



(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 201309681 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101101997

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/19

世界智慧財產權組織

PCT/IB2011/050241

(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士

(72)發明人：波利 馬汀 BOLLI, MARTIN (CH)；勒卡 西瑞 LESCOP, CYRILLE (FR)；馬西
保瑞斯 MATHYS, BORIS (CH)；莫瑞森 基斯 MORRISON, KEITH (GB)；蒙
勒 克羅斯 MUELLER, CLAUS (DE)；奈勒 奧利維 NAYLER, OLIVER (CH)；
史戴那 比特 STEINER, BEAT (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 121 頁

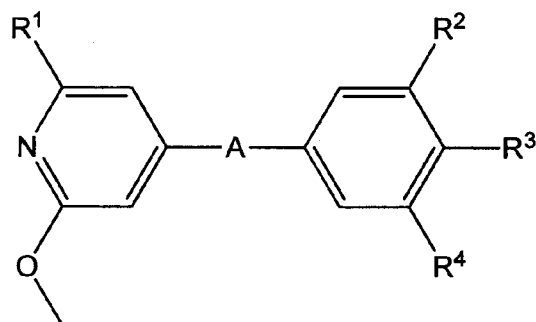
(54)名稱

2-甲氧基-吡啶-4-基衍生物

2-METHOXY-PYRIDIN-4-YL DERIVATIVES

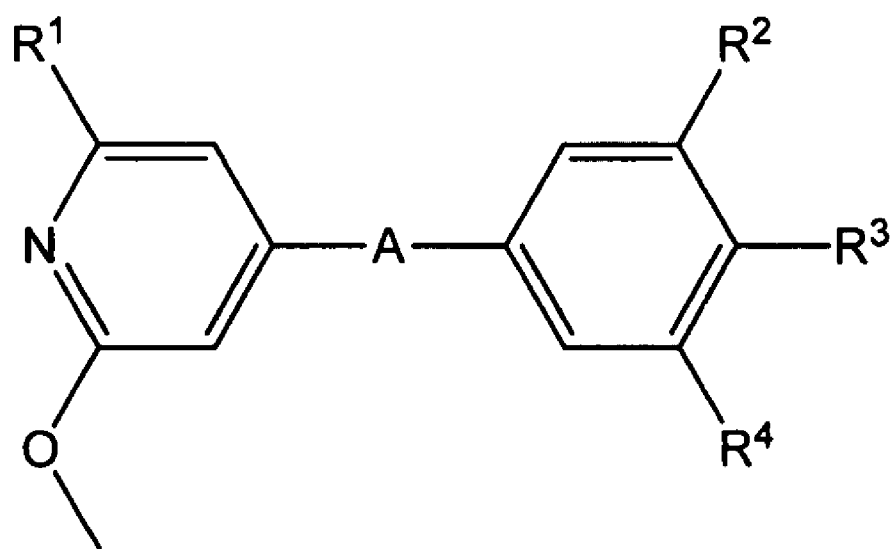
(57)摘要

本發明係關於式(I)之吡啶衍生物



式 (I)

其中 A、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如說明書中所闡述，並關於其製備及其作為醫藥活性化合物之用途。該等化合物尤其作為免疫調節劑。



式 (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 201309681 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：101101997

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/19

世界智慧財產權組織

PCT/IB2011/050241

(71)申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士

(72)發明人：波利 馬汀 BOLLI, MARTIN (CH)；勒卡 西瑞 LESCOP, CYRILLE (FR)；馬西
保瑞斯 MATHYS, BORIS (CH)；莫瑞森 基斯 MORRISON, KEITH (GB)；蒙
勒 克羅斯 MUELLER, CLAUS (DE)；奈勒 奧利維 NAYLER, OLIVER (CH)；
史戴那 比特 STEINER, BEAT (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 121 頁

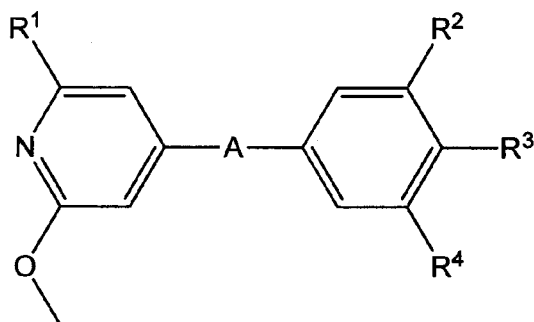
(54)名稱

2-甲氧基-吡啶-4-基衍生物

2-METHOXY-PYRIDIN-4-YL DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於式(I)之吡啶衍生物



式 (I)

其中 A、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 係如說明書中所闡述，並關於其製備及其作為醫藥活性化合物之用途。該等化合物尤其作為免疫調節劑。

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：

101101997

※申請日：

101.1.10

※IPC 分類：C07D 413/64 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

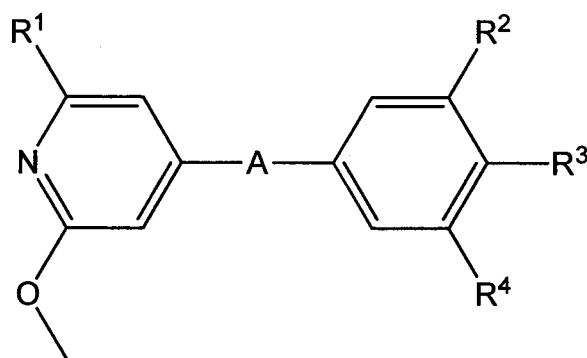
一、發明名稱：(中文/英文)

2-甲氧基-吡啶-4-基衍生物

2-METHOXY-PYRIDIN-4-YL DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)之吡啶衍生物

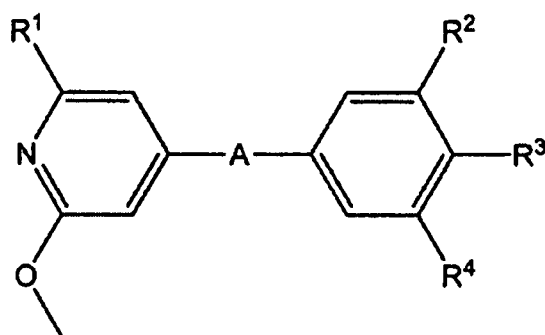


式(I)

其中 A、R¹、R²、R³及 R⁴係如說明書中所闡述，並關於其製備及其作為醫藥活性化合物之用途。該等化合物尤其作為免疫調節劑。

三、英文發明摘要：

The invention relates to pyridine derivatives of Formula (I)



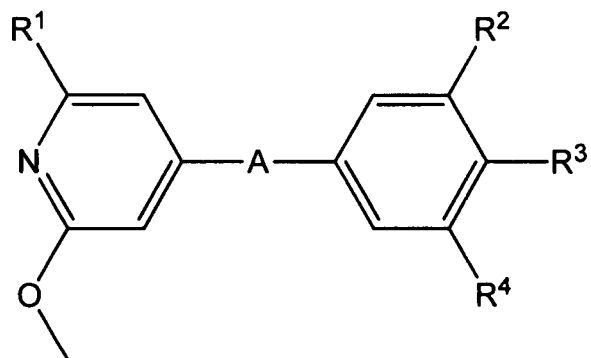
Formula (I)

wherein A, R¹, R², R³, and R⁴ are as described in the description, their preparation and their use as pharmaceutically active compounds. Said compounds particularly act as immunomodulating agents.

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：

式 (I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於式(I)之S1P1/EDG1受體激動劑及其在醫藥組合物之製備中作為活性成份之用途。本發明亦係關於相關態樣，其包括製備該等化合物之方法、包含式(I)化合物之醫藥組合物及其單獨或與其他活性化合物或療法組合作為改良血管功能之化合物及作為免疫調節劑之用途。

【先前技術】

人類免疫系統旨在保護身體以對抗可引起感染或疾病之外來微生物及物質。複雜的調控機制確保免疫反應靶向對抗入侵物質或有機體而並不對抗宿主。在一些情形下，該等控制機制失調且可產生自體免疫反應。不受控炎症反應之後果係嚴重之器官、細胞、組織或關節損傷。利用目前之治療，通常會阻抑整個免疫系統且亦會嚴重危及身體對感染之反應能力。屬於此類之典型藥物包括硫唑嘌呤、苯丁酸氮芥、環磷醯胺、環孢素或甲胺蝶呤。當在長期治療中使用減輕炎症並阻抑免疫反應之皮質類固醇時，其可引起副作用。非類固醇抗炎藥物(NSAID)可減輕疼痛及炎症，然而其呈現相當大之副作用。替代治療包括使用可激活或阻斷細胞因子信號傳導之藥劑。

具有免疫調節性能、不會危及免疫反應且具有減輕之副作用的經口活性化合物將顯著改良目前對不受控炎症疾病之治療。

在器官移植領域，必須阻抑宿主免疫反應以防止器官排

斥。即使在器官移植接受者服用免疫阻抑藥物時，其亦會經歷某一排斥反應。排斥最常發生在移植後前幾周，但移植後數月或甚至數年內亦可出現排斥發作。通常使用多達三或四種藥物之組合來提供最大保護以對抗排斥，同時使副作用降至最小。目前用於治療所移植器官排斥之標準藥物在T型或B型白血球活化中干擾離散細胞內途徑。該等藥物之實例係：環孢素、達利珠單抗(daclizumab)、巴利昔單抗(basiliximab)、依維莫司(everolimus)、或FK506，該等干擾細胞因子釋放或信號傳導；硫唑嘌呤或來氟米特(leflunomide)，該等抑制核苷酸合成；或15-去氧精脲菌素，一種白細胞分化之抑制劑。

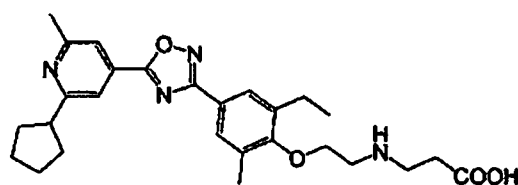
廣泛免疫阻抑療法之有益效應與其效應有關；然而，該等藥物產生之全身免疫阻抑降低免疫系統對抗感染及惡性腫瘤之防禦。此外，標準免疫阻抑藥物通常以高劑量使用且可引起或加速器官損傷。

【發明內容】

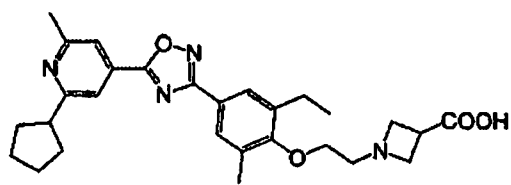
本發明提供新穎之式(I)化合物，其係G蛋白耦合受體S1P1/EDG1之激動劑並具有強力且長期之免疫調節效應，此效應係藉由減少循環及浸潤T-及B-淋巴細胞之數目來達成，此並不影響其成熟、記憶或擴增。由S1P1/EDG1激動引起之循環T-/B-淋巴細胞之減少(可能與觀察到的與S1P1/EDG1活化相關之內皮細胞層功能之改良組合)使該等化合物用於治療不受控炎症疾病且用於改良血管功能。先前技術文件WO 2008/029371(文件D1)揭示充當S1P1/EDG1

受體激動劑並顯示上文所述免疫調節效應之化合物。出乎意料地，已發現，與先前技術文件D1中一般性地主張之相應類似物相比，本發明化合物使氣道組織/血管收縮之可能性降低。因此，本發明化合物在其安全特性方面展示優越性，例如枝氣管收縮之風險較低。

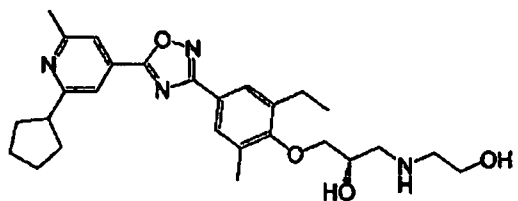
在圖1中顯示D1中一般性地主張之化合物(化合物1至4、7及10)及化合物5、6、8、9及11，該等可分別視為實例1至4、7、45、5、6、35、41及50之緊密類似物(close analog)。



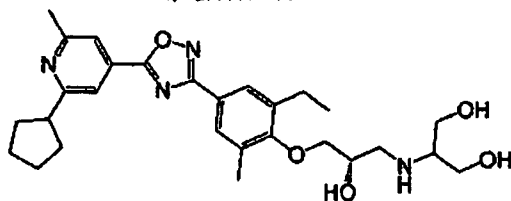
化合物 1，在 D1 範圍內實例 1
之緊密類似物



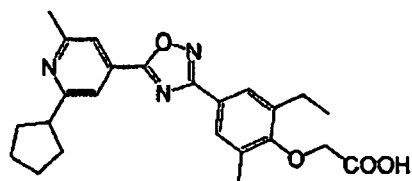
化合物 2，在 D1 範圍內實例 2
之緊密類似物



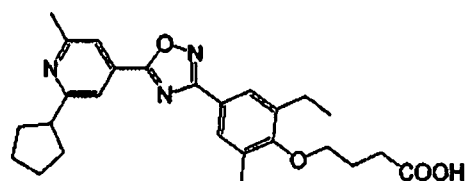
化合物 3，在 D1 範圍內實例 3
之緊密類似物



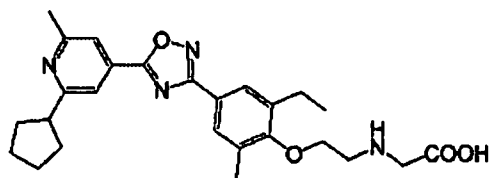
化合物 4，在 D1 範圍內實例 4
之緊密類似物



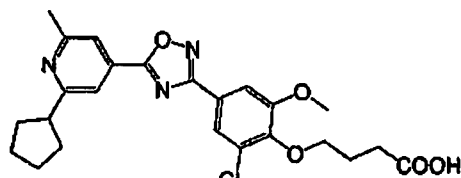
化合物 5，實例 5 之緊密類似物



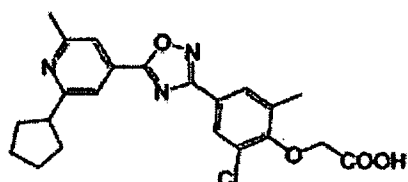
化合物 6，實例 6 之緊密類似物



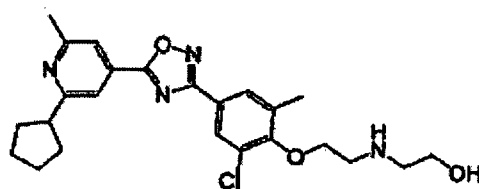
化合物 7，在 D1 範圍內實例 7
之緊密類似物



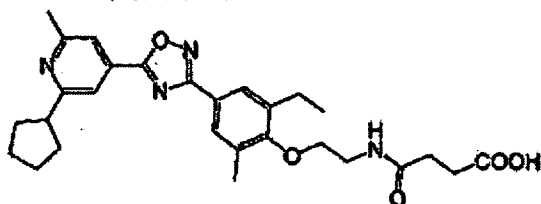
化合物 8，實例 35 之緊密類似物



化合物 9，實例 41 之
緊密類似物



化合物 10，在 D1 範圍內實例 45
之緊密類似物



化合物 11，實例 50 之
緊密類似物

圖 1：為本發明化合物之緊密類似物之化合物之結構。

表 1 中所匯總關於大鼠氣管環收縮之數據說明本發明化合物與屬於先前技術文件 D1 範圍內之化合物相比之優越性。

例如，本發明實例 1 及 2 之化合物分別與其緊密類似物化合物 1 及化合物 2 (該等類似物屬於文件 D1 之範圍內) 相比，顯示使大鼠氣管環收縮之可能性顯著降低。儘管化合物 1 及化合物 2 二者在 30 nM 下均顯示顯著之大鼠氣管收縮，但實例 1 及 2 之化合物僅在 10 倍濃度下顯示類似效應。同樣，本發明實例 3 及 4 之化合物分別與其緊密類似物化合物 3 及化合物 4 (該等類似物屬於文件 D1 之範圍內) 相比，顯示使大鼠氣管環收縮之可能性顯著降低。儘管化合物 3 及化合物 4 二者在 10 μ M 下均顯示顯著之大鼠氣管收縮，實例 3 及 4 之化合物在高達 30 μ M 下並不誘發任何收縮。本發明之概念進一步藉由實例 5 及 6 之化合物來印證。實例 5 及 6 之化合物分別與其相應類似物化合物 5 及化合物 6 相比，清楚顯示使大鼠氣管環收縮之可能性降低。例如，化合物 6 在 10 nM 之濃度下即已壓縮大鼠氣管環，但實例 6 之化合物僅在 300

nM下顯示相當效應。實例7之化合物僅在1 μ M之濃度下顯示顯著收縮，而D1中通常所主張之其緊密類似物(化合物7)在100 nM下使氣管環顯著收縮。在100 nM之濃度下，實例50之化合物所造成之氣管收縮與由50 mM KCl所誘導者相當。使用化合物11在10 nM下即已觀測到相當之收縮。目前為止所闡述之實例在苯基環處均共享甲基-乙基-取代模式。以下實例表明，使大鼠氣管環收縮之可能性降低之概念擴展至在苯基環處具有其他取代模式之化合物。例如，在苯基環處納入氯-甲基-取代模式之化合物9在10 nM及30 nM下顯示顯著之氣管收縮，而本發明實例41之化合物在該等濃度下不顯示或僅顯示微小收縮。類似地，與50 mM KCl相比，使用化合物10在1 μ M之濃度下觀測到完全氣管收縮，而實例45之化合物僅在10 μ M下顯示顯著之氣管收縮。在苯基環處納入氯-甲氧基取代模式之實例顯示相同行為。如前文，本發明之甲氧基-吡啶化合物(例如，實例35之化合物)與其最緊密甲基-吡啶類似物(例如，化合物8)相比，顯示使大鼠氣管環收縮之可能性降低。實例54之化合物代表實例6之噁二唑異構體。如表1中所顯示，該兩種化合物使大鼠氣管環收縮之可能性幾乎相同，此表明噁二唑之性質對該特定化合物特性無影響。

表1中所呈現之數據合起來清楚表明，不管式(I)(見下頁)中A及取代基 R^2 、 R^3 及 R^4 之性質如何，本發明之2-甲氧基-吡啶衍生物優於相應之2-甲基-吡啶類似物。

表1：大鼠氣管收縮，以由50 mM KCl所誘導收縮之%表

示，數據代表至少2個獨立實驗之平均值。n.d.=未測定。
實驗細節及其他數據參見實例69。

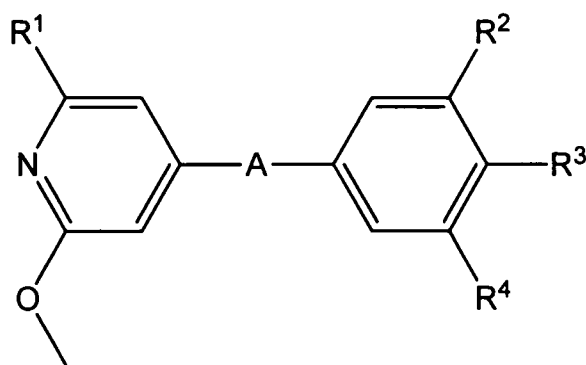
化合物	在以下條件下之氣管收縮%									
	1 nM	3 nM	10 nM	30 nM	0.1 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M	30 μ M
化合物1		n.d.	<5	61	118	126	119	n.d.		
化合物2		n.d.	<5	70	106	160	142	n.d.		
化合物3						n.d.	<5	<5	43	n.d.
化合物4						n.d.	<5	<5	86	n.d.
化合物5			<5	80	n.d.	128	131	n.d.		
化合物6	<5	<5	49	47	n.d.	131	89	n.d.		
化合物7		n.d.	<5	14	55	n.d.	129	n.d.		
化合物8		n.d.	<5	70	117	n.d.	130	n.d.		
化合物9	n.d.	<5	47	82	n.d.	n.d.	126	n.d.		
化合物10		n.d.	<5	<5	6	n.d.	118	n.d.		
化合物11	<5	34	95	116	n.d.					
實例1				n.d.	<5	53	96	n.d.		
實例2		n.d.	<5	<5	<5	55	93	n.d.		
實例3						n.d.	<5	<5	<5	<5
實例4						n.d.	<5	<5	<5	<5
實例5		n.d.	<5	<5	66	84	124	n.d.		
實例6		n.d.	<5	<5	<5	91	110	n.d.		
實例7		n.d.	<5	n.d.	<5	<5	68	n.d.		
實例35		n.d.	<5	<5	86	n.d.	108	n.d.		
實例41		n.d.	<5	10	56	n.d.	120	n.d.		
實例45						n.d.	<5	<5	52	n.d.
實例50		n.d.	<5	55	103	n.d.				
實例54			n.d.	<5	5.6	55	76	n.d.		

本發明化合物可單獨或與抑制T-細胞活化之標準藥物組合使用，以提供與標準免疫抑制療法相比具有降低之感染傾向之新免疫調節療法。此外，本發明化合物可與減少劑量之傳統免疫抑制療法組合使用，以一方面提供有效免疫

調節活性，同時另一方面減少與較高劑量之標準免疫抑制藥物相關之終末器官損傷。與S1P1/EDG1活化相關之經改良內皮細胞層功能之觀測結果提供化合物改良血管功能之其他益處。

人類S1P1/EDG1受體之核苷酸序列及胺基酸序列為業內所已知且公開於以下文獻中：例如，Hla, T.及Maciag, T. *J. Biol Chem.* 265 (1990), 9308-9313；1991年10月17日公開之WO 91/15583；1999年9月16日公開之WO 99/46277。使用GTP γ S分析測定EC₅₀值並藉由量測經口投與後大鼠中之循環淋巴細胞來分別評估式(I)化合物之效能及效力(參見實驗部分)。

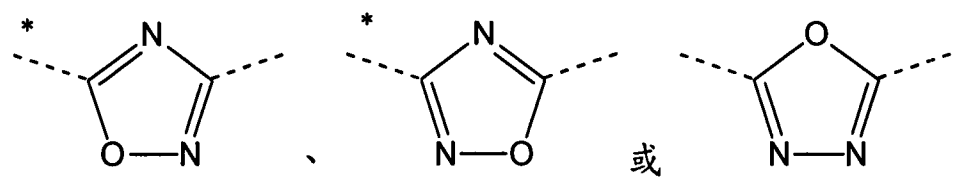
i)在第一實施例中，本發明係關於式(I)之吡啶化合物，



式(I)

其中

A代表



其中星號表示連接至式(I)之吡啶基團之鍵；

R^1 代表環戊基；

R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基或氯；或

R^2 代表甲氧基，且 R^4 代表氯；

R^3 代表 $-OCH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-N(CH_3)-(CH_2)_m-COOH$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CH_2CH_2COOH$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-CH_2CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_k-NH-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-CO-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-NH-CO-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CO-(CH_2)_nCOOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-N(CH_3)-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_n-N(CH_3)-CO-CH_2COOH$ 或 $-OCH_2-(CH_2)_n-N(CH_3)-CO-CH_2CH_2COOH$ ；

n 獨立地代表1或2；

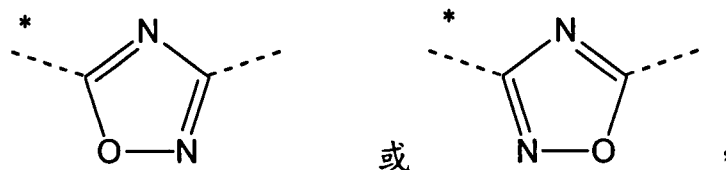
m 獨立地代表1、2或3；且

k 代表1或2，例如尤其2。

ii)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)之吡啉衍生物，其中 R^3 基團2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH(OH)-CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂及-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_nCOOH之立體中心呈S-組態。

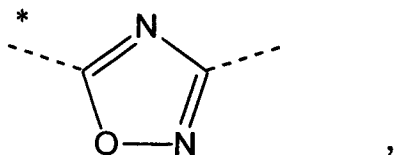
iii)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)之吡啉衍生物，其中 R^3 基團2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH(OH)-CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂及-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_nCOOH之立體中心呈R-組態。

iv)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至iii)中任一者之吡啉衍生物，其中A代表



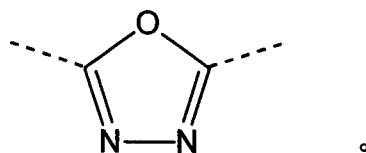
其中星號表示連接至式(I)之吡啶基團之鍵。

v)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至iii)中任一者之吡啶衍生物，其中A代表



其中星號表示連接至式(I)之吡啶基團之鍵。

vi)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至iv)中任一者之吡啶衍生物，其中A代表



vii)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至vi)中任一者之吡啶衍生物，其中 R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基或氯。

viii)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至vi)中任一者之吡啶衍生物，其中 R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基。

ix)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至vi)中任一者之吡啶衍生物，其中 R^2 代表甲氧基，且 R^4 代表氯。

x)本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至ix)中任一者之吡啶衍生物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、

-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH(OH)-CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)_k-NH-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CO-CH₂COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CO-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_nCOOH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-CO-CH₂COOH或-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-CO-CH₂CH₂COOH。

xi) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至ix)中任一者之吡啶衍生物，其中R³代表-OCH₂COOH、-OCH₂CH₂CH₂COOH、-OCH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-(CH₂)_m-COOH、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH(OH)-CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-O-CH₂CH(OH)-

$\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

xii) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 i) 至 ix) 中任一者之吡啶衍生物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 。

xiii) 本發明之另一實施例係關於根據實施例 i) 至 ix) 中任一者之吡啶衍生物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$

CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH(CH₂OH)₂、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)_k-NH-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CO-CH₂COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CO-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_nCOOH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-CO-CH₂COOH或-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-CO-CH₂CH₂COOH。

xiv) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至ix)中任一者之吡啶衍生物，其中R³代表-OCH₂COOH、-OCH₂CH₂CH₂COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-(CH₂)_m-COOH、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基或3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基。

xv) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至ix)中任一者之吡啶衍生物，其中R³代表-OCH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH(CH₂OH)₂、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH 或 -O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂。

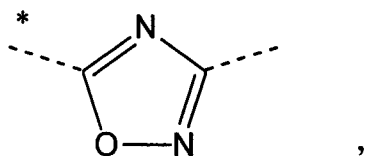
xvi) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至xiv)中任一者之吡啶衍生物，其中R³代表-OCH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-CH(CH₂OH)₂、-O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH 或 -O-CH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂。

一者之吡啶衍生物，其中m代表1或2。

xvii) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)至xvi)中任一者之吡啶衍生物，其中n代表1。

xviii) 本發明之另一實施例係關於根據實施例i)中任一者之吡啶衍生物，其中

A代表



其中星號表示連接至式(I)之吡啶基團之鍵；

R^1 代表環戊基；

R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基或氯；或

R^2 代表甲氧基，且 R^4 代表氯；且

R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$

CH₂NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂COOH、-OCH₂-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_{1.2}COOH、-OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂COOH 或 -OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂CH₂COOH。

xix) 另本發明之一實施例係關於根據實施例 i) 之吡啶衍生物，其中

R³ 代表 -OCH₂COOH、-OCH₂CH₂CH₂COOH、-OCH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-NH-(CH₂)_{1.2}-COOH、-OCH₂-CH₂-NH-(CH₂)₃-COOH、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-N(CH₃)-(CH₂)_{1.2}-COOH、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CH₂CH₂COOH、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-NH-CH₂CH(OH)-CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH₂CH₂OH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CH(CH₂OH)₂、-OCH₂-(CH₂)₂-NH-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_{1.2}-NH-CO-CH₂CH₂COOH、-OCH₂CH(OH)-CH₂NH-CO-(CH₂)_{1.2}COOH、-OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂COOH 或 -OCH₂-(CH₂)₂-N(CH₃)-CO-CH₂CH₂COOH。

式(I)化合物可含有一或多個立體或不對稱中心，例如一或多個不對稱碳原子。因此，式(I)化合物可作為立體異構體之混合物或較佳作為純立體異構體存在。可以熟習此項技術者已知之方式分離立體異構體之混合物。

當化合物、鹽、醫藥組合物、疾病及諸如此類以複數形式使用時，此亦意欲指單一化合物、鹽或諸如此類。

在上文或下文中對式(I)化合物之任何提及皆應理解為亦指式(I)化合物之鹽、尤其醫藥上可接受之鹽(若適當且方便)。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指無毒、無機或有機酸及/或鹼加成鹽。可參照「Salt selection for basic drugs」, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217。

本發明亦包括經同位素標記、尤其經 ^2H (氘)標記之式(I)化合物，除一或多個原子已由原子序相同但原子質量與自然界中通常所發現之原子質量不同之原子所替代之外，其與式(I)化合物相同。同位素標記、尤其 ^2H (氘)標記之式(I)化合物及其鹽屬於本發明之範圍內。利用較重同位素 ^2H (氘)取代氫可導致較高代謝穩定性，從而使得(例如)活體內半衰期延長或劑量要求降低，或可導致對細胞色素P450酵素之抑制降低，從而使得(例如)安全特性得以改良。在本發明之一實施例中，式(I)化合物未經同位素標記，或其僅經一或多個氘原子標記。在另一實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。經同位素標記之式(I)化合物可以類似於下文所述方法之方式來製備，但使用適宜試劑

或起始物質之適當同位素變體。

式(I)吡啶化合物之實例係選自：

3-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-丙酸，

1-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(S)-1-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-3-(2-羥基-乙基胺基)-丙-2-醇，

2-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙酸，

4-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丁酸，

(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-乙酸，

1-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯啉-3-甲酸，

((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-乙酸，

3-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁

二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-丙酸，

(((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-甲基-胺基]-乙酸，

1-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-N-(2-羥基-乙基)-乙醯胺，

N-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-丙醯胺酸，

N-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-琥珀醯胺酸，

[(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-乙酸，

3-[(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-丙酸，

(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-乙酸，

3-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙酸，

[(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-甲基-胺基]-乙酸，

3-[(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-甲基-胺基]-丙酸，

1-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-乙醇，

2-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-乙醇，

2-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

2-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

3-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-丙烷-1,2-二醇，

3-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙烷-1,2-二醇，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二

唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-乙醯胺，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-N-甲基-乙醯胺，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-丙醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-琥珀醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-N-甲基-丙醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-N-甲基-琥珀醯胺酸，

4-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-丁酸，

4-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-N-(2-羥基-乙基)-丁醯胺，

3-(2-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-乙基胺基)-丙酸，

N-(3-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-乙醯胺，

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丁酸及

4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)丁酸。

式(I)吡啶化合物之其他實例係選自：

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙酸，

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基-苯氧基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺，

3-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙醇，

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-(2-羥乙基)丁醯胺，

(S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸，

(R)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸，

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-3-側氧丙酸，

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-

3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-4-側氧丁酸，

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)胺基)乙酸，

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸，

4-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸，

2-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙酸，

2-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)(甲基)胺基)乙酸，

3-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-((3-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)乙酸，

2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸，

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸，

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-

2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

(S)-1-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙-2-醇，

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)丙烷-1,3-二醇，及

(S)-4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-4-側氧丁酸。

式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽可用作(例如)呈醫藥組合物形式之藥劑用於經腸(例如尤其經口)或非經腸(包括局部施用或吸入)投與，且適於降低循環淋巴細胞之數量且適於預防及/或治療與經活化免疫系統相關之疾病或病症。

醫藥組合物之製備可以任一熟習此項技術者將熟悉之方式(參見例如 Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版(2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由 Lippincott Williams & Wilkins 出版])藉由將所述式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽(視情況與其它有治療價值之物質組合)連同醫藥上可接受之適宜無毒惰性固體或液體載劑物質及(若需要)常用醫藥佐劑製成蓋

命製劑(galenical)投與形式來實現。

包含式(I)化合物之醫藥組合物可用於預防及/或治療與經活化免疫系統相關之疾病或病症。

該等與經活化免疫系統相關且欲使用式(I)化合物進行預防/治療之疾病或病症係(例如)選自由以下組成之群：所移植器官、組織或細胞之排斥反應；由移植引起之移植物抗宿主疾病；自體免疫症候群，其包括類風濕性關節炎；全身性紅斑狼瘡；抗磷脂症候群；橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)；淋巴細胞性甲狀腺炎；多發性硬化症；重症肌無力；第I型糖尿病；葡萄膜炎；上鞏膜炎；鞏膜炎；川崎氏病(Kawasaki's disease)、葡萄膜視網膜炎；後葡萄膜炎；與貝賽特氏病(Behcet's disease)相關之葡萄膜炎；葡萄膜腦膜炎症候群；過敏腦脊髓炎；慢性同種異體移植血管病變；感染後自體免疫疾病，其包括風濕熱及感染後腎小球性腎炎；炎症性及過度增生皮膚疾病；牛皮癬；牛皮癬性關節炎；異位性皮膚炎；肌病；肌炎；骨髓炎；接觸性皮膚炎；濕疹性皮膚炎；脂溢性皮膚炎；扁平苔癬；天皰瘡；大皰性類天皰瘡；大皰性表皮松解；風疹塊；血管性水腫；脈管炎；紅斑；皮膚嗜酸性粒細胞增多症；痤瘡；硬皮症；斑禿；角膜結膜炎；春季結膜炎；角膜炎；皰疹性角膜炎；角膜上皮營養不良；角膜白斑；眼天皰瘡；莫倫氏潰瘍(Mooren's ulcer)；潰瘍性角膜炎；鞏膜炎；葛瑞夫茲氏眼病(Graves' ophthalmopathy)；伏格特-小柳-原田症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)；

類肉瘤病；花粉過敏；可逆阻塞性氣道疾病；支氣管哮喘；過敏性哮喘；內因性哮喘；外因性哮喘；粉塵性哮喘；慢性或頑固性哮喘；遲發性哮喘及氣道過度反應；細支氣管炎；支氣管炎；子宮內膜異位；睪丸炎；胃潰瘍；局部缺血性腸疾病；炎症性腸疾病；壞死性小腸結腸炎；熱燒傷伴隨之腸損傷；腹腔疾病；直腸炎；嗜酸性球性胃腸炎；肥大細胞增多症；克隆氏病(Crohn's disease)；潰瘍性結腸炎；由局部缺血性疾病及血栓形成引起之血管損傷；動脈粥樣硬化；脂肪心；心肌炎；心肌梗塞形成；主動脈炎症候群；由病毒疾病導致之惡病質；血管血栓形成；偏頭痛；鼻炎；濕疹；間質性腎炎；IgA-誘導之腎病；古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)；溶血性尿毒癰症候群；糖尿病腎病；腎小球硬化；腎小球腎炎；腎小管間質性腎炎；間質性膀胱炎；多發性肌炎；格-巴二氏症候群(Guillain-Barré syndrome)；梅尼埃爾氏病(Meniere's disease)；多神經炎；多發性神經炎；脊髓炎；單神經炎；神經根病；甲狀腺機能亢進症；巴塞多氏病(Basedow's disease)；甲狀腺中毒症；單純紅細胞性貧血；再生不良性貧血；低形成性貧血；特發性血小板減少性紫癰；自體免疫溶血性貧血；自體免疫性血小板減少症；粒性白血球缺乏症；惡性貧血；巨紅血球貧血；紅細胞發生不能；骨質疏鬆症；纖維化肺；特發性間質性肺炎；皮膚炎；普通白斑病；普通魚鱗癬；光過敏敏感性；皮膚T細胞淋巴瘤；結節性多動脈炎；亨汀頓氏舞蹈病

(Huntington's chorea)；西登哈姆氏舞蹈病 (Sydenham's chorea)；非炎症性心肌病；心肌炎；硬皮病；華格納氏肉芽腫 (Wegener's granuloma)；休格倫氏症候群 (Sjogren's syndrome)；肥胖症；嗜伊紅性筋膜炎；牙齦、牙周膜、牙槽骨、骨質牙之損傷；男性型脫髮或老年脫髮；肌肉萎縮症；膿皮病；賽雜瑞氏症候群 (Sezary's syndrome)；垂體炎；慢性腎上腺機能不全；艾迪森氏病 (Addison's disease)；保存時出現器官之局部缺血-再灌注損傷；內毒素休克；偽膜性結腸炎；由藥物或輻射引起之結腸炎；局部缺血性急性腎功能不全；慢性腎功能不全；肺癌；淋巴源性惡性腫瘤；急性或慢性淋巴細胞性白血病；淋巴瘤；肺氣腫；白內障；鐵質沉著；色素性視網膜炎；老年性黃斑變性；玻璃體瘢痕；角膜鹼燒傷；皮炎紅斑；大皰性皮炎；水泥皮炎；牙齦炎；牙周炎；敗血病；胰腺炎；外周動脈疾病；癌發生；實體癌瘤；癌瘤轉移；低氣壓病；自體免疫性肝炎；原發性膽汁性肝硬化；硬化性膽管炎；部分肝切除；急性肝壞死；肝硬化；酒精性肝硬化；肝衰竭；暴發性肝功能衰竭；遲發性肝功能衰竭；及「慢加急性」肝衰竭。

可利用式(I)化合物治療及/或預防之較佳疾病或病症係選自由下列組成之群：所移植器官(例如腎、肝、心臟、肺、胰、角膜及皮膚)之排斥反應；由幹細胞移植引發之移植物抗宿主疾病；自體免疫症候群，其包括類風濕性關節炎、多發性硬化症、炎症性腸疾病(例如克隆氏病及潰

瘍性結腸炎)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、甲狀腺炎(例如橋本氏甲狀腺炎)、葡萄膜視網膜炎;異位性疾病(例如鼻炎、結膜炎、皮炎);哮喘;I型糖尿病;感染後自體免疫疾病,其包括風濕熱及感染後腎小球性腎炎;實體癌及腫瘤轉移。

欲用式(I)化合物治療及/或預防之尤佳疾病或病症係選自由以下組成之群:所移植器官(選自腎、肝、心臟及肺)之排斥反應;由幹細胞移植引起之移植物抗宿主疾病;自體免疫症候群,其選自類風濕性關節炎、多發性硬化症、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、克隆氏病及橋本氏甲狀腺炎;及異位性皮膚炎。極佳地,欲用式(I)化合物治療及/或預防之疾病或病症係選自多發性硬化症及牛皮癬。

本發明亦係關於用於預防或治療本文中所提及疾病或病症之方法,該方法包括向個體投與醫藥活性量之式(I)化合物。

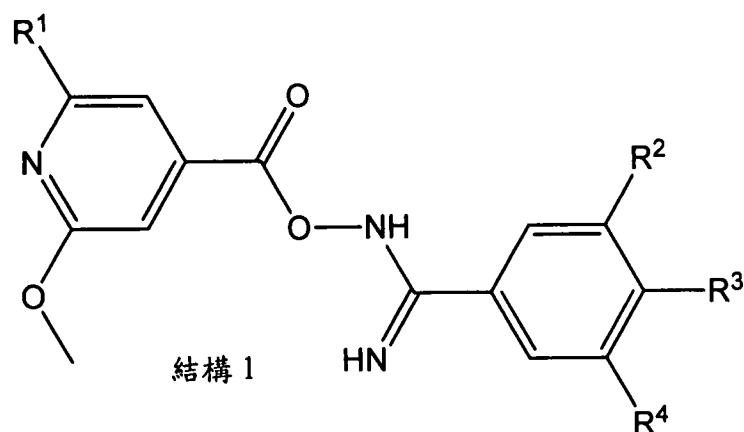
此外,式(I)化合物亦可與一或若干種免疫調節劑組合用於預防及/或治療本文中所提及之疾病及病症。根據本發明之較佳實施例,該等藥劑係選自由以下組成之群:免疫阻抑劑、皮質類固醇、NSAID、細胞毒性藥物、黏著分子抑制劑、細胞因子、細胞因子抑制劑、細胞因子受體拮抗劑及重組細胞因子受體。

本發明亦係關於式(I)化合物用於製備醫藥組合物之用途,該醫藥組合物視情況與一或若干種免疫調節劑組合使用來預防或治療本文中所提及之疾病及病症。

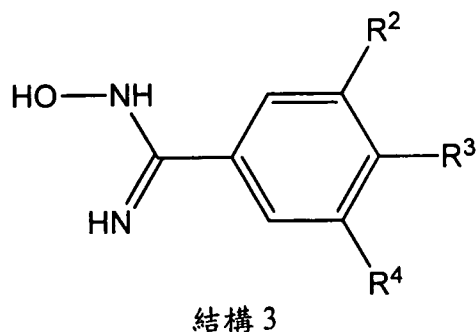
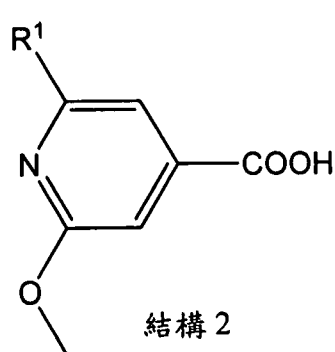
式(I)化合物可藉由下文所給方法、藉由實例中所給方法或藉由類似方法來製造。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而變，但該等條件可由熟習此項技術者藉由常規最優化程序來確定。

本發明之式(I)化合物可根據下文所概述之通用反應順序來製備。僅闡述數種產生式(I)化合物之合成可能。

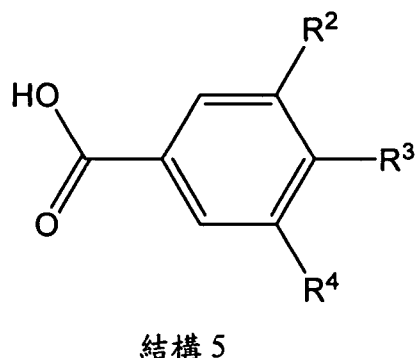
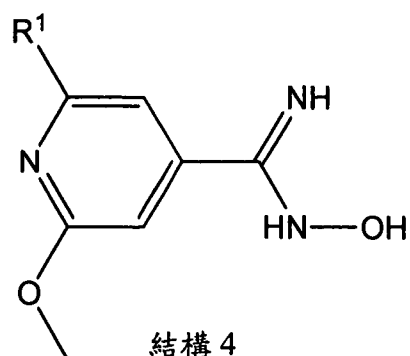
代表5-吡啶4-基-[1,2,4]噁二唑衍生物之式(I)化合物係藉由在溶劑(例如甲苯、吡啶、DMF、THF、二噁烷、DME等)中於室溫或高溫下存在或不存在的諸如酸(例如，TFA、乙酸、HCl等)、鹼(例如，NaH、NaOAc、Na₂CO₃、K₂CO₃、NEt₃等)、四烷基銨鹽、或水去除劑(例如，草醯氯、羧酸酐、POCl₃、PCl₅、P₄O₁₀、分子篩、Burgess試劑等)等輔助劑之情況下使結構1之化合物反應來製備(文獻：例如 A. R. Gangloff、J. Litvak、E. J. Shelton、D. Sperandio、V. R. Wang、K. D. Rice, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1441-1443；T. Suzuki、K. Iwaoka、N. Imanishi、Y. Nagakura、K. Miyta、H. Nakahara、M. Ohta、T. Mase, *Chem. Pharm. Bull.* 47 (1999), 120-122；R. F. Poulain、A. L. Tartar、B. P. Déprez, *Tetrahedron Lett.* 42 (2001), 1495-1498；R. M. Srivastava、F. J. S. Oliveira、D. S. Machado、R. M. Souto-Maior, *Synthetic Commun.* 29 (1999), 1437-1450；E. O. John、J. M. Shreeve, *Inorganic Chemistry* 27 (1988), 3100-3104；B. Kaboudin、K. Navaee, *Heterocycles* 60 (2003), 2287-2292)。



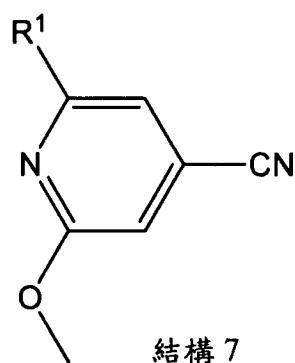
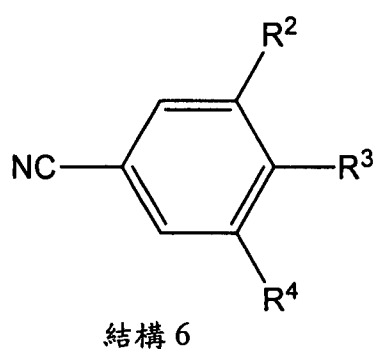
結構1之化合物可藉由在溶劑(例如 DMF、THF、DCM等)中在存在一或多種耦合劑(例如 TBTU、DCC、EDC、HBTU、CDI等)之情況下且在存在或不存在鹼(例如 NEt_3 、DIPEA、NaH、 K_2CO_3 等)之情況下使結構2之化合物與結構3之化合物反應來製備(文獻：例如 A. Hamze、J.-F. Hernandez、P. Fulcrand、J. Martinez、*J. Org. Chem.* 68 (2003) 7316-7321；及上文所引用文獻)。



代表 3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑衍生物之式(I)化合物係以類似方式(文獻：例如 C. T. Brain、J. M. Paul、Y. Loong、P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278)藉由使結構4之化合物與結構5之化合物反應且隨後環化相應羧基脒酯中間物來製備。

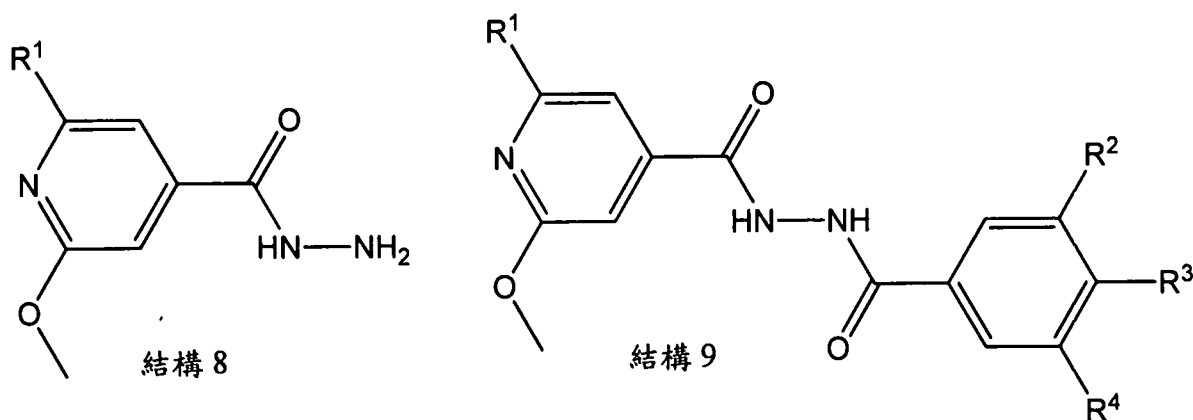


結構 3 及 4 之化合物可藉由在溶劑(例如 MeOH、EtOH、吡啶等)中在存在或不存在鹼(例如 Na₂CO₃、K₂CO₃、第三丁醇鉀、NEt₃等)之情況下使結構 6 及 7 之化合物分別與羥基胺或其鹽中之一者反應來製備(文獻：例如，E. Meyer、A. C. Joussef、H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905, WO 2004/035538(Merck & Co.公司，USA))。



視結構 3、5 及 6 中殘基 R³ 中之官能團之性質而定，該等官能團可需要暫時性保護。適當保護基團為熟習此項技術者所已知且包括(例如)苄基或三烷基甲矽烷基以保護醇、縮酮以保護二醇等。該等保護性基團可根據標準方法來使用(例如，T. W. Greene、P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*，第 3 版，Wiley New York, 1991；P. J. Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Stuttgart, 1994)。另一選擇係，期望殘基 R³ 及 R⁴(特定而言 R³)亦可在使結構 2 或

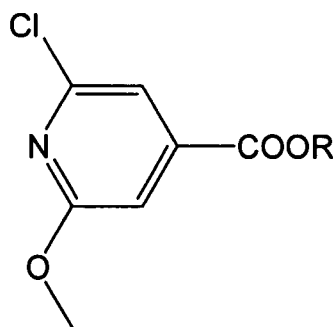
4之吡啶化合物與結構3或5之苯基衍生物耦合後之稍後步驟中藉由使用結構3及5之化合物之適宜前體來引入。期望殘基 R^3 可藉由一系列一個或若干個熟習此項技術者已知之烷基化、醯基化及/或置換反應來引入。結構3、5及6之苯基化合物或其前體係在市面上購得或係根據熟習此項技術者已知之程序來製備。



代表2-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑之式(I)化合物係類似地藉由以下方式來製備：使結構2之化合物與肼反應(藉由使用諸如TBTU、DCC、EDC、HBTU、PyBOP、CDI等耦合試劑)以形成結構8之化合物，然後使該結構8之化合物與結構5之化合物耦合以得到結構9之化合物。結構9之化合物亦可藉由按照逆反應順序來製備，即，藉由首先使結構5之化合物與肼耦合，接著使相應醯肼中間物與結構2之化合物反應。使結構9之化合物脫水以形成期望2-吡啶-4-基-[1,3,4]噁二唑衍生物係藉由在溶劑(例如甲苯、MeCN、二噁烷、THF、CHCl₃等)中於介於20°C與120°C之間之溫度下在存在或不存在微波輻照之情況下用試劑(例如POCl₃、CCl₄或CBR₄)與PPh₃、P₂O₅、Burgess試劑等之組合處理結

構 9 之 化 合 物 來 實 現 。 (文 獻 ： 例 如 M. A. Garcia 、 S. Martin-Santamaria 、 M. Cacho 、 F. Moreno de la Llave 、 M. Julian 、 A. Martinez 、 B. De Pascual-Teresa 、 A. Ramos, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4068-4075 ; C. T. Brain 、 J. M. Paul 、 Y. Loong 、 P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999), 3275-3278) 。

實 現 將 結 構 2 或 5 之 化 合 物 分 別 轉 化 成 結 構 7 或 6 之 化 合 物 或 相 反 之 方 法 為 熟 習 此 項 技 術 者 所 已 知 。



結構 10

結 構 2 之 化 合 物 可 藉 由 在 存 在 或 不 存 在 鹼 (例 如 NaOH 、 NaOMe 、 第 三 丁 醇 鉀 等) 之 情 況 下 在 溶 劑 (例 如 甲 醇 、 THF 、 二 噁 烷 等) 中 使 2,6-二 氯 - 異 菸 鹼 酸 或 其 適 宜 酯 衍 生 物 與 甲 醇 反 應 以 得 到 結 構 10 之 化 合 物 (R=H 或 較 佳 Me 、 Et 、 第 三 丁 基 等) 來 製 備 (文 獻 ： 例 如 ， N. Wild 、 U. Groth, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4445-4449) 。 然 後 結 構 10 之 化 合 物 可 在 Negishi 條 件 (文 獻 ： 例 如 H. Matsushita 、 E. Negishi, *J. Org. Chem.* 47 (1982), 4161-4165) 下 與 環 戊 基 鋅 試 劑 反 應 ， 在 (例 如) 存 在 Fe(acac)₃ 之 情 況 下 在 溶 劑 (例 如 THF 、 二 噁 烷 、 DMF 、 NMP 等 或 其 組 合) 中 於 -78℃ 至 25℃ 範 圍 內 之 溫 度 下 在 Fürstner 條 件 (文 獻 ： 例 如 A. Fürstner 、 A.

Leitner、M. Mendez、H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002), 13856-13863 ; A. Fürstner、A. Leitner, *Angew. Chem.* 114 (2002), 632-635)下與適當環戊基Grignard試劑反應，或在Suzuki耦合條件(文獻：例如H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2013-2030)下與環戊基或1-環戊烯基硼衍生物(文獻：例如F. Kerins、D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* 67 (2002), 4968-4971)反應。若使用1-環戊烯基硼衍生物來引入R¹之碳骨架，則需要後續氫化步驟來構建期望環戊基。最後，在上述步驟中使用吡啶-4-甲酸酯之情況下，在鹼或酸反應條件下之酯水解提供期望之結構2化合物。

每當式(I)化合物係以鏡像異構體之混合物形式獲得時，該等鏡像異構體可使用熟習此項技術者已知之方法進行分離：例如藉由形成並分離非鏡像異構體鹽或藉由對諸如Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H(5 μm至10 μm)或Daicel ChiralPak IA (10 μm)或AD-H (5 μm)管柱等對掌性固定相進行HPLC。對掌性HPLC之典型條件係溶析液A(EtOH，在存在或不存在諸如NEt₃、二乙基胺等胺之情況下)及溶析液B(己烷)之等度混合物、以0.8 mL/min至150 mL/min之流速。

【實施方式】

實驗部分

以下實例說明本發明，但完全不限其範圍。

所有溫度以℃表示。化合物係藉由以下來描述：¹H-NMR (300 MHz)或¹³C-NMR (75 MHz)(Varian Oxford；化

學位移係相對於所用溶劑以 ppm 給出；多重性：s=單峰，d=雙重峰，t=三重峰，p=五重峰，hex=六重峰，hept=七重峰，m=多重峰，br=寬峰，耦合常數係以 Hz 給出)；LC-MS(具有 HP 1100 二元幫浦及 DAD 之 Finnigan Navigator，管柱：4.6×50 mm，Zorbax SB-AQ，5 μm，120 Å，梯度：存於水中之 5% 至 95% MeCN，1 min，具有 0.04% TFA，流速：4.5 mL/min， t_R 係以 min 給出；經 * 標記之滯留時間或 LC-MS 係指在以下條件下運行之 LC：Waters Xbridge C18，2.5 μm，4.6×30 mm，梯度：存於水中之 5% 至 95% MeCN，1 min，具有 0.04% TFA，流速：4.5 mL/min；經 ** 標記之滯留時間或 LC-MS 係指在以下條件下運行之 LC：管柱：Zorbax Extended C18，1.8 μm，4.6×20 mm，梯度：存於水中之 5% 至 95% MeCN，1 min，具有 0.04% TFA，流速：4.5 mL/min)；TLC(購自 Merck 之 TLC 板，矽膠 60 F₂₅₄)；或熔點。化合物係藉由製備型 HPLC(管柱：X-terra RP18，50×19 mm，5 μm，梯度：存於水中含有 0.5% 甲酸之 10% 至 95% MeCN) 或藉由 MPLC(Labomatic MD-80-100 幫浦，Linear UVIS-201 檢測器，管柱：350×18 mm，Labogel-RP-18-5s-100，梯度：存於水中之 10% MeOH 至 100% MeOH) 來純化。

縮寫(如本文中所使用)：

aq.	水性
BSA	牛血清白蛋白
Burgess 試劑	甲氧基羰基胺磺鹽基三乙基氫氧化銨

CC	管柱層析法
CDI	羰基二咪唑
DCC	N,N'-二環己基碳化二亞胺
DCM	二氯甲烷
DIPEA	Hünig鹼，二乙基異丙基胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EA	乙酸乙酯
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基-碳化二亞胺
Et	乙基
EtOH	乙醇
FBS	胎牛血清
Fe(acac) ₃	鐵(III)乙醯基丙酮-錯合物
FRET	螢光共振能量轉移
h	小時
HBTU	六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-六氫吡嗪基乙磺酸
HOBt	1-羥基-苯并三唑
HPLC	高效液相層析法
HV	高真空條件
LC-MS	液相層析-質譜法

Lit.	文獻
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
MPLC	中壓液相層析法
NaOAc	乙酸鈉
NEAA	非必需胺基酸
NEt ₃	三乙基胺
NMP	1-甲基-2-吡咯啉酮
org.	有機
PEG	聚乙二醇
PPh ₃	三苯基膦
PyBOP	六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-叁-吡咯啉基-鎂
prep.	製備型
rt	室溫
sat.	飽和
S1P	神經鞘胺醇1-磷酸酯
TBME	第三-丁基甲基醚
TBTU	四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四甲基 脲鎘
tert.	第三
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

TLC 薄層層析法

 t_R 滯留時間

中間物之製備

2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸

a) 向存於甲醇(3 L)中之2,6-二氯異菸鹼酸(200 g, 1.04 mol)溶液中添加32% NaOH水溶液(770 mL)。使攪拌的混合物變得溫熱(34°C)，且然後將其加熱至70°C並持續4 h，然後將其冷卻至室溫。藉由添加32% HCl水溶液(100 mL)及25% HCl水溶液(700 mL)中和混合物。在室溫下將混合物攪拌過夜。收集所形成之白色沉澱物，用甲醇洗滌並乾燥。使濾液蒸發並將殘留物懸浮於水(200 mL)中。將所得混合物加熱至60°C。收集固體物質，用水洗滌並乾燥。將收穫物(crop)合併以獲得呈白色固體之2-氯-6-甲氧基-異菸鹼酸(183 g)；LC-MS： $t_R=0.80$ min， $[M+1]^+=187.93$ 。

b) 向存於甲醇(2.5 L)中之2-氯-6-甲氧基-異菸鹼酸(244 g, 1.30 mol)懸浮液中添加H₂SO₄ (20 mL)。在回流下將混合物攪拌24 h，然後將其冷卻至0°C。收集固體物質，用甲醇(200 mL)及水(500 mL)洗滌並在高真空條件下乾燥，從而獲得呈白色固體之2-氯-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯(165 g)；LC-MS： $t_R=0.94$ min， $[M+1]^+=201.89$ 。

c) 在氬氣下，將Pd(dppf) (2.00 g, 2.4 mmol)添加於存於THF (100 mL)中之2-氯-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯(32.0 g, 0.159 mol)溶液中。經由滴液漏斗添加存於THF(330 mL)中之0.5 M環戊基溴化鋅溶液。在完全添加之後，將混合物

加熱至 85°C 並持續 3 h，然後將其冷卻至室溫。將反應混合物濃縮，用 1 N HCl 水溶液 (275 mL) 稀釋並用 TBME (275 mL) 萃取。將有機萃取物用 1 N HCl 水溶液 (275 mL) 洗滌，經矽藻土過濾並用水 (275 mL) 洗滌。將有機萃取物濃縮並乾燥，從而獲得呈棕色油狀物之粗 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯 (34.8 g)。將此物質溶解於乙醇 (180 mL)、水 (45 mL) 及 32% NaOH 水溶液 (45 mL) 中。在 90°C 下將混合物攪拌 30 min，然後將其冷卻至室溫。使乙醇蒸發，且將殘餘溶液用水 (150 mL) 稀釋並用 DCM (200 mL) 萃取。藉由添加 32% HCl 水溶液 (45 mL) 酸化水相，並然後用 DCM (2x100 mL) 萃取兩次。將有機萃取物合併並濃縮。藉由自熱乙腈 (174 mL) 結晶來純化粗產物。收集結晶物質並在 50°C 下在高真空條件下乾燥。可自母液獲得第二批結晶物質。將兩批收穫物合併，從而獲得呈淺灰色結晶粉末之 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸 (24.1 g)；LC-MS： $t_R=0.93$ min， $[M+1]^+=222.02$ ； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.68-1.77 (m, 2 H), 1.81-1.90 (m, 4 H), 2.03-2.12 (m, 2 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 7.18 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H)。

2-環戊基-N-羥基-6-甲氧基-異菸鹼脒

a) 在 60°C 下將存於甲醇 (50 mL) 中之 7 N NH_3 中之 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸甲酯 (3.19 g, 13.6 mmol) 溶液攪拌 18 h。在真空中移除溶劑且在高真空條件下乾燥殘留物，從而獲得呈淺黃色固體之粗 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼脒

(3.35 g); LC-MS** : $t_R=0.57$ min, $[M+1]^+=221.38$ 。

b)將吡啶(8.86 g, 91.3 mmol)添加於存於DCM (100 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼脒(3.35 g, 15.2 mmol)溶液中。將混合物冷卻至0°C, 然後逐份添加三氟乙酸酐(9.58 g, 45.6 mmol)。在0°C下將混合物攪拌1 h, 然後將其用DCM (100 mL)稀釋並用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌。將分離之有機相經MgSO₄乾燥、過濾並濃縮。藉由CC在矽膠上利用庚烷:EA 9:1溶析來純化粗產物, 從而獲得呈淺黃色油狀物之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼甲脒(2.09 g); LC-MS** : $t_R=0.80$ min, $[M+1]^+=$ 不可檢測; ¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1.61-1.82 (m, 6 H), 1.94-2.03 (m, 2 H), 3.16(五重峰, $J=7.8$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.15 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H)。

c)向存於甲醇(100 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼甲脒(2.09 g, 10.3 mmol)溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(2.15 g, 31.0 mmol)及NaHCO₃ (3.04 g, 36.2 mmol)。在60°C下將混合物攪拌18 h, 然後將其過濾並將濾液濃縮。將殘留物溶解於EA (300 mL)中並用水(30 mL)洗滌。用EA (4x100 mL)及DCM (4x100 mL)萃取回洗滌物。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥、過濾、濃縮並在高真空條件下乾燥, 從而獲得呈白色固體之標題化合物(2.74 g); LC-MS** : $t_R=0.47$ min, $[M+1]^+=236.24$; ¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1.61-1.82 (m, 6 H), 1.92-2.01 (m, 2 H), 3.04-3.13 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 5.90 (s, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H),

9.91 (s, 1 H)。

2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸醯肼

a)向存於DCM (40 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸(2.00 g, 9.04 mmol)、肼甲酸苄酯(1.50 g, 9.04 mmol)及DIPEA (2.34 g, 18.1 mmol)溶液中添加TBTU (3.19 g, 9.94 mmol)。在室溫下將混合物攪拌2 h, 然後將其用EA (250 mL)稀釋, 用NaHCO₃飽和水溶液(150 mL)接著用鹽水(100 mL)洗滌兩次, 經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由CC在矽膠上利用庚烷:EA 4:1溶析來純化粗產物, 從而獲得呈淺黃色油狀物之N'-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-羧基)-肼甲酸苄酯(2.74 g); LC-MS** : $t_R=0.74$ min, $[M+1]^+=369.69$; ¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1.62-1.83 (m, 6 H), 1.95-2.05 (m, 2 H), 3.10-3.21 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 5.13 (s, 2 H), 6.97 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.28-7.40 (m, 5 H), 9.45 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H)。

b)將Pd/C (500 mg, 10% Pd)添加於存於THF (50 mL)及甲醇(50 mL)中之N'-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-羧基)-肼甲酸苄酯(2.74 g, 7.42 mmol)溶液中。在室溫下在1巴(bar)之H₂下將混合物攪拌25 h。藉由過濾移除觸媒, 且將濾液濃縮並在高真空條件下乾燥, 從而獲得呈灰白色固體之標題化合物(1.58 g); LC-MS** : $t_R=0.51$ min, $[M+1]^+=236.20$; ¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1.60-1.82 (m, 6 H), 1.94-2.03 (m, 2 H), 3.08-3.19 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.56 (s br, 2 H), 6.93 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 9.94

(s, 1 H)。

3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈

按照文獻程序(A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268)自3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.90$ min； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 1.24 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 5.19 (s, 1 H), 7.30 (s, 2 H)。

3-氯-4-羥基-5-甲基-苯甲腈

以類似於文獻程序(參見3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈)之方式自市售2-氯-6-甲基-苯酚製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.85$ min。 ^1H NMR (CDCl_3)： δ 2.33 (s, 3 H), 6.10 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)。

3-乙基-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲腈

按照文獻程序(G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1846-1854；A. K. Chakraborti, G. Kaur, *Tetrahedron* 55 (1999) 13265-13268；E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, *Synthesis* 2003, 899-905)自市售3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲腈或自市售2-乙基-6-甲基-苯酚製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.55$ min； ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)： δ 9.25 (s br, 1H), 7.21 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 2.55 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

3-氯-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲腈

以類似於文獻程序(例如，B. Roth等人，*J. Med. Chem.*

31 (1988) 122-129；及針對3-乙基-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲脒所引用之文獻)之方式自市售2-氯-6-甲基-苯酚製備標題化合物；3-氯-4-羥基-5-甲基-苯甲醛：LC-MS： $t_R=0.49$ min， $[M+1]^+=201.00$ ； ^1H NMR δ 2.24 (s, 2 H), 2.35 (s, 4 H), 5.98 (s br, 1 H), 7.59 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.80 (s, 1 H)；3-氯-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲脒： ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 2.21 (s, 3 H), 5.72 (s br, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 9.29 (s br, 1 H), 9.48 (s br, 1 H)。

3-氯-4,N-二羥基-5-甲氧基-苯甲脒

以類似於針對3-乙基-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲脒所引用之文獻之方式自市售3-氯-4-羥基-5-甲氧基-苯甲醛製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.49$ min， $[M+1]^+=216.96$ ； ^1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 3.84 (s, 3 H), 5.79 (s, 2 H), 7.22 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.52 (s, 1 H), 9.58 (s br, 1 H)。

3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲基苯甲脒

a)向存於DMF (60 mL)中之3-氯-4-羥基-5-甲基-苯甲脒(4.16 g, 24.8 mmol)及 Cs_2SO_3 (16.2 g, 49.6 mmol)之混合物中添加二乙醇縮溴乙醛(5.90 g, 29.9 mmol)。在80℃下將混合物攪拌18 h。將棕色懸浮液溶解於水(200 mL)中並用EA (4x100 mL)萃取四次。將合併之有機萃取物經 MgSO_4 乾燥、過濾並濃縮。藉由MPLC在矽膠上以存於庚烷中之EA梯度溶析來純化粗產物，從而獲得呈白色固體之3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-5-甲基苯甲脒(3.60 g)；

LC-MS : $t_R=0.92$ min , $[M+1]^+=$ 不可檢測 ; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.54 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 4.88 (t, $J=5.2$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J=5.2$ Hz, 2 H), 3.72-3.83 (m, 2 H), 3.58-3.71 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 6 H)。

b)向存於甲醇(50 mL)中之3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-5-甲基苯甲脒(4.54 g, 16.0 mmol)溶液中添加羥基胺鹽酸鹽(3.34 g, 48.0 mmol)及 $NaHCO_3$ (2.69 g, 32.0 mmol)。在75°C下將混合物攪拌2 h, 然後將其用EA (120 mL)稀釋並用水(100 mL)洗滌。將洗滌物用EA (2x75 mL)萃取兩次。將合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥、過濾並濃縮, 從而獲得呈灰棕色蠟狀物且靜置後緩慢固化之標題化合物(4.43 g); LC-MS : $t_R=0.55$ min, $[M+1]^+=317.28$ 。

3-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲氧基苯甲脒

以類似於3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲基苯甲脒之方式製備標題化合物; LC-MS : $t_R=0.53$ min, $[M+1]^+=305.18$ 。

4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸

a)向存於乙腈(350 ml)中之3-乙基-4-羥基-5-甲基-苯甲醛(34.9 g, 0.213 mol, 根據針對3-乙基-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲脒所引用之文獻自2-乙基-6-甲基-苯酚製得)溶液中添加 K_2CO_3 (58.7 g, 0.425 mol)及苄基溴(36.4 g, 0.213 mol)。在60°C下將混合物攪拌2 h, 然後將其冷卻至室溫, 用水稀釋並用EA萃取兩次。將有機萃取物用水洗滌並濃

縮，從而獲得呈橙色油狀物之粗4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲醛(45 g)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.77 (q, $J=7.8$ Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 7.31-7.52 (m, 5 H), 7.62 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 9.94 (s, 1 H)。

b)向存於第三丁醇(1500 mL)中之4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲醛(132 g, 0.519 mol)及2-甲基-2-丁烯(364 g, 5.19 mol)溶液中添加存於水(1500 mL)中之 NaH_2PO_4 二水合物(249 g, 2.08 mol)溶液。以份形式向此混合物中添加 NaClO_2 (187.8 g, 2.08 mol)。將反應混合物之溫度保持低於 30°C ，且觀察到氣體釋放。添加完成後，將橙色兩相混合物充分攪拌3 h，然後將其用TBME (1500 mL)稀釋。分離有機層並用20% NaHS 水溶液(1500 mL)及水(500 mL)洗滌。然後將有機相用0.5 N NaOH 水溶液(1000 mL)萃取三次，將水相用25% HCl 水溶液(500 mL)酸化並用TBME (1000 mL)萃取兩次。將該等有機萃取物合併並蒸發至乾燥，從而獲得標題化合物； ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 1.17 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.67 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 4.86 (s, 2 H), 7.34-7.53 (m, 5 H), 7.68 (s, 2 H), 12.70 (s, 1 H)。

實例1

3-(((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸

a)將存於THF (200 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼

酸(21.0 g, 102 mmol)、3-乙基-4,N-二羥基-5-甲基-苯甲脒(20.0 g, 103 mmol)及HOBt (1.24 g, 9 mmol)溶液冷卻至5°C, 然後逐滴添加存於THF (100 mL)中之DCC (20.0 g, 97 mmol)溶液。在完全添加之後, 在室溫下將混合物攪拌18 h, 然後在75°C下攪拌48 h。使溶劑蒸發並將殘餘殘留物溶解於TBME (200 mL)中。將所形成之沉澱物移除, 過濾掉並用額外TBME (200 mL)洗滌。將濾液用大約4% NaHCO₃水溶液(100 mL)及水(100 mL)洗滌並濃縮。自熱乙腈(200 mL)再結晶粗產物, 從而獲得呈白色固體之4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(28.6 g); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.33 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 4 H), 2.05-2.16 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.74 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 3.25(五重峰, *J*=7.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 5.01 (s), 7.31 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H)。

b)向存於DMF (20 mL)中之4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(1.26 g, 3.32 mmol)溶液中添加Cs₂CO₃ (6.49 g, 19.9 mmol)。在室溫下將混合物攪拌10 min, 然後添加2-溴乙醇(2.07 g, 16.6 mmol)。在60°C下將混合物攪拌5天。將混合物冷卻至室溫, 用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)稀釋並用EA (2x200 mL)萃取兩次。將有機萃取物合併並濃縮。藉由CC在矽膠上利用庚烷:EA 4:1溶析來純化粗產物, 從而獲得呈淺黃色油狀物之2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁

二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙醇(639 mg); ^1H NMR (CDCl_3): δ : 7.90 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.97-4.01 (m, 4 H), 3.21-3.29 (m, 1 H), 2.79 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.15 (t, $J=5.5$ Hz, 1 H), 2.06-2.14 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

c)向存於THF中之2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙醇(638 mg, 1.51 mmol)溶液中添加DIPEA(389 mg, 3.01 mmol)。將混合物冷卻至 0°C ，然後添加甲磺醯氯(207 mg, 1.81 mmol)。在室溫下將混合物攪拌30 min，然後將其用EA(100 mL)稀釋並用 NaHCO_3 飽和水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機萃取物經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮，從而獲得呈黃色油狀物之甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(733 mg); LC-MS: $t_R=1.19$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=502.05$ 。

d)在 60°C 下將存於乙醇(6 mL)中之甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(245 mg, 0.488 mmol)、3-胺基丙酸乙酯(286 mg, 2.44 mmol, 藉由使用碳酸根離子交換來交換HCl自相應HCl鹽獲得)及 Et_3N (247 mg, 2.44 mmol)溶液攪拌72 h。將混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液稀釋並用DCM萃取兩次。將經合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。在製備型TLC板上使用DCM:MeOH 9:1純化粗產物，

從而獲得呈淺黃色油狀物之3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基-苯氧基)乙基)胺基)丙酸乙酯 (88 mg) ; LC-MS: $t_R=0.99$ min , $[M+H]^+=523.13$ 。

e)在室溫下將存於MeOH (0.5 mL)、THF (0.5 mL)及2 N LiOH水溶液(0.2 mL)中之3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基-苯氧基)乙基)胺基)丙酸乙酯(88 mg, 0.168 mmol)溶液攪拌2 h。將混合物濃縮，用2 N HCl水溶液(10 mL)稀釋並用DCM (4x20 mL)萃取四次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈灰白色固體之標題化合物(63 mg) ; LC-MS : $t_R=0.93$ min , $[M+H]^+=495.12$; ¹H NMR (CDCl₃) : δ 8.37 (s br, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.07-4.18 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.34-3.42 (m, 2 H), 3.16-3.34 (m, 3 H), 2.62-2.76 (m, 4 H), 2.33 (s, 3 H), 2.09 (m, 2 H), 1.81-1.94 (m, 4 H), 1.68-1.79 (m, 2 H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 。

實例 2

1-(2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

以類似於實例1之方式自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(500 mg, 0.997 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(302

mg, 1.99 mmol)起始來獲得呈灰白色發泡體之標題化合物 (123 mg); LC-MS: $t_R=0.88$ min, $[M+H]^+=507.23$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.20 (s, 1 H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 4.37-4.48 (m, 4 H), 4.08-4.13 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.69-3.74 (m, 2 H), 3.49-3.59 (m, 1 H), 3.26-3.31 (m, 1 H), 2.79 (q, $J=7.7$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.08-2.17 (m, 2 H), 1.86-1.98 (m, 4 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 1.34 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 3

(S)-1-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙-2-醇

a)向存於2-丙醇(60 mL)及3 N NaOH水溶液(6 mL)中之4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(2.32 g, 4.91 mmol)溶液中添加(R)-環氧氯丙烷(4.55 g, 49.1 mmol)。在45°C下將混合物攪拌6 h, 然後將其用EA (100 mL)稀釋並用1 N NaOH水溶液(2x15 mL)接著用鹽水(25 mL)洗滌兩次。將有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並濃縮。藉由MPLC在矽膠上利用庚烷: EA 1:1溶析來純化粗產物, 從而獲得呈無色蠟狀物之(S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(2.04 g); LC-MS: $t_R=1.52$ min, $[M+H]^+=436.11$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88-7.90 (m, 1 H), 7.85-7.88 (m, 1 H), 7.51 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 4.14 (dd, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=3.1$ Hz, 1

H), 4.02 (s, 3 H), 3.83 (dd, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 1 H), 3.40-3.44 (m, 1 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 2.94 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=4.3$ Hz, 1 H), 2.75-2.83 (m, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06-2.16 (m, 2 H), 1.84-1.94 (m, 4 H), 1.70-1.79 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

b) 在 60°C 下將存於乙醇 (8 mL) 中之 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (245 mg, 0.563 mmol) 及乙醇胺 (4.46 g, 4.39 mmol) 溶液攪拌 18 h。使溶劑蒸發並藉由製備型 HPLC 純化粗產物，從而獲得呈白色固體之標題化合物 (154 mg)；LC-MS： $t_R=0.73$ min， $[M+H]^+=497.25$ ； ^1H NMR (CD_3OD)： δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.13-4.20 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84-3.90 (m, 2 H), 3.67-3.78 (m, 2 H), 3.23-3.30 (m, 1 H), 2.96 (dd, $J_1=12.2$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1 H), 2.76-2.89 (m, 5 H), 2.41 (s, 3 H), 2.05-2.17 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 4 H), 1.71-1.83 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

實例 4

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)丙烷-1,3-二醇

按照針對實例 3 所給之程序並自 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (100 mg, 0.230 mmol) 及絲胺醇 (42

mg, 0.459 mmol) 起始來獲得呈淺黃色固體之標題化合物 (93 mg); LC-MS*: $t_R=0.92$ min, $[M+H]^+=527.27$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.44-4.52 (m, 1 H), 3.69-4.07 (m, 13 H), 4.00 (s, 3 H), 3.48-3.55 (m, 1 H), 3.28-3.37 (m, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 2.71 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.94 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)(甲酸鹽); 1H NMR (CD_3OD): δ 8.51 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.29-4.37 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.83-4.00 (m, 4 H), 3.72-3.83 (m, 2 H), 3.47-3.55 (m, 1 H), 3.22-3.30 (m, 3 H), 2.82 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 4 H), 1.70-1.84 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)(甲酸鹽)。

實例 5

2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸

在 $0^\circ C$ 下向存於 DMF (5 mL) 中之 4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚 (203 mg, 0.535 mmol) 溶液中添加 NaH (43 mg, 1.07 mmol, 60%, 存於礦物油中)。在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物並添加溴乙酸乙酯 (98 mg, 0.588 mmol)。繼續在 $0^\circ C$ 下攪拌 30 min, 然後在室溫下攪拌 72 h。藉由添加水 (2 mL) 使反應淬滅並濃縮混合物。將殘留物溶解於 THF (10 mL)、甲醇 (10

mL)及2 N LiOH水溶液(10 mL)中。在60°C下將混合物攪拌2 h，然後將其冷卻至室溫，藉由添加2 N HCl水溶液酸化並用EA (3x20 mL)萃取三次。濃縮合併之有機萃取物並藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈白色固體之標題化合物(146 mg)；LC-MS： t_R =1.14 min， $[M+H]^+$ =438.07； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 7.90 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.79 (s, br, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 2.79 (q, J =7.5 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.04-2.16 (m, 2 H), 1.82-1.95 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H), 1.34 (t, J =7.5 Hz, 3 H)。

實例 6

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸

按照實例5中所給之程序並自4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(200 mg, 0.528 mmol)及4-碘丁酸乙酯(256 mg, 1.06 mmol)起始來獲得呈白色固體之標題化合物(146 mg)；LC-MS： t_R =1.19 min， $[M+H]^+$ =465.82； ^1H NMR (CDCl_3)： δ 7.87 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.90 (t, J =6.1 Hz, 2 H), 3.19-3.30 (m, 1 H), 2.70-2.78 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.21(五重峰, J =6.5 Hz, 2 H), 2.06-2.15 (m, 2 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.68-1.79 (m, 2 H), 1.32 (t, J =7.5 Hz, 3 H)。

實例 7

2-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙酸

按照實例1中所給之程序自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(200 mg, 0.399 mmol)及甘胺酸乙酯鹽酸鹽(167 mg, 1.20 mmol)起始來獲得呈灰白色固體之標題化合物(40 mg); LC-MS: $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=481.03$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.92 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.13-4.18 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.66 (s, 2 H), 3.49-3.55 (m, 3 H), 2.82 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.08-2.17 (m, 2 H), 1.86-1.98 (m, 4 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例8

外消旋-1-(2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)吡咯啶-3-甲酸

按照實例1中所給之程序自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(250 mg, 0.498 mmol)及外消旋-3-吡咯啶甲酸甲酯鹽酸鹽(322 mg, 2.49 mmol)起始來獲得呈淺橙色固體之標題化合物(68 mg); LC-MS: $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=521.05$; 1H NMR (CD_3OD): δ 8.25 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 4.20 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.79-3.85 (m, 1 H), 3.50-3.77 (m, 5 H), 3.21-3.31 (m, 2 H), 2.82 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H),

2.30-2.44 (m, 2 H), 2.07-2.16 (m, 2 H), 1.87-1.97 (m, 4 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 9

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)乙酸

a) 在 60°C 下將存於甲醇 (3 mL) 中之 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (500 mg, 1.15 mmol)、甘胺酸乙酯鹽酸鹽 (320 mg, 2.30 mmol) (在使用之前藉由經碳酸酯裝載之矽樹脂過濾來移除鹽酸鹽) 及 DIPEA (0.2 mL) 溶液攪拌 3 天。將混合物用 DCM 稀釋並用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌。將水相用 DCM 萃取一次。將合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 TLC 使用 DCM: 甲醇 9:1 來純化粗產物，從而獲得呈白色固體之 (S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)乙酸乙酯 (60 mg)；LC-MS： $t_R=1.03$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+=537.29$ 。

b) 在室溫下將存於 THF (3 mL)、甲醇 (3 mL) 及 2 N LiOH 水溶液 (1 mL) 中之 (S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)乙酸乙酯 (60 mg, 0.114 mmol) 溶液攪拌 2 h。使溶劑蒸發，且將殘留物溶解於 2 N HCl 水溶液 (10 mL) 中並用 DCM (4x20 mL) 萃取四次。將有機萃取物合併，經 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，從而

獲得呈白色固體之標題化合物 (31 mg) ; LC-MS* : t_R =0.86 min , $[M+H]^+=511.19$; 1H NMR (CD_3OD) : δ 7.88 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.30-4.36 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.87-3.98 (m, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.46 (dd, $J_1=12.5$ Hz, $J_2=2.9$ Hz, 1 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 2.81 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.07-2.17 (m, 2 H), 1.86-1.98 (m, 4 H), 1.74-1.82 (m, 2 H), 1.32 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

實例 10

(S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)丙酸

按照實例 9 中所給之程序自 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (1090 mg, 2.50 mmol) 及 β -丙胺酸第三丁酯 (682 mg, 3.75 mmol) 起始來獲得呈白色固體之標題化合物 (114 mg) ; LC-MS : t_R =0.95 min , $[M+H]^+=525.15$; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.91 (s br, 3 H), 7.75 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 4.46-4.59 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.77-3.92 (m, 2 H), 3.13-3.47 (m, 5 H), 2.74-2.88 (m, 2 H), 2.66 (q, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.01-2.15 (m, 2 H), 1.80-1.93 (m, 4 H), 1.66-1.79 (m, 2 H), 1.25 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 11

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)乙酸

按照實例9中所給之程序自(S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(300 mg, 0.689 mmol)及肌胺酸甲酯(184 mg, 2.07 mmol)起始來獲得呈淺褐色油狀物之標題化合物(61 mg); LC-MS: $t_R=0.95$ min, $[M+H]^+=525.04$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (s, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.76-3.97 (m, 4 H), 3.49-3.58 (m, 1 H), 3.41-3.47 (m, 1 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.72 (q, $J=7.8$ Hz, 2 H), 2.40 (s br, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.05-2.16 (m, 2 H), 1.83-1.94 (m, 4 H), 1.69-1.79 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)(甲酸鹽)。

實例12

(S)-1-(3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

按照實例9中所給之程序自(S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑(200 mg, 0.459 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯(139 mg, 0.918 mmol)起始來獲得呈淺褐色油狀物之標題化合物(73 mg); LC-MS: $t_R=0.87$ min, $[M+H]^+=537.26$; 1H NMR (CD_3OD): δ 8.18 (s, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.32-4.43 (m, 4 H), 4.21-4.28 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.88 (d, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.42-3.64 (m, 4 H), 2.81 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3

H), 2.07-2.17 (m, 2 H), 1.87-1.97 (m, 4 H), 1.73-1.83 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)(甲酸鹽)。

實例 13

2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺

向存於 THF (30 mL) 中之 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸 (780 mg, 1.65 mmol) 溶液中添加 HOBt (267 mg, 1.98 mmol), 接著添加 EDC HCl (379 mg, 1.98 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 5 min, 然後添加乙醇胺 (121 mg, 1.98 mmol)。繼續攪拌 3 h。將混合物用水及 NaHCO₃ 飽和水溶液稀釋並用 EA 萃取兩次。將合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物, 從而獲得呈無色油狀物之標題化合物 (202 mg); LC-MS: $t_R=1.07$ min, $[M+H]^+=481.01$; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.90 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.50 (d, $J=0.5$ Hz, 1 H), 7.35 (t br, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.87 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 2.73 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.06-2.15 (m, 2 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

實例 14

(S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-3-側氧丙酸

a) 在 45°C 下將存於甲醇 (15 mL) 中之 7 N NH₃ 中之 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑 (350 mg, 0.804 mmol) 溶液攪拌 18 h。使溶劑蒸發並藉由 CC 在矽膠上利用 DCM: 存於甲醇中之 7 N NH₃ 94:6 溶析來純化粗產物，從而獲得呈淺黃色固體之 (S)-1-胺基-3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-2-醇 (256 mg)；LC-MS：t_R=0.83 min，[M+H]⁺=453.22。

b) 向存於 DMF (1 mL) 中之丙二酸單乙酯 (13 mg, 0.097 mmol) 溶液中添加 DIPEA (38 mg, 0.291 mmol) 及 TBTU (33 mg, 0.102 mmol)。在室溫下將混合物攪拌 5 min，然後添加 (S)-1-胺基-3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-2-醇 (44 mg, 0.097 mmol)。在室溫下繼續攪拌 2 h，然後將混合物用水及 NaHCO₃ 飽和水溶液稀釋並用 EA 萃取兩次。將合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，從而獲得呈黃色油狀物之粗 (S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-3-側氧丙酸乙酯 (39 mg)；LC-MS：t_R=1.03 min，[M+H]⁺=567.11。將此物質溶解於甲醇 (5 mL) 及 2 N LiOH 水溶液 (5 mL) 中，且在室溫下將混合物攪拌 15 h。藉由添加 2 N HCl 水溶液酸化反應混合物並用兩次 EA 萃取。將合併之有機萃取物經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，從而獲得呈白色固體之標題化合物 (23

mg) ; LC-MS : $t_R=1.00$ min , $[M+H]^+=538.98$; 1H NMR (CD₃OD) : δ 7.86 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.10-4.19 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.83-3.93 (m, 2 H), 3.62 (dd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1 H), 3.43 (dd, $J_1=13.8$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 2.80 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06-2.18 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 4 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 。

實例 15

(S)-4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-4-側氧丁酸

按照實例 14 中所給之程序自 (S)-1-胺基-3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-2-醇 (348 mg, 0.614 mmol) 及琥珀酸單甲酯 (128 mg, 0.921 mmol) 起始來獲得呈淺褐色油狀物之標題化合物 (162 mg) ; LC-MS : $t_R=1.05$ min , $[M+H]^+=553.20$; 1H NMR (CD₃OD) : δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.07-4.15 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.81-3.92 (m, 2 H), 3.57 (dd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1 H), 3.34-3.42 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 2.80 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.64 (m, 2 H), 2.51-2.58 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.07-2.17 (m, 2 H), 1.85-1.98 (m, 4 H), 1.72-1.82 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H) 。

實例 16

2-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-

基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)(甲基)胺基)乙酸

按照實例1中所給之程序自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(263 mg, 0.525 mmol)及肌胺酸甲酯鹽酸鹽(878 mg, 6.29 mmol)起始來獲得呈灰棕色固體之標題化合物(24 mg); LC-MS: $t_R=0.95$ min, $[M+H]^+=495.25$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 3.47 (s br, 3 H), 3.14-3.24 (m, 3 H), 2.98 (s br, 2 H), 2.68 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.02-2.11 (m, 2 H), 1.79-1.93 (m, 4 H), 1.67-1.77 (m, 2 H), 1.26 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)。

實例17

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)(甲基)胺基)丙酸

按照實例1中所給之程序自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(280 mg, 0.558 mmol)及3-(甲基胺基)-丙酸乙酯(148 mg, 1.13 mmol)起始來獲得呈無色玻璃狀之標題化合物(7 mg); LC-MS: $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=509.26$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.21 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.56 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.42 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H), 3.23-3.30 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.80 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.06-2.16 (m, 2 H), 1.85-1.97

(m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 18

2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)乙酸

以類似於實例 1 中所給之程序之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (150 mg, 0.291 mmol) 及甘胺酸乙酯鹽酸鹽 (203 mg, 1.46 mmol) 起始來製備呈淺黃色固體之標題化合物 (59 mg); LC-MS: $t_R=0.96$ min, $[M+H]^+=495.25$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 3.98-4.03 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84 (s, 2 H), 3.38-3.44 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.78 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.23-2.32 (m, 2 H), 2.06-2.17 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 4 H), 1.72-1.82 (m, 2 H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 19

3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)丙酸

以類似於實例 1 中所給之程序之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (100 mg, 0.194 mmol) 及 β -丙胺酸乙酯鹽酸鹽 (149 mg, 0.970 mmol) 起始來製備呈淺褐色固體之標題化合物 (6 mg); LC-MS: $t_R=0.96$ min, $[M+H]^+=509.28$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.57 (s, 1

H), 7.35 (s, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H), 3.36-3.46 (m, 4 H), 3.23-3.32 (m, 1 H), 2.84 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 2.79 (q, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.25-2.34 (m, 2 H), 2.07-2.19 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 4 H), 1.73-1.83 (m, 2 H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 20

2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)(甲基)胺基)乙酸

以類似於實例 1 中所給之程序之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (150 mg, 0.291 mmol) 及肌胺酸甲酯鹽酸鹽 (203 mg, 1.46 mmol) 起始來製備呈淺黃色油狀物之標題化合物 (102 mg); LC-MS: $t_R=0.97$ min, $[M+H]^+=509.26$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.98 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.50-3.58 (m, 2 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.76 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.28-2.37 (m, 2 H), 2.04-2.16 (m, 2 H), 1.84-1.97 (m, 4 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 21

3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)(甲基)胺基)丙酸

以類似於實例 1 中所給之程序之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-

甲基苯氧基)丙酯(150 mg, 0.291 mmol)及3-(甲基氨基)丙酸乙酯(244 mg, 1.46 mmol)起始來製備呈淺黃色油狀物之標題化合物(46 mg); LC-MS: $t_R=0.97$ min, $[M+H]^+=523.26$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.87 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.96-4.01 (m, 2 H), 3.57-3.73 (m, 2 H), 3.48-3.56 (m, 1 H), 3.39-3.48 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.01 (s, 3 H), 2.94 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.78 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.30-2.39 (m, 2 H), 2.07-2.19 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 2 H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 22

1-(3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

以類似於實例 1 中所給之程序之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯(150 mg, 0.291 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(220 mg, 1.46 mmol)起始來製備呈白色固體之標題化合物(29 mg); LC-MS: $t_R=0.96$ min, $[M+H]^+=521.39$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.89 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=1.4$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 4.24-4.40 (m, 4 H), 4.01 (s, 3 H), 3.97 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.53-3.60 (m, 2 H), 3.43-3.48 (m, 1 H), 3.26-3.31 (m, 1 H), 2.78 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.06-2.19 (m, 4 H), 1.86-1.97 (m, 4 H), 1.72-1.83 (m, 2 H),

1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 23

2-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙醇

在 65°C 下將存於乙腈 (6 mL) 中之甲磺酸 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯 (184 mg, 0.367 mmol) 及乙醇胺 (112 mg, 1.83 mmol) 之混合物攪拌 18 h, 然後藉由製備型 HPLC 將其分離, 從而獲得呈白色固體之標題化合物 (77 mg); LC-MS: $t_R=0.92$ min, $[M+H]^+=467.25$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.91 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 4.20 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.93 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.60 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 3.34-3.38 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.82 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.10-2.19 (m, 2 H), 1.85-1.97 (m, 4 H), 1.72-1.84 (m, 2 H), 1.35 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 24

2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)乙醇

以類似於實例 23 之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (200 mg, 0.388 mmol) 及乙醇胺 (72 mg, 1.16 mmol) 起始來獲得呈淺黃色固體之標題化合物 (54 mg); LC-MS: $t_R=0.95$ min, $[M+H]^+=481.10$; 1H NMR (CD_3OD): 7.92 (s,

1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 4.27 (s, 3 H), 4.02 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 3.38-3.46 (m, 2 H), 3.34-3.38 (m, 1 H), 3.23-3.28 (m, 2 H), 2.79 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.19-2.34 (m, 4 H), 1.80-2.02 (m, 6 H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 25

2-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙烷-1,3-二醇

以類似於實例 23 之方式自甲磺酸 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯 (227 mg, 0.453 mmol) 及絲胺醇 (165 mg, 1.81 mmol) 起始來獲得呈白色固體之標題化合物 (66 mg); LC-MS: $t_R=0.91$ min, $[M+H]^+=497.11$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.80 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.00 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.71 (dd, $J_1=11.1$ Hz, $J_2=5.3$ Hz, 2 H), 3.62 (dd, $J_1=11.0$ Hz, $J_2=6.0$ Hz, 2 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 3.14 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 2.85 (五重峰, $J=5.6$ Hz, 1 H), 2.77 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.04-2.16 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 1.70-1.81 (m, 2 H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 26

2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)丙烷-1,3-二醇

以類似於實例 23 之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲

氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯(200 mg, 0.388 mmol)及絲胺醇(106 mg, 1.16 mmol)起始來獲得呈淺褐色油狀物之標題化合物(54 mg); LC-MS : $t_R=0.93$ min, $[M+H]^+=511.28$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 7.79 (s, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.38-4.45 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.88 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.36-3.45 (m, 2 H), 3.23-3.33 (m, 1 H), 2.81 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.71 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.52-2.58 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.98-2.10 (m, 2 H), 1.86-1.94 (m, 2 H), 1.76-1.85 (m, 4 H), 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 27

外消旋-3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙烷-1,2-二醇

在 65°C 下將存於乙腈(6 mL)中之甲磺酸 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯(195 mg, 0.389 mmol)及外消旋-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環烷-4-甲胺(51 mg, 0.389 mmol)之混合物攪拌 16 h。藉由製備型 HPLC 分離混合物，從而獲得呈白色固體之外消旋-2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)乙胺(180 mg)。將此物質溶解於 2 N HCl 水溶液(1 mL)及二噁烷(5 mL)中並在 60°C 下攪拌 1 h。使溶劑蒸發，並藉由製備型 TLC 利用含有 15% 甲醇之 DCM 溶析、接著藉由製備型 HPLC 來純化粗產物，從而獲得呈白

色固體之標題化合物 (16 mg) ; LC-MS : $t_R=0.91$ min ,
 $[M+H]^+=497.11$; 1H NMR (CD_3OD) : δ 7.82 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.00 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.82-3.89 (m, 1 H), 3.53-3.63 (m, 2 H), 3.20-3.30 (m, 1 H), 3.08 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 2.88 (dd, $J_1=12.1$ Hz, $J_2=3.7$ Hz, 1 H), 2.70-2.81 (m, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.05-2.15 (m, 2 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 28

外消旋-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)丙烷-1,2-二醇

以類似於實例 27 之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (200 mg, 0.388 mmol) 及外消旋-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環烷-4-甲胺 (153 mg, 1.16 mmol) 起始來獲得呈淺褐色油狀物之標題化合物 (94 mg) ; LC-MS : $t_R=0.93$ min ,
 $[M+H]^+=511.28$; 1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 7.80 (s, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.55 (d br, $J=4.0$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.88 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.24-3.32 (m, 2 H), 2.67-2.79 (m, 4 H), 2.63 (dd, $J_1=11.7$ Hz, $J_2=4.5$ Hz, 1 H), 2.47 (dd, $J_1=11.8$ Hz, $J_2=7.0$ Hz, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.99-2.08 (m, 2 H), 1.87-1.95 (m, 2 H), 1.76-1.87 (m, 4 H), 1.64-1.73 (m, 2 H), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 29

N-(3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)-2-羥基乙醯胺

a)在55℃下將存於甲醇(30 mL)中之7 N NH₃中之甲磺酸3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯(1.30 g, 2.52 mmol)溶液攪拌24 h。將混合物濃縮並乾燥，從而獲得呈淺黃色發泡體之粗3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-1-胺(1.24 g)；LC-MS：t_R=0.95 min，[M+H]⁺=437.33。

b)向存於DMF (5 mL)中之3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-1-胺(200 mg, 0.458 mmol)、羥基乙酸(52 mg, 0.687 mmol)及DIPEA (178 mg, 1.37 mmol)溶液中添加TBTU (191 mg, 0.596 mmol)。在室溫下將混合物攪拌18 h，然後將其用EA (50 mL)稀釋並用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)接著用鹽水(50 mL)洗滌兩次。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈淺黃色油狀物之標題化合物(116 mg)；LC-MS：t_R=1.14 min，[M+H]⁺=495.25；¹H NMR (CD₃OD)：δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.94 (t, J=6.1 Hz, 2 H), 3.57 (t, J=6.9 Hz, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.77 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.05-2.16 (m, 4 H), 1.86-1.96 (m, 4 H), 1.72-1.82 (m, 2 H), 1.31 (t, J=7.5 Hz, 3 H)。

實例 30

N-(3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)-2-羥基-N-甲基乙醯胺

a)以類似於實例 29 之方式自甲磺酸 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙酯 (700 mg, 1.36 mmol) 及存於 THF (20 mL) 中之 2 M 甲基胺溶液起始來製備 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-甲基丙-1-胺 (941 mg); LC-MS: $t_R=0.96$ min, $[M+H]^+=451.29$ 。

b)以類似於實例 29 之方式自 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-甲基丙-1-胺 (206 mg, 0.458 mmol) 及羥基乙酸 (52 mg, 0.687 mmol) 起始來獲得呈淺黃色油狀物之標題化合物 (155 mg); LC-MS: $t_R=1.19$ min, $[M+H]^+=509.40$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.84-7.86 (m, 1 H), 7.81-7.84 (m, 1 H), 7.51-7.53 (m, 1 H), 7.26-7.28 (m, 1 H), 4.35 (s, 0.7 H), 4.25 (s, 1.3 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 (q, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.69 (m, 1.3 H), 3.55-3.61 (m, 0.7 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.06 (s, 1.05 H), 3.04 (s, 1.95 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.07-2.19 (m, 4 H), 1.85-1.96 (m, 4 H), 1.71-1.83 (m, 2 H), 1.28-1.35 (m, 3 H) (阻轉異構體之 1:2 混合物)。

實例 31

3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)-3-側氧丙酸

向存於DMF (5 mL)中之3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-1-胺 (200 mg, 0.458 mmol)、丙二酸單乙酯 (91 mg, 0.687 mmol)及DIPEA (178 mg, 1.37 mmol)溶液中添加TBTU (191 mg, 0.596 mmol)。在室溫下將混合物攪拌18 h。將溶液用EA (50 mL)稀釋並用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)接著用鹽水(50 mL)洗滌兩次。將有機萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。從而獲得呈黃色油狀物之粗3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)-3-側氧丙酸乙酯(298 mg)；LC-MS： t_R =1.19 min， $[M+H]^+$ =551.38。將此物質溶解於甲醇(2 mL)、THF (2 mL)及2 N LiOH水溶液(1 mL)中。在室溫下將溶液攪拌2 h，然後將其濃縮，用DCM (20 mL)稀釋並用2 N HCl水溶液(10 mL)洗滌。將水相用DCM(3x20 mL)萃取三次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈白色固體之標題化合物(105 mg)；LC-MS： t_R =1.14 min， $[M+H]^+$ =523.21；¹H NMR (CD₃OD)： δ 7.82 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.92 (t, J =6.2 Hz, 2 H), 3.52 (t, J =6.9 Hz, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.22-3.31 (m, 1 H), 2.75 (q, J =7.5 Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.04-2.15 (m, 4 H), 1.85-1.95 (m, 4 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.29 (t, J =7.5 Hz, 3 H)。

實例 32

4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)-4-側氧丁酸

以類似於實例31之方式自3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙-1-胺(200 mg, 0.458 mmol)及琥珀酸單甲酯(96 mg, 0.687 mmol)起始來獲得呈白色固體之標題化合物(106 mg); LC-MS: t_R =1.13 min, $[M+H]^+=537.22$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.81 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.90 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.47 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 2.74 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.63 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.51 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.02-2.14 (m, 4 H), 1.83-1.95 (m, 4 H), 1.71-1.80 (m, 2 H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例33

3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)(甲基)胺基)-3-側氧丙酸

以類似於實例31之方式自3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-甲基丙-1-胺(206 mg, 0.458 mmol)及丙二酸單乙酯(91 mg, 0.687 mmol)起始來獲得呈淺黃色油狀物之標題化合物(103 mg); LC-MS: t_R =1.16 min, $[M+H]^+=537.37$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.81-7.84 (m, 1 H), 7.78-7.81 (m, 1 H), 7.49-7.50 (m, 1 H), 7.23-7.24 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.88-3.95 (m, 2 H), 3.66-3.74 (m, 2 H), 3.59-3.62 (m, 0.3 H), 3.52-

3.54 (m, 0.7 H), 3.23-3.30 (m, 1 H), 3.16 (s, 2.1 H), 3.05 (s, 0.9 H), 2.75 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.37 (s, 0.9 H), 2.36 (s, 2.1 H), 2.06-2.22 (m, 4 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.73-1.81 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 3 H)(阻轉異構體之混合物)。

實例 34

4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)(甲基)胺基)-4-側氧丁酸

以類似於實例 31 之方式自 3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-甲基丙-1-胺(206 mg, 0.458 mmol)及琥珀酸單甲酯(96 mg, 0.687 mmol)起始來獲得呈淺黃色油狀物之標題化合物(168 mg); LC-MS: $t_R=1.16$ min, $[M+H]^+=551.37$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.80-7.83 (m, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 7.47-7.49 (m, 1 H), 7.22-7.24 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.94 (t, $J=5.9$ Hz, 0.8 H), 3.87 (t, $J=6.4$ Hz, 1.2 H), 3.70-3.75 (m, 0.8 H), 3.63-3.68 (m, 1.2 H), 3.21-3.30 (m, 1 H), 3.16 (s, 2 H), 3.01 (s, 1 H), 2.60-2.80 (m, 6 H), 2.37 (s, 1.2 H), 2.35 (s, 1.8 H), 2.06-2.23 (m, 4 H), 1.84-1.96 (m, 4 H), 1.71-1.82 (m, 2 H), 1.26-1.33 (m, 3 H)。

實例 35

4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)丁酸

a) 以類似於實例 1 步驟 a) 之方式自 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸(3.00 g, 13.6 mmol)及 3-氯-4,N-二羥基-5-甲氧基-

苯甲脒(3.08 g, 14.24 mmol)起始來獲得呈白色固體之2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯酚(900 mg); LC-MS: t_R =1.18 min, $[M+H]^+$ =401.98。

b)以類似於實例6之方式自2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯酚(225 mg, 0.56 mmol)及4-溴丁酸乙酯(169 mg, 0.84 mmol)起始來獲得呈無色油狀物之標題化合物(182 mg); LC-MS: t_R =1.12 min, $[M+H]^+$ =488.17; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.86 (d, J =1.9 Hz, 1 H), 7.62 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J =0.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J =0.9 Hz, 1 H), 4.17 (t, J =5.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 2.78 (t, J =7.3 Hz, 2 H), 2.06-2.21 (m, 4 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.69-1.79 (m, 2 H)。

實例36

4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)-N-(2-羥乙基)丁醯胺

以類似於實例13之方式自4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)丁酸(75 mg, 0.154 mmol)及乙醇胺(11 mg, 0.184 mmol)起始來獲得呈無色油狀物之標題化合物(51 mg); LC-MS: t_R =1.06 min, $[M+H]^+$ =531.15; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.86 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 7.62 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.23 (s br, 1 H), 4.17 (t, J =5.7 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H),

3.99 (s, 3 H), 3.76 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 3.48 (q, $J=5.4$ Hz, 2 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 2.60 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.14-2.22 (m, 2 H), 2.06-2.15 (m, 2 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.69-1.80 (m, 2 H)。

實例 37

3-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)胺基)丙酸

以類似於實例 1 之方式自 2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯酚起始來製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.86$ min， $[M+H]^+=517.17$ 。

實例 38

N-(3-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)丙基)-2-羥基乙醯胺

以類似於實例 29 之方式自 2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯酚起始來製備標題化合物；LC-MS： $t_R=1.08$ min， $[M+H]^+=517.19$ ； 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.88 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.02 (s br, 1 H), 4.19 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 3.70 (q, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.20-3.29 (m, 1 H), 2.03-2.16 (m, 4 H), 1.84-1.95 (m, 4 H), 1.70-1.80 (m, 2 H)。

實例 39

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丁酸

以類似於實例1之方式自甲磺酸2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基-苯氧基)乙酯 (292 mg, 0.582 mmol)及胺基丁酸第三丁酯鹽酸鹽 (263 mg, 1.34 mmol)起始來獲得呈灰棕色固體之標題化合物 (88 mg); LC-MS: t_R =0.93 min, $[M+H]^+$ =509.27; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 7.79 (s, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 4.04 (s br, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.90 (t, J =5.4 Hz, 2 H), 3.23-3.33 (m, 1 H), 2.99 (t, J =5.4 Hz, 2 H), 2.66-2.77 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.30 (t, J =7.0 Hz, 2 H), 1.99-2.09 (m, 2 H), 1.75-1.88 (m, 4 H), 1.62-1.73 (m, 4 H), 1.23 (t, J =7.5 Hz, 3 H)。

實例 40

4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)丁酸

a)在室溫下將存於DMF (45 mL)中之3-氯-4-羥基-5-甲基-苯甲腈 (1.15 g, 6.87 mmol)及 Cs_2CO_3 (13.43 g, 41.2 mmol)之混合物攪拌30 min, 然後添加4-溴丁酸第三丁酯 (1.55 g, 6.95 mmol)。在65°C下將橙色懸浮液攪拌72 h。添加另一份4-溴丁酸第三丁酯 (1.55 g, 6.95 mmol)並在65°C下繼續攪拌24 h。將混合物用水 (150 mL)稀釋並用DCM (3x50 mL)及EA (3x50 mL)萃取三次。將有機萃取物合併, 經 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並濃縮。藉由MPLC在矽膠上利用庚烷:EA:甲醇溶析來純化粗產物, 從而獲得呈無色油狀物之4-(2-氯-4-氯基-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯 (645

mg)；LC-MS： $t_R=1.01$ min， $[M+H]^+$ =未大量檢測到； 1H NMR (D_6 -DMSO)： δ 7.94 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J=1.3$ Hz, 1 H), 3.95 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 2.46 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 1.98(五重峰, $J=6.6$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 9 H)。

b)在65°C下將存於乙醇(5 mL)中之4-(2-氯-4-氟基-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(640 mg, 2.07 mmol)、三乙基胺(418 mg, 4.13 mmol)及羥基胺鹽酸鹽(215 mg, 3.10 mmol)溶液攪拌72 h。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈淺灰色固體之4-(2-氯-4-(N-羥基甲脒基)-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(145 mg)；LC-MS： $t_R=0.65$ min， $[M+H]^+=343.20$ 。

c)在室溫下將存於DMF (2 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸(33 mg, 0.149 mmol)、TBTU (50 mg, 0.156 mmol)及DIPEA (62 mg, 0.479 mmol)之混合物攪拌15 min，然後添加4-(2-氯-4-(N-羥基甲脒基)-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(51 mg, 0.149 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1 h，然後添加另一份TBTU (50 mg, 0.156 mmol)。在室溫下繼續攪拌2 h。將混合物加熱至110°C並再繼續攪拌1小時。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈無色玻璃狀之4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(33 mg)；LC-MS： $t_R=1.28$ min， $[M+H]^+=528.37$ 。

d)將存於DCM (5 mL)中之4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基

基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(90 mg, 170 μ mol)溶液冷卻至0°C, 然後添加TFA (1 mL)。在0°C下將混合物攪拌10 min, 然後在室溫下攪拌30 min。將混合物再次冷卻至0°C, 然後添加另一份TFA (1 mL)。在室溫下繼續攪拌2 h。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化粗產物, 從而獲得呈白色固體之標題化合物(59 mg); LC-MS: t_R =1.14 min, $[M+H]^+$ =472.29; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.13 (s br, 1 H), 8.02 (d, J =1.4 Hz, 1 H), 7.88 (d, J =0.7 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.05 (t, J =5.9 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.17-3.28 (m, 1 H), 2.74 (t, J =7.3 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.21(五重峰, J =6.5 Hz, 2 H), 2.05-2.15 (m, 2 H), 1.81-1.95 (m, 4 H), 1.68-1.80 (m, 2 H)。

實例 41

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙酸

a)以類似於4-(2-氯-4-(N-羥基甲脒基)-6-甲基苯氧基)丁酸第三丁酯(實例40)之方式製備2-(2-氯-4-(N-羥基甲脒基)-6-甲基苯氧基)乙酸第三丁酯; LC-MS: t_R =0.57 min, $[M+H]^+$ =315.2。

b)自上文2-(2-氯-4-(N-羥基甲脒基)-6-甲基苯氧基)乙酸第三丁酯及2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸起始以類似於實例40之方式獲得呈白色固體之標題化合物; LC-MS: t_R =1.16 min, $[M+H]^+$ =444.24; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.99 (s

br, 1 H), 8.07 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.18-3.30 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.05-2.17 (m, 2 H), 1.82-1.95 (m, 4 H), 1.69-1.81 (m, 2 H)。

實例 42

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基-苯氧基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺

自實例 41 起始以類似於實例 13 之方式獲得呈灰棕色蠟狀物之標題化合物； LC-MS： $t_R=1.09$ min， $[M+H]^+=487.24$ ； 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.47 (t br, $J=5.3$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.84 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 3.61 (q, $J=5.4$ Hz, 2 H), 3.16-3.27 (m, 1 H), 3.05 (s br, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.04-2.15 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 1.68-1.78 (m, 2 H)。

實例 43

3-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸

a) 向存於 DMF (5 mL) 中之 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸 (704 mg, 3.18 mmol) 溶液中添加 TBTU (1.43 g, 4.45 mmol) 及 Hünig 鹼。在室溫下將混合物攪拌 15 min，然後添加 3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲基苯甲脒 (907 mg, 2.86 mmol)。繼續攪拌 18 h，然後添加另一份 3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲基苯甲脒 (503 mg, 1.59

mmol)及TBTU (510 mg, 1.59 mmol)。繼續攪拌4 h。將混合物用EA (100 mL)稀釋並用水(50 mL)洗滌。將洗滌物用EA (3x50 mL)萃取三次。將合併之有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘留物溶解於二噁烷(35 mL)中，並在110°C下將所得溶液攪拌18 h。使溶劑蒸發並藉由MPLC在矽膠上利用庚烷：EA 7:3溶析來純化粗產物，從而獲得呈黃色油狀物之3-(3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-5-甲基苯基)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑(1.01 g)；LC-MS： t_R =1.43 min， $[M+H]^+$ =502.29；¹H NMR (CDCl₃)：δ 8.06 (d, J =1.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J =1.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J =0.9 Hz, 1 H), 7.29 (d, J =1.1 Hz, 1 H), 4.94 (t, J =5.3 Hz, 1 H), 4.08 (d, J =5.3 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.77-3.86 (m, 2 H), 3.64-3.73 (m, 2 H), 3.19-3.29 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.08-2.14 (m, 2 H), 1.83-1.94 (m, 4 H), 1.71-1.77 (m, 2 H), 1.28 (t, J =7.1 Hz, 6 H)。

b)在80°C下將存於二噁烷(15 mL)及2 M H₂SO₄水溶液(5 mL)中之3-(3-氯-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-5-甲基苯基)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑(1.01 g, 2.01 mmol)溶液攪拌3 h。用EA (100 mL)萃取混合物，且將有機萃取物用鹽水(2x35 mL)洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮，從而獲得呈黃色油狀物之粗2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙醛(1.02 g)；LC-MS： t_R =1.11 min， $[M+H]^+$ =428.19。將此物質之一部分(345 mg, 0.806 mmol)溶解於DCM (10

mL)、甲醇(10 mL)及乙酸(0.7 mL)中，然後添加 β -丙胺酸(72 mg, 0.806 mmol)。將混合物脫氣並放置於氫氣下，然後添加Na(BH₃CN) (23 mg, 0.364 mmol)。在室溫下將透明溶液攪拌2 h，然後藉由添加水(2 mL)使反應淬滅。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化粗產物，從而獲得呈淺褐色固體之標題化合物(77 mg)；LC-MS： t_R =0.95 min， $[M+H]^+$ =501.23；¹H NMR (CDCl₃)： δ 8.53 (s br, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.20-4.30 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.39-3.49 (m, 2 H), 3.25-3.36 (m, 2 H), 3.12-3.22 (m, 1 H), 2.64-2.75 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.02-2.12 (m, 2 H), 1.78-1.91 (m, 4 H), 1.68-1.78 (m, 2 H)。

實例 44

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

使用氮雜環丁烷-3-甲酸以類似於實例 43 之方式獲得呈灰棕色固體之標題化合物；LC-MS： t_R =0.95 min， $[M+H]^+$ =514.06。

實例 45

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙醇

使用乙醇胺以類似於實例 43 之方式獲得呈灰棕色蠟狀物之標題化合物；LC-MS： t_R =0.93 min， $[M+H]^+$ =473.23；¹H NMR (CDCl₃)： δ 8.03 (d, J =1.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J =1.3

Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.12 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.74 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 3.10 (t, $J=5.0$ Hz, 2 H), 2.93 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 2.54 (s br, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 1.67-1.79 (m, 2 H)。

實例 46

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-(2-羥乙基)丁醯胺

自實例 6 起始以類似於實例 13 之方式製備標題化合物；
LC-MS : $t_R=1.10$ min , $[M+H]^+=509.49$; 1H NMR (CDCl₃) : δ 7.85 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.29 (t, $J=5.0$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.87 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.73-3.79 (m, 2 H), 3.45-3.52 (m, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 3.03 (s br, 1 H), 2.72 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.54 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 2.15-2.24 (m, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.96 (m, 4 H), 1.66-1.78 (m, 2 H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 47

(S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸

自 (S)-5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑及 3-(甲基胺基)-丙酸乙酯起始以類似於實例 9 之方式製備標題化合物； LC-MS : $t_R=0.95$ min , $[M+H]^+=539.53$; 1H NMR

(CDCl₃) : δ 7.84 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 6.49 (s br, 2 H), 4.52-4.60 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90-3.96 (m, 1 H), 3.84-3.90 (m, 1 H), 3.41-3.51 (m, 2 H), 3.18-3.39 (m, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 2.68-2.80 (m, 4 H), 2.36 (s, 3 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.94 (m, 4 H), 1.68-1.78 (m, 2 H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 48

(R)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸

以類似於實例 47 之方式製備標題化合物；LC-MS：
 $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=539.35$ 。

實例 49

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-3-側氧丙酸

a) 自甲磺酸 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酯 (2.14 g, 4.27 mmol) 及存於甲醇中之 7 N 氨起始以類似於實例 29 之方式獲得 2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙胺 (2.10 g)；LC-MS： $t_R=0.91$ min, $[M+H]^+=464.29$ 。

b) 以類似於實例 31 之方式自上文胺及丙二酸單第三丁酯製備標題化合物；LC-MS： $t_R=1.11$ min, $[M+H]^+=509.21$ ；¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.54 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.99 (s br, 2 H), 3.85 (s, 3 H),

3.68-3.77 (m, 2 H), 3.57-3.65 (m, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.02-3.12 (m, 1 H), 2.50 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.93-2.03 (m, 2 H), 1.70-1.85 (m, 4 H), 1.61-1.70 (m, 2 H), 1.12 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H)。

實例 50

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-4-側氧丁酸

以類似於實例 49 之方式使用琥珀酸單甲酯製備標題化合物；LC-MS： $t_R=1.17$ min， $[M+H]^+=537.25$ 。

實例 51

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)胺基)乙酸

自 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸、3-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲氧基苯甲脒及甘胺酸乙酯起始以類似於實例 43 及 1(皂化)之方式製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.88$ min， $[M+H]^+=503.11$ 。

實例 52

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

自 2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸、3-氯-4-(2,2-二甲氧基乙氧基)-N-羥基-5-甲氧基苯甲脒及氮雜環丁烷-3-甲酸乙酯起始以類似於實例 43 及 1(皂化)之方式製備標題化合物；LC-MS： $t_R=0.88$ min， $[M+H]^+=528.92$ ； 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.79 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J=1.4$ Hz, 1

H), 7.45 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.96 (s br, 1 H), 4.55-4.64 (m, 2 H), 4.44-4.54 (m, 2 H), 4.32-4.38 (m, 2 H), 4.00 (s, 6 H), 3.65-3.74 (m, 1 H), 3.58-3.65 (m, 2 H), 3.18-3.27 (m, 1 H), 2.05-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.94 (m, 4 H), 1.75 (m, 2 H)。

實例 53

2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸

a)向存於DCM (30 mL)中之2-環戊基-N-羥基-6-甲氧基-異菸鹼脒(870 mg, 3.70 mmol)、4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸(1.00 g, 3.70 mmol)及DIPEA (1.44 g, 11.1 mmol)溶液中添加TBTU (1.43 g, 4.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1 h, 然後用EA (150 mL)及水(50 mL)稀釋。分離有機相, 用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)接著用鹽水(50 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘淺棕色油溶解於二噁烷(40 mL)中, 且然後在115°C下攪拌48 h。使溶劑蒸發並藉由CC在矽膠上利用庚烷: EA 1:9溶析來純化粗產物, 從而獲得呈淺黃色油狀物之4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-環戊基-6-甲氧基-吡啶(1040 mg); LC-MS** : t_R=1.11 min, [M+H]⁺=470.26。

b)將Pd/C (150 mg, 10% Pd)添加於存於THF (20 mL)及甲醇(20 mL)中之4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-環戊基-6-甲氧基-吡啶(1040 mg, 2.22 mmol)溶液中。在1巴之H₂下在室溫下將混合物攪拌24 h。藉由過濾移除觸媒, 且將濾液濃縮並乾燥, 從而獲

得呈灰白色固體之4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(672 mg)；LC-MS**： $t_R=0.97$ min， $[M+H]^+=380.27$ 。

c)使用溴乙酸乙酯以類似於實例5之方式自上文苯酚製備標題化合物；LC-MS： $t_R=1.15$ min， $[M+H]^+=438.21$ ； 1H NMR ($CDCl_3$)： δ 7.87 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.85 (s br, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.13-3.25 (m, 1 H), 2.73 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.01-2.13 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 1.66-1.76 (m, 2 H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例54

4-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸

以類似於實例53之方式在步驟c)中使用4-碘丁酸乙酯來製備標題化合物；LC-MS： $t_R=1.21$ min， $[M+H]^+=465.99$ ； 1H NMR ($CDCl_3$)： δ 8.53 (s br, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.91 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.16-3.27 (m, 1 H), 2.69-2.79 (m, 4 H), 2.39 (s, 3 H), 2.17-2.26 (m, 2 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 1.82-1.95 (m, 4 H), 1.67-1.79 (m, 2 H), 1.32 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例55

2-(((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙酸

自 4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 53, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用甘胺酸第三丁酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.93$ min, $[M+H]^+=481.12$ 。

實例 56

2-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)(甲基)胺基)乙酸

自 4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 53, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用肌胺酸甲酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.95$ min, $[M+H]^+=495.23$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1 H), 7.81 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.20 (d, $J=0.7$ Hz, 1 H), 6.42 (s br, 1 H), 4.18-4.24 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 3.66-3.73 (m, 2 H), 3.11-3.21 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.70 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.00-2.11 (m, 2 H), 1.79-1.92 (m, 4 H), 1.65-1.77 (m, 2 H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 57

3-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸

自 4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 53, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用 β -丙胺酸乙酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=495.20$ 。

實例 58

1-(2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

自 4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 53, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.95$ min, $[M+H]^+=507.21$ 。

實例 59

2-((3-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)乙酸

自 4-[3-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 53, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用 3-溴-丙醇及甘胺酸第三丁酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.97$ min, $[M+H]^+=495.24$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.84 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.91 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.13-3.23 (m, 1 H), 2.68 (q, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.35-2.43 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.02-2.11 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 1.67-1.76 (m, 2 H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 175.7, 170.8, 167.7, 165.0, 164.2, 158.8, 137.9, 136.7, 131.9, 129.0, 127.3, 120.0, 111.9, 105.5, 70.0, 53.5, 50.0, 47.5, 45.4, 33.3, 27.2, 25.9, 22.8, 16.5, 14.7。

實例 60

2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸

a)向存於DCM (30 mL)中之2-環戊基-6-甲氧基-異菸鹼酸醯肼(870 mg, 3.70 mmol)、4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯甲酸(1.00 g, 3.70 mmol)及DIPEA (1.44 g, 11.1 mmol)溶液中添加TBTU (1.43 g, 4.44 mmol)。在室溫下將混合物攪拌1 h, 然後用EA (150 mL)及水(50 mL)稀釋。將有機相分離, 用NaHCO₃飽和水溶液(50 mL)接著用鹽水(50 mL)洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘淺黃色油狀物溶解於THF (50 mL)中, 並添加Burgess試劑(1.23 g, 5.18 mmol)。在110°C下在微波輻照下將混合物攪拌15 min, 然後將其用EA (200 mL)稀釋並用水(50 mL)洗滌兩次。將有機萃取物經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮, 且藉由CC在矽膠上利用庚烷:EA 1:9溶析來純化粗產物, 從而獲得呈淺黃色油狀物之4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-環戊基-6-甲氧基-吡啶(750 mg); LC-MS** : $t_R=1.06$ min, $[M+H]^+=470.21$ 。

b)將Pd/C (150 mg, 10% Pd)添加於存於THF (20 mL)及甲醇(20 mL)中之4-[5-(4-苄氧基-3-乙基-5-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-環戊基-6-甲氧基-吡啶(750 mg, 1.60 mmol)溶液中。在1巴之H₂下在室溫下將混合物攪拌24 h。藉由過濾移除觸媒, 且將濾液濃縮並乾燥, 從而獲得呈白色固體之4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(495 mg); LC-

MS** : $t_R=0.91$ min , $[M+H]^+=380.25$; 1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 1.20 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H), 1.65-1.74 (m, 2 H), 1.76-1.88 (m, 4 H), 1.99-2.09 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.69 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.26 (d, $J=1.0$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)。

c)自上文苯酚使用溴乙酸乙酯以類似於實例5之方式製備標題化合物 ; LC-MS : $t_R=1.03$ min , $[M+H]^+=438.33$ 。

實例 61

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸

以類似於實例60之方式在步驟c)中使用4-碘丁酸乙酯來製備標題化合物 ; LC-MS : $t_R=1.09$ min , $[M+H]^+=466.38$; 1H NMR (D_6 -DMSO) : δ 7.88 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.21-3.31 (m, 1 H), 2.70 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.43 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 1.96-2.09 (m, 4 H), 1.76-1.88 (m, 4 H), 1.63-1.74 (m, 2 H), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 62

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸

自4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例60, 步驟b)起始以類似於實例1之方式使用 β -丙胺酸乙酯來製備標題化合物 ; LC-

MS : $t_R=0.85$ min , $[M+H]^+=495.37$; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.73 (s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.13-4.18 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 3.23-3.29 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.64-2.74 (m, 4 H), 2.35 (s, 3 H), 2.02-2.13 (m, 2 H), 1.81-1.93 (m, 4 H), 1.67-1.78 (m, 2 H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 63

1-(2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸

自 4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 60, 步驟 b)起始以類似於實例 1 之方式使用氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯來製備標題化合物 ; LC-MS : $t_R=0.84$ min , $[M+H]^+=507.37$ 。

實例 64

(S)-1-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙-2-醇

自 4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 60, 步驟 b)起始以類似於實例 3 之方式製備標題化合物 ; LC-MS : $t_R=0.82$ min , $[M+H]^+=498.24$; 1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.81 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 4.15-4.23 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.86 (d, $J=5.0$ Hz, 2 H), 3.76 (t, $J=4.7$ Hz, 2 H), 3.15-3.34 (m, 4 H), 2.84-2.98 (m, 4 H), 2.74 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.02-2.12 (m, 2 H), 1.80-1.93 (m, 4

H), 1.65-1.77 (m, 2 H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 65

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)丙烷-1,3-二醇

自 4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 60, 步驟 b)起始以類似於實例 4 之方式製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.82$ min, $[M+H]^+=527.37$ 。

實例 66

(S)-4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-4-側氧丁酸

自 (S)-2-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-5-(3-乙基-5-甲基-4-(環氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑(自 4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-乙基-6-甲基-苯酚(實例 60, 步驟 b)以類似於實例 3 步驟 a 之方式獲得)起始以類似於實例 14 之方式使用琥珀酸單第三丁酯來製備標題化合物; LC-MS: $t_R=0.94$ min, $[M+H]^+=553.19$; 1H NMR (CD_3OD): δ 7.83 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J=0.7$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H), 4.08-4.15 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.81-3.91 (m, 2 H), 3.57 (dd, $J_1=13.7$ Hz, $J_2=4.7$ Hz, 1 H), 3.33-3.39 (m, 1 H), 3.19-3.28 (m, 1 H), 2.80 (q, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.52 (s, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.04-2.14 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 4 H),

1.71-1.80 (m, 2 H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H)。

實例 67

S1P₁ β -抑制蛋白 (β -arrestin)募集 (Tango)分析以測定 EC₅₀值

分析原理：

在配體活化之後，G蛋白耦合受體 (GPCR) 觸發兩種分開獨立將信號轉導至細胞之途徑：一種係藉助雜三聚體 GTP-結合蛋白 (G蛋白) 且一種係藉助 β -抑制蛋白。激動劑誘導之 GPCR 募集 β -抑制蛋白，然後 β -抑制蛋白結合至配體活化之 GPCR 之羧基末端結構域。 β -抑制蛋白募集之量可用來評估 GPCR 活化配體之效能及效力。

使用 TangoTM-EDG1 *bla* U2OS 細胞 (Invitrogen, USA, 目錄編號 K1520) 量測化合物作為 S1P₁ (EDG1) 受體激動劑之效能及效力。TangoTM GPCR 技術係基於 GeneBLAzer β -內醯胺酶報導子細胞分析，該分析使用與 FRET 致動受質 (FRET-enabled substrate) 結合之哺乳動物最佳化 β -內醯胺酶報導子基因 (*bla*)。宿主細胞 U2OS 穩定表現人類 S1P₁ (EDG1) 受體/轉錄因子 (TF) 融合蛋白。該等細胞亦表現重組蛋白酶標記之 β -抑制蛋白，在配體刺激之後該 β -抑制蛋白被募集至 S1P₁ 受體且特定裂解 S1P₁-TF 融合蛋白。所釋放 TF 活化 β -內醯胺酶 (*bla*) 報導子基因。為量測報導子基因活性，在細胞中添加有含有兩個化學耦合螢光團 (香豆素及螢光黃) 之螢光受質。在沒有 *bla* 表現之情況下，受質分子保持完整，且由於內部 FRET，於 410 nm 之激發光導致發射綠色螢光 (520 nm)。在 *bla* 之存在下，化學鍵會裂解且

抑制 FRET。在此情形中，於 410 nm 之激發光會導致發射藍色螢光信號 (450 nm)。β-抑制蛋白募集之量係與藍色螢光之增加成比例。

細胞培養：

在含有 10% 經透析 FBS、0.1 mM NEAA、25 mM HEPES、1 mM 丙酮酸鈉、1% 青黴素/鏈黴素、200 µg/ml 博萊黴素 (zeocin)、50 µg/ml 潮黴素及 100 µg/ml 遺傳黴素 (Invitrogen, USA) 之 McCoy's 5A 中培養 TangoTM-EDG1 *bla* U2OS 細胞。將細胞用胰蛋白酶分離，重新懸浮於培養基中且然後計數。將細胞離心，然後用分析培養基 (用於 HEK-293 之 FreestyleTM 表現培養基 (Invitrogen, USA)) 洗滌並於具有透明底部之 384 孔黑色板 (Greiner, 德國) 中，依 5000 個細胞/孔，接種於 30 µl 分析培養基/孔中。

激動劑分析：

首先在 DMSO 中稀釋化合物 (存於 DMSO 中之 10 mM 儲備溶液)。然後將預稀釋化合物溶液轉移至分析培養基/0.1% 不含脂肪酸之 BSA 中，以達到四倍濃度之化合物儲備溶液，將該化合物儲備溶液施用於細胞，以使最終化合物濃度在 10 µM 至 0.0005 nM (0.5% 最終 DMSO) 範圍內。然後在 37°C 及 5% CO₂ 下將細胞培育 16 h。

檢測：

將受質 (1 µM LiveBLAzerTM FRET - B/G (具有 CCF4-AM)) 受質，1 mg/mL Pluronic® F-127 表面活性劑，0.001% 乙酸，4% w/w PEG 400，存於水中之 3 體積 % TR-40

(Invitrogen, USA))添加至每一孔，且在室溫下在黑暗中將細胞培育2 h。利用 Synergy4™ (Biotek, USA)使用 410 nM 激發波長及發射波長450 nm及520 nm讀取分析板之讀數。

數據分析：

測試化合物之EC₅₀係化合物誘導達最大活性的50%時之濃度。為計算EC₅₀，在減去背景(即，沒有細胞之泳道)後計算450 nM/520 nM比率，且化合物之最大效應係作為100%並作為上漸近線。

已量測所有例示化合物之激動活性(Tango EC₅₀值)且在0.02 nM與69 nM之範圍內，其中平均值為3.3 nM。該等化合物之EC₅₀值顯示於表2中。

表 2：

實例之化合物	EC ₅₀ [nM]	實例之化合物	EC ₅₀ [nM]
1	0.04	34	0.515
2	0.4	35	0.627
3	8.3	36	1.7
4	6.6	37	0.2
5	1.6	38	0.893
6	0.2	39	0.1
7	1.5	40	0.05
8	0.3	41	1.1
9	0.07	42	0.4
10	0.06	43	0.1
11	0.2	44	0.1
12	0.3	45	1.7
13	2.4	46	1.8
14	0.03	47	0.1

15	0.02	48	0.6
16	0.2	49	0.05
17	0.2	50	0.1
18	0.3	51	0.7
19	0.4	52	0.6
20	1.5	53	1.2
21	0.659	54	0.1
22	2.95	55	0.1
23	24.7	56	0.1
24	69	57	0.05
25	4.23	58	0.2
26	15.1	59	2.7
27	10.3	60	7.2
28	25.6	61	0.1
29	0.265	62	0.2
30	7.98	63	1.1
31	0.0716	64	3.0
32	0.072	65	0.7
33	0.501	66	0.05

實例 68

活體內效力之評估

藉由向血壓正常之雄性 Wistar 大鼠經口投與 3 mg/kg 至 30 mg/kg 式 (I) 化合物之後量測循環淋巴細胞來評估式 (I) 化合物之效力。將動物在具有 12 h-明/暗循環之氣候控制條件下圈養並可自由獲取正常大鼠飼料及飲用水。在藥物投與之前及投與 3 h、6 h 及 24 h 之後採集血液。使用 Advia 血液分析系統 (Bayer Diagnostics, Zürich, Switzerland) 對全血進行血液分析。

所有數據皆以平均±SEM表示。使用 Statistica (StatSoft) 及 Student-Newman-Keuls程序藉由變異數分析(ANOVA)實施統計分析以進行多重比較。當p<0.05時，拒絕零假設。

例如，表3顯示與一組僅用媒劑處理之動物相比，向血壓正常之雄性 Wistar大鼠經口投與10 mg/kg本發明化合物6 h之後對淋巴細胞計數之影響。已針對66種中之49種所例示化合物量測經口投與6 h後之淋巴細胞計數且其在-24%至-82%之範圍內，其中平均值為-63%(排除以3 mg/kg給藥之實例49及51之化合物)。

表 3：

實例之化合物	淋巴細胞計數
1	-69
2	-70
3	-25
4	-65
5	-35
6	-53
7	-70
8	-66
9	-72
10	-51
11	-60
12	-61
13	-77
15	-55
16	-75
18	-24
20	-57

21	-74
27	-42
29	-76
30	-75
31	-68
32	-65
33	-78
34	-66
35	-71
36	-73
37	-71
39	-66
40	-65
41	-49
42	-75
43	-62
44	-62
45	-72
47	-64
49	-49*
50	-57
51	-22*
52	-71
53	-72
54	-72
55	-72
57	-74
59	-82
60	-35
61	-27
62	-63
63	-71

*以 3 mg/kg之經口劑量。



實例 69

等長收縮力(isometric force)發展之量測

自 RCC 有限公司 (Füllinsdorf, Switzerland) 獲得動物。藉由暴露於 CO₂ 對雌性 Wistar 大鼠實施無痛處死。切除氣管並自下部段製備環。將氣管環懸浮於組織浴 (10 mL) 中，該組織浴含有以下組合物 (mM) 之 Krebs-Henseleit 緩衝液：NaCl 115；KCl 4.7；MgSO₄ 1.2；KH₂PO₄ 1.5；CaCl₂ 2.5；NaHCO₃ 25；葡萄糖 10。將溶液維持在 37°C 下並用 95% O₂/5% CO₂ (pH 7.4) 曝氣。將 2 g (20 mN) 之靜止力 (resting force) 施加於環製備物，且使用等長收縮力記錄器 (EMKA Technologies 公司，Paris, France) 量測力生成之變化。藉由暴露於去極化濃度之 KCl (50 mM) 來評估環之活力。氣管收縮係以對 KCl 之因應百分比表示。

化合物係準備成存於純 DMSO 中之 0.3 mM 儲備溶液。將化合物添加於體積為 33 µL 之浴 (10 mL) 中，從而獲得 0.33% 之最終 DMSO 浴濃度。

針對 66 種中之 14 種所例示化合物量測雌性大鼠氣管之收縮。結果匯總於表 4 中。

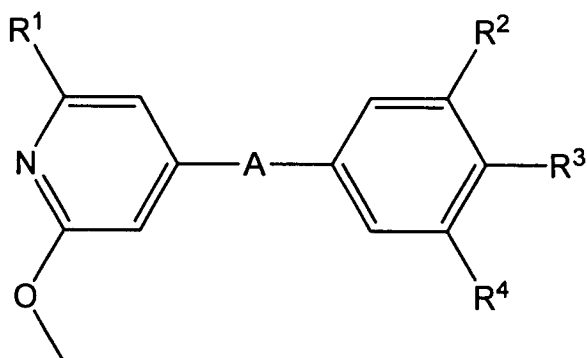
表 4：

化合物	在以下條件下之氣管收縮%								
	3 nM	10 nM	30 nM	0.1 µM	0.3 µM	1 µM	3 µM	10 µM	30 µM
實例 1			n.d.	<5	53	96	n.d.		
實例 2	n.d.	<5	<5	<5	55	93	n.d.		
實例 3					n.d.	<5	<5	<5	<5
實例 4					n.d.	<5	<5	<5	<5

實例5	n.d.	<5	<5	66	84	124	n.d.		
實例6	n.d.	<5	<5	<5	91	110	n.d.		
實例7	n.d.	<5	n.d.	<5	<5	68	n.d.		
實例13					n.d.	<5	n.d.	<5	n.d.
實例32			n.d.	27	50	105	n.d.		
實例35	n.d.	<5	<5	86	n.d.	108	n.d.		
實例41	n.d.	<5	10	56	n.d.	120	n.d.		
實例45					n.d.	<5	<5	52	n.d.
實例50	n.d.	<5	55	103	n.d.				
實例54		n.d.	<5	5.6	55	76	n.d.		

七、申請專利範圍：

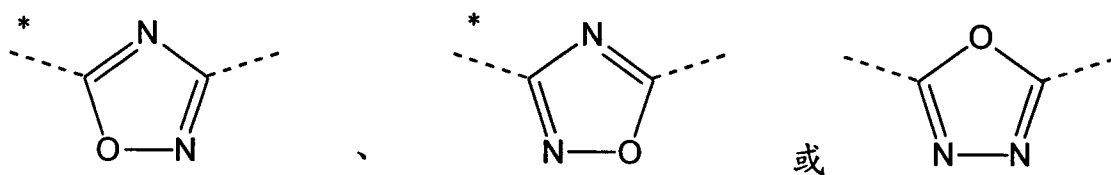
1. 一種式(I)化合物，



式(I)

其中

A代表



其中星號表示連接至式(I)之吡啶基團之鍵；

R¹代表環戊基；R²代表甲基，且R⁴代表乙基或氯；或R²代表甲氧基，且R⁴代表氯；

R³代表-OCH₂COOH、-OCH₂CH₂CH₂COOH、-OCH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂CH₂CONHCH₂CH₂OH、-OCH₂-(CH₂)_n-NH-(CH₂)_m-COOH、-OCH₂-(CH₂)_n-N(CH₃)-(CH₂)_m-COOH、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、-OCH₂CH(OH)-

$\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$
 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-
 基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙
 氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-$
 $\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$
 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$
 $\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、
 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$
 $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$
 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-$
 $\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ；

n獨立地代表1或2；

m獨立地代表1、2或3；且

k代表1或2；

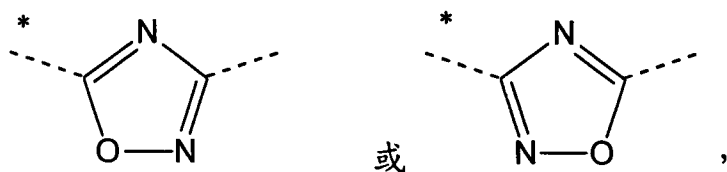
或其鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中該等 R^3 基團2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 及 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$

$\text{CH}_2\text{NH-CO-(CH}_2)_n\text{COOH}$ 之立體中心係呈S-組態，或該化合物之鹽。

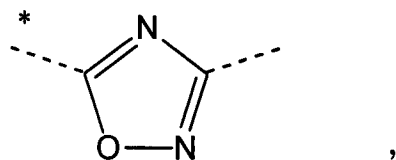
3. 如請求項1之化合物，其中該等 R^3 基團2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{O-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH(CH}_2\text{OH)}_2$ 及 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CO-(CH}_2)_n\text{COOH}$ 之該立體中心係呈R-組態，或該化合物之鹽。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A代表



其中該等星號表示連接至式(I)之該吡啶基團之鍵，或該化合物之鹽。

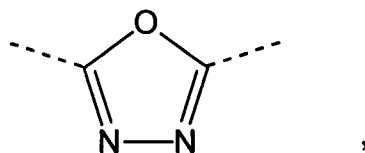
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A代表



其中該等星號表示連接至式(I)之該吡啶基團之鍵，

或該化合物之鹽。

6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中A代表



或該化合物之鹽。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基或氯，或該化合物之鹽。
8. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基，或該化合物之鹽。
9. 如請求項1至6中任一項之化合物，其中 R^2 代表甲氧基，且 R^4 代表氯，或該化合物之鹽。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-$

$(\text{CH}_2)_k\text{-NH-CO-CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CO-CH}_2\text{COOH}$
 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CO-(CH}_2)_n\text{COOH}$
 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-CO-CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-CO-CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ，或該化合物之鹽。

11. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_m\text{-COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-(CH}_2)_m\text{-COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{O-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CH(CH}_2\text{OH)}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O-CH}_2\text{CH(OH)-CH}_2\text{NH-CH(CH}_2\text{OH)}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_k\text{-NH-CO-CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-CO-CH}_2\text{OH}$ ，或該化合物之鹽。

12. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-NH-(CH}_2)_m\text{-COOH}$

、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、2-羥基-3-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ，或該化合物之鹽。

13. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_k-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$

CH_2COOH 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{COOH}$ 或 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ，或該化合物之鹽。

14. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基或3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基，或該化合物之鹽。

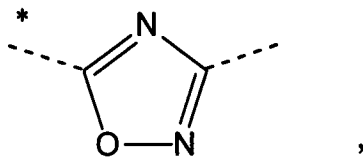
15. 如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^3 代表 $-\text{OCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ，或該化合物之鹽。

16. 如請求項1至14中任一項之化合物，其中 m 代表1或2，或該化合物之鹽。

17. 如請求項1至16中任一項之化合物，其中 n 代表1，或該化合物之鹽。

18. 如請求項1之化合物，其中

A代表



其中該等星號表示連接至式(I)之該吡啶基團之鍵；

R^1 代表環戊基；

R^2 代表甲基，且 R^4 代表乙基或氯；或

R^2 代表甲氧基，且 R^4 代表氯；且

R^3 代表 $-OCH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-(CH_2)_{1-2}-COOH$ 、 $-OCH_2-CH_2-NH-(CH_2)_3-COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-N(CH_3)-(CH_2)_{1-2}-COOH$ 、2-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、2-[(吡咯啉-3-甲酸)-1-基]-乙氧基、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-丙氧基、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CH_2COOH$ 、3-[(氮雜環丁烷-3-甲酸)-1-基]-2-羥基-丙氧基、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH_2CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-NH-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-NH-CO-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-NH-CO-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CO-(CH_2)_{1-2}COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2COOH$ 或 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2CH_2COOH$ ，或該化合物之鹽。

19. 如請求項1之化合物，其中 R^3 代表 $-OCH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2CONHCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-(CH_2)_{1-2}-COOH$ 、 $-OCH_2-CH_2-NH-(CH_2)_3-COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-N(CH_3)-(CH_2)_{1-2}-COOH$ 、 $2-[(\text{氮雜環丁烷}-3\text{-甲酸})-1\text{-基}]-\text{乙氧基}$ 、 $2-[(\text{吡咯啉}-3\text{-甲酸})-1\text{-基}]-\text{乙氧基}$ 、 $3-[(\text{氮雜環丁烷}-3\text{-甲酸})-1\text{-基}]-\text{丙氧基}$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CH_2CH_2COOH$ 、 $3-[(\text{氮雜環丁烷}-3\text{-甲酸})-1\text{-基}]-2\text{-羥基}-\text{丙氧基}$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CH_2CH(OH)-CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CH(CH_2OH)_2$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-NH-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CO-CH_2COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_{1-2}-NH-CO-CH_2CH_2COOH$ 、 $-OCH_2CH(OH)-CH_2NH-CO-(CH_2)_{1-2}COOH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2OH$ 、 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2COOH$ 或 $-OCH_2-(CH_2)_2-N(CH_3)-CO-CH_2CH_2COOH$ ，或該化合物之鹽。

20. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

$3-(2-\{4-[5-(2\text{-環戊基}-6\text{-甲氧基}-\text{吡啶}-4\text{-基})-[1,2,4]\text{噁二唑}-3\text{-基}]-2\text{-乙基}-6\text{-甲基}-\text{苯氧基}\}-\text{乙基胺基})-\text{丙酸}$ ，

$1-(2-\{4-[5-(2\text{-環戊基}-6\text{-甲氧基}-\text{吡啶}-4\text{-基})-[1,2,4]\text{噁二唑}-3\text{-基}]-2\text{-乙基}-6\text{-甲基}-\text{苯氧基}\}-\text{乙基})-\text{氮雜環丁烷}-3\text{-甲酸}$ ，

(S)-1-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-3-(2-羥基-乙基胺基)-丙-2-醇，

2-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙酸，

4-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丁酸，

(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-乙酸，

1-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-吡咯啶-3-甲酸，

((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-乙酸，

3-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基胺基)-丙酸，

[((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-甲基-胺基]-乙酸，

1-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]

噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-N-(2-羥基-乙基)-乙醯胺，

N-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-丙醯胺酸，

N-((S)-3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-2-羥基-丙基)-琥珀醯胺酸，

[(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-乙酸，

3-[(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基)-甲基-胺基]-丙酸，

(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-乙酸，

3-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙酸，

[(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-甲基-胺基]-乙酸，

3-[(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-甲基-胺基]-丙酸，

1-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-乙醇，

2-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-乙醇，

2-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

2-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙烷-1,3-二醇，

3-(2-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-乙基胺基)-丙烷-1,2-二醇，

3-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基胺基)-丙烷-1,2-二醇，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-乙醯

胺，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-N-甲基-乙醯胺，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-丙醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-琥珀醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-N-甲基-丙醯胺酸，

N-(3-{4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-2-乙基-6-甲基-苯氧基}-丙基)-N-甲基-琥珀醯胺酸，

4-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-丁酸，

4-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-N-(2-羥基-乙基)-丁醯胺，

3-(2-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-乙基胺基)-丙酸，

N-(3-{2-氯-4-[5-(2-環戊基-6-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-6-甲氧基-苯氧基}-丙基)-2-羥基-乙醯胺，

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丁酸，及

4-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)丁酸，

或該等化合物之鹽。

21. 如請求項1之化合物，其係選自由以下組成之群：

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙酸，

2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基-苯氧基)-N-(2-羥乙基)乙醯胺，

3-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙醇，

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-N-(2-羥乙基)丁醯胺，

(S)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸，

(R)-3-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)(甲基)胺基)丙酸，

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-3-側氧丙酸，

4-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)-4-側氧丁酸，

2-((2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)胺基)乙酸，

1-(2-(2-氯-4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-6-甲氧基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸，

4-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸，

2-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)乙酸，

2-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)(甲基)胺基)乙酸，

3-((2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

2-((3-(4-(3-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丙基)胺基)乙酸，

2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙酸，

4-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)丁酸，

3-((2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)胺基)丙酸，

1-(2-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)乙基)氮雜環丁烷-3-甲酸，

(S)-1-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-3-((2-羥乙基)胺基)丙-2-醇，

(S)-2-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)丙烷-1,3-二醇，及

(S)-4-((3-(4-(5-(2-環戊基-6-甲氧基吡啶-4-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-乙基-6-甲基苯氧基)-2-羥丙基)胺基)-4-側氧丁酸，

或該等化合物之鹽。

22. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
23. 如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、或如請求項22之醫藥組合物，其用作藥劑。
24. 如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之

鹽，其用於預防或治療與經活化免疫系統相關之疾病或病症。

25. 如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於預防或治療選自由以下組成之群之疾病或病症：諸如腎、肝、心臟、肺、胰、角膜及皮膚等所移植器官之排斥；由幹細胞移植引發之移植物抗宿主疾病；自體免疫症候群，其包括類風濕性關節炎、多發性硬化症、諸如克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎等炎症性腸疾病、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、諸如橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)等甲狀腺炎、葡萄膜視網膜炎；諸如鼻炎、結膜炎、皮炎等異位性疾病；哮喘；I型糖尿病；感染後自體免疫疾病，其包括風濕熱及感染後腎小球性腎炎；實體癌及腫瘤轉移。
26. 一種如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製備醫藥組合物之用途，該醫藥組合物係用於預防或治療與經活化免疫系統相關之疾病或病症。