °</p>                                                       |
| <p>化合物69</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 466.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.43 (s, 2H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H) °</p>                             |

|                                                                                              |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物70</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-甲基嘧啶-5-基)乙酯</p> |   |   | 447.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.87 (d, J = 52.7 Hz, 2H),<br>7.81 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.05<br>(s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.07 (s,<br>3H), 2.57 (d, J = 31.1 Hz, 6H),<br>1.65 (s, 3H) °            |
| <p>化合物71</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸庚-2-基酯</p>           |   |   | 425.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.89 - 7.70 (m, 2H), 4.02 (s,<br>3H), 3.01 (s, 3H), 2.60 (s, 3H),<br>1.79 - 1.04 (m, 11H), 1.04 -<br>0.67 (m, 3H) °                                             |
| <p>化合物72</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸4-甲基戊-2-基酯</p>       |  |  | 411.2 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.84 (d, J = 1.2 Hz, 2H),<br>4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.02<br>(s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s,<br>3H), 1.31 (d, J = 36.4 Hz, 6H),<br>0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ° |

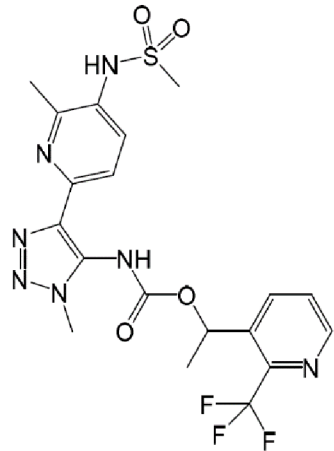
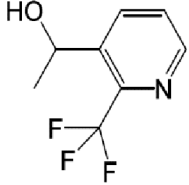
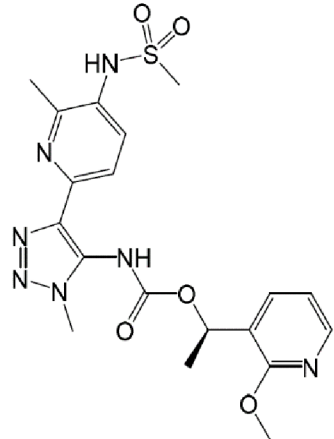
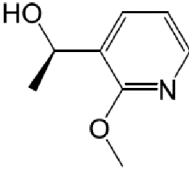
|                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物73</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-2,3-二氫-1H-茚-1-基酯</p>    |   |   | 461.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.99 - 7.64 (m, 2H), 7.34 (s, 4H), 6.05 (s, 1H), 5.47 (d, J = 53.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.05 (s, 5H) °</p>                                                                      |
| <p>化合物74</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯</p> |   |   | 484.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.85 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (m, 2H) °</p>                        |
| <p>化合物75</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯吡啶-4-基)乙酯</p>         |  |  | 466.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.56 (m, 3H) °</p> |

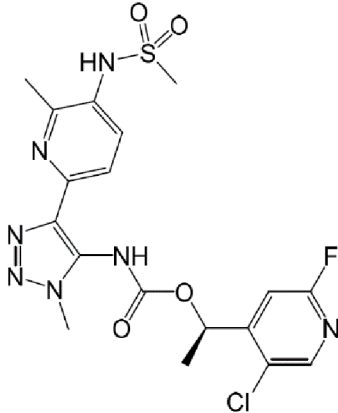
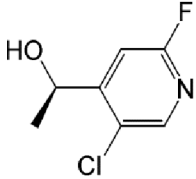
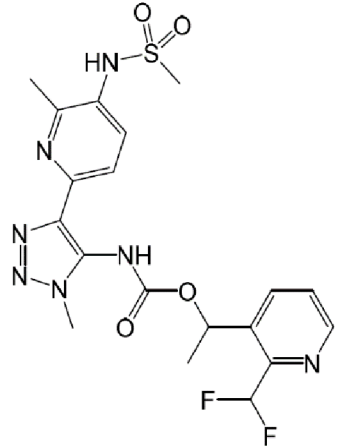
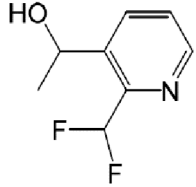
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物76</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯吡啶-2-基)乙酯</p>     |   |  | 467.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.61 (3, 3H) °</p>                                      |
| <p>化合物77</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)乙酯</p> |   |  | 484.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.97 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.08 °</p> |
| <p>化合物78</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 484.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.89 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (s, 3H) °</p>                     |

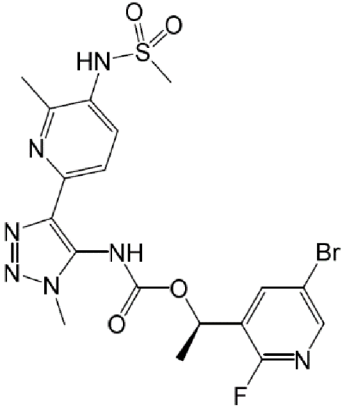
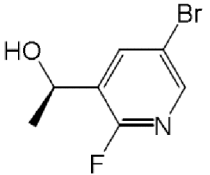
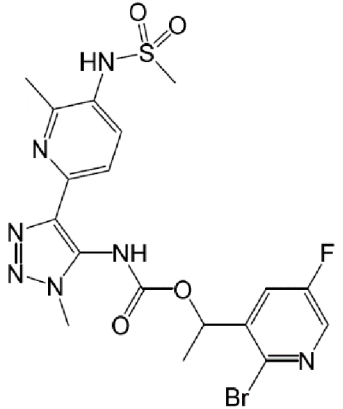
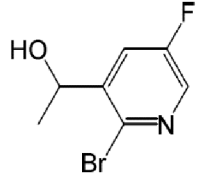
|                                                                                          |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物79</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟吡啶-3-基)乙酯</p>  |   |   | 450.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.34 - 7.59 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) °                    |
| <p>化合物80</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟吡啶-3-基)乙酯</p>  |   |   | 450.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.81 (s, 4H), 7.07 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) °                           |
| <p>化合物81</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 446.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 6.04 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.64 - 2.45 (m, 6H), 1.73 - 1.42 (m, 3H) ° |

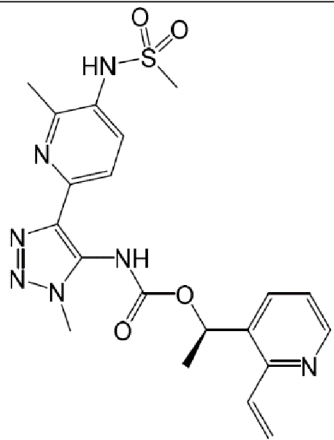
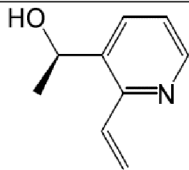
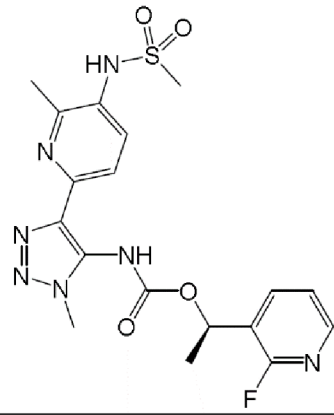
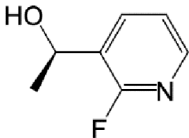
|                                                                                            |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物82</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-甲基吡啶-3-基)乙酯</p>   |   |   | 446.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.83 - 8.11 (m, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.23 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.60 - 2.29 (m, 6H), 1.77 - 1.42 (m, 3H) °</p> |
| <p>化合物83</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯吡啶-3-基)乙酯</p>    |   |   | 466.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.50 (s, 2H), 8.16 - 7.45 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) °</p>                                          |
| <p>化合物84</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 500.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.55 - 7.55 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.86 - 1.30 (m, 3H) °</p>                                                 |

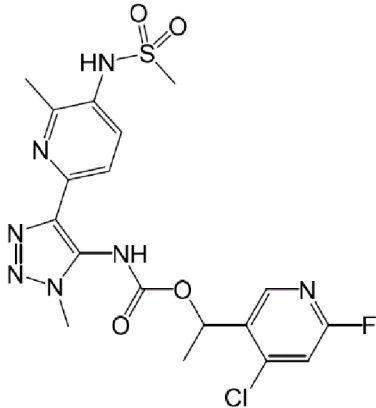
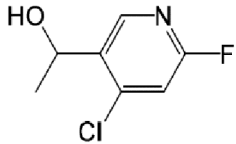
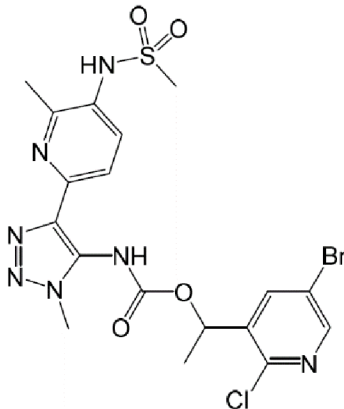
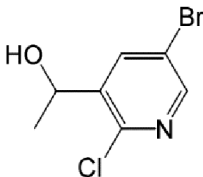


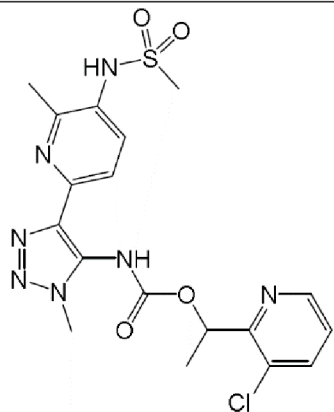
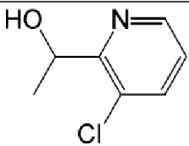
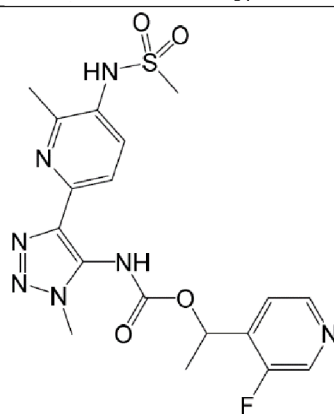
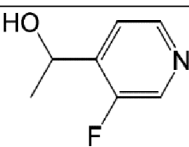
|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物85</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酯</p>   |   |  | 500.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 9.08 - 7.12 (m, 5H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) °</p>                                                  |
| <p>化合物122</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲氧基吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 461.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) °</p> |

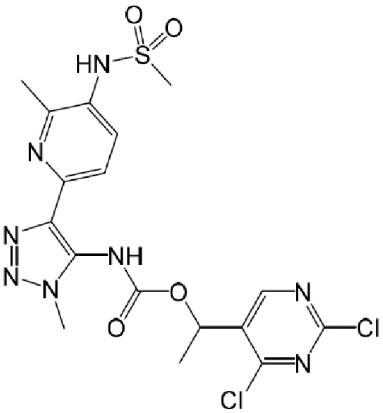
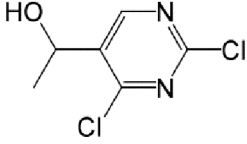
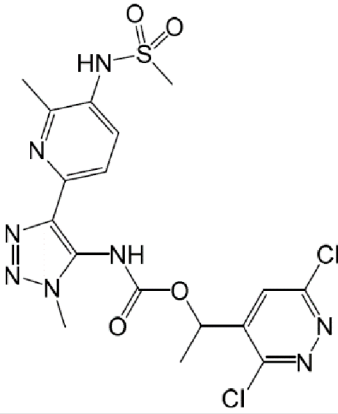
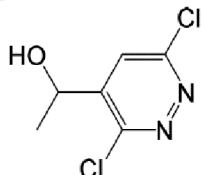
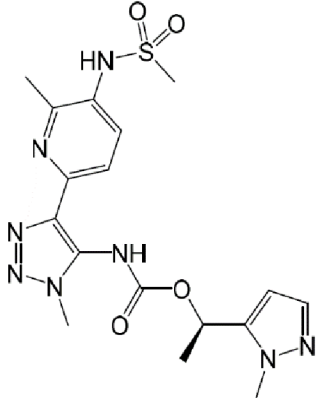
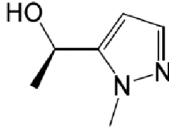
|                                                                                                  |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物123</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)乙酯</p> |   |  | 484.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.93 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.66 - 3.43 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) °</p>       |
| <p>化合物124</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-(二氟甲基)吡啶-3-基)乙酯</p>    |  |  | 482.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.76 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) °</p> |

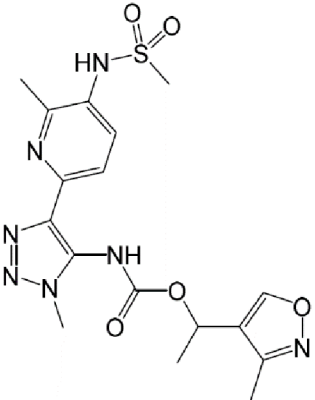
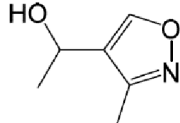
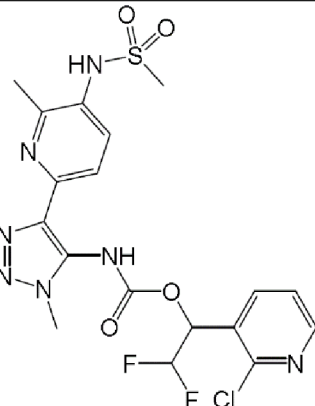
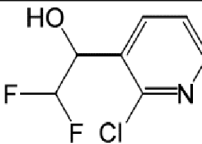
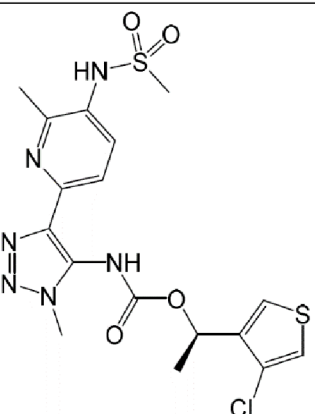
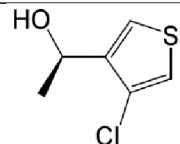
|                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物125</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 528.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 9.80 (s, 1H), 9.61 (s, 0H), 9.35 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) °</p> |
| <p>化合物126</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-溴-5-氟吡啶-3-基)乙酯</p>     |  |  | 528.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 9.89 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (s, 3H) °</p> |

|                                                                                                |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物127</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-乙烯基吡啶-3-基)乙酯</p> |   |  | 458.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.45 (s, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 6.92 (m, 2H), 6.36 - 6.02 (m, 2H), 5.69 - 5.46 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.61 (s 3H) ° |
| <p>化合物128</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟吡啶-3-基)乙酯</p>   |  |  | 450.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.80 (s, 4H), 7.31 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (s, 3H) °                                                        |

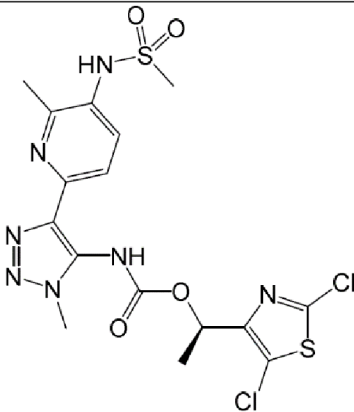
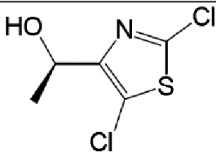
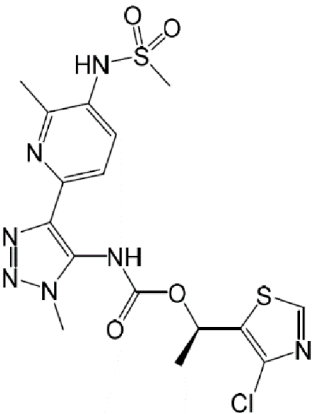
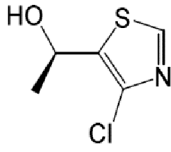
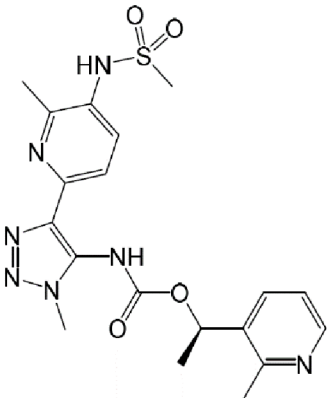
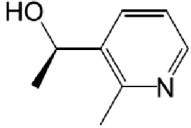
|                                                                                              |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物129</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-氯-6-氟吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 484.0 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.85 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) °                                             |
| <p>化合物130</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 544.0 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.86 (s, 1H), 9.56 (s, 0H), 9.34 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.39 (s, 0H), 5.88 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.59 (s, 2H), 1.24 (s, 2H) ° |

|                                                                                          |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物131</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氯吡啶-2-基)乙酯</p> |  |  | 465.9 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.49 (s, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H) ° |
| <p>化合物132</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟吡啶-4-基)乙酯</p> |  |  | 450.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.44 (s, 2H), 7.99 - 7.17 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.63 (s, 3H) °                                 |

|                                                                                                   |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物133</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,4-二氯嘧啶-5-基)乙酯</p>       |   |   | 501.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.88 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (s, 3H) °</p>                    |
| <p>化合物134</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3,6-二氯嘧啶-4-基)乙酯</p>       |   |   | 501.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.04 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 3H), 1.62 (s, 3H) °</p> |
| <p>化合物135</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)乙酯</p> |  |  | 434.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) °</p>                             |

|                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物136</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-甲基異噁唑-4-基)乙酯</p>      |   |   | 436.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.62 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 5.87 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) °</p>                                                          |
| <p>化合物137</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)-2,2-二氟乙酯</p> |   |   | 502.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.85 - 6.83 (m, 6H), 6.61 - 6.08 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.52 (s, 3H) °</p>                                                                                                  |
| <p>化合物138</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-氯噻吩-3-基)乙酯</p>    |  |  | 470.9 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.94 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) °</p> |



|                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                      |       |                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物139</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻唑-4-基)乙酯</p> |   |   | 506.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H)。</p> |
| <p>化合物140</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(4-氯噻唑-5-基)乙酯</p>    |   |   | 472.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.91 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.78 - 1.48 (m, 3H)。</p>     |
| <p>化合物141</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯</p>   |  |  | 446.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)</p> <p>δ 8.58 - 6.91 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.56 (d, J = 24.1 Hz, 6H), 1.58 (s, 3H)。</p>                                                         |

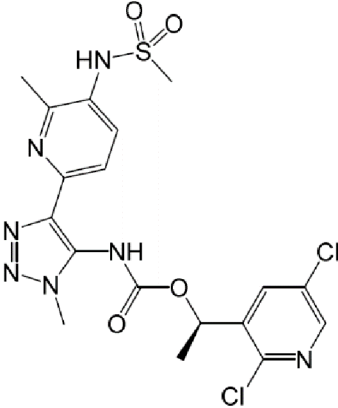
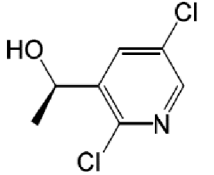
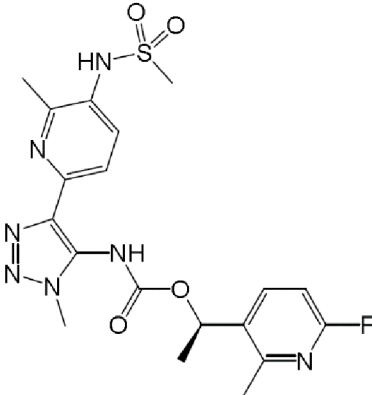
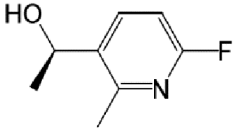
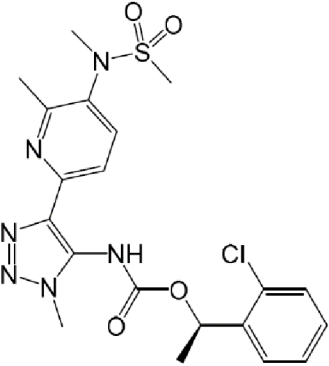
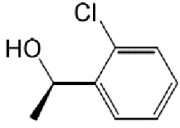
|                                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物142</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙酯</p>   |  |  | 500.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 8.56 - 7.59 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。                           |
| <p>化合物143</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)乙酯</p> |  |  | 464.0 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)<br>δ 7.81 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.77 - 1.35 (m, 3H)。 |

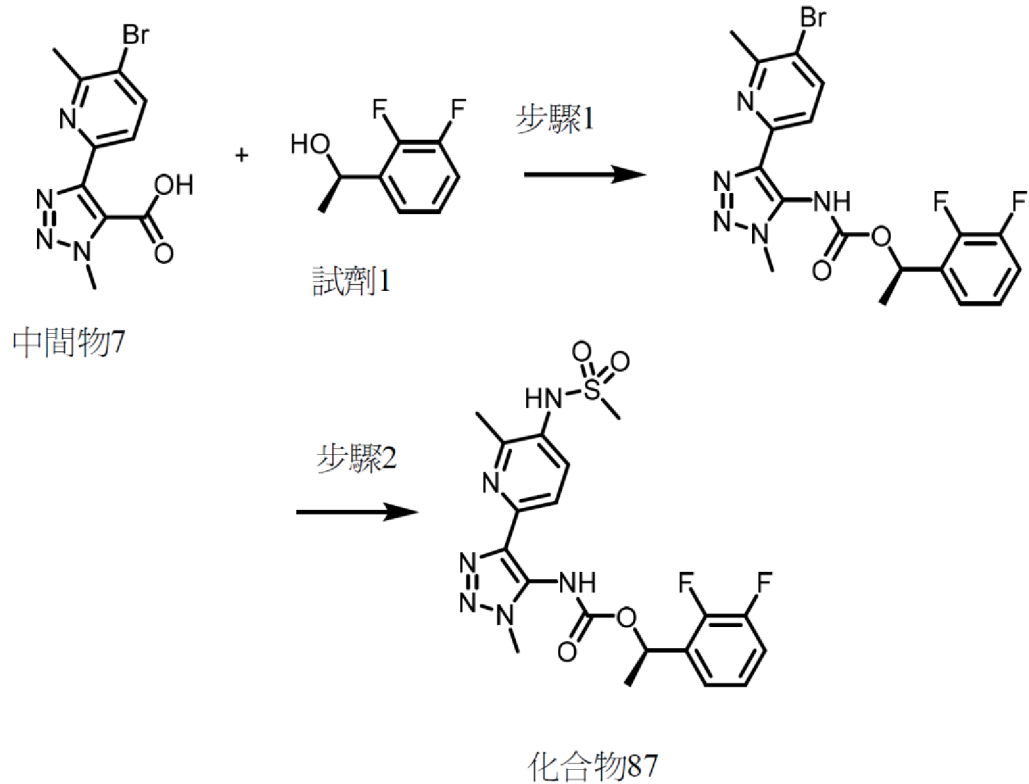
表5：根據流程B2a (使用中間物11)製備之例示性化合物

| 名稱 | 結構 | 試劑1 | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR |
|----|----|-----|----------------------|-----|
|----|----|-----|----------------------|-----|

|                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物86</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-甲基<br/>甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-<br/>三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)<br/>乙酯</p> |  |  | 479.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<br/>d6) δ 9.79 (bs, 1H), 7.93 (d, J<br/>= 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.2<br/>Hz, 1H), 7.76-7.11 (bm, 4H),<br/>6.00 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H),<br/>3.16 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.44<br/>(s, 3H), 1.52 (bs, 3H) °</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**實例23：化合物87至100之製備**

【0346】 通常根據流程B2b製備化合物87至100。舉例而言，如下製備(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯(化合物87)。



**步驟1：(R)-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯**

【0347】 向4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物7) (0.673 mmol)於THF (2 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.35 mmol)、含50% v/v丙烷膦酸酐(T<sub>3</sub>P) (1.57 M)之THF (1.01 mmol)及疊氮基三甲基矽烷(1.01 mmol)。將混合物在70℃下攪拌30 min。接著將混合物冷卻至室溫且添加(R)-1-(2,3-二氟苯基)乙-1-醇(試劑1) (0.336 mmol)。接著將混合物再加熱至70℃持續1 h。將反應溶液冷卻至室溫，真空移除揮發物且剩餘殘餘物係藉由矽膠管柱層析來層析以提供(R)-(4-(5-溴-6-甲

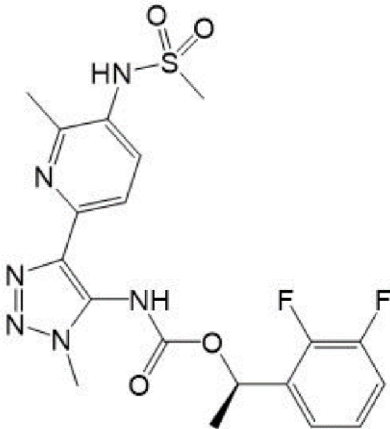
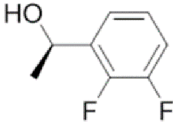
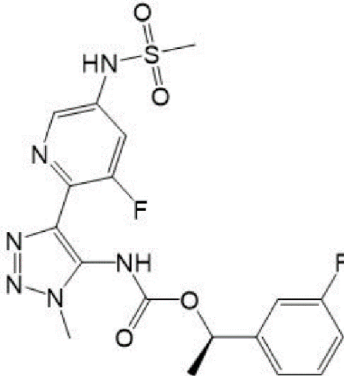
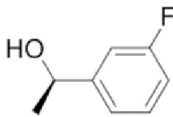
基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯。

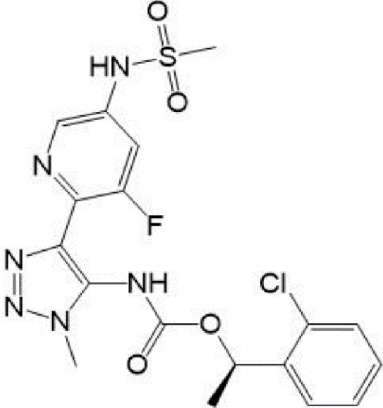
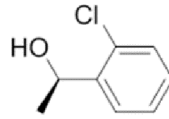
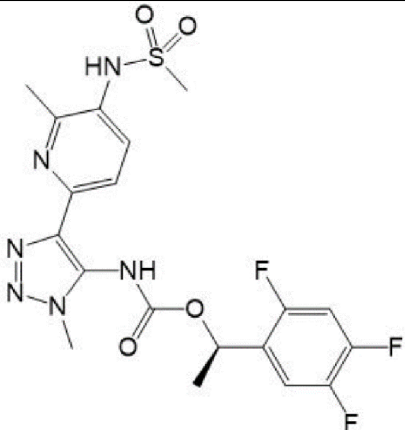
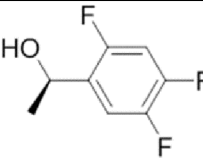
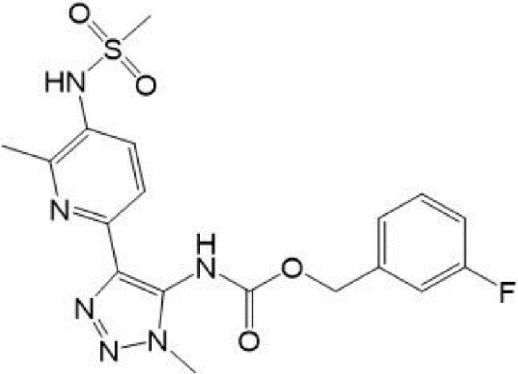
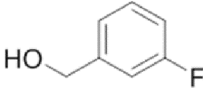
**步驟2：**(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯(化合物87)

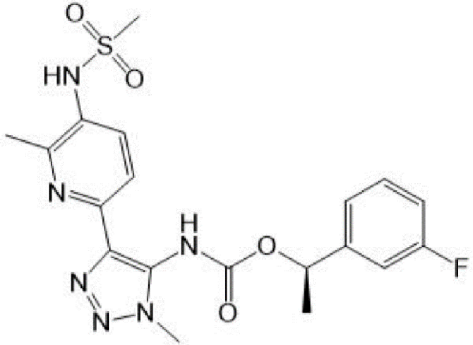
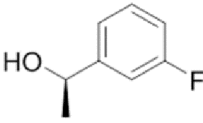
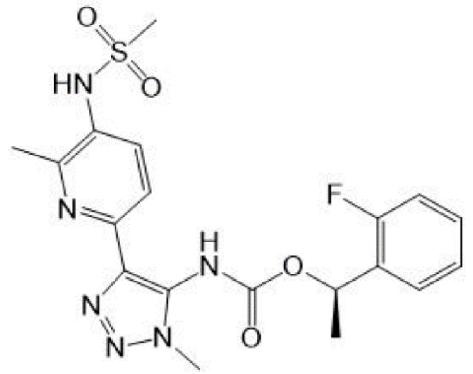
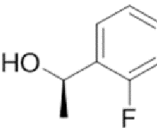
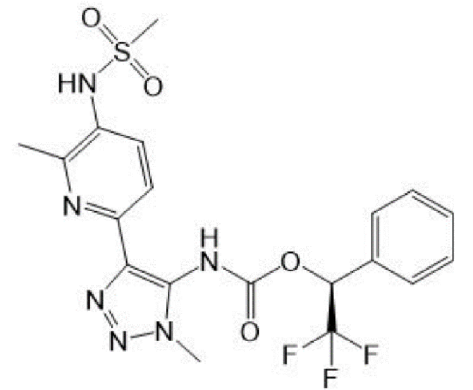
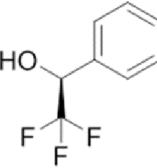
**【0348】** 向裝配有攪拌棒之5 ml微波小瓶中裝入(R)-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯(0.526 mmol)、甲烷磺醯胺(試劑2) (1.05 mmol)、烯丙基氯化鈣二聚體(0.053 mmol)、2-二-第三丁基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(0.210 mmol)、碳酸鉀(1.32 mmol)及THF (3 mL)。將混合物脫氣5 min，在氬氣氛圍下密封且加熱至80°C持續2 h。將粗混合物冷卻至室溫，過濾且真空移除揮發物。粗材料係藉由製備型HPLC (具有0.1% v/v TFA之連續梯度30%至90% MeCN/H<sub>2</sub>O)純化以得到(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯。

**【0349】** 根據流程B2b，藉由使中間物5 (實例7)、中間物7 (實例9)、中間物8 (實例10)或中間物9 (實例11)與表6中所列之試劑1及甲烷磺醯胺(試劑2)反應，遵循針對化合物87所描述之通用過程類似地製備化合物87至100。

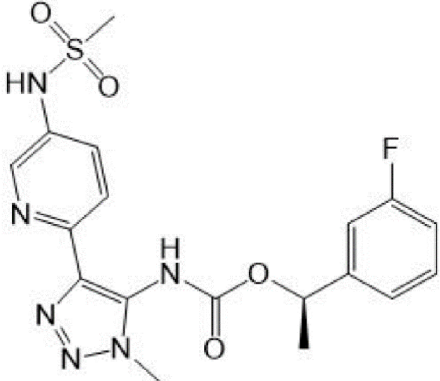
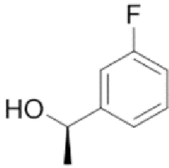
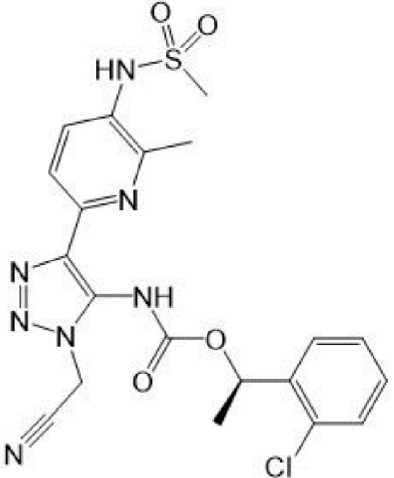
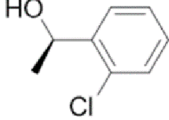
表6：根據流程B2b製備之化合物

| 名稱                                                                              | 結構                                                                                  | 試劑1                                                                                  | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物87<br>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,3-二氟苯基)乙酯 |   |   | 467.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 3H), 6.23 - 5.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 化合物88<br>(R)-(4-(3-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯     |  |  | 453.1                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.27 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 1H), 7.46 - 6.86 (m, 4H), 5.76 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。        |

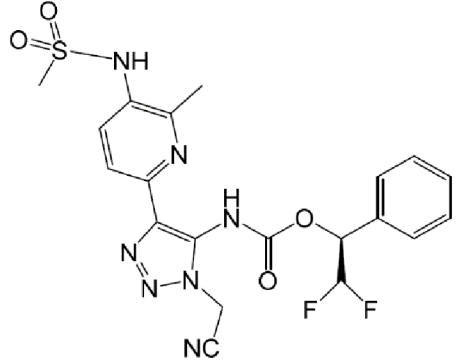
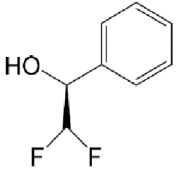
|                                                                                              |                                                                                      |                                                                                       |       |                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物89</p> <p>(R)-(4-(3-氟-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p>       |    |    | 469.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 - 7.09 (m, 5H), 6.10 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。                             |
| <p>化合物90</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,4,5-三氟苯基)乙酯</p> |   |    | 485.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 - 7.76 (m, 2H), 7.31 (d, J = 112.4 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.57 (s, 3H)。 |
| <p>化合物91</p> <p>(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺酰氨基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸3-氟苯甲酯</p>               |  |  | 435.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 6.85 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。   |

|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                       |       |                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物92</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p>     |   |    | 449.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.79 (s, 2H), 7.50 - 6.83 (m, 4H), 5.89 - 5.71 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。                   |
| <p>化合物93</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟苯基)乙酯</p>     |   |    | 449.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.80 (s, 2H), 7.67 - 6.80 (m, 4H), 6.20 - 5.99 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。                   |
| <p>化合物94</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2,2-三氟-1-苯基乙酯</p> |  |  | 485.1 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.79 (s, 2H), 7.67 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.98 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。 |



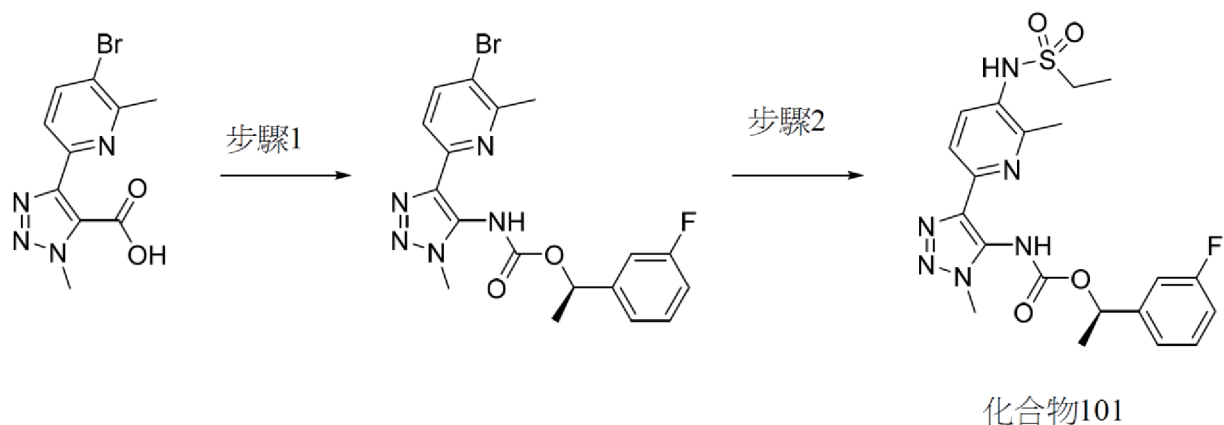
|                                                                                             |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物95</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p>          |   |  | 435.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.49 - 6.84 (m, 4H), 5.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。</p> |
| <p>化合物96</p> <p>(R)-(1-(氰基甲基)-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p> |  |  | 490.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.86 (m, J = 8.2 Hz, 3H), 7.37 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.58 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。</p>                                      |

|                                                                                                   |  |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物97</p> <p>(S)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 2,2,2-三氟-1-(2-氟苯基)乙酯</p> |  |  | 503.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 乙腈-<i>d</i><sub>3</sub>) δ 8.12 (m, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.52 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.10 (s, 1H)。</p>     |
| <p>化合物98</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 1-(2-(三氟甲基)苯基)乙酯</p>     |  |  | 490.0 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9.69 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 2H)。</p> |
| <p>化合物99</p> <p>(R)-(1-(氰基甲基)-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸 1-苯基乙酯</p>           |  |  | 456.2 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7.85 (s, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 5H), 5.86 (s, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.58 (s, 3H)。</p>                                                   |

|                                                                                                  |                                                                                    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物100</p> <p>(S)-1-(1-(氰基甲基)-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2,2-二氟-1-苯基乙酯</p> |  |  | 492.1 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 5H), 5.95 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**實例24：化合物101至109之製備**

【0350】 通常根據流程B2b製備化合物101至109。舉例而言，如下製備(R)-(4-(5-(乙基磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯(化合物101)。



**步驟1：(R)-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯**

【0351】 向裝有(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸(中間物7) (3.37 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，5.05 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(5.05 mmol)酸及THF (10.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(6.73 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌30 min。接著添加(1*R*)-1-(3-氟苯基)乙醇(5.05 mmol)，燒瓶裝配有冷凝器且將反應物在90℃下加熱2 h。將反應物冷卻至室溫，用水稀釋，用EtOAc (3×)萃取，用鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，過濾且濃縮。殘餘物係藉由矽膠層析純化以提供(R)-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯。LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 434.0。

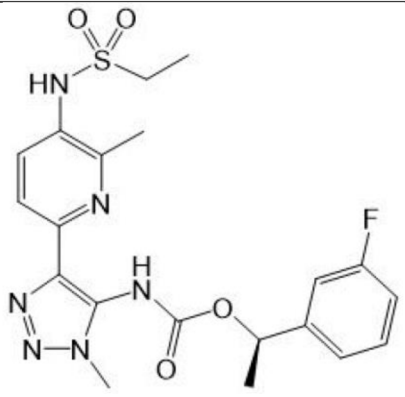
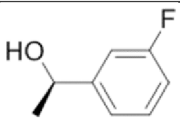
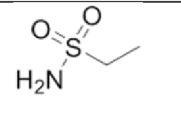
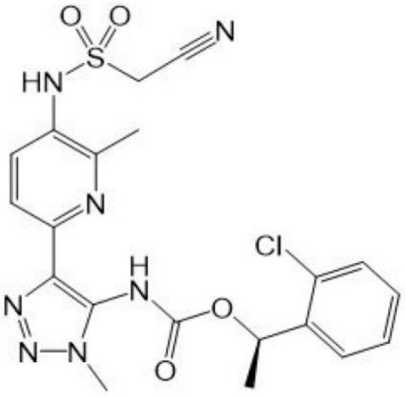
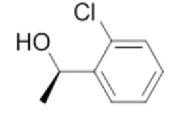
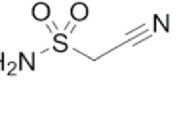
**步驟2：(R)-(4-(5-(乙基磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯(化合物101)**

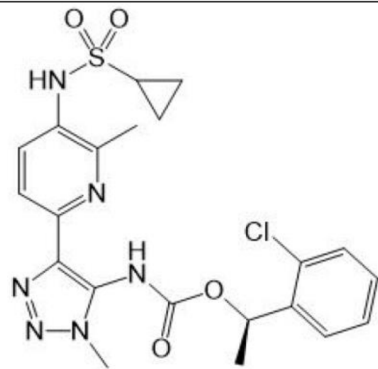
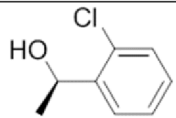
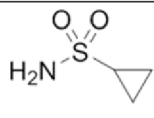
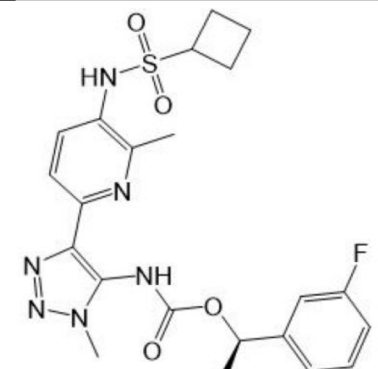
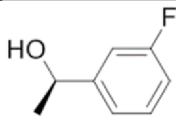
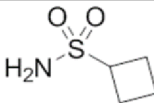
【0352】 向小瓶中裝入(R)-(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-

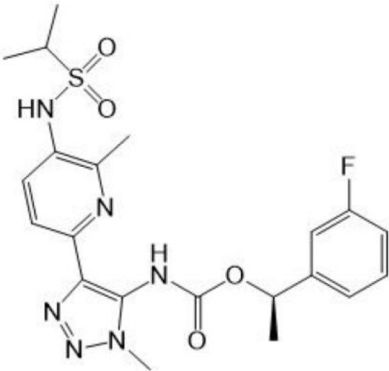
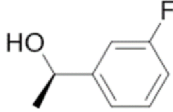
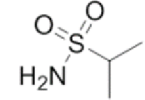
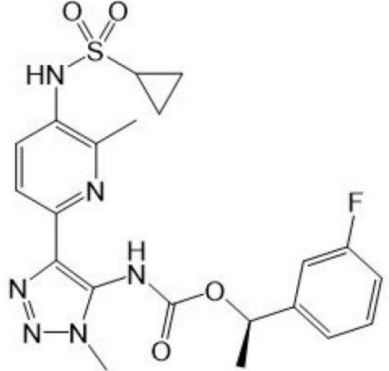
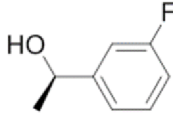
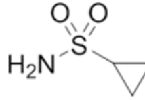
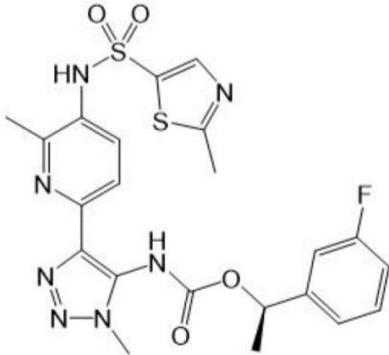
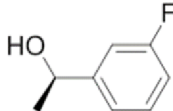
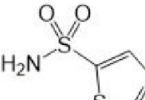
1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯(0.115 mmol)、乙磺醯胺(0.345 mmol)、碳酸鉀(0.345 mmol)、第三丁基-Xphos Pd G3 (0.012 mmol)及THF (2.00 ml)。將反應混合物用氮氣脫氣，密封且在70°C下加熱45 min。將反應物冷卻至室溫，用ACN/水稀釋，過濾，濃縮且藉由逆相層析(具有0.1% TFA之30-98% ACN/水)純化。將殘餘物凍乾以得到(R)-(4-(5-(乙基磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯(化合物87)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.70 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 6.68 (bm, 4H), 5.76 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.52 (bs, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 463.1。

**【0353】** 根據流程B2b，藉由使中間物7與表7中所列之試劑1及試劑2反應，遵循針對化合物101所描述之通用過程類似地製備化合物102至109。

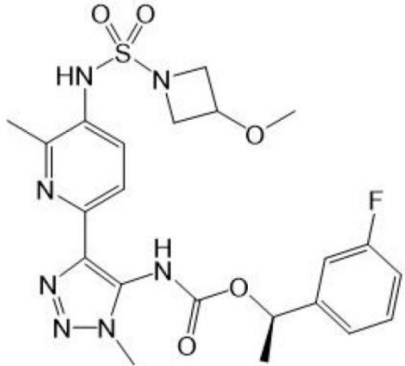
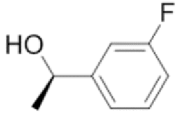
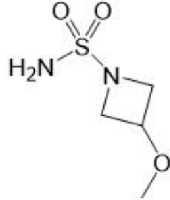
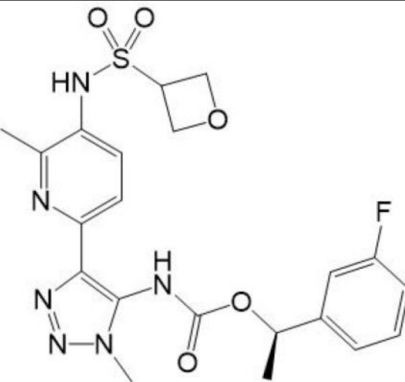
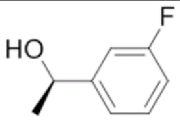
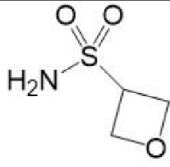
表7：根據流程B2b製備之化合物

| 名稱                                                                                        | 結構                                                                                  | 試劑1                                                                                 | 試劑2                                                                                 | LCMS<br>M/Z<br>(M+1) | NMR                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化合物101<br>(R)-(4-(5-(乙基磺醯胺基)-6-<br>甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-<br>1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-<br>(3-氟苯基)乙酯 |   |  |  | 463.0                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.70 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 - 6.68 (bm, 4H), 5.76 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.52 (bs, 3H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ° |
| 化合物102<br>(R)-(4-(5-((氰基甲基)磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-<br>1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸<br>1-(2-氯苯基)乙酯 |  |  |  | 490.0                | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.38 (s, 1H), 9.81 (bs, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.03 (m, 4H), 6.01 (bs, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.54 (bs, 3H) °                                       |

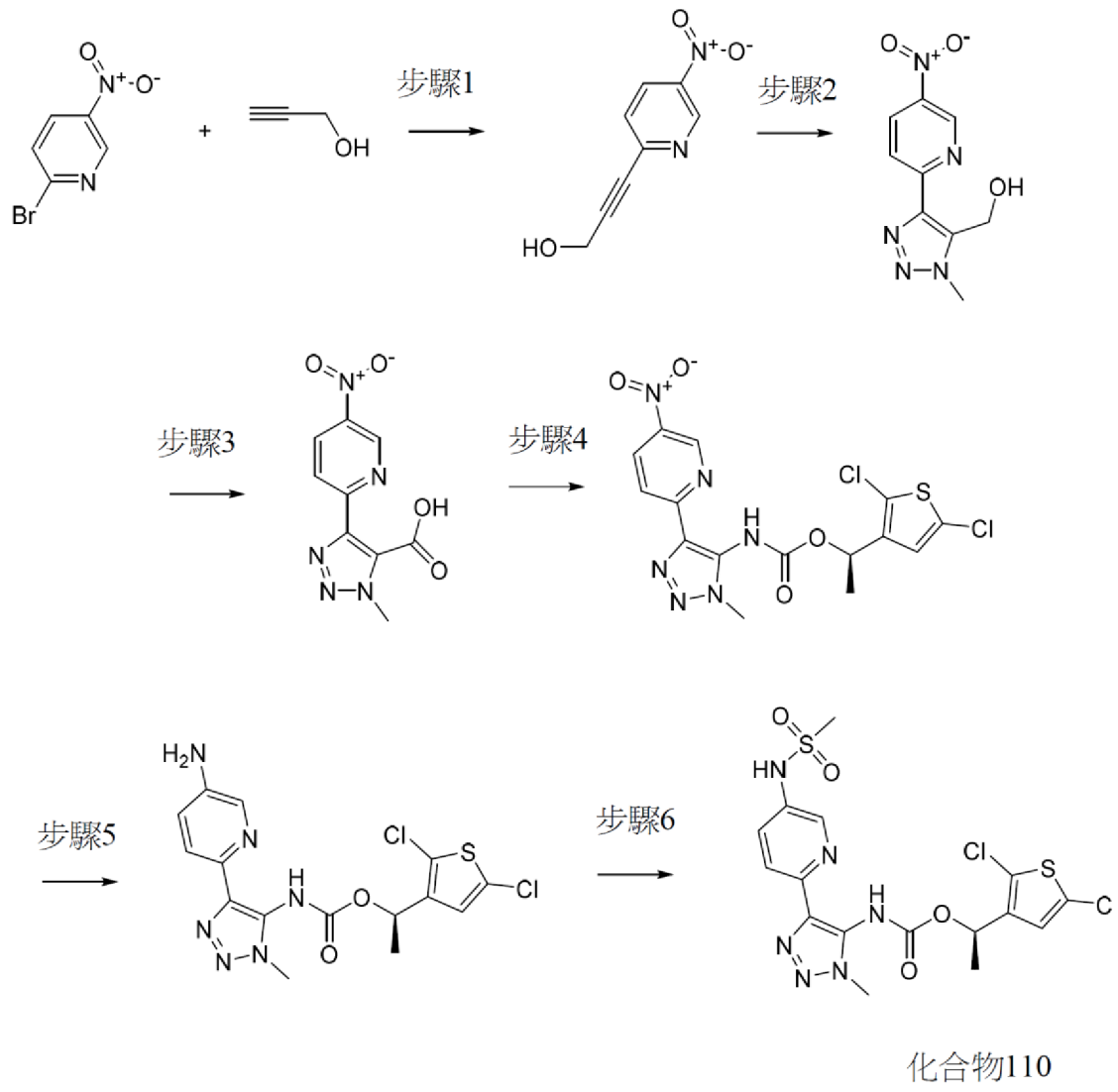
|                                                                                           |                                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物103</p> <p>(R)-(4-(5-(環丙烷磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯苯基)乙酯</p> |  |  |  | 491.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.79 (bs, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.11 (bm, 4H), 6.00 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.54 (bs, 3H), 1.03 - 0.69 (m, 4H) °        |
| <p>化合物104</p> <p>(R)-(4-(5-(環丁烷磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p> |  |  |  | 489.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.68 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60-6.64 (bm, 4H), 5.76 (bs, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.52 (bs, 3H) ° |

|                                                                                                   |                                                                                      |                                                                                       |                                                                                       |       |                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>化合物105</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-((1-甲基乙基)磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p>    |    |    |    | 477.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.90 - 7.66 (m, 2H), 7.66 - 6.60 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.49 (bs, 3H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H) °.                                  |
| <p>化合物106</p> <p>(R)-(4-(5-(環丙烷磺醯胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p>         |    |    |    | 475.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.69 (bs, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 6.58 (bm, 4H), 5.76 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.52 (bs, 3H), 1.04 - 0.66 (m, 4H) °. |
| <p>化合物107</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-((2-甲基噻唑)-5-磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p> |  |  |  | 532.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (bs, 1H), 9.70 (bs, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45-6.81 (m, 4H), 5.74 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (s,                                    |



|                                                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |       | 3H), 1.51 (bs, 3H) °                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>化合物108</p> <p>(R)-(4-(5-((3-甲氧基吡啶)-1-磺酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p> |   |  |  | 520.1 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (bs, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.77 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59-6.99 (bm, 4H), 5.77 (bs, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (bs, 3H) ° |
| <p>化合物109</p> <p>(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(氧吡啶-3-磺酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(3-氟苯基)乙酯</p>       |  |  |  | 491.0 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.71 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55-6.84 (bm, 4H), 5.76 (bs, 1H), 4.87-4.76 (m, 2H), 4.76 - 4.54 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.51 (bs, 3H) °                        |

**實例25：(R)- (1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基) 胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基) 乙酯(化合物110)之製備**



**步驟1：3-(5-硝基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇**

【0354】 遵循用於合成3-(5-溴吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇之實例5中所描述之程序，使用2-溴-5-硝基吡啶代替5-溴-2-碘吡啶，獲得3-(5-硝基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇。

**步驟2：(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇**

【0355】 遵循用於合成3-(5-溴-3-氟-2-吡啶基)丙-2-炔-1-醇之實例8中所描述之程序，使用3-(5-硝基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇代替3-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)丙-2-炔-1-醇，獲得(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-

三唑-5-基)甲醇。

**步驟3：1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0356】 遵循用於合成4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6)之實例7中所描述之程序，使用(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇代替(4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇，獲得1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟4：(R)-(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯**

【0357】 將懸浮於甲苯(7 mL)中之3-甲基-5-(5-硝基-2-吡啶基)三唑-4-甲酸(1.08 mmol)用三甲胺(2.15 mmol)處理，隨後用疊氮磷酸二苯酯(1.63 mmol)及(R)-1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙-1-醇(1.68 mmol)處理。將反應混合物在55°C下加熱隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物係藉由管柱層析純化以提供(R)-(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯。

**步驟5：(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯**

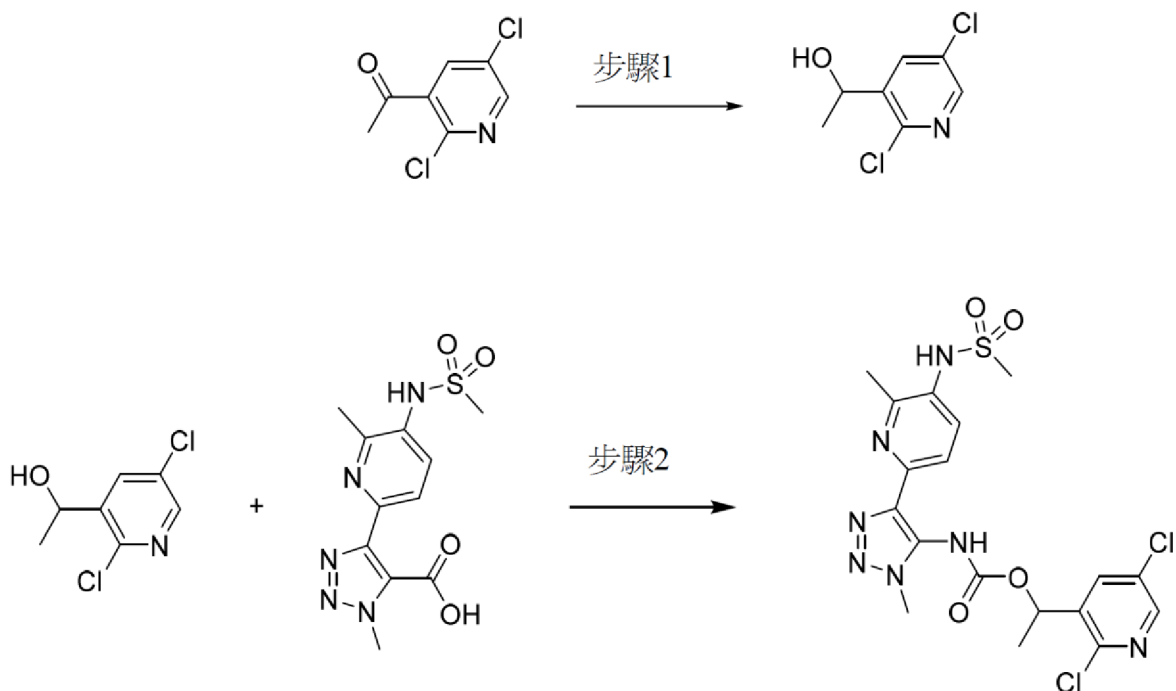
【0358】 將溶解於乙酸(2 mL)中之(R)-(1-甲基-4-(5-硝基吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯(0.135 mmol)用鋅粉末(1.76 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌3 h。將反應混合物首先用飽和NaHCO<sub>3</sub>處理，隨後用飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液處理，直至pH = 8。接著用乙酸乙酯萃取反應混合物。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾

且濃縮以提供(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯。

**步驟6：(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯**

**【0359】** 將溶解於二氯甲烷(1 ml)中之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯(0.109 mmol)冷卻至0°C且接著用吡啶(0.372 mmol)，隨後甲磺酸酐(0.138 mmol)處理。將反應混合物攪拌15 min且濃縮。殘餘物係藉由HPLC純化以提供(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯噻吩-3-基)乙酯。(MS ( $m/z$ ) 491.4  $[M+H]^+$ )。1H NMR (400 mhz, DMSO-d6)  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.6, 2.7$  Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)。

**實例26：(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙酯(化合物142)之製備**



**步驟1：1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙-1-醇**

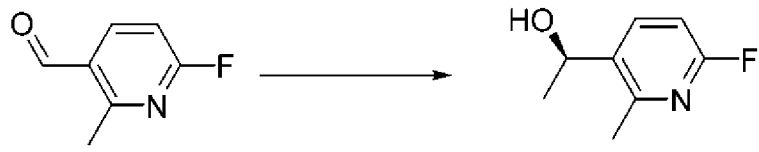
【0360】 向配備有攪拌棒之40 ml小瓶中裝入1 mmol之1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙-1-酮、5 ml甲醇、2 mmol硼氫化鈉且使其攪拌隔夜。次日，將反應混合物用10 ml去離子水淬滅，轉移至分液漏斗且用二氯甲烷萃取三次。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且藉由管柱層析純化以得到外消旋-1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙-1-醇。

**步驟2：(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙酯**

【0361】 向1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6) (0.064 mmol)及外消旋-1-(2,5-二氯吡啶-3-基)乙-1-醇 (0.128 mmol)於THF (1 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.225 mmol)、含50% v/v丙烷膦酸酐(1.57 M)之THF (0.128 mmol)及三甲基矽基疊氮化物(0.128 mmol)。將混合物加熱至80℃持續2 h。將反應物溶液冷卻至室溫，真空移除揮發物且剩餘殘餘物係藉由矽膠管柱層析來層析以得到外消旋-N-[5-

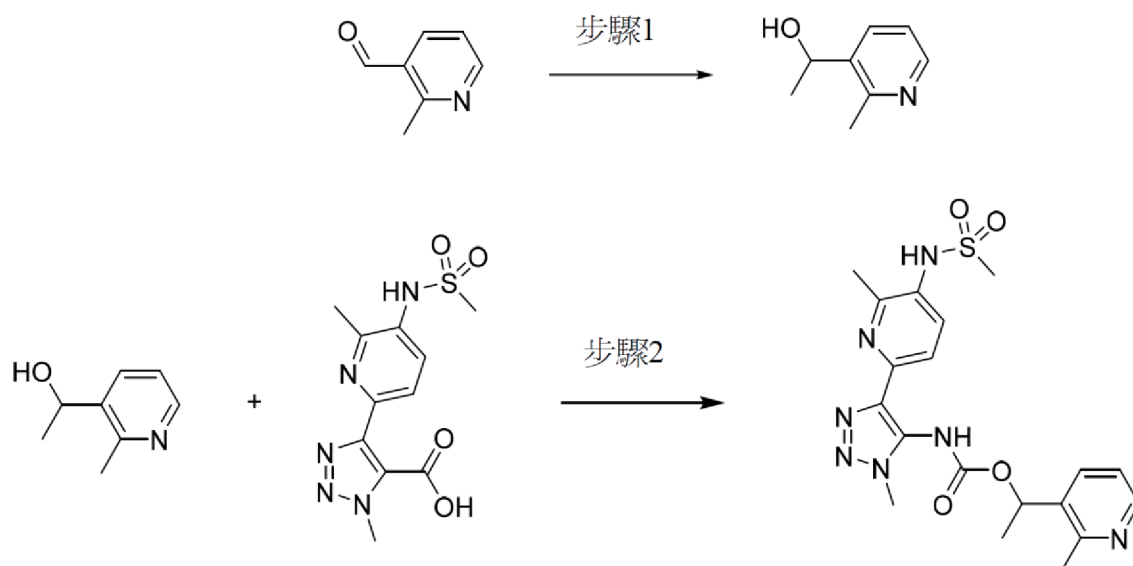
[5-(甲磺醯胺基)-6-甲基-2-吡啶基]-3-甲基-三唑-4-基]胺基甲酸1-(2,5-二氯-3-吡啶基)乙酯。接著藉由對掌性SFC將外消旋-N-[5-[5-(甲磺醯胺基)-6-甲基-2-吡啶基]-3-甲基-三唑-4-基]胺基甲酸1-(2,5-二氯-3-吡啶基)乙酯分離成其個別對映異構體。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  500.0。1H NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.56 - 7.59 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。

**實例27：(R)-1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇之製備**



【0362】在氬氣氛圍下向配備有攪拌棒之50 ml圓底燒瓶中裝入1 ml二甲基鋅(2 M於甲苯中)、5 ml甲苯且在冰浴中冷卻至0°C。接著添加(S)-(+)-2-N-吡啶基-1,1,2-三苯基乙醇(0.1 mmol)且使混合物平衡5 min。歷經20 min將6-氟-2-甲基菸鹼醛(1 mmol)以0.5 M甲苯溶液形式逐滴添加至攪拌反應混合物中。接著使反應混合物升溫至室溫隔夜。次日，將反應混合物用10 ml飽和氯化銨溶液淬滅，轉移至分液漏斗且用二氯甲烷萃取三次。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且藉由矽膠管柱層析純化以得到(R)-1-(6-氟-2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇(93:7 e.r.)。

**實例28：(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯(化合物141)之製備**



**步驟1：1-(2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇**

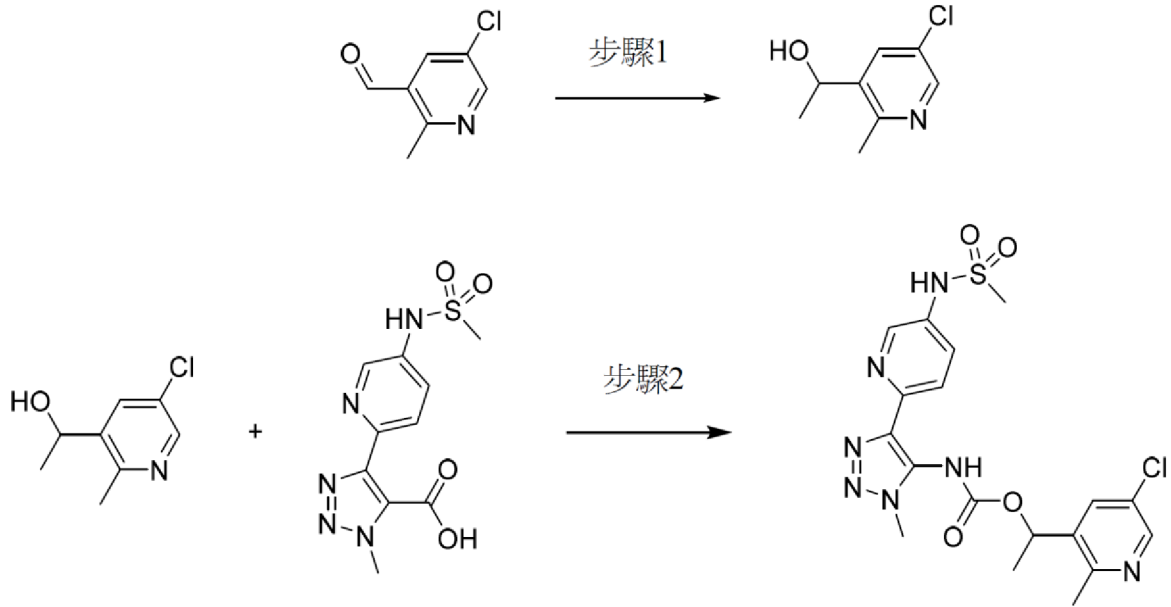
【0363】 向配備有攪拌棒之50 ml圓底燒瓶中裝入2-甲基菸鹼醛 (2.06 mmol)、5 ml THF，置放於氬氣氛圍下且在冰浴中冷卻至0℃。逐滴添加溴化甲基鎂、3 M於二乙醚中(3.1 mmol)且將反應混合物攪拌20 min。將反應物用20 ml飽和氯化銨溶液淬滅，轉移至分液漏斗且用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且藉由矽膠管柱層析純化以得到外消旋-1-(2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇。

**步驟2：(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯**

【0364】 向1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(中間物6) (0.064 mmol)及外消旋-1-(2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇 (0.128 mmol)於THF (1 ml)中之溶液中添加三乙胺(0.225 mmol)、含50% v/v丙烷膦酸酐(1.57 M)之THF (0.128 mmol)及三甲基矽基疊氮化物(0.128 mmol)。將混合物加熱至80℃持續2 h。將反應物溶液冷卻至室溫，真空移除揮發物且剩餘殘餘物係藉由矽膠管柱層析來層析以得到外消旋-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸

1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯。接著藉由對掌性SFC將外消旋-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-甲基吡啶-3-基)乙酯分離成其個別對映異構體。

**實例29：(R)-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙酯(化合物113)之製備**



**步驟1：1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇**

【0365】 向配備有攪拌棒之50 ml圓底燒瓶中裝入5-氯-2-甲基菸鹼醛(2 mmol)、5 ml THF，置放於氬氣氛圍下且在冰浴中冷卻至0℃。逐滴添加溴化甲基鎂、3 M於二乙醚中(3 mmol)且將反應混合物攪拌20 min。將反應物用20 ml飽和氯化銨溶液淬滅，轉移至分液漏斗且用乙酸乙酯萃取三次。將合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮且藉由矽膠管柱層析純化以得到外消旋-1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙-1-醇。

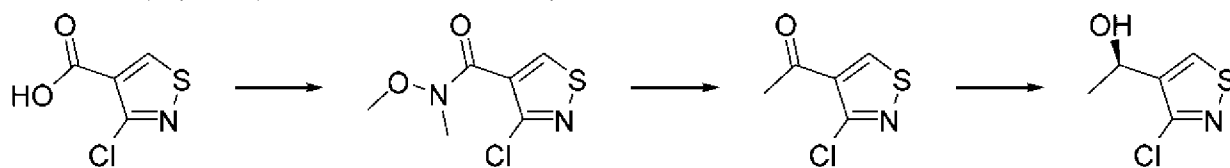
**步驟2：(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙酯**

【0366】 向1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲 酸(0.33 mmol)及 外 消 旋-1-(5-氯-2-甲 基 吡 啶-3-基)乙-1-醇(0.61



mmol)於THF (1 ml)中之溶液中添加三乙胺(1.18 mmol)、含50% v/v丙烷膦酸酐(1.57 M)之THF (0.67 mmol)及三甲基矽基疊氮化物(0.67 mmol)。將混合物加熱至80℃持續2 h。將反應物溶液冷卻至室溫，真空移除揮發物且剩餘殘餘物係藉由矽膠管柱層析來層析以得到外消旋-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙酯。接著藉由對掌性SFC將外消旋-(1-甲基-4-(5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氯-2-甲基吡啶-3-基)乙酯分離成其個別對映異構體。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  466.0。 $^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.40 (d,  $J = 32.3$  Hz, 2H), 8.17 - 7.48 (m, 3H), 5.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

**實例30：(R)-1-(3-氯異噻唑-4-基)乙-1-醇之製備**



**步驟1：3-氯-N-甲氧基-N-甲基異噻唑-4-甲醯胺**

【0367】將懸浮於二氯甲烷(30 ml)中之3-氯異噻唑-4-甲酸(600 mg, 3.67 mmol)用HATU (1800 mg, 4.73 mmol)、*n*,*o*-二甲基羥胺鹽酸鹽(370 mg, 3.79 mmol)及*N*-乙基二異丙胺(900  $\mu$ l, 5.17 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。

【0368】將反應混合物用乙酸乙酯稀釋且用水洗滌。濃縮有機層。殘餘物係藉由管柱層析純化以得到3-氯-N-甲氧基-N-甲基異噻唑-4-甲醯胺。

**步驟2：1-(3-氯異噻唑-4-基)乙-1-酮**

【0369】 將溶解於甲基四氫呋喃(20 ml)中之3-氯-N-甲氧基-N-甲基異噻唑-4-甲醯胺(504 mg, 2.44 mmol)冷卻至0℃且接著添加碘化甲基鎂溶液(3.0 M, 3500  $\mu$ l, 10.5 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。

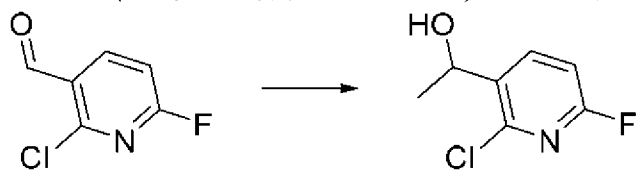
【0370】 將反應混合物藉由添加1N鹽酸鹽溶液淬滅，且接著用乙酸乙酯稀釋並用水洗滌。濃縮有機層。殘餘物係藉由管柱層析純化以得到1-(3-氯異噻唑-4-基)乙-1-酮。

### 步驟3：(R)-1-(3-氯異噻唑-4-基)乙-1-醇

【0371】 將溶解於二氯甲烷(10 ml)中之1-(3-氯異噻唑-4-基)乙-1-酮(130 mg, 0.804 mmol)冷卻至0℃且接著用(S)-(-)-2-甲基-CBS-噁唑硼啶(25 mg, 0.0902 mmol)，隨後硼烷二甲硫複合物溶液(2.0 M於THF中，900  $\mu$ l, 1.80 mmol)處理。使反應混合物升溫至室溫且攪拌3 h。

【0372】 將反應混合物藉由添加甲醇淬滅且在10 min之後濃縮。將殘餘物再溶解於甲醇中且接著再次濃縮。殘餘物係藉由管柱層析純化以得到產物。

### 實例31：1-(2-氯-6-氟吡啶-3-基)乙-1-醇之製備。

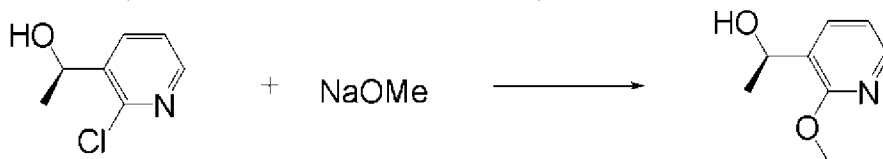


【0373】 將溶解於甲基四氫呋喃(20 ml)中之2-氯-6-氟菸鹼醛(400 mg, 2.51 mmol)在冰/乙腈浴中冷卻且接著逐滴添加溴化甲基鎂溶液(3.0 M, 2400  $\mu$ l, 7.20 mmol)。

【0374】 將反應混合物藉由添加乙醇淬滅，且接著用乙酸乙酯稀釋並用10%檸檬酸洗滌。濃縮有機層。殘餘物係藉由管柱層析純化以得到1-

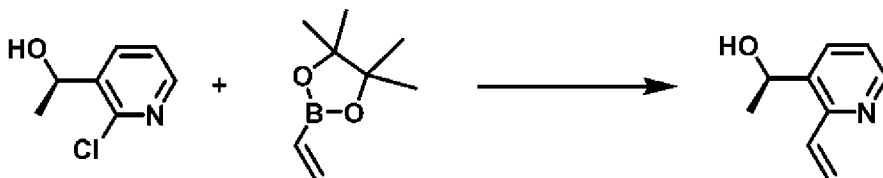
(2-氯-6-氟吡啶-3-基)乙-1-醇。

**實例31：尾基：(R)-1-(2-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-醇之製備：**



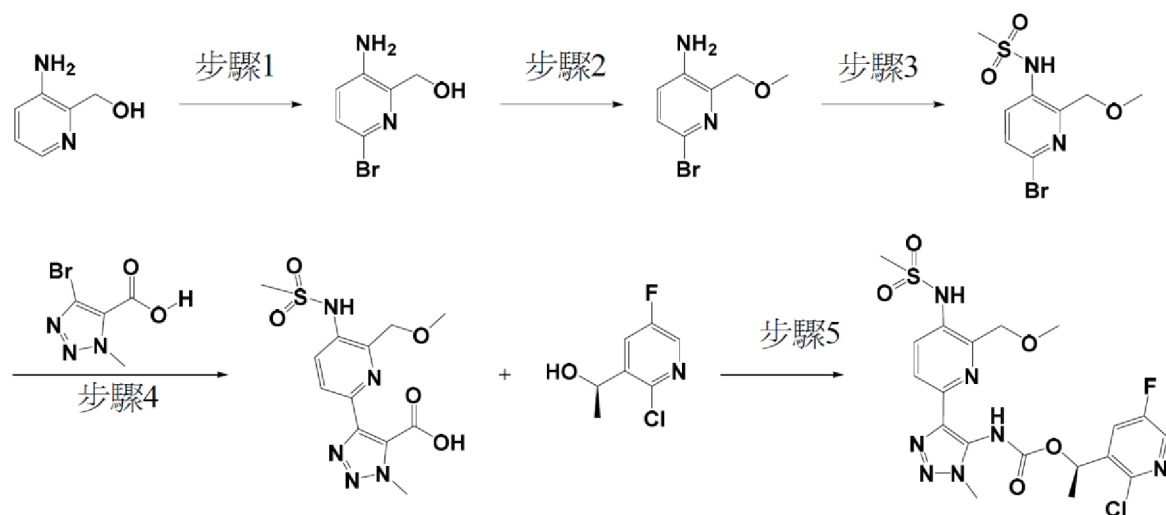
**【0375】** 在100℃下在密封試管中將(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(1 mmol)及甲醇鈉(25%溶液於MeOH中，0.6 ml)之溶液攪拌20小時。將反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物係藉由矽膠急驟層析純化，用0至20% MeOH/DCM溶離以得到產物。

**實例32：(R)-1-(2-乙烯基吡啶-3-基)乙-1-醇之製備：**



**【0376】** 將(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.3 mmol，1當量)、硼酸(boronic acid)酯(2當量)、碳酸鈉(3當量)及肆(三苯膦)鈣(0) (0.05當量)合併，用二噁烷(1 ml)及水(250 μl)稀釋。將反應瓶用氫氣吹掃，加熱至90℃且攪拌24小時。使反應物冷卻，藉由矽膠管柱純化以得到產物。

**實例32：(R)-(4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(化合物144)之製備**



### 步驟1：(3-胺基-6-溴吡啶-2-基)甲醇

【0377】 將(3-胺基吡啶-2-基)甲醇(1.02 g, 8.22 mmol)、NBS (1.48 g, 8.3 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (12 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物在真空中濃縮，殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-80% EtOAc/己烷純化以得到產物。

### 步驟2：6-溴-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-胺

【0378】 在50℃下將(3-胺基-6-溴吡啶-2-基)甲醇(325 mg, 1.6 mmol)、188 mg濃硫酸及12 ml甲醇之混合物攪拌2小時。在將反應混合物冷卻至0℃之後，添加150 mg氫氧化鈉，且將混合物在減壓下濃縮。接著添加碳酸鈉及水，且將混合物用EtOAc萃取。將有機相收集，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在減壓下濃縮，殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-80% EtOAc/己烷純化以得到產物(219 mg, 63%)。

### 步驟3：N-(6-溴-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲磺醯胺

【0379】 將6-溴-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-胺(216 mg, 1 mmol)溶解於吡啶(2 ml)及無水二氯甲烷(6 ml)之混合物中，用甲磺醯氯(204 mg, 1.8 mmol)處理，且在環境溫度下攪拌24 h。將反應混合物用MeOH處理，濃縮至乾燥。殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-60% EtOAc/己烷純化以得到

產物(300 mg, 100%)。

**步驟4：4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0380】向-78°C下的微波小瓶中的4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(112 mg, 0.54 mmol)於THF (3.5)中之溶液中極其緩慢地逐滴添加n-BuLi (2.5 M溶液, 0.65 ml, 1.63 mmol)。將反應混合物在-78°C下攪拌15 min。在-78°C下緩慢地逐滴添加ZnCl<sub>2</sub>於2-MeTHF中之1.9 M溶液(0.86 ml, 1.63 mmol)。接著使混合物升溫至室溫持續10 min。

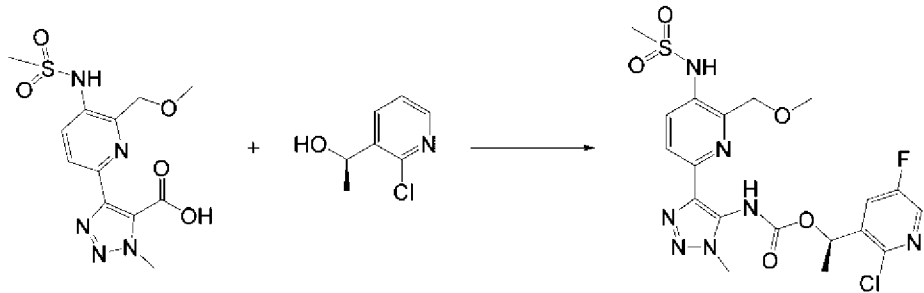
【0381】在20 min之後，一次性添加N-(6-溴-2-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)甲磺醯胺(150 mg, 0.51 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氧化鈹(II)二氯甲烷複合物(45 mg, 0.054 mmol)。將混合物密封且加熱至70°C持續2 h。將混合物冷卻至室溫，接著用1 ml H<sub>2</sub>O淬滅。將水層用1 M HCl溶液酸化至pH 4，接著用MeOH稀釋，經由矽藻土過濾。將濾液濃縮至較小體積，接著藉由製備型HPLC純化以得到產物。

**步驟5：(R)-(4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯**

【0382】向裝有4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中, 0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65°C下攪拌30 min，隨後添加(R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65°C下加熱90 min。將反應物濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): 514。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.40 - 8.14 (m,

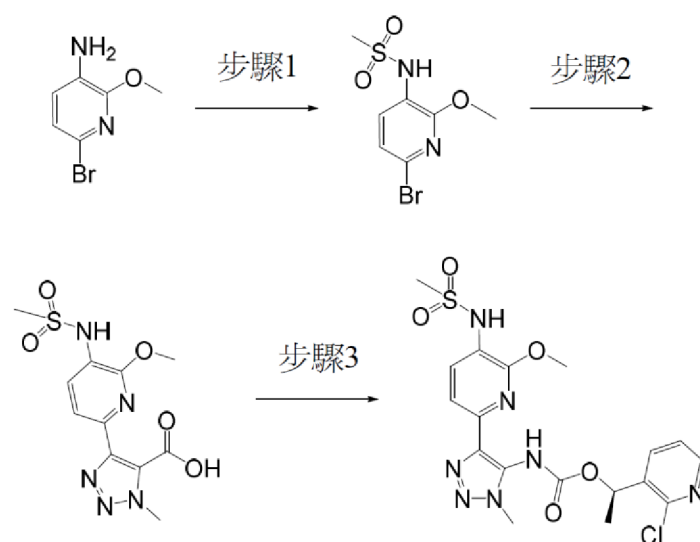
1H), 8.06 - 7.75 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.97 - 1.43 (m, 3H)。

**實例33：**(R)-(4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物145)之製備



**【0383】** 向裝有4-(6-(甲氧基甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌30 min，隨後添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65℃下加熱90 min。將反應物濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z): 496。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.46 - 8.23 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.59 - 7.19 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.98 - 1.40 (m, 3H)。

**實例34：**(R)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物146)之製備



### 步驟1：N-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲磺醯胺

【0384】 將6-溴-2-甲氧基吡啶-3-胺(2 g, 9.85 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 ml)及吡啶(4 ml)中，用甲磺醯氯(2.02 g, 17.7 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌隔夜。用甲醇淬滅反應物。將混合物真空濃縮且殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-80%乙酸乙酯/己烷純化以得到單-及雙甲磺酸化產物之混合物。在環境溫度下向前述單及雙甲磺酸化產物之混合物中添加甲醇(100 ml)，隨後添加甲醇鈉(25%，4 ml)，從而產生幾乎完全的溶液。繼續攪拌1小時，接著將溶液在減壓下濃縮，隨後添加水、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及乙酸乙酯。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且將濾液在真空中濃縮，從而得到標題化合物(1.84 g, 52%)。

### 步驟2：4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

【0385】 向-78℃下的4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(490 mg, 2.38 mmol)於THF (24 ml)中之溶液中極其緩慢地逐滴添加n-BuLi (2.5 M 溶液, 2.85 ml, 7.14 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌15 min。在-78℃下緩慢地逐滴添加ZnCl<sub>2</sub>於2-MeTHF中之1.9 M溶液(3.76 ml, 7.14

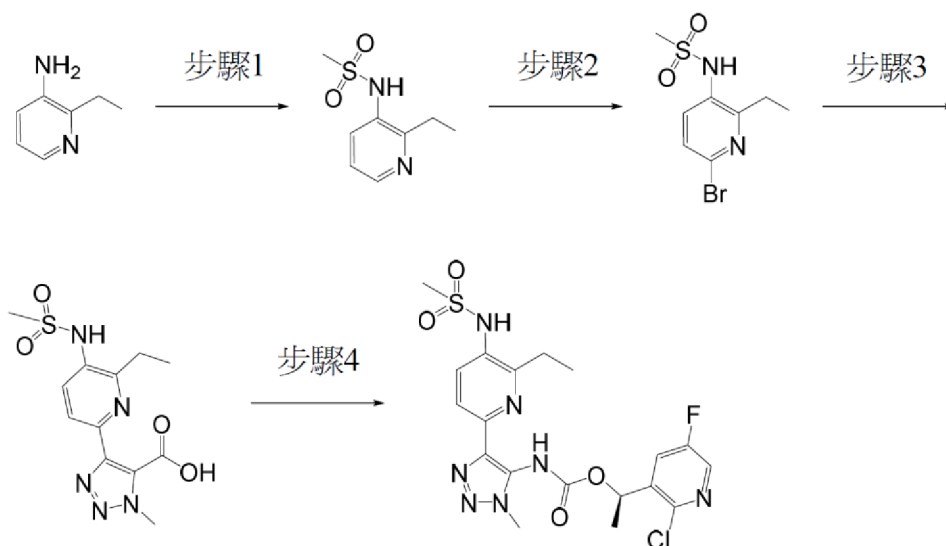
mmol)。接著使混合物升溫至室溫持續10 min。在20 min之後，一次性添加N-(6-溴-2-甲氧基吡啶-3-基)甲磺醯胺(600 mg, 2.13 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(197 mg, 0.238 mmol)。將混合物密封且加熱至70°C持續2 h。將混合物冷卻至室溫，接著用H<sub>2</sub>O淬滅。將水層用1 M HCl溶液酸化至pH 4，接著用甲醇稀釋，經由矽藻土過濾。將濾液濃縮至較小體積，接著藉由矽膠管柱層析用0-15% 甲醇/DCM純化以得到產物。

**步驟3：(R)-(4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

**【0386】** 向裝有4-(6-甲氧基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65°C下攪拌30 min，隨後添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65°C下加熱90 min。將反應物濃縮且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z): 482.1。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.27 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62- 6.90 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 3.99 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 1.44 (m, 3H)。

**實例35：(R)-(4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(化合物147)之製備**





### 步驟1：N-(2-乙基吡啶-3-基)甲磺醯胺

【0387】 在氫氣下將2-乙基吡啶-3-胺(0.5 g, 4.1 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 ml)中，用甲磺醯氯(1.14 g, 10 mmol)、0.8 ml之無水吡啶處理，在環境溫度下攪拌24 h。將混合物濃縮至乾燥。

【0388】 在環境溫度下向前述單及雙甲磺酸化產物之混合物中添加甲醇(29 ml)，隨後添加甲醇鈉(25%，1.1 mL)。繼續攪拌1小時，接著將溶液在減壓下濃縮，隨後添加水、NH<sub>4</sub>Cl (飽和水溶液)及乙酸乙酯。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且將濾液在真空中濃縮，從而得到標題化合物。

### 步驟2：N-(6-溴-2-乙基吡啶-3-基)甲磺醯胺

【0389】 將N-(2-乙基吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.22 g, 1.1 mmol)、NBS (0.198 g, 1.11 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (4 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用DCM稀釋且用水及Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>洗滌。將有機層收集，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-80% 乙酸乙酯/己烷純化以得到產物。

### 步驟3：4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-

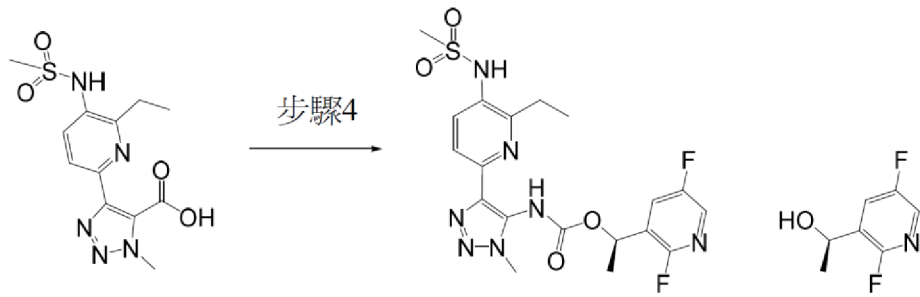
## 甲酸

【0390】 向-78°C 下的4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(934 mg, 4.53 mmol)於THF (40 ml)中之溶液中極其緩慢地逐滴添加n-BuLi (2.5 M 溶液, 5.4 ml, 13.6 mmol)。將反應混合物在-78°C 下攪拌15 min。在-78°C 下緩慢地逐滴添加ZnCl<sub>2</sub>於2-MeTHF中之1.9 M溶液(7.16 ml, 13.6 mmol)。接著使混合物升溫至室溫持續10 min。在20 min之後, 一次性添加N-(6-溴-2-乙基吡啶-3-基)甲磺醯胺(1.24 g, 4.4 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氧化鈣(II)二氯甲烷複合物(375 mg, 0.453 mmol)。將混合物密封且加熱至70°C 持續2 h。將混合物冷卻至室溫, 接著用H<sub>2</sub>O淬滅。將水層用1 M HCl溶液酸化至pH 4, 接著用甲醇稀釋, 經由矽藻土過濾。將濾液濃縮至較小體積, 接著藉由矽膠管柱層析用0-15%甲醇/DCM純化以得到產物。

**步驟4: (R)-(4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯**

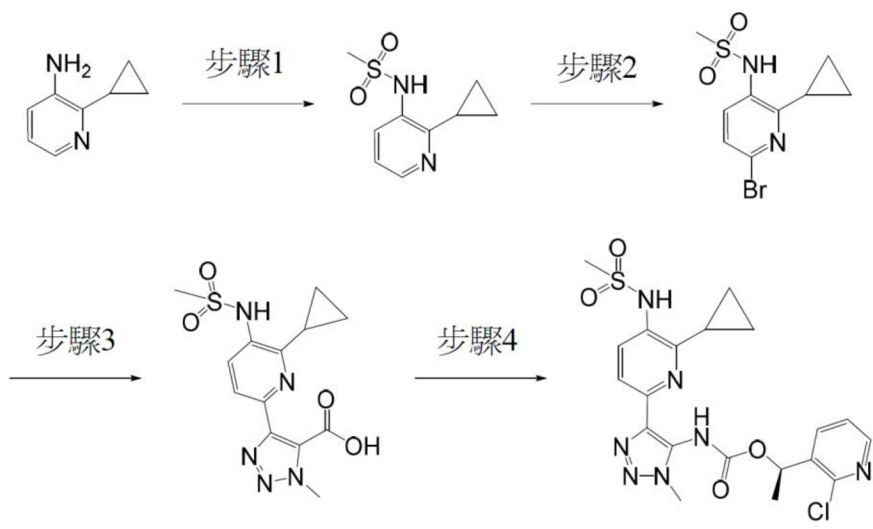
【0391】 向裝有4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中, 0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65°C 下攪拌30 min, 隨後添加(R)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65°C 下加熱90 min。將反應物濃縮, 且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z): 498。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.44 - 8.12 (m, 1H), 7.99 - 7.73 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 1.83 - 1.46 (m, 3H), 1.30 (s, 3H)。

**實例36：***(R)*-(4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(化合物148)之製備



【0392】 向裝有4-(6-乙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65℃下攪拌30 min，隨後添加*(R)*-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65℃下加熱90 min。將反應物濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (*m/z*): 482。1*H* NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.14 - 7.97 (m, 1*H*), 7.87 (m, 3*H*), 5.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1*H*), 4.03 (s, 3*H*), 3.07 (s, 3*H*), 2.94 (d, 2*H*), 1.84 - 1.44 (m, 3*H*), 1.41 - 1.19 (m, 3*H*)。

**實例37：***(R)*-(4-(6-環丙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物149)之製備



**步驟1：N-(2-環丙基吡啶-3-基)甲磺醯胺**

【0393】 在氬氣下將2-環丙基吡啶-3-胺(548 mg, 4.1 mmol)溶解於無水二氯甲烷(20 ml)中，用甲磺醯氯(0.77 ml, 10 mmol)及吡啶(0.8 ml, 10 mmol)處理。將混合物在環境溫度下攪拌24 h且接著濃縮至乾燥。在環境溫度下向前述單-及雙-甲磺酸化產物之混合物中添加甲醇(29 ml)，隨後添加甲醇鈉(25%，1.1 ml)。繼續攪拌1小時，接著將溶液在減壓下濃縮，隨後添加水、NH<sub>4</sub>Cl (飽和水溶液)及乙酸乙酯。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且將濾液在真空中濃縮，從而得到標題化合物。

**步驟2：N-(6-溴-2-環丙基吡啶-3-基)甲磺醯胺**

【0394】 將N-(6-溴-2-環丙基吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.34 g, 1.6 mmol)、NBS (0.288 g, 1.62 mmol)於CH<sub>3</sub>CN (4 ml)中之混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用DCM稀釋且用水及Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>洗滌。將有機層收集，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-80%乙酸乙酯/己烷純化以得到產物。

**步驟3：4-(6-環丙基-5-(甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

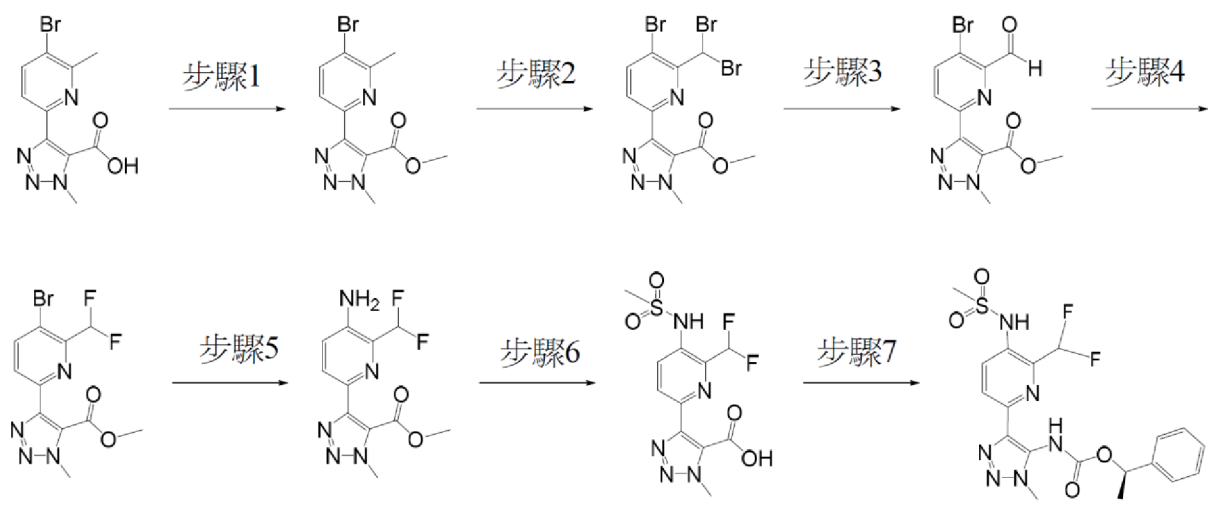
【0395】 向-78°C 下的4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(80 mg, 0.388 mmol)於THF (4 ml)中之溶液中極其緩慢地逐滴添加n-BuLi (2.5 M 溶液, 0.47 ml, 1.17 mmol)。將反應混合物在-78°C 下攪拌15 min。在-78°C 下緩慢地逐滴添加ZnCl<sub>2</sub>於2-MeTHF中之1.9 M溶液(0.61 ml, 1.17 mmol)。接著使混合物升溫至室溫持續10 min。在20 min之後，一次性添加N-(6-溴-2-環丙基吡啶-3-基)甲磺醯胺(107 mg, 0.367 mmol)及1,1'-雙

(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(32 mg, 0.039 mmol)。  
將混合物密封且加熱至70°C持續2 h。將混合物冷卻至室溫，接著用H<sub>2</sub>O  
淬滅。將水層用1 M HCl溶液酸化至pH 4，接著用甲醇稀釋，經由矽藻土  
過濾。將濾液濃縮至較小體積，接著藉由製備型HPLC純化以得到產物。

**步驟4：(R)-(4-(6-環丙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-  
三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

**【0396】** 向裝有4-(6-環丙基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-  
1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，  
0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐  
滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在65°C下攪拌30 min，隨後添  
加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在65°C下加熱90  
min。將反應物濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-  
ESI+ (m/z): 492.1。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 8.11 (s,  
1H), 7.87 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.05 (s,  
3H), 2.48 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)。

**實例38：(R)-(4-(6-(二氟甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-  
1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯(化合物150)之製備**



**步驟1：4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0397】 向4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(3 g, 10.1 mmol)中添加MeOH (17 ml)及THF (5 ml)，隨後歷經5分鐘逐滴添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 ml)。將反應物加熱回流隔夜。將反應物冷卻且濃縮，用水淬滅且用DCM萃取。將有機相經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物係藉由矽膠管柱用0-80%乙酸乙酯/己烷純化以得到呈固體狀之酯。

**步驟2：4-(5-溴-6-(二溴甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0398】 向4-(5-溴-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(311 mg, 1 mmol)及正溴丁二醯亞胺(205 mg, 1.15 mmol)於CCl<sub>4</sub> (4 ml)中之懸浮液中添加過氧化苯甲醯(12 mg, 0.05當量)。將所得混合物在回流下攪拌隔夜。將混合物冷卻至室溫。過濾且將濾液濃縮至乾燥。殘餘物係藉由矽膠管柱層析用0-40 EtOAc/己烷緩慢純化。將所需產物與混合物分離。<sup>1</sup>H NMR (400 mhz, 氯仿-d) δ 7.98 (d, j = 8.3 hz, 1h), 7.89 (s, 1h), 7.17 (s, 1h), 4.30 (s, 3h), 4.04 (s, 3h)。

**步驟3：4-(5-溴-6-甲醯基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0399】 將含4-(5-溴-6-(二溴甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(0.2 g, 0.427 mmol)之咪啉(0.35 ml)在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於DCM與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮。殘餘物係藉由急驟管柱層析純化，用3%-10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離以提供產物。

**步驟4：4-(5-溴-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0400】 在0℃下向4-(5-溴-6-甲醯基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(200 mg, 0.615 mmol)於氯仿(6 ml)中之經攪拌溶液中添加DAST (0.163 ml, 1.23 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液處理且用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機相分離，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，且濃縮。殘餘物係藉由急驟層析(10-40%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑)純化以得到標題化合物。

**步驟5：4-(5-胺基-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯**

【0401】 將脯胺酸(30 mg, 0.258 mmol)、NaN<sub>3</sub> (26 mg, 0.4 mmol)、CuI (38 mg, 0.2 mmol)及4-(5-溴-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(69 mg, 0.2 mmol)合併於隨後用氬氣吹掃之燒瓶中。在用氬氣沖洗時添加DMSO (0.4 ml)。將燒瓶在100℃下攪拌2小時。將深色溶液冷卻至室溫且藉由添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液(1.5 ml)及乙酸乙酯(1 ml)來淬滅。將此二相混合物在室溫下攪拌1 h。所得溶液經由矽藻土墊過濾，其隨後用乙酸乙酯及水洗滌。將濾液用乙酸乙酯萃取且用鹽水洗

滌。最後，將有機相合併，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾，且濃縮至乾燥。殘餘物係藉由製備型HPLC純化以得到產物。

**步驟6：4-(6-(二氟甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

**【0402】** 合併吡啶(0.15 ml, 1.84 mmol)、含4-(5-胺基-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(26 mg, 0.092 mmol)之DCM (1 ml)。在 $0^\circ\text{C}$ 下添加甲磺酸酐(48 mg, 0.27 mmol)。接著將反應物在 $90^\circ\text{C}$ 下運行2 min且在室溫下進行3 h。藉由添加水及DCM淬滅粗混合物。將有機相分離，經 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥且蒸發，得到用於下一步驟之粗材料。在環境溫度下向前述單及雙甲磺酸化產物之混合物中添加甲醇(0.7 ml)，隨後添加甲醇鈉(25%，22  $\mu\text{l}$ , 0.12 mmol)。將混合物在室溫下攪拌5 h。接著將溶液在減壓下濃縮，隨後添加水、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和水溶液)及乙酸乙酯。濃縮有機相。將殘餘物溶解於0.4 ml之1M氫氧化鈉溶液及1 ml THF中。將溶液劇烈攪拌30分鐘。完成後，用濃HCl將溶液中和至pH ~5。添加鹽水，且將混合物用乙酸乙酯(2 $\times$ )萃取以提供產物。

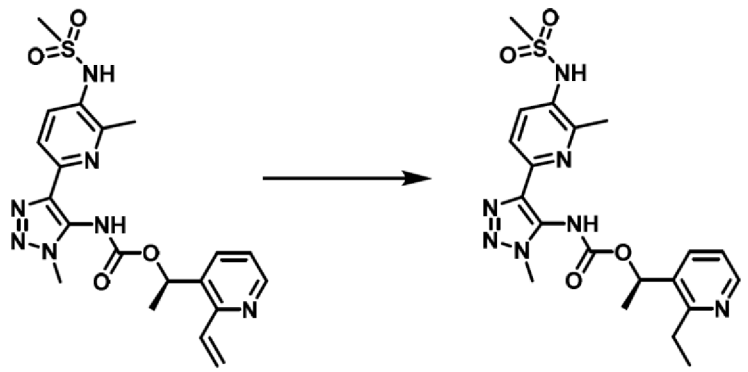
**步驟7：(R)-(4-(6-(二氟甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-苯基乙酯**

**【0403】** 向裝有4-(6-(二氟甲基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.03 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中，0.06 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.06 mmol)酸及THF (1.0 ml)之燒瓶中逐滴添加三乙胺(0.09 mmol)。將反應混合物在 $65^\circ\text{C}$ 下攪拌30 min，隨後添加(R)-1-苯基乙-1-醇(0.03 mmol)且將燒瓶在 $65^\circ\text{C}$ 下加熱90 min。將反應物濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供標題化合物。LCMS-ESI+ (m/z):



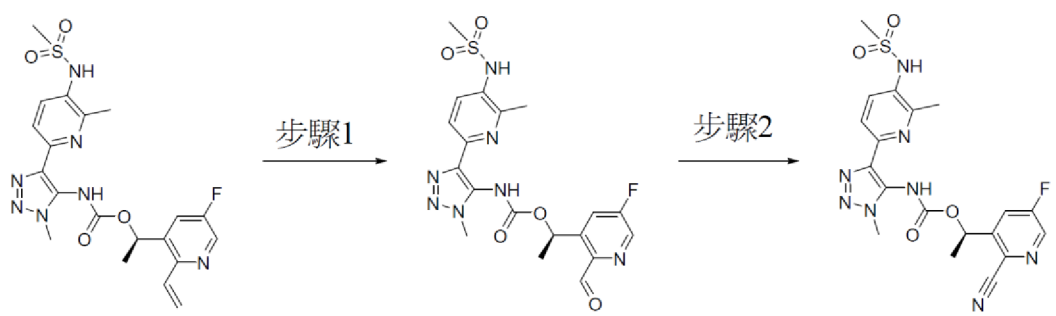
466.9。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.94 (t, J = 54.0 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

**實例39：**(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-乙基吡啶-3-基)乙酯(化合物151)之製備



【0404】在氫氣氛圍下向(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-乙基吡啶-3-基)乙酯(0.024 mmol)於2 mL MeOH中之溶液中添加Pd/C (10%，0.01 g)。使用氫氣球將混合物在室溫下在氫氣氛圍下氫化4 h，經由矽藻土墊過濾且在減壓下濃縮。殘餘物係藉由製備型HPLC純化以得到標題產物。LCMS-ESI+ (m/z): 460.1。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.67 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 6.13 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.94 - 1.56 (m, 3H), 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

**實例40：**(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟基-5-氟吡啶-3-基)乙酯(化合物152)之製備



**步驟1：(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氟-2-甲醯基吡啶-3-基)乙酯**

【0405】 將OsO<sub>4</sub> (2.5 wt.%溶液於第三丁醇中) (0.35 mL, 2.7 mmol)添加至(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氟-2-乙基吡啶-3-基)乙酯(0.276 mmol)及4-甲基咪啉-N-氧化物(1.5當量)於丙酮及水(1 mL :1 mL)之混合物中之經攪拌溶液中。在0℃下將反應混合物在丙酮/水(1/1 mL)中攪拌。將反應混合物在環境溫度下攪拌30 min。將反應物在室溫下攪拌隔夜。

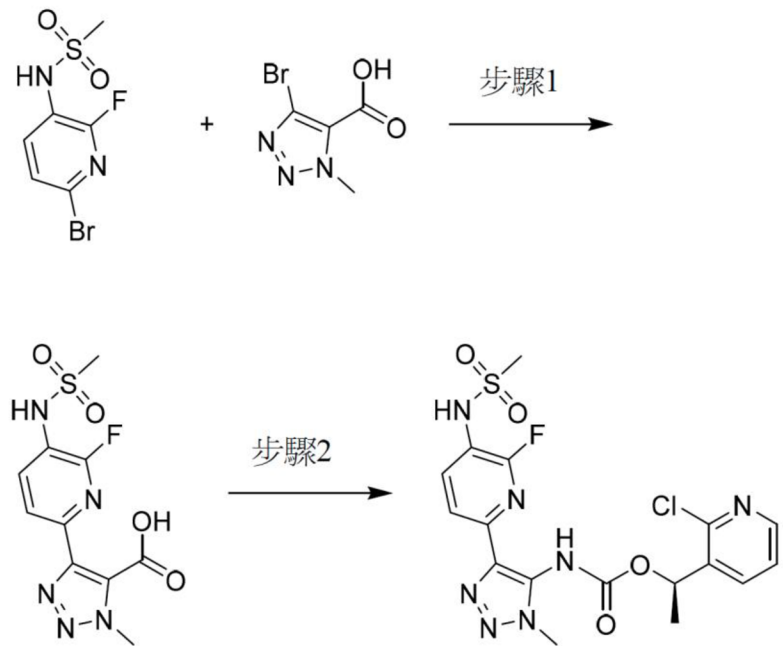
【0406】 接著添加NaIO<sub>4</sub> (225 mg, 4當量)且使反應混合物在環境溫度下再攪拌4 h。將反應混合物用冰冷水稀釋且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥且在減壓下濃縮。粗殘餘物係藉由矽膠急驟管柱層析純化，用5-50%乙酸乙酯/己烷溶離以得到產物。

**步驟2：(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氟基-5-氟吡啶-3-基)乙酯**

【0407】 在室溫下向(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(5-氟-2-甲醯基吡啶-3-基)乙酯(0.04 mmol)及乙酸鉍(0.4 mmol)於MeCN (1 mL)中之溶液中添加三溴化三甲基苯基鉍(2當量)。在室溫下攪拌21 h之後，將反應混合物過濾，且濃縮濾液。殘餘物係藉由製備型HPLC純化以得到產物。LCMS-ESI+ (m/z): 475.1。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.60 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.72 (m, 3H)。

**實例41：(R)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三**

唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物153)



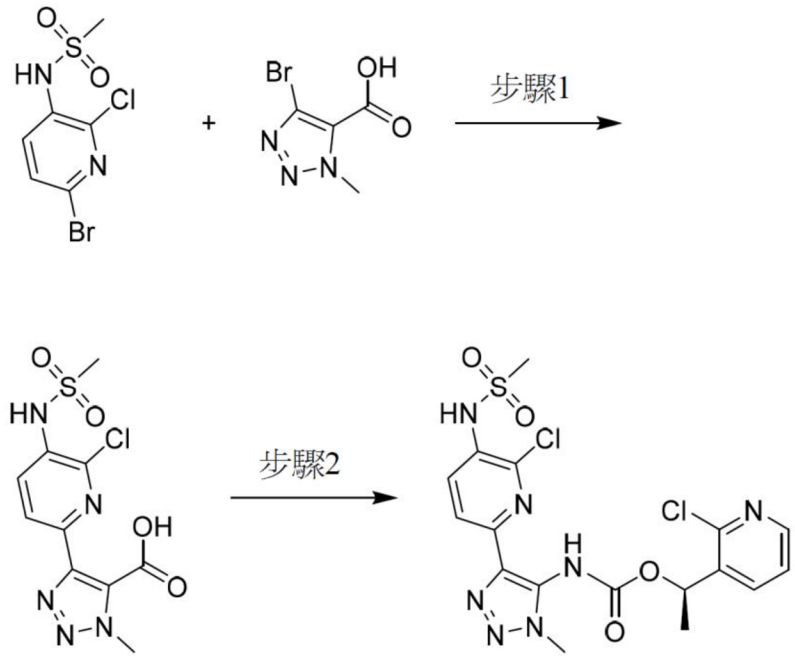
步驟1：4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

【0408】 將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.73 mmol)溶解於15 mL四氫呋喃中且浸沒於-78℃浴中持續15 min。歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(2.2 mmol)於己烷中之1.6 M溶液且將其攪拌額外1 h。歷經15 min逐滴添加氯化鋅(2.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30 min。將所得混合物用氬氣鼓泡10 min，且接著添加N-(6-溴-2-氟-3-吡啶基)甲磺醯胺(0.73 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (0.07 mmol)。將反應物在70℃下加熱1 h，且接著冷卻至環境溫度。將反應物用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用1 mL AcOH及鹽水淬滅。分離有機層，且將水層用THF (30 mL × 2)洗滌。將合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟2：(R)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

【0409】 將4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.16 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.32 mmol)及T3P (50%於DMF中) (0.32 mmol)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下逐滴添加三乙胺(0.48 mmol)。將反應物加熱至70℃持續20分鐘，隨後添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.32 mmol)且將反應物在70℃下加熱另外2 h。添加水及乙酸乙酯且分離各層。將有機物濃縮且接著藉由管柱及逆相HPLC純化以提供(R)-(4-(6-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): 470。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.32 (s, 1H), 8.24 - 7.91 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.23 (m, 1H), 6.21 - 5.93 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)。

**實例42：(R)-(4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物154)**



**步驟1：4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

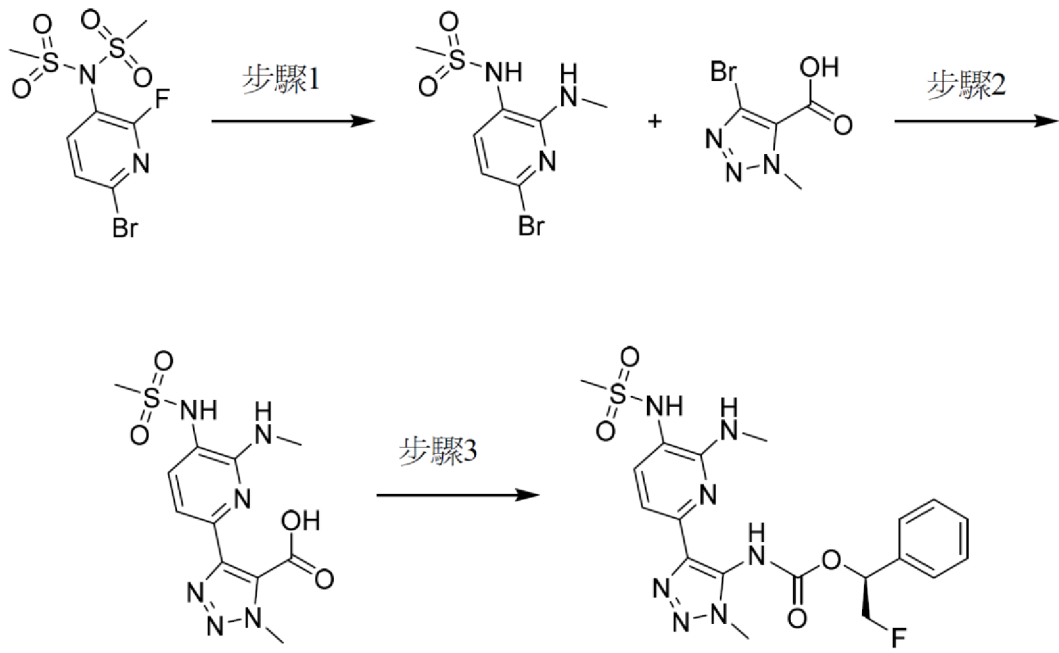
【0410】 將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.73 mmol)溶解於15 mL四氫呋喃中且浸沒於-78°C浴中持續15 min。歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(2.2 mmol)於己烷中之1.6 M溶液且將其攪拌額外1 h。歷經15 min逐滴添加氯化鋅(2.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30 min。將所得混合物用氫氣鼓泡10 min，且接著添加N-(6-溴-2-氯-3-吡啶基)甲磺醯胺(0.73 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈹(II) (0.07 mmol)。將反應物在70°C下加熱1 h，且接著冷卻至環境溫度。將反應物用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用1 mL AcOH及鹽水淬滅。分離有機物，且將水層用THF (30 mL × 2)洗滌。將合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟2：(R)-(4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

【0411】 將4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.16 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.32 mmol)及T3P (50%於DMF中) (0.32 mmol)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下逐滴添加三乙胺(0.48 mmol)。將反應物加熱至70°C持續20分鐘，隨後添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(0.32 mmol)且將反應物在70°C下加熱另外2 h。添加水及乙酸乙酯且分離各層。將有機物濃縮且接著藉由管柱及逆相HPLC純化以提供(R)-(4-(6-氯-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-

基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): 486。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.21 - 7.10 (m, 4H), 6.30 - 5.92 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

**實例43：**(S)-1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯(化合物155)



**步驟1：**N-(6-溴-2-(甲胺基)吡啶-3-基)甲磺醯胺

【0412】將N-(6-溴-2-氟吡啶-3-基)-N-(甲磺醯基)甲磺醯胺(2.9 mmol)溶解於THF (25 mL)中，且逐滴添加甲胺於THF (14 mmol)中之2 M溶液。將反應物在室溫下攪拌16 h，且濃縮並藉由管柱層析純化以提供N-(6-溴-2-(甲胺基)吡啶-3-基)甲磺醯胺。

**步驟2：**1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

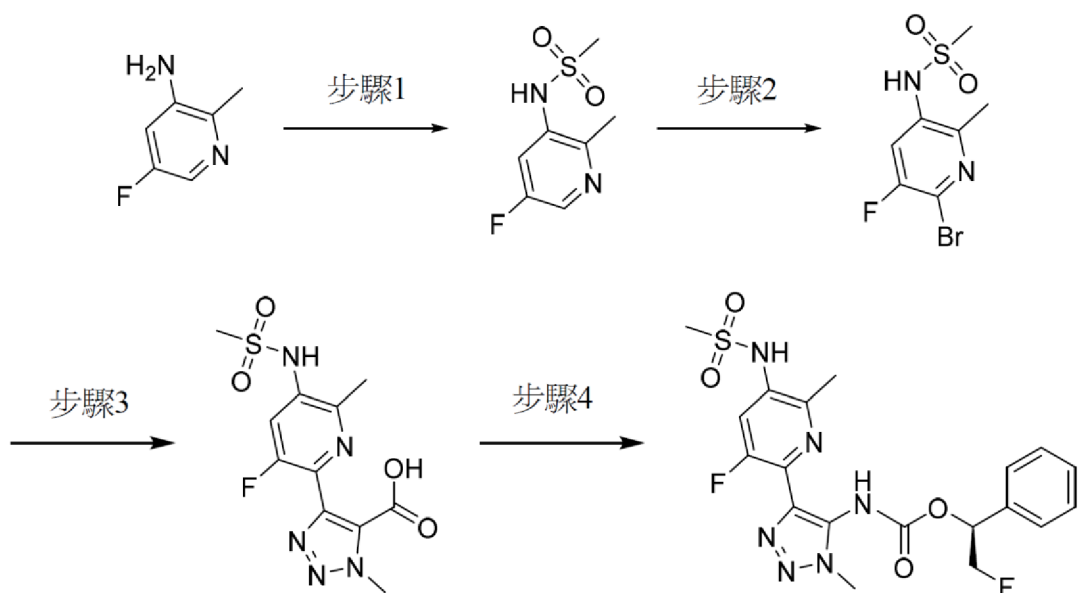
【0413】將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.73 mmol)溶解於15 mL四氫呋喃中且浸沒於-78°C浴中持續15 min。歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(2.2 mmol)於己烷中之1.6 M溶液且將其攪拌額外1 h。歷經15 min

逐滴添加氯化鋅(2.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30 min。將所得混合物用氫氣鼓泡10 min，且接著添加N-(6-溴-2-(甲胺基)吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.55 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.07 mmol)。將反應物在70°C下加熱1 h，且接著冷卻至環境溫度。將反應物用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用1 mL AcOH及鹽水淬滅。分離有機物，且將水層用THF (30 mL × 2)洗滌。將合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟3：(S)-(1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯**

**【0414】** 將1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.12 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.25 mmol)及T3P (50%於DMF中) (0.25 mmol)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下逐滴添加三乙胺(0.36 mmol)。將反應物加熱至70°C持續20分鐘，隨後添加(S)-2-氟-1-苯基乙-1-醇(0.32 mmol)且將反應物在70°C下加熱另外2 h。添加水及乙酸乙酯且分離各層。將有機物濃縮且接著藉由管柱及逆相HPLC純化以提供(S)-(1-甲基-4-(6-(甲胺基)-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): 464.1。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.65 - 7.12 (m, 7H), 6.11 - 5.87 (m, 1H), 4.74 - 4.51 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.94 (s, 3H)。

**實例44：(S)-(4-(3-氟-6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯(化合物156)**



**步驟1：N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺**

【0415】 將5-氟-2-甲基吡啶-3-胺(9.1 mmol)溶解於DCM (40 mL)及吡啶(5 mL)中。逐滴添加甲磺醯氯(18 mmol)且將溶液在室溫下攪拌16 h。將反應物用碳酸氫鈉水溶液淬滅，且用DCM萃取。將合併之有機物經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由管柱層析純化以提供N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺。

**步驟2：N-(6-溴-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺**

【0416】 將N-(5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺(1.2 mmol)溶解於MeCN (10 mL)中且添加N-溴丁二醯亞胺(1.5 mmol)。將反應物在室溫下攪拌12 h，且濃縮並藉由管柱層析純化以提供N-(6-溴-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺。

**步驟3：4-(3-氟-6-甲基-5-(甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0417】 將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.73 mmol)溶解於15 mL四氫呋喃中且浸沒於-78℃浴中持續15 min。歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(2.2 mmol)於己烷中之1.6 M溶液且將其攪拌額外1 h。歷經15 min



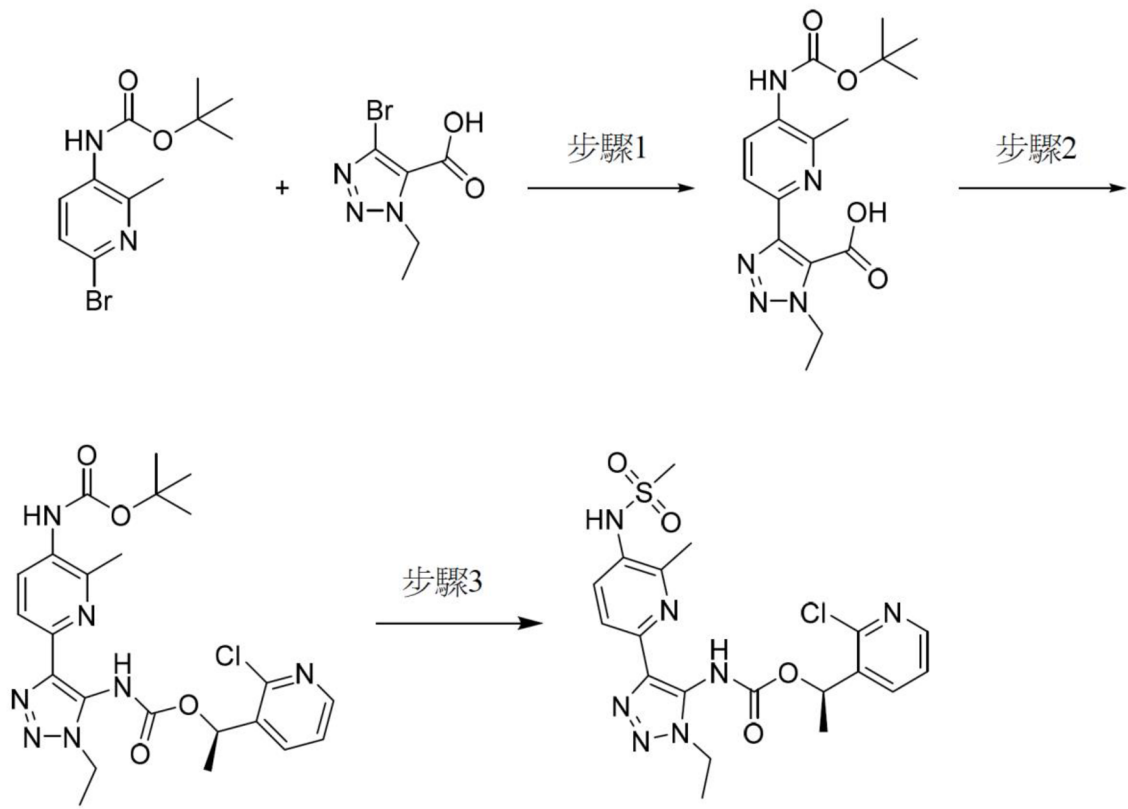
逐滴添加氯化鋅(2.2 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30 min。將所得混合物用氫氣鼓泡10 min，且接著添加N-(6-溴-5-氟-2-甲基吡啶-3-基)甲磺醯胺(0.69 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.07 mmol)。將反應物在70°C下加熱1 h，且接著冷卻至環境溫度。將反應物用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用1 mL AcOH及鹽水淬滅。分離有機物，且將水層用THF (30 mL × 2)洗滌。將合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之4-(3-氟-6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟4：(S)-(4-(3-氟-6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯**

**【0418】** 將4-(3-氟-6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.17 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.35 mmol)及T3P (50%於DMF中) (0.35 mmol)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下逐滴添加三乙胺(0.52 mmol)。將反應物加熱至70°C持續20分鐘，隨後添加(S)-2-氟-1-苯基乙-1-醇(0.32 mmol)且將反應物在70°C下加熱另外2 h。添加水及乙酸乙酯且分離各層。將有機物濃縮且接著藉由管柱及逆相HPLC純化以提供(S)-(4-(3-氟-6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸2-氟-1-苯基乙酯。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): 467。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.05 (m, 5H), 6.08 - 5.78 (m, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

**實例45：(R)-(1-乙基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-**

三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物157)



步驟1：4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸

【0419】 將4-溴-1-丙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.86 mmol) (遵循用於合成4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸之實例1中所描述之程序，使用1-溴乙烷代替碘甲烷，且使用DMF代替THF所獲得)溶解於15 mL四氫呋喃中且浸沒於-78℃浴中持續15 min。添加雙(三甲基矽基)胺基鋰(0.86 mmol)於THF中之溶液，隨後歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(1.7 mmol)於己烷中之1.6 M溶液且將其攪拌額外1 h。歷經15 min逐滴添加氯化鋅(1.7 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30 min。將所得混合物用氫氣鼓泡10 min，且接著添加(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.1 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.09 mmol)。將反應物在70℃下加熱1

h，且接著冷卻至環境溫度。將反應物用20 mL乙酸乙酯稀釋，且用1 mL AcOH及鹽水淬滅。分離有機物，且將水層用THF (30 mL × 2)洗滌。將合併之有機物經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟2：(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

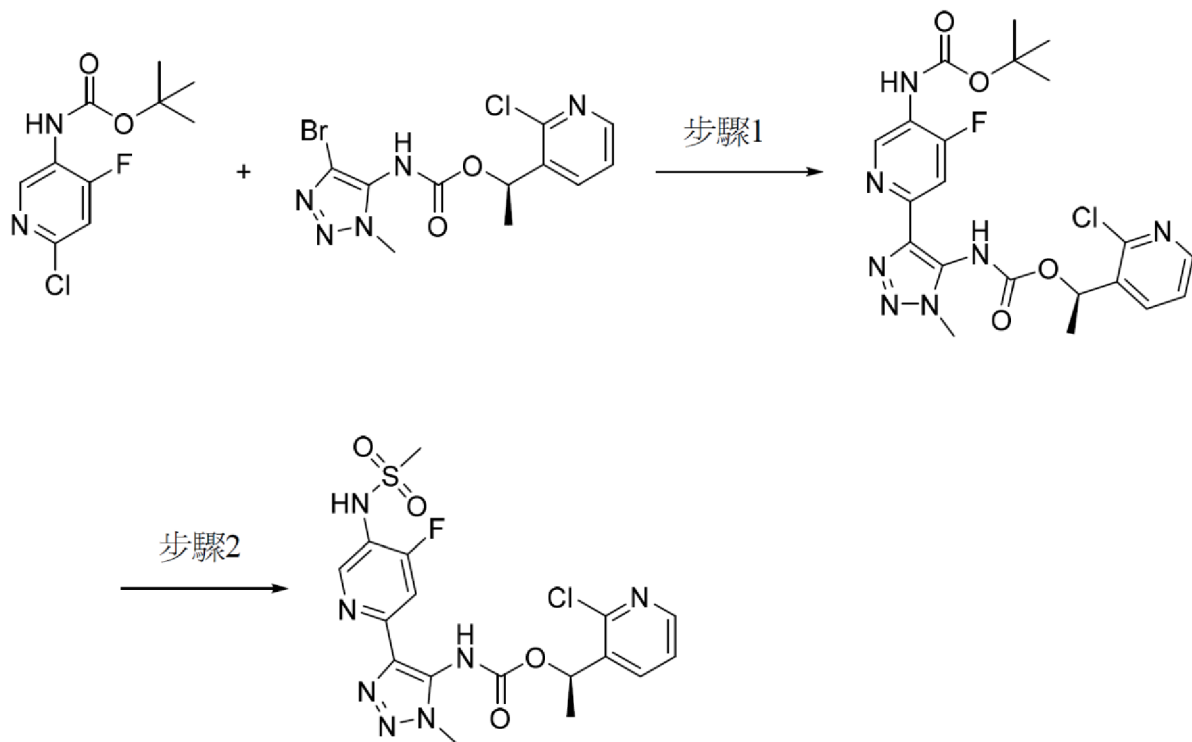
**【0420】** 將4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(0.17 mmol)、疊氮基三甲基矽烷(0.35 mmol)及T3P (50%於DMF中) (0.35 mmol)溶解於THF (5 mL)中。在室溫下逐滴添加三乙胺(0.52 mmol)。將反應物加熱至70°C持續20分鐘，隨後添加(S)-2-氟-1-苯基乙-1-醇(0.32 mmol)且將反應物在70°C下加熱另外2 h。添加水及EtOAc且分離各層。將有機物濃縮且接著藉由管柱純化以提供(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。

**步驟3：(R)-(1-乙基-4-(6-甲基-5-(甲磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

**【0421】** 向(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-乙基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(0.04 mmol)中添加含4M HCl之二噁烷。將所得混合物在室溫下攪拌2 h。將反應混合物濃縮至乾燥，且接著用3 mL之1:4吡啶/二氯甲烷處理。添加甲磺醯氯(0.12 mmol)，且將反應物攪拌1 h。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機物乾燥，濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供

(R)-(1-乙基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ (m/z): 480。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4)  $\delta$  8.45 - 7.83 (m, 2H), 7.89 - 7.68 (m, 2H), 7.65 - 7.08 (m, 1H), 6.21 - 6.01 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.78 - 1.42 (m, 6H)。

**實例46：**(R)-(4-(4-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物158)



**步驟1：**(R)-(6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)胺基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-氟吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯

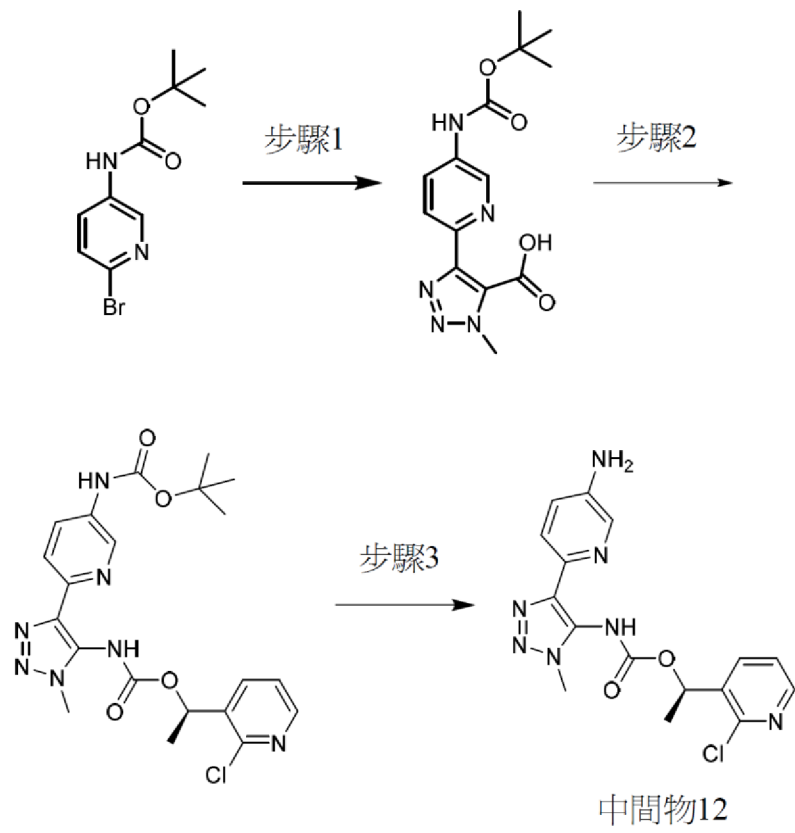
**【0422】** 向-78℃下的(R)-(4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(1 mmol)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物中添加雙(三甲基矽基)胺基鋰(1.2 mmol)於四氫呋喃中之1M溶液。在10分鐘之後，添加正丁基鋰(2.5 mmol)於己烷中之2.5 M溶液。在45分鐘之後，添加氯化鋅(2.5 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液，且使反應物升溫

至室溫並在室溫下攪拌30分鐘。將反應混合物用氬氣鼓泡5分鐘，且接著添加(6-氯-4-氟吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(1.2 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (0.1 mmol)。將反應混合物加熱至70°C持續1 h。反應完成後，將混合物冷卻且用1N鹽酸水溶液(20 mL)淬滅。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取水層。將合併之有機層經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以提供不經進一步純化即用於下一步驟中之(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。

**步驟2：(R)-(4-(4-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

**【0423】** 將含4M HCl之1,4-二噁烷(1 mL)添加至(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)-4-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(0.49 mmol)中。將所得懸浮液在室溫攪拌4 h。將反應物濃縮以得到呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基-4-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯，其用6 mL之1:4吡啶/二氯甲烷處理。添加甲磺醯氯(0.12 mmol)，且將反應物攪拌1 h。將反應物用碳酸氫鈉淬滅，且用乙酸乙酯萃取。將合併之有機物乾燥，濃縮，且藉由逆相HPLC純化以提供(R)-(4-(4-氟-5-(甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ (*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> 469.92。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.66 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.09 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

**實例47：(R)-4-(5-(胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸  
1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12)之製備**



**步驟1：4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

【0424】 將4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(50 mmol)溶解於500 mL四氫呋喃中且浸沒於-78℃浴中持續15分鐘。歷經15分鐘逐滴添加雙(三甲基矽基)胺基鋰於四氫呋喃(54 mmol)中之1 M溶液。歷經20 min逐滴添加正丁基鋰(105 mmol)於己烷中之2.5 M溶液且將其攪拌額外1小時。歷經15 min逐滴添加氯化鋅(105 mmol)於2-甲基四氫呋喃中之1.9 M溶液。藉由浸沒於水浴中使反應混合物升溫至環境溫度且將其攪拌30分鐘。將所得混合物用氫氣鼓泡10 min，且接著添加(6-溴吡啶-3-基)胺基甲酸第三丁酯(50 mmol)及與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈣(II) (5 mmol)。將反應物在75℃下加熱3小時，且接著冷卻至環境溫度。將反

應物用350 mL之2 M氫氧化鈉水溶液及300 mL二乙醚稀釋。分離水層，且將有機層用1 M氫氧化鈉水溶液(100 mL)萃取。將合併之水層用乙酸乙酯及二乙醚之1:1混合物(150 mL × 2)洗滌。歷經10 min在劇烈攪拌下逐滴添加80 mL濃鹽酸以將pH調節至4。將混合物過濾，且將濾餅用水(100 mL)及乙酸乙酯與二乙醚之1:1混合物(100 mL × 2)洗滌。將沈澱物在減壓下乾燥以提供4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸。

**步驟2：(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

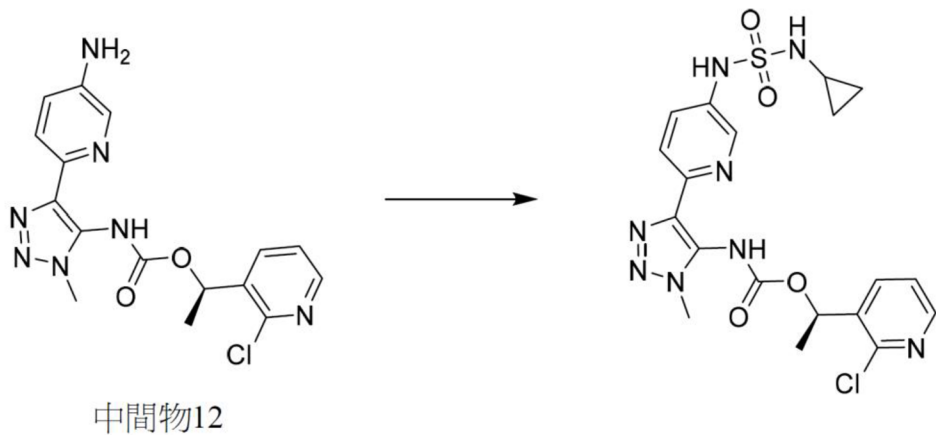
**【0425】** 向4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(9.4 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於THF中，14.1 mmol)及疊氮基三甲基矽烷(14.1 mmol)酸於THF (100 mL)中之混合物中逐滴添加三乙胺(23.5 mmol)。將反應混合物在70°C下加熱1小時，隨後在相同溫度下添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(18.8 mmol)。在加熱24小時之後，將反應物冷卻至室溫，濃縮且藉由矽膠層析純化以提供(R)-(4-(5-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。(MS (m/z) 474.12 [M+H]<sup>+</sup>)。1H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.75 - 1.46 (m, 12H)。

**步驟3：(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12)**

**【0426】** 將含4 M HCl之1,4-二噁烷(20 mL)添加至(R)-(4-(5-((第三

丁氧基羰基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(6.9 mmol)中。將所得懸浮液在室溫下攪拌18小時。將反應物濃縮以得到呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12)。

**實例48：**(R)-(4-(5-((N-環丙基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物159)之製備

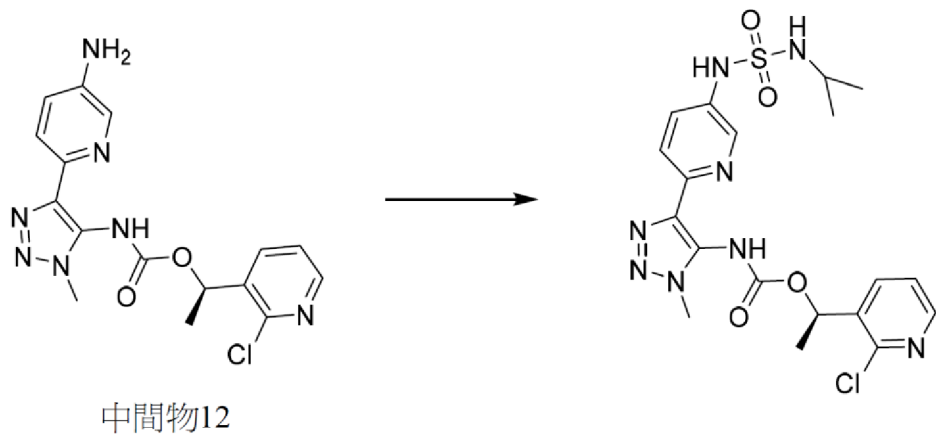


【0427】向呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12) (0.032 mmol) 於吡啶(1.0 mL)中之溶液中添加N-環丙基胺磺醯基氯化物(4.9 mg, 0.032 mmol)。將溶液在室溫下攪拌18小時，濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-(4-(5-((N-環丙基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  493.2。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.22 (s, 1H), 9.80 (bs, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.70-7.30 (m, 3H), 5.86 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.56 (bs, 3H), 0.62 - 0.46 (m, 2H), 0.44 - 0.29 (m, 2H)。

**實例49：**(R)-(4-(5-((N-異丙基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-

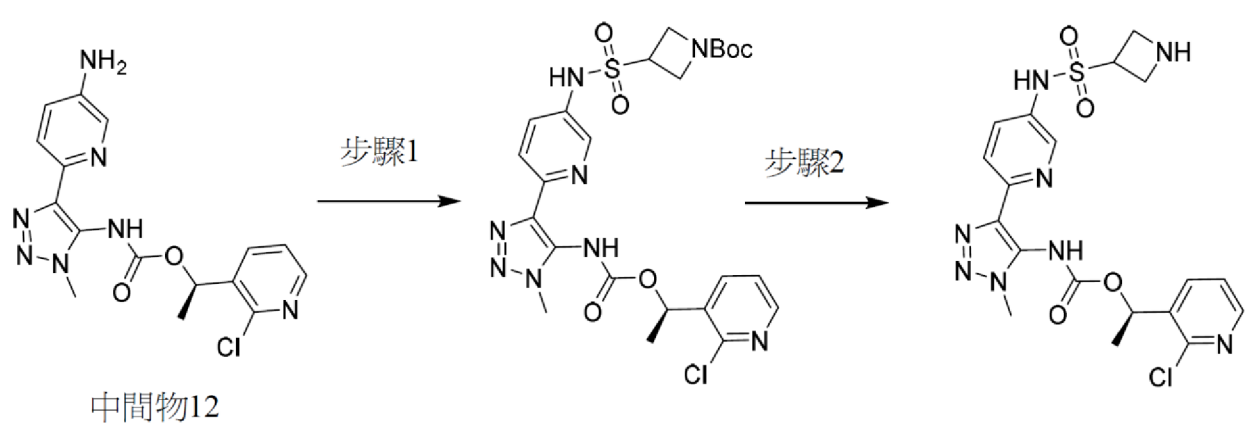


**1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物160)之製備**



【0428】 向呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12) (16 mg, 0.039 mmol)於吡啶(1.0 mL)中之溶液中添加N-異丙基胺磺醯基氯化物(6.2 mg, 0.039 mmol)。將溶液在室溫下攪拌18小時，濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-(4-(5-((N-異丙基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  495.3。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.36 (d,  $J = 2.7$  Hz, 2H), 8.00 (bs, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.71 - 7.14 (m, 3H), 5.86 (bs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.44 - 3.29 (m, 1H), 1.56 (bs, 3H), 1.01 (dd,  $J = 8.7, 6.5$  Hz, 6H)。

**實例50：(R)-(4-(5-(吡啶-3-磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物161)之製備**



**步驟1：**(R)-3-(N-(6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)胺基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)胺磺醯基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

【0429】 向呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物12) (0.078 mmol) 於吡啶(2.0 mL)中之溶液中添加3-氯磺醯基吡啶-1-甲酸第三丁酯(0.12 mmol)。在室溫下攪拌溶液6小時之後，反應未完成。添加額外30 mg (0.12 mmol)之3-氯磺醯基吡啶-1-甲酸第三丁酯。將溶液在室溫下攪拌48小時，濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-3-(N-(6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)胺基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)胺磺醯基)吡啶-1-甲酸第三丁酯。LCMS-ESI+ (m/z)：[M+H]<sup>+</sup>計算值593.17；實驗值593.02。

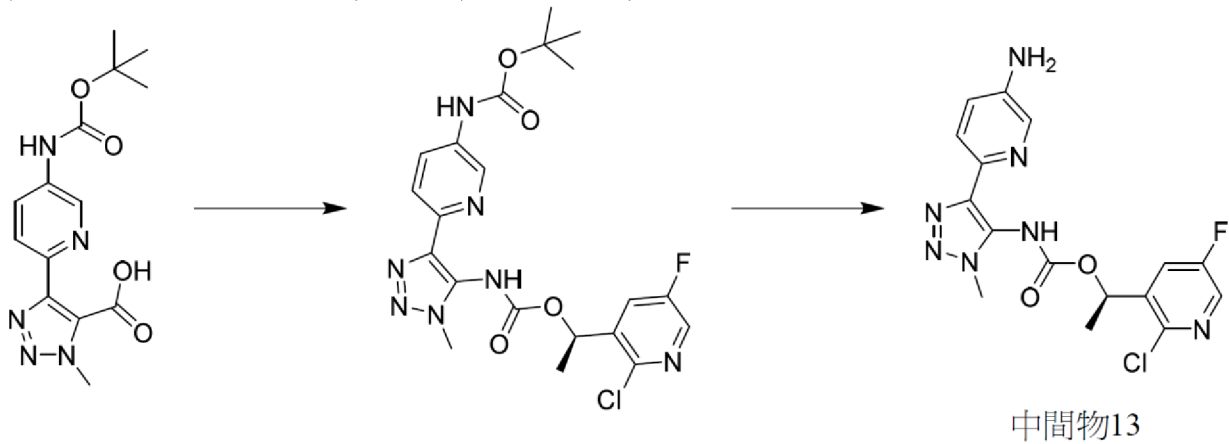
**步驟2：**(R)-(4-(5-(吡啶-3-磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯

【0430】 將(R)-3-(N-(6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)胺基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)胺磺醯基)吡啶-1-甲酸第三丁酯 (0.025 mmol)於DCM (1.0 mL)及TFA (0.30 mL)中之溶液在室溫下攪拌2小時。將反應物濃縮且將粗混合物藉由逆相層析純化以得到呈三氟乙酸鹽形式之(R)-(4-(5-(吡啶-3-磺醯胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-

基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  493.1。

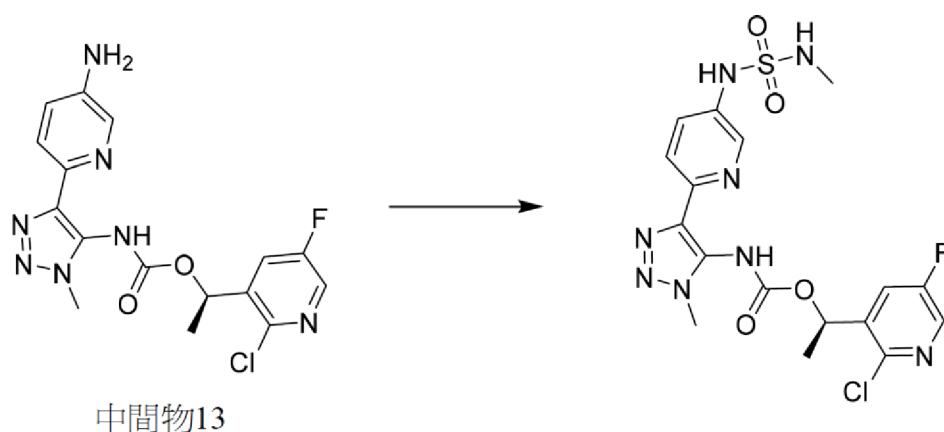
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , 呈TFA鹽形式)  $\delta$  10.61 (s, 1H), 9.85 (bs, 1H), 9.40-9.20 (bs, 1H), 9.20-9.00 (bs, 1H), 8.49 - 8.27 (m, 2H), 8.17-7.86 (m, 2H), 7.73 - 7.35 (m, 2H), 5.88 (bs, 1H), 4.58-4.41 (m, 1H), 4.32 (bs, 2H), 4.14 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.56 (bs, 3H)。

**實例51：**(*R*)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(中間物13)之製備



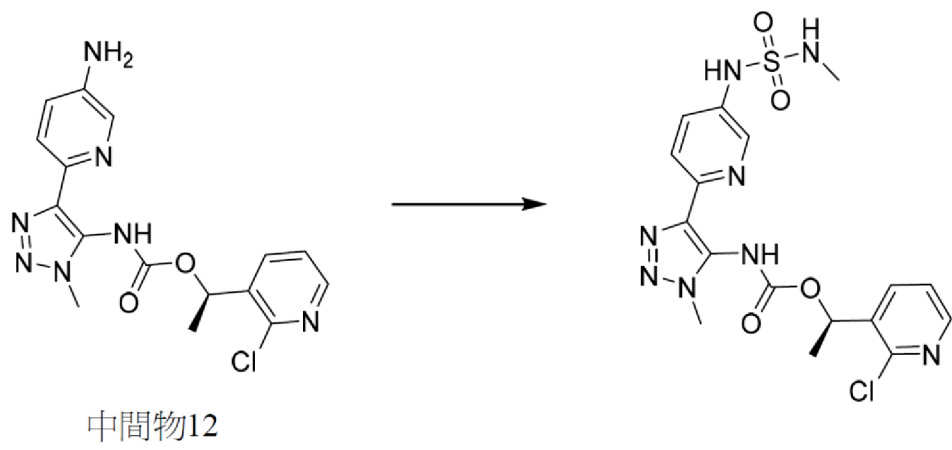
【0431】 遵循用於製備(*R*)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙酯之實例47中所描述之程序(中間物12)，使用(*R*)-1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙-1-醇(1.7 mmol)代替(*R*)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙-1-醇，獲得(*R*)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(中間物13)。

**實例52：**實例51x之製備：*(R)*-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(化合物162)之製備



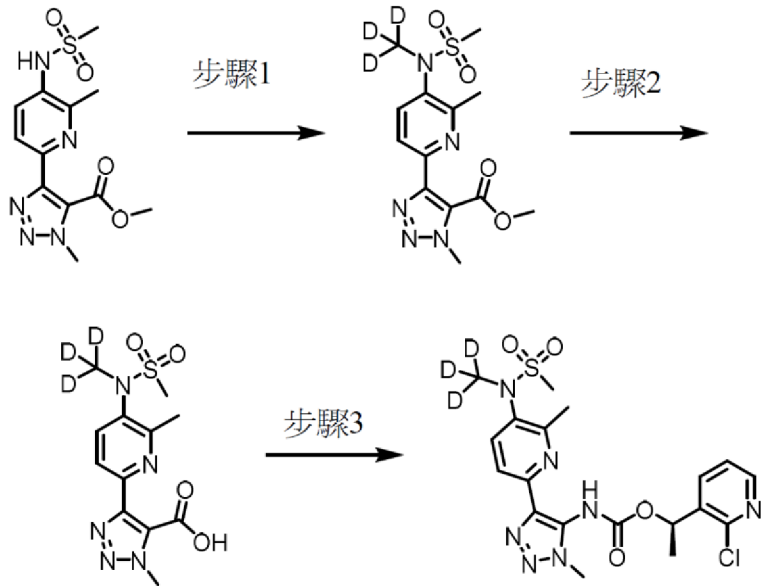
【0432】 向呈鹽酸鹽形式之(R)-(4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯(中間物13) (30 mg, 0.065 mmol)於吡啶(3.0 mL)中之溶液中添加N-甲基胺磺醯基氯化物 (17 mg, 0.13 mmol)。將溶液在室溫下攪拌18小時，濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-(1-甲基-4-(5-((N-甲基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯-5-氟吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  485.2。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.17-9.41 (bs, 2H), 8.53-8.37 (bs, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-7.83 (m, 2H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 1H), 5.83 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.57 (bs, 3H)。

**實例53：**(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-((N-甲基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物163)之製備



【0433】 向呈鹽酸鹽形式之(R)-4-(5-胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(中間物xx) (11 mg, 0.027 mmol)於吡啶(1.0 mL)中之溶液中添加甲基胺磺醯基氯化物(3.5 mg, 0.027 mmol)。將溶液在室溫下攪拌20分鐘，濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-4-(5-((N-甲基胺磺醯基)胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  481.2。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.82 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.02 (bs, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.91 (bs, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.54 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.57 (bs, 3H)。

**實例54：**(R)-4-(6-甲基-5-(N-(甲基- $d_3$ )甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯(化合物164)之製備



**步驟1：**1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基- $d_3$ )甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯

【0434】 向50 mL圓底燒瓶中裝入1-甲基-4-(6-甲基-5-(甲基磺醯胺

基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(200 mg, 0.615 mmol) (實例 12, 步驟2)、碳酸銨(220 mg, 0.676 mmol)及乙腈(5.0 mL)。添加碘甲烷-d<sub>3</sub> (40 µL, 0.65 mmol)且將反應物在室溫下攪拌5小時。將反應物用水稀釋, 用EtOAc (3×)萃取, 經MgSO<sub>4</sub>乾燥, 過濾且濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup>計算值343.13; 實驗值343.15。

**步驟2: 1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d<sub>3</sub>)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸**

**【0435】** 向1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d<sub>3</sub>)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯(210 mg, 0.613 mmol)於THF/MeOH/水(1:1:1, 9.0 mL)中之溶液中添加單水合氫氧化鋰(129 mg, 3.07 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時。用1N HCl (水溶液)將溶液調節至pH 3且輕輕地攪拌直至固體沈澱為止。將混合物過濾, 用水洗滌且在氮氣下經玻璃料乾燥以得到1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d<sub>3</sub>)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸甲酯。固體不經進一步純化即使用。LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]<sup>+</sup>計算值329.11; 實驗值329.09。

**步驟3: (R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d<sub>3</sub>)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯**

**【0436】** 向1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d<sub>3</sub>)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-甲酸(65.0 mg, 0.198 mmol)、1-丙烷膦酸環酐(50%於DMF中, 378 µL, 0.594 mmol)及疊氮基三甲基矽烷(53 µL, 0.40 mmol)於THF (3.0 mL)中之混合物中逐滴添加三乙胺(83 µL, 0.60 mmol)。將反應混合物在70°C下加熱45分鐘, 隨後添加(R)-1-(2-氯吡啶-

3-基)乙-1-醇(31  $\mu\text{L}$  , 0.24 mmol) 。將溶液在70°C下加熱額外60分鐘。將反應混合物濃縮且藉由逆相層析純化以得到(R)-(1-甲基-4-(6-甲基-5-(N-(甲基-d3)甲基磺醯胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)胺基甲酸1-(2-氯吡啶-3-基)乙酯。LCMS-ESI+ ( $m/z$ ):  $[M+H]^+$  483.2。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85 (bs, 1H), 8.34 (bs, 1H), 8.15 - 7.65 (m, 3H), 7.65 - 7.17 (m, 1H), 5.92 (bs, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.75 - 1.38 (m, 3H)。

### 實例55：鈣分析

【0437】 在胞內鈣移動分析中量測活體外LPAR1活性。

【0438】 將表現人類LPAR1 (NM\_001401.3)之CHO-K1 EDG2細胞(DiscoverX目錄號93-0644C2)以於總體積為20  $\mu\text{L}$ 之AssayComplete™細胞培養基(DiscoverX目錄號92-3108G)中以11,500個細胞/孔接種於聚-D-離胺酸塗覆之384孔微量培養盤(Corning目錄號356697)中且在37°C下培育隔夜。在測試之前，將細胞培養基自細胞中抽吸且在37°C下經含20  $\mu\text{L}$  鈣染料負載緩衝液(DiscoverX Calcium NoWash<sup>PLUS</sup>分析套組目錄號90-0091)及2.5 mM丙磺舒(Probenecid) (Sigma Aldrich目錄號P8761，新鮮製備)之HBSS/20 mM Hepes置換60 min。

【0439】 記錄LPA 18:1 (Cayman Chemical目錄號10010093，0.05 nM至1  $\mu\text{M}$ )之促效劑劑量曲線以測定後續拮抗劑分析之LPA 18:1  $\text{EC}_{80}$ 。對於促效劑劑量曲線，在染料負載之後將細胞自培育箱中移除且添加包括3 $\times$ 媒劑之10  $\mu\text{L}$  HBSS/20 mM Hepes。將細胞在室溫下在暗處培育30 min以平衡培養盤溫度。在分析緩衝液中製備中間LPA稀釋系列以產生4 $\times$ 儲備液。在FLIPR Tetra (MDS, San Jose, CA)上監測鈣移動持續2 min且將含

10  $\mu$ L 4 $\times$  LPA之HBSS/20 mM Hepes添加至細胞中5 s以進行分析。

【0440】 為測定測試化合物之LPA1拮抗劑活性，將細胞以0.5 nM至10  $\mu$ M之劑量範圍與測試化合物一起預培育，隨後以EC<sub>80</sub>濃度(通常18 nM)進行LPA 18:1攻擊。在分析緩衝液中將中間拮抗劑稀釋系列製備為3 $\times$ 樣本。在染料負載之後，將細胞自培育箱中移除且添加10  $\mu$ L 3 $\times$ 拮抗劑。將細胞在室溫下在暗處培育30 min以平衡培養盤溫度。最終媒劑(DMSO)濃度為1%。在FLIPR Tetra上量測化合物拮抗劑活性。監測鈣移動持續2 min且將含10  $\mu$ L EC<sub>80</sub>促效劑之HBSS/20 mM Hepes添加至細胞中5 s以進行分析。使用CBIS資料分析套件(ChemInnovation Software, San Diego, CA)分析化合物活性。

【0441】 為分析例示化合物之拮抗潛力，在LPA1鈣移動分析中測定化合物1至110之EC<sub>50</sub>值。結果展示於表8 (LPA1 EC<sub>50</sub>)中。化合物編號對應於表1至表7中之化合物編號。

表8

| 化合物   | LPA1<br>(EC <sub>50</sub> ) |
|-------|-----------------------------|
| 化合物1  | 323.2                       |
| 化合物2  | 269.5                       |
| 化合物3  | 165.8                       |
| 化合物4  | 61.7                        |
| 化合物5  | 34.3                        |
| 化合物6  | 71.3                        |
| 化合物7  | 112.2                       |
| 化合物8  | 84.9                        |
| 化合物9  | 31.9                        |
| 化合物10 | 37.4                        |
| 化合物11 | 23.8                        |
| 化合物12 | 221.0                       |
| 化合物13 | 71.4                        |
| 化合物14 | 66.3                        |
| 化合物15 | 8.2                         |
| 化合物16 | 5.3                         |



|       |        |
|-------|--------|
| 化合物17 | 5.0    |
| 化合物18 | 46.1   |
| 化合物19 | 284.4  |
| 化合物20 | 116.6  |
| 化合物21 | 37.8   |
| 化合物22 | 8.7    |
| 化合物23 | 36.0   |
| 化合物24 | 276.5  |
| 化合物25 | 18.7   |
| 化合物26 | 34.1   |
| 化合物27 | 57.7   |
| 化合物28 | 171.2  |
| 化合物29 | 325.2  |
| 化合物30 | 666.9  |
| 化合物31 | 1220.7 |
| 化合物32 | 1694.9 |
| 化合物33 | 3675.2 |
| 化合物34 | 469.0  |
| 化合物35 | 327.4  |
| 化合物36 | 219.6  |
| 化合物37 | 172.1  |
| 化合物38 | 167.3  |
| 化合物39 | 89.5   |
| 化合物40 | 87.0   |
| 化合物41 | 65.0   |
| 化合物42 | 46.1   |
| 化合物43 | 18.4   |
| 化合物44 | 50.0   |
| 化合物45 | 55.8   |
| 化合物46 | 91.3   |
| 化合物47 | 132.3  |
| 化合物48 | 161.6  |
| 化合物49 | 202.7  |
| 化合物50 | 729.6  |
| 化合物51 | 1251.9 |
| 化合物52 | 16.7   |
| 化合物53 | 170.2  |
| 化合物54 | 90.6   |
| 化合物55 | 64.9   |
| 化合物56 | 59.9   |
| 化合物57 | 48.5   |
| 化合物58 | 43.9   |
| 化合物59 | 37.7   |
| 化合物60 | 31.3   |

|        |        |
|--------|--------|
| 化合物61  | 30.0   |
| 化合物62  | 29.0   |
| 化合物63  | 23.4   |
| 化合物64  | 2744.7 |
| 化合物65  | 1018.9 |
| 化合物66  | 539.6  |
| 化合物67  | 1628.0 |
| 化合物68  | 217.8  |
| 化合物69  | 295.1  |
| 化合物70  | 1587.2 |
| 化合物71  | 1739.0 |
| 化合物72  | 115.3  |
| 化合物73  | 3215.7 |
| 化合物74  | 110.0  |
| 化合物75  | 154.9  |
| 化合物76  | 929.1  |
| 化合物77  | 79.2   |
| 化合物78  | 378.1  |
| 化合物79  | 589.2  |
| 化合物80  | 2841.7 |
| 化合物81  | 876.3  |
| 化合物82  | 2303.5 |
| 化合物83  | 622.6  |
| 化合物84  | 192.6  |
| 化合物85  | 2466.4 |
| 化合物86  | 55.4   |
| 化合物87  | 312.4  |
| 化合物88  | 255.5  |
| 化合物89  | 31.4   |
| 化合物90  | 282.2  |
| 化合物91  | 72.6   |
| 化合物92  | 49.7   |
| 化合物93  | 41.3   |
| 化合物94  | 38.6   |
| 化合物95  | 28.4   |
| 化合物96  | 18.1   |
| 化合物97  | 387.1  |
| 化合物98  | 69.9   |
| 化合物99  | 44.6   |
| 化合物100 | 114.0  |
| 化合物101 | 261.5  |
| 化合物102 | 88.4   |
| 化合物103 | 56.3   |
| 化合物104 | 434.5  |

|        |         |
|--------|---------|
| 化合物105 | 277.9   |
| 化合物106 | 313.0   |
| 化合物107 | 1124.0  |
| 化合物108 | 10000.0 |
| 化合物109 | 705.5   |
| 化合物110 | 12.3    |
| 化合物111 | 42.1    |
| 化合物112 | 105.8   |
| 化合物113 | 83.0    |
| 化合物114 | 48.8    |
| 化合物115 | 83.9    |
| 化合物116 | 128.6   |
| 化合物117 | 218.5   |
| 化合物118 | 57.8    |
| 化合物119 | 50.2    |
| 化合物120 | 87.0    |
| 化合物121 | 461.4   |
| 化合物122 | 919.7   |
| 化合物123 | 86.1    |
| 化合物124 | 1077.6  |
| 化合物125 | 186.5   |
| 化合物126 | 232.0   |
| 化合物127 | 1415.2  |
| 化合物128 | 265.1   |
| 化合物129 | 271.2   |
| 化合物130 | 271.6   |
| 化合物131 | 675.3   |
| 化合物132 | 1134.3  |
| 化合物133 | 1701.9  |
| 化合物134 | 1834.3  |
| 化合物135 | 2980.2  |
| 化合物136 | 3765.7  |
| 化合物137 | 493.4   |
| 化合物138 | 23.0    |
| 化合物139 | 163.4   |
| 化合物140 | 305.2   |
| 化合物141 | 723.0   |
| 化合物142 | 141.6   |
| 化合物143 | 330.0   |
| 化合物144 | 235.4   |
| 化合物145 | 492.6   |
| 化合物146 | 579.7   |
| 化合物147 | 126.7   |
| 化合物148 | 190.1   |

|        |        |
|--------|--------|
| 化合物149 | 303.6  |
| 化合物150 | 1047.8 |
| 化合物151 | 587.8  |
| 化合物152 | 1303.5 |
| 化合物153 | 206.8  |
| 化合物154 | 277.8  |
| 化合物155 | 84.7   |
| 化合物156 | 162.5  |
| 化合物157 | 373.6  |
| 化合物158 | 78.1   |
| 化合物159 | 240.4  |
| 化合物160 | 267.4  |
| 化合物161 | 5253.2 |
| 化合物162 | 81.7   |
| 化合物163 | 208.1  |
| 化合物164 | 437.8  |

\* \* \*

【0442】 除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬此項技術者通常所理解相同的含義。

【0443】 因此，應理解，儘管已藉由較佳實施例及視情況選用之特徵特定地揭示本發明，但本文所揭示之實施於本文中之本發明的修改、改進及變化可由熟習此項技術者採用，且認為此類修改、改進及變化在本發明之範疇內。此處提供之材料、方法及實例代表較佳實施例、為例示性的且不意欲作為對本發明之範疇的限制。

【0444】 已在本文中廣泛地且一般性地描述本發明。屬於通用揭示內容內的較狹義物種及亞屬組中之每一者亦形成本發明之部分。此包括本發明之通用描述，其限制條件或負面限制為自該類屬中移除任何主題，無論所刪除之材料是否在本文中特定敘述。

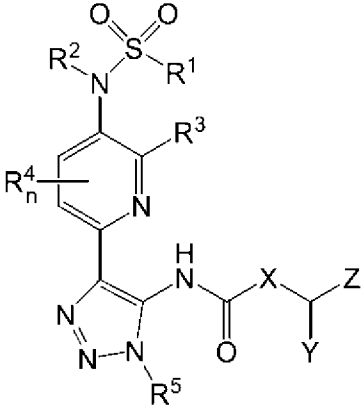
【0445】 另外，在就馬庫西群組(Markush groups)而言描述本發明之特徵或態樣時，熟習此項技術者應認識到，由此亦就馬庫西群組之任何個別成員或成員子組而言描述本發明。

【0446】 應理解，儘管已結合以上實施例描述本發明，前述描述及實例意欲說明且不限制本發明之範疇。本發明範疇內之其他態樣、優點及修改將對熟習本發明相關技術者顯而易見。

# 【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，

其中：

$R^1$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-N(R^{1A})_2$ 、 $-C(O)OR^{1A}$ 、 $-C(O)N(R^{1A})_2$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1A}$ 、 $-NR^{1A}C(O)OR^{1A}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{1A}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1A})_2$ 及 $-NR^{1A}S(O)_2R^{1A}$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H或 $C_{1-6}$ 烷基；或

$R^1$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基、6至10員芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至10員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至10員雜芳基，其中各環烷基、芳基、雜環基或雜芳基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-N(R^{1A})_2$ 、 $-C(O)N(R^{1A})_2$ 、 $-NR^{1A}C(O)R^{1A}$ 、 $-S(O)_{0-2}R^{1A}$ 、 $-S(O)_2N(R^{1A})_2$ 及 $-NR^{1A}S(O)_2R^{1A}$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H或 $C_{1-6}$ 烷基；或

$R^1$ 為 $-O-R^{1B}$ 或 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及-

$C(O)N(R^{1C})_2$ 之取代基取代，其中各 $-R^{1C}$ 獨立地為H或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R^2$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：氬、鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^2$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{3-6}$ 環烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^3$ 為氫、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自 $C_{1-3}$ 烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基；或

各 $R^4$ 獨立地為氬、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-10}$ 環烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代；

$n$ 為0、1或2；

$R^5$ 為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $-C(O)N(R^{1A})$ 及 $-N(R^{1A})_2$ ，其中各 $R^{1A}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 環烷基；或

$R^5$ 為 $C_{3-6}$ 環烷基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該環烷基或雜環基視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；

$X$ 為NH或O；

$Y$ 為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的 $C_{1-6}$ 烷基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 烷氧基及 $-C(O)NH-R^y$ ，其中 $R^y$ 為 $C_{1-3}$ 烷基；且

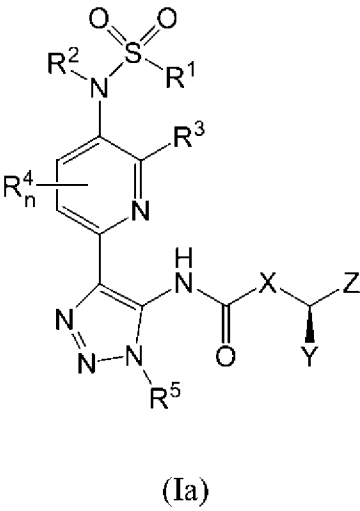
$Z$ 為 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{6-12}$ 芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自

氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基、具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至12員雜環基或具有1至4個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至12員雜芳基，其中該環烷基、芳基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>6-10</sub>芳基及鹵素之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代，且其中該C<sub>6-10</sub>芳基視情況經1至3個獨立地選自C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及鹵素之取代基取代。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式 (Ia)：



【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基：鹵



素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；或

R<sup>1</sup>為C<sub>3-6</sub>環烷基、具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基或具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5至6員雜芳基，其中該環烷基、雜環基或雜芳基各自視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素或C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；或

R<sup>1</sup>為-N(R<sup>1B</sup>)<sub>2</sub>，其中各R<sup>1B</sup>獨立地為H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基，其中各C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>環烷基視情況經1至3個鹵素取代；

R<sup>2</sup>為氫或視情況經1至3個氘或鹵素取代之C<sub>1-3</sub>烷基；

R<sup>3</sup>為氫、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-6</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；

R<sup>4</sup>為鹵素；

n為0或1；

R<sup>5</sup>為視情況經1至3個獨立地選自鹵素及氰基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基；

X為NH或O；

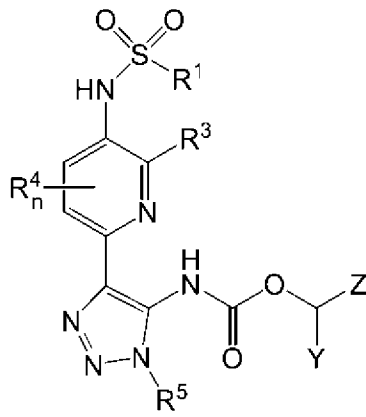
Y為氫或視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；且

Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代；或

Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之6至10員芳基。

【請求項4】

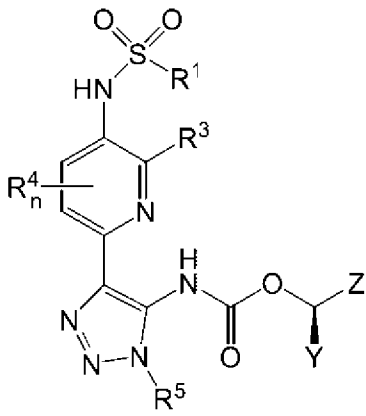
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(II)：



(II)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(IIa)：



(IIa)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>

為視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

**【請求項7】**

如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自F及氰基之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經氰基取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

**【請求項9】**

如請求項1至8中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為甲基、乙基、異丙基或氰基甲基。

**【請求項10】**

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

**【請求項11】**

如請求項1至5及10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個F取代之C<sub>3-6</sub>環烷基。

**【請求項12】**

如請求項1至5及10至11中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為環丙基或環丁基。

**【請求項13】**

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的3至6員雜環基，其中該雜環基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【請求項14】

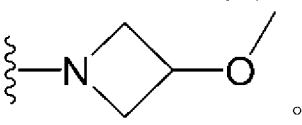
如請求項1至5及13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的氧呔基或吡呔基：鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【請求項15】

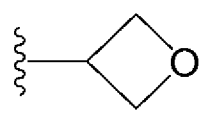
如請求項1至5及13至14中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為視情況經-O-CH<sub>3</sub>取代之氧呔基或吡呔基。

【請求項16】

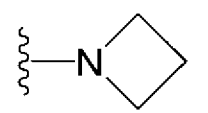
如請求項1至5及13至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為



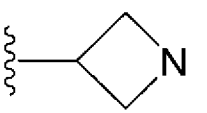
，



、



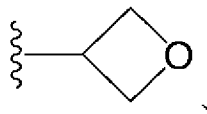
、



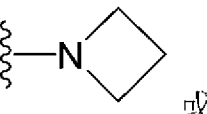
或

【請求項17】

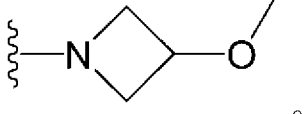
如請求項1至5及13至15中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>1</sup>為



、



或



【請求項18】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為具有1或2個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5至6員雜芳基，其視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。

**【請求項19】**

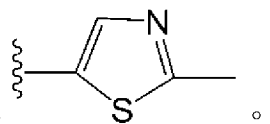
如請求項1至5及18中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為視情況經1或2個獨立地選自以下之取代基取代的噻唑基：鹵素、氰基、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基，其中該 $C_{1-3}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代。

**【請求項20】**

如請求項1至5及18至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為視情況經 $-CH_3$ 取代之噻唑基。

**【請求項21】**

如請求項1至5及18至20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為



**【請求項22】**

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^1$ 為 $-O-R^{1B}$ 或 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $-C(O)N(R^{1C})_2$ 之取代基取代，其中各 $-R^{1C}$ 獨立地為H或 $C_{1-3}$ 烷基。

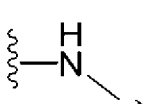
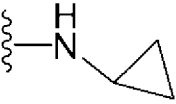
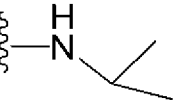
**【請求項23】**

如請求項1至5及22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其

中 $R^1$ 為 $-N(R^{1B})_2$ ，其中各 $R^{1B}$ 獨立地為H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基，其中各 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 環烷基視情況經1至3個鹵素取代。

【請求項24】

如請求項1至5及22至23中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之

鹽，其中 $R^1$ 為 、 或 。

【請求項25】

如請求項1至3及6至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為氫。

【請求項26】

如請求項1至3及6至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

【請求項27】

如請求項1至3、6至24及26中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經1至3個F取代之甲基。

【請求項28】

如請求項1至3、6至24及26至27中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為甲基。

【請求項29】

如請求項1至3及6至24中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為視情況經1至3個氘取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

【請求項30】

如請求項1至3、6至24及29中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^2$ 為 $-CD_3$ 。

**【請求項31】**

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為氫。

**【請求項32】**

如請求項1至30中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為H或視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

**【請求項33】**

如請求項1至30及32中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-O-R^{3A}$ 或 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，且其中各 $R^{3A}$ 獨立地為H或視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

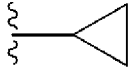
**【請求項34】**

如請求項1至30及32至33中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $-O-R^{3A}$ 、 $-N(R^{3A})_2$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，其中各 $R^{3A}$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

**【請求項35】**

如請求項1至30及32至34中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $-O-R^{3A}$ ，其中該 $C_{1-6}$ 烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及 $C_{1-3}$ 烷氧基之取代基取代，其中 $R^{3A}$ 為視情況經1至3個鹵素取代之 $C_{1-3}$ 烷基。

【請求項36】

如請求項1至30及32至35中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-NH-CH<sub>3</sub>或。

【請求項37】

如請求項1至30及32至36中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^3$ 為-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。

【請求項38】

如請求項1至2及4至37中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0或1。

【請求項39】

如請求項1至38中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為0。

【請求項40】

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，其中 $R^4$ 為鹵素或視情況經1至3個鹵素取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

【請求項41】

如請求項1至40中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^4$ 為鹵素。

【請求項42】

如請求項1至41中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 $R^4$ 為-F。

【請求項43】



如請求項1至42中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為視情況經1至3個獨立地選自氰基及F之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基。

**【請求項44】**

如請求項1至43中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為各自視情況經氰基取代之甲基、乙基或丙基。

**【請求項45】**

如請求項1至44中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R<sup>5</sup>為-CH<sub>3</sub>。

**【請求項46】**

如請求項1至3及6至45中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中X為NH。

**【請求項47】**

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為氫。

**【請求項48】**

如請求項1至46中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-3</sub>烷基：鹵素、氰基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。

**【請求項49】**

如請求項1至46及48中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的甲基：F、Cl、氰基及甲氧基。

**【請求項50】**

如請求項1至46及48至49中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-CN。

**【請求項51】**

如請求項1至50中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、氰基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

**【請求項52】**

如請求項1至51中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-12</sub>芳基或具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5或6員雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基之取代基取代，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

**【請求項53】**

如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>6-10</sub>芳基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

**【請求項54】**

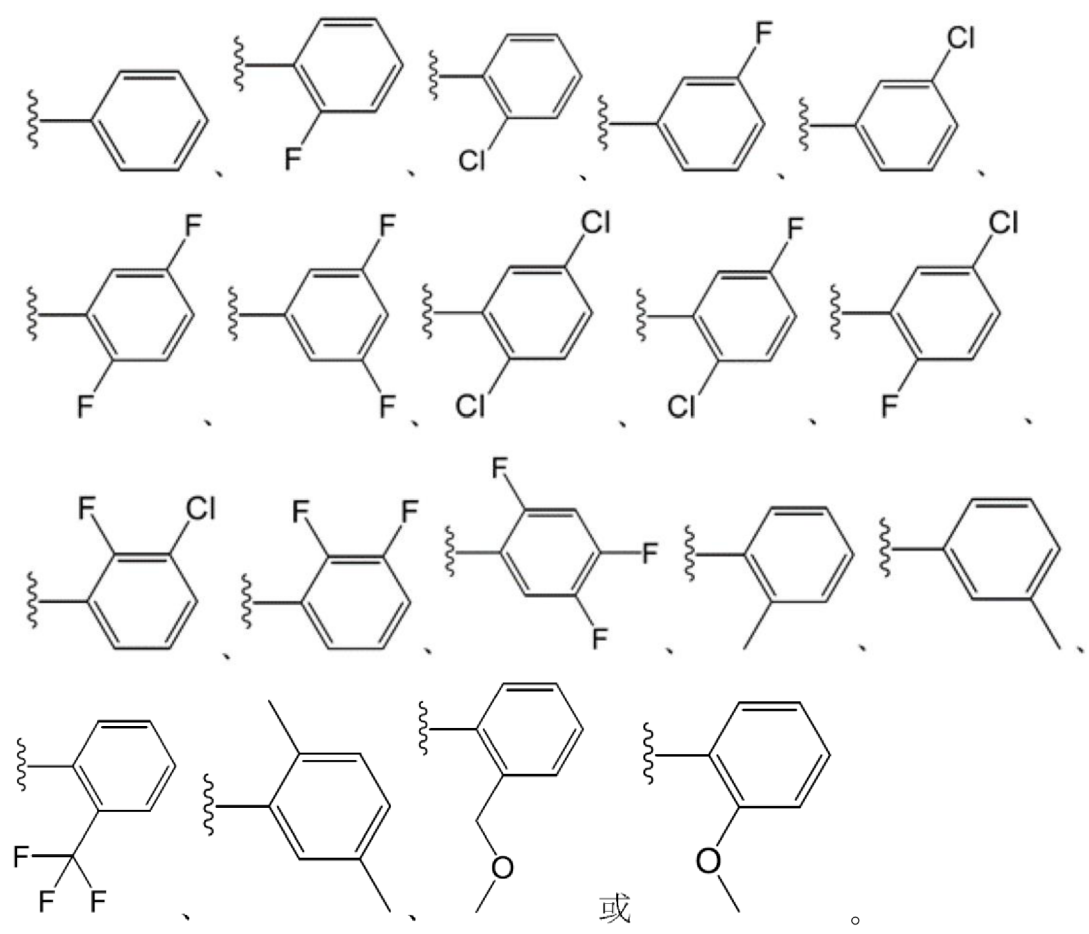
如請求項1至53中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【請求項55】

如請求項1至54中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的苯基：-F、-Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>或-O-CH<sub>3</sub>。

【請求項56】

如請求項1至55中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項57】

如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為具有1至3個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5或6員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代。

【請求項58】

如請求項1至52及57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為具有1或2個獨立地選自氮、氧及硫之雜原子的5員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代。

【請求項59】

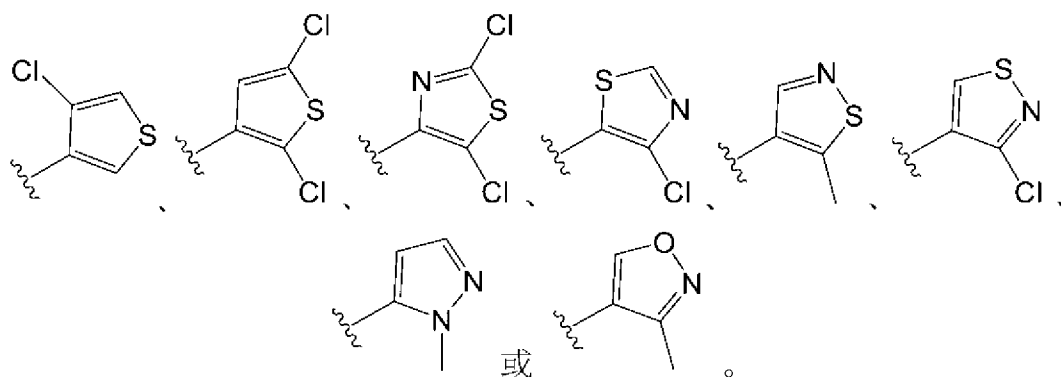
如請求項1至52及57至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為噻吩基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基或呋唑基，其各自視情況經1或2個獨立地選自-CH<sub>3</sub>、F及Cl之取代基取代。

【請求項60】

如請求項1至52及57至59中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1或2個獨立地選自F及Cl之鹵素取代的噻吩基。

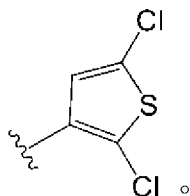
【請求項61】

如請求項1至52及57至60中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項62】

如請求項1至52及57至61中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項63】

如請求項1至52及57中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基、嘧啶基、嗒咭基：氰基、鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烷氧基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烯基或C<sub>1-3</sub>烷氧基視情況經1至3個鹵素取代。

【請求項64】

如請求項1至52、57及63中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自鹵素或C<sub>1-3</sub>烷基之取代基取代的吡啶基或嘧啶基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個鹵素取代。

【請求項65】

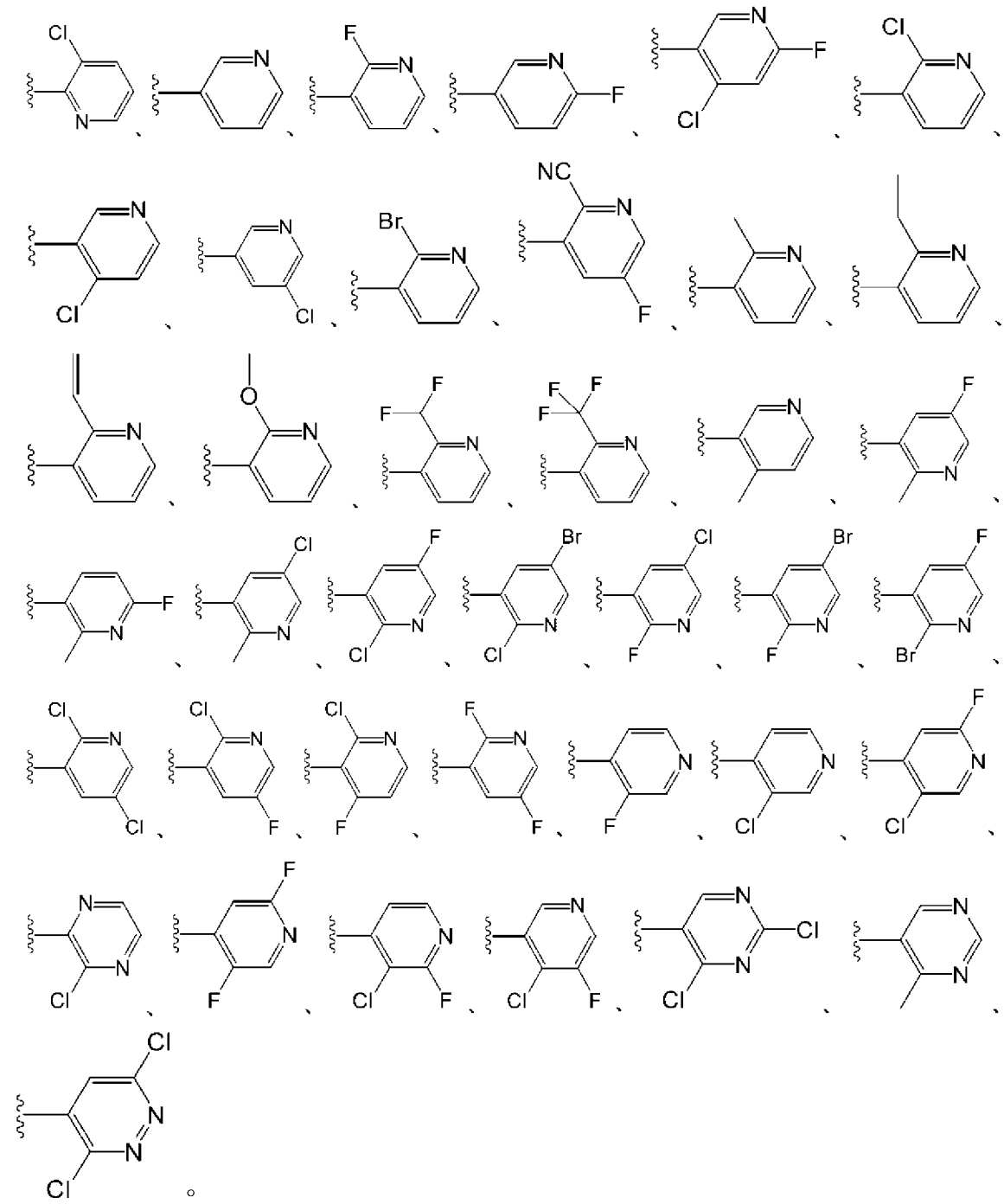
如請求項1至52、57及63至64中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基、嘧啶基、嗒咭基：F、-Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>及-CN。

【請求項66】

如請求項1至52、57及63至65中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的吡啶基或嘧啶基：F、-Cl、-CH<sub>3</sub>及-CF<sub>3</sub>。

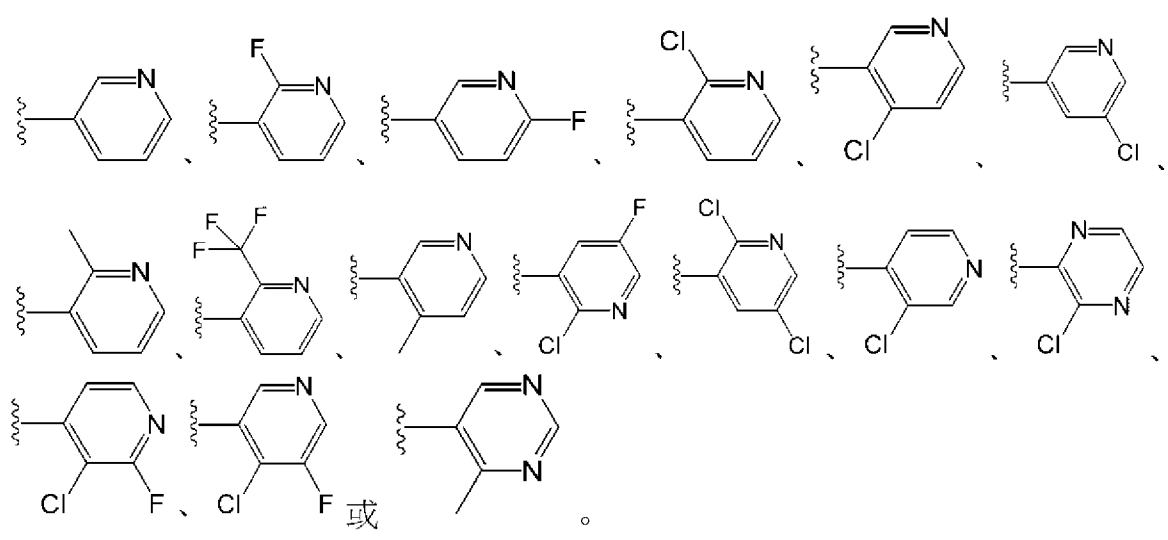
【請求項67】

如請求項1至52、57及63至66中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項68】

如請求項1至52、57及63至67中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項69】

如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>3-6</sub>環烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基，其中該C<sub>1-3</sub>烷基視情況經1至3個獨立地選自鹵素及C<sub>1-3</sub>烷氧基之取代基取代。

【請求項70】

如請求項1至52及69中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的環己基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基。

【請求項71】

如請求項1至52及69至70中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個F取代之環己基。

【請求項72】

如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>1-8</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基。

【請求項73】

如請求項1至52及72中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代的C<sub>5</sub>烷基：鹵素、C<sub>1-3</sub>烷氧基及C<sub>3-6</sub>環烷基。

【請求項74】

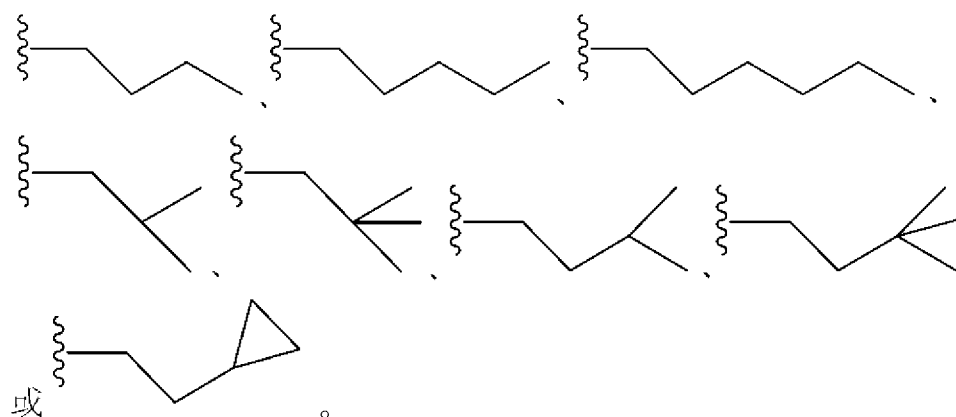
如請求項1至52及72至73中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經C<sub>3-6</sub>環烷基取代之C<sub>1-8</sub>烷基。

【請求項75】

如請求項1至52及72至74中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為視情況經環丙基取代之C<sub>1-3</sub>烷基。

【請求項76】

如請求項1至52及72至75中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Z為



【請求項77】

如請求項1至52中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y及Z與其所連接之碳一起形成視情況經1至3個鹵素取代之二氫茛基。

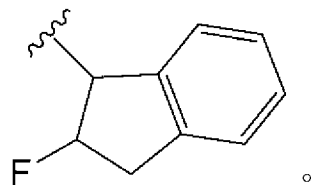
【請求項78】

如請求項1至52及77中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該二氫茛基視情況經F取代。

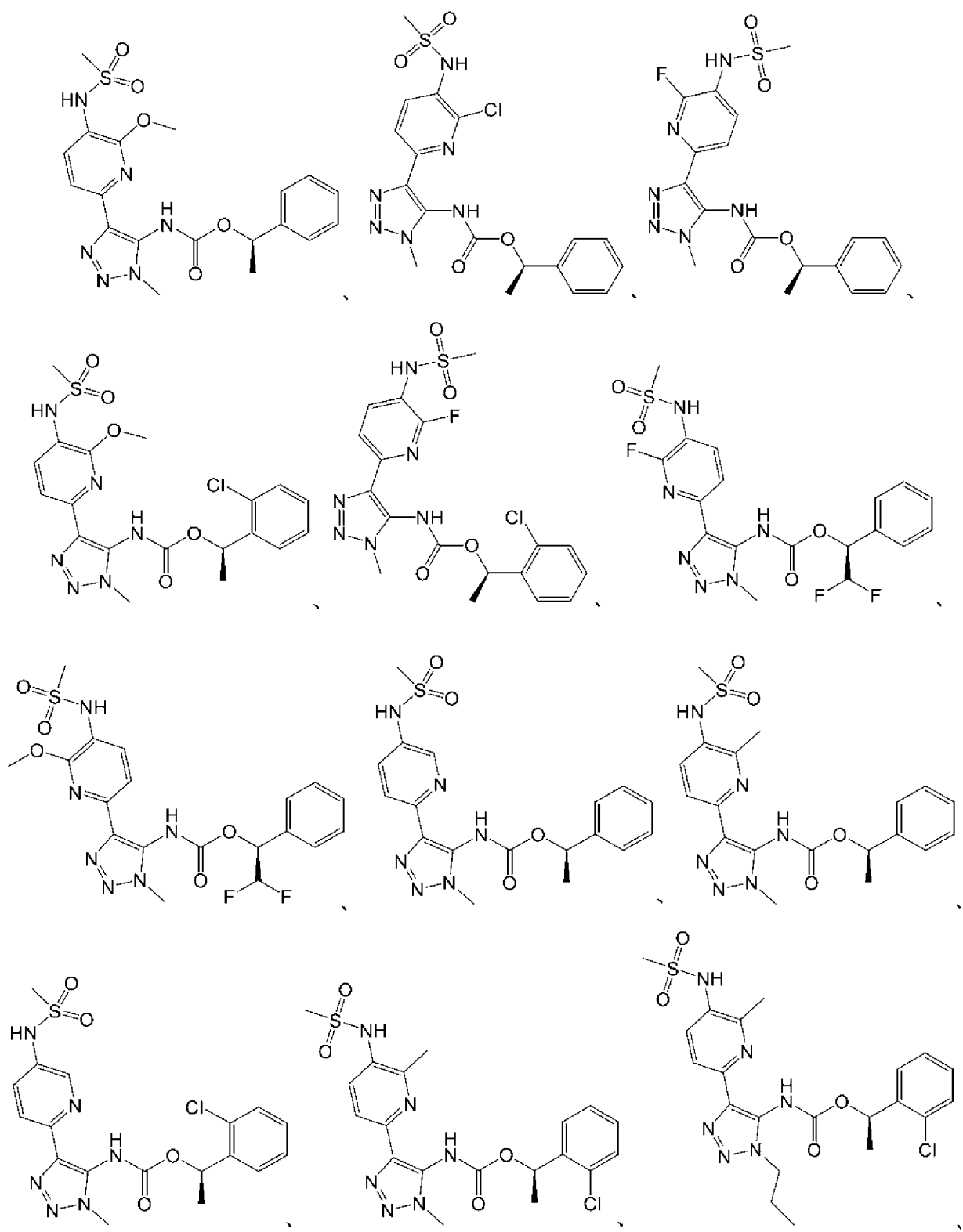


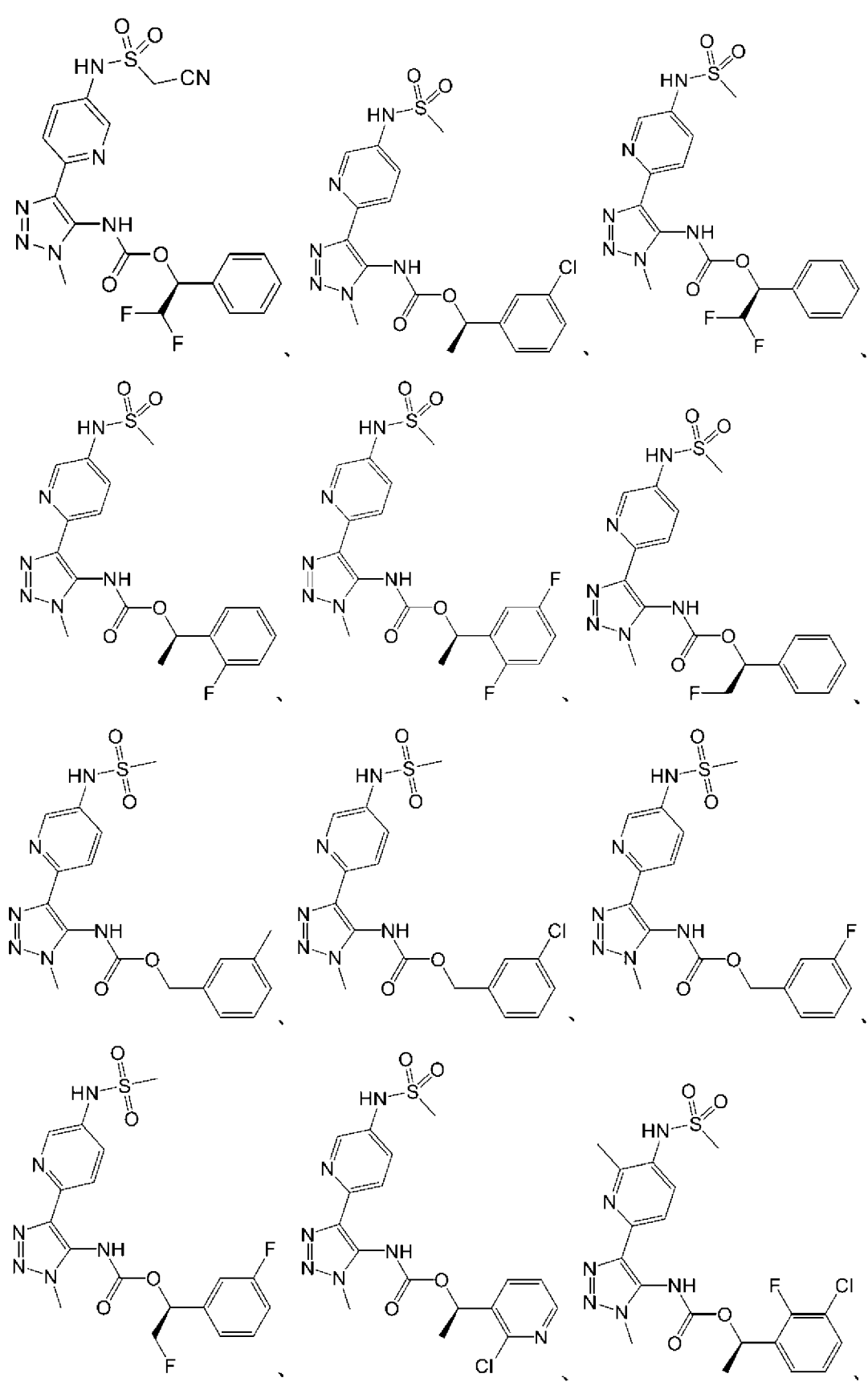
**【請求項79】**

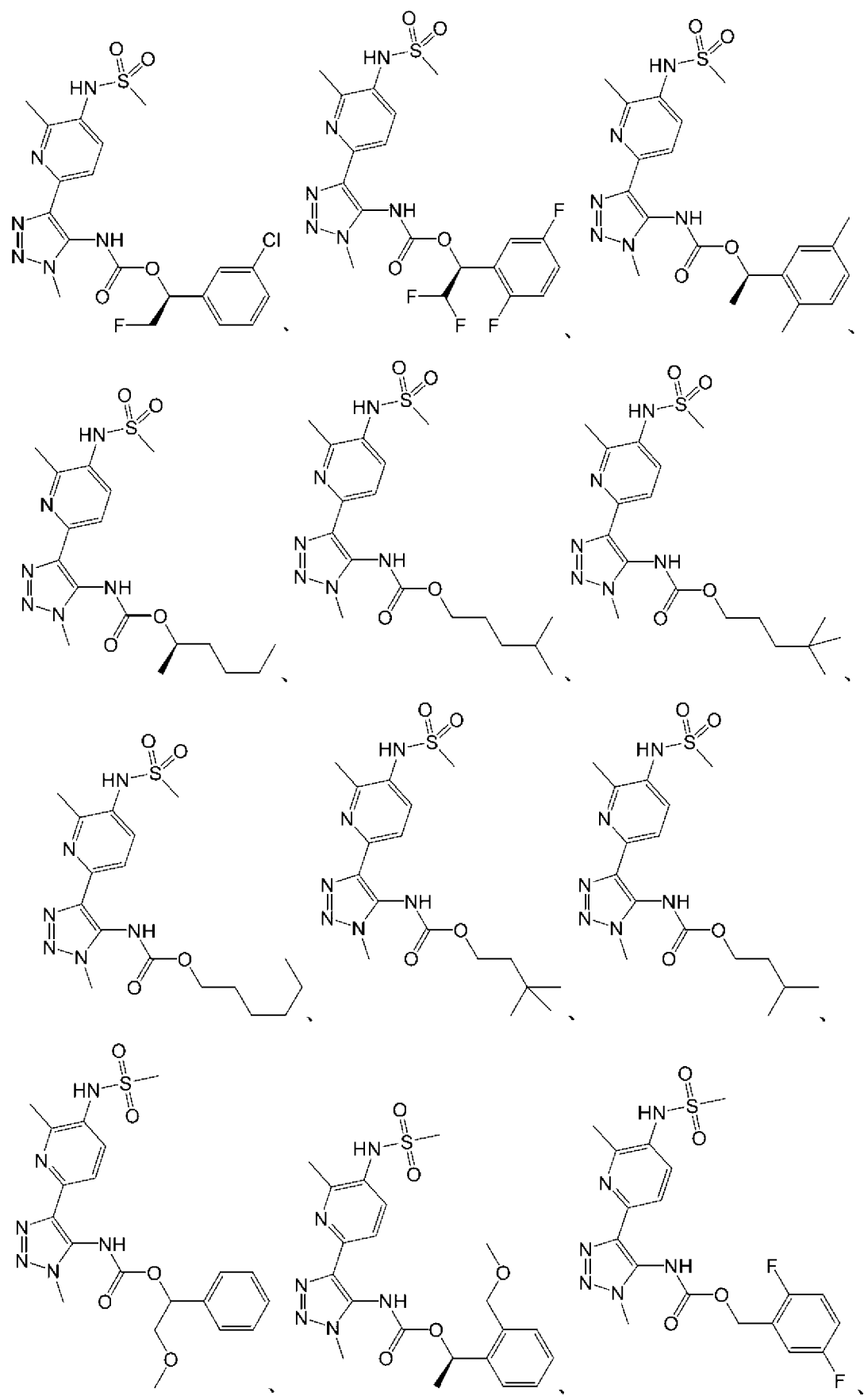
如請求項1至52及77至78中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y及Z與其所連接之碳一起形成

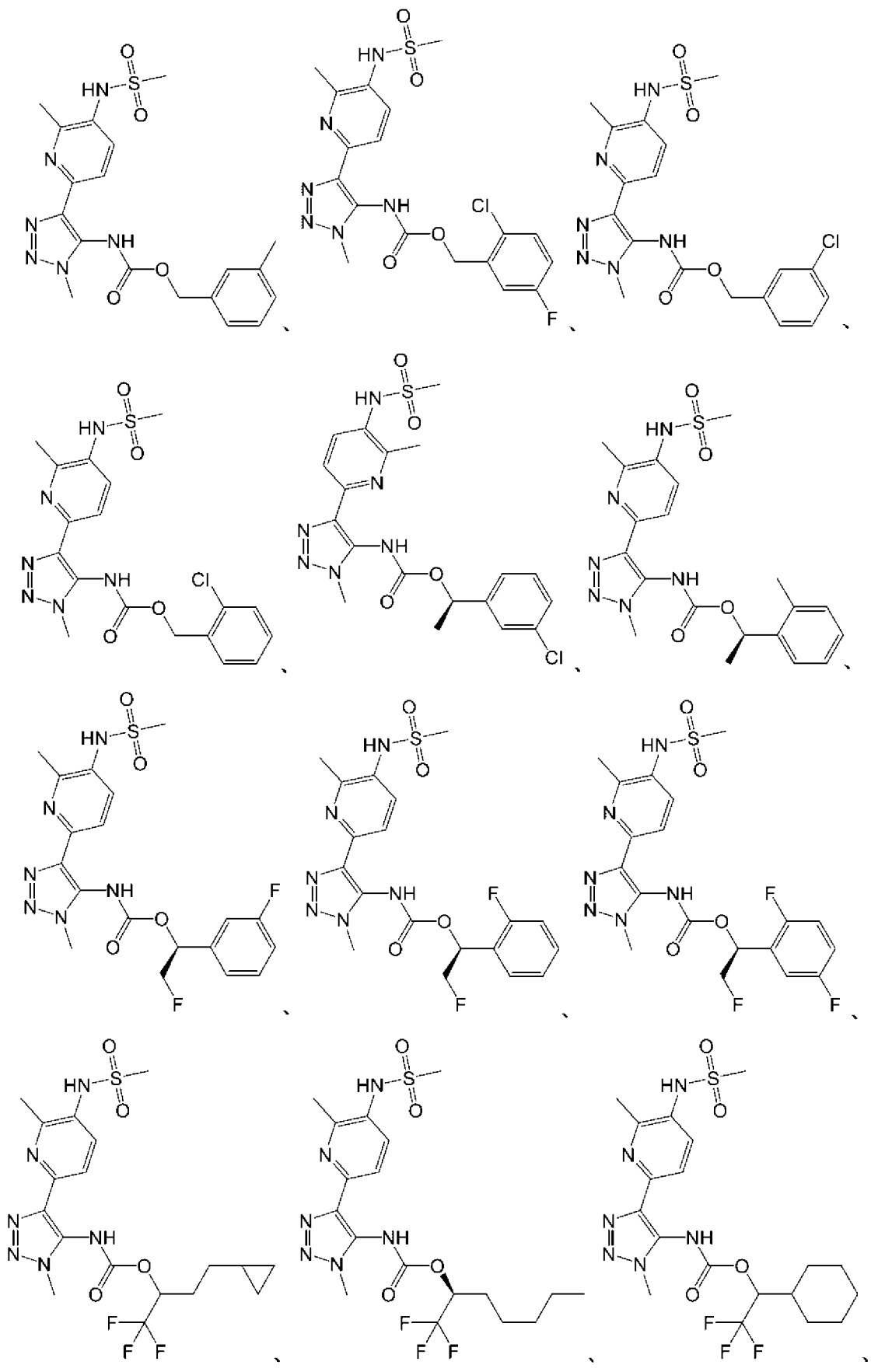
**【請求項80】**

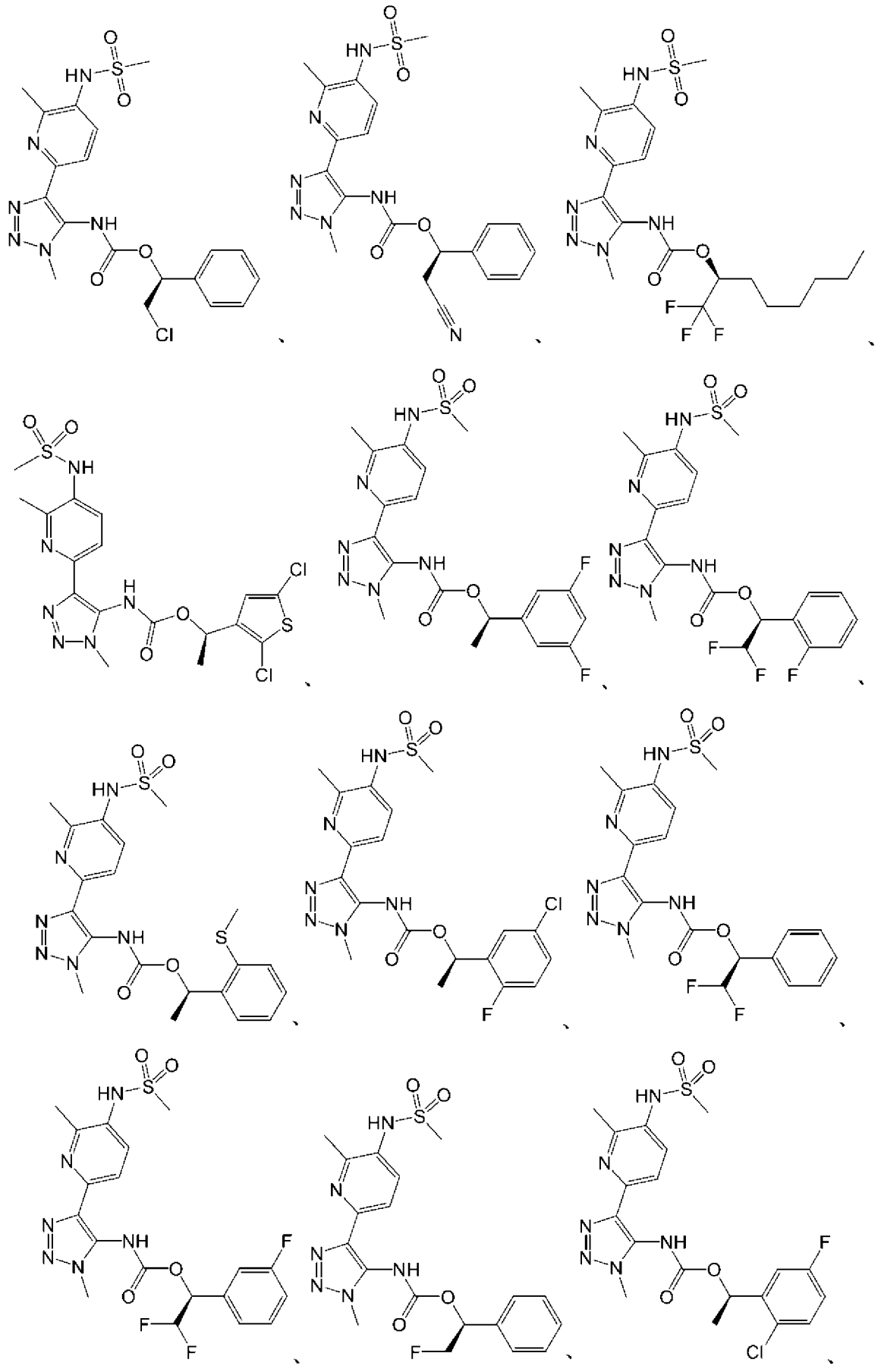
一種化合物，其選自由以下組成之群：

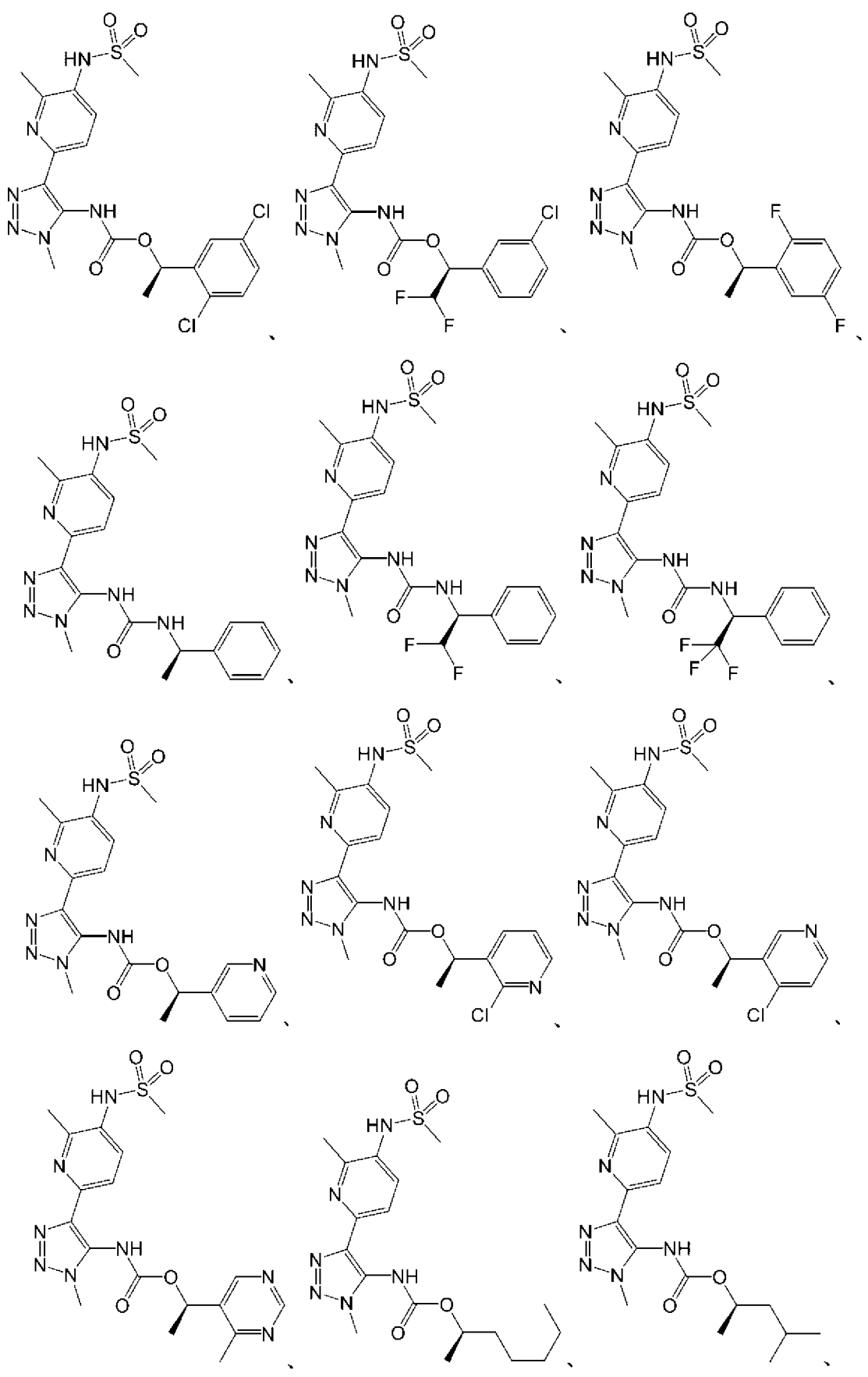


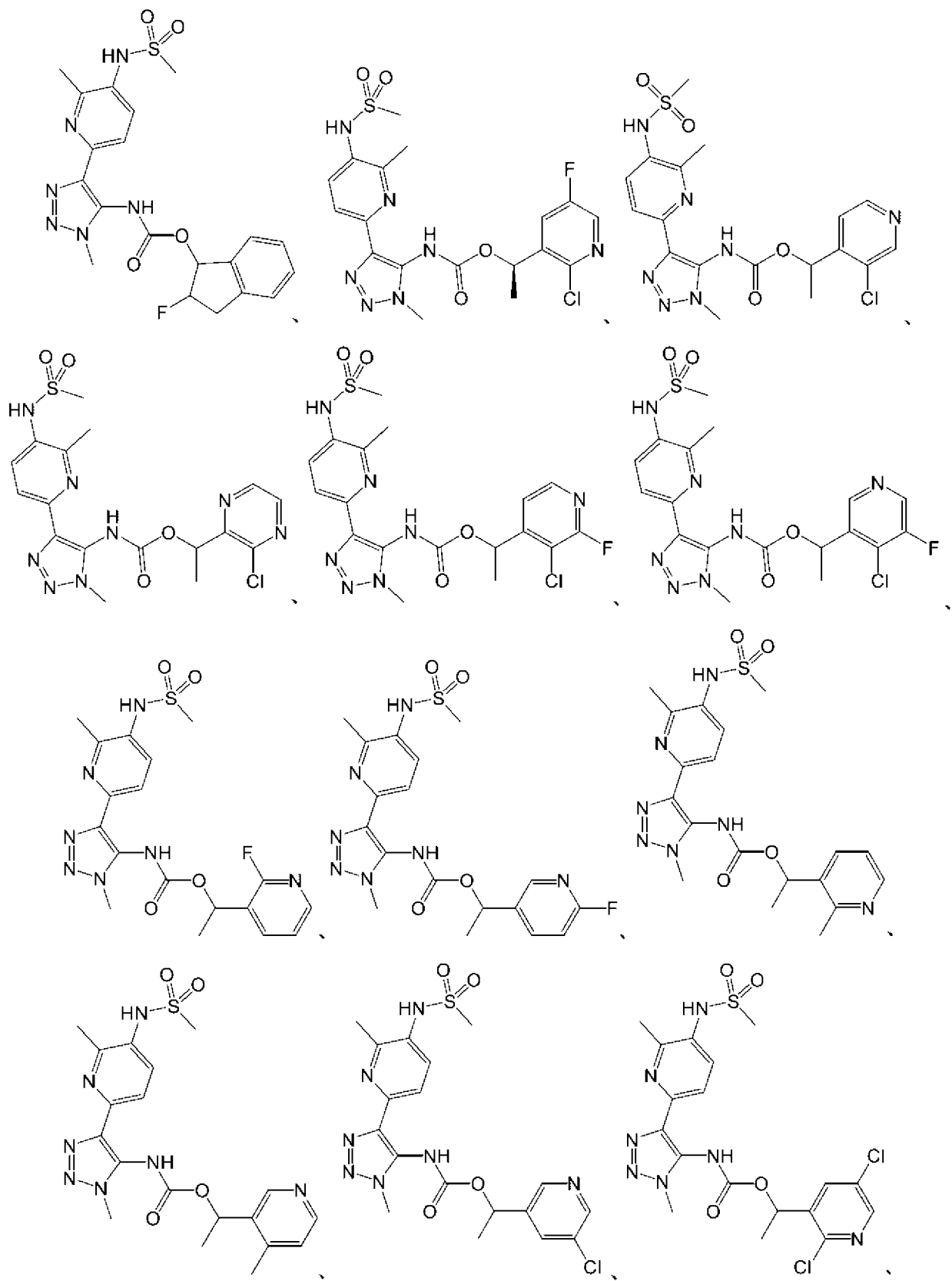




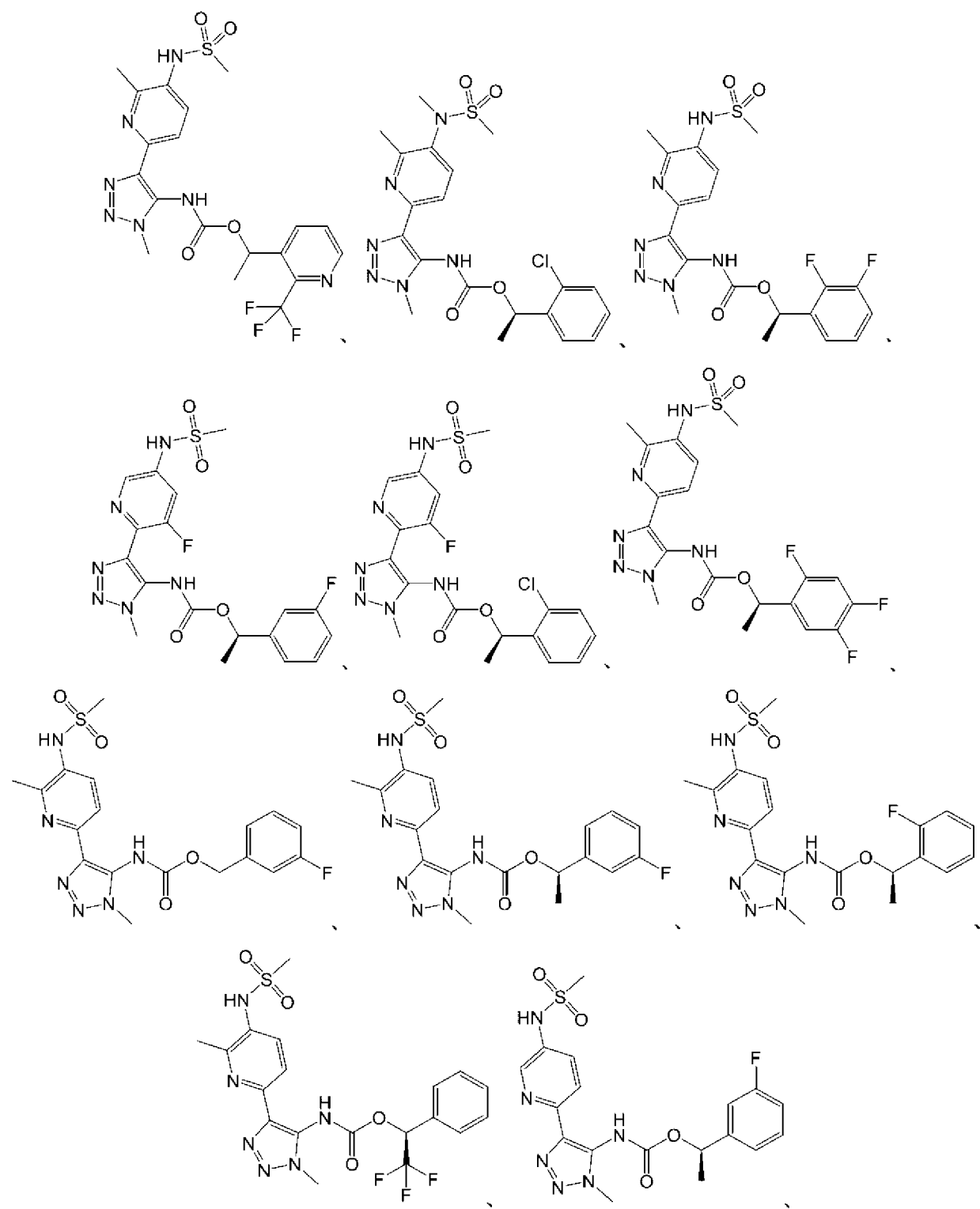


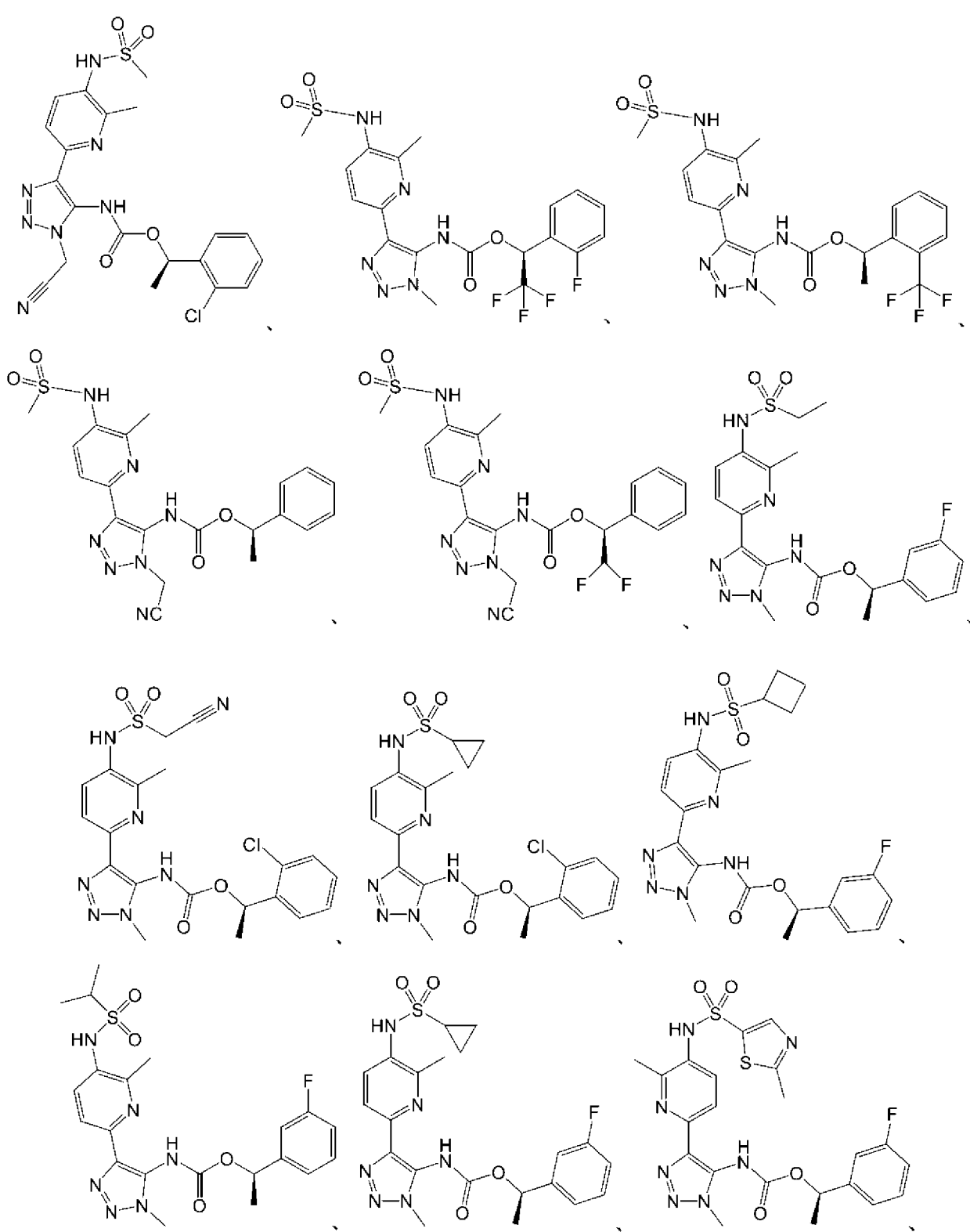


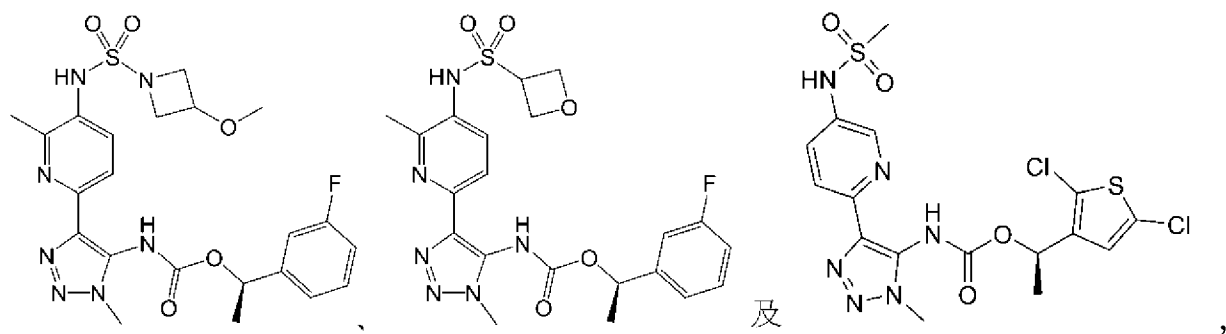








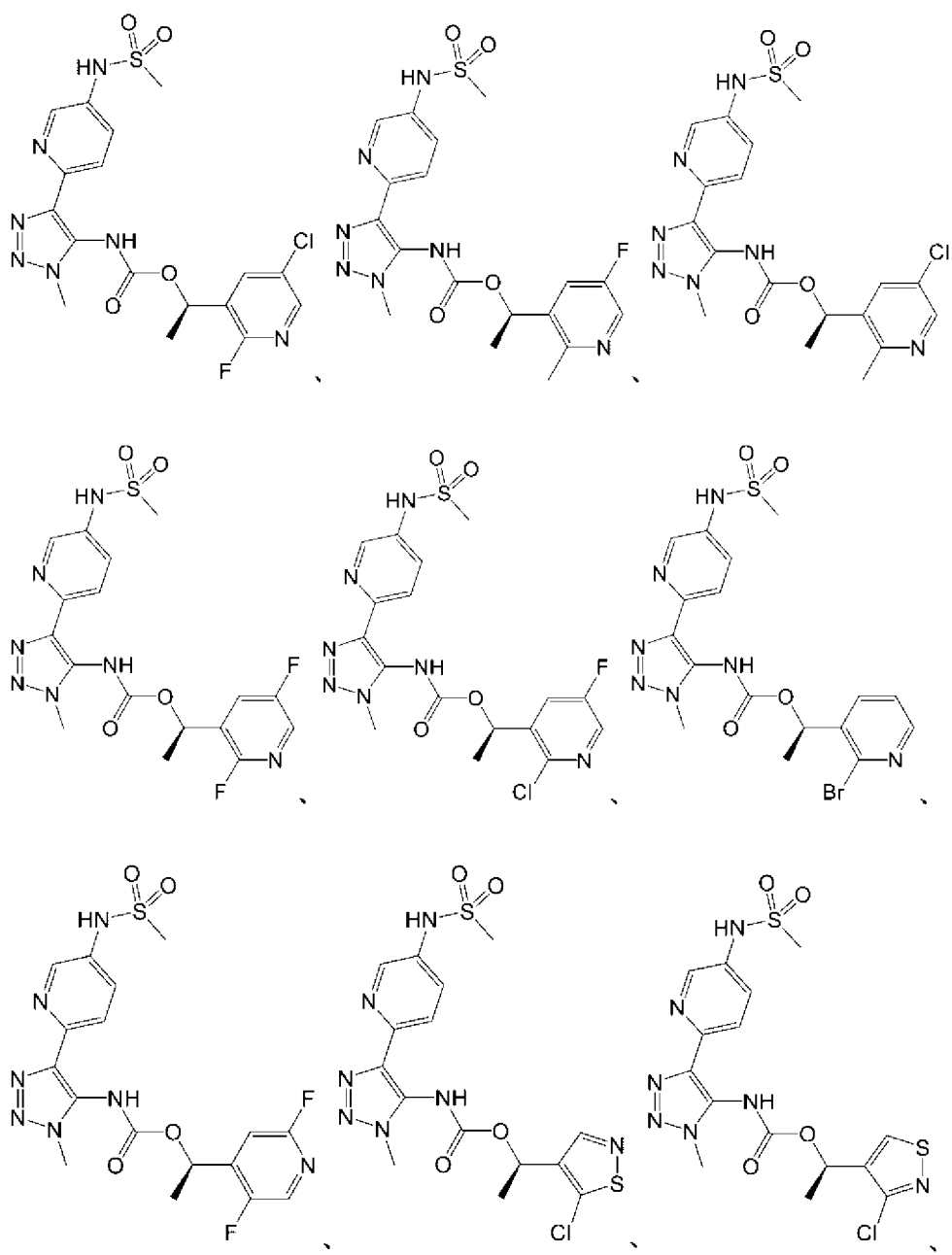


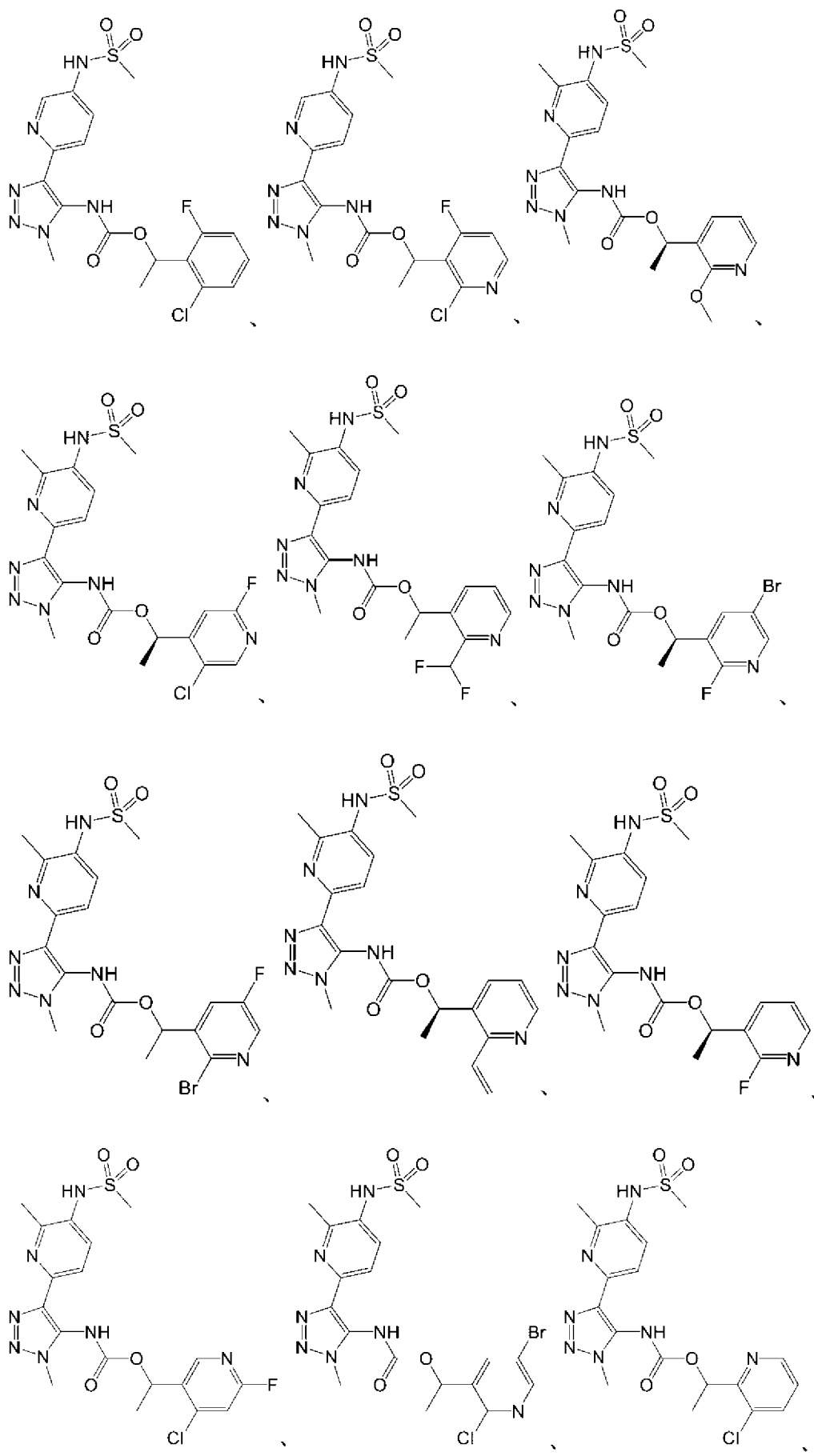


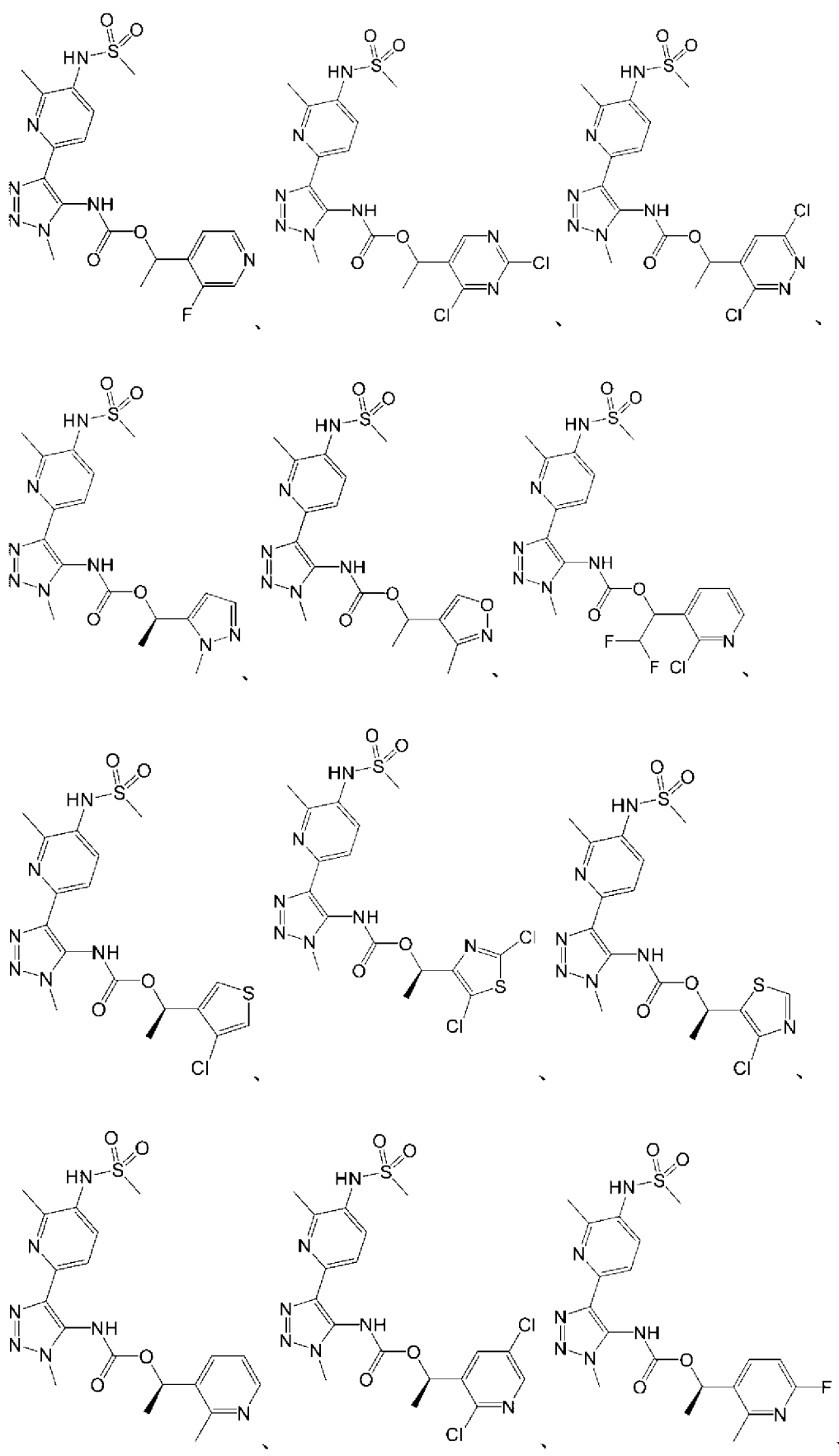
或其醫藥學上可接受之鹽。

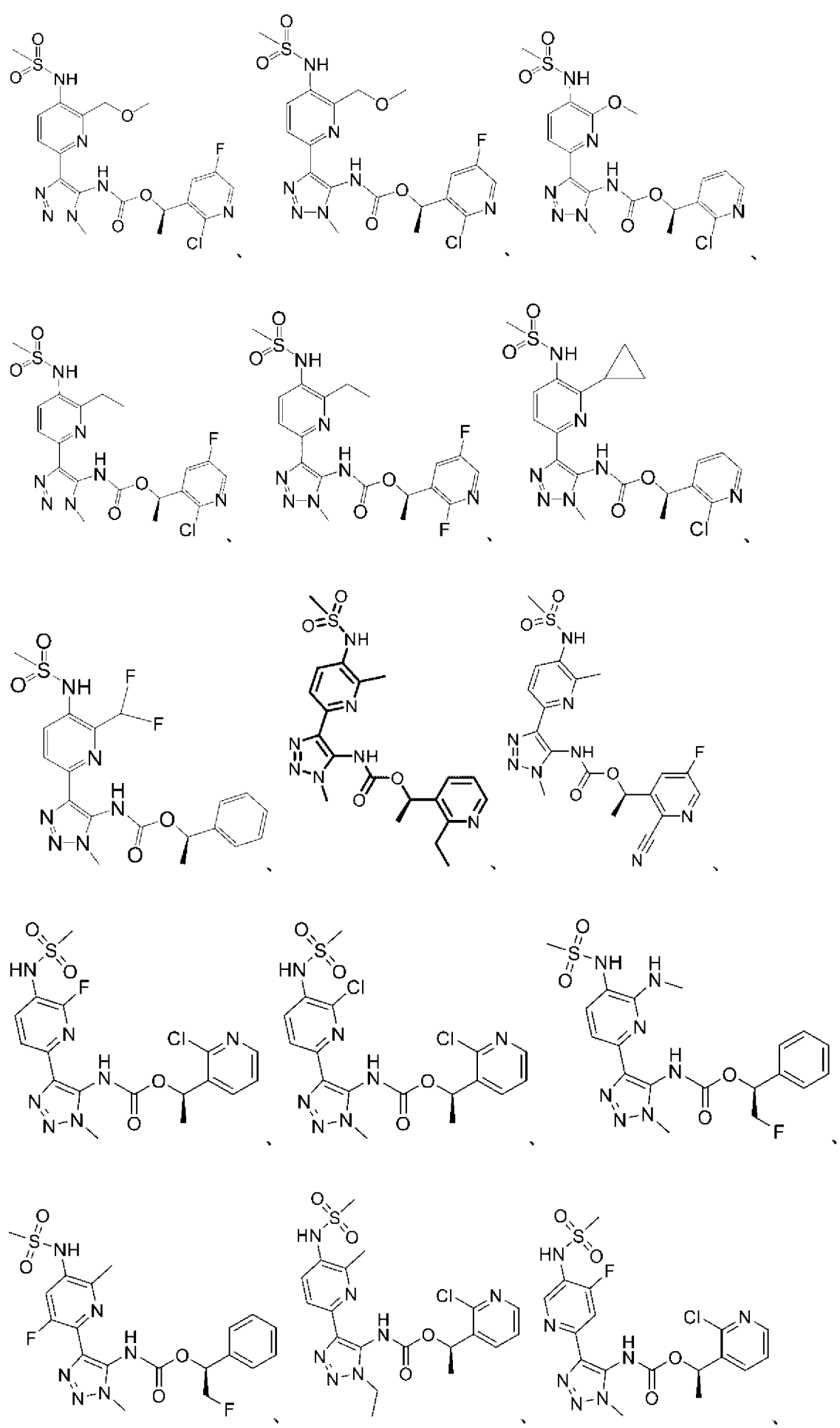
【請求項81】

一種化合物，其選自由以下組成之群：

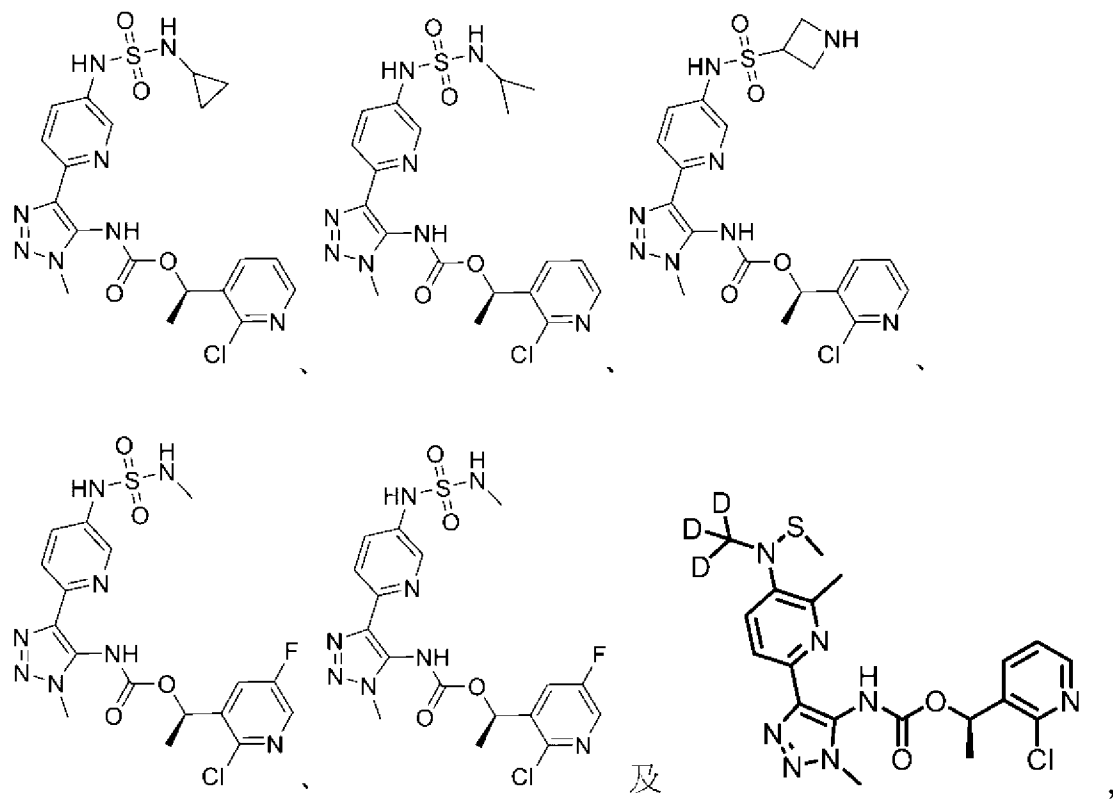








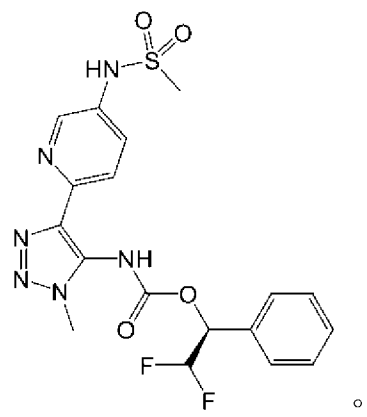
C233155A.docx



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項82】

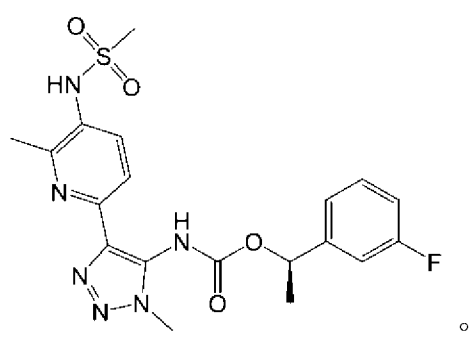
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【請求項83】

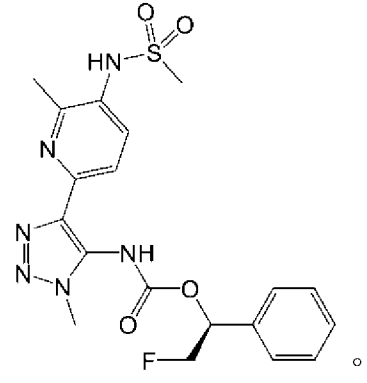
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為





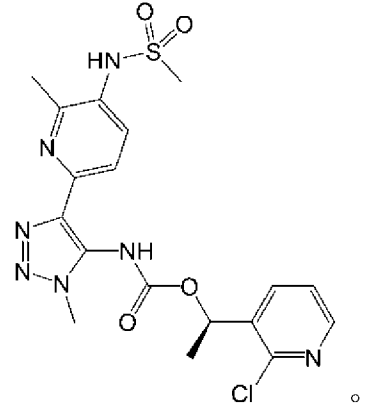
【請求項84】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



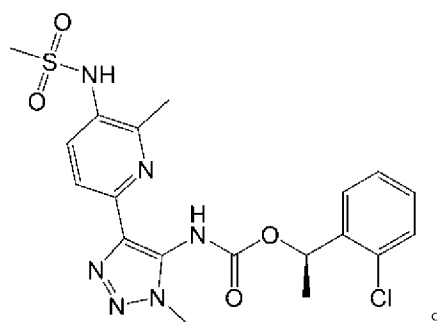
【請求項85】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



【請求項86】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為



**【請求項87】**

一種醫藥組合物，其包含治療有效量的如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

**【請求項88】**

如請求項87之醫藥組合物，其進一步包含額外治療劑。

**【請求項89】**

一種如請求項1至86中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製造用以治療、穩定或減輕LPAR1介導之疾病或病況之嚴重程度或進展的藥劑。

**【請求項90】**

如請求項89之用途，其中該LPAR1介導之疾病或病況係選自由以下組成之群：創傷癒合、癌症、疼痛、呼吸道病症、過敏性病症、神經系統病症、心血管病症及發炎性病症。

**【請求項91】**

如請求項89之用途，其中該LPAR1介導之疾病或病況為間質性肺病(ILD)。

**【請求項92】**

如請求項91之用途，其中該間質性肺病(ILD)為非特異性間質性肺炎(NSIP)、類肉瘤病、石棉沈著病、與職業性曝露相關之ILD、進展性纖維

化ILD、特發性間質性肺炎(IIP)、結締組織疾病相關之間質性肺病(CTD-ILD)、類風濕性關節炎相關之ILD、硬皮病相關之ILD或外源性肺泡炎(extrinsic alveolar alveolitis)。

**【請求項93】**

如請求項89之用途，其中該LPA1介導之疾病或病況為慢性腎病(CKD)。

**【請求項94】**

如請求項93之用途，其中該慢性腎病為補體腎小球病變(complement glomerulopathy)、膜性腎小球病變(membranous glomerulopathy)、多囊性腎病(polycystic kidney disease)、IgA腎病、局灶節段性腎小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis ; FSGS)或奧爾波特症候群(Alport Syndrome)。

**【請求項95】**

如請求項89之用途，其中該LPA1介導之疾病或病況包含纖維化。

**【請求項96】**

如請求項95之用途，其中纖維化為肺纖維化、腎纖維化、肝纖維化、眼纖維化、心臟纖維化或全身性硬化症。

**【請求項97】**

如請求項96之用途，其中肺纖維化為特發性肺纖維化(IPF)。

**【請求項98】**

如請求項96之用途，其中該肺纖維化係繼發於全身性發炎性疾病。

**【請求項99】**

如請求項98之用途，其中該全身性發炎性疾病為類風濕性關節炎、

硬皮病、狼瘡、隱源性致纖維化性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)、輻射誘發之纖維化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、矽肺病、石棉誘發之肺或胸膜纖維化、急性肺損傷或急性呼吸窘迫。

**【請求項100】**

如請求項96之用途，其中該腎纖維化係與糖尿病性腎病相關。

**【請求項101】**

如請求項89之用途，其中該LPA1介導之疾病或病況為肝病。

**【請求項102】**

如請求項101之用途，其中該肝病包含肝纖維化。

**【請求項103】**

如請求項101或102之用途，其中該肝病包含非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

**【請求項104】**

如請求項101至103中任一項之用途，其中該肝病包含脂肪變性。

**【請求項105】**

如請求項117或118之用途，其中該肝病包含非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

**【請求項106】**

如請求項101至105中任一項之用途，其中該肝病包含肝硬化。

**【請求項107】**

如請求項106之用途，其中該肝硬化為代償性肝硬化。

**【請求項108】**

如請求項106之用途，其中該肝硬化為失代償性肝硬化。

**【請求項109】**

如請求項101至108中任一項之用途，其中該肝病包含肝細胞癌(HCC)。

**【請求項110】**

如請求項101至109中任一項之用途，其中該肝病包含原發性膽汁性肝硬化(PBC)或原發性硬化性膽管炎(PSC)。

**【請求項111】**

如請求項101至109中任一項之用途，其中該肝病包含門靜脈高血壓。

**【請求項112】**

如請求項89至111中任一項之用途，其中該藥劑進一步包含額外治療劑或與該額外治療劑組合使用。

**【請求項113】**

如請求項88之醫藥組合物或如請求項112之用途，其中該額外治療劑為一種、兩種、三種或四種額外治療劑。

**【請求項114】**

如請求項88之醫藥組合物或如請求項112或113之用途，其中該額外治療劑包含乙醯基-CoA羧化酶(ACC)抑制劑、凋亡信號調節激酶(ASK-1)抑制劑、法尼醇X受體(FXR)促效劑、魚油、類升糖素肽-1受體促效劑、過氧化物酶體增殖物活化受體 $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )促效劑或TGF $\beta$ 拮抗劑。

**【請求項115】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該ACC抑制劑為菲索科司他

(firsocostat)。

**【請求項116】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該ASK1抑制劑為司隆色替(selonserib)。

**【請求項117】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該FXR促效劑為希勒氟索(cilofexor)。

**【請求項118】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該PPAR $\alpha$ 促效劑為貝特(fibrate)。

**【請求項119】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該魚油為二十碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl)。

**【請求項120】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該GLP-1受體促效劑為利拉魯肽(liraglutide)或索馬魯肽(semaglutide)。

**【請求項121】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該TGF $\beta$ 拮抗劑為抗TGF $\beta$ 1特異性抗體。

**【請求項122】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該TGF $\beta$ 拮抗劑為TGF $\beta$ 受體。

**【請求項123】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該額外治療劑包含菲索科司他及希勒氟索。

**【請求項124】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該等額外治療劑包含菲索科司他及利拉魯肽或索馬魯肽。

**【請求項125】**

如請求項112或114之醫藥組合物或用途，其中該等額外治療劑包含貝特或二十碳五烯酸乙酯。

**【請求項126】**

如請求項114之醫藥組合物或用途，其中該額外治療劑包含希勒氟索及利拉魯肽或索馬魯肽。

**【請求項127】**

如請求項88之醫藥組合物或如請求項112或113之用途，其中該額外治療劑包含VEGFR抑制劑、FGFR抑制劑、PDGFR抑制劑、沃他辛(autaxin)抑制劑、GPR84促效劑、PASK抑制劑、CFTR促效劑、JAK1抑制劑、ADAMTS5抑制劑、TOL2/3抑制劑、CTGF抑制劑、可溶性PTX2、抗半乳糖凝集素-3抗體、整合素- $\alpha_v$ - $\beta_6$ / $\alpha_v$ - $\beta_1$ 拮抗劑、JNK1抑制劑、鹽皮質激素受體拮抗劑、Nrf2活化劑、凝乳酶抑制劑、PDE抑制劑、NOX1/4抑制劑、白三烯/凝血脂素受體拮抗劑、SLC22A12抑制劑、sGC抑制劑及黃嘌呤氧化酶抑制劑。

**【請求項128】**

如請求項88之醫藥組合物或如請求項112或113之用途，其中該額外治療劑係選自由以下組成之群：尼達尼布(nintedanib)、吡非尼酮

(pirfenidone)、潘瑞魯單抗(pamrevlumab)、PRM-151、GB-0139、PLN-74809、CC-90001、非奈利酮(finerenone)、BAY1142524、PCS-499、西他那昔布(setanaxib)、SER150、RDEA3170、帕利西哌(praliciguat)、TMX-049、GLPG1690、GLPG1205、GLPG1972、GLPG4059、GLPG2737、GLPG3970及非戈替尼(filgotinib)。