



(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 201026664 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098142268

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.:

C07D209/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/22

日本

2008-325815

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司(日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：大元和之 OHMOTO, KAZUYUKI (JP)；板谷敏 ITADANI, SATOSHI (JP)；中山孝介 NAKAYAMA, YOSHISUKE (JP)；竹內淳 TAKEUCHI, JUN (JP)；藤田學 FUJITA, MANABU (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：6 共 103 頁

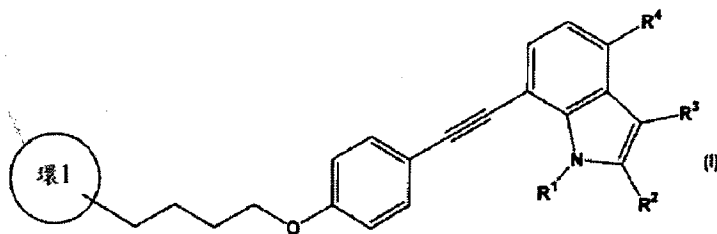
(54)名稱

乙炔基吲哚化合物

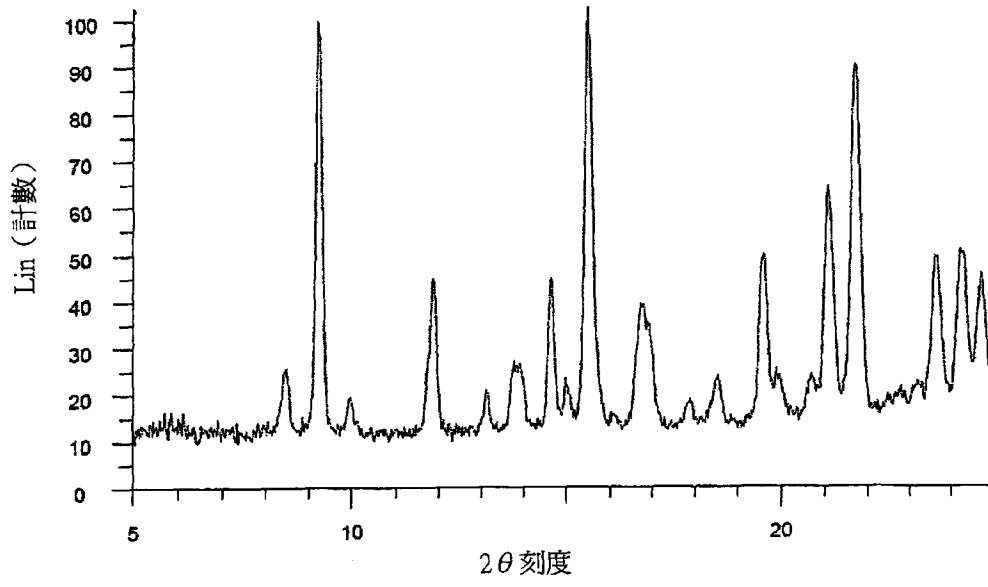
ETHYNYLINDOLE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明發展出一種具有有效力的口服活性及長持續 cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> 受體拮抗活性之化合物，式(I)之化合物：



其具有有效力對抗 cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> 受體的拮抗活性，甚至在口服給藥的實例中亦具有長持續效應，因此有用作為用來防止及/或治療多種疾病的口服藥劑，例如，呼吸性疾病(例如，氣喘(支氣管性氣喘等等)、慢性阻塞性肺疾(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎(間質性肺炎等等)、嚴重急性性呼吸道症候群(SARS)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、呼吸暫停症候群、過敏性鼻炎、竇炎(急性竇炎、慢性竇炎等等)、肺纖維變性、咳嗽(慢性咳嗽等等)及其類似疾病)。





(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 201026664 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：098142268

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 10 日

(51)Int. Cl.:

C07D209/04 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/22

日本

2008-325815

(71)申請人：小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
日本

(72)發明人：大元和之 OHMOTO, KAZUYUKI (JP)；板谷敏 ITADANI, SATOSHI (JP)；中山孝介 NAKAYAMA, YOSHISUKE (JP)；竹內淳 TAKEUCHI, JUN (JP)；藤田學 FUJITA, MANABU (JP)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：6 共 103 頁

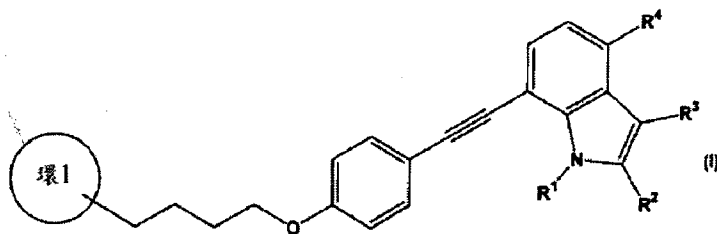
(54)名稱

乙炔基吲哚化合物

ETHYNYLINDOLE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明發展出一種具有有效力的口服活性及長持續 cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> 受體拮抗活性之化合物，式 (I) 之化合物：



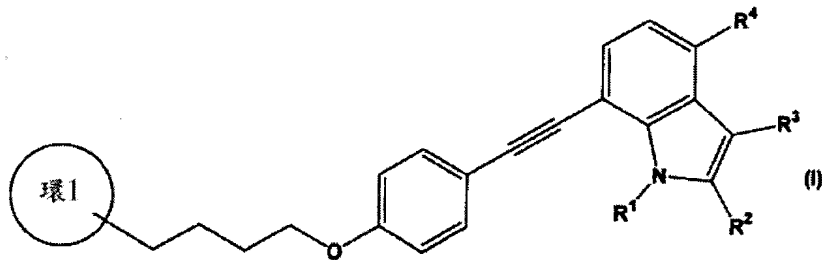
其具有有效力對抗 cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> 受體的拮抗活性，甚至在口服給藥的實例中亦具有長持續效應，因此有用作為用來防止及/或治療多種疾病的口服藥劑，例如，呼吸性疾病(例如，氣喘(支氣管性氣喘等等)、慢性阻塞性肺疾(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎(間質性肺炎等等)、嚴重急性性呼吸道症候群(SARS)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、呼吸暫停症候群、過敏性鼻炎、竇炎(急性竇炎、慢性竇炎等等)、肺纖維變性、咳嗽(慢性咳嗽等等)及其類似疾病)。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

技術領域

本發明係關於一種式(I)之化合物：



其中該等符號全部具有與於此之後之定義相同的意義。

### 【先前技術】

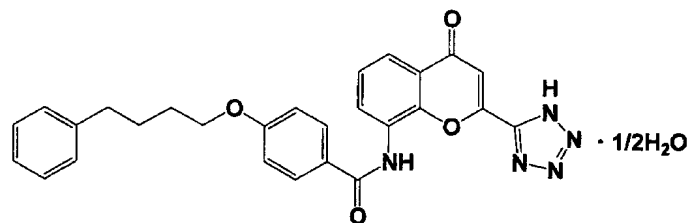
背景技術

支氣管性氣喘為一種呼吸道因呼吸道收縮或發炎而狹縮之病理症狀，其會造成陣發性咳嗽、喘鳴及呼吸困難。用於支氣管性氣喘之治療藥物包括具有有效力的消炎效應之吸入型皮質類固醇、 $\beta$ 刺激藥及茶鹼類(其為支氣管擴張劑)、及抑制化學媒介者活性的藥劑等等。

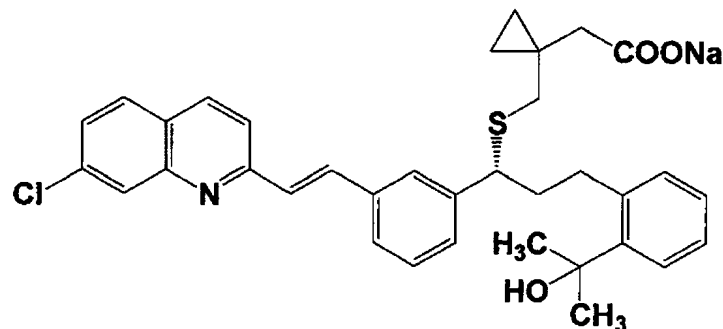
組織胺類、白三烯素類、前列腺素類及其類似物質為已知的化學媒介者，其從包含於支氣管性氣喘中之肥胖細胞或炎症細胞釋放出。在白三烯素類(LTs)當中，由LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及LTE<sub>4</sub>所表示之半胱胺酸基白三烯素類(於此之後，指為“cysLTs”)，其所具有的呼吸道收縮效應比組織胺強大約1,000倍。再者，cysLTs典型藉由在呼吸道中的炎症細胞浸潤、呼吸道過敏性及黏液分泌物(藉此它們強烈地包含於支氣管性氣喘的基本病理症狀中)，來促進呼吸道發炎之誘發。

cysLTs為活體內的生理活性物質，其為花生四烯酸的5-脂肪氧合酶代謝物。cysLTs有至少二種不同型式的受體，且至今已經選殖出cysLT<sub>1</sub>受體及cysLT<sub>2</sub>受體(自然(Nature)，399，789-793，1999，*J. Biol., Chem.*，275，30531-30536，2000)。cysLT<sub>1</sub>受體主要表現在呼吸道平滑肌中，且強烈地與支氣管性氣喘之開始相關(*Am. J. Respir. Crit. CareMed.*，163，226-233，2001)。同時，已經報導出類似於cysLT<sub>1</sub>受體，cysLT<sub>2</sub>受體採用LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及LTE<sub>4</sub>作為配體，及其表現在支氣管的平滑肌中(*J. Biol. Chem.*，275，30531-30536，2000，*Am. J. Respir. Crit. CareMed.*，164，2098-2101，2001)。

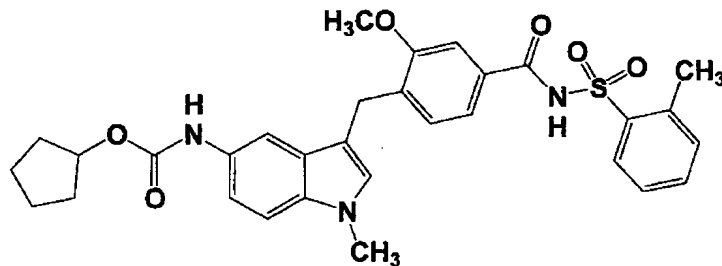
普倫司特(pranlukast)水合物、蒙特魯卡斯特(montelukast)鈉及熱發羅卡斯特(zafirlukast)為現在可商業購得的白三烯素受體拮抗劑，及它們使用作為用來治療支氣管性氣喘的口服藥物及/或用來治療過敏性鼻炎的口服藥物。



普倫司特水合物



蒙特魯卡斯特鈉



### 熱發羅卡斯特

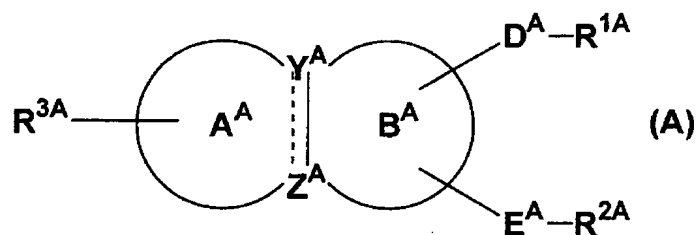
但是，已知這些白三烯素受體拮抗劑對輕微或中度支氣管性氣喘比對嚴重性更有效。亦已知存在有一些該藥品在輕微或中度支氣管性氣喘上不具有足夠效應的不反應者。因此，已經對具有比現存藥劑高的治療活性之藥劑有所需求。

用來達成目標的方法之一為提高該等藥劑的白三烯素受體拮抗活性。現在可商業購得的三種化合物全部為  $\text{cysLT}_1$  拮抗劑。至於增強受體拮抗活性的方法，已策劃出進一步提高  $\text{cysLT}_1$  拮抗活性的方法及建構出  $\text{cysLT}_1$  拮抗活性與  $\text{cysLT}_2$  拮抗活性之組合的方法。

同時，治氣喘藥需要在有規律的基礎上用藥，因此，為了服藥方便，口服製劑較佳。在口服製劑當中，對方便用藥來說，具有較低服用頻率的藥物較佳。換句話說，口服具有長時間活性之抗氣喘藥物較佳。關於口服製劑之發展，改良藥物效力的持續期間非常重要。

但是，特別在口服製劑中，有興趣的化合物會有本身不穩定、會有至標的器官之傳遞差、或會具有較早的新陳代謝及排泄(即使該化合物的拮抗活性有效力)。為了這些理由，不容易獲得具有長持續效力效應的化合物。

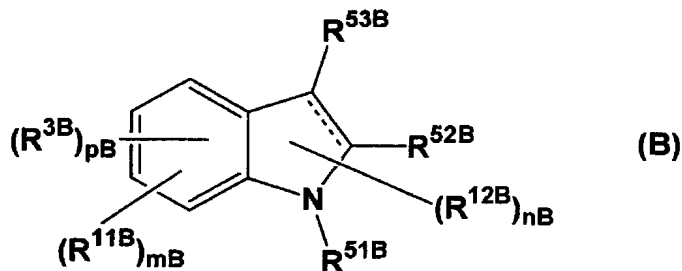
WO 2005/021518(專利文件1)揭示出式(A)之化合物：



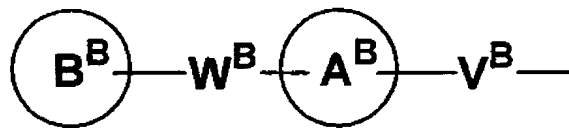
其中 $R^{1A}$ 及 $R^{2A}$ 各者各自獨立地代表具有酸性基團(其可被保護)之基團、 $D^A$ 及 $E^A$ 各者各自獨立地代表一鍵結或具有1至8個原子之主鏈的間隔子、 $R^{3A}$ 代表取代基、環 $A^A$ 代表可進一步具有取代基的環狀基團、環 $B^A$ 代表可進一步具有取代基的環狀基團、 $Y^A$ 及 $Z^A$ 各者各自獨立地代表碳原子或氮原子、及  $\text{-----}$  代表單鍵或雙鍵；其中當 $Y^A$ 及/或 $Z^A$ 代表氮原子、該鍵結代表單鍵時，其具有cysLT<sub>2</sub>受體拮抗效應。

但是，即使在其中已揭示出多種環融合化合物，其並無該環特別促進藥物效力的持續期間之揭示或建議。

WO 2006/090817(專利文件2)揭示出式(B)之化合物：



其中 $R^{11B}$ 及 $R^{12B}$ 各者各自獨立地代表取代基；選自於 $R^{51B}$ 、 $R^{52B}$ 及 $R^{53B}$ 之二個基團各者各自獨立地代表具有酸性基團(其可被保護)的基團， $R^{51B}$ 、 $R^{52B}$ 及 $R^{53B}$ 的其它代表氮原子或取代基； $R^{3B}$ 代表



(其中  $V^B$  及  $W^B$  各者各自獨立地代表一鍵結或具有 1 至 8 個原子的主鏈之間隔子；及環  $A^B$  與環  $B^B$  各者各自獨立地代表可具有取代基的環狀基團)或其類似基團； $mB$  代表 0 或整數 1 至 4、 $nB$  代表 0 或整數 1 至 2、 $pB$  代表 0 或 1 及  $\text{-----}$  代表單鍵或雙鍵；其中  $mB$  與  $pB$  之總和為小於或等於 4 的整數(該等基團之說明已摘錄出需要的部分)；其具有有效力的白三烯素受體拮抗效應，且組合著具有優良的口服活性。已經對在式中所描述的符號摘錄出需要的部份。

但是，即使在先前提出的專利文件中已描述出多種取代基，其並無可以該取代基及/或取代位置之種類為準來獲得效應的揭示或建議。特別是，專利文件 2 未完全言明改良藥物效力的持續期間與保留有效力的口服活性之方法。再者，在專利文件 2 中， $V^B$  代表三鍵的化合物之實施例僅有在實施例 101 中所描述的 4-(1-(羧甲基)-7-{[2-羥基-4-(4-苯氧基丁氧基)苯基]乙炔基}-1H-吡啶-3-基)丁酸。

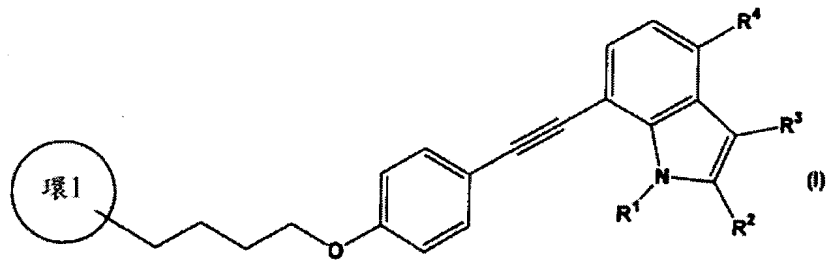
## 【發明內容】

### 發明揭示

因此，已需要找出一種具有有效力的口服活性及長持續效應之  $cysLT_1/cysLT_2$  受體拮抗劑。

本發明之此及其它目標已經藉由式(I)之化合物有用作為用於呼吸性疾病的治療藥物之研究結果達成。換句話說，本發明係關於：

(1) 一種式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥：



其中：

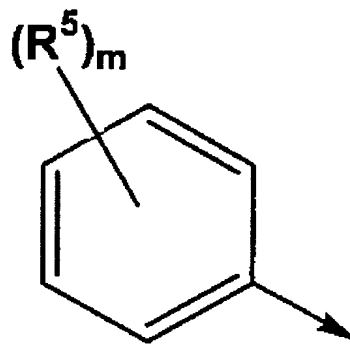
$R^1$ 代表羧甲基或3-羧丙基；

$R^2$ 代表氫原子或C1-4烷基；

$R^3$ 代表[1-(羧甲基)環丙基]甲基或3-羧丙基；

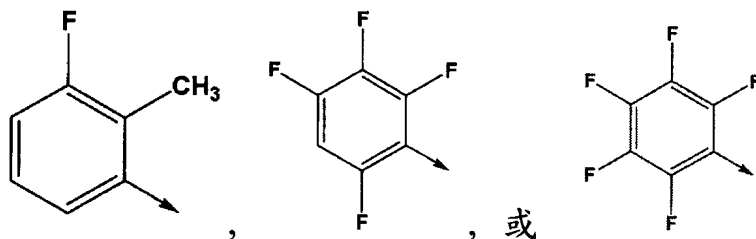
$R^4$ 代表氫原子或鹵素原子；及

環1代表：



其中 $R^5$ 代表C1-4烷基或鹵素原子、 $m$ 代表0或整數1至5，當 $m$ 為2或更大時， $R^5$ 可相同或不同；且箭號係結合至丁氧基。

(2) 根據上述第(1)項之化合物，其中該環1為



其中箭號具有與在上述第(1)項中相同的意義。

(3)根據上述第(2)項之化合物，其中R<sup>1</sup>為3-羧丙基及R<sup>3</sup>為3-羧丙基。

(4)根據上述第(1)項之化合物，其中該化合物為：

(i)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(ii)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(iii)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(iv)4,4'-[7-({4-[4-(2,3-二氟苯氧基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(v)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(vi)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(vii)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(viii)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(ix)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(x)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(xi) 4,4'-[7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(xii) 4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(xiii) 4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(xiv) [3-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]醋酸；

(xv) (1-{{1-(羧甲基)-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基}甲基}環丙基)醋酸；

(xvi) [3-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]醋酸；或

(xvii) 4,4'-[7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸。

(5) 一種醫藥組合物，其包含在上述第(1)項中所描述的模式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥作為活性成份。

(6) 根據上述第(5)項之組成物，其為cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗劑；

(7) 根據上述第(6)項之組成物，其為用來防止及/或治療cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體主導性疾病的藥劑；

(8) 根據上述第(7)項之組成物，其中該cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體主導性疾病為呼吸性疾病；

(9) 根據上述第(8)項之組成物，其中該呼吸性疾病為氣喘、慢性阻塞性肺疾、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎、嚴

重急性呼吸道症候群、急性呼吸窘迫症候群、過敏性鼻炎、竇炎、肺纖維變性或咳嗽；

(10)一種藥劑，其包含在上述第(1)項中所描述的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥與一或多種選自於下列的成員：白三烯素受體拮抗劑、類固醇型藥劑、抗組織胺藥劑、磷酸二酯酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、抗膽鹼藥、5-脂肪氧合酶抑制劑、前列腺素類、非類固醇型消炎藥劑、擬交感神經藥、凝血脂素合成酶抑制劑及凝血脂素受體拮抗劑；

(11)一種用來在哺乳動物中防止及/或治療cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體主導性疾病之方法，其包括將一有效量在上述第(1)項中所描述的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥給藥至需要其的哺乳動物；及

(12)一種在上述第(1)項中所描述的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥的用途，其使用來製造用來防止及/或治療cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體主導性疾病之藥劑。

#### 圖式簡單說明

第1圖顯示出4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第2圖顯示出4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

第3圖顯示出4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁

氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第4圖顯示出4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

第5圖顯示出4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第6圖顯示出4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

## 【實施方式】

發明之詳細說明

由於為了解決上述提及的問題之密集研究，本發明之發明家發現式(I)之化合物強烈地拮抗cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體，且甚至在口服給藥實例中，其亦具有長持續效應。

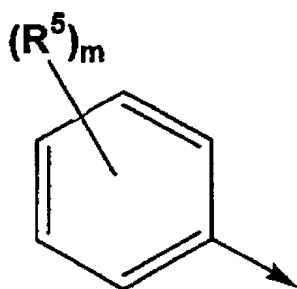
在本發明中，R<sup>1</sup>代表羧甲基或3-羧丙基。

在本發明中，R<sup>2</sup>代表氫原子或C1-4烷基。該C1-4烷基的實施例可包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基及其類似基團。

在本發明中，R<sup>3</sup>代表[1-(羧甲基)環丙基]甲基或3-羧丙基。

在本發明中，R<sup>4</sup>代表氫原子或鹵素原子。該鹵素原子的實施例可包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子及其類似原子。

在本發明中，環1代表



其中 $R^5$ 代表C1-4烷基或鹵素原子、 $m$ 代表0或整數1至5，當 $m$ 為2或更大時， $R^5$ 可相同或不同；且箭號係結合至丁氧基。由 $R^5$ 所表示的“C1-4烷基”具有與由 $R^2$ 所表示的C1-4烷基相同之意義。由 $R^5$ 所表示的鹵素原子具有與由 $R^4$ 所表示之鹵素原子相同的意義。

在本發明中， $R^1$ 為3-羧丙基較佳。

在本發明中， $R^2$ 為C1-4烷基較佳及甲基更佳。

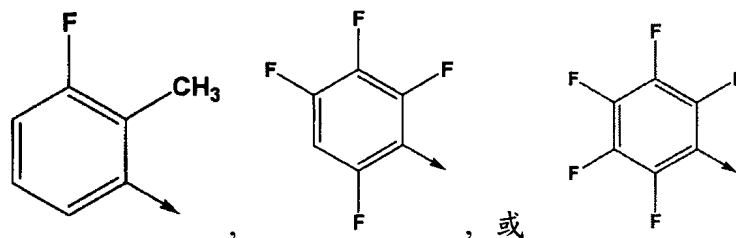
在本發明中， $R^3$ 為3-羧丙基較佳。

在本發明中， $R^4$ 為氫原子或氟原子較佳。

在本發明中， $R^5$ 為甲基或氟原子較佳。

在本發明中， $m$ 為整數2至5較佳。

在本發明中，環1為下列較佳：



其中箭號係結合至丁氧基。

在本發明中，式(I)為式(I-1)較佳：



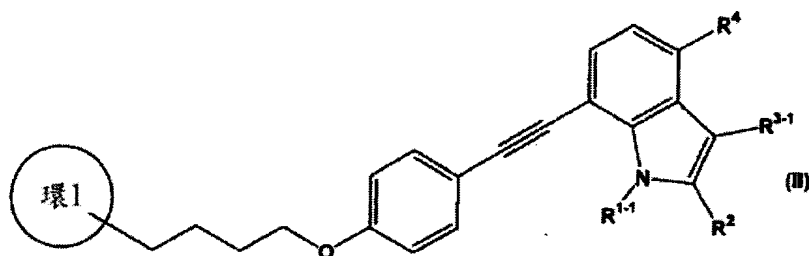
-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(8)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(9)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(10)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(11)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(12)4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(13)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；(14)[3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]醋酸；(15)(1-{[1-(羧甲基)-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}環丙基)醋酸；(16)[3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]醋酸；或(17)4,4'-[7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；及其鹽、溶劑化物或前藥。

更佳的化合物為4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；或4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶

-1,3-二基]二丁酸；其鹽、溶劑化物或前藥。

式(I)之本發明的化合物可藉由已知方法製備，例如，於此之後所描述的方法、類似其之方法、或在實施例中所描述之方法。在下列製備方法每種中，起始物質可以鹽形式使用。可使用下列提到的式(I)之醫藥可接受的鹽作為該鹽。

式(I)之化合物可根據式(II)之化合物的鹼性水解反應來製備：



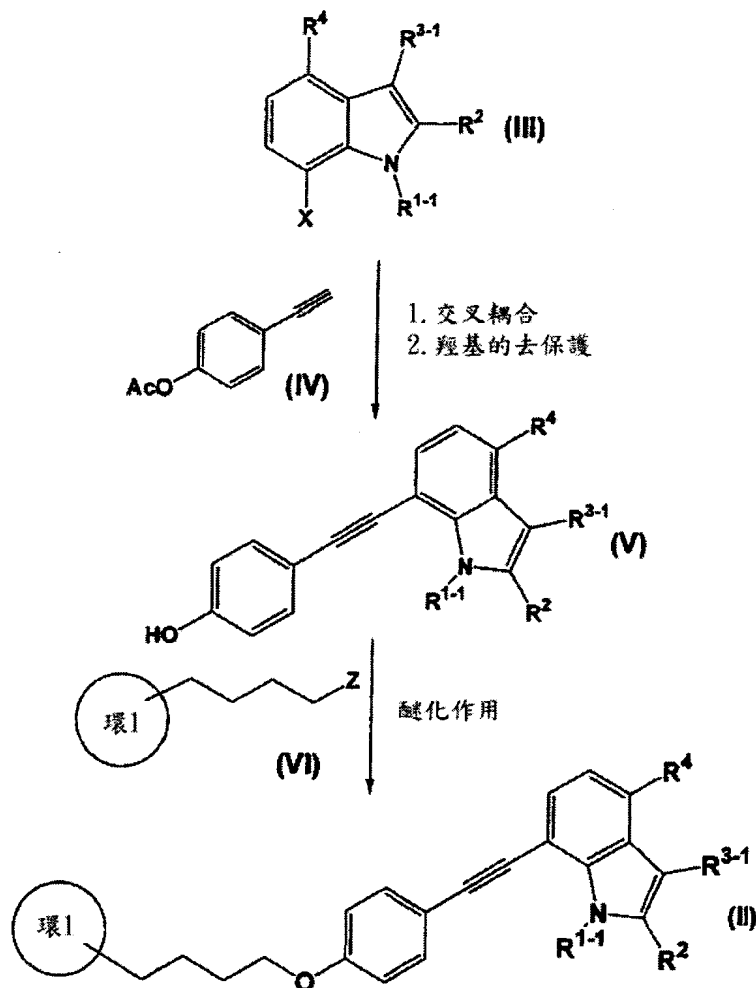
其中， $R^{1-1}$ 代表甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、3-(甲氧基羰基)丙基或3-(乙氧基羰基)丙基；及 $R^{3-1}$ 代表[1-(甲氧基羰基甲基)環丙基]甲基、[1-(乙氧基羰基甲基)環丙基]甲基、3-(甲氧基羰基)丙基或3-(乙氧基羰基)丙基。

例如，使用鹼金屬的氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等等)、鹼土金屬的氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等等)或碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀等等)或其水溶液或其混合物，在溫度0至120°C下，於有機溶劑(乙二醇、甲醇、乙醇、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧基乙烷等等)中，進行該式(II)之化合物的鹼性水解反應。

可根據如顯示在反應方法1中的方法來製備式(II)之化合物。在反應方法1中，X代表溴原子、碘原子或三氟甲磺醯氧基，AcO代表乙醯氧基，Z代表鹵素原子、羥基、甲

磺醯氧基或對-甲苯磺醯氧基，及其它符號代表與上述定義相同的意義。

### 反應方法1



在反應方法1中，可在如於下列提出之條件下或在如於本專利說明書中所描述的實施例之條件下，進行該交叉耦合反應、羥基的去保護反應及醚化反應。

例如，在有機溶劑(醋酸乙酯、醋酸異丙酯、苯、甲苯、二甲苯、庚烷、環己烷、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧基乙烷、乙醇、異丙醇、聚乙二醇、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙腈、水、其混合物等等)中，於鹼(二

乙胺、三乙胺、丙胺、二異丙基胺、二異丙基乙基胺、二丁基胺、三丁胺、吡咯啉、哌啉、N-甲基哌啉、1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、吡啉、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾、磷酸鈉、磷酸鉀、氟化鉀等等)及觸媒(鈀觸媒(例如，四(三苯膦)鈀( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )、二氯雙(三苯膦)鈀( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ )、醋酸鈀( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、二氯化鈀( $\text{PdCl}_2$ )、鈀黑、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵)二氯鈀( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ )、二氯二烯丙基鈀( $\text{PdCl}_2(\text{烯丙基})_2$ )、碘化苯基二(三苯膦)鈀( $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ )、三(二亞苄基丙酮)二鈀( $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ )、雙(三三級丁基膦)鈀( $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ )等等)單獨、或其與配體(例如，三苯膦、三三級丁基膦等等)之混合物、或其與銅觸媒(例如，碘化銅(I))等等)之混合物存在或缺乏下，及於相轉換觸媒(例如，氟化四丁基銨、溴化四丁基銨、碘化四丁基銨、醋酸四丁基銨等等)存在或缺乏下，在從室溫至 $120^\circ\text{C}$ 下，進行該在式(III)之化合物與式(IV)之化合物間的交叉耦合反應。

在該交叉耦合反應後，例如，於有機溶劑(甲醇、乙醇、四氫呋喃、二氧六環、二甲氧基乙烷或其混合物等等)中，使用鹼金屬的氫氧化物(氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰等等)、鹼土金屬的氫氧化物(氫氧化鋇、氫氧化鈣等等)或碳酸鹽(碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾等等)或其水溶液或其混合物，於溫度 $0$ 至 $100^\circ\text{C}$ 下，進行該羥基的去保護反應。

(1)當Z為鹵素原子、甲磺醯氧基或對-甲苯磺醯氧基時，例如，在有機溶劑(諸如，二甲基甲醯胺、二甲基亞砜、

N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氫呋喃、苯或甲苯)中，於鹼金屬的氫氧化物(諸如，氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰)、鹼土金屬的氫氧化物(諸如，氫氧化鋇或氫氧化鈣)或碳酸鹽(諸如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈉)、鹼金屬的磷酸鹽(諸如磷酸鉀)或其水溶液或其混合物存在下，及於相轉換觸媒(例如，氟化四丁基銨、溴化四丁基銨、碘化四丁基銨、醋酸四丁基銨等等)存在或缺乏下，在溫度0°C至120°C下，進行在式(V)之化合物與式(VI)之化合物間的醚化。

(2)當Z為羥基時，例如，在有機溶劑(諸如二氯甲烷、二乙基醚、四氫呋喃、乙腈、苯或甲苯)中，於偶氮化合物(諸如，偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羧基)二哌啉或1,1'-偶氮雙(N,N-二甲基甲醯胺))及磷化合物(諸如，三苯磷、三丁基磷或三甲基磷)存在下，在溫度0至60°C下進行醚化反應。

可例如使用在本專利說明書之實施例2、10、20或51中所描述的方法或習知的已知方法來製備式(III)之吡啶化合物。

使用作為起始物質或試劑及式(III)、(IV)及(VI)之化合物本身已知，或可容易地使用在本專利說明書的實施例中所描述之方法或任何習知的已知方法來製備，例如，描述在“綜合有機轉換：官能基製備指南(Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations)，第2版(由理查(Richard)C.拉若克(Larock)編寫，約翰威利及宋斯公司(John Wiley & Sons Inc.)，1999)”

中之方法。

如將由熟習該項技術者明瞭，在本專利說明書的每個反應中，可使用水浴、油浴、沙浴或微波來進行該反應與加熱。

在本專利說明書的每個反應中，亦可使用適當地支撐在聚合物(例如，聚苯乙烯、聚丙烯醯胺、聚丙烯、聚乙二醇等等)上之經固相支撐的試劑。

在本專利說明書的每個反應中，該反應產物可藉由習知的純化方法純化，例如，在常壓或減壓下蒸餾、使用矽凝膠或矽酸鎂之高性能液相層析法、薄層色層分析法、離子交換樹脂、清除劑樹脂或管柱層析法或洗滌、或再結晶。可對每個反應進行純化，或可在某些反應完成後進行純化。

除非其它方面有特別提到，否則在本發明中包含全部的異構物。例如，任何比例之互變體、藉由層析分離所產生的極性化合物(高極性化合物及低極性化合物)、平衡化合物、旋轉異構體及其混合物全部包含在本發明中。

式(I)之化合物可藉由使用在本專利說明書之實施例中所描述的方法或任何習知的已知方法轉換成鹽。較佳的鹽有醫藥可接受的鹽。

該化合物的鹽之實施例包括鹼金屬的鹽、鹼土金屬的鹽、銨鹽及胺鹽。

該鹽可溶於水較佳。合適的鹽之實施例包括鹼金屬(諸如鉀及鈉)的鹽、鹼土金屬(諸如鈣及鎂)的鹽、銨鹽及醫藥上可接受的有機胺之鹽(諸如，四甲基銨、三乙胺、甲胺、

二甲基胺、環戊胺、苜胺、苯乙基胺、哌啶、單乙醇胺、二乙醇胺、三(羥甲基)胺基甲烷、離胺酸、精胺酸及N-甲基-D-還原葡糖胺)。

式(I)之化合物及其鹽可使用在本專利說明書之實施例中所描述的方法或任何習知的已知方法轉換成溶劑化物。該溶劑化物無毒且可溶於水較佳。適當的溶劑化物之實施例可包括溶劑化物，諸如水合物及醇化物(例如，乙醇化物等等)。

該cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗化合物亦可以式(I)之化合物的前藥形式使用。

名稱式(I)之化合物的“前藥”指為一在活體中藉由與酵素、胃酸或其類似物反應轉換成式(I)之化合物的化合物。式(I)之化合物的前藥之實施例包括由R<sup>1</sup>及/或R<sup>3</sup>所表示的羧基例如經酯化或醯胺化之化合物(例如，式(I)之化合物的羧基經乙基酯化、異丙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基胺基甲基酯化、特戊醯基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己基氧基羰基乙基酯化、1-[(環己氧基)羰基]氧基}乙基酯化、甲基醯胺化等等之化合物)，或該羧基由羥甲基等等置換的化合物。這些化合物可藉由本身已知的方法製備。式(I)之化合物的前藥可為水合物及非水合物。

此外，該式(I)之化合物可以同位素(例如，<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I、

<sup>125</sup>I等等)標記等等。

[毒性]

式(I)之化合物具有非常低的毒性及視為安全足以用於醫藥用途。

[應用至藥物]

本發明之化合物想要拮抗cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體。此外，該化合物有用作為例如呼吸道收縮抑制劑、炎症細胞(例如，嗜伊紅血球、嗜中性白血球、淋巴細胞、嗜鹼細胞等等)浸潤抑制劑、黏液分泌物抑制劑、或增加呼吸道過敏性的抑制劑。

再者，本發明之化合物有用作為用來防止及/或治療cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體相關疾病的藥劑，例如，呼吸性疾病(例如，氣喘(支氣管性氣喘、阿斯匹靈誘發性氣喘、運動誘發性氣喘等等)、慢性阻塞性肺疾(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎(間質性肺炎、嗜伊紅性肺炎等等)、嚴重急性呼吸道症候群(SARS)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、呼吸暫停症候群(睡眠呼吸中止症、伴隨著扁桃體腺樣體肥大之睡眠呼吸障礙、在腺樣增殖體切除術/扁桃腺切除術後之睡眠呼吸障礙、或其類似疾病)、過敏性鼻炎、竇炎(急性竇炎、慢性竇炎等等)、肺纖維變性、咳嗽(慢性咳嗽等等)及其類似疾病);或作為祛痰劑;或作為止咳藥。

再者，本發明之化合物亦有用作為用來改良呼吸功能的藥劑。如於本文中所使用，名稱“呼吸功能”指為例如進入/來自肺之空氣流入或流出(肺的肺活量)、將氧從肺傳遞

至血液以造成CO<sub>2</sub>從血液排出至身體外(氧交換容量)、呼吸阻力或其類似現象。

如於本文中所使用，名稱“呼吸器官”指為與呼吸相關的身體部分，諸如呼吸道、口腔、鼻腔、鼻竇、氣管、支氣管、細支氣管及肺。

此外，本發明之化合物亦有用地用來防止及/或治療包含cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體的其它疾病，諸如心血管疾病(例如，心絞痛、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、心臟機能不全、節律不整、心肌病(擴張型心肌病、肥厚型心肌病等等)、心包炎、瓣膜炎、心肌炎、心包填塞、低心輸出量症候群、僧帽瓣狹窄等等)、囊性纖維變性、動脈粥瘤硬化、肺纖維變性、栓塞性腦中風、腦水腫、動脈瘤性頭痛(偏頭痛、叢發性頭痛、緊縮型頭痛等等)、婦科疾病(子宮內膜組織異位形成、痛經等等)、梅尼爾氏症(Meniere's disease)、癲癇、癌、腎臟病、胃腸潰瘍、腸道發炎疾病及其類似疾病。

如於本文中所使用，名稱“cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗活性”意謂著本發明之化合物在cysLT<sub>1</sub>受體及cysLT<sub>2</sub>受體二者上具有拮抗效應。

本發明之化合物亦可與用於1)補充及/或提高本發明之化合物的防止及/或治療效應等等，2)改良本發明之化合物的藥物動力學及吸收及減少劑量等等，及/或3)減低本發明之化合物的副作用等等的目的之其它藥組合著給藥。

本發明之化合物及其它藥可以組合藥物形式(其具有這些組分已配製至一種製劑中)給藥，或可以分別的製劑給

藥。在以分別的製劑給藥這些藥之實例中，它們可同時或在不同時間處給藥。在後者實例中，本發明之化合物可在其它藥前給藥。再者，其它藥可在本發明之化合物前給藥。用來給藥這些之方法可相同或不同。

上述提及的其它藥可為低分子化合物或高分子蛋白質、多胜肽、多核苷酸(DNAs、RNAs及基因)、反義股、誘騙物、抗體、疫苗等等。該其它藥的劑量可採用臨床使用的劑量作為標準來適當地選擇。可依欲治療的患者之年齡及體重、給藥方法及次數、目標疾病、其症狀或條件、組合等等來適當地選擇在本發明之化合物与其它藥間的調配物比率。例如，該其它藥可相對於1質量份之本發明的化合物在範圍0.01至100質量份內使用。該其它藥可單獨或以其任何組合(例如，以適當比率選自於下列相同或不同群組的任何一或多種化合物)給藥。要了解，以上述提及的機制為基礎，提供用以補充及/或提高本發明之化合物的防止及/或治療效應之其它藥不僅包括至今已發現者，而且亦包括未來將發現者。

對上述描述的組合藥物就防止及/或治療效應而論有效之疾病無特別限制。該等疾病可為本發明之化合物的防止及/或治療效應能被補充及/或提高之那些。

能作用以補充及/或提高本發明之化合物對抗氣喘的防止及/或治療效應之其它藥的實施例包括白三烯素受體拮抗劑、抗組織胺藥、磷酸二酯酶抑制劑、彈性蛋白酶抑制劑、抗膽鹼藥、抗過敏藥(化學媒介者釋放抑制劑、組織

胺拮抗劑、凝血脂素合成酶抑制劑、凝血脂素受體拮抗劑、Th2細胞素抑制劑等等)、類固醇型藥劑、支氣管擴張劑(黃嘌呤衍生物、擬交感神經藥、副交感神經抑制劑)、疫苗治療劑、黃金調配物、中國草本藥物、非類固醇型消炎藥劑、5-脂肪氧合酶抑制劑、5-脂肪氧合酶活化蛋白質拮抗劑、白三烯素合成抑制劑、前列腺素類、大麻鹼(cannabinoid)-2受體刺激藥、止咳藥、祛痰劑、來自己預防接種牛痘病毒的兔之皮膚組織的萃取物及其類似物。

該白三烯素受體拮抗劑的實施例包括普侖司特水合物、蒙特魯卡斯特鈉、熱發羅卡斯特、MK-571、LY-203647、WY-46016、WY-48422、WY-49353、WY-49451、RG-12553、MDL-43291、CGP-44044A、RG-14524、LY-287192、LY-290324、L-695499、RPR-105735B、WAY-125007、OT-4003、LM-1376、LY-290154、SR-2566、L-740515、LM-1453、CP-195494、LM-1484、CR-3465、阿魯司特(ablukast)、波比魯司特(pobilukast)、蘇魯司特(sulukast)、L-648051、RG-12525、RG-7152、SK&F-106203、SR-2640、WY-50295、伊拉魯司特(iralukast)鈉、維魯司特(verlukast)、MCC-847、BAY-x-7195、里托魯司特(ritolukast)、辛那魯司特(cinalukast)、CGP-44826、FK-011、YM-158、MEN-91507、KCA-757、RS-601、RS-635、S-36496、ZD-3523、DS-4574、吡咯司特(piromast)、AS-35、YM-57158、MCI826、NZ-107、4414-CERM、YM-16638、Wy-48252、Wy-44329、Wy-48090、VUF-4679、托美魯司特(tomelukast)、

SM-11044、SC-39070、OT-3473、N-2401、LY-243364、L-649923、多夸司特(doqualast)、DP-1934、YM-17551、Wy-47120、VUF-K-8707、SK&F-88046、SK&F-101132、SK&F-102922、LY-137617、LY-163443、LY-302905、L-647438、L-708738、KY-234、FPL-55712、CP-288886、S-36527、CGP-35949、CS-615、MDL-19301D、SCH-40120及ZD-3705等等。

該白三烯素受體拮抗劑為普侖司特水合物、蒙特魯卡斯特鈉、熱發羅卡斯特或MK-571較佳，及該白三烯素受體拮抗劑為普侖司特水合物、蒙特魯卡斯特鈉或熱發羅卡斯特更佳。

該抗組織胺藥的實施例包括苯海拉明、二苯拉林(diphenylpyraline)鹽酸、二苯拉林8-氯茶鹼鹽(teoclolate)、克雷滿汀(clemastine)反丁烯二酸鹽、乘暈寧(dimenhydrinate)、dl-氯曲米(chlorpheniramine)順丁烯二酸鹽、d-氯曲米順丁烯二酸鹽、曲普利啉(triprolidine)鹽酸、普魯米近(promethazine)鹽酸、阿利馬吡(alimemazine)酒石酸鹽、異西噴地(isothipendyl)鹽酸、高氯環吡啶(homochlorcyclizine)鹽酸、羥吡、賽庚啉(cyproheptadine)鹽酸、左卡巴斯汀(levocabastine)鹽酸、阿斯特咪唑(astemizole)、貝波塔斯汀(bepotastine)、地氯雷他定(desloratadine)、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、莫米松(mometasone)糠酸鹽、咪唑斯汀(mizolastine)、BP-294、安多司特(andelast)、金諾芬(auranofin)、阿伐斯汀(acrivastine)

等等。

磷酸二酯酶4抑制劑作為該磷酸二酯酶抑制劑較佳。該磷酸二酯酶4抑制劑之實施例包括環戊苯比酮、西洛司特(cilomilast)(商品名稱：阿里芙羅(Ariflo))、Bay19-8004、NIK-616、羅芙魯密拉斯特(roflumilast)(BY-217)、西潘茶鹼(cipamfylline)(BRL-61063)、阿替唑命(atizoram)(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485等等。

該彈性蛋白酶抑制劑的實施例包括西維來司他(sivelestat)鈉水合物(ONO-5046)、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665、ZD-0892、ZD-8321、GW-311616、AE-3763、DMP-777、L-659286、L-658758、L-680833、L-683845等等。

該抗膽鹼藥的實施例包括溴化異丙托品、溴乙東莨菪鹼、氟托溴銨(flutropium bromide)、西托溴銨(cimetropium bromide)、替米維林(temiverine)、托溴銨(tiotropium bromide)、瑞伐托瑞(revatropate)(UK-112166)等等。

在抗過敏藥當中，該化學媒介者釋放抑制劑的實施例包括色甘酸鈉、曲尼司特(tranilast)、氨來咕諾(amlexanox)、瑞吡司特(repirinast)、異丁司特(ibudilast)、吡嘑司特(pemirolast)鉀、他扎司特(tazanolast)、奈多羅米(nedocromil)、色甘酸鹽、伊拉帕泛(israpafant)等等。

在抗過敏藥當中，該組織胺拮抗劑之實施例包括可多替芬(ketotifen)反丁烯二酸鹽、氮卓斯汀(azelastine)鹽酸、

奧沙米特(oxatomide)、美喹塔吡(mequitazine)、丁苯派丁醇、依美斯汀(emedastine)反丁烯二酸氫鹽、依匹斯汀(epinastine)鹽酸、依巴斯汀(ebastin)、西替利吡(cetirizine)鹽酸、奧洛他定(olopatadine)鹽酸、氯雷他定(loratadine)、非索非那定(fexofenadine)等等。

在抗過敏藥當中，該凝血脂素合成酶抑制劑的實施例包括奧扎格雷(ozagrel)鹽酸、咪曲司特(imitrodast)鈉等等。

在抗過敏藥當中，該凝血脂素受體拮抗劑的實施例包括塞曲司特(seratrodast)、雷馬曲班(ramatroban)、多米曲班(domitroban)鈣水合物、KT-2-962等等。

在抗過敏藥當中，該Th2細胞素抑制劑的實施例包括甲磺司特(suplatast tosilate)等等。

作為外用藥的類固醇型藥劑包括氯倍他索(clobetasol)丙酸鹽、雙氟拉松(diflorasone)醋酸鹽、醋酸氟輕松(fluocinonide)、莫米松糠酸鹽、倍他米松(betamethasone)二丙酸鹽、倍他米松丁酸鹽丙酸鹽、倍他米松戊酸鹽、二氟孕甾丁酯(difluprednate)、可滅喘(budesonide)、二氟特隆(diflucortolone)戊酸鹽、安西奈德(amcinonide)、哈西奈德(halcinonide)、地塞米松(dexamethasone)、地塞米松丙酸鹽、地塞米松戊酸鹽、地塞米松醋酸鹽、氫化可體松醋酸鹽、氫化可體松丁酸鹽、氫化可體松丁酸鹽丙酸鹽、地潑羅酮(deprodone)丙酸鹽、潑尼松龍戊酸鹽醋酸鹽、丙酮化氟新龍、二丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酮特安皮質醇、氟米松(flumethasone)特戊酸鹽、阿氯米松

(alclometasone)二丙酸鹽、氯倍他松(clobetasone)丁酸鹽、潑尼松龍、氟氫縮松(fludroxycortide)等等。

作為內服藥及注射劑的類固醇型藥劑包括可體松醋酸鹽、氫化可體松，氫化可體松磷酸鈉、氫化可體松琥珀酸鈉、氟氫可體松醋酸鹽、潑尼松龍，潑尼松龍醋酸鹽、潑尼松龍琥珀酸鈉、潑尼松龍醋酸丁酯、潑尼松龍磷酸鈉、鹵潑尼松(halopredone)醋酸鹽、甲基潑尼松龍、甲基潑尼松龍醋酸鹽、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉、特安皮質醇、特安皮質醇醋酸鹽、丙酮特安皮質醇、地塞米松、地塞米松醋酸鹽、地塞米松磷酸鈉、地塞米松棕櫚酸鹽，帕拉米松(paramethasone)醋酸鹽、倍他米松等等。吸入藥包括倍氯米松二丙酸鹽、氟替卡松(fluticasone)丙酸鹽、可滅喘、氟尼縮松(flunisolide)、特安皮質醇、ST-126P、西克雷松耐(ciclesonide)、地塞米松棕櫚酸鹽、莫米松糠酸鹽、普拉羥酮(prasterone)磺酸鹽、地夫可特(deflazacort)、磺庚甲基潑尼松龍(methylprednisolone suleptanate)、甲基潑尼松龍琥珀酸鈉等等。

在支氣管擴張劑當中，該黃嘌呤衍生物的實施例包括胺苯鹼、茶鹼、多索茶鹼(doxophylline)、西潘茶鹼、二羥丙茶鹼(diprophylline)、羥丙茶鹼(proxyphylline)、膽鹼茶鹼等等。

在支氣管擴張藥當中，該擬交感神經藥的實施例包括腎上腺素(epinephrine)、麻黃素鹽酸、dl-甲麻黃鹼(methylephedrine)鹽酸、甲氧那明(methoxyphenamine)鹽

酸、異丙基腎上腺素硫酸鹽、異丙基腎上腺素鹽酸、羥喘硫酸鹽、氯丙那林 (clorprenaline) 鹽酸、喘美特諾 (trimetoquinol) 鹽酸、舒喘靈 (salbutamol) 硫酸鹽、間羥舒喘寧 (terbutaline) 硫酸鹽、海索那林 (hexoprenaline) 硫酸鹽、妥布特羅 (tulobuterol) 鹽酸、普魯卡地魯 (procaterol) 鹽酸、非諾特羅 (fenoterol) 氫溴酸、弗摩特羅 (formoterol) 反丁烯二酸鹽、克侖特羅 (clenbuterol) 鹽酸、馬布特羅 (mabuterol) 鹽酸、沙美特羅 (salmeterol) 羥萘甲酸鹽 (xinafoate)、R,R-弗摩特羅、妥布特羅、吡布特羅 (pirbuterol) 鹽酸、利托君 (ritodrine) 鹽酸、班布特羅 (bambuterol)、多培沙明 (dopexamine) 鹽酸、美盧君 (meluadrine) 酒石酸鹽、AR-C68397、左沙丁胺醇 (levosalbutamol)、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319 等等。

在支氣管擴張藥當中，該副交感神經抑制劑的實施例包括溴化異丙托品、氟托溴銨、溴乙東莨菪鹼、西托溴銨、替米維林、托溴銨、瑞伐托瑞 (UK-112166) 等等。

該疫苗治療劑的實施例包括帕斯帕特 (paspat)、阿斯碎美汀 (asthremedin)、支氣管炎菌苗 (broncasma berna)、CS-560 等等。

該黃金調配物的實施例包括金硫基丁二酸鈉等等。

該基本非類固醇型消炎藥劑的實施例包括羥哌苯噻酮鹽酸、胺苄噻吡酯鹽酸、甲嘧啶唑、依莫法宗 (emorfazone) 等等。

該 5- 脂肪氧合酶抑制劑的實施例包括齊留通

(Zileuton)(齊浮羅(Zyflo))、多西苯醌(docebenone)、皮瑞波斯特(piripost)、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、達布非龍(darbufelone)甲磺酸鹽、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615、AM-103、MK-0633等等。

該5-脂肪氧合酶活化蛋白質拮抗劑之實施例包括MK-591、MK-886、MK-0633、AM-103等等。

該白三烯素合成酶抑制劑的實施例包括金諾芬、丙甦炎痛順丁烯二酸鹽、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、氮來咕諾、E-6700等等。

該前列腺素類(於此之後簡單指為“PG”)的實施例包括PG受體同效劑、PG受體拮抗劑等等。

該PG受體的實施例包括PGE受體(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGD受體(DP、CRTH2)、PGF受體(FP)、PGI受體(IP)、TX受體(TP)等等。

該止咳藥的實施例包括磷酸可待因、二氫可待因磷酸鹽、氧美般諾(oxymetebanol)、右美沙芬(dextromethorphan)氫溴酸、噴托維林(pentoxyverine)檸檬酸鹽、二甲啡烷(dimemorfan)磷酸鹽、奧昔拉定(oxeladin)檸檬酸鹽、氯哌

斯汀(chloperastine)、苯丙哌林(benproperine)磷酸鹽、氯苯達諾(clofedanol)鹽酸、福米諾苯(fominoben)鹽酸、諾司卡賓(noscapine)、替培啉(tipepidine)亥苯甲酸鹽(hibenzate)、依普拉酮(eprazinone)鹽酸、車前草萃取物等等。

該祛痰劑的實施例包括小茴香氫酒精、碳酸氫鈉、碘化鉀、溴己新(bromhexine)鹽酸、櫻桃樹皮萃取物、羧甲司坦(carbocysteine)、福多司坦(fudosteine)、氨溴索(ambroxol)鹽酸、氨溴索鹽酸之控制釋放型製劑、甲基半胱胺酸鹽酸、乙醯基半胱胺酸、L-乙基半胱胺酸鹽酸、四丁酚醛等等。

上述提及的其它藥劑為白三烯素受體拮抗劑、類固醇型藥劑或擬交感神經藥較佳。

該劑形(其目標為將本發明引導至實踐)可為一包含該cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗劑化合物與用來補充及/或提高該化合物(其已配製在一種劑形中)之治療效應的其它藥之醫藥製劑形式，或一包含已各別加工成分別劑型的每種成份之醫藥製劑形式。可根據已知方法進行此加工成劑型。

為了上述提及的目的，典型將包含本發明之化合物的醫藥組合物或本發明之化合物与其它藥劑的組合藥物全身或局部、口服或非經腸道地給藥。

該劑量可依年齡、體重、症狀、治療效應、給藥途徑、治療的持續期間及其類似條件而變化。大體而言，對成年人來說，一天口服給藥一至數次(一天一次較佳)，每次劑量從1毫克至1,000毫克；或一天非經腸道給藥一至數次，每次劑量從0.1毫克至100毫克(靜脈內較佳)，或一天連續給藥

至靜脈從1至24小時。

當該劑量可根據如上所述的多種條件變動時，在某些例子中，低於上述具體指定的劑量之劑量可適當，然而在某些實例中會需要超過該劑量範圍的劑量。

對本發明之目的來說，該化合物以用於口服給藥的固體調配物或用於口服給藥的液體調配物、或可注射調配物、外用藥、栓劑、滴眼液、吸入劑形式及其用於非經腸式給藥的類似形式來給藥。

該用於口服給藥的固體調配物包括例如錠劑、藥丸、膠囊、粉末及顆粒。膠囊包括硬膠囊及軟膠囊。

在此用於口服給藥的固體調配物中，一或多種活性藥劑根據一般方法直接配製，或與一或多種賦形劑(乳糖、甘露醇、葡萄糖、微晶纖維素、澱粉等等)、結合劑(羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、鋁偏矽酸鎂等等)、崩解劑(纖維素羥乙酸鈣等等)、潤滑劑(硬脂酸鎂等等)、安定劑或增溶劑(麩胺酸、天冬胺酸等等)及其類似物混合。若需要的話，該調配物可塗佈包衣劑(諸如糖、明膠、羥丙基纖維素、或羥基丙基甲基纖維素酞酸酯)、或可塗佈二或更多層。亦包括由可吸收的物質(諸如明膠)製得之膠囊。

該用於口服給藥的液體調配物包括醫藥可接受的水溶液、懸浮液、乳液、糖漿、藥液酞等等。在此液體調配物中，已將一或多種活性藥劑溶解、懸浮或乳化在通常使用的稀釋劑(例如，純水、乙醇或其混合物)中。再者，此液體調配物亦可包括潤溼劑、懸浮劑、乳化劑、變甜劑、調味

劑、芳香劑、防腐劑或緩衝劑。

該用於非經腸式給藥之可注射調配物包括例如溶液、懸浮液、乳液及用於注射的固體調配物(其在使用前溶解、懸浮或乳化至用於注射的溶劑中)。該可注射調配物藉由將一或多種活性物質溶解、懸浮或乳化在溶劑中來製備。該溶劑的實施例可包括用於注射的蒸餾水、鹽液、蔬菜油、丙二醇、聚乙二醇或醇類(諸如乙醇)、及其任何組合。該可注射調配物可進一步包含安定劑、增溶劑(麩胺酸、天冬胺酸、聚山梨酸酯80(註冊商標)等等)、懸浮劑、乳化劑、鎮靜劑、緩衝劑或防腐劑等等。這些藉由在最後製程中消毒或藉由無菌操作方法來製備。再者，它們可藉由下列方式使用：首先製造出一無菌的固體調配物(諸如經冷凍乾燥的調配物)；及其使用前，將其溶解在經消毒或無菌用於注射的蒸餾水或另一種無菌溶劑中。

該用於非經腸式給藥的滴眼液可為液體滴眼液形式、懸浮液型式滴眼液、乳液型式滴眼液或在實際使用後立即溶解於溶劑中之滴眼液、或眼藥膏。

這些滴眼液藉由已知方法製備。例如，在液體滴眼液的實例中，它們可依需求藉由適當地選擇及併入張度劑(氯化鈉、濃甘油等等)、緩衝劑(磷酸鈉、醋酸鈉等等)、界面活性劑(聚山梨酸酯80(商品名稱)、聚氧乙烯40硬脂酸酯、經聚氧乙烯硬化的蓖麻油等等)、安定劑(檸檬酸鈉、依地酸鈉等等)、及防腐劑(氯化苄烷銨、對羥苯甲酸酯等等)、及其類似物來製備。這些藉由在最後製程中消毒或藉由無菌

的操作方法來製備。

該用於非經腸式給藥之可吸入調配物可為氣霧劑、可吸入液體調配物或可吸入粉末形式。該可吸入液體調配物可在應用前溶解、懸浮或乳化於水或其它適當媒質中。

這些可吸入調配物可根據已知方法製備。例如，可吸入液體調配物可依需求藉由適當地選擇防腐劑(氯化苄烷銨、對羥苯甲酸酯等等)、著色劑、緩衝劑(磷酸鈉、醋酸鈉等等)、張度劑(氯化鈉、濃甘油等等)、增稠劑(羧基乙烯基聚合物等等)、吸收促進劑及其類似物來製備。

該可吸入粉末可依需求藉由適當地選擇及併入潤滑劑(硬脂酸、其鹽(例如，硬脂酸鎂)等等)、結合劑(澱粉、糊精等等)、賦形劑(乳糖、纖維素等等)、著色劑、防腐劑(氯化苄烷銨、對羥苯甲酸酯等等)、吸收促進劑及其類似物來製備。

該可吸入液體調配物典型可藉由噴灑器(例如霧化器、噴霧器等等)給藥，及該可吸入粉末可藉由使用用於粉末調配物的吸入器給藥。

用於非經腸式給藥的其它調配物包括用於外部塗敷之液體製劑、軟膏、擦劑、噴灑調配物、栓劑、用於陰道內給藥的陰道藥栓、及其類似物，其包含一或多種活性物質及可藉由習知的方法加工。

除了通常使用之稀釋劑外，該噴灑調配物包括安定劑(諸如亞硫酸氫鈉)及張力授予緩衝劑(例如，張度劑，諸如氯化鈉、檸檬酸鈉或檸檬酸)。對噴灑調配物之製備來說，其細節可例如在美國專利案號2,868,691及3,095,355中找到。

## 實施例

雖然本發明將藉由下列實施例及生物實施例更詳細地描述，但其不限於此。

如在層析分離及TLC的位置中所指示出之括弧內的溶劑指為如所使用之沖提溶劑或發展溶劑，且其比率以體積為基礎。如在NMR標題下所指示出之括弧內的溶劑指為在測量時所使用之溶劑。

使用ACD/名稱(ACD/Name)(版本6.00，由先進化學發展公司(Advanced Chemistry Development Inc.)製造)來命名在下列實施例中的化合物。

在確認結晶的一致性之粉狀X射線繞射光譜中，繞射角度( $2\theta$ )及其整體圖譜重要，及相對強度稍微可依結晶生長的方向、顆粒尺寸及測量條件而變化。再者，在確認結晶的一致性之示差掃描卡計(DSC)中，整體圖譜重要，但是其稍微可依測量條件而變化。

### 實施例1

#### 4-(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酸乙酯

在(2-溴苯基)胼鹽酸(14克)於乙醇(60毫升)中的溶液中，加入5-乙醯基戊酸(9.0克)。在50°C下攪拌該反應混合物40分鐘，及向那裏加入濃硫酸(6.0毫升)，接著在迴流下加熱16小時。將該反應混合物加入至飽和碳酸氫鈉水溶液，然後以醋酸乙酯萃取及在無水硫酸鈉上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯=8：1)，以獲得具有下列物理性質的標題化合物

(15克)。

TLC：Rf 0.54(己烷：醋酸乙酯=3：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.23，1.89-2.00，2.31，2.39，2.72，  
4.10，6.95，7.24，7.43，7.91

### 實施例2

4,4'-(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基)二丁酸二乙酯

將在實施例1中所製備的化合物(18克)溶解於二甲基亞  
砷(110毫升)中，及向那裏加入4-溴丁酸乙酯(76克)及碳酸鈉  
(145克)。在50°C下攪拌該反應混合物16小時。將水加入至  
該反應混合物，然後以醋酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有  
機層，及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由中壓製備型  
液相層析計W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司(Yamazen  
Corporation)製造，管柱：主要管柱4L，注入管柱3L；己烷：  
醋酸乙酯=9：1→4：1)純化，以獲得具有下列物理性質的  
標題化合物(24克)。

TLC：Rf 0.31(己烷：丙酮=17：3)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.24，1.26，1.83-1.98，1.98-2.12，2.30，  
2.36，2.39，2.73，4.09-4.20，4.47-4.52，6.88，7.26，7.42

### 實施例3

4,4'-(7-{[4-(乙醯氧基)苯基]乙炔基}-2-甲基-1H-吡啶-1,3-  
二基)二丁酸二乙酯

在實施例2所製備的化合物(5.5克)與醋酸4-乙炔基苯  
酯(3.8克)於乙腈(25毫升)中之溶液中，在氬環境下，加入二  
異丙基胺(3.3毫升)及雙(三三級丁基膦)鈀(320毫克)，接著

在室溫下攪拌15小時。讓該反應混合物過濾過“塞里塑料 (Celite)”(註冊商標)，及濃縮過濾物。所產生的殘餘物藉由中壓製備型液相層析計W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司製造，管柱：主要管柱3L，注入管柱2L；己烷：醋酸乙酯=9：1→7：3)純化，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(5.9克)。

TLC：Rf 0.26(己烷：醋酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.21，1.24，1.86-1.98，2.10-2.22，2.25-2.37，2.75，4.04-4.14，4.59-4.65，7.03，7.11，7.32，7.50，7.55

#### 實施例4

4,4'-{7-[(4-羥基苯基)乙炔基]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸二乙酯

將碳酸鉀(3.1克)加入至在實施例3中所製備的化合物(5.9克)於乙醇(11毫升)與二甲氧基乙烷(11毫升)中之溶液，接著在室溫下攪拌15小時。以水稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗該有機層，在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由中壓製備型液相層析計W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司製造，管柱：主要管柱2L，注入管柱L；己烷：醋酸乙酯=9：1→6：4)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(4.8克)。

TLC：Rf 0.29(己烷：醋酸乙酯=2：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.22，1.26，1.82-1.99，2.05-2.21，2.32，

2.36, 2.75, 4.04-4.14, 4.62, 5.39, 6.83, 7.01, 7.30, 7.42, 7.48

#### 實施例5

##### 4-(五氟苯基)丁-3-烯-1-醇

在1-溴-2,3,4,5,6-五氟苯(50克)於三乙胺(200毫升)中的溶液中，加入3-丁炔-1-醇(15克)、三苯膦(2.7克)、二氯雙三苯基膦鈣(3.6克)及碘化銅(I)(1.9克)，接著在80°C下攪拌16小時。將該反應混合物冷卻至室溫，及向那裏加入三級丁基甲基醚(500毫升)，接著在0°C下攪拌30分鐘。讓該反應混合物過濾過“塞里塑料”(註冊商標)，及濃縮過濾物。所產生的殘餘物藉由快速管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯=95：5→65：35)，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(43克)。

TLC：Rf 0.28(己烷：醋酸乙酯=4：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.81, 2.78, 3.86

#### 實施例6

##### 4-(五氟苯基)丁-1-醇

在實施例5所製備的化合物(43克)於乙醇(430毫升)中之溶液中，加入10%的鈰碳(50%的水含量，4.3克)。以氫置換在該反應系統內的大氣氛，接著在室溫下於氫環境中攪拌6小時。於此，加入10%的鈰碳(50%的水含量，4.3克)，接著在室溫下於氫環境中攪拌2小時。讓該反應混合物過濾過“塞里塑料”(註冊商標)及濃縮過濾物，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(41克)。

TLC：Rf 0.31(己烷：醋酸乙酯=4：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.20-1.38 , 1.52-1.76 , 2.74 , 3.68

#### 實施例7

##### 4-甲基苯磺酸4-(五氟苯基)丁酯

將三乙胺(46毫升)加入至在實施例6所製備的化合物(40克)於甲苯(330毫升)中之溶液，接著在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌。向那裏加入對甲苯磺醯基氯(41克)及三甲胺鹽酸(1.6克)，接著在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌2小時，及在室溫下另外20小時。將該反應混合物冷卻至 $0^\circ\text{C}$ ，及向那裏加入N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(7.3克)，接著攪拌15分鐘。將水加入至該反應混合物，及藉由加入2N鹽酸將水層製成酸性，接著分離出有機層。以甲苯萃取水層；相繼地以水及鹽水清洗結合的有機層；及在無水硫酸鎂上乾燥及過濾，接著在減壓下蒸發溶劑。以己烷-醋酸乙酯(10:1)清洗固體組分，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(52克)。

TLC : Rf 0.48(己烷 : 醋酸乙酯=5 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.55-1.77 , 2.45 , 2.66 , 4.05 , 7.35 , 7.78

#### 實施例8

##### 4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二乙酯

將碳酸鈉(220毫克)加入至在實施例4所製備的化合物(180毫克)與在實施例7所製備的化合物(150毫克)於N,N-二甲基甲醯胺(1.0毫升)中之溶液，接著在室溫下攪拌10小時。以水稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。相繼地

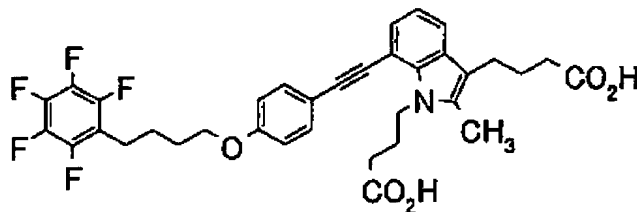
以水及鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由中壓製備型液相層析計W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司製造，管柱：主要管柱M，注入管柱S；己烷：醋酸乙酯=9：1→8：2)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(160毫克)。

TLC：Rf 0.52(己烷：醋酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.19-1.26，1.71-2.00，2.05-2.10，2.25-2.40，2.68-2.85，3.99-4.18，4.62，6.87，7.01，7.31，7.42-7.52

#### 實施例9

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吲哚-1,3-二基]二丁酸



將2N的氫氧化鈉水溶液(1.0毫升)加入至在實施例8所製備的化合物(150毫克)於二甲氧基乙烷(2.0毫升)與乙醇(2.0毫升)中之溶液，接著在室溫下攪拌4小時。在冰冷卻下，將冰冷的2N鹽酸(1.0毫升)加入至該反應混合物，接著以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。以二異丙基醚-己烷(9：1)清洗所產生的殘餘物及在減壓下乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(120毫克)。

TLC : Rf 0.40(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.63-1.82 , 1.87-2.02 , 2.14-2.24 ,  
2.33 , 2.67 , 2.76 , 4.03 , 4.54 , 6.94-7.03 , 7.22 , 7.44-7.54 ,  
12.08

實施例9(1)至(8)

藉由與在實施例8→實施例9中相同的程序，使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

實施例9(1)

4,4'-[7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.36(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.87 , 1.88-2.03 , 2.12-2.23 ,  
2.31 , 2.33 , 2.61-2.77 , 4.05 , 4.54 , 6.93-7.03 , 7.07-7.18 ,  
7.19-7.29 , 7.42-7.58 , 12.05

實施例9(2)

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.18(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.65-1.80 , 1.88-2.02 , 2.14-2.24 ,  
2.34 , 2.60-2.74 , 4.02 , 4.54 , 6.83-7.02 , 7.14-7.25 , 7.42-7.52 ,  
12.04

實施例9(3)

4,4'-[7-({4-[4-(2,3-二氟苯氧基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲

基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.37(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.66-1.81 , 1.83-2.02 , 2.13-2.24 ,  
2.34 , 2.62-2.74 , 4.05-4.12 , 4.13-4.20 , 4.49-4.60 , 6.91-7.06 ,  
7.07-7.18 , 7.22 , 7.44-7.56 , 12.08

實施例9(4)

4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲  
基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.42(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.55-1.86 , 1.86-2.04 , 2.11-2.25 ,  
2.34 , 2.67 , 4.05 , 4.54 , 6.90-7.07 , 7.08-7.19 , 7.22 , 7.40-7.57 ,  
12.09

實施例9(5)

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔  
基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.35(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.64-1.81 , 1.87-2.04 , 2.13-2.24 ,  
2.33 , 2.62-2.76 , 4.03 , 4.49-4.60 , 6.92-7.03 , 7.22 , 7.33-7.54 ,  
12.08

實施例9(6)

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔  
基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.43(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.61-1.84 , 1.86-2.02 , 2.14-2.25 ,

2.33, 2.62-2.77, 4.03, 4.46-4.60, 6.92-7.03, 7.22, 7.39-7.55,

12.08

實施例9(7)

4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.33(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.52-1.85, 1.87-2.05, 2.12-2.24, 2.26, 2.33, 2.60, 2.67, 4.04, 4.54, 6.83-7.05, 7.09-7.28, 7.39-7.56, 12.09

實施例9(8)

4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.35(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.84, 1.87-2.05, 2.17, 2.18-2.24, 2.33, 2.67, 4.05, 4.54, 6.92-7.05, 7.08-7.18, 7.22, 7.44-7.56, 12.09

實施例10

4-[7-溴-1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸乙酯

藉由與在實施例2中相同的程序，使用溴醋酸乙酯取代4-溴丁酸乙酯，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

TLC : Rf 0.52(己烷 : 醋酸乙酯=3 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.24, 1.27, 1.85-1.99, 2.27, 2.30, 2.75, 4.11, 4.24, 5.28, 6.92, 7.26, 7.44

## 實施例11

4-[1-(羧甲基)-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例10中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.25(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.66-1.81，2.16-2.24，2.25，2.62-2.76，3.99-4.08，5.38，6.94-7.03，7.19，7.32-7.45，7.45-7.53，12.02，12.96

## 實施例12

4-(7-溴-1-{[1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)環丙基]甲基}-2-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酸乙酯

在實施例1所製備的化合物(2.0克)於二甲基亞砷(12毫升)中之溶液中，加入[1-(溴甲基)環丙基]乙腈(1.6克)與碳酸鈉(3.0克)，及在室溫下攪拌該反應混合物5小時。向那裏加入碳酸鈉(3.0克)，接著攪拌過夜。再者，再次加入碳酸鈉(3.0克)，接著攪拌9小時。向那裏加入[1-(溴甲基)環丙基]乙腈(1.6克)與碳酸鈉(2.0克)，接著進一步攪拌過夜。將水加入至該反應混合物及藉由加入鹽酸水溶液中和，接著以醋酸乙酯萃取。以水及鹽水清洗有機層及在無水硫酸鈉上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯=95：5→75：25)，以獲得

N-烷基化合物(1.3克)。

在該N-烷基化合物(1.7克)於乙醇(7.0毫升)與乙二醇(3.5毫升)中之溶液中，加入12N氫氧化鈉水溶液(3.4毫升)，接著在100°C下加熱11小時及在120°C下5小時。在冰冷卻下，藉由加入5N鹽酸將該反應混合物調整至酸性pH，接著以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮，以獲得二羧酸(1.3克)。

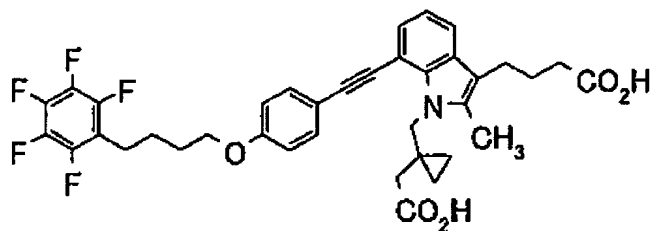
在氬環境下，將碳酸鉀(1.1克)與碘乙烷(2.2克)加入至二羧酸(1.3克)於二甲基甲醯胺(8.0毫升)中的溶液，接著在室溫下攪拌17小時。以水稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層；在硫酸鎂上乾燥；及過濾，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯=95：5→80：20)，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(1.5克)。

TLC：Rf 0.49(己烷：醋酸乙酯=4：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)：δ 0.16-0.29，0.30-0.47，1.18-1.34，1.79-1.96，2.28，2.35，2.42，2.71，4.04-4.21，4.89，6.85，7.21-7.28，7.39

實施例13

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吲哚-3-基]丁酸



藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例12中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

TLC：Rf 0.43(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.05-0.26，0.27-0.48，1.61-1.87，2.18，2.31，2.34，2.66，2.77，4.03，4.90，6.88-7.04，7.19，7.46，7.51，12.09

實施例13(1)至(6)

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例12中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

實施例13(1)

4-[1-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC：Rf 0.43(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.06-0.24，0.28-0.45，1.56-1.86，2.18，2.29-2.33，2.34，2.59-2.78，4.05，4.90，6.89-7.03，7.06-7.22，7.25，7.46，7.52，12.09

實施例13(2)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(3,4,5-三  
氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.40(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 0.12-0.19 , 0.34-0.42 , 1.66-1.79 ,  
2.18 , 2.31 , 2.34 , 2.60-2.70 , 3.99-4.05 , 4.90 , 6.91-7.02 ,  
7.15-7.25 , 7.46 , 7.49-7.54 , 12.08

實施例13(3)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)  
丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.43(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 0.06-0.25 , 0.28-0.47 , 1.57-1.88 ,  
2.12-2.23 , 2.31 , 2.34 , 2.59-2.78 , 4.05 , 4.90 , 6.88-7.05 ,  
7.08-7.17 , 7.19 , 7.46 , 7.52 , 12.09

實施例13(4)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(4-氟-2-甲基苯基)  
丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.44(二氯甲烷 : 乙醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 0.06-0.24 , 0.28-0.45 , 1.56-1.85 ,  
2.18 , 2.26 , 2.31 , 2.34 , 2.56-2.71 , 4.05 , 4.90 , 6.86-7.06 ,  
7.12-7.24 , 7.47 , 7.52 , 12.11

實施例13(5)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四  
氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.44(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$  :  $\delta$  0.05-0.26 , 0.27-0.47 , 1.59-1.85 ,  
2.18 , 2.31 , 2.34 , 2.59-2.77 , 4.03 , 4.90 , 6.89-7.04 , 7.19 ,  
7.37-7.58 , 12.09

#### 實施例13(6)

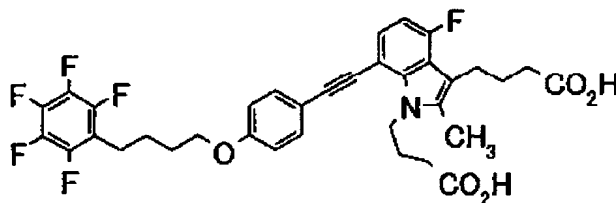
4-[1-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,6-三  
氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.44(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$  :  $\delta$  0.04-0.25 , 0.28-0.47 , 1.60-1.86 ,  
2.18 , 2.31 , 2.34 , 2.66 , 2.73 , 4.03 , 4.90 , 6.89-7.03 , 7.04-7.15 ,  
7.19 , 7.28-7.42 , 7.46 , 7.51 , 12.09

#### 實施例14

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔  
基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸



藉由與在實施例1→實施例2→實施例3→實施例4→實  
施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼(其  
根據下列程序製備：在冰冷卻下，將2-溴-5-氟苯胺(20克)  
傾入5N鹽酸(200毫升)中，接著攪拌20分鐘，及向那裏慢慢  
加入亞硝酸鈉(8.0克)於水(20毫升)中之溶液，接著攪拌40  
分鐘。在冰冷卻下，將該反應混合物與5N氫氧化鈉水溶液  
(150毫升)加入至亞硫酸鈉(33克)與磷酸二氫鈉(1.7克)之水  
溶液(200毫升)，並維持pH 6或較高，接著在75°C下攪拌1

小時。將該反應混合物冷卻至室溫及過濾，及在減壓下濃縮過濾物。在60°C下將所產生的殘餘物傾入濃鹽酸中，接著攪拌2小時，及在室溫下過夜。在冰冷卻下，以12N氫氧化鈉水溶液中和該反應混合物。過濾沉澱的固體；以水清洗；及將其溶解在醋酸乙酯中。在硫酸鎂上乾燥有機層，及在減壓下濃縮，以獲得胍化合物。)取代(2-溴苯基)胍鹽酸，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.43(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.64-1.84, 1.88-2.02, 2.14-2.23, 2.33, 2.68-2.82, 4.02, 4.49-4.59, 6.76, 6.97, 7.19, 7.47, 12.08

實施例14(1)至(3)

藉由與在實施例1→實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)胍取代(2-溴苯基)胍鹽酸，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

實施例14(1)

4,4'-[7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC：Rf 0.35(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.57-1.84, 1.86-2.03, 2.12-2.23, 2.30, 2.32, 2.65-2.79, 4.05, 4.55, 6.76, 6.99, 7.07-7.30, 7.48, 12.08

實施例14(2)

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔

基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.58(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.59-1.85 , 1.87-2.05 , 2.10-2.26 ,  
2.32 , 2.59-2.82 , 4.05 , 4.48-4.63 , 6.76 , 6.91-7.06 , 7.08-7.16 ,  
7.20 , 7.48 , 12.08

實施例14(3)

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}  
乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸

TLC : Rf 0.57(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.61-1.83 , 1.87-2.02 , 2.13-2.23 , 2.32 ,  
2.64-2.79 , 4.02 , 4.49-4.61 , 6.76 , 6.97 , 7.20 , 7.38-7.58 , 12.08

實施例15

4-[1-(羧甲基)-4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}  
基)乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

藉由與在實施例1→實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸，及使用溴醋酸乙酯取代4-溴丁酸乙酯，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC : Rf 0.38(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.62-1.84 , 2.18 , 2.24 , 2.66-2.83 ,  
4.03 , 5.40 , 6.78 , 6.97 , 7.18 , 7.48 , 12.02 , 13.07

實施例15(1)

4-[1-(羧甲基)-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸

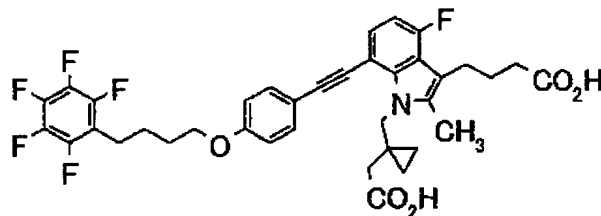
藉由與在實施例1→實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸；使用溴醋酸乙酯取代4-溴丁酸乙酯；及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.30(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.57-1.85，2.19，2.24，2.31，2.65-2.80，4.04，5.40，6.78，6.98，7.08-7.22，7.26，7.48，12.05，13.10

#### 實施例16

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸



藉由與在實施例1→實施例12→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.38(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.10-0.21，0.35-0.44，1.64-1.84，2.11-2.21，2.29-2.32，2.33，2.65-2.83，4.03，4.91，6.74，6.98，7.18，7.51，12.09

#### 實施例16(1)至(3)

藉由與在實施例1→實施例12→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

實施例16(1)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.35(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 0.11-0.20 , 0.36-0.44 , 1.60-1.86 , 2.12-2.21 , 2.31 , 2.33 , 2.66-2.77 , 4.02-4.10 , 4.91 , 6.73 , 6.99 , 7.07-7.21 , 7.25 , 7.46-7.55 , 12.08

實施例16(2)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,5,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.38(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 0.07-0.22 , 0.29-0.46 , 1.61-1.86 , 2.16 , 2.31 , 2.33 , 2.71 , 2.79 , 4.04 , 4.91 , 6.74 , 6.99 , 7.18 , 7.51 , 7.74 , 12.09

實施例16(3)

4-[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]丁酸

TLC : Rf 0.30(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ :  $\delta$  0.12-0.19, 0.35-0.45, 1.64-1.82, 2.16, 2.31, 2.33, 2.63-2.78, 4.03, 4.91, 6.74, 6.95-7.03, 7.18, 7.33-7.45, 7.47-7.58, 12.09

#### 實施例17

{1-[(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環丙基}乙腈

在氬環境及冰冷卻下，將溴化乙基鎂(3.0M的二乙基醚溶液，72毫升)逐滴慢慢加入至[1-(溴甲基)環丙基]乙腈(15克)與7-溴-2-甲基-1H-吡啶(45克)於甲苯(250毫升)中之溶液，接著在100°C下攪拌80分鐘。將該反應混合物冷卻至室溫；以飽和氯化銨水溶液中止反應，以水稀釋；及以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層。在硫酸鈉上乾燥有機層，及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(CombiFlash CompanionXL)(由愛思扣有限公司(Isco, Co., Ltd.)製造，管柱：瑞狄塞普(Redisep)350 g；己烷：醋酸乙酯=95：5→70：30)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(14克)。

TLC：Rf 0.64(己烷：醋酸乙酯=2：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  0.53-0.60, 0.60-0.68, 2.27, 2.46, 2.89, 6.97, 7.27, 7.47, 8.03

#### 實施例18

{1-[(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環丙基}醋酸

將氫氧化鈉(28克)在水(100毫升)中的溶液加入至在實施例17所製備的化合物(14克)於乙醇(100毫升)與乙二醇(50毫升)中之溶液，接著在100°C下攪拌1.5天。在冰冷卻下，

以5N鹽酸中和該反應混合物及以醋酸乙酯萃取。以鹽水清洗有機層，在硫酸鎂上乾燥及在減壓下濃縮，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(19克)。

TLC：Rf 0.68(己烷：醋酸乙酯=1：2)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.28-0.40，2.11，2.31，2.80，6.86，7.16，7.42，10.90，12.00

#### 實施例19

{1-[(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]環丙基}醋酸乙酯

在實施例18所製備的化合物(19克)於N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之溶液中，加入碳酸鉀(16克)及碘化乙烷(11克)，接著在室溫下攪拌3小時。以水稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層，在硫酸鎂上乾燥，然後在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(由愛思扣有限公司製造，管柱：瑞狄塞普80g；己烷：醋酸乙酯=80：20)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(16克)。

TLC：Rf 0.58(己烷：醋酸乙酯=4：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.38-0.50，1.25，2.23，2.40，2.95，4.11，6.93，7.22，7.46，7.98

#### 實施例20

(7-溴-3-{[1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)環丙基]甲基}-2-甲基-1H-吡啶-1-基)醋酸乙酯

在實施例19所製備的化合物(16克)於N,N-二甲基甲醯胺(100毫升)中之溶液中，加入碳酸鈉(38克)及溴醋酸乙酯

(12克)，接著在室溫下攪拌15小時。額外地，進一步向那裏加入碳酸鈉(6.0克)及溴醋酸乙酯(1.5克)，接著在室溫下攪拌4.5小時及在50°C下另外2小時。以水稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層，在硫酸鎂上乾燥及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(由愛思扣有限公司製造，管柱：瑞狄塞普120 g；己烷：醋酸乙酯=100：0→80：20)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(18克)。

TLC：Rf 0.42(己烷：醋酸乙酯=4：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 0.33-0.41，1.26，1.27，2.27，2.28，2.97，4.15，4.23，5.29，6.90，7.23，7.48

#### 實施例21

[3-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]醋酸

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例20中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.46(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.31，1.55-1.89，2.16，2.25，2.76，2.88，4.03，5.39，6.83-7.06，7.19，7.41-7.60，12.13，12.86

#### 實施例21(1)至(2)

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例20中所製備的化合物取代在實施例2中

所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

#### 實施例21(1)

(1-{[1-(羧甲基)-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}環丙基)醋酸

TLC：Rf 0.43(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.31，1.58-1.72，1.72-1.85，2.17，2.25，2.31，2.70，2.89，4.05，5.39，6.92-7.06，7.07-7.29，7.41-7.56，12.19，12.81

#### 實施例21(2)

[3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]醋酸

TLC：Rf 0.43(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.31，1.61-1.72，1.73-1.84，2.17，2.25，2.67，2.88，4.04，5.39，6.89-7.03，7.11，7.15-7.23，7.43-7.57，12.05，12.79

#### 實施例22

4-(7-溴-1H-吡啶-3-基)-4-側氧丁酸乙酯

將7-溴-1H-吡啶(18克)溶解在二氯甲烷(50毫升)中，及在冰冷卻下，向那裏加入氯化鋁(III)(6.8克)與乙基琥珀醯基氯(8.4克)。在室溫下攪拌該反應混合物5小時。將冰冷的水加入至該反應混合物，然後以醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物以二異丙基醚清洗，及在減壓下乾燥，

以獲得具有下列物理性質的標題化合物(6.0克)。

TLC : Rf 0.53(己烷 : 醋酸乙酯=1 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.27 , 2.79 , 3.23 , 4.16 , 7.17 , 7.44 ,  
7.97 , 8.32 , 8.72

#### 實施例23

##### 4-(7-溴-1H-吡啶-3-基)丁酸乙酯

在冰冷卻下，將硼氫化鈉(760毫克)及三氯化硼-二乙基醚複合物(5.8毫升)加入至在實施例22所製備的化合物(5.0克)於四氫呋喃(150毫升)中之溶液，接著在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌2小時。將飽和氯化銨水溶液加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。相繼地以水與鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由中壓製備型液相層析計W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司製造，管柱：主要管柱2L，注入管柱L；己烷：醋酸乙酯=90：10 $\rightarrow$ 85：15)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(2.9克)。

TLC : Rf 0.53(己烷 : 醋酸乙酯=2 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.24 , 1.98-2.08 , 2.36 , 2.79 , 4.12 ,  
6.99 , 7.06 , 7.34 , 7.55 , 8.14

#### 實施例24

##### 4,4'-(7-溴-1H-吡啶-1,3-二基)二丁酸二乙酯

將在實施例23中所製備的化合物(4.4克)溶解在二甲基亞砜(14毫升)中，及加入4-溴丁酸乙酯(5.5克)與碳酸銨(9.2克)。在 $50^\circ\text{C}$ 下攪拌該反應混合物14小時。將水加入至該反應混合物，接著以己烷與醋酸乙酯之混合溶劑(1：1)萃取。

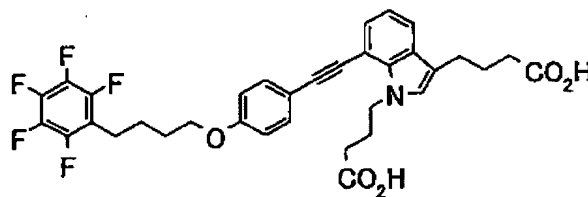
相繼地以水與鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由中壓製備型液相層析計 W-prep 2XY(由山善股份(有限)公司製造，管柱：主要管柱 L，注入管柱 L；己烷：醋酸乙酯=95：5→85：15)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(5.9克)。

TLC：Rf 0.31(己烷：丙酮=17：3)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.22-1.27，1.91-2.05，2.08-2.12，2.27-2.38，2.74，4.08-4.16，4.52，6.85，6.91，7.33，7.51

#### 實施例 25

4,4'-[7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸



藉由與在實施例 3→實施例 4→實施例 8→實施例 9 中相同的程序，使用在實施例 24 中所製備的化合物取代在實施例 2 中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.48(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.62-1.92，1.99-2.19，2.26，2.68，2.76，4.03，4.56-4.62，6.93-7.05，7.16，7.29，7.49，7.57，12.07

#### 實施例 26

## 4-溴-1-(苯基碓基)-1H-吡啶

在氮環境下，將4-溴-1H-吡啶(200克)於四氫呋喃(2.0升)中的溶液冰冷卻至0°C，及向那裏加入氫化鈉(49克)，接著在冰冷卻下攪拌1小時。在冰冷卻下，將苯磺醯基氯(200克)逐滴加入至該反應混合物，及移除冰浴，接著在室溫下攪拌。將飽和氯化銨水溶液加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。以鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著過濾。所產生的殘餘物以異丙基醚-己烷(1:1, 1.0升)清洗，然後乾燥，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(310克)。

TLC: Rf 0.68(己烷:醋酸乙酯=3:1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 6.74, 7.18, 7.36-7.51, 7.52-7.60, 7.63, 7.84-7.92, 7.92-8.00

## 實施例27

## 4-溴-2-甲基-1-(苯基碓基)-1H-吡啶

在氮環境下，將正丁基鋰(1.6M己烷溶液, 420毫升)加入至四氫呋喃(100毫升)，接著冷卻至10°C。向那裏逐滴加入二異丙基胺(68克)，及移除冰浴，接著在室溫下攪拌30分鐘。在乾冰-甲醇浴中，將該反應混合物冷卻至-60°C。在約1小時內，向那裏逐滴加入在實施例26所製備的化合物(150克)於四氫呋喃(1.0升)中之溶液，及將溫度升溫至0°C。在乾冰-甲醇浴中，將該反應混合物冷卻至-60°C，然後，在約20分鐘內逐滴加入碘甲烷(95克)，接著加熱至10°C。在藉由TLC確認反應完成後，向那裏逐滴加入飽和氯化銨水溶液(500毫升)，接著進一步加入水(500毫升)及以醋酸乙酯萃

取(1.0升)兩次。以1N鹽酸(1.0升)及鹽水(500毫升)清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著過濾。以甲醇(500毫升)清洗所產生的殘餘物及乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(140克)。

TLC：Rf 0.48(己烷：醋酸乙酯=6：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.61，6.39-6.48，7.07-7.17，7.36，7.39-7.48，7.50-7.59，7.72-7.81，8.07-8.15

#### 實施例28

##### 4-溴-2-甲基-1H-吡啶

在氬環境下，在實施例27所製備的化合物(12克)於乙醇(35毫升)中之溶液中，加入5N氫氧化鈉水溶液(35毫升)及二甲氧基乙烷(11毫升)，接著在迴流下加熱6小時。在減壓下濃縮該反應混合物，及將所產生的殘餘物冷卻至10°C。之後，藉由加入5N鹽酸將反應混合物調整至pH 5，接著以醋酸乙酯萃取兩次。相繼地以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水清洗有機層，及在硫酸鎂上乾燥。在減壓下過濾及濃縮後，所產生的殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法純化(己烷：醋酸乙酯=95：5→85：15)，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(7.3克)。

TLC：Rf 0.37(己烷：醋酸乙酯=6：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.41-2.49，6.24-6.31，6.90-7.00，7.18-7.24，7.99

#### 實施例29

##### 1-(4-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺

在氮環境下，將在實施例28中所製備的化合物(140克)及氯化N,N-二甲基亞甲基銨(68克)加入至N,N-二甲基甲醯胺(1.4升)，接著在室溫下攪拌1小時。將該反應混合物加入至5N經冰冷卻的氫氧化鈉水溶液(800毫升)，及向那裏加入水(2.0升)，接著以醋酸乙酯萃取兩次(2.0升)。以水(1.0升)兩次及鹽水(1.0升)清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。所產生的殘餘物以己烷(500毫升)清洗，然後乾燥，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(140克)。

TLC：Rf 0.23(丁醇：醋酸：水=3：1：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.30，2.31，3.71，6.87，7.10-7.26，7.20

### 實施例30

#### (4-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙腈

在氮環境下，將硫酸二甲酯(71克)加入至四氫呋喃(1.0升)，接著冷卻至5°C或較低。在1小時內，逐滴加入在實施例29所製備的化合物(140克)於四氫呋喃(500毫升)中之溶液，接著在10°C下攪拌1小時。在減壓下蒸發反應溶劑。藉由加入水(1.5升)及N,N-二甲基甲醯胺(600毫升)溶解所產生的殘餘物，接著加入氯化鉀(50克)及在80°C下攪拌2小時。將該反應混合物冷卻至20°C，及以醋酸乙酯萃取(1.0升)三次。以水(1.0升)三次及鹽水(1.0升)清洗有機層，及在硫酸鎂上乾燥。在減壓下過濾及濃縮後，所產生的殘餘物以異丙基醚(200毫升)清洗，然後乾燥，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(100克)。

TLC : Rf 0.20(己烷 : 醋酸乙酯=3 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  2.45 , 4.11 , 6.94-7.02 , 7.22-7.24 ,  
7.25-7.29 , 8.10

### 實施例31

#### (4-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)醋酸

在實施例30所製備的化合物(20克)於乙醇(130毫升)、二甲氧基乙烷(70毫升)及乙二醇(70毫升)中之溶液中，加入12N氫氧化鈉水溶液(67毫升)，接著在迴流下加熱32小時。在冰冷卻下，將5N鹽酸(160毫升)加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。相繼地以水及鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。在減壓下過濾及濃縮後，以己烷清洗所產生的殘餘物及在減壓下乾燥，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(22克)。

TLC : Rf 0.46(己烷 : 醋酸乙酯=1 : 4)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$  :  $\delta$  2.27 , 3.80 , 6.87 , 7.70 , 7.25 , 11.19 ,  
12.06

### 實施例32

#### (4-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)醋酸乙酯

在實施例31所製備的化合物(22克)於N,N-二甲基甲醯胺(80毫升)中之溶液中，加入碳酸鉀(22克)及碘乙烷(19克)，接著在室溫下攪拌15小時。在冰冷卻下，將水加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。相繼地以水與鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。在減壓下過濾及濃縮後，以己烷清洗所產生的殘餘物及在減壓下

乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(22克)。

TLC：Rf 0.43(己烷：醋酸乙酯=2：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  1.28，2.26，3.48，3.96，4.20，6.89，7.13，7.19，8.10

### 實施例33

(4-溴-1-{[1-(氰基甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-1H-吡啶-3-基)醋酸乙酯

將在實施例32中所製備的化合物(10克)溶解於二甲基亞砜(40毫升)中。於此，加入[1-(溴甲基)環丙基]乙腈(13克)及碳酸鈉(99克)，及在40°C下攪拌該反應混合物25小時。將水加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有機層，及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物以二異丙基醚及己烷清洗，及在減壓下乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(11克)。

TLC：Rf 0.32(己烷：醋酸乙酯=2：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.58-0.70，1.26，2.29，2.38，4.02，4.17，4.25，6.97，7.22，7.27

### 實施例34

(4-溴-1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-1H-吡啶-3-基)醋酸

在實施例33所製備的化合物(12克)於乙醇(80毫升)、二甲氧基乙烷(40毫升)及乙二醇(40毫升)中之溶液中，加入12N氫氧化鈉水溶液(38毫升)，接著在迴流下加熱29小時。在冰冷卻下，將5N鹽酸(95毫升)加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。相繼地以水與鹽水清洗有機層及在硫酸

鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。在減壓下過濾及濃縮後，以己烷清洗所產生的殘餘物及在減壓下乾燥，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(11克)。

TLC：Rf 0.38(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.43-0.60，2.25，2.34，4.10，4.25，6.95，7.20，7.29

#### 實施例35

(4-溴-1-{[1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)環丙基]甲基}-2-甲基-1H-吡啶-3-基)醋酸乙酯

在實施例34所製備的化合物(11克)於N,N-二甲基甲醯胺(30毫升)中之溶液中，加入碳酸鉀(14克)及碘乙烷(14克)，接著在室溫下攪拌8小時。在冰冷卻下，將水加入至該反應混合物，接著醋酸乙酯萃取。相繼地以水與鹽水清洗有機層及在硫酸鎂上乾燥，接著在減壓下濃縮。在減壓下過濾及濃縮後，以二異丙基醚及己烷清洗所產生的殘餘物及在減壓下乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(12克)。

TLC：Rf 0.42(己烷：醋酸乙酯=2：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  0.40-0.48，1.24，1.25，2.28，2.35，4.01，4.09-4.19，4.32，6.92，7.18，7.28

#### 實施例36

[1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-4-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]醋酸

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相

同的程序，使用在實施例35中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.50(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.23-0.44，1.60-1.85，2.23，2.32，2.76，3.93-4.07，4.34，6.90-6.99，6.99-7.07，7.08-7.15，7.41，7.45-7.53，12.13

實施例36(1)至(3)

藉由與在實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例35中所製備的化合物取代在實施例2中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

實施例36(1)

[1-{{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-({4-[4-(4,5-二氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]醋酸

TLC：Rf 0.24(氯仿：甲醇：水=10：1：0.1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.24-0.47，1.56-1.86，2.23，2.33，2.55-2.65，3.96-4.10，4.34，6.93-6.99，7.00-7.07，7.07-7.14，7.17-7.23，7.41，7.45-7.54，12.12

實施例36(2)

[1-{{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-4-({4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]醋酸

TLC：Rf 0.36(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ ： $\delta$  0.25-0.34，0.37-0.43，1.64-1.78，

2.23, 2.33, 2.60-2.68, 3.94-4.11, 4.35, 6.92-6.99, 7.04, 7.12, 7.16-7.27, 7.42, 7.47-7.55, 12.14

#### 實施例36(3)

(1-{[3-(羧甲基)-4-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]甲基}環丙基)醋酸

TLC: Rf 0.46(二氯甲烷: 甲醇=9: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 0.26-0.36, 0.36-0.46, 1.56-1.89, 2.23, 2.31, 2.32, 2.65-2.75, 3.95-4.10, 4.34, 6.96, 7.03, 7.08-7.18, 7.21-7.29, 7.41, 7.50, 12.13

#### 實施例37

4-[3-(羧甲基)-4-({4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-7-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基]丁酸

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序, 使用在實施例32中所製備的化合物取代在實施例1中所製備的化合物, 及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物, 獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC: Rf 0.24(二氯甲烷: 甲醇=9: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.57-1.94, 2.24, 2.31, 2.33, 2.66-2.74, 3.96-4.08, 4.23, 6.87, 6.93-7.01, 7.05-7.18, 7.21-7.29, 7.43-7.56, 12.14

#### 實施例37(1)

4-[3-(羧甲基)-2-甲基-4-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]丁酸

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例32中所製備的化合物取代在實施例1中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.28(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.67-1.78，1.78-1.90，2.24-2.31，2.33，2.65-2.76，3.96-4.06，4.10-4.19，6.92-6.99，7.01-7.09，7.10-7.16，7.31-7.43，7.43-7.47，7.48-7.54，12.13

#### 實施例38

[1-{{1-(羧甲基)環丙基}甲基}-4-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-3-基]醋酸

藉由與在實施例29→實施例30→實施例31→實施例32→實施例33→實施例34→實施例35→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4-溴-1H-吡啶取代在實施例28中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.45(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.46-0.54，0.63-0.74，1.60-1.86，2.03，2.76，3.95-4.09，4.18，6.96，7.07-7.22，7.34，7.41-7.48，7.50，12.17

#### 實施例39

4-[3-(羧甲基)-4-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]丁酸

藉由與在實施例29→實施例30→實施例31→實施例32→實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4-溴-1H-吡啶取代在實施例28中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.39(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.62-1.82，1.88-2.04，2.19，2.76，3.98，4.02，4.16，6.90-6.99，7.07-7.19，7.31，7.41-7.56，12.13

#### 實施例40

##### 4-溴-1-(苯基碓基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(6.9克，根據在有機快迅(Organic Letters)，2003，第5卷，5023-5025中所描述的方法製備)及氯化苄基三乙基銨(210毫克)於二氯甲烷(150毫升)中的溶液中，在冰冷卻下，加入氫氧化鈉(4.3克)及苯磺醯基氯(5.5毫升)。在室溫下攪拌該反應混合物1小時及將其過濾過“塞里塑料”(註冊商標)，及濃縮過濾物。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(由愛思扣有限公司製造，管柱：瑞狄塞普120 g；己烷：醋酸乙酯=95：5→60：40)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(9.8克)。

TLC：Rf 0.58(己烷：醋酸乙酯=2：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 6.78，7.56-7.67，7.68-7.76，8.05，8.08-8.17，8.21-8.27

#### 實施例41

##### 4-溴-2-甲基-1-(苯基碓基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在氫環境下，將二異丙基乙基胺(7.8毫升)於四氫呋喃

(60毫升)中之溶液冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ ，及向那裏加入正丁基鋰(1.63M己烷溶液，34毫升)，接著攪拌30分鐘。在該反應混合物中，於 $-25^{\circ}\text{C}$ 下，加入在實施例40所製備的化合物(9.3克)於四氫呋喃(60毫升)中之溶液，接著攪拌30分鐘。向那裏加入碘甲烷(1.9毫升)於四氫呋喃(10毫升)中的溶液，接著攪拌2小時。將飽和氯化銨水溶液(100毫升)加入至該反應混合物，接著中止反應，以水(200毫升)稀釋及以醋酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有機層，及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(由愛思扣有限公司製造，管柱：瑞狄塞普120 g；己烷：醋酸乙酯=100：0→80：20→70：30)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(3.0克)。

TLC：Rf 0.38(己烷：醋酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.75，6.36，7.31，7.44-7.52，7.54-7.62，8.10-8.20

實施例42

4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在冰冷卻下，將氟化四丁基銨(1.0M四氫呋喃溶液，17毫升)加入至在實施例41所製備的化合物(3.0克)於四氫呋喃(8.0毫升)中之溶液，接著在室溫下攪拌4小時。在減壓下濃縮該反應混合物。將飽和氯化銨水溶液加入至所產生的殘餘物，接著醋酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有機層，及在減壓下濃縮。所產生的殘餘物藉由純化系統康比夫列虛康潘尼翁XL(由愛思扣有限公司製造，管柱：瑞狄塞普40

g；己烷：醋酸乙酯=90：10→80：20→70：30)純化，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(590毫克)。

TLC：Rf 0.14(己烷：醋酸乙酯=3：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.54，6.24，7.23，8.00，10.98

#### 實施例43

1-(4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺

將氯化N,N-二甲基亞甲基銨(410毫克)加入至在實施例42所製備的化合物(590毫克)於正丁基醇(10毫升)中之溶液，接著在135°C下攪拌1小時，及冷卻至室溫。將三級丁基甲基醚及1 N鹽酸加入至該反應混合物，接著分離有機層。之後，以三級丁基甲基醚萃取水層。在冰冷卻下，以5N氫氧化鈉水溶液中和水層，及以二氯甲烷萃取水層。在硫酸鎂上乾燥有機層及在減壓下濃縮，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(510毫克)。

TLC：Rf 0.09(二氯甲烷：甲醇=9：1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： $\delta$  2.32，2.51，3.69，7.23，7.96，10.69

#### 實施例44

(4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙腈

在冰冷卻下，將硫酸二甲酯(0.41毫升)加入至在實施例43所製備的化合物(510毫克)於四氫呋喃(7.5毫升)中之溶液，接著在室溫下攪拌1小時。藉由傾出丟棄上層液，及以四氫呋喃清洗固體，接著在減壓下乾燥。向那裏加入水(7.5毫升)及氰化鉀(200毫克)，接著在75°C下攪拌4小時。過濾反應混合物及以水清洗，接著在減壓下乾燥，以獲得具有

下列物理性質的標題化合物(270毫克)。

TLC：Rf 0.18(己烷：醋酸乙酯=1：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 2.40，4.09，7.28，7.97，12.03

實施例45

(4-溴-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)醋酸乙酯

在冰冷卻下，將氯三甲基矽烷(1.4毫升)加入至在實施例44所製備的化合物(270毫克)於乙醇(5.0毫升)中之溶液中，接著在80°C下攪拌4小時。向那裏加入硫酸(0.10毫升)，接著攪拌2.5小時。將二甲氧基乙烷(4.0毫升)加入至該反應混合物，接著在80°C下攪拌15小時，及向那裏加入硫酸(0.10毫升)，接著攪拌20小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋該反應混合物，及以醋酸乙酯萃取。在硫酸鎂上乾燥有機層，及在減壓下濃縮，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(280毫克)。

TLC：Rf 0.44(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.17，2.31，3.85，4.07，7.20，7.91，11.80

實施例46

4-[3-(羧甲基)-2-甲基-4-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]丁酸

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例45中所製備的化合物取代在實施例1中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC : Rf 0.25(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 1.62-1.81, 1.82-1.96, 2.23, 2.40, 2.76, 3.96, 4.04, 4.25, 6.94-7.04, 7.09, 7.52-7.61, 8.11, 12.17

#### 實施例47

4-[7-{(E)-2-[4-(乙醯氧基)苯基]乙烯基}-1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]丁酸乙酯

在實施例10所製備的化合物(250克)於1,4-二氧六環(2.5升)中的溶液中,加入苯基醋酸4-乙烯酯(110克)、二環己基甲基胺(150克)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(57克)及三三級丁基磷(25克),接著在100°C下攪拌2小時。將該反應混合物過濾過“塞里塑料”(註冊商標),及在減壓下濃縮過濾物。所產生的殘餘物藉由矽凝膠管柱層析法純化(己烷:醋酸乙酯=5:1→6:4),及以己烷固化,以獲得具有下列物理性質之標題化合物(210克)。

TLC : Rf 0.44(己烷 : 醋酸乙酯=2 : 1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.22, 1.24, 1.94, 2.37-2.28, 2.30, 2.32, 2.76, 4.10, 4.20, 4.96, 6.85, 7.12-7.04, 7.16, 7.58-7.44

#### 實施例48

4-{1-(羧甲基)-2-甲基-7-[(E)-2-{4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-3-基}丁酸

藉由與在實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序,使用在實施例47中所製備的化合物取代在實施例3中所製備的化合物,及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物,獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC : Rf 0.49(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.60-1.84 , 2.21 , 2.25 , 2.61-2.77 ,  
3.99 , 4.99 , 6.82-6.94 , 6.98 , 7.14 , 7.38 , 7.41-7.58

實施例48(1)

4-{1-(羧甲基)-7-[(E)-2-{4-[4-(3-氯-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-2-甲基-1H-吡啶-3-基}丁酸

藉由與在實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例47中所製備的化合物取代在實施例3中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC : Rf 0.44(二氯甲烷 : 甲醇 : 醋酸=90 : 10 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.52-1.86 , 2.21 , 2.25 , 2.31 ,  
2.61-2.79 , 4.02 , 5.01 , 6.81-7.05 , 7.07-7.19 , 7.22-7.31 ,  
7.34-7.43 , 7.43-7.59

實施例49

4-{3-(羧甲基)-2-甲基-4-[(E)-2-{4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-1-基}丁酸

藉由與在實施例2→實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例32中所製備的化合物取代在實施例1中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC : Rf 0.36(二氯甲烷 : 甲醇=9 : 1)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6) : \delta$  1.66-1.76 , 1.78-1.90 , 2.28 , 2.36 ,

2.64, 3.77, 3.92-4.05, 4.12, 6.77-7.41, 7.52, 7.72, 12.25

實施例50

(1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-[(E)-2-{4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-3-基)醋酸

藉由與在實施例29→實施例30→實施例31→實施例32→實施例33→實施例34→實施例35→實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4-溴-1H-吡啶取代在實施例28中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC: R<sub>f</sub> 0.33(二氯甲烷: 甲醇=9: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 0.45-0.52, 0.62-0.69, 1.63-1.82, 2.05, 2.76, 3.85, 4.01, 4.15, 6.92, 7.00-7.16, 7.24-7.37, 7.52, 7.62, 12.26

實施例50(1)

(1-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-4-[(E)-2-{4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-3-基)醋酸

藉由與在實施例29→實施例30→實施例31→實施例32→實施例33→實施例34→實施例35→實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4-溴-1H-吡啶取代在實施例28中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51(氯仿: 甲醇: 水=40: 8: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 0.41-0.73, 1.62-1.80, 2.05, 2.65,

3.84, 3.93-4.06, 4.15, 6.87-6.96, 6.99-7.37, 7.51, 7.62, 12.25

#### 實施例51

4-[7-溴-1-(2-乙氧基-2-側氧乙基)-1H-吡啶-3-基]丁酸乙酯

藉由與在實施例2中相同的程序，使用在實施例23中所製備的化合物取代在實施例1中所製備的化合物，及使用溴醋酸乙酯取代4-溴丁酸乙酯，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

TLC: Rf 0.32(己烷: 醋酸乙酯=4: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.22-1.28, 1.95-2.07, 2.36, 2.75, 4.12, 4.23, 5.21, 6.79, 6.93, 7.32, 7.51

#### 實施例52

4-{1-(羧甲基)-7-[(E)-2-{4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-3-基}丁酸

藉由與在實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例51中所製備的化合物取代在實施例10中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC: Rf 0.60(二氯甲烷: 甲醇: 醋酸=90: 10: 1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.61-1.77, 1.78-1.92, 2.28, 2.58-2.71, 3.92-4.10, 5.12, 6.86-6.96, 7.02, 7.08, 7.15-7.30, 7.37-7.61, 11.67-13.79

#### 實施例53

(3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-[(E)-2-{4-[4-(3-氟-2-甲基

苯基)丁氧基]苯基}乙炔基]-2-甲基-1H-吡啶-1-基)醋酸

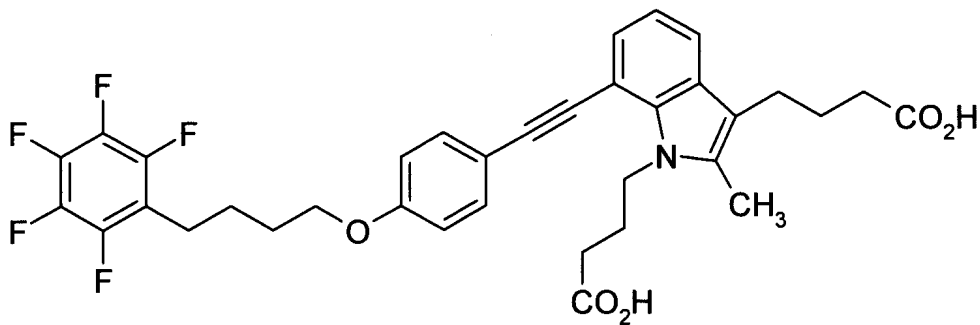
藉由與在實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例20中所製備的化合物取代在實施例10中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之本發明的化合物。

TLC：Rf 0.60(氯仿：甲醇：醋酸=85：15：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 0.23-0.39，1.58-1.87，2.17，2.18，2.24，2.62-2.72，2.88，4.02，5.01，6.87，6.91-7.06，7.08-7.19，7.39，7.44-7.56，12.05，12.93-13.35

實施例54

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸



在50°C下，將在實施例9中所製備的化合物(50毫克)溶解於甲基三級丁基醚(1.5毫升)中。在室溫下，將正庚烷(0.75毫升)加入該溶液，然後讓其靜置30分鐘。在減壓下過濾沉澱的固體及乾燥，以獲得標題化合物(39毫克)。

在下列條件下測量之結晶的粉狀X射線繞射光譜及示差掃描卡計(DSC)資料各別顯示在第1圖及第2圖中。

## [1]粉狀X射線繞射光譜

設備：布魯克(Bruker)axs，D8狄斯卡弗(DISCOVER)含有GADDS

標的：Cu

電壓：40千伏

電流：40毫安

該結晶可以使用Cu-K $\alpha$ 脈輻射所獲得之粉狀X射線繞射光譜標出特徵，且其繞射角度( $2\theta$ )及相對強度如顯示在下列表1中。

表1

繞射角度( $2\theta$ )	相對強度
8.45	25
9.23	98
9.95	19
11.88	44
13.14	20
13.82	26
14.63	44
15.00	23
15.52	100
16.11	15
16.78	38
17.88	18
18.54	23
19.60	49
19.94	24
20.71	23
21.11	63
21.74	88
22.76	21
23.26	22
23.68	48
24.28	49
24.73	45

## [2] 示差掃描卡計(DSC)

設備：美透樂托雷多(Mettler Toledo)，DSC822e

樣品的量：1.37毫克

樣品槽：鋁平底鍋(40微升)

N<sub>2</sub>氣體的流速：40毫升/分鐘

制訂速率：5°C/分鐘(掃描範圍：25-300°C)

## 實施例54(1)

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二甲酯

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8中相同的程序，使用4-(7-溴-2-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酸甲酯(其藉由如在實施例1中的程序，使用甲醇取代乙醇來製備)取代在實施例1中所製備的化合物，及使用4-溴丁酸甲酯取代4-溴丁酸乙酯，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

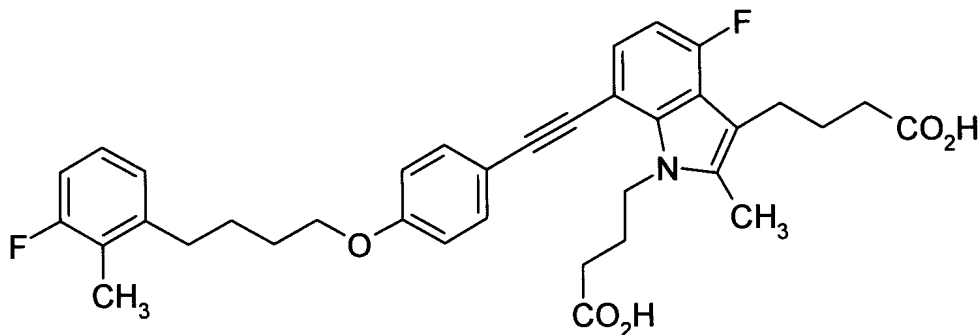
TLC：R<sub>f</sub> 0.40(己烷：醋酸乙酯=3：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.72-2.00，2.06-2.20，2.26-2.40，2.68-2.84，3.61，3.64，4.01，4.63，6.88，7.01，7.30，7.40-7.50

實施例9之本發明的化合物亦可藉由與在實施例9中相同的程序，使用實施例54(1)之化合物取代在實施例8中所製備的化合物來製備。

## 實施例55

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸



在60°C下，將在實施例14(2)中所製備的化合物(30毫克)溶解於甲基三級丁基醚(2.4毫升)中。將該溶液冷卻至室溫以引起結晶。在減壓下過濾沉澱的固體及乾燥，以獲得標題化合物(24毫克)。

在下列條件下測量之結晶的粉狀X射線繞射光譜及示差掃描卡計(DSC)資料各別顯示在第3圖及第4圖中。

#### [1]粉狀X射線繞射光譜

設備： 布魯克axs，D8狄斯卡弗含有GADDS

標的： Cu

電壓： 40千伏

電流： 40毫安

該結晶可以使用Cu-K $\alpha$ 輻射所獲得的粉狀X射線繞射光譜標出特徵，且其繞射角度(2 $\theta$ )及相對強度如顯示在下列表2中。

表2

繞射角度(2 $\theta$ )	相對強度
5.81	47
6.49	41
8.23	16
9.33	23
11.42	22
13.36	29

13.77	27
16.38	100
17.13	71
18.81	19
20.61	18
23.69	46
24.43	26

## [2] 示差掃描卡計(DSC)

設備：美透樂托雷多，DSC822e

樣品的量：3.30毫克

樣品槽：鋁平底鍋(40微升)

N<sub>2</sub>氣體的流速：40毫升/分鐘

制訂速率：5°C/分鐘(掃描範圍：25-300°C)

## 實施例55(1)

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二甲酯

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8中相同的程序，使用4-(7-溴-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酸甲酯(其藉由如在實施例1中的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸，及使用甲醇取代乙醇來製備)取代在實施例1中所製備的化合物；使用4-溴丁酸甲酯取代4-溴丁酸乙酯；及使用4-甲基苯磺酸4-(3-氟-2-甲基苯基)丁酯取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

TLC：R<sub>f</sub> 0.36(己烷：醋酸乙酯=3：1)

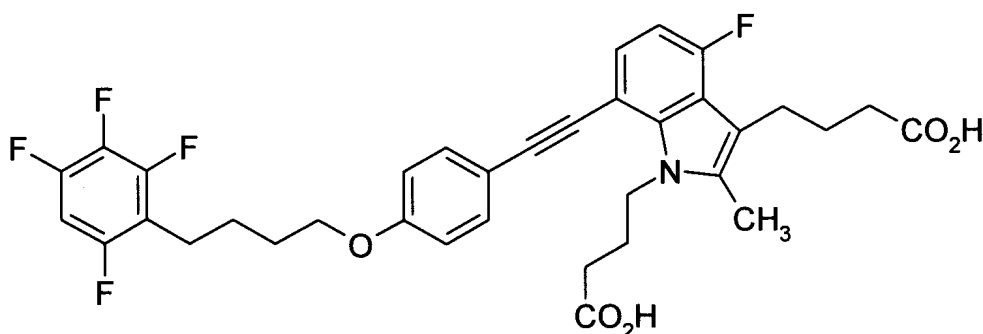
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)：δ 1.70-2.00，2.10-2.20，2.23，2.30-2.40，2.70，2.82，3.62，3.63，4.02，4.62，6.67，6.85-6.92，6.94，

7.05-7.10, 7.21, 7.44

實施例14(2)之本發明的化合物亦可藉由與在實施例9中相同的程序，使用實施例55(1)之化合物取代在實施例8中所製備的化合物來製備。

## 實施例56

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸



在70°C下，將在實施例14(3)中所製備的化合物(50毫克)溶解於醋酸乙酯(1.4毫升)中。在室溫下，將正庚烷(0.68毫升)加入至溶液，然後將其冷卻至0°C。在減壓下過濾沉澱的固體及乾燥，以獲得標題化合物(39毫克)。

該結晶在下列條件下測量之粉狀X射線繞射光譜及示差掃描卡計(DSC)資料各別顯示在第5圖及第6圖中。

## [1]粉狀X射線繞射光譜

設備： 布魯克axs，D8狄斯卡弗含有GADDS

標的： Cu

電壓： 40千伏

電流： 40毫安

該結晶可以使用Cu-ka輻射所獲得的粉狀X射線繞射光譜

標出特徵，且其繞射角度(2 $\theta$ )及相對強度如顯示在下列表3中。

表3

繞射角度(2 $\theta$ )	相對強度
6.85	16
7.61	16
10.03	26
10.54	18
12.40	23
13.17	19
13.57	78
14.35	60
15.33	25
16.64	24
18.24	21
18.53	91
19.03	69
19.49	96
20.15	17
20.48	18
20.88	44
23.04	20
23.35	49
23.97	39
24.32	100
24.83	47

[2] 示差掃描卡計(DSC)

設備：美透樂托雷多，DSC822e

樣品的量：4.70毫克

樣品槽：鋁平底鍋(40微升)

N<sub>2</sub>氣體的流速：40毫升/分鐘

制訂速率：5°C/分鐘(掃描範圍：25-300°C)

實施例56(1)

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}

乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二甲酯

藉由與在實施例2→實施例3→實施例4→實施例8中相同的程序，使用4-(7-溴-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基)丁酸甲酯取代在實施例1中所製備的化合物；使用4-溴丁酸甲酯取代4-溴丁酸乙酯；及使用4-甲基苯磺酸4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁酯取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

TLC：Rf 0.39(己烷：醋酸乙酯=3：1)

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.70-2.00, 2.06-2.20, 2.26-2.38, 2.74, 2.81, 3.62, 3.63, 4.00, 4.62, 6.66, 6.69-6.80, 6.87, 7.20, 7.43

實施例14(3)之本發明的化合物亦可藉由與在實施例9中相同的程序，使用實施例56(1)之化合物取代在實施例8中所製備的化合物來製備。

實施例57

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉

將0.1 mo/L氫氧化鈉水溶液(0.33毫升)加入至在實施例9中所製備的化合物(10毫克)於四氫呋喃(0.10毫升)中之溶液。在減壓下濃縮該混合物，以獲得具有下列物理性質的標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-D<sub>4</sub>): δ 1.71-1.93, 2.00-2.15, 2.16-2.26, 2.41, 2.73, 2.78-2.86, 4.03, 4.56-4.66, 6.88-6.96, 7.18, 7.44-7.52

實施例58

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔

基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉

藉由與在實施例57中相同的程序，使用在實施例14(2)中所製備的化合物取代在實施例9中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.68-1.95, 2.00-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.68-2.76, 2.80, 4.03, 4.56-4.67, 6.60, 6.80-6.88, 6.89-6.99, 7.04-7.17, 7.47

實施例59

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉

藉由與在實施例57中相同的程序，使用在實施例14(3)中所製備的化合物取代在實施例9中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.70-1.95, 1.98-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.70-2.85, 4.02, 4.57-4.68, 6.60, 6.91, 6.96-7.08, 7.12, 7.46

實施例60

雙(2,6-二胺己酸酯)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸酯

將0.1 mo/L離胺酸溶液(0.33毫升)加入至在實施例9中所製備的化合物(10毫克)於四氫呋喃(0.10毫升)中之溶液。在減壓下濃縮該混合物，以獲得具有下列物理性質的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.39-1.56, 1.57-1.74, 1.74-1.98, 1.99-2.14, 2.15-2.27, 2.40, 2.69-2.85, 2.86-2.93, 3.52,

3.96-4.08, 4.58-4.69, 6.89-6.99, 7.19, 7.39-7.54

#### 實施例61

雙(2,6-二銨己酸酯)4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸酯

藉由與在實施例60中相同的程序，使用在實施例14(2)中所製備的化合物取代在實施例9中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的標題化合物。

<sup>1</sup>H-NMR(甲醇-D<sub>4</sub>)：δ 1.40-1.56, 1.58-1.95, 2.01-2.14, 2.15-2.25, 2.39, 2.68-2.76, 2.81, 2.86-2.93, 3.53, 4.04, 4.60-4.68, 6.62, 6.81-6.88, 6.90-6.99, 7.03-7.11, 7.14, 7.46

#### 實施例62

雙(2,6-二銨己酸酯)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸酯

藉由與在實施例60中相同的程序，使用在實施例14(3)中所製備的化合物取代在實施例9中所製備的化合物，獲得標題化合物。

#### 實施例63

4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉三水合物

在53°C下，將在實施例57中所製備的化合物(10克)溶解於水(40毫升)及甲醇(40毫升)中。將2-丙醇(1900毫升)加入至該溶液，及將其冷卻至5°C。在40°C下，於減壓下過濾沉澱的固體及乾燥。將該化合物維持在60%相對溼度、25°C下2天，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(8.2克)。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.72-1.92, 2.01-2.14, 2.16-2.25, 2.41, 2.73, 2.77-2.87, 4.03, 4.58-4.67, 6.87-6.96, 7.18, 7.45-7.52

#### 實施例64

4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉八水合物

在 $53^\circ\text{C}$ 下，將在實施例58中所製備的化合物(10克)溶解於水(20毫升)及甲醇(20毫升)中。將丙酮(750毫升)加入至溶液，及將其冷卻至 $15^\circ\text{C}$ 。在 $40^\circ\text{C}$ 下，於減壓下過濾沉澱的固體及乾燥。將該化合物維持在75%相對溼度、 $40^\circ\text{C}$ 下10天，以獲得具有下列物理性質的標題化合物(8.2克)。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.68-1.95, 2.00-2.13, 2.15-2.25, 2.40, 2.68-2.76, 2.80, 4.04, 4.56-4.68, 6.61, 6.80-6.88, 6.89-6.99, 7.04-7.17, 7.47

#### 實施例65

4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸二鈉水合物

在 $60^\circ\text{C}$ 下，將在實施例59中所製備的化合物(8.5克)溶解於水(22毫升)及甲醇(22毫升)中。在室溫下，將丙酮(430毫升)加入至該溶液，及將其冷卻至 $2^\circ\text{C}$ 。在 $50^\circ\text{C}$ 下，於減壓下過濾沉澱的固體及乾燥，以獲得具有下列物理性質之標題化合物(7.8克)。

$^1\text{H-NMR}$ (甲醇- $\text{D}_4$ ):  $\delta$  1.67-1.96, 2.00-2.14, 2.15-2.25, 2.39, 2.69-2.85, 3.99, 4.56-4.68, 6.60, 6.91, 6.94-7.06, 7.12, 7.45

#### 比較例1

4,4'-{2-甲基-7-[(E)-2-{4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸

藉由與在實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用在實施例2中所製備的化合物取代在實施例10中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質的比較用化合物。

TLC：Rf 0.69(氯仿：甲醇=6：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.62-1.81，1.81-1.94，2.19，2.31，2.60-2.84，3.90-4.08，4.19-4.32，6.82-7.02，7.13，7.31-7.43，7.54，7.69，11.91-12.21

比較例2

4,4'-{4-氟-7-[(E)-2-{4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸

藉由與在實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4,4'-(7-溴-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基)二丁酸二乙酯(其藉由與在實施例1→實施例2中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸來製備)取代在實施例10中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之比較用化合物。

TLC：Rf 0.44(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.57-1.95，2.13-2.25，2.17，2.30，2.60-2.80，4.02，4.19-4.31，6.71，6.82，6.88-7.19，6.93，7.53，7.61，12.08

比較例3

4,4'-{4-氟-2-甲基-7-[(E)-2-{4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙烯基]-1H-吡啶-1,3-二基}二丁酸

藉由與在實施例47→實施例4→實施例8→實施例9中相同的程序，使用4,4'-(7-溴-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基)二丁酸二乙酯(其藉由與在實施例1→實施例2中相同的程序，使用(2-溴-5-氟苯基)肼取代(2-溴苯基)肼鹽酸來製備)取代在實施例10中所製備的化合物，及使用相應的磺酸鹽取代在實施例7中所製備的化合物，獲得具有下列物理性質之比較用化合物。

TLC：Rf 0.44(二氯甲烷：甲醇=9：1)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)：δ 1.58-1.95，2.12-2.24，2.30，2.65-2.80，4.00，4.26，6.71，6.82，6.91，7.04，7.38-7.50，7.52，7.61，12.07

可藉由下列實驗確認式(I)之本發明的化合物之效應。雖然實驗方法描述在下列，但本發明不限於此。

生物實施例1：化合物在由LTD<sub>4</sub>引發的細胞內鈣程度增加上之效應

以密度 $0.4 \times 10^5$ 細胞/井，將表現出人類cysLT<sub>1</sub>受體的中國倉鼠卵巢(CHO)細胞播種至96井板中，及在37°C下，於5%的CO<sub>2</sub>存在下，在F-12媒質中培養24小時。在37°C下，於包含7.5 卩M Fura2-AM、20 mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌啶基]乙磺酸(希皮士(Hepes))及2.5 mM丙磺舒(probenecid)之培養媒質中，培養該細胞約60分鐘。以分析緩衝液(包含20 mM希

皮士之漢克氏(Hank's)緩衝液)清洗負載Fura2-AM的細胞一次，及使用FDSS2000(由濱松光子學株式會社(Hamamatsu Photonics K. K.)製造)測量由LTD<sub>4</sub>引發的細胞內鈣流入。在LTD<sub>4</sub>刺激前30分鐘施加本發明之化合物，及測量由100 nM LTD<sub>4</sub>誘導的反應之時程變化超過150秒。在LTD<sub>4</sub>刺激後，就最高150秒所獲得的最大螢光強度來評估本發明之化合物的受體拮抗活性，及對每種化合物計算50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)。

結果，式(I)之化合物具有IC<sub>50</sub>值10 貢M或較少。例如，在實施例9、9(1)、11、21(1)、14(2)、21(2)及14(3)中所製備的那些化合物各別具有IC<sub>50</sub>值1.1、1.5、0.21、0.16、1.8、0.24及7.0 nM。

生物實施例2: 化合物在由LTD<sub>4</sub>引發的細胞內鈣程度增加上之效應

以密度 $1 \times 10^5$ 細胞/井，將表現出人類cysLT<sub>2</sub>受體的HEK293細胞播種至96井板中，及在37°C下，於5%的CO<sub>2</sub>存在下，在達佩扣氏經改質的鷹媒質(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(DMEM)中培養24小時。在包含7.5 貢M Fura2-AM、20 mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌啶基]乙磺酸(希皮士)及2.5 mM丙磺舒的培養媒質中，於37°C下培養該細胞約60分鐘。以分析緩衝液(包含20 mM希皮士的漢克氏緩衝液)清洗負載Fura2-AM的細胞一次，及使用FDSS2000(由濱松光子學株式會社製造)測量由LTD<sub>4</sub>引發的細胞內鈣流入。在LTD<sub>4</sub>刺激前30分鐘施加本發明之化合物，及測量由100 nM LTD<sub>4</sub>誘導之反應之時程變化超過150秒。在LTD<sub>4</sub>刺激後，就

最高150秒所獲得的最大螢光強度來評估本發明之化合物的受體拮抗活性，及對每種化合物計算50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)。

結果，該式(I)之化合物具有IC<sub>50</sub>值10 貢M或較少。例如，在實施例9、9(1)、11、21(1)、14(2)、21(2)及14(3)中所製備的那些化合物各別具有IC<sub>50</sub>值2.8、6.6、0.77、2.1、44、2.9及15 nM。

生物實施例3: 化合物於天竺鼠中在由LTD<sub>4</sub>引發的支氣管收縮上之效應

藉由注射戊巴比妥鈉(75毫克/公斤，腹腔注射)麻醉天竺鼠，及將聚乙烯套管插入已經切開的氣管。為了給藥LTD<sub>4</sub>的目的，將導管插入動物之頸靜脈中。已插入氣管的套管之一邊與控制體積的人工呼吸器連接，以在5毫升的通氣體積及70次/分鐘的通氣速率下進行人工呼吸。靜脈內給藥LTD<sub>4</sub>以引發支氣管收縮，及使用孔日特羅斯勒(Konzett-Rossler)方法來測量呼吸道阻塞。在LTD<sub>4</sub>激發後10分鐘測量，測量支氣管收縮反應的比率且以在藉由鉗住氣管所達成的灌氣壓力中之最大增加的百分比表示。在此關係上，在藉由LTD<sub>4</sub>激發前1、2、4、8、12、18、24、36及48小時口服給藥本發明之化合物。在本實施例中，大於95%的支氣管收縮抑制比率評估為完全的支氣管收縮抑制。在下列的表4及5顯示出在藉由LTD<sub>4</sub>激發前2及24小時口服給藥測試化合物的結果。

結果可看見，在口服給藥的實例中，具有由式(I)所表示的三鍵乙炔基吡啶化合物在天竺鼠中具有完全的支氣管

收縮抑制。再者，已闡明該三鍵乙炔基吡啶化合物不僅對在藉由LTD<sub>4</sub>激發前2小時給藥該化合物，而且亦對在藉由LTD<sub>4</sub>激發前24小時給藥該化合物皆具有完全的支氣管收縮抑制。例如，如顯示在表4中，在口服給藥的實例中，實施例9、14(2)及14(3)之化合物具有完全的天竺鼠支氣管收縮抑制。在表4中，括弧內的數字代表測試化合物的劑量，及在表內的數字代表抑制比率(%)。

表4

	實施例9 (1毫克/公斤)	實施例14(2) (1毫克/公斤)	實施例14(3) (1毫克/公斤)
在LTD <sub>4</sub> 激發前2小時給藥	98.5	99.5	99.6
在LTD <sub>4</sub> 激發前24小時給藥	99.2	98.9	98.1

換句話說，已闡明式(I)之乙炔基吡啶化合物為一種甚至在口服給藥後具有長作用效應的化合物，及其有用作為用於呼吸性疾病的口服治療藥物。

在此關係中，對給藥相同劑量之具有比較例1至3的雙鍵乙炔基吡啶化合物(與表4的化合物相應)進行支氣管收縮的抑制比率測量。如顯示在下列表5中，在某些實例中，若於藉由LTD<sub>4</sub>激發前2小時給藥該化合物時，其可完全抑制；但是若在藉由LTD<sub>4</sub>激發前24小時給藥該化合物時，其未達成完全抑制。在表5中，括弧內的數字代表測試化合物之劑量，及在表內的數字代表抑制比率(%)。

表5

	比較例1 (1毫克/公斤)	比較例2 (1毫克/公斤)	比較例3 (1毫克/公斤)
在LTD <sub>4</sub> 激發前2小時給藥	98.6	97.5	53.2
在LTD <sub>4</sub> 激發前24小時給藥	74.1	43.2	16.1

### 調配物實施例

下列顯示出應用至本發明的實際用途之調配物實施例。

#### 調配物實施例1

以習知的方式混合4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(100克)、羧甲基纖維素鈣鹽(崩解劑, 20克)、硬脂酸鎂(潤滑劑, 10克)與微晶纖維素(870克)及壓緊, 以獲得10,000顆錠劑, 其中每顆錠劑包含10毫克的活性成份。

#### 調配物實施例2

以習知的方式混合4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸(200克)、甘露醇(2公斤)及蒸餾水(50升)。然後, 讓該溶液過濾過防塵過濾器, 然後將5毫升液份充入安瓿中。熱壓消毒該等安瓿, 以獲得10,000個安瓿, 其中每個安瓿包含20毫克的活性成份。

#### [發明效應]

式(I)之本發明的化合物為一種具有優異的長持續效應且組合著有效力的cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗活性之化合物, 因此在口服給藥的實例中, 非常有用作為用於治療呼吸性疾病之長作用藥劑。

#### 【圖式簡單說明】

第1圖顯示出4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第2圖顯示出4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]

苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

第3圖顯示出4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第4圖顯示出4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

第5圖顯示出4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的粉狀X射線繞射光譜圖。

第6圖顯示出4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸之結晶的示差掃描卡計(DSC)圖。

#### 【主要元件符號說明】

(無)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98142268

※申請日： 98-12-10 ※IPC 分類：

C07D209/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

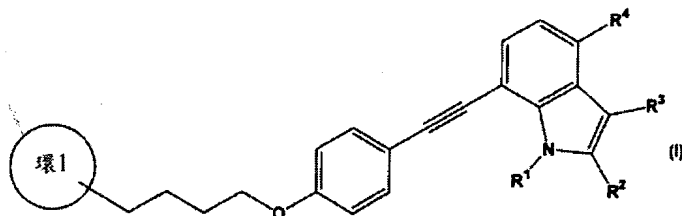
A61K31/404 (2006.01)

乙炔基吲哚化合物

ETHYNYLINDOLE COMPOUNDS

## 二、中文發明摘要：

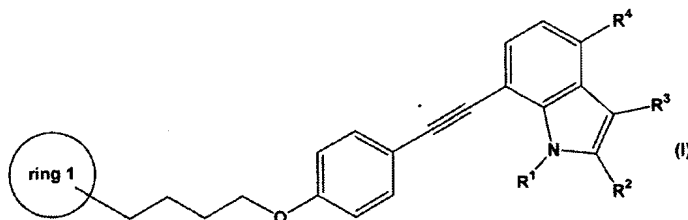
本發明發展出一種具有有效力的口服活性及長持續cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體拮抗活性之化合物，式(I)之化合物：



其具有有效力對抗cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub>受體的拮抗活性，甚至在口服給藥的實例中亦具有長持續效應，因此有用作為用來防止及/或治療多種疾病的口服藥劑，例如，呼吸性疾病(例如，氣喘(支氣管性氣喘等等)、慢性阻塞性肺疾(COPD)、肺氣腫、慢性支氣管炎、肺炎(間質性肺炎等等)、嚴重急性呼吸道症候群(SARS)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、呼吸暫停症候群、過敏性鼻炎、竇炎(急性竇炎、慢性竇炎等等)、肺纖維變性、咳嗽(慢性咳嗽等等)及其類似疾病)。

## 三、英文發明摘要：

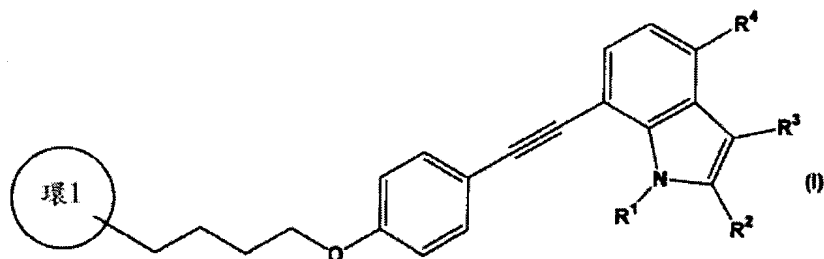
As a compound having a potent oral activity and a long-lasting cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> receptor antagonistic activity, the compound of the formula (I):



which exhibits potent antagonistic activity against the cysLT<sub>1</sub>/cysLT<sub>2</sub> receptor, and have long-lasting effects even in case of oral administration, and therefore is useful as an oral agent for preventing and/or treating a variety of diseases, for example, respiratory disease (for example, asthma (bronchial asthma, etc.), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary emphysema, chronic bronchitis, pneumonia (interstitial pneumonia, etc.), severe acute respiratory syndrome (SARS), acute respiratory distress syndrome (ARDS), apnea syndrome, allergic rhinitis, sinusitis (acute sinusitis, chronic sinusitis, etc.), pulmonary fibrosis, coughing (chronic coughing, etc.), and the like) was developed.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥：



其中：

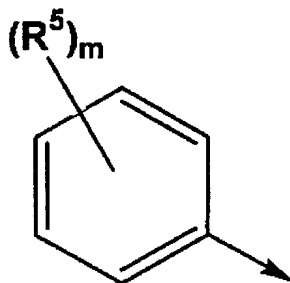
$R^1$ 代表羧甲基或3-羧丙基；

$R^2$ 代表氫原子或C1-4烷基；

$R^3$ 代表[1-(羧甲基)環丙基]甲基或3-羧丙基；

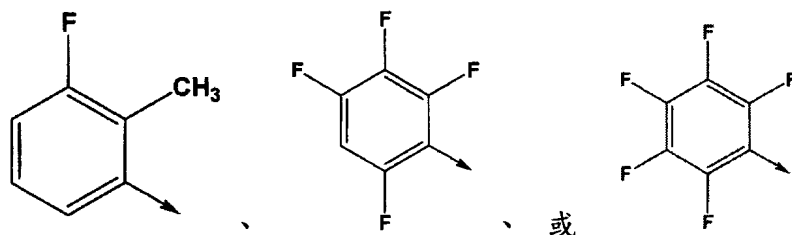
$R^4$ 代表氫原子或鹵素原子；及

環1代表：



其中 $R^5$ 代表C1-4烷基或鹵素原子； $m$ 代表0或整數1至5；當 $m$ 為2或更大時， $R^5$ 可相同或不同；且箭號係結合至丁氧基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該環1為：



其中箭號具有與在申請專利範圍第1項之定義相同的意義。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中R<sup>1</sup>為3-羧丙基且R<sup>3</sup>為3-羧丙基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為：

(1)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(2)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(3)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(3,4,5-三氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(4)4,4'-[7-({4-[4-(2,3-二氟苯氧基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(5)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(6)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,5-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(7)4,4'-[2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(8)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(9)4,4'-[7-({4-[4-(4-氟-3-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(10)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]

苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(11)4,4'-[7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(12)4,4'-[4-氟-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(13)4,4'-[4-氟-2-甲基-7-({4-[4-(2,3,4,6-四氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸；

(14)[3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-2-甲基-7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1-基]醋酸；

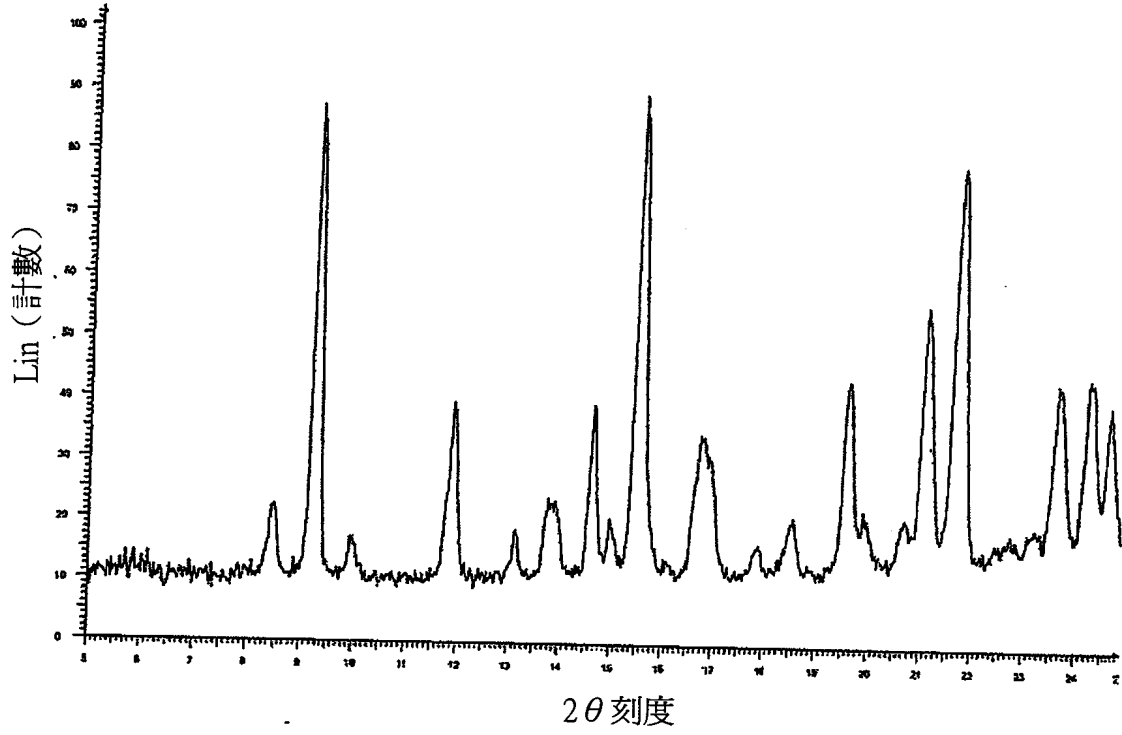
(15)(1-{[1-(羧甲基)-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]甲基}環丙基)醋酸；

(16)[3-{[1-(羧甲基)環丙基]甲基}-7-({4-[4-(3-氟-2-甲基苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]醋酸；或

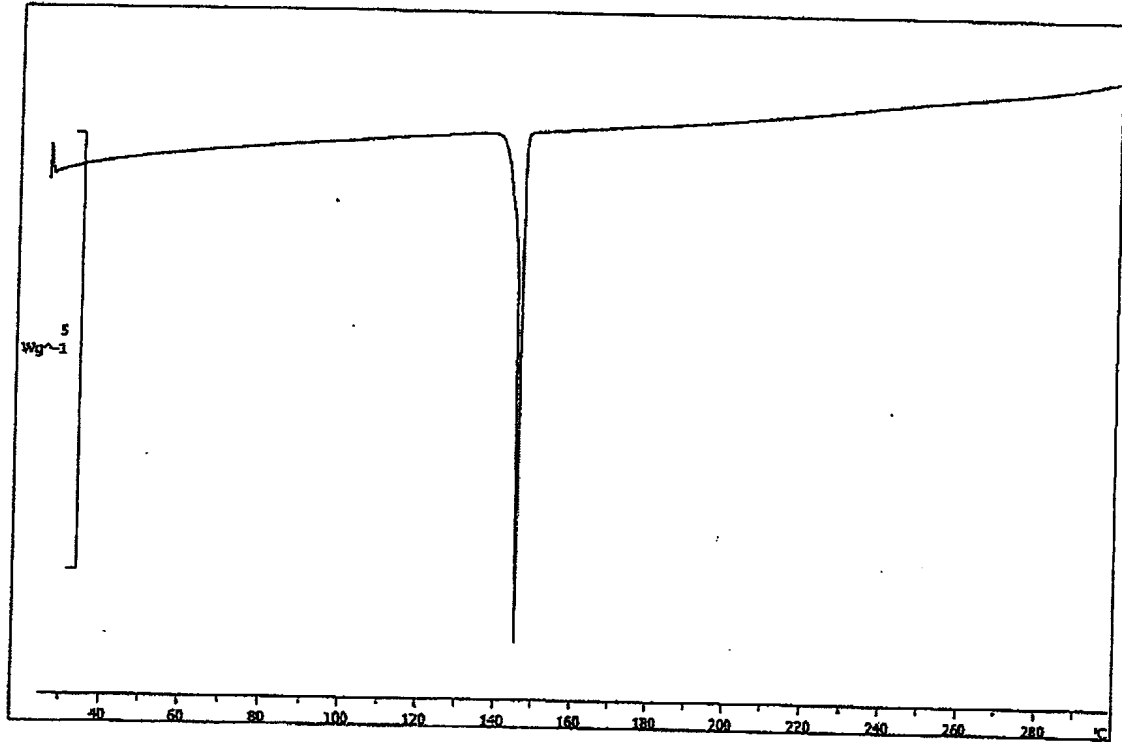
(17)4,4'-[7-({4-[4-(五氟苯基)丁氧基]苯基}乙炔基)-1H-吡啶-1,3-二基]二丁酸。

5. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第1項的式(I)之化合物或其鹽、溶劑化物或前藥作為活性成份。

第 1 圖

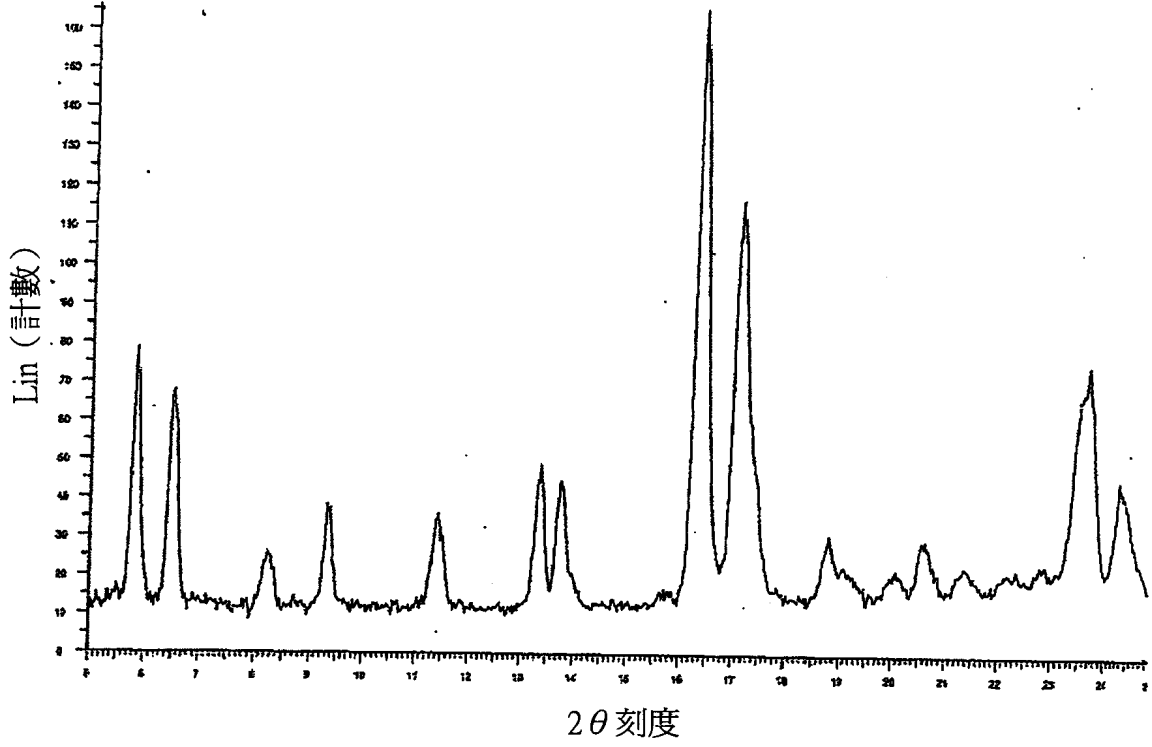


第 2 圖

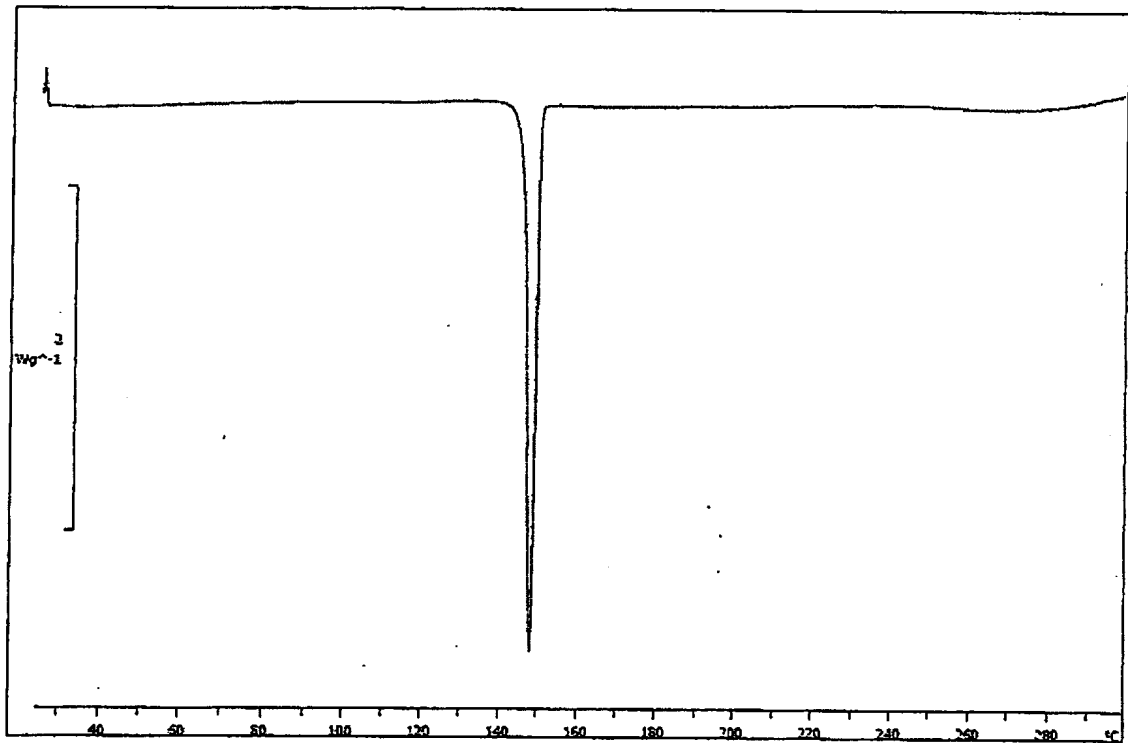


201026664

第 3 圖

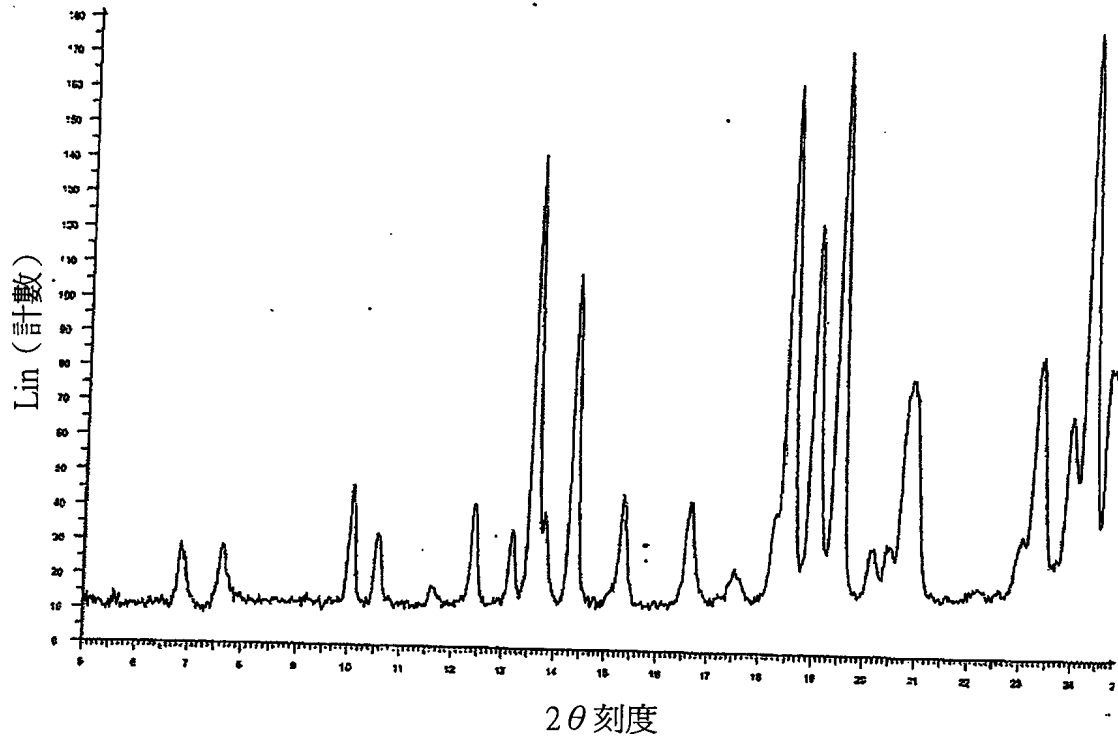


第 4 圖

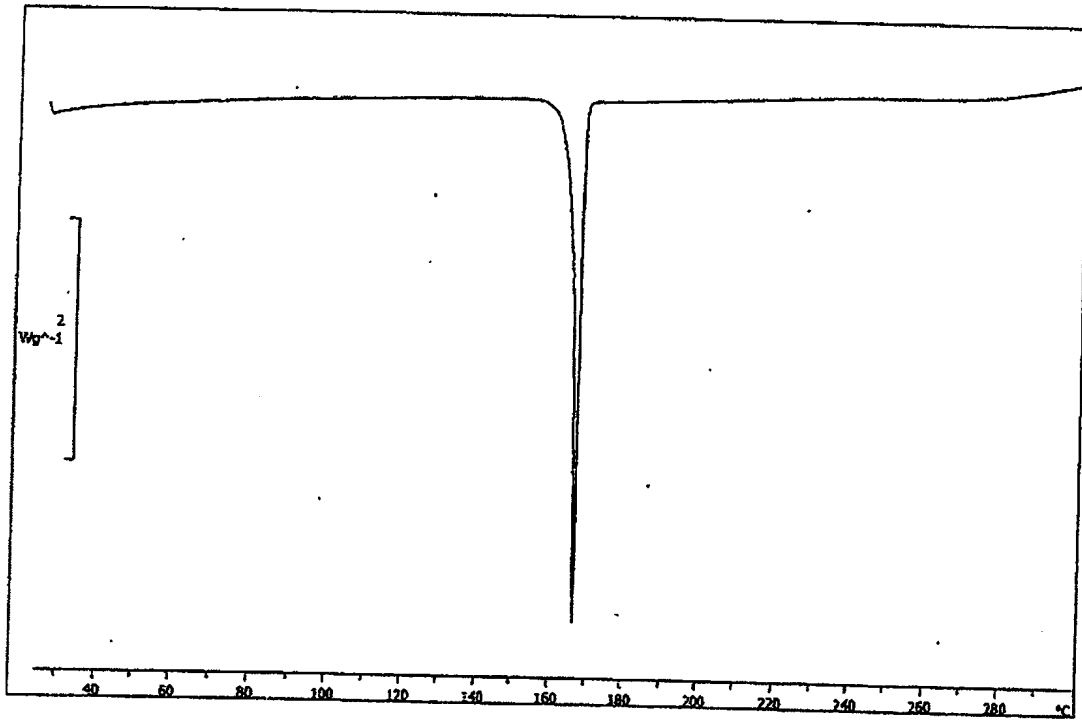


201026664

第 5 圖



第 6 圖



**四、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( 1 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

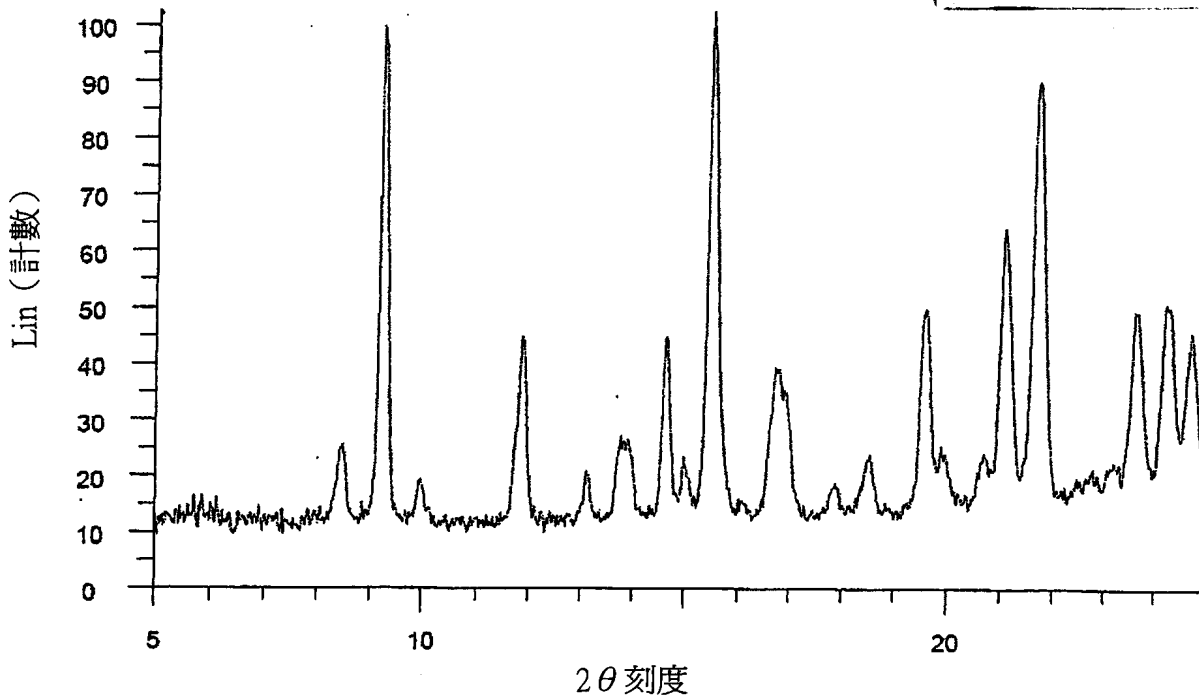
(無)

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

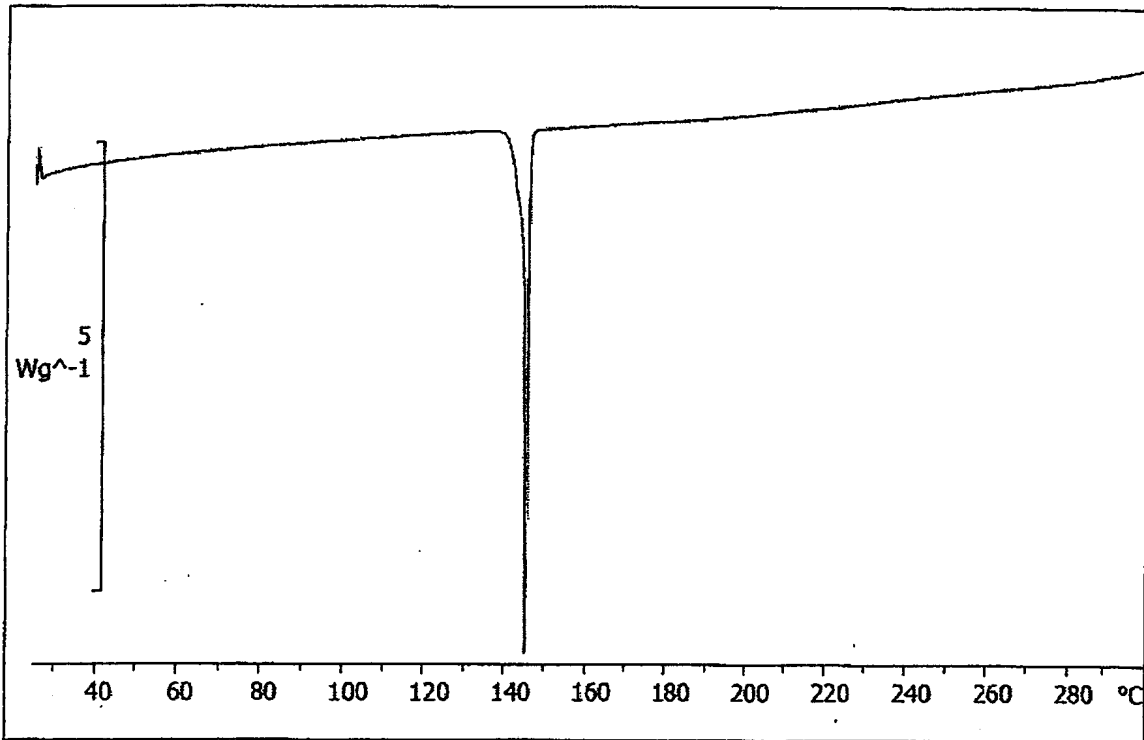
代表化學式(1)

99年4月7日 修正  
補充

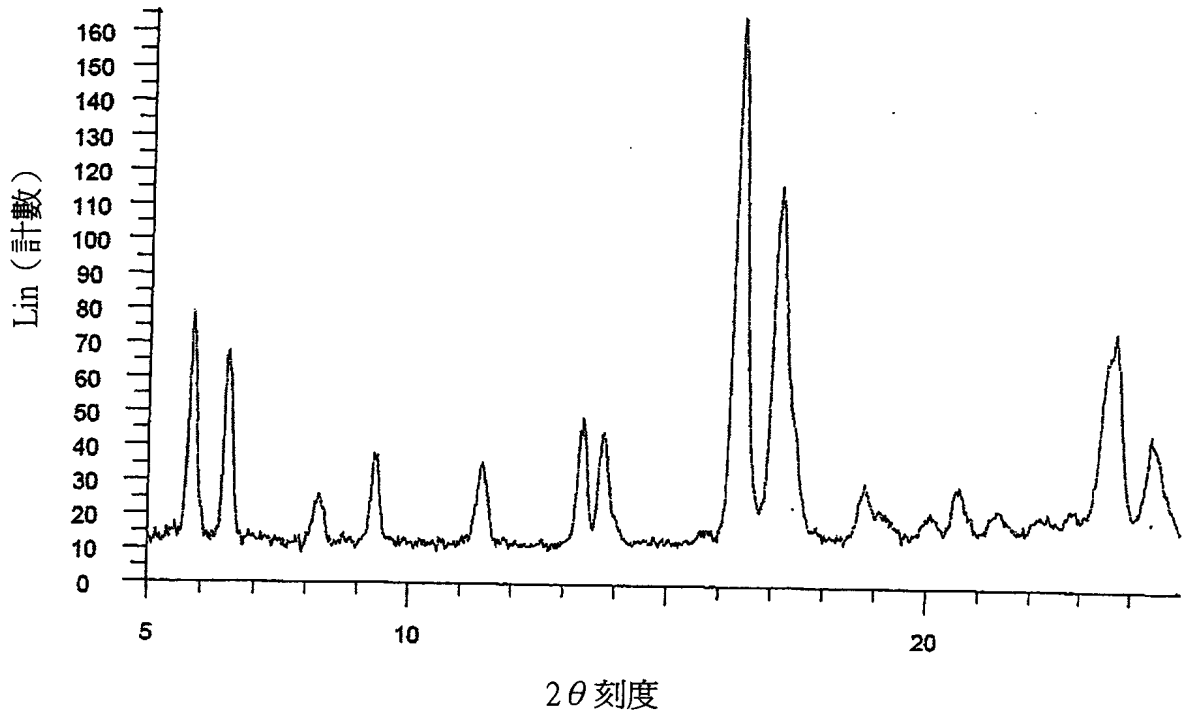
第 1 圖



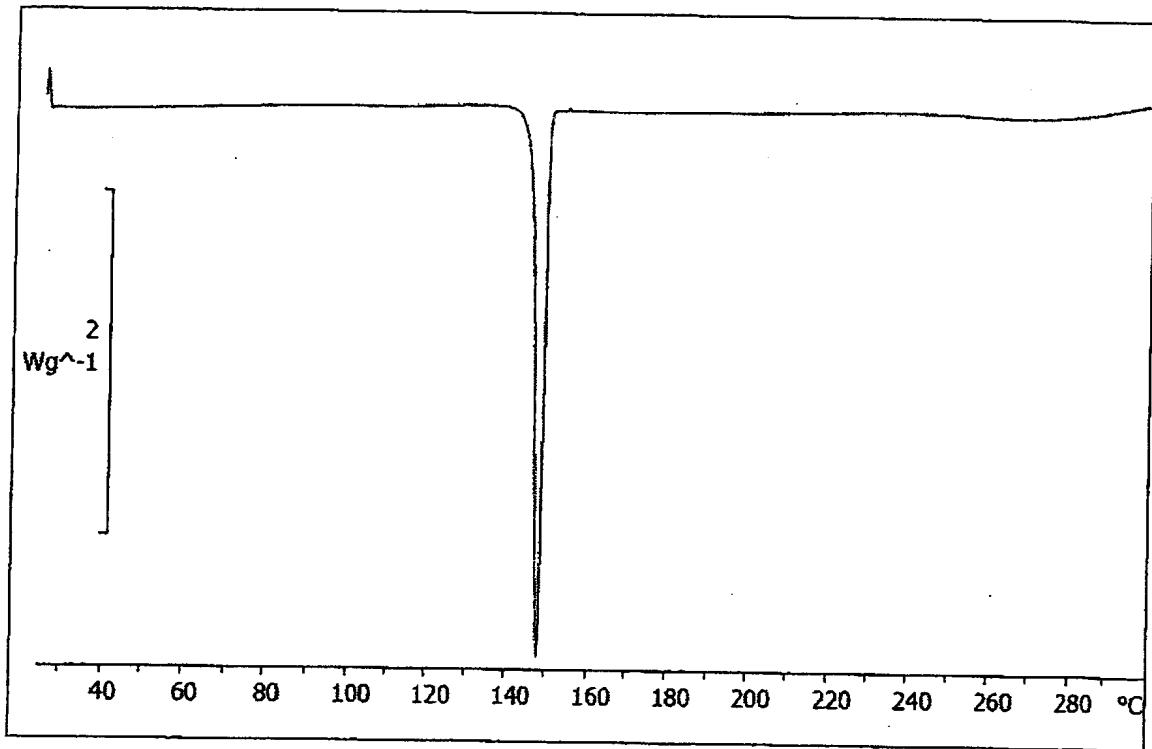
第 2 圖



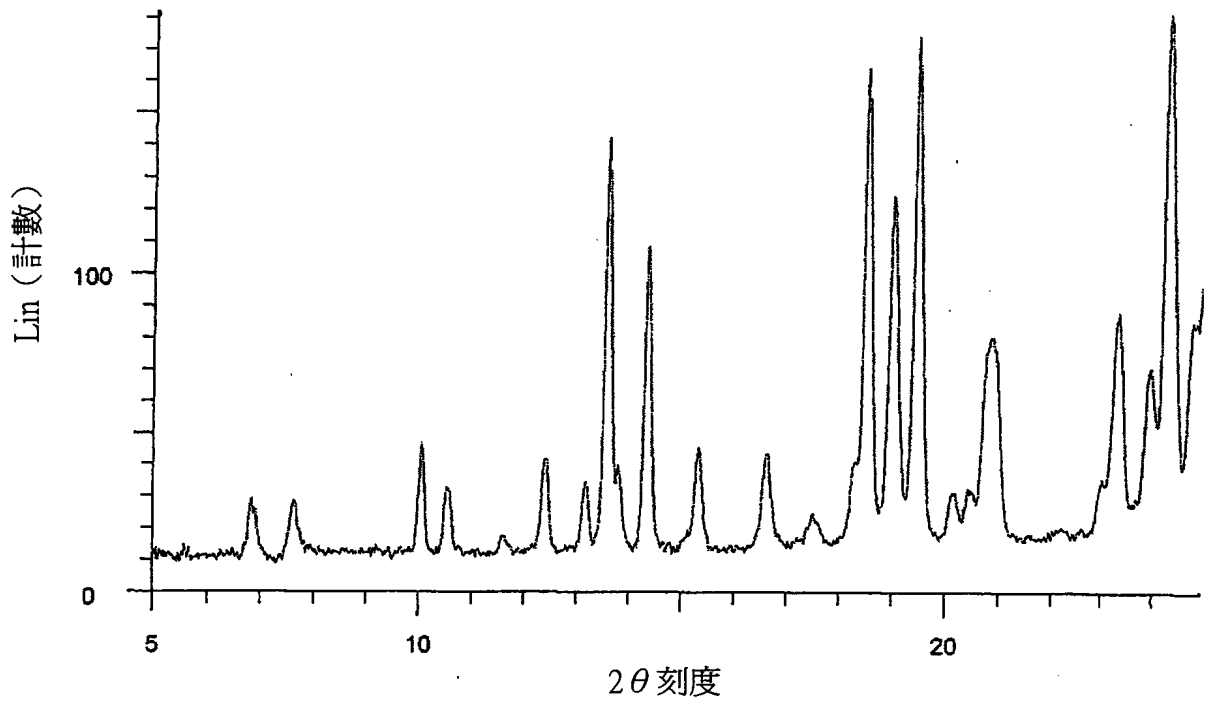
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



第 6 圖

