



(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 201022234 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098137955

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D207/04 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P15/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/10

美國

61/112,869

(71)申請人：輝瑞大藥廠股份有限公司(英國) PFIZER LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：戴克 凱文 尼爾 DACK, KEVIN NEIL (GB)；米爾斯 詹姆斯 愛德華 約翰 MILLS, JAMES EDWARD JOHN (GB)；史凱瑞特 莎拉 伊莉沙白 SKERRATT, SARAH ELIZABETH (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 149 頁

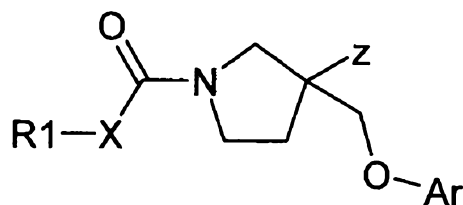
(54)名稱

吡咯啉

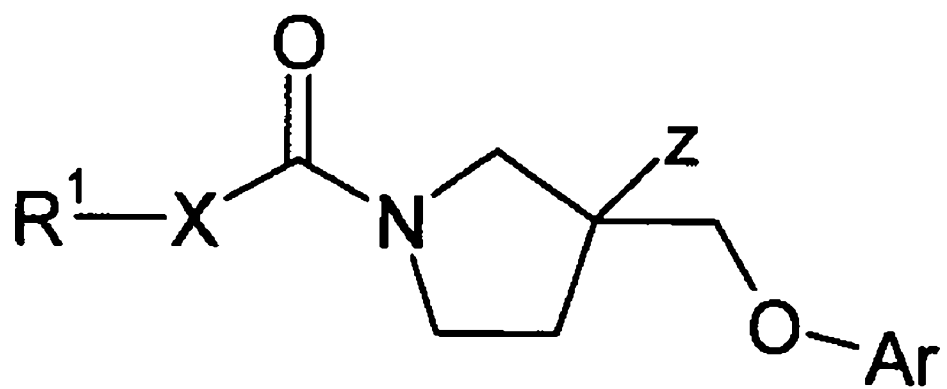
PYRROLIDINES

(57)摘要

本發明係關於一類式(I)吡咯啉化合物，及其醫藥學上可接受之衍生物、其醫藥學用途、含有其之組合物，及其製備方法。本發明亦關於一種用於製備此等化合物及衍生物之中間物。特定言之，式(I)化合物適用於治療 EP2 介導之病狀，諸如子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病及多囊性卵巢症候群。



(I)



(I)



(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 201022234 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098137955

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/10 (2006.01)

C07D207/04 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P15/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/11/10

美國

61/112,869

(71)申請人：輝瑞大藥廠股份有限公司(英國) PFIZER LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：戴克 凱文 尼爾 DACK, KEVIN NEIL (GB)；米爾斯 詹姆斯 愛德華 約翰 MILLS, JAMES EDWARD JOHN (GB)；史凱瑞特 莎拉 伊莉沙白 SKERRATT, SARAH ELIZABETH (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 149 頁

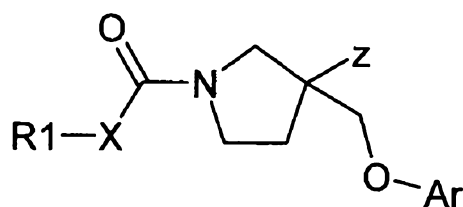
(54)名稱

吡咯啉

PYRROLIDINES

(57)摘要

本發明係關於一類式(I)吡咯啉化合物，及其醫藥學上可接受之衍生物、其醫藥學用途、含有其之組合物，及其製備方法。本發明亦關於一種用於製備此等化合物及衍生物之中間物。特定言之，式(I)化合物適用於治療 EP2 介導之病狀，諸如子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病及多囊性卵巢症候群。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於某類吡咯啉化合物，及其醫藥學上可接受之衍生物、其醫藥學用途、含有其之組合物，及其製備方法。本發明亦關於用於製備此等化合物及衍生物之中間物。

該等化合物較佳為針對前列腺素 E_2 (PGE_2)受體-2(亦稱為EP2受體)之拮抗劑。該等化合物更佳為對DP1(前列腺素D1受體)及/或EP4(前列腺素 E_4 (PGE_4)受體-4)具有選擇性之EP2拮抗劑。該等化合物最佳為對DP1與EP4均具有選擇性之EP2拮抗劑。特定言之，本發明係關於一類吡咯啉化合物，其適用於治療EP2介導之病狀，諸如為子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺性肌病、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病或多囊性卵巢症候群。

【先前技術】

子宮內膜組織異位症為常見婦科疾病，其影響10-20%之育齡女性且在子宮腔外部位置、在功能性異位子宮內膜腺及基質之存在下自我顯現(評述於(Prentice 2001)中)。患有子宮內膜組織異位症之患者可呈現多種不同症狀及嚴重度。此最常見者為痛經，但慢性骨盆腔疼痛、性交困難、排糞困難、月經過多、下腹痛或下背痛、不孕症、排尿脹痛亦為子宮內膜組織異位症之症狀群之一部分。

子宮內膜組織異位症最初由 Von Rokitansky 於 1860 年描述 (Von Rokitansky 1860)，其確切發病機制並不清楚 (Witz 1999；Witz 2002)，但最廣泛公認之理論為植入理論或桑普森 (Sampson) 理論 (Sampson 1927)。桑普森理論假設子宮內膜組織異位症之發展為月經期間子宮內膜組織逆行擴散且植入腹腔之結果。附著之後，子宮內膜片段募集血管供血且在局部及全身性激素控制下經屬增生與脫落循環。在具有開放性輸卵管之女性中，逆行月經似乎為普遍現象 (Liu 及 Hitchcock 1986)。該疾病之徵兆通常為直腸陰道子宮內膜組織異位症或子宮腺性肌病、卵巢囊腫子宮內膜瘤，且最通常為腹膜子宮內膜組織異位症。骨盆中主要附著及病灶生長位點為卵巢、闊韌帶及圓韌帶、輸卵管、子宮頸、陰道、腹膜及道格拉氏凹 (pouch of Douglas)。子宮內膜組織異位症在其最嚴重時可引起腹腔之重大結構變化，包括多器官黏著及纖維化。

症狀性子宮內膜組織異位症可以內科及外科方式控制，以旨在移除異位病灶組織。外科介入可為旨在保存患者生殖潛力之保守性療法，或對於嚴重疾病之相對極端性療法，其涉及解剖泌尿道、腸及直腸陰道中隔，或全腹部子宮切除術及雙側輸卵管卵巢切除術。內科藥理學治療，諸如雄激素療法、達那唑 (danazol) 與孕三烯酮 (gestrinone)、一群 GnRH 促效劑、布舍瑞林 (buserelin)、戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙立德 (leuprolide)、那法瑞林 (nafarelin) 與曲普瑞林 (triptorelin)、GnRH 拮抗劑、西曲瑞克

(cetrorelix)與阿巴瑞克(abarelix)，以及包括乙酸甲羥助孕酮(medroxyprogesterone acetate)之助孕素，藉由抑制雌激素產生而誘發病灶萎縮。此等方法並非無不良副作用；達那唑及孕三烯酮包括體重增加、多毛症、痤瘡、情緒變化及對心血管系統之代謝影響。已發現一群GnRH促效劑與拮抗劑可引起對雌激素之完全抑制，從而引起血管舒縮效應(潮熱)及骨密度降低，使其使用僅限於六個月之治療。

子宮平滑肌瘤(Walker 2002；Flake等人，2003)或肌瘤為女性中最常見之良性腫瘤且出現於大多數達到絕經期之女性中。儘管在美國子宮肌瘤為子宮切除術之最常見適應症，如同子宮內膜組織異位症，但關於該疾病之潛在病理生理學尚知之甚少。如同子宮內膜異位病灶，擴大之子宮肌瘤的存在係與異常子宮出血、痛經、骨盆疼痛及不孕症相關。除外科控制外，常用於子宮內膜組織異位症之醫學療法(諸如GnRH類似物或達那唑)已顯示可藉由誘發可逆性低雌激素狀態來抑制肌瘤生長(Chrisp及Goa 1990；Chrisp及Goa 1991；De Leo等人，2002；Ishihara等人，2003)。

然而，將來對子宮肌瘤與子宮內膜組織異位症之疾病控制將依賴於開發出比現有藥劑更有效、更良好耐受且更安全之藥劑。完全抑制卵巢功能且引起骨密度降低之現有藥劑存在長期有害作用(主要為性功能改變、骨密度降低以及心血管及血栓併發症之風險提高)，故存在開發改善疾病、尤其在異位疾病之層面改善疾病之非激素機制或方法的動機。此等方法之一包括修改環加氧酶-2(COX-2)依賴

性PGE₂信號傳導路徑之藥劑(Boice及Rohrer 2005)。PGE₂經由G蛋白偶合受體EP1、EP2、EP3及EP4來介導其作用。EP受體以及其細胞內偶合路徑之差異表現可介導PGE₂於不同細胞類型中之不同生物功能(Narumiya等人, 1999; Tilley等人, 2001)。EP2及EP4受體與活化腺苷酸環化酶且引起產生cAMP之G蛋白特異性偶合。在子宮內膜中, COX-2表現可在增生期、在腺性上皮上提高且EP2及EP4受體表現同時提高(由(Sales及Jabbour 2003; Jabbour等人, 2006)評述)。在子宮內膜之病理學病狀(諸如子宮內膜腺癌、子宮腺肌症及子宮內膜組織異位症)中, 此路徑似乎受到上調(Jabbour等人, 2001; Ota等人, 2001; Chishima等人, 2002; Jabbour 2003; Matsuzaki等人, 2004b; Buchweitz等人, 2006)。COX-2在排卵、植入、蛻膜(decidualisation)及分娩中起到重要作用(Sales及Jabbour 2003)。藉由同源重組而缺失EP2受體之小鼠在胚胎植入及生育力方面具有缺陷(Hizaki等人, 1999; Kennedy等人, 1999; Tilley等人, 1999), 說明來源於COX-2的PGE₂經由EP2受體部分地介導對子宮內膜之影響。已知COX-2表現在疾病之異位點受到極大上調, 與在正常正位子宮內膜上相反(Ota等人, 2001; Chishima等人, 2002; Matsuzaki等人, 2004b; Buchweitz等人, 2006)且PGE₂可誘導子宮內膜上皮細胞在培養物中增殖(Jabbour及Boddy 2003)。在子宮內膜組織異位症之臨床前疾病模型中, 用COX-2選擇性藥劑治療可使得疾病負擔降低(Dogan等人, 2004;

Matsuzaki 等人，2004a；Ozawa 等人，2006；Laschke 等人，2007)。一項已公開之臨床研究(Cobellis 等人，2004)指出，用羅非考昔(rofecoxib)治療子宮內膜組織異位症患者6個月可改善疼痛症狀及結果(與安慰劑相比)。

COX-2在患有子宮內膜組織異位症之患者中的異常表現似乎具有許多後果(Sales及Jabbour 2003)。首先，PGE₂似乎增強芳香酶在異位子宮內膜基質細胞上之表現及活性(Noble 等人，1997；Zeitoun及Bulun 1999)。可推測病灶異位產生芳香酶將引起局部雌激素產生增加，驅使病灶不依賴於卵巢控制及正常動情週期而生長。PGE₂對芳香酶活體外表現之影響可由選擇性EP2受體促效劑布他前列素(butaprost)模擬(Zeitoun及Bulun 1999)，說明本發明之化合物可用於治療由異位芳香酶表現所驅使之病症(諸如子宮內膜組織異位症、腺肌瘤、子宮肌瘤，及子宮癌及乳癌)生長。

存在選擇性EP2拮抗劑可抑制細胞生長之其他可能機制。在缺失COX-2之家族性腺瘤息肉病複合症小鼠模型(Δ^{716} APC小鼠)中觀測到COX-2抑制劑(諸如塞來考昔)防止腸息肉形成(Arber 等人，2006)及防止腺瘤形成(Oshima 等人，1996；Oshima 等人，2001)的作用，意味著PGE₂路徑在促進癌生長中亦具有關鍵作用。在 Δ^{716} APC小鼠模型中，尤其亦可藉由EP2受體之其他生殖系缺失來抑制息肉及腺瘤形成，說明PGE₂經由EP2受體介導對細胞分化及生長之影響(Sonoshita 等人，2001；Seno 等人，2002)。此

外，對EP2受體之下游信號傳導路徑的最新瞭解可說明EP2對細胞週期控制中之早期G1事件起重要作用，諸如調節 β -索烚素(β -catenin)(Castellone等人，2005；Castellone等人，2006)及MAP激酶路徑(Jabbour及Boddy 2003)。

血管生成(自預先存在之維管結構生成毛細血管)發生於胚胎發育、傷口修復及腫瘤生長期間。在 Δ^{716} APC小鼠中，COX-2表現及血管密度隨腺瘤發展而增大，此現象在子宮內膜組織異位症及惡性病狀(包括(但不限於)卵巢癌、真皮癌、前列腺癌、胃癌、結腸直腸癌及乳癌)之臨床樣品及臨床前模型中亦可觀測到(Subbaramaiah等人，2002；Hull等人，2003；Kamiyama等人，2006)。許多觀察結果證實COX-2路徑涉及此過程(Liu等人，2001；Leahy等人，2002；Chang等人，2004；Ozawa等人，2006)。患有子宮內膜組織異位症之女性的腹膜液比不患有子宮內膜組織異位症之女性似乎顯示更大血管生成活性(Gazvani及Templeton 2002；Bourlev等人，2006)且PGE₂已顯示可促進血管生成因子(諸如VEGF)及血管生成素之轉錄(評述於(Gately及Li, 2004))。最新資料表明EP2受體具有刺激內皮細胞生長及遷移的特定作用(Kamiyama等人，2006)以及對缺氧作出反應的特定作用(Critchley等人，2006)，證明本發明之化合物可用於治療血管生成病症，包括(但不限於)子宮內膜組織異位症、子宮腺肌症、平滑肌瘤、月經過多、黃斑退化、類風濕性關節炎及癌症。

子宮神經切除與骶骨前神經切除外科技術均可用於控制

原發性及繼發性痛經之疼痛症狀(Proctor等人, 2005)。因為 PGE₂ 係藉由 COX-1 及 COX-2 作用於花生四烯酸(arachadonic acid)而自 PGH₂產生, 所以提高之 PGE₂會對刺激腹膜及異位病灶之感覺傳入纖維具有直接疼痛敏化作用(Tulandi等人, 2001; Al-Fozan等人, 2004; Berkley等人, 2004; Quinn及Armstrong 2004; Tokushige等人, 2006a; Tokushige等人, 2006b)。說明提高之 COX-2表現與非月經性慢性骨盆疼痛有關(Buchweitz等人, 2006)。對小鼠模型之多項研究證據表明, PGE₂對疼痛及傷痛刺激之作用模式之一係由 EP2 受體介導(Ahmadi等人, 2002; Reinold等人, 2005; Hosl等人, 2006)。因此本發明之化合物可用於治療疼痛病症, 包括(但不限於)痛經、排糞困難、性交困難、大腸急躁症、子宮內膜組織異位症、子宮腺肌症、平滑肌瘤、慢性骨盆疼痛、間質性膀胱炎、發炎及神經病變性疼痛病狀。

在子宮內膜組織異位症發展期間, 活化發炎細胞似乎募集於腹腔中。與不患有子宮內膜組織異位症之女性相比, 患有子宮內膜組織異位症之女性的腹膜巨噬細胞釋放更多 PGE₂(Karck等人, 1996; Wu等人, 2005)。高含量之 PGE₂對腹膜巨噬細胞的作用之一係抑制 MMP-9表現且藉此削弱巨噬細胞吞噬功能(Wu等人, 2005), 導致子宮內膜組織長久積累於腹膜中。此等發現進一步證明本發明之化合物因恢復巨噬細胞功能而可用於治療子宮內膜組織異位症及癌症。

已知EP2拮抗劑包括AH6809(Pelletier等人, 2001), 但其效能與選擇性均不足以使其適用於醫學治療。

下文提供上文所提及之參考文獻的細節：

S. Ahmadi, S. Lippross, W. L. Neuhuber 及 H. U. Zeilhofer. PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* 5, 34-40 (2002)。

H. Al-Fozan, S. Bakare, M.-F. Chen 及 T. Tulandi. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. *Fertil Steril* 82, 230-1 (2004)。

N. Arber, C. J. Eagle, J. Spicak, I. Racz, P. Dite, J. Hajer, M. Zavoral, M. J. Lechuga, P. Gerletti, J. Tang, R. B. Rosenstein, K. Macdonald, P. Bhadra, R. Fowler, J. Wittes, A. G. Zauber, S. D. Solomon 及 B. Levin. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med*. 355, 885-95. (2006)。

K. J. Berkley, N. Dmitrieva, K. S. Curtis 及 R. E. Papka. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *PNAS* 101, 11094-8 (2004)。

J. A. Boice 及 S. Rohrer 2005 Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of endometriosis 2004-US19441 2005000238。

V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson 及 M. Olovsson. The relationship between microvessel

density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 132, 501-09 (2006) .

O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb 及 L. Kiesel. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 124, 216-21 (2006) .

M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey 及 J. S. Gutkind. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell growth Through a Gs-axin-b-catenin signaling axis. *Science (Washington, DC, United States)* 310, 1504-10 (2005) .

M. D. Castellone, H. Teramoto 及 J. S. Gutkind. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: The beta-catenin connection. *Cancer Research* 66, 11085-88 (2006) .

S.-H. Chang, C. H. Liu, R. Conway, D. K. Han, K. Nithipatikom, O. C. Trifan, T. F. Lane 及 T. Hla. From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. *PNAS* 101, 591-96 (2004) .

F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S.

Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto 及 M. Honda. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 48, 50-6 (2002) .

P. Chrisp 及 K. L. Goa. Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. Review 74 refs. *Drugs* 39, 523-51 (1990) .

P. Chrisp 及 K. L. Goa. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. Review 155 refs. *Drugs* 41, 254-88 (1991) .

L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini 及 F. Petraglia. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 116, 100-02 (2004) .

H. O. D. Critchley, J. Osei, T. A. Henderson, L. Boswell, K. J. Sales, H. N. Jabbour 及 N. Hirani. Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human Endometrium and Its Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2). *Endocrinology* 147, 744-53 (2006) .

V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M. C. Musacchio,

M. Sorace, C. Cavicchioli 及 F. Petraglia. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. *Drug Safety* 25, 759-79 (2002)。

E. Dogan, U. Saygili, C. Posaci, B. Tuna, S. Caliskan, S. Altunyurt 及 B. Saatli. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril*. 82 增刊3, 1115-20. (2004)。

G. P. Flake, J. Andersen 及 D. Dixon. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environmental Health Perspectives* 111, 1037-54 (2003)。

S. Gately 及 W. W. Li. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Seminars in Oncology* 31, 2-11 (2004)。

R. Gazvani 及 A. Templeton. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123, 217-26 (2002)。

H. Hizaki, E. Segi, Y. Sugimoto, M. Hirose, T. Saji, F. Ushikubi, T. Matsuoka, Y. Noda, T. Tanaka, N. Yoshida, S. Narumiya 及 A. Ichikawa. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2. *PNAS* 96, 10501-06 (1999)。

K. Hosl, H. Reinold, R. J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya 及 H. U. Zeilhofer. Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor

[alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. *Pain* 126, 46-53 (2006) .

M. L. Hull, D. S. Charnock-Jones, C. L. K. Chan, K. L. Bruner-Tran, K. G. Osteen, B. D. M. Tom, T.-P. D. Fan 及 S. K. Smith. Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2889-99 (2003) .

H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki 及 H. Honjo. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertility & Sterility* 79, 735-42 (2003) .

H. N. Jabbour, S. A. Milne, A. R. Williams, R. A. Anderson 及 S. C. Boddy. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer*. 85, 1023-31. (2001) .

H. N. Jabbour 2003 Use of prostaglandin E synthase inhibitors, or EP2 or EP4 receptor antagonists, in the treatment of a pathological condition of the uterus 2002-

GB4549 2003030911。

H. N. Jabbour及S. C. Boddy. Prostaglandin E2 Induces Proliferation of Glandular Epithelial Cells of the Human Endometrium via Extracellular Regulated Kinase 1/2-Mediated Pathway. J Clin Endocrinol Metab 88, 4481-87 (2003)。

H. N. Jabbour, K. J. Sales, O. P. Smith, S. Battersby及S. C. Boddy. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. Mol Cell Endocrinol. 252, 191-200 (2006)。

M. Kamiyama, A. Pozzi, L. Yang, L. M. DeBusk, R. M. Breyer及P. C. Lin. EP2, a receptor for PGE2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival. Oncogene 25, 7019-28 (2006)。

U. Karck, F. Reister, W. Schafer, H. P. Zahradnik及M. Breckwoldt. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. Prostaglandins. 51, 49-60. (1996)。

C. R. J. Kennedy, Y. Zhang, S. Brandon, Y. Guan, K. Coffee, C. D. Funk, M. A. Magnuson, J. A. Oates, M. D. Breyer及R. M. Breyer. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP2 receptor. Nat Med 5, 217-20 (1999)。

M. W. Laschke, A. Elitzsch, C. Scheuer, B. Vollmar及M.

D. Menger. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertility and Sterility* 87, 163-71 (2007) .

K. M. Leahy, R. L. Ornberg, Y. Wang, B. S. Zweifel, A. T. Koki及J. L. Masferrer. Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in Angiogenic Endothelial Cells in Vivo. *Cancer Res* 62, 625-31 (2002) .

C. H. Liu, S.-H. Chang, K. Narko, O. C. Trifan, M.-T. Wu, E. Smith, C. Haudenschild, T. F. Lane 及 T. Hla. Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Sufficient to Induce Tumorigenesis in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* 276, 18563-69 (2001) .

D. T. Liu及A. Hitchcock. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-62 (1986) .

S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, R. Dallel, K. Okamura及G. Mage. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertility and Sterility* 82, 1609-15 (2004a) .

S. Matsuzaki, M. Canis, J.-L. Pouly, A. Wattiez, K.

Okamura & G. Mage. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertility and Sterility* 82, 1309-15 (2004b)。

S. Narumiya, Y. Sugimoto & F. Ushikubi. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 79, 1193-226. (1999)。

L. S. Noble, K. Takayama, K. M. Zeitoun, J. M. Putman, D. A. Johns, M. M. Hinshelwood, V. R. Agarwal, Y. Zhao, B. R. Carr & S. E. Bulun. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 600-06 (1997)。

M. Oshima, J. E. Dinchuk, S. L. Kargman, H. Oshima, B. Hancock, E. Kwong, J. M. Trzaskos, J. F. Evans & M. M. Taketo. Suppression of intestinal polyposis in Apc D716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* 87, 803-9 (1996)。

M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E. Kwong, M. M. Taketo & J. F. Evans. Chemoprevention of intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 61, 1733-40 (2001)。

H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki & T. Tanaka. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in

endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod. 16, 561-6. (2001)。

Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi 及 K. Okamura. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. Fertility and Sterility 86, 1146-51 (2006)。

S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B. Battistini, G. Guillemette 及 P. Sirois. Prostaglandin E2 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1 production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells through EP4 receptors. Br J Pharmacol 132, 999-1008 (2001)。

A. Prentice. Regular review: Endometriosis. BMJ 323, 93-5 (2001)。

M. L. Proctor, P. M. Latthe, C. M. Farquhar, K. S. Khan 及 N. P. Johnson. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev CD001896 (2005)。

M. Quinn 及 G. Armstrong. 932-3 (Department of Obstetrics and Gynaecology, Hope Hospital, Manchester, UK., England: United Kingdom, 2004)。

H. Reinold, S. Ahmadi, U. B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brune, S. Narumiya, U. Muller 及 H.

U. Zeilhofer. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J. Clin. Invest.* 115, 673-79 (2005) .

K. J. Sales & H. N. Jabbour. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 126, 559-67 (2003) .

J. A. Sampson. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 14, 422-9 (1927) .

H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya & M. M. Taketo. Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in *ApcD716* mouse intestinal polyps. *Cancer Research* 62, 506-11 (2002) .

M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima & M. M. Taketo. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in *ApcD716* knockout mice. *Nature Medicine* (New York, NY, United States) 7, 1048-51 (2001) .

K. Subbaramaiah, L. Norton, W. Gerald & A. J. Dannenberg. Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in HER-2/neu-positive Breast Cancer. EVIDENCE FOR INVOLVEMENT OF AP-1 AND PEA3. *J. Biol. Chem.* 277, 18649-57

(2002)。

S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hicks, H.-S. Kim, P. J. Flannery, T. M. Coffman 及 B. H. Koller. Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor. *J. Clin. Invest.* 103, 1539-45 (1999)。

S. L. Tilley, T. M. Coffman 及 B. H. Koller. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest.* 108, 15-23. (2001)。

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell 及 I. S. Fraser. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human Reproduction* 21, 3001-07 (2006a)。

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell 及 I. S. Fraser. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 21, 782-7 (2006b)。

T. Tulandi, A. Felemban 及 M. F. Chen. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8, 95-8 (2001)。

C. Von Rokitansky. Ueber uterusdruesen-neubildung in uterus und ovarial sarcomen. *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-81 (1860)。

C. L. Walker. Role of hormonal and reproductive factors

in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. Recent Progress in Hormone Research 57, 277-94 (2002)。

C. A. Witz. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. Clinical Obstetrics & Gynecology 42, 566-85 (1999)。

C. A. Witz. Pathogenesis of endometriosis. Gynecologic & Obstetric Investigation 53, 52-62 (2002)。

M. H. Wu, Y. Shoji, M. C. Wu, P. C. Chuang, C. C. Lin, M. F. Huang 及 S. J. Tsai. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. Am J Pathol. 167, 1061-9. (2005)。

K. M. Zeitoun 及 S. E. Bulun. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertility and Sterility 72, 961-69 (1999)。

【發明內容】

已發現本發明之化合物具有潛在適用之醫藥特性。其潛在用途係關於(但不限於)其EP2拮抗劑特性，其應適用於治療子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、早熟症、子宮頸熟化、乳癌、結腸癌、家族性腺瘤息肉病、結腸直腸腺瘤、子宮內膜癌、前列腺癌、肺癌、睪丸癌、胃癌、黃斑退化、發炎與神經病變性疼痛病狀、癌

症疼痛、多囊性腎病及多囊性卵巢症候群。

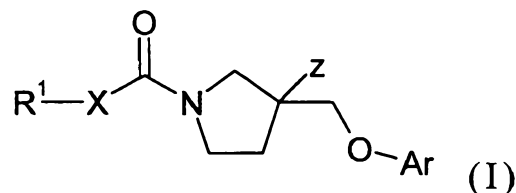
尤其關注以下疾病或病症：子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病及多囊性卵巢症候群。

特定言之，本發明之化合物及衍生物顯示作為前列腺素 E_2 (PGE_2)受體-2(EP2)拮抗劑之活性且可適用於其中需要EP2受體拮抗作用之治療。

更特定言之，本發明之化合物及衍生物可適用於治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤(平滑肌瘤)。

如本文中所用，術語「治療」意謂暫時性或永久性緩解症狀、消除病因，或預防或減緩症狀出現。術語「治療」包括減輕、消除病因(暫時性或永久性)，或預防與上述適應症相關之症狀及病症。治療可為預治療以及在症狀發作時治療。治療亦可具緩解性。

本發明提供式(I)化合物：

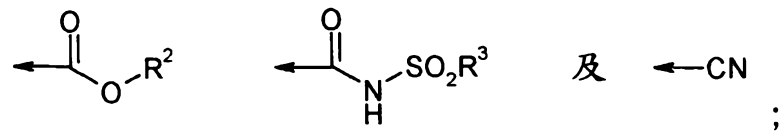


其中：

R^1 為視情況經一或兩個各自獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基、氟- C_{1-6} 烷基及氟- C_{1-6} 烷氧基，或為 C_{3-6} 環烷基；

X表示直接鍵、NH或O；

其中Z係選自



R^2 為H或視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

Ar為由1、2或3個芳環組成之芳族基，該等芳環各自獨立地選自苯基及含有1、2、3或4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子的5員或6員雜芳環，且該等芳環若存在2個或2個以上則可藉由一或多個共價鍵稠合及/或鍵聯，且該等芳環視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、氟- C_{1-6} 烷基、氟- C_{1-6} 烷硫基、氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 SO_2R^4 、 NR^5R^6 、 NHSO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 及 NHCOR^{12} ；

R^4 及 R^7 各自獨立地為視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地為H或視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥。

除非另外規定，否則烷基及烷氧基可為直鏈或分支鏈基團且適用時可含有1至6個碳原子及通常1至4個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異

丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。氟烷基及氟烷氧基分別意謂各自獨立地經1至3個氟原子取代之烷基及烷氧基。術語「C₃-C₆環烷基」意謂環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

在另一實施例中，R¹為視情況經一或兩個各自獨立地選自F、Cl、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基之取代基取代之苯基，或為C₃₋₆環烷基。

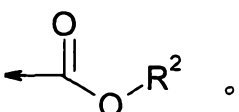
在又一實施例中，R¹為視情況經F、Cl、甲氧基、乙氧基或甲基取代之苯基。

在又一實施例中，R¹為環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-乙氧基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或4-甲基苯基。

在又一實施例中，R¹為苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基或4-乙氧基苯基。

在又一實施例中，R¹為4-甲氧基苯基或4-氯苯基。

在另一實施例中，X為直接鍵。

在另一實施例中，Z為 。

在又一實施例中，Z為-CO₂H。

在另一實施例中，Ar為由1、2或3個芳環組成之芳族基，該等芳環各自獨立地選自苯基及5員或6員雜芳環，該雜芳環包含(a)1至4個氮原子、(b)1個氧或1個硫原子或(c)1

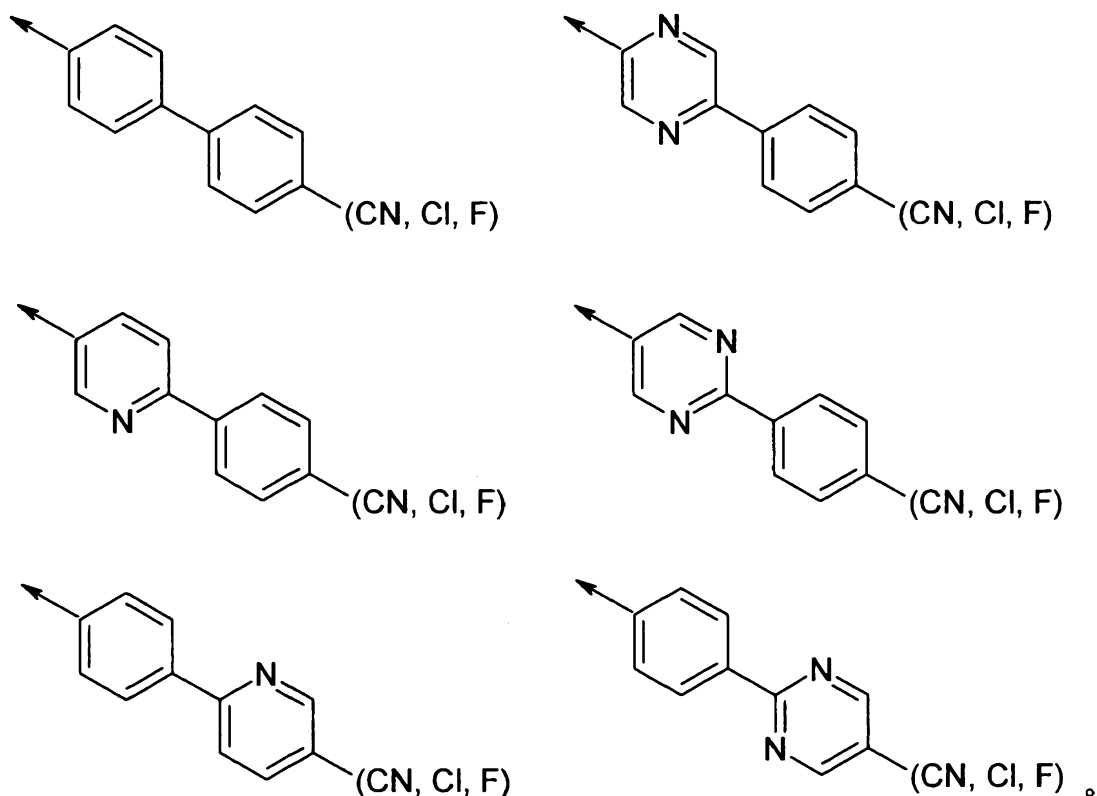
個氧原子或1個硫原子及1或2個氮原子；且該等芳環若存在2個或2個以上則可藉由一或多個共價鍵稠合及/或鍵聯，且該等芳環視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷基、氟-C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、SO₂R⁴、NR⁵R⁶、NHSO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR¹⁰R¹¹及NHCOR¹²；

在另一實施例中，Ar為苯基、萘基、聯苯、吡啶基苯基、嘧啶基苯基、苯基吡啶基、苯基嘧啶基、苯基吡嗪基或吡嗪基苯基，其各自視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷基、氟-C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、SO₂R⁴、NR⁵R⁶、NHSO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR¹⁰R¹¹及NHCOR¹²。

在又一實施例中，Ar為苯基、萘基、聯苯、吡啶基苯基、嘧啶基苯基、苯基吡啶基、苯基嘧啶基、苯基吡嗪基或吡嗪基苯基，其各自視情況經1、2或3個各自獨立地選自F、Cl、CN、-CONH₂及C₁₋₆烷氧基之取代基取代。

在又一實施例中，Ar為苯基、萘基、聯苯、吡啶基苯基、嘧啶基苯基、苯基吡啶基、苯基嘧啶基、苯基吡嗪基或吡嗪基苯基、其各自經1或2個各自獨立地選自F、Cl、CN、-CONH₂、甲氧基及乙氧基之取代基取代。

在又一實施例中，Ar係選自



在又一實施例中，Ar為

2,3-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、

4-(4-氟苯基)苯基、4-(4-氟苯基)苯基、4-(5-氯吡啶-2-基)苯基、4-(5-氟基吡啶-2-基)苯基、4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基、4-(5-氟基嘧啶-2-基)苯基、4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基、

4-(5-胺基羰基嘧啶-2-基)苯基、

2-(4-氟苯基)吡啶-5-基、2-(4-氟苯基)吡啶-5-基、2-(4-氟基苯基)吡啶-5-基、

2-(4-氟苯基)嘧啶-5-基、

5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基或5-(4-氟苯基)吡嗪-2-基。

上列R¹、X、Z或Ar之較佳實施例可與任一或多個其他較佳實施例組合以提供式(I)化合物之另一較佳實施例。

式(I)之較佳化合物係選自：

3-{[(4'-氟基聯苯-4-基)氧基]甲基}-1-(4-氟苯甲醯基)吡

咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(4-氟基苯基)苯基);

3-{[(4'-氟基聯苯-4-基)氧基]甲基}-1-(4-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -甲氧基苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(4-氟基苯基)苯基);

3-{[4-(5-氟吡啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氟吡啶-2-基)苯基);

1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[4-(5-氟吡啶-2-基)苯氧基]甲基}吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氟吡啶-2-基)苯基);

1-(4-氟苯甲醯基)-3-([6-(4-氟苯基)吡啶-3-基]氧基)甲基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氟苯基)吡啶-5-基);

3-{[4-(5-氟吡啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=2$ -甲基基苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氟吡啶-2-基)苯基);

3-([2-(4-氟苯基)吡啶-5-基]氧基)甲基)-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氟苯基)吡啶-5-基);

3-{[4-(5-氟基吡啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸($R^1=4$ -氟苯基, $X=$ 直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氟基吡啶-2-基)苯基);

3-{[4-(5-氟吡啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-甲氧基苯甲醯基)

吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -甲氧基苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氯嘧啶-2-基)苯基);

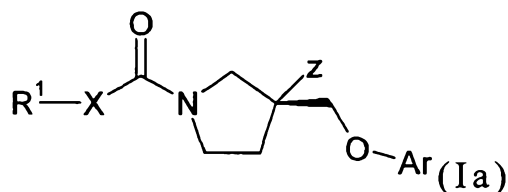
3-([6-(4-氯苯基)吡啶-3-基]氧基)甲基)-1-(4-氟苯甲醯基)

吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氟苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)吡啶-5-基);

3-([6-(4-氯苯基)吡啶-3-基]氧基)甲基)-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=2$ -甲氧基苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)吡啶-5-基);

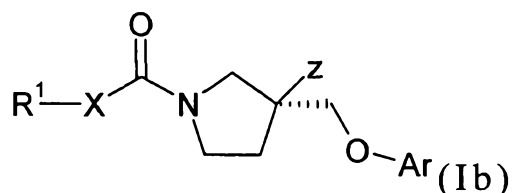
或其任何醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

在一實施例中, 本發明提供一種式(Ia)化合物



其中 R^1 、 X 、 Ar 及 Z 係如上文關於式(I)化合物(包括所有實施例, 及其特定實施例之組合)所定義。

在另一實施例中, 本發明提供一種式(Ib)化合物



其中 R^1 、 X 、 Ar 及 Z 係如上文關於式(I)化合物(包括所有實施例及其特定實施例之組合)所定義。

式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼鹽。

適合之酸加成鹽係由可形成無毒性鹽之酸形成。實例包

括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、苯紫鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、乙二酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽(pamoate)、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡萄糖二酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥茶甲酸鹽(xinofate)。

適合之鹼鹽係由可形成無毒性鹽之鹼形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苺星(benzathine)鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二乙醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、乙醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、緩血酸胺鹽及鋅鹽。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

欲回顧適合鹽，參看 Stahl及 Wermuth之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, 2002)。

式I化合物之醫藥學上可接受之鹽可藉由以下三種方法中一或多者來製備：

(i) 使式(I)化合物與所需酸或鹼反應；

- (ii) 自式(I)化合物之適合前驅體移除酸或鹼不穩定保護基，或使用所需酸或鹼使適合之環狀前驅體(例如內酯或內鹽胺)開環；或
- (iii) 藉由與適當酸或鹼反應或藉助於適合之離子交換柱將式(I)化合物之一種鹽轉化為另一種鹽。

所有三個反應通常均在溶液中進行。所得鹽可沈澱出且藉由過濾來收集或可藉由蒸發溶劑來回收。所得鹽之電離程度可自完全電離至幾乎不電離而不同。

下文途徑(包括實例及製備中所提及之途徑)說明合成式(I)化合物之方法。熟習此項技術者應瞭解本發明之化合物及其中間物可藉由除本文特定描述之方法外之方法製造，例如藉由修改本文所述之方法，例如藉由此項技術中已知之方法。合成、官能基相互轉化、使用保護基等的適合之指導為例如：

「Comprehensive Organic Transformations」，RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989)；「Advanced Organic Chemistry」，J. March, Wiley Interscience (1985)；「Designing Organic Synthesis」，S Warren, Wiley Interscience (1978)；「Organic Synthesis-The Disconnection Approach」，S Warren, Wiley Interscience (1982)；「Guidebook to Organic Synthesis」，RK Mackie及DM Smith, Longman (1982)；「Protective Groups in Organic Synthesis」，TW Greene及PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999)；及「Protecting Groups」，PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag

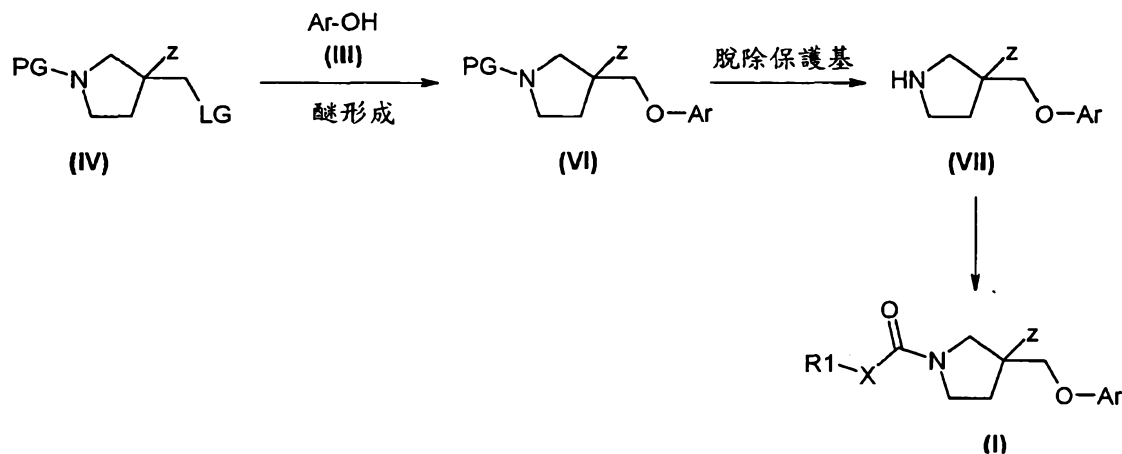
使中間物(V)醃化來引入 $-C(O)R^1$ 基團以得到通式(II)化合物。醃化較佳使用酸氯化物與適合之鹼(諸如三乙胺)於諸如二氯甲烷、1,2二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中進行。酸氯化物 R^1COCl 可在市面上購得或熟習此項技術者參考文獻先例可熟知。

當X表示 $-NH-$ 時，可藉由式(V)中間物與適合之異氰酸酯 R^1NCO 反應來引入 $C(O)NHR^1$ 基團以得到式(II)化合物。脲形成較佳使用異氰酸酯與適合之鹼(諸如三乙胺)於諸如二氯甲烷、1,2二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中進行。異氰酸酯 R^1NCO 可在市面上購得或熟習此項技術者參考文獻先例可熟知。

當X表示 $-O-$ 時，可使用標準胺基甲酸酯化學技術引入 $C(O)OR^1$ 基團。胺基甲酸酯形成較佳使用適當氯碳酸酯 $R^1O(CO)Cl$ 及式(V)中間物與適合之鹼(諸如碳酸氫鈉)於諸如二氯甲烷、1,2二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中進行以得到式(II)化合物。氯碳酸酯 $R^1O(CO)Cl$ 可在市面上購得或熟習此項技術者參考文獻先例可熟知。

通式(III)之試劑/中間物可在市面上購得或熟習此項技術者參考文獻先例及/或本文中之製備可熟知。

流程3說明用以製備通式(I)化合物之途徑，其中吡咯啉氮被保護且在最終步驟中引入 $C(O)XR^1$ 。



流程 3

在流程3中，使通式(IV)中間物依前述流程1中所述之醚化反應發生反應以得到受保護之中間物(VI)，氮保護基可使用標準脫除保護基策略加以移除以得到通式(VII)化合物。可使用任何適合之氮保護基(如 T.W. Greene 及 P.G. Wuts, 「Protecting Groups in Organic Synthesis」, 第3版, Wiley-Interscience, 1999 中所述)。

可如以上流程2所述使脫除保護基之中間物(VII)醯化來引入C(O)XR¹基團。若X=鍵，則此反應較佳可經由酸氯化物與適合之鹼(諸如三乙胺)於諸如二氯甲烷、1,1二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中達成。若X=-O-，則此反應較佳使用適當氯碳酸酯R¹O(CO)Cl與適合之鹼(諸如碳酸氫鈉)於諸如二氯甲烷、1,2二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中進行。若X=-NH-，則此反應較佳可經由異氰酸酯與適合之鹼(諸如三乙胺)於諸如二氯甲烷、1,2二氯乙烷或四氫呋喃之溶劑中達成。

式(VII)中間物可自流程2中所述之式(IV)中間物製備，其中吡咯啉可用適合之氮保護基(PG)保護，其中較佳保護

基為 t-Boc、苯甲基或苯甲醯基。

根據另一實施例，本發明提供通式(II)之新穎中間化合物。

本發明之化合物可以完全非晶形至完全結晶範圍內之固態連續體形式存在。術語「非晶形」係指一種狀態，在該狀態下物質在分子層級缺乏長程有序性，且視溫度而定可顯示固體或液體之物理特性。通常此等物質不產生獨特X射線繞射圖案，且儘管顯示固體特性，但更正式而言可描述為液體。加熱後，固體特性即變為液體特性，此變化特徵為狀態變化，通常為二級狀態變化(「玻璃轉移」)。術語「結晶」係指一種固相，其中物質在分子層級具有規則有序之內部結構且得到具有確定峰之獨特X射線繞射圖案。此等物質當充分加熱時亦顯示液體特性，但固體變為液體之特徵為相變，通常為一級相變(「熔點」)。

本發明之化合物亦可以非溶劑化形式及溶劑化形式存在。術語「溶劑合物」在本文中用以描述包含本發明之化合物及一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇)之分子錯合物。當該溶劑為水時，採用術語「水合物」。

目前所接受之有機水合物之分類系統為視分隔位點、通道或金屬離子配位水合物而定之分類系統，參看 K. R. Morris 之「Polymorphism in Pharmaceutical Solids」(H. G. Brittain 編，Marcel Dekker, 1995)。分隔位點水合物為藉由插入有機分子使水分子彼此分隔而不直接接觸之水合物。在通道水合物中，水分子處於晶格通道中，在該等通

道中其緊挨著其他水分子。在金屬離子配位水合物中，水分子與金屬離子結合。

當溶劑或水緊密結合時，複合物具有不隨濕度而變之明確化學計量關係。然而當溶劑或水微弱結合時(如在通道溶劑合物及吸濕性化合物中)，水/溶劑含量將隨濕度及乾燥條件而變。在此等情況下，以非化學計量為準。

在本發明之範疇內亦包括多組份錯合物(除鹽及溶劑合物外)，其中藥物及至少一種其他組份係以化學計量之量或非化學計量之量存在。此類型之錯合物包括籠形物(藥物-主體包涵錯合物)及共晶體。後者通常定義為中性分子成份經由非共價相互作用結合在一起的晶體錯合物，但亦可為中性分子與鹽之錯合物。可藉由熔融結晶、自溶劑再結晶或以物理方式將組份一起研磨來製備共晶體，參看 O. Almarsson 及 M. J. Zaworotko, *Chem Commun*, **17**, 1889-1896, (2004)。欲一般性回顧多組份錯合物，參看 Haleblan, *J Pharm Sci*, **64** (8), 1269-1288, (1975年8月)。

本發明之化合物在合適條件下亦可以介晶態(介相或液晶)存在。介晶態為介於真正結晶態與真正液體狀態(熔融物或溶液)之間的中間態。由溫度變化引起之介晶現象係描述為「向熱性」，且因添加第二組份(諸如水或另一溶劑)引起之介晶現象係描述為「向液性」。可能形成向液性介相之化合物係描述為「兩親媒性」且由具有離子極性端基(諸如 $\text{-COO}^-\text{Na}^+$ 、 $\text{-COO}^-\text{K}^+$ 或 $\text{-SO}_3^-\text{Na}^+$)或非離子極性端基(諸如 $\text{-N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)之分子組成。關於更多資訊，參看 N. H.

Hartshorne 及 A. Stuart, **Crystals and the Polarizing Microscope**, 第4版(Edward Arnold, 1970)。

下文所有對式(I)化合物之提及均包括提及其鹽、溶劑合物、多組份錯合物及液晶，及其鹽之溶劑合物、多組份錯合物及液晶。

如上所示，式(I)化合物之所謂「前藥」亦屬於本發明之範疇內。因此，當投與體內或體表時，某些自身可具有極小或無藥理學活性之式(I)化合物之衍生物可例如藉由水解分裂而轉化為具有所需活性之式I化合物。此等衍生物稱作「前藥」。關於使用前藥之其他資訊可見於「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)及「Bioreversible Carriers in Drug Design」，Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche編，American Pharmaceutical Association)。

本發明之前藥可藉由熟習此項技術者已知之作為「前藥部分」之特定部分置換式(I)化合物中存在之適當官能基來產生，例如 H. Bundgaard 之「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)中所述。

本發明之前藥的一些實例包括

- (i) 式(I)化合物之醚，當式(I)化合物含有醇官能基(-OH)時，例如式(I)化合物之醇官能基之氫經(C₁-C₆)烷醯氧基甲基置換之化合物；及
- (ii) 式(I)化合物之醯胺，當式(I)化合物含有一級或二級胺基官能基(-NH₂或-NHR，其中R≠H)時，例如(視情

況而定)式(I)化合物之胺基官能基之一或兩個氫經(C₁-C₁₀)烷鹼基置換之化合物。

根據前述實例及其他前藥類型之實例的置換基團之其他實例可見於上述參考文獻中。

此外，某些式(I)化合物本身可充當其他式(I)化合物之前藥。

本發明之範疇內亦包括式(I)化合物之代謝物，亦即投與藥物後活體內形成之化合物。因此本發明之範疇內涵蓋式(I)化合物在活體內形成時之代謝物。

式(I)化合物含有一或多個不對稱碳原子且因此可以兩種或兩種以上立體異構體形式存在。當式(I)化合物含有烯基或伸烯基時，可為順/反(或Z/E)幾何異構體。當結構性異構體可經由低能障壁互相轉化時，可發生互變異構現象(「互變異構性」)。此在含有例如亞胺基、酮基或肟基之式(I)化合物中可呈現質子互變異構之形式，或在含有芳族部分之化合物中可呈現所謂價互變異構之形式。由此可見，單一化合物可呈現一種以上類型之異構現象。本發明之範疇內包括式I化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構形式，包括呈現一種以上類型之異構現象的化合物，及其一或多者之混合物。亦包括酸加成鹽或鹼鹽，其中相對離子具有光活性，例如*d*-乳酸鹽或*l*-離胺酸，或為外消旋體，例如*dl*-酒石酸鹽或*dl*-精胺酸。

可藉由熟習此項技術者熟知之習知技術(例如層析及分步結晶)來分離順/反異構體。

用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合之光學純前驅體對掌性合成或使用例如對掌性高壓液相層析(HPLC)解析外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)。

或者，可使外消旋體(或外消旋前驅體)與適合之光活性化合物(例如醇，或若式(I)化合物含有酸性或鹼性部分時，則為鹼或酸，諸如1-苯乙胺或酒石酸)反應。可藉由層析及/或分步結晶法分離所得非對映異構體混合物，且藉由熟習此項技術者熟知之手段，將非對映異構體中一或兩者轉化為相應純對映異構體。

可使用不對稱樹脂層析法(通常HPLC)(其中移動相由含有0至50體積%(通常2體積%至20體積%)之異丙醇及0至5體積%之烷基胺(通常0.1%二乙胺)之烴(通常為庚烷或己烷)組成)獲得呈富集對映異構體之形式的本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅體)。濃縮溶離液，得到富集混合物。

當任何外消旋體結晶時，可產生兩種不同類型之晶體。第一類型為上文所提及之外消旋化合物(真實外消旋體)，其中產生一種含有等莫耳量之兩種對映異構體的均質晶體形式。第二類型為外消旋混合物或晶團，其中產生等莫耳量之兩種晶體形式，其各自包含單一對映異構體。

儘管存在於外消旋混合物中之兩種晶體形式具有相同物理特性，但與真實外消旋物相比，其可能具有不同物理特性。外消旋混合物可藉由熟習此項技術者已知之習知技術來分離，參看例如E. L. Eliel及S. H. Wilen之「Stereochemistry

of Organic Compounds」(Wiley, 1994)。

本發明包括所有醫藥學上可接受之標記同位素之式(I)化合物，其中一或多個原子已置換為具有相同原子序數，但原子質量或質量數不同於自然界中居主導之原子質量或質量數的原子。

適於包含於本發明化合物中之同位素的實例包括氫之同位素，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳之同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯之同位素，諸如 ^{36}Cl ；氟之同位素，諸如 ^{18}F ；碘之同位素，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮之同位素，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧之同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷之同位素，諸如 ^{32}P ；及硫之同位素，諸如 ^{35}S 。

某些標記同位素之式(I)化合物(例如併有放射性同位素之彼等物)適用於藥物及/或受質組織分布研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳14(亦即 ^{14}C)因其易合併及偵測方式簡便而尤其適用於此目的。

經諸如氘(亦即 ^2H)之較重同位素取代可得到由較大代謝穩定性所產生之某些治療優勢，例如活體內半衰期延長或劑量需要量降低，且因此可優選用於一些情況下。

經諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 之正電子發射同位素取代可適用於正電子發射斷層掃描(Positron Emission Topography, PET)研究以檢查受質受體占有率。標記同位素之式(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術，或藉由類似於隨附實例及製備中所述之方法，使用適當之標記同位素之試劑代替先前採用之未標記試劑來製

備。

本發明之醫藥學上可接受之溶劑合物包括結晶溶劑可經同位素(例如 D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)取代之彼等溶劑合物。

應評估式(I)化合物之生物醫藥學特性，諸如溶解性及溶液穩定性(涵蓋 pH 值)、滲透性等，以選擇最適於治療所提及之適應症的劑型及投與途徑。

意欲用於醫藥用途之本發明化合物可以結晶或非晶形產物形式投與。其例如可藉由諸如沈澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥之方法、以固體塞、粉末或膜之形式獲得。微波或射頻乾燥可用於此目的。

本發明之化合物可單獨投與或與一或多種本發明之其他化合物組合或與一或多種其他藥物(或呈其任何組合)組合來投與。

本發明之化合物可與 PDE5 抑制劑組合投與。因此在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式(I)之 EP2 拮抗劑及一或多種 PDEV 抑制劑，該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

適於與本發明之化合物組合使用之 PDEV 抑制劑包括(但不限於)：

- (i) 較佳 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非(sildenafil)，例如以 Viagra® 出售)，其亦稱

為 1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-側氧基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基哌嗪(參看 EP-A-0463756)；5-(2-乙氧基-5-(N-嗎啉基)乙醯基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 EP-A-0526004)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 98/49166)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO99/54333)；(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，其亦稱為 3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺醯基]-2-([(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧基)吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO99/54333)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，其亦稱為 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氫-2-(2-甲氧基乙基)-7-側氧基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺醯基}-4-乙基哌嗪(參看 WO 01/27113，實例 8)；5-[2-異丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27113，實例 15)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙

基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27113, 實例 66); 5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27112, 實例 124); 5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-吡啶基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(參看 WO 01/27112, 實例 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-亞甲基二氧基苯基)吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(他達拉非(tadalafil), IC-351, Cialis®), 亦即已公開之國際申請案 WO95/19978 中的實例 78 及 95 之化合物, 以及實例 1、3、7 及 8 之化合物; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非(vardenafil), LEVITRA®), 其亦稱為 1-[[3-(3,4-二氫-5-甲基-4-側氧基-7-丙基咪唑并[5,1-f]-不對稱三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-乙基哌嗪, 亦即已公開之國際申請案 WO 99/24433 中之實例 20、19、337 及 336 之化合物; 已公開之國際申請案 WO 93/07124(EISAI)中之實例 11 的化合物; Rotella D P, J. *Med. Chem.*, 2000, 43, 1257 中之化合物 3 及 14; 4-(4-氯苯甲基)胺基-6,7,8-三甲氧基喹唑啉; N-[[3-(4,7-二氫-1-甲基-7-側氧基-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-5-基)-4-丙氧基苯基]磺醯基]-1-甲基-2-吡咯啶丙醯胺

[「DA-8159」(WO 00/27848之實例68)]；及7,8-二氫-8-側氧基-6-[2-丙氧基苯基]-1*H*-咪唑并[4,5-*g*]喹唑啉及1-[3-[1-[(4-氟苯基)甲基]-7,8-二氫-8-側氧基-1*H*-咪唑并[4,5-*g*]喹唑啉-6-基]-4-丙氧基苯基]甲醯胺；4-[(3-氯-4-甲氧基苯基)胺基]-2-[(2*S*)-2-(羥甲基)吡咯啉-1-基]-*N*-(嘓啉-2-基甲基)嘓啉-5-甲醯胺(TA-1790)；3-(1-甲基-7-側氧基-3-丙基-6,7-二氫-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘓啉-5-基)-*N*-[2-(1-甲基吡咯啉-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺(DA 8159)及其醫藥學上可接受之鹽。

- (ii) 4-溴-5-(吡啶基甲胺基)-6-[3-(4-氯苯基)-丙氧基]-3(2*H*)噻嗪酮；1-[4-[(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啉-甲酸單鈉鹽；(+)-順5,6*a*,7,9,9,9*a*-六氫-2-[4-(三氟甲基)-苯基甲基-5-甲基-環戊二烯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻吩-4(3*H*)酮；呋洛西林(furazlocillin)；順-2-己基-5-甲基-3,4,5,6*a*,7,8,9,9*a*-八氫環戊二烯并[4,5]-咪唑并[2,1-*b*]噻吩-4-酮；吲哚-6-甲酸3-乙醯基-1-(2-氯苯基)-2-丙酯；3-乙醯基-1-(2-氯苯基)-2-丙基吲哚-6-甲酸酯；4-溴-5-(3-吡啶基甲胺基)-6-(3-(4-氯苯基)丙氧基)-3-(2*H*)噻嗪酮；1-甲基-5(5-(*N*-嗎啉基)乙醯基-2-正丙氧基苯基)-3-正丙基-1,6-二氫-7*H*-吡唑并(4,3-*d*)嘓啉-7-酮；1-[4-[(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啉甲酸單鈉鹽；Pharmaprojects第4516號

(Glaxo Wellcome) ; Pharmaprojects 第 5051 號 (Bayer) ;
 Pharmaprojects 第 5064 號 (Kyowa Hakko ; 參看 WO 96/
 26940) ; Pharmaprojects 第 5069 號 (Schering Plough) ;
 GF-196960 (Glaxo Wellcome) ; E-8010 及 E-4010 (Eisai) ;
 Bay-38-3045 及 38-9456 (Bayer) ; FR229934 及 FR226807
 (Fujisawa) ; 及 Sch-51866 。

PDEV 抑制劑較佳係選自西地那非、他達拉非、伐地那非、DA-8159 及 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。PDE5 抑制劑最佳為西地那非及其醫藥學上可接受之鹽。檸檬酸西地那非為較佳之鹽。

本發明之化合物可與 V1a 拮抗劑組合投與。因此，在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式 (I) 之 EP2 拮抗劑及一或多種 V1a 拮抗劑，該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

適合之升壓素 V1a 受體拮抗劑例如為 (4-[4-苯甲基-5-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶)，其為 WO 2004/37809 中之實例 26。適合之升壓素 V1a 受體拮抗劑之另一實例為 8-氯-5-甲基-1-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']聯吡啶-4-基)-5,6-二氫-4H-2,3,5,10b-四偶氮基-苯并[e]萘，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其為 WO 04/074291 中之實例 5。

用於本發明之升壓素 V1a 受體拮抗劑的其他實例為：

SR49049(瑞考伐普坦(Relcovaptan))、阿托西班(atosiban)(Tractocile[®])、考尼伐(conivaptan)(YM-087)、VPA-985、CL-385004、加壓催產素(Vasotocin)及OPC21268。另外，WO 01/58880中所述之V1a受體拮抗劑適用於本發明。

本發明之化合物可與降低雌激素含量或拮抗雌激素受體之藥劑組合投與。因此，在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式(I)之EP2拮抗劑及一或多種降低雌激素含量或拮抗雌激素受體之藥劑，該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

降低雌激素含量之藥劑包括促性腺激素釋放激素(GnRH)促效劑、GnRH拮抗劑及雌激素合成抑制劑。拮抗雌激素受體之藥劑(亦即雌激素受體拮抗劑)包括抗雌激素。

適用於本發明之GnRH促效劑包括亮丙瑞林(leuprorelin)(Prostap-Wyeth)、布舍瑞林(Suprefact-Shire)、戈舍瑞林(Zoladex-Astra Zeneca)、曲普瑞林(Decapeptyl-Ipsen)、那法瑞林(Synarel-Searle)、地洛瑞林(Somagard-Shire)及組胺瑞林(histrelin/supprelin)(Ortho Pharmaceutical Corp/Shire)。

適用於本發明之GnRH拮抗劑包括替維瑞克(teverelix)(亦稱為安他利(antarelix))、阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis-Praecis Pharmaceuticals Inc.)、西曲瑞

克 (Cetrotide-ASTA Medica) 、 埃 勒 利 斯 (elagolix) (Neurocrine)及加尼瑞克(ganirelix)(Orgalutran-Organon)。

適用於本發明之抗雌激素包括他莫昔芬(tamoxifen)、法索德斯(Faslodex)(Astra Zeneca)、艾多昔芬(idoxifene)(參看 Coombes 等人, (1995) Cancer Res. **55**, 1070-1074)、雷洛昔芬(raloxifene)或 EM-652(Labrie, F 等人, (2001) J Steroid Biochem Mol Biol, **79**, 213)。

適用於本發明之雌激素合成抑制劑包括芳香酶抑制劑。芳香酶抑制劑之實例包括福美司坦(Formestane)(4-OH雄固烯二酮(4-OH androstenedione))、依西美坦(Exemestane)、阿那曲唑(Anastrozole)(安美達錠(Arimidex))及來屈唑(Letroxole)。

本發明之化合物可與 α -2- Δ 配位體組合投與。因此，在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式(I)之EP2拮抗劑及一或多種 α -2- Δ 配位體，該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

適用於本發明之 α -2- Δ 配位體的實例為以下文獻中一般或特定揭示之彼等化合物或其醫藥學上可接受之鹽：US 4024175(尤其加巴噴丁(gabapentin))、EP641330(尤其普瑞巴林(pregabalin))、US5563175、WO-A-97/33858、WO-A-97/33859、WO-A-99/31057、WO-A-99/31074、WO-A-97/29101、WO-A-02/085839(尤其[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸)、WO-A-99/31075(尤其3-(1-

胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺)、WO-A-99/21824(尤其(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸)、WO-A-01/90052、WO-A-01/28978(尤其(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸)、EP0641330、WO-A-98/17627、WO-A-00/76958(尤其(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸)、WO-A-03/082807(尤其(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸及(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸)、WO-A-2004/039367(尤其(2S,4S)-4-(3-氟-苯氧基甲基)-吡咯啉-2-甲酸、(2S,4S)-4-(2,3-二氟-苯甲基)-吡咯啉-2-甲酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯氧基)脯胺酸及(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)脯胺酸)、EP1178034、EP1201240、WO-A-99/31074、WO-A-03/000642、WO-A-02/22568、WO-A-02/30871、WO-A-02/30881、WO-A-02/100392、WO-A-02/100347、WO-A-02/42414、WO-A-02/32736及WO-A-02/28881,該等所有專利均以引用的方式併入本文中。

可用於本發明之組合中的較佳 α -2- Δ 配位體包括:加巴噴丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)雙環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-

氣苯氧基)脯胺酸及(2*S*,4*S*)-4-(3-氟苯甲基)脯胺酸或其醫藥學上可接受之鹽。

可用於本發明之組合中的較佳 α -2- Δ 配位體為(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基辛酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基壬酸、(3*R*,4*R*,5*R*)-3-胺基-4,5-二甲基庚酸(3*R*,4*R*,5*R*)-3-胺基-4,5-二甲基辛酸，及其醫藥學上可接受之鹽。

可用於本發明之組合中的尤其較佳 α -2- Δ 配位體係選自加巴噴丁、普瑞巴林、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基辛酸、(3*S*,5*R*)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(1 α ,3 α ,5 α)(3-胺基-甲基-雙環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(2*S*,4*S*)-4-(3-氣苯氧基)脯胺酸及(2*S*,4*S*)-4-(3-氟苯甲基)脯胺酸或其任何醫藥學上可接受之鹽。

本發明之化合物可與催產素受體拮抗劑組合投與。因此，在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式(I)之EP2拮抗劑及一或多種催產素拮抗劑，該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

適用於本發明之催產素受體拮抗劑之實例為阿托西班(Ferring AB)、巴魯西班(barusiban)(Ferring AB)、TT-235(Northwestern University)及AS-602305(Serono SA)。

上述已公開專利申請案之內容，尤其申請專利範圍中之通式之治療活性化合物及其中所例示之化合物係以全文引用的方式併入本文中。

本發明之化合物亦可與以下任一者或多者組合投與

- (i) 芳香酶抑制劑；
- (ii) 核激素受體調節劑；
- (iii) 血管生成抑制劑；
- (iv) VEGF抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；
- (vi) 蛋白質法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑；
- (vii) 前列腺素受體拮抗劑；
- (viii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- (ix) 生物類黃酮；
- (x) 烷化劑；
- (xi) 微管調節劑，例如微管穩定劑；
- (xii) 拓撲異構酶I抑制劑；
- (xiii) 蛋白酶抑制劑；
- (xiv) 趨化因子受體拮抗劑；
- (xv) 神經內分泌受體調節劑；或
- (xvi) 抗NGF抗體，例如他尼珠(tanezumab)。

因此，在本發明之另一態樣中，提供一種呈組合製劑形式的醫藥產物，其含有式(I)之EP2拮抗劑及以下任一者或多者

- (i) 芳香酶抑制劑；
- (ii) 核激素受體調節劑；
- (iii) 血管生成抑制劑；
- (iv) VEGF抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；

- (vi) 蛋白質法尼基轉移酶抑制劑；
- (vii) 前列腺素受體拮抗劑；
- (viii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- (ix) 生物類黃酮；
- (x) 烷化劑；
- (xi) 微管調節劑，例如微管穩定劑；
- (xii) 拓撲異構酶I抑制劑；
- (xiii) 蛋白酶抑制劑；
- (xiv) 趨化因子受體拮抗劑；
- (xv) 神經內分泌受體調節劑；或
- (xvi) 抗NGF抗體，例如他尼珠(tanezumab)，

該等藥劑可同時、分開或依序使用以治療子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤。

一般而言，本發明之化合物可以與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑結合之調配物形式投與。術語「賦形劑」在本文中用以描述除本發明之化合物外的任何成份。選擇賦形劑在很大程度上視諸如以下因素而定：特定投與模式、賦形劑對溶解度及穩定性之影響及劑型性質。

適用於傳遞本發明之化合物之醫藥組合物及其製備方法對於熟習此項技術者顯而易知。此等組合物及其製備方法可見於例如「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第19版(Mack Publishing Company, 1995)。

本發明之化合物可經口投與。經口投與可包括吞咽(以

使得化合物進入胃腸道)，及/或頰內、經舌及/或舌下投與，化合物藉此自口直接進入血流中。

適用於經口投與之調配物包括固體、半固體及液體系統，諸如錠劑；含有多微粒或奈米微粒、液體或粉末之軟膠囊或硬膠囊；口含錠(包括液體填充口含錠)；口嚼物；凝膠；快速分散劑型；膜；胚珠；噴霧劑；及頰內/黏膜黏附貼片劑。

液體調配物包括懸浮液、溶液、糖漿及酏劑。此等調配物可用作軟膠囊或硬膠囊(例如自明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中之填充劑且通常包含載劑(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合之油劑)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。亦可藉由使固體(例如來自藥囊之固體)復原來製備液體調配物。

本發明之化合物亦可以快速溶解、快速崩解之劑型使用，諸如 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang及Chen (2001)中所述之彼等劑型。

對於錠劑劑型，視劑量而定，藥物可佔劑型之1重量%至80重量%，更通常佔劑型之5重量%至60重量%。除藥物之外，錠劑通常亦含有崩解劑。崩解劑之實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預糊化澱粉及褐藻酸鈉。一般而言，崩解劑將佔劑型之1重量%至25重量%，較佳5重量%至20重量%。

黏合劑一般用以賦予錠劑調配物以黏著品質。適合之黏合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然膠及合成膠、聚乙烯吡咯啉酮、預糊化澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、噴霧乾燥單水合物、無水物及其類似物)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。

錠劑亦可視情況包含表面活性劑(諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯 80)及滑動劑(諸如二氧化矽及滑石)。當存在時，表面活性劑可佔錠劑之 0.2 重量%至 5 重量%，且滑動劑可佔錠劑之 0.2 重量%至 1 重量%。

錠劑一般亦含有潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯反丁烯二酸鈉及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般佔錠劑之 0.25 重量%至 10 重量%，較佳 0.5 重量%至 3 重量%。

其他可能成份包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及掩味劑。

例示性錠劑含有至多約 80% 之藥物、約 10 重量%至約 90 重量%之黏合劑、約 0 重量%至約 85 重量%之稀釋劑、約 2 重量%至約 10 重量%之崩解劑及約 0.25 重量%至約 10 重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接壓縮或藉由滾筒壓縮以形成錠劑。或者可在製錠之前對錠劑摻合物或摻合物之部分進行濕式造粒、乾式造粒或熔融造粒、熔融凝結或擠壓。最終調配物

可包含一或多個層且可包覆包衣或未包覆包衣；其甚至可囊封。

錠劑之調配論述於 H. Lieberman 及 L. Lachman 之「Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets」，第 1 卷 (Marcel Dekker, New York, 1980)。

經口食用膜劑通常為水溶性或遇水膨脹之易撓薄膜劑型，其可迅速溶解或黏附黏膜，且通常包含式(I)化合物、成膜聚合物、黏合劑、溶劑、保濕劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、黏度調節劑及溶劑。調配物中之一些組份可執行一種以上功能。

成膜聚合物可選自天然多醣、蛋白質或合成水膠體，且含量範圍通常為 0.01 至 99 重量%，更通常為 30 至 80 重量%。

其他可能之成份包括抗氧化劑、著色劑、調味劑及香味增強劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑(包括油劑)、潤膚劑、膨化劑、消泡劑、界面活性劑及掩味劑。

本發明之膜劑通常藉由將塗布於可剝落襯底支撐物或紙上之水性薄膜蒸發乾燥來製備。此可在乾燥烘箱或乾燥隧道(通常為組合式塗布乾燥器)中進行，或藉由冷凍乾燥或抽真空來進行。

用於經口投與之固體調配物可調配為即刻釋放及/或改進釋放調配物。改進釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及經規劃釋放調配物。

適用於本發明目的之改進釋放調配物描述於美國專利第6,106,864號中。其他適合之釋放技術(諸如高能分散液及滲透粒子及包衣粒子)之細節可見於Verma等人之「Pharmaceutical Technology On-line」, 25 (2), 1-14 (2001)。WO 00/35298中描述使用口嚼錠達成控制釋放。

亦可將本發明化合物直接投與血流、肌肉或內臟中。適用於非經腸投與之方式包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下投與。適用於非經腸投與之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸液技術。

非經腸調配物通常為水溶液, 其可含有賦形劑, 諸如鹽、碳水化合物及緩衝劑(較佳達成3至9之pH值), 但對於一些應用而言, 其可較宜調配為無菌非水性溶液, 或乾燥形式以與適合之媒劑(諸如無菌無熱原質水)結合使用。

在無菌條件下製備非經腸調配物(例如藉由凍乾)可使用熟習此項技術者所熟知之標準醫藥技術容易地實現。

用於製備非經腸溶液之式(I)化合物的溶解度可藉由使用適當調配技術(諸如合併增溶劑)來增大。

非經腸投與之調配物可調配為即刻釋放及/或改進釋放調配物。改進釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及經規劃釋放。因此, 本發明之化合物可調配為懸浮液或固體、半固體或觸變性液體以便以提供活性化合物之改進釋放的植入式儲存物形式來投與。此等調配物之實例包含塗有藥物之血管支架及包含負

載藥物之聚(*dl*-乳酸-共-羥基乙酸)(PGLA)微球體之半固體及懸浮液。

本發明之化合物亦可表面、真皮(內)或經皮投與皮膚或黏膜。用於此目的之典型調配物包括凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳膏、軟膏、敷粉、敷料、發泡體、膜劑、皮膚貼片劑、糯米紙囊劑、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂質體。典型載劑包括醇、水、礦物油、液體石蠟脂、白石蠟脂、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可合併穿透增強劑，參看例如 Finnin 及 Morgan 之 J Pharm Sci, 88 (10), 955-958(1999年10月)。

其他表面投與方式包括藉由電穿孔、離子導入療法、超音波透入療法(phonophoresis或sonophoresis)及微針或無針(例如 Powderject™、Bioject™等)注射之傳遞。

可將表面投與之調配物調配為即刻釋放及/或改進釋放調配物。改進釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及經規劃釋放。

本發明之化合物亦可鼻內投與或吸入投與，其通常呈乾粉形式(單獨，或混合物，例如與乳糖之乾燥摻合物，或混合組份粒子，例如與諸如磷脂醯膽鹼之磷脂混合)自乾粉吸入器投與，呈氣霧噴霧劑形式自加壓容器、泵、噴灑器、霧化器(較佳為使用電流體動力產生細霧之霧化器)或使用或不使用適合之推進劑(諸如 1,1,1,2-四氟乙烷或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)的噴霧器投與，或呈滴鼻劑形式投與。對於鼻內使用，散劑可包含生物黏著劑，例如聚葡萄

胺糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、乙醇水溶液，或適用於分散、溶解或延長釋放活性物質的替代劑、作為溶劑之推進劑及可選界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

在用於乾粉或懸浮液調配之前，將藥品微粉化至適於吸入傳遞之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任何適當之粉碎法來達成，該粉碎法諸如螺旋噴射研磨、流體化床噴射研磨、形成奈米粒子之超臨界流體處理、高壓均質化或噴霧乾燥。

適用於吸入器或吹入器之膠囊(例如自明膠或羥丙基甲基纖維素製得)、發泡藥及藥筒經調配可含有本發明化合物、適合之粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能改良劑(諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)的粉末混合物。乳糖可為無水或呈單水合物形式，後者較佳。其他適合之賦形劑包括聚葡萄糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適用於使用電流體動力學產生細霧之霧化器之溶液調配物每次致動可含有1 µg至20 mg本發明之化合物，且致動體積可自1 µl變化至100 µl。典型調配物可包含式(I)之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可替代丙二醇使用之替代性溶劑包括甘油及聚乙二醇。

可將適合之調味劑(諸如薄荷醇及左薄荷醇(levomenthol))

或甜味劑(諸如糖精或糖精鈉)添加至彼等意欲吸入/鼻內投與之本發明調配物中。

可使用例如 PGLA 將吸入/鼻內投與之調配物調配為即刻釋放及/或改進釋放調配物。改進釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及經規劃釋放調配物。

本發明之化合物可例如以栓劑、子宮托或灌腸劑之形式經直腸或經陰道投與。可可脂為傳統栓劑基質，但適當時可使用各種替代物。

可將經直腸/經陰道投與之調配物調配為即刻釋放及/或改進釋放調配物。改進釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及經規劃釋放調配物。

本發明之化合物可與可溶性大分子實體(諸如環糊精及其適合之衍生物或含聚乙二醇之聚合物)組合以改良其溶解度、溶解速率、掩味性、生物可用性及/或穩定性以便以任何上述投與模式使用。

藥物-環糊精錯合物經發現例如一般適用於大多數劑型及投與途徑。包含錯合物與非包含錯合物均可使用。作為與藥物直接錯合之替代方式，可將環糊精用作輔助添加劑，亦即用作載劑、稀釋劑或溶解劑。 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精最常用於此等目的，其實例可見於國際專利申請案第 WO 91/11172 號、第 WO 94/02518 號及第 WO 98/55148 號。

由於可能需要將活性化合物組合投與以例如達成治療特定疾病或病狀之目的，因此在本發明之範疇內，兩種或兩種以上醫藥組合物(其中至少一者含有本發明之化合物)宜以適於共投與組合物之套組形式組合。

因此，本發明之套組包含兩種或兩種以上獨立醫藥組合物(其中至少一者含有本發明之式(I)化合物)，及獨立持留該等組合物之構件，諸如容器、分裝瓶或分裝箔包。此套組之實例為用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之熟悉發泡包裝。

本發明之套組尤其適用於例如經口及非經腸投與不同劑型，適用於在不同給藥間隔時間投與獨立組合物，或適用於相對於彼此來滴定獨立組合物。為有助於順應性，套組通常包含投藥說明書，且可具備所謂記憶輔助物。

投與至人類患者時，本發明化合物之總日劑量一般在<1 mg至1000 mg之範圍內，此當然視投與模式而定。舉例而言，經口投與可需要<1 mg至1000 mg之總日劑量，而靜脈內劑量可僅需<1 mg至500 mg。總日劑量可以單次劑量或分次劑量投與，且可在醫師判斷下、以超出本文所指定之典型範圍的劑量投與。

此等劑量係基於體重為約60 kg至80 kg之平常人類個體。醫師能夠容易地判定體重超出此範圍之個體(諸如嬰兒及老年人)之劑量。

如本文中所用，術語「治療」意謂減輕症狀、暫時性或永久性消除病因，或預防或減緩症狀出現。術語「治療」

包括減輕、消除病因(暫時性或永久性)，或預防與子宮內膜組織異位症及/或子宮平滑肌瘤相關之症狀及病症。治療可為預治療，以及症狀發作時之治療。

本發明之式(I)化合物可用作EP2拮抗劑治療各種疾病病況。該等EP2拮抗劑對EP2受體較佳呈現低於約1000 nM，更佳低於500 nM，然而更佳低於約100 nM且仍然更佳低於約50 nM的以IC₅₀表示之功能效能，其中EP2功能效能之該IC₅₀度量可使用下文方案1進行。使用此分析法，本發明之化合物的以下實例對EP2受體呈現低於約1000 nM的以IC₅₀表示之功能效能。

本文較佳化合物對EP2受體呈現如前文所定義之功能效能且對EP2之選擇性大於DP1。較佳地，該等EP2拮抗劑對EP2之選擇性大於DP1，其中與DP1受體相比，該等EP2受體拮抗劑對EP2受體的功能選擇性為至少約10倍，較佳至少約20倍，更佳至少約30倍，甚至更佳至少約100倍，更佳至少約300倍，甚至又更佳至少約500倍且尤其至少約1000倍，其中該等相對選擇性評估係基於對DP1及EP2功能效能之度量，其可使用本文所述之分析法來進行。使用下文方案2量測DP1活性。

較佳地，該等EP2拮抗劑對EP2之選擇性大於EP4，其中與EP4受體相比，該等EP2受體拮抗劑對EP2受體的功能選擇性為至少約10倍，較佳至少約20倍，更佳至少約30倍，甚至更佳至少約100倍，仍然更佳至少約300倍，甚至又更佳至少約500倍且尤其至少約1000倍，其中該等相對選擇

性評估係基於對EP4及EP2功能效能之度量，其可使用如本文所述之分析法來進行。使用下文方案3量測EP4活性。

最佳為EP2拮抗劑對EP2之選擇性大於DP1及EP4，其中與DP1及EP4受體相比，該等EP2受體拮抗劑對EP2受體的功能選擇性為至少約10倍，較佳至少約30倍，更佳至少約100倍，仍然更佳至少約300倍，甚至又更佳至少約1000倍。

可使用下述方案測試本發明之化合物。

1.0 量測化合物活體外拮抗CHO細胞中之重組人類前列腺素E2受體之效能(IC_{50})

前列腺素E2(EP-2)受體為Gs偶合受體且PGE₂對該受體之促效作用可引起細胞內腺苷酸環化酶活化，該酶可合成第二信使信號傳導分子3',5'-環單磷酸腺苷(cAMP)。以近似等於EC₅₀值之PGE₂(5 nM)刺激表現重組人類EP-2受體之CHO細胞以得到最大cAMP信號。用潛在拮抗劑化合物處理經刺激之重組EP-2細胞後，量測cAMP含量之降低且如下計算效能(IC_{50})。

使用標準分子生物學方法建立以編碼人類前列腺素E2之全長cDNA穩定轉染的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株。將測試化合物以4 mM溶解於二甲亞砜(DMSO)中。一系列以11點半對數單位增量稀釋之測試化合物於DMSO中製備，接著於包含磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)及0.05%氧化異丙烯F-127界面活性劑之緩衝液中以1/40稀釋。收穫80-90%匯合之新鮮培養細胞且再懸浮於90%生長培養基/10% DMSO

中。使用平面冷凍器冷凍細胞且以冷凍等分試樣形式儲存於液氮中之冷凍小瓶(cryovial)中直至實驗之日。在37°C水浴中將細胞之小瓶解凍2分鐘，接著轉移至10 ml杜貝可氏改良之伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)中。接著以1000 g離心細胞5分鐘，且以1,000,000個細胞/毫升將小球再懸浮於DMEM中。將5,000個細胞(5 μ l)添加至384孔分析盤中之5 μ l化合物稀釋液系列中且在37°C下預培育30分鐘。添加5 μ L促效劑(15 nM PGE₂含於PBS中，以得到5 nM FAC)且將分析盤在37°C下進一步培育90分鐘。接著使用以套組形式(GE Healthcare, UK之Discoverx cAMP II套組)購得之 β -半乳糖苷酶片段互補法來量測各孔中相對cAMP濃度。將自各分析孔所得之發光讀數換算為相對於最大效應對照孔之效應百分比，該等最大效應對照孔對應於30 μ M 6-氯-2-(4-戊氧基-苯甲醯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(根據WO 9935130中概述之方法製備)，其經展示可產生最大效應。依據log₁₀抑制劑濃度相對於效應百分比之關係圖擬合S形曲線。產生介於S形劑量反應曲線之底部與頂部漸近線之間半途效應的測試化合物濃度即定為IC₅₀估計值。各實驗包括文獻化合物之IC₅₀測定作為標準以追蹤分析一致性且允許在不同實驗所得值之間進行公正比較。將PGE₂之EC50與分析中之配位體濃度組合使用以使用Cheng-Prusoff方程式測定拮抗劑劑量反應之Ki值。因此，各實驗均使用與拮抗劑培養盤相同之培育來執行促效劑劑量反應曲線。

2.0 量測化合物活體外拮抗CHO細胞中之重組人類前列腺素D1受體之效能(IC_{50})

前列腺素D1(DP-1)受體為Gs偶合受體且PGE₂對該受體之促效作用可引起細胞內腺苷酸環化酶活化，該酶可合成第二信使信號傳導分子3',5'-環單磷酸腺苷(cAMP)。用近似等於EC70值之BW245C(10 nM)刺激表現重組人類DP-1受體之CHO細胞以得到最大cAMP信號。用潛在拮抗劑化合物處理經刺激之重組DP-1細胞後量測cAMP含量之降低且如下計算效能(IC_{50})。

使用標準分子生物學方法建立經編碼人類前列腺素D1之全長cDNA穩定轉染的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株。將測試化合物以4 mM溶解於二甲亞砜(DMSO)中。一系列以11點半對數單位增量稀釋之測試化合物於DMSO中製備，接著於包含磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)及0.05%氧化異丙烯F-127界面活性劑之緩衝液中以1/40稀釋。收穫80-90%匯合之新鮮培養細胞且再懸浮於90%生長培養基/10% DMSO中。使用平面冷凍器冷凍細胞且以冷凍等分試樣形式儲存於液氮中之冷凍小瓶中直至實驗之日。細胞之小瓶於37°C水浴中解凍2分鐘，接著轉移至10 ml杜貝可氏改良伊格爾氏培養基(DMEM)中。接著以1000 g離心細胞5分鐘，且以1,000,000個細胞/毫升將小球再懸浮於DMEM中。將5,000個細胞(5 μ l)添加至384孔分析培養盤中之5 μ l化合物稀釋液系列中且在37°C下預培育30分鐘。添加5 μ L促效劑(30 nM BW245C含於PBS中，以得到10 nM FAC)且將培養盤在

37℃ 下進一步培育 90 分鐘。接著使用以套組形式 (GE Healthcare, UK 之 Discoverx cAMP II 套組) 購得之 β -半乳糖苷酶片段互補法來量測各孔中之相對 cAMP 濃度。將自各分析孔所得之發光讀數換算為相對於最大效應對照孔之效應百分比，該等最大效應對照孔對應於 30 μ M S-5751，其經展示可產生最大效應。依據 \log_{10} 抑制劑濃度相對於效應百分比之關係圖擬合 S 形曲線。產生介於 S 形劑量反應曲線之底部與頂部漸近線之間半途效應的測試化合物濃度即定為 IC_{50} 估計值。各實驗包括文獻化合物之 IC_{50} 測定作為標準以追蹤分析一致性且允許在不同實驗所得值之間進行公正比較。將 BW245C 之 EC70 與分析中之配位體濃度組合使用以使用 Cheng-Prusoff 方程式測定拮抗劑劑量反應之 K_i 值。因此，各實驗均使用與拮抗劑培養盤相同之培育來執行促效劑劑量反應曲線。

3.0 量測化合物活體外拮抗 CHO 細胞中之重組人類前列腺素 E4 受體之效能 (IC_{50})

前列腺素 E4 (EP-4) 受體為 Gs 偶合受體且 PGE_2 對該受體之促效作用可引起細胞內腺苷酸環化酶活化，該酶可合成第二信使信號傳導分子 3',5'-環單磷酸腺苷 (cAMP)。用近似等於 EC50 值之 PGE_2 (6 nM) 刺激表現重組人類 EP-4 受體之 CHO 細胞，以得到最大 cAMP 信號。用潛在拮抗劑化合物處理經刺激之重組 EP-2 細胞後，量測 cAMP 含量之降低且如下計算效能 (IC_{50})。

使用標準分子生物學方法建立經編碼人類前列腺素 E4 之

全長cDNA穩定轉染的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株。將測試化合物以4 mM溶解於二甲亞砜(DMSO)中。於DMSO中製備一系列以11個點之半對數單位增量稀釋之測試化合物，接著於包含磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS)及0.05%氧化異丙烯(pluronic)F-127界面活性劑之緩衝液中稀釋1:40。收穫80-90%匯合之新鮮培養細胞且再懸浮於90%生長培養基/10% DMSO中。使用平面冷凍器冷凍細胞且以冷凍等分試樣形式儲存於液氮中之冷凍小瓶中，直至實驗之日。在37℃水浴中將細胞之小瓶解凍2分鐘，接著轉移至10 ml杜貝可氏改良之伊格爾氏培養基(DMEM)中。接著以1000 g離心細胞5分鐘，且以1,000,000個細胞/毫升將小球再懸浮於DMEM中。將5,000個細胞(5 μ l)添加至384孔分析培養盤中之5 μ l化合物稀釋液系列中，且在37℃下預培育30分鐘。添加5 μ l促效劑(6 nM PGE₂含於PBS中，以得到2 nM FAC)且將培養盤在37℃下進一步培育90分鐘。接著使用以套組形式(GE Healthcare, UK之Discoverx cAMP II套組)購得之 β -半乳糖苷酶片段互補法來量測各孔中之相對cAMP濃度。將自各分析孔所得之發光讀數換算為相對於最大效應對照孔之效應百分比，該等最大效應對照孔相當於30 μ M 4-{(S)-1-[5-氯-2-(4-氯-苯甲氧基)-苯甲醯胺基]-乙基}-苯甲酸(WO 2005105733)，其經證實可產生最大效應。依據log₁₀抑制劑濃度相對於效應百分比之關係圖擬合S形曲線。由介於S形劑量反應曲線之底部與頂部漸近線之間半途效應的測試化合物濃度定為IC₅₀估計值。各實驗包括文

獻化合物之 IC_{50} 測定值作為標準值，以追蹤分析一致性，且允許在不同實驗所得值之間進行公正比較。將 PGE_2 之 EC_{50} 與分析中之配位體濃度組合使用，以使用 Cheng-Prusoff 方程式測定拮抗劑劑量反應之 K_i 值。因此，各實驗均使用與拮抗劑培養盤相同之培育來執行促效劑劑量反應曲線。

使用上文方案1獲得之活體外生物資料

實例編號	EP2 K_i (nM)
1	0.633
2	0.344
3	24.4
4	82.1
5	1.64
6	102
7	2.97
8	10.9
9	520
10	0.741
11	28.9
12	4.82
13	333
14	522
15	84.7
16	0.692
17	2.01
18	17.2
19	2.35
20	89
21	4.09
22	142
23	94.6
24	42.7
25	192
26	0.0376
27	4.34
28	0.334
29	28.2
30	0.461
31	282
32	0.735
33	141

34	0.743
35	105
36	1.16
37	30.3
38	3.08
39	48.1
40	2.36
41	66.9
42	2.93
43	145
44	3.83
45	170
46	23.7
47	226
48	43.8
49	124
50	1.88
51	19.3
52	134
53	17.5
54	389
55	28.9
56	466
57	29.4
58	884
59	98.1
60	979
61	26.2
62	868
63	174
64	621
65	175
66	3.3
67	85.7
68	14.6
69	309
70	22.7
71	23.9
72	25.5
73	459
74	35.6
75	504
76	158
77	213
78	511
79	21.3
80	344
81	55.5
82	524
83	119

84	438
85	7.29
86	5.36
87	225
88	14.9
89	252
90	4.16
91	37.4
92	7.81
93	165
94	431
95	1.03
96	178
97	1.89
98	260
99	1.99
100	518
101	3.59
102	160
103	3.77
104	392

本發明包括式(I)化合物之所有多晶型物及其晶體慣態。

本發明化合物之優勢在於，與先前技術之化合物相比，其更有效、具有更長之作用持續時間、具有更寬之活性範圍、更穩定、具有更少之副作用或更具選擇性，或具有其他更有用之特性。

因此，本發明提供：

- (i) 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物；
- (ii) 一種製備式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物的方法；
- (iii) 一種醫藥調配物，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物，以及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑；
- (iv) 一種適用作藥物之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物或組合物；

- (v) 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物或組合物用於製造供治療以下病症之藥物的用途：子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病或多囊性卵巢症候群；
- (vi) 如(v)之用途，其中該疾病或病症為子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤(平滑肌瘤)；
- (vii) 一種治療哺乳動物以治療以下病症之方法：子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病或多囊性卵巢症候群，該方法包括以有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之衍生物或組合物治療該哺乳動物；
- (viii) 如(vii)之方法，其中該疾病或病症為子宮內膜組織異位症及/或子宮肌瘤(平滑肌瘤)；
- (ix) 如本文所述之新穎中間物；
- (x) 如本文所述之組合。

本發明之其他態樣可自申請專利範圍而顯而易知。

以下製備及實例說明本發明但不以任何方式限制本發明。所有起始物質在市面上均有售或已描述於文獻中。所有溫度均以℃表示。使用Merck矽膠60(9385)進行急驟柱層析。在Merck矽膠60培養盤(5729)上進行薄層層析(TLC)。

「 R_f 」表示在TCL盤上化合物所移動之距離除以溶劑前沿所移動之距離。使用Gallenkamp MPD350裝置測定熔點且不加以校正。使用Varian-Unity Inova 400 MHz NMR光譜儀或Varian Mercury 400 MHz NMR光譜儀進行NMR測定。使用Finnigan Navigator單一四極電噴霧質譜儀或Finnigan aQa APCI質譜儀進行質譜測定。

若已說明化合物係以前述製備或實例所述之方式製備，則熟習此項技術者應瞭解反應時間、試劑當量數及反應溫度可針對各特定反應加以修改，且然而可能必需或需要採用不同處理或純化條件。

【實施方式】

本發明由以下非限制性實例說明，其中使用以下縮寫及定義：

APCI	大氣壓化學電離質譜
br	寬峰
δ	化學位移
d	雙峰
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
ES	電噴霧電離
HPLC	高壓液相層析
LRMS	低解析度質譜
m	多重峰
Me	甲基

m/z	質譜峰
NMR	核磁共振
g	公克
mg	毫克
Rt	滯留時間
s	單峰
SM	起始物質
soln.	溶液
t	三重峰
(±)	外消旋混合物

為避免疑義，已使用 ACD Labs Name Software v7.11™ 命名本文中所用之命名化合物。

對於已藉由 LCMS 分析之以下實例及製備之所有化合物，除非另作說明，否則使用系統 1。此等部分中使用如下所述之四種不同 LCMS 系統。

系統 1-6 分鐘酸性運作：

A：0.1% 甲酸之水溶液

B：0.1% 甲酸之乙腈溶液

管柱：C18 相 Phenomenex Luna 50×4.6 mm，粒度為 5 微米

梯度：95-5% A，歷時 3 分鐘，保持 1 分鐘，1 mL/min

UV：210 nm-450 nm DAD

溫度：50℃

系統 2-2 分鐘酸性運作：

A：0.1% 甲酸之水溶液

B：0.1%甲酸之乙腈溶液

管柱：C18相Fortis Pace 20×2.1 mm，粒度為3微米

梯度：70-2% A，歷時1.8分鐘，保持0.2分鐘，1.8 mL/min

UV：210 nm-450 nm DAD

溫度：75℃

系統3-質譜分析：

ESCi：MS

溶劑20 mM氨，1分鐘運作

系統4-5分鐘酸性運作：

A：0.0375% TFA之水溶液

B：0.01875% TFA之乙腈溶液

管柱：Ymc ODS-AQ 50 mm×2 mm，粒度為5微米

梯度：90-10% A，歷時4.7分鐘，保持1分鐘，0.8 mL/min

溫度：50℃

質譜儀型號：Agilent 1956A

電離模式：API-ES

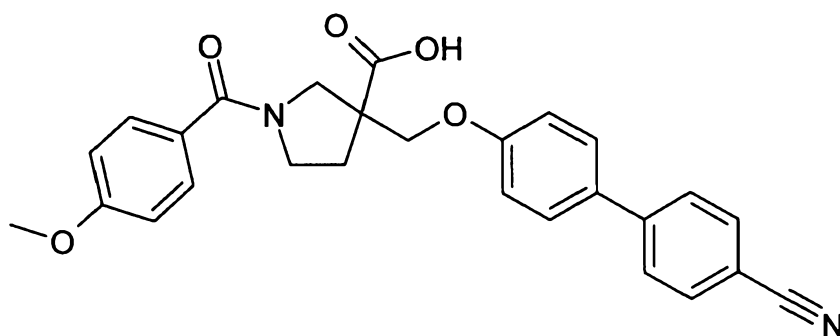
極性：正

當藉由高效液相層析純化單一化合物時，除非另作說明，否則使用兩種方法之一，且此等方法如下所示。

	方法a	方法b
管柱	Sunfire C18 4.6×50 mm id	Xterra 4.6×50 mm id
溫度	環境溫度	環境溫度
移動相A	0.05%甲酸之水溶液	0.05%氨之水溶液

移動相B	0.05%甲酸之乙腈溶液	0.05%氨之乙腈溶液
初始梯度	5% B	5% B
時間0分鐘	5% B	5% B
時間3分鐘	98% B	98% B
時間4分鐘	98% B	98% B
時間4.1分鐘	5% B	5% B
時間5分鐘	5% B	5% B
流動速率	1.5 mL/min	1.5 mL/min
注射體積	5 μ L	5 μ L

實例 1： 3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸(對映異構體1)



將三甲基矽烷醇鈉(72.1 g)及水(7.72 ml, 428.6 mmol)添加至經攪拌之3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備28a)(207.7 g, 428.6 mmol)之乙腈(2090 mL)溶液中。在室溫(RT)下攪拌所得混合物18小時。過濾反應混合物且使固體分配於乙酸乙酯(2000 mL)與氯化氫水溶液(2000 mL, 2 M)之間。以水(1000 mL)洗滌有機層, 接著在減壓下濃縮以得到淡橙色泡沫。依次自乙酸乙酯(700 mL)及異丙醇(700 mL)再結

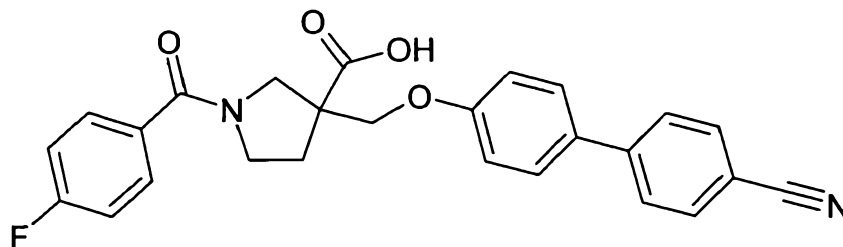
晶兩次，得到呈白色固體狀之標題化合物(107.2 g，55%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.89-2.05 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 3.96-4.23 (m, 2H), 6.84 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 4H)。

LCMS(系統4) Rt 2.18分鐘，ES m/z 457 $[\text{MH}]^+$

此方法在下文稱作水解方法A。

實例2：3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸(對映異構體1)

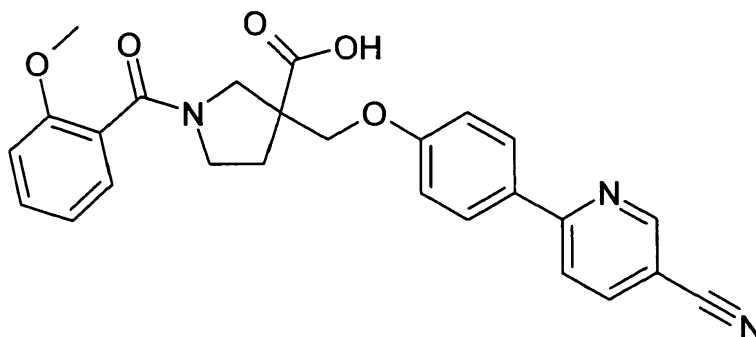


將氫氧化鋰(16 mg，0.67 mmol)添加至經攪拌之3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備29，峰2)(105 mg，0.22 mmol)之乙醇(1 mL)及水(1 mL)溶液中。在室溫下攪拌所得混合物5小時。在減壓下濃縮混合物以移除乙醇且使殘餘物分配於乙酸乙酯(5 mL)與2 M HCl水溶液(5 mL)之間。以鹽水(5 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮以得到白色固體。自異丙醇(2.5 mL)再結晶，得到呈白色固體狀之標題化合物(76 mg，77%)。

LCMSRt 3.06分鐘，ES m/z 445 [MH]⁺

此方法在下文稱作水解方法B。

實例3：3-(4-(5-氰基吡啶-2-基)苯基氧基甲基)-1-(2-甲氧基苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸(對映異構體1)



將三甲基矽烷醇鉀(14 mg, 0.10 mmol)添加至經攪拌之3-[4-(5-氰基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備43, 峰1)(40 mg, 0.08 mmol)之四氫呋喃(5 mL)溶液中。在室溫下攪拌所得混合物18小時。在減壓下濃縮反應混合物以移除乙醇且使殘餘物分配於乙酸乙酯(5 mL)與2 M HCl水溶液(5 mL)之間。以鹽水(5 mL)洗滌有機層，接著在減壓下濃縮以得到無色膠狀物。依次以乙酸乙酯及甲醇氨溶液溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(18 mg, 48%)。

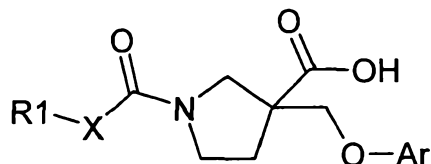
LCMSRt 2.79分鐘，ES m/z 458 [MH]⁺

此方法在下文稱作水解方法C。

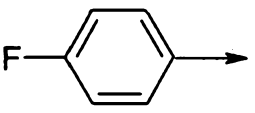
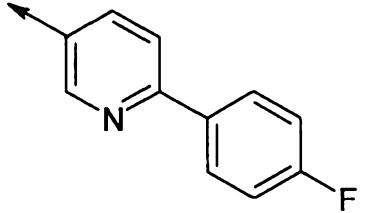
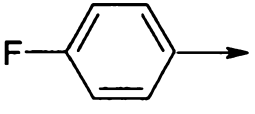
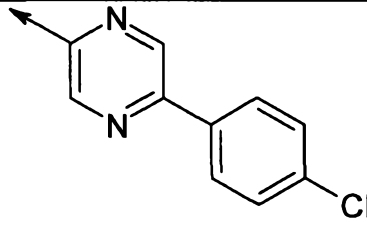
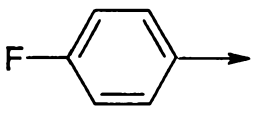
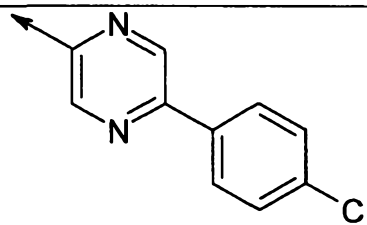
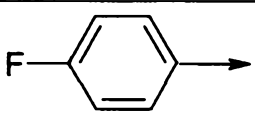
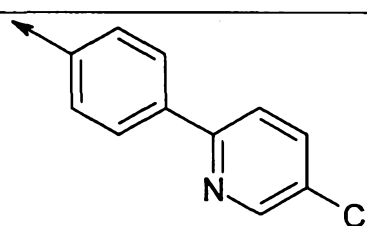
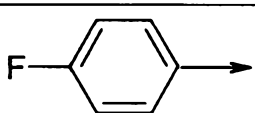
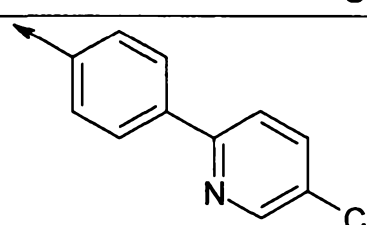
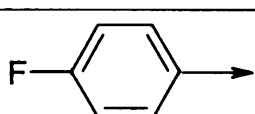
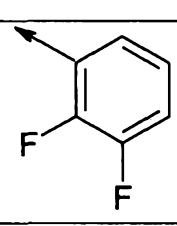
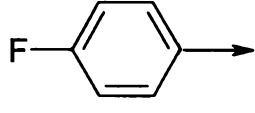
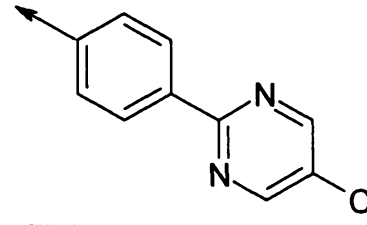
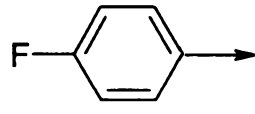
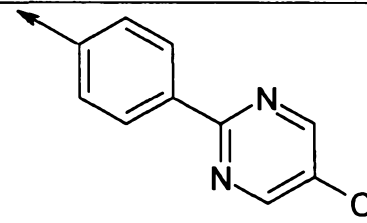
在以下實例4-7、10-13、15-16、26-84及86-104中，「對映異構體1」係自製備部分中所述之相應中間物之「峰1」溶離份製備，且「對映異構體2」係自製備部分中所述之


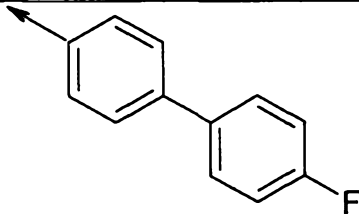

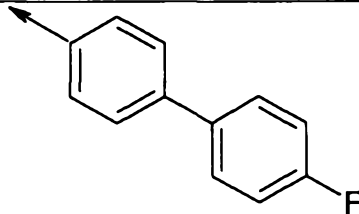
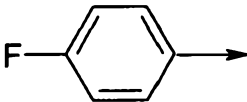
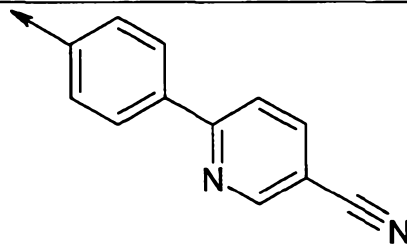
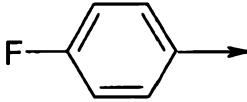
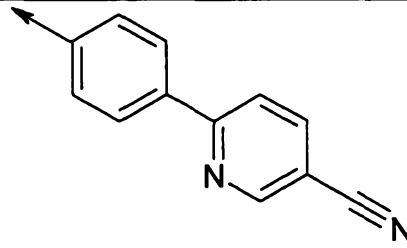
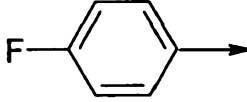
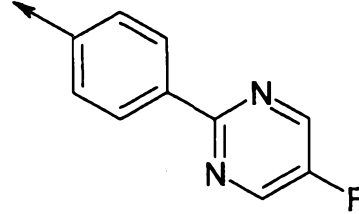
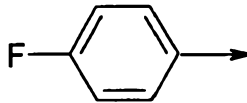
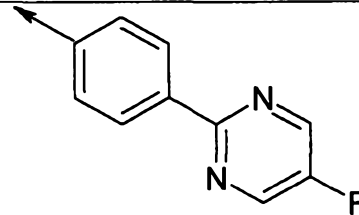
相應中間物之「峰2」溶離份製備。


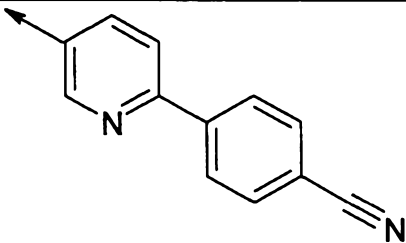
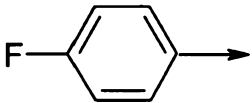
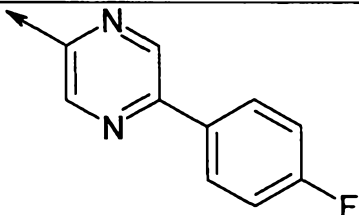

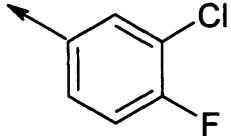
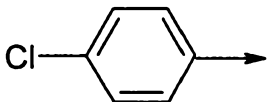
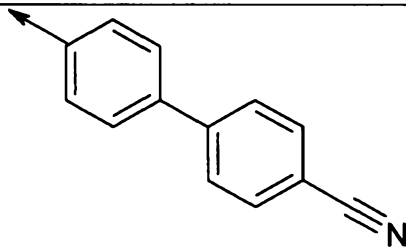
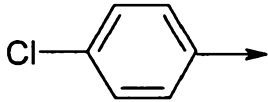
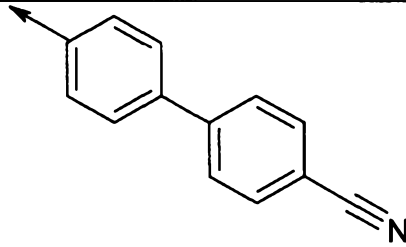
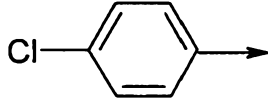
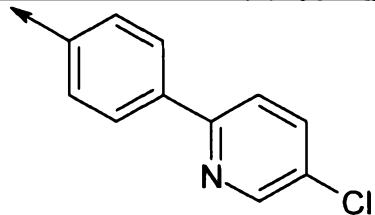
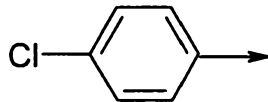
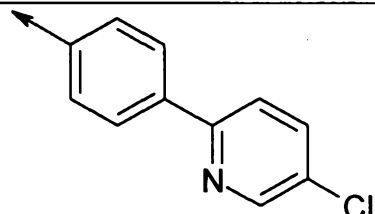
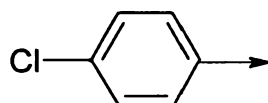
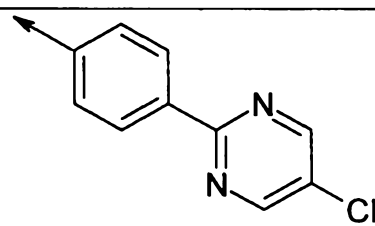
以式(II)之適當鹵基或甲苯磺酸酯化合物及式(III)之適當醇(其中X=直接鍵)為起始物，根據上述實例1-3之方法之一製備實例4至85。

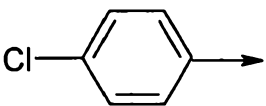
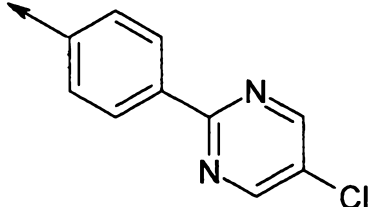
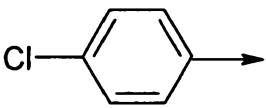
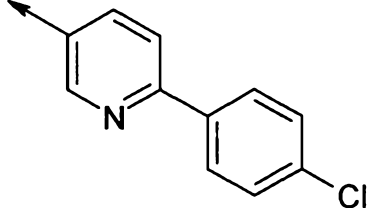
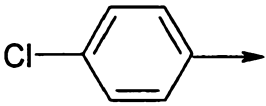
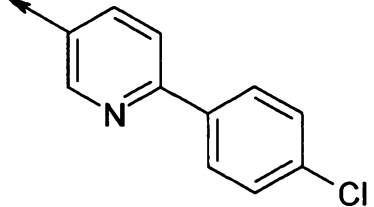
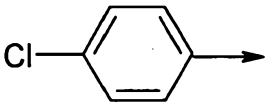
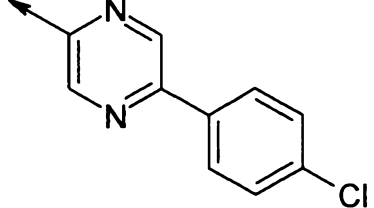
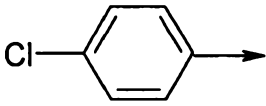
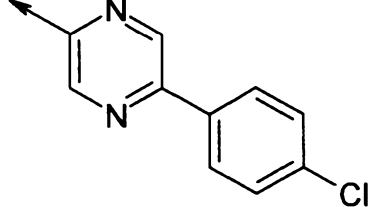
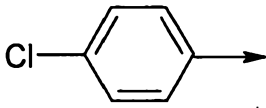
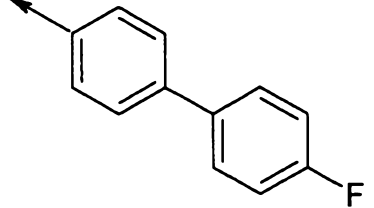
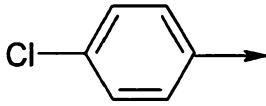
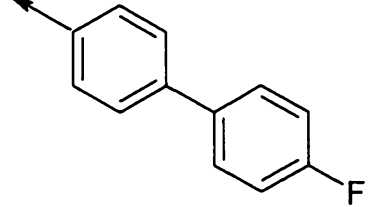
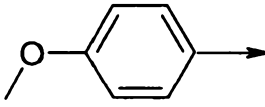
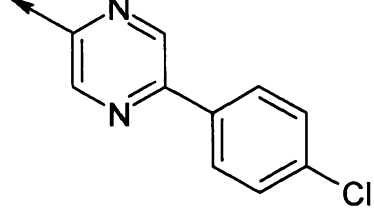


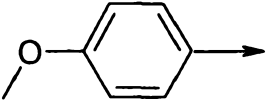
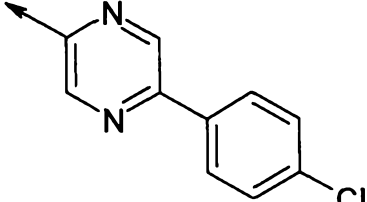
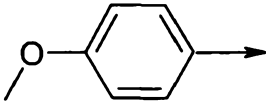
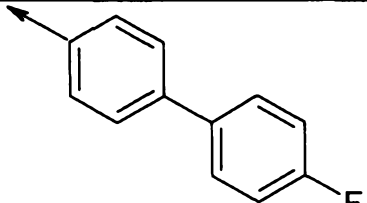
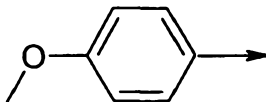
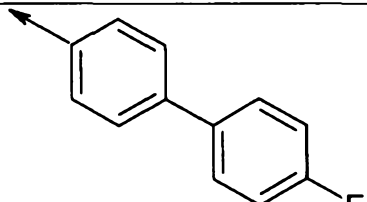
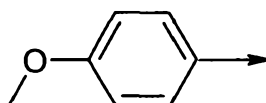
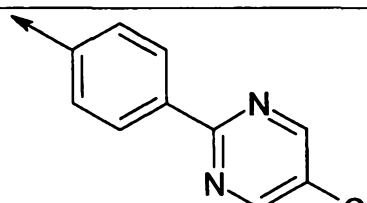
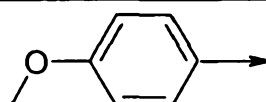
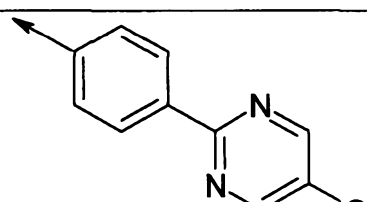
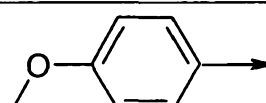
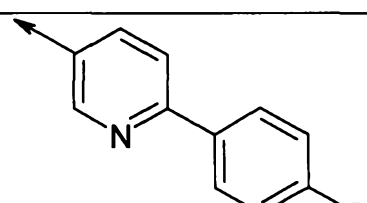
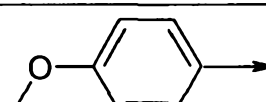
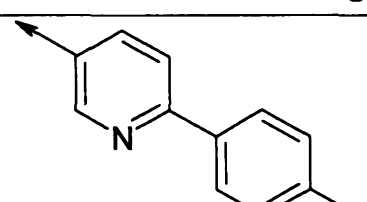
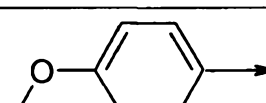
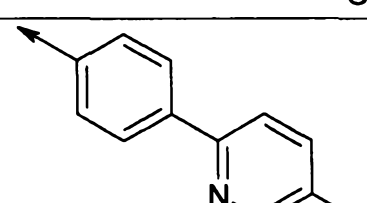
實例	R ^I	Ar	水解方法	資料
4			B	對映異構體2 LCMS(系統 2) Rt 1.51 分鐘，ES m/z 445 [MH] ⁺
5			B	對映異構體1 LCMSRt 3.12分鐘 ES m/z 456 [MH] ⁺
6			B	對映異構體2 LCMSRt 3.08分鐘 ES m/z 456 [MH] ⁺
7			B	對映異構體1 LCMSRt 3.06分鐘， ES m/z 455 [MH] ⁺
8 ^a			B	對映異構體1 LCMSRt 2.86分鐘， ES m/z 439 [MH] ⁺

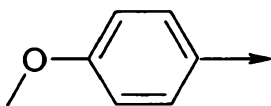
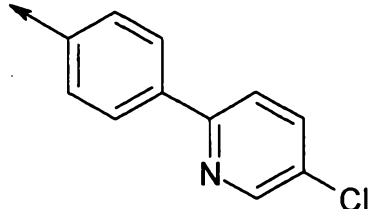
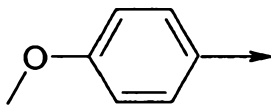
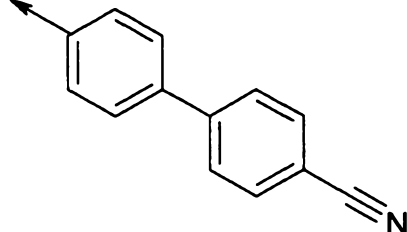
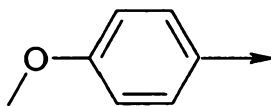
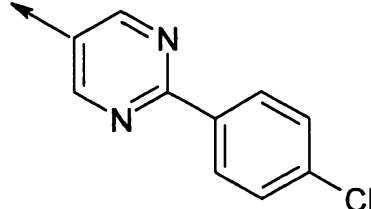
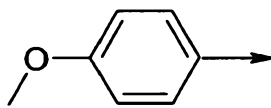
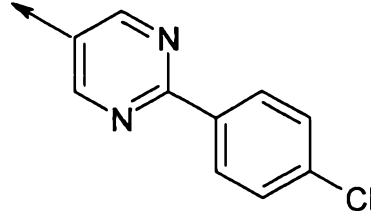
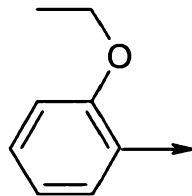
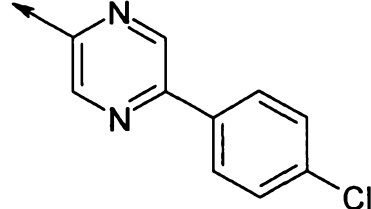
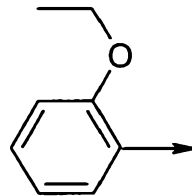
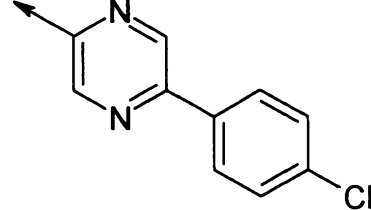
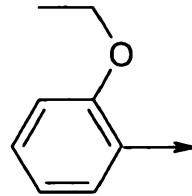
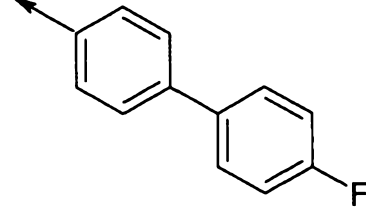
9 ^b			B	對映異構體2 LCMSRt 2.87分鐘， ES m/z 439 [MH] ⁺
10			B	對映異構體1 LCMSRt 3.15分鐘， ES m/z 456 [MH] ⁺
11			B	對映異構體2 LCMSRt 3.16分鐘， ES m/z 456 [MH] ⁺
12			B	對映異構體1 LCMSRt 3.09分鐘， ES m/z 455 [MH] ⁺
13			B	對映異構體2 LCMSRt 3.09分鐘， ES m/z 455 [MH] ⁺
14			B ^c	對映異構體1 LCMSRt 2.07分鐘， ES m/z 380 [MH] ⁺
15			B	對映異構體1 LCMSRt 2.63分鐘， ES m/z 456 [MH] ⁺
16			B	對映異構體2 LCMSRt 2.65分鐘， ES m/z 456 [MH] ⁺

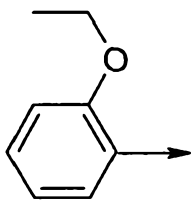
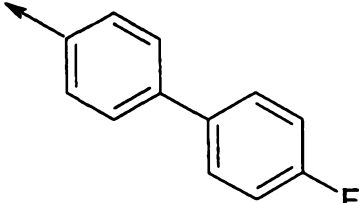
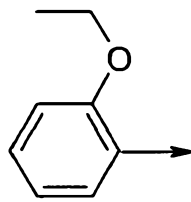
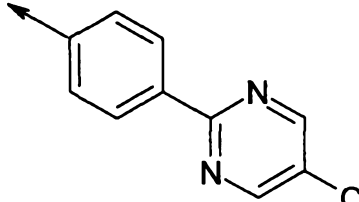
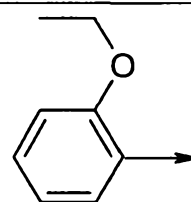
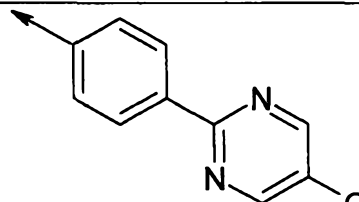
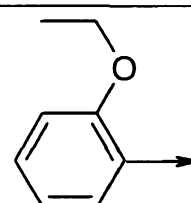
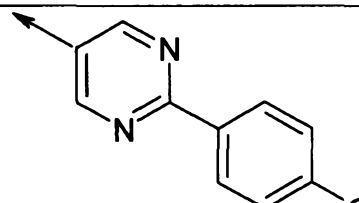
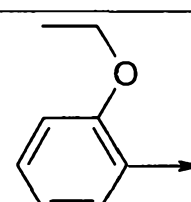
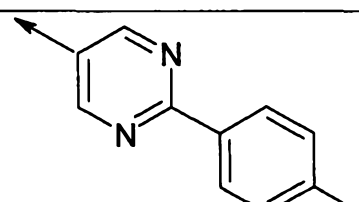
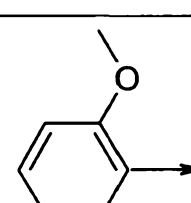
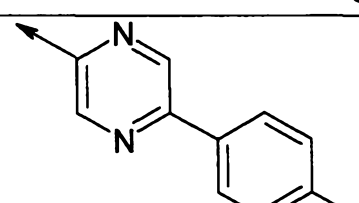
17			B ^d	對映異構體1 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.07 (br. s. 1 H) 2.47 (br. s. 1 H) 3.08-3.20 (m, 2 H) 3.40-3.85 (m, 3 H) 3.94-4.22 (br m. 1 H) 7.12 (m, 5 H) 7.50 (br s. 1 H) 7.49-7.53 (br. m. 6 H)
18			B ^e	對映異構體2 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.45 (br. s. 2H) 3.65-3.80 (br. d. 3 H) 4.05 (br. s. 1 H) 4.25 (br. m. 2 H) 6.88 (br. m. 2 H) 7.05 (m. 4. H) 7.38-7.45 (m, 4 H) 7.51 (m, 2 H)
19 ^a			B	對映異構體1 LCMSRt 3.17分鐘, ES m/z 446 [MH] ⁺
20 ^b			B	對映異構體2 LCMSRt 3.16分鐘, ES m/z 446 [MH] ⁺
21 ^a			B	對映異構體1 LCMSRt 3.28分鐘, ES m/z 440 [MH] ⁺
22 ^b			B	對映異構體2 LCMSRt 3.21分鐘, ES m/z 440 [MH] ⁺

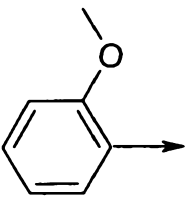
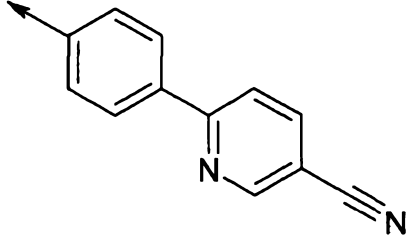
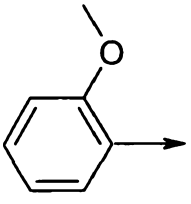
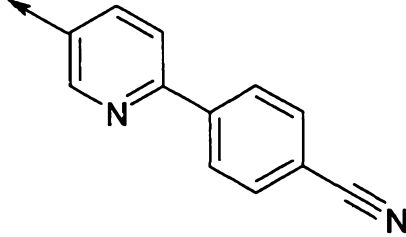
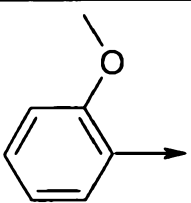
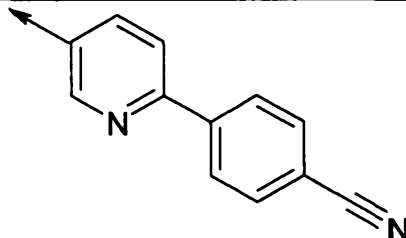
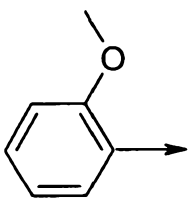
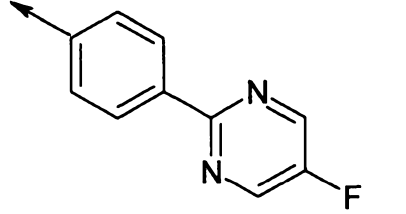
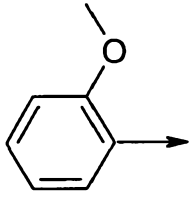
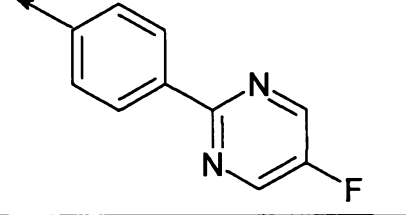
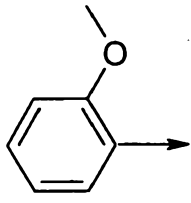
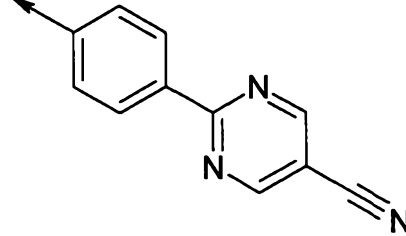
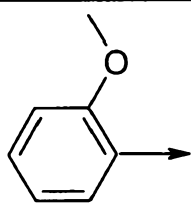
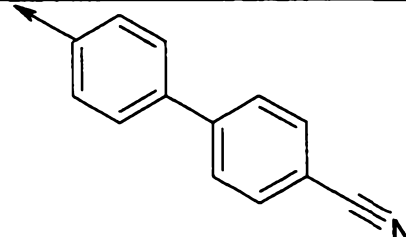
23 ^a			B	對映異構體1 LCMSRt 3.12分鐘， ES m/z 446 [MH] ⁺
24 ^a			B	對映異構體1 LCMSRt 3.11分鐘， ES m/z 440 [MH] ⁺
25			B [†]	對映異構體1 ES m/z 396 [MH] ⁺
26			B	對映異構體1 LCMSRt 3.12分鐘， ES m/z 461 [MH] ⁺
27			B	對映異構體2 LCMSRt 2.84分鐘， ES m/z 461 [MH] ⁺
28			B	對映異構體1 LCMSRt 3.21分鐘， APCI m/z 472 [MH] ⁺
29			B	對映異構體2 LCMSRt 3.21分鐘， APCI m/z 472 [MH] ⁺
30			B	對映異構體1 LCMSRt 3.12分鐘， ES m/z 472 [MH] ⁺

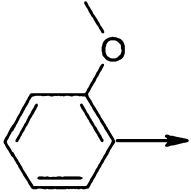
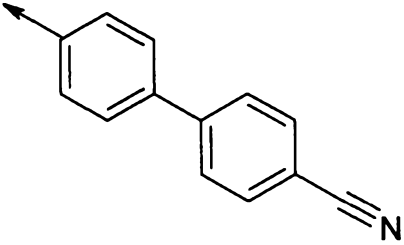
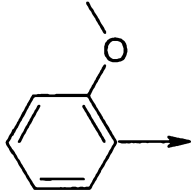
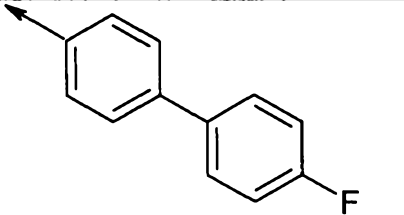
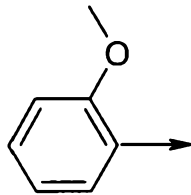
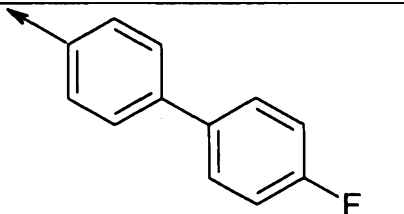
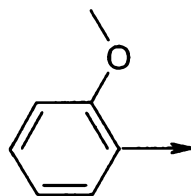
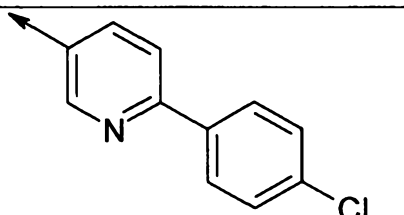
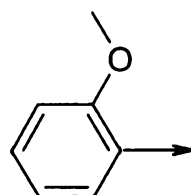
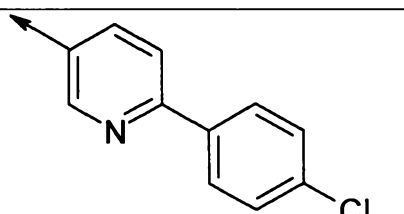
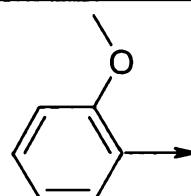
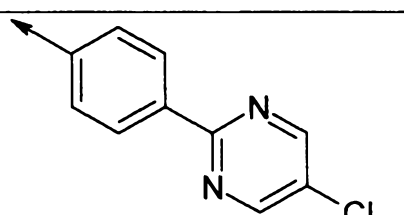
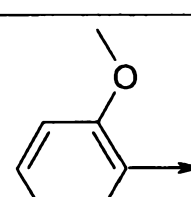
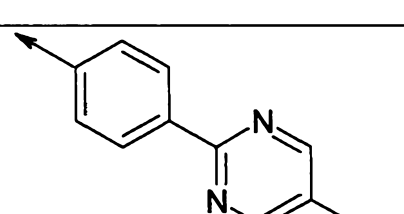
31			B	對映異構體2 LCMSRt 3.17分鐘， ES m/z 472 [MH] ⁺
32			B	對映異構體1 LCMSRt 3.01分鐘， APCI m/z 471 [MH] ⁺
33			B	對映異構體2 LCMSRt 3.09分鐘， ES m/z 471 [MH] ⁺
34			B	對映異構體1 LCMSRt 3.30分鐘， ES m/z 472 [MH] ⁺
35			B	對映異構體2 LCMSRt 3.30分鐘， ES m/z 472 [MH] ⁺
36			B	對映異構體1 LCMSRt 3.31分鐘， ES m/z 454 [MH] ⁺
37			B	對映異構體2 LCMSRt 3.30分鐘， ES m/z 454 [MH] ⁺
38			B	對映異構體1 LCMSRt 3.11分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺

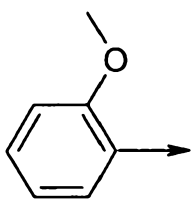
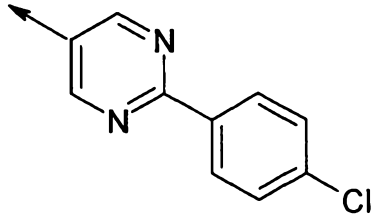
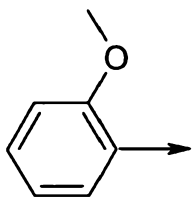
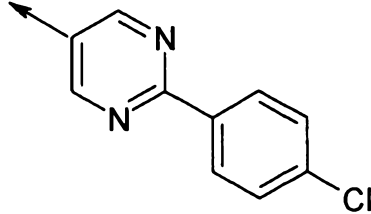
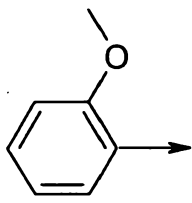
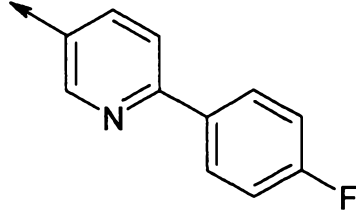
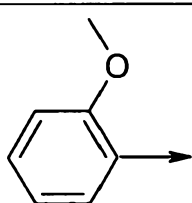
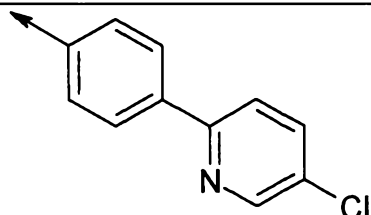
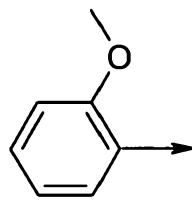
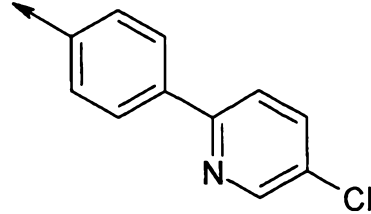
39			B	對映異構體2 LCMSRt 3.11分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺
40			B	對映異構體1 LCMS(系統 2) Rt 1.49 分鐘，ES m/z 450 [MH] ⁺
41			B	對映異構體2 LCMS(系統 2) Rt 1.49 分鐘，ES m/z 450 [MH] ⁺
42			B	對映異構體1 LCMSRt 2.97分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺
43			B	對映異構體2 LCMSRt 3.00分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺
44			B	對映異構體1 LCMSRt 3.00分鐘， ES m/z 467 [MH] ⁺
45			B	對映異構體2 LCMS(系統 2) Rt 1.46 分鐘，ES m/z 467 [MH] ⁺
46			B	對映異構體1 LCMS(系統 2) Rt 1.46 分鐘，ES m/z 467 [MH] ⁺

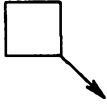
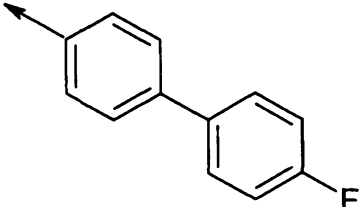
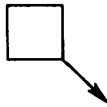
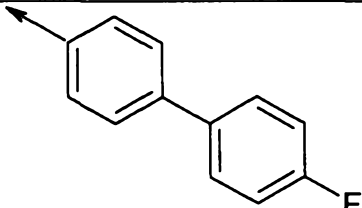
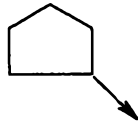
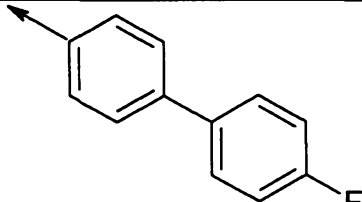
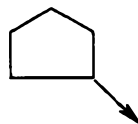
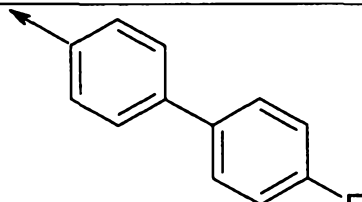

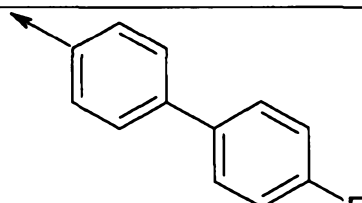

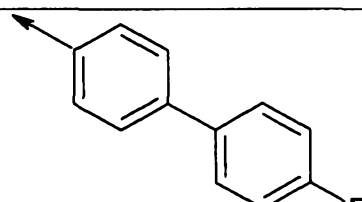

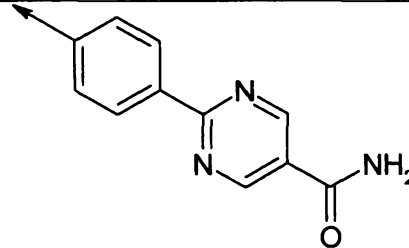
47			B	對映異構體2 LCMS(系統 2) Rt 1.47 分鐘, ES m/z 467 [MH] ⁺
48			B	對映異構體2 LCMSRt 3.03分鐘, ES m/z 457 [MH] ⁺
49			B	對映異構體1 LCMSRt 3.08分鐘, ES m/z 468 [MH] ⁺
50			B	對映異構體2 LCMSRt 3.18分鐘, ES m/z 468 [MH] ⁺
51			B	對映異構體1 LCMSRt 3.26分鐘, ES m/z 482 [MH] ⁺
52			B	對映異構體2 LCMSRt 3.26分鐘, ES m/z 482 [MH] ⁺
53			B	對映異構體1 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.12- 2.25 (m, 1H) 2.35- 2.50 (m, 1H) 3.40- 3.50 (m, 2H) 3.68- 4.34 (m, 9H) 6.94- 7.04 (m, 3H) 7.12- 7.25 (m, 3H) 7.39- 7.58 (m, 6H) • ES m/z 464 [MH] ⁺

54			B	對映異構體2 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.10-2.24 (m, 1H) 2.35-2.47 (m, 1H) 3.40-3.50 (m, 2H) 3.65-4.34 (m, 9H) 6.94-7.04 (m, 3H) 7.12-7.29 (m, 3H) 7.340-7.58 (m, 6H) • ES m/z 464 [MH] ⁺
55			B	對映異構體1 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.15-2.30 (m, 1H) 2.37-2.50 (m, 1H) 3.40-3.51 (m, 1H), 3.71-3.85 (m, 3H) 4.08-4.13 (m, 3H) 4.26-4.38 (m, 1H) 6.96-7.06 (m, 2H) 7.20-7.26 (m, 1H) 7.37-7.41 (m, 1H) 8.29-8.25 (m, 2H) 8.75 (d, 2H) ES m/z 482 [MH] ⁺
56			B	對映異構體2 ES m/z 482 [MH] ⁺
57			B	對映異構體1 LCMSRt 3.16分鐘, ES m/z 482 [MH] ⁺
58			B	對映異構體2 LCMSRt 3.16分鐘, ES m/z 482 [MH] ⁺
59			B	對映異構體1 LCMSRt 3.09分鐘, ES m/z 468 [MH] ⁺

60			C	對映異構體2 LCMSRt 2.79分鐘， ES m/z 458 [MH] ⁺
61			C	對映異構體1 LCMSRt 2.73分鐘， ES m/z 458 [MH] ⁺
62			C	對映異構體2 LCMSRt 2.73分鐘， ES m/z 458 [MH] ⁺
63			B	對映異構體1 LCMSRt 2.35分鐘， ES m/z 452 [MH] ⁺
64			B	對映異構體2 LCMSRt 2.35分鐘， ES m/z 452 [MH] ⁺
65			C	對映異構體1 LCMSRt 2.29分鐘， ES m/z 459 [MH] ⁺
66			B	對映異構體1 LCMSRt 2.92分鐘， ES m/z 457 [MH] ⁺

67			B	對映異構體2 LCMSRt 2.95分鐘， ES m/z 457 [MH] ⁺
68			B	對映異構體1 LCMSRt 3.09分鐘， ES m/z 450 [MH] ⁺
69			B	對映異構體2 LCMSRt 3.09分鐘， ES m/z 450 [MH] ⁺
70			B	對映異構體1 LCMSRt 2.96分鐘， ES m/z 467 [MH] ⁺
71			B	對映異構體2 LCMSRt 2.96分鐘， ES m/z 467 [MH] ⁺
72			B	對映異構體1 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.10- 2.30 (m, 1H) 2.33- 2.45 (m, 1H) 3.42- 3.49 (m, 1H) 3.65- 3.80 (m, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.10-4.15 (m, 1H) 4.27-4.37 (m, 1H) 6.96-7.07 (m, 4H) 7.18-7.25 (m, 1H) 7.40 (t, 1H), 8.33 (dd, 2H), 8.75 (d, 2H) ES m/z 468 [MH] ⁺
73			B	對映異構體2 LCMSRt 2.96分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺

74			B	對映異構體1 LCMSRt 3.02分鐘， ES m/z 468 [MH] ⁺
75			B	對映異構體2 LCMS(系統 2) Rt 1.43 分鐘，ES m/z 468 [MH] ⁺
76			B	對映異構體1 LCMSRt 2.85分鐘， ES m/z 451 [MH] ⁺
77			B	對映異構體1 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.21- 2.24 (1H, m) 2.27- 2.48 (m, 1H) 3.40- 5.52 (m, 2H) 3.71- 3.86 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 6.99-7.27 (m, 5H) 7.42-7.45 (m, 1H) 7.91-7.94 (m, 2H) 8.25-8.27 (m, 1H) 8.55-8.64 (m, 1H) 8.88-8.89 (m, 1H) 。 ES m/z 466 [MH] ⁺
78			B	對映異構體2 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 2.21- 2.27 (1H, m) 2.27- 2.48 (m, 1H) 3.41- 5.52 (m, 2H) 3.70- 3.89 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 6.99-7.27 (m, 5H) 7.41-7.45 (m, 1H) 7.90-7.94 (m, 2H) 8.25-8.30 (m, 1H) 8.54-8.64 (m, 1H) 8.86-8.89 (m, 1H) 。 ES m/z 466 [MH] ⁺

79			B	對映異構體1 LCMSRt 2.49分鐘， ES m/z 398 [MH] ⁺
80			B	對映異構體2 LCMSRt 2.52分鐘， ES m/z 398 [MH] ⁺
81			B	對映異構體1 LCMSRt 2.57分鐘， ES m/z 412 [MH] ⁺
82			B	對映異構體2 LCMSRt 2.61分鐘， ES m/z 412 [MH] ⁺
83			B	對映異構體1 LCMSRt 3.14, MS ES m/z 384
84			B	對映異構體2 LCMSRt 3.13分鐘， ES m/z 384 [MH] ⁺
85 ^{a, g}			B	對映異構體1 LCMSRt 2.66分鐘， ES m/z 465 [MH] ⁺

a：根據製備 29，使用 1-(4-氟-苯甲酰基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(對映異構體1)(製備 12)製備乙酯前驅體。使粗產物水解(水解方法 B)得到產物。

b：根據製備 29，使用 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(對映異構體 2)(製備 12)製備乙酯前驅體。使粗產物水解(水解方法 B)得到產物。

c：使用 Chiralpak AD-H，70:30庚烷：IPA所分離之對映異構體。Rt 36.12分鐘。94.2% e.e

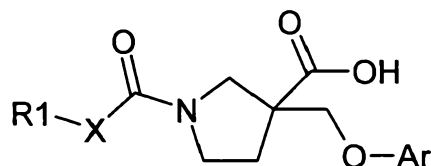
d：使用 Chiralpak AD-H，70:30庚烷：IPA所分離之對映異構體。Rt 14.52分鐘。99.5% e.e

e：使用 Chiralpak AD-H，70:30庚烷：IPA所分離之對映異構體。Rt 16.86分鐘。93.0% e.e


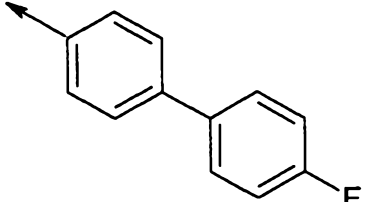
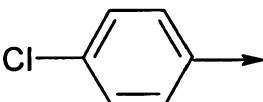
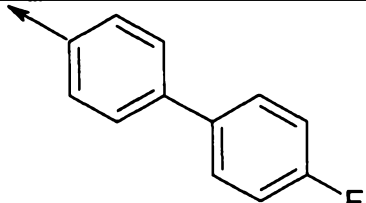
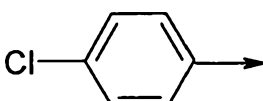
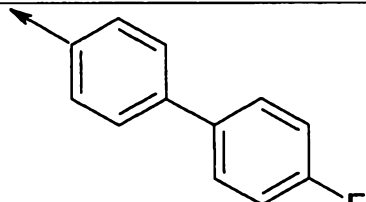
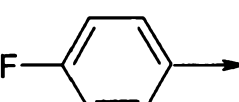
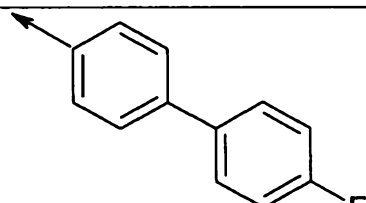

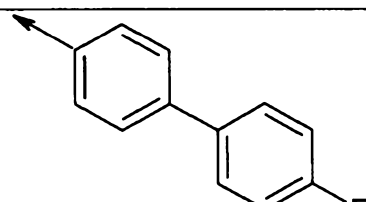
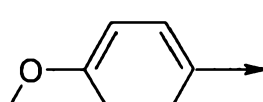
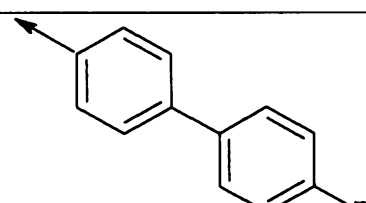
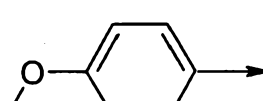
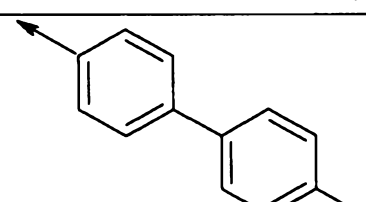
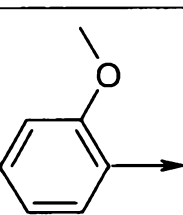
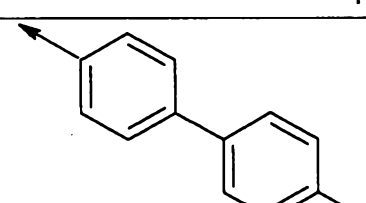
f：使用 Chiralpak AS-H，70:30庚烷：IPA所分離之對映異構體。Rt 15.15分鐘。>99.% e.e

g：預期產物為 3-[4-(5-氟基-嘓啉-2-基)-苯氧基甲基]-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸，然而除乙酯水解外亦觀測到氟基水解

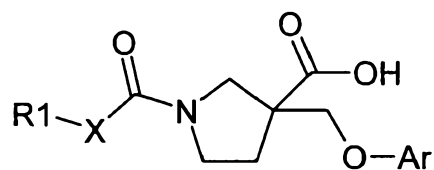
以式(II)之適當鹵基或甲苯磺酸酯化合物及式(III)之適當醇(其中 X=O)為起始物、根據上述實例 1-3 之方法之一製備實例 86 至 94。



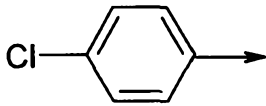
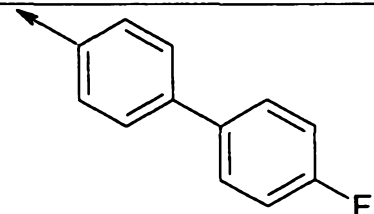
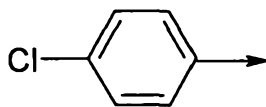
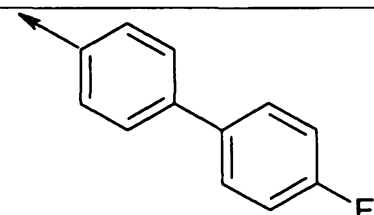
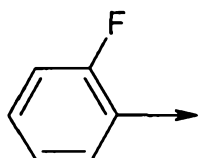
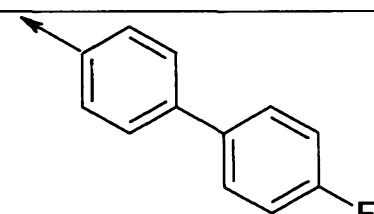
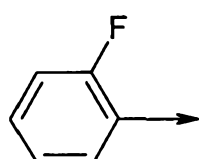
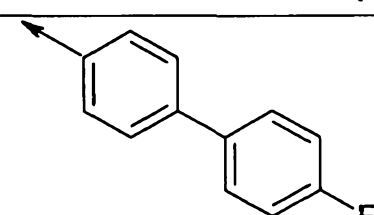
實例	R ¹	Ar	水解方法	資料
86			C	對映異構體 1 LCMS Rt 3.57 分鐘，ES m/z 450 [MH] ⁺

87			C	對映異構體2 LCMSRt 3.62 分鐘, ES m/z 450 [MH] ⁺
88			C	對映異構體1 LCMSRt 3.60 分鐘, ES m/z 470 [MH] ⁺
89			C	對映異構體2 LCMSRt 3.60 分鐘, ES m/z 470 [MH] ⁺
90			C	對映異構體1 LCMSRt 3.53 分鐘, ES m/z 454 [MH] ⁺
91			C	對映異構體2 LCMSRt 3.53 分鐘, ES m/z 454 [MH] ⁺
92			C	對映異構體1 LCMSRt 3.48 分鐘, ES m/z 466 [MH] ⁺
93			C	對映異構體2 LCMSRt 3.48 分鐘, ES m/z 466 [MH] ⁺
94			C	對映異構體1 LCMSRt 2.48 分鐘, ES m/z 466 [MH] ⁺

以式(II)之適當鹵基或甲苯磺酸酯化合物及式(III)之適當醇(其中X=NH)為起始物、根據上述實例1-3之方法之一製備實例95至104。

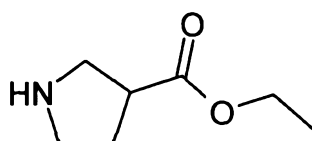


實例	R ¹	Ar	水解方法	資料
95			B	對映異構體1 LCMSRt 3.33 分鐘, ES m/z 465 [MH] ⁺
96			B	對映異構體2 LCMSRt 3.33 分鐘, ES m/z 465 [MH] ⁺
97			B	對映異構體1 LCMSRt 3.24 分鐘, ES m/z 465 [MH] ⁺
98			B	對映異構體2 LCMSRt 3.25 分鐘, ES m/z 465 [MH] ⁺
99			B	對映異構體1 LCMSRt 3.40 分鐘, ES m/z 469 [MH] ⁺
100			B	對映異構體2 LCMSRt 3.40 分鐘, ES m/z 469 [MH] ⁺

101			B	對映異構體1 LCMSRt 3.39 分鐘, ES m/z 469 [MH] ⁺
102			B	對映異構體2 LCMSRt 3.39 分鐘, ES m/z 469 [MH] ⁺
103			B	對映異構體1 LCMSRt 3.25 分鐘, ES m/z 453 [MH] ⁺
104			B	對映異構體2 LCMSRt 3.25 分鐘, ES m/z 453 [MH] ⁺

以下製備說明製備前述實例中所用之某些起始物質。

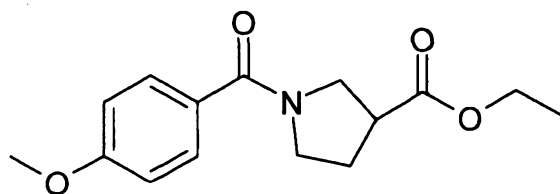
製備 1：吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



將氫氧化鈣/碳(10重量%，32 g)添加至1-苯甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(320 g，1.37 mol)之乙醇(3000 mL)溶液中且氫化(40 psi，60°C)16小時。經由 ArbocelTM過濾反應混合物，接著在減壓下濃縮濾液，得到呈褐色油狀之標題化合物(195 g，99%)。

¹H NMR (400 MHz，CDCl₃) δ: 1.23 (t, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H) 3.00-3.12 (m, 3H), 4.10 (q, 2H)

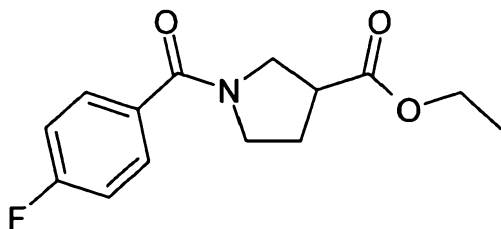
製備 2：1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



在 10℃ 下將 4-甲氧基-苯甲醯氯 (185 mL, 1.36 mol) 及三乙胺 (259 mL, 1.86 mol) 添加至經攪拌之吡咯啉-3-甲酸乙酯 (177.5 g, 1.24 mol) (參看製備 1) 之 THF (2500 mL) 溶液中。在室溫下攪拌所得混合物 18 小時。以 10% 檸檬酸水溶液 (2000 mL) 使反應混合物中止反應，接著添加乙酸乙酯 (2000 mL)。以飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2000 mL) 及水 (2000 mL) 洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物 (285.3 g, 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (m, 3H) 2.15-2.20 (m, 2H) 3.09-3.13 (m, 1H) 3.65-3.90 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.17 (m, 2H) 6.90 (d, 2H) 7.51 (d, 2H), ES m/z 278 [MH]⁺

製備 3： 1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯 (±)

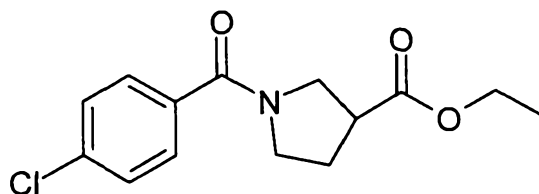


根據關於製備 2 所述之方法，使用吡咯啉-3-甲酸乙酯 (參看製備 1) 及 4-氟苯甲醯氯製備標題化合物，得到呈無色油狀之標題化合物 (4.3 g, 76%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.25-1.29 (t, 3H) 2.16-2.27 (m, 2H) 3.05-3.15 (m, 1H) 3.50-3.92 (m, 4H) 4.16-4.20

(m, 2H) 7.09-7.11 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H)

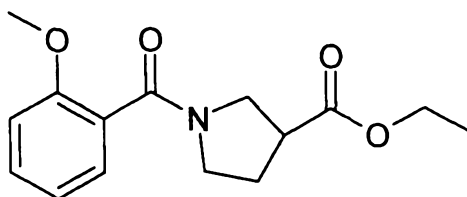
製備 4： 1-(4-氯-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 2 所述之方法，使用吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 1)及 4-氯-苯甲醯氯製備標題化合物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(3.02 g, 79%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.26-1.29 (t, 3H) 2.10-2.15 (m, 2H) 3.01-3.05 (m, 1H) 3.35-3.61 (m, 4H) 4.15-4.20 (m, 2H) 7.52-7.53 (m, 2H) 8.05-8.07 (m, 2H)

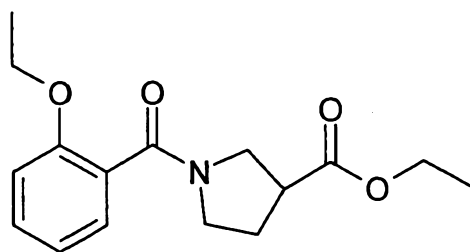
製備 5： 1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 2 所述之方法，使用吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 1)及 2-甲氧基-苯甲醯氯製備標題化合物，得到呈無色油狀之標題化合物(4.17 g, 68%)。

¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20-1.29 (m, 3H) 2.10-2.27 (m, 2H) 2.98-3.28 (m, 1H) 3.30-3.37 (m, 1H) 3.45-3.48 (m, 1H) 3.66-3.91 (m, 2H) 3.82 (s, 3H) 4.11-4.19 (m, 2H) 6.89-6.97 (m, 2H) 7.33-7.35 (m, 2H)。ES m/z 278 [MH]⁺

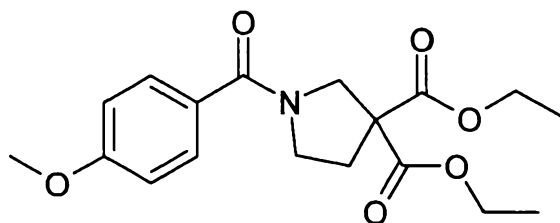
製備 6： 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備2所述之方法，使用吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備1)及2-乙氧基-苯甲醯氯製備標題化合物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(5.13 g, 83%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.21-1.26 (m, 3H) 1.35-1.38 (m, 3H) 2.02-2.24 (m, 4H) 2.97-3.12 (m, 1H) 3.29-3.38 (m, 1H) 3.48 (d, 1H) 3.60-3.95 (m, 2H) 4.04-4.19 (m, 2H) 6.86-6.89 (m, 1H) 6.94 (t, 1H) 7.25-7.32 (m, 2H)。ES m/z 292 $[\text{MH}]^+$

製備7：1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3,3-二甲酸二乙酯



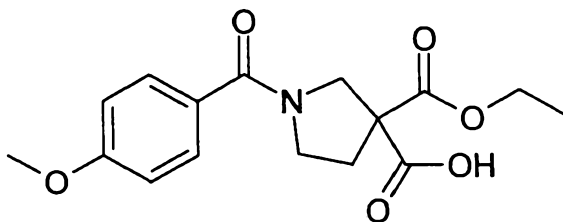
在 -70°C 下將雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(1000 mL含於四氫呋喃中之1.0 M溶液，1.0 mol)添加至經攪拌之1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(\pm)(268 g, 0.97 mol)(參看製備2)之THF(1600 mL)溶液中。在 -70°C 下攪拌混合物20分鐘，接著歷經15分鐘添加氯甲酸乙酯(104 mL, 1.09 mol)。在 -60°C 下攪拌所得混合物1小時。在 -50°C 下以10%檸檬酸水溶液(1200 mL)使反應混合物中止反應，接著升

溫至室溫。分離有機層，以飽和 NaHCO_3 水溶液 (1200 mL) 及水 (1200 mL) 洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物 (316.0 g, 94%)。

LCMS(系統 4) Rt 2.07 分鐘

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (m, 6H), 2.33-2.50 (m, 2H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.90-4.21 (m, 6H), 6.84 (d, 2H), 7.44 (d, 2H)

製備 8：1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3,3-二甲酸乙酯
(非外消旋)

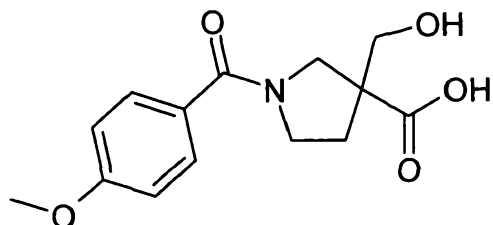


將 1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3,3-二甲酸二乙酯 (679.9 g, 1.95 mol) (參看製備 7) 之乙腈 (1000 mL) 溶液添加至 pH 7 緩衝溶液 (10 L, 0.1 M 磷酸鉀) 中，接著添加 Savinase 16T 型 W 酶 (3200 g)，且將所得漿液加熱至 30°C 。使用 pH 恆穩器 (TIM856 Titration Manager) 將反應混合物之 pH 值保持在 8.5 且攪拌 6 天。將水 (6 L) 及乙酸乙酯 (12 L) 添加至反應混合物中，接著使用 2 M HCl 水溶液 (6 L) 酸化至 pH 1。經由 ArbocelTM 過濾且分離有機層，以水 (5 L) 洗滌，接著以 0.5 M NaOH 水溶液 (7 L) 萃取。使用 2 M HCl 水溶液 (5 L) 酸化水相且以乙酸乙酯 (6.5 L) 萃取。在減壓下濃縮有機相，得到呈橙色油狀之標題化合物 (334.3 g，

53%)。(異構體比率為 92.9:7.1)

LCMS(系統 4) Rt 2.38 分鐘，ES m/z 310 [MH]⁺

製備 9： 3-羥甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸
(非外消旋)

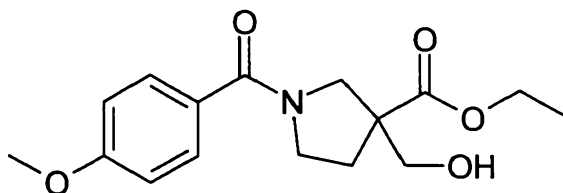


在 5°C 下將硼氫化鋰(207 mL, 414.0 mmol, 2 M, 含於 THF 中)添加至經攪拌之 1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3,3-二甲酸乙酯(88.63 g, 275.8 mmol)(參看製備 8)之異丙醇(600 mL)溶液中。在 5°C 下攪拌混合物 4 小時，接著以 2 M HCl 水溶液(300 mL)中止反應且攪拌 15 分鐘。藉由在減壓下濃縮來減小溶劑體積且以乙酸乙酯(300 mL)萃取水性殘餘物。分離有機層，以水(300 mL)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到淡褐色固體。以乙腈濕磨得到呈白色固體狀之標題化合物(27.8 g, 36%)。(異構體比率為 99.3:0.7)

LCMS(系統 4) Rt 1.197 分鐘

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.84-1.91 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 3.40-3.64 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.96 (d, 2H), 7.47 (d, 2H)。

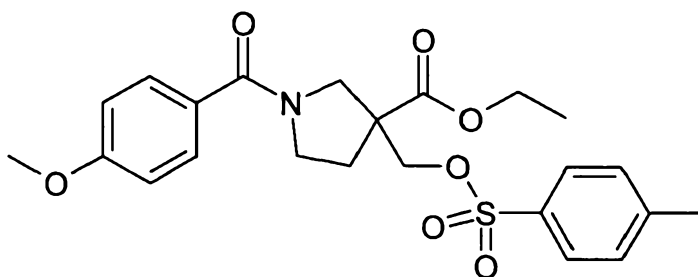
製備 10： 3-羥甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(非外消旋)



將乙醯氯(80.2 mL, 1130 mmol)添加至3-羥甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸(210.0 g, 751.9 mmol)(參看製備9)於乙醇(2100 mL)中之懸浮液中，且在80℃下加熱反應混合物4小時。添加水(200 mL)，接著藉由在減壓下濃縮移除乙醇。使水性殘餘物分配於乙酸乙酯(2 L)與飽和NaHCO₃水溶液(1500 mL)之間。分離有機層，以水(1500 mL)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈無色油狀之標題化合物(140.7 g, 61%)。(異構體比率為99.3:0.7)

LCMS(系統4) Rt 1.564分鐘

製備 11： 1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-3-(4-甲氧基-苄基)-2-乙基-2-氧-1,3-二氫-4H-吡咯啉-4-羧酸乙酯(非外消旋)

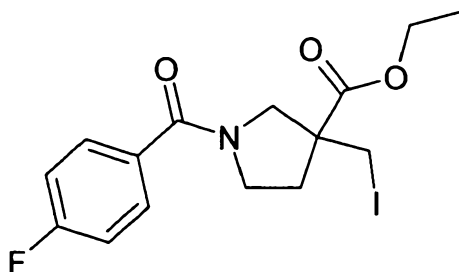


在0℃下將4-甲苄磺醯氯(131 g, 687 mmol)及鹽酸三甲胺(43.8 g, 458 mmol)添加至含有3-羥甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(140.7 g, 457.8 mmol)(參看製備10)及三乙胺(160 mL, 1140 mmol)之二氯甲烷(1400 mL)中。在0℃下攪拌反應混合物4小時，接著在室溫下攪拌18小時。冷卻至0℃且添加鹽酸三甲胺(21.9 g, 229 mmol)，

接著添加4-甲 苯磺 醯 氯(17.45 g, 91.6 mmol)。在0℃下攪拌反應混合物4小時。添加水(500 mL)且攪拌10分鐘。以2 M檸檬酸水溶液(1400 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(1400 mL)洗滌反應混合物。分離有機層，以水(1300 mL)洗滌，接著在減壓下濃縮，得到呈褐色油狀之標題化合物(215.15 g, 100%)。

LCMS(系統4) Rt 2.29分鐘

製備 12：1-(4-氟-苯甲 醯 基)-3-碘 甲 基-吡 咯 啉-3-甲 酸 乙 酯 (±)



在-78℃下、在氮氬圍下向經攪拌之1-(4-氟-苯甲 醯 基)-吡 咯 啉-3-甲 酸 乙 酯(4.20 g, 15.8 mmol)(參看製備3)之四氫呋喃(50 mL)溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺化鋰(19.0 mL 含於四氫呋喃中之1.0 M溶液, 19.0 mmol)。在-78℃下攪拌所得混合物30分鐘且接著添加二碘甲烷(1.40 mL, 17.4 mmol)。使混合物升溫至室溫且再攪拌16小時。以10%檸檬酸水溶液(50 mL)使混合物中止反應且以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。以鹽水(100 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用矽膠柱層析(使用30%乙酸乙酯之庚烷溶液至50%乙酸乙酯之庚烷溶液的梯度溶離劑)純化粗物質，得到呈無色油狀之標題化合

物 (4.2 g, 65%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.27-1.30 (m, 3H) 1.90-2.17 (m, 2H), 2.47-2.53 (m, 2H) 3.30-4.24 (m, 6H) 7.09-7.11 (m, 2H) 7.52-7.55 (m, 2H)

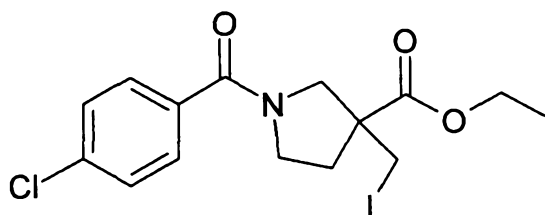
ES m/z 406 $[\text{MH}]^+$

使用 Chiralpak IC 70:30 庚烷 : IPA 分離 2.6 g 標題化合物之對映異構體。

峰 1 產量 686 mg, 98.99% e.e. (第一溶離峰出現於 14.95 分鐘)-對映異構體 1

峰 2 產量 615 mg, 98.93% e.e. (第二溶離峰出現於 16.82 分鐘)-對映異構體 2

製備 13: 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯 (\pm)

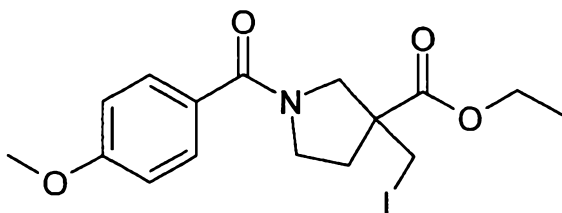


根據關於製備 12 所述之方法，使用 1-(4-氯-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯 (參看製備 4) 製備標題化合物，得到呈黃色油狀之標題化合物 (531 mg, 60%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14-1.26 (m, 3H) 1.95-2.36 (m, 2H) 2.30-2.36 (m, 2H) 3.35-4.20 (m, 6H) 7.49-7.59 (m, 2H)

ES m/z 422 $[\text{MH}]^+$

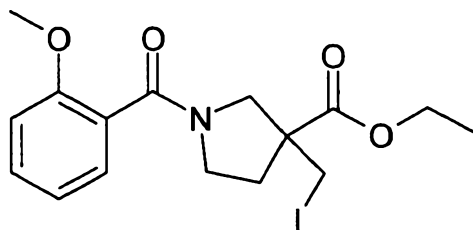
製備 14： 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 12 所述之方法，使用 1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 2)製備標題化合物，得到呈黃色油狀之標題化合物(5.09 g, 27%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.24-1.36 (m, 3H) 1.90-2.10 (m, 2H) 2.46-2.52 (m, 2H) 3.30-4.24 (m, 6H) 3.84 (s, 3H) 6.92 (d, 2H) 7.51 (d, 2H)

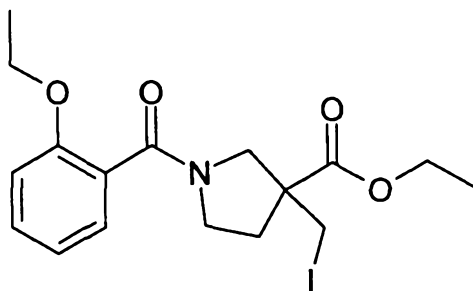
製備 15： 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 12 所述之方法，使用 1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 5)製備標題化合物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(4.80 g, 61%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.27-1.35 (m, 3H) 2.01-2.13 (m, 2H) 2.46-2.52 (m, 2H) 3.34-3.45 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H) 3.85 (d, 3H) 4.20-4.29 (m, 2H) 6.90-7.05 (m, 2H) 7.27 (dd, 1H) 7.33-7.40 (m, 1H)

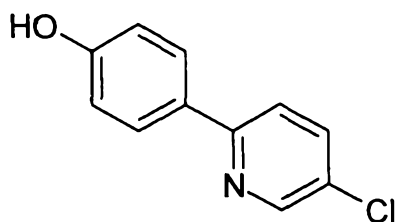
製備 16： 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 12 所述之方法，使用 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 6)製備標題化合物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(1.68 g, 24%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.26-1.33 (m, 3H) 1.39-1.62 (m, 3H) 1.99-2.04 (m, 1H) 2.07-2.15 (m, 1H) 2.46-2.51 (m, 2H) 3.36-3.46 (m, 2H) 3.73-3.83 (m, 2H) 4.04-4.30 (m, 4H) 6.91 (t, 1H) 6.98 (td, 1H) 7.26-7.37 (m, 2H)

製備 17： 4-(5-氯-吡啶-2-基)-酚

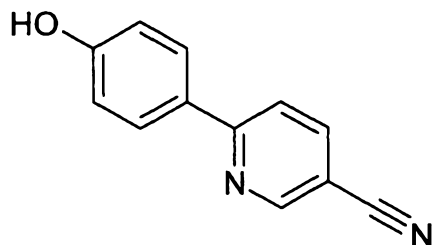


將鈹(0)、肆(三苯膦)(4.69 g, 4.05 mmol)添加至經攪拌之 2,5-二氯吡啶(12.0 g, 81.08 mmol)、4-羥基苯醯酸(11.2 g, 81.1 mmol)及碳酸鉀(11.2 g, 81.1 mmol)於二噁烷(100 mL)及水(100 mL)中之懸浮液中。混合物回流 2 小時，接著分配於乙醚(100 mL)與水(100 mL)之間。以鹽水(100 mL)洗滌有機物，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮。以含有

4% 甲醇之二氯甲烷溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物(15.5 g, 81%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 6.87 (d, 2H) 7.73-7.82 (m, 3H) 8.50 (s, 1H)。ES m/z 204, 206 $[\text{MH}]^-$

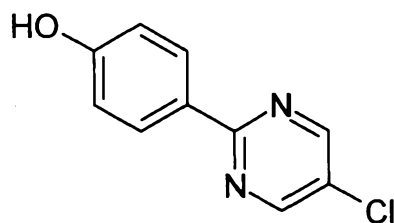
製備 18： 6-(4-羥基-苯基)-菸鹼腈



根據關於製備 17 所述之方法，使用 4-羥基苯醌酸及 2-溴-5-氟基吡啶製備標題化合物，得到呈白色固體狀之標題化合物(250 mg, 23%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 6.85-6.91 (d, 2H), 7.90-8.15 (m, 4H) 8.83 (s, 1H)。ES m/z 204, 195 $[\text{MH}]^-$

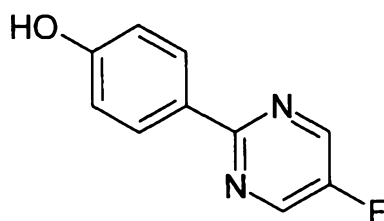
製備 19： 4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯酚



根據關於製備 17 所述之方法，使用 4-羥基苯醌酸及 2,5-二氯-嘓啶製備標題化合物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(1.91 g, 29%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.88 (q, $J=4.94$ Hz) 6.88 (m, 2H) 8.20 (m, 2H), 8.89 (s, 2H) 10.02 (s, 1H)

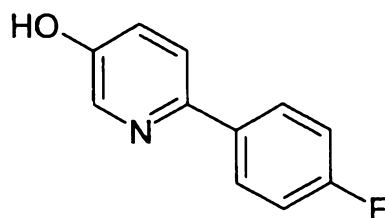
製備 20： 4-(5-氟-嘓啶-2-基)-苯酚



根據關於製備 17 所述之方法，使用 4-羥基苯醌酸及 2-氯-5-氟-嘓啶製備標題化合物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (575 mg, 42%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 6.83-6.87 (m, 2H), 8.19-8.23 (m, 2H) 8.67 (s, 2H)。ES m/z 189 $[\text{MH}]^-$

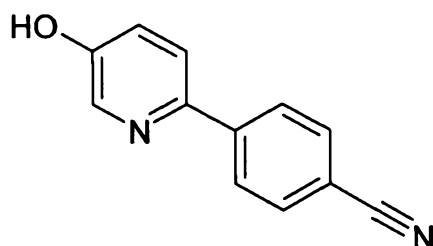
製備 21： 6-(4-氟-苯基)-吡啶-3-醇



根據關於製備 17 所述之方法，使用 2-溴-5-羥基吡啶及 4-氟苯基醌酸製備標題化合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (270 mg, 51%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.13-7.17 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.83-7.87 (dd, 2H), 8.14-8.15 (m, 1H)。ES m/z 188 $[\text{MH}]^-$

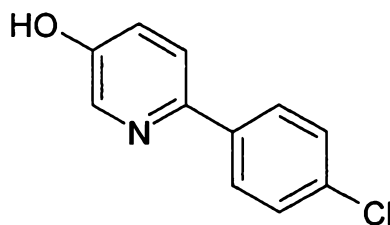
製備 22： 4-(5-羥基-吡啶-2-基)-苯甲腈



根據關於製備 17 所述之方法，使用 2-溴-5-羥基吡啶及 4-氯基苯基酮酸製備標題化合物，得到呈黃色固體狀之標題化合物 (300 mg, 26%)。

^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.30 (dd, 1H) 7.77-7.81 (m, 3H) 8.06 (m, 2H) 8.22 (m, 1H)。ES m/z 195 $[\text{MH}]^-$

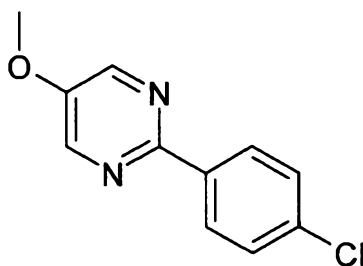
製備 23： 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇



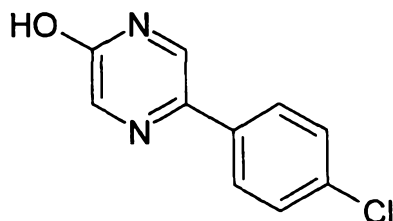
根據關於製備 17 所述之方法，使用 4-氯苯基酮酸及 2-溴-5-羥基吡啶製備標題化合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (1.3 g, 73%)。

LCMSRt 2.49 分鐘，ES m/z 204 $[\text{MH}]^-$

製備 24： 2-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-嘓啶

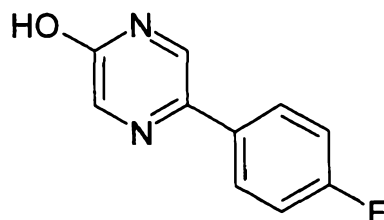


根據關於製備 17 所述之方法，使用 2-氯-5-甲氧基-嘓啶及 4-氯苯基酮酸製備標題化合物，得到呈灰白色固體狀之標題化合物 (4.05 g, 40%)。

製備 25：5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-醇

向經攪拌之(4-氯-苯基)-側氧基-乙醛(300 mg, 1.69 mmol)之甲醇(15 mL)溶液中添加2-胺基-乙醯胺(187 mg, 1.69 mmol)。將所得混合物冷卻至 -30°C 且添加12.5 M氫氧化鈉水溶液(0.3 mL)。使所得混合物升溫至 -5°C 且在此溫度下攪拌2小時，接著在室溫下攪拌2小時。添加濃縮氯化氫水溶液(0.3 mL)，接著添加飽和碳酸氫鈉溶液(1.0 mL)。過濾反應混合物且以水(10 mL)洗滌所得固體，且在真空烘箱中乾燥，得到呈褐色固體狀之標題化合物(130 mg, 37%)。

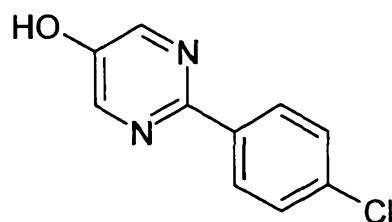
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.47 (m, 1H) 7.57 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 3H), 8.11 (s, 1H)

製備 26：5-(4-氟-苯基)-吡嗪-2-醇

根據關於製備 25 所述之方法，使用(4-氟-苯基)-側氧基-乙醛及2-胺基-乙醯胺製備標題化合物，得到呈淺黃色油狀之標題化合物(2.33 g, 42%)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.12-7.18 (m, 2H) 7.62 (s, 1H) 7.73-7.79 (m, 2H) 8.35 (s, 1H), ES m/z 189 $[\text{MH}]^+$

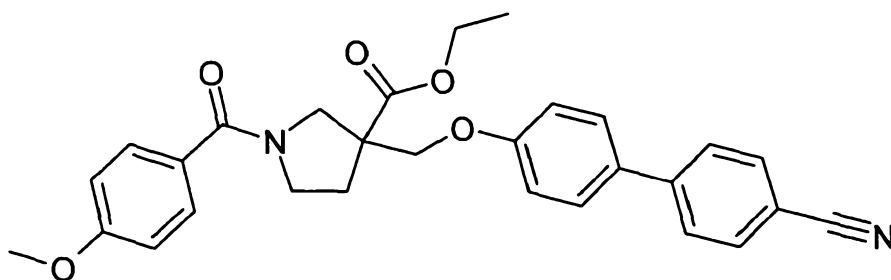
製備 27：2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-醇



向經攪拌之2-(4-氯-苯基)-5-甲氧基-嘓啶(100 mg, 0.45 mmol)之溶液中添加含有溴化氫之乙酸(3 mL之33重量%溶液)。在回流下攪拌所得混合物4小時。接著使混合物分配於乙醚(25 mL)與飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)之間。以水(25 mL)、鹽水(25 mL)進一步洗滌有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。以戊烷(10 mL)洗滌所得沈澱物且接著在減壓下乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物(產率88%，82 mg)。

^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.43-7.46 (m, 2H) 7.44-7.46 (m, 2H) 8.29-8.30 (m, 2H) 8.30 8.48 (s, 2H)

製備 28a：3-(4'-氯基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啶-3-甲酸乙酯(非外消旋)

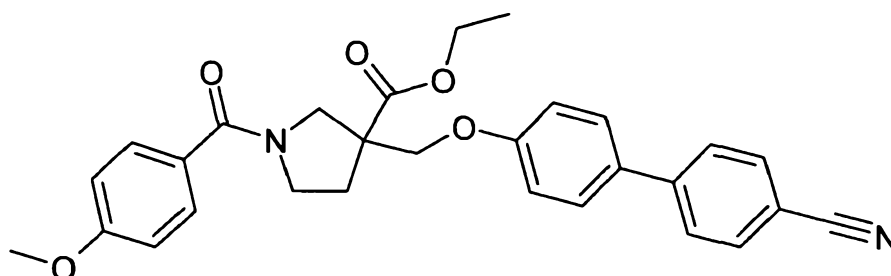


將4'-羥基-4-聯苯甲腈(107.0 g, 549 mmol)及碳酸鉀

(94.9 g, 687 mmol)添加至經攪拌之1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-3-(甲氧基-4-磺醯基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(211.3 g, 457.8 mmol)(參看製備11)之二甲亞碲(422 mL)溶液中。在80°C下加熱反應混合物18小時，接著分配於乙酸乙酯(2000 mL)與水(2000 mL)之間。以水(2000 mL)洗滌有機層，接著分離且在減壓下濃縮，得到呈橙色油狀之標題化合物(207.7 g, 93%)。(>99.5% e.e.)

LCMS(系統4) Rt 2.571分鐘

製備28b：3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



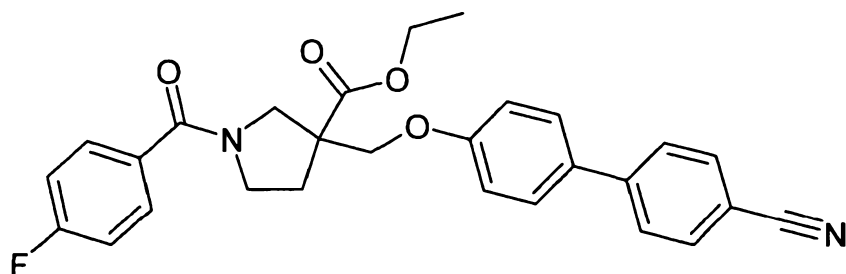
根據關於製備29所述之方法，使用4'-羥基-4-聯苯甲腈及3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備14)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(124 mg, 71%)。

使用Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量28 mg, 99.5% e.e.(第一溶離峰出現於17.7分鐘)

峰2產量23.5 mg, 95.8% e.e.(第二溶離峰出現於20.6分鐘)

製備29：3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



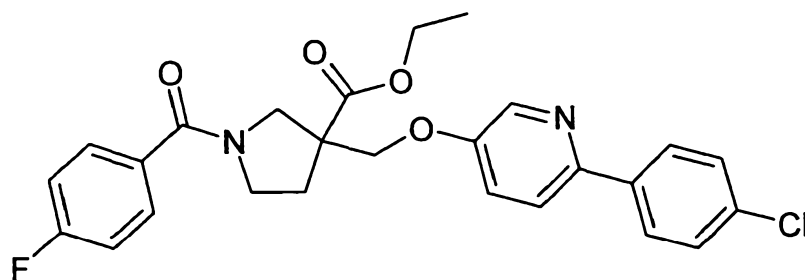
將 4'-羥基-4-聯苯甲腈 (329 mg, 1.68 mmol) 及碳酸鉀 (317 mg, 2.30 mmol) 添加至經攪拌之 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯 (620 mg, 1.53 mmol) (參看製備 12) 之二甲基甲醯胺 (7 mL) 溶液中。在 80°C 下加熱反應混合物 18 小時，接著分配於乙酸乙酯 (100 mL) 與水 (100 mL) 之間。以水 (2000 mL) 洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，接著在減壓下濃縮。用 3:1 → 1:1 庚烷：EtOAc 溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物 (517 mg, 71%)。

使用 Chiralpak IB (55:45 庚烷：IPA) 分離對映異構體。

峰 1 產量 140 mg, 96.7% ee (第一溶離峰出現於 11.8 分鐘)

峰 2 產量 132 mg, 98.8% ee (第二溶離峰出現於 15.4 分鐘)

製備 30： 3-[6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯 (±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇 (製備 23) 及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲

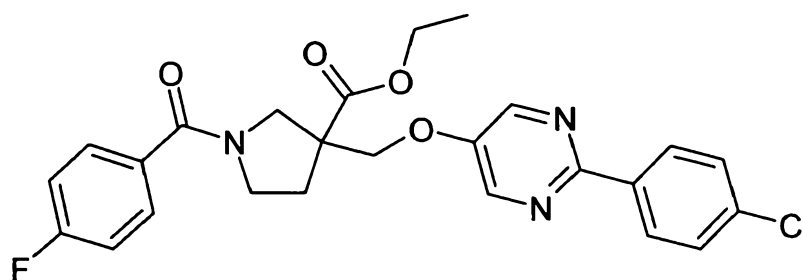
酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體狀之外消旋體(128 mg，53.6%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 15 mg，99.5% ee(第一溶離峰出現於 16.9 分鐘)

峰 2 產量 20 mg，98.0% ee(第二溶離峰出現於 26.2 分鐘)

製備 31： 3-[2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-基氧基甲基]-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



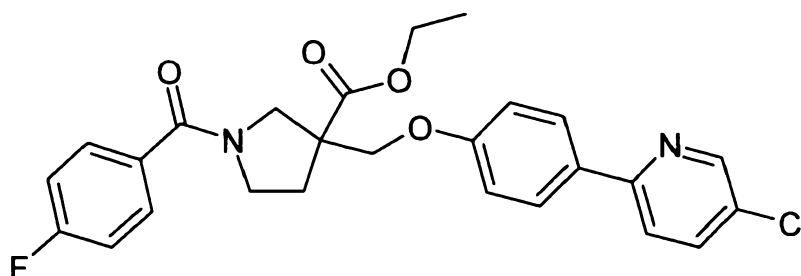
根據關於製備 29 所述之方法，使用 2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-醇(製備 27)及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體狀之外消旋體(89 mg，37%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 28 mg，98.3% ee(第一溶離峰出現於 10.8 分鐘)

峰 2 產量 18 mg，99.5% ee(第二溶離峰出現於 14.8 分鐘)

製備 32： 3-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



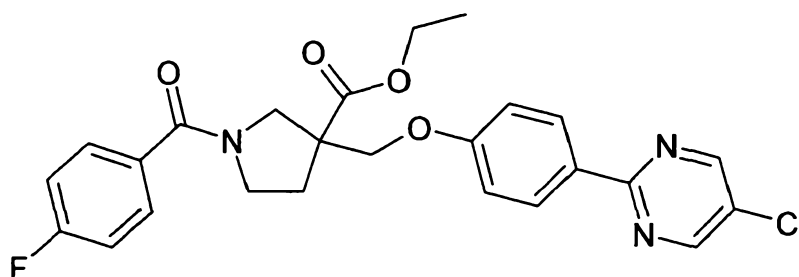
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-吡啶-2-基)-苯酚(製備 17)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(127 mg, 53.2%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷:IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 43 mg, 99.5% ee(第一溶離峰出現於 8.6 分鐘)

峰 2 產量 51 mg, 99.5% ee(第二溶離峰出現於 10.3 分鐘)

製備 33: 3-[4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(4-氯-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



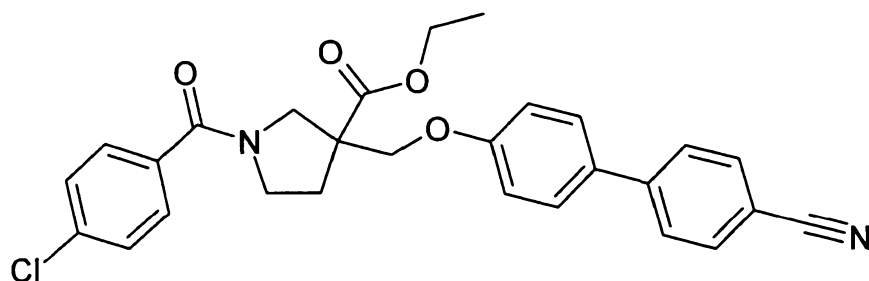
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-嘓啶-2-基)-醇(製備 19)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體狀之外消旋體(103 mg, 43.1%)。

使用 Chiralpak IC(100% MeOH)分離對映異構體。

峰 1 產量 29 mg, 99.1% ee(第一溶離峰出現於 9.7 分鐘)

峰 2 產量 28 mg, >99.5% ee(第二溶離峰出現於 11.6 分鐘)

製備 34: 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-(4'-氯基-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



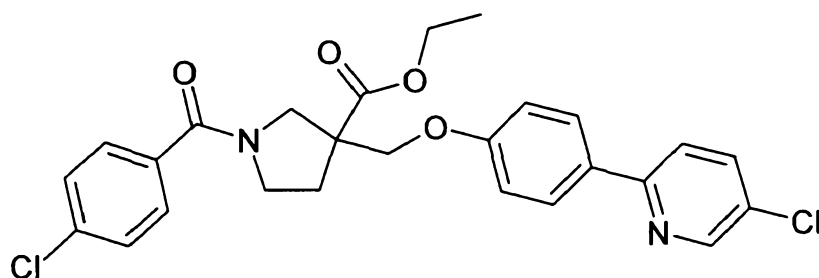
根據關於製備 29 所述之方法，使用 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 13)及 4'-羥基-4-聯苯甲腈製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(181 mg, 79.6%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 52 mg, 93.1% ee(第一溶離峰出現於 14.4 分鐘)

峰 2 產量 46 mg, 99.5% ee(第二溶離峰出現於 20.3 分鐘)

製備 35：1-(4-氯-苯甲醯基)-3-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



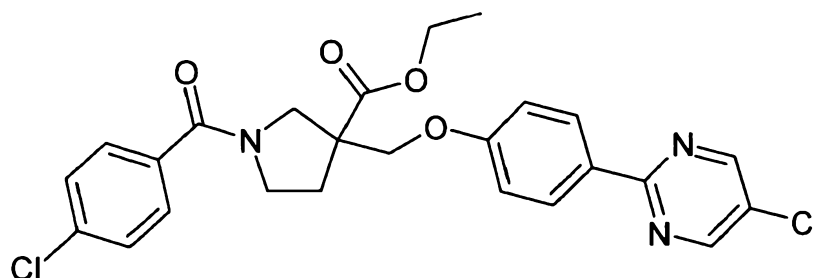
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-吡啶-2-基)-醇(製備 17)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 13)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(63 mg, 30%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 12 mg, 97.7% ee(第一溶離峰出現於 10.60 分鐘)

峰 2 產量 12 mg, 69.7% ee(第二溶離峰出現於 14.7 分鐘)

製備 36： 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-[4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯氧基甲基]-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



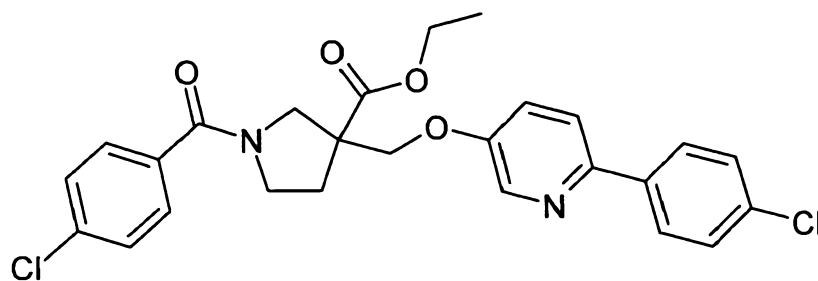
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯酚(製備 19)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 13)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(153 mg, 65.7%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 56 mg, 94.4% ee(第一溶離峰出現於 12.30 分鐘)

峰 2 產量 47 mg, 99.3% ee(第二溶離峰出現於 18.90 分鐘)

製備 37： 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-[6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-吡咯啉-3-甲酸乙酯



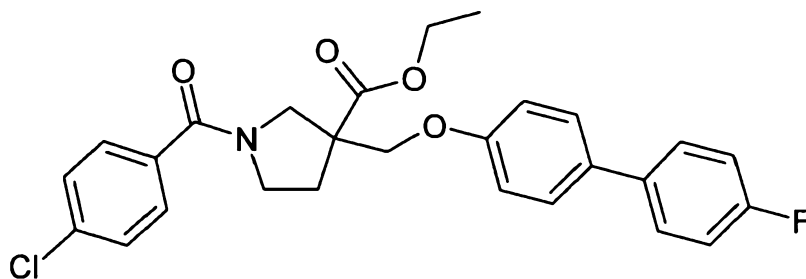
根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇(製備 23)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 13)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(56 mg, 27%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 11.04 mg，99.2% ee(第一溶離峰出現於18.4分鐘)

峰2產量 10.4 mg，98.5% ee(第二溶離峰出現於29.8分鐘)

製備 38：1-(4-氯-苯甲醯基)-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



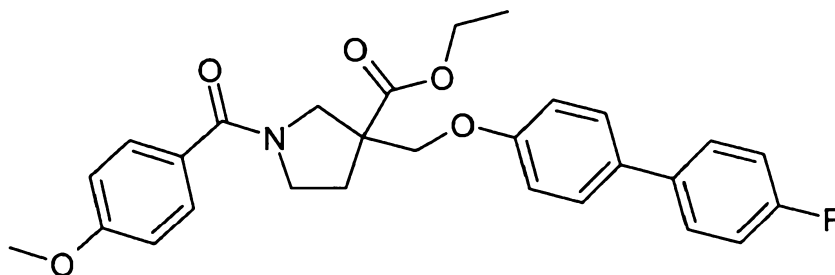
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-氟-聯苯-4-酚及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 13)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(84 mg，37%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 20 mg，97% ee(第一溶離峰出現於8.02分鐘)

峰2產量 23 mg，98.6% ee(第二溶離峰出現於10.50分鐘)

製備 39：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-氟-聯苯-4-酚及 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備

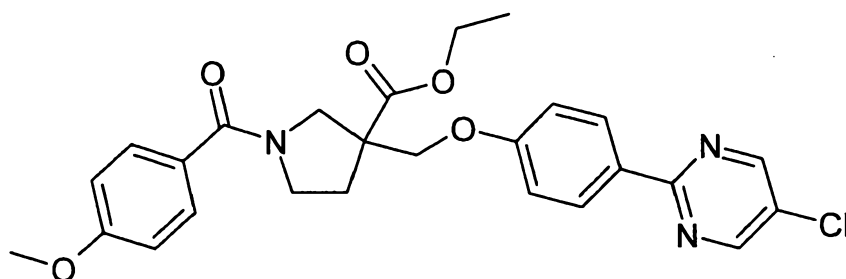
14)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(162 mg，73.2%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量67 mg，97.4% e.e.(第一溶離峰出現於9.70分鐘)

峰2產量68 mg，98.7% e.e.(第二溶離峰出現於14.9分鐘)

製備 40：3-[4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



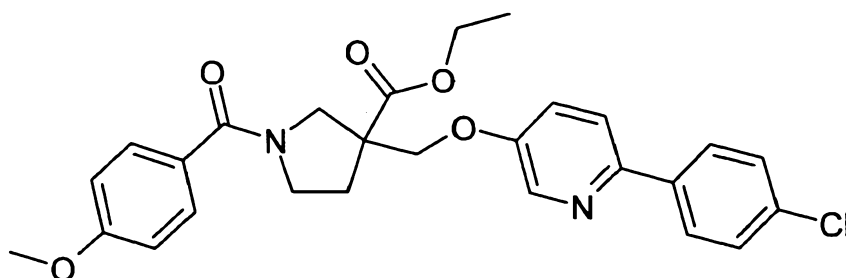
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯酚(製備 19)及 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 14)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(245 mg，76%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量60 mg，96.7% e.e.(第一溶離峰出現於12.1分鐘)

峰2產量51 mg，98.8% e.e.(第二溶離峰出現於20.6分鐘)

製備 41：3-[6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



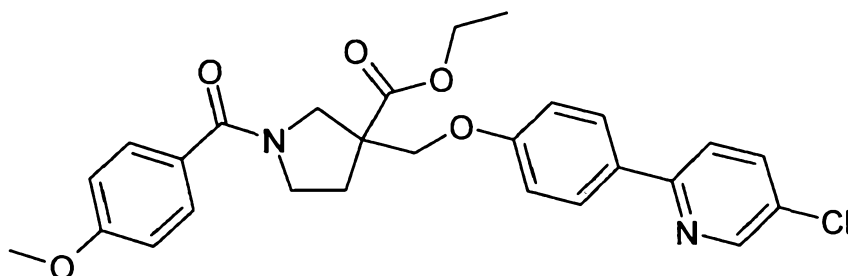
根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇(製備 23)及 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 14)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(94 mg, 46%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷: IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 17 mg, >99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 14.27 分鐘)

峰 2 產量 8 mg, 99.3% e.e.(第二溶離峰出現於 22.3 分鐘)

製備 42: 3-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



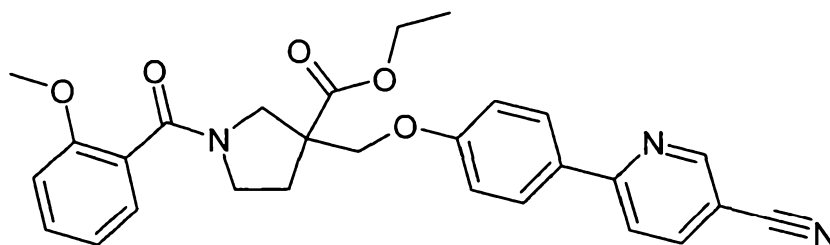
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-吡啶-2-基)-醇(製備 17)及 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 14)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(133 mg, 65.2%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷: IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 23 mg, >99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 12.2 分鐘)

峰 2 產量 16 mg, 99.4% e.e.(第二溶離峰出現於 18.5 分鐘)

製備 43: 3-[4-(5-氯基-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



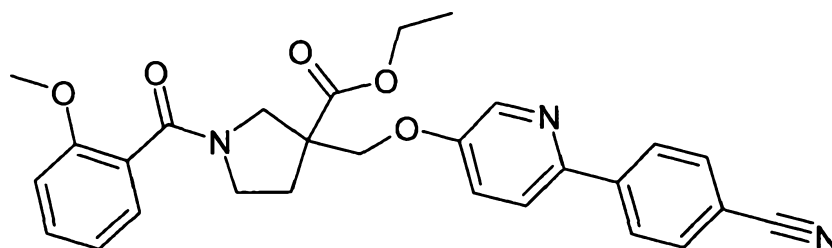
根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-羥基-苯基)-菸鹼腈(製備 18)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(112 mg，64.6%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 40 mg，99% e.e.(第一溶離峰出現於 14.4 分鐘)

峰 2 產量 22 mg，98.8% e.e.(第二溶離峰出現於 21.6 分鐘)

製備 44： 3-[6-(4-氰基-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



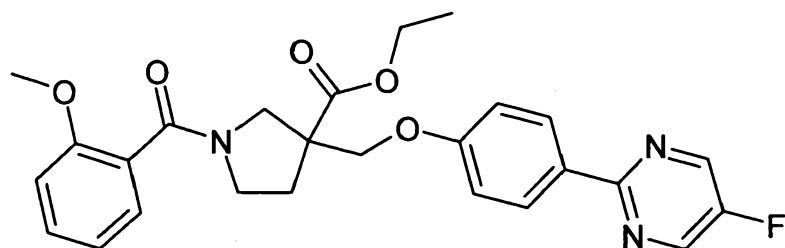
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-羥基-吡啶-2-基)-苯甲腈(製備 22)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(149 mg，85.2%)。

使用 Chiralpak IA(55:45:0.1庚烷：IPA:DEA)分離對映異構體。

峰 1 產量 34 mg，99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 13.04 分鐘)

峰 2 產量 36.2 mg，99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 22.77 分鐘)

製備 45： 3-[4-(5-氟-嘧啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



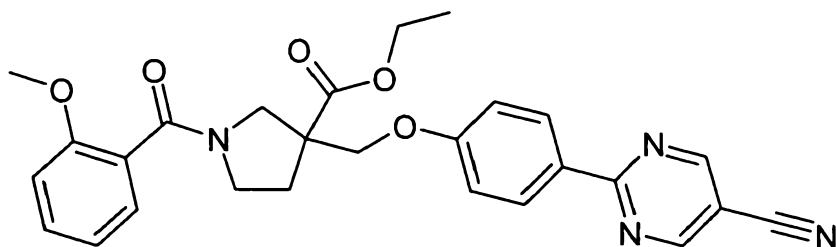
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氟-嘧啶-2-基)-醇(製備 20)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物以得到呈白色固體狀之外消旋體(85 mg, 49%)。

使用 Chiralpak IA(70:30:0.1 庚烷:IPA:DEA)分離對映異構體。

峰 1 產量 34 mg, 96.4% e.e.(第一溶離峰出現於 9.13 分鐘)

峰 2 產量 35 mg, 99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 12.04 分鐘)

製備 46： 3-[4-(5-氰基-嘧啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



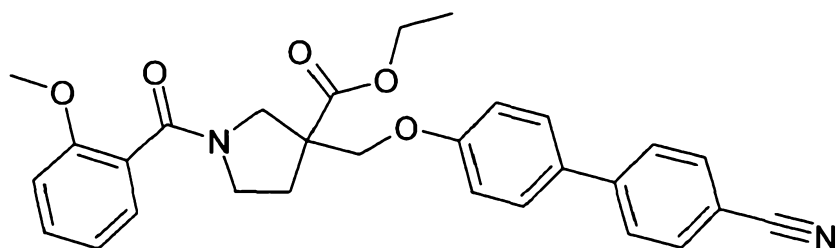
根據關於製備 29 所述之方法，使用 2-(4-羥基-苯基)-嘧啶-5-甲腈及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(53 mg, 30%)。

使用 Chiralpak IA(55:45:0.1庚烷：IPA:DEA)分離對映異構體。

峰1產量 19 mg，96.4% e.e.(第一溶離峰出現於9.13分鐘)

峰2產量 4 mg，99.5% e.e.(第一溶離峰出現於12.04分鐘)

製備 47：3-(4'-氰基-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



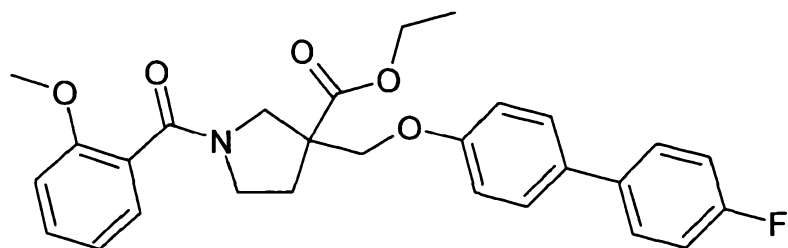
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-羥基-4-聯苯甲腈及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(157 mg，66%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 39 mg，98.5% e.e.(第一溶離峰出現於13.5分鐘)

峰2產量 42 mg，96.8% e.e.(第二溶離峰出現於17.10分鐘)

製備 48：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-氟-聯苯-4-酚及 3-

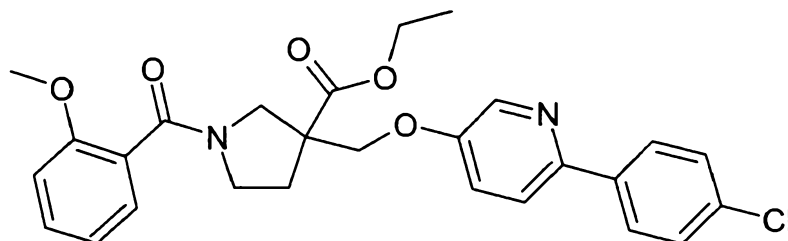
碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(178 mg，76%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量46 mg，99.5% e.e.(第一溶離峰出現於10.10分鐘)

峰2產量42 mg，98.4% e.e.(第二溶離峰出現於12.70分鐘)

製備 49：3-[6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



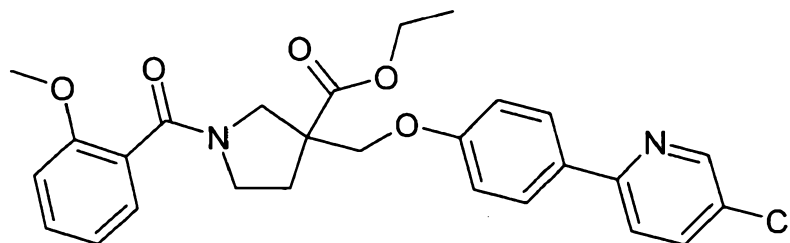
根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇(製備 23)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(116 mg，47.7%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量11 mg，99.5% e.e.(第一溶離峰出現於12.2分鐘)

峰2產量7 mg，99.5% e.e.(第二溶離峰出現於16.9分鐘)

製備 50：3-[4-(5-氯-吡啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



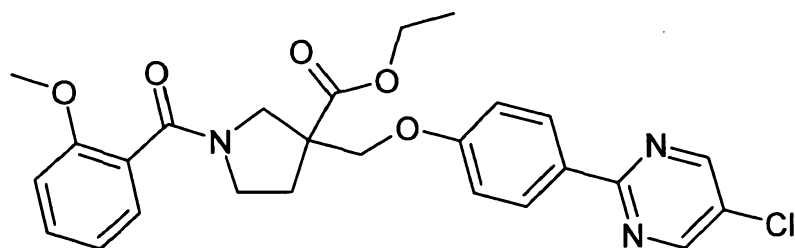
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-吡啶-2-基)-醇(製備 17)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物以得到呈白色固體狀之外消旋體(133 mg, 54.7%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷: IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 39 mg, 97.7% e.e.(第一溶離峰處於 10.3 分鐘)

峰 2 產量 36 mg, 98.2% e.e.(第二溶離峰處於 12.9 分鐘)

製備 51: 3-[4-(5-氯-嘧啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



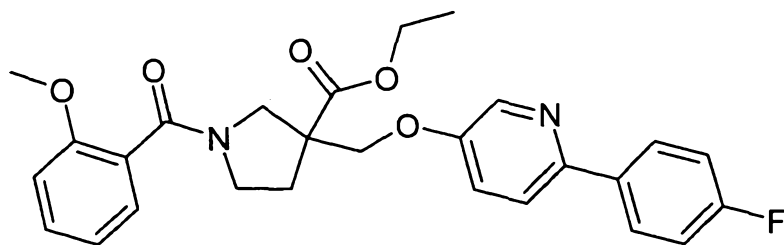
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-嘧啶-2-基)-苯酚(製備 19)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(160 mg, 65.7%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷: IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 56 mg, 97.6% e.e.(第一溶離峰出現於 10.01 分鐘)

峰 2 產量 54 mg, 98.8% e.e.(第二溶離峰出現於 13.07 分鐘)

製備 52: 3-[6-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



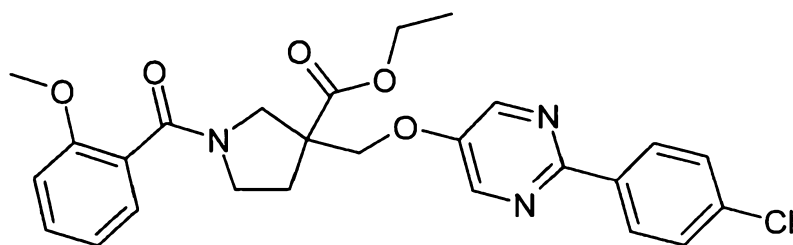
根據關於製備 29 所述之方法，使用 6-(4-氯-苯基)-吡啶-3-醇(製備 21)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(127 mg，73.7%)。

使用 Chiralpak AD-H(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 57 mg，96.9% e.e.(第一溶離峰出現於 12.25 分鐘)

峰 2 產量 50 mg，99.3% e.e.(第二溶離峰出現於 21.4 分鐘)

製備 53： 3-[2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-基氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



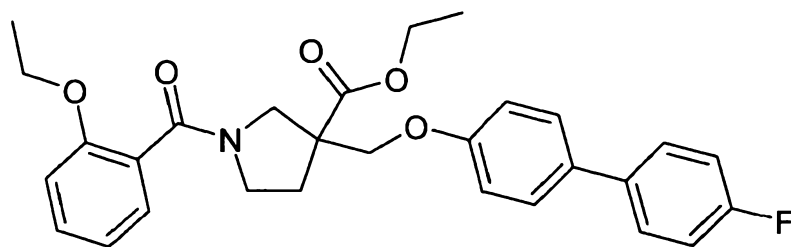
根據關於製備 29 所述之方法，使用 2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-醇(製備 27)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(110 mg，45.2%)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 24 mg，98.7% e.e.(第一溶離峰出現於 12.0 分鐘)

峰 2 產量 24 mg，99% e.e.(第二溶離峰出現於 16.9 分鐘)

製備 54： 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉(±)



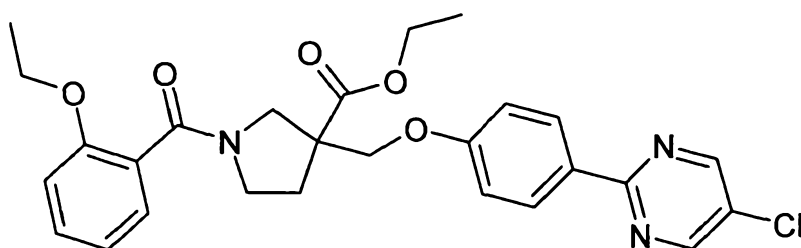
根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-氟-聯苯-4-酚及 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 16)製備標題化合物以得到呈白色固體狀之外消旋體(191 mg, 70%)。

使用 Chiralpak OD-H(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 65 mg, 99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 6.8 分鐘)

峰 2 產量 60 mg, 99.3% e.e.(第二溶離峰出現於 8.5 分鐘)

製備 55： 3-[4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯氧基甲基]-1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 4-(5-氯-嘓啶-2-基)-苯酚(製備 19)及 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 16)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(103 mg, 36.3%)。

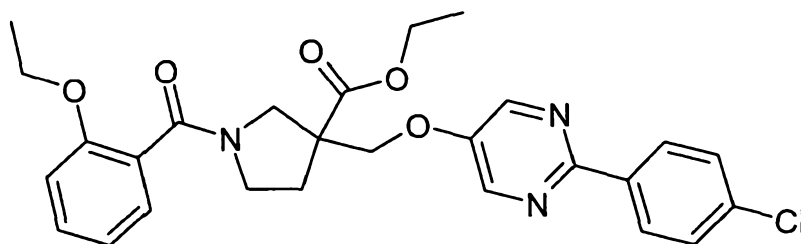
使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 20 mg, 98.7% e.e.(第一溶離峰出現於 8.10 分鐘)

峰 2 產量 15 mg, 99% e.e.(第二溶離峰處出現 10.8 分鐘)

製備 56： 3-[2-(4-氯-苯基)-嘓啶-5-基氧基甲基]-1-(2-乙

氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



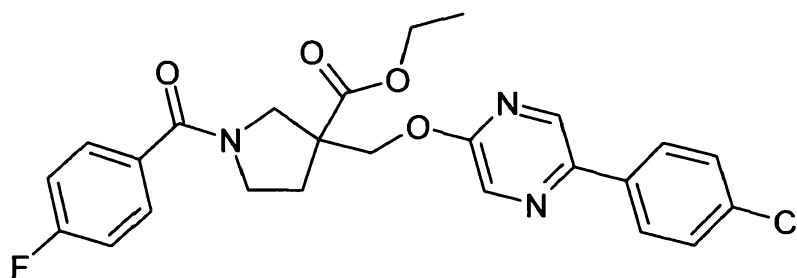
根據關於製備 29 所述之方法，使用 2-(4-氯-苯基)-嘓啉-5-醇(製備 27)及 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 16)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(238 mg, 83.9%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 45 mg, 98.7% e.e.(第一溶離峰出現於 9.60 分鐘)

峰 2 產量 48 mg, 99.1% e.e.(第二溶離峰出現於 13.7 分鐘)

製備 57：3-[5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基氧基甲基]-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



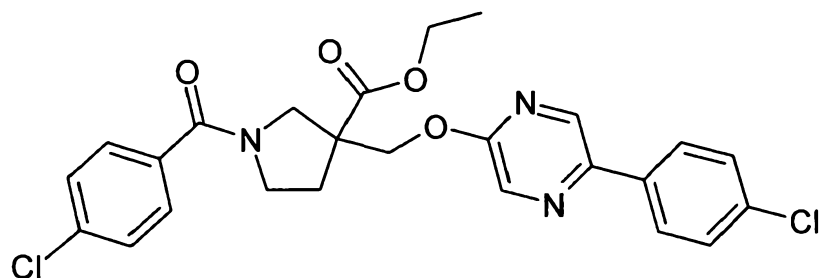
根據關於製備 29 所述之方法，使用 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-醇(製備 25)及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(73 mg, 20%)。

使用 Chiralpak IB(55:45 庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 20 mg, 97.8% e.e.(第一溶離峰出現於 9.09 分鐘)

峰2產量 22 mg，97.5% e.e.(第二溶離峰出現於 11.1 分鐘)

製備 58： 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-[5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基氧基甲基]-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



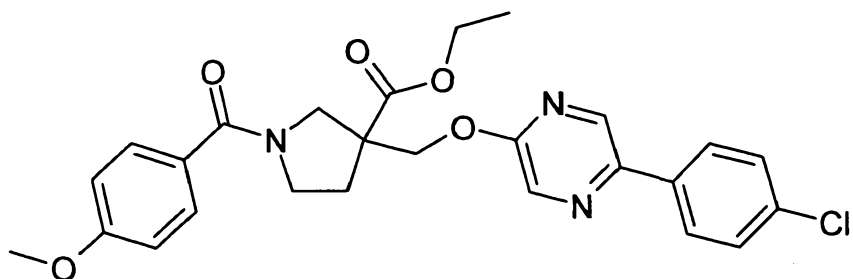
根據關於**製備 29**所述之方法，使用 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-醇(**製備 25**)及 1-(4-氯-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 13**)製備標題化合物，得到呈淺黃色固體狀之外消旋體(42 mg，20%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 13.1 mg，99% e.e.(第一溶離峰出現於 13.10 分鐘)

峰2產量 19.3 mg，99.2% e.e.(第二溶離峰出現於 19.29 分鐘)

製備 59： 3-[5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基氧基甲基]-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於**製備 29**所述之方法，使用 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-醇(**製備 25**)及 3-碘甲基-1-(4-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 14**)製備標題化合物，得到呈白色固體狀

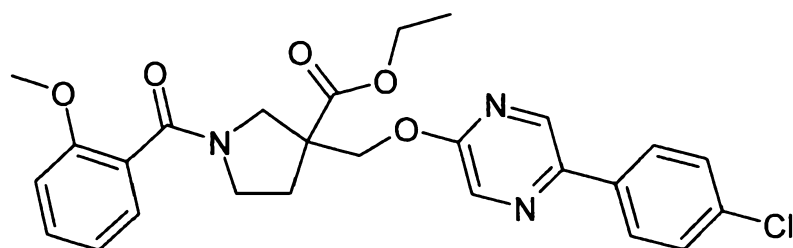
之外消旋體(44 mg, 22%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量14 mg, 95% e.e.(第一溶離峰出現於15.40分鐘)

峰2產量21 mg, 95% e.e.(第二溶離峰出現於18.60分鐘)

製備 60：3-[5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基氧基甲基]-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



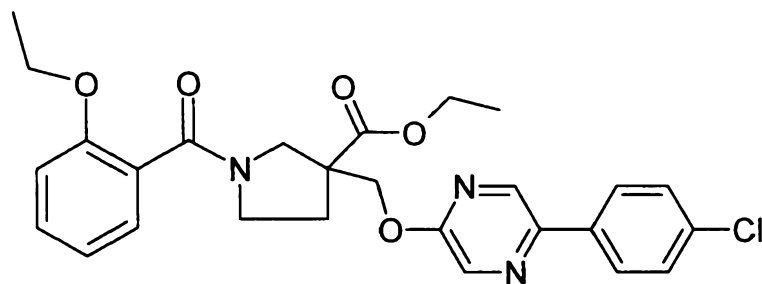
根據關於製備 29 所述之方法，使用 5-(2-氯-苯基)-吡嗪-2-醇(製備 25)及 3-碘甲基-1-(2-甲氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 15)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(45 mg, 18%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量13 mg, 95% e.e.(第一溶離峰出現於10.30分鐘)

峰2產量6 mg, 99% e.e.(第二溶離峰出現於13.0分鐘)

製備 61：3-[5-(4-氯-苯基)-吡嗪-2-基氧基甲基]-1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 5-(4-氯-苯基)-吡嗪-

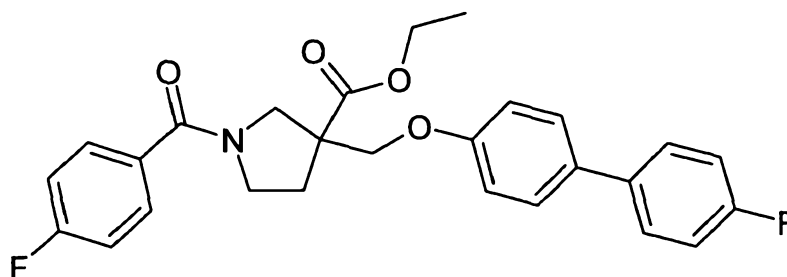
2-醇(製備 25)及 1-(2-乙氧基-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 16)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(86 mg, 30%)。

使用 Chiralpak IA(55:45庚烷:IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 29.2 mg, 99.7% e.e.(第一溶離峰出現於 11.70 分鐘)

峰 2 產量 98 mg, 98.9% e.e.(第二溶離峰出現於 14.6 分鐘)

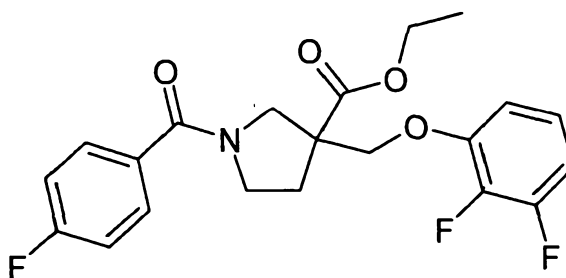
製備 62: 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 4'-氟-聯苯-4-酚及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(150 mg, 73%)。

ES m/z 467 [MH]⁺

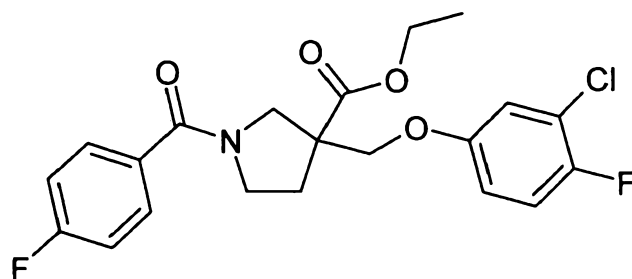
製備 63: 3-(2,3-二氟-苯氧基甲基)-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 2,3-二氟-苯酚及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(167 mg, 68%)。

ES m/z 408 [MH]⁺

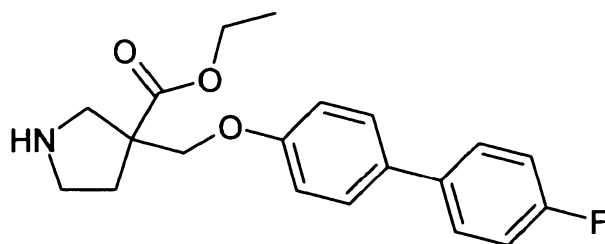
製備 64：3-(3-氯-4-氟-苯氧基甲基)-1-(4-氟-苯甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 29 所述之方法，使用 3-氯-4-氟-苯酚及 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-碘甲基-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 12)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(153 mg, 69%)。

ES m/z 424 [MH]⁺

製備 65：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)

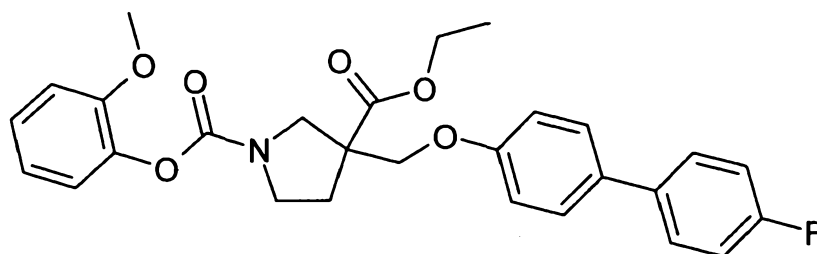


將 6 M HCl 水溶液(65 mL)添加至外消旋 1-(4-氟-苯甲醯基)-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看

製備 62)(6.3 g, 13.5 mmol) 中且使所得混合物回流 18 小時。蒸發反應混合物至乾燥。將所得結晶固體溶解於乙醇 (25 mL) 中，冷卻至 0°C 且添加亞硫醯氯 (1.46 mL, 19.81 mmol)。接著在回流下加熱混合物 16 小時。使混合物分配於飽和碳酸氫鈉溶液 (100 mL) 與乙酸乙酯 (100 mL) 之間。分離有機層，以水 (100 mL) 洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。用含有 2% 甲醇之二氯甲烷溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈褐色油狀之標題化合物 (2.5 g, 52%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.14 (t, 3H) 1.72-1.79 (m, 1H) 2.09-2.15 (m, 1H) 2.76-2.93 (m, 3H) 3.09 (d, 1H) 4.07-4.16 (m, 4H) 7.00 (d, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56 (d, 2H) 7.61-7.65 (m, 2H)。

製備 66： 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啶-1,3-二甲酸 3-乙酯 1-(2-甲氧基-苯基)酯(±)



將碳酸氫鈉 (244 mg, 2.9 mmol) 添加至經攪拌之 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啶-3-甲酸乙酯 (參看製備 65)(200 mg, 0.58 mmol) 之二氯甲烷 (10 mL) 溶液中且將所得混合物冷卻至 0°C。添加氯甲酸 2-甲氧基苯酯 (0.09 mL, 0.64 mmol) 且在室溫下攪拌反應混合物 16 小時。使混合物

分配於水(25 mL)與二氯甲烷(25 mL)之間。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。用15%乙酸乙酯之己烷溶液溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈白色固體狀之標題化合物(210 mg，74%)。

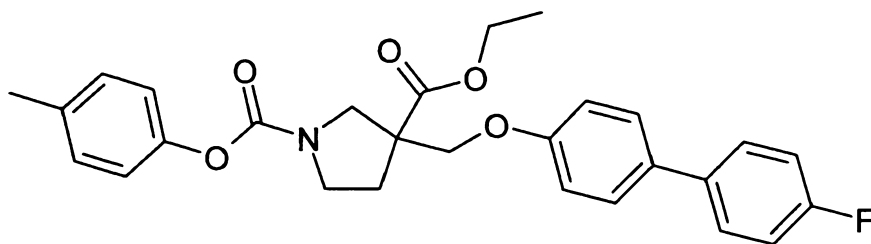
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.18 (t, 3H) 2.16-2.21 (m, 1H) 2.32-2.40 (m, 1H) 3.44-4.34 (m, 11H) 6.92 (t, 1H) 7.03-7.10 (m, 4H) 7.19 (t, 1H) 7.25 (t, 2H) 7.58 (d, 2H) 7.63-7.66 (m, 2H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 50 mg，97.6% e.e.(第一溶離峰出現於9.629分鐘)

峰2產量 50 mg，97.8% e.e.(第二溶離峰出現於15.445分鐘)

製備 67：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-1,3-二甲酸3-乙酯1-對甲苯酯(\pm)



根據關於**製備 66**所述之方法，使用氯甲酸4-甲基苯酯及3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(215 mg，70%)。

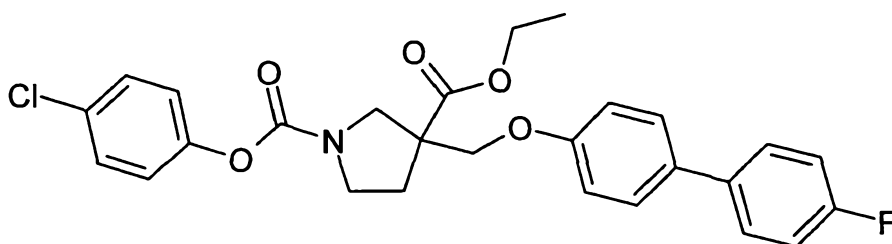
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.12-2.36 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 3.44-4.34 (m, 8H) 6.99-7.04 (m, 4H) 7.16 (d, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56-7.65 (m, 4H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1：66 mg，產率 95.6% e.e.(第一溶離峰出現於 7.300 分鐘)

峰 2：65 mg，產率 98.6% e.e.(第二溶離峰出現於 11.289 分鐘)

製備 68： 3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-1,3-二甲酸 3-乙酯 1-對甲苯酯(±)



根據關於**製備 66**所述之方法，使用氯甲酸 4-氯苯酯及 3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(222 mg，77%)。

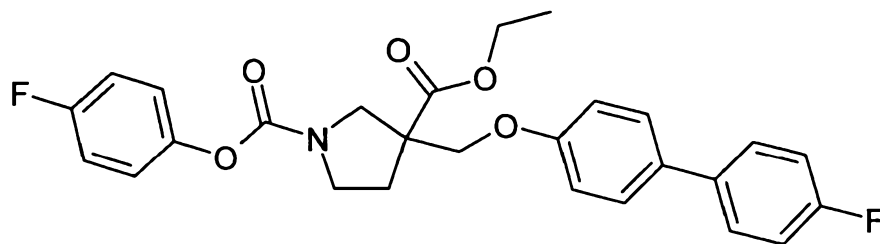
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.13-2.38 (m, 2H), 3.44-4.34 (m, 8H), 7.03 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.44 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57-7.66 (m, 4H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 72 mg，89.8% e.e.(第一溶離峰出現於 6.812 分鐘)

峰 2 產量 67 mg，97.2% e.e.(第二溶離峰出現於 8.654 分鐘)

製備 69： 3-(4'-氯-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-1,3-二甲酸 3-乙酯 1-(4-氯-苯基)酯(±)



根據關於**製備 66**所述之方法，使用氯甲酸4-氟苯酯及3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(180 mg，58%)。

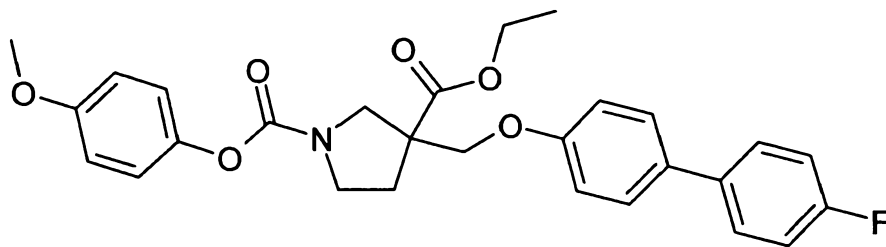
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.17 (t, 3H,) 2.12-2.38 (m, 2H) 3.44-4.34 (m, 8H) 7.03 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$) 7.19-7.27 (m, 6H) 7.57 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$) 7.62-7.66 (m, 2H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量48 mg，98.1% e.e.(第一溶離峰出現於6.7分鐘)

峰2產量45 mg，78.5% e.e.(第二溶離峰出現於8.3分鐘)

製備 70：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-1,3-二甲酸3-乙酯1-(4-甲氧基-苯基)酯(\pm)



根據關於**製備 66**所述之方法，使用氯甲酸4-甲氧基苯酯及3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(185 mg，59%)。

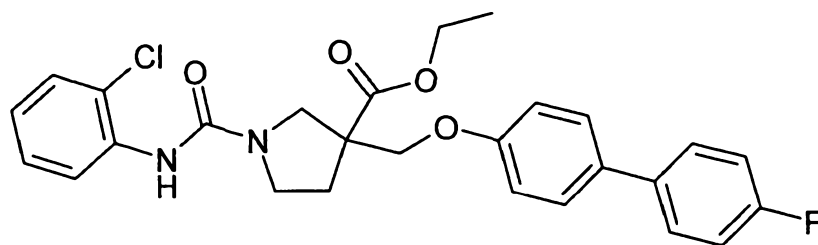
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.17 (t, 3H) 2.15-2.35 (m, 2H) 3.42-3.68 (m, 3H) 3.73 (s, 3H) 3.84-4.34 (m, 5H) 6.91 (d, 2H) 7.03-7.04 (m, 4H) 7.25 (t, 2H) 7.58 (d, 2H) 7.64-7.66 (m, 2H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量67 mg，97.4% e.e.(第一溶離峰出現於9.7分鐘)

峰2產量68 mg，98.7% e.e.(第二溶離峰出現於14.9分鐘)

製備 71：1-(2-氯-苯基胺甲醯基)-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



將三乙胺(0.23 mL，1.67 mmol)添加至經攪拌之3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 65)(185 mg，0.54 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中且將所得混合物冷卻至0°C。添加異氰酸2-氯苯酯(0.065 mL，0.54 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。使混合物分配於水(25 mL)與二氯甲烷(25 mL)之間。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。用含有25%乙酸乙酯之己烷溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈無色液體狀之標題化合物(245 mg，91%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.12-2.21 (m, 1H) 2.32-2.40 (m, 1H) 3.49-3.60 (m, 3H) 3.93 (d,

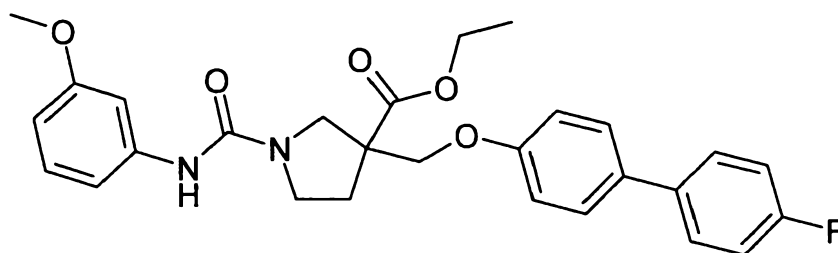
¹H) 4.13-4.30 (m, 4H) 7.03 (d, 2H) 7.11 (t, 1H) 7.22-7.29 (m, 3H) 7.44 (d, 1H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.66 (m, 3H) 7.80 (br, 1H)。

使用 Chiralpak IA(100% MeOH)分離對映異構體

峰1產量 57 mg, 75.2% e.e.(第一溶離峰出現於 7.53分鐘)

峰2產量 40 mg, 94.8% e.e.(第二溶離峰出現於 9.39分鐘)

製備 72：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(3-甲氧基-苯基胺甲醯基)吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於**製備 71**所述之方法，使用異氰酸3-甲氧基苯酯及3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈無色液體狀之外消旋體(230 mg, 80%)。

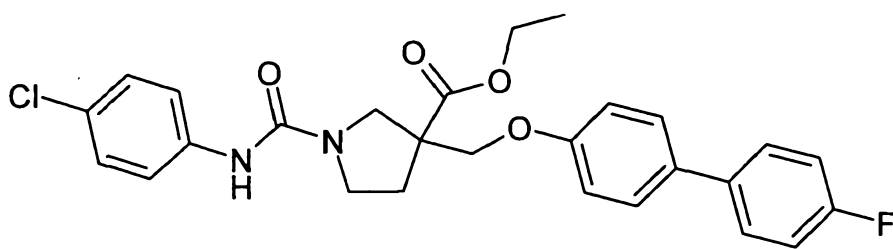
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 3H) 3.69 (s, 3H) 3.92 (d, 1H) 4.16 (q, 2H) 4.21 (d, 1H) 4.28 (d, 1H) 6.49 (br, 1H) 7.03 (d, 2H) 7.10-7.27 (m, 5H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H) 8.23 (brs, 1H)。

使用 Chiralpak OD-H(100% MeOH)分離對映異構體

峰1產量 64 mg, 99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 9.51分鐘)

峰2產量 66 mg, 99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 12.52分鐘)

製備 73： 1-(4-氯-苯基胺甲醯基)-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 71 所述之方法，使用異氰酸 4-氯苯酯及 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 65)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(220 mg，76%)。

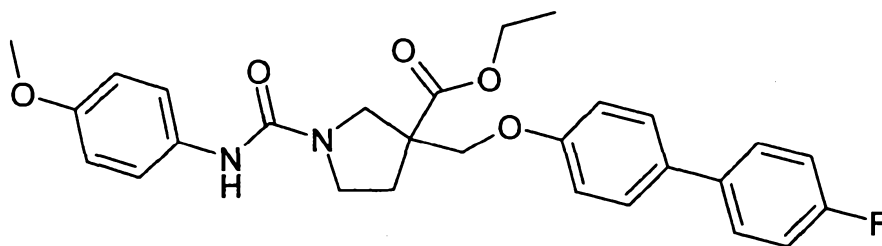
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.11-2.32 (m, 2H) 3.48-3.58 (m, 3H) 3.92 (d, 1H) 4.14-4.30 (m, 4H) 7.02 (d, 2H) 7.22-7.27 (m, 4H) 7.54-7.65 (m, 6H) 8.40 (brs, 1H)。

使用 Chiralpak IC(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰 1 產量 53 mg，98.4% e.e.(第一溶離峰出現於 6.9 分鐘)

峰 2 產量 47 mg，97.6% e.e.(第二溶離峰出現於 8.6 分鐘)

製備 74： 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(4-甲氧基-苯基胺甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 71 所述之方法，使用異氰酸 4-甲氧基苯酯

及 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 65)製備標題化合物，得到呈黃色液體狀之外消旋體(78 mg，88%)。

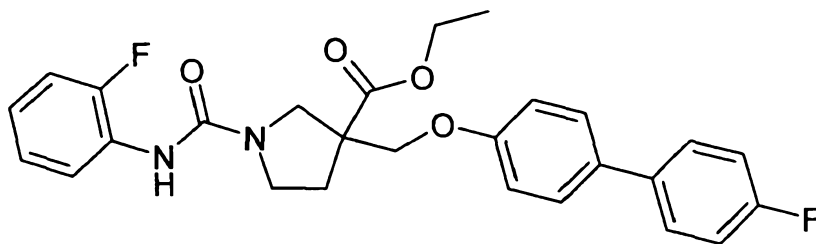
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.45-3.58 (m, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.12-4.29 (m, 4H) 6.87 (m, 1H) 6.95-7.04 (m, 4H) 7.22-7.26 (m, 2H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H) 7.77-7.81 (m, 1H) 8.31 (brs, 1H)。

使用 Chiralpak OD-H(100% MeOH)分離對映異構體

峰1產量 63 mg，100% e.e.(第一溶離峰出現於 5.5分鐘)

峰2產量 57 mg，100% e.e.(第二溶離峰出現於 7.5分鐘)

製備 75：3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-1-(2-氟-苯基胺甲醯基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於**製備 71**所述之方法，使用異氰酸 2-氟苯酯及 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(**製備 65**)製備標題化合物，得到呈無色液體狀之外消旋體(230 mg，82%)。

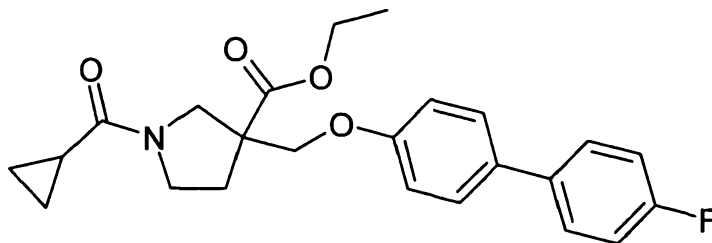
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 1.16 (t, 3H) 2.10-2.32 (m, 2H) 3.40-4.28 (m, 8H) 7.03 (d, 2H) 7.09-7.26 (m, 5H) 7.50-7.65 (m, 5H)。

使用 Chiralpak IB(55:45庚烷：IPA)分離對映異構體。

峰1產量 64 mg，99.4% e.e.(第一溶離峰出現於 7.2分鐘)

峰2產量 46 mg，97.1% e.e.(第二溶離峰出現於 9.1分鐘)

製備 76：1-環丙烷羰基-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



將三乙胺(0.37 mL，2.7 mmol)添加至經攪拌之3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(參看製備 65)(300 mg，0.87 mmol)之二氯甲烷(10 mL)溶液中且將所得混合物冷卻至0℃。添加環丙烷甲醯氯(0.08 mL，0.87 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。使混合物分配於水(50 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間。分離有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。用含有15%乙酸乙酯之己烷溶離、藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到呈淺黃色固體狀之標題化合物(305 mg，85%)。

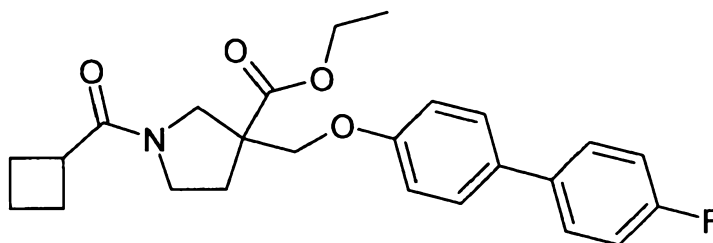
¹H NMR (400 MHz, DMSO d-6) δ ppm 0.72 (m, 4H) 0.85 (m, 1H) 1.15 (t, 3H) 1.75-1.85 (m, 1H) 2.15-2.30 (m, 1H) 3.48-4.24 (m, 8H) 7.00-7.03 (m, 2H) 7.24 (t, 2H) 7.56-7.65 (m, 4H)。

使用 Chiralcel OJ-H(50:50 MeOH:EtOH)分離108 mg標題化合物之對映異構體。

峰 1：9 mg，>99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 10.5 分鐘)

峰 2：12 mg，>99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 13.7 分鐘)

製備 77：1-環丁烷羰基-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 76 所述之方法，使用環丁烷甲醯氯及 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 65)製備標題化合物，得到呈無色油狀之外消旋體(105 mg，85%)。

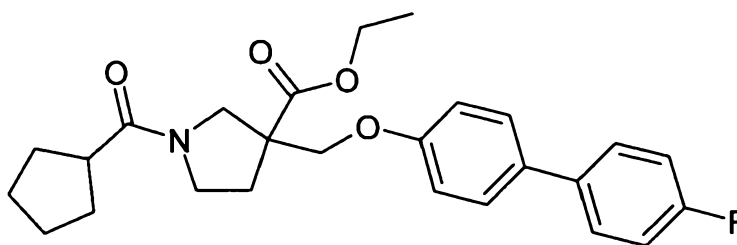
^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.15 (t, 3H) 1.66-2.32 (m, 8H) 3.21-3.50 (m, 4H) 3.77-3.81 (m, 1H) 4.12-4.24 (m, 4H) 7.01 (d, 2H), 7.24 (t, 2H) 7.56 (d, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H)。

使用 Chiralcel OJ-H(50:50 MeOH:EtOH)分離對映異構體。

峰 1：23 mg，>99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 10.6 分鐘)

峰 2：70 mg，>99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 14.3 分鐘)

製備 78：1-環戊烷羰基-3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)吡咯啉-3-甲酸乙酯(±)



根據關於製備 76 所述之方法，使用環戊烷甲醯氯及 3-(4'-氟-聯苯-4-基氧基甲基)-吡咯啉-3-甲酸乙酯(製備 65)製備標題化合物，得到呈白色固體狀之外消旋體(120 mg，94%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ ppm 1.15 (t, 3H) 1.50-1.78 (m, 8H) 2.05-2.25 (m, 2H) 2.82 (m, 1H) 3.44-4.27 (m, 8H) 7.01 (d, 2H) 7.25 (t, 2H) 7.57 (d, 2H) 7.62-7.65 (m, 2H)。

使用 Chiralcel OJ-H(50:50 MeOH:EtOH)分離對映異構體。

峰 1：61 mg，>99.5% e.e.(第一溶離峰出現於 10.5 分鐘)

峰 2：31 mg，>99.5% e.e.(第二溶離峰出現於 14.9 分鐘)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98137955

※ 申請日：98.11.9

※ IPC 分類：~~C07D~~; A61K

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 207/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

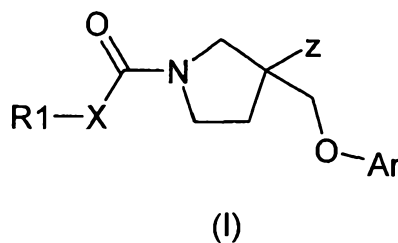
一、發明名稱：(中文/英文)

吡咯啉

PYRROLIDINES

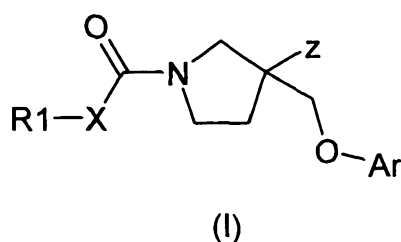
二、中文發明摘要：

本發明係關於一類式(I)吡咯啉化合物，及其醫藥學上可接受之衍生物、其醫藥學用途、含有其之組合物，及其製備方法。本發明亦關於一種用於製備此等化合物及衍生物之中間物。特定言之，式(I)化合物適用於治療EP2介導之病狀，諸如子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病及多囊性卵巢症候群。



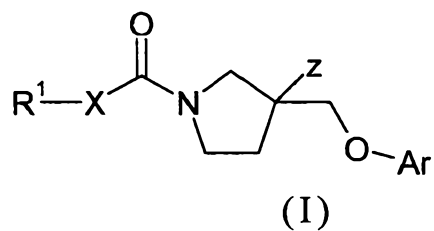
三、英文發明摘要：

This invention relates to a class of pyrrolidine compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable derivatives thereof, to their use in medicine, to compositions containing them, and to processes for their preparation. It also relates to intermediates used in the preparation of such compounds and derivatives. In particular the compounds of formula (I) are useful for the treatment of EP2-mediated conditions, such as endometriosis, uterine fibroids (leiomyomata), menorrhagia, adenomyosis, primary and secondary dysmenorrhoea (including symptoms of dyspareunia, dyschexia and chronic pelvic pain), chronic pelvic pain syndrome, polycystic kidney disease and polycystic ovarian syndrome.



七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中：

R^1 為視情況經一或兩個各自獨立地選自以下之取代基取代的苯基：F、Cl、Br、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氧基、氟- C_{1-6} 烷基及氟- C_{1-6} 烷氧基，或為 C_{3-6} 環烷基；

X表示直接鍵、NH或O；

Z係選自 $\leftarrow \text{C}(=\text{O})\text{OR}^2$ $\leftarrow \text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^3$ 及 $\leftarrow \text{CN}$ ；

R^2 為H或視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

R^3 為視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

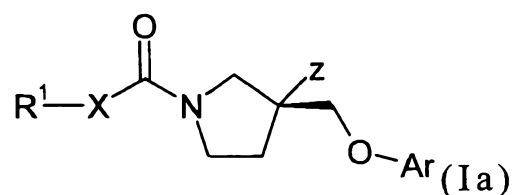
Ar為由1、2或3個芳環組成之芳族基，該等芳環各自獨立地選自苯基及含有1、2、3或4個各自獨立地選自N、O及S之雜原子的5員或6員雜芳環，且該等芳環若存在2個或2個以上，則可藉由一或多個共價鍵稠合及/或鍵聯，且該等芳環視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、氟- C_{1-6} 烷基、氟- C_{1-6} 烷硫基、氟- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、 SO_2R^4 、 NR^5R^6 、 NHSO_2R^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 及 NHCOR^{12} ；

R^4 及 R^7 各自獨立地為視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

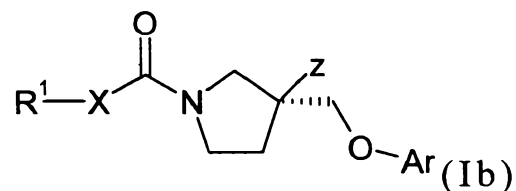
R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立地為H或視情況經1至3個氟原子取代之 C_{1-6} 烷基；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥。

2. 如請求項1之化合物，其為式(Ia)化合物，



或式(Ib)化合物，

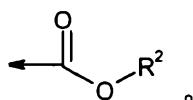


其中 R^1 、X、Ar及Z係如請求項1中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為視情況經一或兩個各自獨立地選自F、Cl、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之苯基，或為 C_{3-6} 環烷基。
4. 如請求項3之化合物，其中 R^1 為環丙基、環丁基、環戊基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2-乙氧基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基或4-甲基苯基。
5. 如請求項4之化合物，其中 R^1 為4-甲氧基苯基或4-氟苯基。

6. 如請求項1或2之化合物，其中X表示直接鍵。

7. 如請求項1或2之化合物，其中Z為



8. 如請求項1或2之化合物，Z為-COOH。

9. 如請求項1或2之化合物，其中Ar為由1、2或3個芳環組成之芳族基，該等芳環各自獨立地選自苯基及5員或6員雜芳環，該5員或6員雜芳環包含(a)1至4個氮原子、(b)一個氧原子或一個硫原子或(c)1個氧原子或1個硫原子及1或2個氮原子；且該等芳環若存在2個或2個以上，則可藉由一或多個共價鍵稠合及/或鍵聯，且該等芳環視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷基、氟-C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、SO₂R⁴、NR⁵R⁶、NH₂SO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR¹⁰R¹¹及NHCOR¹²。

10. 如請求項1或2之化合物，其中Ar為苯基、萘基、聯苯、吡啶基苯基、嘧啶基苯基、苯基吡啶基、苯基嘧啶基、苯基吡嗪基或吡嗪基苯基，該等基團各自視情況經1、2或3個各自獨立地選自以下之取代基取代：F、Cl、CN、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷基、氟-C₁₋₆烷硫基、氟-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基、SO₂R⁴、NR⁵R⁶、NH₂SO₂R⁷、SO₂NR⁸R⁹、CONR¹⁰R¹¹及NHCOR¹²。

11. 如請求項1或2之化合物，其中Ar為苯基、萘基、聯苯、吡啶基苯基、嘧啶基苯基、苯基吡啶基、苯基嘧啶基、

苯基吡嗪基或吡嗪基苯基，其各自視情況經1、2或3個各自獨立地選自F、Cl、CN、-CONH₂及C₁₋₆烷氧基之取代基取代。

12. 如請求項1或2之化合物，其中Ar為

2,3-二氟苯基、3-氯-4-氟苯基、

4-(4-氟基苯基)苯基、4-(4-氟苯基)苯基、4-(5-氯吡啶-2-基)苯基、4-(5-氟基吡啶-2-基)苯基、4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基、4-(5-氟基嘧啶-2-基)苯基、4-(5-氟嘧啶-2-基)苯基、4-(5-胺基羰基嘧啶-2-基)苯基、

2-(4-氟基)吡啶-5-基、2-(4-氟基)吡啶-5-基、2-(4-氟基)嘧啶-5-基、

5-(4-氟基)吡嗪-2-基或5-(4-氟基)吡嗪-2-基。

13. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

3-{[(4'-氟基聯苯-4-基)氧基]甲基}-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-甲酸(R¹=4-氟基，X=直接鍵，Z=-COOH，Ar=4-(4-氟基苯基)苯基)；

3-{[(4'-氟基聯苯-4-基)氧基]甲基}-1-(4-甲氧基苯甲醯基)吡咯啶-3-甲酸(R¹=4-甲氧基苯基，X=直接鍵，Z=-COOH，Ar=4-(4-氟基苯基)苯基)；

3-{[4-(5-氯嘧啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-氟苯甲醯基)吡咯啶-3-甲酸(R¹=4-氟基，X=直接鍵，Z=-COOH，Ar=4-(5-氯嘧啶-2-基)苯基)；

1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[4-(5-氯吡啶-2-基)苯氧基]甲基}

吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氯苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氯吡啉-2-基)苯基);

1-(4-氯苯甲醯基)-3-([6-(4-氯苯基)吡啉-3-基]氧基)甲基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氯苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)吡啉-5-基);

3-{[4-(5-氯嘧啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=2$ -甲氧基苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氯嘧啶-2-基)苯基);

3-([2-(4-氯苯基)嘧啶-5-基]氧基)甲基)-1-(4-氯苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氯苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)嘧啶-5-基);

3-{[4-(5-氯基吡啉-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-氯苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氯苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氯基吡啉-2-基)苯基);

3-{[4-(5-氯嘧啶-2-基)苯氧基]甲基}-1-(4-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -甲氧基苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=4$ -(5-氯嘧啶-2-基)苯基);

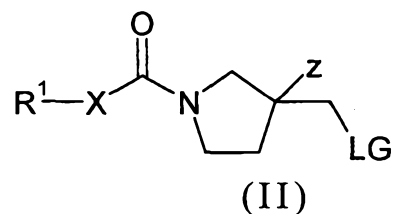
3-([6-(4-氯苯基)吡啉-3-基]氧基)甲基)-1-(4-氯苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=4$ -氯苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)吡啉-5-基);

3-([6-(4-氯苯基)吡啉-3-基]氧基)甲基)-1-(2-甲氧基苯甲醯基)吡咯啉-3-甲酸 ($R^1=2$ -甲氧基苯基, X =直接鍵, $Z=-COOH$, $Ar=2$ -(4-氯苯基)吡啉-5-基);

或其任何醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前藥。

14. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至13中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥，及醫藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑、載劑或佐劑。
15. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥，其適用作藥物。
16. 如請求項1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥，其適用於治療可因EP2受體拮抗作用而受益或由EP2受體拮抗作用所介導之疾病或病症。
17. 如請求項16之化合物，其中該疾病或該病症為子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病或多囊性卵巢症候群。
18. 一種如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥的用途，其用於製造供治療可因EP2受體拮抗作用而受益或由EP2受體拮抗所介導之疾病或病症的藥物。
19. 如請求項18之用途，其中該疾病或該病症為子宮內膜組織異位症、子宮肌瘤(平滑肌瘤)、月經過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性痛經(包括性交困難、排糞困難及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候群、多囊性腎病或多囊性卵巢症候群。

20. 一種下式化合物，



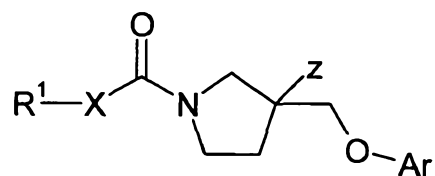
其中 R¹、X 及 Z 係如請求項 1 中所定義且 LG 為離去基，諸如 Cl、Br、I、甲磺醯氧基及甲苯磺醯氧基。

21. 一種如請求項 1 至 13 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物(包括水合物)或前藥與另一種治療活性實體的組合。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)