

【發明說明書】

【中文發明名稱】

NLRP3發炎體之選擇性抑制劑

【英文發明名稱】

SELECTIVE INHIBITORS OF NLRP3 INFLAMMASOME

【技術領域】

【0001】 本發明涉及特定之新穎化合物及直接相關之前藥，或其醫藥上可接受之鹽，其等具有發炎體抑制活性且因此適用於人體或動物體之治療方法中。本發明亦係關於用於製備此等化合物之方法，亦係關於包含此等化合物之醫藥組合物及亦係關於其等在其中涉及發炎體活性之疾患(諸如自體發炎及自體免疫及腫瘤疾病)之治療中之用途。

【先前技術】

【0002】 自體免疫疾病係與促炎因子之過量產生相關聯。該等促炎因子中之一者係介白素-1 (IL-1)，其由經活化之巨噬細胞、單核細胞、纖維母細胞及先天免疫系統之其他組分(諸如樹突狀細胞)產生，涉及各種細胞活動，包括細胞增殖、分化及凋亡(Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0003】 在人類中，22種NLR蛋白根據其等N端域被分為四個NLR子家族。NLRA含有CARD-AT域，NLRB (NAIP)含有BIR域，NLRC (包括NOD1及NOD2)含有CARD域，及NLRP含有膿素域。多個NLR家族成員係與發炎體形成相關聯，包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12及NLRC4 (IPAF)。

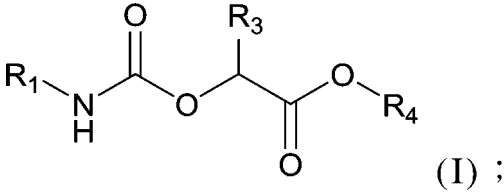
【0004】 儘管發炎體活化似乎已演變為宿主對病原體免疫之重要組

分，但NLRP3發炎體在其因應內源性或外源性無菌危險訊號而活化之能力方面係獨特的。許多此等無菌訊號已經闡明，且其等形成係與特定疾病狀態相關聯。例如，在痛風病患中發現之尿酸晶體係NLRP3活化之有效觸發物。同樣地，在動脈粥樣硬化病患中發現之膽固醇晶體亦可促進NLRP3活化。公認無菌危險訊號作為NLRP3活化劑之作用導致IL-1及IL-18涉及各種各樣的病理生理學適應症(包括代謝、生理、發炎、血液及免疫疾患)。

【0005】 本發明源於對提供用於特異性調節NLRP3依賴性細胞過程之新穎化合物之需求。特定言之，需要相對於現存化合物具有經改善之物理化學、藥理學及藥學性質之化合物。

【發明內容】

【0006】 在一些態樣中，本發明提供(尤其)式(I)化合物：



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R₁係C₃-C₇單環系環烷基、多環系環烷基、C₅-C₁₀芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基，其中該C₃-C₇單環系環烷基、多環系環烷基、C₅-C₆芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基係視需要經一或多個R₆取代；

R₃係H或視需要經一或多個R₇取代之C₁-C₄烷基；

R₄係H、C₁-C₆烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆環烷基)或-(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆芳基；

R₆係C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈環烷基、鹵基、側氧基、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-

CH_2F 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_7 係 $-\text{OR}_8$ 、 C_5 - C_{10} 芳基或5至10員雜芳基，其中該 C_5 - C_{10} 芳基或5至10員雜芳基係視需要經一或多個 $\text{R}_{7\text{s}}$ 取代，其中各 $\text{R}_{7\text{s}}$ 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5至10員雜芳基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；及

R_8 係 C_1 - C_6 烷基或5至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基或5至7員雜環烷基係視需要經一或多個 $\text{R}_{7\text{s}}$ 取代。

【0007】 在一些態樣中，本發明提供可藉由或藉由用於製備如本文描述之化合物之方法(例如，包含方案1至5中描述之一或多個步驟之方法)獲得之化合物。

【0008】 在一些態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

【0009】 在一些態樣中，本發明提供如本文描述之中間物，其適用於用以製備如本文描述之化合物之方法中(例如，該中間物係選自實例1至126中描述之中間物)。

【0010】 在一些態樣中，本發明提供抑制發炎體(例如， NLRP3 發炎體)活性(例如，活體外或活體內)之方法，其包括使細胞與有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0011】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體之本文揭示之疾病或疾患之方法，其包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0012】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之

鹽以用於抑制發炎體(例如，NLRP3發炎體)活性(例如，活體外或活體內)。

【0013】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽以用於治療或預防本文揭示之疾病或疾患。

【0014】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在製造用於抑制發炎體(例如，NLRP3發炎體)活性(例如，活體外或活體內)之藥劑中之用途。

【0015】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在製造用於治療或預防本文揭示之疾病或疾患之藥劑中之用途。

【0016】 在一些態樣中，本發明提供製備本發明之化合物之方法。

【0017】 在一些態樣中，本發明提供化合物之方法，其包括本文描述之一或多個步驟。

【0018】 除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有本發明所屬技術中之一般技術者通常瞭解之相同含義。在說明書中，除非內文另有明確指示，否則單數形式亦包括複數。儘管與彼等本文描述者類似或相同之方法及材料可用以實踐或測試本發明，但下文描述合適之方法及材料。本文提及之所有公開案、專利申請案、專利案及其他參考文獻係以引用之方式併入本文中。不承認本文引用之參考文獻係所主張之本發明之先前技術。在衝突之情況下，以本說明書(包括定義)為準。另外，材料、方法及實例係僅說明性且無意具限制性。在本文揭示之化合物之化學結構與名稱之間衝突之情況下，將以化學結構為準。

【0019】 根據實施方式及申請專利範圍，本發明之其他特徵及優點將顯而易見。

【實施方式】**相關申請案**

【0020】 本申請案主張2017年7月31日申請之英國專利申請案第1712282.1號之優先權，該案之全部內容係以全文引用之方式併入本文中。

【0021】 自體免疫疾病係與促炎因子之過量產生相關聯。該等促炎因子中之一者係介白素-1 (IL-1)，其由經活化之巨噬細胞、單核細胞、纖維母細胞及先天免疫系統之其他組分(諸如樹突狀細胞)產生，涉及各種細胞活動，包括細胞增殖、分化及凋亡(Seth L. al. Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

【0022】 來自IL-1家族之細胞介素係高度活性的，且作為發炎之重要介體，其等主要與急性及慢性發炎相關聯(Sims J.等人，Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (February 2010))。IL-1之過量產生被認為係一些免疫及自體發炎疾病之介體。自體發炎疾病之特徵在於在缺乏自體抗體之情況下之反復發作及無緣無故之發炎、感染或抗原特異性T淋巴細胞。

【0023】 IL-1超家族之促炎細胞介素包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18及IL-36 α 、 β 、 λ 且係因應病原體及其他細胞應激源而作為宿主先天免疫反應之一部分產生。不同於經由由內質網及高爾基體組成之標準細胞分泌裝置處理並釋放之許多其他分泌之細胞介素，IL-1家族成員缺乏進入內質網所需之前導序列並因此在轉譯後保留於細胞內。另外，IL-1 β 、IL-18及IL-36 α 、 β 、 λ 係作為前細胞介素合成，其等需蛋白水解活化以變為最佳配體以用於結合靶細胞上之其同源受體。

【0024】 在IL-1 α 、IL-1 β 及IL-18之情況下，現應知曉名為發炎體之

多聚蛋白複合物負責活化IL-1 β 及IL-18之前體形式及負責細胞外釋放此等細胞介素。發炎體複合物通常由感測分子(諸如NLR (核苷酸-寡聚域(NOD)樣受體))、適配分子ASC (含有CARD (半胱天冬酶補充域)之細胞凋亡相關斑點樣蛋白)及凋亡蛋白酶原-1組成。為回應於各種「危險訊號」(包括病原體相關分子模式(PAMP)及危險相關分子模式(DAMP))，發炎體之亞單元寡聚以於細胞內形成超分子結構。PAMP包括諸如肽聚醣、病毒DNA或RNA及細菌DNA或RNA之分子。另一方面，DAMP由範圍廣泛之內源性或外源性無菌觸發物組成，包括單鈉尿酸鹽晶體、二氧化矽、明礬、石棉、脂肪酸、神經醯胺、膽固醇晶體及 β -澱粉樣肽之聚集物。發炎體平臺之組裝促進凋亡蛋白酶原-1之自催化，從而產生高活性半胱胺酸蛋白酶來負責活化及釋放前IL-1 β 及前IL-18。因此，此等高度發炎性細胞介素之釋放係僅因應偵測並回應於特異性分子危險訊號之發炎體感測物而達成。

【0025】 在人類中，22種NLR蛋白根據其等N端域被分為四個NLR子家族。NLRA含有CARD-AT域、NLRB (NAIP)含有BIR域、NLRC (包括NOD1及NOD2)含有CARD域，及NLRP含有膿素域。多個NLR家族成員係與發炎體形成相關聯，包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12及NLRC4 (IPAF)。

【0026】 含有PYHIN域之兩個其他結構不同之發炎體結構(含有膿素及HIN域之蛋白質)，即黑色素瘤缺乏因子2 (AIM2)及IFN λ 可誘導之蛋白質16 (IFI16)(Latz等人，Nat Rev Immunol 2013 13(6) 397-311)，充當細胞內DNA感測物。膿素(由MEFV基因編碼)表示與前IL-1 β 活化相關聯之發炎體平臺之另一類型(Chae等人，Immunity 34, 755-768, 2011)。

【0027】 需組裝發炎體平臺以達成IL-1 β 及IL-18自單核細胞及巨噬細胞活化並釋放來確保其產生係經由2個步驟之方法進行精心控制。首先，細胞必須遇到啟動配體(諸如TLR4受體配體LPS，或炎性細胞介素，諸如TNF α)，其導致NLRP3、前IL-1 β 及前IL-18之NF κ B依賴性轉錄。除非產生細胞遇到第二訊號導致發炎體支架之活化及凋亡蛋白酶原-1之成熟，否則新轉譯之前細胞介素仍保持細胞內且失活。

【0028】 除前IL-1 β 及前IL-18之蛋白水解活化以外，活性凋亡蛋白酶-1亦通過消皮素-D之裂解觸發稱作細胞凋亡的發炎細胞死亡之形式。細胞凋亡容許IL-1 β 及IL-18之成熟形式隨警報素分子(促進發炎並活化先天及適應性免疫之化合物)諸如高遷移率族盒1蛋白(HMGB1)、IL-33及IL-1 α 之釋放而外化。

【0029】 儘管發炎體活化似乎已演變為宿主對病原體免疫之重要組分，但NLRP3發炎體在其因應內源性或外源性無菌危險訊號而活化之能力方面係獨特的。許多此等無菌訊號已經闡明，且其等形成係與特定疾病狀態相關聯。例如，在痛風病患中發現之尿酸晶體係NLRP3活化之有效觸發物。同樣地，在動脈粥樣硬化病患中發現之膽固醇晶體亦可促進NLRP3活化。公認無菌危險訊號作為NLRP3活化劑之作用導致IL-1 β 及IL-18涉及各種各樣的病理生理學病症(包括代謝、生理、發炎、血液及免疫疾患)。

【0030】 人類疾病之關聯之最佳例證係發現導致功能獲得(gain-of-function)之NLRP3基因突變賦予一系列自體發炎病症，該等自體發炎病症統稱為隱熱蛋白(cryopyrin)相關週期性症候群(CAPS)，該等週期性症候群包括家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、穆克-韋二氏症候群

(Muckle-Wells syndrome)(MWS) 及新生兒多發性系統發炎疾病(NOMID)(Hoffman等人, Nat Genet. 29(3)(2001) 301-305)。同樣, 由無菌介體誘發之NLRP3活化已涉及廣泛範圍之疾患, 該等疾患包括關節退行性病變(痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎)、心血管代謝(2型糖尿病、動脈粥樣硬化、高血壓)、中樞神經系統(阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、多發性硬化症)、胃腸道(克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎)、肺(慢性阻塞性肺疾病、哮喘)及纖維化(非酒精性脂肪肝疾病、非酒精性肝脂肪變性、特發性肺纖維化)。進一步據信NLRP3活化促進腎炎並因此有助於慢性腎病(CKD)。

【0031】 針對IL-1為發病機理之因素之疾病之當前治療選擇包括IL-1受體拮抗劑阿那白滯素(anakinra)、IL-1受體之細胞外域之含Fc融合構築體及IL-1受體輔助蛋白(利納西普(rilonacept))及抗IL-1 β 單株抗體卡納單抗(canakinumab)。例如, 卡納單抗經許可用於CAPS、腫瘤壞死因子受體相關週期性症候群(TRAPS)、超免疫球蛋白D症候群(HIDS)/甲羥戊酸激酶缺乏症(MKD)、家族性地中海熱(FMF)及痛風。

【0032】 已報導一些小分子抑制NLRP3發炎體之功能。例如, 格列本脲(Glyburide)係NLRP3活化之特異性抑制劑, 儘管活體內不可能達成微莫耳濃度。據報導非特異性藥劑(諸如小白菊內酯(parthenolide)、Bay 11-7082及3,4-亞甲二氧基- β -硝基苯乙烯)削弱NLRP3活化但由於其等共用由藉由經吸電子基團取代活化之烯烴組成之共同結構特徵而預期具有有限之治療效用; 此可導致與攜載蛋白質之硫醇基團形成非所需之共價加合物。亦報導許多天然產物(例如 β -羥基丁酸鹽、蘿蔔硫素、槲皮素及丹酚酸)抑制NLRP3活化。同樣, 已報導其他分子標靶之許多效應物/調節物削

弱NLRP3活化，其等包括G蛋白偶合受體TGR5之促效劑、鈉-葡萄糖共同運輸恩格列淨之抑制劑、多巴胺受體拮抗劑A-68930、血清素再攝取抑制劑氟西汀(fluoxetine)、芬那酯非類固醇抗炎藥，及 β -腎上腺素受體阻滯劑奈必洛爾(nebivolol)。此等分子作為用於NLRP3依賴性發炎疾患之慢性治療之治療劑之效用仍待建立。一系列含有磺醯脲之分子先前定義為前IL-1 β 之轉譯後處理之有效及選擇性抑制劑(Perregaux等人，J Pharmacol. Exp. Ther. 299, 187-197, 2001)。來自此工作之樣本分子CP-456,773最近經表徵為NLRP3活化之特異性抑制劑(Coll等人，Nat Med 21.3 (2015): 248-255.)。

【0033】 本發明係關於適用於特異性調節NLRP3依賴性細胞過程之化合物。特定言之，需要相對於現存NLRP3調節化合物具有經改善之物理化學、藥理學及藥學性質之化合物。

定義

【0034】 除非本文另有說明，否則說明書及申請專利範圍中使用之下列術語具有下文列舉之下列含義。

【0035】 應知曉對「治療」之參考包括病症之既存症狀之減輕。病情、疾患或病症之「治療」因此包括：(1)預防或延遲在可能罹患病情、疾患或病症或易患病情、疾患或病症但仍未經歷或顯示該病情、疾患或病症之臨床或亞臨床症狀之人類中發展之病情、疾患或病症之臨床症狀之出現，(2)抑制該病情、疾患或病症，即，阻止、減少或延遲該疾病或其復發(在維持治療之情況下)或至少一種其臨床或亞臨床症狀之發展，或(3)緩解或減弱該疾病，即，引起該病情、疾患或病症或至少一種其臨床或亞臨床症狀之消退。

【0036】「治療有效量」意指當向哺乳動物投與用於治療疾病時，足以實現針對該疾病之此治療之化合物量。「治療有效量」將取決於化合物、疾病及其嚴重程度、待治療之哺乳動物之年齡、體重等而變化。

【0037】如本文使用，「烷基」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直鏈(線性)飽和脂族烴基及C₃、C₄、C₅或C₆分支鏈飽和脂族烴基。例如，C₁-C₆烷基意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷基。烷基之實例包括(具有一至六個碳原子之部分)諸如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基或正己基。在一些實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有六個或更少個碳原子(例如，就直鏈而言，C₁-C₆，就分支鏈而言，C₃-C₆)，及在另一實施例中，直鏈或分支鏈烷基具有四個或更少個碳原子。

【0038】如本文使用，術語「環烷基」係指具有3至30個碳原子(例如，C₃-C₁₂、C₃-C₁₀或C₃-C₈)之飽和或部分不飽和烴單環系或多環系(例如，稠環、橋環或螺環)系統。環烷基之實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、1,2,3,4-四氫萘基及金剛烷基。在一些實施例中，該環烷基係六氫二環戊二烯聯苯基。

【0039】如本文使用，除非本文另有規定，否則術語「雜環烷基」係指具有一或多個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子(諸如O、N、S、P或Se)(例如，1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6個雜原子，或例如，1、2、3、4、5或6個雜原子)之飽和或部分不飽和3至8員單環系、7至12員雙環系(稠環、橋環或螺環)或11至14員三環系環系統(稠環、橋環

或螺環)。雜環烷基之實例包括(但不限於)哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、二噁烷基、四氫呋喃基、異吡啶基、吡啶基、咪唑啶基、吡唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、三唑啶基、環氧乙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、1,2,3,6-四氫吡啶基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、哌喃基、嗎啉基、四氫硫哌喃基、1,4-二氮雜環庚基、1,4-氧氮雜環庚基、2-氧雜-5-氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮雜螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷基、1-氧雜螺[4.5]癸烷基、1-氮雜螺[4.5]癸烷基、3'H-螺[環己烷-1,1'-異苯并呋喃]-基、7'H-螺[環己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[環己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮雜螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷基、2-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮雜螺[3.5]壬烷基、2-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮雜螺[4.5]癸烷基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛基、2-氧雜-氮雜螺[3.4]辛-6-基及類似物。在多環系非芳族環之情況下，該等環中僅一者需為非芳族(例如，1,2,3,4-四氫萘基或2,3-二氫吡啶)。

【0040】 如本文使用，術語「視需要經取代之烷基」係指未經取代之烷基或烴主鏈之一或多個碳上之一或多個氫原子已經指定取代基置換之烷基。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基

硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【0041】如本文使用，術語「烯基」包括長度及可能之取代類似於上文描述之烷基，但其等含有至少一個雙鍵之不飽和脂族基團。例如，術語「烯基」包括直鏈烯基(例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)及分支鏈烯基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈烯基在其主鏈中具有六個或更少個碳原子(例如，就直鏈而言， C_2-C_6 ，就分支鏈而言， C_3-C_6)。術語「 C_2-C_6 」包括含有二至六個碳原子之烯基。術語「 C_3-C_6 」包括含有三至六個碳原子之烯基。

【0042】如本文使用，術語「視需要經取代之烯基」係指未經取代之烯基或一或多個烴主鏈碳原子上之一或多個氫原子已經指定取代基置換之烯基。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、雜環基、烷基芳基或芳族或

雜芳族部分。

【0043】如本文使用，術語「炔基」包括長度及可能之取代類似於上文描述之烷基，但其等含有至少一個三鍵之不飽和脂族基團。例如，「炔基」包括直鏈炔基(例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)及分支鏈炔基。在某些實施例中，直鏈或分支鏈炔基在其主鏈中具有六個或更少個碳原子(例如，就直鏈而言， C_2-C_6 ，就分支鏈而言， C_3-C_6)。術語「 C_2-C_6 」包括含有二至六個碳原子之炔基。術語「 C_3-C_6 」包括含有三至六個碳原子之炔基。如本文使用，「 C_2-C_6 伸烯基連接子」或「 C_2-C_6 伸炔基連接子」意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 鏈(直鏈或分支鏈)二價不飽和脂族烴基。例如， C_2-C_6 伸烯基連接子意欲包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及 C_6 伸烯基連接子基團。

【0044】如本文使用，術語「視需要經取代之炔基」係指未經取代之炔基或一或多個烴主鏈碳原子上之一或多個氫原子已經指定取代基置換之炔基。此等取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脒基、亞胺基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。

【0045】其他視需要經取代之部分(諸如視需要經取代之環烷基、雜

環烷基、芳基或雜芳基)包括未經取代之部分及具有指定取代基中之一或多者之部分兩者。例如，經取代之雜環烷基包括彼等經一或多個烷基取代者，諸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基及2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氫吡啶基。

【0046】如本文使用，術語「芳基」包括具有芳香性之基團，其等包括具有一或多個芳族環且環結構中不含有任何雜原子之「共軛」或多環系系統。術語芳基包括單價物質及二價物質兩者。芳基之實例包括(但不限於)苯基、聯苯基、萘基及類似物。合宜地，芳基係苯基。

【0047】如本文使用，術語「雜芳基」意欲包括穩定之5、6或7員單環系或7、8、9、10、11或12員雙環系芳族雜環系環，其由碳原子及一或多個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子(例如，1或1至2或1至3或1至4或1至5或1至6個雜原子，或例如，1、2、3、4、5或6個雜原子)組成。氮原子可經取代或未經取代(如定義，即，N或NR，其中R係H或其他取代基)。氮及硫雜原子可視需要經氧化(即，N→O及S(O)_p，其中p = 1或2)。應注意芳族雜環中S及O原子之總數量不超過1。雜芳基之實例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、異噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、噻嗪、嘧啶及類似物。

【0048】此外，術語「芳基」及雜芳基」包括多環系芳基及雜芳基(例如，三環系、雙環系)，例如，萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、異喹啉、蔡啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脫氮嘌呤、吲哚嗪。

【0049】環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基環可於一或多個環位置(例如，成環碳原子或雜原子，諸如N)經如上文描述之此等取代基取代，例如，烷基、烯基、炔基、鹵素、羥基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧

基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、烷基胺基羰基、芳烷基胺基羰基、烯基胺基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基硫羰基、磷酸根、膦酸基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。芳基及雜芳基亦可與脂環系或雜環系環稠合或橋接，其等非芳族以便於形成多環系系統(例如，四氫萘、亞甲二氧基苯基，諸如苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)。

【0050】 如本文使用，術語「經取代」意謂指定原子上之任何一或多個氫原子係經來自指定基團之選擇置換，只要不超過該指定原子的正常化合價，且該取代導致穩定化合物即可。當取代基係側氧基或酮基(即， $=O$)時，則該原子上之2個氫原子係經置換。酮基取代基不存在於芳族部分上。如本文使用，環雙鍵係在兩個相鄰環原子之間形成的雙鍵(例如， $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。「穩定化合物」及「穩定結構」意欲指示足夠穩固以自反應混合物分離至有用之純度，並調配為有效治療劑之化合物。

【0051】 當取代基之鍵顯示與環中連接兩個原子之鍵交叉時，則此取代基可結合至該環中的任何原子。當列舉取代基而不指示此取代基結合至給定式之化合物之剩餘部分所經由之原子時，則此取代基可經由此式中之任何原子結合。取代基及/或變量之組合係可允許的，但僅在此等組合導致穩定化合物之情況下。

【0052】 當任何變量(例如， R)在化合物之任何成分或式出現多

於一次時，其在每次出現時之定義係獨立於其在每次其他出現時之定義。因此，例如，若基團顯示經0至2個R部分取代，則該基團可視需要經多達兩個R部分取代且R在每次出現係獨立地選自R之定義。同樣，取代基及/或變量之組合係允許的，但僅在此等組合導致穩定化合物之情況下。

【0053】 如本文使用，術語「羥基」包括具有OH或-O⁻之基團。

【0054】 如本文使用，術語「鹵基」或「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

【0055】 如本文使用，術語「烷氧基」包括與氧原子共價連接之經取代及未經取代之烷基、烯基及炔基。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、異丙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。經取代之烷氧基之實例包括鹵化烷氧基。烷氧基可經諸如以下之基團取代：烯基、炔基、鹵素、羥基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸根、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、烷基硫羰基、烷氧基、磷酸根、膦酸基、次膦酸根、胺基(包括烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、二芳基胺基及烷基芳基胺基)、醯基胺基(包括烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、胺甲醯基及脲基)、脞基、亞胺基、巯基、烷基硫基、芳基硫基、硫羧酸根、硫酸根、烷基亞磺醯基、磺酸根基、胺磺醯基、磺醯胺基、硝基、三氟甲基、氰基、疊氮基、雜環基、烷基芳基或芳族或雜芳族部分。經鹵素取代之烷氧基之實例包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基及三氯甲氧基。

【0056】 如本文使用，除非另有指示，否則表述「A、B或C中之一或多者」、「一或多個A、B或C」、「A、B及C中之一或多者」、「一

或多個A、B及C」、「選自由A、B及C組成之群」、「選自A、B及C」及類似語可互換使用且全部係指來自由A、B及/或C組成之群之選擇，即，一或多個A、一或多個B、一或多個C，或其任何組合。

【0057】 應瞭解本發明提供用於合成具有本文描述之式中之任何一者之化合物之方法。本發明亦提供用於根據與實例中顯示之彼等相同之方案合成本發明之各種揭示化合物之詳細方法。

【0058】 應瞭解，在整個描述中，其中將組合物描述為具有、包括或包含特定組分，預期組合物亦基本上由本文列舉之組分組成，或由本文列舉之組分組成。同樣地，在將方法或製程描述為具有、包括或包含特定方法步驟之情況下，該等製程亦基本上由本文列舉之處理步驟組成，或由本文列舉之處理步驟組成。此外，應瞭解步驟之順序或用於進行某些行動之順序係無關緊要的，只要本發明保持可操作即可。此外，兩個或更多個步驟或行動可同時進行。

【0059】 應瞭解本發明之合成製程可容忍各種各樣的官能基，因此可使用各種經取代之起始材料。該等製程通常在整個製程結束或接近結束時提供所需之最終化合物，然而在某些實例中可能需將該化合物進一步轉化為其醫藥上可接受之鹽。

【0060】 應瞭解本發明之化合物可以各種方式使用市售起始材料、文獻中已知的化合物，或來自易於製備之中間物，藉由採用熟習此項技術者已知或熟習技工根據本文之教義將顯而易見之標準合成方法及程序進行製備。用於製備有機分子及官能基轉化及操作之標準合成方法及程序可獲得自相關科學文獻或獲得自此領域中之標準參考書。雖然不限於任何一種或多種來源，但經典文本諸如 Smith, M. B., March, J., March's

Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure , 第5版 , John Wiley & Sons: New York, 2001 ; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis , 第3版 , John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989) ; L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; 及L. Paquette編 , Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) (以引用之方式併入本文中)係熟習此項技術者已知的有用且公認之有機合成之參考教科書。

【0061】 一般技術者將注意，在本文描述之反應過程及合成方案期間，某些步驟之順序可變化，諸如保護基之引入及移除。一般技術者將知曉某些基團可能需要經由使用保護基以自反應條件保護其等。保護基亦可用以區分分子中的類似官能基。保護基之列表及引入並移除此等基團之方式可參見Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis , 第3版 , John Wiley & Sons: New York, 1999 。

【0062】 應瞭解，除非本文另有說明，否則治療方法之任何描述包括使用該等化合物以提供如本文描述之此治療或預防，及使用該等化合物以製備藥劑來治療或預防此病症。此治療包括人類或非人類動物(包括啮齒動物及其他疾病模型)之治療。

【0063】 如本文使用，術語「個體」可與術語「有需要個體」互換使用，兩者均係指患有疾病或有發展該疾病之高風險之個體。「個體」包括哺乳動物。該哺乳動物可係(例如)人類或適當之非人類哺乳動物，諸如靈長類動物、小鼠、大鼠、狗、貓、牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。該

個體亦可係鳥或家禽。在一項實施例中，該哺乳動物係人類。有需要個體可係先前已經診斷或識別為患有印跡疾患(imprinting disorder)者。有需要個體亦可係患有印跡疾患(例如，經受印跡疾患折磨)者。或者，有需要個體可係相對於一般群體，有發展此疾患之高風險者(即，相對於一般群體，傾向於發展此疾患之個體)。有需要個體可患有難治性或耐藥性印跡疾患(即，不回應或仍未回應於治療之印跡疾患)。該個體可在治療開始時耐藥或可在治療期間變得耐藥。在一些實施例中，有需要個體接受針對印跡疾患之所有已知有效療法且均無效。在一些實施例中，有需要個體接受至少一種先前療法。在一較佳實施例中，該個體患有印跡疾患。

【0064】 如本文使用，術語「治療」描述出於防治疾病、病症或疾患之目的而管理及護理病患且包括投與本發明之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物，以減輕疾病、病症或疾患之症狀或併發症，或以消除該疾病、病症或疾患。術語「治療」亦可包括活體外細胞或動物模型之治療。

【0065】 應瞭解本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽、多晶型物或溶劑合物可或亦可用以預防相關疾病、病症或疾患，或出於此等目的用以識別合適之候選者。

【0066】 如本文使用，術語「預防」或「防止」描述減少或消除此疾病、病症或疾患之症狀或併發症之發作。

【0067】 應瞭解熟習此項技術者可參考詳細描述本文討論之已知技術或等效技術之一般參考文獻。此等文獻包括 Ausubel 等人，Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005)；Sambrook 等人，Molecular Cloning, A Laboratory Manual (第3版), Cold

Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000) ; Coligan 等人，Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y. ; Enna 等人，Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y. ; Fingl 等人，The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA，第18版(1990)。當然，此等文獻亦可經參考以製造或使用本發明之態樣。

【0068】 應瞭解本發明亦提供包含本文描述之任何化合物與至少一種醫藥上可接受之賦形劑或載劑之組合之醫藥組合物。

【0069】 如本文使用，術語「醫藥組合物」係呈適用於向個體投與之形式之含有本發明之化合物之調配物。在一項實施例中，該醫藥組合物係呈散裝或單位劑型。該單位劑量形式係各種形式中之任何一者，包括(例如)膠囊、IV袋、錠劑、氣溶膠吸入器或小瓶上之單一泵。活性成分(例如，本文揭示之化合物或其鹽、水合物、溶劑合物或異構體之調配物)於單位劑量組合物中之量係有效量且根據涉及之特定治療變化。熟習此項技術者咸了解，有時需根據病患之年齡及病症對劑量作出例行變化。該劑量亦將取決於投與途徑。預期有各種途徑，包括經口、肺、直腸、非經腸、穿皮、皮下、靜脈內、肌內、腹膜內、吸入、經頰、舌下、胸膜內、鞘內、鼻內及類似途徑。用於局部或穿皮投與本發明之化合物之劑型包括粉末、噴霧、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼劑及吸入劑。在一項實施例中，活性化合物係在無菌條件下與醫藥上可接受之載劑及與所需之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0070】 如本文使用，術語「醫藥上可接受」係指於合理之醫學判

斷之範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症且符合合理之利益/風險比之彼等化合物、陰離子、陽離子、材料、組合物、載劑及/或劑型。

【0071】 如本文使用，術語「醫藥上可接受之賦形劑」意指適用於製備總體上安全、非毒性且既非生物學上不合宜亦非其他方面不合宜之醫藥組合物之賦形劑，且包括針對獸醫用途及人類醫藥用途可接受之賦形劑。如說明書及申請專利範圍中使用之「醫藥上可接受之賦形劑」包括一種及超過一種此賦形劑。

【0072】 應瞭解本發明之醫藥組合物係經調配以與其預期投與途徑相容。投與途徑之實例包括非經腸，例如，靜脈內、皮內、皮下、經口(例如，吸入)、穿皮(局部)及跨黏膜投與。用於非經腸、皮內或皮下施用之溶液或懸浮液可包括下列組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理鹽水、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及用於調節張力之藥劑，諸如氯化鈉或葡萄糖。pH可用酸或鹼調節，諸如鹽酸或氫氧化鈉。非經腸製劑可密封於由玻璃或塑膠製成之安瓶、一次性注射器或多劑量小瓶中。

【0073】 應瞭解本發明之化合物或醫藥組合物可以當前用於化學療法治療之許多熟知方法向個體投與。例如，本發明之化合物可注射於血流或體腔內或口服或通過皮膚以貼劑施用。所選劑量應足以構成有效治療但不至於高到引起不可接受之副作用。疾病病症(例如，印跡疾患及類似物)之病情及病患之健康在治療後之合理之週期期間及在治療後之合理之週期

內應較佳經密切監測。

【0074】如本文使用，術語「治療有效量」係指藥劑治療、減輕或預防識別之疾病或病症，或顯示可偵測之治療或抑制效應之量。該效應可藉由此項技術中已知的任何分析方法偵測。用於個體之精確有效量將取決於該個體之體重、體型及健康；病症之性質及程度；及經選擇用於投與之治療劑或治療劑之組合。用於給定情況之治療有效量可藉由於臨床醫師之技能及判斷內之例行實驗確定。在一較佳態樣中，待治療之疾病或病症係印跡疾患。

【0075】應瞭解，就任何化合物而言，治療有效量最初可於細胞培養分析(例如，贅生細胞之細胞培養分析)中，或於動物模型(通常大鼠、小鼠、兔、狗或豬)中評估。該動物模型亦可用以確定適當之濃度範圍及投與途徑。此資訊可然後用以確定人類中有效之劑量及投與途徑。治療/預防效用及毒性可藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中測定，例如，ED₅₀ (於50%之群體中治療有效之劑量)及LD₅₀ (對50%之群體致命之劑量)。毒性與治療效應之間的劑量比率為治療指數，且其可表示為比率LD₅₀/ED₅₀。顯示大治療指數之醫藥組合物較佳。劑量可取決於採用之劑型、病患之敏感性及投與途徑而於此範圍內變化。

【0076】劑量及投與係經調整以提供足量之活性劑或維持所需效應。可考慮之因素包括疾病病情之嚴重程度、個體之一般健康、個體之年齡、體重及性別、飲食、投與之時間及頻率、藥物組合、反應敏感性、及對治療之耐受性/反應。長效醫藥組合物可取決於特定調配物之半衰期及廓清率而每3至4天、每週或每兩週一次投與。

【0077】含有本發明之活性化合物之醫藥組合物可以通常已知的方法

式製造，例如，藉助於習知混合、溶解、製粒、糖衣製造、研磨、乳化、囊封、包埋或凍乾製程。醫藥組合物可以習知方式使用一或多種醫藥上可接受之載劑調配，該等載劑包含賦形劑及/或助劑，其等促進將活性化合物處理為醫藥上可用之製劑。當然，適當之調配物取決於所選投與途徑。

【0078】 適用於可注射用途之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中水溶性)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末。就靜脈內投與而言，合適之載劑包括生理鹽水、抑菌水、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，該組合物必須為無菌的且應為流動程度容易藉由注射器注射之流體。該組合物必須在製造及儲存之條件下穩定且必須防止微生物諸如(細菌及真菌)之污染作用。該載劑可係溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇，及類似物)及其合適之混合物。適當之流動性可(例如)藉由使用包衣(諸如卵磷脂)、在分散液之情況下藉由維持所需粒度、及藉由使用表面活性劑進行維持。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及類似物。在許多情況下，組合物中較佳包括等滲劑，例如，糖、多元醇(諸如甘露醇及山梨糖醇)及氯化鈉。可注射組合物之延遲吸收可藉由在該組合物中包括延遲吸收之藥劑(例如，單硬脂酸鋁及明膠)實現。

【0079】 無菌可注射溶液可藉由將所需量活性化合物視需要併入具有上文枚舉之成分中之任何一者或組合之適當溶劑中，接著過濾除菌進行製備。通常，分散液係藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自彼等上文枚舉者之所需其他成分之無菌媒劑中進行製備。在用於製備無菌可

注射溶液之無菌粉末之情況下，製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，自其經預先無菌過濾之溶液產生活性成分之粉末加任何額外之所需成分。

【0080】經口組合物一般包括惰性稀釋劑或可食用醫藥上可接受之載劑。其等可密封於明膠膠囊中或壓製成錠劑。出於經口治療投與之目的，活性化合物可與賦形劑合併並以錠劑、片劑或膠囊之形式使用。經口組合物亦可使用流體載劑製備以用作漱口水，其中該流體載劑中之化合物係經口施用及漱口並吐出或吞嚥。可包括醫藥上可相容之結合劑及/或輔助材料作為該組合物之一部分。該等錠劑、丸劑、膠囊、片劑及類似物可含有下列成分中之任何一者，或具有相似性質之化合物：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃蓍膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、澱粉羥基乙酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯，或橙香精。

【0081】就藉由吸入投與而言，該等化合物係以氣溶膠噴霧之形式自經加壓之容器或分配器(其含有合適之推進劑，例如，氣體(諸如二氧化碳))或霧化器遞送。

【0082】全身投與亦可藉由跨黏膜或穿皮方式進行。就跨黏膜或穿皮投與而言，適用於待滲透之屏障之滲透劑係用於調配物中。此等滲透劑一般已為此項技術中已知且包括(例如)就跨黏膜投與而言，清潔劑、膽汁鹽及梭鏈孢酸衍生物。跨黏膜投與可通過使用鼻噴霧或栓劑完成。就穿皮投與而言，將活性化合物調配成如此項技術中一般已知的軟膏、藥膏、凝膠或乳霜。

【0083】活性化合物可用醫藥上可接受之載劑製備，該等載劑將防

止該化合物自身體快速消除，諸如控釋調配物，包括植入物及微囊化遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此等調配物之方法將為熟習此項技術者顯而易見。材料亦可購自 Alza 公司及 Nova Pharmaceuticals, Inc。脂質體懸浮液(包括靶向受感染細胞且具有針對病毒抗原之單株抗體之脂質體)亦可用作醫藥上可接受之載劑。此等可根據熟習此項技術者已知的方法製備，例如，如描述於美國專利案第 4,522,811 號中。

【0084】 以劑量單位形式調配經口或非經腸組合物以便於劑量之投與及均勻性尤為有利。如本文使用之劑量單位形式係指適合作為用於待治療之個體之單一劑量之物理離散單位；各單位含有經計算以產生所需治療效應之既定量之活性化合物，及與其締合之所需醫藥載劑。針對本發明之劑量單位形式之規格係由活性化合物之獨特特性及待達成之特定治療效應決定且直接依賴於活性化合物之獨特特性及待達成之特定治療效應。

【0085】 在治療應用中，除影響所選劑量之其他因素外，根據本發明使用之醫藥組合物之劑量尤其取決於藥劑、接受者病患之年齡、體重及臨床病症、及投與治療之臨床醫師或職業醫生之經驗及判斷而變化。一般而言，該劑量應足以導致減緩，及較佳消退印跡疾患之症狀且亦較佳引起印跡疾患之完全消退。劑量可自約 0.01 mg/kg 每天至約 5000 mg/kg 每天之範圍內變化。在較佳態樣中，劑量可自約 1 mg/kg 每天至約 1000 mg/kg 每天之範圍內變化。在一態樣中，劑量將在約 0.1 mg/天至約 50 g/天；約 0.1 mg/天至約 25 g/天；約 0.1 mg/天至約 10 g/天；約 0.1 mg 至約 3 g/天；或約 0.1 mg 至約 1 g/天之範圍內變化，以單一、分開或連續劑量(該劑量可針對

以kg計之病患體重、以m²計之體表面積、及以年計之年齡進行調整)。有效量之藥劑係提供如由臨床醫師或其他合格之觀察員指出之客觀可識別之改善之藥劑。存活及生長之改善指示消退。如本文使用，術語「劑量有效方式」係指在個體或細胞中產生所需生物效應之活性化合物之量。

【0086】 應瞭解醫藥組合物可連同用於投與之說明書包括於容器、包裝或分配器中。

【0087】 應瞭解，就可進一步形成鹽之本發明之化合物而言，所有此等形式亦預期於本發明之範圍內。

【0088】 如本文使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明之化合物之衍生物，其中親代化合物係藉由製造其酸或鹼鹽進行修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基之無機或有機酸鹽諸如酸性殘基(諸如羧酸)之胺鹽、鹼鹽或有機鹽及類似物。醫藥上可接受之鹽包括習知無毒鹽或形成自(例如)無毒無機或有機酸之親代化合物之季銨鹽。例如，此等習知無毒鹽包括(但不限於)彼等衍生自選自以下之無機及有機酸者：2-乙醯氧基苯甲酸、2-羥基乙磺酸、乙酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四乙酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、乙二醇二烷酸、己基樟腦酸、海巴酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、羥基馬來酸、羥基萘甲酸、羥乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、亞乙酸、琥珀酸、胺基磺酸、對胺基苯磺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、甲苯磺酸，及常見之胺基酸(例如，甘胺酸、丙胺酸、苯丙胺酸、精胺酸)等。

【0089】 醫藥上可接受之鹽之其他實例包括己酸、環戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、黏康酸，及類似物。本發明亦包含當存在於親代化合物中之酸性質子經金屬離子(例如，鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子)置換時形成之鹽；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺，及類似物)配位時形成之鹽。在鹽形式中，應瞭解化合物相對於鹽之陽離子或陰離子之比率可為1:1，或除1:1外之任何比率，例如，3:1、2:1、1:2或1:3。

【0090】 應瞭解對醫藥上可接受之鹽之所有參考包括相同鹽之如本文定義之溶劑加成形式(溶劑合物)或晶體形式(多晶型物)。

【0091】 應瞭解本發明之化合物亦可作為酯(例如，醫藥上可接受之酯)製備。例如，化合物中之羧酸官能基可經轉化為其相應之酯，例如，甲基、乙基或其他酯。同樣，化合物中之醇基可經轉化為其相應之酯，例如，乙酸、丙酸或其他酯。

【0092】 化合物或其醫藥上可接受之鹽係經口、經鼻、穿皮、經肺、吸入、經頰、舌下、腹膜內、皮下、肌內、靜脈內、經直腸、胸膜內、鞘內及非經腸投與。在一項實施例中，該化合物係經口投與。熟習此項技術者將知曉某些投與途徑之優點。

【0093】 利用該等化合物之劑量方案係根據各種因素進行選擇，該等因素包括病患之類型、物種、年齡、體重、性別及醫療狀況；待治療之病症之嚴重程度；投與途徑；病患之腎及肝功能；及採用之特定化合物或其鹽。一般熟習醫師或獸醫可容易確定並規定預防、對抗或阻止該病症之

進展所需之藥物之有效量。

【0094】 用於調配及投與本發明揭示之化合物之技術可參見 Remington: the Science and Practice of Pharmacy，第 19 版，Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)。在一實施例中，本文揭示之化合物及其醫藥上可接受之鹽係與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑組合用於醫藥製劑中。合適之醫藥上可接受之載劑包括惰性固體填料或稀釋劑及無菌水溶液或有機溶液。該等化合物將以在本文描述之範圍中足夠提供所需劑量之量存在於此等醫藥組合物中。

【0095】 除非本文另有指示，否則本文使用之所有百分率及比率係以重量計。根據不同之實例，本發明之其他特徵及優點係顯而易見的。本文提供之實例闡述適用於實踐本發明之不同組分及方法。該等實例不限制本發明。基於本發明，熟習技工可識別並採用適用於實踐本發明之其他組分及方法。

【0096】 在本文描述之合成方案中，出於簡便之目的可將化合物描繪成具有一種特定構型。此等特定構型不應視為將本發明限制於一種或另一種異構體、互變異構體、位置異構體或立體異構體，亦不應排除異構體、互變異構體、位置異構體或立體異構體之混合物；然而，將瞭解給定之異構體、互變異構體、位置異構體或立體異構體可具有比其他異構體、互變異構體、位置異構體或立體異構體更高之活性程度。

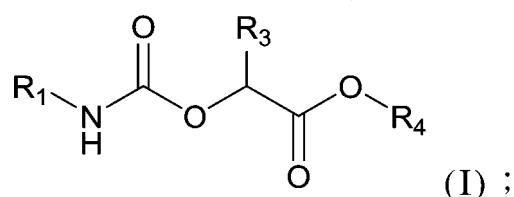
【0097】 本文引用之所有公開案及專利案文獻係以引用之方式全部併入本文中，該引用程度就如同已特定地及個別地將各此公開案或文獻以引用之方式併入一般。公開案及專利案文獻之引用無意承認任何相關之先前技術，亦不構成對其內容或日期之任何承認。現已藉助於書面闡述描述

本發明，熟習此項技術者將知曉本發明可於各種實施例中實踐且先前闡述及下文實例係出於說明之目的且非限制下文之隨附申請專利範圍。

【0098】如本文使用，片語「本發明之化合物」係指彼等本文一般地及特定地揭示之化合物。

本發明之化合物

【0099】在一些態樣中，本發明係關於式(I)化合物：



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、多環系環烷基、 C_5 - C_{10} 芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷基、多環系環烷基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基係視需要經一或多個 R_6 取代；

R_3 係H或視需要經一或多個 R_7 取代之 C_1 - C_4 烷基；

R_4 係H、 C_1 - C_6 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-(\text{C}_3\text{-C}_6\text{環烷基})$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳基；

R_6 係 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_8 環烷基、鹵基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_7 係 $-\text{OR}_8$ 、 C_5 - C_{10} 芳基或5至10員雜芳基，其中該 C_5 - C_{10} 芳基或5至10員雜芳基係視需要經一或多個 R_{7s} 取代，其中各 R_{7s} 獨立地係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、5至10員雜芳基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；及

R_8 係 C_1 - C_6 烷基或5至7員雜環烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基或5至7員雜環烷基係視需要經一或多個 R_{7S} 取代。

【0100】應瞭解，就式(I)化合物而言， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 可視需要各選自本文描述之基團，及文中針對 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 中之任何一者描述之任何基團可視需要與本文針對 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 之剩餘部分之一或多者描述之任何基團組合。

【0101】在一些實施例中， R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_8 - C_{16} 多環系環烷基、 C_5 - C_{10} 芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_8 - C_{16} 多環系環烷基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基係視需要經一或多個 R_6 取代。

【0102】在一些實施例中， R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_9 - C_{10} 雙環系環烷基、 C_{12} - C_{16} 三環系環烷基、 C_5 - C_{10} 芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_9 - C_{10} 雙環系環烷基、 C_{12} - C_{16} 三環系環烷基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基係視需要經一或多個 R_6 取代。

【0103】在一些實施例中， R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、多環系環烷基或 C_5 - C_{10} 芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷基、多環系環烷基或 C_5 - C_6 芳基係視需要經一或多個 R_6 取代。

【0104】在一些實施例中， R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_8 - C_{16} 多環系環烷基或 C_5 - C_{10} 芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_8 - C_{16} 多環系環烷基或 C_5 - C_6 芳基係視需要經一或多個 R_6 取代。

【0105】在一些實施例中， R_1 係 C_3 - C_7 單環系環烷基、 C_9 - C_{10} 雙環系環烷基、 C_{12} - C_{16} 三環系環烷基或 C_5 - C_{10} 芳基，其中該 C_3 - C_7 單環系環烷

基、C₉-C₁₀雙環系環烷基、C₁₂-C₁₆三環系環烷基或C₅-C₁₀芳基係視需要經一或多個R₆取代。

【0106】 在一些實施例中，R₁係C₃-C₇單環系環烷基、C₉-C₁₀雙環系環烷基或C₁₂-C₁₆三環系環烷基，其中該C₃-C₇單環系環烷基、C₉-C₁₀雙環系環烷基或C₁₂-C₁₆三環系環烷基係視需要經一或多個R₆取代。

【0107】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₃-C₇單環系環烷基。

【0108】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₉-C₁₀雙環系環烷基。

【0109】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₉-C₁₀雙環系環烷基飽和環烷基。

【0110】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₉-C₁₀雙環系環烷基部分飽和環烷基。

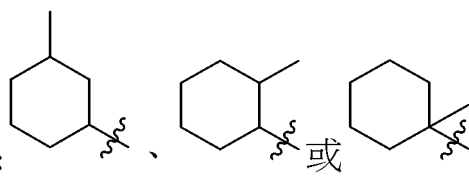
【0111】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₁₂-C₁₆三環系環烷基。

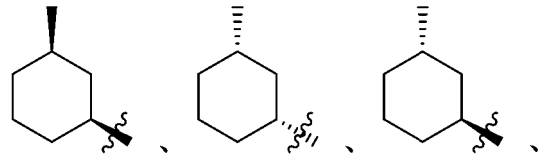
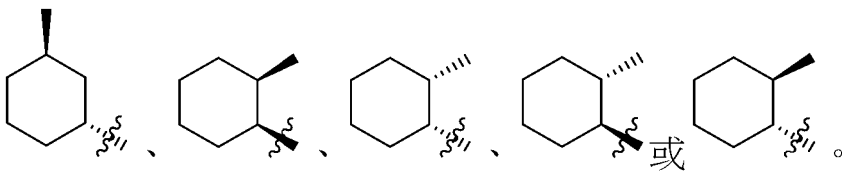
【0112】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₁₂-C₁₆三環系飽和環烷基。

【0113】 在一些實施例中，R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₁₂-C₁₆三環系部分不飽和環烷基。

【0114】 在一些實施例中，R₁係環戊基、環己基或環庚基，其中該環戊基、環己基或環庚基係視需要經一或多個R₆取代。

【0115】 在一些實施例中，R₁係環戊基、環己基或環庚基。

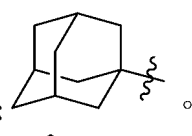
【0116】 在一些實施例中， R_1 係  。

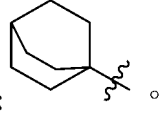
【0117】 在一些實施例中， R_1 係  、
 。

【0118】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個 R_6 取代之 C_8-C_{16} 多環系環烷基。

【0119】 在一些實施例中， R_1 係金剛烷基、降冰片基或雙環[2.2.2]辛基，其中該金剛烷基、降冰片基或雙環[2.2.2]辛基係視需要經一或多個 R_6 取代。

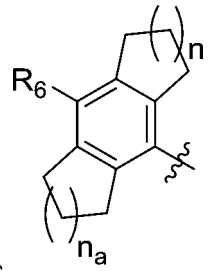
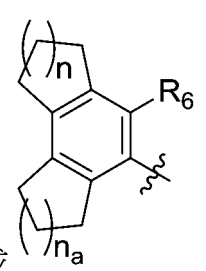
【0120】 在一些實施例中， R_1 係金剛烷基、降冰片基或雙環[2.2.2]辛基。

【0121】 在一些實施例中， R_1 係  。

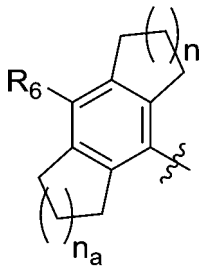
【0122】 在一些實施例中， R_1 係  。

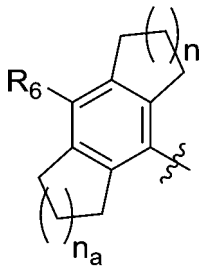
【0123】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之六氫二環戊二烯聯苯基。

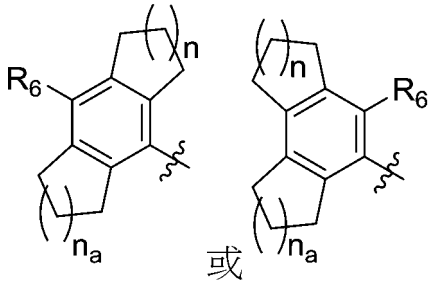
【0124】 在一些實施例中， R_1 係六氫二環戊二烯聯苯基。

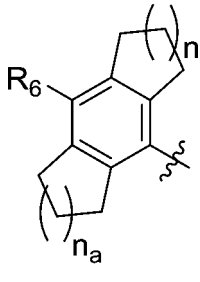
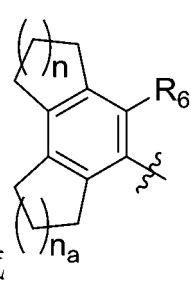
【0125】 在一些實施例中， R_1 係  或  ，其中n及

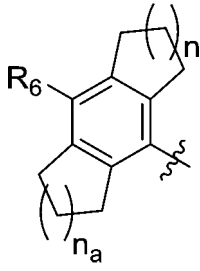
n_a 各獨立地係0、1、2或3。

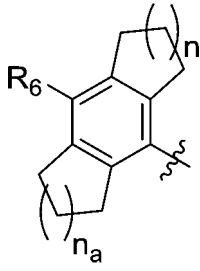


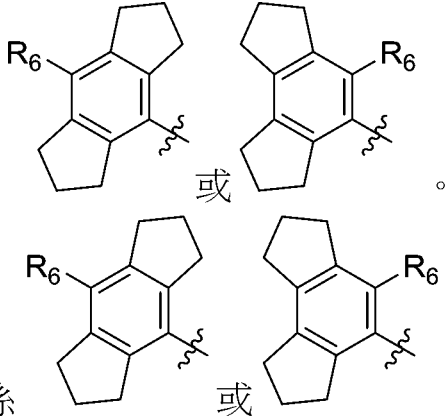
【0126】 在一些實施例中， R_1 係 ，其中 n 及 n_a 各獨立地係0、1、2或3。

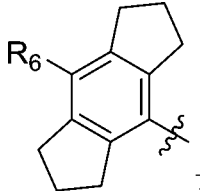
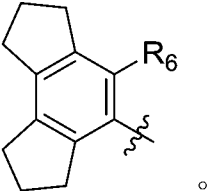


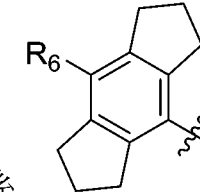
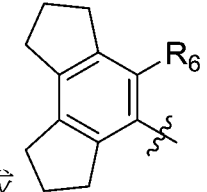
【0127】 在一些實施例中， R_1 係  或 ，其中 n 及 n_a 各獨立地係0、1、2或3，及其中 R_6 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、側氧基、-OH或- CF_3 。



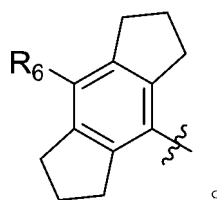
【0128】 在一些實施例中， R_1 係 ，其中 n 及 n_a 各獨立地係0、1、2或3，及其中 R_6 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、側氧基、-OH或- CF_3 。



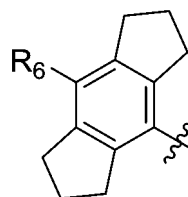
【0129】 在一些實施例中， R_1 係  或 。

【0130】 在一些實施例中， R_1 係  或 ，其中 R_6 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、側氧基、-OH或- CF_3 。

【0131】 在一些實施例中， R_1 係



【0132】 在一些實施例中， R_1 係

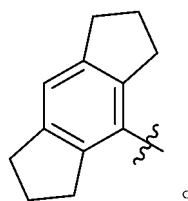


，其中 R_6 係 C_1 - C_6 烷

基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、側氧基、-OH或- CF_3 。

【0133】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一、二、三或四個獨立地選自以下之取代基取代之六氫二環戊二烯聯苯基： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、側氧基、-OH及- CF_3 。

【0134】 在一些實施例中， R_1 係未經取代之六氫二環戊二烯聯苯基。



【0135】 在一些實施例中， R_1 係

【0136】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之 C_5 - C_{10} 芳基。

【0137】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個 R_6 取代之 C_5 - C_{10} 芳基。

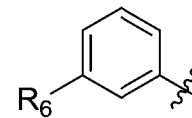
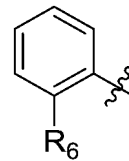
【0138】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之 C_5 - C_6 單環系芳基。

【0139】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個 R_6 取代之 C_5 - C_6 單環系芳基。

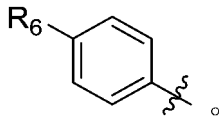
【0140】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之苯基。

【0141】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個 R_6 取代之苯基。

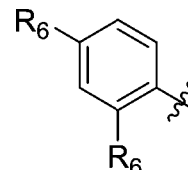
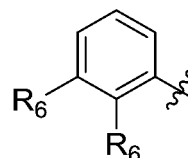
【0142】 在一些實施例中， R_1 係經一個 R_6 取代之苯基。



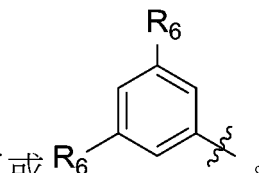
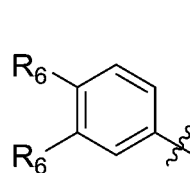
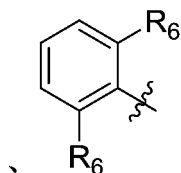
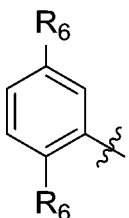
【0143】 在一些實施例中， R_1 係



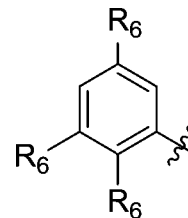
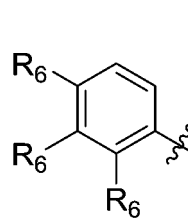
【0144】 在一些實施例中， R_1 係經兩個 R_6 取代之苯基。



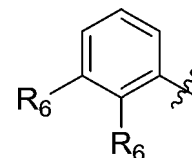
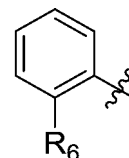
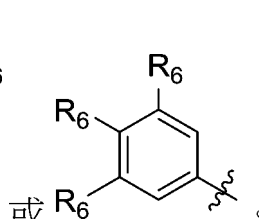
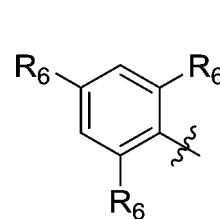
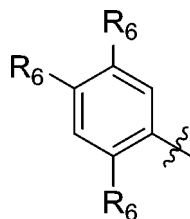
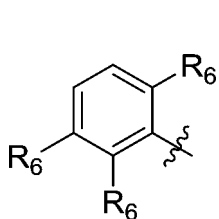
【0145】 在一些實施例中， R_1 係



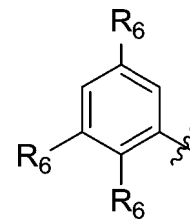
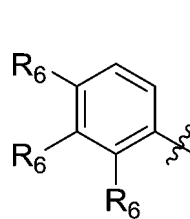
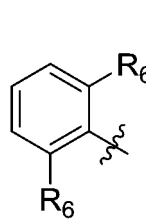
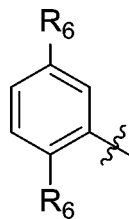
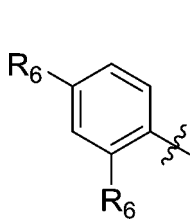
【0146】 在一些實施例中， R_1 係經三個 R_6 取代之苯基。

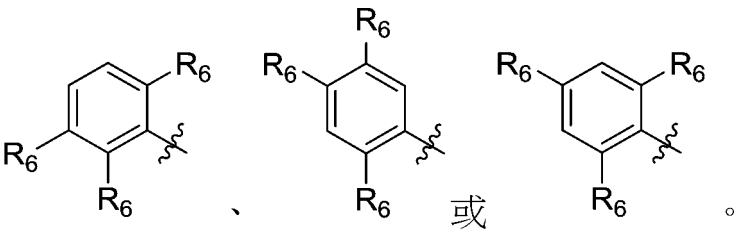


【0147】 在一些實施例中， R_1 係



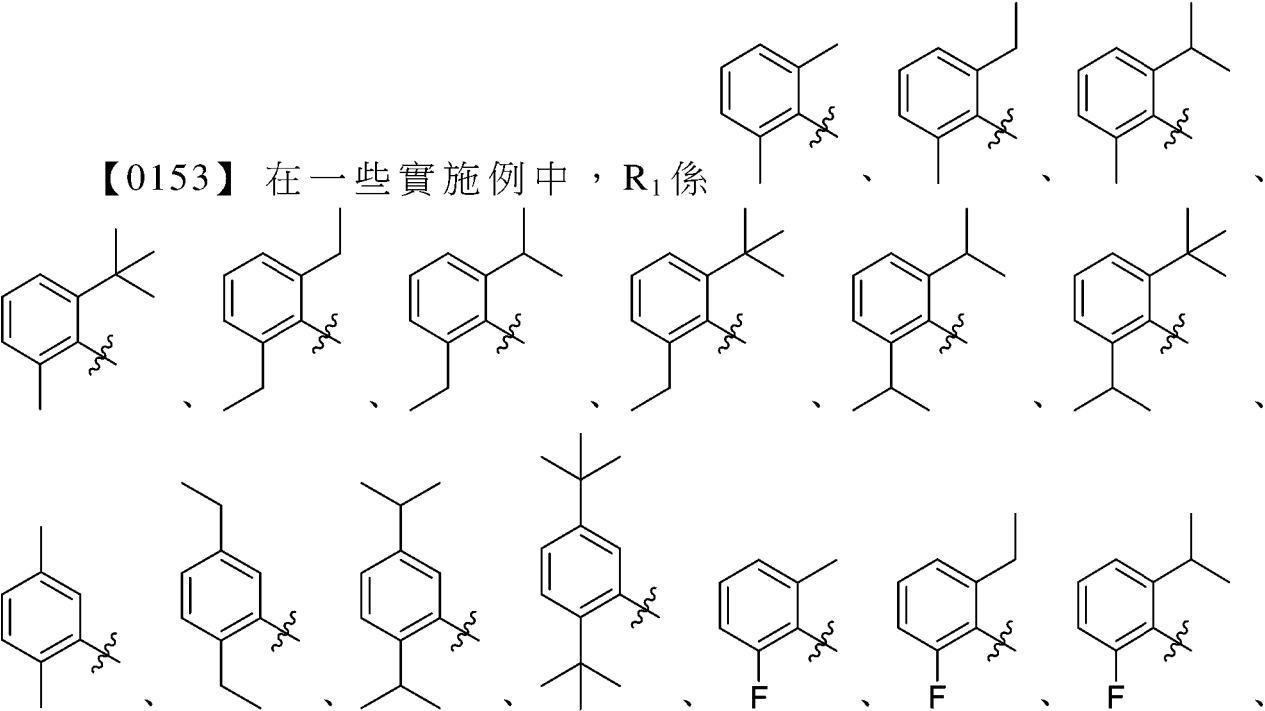
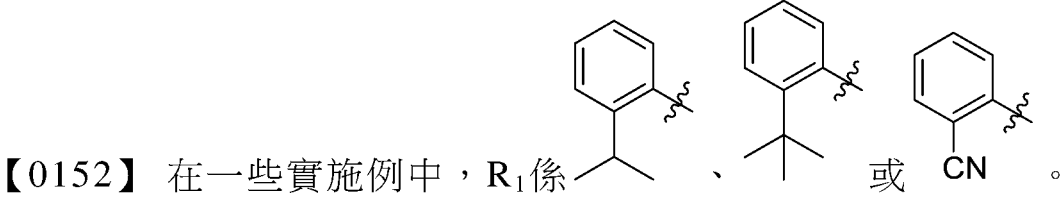
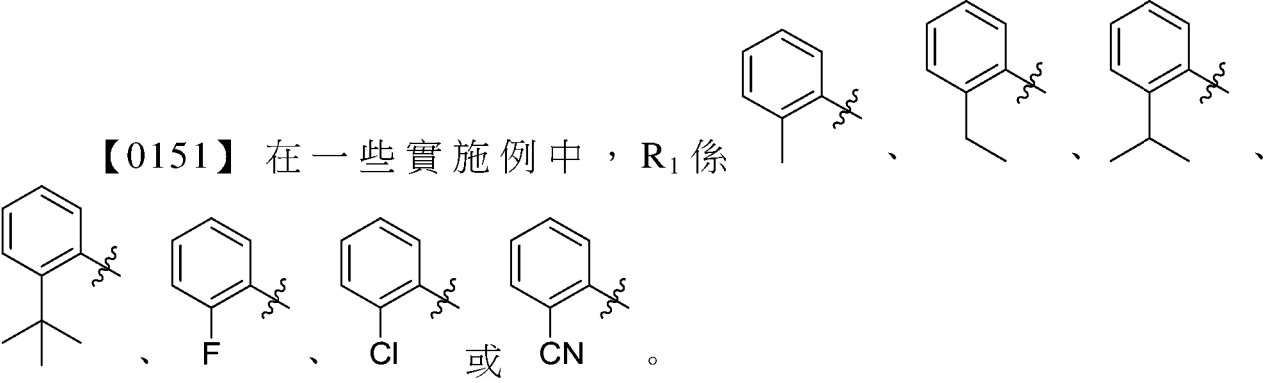
【0148】 在一些實施例中， R_1 係

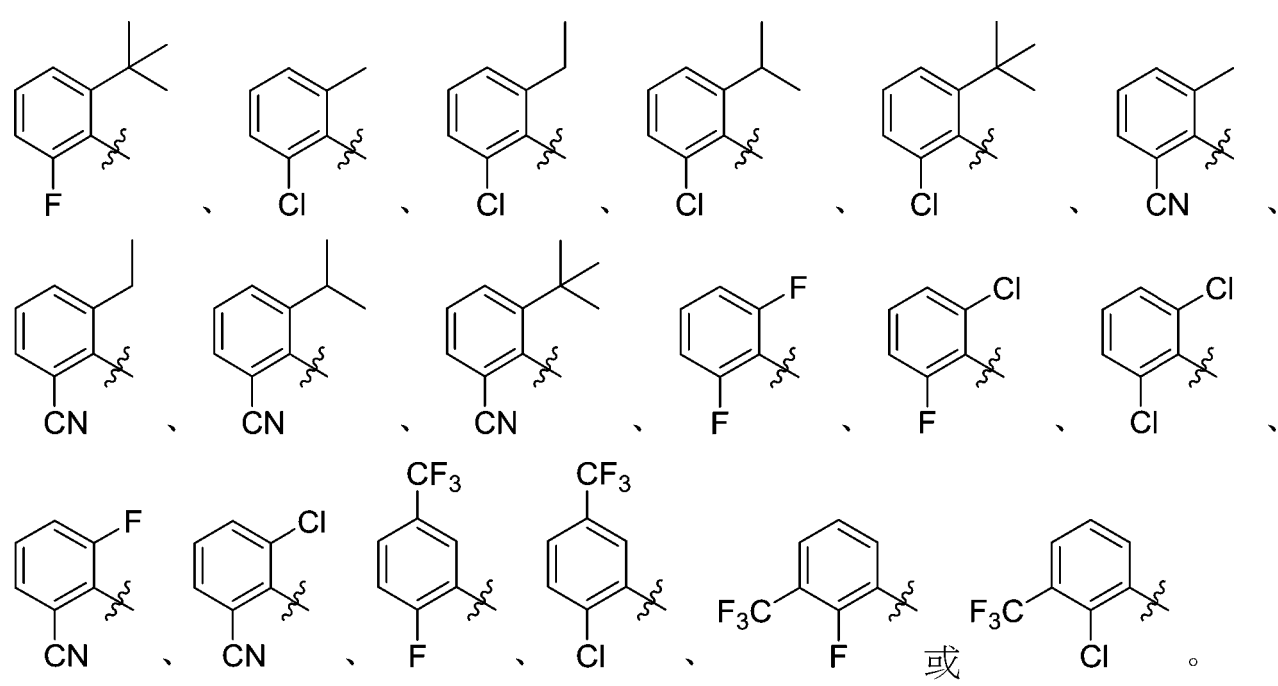




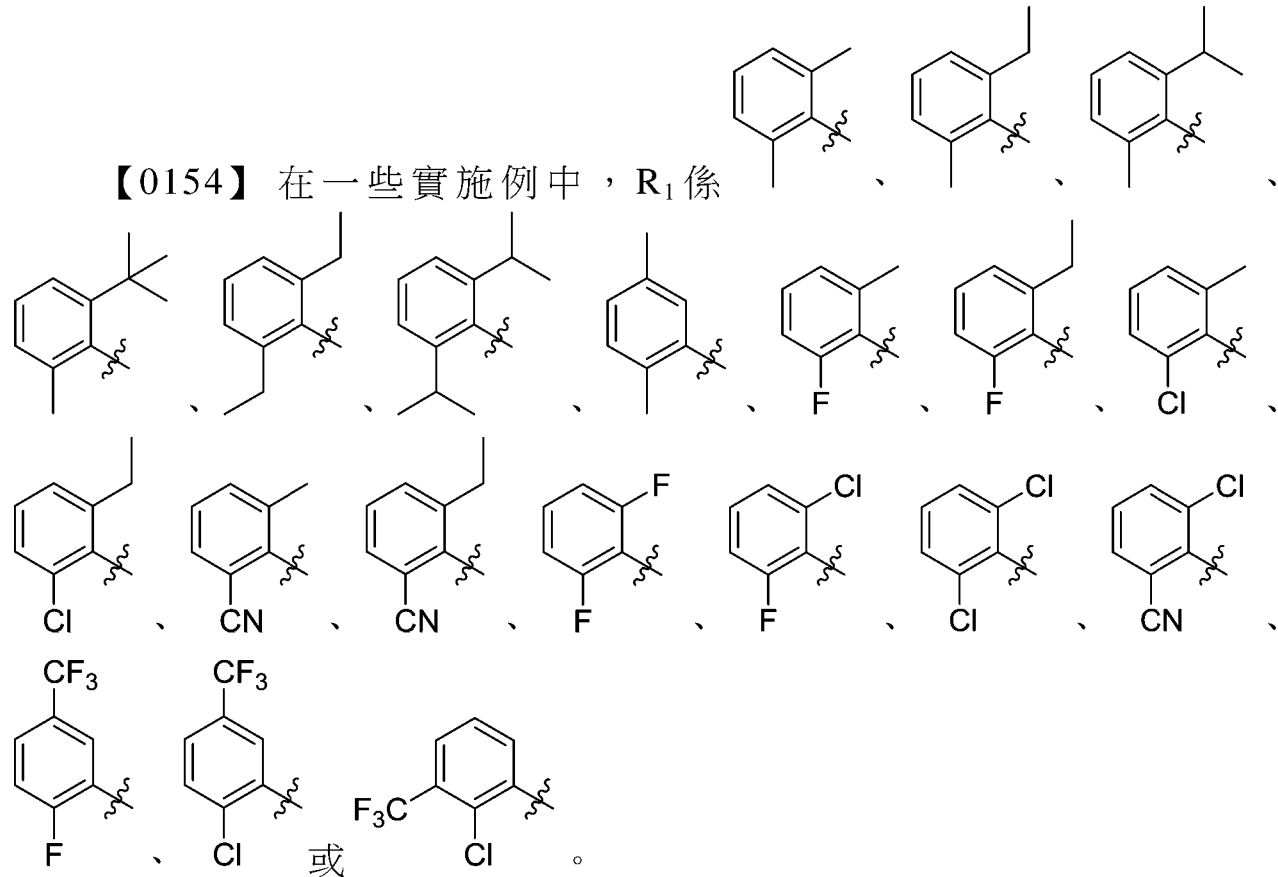
【0149】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之苯基： C_1 - C_4 烷基、鹵基、-CN及- CF_3 。

【0150】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一、二或三個獨立地選自以下之取代基取代之苯基：Cl及F。

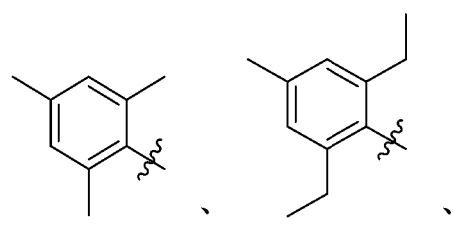


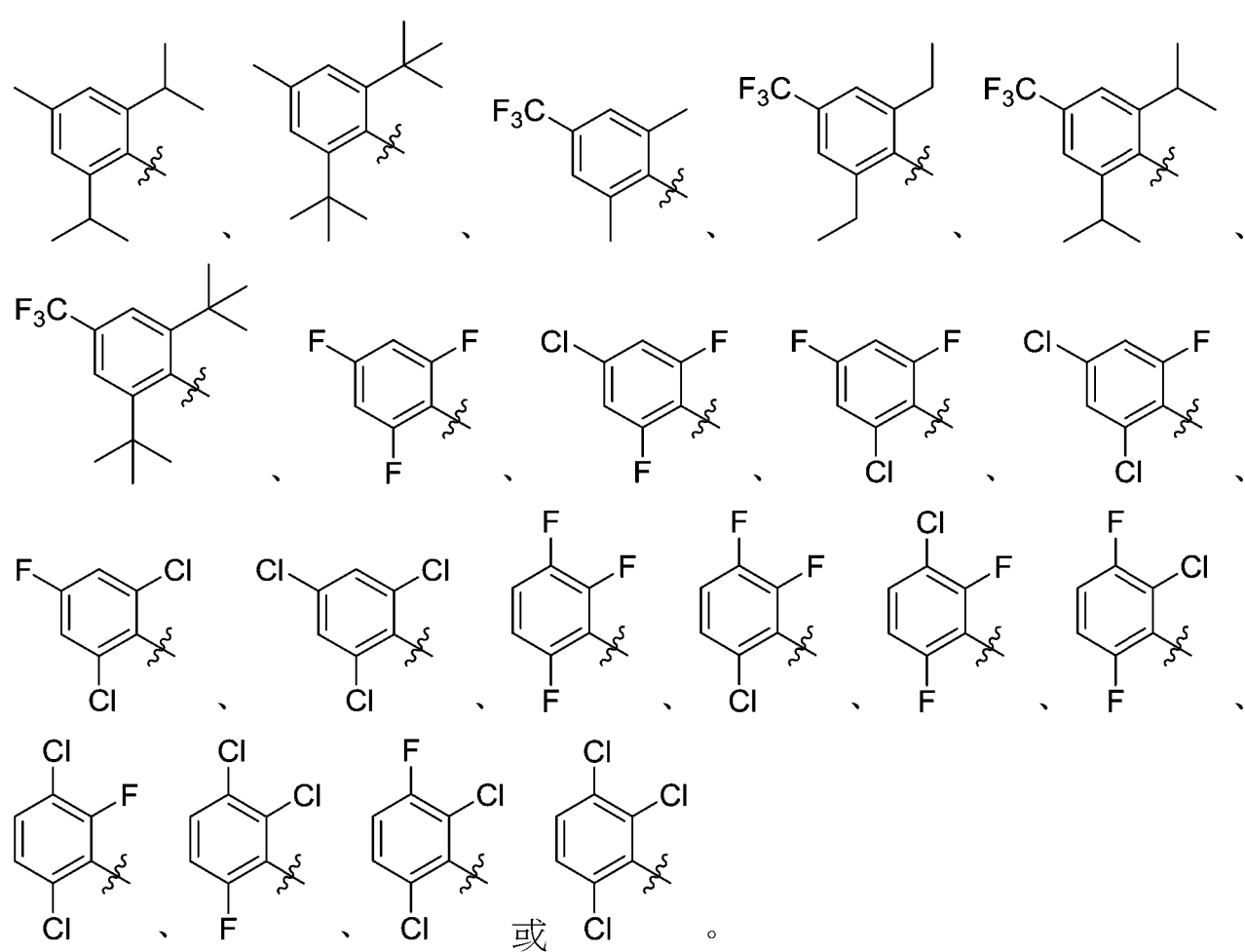


【0154】 在一些實施例中，R₁係

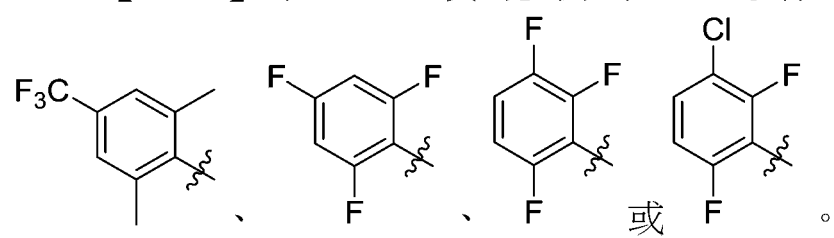


【0155】 在一些實施例中，R₁係



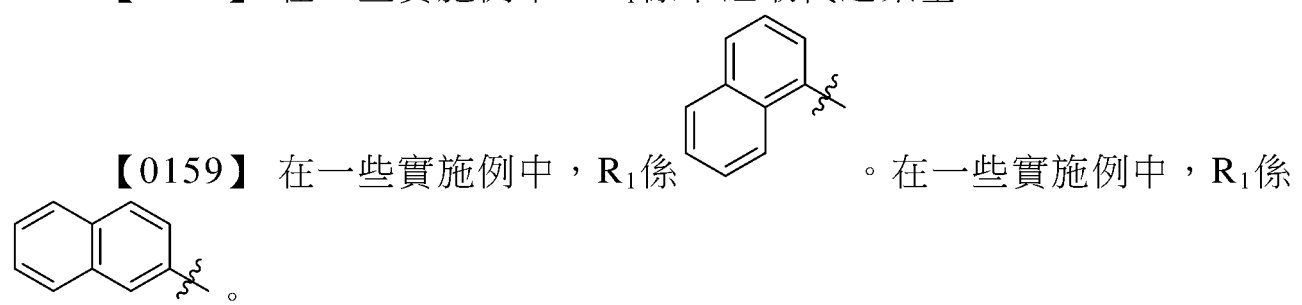


【0156】 在一些實施例中， R_1 係



【0157】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之萘基。

【0158】 在一些實施例中， R_1 係未經取代之萘基。

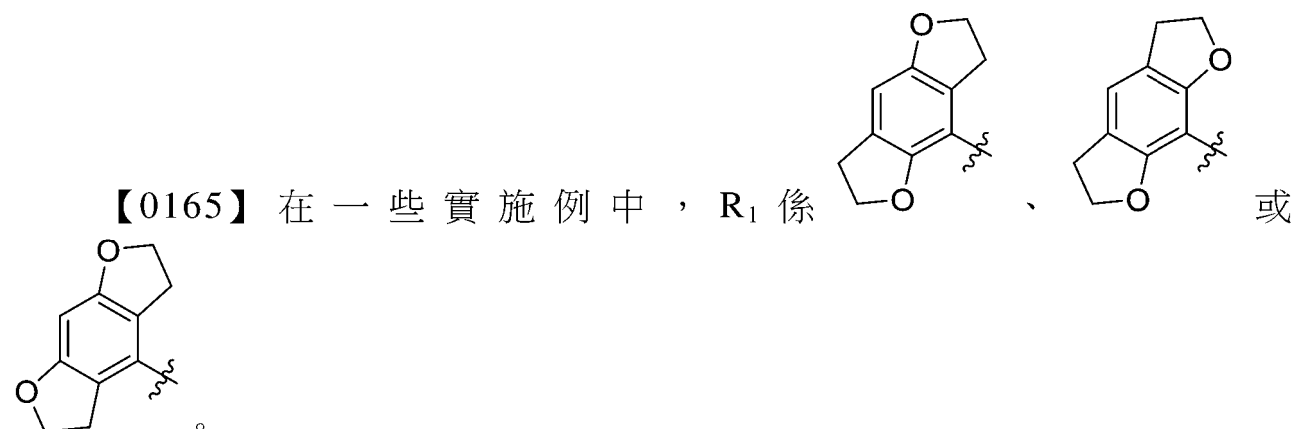
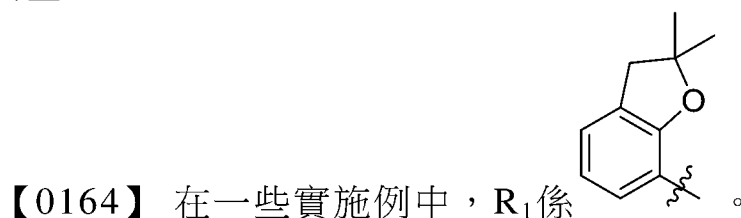


【0160】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之8至12員雜環烷基。

【0161】 在一些實施例中， R_1 係苯并呋喃基或二氫苯并呋喃基，其中該苯并呋喃基或二氫苯并呋喃基係視需要經一或多個 R_6 取代。

【0162】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之苯并呋喃基。

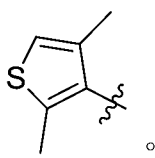
【0163】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之二氫苯并呋喃基。



【0166】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之5至6員雜芳基。

【0167】 在一些實施例中， R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之噻吩基。

【0168】 在一些實施例中， R_1 係經一或多個 R_6 取代之噻吩基。



【0169】 在一些實施例中，R₁係

【0170】 在一些實施例中，R₃係H。

【0171】 在一些實施例中，R₃不為H。

【0172】 在一些實施例中，R₃係視需要經一或多個R₇取代之C₁-C₄烷基。

【0173】 在一些實施例中，R₃係C₁-C₄烷基。

【0174】 在一些實施例中，R₃係甲基。

【0175】 在一些實施例中，R₃係乙基。

【0176】 在一些實施例中，R₃係經一或多個R₇取代之C₁-C₄烷基。

【0177】 在一些實施例中，R₃係經一或多個R₇取代之甲基。

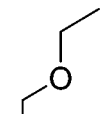
【0178】 在一些實施例中，R₃係經一或多個C₁-C₆烷氧基取代之甲基，其中該C₁-C₆烷氧基係視需要經一或多個C₁-C₆烷氧基取代。

【0179】 在一些實施例中，R₃係經一或多個甲氧基取代之甲基。



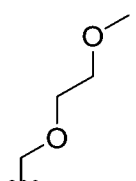
【0180】 在一些實施例中，R₃係

【0181】 在一些實施例中，R₃係經一或多個乙氧基取代之甲基。



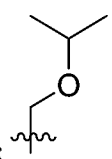
【0182】 在一些實施例中，R₃係

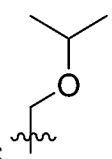
【0183】 在一些實施例中，R₃係經一或多個乙氧基取代之甲基，其中該乙氧基係經一或多個甲氧基取代。



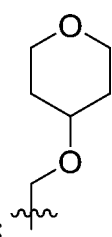
【0184】 在一些實施例中，R₃係

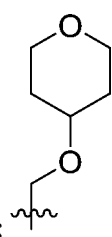
【0185】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個丙氧基(例如，異丙氧基)取代之甲基。



【0186】 在一些實施例中， R_3 係  。

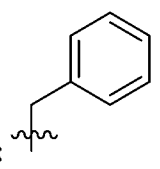
【0187】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個-O-(5至7員雜環烷基)取代之甲基。

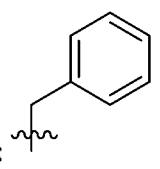


【0188】 在一些實施例中， R_3 係  。

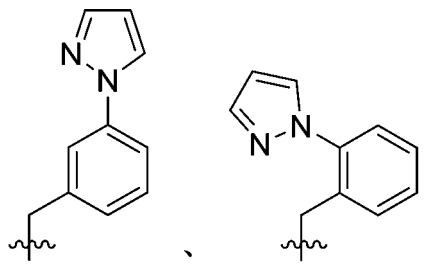
【0189】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個 C_5 - C_{10} 芳基取代之甲基，其中該 C_5 - C_{10} 芳基係視需要經一或多個5至10員雜芳基或-CN取代。

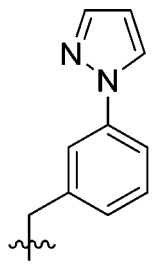
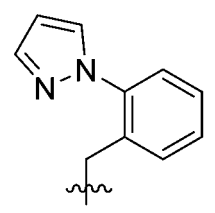
【0190】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個苯基取代之甲基，其中該苯基係視需要經一或多個5至10員雜芳基或-CN取代。

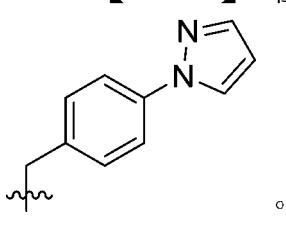


【0191】 在一些實施例中， R_3 係  。

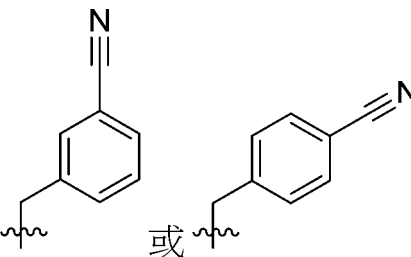
【0192】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個苯基取代之甲基，其中該苯基係視需要經一或多個5至10員雜芳基(例如，吡唑基)取代。



【0193】 在一些實施例中， R_3 係  、  或



【0194】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個苯基取代之甲基，其中該苯基係視需要經一或多個-CN取代。



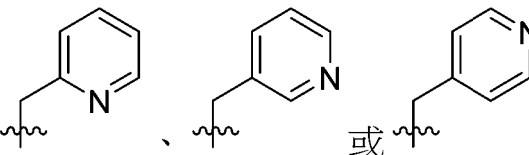
【0195】 在一些實施例中， R_3 係 或 。

【0196】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個5至10員雜芳基取代之甲基，其中該5至10員雜芳基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0197】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基取代之甲基，其中該吡啶基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0198】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個吡啶基取代之甲基，其中該吡啶基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0199】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個吡啶基取代之甲基。



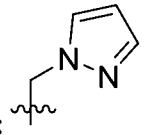
【0200】 在一些實施例中， R_3 係 或 。

【0201】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個吡唑基取代之甲基，其中該吡唑基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

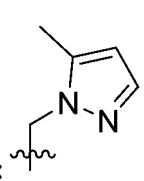
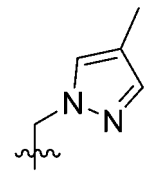
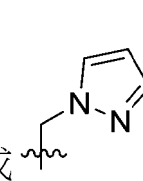
【0202】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個吡唑基取代之甲基，其

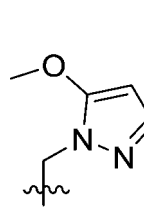
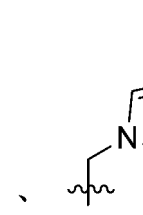
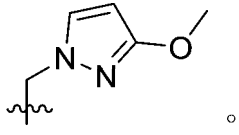
中該吡唑基係視需要經一或多個甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、-CH₂-N(CH₃)₂或-CF₃取代。

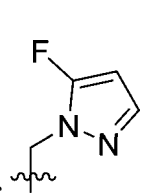
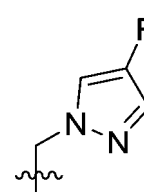
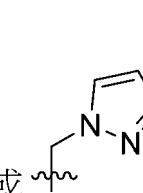
【0203】 在一些實施例中，R₃係經一或多個吡唑基取代之甲基。

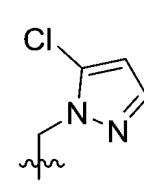
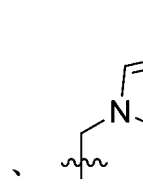
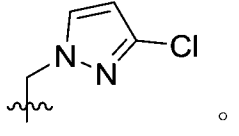
【0204】 在一些實施例中，R₃係 。

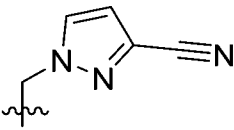
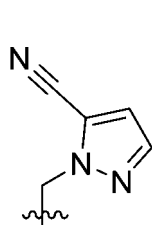
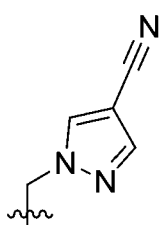
【0205】 在一些實施例中，R₃係經一或多個吡唑基取代之甲基，其中該吡唑基係經一或多個甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、-CH₂-N(CH₃)₂或-CF₃取代。

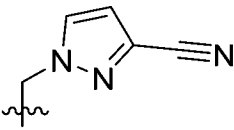
【0206】 在一些實施例中，R₃係 、 或 。

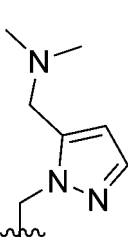
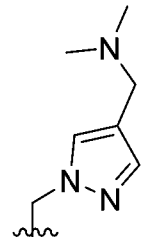
【0207】 在一些實施例中，R₃係 、 或 。

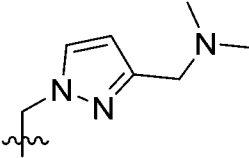
【0208】 在一些實施例中，R₃係 、 或 。

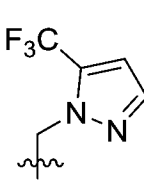
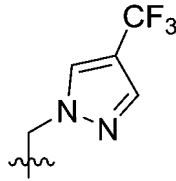
【0209】 在一些實施例中，R₃係 、 或 。

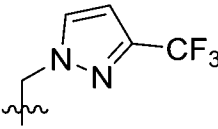
【0210】 在一些實施例中， R_3 係 、、 或

。

【0211】 在一些實施例中， R_3 係 、 或

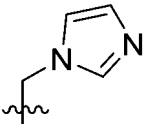
。

【0212】 在一些實施例中， R_3 係 、 或

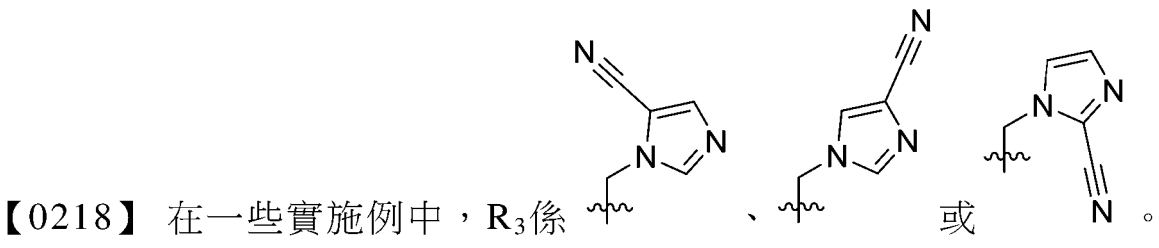
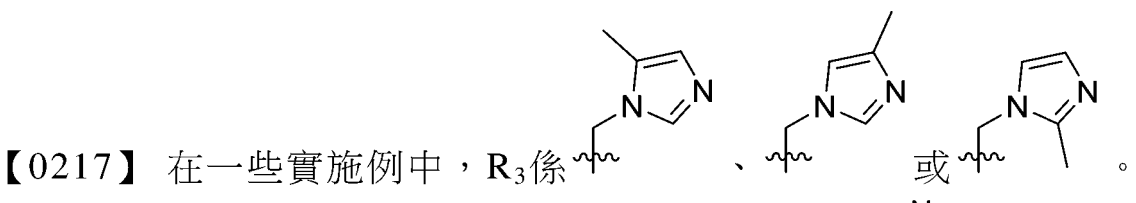
。

【0213】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個咪唑基取代之甲基，其中該咪唑基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或- CF_3 取代。

【0214】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個咪唑基取代之甲基。

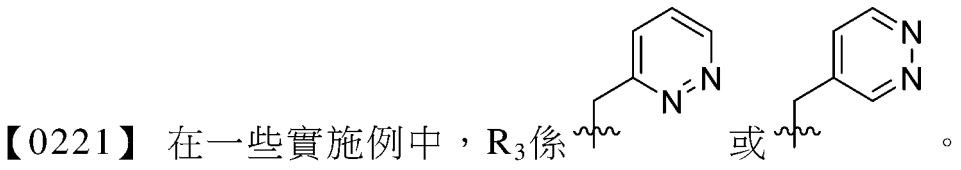
【0215】 在一些實施例中， R_3 係 。

【0216】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個咪唑基取代之甲基，其中該咪唑基係經一或多個甲基或-CN取代。



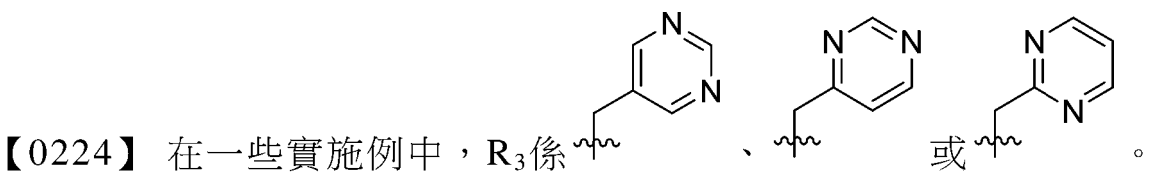
【0219】 在一些實施例中， R_3 係視需要經一或多個噻嗪基取代之甲基，其中該噻嗪基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0220】 在一些實施例中， R_3 係視需要經一或多個噻嗪基取代之甲基。

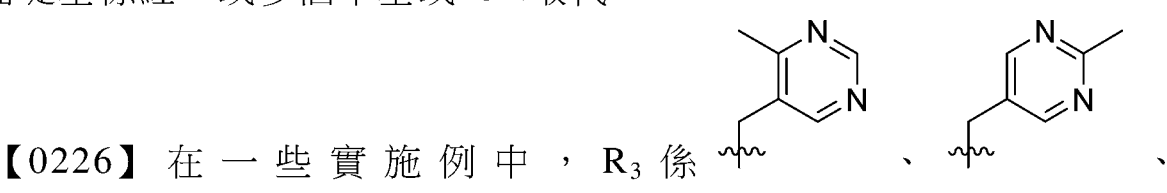


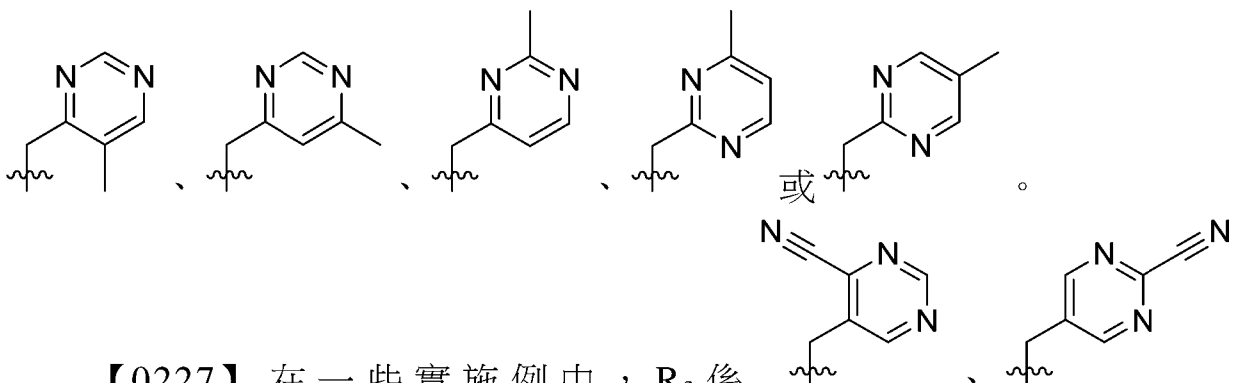
【0222】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個嘧啶基取代之甲基，其中該嘧啶基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0223】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個嘧啶基取代之甲基。

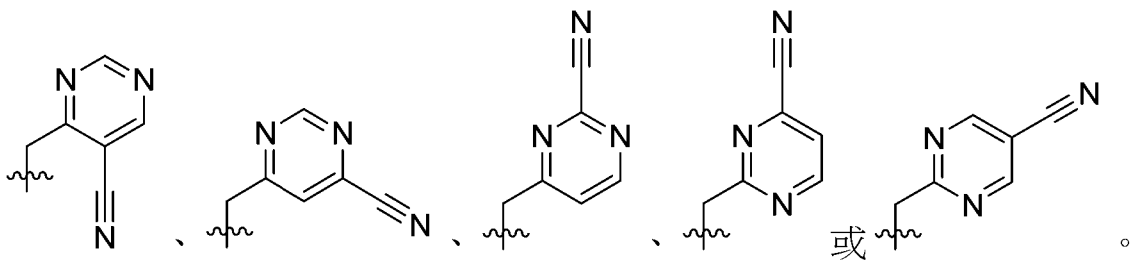


【0225】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個嘧啶基取代之甲基，其中該嘧啶基係經一或多個甲基或 $-CN$ 取代。



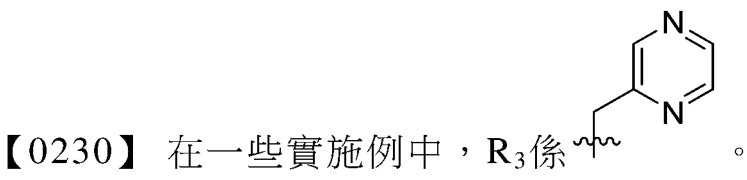


【0227】 在一些實施例中，R₃係

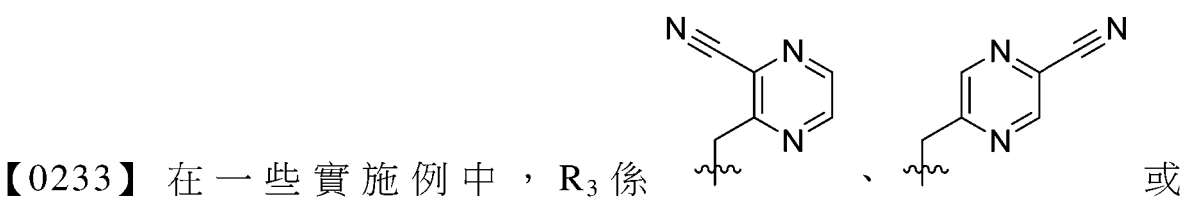
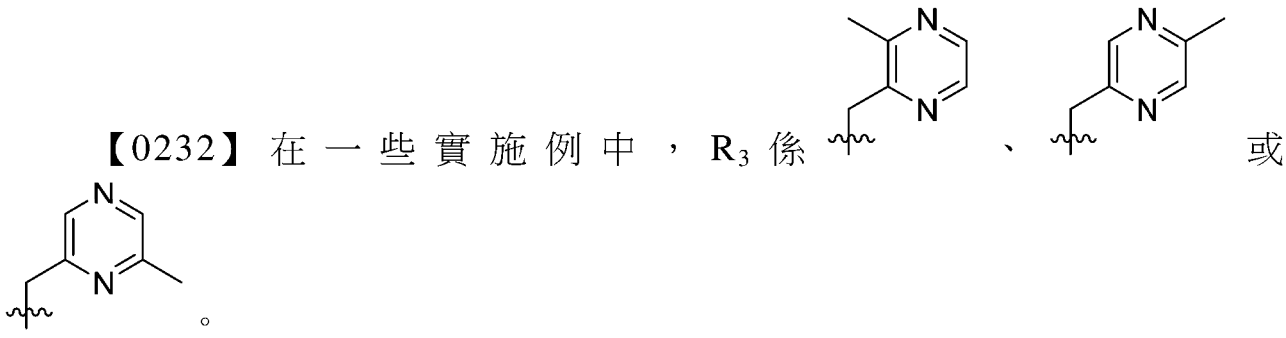


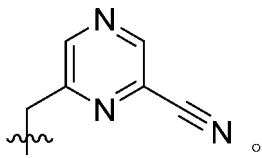
【0228】 在一些實施例中，R₃係經一或多個吡嗪基取代之甲基，其中該吡嗪基係視需要經一或多個C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

【0229】 在一些實施例中，R₃係經一或多個吡嗪基取代之甲基。



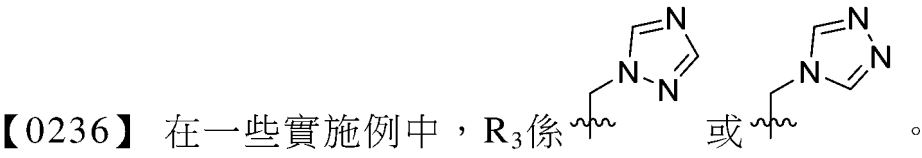
【0231】 在一些實施例中，R₃係經一或多個吡嗪基取代之甲基，其中該吡嗪基係經一或多個甲基或-CN取代。





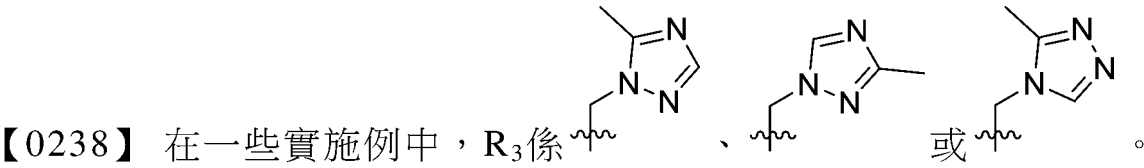
【0234】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個三唑基取代之甲基，其中該三唑基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

【0235】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個三唑基取代之甲基。

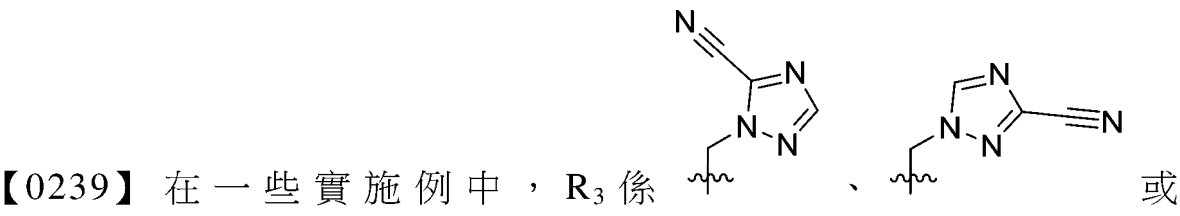


【0236】 在一些實施例中， R_3 係

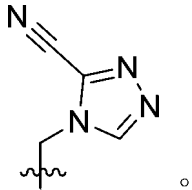
【0237】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個三唑基取代之甲基，其中該三唑基係經一或多個甲基或 $-CN$ 取代。



【0238】 在一些實施例中， R_3 係



【0239】 在一些實施例中， R_3 係



【0240】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個 R_7 取代之乙基。

【0241】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個 C_5 - C_{10} 芳基取代之乙基。

【0242】 在一些實施例中， R_3 係經一或多個苯基取代之乙基。



【0243】 在一些實施例中， R_3 係。

【0244】 在一些實施例中， R_4 係H。

【0245】 在一些實施例中， R_4 係 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6$ 環烷基)或 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 芳基。

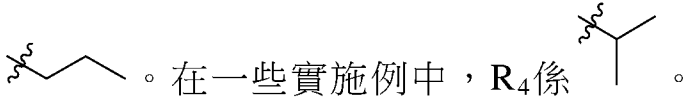
【0246】 在一些實施例中， R_4 係 C_1 - C_6 烷基。

【0247】 在一些實施例中， R_4 係甲基、乙基、丙基、丁基。

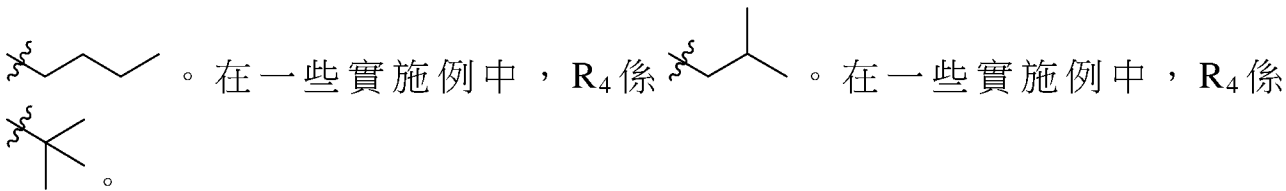
【0248】 在一些實施例中， R_4 係甲基。

【0249】 在一些實施例中， R_4 係乙基。

【0250】 在一些實施例中， R_4 係丙基。在一些實施例中， R_4 係

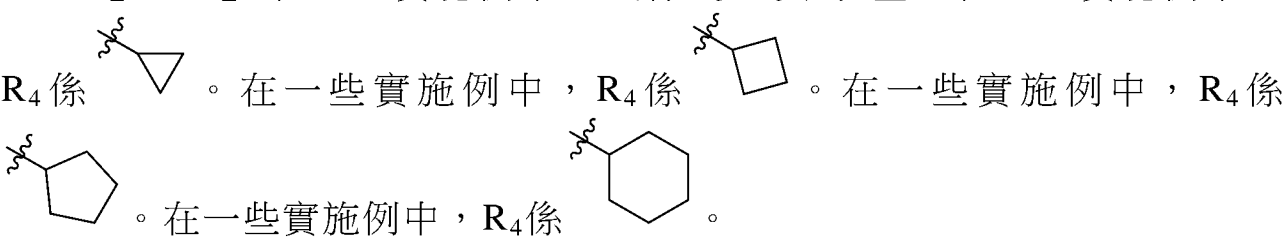


【0251】 在一些實施例中， R_4 係丁基。在一些實施例中， R_4 係

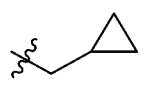
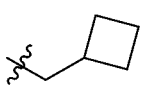
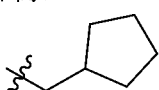
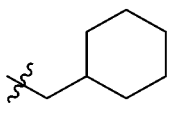


【0252】 在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6$ 環烷基)。

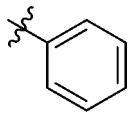
【0253】 在一些實施例中， R_4 係 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中，



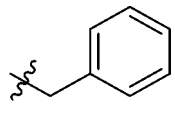
【0254】 在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{1-3}-(C_3-C_6$ 環烷基)。在一些實施例中， R_4 係 $-CH_2-(C_3-C_6$ 環烷基)。在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_2-(C_3-C_6$ 環烷基)。在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_3-(C_3-C_6$ 環烷基)。

【0255】 在一些實施例中， R_4 係。在一些實施例中， R_4 係。在一些實施例中， R_4 係。在一些實施例中， R_4 係。

【0256】 在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 芳基。

【0257】 在一些實施例中， R_4 係 C_5-C_6 芳基。在一些實施例中， R_4 係。

【0258】 在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{1-3}-C_5-C_6$ 芳基。在一些實施例中， R_4 係 $-CH_2-C_5-C_6$ 芳基。在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_2-C_5-C_6$ 芳基。在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_3-C_5-C_6$ 芳基。

【0259】 在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{1-3}$ -苯基。在一些實施例中， R_4 係。

【0260】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基。

【0261】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係 C_1-C_6 烷基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係甲基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係乙基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丙基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丁基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係戊基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係己基。

【0262】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係 C_2-C_6 烯基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係乙烯基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丙烯基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丁烯基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係戊

烯基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係己烯基。

【0263】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係甲氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係乙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係丁氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係戊氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係己氧基。

【0264】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係 C_3 - C_8 環烷基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環丙基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環丁基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環戊基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環己基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環庚基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係環辛基。

【0265】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係鹵基、側氧基、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C_1 - C_6 烷基)、-N(C_1 - C_6 烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

【0266】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係鹵基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係F、Cl或Br。在一些實施例中，至少一個 R_6 係F或Cl。在一些實施例中，至少一個 R_6 係F。在一些實施例中，至少一個 R_6 係Cl。

【0267】 在一些實施例中，至少一個 R_6 係側氧基。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-OH。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-CN。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-NH₂。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-NH(C_1 - C_6 烷基)。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-N(C_1 - C_6 烷基)₂。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-CH₂F。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-CHF₂。在一些實施例中，至少一個 R_6 係-CF₃。

【0268】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係-OR₈。

【0269】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之甲氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之乙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之丙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之丁氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之戊氧基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之己氧基。

【0270】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-(5至7員雜環烷基)。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-吡咯啉基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-四氫呋喃基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-吡啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-咪啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-噁啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-異噁啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-二氧雜環戊基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-哌啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-四氫哌喃基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-哌嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-嗎啉基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-二噁烷基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-三嗪基。在一些實施

例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-三噁烷基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-氮雜環庚基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之-O-二氮雜環庚基。

【0271】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 C_5 - C_{10} 芳基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之苯基。

【0272】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5至10員雜芳基。

【0273】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5至6員雜芳基。

【0274】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡咯基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡唑基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之咪唑基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之三唑基。

【0275】 在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之6員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之二嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之噻嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之嘧啶基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡嗪

基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之三嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係視需要經一個 R_{7s} 取代之四嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_7 係五嗪基。

【0276】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或5至10員雜芳基。

【0277】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係甲基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係乙基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係丙基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係丁基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係戊基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係己基。

【0278】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係 C_1 - C_6 烷氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係甲氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係乙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係丙氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係丁氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係戊氧基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係己氧基。

【0279】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係5至10員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係5至6員雜芳基。

【0280】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係5員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係吡咯基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係吡啶基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係咪唑基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係三唑基。

【0281】 在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係6員雜芳基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係吡啶基。在一些實施例中，至少一個 R_{7s} 係二嗪基。

在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係噻嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係嘧啶基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係吡嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係三嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係四嗪基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係五嗪基。

【0282】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係鹵基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【0283】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係鹵基。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 F 、 Cl 或 Br 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 F 或 Cl 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 F 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 Cl 。

【0284】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-OH$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-CN$ 。

【0285】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 。

【0286】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-NH_2$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_{1-3}-NH_2$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-CH_2-NH_2$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_2-NH_2$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_3-NH_2$ 。

【0287】 在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-NH(CH_3)$ 。在一些實施例中，至少一個 R_{7S} 係 $-(CH_2)_{1-3}$

-NH(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₁₋₃-NH(CH₃)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CH₂-NH(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CH₂-NH(CH₃)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₂-NH(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₂-NH(CH₃)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₃-NH(C₁-C₆烷基)。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₃-NH(CH₃)。

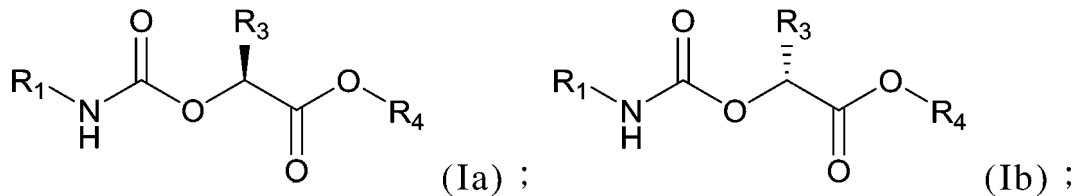
【0288】 在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係N(CH₃)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₁₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₁₋₃-N(CH₃)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CH₂-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CH₂-N(CH₃)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₂-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₂-N(CH₃)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-(CH₂)₃-N(CH₃)₂。

【0289】 在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CH₂F。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CHF₂。在一些實施例中，至少一個R_{7S}係-CF₃。

【0290】 在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之C₁-C₆烷基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之甲基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之乙基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之丙基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之丁基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之戊基。在一些實施例中，R₈係視需要經一或多個R_{7S}取代之己基。

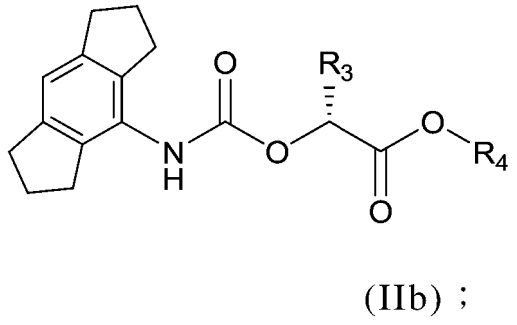
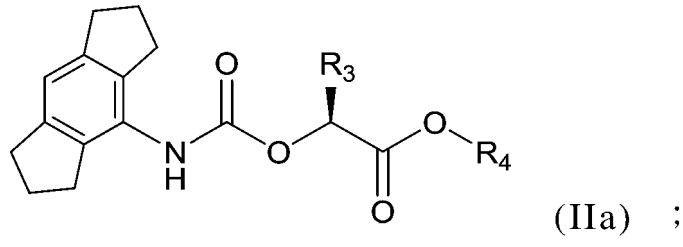
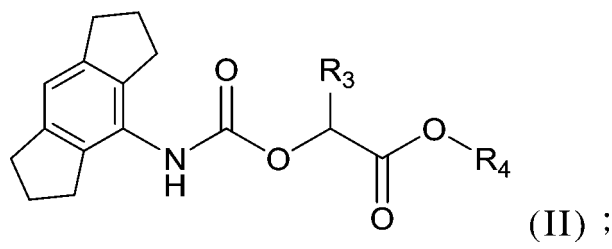
【0291】 在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5至7員雜環烷基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡咯啉基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之四氫呋喃基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之吡啶基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之咪啶基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之噁啶基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之異噁啶基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之二氧雜環戊基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之哌啶基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之四氫哌喃基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之哌嗪基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之嗎啉基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之二噁烷基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之三嗪基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之三噁烷基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之氮雜環庚基。在一些實施例中， R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之二氮雜環庚基。

【0292】 在一些實施例中，該化合物具有式(Ia)或(Ib)：



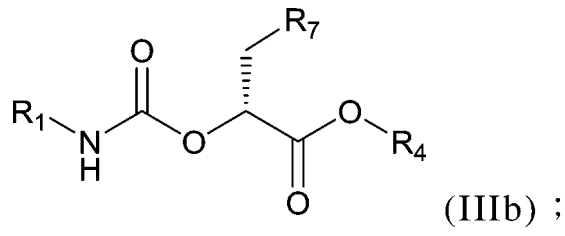
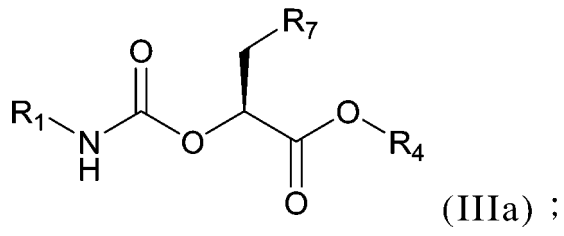
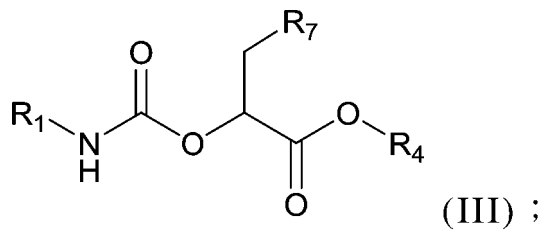
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【0293】 在一些實施例中，該化合物具有式(II)、(IIa)及(IIb)中之任何一者：



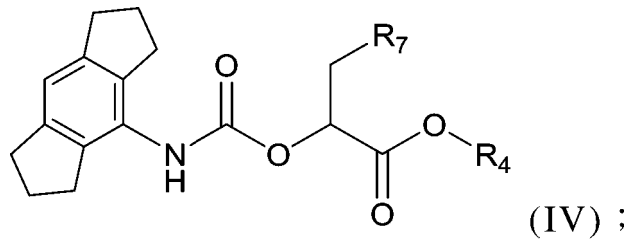
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

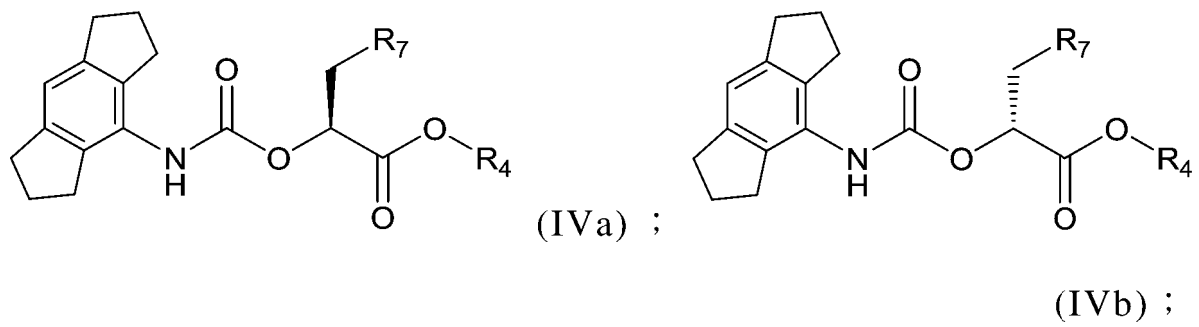
【0294】 在一些實施例中，該化合物具有式(III)、(IIIa)及(IIIb)中之任何一者：



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

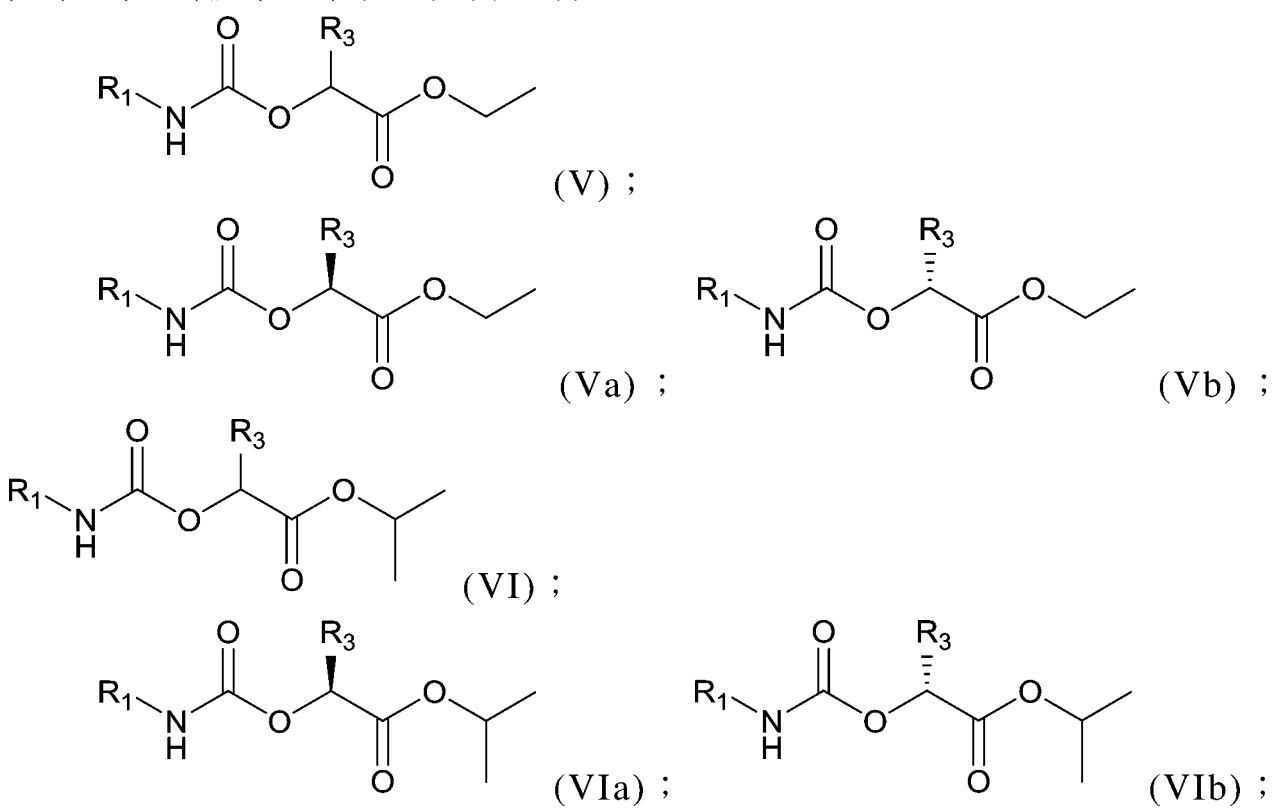
【0295】 在一些實施例中，該化合物具有式(IV)、(IVa)及(IVb)中之任何一者：





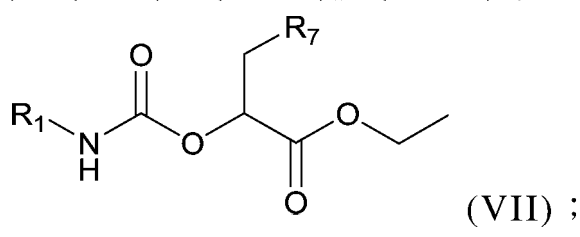
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

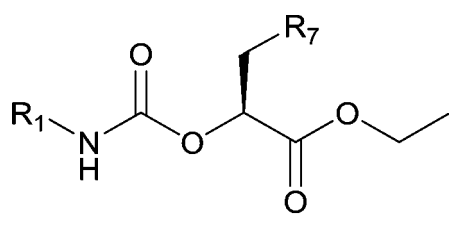
【0296】 在一些實施例中，該化合物具有式(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)及(VIb)中之任何一者：



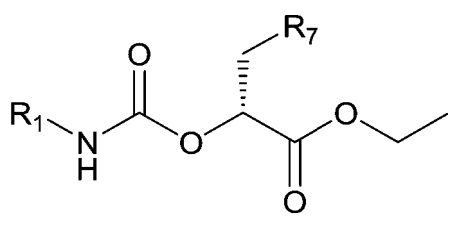
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【0297】 在一些實施例中，該化合物具有式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)及(VIIIb)中之任何一者：

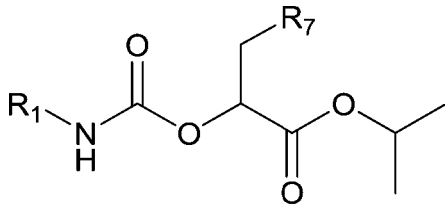




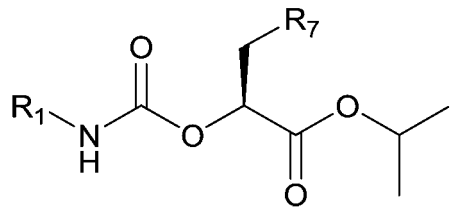
(VIIa) ;



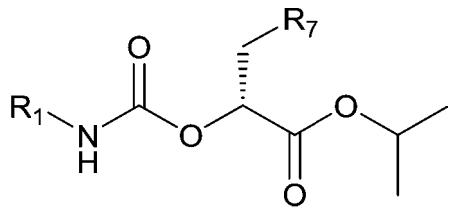
(VIIb) ;



(VIII) ;



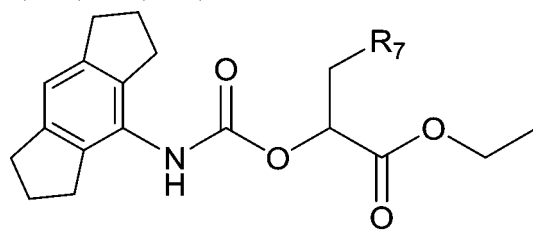
(VIIIa) ;



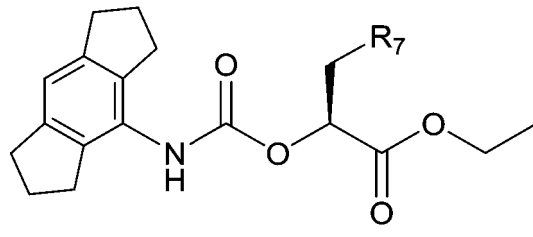
(VIIIb) ;

或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

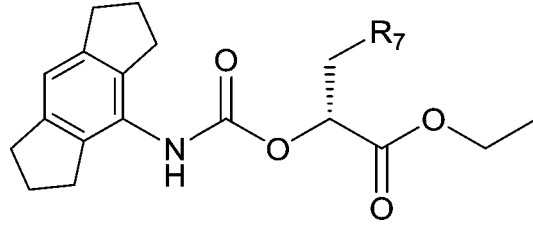
【0298】 在一些實施例中，該化合物具有式(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)及(Xb)中之任何一者：



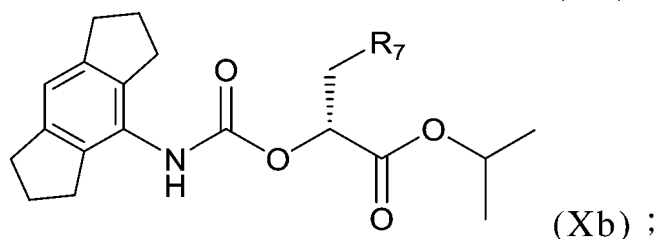
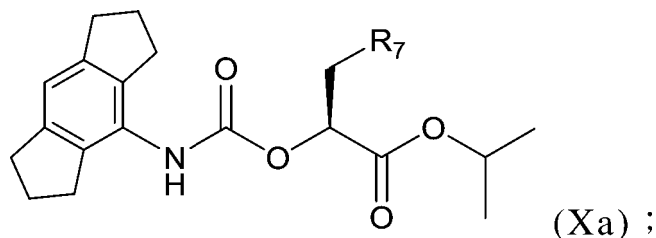
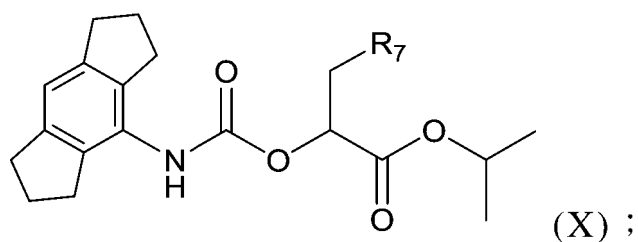
(IX) ;



(IXa) ;



(IXb) ;



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【0299】 應瞭解，就式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物而言， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 可視需要各選自本文描述之基團，且本文針對 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 中之任何一者描述之任何基團可視需要與本文針對 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 R_{7S} 及 R_8 之剩餘部分中之一或多者描述之任何基團組合。

【0300】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中描述之化合物及其前藥及醫藥上可接受之鹽。

【0301】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中描述之化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【0302】 在一些實施例中，該化合物係選自表1中描述之化合物。

表1

化合物 編號	結構	名稱
1		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯
2		2-[[[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}乙 酸乙酯
3		2-[[[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基}乙 酸乙酯
4		2-[[[(萘-1-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯
5		2-[[[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃- 7-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯
6		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸 乙酯
7		2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基) 氧基}乙酸乙酯
8		2-[[[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基} 乙酸乙酯

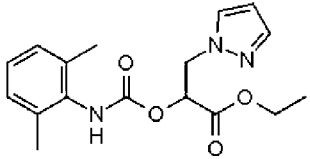
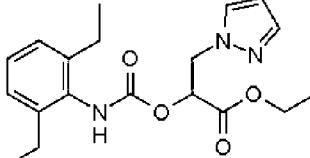
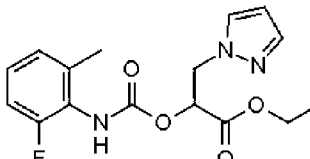
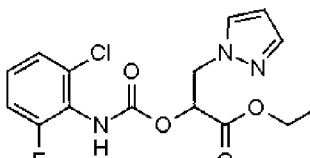
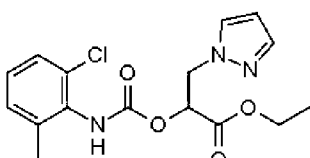
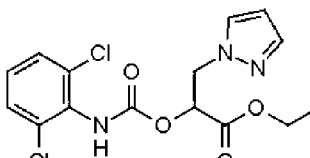
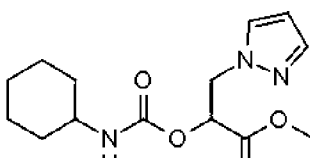
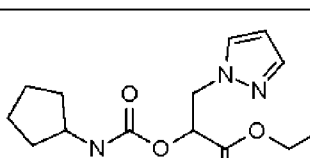
化合物 編號	結構	名稱
9		2-([(2,6-二乙基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
10		2-([(2-(氯-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
11		2-([(2-氰基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
12		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯
13		2-([(2-第三丁基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
14		2-([(均三甲苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
15		2-([(2-異丙基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
16		2-([(2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯

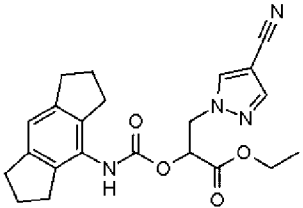
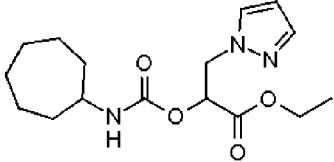
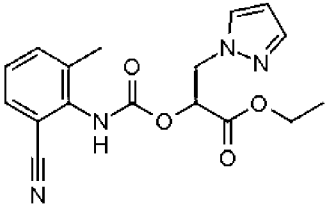
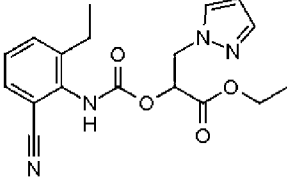
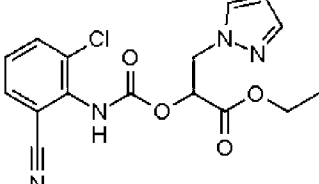
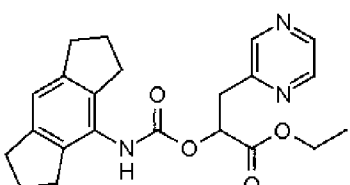
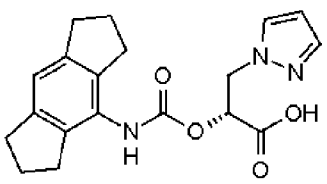
化合物 編號	結構	名稱
17		2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-苯基丙酸乙 酯
18		2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-(吡啶-2-基) 丙酸乙酯
19		(2R)-2-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二 烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯
20		2-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸丙-2-酯
21		2-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸酯
22		2-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環丙基甲 酯
23		2-[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環丁酯

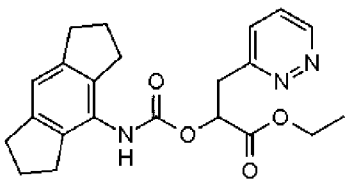
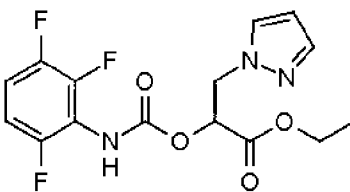
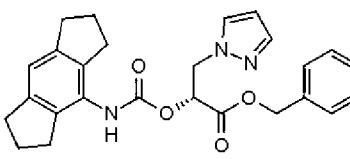
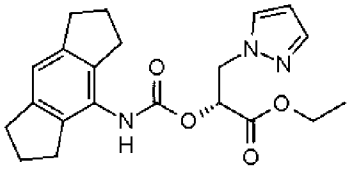
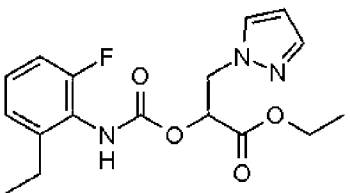
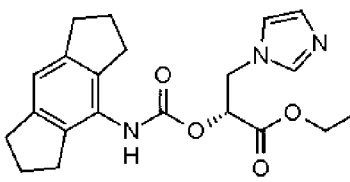
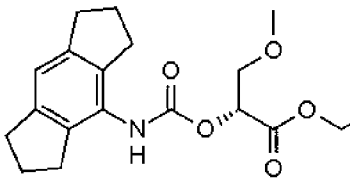
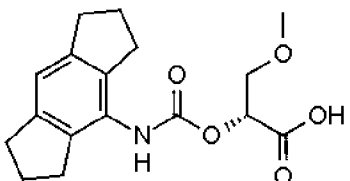
化合物 編號	結構	名稱
24		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸2-甲基丙酯
25		3-(4-氰基苯基)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)丙酸乙酯
26		2-([(2-甲基-6-(丙-2-基)苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
27		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸
28		2-([(2,6-二乙基-4-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯
29		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸甲酯
30		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-4-苯基丁酸乙酯
31		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

化合物 編號	結構	名稱
32		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環戊酯
33		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑- 1-基)丙酸乙酯
34		2-([2,6-雙(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}氧 基)乙酸乙酯
35		2-([2-氯-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基} 氧基)乙酸乙酯
36		2-[[[2-第三丁基-6-甲基苯基]胺甲醯 基]氧基}乙酸乙酯
37		2-[[[2,5-二甲基苯基]胺甲醯基]氧基} 乙酸乙酯
38		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-甲氧基丙酸
39		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環丙酯

化合物編號	結構	名稱
40		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸
41		(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯
42		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯
43		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯
44		2-[[[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基]-3-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
45		2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
46		2-[[[(2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

化合物 編號	結構	名稱
47		2-[[[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
48		2-[[[(2,6-二乙基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
49		2-[[[(2-氟-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
50		2-[[[(2-氯-6-氟苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
51		2-[[[(2-氯-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
52		2-[[[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
53		2-[(環己基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
54		2-[(環戊基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

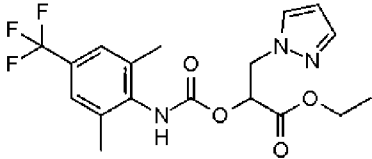
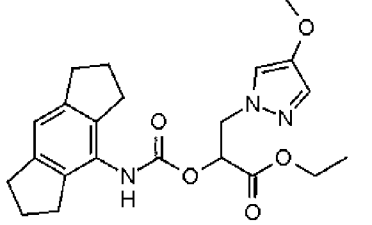
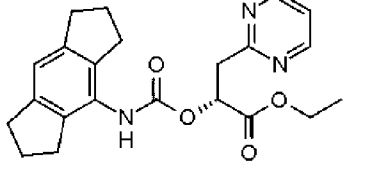
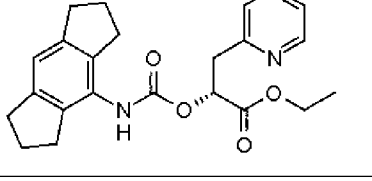
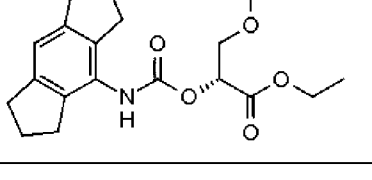
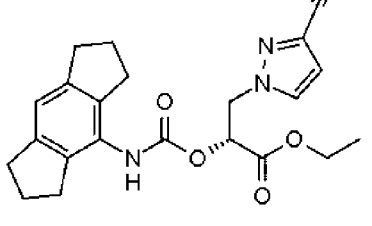
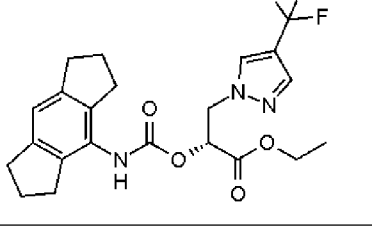
化合物 編號	結構	名稱
55		3-(4- 氰 基 -1H- 吡 啶 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯- 4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯
56		2-[(環庚基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶 -1-基)丙酸乙酯
57		2-{[(2- 氰 基 -6- 甲 基 苯 基)胺甲醯基]氧 基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯
58		2-{[(2- 氰 基 -6- 乙 基 苯 基)胺甲醯基]氧 基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯
59		2-{[(2-氯-6- 氰 基 苯 基)胺甲醯基]氧基}- 3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯
60		2-{[(1,2,3,5,6,7- 六 氫 -s- 二 環 戊 二 烯 聯 苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基) 丙酸乙酯
61		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7- 六 氫 -s- 二 環 戊 二 烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡 啶-1-基)丙酸

化合物 編號	結構	名稱
62		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-(噁嗪-3-基)丙酸乙酯
63		3-(1H-吡唑-1-基)-2-[[[(2,3,6-三氟苯基)胺甲鹽基]氧基]丙酸乙酯
64		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苯甲酯
65		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
66		2-[[[(2-乙基-6-氟苯基)胺甲鹽基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
67		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
68		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-甲氧基丙酸乙酯
69		(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基]-3-甲氧基丙酸

化合物 編號	結構	名稱
70		2-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
71		2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
72		2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
73		3-(1H-吡唑-1-基)-2-[(2,4,6-三氟苯基)胺甲醯基]氧基)丙酸乙酯
74		2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
75		2-[(3-氯-2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
76		(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)丙酸乙酯

化合物編號	結構	名稱
77		(2R)-3-(4- 氰 基 -1H- 吡 唑 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯- 4-基)胺甲鹽基]氧基}丙酸
78		2-([(2,6-二甲基苯基)胺甲鹽基]氧基)- 3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯
79		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二 烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基)-3-(1H-咪 唑-1-基)丙酸
80		3-(4- 氟 -1H- 吡 唑 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯- 4-基)胺甲鹽基]氧基}丙酸乙酯
81		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯 苯-4-基)胺甲鹽基]氧基)-3-(5-甲基- 1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
82		(2R)-3-(4- 氰 基 -1H- 吡 唑 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯- 4-基)胺甲鹽基]氧基}丙酸
83		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二 烯聯苯-4-基)胺甲鹽基]氧基)-3-(1H- 1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

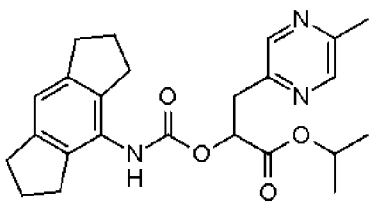
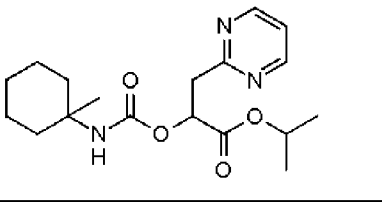
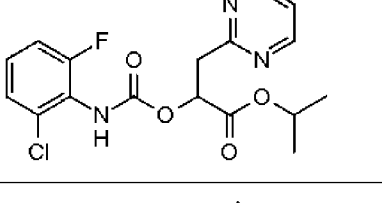
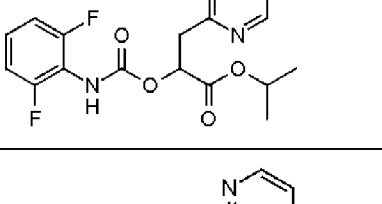
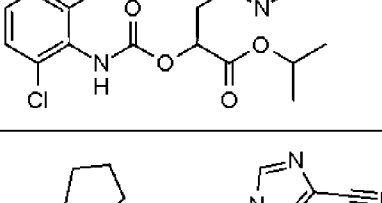
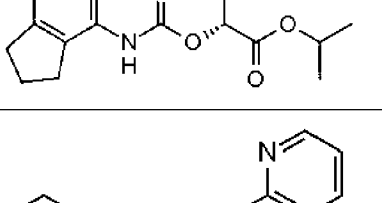
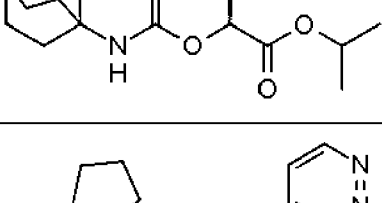
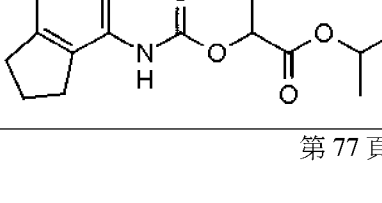
化合物編號	結構	名稱
84		2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
85		2-[[[(2-氯-6-乙基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
86		2-[[[(2-甲基萘-1-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
87		2-[[[(2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
88		(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯
89		(2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯
90		(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯

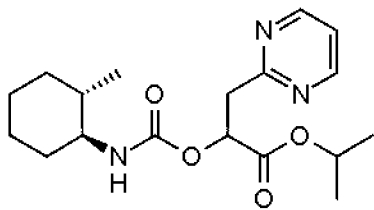
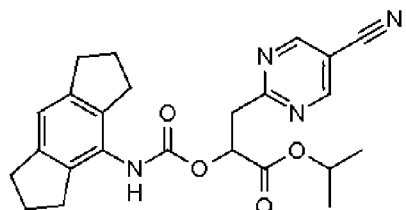
化合物 編號	結構	名稱
91		2-({[2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
92		2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
93		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯
94		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯
95		(2R)-3-乙氧基-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯
96		(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯
97		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯

化合物 編號	結構	名稱
98		(2R)-3-{4-[(二甲胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸鹽酸鹽
99		2-[[(2,4-二甲基噻吩-3-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
100		2-[[(4,10-二氧雜三環[7.3.0.0 ^{3,7}]十二-1,3(7),8-三烯-2-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
101		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯
102		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯
103		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
104		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯

化合物 編號	結構	名稱
105		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
106		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘓啉-2-基)丙酸
107		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘓啉-2-基)丙酸丙-2-酯
108		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘓啉-2-基)丙酸環戊酯
109		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(吡嗪-2-基)丙酸
110		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯
111		(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(吡嗪-2-基)丙酸環戊酯
112		(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)丙酸丙-2-酯

化合物 編號	結構	名稱
113		(2R)-3-(4- 氰 基 -1H- 吡 唑 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基} 丙 酸 環 戊 酯
114		(2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3-(1H- 1,2,4-三 唑 -1-基) 丙 酸
115		(2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3-(1H- 1,2,4-三 唑 -1-基) 丙 酸 丙 -2-酯
116		(2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3-(1H- 1,2,4-三 唑 -1-基) 丙 酸 環 戊 酯
117		2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3-(6- 甲 基 吡 嗪 -2-基) 丙 酸 丙 -2-酯
118		2- {[(3- 甲 基 環 己 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3- (嘧 啶 -2-基) 丙 酸 丙 -2-酯
119		3-(5- 氰 基 吡 嗪 -2- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7- 六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基} 丙 酸 丙 -2-酯
120		2- {[(1,2,3,5,6,7-六 氫 -s-二 環 戊 二 烯 聯 苯 -4- 基)胺 甲 醯 基]氧 基}-3-(2- 甲 基 嘧 啶 -4-基) 丙 酸 丙 -2-酯

化合物 編號	結構	名稱
121		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯
122		2-([(1-甲基環己基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
123		2-([(2-氯-6-氟苯基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
124		2-([(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
125		2-([(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
126		(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)丙酸丙-2-酯
127		2-([(雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲醯基]氧基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
128		2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-(噻嗪-4-基)丙酸丙-2-酯

化合物 編號	結構	名稱
129		2-{[(反式-2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯
130		3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯

【0303】 在一些實施例中，該化合物係選自由以下組成之群：

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(萘-1-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯

2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯

2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(2,6-二乙基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-([2-(氯-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯

2-{[(2-氰基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡

啖-3-基)丙酸乙酯

2-{[(2-第三丁基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

2-((均三甲苯基胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯

2-(((2-異丙基苯基)胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯

2-(((2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯

2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯

2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-(吡

啖-2-基)丙酸乙酯

(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}

丙酸乙酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸

丙-2-酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸

酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸

環丙基甲酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸

環丁酯

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸

2-甲基丙酯

3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲

醯基]氧基}丙酸乙酯

2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯

2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸

2-([(2,6-二乙基-4-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯

2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸
甲酯

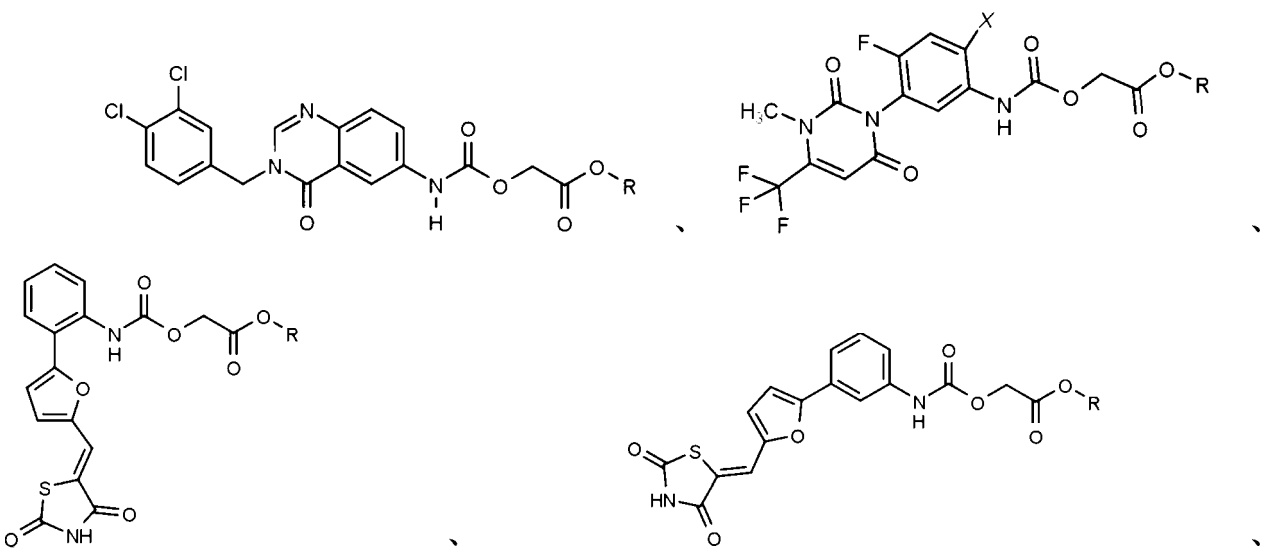
(2R)-2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-
4-苯基丁酸乙酯

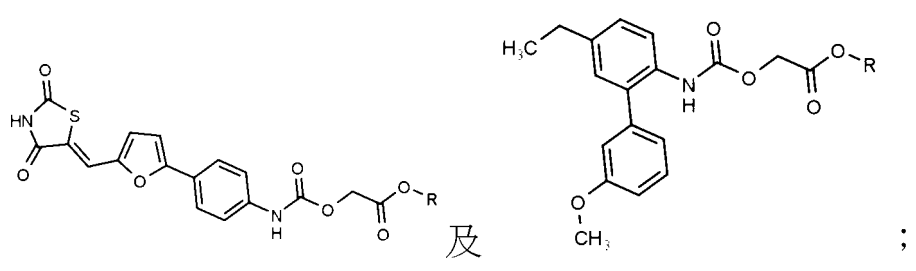
2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-
(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸
環戊酯；及

2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)-3-
(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。

【0304】 在一些實施例中，該化合物不為以下中之任何一者：





其中X係CN、Cl或Br，及R係H、C₁-C₆烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆環烷基)或-(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆芳基。

【0305】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物，其係式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)之任一種化合物之同位素衍生物(例如，同位素標記化合物)。

【0306】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物之同位素衍生物及其前藥及醫藥上可接受之鹽。

【0307】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物之同位素衍生物及其醫藥上可接受之鹽。

【0308】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物之同位素衍生物。

【0309】 應瞭解同位素衍生物可使用各種本領域公認之技術中之任一者製備。例如，同位素衍生物一般可藉由進行本文描述之方案及/或實例中揭示之程序，藉由用同位素標記試劑替代非同位素標記試劑製備。

【0310】 在一些實施例中，同位素衍生物係氘標記化合物。

【0311】 在一些實施例中，同位素衍生物係式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)之任一種化合物之氘標記化合物。

【0312】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物之氘標記化合物及其前藥及醫藥上可接受之鹽。

【0313】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物

之氙標記化合物及其醫藥上可接受之鹽。

【0314】 在一些實施例中，該化合物係表1中描述之任一種化合物之氙標記化合物。

【0315】 應瞭解氙標記化合物包含氙豐度實質上大於氙之天然豐度(其係0.015%)之氙原子。

【0316】 在一些實施例中，氙標記化合物之各氙原子具有之氙富集因子為至少3500 (各氙原子併入52.5%氙)、至少4000 (併入60%氙)、至少4500 (併入67.5%氙)、至少5000 (75%氙)、至少5500 (併入82.5%氙)、至少6000 (併入90%氙)、至少6333.3 (併入95%氙)、至少6466.7 (併入97%氙)、至少6600 (併入99%氙)，或至少6633.3 (併入99.5%氙)。如本文使用，術語「氙富集因子」意指在氙豐度與氙之天然豐度之間的比率。

【0317】 應瞭解氙標記化合物可使用各種本領域公認之技術中之任何一者製備。例如，氙標記化合物可通常藉由進行本文描述之方案及/或實例中揭示之程序，藉由以氙標記試劑代替非氙標記試劑製備。

【0318】 含有前述氙原子之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物係於本發明之範圍內。此外，使用較重氙(即， ^2H)之取代可提供源自較大代謝穩定性之某些治療優點，例如，增加之活體內半衰期或減少之劑量需求。

【0319】 為避免疑義，應瞭解，其中在本說明書中，由「本文描述之」限定基團，則該基團包含首次出現及最廣泛之定義及針對該基團之特定定義中之各者及所有。

【0320】 本發明之特定化合物包括(例如)式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物，或其醫藥上可接受之鹽，其中，除非本

文另有說明，否則 R_1 、 R_3 、 R_4 中之各者及任何相關聯之取代基具有上文定義之含義中之任何一者。

【0321】 通常選擇構成式(I)化合物之各種官能基及取代基使得該化合物之分子量不超過1000達爾頓。更通常，該化合物之分子量將係小於900，例如小於800，或小於750，或小於700，或小於650達爾頓。更合宜地，該分子量係小於600，及例如，係550達爾頓或以下。

【0322】 本發明之化合物之合適之醫藥上可接受之鹽係足夠鹼性之本發明之化合物之(例如)酸加成鹽，例如，與(例如)無機酸或有機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、檸檬甲烷磺酸或馬來酸)形成之酸加成鹽。另外，足夠酸性之本發明之化合物之合適之醫藥上可接受之鹽係鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)、銨鹽或與有機鹼(其提供醫藥上可接受之陽離子)形成之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、嗎啉或參-(2-羥基乙基)胺形成之鹽。

【0323】 將瞭解式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物及其任何醫藥上可接受之鹽包含立體異構體、立體異構體混合物、該等化合物之所有異構形式之多晶型物。

【0324】 如本文使用，術語「異構」意指化合物具有相同分子式但其等原子之結合順序或其等原子之空間排佈不同。原子之空間排佈不同之異構體被稱為「立體異構體」。非彼此鏡像之立體異構體被稱為「非對映異構體」，及非彼此相互重疊之鏡像之立體異構體被稱為「對映異構體」，有時稱為光學異構體。含有等量之具有相反對掌性之個別對映異構形式之混合物被稱為「外消旋混合物」。

【0325】 如本文使用，術語「對掌性中心」係指結合至四個不同取

代基之碳原子。

【0326】如本文使用，術語「對掌性異構體」意指具有至少一個對掌性中心之化合物。具有多於一個對掌性中心之化合物可作為個別非對映異構體或作為非對映異構體之混合物存在，被稱為「非對映異構混合物」。當存在一個對掌性中心時，立體異構體之特徵可為該對掌性中心之絕對構型(R或S)。絕對構型係指結合至對掌性中心之取代基之空間排佈。考慮結合至對掌性中心之取代基係根據Cahn、Ingold及Prelog之順序規則排列。(Cahn等人，Angew. Chem. Inter.編，1966, 5, 385；勘誤表511；Cahn等人，Angew. Chem. 1966, 78, 413；Cahn及Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612；Cahn等人，Experientia 1956, 12, 81；Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

【0327】如本文使用，術語「幾何異構體」意指由於圍繞雙鍵或環烷基(例如，1,3-環丁基)連接子之受阻旋轉而存在的非對映異構體。此等構型之名稱由前綴順式及反式，或Z及E進行區分，該等前綴指示根據Cahn-Ingold-Prelog規則，該等基團在分子中之雙鍵之同側或相對側。

【0328】應瞭解本發明之化合物可描繪成不同對掌性異構體或幾何異構體。亦應瞭解當化合物具有對掌性異構或幾何異構形式時，所有異構形式係意欲包括於本發明之範圍內，及該等化合物之命名不排除任何異構形式，應瞭解非所有異構體可具有相同之活性水平。

【0329】應瞭解本發明中討論之結構及其他化合物包括其所有阿托異構體(atropic isomer)。亦應瞭解非所有阿托異構體可具有相同之活性水平。

【0330】如本文使用，術語「阿托異構體」係其中兩種異構體之原

子之空間排佈不同之立體異構體之類型。阿托異構體之存在歸因於由阻礙大基團圍繞中心鍵之旋轉所引起之受限旋轉。此等阿托異構體通常作為混合物存在，然而作為層析技術之最新發展之結果，已可能在選擇之情況下分離兩種阿托異構體之混合物。

【0331】 如本文使用，術語「互變異構體」係平衡存在且易於自一種異構形式轉化至另一種之兩種或更多種結構異構體中之任何一者。此轉換導致氫原子之形式遷移並伴隨相鄰共軛雙鍵之轉換。互變異構體作為互變異構集合於溶液中之混合物存在。在其中可能互變異構之溶液中，互變異構體將達成化學平衡。互變異構體之精確比率取決於數種因素，其等包括溫度、溶劑及pH。可藉由互變異構可相互轉化之互變異構體之概念被稱為互變異構。在可能之互變異構之各種類型中，通常可見兩種。在酮-烯醇互變異構中，發生電子及氫原子之同時位移。環-鏈互變異構係由於糖鏈分子中之醛基(-CHO)與相同分子中之羥基(-OH)中之任何一者反應以給予其如由葡萄糖顯示之環系(環狀)形式而產生。

【0332】 應瞭解本發明之化合物可描繪為不同之互變異構體。亦應瞭解當化合物具有互變異構形式時，所有互變異構形式意欲包括於本發明之範圍內，及該等化合物之命名不排除任何互變異構體形式。將瞭解某些互變異構體可具有比其他更高之活性水平。

【0333】 具有相同分子式但原子之性質及結合順序或原子之空間排佈不同之化合物被稱為「異構體」。原子之空間排佈不同之異構體被稱為「立體異構體」。彼此不為鏡像之立體異構體被稱為「非對映異構體」及彼等非彼此之不可重疊鏡像者被稱為「對映異構體」。當化合物具有非對稱中心時，例如，其結合至四個不同之基團，對映異構體對係可能的。對

映異構體之特徵可在於其非對稱中心之絕對構型且係由Cahn及Prelog之R及S定序規則描述，或特徵在於其中該分子圍繞偏振光之平面旋轉之方式且名為右旋或左旋(即，分別名為(+)-或(-)-異構體)。對掌性化合物可作為個別對映異構體或作為其混合物存在。含有相同比例之對映異構體之混合物被稱為「外消旋混合物」。

【0334】 本發明之化合物可具有一或多個非對稱中心；此等化合物可因此作為個別(R)或(S)-立體異構體或作為其混合物產生。除非本文另有指示，否則說明書及申請專利範圍中之特定化合物之描述或命名意欲包括個別對映異構體及其混合物、外消旋或其他。用於確定立體異構體之立體化學及分離之方法已為此項技術中熟知(參見「Advanced Organic Chemistry」之第4章中之討論，第4版，J. March, John Wiley & Sons, New York, 2001)，例如藉由合成自光學活性起始材料或藉由解析外消旋形式。本發明之化合物中之一些可具有幾何異構中心(E及Z-異構體)。應瞭解本發明包含具有發炎體抑制活性之所有光學、非對映異構體及幾何異構體及其混合物。

【0335】 本發明亦包含如本文定義之本發明之化合物，其等包含一或多個同位素取代。

【0336】 應瞭解具有本文描述之任何式之化合物包括該等化合物本身，及其等鹽，及其等溶劑合物(若適用)。鹽(例如)可於陰離子與帶正電基團(例如，胺基)之間在經取代之苯化合物上形成。合適之陰離子包括氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、胺基磺酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、三氟乙酸鹽、麩胺酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、戊二酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸

鹽、水楊酸鹽、乳酸鹽、萘磺酸鹽及乙酸鹽(例如，三氟乙酸鹽)。

【0337】如本文使用，術語「醫藥上可接受之陰離子」係指適用於形成醫藥上可接受之鹽之陰離子。同樣，鹽亦可於陽離子與帶負電基團(例如，羧酸根)之間在經取代之苯化合物上形成。合適之陽離子包括鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子，諸如四甲基銨離子。經取代之苯化合物亦包括彼等含有季氮原子之鹽。

【0338】應瞭解本發明之化合物(例如，該等化合物之鹽)可以水合或非水合(無水)形式存在或作為與其他溶劑分子形成之溶劑合物存在。水合物之非限制性實例包括單水合物、二水合物等。溶劑合物之非限制性實例包括乙醇溶劑合物、丙酮溶劑合物等。

【0339】如本文使用，術語「溶劑合物」意指含有化學計量或非化學計量之溶劑之溶劑加成形式。一些化合物傾向於在結晶固態下捕獲固定莫耳比率之溶劑分子，因此形成溶劑合物。若該溶劑係水，則形成之溶劑合物係水合物；及若該溶劑係醇，則形成之溶劑合物係醇化物。水合物係藉由一或多個水分子及其中水保留其分子狀態為 H_2O 之物質之一個分子之組合形成。

【0340】如本文使用，術語「類似物」係指係結構上類似於另一者但組成略有不同之化學化合物(如由不同元素之原子置換一個原子或在特定官能基之存在下，或由另一官能基置換一個官能基)。因此，類似物係功能及外觀上類似或可比較，但結構或起源不同於參考化合物之化合物。

【0341】如本文使用，術語「衍生物」係指具有共同核結構且經如本文描述之各種基團取代之化合物。

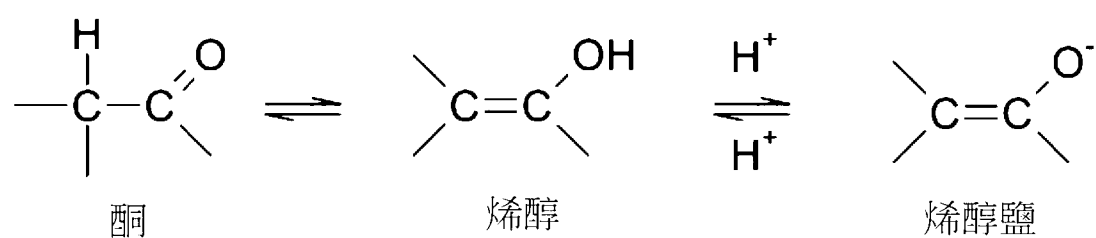
【0342】如本文使用，術語「生物電等排體」係指由原子或原子團

與另一大體上相似的原子或原子團之交換所產生之化合物。生物電等排體置換之目標係產生具有與親代化合物類似之生物性質之新穎化合物。該生物電等排體置換可基於物理化學或拓撲。羧酸生物電等排體之實例包括(但不限於)醯基磺醯亞胺、四唑、磺酸鹽及磷酸鹽。參見，例如，Patani及LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996。

【0343】亦應瞭解式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之某些化合物可以溶劑合物及非溶劑合物形式存在，諸如，例如，水合物形式。合適之醫藥上可接受之溶劑合物係(例如)水合物，諸如半水合物、單水合物、二水合物或三水合物。應瞭解本發明包含具有發炎體抑制活性之所有此等溶劑合物形式。

【0344】亦應瞭解式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之某些化合物可以多晶型存在，及本發明包含具有發炎體抑制活性之所有此等形式或其混合物。通常已知結晶材料可使用習知技術(諸如X射線粉末繞射分析、示差掃描熱析法、熱重分析、漫反射紅外傅裡葉變換(DRIFT)光譜、近紅外(NIR)光譜、溶液及/或固態核磁共振光譜)加以分析。此等結晶材料之含水量可藉由卡爾費歇爾(Karl Fischer)分析測定。

【0345】式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物可以許多不同之互變異構形式存在且提及之式I化合物包括所有此等形式。為避免疑義，在化合物可以數種互變異構形式中之任何一者存在，且僅一者係經特定描述或顯示之情況下，然而所有其他形式係由式(I)包含。互變異構形式之實例包括酮-、烯醇-及烯醇鹽-形式，如以(例如)下列互變異構對：酮/烯醇(下文闡述)、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺基醇、脘/脘、亞硝基/肟、硫酮/烯硫醇及硝基/酸式硝基。



【0346】 含有胺官能基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物亦可形成N-氧化物。本文提及含有胺官能基之式I化合物亦包括N-氧化物。在化合物含有數個胺官能基之情況下，一或多於一個氮原子可經氧化以形成N-氧化物。N-氧化物之特定實例係三級胺或含有氮之雜環之氮原子之N-氧化物。N-氧化物可藉由用氧化劑(諸如過氧化氫或過酸(例如，過氧羧酸))處理相應之胺形成，參見例如 Jerry March 之 *Advanced Organic Chemistry*，第4版，Wiley Interscience, pages。更特定言之，N-氧化物可藉由L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)之製程製得，其中該胺化合物係與間氯過氧苯甲酸(mCPBA)(例如)於惰性溶劑(諸如二氯甲烷)中反應。

【0347】 式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物可以前藥之形式投與，前藥在人體或動物體中分解以釋放本發明之化合物。前藥可用以改變本發明之化合物之物理性質及/或藥物動力學性質。當本發明之化合物含有可結合性質修飾基團之合適基團或取代基時，可形成前藥。前藥之實例包括可於式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物中之羧基或羥基處形成之活體內可裂解酯衍生物及可於式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物中之羧基或胺基處形成之活體內可裂解醯胺衍生物。

【0348】 因此，本發明包括彼等如上文描述之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物，當可藉由有機合成獲得時及當在人體

或動物體中可藉助於裂解其前藥獲得時。因此，本發明包括藉由有機合成方式產生之彼等式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物，及亦在人體或動物體中藉助於前體化合物之代謝產生之此等化合物，即式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物可係合成產生之化合物或代謝產生之化合物。

【0349】 式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之合適之醫藥上可接受之前藥係基於合理之醫學判斷為適用於向人體或動物體投與而無非所需藥理活性且無異常毒性之前藥。前藥之各種形式已描述(例如)於下列文獻中：a) *Methods in Enzymology*，第42卷，第309至396頁，由K. Widder等人編輯，(Academic Press, 1985)；b) *Design of Pro-drugs*，由H. Bundgaard編輯，(Elsevier, 1985)；c) *A Textbook of Drug Design and Development*，由Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編輯，第5章，「Design and Application of Pro-drugs」，由H. Bundgaard編輯，第113至191頁(1991)；d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992)；e) H. Bundgaard 等人，*Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988)；f) N. Kakeya 等人，*Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984)；g) T. Higuchi及V. Stella, 「Pro-Drugs as Novel Delivery Systems」, A.C.S. Symposium Series，第14卷；及h) E. Roche (編輯)，「Bioreversible Carriers in Drug Design」, Pergamon Press, 1987。

【0350】 具有羧基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之合適之醫藥上可接受之前藥係(例如)其活體內可裂解酯。含有羧基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之活體內可

裂解酯係(例如)醫藥上可接受之酯，其在人體或動物體中裂解以產生親代酸。羧基之合適之醫藥上可接受之酯包括C₁-C₆烷基酯(諸如甲基、乙基及第三丁基)、C₁-C₆烷氧基甲基酯(諸如甲氧基甲基酯)、C₁-C₆烷醯氧基甲基酯(諸如戊醯氧基甲基酯)、3-鄰苯二甲酸酯、C₃-C₈環烷基羰氧基-C₁-C₆烷基酯(諸如環戊基羰氧基甲基及1-環己基羰氧基乙基酯)、2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯基甲基酯(諸如5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯基-4-基甲基酯)及C₁-C₆烷氧基羰氧基-C₁-C₆烷基酯(諸如甲氧基羰氧基甲基及1-甲氧基羰氧基乙基酯)。

【0351】 具有羥基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之合適之醫藥上可接受之前藥係(例如)其活體內可裂解酯或醚。含有羥基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之活體內可裂解酯或醚係(例如)醫藥上可接受之酯或醚，其在人體或動物體中裂解以產生親代羥基化合物。羥基之合適之醫藥上可接受之酯形成基團包括無機酯，諸如磷酸酯(包括胺基磷酸環酯)。羥基之其他合適之醫藥上可接受之酯形成基團包括C₁-C₁₀烷醯基(諸如乙醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯基乙醯基)、C₁-C₁₀烷氧基羰基(諸如乙氧基羰基、N,N-(C₁-C₆烷基)₂胺甲醯基、2-二烷基胺基乙醯基及2-羧基乙醯基)。苯基乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺甲基、N-烷基胺甲基、N,N-二烷基胺甲基、嗎啉代甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基甲基。就羥基之合適之醫藥上可接受之醚形成基團包括α-醯氧基烷基(諸如乙醯氧基甲基及戊醯氧基甲基)。

【0352】 具有羧基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之合適之醫藥上可接受之前藥係(例如)其活體內可裂解醯胺，例

如以胺(諸如氨)、C₁-4烷基胺(諸如甲胺)、(C₁-C₄烷基)₂胺(諸如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺)、C₁-C₄烷氧基-C₂-C₄烷基胺(諸如2-甲氧基乙胺)、苯基-C₁-C₄烷基胺(諸如苯甲胺)及胺基酸(諸如甘胺酸或其酯)形成之醯胺。

【0353】 具有胺基之式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之合適之醫藥上可接受之前藥係(例如)其活體內可裂解醯胺衍生物。來自胺基之合適之醫藥上可接受之醯胺包括(例如)以C₁-C₁₀烷醯基(諸如乙醯基、苯甲醯基、苯基乙醯基及經取代之苯甲醯基及苯基乙醯基)形成之醯胺。於苯基乙醯基及苯甲醯基上之環取代基之實例包括胺甲基、N-烷基胺甲基、N,N-二烷基胺甲基、嗎啉代甲基、哌嗪-1-基甲基及4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基甲基。

【0354】 式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之活體內效應可藉由在投與式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物後在人體或動物體中形成之一或多種代謝物部分發揮。如上所述，式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)及(Ib)-(Xb)中之任何一者之化合物之活體內效應亦可藉助於前體化合物(前藥)之代謝發揮。

【0355】 儘管本發明可係關於藉助於可選、較佳或合適之特徵或另外以特定實施例涉及之本文定義之任何化合物或特定組化合物，但本發明亦可係關於明確排除該等可選、較佳或合適之特徵或特定實施例之任何化合物或特定組化合物。本發明之特徵涉及R₁處之特定結構基團，其係與如本文定義之申請專利範圍相關。在一些情況下，特定基團界定與本發明無關且因此可被放棄之結構。此等結構在其中R₁對應於經至少2個包括以下之基團直接取代之苯基之情況下可被放棄：1個鹵素基團及1個甲基；2

個或更多個鹵素基團；或2個甲基。

【0356】 合適地，本發明排除不具有本文定義之生物活性之任何個別化合物。

合成方法

【0357】 在一些態樣中，本發明提供一種製備本發明之化合物之方法。

【0358】 在一些態樣中，本發明提供一種化合物之方法，其包括如本文描述之一或多個步驟。

【0359】 在一些態樣中，本發明提供一種可藉由或藉由或直接藉由用於製備如本文描述之化合物之方法獲得之化合物。

【0360】 在一些態樣中，本發明提供一種如本文描述之中間物，其適用於用於製備如本文描述之化合物之方法中。

【0361】 本發明之化合物可藉由此項技術中已知的任何合適之技術製備。用於製備此等化合物之特定方法係進一步描述於隨附實例中。

【0362】 在本文描述之合成方法之描述中及在用以製備起始材料之任何參考合成方法中，應瞭解所有提出之反應條件(包括溶劑之選擇、反應氣體氛圍、反應溫度、實驗之持續時間及處理程序)可由熟習此項技術者選擇。

【0363】 熟習有機合成技術者應瞭解存在於分子之各種部分上之官能基必須可與使用之試劑及反應條件相容。

【0364】 應知曉在本文定義之方法中之本發明之化合物之合成期間，或在某些起始材料之合成期間，可能需要保護某些取代基以防止其等非所需之反應。熟習化學家將知曉何時需此保護，及如何落實此等保護

基，及稍後如何移除。就保護基之實例而言，參見關於該主題之許多一般性本文中之任何一者，例如，Theodora Green之「Protective Groups in Organic Synthesis」(出版者：John Wiley & Sons)。保護基可藉由文獻中描述或熟習化學家已知之適用於移除待討論之保護基之任何便利方法移除，此等方法係經選擇以便於移除保護基並最小程度地干擾分子之別處之基團。因此，若反應物包括(例如)諸如胺基、羧基或羥基之基團，則在本文提及之一些反應中可能需要保護該基團。

【0365】 以實例說明之，胺基或烷基胺基之合適之保護基係(例如)醯基(例如烷基醯基，諸如乙醯基)、烷氧基羰基(例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三丁氧基羰基)、芳基甲氧基羰基(例如苯甲氧基羰基)或芳醯基(例如苯甲醯基)。用於上文保護基之去保護條件必然隨保護基之選擇而變化。因此，例如，醯基(諸如烷基醯基或烷氧基羰基或芳醯基)可藉由(例如)用合適之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰氫氧化鈉)水解移除。或者，醯基(諸如第三丁氧基羰基)可(例如)藉由用合適之酸(諸如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)處理移除及芳基甲氧基羰基(諸如苯甲氧基羰基)可(例如)藉由於觸媒(諸如碳載鈀)上氫化，或藉由用路易士酸(例如參(三氟乙酸硼))處理移除。適用於一級胺基之替代保護基係(例如)鄰苯二甲醯基，其可藉由用烷基胺(例如二甲胺基丙胺)或用肼處理移除。

【0366】 適用於羥基之保護基係(例如)醯基(例如烷基醯基(諸如乙醯基)、芳醯基(例如苯甲醯基))或芳基甲基(例如苯甲基)。用於上文保護基之去保護條件將必然隨保護基之選擇而變化。因此，例如，醯基(諸如烷基醯基或芳醯基)可(例如)藉由用合適之鹼(諸如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氨)水解移除。或者，芳基甲基(諸如苯甲基)可(例如)藉由

於觸媒(諸如碳載鈀)上氫化移除。

【0367】 適用於羰基之保護基係(例如)酯化基團，例如甲基或乙基，其可(例如)藉由用鹼(諸如氫氧化鈉)水解移除，或例如第三丁基，其可(例如)藉由用酸(例如有機酸(諸如三氟乙酸))處理移除，或例如苯甲基，其可(例如)藉由於觸媒(諸如碳載鈀)上氫化移除。

【0368】 倘若式(I)化合物已藉由本文定義之方法中之任何一者合成，則該等方法可然後進一步包括以下之額外步驟：(i)移除存在之任何保護基；(ii)將式(I)化合物轉化為另一式(I)化合物；(iii)形成其醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物；及/或(iv)形成其前藥。

【0369】 所得式(I)化合物可使用此項技術中熟知的技術分離及純化。

【0370】 合宜地，化合物之反應係在合適之溶劑之存在下進行，該溶劑較佳在各自反應條件下係惰性的。合適之溶劑之實例包括(但不限於)烴類，諸如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烴類，諸如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇類，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、正丁醇或第三丁醇；醚類，諸如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲醚(CPME)、甲基第三丁基醚(MTBE)或二噁烷；二醇醚，諸如乙二醇單甲基或單乙基醚或乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲醚)；酮類，諸如丙酮、甲基異丁基酮(MIBK)或丁酮；醯胺，諸如乙醯胺、二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯啉酮(NMP)；腈類，諸如乙腈；亞砜，諸如二甲基亞砜(DMSO)；硝基化合物，諸如硝基甲烷或硝基苯；酯類，諸如乙酸乙酯或甲酸乙酯，或該等溶劑之混合物或與水之混合物。

【0371】反應溫度係適宜地在約-100°C與300°C之間，此取決於使用之反應步驟及條件。

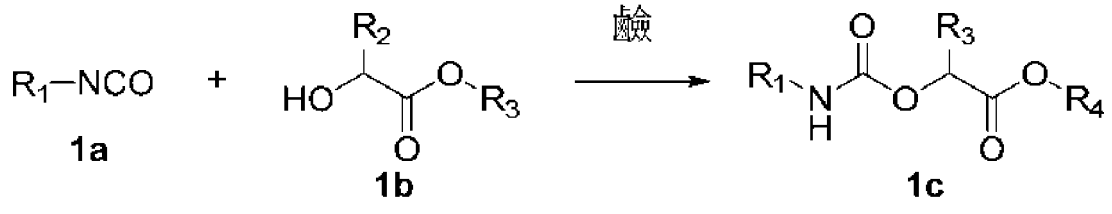
【0372】反應時間係通常在片刻與數天之範圍內，此取決於各自化合物之反應性及各自反應條件。合適之反應時間可輕易地藉由此項技術中已知的方法(例如反應監測)測定。基於上文給定之反應溫度，合適之反應時間通常落於在10分鐘與48小時之間的範圍內。

【0373】此外，藉由利用本文描述之程序結合此項技術中之一般技能，可輕易地製備本發明之額外化合物。熟習此項技術者將輕易地瞭解下列製備程序之條件及方法之已知變化可用以製備此等化合物。

【0374】熟習有機合成技術者應瞭解，本發明之化合物可輕易地藉由各種合成途徑獲得，該等合成途徑中之一些係例示於隨附實例中。熟習此項技術者將容易知曉欲使用試劑之種類及反應條件及在任何特定實例中如何施用並調整其等—每當必要或有用時—以獲得本發明之化合物。此外，本發明之一些化合物可輕易地藉由使本發明之其他化合物在合適之條件下反應而合成，例如，藉由施用標準合成方法諸如還原、氧化、加成或取代反應(彼等方法已為熟習此項技術者熟知)藉由使存在於本發明之化合物中之一個特定官能基(或其合適之前體分子)轉化為另一個。同樣，熟習此項技術者將施用—每當必要或有用時—合成之保護(或保護性)基團；合適之保護基及用於引入及移除其等之方法已為熟習化學合成技術者熟知且更詳細描述於(例如) P.G.M. Wuts, T.W. Greene, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」，第4版(2006)(John Wiley & Sons)中。

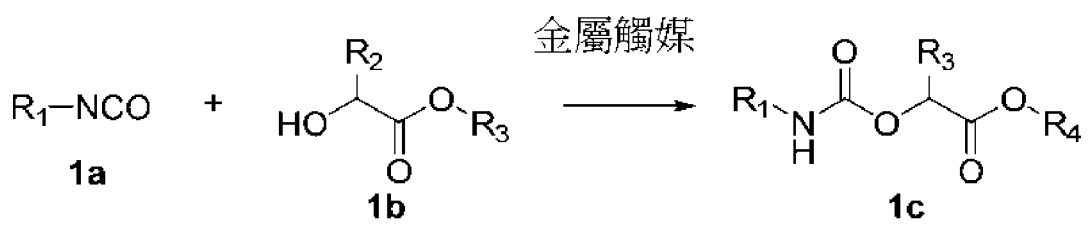
【0375】用於製備本申請案之化合物之一般途徑係描述於本文方案1至5中。

方案 1



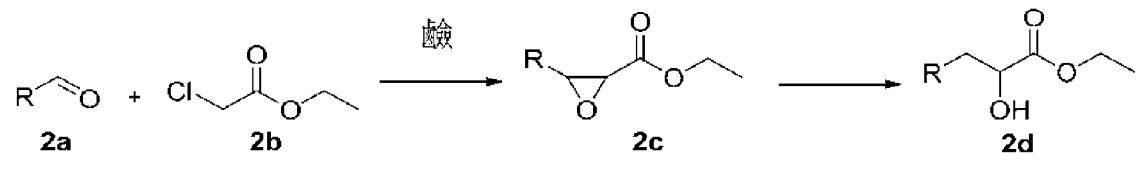
【0376】 使化合物1a與化合物1b在鹼(例如，三乙胺)之存在下於溶劑(例如，乙腈)中且視需要在高溫下反應以產生化合物1c。

方案2



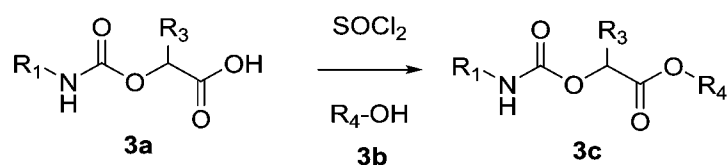
【0377】 使化合物1a與化合物1b在金屬觸媒(例如，氯化銅)之存在下於溶劑(例如，二甲基甲醯胺)中且視需要在高溫下反應以產生化合物1c。

方案3



【0378】 使化合物2a與化合物2b在鹼(例如，雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉)之存在下於溶劑(例如，四氫呋喃)中且視需要在低溫(例如，-78℃)下反應以產生化合物2c。使化合物2c在用於氫化之金屬觸媒(例如，10% Pd/C)之存在下於溶劑(例如，乙酸乙酯)中且視需要在高溫下反應以產生化合物2d。

方案4



【0379】使化合物3a與化合物3b在亞硫醯氯之存在下且視需要在低溫(例如，0℃)下反應以產生化合物3c。

【0380】應瞭解在上文顯示之描述及式中，除非本文另有指示，否則各種基團(諸如R₁-R₄及R)係如本文定義。此外，出於合成之目的，方案中之化合物僅係具有所選取代基之代表以闡述本文揭示之化合物之一般合成方法論。

生物分析

【0381】藉由上文描述之方法設計、選擇及/或最佳化之化合物一經產生即可使用熟習此項技術者已知的各種分析表徵以判定該等化合物是否具有生物活性。例如，分子可藉由習知分析(包括(但不限於)彼等下文描述之分析)表徵，以判定其等是否具有預測活性、結合活性及/或結合特異性。

【0382】此外，可使用高通量篩選以加速使用此等分析進行之分析。因此，可能使用此項技術中已知的技術，針對活性快速篩選本文描述之分子。用於進行高通量篩選之一般方法論係描述(例如)於Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；及美國專利案第5,763,263號中。高通量分析可使用一或多種不同之分析技術，該等技術包括(但不限於)彼等下文描述者。

【0383】各種活體外或活體內生物分析可適用於偵測本發明之化合物之效應。此等活體外或活體內生物分析可包括(但不限於)酶活性分析、電泳遷移率變動分析、報導基因分析、活體外細胞存活率分析及本文描述

之分析。

醫藥組合物

【0384】 在一些態樣中，本發明提供包含本發明之化合物作為活性成分之醫藥組合物。在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含具有本文描述之式中之各者之至少一種化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，本發明提供包含選自表1之至少一種化合物之醫藥組合物。

【0385】 如本文使用，術語「組合物」係意欲涵蓋包含規定量之規定成分之產品，及直接或間接產生自規定量之規定成分之組合之任何產品。

【0386】 本發明之化合物可針對經口投與調配成諸如以下之形式：錠劑、膠囊(其等中之各者包括緩釋或定時釋放之調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酞劑、酞劑、懸浮液、糖漿及乳液。本發明之化合物亦可針對靜脈內(推注或輸注)、腹膜內、局部、皮下、肌內或穿皮(例如，貼劑)投與進行調配，全部使用彼等醫藥領域中之一般技術者熟知的形式。

【0387】 本發明之調配物可呈包含水性媒劑之水溶液之形式。該水性媒劑組分可包含水及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。合適之可接受之賦形劑包括彼等選自由以下組成之群：增溶劑、螯合劑、防腐劑、張力劑、黏度/懸浮劑、緩衝劑及pH改性劑，及其混合物。

【0388】 可使用任何合適之增溶劑。增溶劑之實例包括環糊精，諸如彼等選自由以下組成之群者：羟丙基- β -環糊精、甲基- β -環糊精、無規甲基化- β -環糊精、乙基化- β -環糊精、三乙醯基- β -環糊精、過乙醯化- β -環糊精、羧甲基- β -環糊精、羟乙基- β -環糊精、2-羟基-3-(三甲基胺基)丙

基- β -環糊精、葡糖基- β -環糊精、硫酸化 β -環糊精(S- β -CD)、麥芽糖基- β -環糊精、 β -環糊精磺丁基醚、分支- β -環糊精、羟丙基- γ -環糊精、無規甲基化- γ -環糊精，及三甲基- γ -環糊精，及其混合物。

【0389】 可使用任何合適之螯合劑。合適之螯合劑之實例包括彼等選自由以下組成之群者：乙二胺四乙酸及其金屬鹽、乙二胺四乙酸二鈉、乙二胺四乙酸三鈉及乙二胺四乙酸四鈉，及其混合物。

【0390】 可使用任何合適之防腐劑。防腐劑之實例包括彼等選自由以下組成之群者：季銨鹽，諸如苄烷銨鹵化物(較佳氯化苄烷銨)、葡萄糖酸氯己定、苄索氯銨、十六烷基吡啶鎘氯化物、溴甲苯、硝酸苯基汞、乙酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、對羟基苯甲酸甲酯、對羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸鉀、苯甲酸鈉、丙酸鈉、對羟基苯甲酸乙酯、丙基胺基丙基雙胍，及對羟基苯甲酸丁酯及山梨酸，及其混合物。

【0391】 水性媒劑亦可包括張力劑以調節張力(滲透壓)。張力劑可選自由以下組成之群：二醇(諸如丙二醇、二乙二醇、三乙二醇)、甘油、葡萄糖、甘油、甘露醇、氯化鉀及氯化鈉，及其混合物。

【0392】 水性媒劑亦可含有黏度/懸浮劑。合適之黏度/懸浮劑包括彼等選自由以下組成之群者：纖維素衍生物，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羟乙基纖維素、聚乙二醇(諸如聚乙二醇300、聚乙二醇400)、羧甲基纖維素、羟丙基甲基纖維素，及交聯丙烯酸聚合物(卡波姆)，諸如丙烯酸與聚烯基醚或二乙烯基二醇交聯之聚合物(卡波姆-諸如卡波姆934、卡波姆934P、卡波姆971、卡波姆974及卡波姆974P)，及其混合物。

【0393】 為將調配物調節至可接受之pH(通常約5.0至約9.0，更佳約5.5至約8.5，特定言之約6.0至約8.5、約7.0至約8.5、約7.2至約7.7、約

7.1至約7.9，或約7.5至約8.0之pH範圍)，該調配物可含有pH改性劑。該pH改性劑通常係選自由以下組成之群之礦物酸或金屬氫氧化物鹼：氫氧化鉀、氫氧化鈉及鹽酸及其混合物，及較佳氫氧化鈉及/或鹽酸。添加此等酸性及/或鹼性pH改性劑以將該調配物調節至目標可接受之pH範圍。因此可能無需同時使用酸及鹼-取決於該調配物，添加酸或鹼中之任何一者可足以將該混合物調節至所需之pH範圍。

【0394】 水性媒劑亦可含有緩衝劑以穩定pH。當使用緩衝劑時，該緩衝劑係選自由以下組成之群：磷酸鹽緩衝劑(諸如磷酸二氫鈉及磷酸氫二鈉)、硼酸鹽緩衝劑(諸如硼酸或其鹽，其等包括四硼酸二鈉)、檸檬酸鹽緩衝劑(諸如檸檬酸或其鹽，其等包括檸檬酸鈉)及 ϵ -胺基己酸，及其混合物。

【0395】 該調配物可進一步包含潤濕劑。潤濕劑之合適類別包括彼等選自由以下組成之群者：聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物(泊洛沙姆)、蓖麻油之聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化脫水山梨糖醇酯(聚山梨醇酯)、乙氧基化辛基苯酚之聚合物(泰洛沙泊)、聚乙二醇40硬脂酸鹽、脂肪酸乙二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯及聚氧乙烯脂肪酸酯，及其混合物。

【0396】 經口組合物通常包括惰性稀釋劑或可食用醫藥上可接受之載劑。其等可密封於明膠膠囊中或壓製成錠劑。出於經口治療投與之目的，活性化合物可與賦形劑合併並以錠劑、片劑或膠囊之形式使用。經口組合物亦可使用流體載劑製備以用作漱口水，其中流體載劑中之該化合物係經口施用並漱口及吐出或吞嚥。該組合物可包括醫藥上可相容之結合劑及/或輔助材料作為其部分。錠劑、丸劑、膠囊、片劑及類似物可含有下列成分中之任何一者，或具有相似性質之化合物：黏合劑，諸如微晶纖維

素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如海藻酸、Primogel或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑，諸如膠體二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如薄荷、水楊酸甲酯或橙香精。

【0397】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含如上文定義之本發明之化合物，或其醫藥上可接受之鹽、水合物或溶劑合物，與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑結合。

【0398】 本發明之組合物可呈適用於經口用途之形式(例如作為錠劑、口含錠、硬質或軟質膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散粉末或顆粒、糖漿或酏劑)、適用於局部用途之形式(例如作為乳霜、軟膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、用於藉由吸入投與之形式(例如作為微細粉末或液體氣溶膠)、用於藉由吹入投與之形式(例如作為微細粉末)或用於非經腸投與之形式(例如作為用於靜脈內、皮下、肌內、腹膜內或肌內給藥之無菌水性或油性溶液或作為用於直腸給藥之栓劑)。

【0399】 本發明之組合物可藉由此項技術中熟知的習知程序使用習知醫藥賦形劑獲得。因此，意欲用於經口用途之組合物可含有(例如)一種或多種著色劑、調味劑、調味劑及/或防腐劑。

【0400】 用於治療中之本發明之化合物之有效量係足以治療或預防本文提及之發炎體相關病症、減緩其進展及/或減少與該病症相關聯之症狀之量。

【0401】 用於治療或預防目的之式I化合物之劑量大小將根據病症之性質及嚴重程度、動物或病患之年齡及性別及投與途徑，根據醫學之眾所周知之原則而自然地變化。

使用方法

【0402】 在一些態樣中，本發明提供抑制發炎體(例如，NLRP3發炎體)活性(例如，活體外或活體內)之方法，其包括使細胞與有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0403】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體之本文揭示之疾病或疾患之方法，其包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0404】 在一些實施例中，該疾病或疾患係與涉及之發炎體活性相關聯。在一些實施例中，該疾病或疾患係其中涉及發炎體活性之疾病或疾患。

【0405】 在一些實施例中，該疾病或疾患係自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症。

【0406】 在一些實施例中，該疾病或疾患係自體發炎疾患及/或自體免疫疾病。

【0407】 在一些實施例中，該疾病或疾患係選自：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群、新生兒發病之多系統發炎性疾病(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症(Crohn's disease)、C慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)。

【0408】 在一些實施例中，該疾病或疾患係神經退行性疾病。

【0409】 在一些實施例中，該疾病或疾患係帕金森氏症或阿茲海默氏症。

【0410】 在一些實施例中，該疾病或疾患係癌症。

【0411】 在一些實施例中，該癌症係轉移癌症、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌或結直腸腺癌。

【0412】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體之自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症之方法，其包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0413】 在一些態樣中，本發明提供在治療或預防有需要個體之選自以下之自體發炎疾患及/或自體免疫疾病之方法：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群、新生兒發病之多系統發炎症候群(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)，其包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0414】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體之神經退行性疾病(例如，帕金森氏症或阿茲海默氏症)之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0415】 在一些態樣中，本發明提供治療或預防有需要個體之癌症之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或本發明之醫藥組合物。

【0416】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於抑制發炎體(例如，NLRP3發炎體)活性(例如，活體外或活體內)。

【0417】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於治療或預防本文揭示之疾病或疾患。

【0418】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於治療或預防有需要個體之自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症。

【0419】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於治療或預防有需要個體之選自以下之自體發炎疾患及/或自體免疫疾病：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎症候群(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)。

【0420】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於治療或預防有需要個體之神經退行性疾病(例如，帕金森氏症或阿茲海默氏症)。

【0421】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽，其用於治療或預防有需要個體之癌症。

【0422】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在用於抑制發炎體(例如，NLRP3發炎體)活性(例如，活體外或活體內)之藥劑之中之用途。

【0423】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在用於治療或預防本文揭示之疾病或疾患之藥劑之製造中之用途。

【0424】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在於有需要個體中用於治療或預防自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症之藥劑之製造中之用途。

【0425】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在於有需要個體中用於治療或預防選自以下之自體發炎疾患及/或自體免疫疾病之藥劑之製造中之用途：與隱熱蛋白相關聯之自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎症疾病(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)。

【0426】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在用於治療或預防有需要個體之神經退行性疾病(例如，帕金森氏症或阿茲海默氏症)之藥劑之製造中之用途。

【0427】 在一些態樣中，本發明提供本發明之化合物或其醫藥上之鹽在用於治療或預防有需要個體之癌症之藥劑之製造中之用途。

【0428】 本發明提供充當發炎體活性之抑制劑之化合物。本發明因此提供活體外或活體內抑制發炎體活性之方法，該方法包括使細胞與有效量之如本文定義之化合物，或其醫藥上可接受之鹽接觸。

【0429】 本發明之化合物之有效性可藉由業界公認之分析/疾病模型根據闡明與本領域中描述相同且可於目前之一般知識中發現之標準實務進行測定。

【0430】 本發明亦提供治療有需要此治療之病患之涉及發炎體活性之疾病或疾患之方法，該方法包括向該病患投與治療有效量之如本文定義之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或醫藥組合物。

【0431】 在一般水平上，抑制IL-1家族之細胞介素之成熟之本發明之化合物在以屬於IL-1家族之細胞介素之細胞介素之活性形式之高濃度介導或與屬於IL-1家族之細胞介素之細胞介素之活性形式之高濃度相關聯之所有治療適應症中係有效的(Sims J.等人，Nature Reviews Immunology 10, 89-102 (2010年2月))。

【0432】 例示性疾病及相應之參考文獻將給定於下文中：自體發炎及自體免疫疾病，諸如CAPS (Dinarello CA. Immunity. 2004 Mar;20(3):243-4；Hoffman HM. al. Reumatología 2005; 21(3))、痛風、類風濕性關節炎(Gabay C等人，Arthritis Research & Therapy 2009, 11:230；Schett G.等人，Nat Rev Rheumatol. 2016 Jan;12(1):14-24.)、克隆氏症(Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol，第58卷，第6期，300-310)、COPD (Mortaz E.等人，Tanaffos. 2011; 10(2): 9-14.)、纖維

化 (Gasse P. 等人，Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 15;179(10):903-13)、肥胖、2型糖尿病((Dinarello CA.等人，Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Aug;17(4):314-21))、多發性硬化症(參見Coll RC.等人，Nat Med. 2015 Mar;21(3):248-55中之EAE模型)及許多其他(Martinon F.等人，Immunol. 2009. 27:229-65)，諸如帕金森氏症或阿茲海默氏症(Michael T. 等人，Nature 493, 674-678 (31 January 2013)；Halle A.等人，Nat Immunol. 2008 Aug;9(8):857-65；Saresella M.等人，Mol Neurodegener. 2016 Mar 3;11:23)及甚至一些腫瘤疾病。

【0433】 適當地，根據本發明之化合物可用於治療選自由以下組成之群之疾病：自體發炎疾病、自體免疫疾病、神經退行性疾病及癌症。該自體發炎及自體免疫疾病係適當地選自由以下組成之群：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS)，諸如，例如家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎症候群(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、痛風、類風濕性關節炎、克隆氏症、COPD、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎，諸如普里昂疾病。該神經退行性疾病係適當地選自帕金森氏症及阿茲海默氏症。

【0434】 因此，本發明之化合物可用於治療選自由以下組成之群之疾病：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS)，諸如，例如家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS)、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎症候群(NOMID)、家族性地中海熱、痛風、類風濕性關節炎、克隆氏症、COPD、纖維化、肥

胖、2型糖尿病、多發性硬化症、蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎，諸如普里昂疾病、帕金森氏症、阿茲海默氏症及腫瘤疾病。

癌症之治療；與發炎體之聯繫

【0435】 長期以來觀察到慢性發炎反應與各種類型之癌症相關聯。在惡性轉化或癌症治療期間，發炎體可因應危險訊號而活化且此活化在癌症中既可係有利的亦可係有害的。

【0436】 IL-1 β 表現在各種癌症(包括乳癌、前列腺癌、結腸癌、肺癌、頭頸癌及黑色素瘤)中升高且患有產生IL-1 β 之腫瘤之病患一般具有更差預後 (Lewis, Anne M.等人，「Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-1 receptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment」，Journal of translational medicine 4.1 (2006): 48)。

【0437】 源自上皮細胞(癌)或腺體上皮(腺癌)之癌症係異質的；由許多不同之細胞類型組成。此可包括纖維母細胞、免疫細胞、脂肪細胞、內皮細胞及周皮細胞等，其等中之全部可係細胞介素/趨化因子分泌 (Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten，及 Michael Karin。「Immunity, inflammation, and cancer」，Cell 140.6 (2010): 883-899)。此可通過免疫細胞滲透導致癌症相關發炎。已知腫瘤中存在白血球但最近才發現發炎微環境係所有腫瘤之必需組分。大多數腫瘤(>90%)係體細胞突變或環境因素而非生殖系突變之結果且癌症之許多環境原因係與慢性發炎相關聯(20%之癌症係與慢性感染相關，30%係與吸煙/吸入污染物相關及35%係與飲食因素相關(所有癌症中之20%係與肥胖相關))(Aggarwal, Bharat B., R. V. Vijayalekshmi 及 Bokyoung Sung，

「 Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe 」，Clinical Cancer Research 15.2 (2009): 425-430)。

GI癌症

【0438】胃腸(GI)道癌症係通常與慢性發炎相關聯。例如，幽門螺旋桿菌(*H.pylori*)感染係與胃癌相關聯(Amieva, Manuel及Richard M. Peek.，「 Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer」，Gastroenterology 150.1 (2016): 64-78)。結直腸癌係與發炎性腸病相關聯(Bernstein, Charles N.等人，「 Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease」，Cancer 91.4 (2001): 854-862)。胃之慢性發炎導致IL-1及其他細胞介素之上調(Basso D等人，(1996) *Helicobacter pylori* infection enhances mucosal interleukin-1 beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. Int J Clin Lab Res 26:207-210)及IL-1 β 基因中之多態性可增加胃癌之風險(Wang P等人，(2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 120:552-562)。

【0439】在19%之胃癌病例中，凋亡蛋白酶-1表現減少，其係與階段、淋巴結轉移及存活相關(Jee等人，2005)。豬鼻支原體係與胃癌之發展相關，NLRP3發炎體之活化可與其促進胃癌轉移相關聯(Xu等人，2013)。

皮膚癌

【0440】紫外線輻射係皮膚癌之最大環境風險，皮膚癌係藉由引起DNA損害、免疫抑制及發炎促進。最惡性皮膚癌黑色素瘤之特徵在於發

炎性細胞介素之上調，發炎性細胞介素均可由IL-1 β 調節(Lázár-Molnár, Eszter 等人，「Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma」，Cytokine 12.6 (2000): 547-554)。全身發炎藉由活體內IL-1依賴性機制誘導黑色素瘤細胞轉移及生長之增強。在B16F10小鼠黑色素瘤模型中使用百里香醌抑制轉移顯示依賴於NLRP3發炎體之抑制(Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome」，Toxicology and applied pharmacology 270.1 (2013): 70-76)。

神經膠質母細胞瘤

【0441】 NLRP3有助於神經膠質瘤之放射療法耐受性。電離輻射可誘導NLRP3表現，而NLRP3抑制減少腫瘤生長及在放射療法後延長小鼠存活。NLRP3發炎體抑制可因此為放射耐受性神經膠質瘤提供治療策略(Li, Lianling，及Yuguang Liu. 「Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression」，American journal of cancer research 5.1 (2015): 442)。

轉移

【0442】 更廣泛地，申請者認為NLRP3涉及轉移之促進且因此NLRP3之調節應合理地阻斷此情況。IL-1涉及腫瘤發生、腫瘤侵入、轉移、腫瘤宿主相互作用(Apte, Ron N.等人，「The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions」，Cancer and Metastasis Reviews 25.3 (2006): 387-408)及血管生成(Voronov, Elena 等人，「IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis」，Proceedings of the National Academy

of Sciences 100.5 (2003): 2645-2650)。

【0443】 IL-1基因係常表現於來自患有數種類型之人類癌症之病患之轉移中。例如，IL-1mRNA係高度表現於所有測試轉移性人類腫瘤樣本之超過一半中，具體包括非小細胞肺癌、結直腸腺癌及黑色素瘤腫瘤樣本(Elaraj, Dina M. 等人，「The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts」，Clinical Cancer Research 12.4 (2006): 1088-1096)及IL-1RA在產生IL-1之腫瘤中抑制異種移植物生長而無活體外抗增殖效應。

【0444】 此外，IL-1訊號傳導係用於預測具有發展骨轉移之高風險之乳癌病患之生物標誌物。在小鼠模型中，相較於在未轉移至骨之乳癌細胞中，IL-1 β 及其受體在轉移至骨之乳癌細胞中出現上調。在小鼠模型中，除對減少骨轉化標誌物IL-1 β 及TNF α 之腫瘤環境發揮顯著作用外，IL-1受體拮抗劑阿那白滯素減少增殖及血管生成(Holen, Ingunn等人，「IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo」，Oncotarget (2016)。

【0445】 IL-18誘導人類白血病細胞系HL-60產生MMP-9，因此有利於細胞外基質之降解及癌細胞之遷移及侵入(Zhang, Bin等人，「IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression」，Leukemia research 28.1 (2004): 91-95)。另外，IL-18可藉由誘導VCAM-1在肝竇內皮細胞上之表現支持肝中腫瘤轉移之發展(Carrascal, Maria Teresa等人，「Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal

endothelium」，Cancer Research 63.2 (2003): 491-497)。

CD36

【0446】 脂肪酸清道夫受體CD36在引發前IL-1 β 之基因轉錄及誘導NLRP3發炎體複合物之組裝中發揮雙重作用。CD36及TLR4-TLR6異二聚體識別oxLDL，其啟動導致NLRP3及前IL-1 β (訊號1)之轉錄上調之訊號傳導途徑。CD36亦介導oxLDL內化至溶酶體隔室中，在溶酶體隔室中形成晶體，該等晶體誘導溶酶體破裂及NLRP3發炎體(訊號2)之活化(Kagan, J.及Horng T.，「NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty」，Nature Immunology 14.8 (2013): 772-774)。

【0447】 人類口腔癌細胞之子群表現高程度之脂肪酸清道夫受體CD36且其等在啟動轉移之能力方面係獨一無二的。棕櫚酸或高脂肪飲食增強CD36+細胞之轉移潛力。中和抗CD36抗體在人類口腔癌之原位小鼠模型中阻斷轉移。CD36+轉移啟動細胞之存在係與許多類型之癌之預後不良相關。此表明飲食脂質可促進轉移(Pasqual, G, Avgustinova, A., Mejetta, S, Martin, M, Castellanos, A, Attolini, CS-O, Berenguer, A., Prats, N, Toll, A, Hueto, JA, Bescos, C, Di Croce, L 及 Benitah, SA. 2017 「Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36」 Nature 541:41-45)。

【0448】 在肝細胞癌中，外源性棕櫚酸活化上皮-間充質轉化(EMT)-樣程序並誘導遷移，其由CD36抑制劑油酸磺基-N-琥珀醯亞胺酯減少(Nath, Aritro 等人，「Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma」，Scientific reports 5 (2015)。體重指數係與EMT之程度無

關聯，突出顯示實際上CD36及游離脂肪酸係重要的。

【0449】 癌幹細胞(CSC)使用CD36以促進其等維持。氧化之磷脂(CD36之配體)係存在於神經膠質母細胞瘤中且CSC而非非CSC之增殖隨曝露於氧化之LDL而增加。CD36亦與病患預後相關。

化療耐受性

【0450】 除直接細胞毒性效應外，化學治療劑利用有助於抗腫瘤活性之宿主免疫系統。然而，顯示吉西他濱及5-FU活化骨髓衍生之抑制細胞中之NLRP3，從而導致降低抗腫瘤效用之IL-1 β 之產生。機械地，此等試劑使溶酶體不穩定以釋放組織蛋白酶B以活化NLRP3。IL-1 β 驅動CD4+T細胞產生IL-17，其進一步削弱化學療法之效用。當在NLRP3^{-/-}或Caps1^{-/-}小鼠，或經IL-1RA處理之WT小鼠中建立腫瘤時，針對吉西他濱及5-FU兩者均可見較高之抗腫瘤效應。骨髓衍生之抑制細胞NLRP3活化因此限制吉西他濱及5-FU之抗腫瘤效用 (Bruchard, Mélanie 等人，「Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth」，Nature medicine 19.1 (2013): 57-64.)。本發明之化合物可因此適用於化學療法中以治療一定範圍之癌症。

【0451】 本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽可作為唯一治療單獨投與或可另外與一或多種其他物質及/或治療一起投與。此聯合治療可藉助於治療之個別組分之同時、順序或分開投與達成。

【0452】 例如，治療效用可藉由投與佐劑增強(即，該佐劑本身可僅具有最小治療利益，但與其他治療劑組合，對個體之整體治療利益得到增強)。或者，僅以實例說明之，由個體經歷之益處可藉由投與式(I)化合物

及亦具有治療益處之其他治療劑(其亦包括治療方案)增加。

【0453】 在其中本發明之化合物係與其他治療劑組合投與之實例中，本發明之化合物不一定經由與其他治療劑相同之途徑投與，及因不同之物理及化學特性可藉由不同之途徑投與。例如，本發明之化合物可經口投與以產生並維持其較好的血液濃度，同時其他治療劑亦可靜脈內投與。初始投與可根據此項技術中已知的已建立之方案作出，及然後基於觀察到之效應，劑量、投與模式及投與時間可由熟練之臨床醫師改進。

【0454】 其他治療劑之特定選擇將取決於主治醫師之診斷及其等對個體之病症之判斷及適當之治療方案。根據本發明之此態樣，提供一種組合以用於治療其中涉及發炎體活性之疾病，該組合包含如上文定義之本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及另一合適之試劑。

【0455】 根據本發明之另一態樣，提供一種醫藥組合物，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽，與合適之相關聯之醫藥上可接受之稀釋劑或載劑之組合。

【0456】 除式(I)化合物及其等醫藥上可接受之鹽於治療藥物中之用途，式(I)化合物及其等醫藥上可接受之鹽亦用作在用於在實驗動物(諸如狗、兔、猴、大鼠及小鼠)中評估發炎體之抑制劑之效應之活體外及活體內測試系統之研發及標準化中之藥理學工具，適用作新穎治療劑之研究之一部分。

【0457】 在上文提及之本發明之醫藥組合物、製程、方法、用途、藥劑及製造特徵中之任何一者中，本文描述之本發明之巨分子之替代實施例中之任何一者亦適用。

投與途徑

【0458】 本發明之化合物或包含此等化合物之醫藥組合物可藉由任何便利之投與途徑(無論全身/周邊或局部(即，於所需作用之位點處))向個體投與。

【0459】 投與途徑包括(但不限於)經口(例如，藉由攝取)；經頰；舌下；穿皮(包括(例如)藉由貼劑、膏藥等)；跨黏膜(包括(例如)藉由貼劑、膏藥等)；鼻內((例如)藉由鼻噴霧)；經眼睛((例如)藉由滴眼劑)；經肺((例如)藉由吸入或吹入療法，使用(例如)經由氣溶膠，例如，通過嘴或鼻)；直腸((例如)藉由栓劑或灌腸劑)；經陰道((例如)藉由子宮托)；非經腸(例如)藉由注射，包括皮下、皮內、肌內、靜脈內、動脈內、心臟內、鞘內、脊柱內、囊內、囊下、眶內、腹膜內、氣管內、表皮下、關節內、蛛網膜下及胸骨內；藉由植入儲庫或儲集器(例如，皮下或肌內)。

【0460】 本發明已經描述，下列實例係藉助於闡述且非限制方式提供。

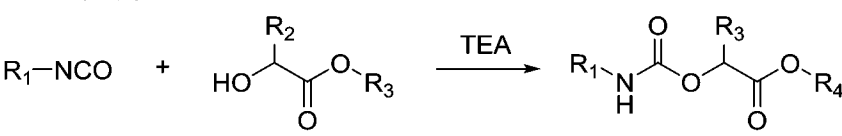
實例

【0461】 縮寫：

ACN	乙腈
aq.	水性
AP	大氣壓
Ar	氬氣
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO-d ₆	六氘代二甲基亞砷
eq.	當量

MS ES ⁺	正電噴霧電離質譜
EtOAc	乙酸乙酯
FCC	快速管柱層析術
HPLC	高效液相層析術
Min	分鐘
NaHMDS	六甲基二矽烷基疊氮鈉
RM	反應混合物
rt	室溫
sat.	飽和
SM	起始材料
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TLC	薄層層析術
Y	產率

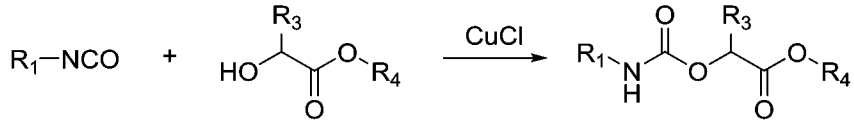
一般程序A



【0462】 將α-羥基酯或α-羥基酸(1當量)溶解於ACN (2 ml/ mmol α-羥基酯或α-羥基酸)中並將該溶液冷卻至0℃。添加TEA (1當量)，接著滴加異氰酸酯(1.2當量)。讓該反應混合物升溫至室溫並在Ar下持續攪拌15小時。該反應混合物用DCM稀釋及該溶液用1M HCl清洗。水層用DCM萃取兩次及經組合之有機層係於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物係藉由FCC (DCM或EtOAc梯度於己烷中)或藉由製備型逆相HPLC

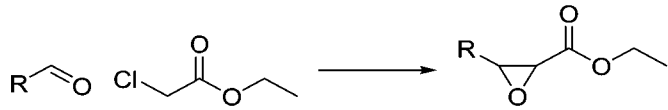
(ACN水，0.1%甲酸緩衝劑)純化。

一般程序B



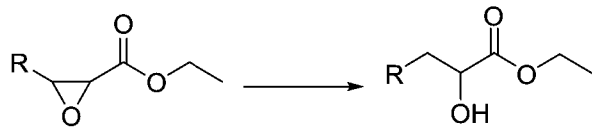
【0463】 將 α -羥基酯(1當量)、異氰酸酯(1.1當量)、CuCl (1當量)、DMF (4 ml/ mmol α -羥基酯，藉由使Ar鼓泡20分鐘預先脫氣)混合並在室溫下在Ar下攪拌15小時。然後將該混合物倒入水中，並將所得沈澱濾除及用水清洗。將其重新溶解於MeOH中並將該溶液蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，於無水硫酸鈉上乾燥並於氧化鋁墊上過濾。過濾床係用EtOAc清洗並蒸發濾液。殘餘物係藉由FCC (DCM或EtOAc梯度於己烷中)純化以產生所需產物。

一般程序C



【0464】 在氬氣氛圍下在-78℃下將1.0 M NaHMDS於THF (1當量)中之溶液滴加至醛(1當量)及氯乙酸乙酯(1當量)於無水THF (3 ml/ mmol 醛)中之攪拌溶液。在-78℃下將該反應攪拌30分鐘，升溫至0℃，用水淬滅並濃縮。將殘餘物分配於乙醚與水之間且水層用乙醚萃取兩次。經組合之有機溶離份係用鹽水清洗，於無水硫酸鈉上乾燥並濃縮。粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

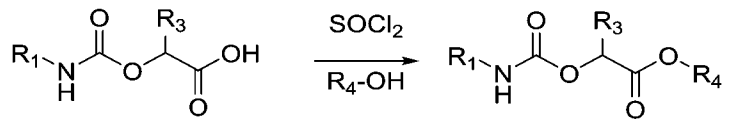
一般程序D



【0465】 將環氧乙烷(1當量)溶解於EtOAc (10 ml/ mmol環氧乙烷)中並添加10% Pd/C (相對於環氧乙烷，10重量%)。在室溫下在氬氣氛圍

(AP)下將該反應混合物攪拌過夜。使該反應混合物濾過矽藻土墊，過濾床係用EtOAc清洗並在減壓下濃縮濾液。粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。

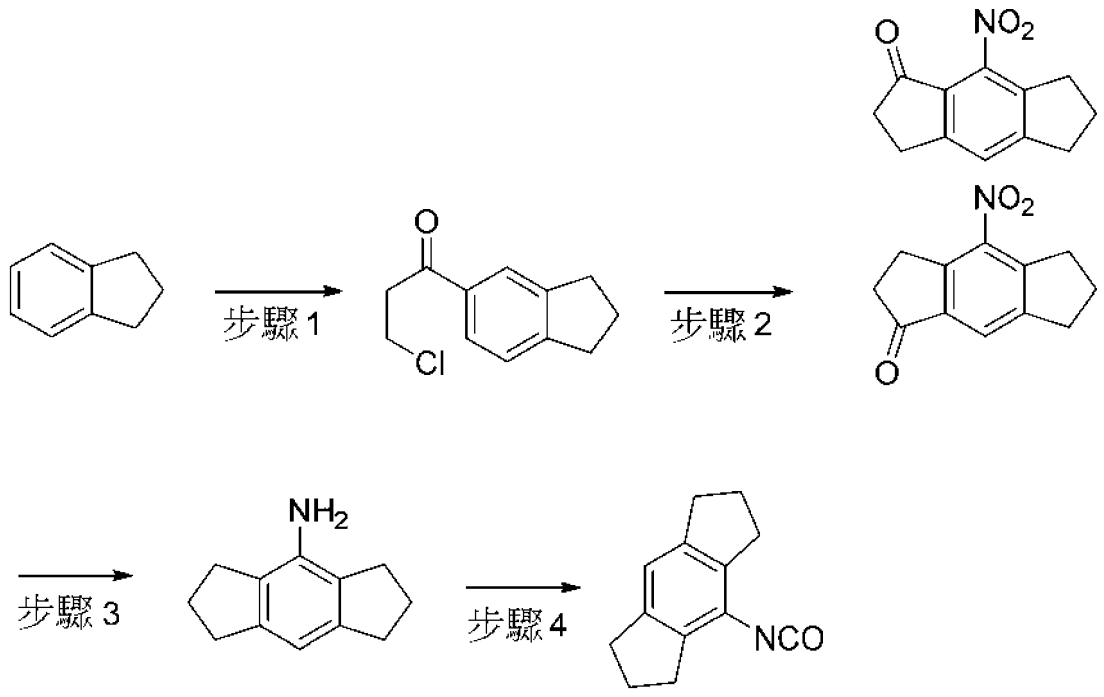
一般程序E



【0466】 將羧酸(1當量)溶解於醇R³-OH (6 ml/ mmol酸)中並在Ar下將該溶液冷卻至0℃。在0℃下滴加亞硫醯氯(1.5當量)並在室溫下在Ar下將該反應混合物攪拌15小時。然後將其蒸發至乾燥並與環己烷共蒸發(兩次)。殘餘物係藉由於Et₂O/己烷中研磨或藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。

實例1：中間物之合成

4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯(中間物A)



【0467】 步驟1：3-氯-1-(2,3-二氫-1H-茚-5-基)丙-1-酮。在氬氣氛圍下將氯化鋁(12.4 g, 93 mmol, 1當量)於DCM (50 ml)中之懸浮液冷卻至

-10°C，同時劇烈攪拌。向此添加3-氯丙醯氯(11 g, 93 mmol 1當量)及茛烷(10 g, 85 mmol, 0.9當量)於DCM (15 ml)中之溶液，滴加超過0.5小時，使溫度保持在-15°C與-5°C之間。讓該反應升溫至室溫並攪拌過夜。將該反應混合物滴加至冷(0°C) 2 M HCl，歷時30分鐘，將溫度維持在0°C與10°C之間。將層分離及水相用DCM (3 x 30 ml)萃取。經組合之有機層係用水、飽和碳酸氫鈉及鹽水依序清洗。有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下蒸發至約30 ml。添加己烷(50 ml)並繼續蒸發，將程序重複兩次。在進一步添加己烷(50 ml)後，將漿液過濾並乾燥以提供呈棕褐色固體之3-氯-1-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)丙-1-酮。Y = 81%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.09 – 2.01 (m, 2H)。

步驟2：8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮及4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮。將3-氯-1-(2,3-二氫-1H-茛-5-基)丙-1-酮 (82 g, 0.39 mol, 1當量)分批添加至濃硫酸(71 ml, 1.34 mol, 3.4當量)。將所得混合物加熱至60°C，歷時2天。將該反應混合物冷卻至0°C並滴加硝酸(26 ml, 0.59 mol, 1.5當量)及濃硫酸(26 ml, 0.49 mol, 1.25當量)之混合物。將該反應混合物攪拌1小時，將溫度維持在0°C與5°C之間。將該反應混合物緩慢添加至水及DCM之混合物，同時冰浴冷區。將層分離及水層係用DCM萃取。經組合之有機層係用鹽水及飽和碳酸氫鈉依序清洗。有機層係於Na₂SO₄上乾燥並過濾。粗混合物係藉由FCC (己烷/乙酸乙酯)純化。所需產物係藉由自MeOH結晶進一步純化。8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮：Y = 36%。MS ES⁺: 218。¹H

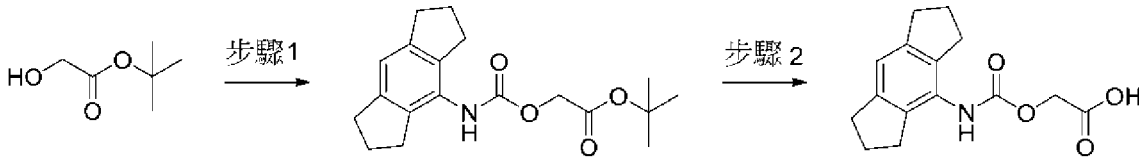
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (s, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 3.04 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H)。
 4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮：Y = 5%。MS ES⁺: 218。
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 3H), 3.02 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.77 – 2.69 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 2H)。

【0468】 步驟3：1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-胺。將8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮及4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-1-酮(7.00 g, 32 mmol, 1當量)之混合物懸浮於MeOH (70 ml)中。該溶液係用20%碳載氫氧化鈣(50%水潮濕，1.72 g, 12 mmol, 0.4當量)及甲磺酸(3.41 g, 35 mmol, 1.1當量)處理。使該混合物在35 psi下氫化5小時。藉由在矽藻土墊上過濾移除觸媒及過濾床係用MeOH清洗。濾液係用水(350 ml)稀釋並用2 M NaOH將pH調整至11。過濾所得漿液且粗固體係自MeOH/水(9:1)重結晶以提供呈無色針之1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-胺。Y = 73%。MS ES⁺: 174.1。
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.35 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.59 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.00 - 1.93 (m, 4H)。

【0469】 步驟4：4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯(中間物A)。向1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-胺(1.1 g, 6.35 mmol, 1當量)及TEA (0.973 ml, 6.98 mmol, 1.1當量)於THF (20 ml)中之攪拌溶液一次性添加三光氣(0.64 g, 2.16 mmol, 3當量)。將該混合物加熱至回流，歷時4小時並冷卻至室溫。蒸發THF並將殘餘物溶於戊烷中並濾過矽膠塞。在真空中蒸發溶劑提供呈白色固體之4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-

六氫-s-二環戊二烯聯苯。Y = 71%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.96 (s, 1H), 2.94 – 2.89 (m, 8H), 2.22 – 2.03 (m, 4H)。

2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸 (中間物B)

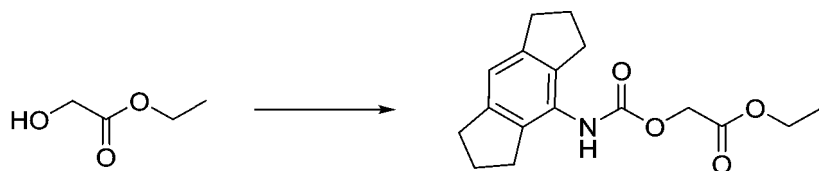


【0470】 步驟1：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸第三丁酯

標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸第三丁酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中)純化。Y = 65%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 354.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

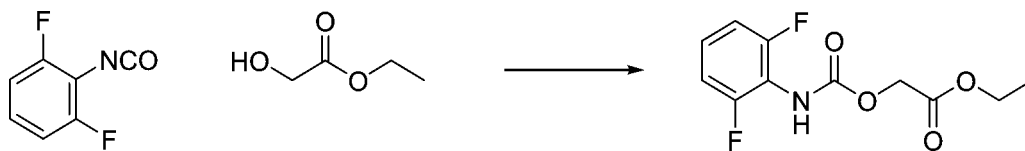
【0471】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸。將2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸第三丁酯(1.75 g, 5.28 mmol)溶解於TFA於DCM (100 ml)中之20%溶液中。在室溫下將該反應混合物攪拌2小時並蒸發至乾燥。殘餘物係與環己烷共蒸發兩次並以己烷研磨。將所得白色粉末濾除，用己烷清洗並在真空下乾燥。Y = 96%。MS ES⁺: 276.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H)。

實例2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



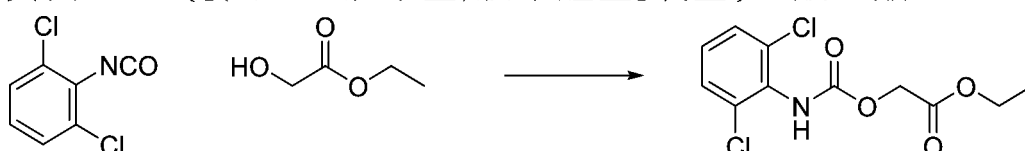
【0472】 標題化合物係根據一般製程序A使用2-羥基乙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中) 純化。Y = 40%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 326.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例3：2-{[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0473】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及1,3-二氟-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中) 純化。Y = 28%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 282.0。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

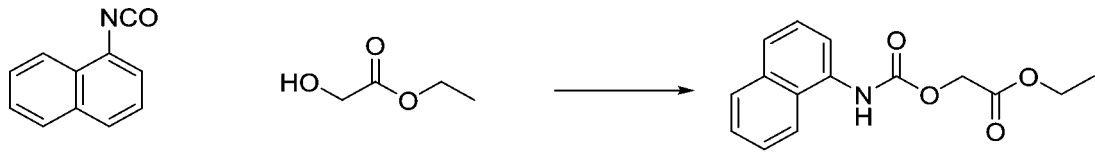
實例4：2-{[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0474】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及1,3-二氯-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至25% EtOAc於己烷中) 純化。Y = 65%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 314.5。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7 Hz, 1H), 6.54 (s,

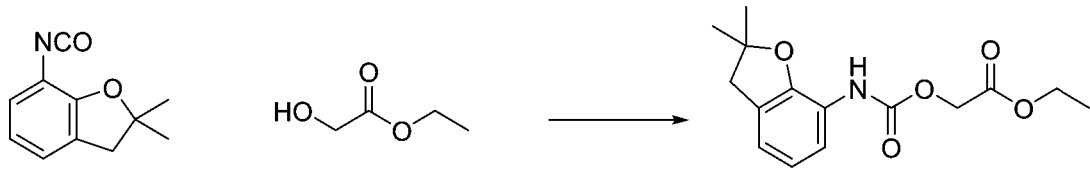
1H), 4.72 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例5：2-{[(萘-1-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



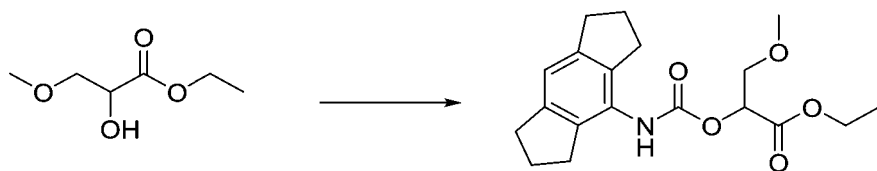
【0475】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及1-異氰酸基萘作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至25% EtOAc於己烷中)純化。Y = 96%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 296.1。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 – 7.47 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例6：2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0476】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及7-異氰酸基-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 74%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 316.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.75 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H)。

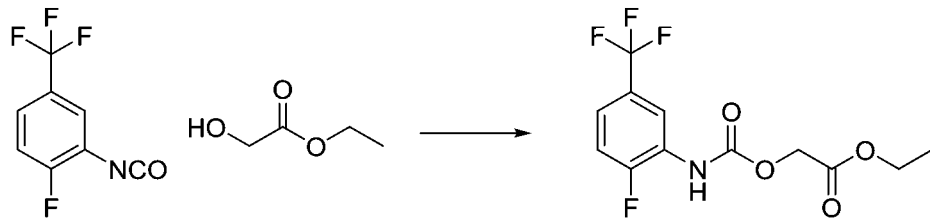
實例7：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯



【0477】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-甲氧基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至25% EtOAc於己烷中)純化。Y = 54%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 370.6。

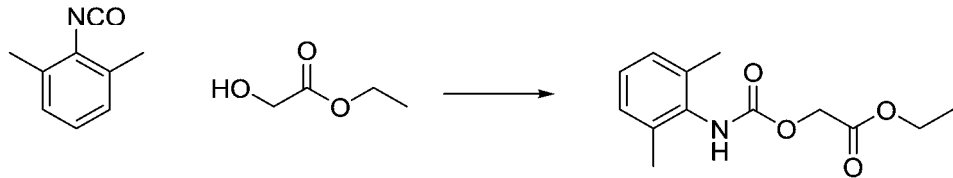
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.15 – 5.00 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.87 – 3.62 (m, 2H), 3.31 (d, J = 4 Hz, 3H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例8：2-([2-氟-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



【0478】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及異氰酸2-氟-5-(三氟甲基)苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型TLC (20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 14%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 332.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 1H), 7.68 – 7.38 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例9：2-[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯

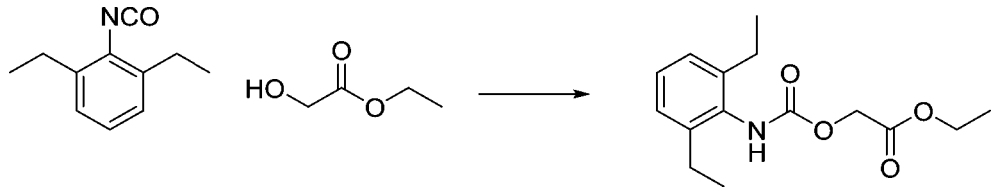


【0479】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及異氰酸2,6-二甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc

於己烷中)純化。Y = 38%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 274.1。

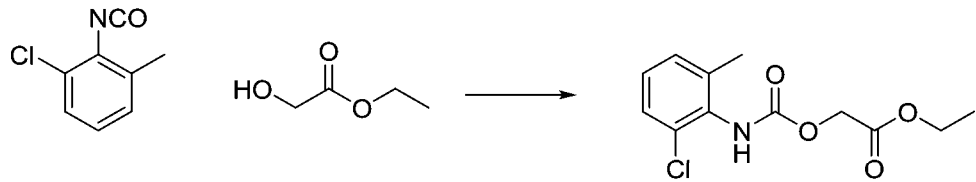
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.11 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例10：2-{[(2,6-二乙基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



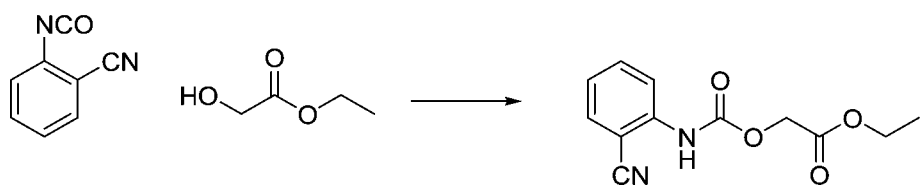
【0480】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及異氰酸2,6-二乙基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM 於己烷中)純化。Y = 57%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.12 (t, J = 8 Hz, 6H)。

實例11：2-([2-(氯-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基)乙酸乙酯



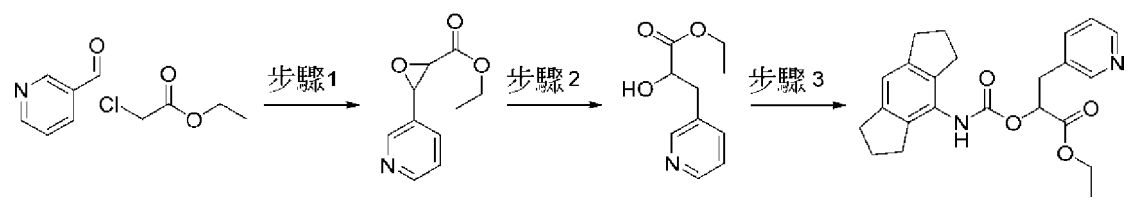
【0481】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及異氰酸2-氯-6-甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM 於己烷中)純化。Y = 33%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 294.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 4H)。

實例12：2-{[(2-氰基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0482】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸乙酯及2-異氰酸基苯甲腈作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至30% EtOAc於己烷中)純化。Y = 21%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 271.0。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33 – 4.27 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例13：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯



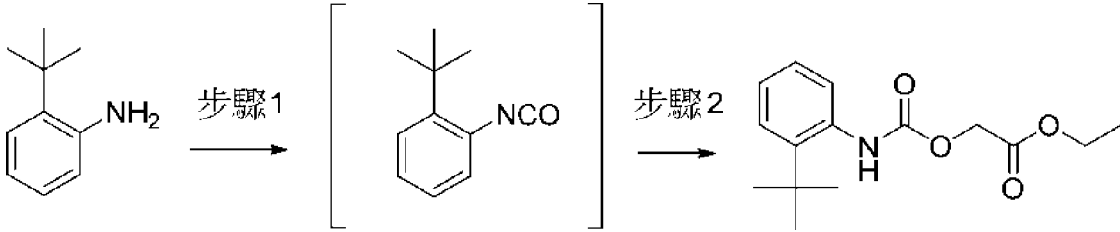
【0483】 步驟1：3-(吡啶-3-基)環氧乙烷-2-羧酸乙酯。標題化合物係根據一般程序C使用3-吡啶甲醛作為起始材料製備。Y = 41%。MS ES⁺: 194.1。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.67 – 8.59 (m, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0484】 步驟2：2-羥基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序D使用3-(吡啶-3-基)環氧乙烷-2-羧酸乙酯作為起始材料製備。Y = 70%。MS ES⁺: 196.2。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 8.50 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 1H), 4.52 – 4.39 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 1.31

(t, J = 7 Hz, 3H)。

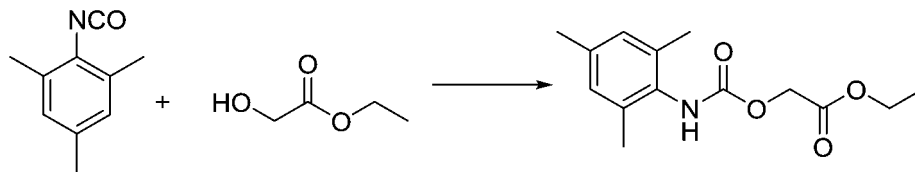
【0485】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由逆相製備型HPLC純化。Y = 5%。MS ES⁺: 395.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31 – 5.05 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 – 2.56 (m, 4H), 2.09 – 1.78 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例14：2-{[(2-第三丁基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



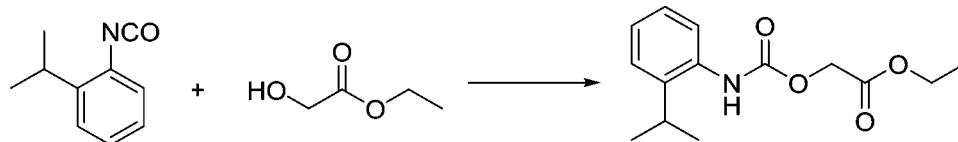
【0486】 將2-第三丁基苯胺(200 mg, 1.34 mmol, 1當量)溶解於無水THF (10 ml)中並添加TEA (0.224 ml, 1.61 mmol, 1.2當量)。該溶液係用三光氣(0.159 mg, 0.54 mmol, 0.4當量)處理並在60°C下將所得混合物攪拌4小時。將該反應混合物冷卻至0°C並添加乙醇酸乙酯(0.167 ml, 1.61 mmol, 1.2當量)及TEA (0.163 mg, 1.61 mmol, 1.2當量)。在室溫下將該反應混合物攪拌15小時，濾過矽藻土且過濾床係用EtOAc清洗。在減壓下濃縮濾液且殘餘物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 47%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 6.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例15：2-((均三甲苯基胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



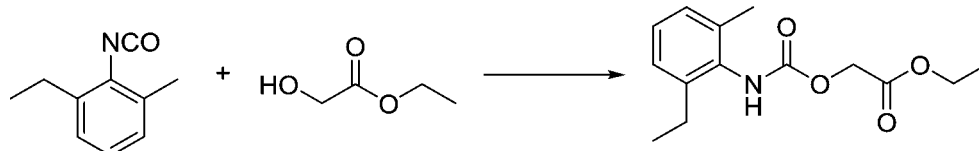
【0487】 標題化合物係根據一般製程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2,4,6-三甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型TLC (20% EtOAc於己烷中)及FCC (0至100% DCM於己烷中)純化。Y = 57%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.1。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.92 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30 – 4.24 (m, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例16：2-(((2-異丙基苯基)胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



【0488】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2-異丙基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 49%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 2H), 3.17 – 3.03 (m, 1H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 7 Hz, 6H)。

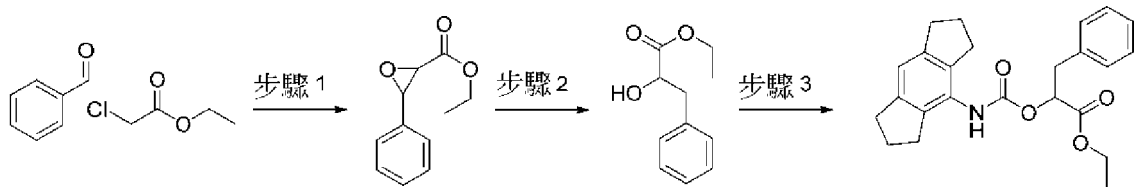
實例17：2-(((2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



【0489】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2-乙基-6-甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc

於己烷中)，接著藉由製備型TLC (100% DCM)純化。Y = 35%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)主要構形異構體：δ 9.00 (s, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 2.59 – 2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例18：2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯



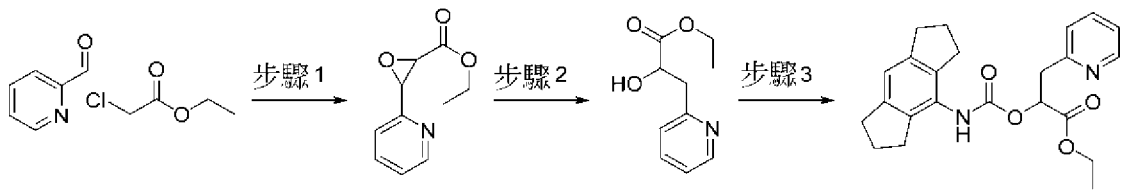
【0490】 步驟1：3-苯基環氧乙烷-2-羧酸乙酯。標題化合物係根據一般程序C使用氯乙酸乙酯及苯甲醛作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% EtOAc於己烷中)純化。Y = 45%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 234.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 (s, 5H), 4.24 – 4.18 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 2 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0491】 步驟2：2-羥基-3-苯基丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序D使用3-苯基環氧乙烷-2-羧酸乙酯作為起始材料製備。Y = 96%。MS ES⁺: 195.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 5.53 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0492】 步驟3：2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-

3-苯基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由兩次連續之FCC純化(0至100% DCM於己烷中及0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 21%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 416.8。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.40 – 7.03 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.26 – 5.09 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 2H), 3.28 – 3.09 (m, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.80 – 2.53 (m, 4H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例19：2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯



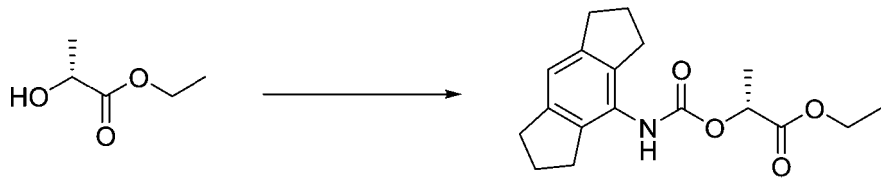
【0493】 步驟1：3-(吡啶-2-基)環氧乙烷-2-羧酸乙酯。標題化合物係根據一般程序C使用氯乙酸乙酯及2-吡啶甲醛作為起始材料製備。粗產物係藉由CC (0至50% EtOAc梯度於己烷中)純化。Y = 67%，非對映異構體之混合物(75/25)。MS ES⁺: 194.1。非對映異構體1 (主要)： ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 – 8.56 (m, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 3H), 3.98 – 3.96 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H)。非對映異構體2 (次要)： ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 – 8.51 (m, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 4.40 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.95 – 3.92 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0494】 步驟2：2-羥基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序D使用3-(吡啶-2-基)環氧乙烷-2-羧酸乙酯(兩種非對映異構體之混合物)作為起始材料製備。Y = 85%。MS ES⁺: 196.1。 ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 – 8.46 (m, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 5.60 – 5.54 (m, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 2H), 3.10 – 3.05 (m, 1H), 2.99 – 2.94 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

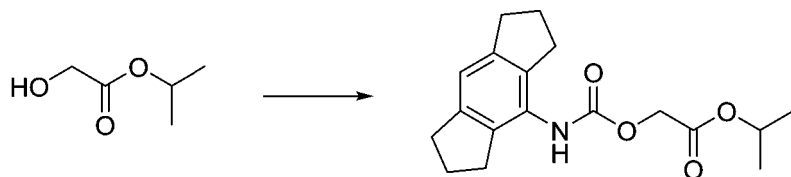
【0495】 步驟3：2-(((1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基)氧基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 16%。MS ES⁺: 395.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.52 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.41 – 5.33 (m, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.67 – 2.55 (m, 4H), 2.01 – 1.83 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例20：(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-丙酸乙酯



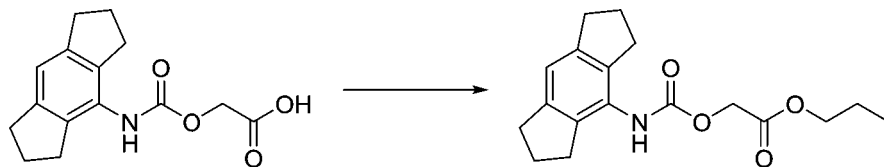
【0496】 標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 24%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.43 (d, J = 5 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例21：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸丙-2-基酯



【0497】 標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基乙酸丙-2-基酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中)純化。Y = 56%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.11 – 1.86 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6 Hz, 6H)。

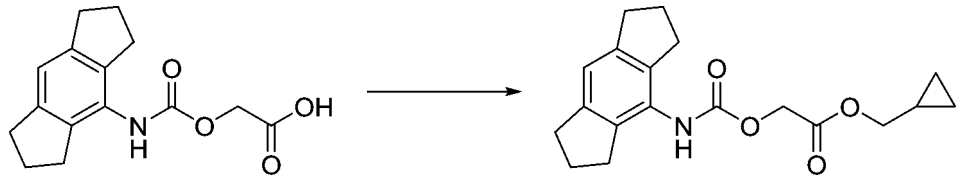
實例22：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸酯



【0498】 將2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸(中間物B, 200 mg, 0.73 mmol, 1當量)懸浮於丙酮(2 ml)中並添加TEA (152 μl, 1.09 mmol, 1.5當量)。將1-碘丙烷(78 μl, 0.8 mmol, 1.1當量)添加至所得溶液且在室溫下在Ar下將該反應混合物攪拌15小時。該反應混合物係用DCM稀釋及該溶液係用1 M HCl清洗。水層係用DCM萃取兩次。經組合之有機層係於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物係藉由於己烷中研磨純化以產生標題化合物。Y = 15%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 340.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.71

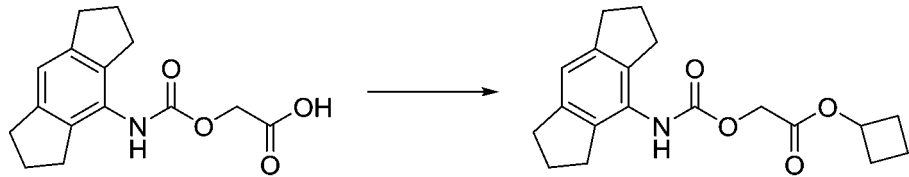
(t, J = 7 Hz, 4H), 2.06 – 1.89 (m, 4H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例23：2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]乙酸環丙基甲酯



【0499】 標題化合物係根據一般程序E使用中間物B及環丙基甲醇作為起始材料製備。粗產物係藉由於Et₂O/己烷中研磨純化。Y = 69%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 352.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.77 – 2.66 (m, 4H), 2.09 – 1.87 (m, 4H), 1.16 – 1.03 (m, 1H), 0.56 – 0.49 (m, 2H), 0.32 – 0.26 (m, 2H)。

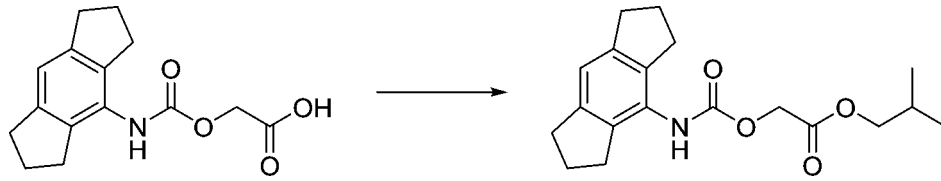
實例24：2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]乙酸環丁酯



【0500】 標題化合物係根據一般程序E使用中間物B及環丁醇作為起始材料製備。粗產物係藉由於Et₂O/己烷中研磨純化。Y = 61%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 352.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.35 – 2.23 (m, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.92 (m, 4H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 1H)。

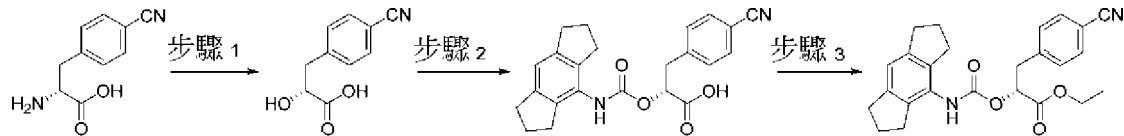
實例25：2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]乙酸環丙基甲酯

基}乙酸2-甲基丙酯



【0501】 標題化合物係根據一般程序E使用中間物B及2-甲基丙-1-醇作為起始材料製備。粗產物係藉由於Et₂O/己烷中研磨純化。Y = 56%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 354.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.91 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.77 – 2.64 (m, 4H), 2.01 – 1.93 (m, 4H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 0.90 (d, J = 7 Hz, 6H)。

實例26：(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯



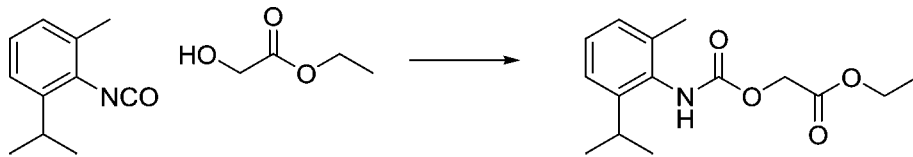
【0502】 步驟1：(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-羥基丙酸。將(2R)-2-胺基-3-(4-氰基苯基)丙酸(500 mg, 2.63 mmol, 1當量)溶解於4:1去離子水:乙酸(30 ml)中並在0℃下緩慢添加亞硝酸鈉(544 mg, 7.89 mmol, 3當量)於水(5 ml)中之溶液，歷時10分鐘。將該反應混合物升溫至室溫並攪拌15小時。該反應係用於THF (2 ml)中之2 M甲胺淬滅並在減壓下蒸發所得混合物至其體積之約三分之一。用水性飽和NaHCO₃將其鹼化至pH 9並用EtOAc清洗。水層係然後用2 M HCl酸化至pH 3。該混合物係用DCM萃取四次且經組合之有機層係於無水硫酸鈉上乾燥並蒸發至乾燥。殘餘物係藉由於Et₂O/己烷中研磨純化。Y = 43%。MS ES⁻: 190.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.60 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz,

2H), 5.41 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.88 (m, 1H)。

【0503】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-羥基丙酸及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由於Et₂O中研磨純化。Y = 55%。MS ES⁺: 391.0。

【0504】 步驟3：(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。將(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸(200 mg, 0.51 mmol, 1當量)懸浮於丙酮(2 ml)中並用TEA (107 μ l, 0.77 mmol, 1.5當量)處理。將碘乙烷(49 μ l, 0.61 mmol, 1.2當量)添加至所得溶液並在室溫下在Ar下將該所得混合物攪拌15小時。該反應混合物係用DCM稀釋及該溶液係用1 M HCl清洗。水層係用DCM萃取兩次及經組合之有機層係於無水硫酸鈉上乾燥並在減壓下濃縮。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc 於己烷中)純化。Y = 22%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 442.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 7.90 – 7.70 (m, 2H), 7.62 – 7.42 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.31 – 5.11 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.66 – 2.57 (m, 4H), 2.00 – 1.85 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

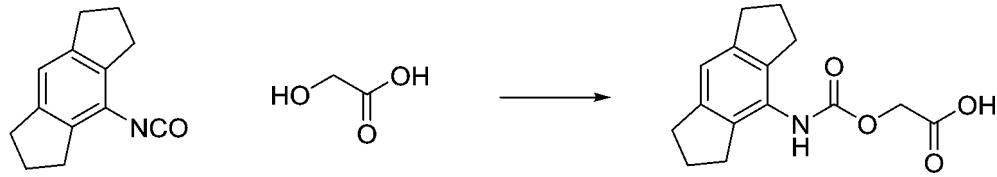
實例27：2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯-5Z



【0505】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2-

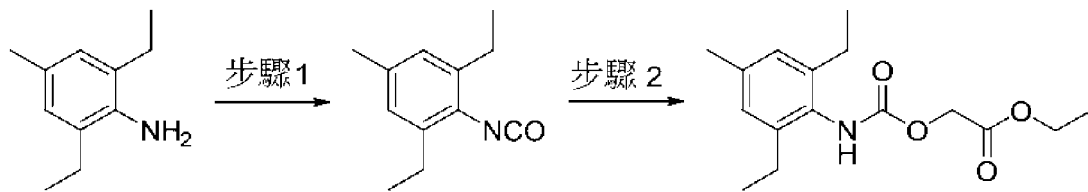
異丙基-6-甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc梯度於己烷中)純化。Y = 66%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 302.3。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.21 – 3.09 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7 Hz, 6H)。

實例28：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸



【0506】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化。Y = 17%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 298.3。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H)。

實例29：2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯

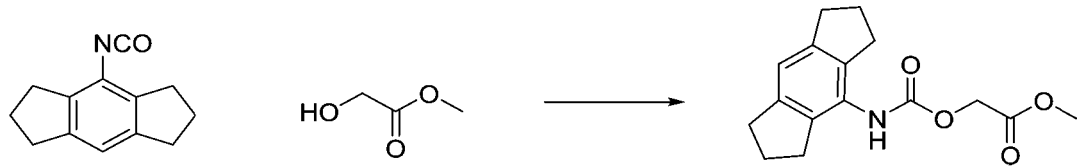


【0507】 步驟1：異氰酸2,6-二乙基-4-甲基苯酯。在室溫下將二碳酸二第三丁酯(702 mg, 3.22 mmol, 1.5當量)及DMAP (131 mg, 0.11 mmol, 0.5當量)於無水ACN (5 ml)中之混合物攪拌5分鐘。然後滴加2,6-二乙基-4-甲基苯胺(350 mg, 2.14 mmol, 1當量)於無水ACN (2 ml)中之溶液。30分鐘後在室溫下，在減壓下濃縮該混合物，溶解於無水己烷中並濾

過矽膠塞。蒸發濾液且殘餘物無需進一步純化即可用於下一步驟中。Y = 40%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 6.90 (s, 2H), 2.70 – 2.63 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 6H)。

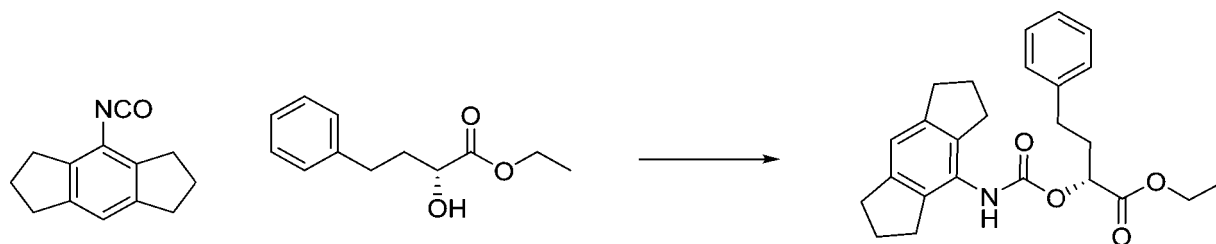
【0508】 步驟2：2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2,6-二乙基-4-甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由逆相製備型HPLC (0.1% 甲酸緩衝劑)純化。Y = 50%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 316.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 2H), 2.60 – 2.44 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.10 (t, J = 7 Hz, 6H)。

實例30：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸甲酯



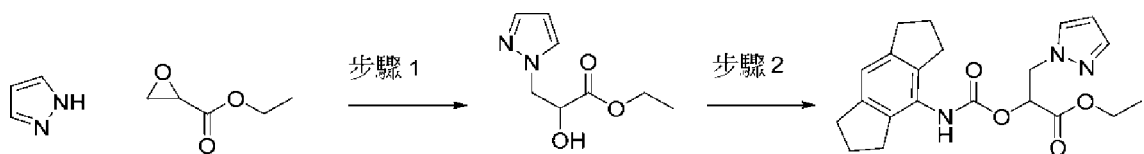
【0509】 標題化合物係根據一般程序A以乙醇酸甲酯及中間物A作為起始材料，使用THF作為反應溶劑製備。藉由FCC (0至25% EtOAc於己烷中)純化。Y = 66%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 312.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.02 – 1.93 (m, 4H)。

實例31：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-4-苯基丁酸乙酯



【0510】 標題化合物係根據一般程序A以(R)-2-羥基-4-苯基丁酸乙酯及中間物A作為起始材料，使用THF作為反應溶劑製備。粗產物係藉由製備型TLC (100% DCM)純化。Y = 9%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 430.6。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.79 – 4.72 (m, 1H), 4.17 – 4.08 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.78 – 2.69 (m, 4H), 2.09 – 2.07 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H)。

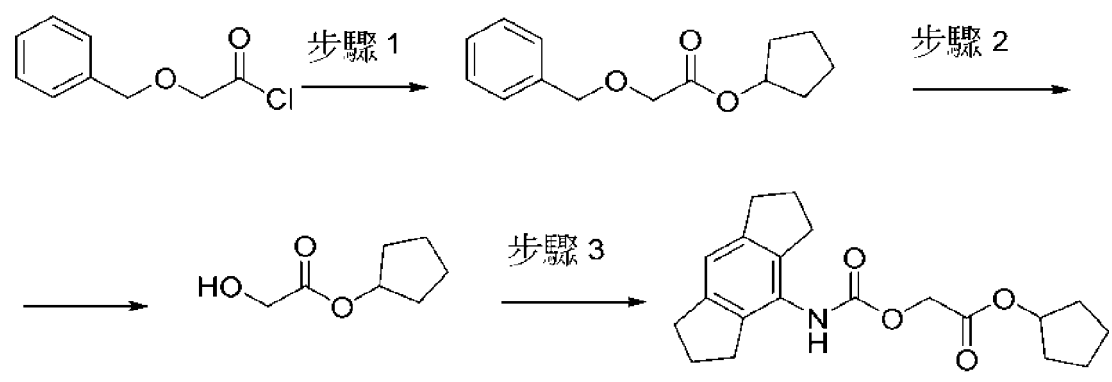
實例32：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯



【0511】 步驟1：2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯。在微波小瓶中裝入吡啶(293 mg, 4.30 mmol, 2.5當量)及2,3-環氧基丙酸乙酯(200 mg, 1.72 mmol, 1當量)。在氬氣氛圍下將受質溶解於絕對EtOH (3 ml)中並將該試管密封。該反應係在90℃ (油浴)下加熱3天並藉由TLC監測。在真空中移除溶劑且殘餘物係藉由FCC (0至15% EtOAc於己烷中)純化。Y = 96%。MS ES⁺: 185.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 2H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0512】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料，以THF作為反應溶劑製備。粗產物係藉由製備型TLC (DCM:EtOAc 9:1)純化。Y = 18%。MS ES⁺: 384.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15 – 4.10 (m, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.01 – 1.89 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例33：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環戊酯

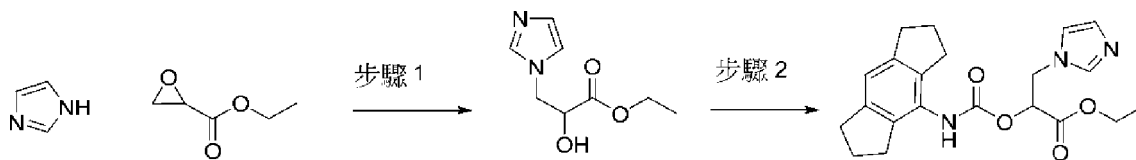


【0513】 步驟1：2-(苯甲氧基)乙酸環戊酯。在Ar下將環戊醇(735 mg, 8.53 mmol, 1.05當量)溶解於無水DCM (8 ml)中並將該溶液冷卻至0℃。添加無水吡啶(0.723 ml, 8.94 mmol, 1.1當量)，接著滴加苯甲氧基乙醯氯(1.5 mg, 8.12 mmol, 1當量)。在Ar下在室溫下攪拌混合物16小時。在0℃下使該反應淬滅並分離層。有機層係用水性飽和NaHCO₃清洗，於無水Na₂SO₄上乾燥並濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至10% EtOAc於己烷中)純化。Y = 97%。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.42 – 7.30 (m, 5H), 5.32 – 5.26 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.97 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 4H), 1.68 – 1.56 (m, 2H)。

【0514】 步驟2：2-羥基乙酸環戊酯。將2-(苯甲氧基)乙酸環戊酯 (1.93 g, 8.25 mmol, 1當量)溶解於無水MeOH (40 ml)中。使用真空泵移除空氣及用氬氣淨化燒瓶。添加Pd/C (10% w/w, 190 mg)並將Ar氛圍置換為H₂氛圍。在室溫及大氣壓下將該反應攪拌16小時。使該反應混合物濾過矽藻土墊，用MeOH清洗過濾床並在真空中蒸發濾液。該粗產物無需進一步純化即可用於下一步驟中。Y = 57%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.34 – 5.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 4H), 1.68 – 1.53 (m, 2H)。

【0515】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環戊酯。標題化合物係根據一般程序A以2-羥基乙酸環戊酯及中間物A作為起始材料，使用THF作為反應溶劑製備。粗產物係藉由FCC (0至80% DCM於己烷中)純化。Y = 24%。MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 366.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.18 – 5.12 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.02 – 1.91 (m, 4H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.70 – 1.49 (m, 6H)。

實例34：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯

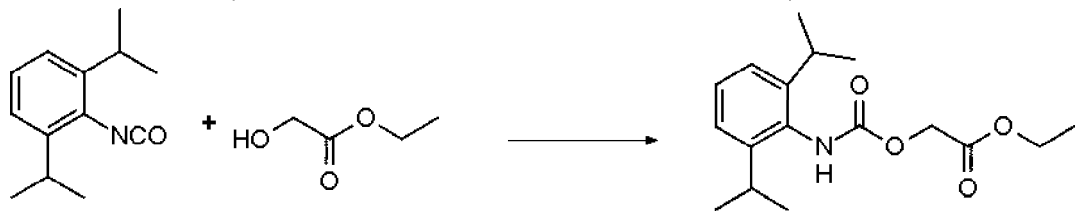


【0516】 步驟1：2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。在微波小瓶中裝入1H-咪唑(176 mg, 2.58 mmol, 1當量)及2,3-環氧基丙酸乙酯(300 mg, 2.58 mmol, 1當量)，並在Ar下將受質溶解於絕對EtOH (3 ml)中。將該試管密封並在90℃ (油浴)下將該混合物加熱16小時。在真空中移除溶

劑且殘餘物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化以產生標題化合物。Y = 33%。MS ES⁺: 185.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.88 – 6.83 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 4.18 – 4.06 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

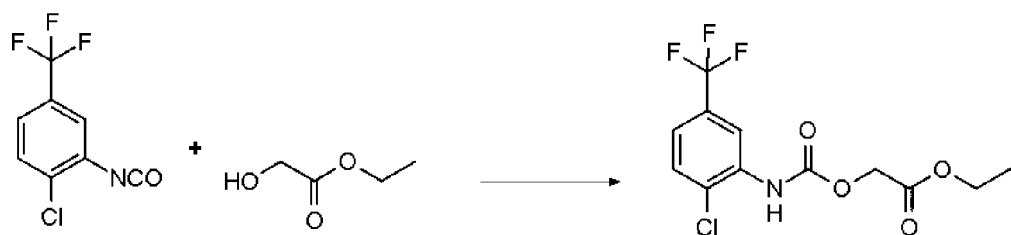
【0517】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A以2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料，使用THF作為反應溶劑製備。粗產物係藉由逆相製備型HPLC (0.1%甲酸緩衝劑)純化。Y = 26%。MS ES⁺: 384.4。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 2.03 – 1.90 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例35：2-([2,6-雙(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



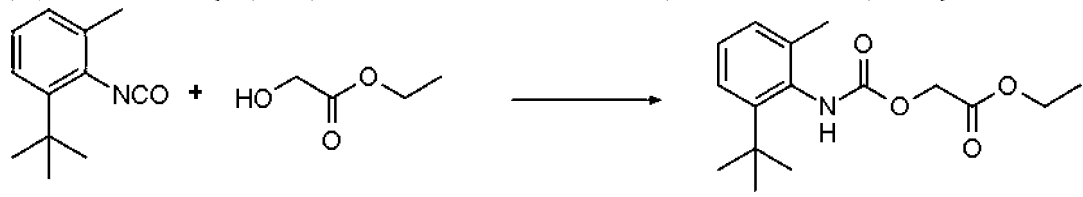
【0518】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2,6-二異丙基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (4:1 己烷/EtOAc)純化。Y = 42%。MS ES⁺: 308.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 1.23 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 1.06 (m, 12H)。

實例36：2-([2-氯-5-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基)乙酸乙酯



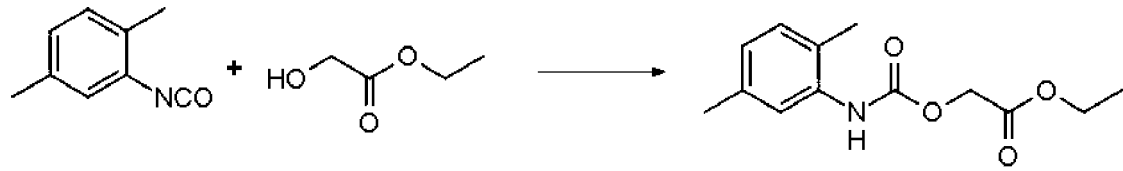
【0519】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2-氯-5-(三氟甲基)苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (己烷/ DCM) 純化兩次。Y = 6%。MS ES⁺: 348.6。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例37：2-{[(2-第三丁基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0520】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2-第三丁基-6-甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (4:1己烷/ EtOAc)純化。Y = 22%。MS ES⁺ 316.2 [M+Na]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

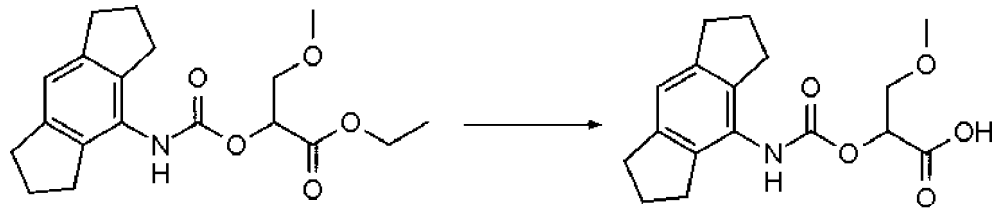
實例38：2-{[(2,5-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}乙酸乙酯



【0521】 標題化合物係根據一般程序A使用乙醇酸乙酯及異氰酸2,5-二甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (己烷/ EtOAc及然

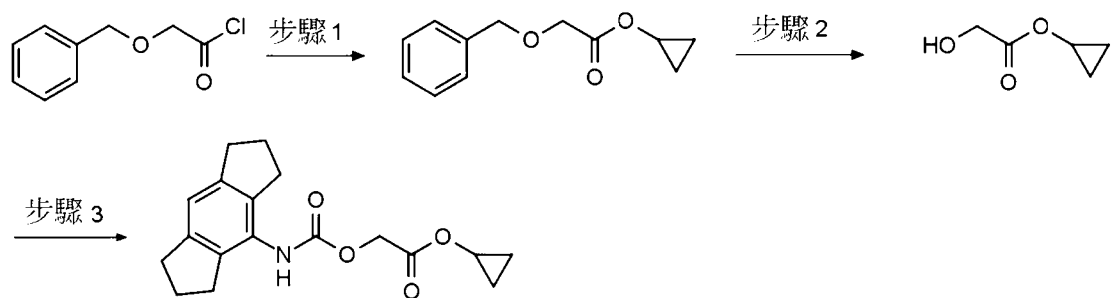
後己烷/ DCM)純化兩次。Y = 22%。MS ES⁺ 274.2 [M+Na]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.62 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例39：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸



【0522】 將2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯(實例5F)(51 mg, 0.15 mmol)溶解於1:1 THF / 水(1.5 ml)中並冷卻至0℃。添加單水合氫氧化鋰(7 mg, 0.16 mmol)並將該反應攪拌30分鐘。在真空中移除THF。用1M HCl將該所得混合物酸化至pH 3並用EtOAc萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥並濃縮。出現沈澱，濾除該沈澱並藉由製備型TLC以9:1 DCM / MeOH溶析純化。產物斑點係用THF萃取並蒸發以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 60%。MS ES⁺: 320。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.72 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.00 – 1.88 (m, 4H)。

實例40：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}乙酸環丙酯



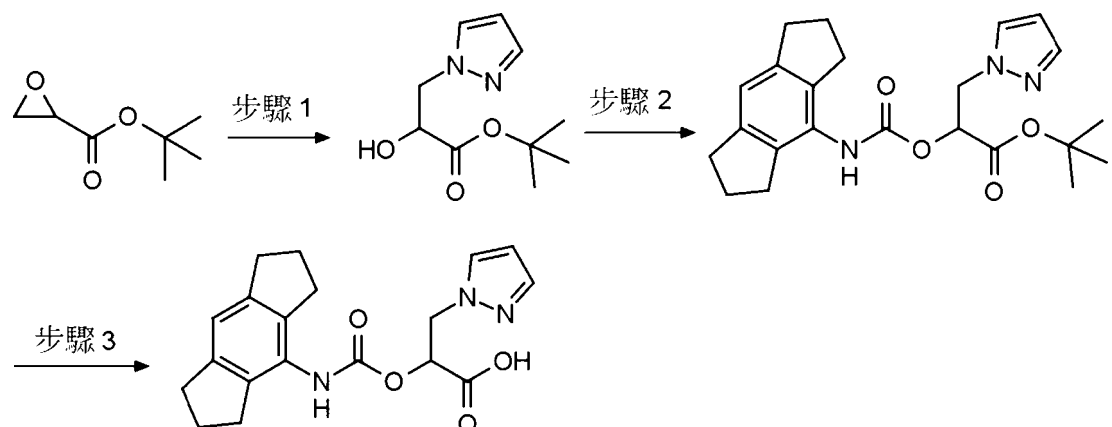
【0523】 步驟1：2-(苯甲氧基)乙酸環丙酯。將環丙醇(108 μ l, 1.71 mmol)溶解於無水DCM (8 ml)中並冷卻至0°C。添加三乙胺(294 μ l, 2.11 mmol)，接著滴加2-苯甲氧基乙醯氯(256 μ l, 1.62 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌18小時，然後濃縮。濾除沈澱並將濾液蒸發至乾燥以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 100%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.41 – 7.30 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 4.27 – 4.21 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 0.81 – 0.70 (m, 4H)。

【0524】 步驟2：2-羥基乙酸環丙酯。將2-(苯甲氧基)乙酸環丙酯(0.375 g, 1.82 mmol)溶解於THF (18 ml)中並用氫氣淨化。添加10% Pd/C (40 mg)並將該反應混合物淨化(氫氣/真空循環)及然後在氫氣氛圍下攪拌18小時。使該反應混合物濾過矽藻土，用ACN清洗並蒸發至乾燥以產生標題化合物。Y = 67%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.32 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.97 (d, J = 7 Hz, 2H), 0.74 – 0.56 (m, 4H)。

【0525】 步驟3：2-([(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基)乙酸環丙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-(苯甲氧基)乙酸環丙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至15% EtOAc於己烷中)，然後藉由製備型TLC (二氧化矽，100% DCM)純化。Y = 2%。MS ES⁺: 315.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s,

1H), 6.96 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 (t, J = 8 Hz, 4H), 1.98 (q, J = 7 Hz, 4H), 0.76 – 0.61 (m, 4H)。

實例41：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸

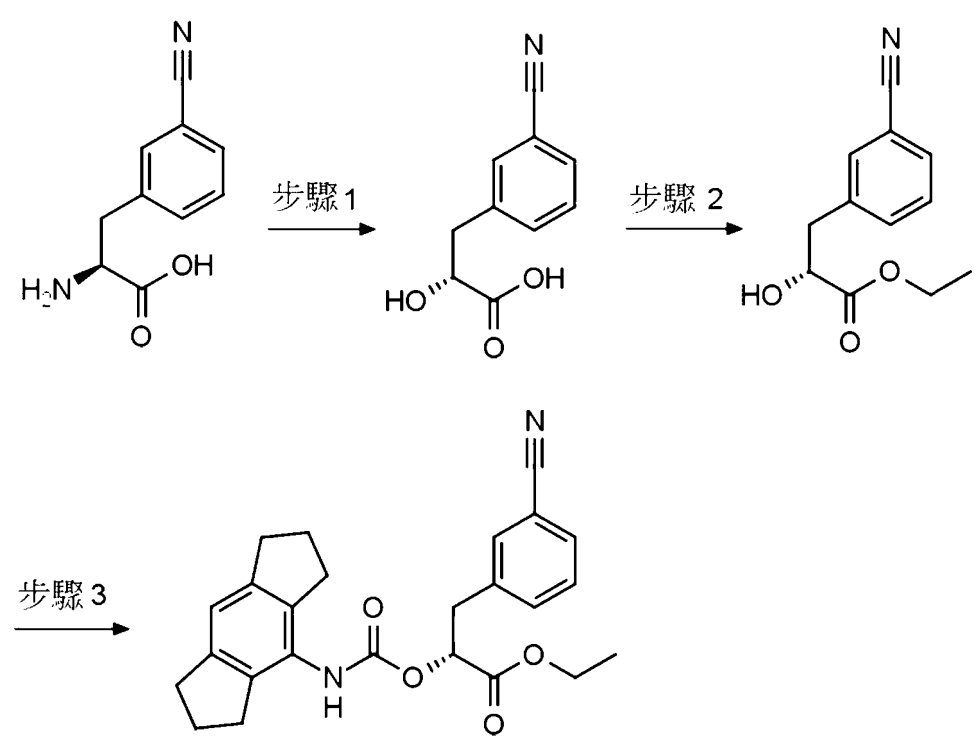


【0526】 步驟1：2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。將環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯(10 g, 69.4 mmol)溶解於無水絕對EtOH (210 ml)中。添加吡唑(11.8 g, 174.4 mmol)並在80℃下將該反應加熱16小時。在真空中濃縮該反應並用甲苯共蒸發兩次。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於DCM中)，接著藉由逆相FCC (C18，5至90% ACN於H₂O中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 19%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0527】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 22%。MS ES⁺: 412。

【0528】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。將2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯(30 mg, 0.073 mmol)溶解於無水1,4-二噁烷(0.3 ml)中並冷卻至0°C。添加4M HCl (0.5 ml, 2 mmol)並在0°C下將該反應混合物攪拌16小時。反應仍未完成，因此在真空中移除溶劑並添加於DCM (0.7 ml)中之20% TFA且在0°C下將該反應攪拌16小時。該反應混合物係經濃縮，用己烷共蒸發及然後用Et₂O共蒸發三次。將所得固體過濾，用Et₂O清洗並乾燥以產生呈灰色固體之標題化合物。Y = 46%。MS ES⁺: 356。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.26 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.03 – 1.86 (m, 4H)。

實例41：(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯



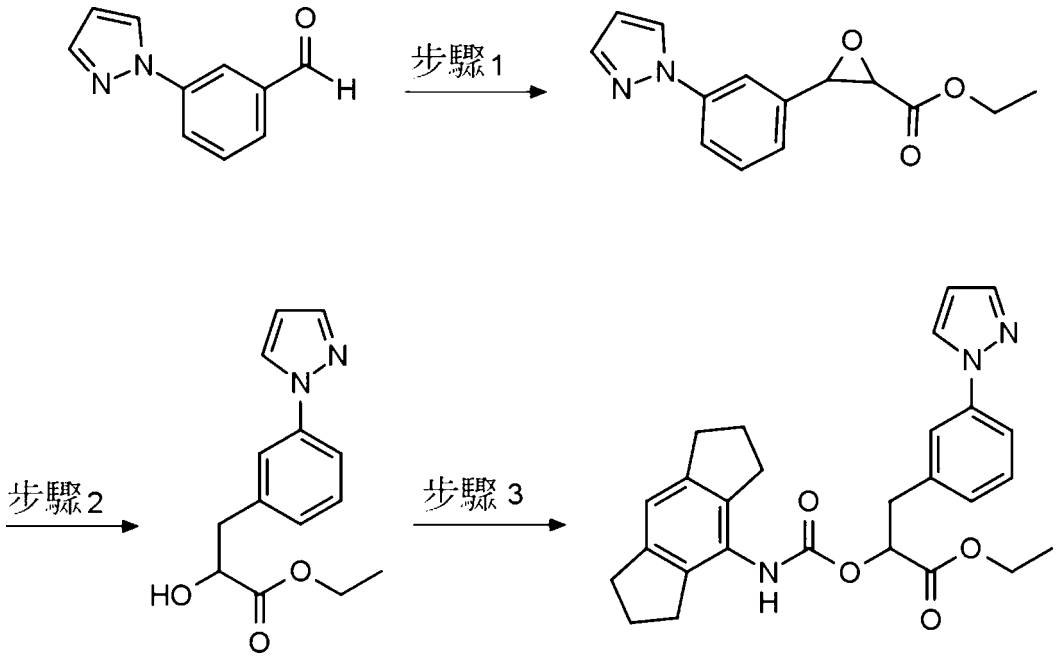
【0529】 步驟1：(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羥基丙酸。將D-3-氰基苯丙胺酸(0.30 g, 1.58 mmol)之溶液溶解於水(1.6 ml)及AcOH (0.4 ml)中並冷卻至0°C。向此緩慢添加1M亞硝酸鈉(水性)(2.4 ml, 3.16 mmol)。讓該反應混合物升溫至室溫並攪拌16小時。添加甲胺(40%於H₂O中，0.285 ml, 4.73 mmol)以淬滅該反應，然後用1M HCl將其酸化至pH ~3。該混合物係用EtOAc萃取，將有機相乾燥(Na₂SO₄)並濃縮以產生橙色液體。添加於水中之60% ACN (+ 0.1% TFA)並將該混合物凍乾以產生標題產物。Y = 29%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.54 (s, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H)。未見OH質子。

【0530】 步驟2：(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羥基丙酸乙酯。向經冷卻至0°C之(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羥基丙酸(0.22 g, 1.15 mmol)於EtOH (16 ml)中之溶液滴加亞硫醯氯(48 μl, 1.38 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時，然後在真空中蒸發。粗產物係藉由FCC (二氧化矽、己烷/EtOAc)純化以產生呈淺黃色油之標題化合物。Y = 59%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 1H), 5.63 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.34 – 4.22 (m, 1H), 4.08 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0531】 步驟3：(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (EtOAc於己烷中)，接著藉由製備型HPLC純化。

Y = 30%。MS ES⁺: 419。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.87 – 7.62 (m, 3H), 7.62 – 7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.83 – 2.78 (m, 4H), 2.73 – 2.51 (m, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 4H), 1.14 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例42：2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯



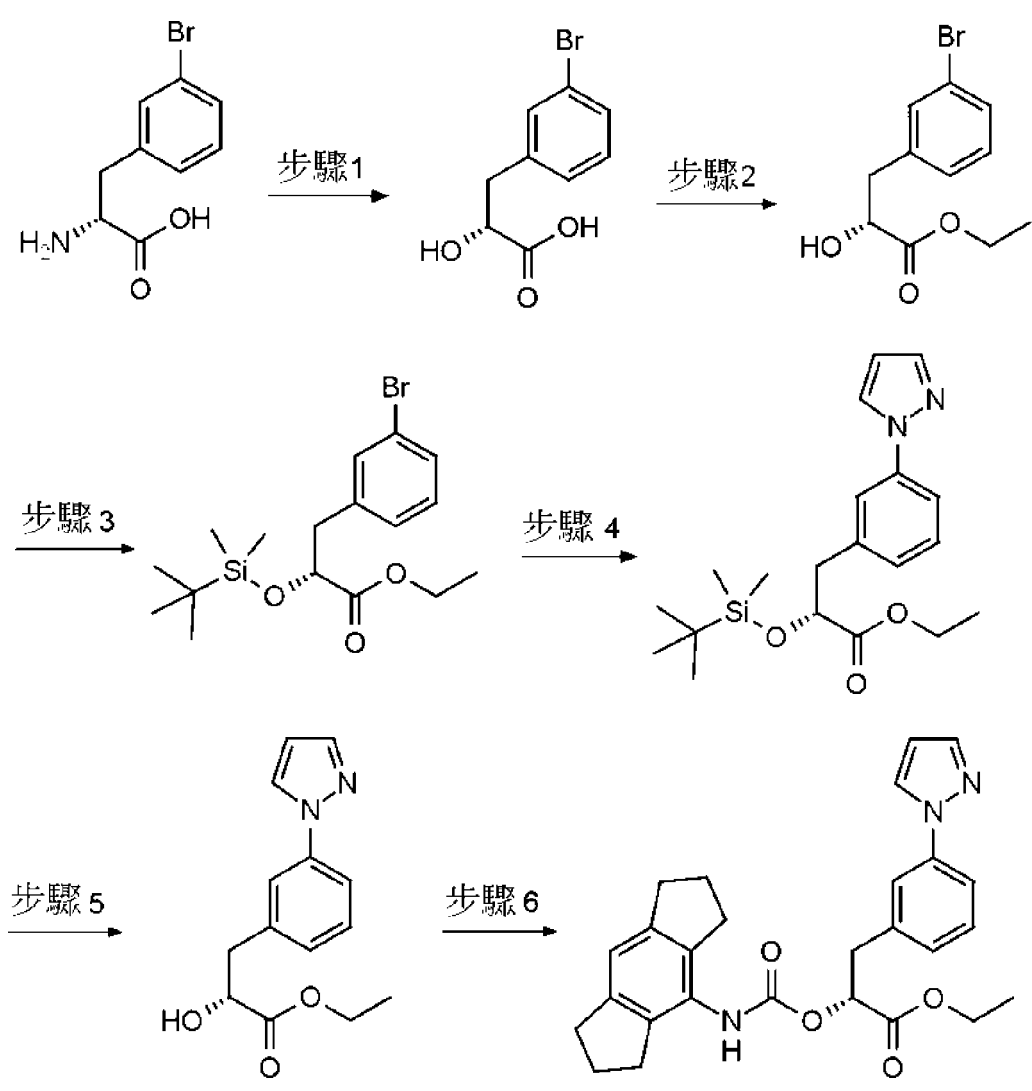
【0532】 步驟1：3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]環氧乙烷-2-羧酸乙酯。在氬氣下將3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛(0.50 g, 2.90 mmol)及氯乙酸乙酯(0.31 ml, 2.90 mmol)溶解於無水THF (12 ml)中並冷卻至-78℃。向此滴加於THF中之1.0 M六甲基二矽氮烷鈉(2.90 ml, 2.90 mmol)。在-78℃下將該反應混合物攪拌30分鐘，然後升溫至0℃，並用水淬滅。將該反應混合物濃縮，分配至水與Et₂O之間並分離。有機相係用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並濃縮以產生標題化合物。Y = 39%。MS ES⁺: 259.1。

【0533】 步驟2：2-羥基-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯。在氬

化燒瓶中，用10%碳載鈀(14 mg)處理3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.35 g, 1.36 mmol)於EtOAc (15 ml)中之溶液。該反應混合物係經淨化及然後在氫氣氛圍下在室溫及壓力下攪拌16小時。使該反應混合物濾過矽藻土，用EtOAc清洗並濃縮以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 83%。MS ES⁺: 261.1。

【0534】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由dFCC (EtOAc於己烷中)純化。Y = 48%。MS ES⁺: 460.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 – 7.63 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 – 6.44 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 1.94 – 1.88 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例43：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯



【0535】 步驟1：(2R)-3-(3-溴苯基)-2-羥基丙酸。將(2R)-2-胺基-3-(3-溴苯基)丙酸(1.0 g, 4.10 mmol)溶解於4:1水/ AcOH (40 ml)中並冷卻至0℃。向此緩慢添加1 M亞硝酸鈉(8.2 ml, 8.2 mmol)。在室溫下將該反應攪拌16小時，用40%水性甲胺(0.48 ml, 12.3 mmol)處理並再攪拌10分鐘。用1 M HCl將該反應酸化至pH 3並用EtOAc萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥並濃縮以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 54%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H)。未見CO₂H質子。

【0536】 步驟2：(2R)-3-(3-溴苯基)-2-羥基丙酸乙酯。將(2R)-3-(3-

溴苯基)-2-羥基丙酸(0.93 g, 3.80 mmol)於EtOH (16 ml)中之溶液冷卻至0℃並滴加亞硫醯氯(0.16 ml, 4.55 mmol)處理。讓該反應混合物升溫至室溫並攪拌1小時，然後蒸發至乾燥。粗產物係藉由FCC (EtOAc於己烷中)純化以產生呈淺黃色油之標題化合物。Y = 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 2H), 2.95 (dd, J = 14, 5 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0537】 步驟3：(2R)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙酸乙酯。用第三丁基二甲基矽烷基氯(0.55 g, 3.67 mmol)處理(2R)-3-(3-溴苯基)-2-羥基丙酸乙酯(0.75 g, 3.06 mmol)及咪唑(0.42 g, 6.12 mmol)於DMF (16 ml)中之溶液。在室溫下將該反應混合物攪拌16小時，然後用水稀釋並用EtOAc萃取兩次。經合併之有機相係用鹽水清洗，於無水Na₂SO₄上乾燥並濃縮。粗產物係藉由FCC (EtOAc於己烷中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 98%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 4.40 (dd, J = 9, 4 Hz, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 13, 4 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 13, 9 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.23 (s, 3H)。

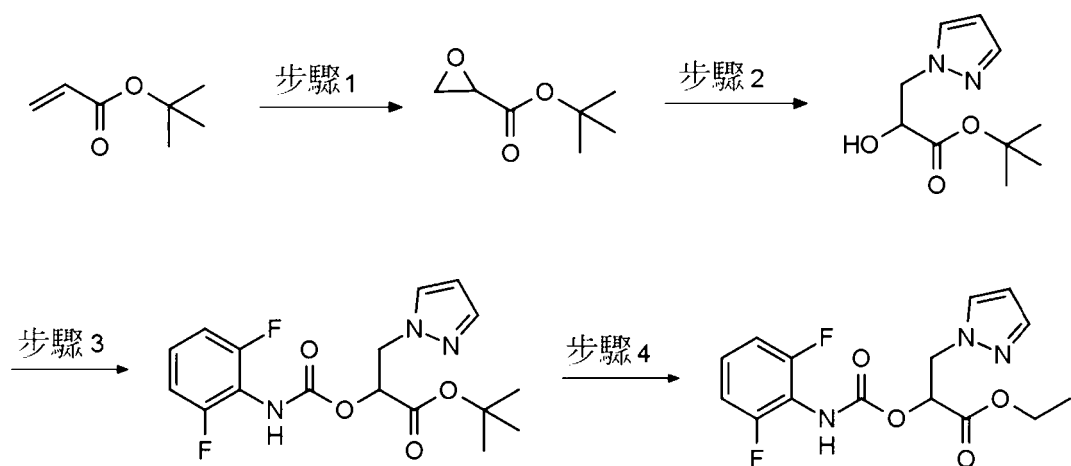
【0538】 步驟4：(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯。對裝有含於1,4-二噁烷(15 ml)中之(2R)-3-(3-溴苯基)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]丙酸乙酯(0.30 g, 0.77 mmol)、吡唑(79 mg, 1.16 mmol)、碘化銅(I)(15 mg, 0.077 mmol)、(S,S)-(+)-N,N'-二甲基-1,2-環己烷二胺(22 mg, 0.16 mmol)及碳酸鉀(225 mg, 1.63 mmol)之密封容器脫氣並回填氬氣。在100℃下將該反應攪拌16小時。使

該反應混合物瀘過矽藻土(Celite)，用EtOAc清洗並濃縮。將殘餘物分配至水與EtOAc之間，然後有機相經乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。粗產物係藉由FCC (EtOAc /己烷)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 14%。
MS ES⁺: 375.1。

【0539】 步驟5：(2R)-2-羥基-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯。向(2R)-2-[(第三丁基二甲基矽烷基)氧基]-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯(0.10 g, 0.27 mmol)於無水THF (1 ml)中之溶液添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.52 ml, 3.2 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌16小時，用EtOAc稀釋並用稀釋碳酸氫鈉溶液清洗。水相係用EtAOC萃取且經合併之有機相用水及鹽水依序清洗，於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 57%。MS ES⁺: 261.3。

【0540】 步驟6：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-[3-(1H-吡啶-1-基)苯基]丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (EtOAc於己烷中)純化。Y = 12%。MS ES⁺: 460.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88 – 7.63 (m, 3H), 7.50 – 7.34 (m, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65 – 6.44 (m, 1H), 5.23 – 5.18 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.64 – 2.58 (m, 4H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例44：2-{[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯



【0541】 步驟1：環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯。將丙烯酸第三丁酯(30 g, 234 mmol)溶解於DCM (300 ml)中。添加間氯過氧苯甲酸(50.5 g, 293 mmol)於DCM (420 ml)中之溶液並在回流下將該反應混合物加熱2天。添加更多之間氯過氧苯甲酸(67 g, 388 mmol)並在回流下再將該反應加熱4天。過濾該反應混合物。濾液係於冰水浴上冷卻並小心添加飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 。將層分離。將有機相過濾，用飽和碳酸氫鈉溶液清洗並再次過濾。有機相係用鹽水清洗並過濾。濾液係於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在真空中濃縮。將所得殘餘物懸浮於己烷中，過濾，並在真空中濃縮濾液以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 47%。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.34 (dd, J = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

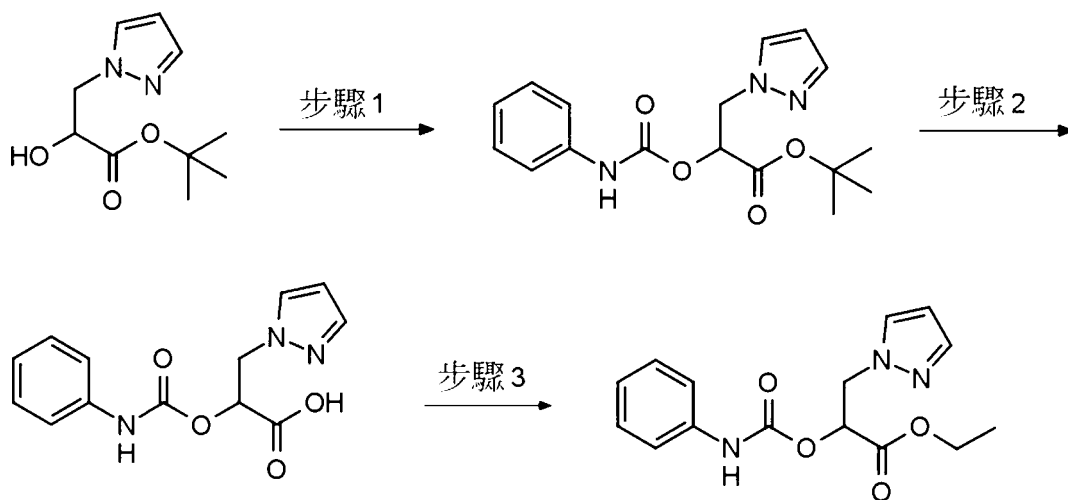
【0542】 步驟2：2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。將環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯(10.0 g, 69.4 mmol)溶解於無水EtOH (210 ml)中並用吡唑(11.8 g, 173 mmol)處理。在80°C下將該反應混合物加熱18小時。在真空中移除溶劑及然後與甲苯共蒸發。藉由FCC (0至40% EtOAc於DCM中)，接著藉由逆相FCC (C18，5至90% CAN於 H_2O 中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 19%。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.69

– 5.65 (m, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0543】 步驟3：2-[[2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯及異氰酸2,6-二氟苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化。Y = 69%。MS ES⁺: 368。

【0544】 步驟4：2-[[2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基]-3-1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯。2-[[2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯(0.10 g, 0.27 mmol)於EtOH (2.0 ml)中之溶液係用於二噁烷中之4 M HCl (0.10 ml, 0.4 mmol)處理並加熱至回流，歷時3小時。將該反應混合物蒸發至乾燥並藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 22%。MS ES⁺: 340.3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例45：2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯



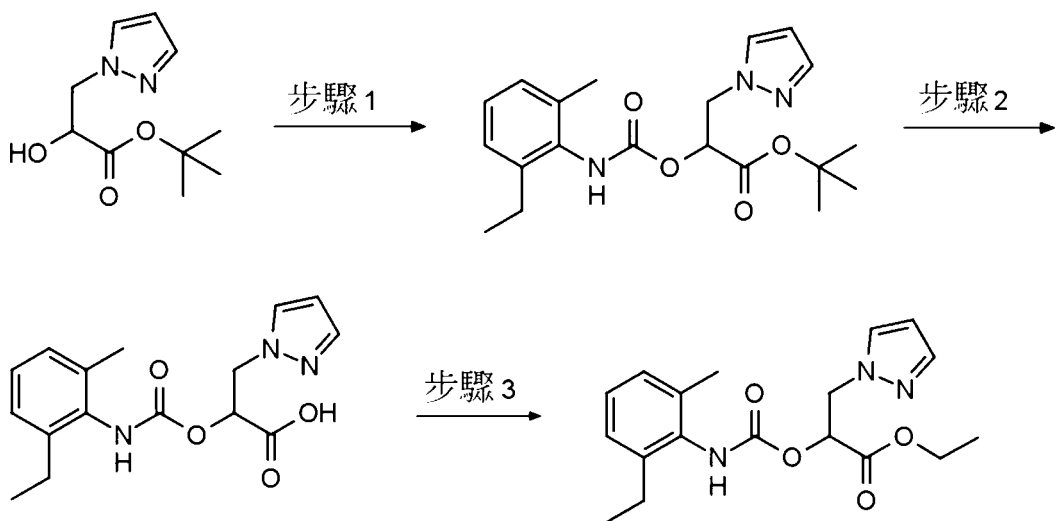
【0545】 步驟1：2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯及異氰酸2,6-二氟苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化。Y = 69%。MS ES⁺: 368。

第三丁酯及異氰酸苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 65%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.28 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.26 – 5.21 (m, 1H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)。

【0546】 步驟2：2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。在室溫下將2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯(218 mg, 0.66 mmol)於4:1 DCM/TFA (5 ml)中之溶液攪拌12小時。將該反應混合物蒸發並用己烷共蒸發，然後藉由逆相HPLC純化以產生呈灰白色固體之標題化合物。Y = 14%。MS ES⁺: 276.1。

【0547】 步驟3：2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序E使用2-[(苯基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸及EtOH作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)，接著藉由製備型TLC (40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 18%。MS ES⁺: 304.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 6.30 – 6.26 (m, 1H), 5.37 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例46：2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



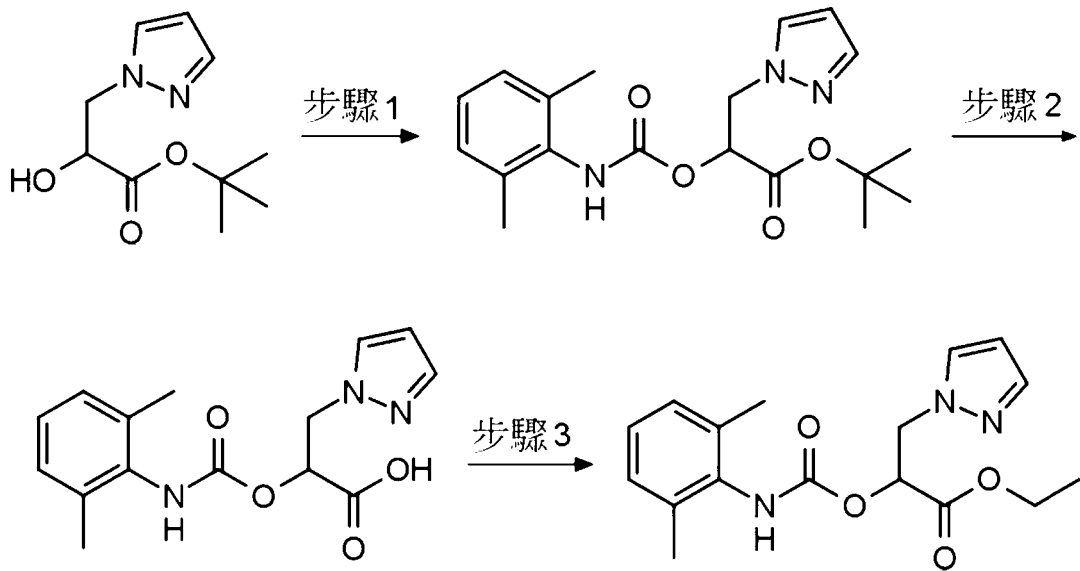
【0548】 步驟1：2-[[2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯及1-乙基-2-異氰酸基-3-甲基苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 50%。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.40 – 1.36 (m, 11H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H)。

【0549】 步驟2：2-[[2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。在室溫下將2-[[2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯(0.22 g, 0.59 mmol)於4:1 DCM/TFA (5 ml)中之溶液攪拌2小時。將該反應混合物蒸發並用己烷共蒸發，然後藉由逆相HPLC純化以產生呈灰白色固體之標題化合物。Y = 11%。MS ES⁺: 318.4。

【0550】 步驟3：2-[[2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序E使用2-[[2-乙基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸及EtOH作為起始材料製

備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 25%。MS ES⁺: 346.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 8 Hz, 3H)。

實例47：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



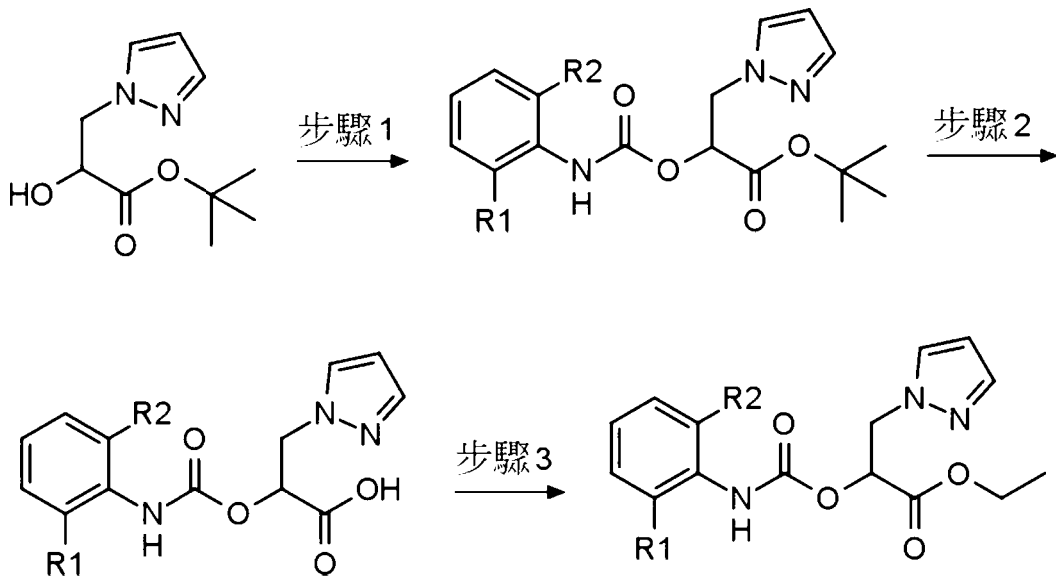
【0551】 步驟1：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯及2,6-二甲基苯基異氰酸酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 56%。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

【0552】 步驟2：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

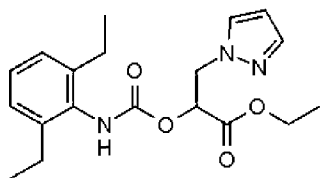
-1-基)丙酸。在室溫下將2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯(0.36 g, 1.00 mmol)於4:1 DCM/TFA (5 ml)中之溶液攪拌5小時。將該反應混合物蒸發並用己烷共蒸發三次，及然後藉由製備型TLC (10% MeOH、2% AcOH、88% DCM)純化以產生呈灰白色固體之標題化合物。Y = 7%。MS ES⁺: 304.2。

步驟3：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序E使用2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸及EtOH作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至40% EtOAc於己烷中)純化。Y = 34%。MS ES⁺: 332.6。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 – 4.62 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例48：下列化合物係根據下文方案使用類似於實例47之合成途徑合成：

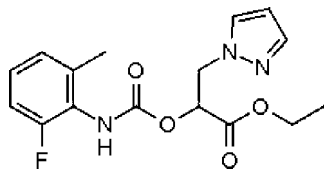


2-{[(2,6-二乙基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



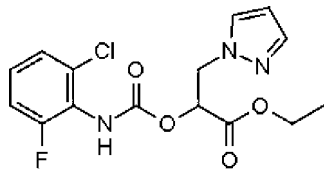
【0553】 MS ES⁺: 360.4 ° ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 3H), 6.30 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.13 – 1.03 (m, 6H) °

2-[[2-氟-6-甲基苯基]胺甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



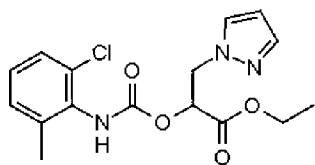
【0554】 MS ES⁺: 336.5 ° ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 7.13 – 6.97 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.38 – 5.20 (m, 1H), 4.75 – 4.52 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H) °

2-[[2-氯-6-氟苯基]胺甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



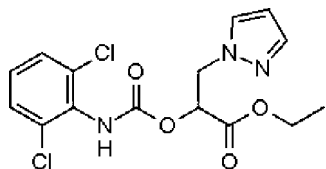
【0555】 MS ES⁺: 356.5 ° ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H) °

2-[[2-氯-6-甲基苯基]胺甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



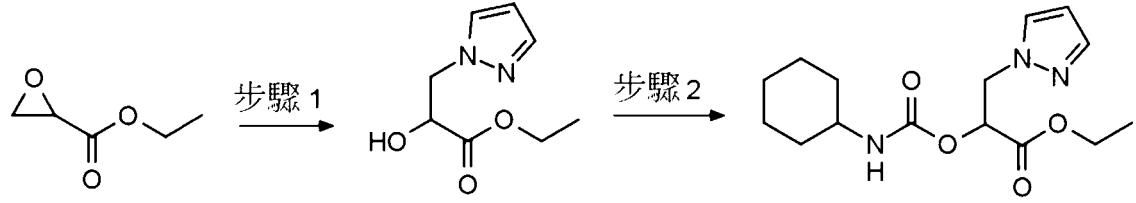
【0556】 MS ES⁺: 352.5 ° ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.32 – 6.26 (m, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H) °

2-[(2,6-二氯苯基)胺甲酯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0557】 MS ES⁺: 372.8 ° ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H) °

實例49：2-[(環己基胺甲酯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

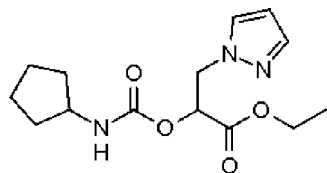


【0558】 步驟1：2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。在室溫下向2,3-環氧基丙酸乙酯(2 g, 17.2 mmol)於乙醇(20 ml)中之攪拌溶液添加吡唑(1.17 g, 17.2 mmol)。在80℃下將該反應混合物加熱16小時。讓該反應混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮。將所得粗產物倒入水(100 ml)中並用乙酸乙酯(3 x 70 ml)萃取。經組合之有機相係用水(5 x 70 ml)清洗以移除

過量之吡啶。有機相係於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在真空下濃縮以產生標題化合物。 $Y = 35\%$ 。MS ES⁺: 185.2。

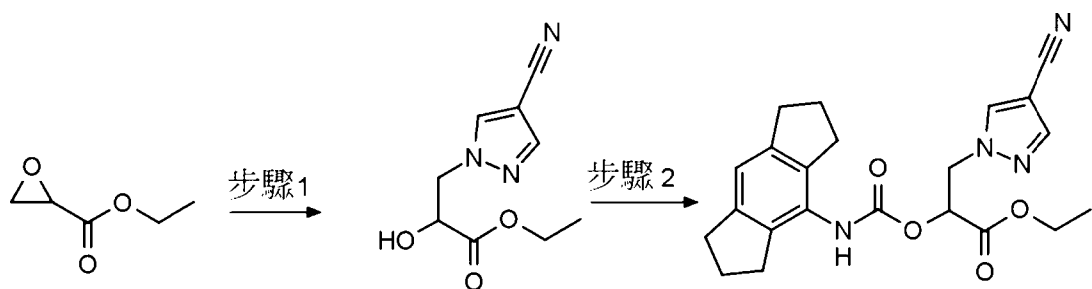
【0559】 步驟2：2-[(環己基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯。在室溫下向異氰酸環己酯(0.067 g, 0.54 mmol)於DMF (1.5 ml)中之溶液添加2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯(0.1 g, 0.54 mmol)及氯化銅(I)(0.058 g 5.90 mmol)。在室溫下將該反應攪拌10分鐘。將該反應混合物倒入水(30 ml)中並用乙酸乙酯(2 x 30 mL)萃取。經組合之有機相係用冷水(5 x 30 ml)，接著鹽水(30 ml)清洗，於無水 Na_2SO_4 上乾燥，過濾並在真空下濃縮。粗材料係藉由FCC (20%乙酸乙酯於己烷中)純化以產生呈無色液體之標題化合物。 $Y = 55\%$ 。MS ES⁺: 310.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 6.25 (t, J = 4 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 1.73 - 1.51 (m, 5H), 1.28 - 1.19 (m, 8H)。

實例50：2-[(環戊基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯



【0560】 使用類似於實例49之合成途徑合成。MS ES⁺: 296.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 4H), 1.30 - 1.26 (m, 3H)。

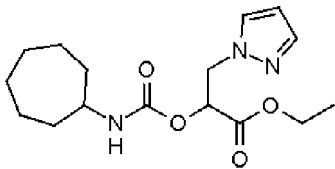
實例51：3-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯



【0561】 步驟1：3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯。向2,3-環氧基丙酸乙酯(0.75 g, 6.45 mmol)於無水EtOH (5 ml)中之溶液添加4-氰基吡唑(0.30 g, 3.22 mmol)。在90°C下在密封管中將該反應混合物加熱16小時。蒸發該反應混合物以產生呈黃色液體之標題化合物，其無需進一步純化即可使用。MS ES⁺: 210.1。

【0562】 步驟2：3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至30% EtOAc於己烷中)純化。Y = 10%。MS ES⁺: 409.2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.68 – 8.61 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 4.71 (br. s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.73 – 2.58 (m, 4H), 2.03 – 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

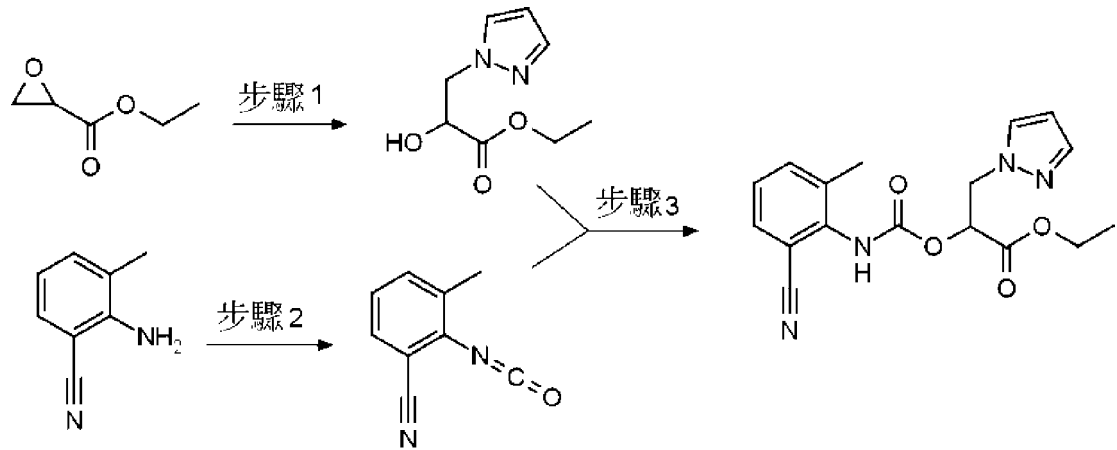
實例52：2-[(環庚基胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0563】 使用類似於實例49之合成途徑合成。MS ES⁺: 324.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 6.25 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.52 - 4.51 (m, 2H),

4.11 – 4.06 (m, 2H), 3.42 – 3.39 (m, 1H), 1.74 – 1.72 (m, 2H), 1.59 – 1.24 (m, 9 H), 1.17 – 1.13 (m, 3H)。

實例53：2-[[[(2-氰基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



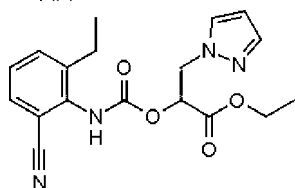
【0564】 步驟1：2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。向2,3-環氧基丙酸乙酯(11 g, 94.7 mmol)於無水EtOH (190 ml)中之溶液添加吡唑(16.1 g, 236 mmol)。在90℃下在密封反應器中將該反應混合物加熱3天。蒸發該反應混合物。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中，然後0至30% EtOAc於DCM中)，接著藉由蒸發(55℃，<4 mbar)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 31%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.45 – 4.20 (m, 3H), 4.10 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0565】 步驟2：2-異氰酸基-3-甲基苯甲腈。向2-胺基-3-甲基苯甲腈(0.85 g, 6.4 mmol)於THF (17 ml)中之溶液添加三乙胺(0.99 ml, 7.1 mmol)，接著添加光氣(20%於甲苯中，3.41 ml, 6.4 mmol)。在回流下將該反應混合物加熱4小時，然後容許冷卻至室溫。在真空中蒸發THF及殘餘物用冷戊烷沈澱。過濾所得混合物並蒸發濾液以產生呈黃色油之標題化

合物。Y = 74%。MS ES⁺: 232.0 (在二乙胺中分析化合物以產生二乙基尿素)。

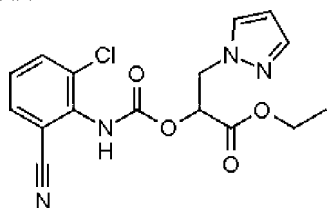
【0566】 步驟3：2-{[(2-氰基-6-甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯及2-異氰酸基-3-甲基苯甲腈作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至60% EtOAc於己烷中)，接著藉由製備型HPLC純化。Y = 14%。MS ES⁺: 343。 ¹H NMR (300 MHz，氯仿-d) δ 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.53 – 5.45 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例54：2-{[(2-氰基-6-乙基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0567】 使用類似於實例53之合成途徑合成。MS ES⁺: 357。

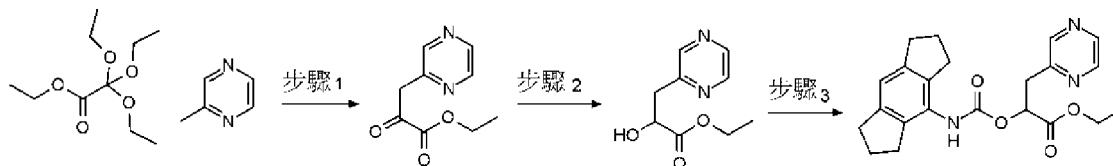
實例55：2-{[(2-氯-6-氰基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0568】 使用類似於實例53之合成途徑合成。MS ES⁺: 363.0。 ¹H NMR (300 MHz，氯仿-d) δ 7.69 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m 1H), 7.34 (t, J = 8 Hz,

1H), 7.08 (s, 1H), 6.31 – 6.24 (m, 1H), 5.52 (dd, J = 6, 5 Hz, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 2H), 4.36 – 4.19 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例56：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯



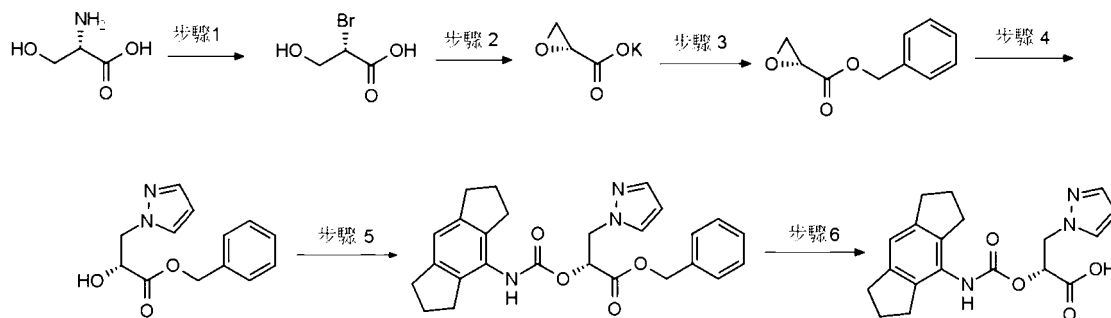
【0569】 步驟1：2-側氧基3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。在惰性氣體氛圍下向於無水THF (5 ml)中之2M LDA於THF/己烷/乙苯(4.3 ml, 8.60 mmol)中之溶液(冷卻至-78℃)添加甲基吡嗪(0.40 g, 4.25 mmol)。將該反應混合物攪拌15分鐘，然後添加2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯(1.03 ml, 4.68 mmol)。讓該溶液升溫至室溫並攪拌16小時。將該反應混合物倒入1M HCl中並攪拌1小時。該混合物係用NaHCO₃溶液中中和並用DCM萃取三次。經合併之有機相係用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。粗產物係藉由FCC (0至90% EtOAc於DCM中)純化以產生呈橙色固體之標題化合物。Y = 87%。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 13.01 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.45 – 8.41 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0570】 步驟2：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。將2-側氧基3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯(0.20 g, 1.03 mmol)於EtOH (40 ml)中之溶液冷卻至-78℃並用NaBH₄ (0.16 g, 4.1 mmol)處理。在-78℃下將該反應混合物攪拌1小時，然後容許升溫至室溫並攪拌另一1小時。將該反應混合物倒於冰上，用1M HCl酸化至pH 2並用DCM萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物係藉由FCC (EtOAc於己烷中)純化以產生呈

黃色油之標題化合物。Y = 30%。MS ES⁺: 197。

【0571】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至60% EtOAc於己烷中)，接著藉由製備型HPLC純化。Y = 7%。MS ES⁺: 396.1。¹H NMR (300 MHz, 乙腈-d₃) δ 8.60 – 8.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.36 (dd, J = 8, 5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.40 – 3.30 (br. s, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.74 – 2.63 (m 4H), 2.09 – 2.01 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例57：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡嗪-1-基)丙酸



【0572】 步驟1：(2S)-2-溴-3-羥基丙酸。將L-絲胺酸(52.5 g, 0.50 mol)及溴化鉀(202 g, 1.70 mol)溶解於水(400 ml)中。添加氫溴酸(48%，123 ml, 1.0 mol)並在Ar氛圍下將該反應混合物冷卻至-13℃。緩慢添加(每15分鐘約5 g)亞硝酸鈉(43 g, 0.63 mol)。在每次添加後，該反應混合物變為棕色及然後顏色慢慢褪色，但溶液並未完全褪色。添加完成(約2.5小時)後，將該溶液升溫至0℃，停止Ar淨化並將該反應混合物攪拌6小時。過量氧化氮係藉由使Ar鼓泡通過該混合物，歷時1小時移除。該溶液係用乙醚(6 x 300 ml)萃取。經合併之有機相係在真空下經濃縮至0.5 l，

於無水 MgSO_4 上乾燥，過濾並蒸發至乾燥以產生呈淺黃色油之標題化合物，其無需進一步純化即可使用。Y = 88%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.25 - 4.22, (dd, J = 8, 6 Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.70 - 3.64 (dd, J = 11, 6 Hz, 1H)。

【0573】 步驟2：(2R)-環氧乙烷-2-羧酸鉀。將(2S)-2-溴-3-羥基丙酸(74.5 g, 0.45 mol)溶解於絕對乙醇(300 ml)中並在氮下冷卻至 -20°C 。緩慢添加KOH (50 g, 0.89 mol)於絕對乙醇(300 ml)中之經過濾溶液。2小時後，讓該混合物升溫至 0°C 並在此溫度下攪拌14小時。過濾該溶液並將濾液進一步濃縮至約一半體積。再次過濾該混合物。在真空下乾燥經組合之經過濾之固體以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 95%。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 3.34 - 3.33 (dd, J = 5, 3 Hz, 1H), 2.93 - 2.90 (dd, J = 6, 5 Hz, 1H), 2.76 - 2.74 (dd, J = 6, 3 Hz, 1H)。

【0574】 步驟3：(2R)-環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯。在回流下將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸鉀(4.0 g, 32 mmol)、苯甲基三乙基氯化銨(7.3 g, 32 mmol)及溴甲苯(11.4 ml, 96 mmol)於二氯甲烷(230 ml)中之懸浮液加熱16小時。在真空中移除溶劑。所得固體用乙醚研磨三次。經組合之醚萃取物係經過濾，乾燥(MgSO_4)並在真空下蒸發。粗產物係藉由FCC (10至50% EtOAc /石油醚)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 46%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.28 - 5.18 (m, 2H), 3.49 - 3.48 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 2H)。

【0575】 步驟4：(2R)-2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苯甲酯。將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯(3.00 g, 16.8 mmol)溶解於絕對乙醇(32 ml)中且所得溶液用吡唑(2.87 g, 42 mmol)處理。在 90°C 下將該反應混合物攪

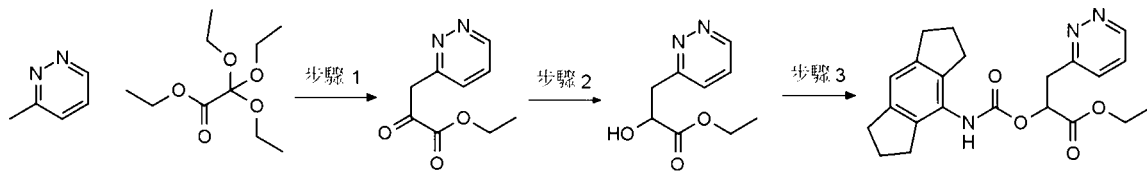
拌16小時，然後在真空下濃縮。粗產物係藉由FCC (0至70% EtOAc /己烷)純化，然後在高真空(<3 mbar, 63°C)下乾燥以移除殘餘之吡啶。獲得呈黃色油之標題化合物。Y = 60%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 5 H), 6.21 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H)。

【0576】 步驟5：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸苯甲酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸苯甲酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至50% EtOAc於己烷中)純化。Y = 78%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.19 - 5.10 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.78 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.66 – 2.52 (m, 4H), 2.01 – 1.84 (m, 4H)。

【0577】 步驟6：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸。將(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸苯甲酯 (1.4 g, 3.14 mmol)、10% Pd/C (163 mg, 0.14 mmol)及THF (3 ml)之混合物淨化及然後在氫氣氛圍下攪拌16小時。使該溶液濾過Quadrasil塞。經過濾之固體係用乙腈、乙醇及己烷洗滌物依序萃取。蒸發經組合之濾液以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 99%。MS ES⁺: 356.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.22 (s, 1 H), 4.59 (s, 2H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.65

(d, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 4H)。

實例58：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯

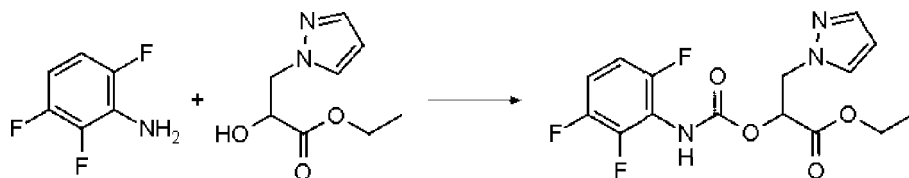


【0578】 步驟1：2-側氧基-3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯。在惰性氣體氛圍下向於無水THF (2.5 ml)中之2M LDA於THF/己烷/乙苯(2.2 ml, 4.4 mmol)中之溶液(冷卻至-78℃)添加2-甲基噻嗪(0.20 g, 2.1 mmol)。將該反應混合物攪拌15分鐘，然後添加2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯(0.51 ml, 2.3 mmol)。讓該溶液升溫至室溫並攪拌16小時。將該反應混合物倒入1M HCl中並攪拌1小時。該混合物係用NaHCO₃溶液中中和並用DCM萃取三次。經合併之有機相係用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。粗產物係藉由FCC (0至90% EtOAc於DCM中)純化以產生呈綠色固體之標題化合物。Y = 51%。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 15.03 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 4, 2 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0579】 步驟2：2-羥基-3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯。將2-側氧基3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯(0.22 g, 1.12 mmol)於EtOH (40 ml)中之溶液冷卻至-78℃並用NaBH₄ (0.17 g, 4.48 mmol)處理。在-78℃下將該反應混合物攪拌1小時，然後容許升溫至室溫並再攪拌1.5小時。將該反應混合物倒於冰上，用1M HCl酸化至pH 2並用DCM萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物係藉由FCC (MeOH於DCM中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 11%。MS ES⁺: 197。

【0580】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(噻嗪-3-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC純化。Y = 10%。MS ES⁺: 396.1。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.59 – 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 – 6.19 (m, 1H), 5.65 – 5.47 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.79 – 3.46 (m, 2H), 2.89 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 – 2.66 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H)。

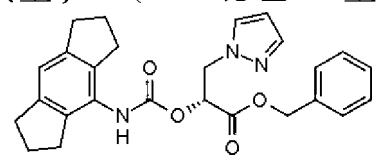
實例59：3-(1H-吡唑-1-基)-2-{[(2,3,6-三氟苯基)胺甲醯基]氧基}-丙酸乙酯



【0581】 將2,3,6-三氟苯基苯胺(0.072 ml, 0.68 mmol)及2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.15 g, 0.82 mmol)(關於合成，參考實例49之)溶解於THF (8 ml)中並用三乙胺(0.11 ml, 0.82 mmol)處理。該溶液係用三光氣處理並在60℃下將所得混合物攪拌4小時。使該反應混合物蒸發，然後用DCM共蒸發三次。粗產物係藉由FCC (0至5% MeOH於DCM中)，接著藉由製備型HPLC純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 24%。MS ES⁺: 358.4。

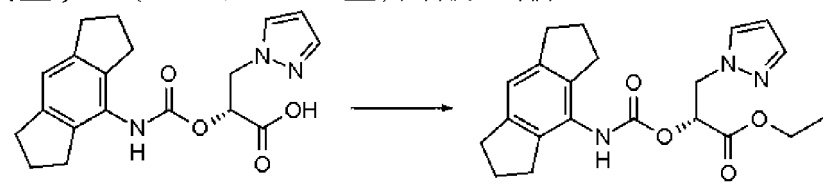
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H), 7.85 – 7.62 (m, 1H), 7.53 – 7.38 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例60：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苯甲酯



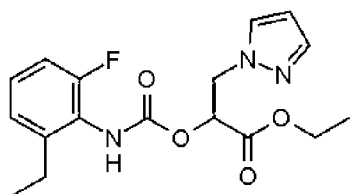
【0582】 標題化合物係遵循實例57中描述之程序合成。

實例61：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0583】 將(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸(0.20 g, 0.56 mmol)(關於合成，參考實例57)溶解於EtOH (5 ml)中並冷卻至0℃。添加亞硫醯氯(82 μl, 1.13 mmol)並在室溫下將該反應混合物攪拌16小時。在真空中濃縮該反應混合物且所得殘餘物用飽和NaHCO₃溶液稀釋並用DCM萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥並在真空中濃縮。將所得固體懸浮於己烷中，過濾，用己烷徹底清洗並在真空下乾燥以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 66%。
MS ES⁺: 384.3。 ¹H NMR (300 MHz，氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (s, 1 H), 4.66 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.18 - 1.98 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例62：2-{[(2-乙基-6-氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



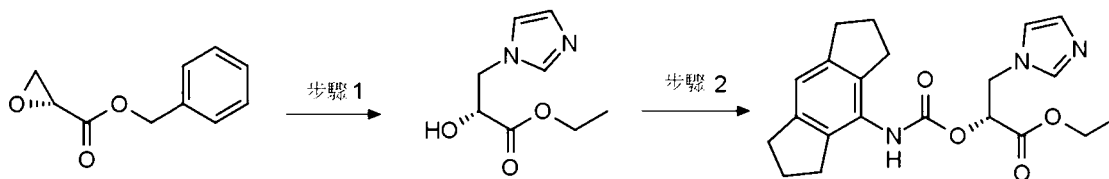
【0584】 使用類似於實例53之合成途徑合成。

Y = 63%。

MS ES⁺: 350。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 4.69 – 4.57 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例63：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯

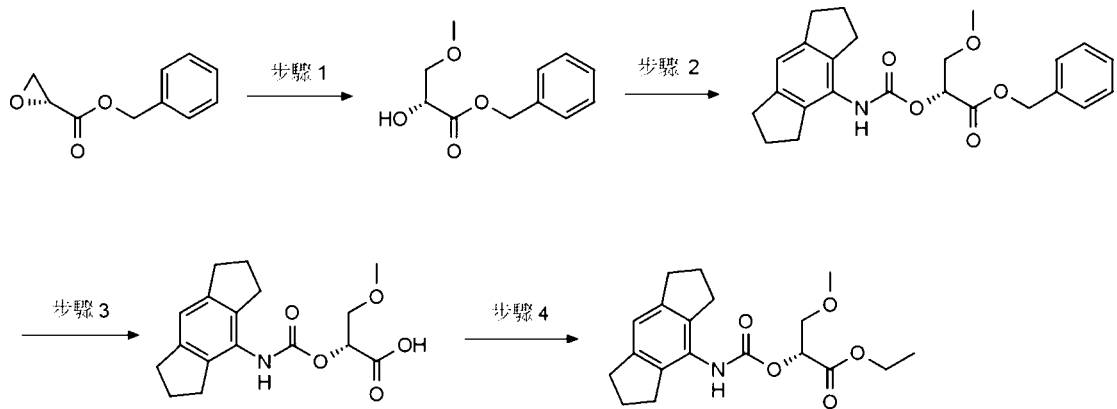


【0585】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。在90℃下將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯(3.00 g, 16.8 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)、咪唑(2.87 g, 42.1 mmol)及乙醇(32 ml)之混合物加熱16小時。在真空中濃縮該反應混合物並藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 31%。MS ES⁺: 185。

【0586】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至100% (95:5 EtOAc/EtOH)於己烷中)純

化。Y = 32%。MS ES⁺: 384.3。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.55 (s, 1H), 7.22 - 6.85 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.35 (s, 1 H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例64：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯



【0587】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-甲氧基丙酸苯甲酯。在-10℃下將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯(1.36 g, 7.6 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)、過氯酸鎂(0.43 g, 1.9 mmol)及甲醇(0.37 ml, 9.2 mmol)之混合物攪拌10分鐘，然後在45℃下加熱20小時。該反應混合物係藉由FCC (20至50% EtOAc於己烷中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 60%。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.43 - 7.35 (m, 5H), 5.36 - 5.21 (m, 2H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 3, 2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (d, J = 3, 2 Hz, 1H)。

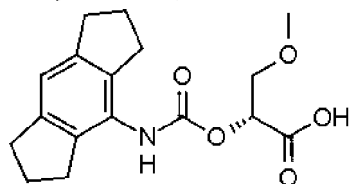
【0588】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸苯甲酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-甲氧基丙酸苯甲酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 64%。MS ES⁺:

410.1。

【0589】 步驟3：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸。將(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸苯甲酯(0.89 g, 2.17 mmol)、10% Pd/C (0.1 g)及THF (50 ml)之混合物淨化及然後在氫氣氛圍下攪拌16小時。使該溶液濾過矽藻土並濃縮。粗產物係用EtOAc稀釋並用1M NaOH萃取。將水相酸化至pH 5並用EtOAc萃取。有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發以產生標題化合物。Y = 63%。MS ES⁺: 342.1 [M+Na]⁺。

【0590】 步驟4：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序E使用(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸及乙醇作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於己烷中)純化。Y = 71%。MS ES⁺: 348.2。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.03 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 2H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94 – 2.82 (m, 8H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H)。

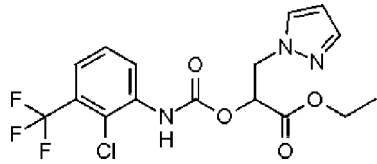
實例65：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-甲氧基丙酸



【0591】 標題化合物係遵循實例64中描述之程序合成。

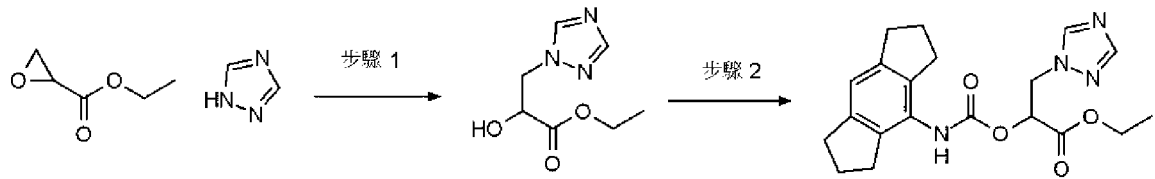
實例66：2-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-(1H-吡唑-

1-基)丙酸乙酯



【0592】 使用類似於實例59之合成途徑合成。Y = 45%。MS ES⁺: 406.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.79 – 7.68 (m, 3H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 6.27 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例67：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

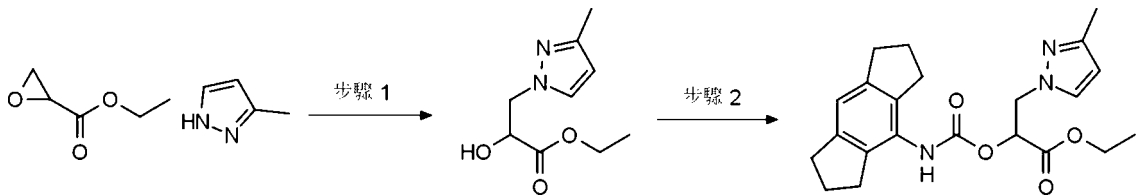


【0593】 步驟1：2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。1,2,4-三唑(0.10 g, 1.45 mmol)於無水DMF (1 ml)中之溶液係用NaH (60%於礦物油中，58 mg, 1.45 mmol)處理。向此添加環氧乙烷-2-羧酸乙酯於DMF (1 ml)中之溶液。在60℃下將該反應混合物攪拌4小時。所得混合物用EtOAc稀釋以產生溶液，用飽和NH₄Cl溶液清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發至乾燥。粗產物係藉由FCC (0至5% MeOH於DCM中)純化以產生呈橙色油之標題化合物。Y = 30%。MS ES⁺: 185.8。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.97 – 5.92 (m, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0594】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般

程序B使用2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC純化。Y = 41%。MS ES⁺: 385.2。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.71 – 2.59 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例68：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

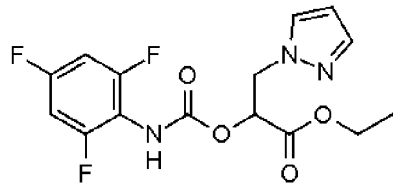


【0595】 步驟1：2-羥基-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。在密封管中裝入3-甲基-1H-吡唑(0.50 g, 6.09 mmol)、環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1.41 g, 12.2 mmol)及無水乙醇(6 ml)。在90℃下將該反應混合物加熱16小時，然後在真空中濃縮。粗產物係藉由FCC (0至100% DCM於己烷中)純化以2:1比率產生所需產物及2-羥基-3-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。此無需進一步純化即可用於下一步驟中。Y = 98%。MS ES⁺: 199.4。

【0596】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC，接著藉由結晶(己烷及乙醚)純化。Y = 13%。MS ES⁺: 398.1。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.03 (s,

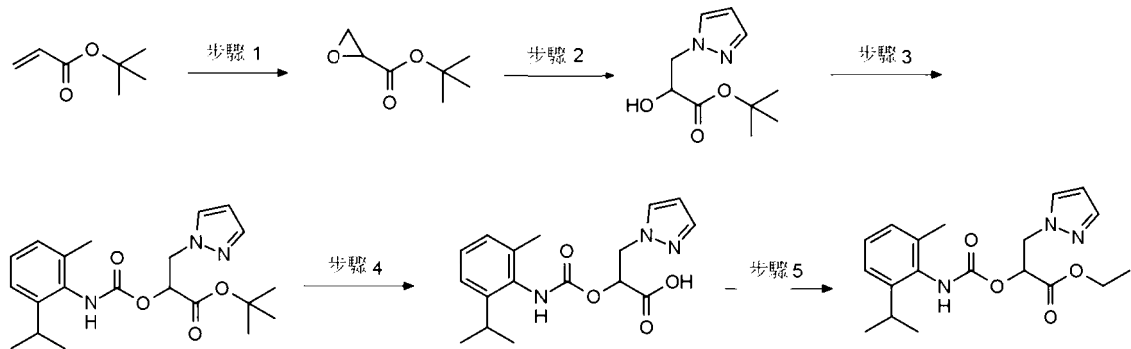
1H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.68 – 4.42 (m, 2H), 4.33 – 4.20 (m, 2H), 2.90 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.36 - 1.26 (m, 3H)。

實例69：3-(1H-吡唑-1-基)-2-{[(2,4,6-三氟苯基)胺甲醯基]氧基}-丙酸乙酯



【0597】 標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯及1,3,5-三氟-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至5% MeOH於DCM中)，接著藉由製備型HPLC純化。Y = 2%。MS ES⁺: 358.1。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.67 – 4.57 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例70：2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0598】 步驟1：環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯。將丙烯酸第三丁酯 (34.3 ml, 234 mmol)溶解於DCM (300 ml)中。添加mCPBA (50.5 g, 293

mmol)於DCM (420 ml)中之溶液並在回流下將該反應混合物加熱2天。添加更多之mCPBA (67 g, 375 mmol)並在回流下將該反應混合物再加熱4天。過濾該反應混合物並將濾液冷卻至0°C。滴加飽和Na₂S₂O₃，然後分離層。有機相係經過濾，用飽和碳酸氫鈉清洗，過濾，用鹽水清洗，過濾，於無水硫酸鈉上乾燥並在真空下濃縮。殘餘物係用冷己烷研磨，過濾並將濾液蒸發至乾燥以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 47%。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 3.34 (dd, J = 4, 3 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

【0599】 步驟2：2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。向環氧乙烷-2-羧酸第三丁酯(4.80 g, 33 mmol)於絕對EtOH (100 ml)中之溶液添加吡唑(5.67 g, 83 mmol)。在80°C下將該反應混合物加熱18小時，濃縮並用甲苯共蒸發。粗產物係藉由FCC (0至30% EtOAc於己烷中)，接著藉由逆相FCC (5至40% MeCN於H₂O中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 64%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2, 1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.72 – 5.61 (m, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

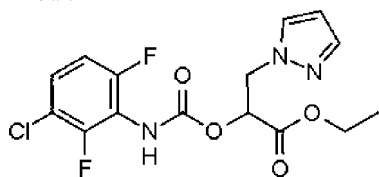
【0600】 步驟3：2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸第三丁酯及2-異氰酸基-1-甲基-3-(丙-2-基)苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至50% EtOAc於己烷中)純化。Y = 78%。MS ES⁺: 388.3。

【0601】 步驟4：2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。將2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-

(1H-吡啶-1-基)丙酸第三丁酯(0.36 g, 0.92 mmol)溶解於1:4 TFA / DCM (10 ml)中並在室溫下攪拌18小時。該反應混合物係經濃縮並用己烷共蒸發。將粗產物懸浮於水中，用NaHCO₃鹼化並用EtOAc清洗。用1M HCl將水相酸化至pH 5並用EtOAc萃取。有機相係於硫酸鈉上乾燥並蒸發。粗產物係藉由FCC (0至20% EtOAc於(己烷+ 1% AcOH)中)，接著藉由製備型HPLC純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 23%。MS ES⁺: 332.3。

【0602】 步驟5：2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}氧基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序E使用2-([2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]胺甲醯基}氧基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸及乙醇作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC純化。Y = 18%。MS ES⁺: 360.0。
¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40 – 5.30 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

實例71：2-[(3-氯-2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯

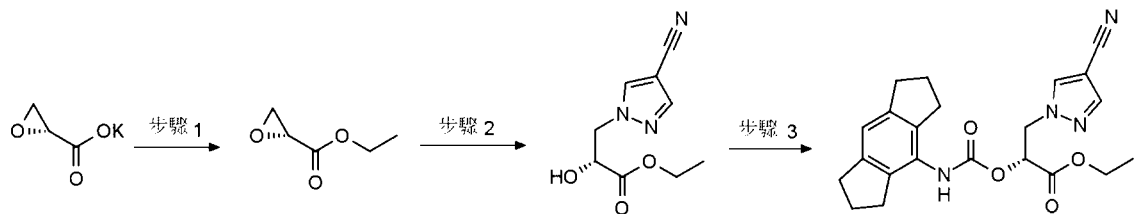


【0603】 使用類似於實例59之合成途徑合成。Y = 2%。MS ES⁺: 373.9。

¹H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.77 – 7.66 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.38 – 6.28 (m, 1H), 5.38 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7 Hz, 2H),

1.27 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例72：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯



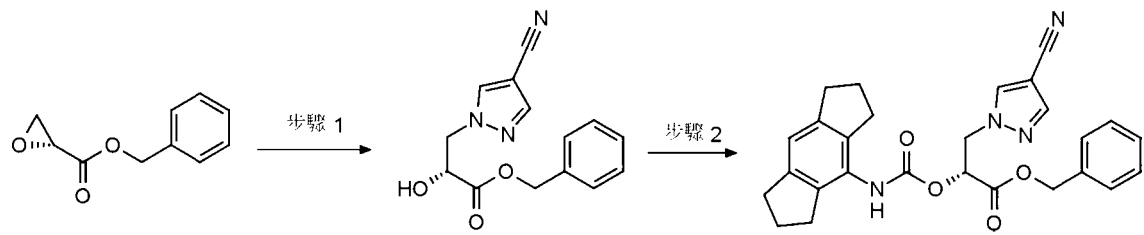
【0604】 步驟1：(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯。在25℃下在N₂下向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸鉀(50.0 g, 396 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)於二氯甲烷(250 ml)中之混合物一次性添加溴乙烷(172 g, 1.59 mol)及苯甲基(三乙基)氯化銨(90.2 g, 396 mmol)。在45℃下將該混合物攪拌16小時。將該混合物冷卻至室溫。將殘餘物倒入H₂O (300 ml)中並攪拌5分鐘。水相係用二氯甲烷(150 ml)萃取。經組合之有機相係用鹽水(100 ml)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物係藉由FCC (0至50% EtOAc於石油醚中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 9%。
¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 4.23 - 4.28 (m, 2H), 3.42 - 3.44 (m, 1H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0605】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯。在密封管中，將1H-吡唑-4-甲腈(2.00 g, 21.5 mmol)及(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1.00 g, 8.61 mmol)溶解於EtOH (7 ml)中。使用微波輻射在100℃下將該反應混合物加熱180分鐘。該反應混合物係在減壓下濃縮並藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1%TFA) - ACN]；B%：10%至40%，20分鐘)純化至呈黃色油之標題化合物。Y = 42%。
¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 7.95 (s, 1H),

7.79 (s, 1H), 4.50 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.30 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0606】 步驟3：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：50%至80%，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 18%。MS ES⁺: 409.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 2.65 - 2.80 (m, 8H), 1.94 - 1.99 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例73：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸苯甲酯

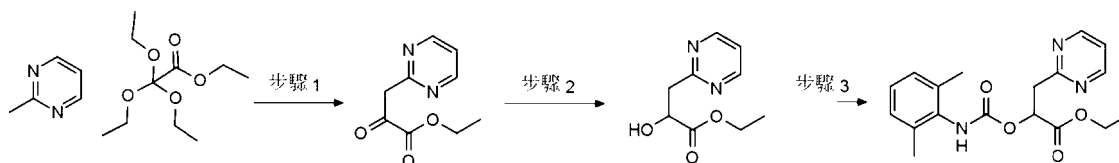


【0607】 步驟1：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸苯甲酯。在密封管中，在微波輻射下在120℃下將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯(0.50 g, 2.81 mmol)及4-氰基吡唑(0.52 g, 5.62 mmol)於EtOH (1 ml)中之混合物加熱1小時。該反應混合物係經濃縮並藉由FCC (EtOAc於己烷中)純化以產生標題化合物。Y = 20%。MS ES⁺: 272.2。

【0608】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六

氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸苯甲酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡啶-1-基)-2-羥基丙酸苯甲酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 50%。MS ES⁺: 471。 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.78 (s, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 – 5.16 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 4H), 2.80 – 2.68 (m, 4H), 2.12 – 2.02 (m, 4H)。

實例74：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯



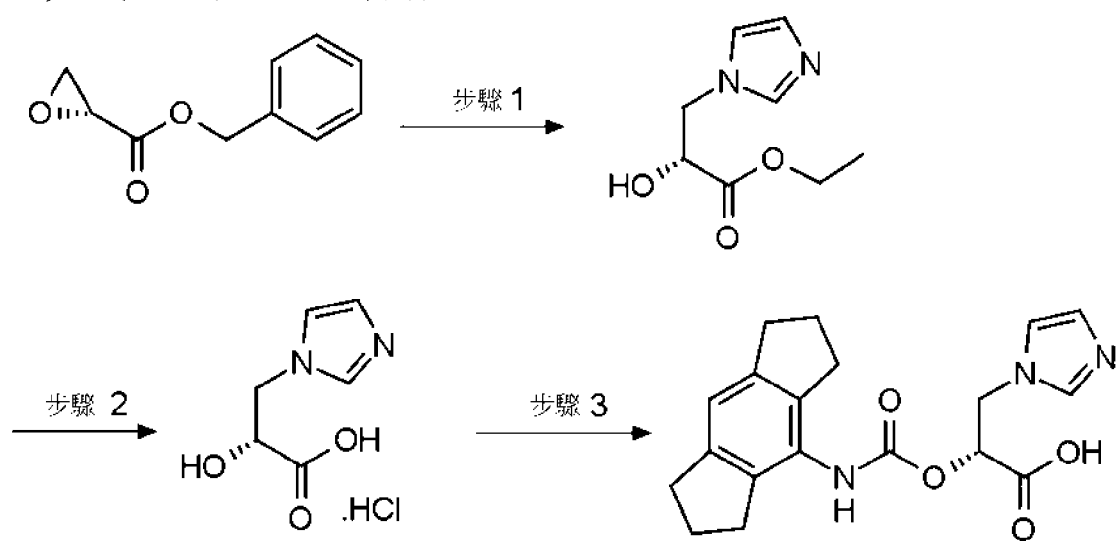
【0609】 步驟1：2-側氧基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。在惰性氣體氛圍下向於無水THF (15 ml)中之2M LDA於THF/己烷/乙苯(6.4 ml, 12.8 mmol)中之溶液(冷卻至-78℃)添加2-甲基嘧啶(0.60 g, 6.4 mmol)。將該反應混合物攪拌1小時，然後添加2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯(1.31 ml, 7.0 mmol)。讓該溶液升溫至室溫並攪拌3天。將該反應混合物倒入1M HCl中並攪拌1小時。該混合物係用NaHCO₃溶液中中和並用EtOAc萃取三次。經合併之有機相係用鹽水清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並蒸發。粗產物係藉由FCC (0至50% EtOAc於己烷中)純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 35%。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0610】 步驟2：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。將2-側氧基-3-(嘧

啖-2-基)丙酸乙酯(0.42 g, 2.16 mmol)於EtOH (20 ml)中之溶液冷卻至-78 °C並用NaBH₄ (0.33 g, 8.65 mmol)處理。在-78°C下將該反應混合物攪拌1小時，然後容許升溫至室溫並再攪拌1.5小時。將該反應混合物倒於冰上，用1M HCl酸化至pH 2並用EtOAc，nBuOH及4:1 iPrOH / DCM順序萃取。經組合之有機相係於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空中濃縮以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 41%。MS ES⁺: 197.0。

【0611】 步驟3：2-{[(2,6-二甲基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(啖啖-2-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(啖啖-2-基)丙酸乙酯及異氰酸2,6-二甲基苯酯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至20% MeOH於DCM中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 2%。MS ES⁺: 344.0。 ¹H NMR (300 MHz，甲醇-d₄) δ 8.78 (d, J = 5 Hz, 2H), 8.74 – 8.61 (m, 1H), 7.41 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 3H), 5.73 – 5.63 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.63 – 3.44 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例75：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸



【0612】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。將(2R)-

第 184 頁(發明說明書)

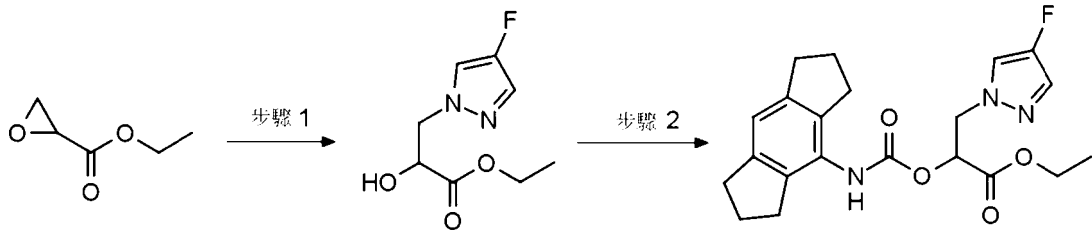
環氧乙烷-2-羧酸苯甲酯(3.00 g, 16.8 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)溶解於EtOH (32 ml)中。添加咪唑(2.87 g, 42.1 mmol)並在90°C下在密封管中將該反應混合物加熱16小時。該反應混合物係經濃縮並藉由FCC (0至10% MeOH / DCM)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 31%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 1 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 1 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.29 – 4.05 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0613】 步驟2：(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸鹽酸鹽。將(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯(0.97 g, 5.3 mmol)溶解於1:1 THF/水(20 ml)中並冷卻至0°C。添加單水合氫氧化鋰(0.23 g, 5.5 mmol)並在0°C下將該反應混合物攪拌30分鐘，然後在室溫下攪拌1小時。在真空中移除THF並用2M HCl將該反應混合物酸化至pH ~3。該溶液係用EtOAc清洗及然後凍乾以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 93%。MS ES⁺: 157。

【0614】 步驟3：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸。(2R)-2-羥基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸鹽酸鹽(96 mg, 0.50 mmol)、三乙胺(0.154 ml, 0.11 mmol)及DMSO (3 ml)之溶液係用中間物A (0.10 g, 0.50 mmol)處理並攪拌16小時。粗產物係藉由製備型HPLC純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 17%。MS ES⁺: 356。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 1H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.69 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.02 – 1.89 (m, 4H)。

實例76：3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯

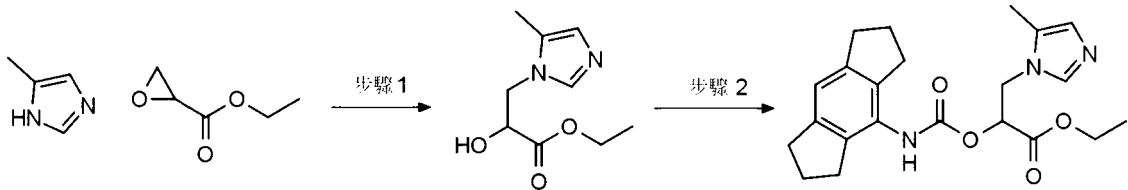
聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯



【0615】 步驟1：3-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-2-羥基丙酸乙酯。將環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.15 g, 1.3 mmol)溶解於EtOH (3 ml)中。添加吡啶(0.28 g, 3.2 mmol)及在90℃下在密封管中將該反應混合物加熱16小時。在低壓下蒸發該反應混合物以移除過量之吡啶并產生標題化合物。MS ES⁺: 203.1。

【0616】 步驟2：3-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用3-(4-氟-1H-吡啶-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 34%。MS ES⁺: 402。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32 – 5.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.73 – 2.59 (m, 4H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例77：2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯

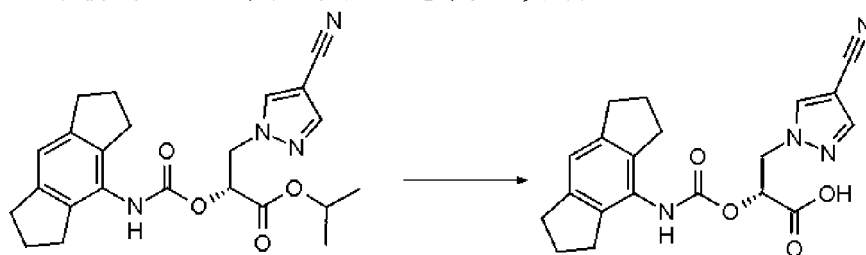


【0617】 步驟1：2-羥基-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。將環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.10 g, 0.86 mmol)溶解於EtOH (1 ml)中。添加5-甲

基-1H-咪唑(71 mg, 0.86 mmol)並在120°C下在微波反應器中將該反應混合物加熱1小時。將該反應混合物蒸發至乾燥並分配至EtOAc與水之間。有機相係於無水硫酸鈉上乾燥並蒸發。粗產物係藉由FCC (0至7% MeOH於DCM中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 52%。MS ES⁺: 199。

【0618】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用2-羥基-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至7% MeOH於DCM中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 23%。MS ES⁺: 398.1。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H) 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 1H), 5.33 – 5.13 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 2.81 (t, J = 6 Hz, 4H), 2.75 – 2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

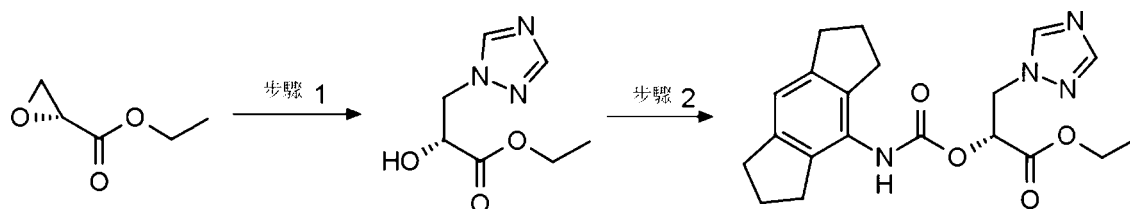
實例78：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸



【0619】 在 20 °C 下向 (2R)-3-(4- 氰 基 -1H- 吡 唑 -1- 基)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-基酯(400 mg, 0.95 mmol)(關於合成，參考實例5CI)於二噁烷(5 ml)中之混合物一次性添加6 M HCl (5 ml)。在20°C下將該混合物攪拌48小時。在減

壓下濃縮該反應混合物且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化：(管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μ m；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：45%至80%，20分鐘)以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 28%。MS ES⁺: 381.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 8H), 1.98 - 1.91 (m, 4H)。

實例79：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

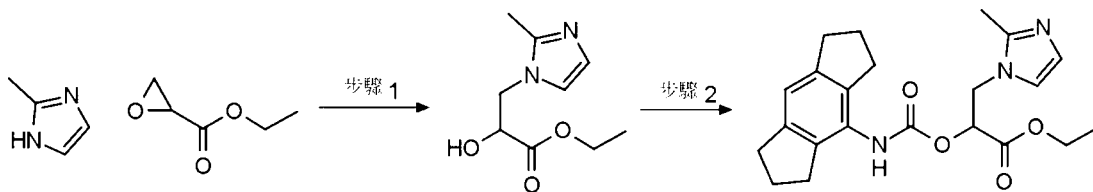


【0620】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。在密封管中，將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1.00 g, 8.61 mmol)(關於合成，參考實例5AY)及1,2,4-三唑(1.49 g, 21.5 mmol)溶解於EtOH (10 ml)中。在微波反應器中在100℃下將該反應混合物加熱3小時。在真空中濃縮該反應混合物並藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ODS-2 250*80 mm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：0%至20%，20分鐘)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 27%。MS ES⁺: 186.1。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 3H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0621】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A

作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μ m；流動相：[水(0.225% TFA) - ACN]；B%：25至55%，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 26%。MS ES⁺: 385.3。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 8H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例80：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯

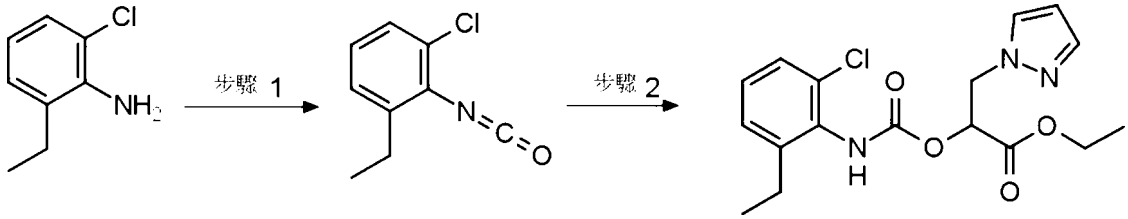


【0622】 步驟1：2-羥基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。在密封管中，將環氧乙烷-2-羧酸乙酯(212 mg, 1.83 mmol)及2-甲基咪唑(150 mg, 1.83 mmol)溶解於EtOH (1 ml)中。在微波反應器中在120℃下將該反應混合物加熱1小時。在真空中濃縮該反應混合物並藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化以產生呈橙色油之標題化合物。Y = 58%。MS ES⁺: 199.2。

【0623】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化，然後藉由製備型HPLC進一步純化以產生呈白色固體之標題化合物。MS ES⁺: 398.6。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97

(s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.34 – 5.21 (m, 1H), 4.49 – 4.26 (m, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.75 – 2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例81：2-{[(2-氯-6-乙基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

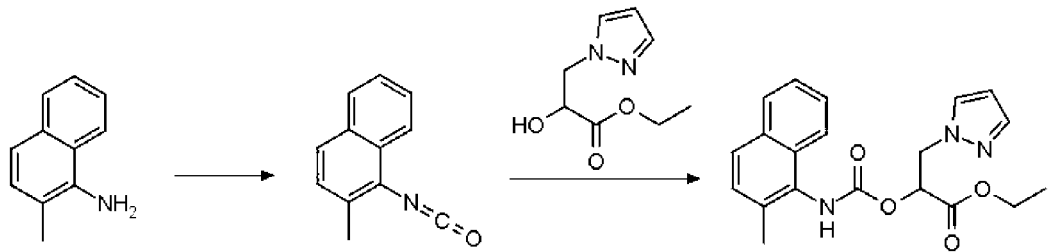


【0624】 步驟1：1-氯-3-乙基-2-異氰酸基苯。向2-氯-6-乙基苯胺 (0.25 g, 1.61 mmol) 於THF (10 ml) 中之溶液添加三乙胺 (0.246 ml, 1.77 mmol)，接著添加光氣 (20% 於甲苯中，0.85 ml, 1.61 mmol)。在60°C 下將該反應混合物加熱4小時，然後容許冷卻至室溫。在真空中蒸發THF及殘餘物以冷戊烷沈澱。過濾所得混合物並蒸發濾液以產生呈紅色油之標題化合物。Y = 93%。MS ES⁺: 227 (於二乙胺中分析化合物以產生二乙基尿素)。

【0625】 步驟2：2-{[(2-氯-6-乙基苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯 (關於合成，參考實例49) 及1-氯-3-乙基-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中) 純化，然後藉由製備型TLC進一步純化以產生呈灰白色固體之標題化合物。MS ES⁺: 366。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 6.29 (t, J = 2 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.17 –

4.05 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 8 Hz, 3H)。

實例82：2-{[(2-甲基萘-1-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

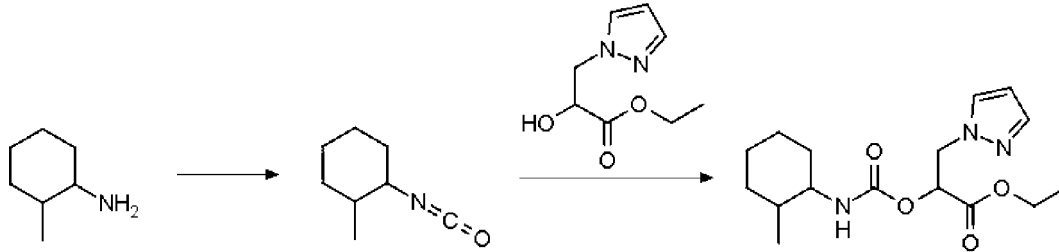


【0626】 步驟1：1-異氰酸基-2-甲基萘。在室溫下向1-胺基-2-甲基萘(0.5 g, 3.18 mmol)及三乙胺(0.353 g, 3.49 mmol)於THF (6 ml)中之混合物滴加三光氣(0.47 g, 1.59 mmol)。將該混合物加熱至回流，歷時4小時。讓該反應混合物冷卻至室溫，蒸發至乾燥且所得殘餘物經過濾並用戊烷(25 ml)清洗。在真空中蒸發濾液以產生呈黃色液體之標題化合物。此材料無需任何進一步純化即可直接使用。Y = 89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H) 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)。

【0627】 步驟2：2-{[(2-甲基萘-1-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(關於合成，參考實例49)及1-異氰酸基-2-甲基萘作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至30% EtOAc於己烷中)純化以產生呈無色油之標題化合物。MS ES⁺: 368.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 4H), 7.52 - 7.40 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.35 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m,

3H), 1.22 - 1.18 (m, 3H)。

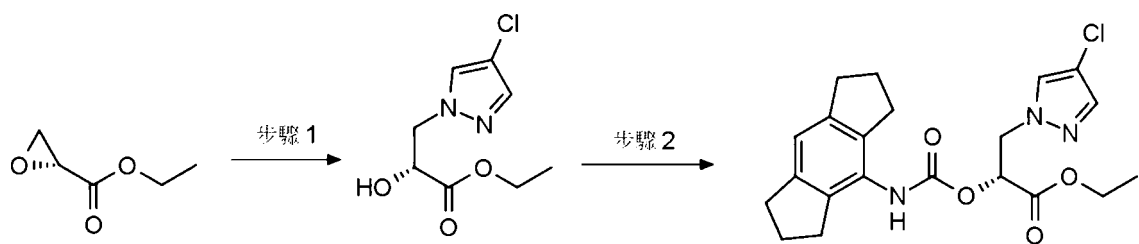
實例83：2-{[(2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0628】 步驟1：1-異氰酸基-2-甲基環己烷。在0℃下在N₂氛圍下向2-甲基環己-1-胺(0.2 g, 1.77 mmol)於甲苯(3 ml)中之溶液添加於甲苯(1 ml, 2.12 mmol)中之20%光氣。在80℃下將該反應混合物加熱4小時。在真空下濃縮該反應混合物以產生標題化合物，其係直接用於下一步驟中。Y = 100%。

【0629】 步驟2：2-{[(2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(關於合成，參考實例49)及1-異氰酸基-2-甲基環己烷作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至25% EtOAc於己烷中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 10%。MS ES⁺: 324.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 - 7.71 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.26 - 6.24 (m, 1H), 5.18 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.56 (m, 2H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.09 (m, 8H), 0.98 - 0.81 (m, 3H)。

實例84：(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯

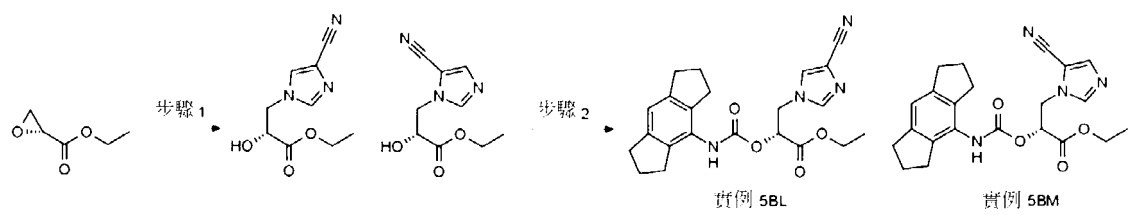


【0630】 步驟1：(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯。在80℃下在N₂下向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.5 g, 4.31 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOH (5 ml)中之溶液一次性添加4-氯-1H-吡唑(1.10 g, 10.77 mmol)。在80℃下將該混合物攪拌1小時，然後在減壓下過濾並濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由FCC (30% EtOAc於石油醚中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 21%。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.71 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.41 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 3H)。

【0631】 步驟2：(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型TLC (1:2 EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 18%。MS ES⁺: 418.1。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 8H), 2.10 - 2.03 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例85：(2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯及(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸

乙酯

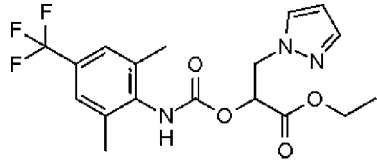


【0632】 步驟1：(2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯之混合物。在N₂下向4H-咪唑-5-甲腈(2.00 g, 21.53 mmol)於EtOH (10 ml)中之溶液分批添加(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1 g, 8.61 mmol)(關於合成，參考實例5AY)。在95℃下將該混合物攪拌0.5小時，然後在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由FCC (1:2 EtOAc /石油醚)純化以產生呈黃色油之3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羥基丙酸(R)-乙酯(28%產率)及3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羥基丙酸(R)-乙酯(28%產率)之混合物。

【0633】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯及(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。將(2S)-3-(4-氰基咪唑-1-基)-2-羥基-丙酸乙酯及(2R)-3-(5-氰基咪唑-1-基)-2-羥基-丙酸乙酯(200 mg, 0.96 mmol)之混合物溶解於無水THF (2 ml)中並冷卻至0℃。添加CuCl (47 mg, 478 μmol)並將該混合物攪拌30分鐘，接著緩慢添加4-異氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯(200 mg, 1.00 mmol)。讓該反應混合物升溫至室溫並繼續攪拌10小時。該反應混合物係用H₂O (5 ml)稀釋並用EtOAc (3 x 5 ml)萃取。經組合之有機層係用鹽水(10 ml)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由製備型TLC (1:2 EtOAc /石油醚)純化以產生呈白色固體之所需產物。此混合物係藉由SFC (管柱：OD (250

mm*30 mm, 5 μ m)；流動相：EtOH；B%：35%，12分鐘)進一步分離。獲得呈白色固體的化合物(2R)-3-(5-氰基咪唑-1-基)-2-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基胺甲醯氧基)丙酸乙酯(5 mg, 2%產率)及(2R)-3-(4-氰基咪唑-1-基)-2-(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基胺甲醯氧基)丙酸乙酯(5 mg, 2%產率)。(2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯分析：MS ES⁺: 409.1。¹H NMR (400 MHz, 乙腈-d₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.04 - 1.93 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7 Hz, 3H)。(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯分析：MS ES⁺: 409.1。¹H NMR (400 MHz, 乙腈-d₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H)。

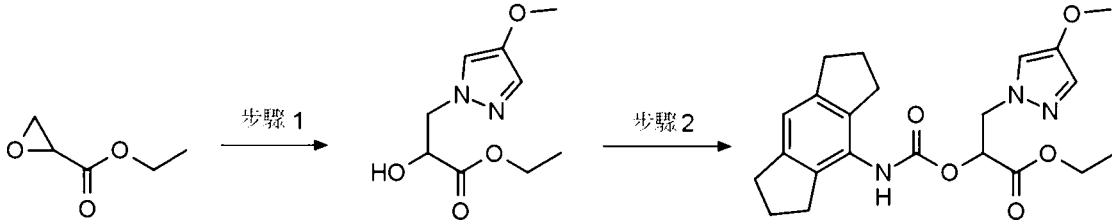
實例86：2-([2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基]胺甲醯基)氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0634】 使用類似於實例59之合成途徑使用2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺及2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(關於合成，參考實例49)合成。Y = 26%。MS ES⁺: 400.0。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.38 - 5.15 (m, 1H), 4.70 - 4.32 (m, 2H), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.27 - 2.03 (m, 6H),

1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例87：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

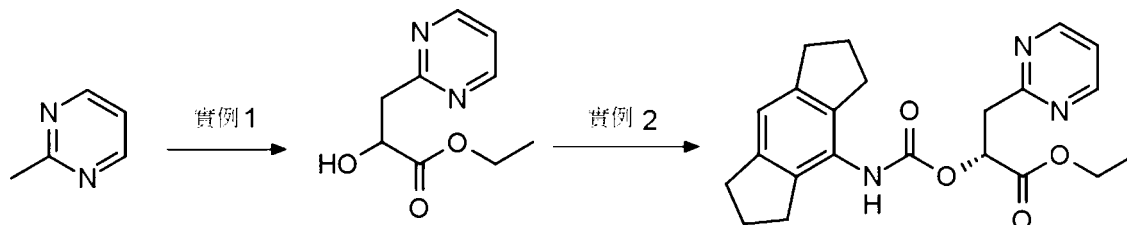


【0635】 步驟1：2-羥基-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。在密封管中，在微波反應器中在120℃下將4-甲氧基-1H-吡唑(0.150 g, 1.53 mmol)及環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.178 g, 1.53 mmol)於EtOH (1 ml)中之混合物加熱1小時。添加另一當量之環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.178 g, 1.53 mmol)並在微波反應器中在120℃下將該反應混合物加熱1小時。將該反應混合物蒸發至乾燥並藉由FCC (0至10% MeOH於DCM中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 96%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0636】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (EtOAc /己烷)純化，然後藉由製備型HPLC進一步純化以產生標題化合物。Y = 1%。MS ES⁺: 414.5。¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.14 – 2.04 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz,

3H)。

實例88：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯

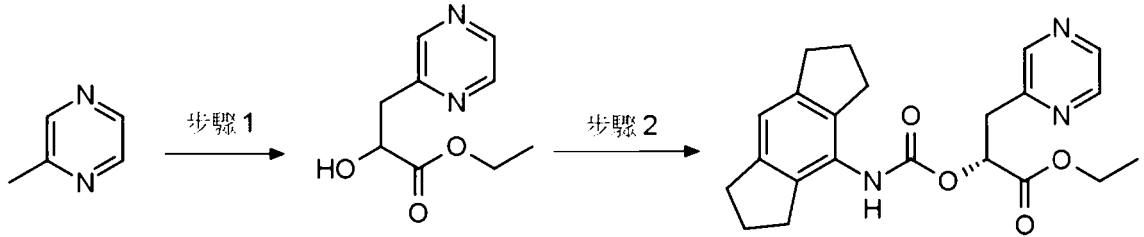


【0637】 步驟1：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。在10至20℃下向2-甲基嘧啶(42.0 g, 446 mmol)及2-側氧基乙酸乙酯(118 g, 580 mmol)於1,4-二噁烷(290 ml)中之溶液一次性添加二乙醯氧基鐵(3.88 g, 22 mmol)。讓該混合物升溫至101℃並攪拌48小時。將該反應混合物過濾並在真空中濃縮。所得殘餘物係藉由FCC (0至50% EtOAc /石油醚)純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 74%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.77 - 5.44 (m, 1H), 4.80 - 4.69 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0638】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由FCC (0至60% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之外消旋產物。此係藉由對掌性SFC (管柱：DAICEL CHIRALPAK IC (250 mm*30 mm, 5μm)；流動相：EtOH；B%：22%，3.9分鐘)分離。峰值1含有標題化合物。Y = 9%。MS ES⁺: 396.1。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H),

5.80 – 5.75 (m, 1H), 4.26 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 2H), 2.89 – 2.83 (m, 4H), 2.79 – 2.74 (m, 4H), 2.09 – 1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例89：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯

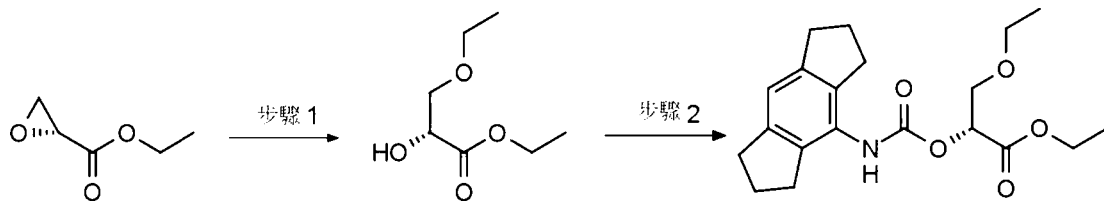


【0639】 步驟1：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。在N₂下向2-甲基吡嗪(20.0 g, 212 mmol)於1,4-二噁烷(140 ml)中之溶液添加2-側氧基乙酸乙酯(56.4 g, 276 mmol)及二乙醯氧基鐵(0.99 g, 6.4 mmol)。在140℃下將該反應加熱48小時。在減壓下濃縮該混合物。殘餘物係藉由FCC (0至10% EtOAc /石油醚)純化以產生標題化合物。Y = 30%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.54 – 8.48 (m, 3H), 4.70 - 4.64 (m, 1H), 4.26 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0640】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。標題化合物(作為外消旋混合物)係根據一般程序B使用2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至50% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之外消旋產物。此係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak AD-H (250 mm*30 mm, 5μm)；流動相：EtOH；B%：24%，5.5分鐘)分離。峰值2含有標題化合物。Y = 34%。MS ES⁺: 396.1。¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 – 9.15 (br. s, 1H), 8.68 – 8.55 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.40 – 5.32 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 4H), 2.69 – 2.55 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例90：(2R)-3-乙氧基-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯

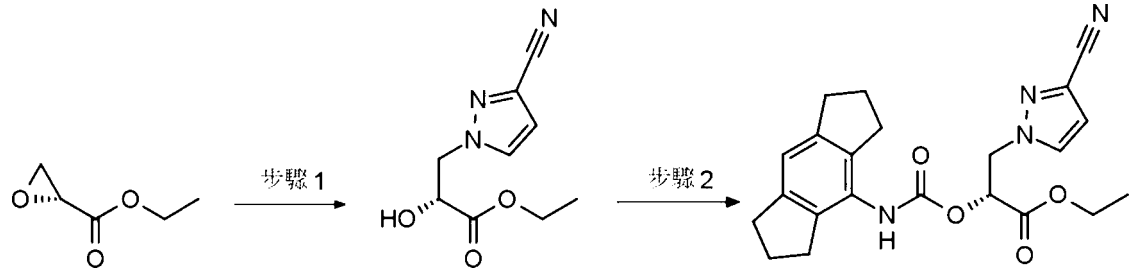


【0641】 步驟1：(2R)-3-乙氧基-2-羥基丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.86 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOAc (1 ml)中之溶液添加乙醇(0.35 ml, 6.0 mmol)，然後添加三氟甲磺酸鎂(444 mg, 1.38 mmol)。在60℃下將該混合物攪拌24小時。殘餘物係藉由FCC (5至20% EtOAc於石油醚中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 72%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.73 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 2H), 3.05 (d, J = 6 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0642】 步驟2：(2R)-3-乙氧基-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-乙氧基-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (25% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 10%。MS ES⁺: 362.1。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.43 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.70 – 3.45 (m, 2H), 3.01 – 2.76 (m, 8H), 2.17 – 1.98 (m, 4H), 1.31

(t, J = 7 Hz, 3H), 1.27 – 1.19 (m, 3H)。

實例91：(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯



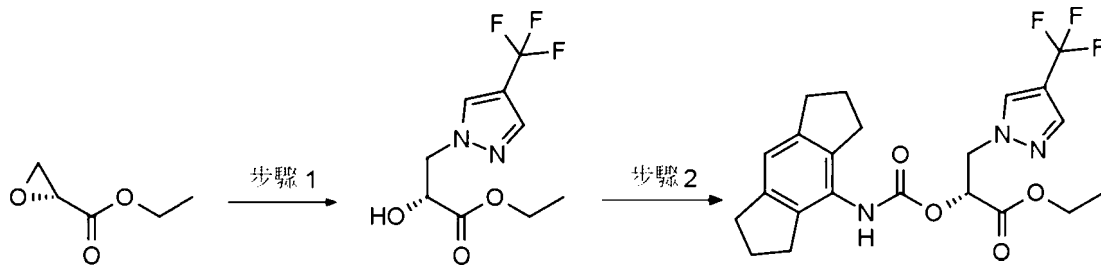
【0643】 步驟1：(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯。

向1H-吡唑-3-甲腈(2.00 g, 21.5 mmol)於EtOH (3 ml)中之溶液分批添加(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1.0 g, 8.61 mmol)(關於合成，參考實例5AY)。然後在90℃下將該混合物攪拌0.5小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。該殘餘物係藉由FCC (1:2 EtOAc /汽油)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 14%。¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 7.59 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 3H)。

【0644】 步驟2：(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (33% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 10%。MS ES⁺: 409.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 2H), 2.87 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 4H), 2.02 - 1.89 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7Hz, 3H)。

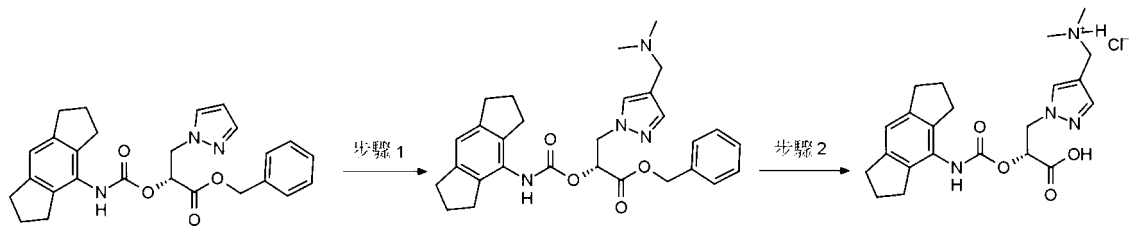
實例92：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯



【0645】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(0.20 g, 1.72 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOH (2 ml)中之溶液添加4-三氟甲基吡唑(586 mg, 4.31 mmol)。在90℃下將該溶液攪拌16小時。該反應混合物經濃縮，用H₂O (20 ml)稀釋並用EtOAc (3 x 15 ml)萃取。經組合之有機層係用鹽水(10 ml)清洗，於Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮以產生殘餘物。該殘餘物係藉由FCC (0至9% MeOH於DCM中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 58%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.65 – 13.55 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6 Hz, 1 H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0646】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯。標題化合物係根據一般製程序B使用(2R)-2-羥基-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (33% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 12%。MS ES⁺: 452.2。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 2H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.11 - 2.03 (m, 4H), 1.30 (m, 3H)。

實例 93：(2R)-3-{4-[(二甲胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸鹽酸鹽

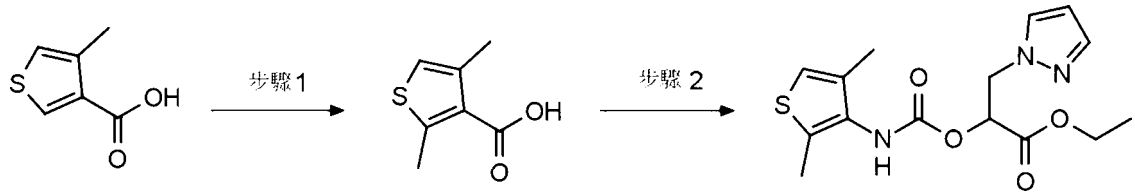


【0647】 步驟 1：(2R)-3-{4-[(二甲胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸苯甲酯。向(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苯甲酯(0.20 g, 0.45 mmol)(關於合成，參考實例 5AM)於乙腈(2 ml)及DMF (1 ml)中之溶液添加N,N-二甲基亞甲基碘化銨(0.33 g, 1.80 mmol)。該反應混合物係用氫氣淨化並密封於管中。在90℃下將該反應混合物加熱16小時，然後在真空中濃縮。殘餘物係藉由FCC (40% EtOAc於己烷中，然後0至10% MeOH於DCM中)純化以產生呈綠色固體之標題化合物。Y = 20%。MS ES⁺: 504。

【0648】 步驟 2：(2R)-3-{4-[(二甲胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸鹽酸鹽。在帕爾反應器中將(2R)-3-{4-[(二甲胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸苯甲酯(31 mg, 0.06 mmol)溶解於MeOH (5 ml)中。添加1,1,2-三氯乙烷(6 μl, 0.07 mmol)及碳載鈀(10%，0.05 g)。在氫氣氛圍下將該反應混合物攪拌16小時。使該反應混合物濾過矽藻土，用MeOH清洗並在真空中濃縮濾液。將所得殘餘物溶解於最小體積之MeOH中，以乙醚沈澱並濾除所得固體以產生呈黃色固體之標題化合物。MS ES⁺: 413。¹H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.42 – 4.32 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 4H), 2.74 – 2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.00 – 1.86 (m, 4H)。

實例94：2-{[(2,4-二甲基噻吩-3-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

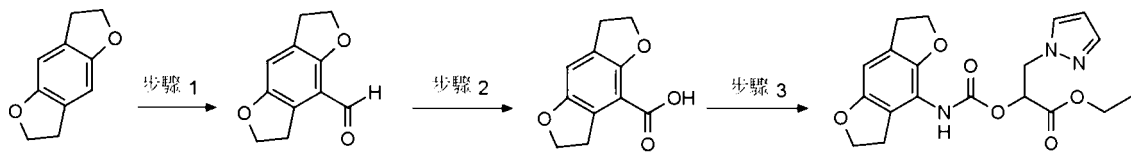


【0649】 步驟1：2,4-二甲基噻吩-3-羧酸。在-78℃下在 N_2 氛圍下向4-甲基噻吩-3-羧酸(0.5 g, 3.5 mmol)於THF (20 ml)中之溶液滴加正丁基鋰(1.6 M於己烷中，5 ml, 8.0 mmol)。在-78℃下將所得反應混合物攪拌30分鐘。將碘甲烷(0.24 ml, 3.8 mmol)於THF (20 ml)中之溶液滴加至該反應混合物。在-78℃下將所得反應混合物攪拌30分鐘，然後容許升溫至室溫。將該反應混合物倒入飽和氯化銨(50 ml)中並在真空下濃縮所得溶液/懸浮液。水相係用DCM (70 ml)萃取並在減壓下過濾。在真空下濃縮濾液。粗產物係藉由使用乙醚(2 x 20 ml)研磨純化，然後在真空下濃縮以產生呈灰白色固體之標題化合物。Y = 74%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.64 (s, 1H), 6.93 (d, J = 1 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

【0650】 步驟2：2-{[(2,4-二甲基噻吩-3-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。在0℃下在 N_2 氛圍下向2,4-二甲基噻吩-3-羧酸(0.2 g, 1.28 mmol)於甲苯(10 ml)中之溶液添加疊氮磷酸二苯酯(0.38 g, 1.41 mmol)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.20 g, 1.53 mmol)。在室溫下將該

反應混合物攪拌1小時。將該反應混合物冷卻至0℃並添加於甲苯(5 ml)中之2-羥基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.20 g, 1.28 mmol)(關於合成，參考實例49)。在0℃下添加1-(異氰酸基甲基)-2-甲基苯(0.94 g, 5.12 mmol)並在120℃下將該反應混合物加熱5小時，然後容許冷卻至室溫。在真空下濃縮該反應混合物，用乙醚(2 x 20 ml)研磨並過濾所得固體。此係藉由製備型HPLC進一步純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 9%。MS ES⁺: 338.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 7 Hz, 2 H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例95：2-[(4,10-二氧雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二-1(9),2,7-三烯-2-基)-胺甲醯基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



【0651】 步驟1：4,10-二氧雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二-1(9),2,7-三烯-2-甲醛。向4,10-二氧雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二-1,3(7),8-三烯(0.55 g, 3.39 mmol)於無水DCM (11.5 ml)中之攪拌溶液添加氯化錫(IV)(1.11 g, 4.27 mmol)並將該反應混合物攪拌5分鐘。在N₂氛圍下在0℃下添加於DCM (0.6 ml)中之二氯甲基甲醚(0.39 g, 3.39 mmol)。在0℃下將該反應混合物攪拌15分鐘，然後倒入水(25 ml)中。水相係用DCM (2 x 30 ml)萃取及經合併之有機相用3M HCl (15 ml)清洗。有機相係於無水Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下蒸發。粗產物係藉由FCC (0.5%乙酸乙酯於己烷中)純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 49%。 ¹H NMR (400MHz，氯仿-

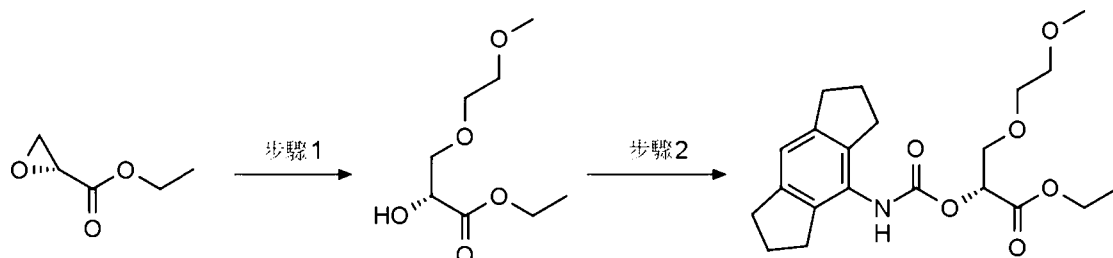
d) δ 10.31 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.70 (t, J = 9 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 9 Hz, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H)。

【0652】 步驟2：4,10-二氧雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二-1(9),2,7-三烯-2-羧酸。在0℃下向4,10-二氧雜三環[7.3.0.03,7]十二-1(9),2,7-三烯-2-甲醛(0.32 g, 1.68 mmol)於丙酮(3 ml)中之攪拌溶液添加胺磺酸(0.245 g, 2.52 mmol)。滴加亞氯酸鈉(0.196 g, 2.17 mmol)於水(0.5 ml)中之溶液並在0℃下將該反應混合物攪拌30分鐘。將該反應混合物倒入冷水(20 ml)中並用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。經組合之有機層係於無水Na₂SO₄上乾燥，過濾並在減壓下濃縮。用戊烷(3 x 30 ml)研磨所得粗產物，過濾並在真空下乾燥以產生呈棕色固體之標題化合物。Y = 77%。MS ES⁺: 207.0。

【0653】 步驟3：2-[(4,10-二氧雜三環[7.3.0.0^{3,7}]十二-1(9),2,7-三烯-2-基}胺甲醯基)氧基]-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯。向4,10-二氧雜三環[7.3.0.03,7]十二-1(9),2,7-三烯-2-羧酸(0.280 g, 1.35 mmol)於甲苯(5 ml)中之攪拌溶液添加三乙胺(0.50 ml, 4.07 mmol)及2-羥基-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸乙酯(0.250 g, 1.35 mmol)(關於合成，參考實例49)。攪拌5分鐘後，添加疊氮磷酸二苯酯(1.11 g, 4.07 mmol)並在微波反應器中在100℃下加熱該反應混合物。將該反應冷卻至室溫，倒入冷水(25 ml)中並用乙酸乙酯(3 x 30 ml)萃取。經組合之有機層係於無水Na₂SO₄上乾燥，過濾並在真空下濃縮。粗產物係藉由FCC (50%乙酸乙酯己烷中)純化並藉由製備型HPLC進一步純化以產生呈灰白色固體之標題化合物。Y = 2%。MS ES⁺: 388.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 - 7.13 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.11 - 4.09 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m,

2H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)。2H由溶劑峰值遮蔽。

實例96：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯

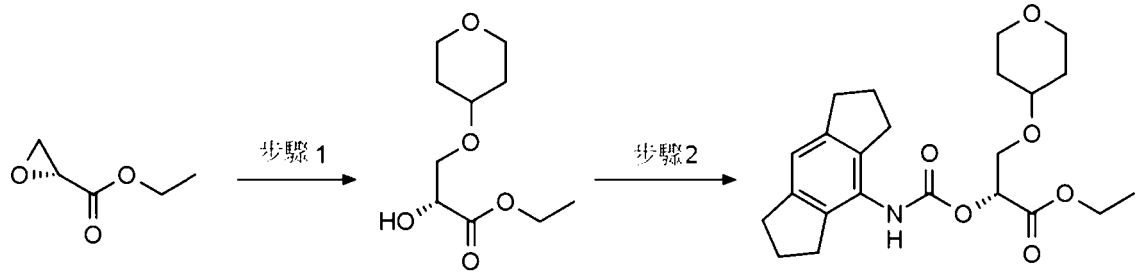


【0654】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.86 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOAc (1 ml)中之溶液添加2-甲氧基乙醇(475 μ l, 6.0 mmol)及三氟甲磺酸鎂(444 mg, 1.38 mmol)。在60 $^{\circ}$ C下將該混合物攪拌12小時。殘餘物係藉由FCC (9至25% EtOAc於汽油中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 42%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.32 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0655】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (33% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 17%。MS ES^+ : 392.1。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 – 6.42 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.78 - 3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例97：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯

基]氧基}-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯

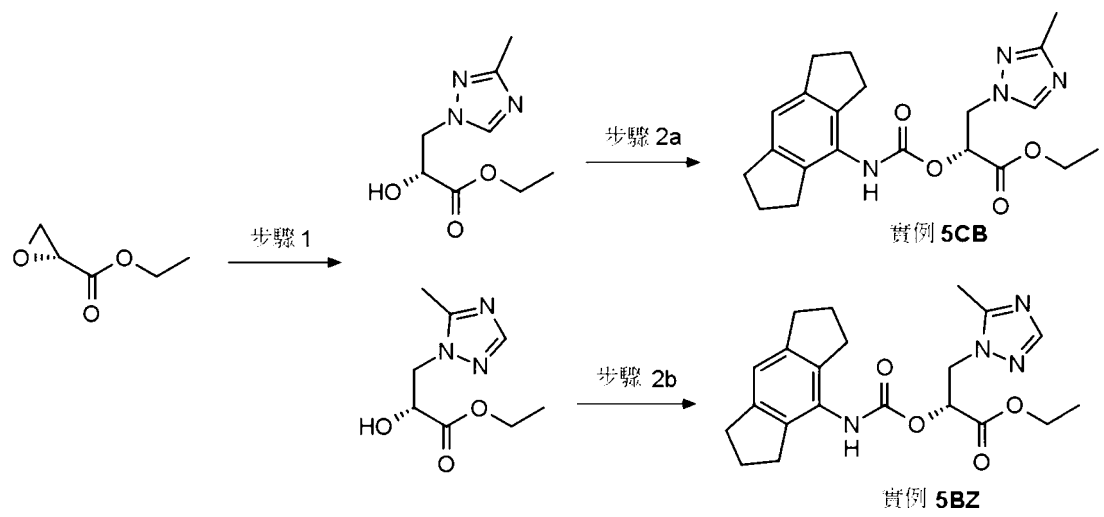


【0656】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(150 mg, 1.29 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOAc (1 ml)中之溶液添加四氫呋喃-4-醇(155 μ l, 1.55 mmol)及三氟甲磺酸鎂(666 mg, 2.07 mmol)。在60°C下將該混合物攪拌36小時。殘餘物係藉由FCC (5至10% EtOAc於汽油中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 14%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.05 (d, J = 7 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0657】 步驟2：(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (50% EtOAc /己烷)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 10%。MS ES⁺: 418.3。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.01 (s, 1H), 6.50 - 6.46 (br. s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 4.02 - 3.83 (m, 4H), 3.65 - 3.33 (m, 3H), 2.93 - 2.80 (m, 8H), 2.13 - 2.02 (m, 4H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例98：(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噁烷-4-基氧基)丙酸乙酯

基]氧基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯



【0658】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及(2R)-2-羥基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(1.50 g, 12.9 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOH (15 ml)中之溶液添加5-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.68 g, 32.3 mmol)及DIPEA (5.40 ml, 31.00 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌3小時，然後濃縮。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 um；液相：[A - TFA/H₂O = 0.075% v/v; B - ACN] B%：1%至20%，20分鐘)純化以產生呈黃色油之(2R)-2-羥基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯(12%產率)及呈黃色油之(2R)-2-羥基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯(10%產率)。(2R)-2-羥基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯分析：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 5.70 – 5.30 (br. s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。(2R)-2-羥基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯分析：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 6.45 –

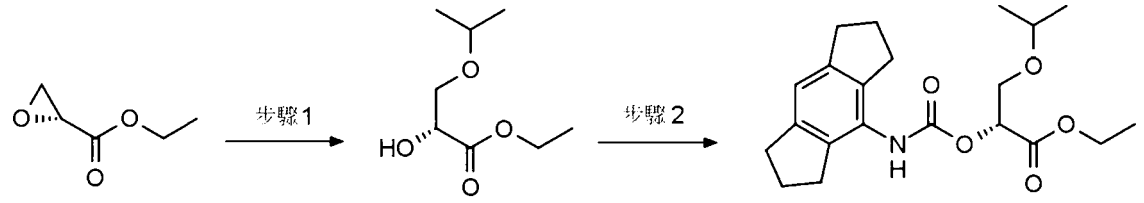
6.10 (br. s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.11 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0659】 步驟2a：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至17% EtOAc / 己烷)，接著藉由製備型HPLC (管柱：Agela Durashell C18 150*25, 5 μ m；液相：[A- 10 mm NH₄HCO₃於H₂O中；B- ACN] B%：39%至69%，10分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 1%。MS ES⁺: 399.2。¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.74 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7 Hz, 3H)。

【0660】 步驟2b：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (9% MeOH / DCM)純化以產生呈淺黃色固體之標題化合物。Y = 1%。MS ES⁺: 399.2。¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 7.73 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 4H), 2.73 - 2.63 (br. s, 4H), 2.02 - 1.95 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H)。

實例99：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯

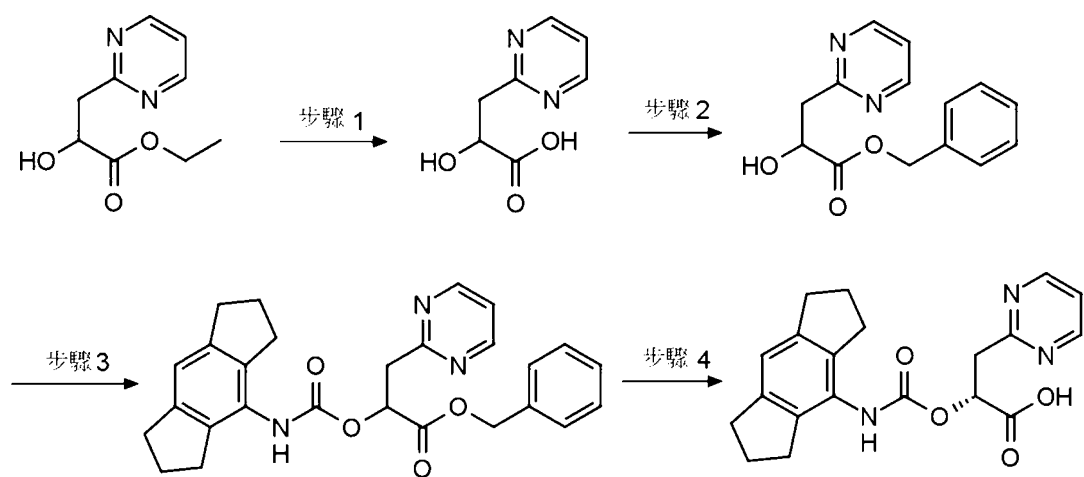
基]氧基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯



【0661】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.86 mmol)(關於合成，參考實例5AY)於EtOAc (1 ml)中之溶液添加丙-2-醇(462 μ l, 6.03 mmol)及三氟甲磺酸鎂(444 mg, 1.38 mmol)。在60 $^{\circ}$ C下將該混合物攪拌24小時。殘餘物係藉由FCC (5至17% EtOAc於汽油中)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 69%。 ^1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 4.35 - 4.16 (m, 3H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.18 - 1.06 (m, 6H)。

【0662】 步驟2：(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-2-羥基-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (25% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 10%。MS ES^+ : 376.3。 ^1H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 7.00 (s, 1H), 6.50 - 6.42 (br. s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 2.91 - 2.81 (m, 8H), 2.12 - 2.01 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (br. s, 6H)。

實例100：(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸



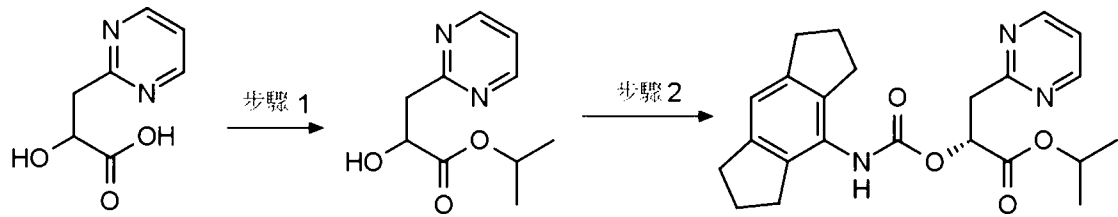
【0663】 步驟1：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸。在10至20℃下向2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯(26.0 g, 133 mmol)(關於合成，參考實例5BP)於THF (180 ml)及H₂O (180 ml)中之混合物一次性添加LiOH.H₂O (7.31 g, 174 mmol)。在10與20℃之間將該反應混合物攪拌16小時。在真空中濃縮該混合物以移除THF並產生水溶液。此係用EtOAc (3 x 40 ml)清洗。用1M HCl將該水溶液酸化至pH ~ 3，然後在真空中濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 定量。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 5 Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 14, 4 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H)。未見可交換質子。

【0664】 步驟2：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸苯甲酯。在10與20℃之間向2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸(10.0 g, 59 mmol)及苯甲醇(70 ml)之混合物一次性添加H₂SO₄ (317 μl, 5.9 mmol)。將該反應混合物升溫至45℃並攪拌16小時。濃縮該混合物並藉由FCC (0至60%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 19%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H)。

【0665】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸苯甲酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸苯甲酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至60% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 27%。MS ES⁺: 458.1。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.34 (s, 4H), 7.15 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.85 (t, J = 6 Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 4H), 2.11 – 1.93 (m, 4H)。

【0666】 步驟4：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸。在N₂下向2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸苯甲酯(790 mg, 1.73 mmol)於MeOH (20 ml)中之溶液添加10% Pd/C (1.73 mmol)。在H₂ (15 psi)下在15°C下將該混合物攪拌2小時。使該混合物濾過矽藻土且在真空中濃縮以產生殘餘物。殘餘物係藉由逆相層析術(管柱：Waters Xbridge 150*25, 5μm；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃) - ACN]；B%：14%至44%，12分鐘)純化以產生外消旋產物。此係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak IC (250 mm*30 mm, 5μm)；流動相：[0.1% NH₃.H₂O於EtOH中]；B%：45%，6分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-對映異構體係峰值1。Y = 15%。MS ES⁺: 368.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.52 – 5.45 (m, 1H), 3.58 – 3.38 (m, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.69 – 2.53 (m, 4H), 1.97 – 1.85 (m, 4H)。未見CO₂H。

實例101：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯

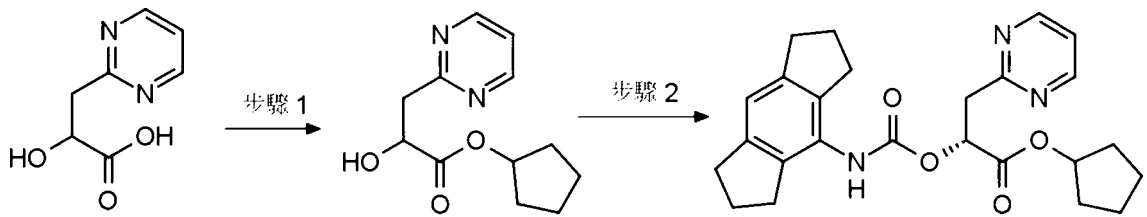


【0667】 步驟1：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。在10與20℃之間向2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸(10.0 g, 59.5 mmol)(關於合成，參考實例5CC)於異丙醇(70 ml)中之混合物一次性添加H₂SO₄ (317 μ l, 5.95 mmol)。在45℃下將該反應混合物加熱16小時。用水性NaHCO₃將該反應混合物鹼化至pH ~8，然後在真空下濃縮。所得水溶液/懸浮液係用EtOAc (3 x 50 ml)萃取。在真空下濃縮經組合之有機相以產生殘餘物。該殘餘物係藉由FCC (0至50% EtOAc /石油醚)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 23%。¹H NMR (400MHz，氯仿-d) 8.68 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 1H), 4.71 (br. s, 1H), 4.27 (br. s, 1H), 3.55 – 3.48 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6 Hz, 3H)。

【0668】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至60% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之產物之外消旋混合物。對映異構體係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak AY-H (250 mm*30 mm, 5 μ m)；流動相：EtOH；B%：45%，8分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-對映異構體係峰值

1。Y = 8%。MS ES⁺: 410.2。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 8.70 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.26 (br. s, 1H), 5.78 – 5.70 (m, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 3.56 (br. s, 2H), 2.91 – 2.81 (m, 4H), 2.80 – 2.70 (m, 4H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H)。

實例102：(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸環戊酯

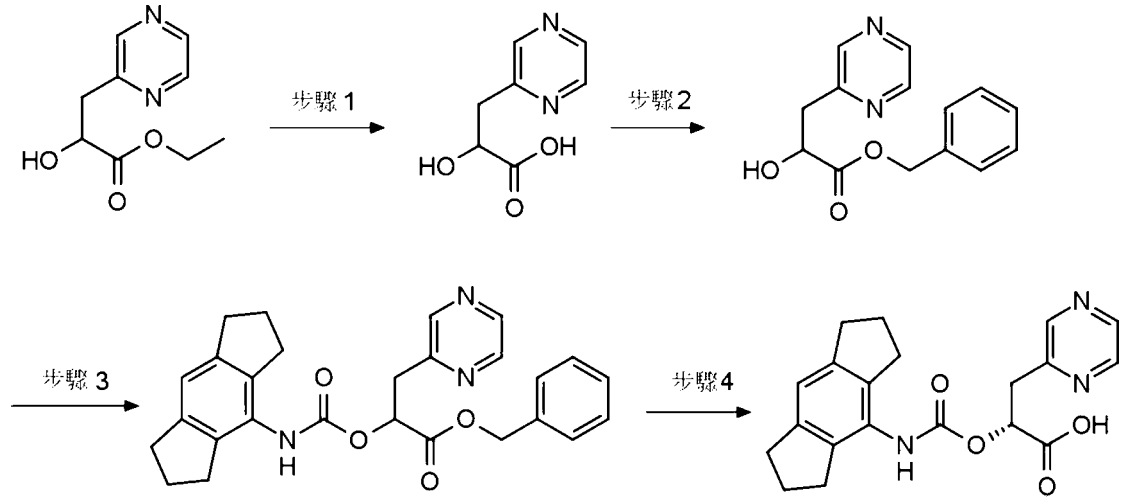


【0669】 步驟1：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸環戊酯。在10與20℃之間向2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸(10.0 g, 59.5 mmol)(關於合成，參考實例5CC)於環戊醇(70 ml)中之混合物一次性添加H₂SO₄ (317 μl, 5.95 mmol)。在45℃下將該反應混合物加熱16小時。用水性NaHCO₃將該反應混合物鹼化至pH ~8，然後在真空下濃縮。所得水溶液/懸浮液係用EtOAc (3 x 50 ml)萃取。在真空下濃縮經組合之有機相以產生殘餘物。殘餘物係藉由FCC (0至60% EtOAc /石油醚)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 15%。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 8.67 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 1H), 4.41 – 4.11 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 6H)。

【0670】 步驟2：(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸環戊酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸環戊酯及中間物A作為起始材料製備。

粗混合物係藉由FCC (0至60% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之產物之外消旋混合物。對映異構體係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak AY-H (250 mm*30 mm, 5 μ m)；流動相：IPA；B%：45%，20分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-對映異構體係峰值1。Y = 5%。MS ES⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (br. s, 1H), 8.77 (d, J = 4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 1H), 3.40 (br. s, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 4H), 2.62 (br. s, 4H), 1.93 (br. s, 4H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 6H)。

實例103：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸



【0671】 步驟1：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸。向2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯(6.00 g, 30.5 mmol)(關於合成，參考實例5BQ)於EtOH (42 ml)中之溶液添加2M NaOH (18.3 ml, 36.6 mmol)並在室溫下將該混合物攪拌1小時。在真空下濃縮該反應以產生水溶液。此係用乙酸乙酯(2 x 20 ml)清洗，將水相調整至pH ~ 2並在真空下濃縮以產生呈棕色固體之標題化合物，其無需純化即可使用。Y = 定量。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ

8.54 – 8.53 (m, 2H), 8.47 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.50 – 4.44 (m, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H)。未見可交換質子。

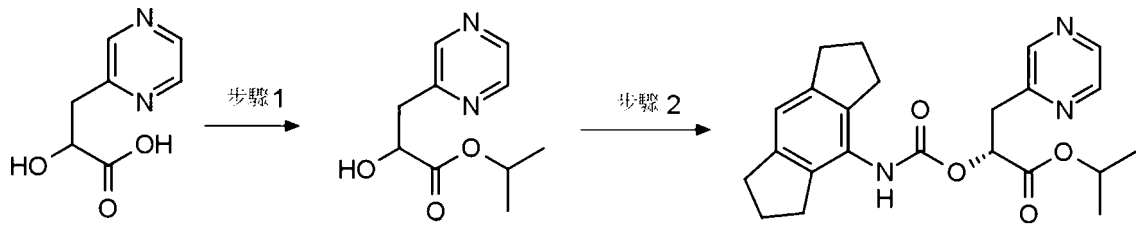
【0672】 步驟2：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸苯甲酯。在10與20℃之間向2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(10.0 g, 59 mmol)及苯甲醇(70 ml)之混合物一次性添加 H_2SO_4 (317 μl , 5.9 mmol)。將該反應混合物升溫至45℃並攪拌16小時。濃縮該混合物並藉由FCC (0至60%乙酸乙酯於石油醚中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。

【0673】 步驟3：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸苯甲酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸苯甲酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至50% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 22%。MS ES^+ : 458.1。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.50 – 8.42 (m, 3H), 7.35 (s, 5H), 7.00 (s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 5.29 – 5.16 (m, 2H), 3.42 (br. s, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 4H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 4H)。未見NH。

【0674】 步驟4：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸。在 N_2 下向2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸苯甲酯(400 mg, 0.87 mmol)於MeOH (8 ml)中之溶液添加10% Pd/C (0.87 mmol)。在 H_2 氛圍下在室溫下將該混合物攪拌25分鐘。使該混合物濾過矽藻土且在真空中濃縮以產生外消旋產物。此係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak IC (250 mm*30 mm, 5 μm)；流動相：[0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 於EtOH中]；B%：35%，8分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-

對映異構體係峰值2。Y = 45%。MS ES⁺: 368.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br. s, 1H), 8.65 – 8.50 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.27 – 5.19 (m, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 1.97 – 1.82 (m, 4H)。

實例104：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯

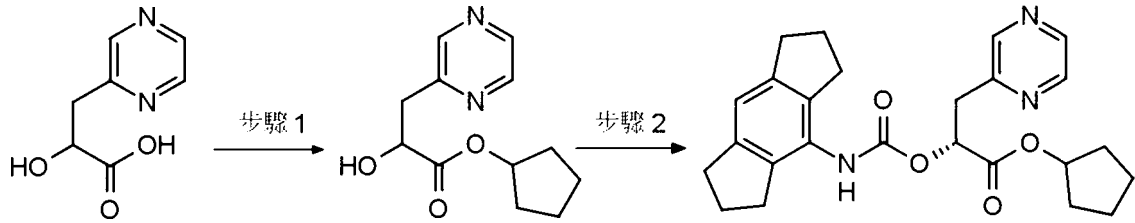


【0675】 步驟1：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。向2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(4.00 g, 23.8 mmol, 1.0當量)(關於合成，參考實例5CF)於異丙醇(28 ml)中之溶液添加4-(二甲胺基)吡啶(290 mg, 2.38 mmol)，接著滴加草醯氯(2.29 ml, 26.2 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至15% EtOAc /石油醚)純化以產生呈棕色油之標題化合物。Y = 24%。 ¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.53 - 8.49 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 1.27 – 1.20 (m, 6H)。

【0676】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由FCC (0至50% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之產物之外消旋混合物。對映異構體係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel

Chiralpak AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m)；流動相：EtOH；B%：30%，6分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-對映異構體係峰值1。Y = 31%。MS ES⁺: 410.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (br. s, 1H), 8.72 – 8.51 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 4.98 – 4.85 (m, 1H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 2.82 – 2.74 (m, 4H), 2.69 – 2.56 (m, 4H), 1.98 – 1.88 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6 Hz, 3H)。

實例105：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸環戊酯

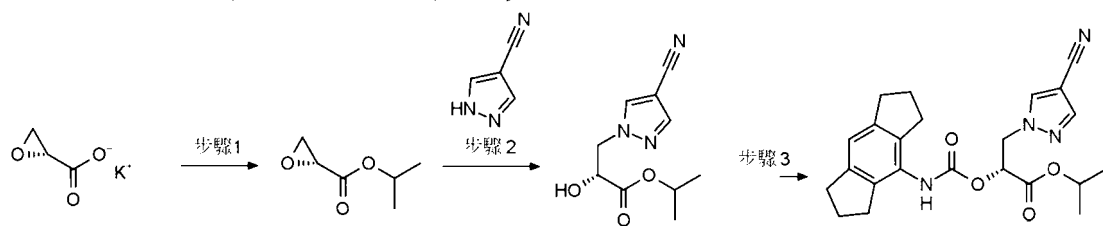


【0677】 步驟1：2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸環戊酯。向2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(4.00 g, 23.7 mmol)(關於合成，參考實例5CF)於環戊醇(28 ml)中之溶液添加DMAP (290 mg, 2.38 mmol)，然後滴加草醯氯(2.29 ml, 26.1 mmol)。在室溫下將該反應混合物攪拌12小時，然後在減壓下濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至15% EtOAc/石油醚)純化以產生呈棕色油之標題化合物。Y = 28%。 ¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 8.52 – 8.50 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 4.64 – 4.59 (m, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 3.24 – 3.15 (m, 1H), 1.90 – 1.55 (m, 8H)。

【0678】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸環戊酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(吡嗪-2-基)丙酸環戊酯及中間物A作為起始材料製備。

粗混合物係藉由FCC (0至50% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之產物之外消旋混合物。對映異構體係藉由對掌性SFC (管柱：Daicel Chiralpak AD-H (250 mm*30 mm, 5 μ m)；流動相：[0.1% NH₃.H₂O / MeOH]；B%：26%，20分鐘)分離以產生呈白色固體之標題化合物。所需(R)-對映異構體係峰值2。Y = 35%。MS ES⁺: 436.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 – 9.06 (br. s, 1H), 8.73 – 8.66 (br. s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34 – 5.26 (m, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 4H), 2.66 – 2.59 (m, 4H), 2.00 – 1.88 (m, 4H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 6H)。

實例108：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯



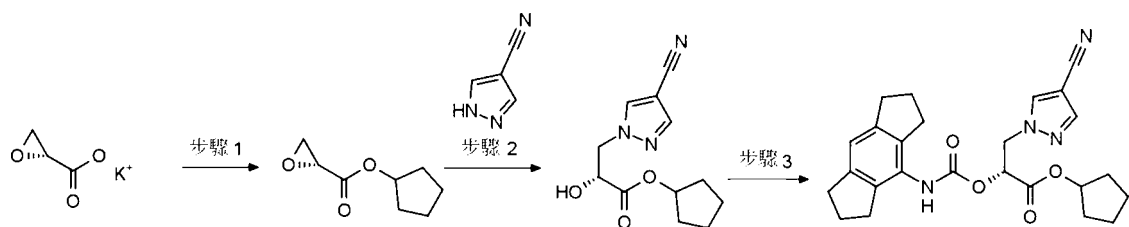
【0679】 步驟1：(2R)-環氧乙烷-2-羧酸丙-2-酯。在室溫下在N₂下向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸鉀(30.0 g, 237 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)於DCM (150 ml)中之混合物一次性添加苯甲基三乙基氯化銨(54.2 g, 238 mmol)及2-溴丙烷(117 g, 951 mmol)。在45℃下將該混合物攪拌16小時。容許將該反應混合物冷卻，倒入H₂O (500 ml)中並攪拌5分鐘。水相係用二氯甲烷(100 ml)萃取。有機相係用鹽水(200 ml)清洗，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至50% EtOAc /汽油)純化以獲得呈黃色油之標題化合物。¹H NMR (400MHz，氯仿-d) δ 5.16 – 5.04 (m, 1H), 3.39 – 3.37 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 1.30 – 1.24 (m,

6H)。

【0680】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯。在微波管中，將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸丙-2-酯(2.00 g, 15.4 mmol)及4-氰基吡唑(3.58 g, 38.4 mmol)溶解於異丙醇(10 ml)中。在微波反應器中在100℃下將該反應混合物加熱3小時。在真空中濃縮該反應混合物，然後藉由製備型HPLC純化：(管柱：Agela Innoval ODS-2 100 mm*350 mm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：5%至25%，20分鐘)以獲得呈黃色油之標題化合物。MS ES⁺: 224.2。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 3.72 (s, 1H), 1.32 – 1.26 (m, 6H)。

【0681】 步驟3：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：50%至80%，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 26%。MS ES⁺: 423.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.85 – 2.77 (m, 4H), 2.74 – 2.60 (m, 4H), 1.99 – 1.92 (m, 4H), 1.23 – 1.16 (m, 6H)。

實例109：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸環戊酯



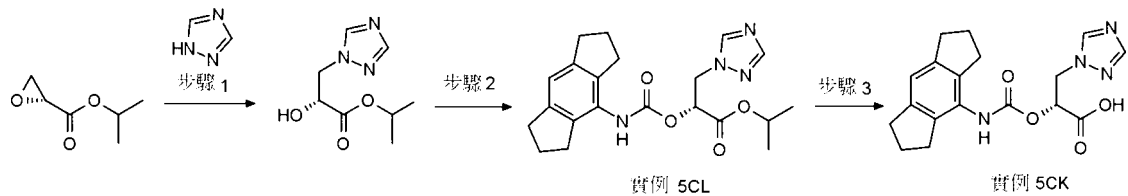
【0682】 步驟1：(2R)-環氧乙烷-2-羧酸環戊酯。在室溫下在 N_2 下向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸鉀(50.0 g, 396 mmol)(關於合成，參考實例5AJ)及環丙基溴(236 g, 1.59 mol)於二氯甲烷(250 ml)中之混合物一次性添加苯甲基三乙基氯化銨(90.3 g, 396 mmol)。在45℃下將該混合物攪拌16小時。容許將該混合物冷卻，倒入水(1500 ml)中並攪拌5分鐘。水相係用二氯甲烷(200 ml)萃取。有機相係用鹽水(200 ml)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至50% EtOAc /汽油)純化以獲得呈黃色油之標題化合物。Y = 22%。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.29 – 5.22 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 1.89 – 1.58 (m, 8H)。

【0683】 步驟2：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸環戊酯。在微波管中，將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸環戊酯(1.50 g, 9.60 mmol)及4-氰基吡唑(2.24 g, 24.0 mmol)溶解於環戊醇(10 ml)中。在微波反應器中在100℃下將該反應混合物加熱2小時。在減壓下濃縮該混合物且所得殘餘物藉由製備型HPLC (管柱：Agela Innoval ODS-2 250*80 mm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：12%至42%，30分鐘)純化以獲得呈黃色油之標題化合物。MS ES^+ : 250.2。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 1.95 – 1.55 (m, 8H)。

【0684】 步驟3：(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六

氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸環戊酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羥基丙酸環戊酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC(管柱: Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm; 流動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 50%至80%, 20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 5%。MS ES⁺: 449.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 – 5.08 (m, 2H), 4.73 – 4.67 (m, 2H), 2.90 – 2.77 (m, 4H), 2.73 – 2.62 (m, 4H), 1.99 – 1.94 (m, 4H), 1.77 – 1.54 (m, 8H)。

實例110: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸及(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-酯



【0685】 步驟1: (2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-酯。在微波管中，將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸丙-2-酯(2.00 g, 15.4 mmol)(關於合成，參考實例5CI)及1H-1,2,4-三唑(2.65 g, 38.4 mmol)溶解於異丙醇(10 ml)中。在微波反應器中在100℃下將該反應混合物加熱3小時。在真空中濃縮該混合物且所得殘餘物藉由製備型HPLC純化: (管柱: Agela Innoval ODS-2 250*80 mm; 流動相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 0%至21%, 30分鐘)以產生呈黃色油之標題化合物。MS ES⁺: 200.1。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m,

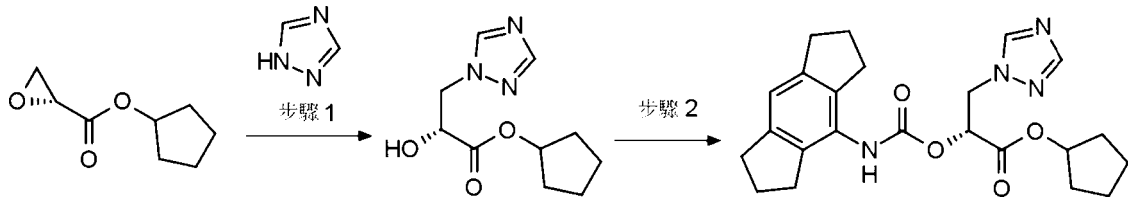
1H), 4.62 – 4.51 (m, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 6H)。

【0686】 步驟2：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般製程序A使用(2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC（管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：45%至75%，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 25%。MS ES⁺: 399.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 2H), 2.85 – 2.80 (m, 4H), 2.70 – 2.61 (m, 4H), 2.00 – 1.90 (m, 4H), 1.24 – 1.17 (m, 6H)。

【0687】 步驟3：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸。在室溫下向(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-酯(400 mg, 1.00 mmol)於1,4-二噁烷(5 ml)中之混合物一次性添加4M HCl (5 ml)。在室溫下將該混合物攪拌48小時。在減壓下濃縮該反應混合物並藉由製備型HPLC純化：(管柱：Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：20%至55%，10分鐘)以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 28%。MS ES⁺: 357.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.46 – 13.28 (br. s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 2.90 – 2.84 (m, 4H), 2.82 – 2.78 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 4H)。

實例111：(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲

醯基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸環戊酯

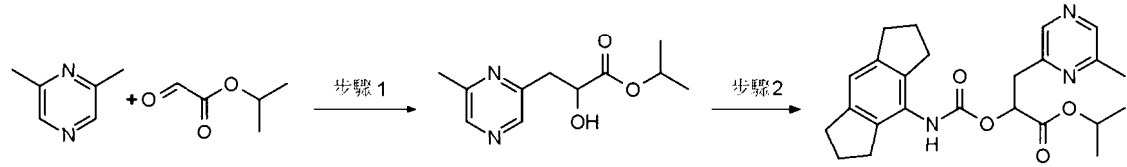


【0688】 步驟1：(2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸環戊酯。

在微波管中，將(2R)-環氧乙烷-2-羧酸環戊酯(1.00 g, 6.40 mmol)(關於合成，參考實例5CJ)及1H-1,2,4-三唑(1.11 g, 16.0 mmol)溶解於環戊醇(7 ml)中。在微波反應器中在100℃下將該反應混合物加熱3小時。在減壓下濃縮該反應混合物以產生殘餘物。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：10%至40%，20分鐘)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 46%。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.25 – 5.21 (m, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 3H), 1.89 – 1.61 (m, 8H)。

【0689】 步驟2：(2R)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸環戊酯。標題化合物係根據一般程序A使用(2R)-2-羥基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸環戊酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：50%至80%，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 5%。MS ES⁺: 425.1。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.25 – 5.20 (m, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 4H), 2.06 – 2.00 (m, 4H), 1.87 – 1.61 (m, 8H)。

實例112：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯

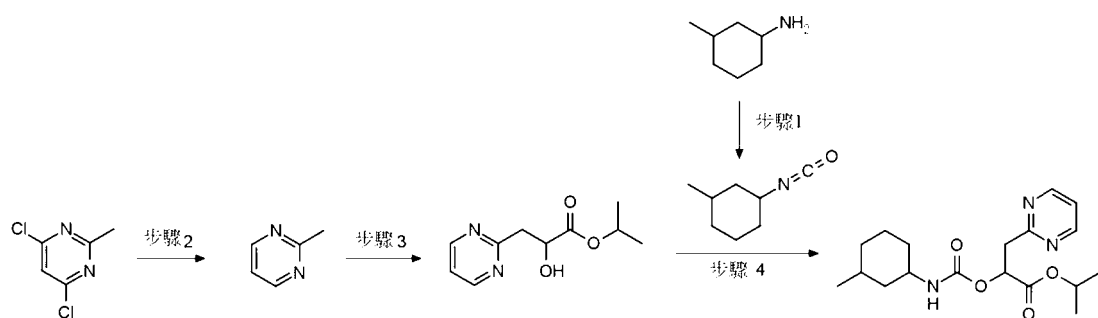


【0690】 步驟1：2-羥基-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。在N₂下向2-側氧基乙酸異丙酯(1.13 g, 9.71 mmol)於二噁烷(8 ml)中之溶液添加2,6-二甲基吡嗪(1.0 g, 9.25 mmol)及二乙醯氧基鐵(80 mg, 462 μmol)。在120℃下將該反應混合物加熱42小時。在真空下濃縮該反應且所得殘餘物藉由FCC (0至10% MeOH / DCM)純化以產生呈棕色油之標題化合物。

Y = 9%。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 1H), 3.82 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27 - 1.24 (m, 6H)。

【0691】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (50% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 14%。MS ES⁺: 424.4。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.38 - 8.30 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.29 - 6.19 (br. s, 1H), 5.53 - 5.45 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.80 - 2.70 (t, J = 7 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 4H), 1.29 - 1.25 (m, 6H)。

實例113：2-{[(3-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯



【0692】 步驟1：1-異氰酸基-3-甲基環己烷。向三光氣(655 mg, 2.21 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液添加3-甲基環己胺(250 mg, 2.21 mmol)及三乙胺(655 μ l, 4.64 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌1小時，然後濃縮以產生呈黃色固體之標題化合物。此化合物係直接用於下一步驟中。

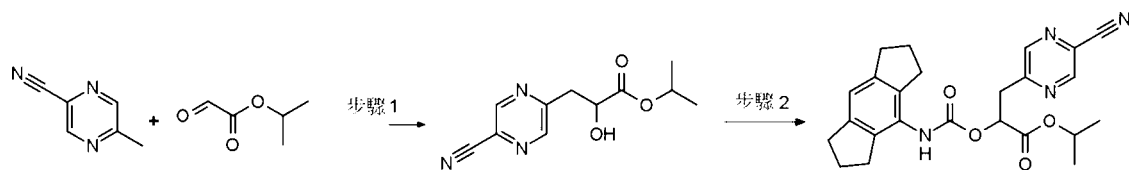
【0693】 步驟2：2-甲基嘧啶。向4,6-二氯-2-甲基-嘧啶(240 g, 1.47 mol)於甲醇(1.32 l)及H₂O (1.10 l)中之溶液添加10% Pd/C (240 g)及MgO (240 g, 5.95 mol)。在室溫下在H₂氛圍(30 psi)下將該反應混合物攪拌1小時。使該混合物濾過矽藻土。濾液係用DCM (4 x 1 l)萃取。在39°C下蒸餾經組合之有機相以移除DCM及在65°C下在1 atm壓力下蒸餾經組合之有機相以移除甲醇以產生呈棕色液體之標題化合物。Y = 28%。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 5 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。

【0694】 步驟3：2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。在10與20°C之間向2-甲基嘧啶(10 g, 106 mmol)及2-側氧基乙酸異丙酯(24.7 g, 212 mmol)於二噁烷(100 ml)中之溶液一次性添加二乙醯氧基鐵(924 mg, 5.3 mmol)。在140°C下將該混合物加熱48小時。在真空中濃縮該反應混合物以產生殘餘物。此係藉由FCC (10至50% EtOAc於汽油中)純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 22%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.70

(d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 5$ Hz, 1H) 5.20 - 5.07 (m, 1H), 4.73 - 4.71 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H)。

【0695】 步驟4：2-{[(3-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯及1-異氰酸基-3-甲基環己烷作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (2:1 EtOAc /汽油, $R_f = 0.3$)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 52%。MS ES^+ : 350.2。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.69 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 5$ Hz, 1H) 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.69 - 4.63 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.06 - 1.83 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.31 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 3$ Hz, 3H), 0.87 - 0.69 (m, 2H)。

實例114：3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯



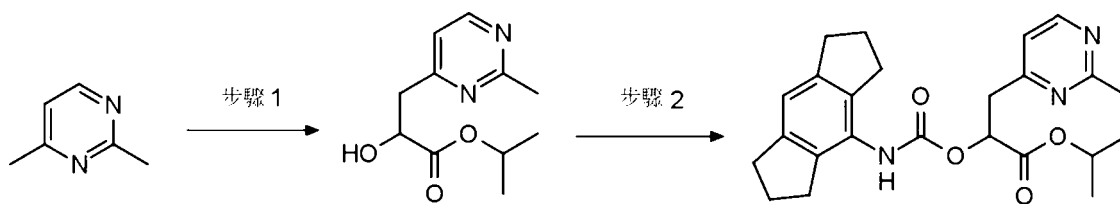
【0696】 步驟1：3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯。在 N_2 氛圍下向5-甲基吡嗪-2-甲腈(1.0 g, 8.39 mmol)於二噁烷(7 ml)中之溶液添加2-側氧基乙酸異丙酯(1.17 g, 10.07 mmol)及二乙醯氧基鐵(73 mg, 419 μ mol)。在120°C下將該反應混合物加熱48小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μ m；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：5至35，20分鐘)純化以產生

呈淡黃色油之標題化合物。Y = 23%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 1.29 (t, J = 6 Hz, 6H)。

【0697】 步驟2：3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型HPLC (管柱：Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250*50 mm；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃) - ACN]；B%：47至70，20分鐘)純化以產生呈黃色固體之標題化合物。Y = 8%。MS ES⁺: 435.3。

¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1 H), 6.96 (s, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1 H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)。

實例115：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-酯

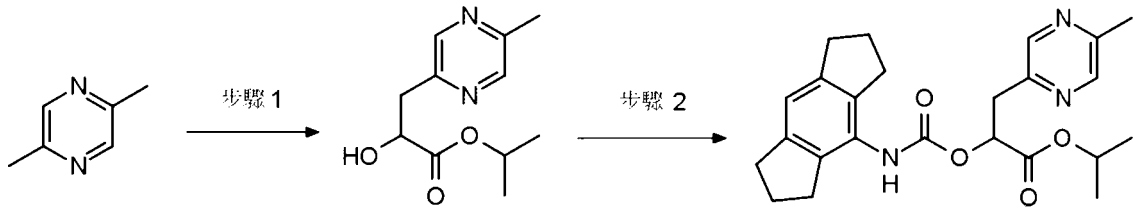


【0698】 步驟1：2-羥基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-酯。在氮氣氛圍下向2,4-二甲基嘧啶(1.00 g, 9.25 mmol)於二噁烷(7 ml)中之溶液添加2-側氧基乙酸異丙酯(1.18 g, 10.17 mmol)及二乙醯氧基鐵(80 mg, 0.46 mmol)。在120℃下在氮下將該混合物攪拌48小時。在減壓下移除溶劑。殘餘物係藉由FCC (33至100% EtOAc /汽油)純化以產生呈淡棕色油之標

題化合物。Y = 14%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.53 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 6H)。

【0699】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型HPLC (管柱：Xtimate C18 10 μ 250 mm * 50 mm；流動相：[水(10 mm NH₄HCO₃) - ACN]；B%：40至60，25分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 2%。MS ES⁺: 424.3。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.58 (br. s, 1H), 7.32 (br. s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.45 (br. s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 4 H), 2.77 - 2.61 (m, 9H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.27 - 1.23 (m, 6H)。

實例116：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯

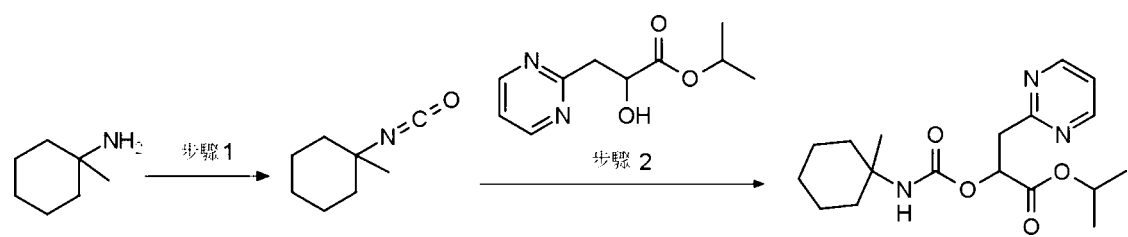


【0700】 步驟1：2-羥基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。在N₂下向2-側氧基乙酸異丙酯(564 mg, 4.85 mmol)於二噁烷(5 ml)中之溶液添加2,5-二甲基吡嗪(0.50 g, 4.62 mmol)及二乙醯氧基鐵(24 mg, 0.14 mmol)。在140°C下將該反應攪拌48小時。在真空中濃縮該反應混合物，然後藉由製備型HPLC，接著藉由FCC (9% MeOH於DCM中)純化以產生呈黃色油之標題化合物。Y = 17%。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm

8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 4.61 – 4.56 (m, 1H), 3.67 (d, J = 6 Hz, 1H), 3.35 – 3.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.27 – 1.24 (m, 6H)。

【0701】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (1:1 EtOAc /汽油)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 18%。MS ES⁺: 424.2。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.43 (br. s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (br. s, 1H) 5.50 – 5.42 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 3.40 – 3.25 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 4H), 2.75 – 2.62 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14 – 1.94 (m, 4H), 1.28 – 1.24 (m, 6H)。

實例117：2-{[(1-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯

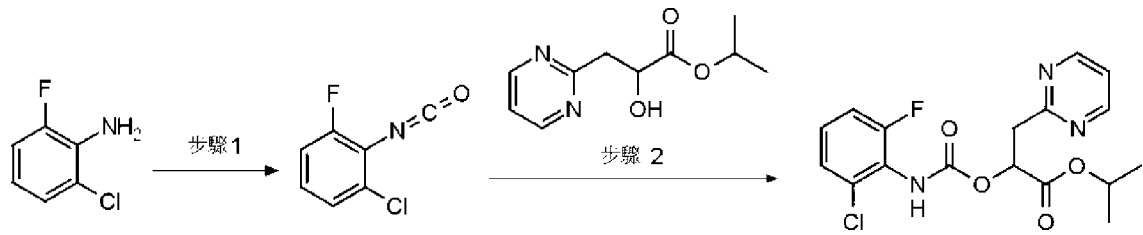


【0702】 步驟1：1-異氰酸基-1-甲基環己烷。在氮下向三光氣(393 mg, 1.33 mmol)於DCM (2 ml)中之混合物(冷卻至0°C)添加1-甲基環己胺(150 mg, 1.33 mmol)及三乙胺(369 μl, 2.65 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2小時。在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之標題化合物，其直接用於下一步驟中。Y = 100%。

【0703】 步驟2：2-{[(1-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)

丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘓啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及1-異氰酸基-1-甲基環己烷作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (2:1 EtOAc /汽油)純化以產生呈無色膠之標題化合物。Y = 9%。MS ES⁺: 350.1。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.63 – 5.57 (m, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.52 – 1.33 (m, 8H), 1.29 – 1.25 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 3H)。

實例118：2-{[(2-氯-6-氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘓啶-2-基)丙酸丙-2-酯

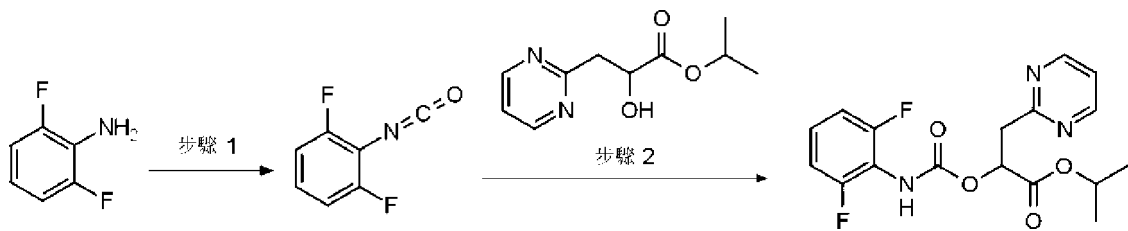


【0704】 步驟1：1-氯-3-氟-2-異氰酸基苯。向三光氣(408 mg, 1.37 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液添加2-氯-6-氟-苯胺(200 mg, 1.37 mmol)。將該反應混合物冷卻至0°C並用三乙胺(402 μl, 2.89 mmol)處理。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之所需產物且其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS ES⁺: 204.2 (於甲醇中)。

【0705】 步驟2：2-{[(2-氯-6-氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘓啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘓啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及1-氯-3-氟-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (1:1 EtOAc /汽油，R_f = 0.4)純

化以產生呈無色膠之標題化合物。Y = 28%。MS ES⁺: 382.1。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.79 - 5.75 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H)。

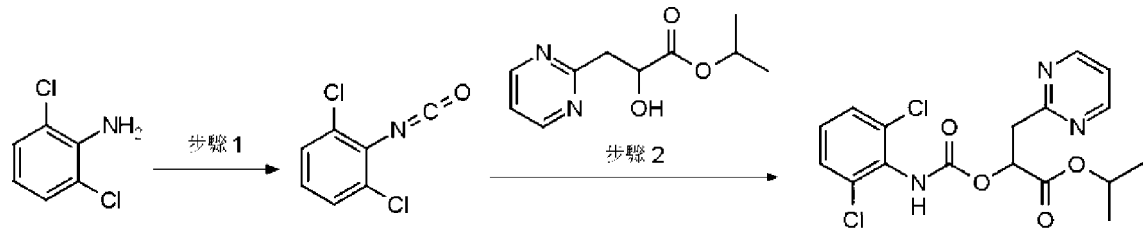
實例119：2-{[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯



【0706】 步驟1：1,3-二氟-2-異氰酸基苯。向三光氣(460 mg, 1.55 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液添加2,6-二氟苯胺(200 mg, 1.55 mmol)。將該反應混合物冷卻至0°C並用三乙胺(453 μl, 3.25 mmol)處理。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之所需產物且其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS ES⁺: 188.3 (於甲醇中)。

【0707】 步驟2：2-{[(2,6-二氟苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及1,3-二氟-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (1:1 EtOAc /汽油，R_f = 0.4)純化以產生呈無色膠之標題化合物。Y = 12%。MS ES⁺: 366.1。 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.86 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.78 - 5.72 (m, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H)。

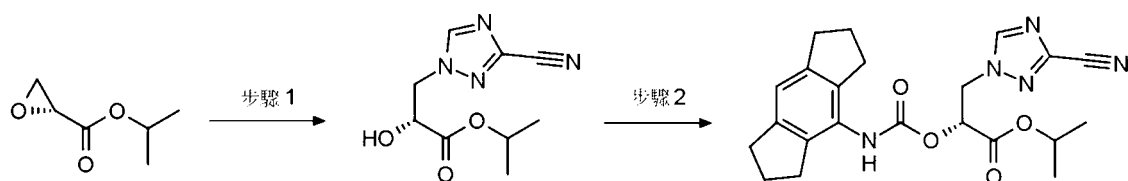
實例120：2-{[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯



【0708】 步驟1：1,3-二氯-2-異氰酸基苯。向三光氣(366 mg, 1.23 mmol)於DCM (3 ml)中之溶液添加2,6-二氯苯胺(200 mg, 1.23 mmol)。將該反應混合物冷卻至0°C並用三乙胺(361 μ l, 2.59 mmol)處理。在室溫下將該反應混合物攪拌1小時。在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之所需產物且其無需進一步純化即可用於下一步驟中。MS ES⁺: 220.2 (於甲醇中)。

【0709】 步驟2：2-{[(2,6-二氯苯基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及1,3-二氯-2-異氰酸基苯作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (1:1 EtOAc /汽油，R_f = 0.4)純化以產生呈無色膠之標題化合物。Y = 28%。MS ES⁺: 398.1。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.48 - 6.35 (br. s, 1H), 5.82 - 5.76 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 3.70 - 3.43 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H)。

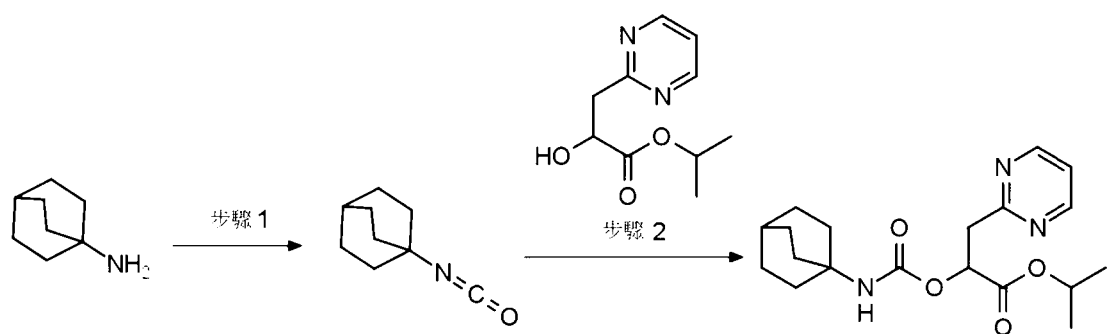
實例121：(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯



【0710】 步驟1：(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯。向(2R)-環氧乙烷-2-羧酸異丙酯(0.4 g, 3.07 mmol)(關於合成，參考實例5CI)於EtOH (10 ml)中之溶液添加1H-1,2,4-三唑-3-甲腈(723 mg, 7.68 mmol)及DIPEA (1.28 ml, 7.38 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌16小時，然後在真空中濃縮。殘餘物係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μ m；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：5至35，20分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 27%。¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄) δ 8.60 (s, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 6H)。

【0711】 步驟2：(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[[[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150*50 10 μ m；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：47至67，12分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 8%。MS ES⁺: 424.1。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 4H), 1.29 (t, J = 6 Hz, 6H)。

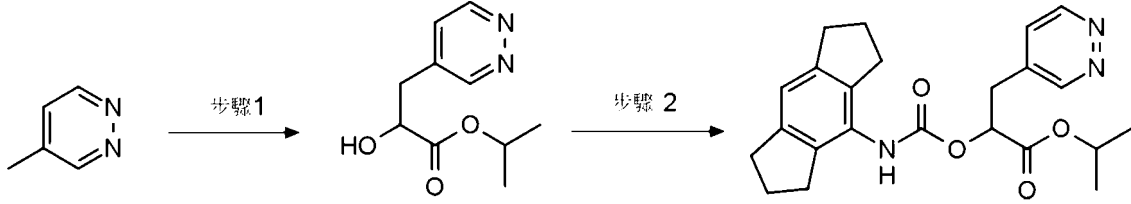
實例122：2-[(雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲醯基]氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯



【0712】 步驟1：1-異氰酸基雙環[2.2.2]辛烷。向三光氣(119 mg, 399 μ mol)於DCM (2 ml)中之溶液(冷卻至0℃)添加雙環[2.2.2]辛-4-胺(50 mg, 399 μ mol)及然後添加Et₃N (0.167 ml, 1.20 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌1小時，然後在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之標題化合物。該產物係直接用於下一步驟中。Y = 99%。MS ES⁺: 184.1 (於甲醇中)。

【0713】 步驟2：2-[(雙環[2.2.2]辛-1-基)胺甲醯基]氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及1-異氰酸基雙環[2.2.2]辛烷作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型TLC (1:1 EtOAc /汽油，R_f = 0.35)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 19%。MS ES⁺: 362.2。
¹H NMR (400 MHz，甲醇-d₄ + D₂O) δ 8.72 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.06 - 4.99 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 1.76 - 1.50 (m, 13H), 1.26 - 1.17 (m, 6H)。

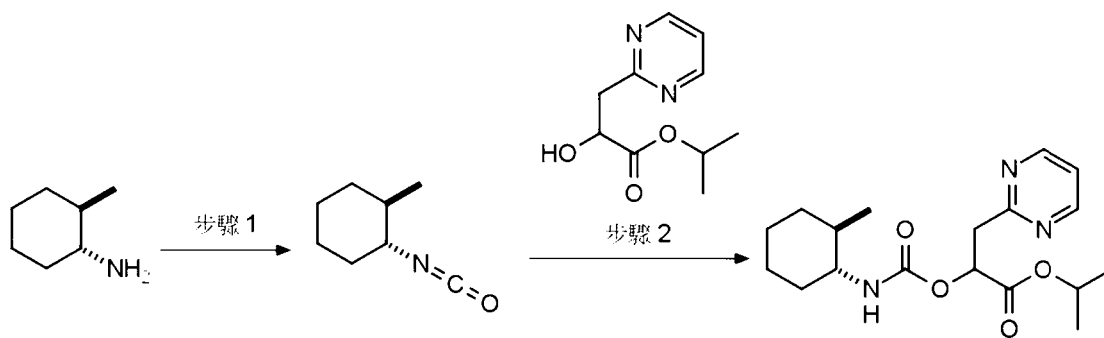
實例123：2-[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基]-3-(噻嗪-4-基)丙酸丙-2-酯



【0714】 步驟1：2-羥基-3-(噻嗪-4-基)丙酸丙-2-酯。在N₂氛圍下向4-甲基噻嗪(500 mg, 5.31 mmol)於二噁烷(5 ml)中之溶液添加2-側氧基乙酸異丙酯(1.23 g, 10.62 mmol)及二乙醯氧基鐵(46 mg, 0.27 mmol)。在100°C下將該反應混合物加熱24小時。過濾該反應混合物且濾液係藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：1至20，20分鐘)直接純化以產生呈粉色油之標題化合物。Y = 38%。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.28 - 9.20 (m, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 1.31 - 1.28 (m, 6H)。

【0715】 步驟2：2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}-3-(噻嗪-4-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(噻嗪-4-基)丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型HPLC (管柱：Nano-micro Kromasil C18 100*30 mm 5 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：40至55，10分鐘)純化以產生呈棕色固體之標題化合物。Y = 1%。MS ES⁺: 410.2。¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 9.24 - 9.12 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 3.35 - 3.10 (m, 2H), 2.95 - 2.48 (m, 8H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.12 (m, 6H)。

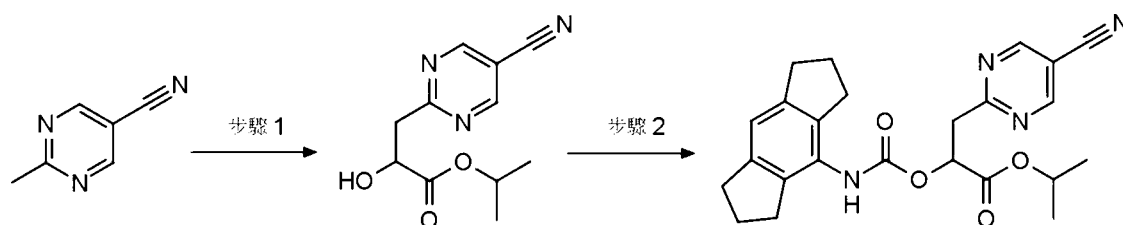
實例124：2-{[(反式-2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯



【0716】 步驟1：反式-1-異氰酸基-2-甲基環己烷。在0℃下在N₂氛圍下向三光氣(131 mg, 0.44 mmol)於DCM (1 ml)中之混合物分批添加反式-2-甲基環己胺(50 mg, 0.44 mmol)及Et₃N (89 mg, 0.88 mmol)。在室溫下將該混合物攪拌2小時。在減壓下移除溶劑以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 100%。

【0717】 步驟2：2-{[(反式-2-甲基環己基)胺甲醯基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用2-羥基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-酯(關於合成，參考實例5CO)及反式-1-異氰酸基-2-甲基環己烷作為起始材料製備。粗混合物係藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge 150 * 50 mm, 10 μm；流動相：[水(0.1% TFA) - ACN]；B%：30至60，12分鐘)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 5%。 MS ES⁺: 350.2。 ¹H NMR (400 MHz，氯仿-d) δ 8.70 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 6H), 1.21 - 1.02 (m, 5H), 0.99 - 0.88 (m, 3H)。

實例125：3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯



【0718】 步驟1：3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯。在 N_2 下向2-甲基嘧啶-5-甲腈(200 mg, 1.68 mmol)及2-側氧基乙酸異丙酯(585 mg, 5.04 mmol)於二噁烷(3 ml)中之混合物一次性添加二乙醯氧基鐵(29 mg, 0.17 mmol)。在 100°C 下將該混合物攪拌48小時。將該混合物倒入 H_2O (25 ml)中且所得混合物用乙酸乙酯(3 x 20 ml)萃取。經組合之有機相係用鹽水(10 ml)清洗，用無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。殘餘物係藉由FCC (0至100% EtOAc於汽油中)純化以產生呈白色固體之標題化合物。Y = 30%。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.24 (s, 1H), 5.66 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 6H)。

【0719】 步驟2：3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氫-s-二環戊二烯聯苯-4-基)胺甲醯基]氧基}丙酸丙-2-酯。標題化合物係根據一般程序B使用3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-羥基丙酸丙-2-酯及中間物A作為起始材料製備。粗產物係藉由製備型TLC (SiO_2 , 1:1 EtOAc /汽油)純化以產生呈無色油之標題化合物。Y = 34%。MS ES^+ : 435.2。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.95 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 - 6.17 (br. s, 1H), 5.79 - 5.71 (m, 1H), 5.20 - 5.05 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 4H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 4H), 1.30 - 1.21 (m, 6H)。

實例126：本發明之化合物之生物活性。

【0720】 本發明之化合物之生物活性係利用本文描述之分析測定。

PBMC IC50測定分析

【0721】 當外周血單核細胞(PBMC)中NLRP3活化時，測試本發明之化合物之抗IL-1 β 釋放之抑制活性。

【0722】 PBMC係藉由於Histopaque-1077 (Sigma，目錄號10771)上密度梯度離心而自膚色血球層。將經分離之細胞接種於96孔盤之孔內並用脂多糖(LPS)培養3小時。培養基交換後，添加本發明之化合物(每孔單一化合物)並將該等細胞培養30分鐘。接著，該等細胞係用ATP (5 mM)或尼日利亞菌素(nigericin)(10 μ M)刺激1小時並自該等孔收集細胞培養基以供進一步分析。

【0723】 IL-1 β 釋放至培養基內係藉由使用IL-1 β 酶聯免疫吸附分析(ELISA) Ready-SET-Go!, eBioscience目錄號88-7261-88定量偵測培養基中的IL-1 β 進行測定。簡而言之，在第一步驟中，在4°C下用包括於套組中之特異性捕獲抗體(抗人類IL-1 β 參考14-7018-68)將高親和力結合盤(Corning, Costar 9018或NUNC Maxisorp目錄號44-2404)塗覆過夜。接著，在室溫(rt)下用阻斷緩衝劑將盤阻斷1小時且在用緩衝劑(具有0.05% Tween-20之PBS)清洗後用蛋白質標準及培養基培養。在室溫下培養2小時後，清洗盤並用包括於套組中之生物素化偵測抗體(抗人類IL-1 β 生物素參考33-7110-68)在室溫下培養1小時。清洗盤並用HRP-鏈黴親和素在室溫下培養30分鐘並再次清洗。添加3,3',5,5'-四甲基聯苯胺-過氧化物酶(TMB)後使訊號顯影，直至顏色出現且藉由2 M H₂SO₄中止該反應。使用微盤分光光度計(BioTek)以450 nm偵測訊號。IL-1 β ELISA之偵測範圍係2-150 ng/ml。

【0724】 IC₅₀值之測定係使用Graph Pad Prism軟體進行及本發明之化合物之經量測之IC₅₀值係顯示於下表2中(「A」意指IC₅₀ <10 nM；「B」意指在10 nM與100 nM之間的範圍內之IC₅₀；「C」意指在100 nM與1 μM之間的範圍內之IC₅₀；「D」意指在>1 μM與10 μM之間的範圍內之IC₅₀；「E」意指IC₅₀ >10 μM)。此等結果顯示本發明之化合物一經發炎體活化即可抑制IL-1β釋放。

表2

化合物 編號	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物 編號	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物 編號	PBMC IC ₅₀ (μM)
1	C	45	E	89	C
2	D	46	C	90	D
3	C	47	C	91	D
4	D	48	C	92	C
5	E	49	C	93	A
6	B	50	C	94	A
7	D	51	D	95	C
8	C	52	D	96	C
9	C	53	D	97	C
10	D	54	D	98	D
11	D	55	A	99	C
12	B	56	E	100	D
13	D	57	E	101	C
14	D	58	D	102	C
15	D	59	E	103	B
16	C	60	B	104	D
17	C	61	C	105	B
18	C	62	C	106	C
19	D	63	C	107	A
20	C	64	C	108	A
21	C	65	C	109	C
22	C	66	C	110	A

23	C		67	C		111	A
24	C		68	D		112	A
25	C		69	C		113	A
26	C		70	D		114	C
27	D		71	B		115	A
28	D		72	B		116	A
29	D		73	C		117	A
30	C		74	C		118	D
31	B		75	C		119	A
32	C		76	A		120	B
33	C		77	B		121	B
34	D		78	C		122	E (60%抑制)
35	E		79	D		123	C
36	D		80	B		124	C
37	C		81	D		125	D
38	D		82	B		126	B
39	D		83	A		127	D
40	C		84	D		128	C
41	B		85	B		129	D
42	C		86	B		130	B
43	C		87	D			
44	C		88	B			

等效物

【0725】 本發明之一或多個實施例之細節係列舉於上文隨附說明書中。儘管與彼等文本描述者類似或相同之任何方法及材料可用於本發明之實務或測試中，但現描述最佳方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優點將自說明書及自申請專利範圍顯而易見。在說明書及隨附申請專利範圍中，除非內文另有明確指示，否則單數形式包括複數個指示物。除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與由本發明所屬技術中之一般技術者通常瞭解之含義相同之含義。本說明書中引用之所有專利案及

公開案係以引用之方式併入本文中。

【0726】 上文說明書已僅出於闡述之目的呈現且無意將本發明限制於本文揭示之精確形式，而是由隨附申請專利範圍限制。



201910306

【發明摘要】

【中文發明名稱】

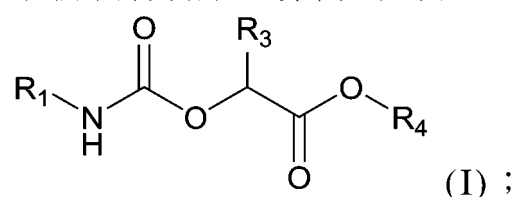
NLRP3發炎體之選擇性抑制劑

【英文發明名稱】

SELECTIVE INHIBITORS OF NLRP3 INFLAMMASOME

【中文】

本發明係關於式(I)化合物：

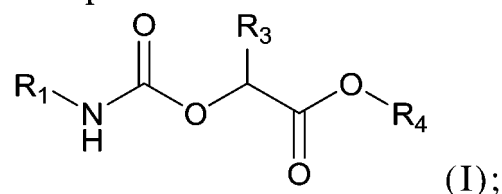


及其等醫藥上可接受之鹽、醫藥組合物、使用方法及其製備方法。

本文揭示之化合物適用於藉由抑制發炎體抑制IL-1家族之細胞介素之成熟且可用以治療其中涉及發炎體活性之疾患，諸如自體發炎及自體免疫疾病及癌症。

【英文】

The present disclosure relates to compounds of Formula (I):



and to their pharmaceutically acceptable salts, pharmaceutical compositions, methods of use, and methods for their preparation. The compounds disclosed herein are useful for inhibiting the maturation of cytokines of the IL-1 family by inhibiting inflammasomes and may be used in the treatment of disorders in which inflammasome activity is

implicated, such as autoinflammatory and autoimmune diseases and cancers.

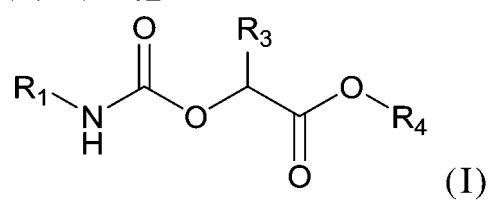
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

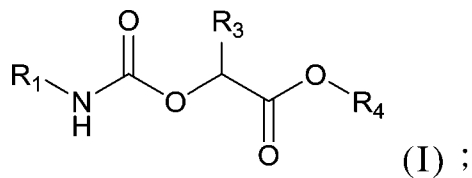
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種式(I)化合物，



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽，其中：

R_1 係 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 單環系環烷基、多環系環烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基，其中該 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 單環系環烷基、多環系環烷基、8至12員雜環烷基或5至6員雜芳基係視需要經一或多個 R_6 取代；

R_3 係H或視需要經一或多個 R_7 取代之 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_4 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{環烷基)}$ 或 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-C}_5\text{-C}_6$ 芳基；

R_6 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、鹵基、側氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

R_7 係 $-\text{OR}_8$ 、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基或5至10員雜芳基，其中該 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 芳基或5至10員雜芳基係視需要經一或多個 $\text{R}_{7\text{S}}$ 取代，其中各 $\text{R}_{7\text{S}}$ 獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、5至10員雜芳基、鹵基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；及

R_8 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或5至7員雜環烷基，其中該 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或5至7員雜環烷基係視需要經一或多個 $\text{R}_{7\text{S}}$ 取代。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中 R_1 係 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 單環系環烷基、多環系環烷基

或C₅-C₁₀芳基，其中該C₃-C₇單環系環烷基、多環系環烷基或C₅-C₆芳基係視需要經一或多個R₆取代。

【第3項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₃-C₇單環系環烷基。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R₁係環戊基、環己基或環庚基，其中該環戊基、環己基，或環庚基係視需要經一或多個R₆取代。

【第5項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R₁係經一或多個R₆取代之C₈-C₁₆多環系環烷基。

【第6項】

如請求項1至2及5中任一項之化合物，其中R₁係金剛烷基、降冰片基或雙環[2.2.2]辛基，其中該金剛烷基、降冰片基或雙環[2.2.2]辛基係視需要經一或多個R₆取代。

【第7項】

如請求項1至2及5中任一項之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₁₂-C₁₆三環系飽和環烷基。

【第8項】

如請求項1至2、5及7中任一項之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之六氫二環戊二烯聯苯基。

【第9項】

如請求項1至2、5及7至8中任一項之化合物，其中R₁係視需要經一、

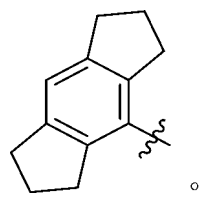
二、三或四個獨立地選自以下之取代基取代之六氫二環戊二烯聯苯基：
C₁-C₄烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基、側氧基、-OH及-CF₃。

【第10項】

如請求項1至2、5及7至9中任一項之化合物，其中R₁係六氫二環戊二烯聯苯基。

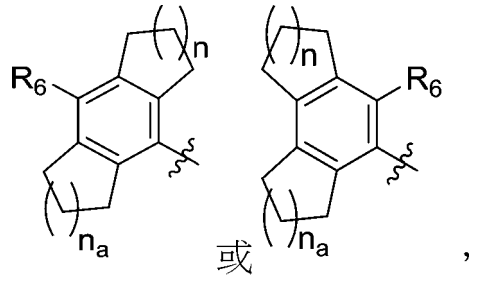
【第11項】

如請求項1至2、5及7至10中任一項之化合物，其中R₁係



【第12項】

如請求項1至2、5及7至9中任一項之化合物，其中R₁係



其中n及n_a各獨立地係0、1、2或3。

【第13項】

如請求項1或請求項2之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之C₅-C₁₀芳基。

【第14項】

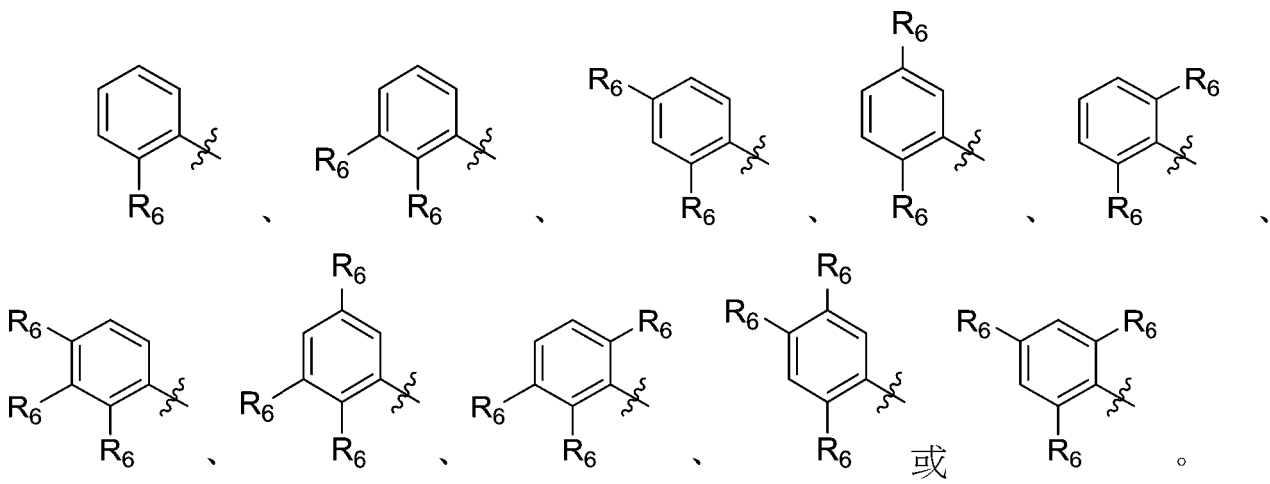
如請求項1至2及13中任一項之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之苯基。

【第15項】

如請求項1至2及13至14中任一項之化合物，其中苯基視需要經一、二或三個獨立地選自以下之取代基取代：C₁-C₄烷基、鹵基、-CN及-CF₃；視需要，該等一、二或三個取代基係獨立地選自Cl及F。

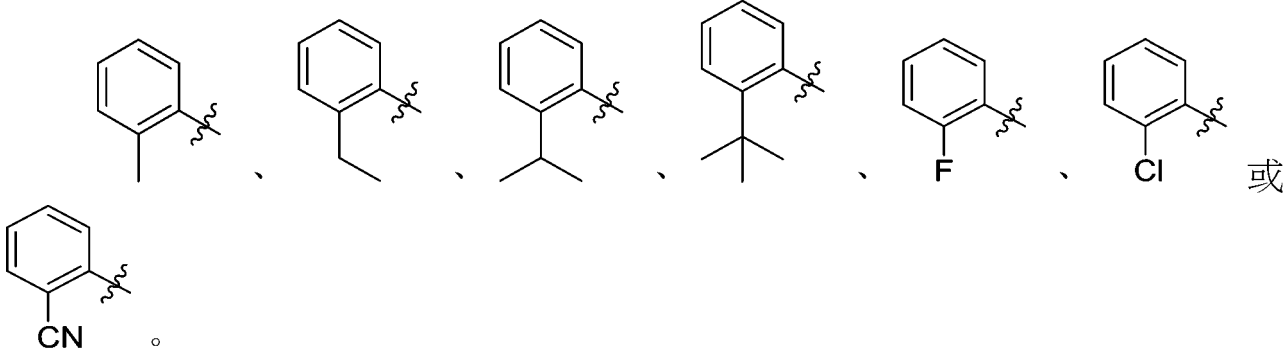
【第16項】

如請求項1至2及13至14中任一項之化合物，其中R₁係



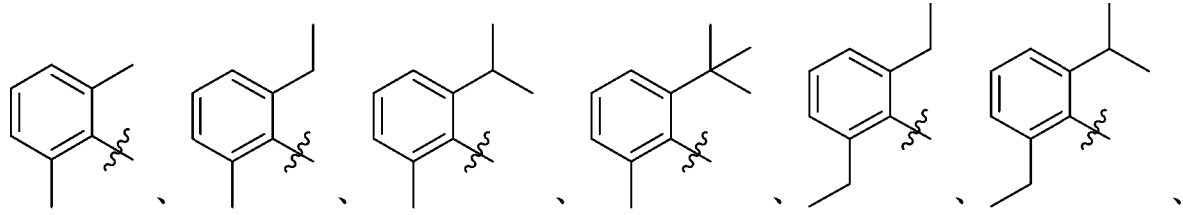
【第17項】

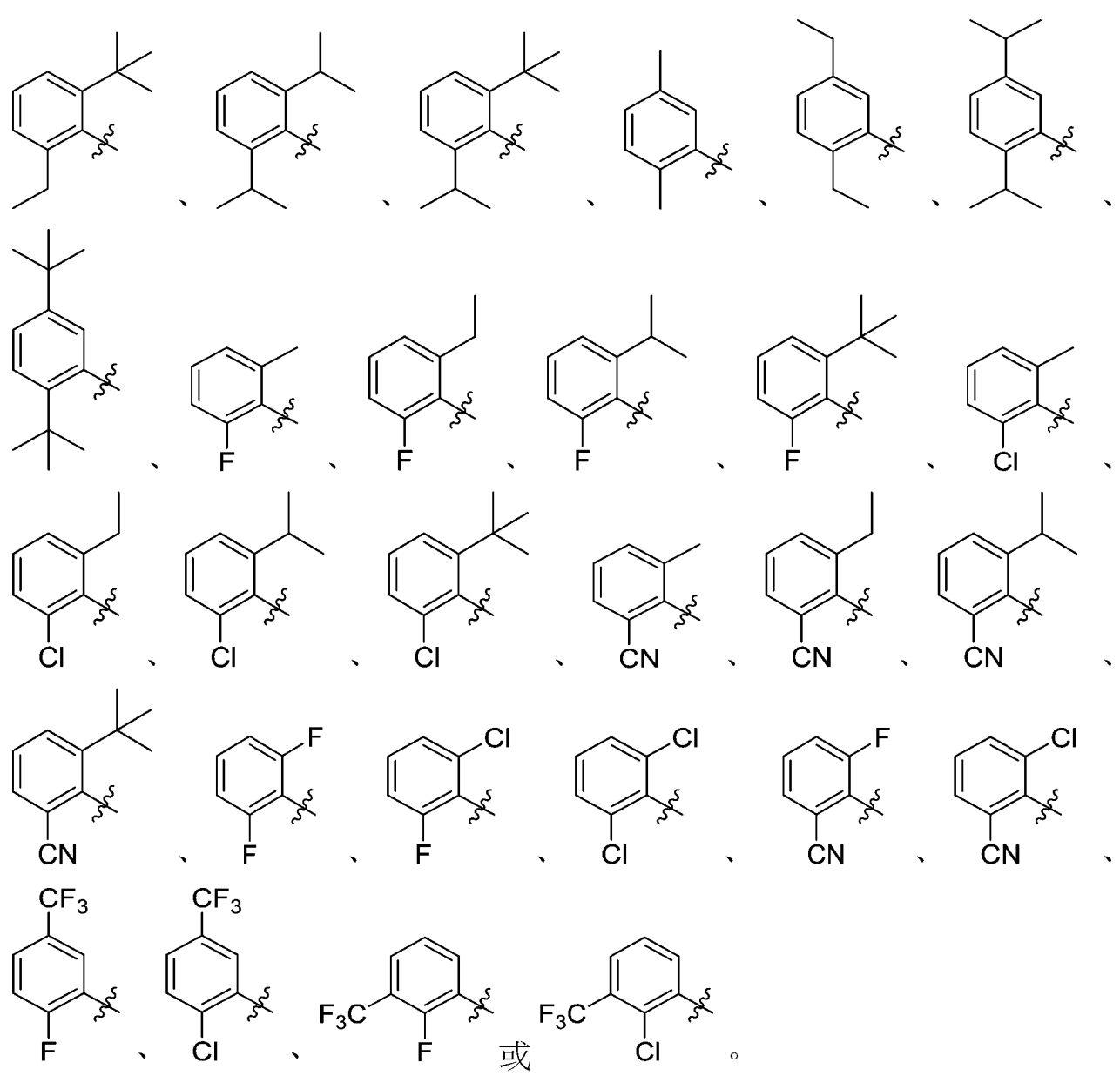
如請求項1至2、13至14及16中任一項之化合物，其中R₁係



【第18項】

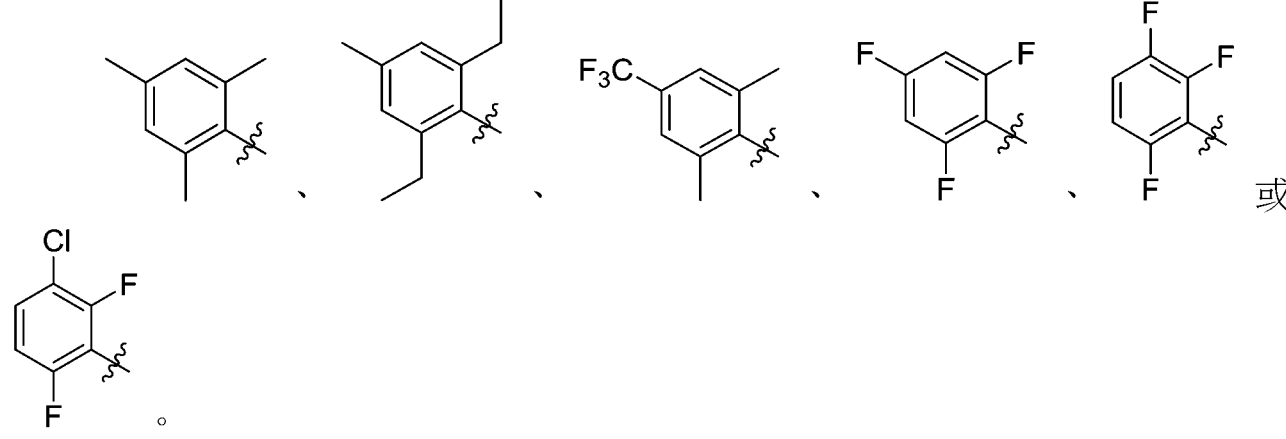
如請求項1至2、13至14及16中任一項之化合物，其中R₁係





【第19項】

如請求項1至2、13至14及16中任一項之化合物，R₁係

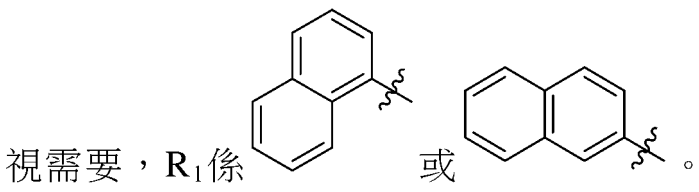


【第20項】

如請求項1至2及13中任一項之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之萘基。

【第21項】

如請求項1至2、13及20中任一項之化合物，其中R₁係未經取代之萘基；

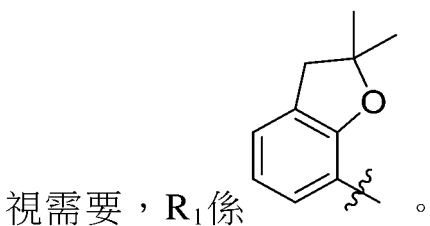


【第22項】

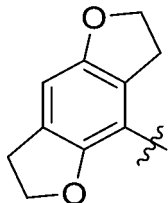
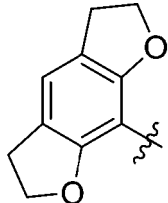
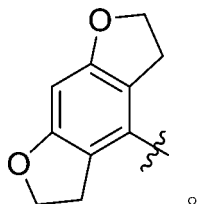
如請求項1之化合物，其中R₁係視需要經一或多個R₆取代之8至12員雜環烷基。

【第23項】

如請求項1或請求項22之化合物，其中R₁係苯并呋喃基或二氫苯并呋喃基，其中該苯并呋喃基或二氫苯并呋喃基係視需要經一或多個R₆取代；



【第24項】

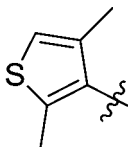
如請求項1或請求項22之化合物，其中R₁係  、  或  。

【第25項】

如請求項1之化合物，其中 R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代之5至6員雜芳基。

【第26項】

如請求項1或請求項25之化合物，其中 R_1 係視需要經一或多個 R_6 取代

之噻吩基；視需要， R_1 係 。

【第27項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 R_3 係H。

【第28項】

如請求項1至26中任一項之化合物，其中 R_3 係視需要經一或多個 R_7 取代之 C_1 - C_4 烷基。

【第29項】

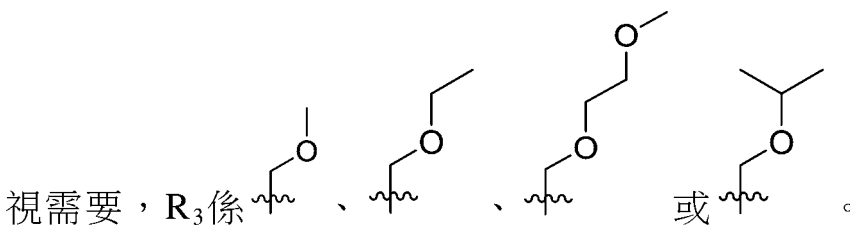
如請求項1至26及28中任一項之化合物，其中 R_3 係甲基或乙基。

【第30項】

如請求項1至26及28中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個 R_7 取代之 C_1 - C_4 烷基。

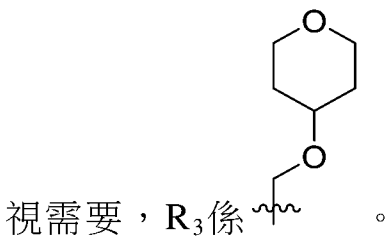
【第31項】

如請求項1至26、28及30中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個 C_1 - C_6 烷氧基取代之甲基，其中該 C_1 - C_6 烷氧基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷氧基取代；



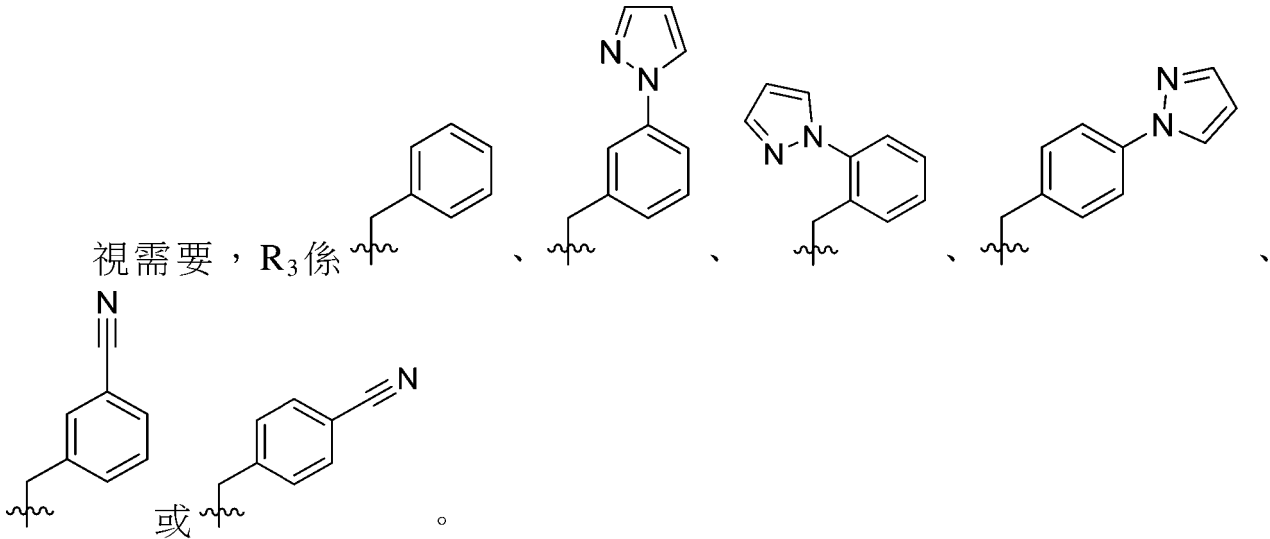
【第32項】

如請求項1至26、28及30中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個-O-取代之甲基(5至7員雜環烷基)；



【第33項】

如請求項1至26、28及30中任一項之化合物，其中在一些實施例中， R_3 係具有一或多個 C_5 - C_{10} 芳基之甲基，其中該 C_5 - C_{10} 芳基係視需要經一或多個5至10員雜芳基或-CN取代；



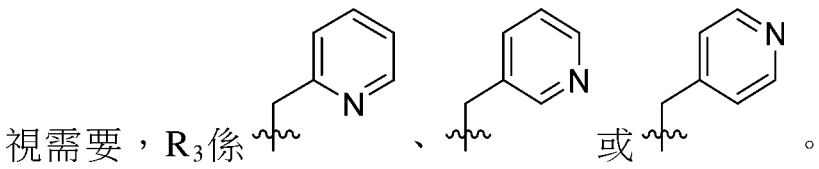
【第34項】

如請求項1至26、28及30中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個5至10員雜芳基取代之甲基，其中該5至10員雜芳基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取

代。

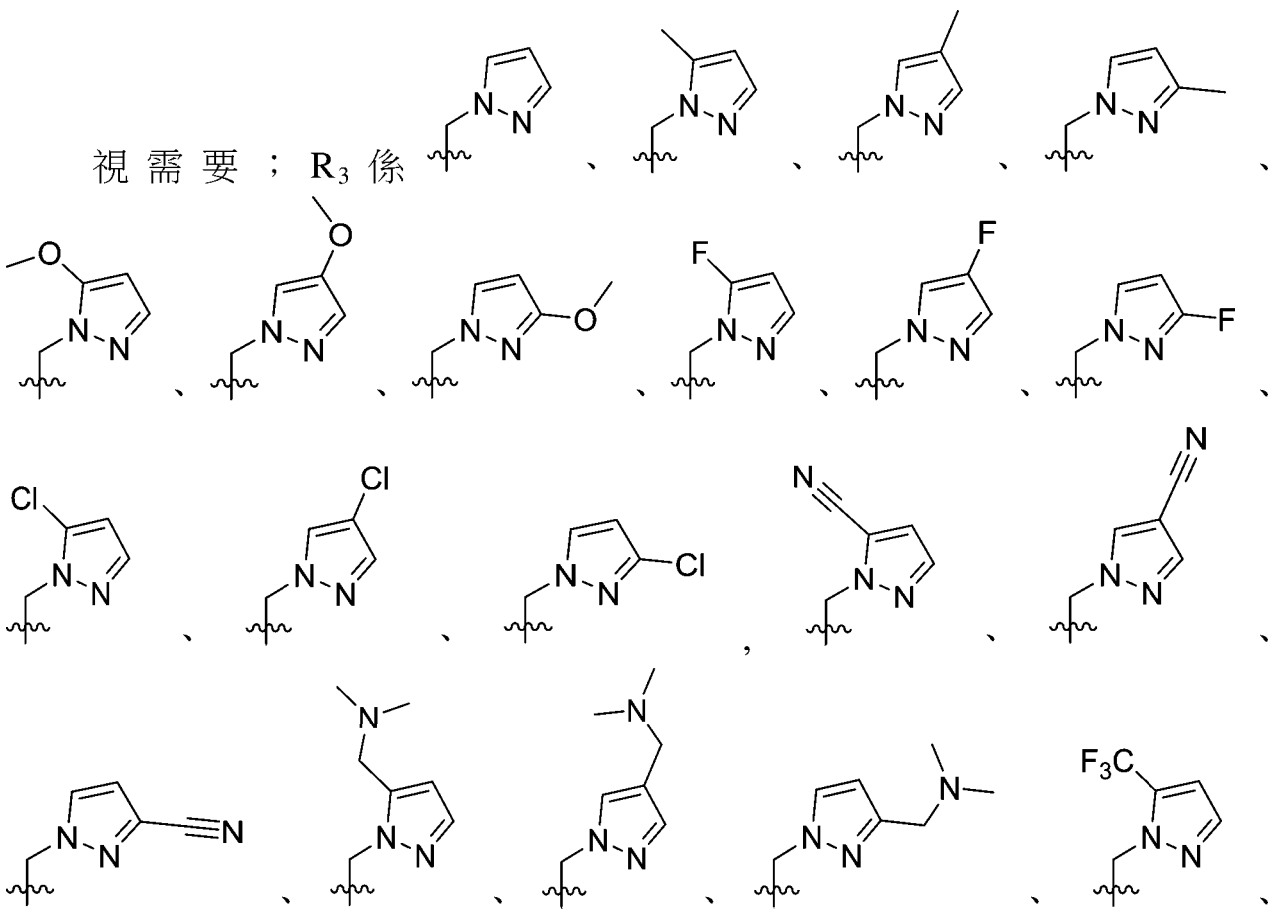
【第35項】

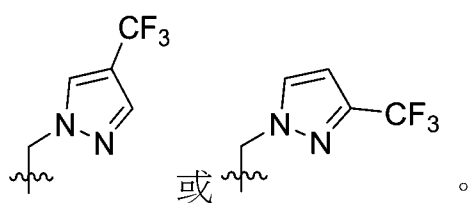
如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中R₃係經一或多個吡啶基取代之甲基，其中該吡啶基係視需要經一或多個C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵基、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代；



【第36項】

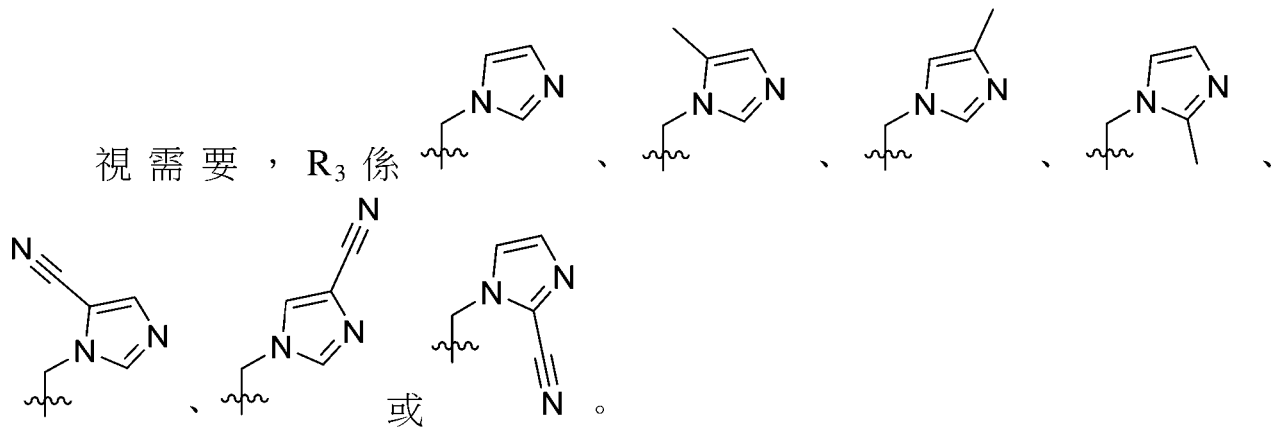
如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中R₃係經一或多個吡唑基取代之甲基，其中該吡唑基係視需要經一或多個甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、-CH₂-N(CH₃)₂或-CF₃取代；





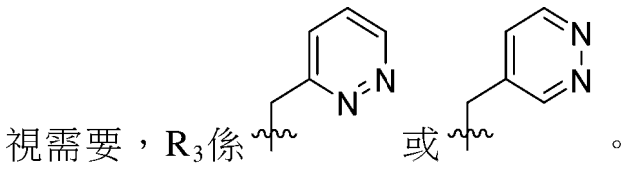
【第37項】

如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個咪唑基取代之甲基，其中該咪唑基係視需要經一或多個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代；



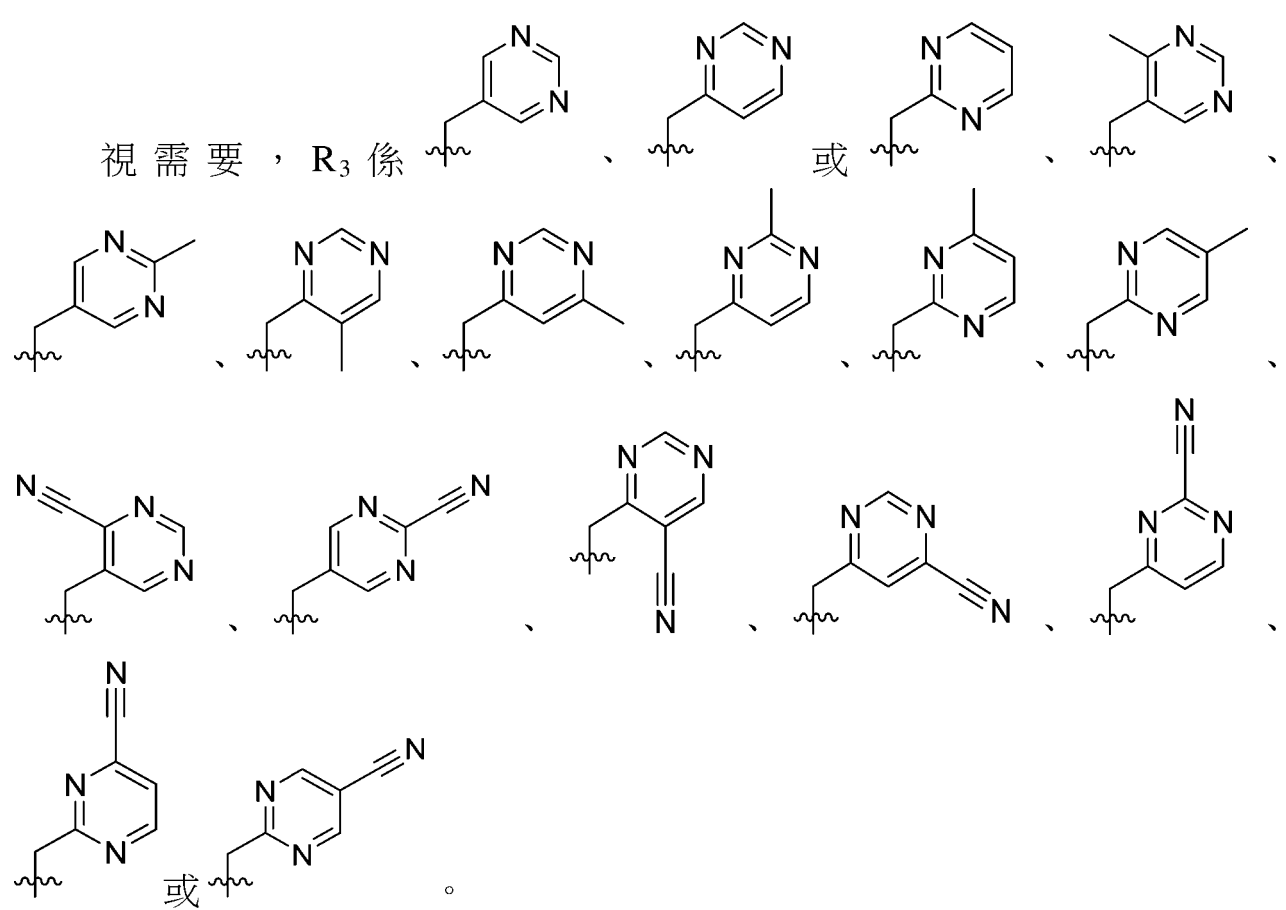
【第38項】

如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中 R_3 係視需要經一或多個噻嗪基取代之甲基，其中該噻嗪基係視需要經一或多個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代；



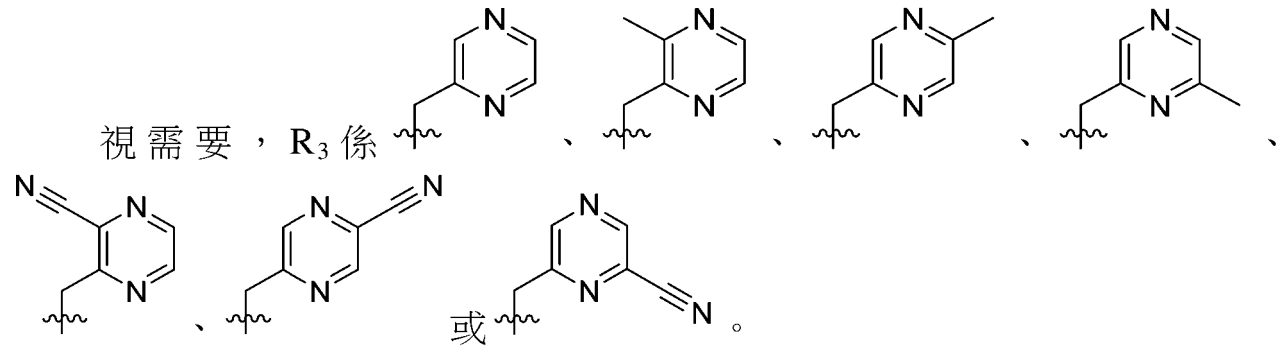
【第39項】

如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個嘧啶基取代之甲基，其中該嘧啶基係視需要經一或多個 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代；



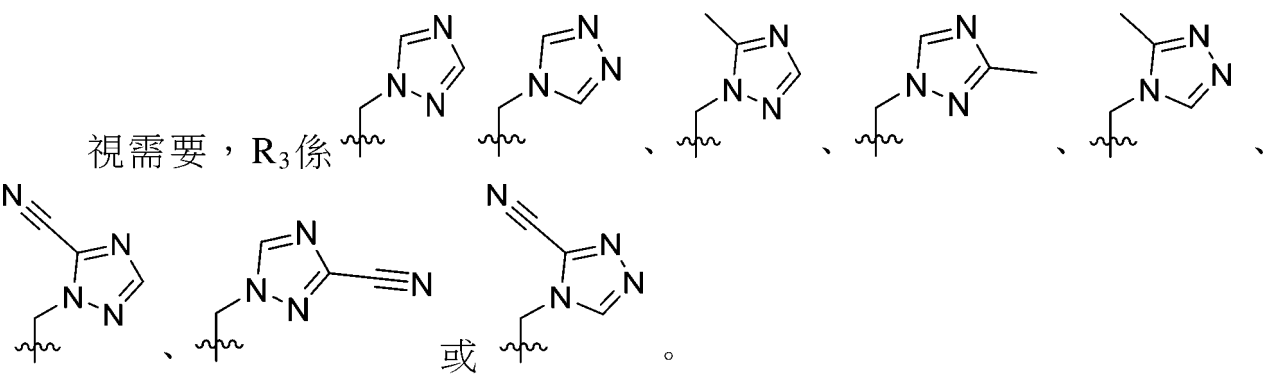
【第40項】

如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個吡嗪基取代之甲基，其中該吡嗪基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代；



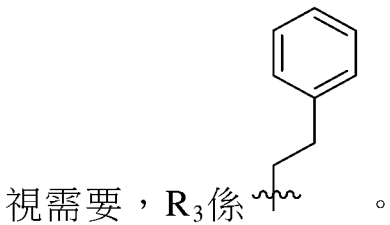
【第41項】

如請求項1至26、28、30及34中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個三唑基取代之甲基，其中該三唑基係視需要經一或多個 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵基、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代；



【第42項】

如請求項1至26、28及30中任一項之化合物，其中 R_3 係經一或多個 C_5 - C_{10} 芳基取代之乙基；



【第43項】

如請求項1至42中任一項之化合物，其中 R_4 係H。

【第44項】

如請求項1至42中任一項之化合物，其中 R_4 係 C_1 - C_6 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}$ - $(C_3$ - C_6 環烷基)或 $-(CH_2)_{0-3}$ - C_5 - C_6 芳基。

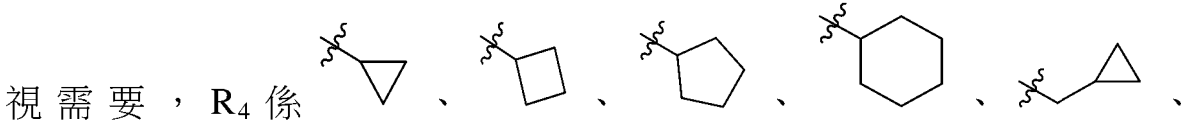
【第45項】

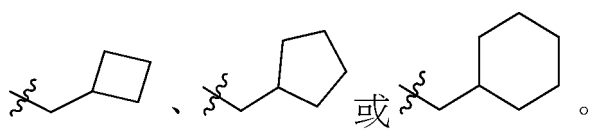
如請求項1至42及44中任一項之化合物，其中 R_4 係 C_1 - C_6 烷基；

視需要， R_4 係甲基、乙基、丙基或丁基。

【第46項】

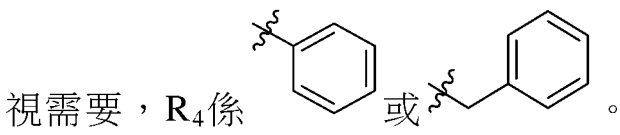
如請求項1至42及44中任一項之化合物，其中 R_4 係 $-(CH_2)_{0-3}$ - $(C_3$ - C_6 環烷基)；





【第47項】

如請求項1至42及44中任一項之化合物，其中在一些實施例中， R_4 係 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 芳基；



【第48項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中至少一個 R_6 係 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 環烷基。

【第49項】

如請求項1至47中任一項之化合物，其中至少一個 R_6 係鹵基、側氧基、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【第50項】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中至少一個 R_7 係 $-OR_8$ ；

視需要，至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 C_1-C_6 烷氧基；或至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 $-O-(5$ 至7員雜環烷基)。

【第51項】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 C_5-C_{10} 芳基。

【第52項】

如請求項1至49中任一項之化合物，其中至少一個 R_7 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5至10員雜芳基。

【第53項】

如請求項1至52中任一項之化合物，其中至少一個 R_{7s} 係 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或5至10員雜芳基。

【第54項】

如請求項1至52中任一項之化合物，其中至少一個 R_{7s} 係鹵基、-OH、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ 。

【第55項】

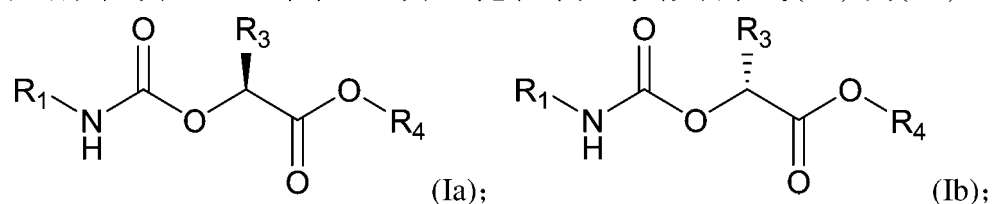
如請求項1至54中任一項之化合物，其中 R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之 C_1 - C_6 烷基。

【第56項】

如請求項1至54中任一項之化合物，其中 R_8 係視需要經一或多個 R_{7s} 取代之5至7員雜環烷基。

【第57項】

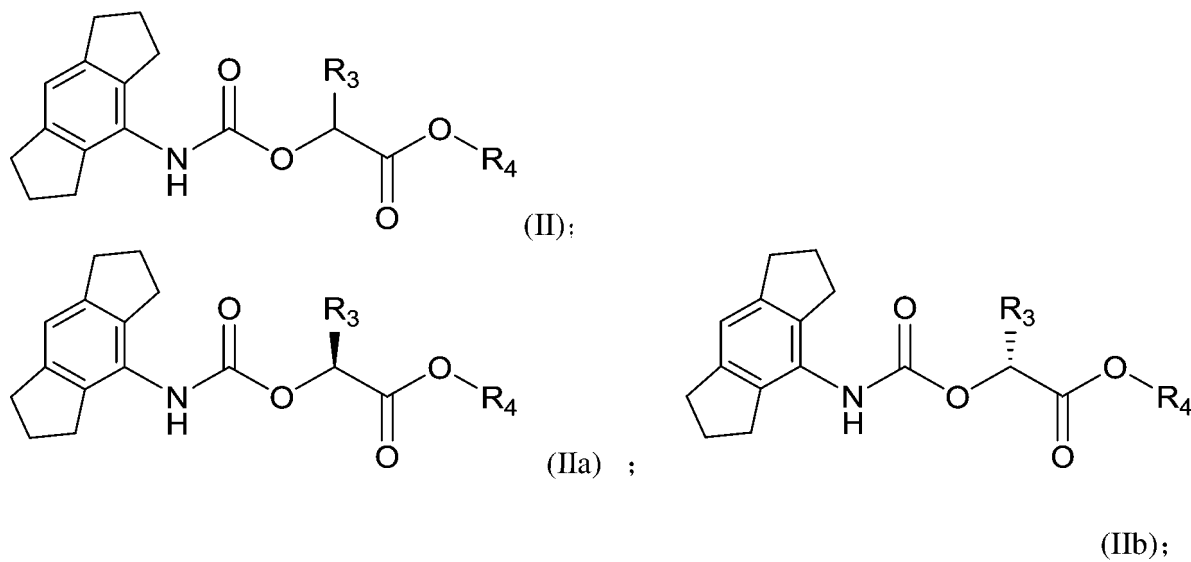
如請求項1至56中任一項之化合物，其具有式(Ia)或(Ib)：



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第58項】

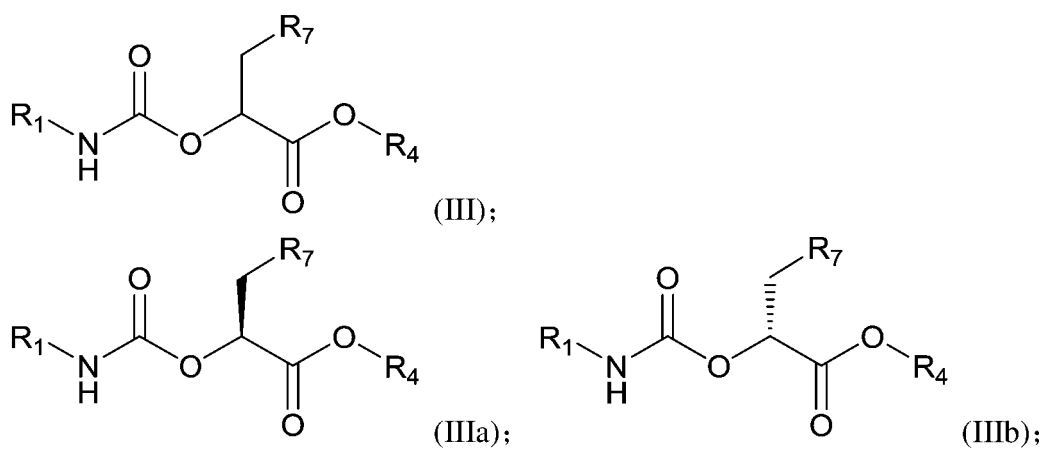
如請求項1至56中任一項之化合物，其具有式(II)、(IIa)及(IIb)中之任何一者：



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第59項】

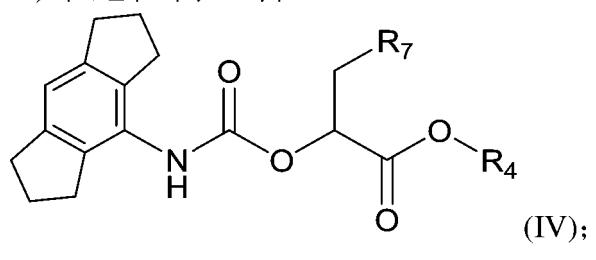
如請求項1至56中任一項之化合物，其具有式(III)、(IIIa)及(IIIb)中之任何一者：

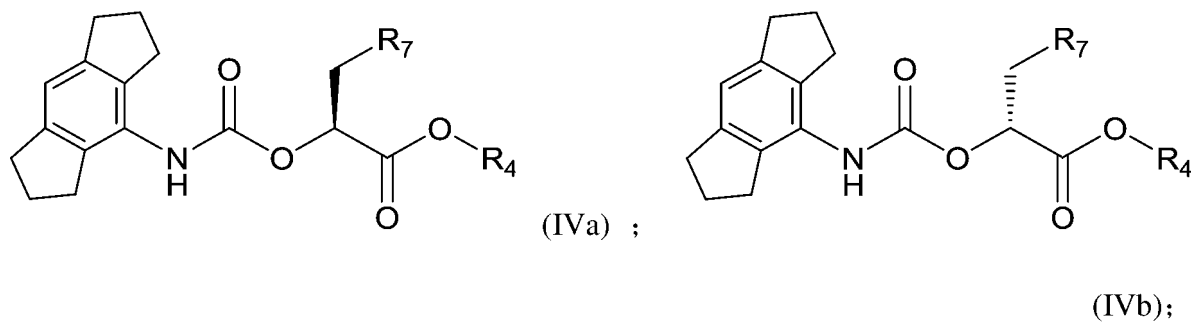


或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第60項】

如請求項1至56及58至59中任一項之化合物，其具有式(IV)、(IVa)及(IVb)中之任何一者：

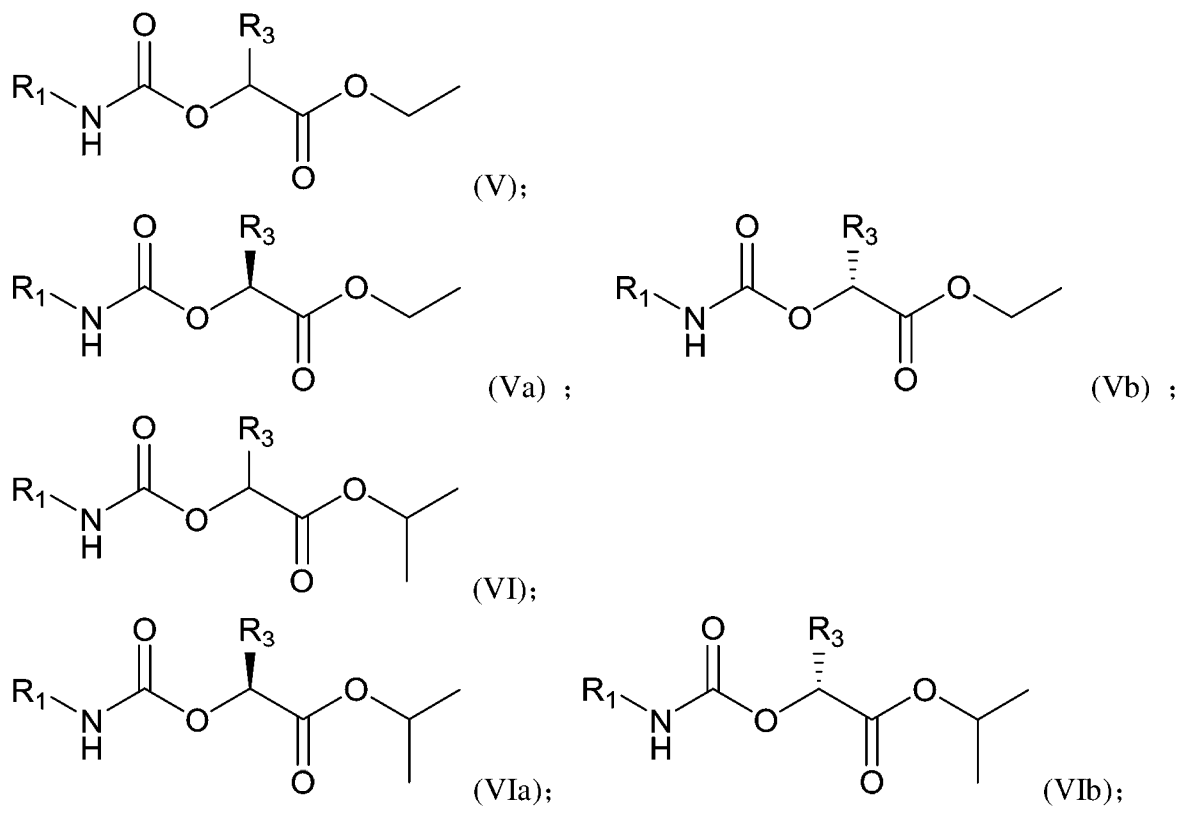




或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第61項】

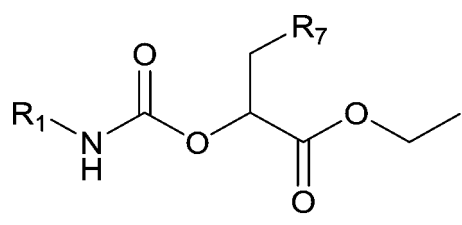
如請求項1至56中任一項之化合物，其具有式(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)及(VIb)中之任何一者：



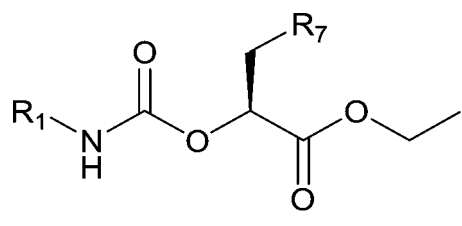
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第62項】

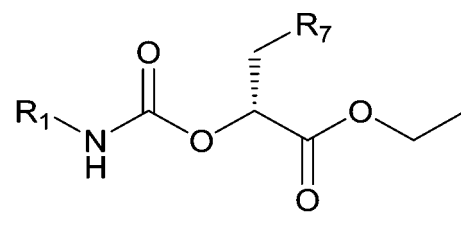
如請求項1至56、59及61中任一項之化合物，其具有式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)及(VIIIb)中之任何一者：



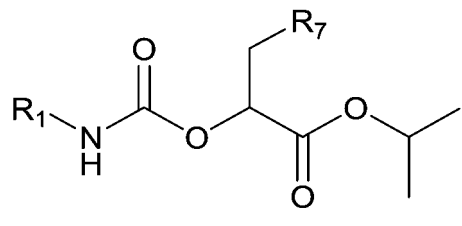
(VII);



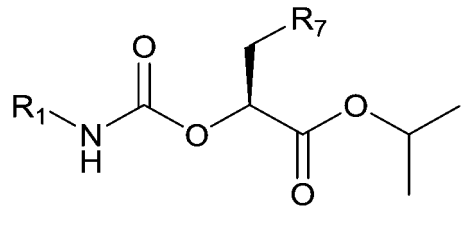
(VIIa);



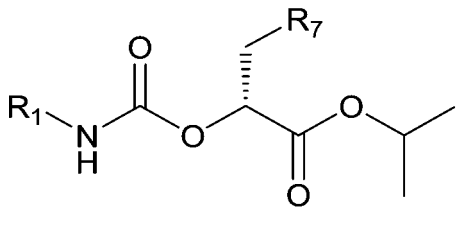
(VIIb);



(VIII);



(VIIIa);

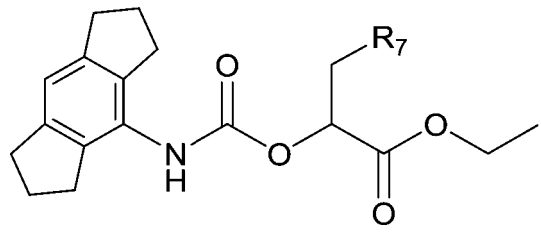


(VIIIb);

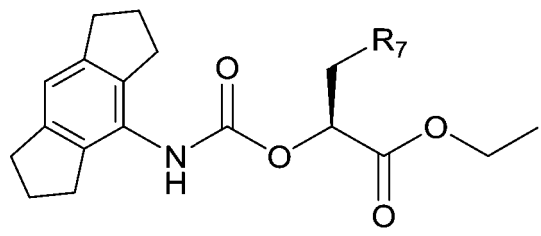
或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第63項】

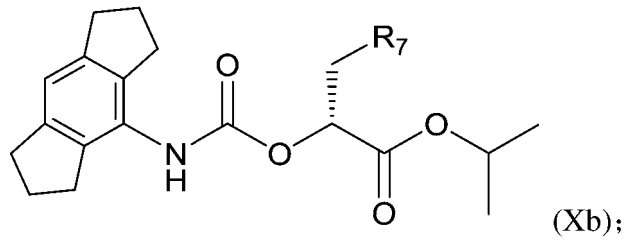
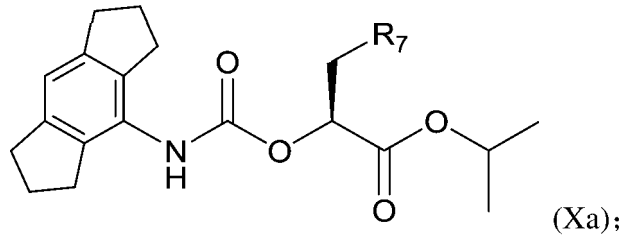
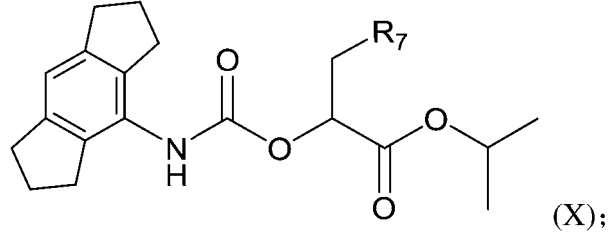
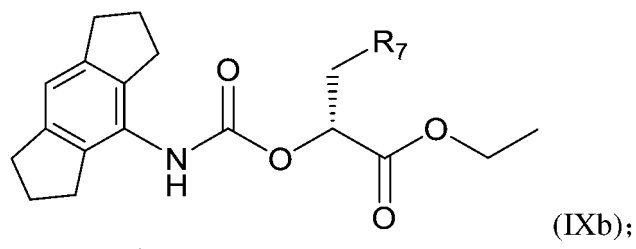
如請求項 1 至 56 及 58 至 62 中任一項之化合物，其具有式(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)及(Xb)中之任何一者：



(IX);



(IXa);



或其前藥、水合物、溶劑合物或醫藥上可接受之鹽。

【第64項】

如請求項1至63中任一項之化合物，其係選自化合物第1至130號及其前藥及醫藥上可接受之鹽。

【第65項】

如請求項1至64中任一項之化合物，其係選自化合物第1至130號及其醫藥上可接受之鹽。

【第66項】

如請求項1至65中任一項之化合物，其係選自化合物第1至130號。

【第67項】

一種化合物，其係如請求項1至66中任一項之化合物之同位素衍生

物。

【第68項】

如請求項67之化合物，其係氙標記化合物。

【第69項】

如請求項68之化合物，其係化合物第1至130號中之任何一者之氙標記化合物及其前藥及醫藥上可接受之鹽。

【第70項】

如請求項69之化合物，其係化合物第1至130號中之任何一者之氙標記化合物。

【第71項】

一種化合物，其可藉由或藉由本文描述之方法獲得；

視需要，該方法包括方案1至5中描述之一或多個步驟。

【第72項】

一種化合物，其由藉由用於製備如請求項1至70中任一項之化合物之方法獲得之中間物；

視需要，該中間物係選自實例1至126中描述之中間物。

【第73項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

【第74項】

如請求項73之醫藥組合物，其中該化合物係選自化合物第1至130號。

【第75項】

一種抑制發炎體活性之方法，其包括使細胞與有效量之如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸；

視需要，該發炎體係NLRP3發炎體，且該活性係活體外或活體內。

【第76項】

一種治療或預防有需要個體之疾病或疾患之方法，其包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，或如請求項73或請求項74之醫藥組合物。

【第77項】

如請求項76之方法，其中該疾病或疾患係與涉及之發炎體活性相關聯；

視需要，該疾病或疾患係其中涉及發炎體活性之疾病或疾患。

【第78項】

如請求項76或請求項77之方法，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症。

【第79項】

如請求項76至78中任一項之方法，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患或自體免疫疾病；

視需要，該疾病或疾患係選自：隱熱蛋白(cryopyrin)相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome)(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎症候群(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症(Crohn's disease)、慢性阻塞

性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)。

【第80項】

如請求項76至78中任一項之方法，其中疾病或疾患係神經退行性疾病；

視需要，該疾病或疾患係帕金森氏症(Parkinson's disease)或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)。

【第81項】

如請求項76至78中任一項之方法，其中該疾病或疾患係癌症；

視需要，該癌症係轉移癌症、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌或結直腸腺癌。

【第82項】

如請求項1至72中任一項之化合物，或如請求項69或請求項70之醫藥組合物，其用於抑制發炎體活性；

視需要，該發炎體係NLRP3發炎體，且該活性係活體外或活體內。

【第83項】

如請求項1至72中任一項之化合物，或如請求項69或請求項70之醫藥組合物，其用於治療或預防疾病或疾患。

【第84項】

如請求項83之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或疾患係與涉及之發炎體活性相關聯；

視需要，該疾病或疾患係其中涉及發炎體活性之疾病或疾患。

【第85項】

如請求項83或請求項84之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症。

【第86項】

如請求項83至85中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患或自體免疫疾病；

視需要，該疾病或疾患係選自：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎性疾病(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神經發炎(例如，普里昂疾病)。

【第87項】

如請求項83至85中任一項之化合物或醫藥組合物，其中疾病或疾患係神經退行性疾病；

視需要，該疾病或疾患係帕金森氏症或阿茲海默氏症。

【第88項】

如請求項83至85中任一項之化合物或醫藥組合物，其中該疾病或疾患係癌症；

視需要，該癌症係轉移癌症、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌或結直腸腺癌。

【第89項】

一種如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥上之鹽之用途，其用以製造用於抑制發炎體活性之藥劑；

視需要，該發炎體係NLRP3發炎體，且該活性係活體外或活體內。

【第90項】

一種如請求項1至72中任一項之化合物或其醫藥上之鹽之用途，其用以製造用於治療或預防疾病或疾患之藥劑。

【第91項】

如請求項90之用途，其中該疾病或疾患係與涉及之發炎體活性相關聯；

視需要，該疾病或疾患係其中涉及發炎體活性之疾病或疾患。

【第92項】

如請求項90或請求項91之用途，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患、自體免疫疾病、神經退行性疾病或癌症。

【第93項】

如請求項90至92中任一項之用途，其中該疾病或疾患係自體發炎疾患或自體免疫疾病；

視需要，該疾病或疾患係選自：隱熱蛋白相關自體發炎症候群(CAPS；例如，家族性冷因性自體發炎症候群(FCAS))、穆克-韋二氏症候群(MWS)、慢性嬰兒神經性皮膚及關節(CINCA)症候群/新生兒發病之多系統發炎性疾病(NOMID)、家族性地中海熱及非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛風、類風濕性關節炎、骨關節炎、克隆氏症、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性腎病(CKD)、纖維化、肥胖、2型糖尿病、多發性硬化症及蛋白質錯誤折疊疾病中發生之神

經發炎(例如，普里昂疾病)。

【第94項】

如請求項90至92中任一項之用途，其中疾病或疾患係神經退行性疾病；

視需要，該疾病或疾患係帕金森氏症或阿茲海默氏症。

【第95項】

如請求項90至92中任一項之用途，其中該疾病或疾患係癌症；

視需要，該癌症係轉移癌症、胃腸癌、皮膚癌、非小細胞肺癌或結直腸腺癌。