



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201529570 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：103121278

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D405/12 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/06/19 美國

61/837,091

2014/03/13 美國

61/952,651

(71)申請人：塞拉根製藥公司 (美國) SERAGON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：戈衛克 史堤分 P GOVEK, STEVEN P. (US)；卡爾拉曼 梅魅特 KAHRAMAN,

MEHMET (TR)；史密斯 尼可拉斯 D SMITH, NICHOLAS D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：0 共 181 頁

(54)名稱

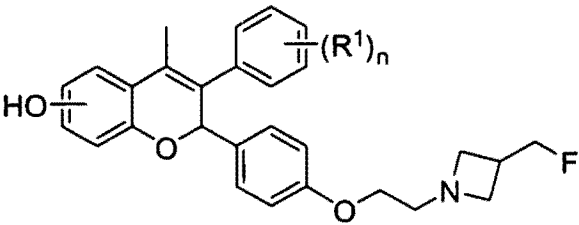
三亞甲亞胺雌激素受體調節劑及其用途

AZETIDINE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES THEREOF

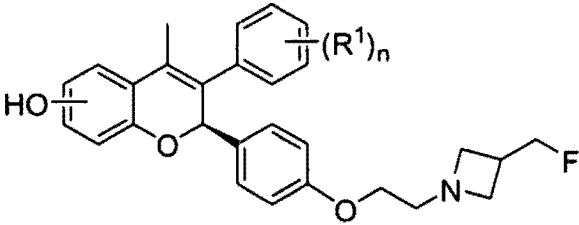
(57)摘要

本發明描述作為雌激素受體調節劑之化合物。亦描述包括本文所述化合物之醫藥組合物及藥劑，以及此類雌激素受體調節劑單獨及與其他化合物組合使用以治療雌激素受體介導性或依賴性疾病或病狀之方法。

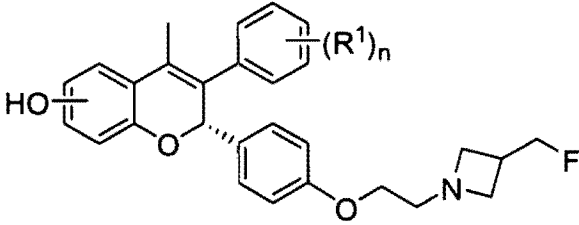
Described herein are compounds that are estrogen receptor modulators. Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such estrogen receptor modulators, alone and in combination with other compounds, for treating diseases or conditions that are mediated or dependent upon estrogen receptors.



式(I)



式(II)



式(III)

發明摘要

※ 申請案號：103121278

※ 申請日：103.6.19

C07D405/12 (2006.01)

※IPC 分類：A61K31/397 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】

三亞甲亞胺雌激素受體調節劑及其用途

AZETIDINE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES
THEREOF

【中文】

本發明描述作為雌激素受體調節劑之化合物。亦描述包括本文所述化合物之醫藥組合物及藥劑，以及此類雌激素受體調節劑單獨及與其他化合物組合使用以治療雌激素受體介導性或依賴性疾病或病狀之方法。

【英文】

Described herein are compounds that are estrogen receptor modulators. Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein, as well as methods of using such estrogen receptor modulators, alone and in combination with other compounds, for treating diseases or conditions that are mediated or dependent upon estrogen receptors.

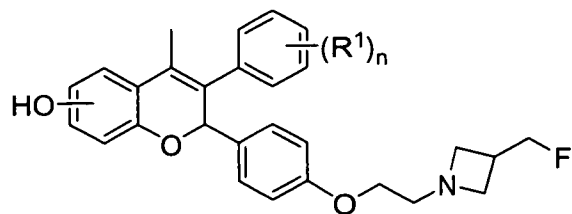
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

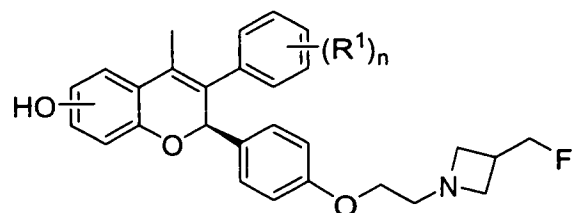
【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

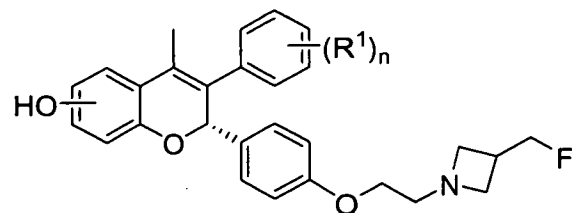
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(I)



式(II)



式(III)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三亞甲亞胺雌激素受體調節劑及其用途

AZETIDINE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS AND USES
THEREOF

【技術領域】

本文描述化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、代謝物、前藥；製造此類化合物之方法；包含此類化合物之醫藥組合物；及使用此類化合物治療、預防或診斷雌激素敏感性、雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀之方法。

【先前技術】

雌激素受體(「ER」)為經由與內源性雌激素之相互作用介導性誘導多種生物作用之配位體活化轉錄調節蛋白。內源性雌激素包括17 β -雌二醇及雌酮。ER已發現具有兩種同功異型物ER- α 及ER- β 。

雌激素及雌激素受體涉及許多疾病或病狀，諸如乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌以及其他疾病或病狀。

【發明內容】

在一個態樣中，本文呈現式(I)、式(II)及式(III)之化合物，其會減小雌激素與雌激素受體之作用及/或降低雌激素受體之濃度，且因此適用作治療或預防疾病或病狀之藥劑，在該等疾病或病狀中雌激素及/或雌激素受體之作用與該疾病或病狀之病因或病理有關或造成該疾病或病狀之至少一種症狀，且其中雌激素及/或雌激素受體之此類作用不合需要。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為雌激素受體

下調劑化合物。

在一個態樣中，式(I)、(II)或(III)之化合物適用於治療ER相關疾病或病狀，該等疾病或病狀包括(但不限於)併發癌症(骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、卵巢癌及子宮癌)之ER- α 功能障礙、中樞神經系統(CNS)缺陷(酒精中毒、偏頭痛)、心臟血管系統缺陷(動脈瘤、易患心肌梗塞、主動脈瓣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓)、血液系統缺陷(深靜脈血栓)、免疫或發炎性疾病(格雷夫斯氏病(Graves' Disease)、關節炎、多發性硬化症、肝硬化)、容易感染(B型肝炎、慢性肝病)、代謝缺陷(緻密性骨炎、膽汁鬱積、尿道下裂、肥胖症、骨關節炎、骨質減少、骨質疏鬆症)、神經缺陷(阿耳滋海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、偏頭痛、眩暈)、精神缺陷(神經性厭食症、注意力不足過動症(ADHD)、癡呆、重度抑鬱症、精神病)、子宮疾病(例如平滑肌瘤、子宮平滑肌瘤、子宮內膜增生、子宮內膜異位)及生殖缺陷(初經年齡、子宮內膜異位、不孕症)。

在一個態樣中，本文描述式(I)、式(II)及式(III)之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、代謝物及前藥。本文所述之化合物為雌激素受體調節劑。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物為雌激素受體拮抗劑。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物為雌激素受體下調劑。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物為雌激素受體拮抗劑以及雌激素受體下調劑。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物展示最小或無雌激素受體促效劑活性。在一些實施例中，在治療癌症之情況下，式(I)、(II)或(III)之化合物可提供改良之治療活性，其特徵為腫瘤完全或持久消退、對治療發生抗性之發生率或比率較低及/或腫瘤侵襲性減小。

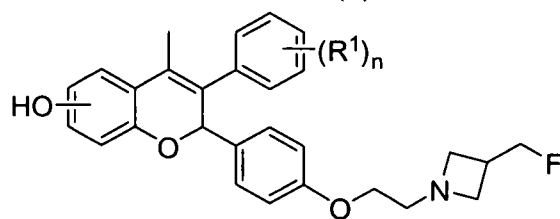
在一些實施例中，本文所揭示之化合物對雌激素受體具有較高

特異性且具有所需組織選擇性藥理活性。所需組織選擇性藥理活性包括(但不限於)E乳房細胞中之R拮抗劑活性及在子宮細胞中無ER促效劑活性。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為展示充分雌激素受體拮抗劑活性但具有可忽略或極小之雌激素受體促效劑活性的雌激素受體下調劑。

在一些實施例中，本文所揭示之化合物為雌激素受體下調劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物為雌激素受體拮抗劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物具有極小或可忽略之雌激素受體促效劑活性。

在一些實施例中，本文中呈現選自以下之化合物：式(I)、(II)或(III)之化合物之活性代謝物、互變異構體、醫藥學上可接受溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽或前藥。

在一個態樣中，本文描述一種式(I)化合物：



式(I)

其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

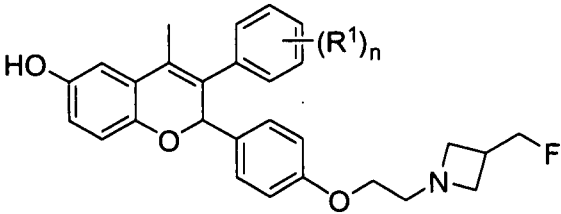
n為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂R²、-OR²、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群；各R²獨立地選自由-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群。

在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃組成之群。

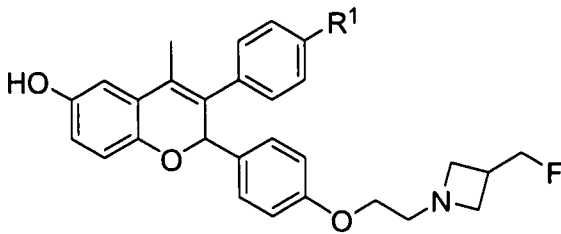
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

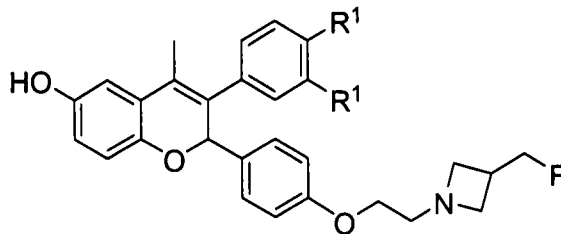


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中， R^1 為F。在一些實施例中， R^1 為CN。

在一些實施例中，n為2。

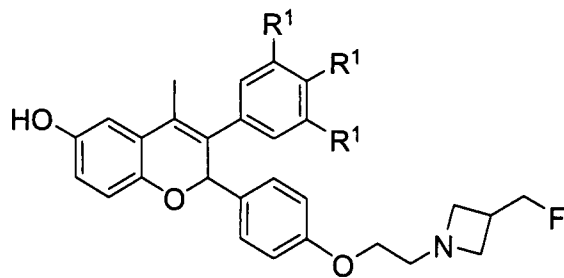
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，n為3。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

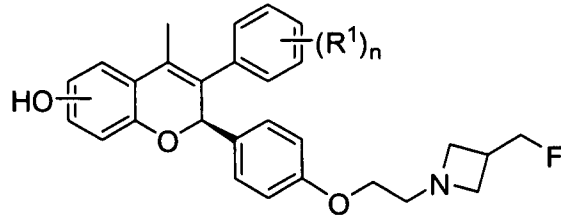
在另一態樣中，本文描述式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、L-蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、第三丁基乙酸鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、黏康酸鹽、丁酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丁酸鹽或丙戊酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成，其中無機酸為鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成，其中有機酸為乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、L-蘋果酸、

順丁烯二酸、草酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些實施例中，本文描述具有式(I)結構之化合物之鹽酸鹽。

在另一態樣中，本文描述式(I)化合物之前藥。在又一態樣中，本文描述式(I)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

在又一態樣中，本文描述包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、皮下注射、口服投藥或局部投藥。在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏或洗劑。

在另一態樣中，本文描述具有以下式(II)結構之化合物：



式(II)

其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

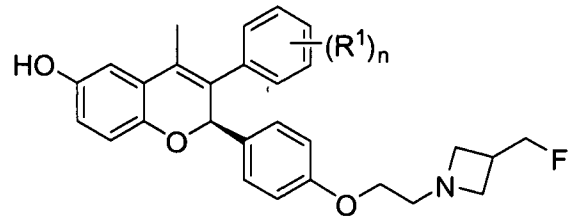
n為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂R²、-OR²、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群；各 R^2 獨立地選自由-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群。

在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃組成之群。

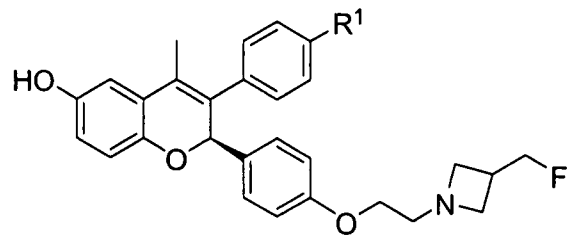
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：

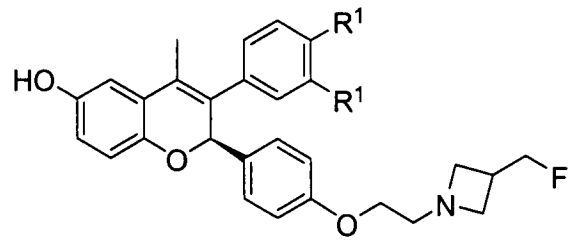


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中， R^1 為F。在一些實施例中， R^1 為CN。

在一些實施例中，n為2。

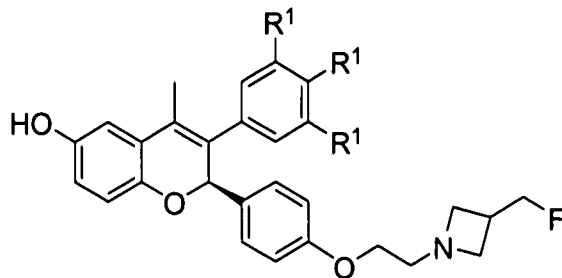
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，n為3。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

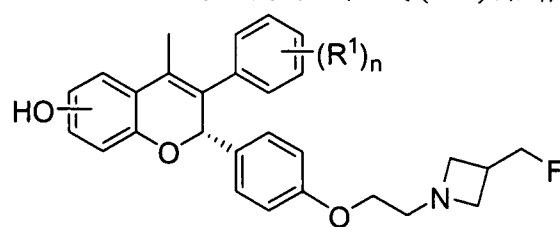
本文亦描述式(II)化合物之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、L-蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、第三丁基乙酸鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、黏康酸鹽、丁酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丁酸鹽或丙戊酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成，其中無機酸為鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成，其中有機酸為乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇

酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、L-蘋果酸、順丁烯二酸、草酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些實施例中，本文描述具有式(II)結構之化合物之鹽酸鹽。

本文亦描述式(II)化合物之前藥。本文亦描述式(II)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(II)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

在另一態樣中，本文描述包含式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、皮下注射、口服投藥或局部投藥。在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏或洗劑。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於99:1。

在另一態樣中，本文描述具有以下式(III)結構之化合物：



式(III)

其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

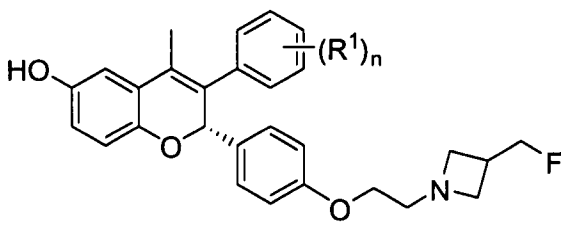
n為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂R²、-OR²、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群；各R²獨立地選自由-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群。

在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃組成之群。

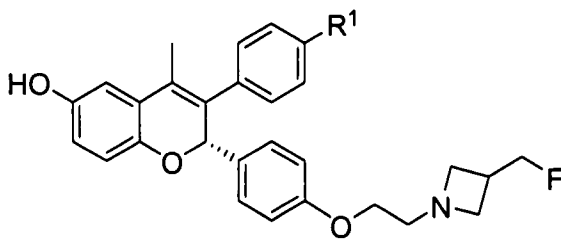
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：

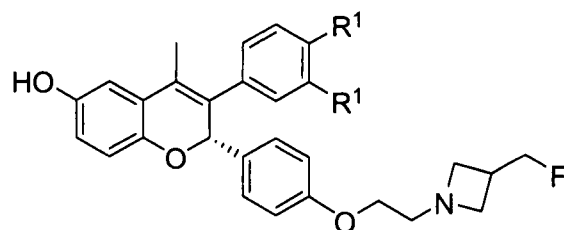


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，R¹為F。在一些實施例中，R¹為CN。

在一些實施例中，n為2。

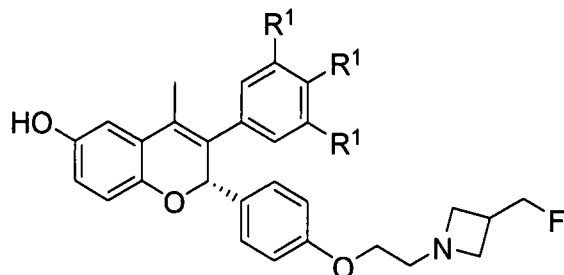
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中， n 為3。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

本文亦描述式(III)化合物之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、L-蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲酰基)苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡糖庚酸鹽、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、第三丁基乙酸鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、黏康酸鹽、丁酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丁酸鹽或丙戊酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成。在

一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與無機酸反應形成，其中無機酸為鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸或偏磷酸。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成。在一些實施例中，化合物之醫藥學上可接受之鹽由使化合物與有機酸反應形成，其中有機酸為乙酸、丙酸、己酸、環戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、L-蘋果酸、順丁烯二酸、草酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、L-酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯乙酸、苯基丁酸或丙戊酸。在一些實施例中，本文描述具有式(III)結構之化合物之鹽酸鹽。

本文亦描述式(III)化合物之前藥。本文亦描述式(III)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(III)化合物之前藥之醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

在另一態樣中，本文描述包含式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、皮下注射、口服投藥或局部投藥。在一些實施例中，醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏或洗劑。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之對映異構比大於99:1。

在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物除式(I)、(II)或(III)之化合物之外進一步包含一或多種選自以下之額外治療活性劑：皮質類固醇、止吐劑、鎮痛劑、抗癌劑、消炎劑、激酶抑制劑、抗體、HSP90抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制劑及芳香酶抑制劑。

在一些實施例中，本文所提供包含之向患有雌激素敏感性、雌激素受體介導性或雌激素受體依賴性疾病或病狀之人類投與式(I)、(II)或(III)之化合物的方法。在一些實施例中，已向人類投與除式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥外之一或多種額外治療活性劑。在一些實施例中，該方法進一步包含投與除式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥外之一或多種額外治療活性劑。

在一些實施例中，除式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥外之一或多種額外治療活性劑係選自：皮質類固醇、止吐劑、鎮痛劑、抗癌劑、消炎劑、激酶抑制劑、抗體、HSP90抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑及芳香酶抑制劑。

本文所述之醫藥調配物以多種方式向哺乳動物投與，該等方式包括(但不限於)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、經頰、局部或經皮投藥途徑。本文所述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速溶調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥係口服投與。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接

受之鹽或前藥係全身投與。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥係經靜脈內投與。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥係皮下投與。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥係局部投與。在此類實施例中，將式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、洗髮劑、洗滌劑、按摩劑(rub)、塗片、藥棒、含藥繃帶、香膏、乳膏或軟膏。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥係向哺乳動物之皮膚局部投與。

另一態樣為式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥之用途，其係用於製造用以治療雌激素受體之活性促成疾病或病狀之病理及/或症狀的疾病、病症或病狀之藥劑。在一個態樣中，疾病或病狀為本文所指定疾病或病狀中之任一者。

前述態樣中之任一者為其他實施例，其中有效量之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽(a)係向哺乳動物全身性投與；及/或(b)向哺乳動物口服投與；及/或(c)向哺乳動物經靜脈內投與；及/或(d)藉由注射向哺乳動物投與；及/或(e)向哺乳動物局部投與；及/或(f)向哺乳動物非全身性或局部(locally)投與。

前述態樣中之任一者為包含單次投與有效量之化合物之其他實施例，包括(i)投與化合物一次；(ii)在一天之跨度內向哺乳動物投與化合物多次；(iii)頻繁地；或(iv)連續地投與之其他實施例。

前述態樣中之任一者為包含多次投與有效量之化合物之其他實施例，包括(i)連續或間歇地投與化合物：如以單次劑量；(ii)多次投

與之間的時間為每6小時；(iii)每8小時向哺乳動物投與化合物；(iv)每12小時向哺乳動物投與化合物；(v)每24小時投與化合物之其他實施例。在其他或替代實施例中，該方法包含藥物假期，其中將化合物之投與暫時暫停或將化合物之投與劑量暫時降低；在藥物假期結束時，恢復化合物之投與。在一個實施例中，藥物假期之長度在2天至1年間變化。

亦提供降低哺乳動物中ER活化之方法，其包含向哺乳動物投與至少一種具有式(I)、(II)或(III)之結構的化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，該方法包含降低哺乳動物乳房細胞、肺細胞、卵巢細胞、結腸細胞、前列腺細胞、子宮內膜細胞或子宮細胞中之ER活化。在一些實施例中，該方法包含降低哺乳動物中乳房細胞、卵巢細胞、結腸細胞、前列腺細胞、子宮內膜細胞或子宮細胞之ER活化。在一些實施例中，該降低哺乳動物中ER活化之方法包含降低哺乳動物中雌激素與雌激素受體之結合。在一些實施例中，該降低哺乳動物中ER活化之方法包含降低哺乳動物中之ER濃度。

一個態樣為式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療或預防哺乳動物中子宮之疾病或病狀。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為平滑肌瘤、子宮平滑肌瘤、子宮內膜增生或子宮內膜異位。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之癌性疾病或病狀。在一些其他實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之非癌性疾病或病狀。

一個態樣為式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用以治療雌激素敏感性、雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀之藥劑。在一些實施例中，疾病或病狀為乳癌、肺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌或子宮癌。在某些實施例中，該疾病或病狀為本文所述之疾病或病狀。

在某些狀況下，本文揭示式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於治療或預防雌激素敏感性、雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀。在某些實施例中，該疾病或病狀為本文所述之疾病或病狀。

在本文所揭示之任何實施例中，哺乳動物為人類。

在一些實施例中，使用本文所提供之化合物以減小、降低或消除雌激素受體之活性。

提供製品，其包括：包裝材料；在包裝材料內之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物或其組合物；及標籤，其指示使用該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物或其組合物以降低、減小或消除雌激素受體之作用，或將受益於雌激素受體活性之降低或消除而治療、預防或改善疾病或病狀之一或多種症狀。

自以下實施方式本文所述之化合物、方法及組合物之其他目標、特徵及優點將變得顯而易見。然而，應理解，實施方式及特定實施例儘管指示特定實施例，但僅為了說明而給出，因為對於熟習此項技術者，根據此實施方式本發明精神及範疇內之各種變化及修改顯而易見。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

雌激素受體 α (ER- α ; NR3A1)及雌激素受體 β (ER- β ; NR3A2)為類固醇激素受體，其為大核受體超家族之成員。核受體共用共有模組結構，其最低限度地包括DNA結合域(DBD)及配位體結合域(LBD)。類固醇激素受體為充當配位體調節轉錄因子之可溶細胞內蛋白質。脊

椎動物含有五種緊密相關之類固醇激素受體(雌激素受體、雄激素受體、孕酮受體、糖皮質激素受體、鹽皮質激素受體)，其調節大範圍之生殖、代謝及發育活性。ER之活性藉由包括 17β -雌二醇及雌酮之內源性雌激素之結合來控制。

ER- α 基因位於6q25.1上且編碼595 AA蛋白。ER- β 基因存在於染色體14q23.3上且產生530 AA蛋白。然而，由於替代性拼接及翻譯起始位點，此等基因中之每一者可產生多種同功異型物。除DNA結合域(稱為C域)及配位體結合域(E域)之外，此等受體含有N端(A/B)結構域、使C域及E域連接之鉸鏈(D)結構域及C端延伸(F域)(Gronemeyer及Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995)。儘管ER- α 及ER- β 之C及E域相當保存(胺基酸一致性分別為95%及55%)，但A/B、D及F域之保守度不佳(胺基酸一致性低於30%)。兩種受體皆與雌性生殖道之調節及發育有關，並且在中樞神經系統、心臟血管系統及骨代謝中起多種作用。

將類固醇激素受體之配位體結合袋深埋入配位體結合域內。在結合時，配位體成為此結構域之疏水性核之一部分。因此，大多數類固醇激素受體在無激素存在下不穩定且需要來自伴隨蛋白(諸如Hsp90)之幫助以維護激素結合能力。與Hsp90之相互作用亦控制此等受體之核易位。配位體結合使受體穩定且啟動連續構形變化，該等變化會釋放伴隨蛋白，改變各種受體結構域與重塑蛋白相互作用表面之間的相互作用，由此使此等受體易位至細胞核中、結合DNA且參與染色質重塑複合物與轉錄機(transcriptional machinery)之相互作用。儘管ER可與Hsp90相互作用，但對於激素結合此相互作用不必需，且視細胞情況而定，apo-ER可為細胞質與細胞核。生物物理學研究表示DNA結合而非配位體結合有助於受體之穩定性(Greenfield等人, Biochemistry 40: 6646-6652, 2001)。

ER可與DNA藉由結合於稱為雌激素反應部件(ERE)之特定DNA序列基元(經典路徑)而直接相互作用或經由蛋白間相互作用(非經典路徑)而間接相互作用(Welboren等人, *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073-1089, 2009)。在非經典路徑中, ER已展示繫栓至其他轉錄因子, 包括SP -1、AP-1及NF- κ B。此等相互作用似乎在ER調節細胞增生及分化之能力中起關鍵作用。

兩種類型ER DNA相互作用可視藉由各別ER-ERE複合物募集之轉錄輔助調節因子而定使得基因活化或壓制(Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000)。輔助調節因子之募集主要藉由兩種蛋白相互作用表面AF2及AF1介導。AF2位於ER E-域且其構形藉由配位體直接調節(Brzozowski等人, *Nature* 389: 753-758, 1997)。完全促效劑似乎會促進輔助活化劑之募集, 而弱促效劑及拮抗劑有助於輔助壓制劑之結合。用AF1調節蛋白難以理解, 但可藉由絲胺酸磷酸化來控制(Ward及Weigel, *Biofactors* 35: 528-536, 2009)。一個相關磷酸化位點(S118)似乎在諸如他莫昔芬(tamoxifen)之拮抗劑存在下控制ER之轉錄活性, 此情況在乳癌治療中起重要作用。儘管完全促效劑似乎能抑制某些構形之ER, 但弱促效劑傾向於使ER之不同構形之間維持平衡, 從而允許輔助調節因子譜系中之細胞依賴性差異以細胞依賴性方式調節ER之活性(Tamrazi等人, *Mol. Endocrinol.* 17: 2593-2602, 2003)。ER與DNA之相互作用為動力學相互作用且包括(但不限於)藉由蛋白酶體降解ER(Reid等人, *Mol Cell* 11: 695-707, 2003)。用配體降解ER為雌激素敏感性及/或對可用抗激素治療具有抗性之疾病或病狀提供引人注目之治療策略。

ER信號傳導對於包括乳房之雌性生殖器官之發育及保養、排卵及子宮內膜增厚十分關鍵。ER信號傳導亦在骨質、脂質代謝、癌症等中起作用。約70%之乳癌表現ER- α (ER- α 陽性)且對於生長及存活視

雌激素而定。亦認為其他癌症之生長及存活視ER- α 信號傳導而定，諸如卵巢癌及子宮內膜癌。已使用ER- α 拮抗劑他莫昔芬治療在絕經前女性與絕經後女性之早期及晚期ER- α 陽性乳癌。在儘管已用他莫昔芬進行治療之女性中，使用氟維司群(Fulvestrant, FaslodexTM)，一種基於類固醇之ER拮抗劑以治療乳癌。亦使用類固醇及非類固醇芳香酶抑制劑治療人類之癌症。在一些實施例中，在絕經後女性中，類固醇及非類固醇芳香酶抑制劑會阻斷由雄烯二酮及睾固酮產生雌激素，由此阻斷癌症之ER依賴性生長。除此等抗激素藥劑之外，在一些情況下用多種其他化學治療劑，諸如蔥環黴素、鉑、紫杉烷治療進行性ER陽性乳癌。在一些情況下，隱藏ERB-B/HER2酪氨酸激酶受體之基因擴增之ER陽性乳癌用單株抗體曲妥珠單抗(trastuzumab, HerceptinTM)或小分子pan-ERB-B抑制劑拉帕替尼(lapatinib)治療。儘管有此組抗激素、化學治療及基於小分子及抗體之靶向療法，但許多患有ER- α 陽性乳癌之女性會發展成進行性轉移性疾病且需要新療法。重要的是，認為大部分在存在抗激素以及其他療法下仍發展之ER陽性腫瘤之生長及存活仍保持視ER- α 而定。因此，需要在轉移性疾病及獲得性抗性之情形下具有活性之新穎ER- α 靶向劑。在一個態樣中，本文描述作為選擇性雌激素受體調節劑(SERM)之化合物。在特定實施例中，本文所述之SERM為選擇性雌激素受體下調劑(SERD)。在一些實施例中，在基於細胞之分析中，本文所述之化合物致使穩態ER- α 含量降低(亦即ER降解)且適用於治療雌激素敏感性疾病或病狀及/或對抗激素療法顯現抗性之疾病或病狀。

倘若ER- α 在乳癌顯現及進展中起主要作用，則本文所揭示之化合物適用於單獨或與可調節乳癌之其他關鍵路徑之其他藥劑組合來治療乳癌，該等路徑包括(但不限於)靶向IGF1R、EGFR、erB-B2及erB-B3、PI3K/AKT/mTOR軸線、HSP90、PARP或組蛋白脫乙酰基酶之彼等路徑。

倘若ER- α 在乳癌顯現及進展中起重要作用，則本文所揭示之化合物適用於單獨或與用以治療乳癌之其他藥劑組合來治療乳癌，該等其他藥劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑、蔥環黴素、鉑、氮芥烷基化劑、紫杉烷。用以治療乳癌之例示性藥劑包括(但不限於)太平洋紫杉醇(paclitaxel)、阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、表柔比星(epirubicin)、氟維司群、來曲唑(letrozole)、吉西他濱(gemcitabine)、曲妥珠單抗、培非格司亭(pegfilgrastim)、非格司亭(filgrastim)、他莫昔芬、多西他賽(docetaxel)、托瑞米芬(toremifene)、長春瑞賓(vinorelbine)、卡培他濱(capecitabine)、伊沙匹隆(ixabepilone)以及本文所述之其他藥劑。

ER相關疾病或病狀包括併發癌症(骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、前列腺癌症卵巢癌及子宮癌)之ER- α 功能障礙、中樞神經系統(CNS)缺陷(酒精中毒、偏頭痛)、心臟血管系統缺陷(動脈瘤、易患心肌梗塞、主動脈瓣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓)、血液系統缺陷(深靜脈血栓)、免疫或發炎性疾病(格雷夫斯氏病(Graves' Disease)、關節炎、多發性硬化症、肝硬化)、容易感染(B型肝炎、慢性肝病)、代謝缺陷(緻密性骨炎、膽汁鬱積、尿道下裂、肥胖症、骨關節炎、骨質減少、骨質疏鬆症)、神經缺陷(阿耳滋海默症、帕金森氏病、偏頭痛、眩暈)、精神缺陷(神經性厭食症、注意力不足過動症(ADHD)、癡呆、重度抑鬱症、精神病)及生殖缺陷(初經年齡、子宮內膜異位、不孕症)。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀。

在一些實施例中，雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀係選自癌症、中樞神經系統(CNS)缺陷、心臟血管系統缺陷、血液系統缺陷、免疫及發炎性疾病、容易感染、代謝缺陷、神經缺

陷、精神缺陷及生殖缺陷。

在一些實施例中，雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性疾病或病狀係選自骨癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮癌、酒精中毒、偏頭痛、主動脈瘤、易患心肌梗塞、主動脈瓣硬化、心血管疾病、冠狀動脈疾病、高血壓、深靜脈血栓、格雷夫斯氏病、關節炎、多發性硬化症、肝硬化、B型肝炎、慢性肝病、緻密性骨炎、膽汁鬱積、尿道下裂、肥胖症、骨關節炎、骨質減少、骨質疏鬆症、阿耳滋海默症、帕金森氏病、偏頭痛、眩暈、神經性厭食症、注意力不足過動症(ADHD)、癡呆、重度抑鬱症、精神病、初經年齡、子宮內膜異位及不孕症。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之癌症。在一些實施例中，癌症為乳癌、肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌或子宮癌。在一些實施例中，癌症為乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌或子宮癌。在一些實施例中，癌症為乳癌。在一些實施例中，癌症為激素依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為雌激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為雌激素敏感性癌症。在一些實施例中，癌症對抗激素治療具有抗性。在一些實施例中，癌症為對抗激素治療具有抗性之雌激素敏感性癌症或雌激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，癌症為對抗激素治療具有抗性之激素敏感性癌症或雌激素受體依賴性癌症。在一些實施例中，抗激素治療包括用至少一種選自他莫昔芬、氟維司群、類固醇芳香酶抑制劑及非類固醇芳香酶抑制劑之藥劑治療。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療在抗雌激素療法之後疾病仍進展之停經後婦女之激素受體陽性轉移性乳癌。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之乳房或生殖道之激素依賴性良性或惡性疾病。在一些實施例中，良性或

惡性疾病為乳癌。

在一些實施例中，用於任一本文所述方法之化合物為雌激素受體下調劑；為雌激素受體拮抗劑；具有極小或可忽略之雌激素受體促效劑活性；或其組合。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括有包括向哺乳動物投與放射療法之治療方案。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括在手術之前或之後投與化合物。

在一些實施例中，用本文所述化合物治療之方法包括向哺乳動物投與至少一種額外抗癌劑。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之癌症，其中哺乳動物為未經化學療法處理之哺乳動物。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之癌症。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之癌症，其中該哺乳動物正用至少一種抗癌劑對癌症進行治療。在一個實施例中，癌症為激素難治癒之癌症。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療或預防哺乳動物子宮之疾病或病狀。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為平滑肌瘤、子宮平滑肌瘤、子宮內膜增生或子宮內膜異位。在一些實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之癌性疾病或病狀。在一些其他實施例中，子宮之疾病或病狀為子宮之非癌性疾病或病狀。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之子宮內膜異位。

在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之平滑肌瘤。在一些實施例中，平滑肌瘤為子宮平滑肌瘤、食道平滑肌瘤、皮膚平滑肌瘤或小腸平滑肌瘤。在一些實施例中，使用本文所揭

示之化合物治療哺乳動物之類纖維瘤。在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物治療哺乳動物之子宮類纖維瘤。

化合物

式(I)、(II)及(III)之化合物，包括其醫藥學上可接受之鹽、前藥、活性代謝物及醫藥學上可接受之溶劑合物，為雌激素受體調節劑。在特定實施例中，化合物為雌激素受體下調劑。在特定實施例中，化合物為雌激素受體拮抗劑。在特定實施例中，化合物為具有極小或無雌激素受體促效劑活性之雌激素受體下調劑及雌激素受體拮抗劑。

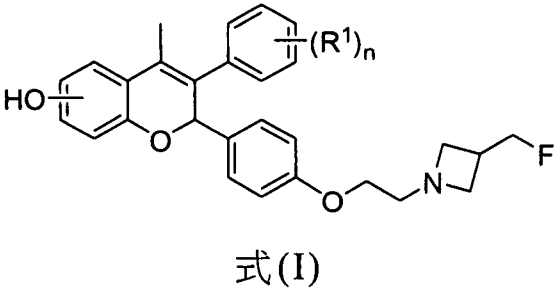
在一些實施例中，本文所揭示之化合物為呈現以下特徵之雌激素受體下調劑及雌激素受體拮抗劑：無雌激素受體促效作用；及/或對抗乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌細胞株之抗增殖活性；及/或對抗活體外乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌細胞株之最大抗增殖性功效；及/或在人類子宮內膜(Ishikawa)細胞株中之最小促效作用；及/或在人類子宮內膜(Ishikawa)細胞株中無促效作用；及/或在活體內未成熟大鼠子宮檢定中無促效作用；及/或在活體內未成熟大鼠子宮檢定中具有反向促效作用；及/或在乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌細胞株中在活體內異種移植分析或此等癌症之其他嚙齒動物模型中具有抗腫瘤活性。

在一些實施例中，本文所述之化合物與hERG(人類Ether-à-go-go相關基因)通道之相互作用降低或最小及/或展示發生QT延長之潛力降低及/或發生室性快速性心律失常樣尖端扭轉之風險降低。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物進入丘腦下部之潛力降低或最小及/或調節下丘腦-垂體-卵巢(HPO)軸線之潛力降低或最小及/或展示導致卵巢過度刺激之潛力降低及/或展示卵巢具有毒性之潛力降低。

在一些實施例中，用於治療絕經前婦女之疾病或病狀之式(I)、(II)或(III)之化合物進入丘腦下部之潛力降低或最小及/或調節下丘腦-垂體-卵巢(HPO)軸線之潛力降低或最小及/或展示導致卵巢過度刺激之潛力降低及/或展示卵巢具有毒性之潛力降低。在一些實施例中，絕經前婦女之疾病或病狀為子宮內膜異位。在一些實施例中，絕經前婦女之疾病或病狀為子宮疾病或病狀。

在一個態樣中，本文描述一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥：



其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

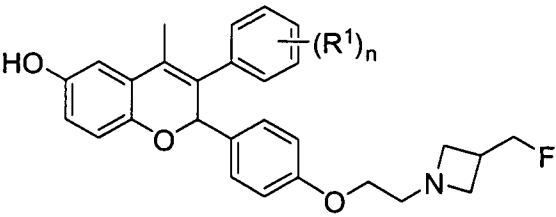
n為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

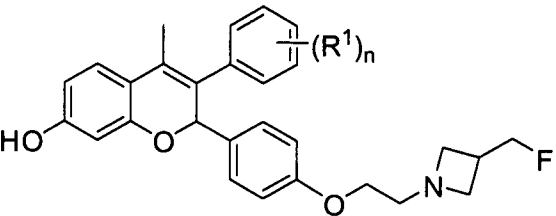
在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂R²、-OR²、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群；各R²獨立地選自由-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群。

在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-CH₃及-CF₃組成之群。在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂CH₃、-OCF₃及-CF₃組成之群。在一些實施例中，各R¹獨立地選自由F、-CN及-SO₂CH₃組成之群。

在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

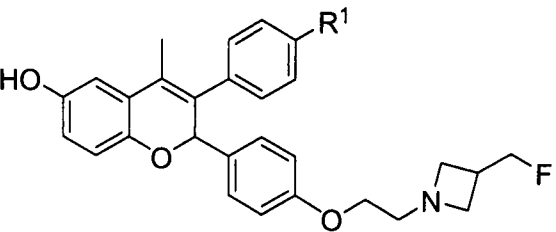


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

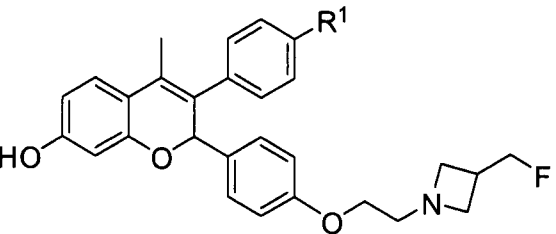


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中， n 為1。

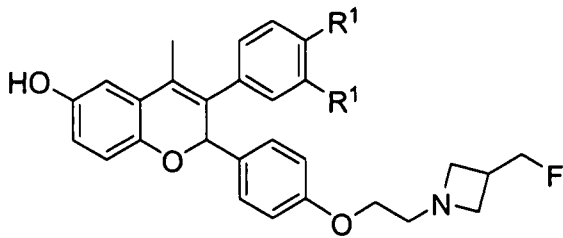
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



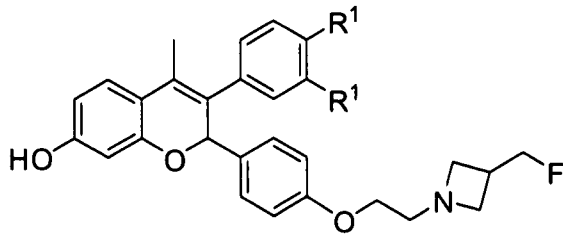
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中， R^1 為F。在一些實施例中， R^1 為CN。
在一些實施例中， n 為2。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

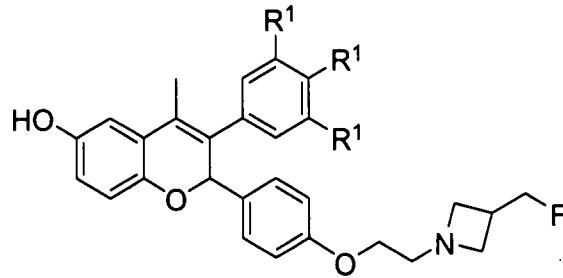


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

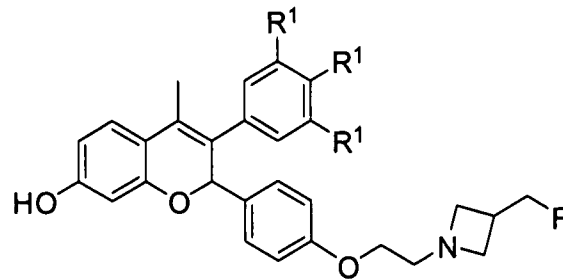


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，n為3。

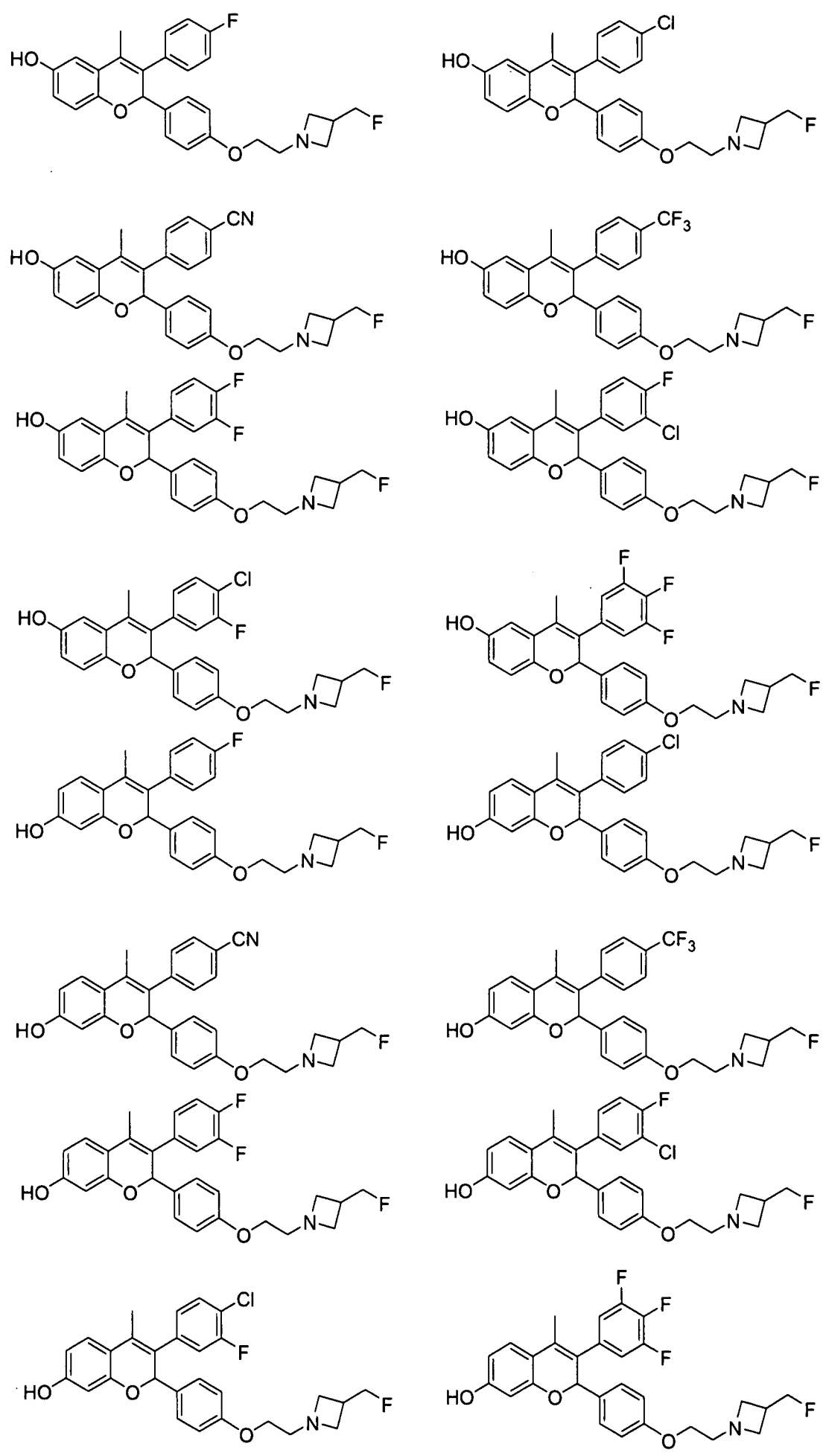
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

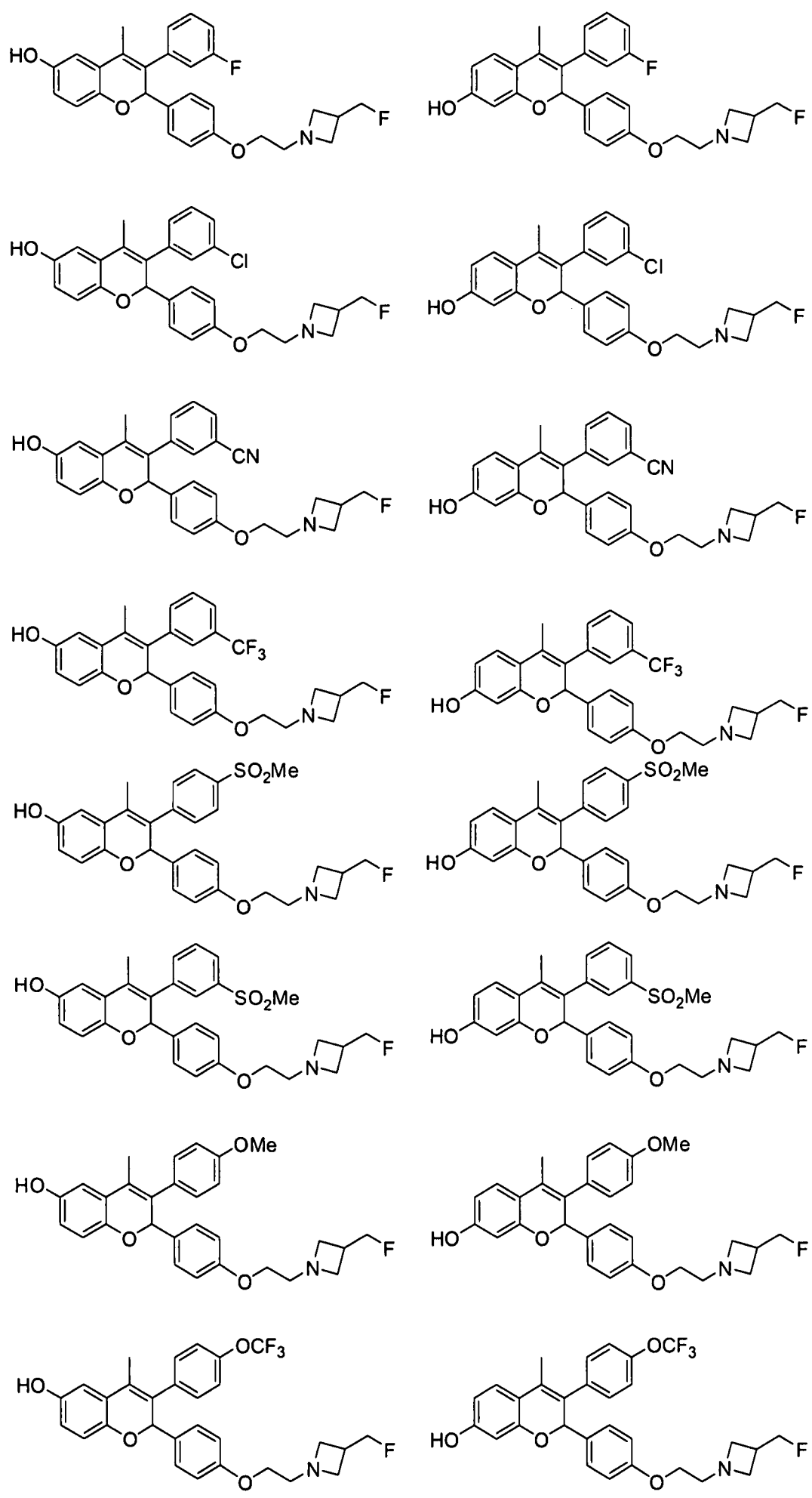


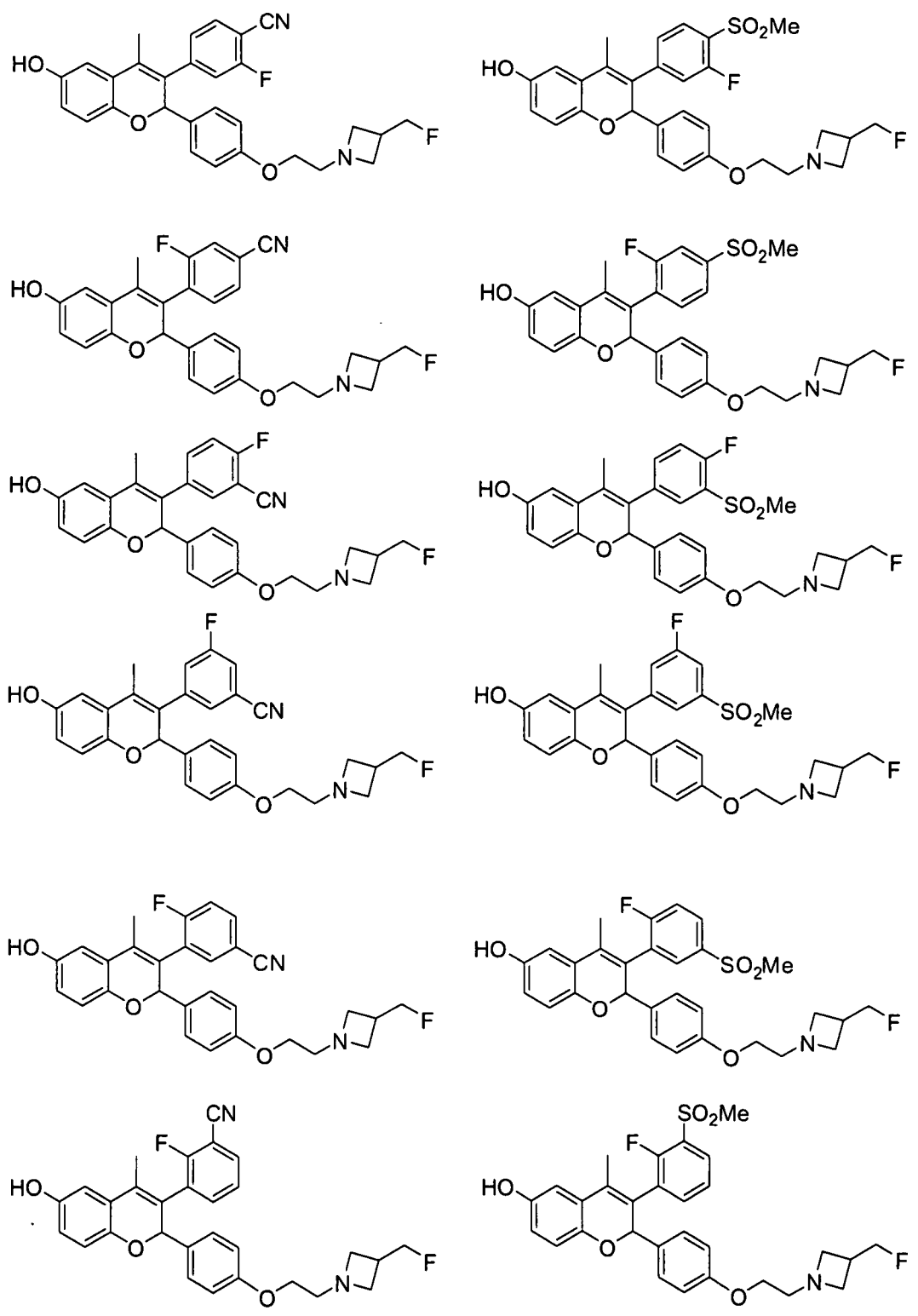
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

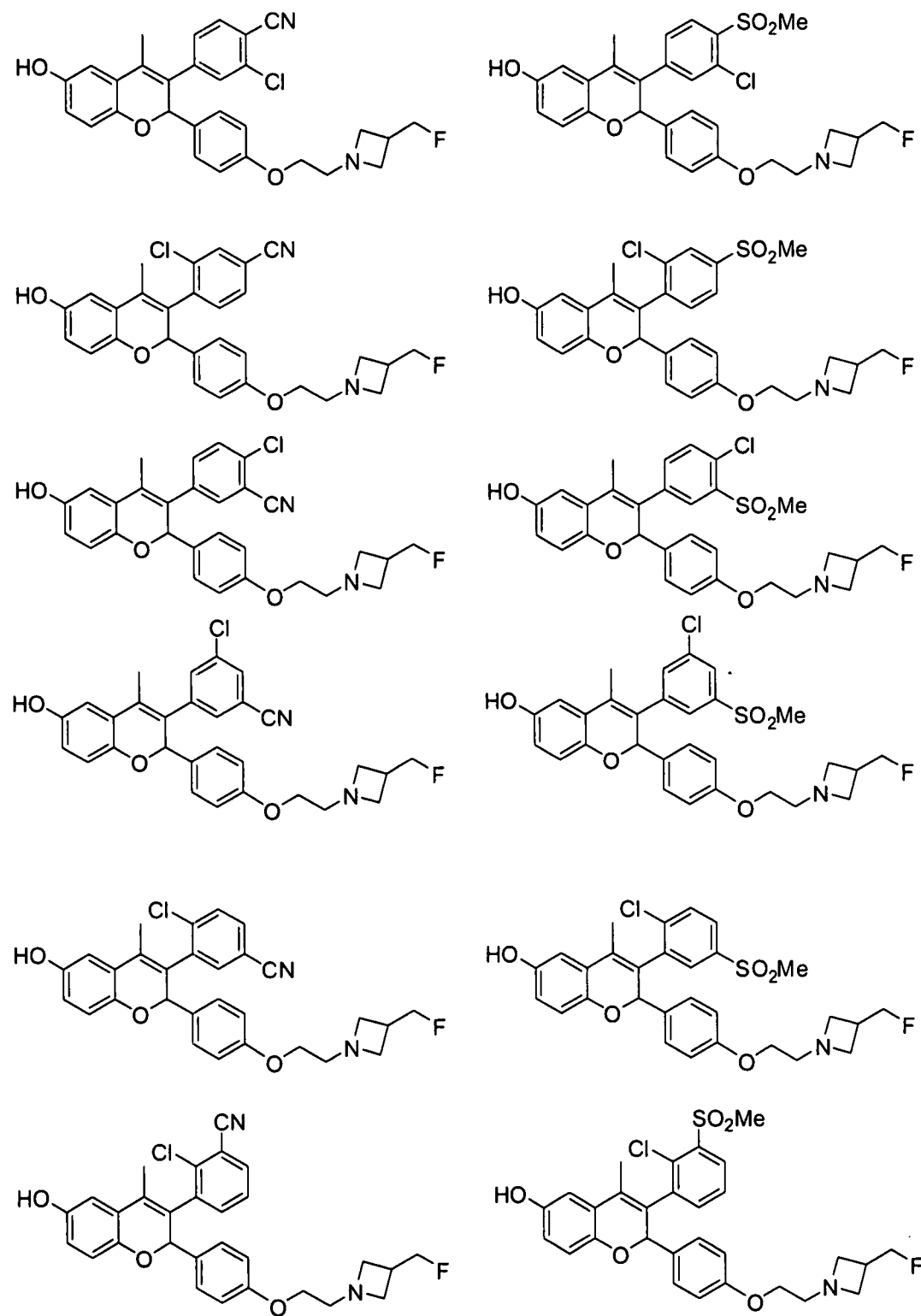


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構中之一者：



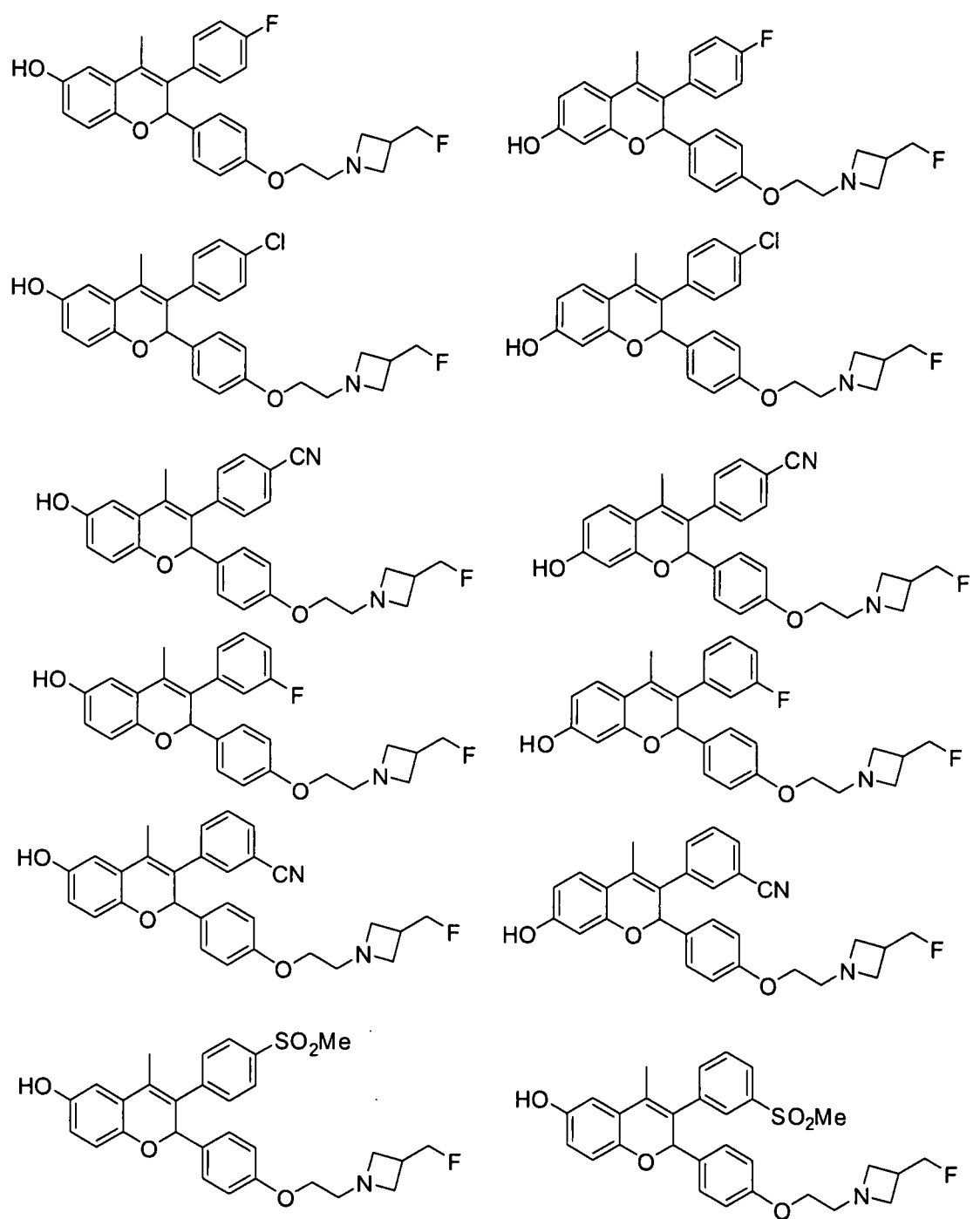




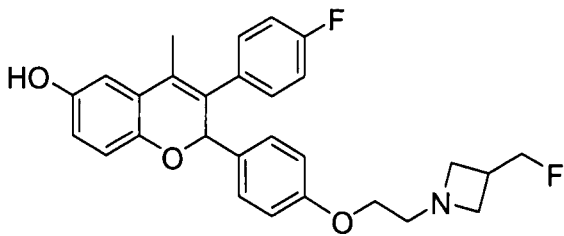


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

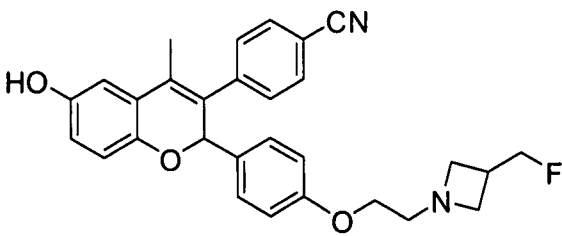
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：

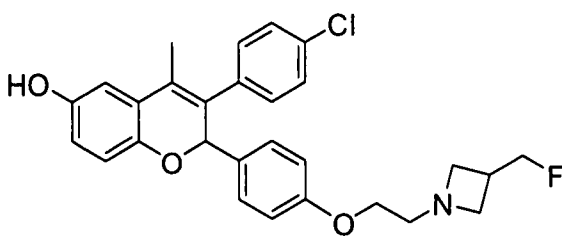


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

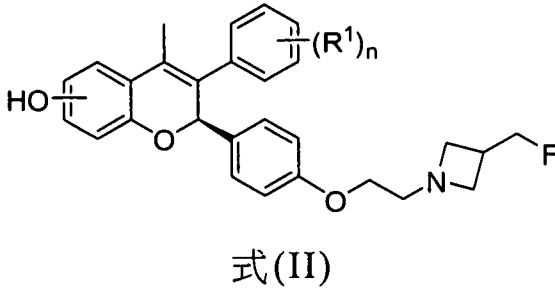
在一些實施例中，式(I)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

提及使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合物，係指化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之外消旋混合物。

在另一態樣中，本文描述式(I)化合物之(R)-對映異構體，其中式(I)化合物之(R)-對映異構體具有式(II)之結構：



其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

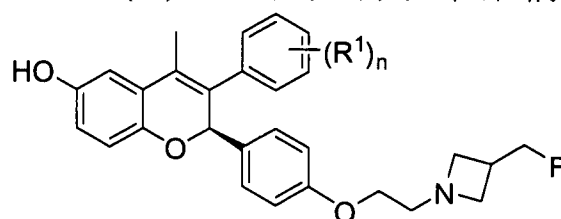
n為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂R²、-OR²、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群；各 R^2 獨立地選自由-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃及-CH₂CF₃組成之群。

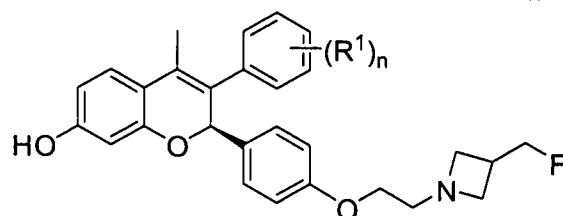
在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-CH₃及-CF₃組成之群。在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、-CN、-SO₂CH₃、-OCF₃及-CF₃組成之群。在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、-CN及-SO₂CH₃組成之群。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

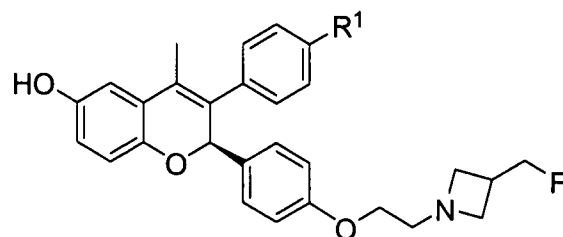
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

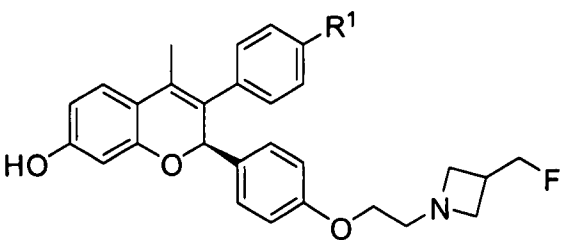
在一些實施例中，n為1。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：

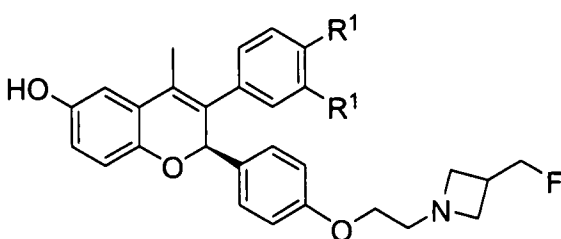


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，R¹為F。在一些實施例中，R¹為CN。

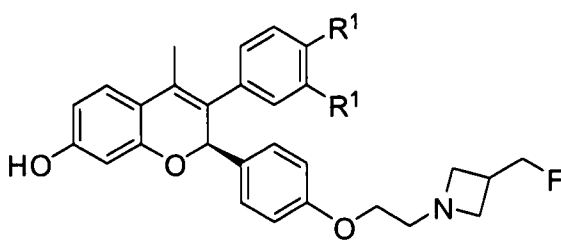
在一些實施例中，n為2。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

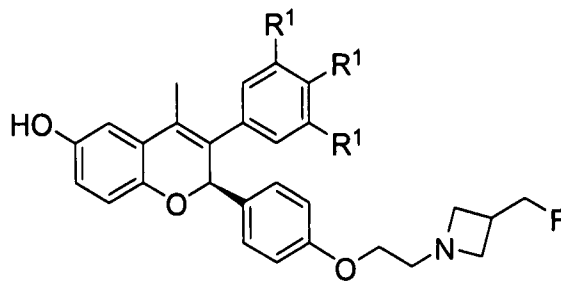
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

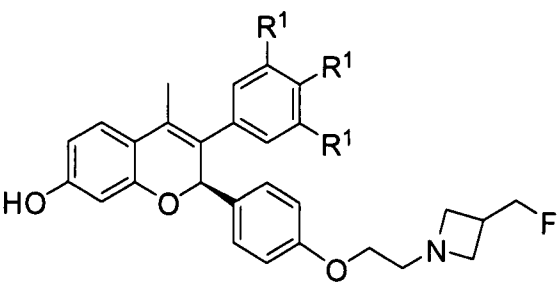
在一些實施例中，n為3。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



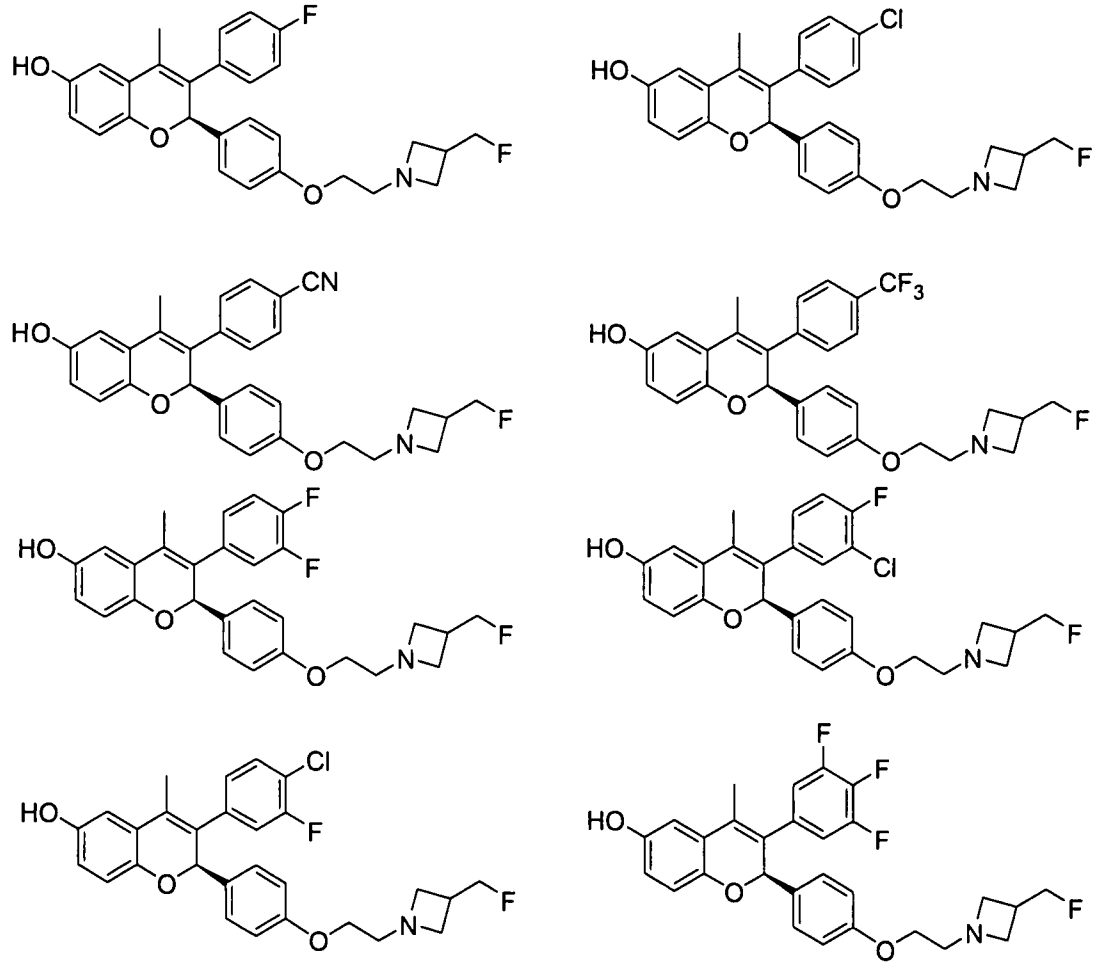
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

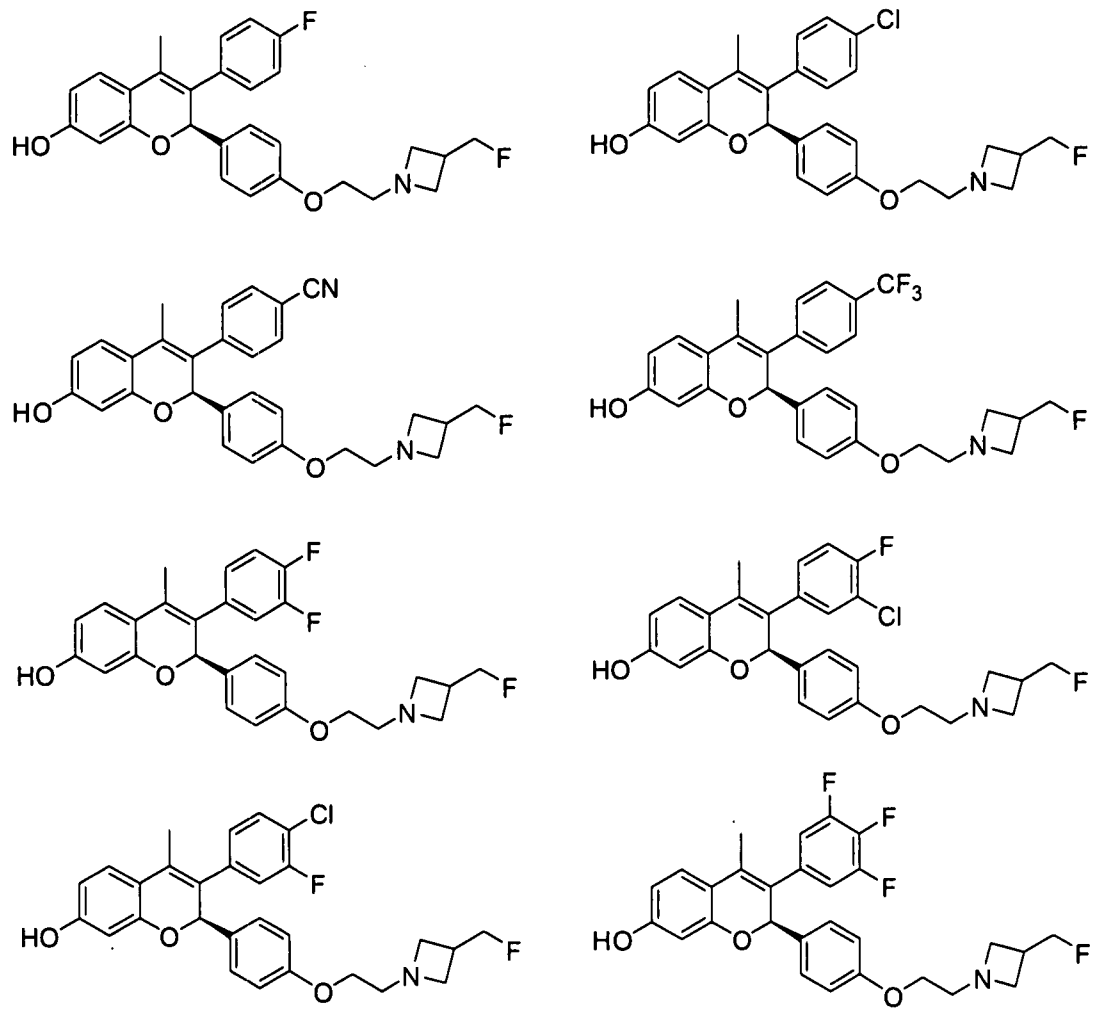
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：

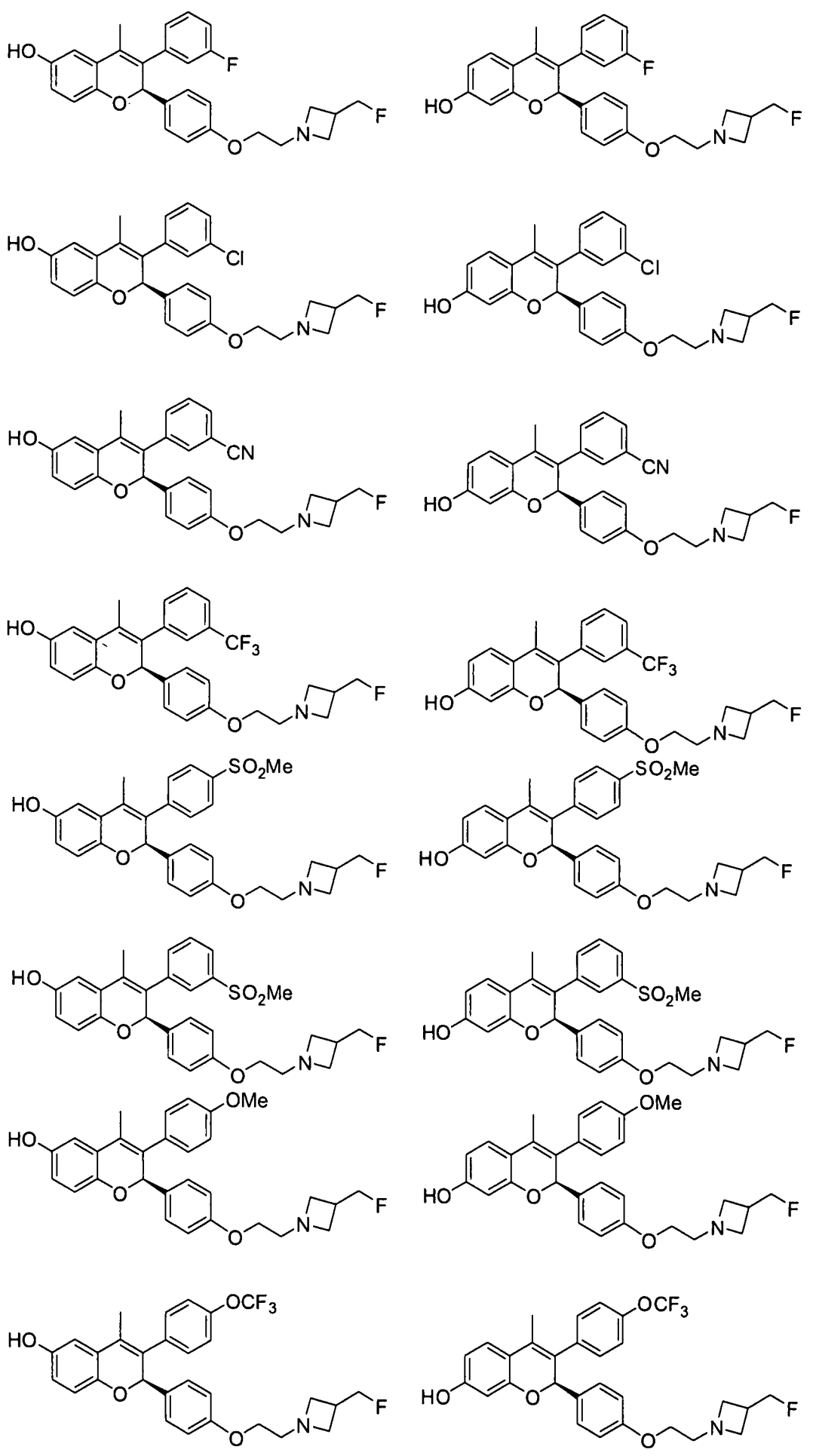


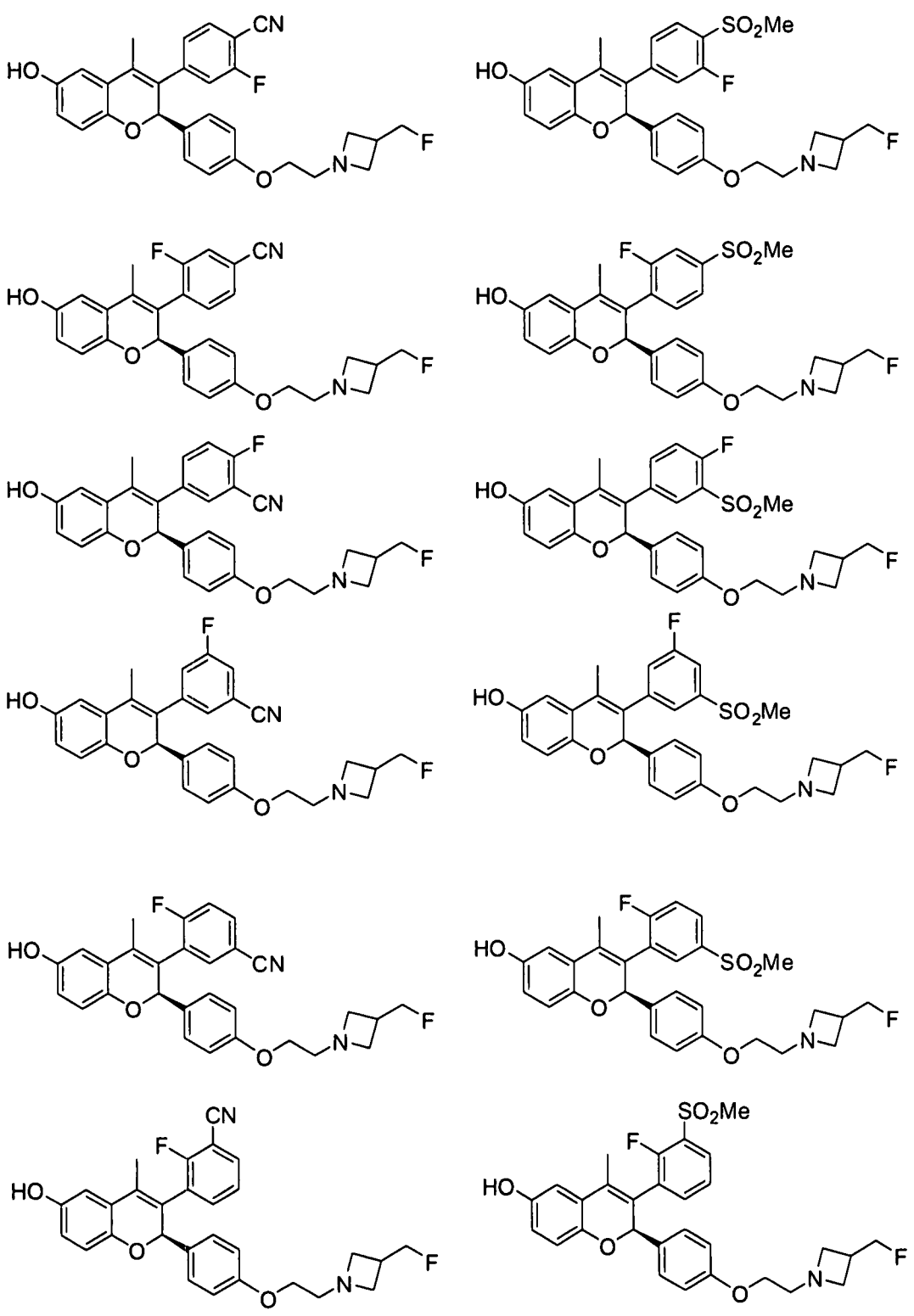
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

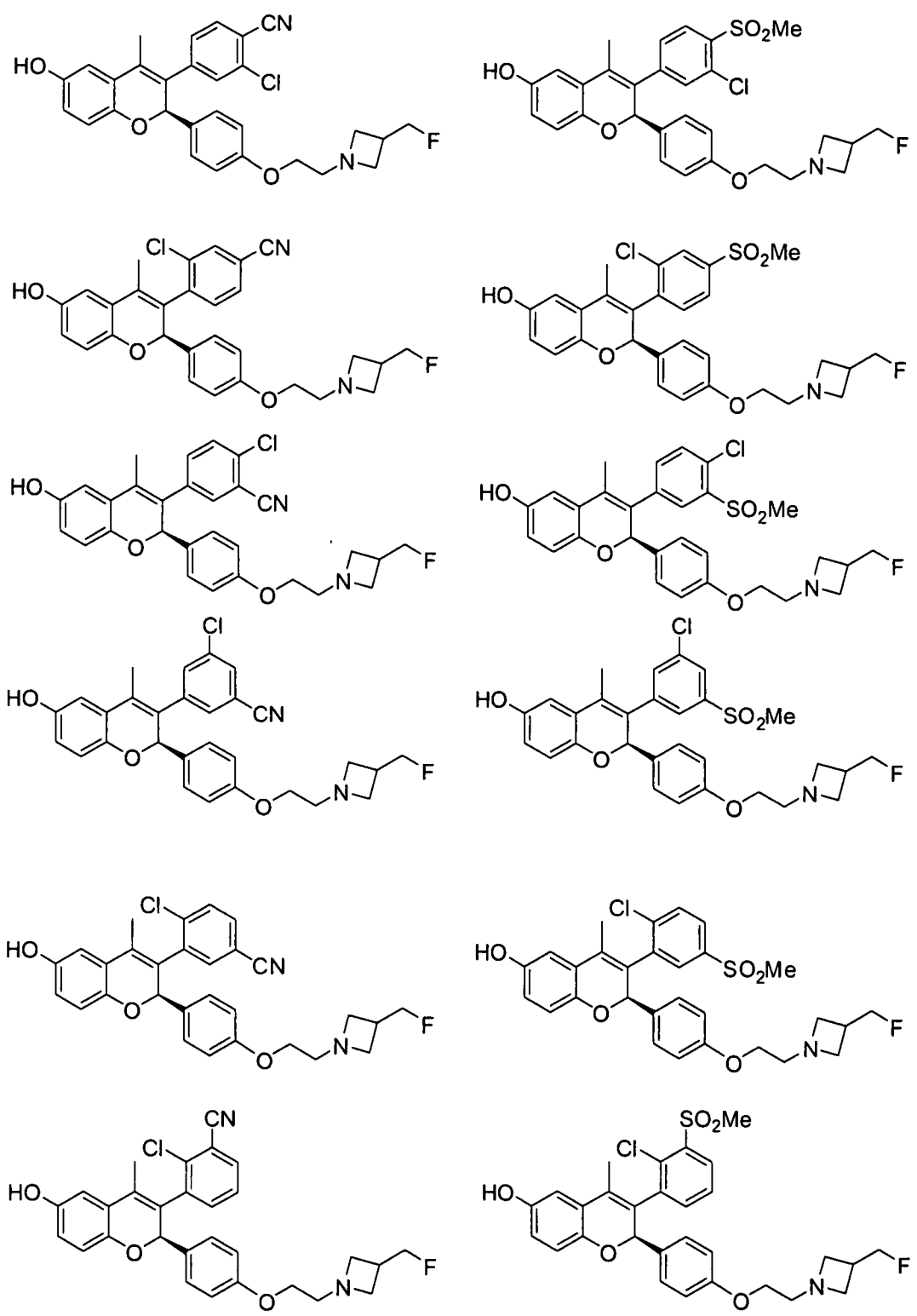
在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構中之一者：





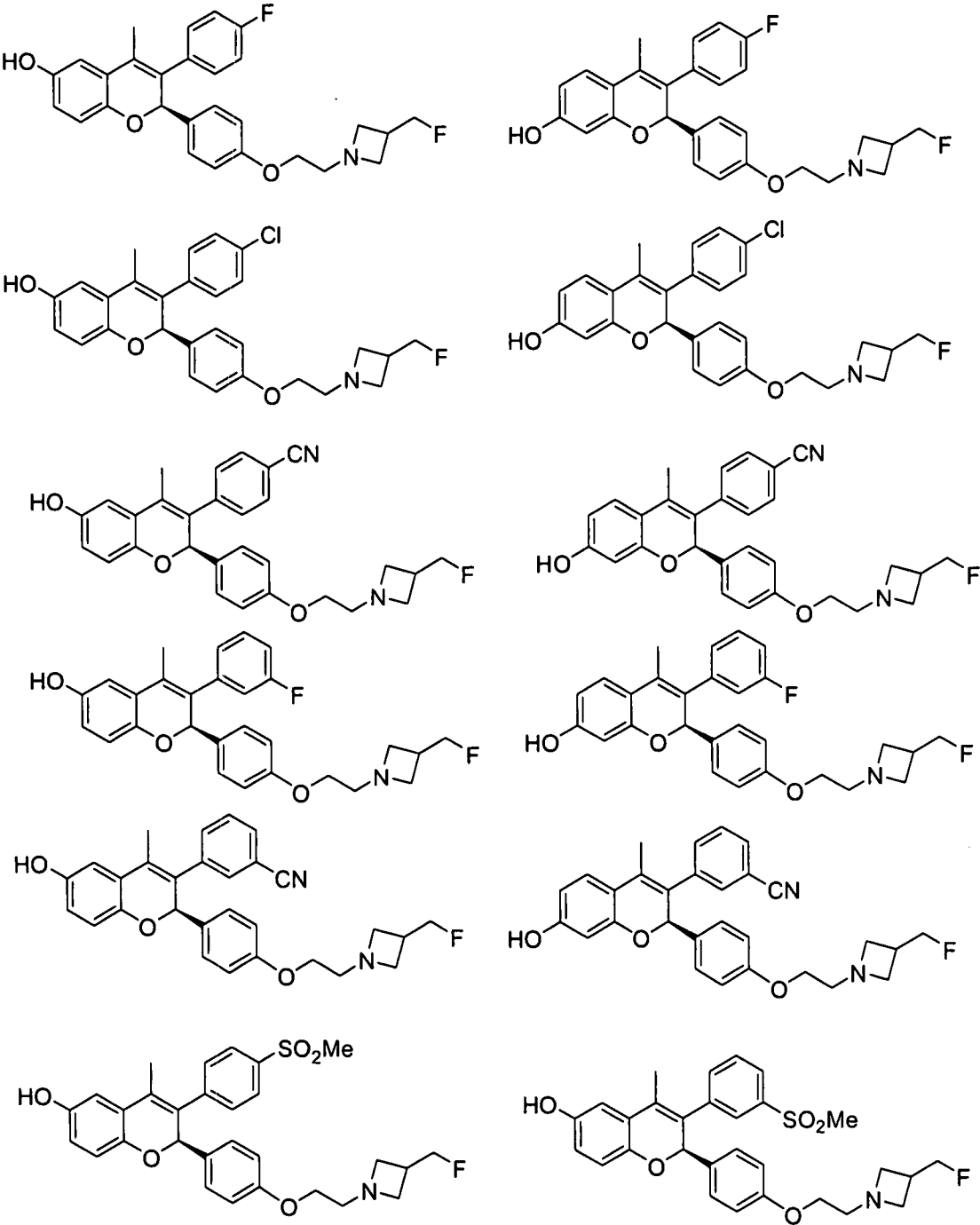






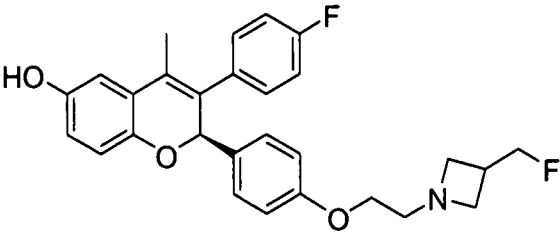
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構中之一者：



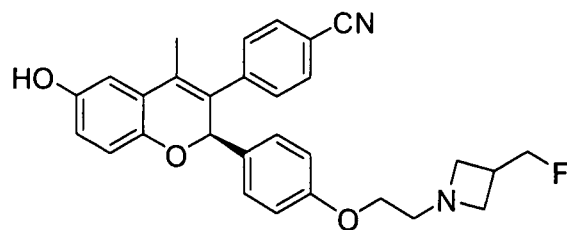
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



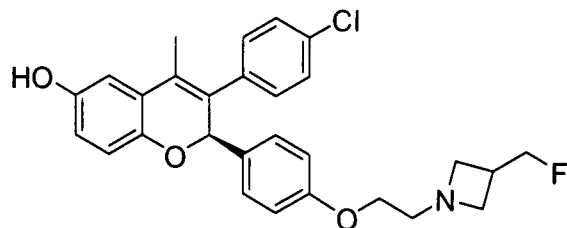
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物具有以下結構：

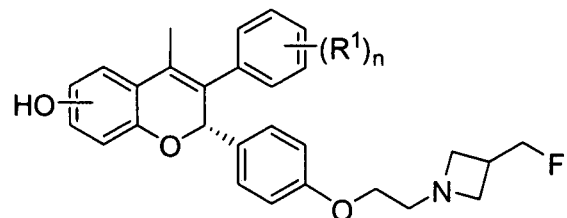


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

提及使用式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包括式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合物，係指任何光學純度之式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，在組合物中，包括(但不限於)光學純化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於99:1。在一些實施例中，式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥為光學純的。

在又一態樣中，本文描述式(I)化合物之(S)-對映異構體，其中式(I)化合物之(S)-對映異構體具有式(III)之結構：



式(III)

其中，

各 R^1 獨立地選自由鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 氟烷基組成之群；

各 R^2 獨立地選自由 C_1 - C_4 烷基及 C_1 - C_4 氟烷基組成之群；

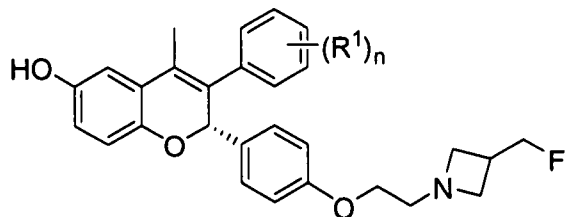
n 為0、1、2或3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 組成之群；各 R^2 獨立地選自由 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 組成之群。在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ 組成之群。在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 組成之群。

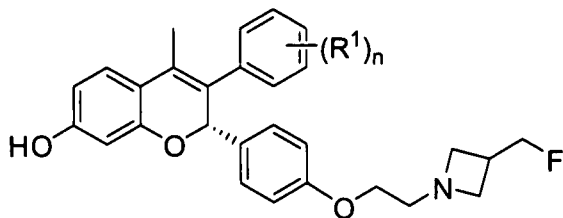
在一些實施例中，各 R^1 獨立地選自由F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ 組成之群。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

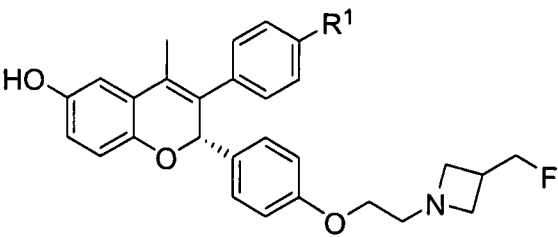
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



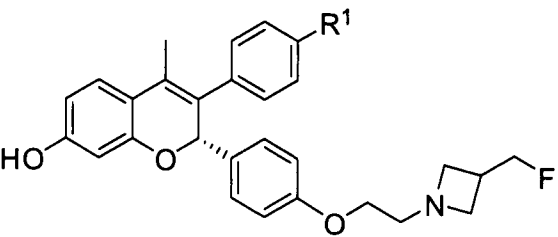
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中， n 為1。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：

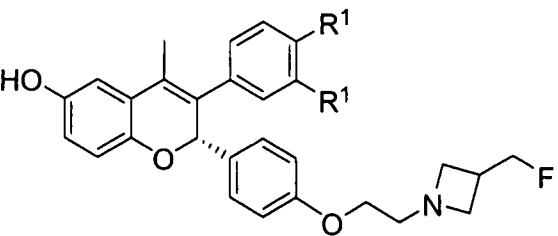


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：

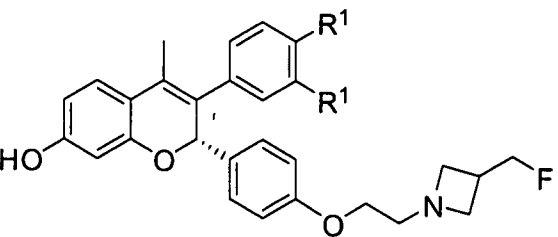


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，R¹為F。在一些實施例中，R¹為CN。
在一些實施例中，n為2。

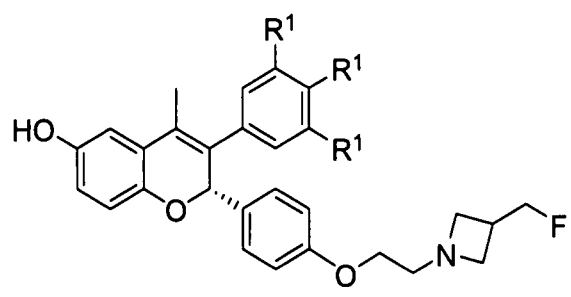
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：

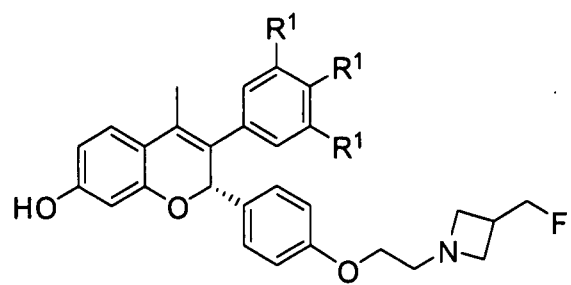


或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
在一些實施例中，n為3。
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



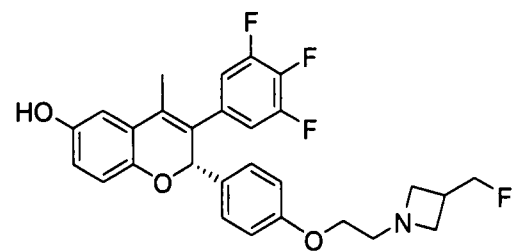
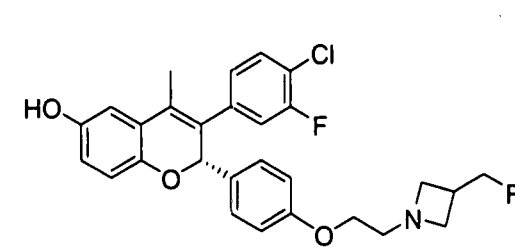
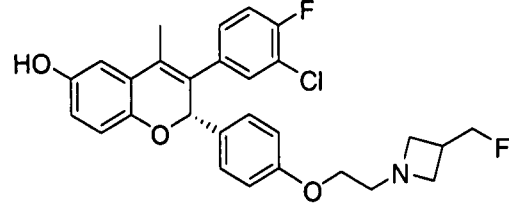
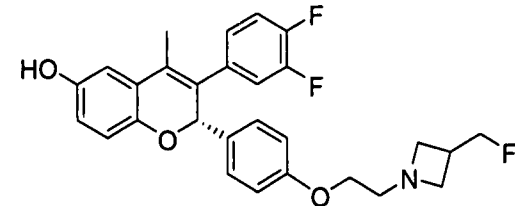
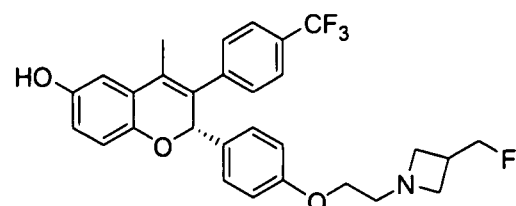
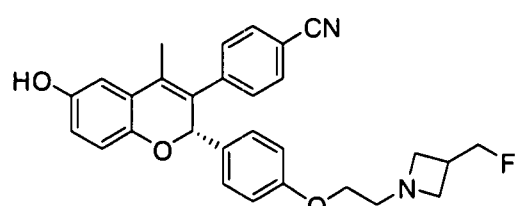
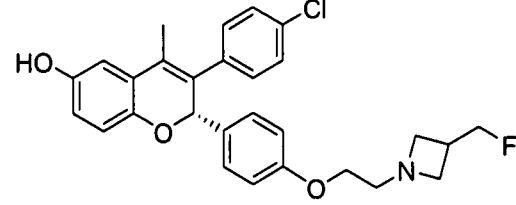
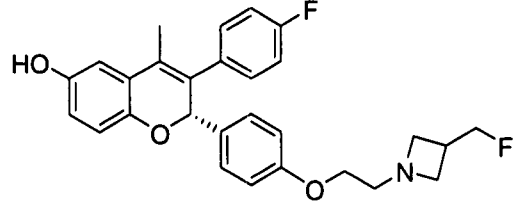
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

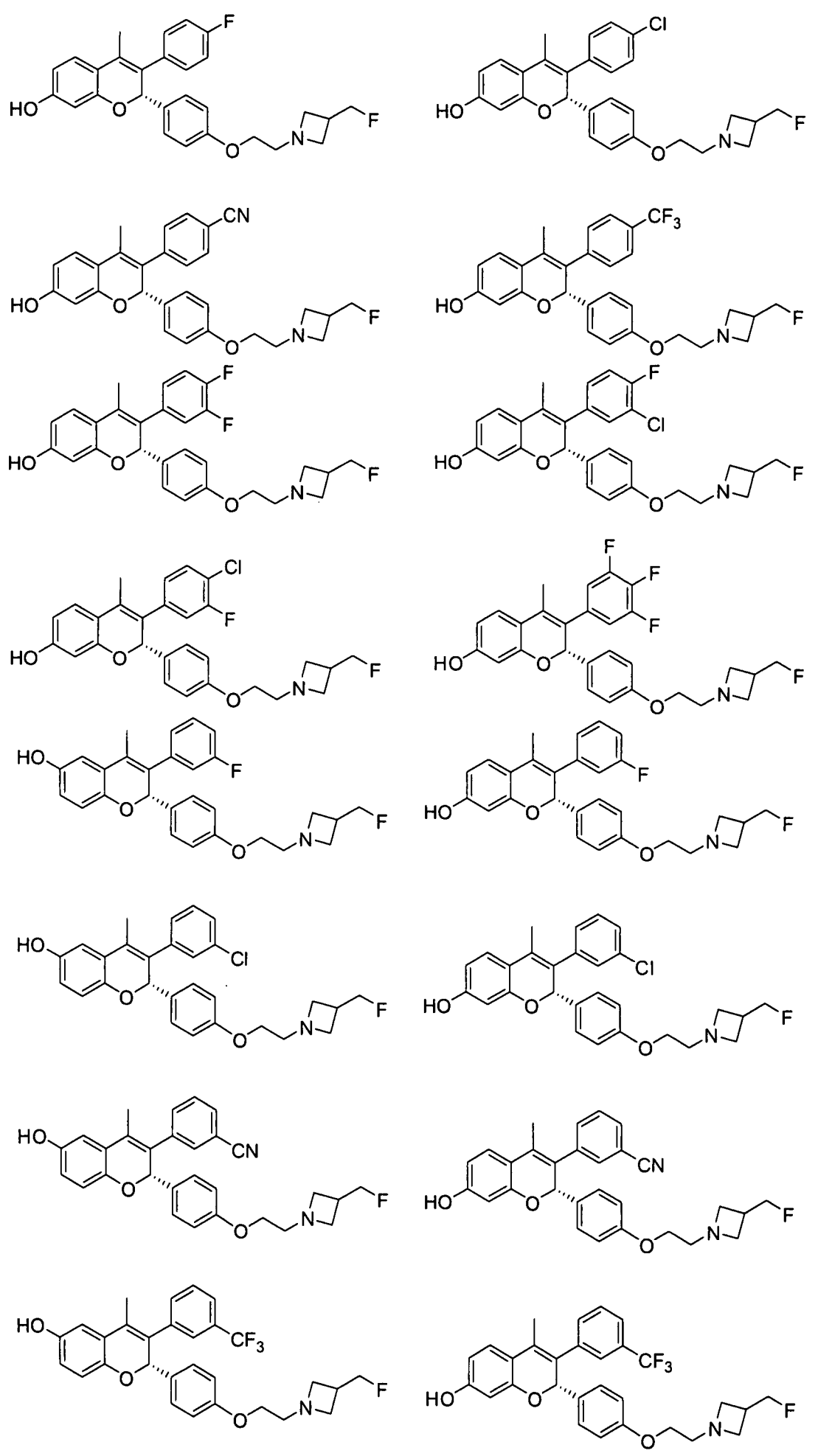
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：

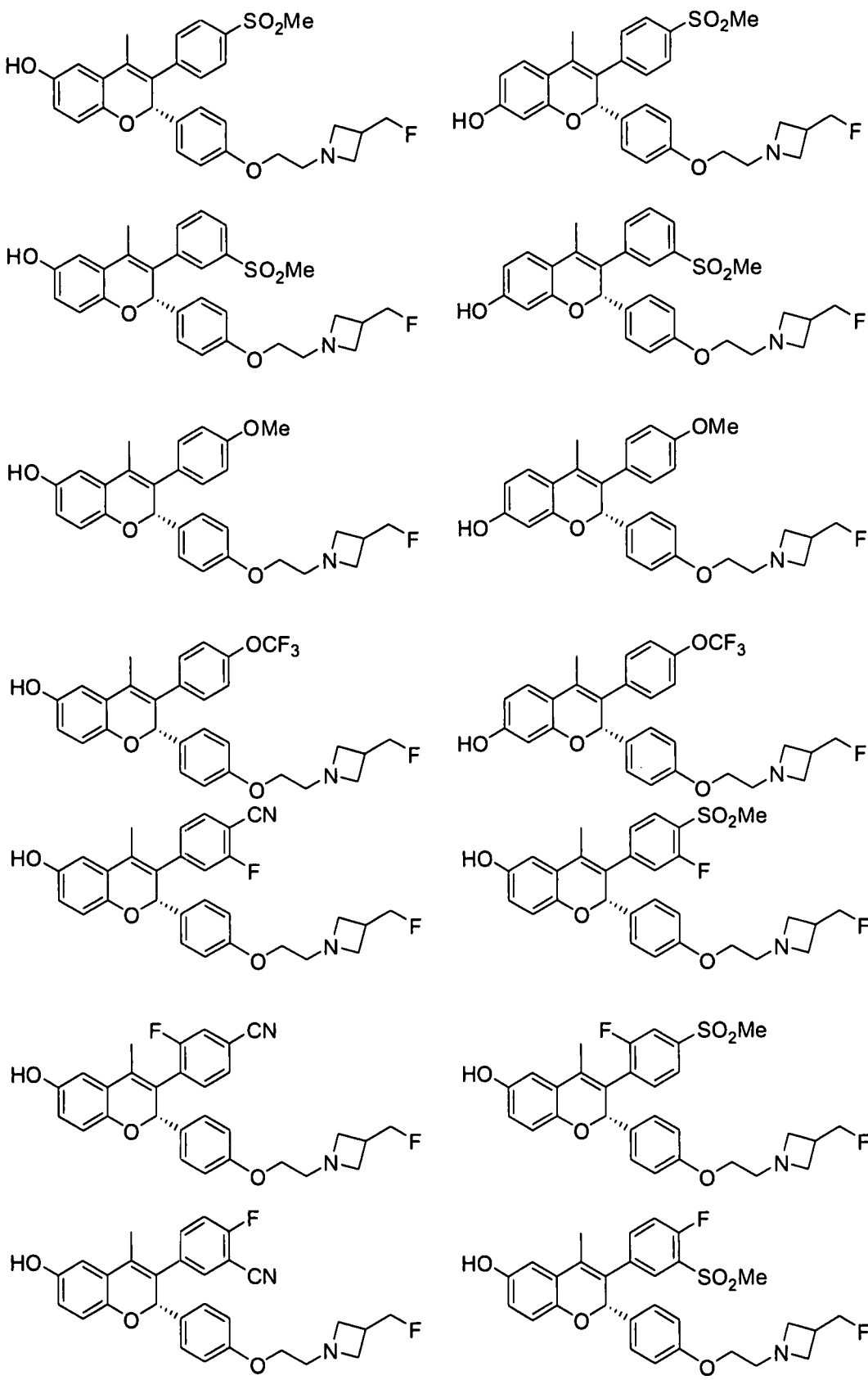


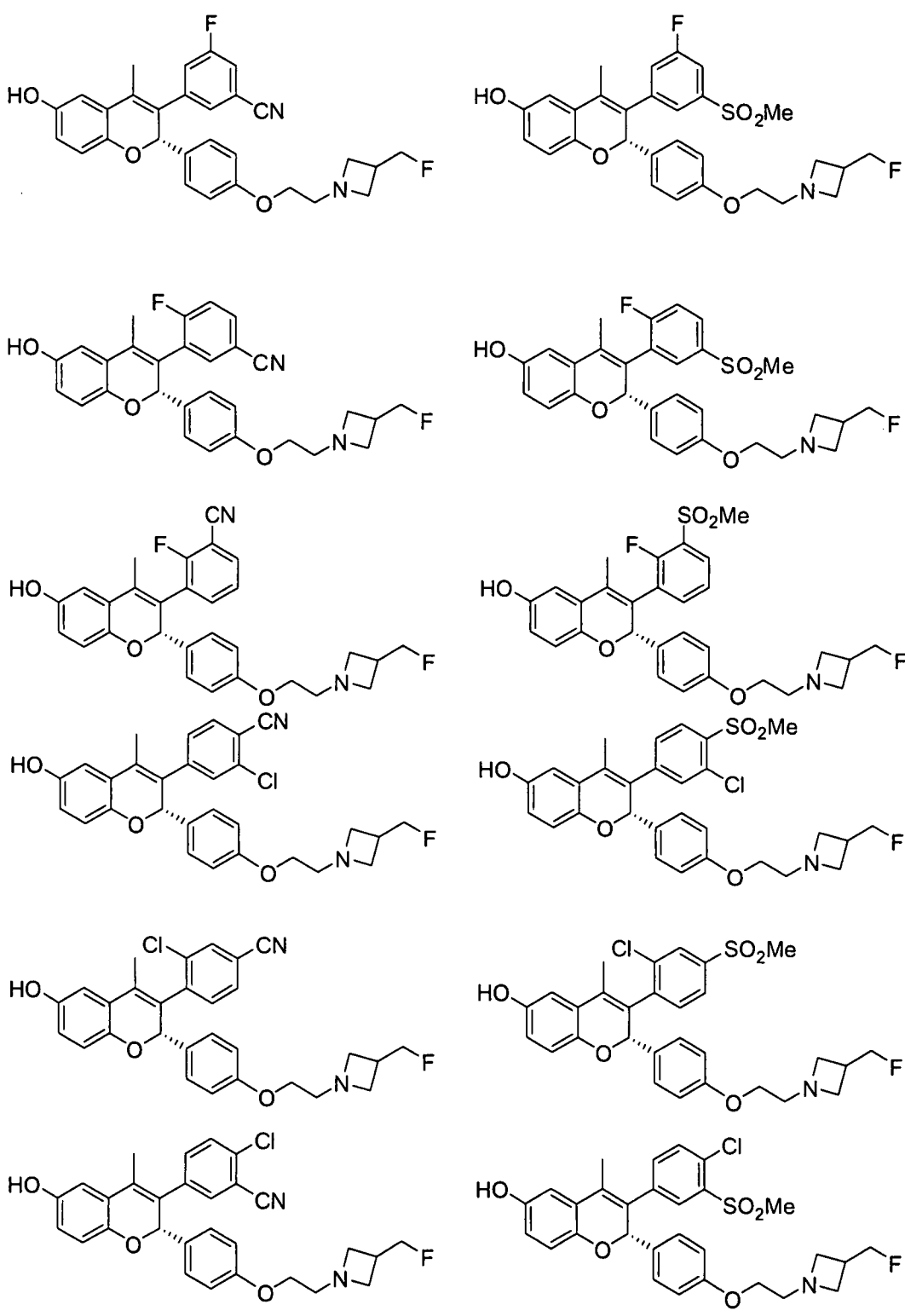
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

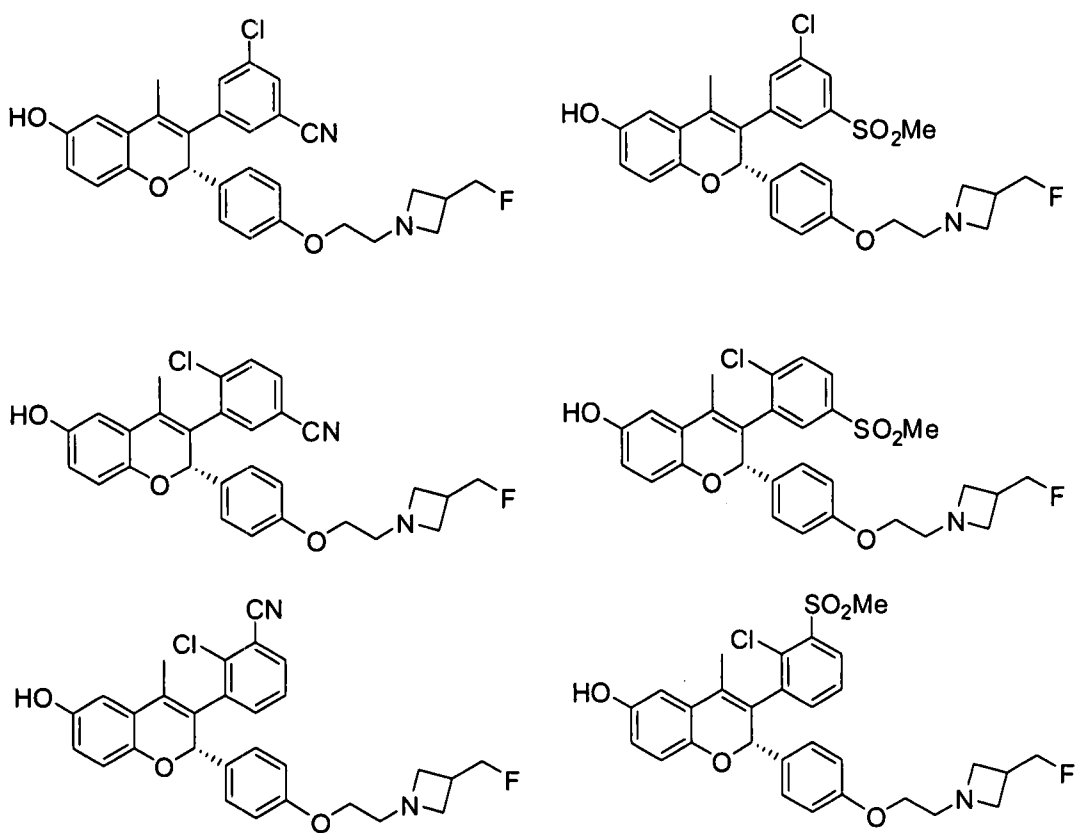
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構中之一者：





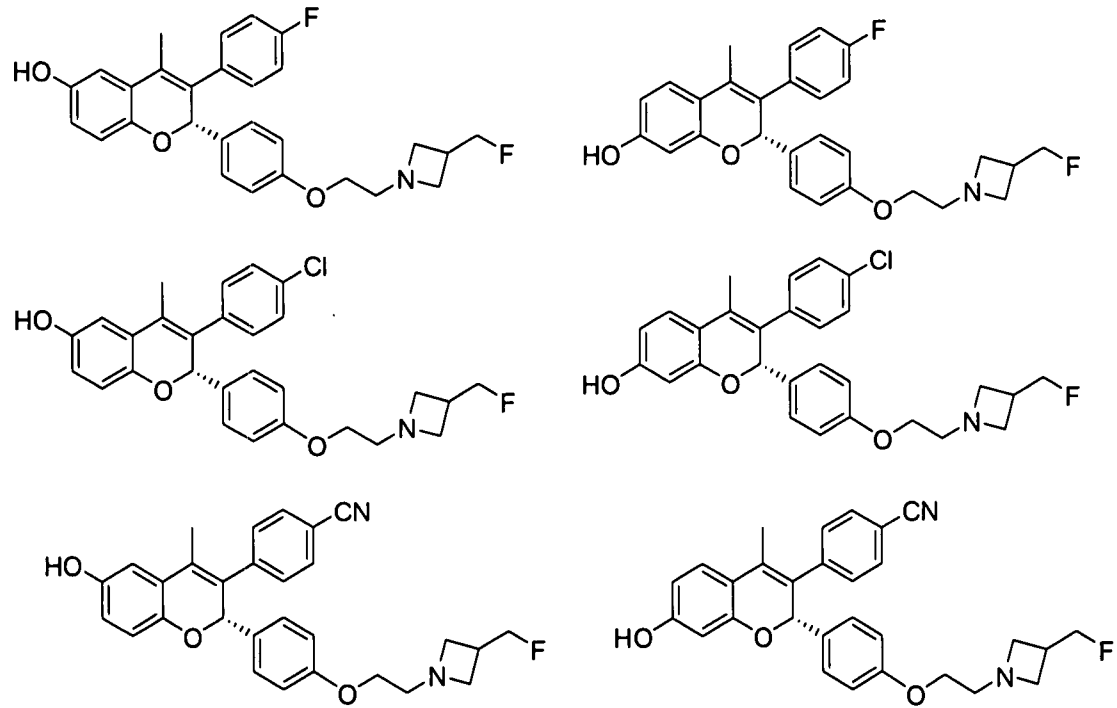


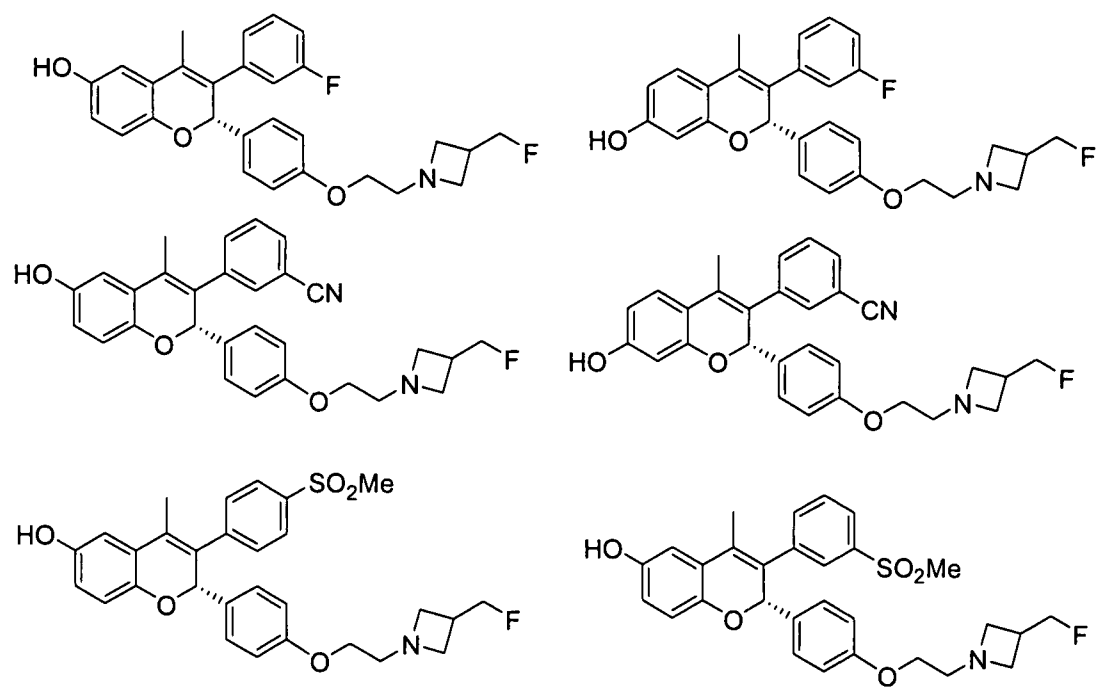




或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

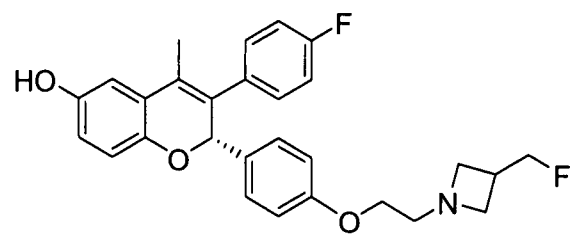
在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構中之一者：





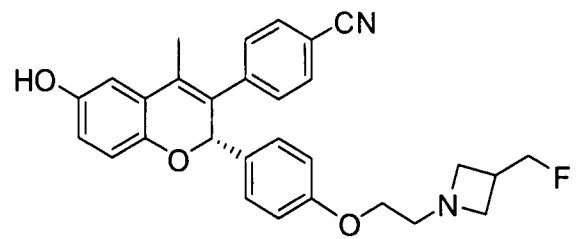
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



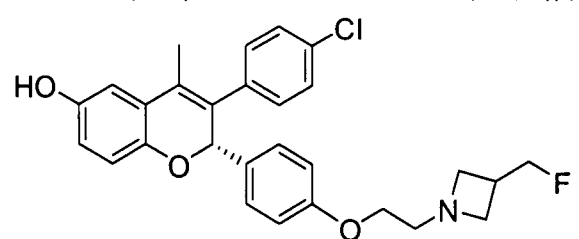
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(III)化合物具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

提及使用式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包括式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合物，係指任何光學純度之式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，在組合物中，包括(但不限於)光學純化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於99:1。在一些實施例中，式(III)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥為光學純的。

用於本文描述方法、用途、調配物或組合物中之任一者的額外化合物為3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一些實施例中，將3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇之(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於本文所述方法、用途、調配物或組合物中之任一者。提及使用(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包括(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合物，係指任何光學純度之化合物之(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，在組合物中，包括(但不限於)光學純化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一些實施例中，化合物之(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，化合物之(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，化合物之(R)-對映異構體

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於99:1。在一些實施例中，化合物之(R)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥為光學純的。在一些實施例中，將3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇(S)對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥用於本文所述方法、用途、調配物或組合物中之任一者。提及使用(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或包括(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之組合物，係指任何光學純度之化合物之(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥，在組合物中，包括(但不限於)光學純化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。在一些實施例中，化合物之(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於90:10。在一些實施例中，化合物之(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於95:5。在一些實施例中，化合物之(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於99:1。在一些實施例中，化合物之(S)-對映異構體或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥之對映異構比大於99:1。

合成

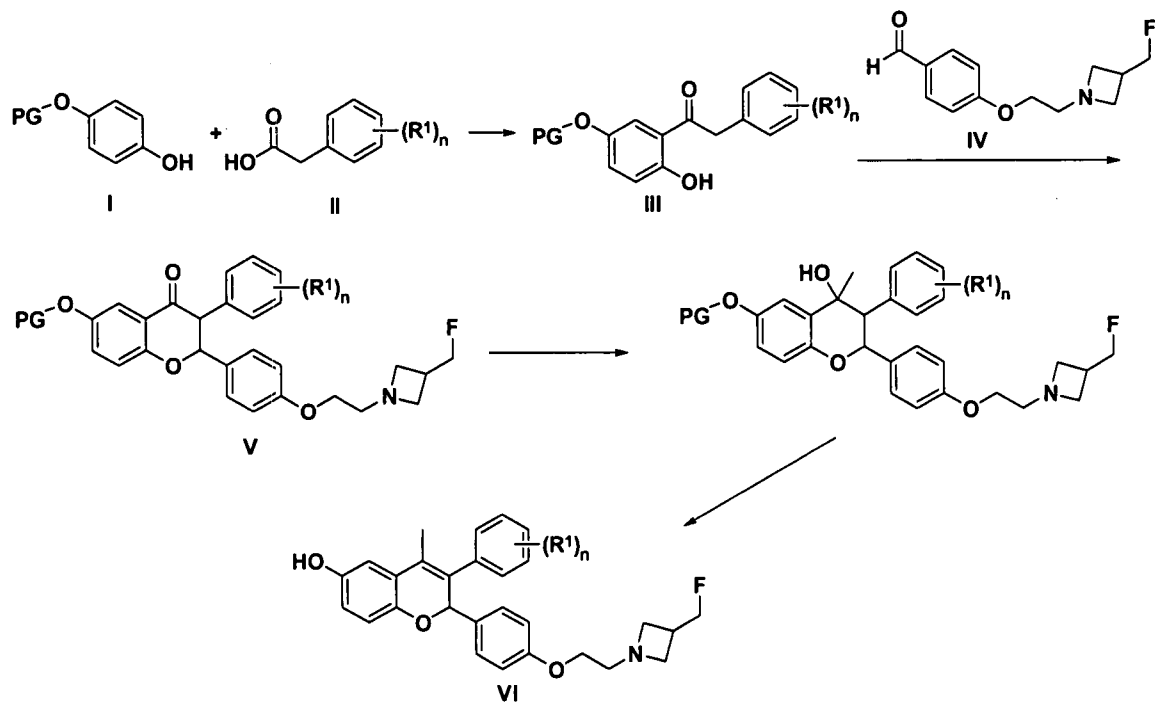
本文所述之化合物使用標準合成技術或使用此項技術中已知之方法以及本文所述之方法來合成。此外，本文所呈現之溶劑、溫度及其他反應條件可不同。

用於合成本文所述化合物之起始物質可合成或獲自商業來源，諸如(但不限於)Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar及其類似來源。本文所述之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物使用本文所述或以其他方式已知之技術及物質來合成，包括見於以下

中之彼等技術及物質：March, Advanced Organic Chemistry 第4版, (Wiley 1992)；Carey及Sundberg, Advanced Organic Chemistry 第4版, 第A及B卷(Plenum 2000，2001)；及Green及Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 第3版, (Wiley 1999)。製備化合物之通用方法可藉由針對引入本文所提供之化學式中所見之各個部分使用適當試劑及條件來修改。

在一些實施例中，如以下流程中所概述來製備本文所述之化合物。

流程1：

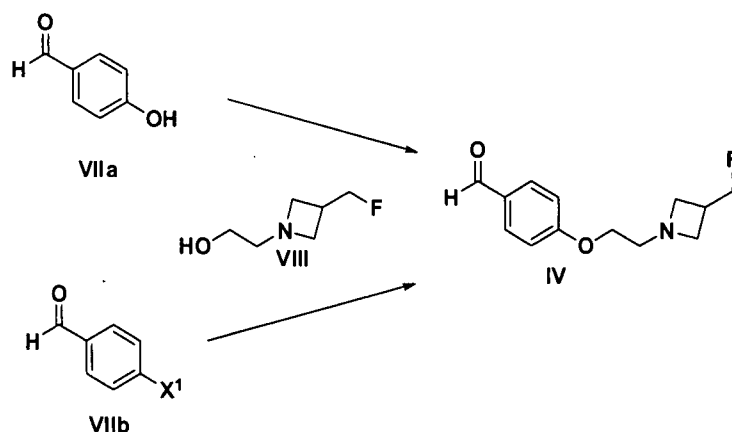


在適合溶劑中在適合路易斯酸(Lewis Acid)存在下用結構II之苯乙酸處理結構I之苯酚，得到結構III之酮。PG表示任何適合之酚保護基。在一些實施例中，PG為甲基、苄基、對甲氧基苄基或四氫吡喃基。在一些實施例中，適合路易斯酸為BF₃-Et₂O。在一些實施例中，適合溶劑為甲苯、二氯甲烷或二氯乙烷。在一些實施例中，將反應物加熱。在一些實施例中，將反應加熱至90℃-100℃。在適合鹼及適合溶劑存在下使結構III之酮與IV結構之苯甲醛反應，得到結構V之化合物。

物。在一些實施例中，適合鹼為哌啶及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)。在一些實施例中，適合溶劑為第二丁醇、正丁醇及/或異丁醇。在一些實施例中，在回流下，在第二丁醇中，在哌啶、DBU存在下使結構III之酮與結構IV之苯甲醛反應3小時，接著添加異丁醇且在室溫下攪拌反應物1-3天。用含適合有機金屬試劑之適合溶劑處理結構V之化合物，得到三級醇，接著乾燥，得到結構VI之吡啶。在一些實施例中，適合有機金屬試劑為甲基鋰、氯化甲基鎂、溴化甲基鎂或碘化甲基鎂。在一些實施例中，適用於形成三級醇之溶劑為非質子性溶劑。在一些實施例中，非質子性溶劑為四氫呋喃。接著用乙酸/水處理所產生之三級醇以除去吡啶。在一些實施例中，在約90°C用乙酸/水處理三級醇以除去吡啶。接著在標準反應條件下移除保護基團。舉例而言，若PG為苄基，則用含Pd/C、氫氣之甲醇或乙酸乙酯或乙酸移除苄基。或者，若PG為苄基，則用諸如三氯化鋁之路易斯酸移除苄基。在一些實施例中，若PG為對甲氧基苄基，則用諸如三氟乙酸或鹽酸之酸移除對甲氧基苄基。在一些其他實施例中，若PG為四氫吡喃基，則用80%乙酸水溶液移除四氫吡喃基。在一些實施例中，若PG為甲基，則用含三氟硼烷-二甲基硫醚之二氯甲烷移除甲基。

在一些實施例中，如流程2中所概述來製備結構IV之苯甲醛。

流程2.



在一些實施例中，在適合偶合條件下使結構VIIa之4-羥基苯甲醛

與結構**VIII**之化合物偶合。在一些實施例中，適合偶合條件包括使用三苯膦、偶氮二甲酸二異丙酯及四氫呋喃。在一些實施例中，偶合在室溫下進行。

在一些實施例中，在適合偶合條件下使結構**VIIb**之4-鹵苯甲醛(例如其中 X^1 為F、Cl、Br或I)與結構**VIII**之化合物偶合。在一些實施例中，若 X^1 為I，則使用適合烏爾曼反應條件(Ullman reaction condition)偶合結構**VIIb**及**VIII**之化合物，得到結構**IV**之化合物。在一些實施例中，若 X^1 為I，則適合反應條件包括在加熱至約125°C下使用CuI、碳酸鉀、丁腈。在一替代實施例中，若 X^1 為I，則適合反應條件包括在加熱至約125°C下使用CuI、1,10-啡啉、碳酸銨、間二甲苯。在一些其他實施例中，若 X^1 為Cl、Br或I，則使用適合之鈀調控之反應條件偶合結構**VIIb**及**VIII**之化合物，得到結構**IV**之化合物。在一些實施例中，若 X^1 為Br，則適合反應條件包括在加熱至約100°C下使用 $Pd_2(dba)_3$ 、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、碳酸銨及二噁烷。

在一些實施例中，若 X^1 為F或Cl，則使用適合 S_NAr 反應條件偶合結構**VIIb**及**VIII**之化合物，得到結構**IV**之化合物。在一些實施例中， S_NAr 反應條件之適合條件包括諸如氫化鈉或碳酸銨之鹼及諸如二甲基甲醯胺、二甲亞砜或任何其他適合非質子性溶劑之溶劑。在一些實施例中，若 X^1 為F，則適合反應條件包括在加熱下使用氫化鈉及二甲基甲醯胺或碳酸銨及二甲亞砜。在一些實施例中，若 X^1 為Cl，則適合反應條件包括在加熱下使用氫化鈉及二甲基甲醯胺。

在一些實施例中，如流程3中所概述來製備化合物。

流程3：



5

處理結構**IIa**之化合物及1,4-二甲氧基苯，得到結構**IIIa**之酮。在一些實施例中，適合路易斯酸為三氯化鋁且適合溶劑為二氯甲烷。在一些實施例中，若R¹¹⁰為-OH，則用聚磷酸處理結構**IIa**之化合物及1,4-二甲氧基苯並進行加熱。自結構**IIIa**之酮移除甲基得到結構**IIIb**之酮。在一些實施例中，移除甲基使用適合路易斯酸來實現。在一些實施例中，適用於移除甲基之路易斯酸為三溴化硼。對結構**IIIb**之酮之較小位阻羥基進行保護得到結構**III**之酮。在一些實施例中，結構**III**之酮之PG為四氫吡喃基。涵蓋其他適合保護基。

接著用適合有機金屬試劑處理結構**IX**之化合物，得到結構**IXa**之三級醇，隨後使三級醇脫水，得到結構**Xa**之吡烯。在一些實施例中，適合有機金屬試劑為甲基鋰、氯化甲基鎂、溴化甲基鎂或碘化甲基鎂。在一些實施例中，在約90℃之溫度下使用80%乙酸水溶液實現脫水。用保護基對結構**Xa**之吡烯之游離羥基進行保護。在一些實施例中，適合保護基為四氫吡喃基。

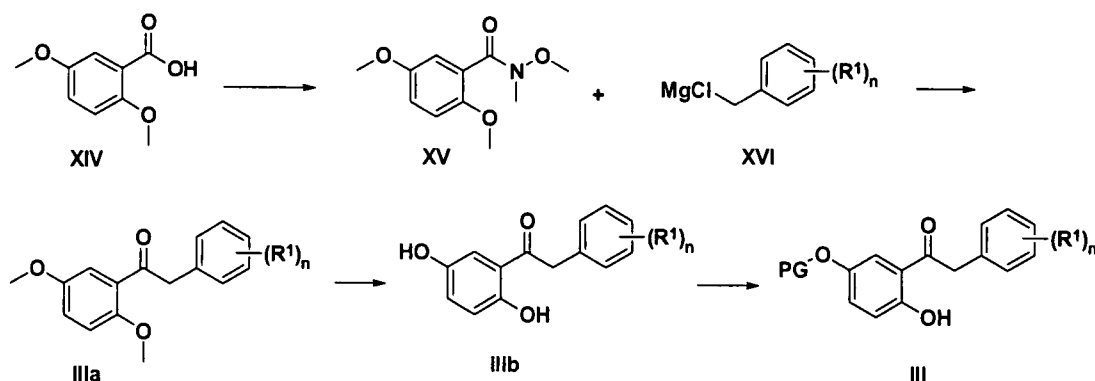
在一些實施例中，在烏爾曼反應條件下使結構**VIII**之化合物與結構**X**之吡烯反應，得到結構**XI**之化合物，之後移除保護基團PG，得到結構**VI**之吡烯。烏爾曼反應條件包括使用銅鹽。在一些實施例中，烏爾曼反應條件包括在加熱至約125℃下使用CuI、K₂CO₃及丁腈。在一些實施例中，烏爾曼反應條件包括在加熱至約125℃下使用CuI、Cs₂CO₃、1,10-啡啉及間二甲苯。

在一替代實施例中，在烏爾曼反應條件下使結構**X**之吡烯與乙烷-1,2-二醇反應，得到結構**XII**之吡烯，隨後使-OH轉化為適合離去基(LG¹)，得到結構**XIIa**之吡烯。在一些實施例中，烏爾曼反應條件包括在加熱至約125℃下使用CuI、1,10-啡啉、碳酸鉀及間二甲苯。適合離去基(LG¹)之實例包括-Cl、-Br、-I、-OTf、-OMs及-OTs。在一些實施例中，藉由在約0℃下在二氯甲烷中用甲磺醯氯及三乙胺處理-

OH使-OH轉化成-OMs。接著用結構XIII之三亞甲亞胺置換結構XIIa之吡啶之離去基，得到結構XI之吡啶。移除結構XI之吡啶之保護基團PG得到結構VI之吡啶。

在一些實施例中，如流程4中所概述來製備結構III之酮。

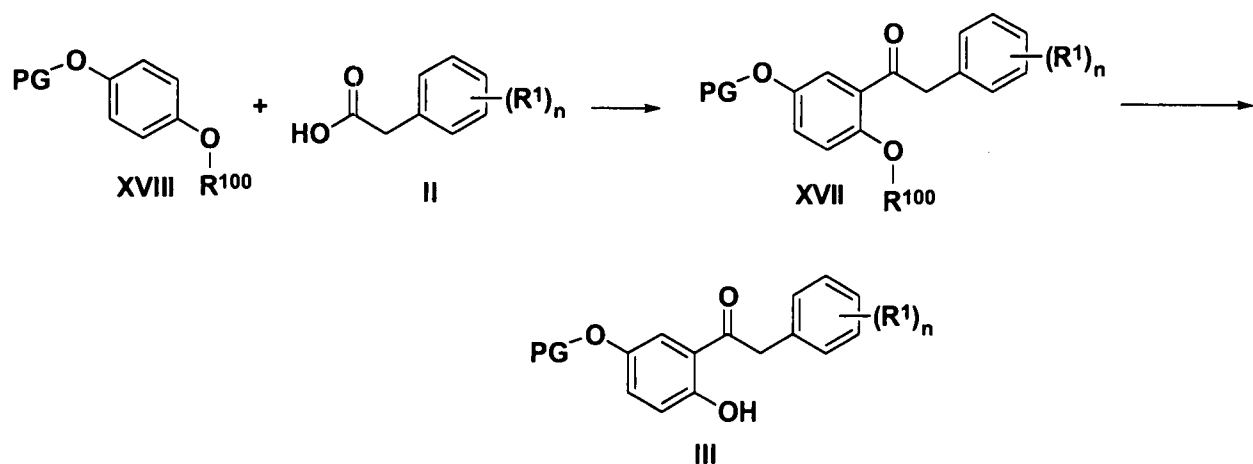
流程4：



使結構XIV之苯甲酸化合物轉化成結構XV之魏因勒葡醯胺 (Weinreb amide)。在一些實施例中，在室溫下用乙二醯氯、二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)處理結構XIV之苯甲酸化合物約2小時，隨後在0℃至室溫下用三乙胺(Et₃N)、N,O-二甲基羥胺處理-HCl、DCM 1小時，得到結構XV之魏因勒葡醯胺。接著用結構XVI之適合有機金屬化合物試劑處理結構XV之魏因勒葡醯胺，得到結構IIIa之酮。在一些實施例中，在-78℃至0℃下用BBr₃、DCM處理結構IIIa之酮約30分鐘，得到結構IIIb之酮。或者，在0℃至室溫下用AlCl₃、DCM處理結構IIIa之酮約30分鐘，得到結構IIIb之酮。在一些實施例中，用諸如四氫吡喃基之適合保護基保護結構IIIb之酮之較小位阻羥基。

在一些實施例中，如流程5中所概述來製備結構III之酮。

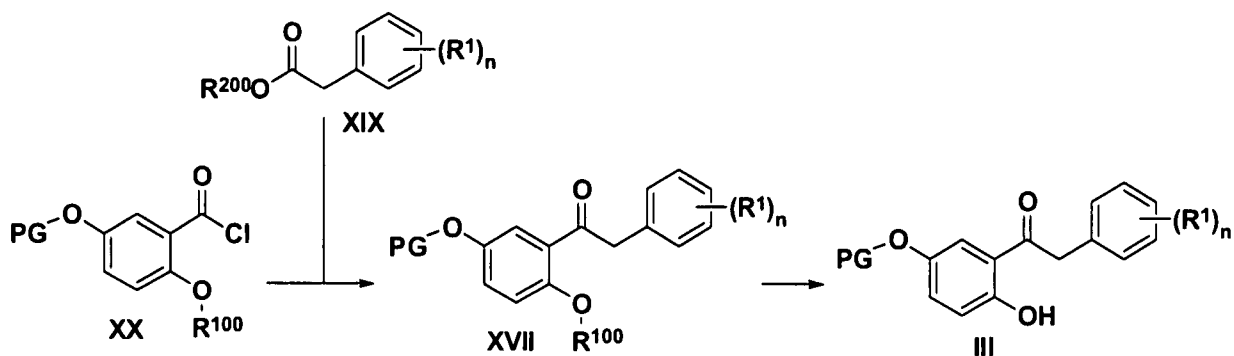
流程5：



在一些實施例中，用聚磷酸及結構II之苯基乙酸處理結構XVIII之經適合保護之苯酚，得到結構XVII之酮。在一些實施例中，R¹⁰⁰為苯酚保護基。在一些實施例中，R¹⁰⁰為甲基。接著如流程4中所概述使結構XVII之酮轉化成結構III之酮。

在一些實施例中，如流程6中所概述來製備結構III之酮。

流程6：

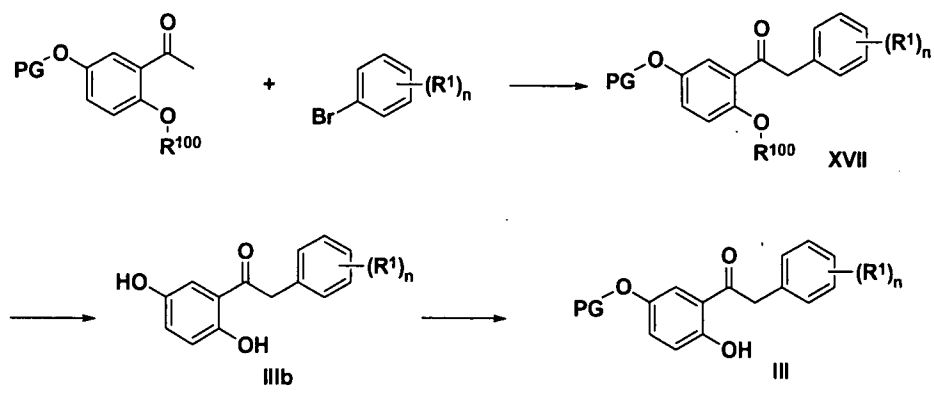


用適合鹼處理苯乙酸之烷基酯，諸如結構XIX之化合物，接著與結構XX之酸氯化物反應得到酮酯，進行去羧基得到結構XVII之酮。在一些實施例中，R¹⁰⁰為烷基。在一些實施例中，R¹⁰⁰為甲基。在一些實施例中，適合鹼為氫化鈉。在一些實施例中，在0℃至室溫下，在四氫呋喃中，在氫化鈉存在下使結構XIX之化合物與結構XX之酸氯化物反應。在其他實施例中，適合鹼為雙(三甲基矽烷基)胺基鋰(LiHMDS)。在一些實施例中，在-78℃下在四氫呋喃中用LiHMDS處理結構XIX之化合物，接著與結構XX之酸氯化物反應且使反應混合物升溫至室溫。在一些實施例中，使科普柯去羧基條件用(Krapcho

decarboxylation condition)實現酮酯之去羧基。在一些實施例中，科普柯去羧基條件包括二甲亞砷、鹽水或氯化鋰伴隨加熱至約150℃。其他去羧基條件包括在加熱下使用含濃鹽酸之水或乙醇。接著如流程4中所述自結構XVII之酮移除R¹⁰⁰，得到結構III之酮。

在一些實施例中，如流程7中所概述來製備結構III之酮。

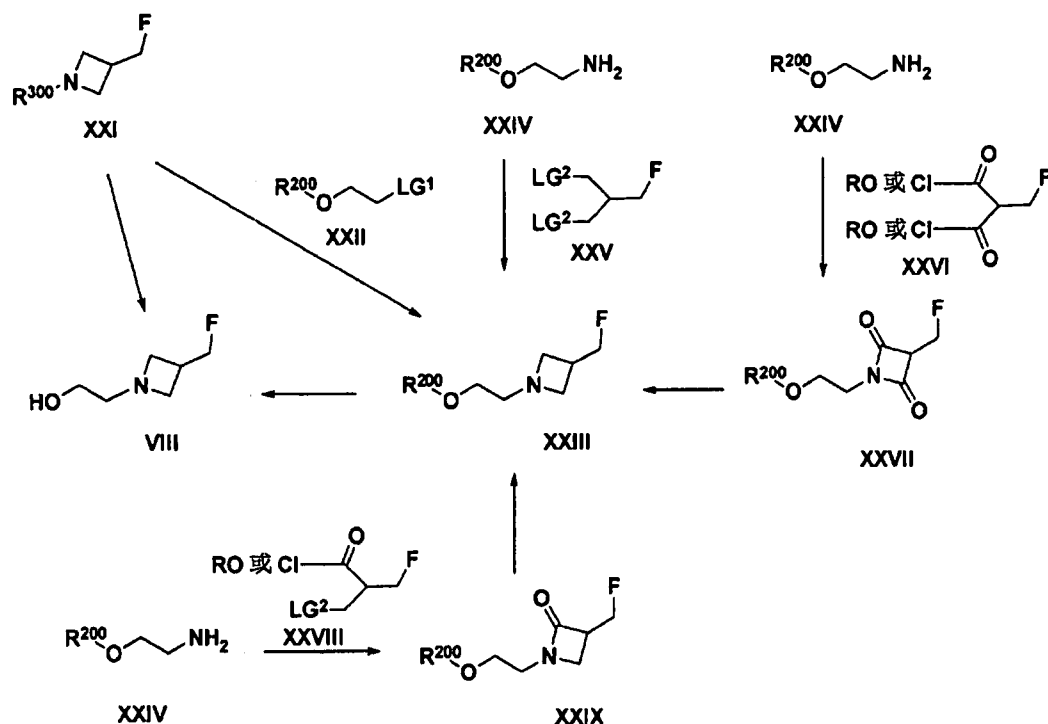
流程7.



在一些實施例中，適合苯乙酮與苯基鹵化物之間的鈀介導之偶合反應得到結構XVII之酮。在一些實施例中，鈀介導之偶合條件包括在70℃下使用Pd₂(dba)₃、BINAP、第三丁醇鈉、四氫呋喃。接著如上文所述使結構XVII之酮轉化成結構III之酮。

在一些實施例中，如流程8中所概述來製備經取代之三亞甲亞胺。

流程8：



在一些實施例中，首先將R³⁰⁰為諸如t-BOC或Cbz之保護基的結構XXI之三亞甲亞胺去除保護基，接著在適合反應條件下與LG¹為離去基之結構XXII之化合物反應，得到結構XXIII之化合物。在一些實施例中，若R³⁰⁰為t-BOC，則在室溫下使用含鹽酸之甲醇或二噁烷或在室溫下使用含三氟乙酸之二氯甲烷去除保護基。在一些其他實施例中，若R³⁰⁰為Cbz，則使用Pd/C、氫氣、甲醇或鹽酸、二噁烷以及加熱去除保護基。在一些實施例中，若LG¹為-OMs，則適合反應條件包括在視情況存在之加熱下使用碳酸鉀(或碳酸銨或氫氧化鈉或二異丙基乙胺)及乙腈或甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃或二噁烷)。在一些實施例中，若LG¹為-OMs，則適合反應條件包括在加熱下在純淨條件下(亦即胺作為溶劑)進行反應。在一些實施例中，若LG¹為-OTf，則適合反應條件包括使用二異丙基乙胺及二氯甲烷，其中反應最初在-78°C下進行接著加熱至室溫。在一些實施例中，若LG¹為Br且R²⁰⁰為H，則適合反應條件包括在室溫下使用含氫氧化鈉之四氫呋喃/水。在一些其他實施例中，若LG¹為Br且R²⁰⁰為H，則適合反應條件包括在室溫下使用含1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)之四氫呋喃。在一

些其他實施例中，若 LG^1 為Br且 R^{200} 為H，則反應條件包括在室溫下在純淨三乙胺或二異丙基乙胺中進行反應。

在一些實施例中， R^{200} 為適合保護基且包括(但不限於)四氫呋喃(THP)、苄基、三烷基矽烷基或三苯甲基。在一些實施例中，自結構XXIII之化合物移除 R^{200} ，得到VIII。在一些實施例中，若 R^{200} 為苄基，則使用含Pd/C、氫氣之甲醇或乙酸乙酯或乙酸移除苄基。在一些其他實施例中，若 R^{200} 為苄基，則用諸如 $AlCl_3$ 之路易斯酸移除苄基。在一些實施例中，若 R^{200} 為THP，則使用80%乙酸水溶液移除THP。在一些實施例中，若 R^{200} 為三苯甲基，則用含鹽酸之四氫呋喃/水移除三苯甲基。

在另一個實施例中，首先移除結構XXI之三亞甲亞胺之保護基 R^{300} 且在過渡金屬介導之反應條件下使所得胺與乙-1,2-二醇反應，得到結構VIII之化合物。在一些實施例中，過渡金屬介導之反應條件包括使用鈦或鈹催化劑。

或者，在適合反應條件下使結構XXIV之胺與結構XXV之活化烷烴(其中 LG^2 為適合離去基)反應，得到結構XXIII之化合物。適合離去基包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基(-OTs)、甲磺酸酯基(-OMs)及三氟甲磺酸酯基(-OTf)。在一些實施例中，若 LG^2 為OMs，則適合反應條件包括使用碳酸鉀及乙腈，其中反應在室溫至80°C下進行。在一些實施例中，若 LG^2 為OTf，則適合反應條件包括在-78°C下使用二氯甲烷及二異丙基乙胺，隨後加熱。在一些實施例中，若 LG^2 為鹵素，則適合反應條件包括在室溫下使用碳酸鉀及乙腈，隨後加熱。在其他實施例中，適合反應條件包括在不添加溶劑或鹼(亦即純淨條件)下進行反應。

或者，結構XXVI之二酸($R=H$)與乙酸酐在約85°C下反應約30分鐘得到酸酐，接著依序用結構XXIV之胺、乙酸酐處理，得到結構

XXVII之鹽亞胺。在一些其他實施例中，在0℃下在含二異丙基乙胺之二氯甲烷存在下使結構**XXVI**之二酸氯化物與結構**XXIV**之胺反應，得到結構**XXVII**之鹽亞胺。在其他實施例中，在乙醇或異丙醇存在下伴隨加熱或在含三氯化鋁或三甲基鋁之甲苯存在下使結構**XXVI**之烷基二酯與結構**XXIV**之胺反應。接著還原結構**XXVII**之鹽亞胺得到結構**XXIII**之胺。在一些實施例中，用含氫化鋰鋁之四氫呋喃或含DIBAL之四氫呋喃進行還原。其他適合還原條件包括在加熱下使用BH₃-SMe₂、二氯甲烷。

在一些實施例中，在適合反應條件下使結構**XXIV**之胺與結構**XXVIII**之化合物反應，得到結構**XXIX**之鹽胺化合物。在一些實施例中，適合反應條件包括使用含碳酸鉀之四氫呋喃或二甲基甲醯胺。在一些實施例中，若LG²為OMs，則適合反應條件包括在室溫至約80℃下使用碳酸鉀及乙腈。在一些實施例中，若LG²為OTf，則適合反應條件包括在-78℃至加熱下使用二氯甲烷及二異丙基乙胺。在一些實施例中，若LG²為鹵素，則適合反應條件包括在室溫至加熱下使用碳酸鉀及乙腈。在一些實施例中，接著如上文所述還原結構**XXIX**之鹽胺得到結構**XXIII**之胺。

在一些實施例中，如流程9中所概述來製備氟化三亞甲亞胺。

流程9.

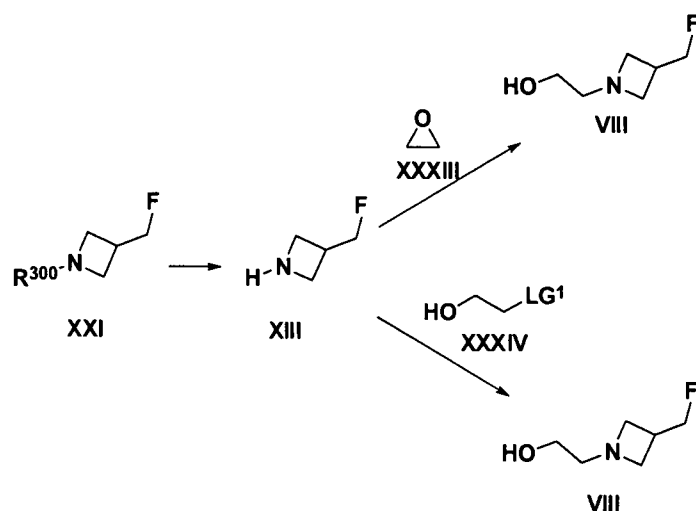


R³⁰⁰為三亞甲亞胺之氮原子之適合保護基。在一些實施例中，R³⁰⁰為t-Boc或Cbz。在一些實施例中，若R³⁰⁰為t-BOC，則在0℃下用甲烷磺醯氯、三乙胺及二氯甲烷處理結構**XXX**之化合物，得到結構**XXXI**之化合物，其中LG³為OMs。在一些實施例中，若R³⁰⁰為Cbz，

則在 -78°C 下用三氟甲磺酸酐、二異丙基乙胺及二氯甲烷處理結構**XXX**之化合物，得到結構**XXXI**之化合物，其中 LG^3 為 OTf 。在一些實施例中，若 R^{300} 為 $t\text{-BOC}$ 且 LG^3 為 OMs ，則在回流下用含氟化四丁基銨之四氫呋喃處理結構**XXXI**之化合物，得到結構**XXI**之化合物。或者，結構**XXI**之化合物可由結構**XXX**之化合物在 -78°C 至室溫下使用含三氟化二乙基胺基硫之二氯甲烷直接製備。

在一些實施例中，如流程10中所概述來製備結構**VIII**之三亞甲亞胺。

流程10.



將 R^{300} 為諸如 $t\text{-BOC}$ 或 Cbz 之保護基的結構**XXI**之三亞甲亞胺去除保護基，得到結構**XIII**之三亞甲亞胺。在一些實施例中，若 R^{300} 為 $t\text{-BOC}$ ，則在室溫下使用含鹽酸之甲醇或二噁烷或在室溫下使用含三氟乙酸之二氯甲烷去除保護基。在一些其他實施例中，若 R^{300} 為 Cbz ，則使用 Pd/C 、氫氣、甲醇或鹽酸、二噁烷以及加熱去除保護基。

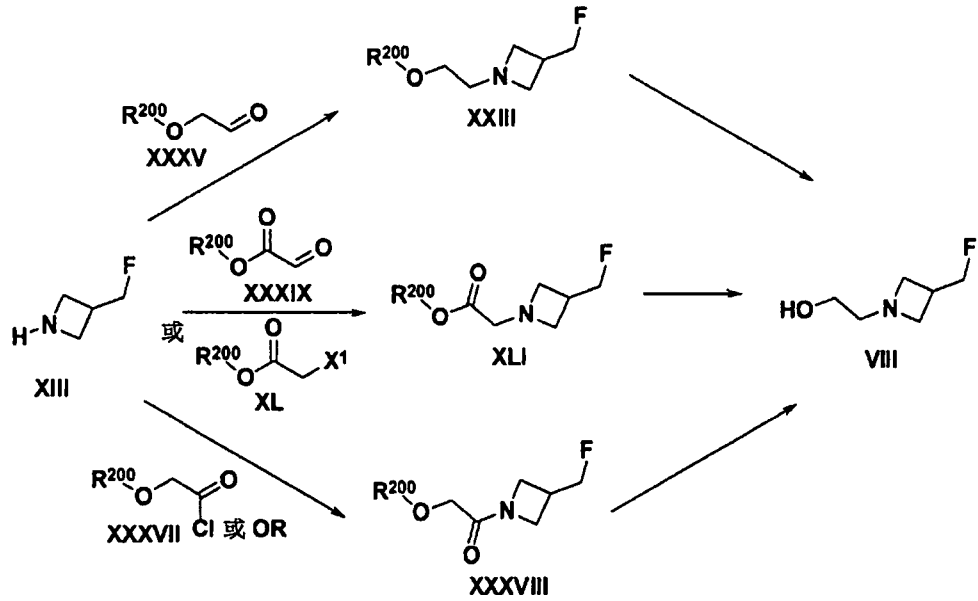
在一些實施例中，在適合反應條件下使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XXXIII**環氧化物反應，得到結構**VIII**之三亞甲亞胺。在一些實施例中，適合反應條件包括在室溫下使用二異丙基乙胺及二氯甲烷，或適合反應條件包括在室溫下使用氫氧化鈉及四氫呋喃/水，或者適合反應條件包括在 0°C 至室溫下使用三乙胺、 LiClO_4 及乙腈或二氯甲

烷。

在一些實施例中，在適合反應條件下使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XXXIV**之化合物反應，得到結構**VIII**之三亞甲亞胺。 LG^1 為適合離去基。適合離去基包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基(-OTs)、甲磺酸酯基(-OMs)及三氟甲磺酸酯基(-OTf)。在一些實施例中，若 LG^1 為Br或I，則適合反應條件包括使用以下中之任一者：(i)氫氧化鈉、四氫呋喃/水；或(ii)氫氧化鈉、碘化鉀、四氫呋喃/水；或(iii)氫氧化鈉、碘化四丁銨、四氫呋喃/水、室溫至50℃；或(iv)二異丙基乙胺、乙腈、室溫至80℃；(v)三乙胺、四氫呋喃、室溫至回流；或(vi)在室溫下含1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)之四氫呋喃；(vii)純淨胺(例如三乙胺或二異丙基乙胺)。

在一些實施例中，如流程11中所概述來製備結構**VIII**之三亞甲亞胺。

流程11



在一些實施例中，在適合還原條件下使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XXXV**之醛反應，得到結構**XXIII**之化合物。適合還原條件包括在0℃至室溫下使用：(i)NaBH(OAc)₃、乙酸及四氫呋喃；或(ii)NaCNBH₄、NaOAc及乙醇。如流程8中所概述移除結構**XXIII**之化

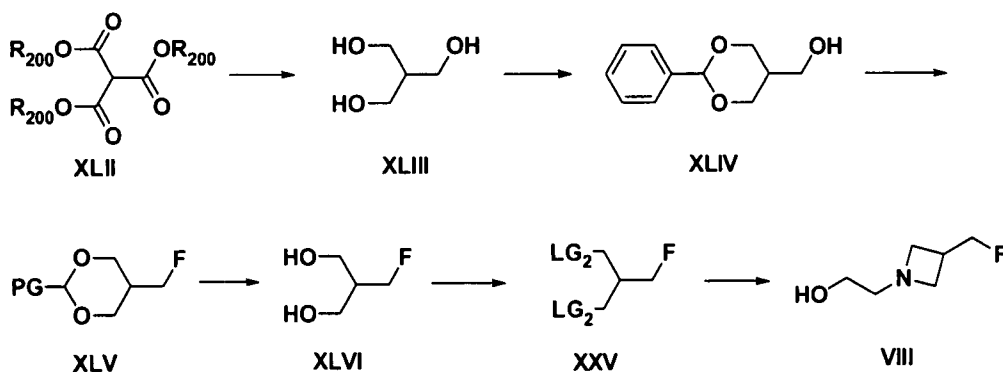
合物之 R^{200} 基團，得到結構**VIII**之三亞甲亞胺化合物。

在一些其他實施例中，使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XXXVII**之化合物(其中 R^{200} 為適合醇保護基且R為烷基)偶合，得到結構**XXXVIII**之化合物。在一些實施例中，偶合條件包括在0°C至室溫下使用三乙胺及四氫呋喃或在室溫下使用二異丙基乙胺及二氯甲烷或在0°C下使用吡啶及二氯甲烷。還原醯胺且使結構**XXXVIII**之化合物之 R^{200} 保護基去除保護基得到結構**VIII**之化合物。在一些實施例中， R^{200} 為乙醯基且在0°C下用含氫化鋰鋁之四氫呋喃還原結構**XXXVIII**之化合物之醯胺，得到結構**VIII**之化合物。

在一替代實施例中，使結構**XIII**之三亞甲亞胺與(i)結構**XXXIX**之醛在還原胺化條件下；或(ii)與結構**XL**之化合物(其中 X^1 為諸如Cl、Br或I之離去基)偶合；得到結構**XLI**之化合物。使結構**XLI**之化合物之烷基酯還原成醇，得到**VIII**。在一些實施例中，在包括使用 $NaBH(OAc)_3$ 、NaOAc及二氯甲烷之還原胺化條件下使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XXXIX**之醛偶合。在一些實施例中，在室溫下使用碳酸鉀及乙腈或在0°C至室溫下使用三乙胺及四氫呋喃或在室溫下使用二異丙基乙胺及二氯甲烷使結構**XIII**之三亞甲亞胺與結構**XL**之烷基酯偶合。適用於將烷基酯還原成醇之反應條件包括使用含氫化鋰鋁、硼氫化鋰、硼氫化鈉或氫化二異丁基鋁之適合溶劑。

在一些實施例中，如流程12中所概述來製備結構**VIII**之三亞甲亞胺。

流程12.

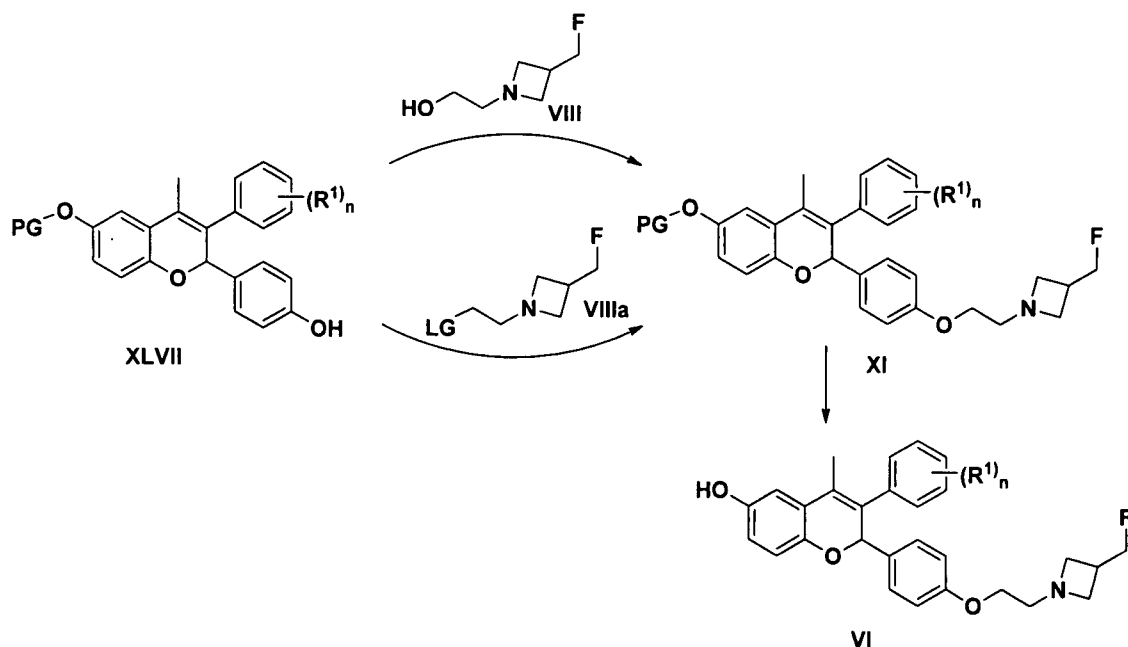


用苯甲醛、甲苯磺酸、二氯甲烷處理結構**XLIII**之參(羟基甲基)甲烷且加熱，得到結構**XLIV**之化合物。接著藉由兩步方法使結構**XLIV**之化合物之羟基轉化成氟基，該兩步方法首先包括使羟基活化成適合離去基，接著用適合之氟離子源頭處理。在一些實施例中，在0℃下用甲烷磺醯氯、三乙胺、二氯甲烷處理結構**XLIV**之化合物，接著在回流下用氟化四丁基銨、四氫呋喃處理，得到結構**XLV**之化合物。接著用酸處理結構**XLV**之化合物，得到結構**XLVI**之二醇。在一個實施例中，用以下處理結構**XLV**之化合物：(i)鹽酸、甲醇，在室溫下；或(ii)鹽酸、水，在室溫下，得到結構**XLVI**之二醇。

在一些實施例中，在0℃至室溫下用甲烷磺醯氯、三乙胺、二氯甲烷處理結構**XLVI**之二醇，得到結構**XXV**之化合物，其中LG²為OMs。或者，在-78℃至室溫下用三氟甲磺酸酐、二異丙基乙胺、二氯甲烷處理結構**XLVI**之二醇，得到結構**XXV**之化合物，其中LG²為OTf。在一些實施例中，在加熱下用2-胺基乙醇、乙腈、碳酸鉀處理結構**XXV**之化合物得到結構**VIII**之三亞甲亞胺。如流程8中所概述使其他胺基醇(例如2-(苯甲氧基)乙胺或結構**XXIV**之化合物)與結構**XXV**之化合物反應，得到結構**VIII**之三亞甲亞胺。在一些實施例中，若LG²為OMs，則在純淨條件下用適合胺基醇處理結構**XXV**之化合物。

在一些實施例中，如流程13中所述來製備結構**VI**之化合物。

流程13.



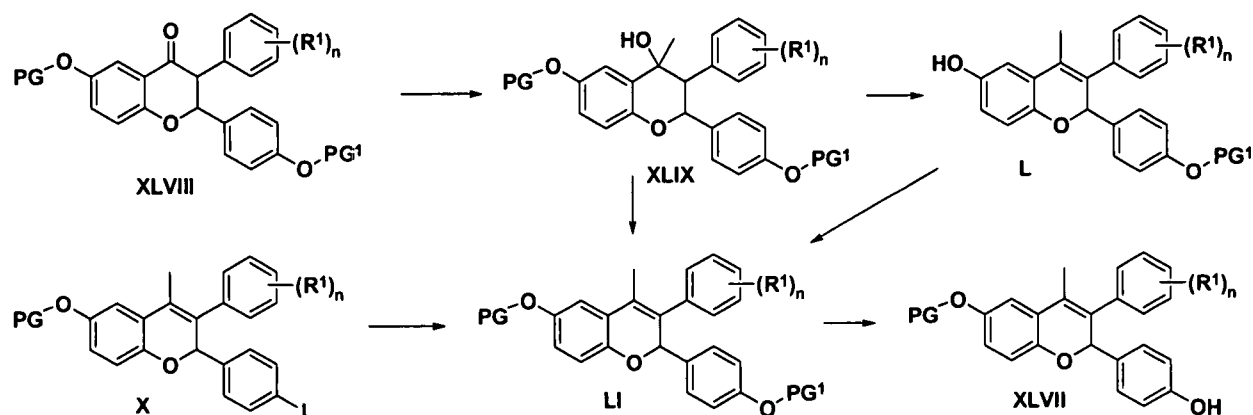
在一些實施例中，在適合偶合條件下用結構**VIII**之化合物處理結構**XLVII**之化合物，得到結構**XI**之化合物。在一些實施例中，適合偶合條件包括使用三苯膦、偶氮二甲酸二異丙酯及四氫呋喃。在一些實施例中，偶合在室溫下進行。在一些實施例中，PG為甲基或四氫呋喃基。

或者，在適合反應條件下使結構**XLVII**之苯酚與結構**VIIIa**之活化烷烴(其中LG為適合離去基)反應，得到結構**XI**之化合物。適合離去基包括氯、溴、碘、甲苯磺酸酯基(-OTs)、甲磺酸酯基(-OMs)及三氟甲磺酸酯基(-OTf)。在一些實施例中，若LG為Cl或Br，則適合反應條件包括使用碳酸鉀及乙腈(或丙酮)，其中反應在室溫至回流下進行。

自結構**XI**之化合物去除保護基得到結構**VI**之化合物。在一些實施例中，若PG為四氫呋喃基，則在室溫下使用80%乙酸水溶液進行去除保護基反應。在一些實施例中，若PG為甲基，則在室溫下使用含三氟化硼-二甲硫之二氯甲烷進行去除保護基反應。

在一些實施例中，如流程14中所概述來製備結構**XLVII**之苯酚。

流程14.



在一些實施例中，用含適合有機金屬試劑之適合溶劑處理結構**XLVIII**之化合物，得到結構**XLIX**之三級醇。在一些實施例中，適合有機金屬試劑為甲基鋰、氯化甲基鎂、溴化甲基鎂或碘化甲基鎂。在一些實施例中，適用於形成三級醇之溶劑為非質子性溶劑。在一些實施例中，非質子性溶劑為四氫呋喃。

在一些實施例中，若PG為四氫吡喃基且PG¹為烯丙基或苄基，則在約90℃下用80%乙酸水溶液處理結構**XLIX**之三級醇得到結構**L**之化合物。在一些實施例中，在室溫下用含二氫吡喃、吡啶鎬對甲苯磺酸鹽(PPTS)之二氯甲烷處理結構**L**之化合物，得到結構**LI**之化合物，其中PG為四氫吡喃基。

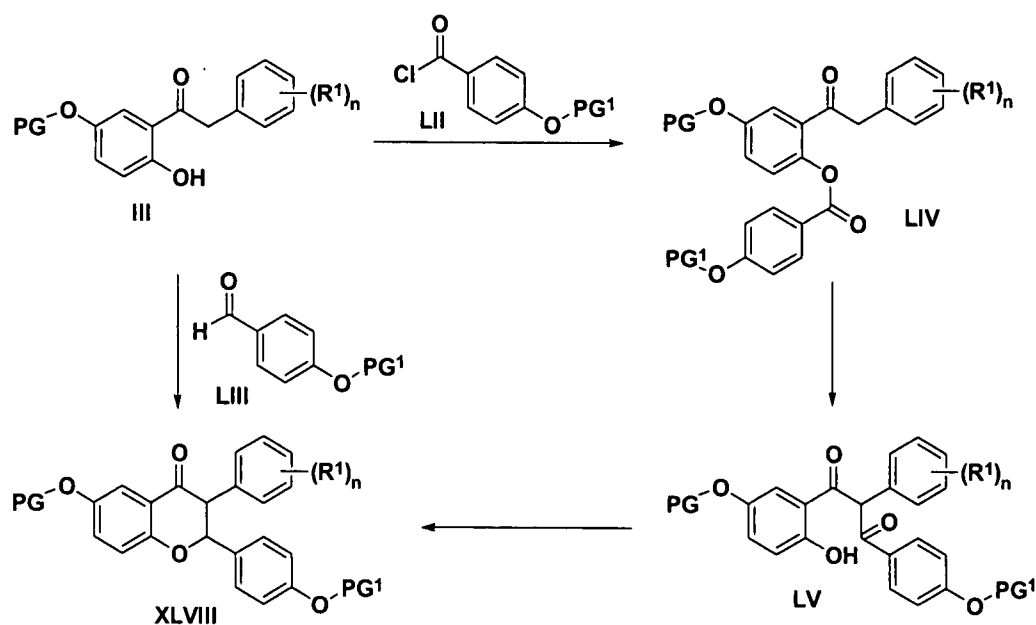
在一些實施例中，自結構**LI**之化合物選擇性移除PG¹保護基得到結構**XLVII**之化合物。在一些實施例中，若PG¹為烯丙基且PG為四氫吡喃基，則在室溫下用含四(三苯基膦)鈀(0)、吡咯啉之四氫呋喃處理結構**LI**之化合物得到結構**XLVII**之化合物。在一些實施例中，若PG¹為苄基且PG為四氫吡喃基，則在室溫下用含鈀/碳、氫氣之甲醇處理結構**LI**之化合物得到結構**XLVII**之化合物。

在一些實施例中，在酸性條件下結構**XLIX**之化合物之保護基穩定且在三級醇之脫水步驟期間保持完整。在一些實施例中，在酸性條件下穩定之適合保護基包括PG為甲基或苄基之實例及PG¹為烯丙基之實例。

獲得結構**LI**之化合物之替代方法包括在銅催化之反應條件下使結構**X**之化合物與適合醇反應。在一些實施例中，在約110-120℃之溫度下，在碘化亞銅、碳酸鉀、1,10-啡啉、甲苯(或二甲苯)存在下使結構**X**之化合物與烯丙醇或苄醇反應得到結構**LI**之化合物。

在一些實施例中，如流程15中所概述來製備結構**XLVIII**之化合物。

流程15.



在一些實施例中，使結構**LII**之苯甲醯氯與結構**III**之化合物反應得到結構**LIV**之化合物。在一些實施例中，製備結構**LIV**之化合物之反應條件包括在0℃至室溫下使用含三乙胺之四氫呋喃。在-78℃至室溫下用含二異丙胺基鋰或雙(三甲基矽烷基)胺基鋰之四氫呋喃處理結構**LIV**之化合物得到結構**LV**之化合物。在0℃至室溫下用含三氟乙酸及三乙基矽烷之二氯甲烷處理結構**LV**之化合物得到結構**XLVIII**之化合物。

或者，在適合反應條件下使結構**III**之化合物與結構**LIII**之苯甲醛反應，得到結構**XLVIII**之化合物。在一些實施例中，適合反應條件包括在約120℃之溫度下使用1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、哌啶

及第二丁醇。

在一個態樣中，如實例中所概述合成本文所述之化合物。

在整個說明書中，熟習此領域者會選擇基團及其取代基以得到穩定部分及化合物。

適用於保護基產生及其移除之技術之詳細描述描述於 Greene 及 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中，該等文獻之此類揭示內容以引用的方式併入本文中。

其他形式之化合物

在一個態樣中，本文所述之化合物以外消旋混合物形式或以對映異構性增濃或對映異構純形式存在。在某些實施例中，本文所述之化合物如下以其個別立體異構體之形式製備：使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應以形成非對映異構化合物/鹽對、分離非對映異構體及回收光學純對映異構體。在一些實施例中，使用本文所述之化合物之共價非對映異構衍生物解析對映異構體。在另一個實施例中，根據可溶性差異藉由分離/解析技術分離非對映異構體。在某些實施例中，本文所述之化合物藉由酶促解析以其別立體異構體之形式製備。在一些實施例中，使用脂肪酶或酯酶解析個別立體異構體。在一些實施例中，藉由脂肪酶或酯酶催化之不對稱去醯化解析個別立體異構體。在其他實施例中，藉由層析或藉由形成非對映異構鹽並藉由再結晶或層析分離、或其任何組合來分離立體異構體。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, 「*Enantiomers, Racemates and Resolutions*」, John Wiley and Sons, Inc., 1981。在一些實施例中，立體異構體藉由立體選擇性合成獲得。

本文所述之方法及組合物包括使用非晶形式以及結晶形式(亦稱

為多晶型物)。在一個態樣中，本文所述之化合物呈醫藥學上可接受之鹽形式。具有相同類型之活性的此等化合物之活性代謝物亦包含在本發明之範疇內。此外，本文所述之化合物可以非溶劑化以及用諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑溶劑化之形式存在。亦認為本文所呈現之化合物之溶劑化形式為本文所揭示。

在一些實施例中，本文中所描述之化合物以前藥形式製備。「前藥」係指活體內轉化成母體藥物之藥劑。前藥通常為適用的，此係由於其在一些情形下比母體藥物更易於投與。其可例如藉由口服投與而為生物可用的，而母體藥物則不行。前藥亦可具有優於母體藥物之改良之於醫藥組合物中之溶解性。在一些實施例中，前藥之設計會增加有效水溶性。前藥之實例(但不限於)為本文所述之化合物，其以酯(「前藥」)形式投與，但接著發生代謝水解得到活性實體。在一些實施例中，活性實體為如本文所述之酚系化合物。前藥之另一實例可為鍵結至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽會發生代謝展示活性部分。在某些實施例中，在活體內投與時，前藥化學轉化成化合物之生物、醫藥或治療活性形式。在某些實施例中，前藥由一或多個步驟或製程酶促代謝為化合物之生物、醫藥或治療活性形式。

本文所述之化合物之前藥包括(但不限於)酯、醚、碳酸酯、硫碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希鹼(N-Mannich base)、希夫鹼(Schiff base)、胺基酸結合物、磷酸酯及磺酸酯。參見例如 Design of Prodrugs, Bundgaard, A. 編, Elsevier, 1985 及 Method in Enzymology, Widder, K. 等人., 編; Academic, 1985, 第42卷, 第309-396頁; Bundgaard, H. 「Design and Application of Prodrugs」 A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen及H. Bundgaard編, 1991, 第5章, 第113-191頁; 及Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992,

8, 1-38, 各文獻以引用的方式併入本文中。在一些實施例中, 使用本文所揭示之化合物中之羥基形成前藥, 其中將該羥基併入醯氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚及其類似物中。在一些實施例中, 使用本文所揭示之化合物中之羥基形成前藥, 其中將該(該等)羥基併入烷基酯中。在一些實施例中, 烷基酯為異丙酯或第三丁酯。在一些實施例中, 烷基酯為異丙酯異丙酯。

本文所述化合物之前藥形式, 其中該前藥經活體內代謝產生式如本文所述之(I)、(II)或(III)之化合物, 包括在申請專利範圍之範疇內。在一些情況下, 一些本文所述化合物可為另一衍生物或活性化合物之前藥。

在一些實施例中, 本文所述化合物之芳環部分上之位點對多種代謝反應敏感。將適當取代基併於芳環結構上將會使此代謝路徑減少、減至最少或消除。在特定實施例中, 降低或消除芳環對代謝反應之敏感性的適當取代基為僅例如鹵素、氬或烷基。

在另一個實施例中, 本文所述化合物以同位素標記(例如用放射性同位素)或藉由其他方式標記標記, 包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

本文所述之化合物包括經同位素標記之化合物, 其與本文所呈現之多種化學式及結構所述之彼等化合物相同, 但實際上一或多個原子經原子質量或質量數不同於自然界中常見之原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、氟及氯之同位素, 諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。在一個態樣中, 經同位素標記之本文所述化合物(例如其中併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素之化合物)適用於藥物及/或基質組織分佈分析。在一個態樣中, 用諸如氬之同位素取代得到由較大代謝穩定性產生之某些治療優點, 諸如增加之活體內半衰期或降低之

劑量需求。在一些實施例中，用一或多個氬原子置換一或多個存在於本文所述化合物中之氫原子。

在額外或其他實施例中，本文所述化合物在投與有需要之生物時發生代謝以產生代謝物，接著用以產生所需作用應，包括所需治療作用。

如本文所用之「醫藥學上可接受」係指不會消除化合物之生物活性或特性且相對無毒之物質，諸如載劑或稀釋劑，亦即可將該物質投與個體而不會導致不合需要之生物作用或不會以有害方式與包含其之組合物之任一組分相互作用。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不對其所投與之生物產生顯著刺激且不消除化合物之生物活性及特性之化合物的調配物。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽藉由使本文所述化合物與酸反應獲得。醫藥學上可接受之鹽亦藉由使本文所述化合物與鹼反應以形成鹽來獲得。

本文所述化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式形成及/或使用。醫藥學上可接受之鹽的類型包括(但不限於)：(1)由使游離鹼形式之化合物與醫藥學上可接受以下各物反應形成之酸加成鹽：無機酸，形成諸如以下之鹽：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽及其類似物；或有機酸，形成諸如以下之鹽：乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、L-蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙酸鹽、

三丁基乙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、黏康酸鹽、丁酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙戊酸鹽及其類似物；(2)存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子，例如鹼金屬離子(例如鋰鹽、鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬離子(例如鎂鹽或鈣鹽)或鋁離子(例如鋁鹽)置換時形成之鹽。在一些情況下，本文所述之化合物可與有機鹼配合形成鹽，諸如(但不限於)乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、緩血酸胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、二環己胺鹽或參(羥基甲基)甲胺鹽。在其他情況下，本文所述化合物可與胺基酸形成鹽，諸如(但不限於)精胺酸鹽、離胺酸鹽及其類似物。用以與包括酸性質子之化合物形成鹽之可接受之無機鹼包括(但不限於)氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。

應瞭解，提及醫藥學上可接受之鹽包括溶劑加成形式。溶劑化合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)結晶之過程中形成。在溶劑為水時形成水合物，或在溶劑為醇時形成醇化物。本文所述化合物之溶劑化合物宜可在本文所述過程中製備或形成。另外，本文所提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。

某些術語

除非另外陳述，否則以下用於本申請案(包括說明書及申請專利範圍)之術語具有下文給定之定義。必須指出，除非上下文另外明確指示，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。除非另外指明，否則採用習知之質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組DNA技術及藥理學方法。在本申請案中，除非另有說明，否則使用「或」或「及」意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括

(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具限制性。本文所用之章節標題僅出於組織目的而不應被視為限制所述標的物。

「烷基」係指脂族烴基。烷基部分可為分支鏈或直鏈。「烷基」可具有1至6個碳原子(每當在本文中出現時，諸如「1至6」之數值範圍係指給定範圍中之各整數；例如「1至6個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等、直至且包括6個碳原子組成，但本定義亦涵蓋不指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。典型烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、新戊基、己基及其類似基團。在一些實施例中，烷基之一或多個氫原子經一或多個氬原子置換。

術語「鹵基(halo)」或者「鹵素」或「鹵基(halide)」意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

術語「鍵」或「單鍵」係指當藉由一鍵連接之原子視為較大子結構之一部分時，兩個原子或兩個部分之間的化學鍵。在一個態樣中，當本文所述之基團為一鍵時，所提及之基團不存在，由此使得其餘已確定基團之間形成一鍵。

術語「部分」係指分子之特定片段或官能基。化學部分為嵌入或附加至分子之通常公認之化學實體。

本文所述之方法及調配物包括使用具有式(I)、(II)或(III)之結構之化合物的*N*-氧化物(適當時)、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥學上可接受之鹽以及具有相同類型之活性之此等化合物的活性代謝物。在一些情況下，化合物可以互變異構體形式存在。所有互變異構體均包括在本文所呈現之化合物之範疇內。在特定實施例中，本文所述之化合物以用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)溶劑化之形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化形式存

在。

術語「對映異構比」係指混合物中之一種對映異構體與另一種對映異構體之百分比之比率。在一些實施例中，本文所揭示之組合物包括對映異構比如下之式(III)：至少80%-(S):20%-(R)、至少85%-(S):15%-(R)、至少90%-(S):10%-(R)、至少95%-(S):5%-(R)、至少99%-(S):1%-(R)或大於99%-(S):1%-(R)。在一些實施例中，本文所述之組合物包括對映異構純之式(III)化合物。在一些實施例中，本文所揭示之組合物包括對映異構比如下之式(II)：至少80%-(R):20%-(S)、至少85%-(R):15%-(S)、至少90%-(R):10%-(S)、至少95%-(R):5%-(S)、至少99%-(R):1%-(S)或大於99%-(R):1%-(S)。在一些實施例中，本文所述之組合物包括對映異構純之式(II)化合物。

如本文所用之關於調配物、組合物或成分之術語「可接受」意謂對所治療之個體的整體健康不具有持續有害作用。

如本文中所用，術語「調節」意謂與標靶直接或間接相互作用以便改變標靶之活性，包括僅例如增強標靶之活性、抑制標靶之活性、限制標靶之活性或延伸標靶之活性。

如本文所用之術語「調節劑」係指與靶標直接或間接相互作用之分子。相互作用包括(但不限於)促效劑、部分促進劑、反向促效劑、拮抗劑、下調劑或其組合之相互作用。在一些實施例中，調節劑為拮抗劑。在一些實施例中，調節劑為下調劑。

如本文所用之「選擇性雌激素受體調節劑」或「SERM」係指以不同方式調節不同組織中雌激素受體之活性的分子。舉例而言，在一些實施例中SERM展示在一些組織中之ER拮抗劑活性及在其他組織中之ER促效劑活性。在一些實施例中，SERM展示在一些組織中之ER拮抗劑活性及在其他組織中ER促效劑活性最小或無。在一些實施例中，SERM展示在乳房組織、卵巢組織、子宮內膜組織及/或子宮頸組

織中之ER拮抗劑活性，但在子宮組織中ER促效劑活性最小或無。

如本文所用之術語「拮抗劑」係指結合至細胞核激素受體且隨後使細胞核激素受體之促效劑誘導之轉錄活性減小之小分子藥劑。

如本文所用之術語「促效劑」係指結合至細胞核激素受體且隨後在無已知促效劑存在下使細胞核激素受體轉錄活性增加之小分子藥劑。

如本文所用之術語「反向促效劑」係指結合至細胞核激素受體且隨後在無已知促效劑存在下使所存在之細胞核激素受體轉錄活性之基礎水準減小之小分子藥劑。

如本文所用之術語「下調劑」係指結合至細胞核激素受體且隨後使該受體之穩態蛋白質含量降低之小分子藥劑。在一些實施例中，如本文所述之下調劑會使穩態雌激素受體含量降低至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些實施例中，如本文所述之下調劑會使穩態雌激素受體含量降低至少65%。在一些實施例中，如本文所述之下調劑會使穩態雌激素受體含量降低至少85%。

如本文所用之術語「選擇性雌激素受體」或「SERD」係指相對於其他受體優先結合至雌激素受體且隨後使穩態雌激素受體含量降低之小分子藥劑。

如本文所用之術語「ER依賴性」係指無雌激素受體存在下不會出現或不會以相同程度出現之疾病或病況。

如本文所用之術語「ER介導性」係指無雌激素受體存在下不會出現但在雌激素受體存在下可出現之疾病或病況。

如本文所用之術語「ER敏感性」係指無雌激素存在下不會出現或不會以相同程度出現之疾病或病況。

如本文所用之術語「癌症」係指傾向於以不受控制之方式增殖，且在一些情況下傾向於轉移(擴散)的細胞異常生長。癌症之類型包括(但不限於)處於疾病之任何階段有或無癌轉移之實體腫瘤(諸如膀胱、腸、大腦、乳房、子宮內膜、心臟、腎臟、肺、子宮、淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他內分泌器官(甲狀腺)、前列腺、皮膚(黑素瘤或基底細胞癌)之實體腫瘤)或血液腫瘤(諸如白血病及淋巴瘤)。

癌症之其他非限制性實例包括急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、腎上腺皮質癌、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/桿狀瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、腦及脊髓腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、胚胎腫瘤、子宮內膜癌、室管膜母細胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)家族腫瘤、眼癌、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃部(胃)癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質瘤(GIST)、胃腸道基質細胞瘤、生殖細胞瘤、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞(肝)癌症、霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤(內分泌胰腺)、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、腎癌、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、白血病、急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、毛細胞性白血病、肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮膚T-細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、神經管胚細胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、間皮瘤、口腔癌、慢性骨髓性白血病、骨髓白血病、多發性骨髓瘤、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小細胞

肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低度潛在惡性腫瘤(ovarian low malignant potential tumor)、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、中等分化之松果體實質性腫瘤、松果體母細胞瘤及小腦幕上原始神經外胚層瘤(supratentorial primitive neuroectodermal tumor)、垂體瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤家族腫瘤、肉瘤、卡波西肉瘤、塞紮里症候群(Sézary syndrome)、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃部(胃)癌症、小腦幕上原始神經外胚層瘤、T-細胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)。

如本文所用之術語「共同投藥」或其類似者意謂涵蓋向單個患者投與所選治療劑且意欲包括以相同或不同投藥途徑或同時或不同時投與藥劑之治療方案。

如本文所用之術語「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上減輕所治療之疾病或病狀之一或多種症狀的所投與之藥劑或化合物之量。結果可為減輕及/或緩解疾病之病徵、症狀或病因或發生生物系統之任何其他所需改變。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為使疾病症狀臨床上顯著減少所需之包含如本文所揭示之化合物之組合物的量。可使用諸如劑量遞增研究之技術測定任何個別情況下之適當「有效」量。

如本文所用之術語「增強(enhance/enhancing)」意謂增加或延長所需作用之效能或持續時間。因此，關於促進治療劑之作用，術語「促進」係指增加或延長其他治療劑對系統之作用的效能或持續時間

之能力。如本文所用之「增強有效量」係指足以增強另一治療劑在所需系統中之作用的量。

如本文所用之術語「醫藥組合」意謂由混合或組合一種以上活性成分產生之產物且包括活性成分之固定與非固定組合。術語「固定組合」意謂將活性成分(例如式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)與輔劑以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂將活性成分(例如式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽)及輔劑以各別實體同時、並行或連續投與患者，無特定間隔時間限制，其中該投與在患者體內提供兩種化合物之有效含量。後者亦適用於混合物療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

術語「套組」及「製品」以同義語使用。

本文中所揭示之化合物之「代謝物」為當化合物代謝時形成之化合物的衍生物。術語「活性代謝物」係指當化合物代謝時形成之化合物的生物活性衍生物。如本文所用之術語「代謝」係指過程(包括(但不限於)水解反應及酶催化之反應)之總和，藉由該過程之總和特定物質經有機體改變。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸轉移酶催化活化葡萄糖醛酸分子向芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離硫氫基之轉移。本文所揭示之化合物之代謝物視情況藉由以下來鑑別：向主體投與化合物並分析主體之組織樣品，或將化合物與肝臟細胞一起活體外培育並分析所得化合物。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物。哺乳動物之實例包括(但不限於)哺乳動物類別之任何成員：人類、非人靈長類(諸如黑猩猩及其他猿類及猴類物種)；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，諸如兔、狗及貓；實驗室動物，包括啮齒動物，例如大鼠、小鼠

及天竺鼠及其類似動物。在一個態樣中，哺乳動物為人類。

如本文所用之術語「治療(treat/treating/treatment)」包括預防性及/或治療性地緩解、緩和或改善疾病或病狀之至少一種症狀；預防其他症狀；抑制疾病或病狀，例如使疾病或病狀之發展停滯；減輕疾病或病狀；致使疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所導致之病狀；或使疾病或病狀之症狀停止。

投藥途徑

適合之投藥途徑包括(但不限於)口服、靜脈內、經直腸、氣霧劑、非經腸、經眼、經肺、經黏膜、經皮、經陰道、經耳、經鼻及局部投藥。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接心室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

在某些實施例中，如本文所述之化合物以局部而非全身方式投與，例如通常以積存製劑或持續釋放調配物之形式經由將化合物直接注射至器官中。在特定實施例中，長效調配物藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。此外，在其他實施例中，藥物在靶向藥物遞送系統中，例如在塗佈有器官特異性抗體之脂質體中進行遞送。在此類實施例中，脂質體靶向器官且藉由器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所述之化合物以快速釋放調配物形式、緩釋調配物形式或中間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，本文所述之化合物係局部投與。

醫藥組合物/調配物

在一些實施例中，將本文所述之化合物調配成醫藥組合物。醫藥組合物以習知方式使用一或多種有助於加工活性化合物之醫藥學上可接受之惰性成分調配成醫藥學上可用之製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。本文所述之醫藥組合物之概述可見於例如Remington:

The Science and Practice of Pharmacy, 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A.及Lachman, L.編, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第17版 (Lippincott Williams & Wilkins1999), 此類揭示內容以引用的方式併入本文中。

本文提供包括式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種醫藥學上可接受惰性成分的醫藥組合物。在一些實施例中, 本文所述之化合物以醫藥組合物形式投與, 其中式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其他活性成分如同在組合療法中般混合。在其他實施例中, 醫藥組合物包括其他藥用或醫藥藥劑、載劑、佐劑、保藏劑、穩定劑、潤濕劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。在其他實施例中, 醫藥組合物包括其他治療上有價值之物質。

如本文所用之醫藥組合物係指式(I)、(II)或(III)之化合物或或其醫藥學上可接受之鹽與諸如以下之其他化學組分(亦即醫藥學上可接受惰性成分)之混合物: 載劑、賦形劑、黏合劑、填充劑、懸浮劑、調味劑、甜味劑、崩解劑、分散劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、稀釋劑、增溶劑、增濕劑、塑化劑、穩定劑、滲透增強劑、濕潤劑、消泡劑、抗氧化劑、防腐劑或其一種或多種組合。醫藥組合物有助於向哺乳動物投與化合物。

治療有效量視疾病之嚴重程度、個體之衰老及相對健康狀況、所用化合物之效能及其他因素可極大不同。化合物可單獨或與作為混合物之各組分一或多種治療劑組合使用。

藉由適當投藥途徑向個體投與本文所述之醫藥調配物, 該等適

當投藥途徑包括(但不限於)口服、非經腸(例如靜脈內、皮下、肌肉內)、鼻內、經頰、局部、經直腸或經皮投藥途徑。本文所述之醫藥調配物包括(但不限於)水性液體分散液、自乳化分散液、固溶體、脂質體分散液、氣霧劑、固體劑型、散劑、立即釋放調配物、控制釋放調配物、速熔調配物、錠劑、膠囊、丸劑、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

包括式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物以習知方式製造，諸如僅例如藉助於習知混合、溶解、成粒、成糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或壓縮方法。

醫藥組合物將包括至少一種呈游離酸或游離鹼形式或醫藥學上可接受之鹽形式之式(I)、(II)或(III)之化合物作為活性成分。此外，本文所述之方法及醫藥組合物包括使用N-氧化物(適當時)、結晶形式、非晶形相以及具有相同類型之活性之此等化合物的活性代謝物。在一些實施例中，本文所述之化合物以非溶劑化或用諸如水、乙醇及其類似物之醫藥學上可接受之溶劑溶劑化之形式存在。亦認為本文所呈現之化合物之溶劑化形式為本文所揭示。

將包括式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的本文所述之醫藥組合物調配成任何合適之劑型，包括(但不限於)水性口服分散液、液體、凝膠、糖漿劑、酏劑、漿料、懸浮液、固體口服劑型、控制釋放調配物、速熔調配物、起泡調配物、凍乾調配物、錠劑、散劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、延時釋放調配物、緩釋調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物及混合立即與控制釋放調配物。

口服投與之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨醇)製成之軟密封膠囊。配合插入膠囊含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑、及/或諸如滑

石或硬脂酸鎂之潤滑劑、及視情況選用之穩定劑混合。在一些實施例中，配合插入膠囊除膠囊殼及該活性成分以外不包括任何其他成分。在軟膠囊中，將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之適合液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。

用於口服投與之所有調配物均呈適用於該投藥之劑量。

在一個態樣中，固體口服劑型藉由混合式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下一或多者來製備：抗氧化劑、調味劑及載劑物質，諸如黏合劑、懸浮劑、崩解劑、填充劑、界面活性劑、增溶劑、穩定劑、潤滑劑、潤濕劑及稀釋劑。

在一些實施例中，本文所揭示之固體劑型呈以下形式：錠劑(包括懸浮錠劑、速熔錠劑、咬崩解錠劑、快速崩解錠劑、起泡錠劑或囊片)、丸劑、散劑、膠囊、固態分散液、固溶體、生物可侵蝕劑型、控制釋放調配物、脈衝釋放調配物、多微粒調配物、珠粒、集結粒、顆粒。在其他實施例中，醫藥調配物呈散劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈錠劑形式。在其他實施例中，醫藥調配物呈膠囊形式。

在一些實施例中，例如錠劑、起泡錠劑及膠囊之固體劑型藉由混合式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種醫藥賦形劑的粒子以形成散裝摻合組合物來製備。散裝摻合物容易細分成具有相等有效性之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。在一些實施例中，個別單元劑量包括薄膜衣。此等調配物藉由習知調配物技術來製造。

習知調配物技術包括以下辦法中之一者或組合：(1)乾式混合、(2)直接壓縮、(3)研磨、(4)乾式或非水性造粒、(5)濕式造粒或(6)熔融。其他方法包括例如噴霧乾燥、盤包覆包衣、熔融造粒、造粒、流體化床噴霧乾燥或包覆包衣(例如沃斯特包覆包衣(wurster coating))、切向塗佈、頂部噴霧、壓片、擠出及其類似方法。

在一些實施例中，錠劑將包括包圍最終壓縮錠劑之薄膜。在一些實施例中，薄膜衣可使式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽自調配物延時釋放。在其他實施例中，薄膜衣有助於實現患者順應性(例如Opadry[®]包衣或糖包衣)。包括Opadry[®]之薄膜衣通常在錠劑重量之約1%至約3%之範圍內。

膠囊可例如藉由將上述化合物之調配物之散裝摻合物置放於膠囊內來製備。在一些實施例中，將調配物(非水性懸浮液及溶液)置放於軟明膠膠囊中。在其他實施例中，將調配物置放於標準明膠膠囊或非明膠膠囊(諸如包含HPMC之膠囊)中。在其他實施例中，將調配物置放於噴灑膠囊中，其中將膠囊全部吞咽或在食用之前將膠囊打開並將內含物灑於食物上。

在各種實施例中，將式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及一或多種賦形劑的粒子乾式摻合且壓縮成諸如錠劑之塊狀物，該塊狀物之硬度足以提供實質上在口服投與之後不到約30分鐘、不到約35分鐘、不到約40分鐘、不到約45分鐘、不到約50分鐘、不到約55分鐘或不到約60分鐘內崩解之醫藥組合物，由此將調配物釋放至腸胃液中。

在其他實施例中，亦製備起泡散劑。已使用起泡鹽將藥品分散於水中以供口服投藥用。

在一些實施例中，調配醫藥固體口服劑型以使活性化合物控制釋放。控制釋放係指根據所需概況經較長時段將活性化合物自併入其之劑型中釋放。控制釋放概況包括例如持續釋放、延長釋放、脈衝釋放及延時釋放概況。與立即釋放組合物相比，控制釋放組合物根據預定概況經較長時段將藥劑遞送至個體。與習知快速釋放劑型相比，此類釋放速率可在較長時段內提供治療有效含量之藥劑且由此在使副作用最小的同時提供較長之藥物響應期。此類較長響應期提供許多固有

益處，該等固有益處用相應短效作用、立即釋放製劑無法獲得。

在一些實施例中，將本文所述之固體劑型調配為包覆腸溶包衣之延時釋放口服劑型，亦即調配為利用腸溶包衣影響在小腸或大腸中之釋放的如本文所述之醫藥組合物之口服劑型。在一個態樣中，包覆腸溶包衣之劑型為壓縮或模製或擠出之錠劑/模製片(mold)(包覆包衣或未包覆包衣)，其含有活性成分及/或其他組合物成分之顆粒、粉末、集結粒、珠粒或粒子，該等顆粒、粉末、集結粒、珠粒或粒子本身包覆包衣或未包覆包衣。在一個態樣中，包覆腸溶包衣口服劑型呈含有集結粒、珠粒或顆粒之膠囊形式。

採用諸如噴霧或盤包覆包衣之習知包覆包衣技術塗覆包衣。包衣厚度必須足以確保口服劑型直至達到腸道中之所需局部遞送部位仍保持完整。

在其他實施例中，本文所述之調在其他實施例中，本文所述之調配物使用脈衝式劑型進行遞送。脈衝式劑型能夠在受控制之滯後時間後之預定時間點或在特定位置提供一或多個立即釋放脈衝。例示性脈衝式劑型及其製造方法揭示於美國專利第5,011,692號、第5,017,381號、第5,229,135號、第5,840,329號及第5,837,284號中。在一個實施例中，脈衝式劑型包括至少兩組粒子(亦即多微粒)，其各含有本文所述之調配物。第一組粒子在哺乳動物攝取時實質上立即給藥活性化化合物。第一組粒子可未包覆包衣或包括包衣及/或密封劑。在一個態樣中，第二組粒子包含包覆包衣之粒子。第二組粒子上之包衣提供在攝取之後釋放第二劑量之前約2小時至約7小時之遲緩。適用於醫藥組合物之包衣描述於本文或此項技術中。

在一些實施例中，提供向個體口服投與之包括式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及至少一種分散劑或懸浮劑之醫藥調配物。該調配物可為供懸浮液用之散劑及/或顆粒，且在與水混合

時，獲得實質上均一之懸浮液。

在一個態樣中，用於口服投藥之液體調配物劑型呈水性懸浮液形式，該等水性懸浮液選自包括(但不限於)醫藥學上可接受水性口服分散液、乳劑、溶液、酏劑、凝膠及糖漿劑之群組。參見例如Singh等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版, 第754-757頁 (2002)。除式(I)化合物之粒子外，液體劑型包括添加劑，諸如：(a)崩解劑、(b)分散劑；(c)潤濕劑、(d)至少一種防腐劑、(e)黏度增強劑、(f)至少一種甜味劑及(g)至少一種調味劑。在一些實施例中，水性分散液可進一步包括結晶抑制劑。

包括式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的經頰調配物使用此項技術中已知之多種調配物來投與。舉例而言，此類調配物包括(但不限於)美國專利第4,229,447號、第4,596,795號、第4,755,386號及第5,739,136號。此外，本文所述之經頰劑型可進一步包括亦用以將劑型黏附至頰黏膜之生物可侵蝕(可水解)聚合載劑。對於經頰或舌下投藥，組合物可採用以習知方式調配之錠劑、口含錠或凝膠形式。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以經皮劑型來製備。在一個實施例中，本文所述之經皮調配物包括至少三種組分：(1)式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之調配物；(2)穿透增強劑；及(3)水性佐劑。在一些實施例中，經皮調配物包括其他組分，諸如(但不限於)膠凝劑、乳膏及軟膏基質及其類似物。在一些實施例中，經皮調配物進一步包括編織或非編織襯底材料以增強吸收且防止經皮調配物自皮膚移除。在其他實施例中，本文所述之經皮調配物可維持飽和或過飽和狀態以促進擴散至皮膚中。

在一個態樣中，適用於經皮投與本文所述之化合物之調配物使

用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片，且可為親脂性乳劑或緩衝水溶液，溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。在一個態樣中，構造此類貼片以用於醫藥劑之持續、脈衝式或按需遞送。再者，本文所述化合物之經皮遞送可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。在一個態樣中，經皮貼片提供活性化合物之受控制遞送。在一個態樣中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底部件、含有化合物及視情況存在之載劑的儲集層、視情況存在之在延長時段內以受控制及預定速率將化合物遞送至主體皮膚之速率控制障壁、及使裝置對於皮膚安全之構件。

在一個態樣中，將式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽調配成適用於肌肉內、皮下或靜脈內注射之醫藥組合物。在一個態樣中，適用於肌肉內、皮下或靜脈內注射之調配物包括生理學上可接受之無菌水性或非水性溶液、分散液、懸浮液或乳劑及供復原成為無菌可注射溶液或分散液用之無菌粉末。適合水性及非水性載劑、稀釋劑、溶劑或媒劑之實例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、十六醇聚氧乙烯醚及其類似物)、植物油及有機酯(諸如油酸乙酯)。在一些實施例中，適用於皮下注射之調配物含有添加劑，諸如保藏劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。可注射藥物形式之延長吸收可藉由使用延遲吸收之藥劑來實現，諸如單硬脂酸鋁及明膠。

對於靜脈內注射，將本文所述化合物於水溶液，較佳用生理學上相容之緩衝劑(諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中進行調配。

對於經黏膜投藥，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般在此項技術中為已知的。對於其他非經腸注射，適當調配物包括水性或非水性溶液，較佳具有生理學相容緩衝劑或賦形劑。此類賦形劑為已知的。非經腸注射可包括快速注射或持續輸注。

注射用調配物可呈現為單位劑型，例如安瓿或多劑量容器，其中添加有防腐劑。本文所述之醫藥組合物可呈於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或乳劑之適用於非經腸注射之形式，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。在一個態樣中，活性成分呈在使用之前用適合媒劑(例如無菌無熱原質水)復原之粉末形式。

在某些實施例中，可採用供醫藥化合物用之遞送系統，諸如脂質體及乳劑。在某些實施例中，本文所提供之組合物亦可包括選自以下中之黏膜黏著聚合物：例如羧甲基纖維素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、褐藻酸鈉及聚葡萄糖。

在一些實施例中，本文所述之化合物可局部投與且可調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥化合物可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

給藥方法及治療方案

在一個實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係用於製備用以受益於雌激素受體活性降低而治療哺乳動物之疾病或病狀之藥劑。治療需要此治療之哺乳動物之任一本文所述疾病或病狀之方法包括以治療有效量向該哺乳動物投與醫藥組合物，該醫藥組合物包括至少一種式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或其醫藥學上可接受之鹽、活性代謝物、前藥或醫藥學上可接受之溶劑合物。

在某些實施例中，投與含有本文所述化合物之組合物以進行防治性及/或治療性治療。在某些治療應用中，將組合物以足以治癒或至少部分抑制疾病或病狀之至少一種症狀之量投與已患疾病或病狀之患者。對此用途有效之量取決於疾病或病狀之嚴重程度及病程、先前

療法、患者之健康狀況、體重及對藥物之響應以及治療醫師之判斷。治療有效量視情況藉由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗之方法來確定。

在防治性應用中，向對特定疾病、病症或病狀敏感或以其他方式有發生特定疾病、病症或病狀風險之患者投與含有本文所述化合物之組合物。此類量定義為「預防有效量或劑量」。在此用途中，精確量亦取決於患者之健康狀況、重量及其類似者。當用於患者中時，此用途之有效量將取決於疾病、病症或病狀之嚴重程度及病程、先前療法、患者之健康狀況及對藥物之響應以及治療醫師之判斷。在一個態樣中，防治性治療包括向先前經歷所治療疾病之至少一種症狀且目前處於緩解期之哺乳動物投與醫藥組合物以預防該疾病或病狀之該等症狀復發，該醫藥組合物包含式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在某些實施例中，其中患者之病狀並未改善，根據醫生之判斷，化合物之投與為長期投與，亦即持續較長時段，包括患者壽命之整個持續時間，以改善或以其他方式控制或限制患者之疾病或病狀之症狀。

在某些實施例中，其中患者之狀況有所改善，所投與之藥物的劑量可暫時減少或暫時暫停一定時間長度(亦即「藥物假期」)。在特定實施例中，藥物假期之長度在2天與1年之間，包括僅例如2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或大於28天。藥物假期期間之劑量減少僅例如10%-100%，包括僅例如10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%及100%。

一旦患者之病狀出現改善，則在必要時投與維持劑量。隨後，在特定實施例中，根據症狀減少投藥之劑量或頻率或兩者，達到保持

改善之疾病、病症或病狀之程度。然而，在某些實施例中，患者需要長期間歇治療以防任何症狀復發。

對應於此類量之既定藥之量視諸如具體化合物、疾病病狀及其嚴重程度和、需要治療之個體或主體之特徵(例如體重、性別)之因素而改變，但卻可根據情況之具體細節來測定，包括例如所投與之具體藥物、投藥途徑、所治療之病症及所治療之個體或主體。

然而，一般而言，用於成人治療之劑量通常在每天0.01 mg至5000 mg之範圍內。在一個態樣中，用於成人治療之劑量為每天約1 mg至約1000 mg。在一個實施例中，所需劑量宜以單次劑量或同時或以適當間隔投與之分次劑量(例如以每天2次、3次、4次或大於4次之子劑量)呈現。

在一個實施例中，本文所述之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之日劑量為每公斤體重約0.01至約10 mg。在一些實施例中，基於關於個別治療方案之許多變數，劑型中活性劑之日劑量或量低於或高於本文所指出之範圍。在各種實施例中，每日及單位劑量視許多變數而改變，該等變數包括(但不限於)所用化合物之活性、待治療之疾病或病狀、投藥模式、個別個體之需求、所治療之疾病或病狀之嚴重程度及醫師之判斷。

此類治療方案之毒性及治療功效藉由標準醫藥程序在細胞培養物或實驗動物中來測定，包括(但不限於)LD₅₀及ED₅₀之測定。毒性與治療效應之間的劑量比為治療指數且其表示為LD₅₀與ED₅₀之間的比率。在某些實施例中，在調配用於哺乳動物，包括人類之治療有效日劑量範圍及/或治療有效單位劑量中使用獲自細胞培養分析及動物研究之資料。在一些實施例中，本文所述化合物之日劑量處於包括具有最小毒性之ED₅₀循環濃度之範圍內。在某些實施例中，視所用劑型及所採用之投藥途徑而定，日劑量範圍及/或單位劑量量在此範圍內變

化。

組合治療

在某些情況下，適於投與至少一種式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療劑。

在一個實施例中，一種本文所述化合物之治療效果藉由投與佐劑來增強(亦即佐劑本身可具有最小治療效益，但與另一治療劑組合，會增強對患者整體治療效益)。或者，在一些實施例中，患者所經歷之效益可藉由投與一種本文所述化合物與亦具有治療效益之另一治療劑(其亦包括治療方案)而增加。

在一個特定實施例中，將式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與第二治療劑共同投與，其中式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及第二治療劑會調節所治療之疾病、病症或病狀之不同態樣，由此提供與單獨投與任一治療劑相比更佳之整體效益。

在任何情況下，不論所治療之疾病、病症或病狀如何，患者所經歷之整體效益均可簡單地為兩種治療劑累加，或患者可經歷協同效益。

在某些實施例中，當本文所揭示之化合物與一或多種諸如其他治療有效藥物、佐劑或其類似物之其他藥劑組合投與時，在調配醫藥組合物中及/或在治療方案中將採用不同治療有效劑量之本文所揭示之化合物。用於組合治療方案之藥物及其他藥劑之治療有效劑量可藉由與上文針對活性劑本身所述類似之方式測定。此外，本文所述之預防/治療方法涵蓋使用節拍式給藥，亦即提供更頻繁之較低劑量以使毒副作用降至最低。在一些實施例中，組合治療方案涵蓋在用本文所述之第二藥劑治療之前、期間或之後開始投與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽且持續至用第二藥劑治療期間或在用第

二藥劑治療結束後之任何時間之治療方案。亦包括將式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及組合使用之第二藥劑在治療期間同時或在不同時間及/或以遞減或遞增之間隔投與之治療。組合治療進一步包括在各個時間開始及結束之週期性治療以協助患者之臨床處理。

應瞭解，治療、預防或改善尋求緩解之病狀之給藥方案根據多種因素(例如個體所患之疾病、病症或病狀；個體之年齡、體重、性膳食及醫學病狀)進行調節。因此，在一些情況下，實際採用之給藥方案有所改變，且在一些實施例中，偏離本文所述之給藥方案。

對於本文所述之組合療法，共同投與化合物之劑量視所用共同藥物之類型、所用之特定採用、所治療之疾病或病狀等等而改變。在其他實施例中，當與一或多種其他治療劑共同投與時，本文所提供之化合物與一或多種其他治療劑同時或連續投與。

在組合療法中，多種治療劑(其中一者為一種本文所述化合物)以任何次序或甚至同時投與。若同時投藥，多種治療劑僅例如以單一統一形式或以多種形式(例如以單丸劑或以兩種各別丸劑)提供。

式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及組合療法在疾病或病狀出現之前、期間或之後投與，且投與含有化合物之組合物的時序不同。因此，在一個實施例中，將本文所述化合物用作防治性的，且連續投與傾向顯現病狀或疾病之個體以預防疾病或病狀出現。在另一個實施例中，在症狀發作期間或在症狀發作之後儘快向個體投與化合物及組合物。在特定實施例中，在偵測到或所懷疑之疾病或病狀發作之後在可行之情況下儘快投與本文所述化合物。在一些實施例中，治療所需之時長不同，且治療時長經調節以適合各個體之特定需求。舉例而言，在特定實施例中，投與本文所述化合物或含有該化合物之調配物持續至少2週、約1個月至約5年。

用於組合療法之例示性藥劑

在一些實施例中，治療雌激素受體依賴性或雌激素受體介導性病狀或疾病(諸如增生性病症，包括癌症)之方法包含向哺乳動物投與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及至少一種其他治療劑。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種選自以下之其他治療活性劑組合使用：皮質類固醇、止吐劑、鎮痛劑、抗癌劑、消炎劑、激酶抑制劑、抗體、HSP90抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、免疫系統之調節劑、PD-1抑制劑、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制劑及芳香酶抑制劑。

在某些情況下，適於投與至少一種式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種其他治療劑。在某些實施例中，一或多種其他治療劑為抗癌劑。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合使用：芳香酶抑制劑、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑、CDK 4/6抑制劑、HER-2抑制劑、EGFR抑制劑、PD-1抑制劑、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑、HSP90抑制劑、VEGFR抑制劑、AKT抑制劑、化學療法或其任何組合。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與激素阻斷療法、化學療法、放射療法、單株抗體或其組合組合使用。

激素阻斷療法包括使用阻斷雌激素產生或阻斷雌激素受體之藥劑。在一些實施例中，激素阻塞療法包括使用雌激素受體調節劑及/芳香酶抑制劑。雌激素受體調節劑包括三苯乙烯衍生物(例如他莫昔芬、托瑞米芬、曲洛昔芬(droloxifene)、3-羥基他莫昔芬、艾多昔芬

(idoxifene)、TAT-59(4-羥基他莫昔芬之磷酸化衍生物)及GW5638(他莫昔芬之甲酸衍生物))；非類固醇雌激素受體調節劑(例如雷洛昔芬(raloxifene)、LY353381(SERM3)及LY357489)；類固醇雌激素受體調節劑(例如ICI-182,780)。芳香酶抑制劑包括類固醇芳香酶抑制劑及非類固醇芳香酶抑制劑。類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)該依西美坦。非類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)阿那曲唑及來曲唑。

化學療法包括使用抗癌劑。

單株抗體包括(但不限於)曲妥珠單抗(赫賽汀(Herceptin))。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種選自以下之其他治療劑組合使用：阿比特龍(abiraterone)；阿巴瑞克(abarelix)；阿德力黴素(adriamycin)；放射菌素(aactinomycin)；阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地介白素(aldesleukin)；阿侖單抗(alemtuzumab)；別嘌呤醇(allopurinol)；亞利崔托寧(alitretinoin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蔥醌(ametanttrone acetate)；胺魯米特(aminogluthimide)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；阿米福汀(amifostine)；安吡啶(amsacrine)；阿那曲唑；安黴黴素(anthramycin)；阿瑞匹坦(aprepitant)；三氧化二砷；天冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紫胞苷(azacitidine)；AZD6244；阿紫替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；鹽酸苯達莫司汀(bendamustine hydrochloride)；苯佐替派(benzodepa)；貝伐單抗(bevacizumab)；貝瑟羅汀(bexarotene)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；博萊黴素(bleomycin)；硫酸博萊黴素；硼替佐米(bortezomib)；伯舒替尼

(bosutinib)；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安(busulfan)；卡博替尼(cabozantinib)；放線菌素C(cactinomycin)；卡魯甾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新(carzelesin)；卡培他濱；西地芬戈(cedefingol)；西妥昔單抗(cetuximab)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；順鉑(cisplatin)；克拉屈濱(cladribine)；氯法拉濱(clofarabine)；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷(cytarabine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；達沙替尼(dasatinib)；鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)；放線菌素D (dactinomycin)；達貝泊汀 α (darbepoetin alfa)；地西他濱(decitabine)；地加瑞克(degarelix)；地尼介白素迪夫托斯(denileukin diftitox)；地那司波(dinaciclib)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；鹽酸右雷佐生(dexrazoxane hydrochloride)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧；地吡醌(diaziquone)；多烯紫杉醇；小紅莓(doxorubicin)；鹽酸小紅莓；曲洛昔芬；檸檬酸曲洛昔芬；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；艾曲波帕乙醇胺(eltrombopag olamine)；恩洛鉑(enloplatin)；ENMD-2076；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啉(epipropidine)；鹽酸表柔比星；依伯汀 α (epoetin alfa)；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸埃羅替尼(erlotinib hydrochloride)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌氮芥(estrामustine)；雌氮芥磷酸鈉(estrामustine phosphate sodium)；依他噻唑(etanidazole)；依託泊苷(etoposide)；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；依維莫司(everolimus)；依西美坦；鹽酸法屈唑(fadrozole)

hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；非瑞替尼(fenretinide)；非格司亭；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉賓(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(flourouracil)；氟西他濱(flurocitabine)；氟洛替尼(foretinib)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；氟維司群；吉非替尼(gefitinib)；吉西他濱；鹽酸吉西他濱；吉西他濱-順鉑；吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)；乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)；GSK1120212；乙酸組胺瑞林(histrelin acetate)；羥基脲(hydroxyurea)；鹽酸艾達黴素(idarubicin hydrochloride)；異環磷醯胺(ifosfamide)；依莫福辛(iimofosine)；替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)；艾達黴素；異環磷醯胺(ifosfamide)；甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)；咪喹莫特(imiquimod)；介白素II(包括重組介白素II或rIL2)、干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -1a；干擾素 γ -1b；異丙鉑(iproplatin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；伊沙匹隆；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；拉帕替尼；來那度胺(lenalidomide)；來那度胺來曲唑；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium)；乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)；左旋咪唑(levamisole)；脂質體阿糖胞苷；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蔥醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸甲烯雌醇(melengestrol acetate)；美法侖(melphalan)；美諾立爾(menogaril)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺喋呤(methotrexate)；甲胺喋呤鈉；甲氧沙林(methoxsalen)；氯苯胺啶(metoprine)；美妥替哌(meturedopa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托

馬星(mitomalcin)；絲裂黴素C (mitomycin C)；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；MM-121；黴酚酸(mycophenolic acid)；丙酸諾龍苯(nandrolone phenpropionate)；奈拉濱(nelarabine)；尼羅替尼(nilotinib)；諾考達唑(nocodazole)；諾非單抗(nofetumomab)；諾加黴素(nogalamycin)；奧伐組單抗(ofatumumab)；奧那組單抗(onartuzumab)；奧普瑞白介素(oprelvekin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；太平洋紫杉醇；帕博司波(palbociclib) (PD-0332991)；帕利夫明(palifermin)；鹽酸帕洛諾司瓊(palonosetron hydrochloride)；帕米膦酸鹽(pamidronate)；培非格司亭；培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)；噴司他丁(pentostatin)；帕尼單抗(panitumumab)；鹽酸帕佐泮尼(pazopanib hydrochloride)；培美曲塞二鈉；普樂沙福(plerixafor)；普拉曲沙(pralatrexate)；培門冬酶(pegaspargase)；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非羅黴素(porfiromycin)；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素(puromycin)；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；奎納克林(quinacrine)；鹽酸雷洛昔芬；拉布立酶(rasburicase)；重組HPV二價疫苗；重組HPV四價疫苗；利波腺苷(riboprime)；羅穀亞胺(rogletimide)；利妥昔單抗(rituximab)；羅米地辛(romidepsin)；羅米司亭(romiplostim)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；塞卡替尼(saracatinib)；沙格司亭(sargramostim)；塞利希布(seliciclib)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；西普亮塞-T (sipuleucel-T)；索拉

非尼(sorafenib)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸螺旋鍺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈脲佐菌素(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；蘋果酸舒尼替尼(sunitinib malate)；他利黴素(talisomycin)；檸檬酸他莫昔芬；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；TAK-733；喃氟啶(tegafur)；鹽酸替洛萸醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫唑胺(temozolomide)；替莫泊芬(temoporfin)；坦羅莫司(temsirolimus)；替尼泊甙(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內脂(testolactone)；沙立度胺(thalidomide)；硫米噁呤(thiamiprine)；硫鳥噁呤(thioguanine)；噻替派(thiotepa)；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紫明(tirapazamine)；鹽酸拓朴替康(topotecan hydrochloride)；托瑞米芬；托西莫單抗及I 131碘托西莫單抗(tositumomab)；曲妥珠單抗；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；維甲酸(tretinoin)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；曲美沙特(trimetrexate)；葡萄糖醛酸曲美沙特；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulazole hydrochloride)；U3-1287；尿嘧啶芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐柔比星(valrubicin)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬(verteporfin)；長春鹼(vinblastine)；硫酸長春鹼；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏立諾他(vorinostat)；伏羅唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；唑來膦酸(zoledronic acid)；或鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)。

在一些實施例中，至少一種其他化學治療劑係選自僅例如阿侖

單抗、三氧化二砷、天冬醯胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、貝伐單抗、西妥昔單抗、基於鉑之化合物(諸如順鉑)、克拉屈濱、道諾黴素/小紅莓/艾達黴素、伊立替康、氟達拉賓、5-氟尿嘧啶、吉妥單抗、甲胺喋呤、紫杉醇、替莫唑胺、硫鳥嘌呤或各類藥物，包括激素(抗雌激素藥、抗雄激素藥或促性腺激素釋放激素類似物)、干擾素(諸如 α 干擾素)、氮芥(諸如白消安或美法侖或二氯甲二乙胺)、類視黃素(諸如維甲酸)、拓撲異構酶抑制劑(諸如伊立替康或拓撲替康)、酪胺酸激酶抑制劑(諸如吉非替尼或伊馬替尼)或治療藉由此類療法誘發之病徵或症狀之藥劑，包括別嘌醇、非格司亭、格拉司瓊(granisetron)/昂丹司瓊(ondansetron)/帕洛諾司瓊、屈大麻酚(dronabinol)。

在一個態樣中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一或多種抗癌劑組合投與或調配。在一些實施例中，一或多種抗癌劑為促凋亡劑。抗癌劑之實例包括(但不限於)以下任一者：棉子酚、根納三思(genasense)、多酚E、氯富辛(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚蟲素、腫瘤壞死因子相關之細胞凋亡誘導配位體(TRAIL)、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、小紅莓、長春新鹼、依託泊苷、吉西他濱、伊馬替尼、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米、曲妥珠單抗、BAY 11-7082、PKC412或PD184352、太平洋紫杉醇及太平洋紫杉醇之類似物。具有基本紫杉烷構架作為共用結構特徵之化合物亦已展示由於穩定微管而具有阻滯處於G2-M期之細胞的能力，且可適用於與本文所述之化合物組合治療癌症。

與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用之抗癌劑之其他實例包括有絲分裂誘致劑活化之蛋白激酶信號傳導之

抑制劑，例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002；Syk抑制劑；抑制劑；及抗體(例如美羅華(rituxan))。

與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用之抗癌劑之其他實例包括芳香酶抑制劑。芳香酶抑制劑包括類固醇芳香酶抑制劑及非類固醇芳香酶抑制劑。類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)依西美坦。非類固醇芳香酶抑制劑包括(但不限於)阿那曲唑及來曲唑。在一些實施例中，芳香酶抑制劑為阿那曲唑、來曲唑或依西美坦。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與CDK 4/6抑制劑組合投與。在一些實施例中，CDK 4/6抑制劑為帕博司波(PD-0332991)、LEE011或LY283519。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑組合投與。在一些實施例中，磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑為依維莫司、坦羅莫司、BEZ235、BYL719、GDC0032、BKM120、BGT226、GDC0068、GDC-0980、GDC0941、INK128 (MLN0128)、INK1117、OSI-027、CC-223、AZD8055、SAR245408、SAR245409、PF04691502、WYE125132、GSK2126458、GSK-2636771、BAY806946、PF-05212384、SF1126、PX866、AMG319、ZSTK474、Cal101、PWT33597、CU-906、AZD-2014或CUDC-907。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與組蛋白脫乙酰基酶抑制劑(HDAC)組合投與。在一些實施例中，HDAC抑制劑為恩替諾特(entinostat)、伏立諾他(SAHA)、帕比司他(panobinostat)或莫塞諾他(mocetinostat)。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與HER-2抑制劑組合投與。在一些實施例中，HER-2抑制劑為曲妥珠單抗、帕妥珠單抗(pertuzumab)或TDM-1。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與表皮成長因子受體(EGFR)抑制劑組合投與。在一些實施例中，EGFR抑制劑為拉帕替尼、吉非替尼、埃羅替尼、西妥昔單抗、卡奈替尼(canertinib)、帕尼單抗、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、OSI-632、凡德他尼(vandetanib)、阿法替尼(afatinib)、MP-412、AEE-788、來那替尼(neratinib)、XL-647、達可替尼(dacomitinib)、AZD-8931、CUDC-101、AP-26113、MEHD7945A或CO-1686。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與抗血管生成劑組合投與。在一些實施例中，抗血管生成劑為VEGFR抑制劑。在一些實施例中，抗血管生成劑為多激酶靶向劑。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗、ABR-215050(他喹莫德(tasquinimod))、CHIR-258(多韋替尼(dovitinib))、EXEL-7647、OSI-930、BIBF-1120、BAY-73-4506、BMS-582664(布立尼布(brivanib))、RO-4929097、JNJ-26483327、AZD-2171(西地尼布(cediranib))、索拉非尼、阿柏西普(aflibercept)、恩紫妥林(enzastaurin)、AG-013736(阿西替尼(axitinib))、GSK-786034(帕佐泮尼)、AP-23573或舒尼替尼(sunitinib)。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與抗PD-1劑組合投與。在一些實施例中，抗PD-1劑為MK-3475、尼魯單抗(Nivolumab)、MPDL3280A或MEDI4736。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與AKT抑制劑組合投與。在一些實施例中，AKT抑制劑為GDC0068、MK-2206、AT7867、GSK2110183、GSK2141795、

AZD5363或GSK690693。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與IGFR抑制劑組合投與。在一些實施例中，IGFR抑制劑為西妥木單抗(cixutumumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、BMS-754807或MEDI-573。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與FGFR抑制劑組合投與。在一些實施例中，FGFR抑制劑為CHIR-258(多韋替尼)、E-3810或AZD4547。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與小紅莓、卡培他濱、長春瑞賓、太平洋紫杉醇、多西他賽(doxetaxel)或順鉑組合投與。

與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用之其他抗癌劑包括烷基化劑、抗代謝物、天然產物或激素，例如氮芥(例如甲氯乙胺(mechloroethamine)、環磷醯胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷基酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、羅氮芥(lomusitne)等)或三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine)等)。抗代謝物之實例包含但不限於葉酸類似物(例如甲胺喋呤)或嘧啶類似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤類似物(例如巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁)。

與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用天然產物之實例包含但不限於長春花生物鹼(例如長春鹼、長春新鹼)、表鬼臼毒素(例如依託泊苷)、抗有絲分裂劑(例如道諾黴素、小紅莓、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)或生物響應調節劑(例如干擾素 α)。

與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽組合使用烷基化劑之實例包括(但不限於)氮芥(例如甲氯乙胺、環磷醯胺、苯丁酸氮芥、美法侖等)、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰

胺、噻替派)、磺酸烷酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀、羅氮芥、司莫司汀、鏈脲佐菌素等)或三氮烯(達卡巴嗪等)。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合用以治療癌症：第二抗雌激素(例如他莫昔芬)、抗雄激素(例如比卡魯胺、氟他胺(flutamide)、恩雜魯胺(enzalutamide))、促性腺激素釋放激素類似物(例如亮丙立德)。

可用於本文所述之治療或預防癌症之方法及組合物之其他藥劑包括鉑配位複合物(例如順鉑、卡鉑)、蒽醌(例如米托蒽醌)、經取代脲(例如羥基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、腎上腺皮質抑制藥(例如米托坦、胺魯米特)。

藉由使G2-M期之細胞停滯而起作用之抗癌劑之實例包括(但不限於)以下：市售藥物及研發中之藥物：厄布洛唑、海兔毒素10(Dolastatin 10)、羥乙基磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)、長春新鹼、NSC-639829、迪斯德莫來(Discodermolide)、ABT-751、阿托汀(Altorhyrtin)(諸如阿托汀A及阿托汀C)、海綿抑素(Spongistatin)(諸如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride)、埃博黴素(Epothilone)(諸如埃坡黴素A、埃坡黴素B、埃坡黴素C、埃坡黴素D、埃坡黴素E、埃坡黴素F、埃坡黴素B N-氧化物、埃坡黴素A N-氧化物、16-氮雜埃坡黴素B、21-胺基埃坡黴素B、21-羥基埃坡黴素D、26-氟埃坡黴素、奧瑞他汀PE(Auristatin PE)、索博立汀(Soblidotin)、硫酸長春新鹼、念珠藻環肽52 (Cryptophycin 52)、維特醯胺(Vitilevuamide)、特吡萊辛A(Tubulysin A)、坎那德索(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin)、昂考西定A1斐濟立德B (Oncocidin A1 Fijianolide B)、拉利立德(Laulimalide)、諾斯卡辛(Narcosine)、諾斯卡品(Nascapine)、哈密特

林(Hemiasterlin)、乙醯基丙酮酸雙釩(Vanadocene acetylacetonate)、因達諾新榴塞洛素(Indanocine Eleutherobin) (諸如去甲基榴塞洛素(Desmethyleleutherobin)、去乙醯基榴塞洛素(Desaetyeleleutherobin)、異榴塞洛素A(Isoeleutherobin A)及Z-榴塞洛素(Z-Eleutherobin))、卡瑞塞得(Caribaeoside)、卡瑞林(Caribaeolin)、軟海綿素B(Halichondrin B)、含氯環肽A (Diazonamide A)、箭根薯酮內酯A (Taccalonolide A)、地唑他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯((-)-Phenylahistin)、梅瑟寧B (Myoseverin B)、瑞司他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)。

在一個態樣中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與以下共同投與：溶血栓藥(例如阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)、鏈激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)或組織纖維蛋白溶酶原活化因子)、肝素、亭紮肝素(tinzaparin)、華法林(warfarin)、達比加群(dabigatran)(例如達比加群酯)、Xa抑制劑(例如方達珀魯(fondaparinux)、德拉珀魯(draparinux)、利伐沙班(rivaroxaban)、DX-9065a、奧米沙班(otamixaban)、LY517717或YM150)、噻氯匹定(ticlopidine)、克羅匹多(clopidogrel)、CS-747(普拉格雷(prasugrel)、LY640315)、希美加群(ximelagatran)或BIBR 1048。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與止吐劑組合使用以治療可由使用式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、抗癌劑及/或放射療法引起之噁心或嘔吐。

止吐劑包括(但不限於)神經激肽-1受體拮抗劑、5HT₃受體拮抗劑(諸如昂丹司瓊、格拉司瓊、托烷司瓊(tropisetron)、帕洛諾司瓊及紮替司瓊(zatisetron)、GABAB受體促效劑(諸如氯苯胺丁酸(baclofen))、

皮質類固醇(諸如地塞米松(dexamethasone)、潑尼松(prednisone)、潑尼龍(prednisolone)或其他)、多巴胺拮抗劑(諸如(但不限於)多潘立酮(domperidone)、氟哌啶(droperidol)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、普魯米近(promethazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲氧氯普胺(metoclopramide))、抗組織胺(H1組胺受體拮抗劑，諸如(但不限於)賽克利嗪(cyclizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、美克利嗪(meclizine)、普魯米近(promethazine)、安泰樂(hydroxyzine)、大麻素(諸如(但不限於)大麻(cannabis)、麻林酚(marinol)、屈大麻酚)及其他(諸如(但不限於)三甲氧苯醯胺；姜(ginger)、愈吐寧錠(emetrol)、異丙酚(propofol))。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與適用於治療貧血之藥劑組合使用。此類貧血治療劑為持續性紅血球生成受體活化劑(諸如依伯汀- α)。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與適用於治療嗜中性白細胞減少症之藥劑組合使用。適用於治療嗜中性白細胞減少症之藥劑之實例包括(但不限於)調節嗜中性白血球之產生及功能之造血性成長因子，諸如人類粒細胞群落刺激因子(G-CSF)。G-CSF之實例包括非格司亭。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與皮質類固醇一起投與。皮質類固醇包括(但不限於)：倍他米松(betamethasone)、潑尼松、阿氯米松(alclometasone)、醛固酮(aldosterone)、安西奈德(amcinonide)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、布地奈德(budesonide)、環索奈德(ciclesonide)、氯倍他索(clobetasol)、氯倍他松(clobetasone)、氯可托龍(clocortolone)、氯潑尼醇(cloprednol)、可的松(cortisone)、可的伐

啞 (cortivazol) 、 地 夫 可 特 (deflazacort) 、 去 氧 皮 質 酮 (deoxycorticosterone) 、 地 奈 德 (desonide) 、 去 羥 米 松 (desoximetasone) 、 去 氧 皮 質 酮 (desoxycortone) 、 地 塞 米 松 、 二 氟 拉 松 (diflorasone) 、 二 氟 可 龍 (diflucortolone) 、 二 氟 潑 尼 酯 (difluprednate) 、 氟 氯 奈 德 (fluclorolone) 、 氟 氫 可 的 松 (fludrocortisone) 、 氟 氫 縮 松 (fludroxycortide) 、 氟 米 松 (flumetasone) 、 氟 尼 縮 松 (flunisolide) 、 膚 輕 鬆 縮 丙 酮 化 物 (fluocinolone acetonide) 、 醋 酸 氟 輕 鬆 (fluocinonide) 、 氟 可 丁 (fluocortin) 、 氟 可 龍 (fluocortolone) 、 氟 米 龍 (fluorometholone) 、 氟 培 龍 (fluperolone) 、 氟 潑 尼 定 (fluprednidene) 、 氟 替 卡 松 (fluticasone) 、 氟 甲 醯 龍 (formocortal) 、 哈 西 奈 德 (halcinonide) 、 鹵 米 松 (halometasone) 、 氫 化 可 的 松 (hydrocortisone/皮 質 醇 (cortisol) 、 醋 丙 酸 氫 化 可 的 松 、 丙 丁 酸 氫 化 可 的 松 、 丁 酸 氫 化 可 的 松 、 氯 替 潑 諾 (loteprednol) 、 甲 羥 松 (medrysone) 、 甲 潑 尼 松 (meprednisone) 、 甲 基 潑 尼 松 龍 、 醋 丙 酸 甲 基 潑 尼 松 龍 、 糠 酸 糠 酸 莫 米 松 (mometasone furoate) 、 帕 拉 米 松 (paramethasone) 、 潑 尼 卡 酯 (prednicarbate) 、 潑 尼 松 / 潑 尼 龍 、 利 美 索 龍 (rimexolone) 、 替 可 的 松 (tixocortol) 、 曲 安 西 龍 (triamcinolone) 及 烏 倍 他 索 (ulobetasol) 。

在一實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與非類固醇消炎藥(NSAID)組合投與。NSAID包括(但不限於)：阿司匹林(aspirin)、柳酸、龍膽酸(gentisic acid)、柳酸膽鹼鎂、柳酸膽鹼、柳酸膽鹼鎂、柳酸膽鹼、柳酸鎂、柳酸鈉、二氟尼柳(diflunisal)、卡洛芬(carprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、非諾洛芬鈣、氟比洛芬(flurobiprofen)、布洛芬、酮基布洛芬、萘丁美酮(nabutone)、酮咯酸(ketolorac)、酮咯酸緩血酸胺、萘普生(naproxen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁

(tolmetin)、甲氯芬那酸(meclofenamate)、甲氯芬那酸鈉、甲芬那酸(mefenamic acid)、吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、COX-2特異性抑制劑(諸如(但不限於)塞內昔布(celecoxib)、羅非考昔(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、依他昔布(etoricoxib)、盧米羅可(lumiracoxib)、CS-502、JTE-522、L-745,337及NS398)。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與鎮痛劑共同投與。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係與放射療法(或放射線療法)組合使用。放射療法為用電離輻射治療癌症及其他疾病。放射療法可用以治療局部實體腫瘤，諸如皮膚、舌、喉、大腦、乳房、前列腺、結腸、子宮及/或子宮頸之癌症。亦可用以治療白血病及淋巴瘤(分別為造血細胞及淋巴系統之癌症)。

將輻射遞送至癌細胞中之技術為將放射性植入物直接置放於腫瘤或體腔中。此舉稱為內部放射線療法(近接療法、間質及腔內輻照為內部放射線療法之類型)。使用內部放射線療法，輻射劑量集中於小區域中且患者會待在醫院幾天。內部放射線療法常用於舌、子宮、前列腺、結腸及子宮頸之癌症。

術語「放射線療法」或「電離輻射」包括所有形式之輻射，包括(但不限於) α 、 β 及 γ 輻射及紫外光。

在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種其他乳癌治療選項組合用於治療乳癌。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可單獨或與其他用以治療乳癌之藥劑組合使用，其他藥劑包括(但不限於)芳香酶抑制劑、蔥環黴素、鉑、氮芥、烷基化劑、紫杉烷、核苷類似物、

磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/mTOR路徑抑制劑、CDK 4/6抑制劑、HER-2抑制劑、EGFR抑制劑、PD-1抑制劑、多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶(HDAC)抑制劑及HSP90抑制劑。用以治療乳癌之例示性藥劑包括(但不限於)氟維司群、他莫昔芬、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、GDC0032、戈舍瑞林、亮丙立德(leuprolide)、雷洛昔芬、托瑞米芬、乙酸甲地孕酮、巴多昔芬(bazedoxifene)、順鉑、卡鉑、卡培他濱、環磷醯胺、多西他賽、小紅莓、表柔比星、艾日布林(eribulin)、非格司亭、氟尿嘧啶、吉西他濱、伊沙匹隆、LEE011、LY2835219、米托蒽醌、甲胺喋呤、太平洋紫杉醇、帕米麟酸鹽、長春瑞賓、培非格司亭、帕妥珠單抗、曲妥珠單抗、拉帕替尼、依維莫司、貝伐單抗、坦羅莫司及其組合以及本文所述之其他者。本文其他處提供用於治療乳癌之其他非限制性示例性藥劑。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與乳癌手術組合使用。在一些實施例中，乳癌手術包含乳房腫瘤切除術、乳房切除術、前哨淋巴結或腋窩淋巴結剝離。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與放射療法組合使用。在一些實施例中，輻射包含外粒子束輻射或近接療法。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與激素療法(亦即激素阻斷療法)組合使用。在一些實施例中，激素療法包含使用選擇性雌激素受體調節劑(例如他莫昔芬)、芳香酶抑制劑或氟維司群。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與移除卵巢之手術或阻止卵巢產生雌激素之藥劑組合使用。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與曲妥珠單抗、拉帕替尼或貝伐單抗組合使用。在一些實施例中，式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽係單獨或與預防乳癌復發之骨骼構建

藥(例如唑來膦酸(瑞可特(Reclast)、擇泰(Zometa)))組合使用。

套組/製品

對於在本文所述之治療應用中之使用，本文亦描述套組及製品。此類套組可包含載體、封裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、管及其類似物)之容器，各容器包含一種待用於本文所述方法之各別要素。適合容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器由任何可接受之材料形成，包括例如玻璃或塑膠。

舉例而言，容器可包含視情況呈與另一如本文所揭示藥劑之組合物形式或與另一如本文所揭示藥劑組合之一或多種本文所述化合物。容器視情況具有無菌進入孔(例如可為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針刺穿之塞子之小瓶之容器)。此類套組視情況包含化合物及識別描述或標籤或與其在本文所述方法中之用途相關之說明書。

套組通常將包含一或多個額外容器，各容器具有從商業及使用者之觀點來看使用本文所述化合物所需之各種物質中之一或多者(諸如視情況呈濃縮形式之試劑及/或裝置)。此類物質之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載體、封裝、容器、小瓶及/或管、列舉含量之標籤及/或使用說明書及具有使用說明書之藥品說明書。通常亦包括一組說明書。

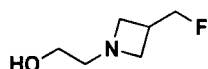
標籤可位於容器之上或與容器關聯。當形成標籤之字母、編號或其他特徵附著、成型或蝕刻於容器自身中時，標籤可位於容器之上；當標籤存在於容器或亦固持容器之載體內時，例如呈藥品說明書形式，標籤可與容器關聯。標籤可用以指示用於特定治療應用之含量。標籤亦可指示該含量諸如在本文所述方法中之使用指南。

實例

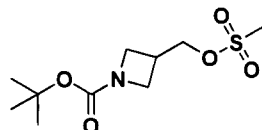
提供此等實例僅為達成說明之目的且不限制本文所提供之申請專利範圍之範疇。

中間物1

2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙醇

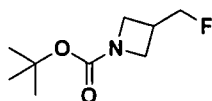


步驟1：3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯



在0℃下經30分鐘將甲磺醯氯(32 mL, 401 mmol)添加至3-(羥基甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯(50 g, 267 mmol)、三乙胺(74 mL, 534 mmol)及二氯甲烷(500 mL)之溶液中。在0℃下攪拌所得混濁橙色混合物1 h，接著用10%檸檬酸水溶液(200 mL)稀釋。分離各層，且依序用10%檸檬酸水溶液(200 mL)、飽和碳酸氫鈉(200毫升×2)、水(100 mL)洗滌有機相。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到呈暗橙色油狀之 3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯。此物質未經進一步純化即可使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.33 (d, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

步驟2：3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯



將3-(((甲磺醯基)氧基)甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯(70 g, 267 mmol)溶解於TBAF之溶液(1M THF溶液, 500 mL, 500 mmol)中。將所得橙色溶液回流1 h，接著冷卻至室溫。經旋轉式蒸發器移除一半溶劑。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋所得稠油狀物，接著用鹽水(200 mL×2)洗滌。用乙酸乙酯(200 mL)萃取合併之鹽水層。合併有機物且用水(200 mL)洗滌。用乙酸乙酯(150 mL×3)萃取此水相。合併有機物，經硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-40%乙酸乙酯/

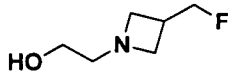
己烷)純化，得到42 g呈黃色油狀之3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.52 (dd, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

步驟3：3-(氟甲基)三亞甲亞胺鹽酸鹽



在0℃下將HCl水溶液(6M，111 mL，666 mmol)緩慢添加至3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-甲酸第三丁酯(42 g，222 mmol)及甲醇(450 mL)之溶液中。攪拌反應物隔夜(水浴到期後升溫至室溫)，接著濃縮。經旋轉式蒸發器用甲醇(400 mL×3)共沸以移除殘餘水，直至獲得稠油狀物。此油狀物在高真空下固化，得到27 g呈吸濕白色固體狀之3-(氟甲基)三亞甲亞胺鹽酸鹽。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (bs, 2H), 4.56 (dd, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.11 (m, 1H)。

步驟4：2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙醇

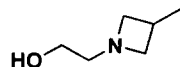


在室溫下將NaOH水溶液(5M，102 mL，510 mmol)添加至3-(氟甲基)三亞甲亞胺鹽酸鹽(20.0 g，159 mmol)及THF(640 mL)之混合物中。在攪拌10 min之後，逐滴添加2-溴乙醇(12.4 mL，175 mmol)。攪拌所得混合物隔夜，接著分離各層。用飽和K₂CO₃(200 mL)水溶液洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到淺黃色油狀物。減壓蒸餾(沸點：在2托下為68-71℃)得到呈澄清油狀之2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙醇。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.49 (dd, 2H), 4.37 (br, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.76-2.61 (m, 1H), 2.41 (t, 2H)。

注意：2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙醇亦可藉由矽膠層析[乙酸乙酯/己烷(10:7)→乙酸乙酯/己烷/甲醇/三乙胺(10:7:2:1)]純化。

中間物2

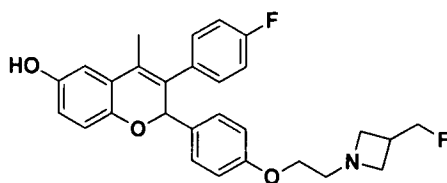
2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙醇



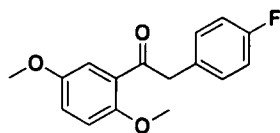
在室溫下攪拌3-甲基三亞甲亞胺鹽酸鹽(2.5 g, 23.2 mmol)、2-溴乙醇(5.80 g, 46.4 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(10.61 g, 69.7 mmol)於無水THF(46 mL)中之混合物40小時。濾出所得固體且經旋轉式蒸發器濃縮濾液，得到殘餘物，其經矽膠管柱用己烷:乙酸乙酯:甲醇:TEA=10:7:2:1溶離來純化，得到淺黃色油狀物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.32 (br, 1H), 3.33-3.26 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.37 (t, 2H), 1.07 (d, 3H)。

實例1

2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



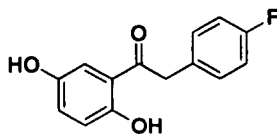
步驟1：1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮



在75℃下加熱聚磷酸(330 g)4.5 h，接著添加1,4-二甲氧基苯(48.0 g, 347 mmol)及4-氟苯基乙酸(30.1 g, 195 mmol)。用刮勺充分混合反應物，在75℃下加熱17 h，冷卻至50℃，接著藉由在用刮勺攪拌之同時逐份添加水(160 mL)淬滅。用冰/水浴使混合物冷卻至室溫，用冰水(160 mL)稀釋，接著用乙酸乙酯(400 mL×1, 200 mL×2)萃取。用鹽水(300 mL)洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(Mg₂SO₄)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-10%乙酸乙酯/己烷)純化，得到18.9 g呈粉紅色固體狀之1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 5H), 4.26 (s, 2H), 3.85

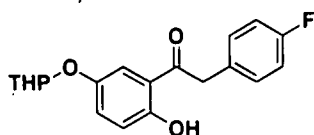
(s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

步驟2：1-(2,5-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮



在 -78°C 下用三個真空/ N_2 循環脫氣1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(18.9 g, 68.9 mmol)及二氯甲烷(275 mL)之溶液。經40 min逐滴添加三溴化硼(20.0 mL, 208 mmol)。在 -78°C 下攪拌反應物20分鐘，在 0°C 下攪拌40 min分鐘，再冷卻至 -78°C ，接著藉由經55 min逐滴添加甲醇(35 mL)淬滅。用冰水(400 mL)、乙酸乙酯(150 mL)稀釋混合物，接著再用水(200 mL)稀釋。分配各層，且用 NaHCO_3 (400 mL)洗滌有機萃取物，用鹽水(400 mL)洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾且濃縮。粗物質(17.1 g)未經純化即可使用。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.23 (s, 2H)。

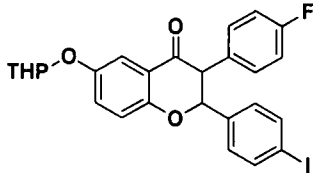
步驟3：2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-5-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮



將對甲苯磺酸吡啶鎂(3.50 g, 13.9 mmol)及3,4-二氫-2H-呋喃(19.0 mL, 208 mmol)添加至1-(2,5-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(17.2 g, 69.6 mmol)與二氯甲烷(345 mL)之混合物中。在攪拌2.5 h之後，用 NaHCO_3 (400 mL)洗滌溶液。用二氯甲烷(100 mL)反萃取水層。合併有機物，乾燥(MgSO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-10% EtOAc /己烷)純化，得到18.8 g呈黃色/粉紅色固體狀之2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-5-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25 (dd,

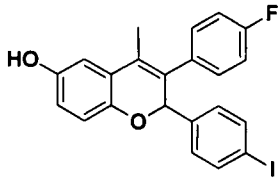
1H), 7.15 (t, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 3H), 1.68-1.48 (m, 3H); LCMS: 329 (M-H)⁻。

步驟4：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡喃-4-酮



將呋啉(4.0 mL, 0.33 mmol)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(6.0 mL, 0.33 mmol)添加至2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-5-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(40.5 g, 123 mmol)、4-碘苯甲醛(28.5 g, 123 mmol)與第二丁醇(130 mL)之混合物中。在135℃下加熱反應物，且經2 h經由迪安-斯塔克分離器(Dean-Stark trap)移除溶劑(約42 mL)[注意：產物在移除約30 mL溶劑之後開始沈澱]。使反應物冷卻至80℃，添加異丁醇(130 mL)，接著使反應物冷卻至室溫。在攪拌3天之後，藉由過濾收集沈澱，得到63.8 g呈白色固體之3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡喃-4-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.64 (d, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.21-7.10 (m, 4H), 7.07 (d, 1H), 7.02 (t, 2H), 5.89 (dd, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 3H), 1.69-1.48 (m, 3H); LCMS: 545 (M+H)⁺。

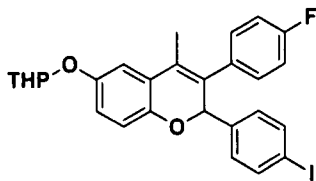
步驟5：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



在0℃下經2 h將氯化甲基鎂(3M THF溶液, 120 mL, 360 mmol)逐滴添加至3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡喃

烷-4-酮(63.8 g, 117 mmol)與THF(330 mL)之混合物中。在0℃下攪拌反應物40分鐘，接著使得升溫至室溫。再攪拌1.75 h之後，使反應物冷卻至0℃，藉由逐滴添加飽和氯化銨(100 mL)淬滅，接著用乙酸乙酯(600 mL)及水(700 mL)稀釋。分離各層，且用鹽水(500 mL)洗滌有機層，用水(500 mL)洗滌，再用第一鹽水洗液洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮，接著高真空乾燥。用二氯甲烷濕磨粗物質得到白色固體。在100℃下加熱此固體於乙酸/水(4:1; 400 mL)中之溶液4天，冷卻至室溫，濃縮，接著用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。依序用NaHCO₃(300 mL×2)、水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌此溶液，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮，接著藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/己烷)純化，得到41.1 g呈粉紅色固體狀之3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 459 (M+H)⁺。

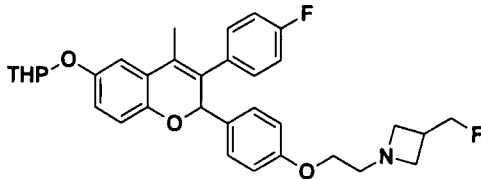
步驟6：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃



將對甲苯磺酸吡啶鎗(4.50 g, 17.9 mmol)及3,4-二氫-2H-吡喃(16.0 mL, 175 mmol)添加至1-(2,5-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(41.1 g, 89.7 mmol)與二氯甲烷(400 mL)之混合物中。在攪拌2.5 h之後，用二氯甲烷(200 mL)稀釋反應物，用NaHCO₃(300 mL)洗滌，用鹽水(300 mL)洗滌，乾燥(MgSO₄)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-6% EtOAc/己烷)純化，得到37.1 g呈粉紅泡沫狀之3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃。¹H NMR (400

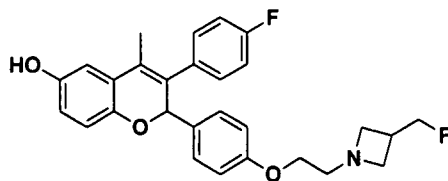
MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.19 (t, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.65 (m, 3H), 1.65-1.45 (m, 3H); LCMS: 543 (M+H)⁺。

步驟7：3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺



用三個真空/ N_2 循環脫氣3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-2H-吡喃(22.1 g, 40.8 mmol)、中間物1(8.23 g, 61.8)、CuI(1.56 g, 8.19 mmol)、 K_2CO_3 (11.3 g, 81.6 mmol)與丁腈(82 mL)之混合物，在回流下加熱22 h，接著使得冷卻至室溫。再添加CuI(775 mg, 4.07 mmol)。用三個真空/ N_2 循環脫氣反應物，在回流下加熱15 h，使得冷卻至室溫，用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，接著再用乙酸乙酯(500 mL)經由矽藻土過濾。用水(250 mL $\times$ 3)洗滌濾液，用鹽水(250 mL)洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(40-100% EtOAc/己烷)純化，得到17.9 g呈橙色泡沫狀之3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 4H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 3H), 6.60 (dd, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.86-3.75 (m, 3H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.75-2.61 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.92-1.66 (m, 3H), 1.66-1.48 (m, 3H); LCMS: 548 (M+H)⁺。

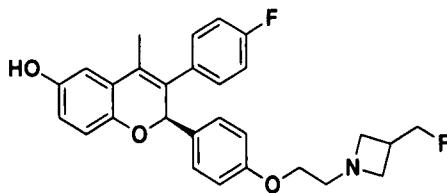
步驟8：2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



在室溫下攪拌3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺(12.7 g, 23.1 mmol)於乙酸/水(4:1, 230 mL)中之溶液15 h, 濃縮, 接著用乙酸乙酯(300 mL)稀釋。用NaHCO₃(150 mL×3)洗滌此溶液, 用鹽水(150 mL)洗滌, 乾燥(MgSO₄), 過濾, 濃縮且藉由矽膠層析(0-7% CH₃OH/二氯甲烷)純化, 得到6.9 g呈茶色泡沫狀之2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 4H), 6.77-6.73 (m, 3H), 6.51-6.46 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 464 (M+H)⁺。

實例2

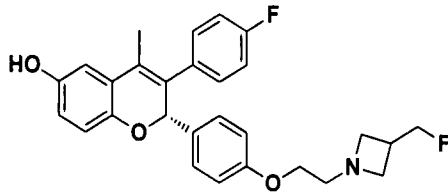
(R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



當經RegisCell管柱[CO₂/甲醇+0.5%二乙胺(80/20)]分離實例1時, 標題化合物為第1溶離對映異構體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.52-6.46 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 464 (M+H)⁺; 對映異構比: 99:1。

實例3

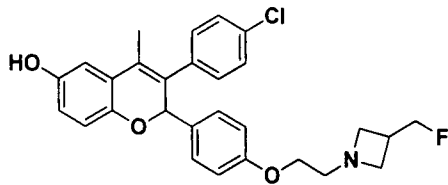
(S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



當經RegisCell管柱[CO₂/甲醇+0.5%二乙胺(80/20)]分離實例1時，標題化合物為第2溶離對映異構體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 4H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.52-6.46 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 464 (M+H)⁺；對映異構比：99:1。

實例4

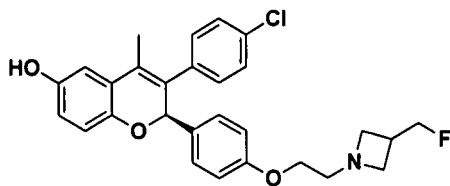
3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



標題化合物按照實例1所概述之程序由4-氯苯基乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.97 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.75 (m, 3H), 6.5 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 480 (M+H)⁺。

實例5

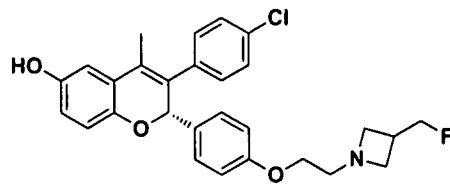
(R)-3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例4之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例6

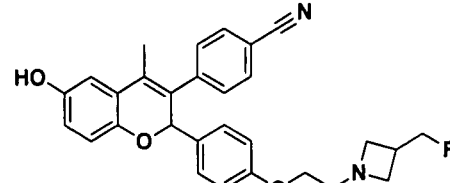
(S)-3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(2-氟乙基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



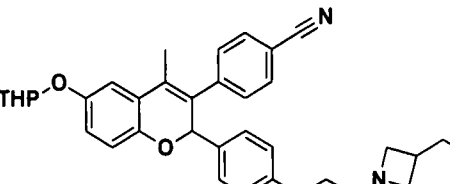
自實例4之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例7

4-(2-(4-(2-(3-(2-氟乙基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-6-羥基-4-甲基-2H-吡喃-3-基)苯甲腈



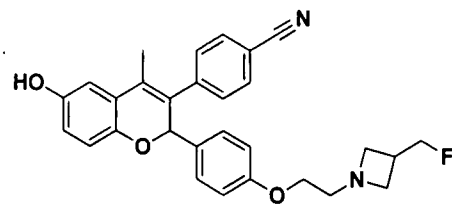
步驟1：4-(2-(4-(2-(3-(2-氟乙基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-3-基)苯甲腈



用三個真空/N₂循環脫氣1-(2-(4-(3-(4-氯苯基)-4-甲基-6-((四氫-

2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)-3-(氟甲基)三亞甲亞胺(240 mg, 0.43 mmol, 實例4之中間物)、外消旋-2-二第三丁基膦基-1,1'-聯萘(170 mg, 0.43 mmol)、鋅粉(20 mg, 0.31 mmol)、氰化鋅(105 mg, 0.89 mmol)與DMA(2.9 mL)之混合物，接著添加乙酸鈮(II)(141 mg, 0.43 mmol)。再用三個真空/N₂循環脫氣反應物，在95℃下加熱隔夜，使得冷卻至室溫，接著用乙酸乙酯稀釋。用水洗滌(2次)此混合物，用鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-100% EtOAc/己烷)純化，得到158 mg呈黃色固體之4-(2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-3-基)苯甲腈。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.81 (d, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.62 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82-3.77 (m, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.25 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.95-1.66 (m, 3H), 1.65-1.47 (m, 3H); LCMS: 555 (M+H)⁺。

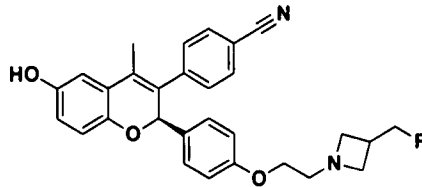
步驟2：4-(2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-6-羥基-4-甲基-2H-吡喃-3-基)苯甲腈



標題化合物按照實例1步驟8之程序由4-(2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-3-基)苯甲腈來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.77-6.74 (m, 3H), 6.54-6.49 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.03 (s, 3H); LCMS: 471 (M+H)⁺。

實例8

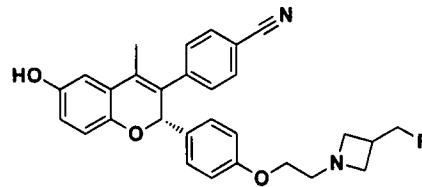
(R)-4-(2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-6-羥基-4-甲基-2H-吡喃-3-基)苯甲腈



自實例7之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例9

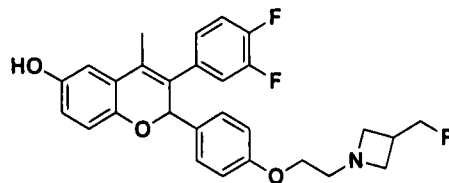
(S)-4-(2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-6-羥基-4-甲基-2H-吡喃-3-基)苯甲腈



自實例7之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例10

3-(3,4-二氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇

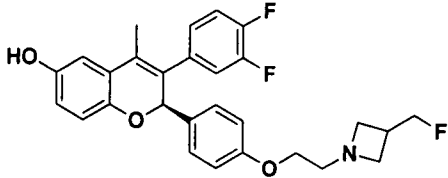


標題化合物按照實例1所概述之程序由3,4-二氟苯基乙酸來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.98 (s, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 3H), 6.54-6.47 (m, 2H),

5.95 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.03 (s, 3H); LCMS: 482 (M+H)⁺。

實例11

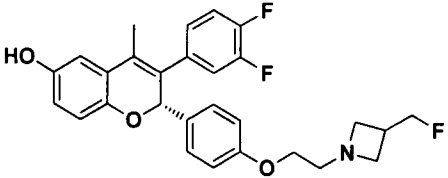
(R)-3-(3,4-二氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例10之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例12

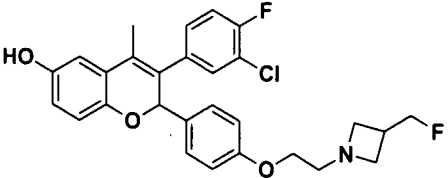
(S)-3-(3,4-二氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



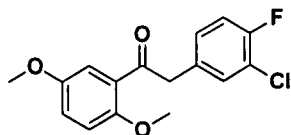
自實例10之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例13

3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇

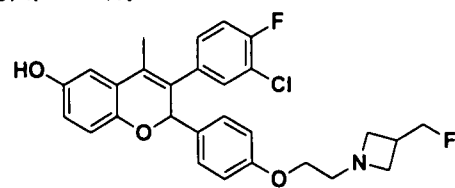


步驟1：2-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,5-二甲氧基苯基)乙酮



將2,5-二甲氧基苯乙酮(8.1 g, 45.1 mmol)及1-溴-3-氯-4-氟苯(9.4 g, 45.1 mmol)添加至參(二亞苺基丙酮)二鈹(0)(620 mg, 0.68 mmol)、2,2'-雙(二苺磷基)-1,1'-聯二萘(1012 mg, 1.63 mmol)、第三丁醇鈉(5.9 g, 61.7 mmol)與THF(110 mL)之混合物中。在用三個真空/ N_2 循環除氣之後，在70℃下攪拌混合物隔夜，使得冷卻至室溫，用水稀釋且用醚萃取(2次)。用鹽水洗滌經合併之有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮且藉由矽膠層析(0-15% EtOAc/己烷)純化，得到4.7 g呈淺黃色固體狀之2-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,5-二甲氧基苯基)乙酮。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.44 (dd, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

步驟2：3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苺基)-4-苺基-2H-吡啶-6-醇

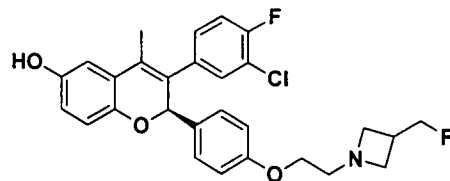


標題化合物按照實例1步驟2-8所概述之程序由2-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2,5-二甲氧基苺基)乙酮來製備。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.98 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.76-6.74 (m, 3H), 6.52-6.47 (m, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.71-2.63 (m, 3H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 498 ($M+H$) $^+$ 。

實例14

(R)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟苺基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苺基)-4-苺基-2H-吡啶-6-醇

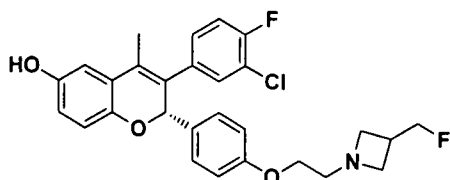
基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例13之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例15

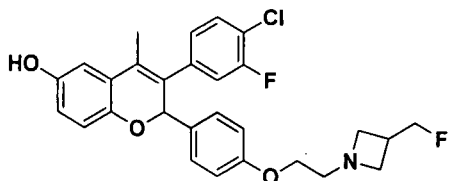
(S)-3-(3-氯-4-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例13之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例16

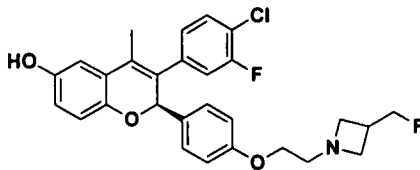
3-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



標題化合物按照實例13所概述之程序由4-溴-1-氯-2-氟苯來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.76-6.74 (m, 3H), 6.53-6.48 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.29-3.28 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 498 (M+H)⁺。

實例17

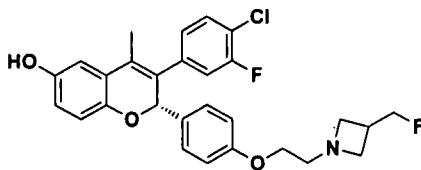
(*R*)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例16之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例18

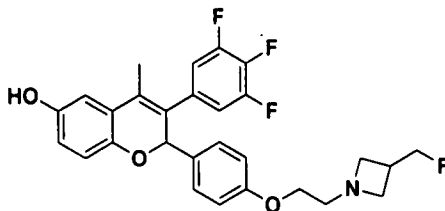
(*S*)-3-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



自實例16之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例19

2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-吡喃-6-醇

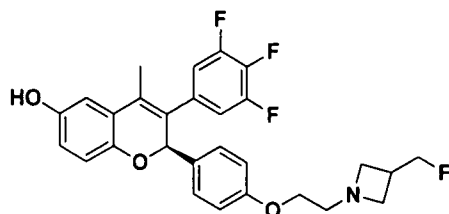


標題化合物按照實例13所概述之程序由5-溴-1,2,3-三氟苯來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.79-6.73 (m, 3H), 6.55-6.48 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.47

(dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.74-2.62 (m, 3H), 2.05 (s, 3H); LCMS: 500 (M+H)⁺。

實例20

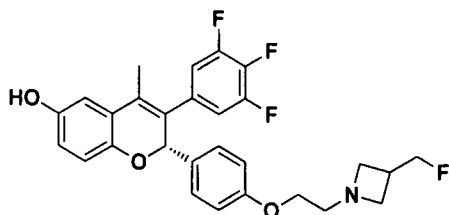
(R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-吡喃-6-醇



自實例19之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例21

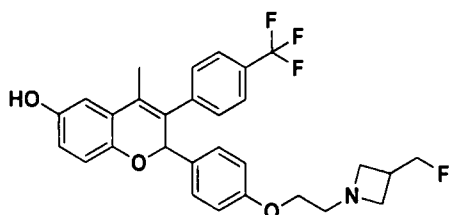
(S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-2H-吡喃-6-醇



自實例19之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例22

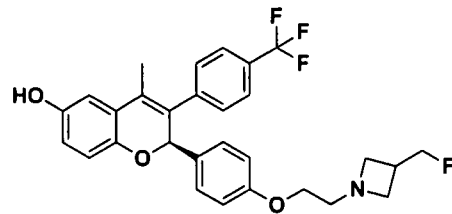
2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡喃-6-醇



標題化合物按照實例13所概述之程序由1-溴-4-(三氟甲基)苯來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.80-6.74 (m, 3H), 6.56-6.49 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.04 (s, 3H); LCMS: 514 (M+H)⁺。

實例23

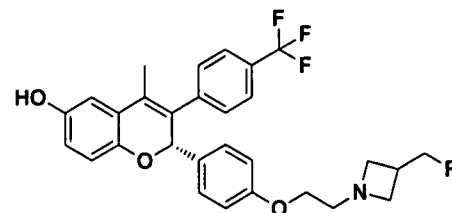
(R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡喃-6-醇



自實例22之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例24

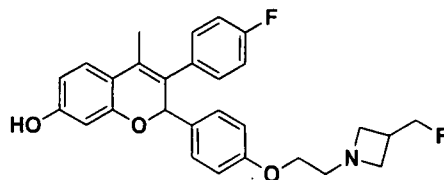
(S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2H-吡喃-6-醇



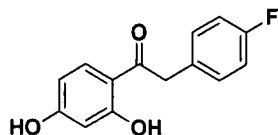
自實例22之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例25

2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇

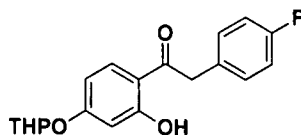


步驟1：1-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮



在回流下在 N_2 下攪拌含無水間苯二酚(110 g, 1.0 mol)及(4-氟苯基)乙酸(130.0 g, 0.9 mol)之 $BF_3 \cdot Et_2O$ (355 mL, 3.0 mol) 1.5 h。接著於冰浴中冷卻反應容器且將反應混合物傾入過量冰水中。用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取所得混合物。用水、飽和 $NaHCO_3$ 洗滌經合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且過濾。濃縮濾液得到標題化合物(230 g, 粗物質，產率100%)。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 12.45 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.40 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.08 (d, 2H)。

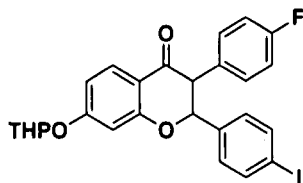
步驟2：2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮



將3,4-二氫-2H-呋喃(265 g, 3.15 mol)添加至1-(2,4-二羥基苯基)-2-(4-氟苯基)乙酮(230 g, 0.9 mol)於DCM (500 mL)中之溶液中，隨後在5至8°C下經30分鐘緩慢添加PPTS (37.7 g, 0.151 mol)。在室溫下攪拌所得混合物24 h。經旋轉式蒸發器濃縮反應混合物且藉由管柱層析(PE/EA=20/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(110 g, 產率37%)。 1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 12.30 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.14 (t, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 2H), 1.90-1.49 (m, 6H)。

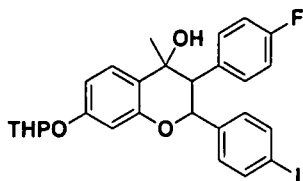
步驟3：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-7-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡啶-

4-酮



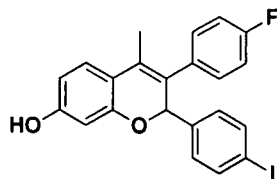
向2-(4-氟苯基)-1-(2-羥基-4-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮 (64 g, 0.194 mol)於n-BuOH (600 mL)中之溶液中添加1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(8.96 g, 0.06 mol)、4-碘苯甲醛(49.5 g, 0.21 mol)及呋啉(5.2 g, 0.06 mol)。在120℃下加熱混合物7 h，接著冷卻至室溫。在室溫下攪拌反應混合物72 h得到沈澱。過濾沈澱得到呈白色固體狀之標題化合物(64.0 g，產率60.7%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 6.78 (dt, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.65-5.60 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 3.74-3.55 (m, 2H), 1.92-1.48 (m, 6H)。

步驟4：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡喃-4-醇



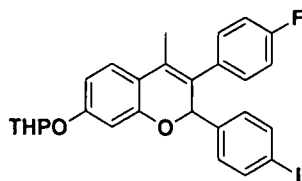
在0℃下在N₂下將氯化甲基鎂(3 M THF溶液，154 mL，460 mmol)之溶液添加至3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-7-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)吡喃-4-酮(72 g，132 mmol)於無水THF(600 mL)中之溶液中，同時保持內部溫度為約0℃(放熱反應物)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，接著在室溫下攪拌4 h。使反應混合物冷卻至0℃且經30分鐘添加飽和NH₄Cl(200 mL)。用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取混合物。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層並真空濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=10/1)純化殘餘物，得到呈黃色固體狀之標題化合物(58 g，產率78.2%)。

步驟5：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇



向 3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)吡喃-4-醇(26 g, 46 mmol)於 H₂O (50 mL)中之懸浮液中一次性添加 AcOH(200 mL)且在室溫下攪拌反應混合物 60 h。將反應混合物傾入冰水中且用乙酸乙酯(3×250 mL)萃取。用飽和 NaHCO₃水溶液(3×100 mL)、鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層，經 Na₂SO₄乾燥並真空濃縮。藉由管柱層析(PE/EA=15/1)純化殘餘物，得到呈橙色固體狀之標題化合物(15.5 g, 產率 72.8%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9.56 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.12 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 1.24 (s, 3H)。

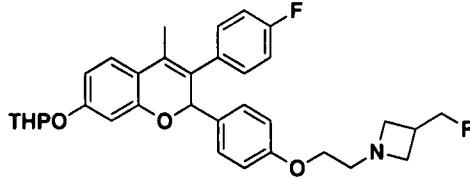
步驟 6：3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃



向 3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇(15.5 g, 34 mmol)於 DCM(180 mL)中之懸浮液中添加純淨 3,4-二氫-2H-吡喃(8.5 g, 101 mmol)，隨後於冰浴中在 5 至 8℃ 下經 10 min 緩慢添加 PPTS (2.54 g, 10 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物 12 h。接著，真空濃縮混合物且藉由管柱層析(PE/EA=40/1)純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(10.8 g, 產率 59%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.55 (dd, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 4H), 6.67-6.61 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.57 (m, 6H)。

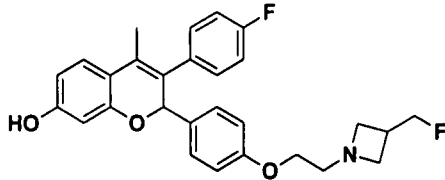
步驟 7：3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-

基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺



用三個真空/ N_2 循環脫氣3-(4-氟苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃(550 mg, 1.01 mmol)、2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙醇(266 mg, 2.00 mmol; 中間物1)、CuI (40 mg, 0.21 mmol)、 K_2CO_3 (300 mg, 2.17 mmol)與丁腈(2 mL)之混合物，接著在130℃下加熱65 h。冷卻之後，將反應混合物直接濃縮於矽膠上且藉由矽膠層析(1:0→0:1; 含有4%三乙胺之己烷:乙酸乙酯)純化，得到508 mg 3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺： 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.32-7.24 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.16 (app t, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.59 (app dt, 1H), 6.34 (app dd, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.42-5.34 (m, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.69-1.42 (m, 4H); LCMS: 548.1 $[M+H]^+$ 。

步驟8：2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇

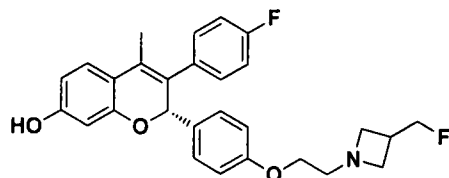


標題化合物按照實例1步驟8所概述之程序由3-(氟甲基)-1-(2-(4-(3-(4-氟苯基)-4-甲基-7-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺來製備，其中該用反相HPLC進行純化。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.51 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.77 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.93 (s,

1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.00 (s, 3H); LCMS: 464.1 [M+H]⁺。

實例26

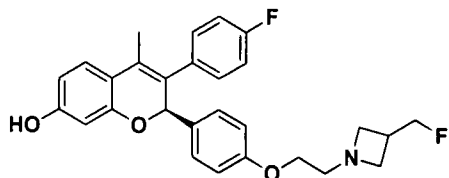
(S)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇



自實例25之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例27

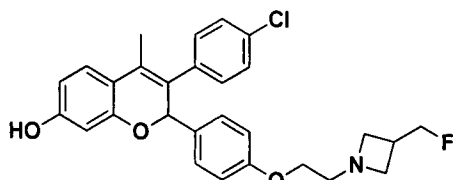
(R)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇



自實例25之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例28

3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇

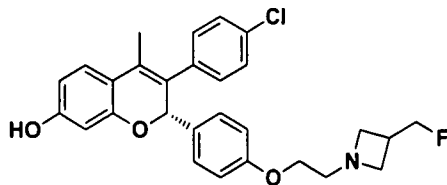


標題化合物按照實例25所概述之程序由間苯二酚及4-氯苯基乙酸

來製備。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.77 (m, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.47 (dd, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.77-2.64 (m, 3H), 2.01 (s, 3H); LCMS: 480.0 [M+H]⁺。

實例29

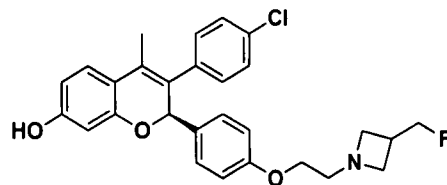
(S)-3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇



自實例28之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例30

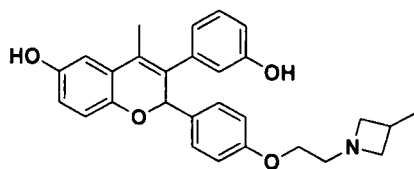
(R)-3-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(3-(氟甲基)三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-4-甲基-2H-吡喃-7-醇



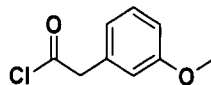
自實例28之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例31

3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇

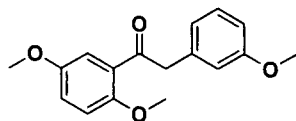


步驟1：2-(3-甲氧基苯基)乙醯氯



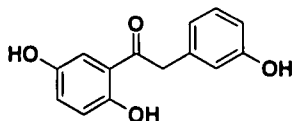
經30分鐘將亞硫醯二氯(1 L)添加至於冰浴中之2-(3-甲氧基苯基)乙酸(530 g, 3.19 mol)及無水二氯甲烷(3 L)之懸浮液中。經10 min逐滴添加*N,N*-二甲基甲醯胺(15 mL)，同時保持內部溫度低於20℃。移除冰浴，且攪拌反應混合物直至氣體逸出停止。在回流(約50℃)下加熱混合物3 h，在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮，得到黃色油狀物，將其直接用於下一步驟。

步驟2：1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮



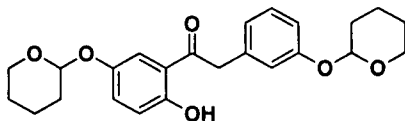
將1,4-二甲氧基苯(400 g, 3.19 mol)添加至於冰/乾冰浴中之 AlCl_3 (400 g, 3.5 mol)及無水二氯甲烷(10 L)之懸浮液中。經3 h逐滴添加2-(3-甲氧基苯基)乙醯氯(606 g, 3.19 mol)於二氯甲烷(1 L)中之溶液，同時保持內部溫度低於0℃。在0℃下攪拌所得混合物1 h，經30 min傾入冰水(5 L)中，同時攪拌(放熱)，接著用二氯甲烷(5 L×2)萃取。依序用1 N HCl水溶液(2 L)、飽和 NaHCO_3 水溶液(2 L)、鹽水(2 L)洗滌合併之有機層。乾燥(MgSO_4)所得溶液，濃縮且藉由矽膠層析[石油醚(沸點：60-90℃)/EtOAc-5:1]純化，得到1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮(500 g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7.19 (dd, 1H), 7.05-7.10 (m, 3H), 6.74-6.79 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 6H)。

步驟3：1-(2,5-二羥基苯基)-2-(3-羥基苯基)乙酮



在-78℃下將三溴化硼(332 mL, 3.5 mol)逐滴添加(內部溫度<-60℃)至1-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酮(264 g, 0.92 mol)於無水二氯甲烷(1 L)中之溶液中。在-78℃下攪拌混合物30 min, 經30 min升溫至0℃, 接著再在0℃下攪拌1小時。依序逐滴添加甲醇(100 mL)及水(100 mL), 同時保持內部溫度低於20℃, 且在室溫下攪拌混合物1 h。藉由過濾收集所得沈澱, 用水(500 mL)洗滌且乾燥, 得到1-(2,5-二羥基苯基)-2-(3-羥基苯基)乙酮(125 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11.50 (br, 1H), 9.29 (br, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70-6.62 (m, 3H), 4.24 (s, 2H). LCMS: 243.0 [M-H]⁻。

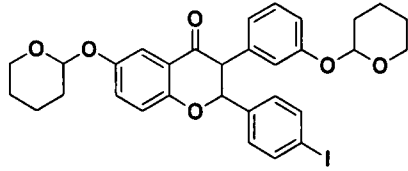
步驟4：1-(2-羥基-5-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮



在5至8℃下經1 h將對甲苯磺酸吡啶鎢(53.6 g, 0.2 mol)添加至1-(2,5-二羥基苯基)-2-(3-羥基苯基)乙酮(280 g, 1.06 mol)、3,4-二氫-2H-呋喃(628 g, 7.48 mol)及二氯甲烷(2.5 L)之溶液中。在室溫下攪拌混合物4 h, 濃縮, 接著藉由矽膠層析[石油醚(沸點: 60-90℃)/EtOAc-10:1]純化, 得到1-(2-羥基-5-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(305 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11.37 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.19-7.27 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 4H), 5.39-5.42 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 1.46-1.85 (m, 12H); LCMS: 413.2 [M+H]⁺。

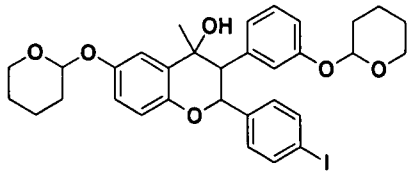
步驟5：2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)乙酮

喃-2-基)氧基)苯基)吡烷-4-酮



將1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(54.3 g, 0.32 mol)、4-碘苯甲醛(264 g, 1.09 mol)及吡啶(30.3 g, 0.32 mol)添加至1-(2-羥基-5-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)乙酮(446 g, 1.08 mol)於n-BuOH(600 mL)中之溶液中。在120℃下加熱混合物6 h，在室溫下攪拌2 d，接著濃縮。將石油醚(2 L)添加至殘餘物中，攪拌混合物30 min，且藉由過濾收集所得沈澱，得到2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)吡烷-4-酮(400 g)。濃縮濾液且藉由矽膠層析[石油醚(沸點：60-90℃)/EtOAc-20:1純化，再得到110 g。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.62 (d, 2H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 4H), 6.71-6.81 (m, 3H), 5.83-5.87 (m, 1H), 5.46-5.48 (m, 1H), 5.30-5.32 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.51-3.75 (m, 4H), 1.51-1.85 (m, 12H)。

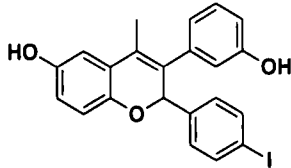
步驟6：2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)吡烷-4-醇



在N₂下於冰/乾冰浴中經1 h將氯化甲基鎂(3 M THF溶液，485 mL, 1.42 mol)(內部溫度<0℃)添加至2-(4-碘苯基)-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)吡烷-4-酮(230 g, 0.367 mol)及無水四氫呋喃(1 L)之溶液中。在0℃下攪拌混合物30分鐘，在室溫下攪拌4 h，接著於冰浴中再冷卻。經30 min添加飽和NH₄Cl水溶液(300 mL)，且用EtOAc萃取(300 mL×3)混合物。乾燥

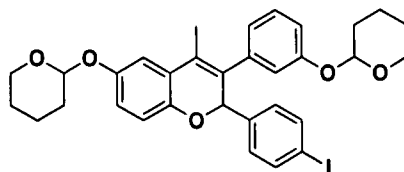
(MgSO₄)合併之有機層，濃縮，接著藉由矽膠層析[石油醚(沸點：60-90℃)/EtOAc-20:1]純化，得到2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)吡喃-4-醇(230 g)。LCMS: 643.0 [M+H]⁺。

步驟7：3-(3-羥基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇



將乙酸(3.2 L)添加至2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)吡喃-4-醇(200 g，0.31 mol)於水(0.8 L)中之懸浮液中。在90℃下加熱反應混合物48 h，接著濃縮以移除大部分AcOH。用EtOAc(1 L×2)萃取殘餘物水溶液。用飽和NaHCO₃水溶液(500 mL)洗滌合併之有機層，用鹽水(500 mL)洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮，接著藉由矽膠層析[石油醚(沸點：60-90℃)/EtOAc-4:1]純化，得到3-(3-羥基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇(95 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.75-6.62 (m, 4H), 6.51 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 2.03 (s, 3H). LCMS: 455.0 [M-H]⁻。

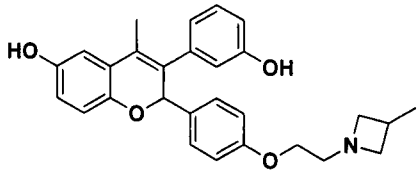
步驟8：2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-呋喃-2-基)氧基)苯基)-2H-吡喃



於冰浴中經10 min(5-8℃)將對甲苯磺酸吡啶鎂(32 g，0.13 mol)添加至3-(3-羥基苯基)-2-(4-碘苯基)-4-甲基-2H-吡喃-6-醇 (150 g，0.42 mol)、3,4-二氫-2H-呋喃(218 g，2.53 mol)及二氯甲烷(3.5 L)之溶液中。在室溫下攪拌所得混合物2 h，濃縮且藉由矽膠層析[石油醚(沸

點：60-90 °C)/EtOAc-40:1→20:1]純化，得到2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-吡喃(145 g)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.62 (dd, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 5.35 (t, 1H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.52-1.87 (m, 12H)。

步驟9：3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇

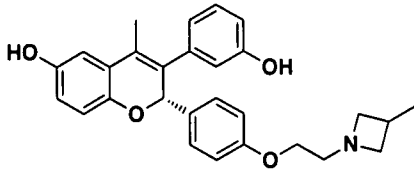


用三個真空/N₂循環脫氣2-(4-碘苯基)-4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-吡喃(620 mg, 1.0 mmol)、2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙醇(0.17 g, 1.5 mmol, 中間物2)、CuI (38 mg, 0.2 mmol)、K₂CO₃(280 mg, 2.0 mmol)及丁腈(2 mL)之混合物，接著在130 °C下加熱2天。冷卻之後，用乙酸乙酯稀釋反應混合物且經由矽藻土過濾。用水稀釋濾液且用乙酸乙酯萃取。用水、鹽水洗滌有機層且經硫酸鈉乾燥且過濾。濃縮濾液得到呈稠膠狀之粗物質3-甲基-1-(2-(4-(4-甲基-6-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)-3-(3-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧基)苯基)-2H-吡喃-2-基)苯氧基)乙基)三亞甲亞胺。使此粗物質懸浮於80%乙酸水溶液(10 mL)中且在室溫下攪拌16 h。經旋轉式蒸發器移除過量溶劑，得到殘餘物，再溶解於乙酸乙酯中，用水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。經矽膠用含0-10%甲醇之二氯甲烷溶離來純化粗物質，得到3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.43 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.18 (m,

2H), 7.12 (t, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 3H), 6.52-6.45 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.81 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.06 (d, 3H); LCMS: 444.0 [M+H]⁺。

實例32

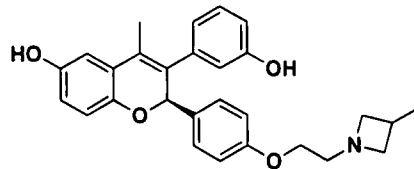
(S)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇



自實例31之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例33

(R)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-(2-(3-甲基三亞甲亞胺-1-基)乙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇



自實例31之外消旋混合物分離對映異構體得到標題化合物。適合分離技術包括對掌性層析(例如RegisCell管柱[具有二乙胺之CO₂/甲醇]或CHIRALPAK IA管柱[具有二乙胺之己烷/乙醇/四氫呋喃])。

實例34：3x ERE MCF-7報導體分析

將MCF7細胞維持於補充有10%FCS之RPMI 1640中。藉由將100 μL細胞於補充有10%經木炭處理之血清之RPMI 1640中以250,000個細胞/mL之密度接種於96孔細胞培養板中進行轉錄分析且附著隔夜。根據製造商之方案使用脂質體(Life Technologies)短暫轉染細胞。使用300 ng 3X ERE-TK-Luc(報導體載體)、50 ng CMVpRL(標準化載體)及

130 ng pCMX(填充劑DNA)進行轉染，一式三份。培育轉染之細胞隔夜，接著用配位體處理。對於ER促效劑分析，將化合物連續稀釋且將50 μ L化合物加補充有木炭處理之血清之RPMI 1640添加至細胞中。對於ER拮抗劑分析，將化合物連續稀釋且將50 μ L化合物及RPMI加補充有木炭處理之血清之17 β -雌二醇添加至細胞中。最終用於拮抗劑分析之17 β -雌二醇濃度為0.1 nM。在24小時培育之後，移除培養基且使細胞溶解於40 μ L溶解緩衝液(25mM Tris磷酸鹽、2mM CDTA、10%甘油、0.5%TritonX-100、2 mM DTT)中。在添加40 μ L螢光素酶緩衝液(20mM麥黃酮、0.1 mM EDTA、1.07 mM (MgCO₃)₄ Mg(OH)₂•5H₂O、2.67 mM MgSO₄、33.3 mM DTT、270 μ M 輔酶A、470 μ M螢光素、530 μ M ATP)之後即刻測量螢火蟲螢光素酶活性。在添加40 μ L腔腸素緩衝液(1.1 M NaCl、2.2 mM Na₂EDTA、0.22 M K_xPO₄(pH 5.1)、0.44 mg/ml BSA、1.3 mM NaN₃、1.43 μ M腔腸素，最終pH調節至5.0)之後測量海腎螢光素酶。

實例35：乳癌細胞存活性分析

用含有10%FBS及20 mM HEPES之RPMI將MCF-7細胞調節至濃度為40,000個細胞/mL。將16微升細胞懸浮液(640個細胞)添加至384孔板之各孔中，且培育細胞隔夜，使細胞黏著。第二天，將各化合物之10點連續1:5稀釋液添加至細胞(16 μ L)中，最終濃度範圍為10-0.000005 μ M。在5天化合物曝露之後，將16 μ L CellTiter-GLo (Promega, Madison WI)添加至細胞中且測定各孔之相對發光單位(RLU)。使用添加至32 μ L無細胞之培養基中之CellTiter-Glo以達到背景值。如下測定各樣品之存活性百分比： $(RLU_{\text{樣品}} - RLU_{\text{背景}}) / (RLU_{\text{未處理細胞}} - RLU_{\text{背景}}) \times 100 = \text{存活性}\%$ 。

如下計算「相對於氟維司群之存活性%」： $100 - \{100 * [(100 - \text{實例之存活性}) / (100 - \text{氟維司群之存活性})]\}$ 。

可用與實例35類似之分析描繪在額外ER+乳癌細胞株(包括BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47D)中之存活影響。

下表中呈現本文所揭示之代表性化合物之例示性生物資料：

表1

實例	MCF7存活性分析 IC ₅₀	MCF7存活性分析： 相對於氟維司群之存活性%
1	0.36 nM	3
2	26 nM	3
3	0.17 nM	8
4	1.2 nM	3
7	3.5 nM	0
10	0.41 nM	2
13	0.53 nM	1
16	0.71 nM	1
19	0.42 nM	0
22	12 nM	6
25	0.3 nM	7
28	0.8 nM	6
31	0.2 nM	13
3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	0.4 nM	17
(R)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	未測試	未測試
(S)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	0.3	14
3-(4-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	1.9 nM	14
4-(6-羥基-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-3-基)苯甲腈	10 nM	15
3-(3,4-二氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	0.7 nM	19
(S)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	0.13 nM	8
氟維司群	0.57 nM	0

實例36：乳癌細胞ER-α細胞內西方分析(In Western Assay)(SP1)

使MCF7細胞胰蛋白酶化且用含有5%木炭聚葡萄糖處理之血清及20 mM HEPES及NEAA之無酚紅RPMI洗滌兩次，接著用相同培養基調節至濃度為200,000個細胞/mL。接下來，將16 μ L細胞懸浮液(3200個細胞)添加至塗佈多聚D-離胺酸之384孔板之各孔中，且在37°C下經4天培育細胞，使細胞黏著且生長。在第4天，將各化合物之10點連續1:5稀釋液添加至細胞(16 μ L)中，對於氟維司群最終濃度範圍為 10^{-5} M至 5.12×10^{-12} M或 10^{-6} M至 5.12×10^{-13} M。在化合物添加後4小時，藉由將16 μ L 30%福馬林添加至32 μ L細胞及化合物(福馬林最終濃度為10%)中20分鐘來固定細胞。接著用PBS Tween0.1%洗滌細胞兩次，接著再用PBS0.1%Triton(50 μ L/孔)滲透15分鐘。傾析PBS0.1% triton，且洗滌細胞：添加LI-COR阻斷緩衝液(50 μ L/孔)，使培養板在3000 rpm下旋轉，接著傾析阻斷緩衝液。再添加LI-COR阻斷緩衝液(50 μ L/孔)，且在4°C下培育細胞隔夜。傾析阻斷緩衝液，且在4°C下用經LI-COR阻斷緩衝液/0.1% Tween-20 1:1000稀釋之SP1(Thermo Scientific)抗ER兔單株抗體培育細胞隔夜。將用有Tween但無抗體之阻斷緩衝液處理之各孔用作背景對照。用PBS Tween 0.1%洗滌各孔兩次以移除游離SP1抗體，且在室溫下用經含有0.1% Tween-20及0.01% SDS之LI-COR阻斷緩衝液稀釋之LI-COR山羊抗兔IRDye™ 800CW(1:1000)及DRAQ5 DNA染料(1:10000之5 mM儲備溶液)培育細胞60-90分鐘。接著用0.1% Tween-20/PBS洗滌細胞三次。經LI-COR Odyssey紅外成像系統掃描培養板。測量800 nm通道及700 nm通道中之積分強度以分別測定ER- α 及DNA之含量。如下測定ER含量百分比：

$$(\text{積分強度} 800 \text{ nm樣品} / \text{積分強度} 700 \text{ nm樣品}) / (\text{積分強度} 800 \text{ nm未處理細胞} / \text{積分強度} 700 \text{ nm未處理細胞}) \times 100 = \text{ER-}\alpha \text{ 含量}\%$$

如下計算「相對於氟維司群之ER- α 剩餘%」： $100 - \{100 * [(100 - \text{實例之ER含量}\%) / (100 - \text{氟維司群之ER含量}\%)]\}$ 。

可用與實例36類似之分析描繪額外ER+乳癌細胞株(包括BT474、CAMA1、MDA-MB-361、ZR-75-1、T47D)中之對ER-α之穩態含量之影響。

下表中呈現本文所揭示之代表性化合物之例示性生物資料：

表2

實例	ER-α細胞內 西方分析 (SP1)；IC ₅₀	ER-α細胞內西方分 析(SP1)： 相對於氟維司群之 ER-α剩餘%
1	0.41 nM	2
2	15 nM	2
3	0.14 nM	3
4	1.1 nM	3
7	1.8 nM	2
10	0.51 nM	1
13	0.52 nM	2
16	1.1 nM	1
19	0.60 nM	0
22	4.9 nM	8
25	0.3 nM	2
28	0.9 nM	3
31	0.3 nM	14
3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡 咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	0.4 nM	18
(R)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲 基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	18 nM	13
(S)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基 吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	0.4 nM	16
3-(4-氯苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡 咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	1.4 nM	15
4-(6-羥基-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯 啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-3-基)苯甲腈	1.5 nM	16
3-(3,4-二氟苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲 基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	1.5 nM	14
(S)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲 基吡咯啉-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡啶-6-醇	0.11 nM	9
氟維司群	0.39 nM	0

實例37：Ishikawa子宮細胞鹼性磷酸酶分析

於T225中用由含有5%木炭聚葡萄糖處理之FBS及20 mM HEPES之DMEM:漢姆氏F-12 50:50無酚紅基礎培養基組成之無雌激素基礎培

養基(EFBM)培育未回合之 Ishikawa 細胞 24 小時。第二天將細胞於 EFBM 中以每孔 16 微升每毫升 2.5×10^5 個細胞之濃度接種於透明 384 孔培養板中(4000 個細胞/孔)。用 DMSO 進行各化合物之 12 點半對數稀釋且隨後用 EFBM 稀釋。在接種細胞之後即刻添加相同體積之含化合物之 EFBM，且培育細胞 3 天。用 5% 福馬林固定細胞，且用 PBS 沖洗。添加鹼性磷酸酶受質 4-硝基苯基磷酸二鈉鹽六水合物(最終濃度為 1 mg/ml)至含有 2 mM $MgCl_2$ 、1 M 二乙醇胺之溶液中且調節至 pH 9.0。將受質溶液添加至細胞培養物(每孔 16 μ L)中，且當濃度範圍在 1-30 nM 之用 17β -雌二醇處理之細胞之 405 nm 波長下之光學密度達到 1.0-1.2 吸光度單位時，用多層培養板分光光度計測量 OD405。單獨用 DMSO 處理之細胞充當背景對照。如下測量減去背景之樣品中之活性百分比：活性 % = $OD405 \text{ 樣品} / 17\beta\text{-雌二醇處理之細胞之 } OD405 \text{ 最大} \times 100$ 。

實例 38：卵巢癌細胞存活性分析

用含有 10% FBS 及 20 mM HEPES 之 RPMI 稀釋 BG-1 細胞。將 16 微升細胞懸浮液添加至 384 孔培養板之各孔中，且培育細胞隔夜。第二天，將各化合物之 11 點連續半對數稀釋液添加至細胞(16 μ L)中，最終濃度範圍為 0.3-0.000003 μ M。在 5 至 7 天化合物曝露之後，將 16 μ L CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) 添加至細胞中且測定各孔之相對發光單位(RLU)。使用添加至 32 μ L 無細胞之培養基中之 CellTiter-Glo 以達到背景值。如下測定各樣品之存活性百分比： $(RLU \text{ 樣品} - RLU \text{ 背景} / RLU \text{ 未處理細胞} - RLU \text{ 背景}) \times 100 = \text{存活性} \%$ 。

可用與實例 38 類似之分析描繪在額外 ER+ 卵巢癌細胞株(包括 A1847、SKOV3、SW626、A2780)中之存活影響。

實例 39：卵巢癌細胞 ER- α 細胞內西方分析

用含有 10% 木炭處理之 FBS 及 20 mM HEPES 之 RPMI 稀釋 BG-1 細

胞。將16微升細胞懸浮液添加至多聚D-離胺酸384孔培養板之各孔中，且培育細胞隔夜。第二天，將各化合物之11點連續半對數稀釋液添加至細胞(16 μ L)中，最終濃度範圍為0.3-0.000003 μ M。在化合物添加後4或24小時，固定(含10%福馬林之PBS)細胞20分鐘。在固定之後，可用PBS0.1%Triton滲透細胞且用LICOR阻斷緩衝液(50 μ l/孔，90')阻斷。接著在4°C下用經LICOR阻斷緩衝液/0.1%Tween-20 1:1000稀釋之SP1兔單克隆Ab(Thermo Scientific)培育各孔隔夜。將用具有Tween但無抗體之阻斷緩衝液處理之各孔用作背景對照。用0.1% Tween-20/PBS洗滌所有孔，接著用經含有0.1% Tween-20及0.01%SDS之LICOR阻斷緩衝液稀釋之山羊抗小鼠IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:10000)及DRAQ5 DNA染料(對於2 mM儲備液為1:2000)培育60分鐘。接著用0.1% Tween-20/PBS洗滌(50 μ l/孔，各為5')細胞。經LICOR Odyssey紅外成像系統掃描培養板。測量800 nm通道及700 nm通道中之積分強度以分別測定ER及DNA之含量。如下測定ER含量百分比：

$$\frac{(\text{積分強度}800\text{ nm樣品}/\text{積分強度}700\text{ nm樣品})}{(\text{積分強度}800\text{ nm未處理細胞}/\text{積分強度}700\text{ nm未處理細胞})} \times 100 = \text{ER含量}\%$$

可用與實例39類似之分析描繪額外ER+卵巢癌細胞株(包括A1847、SKOV3、SW626、A2780)中之對ER- α 之穩態含量之影響。

測試本文所述化合物所涵蓋之其他癌細胞株包括：ER陽性子宮內膜細胞株(Ishikawa、ECC1、HEC-1、EnCa-101)及ER陽性子宮頸細胞株(Caski、HeLa、SiHa)。

實例40：PEO細胞存活性分析

用含有10% FBS之RPMI將PEO-1、PEO-4及PEO-6卵巢癌細胞株調節至濃度為20,000個細胞/mL。將16微升細胞懸浮液(320個細胞)添加至384孔板之各孔中，且培育細胞隔夜，使細胞黏著。第二天，將

各化合物之10點連續1:5稀釋液添加至細胞(16 μ L)中，最終濃度範圍為1-0.0000005 μ M。在7天化合物曝露之後，將16 μ L CellTiter-GLo (Promega, Madison WI)添加至細胞中且測定各孔之相對發光單位(RLU)。使用添加至32 μ L無細胞之培養基中之CellTiter-Glo以達到背景值。如下測定各樣品之存活性百分比： $(RLU_{\text{樣品}} - RLU_{\text{背景}} / RLU_{\text{未處理細胞}} - RLU_{\text{背景}}) \times 100 = \text{存活性}\%$ 。

實例41：PEO ER西方分析

將細胞於有5% CSS之RPM中接種48小時，接著用化合物處理4或24小時。使細胞溶解於具有Halt蛋白酶及磷酸酶單一用途抑制劑混合物(Thermo Scientific, 目錄號78442)之經調節放射免疫沈澱緩衝液(mRIPA; 10 mM Tris、150 mM NaCl、1%(v/v)NP-40、0.5%去氧膽酸鹽、0.1% SDS、5 mM EDTA, pH 7.4)中。藉由洛瑞分析(Lowry Assay)(Biorad DC蛋白質分析(Biorad DC protein assay))定量澄清溶胞物之總蛋白質。將NuPAGE® LDS樣品緩衝液及樣品還原劑添加至溶胞物中且加熱至70°C持續10分鐘。將15 μ g總細胞蛋白質用NuPAGE含4-12%Bis Tris Gel之MOPS SDS操作緩衝液以電泳方式分離，接著使用XCell II墨點模組輸送至於轉移緩衝液中之硝化纖維膜。在室溫下用阻斷緩衝液(LI-COR, Lincoln, NE)培育膜30分鐘，隨後用對抗ER α (SP-1, Thermo Fisher Scientific, 目錄號RM-9101)、ER β (Cell Signaling Technology, 目錄號5513)之兔抗體或對抗 α 微管蛋白之小鼠抗體(Sigma, 目錄號T6199)培育60分鐘。在用IRDye®經結合山羊抗小鼠或抗兔IgG (LI-COR)培育之後，使用Odyssey®紅外成像系統定量蛋白質帶。使用Graphpad PRISM®軟體將測定ER含量之資料繪圖。%如下計算ER含量：

$\%ER = (\text{樣品之螢光ER帶} - \text{背景} / \text{樣品之螢光微管蛋白帶} - \text{背景}) / (\text{未處理細胞之螢光ER帶} - \text{背景} / \text{未處理細胞之螢光微管蛋白} - \text{背景})$

實例42：乳癌模型；異種移植分析(MCF-7)

將含有0.72 mg 17-β雌二醇之延時釋放集結粒皮下植入nu/nu小鼠中。在5% CO₂、37℃下使MCF-7細胞於含有10% FBS之RPMI中生長。使細胞旋轉減慢且以1×10⁷個細胞/mL再懸浮於50% RPMI(無血清)及50%基質膠中。在集結粒植入後將MCF-7細胞皮下注入(100 μL/動物)右側腹2-3天。每兩週監測腫瘤體積(長度×寬度²/2)。當腫瘤達到約200 mm³之平均體積時，將動物隨機分組且開始處理。每天用媒劑或化合物處理動物持續4週。在整個研究中每兩週監測腫瘤體積及體重。在治療期結束時，獲取血漿及腫瘤樣品分別進行藥物動力學及藥效動力學分析。

實例43：乳癌模型；異種移植分析(MCF-7衍生物)

用經口管飼他莫昔芬(檸檬酸鹽)處理帶有MCF-7腫瘤(平均腫瘤體積為200 mm³)之雌性nu/nu小鼠(補充有17-β雌二醇集結粒；0.72 mg；60天緩釋)。每週兩次監測腫瘤體積(長度×寬度²/2)。在腫瘤體積保持靜態之顯著抗腫瘤反應之後，在治療之大致100天首先觀測到明顯腫瘤生長。在治療之120天，增加他莫昔芬劑量。認為快速生長之腫瘤具有他莫昔芬耐受性且經選擇活體內繼代至新穎宿主動物中。將來自耐受他莫昔芬之腫瘤之腫瘤片段(約100 mm³/動物)皮下植入雌性nu/nu小鼠之右側腹(具有17-β雌二醇集結粒(0.72 mg；60天緩釋))。維持繼代之腫瘤他莫昔芬選擇恆定，且每週監測腫瘤體積(長度×寬度²/2)。當腫瘤體積達到約150-250 mm³時，將動物隨機分成治療組(平均腫瘤體積為200 mm³)且終止他莫昔芬治療(他莫昔芬對照組除外)。每天用媒劑或化合物處理動物持續4週。每週兩次監測腫瘤體積及體重持續研究之持續時間。在治療期結束時；獲取血漿及腫瘤樣品分別進行藥物動力學及藥效動力學分析。

表3

實例	相比於研究開始時(t=0天)在t=27天時變小之 腫瘤數			
	媒劑	10mpk*	30mpk*	100mpk*
3	0/8	2/8	3/8	5/8
(S)-3-(3-羥基苯基)-4-甲基-2-(4-((S)-2-((R)-3-甲基吡咯啶-1-基)丙氧基)苯基)-2H-吡喃-6-醇	0/8	0/8	1/8	1/8

*：每天向動物投與之口服劑量

實例44：卵巢癌模型；異種移植分析(BG-1)

將延時釋放集結粒(0.72 mg 17-β雌二醇/60天)皮下植入雌性nu/nu小鼠中。使BG-1細胞在5% CO₂、37℃下於含有10%FBS、10 mM丙酮酸鈉、10 mM非必需胺基酸之DMEM漢姆氏F-12 50/50中生長。在注射之前，使細胞胰蛋白酶化且以5×10⁷個細胞/mL懸浮於50% DMEM漢姆氏F-12(無血清)及50%基質膠中。在集結粒植入後將BG-1細胞皮下注入(100 μL/動物)右側腹2-3天。每兩週監測腫瘤體積(長度×寬度²/2)。當腫瘤達到平均體積為約250 mm³時，將動物隨機分組且開始治療。每天用媒劑或化合物處理動物。在整個研究中每兩週監測腫瘤體積及體重。在治療期結束時；獲取血漿及腫瘤樣品分別進行藥物動力學及藥效動力學分析。

實例45：子宮內膜癌模型；異種移植分析(ECC-1)

使ECC-1細胞在10% CO₂、37℃下於含有10%FBS、1%非必需胺基酸及100單位青黴素/鏈黴素之DMEM(酚紅，4.5 g/L葡萄糖及L-麩醯胺酸)中生長。使細胞旋轉減慢且以5×10⁷個細胞/mL再懸浮於50% DMEM(無血清)及50%基質膠(BD，高濃度)中。將延時釋放集結粒(0.72 mg 17-β雌二醇/60天)皮下植入雌性nu/nu小鼠中。在集結粒植入後將ECC-1細胞皮下注入(100 μL/動物)右側腹2-3天。監測腫瘤體積且當腫瘤達到適用於移植之尺寸時將其切除。將切除之腫瘤切割成小片(約100 mm³)且連續移植(10G套管針，右側腹)至含有雌二醇集結粒(0.72 mg 17-β雌二醇/60天)之雌性nu/nu中2-3天。監測腫瘤體積(長度×

寬度×寬度/2)且當觀測到可觸及之腫瘤時，將動物隨機分組且開始治療。每天用媒劑或化合物處理動物持續4週或直至腫瘤體積達到2000 mm³(無論何者首先達到)。在整個研究中每兩週監測腫瘤體積及體重。在治療期結束時；獲取血漿及腫瘤樣品分別進行藥物動力學及藥效動力學分析。

實例46：未成熟子宮濕重-拮抗劑模型

處理雌性未成熟CD-IGS大鼠(到達時21日齡)三天。動物每天給藥持續三天。藉由管飼經口投與媒劑或測試化合物，隨後15分鐘後，經口給藥0.1 mg/kg炔雌醇。在第四天，在給藥之後24小時，收集血漿進行藥物動力學分析。在血漿收集之後即刻，使動物安樂死且移出子宮並稱重。

實例47：未成熟子宮濕重-促效劑模型

處理雌性未成熟CD-IGS大鼠(到達時21日齡)三天。動物每天給藥持續三天。藉由管飼經口投與媒劑或測試化合物。在第四天，在給藥之後24小時，收集血漿進行藥物動力學分析。在血漿收集之後即刻，使動物安樂死且移出子宮並稱重。

實例48：成年子宮濕重-第10天

購買雌性CD-IGS大鼠(69日齡，Charles River Laboratories)且分組。第1組在供應商(Charles River Laboratories)處在60日齡時切除卵巢且在手術之後2週開始研究，而第2-8組完整。經口投與媒劑或測試持續10天。在第10天及最終劑量之後兩小時，進行心臟穿刺且收集血清進行藥物動力學及雌二醇分析。在血漿收集之後即刻，使動物安樂死且移出子宮及卵巢並稱重。將來自每組2隻動物之子宮及卵巢固定於10%中性緩衝福馬林中且送去進行石蠟包埋、切片及H&E (SDPath)染色。內部分析染色之組織，接著送去藉由委員會認證之病理學家讀取。來自每組4隻動物之子宮及卵巢急驟冷凍於液體N₂中進行轉錄分

析，檢查藉由雌激素受體調節之所選組之基因。

實例49：乳癌臨床試驗

目的：此研究之目的為分析式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為雌激素受體(ER)陽性轉移性乳癌之第一或第二線治療之功效，收集關於化合物可導致之任何副作用之信息，且評價化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：主要結果量度：腫瘤反應及/或疾病對照。

次要結果量度：(a)副作用；(b)藥物動力學特性；(c)在規定時間點具有完全或部分反應或穩定疾病之患者之比例；(d)進展及總存活之時間；及(e)預測臨床反應之生物標記。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究及任何副作用之評定。每12週，用CT掃描或MRI再評價患者之癌症以判定治療是否起作用。對此研究之參與將持續直至疾病進展或不可接受之毒性。

適用性：18年齡且更大之雌性個體。

入選標準：侵入性乳癌，IV期疾病之組織學或細胞學確診；至少一種先前未經局部療法治療之如RECIST所界定之可測量靶標病變；絕經後狀態；ER陽性乳癌；HER2陰性乳癌；至多一種用於晚期或轉移性疾病之先前激素療法；ECOG效能狀態0-1；預期壽命>12週；足夠肝及骨髓功能：AST<2.5×ULN；膽紅素<1.5×ULN；ANC>1,500/ μ l；血小板計數>100,000/ μ l；正常PT及PTT；自先前輻射且已自治療相關毒性恢復至少2週。

排除標準：HER2陽性乳癌；轉移性疾病之先前化學療法方案；

腦轉移之病史或現狀；並行研究性藥物治療；先前骨髓或幹細胞移植；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動性出血或出血需求性輸血史；活動性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例50：子宮內膜癌臨床試驗

目的：此研究之目的為分析式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療晚期或轉移性子宮內膜癌中之功效、收集關於化合物可導致之任何副作用之信息及評價化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：主要結果量度：腫瘤反應及/或疾病對照。

次要結果量度：(a)副作用；(b)藥物動力學特性；(c)在規定時間點具有完全或部分反應或穩定疾病之患者之比例；(d)進展及總存活之時間；及(e)預測臨床反應之生物標記。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究及任何副作用之評定。每12週，用CT掃描或MRI再評價患者之癌症以判定治療是否起作用。對此研究之參與將持續直至疾病進展或不可接受之毒性。

適用性：18年齡且更大之雌性個體。

入選標準：晚期或轉移性子宮內膜癌之組織學或細胞學確診；至少一種先前未經局部療法治療之如RECIST所界定之可測量靶標病變；激素受體陽性子宮內膜癌；ECOG效能狀態0-1；預期壽命>12週；足夠肝及骨髓功能：AST<2.5×ULN；膽紅素<1.5×ULN；ANC>1,500/ μ l；血小板計數>100,000/ μ l；正常PT及PTT；自先前輻射且已自先前手術或治療相關毒性恢復至少2週。

排除標準：腦轉移之病史或現狀；並行研究性藥物治療；先前骨髓或幹細胞移植；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動性出血或出血需求性輸血史；活動性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例51：卵巢癌臨床試驗

目的：此研究之目的為分析式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療晚期卵巢癌中之功效、收集關於化合物可導致之任何副作用之信息及評價化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：主要結果量度：腫瘤反應及/或疾病對照。

次要結果量度：(a)副作用；(b)藥物動力學特性；(c)在規定時間點具有完全或部分反應或穩定疾病之患者之比例；(d)進展及總存活之時間；及(e)預測臨床反應之生物標記。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究(包括腫瘤標記，例如CA-125)及任何副作用之評定。每12週，用CT掃描或MRI再評價患者之癌症以判定治療是否起作用。對此研究之參與將持續直至疾病進展或不可接受之毒性。

適用性：18年齡且更大之雌性個體。

入選標準：晚期卵巢癌之組織學或細胞學確診；至少一種先前未經局部療法治療之如RECIST所界定之可測量靶標病變；ER陽性乳腺癌；ECOG效能狀態0-1；預期壽命>12週；足夠肝及骨髓功能：AST<2.5×ULN；膽紅素<1.5×ULN；ANC>1,500/ μ l；血小板計數>100,000/ μ l；正常PT及PTT；自先前輻射且已自手術或治療相關毒性恢復至少2週。

排除標準：腦轉移之病史或現狀；並行研究性藥物治療；先前骨髓或幹細胞移植；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動性出血或出血需求性輸血史；活動性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例52：ER陽性NSCLC臨床試驗

目的：此研究之目的為分析呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療晚期或轉移性雌激素受體(ER)陽性非小細胞肺癌(NSCLC)中之功效、收集關於呈單一藥劑或呈組合形式之化合物可導致之任何副作用之信息及評價呈單一藥劑或呈組合形式之化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：主要結果量度：腫瘤反應及/或疾病對照。次要結果量度：(a)副作用；(b)藥物動力學特性；(c)在規定時間點具有完全或部分反應或穩定疾病之患者之比例；(d)進展及總存活之時間；及(e)預測臨床反應之生物標記。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究及任何副作用之評定。每12週，用CT掃描或MRI再評價患者之癌症以判定治療是否起作用。對此研究之參與將持續直至疾病進展或不可接受之毒性。

適用性：18年齡且更大之雄性及雌性個體。

入選標準：晚期或轉移性ER陽性NSCLC之組織學或細胞學確診；至少一種先前未經局部療法治療之如RECIST所界定之可測量靶標病變；ECOG效能狀態0-1；預期壽命>12週；足夠肝及骨髓功能：AST<2.5×ULN；膽紅素<1.5×ULN；ANC>1,500/ μ l；血小板計數

>100,000/ μ l；正常PT及PTT；自先前輻射且已自手術或治療相關毒性恢復至少2週。

排除標準：腦轉移之病史或現狀；並行研究性藥物治療；先前骨髓或幹細胞移植；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動性出血或出血需求性輸血史；活動性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例53：子宮內膜異位臨床試驗

目的：此研究之目的為分析呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療有症狀/嚴重子宮內膜異位之患者中之功效、收集關於呈單一藥劑或呈組合形式之化合物可導致之任何副作用之信息及評價呈單一藥劑或呈組合形式之化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：此研究之結果量度為子宮內膜組織之症狀改良及/或疼痛緩解及收縮。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究及任何副作用之評定。

適用性：18年齡且更大之雌性個體。

入選標準：有症狀子宮內膜異位之診斷；絕經前或圍絕經期狀態；ECOG效能狀態0-1；足夠肝及骨髓功能：AST<2.5×ULN；膽紅素<1.5×ULN；ANC>1,500/ μ l；血小板計數>100,000/ μ l；正常PT及PTT；自先前手術或治療相關毒性至少2週。

排除標準：懷孕或哺乳；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動

性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例54：子宮平滑肌瘤臨床試驗

目的：此研究之目的為分析呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽在治療有症狀子宮平滑肌瘤之患者中之功效、收集關於呈單一藥劑或呈組合形式之化合物可導致之任何副作用之信息及評價呈單一藥劑或呈組合形式之化合物之藥物動力學特性。

干預：每天或每天兩次向患者投與1-50 mg/kg呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

結果量度：此研究之結果量度為平滑肌瘤之症狀改良及/或疼痛緩解及收縮。

詳細描述：每天一次或每天兩次經口向患者給與呈單一藥劑或呈組合形式之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在各給藥循環之前，進行身體檢查、血液研究及任何副作用之評定。

適用性：18年齡且更大之雌性個體。

入選標準：有症狀子宮平滑肌瘤之診斷；絕經前或圍絕經期狀態；ECOG效能狀態0-1；足夠肝及骨髓功能： $AST < 2.5 \times ULN$ ；膽紅素 $< 1.5 \times ULN$ ； $ANC > 1,500/\mu l$ ；血小板計數 $> 100,000/\mu l$ ；正常PT及PTT；自先前手術或治療相關毒性至少2週。

排除標準：懷孕或哺乳；最近5年內其他惡性病史，不包括治療性治療之子宮頸原位癌瘤或非黑素瘤皮膚癌；不受控制之感染；活動性心臟疾病；嚴重醫學或精神疾病。

實例55：非經腸醫藥組合物

為製備適用於藉由注射(皮下、靜脈內)投與之非經腸醫藥組合物，將100 mg水可溶式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於無菌水中，接著與10 mL 0.9%無菌生理食鹽水混合。將混

合物併入適用於藉由注射投與之單位劑型中。

在另一個實施例中，混合以下成分以形成可注射調配物：1.2 g 式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、2.0 mL 乙酸鈉緩衝溶液(0.4 M)、HCl (1 N)或NaOH (1 M)(適量至適合pH)、水(蒸餾、無菌)(適量至20 mL)。合併除水外之所有以上成分且攪拌且必要時伴隨輕微加熱。接著添加足量之水。

實例56：口服溶液

為製備口服遞送之醫藥組合物，製備20%丙二醇水溶液。向此溶液中添加足量式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以得到20 mg/ml溶液。

實例57：口服膠囊

為製備口服遞送之醫藥組合物，使10-1500 mg式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與澱粉混合。將混合物併入諸如硬明膠膠囊之口服劑量單位中，其適用於口服投與。

在另一個實施例中，將10-1500 mg式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽置放於4號膠囊或1號膠囊(羥丙甲纖維素或硬明膠)中且使膠囊閉合。

實例58：口服錠劑

錠劑藉由混合48重量%之式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、45重量%之微晶纖維素、5重量%之經低取代羥丙基纖維素及2重量%之硬脂酸鎂來製備。錠劑藉由直接壓縮來製備。壓縮錠劑之總重量維持在250-500 mg。

實例50：局部凝膠組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，使式(I)、(II)或(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與羥丙基、丙二醇、十四烷酸異丙酯及純化醇USP混合。接著將所得凝膠混合物併入適用於局部投藥之諸如管之容

器中。

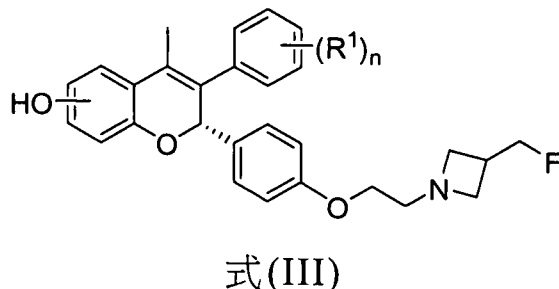
本文所述之實例及實施例僅為達成說明之目的且熟習此項技術者所提出之各種修改或變化將包括在本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有以下式(III)之結構：



其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

n為0、1、2或3；

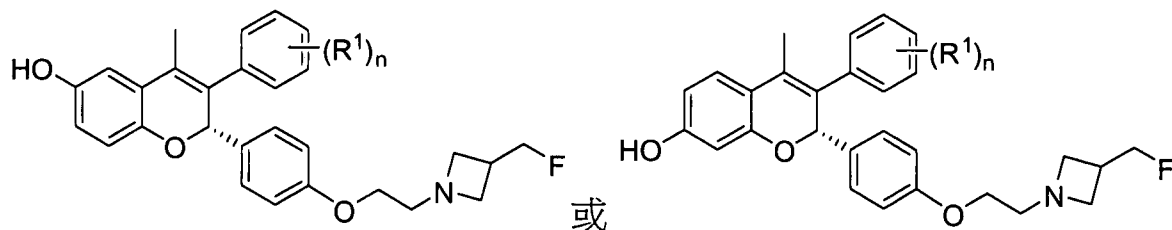
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

2. 如請求項1之化合物，其中：

各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

3. 如請求項1或2之化合物，其中該式(III)化合物具有以下結構中之一者：



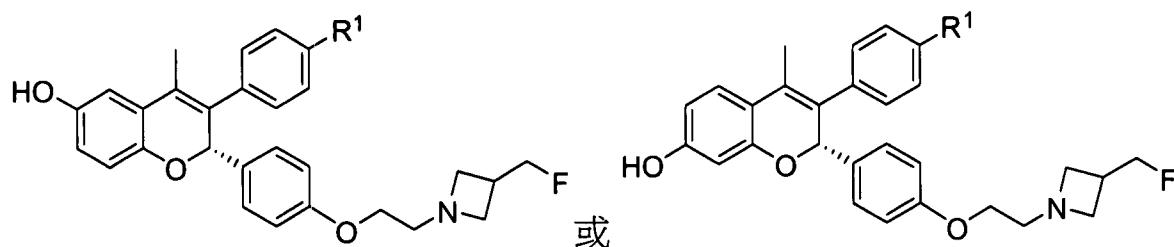
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

4. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

5. 如請求項4之化合物，其中該式(III)化合物具有以下結構中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

6. 如請求項5之化合物，其中：

R^1 為 F；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

7. 如請求項5之化合物，其中：

R^1 為 CN；

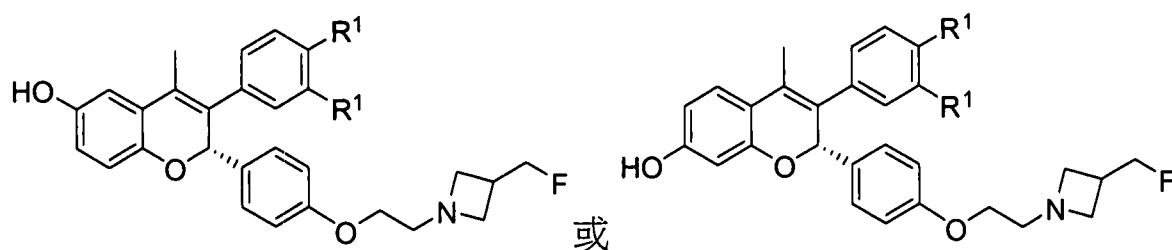
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

8. 如請求項3之化合物，其中：

n 為 2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

9. 如請求項8之化合物，其中該式(III)化合物具有以下結構：



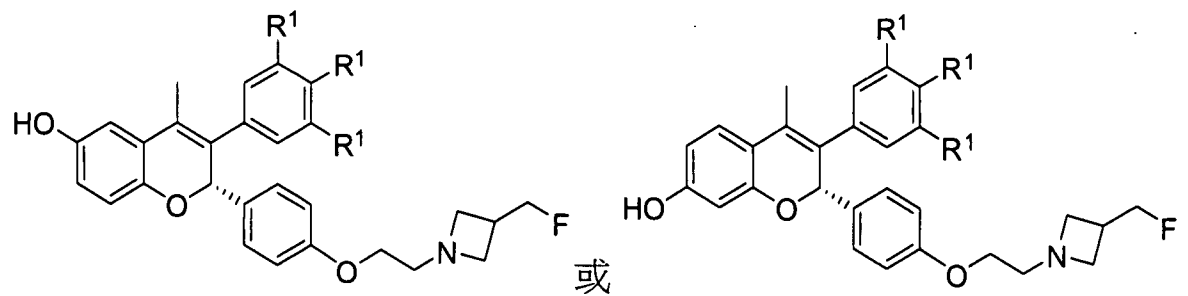
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

10. 如請求項3之化合物，其中：

n 為 3；

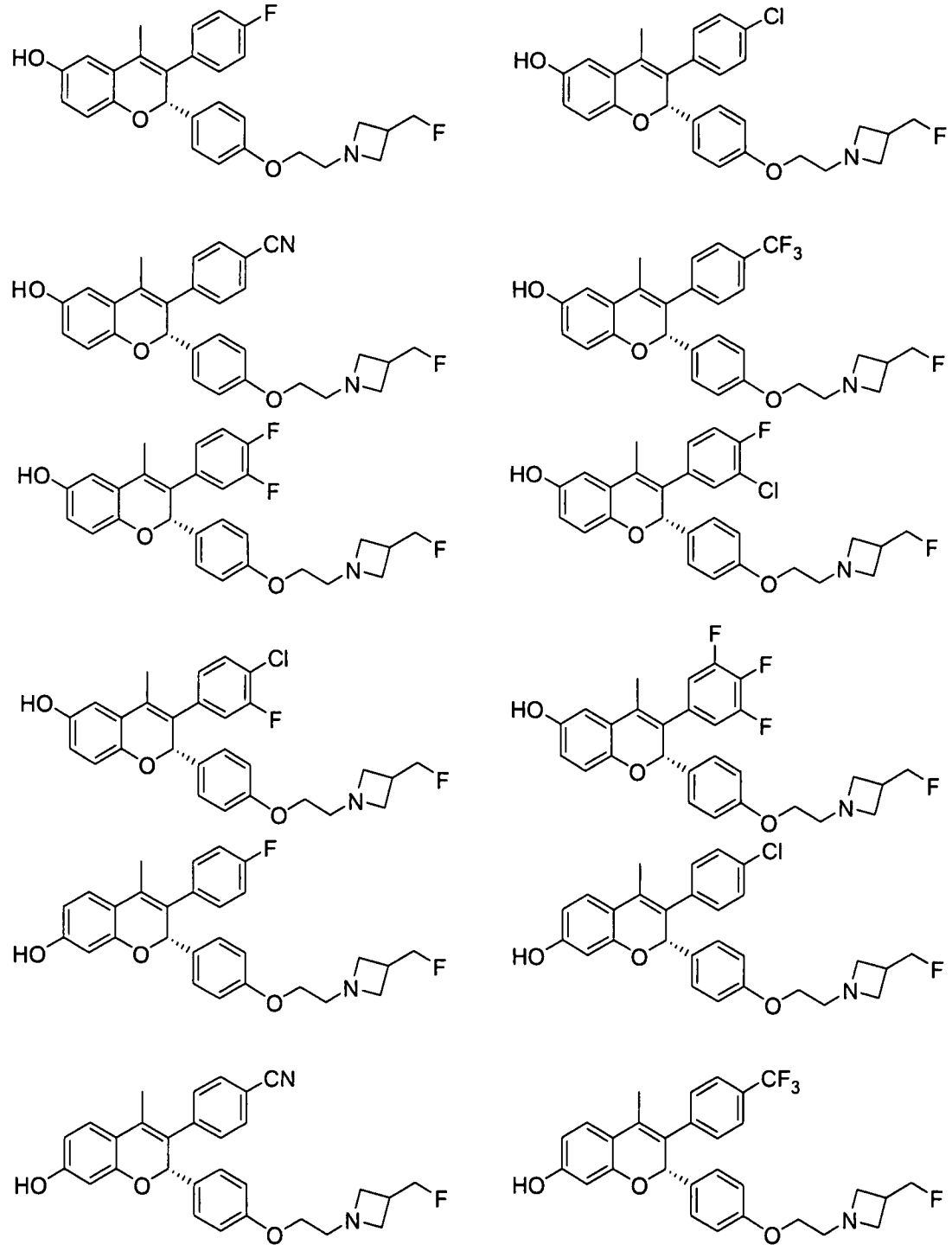
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

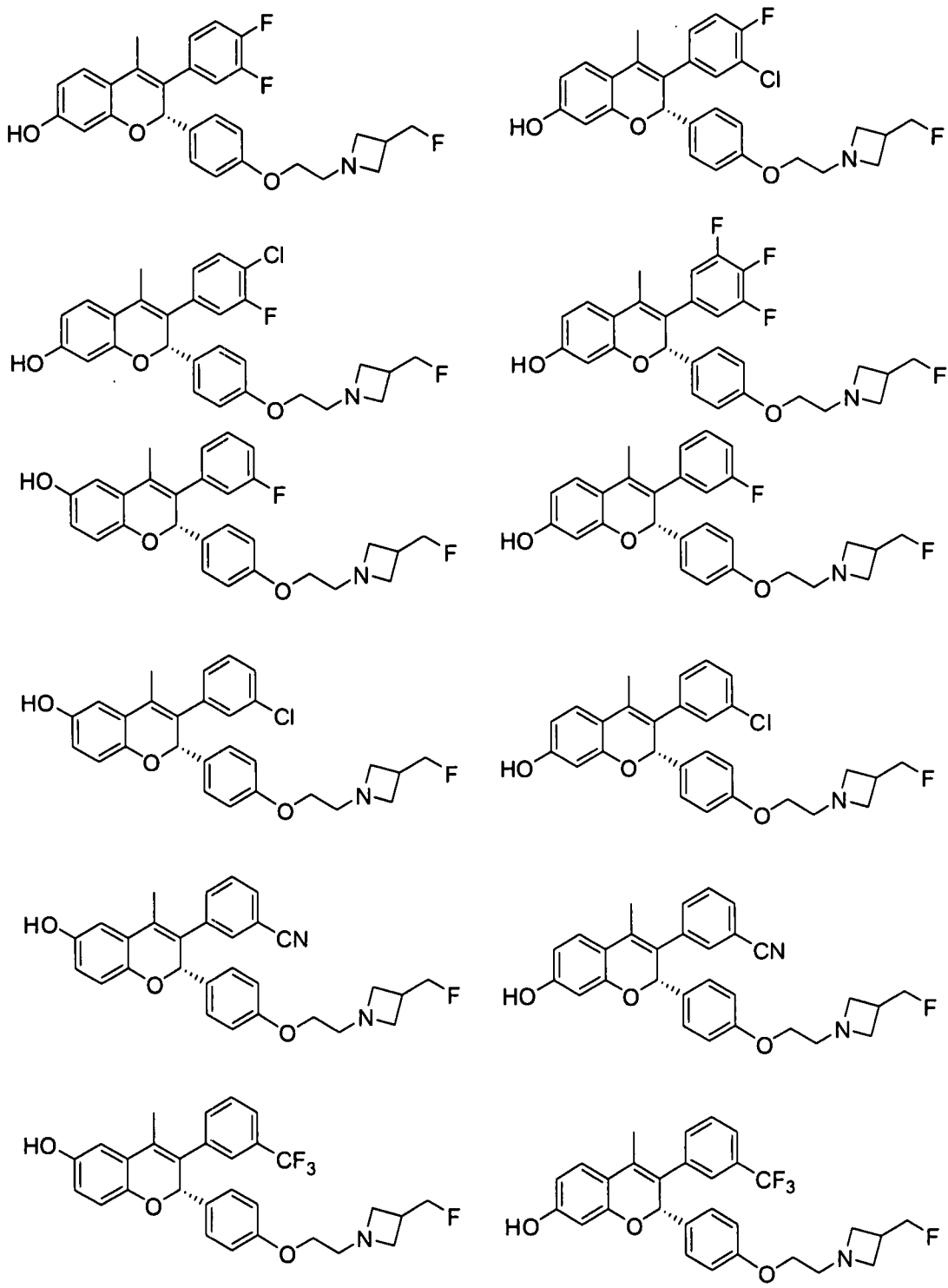
11. 如請求項10之化合物，其中該式(III)化合物具有以下結構中之一者：

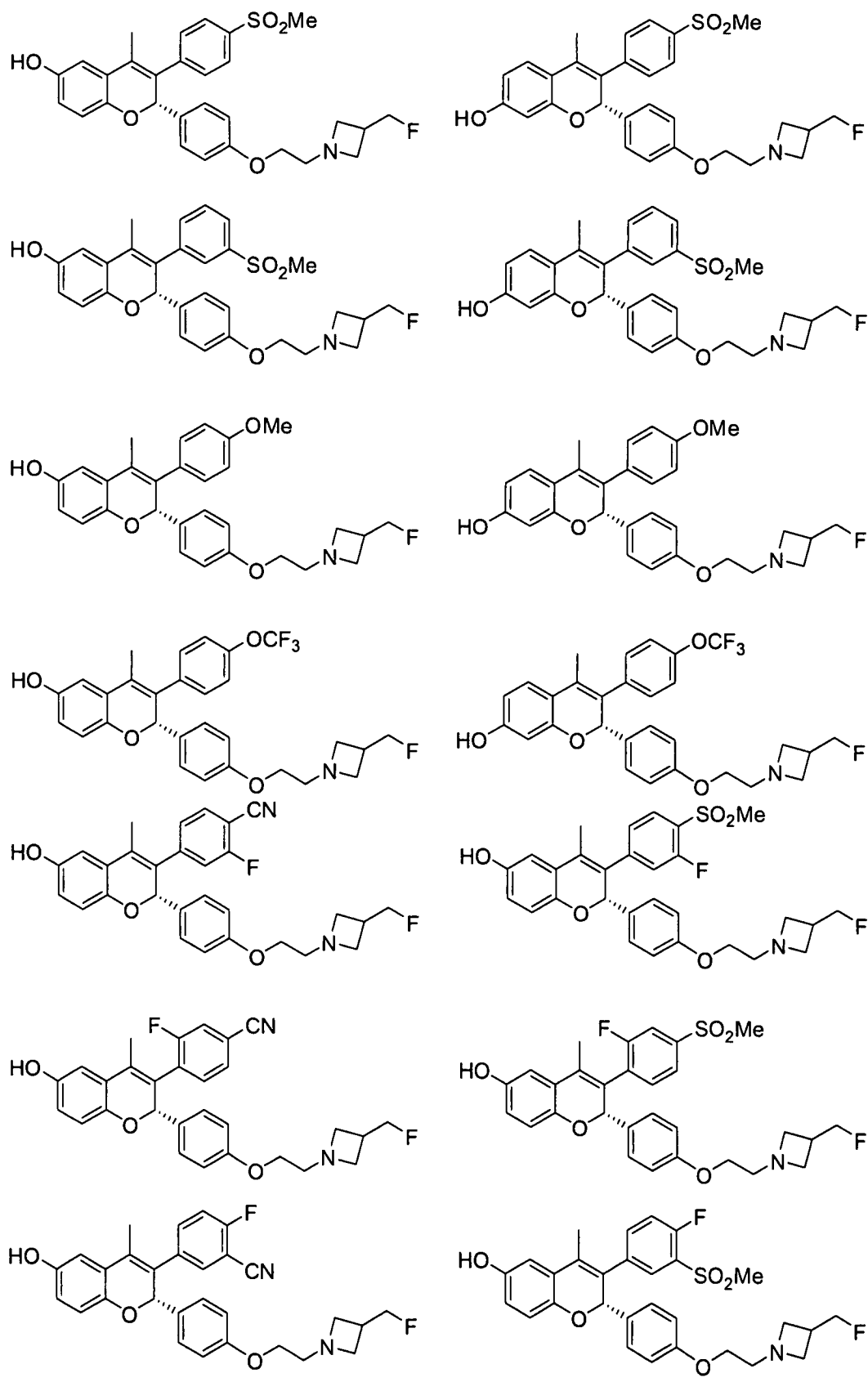


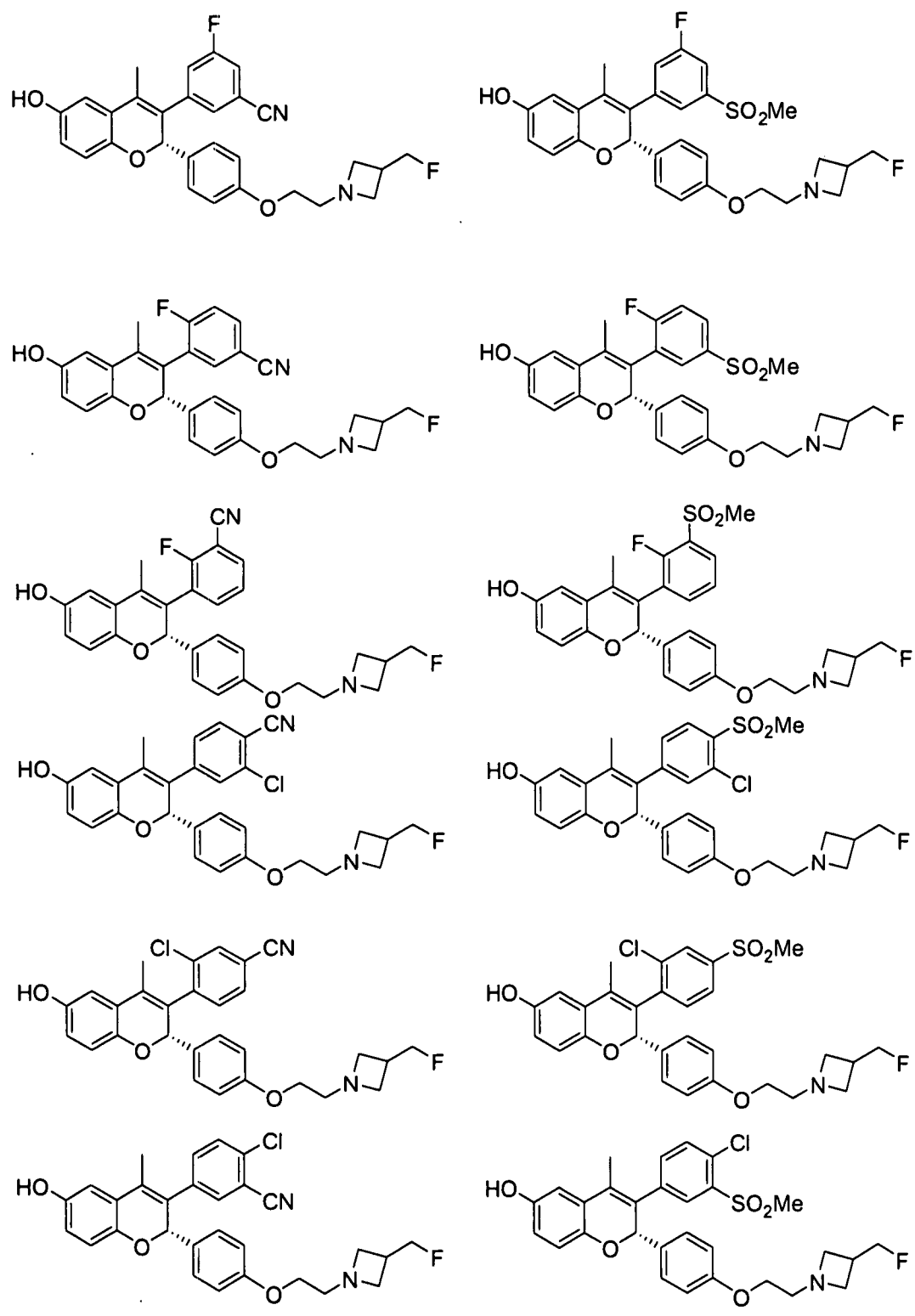
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

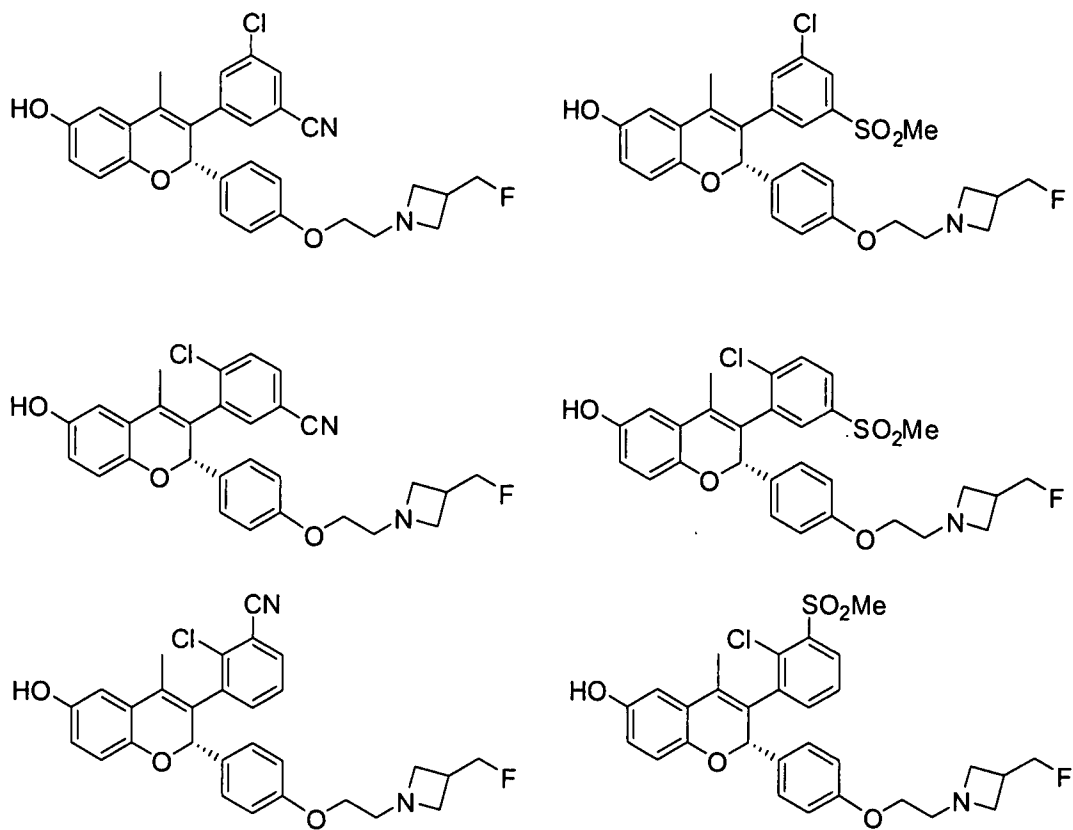
12. 如請求項1之化合物，其中該式(III)化合物具有以下結構中之一者：





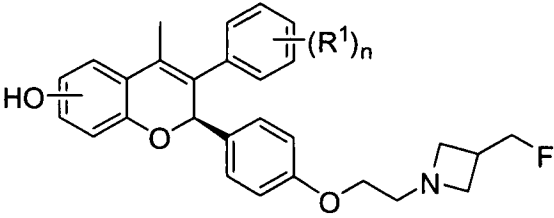






或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

13. 一種化合物，其具有以下式(II)之結構：



式(II)

其中，

各R¹獨立地選自由鹵素、-CN、-SO₂R²、-OR²、C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

各R²獨立地選自由C₁-C₄烷基及C₁-C₄氟烷基組成之群；

n為0、1、2或3；

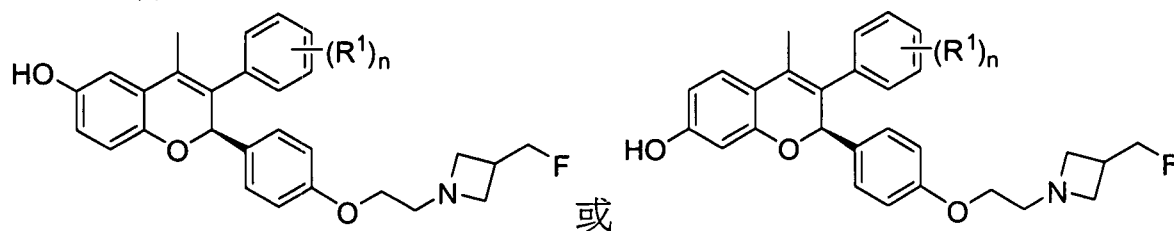
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

14. 如請求項13之化合物，其中：

各R¹獨立地選自由F、Cl、-CN、-CF₃、-OCH₃及-OCF₃組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

15. 如請求項13或14之化合物，其中該式(II)化合物具有以下結構中之一者：



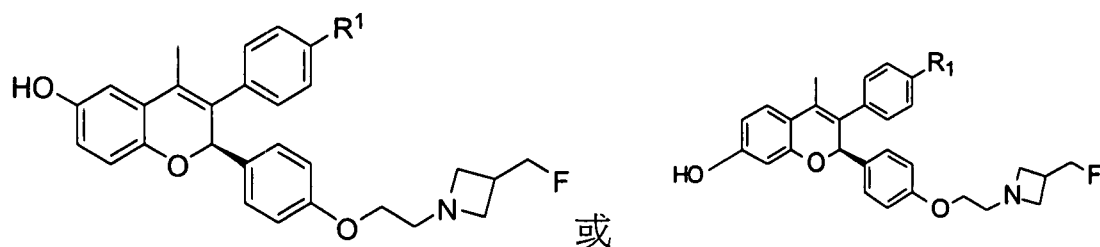
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

16. 如請求項15之化合物，其中：

n 為1；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

17. 如請求項16之化合物，其中該式(II)化合物具有以下結構中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

18. 如請求項17之化合物，其中：

R^1 為F；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

19. 如請求項17之化合物，其中：

R^1 為CN；

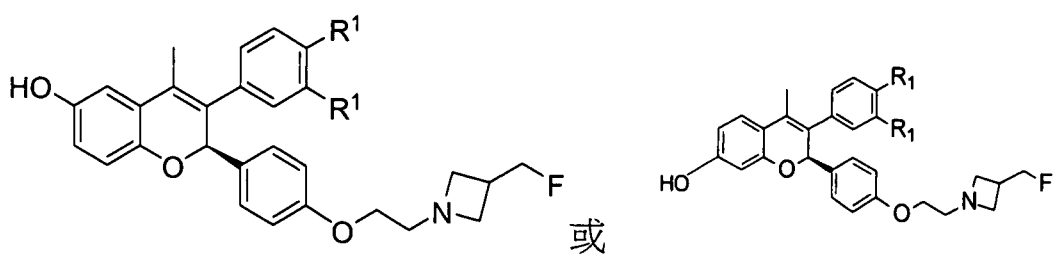
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

20. 如請求項15之化合物，其中：

n 為2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

21. 如請求項20之化合物，其中該式(II)化合物具有以下結構中之一者：



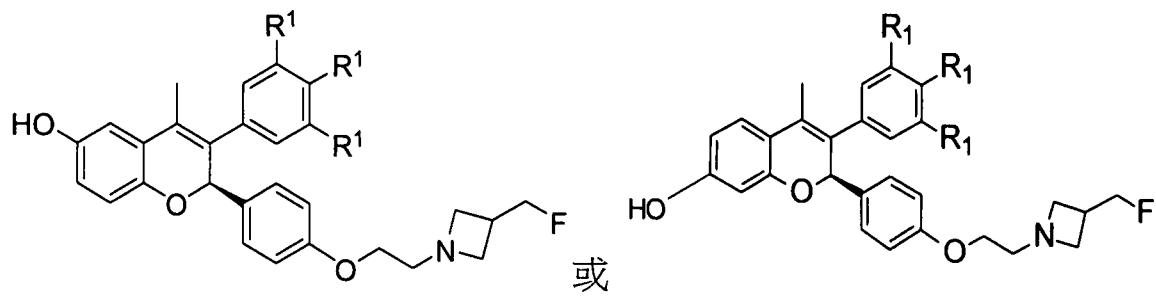
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

22. 如請求項15之化合物，其中：

n為3；

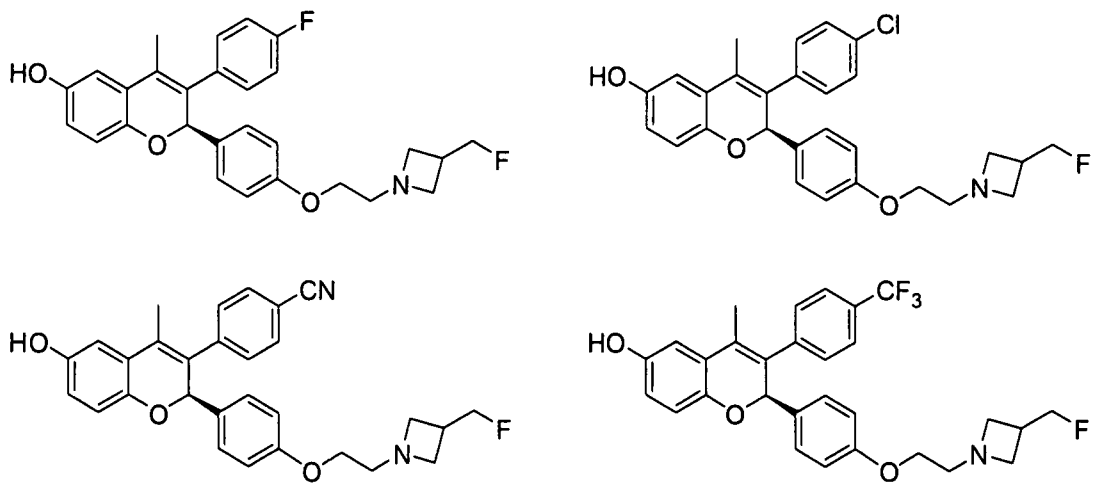
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

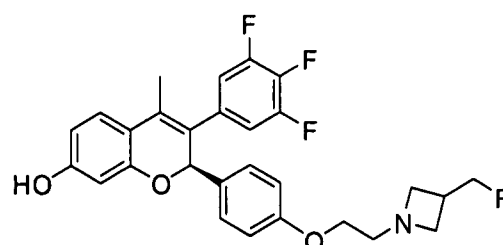
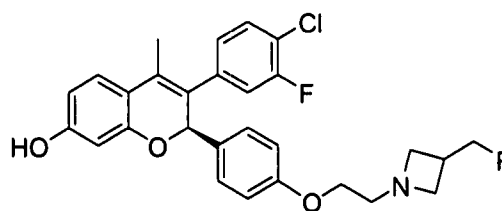
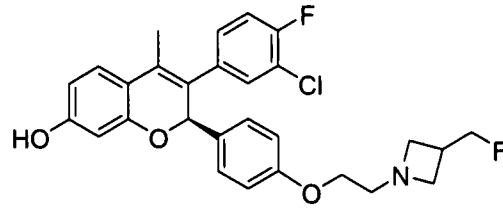
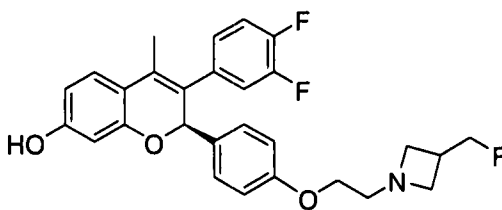
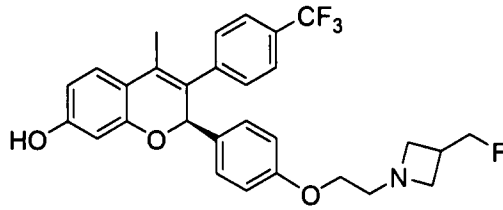
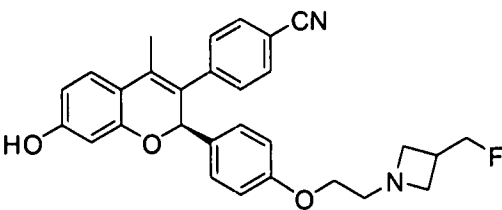
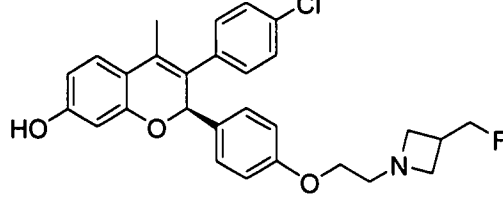
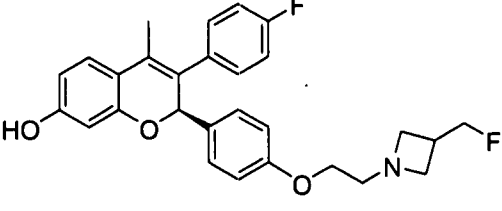
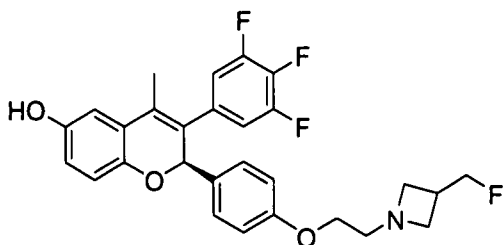
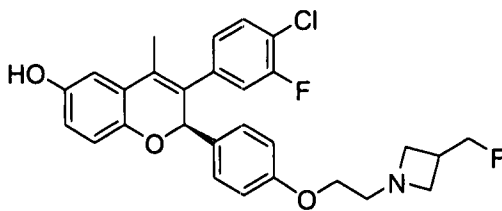
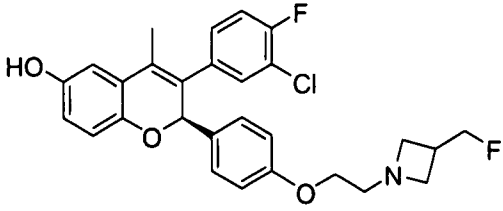
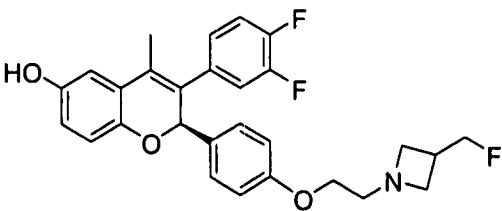
23. 如請求項22之化合物，其中該式(II)化合物具有以下結構中之一者：

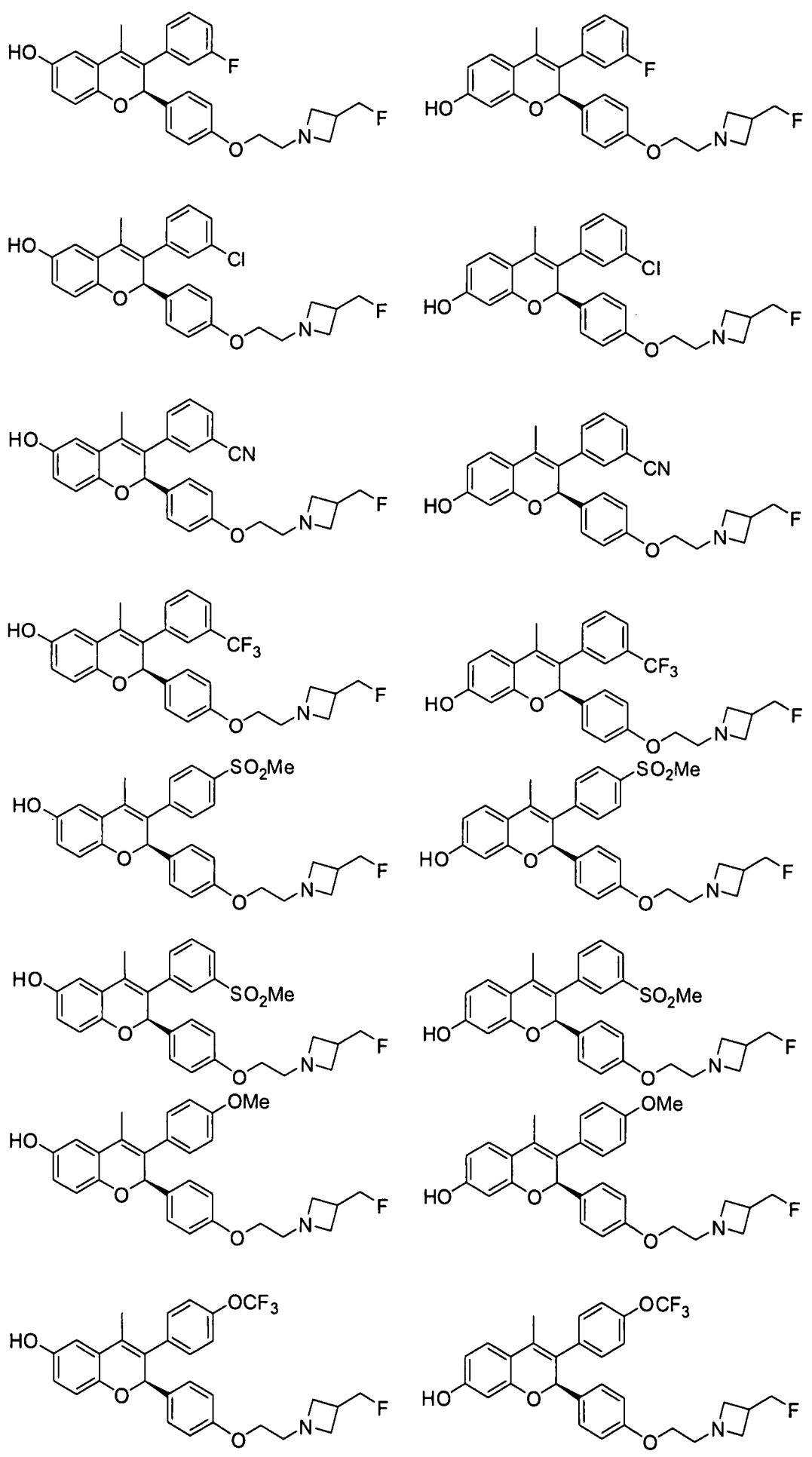


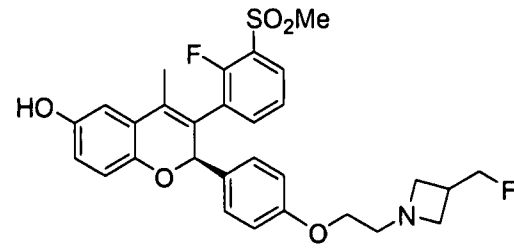
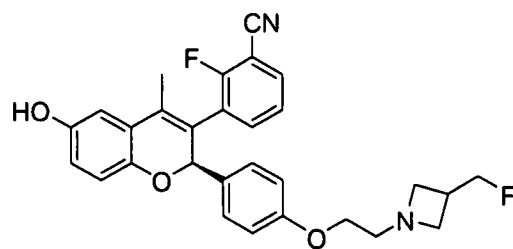
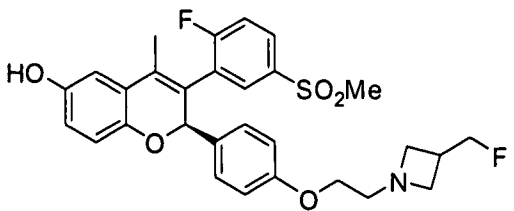
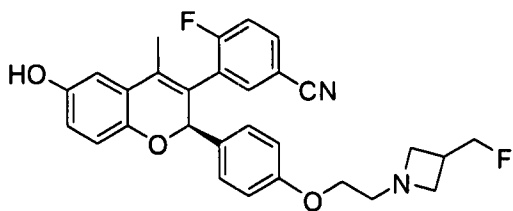
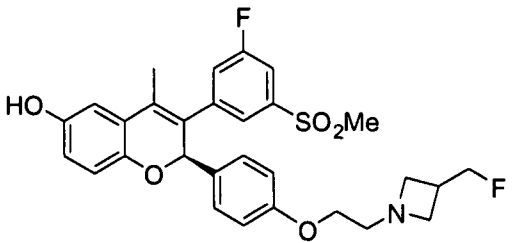
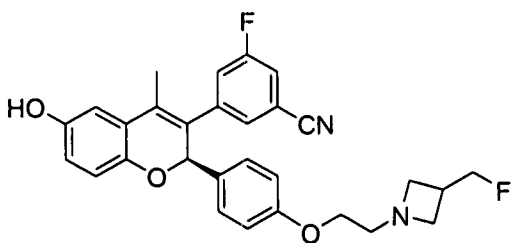
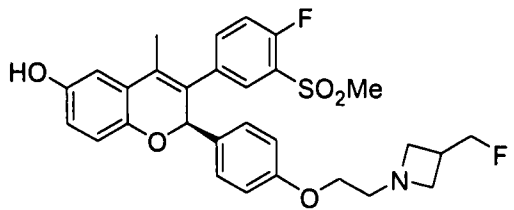
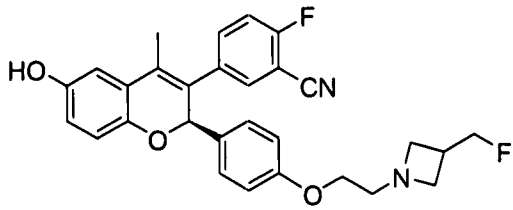
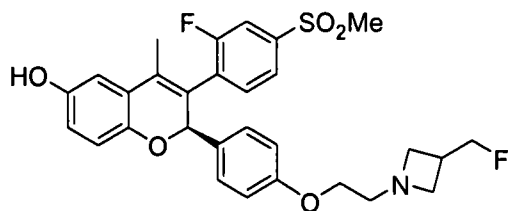
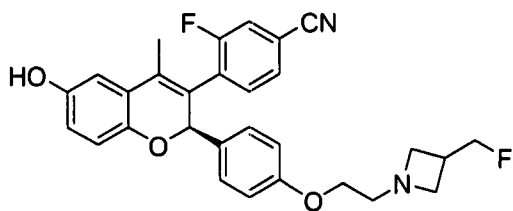
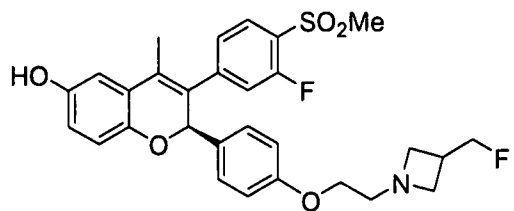
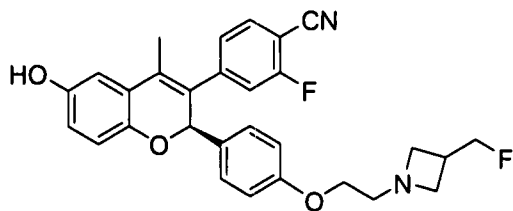
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

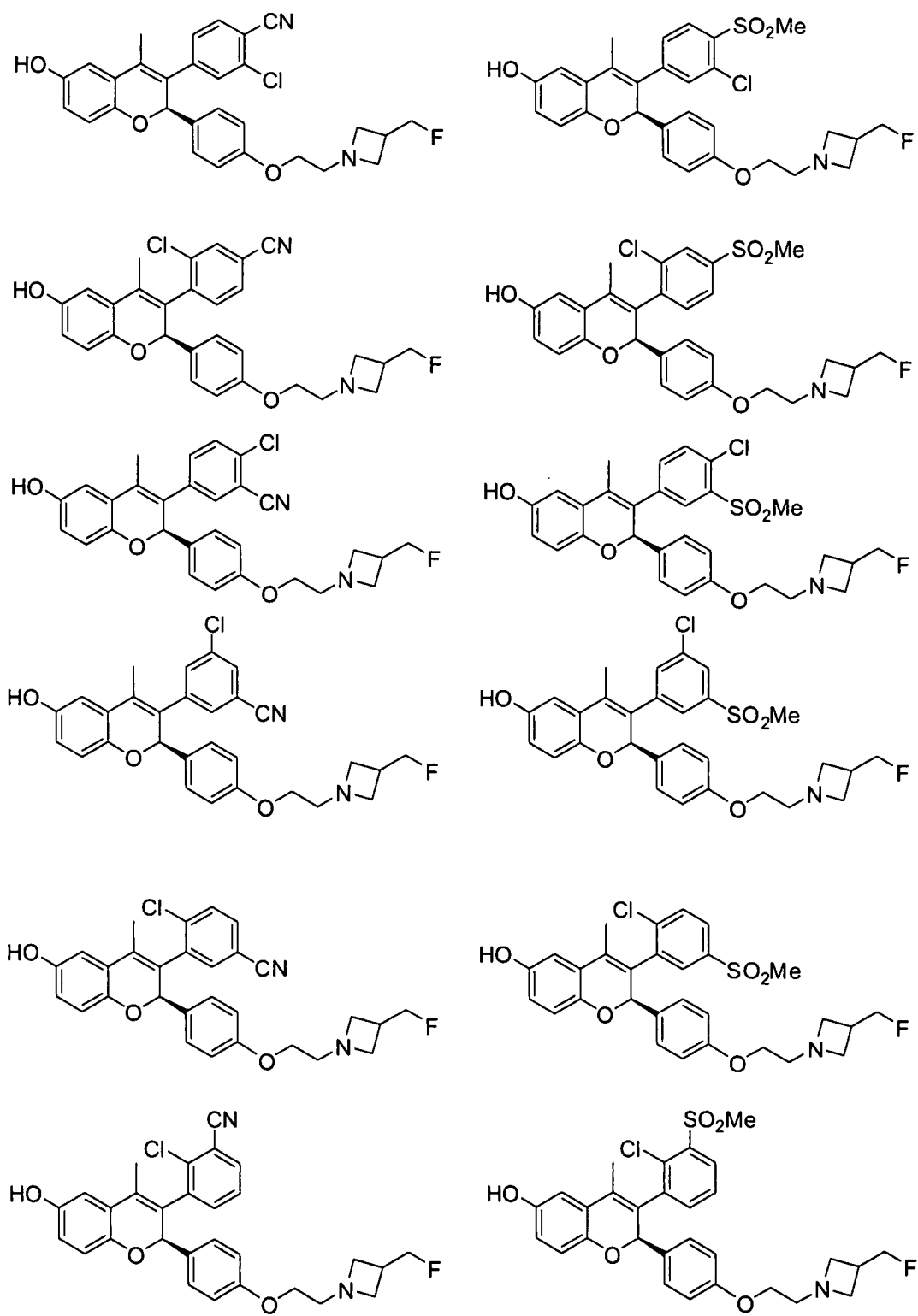
24. 如請求項13之化合物，其中該式(II)化合物具有以下結構中之一者：





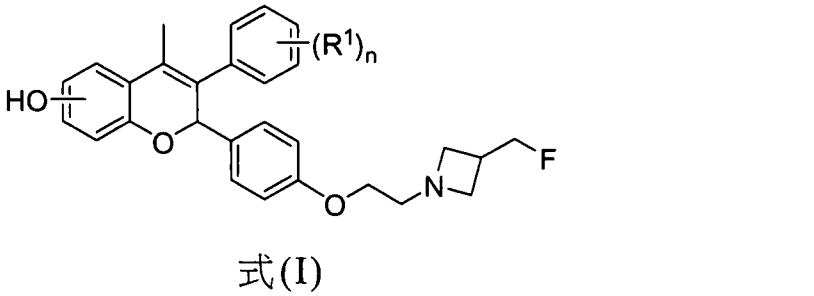






或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

25. 一種化合物，其具有以下式(I)之結構：



其中，

各 R^1 獨立地選自由鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基組成之群；

各 R^2 獨立地選自由 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 氟烷基組成之群；

n 為0、1、2或3；

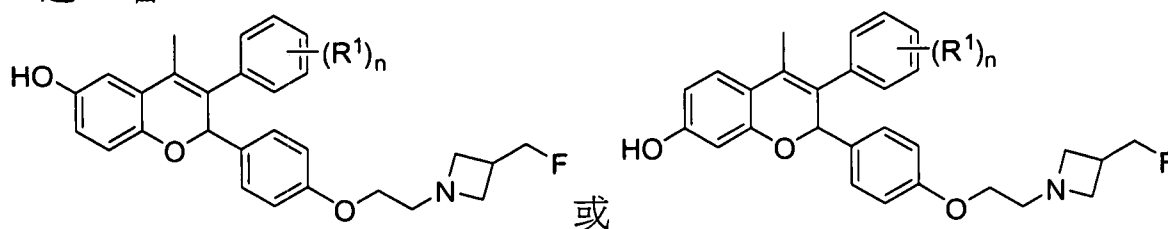
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

26. 如請求項25之化合物，其中：

各 R^1 獨立地選自由 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ 組成之群；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

27. 如請求項25或26之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構中之一者：



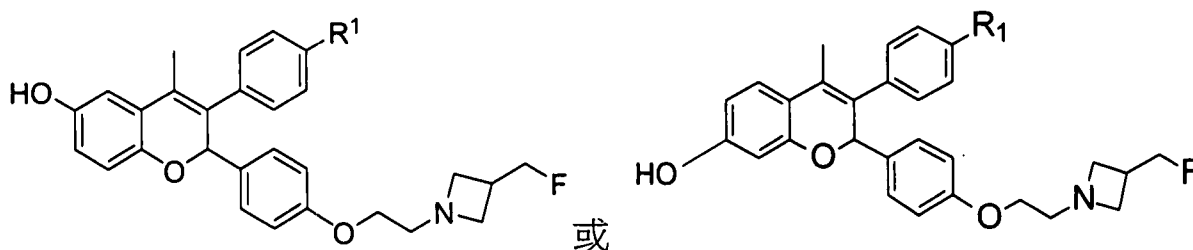
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

28. 如請求項27之化合物，其中：

n 為1；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

29. 如請求項28之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構中之一者：



或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

30. 如請求項29之化合物，其中：

R^1 為F；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

31. 如請求項29之化合物，其中：

R^1 為CN；

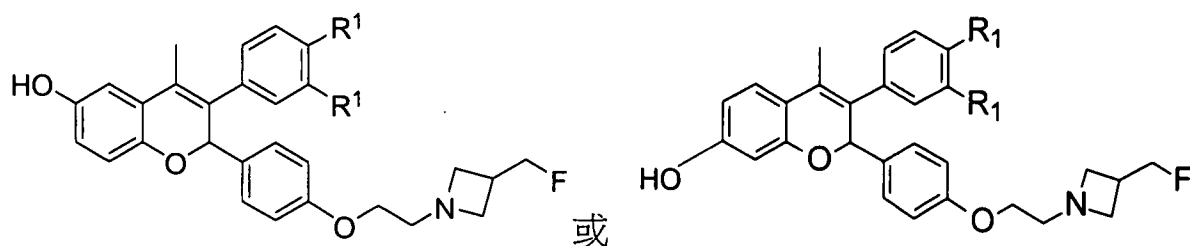
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

32. 如請求項27之化合物，其中：

n為2；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

33. 如請求項32之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構中之一者：



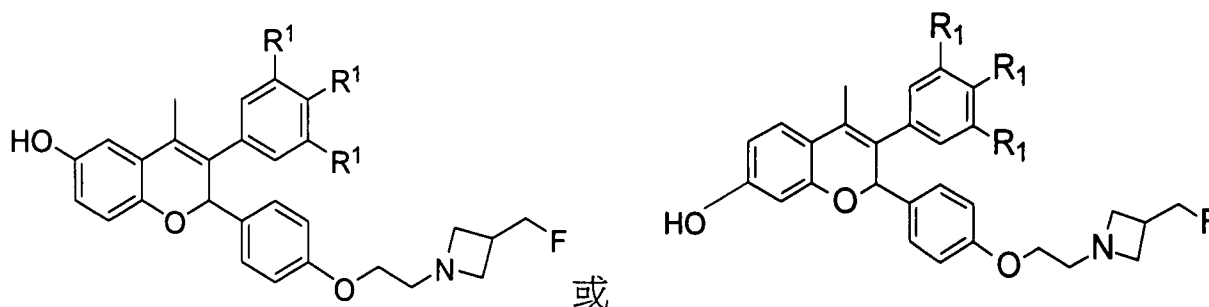
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

34. 如請求項27之化合物，其中：

n為3；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

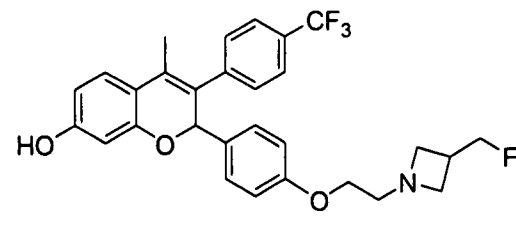
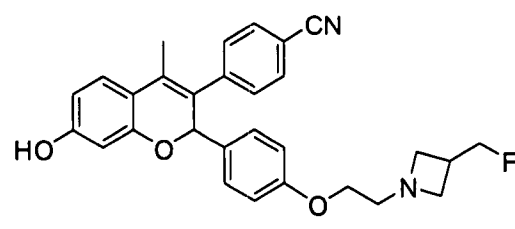
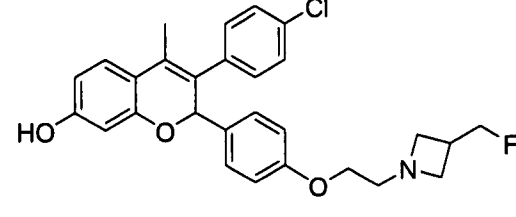
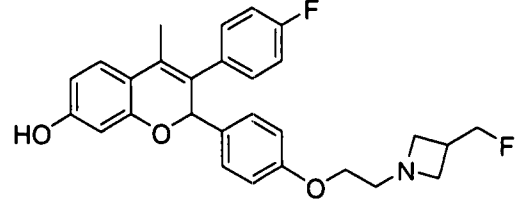
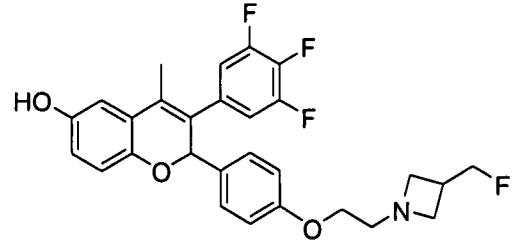
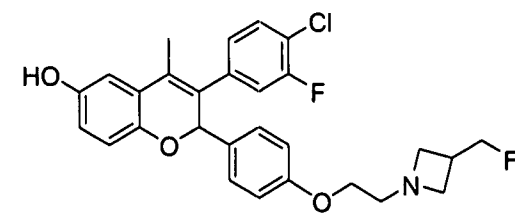
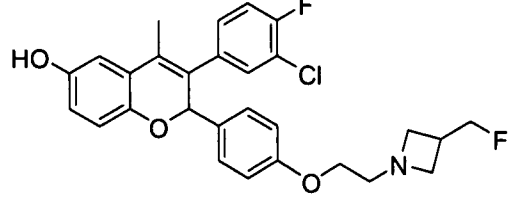
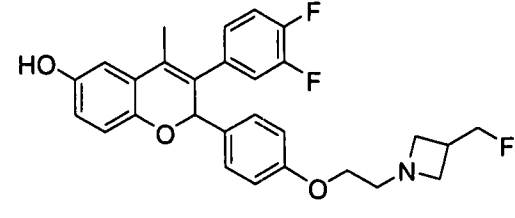
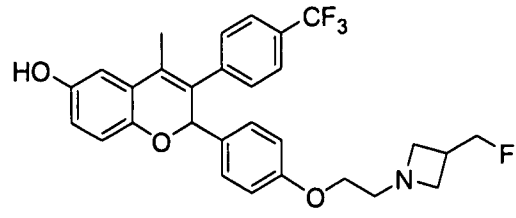
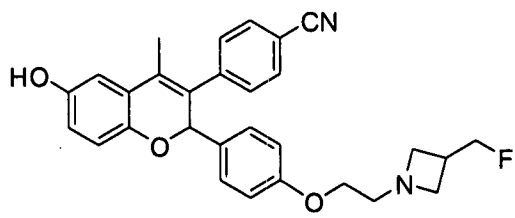
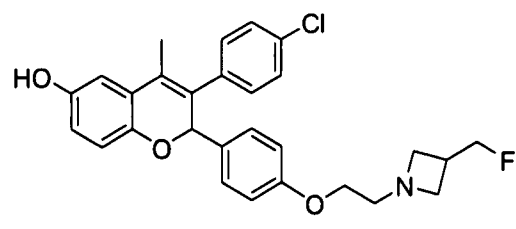
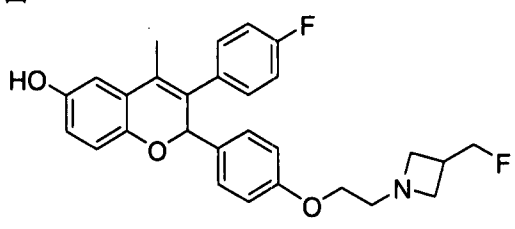
35. 如請求項34之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構：

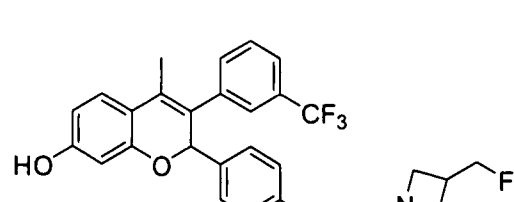
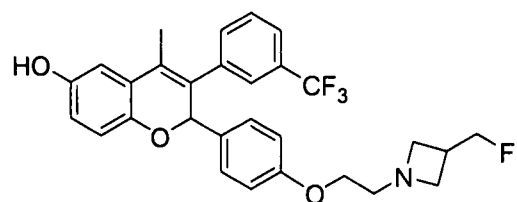
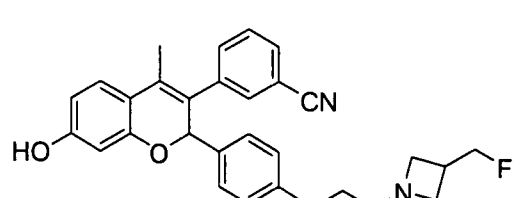
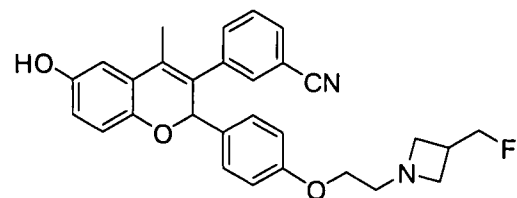
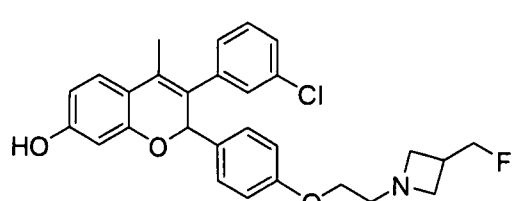
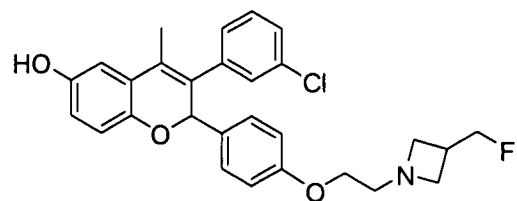
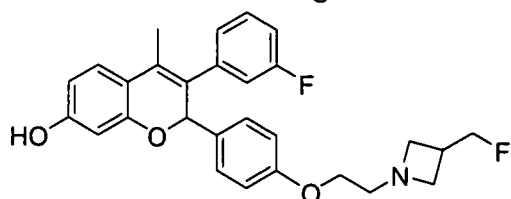
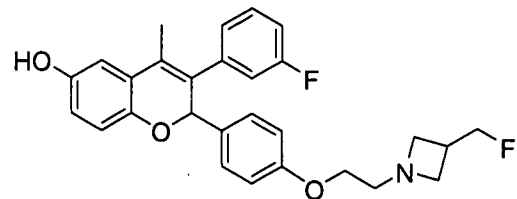
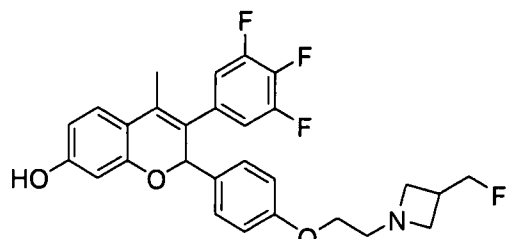
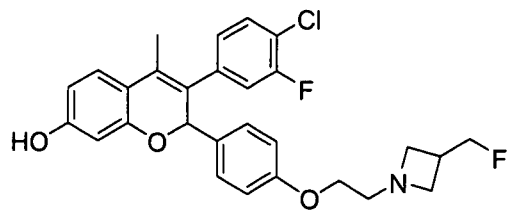
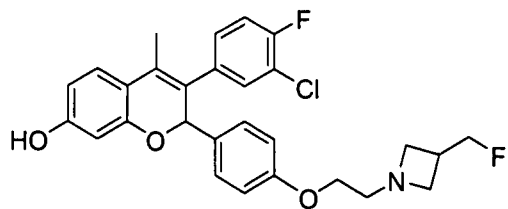
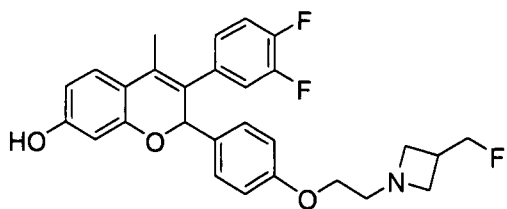


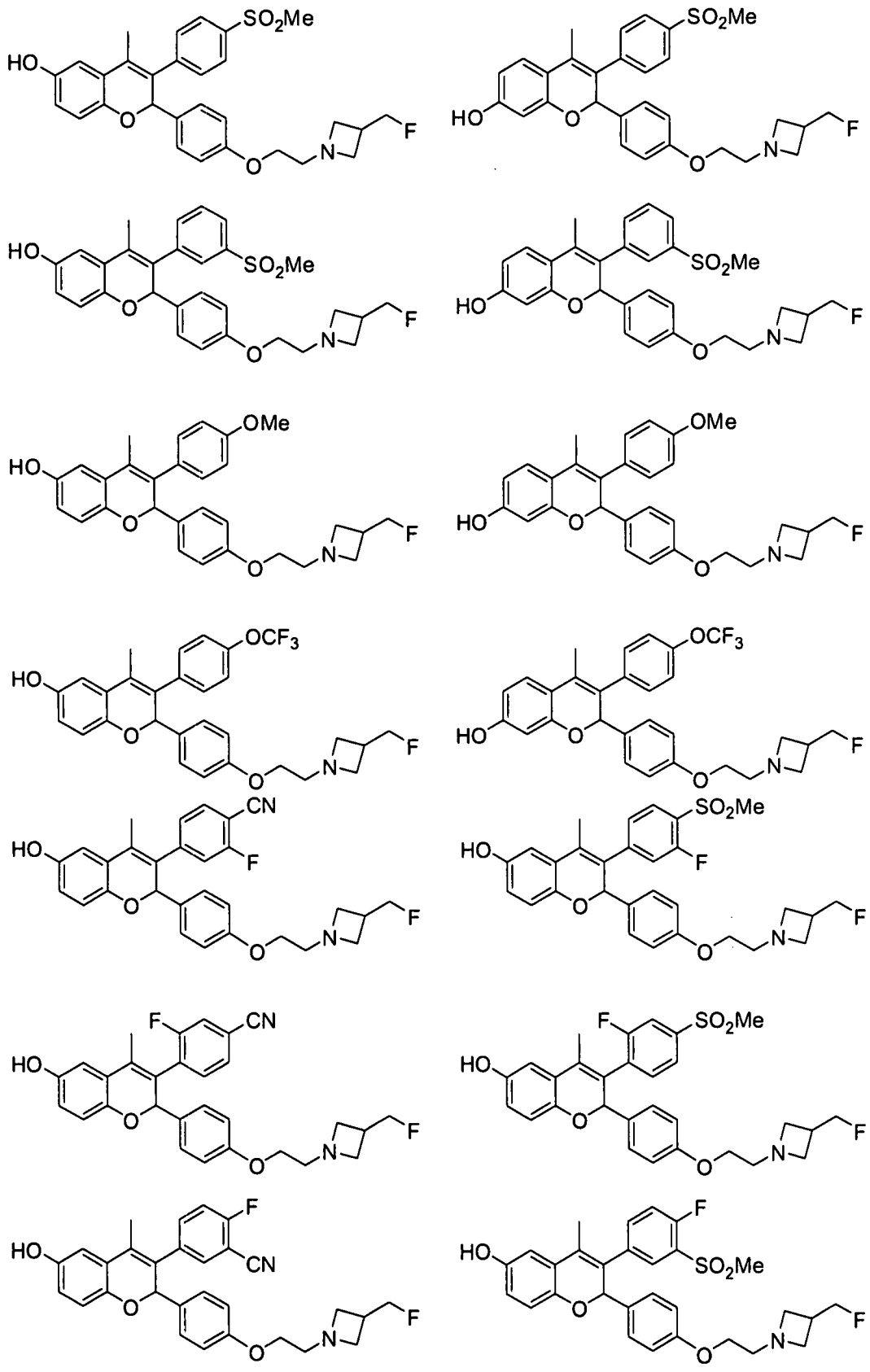
或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

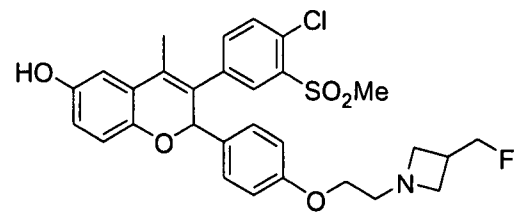
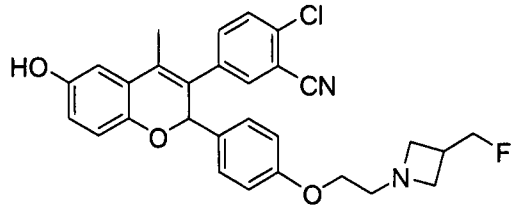
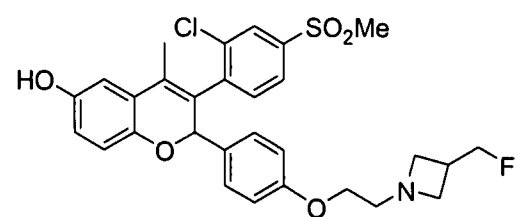
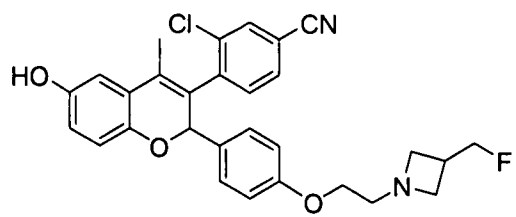
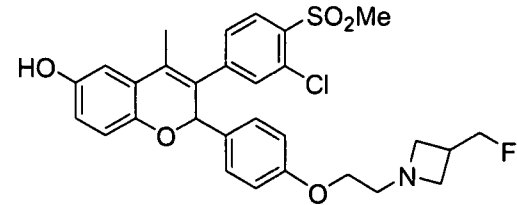
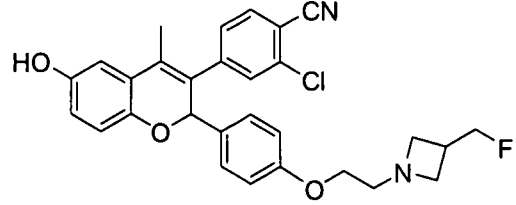
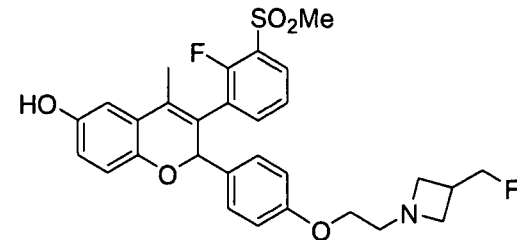
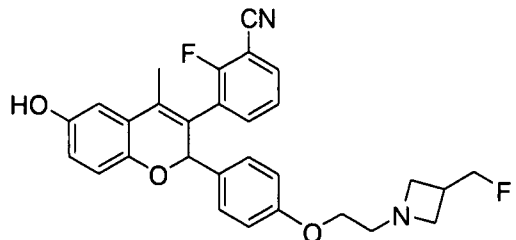
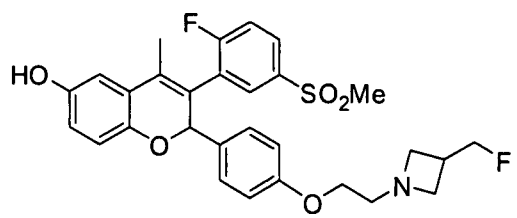
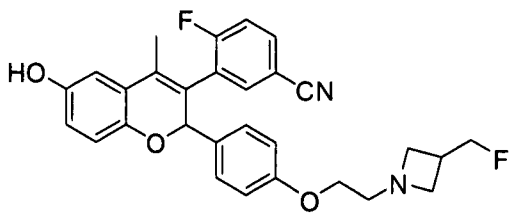
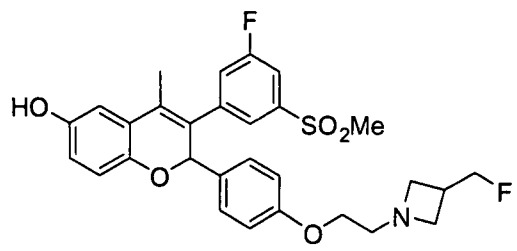
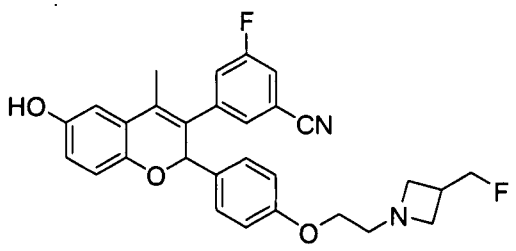
36. 如請求項25之化合物，其中該式(I)化合物具有以下結構中之一

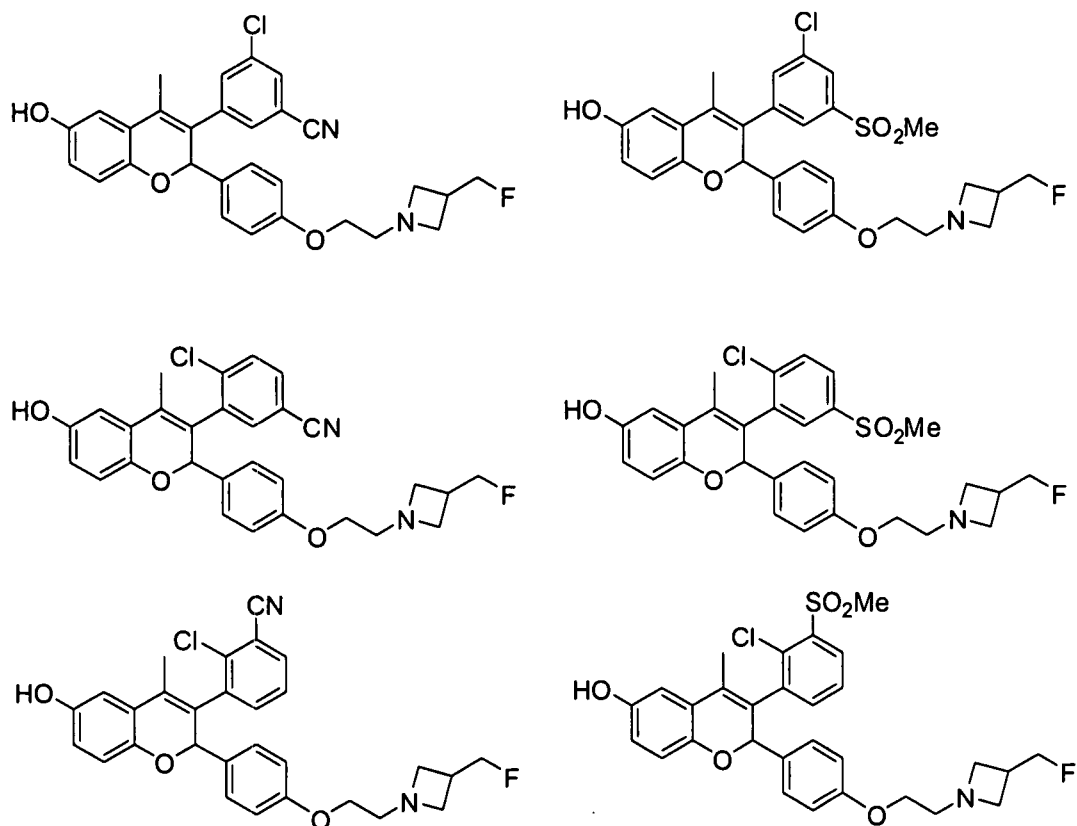
者：











或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

37. 一種化合物之醫藥學上可接受之鹽，該化合物具有如請求項1至36中任一項所定義之結構。
38. 如請求項37之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物之該醫藥學上可接受之鹽為酸加成鹽。
39. 如請求項37之醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物之該醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、偏磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、己酸鹽、環戊丙酸鹽、乙醇酸鹽、丙酮酸鹽、乳酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、蘋果酸鹽、L-蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、反丁烯二酸鹽、三氟乙酸鹽、酒石酸鹽、L-酒石酸鹽、檸檬酸鹽、苯甲酸鹽、3-(4-羥苯甲酰基)苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、杏仁酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、1,2-乙烷二磺酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)鹽、3-苯基丙酸鹽、三甲基乙

酸鹽、第三丁基乙酸鹽、月桂基硫酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、羥基萘甲酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、黏康酸鹽、丁酸鹽、苯乙酸鹽、苯基丁酸鹽或丙戊酸鹽。

40. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至39中任一項之化合物或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。
41. 如請求項40之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於靜脈內注射、皮下注射、口服投藥或局部投藥。
42. 如請求項40之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為錠劑、丸劑、膠囊、液體、懸浮液、凝膠、分散液、溶液、乳液、軟膏或洗劑。
43. 一種如請求項1至39中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥的用途，其係用於製造用以治療哺乳動物癌症之藥劑。
44. 如請求項43之用途，其中該癌症能夠用雌激素受體調節劑治療。
45. 如請求項43之用途，其中該癌症為乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、肺癌或子宮癌。