



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I469977 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：098144271

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl.：

*C07D405/12 (2006.01)**C07D311/04 (2006.01)**A61K31/352 (2006.01)**A61K31/4433 (2006.01)**A61K31/4965 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/4709 (2006.01)**A61P11/06 (2006.01)**A61P37/08 (2006.01)**A61P17/04 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2008/12/22 美國

61/139,981

(71)申請人：亞雷生物製藥股份有限公司(美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)

美國

(72)發明人：庫克 亞當 COOK, ADAM (US)；杭特 凱文 W HUNT, KEVIN W. (US)；戴利爾 羅伯特 克柯 DELISLE, ROBERT KIRK (US)；羅摩夫 陶德 ROMOFF, TODD (US)；克拉克 克里斯多福 T CLARK, CHRISTOPHER T. (US)；金 甘吉歐克 KIM, GANGHYEOK (US)；柯瑞特 克里斯多福 P CORRETTE, CHRISTOPHER P. (US)；多禾堤 喬治 A DOHERTY, GEORGE A. (US)；柏吉絲 勞倫斯 E BURGESS, LAURENCE E. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201022222A

WO 2008/024764A1

WO 2008/054675A2

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 238 頁

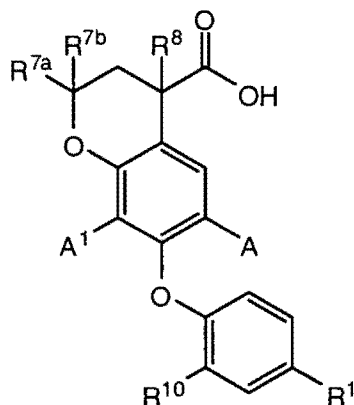
(54)名稱

7-苯氧基吡啶羧酸衍生物

7-PHENOXYCHROMAN CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(57)摘要

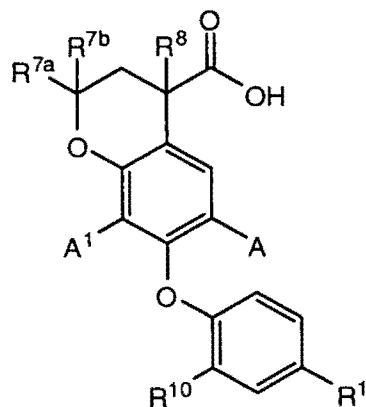
式 I 化合物：



(I)

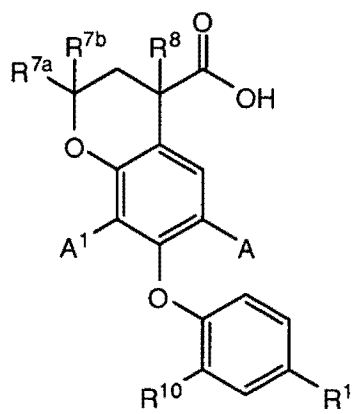
其中 A, A¹, R¹, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ 及 R¹⁰ 均具有本專利說明書中所予之意義，為 DP2 受體抑制劑，可用於治療與預防免疫學疾病，過敏性疾病，譬如氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎，及其他藉由前列腺素 D₂ (PGD₂) 所媒介之炎症疾病。式 I 化合物亦可用於治療經由產生 IL-4、IL-5 及/或 IL-13 而涉及 Th2 T 細胞之疾病或醫療症狀。

Compounds of Formula I:



(I)

in which A, A¹, R¹, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ and R¹⁰ have the meanings given in the specification, are DP2 receptor inhibitors useful in the treatment of useful in the treatment and prevention of immunologic diseases, allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, and other inflammatory diseases mediated by prostaglandin D₂ (PGD₂). The compounds of Formula I may also be useful in treating diseases or medical conditions involving the Th2 T cell via production of IL-4, IL-5 and/or IL-13.



(I)

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

※ 申請案號： 98144271

※ 申請日： 98.12.22

※IPC 分類：

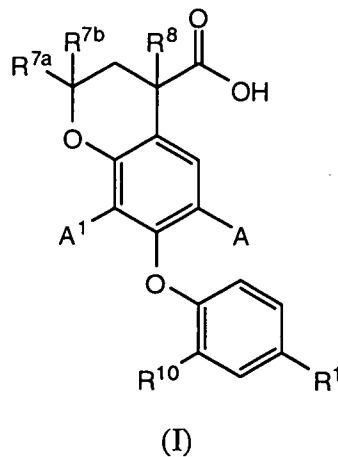
一、發明名稱：(中文/英文)

7-苯氧基吡啶羧酸衍生物

7-PHENOXYCHROMAN CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

式 I 化合物：

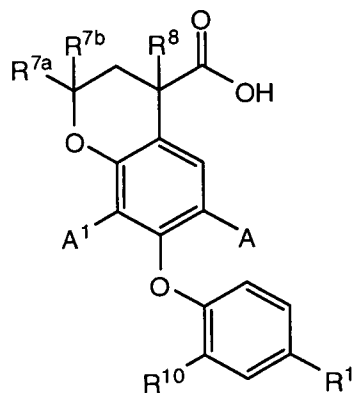


其中 A, A¹, R¹, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ 及 R¹⁰ 均具有本專利說明書中所予之意義，為 DP2 受體抑制劑，可用於治療與預防免疫學疾病，過敏性疾病，譬如氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎，及其他藉由前列腺素 D₂ (PGD₂) 所媒介之炎症疾病。式 I 化合物亦可用於治療經由產生 IL-4、IL-5 及 / 或 IL-13 而涉及 Th2 T 細胞之疾病或醫療症狀。

C07D	405/12	2006.01
C07D	311/04	2006.01
A61K	31/352	2006.01
A61K	31/4433	2006.01
A61K	31/4965	2006.01
A61K	31/501	2006.01
A61K	31/4709	2006.01
A61P	11/06	2006.01
A61P	37/08	2006.01
A61P	17/04	2006.01
A61P	37/00	2006.01

三、英文發明摘要：

Compounds of Formula I:



(I)

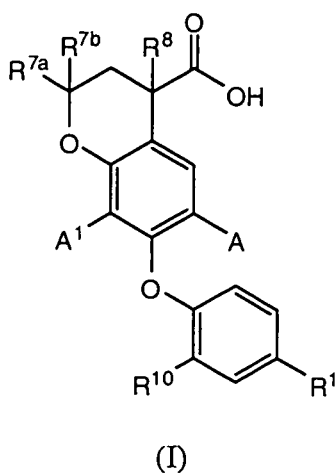
in which A, A¹, R¹, R^{7a}, R^{7b}, R⁸ and R¹⁰ have the meanings given in the specification, are DP2 receptor inhibitors useful in the treatment and prevention of immunologic diseases, allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis, and other inflammatory diseases mediated by prostaglandin D₂ (PGD₂). The compounds of Formula I may also be useful in treating diseases or medical conditions involving the Th2 T cell via production of IL-4, IL-5 and/or IL-13.

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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎化合物，包含該化合物之醫藥組合物，製造該化合物之方法，及該化合物於治療上之用途。更特定言之，其係關於某些7-苯氧基吡啶羧酸衍生物，其可用於治療與預防免疫學疾病與過敏性疾病，譬如氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎，及其他藉由前列腺素D₂(PGD₂)所媒介之炎性疾病。式I化合物亦可用於治療經由產生IL-4、IL-5及/或IL-13而涉及Th2 T細胞之疾病或醫療症狀。

【先前技術】

DP2為G-蛋白質偶合受體，其係選擇性地被表現於會媒介過敏性發炎之細胞類型上，包括肥大細胞、嗜鹼細胞、嗜伊紅細胞及Th2細胞，且有成長中之証據証實其係在過敏反應之病理生理學上扮演一項重要角色(Hirai等人，實驗醫藥期刊(2001) 193：255-261)。關於DP2 (PGD₂及其活性新陳代謝產物)之內源配位體係藉由經活化之肥大細胞及藉由Th2細胞製成，且可容易地在過敏性疾病位置處被檢出。DP2之催動作用係於活體外與活體內促進嗜鹼細胞、嗜伊紅細胞及Th2細胞之潛移及/或活化作用(Kostenis與Ulven，於分子醫藥上之趨勢(2006) 12：1471-148-158)，指出此受體可於活體內驅動疾病過程。於其支持上，藉由基因失活，經過同系性重組而造成缺乏DP2之老鼠，係顯示在氣喘與異位性皮炎之臨床前模式中經降低過敏性回應之証據。類似結果已使用DP2之選擇性小分子抑制劑作報告(回顧於Pettipher等人，

Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6 : 313-325)。

關於 DP2 之臨床確認為過敏性疾病之標的亦藉由雷馬脫扁 (Ramatroban)(BAY u34505) 提供。雷馬脫扁最初係被發展作為前列凝素 A2 (TP) 受體拮抗劑，但在過敏反應上顯示令人意外之臨床活性，其不能容易地藉由其抵抗 TP 之活性而被解釋。最近已証實雷馬脫扁亦為 DP2 之抑制劑，且其在過敏反應之臨床前模式上之活性可使用 DP2 而非 TP 之選擇性抑制劑重現 (Sugimoto 等人，藥理學與實驗治療學期刊 (2003) 305 : 347-352 ; Takeshiti 等人，國際免疫學 (2004) 16 : 947-959) 。此等發現係支持以下觀點，在過敏性疾病中以雷馬脫扁所觀察到之臨床功效係歸因於其抵抗 DP2 之活性。雷馬脫扁目前在日本係被許可用於治療季節性過敏性鼻炎。以 DP2 之確認作為過敏反應中之藥物標的為基礎，許多公司已尋求發展用於治療過敏性疾病之 DP2 抑制劑，且此等之第一個目前已進入臨床發展。

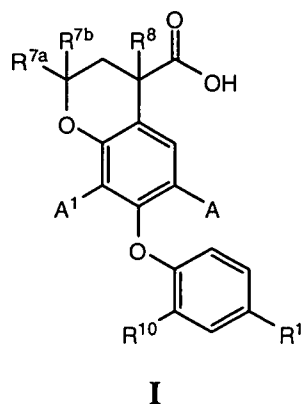
國際專利申請案公報案號 WO 2004/058164 尤其是揭示某些 2-取代之苯氧基苯基醋酸衍生物，其會調制 PGD₂-選擇性受體 CRTH2 (經表現於 Th2 細胞上之化學吸引劑受體同系分子)，現在較常被稱為 DP2。據言此等化合物可用於治療免疫學疾病，譬如氣喘與過敏性發炎。

2008 年 2 月 28 日公告之國際申請案公報案號 WO 2008/024746 係揭示 4-取代之苯氧基苯基醋酸衍生物，其可用於治療與預防過敏性疾病，譬如氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎，及其他藉由前列腺素 D2 (PGD₂) 所媒介之炎性疾病。

【發明內容】

目前已發現具有雜芳基取代基經連結至苯氧基部份基團之4-位置之某些7-苯氧基吡啶羧酸衍生物係為DP2受體拮抗劑。

於一項具體實施例中，本發明係提供通式I化合物：



或其藥學上可接受之鹽，其中：

A 為 H、CN、Cl、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

A¹ 為 H、Cl、Br、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

R¹ 為 -W-L¹-hetAr¹；

W 為 -CONR^{3a}- 或 -NR^{3b}CO-；

R^{3a}與 R^{3b}係各為 H 或 甲基；

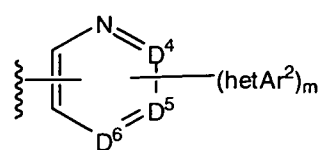
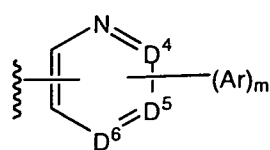
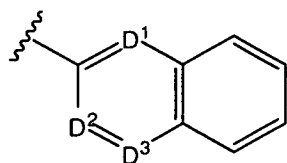
L¹ 為 -(CR^aR^b)_n- 或 ；

n 為 0 或 2；

R^a與 R^b係獨立為 H、F、甲基或環丙基，或

R^a與 R^b和彼等所連接之碳一起形成環丙基環；

hetAr¹ 為雜芳基環，選自以下結構：



其中 m 為 0 或 1，且各該雜芳基環係視情況被一或多個 R^c 取代基取代，

或 hetAr^1 為 5-員雜芳基環，具有 1-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C) 烷基，與苯基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 鹵素、 $-\text{O}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 、 $(1-6\text{C})\text{烷基}$ 及 CF_3 ；

或 hetAr^1 為 5,6-雙環狀雜芳基，具有兩個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 $-\text{O}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 、 $(1-6\text{C})\text{烷基}$ 、鹵素及 CF_3 ；

或 hetAr^1 為視情況被鹵素取代之 2-酮基吡啶-1(2H)-基；

D^1 、 D^2 及 D^3 之一或兩個為 N，其餘為 CH；

D^4 、 D^5 及 D^6 之零或一個為 N，其餘為 CH；

各 R^c 係獨立選自 鹵素、 CF_3 、 $(1-6\text{C})\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 、環丙基、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 、二 $(1-6\text{C}\text{烷基})$ 胺基及 5-6 員氮環；

Ar 為視情況被一或多個 R^d 取代基取代之苯基；

各 R^d 係獨立選自 $(1-6\text{C})\text{烷基}$ 、 $-\text{O}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 、鹵素、 $-\text{S}(1-6\text{C}\text{烷基})$ 及 CF_3 ，

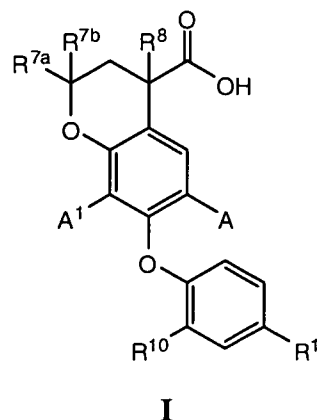
或兩個相鄰 R^d 取代基和彼等所連接之原子一起形成 5-6 員氧環狀環；

hetAr^2 為視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自 CF_3 與 $-\text{O}(1-6\text{C}\text{烷基})$ ；

R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 係獨立為H或甲基；且

R^{10} 為H、Me或 NH_2 。

於一項具體實施例中，本發明係提供式I化合物



或其藥學上可接受之鹽，其中：

A為H、CN、Cl、F、環丙基、(1-4C)烷基或OMe；

A^1 為H、Cl、Br、F、環丙基、(1-4C)烷基或OMe；

R^1 為 $-W-L^1-hetAr^1$ ；

W為 $-CONR^{3a}-$ 或 $-NR^{3b}CO-$ ；

R^{3a} 與 R^{3b} 係各為H或甲基；

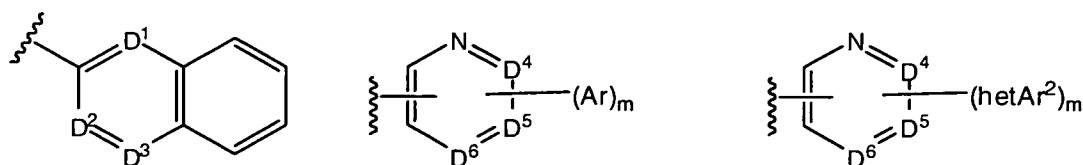
L^1 為 $-(CR^aR^b)_n-$ ；

n為0或2；

R^a 與 R^b 係獨立為H、F、甲基或環丙基，或

R^a 與 R^b 和彼等所連接之碳一起形成環丙基環；

$hetAr^1$ 為雜芳基環，選自以下結構：



其中m為0或1，且各該雜芳基環係視情況被一或多個 R^c 取代基取代，

或 hetAr^1 為 C-連結之 5-員雜芳基環，具有 2-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被 1-2 個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C) 烷基，與苯基，其係視情況被一或多個獨立選自鹵素與 OMe 之取代基取代；

D^1 、 D^2 及 D^3 之一或兩個為 N，其餘為 CH；

D^4 、 D^5 及 D^6 之零或一個為 N，其餘為 CH；

各 R^c 係獨立選自鹵素、 CF_3 、(1-6C)烷基、 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、環丙基、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 及二(1-6C烷基)胺基；

Ar 為視情況被一或多個 R^d 取代基取代之苯基；

各 R^d 係獨立選自 (1-6C)烷基、 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、鹵素、 $-\text{S}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 及 CF_3 ，

或兩個相鄰 R^d 取代基和彼等所連接之原子一起形成 5-6 員氧環狀環；

hetAr^2 為視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自 CF_3 與 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ ；

R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 係獨立為 H 或甲基；且

R^{10} 為 H、Me 或 NH_2 。

已發現根據本發明之化合物為 DP2 拮抗劑，且可用於治療免疫學疾病，譬如氣喘與過敏性發炎。"過敏性發炎"一詞在其他炎性疾病與病症中特別是包括氣喘、異位性皮炎及過敏性鼻炎。

應明瞭的是，根據本發明之某些化合物可含有一或多個不對稱中心，且因此可以異構物之混合物，譬如外消旋混

合物，或以對掌異構上純式製成與單離。

因此，於一項具體實施例中，式I化合物為外消旋混合物。於另一項具體實施例中，式I化合物為經單離之對掌異構物。

式I化合物包括其藥學上可接受之鹽。式I鹽之實例包括鹼金屬鹽，譬如鋰、鈉或鉀鹽，或鹼土金屬鹽，譬如鈣鹽。特定實例為式I化合物之鈉鹽。

此外，式I化合物亦包括此種化合物之其他鹽，其未必是藥學上可接受之鹽，且其可作為中間物使用，以製備及/或純化式I化合物，及/或分離式I化合物之對掌異構物。

進一步明瞭的是，式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式單離，且因此任何此種溶劑合物係被包含在本發明之範圍內。

亦於本文中提供者為式I化合物之前體藥物。

"前體藥物"為一種化合物，其可在生理學條件下或藉由溶劑分解而被轉化成特定化合物或此種化合物之鹽。

式I化合物亦包括僅在一或多個同位素上富含之原子存在上不同之化合物。例如，本發明化合物包括其中一或多個氫原子係被氘或氚置換，或一或多個碳原子係被¹³C-或¹⁴C-富含之碳置換之化合物，其係在本發明之範圍內。

於本文中使用之"(1-6C)烷基"與"(1-4C)烷基"術語，係指個別為一至六個碳原子或一至四個碳原子之飽和線性或分枝鏈單價烴基。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2,2-二甲基丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、

3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。

於本文中使用的"O(1-6C烷基)"一詞，係指個別為一至六個碳原子之飽和線性或分枝鏈單價烴烷氧基，其中該基團係在氧原子上。實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基等。

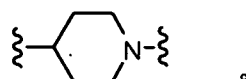
於本文中使用的"鹵素"一詞，包括F、Cl、Br及I。

於一項具體實施例中，W為 $-\text{CONR}^{3a}-$ 。關於 R^{3a} 之特定意義之實例係為氫。於一項具體實施例中，W為 $-\text{NR}^{3b}\text{CO}-$ 。於一項具體實施例中， R^{3b} 為氫。於另一項具體實施例中， R^{3b} 為甲基。關於W之特定意義之實例為CONH、NHCO及 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$ 。

於一項具體實施例中， L^1 為 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n-$ ，其中n為0，意即， L^1 為鍵結。

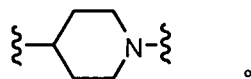
於一項具體實施例中， L^1 為 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n-$ ，其中n為2。於一項具體實施例中， R^a 與 R^b 為氫。於一項具體實施例中， R^a 與 R^b 和彼等所連接之碳原子一起形成亞環丙基環。於一項具體實施例中， R^a 與 R^b 係連接至相同碳。在其他具體實施例中， R^a 與 R^b 係連接至不同碳原子。

於一項具體實施例中， L^1 為具有下式之基團：



在某些具體實施例中， L^1 係選自鍵結、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、-亞環 [5]

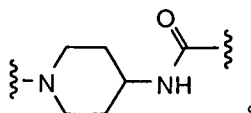
丙基 CH_2 - 及具有下式之基團：



在某些具體實施例中， L^1 係選自鍵結、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及 -亞環丙基 CH_2 -。

關於 L^1 之特定意義為 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 與 -亞環丙基 CH_2 -。

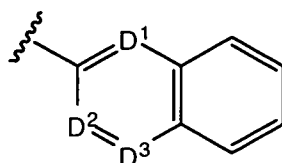
關於 $-\text{L}^1-\text{W}-$ 之意義之實例為 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、-亞環丙基 $\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、-亞環丙基 $\text{NHCO}-$ 及具有下式之基團



關於 $-\text{L}^1-\text{W}-$ 之特定意義之實例為 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、-亞環丙基 $\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 及 -亞環丙基 $\text{NHCO}-$ 。

在某些具體實施例中， $-\text{L}^1-\text{W}-$ 為 $-\text{NHCO}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 。特定指出者為其中 $-\text{L}^1-\text{W}-$ 為 $-\text{NHCO}-$ 之化合物。

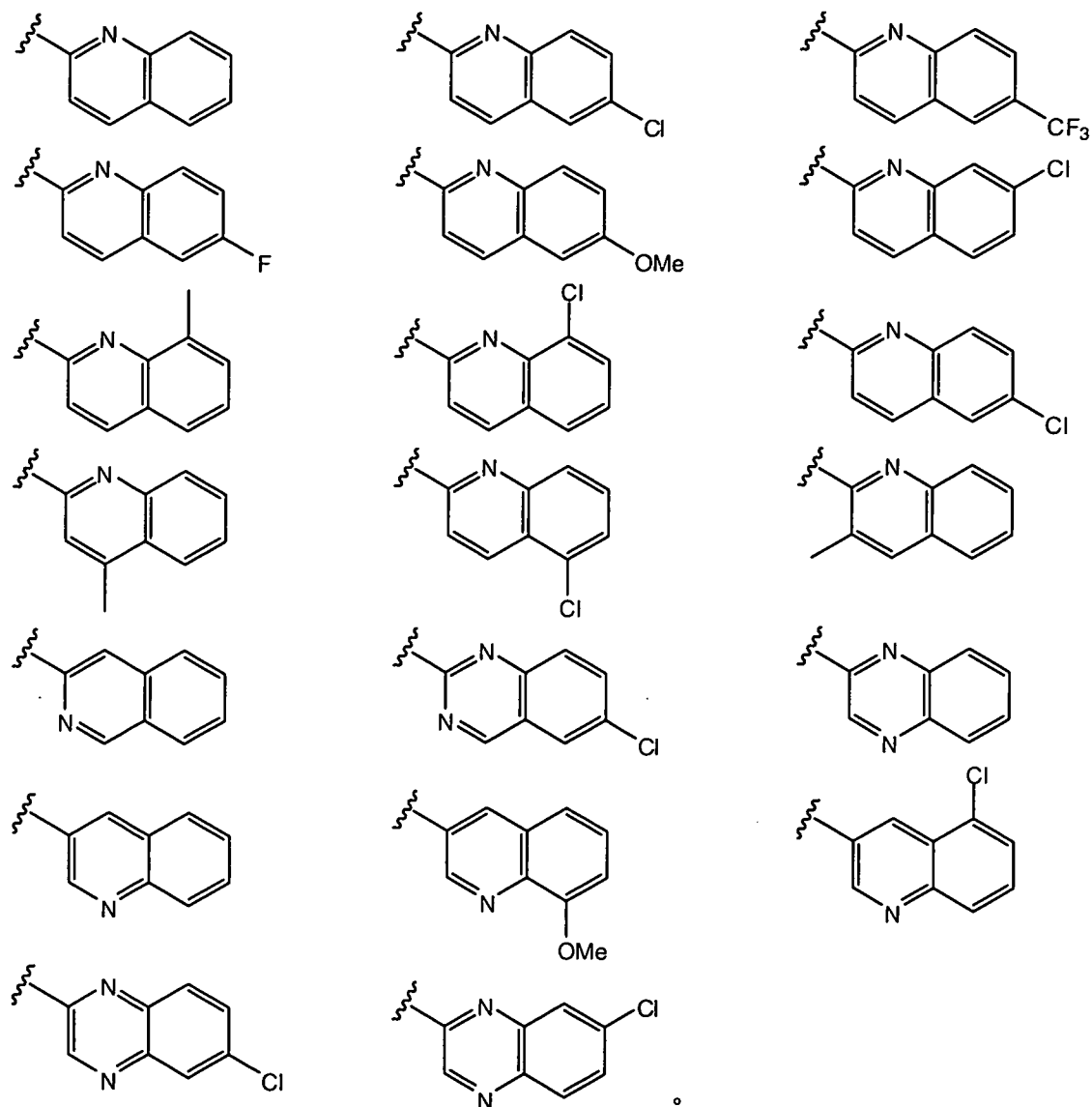
於一項具體實施例中， hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構：



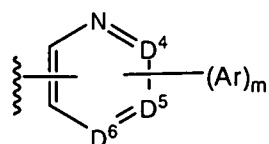
其中 D^1 、 D^2 及 D^3 均如本文定義。關於 hetAr^1 之意義之實例包括視情況經取代之喹啉基、異喹啉基、喹啉基及喹啉基環。於一項具體實施例中， hetAr^1 係視情況被一或多個 R^c 取代基取代，取代基獨立選自鹵素、 CF_3 、(1-6C)烷基及 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 。 R^c 取代基之特定實例包括 Cl 、 CF_3 、 Me 及 OMe 。於一項具體實施例中， hetAr^1 係視情況被一或兩個 R^c 取代基

取代。

關於 hetAr^1 之特定意義包括以下結構：



於一項具體實施例中， hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構：



其中 D^4 、 D^5 及 D^6 之零或一個為 N，其餘為 CH，且 m 為零。

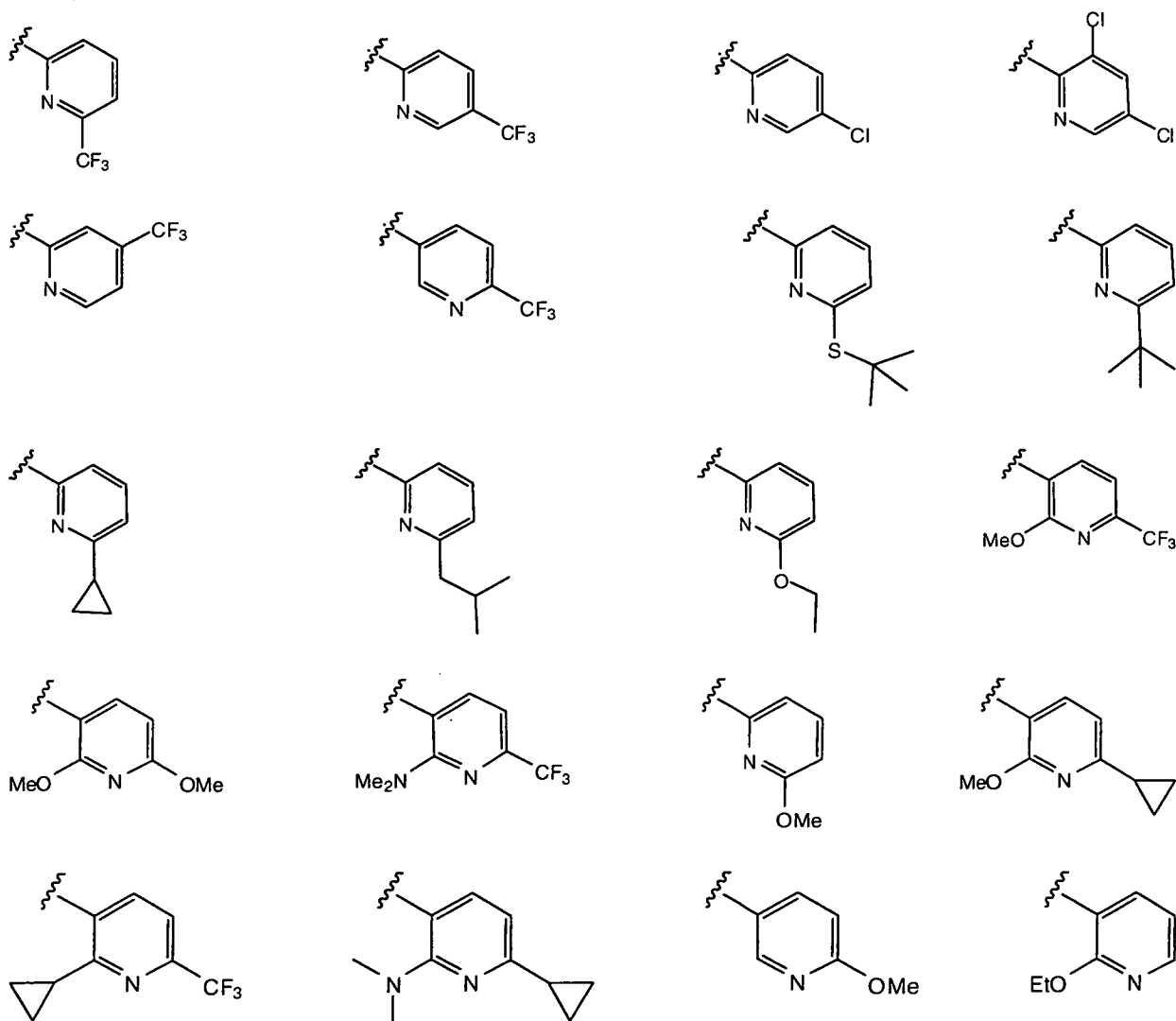
hetAr^1 之實例包括吡啶基、嗒咭基、嘧啶基及吡咭基環。於一項具體實施例中， hetAr^1 環係視情況被一或多個 R^c 取代基取代。

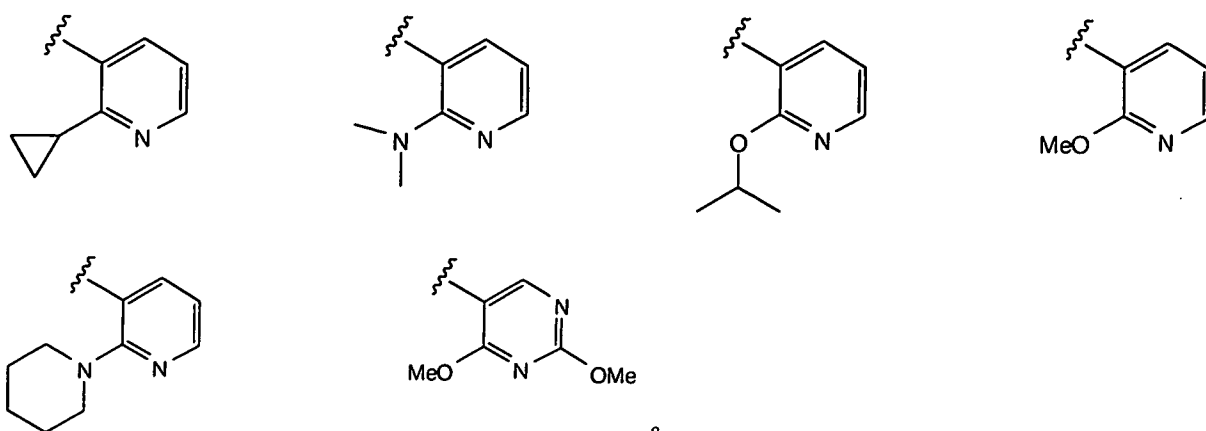
R^c 取代基之實例包括 Cl、 CF_3 、第三-丁基、異丁基、環丙基、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OiPr$ 、 $-SC(CH_3)_3$ 、 $-NMe_2$ 、 $-OCH_2CH_2OMe$ 及六氫吡啶基。

在某些具體實施例中， R^c 係選自 Cl、 CF_3 、第三-丁基、異丁基、環丙基、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-SC(CH_3)_3$ 、 $-NMe_2$ 及 $-OCH_2CH_2OMe$ 。

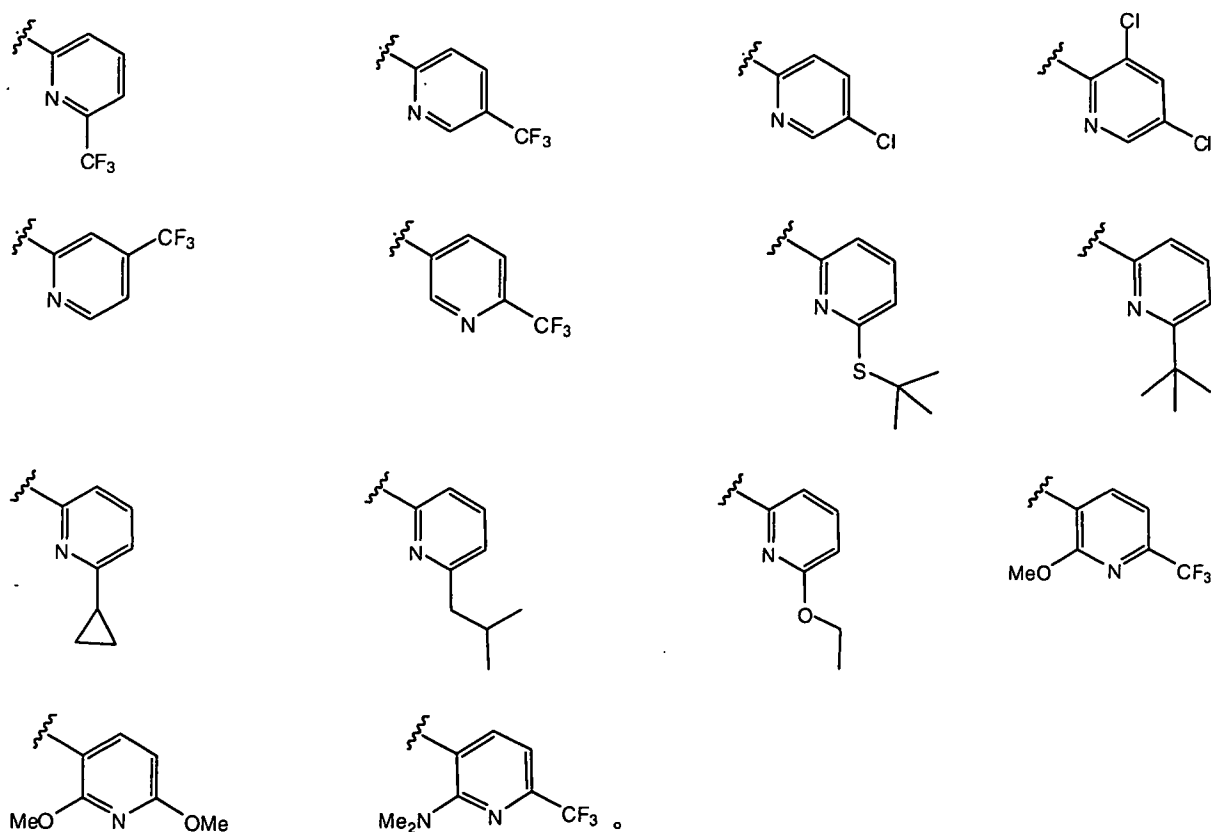
於一項具體實施例中， $hetAr^1$ 係視情況被一或兩個 R^c 取代基取代。

當 m 為零時， $hetAr^1$ 之實例包括以下結構：

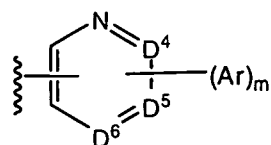




當 m 為零時，關於 hetAr^1 之特定意義包括以下結構：



於一項具體實施例中， hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構：



其中 D^4 、 D^5 及 D^6 之零或一個為 N，其餘為 CH，且 m 為 1。

hetAr^1 之實例包括吡啶基、嘧啶基、嘓啶基及吡嘓基環。於

一項具體實施例中， hetAr^1 係視情況被一或多個 R^c 取代基取

代。 R^c 取代基之實例包括鹵素與 (1-6C 烷基)。 R^c 取代基之特

[S]

定義包括F與甲基。

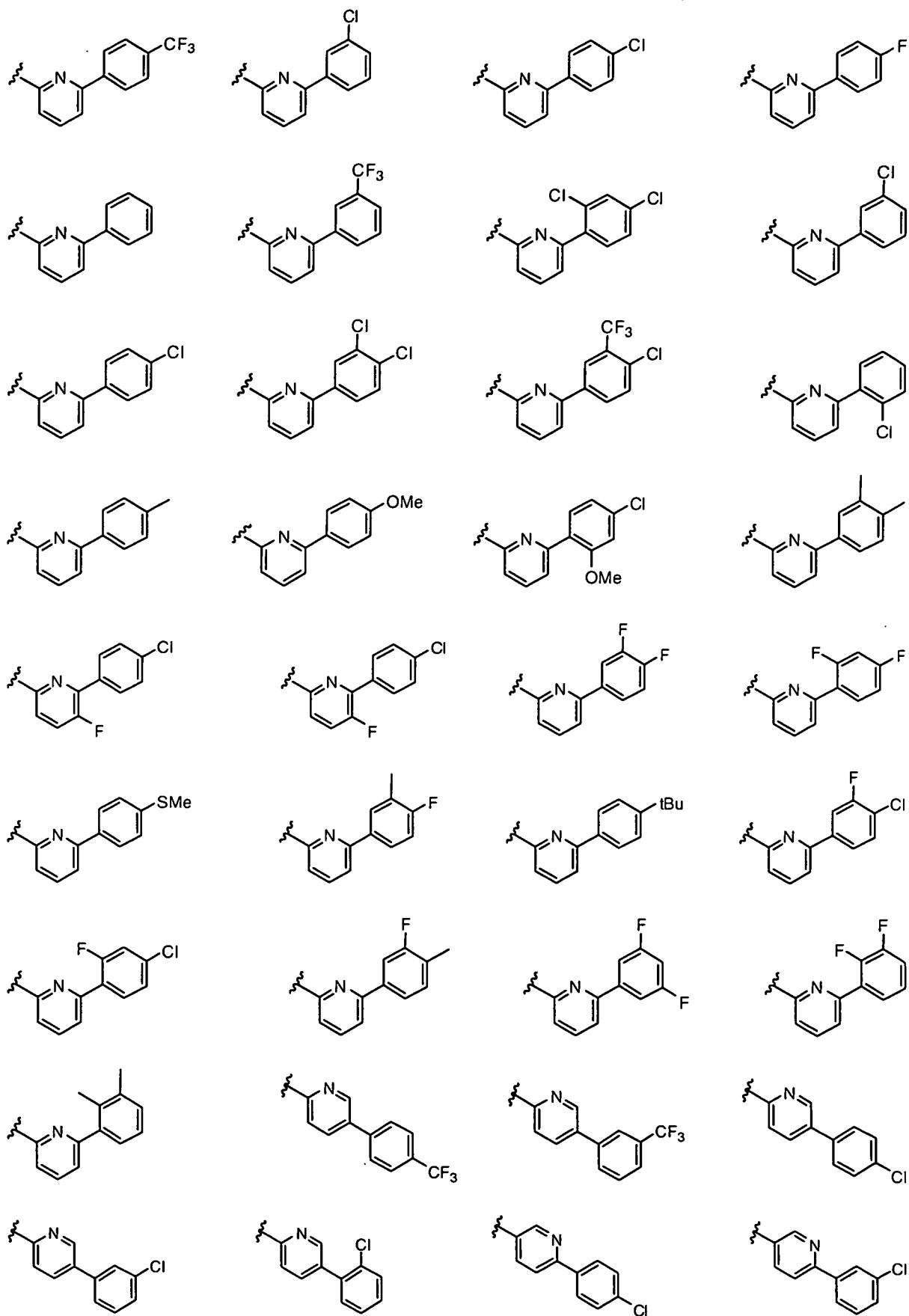
於一項具體實施例中，Ar為未經取代之苯基。於一項具體實施例中，Ar為被一或多個 R^d 取代基取代之苯基，取代基獨立選自(1-6C)烷基、鹵素、-O(1-6C烷基)、-S(1-6C烷基)及 CF_3 。特定意義包括F、Cl、 CF_3 、OMe、Me、t-Bu及SMe。在某些具體實施例中，Ar為視情況被1-3個 R^d 取代基取代之苯基。

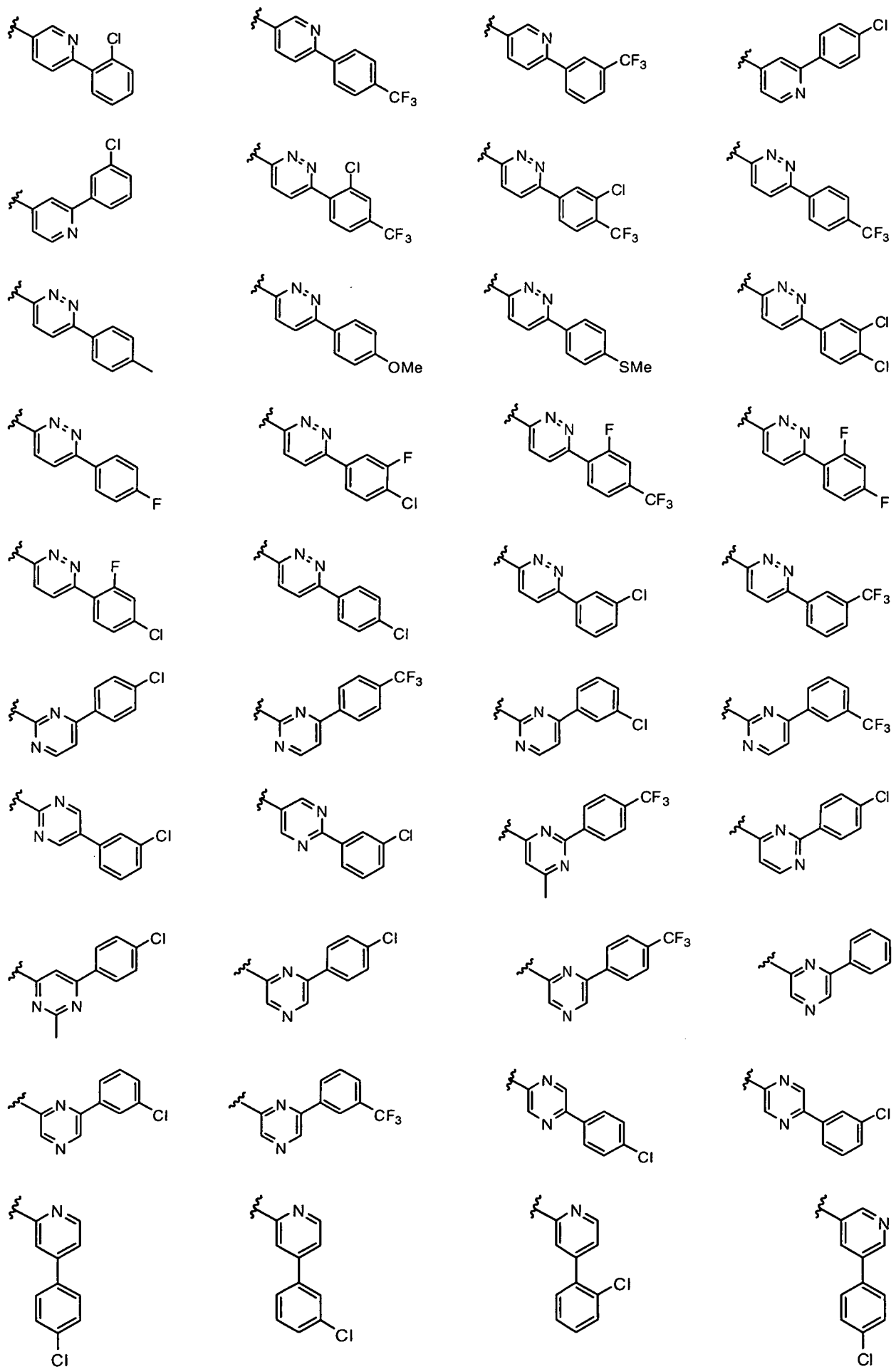
Ar之實例包括苯基、三氟甲基苯基、氟苯基、甲基苯基、氯苯基、甲氧基苯基、氯基三氟甲基苯基、氟基三氟甲基苯基、二氯苯基、氯基甲氧基苯基、二氟苯基、氟基甲基苯基、第三-丁基苯基、氯基氟苯基、二甲基苯基、甲磺酰基苯基及甲基硫苯基。

Ar之特定實例包括苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、3-三氟甲基-4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-甲氧基-4-氯苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,3-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3-甲基-4-氯苯基、4-第三-丁基苯基、3-氟基-4-氯苯基、2-氟基-4-氯苯基、3-氟基-4-甲基苯基、2,3-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、4-甲基硫苯基、2-氯基-4-三氟甲基苯基、3-氯基-4-三氟甲基苯基及2-氟基-4-三氟甲基苯基。

於一項具體實施例中，在Ar基團上之兩個相鄰 R^d 取代基和彼等所連接之原子一起形成5-6員氧環狀環。於一項具體實施例中，Ar為2,3-二氫苯并呋喃基。

當 m 為 1 時，hetAr¹之特定意義包括以下結構：





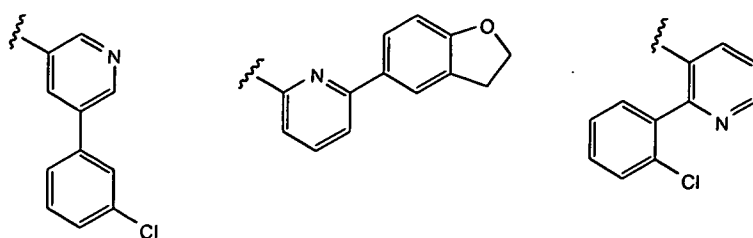
1

2

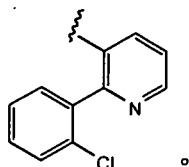
3

4

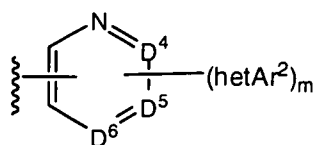
151



在某些具體實施例中，當 m 為 1 時， hetAr^1 之意義包括任何前文所提及之結構，惟下列結構除外：



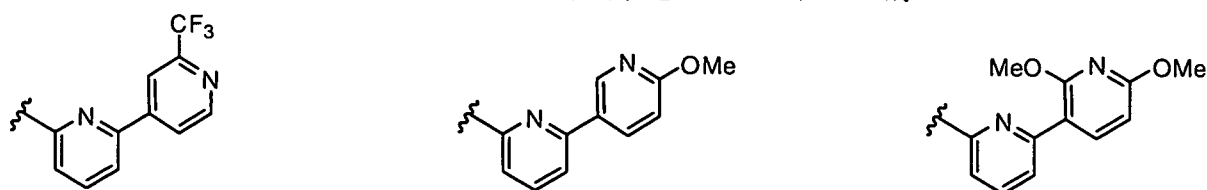
於一項具體實施例中， hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構：

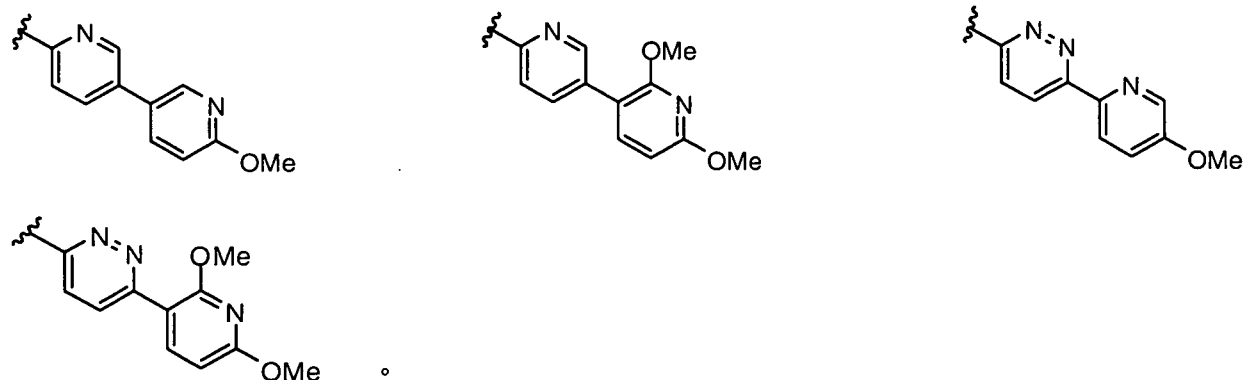


其中雜芳基環係視情況被一或多個 R^c 取代基取代。於一項具體實施例中， m 為 0。於一項具體實施例中， m 為 1。在某些具體實施例中， hetAr^1 環係視情況被一至二個 R^c 取代基取代，取代基獨立選自鹵素與 CF_3 ，例如 Cl 與 CF_3 。

hetAr^2 之實例包括視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自 CF_3 、 OMe 及 OEt 。 hetAr^2 之實例包括吡啶基、甲氧基吡啶基、二甲氧基吡啶基及三氟甲基吡啶基。 hetAr^2 之特定實例包括吡啶基、2-三氟甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-5-基及 2,6-二甲氧基吡啶-4-基。

當 m 為 1 時， hetAr^1 之特定意義包括以下結構：





在某些具體實施例中，hetAr¹為5-員雜芳基環，具有1-3個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基與苯基，其中苯基係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、-O(1-6C烷基)、(1-6C)烷基及CF₃。

在某些具體實施例中，hetAr¹為C-連結之5-員雜芳基環，具有2-3個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被1-2個取代基取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基，與苯基，其係視情況被一或多個獨立選自鹵素與OMe之取代基取代。

在某些具體實施例中，hetAr¹為氮連結之5-員雜芳基環，具有2-3個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基，與苯基，其係視情況被一或多個獨立選自鹵素與OMe之取代基取代。

5-員雜芳基環之實例包括吡咯基、噻二唑基、噻唑基、異呋唑基、呋唑基及吡唑基環。

在某些具體實施例中，5-員雜芳基環為噻二唑基、噻唑

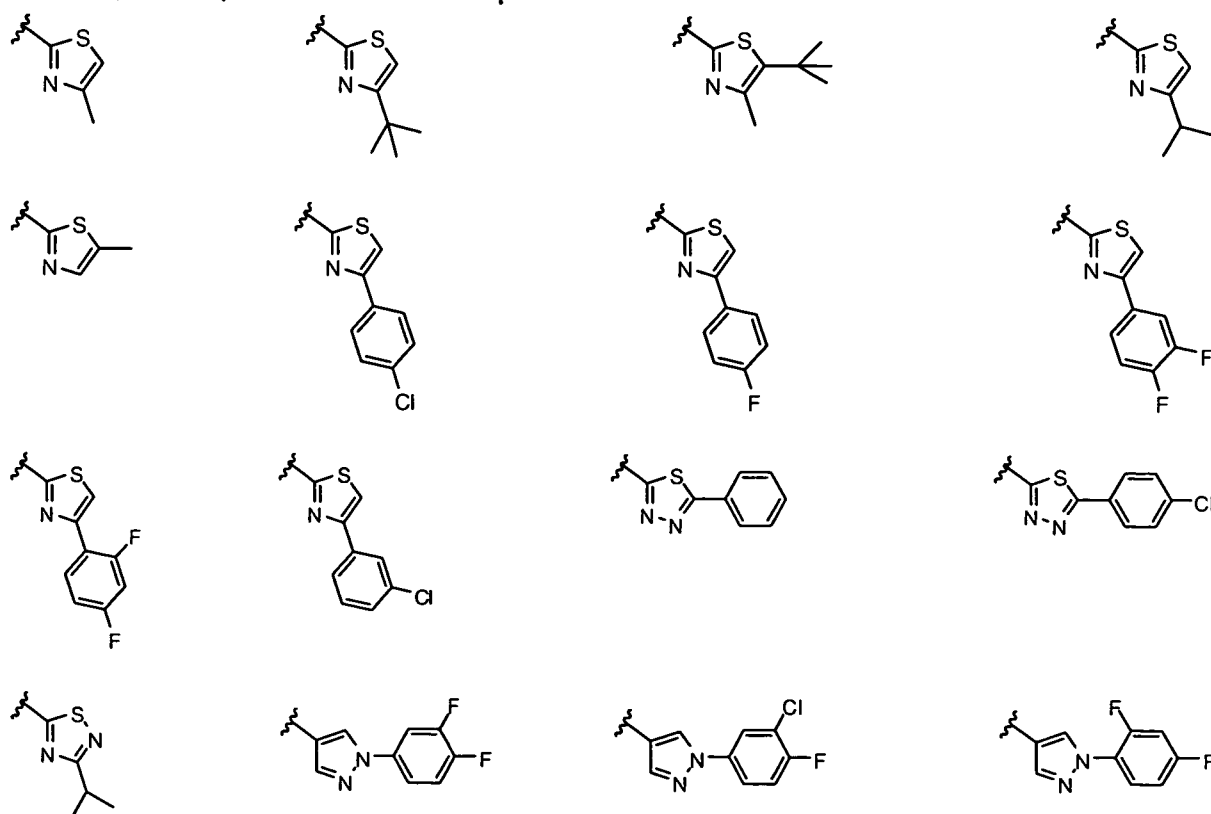
基、異噁唑基、噁唑基或吡唑基環。

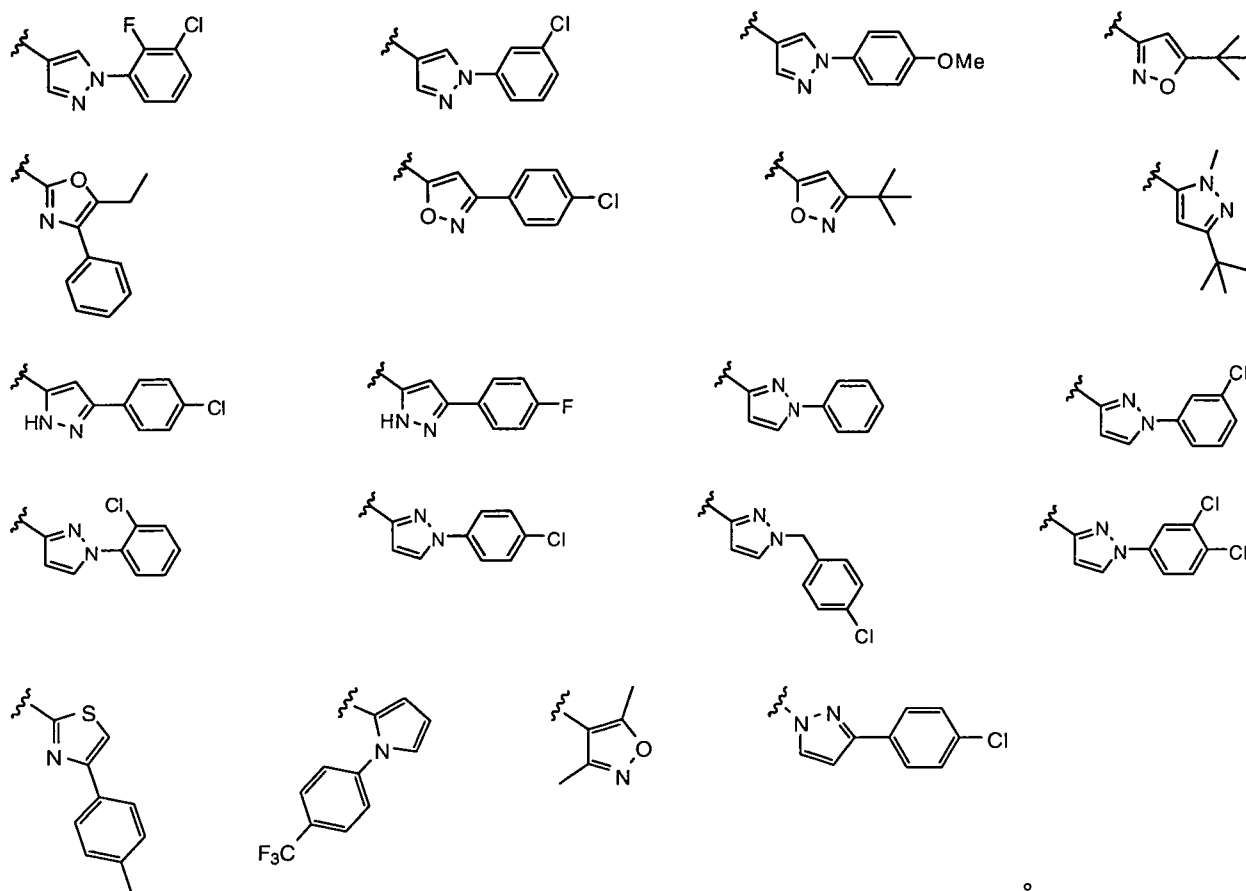
在某些具體實施例中，5員雜芳基環係視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、苯基、氯苯基、氟苯基、二氯苯基、氯基氯苯基、二氯苯基、甲氧苯基、甲基苯基及三氯甲基苯基。

在某些具體實施例中，5員雜芳基環係視情況被1-2個取代基取代，取代基獨立選自甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、苯基、氯苯基、氟苯基、二氯苯基、氯基氯苯基、二氯苯基及甲氧苯基。

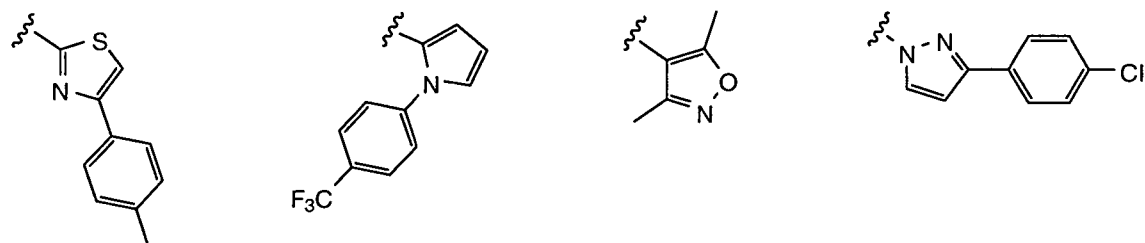
在某些具體實施例中，其中5-員環係經二取代，該取代基中只有一個為苯基或經取代之苯基，另一個取代基為(1-4C)烷基取代基。

關於hetAr¹之特定意義，當以5-員雜芳基環表示時，係包括以下結構：





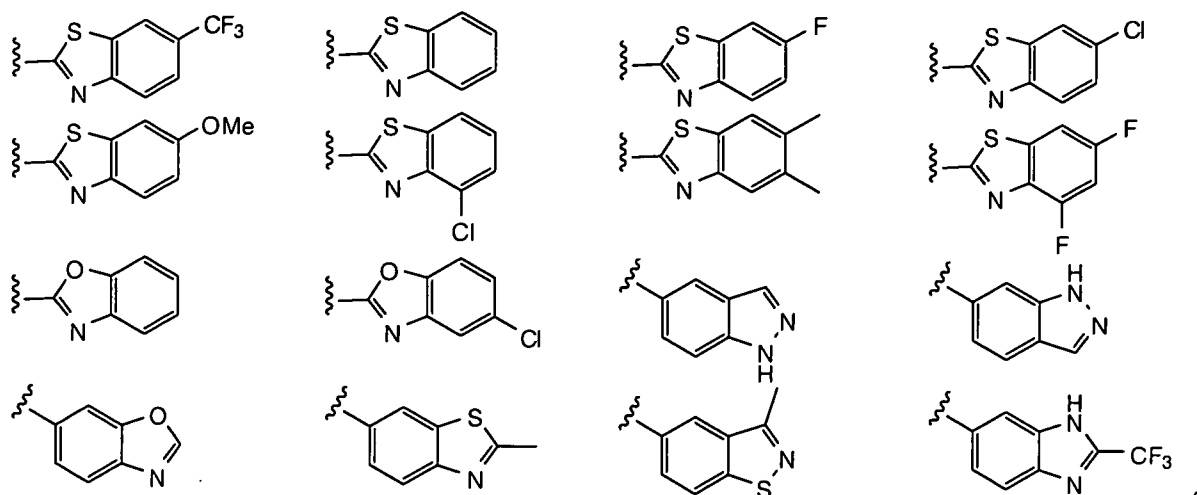
在某些具體實施例中，hetAr¹係以任何前文所提及之5-員雜芳基環表示，惟下列結構除外：



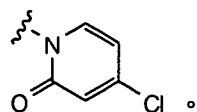
在某些具體實施例中，hetAr¹為5,6-雙環狀雜芳基，具有兩個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自-O(1-6C烷基)、(1-6C)烷基、鹵素及CF₃。在某些具體實施例中，5,6-雙環狀雜芳基為經稠合至苯并環之5-員雜芳基環，其中5-員雜芳基環具有兩個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該雙環

狀環係視情況經取代。在某些具體實施例中，雙環狀環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自甲基、 CF_3 、F、Cl及甲氧基。

hetAr¹，當以5,6-雙環狀雜芳基表示時，其實例係包括以下結構：



在某些具體實施例中，hetAr¹為視情況被鹵素(例如氯基)取代之2-酮基吡啶-1(2H)-基。hetAr¹之特定實例為以下結構：



於一項具體實施例中，A為氫。

於一項具體實施例中，A為Cl。

於一項具體實施例中，A為CN。

於一項具體實施例中，A為環丙基。

於一項具體實施例中，A為F。

於一項具體實施例中，A為(1-3C)烷基。特定實例為甲基。

於一項具體實施例中，A為OMe。

於一項具體實施例中，A為CN、Cl或環丙基。

於一項具體實施例中，A¹為氫。

於一項具體實施例中， A^1 為 Cl。

於一項具體實施例中， A^1 為 Br。

於一項具體實施例中， A^1 為環丙基。

於一項具體實施例中， A^1 為 F。

於一項具體實施例中， A^1 為 OMe。

於一項具體實施例中， A^1 為 H、環丙基、Br 或 Cl。

於一項具體實施例中，A 為 CN、Cl 或環丙基，且 A^1 為 H、環丙基、Br 或 Cl。

於一項具體實施例中， R^{7a} 與 R^{7b} 係各為氫。

於一項具體實施例中， R^8 為氫。

於一項具體實施例中， R^{10} 為氫。

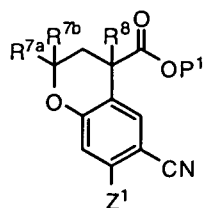
於一項具體實施例中， R^{10} 為氫。

於一項具體實施例中， R^{10} 為 Me。

於一項具體實施例中， R^{10} 為 NH_2 。

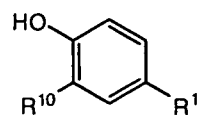
根據另一方面，本發明係提供製備式 I 化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括：

(a) 關於式 I 化合物，其中 A 為 CN，且 A^1 為氫，係使具有式 (II) 之相應化合物：



(II)

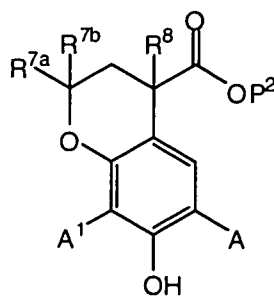
其中 P^1 表示氫原子或羧基保護基，且 Z^1 表示脫離原子或基團，與具有式 (III) 之相應化合物



(III)

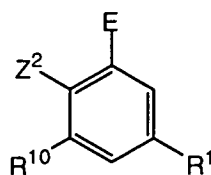
於鹼存在下反應；或

(b) 關於式 I 化合物，其中 A 為 H、Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或環丙基，且 A¹ 為 H、Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或環丙基，係使具有式 (IV) 之相應化合物



(IV)

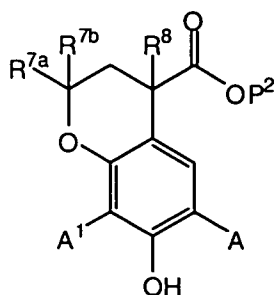
其中 P² 係如關於 P¹ 所定義，與具有式 (V) 之相應化合物



(V)

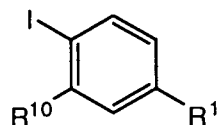
其中 E 為拉電子基，且 Z² 為脫離原子，於鹼存在下偶合，及若需要則移除該拉電子基；或

(c) 關於式 I 化合物，其中 A 為 H、Cl、(1-4C 烷基) 或環丙基，且 A¹ 為 (1-4C 烷基)、Cl、Br 或環丙基，係使具有式 (VI) 之相應化合物



(VI)

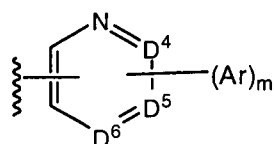
其中 P^2 係如關於 P^1 所定義，與具有式 (VII) 之相應化合物



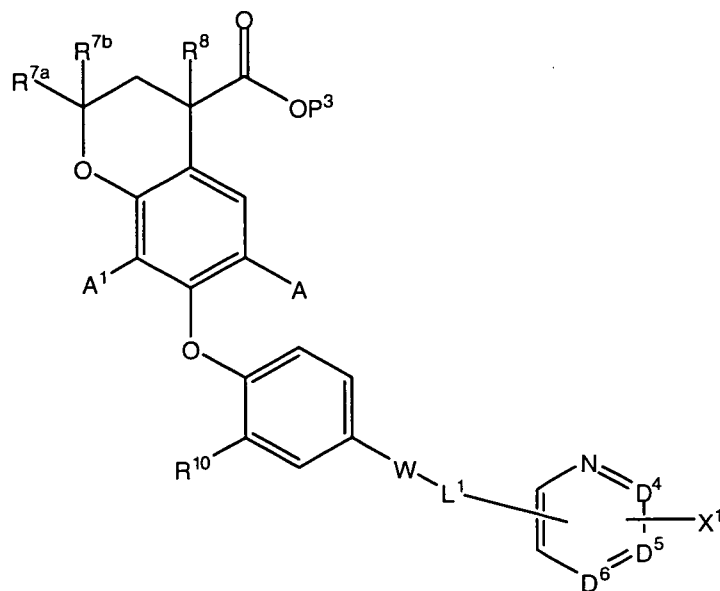
(VII)

於銅鹽或鈀觸媒存在下，於配位體與鹼存在下偶合；或

(d) 關於式 I 化合物，其中 hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構



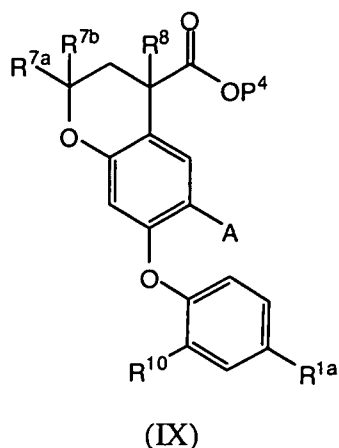
其中 m 為 1，係使具有式 (VIIIa) 之相應化合物



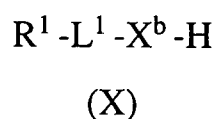
(VIIIa)

其中 P^3 係如關於 P^1 所定義，且 X^1 為脫離原子或基團，與具有式 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 或 ArZnBr 之化合物，於鈀觸媒與鹼存在下反應；或

(e) 使其相應之式 (IX) 化合物

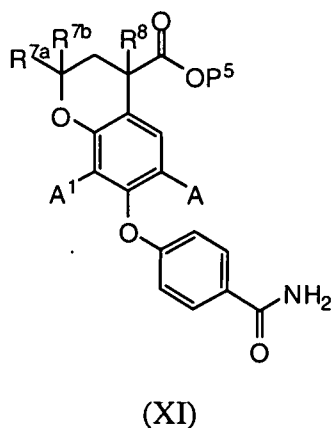


其中 P⁴ 係如關於 P¹ 所定義，且 R^{1a} 表示 H-X^aH，其中 X^a 為 HN 或 OC(=O)，或其反應性衍生物；與式 (X) 化合物



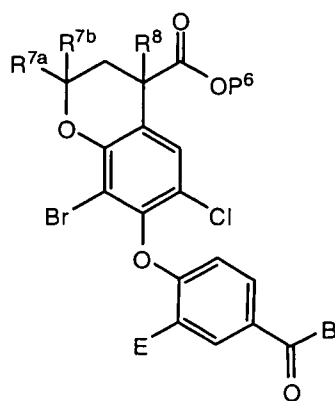
其中 X^b 表示 C(=O)O 或 NH，或其反應性衍生物偶合；

(f) 關於式 I 化合物，其中 L¹ 為鍵結，係使具有式 (XI) 之相應化合物



其中 P⁵ 係如關於 P¹ 所定義，與具有式 X²-R¹ 之化合物，其中 X² 為脫離基或原子，於鈀觸媒與配位體存在下反應；

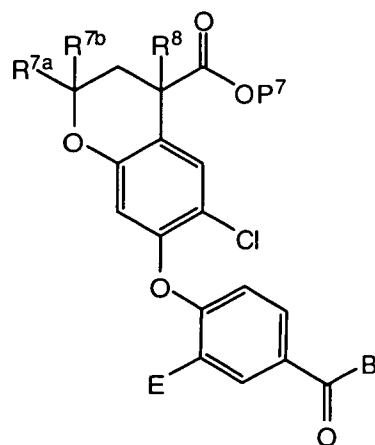
(g) 關於式 I 化合物，其中 A 為環丙基，A¹ 為環丙基，且 W 為 C(=O)NH，係使具有式 (XII) 之相應化合物



(XII)

其中 P^6 係如關於 P^1 所定義，E 為拉電子基，且 B 為 -O-第三-丁基、 $-NH_2$ 或 $-NH-L^1-R^1$ ，與約 4 當量之環丙基二羥基硼烷，於適當鹼、金屬觸媒及配位體存在下，在約 $100^\circ C$ 與 $150^\circ C$ 間之溫度下反應，接著若需要則移除拉電子基，且當 B 為 O-tBu 時，與具有式 $H_2N-L^1-R^1$ 之化合物偶合，或當 B 為 NH_2 時，與具有式 $X^3-L^1-R^1$ 之化合物偶合，其中 X^3 為脫離基或原子；或

(h) 關於式 I 化合物，其中 A 為環丙基， A^1 為氫，且 W 為 $C(=O)NH$ ，係使具有式 (XIII) 之相應化合物



(XIII)

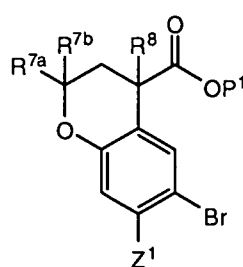
其中 P^7 係如關於 P^1 所定義，E 為拉電子基，且 B 為 O-第三-丁基、 NH_2 或 $NH-L^1-R^1$ ，與約 3 當量之環丙基二羥基硼烷，於適當鹼、金屬觸媒及配位體存在下，在約 $90^\circ C$ 與 $150^\circ C$ 間之溫度下反應，例如 $120^\circ C$ ，接著若需要則移除拉電子基，

且當 B 為 O-tBu 時，與具有式 $H_2N-L^1-R^1$ 之化合物偶合，或當 B 為 NH_2 時，與具有式 $X^3-L^1-R^1$ 之化合物偶合，其中 X^3 為脫離基或原子；且

移除任何一或多個保護基，及若需要則形成鹽。

關於方法 (a)，以 Z^1 表示之脫離原子或基團可為例如鹵原子，譬如氟原子。羧基保護基可為任何合宜羧基保護基，例如，如 Greene & Wuts 編著，"有機合成上之保護基"，John Wiley & Sons 公司中所述者。羧基保護基之實例包括 (1-6C) 烷基，譬如甲基、乙基及第三-丁基。鹼可為例如鹼金屬氫化物或碳酸鹽，譬如氫化鈉、碳酸鈉或碳酸鉀，或三級胺，譬如三乙胺或 N,N-二異丙基乙胺。合宜溶劑包括鹼胺類、亞砒類及腈類，譬如 DMF、DMSO 或乙腈。反應可在高溫下進行，譬如在 50 至 150°C 之範圍內。

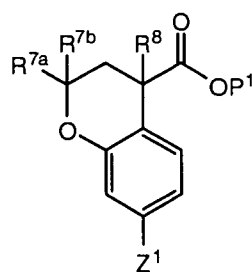
式 (II) 化合物係為已知，或可經由將具有式 (IIa) 之相應溴基衍生物



(IIa)

以 $Cu(I)CN$ ，在適當溶劑譬如 N-甲基四氫吡咯酮中處理而製成。此反應可合宜地在高溫下進行，例如在 100 與 200°C 之間，譬如在 160°C 下。

式 (IIa) 化合物可經由將具有式 (IIb) 之相應衍生物

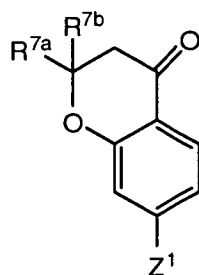


(IIb)

以 N-溴基琥珀醯亞胺，在適當溶劑譬如 DMF 中處理而製成。此反應可合宜地在環境溫度與 100°C 間之溫度下進行，例如在 50°C 下。

式 (IIb) 化合物，其中 R⁸ 為 Me，可經由使其相應之式 (IIb) 化合物，其中 R⁸ 為 H，與碘化甲烷，於適當鹼譬如鹼金屬碳酸鹽（例如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈹）或鹼金屬氫化物（例如氫化鈉）存在下反應而製成。

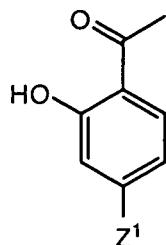
式 (IIb) 化合物可以下述方式製成，使具有式 (IIc) 之相應化合物同系化



(IIc)

使用此項技藝中已知之操作法，譬如經由烯醇醚類、環氧化物、氰醇類、 α, β -不飽和酮類、烯酮硫代縮醛類、縮水甘油酸酯類、腈類及 α -乙醯氧基丙烯腈類，以增加一個碳單位。例如，於一項具體實施例中，可將式 (IIc) 化合物以四甲基矽烷基腈，與觸媒，譬如碘化鋅，在適當溶劑例如 DMF 中處理。此反應可合宜地於環境溫度下進行。

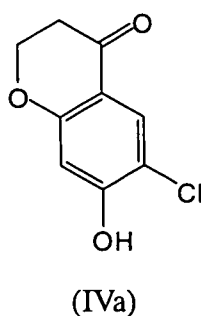
式(IIb)化合物，其中 R^{7a} 與 R^{7b} 係各為Me，可藉由使具有下式之化合物



以2-丙酮，於適當鹼，例如胺鹼，譬如四氫吡咯存在下環化而製成。反應可合宜地在高溫下進行，譬如在50-100°C之間，例如80°C。

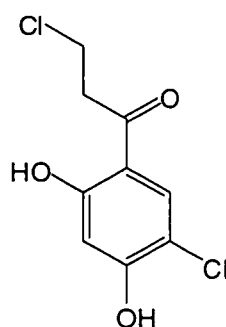
關於方法(b)，脫離原子之實例包括F、Cl、Br及I。拉電子基之實例包括NO₂。在其中拉電子基為NO₂之具體實施例中，若需要，則此基團可以下述方式移除，使硝基還原成胺基，使用任何合宜還原條件(例如Zn與NH₄Cl)，接著為胺基之分裂(例如經由以亞硝酸異丁酯處理胺基化合物)。

式(IV)化合物，其中 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 為H，可經由使其相應之式(IVa)化合物



與三甲基矽烷甲腈，於氯化鋅(II)存在下反應，接著將所形成之中間物，以氯化錫(II)，於酸例如醋酸存在下處理而製成。

式(IVa)化合物可藉由使具有式(IVb)之化合物



(IVb)

於鹼，例如鹼金屬氫氧化物，譬如氫氧化鈉存在下環化而製成。

關於方法(c)，適當銅鹽包括銅(I)或銅(II)鹵化物，例如氯化銅(I)。銅鹽可以催化、化學計量或大於化學計量使用。於一項具體實施例中，反應係使用2當量銅鹽進行。適當鈀觸媒包括Pc(0)觸媒，例如Pd(PPh₃)₄。適當配位體包括2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮、吡啶型配位體或膦型配位體。配位體係適當地以催化量使用。鹼可為例如鹼金屬碳酸鹽，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。適當溶劑包括非質子性溶劑，譬如N-甲基四氫吡咯酮、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺或二甲亞砜。此反應可合宜地在高溫下進行，例如在50與200℃之間，例如100℃。

關於方法(d)，脫離原子可為例如鹵素，例如溴化物。脫離基之實例為三氟甲烷磺酸鹽。適當鈀觸媒包括Pd(PPh₃)₄，或於配位體存在下之鈀(II)觸媒，例如於配位體例如膦型配位體存在下之Pd₂dba₃、Pd(OAc)₂或PdCl₂。適當鹼包括鹼金屬碳酸鹽，譬如碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈣。適當溶劑包括甲苯或醚類(例如THF或二氧六環)。此反應可合宜地在範圍為環境溫度至約150℃之溫度下進行，例如從環境溫度至110

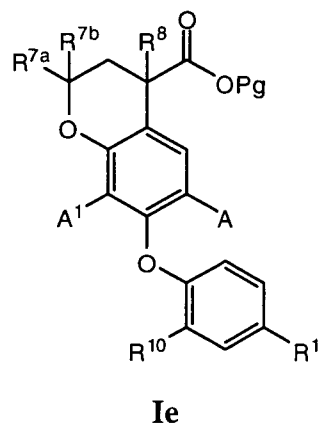
°C，例如 50-100°C。

關於方法(e)，式(VIII)化合物與式(IX)化合物之偶合可使用習用醯胺鍵結形成條件進行，例如經由使胺，與羧酸之反應性衍生物反應，例如鹵化醯，譬如氯化醯。 A^1 ，當其表示A之經保護形式時，其實例為式 $-CH_2NR^4P^8$ 基團，其中 P^8 表示胺保護基。胺保護基可為任何合宜胺保護基，例如，如Greene & Wuts編著，"有機合成上之保護基"，John Wiley & Sons公司中所述者。胺保護基之實例包括醯基與烷氧羰基，譬如第三-丁氧羰基(BOC)。

關於方法(f)，脫離原子可為例如鹵素，例如溴化物。脫離基之實例為三氟甲烷磺酸鹽。適當鈀觸媒包括 $Pd(PPh_3)_4$ ，或於配位體存在下之鈀(II)觸媒，例如於配位體例如膦型配位體存在下之 Pd_2dba_3 、 $Pd(OAc)_2$ 或 $PdCl_2$ ，譬如XPHOS(二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦)或三苯膦。適當溶劑包括甲苯或醚類(例如THF或二氧陸圓)。

關於方法(g)與(h)，適當鹼包括無機鹼，例如鹼金屬磷酸鹽，譬如磷酸鉀。適當觸媒包括鈀觸媒，譬如 $Pd(II)$ 觸媒，例如於適當配位體存在下之 $Pd(OAc)_2$ 。配位體可為膦配位體，譬如三環己基膦。拉電子基之實例包括 NO_2 。在其中拉電子基為 NO_2 之具體實施例中，若需要，則此基團可以下述方式移除，使硝基還原成胺基，使用任何合宜還原條件(例如 Zn 與 NH_4Cl)，接著為胺基之分裂(例如藉由以亞硝酸異丁酯處理胺基化合物)。適當溶劑包括二甲苯與甲苯。此反應可合宜地在溶劑之回流溫度下進行。

亦於本文中所提供者為通式 **Ie** 化合物：



或其鹽，其中：

Pg 為羧基保護基；

A 為 H、CN、Cl、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

A¹ 為 H、Cl、Br、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

R¹ 為 -W-L¹-hetAr¹；

W 為 -CONR^{3a}- 或 -NR^{3b}CO-；

R^{3a} 與 R^{3b} 係各為 H 或 甲基；

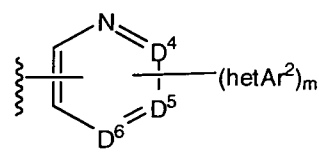
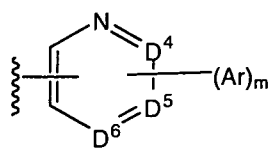
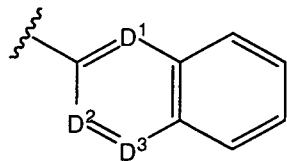
L¹ 為 -(CR^aR^b)_n- 或 N-；

n 為 0 或 2；

R^a 與 R^b 係獨立為 H、F、甲基或環丙基，或

R^a 與 R^b 和彼等所連接之碳一起形成環丙基環；

hetAr¹ 為雜芳基環，選自以下結構：



其中 m 為 0 或 1，且各該雜芳基環係視情況被一或多個 R^c 取代基取代，

或 hetAr¹ 為 5-員雜芳基環，具有 1-3 個獨立選自 N、O 及 S 之

環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自(1-4C)烷基，與苯基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、-O(1-6C烷基)、(1-6C)烷基及CF₃；

或hetAr¹為5,6-雙環狀雜芳基，具有兩個獨立選自N、O及S之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自-O(1-6C烷基)、(1-6C)烷基鹵素及CF₃；

或hetAr¹為視情況被鹵素取代之2-酮基吡啶-1(2H)-基；

D¹、D²及D³之一或兩個為N，其餘為CH；

D⁴、D⁵及D⁶之零或一個為N，其餘為CH；

各R^c係獨立選自鹵素、CF₃、(1-6C)烷基、-O(1-6C烷基)、環丙基、-O-(CH₂CH₂)OMe、-S(1-6C烷基)、二(1-6C烷基)胺基及5-6員氮環；

Ar為視情況被一或多個R^d取代基取代之苯基；

各R^d係獨立選自(1-6C)烷基、-O(1-6C)烷基、鹵素、-S(1-6C烷基)及CF₃，

或兩個相鄰R^d取代基和彼等所連接之原子一起形成5-6員氧環狀環；

hetAr²為視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自CF₃與-O(1-6C烷基)；

R^{7a}、R^{7b}及R⁸係獨立為H或甲基；且

R¹⁰為H、Me或NH₂。

待測化合物充作DP2受體抑制劑之能力可藉由實例A中

{S}

所述之檢測証實。

作為 DP2 抑制劑之化合物可用於治療藉由 PGD₂ 所媒介之疾病或病症，例如與 PGD₂ 之過度生產或調節功能障礙有關聯之疾病或病症。

再者，作為 DP2 抑制劑之化合物可用於治療藉由 PGD₂ 之新陳代謝產物及其他前列腺素(及其相應之新陳代謝產物)所媒介之疾病與病症，其可經由 DP2 受體發生作用。

當於本文中使用时，治療一詞包括預防以及治療現有症狀。

可以根據本發明之化合物治療之病症或疾病之實例，包括免疫學疾病。此外，本發明化合物可用於治療炎症性疾病與病症。本發明化合物亦可用於治療癢/搔癢病。

免疫學疾病之實例除了炎症自身免疫疾病以外，譬如高嗜伊紅徵候簇、牛皮癬、系統肥大細胞病症、慢性阻塞肺病、炎症腸疾病及關節炎，係包括過敏性炎症疾病，譬如氣喘、皮膚炎、過敏性鼻炎、蕁麻疹、過敏性反應、血管神經性水腫、過敏反應、接觸過敏性(例如鎳敏感性)、藥物過敏性及過敏性結膜炎。

免疫學疾病之特定實例包括過敏性炎症疾病，譬如氣喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎、季節性過敏反應、食物過敏、接觸過敏性(例如鎳敏感性)、高嗜伊紅徵候簇及過敏性結膜炎。

過敏性炎症疾病之其他實例包括氣喘(包括溫和至中等氣喘、嚴重氣喘、反拗氣喘、類固醇抗藥性氣喘、類固醇

不敏感性氣喘及運動所引致之氣喘)，過敏反應，譬如嚴重過敏反應/過敏性反應、食物過敏、植物過敏反應、藥物過敏反應、乳膠過敏反應、對分泌毒液刺之過敏性反應、季節性過敏性鼻炎與常年過敏性鼻炎、慢性鼻竇炎、囊纖維變性、嗜伊紅疾病與病症(包括嗜伊紅胃腸炎、嗜伊紅食管炎、急性嗜伊紅肺炎、慢性嗜伊紅肺炎、肺嗜伊紅血球過多(Loeffler氏疾病)、嗜伊紅血球過多-肌痛徵候簇、Chrug-Strauss徵候簇、嗜伊紅筋膜炎、家族性嗜伊紅蜂窠纖維炎、皮膚嗜伊紅血球過多、具有嗜伊紅血球過多徵候簇之非過敏性鼻炎、家族性嗜伊紅血球過多及具有嗜伊紅血球過多與系統病徵之藥物反應)、高IgE徵候簇、胃腸道之過敏性疾病、腹腔熱帶口瘡、麩蛋白腸病、麩蛋白不容許性、急性過敏性反應及遲發過敏性反應。

過敏性炎性疾病之其他實例包括嚴重過敏反應/過敏性反應、嗜伊紅胃腸炎、嗜伊紅食管炎、嚴重氣喘、反拗氣喘、類固醇抗藥性氣喘、胃腸道之過敏性疾病、腹腔熱帶口瘡、麩蛋白腸病、麩蛋白不容許性、急性過敏性反應及遲發過敏性反應。

可以本發明化合物治療之其他疾病或病症，包括炎性腸疾病，譬如克隆氏病、潰瘍性結腸炎、迴腸炎及腸炎，脈管炎、Behcet氏徵候簇、牛皮癬，及炎性皮膚病，譬如皮膚炎、濕疹、蕁麻疹，病毒皮膚病理學疾病，譬如衍生自人類乳頭狀瘤病毒、HIV或RLV感染者，細菌、真菌及其他寄生蟲皮膚病理學疾病，及皮膚紅斑性狼瘡，呼吸道過敏性

疾病，譬如全敏感性肺病、慢性阻塞肺病等，自身免疫疾病，譬如關節炎(包括風濕性與牛皮癬)、系統性紅斑狼瘡、第I型糖尿病、重症肌無力、多發性硬化、格雷武司氏病、絲球體性腎炎等，移植物排斥(包括同種移植排斥與移植物對宿主疾病)，例如皮膚移植排斥、固態器官移植排斥、骨髓移植排斥，發熱，心血管病症，譬如急性心臟衰竭、低血壓、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、心肌病、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、冠狀動脈疾病、再狹窄、血栓形成及血管狹窄，腦血管病症，譬如外傷性腦部傷害、中風、絕血性再灌注損傷及動脈瘤，乳房、皮膚、前列腺、子宮頸、子宮、卵巢、睪丸、膀胱、肺臟、肝臟、喉、口腔、結腸及胃腸道(例如食道、胃、胰臟)、腦部、甲狀腺、血液及淋巴系統之癌症，纖維變性、結締組織疾病及肉狀瘤病，生殖器與生殖症狀，譬如勃起機能障礙，胃腸病症，譬如胃炎、潰瘍、噁心、胰腺炎及嘔吐；神經病症，譬如阿耳滋海默氏病，睡眠病症，譬如失眠、發作性睡病、睡眠窒息徵候簇及Pickwick徵候簇，疼痛，腎病症，眼睛病症，譬如青光眼，傳染性疾病，病毒感染，譬如HIV，及細菌感染，譬如敗血病、發炎、潮紅、鼻塞及中耳炎。

可以本發明化合物治療之其他疾病或病症，包括炎性腸疾病，譬如IgA缺乏，炎性皮膚病，譬如慢性蕁麻疹、急性蕁麻疹、皮脂漏皮炎、接觸性皮膚炎、天疱瘡及脫落性皮炎(erythroderma)、疱疹性皮炎，旋毛蟲病、內臟幼蟲偏頭痛、鞭蟲病、蛔蟲病、類圓線蟲病、鉤蟲感染、分枝罕蟲病、

肺吸蟲病、瓜仁蟲病、囊蟲病、胞蟲病、絲蟲病、血吸蟲病、布氏桿菌病、貓抓熱、傳染性淋巴球增多症、急性球菌碘基黴菌病、傳染性單核球增多症、分枝桿菌疾病、猩紅熱、結核病及皮膚紅斑性狼瘡，呼吸道過敏性疾病，譬如過敏性肺病、過敏性支氣管與肺麴菌病、熱帶肺嗜伊紅血球過多等，自身免疫疾病，譬如著色性蕁麻疹、胚白血球脈管炎、蕁麻疹脈管炎、嗜鹼基白血球增多、腎上腺機能不足等，心血管病症，譬如 Coombs 陽性溶血性貧血、橋本氏甲狀腺病、Goodpasture 氏徵候簇、血清病、節結性多動脈炎、Dressler 氏徵候簇、Wiskott-Aldrich 徵候簇、硬皮病、肝硬化及肉狀瘤病，及眼睛病症，譬如春季角膜結膜炎、異位角膜結膜炎、巨乳頭狀結膜炎。

因此，本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物中治療藉由 PGD2 所媒介疾病或醫療症狀之方法，其包括對該哺乳動物以有效治療或預防該病症之量投予一或多種式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽或前體藥物。

本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物中治療藉由 DP2 受體所媒介疾病或醫療症狀之方法，其包括對該哺乳動物以有效治療或預防該病症之量投予一或多種式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽或前體藥物。

本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物中治療經由產生 IL-4、IL-5 及 / 或 IL-13 而涉及 Th2 T 細胞之疾病或醫療症狀之方法，其包括對該哺乳動物以有效治療或預防該病症之量投予一或多種式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽或前體

藥物。

本發明之另一方面係提供一種在哺乳動物中治療涉及粒性細胞(肥大細胞、嗜伊紅細胞、嗜中性白血球、嗜鹼細胞等)之活化作用與通行之疾病或醫療症狀之方法，其包括對該哺乳動物以有效治療或預防該病症之量投予一或多種式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽或前體藥物。

"有效量"措辭係意謂化合物當被投予需要治療之哺乳動物時，係足以(i)治療或預防藉由PGD2所媒介之特定疾病、症狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵，或(iii)預防或延遲本文中所述特定疾病、症狀或病症之一或多種病徵展開之量。

相應於此種量之式 I 化合物量，係依一些因素而改變，譬如特定化合物、疾病狀態及其嚴重性，需要治療之哺乳動物之身分(例如體重)，但雖然如此可例行性地由熟諳此藝者測定。

於本文中使用的"哺乳動物"一詞係指溫血動物，其具有或係處於發展本文中所述疾病之危險下，且包括但不限於天竺鼠、狗、貓、大白鼠、老鼠、大頰鼠及靈長類動物，包括人類。

本發明化合物可併用藉由相同或不同作用機制而發生作用之一或多種其他藥物。實例包括消炎化合物、類固醇(例如地塞米松、可體松及福路替卡松(fluticasone))、NSAID(例如異丁苯丙酸(ibuprofen)、吲哚美薩辛(indomethacin)及酮基丙吩(ketoprofen))、抗組織胺及抗白三烯素(例如 Singulair®)。

本發明化合物可藉任何合宜途徑投予，例如藉由真皮塗敷(意即局部塗敷至皮膚)、以經皮方式或進入胃腸道(例如直腸方式或經口方式)、鼻子、肺臟(例如經由吸入)、肌或血管分佈中。在特定具體實施例中，式I化合物係以局部方式投予至皮膚或藉吸入。

此等化合物可以任何合宜投藥形式投予，例如乳膏、片劑、粉末、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠、乳化液及藥物傳輸裝置，譬如貼藥等。此種組合物可含有習用於醫藥製劑中之成份，例如稀釋劑、載劑、pH改變劑、增甜劑、膨鬆化劑及其他活性劑。若非經腸投藥係為所需要，則組合物將為無菌，且呈適用於注射或灌注之溶液或懸浮液形式。此種組合物係構成本發明之另一方面。

根據另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式I化合物或其藥學上可接受之鹽。於一項具體實施例中，醫藥組合物包含式I化合物，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據另一方面，本發明係提供式I化合物或其藥學上可接受之鹽，供使用於療法中，例如在治療PGD₂所媒介之症狀上，例如，如前文定義之免疫學病症。

根據進一步方面，本發明係提供式I化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，以治療PGD₂所媒介之症狀，例如，如前文定義之免疫學病症。

本發明之特定化合物包括：

7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-氟基吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(異喹啉-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

酸；

6-氯基-7-(4-(6-(三氯甲基)喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(7-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(7-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-甲氧基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(8-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(三氯甲基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(三氯甲基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(三氯甲基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物1；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物2；

6-氯基-7-(4-(2-(5-(三氯甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(5-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯基-4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡吡-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)噁
 咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)噁咍-4-
 羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)
 噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(6-甲氧基吡咍-3-基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧
 基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,6-二甲氧基吡咍-3-基)噻吡-3-基胺甲鹽基)
 苯氧基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氯甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽
 基)苯氧基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)噁
 咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)
 噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡咍-6-基胺甲鹽基)苯氧基)噁
 咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-3,3'-聯吡咍-6-基胺甲鹽基)苯氧
 基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氯甲基)苯基)吡咍-3-基胺甲鹽基)苯氧
 基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氯甲基)苯基)吡咍-3-基胺甲鹽基)苯氧
 基)噁咍-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-第三-丁基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯基-4-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,5-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,3-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)噻吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)噻吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-2-甲基嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-甲氧苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-異丁基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6,8-二環丙基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-8-環丙基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-環丙基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2'-(三氟甲基)-2,4'-联吡啶-6-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)-6-(三氯甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物1；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物2；

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(4-第三-丁基噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-第三-丁基-4-甲基噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3,4-二氟苯基)噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-異丙基噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-第三-丁基異噁唑-3-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-乙基-4-苯基噁唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苯基)異噁唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(3-第三-丁基異噁唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-2-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(4-甲氧基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-苯基-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-甲基噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-甲基噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(3-第三-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物2；

6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物2；

6-氟基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(苯并[d]噁唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(3-甲基苯并[d]異噻唑-5-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(1H-吡唑-5-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(1H-吡唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(4-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(4,6-二氟苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(苯并[d]噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(4-對-甲苯基噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

(R)-6-氟基-7-(4-(6-(4-氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(5-氟基苯并[d]噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)嗒咩-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

(S)-6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-乙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-(4-氯苯基)-1H-吡啶-1-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2,4-二甲氧基嘓啶-5-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(2-(4-第三-丁基噻唑-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(2-氯苯基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

及其鹽。特定指出者為前文所提及化合物之鈉鹽。

【實施方式】

下述實例係說明本發明。在下文所述之實例中，除非另有指出，否則所有溫度均以攝氏度數提出。試劑係購自市售供應商，譬如 Aldrich 化學公司、Lancaster、TCI 或 Maybridge，且使用之而無需進一步純化，除非另有指出。四氫呋喃 (THF)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2 ，二氯甲烷)、甲苯及二氧陸圓係購自 Aldrich，在確實密封瓶中，並以剛收到時之情況使用。

下文所提出之反應通常係在氮或氫之正壓力下，或使用乾燥管(除非另有述及)，在無水溶劑中進行，且反應燒瓶典型上係裝有橡膠中隔，以經由注射器引進受質與試劑。玻璃器具係經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。

^1H NMR 光譜係以 CDCl_3 、 D_6 DMSO 或 CD_3OD 溶液(以 ppm 報告)，使用四甲基矽烷(0.00 ppm)或殘留溶劑(CDCl_3 : 7.25 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm)作為參考標準而獲得。當報告吸收峰多重性時，係使用下列縮寫：s(單峰)、d(二重峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(經變寬)、dd(二重峰之二重峰)、dt(三重峰之二重峰)。偶合常數，當給予時，係以赫茲(Hz)作報告。

實例 A

DP-2 結合抑制檢測

人類 DP2 之編碼序列係藉由電擊穿孔被引進人類白血病細胞系 K562 中，且會表現 DP2 之安定無性繁殖系係以下述方式獲得，限制稀釋，接著為以對人類 DP2 為專一之大白鼠單株抗體之細胞表面沾染。細胞膜係製自此等 DP2 表現無性繁殖系之一，且用以測定本發明化合物抑制前列腺素 D2 (PGD₂) 結合至其受體 DP2 之能力，於一或多種下列血清蛋白濃度存在下，0.1% BSA、1% HSA 或 4% HSA，藉下述程序。將細胞膜(關於 0.1% BSA 為 1.25 微克/井，而關於 1% 或 4% HSA 為 6 微克/井)與 ^3H -標識之 PGD₂ 及不同濃度之待測化合物，在 150 微升結合緩衝劑(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 40 mM MgCl_2 , 0.1% 牛血清白蛋白, 0.1% NaN_3)中，於 96-井 U-底部聚丙烯板中混合。在室溫下培養 60 分鐘之後，將檢測轉移至過濾板

[S]

(#MAFB； Millipore 公司， Bedford, MA)，並以結合緩衝劑洗滌三次。放射活性係藉由閃爍計數器 (TopCount； PerkinElmer 生命科學, Boston, MA) 度量。非專一性結合係藉由於 1 μ M 未標識之 PGD₂ 或 5 μ M 已知 DP2 拮抗劑存在下之培養而測得。關於結合抑制之 IC₅₀ 值係針對各經測試之化合物測定自經吻合至所獲得數值之標準 4-參數計算術曲線之彎曲點。本發明化合物在一或多種結合檢測中具有 IC₅₀ 值小於 5 微莫耳濃度。本發明之某些化合物在一或多種結合檢測中具有 IC₅₀ 值小於 1 微莫耳濃度。本發明之某些化合物在一或多種結合檢測中具有 IC₅₀ 值小於 0.5 微莫耳濃度。本發明之某些化合物在一或多種結合檢測中具有 IC₅₀ 值小於 0.25 微莫耳濃度。

當以外消旋混合物製成之某些本發明化合物係被分離，以單離各對掌異構物時，已發現一種對掌異構物係比另一種對掌異構物更有效，當在如上述之 DP2 結合抑制檢測中測試時。

當在如上述之 DP2 結合抑制檢測中測試時，關於本發明化合物之 EC₅₀ 值係提供在表 A 中。

表 A

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
1			19.3
2			26.7
3		481.9	12.8
4		369.8	27.7
5	357.3	136.8	5.9

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
6		523.6	16.9
7	2065.4		
8	695		
9	774.5		
10			37.8
11		183.2	47.6
12	666.8		
13	45.1		
14			55.8
15	409	206.5	17.9
16	141.9		
17	177.8		
18	185.4		
19	210.4		
20	254.7		
21	265.5		
22	465.6		
23	586.1		
24	763.8		
25	5984.1		
26	1909.9		
27	173.4		
28	187		
29	49.5	660.7	34.7
30	134	119.7	13.0
31	1733.8		
32	400.9		
33	30		
34	241		
35	134	119.7	13.0
36 對掌異構物1	84		

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
37 對掌異構物2	4000		
38		183.2	47.6
39	45.1		
40	119.7		
41	50.8		
42	36.1		
43	291.1		
44	5000		
45	763.8		
46	265.5		
47	210.4		
48	173.4		
49	87.3		
50	134.9		
51	51.3		
52	50.8		
53	40.9		
54	336.5		
55	258.2		
56	582.1		
57	39.4		
58	67		
59	282.5		
60	63		
61	539.5		
62	327.3		
63	1455.5		
64	343.6		
65	96.2		
66	306		
67	203		
68	869		

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
69	1778.3		
70	437.5		
71	1506.6		
72	1109.2		
73	959.4		
74	794.3		
75	149		
76	100.7		
77	400.9		
78	739.6		
79	105		
80	25.1		
81	97.9		
82	119.9		
83	71.3		
84	144.5		
85	22.5		
86	49.5		
87	41.4		
88	55.5		
89	250.6		
90	166		
91	897.4		
92	415		
93	80.5		
94	208.4		
95	364.8		
96	274.2		
97	202.8		
98	112		17.9
99	235		
100	46		
101	997.7		

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
102	21.2		
103	57.1		
104	116.4		
105	133		
106	87.7		
107	52.2		
108	144		8
109	128.8		
110	25.2		
111	1462.2		
112	46		
113	451.9		
114	276.1		
115	342		
116	82.8		
117	264.2		
118	100		
119	421.7		
120	2729		
121	1892.3		
122	2576.3		
123	294.4		
124	133		
125	626.6		
126	468.8		
127	690.2		
128	595.7		
129	437.5		
130	138.7		
131	128.5		
132	128.2		
133	260.6		
134	425.6		

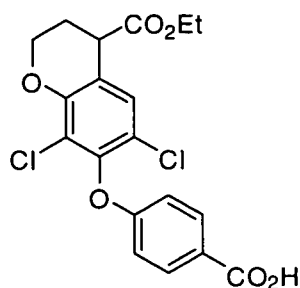
實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
135	313.3		
136	441.6		
137	80.9		
138	687.1		
139	40		
140	106.9		
141	3917.4		
142	21.7		
143	83.4		
144	299.2		
145	160		
146	727.8		
147	3443		
148	5457.6		
149	1663.4		
150	32.7		
151	473.2		
152	45.3		
153	67.5		
154	59		
155	68.9		
156	157		
157	16.6		
158	154.9		
159	437.5		
160	849.2		
161	74.6		
162	1600		
163	563.6		
164	143.2		
165	187.5		
166	85.1		
167	46.8		

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
168	111.7		
169	76		
170	292.4		
171	97.5		
172	55		
173	22.9		
174	47.1		
175	80.7		
176			62.7
177			68.2
178	950.6		
179	247.2		
180	406.4		
181	312.6		
182	22		
183	45.8		
184	42.1		
185	60		1.2
186	32.6		
187	45.2		
188			301.3
189			43.3
190			49.3
191		137.4	41.5
192			492
193			36.7
194		1238.8	10.7
195		194.1	12.9
196		352.4	11
197		145.9	9.3
198			1238.8
199			10.8
200			7.6

實例	EC ₅₀ (nM) 4% HSA	EC ₅₀ (nM) 1% HSA	EC ₅₀ (nM) 0.1% BSA
201	355		5.1
202			24.5
203			69
204	3443.5		
205	96.2		
206	5000		
207	105		
208	736.2		
209	207		
210	160.7		
211	420.7		
212	3006.1		
213	188.4		
214	1352.1		
215	1603.2		
216	2228.4		
217	1367.7		
218	403.6		
219	1374		
220	379.3		
221	961.6		
222	1071.5		
223	209.9		
224	997.7		
225	663.7		
226	1923.1		
227	857		
228	195		

製備 A

4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備



步驟 A：6,8-二氯-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯 (5.04 克，19.6 毫莫耳) 在 50 毫升 DMF 中之溶液內，添加正-氯基琥珀醯亞胺 (2.74 克，20.5 毫莫耳)。將所形成之混合物在 60°C 下加熱 40 分鐘，並倒入水中。以醋酸乙酯萃取反應物，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物溶於二氯甲烷中，濃縮至矽膠上，並藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之 25% 醋酸乙酯溶離，而得 6,8-二氯-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯 (3.5 克，61.2% 產率)，為油狀物，使用之而無需進一步特徵鑒定。

步驟B: 7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備：使6,8-二氯-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(2.50克，8.59毫莫耳)、4-氟基-3-硝基苯甲酸第三-丁酯(2.20克，9.12毫莫耳)及碳酸鉀(1.8克，13毫莫耳)在50毫升NMP中之混合物以氬脫氣10分鐘，並於80°C下加熱過夜。在攪拌過夜後，使反應混合物冷卻至環境溫度，且以600毫升水稀釋。以1N HCl調整pH值至1-2，並藉過濾收集所形成之固體。使固體溶於醋酸乙酯中，且將溶液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之20%醋酸乙酯溶離，而得7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-

硝基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(2.74克, 62.3%產率), 為油狀物。

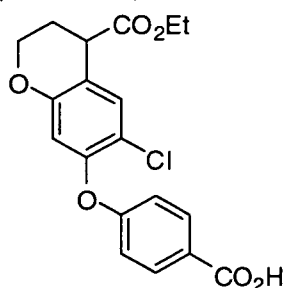
步驟C: 7-(2-氨基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備: 於7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(2.70克, 5.27毫莫耳)在25毫升THF與25毫升飽和氯化銨中之混合物內, 在氫氣下, 添加鋅粉(3.45克, 52.7毫莫耳)。於環境溫度下1小時後, 將反應物以醋酸乙酯稀釋, 並過濾。分離兩相濾液, 且以鹽水洗滌有機層。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物溶於二氯甲烷中, 濃縮至矽膠上, 並藉急驟式管柱層析純化, 以己烷中之20%醋酸乙酯溶離, 而得7-(2-氨基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(2.20克, 86.5%產率), 為白色泡沫物。MS (ESI) $m/z = 482 (M+H)$ 。

步驟D: 7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備: 於7-(2-氨基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(2.1克, 4.4毫莫耳)在20毫升DMF中之溶液內, 在70°C下, 逐滴添加亞硝酸異丁酯(1.29毫升, 10.9毫莫耳), 歷經十分鐘。再15分鐘後, 使反應物冷卻至環境溫度, 並倒入600毫升水中。以醋酸乙酯萃取產物, 且將合併之有機物質以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗產物溶於二氯甲烷中, 濃縮至矽膠上, 並藉急驟式管柱層析純化, 以己烷中之20%醋酸乙酯溶離, 而得7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(1.85克, 90.9%產率), 為泡沫物。

步驟 E: 4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備: 於 7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯 (1.85 克, 3.96 毫莫耳) 在 20 毫升 DCM 中之溶液內, 添加三氟醋酸 (10 毫升)。在環境溫度下攪拌 1 小時後, 使混合物濃縮成黏性殘留物。使殘留物溶於醋酸乙酯中, 並以飽和碳酸氫鈉與鹽水連續洗滌。使溶液以硫酸鈉脫水乾燥, 及過濾。使濾液濃縮, 而得 4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (1.85 克, 90.9% 產率), 為粉末。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

製備 B

4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸



步驟 A: 3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮之製備: 於 2 升 4 頸圓底燒瓶中, 裝填三氯甲烷磺酸 (500 克, 3.33 莫耳), 並使燒瓶內容物冷卻至低於 10°C。保持溫度在 4 至 8°C 下, 分次添加 4-氯基間苯二酚 (100 克, 0.69 莫耳), 歷經 20-30 分鐘。將反應混合物在於或低於 10°C 下攪拌, 直到透明溶液形成為止 (40 分鐘)。使 3-氯基丙酸 (78.8 克, 0.73 莫耳) 溫熱, 直到溶解為止, 然後, 保持溫度在於或低於 10°C, 以液體形式

逐滴添加至燒瓶中，歷經45分鐘。將反應混合物在於或低於10°C下再攪拌10分鐘，接著慢慢加熱至50-55°C，並在此情況下保持6小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且逐滴添加至3升4頸圓底燒瓶中所含有之水(1.1升)內。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌30分鐘。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水(3 x 540毫升)洗滌，並在扇形乾燥器中，於40°C下乾燥，直到水份含量下降低於0.5%為止，獲得3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮，為橘色固體(160克，98.4%產率)。

步驟B：6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮之製備：於20升4頸圓底燒瓶中，裝填水(10升)與3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮(1.62公斤，6.89莫耳)，並將所形成之混合物攪拌，且冷卻至10°C。保持溫度在10-15°C下，逐滴添加氫氧化鈉(606.5克，15.16莫耳)在水(2.96升)中之溶液，歷經40-60分鐘。將所形成之混合物於環境溫度下再攪拌30分鐘，然後冷卻至5°C。保持溫度在於或低於10°C，逐滴添加濃鹽酸(1.31升，15.98莫耳)，歷經30分鐘。將所形成之混合物於環境溫度下再攪拌30分鐘，並藉過濾收集所形成之沉澱物，以水(3 x 5.5升)洗滌，及在40°C下乾燥，直到水份含量下降低於1%為止。將此粗產物(1.2公斤)轉移至10升4頸圓底燒瓶，並於環境溫度下與乙腈(6.0升)一起攪拌2小時，然後冷卻至0-5°C，且再攪拌2小時。藉過濾收集所形成之沉澱物，以4:1水：乙腈(1.5升)與水(1.2升)洗滌，及在扇形乾燥器中，於40°C下乾燥，直到水份含量下降低於0.5%為止，獲得6-氯基-7-羥基吡啶-4-

{ 5 }

酮，為灰白色固體(858克，62.7%產率)。

步驟C：6-氯基-4,7-雙(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈之製備：(注意：氯化氫氣體係在此反應中產生；採取適當預防措施)。於20升4頸圓底燒瓶中，裝填二氯甲烷(12.5升)、碘(32克，0.13莫耳)及6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮(1.25公斤，6.30莫耳)。將所形成之混合物在氮氣下攪拌，並冷卻至10°C。保持溫度在於或低於10°C，逐滴添加氯化三甲基矽烷(2.36升，18.88莫耳)，歷經30分鐘。將反應混合物在環境溫度下攪拌10-11小時，然後冷卻至低於20°C。保持溫度低於20°C，逐滴添加硫代硫酸鈉(59.5克，0.38莫耳)在水(500毫升)中之溶液，並將所形成之混合物攪拌20分鐘，同時保持溫度低於20°C。添加無水固體硫酸鈉(3.75公斤)，並將所形成之混合物攪拌30分鐘，同時保持溫度低於20°C。使反應混合物經過HyFlo™床過濾，且將床以二氯甲烷洗滌。在低於50°C之溫度下，使合併之濾液與洗液於減壓下濃縮，而得6-氯基-4,7-雙(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈，為褐色油(2.2公斤，94.5%產率)。

步驟D：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸之製備：於20升4頸圓底燒瓶中，裝填冰醋酸(2.04升)、6-氯基-4,7-雙(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈(2.2公斤，5.94莫耳)及氯化錫(II)二水合物(3.35公斤，14.85莫耳)，並將所形成之混合物在環境溫度下攪拌。添加濃鹽酸(5.0升，60莫耳)，且將所形成之混合物攪拌，並加熱至80-85°C，歷經12小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並添加水(3.6升)，及在環境溫度下持續攪

拌 15 分鐘。添加醋酸異丙酯 (11.5 升) 與水 (5.8 升)，並於環境溫度下持續攪拌 15 分鐘。分離液層，且以醋酸異丙酯 (2 x 2 升) 萃取水層。合併有機層，並以鹽水 (3 x 6 升) 洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及在低於 50°C 之溫度下，於減壓下濃縮，而得粗製 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸，為褐色半固體 (1.70 公斤，125% 產率)。

步驟 E：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 20 升 4 頸圓底燒瓶中，裝填乙醇 (8.6 升) 與粗製 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸 (1.70 公斤，7.44 莫耳)，並將所形成之混合物在環境溫度下攪拌。添加濃硫酸 (397 毫升)，歷經 10 分鐘。將所形成之混合物攪拌，並加熱至回流，歷經 16 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，且以醋酸乙酯 (9.0 毫升) 稀釋。將所形成之混合物以鹽水 (2 x 12 升) 洗滌。合併鹽水洗液，並以醋酸乙酯 (4 升) 萃取。以鹽水 (2 升) 洗滌醋酸乙酯層。合併有機層，並以硫酸鈉脫水乾燥，然後在低於 50°C 之溫度下，於減壓下濃縮。使殘留物在矽膠 (18 公斤) 上藉層析純化，以 85:15 己烷：醋酸乙酯 (235 升) 溶離，而得 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯，為白色粉末 (822 克，43% 產率)。MS (apci) m/z = 255.1 (M-H)。

步驟 F：7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：在裝有機械攪拌器與回流冷凝管之 4 頸 5 升圓底燒瓶中，使 4-溴基苯甲酸第三-丁酯 (210.4 克，818.2 毫莫耳) 溶於 1 升經氫預先脫氣之二氧陸圓中。在氫流動及攪拌下，經由漏斗添加 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯 (176.4 克，687.2

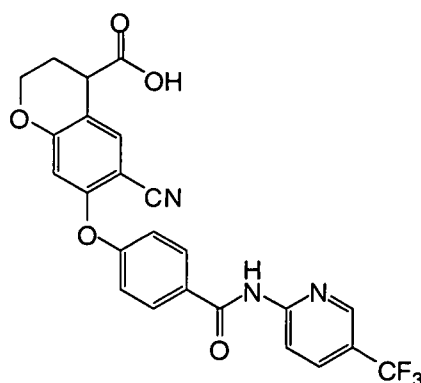
毫莫耳)、N,N-二甲基甘胺酸鹽酸鹽(35.7克, 346.2毫莫耳)及氯化亞銅(34.0克, 342.9毫莫耳)。然後添加碳酸鈉, 並將另外0.5升之二氧陸圓添加至反應混合物中。接著, 將混合物在95-97°C下加熱20小時。於冷卻至環境溫度後, 將反應混合物倒入3升己烷: 醋酸乙酯之3:1混合物中, 且添加活性炭(300克)。在週期性地攪拌1小時後, 使混合物經過GF/F紙過濾, 以2升己烷: 醋酸乙酯之3:1混合物洗滌濾餅。使所形成之金褐色溶液濃縮, 提供304克粗製7-(4-(第三-丁氧羰基)-苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯。使粗產物溶於二氯甲烷中, 濃縮至矽膠上, 並藉急驟式管柱層析純化, 以10至25%醋酸乙酯在己烷中之梯度液溶離, 而得7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯, 為無色黏稠油(221克, 74.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.30-2.36 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

步驟G: 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備: 使7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(221克, 0.511莫耳)溶於醋酸乙酯中之氯化氫(2.4N, 1.6升, 3.84莫耳)內, 並將所形成之溶液在環境溫度下攪拌16小時。使溶液濃縮, 而得198克粗製4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)-苯甲酸。使粗產物藉由溶於熱醋酸異丙酯(0.5升)中, 並以己烷(1.1升)稀釋而再結晶。48小時後, 收集結晶, 且以己烷洗滌。使所形成之白色固體在高真空下乾燥, 而

得 4-(6-氟基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (169 克, 88% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

實例 1

7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸



步驟 A: 7-氟基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈之製備: 將 7-氟基-2,3-二氫吡啶-4-酮 (470 毫克, 2.829 毫莫耳) 與 ZnI₂ (45.15 毫克, 0.1414 毫莫耳) 以氰化三甲基矽烷 (1.413 毫升, 11.32 毫莫耳) 稀釋。將反應物於環境溫度下攪拌 4 小時。將反應物以二氯甲烷稀釋, 並以飽和碳酸氫鈉洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 產生標題化合物 (750 毫克, 99.92% 產率)。

步驟 B: 7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸之製備: 將 7-氟基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈 (750 毫克, 2.83 毫莫耳) 與 SnCl₂ 二水合物 (2551 毫克, 11.3 毫莫耳) 以冰醋酸 (3 毫升) 與濃 HCl (3 毫升) 稀釋。將反應物於油浴中在 130°C 下加熱過夜。

使反應物冷卻，然後以水與醋酸乙酯稀釋。分離液層，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，產生標題化合物(465 毫克，83.9% 產率)。

步驟 C：7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸(346 毫克，1.76 毫莫耳)以 THF (2 毫升)、甲醇(2 毫升)及 4 滴硫酸稀釋。將反應物於 55°C 下加熱，並攪拌 12 小時。使反應物冷卻至環境溫度，以醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉稀釋。分離液層，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，產生標題化合物(366 毫克，98.7% 產率)。

步驟 D：6-溴基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯(336 毫克，1.60 毫莫耳)以 DMF (5 毫升)稀釋，接著添加 N-溴基琥珀醯亞胺(313 毫克，1.76 毫莫耳)。將反應物於 50°C 下加熱，並攪拌 2.5 小時。使反應物冷卻，以醋酸乙酯稀釋，且以水、飽和碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使此物質藉矽膠層析，使用 Biotage 40M 藥筒(梯度液 5% 醋酸乙酯/己烷)至 50% 純化，以產生標題化合物(415 毫克，89.8% 產率)。

步驟 E：6-氟基-7-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 6-溴基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯(415 毫克，1.44 毫莫耳)以 N-甲基四氫吡咯酮(5 毫升)稀釋，接著添加 Cu(I)CN (643 毫克，7.18 毫莫耳)。以氫使反應物起泡 20 分鐘，然後，於 160°C 下，在少許氫起泡下加熱 6 小時。使反應物冷卻至環境溫度，並

直接裝填至 Biotage 25 管柱(矽膠)上，以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 100% 醋酸乙酯溶離，產生標題化合物(260 毫克，77.0% 產率)。

步驟 F：7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 6-氟基-7-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(300 毫克，1.28 毫莫耳)、4-羥基苯甲鹽胺(227 毫克，1.66 毫莫耳)及碳酸鉀(423 毫克，3.06 毫莫耳)以無水 NMP (4 毫升)稀釋。以氫使反應物起泡 10 分鐘，然後於 110°C 下加熱 12 小時。使反應物冷卻，並直接裝填至 bioatge 40M 藥筒(矽膠)上，以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 100% 醋酸乙酯溶離，而產生 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(100 毫克，22.3% 產率)。

步驟 G：7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸酯之製備：將 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(58 毫克，0.17 毫莫耳)、2-氟基-5-(三氟甲基)吡啶(0.021 毫升，0.17 毫莫耳)、碳酸鈹(75 毫克，0.23 毫莫耳)、(R)-(-)-1-[(S)-2-(二環己基磷基)二環戊二烯鐵基]乙基二-第三-丁基磷(4.6 毫克，0.0083 毫莫耳)及醋酸鈹(II)(1.9 毫克，0.0083 毫莫耳)以 DME (1 毫升)稀釋。將反應物加熱至 90°C，並攪拌 5 小時。將反應物直接裝填至 biotage 25 藥筒(矽膠)上，以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 40% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而得 7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(9 毫克，11% 產率)，為白色固體。

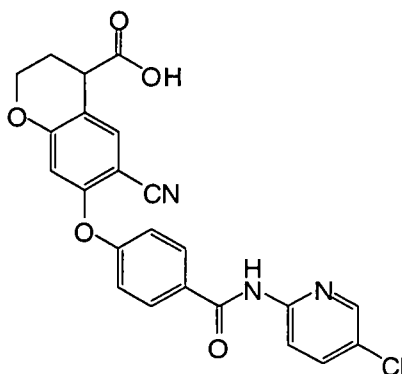
步驟 F：7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸之製備：將 7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(9 毫克，0.018 毫莫耳)

[S]

以 THF (500 微升) 稀釋，接著添加氫氧化鈉 (0.11 毫升，0.11 毫莫耳) 與甲醇 (100 微升)。在攪拌 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 1N HCl 稀釋。分離液層，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質使用逆相 biotage 12iC18 管柱純化，以 0.1% TFA/5% ACN/95% 水至 0.1% TFA/95% ACN/5% 水溶離，而產生 7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸 (2.0 毫克，23% 產率)。MS (ESI) = 484.0 (M+1)。

實例 2

7-(4-(5-氟基吡啶-2-基)胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸



步驟 A：6-氟基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸之製備：於環境溫度下，將 6-氟基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯 (3.3 克，14.0 毫莫耳) 與 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.89 克，140 毫莫耳) 在 THF (25 毫升) 與水 (25 毫升) 中一起攪拌 1 小時。將反應物以醚與水稀釋，並過濾，以移除未溶解之固體。收集濾液，且以另外之醚洗滌水層。使水層酸化至 pH 1-2，並收集所形成之固體。然後，使固體溶於醋酸乙酯中，脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供所要之產物 (2.53 克，81%)，為淡黃色固體。

步驟 B：6-氟基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸第三-丁酯之製備：使 6-氟基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸溶於 10 毫升

THF 中，並以 (Z)-N,N'-二異丙基胺基碳亞胺酸第三-丁酯處理。在攪拌 3 小時後，添加另外 2 毫升之 (Z)-N,N'-二異丙基胺基碳亞胺酸第三-丁酯，且將反應物攪拌過夜。將反應物以醚稀釋，過濾，濃縮至矽膠上，及以 8:1 己烷/醋酸乙酯急驟處理，提供所要之產物 (1.4 克，64% 產率)，為白色固體。

步驟 C: 7-(4-胺甲醯基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸第三-丁酯之製備：將 6-氟基-7-氟基吡啶-4-羧酸第三-丁酯 (290 毫克，1.05 毫莫耳)、4-羥基苯甲醯胺 (172 毫克，1.25 毫莫耳) 及碳酸鉀 (347 毫克，2.51 毫莫耳) 以無水 NMP (4 毫升) 稀釋。以氫使反應物起泡 10 分鐘，然後，於 120°C 下，在少許氫起泡下加熱 12 小時。使反應物冷卻，並直接裝填至 biotage 40M 藥筒上，以 20% 醋酸乙酯/己烷至 100% 醋酸乙酯溶離，而產生 1 克粗產物，發現其係包含 NMP。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以水，接著以鹽水洗滌兩次。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供所要之產物 (343 毫克，83.2% 產率)，為白色泡沫物。

步驟 D: 7-(4-(5-氟基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸第三-丁酯之製備：於 1 毫升小玻瓶中，將 7-(4-胺甲醯基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸第三-丁酯 (30 毫克，0.076 毫莫耳)、2,5-二氟吡啶 (12 毫克，0.084 毫莫耳)、XPHOS (7.3 毫克，0.015 毫莫耳)、醋酸鈹 (II) (1.7 毫克，0.0076 毫莫耳) 及碳酸鈹 (62 毫克，0.19 毫莫耳) 以二氧陸圓 (600 微升) 稀釋。將反應物以氫滌氣 3 分鐘，加蓋，並於 80°C 下加熱 12 小時。使反應物冷卻，並直接裝填至 biotage 25 管柱上，且以 5% 醋酸乙酯 /

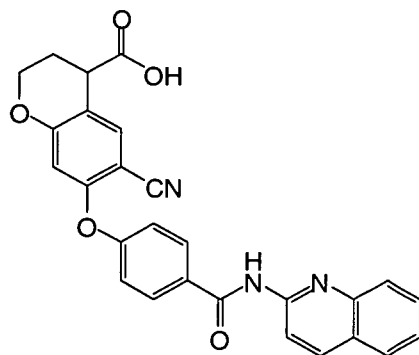
t s i

己烷至 75% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生 7-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸第三-丁酯 (5 毫克，0.0099 毫莫耳，13% 產率)。

步驟 E: 7-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸之製備：將 7-(4-(5-氯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸第三-丁酯 (4 毫克，0.0079 毫莫耳) 以 DCM (500 微升) 與 TFA (500 微升) 稀釋。在攪拌 2 小時後，使反應物濃縮，並於高真空下放置 1 小時。使殘留物藉製備型 TLC 純化，以 10% 甲醇 / DCM 溶離，提供所要之產物 (2.5 毫克，0.0056 毫莫耳，70% 產率)，為白色固體。MS (ESI) = 450.1 (M+1)。

實例 3

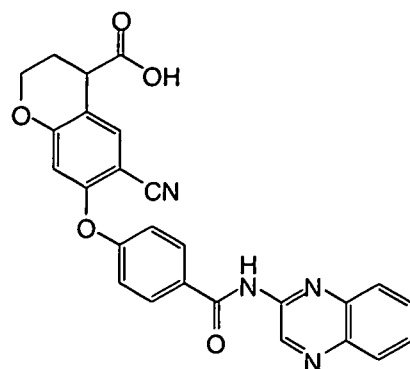
6-氯基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 2 之方法，在步驟 D 中，使用 2-氯喹啉替代 2,5-二氯吡啶而製成。MS (ESI) = 466.1 (M+1)。

實例 4

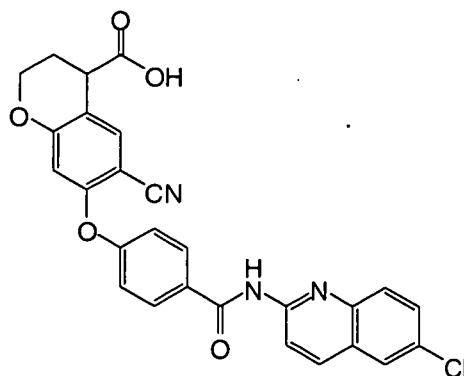
6-氯基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例2之方法，在步驟D中，使用2-氯基喹啉替代2,5-二氯吡啶而製成。MS (ESI) = 467.0 (M+1)。

實例5

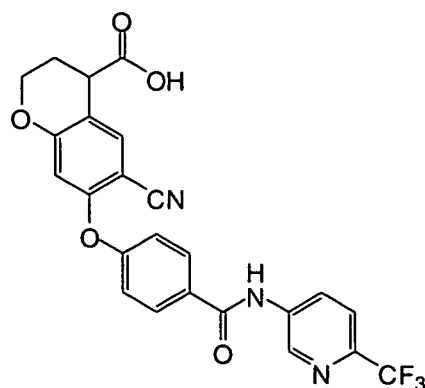
7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸



藉由實例2之方法，在步驟D中，使用2,6-二氯喹啉替代2,5-二氯吡啶而製成。MS (ESI) = 500.1 (M+1)。

實例6

7-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸



步驟A：7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸甲 [S]

酯之製備：於 20 毫升 NMP 中之 6-氟基-7-氟基-3,4-二氫-2H-吡啶-4-羧酸甲酯 (3.04 克，12.9 毫莫耳)、4-羥基苯甲酸第三-丁酯 (3.10 克，16.0 毫莫耳) 及碳酸鉀 (4.47 克，32.3 毫莫耳) 內，添加經烘箱乾燥之粉末狀 4 埃分子篩 (2.5 克)，使反應物以氫脫氣 15 分鐘，然後在 110°C 下加熱過夜。將反應物以醋酸乙酯與水稀釋。使有機層脫水乾燥，濃縮，並將殘留物以 4:1 己烷/醋酸乙酯至 3:1 己烷/醋酸乙酯急驟處理，提供所要之產物 (2.3 克，44%)。

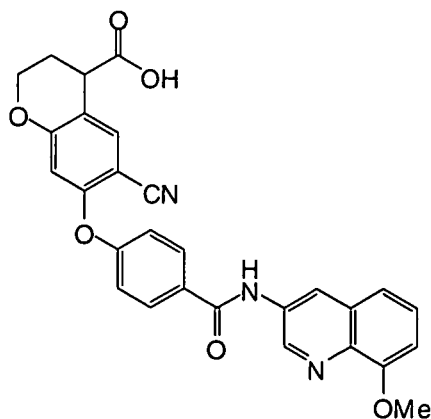
步驟 B：4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備：將 7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯 (350 毫克，0.855 毫莫耳) 以二氯甲烷 (2 毫升) 稀釋，並以 TFA (2 毫升) 處理。在攪拌 3 小時後，使反應物濃縮。將粗製物質使用 biotage 40M 藥筒純化，以 0.5% 甲醇/二氯甲烷至 10% 甲醇/二氯甲烷溶離，而產生 4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (280 毫克，92.7% 產率)。

步驟 C：7-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (100 毫克，0.283 毫莫耳) 以二氯甲烷 (1 毫升) 稀釋，接著添加二氯甲烷中之氯化草醯 (2M) (0.156 毫升，0.311 毫莫耳) 與 1 滴 DMF。在攪拌 10 分鐘後，添加 3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶 (91.8 毫克，0.566 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.123 毫升，0.708 毫莫耳)，並將反應物攪拌 5 小時。將反應物裝填至 biotage 25 管柱上，且以 5% 醋酸乙酯/己烷至 100% 醋酸乙酯溶離，提供所要之產物 (141 毫克，100% 產率)。

步驟 D：7-(4-((6-(三氯甲基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸之製備：將 7-(4-((6-(三氯甲基)吡啶-3-基)胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸甲酯 (141 毫克，0.283 毫莫耳) 以 THF (1 毫升) 稀釋，接著添加氫氧化鈉 (0.31 毫升，0.31 毫莫耳) 與甲醇 (300 微升)。在攪拌 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 1N HCl 稀釋。分離液層，並使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質以二氯甲烷稀釋，且白色沉澱物形成，將其過濾，並以二氯甲烷沖洗，提供所要之產物 (30 毫克，21.9% 產率)。MS (ESI) = 484.1 (M+1)。

實例 7

6-氯基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：6-氯基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：在環境溫度下，使 4-(6-氯基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (0.10 克，0.29 毫莫耳)、8-甲氧基喹啉-3-胺 (0.050 克，0.29 毫莫耳) 及 HOAT (0.039 克，0.29 毫莫耳) 溶於無水 DMF (1 毫升) 中。添加 EDCI (0.049 克，0.32 毫莫耳)，並將混合物在環境溫度下攪拌過夜。將反應物以過量水稀釋，以 10% HCl 酸化，且以醋酸乙酯萃取。使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽

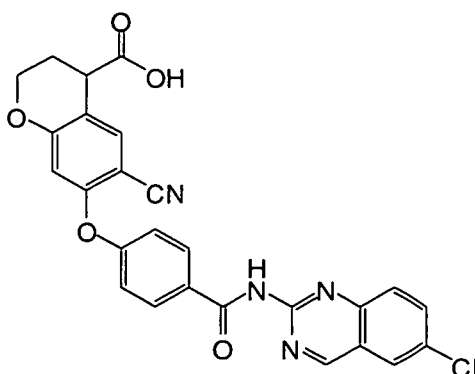
[S]

膠管柱層析純化，以 2-5% 甲醇/二氯甲烷溶離，提供所要之產物 (0.061 克，42%)，為無色泡沫物。

步驟 B：6-氟基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於 6-氟基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯 (0.061 克，0.120 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 中之溶液內，添加 LiOH-H₂O (0.239 毫升，0.239 毫莫耳)，並添加數滴甲醇，以確保均勻之溶液。將反應物在環境溫度下攪拌 3 小時。將數滴醋酸添加至反應物中，並使溶液濃縮成黃/白色固體。將粗製物質藉矽膠管柱層析，使用 5% 甲醇/二氯甲烷+0.1% 醋酸純化，提供所要之產物 (0.023 克，39%)。MS (APCI) = 496.3 (M+1)。

實例 8

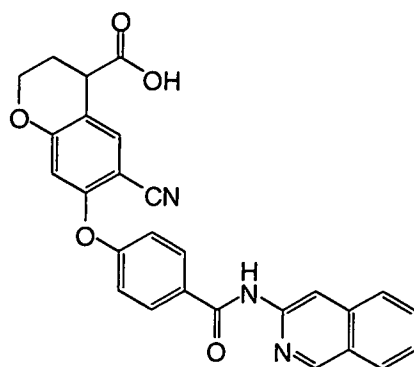
7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸



藉由實例 6 之方法，在步驟 C 中，使用 6-氟基喹啉-2-胺替代 3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶而製成。MS (ESI) = 501.2 (M+1)。

實例 9

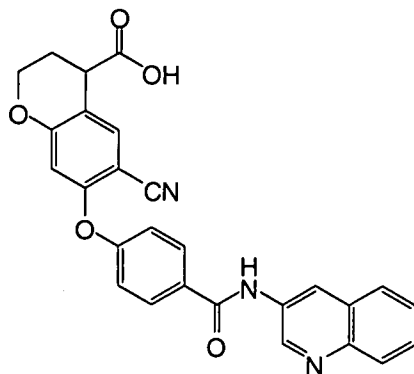
6-氟基-7-(4-(異喹啉-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例6之方法，在步驟C中，使用異喹啉-3-胺替代3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶而製成。MS (ESI) = 466.2 (M+1)。

實例 10

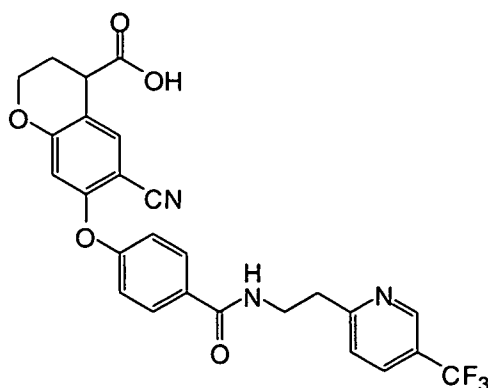
6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡喃-4-羧酸



藉由實例6之方法，在步驟C中，使用喹啉-3-胺替代3-胺基-6-(三氟甲基)吡啶而製成。MS (ESI) = 466.2 (M+1)。

實例 11

6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡喃-4-羧酸



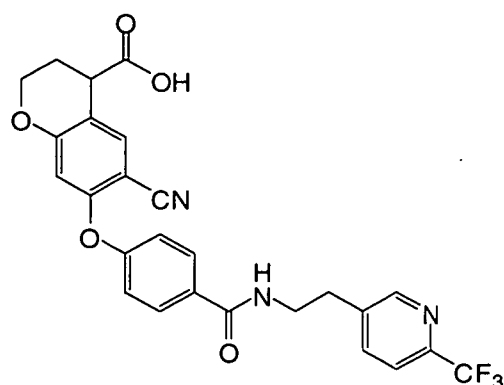
藉由實例7之方法，在步驟A中，使用2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽替代8-甲氧基喹啉-3-胺而製成。MS (APCI) [S]

= 509.7 (M-1)。

實例 12

6-氟基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸

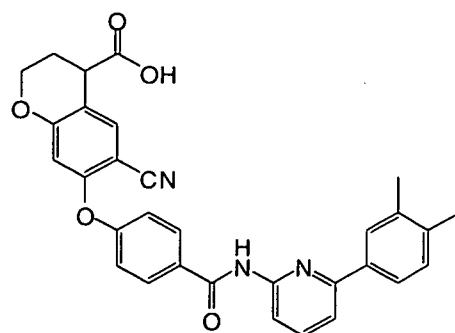


藉由實例 7 之方法，在步驟 A 中，使用 2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺替代 8-甲氧基喹啉-3-胺而製成。MS (APCI) = 512.1 (M+1)。

實例 13

6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸



步驟 A: 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：於 4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (1.00 克，2.83 毫莫耳) 與一滴 DMF 在 DCE (10 毫升) 中之溶液內，添加二氯甲烷中之氯化草鹽 (2M) (1.55 毫升，3.11 毫莫耳)。在攪拌 1 小時後，添加 6-溴基吡啶-2-胺 (0.489 克，2.83

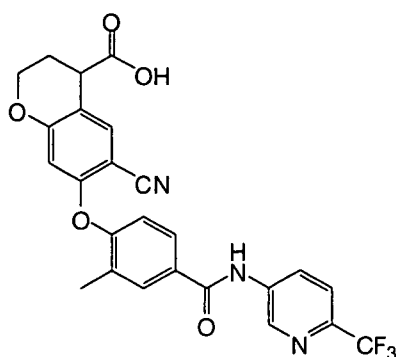
毫莫耳)與三乙胺(0.788毫升，5.66毫莫耳)。於攪拌過夜後，將反應物裝填至矽膠上，且溶離產物，以提供所要之產物(0.939克，65%)。

步驟B：6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：於小玻璃瓶中，裝填7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯(51毫克，0.100毫莫耳)、3,4-二甲基苯基二羥基硼烷(19.5毫克，0.130毫莫耳)、 Na_2CO_3 (31.9毫克，0.300毫莫耳)、甲苯(1毫升)及水(0.1毫升)。使混合物以氫脫氣數分鐘，然後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.8毫克，0.005毫莫耳)。將小玻璃瓶密封，並在 100°C 下加熱16小時。使反應物冷卻，並使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，提供所要之產物(0.051克，95%)。

步驟C：6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯(51.1毫克，0.096毫莫耳)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ -1M- H_2O (191.5微升，0.1915毫莫耳)及THF(1.5毫升)之混合物於環境溫度下攪拌3天。以HCl(4M，在二氧陸園中)(71.83微升，0.287毫莫耳)使混合物淬滅。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，提供所要之產物(0.027克)。
MS (APCI) = 520.2 (M+1)。

實例 14

6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-甲基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：使 6-氟基-7-氟基吡啶-4-羧酸甲酯 (0.200 克，0.850 毫莫耳)、4-羥基-3-甲基苯甲酸第三-丁酯 (0.195 克，0.935 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.141 克，1.02 毫莫耳) 溶於 4 毫升無水 DMSO 中，並以氫脫氣。將溶液在微波爐中於 150°C 下加熱 15 分鐘，然後在 170°C 下再 15 分鐘。將反應物倒入 10% HCl/水 (1 升) 中，以醋酸乙酯萃取，並將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮成黃色薄膜。使粗產物吸附至矽膠上，並藉管柱使用 20-30% 醋酸乙酯/己烷純化，提供所要之產物 (0.133 克，37%)，為淡黃色泡沫物。

步驟 B：4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯甲酸之製備：使 7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-甲基苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯溶於二氯甲烷 (10 毫升) 中。於此溶液中，添加 2 毫升 TFA，並將溶液在環境溫度下攪拌 2 小時。濃縮反應物，且使粗製物質於矽膠上純化，以 2-3% 甲醇/二氯甲烷溶離，提供所要之產物 (0.103 克，89%)。

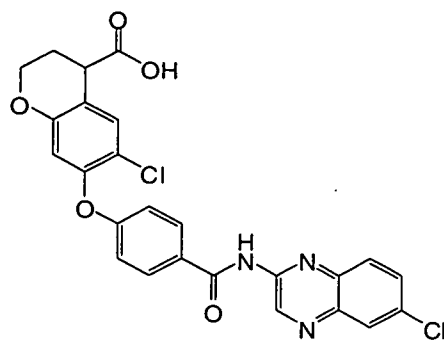
步驟 C：6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：在環境溫度及氮氣下，使 4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯甲酸 (0.103

克，0.280 毫莫耳) 溶於 4 毫升無水 DCM 中。將氯化草醯(0.0489 毫升，0.561 毫莫耳)，接著為 10 微升 DMF 添加至反應物中。將溶液在環境溫度下攪拌 1 小時。濃縮溶液，並使殘留物溶於 4 毫升無水 DCE 中。添加 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺(0.136 克，0.841 毫莫耳)、吡啶(0.0567 毫升，0.701 毫莫耳)及 DMAP (0.0034 克，0.0280 毫莫耳)，並將溶液在環境溫度下攪拌過夜。將反應物倒入水中，以醋酸乙酯萃取，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以 30-50% 醋酸乙酯/己烷溶離，接著為第二次矽膠層析，以 30% 丙酮/己烷溶離，提供所要之產物(0.097 克，68%)。

步驟 D：6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於 6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯(0.097 克，0.190 毫莫耳)在含有 200 微升甲醇之 2 毫升 THF 中之溶液內，添加 LiOH-H₂O (0.379 毫升，0.379 毫莫耳)，並將溶液在環境溫度下攪拌 12 小時。以 1 滴冰醋酸使反應淬滅，然後濃縮至乾涸。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以 2-5% 甲醇/二氯甲烷+0.1% 醋酸溶離，提供所要之產物(0.04 克，42%)。MS (APCI) = 498.1 (M+1)。

實例 15

6-氟基-7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮之製備：將 4-氯苯-1,3-二醇 (100 克，692 毫莫耳) 與 3-氯基丙酸 (75.1 克，692 毫莫耳) 在三氯甲烷磺酸 (295 毫升) 中之溶液於 75°C 下攪拌 30 分鐘。使反應物冷卻至環境溫度，並慢慢倒入裝滿冰之 2 升燒杯中。於漿液中添加醋酸乙酯 (1200 毫升)，並攪拌，直到所有固體溶解為止。將混合物倒入分液漏斗中，移除水層，且以水洗滌有機層。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以 15% 醋酸乙酯 / 己烷之溶劑系統混合物溶離，提供所要之產物 (162.6 克，86%)。

步驟 B：6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮之製備：在 0°C 下，使 3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮 (140 克，596 毫莫耳) 溶於 2M NaOH 水溶液 (2085 毫升) 中，然後，使反應物溫熱至環境溫度，歷經 2 小時。藉由添加 6M H₂SO₄ 使反應物酸化至 pH 值為 ~2。藉過濾移除所形成之固體，及在高真空下乾燥。使所形成之固體溶於 THF (600 毫升) 中，並以水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將所形成之固體以最少量之乙醚處理，並音振，直到均勻懸浮液形成為止。藉過濾收集所形成之固體，提供所要之產物 (85.7 克，73%)。

步驟 C：6-氯基-7-羥基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈之

製備：於6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮(85.7克，432毫莫耳)在三甲基矽烷甲腈(134毫升，1008毫莫耳)中之溶液內，添加碘化鋅(II)(6.89克，21.6毫莫耳)。反應物開始溫熱，並按需要以冰浴冷卻。在環境溫度下攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯(400毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供所要之產物(129克，100%)。

步驟D：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-羥基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈(129克，433毫莫耳)與 SnCl_2 二水合物(293克，1299毫莫耳)在濃HCl(435毫升)與冰醋酸(435毫升)中之溶液加熱至 125°C ，並攪拌12小時。使反應物溶於醋酸乙酯(500毫升)中，並以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供所要之產物(99克，100%)。

步驟E：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸酯之製備：於6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸(99克，433毫莫耳)在乙醇(650毫升)中之溶液內，添加硫酸(1.2毫升)，並將反應物在 60°C 下攪拌24小時。使反應物冷卻至環境溫度，且將所形成之固體藉過濾移除，並拋棄。將濾液以醋酸乙酯(700毫升)稀釋，以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以20%醋酸乙酯/己烷之溶劑系統溶離，而得6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(46克，41%)。

步驟F：7-(4-胺甲醯基-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(6.40克，24.9毫莫耳)與4-氯基-3-硝基苯甲醯胺在N,N'-二甲基甲醯胺(75毫

升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加碳酸鉀(8.61克，62.3毫莫耳)。連接具有滌氣閥之氫氣瓶，並將此經攪拌混合物抽氣，且以氫滌氣5次。將混合物於油浴中在90°C及氫氣下攪拌。15小時後，使反應混合物冷卻至環境溫度，然後倒入含有水(1000毫升)之分液漏斗中，及以醚(2 x 1000毫升)萃取。合併有機層，並以硫酸鈉脫水乾燥，然後蒸發，而得10.5克褐色半固體。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以99/1氯仿/甲醇，接著以98/2氯仿/甲醇溶離，提供所要之產物(7.74克，74%)。

步驟G：7-(2-胺基-4-胺甲醯基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於7-(4-胺甲醯基-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(7.74克，18.4毫莫耳)在THF(130毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加鋅粉，接著為飽和氯化銨溶液(50毫升)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌。30分鐘後，使反應物經過玻璃微纖維濾器過濾，並將不溶性物質以THF洗滌兩次。使合併之濾液及洗液濃縮，且將殘留物以醋酸乙酯(250毫升)與水(125毫升)稀釋。分離有機層，並以鹽水(75毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發，提供所要之產物(5.95克，83%)。

步驟F：7-(4-胺甲醯基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於亞硝酸異丁酯(3.92克，15.2毫莫耳)在DMF(100毫升)中之溶液內，在66°C下，逐滴添加7-(2-胺基-4-胺甲醯基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(5.94克，15.2毫莫耳)在DMF(30毫升)中之溶液，歷經14分鐘。在添加期間，溫度上升至70°C，

且氣體開始釋出。於68-69°C下攪拌37分鐘後，使所形成之溶液冷卻至環境溫度，並倒入含有水(1500毫升)之分液漏斗中。將所形成之混合物以醋酸乙酯(250毫升)萃取，且將有機層以1M HCl與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得5.39克褐色固體。將固體以醚研製，並過濾，提供所要之產物(4.86克，85%)。

步驟G：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於小玻璃瓶中，將7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(750毫克，2.00毫莫耳)、2,6-二氯喹啉(437毫克，2.20毫莫耳)、XPHOS(95.1毫克，0.200毫莫耳)、Pd(OAc)₂(22.4毫克，0.0998毫莫耳)及碳酸鉍(1626毫克，4.99毫莫耳)以二氧陸圓(6毫升)稀釋。將反應物以氫滌氣3分鐘，加蓋，並於80°C下加熱12小時。使反應物冷卻，並直接裝填至biotage 25管柱(矽膠)上，且以5%醋酸乙酯/己烷至75%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(540毫克，1.00毫莫耳，50.3%產率)。

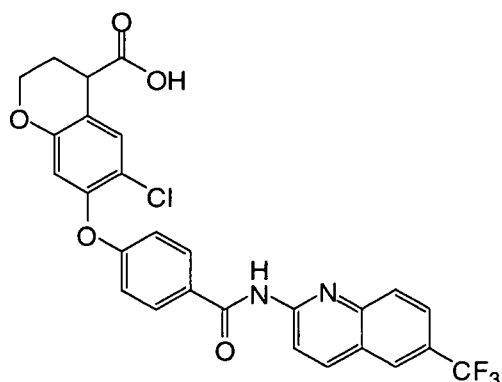
步驟H：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(540毫克，1.00毫莫耳)以THF(8毫升)稀釋，接著添加NaOH(5015微升，5.02毫莫耳)與乙醇(4毫升)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯與0.5M HCl稀釋。分離液層，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質以DCM研製，提供所要之產物(420毫克，

[S]

0.823 毫莫耳，82.1% 產率)。MS (ESI) = 510.1 (M+1)。

實例 16

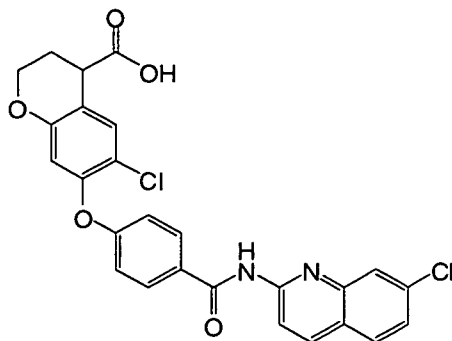
6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-6-(三氟甲基)喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = (M+1)。

實例 17

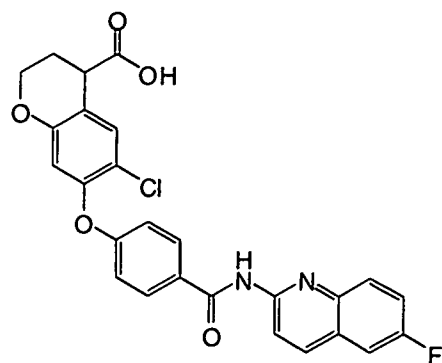
6-氯基-7-(4-(7-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2,7-二氯喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 509.2 (M+1)。

實例 18

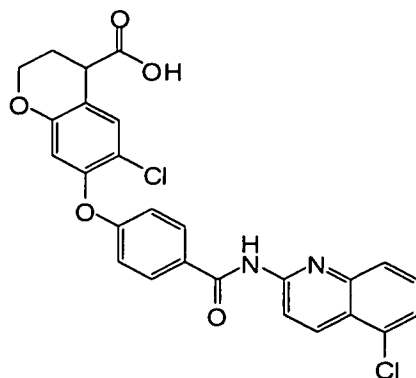
6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-6-氯基喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 493.1 (M+1)。

實例 19

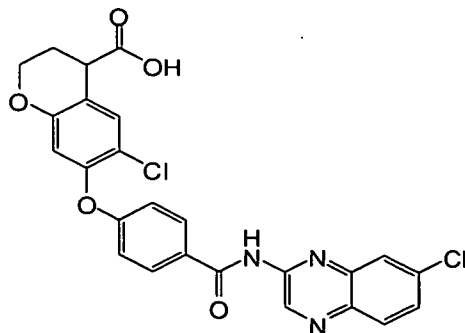
6-氯基-7-(4-(5-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2,5-二氯喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 509.0 (M+1)。

實例 20

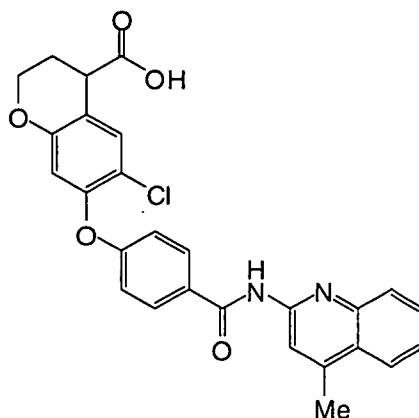
6-氯基-7-(4-(7-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2,7-二氯喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 512.0 (M+1)。

實例 21

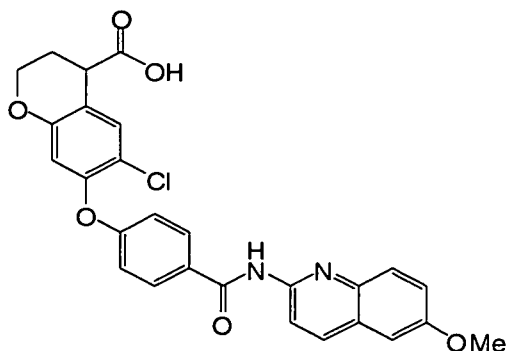
6-氯基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-4-甲基喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 489.1 (M+1)。

實例 22

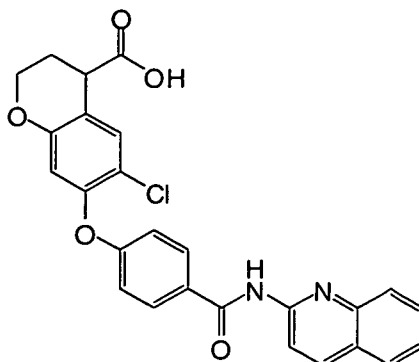
6-氯基-7-(4-(6-甲氧基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-6-甲氧基喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 505.1 (M+1)。

實例 23

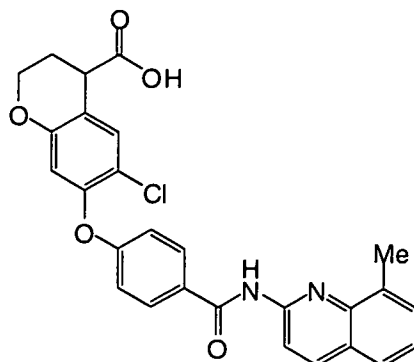
6-氯基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2,8-二氯喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。在鈀偶合步驟期間，移除 8-氯基取代基。MS (ESI) = 475.1 (M+1)。

實例 24

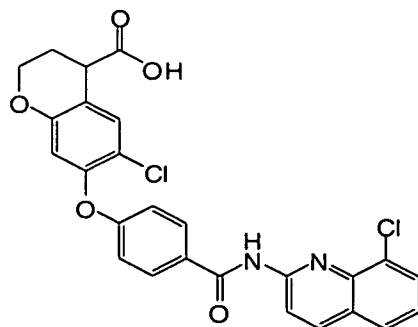
6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-8-甲基喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 489.1 (M+1)。

實例 25

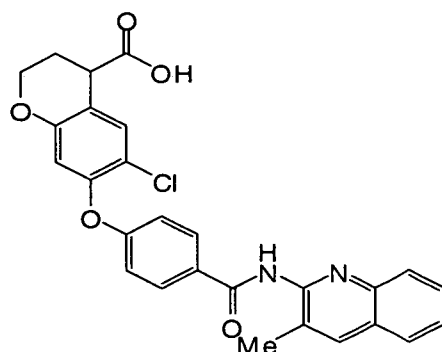
6-氯基-7-(4-(8-氯基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2,8-二氯喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 509.1 (M+1)。

實例 26

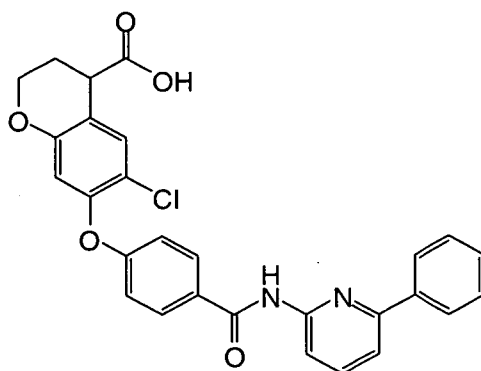
6-氯基-7-(4-(3-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-3-甲基喹啉替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 489.0 (M+1)。

實例 27

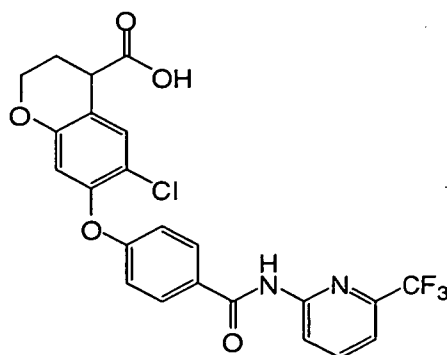
6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡喃-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-6-苯基吡啶替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 501.2 (M+1)。

實例 28

6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡喃-4-羧酸

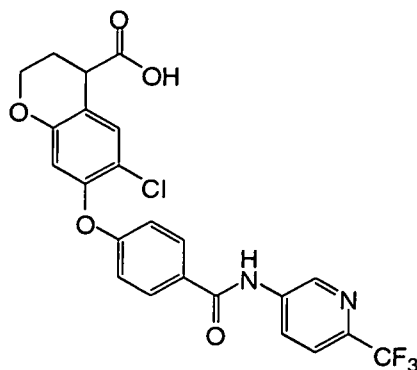


藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-5-三氟甲基

吡啶替代2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 493.1 (M+1)。

實例 29

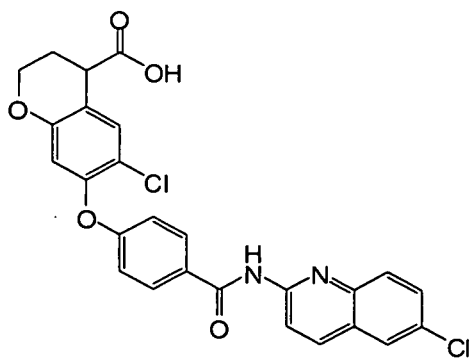
6-氯基-7-(4-(6-(三氯甲基)吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 3-氯基-6-三氯甲基吡啶替代2,6-二氯喹啉而製成。MS (ESI) = 493.1 (M+1)。

實例 30

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-碘基苯甲酸第三-丁酯(25.9 克，85.2 毫莫耳)與2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮(7.01 毫升，34.1 毫莫耳)以 NMP (70 毫升)稀釋，並以氫起泡 20 分鐘。合併氯化銅(I) (16.9 克，170 毫莫耳)、6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(24.0 克，93.7 毫莫耳)及碳酸鉍(55.5 克，170 毫莫耳)，且使用經 NMP (30 毫升)沖洗之小漏斗添加至反應物中。將反應物再滌氣 10 分鐘，

[S]

然後加熱至 100°C，及在氫氣下攪拌 5 小時。使反應物冷卻，並直接裝填至矽膠填充柱 (2 公斤) 上，且以 10% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生 10 克粗產物。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，提供所要之產物 (14 克，32.3 毫莫耳，38.0% 產率)，為黏稠油。

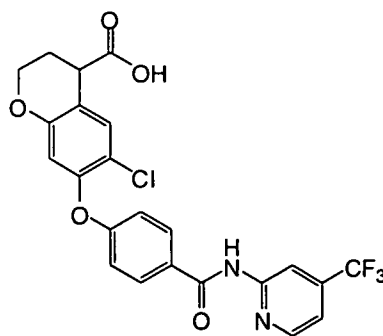
步驟 B：4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備：將 7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯 (8.62 克，19.91 毫莫耳) 以 DCM (40 毫升) 稀釋，接著分次添加 TFA (30 毫升)。在攪拌 1 小時後，使反應物濃縮，並置於真空下度過週末。使殘留物溶於 DCM 中，且以飽和重碳酸鹽與 1N HCl 洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供所要之產物 (7.278 克，19.32 毫莫耳，97.00% 產率)。

步驟 C：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (1.00 克，2.65 毫莫耳) 以 DCE (10 毫升) 稀釋，接著添加 DCM 中之氯化草醯 (2M) (1.46 毫升，2.92 毫莫耳) 與 DMF (1 滴)。在攪拌 20 分鐘後，添加 6-氯基喹啉-2-胺 (0.521 克，2.92 毫莫耳) 與 DIEA (1.16 毫升，6.64 毫莫耳)，並將反應物於 65°C 下攪拌 4 小時。使反應物冷卻，以 DCM 稀釋，且以 0.5M HCl 飽和重碳酸鹽洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物裝填至具有 DCM 之試樣器上，並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 60% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，提供所要之產物 (1.13 克，2.10 毫莫耳，79.2% 產率)，為白色泡沫物。

步驟 D: 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 於 THF (12 毫升) 與乙醇 (6 毫升) 中之 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (1.31 克, 2.44 毫莫耳) 內, 添加 NaOH (6.09 毫升, 12.2 毫莫耳), 並將反應物在環境溫度下攪拌 3 小時。將反應物以醋酸乙酯 (25 毫升) 與 1N HCl 水溶液 (20 毫升) 稀釋。按需要添加 THF, 以使有機層保持透明。分離有機層, 以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 及濃縮。將殘留物以 DCM 研製, 並藉過濾收集所形成之固體, 提供所要之產物 (0.98 克, 1.92 毫莫耳, 78.9% 產率)。MS (APCI) = 509.0 (M+1)。

實例 31

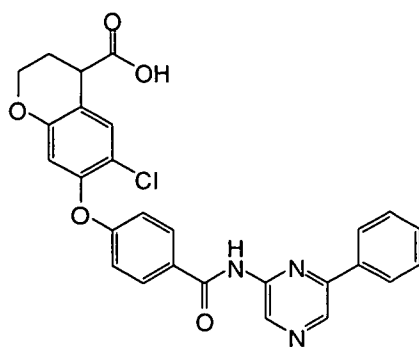
6-氯基-7-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 30 之方法, 在步驟 C 中, 使用 2-胺基-4-(三氟甲基)吡啶替代 6-氯基喹啉-2-胺而製成。MS (ESI) = 493.2 (M+1)。

實例 32

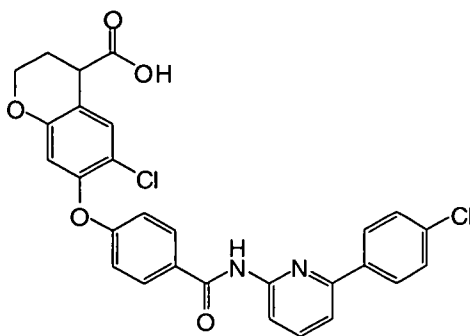
6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 15 之方法，在步驟 G 中，使用 2-氯基-6-苯基吡啶替代 2,6-二氯喹啉而製成。MS (APCI) = 502.2 (M+1)。

實例 33

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A: 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (1 克，2.65 毫莫耳) 以 DCM (10 毫升) 稀釋，接著添加 DCM 中之氯化草鹽 (2M) (1.46 毫升，2.92 毫莫耳) 與 DMF (1 滴)。在攪拌 20 分鐘後，添加 6-溴基吡啶-2-胺 (0.505 克，2.92 毫莫耳) 與 DIEA (1.16 毫升，6.64 毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌過夜。將反應物直接裝填至 biotage 40 藥筒上，且以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 70% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，提供所要之產物。

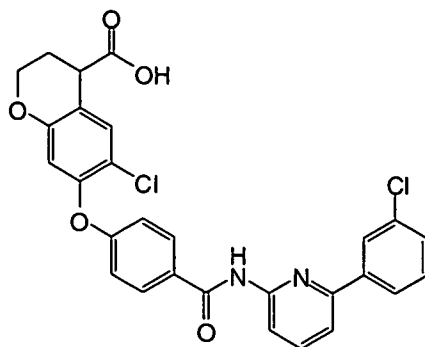
步驟 B: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸酯之製備：將 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克, 0.094毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷(19毫克, 0.12毫莫耳)、 Na_2CO_3 (30毫克, 0.28毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11毫克, 0.0094毫莫耳)放置於1毫升小玻璃瓶中, 並以甲苯(600微升)與水(60微升)稀釋。將小玻璃瓶以氫滌氣, 密封, 及加熱至 100°C 。在攪拌12小時後, 使反應物冷卻, 並直接裝填至biotage 25藥筒上, 以5%醋酸乙酯/己烷至60%醋酸乙酯/己烷溶離, 提供所要之產物(40毫克, 0.071毫莫耳, 76%產率)。

步驟C: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 將6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克, 0.089毫莫耳)以THF(1毫升)稀釋, 接著添加NaOH(444微升, 0.44毫莫耳)與乙醇(500微升)。在攪拌2小時後, 將反應物以醋酸乙酯與2N HCl稀釋。分離液層, 並使有機物質以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 提供所要之產物(30毫克, 0.056毫莫耳, 63%產率)。MS (ESI) = 535.2 (M+1)。

實例 34

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

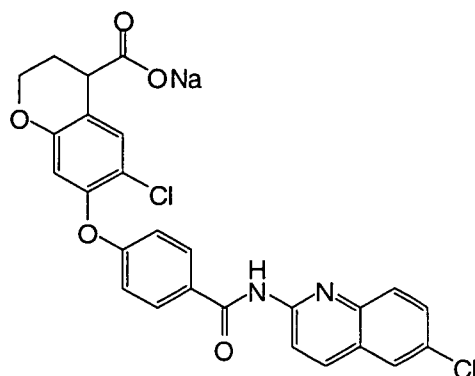


藉由實例33之方法, 在步驟B中, 使用3-氯苯基二羥基硼

烷替代4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 535.2 (M+1)。

實例 35

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

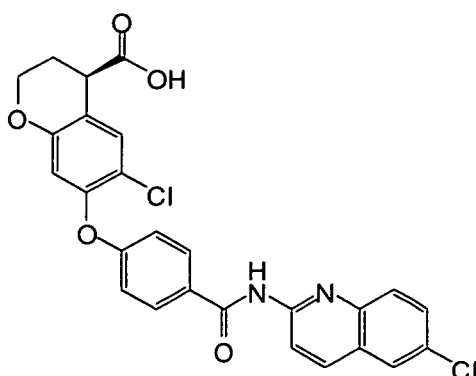


將 THF (1.5 毫升) 中之 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (0.050 克, 0.098 毫莫耳) 加熱, 直到均勻溶液形成為止。過濾反應物, 並添加 2-乙基己酸鈉 (0.020 克, 0.12 毫莫耳)。使反應物冷卻至 0°C。以數份 0.5 毫升添加己烷, 且將溶液儲存於冷凍庫中過夜。藉過濾收集所形成之固體, 並乾燥, 提供所要之產物 (0.043 克, 0.081 毫莫耳, 82% 產率)。MS (ESI) = 509.1 (M+1)。

實例 36

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸,

對掌異構物 1



步驟 A: 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

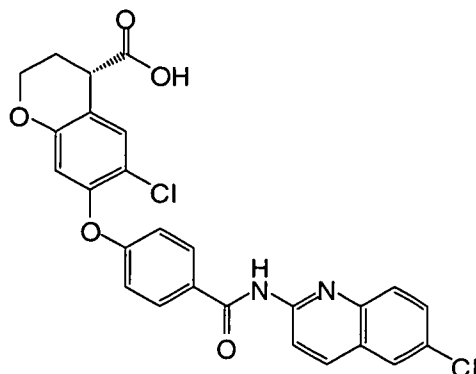
-4-羧酸第三-丁酯之製備：在已懸浮於甲苯(2毫升)中之6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(0.980克，1.924毫莫耳)內，添加N,N-二甲基甲醯胺二-第三-丁基縮醛(4.613毫升，19.24毫莫耳)，並將反應物在正氮壓力下加熱至60°C，歷經2小時。使反應物冷卻，且以醋酸乙酯(30毫升)稀釋。將有機層以水(20毫升)與鹽水(20毫升)洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將所形成之油裝填至具有DCM之矽膠試樣器上，且產物係使用5%至40%醋酸乙酯/己烷之梯度液溶離，以提供外消旋6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯(0.91克，1.609毫莫耳，83.64%產率)，為泡沫物。將對掌異構物藉管柱層析分離，使用經纖維素參(4-甲基苯甲酸酯)塗覆之矽膠管柱(OJ管柱，20毫米x250毫米；Chiral Technologies, West Chester, PA)，以75%乙腈/25%甲醇溶離。

步驟B：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物1之製備：於外消旋6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯，對掌異構物1(0.068克，0.12毫莫耳)在2毫升DCM中之溶液內，添加0.5毫升TFA，並使反應物靜置於環境溫度下。在攪拌3小時後，使反應物濃縮成固體，且溶於3毫升DCM中。固體在5分鐘後開始自金黃色溶液形成。藉由吸量管移除上層清液，及乾燥，以提供6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物1(0.061克，98%)，為灰白色粉末。

實例 37

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，

對掌異構物 2



步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯之製備：在懸浮於甲苯(2 毫升)中之 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (0.980 克，1.924 毫莫耳) 內，添加 N,N-二甲基甲醯胺二-第三-丁基縮醛 (4.613 毫升，19.24 毫莫耳)，並將反應物在正氮壓力下加熱至 60°C，歷經 2 小時。使反應物冷卻，且以醋酸乙酯 (30 毫升) 稀釋。將有機層以水與鹽水洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。將所形成之油裝填至具有 DCM 之矽膠試樣器上，且產物係使用 5% 至 40% 醋酸乙酯 / 己烷之梯度液溶離，以提供外消旋 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯 (0.91 克，1.609 毫莫耳，83.64%)，為泡沫物。將對掌異構物藉管柱層析分離，使用經纖維素參(4-甲基苯甲酸酯)塗覆之矽膠管柱(OJ 管柱，20 毫米 x 250 毫米；Chiral Technologies, West Chester, PA)，以 75% 乙腈 / 25% 甲醇溶離。

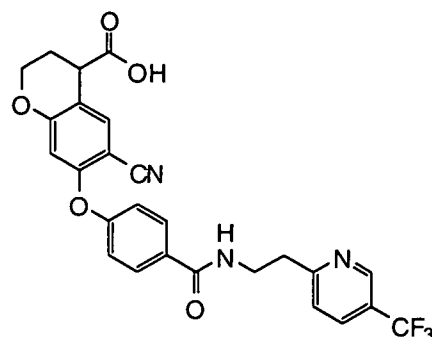
步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

-4-羧酸，對掌異構物 2 之製備：於外消旋 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯，對掌異構物 2 (0.087 克，0.015 毫莫耳) 在 2 毫升 DCM 中之溶液內，添加 0.5 毫升 TFA，並使反應物靜置於環境溫度下。在攪拌 3 小時後，使反應物濃縮成固體，且溶於 3 毫升 DCM 中。固體在 5 分鐘後開始自金黃色溶液形成。藉由吸量管移除上層清液，及乾燥，以提供 6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物 2 (0.074 克，94%)，為灰白色粉末。

實例 38

6-氯基-7-(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸



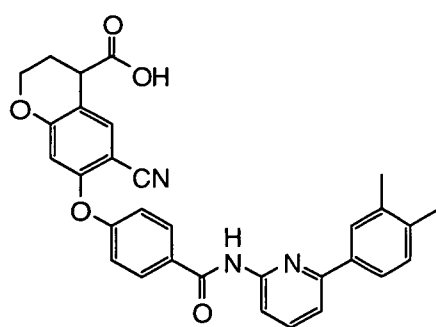
步驟 A：6-氯基-7-(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (20 毫克，0.0566 毫莫耳)、1-(3-(二甲胺基)丙基)-3-乙基-碳化二亞胺鹽酸鹽 (12.85 毫克，0.0670 毫莫耳)、1-羥基苯并三唑單水合物 (10.26 毫克，0.0670 毫莫耳) 及 1,2-二氯乙烷 (1 毫升) 之混合物於環境溫度下攪拌 20 分鐘。將 2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙胺二鹽酸鹽 (19.23 毫克，0.0731 毫莫耳) 與三乙胺 (84.91 微升，0.6092 毫莫耳) 添加至經活化之酸

中，並將混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。使反應混合物於矽膠上純化 (MeOH 在二氯甲烷中之梯度液)，提供 14.2 毫克標題化合物，為薄膜 (48%)。

步驟 B：6-氟基-7-(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：使 6-氟基-7-(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯 (14.2 毫克，0.0270 毫莫耳) 溶於 THF (3 毫升) 中，並添加氫氧化鋰單水合物在水中之 1M 溶液 (54.0 微升，0.0540 毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後，以 1,4-二氧陸園中之 4.0M HCl 溶液 (20.3 微升，0.0811 毫莫耳) 使反應淬滅。使反應混合物於矽膠上純化 (MeOH 在二氯甲烷中，具有 1% 醋酸之梯度液)，提供 5.1 毫克標題化合物，為薄膜 (37%)。MS (apci) m/z = 509.7 (M-H)。

實例 39

6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯之製備：於 4-(6-氟基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (1.00 克，2.83 毫莫耳) 與一滴 DMF 在 1,2-二氯乙烷 (10 毫升) 中之溶液內，添加氯化草鹽在二氯甲烷中之 2M 溶液

(1.556 毫升，3.113 毫莫耳)，並將混合物在環境溫度下攪拌 1 小時。發現氣體釋出。將 6-溴基吡啶-2-胺 (0.489 克，2.8303 毫莫耳) 與三乙胺 (0.789 毫升，5.66 毫莫耳) 添加至氯化醯溶液中。將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。使整體混合物在矽膠上純化 (EtOAc/ 己烷梯度液)，提供 0.939 克標題化合物，為白色固體 (65.3%)。MS (apci) m/z = 508.0 (M+H)。

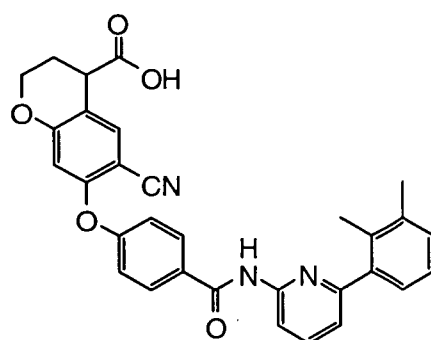
步驟 B：6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸甲酯 (51 毫克，0.1003 毫莫耳)、3,4-二甲基苯基二羥基硼烷 (19.562 毫克，0.1304 毫莫耳)、碳酸鈉 (31.901 毫克，0.301 毫莫耳)、甲苯 (1 毫升) 及水 (0.1 毫升) 置於具有以鐵弗龍作內襯之螺帽之小玻璃瓶中。使氫起泡經過混合物，歷經 10 分鐘。添加肆三苯膦鉀 (0) (5.797 毫克，0.00501 毫莫耳)，並將小玻璃瓶密封。將小玻璃瓶置於預熱之砂浴 (100°C) 中，且將混合物在該溫度下攪拌 16 小時。使混合物冷卻至環境溫度，並使整體混合物於矽膠上純化 (EtOAc-己烷梯度液)，提供 51.1 毫克標題化合物，為薄膜 (95.5%)。

步驟 C：6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將 6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-吡啶-4-羧酸甲酯 (51.1 毫克，0.09577 毫莫耳)、水中之 1.0M 氫氧化鋰單水合物溶液 (191.5 微升，0.1915 毫莫耳) 及 THF (1.5 毫升) 之混合物於環境溫度下攪拌 3 天。以 1,4-二氧陸圓中之 4.0M HCl 溶液 (71.83 微升，0.2873 毫莫耳) 使混合物淬滅。使混合物於矽膠上純化 (MeOH

在二氯甲烷中之梯度液，具有1%醋酸)，提供42.8毫克標題化合物，為薄膜(86%)。MS (apci) $m/z = 520.2$ (M+H)。

實例 40

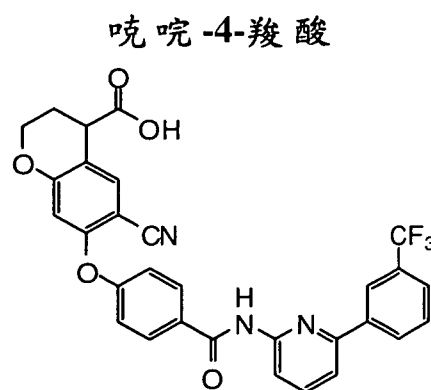
6-氟基-7-(4-(6-(2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸



根據實例 39 之方法，在步驟 B 中，以 2,3-二甲基苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 520.2$ (M+H)。

實例 41

6-氟基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸

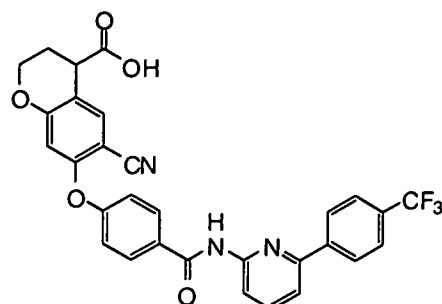


根據實例 39 之方法，在步驟 B 中，以 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 560.1$ (M+H)。

實例 42

6-氟基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)

吡啶-4-羧酸

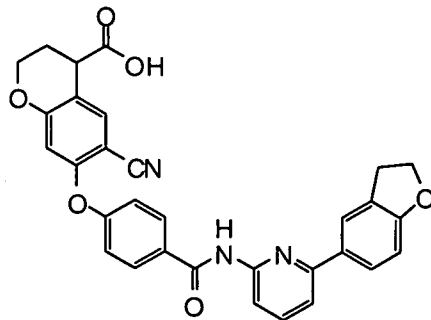


根據實例 39 之方法，在步驟 B 中，以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 560.1$ (M+H)。

實例 43

6-氟基-7-(4-(6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯

氧基)吡啶-4-羧酸

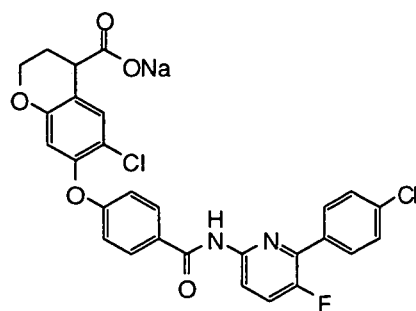


根據實例 39 之方法，在步驟 B 中，以 2,3-二氫苯并呋喃-5-基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 534.2$ (M+H)。

實例 44

6-氟基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸鈉



步驟 A：2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶之製備：將 2-氯基-3-氟基吡啶 (0.4380 克，3.33 毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷 (0.6248 克，3.996 毫莫耳)、肆三苯磷鉀 (0.1924 克，0.1665 毫莫耳)、碳酸鈉 (0.4235 克，3.996 毫莫耳)、甲苯 (10 毫升) 及水 (1 毫升) 置於以鐵弗龍作內襯之小玻璃瓶中。將小玻璃瓶密封，並在 125°C 下攪拌 21 小時。使混合物冷卻至環境溫度，並使整體混合物於矽膠上純化 (EtOAc-己烷梯度液)，提供 569.4 毫克標題化合物，為白色固體 (82%)。

步驟 B：2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶 1-氧化物之製備：於 2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶 (208 毫克，1.0018 毫莫耳) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中之溶液內，以一份添加 3-氯過苯甲酸 (370.44 毫克，1.5027 毫莫耳，70%)，並將混合物在環境溫度下攪拌 4 天。將混合物以二氯甲烷稀釋，以 1N 氫氧化鈉溶液與鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，提供 0.2173 克標題化合物，為粗製白色固體，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟 C：6-氯基-2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶之製備：將 2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶 1-氧化物 (79.5 毫克，0.3555 毫莫耳) 與氯化磷醯 (5 毫升，54.620 毫莫耳) 之混合物，於回流下，在氮大氣下加熱 20 小時。使混合物冷卻至環境溫度，及濃縮。使殘

留物溶於 EtOAc (10 毫升) 中，以 1N 氫氧化鈉、水及鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，並濃縮。使粗製物於矽膠上純化 (EtOAc-己烷梯度液)，提供 22.8 毫克標題化合物，為白色固體 (26.5%)。

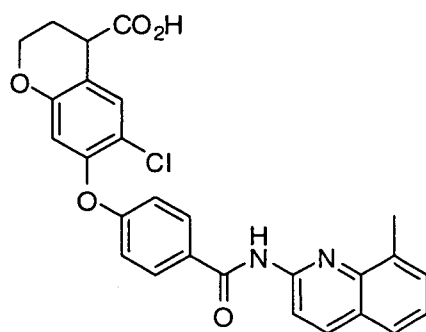
步驟 D: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 77 步驟 A 之方法，以 6-氯基-2-(4-氯苯基)-3-氟基吡啶取代 2-氯基-6-苯基吡啶而製成。MS (apci) $m/z = 581.0$ (M+H)。

步驟 E: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 77 步驟 B 之方法製成。MS (apci) $m/z = 553.0$ (M+H)。

步驟 F: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸鈉之製備：使 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氟基吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸 (16.1 毫克，0.0291 毫莫耳) 溶於 MeOH-THF (0.5 毫升-0.5 毫升) 中，並添加甲醇中之 0.5M 甲醇鈉溶液 (58.19 微升，0.0291 毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌 1 小時，並濃縮。多次使用二氯甲烷溶出殘留物，及在高真空下乾燥，提供 17.0 毫克標題化合物，為白色固體 (101.6%)。MS (apci) $m/z = 553.0$ (M+2H-Na)。

實例 45

6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸



步驟 A：7-(4-胺甲醯基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 B；2.46 克，6.529 毫莫耳)在二氯甲烷(32 毫升)中之溶液內，添加 DMF (2 滴)與氯化草醯(0.6835 毫升，7.835 毫莫耳)。將反應物攪拌 90 分鐘。於其中，使無水氨氣體起泡進入反應物，歷經 90 分鐘。將反應物再攪拌一小時，然後以 EtOAc 稀釋，並以 1M 鹽酸，接著以飽和碳酸氫鈉與飽和氯化鈉洗滌洗滌兩次。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質自 EtOAc/己烷藉再結晶純化，而產生所要之化合物(1.5 克，3.991 毫莫耳，61.14% 產率)。

步驟 B：8-甲基喹啉 1-氧化物之製備：於 8-甲基喹啉(1.00 克，6.98 毫莫耳)在 DCM (21 毫升)中之溶液內，添加 3-氯基過氧苯甲酸(2.35 克，10.5 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 16 小時。將反應物以 EtOAc 稀釋，且以 20% 亞硫酸鈉、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上純化，以 1-10% MeOH/DCM 之梯度液溶離，而產生所要之化合物(0.440 克，2.76 毫莫耳，39.6% 產率)。

步驟 C：2-氯基-8-甲基喹啉之製備：於 8-甲基喹啉 1-氧化物(0.440 克，2.764 毫莫耳)在甲苯(10 毫升)中之溶液內，添加三

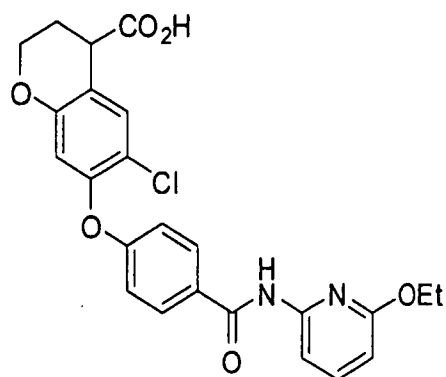
氯化磷鹽(1.265 毫升，13.82 毫莫耳)，並將反應物加熱至 80 °C，歷經 2 小時。使反應物冷卻至環境溫度，及濃縮。使粗製物質溶於 EtOAc 中，且以飽和碳酸氫鈉與飽和氯化鈉洗滌。將有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物(0.4 克，2.252 毫莫耳，81.47% 產率)。

步驟 D：6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(0.025 克，0.0665 毫莫耳)、2-氯基-8-甲基喹啉(0.0130 克，0.0732 毫莫耳)、X-PHOS(0.0238 克，0.0732 毫莫耳)及二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(0.00634 克，0.0133 毫莫耳)在 THF(0.6 毫升)中之溶液內，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鉀(0.0030 克，0.0033 毫莫耳)，並將反應物加熱至 60°C，歷經 16 小時。將反應物直接裝填至矽膠上，並以 5-70% EtOAc/ 己烷之梯度液溶離，而產生所要之化合物(0.024 克，0.0464 毫莫耳，69.8% 產率)。

步驟 E：6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於 6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(0.024 克，0.0464 毫莫耳)在 3:1 THF/MeOH(1 毫升)中之溶液內，添加 1M 氫氧化鈉(0.0511 毫升，0.0511 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 16 小時。使反應物濃縮至乾涸，並以稀鹽酸酸化。將反應物以 EtOAc 萃取兩次，且使合併之有機物質以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物(0.02 克，0.0409 毫莫耳，88.1% 產率)。MS (apci) m/z = 489.1 (M+H)。

實例 46

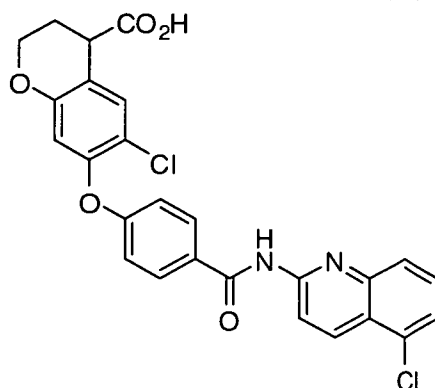
6-氯基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 45 之方法，以 4-甲基喹啉取代 8-甲基喹啉而製成。MS (apci) $m/z = 489.1$ (M+H)。

實例 47

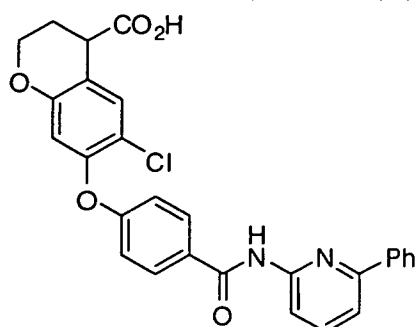
6-氯基-7-(4-(5-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 45 之方法，以試劑 5-氯基喹啉取代 8-甲基喹啉而製成。MS (apci) $m/z = 509.0$ (M+H)。

實例 48

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

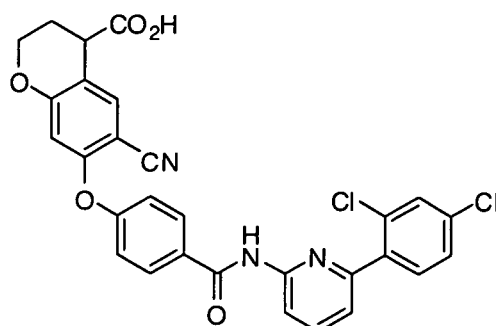


根據實例 45 之方法，以 2-氯基-6-苯基吡啶取代 8-甲基喹啉而製成。MS (apci) $m/z = 501.1$ (M+H)。

實例 49

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

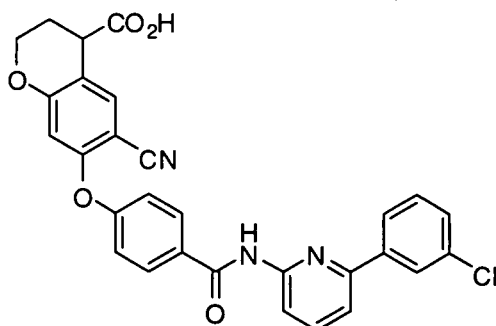
-4-羧酸



根據實例 39 之方法，以 2,4-二氯苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 560.1$ (M+H)。

實例 50

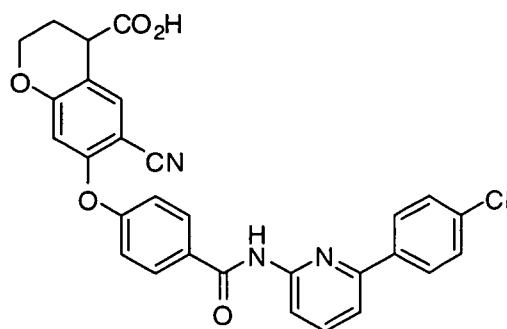
7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸



根據實例 39 之方法，以 3-氯苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 560.1$ (M+H)。

實例 51

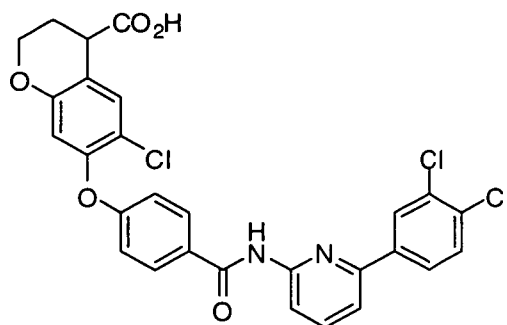
7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸



根據實例 39 之方法，以 4-氯苯基二羥基硼烷取代 3,4-二甲基苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 560.1$ (M+H)。

實例 52

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 B；1.00 克，2.654 毫莫耳)在二氯乙烷(2.6 毫升)與 DMF (1 滴)中之溶液內，添加氯化草醯(0.2778 毫升，3.185 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 2 小時。將反應物以吡啶(10 毫升)稀釋，並添加 6-溴基吡啶-2-胺(0.9183 克，5.308 毫莫耳)。將反應物加熱至 80°C，歷經 16 小時，然後冷卻至環境溫度，且以 EtOAc 稀釋。以 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌反應物。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質於矽膠上純化，以 5-70% EtOAc/己烷之線性梯度液溶離，而產生所要之化合物(1.2 克，2.257

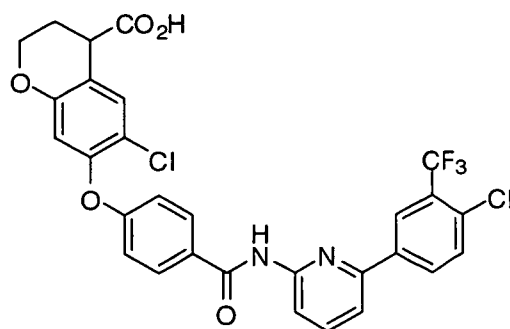
毫莫耳，85.02%產率)。

步驟B：6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(0.050克，0.094毫莫耳)、3,4-二氯苯基二羥基硼烷(0.023克，0.12毫莫耳)及碳酸鈉(0.030克，0.28毫莫耳)在甲苯(1毫升)與水(0.1毫升)中之經氫脫氣之溶液內，添加肆(三苯膦)鈾(0.0054克，0.0047毫莫耳)，並將反應物加熱至100℃，歷經16小時。將反應物直接裝填至矽膠上，且以5-70% EtOAc/己烷之線性梯度液溶離，而產生所要之化合物(0.051克，0.085毫莫耳，91%產率)。

步驟C：6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(0.051克，0.085毫莫耳)在3:1 v/v THF/乙醇(1毫升)中之溶液內，添加1M氫氧化鈉(0.20毫升，0.20毫莫耳)，並將反應物攪拌16小時。使反應物濃縮，溶於水中，及以1M鹽酸酸化。將反應物以EtOAc萃取兩次，且使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠製備型薄層層析法純化，以95:5:1 DCM/MeOH/冰醋酸溶離，而產生所要之化合物(0.032克，0.056毫莫耳，66%產率)。MS (apci) m/z = 569.0 (M+H)。

實例 53

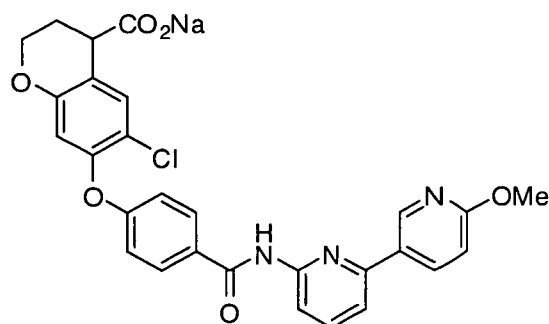
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-(三氯甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 52 之方法，以 3-(三氟甲基)-4-氯苯基二羥基硼烷取代 3,4-二氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) m/z = 603.0 (M+H)。

實例 54

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

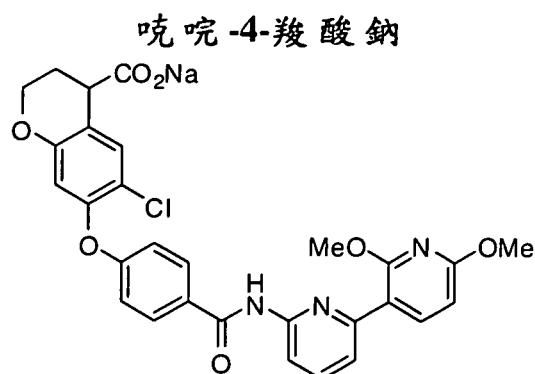


步驟 A：6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 52 之方法，以 6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷取代 3,4-二氯苯基二羥基硼烷而製成。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：於 6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (0.080 克，0.150 毫莫耳) 在 1:1 THF/ 甲醇 (2 毫升) 中之溶液內，添加甲醇鈉在甲醇中之 0.5M 溶液 (0.301 毫升，0.150 毫莫耳)，並將反應物攪拌 2 小時，然後濃縮，而產生所要之化合物 (0.080 克，0.144 毫莫耳，96.0% 產率)。MS (apci) m/z = 532.2 (M-Na+2H)。

實例 55

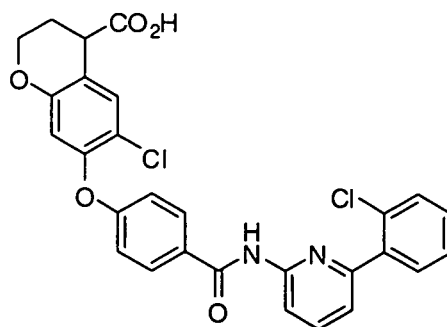
6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 54 之方法，以 2,6-二甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷取代 6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷而製成。MS (apci) m/z = 562.2 (M-Na+2H)。

實例 56

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



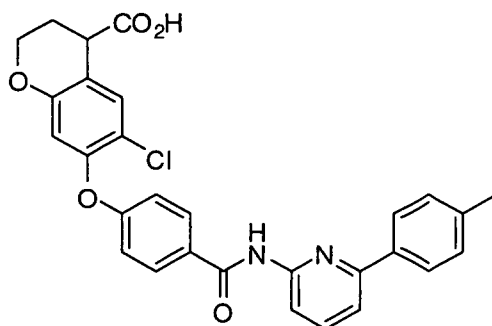
步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 82 之方法，以 2-氯苯基二羥基硼烷取代 2,4-二氯苯基二羥基硼烷而製成。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (0.010 克，0.0177 毫莫耳) 在 3:1 THF/乙醇 (1 毫升) 中之溶液內，添加 1M 氫氧化鈉 (0.0373 毫升，0.0373 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 16 小時。 [S]

使反應物濃縮，且以水稀釋。以 1M 鹽酸使反應物酸化，並以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠製備型薄層層析法純化，以 95:5:1 DCM/MeOH/ 冰醋酸溶離，而產生所要之化合物 (0.007 克，0.0124 毫莫耳，70.0% 產率)。MS (apci) $m/z = 535.1$ (M+H)。

實例 57

6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：6-對-甲苯基吡啶-2-胺鹽酸鹽之製備：於 6-溴基吡啶-2-胺 (0.500 克，2.89 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中之溶液內，添加苯甲醛 (0.313 克，2.95 毫莫耳)，並將反應物攪拌 30 分鐘。於其中添加對-甲苯基二羥基硼烷 (0.471 克，3.47 毫莫耳)、碳酸鈉 (0.368 克，3.47 毫莫耳) 及水 (10 毫升)，且使反應物以氫脫氣。添加肆(三苯膦)鈦 (0.167 克，0.144 毫莫耳)，並將反應物加熱至 100°C，歷經 60 小時。將反應物以 10 毫升甲苯與 10 毫升水稀釋，且收集有機層。將有機層以二氧陸園中之 4M 氯化氫 (1.44 毫升，5.78 毫莫耳) 逐滴處理，並激烈攪拌。經由過濾收集所形成之固體，而產生純 6-對-甲苯基吡啶-2-胺鹽酸鹽 (0.564 克，2.56 毫莫耳，88.4% 產率)。

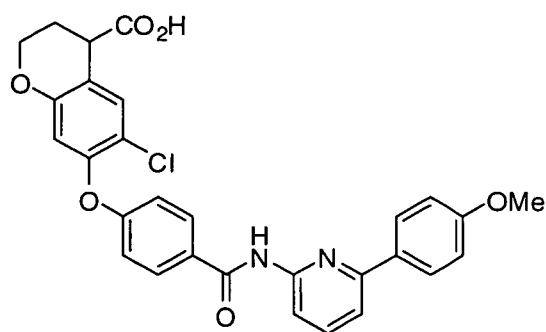
步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備B; 56毫克, 0.1486毫莫耳)在1,2-二氯乙烷(0.15毫升)與DMF(1滴)中之溶液內, 添加氯化草酸(15.56微升, 0.1783毫莫耳), 並將反應物攪拌2小時。於其中添加吡啶(0.6毫升)與6-對-甲苯基吡啶-2-胺鹽酸鹽(36.08毫克, 0.1635毫莫耳), 且將反應物加熱至80°C, 歷經16小時。將反應物以EtOAc稀釋, 並以10%檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化, 以5-70% EtOAc/己烷之梯度液溶離, 而產生所要之化合物(49毫克, 0.09024毫莫耳, 60.72%產率)。

步驟C: 6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(0.049克, 0.090毫莫耳)在3:1 THF/乙醇(1毫升)中之溶液內, 添加1M氫氧化鈉(0.19毫升, 0.19毫莫耳), 並將反應物在環境溫度下攪拌16小時。使反應物濃縮至乾涸, 且以1M鹽酸酸化。將反應物以水稀釋, 並以EtOAc萃取兩次。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生所要之化合物(0.035克, 0.068毫莫耳, 75%產率)。MS (apci) m/z = 515.1 (M+H)。

實例 58

6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

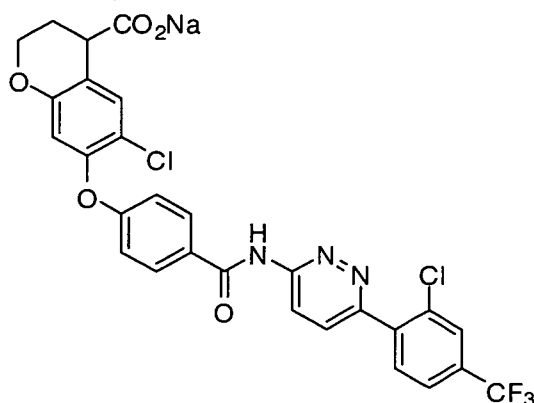


根據實例 57 之方法，以 4-甲氧苯基二羥基硼烷取代 4-甲基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 531.1$ (M+H)。

實例 59

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)

苯氧基)吡喃-4-羧酸鈉



步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-氯基嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡喃-4-羧酸乙酯之製備：於 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡喃-7-基氧基)苯甲酸 (製備 B；0.500 克，1.334 毫莫耳) 在 1,2-二氯乙烷 (1.3 毫升) 與 DMF (1 滴) 中之溶液內，添加氯化草鹽 (0.1396 毫升，1.601 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 1 小時。將反應物以吡啶 (5 毫升) 稀釋，且添加 6-氯基嗒吡-3-胺 (0.2592 克，2.001 毫莫耳)。將反應物加熱至 80°C，歷經 16 小時，然後以 EtOAc 稀釋，並以 1M 鹽酸、碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉矽膠層析純化，以 5-70% EtOAc/己烷之線性梯度液溶

離，而產生所要之化合物(0.5 克，1.028 毫莫耳，77.07% 產率)。

步驟 B: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：使 6-氯基-7-(4-(6-氯基嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (0.131 克，0.268 毫莫耳)、2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷 (0.0903 克，0.402 毫莫耳) 及 20% 碳酸鈉水溶液 (0.426 毫升，0.805 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 中之溶液以氫脫氣，然後添加 4-(三苯膦)鈀 (0.0155 克，0.0134 毫莫耳)，並將反應物加熱至 110°C，歷經 16 小時。將反應混合物直接裝填至矽膠上，並以 5-70% EtOAc/ 己烷之線性梯度液溶離而純化，而產生所要之化合物 (0.034 克，0.0538 毫莫耳，20.0% 產率)。

步驟 C: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (0.034 克，0.054 毫莫耳) 在 3:1 THF/EtOH (1 毫升) 中之溶液內，添加 1M 氫氧化鈉 (0.22 毫升，0.22 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 16 小時。使反應物濃縮至乾涸，溶於水中，且以 1M 鹽酸酸化。以 EtOAc 萃取反應物兩次，並將合併之有機層以飽和氯化鈉洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物 (0.030 克，0.050 毫莫耳，92% 產率)。

步驟 D: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：於 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧

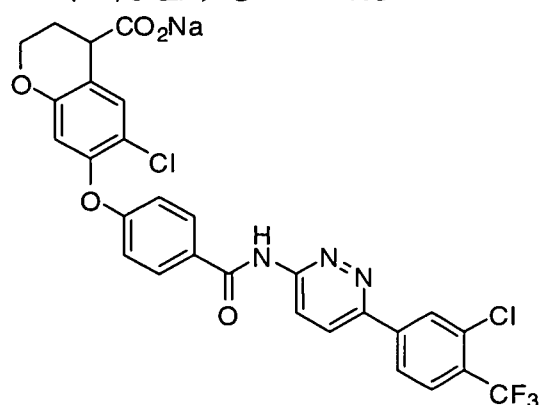
LSI

酸 (0.030 克, 0.050 毫莫耳) 在 MeOH (2 毫升) 中之溶液內, 添加
 甲醇鈉在甲醇中之 0.5M 溶液 (0.099 毫升, 0.050 毫莫耳), 並
 將反應物攪拌 2 小時。使反應物濃縮, 而產生所要之化合物
 (0.030 克, 0.048 毫莫耳, 96% 產率)。MS (apci) $m/z = 603.9$
 (M-Na+2H)。

實例 60

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯基-4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)

苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

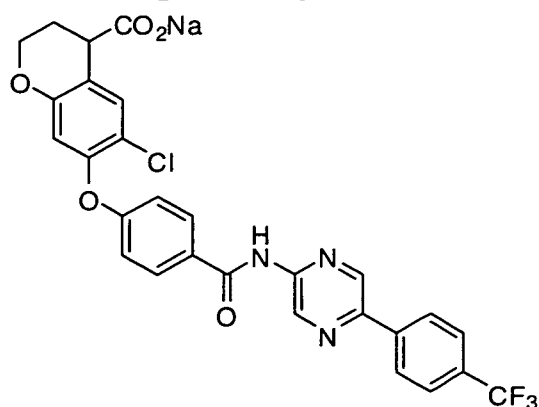


根據實例 59 之方法, 以 3-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼
 烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci)
 $m/z = 603.9$ (M-Na+2H)。

實例 61

6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸鈉

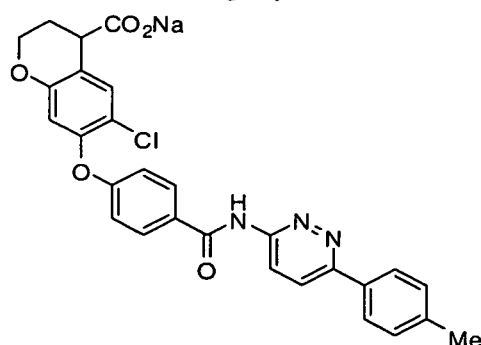


步驟 A：7-(4-(5-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 59 步驟 A 之方法，使用 2-胺基-5-溴基吡啶替代 6-氯基吡啶-3-胺而製成。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 59 步驟 B-D 之方法，使用 4-三氟甲基苯基二羥基硼烷替代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷，製自 7-(4-(5-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯。MS (apci) $m/z = 570.0$ (M-Na+2H)。

實例 62

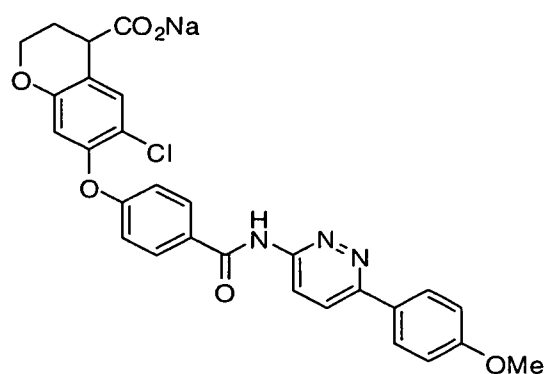
6-氯基-7-(4-(6-對-甲基苯基吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 4-甲基苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 516.0$ (M-Na+2H)。

實例 63

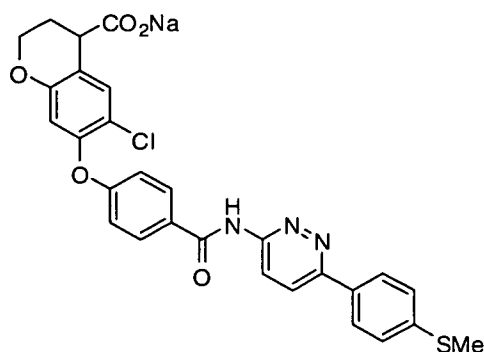
6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 4-甲氧基苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 532.1$ (M-Na+2H)。

實例 64

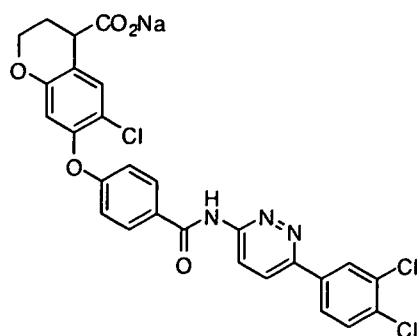
6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 4-硫基甲基苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 548.1$ (M-Na+2H)。

實例 65

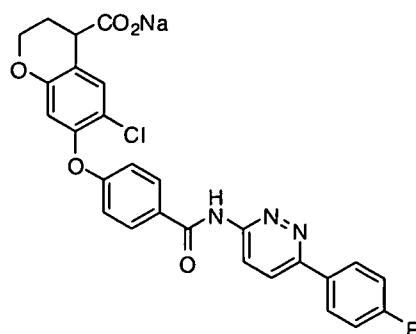
6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 3,4-二氯苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 570.0$ (M-Na+2H)。

實例 66

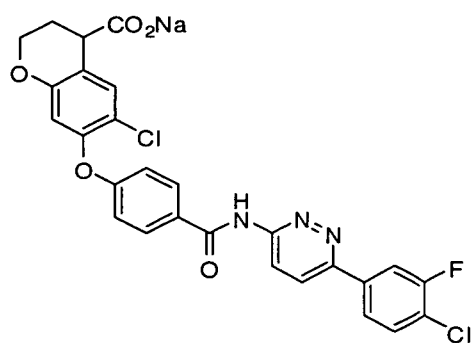
6-氯基-7-(4-(6-(4-氟苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 4-氟苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 520.1$ (M-Na+2H)。

實例 67

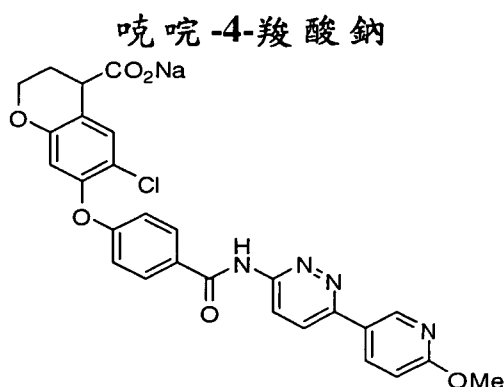
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氟苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法，以 3-氟基 -4-氯 苯基 二羥基 硼烷 取代 2-氯基 -4-(三 氟 甲 基) 苯基 二羥基 硼烷 而 製 成。MS (apci) $m/z = 544.0$ (M-Na+2H)。

實例 68

6-氯基 -7-(4-(6-(6-甲 氧 基 吡 啶 -3-基) 嗒 咩 -3-基 胺 甲 鹽 基) 苯 氧 基)



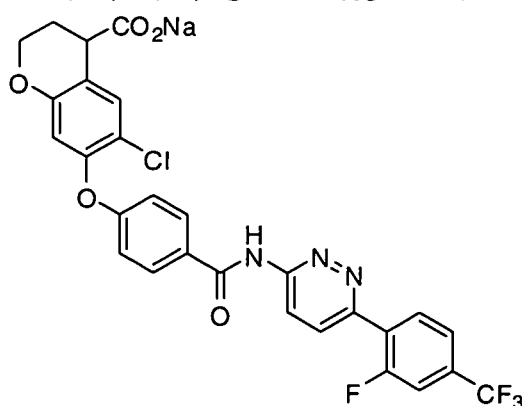
根據實例 59 之方法，以 6-甲 氧 基 吡 啶 -3-基 二羥基 硼烷 取 代 2-氯基 -4-(三 氟 甲 基) 苯基 二羥基 硼烷 而 製 成。MS (apci) $m/z = 533.0$ (M-Na+2H)。

實例 69

6-氯基 -7-(4-(6-(2,6-二 甲 氧 基 吡 啶 -3-基) 嗒 咩 -3-基 胺 甲 鹽 基) 苯 氧 基) 吡 咩 -4-羧 酸 鈉

實例 70

苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



151

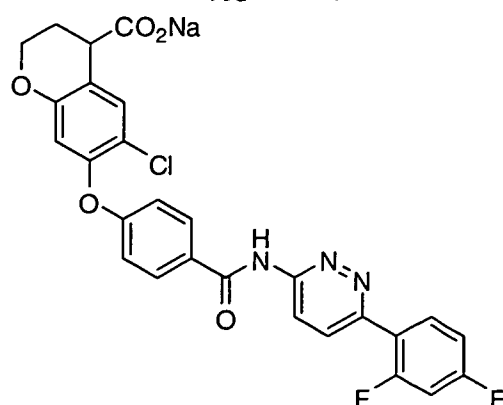
無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質於矽膠上藉急驟式層析純化，以 0-10% 甲醇/EtOAc 之線性梯度液溶離，而產生所要之化合物 (0.086 克，0.334 毫莫耳，14.4% 產率)。

步驟 B: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：使用實例 57 步驟 B 與 C 之程序，製自 6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-胺。

步驟 C: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：於 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (0.071 克，0.12 毫莫耳) 在 1:1 THF/ 甲醇 (2 毫升) 中之溶液內，添加甲醇鈉在甲醇中之 0.5M 溶液 (0.24 毫升，0.12 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 2 小時。使反應物濃縮，而產生所要之化合物 (0.071 克，0.12 毫莫耳，96% 產率)。MS (apci) $m/z = 588.0$ (M-Na+2H)。

實例 71

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



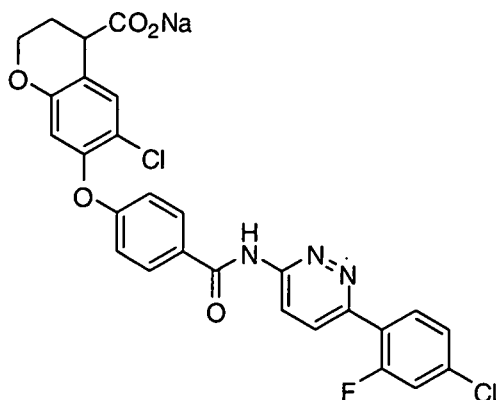
根據實例 70 之方法，以 2,4-二氯苯基二羥基硼烷取代 2-氯

基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 538.0$ (M-Na+2H)。

實例 72

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氟苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

啉-4-羧酸鈉

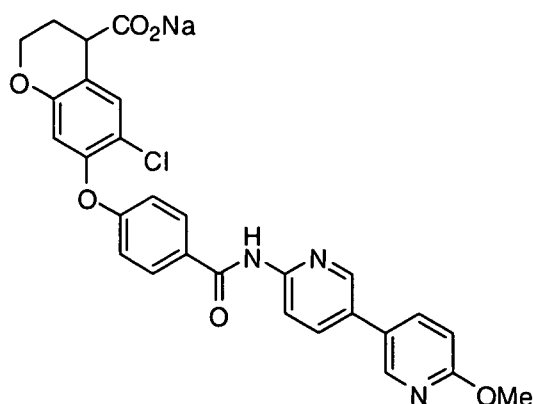


根據實例 70 之方法，以 2-氯基-4-氯苯基二羥基硼烷取代 2-氯基-4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 554.0$ (M-Na+2H)。

實例 73

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

-4-羧酸鈉



步驟 A 與 B：6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉-4-羧酸之製備：根據關於實例 52 之程序，使用 5-溴基吡啶-2-胺替代 6-氯基吡啶-2-胺，並在步驟 B 中，使

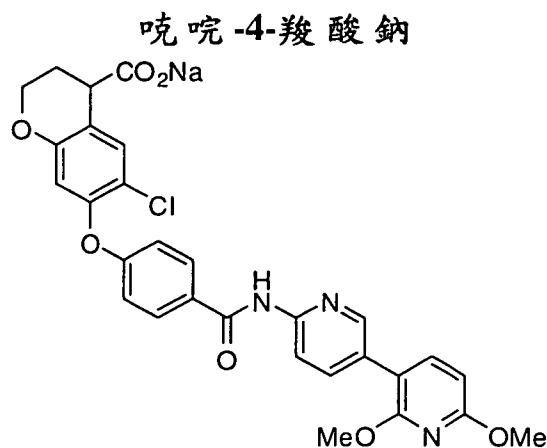
[S]

用 6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷替代 3,4-二氯苯基二羥基硼烷而製成。

步驟 C：6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：於 6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (0.040 克，0.0752 毫莫耳) 在 1:1 THF/MeOH (2 毫升) 中之溶液內，添加甲醇鈉在甲醇中之 0.5M 溶液 (0.150 毫升，0.0752 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 2 小時。使反應物濃縮，而產生所要之化合物 (0.040 克，0.0722 毫莫耳，96.0% 產率)。MS (apci) $m/z = 532.2$ (M-Na+2H)。

實例 74

6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

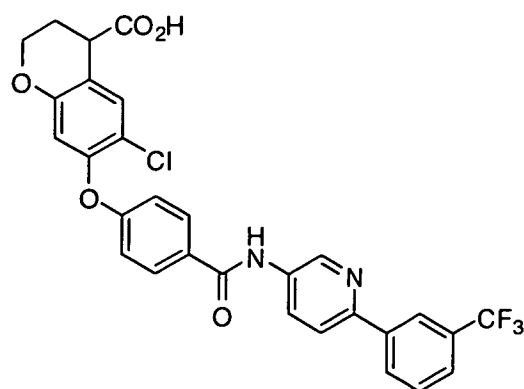


根據實例 73 之方法，以 2,6-二甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷取代 6-甲氧基吡啶-3-基二羥基硼烷而製成。MS (apci) $m/z = 562.2$ (M-Na+2H)。

實例 75

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

吡啶-4-羧酸

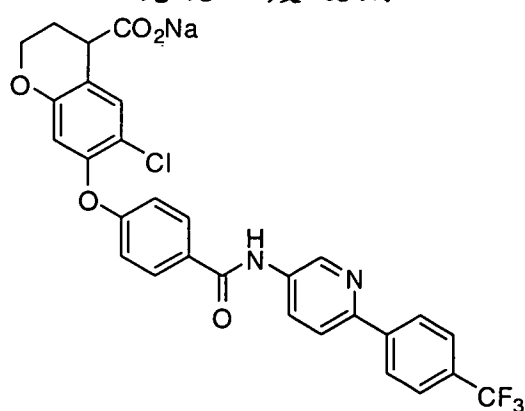


根據關於實例 52 之程序，使用下述修正製成：在步驟 A 中，使用 6-溴基吡啶-3-胺替代 6-氯基吡啶-2-胺，並在步驟 B 中，使用 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷替代 3,4-二氯苯基二羥基硼烷。MS (apci) $m/z = 569$ (M+H)。

實例 76

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A 與 B：6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據關於實例 52 之程序，使用下述修正製成：在步驟 A 中，使用 6-溴基吡啶-3-胺替代 6-氯基吡啶-2-胺，並在步驟 B 中，使用 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷替代 3,4-二氯苯基二羥基硼烷。

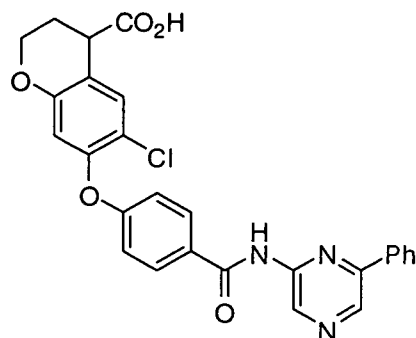
步驟 C：6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據關於實例 73 步驟 C 之

[S]

程序製成。MS (apci) $m/z = 569.2$ (M-Na+2H)。

實例 77

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



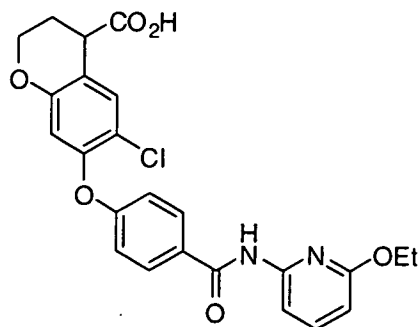
步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯：於小玻璃瓶中，在環境溫度下，使氫起泡經過 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯 (50 毫克，0.133 毫莫耳；實例 45 步驟 A) 與 2-氯基-6-苯基吡啶 (25.4 毫克，0.133 毫莫耳) 之四氫呋喃 (665 微升) 溶液。添加碳酸鉍 (47.7 毫克，0.146 毫莫耳)、XPHOS 配位體 (12.7 毫克，0.0266 毫莫耳) 及參 (二苯亞甲基丙酮) 二鈹 (0) (6.09 毫克，0.0066 毫莫耳)。使氫起泡經過反應物，歷經兩分鐘，並將小玻璃瓶加蓋。將反應物加熱至 60°C (油浴溫度)，歷經 18 小時。使反應物冷卻至環境溫度，且施加至矽膠。以醋酸乙酯/己烷 (20 至 85%) 之梯度液溶離，提供標題化合物 (65 毫克，92%)，為灰白色固體。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：於環境溫度下，將 2:1 THF-乙醇 (1.2 毫升) 中之 6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (31 毫克，0.0585 毫莫耳) 以 1.0N 氫氧化鈉水溶液 (87.7 微升，0.0877 毫莫耳) 處理。18 小時後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，並以 1.0N 氯化氫水溶液 (117 微升，0.117 毫莫耳) 酸化。

將反應物轉移至分液漏斗，且以鹽水洗滌。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，以提供標題化合物 (26 毫克，89%)，為灰白色固體。MS (apci) $m/z = 502.2$ (M+H)。

實例 78

6-氯基-7-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

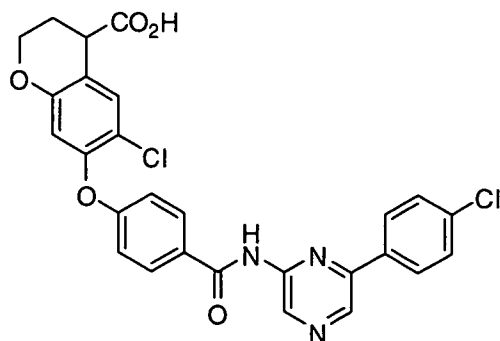


步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯：根據實例 77 步驟 A，以 2-氯基-6-乙氧基吡啶置換 2-氯基-6-苯基吡啶而製成，提供 57 毫克 (81%) 標題化合物。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 77 步驟 B 製成，以提供標題化合物 (49 毫克，91%)，為白色固體。MS (apci) $m/z = 469.1$ (M+H)。

實例 79

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：2-氯基-6-(4-氯苯基)吡啶之製備：將甲苯-乙醇 (4:1)，

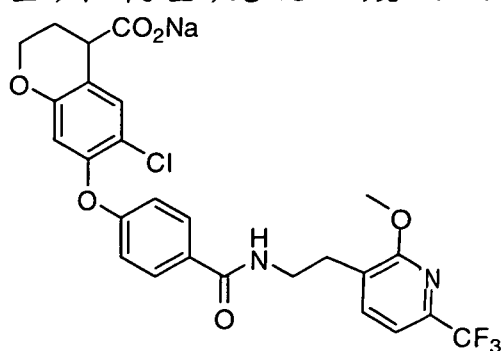
17 毫升) 中之 2,6-二氯吡啶 (779 毫克, 5.23 毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷 (899 毫克, 5.75 毫莫耳) 及碳酸鉀 (2876 微升, 2M 溶液, 5.75 毫莫耳) 以氫噴射 5 分鐘。添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (604 毫克, 0.52 毫莫耳), 並將混合物再噴射 2 分鐘。將反應物加熱至 65 °C, 歷經 16 小時, 然後冷卻至環境溫度, 在真空中濃縮, 且溶於 25 毫升醋酸乙酯中。將醋酸乙酯溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水溶液洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及在矽膠上純化。以 2-30% 醋酸乙酯-己烷之梯度液溶離, 提供標題化合物 (389 毫克, 33%), 為白色固體。

步驟 B: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備: 根據實例 77 步驟 A 製成, 其中以 2-氯基-6-(4-氯苯基)吡啶置換 2-氯基-6-苯基吡啶, 提供 68 毫克 (91%) 標題化合物。

步驟 C: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 根據實例 77 步驟 B 製成, 以提供標題化合物 (29 毫克, 45%), 為白色固體。MS (apci) $m/z = 536.1$ (M+H)。

實例 80

6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟A：2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶之製備：於環境溫度下，將2-甲氧基-6-(三氟甲基)菸鹼醛(300毫克，1.46毫莫耳)(實例139步驟A)以硝基甲烷(790微升，14.6毫莫耳)處理。添加固體甲胺鹽酸鹽(77.0毫克，1.14毫莫耳)與醋酸鈉(93.6毫克，1.14毫莫耳)，並將無色反應混合物於環境溫度下迅速攪拌14小時。將反應混合物直接施加至矽膠，並以2至20%醋酸乙酯-己烷溶離，以提供所要之化合物(193毫克，0.778毫莫耳，53.2%產率)，為黃色固體。

步驟B：2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺之製備：於硼氫化鋰(71.2毫克，3.27毫莫耳)在四氫呋喃(5毫升)中之懸浮液內，在環境溫度下，添加氯基三甲基矽烷(826微升，6.53毫莫耳)(放熱反應)，並將反應物攪拌30分鐘。添加2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶(193毫克，0.778毫莫耳)，且將反應物加熱至回流，歷經6小時。使反應物冷卻至環境溫度，並藉由添加1M HCl(9毫升)使反應淬滅。15分鐘後，將反應物以水稀釋，且以醚與己烷洗滌。以5N氫氧化鈉水溶液調整水層至pH 13，並以醋酸乙酯(2 x 25毫升)萃取。將合併之醋酸乙酯萃液以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物(143毫克，0.649毫莫耳，83.5%產率)。

步驟C：6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於環境溫度下，將二氯甲烷(1毫升)中之2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺(140毫克，0.637毫莫耳)以4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-

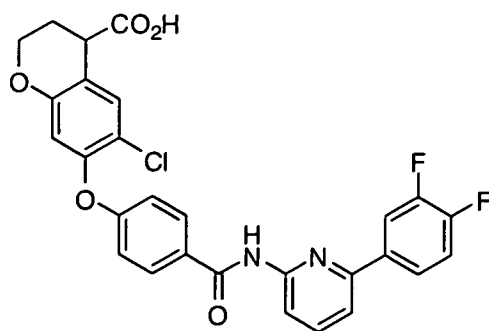
基氧基)苯甲酸(製備B; 240毫克, 0.637毫莫耳)、N1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺鹽酸鹽(147毫克, 0.764毫莫耳)及4-(二甲胺基)吡啶(7.78毫克, 0.0637毫莫耳)相繼處理。14小時後, 將反應物直接施加至矽膠。以醋酸乙酯(50-80%)溶離, 提供所要之化合物(264毫克, 0.456毫莫耳, 71.6%產率), 為白色固體。

步驟D: 6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 根據實例77步驟B製成, 以提供標題化合物(266毫克, 105%), 為白色固體。

步驟E: 6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備: 於環境溫度下, 將2:1 THF-MeOH (2毫升)中之6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(255毫克, 0.463毫莫耳)以甲醇中之0.5N甲醇鈉(926微升, 0.463毫莫耳)處理。15分鐘後, 使反應物在真空中濃縮。使此物質懸浮於醋酸乙酯中, 及濃縮成固體。使此固體懸浮於醋酸乙酯中, 添加己烷, 並使混合物在真空中濃縮成固體。使此物質懸浮於二氯甲烷中, 添加己烷, 且使懸浮液濃縮, 以提供所要之化合物(268毫克, 0.468毫莫耳, 101%產率), 為固體。MS (apci) $m/z = 551.0$ (M-Na+2H)。

實例 81

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

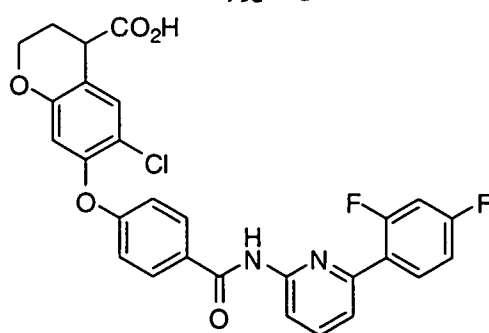


步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 52 步驟 B，以 3,4-二氟苯基二羥基硼烷取代該實例之二羥基硼烷而製成，以提供標題化合物 (32 毫克，75%)。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 52 步驟 B 製成，以提供標題化合物 (28 毫克，91%)，為白色固體。MS (apci) $m/z = 537.1$ (M+H)。

實例 82

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於小玻璃瓶中，將 i-PrOH (1 毫升) 中之 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯 (實例 52 步驟 A，40 毫克，0.0752 毫莫耳)、2,4-二氟苯基二羥基硼烷 (15.4 毫克，0.0978 毫莫耳) 及 氟化鉍 (29.7 [S])

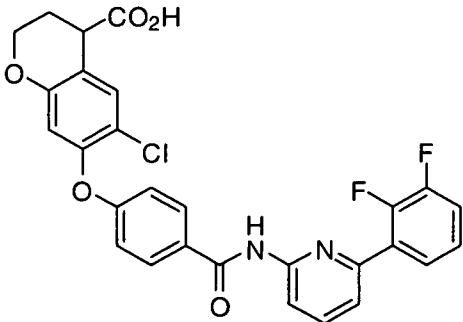
毫克，0.196 毫莫耳) 以氫噴射 2 分鐘。添加二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鈹(II) 二氯甲烷加成物 (3.09 毫克，0.00376 毫莫耳) 與三乙胺 (15.7 微升，0.113 毫莫耳)，並將小玻璃瓶加蓋。將反應物加熱至 105°C，歷經 90 分鐘。將反應物直接施加至矽膠管柱，並以 20 至 80% 醋酸乙酯/己烷梯度液溶離，以提供標題化合物 (30 毫克，0.0531 毫莫耳，70.6% 產率)，為白色泡沫物。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 77 步驟 B 製成，以提供標題化合物 (29 毫克，80%)，為白色固體。MS (apci) $m/z = 537.1$ (M+H)。

下列化合物亦根據實例 82 之方法製成。

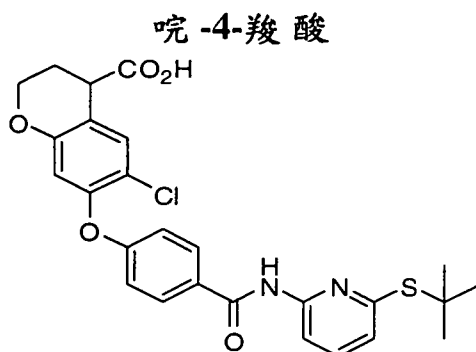
實例#	結構	名稱	MS (apci)
83		6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 547.1$ (M+H)。
84		6-氯基-7-(4-(6-(4-氟基-3-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 533.1$ (M+H)。

85		7-(4-(6-(4-第三-丁基苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	$m/z = 557.2$ (M+H)。
86		6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氟苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 553.0$ (M+H)。
87		6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氟苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 553.0$ (M+H)。
88		6-氯基-7-(4-(6-(3-氟基-4-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 533.1$ (M+H)。
89		6-氯基-7-(4-(6-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	$m/z = 537.1$ (M+H)。

90		6-氯基-7-(4-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡喃-4-羧酸	m/z = 537.1 (M+H)。
----	---	---	--------------------

實例 91

7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡喃-4-羧酸

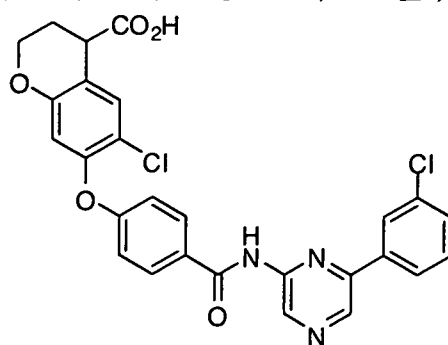


步驟 A: 2-(第三-丁基硫基)-6-氯吡啶之製備: 於小玻璃瓶中, 在環境溫度下, 將 2-甲基丙烷-2-硫羧酸鈉 (188 毫克, 1.68 毫莫耳) 在 DMF 中之懸浮液以 2,6-二氯吡啶 (4865 微升, 1.46 毫莫耳) 處理。將小玻璃瓶加蓋, 並加熱至 80°C, 且迅速攪拌無色溶液。12 小時後, 使反應物冷卻至環境溫度, 並以醋酸乙酯稀釋。將醋酸乙酯溶液以鹽水溶液洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及在矽膠上純化。以 2% 至 10% 醋酸乙酯 / 己烷溶離, 提供標題化合物 (271 毫克, 1.34 毫莫耳, 92.0% 產率), 為淡黃色油。

步驟 B-C: 7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡喃-4-羧酸之製備: 根據實例 77 步驟 A-B 之方法製成, 以提供標題化合物。MS (apci) m/z = 512.9 (M+H)。

實例 92

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

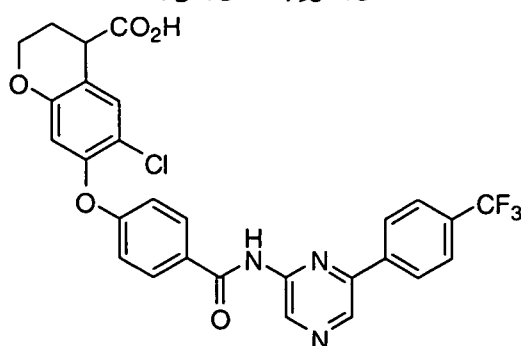


步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 52 步驟 A 之方法，以 2-胺基-6-氯基吡啶取代 6-溴基吡啶-2-胺而製成，以提供標題化合物 (260 毫克，87%)，為白色固體。

步驟 B-C：6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 82 步驟 A-B 之方法製成，以提供標題化合物 (31 毫克，82%)。MS (apci) $m/z = 536.1$ (M+H)。

實例 93

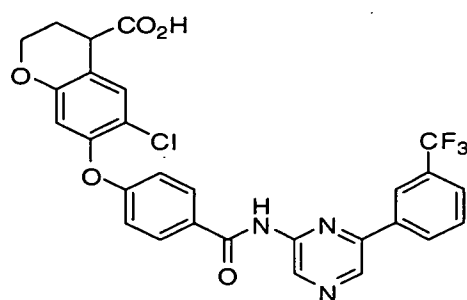
6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 92 之方法製成。MS (apci) $m/z = 570.1$ (M+H)。

實例 94

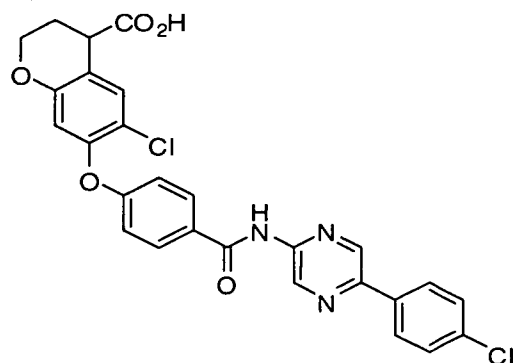
6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 92 之方法製成。MS (apci) $m/z = 570.1$ (M+H)。

實例 95

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡嘰啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

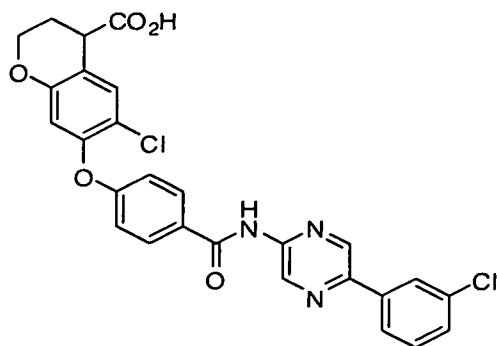


步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-氯基吡嘰啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例 52 步驟 A 之方法，以 2-胺基-5-溴基吡嘰啉取代 6-溴基吡啶-2-胺而製成，以提供標題化合物 (556 毫克，89%)，為白色固體。

步驟 B-C：6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡嘰啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 82 步驟 A-B 之方法製成，以提供標題化合物。MS (apci) $m/z = 536.1$ (M+H)。

實例 96

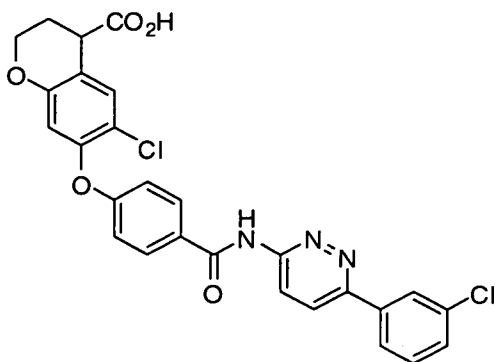
6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡嘰啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 95 之方法製成。MS (apci) $m/z = 536.1$ (M+H)。

實例 97

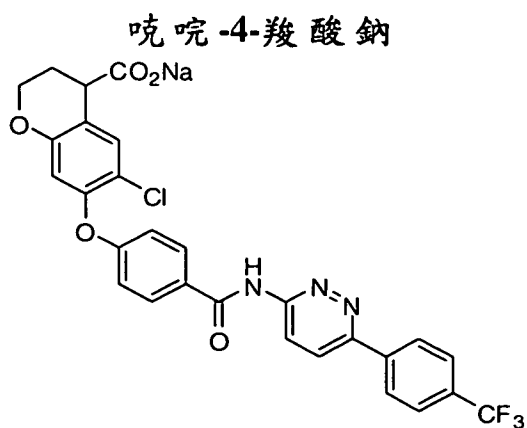
6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)嘧啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 59 步驟 A-C 之方法製成。MS (apci) $m/z = 535.9$ (M+H)。

實例 98

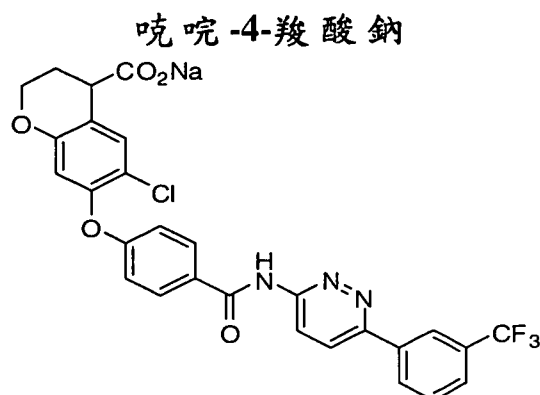
6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 59 之方法製成。MS (apci) $m/z = 569.9$ (M-Na+2H)。

實例 99

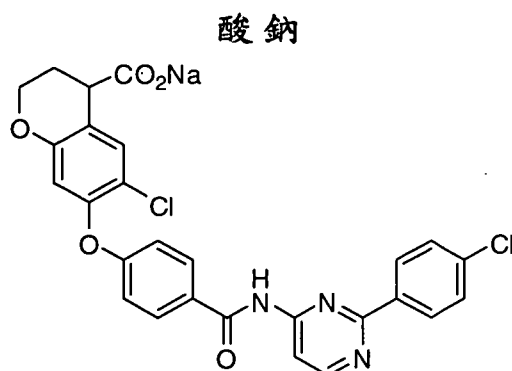
6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)嗒咩-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 59 之方法製成。MS (apci) $m/z = 570.0$ (M-Na+2H)。

實例 100

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A：2-(4-氯苯基)-4-甲氧基嘧啶之製備：於小玻璃瓶中，將甲苯 (17 毫升) 中之 2-氯基-4-甲氧基嘧啶 (509 毫克，3.52 毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷 (826 毫克，5.28 毫莫耳) 及碳酸鈉 (3732 微升，7.04 毫莫耳) 以氫噴射 2 分鐘。添加 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (203 毫克，0.176 毫莫耳)，並將反應混合物再噴射 1 分鐘。將小玻璃瓶加蓋，並將反應物加熱至 115°C ，歷經 19 小時。使反應物冷卻至環境溫度，且以醋酸乙酯稀釋。將有機層以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及在矽膠上純化。以 2-20% 醋酸乙酯 / 己烷梯度液溶離，提供標題化合

物(161毫克, 0.730毫莫耳, 20.7%產率), 為白色泡沫物。

步驟B: 2-(4-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮之製備: 於環境溫度下, 將水(1.5毫升)中之2-(4-氯苯基)-4-甲氧基嘧啶(161毫克, 0.730毫莫耳)以濃鹽酸(608微升, 7.30毫莫耳)處理。將此懸浮液加熱至回流, 於此段期間, 反應物變成透明溶液。12小時後, 使反應物冷卻至環境溫度, 並將所形成之白色懸浮液以水稀釋, 及過濾。將固體以水洗滌, 並在高真空下乾燥, 以提供標題化合物(100毫克, 0.484毫莫耳, 66.3%產率), 為白色固體。

步驟C: 4-氯基-2-(4-氯苯基)嘧啶之製備: 在環境溫度下, 將已懸浮於甲苯(2毫升)中之2-(4-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮(100毫克, 0.4840毫莫耳)以三氯化磷(443.0微升, 4.840毫莫耳)處理。將此懸浮液加熱至回流, 此時, 反應物變成無色溶液。4小時後, 使反應物冷卻至環境溫度, 及在真空中濃縮, 而得白色固體。將反應物以二氯甲烷稀釋, 並以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。使有機物質以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及在矽膠上純化。以2-20%醋酸乙酯/己烷溶離, 提供標題化合物(99毫克, 0.4399毫莫耳, 90.89%產率), 為白色固體。

步驟D-E: 6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 根據實例77步驟A-B之方法製成, 以提供標題化合物, 為白色固體。

步驟F: 6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備: 根據實例59步驟D之方法製成。

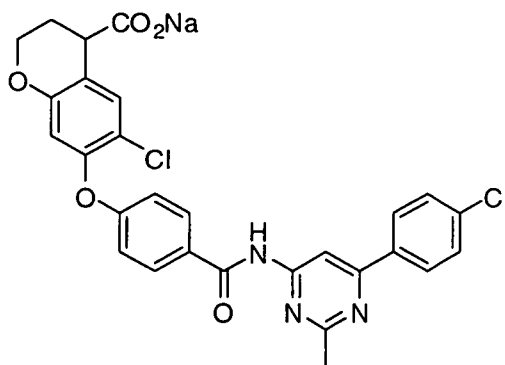
[S]

MS (apci) $m/z = 536.0$ (M-Na+2H)。

實例 101

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-2-甲基嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉

-4-羧酸鈉

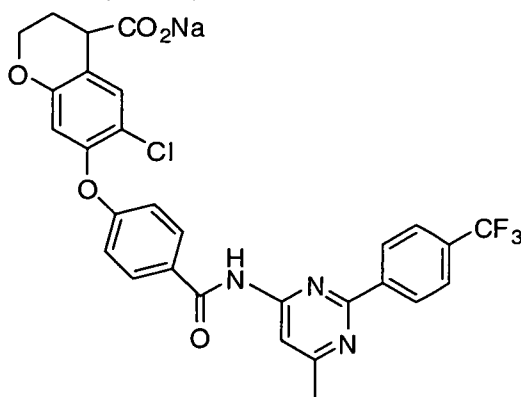


根據實例 100 之方法製成。MS (apci) $m/z = 550.0$ (M-Na+2H)。

實例 102

6-氯基-7-(4-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉

-4-羧酸鈉

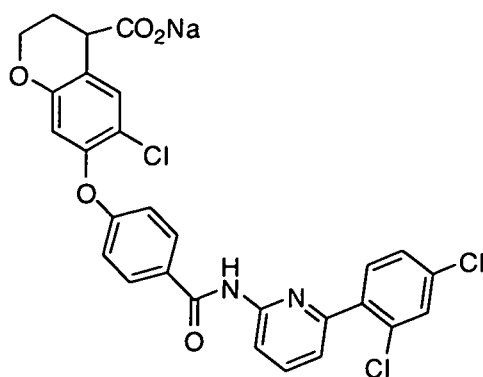


根據實例 100 之方法製成。MS (apci) $m/z = 584.0$ (M-Na+2H)。

實例 103

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啉

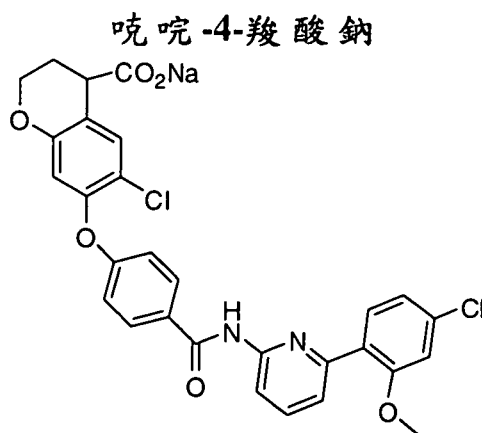
-4-羧酸鈉



根據實例 82 與實例 59 步驟 A 之方法製成。MS (apci) m/z = 571.0 (M-Na+2H)。

實例 104

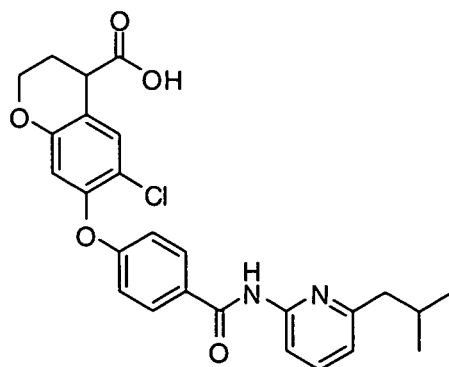
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-甲氧基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



根據實例 103 之方法製成。MS (apci) m/z = 565.1 (M-Na+2H)。

實例 105

6-氯基-7-(4-(6-異丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



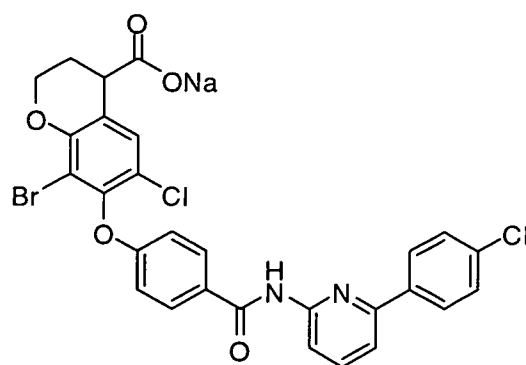
於 THF (0.5 毫升) 中之 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯 (實例 52 步驟 A, 0.021 克, 0.039 毫

[S]

莫耳)內，添加 THF 中之 0.5 異丁基溴化鋅 (0.12 毫升，0.059 毫莫耳)，接著為雙(三-第三-丁基膦)鉀 (0) (0.0010 克，0.0020 毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌 1 小時。將反應物裝填至矽膠上，且產物係使用 3:1 己烷/醋酸乙酯溶離。使所形成之油溶於 THF/MeOH/1N NaOH (0.5 毫升/0.5 毫升/0.25 毫升) 中，並在環境溫度下攪拌 3 小時。將反應物以 DCM (35 毫升) 稀釋，且以水洗滌，並以 1N HCl 使其呈酸性 (pH = 5)。將有機層以鹽水 (10 毫升) 洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮，而得標題化合物 (0.013 克，0.027 毫莫耳，68% 產率)，為白色固體。MS (ESI) $m/z = 481.31$ (M+H)。

實例 106

8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A：8-溴基-6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯 (5.14 克，20.0 毫莫耳) 在冰醋酸 (50 毫升) 中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，以六等份添加溴 (1.2 毫升，24 毫莫耳)，在各次添加之間等待 30-60 秒，以供溴顏色脫色。在添加完成後，使溶液濃縮，並自甲苯濃縮殘留物，然後於醋酸乙酯 (200 毫升) 與 5% 亞硫酸氫鈉

(100 毫升)之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，然後在環境溫度下與活性炭(2 克)一起攪拌 20 分鐘。藉由經過玻璃微纖維濾器過濾移除炭，且使濾液濃縮，而得 8-溴基-6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯，為淡褐色油(6.05 克，90% 產率)。

步驟 B：8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 8-溴基-6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(4.00 克，11.9 毫莫耳)與 4-氯基-3-硝基苯甲酸第三-丁酯(3.16 克，13.1 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(66 毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加固體碳酸鉀(2.64 克，19.1 毫莫耳)。將所形成之混合物於設定至 90°C 之油浴中攪拌 30 分鐘。使混合物冷卻至環境溫度，並倒入含有水(600 毫升)之分液漏斗中。添加氯仿(300 毫升)，接著為 1M 鹽酸(100 毫升)。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 90/10 己烷/醋酸乙酯溶離，而得所要之化合物，為淡黃色玻璃物質(4.33 克，65% 產率)。

步驟 C：7-(2-胺基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-8-溴基-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(2.00 克，3.59 毫莫耳)在四氫呋喃(15 毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加鋅粉(4.70 克，71.8 毫莫耳)，接著為飽和氯化銨溶液(7.5 毫升)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌 1 小時。使混合物經過玻璃微纖維濾器過濾，以移除不溶性鋅固體，並將固體以四氫呋喃洗滌兩次。使合併之濾液及洗液濃縮，以

移除大部份四氫呋喃，且使殘留物於醋酸乙酯(100毫升)與水(50毫升)之間作分液處理。將有機層以鹽水(50毫升)洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得所要之化合物，為淡褐色玻璃物質(1.61克，85%產率)。

步驟D：8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將N,N-二甲基甲醯胺(20毫升)於設定至70℃之油浴中加熱。添加亞硝酸異丁酯(0.90毫升，7.6毫莫耳)，並於所形成之經攪拌溶液中，在68℃下，逐滴添加7-(2-胺基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-8-溴基-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(1.6克，6.0毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(6毫升)中之溶液，歷經5分鐘。將所形成之溶液在70℃下攪拌30分鐘。使所形成之紅色溶液冷卻至環境溫度，並於水(600毫升)與醋酸乙酯(50毫升)之間作分液處理。將有機層以1M鹽酸(10毫升)與鹽水(10毫升)洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以95/5至85/15己烷/醋酸乙酯溶離，而得8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯，為橘色油(0.27克，17%產率)。

步驟E：4-(8-溴基-6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備：於8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(0.26克，0.51毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加三氟醋酸(5毫升)。將所形成之溶液於環境溫度下攪拌30分鐘。濃縮溶液，並使殘留玻璃態固體再溶解於醋酸乙酯(2毫升)中。添加己烷(10毫升)，且在混合數分鐘後，產物係固化。將混合物濃縮，

以獲得所要之化合物，為淡褐色粉末(0.23克，99%產率)。

步驟F：8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-(8-溴基-6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(0.18克，0.40毫莫耳)在二氯化亞硫醯(5毫升)中之溶液攪拌，並加熱至溫和回流，歷經30分鐘。使溶液冷卻至環境溫度，及濃縮。使殘留之淡黃色固體溶於二氯甲烷(4毫升)中。於所形成之經攪拌溶液中，在環境溫度下，添加6-(4-氯苯基)吡啶-2-胺鹽酸鹽(96.6毫克，0.40毫莫耳)，接著為N,N-二異丙基乙胺(0.28毫升，1.60毫莫耳)。溶液形成，並於環境溫度下持續攪拌3小時。將溶液以醋酸乙酯(20毫升)與1M鹽酸(10毫升)稀釋，然後轉移至分液漏斗。在振盪後，將有機層以10毫升液份之水、10%碳酸鈉及鹽水連續洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及蒸發。使殘留油於矽膠上藉層析純化，以80/20己烷/醋酸乙酯溶離，而得所要之化合物，為無色油(0.15克，58%產率)。

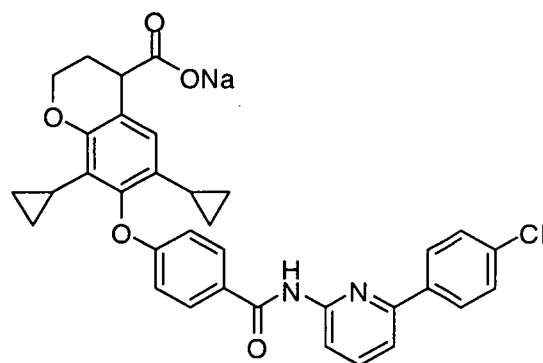
步驟G：8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：於8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(28毫克，0.044毫莫耳)在四氫呋喃(0.5毫升)與乙醇(0.25毫升)混合物中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加1M氫氧化鈉(0.17毫升，0.17毫莫耳)。將所形成之稍微混濁混合物於環境溫度下激烈攪拌1小時。使反應混合物在醋酸乙酯(4毫升)與1M鹽酸(2毫升)之間作分液處理。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得羧酸，為無色油(21毫克，78%產率)。

[5]

在轉化成鈉鹽後，使此油溶於甲醇(1毫升)中，並以甲醇鈉在甲醇中之25% (w/v) 溶液(7.8微升，0.034毫莫耳)處理。使所形成之溶液濃縮，並使殘留物自醚濃縮兩次，而得所要之化合物，為淡黃色固體(21毫克，78%產率)。MS (apci) m/z = 613.0 ($M+2H-Na$)。

實例 107

7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6,8-二環丙基吡喃-4-羧酸鈉



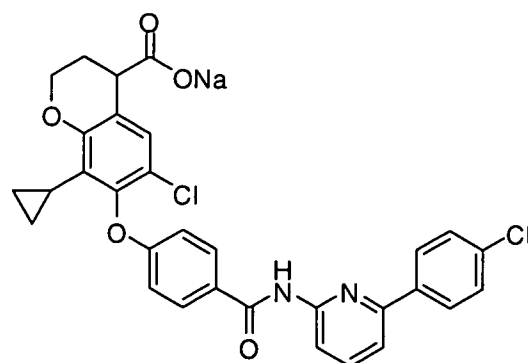
步驟 A：7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二環丙基吡喃-4-羧酸乙酯之製備：於8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡喃-4-羧酸乙酯(實例106步驟B)(0.56克，1.0毫莫耳)在二甲苯(6毫升)中之經攪拌溶液內，連續添加水(0.3毫升)、磷酸鉀(1.27克，6.0毫莫耳)、三環己基膦(0.11克，0.40毫莫耳)及環丙基二羥基硼烷(0.34克，4.0毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌，並連接具有三向滌氣閥之氮氣瓶，且將燒瓶抽氣，及以氮再充填五次。添加醋酸鈹(II)(0.045克，0.20毫莫耳)，並將燒瓶再一次抽氣，且以氮再充填五次。將混合物於設定至140℃之油浴中在氮氣瓶下攪拌2小時。使混合物冷卻至環境溫度，並以醋酸乙酯(25毫升)與

水(15 毫升)稀釋。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 90/10 己烷/醋酸乙酯溶離，而得所要之化合物，為淡黃色玻璃物質(0.24 克，46%)。

步驟 B：7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6,8-二環丙基吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 106 步驟 C 至 G 之方法，以 7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二環丙基吡啶-4-羧酸乙酯取代所要之化合物而製成。MS (apci) $m/z = 581.1$ ($M+2H-Na$)。

實例 108

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-8-環丙基吡啶-4-羧酸鈉



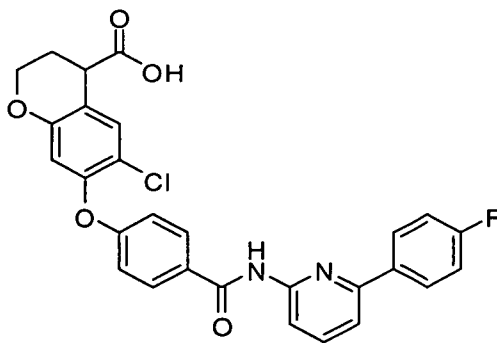
步驟 A：7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基-8-環丙基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(實例 106 步驟 B) (0.59 克，1.05 毫莫耳)在甲苯(6 毫升)中之經攪拌溶液內，連續添加水(0.3 毫升)、磷酸鉀(0.67 克，3.2 毫莫耳)、三環己基磷(0.12 克，0.42 毫莫耳)及環丙基二羥基硼烷(0.18 克，2.1 毫莫耳)。將所形成之混合物攪拌，並連接具有三向滌氣閥之氮氣瓶，且將燒瓶抽氣，及以氮再充填五次。添加醋酸鈹(II) (0.047

克，0.21 毫莫耳)，並將燒瓶再一次抽氣，且以氮再充填五次。將混合物於設定至 100°C 之油浴中在氮氣瓶下攪拌 1.5 小時。使混合物冷卻至環境溫度，並以醋酸乙酯 (25 毫升) 與水 (15 毫升) 稀釋。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 85/15 己烷 / 醋酸乙酯溶離，而得所要之化合物，為黃色油 (0.28 克，51%)。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-8-環丙基吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 106 步驟 C 至 G 之方法，以 7-(4-(第三-丁氧羰基)-硝基苯氧基)-6-氯基-8-環丙基吡啶-4-羧酸乙酯取代 8-溴基-7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯而製成。MS (apci) $m/z = 575.1$ ($M+2H-Na$)。

實例 109

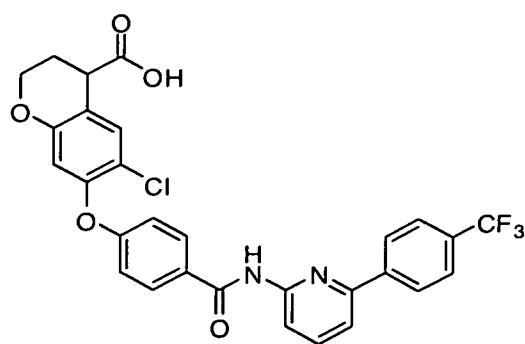
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 33 之方法，在步驟 C 中，以 4-氯苯基二羥基硼烷置換 4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 519.2 ($M+H$)

實例 110

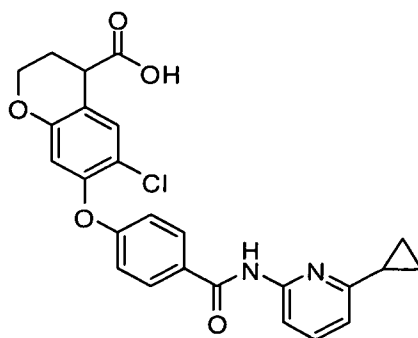
6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 33 之方法，在步驟 C 中，以 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷置換 4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 569.2 (M+H)

實例 111

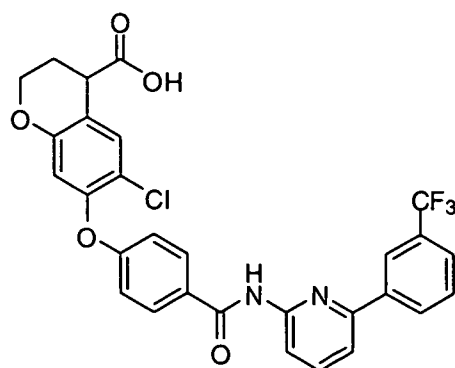
6-氯基-7-(4-(6-環丙基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 33 之方法，在步驟 C 中，以環丙基二羥基硼烷置換 4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 465.3 (M+H)

實例 112

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

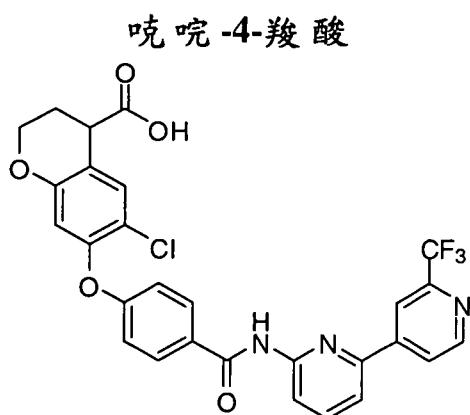


根據實例 33 之方法，在步驟 C 中，以 3-(三氟甲基)苯基二

經基硼烷置換4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 569.1 (M+H)

實例 113

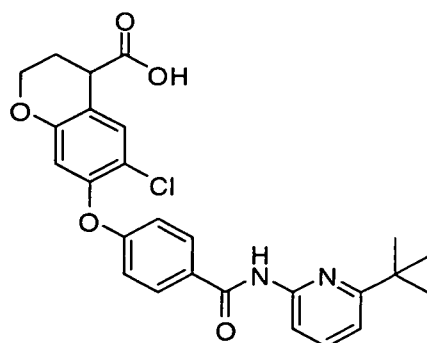
6-氯基-7-(4-(2'-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 33 之方法，在步驟 C 中，以 2-(三氟甲基)吡啶-4-基二羥基硼烷置換4-氯苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 570.1 (M+H)

實例 114

7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸



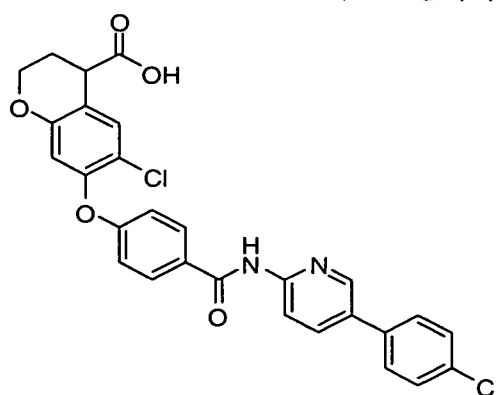
步驟 A：7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(實例 52 步驟 A; 30 毫克，0.056 毫莫耳)與雙(三-第三-丁基膦)鉍(0) (14 毫克，0.028 毫莫耳)以第三-丁基溴化鋅(113 微升，0.056 毫莫耳)稀釋，並攪拌 1

小時。將反應物裝填至矽膠上，且以5%醋酸乙酯/己烷至70%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(8毫克，0.016毫莫耳，56%產率)。

步驟B：7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸：將7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(10毫克，0.020毫莫耳)以THF(200微升)稀釋，接著添加NaOH(98微升，0.098毫莫耳)與乙醇(100微升)。在攪拌3小時後，將反應物以0.5N HCl與醋酸乙酯稀釋。分離液層，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質使用0.5毫米製備型TLC板純化，以10%甲醇/DCM溶離，而產生所要之化合物(0.8毫克，0.0017毫莫耳，8.5%產率)。MS (ESI) = 481.2 (M+H)。

實例 115

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟A：7-(4-(5-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備B；460毫克，1.22毫莫耳)以DCM(5毫升)稀釋，接著添加DCM中之氯化草鹽(2M)(671微升，1.34毫莫耳)與DMF(1滴)。添加5-溴基吡啶-2-胺(634毫克，3.66毫莫耳)與

151

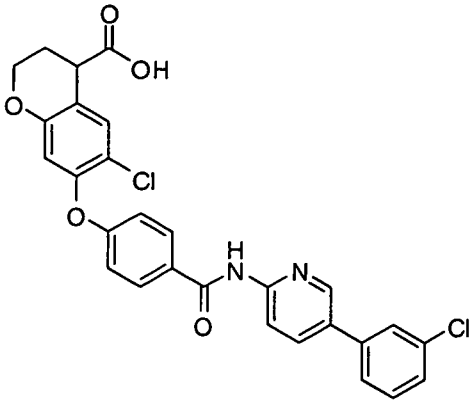
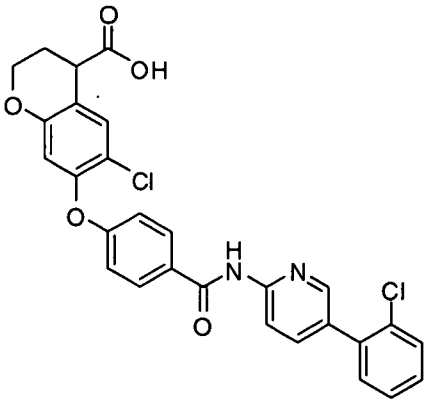
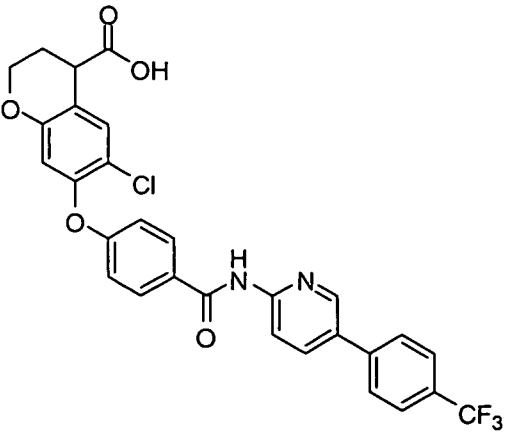
吡啶(966毫克，12.2毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌2小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，且以2N HCl、水洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使此物質於矽膠上純化，以5%醋酸乙酯/己烷至70%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(450毫克，0.846毫莫耳，69.3%產率)。

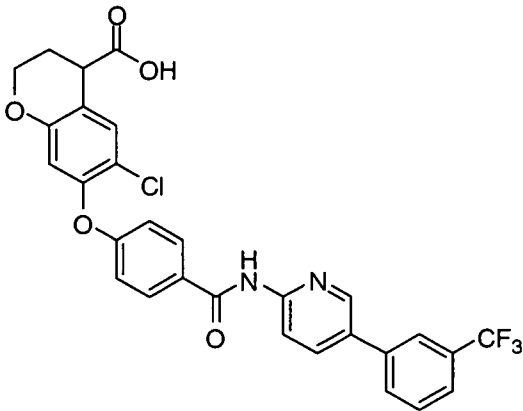
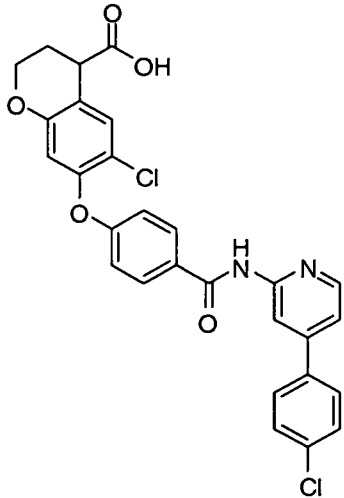
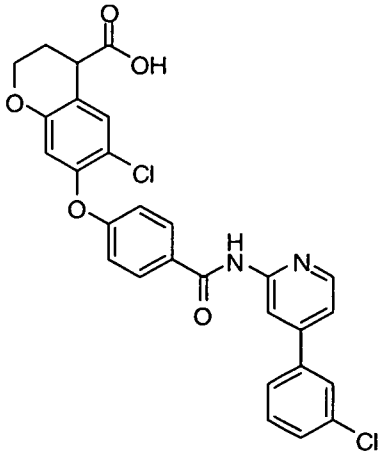
步驟B: 6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將7-(4-(5-溴基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克，0.094毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷(15毫克，0.094毫莫耳)、Na₂CO₃(25毫克，0.24毫莫耳)及Pd(PPh₃)₄(11毫克，0.0094毫莫耳)置於1毫升小玻璃瓶中，並以甲苯(800微升)與水(80微升)稀釋。將小玻璃瓶以氫滌氣，密封，並加熱至100°C。在攪拌36小時後，將反應物裝填至矽膠上，以5%醋酸乙酯/己烷至70%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(30毫克，0.053毫莫耳，57%產率)。

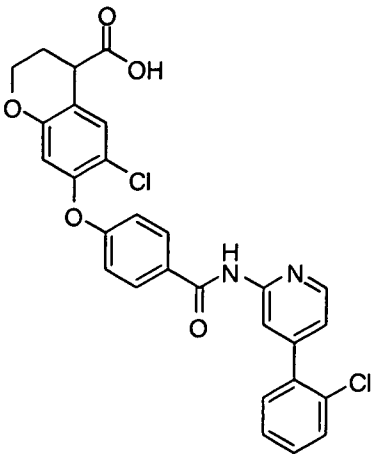
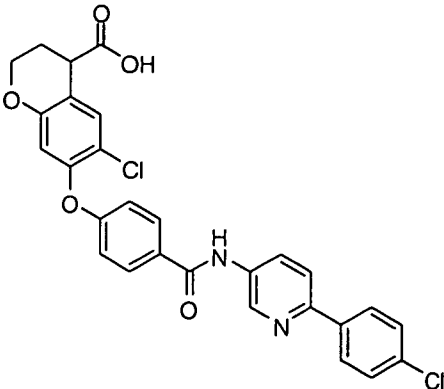
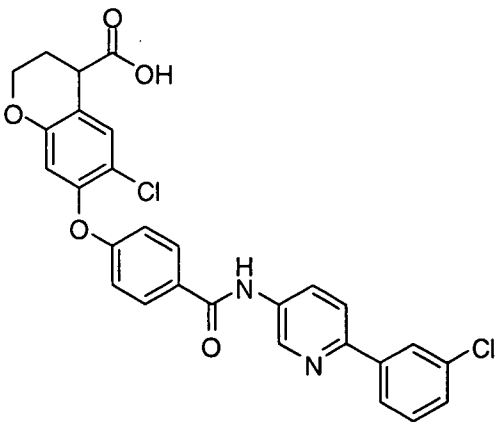
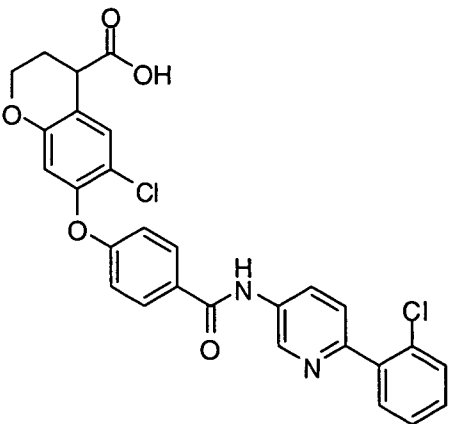
步驟C: 6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(30毫克，0.053毫莫耳)以THF(500微升)稀釋，接著添加NaOH(266微升，0.27毫莫耳)與乙醇(200微升)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯與0.5N HCl稀釋。分離液層，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物(27毫克，0.050毫莫耳，95%產率)。MS (ESI) = 535.1 (M+H)。

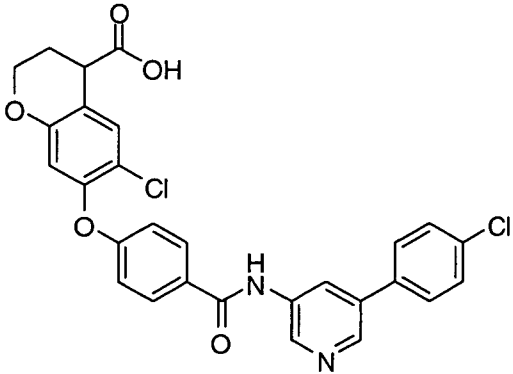
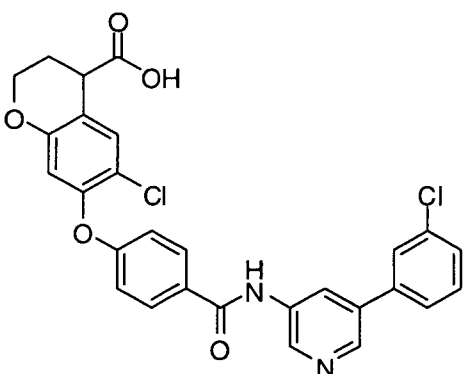
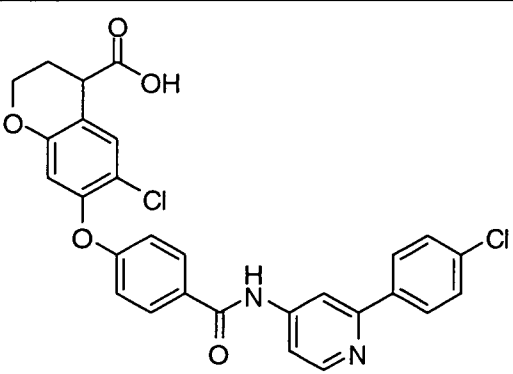
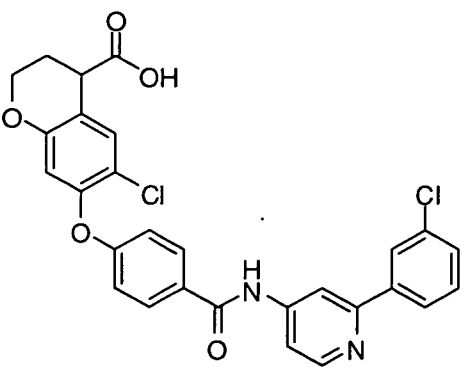
下列化合物亦根據實例115，在步驟A中，使用適當胺，

並於步驟B中，以適當二羥基硼烷置換4-氯苯基二羥基硼烷而製成。

實例 #	結構	名稱	MS (ESI)
116		6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.0 (M+H)。
117		6-氯基-7-(4-(5-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.0 (M+H)。
118		6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	569.1 (M+H)。

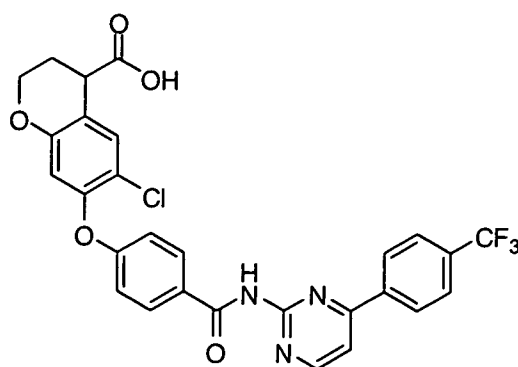
119		6-氯基-7-(4-(5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	569.1 (M+H)
120		6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.1 (M+H)
121		6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.1 (M+H)。

122		6-氯基-7-(4-(4-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.1 (M+H)
123		6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.3 (M+H)
124		6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.3 (M+H)
125		6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)呋喃-4-羧酸	535.3 (M+H)

126		6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.3 (M+H)。
127		6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.3 (M+H)
128		6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.1 (M+H)
129		6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	535.1 (M+H)

實例 130

6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟A：2-氯基-4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶)之製備：將4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷(319毫克，1.68毫莫耳)、2,4-二氯嘧啶(250毫克，1.68毫莫耳)、 Na_2CO_3 (445毫克，4.20毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (97.0毫克，0.0839毫莫耳)在5毫升反應小玻璃瓶中合併，並以甲苯(3毫升)與水(300微升)稀釋。將反應物以氫滌氣，加熱至 60°C ，且攪拌過夜。將反應物直接裝填至矽膠上，並以5%醋酸乙酯/己烷至60%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(120毫克，0.464毫莫耳，27.6%產率)。

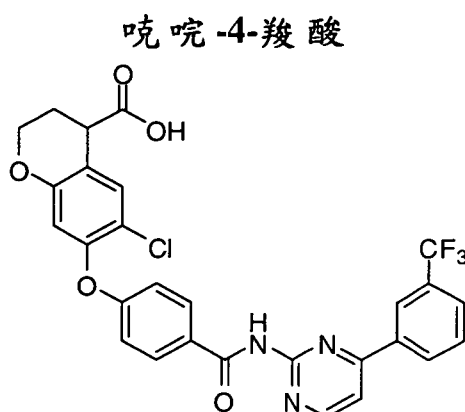
步驟B：6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶)-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將7-(4-胺甲醯基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(實例45步驟A；75毫克，0.20毫莫耳)、2-氯基-4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶(52毫克，0.20毫莫耳)、XPHOS(9.5毫克，0.020毫莫耳)、 Pd_2dba_3 (9.1毫克，0.0100毫莫耳)及 Cs_2CO_3 (130毫克，0.40毫莫耳)以THF(0.6毫升)稀釋，並以氫滌氣2分鐘。將反應物加蓋，加熱至 50°C ，及攪拌過夜。將反應物直接裝填至矽膠上，並以50%醋酸乙酯/己烷至100%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(50毫克，0.084毫莫耳，42%產率)。

步驟C：6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶)-2-基胺甲醯

基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克，0.084毫莫耳)以THF(1毫升)稀釋，接著添加NaOH(502微升，0.50毫莫耳)與乙醇(500微升)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯與2N HCl稀釋。分離液層，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物使用0.5毫米製備型TLC板純化，以10%甲醇/DCM溶離，而產生所要之化合物(5毫克，0.0088毫莫耳，10%產率)。MS (ESI) = 570.1 (M+H)

實例 131

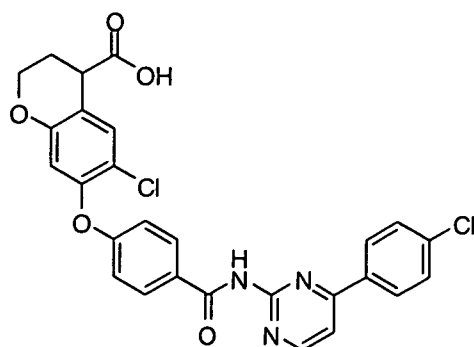
6-氯基-7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 130 之方法，在步驟 A 中，以 3-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷置換 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 570.1 (M+H)。

實例 132

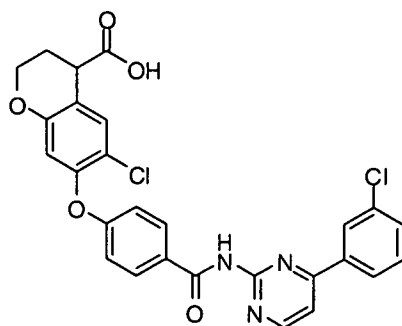
6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 130 之方法，在步驟 A 中，以 4-氯苯基二羥基硼烷置換 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 536.1 (M+H)。

實例 133

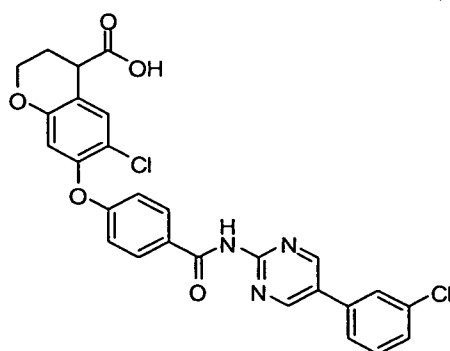
6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 130 之方法，在步驟 A 中，以 3-氯苯基二羥基硼烷置換 4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷而製成。MS (ESI) = 536.1 (M+H)。

實例 134

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



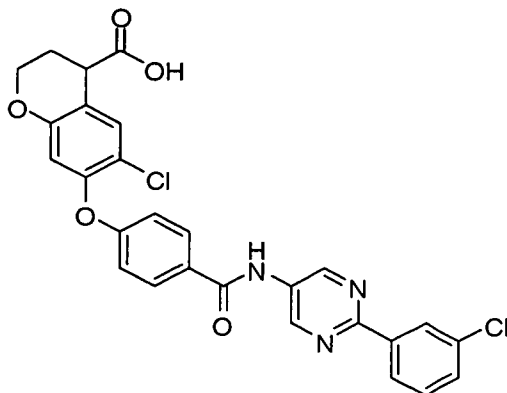
根據實例 130 之方法，以 5-溴基-2-氯基嘧啶置換 2,4-二氯嘧

LSI

啖而製成。MS (ESI) = 536.1 (M+H)。

實例 135

6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：2-(3-氯苯基)-5-硝基嘧啶之製備：將 2-(3-氯苯基)-5-硝基嘧啶 (100 毫克，0.424 毫莫耳，45.1% 產率)、3-氯苯基二羥基硼烷 (147 毫克，0.940 毫莫耳)、 Na_2CO_3 (249 毫克，2.35 毫莫耳) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54.3 毫克，0.0470 毫莫耳) 在小玻瓶中合併，以甲苯 (2 毫升) 與水 (200 微升) 稀釋，以氬滌氣，密封，並加熱至 100°C ，且攪拌 3 小時。將反應物直接裝填至矽膠上，並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生所要之化合物 (100 毫克，0.424 毫莫耳，45.1% 產率)。

步驟 B：2-(3-氯苯基)嘧啶-5-胺之製備：將 2-(3-氯苯基)-5-硝基嘧啶 (100 毫克，0.424 毫莫耳) 以 THF (1 毫升) 稀釋，接著添加 Zn 粉 (27.8 毫克，0.424 毫莫耳) 與飽和 NH_4Cl (1 毫升)。在攪拌 3 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 10% 碳酸鈉稀釋。分離液層，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質使用 0.5 毫米製備型 TLC 板純化，以 10% 甲醇 / DCM 溶離，而產生所要之化合物 (25 毫克，0.122 毫莫耳，28.6% 產率)。

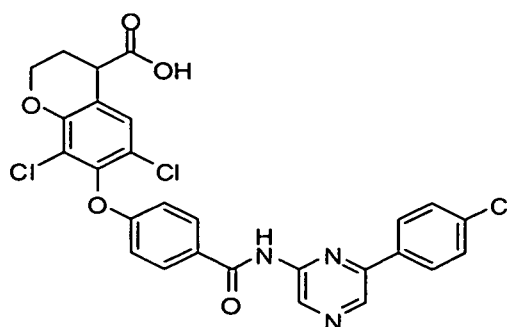
步驟 C：6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶

基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備B; 45毫克, 0.12毫莫耳)以DCM (1毫升)稀釋，接著添加DCM中之氯化草醯(2M) (66微升, 0.13毫莫耳)與DMF (1滴)。添加2-(3-氯苯基)嘧啶-5-胺(25毫克, 0.12毫莫耳)與DIEA (52微升, 0.30毫莫耳)，並將反應物在環境溫度下攪拌4小時。將反應物直接裝填至矽膠上，且以5%醋酸乙酯/己烷至70%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(45毫克, 0.080毫莫耳, 67%產率)。

步驟D：6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸：將6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(45毫克, 0.080毫莫耳)以THF (1毫升)稀釋，接著添加NaOH (399微升, 0.40毫莫耳)與乙醇(500微升)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯與2N HCl稀釋。分離液層，並使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。將殘留物使用0.5毫米製備型TLC板純化，以10%甲醇/DCM溶離，而產生所要之化合物(15毫克, 0.028毫莫耳, 35%產率)。MS (ESI) = 536.1 (M+H)。

實例 136

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



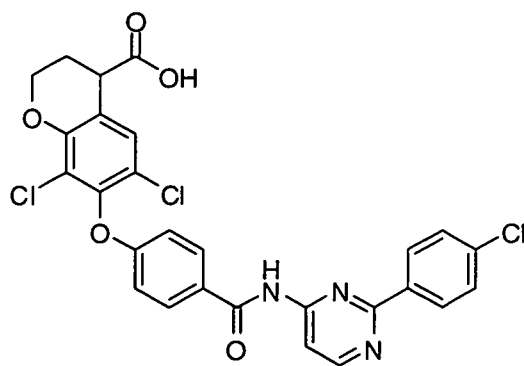
[5]

根據實例 79 之方法，以 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(下文所示之合成)置換 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯而製成。MS (ESI) = 570.0 (M+H)

7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 A; 150 毫克，0.365 毫莫耳)以 DCM (1.5 毫升)稀釋，接著添加 DCM 中之氯化草鹽(2M) (201 微升，0.401 毫莫耳)與 DMF (1 滴)。使氮(6.21 毫克，0.365 毫莫耳)起泡進入 10 分鐘。將反應物置於氮氣下，並攪拌 3 小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，且以水洗滌。使有機層濃縮，裝填至矽膠上，及以純醋酸乙酯溶離，而產生 7-(4-胺甲鹽基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(120 毫克，0.293 毫莫耳，80.2%產率)，為白色固體。

實例 137

6,8-二氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

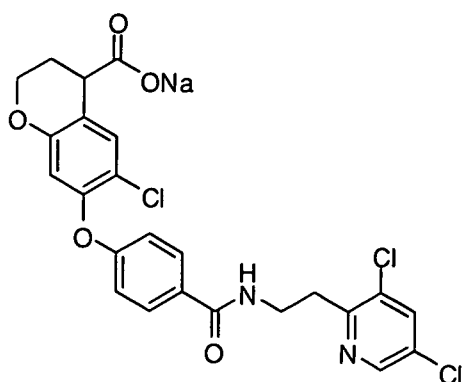


根據實例 136 之方法，以 4-氯基-2-(4-氯苯基)嘧啶)置換 2-氯基-6-(4-氯苯基)吡啶而製成。MS (ESI) = 570.0 (M+H)。

實例 138

6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

-4-羧酸鈉



步驟 A：2-氯基-2-(3,5-二氯吡啶-2-基)醋酸甲酯之製備：將 NMP (7 毫升) 添加至圓底瓶中，置於氮氣下，並冷卻至 0℃。分次添加 NaH (1.16 克，29.1 毫莫耳)，接著逐滴添加氯基醋酸甲酯 (1.31 毫升，14.5 毫莫耳) (在 3 毫升 NMP 中)。在 0℃ 下攪拌 30 分鐘後，添加 2-溴基-3,5-二氯吡啶 (3.0 克，13.2 毫莫耳)，並將反應物加熱至 130℃，歷經 5 小時。使反應物冷卻，倒入冰中，且以醋酸乙酯萃取兩次。合併醋酸乙酯，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮。使非晶質物質自甲醇結晶，而得所要之化合物 (700 毫克，2.86 毫莫耳，21.6% 產率)，為淡褐色針狀物。

步驟 B：2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙腈之製備：將 2-氯基-2-(3,5-二氯吡啶-2-基)醋酸甲酯 (120 毫克，0.490 毫莫耳) 以 DMSO (1 毫升) 與水 (40 微升) 稀釋，接著添加氯化鈉 (14.3 毫克，0.245 毫莫耳)。將反應物加熱至 130°C，並攪拌 3 小時。使反應物冷卻，裝填至矽膠上，且以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生所要之化合物 (70 毫克，0.374 毫莫耳，76.4% 產率)。

步驟 C: 2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺基甲酸第三-丁酯之製

備：於 2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙腈(70 毫克，0.37 毫莫耳)在甲醇(1.5 毫升)中之溶液內，添加氯化鈷(II)六水合物(98 毫克，0.41 毫莫耳)與 2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(55 毫克，0.19 毫莫耳，50%產率)。使溶液冷卻至 0°C，接著分次添加 NaBH₄(85 毫克，2.2 毫莫耳)。在攪拌 5 小時後，將反應物直接裝填至矽膠上，並以 5%醋酸乙酯/己烷至 50%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(55 毫克，0.19 毫莫耳，50%產率)。

步驟 D：2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙胺之製備：將 2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(50 毫克，0.17 毫莫耳)以 DCM (500 微升)稀釋，接著添加 TFA (500 微升)。在攪拌 2 小時後，使反應物濃縮，並放置於真空下，而產生所要之化合物(32 毫克，0.17 毫莫耳，98%產率)。

步驟 E：6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 B；60 毫克，0.16 毫莫耳)以 DCM (1 毫升)稀釋，接著添加 DCM 中之氯化草醯(2M) (88 微升，0.18 毫莫耳)與 DMF (1 滴)。在攪拌 10 分鐘後，添加 2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙胺(30 毫克，0.16 毫莫耳)與 DIEA (111 微升，0.64 毫莫耳)。將反應物攪拌 2 小時。將反應物裝填至矽膠上，並以 5%-75%醋酸乙酯/己烷之梯度液溶離，而產生所要之化合物(40 毫克，0.073 毫莫耳，46%產率)。

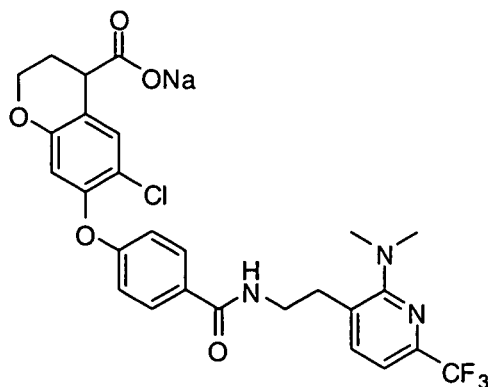
步驟 F：6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶

-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(40毫克, 0.073毫莫耳)以 THF (500 微升) 稀釋, 接著添加 NaOH (364 微升, 0.36毫莫耳) 與乙醇(300 微升)。在攪拌3小時後, 將反應物以醋酸乙酯與 2N HCl 稀釋。分離液層, 並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生所要之化合物(38毫克, 0.073毫莫耳, 100% 產率)。

步驟 G: 6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備: 將 6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(38毫克, 0.073毫莫耳)以 THF (500 微升) 稀釋, 接著添加 NaOMe (146 微升, 0.073毫莫耳)。在攪拌1小時後, 使反應物濃縮, 而產生 6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(35毫克, 0.067毫莫耳, 92% 產率), 為白色泡沫物。MS (ESI) = 521.0 (M+H)。

實例 139

6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A: 2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼醛之製備: 將 2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼腈(340毫克, 1.65毫莫耳)以甲苯(2.0毫升)稀釋,

放置於氮氣下，並冷卻至 -78°C 。逐滴添加 DIBAL-H (3292 微升，3.29 毫莫耳)，並將反應物攪拌 1 小時。使反應物溫熱至 0°C ，且添加醋酸 (1 毫升)，接著為 5 毫升水。在攪拌 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯萃取兩次，以 Rochelle 氏鹽洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質裝填至矽膠上，並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 30% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生所要之化合物 (115 毫克，0.549 毫莫耳，33.3% 產率)，為透明油。

步驟 B：2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)菸鹼醛之製備：於 2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼醛 (115 毫克，0.549 毫莫耳) 在 THF (1 毫升) 中之經攪拌溶液內，添加二甲胺 (823 微升，1.65 毫莫耳)。將反應物加熱至 50°C ，並攪拌 3 小時。將反應物裝填至矽膠上，並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生所要之化合物 (50 毫克，0.229 毫莫耳，41.8% 產率)。

步驟 C：(E)-N,N-二甲基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備：將 2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)菸鹼醛 (50 毫克，0.229 毫莫耳) 以硝基甲烷 (86.9 微升，1.60 毫莫耳) 稀釋，接著添加甲胺鹽酸鹽 (9.28 毫克，0.138 毫莫耳) 與醋酸鈉 (11.3 毫克，0.138 毫莫耳)。在攪拌 5 小時後，將反應物直接裝填至矽膠上，並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生所要之化合物 (40 毫克，0.153 毫莫耳，66.8% 產率)。

步驟 D：3-(2-胺基乙基)-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺之製備：將 LiBH_4 (13.3 毫克，0.613 毫莫耳) 以 THF (1 毫升) 稀釋，接著逐滴添加氯基三甲基矽烷 (155 微升，1.23 毫莫耳)。

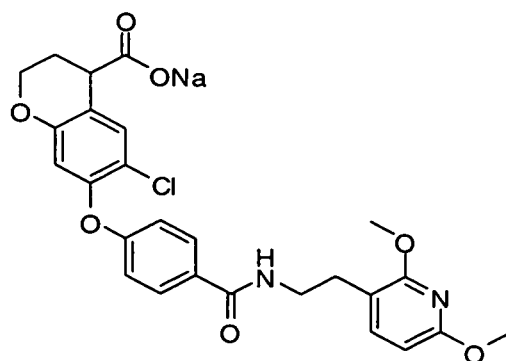
在攪拌15分鐘後，使氫起泡經過反應混合物，歷經2分鐘，以脫除反應物中之任何三甲基矽烷。添加(E)-N,N-二甲基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(40毫克，0.153毫莫耳)(在500微升THF中，發生氣體釋出)。將反應物加熱至回流，歷經2小時，冷卻至0°C，並以甲醇(300微升)小心地使反應淬滅。使反應混合物濃縮，以DCM與20% KOH稀釋。分離液層，且將有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物(20毫克，0.0858毫莫耳，56.0%產率)。

步驟E-G：6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例138之方法，以3-(2-胺基乙基)-N,N-二甲基-6-(三氟甲基)吡啶-2-胺置換2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙胺而製成。MS (ESI) = 564.2 (M+H)。

實例 140

6-氯基-7-(4-(2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)

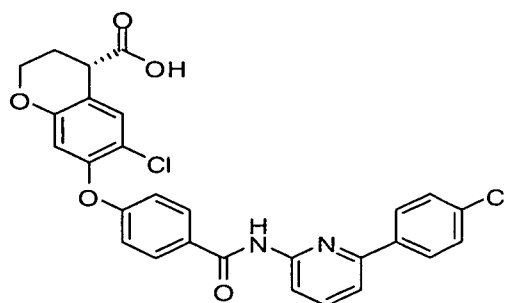
吡啶-4-羧酸鈉



根據實例139之方法，以2,6-二甲氧基菸鹼醛置換2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)菸鹼醛而製成。MS (ESI) = 513.3 (M+H)。

實例 141

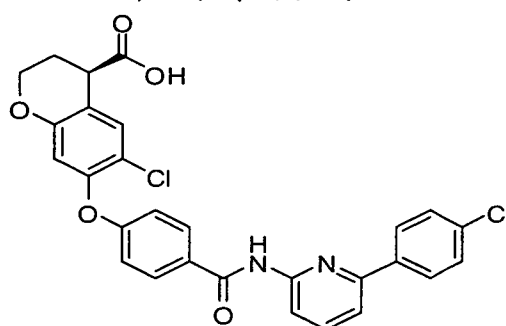
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物 1



根據實例 36 之方法，自 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (實例 33) 開始而製成。MS (ESI) = 535.0 (M+H)。

實例 142

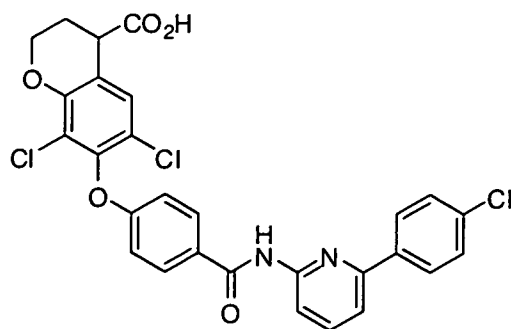
6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物 2



根據實例 37 之方法，自 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (實例 33) 開始而製成。MS (ESI) = 535.0 (M+H)。

實例 143

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉

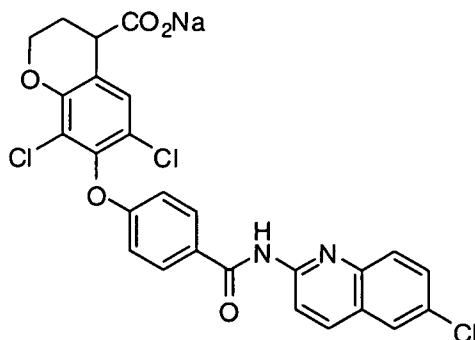


步驟 A：6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 115 之方法，以 6-(4-氯苯基)吡啶-2-胺取代 5-溴基吡啶-2-胺而製成。MS (apci) $m/z = 569$ (M+H)。

步驟 B：6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 138 步驟 G 之方法製成。MS (apci) $m/z = 569$ (M+2H-Na)。

實例 144

6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



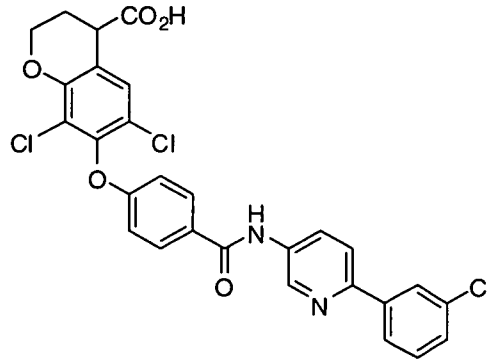
步驟 A：6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 115 之方法，以 6-氯基喹啉-2-胺取代 5-溴基吡啶-2-胺而製成。MS (apci) $m/z = 543$ (M+H)。

步驟 B：6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 204 步驟 G 之方法製成。MS (apci) $m/z = 543$ (M+2H-Na)。

實例 145

6,8-二氯-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)-吡啶-4-

羧酸鈉



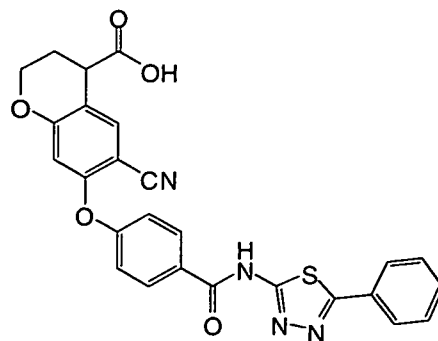
步驟 A：6,8-二氯-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：根據實例 115 之方法，以 6-(3-氯苯基)吡啶-3-胺取代 5-溴基吡啶-2-胺而製成。MS (apci) $m/z = 569$ (M+H)。

步驟 B：6,8-二氯-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例 138 步驟 G 之方法製成。MS (apci) $m/z = 569$ (M+2H-Na)。

實例 146

6-氰基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-

羧酸



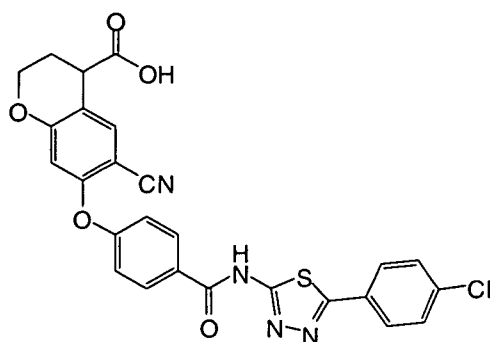
步驟 A：6-氰基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯之製備：將 4-(6-氰基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-

基氧基)苯甲酸(20毫克, 0.057毫莫耳)以DCM(1毫升)稀釋, 接著添加DCM中之氯化草醯(2M)(31微升, 0.062毫莫耳)與DMF(1滴)。在攪拌15分鐘後, 添加2-胺基-5-苯基-[1,3,4]-噻二唑(10毫克, 0.057毫莫耳)與DIEA(25微升, 0.14毫莫耳)。在攪拌12小時後, 將反應物直接裝填至biotage 25管柱上, 並以5%醋酸乙酯/己烷至100%醋酸乙酯溶離, 而產生6-氟基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯(17毫克, 0.033毫莫耳, 59%產率)。

步驟B: 6-氟基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 將6-氟基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸甲酯(17毫克, 0.033毫莫耳)以THF(500微升)稀釋, 接著添加NaOH(166微升, 0.17毫莫耳)與甲醇(200微升)。在攪拌2小時後, 將反應物以醋酸乙酯與2N HCl稀釋。分離液層, 並使有機層以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生6-氟基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(10毫克, 0.020毫莫耳, 60%產率)。MS (APCI) = 498.9 (M+1)。

實例 147

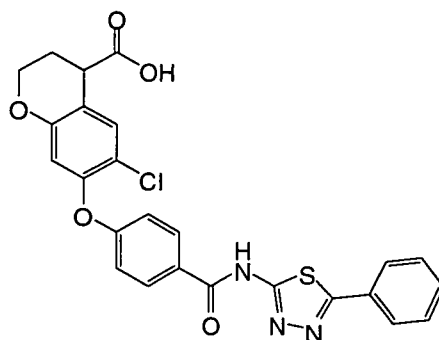
7-(4-(5-(4-氟苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸



藉由實例 146 之方法，在步驟 A 中，使用 5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-胺替代 2-胺基-5-苯基-[1,3,4]-噻二唑而製成。MS (ESI) = 533.0 (M+1)。

實例 148

6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮之製備：將 4-氯苯-1,3-二醇 (100 克，692 毫莫耳) 與 3-氯基丙酸 (75.1 克，692 毫莫耳) 在三氯甲烷磺酸 (295 毫升) 中之溶液於 75°C 下攪拌 30 分鐘。使反應物冷卻至環境溫度，並慢慢倒入裝滿冰之 2 升燒杯中。於漿液中，添加醋酸乙酯，並攪拌，直到所有固體溶解為止。將混合物倒入分液漏斗中，移除水層，且以水洗滌所形成之有機層。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉管柱層析 (矽膠) 純化，以 15% 醋酸乙酯 / 己烷之溶劑系統混合物溶離，提供所要之產物

(162.6 克，86%)。

步驟 B：6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮之製備：在 0°C 下，使 3-氯基-1-(5-氯基-2,4-二羥苯基)丙-1-酮(140 克，596 毫莫耳)溶於 2M NaOH 水溶液(2085 毫升)中，然後，使其溫熱至環境溫度，歷經隨後 2 小時。藉由添加 6M H_2SO_4 使反應物酸化至 pH 值為 ~2。藉過濾移除所形成之固體，及在高真空下乾燥。使所形成之固體溶於 THF (600 毫升)中，並以水洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮。將所形成之固體以最少量之乙醚處理，並音振，直到均勻懸浮液形成為止。藉過濾收集所形成之固體，而得所要之化合物(85.7 克，73%)。

步驟 C：6-氯基-7-羥基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈之製備：於 6-氯基-7-羥基吡啶-4-酮(85.7 克，432 毫莫耳)在三甲基矽烷甲腈(134 毫升，1008 毫莫耳)中之溶液內，添加碘化鋅(II)(6.89 克，21.6 毫莫耳)。反應物開始溫熱，並按需要以冰浴冷卻。於環境溫度下 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯(400 毫升)稀釋，且以飽和碳酸氫鈉溶液(2 x 400 毫升)洗滌。使有機層以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之化合物(129 克，100%)。

步驟 D：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸之製備：將 6-氯基-7-羥基-4-(三甲基矽烷基氧基)吡啶-4-甲腈(129 克，433 毫莫耳)與 SnCl_2 二水合物(293 克，1299 毫莫耳)在濃 HCl (435 毫升)與冰醋酸(435 毫升)中之溶液加熱至 125°C，並攪拌 12 小時。使反應物溶於醋酸乙酯(500 毫升)中，且以水(3 x 500 毫升)洗滌，

[S]

以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之化合物(99克，100%)。

步驟E：6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸酯之製備：於6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸(99克，433毫莫耳)在乙醇(650毫升)中之溶液內，添加硫酸(1.2毫升)，並將反應物在60°C下攪拌24小時。使反應物冷卻至環境溫度，且將所形成之固體藉過濾移除，並拋棄。將濾液以醋酸乙酯(700毫升)稀釋，以水(50毫升)洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，以20%醋酸乙酯/己烷之溶劑系統溶離，而得所要之化合物(46克，41%)。

步驟F：7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-碘基苯甲酸第三-丁酯(25.9克，85.2毫莫耳)與2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮(7.01毫升，34.1毫莫耳)以NMP(70毫升)稀釋，並以氫起泡20分鐘。合併氯化銅(I)(16.9克，170毫莫耳)、6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(24.0克，93.7毫莫耳)及碳酸銨(55.5克，170毫莫耳)，並使用經NMP(30毫升)沖洗之小漏斗添加至反應物中。將反應物再滌氣10分鐘，然後加熱至100°C，及在氫氣下攪拌5小時。使反應物冷卻，並直接裝填至矽膠填充柱(2公斤)上，且以10%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生約10克產物。將產物使用biotage 65進一步純化，以5%醋酸乙酯/己烷至50%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生所要之化合物(14克，32.3毫莫耳，38.0%產率)，為黏稠油。

步驟G：4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製

備：將 7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯 (8.62 克，19.91 毫莫耳) 以 DCM (40 毫升) 稀釋，接著分次添加 TFA (30 毫升)。在攪拌 1 小時後，使反應物濃縮，並置於真空下度過週末。使殘留物溶於 DCM 中，且以飽和重碳酸鹽與 1N HCl 洗滌。分離有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生所要之化合物 (7.278 克，19.32 毫莫耳，97.00% 產率)，為良好白色泡沫物。

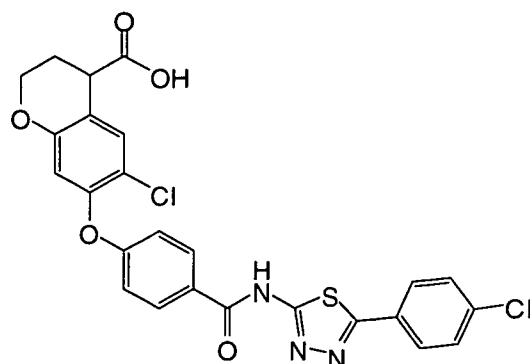
步驟 H: 6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (30 毫克，0.080 毫莫耳) 以 DCM (1 毫升) 稀釋，接著添加 DCM 中之氯化草醯 (2M) (44 微升，0.088 毫莫耳) 與 DMF (1 滴)。在攪拌 15 分鐘後，添加 2-胺基-5-苯基-[1,3,4]-噁二唑 (14 毫克，0.080 毫莫耳) 與 DIEA (35 微升，0.20 毫莫耳)。在攪拌 12 小時後，將反應物直接裝填至 biotage 25 管柱上，並以 5% 醋酸乙酯/己烷至 100% 醋酸乙酯溶離，而產生所要之化合物 (17 毫克，0.032 毫莫耳，40% 產率)。

步驟 I: 6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將 6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (17 毫克，0.032 毫莫耳) 以 THF (500 微升) 稀釋，接著添加 NaOH (159 微升，0.16 毫莫耳) 與乙醇 (200 微升)。在攪拌 4 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 1N HCl 稀釋，分離液層，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質使用 0.5 毫米製備型 TLC 板純化，以 10% 甲醇/DCM 溶離，而產生所要之化合物 (5 毫克，0.0098

毫莫耳，31%產率)。MS (ESI) = 508.1 (M+1)。

實例 149

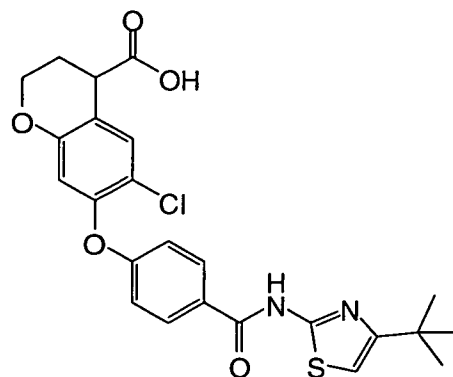
6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



藉由實例 148 之方法，在步驟 A 中，使用 5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺替代 2-胺基-5-苯基-[1,3,4]-噁二唑而製成。MS (ESI) = 542.1 (M+1)。

實例 150

7-(4-(4-第三-丁基噁唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸

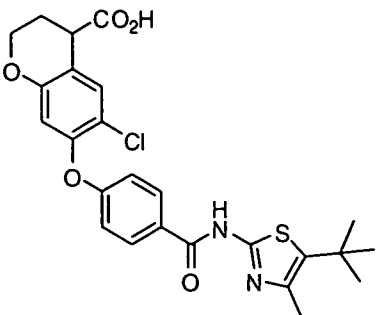


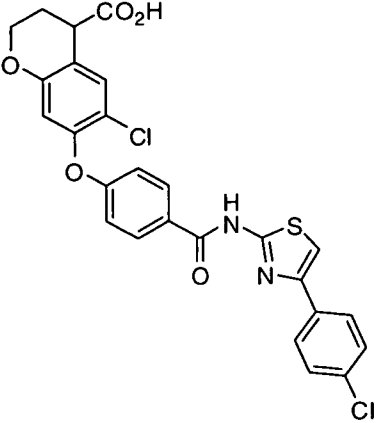
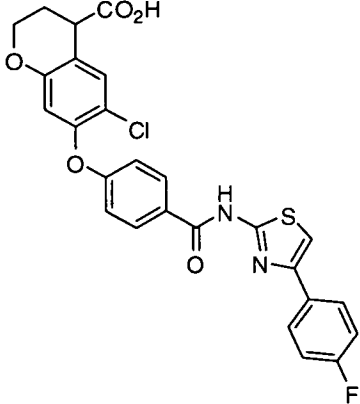
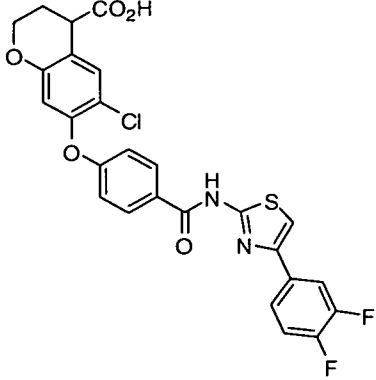
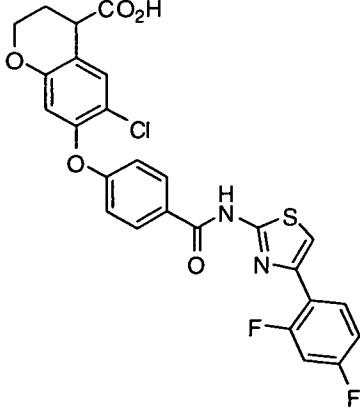
步驟 A：7-(4-(4-第三-丁基噁唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 DMA 中之 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (53 毫克，0.141 毫莫耳) 與 2-胺基-4-第三-丁基噁唑 (44.0 毫克，0.281 毫莫耳)，於環境溫度下，以 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (53.9 毫克，

0.281 毫莫耳)，接著以 1-羥基-7-氮苯并三唑(19.1 毫克，0.141 毫莫耳)處理。將反應物加熱至 50°C，歷經 14 小時。將反應物以醋酸乙酯稀釋，以 1N HCl、飽和重碳酸鹽水溶液及鹽水洗滌。使醋酸乙酯層以硫酸鈉脫水乾燥，並使產物於 SP1 上純化(20 至 65% 醋酸乙酯/己烷)，以提供所要之化合物(47 毫克)。

步驟 B：7-(4-(4-第三-丁基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸之製備：於環境溫度下，將 2:1 THF-乙醇中之 7-(4-(4-第三-丁基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(408 微升，0.0408 毫莫耳)以 1N 氫氧化鈉(0.061 毫升，0.061 毫莫耳)處理。18 小時後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，並以氯化氫(81.6 微升，0.0816 毫莫耳)酸化。將反應物以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得所要之產物(0.015 克，76%)，為白色固體。MS (APCI) = 487.1 (M+1)。

下列化合物係根據實例 150 之方法，使用適當起始物質製成。

實例#	結構	名稱	MS數據
151		7-(4-(5-第三-丁基-4-甲基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	(apci) 501.1 (M+H)

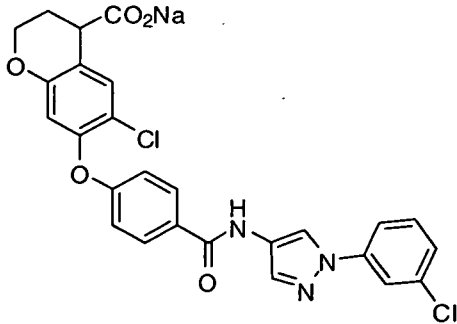
實例#	結構	名稱	MS數據
152		6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 540.9 (M+H)
153		6-氯基-7-(4-(4-(4-氟苯基)噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 525.0 (M+H)
154		6-氯基-7-(4-(4-(3,4-二氟苯基)噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 542.9 (M+H)
155		6-氯基-7-(4-(4-(2,4-二氟苯基)噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 542.9 (M+H)

實例#	結構	名稱	MS數據
156		6-氯基-7-(4-(4-異丙基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 473.0 (M+H)
157		6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 540.9 (M+H)
158		7-(4-(5-第三-丁基異噁唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	(apci) 471.0 (M+H)
159		6-氯基-7-(4-(5-乙基-4-苯基噁唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 519.0 (M+H)
160		6-氯基-7-(4-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 473.9 (M+H)

實例#	結構	名稱	MS數據
161		6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苯基)異噁唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 526.8 (M+H)
162		7-(4-(3-第三-丁基異噁唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	(apci) 471.0 (M+H)
163		6-氯基-7-(4-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 508.0 (M+H)

實例 164

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A：N-(1,3-二酮基丙-2-基)苯甲醯胺之製備：將2-苯基噁唑-4-羧甲醯 (5.0 克，28.9 毫莫耳) 與 2.0M 氫氧化鈉水溶液 (50 毫升) 在 250 毫升錐形瓶中加熱至 70°C，直到溶解為止。一部份不溶性暗色物質留下，將其藉過濾移除。使反應物於冰浴中冷卻，並酸化 (硫酸)，且漩渦打轉。藉過濾收集

所形成之固體，以水洗滌，及在真空下乾燥，以提供標題化合物(4.85 克，88%)。

步驟B：N-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺之製備：將N-(1,3-二酮基丙-2-基)苯甲醯胺(1 克，5.2 毫莫耳)及(3-氯苯基)胼鹽酸鹽(0.94 克，5.2 毫莫耳)與1N HCl (5 毫升)、乙醇(40 毫升)混合，並添加濃HCl (1 毫升)。將反應物加熱至沸騰，歷經10 分鐘，然後使其冷卻。藉迴轉式蒸發移除溶劑。於所形成之殘留物中，添加水(20 毫升)與稀氫氧化銨(10%)至pH 11。藉過濾收集固體，並以水洗滌，接著在真空下乾燥，以提供標題化合物(1.34 克，88%)。

步驟C：1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-胺之製備：將N-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺(1.34 克，4.5 毫莫耳)與68%硫酸(24 毫升)於100°C 下一起加熱2 小時，然後在110°C 下3 小時。將反應物以水(100 毫升)稀釋，並以氫氧化鈉溶液鹼化。以醋酸乙酯萃取含水混合物。使合併之萃液脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及蒸發。使固體在高真空下乾燥，以提供標題化合物(0.82 克；94%)，為褐色固體。

步驟D：6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：根據實例148 步驟H 之方法製成，其中以1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-胺置換2-胺基-5-苯基-[1,3,4]-噁二唑，以提供標題化合物(293 毫克，100%)。

步驟E：6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：使6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(280 毫克，0.5 毫莫

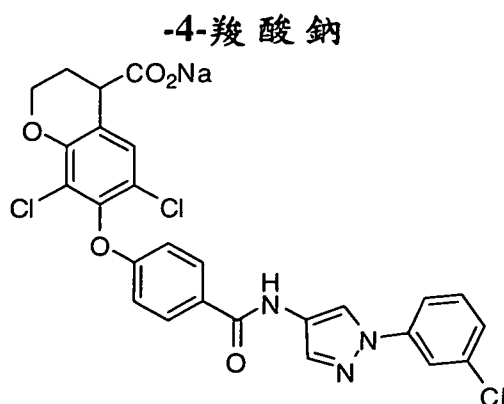
[S]

耳)溶於2:1 四氫呋喃/乙醇(3毫升)中，並在環境溫度下以氫氧化鈉(2毫升，1N溶液，2.0毫莫耳)處理。3小時後，將反應物以水(20毫升)稀釋，以2N HCl (2毫升)酸化，及以醋酸乙酯萃取。使合併之有機相脫水乾燥(硫酸鈉)，過濾，及在真空下移除溶劑，以提供標題化合物(270毫克，102%)。

步驟F：6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：使6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(250毫克，0.48毫莫耳)溶於甲醇(5毫升)中，並在環境溫度下以甲醇中之0.5N 甲醇鈉(0.954毫升，0.48毫莫耳)處理。30分鐘後，使反應物於真空中濃縮，以醋酸乙酯與己烷研製，及在高真空下乾燥，以提供標題化合物(240毫克，92%)，為白色固體。MS (apci) = 526.0 (M-Na+2H)

實例 165

6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟A：6,8-二氯-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於6-氯基-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯(5.04克，19.6毫莫耳)在50毫升DMF中之溶液內，添加正-氯基琥珀鹽亞胺(2.74克，20.5毫莫耳)。

將所形成之混合物在 60°C 下加熱 40 分鐘，並倒入水中。以醋酸乙酯萃取產物，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物溶於二氯甲烷中，濃縮至矽膠上，並藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之 25% 醋酸乙酯溶離，而得所要之產物 (3.5 克，61.2% 產率)，為油狀物，將其直接使用於下一步驟。

步驟 B: 7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備：使 6,8-二氯-7-羥基吡啶-4-羧酸乙酯 (2.50 克，8.59 毫莫耳)、4-氟基-3-硝基苯甲酸第三-丁酯 (2.20 克，9.12 毫莫耳) 及碳酸鉀 (1.8 克，13 毫莫耳) 在 50 毫升 NMP 中之混合物以氫脫氣 10 分鐘，然後於 80°C 下加熱過夜。在攪拌過夜後，使反應混合物冷卻至環境溫度，且以 600 毫升水稀釋。以 1N HCl 調整 pH 值至 1-2，並藉過濾收集所形成之固體。然後，使此固體溶於醋酸乙酯中，且將溶液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之 20% 醋酸乙酯溶離，而得所要之產物 (2.74 克，62.3% 產率)，為油狀物。

步驟 C: 7-(2-胺基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 7-(4-(第三-丁氧羰基)-2-硝基苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯 (2.70 克，5.27 毫莫耳) 在 25 毫升 THF 與 25 毫升飽和氯化銨中之混合物內，在氫氣下，添加鋅粉 (3.45 克，52.7 毫莫耳)。於環境溫度下 1 小時後，將反應物以醋酸乙酯稀釋，並過濾。分離兩相濾液，且以鹽水洗滌有機層。使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產

物溶於二氯甲烷中，濃縮至矽膠上，並藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之20%醋酸乙酯溶離，而得所要之產物(2.20克，86.5%產率)，為白色泡沫物。MS (ESI) $m/z = 482$ (M+H)。

步驟D：7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於7-(2-胺基-4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(2.1克，4.4毫莫耳)在20毫升DMF中之溶液內，在70°C下，逐滴添加亞硝酸異丁酯(1.29毫升，10.9毫莫耳)，歷經十分鐘。再15分鐘後，使反應物冷卻至環境溫度，並倒入600毫升水中。以醋酸乙酯萃取產物，且將合併之有機物質以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物溶於二氯甲烷中，濃縮至矽膠上，並藉急驟式管柱層析純化，以己烷中之20%醋酸乙酯溶離，而得所要之產物(1.85克，90.9%產率)，為泡沫物。

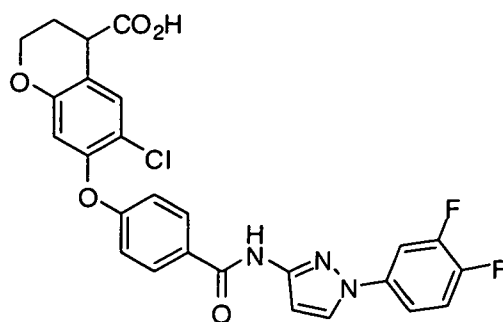
步驟E：4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸之製備：於7-(4-(第三-丁氧羰基)苯氧基)-6,8-二氯吡啶-4-羧酸乙酯(1.85克，3.96毫莫耳)在20毫升DCM中之溶液內，添加三氯醋酸(10毫升)。在環境溫度下攪拌1小時後，使混合物濃縮成黏性殘留物。使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以飽和碳酸氫鈉與鹽水連續洗滌。然後，使溶液以硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液濃縮，而得所要之產物(1.85克，90.9%產率)，為粉末。

步驟F-H：6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉之製備：根據實例164步驟D-F之方法，以4-(6,8-二氯-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸置換4-(6-

氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸而製成，以提供標題化合物。MS (apci) = 558.0 (M-Na+2H)

實例 166

6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A：1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-胺之製備：於乙醇 (28 毫升) 中，添加鈉 (0.407 克，17.7 毫莫耳)，並將混合物攪拌約 30 分鐘。於其中添加 (3,4-二氟苯基) 肼鹽酸鹽 (1.00 克，5.54 毫莫耳) 與 (E)-3-乙氧基丙烯腈 (0.912 毫升，8.86 毫莫耳)，並將反應物加熱至回流，歷經 16 小時。以水 (30 毫升) 稀釋反應物，且以 5M 鹽酸酸化至 pH 3。將反應物於環境溫度下再攪拌 2 小時，然後藉由添加 5M 氫氧化鈉中和 (pH 7)。濃縮反應物，以移除大部份乙醇。將所形成之懸浮液以 EtOAc 萃取兩次，並使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，以 20-100% EtOAc/ 己烷之線性梯度液溶離，而產生所要之產物 (0.250 克，1.28 毫莫耳，23.1% 產率)。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (0.050 克，0.13 毫莫耳)、1-(3,4-二氟苯

[S]

基)-1H-吡啶-3-胺 (0.028 克, 0.15 毫莫耳) 及 3H-[1,2,3]三唑并 [4,5-b]吡啶-3-醇 (0.018 克, 0.13 毫莫耳) 在 DMF (0.7 毫升) 中之溶液內, 添加 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.028 克, 0.15 毫莫耳), 並將反應物在環境溫度下攪拌 60 小時。將反應物以 EtOAc 稀釋, 且以 10% 檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及飽和氯化鈉洗滌。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 以 5-70% EtOAc/己烷之線性梯度液溶離, 而產生所要之產物 (0.067 克, 0.12 毫莫耳, 91% 產率)。

步驟 C: 6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 於 6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (0.067 克, 0.121 毫莫耳) 在 3:1 THF/MeOH (1 毫升) 中之溶液內, 添加 1M 氫氧化鈉 (0.133 毫升, 0.133 毫莫耳), 並將反應物攪拌 16 小時。使反應物濃縮, 以稀 HCl 酸化, 及以 EtOAc 萃取兩次。使合併之有機物質以無水硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生所要之產物 (0.039 克, 0.0742 毫莫耳, 61.3% 產率)。
MS (apci): $m/z = 526.1$ (M+H)。

下列化合物係根據實例 166 之方法, 使用適當起始物質製成。

實例#	結構	名稱	MS數據
167		6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 542.1 (M+H)
168		6-氯基-7-(4-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 526.1 (M+H)
169		6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 542.1 (M+H)
170		6-氯基-7-(4-(1-(4-甲氧基)-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 520.2 (M+H)
171		6-氯基-7-(4-(1-苯基-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 490.2 (M+H)
172		6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基)-1H-吡唑-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 524.2 (M+H)

實例#	結構	名稱	MS數據
173		6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啉-4-羧酸	(apci) 558.1 (M+H)
174		6-氯基-7-(4-(1-(2-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啉-4-羧酸	(apci) 524.1 (M+H)
175		6-氯基-7-(4-(1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啉-4-羧酸	(apci) 524.1 (M+H)

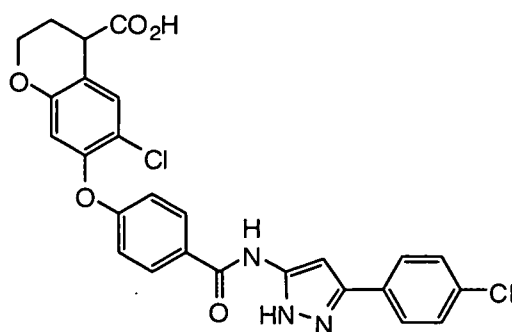
下列化合物係根據實例 166 步驟 B-C 之方法，使用適當起始物質製成。

實例#	結構	名稱	MS數據
176		6-氯基-7-(4-(5-甲基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啉-4-羧酸	(apci) 436.0 (M+H)
177		6-氯基-7-(4-(4-甲基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啉-4-羧酸	(apci) 436.0 (M+H)

實例#	結構	名稱	MS數據
178		7-(4-(3-第三-丁基-1-甲基-1H-吡唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	(apci) 484.2 (M+H)
179		6-氯基-7-(4-(1-(4-氯苄基)-1H-吡唑-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	(apci) 538.0 (M+H)

實例 180

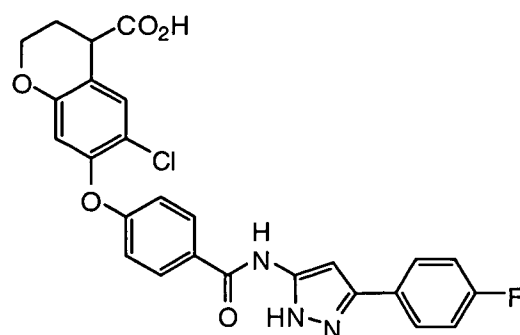
6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苄基)-1H-吡唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



根據實例 39 之方法，於步驟 A 中，以 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸取代 4-(6-氯基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸，並以 3-(4-氯苄基)-1H-吡唑-5-胺取代 6-溴基吡啶-2-胺而製成。MS (apci) $m/z = 524.1$ (M+H)。

實例 181

6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苄基)-1H-吡唑-5-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

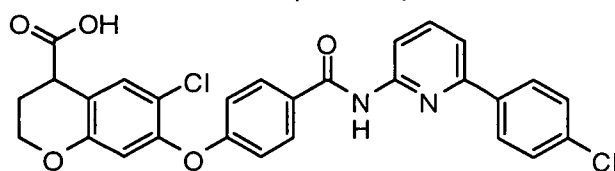


根據實例 39 之方法，於步驟 A 中，以 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸取代 4-(6-氯基-4-(甲氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸，並以 3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-胺取代 6-溴基吡啶-2-胺而製成。MS (apci) $m/z = 508.2$ (M+H)。

實例 182

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧

酸之對掌異構物 2



步驟 A: 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 B; 1.0 克, 2.65 毫莫耳)以二氯甲烷(10 毫升)稀釋，接著添加二氯甲烷中之氯化草醯(2M) (1.46 毫升, 2.92 毫莫耳)與 DMF (1 滴)。在攪拌 20 分鐘後，添加 6-溴基吡啶-2-胺(0.505 克, 2.92 毫莫耳)與二異丙基乙胺(1.16 毫升, 6.64 毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌過夜，然後加熱至 70 °C，歷經 4 小時。使反應混合物冷卻，接著直接裝填至 Biotage 40 藥筒上，以 5% 醋酸乙酯/己烷至 70% 醋酸乙酯/己烷溶離，而產生 7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(500 毫克, 0.940 毫莫耳, 35.4% 產率)。

步驟B: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將7-(4-(6-溴基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克，0.094毫莫耳)、4-氯苯基二羥基硼烷(59毫克，0.38毫莫耳)、 Na_2CO_3 (30毫克，0.28毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11毫克，0.0094毫莫耳)置於1毫升小玻璃瓶中，並以甲苯(800微升)與水(80微升)稀釋。將小玻璃瓶以氬滌氣，密封，且加熱至 100°C 。在攪拌12小時後，使反應物冷卻，並直接裝填至biotage 25藥筒上，以5%醋酸乙酯/己烷至60%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克，0.089毫莫耳，94%產率)。

步驟C: 6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50毫克，0.089毫莫耳)以THF(1毫升)稀釋，接著添加1N NaOH水溶液(444微升，0.44毫莫耳)與乙醇(500微升)。在攪拌4小時後，將反應物以醋酸乙酯與1N HCl水溶液稀釋。分離液層，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(45毫克，0.084毫莫耳，95%產率)。MS (ESI, 正) $m/z = 535.3$ 。

步驟D: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯之製備與對掌異構物之分離：將6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(45毫克，0.0841毫莫耳)以甲苯(600微升)稀釋，接著添加

[S]

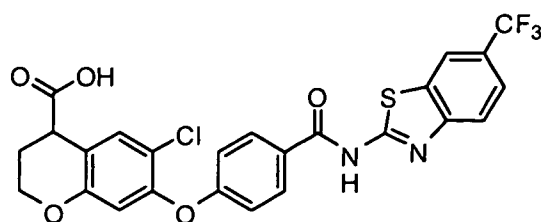
N,N-二甲基甲醯胺二-第三-丁基縮醛(202 微升, 0.841 毫莫耳)。
將反應物加熱至 60°C, 並攪拌 24 小時。將反應物直接裝填至 Biotage 25 藥筒上, 以 5% 醋酸乙酯/己烷至 40% 醋酸乙酯/己烷溶離, 而產生 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯(45 毫克, 0.0761 毫莫耳, 90.5% 產率)。此物質係經由超臨界流體層析解析, 採用 CHIRALCEL® OJ-H 管柱(3 x 15 公分), 以 35% 乙醇/二氧化碳, 在 100 巴下溶離, 使用 3 毫升注射及 140 毫升/分鐘之流率。收集含有吸收峰 2 之溶離份, 並移除揮發性物質, 提供 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物 2。

步驟 E: 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物 2 之製備: 將 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸第三-丁酯之對掌異構物 2 (10 毫克, 0.017 毫莫耳) 以二氯甲烷(100 微升)稀釋, 接著添加三氯醋酸(100 微升)。在攪拌 2 小時後, 使反應物濃縮, 而產生 6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物 2 (9.0 毫克, 0.017 毫莫耳, 99% 產率)。MS (apci, 正) $m/z = 535.1$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.90-7.85 (m, 4H), 7.48-7.42 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.60 (s, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H)。

實例 183

6-氯基-7-(4-(6-(三氯甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸



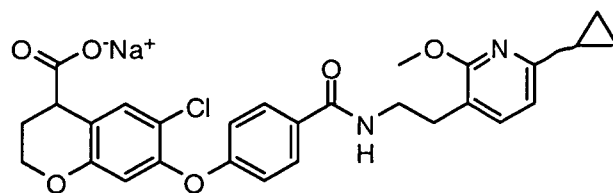
步驟 A：6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備 B；100 毫克，0.265 毫莫耳)以二氯甲烷(5 毫升)稀釋，接著添加二氯甲烷中之氯化草鹽(2M)(146 微升，0.292 毫莫耳)與二甲基甲鹽胺(1 滴)。在攪拌 30 分鐘後，將小液份以甲醇稀釋 5 分鐘。此液份之薄層層析法顯示完全轉化成甲酯。添加 6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-胺(63.7 毫克，0.292 毫莫耳)與二異丙基乙胺(116 微升，0.664 毫莫耳)，並將反應物在 35°C 下攪拌 1 小時。將反應物直接裝填至 Biotage 25 藥筒上，且以 5% 醋酸乙酯/己烷至 70% 醋酸乙酯/己烷溶離，而產生 6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50 毫克，0.0867 毫莫耳，32.7% 產率)。

步驟 B：6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將 6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(50 毫克，0.087 毫莫耳)以 THF (500 微升)稀釋，接著添加 NaOH 水溶液(433 微升，0.43 毫莫耳)與乙醇(100 微升)。在攪拌 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 0.5N HCl 水溶液稀釋。分離液層，並使有機層濃縮，而產生 6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑

-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(35毫克, 0.064毫莫耳, 74%產率)。MS (apci, 正) m/z = 548.8. ^1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 13.06 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.10 (dt, 1H), 3.86 (t, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H)。

實例 184

6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A: 2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙胺之製備:

步驟 A1: 將 2,6-二氯菸鹼醛(1克, 5.68毫莫耳)以甲醇鈉(11.4毫升, 5.68毫莫耳)(在甲醇中之溶液)稀釋, 並加熱至 55°C。在攪拌 3 小時後, 將反應物直接裝填至矽膠管柱上, 並以 5% 醋酸乙酯/己烷至 50% 醋酸乙酯/己烷溶離, 而產生 6-氯基-2-甲氧基菸鹼醛(0.695克, 4.05毫莫耳, 71.3%產率)。

步驟 A2: 將 6-氯基-2-甲氧基菸鹼醛(200毫克, 1.17毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(200毫克, 2.33毫莫耳)、碳酸鈉(371毫克, 3.50毫莫耳)及 4-(三苯膦)鈹(0)(67.3毫克, 0.0583毫莫耳)合併, 以甲苯(2毫升)與水(200微升)稀釋。將反應小玻瓶以氫滌氣, 加熱至 90°C, 並攪拌 12 小時。使反應物冷卻, 裝填至矽膠上, 且以 5% 醋酸乙酯/己烷至 50% 醋酸乙酯/己烷溶離, 而產生 6-環丙基-2-甲氧基菸鹼醛(121毫克, 0.683毫莫耳)。

耳，58.6%產率)。

步驟A3：將6-環丙基-2-甲氧基菸鹼醛(121毫克，0.683毫莫耳)以硝基甲烷(259微升，4.78毫莫耳)稀釋，接著添加甲胺鹽酸鹽(27.7毫克，0.410毫莫耳)與醋酸鈉(33.6毫克，0.410毫莫耳)。在攪拌4小時後，將反應物直接裝填至矽膠管柱上，並以5%醋酸乙酯/己烷至50%醋酸乙酯己烷溶離，而產生(E)-6-環丙基-2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)吡啶(135毫克，0.613毫莫耳，89.8%產率)。

步驟A4：於硼氫化鋰(1226微升，2.45毫莫耳)在THF中之經攪拌溶液內，逐滴添加氯基三甲基矽烷(622微升，4.90毫莫耳)。在攪拌15分鐘後，使氫起泡經過反應混合物，歷經2分鐘，以脫除在反應混合物中之任何三甲基矽烷。添加(E)-6-環丙基-2-甲氧基-3-(2-硝基乙烯基)吡啶(135毫克，0.613毫莫耳)(在1毫升THF中)。將反應物加熱至回流，歷經2小時，冷卻至0°C，並以甲醇(1毫升)小心地使反應淬滅。使反應混合物濃縮，以二氯甲烷與20% KOH水溶液稀釋。分離液層，且使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙胺(118毫克，0.614毫莫耳，100%產率)。

步驟B：6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(200毫克，0.531毫莫耳)與1-羥基苯并三唑單水合物(89.4毫克，0.584毫莫耳)之經攪拌溶液中，添加2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙胺(117毫克，0.610

毫莫耳) (在二甲基甲醯胺中，3 毫升)。添加 1-乙基-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (112 毫克，0.584 毫莫耳)，並將反應物攪拌 5 小時。將反應物裝填至矽膠上，且以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 75% 醋酸乙酯 / 己烷溶離，而產生 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (136 毫克，0.247 毫莫耳，46.5% 產率)。MS (apci + es, 正) $m/z = 552.2$ 。

步驟 C：6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (133 毫克，0.241 毫莫耳) 以四氫呋喃 (2 毫升) 稀釋，接著添加 NaOH 水溶液 (603 微升，1.21 毫莫耳) 與乙醇 (1 毫升)。在攪拌 2 小時後，將反應物以醋酸乙酯與 2N HCl 水溶液稀釋。分離液層，並使有機層以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (70 毫克，0.134 毫莫耳，55.5% 產率)。MS (es + apci, 正) $m/z = 523.2$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.74 (t, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H)。

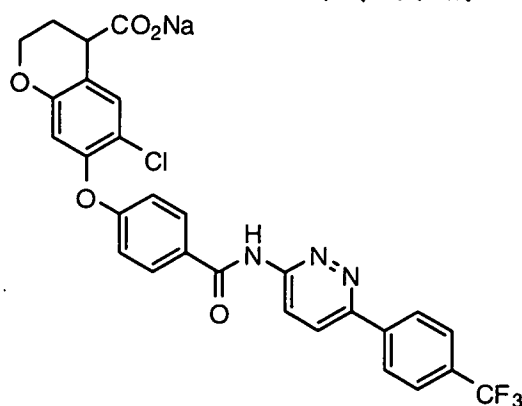
步驟 D：6-氯基-7-(4-(2-(2-乙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽之製備：將 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (70 毫克，0.13 毫莫耳) 以甲醇 (1 毫升) 稀釋，接著添加 NaOMe (268

微升，0.13 毫莫耳)。在攪拌 2 小時後，使反應物濃縮，並在高真空壓力下乾燥 2 小時。將此物質以己烷稀釋，音振，及濃縮，而得 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽(40 毫克，0.076 毫莫耳，57% 產率)。MS (es + apci, 正) $m/z = 523.2$ 。

實例 185

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸鈉之對掌異構物 2



步驟 A: 6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-胺之製備: 於 6-氯基噻吡-3-胺 (3.00 克，23.2 毫莫耳)、4-(三氟甲基)苯基二羥基硼烷 (5.72 克，30.1 毫莫耳)、氟化鉀 (9.15 克，60.2 毫莫耳)、三乙胺 (4.84 毫升，34.7 毫莫耳) 在正-丙醇 (100 毫升) 中，經氫脫氣之溶液內，添加二氯 [1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵] 鉀 (II) 二氯甲烷加成物 (0.953 克，1.16 毫莫耳)，並將反應物加熱至回流，歷經 3 小時。添加水，以使固體沉澱，將其藉過濾收集。使固體於 SP1 系統上純化 (0-10% MeOH 在 EtOAc 中)，而產生 6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-胺 (1.5 克，6.27 毫莫耳，27.1% 產率)。

步驟 B: 6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吡-3-基胺甲鹽

[5]

基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：於4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備B；2.137克，5.701毫莫耳)在DCE(6毫升)與DMF(1滴)中之溶液內，添加二氯化草酸(0.5968毫升，6.841毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌1小時。緩慢氣體釋出數次。且在此活化作用步驟期間內，再添加3滴DMF。添加吡啶(24毫升)與6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-胺(1.5克，6.271毫莫耳)，並將反應物加熱至80°C過夜。以EtOAc稀釋反應混合物，且以10%檸檬酸碳酸氫鈉與鹽水洗滌。使有機層以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質自EtOAc/己烷沉澱，而產生7-氯基-6-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲酯基)苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-羧酸乙酯(1.83克，3.070毫莫耳，53.86%產率)。MS (apci, 正) m/z = 597.9。

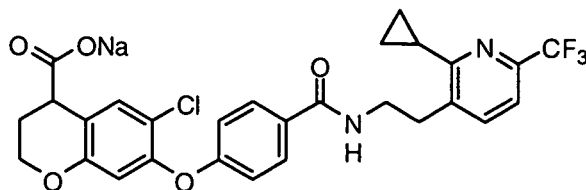
步驟C：6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備與對掌異構物之分離：於6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(1.83克，3.07毫莫耳)在40毫升3:1 THF/EtOH中之溶液內，添加氫氧化鈉(12.3毫升，12.3毫莫耳)。將反應物攪拌3小時，然後濃縮。將粗製物質與1M HCl(50毫升)合併，且攪拌3小時。此物質係經由超臨界流體層析解析，採用CHIRALCEL® OJ-H管柱(3 x 15公分)，以35%乙醇/二氧化碳，在100巴下溶離，使用3毫升注射及140毫升/分鐘之流率。收集含有吸收峰2之溶離份，並移除揮發性物質，提供6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物2(0.730克，1.29毫莫耳，41.9%產

率)，為白色固體。MS (apci, 正) $m/z = 569.9$ 。

步驟 D：6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽之對掌異構物 2 之製備：於 7-氯基-6-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-羧酸之對掌異構物 2 (0.035 克，0.0616 毫莫耳) 在 MeOH (2 毫升) 中之懸浮液內，添加甲醇鈉 (0.123 毫升，0.0616 毫莫耳)，並將反應物於環境溫度下攪拌 2 小時。使反應混合物濃縮，以產生 7-氯基-6-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)嗒吡-3-基胺甲鹽基)苯氧基)-1,2,3,4-四氫萘-1-羧酸酯之對掌異構物 2 之鈉鹽。MS (apci, 正) $m/z = 570.0$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 11.60 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.41-8.36 (m, 3H), 8.13 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H)。

實例 186

6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉



步驟 A：2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺之製備：

步驟 A1：將 2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼腈 (1.0 克，4.84 毫莫耳) 以甲苯 (5.0 毫升) 稀釋，置於氮氣下，並冷卻至 -78°C 。逐滴添加 DIBAL-H (9.68 毫升，9.68 毫莫耳)，且將反應物攪拌 1 小時。使反應物溫熱至 0°C ，並逐滴添加醋酸 (2 毫升在 8 毫升

水中)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯萃取兩次，以 Rochelle 氏鹽洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮。將此物質裝填至矽膠上，且以5%醋酸乙酯/己烷至30%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼醛(337毫克，1.61毫莫耳，33.2%產率)，為透明油。

步驟 A2：將2-氯基-6-(三氟甲基)菸鹼醛(176毫克，0.840毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷(152毫克，1.76毫莫耳)、碳酸鈉(267毫克，2.52毫莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0)(48.5毫克，0.0420毫莫耳)合併，以甲苯(2毫升)與水(200微升)稀釋。將反應小玻瓶以氫滌氣，加熱至 90°C ，並攪拌24小時。使反應物冷卻，裝填至矽膠上，且以5%醋酸乙酯/己烷至50%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生2-環丙基-6-(三氟甲基)菸鹼醛(130毫克，0.604毫莫耳，71.9%產率)。

步驟 A3：將2-環丙基-6-(三氟甲基)菸鹼醛(130毫克，0.604毫莫耳)以硝基甲烷(229微升，4.23毫莫耳)稀釋，接著添加甲胺鹽酸鹽(24.5毫克，0.363毫莫耳)與醋酸鈉(29.7毫克，0.363毫莫耳)。在攪拌4小時後，將反應物裝填至矽膠上，並以5%醋酸乙酯/己烷至50%醋酸乙酯/己烷溶離，而產生(E)-2-環丙基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶(26毫克，0.101毫莫耳，16.7%產率)。

步驟 A4：於硼氫化鋰(232微升，0.465毫莫耳)在 THF 中之經攪拌溶液內，逐滴添加氯基三甲基矽烷(118微升，0.930毫莫耳)。在攪拌15分鐘後，使氫起泡經過反應混合物，歷經2分鐘，以脫除在反應混合物中之任何三甲基矽烷。添加

(E)-2-環丙基-3-(2-硝基乙烯基)-6-(三氟甲基)吡啶 (30 毫克, 0.116 毫莫耳) (在 1 毫升 THF 中)。將反應物加熱至回流, 歷經 2 小時, 冷卻至 0°C, 並以甲醇 (1 毫升) 小心地使反應淬滅。使反應混合物濃縮, 以二氯甲烷與 20% KOH 水溶液稀釋。分離液層, 且使有機層以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生 2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺 (26 毫克, 0.113 毫莫耳, 97.2% 產率)。

步驟 B: 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備: 將 4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸 (製備 B; 50 毫克, 0.13 毫莫耳) 以二氯甲烷 (2 毫升) 稀釋, 接著添加二氯甲烷中之氯化草鹽 (2M) (73 微升, 0.15 毫莫耳) 與 DMF (1 滴)。在攪拌 15 分鐘後, 添加 2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙胺 (31 毫克, 0.13 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (69 微升, 0.40 毫莫耳)。在攪拌 1 小時後, 將反應物裝填至矽膠上, 且以 100% 醋酸乙酯溶離, 而產生 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (15 毫克, 0.025 毫莫耳, 19% 產率)。MS (es + apci, 正) $m/z = 589.2$ 。

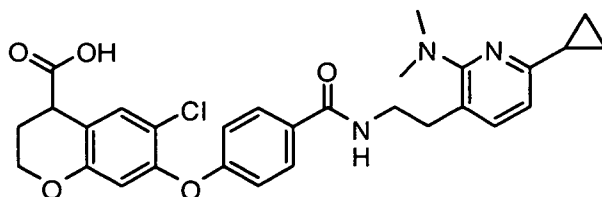
步驟 C: 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備: 將 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯 (15 毫克, 0.025 毫莫耳) 以 THF (200 微升) 稀釋, 接著添加 1N NaOH 水溶液 (127 微升, 0.13 毫莫耳) 與乙醇 (100 微升)。在攪拌 2 小時後, 將反應物以醋酸乙酯與 2N HCl 水溶

液稀釋。分離液層，並使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (14 毫克，0.025 毫莫耳，98% 產率)。

步驟 D: 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽之製備：將 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸 (15 毫克，0.027 毫莫耳) 以甲醇 (1 毫升) 稀釋，接著添加甲醇中之 NaOMe (53 微升，0.027 毫莫耳)。在攪拌 2 小時後，使反應物濃縮，並在高真空壓力下乾燥 2 小時。將此物質以己烷稀釋，音振，及濃縮，而得 6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽 (15 毫克，0.027 毫莫耳，100% 產率)，為白色固體。MS (es + apci, 正) $m/z = 561.1$. ^1H NMR (400 MHz, D_6DMSO) δ 8.59 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.55-3.53 (m, 3H), 3.35-3.31 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H)。

實例 187

6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸



步驟 A: 3-(2-胺基乙基)-6-環丙基-N,N-二甲基吡啶-2-胺之製備

步驟 A1: 將 2,6-二氯菸鹼醛 (500 毫克, 2.84 毫莫耳) 以二甲胺 (3125 微升, 6.25 毫莫耳) 稀釋, 並加熱至 50°C。在攪拌 3 小時後, 將反應物裝填至矽膠管柱上, 並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 50% 醋酸乙酯 / 己烷溶離, 而產生 6-氯基-2-(二甲胺基) 菸鹼醛 (155 毫克, 0.840 毫莫耳, 29.6% 產率)。

步驟 A2: 將 6-氯基-2-(二甲胺基) 菸鹼醛 (155 毫克, 0.840 毫莫耳)、碳酸鈉 (267 毫克, 2.52 毫莫耳)、環丙基二羥基硼烷 (108 毫克, 1.26 毫莫耳) 及 肆(三苯膦)鈀(0) (48.5 毫克, 0.0420 毫莫耳) 以甲苯 (2 毫升) 與水 (200 微升) 稀釋。將反應物以氫滌氣, 密封, 並加熱至 90°C。在攪拌 4 小時後, 使反應物冷卻, 裝填至矽膠上, 且以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 75% 醋酸乙酯 / 己烷溶離, 而產生 6-環丙基-2-(二甲胺基) 菸鹼醛 (100 毫克, 0.526 毫莫耳, 62.6% 產率)。

步驟 A3: 將 6-環丙基-2-(二甲胺基) 菸鹼醛 (100 毫克, 0.526 毫莫耳) 以硝基甲烷 (199 微升, 3.68 毫莫耳) 稀釋, 接著添加 甲胺鹽酸鹽 (21.3 毫克, 0.315 毫莫耳) 與醋酸鈉 (25.9 毫克, 0.315 毫莫耳)。在攪拌 4 小時後, 將反應物直接裝填至矽膠管柱上, 並以 5% 醋酸乙酯 / 己烷至 100% 醋酸乙酯 / 己烷溶離, 而產生 (E)-6-環丙基-N,N-二甲基-3-(2-硝基乙烯基) 吡啶-2-胺 (123 毫克, 0.527 毫莫耳, 100% 產率)。

步驟 A4: 於硼氫化鋰 (1055 微升, 2.11 毫莫耳) (在 2 毫升 THF 中) 之經攪拌溶液中, 逐滴添加 氯基三甲基矽烷 (535 微升, 4.22 毫莫耳)。在攪拌 15 分鐘後, 使氫起泡經過反應混合物,

[S]

歷經2分鐘，以脫除在反應混合物中之任何三甲基矽烷。添加(E)-6-環丙基-N,N-二甲基-3-(2-硝基乙烯基)吡啶-2-胺(123毫克，0.527毫莫耳)(在1毫升THF中)。將反應物加熱至回流，歷經2小時，冷卻至0°C，並以甲醇(1毫升)小心地使反應淬滅。使反應混合物濃縮，以二氯甲烷與20% KOH水溶液稀釋。分離液層，且使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生3-(2-胺基乙基)-6-環丙基-N,N-二甲基吡啶-2-胺(107毫克，0.521毫莫耳，98.8%產率)。

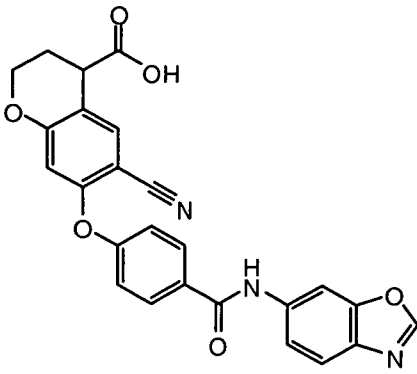
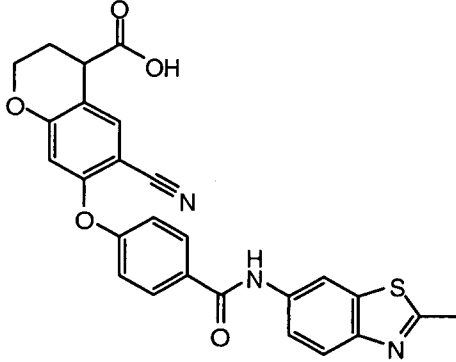
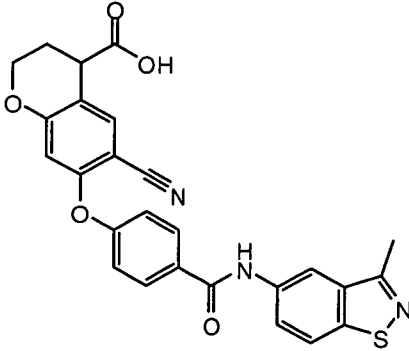
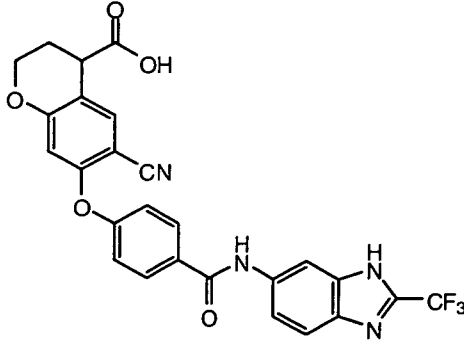
步驟B: 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯之製備：將4-(6-氯基-4-(乙氧羰基)吡啶-7-基氧基)苯甲酸(製備B；200毫克，0.531毫莫耳)以二氯甲烷(2毫升)稀釋，接著添加二氯甲烷中之氯化草鹽(2M)(292微升，0.584毫莫耳)與二甲基甲鹽胺(1滴)。在攪拌15分鐘後，添加3-(2-胺基乙基)-6-環丙基-N,N-二甲基吡啶-2-胺(109毫克，0.531毫莫耳)與二異丙基乙胺(277微升，1.59毫莫耳)。在攪拌2小時後，將反應物裝填至矽膠上，並以5%醋酸乙酯/己烷至100%醋酸乙酯溶離，而產生6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(77毫克，0.137毫莫耳，25.7%產率)。

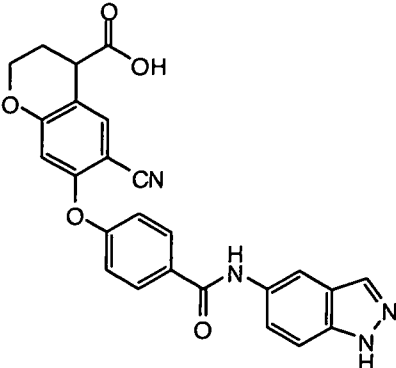
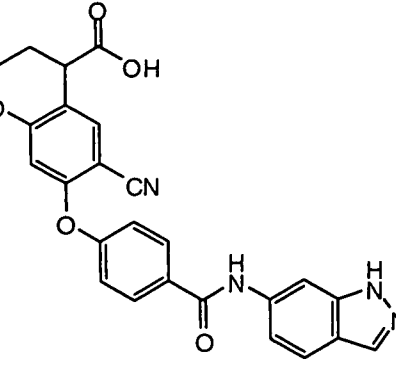
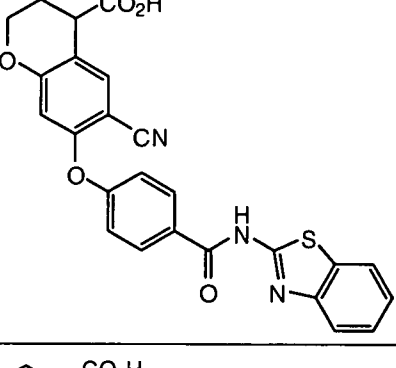
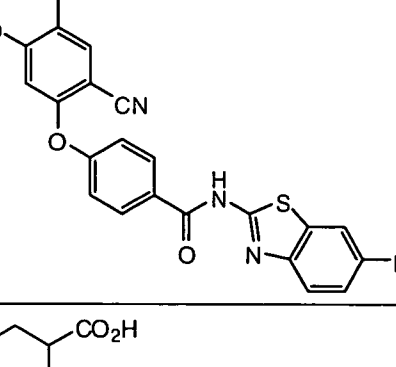
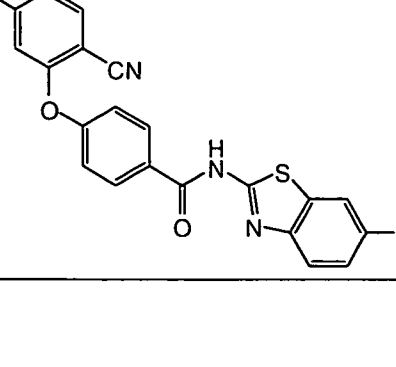
步驟C: 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之製備：將6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸乙酯(77毫克，0.14毫莫耳)以四氫呋喃(1毫升)稀釋，接著添加NaOH水溶液(341微升，0.68毫莫耳)與乙醇(500微

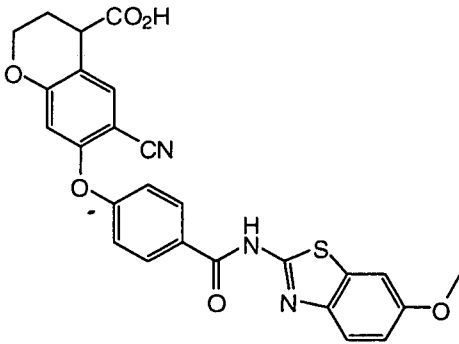
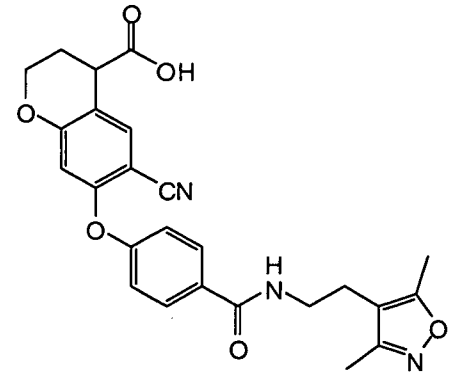
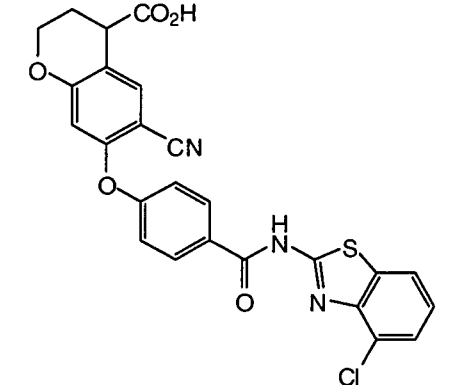
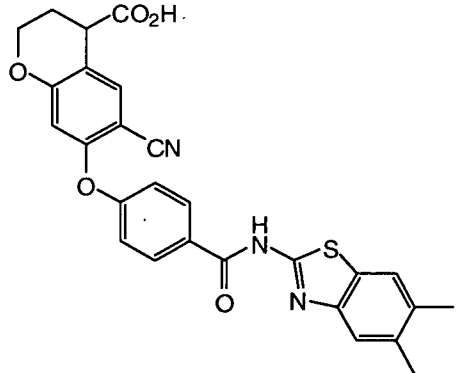
升)。在攪拌2小時後，將反應物以醋酸乙酯與2N HCl水溶液稀釋。以1N NaOH水溶液調整水層之pH值至6，並以醋酸乙酯萃取。使醋酸乙酯層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，及濃縮，而產生6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(70毫克，0.13毫莫耳，96%產率)。

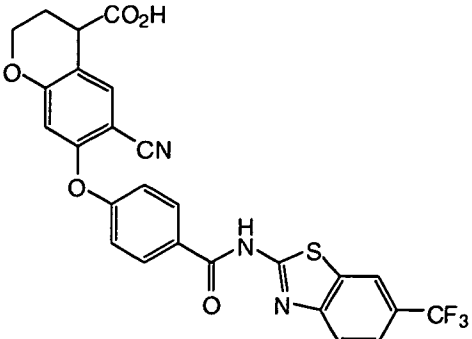
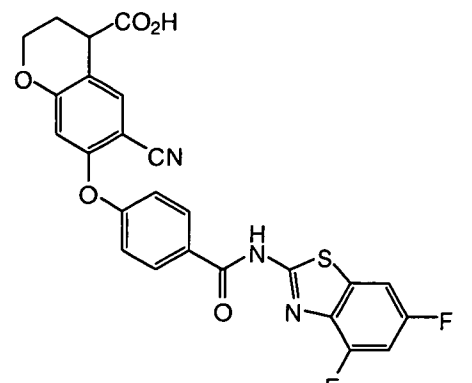
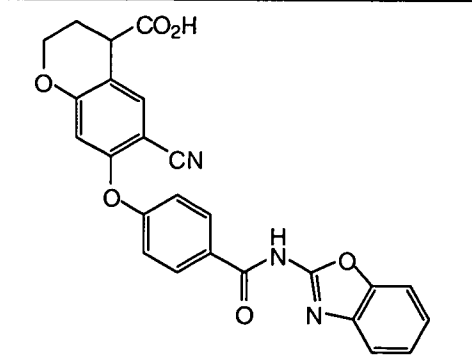
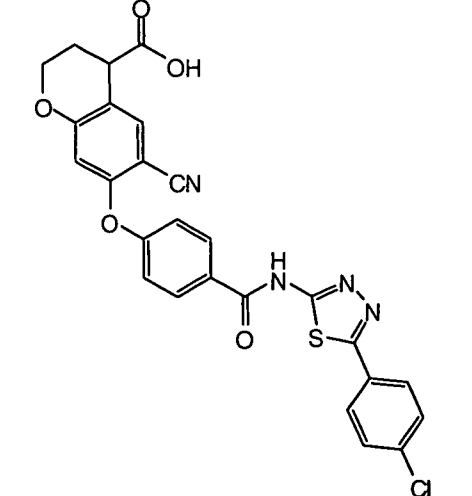
步驟D: 6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸鈉鹽之製備：將6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(77毫克，0.14毫莫耳)以THF(500微升)稀釋，接著添加甲醇中之NaOMe(287微升，0.14毫莫耳)。在攪拌2小時後，使反應物濃縮，而產生6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸(50毫克，0.093毫莫耳，65%產率)。MS (es + apci, 正) m/z = 536.2. ¹H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8.51 (t, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.92 (dd, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.32 (dd, 1H), 4.21 (t, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.83 (t, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.25 (br s, 1H), 0.96-0.93 (m, 1H), 0.88-0.79 (m, 2H)。

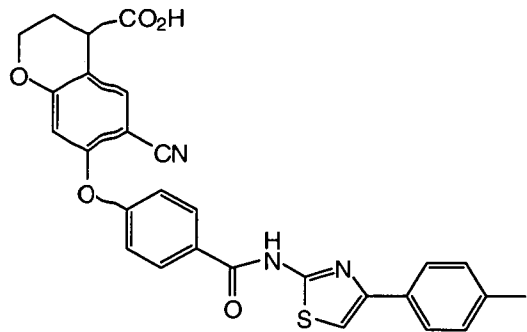
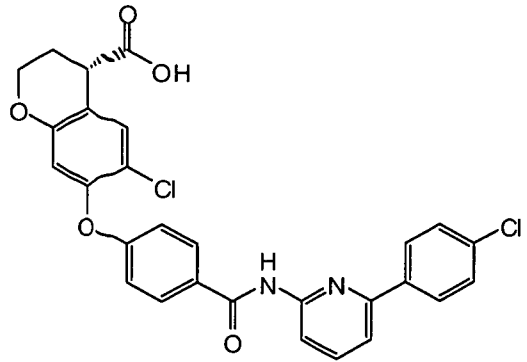
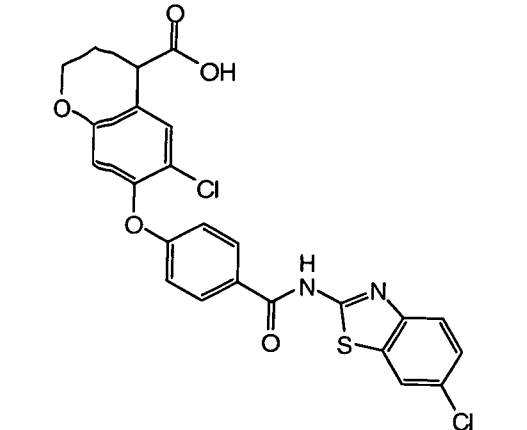
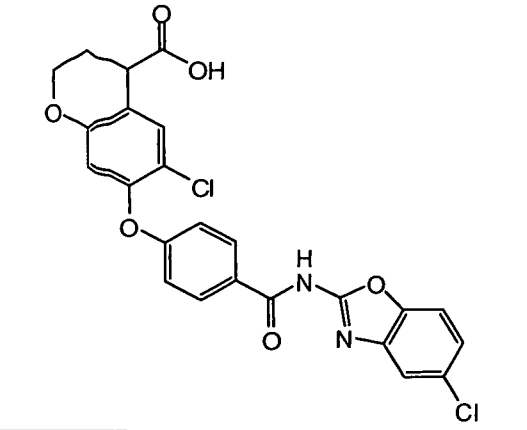
根據本文所述方法製成之其他化合物係示於下表中。

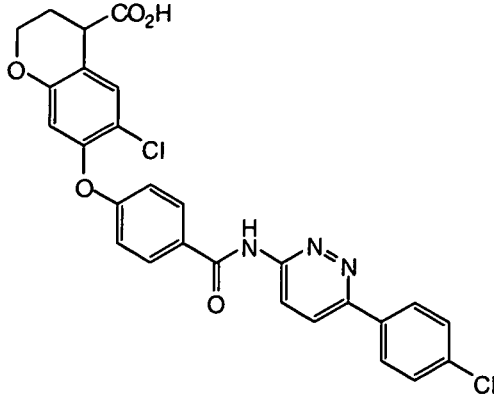
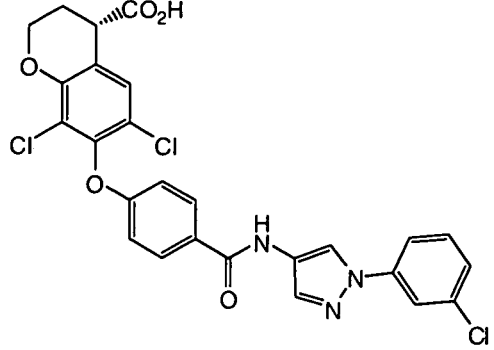
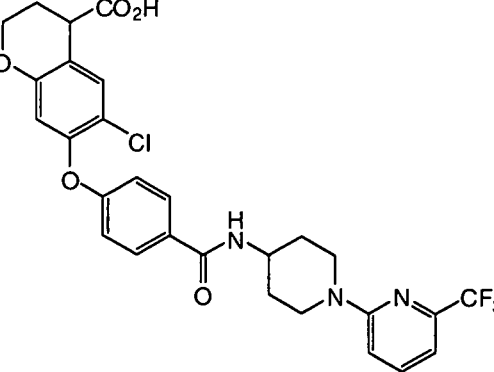
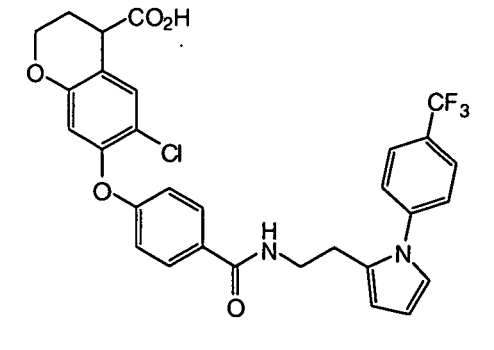
實例#	結構	名稱	數據
188		7-(4-(苯并[d]噁唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸	m/z = 456.0 (esi, 正)
189		6-氟基-7-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 486.2 (esi, 正)
190		6-氟基-7-(4-(3-甲基苯并[d]異噻唑-5-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 486.1 (esi, 正)
191		6-氟基-7-(4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 523.2 (esi, 正)

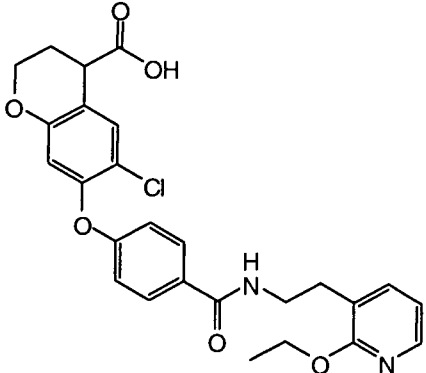
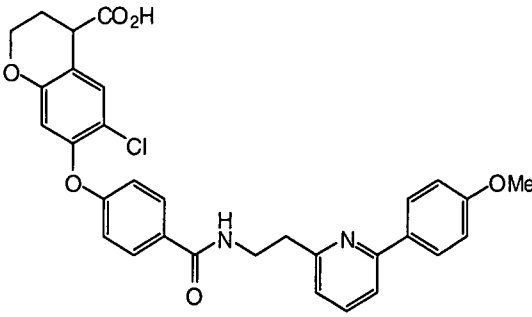
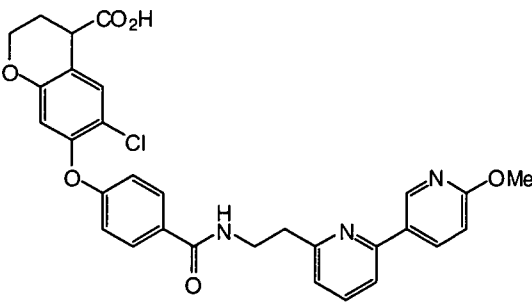
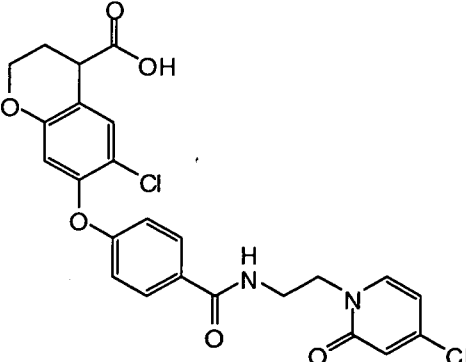
192		7-(4-(1H-咪唑-5-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氰基吡啶-4-羧酸	m/z = 455.1 (esi, 正)
193		7-(4-(1H-咪唑-6-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氰基吡啶-4-羧酸	m/z = 455.2 (esi, 正)
194		7-(4-(2-基胺甲酰基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氰基吡啶-4-羧酸	m/z = 472.0 (apci, 正)
195		6-氟基-7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 490.0 (apci, 正)
196		7-(4-(6-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氰基吡啶-4-羧酸	m/z = 506.0 (apci, 正)

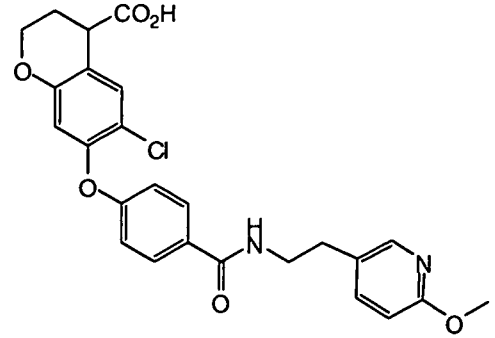
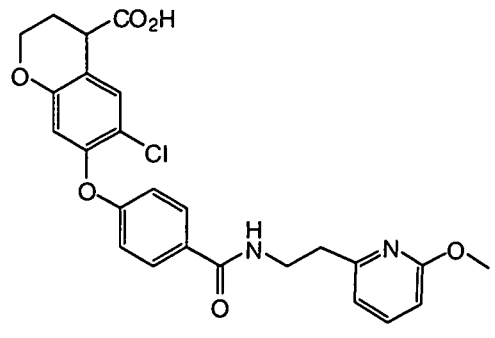
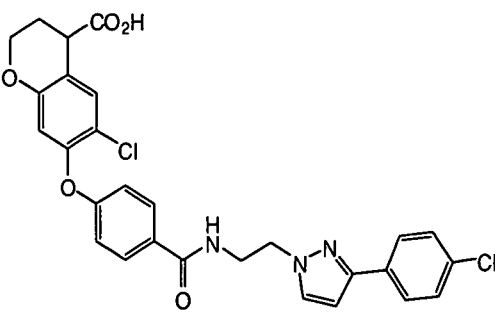
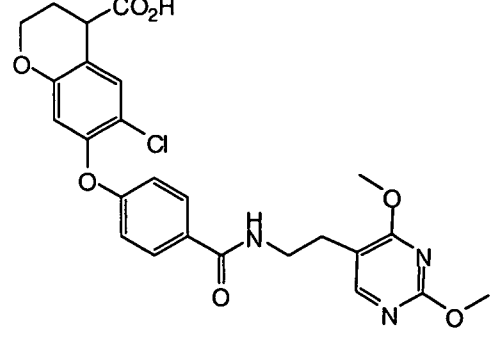
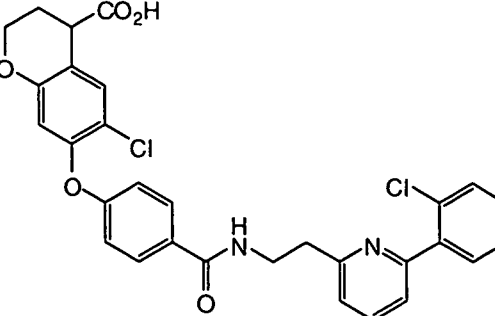
197		6-氟基-7-(4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 502.0 (apci, 正)
198		6-氟基-7-(4-(2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 462.0 (esi, 正)
199		7-(4-(4-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸	m/z = 503.9 (M-1) (apci)
200		6-氟基-7-(4-(5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 498.0 (M-1) (apci)

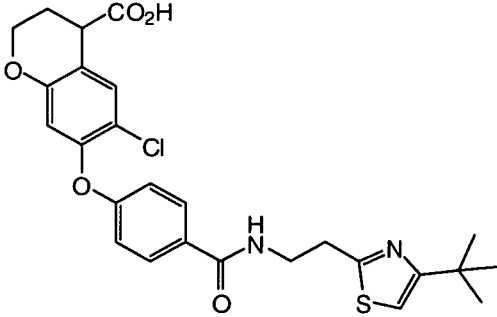
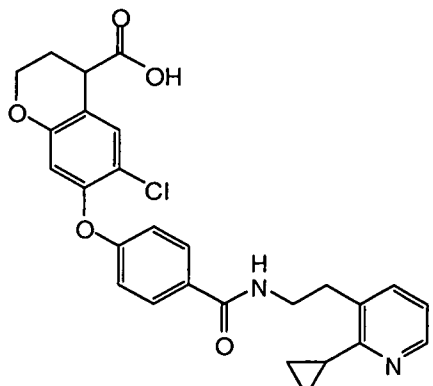
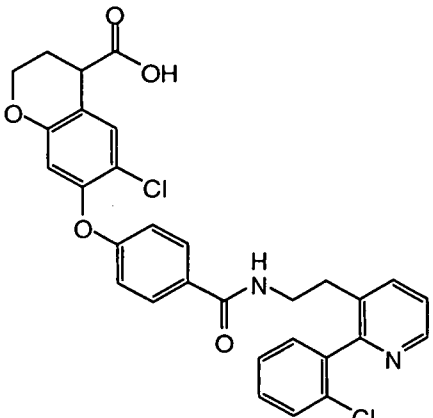
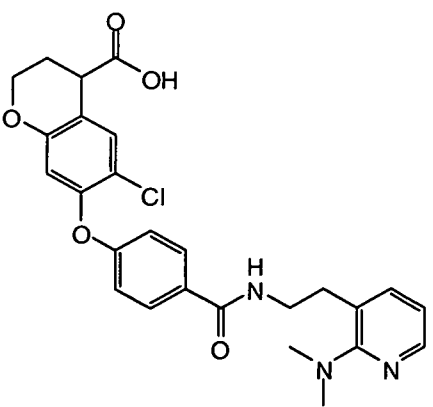
201		6-氟基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 539.9 (apci, 正)
202		6-氟基-7-(4-(4,6-二氟苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 507.9 (apci, 正)
203		7-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸	m/z = 456.0 (esi, 正)
204		7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噻二唑-2-基胺甲酰基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸	m/z = 533.1 (esi, 正)

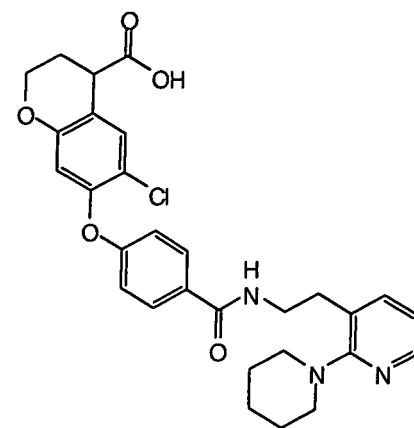
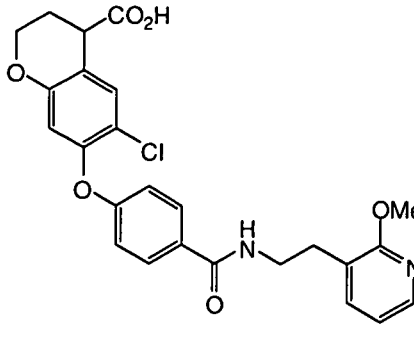
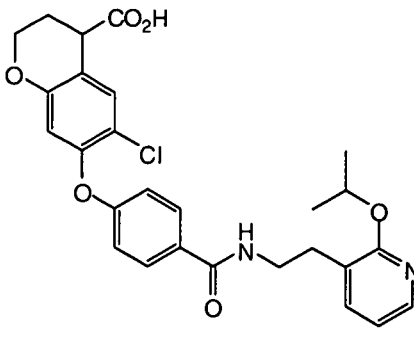
205		6-氯基-7-(4-(4-(對-甲基噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 512.1 (apci, 正)
206		(R)-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 535.0 (apci, 正)
207		6-氯基-7-(4-(6-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 514.8 (apci, 正)
208		6-氯基-7-(4-(5-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 498.8 (esi, 正)

209		6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 536.0 (apci, 正); m/z = 535.8 (apci, 負)
210		(S)-6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 556.7 (鈉鹽, apci, 負)
211		6-氯基-7-(4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 575.9 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 573.8 (鈉鹽, apci, 負)
212		6-氯基-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基胺甲酰基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 584.9 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 582.8 (鈉鹽, apci, 負)

213		6-氯基-7-(4-(2-(2-乙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 497.1 (鈉鹽, 正, apci)
214		6-氯基-7-(4-(2-(6-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 559.1 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 556.8 (鈉鹽, apci, 正)
215		6-氯基-7-(4-(2-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 560.1 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 557.8 (鈉鹽, apci, 負)
216		6-氯基-7-(4-(2-(4-氯基-2-酮基吡啶-1 (2H,)-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 503.1 (鈉鹽, 正, APCI)

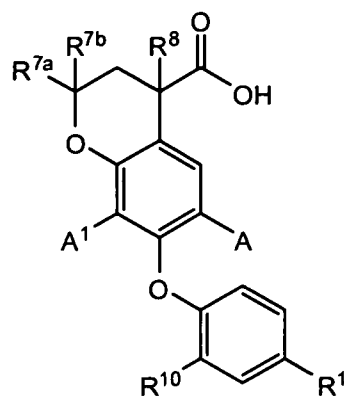
217		6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲醚基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 483.2 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 480.7 (鈉鹽, apci, 負)
218		6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基胺甲醚基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 483.0 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 480.7 (鈉鹽, apci, 負)
219		6-氯基-7-(4-(2-(3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基胺甲醚基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 551.9 (鈉鹽, apci, 正)
220		6-氯基-7-(4-(2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)乙基胺甲醚基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 514.1 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 511.7 (鈉鹽, apci, 負)
221		6-氯基-7-(4-(2-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲醚基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 563.1 (apci, 正); m/z = 560.8 (apci, 負)

222		7-(4-(2-(4-第三-丁基噻唑-2-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸	m/z = 515.1 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 512.8 (鈉鹽, apci, 負)
223		6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 493.1 (鈉鹽, 正, apci)
224		6-氯基-7-(4-(2-(2-(2-氯苯基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 563.1 (鈉鹽, 正, apci)
225		6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 496.2 (鈉鹽, 正, apci)

226		6-氯基-7-(4-(2-(2-(六氢吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 536.2 (鈉鹽, 正, apci)
227		6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 483.1 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 480.7 (鈉鹽, apci, 負)
228		6-氯基-7-(4-(2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸	m/z = 510.9 (鈉鹽, apci, 正); m/z = 508.8 (鈉鹽, apci, 負)

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物



(I)

或其藥學上可接受之鹽，其中：

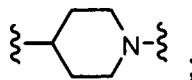
A 為 H、CN、Cl、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

A¹ 為 H、Cl、Br、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

R¹ 為 -W-L¹-hetAr¹；

W 為 -CONR^{3a}- 或 -NR^{3b}CO-；

R^{3a} 與 R^{3b} 係各為 H 或 甲基；

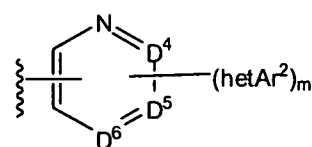
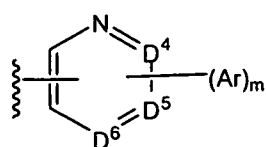
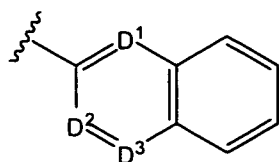
L¹ 為 -(CR^aR^b)_n- 或 ；

n 為 0 或 2；

R^a 與 R^b 係獨立為 H、F、甲基或環丙基，或

R^a 與 R^b 和彼等所連接之碳一起形成環丙基環；

hetAr¹ 為雜芳基環，選自以下結構：



其中 m 為 0 或 1，且各該雜芳基環係視情況被一或多個 R^c

取代基取代，

或 hetAr^1 為 5-員雜芳基環，具有 2-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C) 烷基，與苯基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 鹵素、 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、 $(1-6\text{C}) \text{ 烷基}$ 及 CF_3 ；

或 hetAr^1 為 5,6-雙環狀雜芳基，具有兩個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、 $(1-6\text{C}) \text{ 烷基}$ 、鹵素及 CF_3 ；

或 hetAr^1 為視情況被鹵素取代之 2-酮基吡啶-1(2H)-基；

D^1 、 D^2 及 D^3 之一或兩個為 N，其餘為 CH；

D^4 、 D^5 及 D^6 之零或一個為 N，其餘為 CH；

各 R^c 係獨立選自 鹵素、 CF_3 、 $(1-6\text{C}) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、環丙基、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{OMe}$ 、 $-\text{S}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、二 $(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 胺基及 5-6 員氮環；

Ar 為視情況被一或多個 R^d 取代基取代之苯基；

各 R^d 係獨立選自 $(1-6\text{C}) \text{ 烷基}$ 、 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 、鹵素、 $-\text{S}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ 及 CF_3 ，

或兩個相鄰 R^d 取代基和彼等所連接之原子一起形成 5-6 員氧環狀環；

hetAr^2 為視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自 CF_3 與 $-\text{O}(1-6\text{C} \text{ 烷基})$ ；

R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 係獨立為 H 或甲基；且

R^{10} 為 H、Me 或 NH_2 。

2. 如請求項1之化合物，其中：

A 為 H、CN、Cl、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

A¹ 為 H、Cl、Br、F、環丙基、(1-4C)烷基或 OMe；

R¹ 為 -W-L¹-hetAr¹；

W 為 -CONR^{3a}- 或 -NR^{3b}CO-；

R^{3a}與 R^{3b}係各為 H 或 甲基；

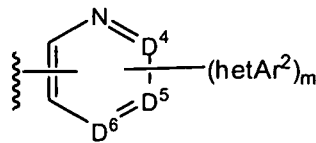
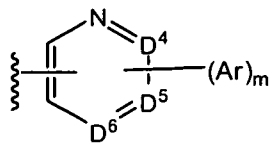
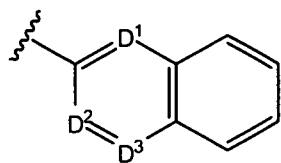
L¹ 為 -(CR^aR^b)_n-；

n 為 0 或 2；

R^a與 R^b係獨立為 H、F、甲基或環丙基，或

R^a與 R^b和彼等所連接之碳一起形成環丙基環；

hetAr¹為雜芳基環，選自以下結構：



其中 m 為 0 或 1，且各該雜芳基環係視情況被一或多個 R^c取代基取代，

或 hetAr¹為 C-連結之 5-員雜芳基環，具有 2-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被 1-2 個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C)烷基，與苯基，其係視情況被一或多個獨立選自鹵素與 OMe 之取代基取代；

D¹、D²及 D³之一或兩個為 N，其餘為 CH；

D⁴、D⁵及 D⁶之零或一個為 N，其餘為 CH；

各 R^c係獨立選自鹵素、CF₃、(1-6C)烷基、-O(1-6C烷基)、

環丙基、 $-O-(CH_2CH_2)OMe$ 、 $-S(1-6C\text{烷基})$ 及二(1-6C烷基)胺基；

Ar 為視情況被一或多個 R^d 取代基取代之苯基；

各 R^d 係獨立選自 (1-6C) 烷基、 $-O(1-6C)$ 烷基、鹵素、 $-S(1-6C\text{烷基})$ 及 CF_3 ，

或兩個相鄰 R^d 取代基和彼等所連接之原子一起形成 5-6 員氧環狀環；

hetAr² 為視情況被一或多個取代基取代之吡啶基，取代基獨立選自 CF_3 與 $-O(1-6C\text{烷基})$ ；

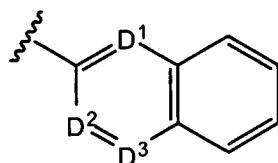
R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^8 係獨立為 H 或甲基；且

R^{10} 為 H、Me 或 NH_2 。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 $-W-L^1-$ 為 $-CONH-$ 、 $-CH_2CH_2CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2CH_2NHCO-$ 、 $-$ 亞環丙基 CH_2NHCO 或 $-$ 亞環丙基 $NHCO-$ 。

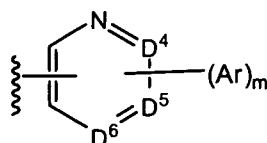
4. 如請求項 1 至 3 之化合物，其中 $-W-L^1-$ 為 $-NHCO-$ 或 CH_2CH_2NHCO- 。

5. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 hetAr¹ 為雜芳基環，具有以下結構



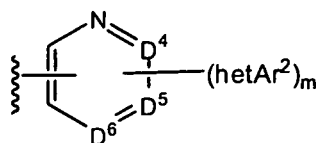
其係視情況被一或多個 R^c 取代基取代。

6. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 hetAr¹ 為雜芳基環，具有以下結構：



其係視情況被一或多個 R^c 取代基取代。

7. 如請求項 6 之化合物，其中 m 為 0。
8. 如請求項 6 之化合物，其中 m 為 1。
9. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 hetAr^1 為雜芳基環，具有以下結構：



其係視情況被一或多個 R^c 取代基取代。

10. 如請求項 9 之化合物，其中 m 為 0。
11. 如請求項 9 之化合物，其中 m 為 1。
12. 如請求項 1 之化合物，其中 hetAr^1 為 5-員雜芳基環，具有 1-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C) 烷基，與苯基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、 $-\text{O}(1-6\text{C 烷基})$ 、(1-6C) 烷基及 CF_3 。
13. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 hetAr^1 為 C-連結之 5-員雜芳基環，具有 2-3 個獨立選自 N、O 及 S 之環雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被 1-2 個取代基取代，取代基獨立選自 (1-4C) 烷基，與苯基，其係視情況被一或多個獨立選自鹵素與 OMe 之取代基取代。
14. 如請求項 1 之化合物，其中 hetAr^1 為 5,6-雙環狀雜芳基，具有兩個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子，其中該雜原子之至少一個為 N，其中該環係視情況被一或多個取代基取代，取

代基獨立選自 -O(1-6C烷基)、(1-6C)烷基、鹵素及 CF₃。

15. 如請求項 1 之化合物，其中 hetAr¹ 為視情況被鹵素取代之 2-酮基吡啶-1(2H)-基。

16. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 A 為 Cl。

17. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 A 為 CN。

18. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 A 為 CN、Cl 或環丙基，且 A¹ 為 H、環丙基、Br 或 Cl。

19. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 A¹ 為 Cl。

20. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R^{7a} 與 R^{7b} 係各為氫。

21. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R⁸ 為氫。

22. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，其中 R¹⁰ 為氫。

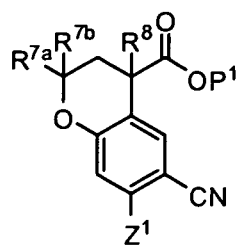
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 22 中任一項之式 I 化合物，或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

24. 如請求項 1 至 3 中任一項之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，供使用於治療藉由 PGD₂ 所介導之疾病或病症上。

25. 一種如請求項 1 至 22 中任一項之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療藉由 PGD₂ 所介導之免疫學病症。

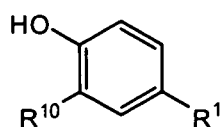
26. 一種製備如請求項 1 之化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括：

(a) 關於式 I 化合物，其中 A 為 CN，且 A¹ 為氫，係使具有式 (II) 之相應化合物：



(II)

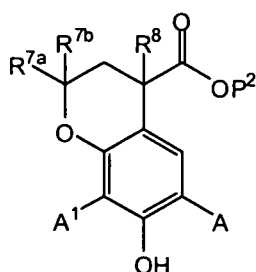
其中 P¹ 表示氫原子或羧基保護基，且 Z¹ 表示脫離原子或基團，與具有式 (III) 之相應化合物



(III)

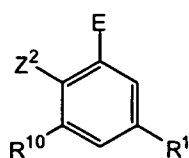
於鹼存在下反應；或

(b) 關於式 I 化合物，其中 A 為 H、Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或環丙基，且 A¹ 為 H、Cl、(1-4C 烷基)、OMe 或環丙基，係使具有式 (IV) 之相應化合物



(IV)

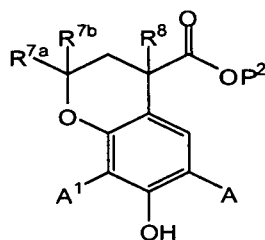
其中 P² 係如關於 P¹ 所定義，與具有式 (V) 之相應化合物



(V)

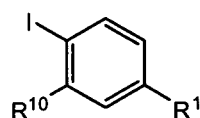
其中 E 為拉電子基，且 Z² 為脫離原子，於鹼存在下偶合，及若需要則移除該拉電子基；或

(c) 關於式 I 化合物，其中 A 為 H、Cl、(1-4C 烷基) 或環丙基，且 A¹ 為 (1-4C 烷基)、Cl、Br 或環丙基，係使具有式 (VI) 之相應化合物



(VI)

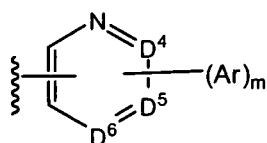
其中 P² 係如關於 P¹ 所定義，與具有式 (VII) 之相應化合物



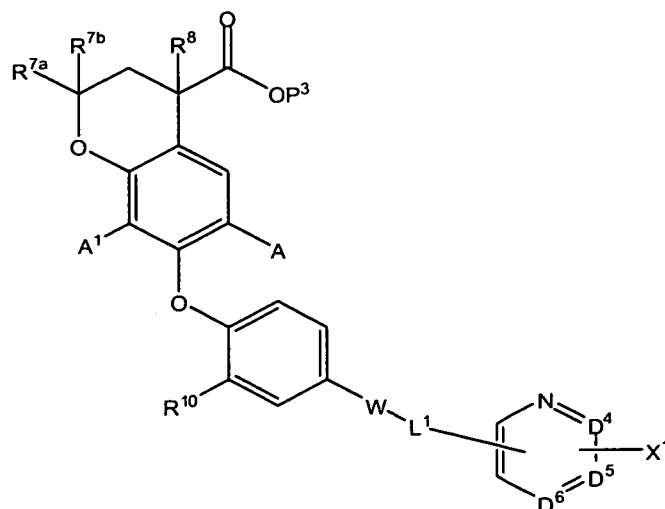
(VII)

於銅鹽或鈀觸媒存在下，於配位體與鹼存在下偶合；或

(d) 關於式 I 化合物，其中 hetAr¹ 為雜芳基環，具有以下結構



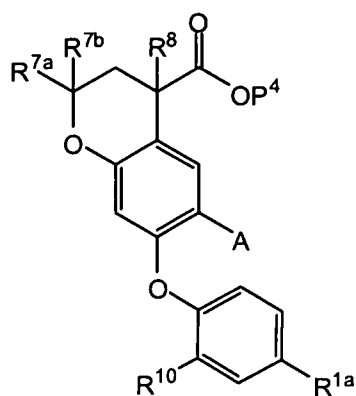
其中 m 為 1，係使具有式 (VIIIa) 之相應化合物



(VIIIa)

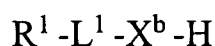
其中 P^3 係如關於 P^1 所定義，且 X^1 為脫離原子或基團，與具有式 $ArB(OH)_2$ 或 $ArZnBr$ 之化合物，於鈀觸媒與鹼存在下反應；或

(e) 使其相應之式 (IX) 化合物



(IX)

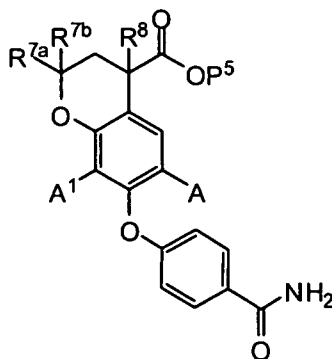
其中 P^4 係如關於 P^1 所定義，且 R^{1a} 表示 $-X^aH$ ，其中 X^a 為 HN 或 $OC(=O)$ ，或其酸鹵化物；與式 (X) 化合物



(X)

其中 X^b 表示 $C(=O)O$ 或 NH ，或其酸鹵化物偶合；

(f) 關於式 I 化合物，其中 L^1 為鍵結，係使具有式 (XI) 之相應化合物

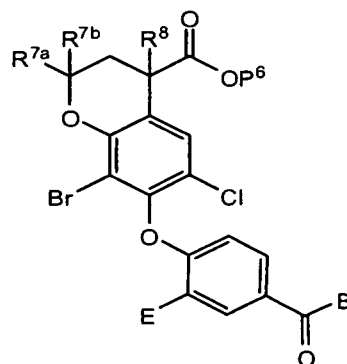


(XI)

其中 P^5 係如關於 P^1 所定義，與具有式 X^2-R^1 之化合物，

其中 X^2 為脫離基或原子，於鈀觸媒與配位體存在下反應；

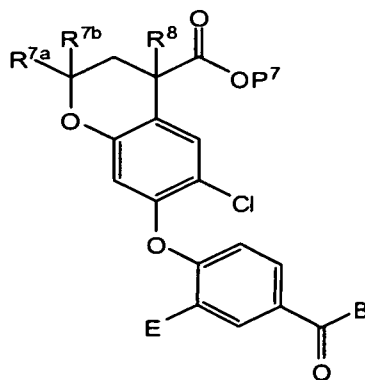
(g) 關於式 I 化合物，其中 A 為環丙基， A^1 為環丙基，且 W 為 $C(=O)NH$ ，係使具有式 (XII) 之相應化合物



(XII)

其中 P^6 係如關於 P^1 所定義，E 為拉電子基，且 B 為 -O-第三-丁基、 $-NH_2$ 或 $-NH-L^1-R^1$ ，與約 4 當量之環丙基二羥基硼烷，於適當鹼、金屬觸媒及配位體存在下，在約 100°C 與 150°C 間之溫度下反應，接著若需要則移除拉電子基，且當 B 為 O-tBu 時，與具有式 $H_2N-L^1-R^1$ 之化合物偶合，或當 B 為 NH_2 時，與具有式 $X^3-L^1-R^1$ 之化合物偶合，其中 X^3 為脫離基或原子；或

(h) 關於式 I 化合物，其中 A 為環丙基， A^1 為氫，且 W 為 $C(=O)NH$ ，係使具有式 (XIII) 之相應化合物



(XIII)

其中 P^7 係如定義關於 P^1 ，E 為拉電子基，且 B 為 O-第

三丁基、 NH_2 或 $\text{NH-L}^1\text{-R}^1$ ，與約3當量之環丙基二羥基硼烷，於適當鹼、金屬觸媒及配位體存在下，在約 90°C 與 150°C 間之溫度下反應，接著若需要則移除拉電子基，且當B為O-tBu時，與具有式 $\text{H}_2\text{N-L}^1\text{-R}^1$ 之化合物偶合，或當B為 NH_2 時，與具有式 $\text{X}^3\text{-L}^1\text{-R}^1$ 之化合物偶合，其中 X^3 為脫離基或原子；且

移除任何一或多個保護基，及若需要則形成鹽。

27. 如請求項26之方法，其中(h)中的溫度為 120°C 。

28. 如請求項1之化合物，其係選自：

7-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-氟基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(8-甲氧基喹啉-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(異喹啉-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸

- 6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(喹啉-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(2-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(2-甲基-4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(6-(三氟甲基)喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(7-氟基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(6-氟基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(5-氟基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(7-氟基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；
- 6-氟基-7-(4-(6-甲氧基喹啉-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(8-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-甲基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲醯基)苯氧基)吡啶-4-

羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物1；

6-氯基-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸，對掌異構物2；

6-氯基-7-(4-(2-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)-吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)吡啶-2-基胺甲鹽基)-苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-5-氯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(8-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-甲基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-

羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡

啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡

啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲

酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲酯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基胺甲酯基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-基胺甲

酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯基-4-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-基胺甲

鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氯甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-對-甲苯基噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-甲氧基苯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氯苯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯基-4-(三氯甲基)苯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氯基)噻吡啶-3-基胺甲鹽基)苯氧基)

基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6'-甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2',6'-二甲氧基-3,3'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-苯基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-

羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺

甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(甲硫基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧

基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氟基-3-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-第三-丁基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-3-氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氟基-4-甲基苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3,5-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,3-二氟苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)-2-甲基嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2,4-二氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯基-2-甲氧苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-異丁基吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

8-溴基-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6,8-二環丙基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)-8-

環丙基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-環丙基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2'-(三氟甲基)-2,4'-聯吡啶-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-第三-丁基吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(2-氯苯基)吡啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(2-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)吡啶-4-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲酯基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(3-氯苯基)嘧啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-基胺甲鹽基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(2-(4-氯苯基)嘧啶-4-基胺甲鹽基)苯氧基)哌

哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3,5-二氯吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)

哌哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基
胺甲鹽基)苯氧基)哌哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯
氧基)哌哌-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌
哌-4-羧酸，對掌異構物1；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌
哌-4-羧酸，對掌異構物2；

6,8-二氯-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-
哌哌-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-氯基喹啉-2-基胺甲鹽基)苯氧基)哌哌-4-

羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(6-(3-氯苯基)吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)-
吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-
吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-
氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-
吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲酯基)苯
氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(4-第三-丁基噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡
啶-4-羧酸；

7-(4-(5-第三-丁基-4-甲基噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-6-
氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡
啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(4-氯苯基)噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡
啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3,4-二氯苯基)噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-
吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(2,4-二氯苯基)噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)-
吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-異丙基噁唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶

-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-(3-氯苯基)噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-第三-丁基異噁唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-乙基-4-苯基噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-異丙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苯基)異噁唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(3-第三-丁基異噁唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯基-2-氟苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(4-甲氧基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-苯基-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(3,4-二氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(2-氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-甲基噻唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(4-甲基噻唑-2-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(3-第三-丁基-1-甲基-1H-吡啶-5-基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基胺甲酯基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物2；

6-氯基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸之對掌異構物2；

6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-環丙基-2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(苯并[d]噻唑-6-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-甲基苯并[d]噻唑-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(3-甲基苯并[d]異噻唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(1H-吡唑-5-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(1H-吡唑-6-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧

酸；

7-(4-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(2-(3,5-二甲基異噁唑-4-基)乙基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(4-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(5,6-二甲基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(6-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(4,6-二氟苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(苯并[d]噁唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

7-(4-(5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氟基吡啶-4-羧酸；

6-氟基-7-(4-(4-對-甲苯基噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

吡啶-4-羧酸；

(R)-6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(5-氯基苯并[d]噻唑-2-基胺甲鹽基)苯氧基)

吡啶-4-羧酸；

7-(4-(6-(第三-丁基硫基)吡啶-2-基胺甲鹽基)苯氧基)-6-氯

基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(6-(4-氯苯基)噻吩-3-基胺甲鹽基)苯氧基)吡

啶-4-羧酸；

(S)-6,8-二氯-7-(4-(1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺甲鹽基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氫吡啶-4-基胺

甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯-2-基)乙基

胺甲鹽基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-乙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲鹽基)苯氧

基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲鹽基)

苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6'-甲氧基-2,3'-聯吡啶-6-基)乙基胺甲鹽基)

苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(4-氯基-2-酮基吡啶-1(2H)-基)乙基胺甲鹽

基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-1-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(6-(2-氯苯基)吡啶-2-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

7-(4-(2-(4-第三-丁基噻唑-2-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)-6-氯基吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-環丙基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(2-氯苯基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(二甲胺基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-(六氫吡啶-1-基)吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-甲氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯氧基)吡啶-4-羧酸；

6-氯基-7-(4-(2-(2-異丙氧基吡啶-3-基)乙基胺甲酯基)苯

氧基)吡啶-4-羧酸；

及其鹽。

29. 如請求項28之化合物，其中該鹽為鈉鹽。