

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97105608

※ 申請日期： 97.2.18

※IPC 分類： ~~C07D~~ A61K 31/4523 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

芳基羧酸環己醯胺衍生物

ARYL CARBOXYLIC ACID CYCLOHEXYL AMIDE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 美樂蒂 K 戴斯
DICE, MELODI K.

2. 艾莉莎 A 哈賓
HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蕾妮 亥史柏葛
HERSPERGER, RENE
2. 菲力 珍瑟
JANSER, PHILIPP
3. 渥甘 米茲
MILTZ, WOLFGANG

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2007年02月19日；07102622.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

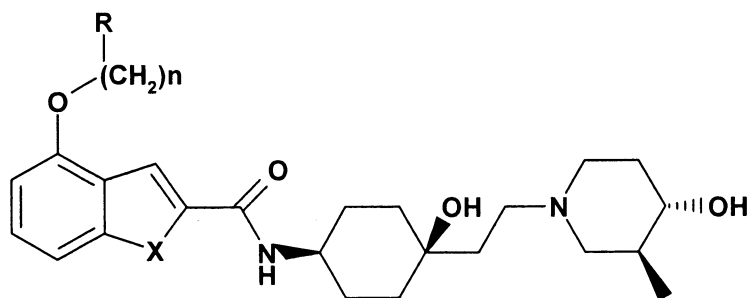
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為趨化因子受體2 (CCR-2)及趨化因子受體5 (CCR-5)之拮抗劑的二環羰基胺基衍生物及其在治療涉及單核細胞及T-細胞遷移和活化之疾病及病症(包括炎症性疾病)中的用途。

【發明內容】

因此，本發明在第一態樣中提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥酯：



(I)

其中：

X係 CH_2 或 NH ；

n為1或2；

R係選自C3-C18環烷基、C3-C18雜環烷基、C3-C18雜芳基、C3-C18芳基；

R視情況稠合至選自C3-C8環烷基、C3-C8雜環烷基、C3-C8芳基及C3-C8雜芳基之基團B；

且R及B各自獨立地未經取代或經 R_1 取代， R_1 表示一個

或多個獨立地選自下列之基團：鹵素、C1-C7烷氧基、氧代基、C1-C7烷基、C1-C7烷氧基-C1-C7烷氧基、C2-C7烯基、C2-C7烯基氧基、胺基、胺基羰基、胺基甲醯基、單-或二-C1-C7烷基胺基、羥基、氰基、巰基、C₁-C₇烷氧基羰基、芳基、雜芳基、羧基、硫基、磺醯基；R1自身未經取代或經一個或多個選自下列之基團取代：鹵素、羥基、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C2-C7烯基、C2-C7烯基氧基、胺基、胺基羰基、胺基甲醯基、單-或二-C1-C7烷基胺基、羥基、氰基、巰基、C₁-C₇烷氧基羰基、芳基、雜芳基、羧基。

為了消除疑慮，應理解：下文所列示術語在本發明之通篇說明及申請專利範圍中具有下列含義：

當提及有機基團或化合物時，術語"低碳"意指具有至多(且包括)7個碳原子且可具支鏈或無支鏈之化合物或基團。

低碳烷基基團可具支鏈、無支鏈或為環狀且含有1個至7個碳原子，較佳含有1個至4個碳原子。低碳烷基表示(例如)：甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第三丁基或2,2-二甲基丙基。

低碳烷氧基基團可具支鏈或無支鏈且含有1個至7個碳原子，較佳含有1至6個碳原子。低碳烷氧基表示(例如)：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丙氧基、異丁氧基或第三丁氧基。低碳烷氧基包括環烷基氧基及環烷基-低碳烷基氧基。

低碳烯烴、烯基或烯氧基基團具支鏈或無支鏈且含有2個至7個碳原子，較佳含有1個至4個碳原子且含有至少一個碳碳雙鍵。低碳烯烴、低碳烯基或低碳烯基氧基表示(例如)乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、丁烯基、異丙烯基或異丁烯基及其氧基等價物。

在本申請案中，含氧取代基，例如，烷氧基、烯基氧基、炔基氧基、羰基等等涵蓋其含硫相似物，例如，硫代烷氧基、硫代烯基氧基、硫代炔基氧基、硫代羰基、碲、亞碲等。

"鹵代基"或鹵素表示氯代基、氟代基、溴代基或碘代基。

芳基表示碳環芳基、雜芳基或聯芳基。

碳環芳基係含有6個至18個環原子之芳香族環狀烴。其可為單環、二環或三環，例如，萘基、苯基或經1個、2個或3個取代基單-、二-或三取代之苯基。

雜芳基係含有5個至18個環原子之芳香族單環或二環烴，其中一個或多個環原子係選自O、N或S之雜原子。雜芳基可為單-、二-或三環。較佳地，有1個或2個雜原子。雜芳基表示(例如)：吡啶基、吡咯基、喹啉基、噻啉基、異噻啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基。雜芳基亦包括此等經取代之基團。

環烷基表示含有3個至18個環原子，較佳含有3個至6個

環原子且可為飽和或不飽和之單-、二-或三環烴。環烷基包括橋接及稠合環系統。"環烷基"表示(例如)環丙基、環丁基、環戊基及環己基。該環烷基可視情況經取代。

雜環烷基表示可為飽和或不飽和且含有1個或多個，較佳含有1個至3個選自O、N或S之雜原子的單-、二-或三環烴。較佳地，雜環烷基含有介於3個與18個間之環原子。術語雜環烷基亦欲包括諸如3-羥基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-8-基等稠合及橋接雜環烷基基團。

醫藥上可接受之前藥酯可藉由溶劑分解反應或在生理條件下可轉變為式(I)游離羧酸之酯衍生物。此等酯係(例如)低碳烷基酯(例如，甲基或乙基酯)、羧基-低碳烷基酯(例如，羧基甲基酯)、硝基氧基-低碳烷基酯(例如，4-硝基氧基丁基酯)。

當提及式(I)時，較佳地，X係NH。

n較佳為1。

R較佳選自視情況稠合至選自C3-C8環烷基、C3-C8雜環烷基、C3-C8芳基及C3-C8雜芳基之基團B的未經取代或經取代C3-C18雜芳基；

R及B各自獨立地未經取代或經如上文所定義R1取代。

R更佳為噻唑基、吡啶基、苯并呋喃基或4,5,6,7-四氫-苯并呋喃基，其未經取代或經如上文所定義R1取代。

仍更佳地，R係苯并呋喃基，其未經取代或經如上文所定義R1取代。

或者，較佳地，R係視情況稠合至選自C3-C8環烷基、

C3-C8雜環烷基、C3-C8芳基及C3-C8雜芳基之基團B的C3-C18雜環烷基；R及B各自獨立地未經取代或經如上文所定義R1取代。

仍更佳地，R係四氫呋喃基或2,3-二氫苯并呋喃基。在每一情況下，R未經取代或如上文所定義經取代。

較佳式I化合物係：

4-環丁基甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲

氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[(S)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-((R,S)-6-甲氧基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4,6-二氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(5-氯-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲

酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-((RS)-2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(7-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-

羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

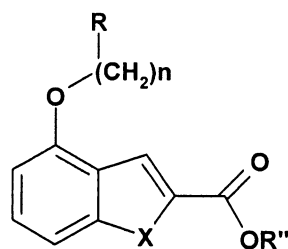
4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

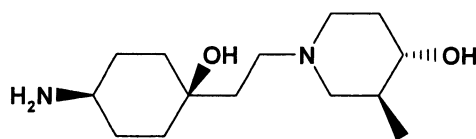
按照本發明之第二態樣，提供一種用作預防、改善或治療自身免疫性或炎症性疾病或病況之藥物的式(I)化合物。

按照本發明之第三態樣，提供一種用於製備式(I)化合物之方法，其包括使式(III)化合物與式(IV)化合物反應：



(III)

其中 R'' 係 H 或 C₁-C₇ 烷基基團，



(IV)

並回收所得呈游離形式或鹽形式之式(I)化合物。

本發明之方法係以習知方式實現。

該方法係酸或酯與胺間之縮合反應。該縮合反應可藉由使酸與胺在偶合劑(例如，TBTU/DIEA)存在下於諸如DMF等溶劑中反應或藉由使酯與胺於諸如HOBT/EDC等偶合劑存在下反應來方便地實現。

可如下文所述按照反應圖4自4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯製備適當式(III)化合物，該4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯自身可如在反應圖1中所概述加以製備。

可按照下文反應圖2及3製備式(IV)化合物。

可自該反應混合物回收本發明之化合物並以習知方式純化之。同分異構體(例如，對映異構體)可以習知方式(例如，藉由分段結晶或不對稱合成)自對應經不對稱取代(例如，光學活性)之初始原料獲得。

該等初始材料及中間體為已知或可按照已知方法或以與

實例中所述類似之方式來製備。

按照本發明之第四態樣，提供藉由任一上述方法可獲得的化合物。

按照本發明之第五態樣，提供一種包括式(I)化合物以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑的醫藥組合物。

按照本發明之第六態樣，提供式(I)化合物在製備用於治療自身免疫性或炎症性疾病或病況之藥物中的用途。

按照本發明之第七態樣，提供一種抑制趨化因子受體或巨噬細胞蛋白質或減少需要此治療之個體炎症的方法，該方法包括對該個體投與有效量之式(I)化合物。

按照本發明之第八態樣，提供一種治療炎症或自身免疫性疾病或病況之方法，該方法包括對該個體投與有效量之式(I)化合物。

【實施方式】

可藉由下文所述方法來製備本發明之藥劑：

實驗部分

縮寫：

BOC：	第三-丁基氧基羰基
Boc ₂ O：	二碳酸二第三丁基酯；
BuLi：	正-丁基鋰
DCM：	二氯甲烷
DEAD：	偶氮二甲酸二乙酯
DIEA：	乙基-二異丙基-胺
DMAP：	二甲基-吡啶-4-基-胺

DMF :	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO :	二甲基亞砷
EDC :	氫氯酸(3-二甲基胺基-丙基)-乙基-碳化二 亞胺
醚 :	乙氧基-乙烷
EtOH :	乙醇
EtOAc :	乙酸乙酯
HCl :	氫氯酸
HOBT :	苯并三唑-1-醇
LAH :	氫化鋁鋸
MeOH :	甲醇
NaOH :	氫氧化鈉
NMP :	1-甲基-吡咯啉-2-酮
Pd/C :	碳載鈀
RT :	室溫
TBTU :	O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基 脲鎢四氟硼酸鹽
t-BuOH	2-甲基-丙-2-醇
THF :	四氫呋喃
TLC :	薄層層析法

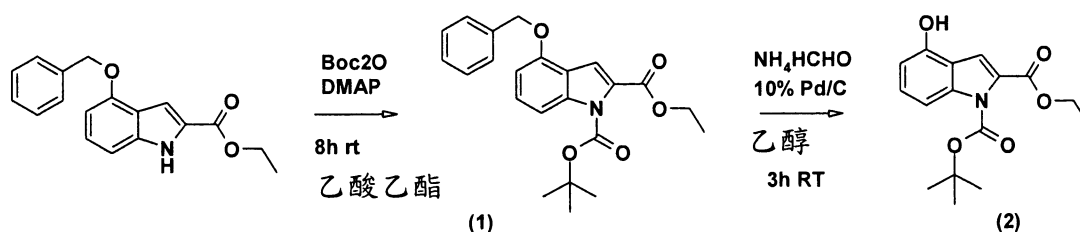
使用 Varian Gemini 400 MHz NMR 光譜計記錄 ^1H -NMR 光譜。將有效峰值按順序列成表格：多樣性(s，單峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰)及質子數量。使用 Hewlett Packard 5989A 質譜計記錄電噴霧

電離 (ESI) 質譜。質譜結果作為質量與電荷之比例報告。藉助 XTerra™ RP18 19×150mm 管柱使用 乙腈/水 或 MeOH/水 作為洗脫劑系統實施製備型 HPLC 純化。在此等實例中所用所有試劑、起始材料及中間體可自商業來源獲得或可藉由彼等熟習此項技術者已知方法容易地製備。

吲哚結構單元之合成

按照下文所概述反應圖來製備吲哚結構單元 2。

反應圖 1：



(1) 步驟 A：4-苄基氧基-吲哚-1,2-二甲酸 1-第三-丁基酯 2-乙酯 (1)

將 4-苄基氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯 (50 g, 169 mmol) 及二甲基胺基吡啶 (DMAP) 懸浮於 100 ml 乙酸乙酯中。逐滴添加 Boc₂O (36.9 g, 169 mmol) 存於乙酸乙酯中之溶液並將該混合物在室溫下攪拌 5 h。接連用水及鹽水洗滌該混合物。有機層經硫酸鈉乾燥並在低壓下蒸發。黃色固體未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 396 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.5 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.31 (t, 3H)。

(2) 步驟 B：4-羥基-吡啶-1,2-二甲酸1-第三-丁基酯2-乙酯(2)

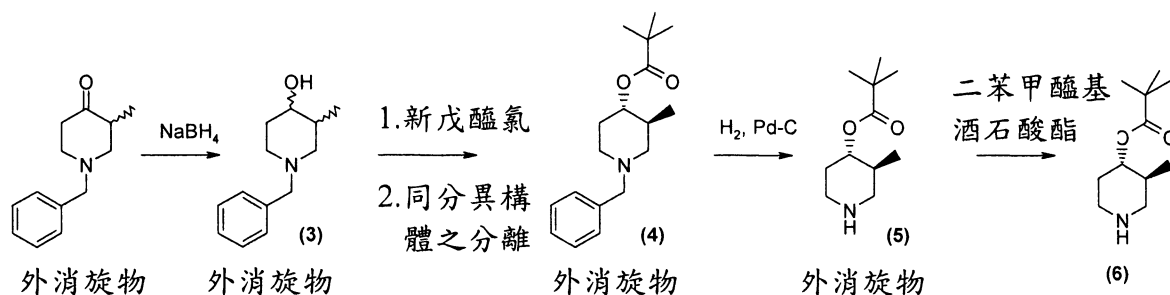
在圓底燒瓶中將10%碳載鈀(1 g)置於氬氣氛下並用50 ml 乙醇覆蓋之。依次添加(4-苄基氧基-吡啶-1,2-二甲酸1-第三-丁基酯2-乙酯(1) (35 g, 88.5 mmol)存於250 ml乙醇中之溶液及甲酸銨(6.3 g, 97.4 mmol)。將混合物在rt下攪拌30分鐘(TLC對照)。在完成該反應後，過濾該混合物並蒸發，獲得白色固體，藉由重結晶自二乙醚/己烷進一步純化之。

MS (ESI): 208 $[M]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.2 (br, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.3 (q, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.3 (t, 3H)。

胺結構單元之合成

按照下文所概述反應圖來製備胺結構單元6及14。

反應圖 2：



2,2-二甲基-丙酸(3S,4S)-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(6)之合成：

(1) 步驟 A：(1-RS,3-RS)-1-苄基-3-甲基-六氫吡啶-4-醇(3)

將1-苄基-3-甲基-4-哌啶酮(25 g, 123 mmol)溶於200 ml 甲醇中並在rt下攪拌。在1 h內分若干小份添加NaBH₄ (2.3 g, 61.5 mmol)(放熱反應, 30°C)。將黃色溶液在室溫下再攪拌30 min。隨後該混合物在低壓下蒸發, 溶於乙酸乙酯中並用水洗滌之。

MS (ESI): 205 [M]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.15-7.3 (m, 5H), 4.5及4.3 (d, OH), 3.38 (s, 2H), 3.55及2.89 (m, 1H), 2.6-2.75 (m, 2H), 1.9 (dt, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.3-1.5 (m, 2H), 0.84 (d, 3H)。

(2) 步驟B: 2,2-二甲基-丙酸(3RS,4RS)-1-苄基-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(4)

將(1-RS,3-RS)-1-苄基-3-甲基-六氫吡啶-4-醇(3) (24.9g, 121 mmol)溶於500 ml乾燥THF中。添加三乙胺(25.4 ml, 182 mmol), 繼而緩慢地添加新戊醯氯(21.9 g, 182 mmol)。將該反應混合物在回流下加熱過夜(80°C)。過濾該混合物並用二乙醚稀釋。用1N氫氧化鈉水溶液及鹽水洗滌有機層, 經Na₂SO₄乾燥並在低壓下蒸發。藉由急驟層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷5:95)純化粗製產物(順式/反式混合物)以獲得純淨反式同分異構體。

MS (ESI): 290 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.28 (m, 5H), 4.75 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.5 (m, 2H), 1.9-2.2 (m, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.78 (d, 3H)。

(3) 步驟C: 2,2-二甲基-丙酸(3RS,4RS)-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(5)

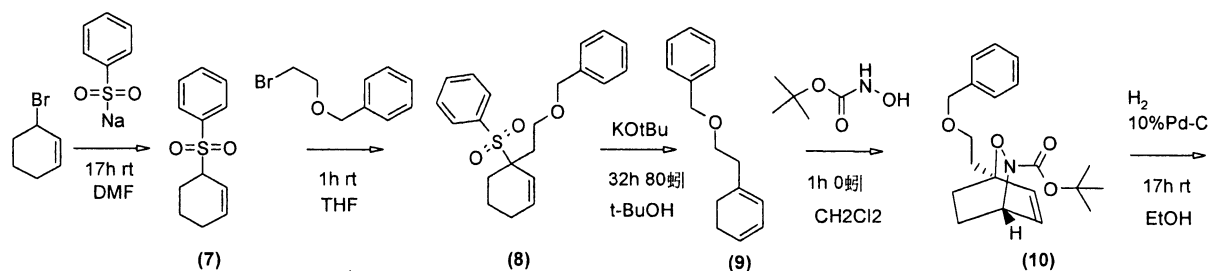
在圓底燒瓶中將氫氧化鈉(20%在碳上, 1.5 g)置於氫氣氮下並用甲醇覆蓋之。依次添加 2,2-二甲基-丙酸(3RS,4RS)-1-苄基-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(4) (15 g, 51.8 mmol)存於300 ml甲醇中之溶液及1.3M甲醇HCl溶液(62 ml, 78 mmol)。隨後在標準壓力下對該混合物實施氫化20 h。經由矽藻土過濾該溶液並在低壓下蒸發。將殘留物溶於二乙醚中並用1N氫氧化鈉水溶液及鹽水洗滌。合併有機層經Na₂SO₄乾燥並在低壓下蒸發。

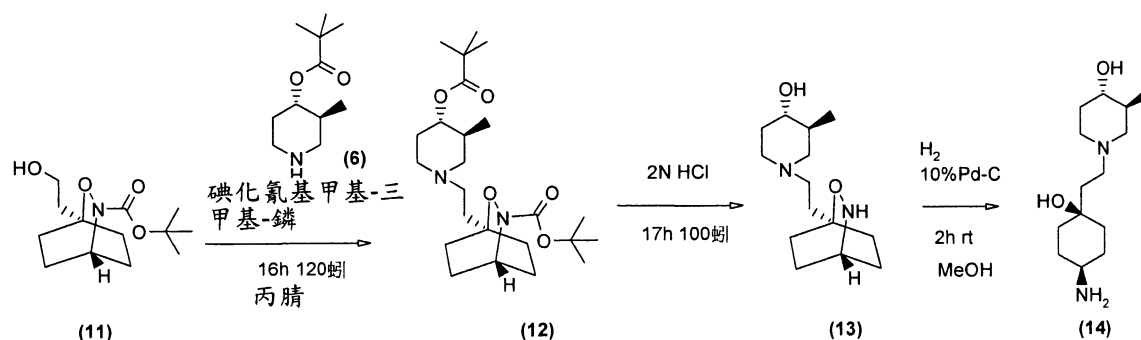
MS (ESI): 200 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 4.32 (dt, 1H), 3.3 (br, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.45 (dt, 1H), 2.15 (dd, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.78 (d, 3H)。

(4) 步驟D: 2,2-二甲基-丙酸(3S,4S)-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(-)-二苯甲醯基酒石酸酯(6)

將2,2-二甲基-丙酸(3RS,4RS)-3-甲基-六氫吡啶-4-基酯(5) (9.6 g, 48 mmol)溶於50 ml乙酸乙酯中。逐滴添加(-)-二苯甲醯基酒石酸酯(8.6 g, 24 mmol)存於乙酸乙酯中之溶液。過濾出沈澱並用冷乙酸乙酯洗滌以產生無色晶體。

反應圖3:





(3S,4S)-1-[2-(順式-4-胺基-1-羥基-環己基)-乙基]-3-甲基-六氫吡啶-4-醇(14)之合成：

(1) 步驟A：(環己-2-烯磺醯基)-苯(7)

將溴代環己烯(35.9 ml, 310.5 mmol)溶於1l DMF中，降溫至0℃並在添加苯亞磺酸鈉鹽(86.6 g, 527.8 mmol)後，將該混合物在室溫下攪拌17 h。隨後在高真空下蒸發混合物。用醚稀釋殘留物，用水洗滌，經Na₂SO₄乾燥並在低壓下蒸發。藉由急驟層析純化粗製產物(乙酸乙酯/己烷(1:9)，1kg矽膠)。

MS (ESI): 223.3 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.88 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 6.1 (m, 1H), 6.8 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.4-2.0 (m, 6H)。

(2) 步驟B：[2-(1-苯磺醯基-環己-2-烯基)-乙氧基甲基]-苯(8)

將環己-2-烯磺醯基-苯(7) (10 g, 45 mmol)溶於450 ml乾燥THF中並降溫至-20℃。隨後添加存於己烷中之1.6 M BuLi (30.9 ml, 49.5 mmol)並攪拌15min。在添加苄基2-溴乙醚(8.5 ml, 54 mmol)後，將該混合物在0℃下攪拌1 h。隨後將該混合物蒸發至乾燥。用冰/1M HCl處理該殘留物並用醚萃取兩次。合併有機層經Na₂SO₄乾燥並在低壓下蒸

發。該產物未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 357.2 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.85 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 6.15 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.5-3.8 (m, 3H), 1.4-2.3 (m, 7H)。

(3) 步驟C：(2-環己-1,3-二烯基-乙氧基甲基)-苯(9)

將[2-(1-苯磺醯基-環己-2-烯基)-乙氧基甲基]-苯(8) (16 g, 44.9 mmol)溶於第三丁醇(450 ml)中且在添加第三-丁醇鉀(11.1 g, 98.7 mmol)之後，將該混合物在80°C下攪拌32 h。隨後將該混合物倒至冰上並用戊烷萃取。分離有機層，用飽和NaCl-溶液洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。藉由急驟層析純化粗製產物(乙酸乙酯/己烷(1:9)，矽膠)。

MS (ESI): 215 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.2-7.4 (m, 5H), 5.84 (m, 1H), 5.65 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.0-2.3 (m, 4H)。

(4) 步驟D：(1S,4S)-1-(2-苄基氧基-乙基)-2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸第三-丁基酯(10)

將(2-環己-1,3-二烯基-乙氧基甲基)-苯(9) (6 g, 28 mmol)溶於280 ml乾燥二氯甲烷中並降溫至0°C。在添加若干小份分子篩(6g, UOP Type 4A)及N-BOC-羥基胺(5.6 g, 42 mmol)之後，緩慢地添加若干小份四丙基(高)碘酸銨(10.8 g, 28 mmol)，將該混合物攪拌1 h。隨後用 CH_2Cl_2 稀釋該混合物並冷卻至-10°C。緩慢地添加2M $Na_2S_2O_5$ 溶液(放熱！)。用水洗滌該混合物，經 Na_2SO_4 乾燥並在低壓下蒸

發。藉由急驟層析(乙酸乙酯/己烷(1:9), 矽膠)純化粗製產物。

MS (ESI): 346 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.3 (m, 5H), 6.53 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 1.5-2.1 (m, 6H), 1.34 (s, 9H)。

(5) 步驟 E: 1-(2-羥基-乙基)-2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]

辛烷-3-甲酸第三-丁基酯(11)

將 1 g Pd-C 置於處於氫氣氛下之圓底燒瓶中並用乙醇覆蓋之。添加 (1S,4S)-1-(2-苄基氧基-乙基)-2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸第三-丁基酯(10) (2 g, 5.8 mmol) 存於 58 ml 乙醇中之溶液並將該混合物在 rt 下氫化 6 h。隨後經由矽藻土過濾該混合物並在低壓下蒸發。產物未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 258 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.28 (t, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.49 (dt, 2H), 1.6-1.95 (m, 8H), 1.56 (t, 2H), 1.41 (s, 9H)。

(6) 步驟 F: 1-{2-[(3S,4S)-4-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-

3-甲基-六氫吡啶-1-基]-乙基}-2-氧雜-3-氮雜-二環

[2.2.2]辛烷-3-甲酸第三-丁基酯(12)

將 (1S,4S)-1-(2-羥基-乙基)-2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸第三-丁基酯(11) (620 mg, 2.41 mmol) 溶於 24 ml 丙腈中並在添加胺 6 (480 mg, 2.41 mmol)、碘化氰基甲基-三甲基-磷(796 mg, 6 mmol)及二異丙基乙基胺(2 ml, 12 mmol)後, 將該混合物在 120°C 下攪拌 16 h。隨後在低壓

下蒸發該混合物。用乙酸乙酯稀釋該殘留物，用 10% K_2CO_3 -及 $NaCl$ -溶液洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。藉由急驟層析 (乙酸乙酯/己烷 (9.5:0.5)，矽膠) 純化該粗製產物。

MS (ESI): 258 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.25 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.5-2.0 (m, 15H), 1.42 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.82 (d, 3H)。

(7) 步驟 G：氫氯酸 (3S,4S)-3-甲基-1-[2-(2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]辛-1-基)-乙基]-六氫吡啶-4-醇(13)

將 (1S,4S)-1-{2-[(3S,4S)-4-(2,2-二甲基-丙醯基氧基)-3-甲基-六氫吡啶-1-基]-乙基}-2-氧雜-3-氮雜-二環[2.2.2]辛-5-烯-3-甲酸第三-丁基酯(12) (880 mg, 2 mmol) 溶於 20 ml 水中並在添加濃 HCl 水溶液 (38%, 1.2 ml) 後，將該混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌 16 h。隨後將該混合物蒸發至乾燥。用甲醇將殘留物處理 3 次並在低壓下蒸發。用乙酸乙酯稀釋殘留物，用 2M K_2CO_3 萃取，經 Na_2SO_4 乾燥並在低壓下蒸發。產物未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 255 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 12.18 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.6-1.9 (m, 8H), 0.9 (d, 3H)。

(8) 步驟 H：(3S,4S)-1-[2-(4-胺基-1-羥基-環己基)-乙基]-3-甲基-六氫吡啶-4-醇(14)

將 10% $Pd-C$ (240 mg) 置於處於氫氣氛下之圓底燒瓶中並用甲醇覆蓋之。添加 (3S,4S)-3-甲基-1-[2-(2-氧雜-3-氮雜-

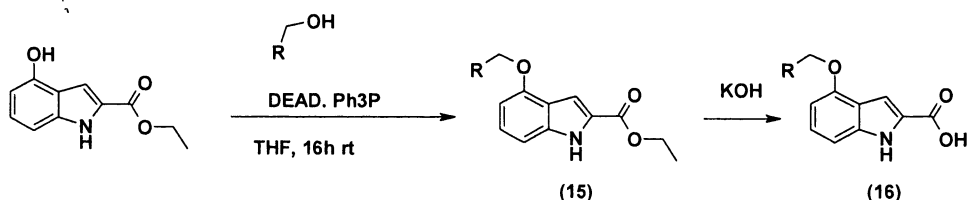
二環[2.2.2]辛-1-基)-乙基]-六氫吡啶-4-醇(13) (584 mg, 2.3 mmol)存於20 ml甲醇中之溶液並在室溫下對該混合物實施氫化2 h。隨後經由矽藻土過濾該混合物並在低壓下蒸發。產物未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 257 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.67 (br, 1H), 4.5 (d, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.52 (m, 6H), 1.42 (m, 3H), 1.32 (m, 4H), 1.3 (m, 2H), 0.86 (d, 3H)。

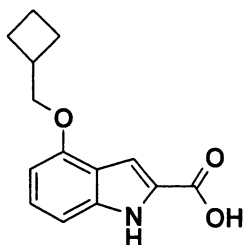
烷基氧基吲哚結構單元之合成

按照下文所概述反應圖來製備烷基氧基吲哚結構單元。

反應圖4：



4-環丁基甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸(16a)之合成：



(1) 步驟A：4-環丁基甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(15a)

向4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(2 g, 9.75 mmol)、三苯基磷(3.58 g, 13.65 mmol)及環丁基-甲醇(1.25 ml, 12.26

mmol)存於20 ml THF之溶液中緩慢地添加DEAD (2.1 ml, 13.65 mmol)以使溫度總是保持低於30℃。持續攪拌2小時且隨後蒸發出溶劑。藉由層析(環己烷:EtOAc/95:5)純化粗製殘留物。

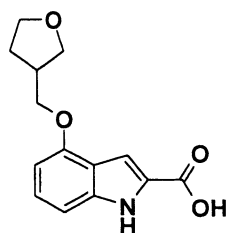
MS (ESI): 274.2 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.83 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.4 (q, 2H), 4.07 (d, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.42 (t, 3H)。

(2) 步驟B: 4-環丁基甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸(16a)

將上文所獲得4-環丁基甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(15a)與KOH存於EtOH (16.9 ml, 33.8 mmol)中之2M-溶液混合並攪拌24小時。隨後蒸發出溶劑且使殘留物在水與DCM之間分配。用HCl酸化水層並用EtOAc萃取兩次。用鹽水洗滌合併有機層, 經無水硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發以獲得白色粉末。

MS (ESI): 246.3 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 11.74 (br. s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 4H)。

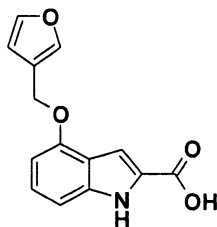
4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸(16b)之合成:



以與合成 **16a** 相似之方式自 4-(四氫-呋喃-3-基) 甲醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16b**)。

MS (ESI): 260.1 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.76 (br s, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)。

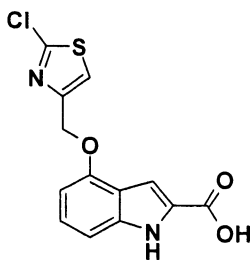
4-(呋喃-2-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16c**) 之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自呋喃-3-基-甲醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16c**)。

MS (ESI): 258.0 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.79 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 5.07 (s, 2H)。

4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16d**) 之合成：

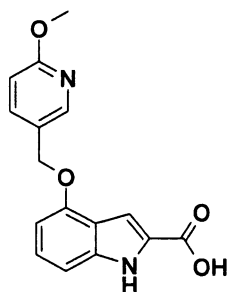


以與合成 **16a** 相似之方式自 4-(2-氯-噻唑-4-基) 甲醇及 4-

羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16d)。

MS (ESI): 309, 311 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.9 (s, 1H), 11.8 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 5.25 (s, 2H)。

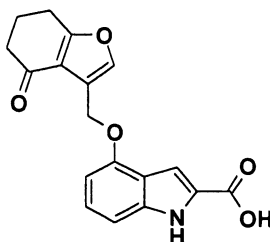
4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16e)之合成：



以與合成 16a 相似之方式自 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)甲醇及 4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16e)。

^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

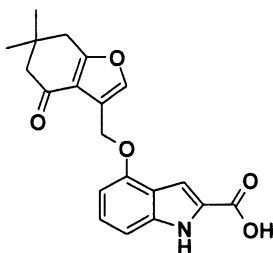
4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16f)之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自 4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16f**)。

MS (ESI): 326 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.78 (br s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.3-3.9 (v br s, 1H), 2.91 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.11 (m, 2H)。

4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16g**) 之合成：

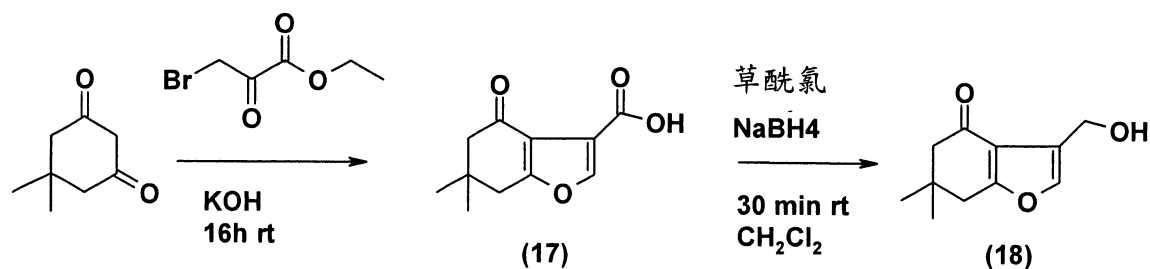


以與合成 **16a** 相似之方式自 4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基)甲醇 **19** (合成參見下文) 及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (**16g**)。

MS (ESI): 353 $[M]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.8 (br s, 1H), 11.7 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.8 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.06 (s, 6H)。

4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲

醇(19)之合成：



(1) 步驟A：6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-甲酸(17)

將5,5-二甲基-1,3-環己二酮溶於15 ml甲醇中並冷卻至0℃。逐滴添加KOH (2g, 35.7 mmol)存於15 ml甲醇中之溶液。逐滴添加3-溴-2-氧代基-丙酸乙酯(4.7 ml, 37.5 mmol)存於15 ml甲醇中之溶液。將該混合物升溫至室溫並攪拌16 h。隨後添加15 ml 45%氫氧化鈉水溶液。在室溫下再放置4 h，添加25 ml濃HCl。在低壓下緩慢地蒸發甲醇同時產物作為亮晶體沈澱。過濾出產物並用水洗滌之。

MS (ESI): 209.0 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.96 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.07 (s, 6H)。

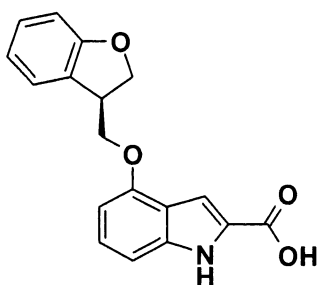
(2) 步驟B：6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲醇(18)

將6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-甲酸(17) (1 g, 4.8 mmol)溶於80 ml二氯甲烷中並在添加187 μ l DMF (2.4 mmol)後，將該混合物冷卻至10℃-15℃。逐滴添加草醯氯(619 μ l, 7.2 mmol)並將混合物在室溫下攪拌30 min。在低壓下蒸發混合物，將其溶於THF並冷卻至-55

°C。藉由注射器添加 NaBH_4 (1.3 g, 34.1 mmol) 存於 10 ml DMF 中之溶液。將該白色懸浮液在 -55°C 下再攪拌 1.5 h。在此溫度下添加 4 ml 乙酸並將該混合物倒入 150 ml 5% NaHCO_3 水溶液中。用乙酸乙酯稀釋該混合物並用鹽水洗滌之。藉由急驟層析(乙酸乙酯/己烷(4:6), 矽膠)純化粗製產物。

MS (ESI): 195.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.47 (s, 1H), 4.95 (t, 1H), 4.5 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.06 (s, 6H)。

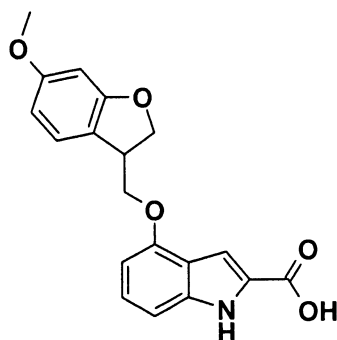
4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16h)之合成：



4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16h)以與合成 16a 相似之方式自 (R)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-甲醇及 4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成。

MS (ESI): 307.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.44 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.3 (dd, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.02 (m, 1H)。

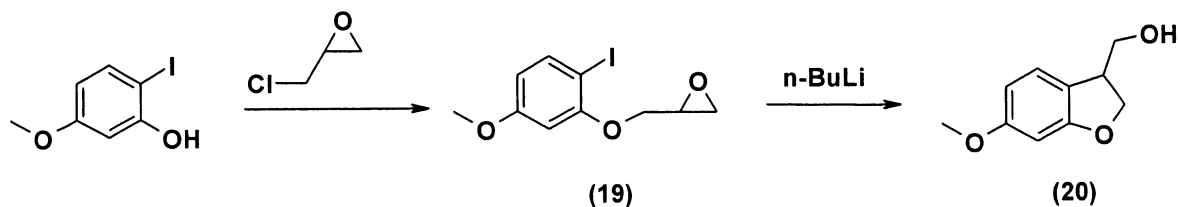
4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲
氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16i)之合成：



4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲
氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(16i)以與合成 16a 相似之方式自
(R,S)-(6-甲氧基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-甲醇 20 (合成參
見下文)及 4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成。

MS (ESI): 339.9 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm)
11.8 (br s, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.55
(d, 1H), 6.45 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.5 (dd, 1H), 4.25 (m,
1H), 4.15 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.7 (s, 3H)。

(R,S)-(6-甲氧基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-
甲醇(23)之合成：



(1) 步驟 A：(R,S)-2-(2-碘-5-甲氧基-苯氧基甲基)-環氧
乙烷(19)

將 2-碘-5-甲氧基-苯酚(2 g, 8 mmol)溶於 15 ml DMF 中。

添加碳酸鉀(3.9 g, 12 mmol)及2-氯甲基-環氧乙烷(0.94 ml, 12 mmol)並將該混合物攪拌60小時。隨後用10 ml 2N NaOH處理該反應物並用二乙醚萃取之。用1N-NaOH、水及鹽水洗滌醚層，經硫酸鈉乾燥並蒸發之。粗製油狀物未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 306.8 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.56 (d, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.2 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.85 (m, 2H)。

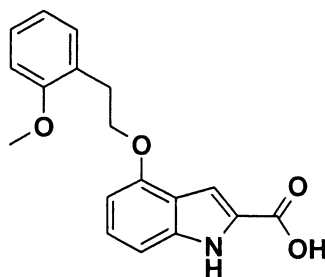
(2) 步驟B: (R)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)-甲醇(20)

將來自上文之環氧乙烷19 (2.4 g, 7.84 mmol)溶於50 ml THF中並在乾冰浴中冷卻至 $-78^\circ C$ 。在此溫度下，逐滴添加n-BuLi (1.6M，存於己烷中，4.9 ml，7.84 mmol)。隨後將該混合物攪拌1小時並升溫至 $0^\circ C$ 。在小心地實施水解並用EtOAc萃取之後，藉由急驟層析(乙酸乙酯/己烷(自5:95至25:75)，矽膠)純化粗製物。

MS (ESI): 180.9 $[M+H]^+$, ^1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.1 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.52 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 1.65 (br s, 1H)。

4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸

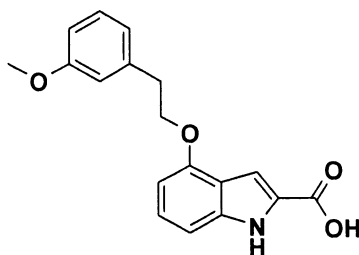
(16j)之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自 2-(2-甲氧基-苯基)-乙醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 (**16j**)。

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 10.75 (br, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.20 (ddd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.83-6.92 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.07 (t, 2H)。

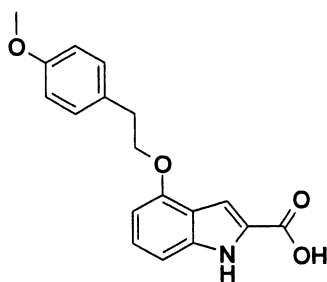
4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸
(**16k**)之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自 2-(3-甲氧基-苯基)-乙醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 (**16k**)。

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.8 (br, 1H), 11.69 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.27 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.06 (t, 2H)。

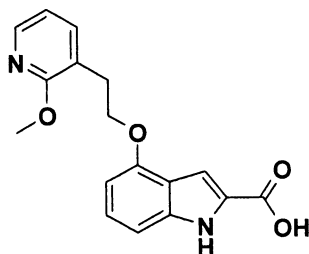
4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸
(**16l**)之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自 2-(4-甲氧基-苯基)-乙醇及 4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 (**16l**)。

MS (ESI): 312 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 12.85 (br, 1H), 11.69 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.1 (dd, 1H), 6.96-6.95 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.04 (t, 2H)。

4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸
(**16m**)之合成：

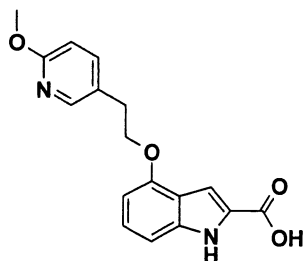


以與合成 **16a** 相似之方式自 4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙醇及 4-羥基-1H-吲哚-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 (**16m**)。

MS (ESI): 313.2 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.74 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.26 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.07 (t, 2H)。

4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸

(16n)之合成：

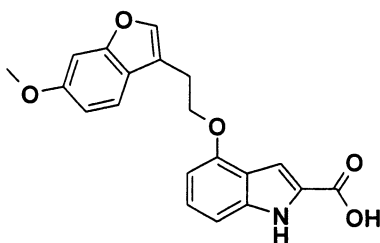


以與合成 **16a** 相似之方式自 4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙醇及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 (**16n**)。

MS (ESI): 313.0 [M+H]⁺。

4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸

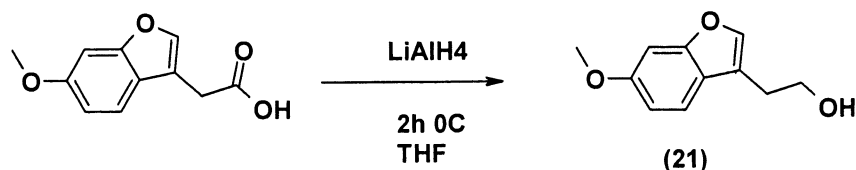
(16o)之合成：



以與合成 **16a** 相似之方式自 4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醇 **21** (合成參見下文) 及 4-羥基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯合成 4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 (**16o**)。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.7 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.16 (m, 2H)。

4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙醇(21)]之合成：



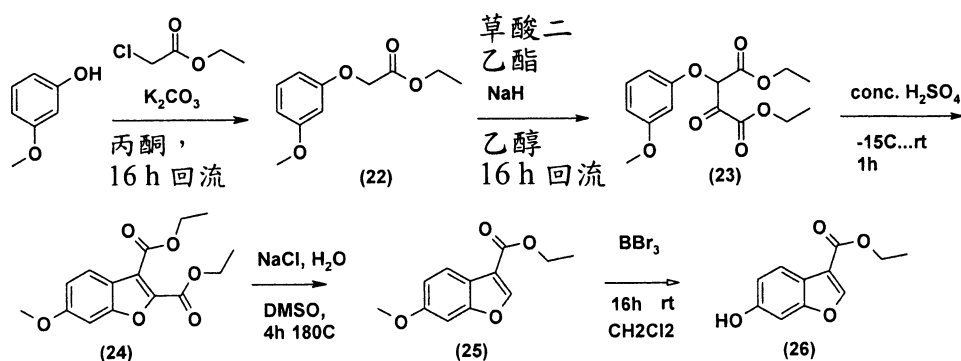
在冰浴中冷卻(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙酸(10.16 g, 49.3 mmol)存於500 ml THF中之溶液。向此溶液中添加 LAH (1M, 存於THF中, 49.3 ml, 49.3 mmol)並持續攪拌1小時。隨後將該混合物倒入冰冷的1N HCl中並用EtOAc萃取3次。乾燥合併有機層且蒸發。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.43 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 1.6 (v br s, 1H)。

苯并呋喃結構單元之合成

按照下文所概述反應圖來製備苯并呋喃結構單元26。

反應圖5：



6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(26)之合成：

(1) 步驟A：(3-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯(22)

將3-甲氧基-苯酚(43.4 ml, 400 mmol)溶於丙酮(800 ml)中並在添加氯-乙酸乙酯(42.6 ml, 400 mmol)及 K_2CO_3 (111

g, 800 mmol)後，將該混合物回流22 h。在冷卻至0℃後，過濾該混合物並在低壓下蒸發出濾液。在乙酸乙酯中稀釋殘留物，冷卻至0℃並用NaOH水溶液洗滌。用硫酸鈉乾燥該有機層並在低壓下進行蒸發。

MS (ESI): 211.54 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.20 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.19 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)。

(2) 步驟B：2-(3-甲氧基-苯氧基)-3-氧代基-琥珀酸二乙酯(23)

用1 l乾燥二乙醚覆蓋乙醇鈉(32.5 g, 454 mmol)。在20 min內逐滴添加草酸二乙酯(55.2 ml, 416 mmol)。在室溫下攪拌30 min後，將該混合物加熱至回流。在30 min內逐滴添加(3-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯(22) (79.5 g, 378 mmol)存於80 ml乾燥二乙醚中之溶液並使該混合物回流1小時。在冷卻至室溫後，將該反應混合物倒入2M HCl (400 ml)/冰(400 g)上並用二乙醚萃取。有機層經由硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。

MS (ESI): 310 $[M]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.15-7.2 (m, 1H), 6.5-6.6 (m, 1H), 6.4-6.5 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.0-4.2 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.05-1.3 (m, 6H)。

(3) 步驟C：6-甲氧基-苯并呋喃-2,3-二甲酸二乙酯(24)

將2-(3-甲氧基-苯氧基)-3-氧代基-琥珀酸二乙酯(23) (60 g, 193.4 mmol)溶於32 ml冷(-15℃)濃硫酸中並攪拌3 h同時將該反應混合物緩慢地升溫至室溫。隨後將該混合物倒入

1 kg冰上並用二乙醚萃取之。有機層用鹽水洗滌、經硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷 1:9)純化粗製產物。

MS (ESI): 293.67 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.7 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.38 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.32 (t, 3H)。

(4) 步驟D：6-甲氧基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(25)

將6-甲氧基-苯并呋喃-2,3-二甲酸二乙酯(24) (27 g, 92 mmol)溶於200 ml DMSO中並將該混合物加熱至170°C。隨後添加氯化鈉(10.7 g, 184 mmol)及水(3.3 ml)並將該混合物在160°C(反應混合物之溫度)下攪拌2 h。隨後冷卻該混合物並在高真空下蒸發。將殘留物溶於乙酸乙酯中、用水及鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。蒸發，獲得褐色固體，藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷 3:7)進一步純化該褐色固體。

MS (ESI): 221 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.6 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.34 (t, 3H)。

(5) 步驟E：6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(26)

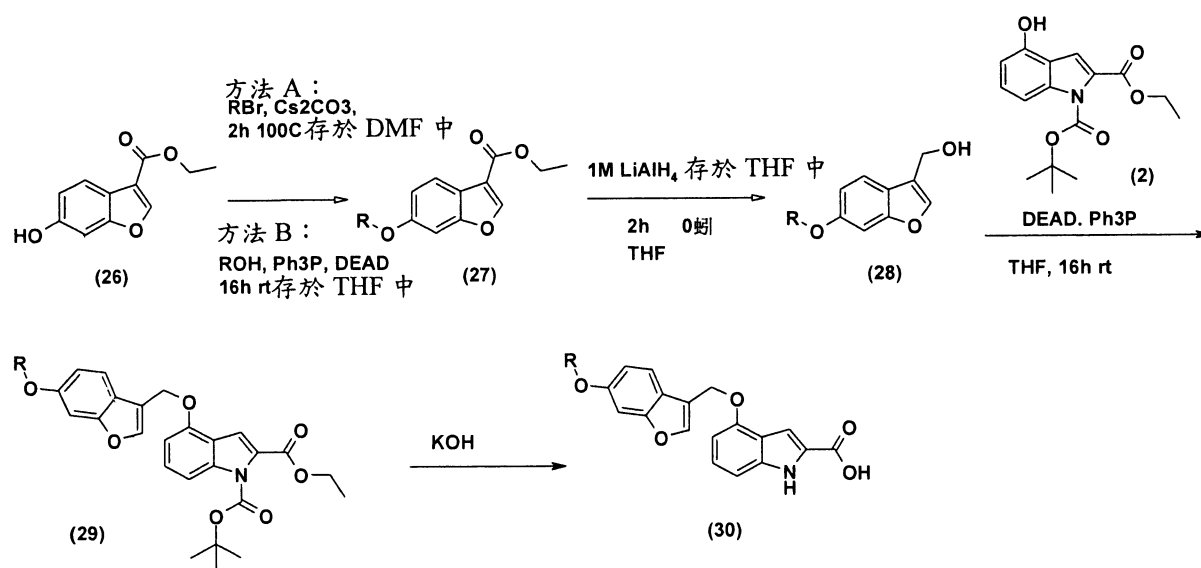
將6-甲氧基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(25) (9.3 g, 42 mmol)溶於80 ml二氯甲烷中並冷卻至0°C。添加 BBr_3 存於二氯甲烷(84.5 ml, 84.5 mmol)中之1 M溶液並將該混合物在rt下攪拌2 h。將該混合物倒至冰水上並用碳酸氫鈉中和之。有機層經硫酸鈉乾燥、過濾並在低壓下蒸發。

MS (ESI): 205 $[M-H]^-$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 9.74 (br, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.31 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)。

苯并呋喃基-甲氧基吲哚結構單元之合成

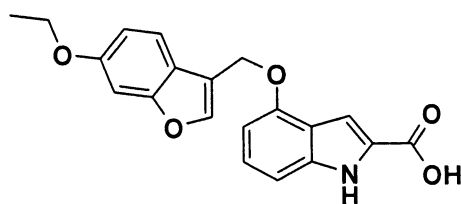
按照下文所概述反應圖來製備烷氧基吲哚結構單元。

反應圖 6：



4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸

(30a)之合成(方法A)：



(1) 步驟 A：6-乙氧基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (27a)

將 6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (26) (8 g, 39 mmol) 溶於 80 ml DMF 中且在添加溴代乙烷 (5.8 ml, 78 mmol) 及 Cs_2CO_3 (15.2 g, 46.6 mmol) 後，將該混合物在 100°C 下攪拌

2 h。在高真空下蒸發混合物後，將殘留物溶於乙酸乙酯中，用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並在低壓下蒸發。黃色固體未經進一步純化即可用於下一步驟。

MS (ESI): 235 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.31 (q, 2H), 4.07 (q, 2H), 1.35 (t, 3H), 1.33 (t, 3H)。

(2) 步驟B：(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基)-甲醇(28a)

用 200 ml THF 稀釋 $LiAlH_4$ 存於 THF 中之 1M 溶液 (47.6 ml, 47.6 mmol) 並冷卻至 $0^\circ C$ 。將 6-乙氧基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (27a) (5.6 g, 23.8 mmol) 溶於 100 ml THF 中並在 30 min 內逐滴添加之。在完成添加後，將該混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌 2 h。隨後將該反應混合物冷卻至 $-15^\circ C$ 並十分緩慢地添加 10 ml 1M NaOH 溶液。隨後經由矽藻土過濾該混合物，用 THF 洗滌並在低壓下蒸發。

MS (ESI): 193 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 5.1 (br s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

(3) 步驟C：4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-吡啶-1,2-二甲酸1-第三-丁基酯2-乙酯(29a)

將 4-羥基-吡啶-1,2-二甲酸1-第三-丁基酯2-乙酯 (2) (5.2 g, 17.2 mmol)、(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基)-甲醇 (28a) (3.3 g, 17.2 mmol) 及三苯基磷 (5.4 g, 20.6 mmol) 溶於 30 ml THF 中並冷卻至 $0^\circ C$ 。隨後逐滴添加 40% 偶氮二甲酸二乙酯存於 THF (9 ml, 20.6 mmol) 中之溶液。在完成添加後，將該

混合物在rt下攪拌16 h (TLC控制)。隨後在低壓下蒸發該混合物。用乙酸乙酯稀釋該殘留物，用飽和NaHCO₃-及NaCl-溶液洗滌且經Na₂SO₄乾燥。藉由急驟層析純化粗製產物(乙酸乙酯/己烷(1:9)，矽膠)。

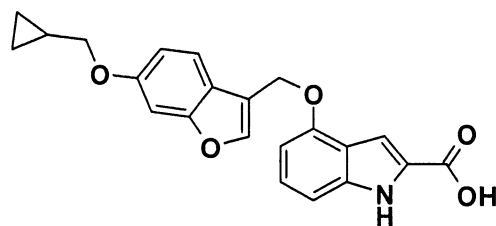
MS (ESI): 480 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 1.29 (t, 3H)。

(4) 步驟D：4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸(30a)

將4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-吡啶-1,2-二甲酸1-第三-丁基酯2-乙酯(29a) (7.5 g, 15.6 mmol)溶於THF、乙醇與水之1:1:1混合物(150 ml)中。且在添加KOH顆粒(4.4 g, 78.2 mmol)後，將該混合物在85℃下攪拌2h (TLC控制)。隨後在低壓下去除有機溶劑。將該殘留物冷卻至0℃並用2M HCl處理。過濾出粗製產物並在高真空下乾燥。自乙酸乙酯重結晶該粗製產物。

MS (ESI): 352 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.81 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 (q, 2H), 1.34 (t, 3H)。

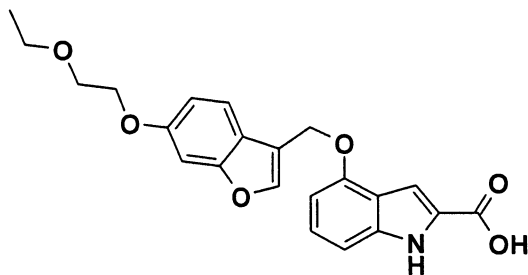
4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸(30b)之合成(方法A)：



以與合成 **30a** 相似之方式自 6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (**26**) 及溴甲基環丙烷合成 4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸 (**30b**)。

MS (ESI): 376 [M-H]⁻, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.82 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.85 (d, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 0.34 (m, 2H)。

4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 (**30c**) 之合成 (方法 A) :



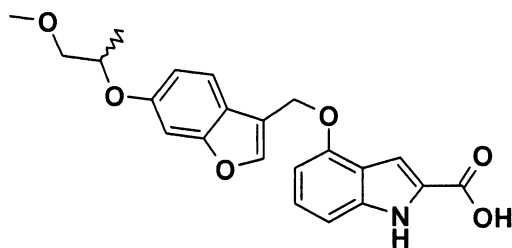
以與合成 **30a** 相似之方式自 6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (**26**) 及 2-溴乙基乙基醚合成 4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 (**30c**)。

MS (ESI): 394 [M-H]⁻, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.82 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd,

1H), 6.72 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H), 3.71 (dd, 2H), 3.50 (q, 2H), 1.13 (t, 3H)。

4-[6-(2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-

1H-吲哚-2-甲酸(30d)之合成(方法B)：



(1) 步驟A：6-(2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(27d)

將6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(26) (0.5 g, 2.4 mmol)溶於24 ml乾燥THF中並在添加1-甲氧基-2-丙醇(262 mg, 2.9 mmol)及三苯基磷(763 mg, 2.9 mmol)之後，將該混合物冷卻至0℃。隨後逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯存於甲苯(1.3 ml, 2.9 mmol)中之40%溶液並將該反應混合物在室溫下攪拌16 h。接下來，在低壓下蒸發混合物並藉由急驟層析(矽膠，乙酸乙酯/己烷1:9)純化粗製產物以獲得無色油狀物。

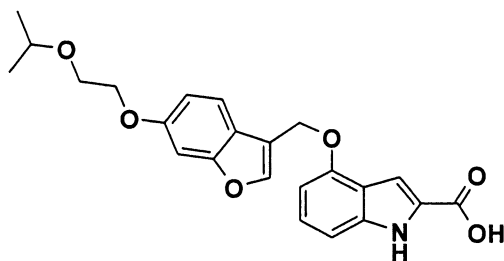
MS (ESI): 279 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.58 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 4.67 (m, 1 H), 4.31 (q, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.28 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 1.23 (d, 3H)。

按照30a之合成實施步驟B至D。

4-[6-(2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-

1H-吲哚-2-甲酸(30d) MS (ESI): 396.64 [M+H]⁺。

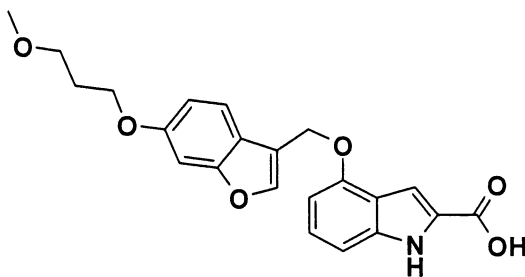
4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲
 哚-2-甲酸(30e)之合成(方法B)：



以與合成30d相似之方式自6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(26)及2-異丙氧基乙醇合成4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸(30e)。

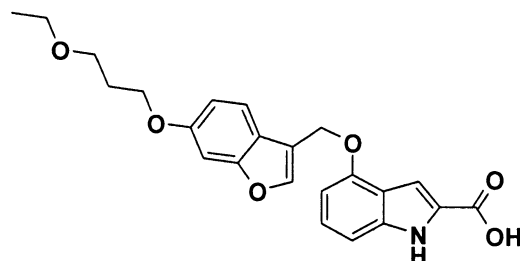
MS (ESI): 408 [M-H]⁻, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.8 (br s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 1.11 (s, 6H)。

4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲
 哚-2-甲酸(30f)之合成(方法B)：



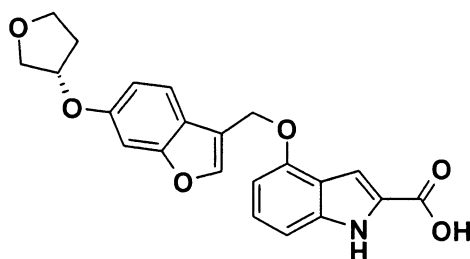
以與合成30d相似之方式自6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯(26)及3-甲氧基-1-丙醇合成4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸(30f)。

4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸(30g)之合成(方法B)：



以與合成 30d 相似之方式自 6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (26) 及 3-乙氧基-1-丙醇合成 4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸(30g)。

4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吲哚-2-甲酸(30h)之合成(方法B)：



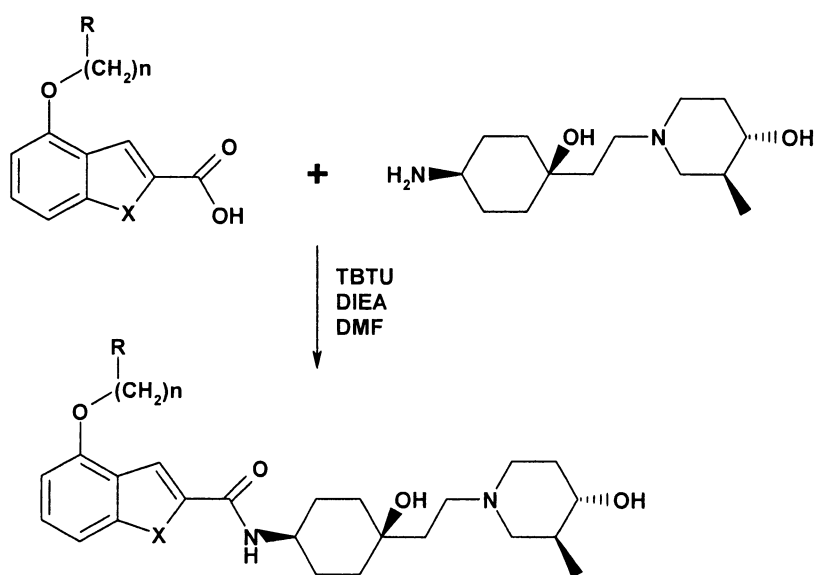
以與合成 30d 相似之方式自 6-羥基-苯并呋喃-3-甲酸乙酯 (26) 及 (S)-(-)-3-羥基四氫呋喃合成 4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吲哚-2-甲酸(30h)。

MS (ESI): 392 [M-H]⁻, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.79 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 3.7-3.95 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

吲哚-2-甲醯胺之合成

通常藉由經適當取代吲哚-2-甲酸與對應胺於修尼根鹼 (Hünig's base) 存在下之 TBTU-介導之偶合反應來製備吲哚-2-甲醯胺 (反應圖 7)。

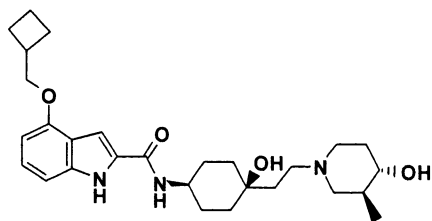
反應圖 7：



下文給出說明性實例。

實例 1

4-環丁基甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



用固體 TBTU (139 mg, 0.421 mmol) 處理 4-環丁基甲氧基-1H-吲哚-2-甲酸 (**16a**) (140 mg, 0.383 mmol)、(3S,4S)-1-[2-(4-胺基-1-羥基-環己基)-乙基]-3-甲基-六氫吡啶-4-醇

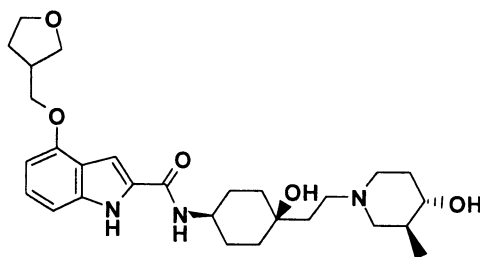
(14) (103 mg, 0.421 mmol)及DIEA (0.263 ml, 1.532 mmol)存於5 ml DMF中之溶液。將該混合物在rt下攪拌2 h且隨後蒸發。將粗製殘留物溶於EtOAc中並用1M-HCl萃取之。分離水性層，將其pH調節至14並用DCM萃取3次。有機層經硫酸鈉乾燥並蒸發。隨後藉由矽膠層析使用自1:99至5:95之甲醇及DCM (經氮飽和)純化粗製產物。

可藉由在0°C下用存於甲醇中之2M HCl處理游離鹼存於DCM或丙酮中之溶液來形成氫氯酸鹽。

MS (ESI): 484 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.71-2.97 (m, 4H), 2.42 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.82-2.02 (m, 5H), 1.44-1.81 (m, 10H), 1.2-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 2

4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

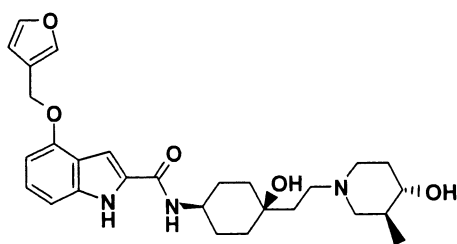


以與實例1相似之方式自4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸16b及胺14合成此化合物。

MS (ESI): 500 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.93-4.08 (m, 2H), 3.57-3.88 (m, 5H), 2.64-2.96 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.67-1.8 (m, 4H), 1.45-1.66 (m, 7H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 3

4-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



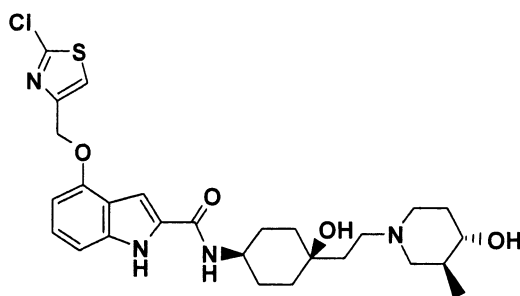
以與實例 1 相似之方式自 4-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸 **16c** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 496 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.8 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.72-2.94 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.44-1.8 (m, 10H), 1.22-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 4

4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-

((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-
醯胺

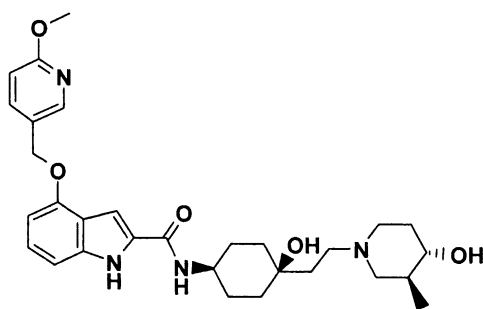


以與實例 1 相似之方式自 4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-
吡啶-2-甲酸 **16d** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 547 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.5 (s, 1H), 9.45 (br, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.2 (s, 1H), 5.05 (br, 1H), 4.37 (br, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.72-3.5 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55-1.8 (m, 10H), 1.3-1.45 (m, 4H), 0.95 (d, 3H)。

實例 5

4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-
4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己
基}-醯胺

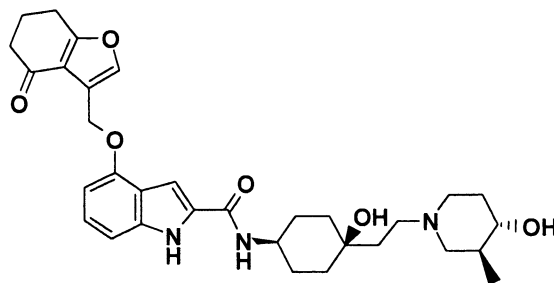


以與實例1相似之方式自4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸**16e**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 537 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.75-2.94 (m, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.47-1.79 (m, 10H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例6

4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



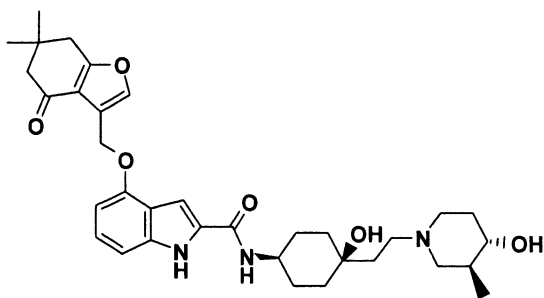
以與實例1相似之方式自4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸**16f**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 564 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.73-2.88 (m,

3H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.45-1.78 (m, 10H), 1.21-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例 7

4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



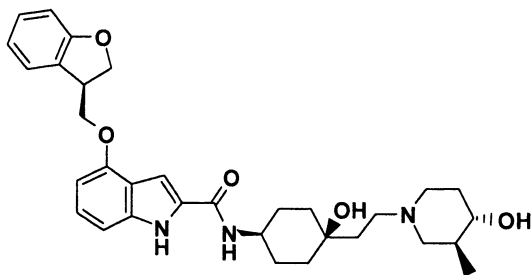
以與實例 1 相似之方式自 4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 16g 及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 592 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.9 (br s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.0 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.2 (br, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.37 (br, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.3-3.5 (m, 4H), 3.0-3.2 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5-1.85 (m, 8H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.92 (d, 3H)。

實例 8

4-[(S)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-

乙基]-環己基}-醯胺

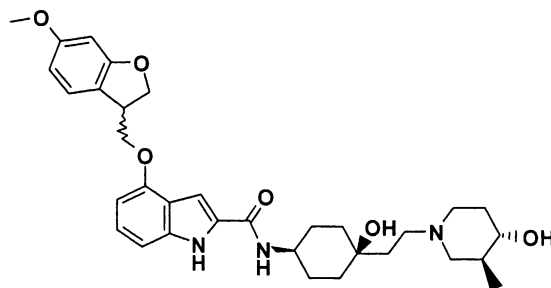


以與實例1相似之方式自4-[(S)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸**16h**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 548 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.48 (dd, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.47-1.81 (m, 10H), 1.27-1.42 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例9

4-((R,S)-6-甲氧基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



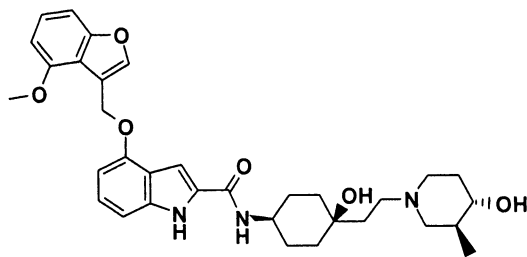
以與實例1相似之方式自4-((R,S)-6-甲氧基-2,3-二氫-苯

并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 **16i** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 578 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.99-7.06 (m, 2H), 6.52 (d, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.49 (dd, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.98 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.46-1.83 (m, 10H), 1.26-1.45 (m, 4H), 0.89 (d, 3H)。

實例 10

4-(4-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



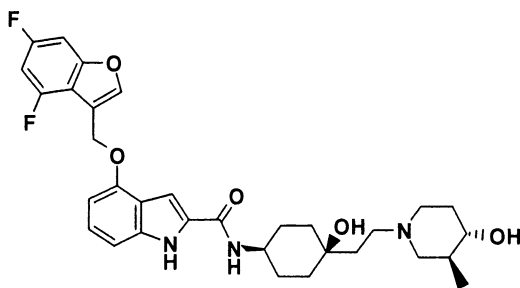
以與實例 **1** 相似之方式自 4-(4-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 (在 WO2005077932A2 中所述合成，化合物 **122**) 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.65 (d, 1H),

5.34 (s, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 10H), 1.22-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 11

4-(4,6-二氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



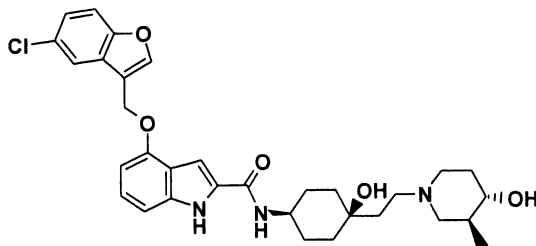
以與實例 1 相似之方式自 4-(4,6-二氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(在 WO2005077932A2 中所述合成，化合物 115)及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 582 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.72-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.22-1.43 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 12

4-(5-氯-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

基}-醯胺

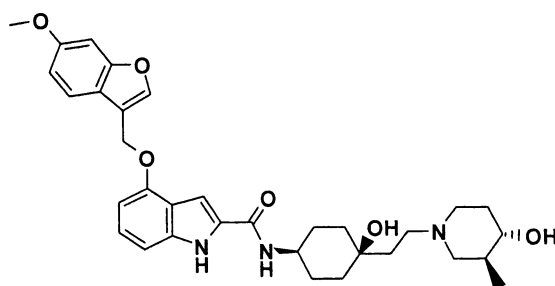


以與實例1相似之方式自4-(5-氯-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(在WO2005077932A2中所述合成，化合物113)及胺14合成此化合物。

MS (ESI): 581 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.53 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.46-1.8 (m, 10H), 1.23-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例13

4-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



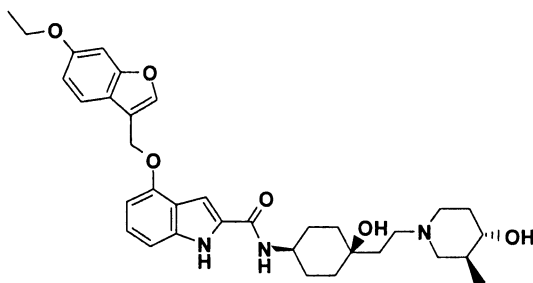
以與實例1相似之方式自4-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

基)-1H-吡啶-2-甲酸(在 WO2005077932A2 中所述合成, 化合物 120)及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.8 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.96 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.24-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

實例 14

4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



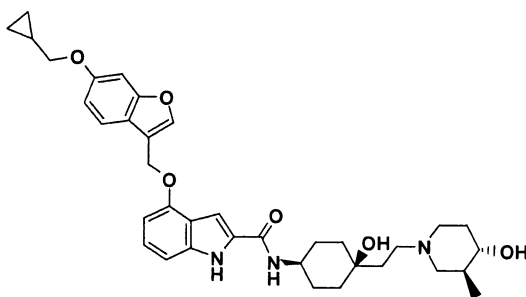
以與實例 1 相似之方式自 4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 30a 及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 590 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.3 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.7-3.9 (m, 3H), 3.0-3.25 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.5-

1.8 (m, 12H), 1.35 (t, 3H), 0.94 (d, 3H)。

實例 15

4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

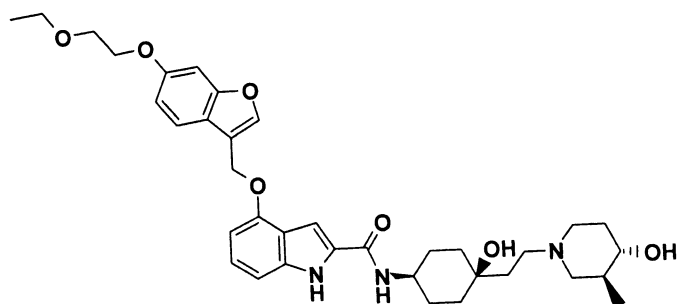


以與實例 1 相似之方式自 4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸 **30b** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 616 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.7 (br, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.7 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.65-3.9 (m, 2H), 2.5-3.5 (m, 6H), 1.3-2.0 (m, 13H), 0.92 (d, 3H), 0.55-0.6 (m, 2H), 0.3-0.38 (m, 2H)。

實例 16

4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

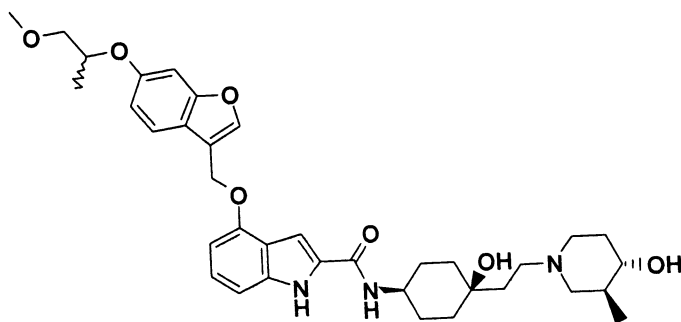


以與實例1相似之方式自4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸30c及胺14合成此化合物。

MS (ESI): 634 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 9.7 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.0 (br, 1H), 4.38 (br, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.5 (br, 1H), 2.7-2.9 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 14H), 1.13 (t, 3H), 0.9 (d, 3H)。

實例17

4-[6-((RS)-2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



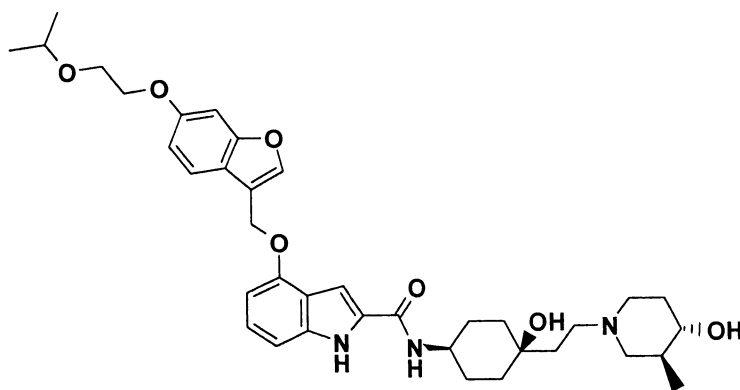
以與實例1相似之方式自4-[6-((RS)-2-甲氧基-1-甲基-乙

氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 **30d** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 634.4 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.1 (br, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.4 (br, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.65-3.9 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 5H), 3.18 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 12H), 1.23 (d, 3H), 0.9 (d, 3H)。

實例 18

4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



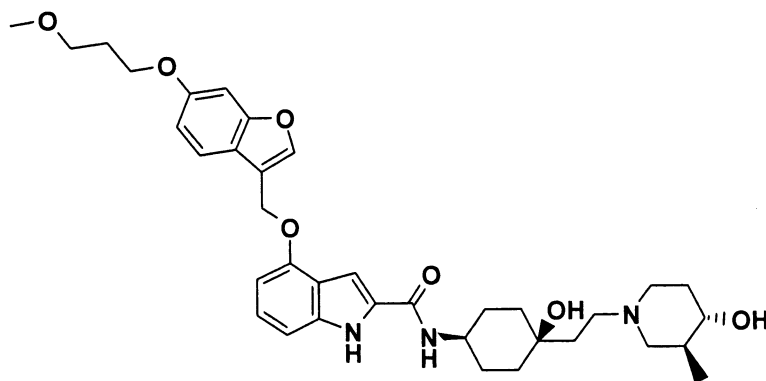
以與實例 1 相似之方式自 4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 **30e** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 648.4 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.9 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55

(d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 5.02 (br d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.1 (t, 2H), 3.7 (m, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.25-2.0 (m, 12H), 1.11 (d, 6H), 0.92 (d, 3H)。

實例 19

4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

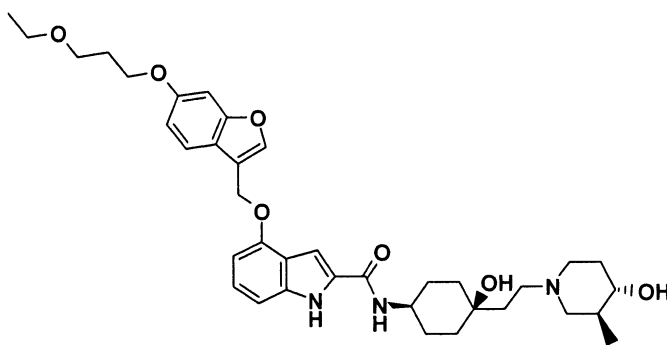


以與實例 1 相似之方式自 4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 **30f** 及胺 **14** 合成此化合物。
MS (ESI): 634 [M+H]⁺, 1H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 9.92 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (br, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.3-3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H),

1.25-2.0 (m, 13H), 0.92 (d, 3H)。

實例 20

4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

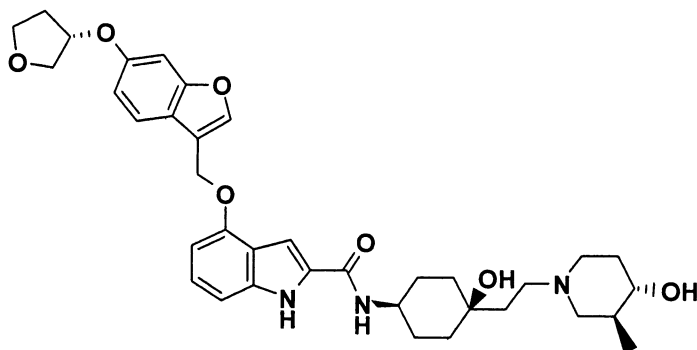


以與實例 1 相似之方式自 4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 30g 及胺 14 合成此化合物。
MS (ESI): 648.5 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.47 (s, 1H), 10.1 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.0-5.5 (br, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.35-3.45 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.25-2.0 (m, 14H), 1.10 (t, 3H), 0.92 (d, 3H)。

實例 21

4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-

六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

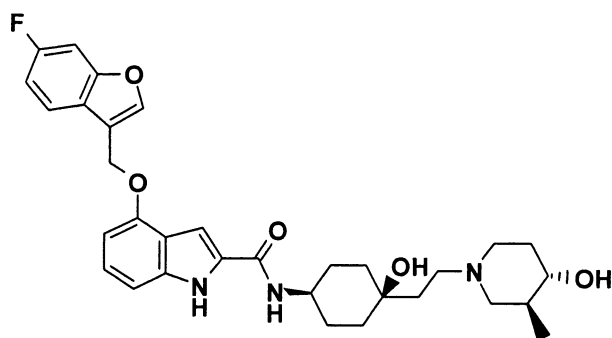


以與實例1相似之方式自4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吲哚-2-甲酸**30h**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 632 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.45 (s, 1H), 9.8 (br, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.07 (m, 1H), 5.0 (br, 1H), 4.4 (br, 1H), 3.6-3.95 (m, 5H), 2.6-2.9 (m, 3H), 2.38 (t, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.2-2.0 (m, 14H), 0.86 (d, 3H)。

實例22

4-(6-氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

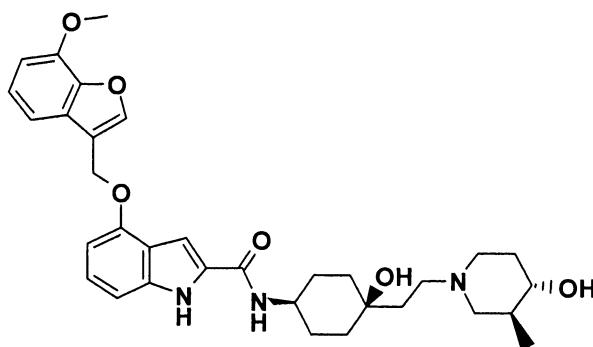


以與實例1相似之方式自4-(6-氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(在WO2005077932A2中所述合成，化合物106)及胺14合成此化合物。

MS (ESI): 564 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.73-2.95 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.2-1.44 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例23

4-(7-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



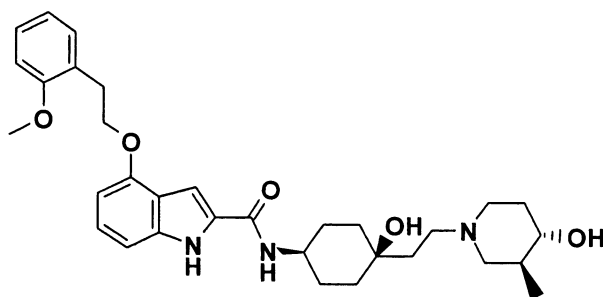
以與實例1相似之方式自4-(7-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吲哚-2-甲酸(在WO2005077932A2中所述合成，化合物106)及胺14合成此化合物。

基)-1H-吲哚-2-甲酸(在 WO2005077932A2 中所述合成, 化合物 119)及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 576 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.46 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.05-7.1 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.99 (br, 1H), 4.3 (br, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.8-3.4 (m, 7H), 1.91 (m, 2H), 1.5-1.8 (m, 7H), 1.34 (m, 4H), 0.92 (d, 3H)。

實例 24

4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



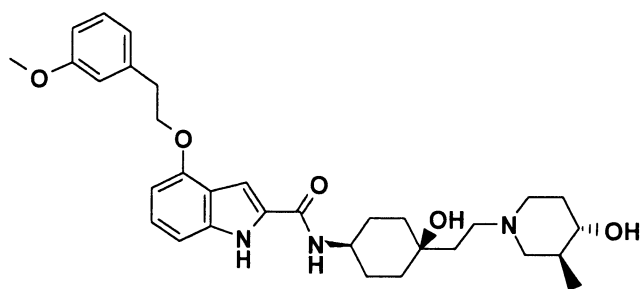
以與實例 1 相似之方式自 4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 16j 及胺 14 合成此化合物。

MS (ESI): 550 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.44 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (d, 0.5H), 7.54 (d, 0.5H), 7.2-7.32 (m, 4H), 6.96-7.05 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.1 (t, 2H), 2.93-3.06 (br m, 3H), 2.6-2.75 (br m, 2H), 1.41-

1.87 (m, 11H), 1.14-1.4 (m, 3H), 0.91 (d, 3H)。

實例 25

4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

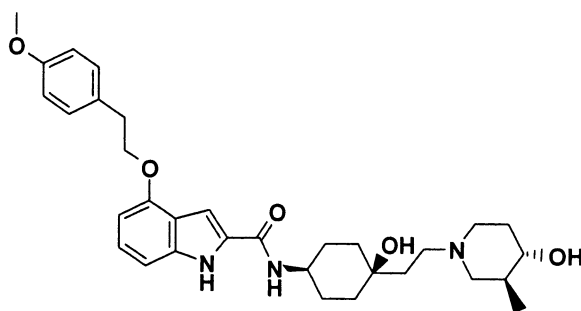


以與實例 1 相似之方式自 4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 **16k** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 550 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.41 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.93-7.05 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 3.74 (s, 3H, 且重疊 m, 1H), 3.09 (t, 2H), 2.75-2.96 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.47-1.81 (m, 10H), 1.21-1.45 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例 26

4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

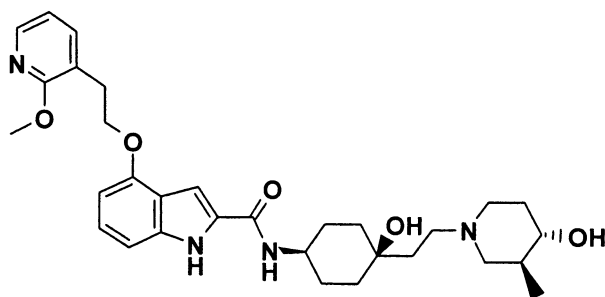


以與實例1相似之方式自4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸**16l**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 550 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.72 (s, 3H, 且重疊m, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.76-2.96 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.47-1.82 (m, 10H), 1.25-1.45 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例27

4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺



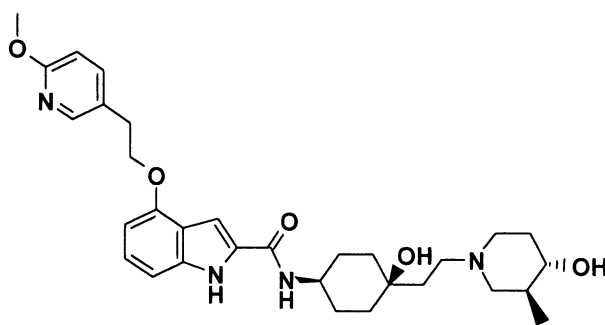
以與實例1相似之方式自4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸**16m**及胺**14**合成此化合物。

MS (ESI): 551 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.42

(s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.08 (t, 2H), 2.75-2.95 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.45-1.81 (m, 10H), 1.25-1.44 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例 28

4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

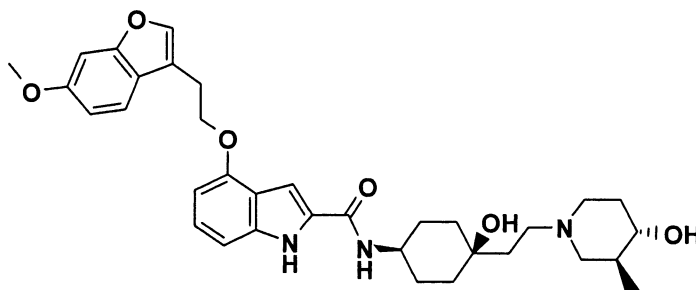


以與實例 1 相似之方式自 4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 **16n** 及胺 **14** 合成此化合物。

MS (ESI): 551 $[M+H]^+$, ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 11.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.06 (t, 2H), 2.77-2.94 (m, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.46-1.81 (m, 10H), 1.24-1.43 (m, 4H), 0.88 (d, 3H)。

實例 29

4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸
 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙
 基]-環己基}-醯胺



以與實例1相似之方式自4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-
 乙氧基]-1H-吲哚-2-甲酸16o及胺14合成此化合物。

MS (ESI): 590 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.34 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.74-2.93 (m, 3H), 2.41 (t, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46-1.8 (m, 10H), 1.25-1.42 (m, 4H), 0.87 (d, 3H)。

呈游離形式或呈醫藥上可接受之鹽形式的式I化合物作為(例如)CCR2及CCR5拮抗劑呈現頗具價值之藥理特性，如下文所述活體外試驗中所證明。

a) CCR2膜結合分析

使用SPA(閃爍親近分析)技術來顯示測試化合物可防止MCP-1與表現CCR2受體之細胞膜結合。穩定地表現hCCR2b基因之經轉染CHO-dukX細胞在MEM α培養基中生

長達介於70%與80%間之鋪滿狀態。在丟棄該培養基之後，添加30 ml含有1 mM EDTA之冰冷生理緩衝液並使用刮刀自平板去除該等細胞。在4°C下以800 g將細胞懸浮液離心10'並將細胞沈澱物重新懸浮於緩衝液中。使用Polytron PTI300D儀器(在28 000 RPM下)藉助冰實施細胞裂解2×30秒。藉由在4°C下於42 000 g下離心20分鐘來收集膜並對該膜實施第二輪裂解(Polytron, 28 000 RPM, 2×30秒，在冰上)。在4°C下於42 000 g下離心20分鐘後，將該等膜以2 mg/ml之蛋白濃度重新懸浮於緩衝液中並在-80°C下儲存。製備測試化合物存於100% DMSO中之10毫莫耳儲備溶液。在緩衝液中進一步稀釋測試化合物以產生用於測試之四倍濃度的溶液，分析得該濃度之範圍係 10^{-10} 至 10^{-5} M。在96孔板中以200 µl每孔之最終濃度實施SPA分析。按照下列順序向每個孔中添加各種組份：

- | | |
|-------|--|
| 50 µl | 緩衝液(+/-測試化合物) |
| 50 µl | 麥胚芽凝集素-SPA珠體(1.25 mg/孔)存於緩衝液中 |
| 50 µl | 經緩衝液稀釋至0.04 mg/ml (2 µg/孔)或50'000個細胞每孔的CCR2B膜懸浮液 |
| 50 µl | [^{125} I] MCP-1存於緩衝液中(60 pM最終濃度，2.5 µCi/平板) |

在添加所有組份後，密封該平板並在室溫下在持續振搖時培育90分鐘。在培育後，在室溫下於Sorvall RC3B離心機中在1000 RPM下將該平板離心4分鐘且用TOP COUNT儀

器 (Packard) 計數 (3分鐘每個孔)。使用淬滅校正計數來分析放射性配體結合。

式I化合物具有介於0.002與10 μM 間之 IC_{50} ：

以類似方式，建立大鼠、小鼠及獼猴CCR2受體之結合分析。鑒於CCR2拮抗劑之物質特異性，式I化合物對小鼠CCR2具有介於0.015與10 μM 間之 IC_{50} 且對大鼠CCR2具有介於0.020與10 μM 間之 IC_{50} 。

b) CCR2功能分析-趨化現象

使用人類外周血液單核細胞之micro-transwell趨化現象分析對CCR2拮抗劑進行特徵分析。藉由密度離心使用Ficoll-Paque梯度自供體血沈棕黃層分離人類外周血液單核細胞(PBMC)。在 -80°C 下洗滌冷凍自介面收集得PBMC直至使用時。使用MultiScreen-MIC 96-孔板及5- μm 孔聚碳酸酯過濾器實施趨化現象分析。在具有補充有1%非必需氨基酸、丙酮酸鈉、青黴素/鏈黴素、50 μM β -巰基乙醇及1%人類白蛋白之glutamax的RPMI1640中製備細胞懸浮液及MCP-1 (1 nM)。對冷凍PBMC進行解凍，洗滌並以 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 重新懸浮。為了評估該等化合物對CCR2-介導之趨化現象的抑制作用，製備作為2倍濃度溶液之細胞、MCP-1及化合物，混合並置於過濾板及接收板中。重要的是，應注意：以2000-倍莫耳過量在DMSO中預先稀釋化合物以便於在趨化現象分析中最終DMSO濃度為0.05 % (此DMSO濃度顯示對趨化現象沒有作用)。為了確保獲得均勻濃度，向頂部室(細胞)以及底部室(趨化因子)中添加化合

物。在37℃下於培養箱中遷移3小時後，自接收板小心地移除過濾板並丟棄。重新懸浮過濾板之遷移細胞並轉移至圓底96-孔板中，離心並重新懸浮於含有2% FCS及0.1% NaN₃之100 μl PBS中。以類似方式處理輸入細胞(100 μl)。為了計算特定遷移，添加存於20 μl緩衝液中之固定量的珠體(10000)並藉由流式細胞儀使用配備有AutoSampler MAS-1及CellQuest軟體之FACScalibur(針對PBMC及珠體確定設置)分析該懸浮液。根據其正向散射(FSC)及側向散射(SSC)圖識別單核細胞。使用下式： $((\% \text{單核細胞} / \% \text{珠體}) / (\% \text{輸入單核細胞} / \% \text{輸入珠體})) * 100$ 以輸入單核細胞百分比表達趨化現象。

c) CCR5功能分析-趨化現象

使用經人類CCR5轉染之小鼠前B細胞L1.2的micro-transwell趨化現象分析對CCR5拮抗劑進行特徵分析。使細胞在具有補充有1%非必需氨基酸、丙酮酸鈉、青黴素/鏈黴素、50 μM β-巰基乙醇之glutamax的RPMI1640(本文稱作完全RPMI)及10%加熱滅活FCS中生長。以小於 1.5×10^6 個細胞/ml之密度在培養基中按照常規保持該等細胞。在實驗前一天，稀釋該等細胞至 0.2×10^6 個細胞/ml之密度。使用MultiScreen-MIC 96-孔板及5-μm孔聚碳酸酯過濾器實施趨化現象分析。在含有1%人類白蛋白之完全RPMI中製備細胞懸浮液及MIP-1α稀釋液。向過濾板之孔中添加100 μl 2×10^6 個細胞/ml且隨後將該過濾板輕輕地置於含有150 μl培養基對照或既定MIP-1α稀釋液之接收板中。為

了評估該等化合物對CCR5-介導之趨化現象的抑制作用，製備作為2倍濃度溶液之細胞、MIP-1 α 及化合物，混合並置於過濾板及接收板中。重要的是，應注意：以2000-倍莫耳過量在DMSO中預先稀釋該等化合物使得在趨化現象分析中最終DMSO濃度為0.05%。為了確保獲得均勻濃度，向頂部室(細胞)以及底部室(MIP-1 α)中添加該等化合物。在37°C下於培養箱中遷移4小時後，自接收板小心地移除過濾板並丟棄。重新懸浮過濾板之遷移細胞並轉移至圓底96-孔板中，離心並重新懸浮於含有2% FCS及0.1% NaN₃之100 μ l PBS中。以類似方式處理輸入細胞(100 μ l)。為了計算特定遷移，添加存於20 μ l緩衝液中之固定量的珠體(10000)並藉由流式細胞儀使用配備有AutoSampler MAS-1及CellQuest軟體之FACScalibur(針對300-19細胞及珠體確定設置)分析該懸浮液。使用下式：
$$((\% \text{單核細胞} / \% \text{珠體}) / (\% \text{輸入單核細胞} / \% \text{輸入珠體})) * 100$$
以輸入單核細胞百分比表達趨化現象。

d) CCR5膜結合分析

使用人類CCR5以在CHO K1細胞中產生穩定轉染子。在使用125-I-MIP-1 α 作為配體之放射性配體結合分析中使用自此等CCR5轉染子製備得膜並測試式I化合物之抑制活性。以IC₅₀(即，達成[I-125]MIP-1 α 結合之50%抑制所需化合物濃度)報告數據。在此分析中，式I化合物具有介於0.004與10 μ M間之IC₅₀。

在此等分析中，式I化合物具有介於0.0002與10 μ M間之

IC₅₀。在附表中提供具體數據：

實例	CCR2 IC50 [nM]	實例	CCR2 IC50 [nM]
1	12.0	16	0.8
6	24.3	17	0.8
7	13.8	18	0.2
8	10.8	19	0.7
10	1.5	20	0.9
11	2.3	21	1.6
12	0.2	22	7.4
13	2.7	23	12.5
15	0.4		

實例	CCR5 IC50 [nM]	實例	CCR5 IC50 [nM]
1	13.2	15	4.8
3	13.8	13	5.8
6	27.0	16	2.9
7	11.9	18	3.3
8	58.5	20	3.2
10	10.6	21	9.0
12	0.5	23	12.1

本發明之藥劑作為CCR-2及CCR-5雙重拮抗劑係有效的。因此，本發明之藥劑可用於預防及治療CCR-2和CCR-5介導之疾病或醫學病況。CCR-2及CCR-5在白細胞運輸中起重要作用，具體而言，在單核細胞遷移至炎症位點中且因此本發明之藥劑可用於抑制單核細胞遷移，例如，在治療炎症性病況、過敏症及過敏性病況、自身免疫性疾病、慢性疼痛、移植排斥、涉及白細胞過濾、狹窄或再狹窄之

癌症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、骨關節炎及慢性疼痛中。

可用本發明之藥劑治療的疾病或病況包括：

炎症性或過敏性病況，包括呼吸系統過敏性疾病，例如，哮喘、過敏性鼻炎、COPD、超敏性肺病、超敏性肺炎、間質性肺病(ILD)(例如，特發性肺纖維化或與諸如RA、SLE等自身免疫性疾病相關之ILD)；慢性阻塞性肺病、過敏反應或超敏反應、藥物過敏症(例如，對青黴素或頭孢菌素過敏)及昆蟲刺傷過敏症；炎症性腸病，例如，克隆氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎；脊柱關節病、硬皮病；乾癬及炎症性皮膚病類，例如，皮炎、濕疹、異位性皮炎、過敏性接觸性皮炎、蕁麻疹；血管炎；

自身免疫性疾病，具體而言，係病因涉及炎症性組份之自身免疫性疾病，例如，關節炎(例如，類風濕性關節炎、關節炎慢性進育蚱、乾癬性關節炎及關節炎畸形)及風濕性疾病，包括涉及骨損傷之炎症性病況及風濕性疾病、炎症性疼痛、超敏症(包括氣道超敏症及表皮超敏症)及過敏症。可採用本發明抗體之特定自身免疫性疾病包括自身免疫性血液病(包括，例如，溶血性貧血、再生障礙性貧血、單純紅細胞性貧血及特發性血小板減少症)、全身性紅斑狼瘡、多軟骨炎、硬皮病、韋格納氏肉芽腫病(Wegener granulomatosis)、皮肌炎、慢性活動性肝炎、重症肌無力、乾癬、斯-瓊氏症候群(Steven-Johnson syndrome)、特發性啖性腹泄(idiopathic sprue)、自身免疫

性炎症性腸病(包括，例如，潰瘍性結腸炎、克隆氏病及刺激性腸症候群)、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏病(Behcet's disease)、內分泌性眼病、格雷夫斯氏病(Graves disease)、類肉瘤病、多發性硬化症、原發性膽汁性肝硬化、青少年糖尿病(I型糖尿病)、葡萄膜炎(前及後)、乾燥性角結膜炎及春季角結膜炎、間質性肺纖維化及腎小球腎炎(具有或不具有腎病症候群，例如，包括特發性腎病症候群或微小病變腎病)；

移植排斥(例如，在移植中，包括心、肺、組合之心-肺、肝、腎、胰臟、皮膚或角膜移植)，包括同種異體移植排斥或異種移植排斥或移植物抗宿主病及器官移植相關之動脈硬化；

動脈粥樣硬化；

涉及皮膚或器官之白細胞滲入的癌症；乳癌；

脈管系統(尤其是動脈，例如，冠動脈)之狹窄或再狹窄，包括由血管介入引起之狹窄或再狹窄以及血管內皮內細胞過度增生；

中風；

及其他涉及炎症性反應之疾病或病況，包括再灌注損傷、血液惡性腫瘤、細胞因子誘發之毒性(例如，敗血性休克或內毒素性休克)、多發性肌炎、皮肌炎及肉芽腫病包括肉瘤樣病；

傳染性疾病，包括HIV及AIDS。

應理解本文所用術語"治療"包括治療及預防模式之療

法，例如，與贅瘤形成治療、預防臨床或臨床前期明顯贅瘤形成發作之療法、或預防惡性細胞開始或阻止或逆轉癌變前期發展成惡性細胞以及預防或抑制贅瘤形成生長或轉移相關。在此上下文中，應理解本發明具體涵蓋本發明之化合物在抑制或防止皮膚癌(例如，繼UV光暴露後鱗狀或基底細胞癌，例如，由於長期暴露於日光而產生的細胞癌)發展中的用途。

本發明之藥劑尤其可用於治療骨骼及軟骨代謝疾病，包括骨關節炎、骨質疏鬆症及其他炎症性關節炎(例如，類風濕性關節炎)及骨損傷，通常包括年齡相關性骨質缺失，且具體而言，為牙周病。

本發明之藥劑亦可用於眼睛應用，其包括治療眼睛病症，具體而言，係眼睛炎症性病症、眼睛疼痛(包括與諸如PRK或白內障手術等眼睛手術相關之疼痛)、眼睛過敏症、各種病源之畏光、因抑制小樑網可誘導之糖皮質激素反應(TIGR)蛋白生成而產生的高眼內壓(在青光眼中)及乾眼病。

對於上述適應症而言，當然，適當劑量應視(例如)欲採用本發明之特殊藥劑、欲治療個體、投藥模式及所治療病況之特性及嚴重性而有所變化。然而，在預防用途中，令人滿意的結果通常指示在劑量為自約0.05 mg至約10 mg每公斤體重，更通常自約0.1 mg至約5 mg每公斤體重時獲得。預防用途之投藥頻率經常應在自約每周一次至約每3個月一次之範圍內，更通常地，在自約每2周一次至約每

10周一次之範圍內(例如，每4周或8周一次)。可以非經腸、靜脈內(例如，至肘前或其他周邊靜脈)、肌肉內或經皮下方式方便地投與本發明之藥劑。舉例而言，預防治療通常包括以每月一次至每2個至3個月一次或以更低頻率投與本發明之藥劑。

本發明之藥劑可與另一活性藥劑組合投與。適宜活性藥劑包括抗代謝物(例如，胺甲蝶呤)、抗-TNF藥劑(例如，Remicade[®](英夫利昔單抗)、Enbrel[®](依那西普(Etanercept))、Humira[®](阿達木單抗))、抗-IL-1藥劑(例如，pralnacasan、ACZ885)、核苷及非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、融合抑制劑及其他抗逆轉錄病毒劑。可同時、分開或相繼投與該(等)活性藥劑與本發明之藥劑。

可以習知方式製備本發明之醫藥組合物。本發明之組合物較佳以凍乾形式提供。為了即刻投藥，將本發明之組合物溶於適宜水性載劑中，例如，注射用無菌水或無菌緩衝生理鹽水。倘若考慮到需要製備藉由輸注(而非以濃注方式)投與的較大體積溶液，則較佳地在調配時將人類血清白蛋白或患者自身肝素化血液納入鹽水中。所存在過量此生理惰性蛋白可藉由吸附至容器壁及用於輸注溶液之輸液管來防止抗體損失。倘若使用白蛋白，則適宜濃度為佔鹽水溶液之自0.5至4.5重量%。

可藉由任一習知途徑投與本發明之藥劑，例如，經口，例如，呈可飲用溶液、片劑或膠囊形式；或非經腸，例

如，呈可注射溶液或懸浮液形式。一般地，較佳全身投與口服劑型，但對於某些適應症而言，本發明之藥劑亦可經局部或表皮投與，例如，呈表皮用乳霜或凝膠或類似製劑形式，或者對於眼部應用之目的而言，呈眼用乳霜、凝膠或滴眼劑製劑形式；或可藉由吸入投藥，例如，對於治療哮喘而言。用於口服投藥之適宜單位劑型包括(例如)自25至250 mg本發明藥劑每個單位劑量。

本發明之藥劑通常具有較佳藥物動力學特徵，即，(例如)隨時間相對迅速地消除。較迅速消除通常表明改良之耐藥性或通常與較少副作用相關。此可藉由測定(例如)CCR2受體隨時間之受體佔據來評估。

可在96-孔板中實施受體佔據分析。用5微升MCP-1溶液(用於評估報價曲線之若干濃度)培育45微升剛剛獲得的血液試樣。該MCP-1溶液之濃度係自0.01至100奈莫耳，藉此在具有補充有1%非必需氨基酸、丙酮酸鈉、青黴素/鏈黴素、50微升 β -巰基乙醇及1%人類白蛋白之glutamax的RPMI1640中製備若干稀釋液。

該培育在37°C下進行30 min且隨後藉由添加180微升BD FACS裂解溶液來終止該培育繼而離心。重複該裂解液添加及離心一次且隨後用冰冷FACS緩衝液(含有2% FCS及0.1% NaN_3 之FBS)洗滌殘餘細胞。立刻，用抗體染色細胞以供FACS分析。

現在用FITC-結合抗-CD14、PE-結合抗-HLA-DR及APC-結合抗-CCR2對該等細胞進行三重染色。將該等抗體稀釋

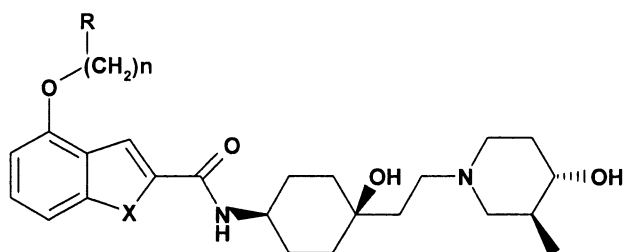
成FACS緩衝液，其補充有3 mg/ml人類IgG且以25微升總量在冰上實施染色30 min。用冷FACS緩衝液洗滌染色細胞兩次且隨後藉由流式細胞儀使用FACScalibur及CellQuest軟體進行分析。測定CCR2在CD-14-及HLA-DR-陽性單核細胞上之表現並以平均螢光強度(MFI)表達。以對照染色之百分比表達相對CCR2表現。

對於本發明之化合物而言，所揭示數據顯示當與此項技術中現存化合物相比時在24小時後受體封阻明顯減少。

實例編號	劑量(mg/kg)	以%表示之2小時後受體封阻	以%表示之24小時後受體封阻
WO05/077932 (實例42)	10	100	97.2
WO05/077932 (實例86)	10	93.2	92.9
WO05/077932 (實例98)	10	92.5	88.3
本發明(實例15)	10	103.2	42.6
本發明(實例16)	10	78.1	21.6
本發明(實例18)	10	88.2	43.5

五、中文發明摘要：

本發明提供一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥酯：

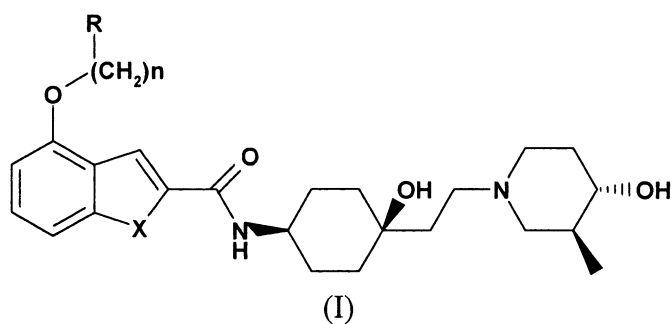


(I)

其中變數R及X在本說明書中定義。

六、英文發明摘要：

A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug ester thereof:

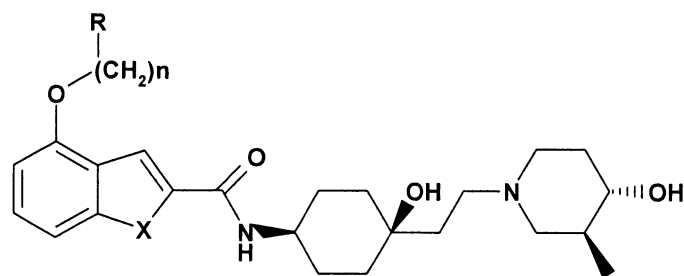


(I)

wherein the variants R and X are defined in the specification.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯或前藥，



(I)

其中：

X係CH₂或NH；

n為1或2；

R係選自C3-C18環烷基、C3-C18雜環烷基、C3-C18雜芳基、C3-C18芳基；

R視情況稠合至選自C3-C8環烷基、C3-C8雜環烷基、C3-C8芳基及C3-C8雜芳基之基團B；

且R及B各自獨立地未經取代或經R1取代，R1表示一個或多個獨立地選自下列之基團：鹵素、C1-C7烷氧基、氧代基、C1-C7烷基、C1-C7烷氧基-C1-C7烷氧基、C2-C7烯基、C2-C7烯基氧基、胺基、胺基羰基、胺基甲醯基、單-或二-C1-C7烷基胺基、羥基、氰基、巰基、C₁-C₇烷氧基羰基、芳基、雜芳基、羧基、硫基、磺醯基；R1自身未經取代或經一個或多個選自下列之基團取代：鹵素、羥基、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C2-C7烯基、C2-C7烯基氧基、胺基、胺基羰基、胺基甲醯基、單-或二-C1-C7烷基胺基、羥基、氰基、巰基、

C₁-C₇烷氧基羰基、芳基、雜芳基、羧基。

2. 如請求項1之化合物，其中X係NH。
3. 如請求項1或2之化合物，其中R係C₃-C₁₈雜芳基且R及B各自獨立地未經取代或經如請求項1中所定義的R₁取代。
4. 如請求項3之化合物，其中R係苯并呋喃基。
5. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

4-環丁基甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(四氫-呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(2-氯-噻唑-4-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡

啉-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6,6-二甲基-4-氧代基-4,5,6,7-四氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[(S)-1-(2,3-二氫-苯并呋喃-3-基)甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-((R,S)-6-甲氧基-2,3-二氫-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(4,6-二氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(5-氯-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-乙氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙

基]-環己基}-醯胺

4-(6-環丙基甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(2-乙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-((RS)-2-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(2-異丙氧基-乙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(3-甲氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-[6-(3-乙氧基-丙氧基)-苯并呋喃-3-基甲氧基]-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-{6-[(S)-(四氫-呋喃-3-基)氧基]-苯并呋喃-3-基甲氧基}-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-環己基}-醯胺

4-(6-氟-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-

環己基}-醯胺

4-(7-甲氧基-苯并呋喃-3-基甲氧基)-1H-吡啶-2-甲酸
{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙
基]-環己基}-醯胺

4-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥
基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-
環己基}-醯胺

4-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥
基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-
環己基}-醯胺

4-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸 {4-羥
基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙基]-
環己基}-醯胺

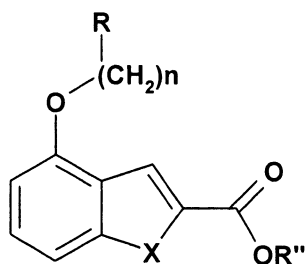
4-[2-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸
{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙
基]-環己基}-醯胺

4-[2-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲酸
{4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙
基]-環己基}-醯胺

4-[2-(6-甲氧基-苯并呋喃-3-基)-乙氧基]-1H-吡啶-2-甲
酸 {4-羥基-4-[2-((3S,4S)-4-羥基-3-甲基-六氫吡啶-1-基)-
乙基]-環己基}-醯胺。

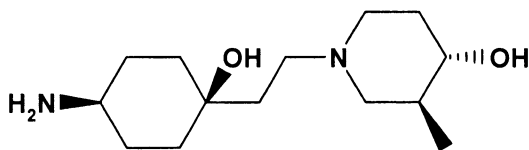
6. 如請求項1或2之化合物，其係使用作為用於預防、改善
或治療自身免疫性或炎症性疾病或病況之藥物。

7. 如請求項1或2之化合物，其係作為用於預防、改善或治療HIV感染或AIDS之藥物。
8. 一種製備如請求項1所定義之式(I)化合物之方法，其包括使式(III)化合物與式(IV)化合物反應：



(III)

其中 R'' 係 H 或 C₁-C₇ 烷基，



(IV)

及回收所得呈游離形式或鹽形式之式(I)化合物。

9. 一種可藉由如請求項8之方法獲得之化合物。
10. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1之化合物以及醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。
11. 一種如請求項1之化合物在製備用於治療自身免疫性或炎症性疾病或病況之藥物的用途。
12. 一種如請求項1之化合物在製備用於治療HIV感染或AIDS之藥物的用途。
13. 一種如請求項1之化合物在製備用於抑制趨化因子受體或巨噬細胞蛋白或減少個體炎症治療之藥物的用途。

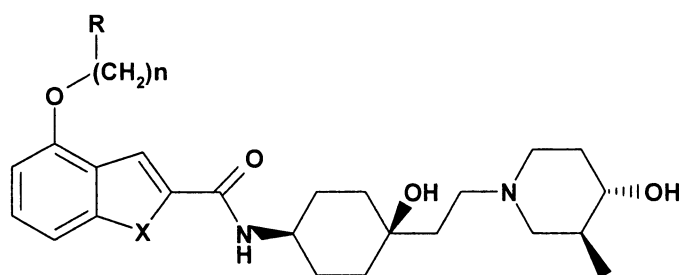
14. 一種如請求項1之化合物與一種或多種藥劑之組合在治療炎症性或自身免疫性疾病或病況或HIV或AIDS的用途，該藥劑係選自下列：胺甲蝶呤、抗-TNF藥劑、抗-IL-1藥劑、核苷或非核苷逆轉錄酶抑制劑、HIV蛋白酶抑制劑、融合抑制劑及抗逆轉錄病毒劑。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)