

發明專利說明書

200536541

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94114248

※申請日期：94.5.3

※IPC 分類：

ALIK 31/435
ALIK 31/6
ALIK 31/63

一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之甲基芳基或雜芳基醯胺化合物

SUBSTITUTED METHYL ARYL OR HETEROARYL AMIDE COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞股份有限公司/PFIZER INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J./WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐約州紐約市東第42街235號/235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA

國 籍：(中文/英文)

美國/USA

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 小池宏樹/KOIKE, HIROKI

2. 松本由香里/MATSUMOTO, YUKARI

3. 山岸龍也/YAMAGISHI, TATSUYA

4. 紺井香奈/KON-I, KANA

5. 奥村芳之/OKUMURA, YOSHIYUKI

6. 中尾一成/NAKAO, KAZUNARI

國 籍：(中文/英文)

日本/Japan

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國; 2004,05,04: 60/568,088

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係關於一種新穎經取代之甲基芳基或雜芳基醯
5 胺化合物。這些化合物可有用地作為前列腺素E₂受體的拮
抗劑，因此可有用地用來治療或緩和疼痛及發炎及其它與
發炎相關的病症。本發明亦關於一種包含上述化合物的藥
學組成物。

【先前技術】

10 發明背景

前列腺素為一種疼痛、發燒及其它與發炎相關的症狀
之中介物。前列腺素E₂(PGE₂)為在發炎症狀中所偵測到之
主要類二十碳酸(eicosanoid)。此外，其亦包含在多種生理
及/或病理症狀中，諸如痛覺過敏、子宮收縮、消化性蠕動、
15 覺醒(awakeness)、胃酸分泌之抑制、血壓、血小板功能、
骨頭新陳代謝、血管生成或其類似症狀。

已選殖出四種顯示出不同藥物學性質的PGE₂受體亞型
(EP₁、EP₂、EP₃及EP₄)。EP₄亞型(一種耦合Gs的受體)會刺
激cAMP產生且分佈在廣泛多種組織中，已提議其在經PGE₂
20 調節的生物情況中為一主要角色。

WO 03/016254及WO 00/20371描述出使用羧酸化合物
作為前列腺素受體拮抗劑。

雖然在WO 03/030937中已描述出經取代的甲基苯甲醯
胺化合物，但其係關於粒腺體苯并二吡啶受體拮抗劑。再

者，WO 98/45268及EP 1229034描述出一種經取代的菸鹼鹼胺化合物，但是它們係關於磷酸二酯酶類4同功酶之抑制劑。想要的是，於此提供一種可全身性給藥之新穎的EP₄選擇性拮抗劑，其具有強效的結合活性及強效的EP₄受體結合活性和新陳代謝穩定性二者。

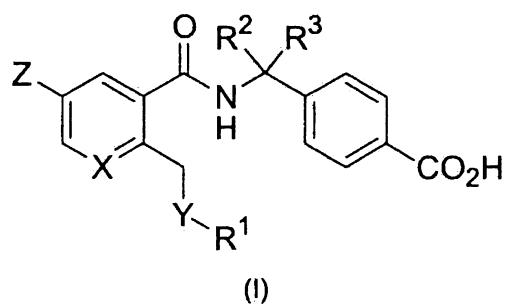
【發明內容】

發明概要

現在，已發現某些經取代之甲基芳基或雜芳基鹼胺化合物為可全身性給藥之具有止痛活性的EP₄受體選擇性拮抗劑。

本發明之化合物可顯示出較低毒性、好的吸收、分佈、好的溶解度、低蛋白質結合親和性、較少藥物藥物交互作用、在賀格(HERG)通道處具有減低的抑制活性及好的新陳代謝穩定性。特別是，本發明之化合物顯示出經改善的半生期。

本發明提供一種下列式(I)之化合物：



其中：

X代表-CH-或氮原子；

Y代表-NR⁴、氧原子或硫原子；

R^4 代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基；

Z代表氫原子或鹵素原子；

R^1 代表一具有1至6個碳原子的烷基，其可選擇性經一具有1至6個碳原子的烷氧基或一具有3至7個碳原子的環烷基取代；一具有3至7個碳原子的環烷基，其可選擇性經一具有1至3個碳原子的烷基取代；一苯基，其可選擇性經一或多個取代基 α 取代；或一Het¹基團，其可選擇性經一或多個取代基 α 取代；

Het¹代表一具有4至7個環原子的雜環基團，其包括1至4個環氮雜原子或0至2個氮環雜原子及1個氧或1個硫環雜原子；

R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基；或

R^2 及 R^3 基團可一起形成一具有3至6個碳原子的伸烷基鏈；及

該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子、具有1至4個碳原子的烷基、具有1至4個碳原子的鹵烷基、羥基、具有1至4個碳原子的烷氧基、具有1至4個碳原子的鹵代烷氧基、氰基、具有1至4個碳原子的羥基烷基、在烷氧基及烷基中具有1至4個碳原子的烷氧基烷基、具有1至4個碳原子的烷基磺基、具有2至5個碳原子的烷醯基、具有2至4個碳原子的烯基、具有2至4個碳原子的炔基、具有1至4個碳原子的烷硫基、硝基、胺基、具有1至4個碳原子的單或二烷基胺基、胺基磺基、具有1至4個碳原子的烷氧基羰基、

具有1至4個碳原子的烷基磺基胺基、具有3至7個碳原子的環烷基及具有1至6個碳原子的單或二烷基胺基羰基；

或此化合物之醫藥上可接受的酯；

或其醫藥上可接受的鹽。

- 5 本發明之經取代的甲基芳基或雜芳基醯胺化合物對前列腺素具有拮抗作用，因此可用來治療哺乳動物(特別是人類)，特別可用來治療選自於由下列所組成之群的病症或症狀：疼痛；神經性疼痛；與風濕熱、流行性感冒或其它病毒感染相關的發燒或發炎；普通感冒；下背及頸疼痛；骨骼疼痛；產後疼痛；痛經；頭痛；偏頭痛；牙痛；扭傷及勞損；肌炎；神經痛；纖維肌痛症；滑膜炎；關節炎，包括類風濕性關節炎、關節變性疾病(骨關節炎)、痛風及關節強硬性脊椎炎；黏液囊炎；燒傷，包括輻射及腐蝕化學品損傷、曬傷；在外科及牙科程序後、骨折、免疫及自體免疫病之疼痛；細胞瘤轉換或轉移型腫瘤生長；糖尿病性視網膜病、腫瘤血管生成；類前列腺素所引起之與痛經、早產、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、氣喘相關的平滑肌收縮或嗜伊紅血球相關的病症、血免疫球蛋白過多、卡斯特萊曼氏(Castleman's)症、骨髓瘤；阿茲海默症、睡眠障礙、內分泌擾騷動；青光眼；骨頭形成之促進；在消化性潰瘍、胃炎、局部腸炎、潰瘍性結腸炎、憩室炎或其它胃腸病灶中的細胞保護；GI出血及接受化學療法之患者；選自於血內凝血酶原過少、血友病、其它出血問題之凝固病症；栓塞；閉塞性血管疾病；手術前；及抗凝血；交感維持的疼
- 10
- 15
- 20

- 痛；產生自截斷、皮膚症狀(例如濕疹、牛皮癬)的疼痛；眼睛疾病，諸如青光眼、視網膜炎、視網膜病、葡萄膜炎及對眼睛組織的急性傷害(例如結膜炎)；肺病症(例如支氣管炎、肺氣腫、過敏性鼻炎、呼吸窘迫症候群養鴿人疾病、
- 5 農夫肺、COPD)；胃腸道病症(例如口瘡性潰瘍、克隆氏(Crohn's)症異位性胃炎、gastritis varioliforme、潰瘍性結腸炎、腹部疾病、局部性迴腸炎、刺激性腸症候群、腸道發炎疾病、胃腸道返流性疾病)；器官移植；其它具有炎性組分的症狀，諸如血管疾病、偏頭痛、結節性動脈外層炎、
- 10 甲狀腺炎、再生障礙性貧血、霍杰金氏(Hodgkin's)病、scleroderma、重肌無力症、多發性硬化、類肉瘤病(sarcoidosis)、腎病變症候群、貝雪氏(Bechet's)症候群、多肌炎、齒齦炎、心肌局部缺血、發熱、全身性紅斑狼瘡、腱炎、黏液囊炎及索格倫氏(Sjogren's)；異常的血小板功能
- 15 (例如閉塞性血管疾病)；利尿作用；陽萎或勃起機能異常；特徵為異常的骨頭新陳代謝或再吸收之骨頭疾病，諸如骨質疏鬆、血鈣過多、副甲狀腺機能過旺、佩傑特氏(Paget's)骨頭疾病、骨質溶解、含或不含骨頭轉移之惡性的血鈣過多、類風濕性關節炎、牙周炎、骨關節炎、骨痛、骨質稀
- 20 少、癌性惡質病、石病、結石病(特別是尿石病)、實狀癌、痛風及關節強硬性脊椎炎、腱炎及黏液囊炎；NSAIDs及COX-2抑制劑的血液動力學副作用、心血管疾病、高血壓或心肌局部絕血；官能性或器官靜脈機能不全；靜脈曲張治療；痔；及與動脈血壓明顯下降相關之休克狀態(例如敗

血病性休克)；神經變性疾病及神經變性，諸如癡呆，特別是退化性癡呆(包括老年癡呆、阿茲海默症、比克氏(Pick's)病、亨丁頓舞蹈症、帕金森氏症及柯賈二氏(Creutzfeldt-Jakob)病、ALS、運動神經元病)；血管性癡呆(包括多發性腦梗塞癡呆)；和與顱內空間佔據性病灶相關的癡呆；外傷；感染及相關的症狀(包括HIV感染)；新陳代謝；毒素類；缺氧症及維他命缺乏；及與老化相關的輕度認知障礙，特別是年齡相關的記憶體損傷；在中風、心動停止、肺分流、外傷性腦損傷、脊椎神經損傷後之神經保護、神經變性；耳鳴、型式1糖尿病之併發症(例如，糖尿病性小血管病、糖尿病性腎病、斑點變性、青光眼)、腎病變症候群、再生障礙性貧血、葡萄膜炎、川崎(Kawasaki)疾病及類肉瘤病；腎臟機能異常(例如腎炎，特別是腎小球環間膜增殖性腎絲球腎炎、腎炎症候群)、肝機能異常(肝炎、硬變肝硬化)、胃腸機能異常(腹瀉)、酒精性肝硬化、澱粉樣變性病、動脈硬化症、心臟疾病、硬化症、器官移植反應、葡萄糖皮質素引起的骨質疏鬆、牙齒脫落、骨折、多發性骨髓瘤、多種水腫、高血壓、月經前緊張、尿石、少尿症、尿磷酸鹽過多、搔癢病、蕁麻疹、接觸型皮膚炎、漆樹皮膚炎、頻尿、學習障礙、gingivitis、predontitis、肺損傷、肝損傷及便秘或其類似物。

式(I)之化合物亦可有用地用來防止或減低依賴性，或防止或減低對引發依賴性的藥劑之耐受性或徹底改變耐受性。引發依賴性的藥劑實例包括鴉片樣藥物(例如嗎啡)、

CNS抑制劑(例如乙醇)、精神興奮劑(例如古柯鹼)及尼古丁。

式(I)之化合物亦具有利尿活性，其具有多種特徵，諸如較低的鉀尿活性(相對於促尿鈉排泄效應)、較大的磷排泄。

較佳的是，本發明之經取代的甲基芳基或雜芳基醯胺化合物對前列腺素具有拮抗作用，因此可用於治療，特別是可用來治療選自於由下列所組成之群的病症或症狀：疼痛或與風濕熱、流行性感冒或其它病毒感染相關的發炎；普通感冒；下背及頸疼痛；骨骼疼痛；痛經；頭痛；偏頭痛；牙痛；扭傷及勞損；肌炎；神經痛；纖維肌痛症；滑膜炎；關節炎，包括類風濕性關節炎、關節變性疾病(骨關節炎)、痛風及關節強硬性脊椎炎；黏液囊炎；燒傷，包括輻射及腐蝕化學品損傷、曬傷；在外科及牙科程序、骨折、免疫及自體免疫病後之疼痛；細胞瘤轉換或轉移型腫瘤生長；糖尿病性視網膜病、腫瘤血管生成；類前列腺素所引起之與痛經、早產、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、氣喘相關的平滑肌收縮或嗜伊紅血球相關的病症；皮膚症狀(例如濕疹、牛皮癬)；肺病症(例如支氣管炎、肺氣腫、過敏性鼻炎、呼吸窘迫症候群養鴿人疾病、農夫肺、COPD)；胃腸道病症(例如口瘡性潰瘍、克隆氏症異位性胃炎、胃炎 varialoforme、潰瘍性結腸炎、腹部疾病、局部性迴腸炎、刺激性腸症候群、腸道發炎疾病、胃腸道返流性疾病)；利尿作用；特徵為異常的骨頭新陳代謝或再吸收之骨頭疾

病，諸如骨質疏鬆、血鈣過多、副甲狀腺機能過旺、佩傑特氏骨頭疾病、骨質溶解、含或不含骨頭轉移之惡性的血鈣過多；類風濕性關節炎；牙周炎；骨關節炎；骨痛；骨質稀少及癌性惡質病。

- 5 本發明之化合物對一般的疼痛治療有用，特別是炎性或神經性疼痛。生理疼痛為一種重要的保護機制，其設計成藉由來自外部環境的潛在受傷刺激來提醒危險。該系統透過特定的一級感覺神經元組來操作，且可經由末梢轉導機制，由有害的刺激來專門活化(米連(Millan)，1999，Prog.
- 10 Neurobio. 57：1-164作一整合回顧)。這些感覺纖維已熟知為傷害受器，且其特徵為具有慢傳導速度的小直徑軸索。傷害受器會編譯有害的刺激之強度、持續時期及品質，且可將刺激場所拓撲有組織地投射至脊椎神經。傷害受器已在感受傷害神經纖維上發現，其具有二種主要型式，A-得
- 15 爾他纖維(有髓鞘)及C纖維(無髓鞘)。由傷害受器輸入所產生的活性會在脊髓背角(dorsal horn)中之複雜過程後直接或經由腦莖幹轉驛核傳遞至腹基(ventrobasal)丘腦，然後到皮質上，而於此產生疼痛感覺。

- 強烈的急性疼痛及慢性疼痛可包括由病理生理發展所
- 20 驅動之相同途徑，及就此終止提供一保護機制反而促成與廣泛範圍的疾病狀態相關之衰弱症狀。疼痛為許多外傷及疾病狀態之特徵。當經由疾病或外傷對身體組織發生實質損傷時，傷害受器的活化特徵會改變。會在損傷局部的周圍及傷害受器末端中心處變敏感。此會在損傷位置處及在

鄰近正常組織中導致過敏性。在急性疼痛中，這些機制有用且允許發生修復過程，且一旦損傷已痊癒時，該過敏性會返回正常。但是，在許多慢性疼痛狀態中，此過敏性會比治療過程更久且其正常由於神經系統損傷。此損傷經常會導致傳入纖維的不良適應(沃夫(Woolf)及燒特(Salter) 2000科學(Science) 288：1765-1768)。當在患者的症狀當中出現不舒服及異常的敏感度特徵時，則會顯現出臨床疼痛。患者趨向於相當參差不齊及會顯現出不同的疼痛症狀。有一些典型的疼痛亞型：1)自發性疼痛，其可為感覺遲鈍、燒傷或針刺；2)對有害的刺激之疼痛反應擴大(痛覺過敏)；3)由正常無害的刺激所產生之疼痛(異處疼痛)(美爾(Meyer)等人，1994，疼痛教科書(Textbook of Pain)，13-44)。雖然患有背痛、關節炎疼痛、CNS外傷或神經性疼痛之患者會具有類似的症狀，但其基本機制不同，因此需要不同的治療策略。因此，疼痛可因為不同的病理生理學而分成一些不同區域，這些包括感受傷害、炎性、神經性疼痛等等。應注意的是，某些型式的疼痛具有多重病原，因此可分類在多於一種的區域中，例如背痛、癌症疼痛具有感受傷害及神經性組分二者。

感受傷害疼痛會由組織損傷或由可能造成損傷的強烈刺激所引發。疼痛傳入可由在損傷位置處的傷害受器之刺激轉導來活化，及在其終止程度處引起脊椎神經敏感。然後，此將沿著脊髓徑向上轉驛至察覺疼痛的腦(美爾等人，1994，疼痛教科書，13-44)。傷害受器之活化可活化二種型

式之傳入神經纖維。有髓鞘的A-得爾他纖維會快速傳送而可反應尖銳及針刺的疼痛感覺，然而無髓鞘的C纖維會以較慢的速率傳送而傳達隱約的疼痛。適當至嚴重的急性感受傷害疼痛為來自下列疼痛的顯著特徵(但不限於)：勞損/扭

- 5 傷、手術後疼痛(在任何型式的外科程序後之疼痛)、外傷後疼痛、燒傷、心肌梗塞、急性胰臟炎及腎絞痛。同樣地，癌症相關的急性疼痛症候群通常由於治療的交互作用，諸如化學療法毒性、免疫療法、荷爾蒙療法及放射線療法。適當至嚴重的感受傷害疼痛為下列疼痛的顯著特徵(但不限於)：癌症疼痛，其可為與腫瘤相關的疼痛(例如骨頭疼痛、頭痛及面部疼痛、內臟性疼痛)或與癌症治療相關(例如化學治療後症候群、慢性手術後疼痛症候群、放射線照射後症候群)；背痛，其可由於形成疝或椎間盤破裂或腰椎面關節、骺髂骨關節、脊椎旁肌肉或後縱韌帶異常。

- 15 神經性疼痛定義為由在神經系統中之原發性病灶或機能異常所開始或造成的疼痛(IASP定義)。神經損傷可由外傷及疾病而造成，因此，名稱“神經性疼痛”包括許多具有多種病原的病症。這些包括(但是不限於)糖尿病性神經病變、疱疹後神經痛、背痛、癌神經病變、HIV神經病變、幻肢痛、腕隧道症候群、慢性酒精中毒、甲狀腺機能減退、
- 20 三叉神經痛、尿毒症或維生素缺乏。當神經性疼痛不具保護角色時，其即為病態。其經常會在原始原因已消失後充分地顯現，且通常會持續數年而明顯減低患者的生活品質(沃夫及門尼翁(Mannion)，1999，Lancet，353：1959-1964)。

神經性疼痛的症狀難以治療，甚至當在患有相同疾病之患者間，它們亦經常參差不同(沃夫及戴扣斯特德(Decosterd)，1999，Pain Supp. 6：S141-S147；沃夫及門尼翁，1999，Lancet，353：1959-1964)。它們包括自發性疼痛，其可為連續或陣發及異常引起的疼痛，諸如痛覺過敏(對有害的刺激增加敏感度)及異處疼痛(對正常無害的刺激敏感)。

炎症過程為一種複雜生化及細胞事件程序，其會因應組織損傷或外來物質之存在而活化，其會造成腫大及疼痛(雷文(Levine)及泰沃(Taiwo)，1994，疼痛教科書，45-56)。關節炎疼痛構成大多數的炎症痛族群。風濕樣疾病在已發展國家中為最常見的慢性炎性症狀之一，而類風濕性關節炎為殘障的常見原因。RA的精確病因未知，但是現在假說已建議基因及微生物因素二者皆重要(葛蘭冷(Grennan)及傑森(Jayson)，1994，疼痛教科書，397-407)。已估計幾乎有1千6百萬的美國人具有症狀性骨關節炎(OA)或關節變性疾病，其年齡大部分超過60歲，並預計會隨著老化族群增加而增加至4千萬，此會造成龐大量的公共健康問題(浩巨(Houge)及莫斯非爾得(Mersfelder)，2002，Ann Pharmacother. 36：679-686；麥克卡錫(McCarthy)等人，1994，疼痛教科書，387-395)。大部分患有OA的患者會因為疼痛而尋找醫療照顧。關節炎在精神與社會及生理功能上具有明顯的衝擊，且已熟知會導致在晚年生活中造成殘障。其它型式的炎症痛包括(但是不限於)發炎性腸道疾病(IBD)。

其它型式的疼痛包括(但是不限於)：

- 肌與骨骼的病症，包括(但是不限於)肌痛、纖維肌痛症、脊椎炎、血清反應陰性(非風濕病)的關節病、非關節性風溼病、肌肉失養症(dystrophinopathy)、醣原質分解、多
- 5 肌炎、膿性肌炎。

- 中樞性疼痛或“丘腦疼痛”，如可由神經系統之病灶或機能異常所造成的疼痛來定義，其包括(但是不限於)中樞性中風後疼痛、多發性硬化、脊椎神經損傷、帕金森氏症及癲
- 癇。

- 心及血管的疼痛，包括(但是不限於)心絞痛、心肌梗塞、僧帽瓣狹窄、心包炎、雷諾氏(Raynaud's)現象、
- 10 scleredoma、scleredoma、骨骼肌局部絕血。

- 內臟疼痛及胃腸病。內臟包括腹腔器官。這些器官包括性器官、脾及部分的消化系統。與內臟相關的疼痛可分
- 15 成消化性內臟疼痛及非消化性內臟疼痛。常遇到的胃腸(GI)病包括官能性腸道病症(FBD)及發炎性腸道疾病(IBD)。這些GI病症包括現在僅經適度控制之廣泛範圍的疾病狀態，其包括：對FBD來說，胃食道迴流、消化不良、刺激性腸症候群(IRS)及官能性腹痛症候群(FAPS)；及對
- 20 IBD來說，克隆氏症迴腸炎及潰瘍性結腸炎，此全部會規則性產生內臟疼痛。其它型式的內臟疼痛包括與痛經、骨盆疼痛、膀胱炎及胰臟炎相關的疼痛。

- 頭痛，其包括(但是不限於)偏頭痛、有先兆的偏頭痛、無先兆的偏頭痛、偏頭神經痛、緊張型頭痛。

- 口顏疼痛，其包括(但不限於)牙痛、顳骨與下頷的肌
筋膜疼痛。

本發明提供一種藥學組成物，其可用來治療哺乳動物
患者能由前列腺素所調節的疾病症狀，其包括給藥至該患
5 者一治療有效量的式(I)之化合物。

再者，本發明亦提供一種組成物，其包含一治療有效
量的式(I)之經取代的甲基芳基或雜芳基醯胺化合物或其醫
藥上可接受的鹽，且與一醫藥上可接受的載體一起。在此
當中，該組成物用來治療上述定義的疾病較佳。

10 本發明亦提供一種式(I)之化合物或此化合物之醫藥上
可接受的酯或其醫藥上可接受的鹽之用途，其可作為藥劑。

本發明同樣提供一種用來治療上述定義的疾病症狀之
方法，其包括將一治療有效量的式(I)之化合物給藥至該患
者。

15 再者，本發明提供一種用來治療哺乳動物(較佳為人類)
上述定義的疾病症狀之方法，其包括給藥至該患者一治療
有效量的式(I)之化合物。

本發明更進一步提供一種治療有效量的式(I)之化合物
的用途，其可使用來製造能治療上述定義的疾病症狀之藥
20 劑。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

如使用於本文，名稱“鹵素”意謂著氟、氯、溴及碘，
較佳為氟或氯。

如使用於本文，名稱“烷基”意謂著直或枝鏈的飽和基團，包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基。

如使用於本文，名稱“伸烷基”意謂著一從每個終端碳
5 移除氫原子之飽和烴(直或枝鏈)，諸如亞甲基、伸乙基、伸甲基乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基及其類似物。

如使用於本文，名稱“烯基”意謂著具有至少一個雙鍵的烴基團，包括(但不限於)乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及其類似物。

10 如使用於本文，名稱“炔基”意謂著具有至少一個三鍵的烴基團，包括(但不限於)乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及其類似物。

如使用於本文，名稱“烷氧基”意謂著烷基-O-，包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、
15 異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基。

如使用於本文，名稱“環烷基”意謂著一3至7個碳原子的飽和碳環基團環，包括(但不限於)環丙基、環丁基、環己基、環庚基及其類似物。

如使用於本文，名稱“烷醯基”意謂著一具有羰基的基
20 團，諸如R'-C(O)- (其中R'為C₁₋₄烷基或C₃₋₄環烷基)，包括(但不限於)甲醯基、乙醯基、乙基-C(O)-、正丙基-C(O)-、異丙基-C(O)-、正丁基-C(O)-、異丁基-C(O)-、二級丁基-C(O)-、三級丁基-C(O)-、環丙基-C(O)-、環丁基-C(O)-及其類似物。

如使用於本文，名稱“鹵烷基”意謂著一由如上述定義的鹵素原子取代之烷基，包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、3-氟丙基、4-氟丁基、氯甲基、三氯甲基、
5 碘甲基及溴甲基及其類似物。

如使用於本文，名稱“鹵烷氧基”意謂著鹵烷基-O-，包括(但不限於)氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2,2,2-三氯乙氧基、3-氟丙氧基、4-氟丁氧基、氯甲氧基、三氯甲氧基、碘
10 甲氧基及溴甲氧基及其類似物。

如使用於本文，名稱“雜環”意謂著一4至7員的芳香、部分飽和或完全飽和的雜單環環，其包括1至4個環氮雜原子或0至2個氮環雜原子及1個氧或1個硫環雜原子。此雜環的實例包括(但是不限於)吡唑基、呋喃基、噻吩基、呋唑基、
15 四唑基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、苯硫基、吡嗪基、嗒嗪基、異呋唑基、異噻唑基、三唑基、呋咕基、哌啶基、N-六氫吡啶基、吡咯啶基、N-吡咯啶基、四氫呋喃、哌嗪基、嗎福啉基、嗎福啉并或四氫哌喃基。

20 若式(I)之化合物包括羥基時，它們可形成酯類。此酯類的實例包括含有羥基的酯類及含有羧基之酯類。酯殘基可為一普通保護基團或一可由生物方法(諸如水解)活體內裂解之保護基團。

名稱“酯類”意謂著一可由生物方法(諸如水解)活體內

裂解及形成其自由態酸或鹽之保護基團。一化合物是否為此衍生物可藉由靜脈內注射將其給藥至實驗動物(諸如大白鼠或老鼠)然後研究該動物的體液而決定，以決定該化合物或其醫藥上可接受的鹽是否可偵測。

- 5 羧基或羥基的酯基團之較佳實例包括：(1)脂肪族烷醯基，例如：烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、特戊醯基、戊醯基、異戊醯基、辛醯基、壬醯基、癸醯基、3-甲基壬醯基、8-甲基壬醯基、3-乙基辛醯基、3,7-二甲基辛醯基、十一烷醯基、十二烷醯基、十三烷醯基、十四烷醯基、十五烷醯基、十六烷醯基、1-甲基十五烷醯基、14-甲基十五烷醯基、13,13-二甲基十四烷醯基、十七烷醯基、15-甲基十六烷醯基、十八烷醯基、1-甲基十七烷醯基、十九烷醯基、廿烷醯基及廿一烷醯基；經鹵化的烷基羰基，諸如氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基及三氯乙醯基；烷氧基烷醯基，諸如甲氧基乙醯基；及不飽和的烷醯基，諸如丙烯醯基、丙炔醯基、甲基丙烯醯基、巴豆醯基、異巴豆醯基及(E)-2-甲基-2-丁烯醯基；(2)芳香族烷醯基，例如：芳基羰基，諸如苄醯基、 α -萘甲醯基及 β -萘甲醯基；經鹵化的芳基羰基，諸如2-溴苄醯基及4-氯苄醯基；經烷基化的芳基羰基，諸如2,4,6-三甲基苄醯基及4-甲苯醯基；經烷氧基化的芳基羰基，諸如4-茴香醯基；經硝化的芳基羰基，諸如4-硝基苄醯基及2-硝基苄醯基基團；經烷氧基羰基化的芳基羰基，諸如2-(甲氧基羰基)苄醯基；及經芳基化的芳基羰基，諸如4-苯基苄醯基；(3)烷氧
- 10
- 15
- 20

- 基羰基，例如：烷氧基羰基，諸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、二級丁氧基羰基、三級丁氧基羰基及異丁氧基羰基；及經鹵素或三(烷基)矽烷基取代的烷氧基羰基，諸如2,2,2-三氯乙氧基羰基及2-三甲基矽烷基乙氧基羰基；四氫吡喃基或四氫噻吡喃基，諸如四氫吡喃-2-基、3-溴四氫吡喃-2-基、4-甲氧基四氫吡喃-4-基、四氫噻吡喃-2-基及4-甲氧基四氫噻吡喃-4-基；四氫呋喃基或四氫噻呋喃基，諸如四氫呋喃-2-基及四氫噻呋喃-2-基；(5) 矽烷基，例如：三(烷基)矽烷基，諸如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、三級丁基二甲基矽烷基、甲基二異丙基矽烷基、甲基二三級丁基矽烷基及三異丙基矽烷基；及經一或多個芳基及烷基取代的矽烷基，諸如二苯基甲基矽烷基、二苯基丁基矽烷基、二苯基異丙基矽烷基及苯基二異丙基矽烷基；(6) 烷氧基甲基，例如：烷氧基甲基，諸如甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、異丙氧基甲基、丁氧基甲基及三級丁氧基甲基；經烷氧基化的烷氧基甲基，諸如2-甲氧基乙氧基甲基；及鹵(烷氧基)甲基，諸如2,2,2-三氯乙氧基甲基及雙(2-氯乙氧基)甲基；(7) 經取代的乙基，例如：經烷氧基化的乙基，諸如1-乙氧基乙基及1-(異丙氧基)乙基；及經鹵化的乙基，諸如2,2,2-三氯乙基；(8) 芳烷基，例如：經1至3個芳基取代的烷基，諸如苄基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基及9-蒽基甲基；經1至3個經取代的芳基取代之烷基，其中該一或

多個芳基經一或多個烷基、烷氧基、硝基、鹵素或氰基取代基取代，諸如4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基二苄基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基及4-氰基苄基；烯

5 氧基羰基，諸如乙烯氧基羰基；芳氧基羰基，諸如苯氧基羰基；及芳烷氧基羰基，其中該芳基環可經1或2個烷氧基或硝基取代，諸如苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基及4-硝基苄氧基羰基。

10 如使用於本文，名稱“治療”指為逆轉、緩和、抑制或防止此名稱所應用的病症或症狀或一或多種此病症或症狀之癥候發展。如使用於本文，名稱“治療”指為治療作用，如立即在上文所定義的“治療”。

本發明之式(I)的較佳化合物為：Y代表NR⁴或氧原子；

15 及R⁴代表具有1至3個碳原子的烷基。Y代表NCH₃或氧原子更佳。Y代表氧原子最佳。

本發明之式(I)的較佳化合物為：Z代表鹵素原子。Z代表氯原子或氟原子更佳。

本發明之式(I)的較佳化合物為：R¹代表具有1至6個碳

20 原子的烷基；具有3至7個碳原子的環烷基；選擇性經一或多個取代基 α 取代的苯基；或選擇性經一或多個取代基 α 取代之Het¹基團；

Het¹代表一具有5至6個環原子的雜環基團，其包含1至2個環氮雜原子或0至2個氮環雜原子及1個氧或1個硫環雜

原子；

該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子、具有1至4個碳原子的烷基、具有1至4個碳原子的鹵烷基、羥基、具有1至4個碳原子的烷氧基、具有1至4個碳原子的鹵烷氧基、氰基、具有1至4個碳原子的羥基烷基、在烷氧基及烷基中具有1至4個碳原子的烷氧基烷基、具有1至4個碳原子的烷基磺基及具有2至5個碳原子的烷醯基。更佳的是， R^1 代表具有1至6個碳原子的烷基、具有4至6個碳原子的環烷基、苯基、吡啶基、呋唑基、吡唑基、噻唑基、四氫呋喃基或四氫吡喃基；在 R^1 之定義中所指出的該苯基、吡啶基、呋唑基、吡唑基、噻唑基、四氫呋喃基及四氫吡喃基可未經取代或可經至少一個選自於由取代基 α 所組成之群的取代基取代；該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子、具有1至2個碳原子的烷基及氰基。更佳的是， R^1 代表丁基、吡啶基、苯基、呋唑基、吡唑基或噻唑基；在 R^1 之定義中所指出的該苯基、吡啶基、呋唑基、吡唑基、噻唑基可未經取代或可經1至2個選自於由取代基 α 所組成之群的取代基取代；該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子及具有1至2個碳原子的烷基。最佳的是， R^1 代表苯基，其可選擇性由1至2個各自獨立地選自於氟原子、氯原子及甲基的基團取代。

本發明之式(I)的較佳化合物為： R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基。 R^2 代表氫原子及 R^3 代表甲基更佳。

本發明之特別佳的化合物包括在式(I)中的每種變化物選自於每種變化物的較佳群組那些。本發明之甚至更佳的化合物包括在式(I)中的每種變化物選自於每種變化物的更佳群組那些。

5 本發明之較佳的各別化合物可選自於下列：

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

10 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

20 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺

基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苄基)胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苄基)胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苄基)胺基)乙基]苯甲酸；

10 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苄基)胺基)乙基]苯甲酸；及

4-[(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸；

或此化合物之醫藥上可接受的酯；

15 或其醫藥上可接受的鹽。

一般合成

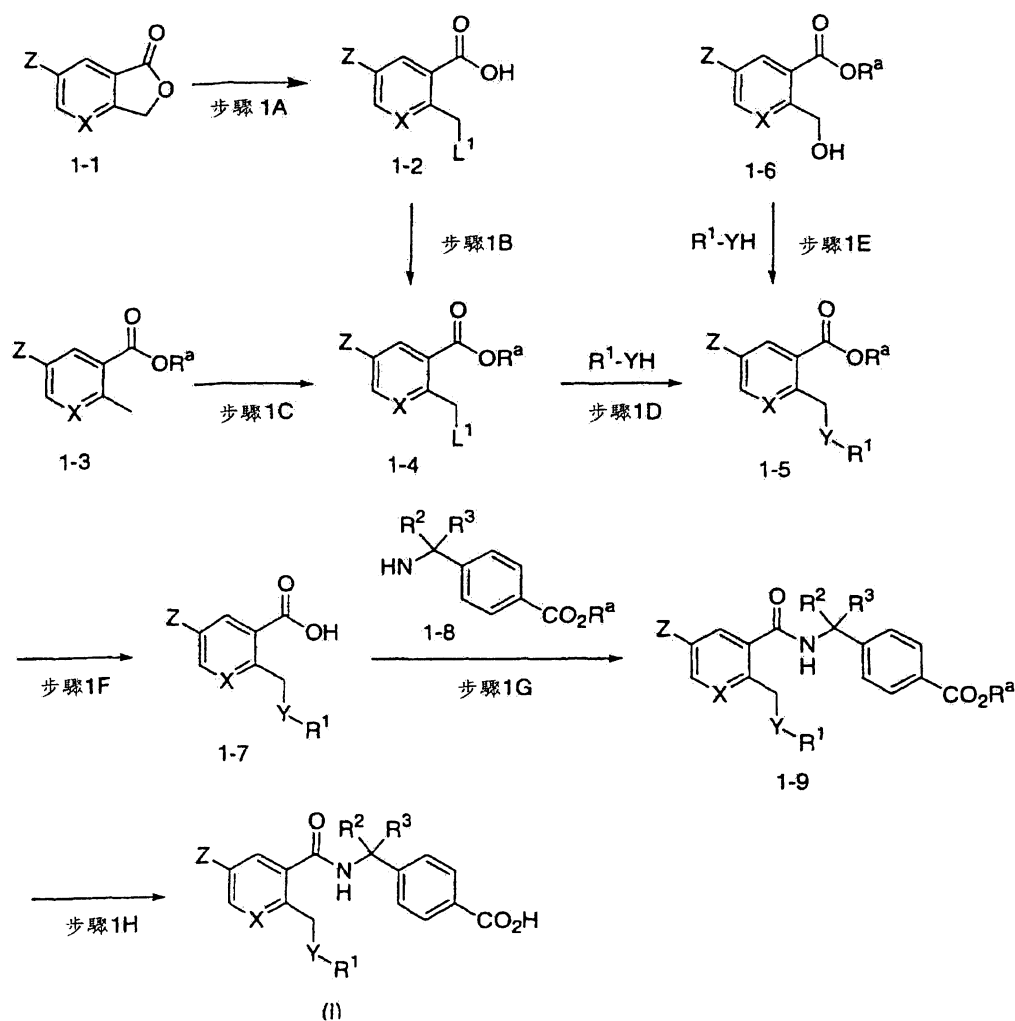
可根據熟知的製備方法或闡明在下列反應方法之一般程序或製備方法來製備本發明之式I的化合物。除非其它方面另有指出，否則在下列反應方法及討論中之R¹至R³及X、Y及Z如上述所定義。如於此之後所使用，名稱“保護基團”意謂著一羥基或胺基保護基團，其可選自於描述在有機合成之保護基團中(由T.W.格林尼(Greene)等人編輯，約翰威利及桑斯(John Wiley & Sons)，1999)的典型羥基或胺基保護基團。

下列反應方法闡明式(I)之化合物的製備。

方法1：

此闡明式(I)之化合物的製備。

方法1



5

在上述式中， R^3 代表具有1至4個碳原子的烷基。 L^1 代表一離去基團。合適的離去基團實例包括：鹵素原子，諸如氯、溴及碘；磺酸酯類，諸如TfO(三氯甲基磺酸鹽類)、MsO(甲磺酸鹽類)、TsO(甲苯磺酸鹽類)；及其類似物。

10 步驟1A

在此步驟中，式1-2之化合物(其中 L^1 代表鹵素原子)可

藉由在鹵化條件下，於反應惰性的溶劑中，以鹵化試劑來鹵化式1-1之化合物而製備。

合適的溶劑實例包括：醋酸、水、乙腈及二氯甲烷。

較佳的鹵化劑包括：氯化劑，諸如氯化氫、氯及乙醯基氯；

- 5 溴化劑，諸如溴化氫、溴及三溴化硼；碘化劑，碘化氫、三甲基矽烷基碘、碘化鈉-三溴化硼。該反應可在溫度從0℃至200℃下進行，更佳為20℃至120℃。通常來說，反應時間為5分鐘至24小時(30分鐘至10小時更佳)將通常足夠。

步驟1B

- 10 在此步驟中，式1-4之酯化合物可藉由酯化式1-2的酸化化合物來製備。

該酯化可藉由一些已由熟知此技藝之人士所熟知的標準程序來進行(例如，在有機合成中的保護基團，第三版，T.W. 格林尼及 P.G.M. 瓦刺 (Wuts) 編輯，威利-科學間

- 15 (Interscience)，pp 373-377)。可於酸觸媒(例如硫酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸及苯磺酸)存在下，在合適的反應惰性溶劑中(例如甲醇或乙醇)進行典型的酯化作用。亦可以合適的C₁₋₆烷基鹵化物或苄基鹵化物，於鹼(K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaHCO₃及DBU)存在下，在合適的反應惰性溶劑中(例如醚類，諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、二乙基醚、二異丙基醚、二苯基醚、DMF、DMSO、R'OH及1,4-二噁吡)進行典型的酯化作用。亦可以三甲基矽烷基偶氮甲烷，在合適的反應惰性溶劑中(例如甲醇、苯及甲苯)進行酯化作用。亦可以偶氮甲烷，在合適的反應惰性溶劑中(例如二乙基醚)
- 20

進行酯化作用。此外，可以R'OH，於耦合劑(例如DCC、WSC、氰基膦酸二異丙酯(DIPC)、BOPCI及氯化2,4,6-三氯苯甲酸)及三級胺(例如i-Pr₂Net或Et₃N)存在下，在合適的溶劑中(例如DMF、THF、二乙基醚、DME、二氯甲烷及DCE)

5 進行酯化作用。

步驟1C

此外，在此步驟中，式1-4之化合物(其中L¹代表鹵素原子)亦可藉由在鹵化條件下，在反應惰性的溶劑中，以鹵化試劑來鹵化式1-3之化合物而製備。

- 10 合適的溶劑實例包括：四氫呋喃、1,4-二噁啉、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈；醇類，諸如甲醇或乙醇；經鹵化的烴類，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳及醋酸。合適的鹵化試劑包括例如溴、氯、碘、N-氯代琥珀醯亞胺、N-溴代琥珀醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、
- 15 三溴化雙(二甲基乙醯胺)鎢、三溴化四丁基銨、溴化溴二甲基鎢、溴化氫-過氧化氫、硝基二溴乙腈或溴化銅(II)。可在溫度從0℃至200℃下進行該反應，更佳為20℃至120℃。通常來說，該反應時間為5分鐘至48小時(30分鐘至24小時更佳)將通常足夠。

20 步驟1D

在此步驟中，式1-5之化合物可藉由於鹼存在下，在反應惰性的溶劑中，以式R¹-YH之化合物來烷基化式1-4之化合物而製備。合適的溶劑實例包括：四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、二乙基醚、甲苯、乙二醇二甲基

醚(通常)或1,4-二噁呋。合適的鹼實例包括：烷基鋰，諸如正丁基鋰、二級丁基鋰或三級丁基鋰；芳基鋰，諸如苯基鋰或萘基鋰；鹼金屬鹽，諸如鹼金屬或二異丙基鹼金屬；及鹼金屬，諸如氫化鉀或氫化鈉。可在-50°C至200°C之溫度範圍(通常從0°C至80°C)下，進行此反應5分鐘至72小時，通常為30分鐘至24小時。

步驟1E

此外，在此步驟中，式1-5之化合物亦可藉由於吡二羧酸二烷酯存在下，在反應惰性的溶劑中，進行式1-6之化合物與式R¹-YH之化合物的光信(Mitsunobu)反應而製備。式1-6之化合物可於吡二羧酸二烷酯(諸如吡二羧酸二乙酯(DEAD))及磷試劑(諸如三苯磷)存在下，以式R¹-YH之化合物處理。此反應在反應惰性的溶劑中進行較佳。較佳的反應惰性溶劑包括(但是不限於)四氫呋喃(THF)、二乙基醚、二甲基甲酰胺(DMF)、苯、甲苯、二甲苯、鄰二氯苯、硝基苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、二甲氧基乙烷(DME)或其混合物。此反應可在-50°C至200°C的溫度範圍(通常從0°C至80°C)下，進行5分鐘至72小時(通常為30分鐘至24小時)。

步驟1F

在此步驟中，式1-7之酸化合物可藉由在溶劑中水解式1-5之酯化合物而製備。

可利用習知的程序來進行水解。在典型的程序中，可在鹼性條件下(例如，於氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化鋰存在下)進行該水解。合適的溶劑包括例如醇類，諸如甲醇、

乙醇、丙醇、丁醇、2-甲氧基乙醇及乙二醇；醚類，諸如四氫呋喃(THF)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)及1,4-二噁呋喃；醯胺類，諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及六甲基磷三醯胺；及亞砜類，諸如二甲基亞砜(DMSO)。此反應可在-20℃至
 5 100℃之溫度範圍(通常從20℃至75℃)下，進行30分鐘至48小時(通常為60分鐘至30小時)。

亦可在酸性條件下進行該水解，例如於氫鹵化物，諸如氯化氫及溴化氫；磺酸類，諸如對甲苯磺酸及苯磺酸；對甲苯磺酸吡啶；及羧酸，諸如醋酸及三氟醋酸存在下。
 10 合適的溶劑包括例如醇類，諸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、2-甲氧基乙醇及乙二醇；醚類，諸如四氫呋喃(THF)、1,2-二甲氧基乙烷(DME)及1,4-二噁呋喃；經鹵化的烴類，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷；醯胺類，諸如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及六甲基磷三醯胺；及亞砜類，諸如二甲基亞砜
 15 (DMSO)。此反應可在-20℃至100℃之溫度範圍(通常從0℃至65℃)下，進行30分鐘至24小時(通常為60分鐘至10小時)。

步驟1G

在此步驟中，式1-9之醯胺化合物可藉由於耦合試劑存在或缺乏下，在惰性溶劑中，進行式1-8的胺化合物與式1-7
 20 的酸化合物之耦合反應而製備。若必要時，此反應可於添加劑(諸如1-羥基苯并三唑(HOBt)或1-羥基萘并三唑)存在或缺乏下進行。合適的溶劑實例包括：丙酮、硝基甲烷、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、環丁砜、二甲基亞砜(DMSO)、1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、2-丁酮、乙腈；經鹵化的烴類，

諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿；及醚類，諸如四氫呋喃及1,4-二噁呋。此反應可在-20°C至100°C之溫度範圍(更佳約0°C至60°C)下進行5分鐘至1週(更佳為30分鐘至24小時)將通常足夠。合適的耦合試劑有典型在胜肽合成中所使用的那些，包括例如二醯亞胺類(例如，二環己基碳二亞胺(DCC)、可溶於水的碳化二醯亞胺(WSC))、六氟磷酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基鏽(HBTU)、2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉、四氟硼酸2-溴-1-乙基吡啶(BEP)、氯化2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎢、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基胺基)磷(BOP)、吡二羧酸二乙酯-三苯膦、氧基磷酸二乙酯、二乙基磷醯基疊氮、碘化2-氯-1-甲基吡啶、N,N'-羰基二咪唑、磷酸苯并三唑-1-基二乙基酯、氯甲酸乙酯或氯甲酸異丁酯。若必要時，可於鹼(諸如，N,N-二異丙基乙基胺、N-甲基嗎福啉、4-(二甲基胺基)吡啶及三乙胺)存在下進行該反應。式(I)之醯胺化合物可經由一醯基鹵化物來形成，其可藉由與鹵化劑(諸如乙二醯氯、氯氧化磷及氯化亞硫醯)反應而獲得。所產生的醯基鹵化物可在如描述於此步驟中的類似條件下，藉由以式1-13之胺化合物處理來轉換成相符合的醯胺化合物。

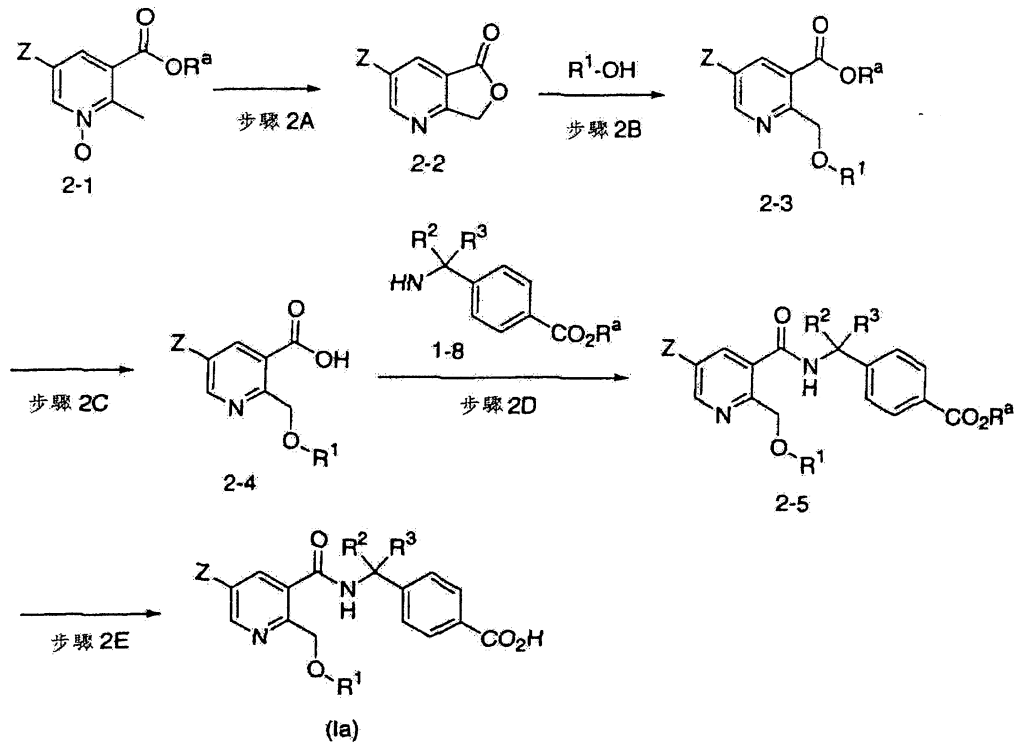
20 步驟1H

在此步驟中，式(I)之化合物可藉由水解式1-9之酯化合物來製備。此反應基本上與方法1之步驟1F相同且可以相同方式、使用相同試劑及反應條件來進行。

方法2：

此闡明式(Ia)之化合物的製備，其中X代表氮原子；及Y代表氧原子。

方法2



5 在上述式中，及 R^a 定義在方法1中。

步驟2A

在此步驟中，式2-2之內酯化合物可藉由重排式2-1之化合物，接著在反應惰性的溶劑中環化而製備。

首先，在反應惰性的溶劑中以一試劑來處理化合物
 10 2-1。合適的溶劑實例包括諸如二氯甲烷及二甲基甲醯胺。合適的試劑實例包括諸如三氟醋酸酐及醋酸酐。該反應可在溫度從 -50°C 至 100°C (更佳為 -0°C 至 40°C)下進行。通常來說，反應時間從5分鐘至48小時(更佳為30分鐘至24小時)將通常足夠。

15 其次，可在反應惰性的溶劑中以鹼或酸來處理所獲得

的醇化合物。合適的溶劑實例包括諸如甲醇、苯、甲苯及醋酸。此鹼的實例包括鹼金或鹼土金屬的氫氧化物、醇鹽、碳酸鹽、鹵化物或氫化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、乙氧化鈉、三級丁氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉或氫化鉀；或胺，諸如三乙胺、三丁胺、二異丙基乙基胺、吡啶或二甲基胺基吡啶。此酸的實例包括氫鹵化物，諸如氯化氫及溴化氫；磺酸類，諸如對甲苯磺酸及苯磺酸；對甲苯磺酸吡啶；及羧酸，諸如醋酸及三氟醋酸。該反應可在溫度0°C至200°C(從室溫至100°C更佳)下進行。通常來說，反應時間從5分鐘至48小時(更佳為30分鐘至24小時)將通常足夠。

步驟2B

在此步驟中，式2-3之化合物可藉由在惰性溶劑中，於鹼缺乏或存在下，讓式2-2之內酯化合物與式R¹-OH之醇化合物反應而製備。

合適的溶劑實例包括：醇類，諸如甲醇或乙醇；經鹵化的烴類，諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或四氯化碳及醋酸；芳香烴類，諸如苯、甲苯、二甲苯、硝基苯及吡啶；經鹵化的烴類，諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳及二氯乙烷；醚類，諸如二乙基醚、二異丙基醚、DME、四氫呋喃及二噁呋喃；醋酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷及水。此鹼的實例包括鹼金或鹼土金屬的氫氧化物、醇鹽、碳酸鹽、鹵化物或氫化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、乙氧化鈉、三級丁氧化鉀、碳酸鈉、碳

酸鉀、氟化鉀、氫化鈉或氫化鉀；或胺，諸如三乙胺、三丁胺、二異丙基乙基胺、吡啶或二甲基胺基吡啶，於反應惰性的溶劑存在或缺乏下。

該反應可在溫度從-100°C至250°C(更佳為0°C至迴流溫度)下進行。通常來說，反應時間從1分鐘至10天(更佳從20分鐘至5天)將通常足夠，從1分鐘至1天，從1小時至10小時較佳。

步驟2C

在此步驟中，可藉由水解式2-3之化合物來製備式2-4之酸化合物。此反應基本上與方法1之步驟1F相同，且可以相同方式、使用相同試劑及反應條件進行。

步驟2D

在此步驟中，可藉由在惰性溶劑中，讓式2-4之化合物與式1-8之化合物進行耦合反應來製備式2-5之化合物。

此反應基本上與方法1之步驟1G相同，且可以相同方式、使用相同試劑及反應條件進行。

步驟2E

在此步驟中，可藉由水解式2-5之酯化合物來製備式(Ia)之化合物。

此反應基本上與方法1之步驟1F相同，且可以相同方式、使用相同試劑及反應條件進行。

在上述方法1及2中，合適的溶劑實例包括任何二或更多種描述在每個步驟中的那些溶劑之混合物。

在前述提及的一般合成中之起始物質可商業購得或可

利用已由熟知此技藝之人士所熟知的習知方法獲得。

式(I)之化合物及上述提及的製備方法之中間物可藉由習知程序來分離及純化，諸如再結晶或層析純化。

- 多種上述描述的一般方法可在逐步形成所需的化合物中之任何階段處有用地引進想要的基團，且需了解的是，這些一般方法可在此多階段製程中以不同方式結合。當然應該選擇在多階段製程中的反應順序，以便所使用的反應條件不會影響在最後產物中於分子中想要的基團。

(a)評估生物活性的方法：

10 試管內試驗

人類EP受體細胞薄膜結合試驗：

人類EP1、2、3及4受體在人類胚胎腎臟(HEK293)細胞株中的穩定表現性

- 人類EP1、2、3及4受體的cDNA選殖物可藉由來自大白鼠腎或心臟cDNA資料庫(克龍科技(Clontech))之聚合酶連鎖反應(PCR)獲得。

- 可根據在論文(生物化學期刊(the journal of biological chemistry)，vol. 271，案號39，pp 23642-23645)中所描述的方法，以人類EP1、2、3及4受體的表現載體來穩定轉移人類胚胎腎臟細胞(HEK293)。

薄膜碎片之製備：

在達貝可之經改質的伊格媒質(Dulbecco's modified Eagle's medium)中生長EP1、2、3及4轉移感染的細胞(transfectant)，該媒質包括於37°C下，在空氣中，於5%CO₂

的濕潤環境下，10%的胎牛血清、50U/毫升的盤尼西林、50微克/毫升的鏈黴素及500微克/毫升的G418(選擇媒質)。對薄膜製備來說，以經磷酸鹽緩衝的鹽液(PBS)並在400×克下離心5分鐘來採集細胞。以含1/100體積的蛋白質酶抑制劑混合劑(西格瑪(Sigma))(1mM的(4-(2-氨基乙基)-苯磺基

5 氟(AEBSF))、0.8μM的抗蛋白酶肽、22μM的亮肽素、40μM的苯丁抑制素(bestatin)、15μM的胃蛋白酶抑制素A及14μM的E-64)之後代(child)(4°C)PBS來懸浮小片。以超音波細胞破裂器(disrupter)來溶解(60秒超音波)細胞。然後，在1,000×

10 克下離心該細胞混合物10分鐘。在4°C下，以160,000×克離心該上層液30分鐘。將該小片再懸浮於試驗緩衝液(10mM的2-嗎福啉并乙烷磺酸(MES)-KOH、1mM的乙二胺四醋酸(EDTA)、10mM的MgCl₂，pH 6.0)中，及利用布萊德福特(Bradford)方法(生物雷德(Bio-Rad)試驗)來測量蛋白質濃

15 度。將此薄膜製備物貯存在-80°C之冷凍器中直到使用於結合試驗。

結合試驗；

薄膜結合試驗

在10mM的MES/KOH(pH 6.0)、10mM的MgCl₂、1mM

20 的EDTA、1nM的[³H]-PGE₂(阿默珊(Amersham) TRK431，164Ci/毫莫耳)、2-10微克來自薄膜碎片的蛋白質(人類EP1、2、3及4/HEK293轉移感染的細胞)及測試化合物之反應混合物(在96井聚丙烯板中的總體積為0.1毫升)中進行[³H]-PGE₂薄膜結合試驗。在利用快速過濾過玻璃纖維過濾

器來分離經鍵結及自由態放射性配體之前，在室溫下進行培養60分鐘(印刷過濾之友(Printed Filtermat)B，1205-404，玻璃纖維，雙層厚度，尺寸102×258毫米，瓦列克公司，預浸漬在0.2%的聚乙烯亞胺中)。以試驗緩衝液清洗過濾器，

5 及利用液體閃爍計數器(1205貝它板(Betaplate)TM)來測量鍵結至過濾器的殘餘[³H]-PGE₂。專一性結合定義為在總結合與非專一性結合(其於10μM的PGE₂存在下測量)間之差異。

cAMP試驗在人類EP₄轉移感染的細胞

將表現出人類EP₄受體(hEP₄細胞)的HEK293細胞維持

10 在包含10%的FBS及500微克/毫升的遺傳黴素之DMEM中。為了採集hEP₄細胞，吸出培養媒質及以10毫升的磷酸鹽緩衝鹽液(PBS)來清洗在75cm²燒瓶中之細胞。在室溫下，將另一10毫升的PBS加入至該些細胞及培養20分鐘。利用吸量管吸取及在300×克下離心4分鐘，以採集人類EP₄細胞。

15 在PCR管中，將細胞以密度7×10⁵細胞/毫升再懸浮於沒有中性紅的DMEM中，其包含0.2mM的IBMX(PDE抑制劑)、1nM的PGE₂及測試化合物，及在37°C下培養10分鐘。藉由熱循環裝置在100°C下加熱10分鐘來終止反應。以SPA

cAMP工具箱(阿默珊)或cAMP篩網(Screen)TM(應用生物系統(Applied Biosystems))，根據製造者說明來測量在反應混合物中之cAMP濃度。

20

參考資料：Eur. J. Pharmacol. 340(1997)227-241。

活體內試驗

在大白鼠中由角叉菜膠所引發的機械痛覺過敏：

讓4週大的雄性SD大白鼠禁食過夜。藉由蹠內注射 λ -角叉菜苷(0.1毫升1%w/v在鹽液中之懸浮液，逗子科學(Zushikagaku))來引發痛覺過敏。在角叉菜苷注射後，每次在5.5小時處口服提供測試化合物(1毫升之0.1%的甲基纖維素/100克體重)。利用analgesy計量器(烏鈞巴西雷(Ugo Basile))，在角叉菜苷注射後，於4、5、6.5及7.5小時處測量機械疼痛閾及計算疼痛閾的改變。

參考資料：倫朵(Randall)L. O.及誰利多(Selitto)I. J.，
Arch. Int. Pharmacodyn. 111，409-419，1957

10 在大白鼠中由前列腺素E₂(PGE₂)所引發的熱痛覺過敏：

讓4週大的雄性SD大白鼠禁食過夜。藉由將100奈克在0.05%乙醇/鹽液(100微升)中之PGE₂蹠內注射進入大白鼠的右後爪來引發痛覺過敏。在PGE₂注射前，對各別的動物口服或靜脈內提供媒劑(po：0.1%的甲基纖維素，iv：10%的DMSO/鹽液)或測試化合物。將大白鼠放置在蹠測試裝置的塑膠籠(烏鈞巴西雷)中，及將移動式輻射熱源聚焦在大白鼠的右後爪上。在PGE₂注射後，在15分鐘處測量熱爪移開等待時間(秒)。

參考資料：哈葛莉弗斯(Hargreaves)K.等人，疼痛(Pain)，32，77-88，1988。

在大白鼠中由CFA所引發的重量承受不足：

讓7週大的雄性SD大白鼠禁食過夜。將CFA(300微克在100微升的液態石蠟(瓦扣(Wako))中之結核分枝桿菌(*Mycobacterium Tuberculosis*)H37 RA(狄夫扣實驗室(Difco

Laboratories)))注入大白鼠的右後腳墊中。在給藥CFA後二天，使用林頓致殘(Linton Incapacitance)測試機(林頓測試設備(Linton Instrumentation)，英國)來測量在左(同側)與右(對側)腳間之後爪重量分佈改變，作為疼痛指標。將測試化合物懸浮在0.1%的MC(瓦扣)中，口服給藥每100克的體重體積1毫升。將每隻動物放置在該裝置中，及測量在藥物給藥前、在給藥後1、2及4小時由後爪所行使的重量負載。

在大白鼠中由福馬林所引發的舔/咬行為：

讓4週大的雄性SD大白鼠禁食過夜。在試驗前讓動物習慣觀察艙至少15分鐘。藉由蹠內注射福馬林(0.05毫升2%w/v在鹽液中的溶液，37%的甲醛溶液，瓦扣化學)來引發舔/咬行為。在注射福馬林前，在1小時處每次口服提供該測試化合物(1毫升0.1%的甲基纖維素/100克體重)。使用錄影機來記錄在注射福馬林後之動物行為45分鐘。利用馬錶來計數舔或咬注射爪子所花費的時間，及在5分鐘艙中加總45分鐘。結果表示為較早階段(0-10分鐘)及晚期階段(10-45分鐘)的舔/咬時間。

在老鼠中由福馬林所引發的舔/咬行為：

使用4週大的雄性ddY老鼠。在試驗前讓動物習慣觀察艙至少30分鐘。藉由蹠內注射福馬林(0.02毫升2%w/v在鹽液中之溶液，37%的甲醛溶液，瓦扣化學)來引發舔/咬行為。在注射福馬林之前，在1小時處每次口服提供該測試化合物(0.05毫升0.1%的甲基纖維素/10克體重)。使用錄影機來記錄在注射福馬林後之動物行為45分鐘。利用馬錶來計

數舔或咬注射爪子所花費之時間，及在5分鐘艙中加總45分鐘。結果表示為較早階段(0-10分鐘)及晚期階段(10-45分鐘)的舔/咬時間。

- 在此後顯露的操作實例中所製備之化合物大部分闡明
5 出對EP₄受體的親和力比對EP₁、2及3受體高。

Caco-2滲透性

根據描述在西音憶 (Shiyin Yee)，製藥研究
(*Pharmaceutical Research*)，763(1997)中之方法來測量
Caco-2滲透性。

- 10 在過濾載體(法空(Falcon)HTS多井嵌入系統)上生長
Caco-2細胞14天。從頂端與底及側邊腔隙二者移出培養媒
質，及在37°C下，於搖動器水槽中，在50循環/分鐘下，以
經預熱的0.3毫升頂端緩衝液及1.0毫升之底及側邊緩衝液
來預培養單層0.75小時。該頂端緩衝液由漢克斯(Hanks)平
15 衡鹽溶液、25mM的D-葡萄糖單水合物、20mM的MES生物
緩衝液、1.25mM的CaCl₂及0.5mM的MgCl₂(pH 6.5)所組成。
該底及側邊緩衝液由漢克斯平衡鹽溶液、25mM的D-葡萄糖
單水合物、20mM的希皮士(HEPES)生物緩衝液、1.25mM的
CaCl₂及0.5mM的MgCl₂(pH 7.4)所組成。在預培養結束時，
20 移除媒質及將在緩衝液中的測試化合物溶液(10μM)加入至
該頂端腔隙。將該嵌入物移動至包含新鮮的底及側邊緩衝
液之井中並培養1小時。利用LC/MS分析來測量在緩衝液中
之藥物濃度。

從在接收器邊上的基質之漸增表象的斜率來計算流通

率(F，質量/時間)，及從下列方程式來計算表觀滲透係數(P_{app})。

$$P_{app}(\text{公分/秒})=(F*VD)/(SA*MD)$$

其中SA為傳輸表面積(0.3平方公分)，VD為供應體積(0.3毫升)，MD為在供應邊上於t=0處的藥物總量。全部資料代表2嵌入物的平均。利用螢蝦黃(Lucifer Yellow)傳輸來測量單層完整性。

人類多飛特萊(dofetilide)結合

表現出賀格產物的HEK-293細胞之細胞糊狀物可在25
10 °C下，懸浮於10倍體積50mM包含1mM的MgCl₂、10mM的KCl之Tris緩衝液(以2M的HCl調整在pH 7.5處)中。使用波麗聰(Polytron)均化器(在最大功率下20秒)來均質化細胞，且在4°C下以48,000克離心20分鐘。以相同方式再懸浮、均質化及離心該小片一次。丟棄所產生的上層液及再懸浮最後
15 小片(10倍體積50mM的Tris緩衝液)及在最大功率下均質化20秒。在-80°C下等分及貯存該薄膜均漿直到使用。將該液份使用於蛋白質濃度測量，而此可使用蛋白質試驗快速工具箱及ARVO SX板讀出器(瓦列克)來進行。全部的操控、原料及設備皆全時間保持在冰上。對飽和試驗來說，在總
20 體積200微升下進行實驗。在室溫下，於10μM多飛特萊缺乏或存在下，在最後濃度(20微升)處，溫育20微升的[³H]-多飛特萊及160微升的薄膜均漿(每井20-30微克的蛋白質)60分鐘，以各別對總或非專一性結合來測量飽和度。全部培養可藉由在浸泡PEI的玻璃纖維濾紙上，使用史卡聰

(Skatron)細胞收集器進行快速真空過濾而終止，接著以50mM的Tris緩衝液(pH 7.5，在25°C下)洗滌二次。使用博克(Packard)LS計數器，利用液體閃爍計數來定量鍵結受體的放射性。

- 5 對競爭試驗來說，將化合物稀釋在96井聚丙烯板中，如為半對數形式之4點稀釋。首先，在DMSO中進行全部的稀釋，然後傳送至50mM包含1mM的MgCl₂、10mM的KCl之Tris緩衝液(pH 7.5，在25°C下)，以便最後的DMSO濃度變成等於1%。化合物以一式三份注入試驗板(4微升)中。在
- 10 6井中，各別將總結合及非專一性結合井設定為媒劑及10μM在最後濃度的多飛特萊。在5.6×最後濃度處製備該放射性配體，且將此溶液加入至每井(36微升)。藉由加入YSi聚L-離胺酸SPA小珠(50微升，1毫克/井)及薄膜(110微升，20微克/井)來開始試驗。在室溫下繼續培養60分鐘。在室溫
- 15 下進一步培養板子3小時，以讓小珠沉澱。藉由計數瓦列克微貝它(MicroBeta)板計數器來定量鍵結受體的放射性。

I_{賀格}試驗

- 使用能穩定表現出賀格鉀通道之HEK293細胞來進行電生理學研究。可在別處發現能在HEK細胞中穩定轉移此
- 20 通道的方法(Z. 曹(Zhou)等人，1998，生物物理學期刊(Biophysical Journal)，74，pp 230-241)。在實驗日之前，從培養燒瓶採集細胞，且板固到在含有10%的FCS之標準MEM媒質中之玻璃蓋玻片上。在37°C下，將該經板固的細胞貯存在培養器中，將其維持在95%O₂/5%CO₂之環境中。

在採集後之15-28小時間來研究細胞。

使用標準膜片箝制技術，在全細胞模式下研究賀格電流。在實驗期間，以含有下列組成物(mM)的標準外部溶液來傾注細胞：NaCl，130；KCl，4；CaCl₂，2；MgCl₂，1；
5 葡萄糖，10；希皮士，5；pH 7.4(以NaOH)。使用膜片箝制放大器及膜片吸量管來進行全細胞記錄，其中該吸量管當填充以下列組成物(mM)的標準內部溶液(KCl，130；MgATP，5；MgCl₂，1.0；希皮士，10；EGTA 5，pH 7.2(以KOH))時，其電阻為1-3 MOhm。僅有接入電阻低於15MΩ
10 及密封電阻>1GΩ的那些細胞將接受進一步實驗。施加串聯電阻補償上至最大的80%。並無進行漏電減法。但是，可接受的接入電阻會依記錄電流的大小及可安全使用的串聯電阻補償程度而定。在獲得全細胞組態及足夠以移液管溶液細胞透析的時間(>5分鐘)後，對細胞施加標準電壓協定，
15 以喚起薄膜電流。電壓協定如下。讓該薄膜從-80毫伏特至+40毫伏特的箝制電壓去極化1000毫秒。接著，使用電壓跳躍(速率為0.5毫伏特毫秒⁻¹)降回至箝制電壓。遍及實驗，每4秒(0.25赫茲)對細胞連續施加該電壓協定。在跳躍測量期間，會在約-40毫伏特處引發波峰電流振幅。一旦在外部溶
20 液中獲得穩定的引發電流反應時，利用蠕動泵來施加媒劑(0.5%在標準外部溶液中的DMSO)10-20分鐘。於此會在該媒劑控制條件中，於所引發的電流反應之振幅上提供最小變化，施加0.3、1、3、10μM的測試化合物10分鐘。該10分鐘包括將溶液從溶液儲液囊經由泵透過管子提供至記錄

5 艙的時間。在艙中之藥物濃度充分到達想要的濃度後，讓細胞曝露至該化合物溶液的時間多於5分鐘。隨後為10-20分鐘的清洗時期，以評估可逆性。最後，讓細胞曝露至高劑量的多飛特萊(5 μ M)(一種特定的IKr阻斷劑)，以評估不敏感的內生性電流。

全部實驗皆在室溫(23 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C)下進行。所引發的薄膜電流線上記錄在電腦上，使用膜片箝制放大器及特定的資料分析軟體，在500-1千赫處過濾(貝索(Bessel)-3dB)及在1-2千赫處取樣。在電腦上離線測量波峰電流振幅(其發生在約10 -40毫伏特處)。

在媒劑控制條件及於藥物存在下計算十個振幅值的算術平均。可使用下式，藉由標準化電流值來獲得在每個實驗中的 I_N 減少百分比： $I_N = (1 - I_D/I_C) \times 100$ ，其中 I_D 為於藥物存在下之平均電流值及 I_C 為在控制條件下之平均電流值。對15 每種藥物濃度或時間相稱的對照組進行個別實驗，及在每個實驗中的算術平均定義為研究結果。

藥物藥物交互作用試驗

此方法基本上包括從螢光探針來測量在3 μ M的每種化合物下之產物形成的抑制百分比。

20 更特別的是，如下進行試驗。以重組CYPs、100mM的磷酸鉀緩衝液及螢光探針作為基質來預先培養該些化合物5分鐘。藉由加入經加熱的NADPH產生系統來開始反應，該系統由0.5mM的NADP(預計；對2D6 0.03mM來說)、10mM的MgCl₂、6.2mM的DL-異檸檬酸及0.5U/毫升的異檸檬酸脫

氫酶(ICD)組成。在37°C下培養試驗板(預計；對1A2及3A4，在30°C下來說)，及每分鐘讀取螢光超過20至30分鐘。

如下進行資料計算：

1. 在線性範圍內計算斜率(時間對螢光單位)。
- 5 2. 利用下列方程式來計算在化合物中的抑制百分比：

$$\{(V_o - V_i)/V_o\} \times 100 = \text{抑制}\%$$

其中

V_o =對照反應(無抑制劑)之速率

V_i =於化合物存在下之反應速率。

10 表1. 藥物-藥物交互作用試驗之條件。

	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
基質	鮮豔藍色 (奧羅拉 (Aurora))	MFC(基因測試 (Gentest))	鮮豔藍色 (奧羅拉)	AMMC (基因測試)	鮮豔紅色 (奧羅拉)
基質(μ M)	10	30	10	1	2
酵素(pmol)	50	50	5	50	5
EX./Em(λ)	408/465	408/535	408/465	400/465	530/595

在人類肝原漿微粒(HLM)中的半生期

在37°C下，在96深井板上，以在100mM磷酸鉀緩衝液(pH 7.4)中之3.3mM的MgCl₂及0.78毫克/毫升的HLM(HL
15 101)來培養測試化合物(1 μ M)。將反應混合物分成二組，非P450及P450組。NADPH僅加入至P450組的反應混合物。在0、10、30及60分鐘的時間點處收集P450組的樣品液份，其中0分鐘時間點指為當將NADPH加入至P450組的反應混合物時之時間。在-10及65分鐘時間點處收集非P450組的樣品

液份。以包含內部標準物的乙腈溶液來萃取所收集的液份。在離心機(2000rpm, 15分鐘)中旋出該析出的蛋白質。利用LC/MS/MS系統來測量在上層液中的化合物濃度。

可藉由繪製化合物/內部標準物的波峰面積比率之自然對數對時間圖來獲得半生期值。最佳擬合該些點之線的斜率可產生新陳代謝速率(k)。此可使用下列方程式來轉換成半生期值：

$$\text{半生期} = \ln 2/k$$

式(I)之化合物之醫藥上可接受的鹽類包括酸加成及其鹼鹽。

合適的酸加成鹽可從能形成無毒的鹽之酸來形成。其實例包括醋酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、亥苯甲酸鹽(hibenzate)、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸酯、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/二氫磷酸鹽、糖質酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟醋酸鹽。

合適的鹼鹽可從能其形成無毒的鹽之鹼來形成。其實例包括鋁、精胺酸、苄啉、鈣、膽鹼胺、二乙胺、二醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、醇胺、鉀、鈉、緩血酸胺

及鋅鹽。

對合適的鹽類之回顧來說，可參見史多爾(Stahl)及窩馬斯(Wermuth)之“製藥的鹽類手冊：性質、選擇及使用”(威利-VCH，溫翰(Weinheim)，德國，2002)。

5 如適當的話，式(I)之化合物之醫藥上可接受的鹽可容易地藉由將式(I)之化合物與想要的酸或鹼之溶液混合在一起而製備。鹽類可從該溶液析出及利用過濾收集，或可藉由蒸發溶劑而回收。在該鹽中的離子化程度可從完全離子化變化至幾乎未離子化。

10 本發明之化合物可以未經溶劑化及經溶劑化形式二者存在。名稱“溶劑化物”於本文中用來描述一分子錯合物，其包含本發明之化合物及一或多種醫藥上可接受的溶劑分子(例如，乙醇)。當該溶劑為水時，則使用“水合物”之名稱。

15 包含在本發明之範圍內的錯合物有諸如籠形化合物、藥物-宿主包合錯合物，其中與前述提及的溶劑化物比較，該藥物及宿主可以化學計量或非化學計量的量存在。亦包括的有該藥物包含二或更多種有機及/或無機組分之錯合物，其中該組分可於化學計量或非化學計量的量。所產生
20 的錯合物可經離子化、部分離子化或未離子化。對此錯合物之回顧來說，可參見哈雷布里安(Haleblan)之J Pharm Sci，64(8)，1269-1288(1975年8月)。

於此之後，式(I)之化合物的全部參考物皆包括參照至其鹽、溶劑化物及錯合物及其鹽之溶劑化物及錯合物。

本發明之化合物包括如上文所定義的式(I)之化合物、其如此之後所定義的多形體、前藥體及異構物(包括光學、幾何及互變體的異構物)及經同位素標定的式(I)之化合物。

如所描述，本發明包括如於上文所定義的式(I)之化合物的全部多形體。

亦在本發明之範圍內的有所謂的式(I)之化合物的“前藥體”。因此，某些它們本身具有些微或並無藥物學活性的式(I)之化合物的衍生物，當給藥到身體中或上時，可例如藉由水解斷裂來轉換成具有想要的活性之式(I)之化合物。此衍生物指為“前藥體”。前藥體之使用的進一步訊息可在“前藥體作為新穎的傳遞系統，vol.14，ACS座談會系列(T樋口(Higuchi)及W史戴樂(Stella))”及“在藥物設計中之生物可逆的載體”，佩加蒙出版社(Pergamon Press)，1987(E B 羅趣(Roche)編輯，美國製藥協會(American Pharmaceutical Association))中發現。

根據本發明之前藥體可例如藉由以某些已由熟知此技藝之人士所熟知可作為“前部分”的部分來置換存在於式(I)之化合物中的適當官能基而製造，如描述例如在“前藥體之設計”中，由H邦德加(Bundgaard)(愛爾斯維爾(Elsevier)，1985)。

根據本發明的一些前藥體實例包括：

- (i) 若式(I)之化合物包括羧酸官能基 $-(COOH)$ 時，其酯，例如以 (C_1-C_8) 烷基來置換氫；
- (ii) 若式(I)之化合物包括醇官能基 $-(OH)$ 時，其醚，例如，

以(C₁-C₆)烷醯氧基甲基來置換氫；及

(iii) 若式(I)之化合物包括一級或二級胺基官能基(-NH₂或-NHR，其中R≠H)時，其醯胺，例如，以(C₁-C₁₀)烷醯基來置換一或二個氫。

5 可在前述提及的參考資料中發現根據前述實例及其它前藥體型式的實例之置換基團的進一步實例。

最後，某些式(I)之化合物它們本身可作用為其它式(I)之化合物的前藥體。

10 包含一或多個不對稱碳原子的式(I)之化合物可存在有二或更多種立體異構物。若式(I)之化合物包括烯基或伸烯基時，可能會有幾何順/反(或Z/E)異構物。若化合物包括例如酮或肟基團或芳香族部分時，則可發生互變體的同質異構物(“互變體異構物”)。其遵循單一化合物可具有多於一種型式的同質異構物。

15 在本發明的範圍內包括式(I)之化合物的全部立體異構物、幾何異構物及互變體形式，其包括具有多於一種型的同質異構物之化合物及其一或多種之混合物。亦包括抗衡離子具光學活性(例如，D-乳酸鹽或L-離胺酸)或外消旋(例如，DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸)之酸加成或鹼鹽。

20 可利用已由熟知此技藝之人士所熟知的習知技術來分離順/反異構物，例如，色層分析法及部分結晶。

習知用來製備/分離各別鏡像物的技術包括從合適的光學純前驅物來進行對掌性合成，或使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)來解析外消旋鹽(或鹽或衍生物之外消

旋鹽)。

此外，外消旋鹽(或外消旋前驅物)可與合適的光學活性化合物(例如，醇)反應；或在式(I)之化合物包括酸或鹼部分的實例中，與酸或鹼(諸如，酒石酸或1-苯基乙基胺)反應。

- 5 可利用色層分析法及/或部分結晶法來分離所產生的非鏡像異構混合物，及該非鏡像異構物之一或二者可利用已由熟知技藝之人士所熟知的方法來轉換成相符合的純鏡像物。

- 10 本發明之對掌性化合物(及其對掌性前驅物)可使用色層分析法(典型為HPLC)，在不對稱樹脂上，使用由烴(典型為庚烷或己烷)、包括0至50%的異丙醇(典型為2至20%)及0至5%的烷基胺(典型為0.1%的二乙胺)所組成之動相，以富含鏡像異構物的形式獲得。溶離液之濃度可提供該富含的混合物。

- 15 可利用已由熟知此技藝之人士所熟知的習知技術來分離立體異構物的聚集物，例如可參見“有機化合物之立體化學”，由E L伊利爾(Elleliel)(威利，紐約，1994)。本發明包括式(I)之全部醫藥上可接受之經同位素標記的化合物，其一或多個原子由具有相同原子數，但是其原子量或質量數與通常在天然中發現的原子量或質量數不同之原子置換。

合適於包含在本發明之化合物中的同位素實例包括同位素氫，諸如 ^2H 及 ^3H ；碳，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ；氯，諸如 ^{36}Cl ；氟，諸如 ^{18}F ；碘，諸如 ^{123}I 及 ^{125}I ；氮，諸如 ^{13}N 及 ^{15}N ；氧，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ；磷，諸如 ^{32}P ；及硫，諸如 ^{35}S 。

某些經同位素標記的式(I)之化合物(例如，已摻入放射性同位素的那些)在藥物及/或基質組織分佈研究上有用。考慮到容易摻入及準備好的偵測工具，對此目的來說，放射性同位素氚(即 ^3H)及碳-14(即 ^{14}C)特別有用。

- 5 以較重的同位素(諸如氘，即 ^2H)取代可獲得某些來自較大的新陳代謝穩定性之治療優點(例如，可增加活體內半生期或可減低劑量需求)，因此在某些情況中較佳。

以正子放射同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)取代則可用於正子發射表面狀態(PET)之研究，而用來檢驗基質受體
10 佔有率。

經同位素標定的式(I)之化合物通常可利用已由熟知此技藝之人士所熟知的習知技術或利用類似於描述在伴隨實例及製備中的那些方法，使用適當經同位素標定的試劑來取代先前使用之未標定的試劑來製備。

- 15 根據本發明之醫藥上可接受的溶劑化物包括結晶的溶劑經同位素取代的那些，例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

意欲用於醫藥用途之本發明的化合物可以晶體或非晶相產物給藥。它們可利用諸如析出、結晶、冷凍乾燥或噴灑乾燥或蒸發乾燥之方法獲得，而例如為固體塞、粉末或
20 薄膜。可使用微波或無線電輻射乾燥於此目的。

它們可單獨給藥或與一或多種本發明之其它化合物組合或與一或多種其它藥物組合(或如為其任何組合)著給藥。通常來說，它們將以一與一或多種醫藥上可接受的賦形劑結合之配方給藥。名稱“賦形劑”於本文中用來描述

任何除了本發明之化合物外的成份。賦形劑之選擇將大程度視一些因素而定，諸如特別的給藥模式、賦形劑在溶解度及穩定性上的效應及劑量形式的本質。

本發明之化合物可與一或多種其它具藥理學活性的藥劑組合來分別、同步或相繼給藥。特別可用來治療疼痛之合適的藥劑包括：

- (i) 鴉片樣的止痛劑，例如嗎啡、海洛因、氫化嗎啡酮、羥二氫嗎啡酮、羥甲左嗎喃、烯丙左嗎喃、美沙酮、哌替啶、芬太尼(fentanyl)、古柯鹼、可待因(codeine)、二氫可待因、氧可酮、二氫可待因酮、丙氧吩、拿美芬(nalmefene)、烯丙嗎啡、烯丙羥嗎啡酮、環丙甲羥二氫嗎啡酮、叔丁啡、環丁甲二羥嗎喃、環丁甲羥氫嗎啡及鎮痛新(pentazocine)；
- (ii) 非類固醇的抗炎性藥物(NSAIDs)，例如阿斯匹靈、二氯芬酸(diclofenac)、戴弗新諾(diflusal)、艾特多雷克(etodolac)、聯苯丁酮酸、苯氧苯丙酸、氟苯柳(flufenisal)、氟聯苯丙酸、異丁苯丙酸、吲哚美辛、苯酮苯丙酸、克多炎(ketorolac)、甲氯滅酸、甲滅酸、那別敏(nabumetone)、甲氧萘丙酸、奧沙普泰(oxaprozin)、苯基保泰松、吡氧塞吡、蘇靈大、四苯醯吡咯乙酸、氯苯醯二甲基吡咯乙酸(zomepirac)及其醫藥上可接受的鹽類；
- (iii) 巴比妥酸鹽鎮靜劑，例如青發(amobarbital)、阿普巴比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥、丁比妥(butabital)、

甲苯巴比妥、美沙比妥(metharbital)、甲乙炔巴比妥、戊巴比妥、苯巴比妥、速可巴比妥、甲丙巴比妥、西厄明(theamylal)、戊硫代巴比妥及其醫藥上可接受的鹽類；

- 5 (iv) 具有鎮靜劑作用的苯并二吡呼類，例如甲胺二氮革、氯氮革、苯甲二氮革、氟胺安定、氯羥安定、去甲羥基安定、羥基安定、三唑苯二氮革及其醫藥上可接受的鹽類；
- 10 (v) 具有鎮靜劑作用的H₁拮抗劑，例如苯海拉明、新安特甘(pyrilamine)、普魯米近(promethazine)、氯曲米(chlorpheniramine)、氯環吡及其醫藥上可接受的鹽類；
- (vi) 各種各樣的鎮靜劑，諸如苯乙哌啶酮、胺甲丙二酯、安眠酮(methaqualone)、二氯醛安替比林及其醫藥上可接受的鹽類；
- 15 (vii) 骨骼肌緩和劑，例如氯苯胺丁酸、異丙安寧、氯羥苯喹唑、環苯紫林(cyclobenzaprine)、胺甲酸愈創木酚甘油醚酯、歐芬那啶(orphenadine)及其醫藥上可接受的鹽類，
- 20 (viii) 愛發-2-得爾他配位基，例如加巴噴丁(gabapentin)及普立加巴林(pregabalin)；
- (ix) 愛發-腎上腺素激導性活性化合物，例如多沙唑啉(doxazosin)、坦舒洛辛(tamsulosin)、可樂寧(clonidine)及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺

- 基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹啉；
- (x) 三環抗抑鬱劑，例如去甲丙咪吡、丙咪吡、阿米崔替林(amytriptiline)及去甲替林；
- (xi) 鎮痙攣藥，例如胺甲醯氮草及丙戊酸鹽；
- 5 (xii) 血清素再攝取抑制劑，例如氟苯氧丙胺、克憂果(paroxetine)、西普倫(citalopram)及樂復得(sertraline)；
- (xiii) 混合的血清素-正腎上腺素再攝取抑制劑，例如米拿西普安(milnacipran)、文拉法辛(venlafaxine)及度洛西汀(duloxetine)；
- 10 (xiv) 正腎上腺素再攝取抑制劑，例如瑞波西汀(reboxetine)；
- (xv) 心動促速素(NK)拮抗劑，特別是NK-3、NK-2及NK-1拮抗劑，例如(α R,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]
- 15 二氮芳辛并[2,1-g][1,7]喹啉-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]乙氧基-3-(4-氟苄基)-4-嗎福啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、蘭皮登(lanepitant)、大皮登(dapitant)及3-[[2-甲氧基-5-(三
- 20 氟甲氧基)苄基]甲基胺基]-2-苄基-哌啶(2S,3S)；
- (xvi) 毒蕈鹼拮抗劑，例如奧昔布寧(oxybutin)、托特羅定(tolterodine)、丙哌凡林、氯化托羅吡咯及達非那新(darifenacin)；

- (xvii) COX-2抑制劑，例如希樂葆(celecoxib)、羅菲可西保(rofecoxib)及伐地考昔柏(valdecoxib)；
- (xviii) 非選擇性的COX抑制劑(具有GI保護較佳)，例如硝基飛畢普芬(nitroflurbiprofen)(HCT-1026)；
- 5 (xix) 煤焦油止痛劑，特別是，撲熱息痛(paracetamol)；
- (xx) 抗精神分裂病藥，諸如氟哌利多(droperidol)；
- (xxi) 香莢蘭樣(vanilloid)受體同效劑，例如雷辛飛拉塔新(resiniferatoxin)；
- (xxii) 貝它-腎上腺素激導性化合物，諸如萘心安
- 10 (propranolol)；
- (xxiii) 局部麻醉藥，諸如每息禮延(mexiletine)；
- (xxiv) 皮質類固酮，諸如地塞米松(dexamethasone)
- (xxv) 血清素受體同效劑及拮抗劑；
- (xxvi) 膽鹼激索性(菸鹼酸)止痛劑；及
- 15 (xxvii) 各種各樣的止痛劑，諸如反胺苯環醇(Tramadol)®。
- (xxviii) NMDA 受體拮抗劑，例如右美沙芬(dextromethorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)及其代謝物右啡烷(dextrorphan)((+)-3-羥基-N-甲基嗎啡喃)、氯胺酮、二甲金剛胺、吡咯并喹啉醌及順
- 20 -4-(麟甲基)-2-哌啶羧酸及其醫藥上可接受的鹽類；
- (xxix) PDEV抑制劑，諸如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)或塔拉大非(taladafil)。

因此，本發明進一步提供一種組合，其包含本發明之化合物或其醫藥上可接受的鹽、溶劑化物或前藥體，及一

種選自於上述群組(i)-(xxix)的化合物或化合物種類。亦提供一種包含此組合之藥學組成物，其可與醫藥上可接受的賦形劑、稀釋劑或載體一起，其特別可用來治療與EP₄拮抗劑相關連的疾病。

- 5 合適於傳遞本發明之化合物的藥學組成物及其製備方法將容易由熟知此技藝之人士明瞭。此組成物及其製備方法可例如在“雷明頓製藥科學(Remington's Pharmaceutical Sciences)”，第19版(馬克出版公司(Mack Publishing Company)，1995)中發現。

10 口服給藥

本發明之化合物可口服給藥。口服給藥可包括吞入，以便化合物進入胃腸道；或可使用頰或舌下給藥，此可讓化合物從口直接進入血液。

- 合適於口服給藥的配方包括固體配方，諸如錠劑、包
15 含微粒狀物質、液體或粉末之膠囊、菱錠劑(包括液體填充物)、咀嚼劑、多及奈米微粒狀物質、凝膠、固體溶液、脂粒、薄膜(包括黏液-黏著劑)、卵狀小體、藥霧及液體配方。

- 液體配方包括懸浮液、溶液、糖漿及藥液酏。此配方可
 使用在軟或硬膠囊中作為充填劑，且典型包含載體(例如
20 水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適的油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體配方亦可藉由再構成固體(例如，從小藥囊)來製備。

本發明之化合物亦可以快速溶解、快速崩解劑量形式使用，諸如描述在專家於治療專利中的主張(Expert Opinion

in Therapeutic Patents)(11(6), 981-986, 由梁(Liang)及陳(Chen)(2001))中的那些。

對錠劑劑量形式來說，依劑量而定，該藥物可構成該劑量形式的1重量%至80重量%，更典型為該劑量形式的5重量%至60重量%。除了該藥物外，錠劑通常包括崩解劑。崩解劑的實例包括澱粉羥基乙酸鈉、羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)鈉、克羅斯波維東(CROSPVIDONE)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、經短鏈烷基取代的羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝的澱粉及藻酸鈉。通常來說，該崩解劑之量為該劑量形式的1重量%至25重量%，較佳為5重量%至20重量%。

通常使用結合劑來對錠劑配方授予內聚品質。合適的結合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成的膠類、聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝的澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可包括稀釋劑，諸如乳糖(單水合物、經噴灑乾燥的單水合物、無水及其類似物)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纖維素、澱粉及二元的磷酸鈣二水合物。

錠劑亦可選擇性包含表面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉及聚山梨酸酯80；及助流劑，諸如二氧化矽及滑石。當存在時，表面活性劑之量可為該錠劑的0.2重量%至5重量%，及助流劑之量可為該錠劑的0.2重量%至1重量%。

錠劑亦通常包括潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、

硬脂酸鋅、反丁烯二酸硬脂酯鈉及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉的混合物。潤滑劑的量通常為該錠劑的0.25重量%至10重量%，較佳為0.5重量%至3重量%。

其它可能的成份包括抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑及味道遮蔽劑。

典型的錠劑包括最高約80%的藥物、約10重量%至約90重量%的結合劑、約0重量%至約85重量%的稀釋劑、約2重量%至約10重量%的崩解劑及約0.25重量%至約10重量%的潤滑劑。

錠劑混合物可直接或藉由滾筒壓緊來形成錠劑。再者，錠劑混合物或部分混合物在製錠前可經溼潤、乾燥或融熔成粒狀、熔化凍結或擠壓。最後配方可包含一或多層及可經塗佈或未經塗佈；其可甚至裝入膠囊。

錠劑配方在“製藥的劑量形式：錠劑，vol. 1”，由H.雷伯曼(Lieberman)及L.拉趣曼(Lachman)，馬些爾(Marcel)戴克(Dekker)，N.Y.，N.Y.，1980(ISBN 0-8247-6918-X)中有討論。

用於口服給藥的固體配方可配製成立即及/或經改質控制的釋放。經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的及程式化釋放。

合適於本發明之目的之經改質的釋放配方則描述在美國專利案號6,106,864中。其它合適的釋放技術(諸如高能量分散物及滲透及塗佈顆粒)之細節可在佛馬(Verma)等人的線上製藥技術，25(2)，1-14(2001)中發現。使用口香糖來達

成經控制的釋放則描述在WO 00/35298中。

非經腸式給藥

本發明之化合物亦可直接給藥進入血液、進入肌肉或進入內部器官。合適於非經腸式給藥的方法包括靜脈內、
5 動脈內、腹膜內、鞘內、室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內及皮下。合適於非經腸式給藥的裝置包括針狀(包括微針)注入器、無針注入器及輸液技術。

非經腸式配方典型為水溶液，其可包括賦形劑(諸如鹽類)、碳水化合物及緩衝劑(較佳至pH 3至9)；但是，對某些
10 應用來說，它們可更合適配製成無菌的非水性溶液或為經粉末化的乾燥形式而與相關連的合適媒劑(諸如無菌、無發熱質水)一起使用。

可容易地使用已由熟知此技藝之人士所熟知的標準製藥技術來達成非經腸式配方在無菌狀態下之製備(例如，利
15 用冷凍乾燥法)。

可藉由使用適當的配製技術來增加使用於非經腸式溶液之製備中的式(I)之化合物的溶解度，諸如可摻入溶解度提高試劑。可使用於無針注射給藥的配方包括粉末形式之本發明的化合物且與合適的媒劑(諸如無菌、無發熱質水)
20 相關連。

用於非經腸式給藥之配方可配製成立即及/或經改質的控制釋放。該經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的及程式化釋放。因此，本發明之化合物可配製為固體、半固體或觸變性液體，用來以植入積存給藥而提

供該活性化合物經改質的釋放。此配方的實例包括塗佈藥物的移植模及PGLA微球體。

局部給藥

本發明之化合物亦可局部給藥至皮膚或黏膜，亦即，
 5 皮膚或經皮膚。此目的之典型配方包括凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳膏、軟膏、噴撒粉末、敷料、泡沫材料、薄膜、皮膚貼片、陰道扁片、植入物、海綿、纖維、繃帶及微乳液。亦可使用脂粒。典型的載體包括醇、水、礦物油、液體礦脂、白軟石蠟、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可摻入
 10 滲透促進劑，例如可參見芬尼(Finnin)及摩根(Morgan)之J Pharm Sci，88(10)，955-958(1999年10月)。

其它局部給藥方法包括藉由電穿孔法、離子透入法、音波透入法(phonophoresis)、超音波透入法(sonophoresis)及微針或無針(例如，粉末傑克特(Powderject)TM、生物傑克
 15 特(Bioject)TM等等)注射法來傳遞。

用於局部給藥之配方可配製成立即及/或經改質的控制釋放。該經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的及程式化釋放。

吸入/鼻內給藥

20 本發明之化合物亦可鼻內或藉由吸入給藥，典型為來自乾粉吸入器之乾粉形式(單獨、如為混合物(例如，與乳糖之乾燥混合物)或如為混合的組分顆粒(例如，與磷脂質(諸如卵磷脂)混合))；或如為來自加壓容器、泵、噴灑器、霧化器(較佳為使用電動流體力學(electrohydrodynamics)來產

生細微霧狀物的霧化器)或噴霧器之氣溶膠噴灑物，其可使用或不使用合適的推進劑(諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)。對鼻內使用來說，該粉末可包含一生物黏附劑，例如，聚甲殼糖或環糊精。

5 該加壓容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器包括本發明之化合物的溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、乙醇水溶液或合適於分散、增溶或擴大活性釋放的另一種試劑、推進劑(作為溶劑)及可選擇的表面活性劑(諸如三油酸脫水山梨糖醇酯、油酸或寡聚乳酸)。

10 在以乾粉或懸浮液配方使用之前，將該藥物產物微粒化成合適於藉由吸入傳遞之尺寸(典型少於5微米)。此可利用任何適當的研粉方法來獲得，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理以形成奈米粒子、高壓均勻化或噴灑乾燥。

15 可使用於吸入器或吹入器之膠囊(例如，從明膠或HPMC製得)、泡罩及藥筒可配製成包含一粉末混合物，該混合物包含本發明之化合物、合適的粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及性能改質劑(諸如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)。該乳糖可為無水或單水合物形式，後者較佳。其它合適的賦
20 形劑包括葡萄聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖及漏蘆糖。

合適於使用在使用電動流體力學以產生細微霧狀物的霧化器中之溶液配方可於每次驅動時包含1微克至20毫克的本發明之化合物，及該驅動體積可從1微升變化至100微

升。典型的配方可包含式(I)之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可使用另一種溶劑來取代丙二醇，包括甘油及聚乙二醇。

可將合適的調味料(諸如薄荷腦及左旋薄荷腦)或增甜劑(諸如糖精或糖精鈉)加入至本發明意欲用於吸入/鼻內給藥的那些配方。

用於吸入/鼻內給藥之配方可配製成立即及/或經改質的控制釋放，其可使用例如聚(DL-乳酸-共甘醇酸)(PGLA)。該經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的及程式化釋放。

在乾粉吸入器及氣溶膠的實例中，該劑量單位可由能輸送計量供應量的閥來決定。典型會將根據本發明之單位安排成可給藥一經計量供應的劑量，或包含1微克至10毫克的式(I)之化合物的“一口煙”。整天的劑量範圍典型為1微克至10毫克，其可以單一劑量給藥，或更通常為分開劑量而遍及整天給藥。

直腸/陰道內給藥

本發明之化合物可例如以栓劑、陰道藥栓或灌腸形式進行直腸或陰道給藥。可可脂為傳統的栓劑基質，但是可如適當地使用不同的代用品。

用於直腸/陰道給藥的配方可配製成立即及/或經改質的控制釋放。該經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的及程式化釋放。

眼睛/耳朵給藥

本發明之化合物亦可直接給藥至眼睛或耳朵，典型為滴入形式，其可為在等滲壓、經pH調節、無菌的鹽液中之經微粒化的懸浮液或溶液。其它合適於眼睛及耳朵給藥的配方包括軟膏、生物可降解(例如可吸收的凝膠海綿、膠原質)及生物不可降解(例如聚矽氧)的植入物、陰道扁片、鏡片及微粒或小囊系統(諸如囊泡(niosomes)或脂粒)。聚合物(諸如經交聯的聚丙烯酸、聚乙烯醇、玻尿酸)、纖維素聚合物(例如，羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素或甲基纖維素)或雜多糖聚合物(例如，結蘭膠(gelan gum))可與防腐劑(諸如氯化苄烷銨)一起摻入。此配方亦可利用離子透入法輸送。

用於眼睛/耳朵給藥之配方可配製成立即及/或經改質的控制釋放。該經改質的釋放配方包括延遲、持續、脈衝、控制、標的或程式化釋放。

15 其它技術

本發明之化合物可與可溶的大分子實體(諸如環糊精及其合適的衍生物或含聚乙二醇聚合物)結合，以改善其使用於任何前述提及的給藥模式中之溶解度、溶解速率、味道遮蔽性、生物效性及/或穩定性。

20 例如，已發現藥物-環糊精錯合物通常對大部分的劑量形式及給藥途徑有用。可使用包合及非包合錯合物二者。除了與藥物直接錯合外，可使用環糊精作為輔助添加劑，即作為載體、稀釋劑或增溶劑。最常使用於這些目的的有愛發、貝它及加馬環糊精，其實例可在國際專利申請案案

號 WO 91/11172、WO 94/02518 及 WO 98/55148 中發現。

成套配件

由於想要給藥一活性化合物之組合例如來治療特別的
疾病或症狀，可在本發明之範圍內以合適於共同給藥該組
5 成物之配件形式方便地結合二或更多種藥學組成物(其至
少一種包括根據本發明之化合物)。

因此，本發明之配件包含二或更多種個別的藥學組成
物(其至少一種包括根據本發明的式(I)之化合物)，及用來分
別保留該組成物之工具(諸如容器、分隔瓶或分隔箔小包)。
10 此配件的實例有熟知可使用來包裝錠劑、膠囊及其類似物
之泡罩包裝。

本發明之配件特別合適於給藥不同的劑量形式(例
如，口服及非經腸式)、在不同劑量區間給藥個別的組成物
或用來彼此滴定定量個別的組成物。為了輔助容量彈性，
15 該配件典型包括給藥指導且可提供所謂的助記法。

劑量

對給藥至人類患者來說，本發明之化合物的總每日劑
量範圍典型為 0.1 毫克至 3000 毫克，較佳為 1 毫克至 500 毫
克，當然依給藥模式而定。例如，口服給藥會需要 0.1 毫克
20 至 3000 毫克的總每日劑量，較佳為 1 毫克至 500 毫克；然而
靜脈內的劑量僅需要 0.1 毫克至 1000 毫克，較佳為 0.1 毫克至
300 毫克。總每日劑量可以單一或分開劑量給藥。

這些劑量以平均體重約 65 公斤至 70 公斤之人類患者為
準。內科醫生將能夠容易決定體重落在範圍外的患者(諸如

幼兒及年長者)之劑量。

為了避免懷疑，於本文中所參考的“治療”包括參照至治療、緩和及預防性治療。

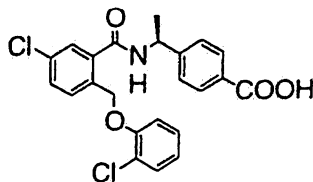
實例

- 5 本發明以下列非為限制的實例來闡明，其中除非另有說明，否則全部操作皆在室或周溫(亦即，在18-25°C的範圍)下進行；使用旋轉蒸發器，在減壓下，於槽溫最高60°C下進行溶劑蒸發；利用薄層色層分析法(TLC)來監視反應；所提供的熔點(mp)未經校正；全部經分離的化合物之結構及
- 10 純度皆可由下列至少一種技術來保證：TLC(莫克(Merk)矽凝膠60 F₂₅₄預塗佈的TLC板或莫克NH₂凝膠(塗佈胺的矽凝膠)F_{254s}預塗佈的TLC板)、質譜儀、核磁共振光譜(NMR)、紅外線吸收光譜(IR)或微量分析。產率僅有提供闡明目的。
- 15 使用SCX匣(瓦里安(Varian)邦德伊魯特(BondElute))以陽離子交換管柱進行加工，該管柱事先以甲醇進行處理。使用
- 20 莫克矽凝膠60(63-200微米)、瓦扣矽凝膠300HG(40-60微米)、富士(Fuji)西里西亞(Silysia)NH凝膠(塗佈胺的矽凝膠)(30-50微米)、拜歐塔巨(Biotage) KP-SIL(32-63微米)或拜歐塔巨阿米諾西里卡(AMINOSILICA)(塗佈胺的矽凝膠)(40-75微米)來進行快速管柱層析法。使用莫克矽凝膠60 F₂₅₄預塗佈的TLC板(0.5或1.0毫米厚)進行製備型TLC。在整合(Integrity)(瓦特斯(Waters))質譜儀上獲得低解析度質譜資料(EI)。在ZMD(微量質譜(Micromass))質譜儀上獲得低解析度質譜資料(ESI)。在270MHz(喬爾(Jeol)JNM-LA270光譜

儀)、300MHz(喬爾JNM-LA300光譜儀)或600MHz(布魯克(Bruker)阿文斯(Avance)600光譜儀)處,使用經氘化的氯仿(99.8%的D)或二甲基亞砷(99.9%的D)作為溶劑,除非另有指出,否則相對於作為內部標準物的四甲基矽烷(TMS),以
 5 每百萬份(ppm)來測量NMR資料;所使用的習知縮寫為:s=單峰,d=雙峰,t=三峰,q=四峰,quint=五峰,m=多峰,br.=寬廣等等。利用島津(Shimazu)紅外線光譜儀(IR-470)來測量IR光譜。化學符號具有其一般意義;bp(沸點)、mp(熔點)、L(升)、mL(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(莫耳)、mmol(毫
 10 莫耳)、eq.(當量)、quant.(定量產率)。

實例1

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯醯基}胺基)乙基]苯甲酸



15 步驟1. 5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

在室溫下,攪拌2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯(100毫克,0.38毫莫耳)、2-氯苯酚(43微升,0.42毫莫耳)及碳酸鉀(105毫克,0.76毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中的混合物3小時,且在50°C下攪拌4小時。加入水(5毫升)且以二乙基
 20 醚(15毫升×2)萃取該混合物。以鹽水(15毫升)清洗該結合的有機萃取物及乾燥(硫酸鈉)。在移除溶劑後,利用pTLC,以己烷/醋酸乙酯(9/1)沖提來純化殘餘物,可獲得103毫克

(87%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.04-8.03(1H, m), 7.91-7.87(1H, m), 7.59-7.55(1H, m), 7.42-7.39(1H, m), 7.24-7.18(1H, m), 7.02-6.90(2H, m), 5.53(2H, s), 3.93(3H, s)。

5 步驟2. 5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯甲酸

在5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1, 103毫克, 0.33毫莫耳)於甲醇(4毫升)及四氫呋喃(4毫升)中之溶液中, 加入2N的氫氧化鈉(1毫升), 且在室溫下攪拌該混合物16小時。在移除溶劑後, 以水(5毫升)稀釋殘餘物且以2N
10 的氫氯酸來酸化該溶液。利用過濾來收集析出物, 以水清洗及在真空中乾燥, 以獲得85毫克(86%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.92(1H, br.s), 7.33(2H, br.s), 7.48-7.45(1H, m), 7.35-7.28(1H, m), 7.15-7.12(1H, m), 7.02-6.96(1H, m), 5.52(2H, s), 未觀察到COOH波峰；

15 $\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 295(M-H)⁻。

步驟3. [(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]胺甲酸三級丁酯

在室溫下, 攪拌[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]胺(10.00克, 50.0毫莫耳)及重碳酸二三級丁酯(11.45克, 52.5毫莫耳)、三乙胺(7.66毫升, 55.0毫莫耳)在二氯甲烷(200毫升)中之混
20 合物1小時。以二氯甲烷(500毫升)來稀釋該混合物, 及以1M的氫氯酸(300毫升)、飽和的碳酸氫鈉水溶液(300毫升)及鹽水(300毫升)清洗。在硫酸鎂上乾燥有機層及在減壓下濃縮。以冷的己烷來清洗殘餘物, 可獲得14.73克(98%)的標題化合物, 如為白色固體：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.47-7.42(2H, m), 7.18(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 5.30(2H, br.s), 1.41(12H, br.s)

步驟4. 4-[(1S)-1-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基]苯甲酸甲酯

在一氧化碳環境中，於80°C下，攪拌[(1S)-1-(4-溴苯基)乙基]胺甲酸三級丁酯(步驟3, 14.73克, 49.1毫莫耳)、1,3-雙(二苯基膦基)-丙烷(2.03克, 4.91毫莫耳)、醋酸鈮(II)(1.10克, 4.91毫莫耳)、三乙胺(20.5毫升, 147毫莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(120毫升)及甲醇(180毫升)的混合物16小時。在冷卻至室溫後，以醚(800毫升)來稀釋該混合物及以水(500 10 毫升 $\times$ 3)清洗。在硫酸鎂上乾燥有機層及蒸發。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(5:1)沖提來純化殘餘物，可獲得12.83克(94%)的標題化合物，如為白色固體：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02-7.99(2H, m), 7.37(2H, d, $J=8.4$ 15 赫茲), 4.83(2H, br.s), 3.91(3H, s), 1.46-1.42(12H, m)

步驟5. 鹽酸4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯

在室溫下，以三氟醋酸(100毫升)及二氯甲烷(100毫升)來處理4-[(1S)-1-[(三級丁氧基羰基)胺基]乙基]苯甲酸甲酯(步驟4, 12.83克, 45.9毫莫耳)16小時。在移除溶劑後，以 20 10%在甲醇中的氯化氫溶液(100毫升)來稀釋殘餘物。在減壓下濃縮該混合物及以醋酸乙酯來清洗殘餘物，可獲得9.40克(95%)的標題化合物，如為白色固體：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 8.67(2H, br.s), 8.01(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.68(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 4.49(1H, q, $J=6.9$ 赫茲),

3.87(3H, s), 1.53(3H, d, J=6.9 赫茲)

步驟6. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

在室溫下，攪拌5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟
5 2, 85毫克, 0.28毫莫耳)、鹽酸4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸
甲酯(步驟5, 73毫克, 0.34毫莫耳)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-
乙基碳化二亞胺鹽酸(EDCI)(107毫克, 0.56毫莫耳)、1-羥
基苯并三唑水合物(HOBT)(76毫克, 0.56毫莫耳)及三乙胺
(117微升, 0.84毫莫耳)在二氯甲烷(3毫升)中之混合物19小
10 時。加入水(5毫升)及分離有機相。以醋酸乙酯(10毫升×2)
萃取水相，及乾燥(硫酸鈉)結合的有機萃取物。在移除溶劑
後，利用pTLC，以己烷/醋酸乙酯(2/1)沖提來純化殘餘物，
可獲得105毫克(82%)的標題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.90-7.87(2H, m), 7.64(1H, d, J=2.2
15 赫茲), 7.50-7.31(5H, m), 7.24-7.18(1H, m), 6.97-6.87(3H,
m), 5.36-5.25(1H, m), 5.06(2H, dd, J=19.6, 11.2 赫茲),
3.91(3H, s), 1.27(3H, d, J=7.3 赫茲);

MS(ESI) m/z 458(M+H)⁺, 456(M-H)⁻。

步驟7. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸
20

在4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)
乙基]苯甲酸甲酯(步驟6, 407毫克, 1.02毫莫耳)於甲醇(10
毫升)中之攪拌溶液中，加入2N的氫氧化鈉水溶液(2毫升)。
在室溫下攪拌該反應混合物3小時，然後蒸發。讓殘餘物分

佈在醋酸乙酯(100毫升)與2N氫氯酸(100毫升)之間。分離有機相且以醋酸乙酯(100毫升)萃取水相。以鹽水(50毫升)來清洗結合的有機萃取物，乾燥(硫酸鈉)及濃縮。從醋酸乙酯再結晶殘餘固體，可獲得248毫克(64%)的標題化合物，如

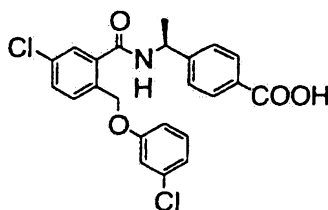
5 為白色固體。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9.10-9.07(1H, m), 7.87-7.84(2H, m), 7.67-7.59(3H, m), 7.48-7.42(3H, m), 7.29-7.23(1H, m), 7.03-6.94(2H, m), 5.23(1H, s), 5.17-5.06(1H, m), 1.44(3H, d, $J=7.0$ 赫茲), 未觀察到COOH波峰;

10 MS(ESI) m/z 444($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 442($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

實例2

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯醯基}胺基)乙基]苯甲酸



15 步驟1. 5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1之步驟1中的程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及3-氯苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 7.67(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.53(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ 赫茲), 7.21(1H, t, $J=8.1$ 赫茲), 7.00-6.85(3H, m), 5.44(2H, s), 3.92(3H, s)。

20

步驟2. 5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(3-氯苯

氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.90-7.89(1H, m), 7.70-7.62(2H, m), 7.36-7.30(1H, m), 7.08-6.74(3H, m), 5.44(2H, s), 未觀察到COOH波峰；

5 MS(ESI) m/z 295(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1之步驟6中的程序，從5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(步驟5實例1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.93-7.90(2H, m), 7.61(1H, br.s), 7.45-7.44(2H, m), 7.33-7.30(2H, m), 7.22-7.16(1H, m), 6.99-6.96(1H, m), 6.85-6.84(1H, m), 6.77-6.73(1H, m), 6.66-6.63(1H, m), 5.34-5.23(1H, m), 5.02(2H, s), 3.92(3H, s), 1.49(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 458(M+H) $^+$, 456(M-H) $^-$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

根據描述在實例1之步驟7中的程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

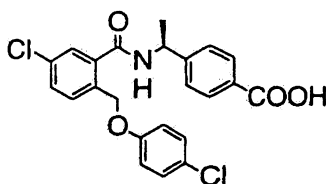
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.05-9.02(1H, m), 7.82-7.85(2H, m), 7.61-7.55(3H, m), 7.42-7.39(2H, m), 7.30-7.24(1H, m), 7.01-6.94(2H, m), 6.83-6.79(1H, m), 5.17(2H, s),

5.15-5.05(1H, m), 1.42(3H, d, J=7.3 赫茲), 未觀察到COOH波峰;

MS(ESI) m/z 444(M+H)⁺, 442(M-H)⁻。

實例3

5 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及4-氯苯酚來製備標題化合物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.02(1H, d, J=2.3 赫茲), 7.68(1H, d, J=8.5 赫茲), 7.52(1H, dd, J=8.5, 2.3 赫茲), 7.28-7.22(2H, m), 6.94-6.88(2H, m), 5.43(2H, s), 3.91(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[{4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸

15 根據描述在實例1之步驟2中的程序，從5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.89-7.88(1H, m), 7.69-7.61(2H, m), 7.38-7.32(2H, m), 7.03-6.97(2H, m), 5.42(2H, s), 未觀察到COOH波峰;

20 MS(ESI) m/z 295(M-H)⁻。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.91-7.88(2H, m), 7.62(1H, br.s),
 5 7.44(2H, br.s), 7.37-7.19(4H, m), 6.82-6.74(2H, m),
 6.67-6.39(1H, m), 5.34-5.23(1H, m), 5.00(2H, s), 3.92(3H, s), 1.48(3H, d, $J=6.8$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 458($\text{M}+\text{H}$)⁺, 456($\text{M}-\text{H}$)⁻。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸
 10 乙基]苯甲酸

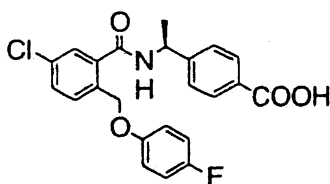
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.07-9.04(1H, m), 7.87-7.84
 15 (2H, m), 7.60-7.54(3H, m), 7.48-7.45(2H, m), 7.29-7.26(2H, m), 6.87-6.84(2H, m), 5.17-5.05(3H, m), 1.43(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 444($\text{M}+\text{H}$)⁺, 442($\text{M}-\text{H}$)⁻。

實例4

20 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]
苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及4-氯苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.01(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.69(1H, d, $J=8.5$ 赫茲), 7.52(1H, dd, $J=8.5, 2.2$ 赫茲), 7.02-6.89(4H, m), 5.42(2H, s), 3.91(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 7.90-7.89(1H, m), 7.71-7.63(2H, m), 7.17-7.10(2H, m), 7.01-6.96(2H, m), 5.40(2H, s), 未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 279(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

15

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(步驟5實例1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.91-7.88(2H, m), 7.63(1H, br.s), 7.47-7.40(2H, m), 7.32-7.29(2H, m), 6.99-6.92(2H, m), 6.81-6.75(3H, m), 5.33-5.23(1H, m), 4.98(2H, s), 3.92(3H, s), 1.47(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 442(M+H) $^+$, 440(M-H) $^-$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

乙基]苯甲酸

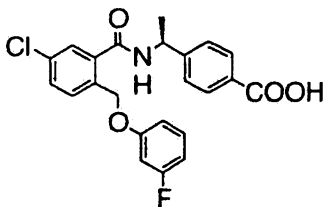
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.07-9.04(1H, m), 7.86-7.83(2H, m), 7.61-7.54(3H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.10-7.03(2H, m), 6.88-6.82(2H, m), 5.13-5.05(3H, m), 1.42(3H, d, $J=6.8$ 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 428($\text{M}+\text{H}$)⁺, 426($\text{M}-\text{H}$)⁻。

10 實例5

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

步驟1. 5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

- 15 根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及3-氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.68(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 7.53(1H, dd, $J=8.6, 2.3$ 赫茲), 7.28-7.19(1H, m), 6.78-6.65(3H, m), 5.45(2H, s), 3.92(3H, s)。

20 步驟2. 5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.91-7.89(1H, m), 7.71-7.63 (2H, m), 7.38-7.29(1H, m), 6.89-6.75(3H, m), 5.44(2H, s), 未觀察到COOH波峰。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)

5 乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(步驟5實例1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.93-7.90(2H, m), 7.61(1H, br.s),
10 7.45(2H, br.s), 7.33-7.18(3H, m), 6.75-6.54(4H, m),
5.31-5.26(1H, m), 5.03(2H, s), 3.91(3H, s), 1.48(3H, d,
J=7.1赫茲)；

MS(ESI) m/z 442(M+H)⁺

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)

15 乙基]苯甲酸

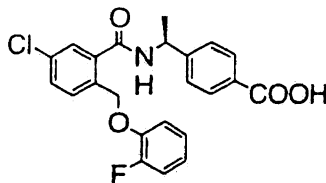
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.08-9.05(1H, m), 7.87-7.84
20 (2H, m), 7.61-7.55(3H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.31-7.23(1H,
m), 6.79-6.67(3H, m), 5.20-5.06(3H, m), 1.43(3H, d,
J=7.0赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 428(M+H)⁺, 426(M-H)⁻。

實例6

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苯醯基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

- 5 根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及2-氟苯酚來製備標題化合物：¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.02(1H, d, J=2.4赫茲), 7.80-7.77(1H, m), 7.57-7.53(1H, m), 7.15-6.89(4H, m), 5.52(2H, s), 3.92(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酸

- 10 根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.91-7.90(1H, m), 7.74-7.66(2H, m), 7.28-7.09(3H, m), 7.01-6.93(1H, m), 5.49(2H, s), 未觀察到COOH波峰。

- 15 步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苯醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

- 20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 7.91(2H, d, J=8.2赫茲), 7.63(1H, br.s), 7.42(2H, br.s), 7.35(2H, d, J=8.2赫茲), 7.11-6.89(5H, m), 5.35-5.24(1H, m), 5.15-5.05(2H, m), 3.91(3H, s),

1.50(3H, d, J=6.9 赫茲)；

MS(ESI) m/z 442(M+H)⁺。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

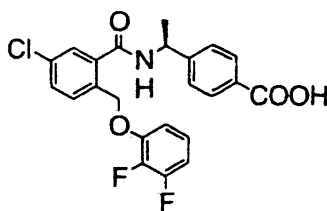
5 根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.11-9.08(1H, m), 7.86-7.83(2H, m), 7.64-7.57(3H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.25-7.17(1H, m), 7.11-7.03(2H, m), 6.98-6.90(1H, m), 5.21-5.05(3H, m), 1.43(3H, d, J=7.0 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 428(M+H)⁺, 426(M-H)⁻。

實例7

15 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及2,3-二氟苯酚來製備標題化合物：

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.03(1H, d, J=2.3 赫茲), 7.76(1H, d, J=8.5 赫茲), 7.55(1H, dd, J=8.5, 2.3 赫茲), 7.02-6.92(1H, m), 6.84-6.75(2H, m), 5.53(2H, s), 3.93(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.92-7.91(1H, m), 7.74-7.65
5 (2H, m), 7.19-7.10(1H, m), 7.06-6.97(2H, m), 5.53(2H, s), 未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 297(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

10 根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.94-7.91(2H, m), 7.59(1H, br.s),
7.45(2H, br.s), 7.39-7.35(2H, m), 7.00-6.64(4H, m),
15 5.35-5.24(1H, m), 5.18-5.08(2H, m), 3.91(3H, s), 1.53(3H, d, $J=7.1$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 460(M+H) $^+$

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸

20 根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.10-9.07(1H, m), 7.85-7.82
(2H, m), 7.63(3H, br.s), 7.47-7.44(2H, m), 7.09-6.90(3H,

m), 5.30-5.05(3H, m), 1.43(3H, d, J=7.0赫茲), 未觀察到COOH波峰;

MS(ESI) m/z 446(M+H)⁺, 444(M-H)⁻。

實例8

5 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及2,4-二氟苯酚來製備標題化合物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.02(1H, d, J=2.2赫茲), 7.78-7.75(1H, m), 7.57-7.53(1H, m), 7.01-6.73(3H, m), 5.48(2H, s), 3.92(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

15 根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 7.91-7.90(1H, m), 7.74-7.65(2H, m), 7.36-7.27(1H, m), 7.24-7.15(1H, m), 7.06-6.97(1H, m), 5.47(2H, s), 未觀察到COOH波峰;

20 MS(ESI) m/z 297(M-H)⁻。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(2,4-二
 氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲
 酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.94-7.91(2H, m), 7.61(1H, br.s),
 5 7.42(2H, br.s), 7.39-7.36(2H, m), 6.93-6.73(4H, m),
 5.35-5.25(1H, m), 5.07(2H, s), 3.91(3H, s), 1.53(3H, d,
 $J=6.9$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 460($M+H$) $^+$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}
 10 胺基)乙基]苯甲酸

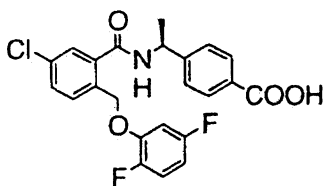
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-
 氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲
 酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.10-9.07(1H, m), 7.85-7.82
 15 (2H, m), 7.59(3H, br.s), 7.48-7.45(2H, m), 7.30-7.21(1H,
 m), 7.12-7.03(1H, m), 6.98-6.90(1H, m), 5.26-5.05(3H,
 m), 1.43(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 446($M+H$) $^+$, 444($M-H$) $^-$ 。

實例9

20 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙
基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及2,5-二氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.03(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.74(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.55(1H, dd, $J=8.4, 2.2$ 赫茲), 7.10-7.01(1H, m), 6.80-6.73(1H, m), 6.65-6.57(1H, m), 5.50(2H, s), 3.93(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.89-7.88(1H, m), 7.71-7.62(2H, m), 7.31-7.23(1H, m), 7.15-7.09(1H, m), 6.82-6.75(1H, m), 5.48(2H, s), 未觀察到COOH波峰。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}氨基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-氨基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.95-7.92(2H, m), 7.59(1H, br.s), 7.48-7.42(2H, m), 7.39-7.36(2H, m), 7.05-6.96(1H, 20m), 6.72-6.58(3H, m), 5.36-5.25(1H, m), 5.14-5.04(2H, m), 3.91(3H, s), 1.53(3H, d, $J=7.1$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 460($M+H$) $^+$ 。

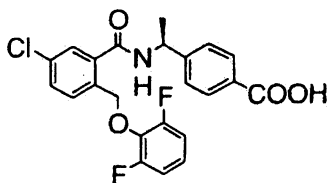
步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}

胺基)乙基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,5-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

5 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.11-9.09(1H, m), 7.84-7.81(2H, m), 7.60(3H, br.s), 7.48-7.45(2H, m), 7.30-7.20(1H, m), 7.09-7.01(1H, m), 6.80-6.72(1H, m), 5.23(2H, s), 5.15-5.05(1H, m), 1.43(3H, d, $J=7.0$ 赫茲), 未觀察到COOH波峰；

10 MS(ESI) m/z 446($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 444($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

實例104-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

15 步驟1. 5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及2,6-二氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.99(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.84(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.56(1H, dd, $J=8.4, 2.3$ 赫茲), 7.03-6.84(3H, m), 5.55(2H, s), 3.90(3H, s)。

20

步驟2. 5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(2,6-二

氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 7.88-7.87(1H, m), 7.77-7.69(2H, m), 7.16-7.12(3H, m), 5.53(2H, s), 未觀察到COOH波峰。

5 步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.03-8.00(2H, m), 7.65-7.64(1H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.34-7.21(4H, m), 7.03-6.85(2H, m), 5.42-5.18(3H, m), 3.91(3H, s), 1.61(3H, d, $J=6.9$ 赫茲)；

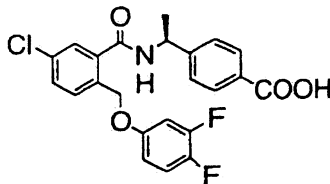
MS(ESI) m/z 460($M+H$) $^+$ 。

15 步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,6-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

20 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9.06-9.04(1H, m), 7.89-7.86(2H, m), 7.69-7.59(3H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.13-7.09(3H, m), 5.33-5.23(2H, m), 5.15-5.05(1H, m), 1.43(3H, d, $J=6.8$ 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 446($M+H$) $^+$, 444($M-H$) $^-$ 。

實例 114-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸5 步驟 1. 5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例 1 的步驟 1 中之程序，從 2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及 3,4-二氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.66(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.53(1H, dd, $J=8.4, 2.3$ 赫茲), 7.13-7.02(1H, m), 6.85-6.77(1H, m), 6.71-6.65(1H, m), 5.41(2H, s), 3.92(3H, s)。

步驟 2. 5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例 1 的步驟 2 中之程序，從 5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟 1)來製備標題化合物：

15 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 7.88-7.87(1H, m), 7.69-7.61(2H, m), 7.40-7.30(1H, m), 7.16-7.08(1H, m), 6.82-6.77(1H, m), 5.59(2H, s), 未觀察到 COOH 波峰。

步驟 3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

20 根據描述在實例 1 的步驟 6 中之程序，從 5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟 2)及 4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例 1 的步驟 5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.93-7.90(2H, m), 7.59(1H, br.s), 7.45-7.44(2H, m), 7.36-7.32(2H, m), 7.09-6.99(1H, m), 6.68-6.60(1H, m), 6.58-6.50(2H, m), 5.34-5.24(1H, m), 5.04-4.95(2H, m), 3.92(3H, s), 1.52(3H, d, $J=6.9$ 赫茲);

5 MS(ESI) m/z 460($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸

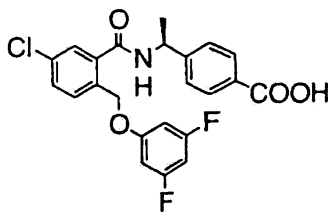
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸甲
10 酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.08-9.05(1H, m), 7.87-7.82(2H, m), 7.57(3H, br.s), 7.48-7.45(2H, m), 7.35-7.23(1H, m), 6.98-6.90(1H, m), 6.68-6.64(1H, m), 5.16-5.06(3H, m), 1.43(3H, d, $J=6.8$ 赫茲)，未觀察到COOH波峰；

15 MS(ESI) m/z 446($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 444($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

實例12

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄基}胺基)乙基]苯甲酸



20 步驟1. 5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及3,5-二氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.04-8.03(1H, m), 7.66-7.63(1H, m), 7.56-7.52(1H, m), 6.59-6.40(3H, m), 5.43(2H, s), 3.92(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸

- 5 根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 7.88(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.69-7.60(2H, m), 6.84-6.74(3H, m), 5.42(2H, s), 未觀察到COOH波峰。

- 10 步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.96-7.93(2H, m), 7.57(1H, br.s), 7.45-7.44(2H, m), 7.37-7.34(2H, m), 6.49-6.33(4H, m), 5.35-5.24(1H, m), 5.04(2H, s), 3.92(3H, s), 1.53(3H, d, $J=6.9$ 赫茲)；

$\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 460($\text{M}+\text{H}$) $^+$

- 20 步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸

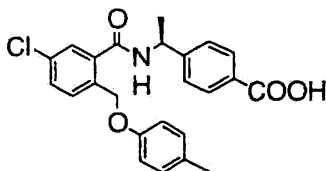
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.09-9.06(1H, m), 7.86-7.83(2H, m), 7.58(3H, br.s), 7.49-7.46(2H, m), 6.80-6.71(1H, m), 6.64-6.57(2H, m), 5.22-5.05(3H, m), 1.43(3H, d, $J=7.0$ 赫茲), 未觀察到COOH波峰;

5 MS(ESI) m/z 446($M+H$) $^+$, 444($M-H$) $^-$ 。

實例13

4-[(1S)-1-(5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基)胺基)乙基]苯甲酸



10 步驟1. 5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及4-甲基苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.00(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.71(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.51(1H, dd, $J=8.4, 2.3$ 赫茲), 7.10-7.07(2H, m), 6.89-6.85(2H, m), 5.43(2H, s), 3.91(3H, s), 2.29(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.85(1H, m), 7.65-7.59(2H, m), 7.09-7.06(2H, m), 6.85-6.82(2H, m), 5.37(2H, s), 2.21(3H, s), 未觀察到COOH波峰。

步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.89-7.86(2H, m), 7.68(1H, br.s), 7.45-7.39(2H, m), 7.29-7.26(2H, m), 7.10-7.07(2H, m), 7.01-6.99(1H, m), 6.78-6.75(2H, m), 5.33-5.22(1H, m), 5.02-4.93(2H, m), 3.91(3H, s), 2.31(3H, s), 1.42(3H, d, J=6.9赫茲)；

MS(ESI) m/z 438($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 436($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸

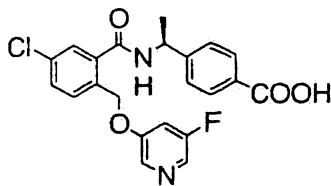
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.07-9.04(1H, m), 7.86-7.83(2H, m), 7.60-7.53(3H, m), 7.49-7.46(2H, m), 7.05-7.02(2H, m), 6.74-6.71(2H, m), 5.15-5.03(3H, m), 2.22(3H, s), 1.43(3H, d, J=7.3赫茲)，未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 424($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 422($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

實例14

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基]苄醯基)胺基]乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-([(5-氟吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯

在0°C，在3-氯-5-羥基吡啶(34毫克，0.30毫莫耳)於二
 甲基甲醯胺(3毫升)中之溶液中，加入氫化鈉(60%分散在礦
 5 物油中，12毫克，0.30毫莫耳)，且在室溫下攪拌該混合物
 15分鐘。在該混合物中，加入在二甲基甲醯胺中之2-(溴甲
 基)-5-氯苯甲酸甲酯(100毫克，0.4毫莫耳)，及在室溫下攪
 拌該混合物過夜。以水來中止該混合物及以醋酸乙酯萃
 取。以鹽水來清洗有機層、在硫酸鈉上乾燥及蒸發。利用
 10 快速管柱層析法，在矽凝膠上純化殘餘物，可獲得47毫克
 (53%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.25(1H, d, $J=1.5$ 赫茲), 8.14(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 8.05(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.66(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.57(1H, dd, $J=8.4, 2.2$ 赫茲), 7.10-7.00(1H, m),
 15 5.51(2H, s), 3.93(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-([(5-氟吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-([(5-氟吡
 啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物。
 將該標題化合物使用在下一個步驟中而沒有進一步純化：

20 $\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 280(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-((1S)-1-([(5-氯-2-([(5-氟吡啶-3-基)氧基]甲基}苯
 醯基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.18-8.10(2H, m), 7.95(2H, d, $J=8.3$ 赫茲), 7.60-7.43(3H, m), 7.38(2H, d, $J=8.3$ 赫茲), 6.89(1H, dt, $J=10.0$, 2.4 赫茲), 6.49-6.42(1H, m), 5.37-5.22(1H, m), 5.16(2H, s), 3.92(3H, s), 1.55(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 443($M+H$) $^+$ 。

步驟4. 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯基)胺基]乙基]苯甲酸

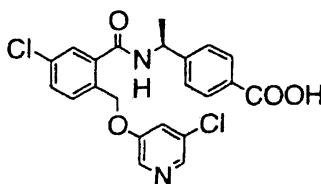
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯基)胺基]乙基]苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 9.10(1H, d, $J=8.1$ 赫茲), 8.23-8.09 (2H, m), 7.84(2H, d, $J=8.2$ 赫茲), 7.60-7.50(3H, m), 7.47(2H, d, $J=8.2$ 赫茲), 7.38-7.28(1H, m), 5.25(2H, s), 5.10(1H, dq, $J=8.1$, 6.9 赫茲), 1.43(3H, d, $J=6.9$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 429($M+H$) $^+$, 427($M-H$) $^-$ 。

實例15

20 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯基)胺基]乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯及3-氯-5-羥基吡啶來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.29(1H, d, $J=2.8$ 赫茲), 8.22(1H, d, $J=2.0$ 赫茲), 8.05(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.66(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.56(1H, dd, $J=8.4, 2.2$ 赫茲), 7.35-7.25(1H, m), 5.50(2H, s), 3.92(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：MS(ESI) m/z 296(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯鹽基)胺基]乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.23-8.15(2H, m), 7.95(2H, d, $J=8.3$ 赫茲), 7.57-7.54(1H, m), 7.48(2H, s), 7.38(2H, d, $J=8.3$ 赫茲), 7.15(1H, t, $J=2.2$ 赫茲), 6.45-6.35(1H, m), 5.35-5.22(1H, m), 5.15(2H, s), 3.92(3H, s), 1.56(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 459(M+H) $^+$ 。

步驟4. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苯甲酸甲酯鹽基)胺基]乙基}苯甲酸

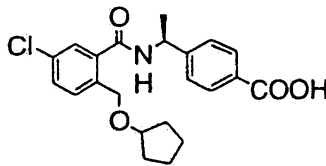
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-氯-2-{[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基}苄基)胺基]乙基}苯甲酸酯(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9.09(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 8.23-8.15 (2H, m), 7.84(2H, d, $J=8.2$ 赫茲), 7.60(3H, br.s), 7.50-7.40(3H, m), 5.34-5.20(2H, m), 5.19-5.00(1H, m), 1.43(3H, d, $J=6.9$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 445($M+H$) $^+$, 443($M-H$) $^-$ 。

實例16

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苄基)胺基}乙基]苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苯甲酸

在室溫下，攪拌2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(200毫克，0.80毫莫耳)、環戊醇(379毫克，4.4毫莫耳)及三級丁氧化鉀(448毫克，4.0毫莫耳)在四氫呋喃(8毫升)中之混合物3小時。以2N氫氯酸來酸化該混合物，且以醋酸乙酯來萃取該酸性混合物水溶液。以鹽水來清洗有機層、在硫酸鈉上乾燥及蒸發。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(1/1)沖提來純化殘餘物，可獲得100毫克(49%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.05(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.58(1H,

d, J=8.4 赫茲), 7.52(1H, dd, J=8.4, 2.2 赫茲), 4.78(2H, s), 4.15-4.05(1H, m), 1.90-1.50(8H, m);

MS(ESI) m/z 253(M-H)⁻。

步驟2. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苄醯基}胺基)

5 乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苯甲酸(步驟1)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.17-8.07(1H, m), 8.03(2H, d, J=8.4 赫茲), 7.80(1H, d, J=2.1 赫茲), 7.47(2H, d, J=8.4 赫茲), 7.38(1H, dd, J=8.1, 2.1 赫茲), 7.25(1H, d, J=8.1 赫茲), 5.45-5.30(1H, m), 4.50(1H, d, J=11.7 赫茲), 4.44(1H, d, J=11.7 赫茲), 3.98-3.87(4H, m), 1.80-1.40(11H, m);

MS(ESI) m/z 416(M+H)⁺, 414(M-H)⁻。

15 步驟3. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸

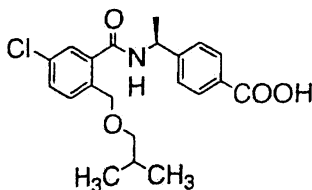
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟2)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.97(1H, d, J=7.7 赫茲), 7.93(2H, d, J=7.9 赫茲), 7.60-7.40(5H, m), 5.22-5.04(1H, m), 4.42(2H, s), 3.90-3.80(1H, br), 1.70-1.35(11H, m);

MS(ESI) m/z 402(M+H)⁺, 400(M-H)⁻。

實例17

4-((1S)-1-{[5-氯-2-(異丁氧基甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-(異丁氧基甲基)苯甲酸

根據描述在實例16的步驟1中之程序，從2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯及2-甲基丙-1-醇來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.05(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 7.61(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.53(1H, dd, $J=8.4, 2.4$ 赫茲), 4.82(2H, s), 3.36(2H, d, $J=6.4$ 赫茲), 2.05-1.88(1H, m), 0.96(6H, d, $J=6.6$ 赫茲)；

10 MS(ESI) m/z 241(M-H) $^-$ 。

步驟2. 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(異丁氧基甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-(異丁氧基甲基)苯甲酸(步驟1)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

MS(ESI) m/z 404(M+H) $^+$, 402(M-H) $^-$ 。

步驟3. 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(異丁氧基甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-((1S)-1-{[5-氯-2-(異丁氧基甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸甲酯(步驟2)來製備標題化合物：

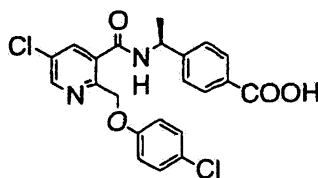
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 8.97(1H, d, $J=8.1$ 赫茲), 7.92

(2H, d, J=7.9 赫茲), 7.55-7.45(5H, m), 5.12(1H, dq, J=8.1, 7.0 赫茲), 4.49(1H, d, J=13.0 赫茲), 4.44(1H, d, J=13.0 赫茲), 3.09(2H, d, J=6.2 赫茲), 1.80-1.65(1H, m), 1.44(3H, d, J=7.0 赫茲), 0.82(6H, d, J=6.8 赫茲);

5 MS(ESI) m/z 390($M+H$)⁺, 388($M-H$)⁻。

實例18

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸



10 步驟1. 3-氯吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

在室溫下，攪拌粗產物5-氯-2-甲基菸鹼酸甲酯1-氧化物(有機快迅(*Organic Letters*), 2001, 3, 209, 2.29毫莫耳)與三氟醋酸(453微升, 3.21毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之混合物2天，且在45°C下加熱1小時。讓該混合物分佈在飽和碳酸氫鈉水溶液(50毫升)與醋酸乙酯(50毫升)之間。以鹽水(50毫升)清洗有機層，乾燥(硫酸鈉)及蒸發。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(1/1)沖提來純化殘餘物，可獲得225毫克的標題化合物。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.55(1H, d, J=2.0 赫茲), 8.19(1H, d, J=2.0 赫茲), 5.34(2H, s)。

步驟2. 5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]菸鹼酸

在N₂下，將3-氯吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(步驟1, 110

毫克，0.65毫莫耳)與4-氯苯酚(416毫克，3.24毫莫耳)之混合物加熱至130°C，然後，在130°C下將甲醇鈉(28%的甲醇溶液，250毫克，1.30毫莫耳)逐滴加入至該混合物。在相同溫度下加熱該混合物4小時。在冷卻後，在該混合物中加入

5 10%的檸檬酸水溶液，且以醋酸乙酯萃取該混合物。在硫酸鈉上乾燥萃取物及蒸發。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上純化殘餘物，可獲得113毫克的標題化合物：

MS(ESI) m/z 298(M+H)⁺，296(M-H)⁻。

步驟3. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

10

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]菸鹼酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

MS(ESI) m/z 459(M+H)⁺，457(M-H)⁻

15 步驟4. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸

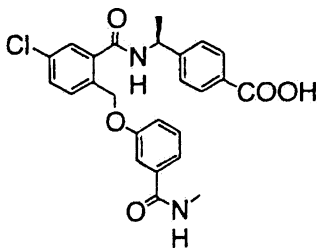
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.17(1H, d, J=7.5赫茲)，8.72(1H, s)，8.08(1H, s)，7.85(2H, d, J=7.9赫茲)，7.46(2H, d, J=7.9赫茲)，7.26(2H, d, J=7.5赫茲)，6.83(2H, d, J=7.5赫茲)，5.23(1H, d, J=11.9赫茲)，5.18(1H, d, J=11.9赫茲)，5.13-5.15(1H, m)，1.41(3H, d, J=7.3赫茲)；

MS(ESI) m/z 445($M+H$)⁺, 443($M-H$)⁻。

實例19

4-((1S)-1-{[5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苯甲酸
基]胺基}乙基)苯甲酸



5

步驟1. 5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及3-羥基-N-甲基苯醯胺(WO 2003018566)來製備標題化合物：

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.02(1H, d, J=2.3 赫茲), 7.68(1H, d, J=8.4 赫茲), 7.52(1H, dd, J=8.4, 2.3 赫茲), 7.43-7.29(3H, m), 7.12-7.08(1H, m), 5.49(2H, s), 3.91(3H, s), 3.01(3H, d, J=4.9 赫茲), 未觀察到NH波峰；

MS(ESI) m/z 334($M+H$)⁺。

15 步驟2. 5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.43-8.41(1H, m), 7.89(1H, br.s), 7.70-7.63(2H, m), 7.42-7.33(3H, m), 7.12-7.09(1H, m), 5.45(2H, s), 2.75(3H, d, J=4.5 赫茲), 未觀察到COOH

波峰；

MS(ESI) m/z 320(M+H)⁺, 318(M-H)⁻。

步驟3. 4-((1S)-1-{[5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸甲酯

- 5 根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(步驟3實例1)來製備標題化合物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ 9.08(1H, d, J=7.6赫茲), 8.40-8.39
(1H, m), 7.83(2H, d, J=8.2赫茲), 7.61-7.54(3H, m),
10 7.48(2H, d, J=8.2赫茲), 7.42-7.38(2H, m), 7.30(1H, t, J=7.8赫茲), 6.97-6.94(1H, m), 5.21-5.04(3H, m), 3.81(3H, s), 2.75(3H, d, J=4.5赫茲), 1.41(3H, d, J=7.1赫茲)；

MS(ESI) m/z 481(M+H)⁺, 479(M-H)⁻。

- 15 步驟4. 4-((1S)-1-{[5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸

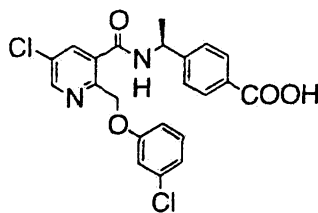
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-((1S)-1-{[5-氯-2-({3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}甲基)苄醯基]胺基}乙基)苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 8.97-8.94(1H, m), 8.31-8.29
20 (1H, m), 7.76-7.73(2H, m), 7.47-7.14(8H, m), 6.89-6.84(1H, m), 5.08-4.94(3H, m), 2.65(3H, d, J=4.3赫茲), 1.31(3H, d, J=7.0赫茲), 未觀察到COOH波峰；

MS(ESI) m/z 467(M+H)⁺, 465(M-H)⁻。

實例20

4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基}乙基}苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]菸鹼酸

- 5 根據描述在實例18的步驟2中之程序，從3-氯吡喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(有機快迅，2001，3，209)及3-氯苯酚來製備標題化合物：

MS(ESI) m/z 298(M+H)⁺，296(M-H)⁻

步驟2. 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)

- 10 羰基)胺基}乙基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1之步驟3中的程序，從5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]菸鹼酸(步驟1)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

MS(ESI) m/z 459(M+H)⁺，457(M-H)⁻。

- 15 步驟3. 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基}乙基}苯甲酸

根據描述在實例1之步驟3中的程序，從4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基}乙基}苯甲酸甲酯(步驟2)來製備標題化合物：

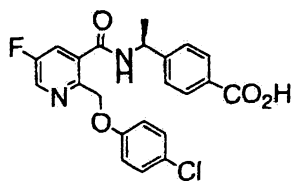
- 20 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.16(1H，d，J=8.9赫茲)，8.73(1H，s)，8.09(1H，s)，7.86(2H，d，J=8.1赫茲)，7.45(2H，d，J=8.1赫茲)，7.25(1H，t，J=7.6赫茲)，6.99(1H，d，J=7.6

赫茲)，6.93(1H, s)，6.85-6.75(1H, m)，5.29-5.22(2H, m)，
5.20-5.00(1H, m)，1.42(3H, d, J=7.2 赫茲)；

MS(ESI) m/z 445(M+H)⁺，443(M-H)⁻。

實例 21

5 4-[(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基]羰基)胺基]乙基}苯甲酸



步驟 1. 2-氯-5-氟菸鹼酸甲酯

在 2-氯-5-氟菸鹼酸(5.2 克，30 毫莫耳)於甲醇(20 毫升)
10 中之溶液中，加入濃硫酸(0.5 毫升)，且在迴流下攪拌該反應混合物 30 小時。將該反應混合物冷卻至 0°C，及將 0.5N 的氫氧化鈉溶液加入至該混合物。整個以二乙基醚萃取。以鹽水清洗有機相、乾燥(硫酸鈉)及濃縮，可獲得 3.2 克(25%)的標題化合物：

15 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.41(1H, d, J=3.0 赫茲)，7.93(1H, dd, J=3.0, 7.6 赫茲)，3.98(3H, s)。

步驟 2. 5-氟-2-甲基菸鹼酸甲酯

在 110°C 下，於氮氣環境中，加熱 2-氯-5-氟菸鹼酸甲酯
(步驟 1，1.5 克，7.91 毫莫耳)、四(三苯膦)鉀(914 毫克，0.79
20 毫莫耳)、甲基硼酸(521 毫克，8.70 毫莫耳)及碳酸鉀(3.28 克，23.7 毫莫耳)在 1,4-二噁啉(20 毫升)中之混合物 20 小時。讓該反應混合物過濾過墊塞里塑料(塞里塑料(Celite))(商

標)(矽藻土))，及濃縮該濾出液。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(20/1至4/1)沖提來純化殘餘物，可獲得936毫克(64%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.49(1H, d, $J=3.0$ 赫茲), 7.93(1H, dd, $J=3.0$, 8.7 赫茲), 3.94(3H, s), 2.81(3H, s)。

步驟3. 5-氟-2-甲基菸鹼酸甲酯1-氧化物

在5-氟-2-甲基菸鹼酸甲酯(步驟2, 936毫克, 5.53毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)中之經冷卻(0°C)的溶液中，加入3-氯苯羰過氧酸(2.38克, 13.8毫莫耳)，且在室溫下攪拌該反應懸浮液過夜。藉由加入飽和的硫代硫酸鈉溶液來中止該反應，及加入飽和的碳酸氫鈉溶液。整個混合物以二氯甲烷萃取。在硫酸鈉上乾燥有機相及濃縮，可獲得1.12克(quant.)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.40-8.03(1H, m), 7.52(1H, dd, $J=2.3$, 7.7 赫茲), 3.96(3H, s), 2.73(3H, s)。

步驟4. 3-氟呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮

根據描述在實例18的步驟1中之程序，從5-氟-2-甲基菸鹼酸甲酯1-氧化物(步驟3)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.80-8.74(1H, m), 7.89(1H, dd, $J=2.6$, 6.6 赫茲), 5.35(2H, s)。

步驟5. 2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟菸鹼酸

根據描述在實例18的步驟2中之程序，從3-氟呋喃并[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(步驟4)及4-氯苯酚來製備標題化合物：

MS(ESI) m/z 282(M+H)⁺, 280(M-H)⁻。

步驟6. 4-{(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟菸鹼酸(步驟5)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.54(1H, d, J=3.0赫茲), 7.90(2H, d, J=8.2赫茲), 7.80(1H, dd, J=2.8, 8.2赫茲), 7.35-7.20(5H, m), 6.83(2H, d, J=9.1赫茲), 5.36-5.23(1H, m), 5.17(1H, d, J=10.1赫茲), 5.12(1H, d, J=10.1赫茲), 3.93(3H, s), 1.48(3H, d, J=6.9赫茲)。

步驟7. 4-{(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯(步驟6)來製備標題化合物：

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.55(1H, d, J=2.9赫茲), 7.97(2H, d, J=8.2赫茲), 7.82(1H, dd, J=2.9, 8.1赫茲), 7.38-7.20(5H, m), 6.86(2H, d, J=8.9赫茲), 5.36-5.25(1H, m), 5.22-5.10(2H, m), 1.49(3H, d, J=6.9赫茲)；

MS(ESI) m/z 429(M+H)⁺, 427(M-H)⁻。

實例22

4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸



步驟1. 5-氯-2-([(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯

在室溫下，在氫化鈉(60%分散在礦物油中，46毫克，1.1毫莫耳)於四氫呋喃(4毫升)中之懸浮液中，加入在四氫呋喃(5毫升)中之5-氯-N-甲基吡啶-2-胺(128毫克，1.14毫莫耳)並攪拌30分鐘。在室溫中，將在四氫呋喃(5毫升)中之2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(250毫克，0.95毫莫耳)加入該混合物，且在80°C下攪拌8小時。在冷卻至室溫後，將水加入該混合物及以醋酸乙酯萃取。在硫酸鈉上乾燥有機層及蒸發。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(10/1)沖提來純化殘餘物，可獲得102毫克(33%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.07(1H, d, $J=2.6$ 赫茲), 7.99(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.42-7.33(2H, m), 7.09(1H, d, $J=8.3$ 赫茲), 6.83(1H, d, $J=9.0$ 赫茲), 5.07(2H, s), 3.91(3H, s), 3.11(3H, s)。

步驟2. 5-氯-2-([(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟2中之程序，從5-氯-2-([(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.02-7.97(1H, m), 7.93-7.89(1H, m), 7.46(1H, dd, $J=2.6, 9.2$ 赫茲), 7.38(1H, d, $J=2.4$,

8.3 赫茲)，7.18(1H，d，J=8.3 赫茲)，6.51(1H，d，J=9.2 赫茲)，4.98-4.89(2H，br.s)，3.29(3H，s)。

步驟3. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苄醯基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

5 根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸(步驟2)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.19(1H，d，J=7.8 赫茲)，8.02(2H，
10 d，J=8.2 赫茲)，7.72(1H，d，J=2.6 赫茲)，7.49(1H，d，J=2.1 赫茲)，7.45(2H，d，J=8.2 赫茲)，7.40(1H，dd，J=2.6，9.1 赫茲)，7.27(1H，dd，J=2.1，8.2 赫茲)，7.15(1H，d，J=8.2 赫茲)，6.48(1H，d，J=9.1 赫茲)，5.42-5.27(1H，m)，4.82(1H，d，J=16.3 赫茲)，4.69(1H，d，J=16.3 赫茲)，3.92(3H，s)，
15 3.20(3H，s)，1.60(3H，d，J=6.9 赫茲)。

步驟4. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苄醯基)胺基]乙基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苄醯基)胺基]乙基}
20 苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

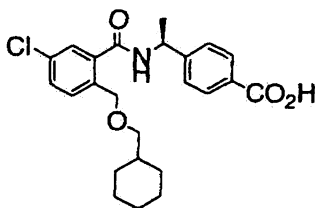
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.23(1H，d，J=7.6 赫茲)，8.07(2H，d，J=8.2 赫茲)，7.74(1H，d，J=2.2 赫茲)，7.54-7.44(3Hm)，7.41(1H，dd，J=2.6，9.1 赫茲)，7.31-7.25(1H，m)，7.15(1H，d，J=8.4 赫茲)，6.49(1H，d，J=9.1 赫茲)，5.43-5.30(1H，

m), 4.84(1H, d, J=16.5 赫茲), 4.71(1H, d, J=16.5 赫茲), 3.21(3H, s), 1.61(3H, d, J=6.9 赫茲);

MS(ESI) m/z 458(M+H)⁺, 456(M-H)⁻。

實例 23

5 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟 1. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯

10 在 0°C 下，在三級丁氧化鉀(533 毫克，4.75 毫莫耳)於四氫呋喃(10 毫升)中之溶液中，加入在四氫呋喃(2.5 毫升)中之環己基甲醇(594 毫克，5.20 毫莫耳)、在四氫呋喃(2.5 毫升)中之 2-(溴甲基)-5-氯苯甲酸甲酯(250 毫克，0.95 毫莫耳)。在室溫下攪拌該反應混合物 2 小時。在 0°C 下，以 2N 的氫氯酸

15 溶液來酸化所產生的溶液(pH 約 2)。以二氯甲烷萃取其、在硫酸鈉上乾燥有機萃取物及濃縮，可獲得 302 毫克的 5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苯甲酸粗產物。此羧酸可根據描述在實例 1 的步驟 6 中之程序來轉換成 132 毫克(31%)的標題化合物：

20 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.13-8.03(1H, m), 8.03(2H, d, J=8.2 赫茲), 7.81(1H, d, J=2.2 赫茲), 7.47(2H, d, J=8.2 赫茲), 7.38(1H, dd, J=2.2, 8.1 赫茲), 7.24(1H, d, J=8.1 赫茲),

5.48-5.29(1H, m), 4.51(1H, d, J=11.5 赫茲), 4.44(1H, d, J=11.5 赫茲), 3.91(3H, s), 3.26-3.10(2H, m), 1.75-1.54(6H, m), 1.59(3H, d, J=7.1 赫茲), 1.50-1.35(1H, m), 1.23-1.05(2H, m), 0.93-0.73(2H, m)。

5 步驟2. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸

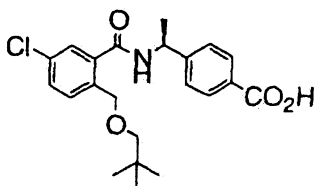
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.14(1H, d, J=7.4 赫茲), 8.09(2H, d, J=8.2 赫茲), 7.83(1H, d, J=2.3 赫茲), 7.50(2H, d, J=8.2 赫茲), 7.39(1H, dd, J=2.3, 8.1 赫茲), 7.25(1H, d, J=8.1 赫茲), 5.48-5.33(1H, m), 4.53(1H, d, J=11.5 赫茲), 4.46(1H, d, J=11.5 赫茲), 3.29-3.12(2H, m), 1.74-1.58(6H, m),
15 1.61(3H, d, J=6.9 赫茲), 1.53-1.33(1H, m), 1.26-1.08(2H, m), 0.93-0.78(2H, m)；

MS(ESI) m/z 458($\text{M}+\text{H}$)⁺, 456($\text{M}-\text{H}$)⁻。

實例24

20 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸



步驟1. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苄醯基}

胺基)乙基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例23的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯，經由5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苯甲酸作為中間物來製備標題化合物：

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.12-8.00(1H, m), 8.03(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.81(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.48(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.39(1H, dd, $J=2.3, 8.1$ 赫茲), 7.26(1H, d, $J=8.1$ 赫茲), 5.46-5.33(1H, m), 4.53(2H, s), 3.91(3H, s), 3.10(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 3.03(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 1.59(3H, d, $J=7.1$ 赫茲), 0.84(9H, s)。

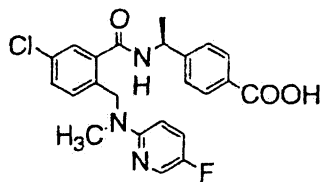
步驟2. 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸

- 根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苄鹽基}胺基)乙基]苯甲酸甲酯(步驟1)來製備標題化合物：

- 15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.13-8.05(3H, m), 7.84(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.51(2H, d, $J=8.2$ 赫茲), 7.40(1H, dd, $J=2.2, 8.1$ 赫茲), 7.26(1H, d, $J=8.1$ 赫茲), 5.49-5.34(1H, m), 4.55(2H, s), 3.11(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 3.04(1H, d, $J=8.6$ 赫茲), 1.61(3H, d, $J=6.9$ 赫茲), 0.84(9H, s)；

MS(ESI) m/z 404($M+H$)⁺, 402($M-H$)⁻。

實例254-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基]苄鹽基)胺基]乙基}苯甲酸



步驟1. 5-氯-N-甲基吡啶-2-胺

在室溫下，在氫化鈉(60%分散在礦物油中，117.8毫克，4.91毫莫耳)於四氫呋喃(25毫升)中之懸浮液中，加入在四氫呋喃(25毫升)中之5-氯吡啶-2-胺(500毫克，4.46毫莫耳)溶液，且在40°C下攪拌該反應混合物30分鐘。然後，在-40°C下，於該反應混合物中加入碘甲烷(696.9毫克，4.91毫莫耳)，且將所得的混合物保持在室溫下攪拌過夜。藉由加入水來中止反應，及以醋酸乙酯來萃取整個混合物。在硫酸鈉上乾燥有機萃取物及濃縮。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(4/1)沖提來純化殘餘物，可獲得129毫克(23%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.97(1H, d, $J=2.6$ 赫茲), 7.28-7.17(1H, m), 6.34(1H, dd, $J=3.5, 9.1$ 赫茲), 2.90(3H, d, $J=5.1$ 赫茲)。

步驟2. 5-氯-2-[[[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基]苯甲酸甲酯

根據描述在實例22的步驟1中之程序，從2-(溴乙基)-5-氯苯甲酸甲酯及5-氯-N-甲基吡啶-2-胺(步驟1)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.00(1H, d, $J=3.3$ 赫茲), 7.99(1H, d, $J=2.2$ 赫茲), 7.39(1H, dd, $J=2.2, 8.4$ 赫茲), 7.25-7.16(1H, m), 7.13(1H, d, $J=8.4$ 赫茲), 6.37(1H, dd, $J=3.3, 9.2$ 赫茲)

茲)，5.05(2H，s)，3.90(3H，s)，3.11(3H，s)。

步驟3. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟2)經由5-氯-2-[(5-氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸作為中間物來製備標題化合物：

根據描述在實例1的步驟2及6中之程序，從5-氯-2-[(5-
5 氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟2)，經由5-
氯-2-[(5-氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸作為中間
物來製備標題化合物：
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.32(1H，d，J=7.3赫茲)，8.00(2H，
d，J=8.3赫茲)，7.71(1H，d，J=2.9赫茲)，7.49(1H，d，J=2.0
10 赫茲)，7.43(2H，d，J=8.3赫茲)，7.31-7.19(2H，m)，7.16(1H，
d，J=8.3赫茲)，6.48(1H，dd，J=3.3，9.4赫茲)，5.43-5.25(1H，
m)，4.78(1H，d，J=16.3赫茲)，4.67(1H，d，J=16.3赫茲)，
3.90(3H，s)，3.17(3H，s)，1.57(3H，d，J=7.2赫茲)。

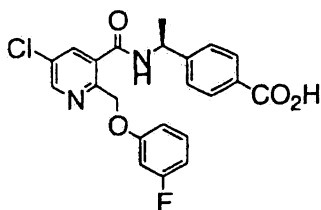
步驟4. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲
15 基}苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-
氯-2-[(5-氟吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基}苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：
苯甲酸甲酯(步驟3)來製備標題化合物：
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.35(1H，d，J=7.5赫茲)，8.06(2H，
20 d，J=8.3赫茲)，7.73(1H，d，J=2.9赫茲)，7.52(1H，d，J=2.2
赫茲)，7.47(2H，dd，J=8.3赫茲)，7.33-7.21(2H，m)，7.18(1H，
d，J=8.3赫茲)，6.50(1H，dd，J=3.3，9.4赫茲)，5.42-5.32(1H，
m)，4.80(1H，d，J=16.0赫茲)，4.69(1H，d，J=16.0赫茲)，
3.19(3H，s)，1.59(3H，d，J=7.2赫茲)；

MS(ESI) m/z 442($M+H$)⁺, 440($M-H$)⁻。

實例26

4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸



5

步驟1. 2,5-二氯菸鹼酸乙酯

在2,5-二氯菸鹼酸(30克, 0.16莫耳)於甲苯(100毫升)中之溶液中, 加入乙醇(50毫升)及濃硫酸(1毫升)。在130°C下加熱攪拌該反應混合物3天。然後, 冷卻該反應混合物並將其傾入飽和的碳酸氫鈉溶液中。以醋酸乙酯萃取整個混合物。以鹽水清洗有機相、乾燥(硫酸鈉)及濃縮, 可獲得34克(quant.)的標題化合物:

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.48(1H, d, J=2.6赫茲), 8.15(1H, d, J=2.6赫茲), 4.44(2H, dd, J=7.1, 14.3赫茲), 1.42(3H, t, J=7.1赫茲)。

15

步驟2. 5-氯-2-甲基菸鹼酸乙酯

在氮環境中, 迴流2,5-二氯菸鹼酸乙酯(步驟1, 10克, 0.045莫耳)、四(三苯膦)鈾(5.2克, 4.5毫莫耳)、三甲基環硼氧烷(5.65克, 0.045毫莫耳)及碳酸鉀(18.66克, 0.16毫莫耳)在1,4-二噁啉(包含10%的水, 100毫升)中之混合物 7小時。將該反應混合物冷卻至室溫及傾入水中。以醋酸乙酯萃取

20

該水性混合物。在硫酸鈉上乾燥有機萃取物及濃縮。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(50/1至20/1)沖提來純化殘餘物，可獲得3.41克(38%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.57(1H, d, $J=2.5$ 赫茲), 8.17(1H, d, $J=2.5$ 赫茲), 4.39(2H, dd, $J=7.1$, 14.2 赫茲), 2.81(3H, s), 1.41(3H, t, $J=7.1$ 赫茲)。

步驟3. 5-氯-2-甲基菸鹼酸乙酯1-氧化物

根據描述在實例21的步驟3中之程序，從5-氯-2-甲基菸鹼酸乙酯(步驟2)來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.50(1H, d, $J=1.8$ 赫茲), 7.74(1H, d, $J=1.8$ 赫茲), 4.42(2H, dd, $J=7.1$, 14.2 赫茲), 2.75(3H, s), 1.41(3H, t, $J=7.1$ 赫茲)。

步驟4. 5-氯-2-(羥甲基)菸鹼酸乙酯

在室溫下，在5-氯-2-甲基菸鹼酸乙酯1-氧化物(步驟3, 4.1克, 19毫莫耳)於二氯甲烷(100毫升)中之溶液中，加入三氟甲烷醋酸酐(4毫升)，且攪拌該反應混合物3天。將2N的氫氯酸溶液(30毫升)攪拌加入該反應混合物。在30分鐘後，以二氯甲烷萃取整個混合物。以水及鹽水清洗有機相、在硫酸鈉上乾燥及濃縮。利用快速管柱層析法，在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(20/1至4/1)沖提來純化殘餘物，可獲得840毫克(20%)的標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.69(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 8.34(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 5.06(2H, s), 4.42(2H, dd, $J=7.1$, 14.9 赫茲), 1.42(3H, t, $J=7.1$ 赫茲)。

步驟5. 5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸乙酯

- 在5-氯-2-(羥甲基)菸鹼酸乙酯(步驟4, 340毫克, 1.59毫莫耳)、3-氟苯酚(325毫克, 2.90毫莫耳)及三苯膦(761毫克, 2.9毫莫耳)於四氫呋喃(10毫升)中之混合物, 加入40% 5 在甲苯中的蔥二羧酸二乙酯(506毫克, 2.9毫莫耳)溶液, 及在室溫下攪拌該反應混合物5小時。將水加入至該反應混合物, 及以醋酸乙酯來萃取整個混合物。在硫酸鈉上乾燥有機相及蒸發。利用快速管柱層析法, 在矽凝膠上以己烷/醋酸乙酯(4/1)沖提來純化殘餘物, 可獲得300毫克(56%)的標
10 題化合物:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.69(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 8.23(1H, d, $J=2.3$ 赫茲), 7.27-7.15(1H, m), 6.80-6.63(3H, m), 5.49(2H, s), 4.37(2H, dd, $J=7.1, 14.2$ 赫茲), 1.33(3H, t, $J=7.1$ 赫茲)。

15 步驟6. 5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序, 從5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸乙酯(步驟5)來製備標題化合物:

MS(ESI) m/z 282($M+H$) $^+$, 280($M-H$) $^-$ 。

20 步驟7. 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基)羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序, 從5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸(步驟6)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.62(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 8.00(1H,

d, J=2.4 赫茲), 7.89(2H, d, J=8.3 赫茲), 7.34-7.14(4H, m), 6.76-6.65(2H, m), 6.65-6.56(1H, m), 5.34-5.20(1H, m), 5.17(1H, d, J=10.5 赫茲), 5.12(1H, d, J=10.5 赫茲), 3.91(3H, s), 1.47(3H, d, J=7.0 赫茲)。

5 步驟8. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸

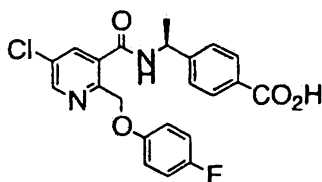
根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯(步驟7)來製備標題化合物：

10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 9.19(1H, d, J=7.7 赫茲), 8.73(1H, d, J=2.2 赫茲), 8.10(1H, d, J=2.2 赫茲), 7.84(2H, d, J=8.3 赫茲), 7.47(2H, d, J=8.3 赫茲), 7.25(1H, dd, J=8.1, 15.8 赫茲), 6.83-6.60(3H, m), 5.24(1H, d, J=11.6 赫茲), 5.18(1H, d, J=11.6 赫茲), 5.16-5.03(1H, m), 1.4.1(3H, d, J=7.0 赫茲)；

MS(ESI) m/z 429(M+H)⁺, 427(M-H)⁻。

實例27

4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸



20

步驟1. 5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸

根據描述在實例18的步驟2中之程序，從3-氯吡喃并

[3,4-b]吡啶-5(7H)-酮(實例18的步驟1)及4-氟苯酚來製備標題化合物：

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.73-8.62(1H, brs), 8.30-8.19(1H, brs), 6.98-6.80(4H, m), 5.47(2H, s)。

5 步驟2. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯

根據描述在實例1的步驟6中之程序，從5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]菸鹼酸(步驟1)及4-[(1S)-1-胺基乙基]苯甲酸甲酯鹽酸(實例1的步驟5)來製備標題化合物：

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.62(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 8.05(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 7.89(2H, d, $J=8.4$ 赫茲), 7.34-7.27(3H, m), 7.02-6.91(2H, m), 6.87-6.78(2H, m), 5.34-5.22(1H, m), 5.14(1H, d, $J=10.1$ 赫茲), 5.10(1H, d, $J=10.1$ 赫茲), 3.92(3H, s), 1.47(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)。

15 步驟3. 4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸

根據描述在實例1的步驟7中之程序，從4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸甲酯(步驟2)來製備標題化合物：

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.63(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 8.07(1H, d, $J=2.4$ 赫茲), 7.97(2H, d, $J=8.3$ 赫茲), 7.40-7.28(3H, m), 7.03-6.94(2H, m), 6.92-6.83(2H, m), 5.37-5.24(1H, m), 5.17(1H, d, $J=10.3$ 赫茲), 5.12(1H, d, $J=10.3$ 赫茲), 1.48(3H, d, $J=7.0$ 赫茲)；

MS(ESI) m/z 429(M+H)⁺, 427(M-H)⁻。

實驗實例

使用上述描述的方法來進行在人類EP₄轉移感染的細胞中之cAMP試驗。這些研究結果總整理在表1。

表 1. 在人類EP₄轉移感染的細胞之cAMP試驗中的結果

化合物	cAMP IC ₅₀ (nM)
實例1：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	19
實例2：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	11
實例3：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	7.5
實例4：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	15
實例5：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	23
實例6：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	30
實例7：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	15
實例8：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	17
實例9：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,5-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	41
實例10：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,6-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	24
實例11：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	16
實例12：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	22
實例13：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	8.3
實例14：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基]苄醯基}胺基}乙基}苯甲酸	380
實例15：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-3-基)氧基]甲基]苄醯基}胺基}乙基}苯甲酸	160
實例16：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環戊氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	470
實例17：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(異丁氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	180
實例18：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸	22
實例19：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-[(甲基胺基)羰基]苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	220
實例20：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸	17
實例21：4-{(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氯吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸	48
實例22：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基]苄醯基}胺基}乙基}苯甲酸	68
實例23：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(環己基甲氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	10
實例24：4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,2-二甲基丙氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸	120
實例25：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(5-氯吡啶-2-基)(甲基)胺基]甲基]苄醯基}胺基}乙基}苯甲酸	230
實例26：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸	56
實例27：4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基}乙基}苯甲酸	91

IC₅₀：減少配位基量50%所需之各別化合物的濃度。

【圖式簡單說明】

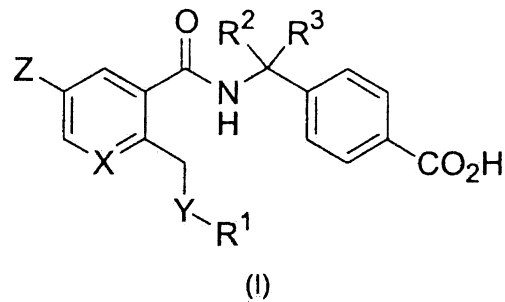
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

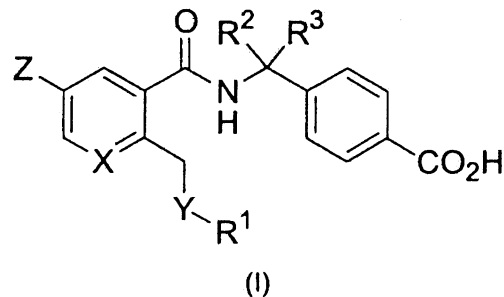
本發明提供一種式(I)之化合物：



其中X代表碳原子或其類似物；Y代表亞胺基或其類似物； R^1 代表具有1至6個碳原子的烷基或其類似物； R^2 及 R^3 各自獨立地代表氫原子或其類似物。這些化合物可用地用來治療哺乳動物由前列腺素所調節的疾病症狀，諸如疼痛或其類似症狀。本發明亦提供一種包含上述化合物的藥學組成物。

六、英文發明摘要：

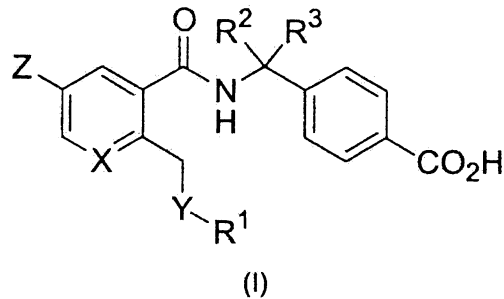
This invention provides a compound of the formula (I):



wherein X represents a carbon atom or the like; Y represents imino, or the like; R^1 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms or the like; R^2 and R^3 independently represents a hydrogen atom or the like. These compounds are useful for the treatment of disease conditions mediated by prostaglandin such as pain, or the like in mammalian. This invention also provides a pharmaceutical composition comprising the above compound.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物：



其中

5 X代表-CH-或氮原子；

Y代表-NR⁴、氧原子或硫原子；

R⁴代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基；

Z代表氫原子或鹵素原子；

10 R¹代表一具有1至6個碳原子的烷基，其可選擇性由一具有1至6個碳原子的烷氧基或一具有3至7個碳原子的環烷基取代；一具有3至7個碳原子的環烷基，其可選擇性由一具有1至3個碳原子的烷基取代；一苯基，其可選擇性以一或多個取代基α取代；或一Het¹基團，其可選擇性以一或多個取代基α取代；Het¹代表一具有4至7
15 個環原子的雜環基團，其包含1至4個環氮雜原子或0至2個氮環雜原子及1個氧或1個硫環雜原子；

R²及R³各自獨立地代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基；或R²及R³基團可一起形成一具有3至6個碳原子的伸烷基鏈；及

20 該取代基α可選自於由下列所組成之群：鹵素原

- 子、具有1至4個碳原子的烷基、具有1至4個碳原子的鹵
 烷基、羥基、具有1至4個碳原子的烷氧基、具有1至4個
 碳原子的鹵烷氧基、氰基、具有1至4個碳原子的羥基烷
 基、在烷氧基及烷基中具有1至4個碳原子的烷氧基烷
 5 基、具有1至4個碳原子的烷基砜基、具有2至5個碳原子
 的烷醯基、具有2至4個碳原子的烯基、具有2至4個碳原
 子的炔基、具有1至4個碳原子的烷硫基、硝基、胺基、
 具有1至4個碳原子的單或二烷基胺基、胺基砜基、具有
 1至4個碳原子的烷氧基羰基、具有1至4個碳原子的烷基
 10 砜基胺基、具有3至7個碳原子的環烷基及具有1至6個碳
 原子的單或二烷基胺基羰基；

或此化合物之醫藥上可接受的酯；

或其醫藥上可接受的鹽

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X代表氮原子。
- 15 3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X代表-CH-。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y代表NR⁴或氧原
 子；及R⁴代表具有1至3個碳原子的烷基。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y代表氧原子。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Z代表鹵素原子。
- 20 7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項的化合物，其中：

R¹代表一具有1至6個碳原子的烷基；一具有3至7個
 碳原子的環烷基；一苯基，其可選擇性以一或多個取代
 基 α 取代；或一Het¹基團，其可選擇性以一或多個取代
 基 α 取代；

Het¹代表一具有5至6個環原子的雜環基團，其包括1至2個環氮雜原子或0至2個氮環雜原子及1個氧或1個硫環雜原子；

該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子、具有1至4個碳原子的烷基、具有1至4個碳原子的鹵烷基、羥基、具有1至4個碳原子的烷氧基、具有1至4個碳原子的鹵烷氧基、氰基、具有1至4個碳原子的羥基烷基、在烷氧基及烷基中具有1至4個碳原子的烷氧基烷基、具有1至4個碳原子的烷基磺基及具有2至5個碳原子的烷醯基。

8. 如申請專利範圍第1至6項中任一項的化合物，其中：

R¹代表具有1至6個碳原子的烷基、具有4至6個碳原子的環烷基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、四氫呋喃基或四氫吡喃基；

在R¹之定義中所提出的該苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻唑基、四氫呋喃基及四氫吡喃基可未經取代或經至少一個選自於由取代基 α 所組成之群的取代基取代；

該取代基 α 可選自於由下列所組成之群：鹵素原子、具有1至2個碳原子的烷基及氰基。

9. 如申請專利範圍第1至6項中任一項的化合物，其中：R¹代表苯基，其可選擇性由1至2個各自獨立地選自於氟原子、氯原子及甲基的基團取代。

10. 如申請專利範圍第1至6項中任一項的化合物，其中R²

及R³各自獨立地代表氫原子或具有1至3個碳原子的烷基。

11. 如申請專利範圍第1至6項中任一項的化合物，其中R²代表氫原子；及R³代表甲基。

5 12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其可選自於：

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-((5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

10 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

15 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

20 4-{(1S)-1-[({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)胺基]乙基}苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苄醯基}

胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基]

羰基)胺基]乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)

5 乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2,6-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}

胺基)乙基]苯甲酸；

4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苄醯基}胺基)

乙基]苯甲酸；

10 4-[(1S)-1-[(5-氯-2-[(2,5-二氯苯氧基)甲基]苄醯基}

胺基)乙基]苯甲酸；及

4-[(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氯吡啶-3-基]

羰基)胺基]乙基}苯甲酸；

或此化合物之醫藥上可接受的酯；

15 或其醫藥上可接受的鹽。

13. 一種藥學組成物，其包含一如申請專利範圍第1至6及12
項中任一項的化合物，或此化合物之醫藥上可接受的酯
或其醫藥上可接受的鹽；及一合適之醫藥可接受的載
體。

20 14. 一種用以在哺乳動物個體內治療被前列腺素所調節之
病況的藥學組成物，其包括一治療有效量的如申請專利
範圍第1至12項中任一項的化合物，或此化合物之醫藥
上可接受的酯，或其醫藥上可接受的鹽；及一合適之醫
藥可接受的載體。

15. 一種如申請專利範圍第1至12項中任一項的化合物或此
化合物之醫藥上可接受的酯或其醫藥上可接受的鹽之
用途，其可作為藥劑。
- 5 16. 一種如申請專利範圍第1至12項中任一項的化合物或此
化合物之醫藥上可接受的酯或其醫藥上可接受的鹽之
用途，其可用來製造一用以在哺乳動物個體內治療被前
列腺素所調節的病況之藥物。
17. 一種組合，其包含一如申請專利範圍第1至12項中任一
項的式(I)化合物及另一具有藥理活性的藥劑。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

