



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I403319B1

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098122461

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 02 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/192 (2006.01)* *A61K31/42 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61P37/08 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P11/06 (2006.01)*
A61P11/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/03 美國 61/078,311

(71)申請人：潘米拉製藥公司 (美國) PANMIRA PHARMACEUTICALS, LLC (US)
美國(72)發明人：哈清恩 約翰 豪爾 HUTCHINSON, JOHN HOWARD (US)；塞德斯 湯瑪士
瓊 SEIDERS, THOMAS JON (US)；王 鮑伊 WANG, BOWEI (US)；阿魯達 潔
妮 M ARRUDA, JEANNIE M. (US)；史蒂恩 布萊恩 安德魯 STEARNS, BRIAN
ANDREW (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/005909A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：31 項 圖式數：7 共 0 頁

(54)名稱

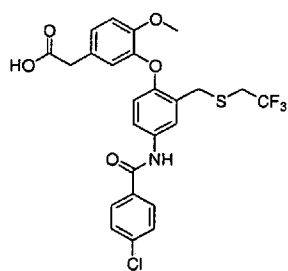
前列腺素 D₂ 受體之雜烷基拮抗劑HETEROALKYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D₂ RECEPTORS

(57)摘要

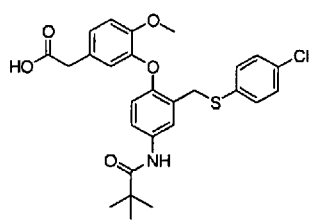
本發明描述作為 PGD₂ 受體拮抗劑之化合物。本發明亦描述包括本文所述之化合物之醫藥組合物，以及單獨或與其它化合物組合使用該等 PGD₂ 受體拮抗劑治療呼吸、心血管及其它 PGD₂ 依賴性或 PGD₂ 介導之病狀或疾病之方法。

Described herein are compounds that are antagonists of PGD₂ receptors. Also described are pharmaceutical compositions that include the compounds described herein, and methods of using such antagonists of PGD₂ receptors, alone or in combination with other compounds, for treating respiratory, cardiovascular, and other PGD₂ -dependent or PGD₂ -mediated conditions or diseases.

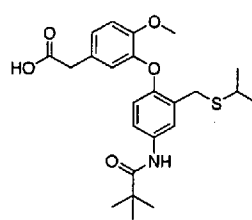
(無元件符號說明)



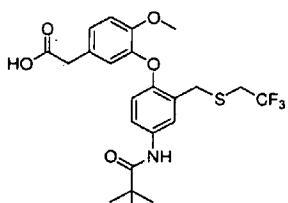
化合物1



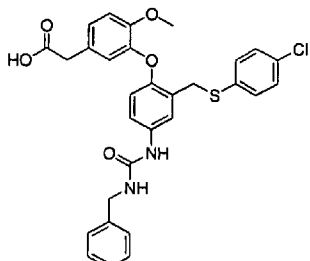
化合物5



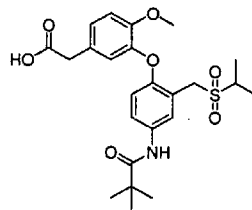
化合物9



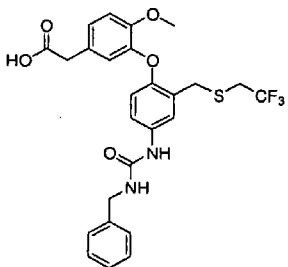
化合物2



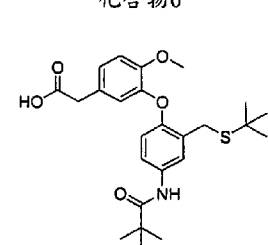
化合物6



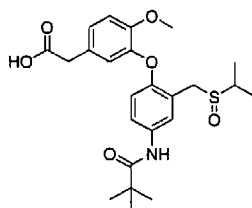
化合物10



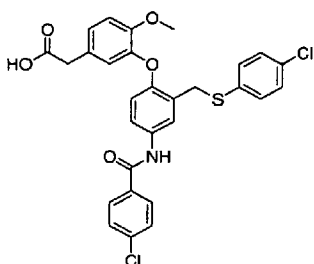
化合物3



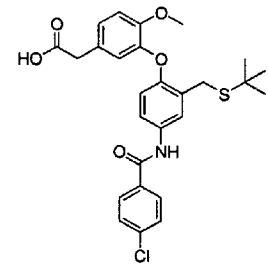
化合物7



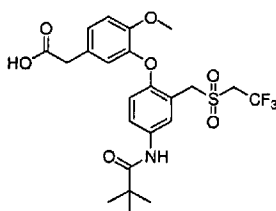
化合物11



化合物4



化合物8



化合物12

圖1

發明專利說明書

公告本

(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：98122461

※申請日：98.1.2

※IPC 分類：~~C11C~~ A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

前列腺素D₂受體之雜烷基拮抗劑

HETEROALKYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D₂
RECEPTORS

二、中文發明摘要：

本發明描述作為PGD₂受體拮抗劑之化合物。本發明亦描述包括本文所述之化合物之醫藥組合物，以及單獨或與其它化合物組合使用該等PGD₂受體拮抗劑治療呼吸、心血管及其它PGD₂依賴性或PGD₂介導之病狀或疾病之方法。

三、英文發明摘要：

Described herein are compounds that are antagonists of PGD₂ receptors. Also described are pharmaceutical compositions that include the compounds described herein, and methods of using such antagonists of PGD₂ receptors, alone or in combination with other compounds, for treating respiratory, cardiovascular, and other PGD₂-dependent or PGD₂-mediated conditions or diseases.

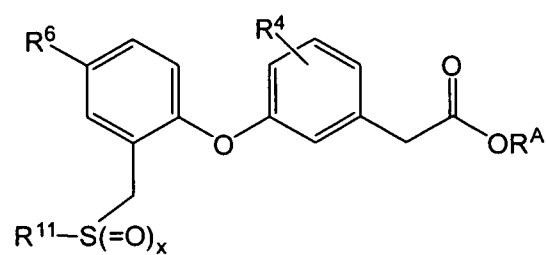
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明描述化合物、製備該等化合物之方法、包含該等化合物之醫藥組合物，及使用該等化合物治療、預防或診斷與前列腺素D₂相關之疾病或病狀的方法。

本申請案主張2008年7月3日申請名稱為「HETEROALKYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D₂ RECEPTORS」之美國臨時專利申請案第61/078,311號之優先權，該申請案係以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

前列腺素具有廣泛的活性，且在疼痛及發炎中具有公認的作用。前列腺素D₂(PGD₂)係由肥大細胞、巨噬細胞及Th2淋巴細胞回應於諸如哮喘、鼻炎及異位性皮膚炎之疾病之局部組織損傷及過敏性發炎而產生。PGD₂結合多種受體，該等受體包含血栓素型前列腺素(TP)受體、PGD₂受體(DP，亦稱為DP₁)及表現於Th2細胞上之化學引誘劑受體同源性分子(CRTH2，亦稱為DP₂)。

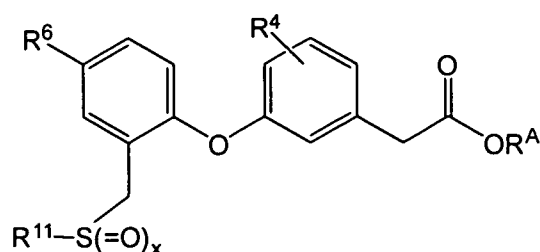
【發明內容】

本發明提供用於(a)診斷、預防或治療過敏性與非過敏性發炎、(b)減輕與發炎相關之負面症候及症狀及/或(c)控制免疫、增生性病症之化合物、醫藥組合物及方法。該等病症可能由一或多種遺傳性、醫源性、免疫性、感染性、致癌性、毒性、手術及/或外傷病因引起。在一態樣中，本文描述之方法、化合物、醫藥組合物及藥品包含PGD₂受

體之拮抗劑。在一態樣中，本文描述之方法、化合物、醫藥組合物包含DP₂-拮抗劑。

在一態樣中，本文提供式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之前藥及醫藥學上可接受之溶劑合物，其為DP₂-拮抗劑，且用於治療患有一或多種PGD₂依賴性病狀或疾病的哺乳動物，該等PGD₂依賴性病狀或疾病包括(但不限於)哮喘、鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺循環血壓過高、間質性肺纖維化、關節炎、過敏、牛皮癬、發炎性腸病、成人呼吸窘迫症候群、心肌梗塞、動脈瘤、中風、癌症、傷口癒合、內毒素休克、疼痛、發炎性病狀、嗜伊紅血球食道炎、嗜伊紅血球相關性胃腸病症(EGID)、特發性嗜伊紅血球增多症候群、耳炎、氣道縮窄、黏液分泌、鼻充血、微血管通透性增加及嗜伊紅血球募集、蕁麻疹、竇炎、血管性水腫、過敏性反應、慢性咳嗽及徹奇-斯全司症候群(Churg Strauss syndrome)。

在一態樣中，提供具有式(I)結構之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥學上可接受之溶劑合物或醫藥學上可接受之前藥：



式(I)

其中，

R^A 為 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為 H、鹵素、-CN、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 異烷基；

R^6 為 $NR^{13}S(=O)_2R^{12}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NHC(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$ 或 $-NR^{13}C(=O)OR^{12}$ ；

R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 異烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之 5 員異芳基、經取代或未經取代之 6 員異芳基或 $-C_1$ - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)；

R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 異烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之苯甲基、經取代或未經取代之 6 員異芳基或 $-C_1$ - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)；

R^{13} 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；或

與同一 N 原子連接之 R^{12} 及 R^{13} 與其所連接之該 N 原子一起形成經取代或未經取代之 C_2 - C_6 異環烷基；

x 為 0、1 或 2。

在一態樣中，本文提供表 1 中提供之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽、醫藥活性代謝物、醫藥學上可接受之前藥及醫藥學上可接受之溶劑合物。

式(I)化合物為DP₂之拮抗劑。

在一態樣中，本文提供包含治療有效量之式(I)化合物之醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包含至少一種選自賦形劑、稀釋劑及載劑之醫藥學上可接受之非活性成份。

在某些實施例中，本文提供治療哺乳動物之PGD₂依賴性病狀或疾病的方法其包含向哺乳動物投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一態樣中，式(I)化合物係用於治療或預防發炎性疾病或病狀。發炎性病狀包括(但不限於)哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺循環血壓過高、間質性肺纖維化、動脈硬化(atherosclerosis)動脈粥樣硬化、主動脈瘤、心肌梗塞及中風。

在一特定態樣中，本文提供治療哺乳動物之哮喘之方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之本文提供之化合物。

在另一態樣中，式(I)化合物係用於治療或預防免疫病症，包括(但不限於)過敏或對內源性或外源性抗原之過度或不當反應。在某些實施例中，免疫病症之特徵為不伴隨發炎之免疫失調。

在其他態樣中，該等疾病或病狀屬醫源性，且PGD₂增加或異常局部化係由其他療法或醫學或手術程序誘發。在其他實施例中，PGD₂依賴性或PGD₂介導之病狀或疾病係由手術引起。

另一態樣為治療哺乳動物之呼吸疾病或病狀之方法，其包含向該哺乳動物投與至少一次治療有效量之至少一種式(I)化合物。在此態樣之另一實施例中，呼吸疾病為哮喘。在此態樣之另一實施例中，呼吸疾病包括(但不限於)哮喘、成人呼吸窘迫症候群、過敏性(外因性)哮喘、非過敏性(內因性)哮喘、急性重度哮喘、慢性哮喘、臨床性哮喘、夜間哮喘、過敏誘發之哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、運動誘發之哮喘、嗜中性白血球哮喘、等二氧化碳換氣過度、兒童時期發作哮喘、成人時期發作哮喘、咳嗽變異型哮喘、職業性哮喘、類固醇抗性哮喘、季節性哮喘、季節過敏性鼻炎、常年過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎或肺氣腫)、肺循環血壓過高、間質性肺纖維化及/或氣道發炎及囊腫性纖維化及低氧。

在另一態樣中，本文描述之化合物係用於治療哺乳動物之鼻炎。在此態樣之另一實施例中，本文描述之化合物係用於治療過敏性過敏性(外因性)鼻炎、非過敏性(內因性)鼻炎、慢性鼻炎、抗原誘發之鼻炎、阿司匹林敏感性鼻炎、兒童時期發作鼻炎、成人時期發作鼻炎、職業性鼻炎、類固醇抗性鼻炎、季節性鼻炎、常年性鼻炎、鼻竇炎及鼻息肉。

另一態樣為治療慢性阻塞性肺病之方法，其包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。在此態樣之另一實施例中，慢性阻塞性肺病包括(但不限於)慢性支氣管炎及/或肺氣腫、肺循環血壓過高、間質性肺纖維化及/或氣

道發炎及囊腫性纖維化。

另一態樣為預防哺乳動物之黏液分泌增加及/或水腫之方法，其包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。

另一態樣為預防嗜伊紅血球及/或嗜鹼性白血球及/或樹突細胞及/或嗜中性白血球及/或單核細胞或Th2細胞募集之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之式(I)化合物。

另一態樣為治療或預防眼部發炎、結膜炎、視網膜炎、鞏膜炎、葡萄膜炎、過敏性結膜炎、春季角膜結膜炎及乳頭狀結膜炎之方法，其包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。

在另一態樣中，式(I)化合物係用於治療或預防疼痛。

另一態樣為預防或治療涉及嗜伊紅血球募集或活化之急性或慢性病症的方法，其包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。

另一態樣為治療皮膚之發炎性反應之方法，其包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。皮膚之發炎性反應包括例如牛皮癬、皮膚炎、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、濕疹、蕁麻疹、痤瘡、水泡性病變、膠原蛋白病、川崎氏症(Kawasaki Disease)、休拉二氏症候群(Sjogren-Larsson Syndrome)、傷口癒合及疤痕形成。另一態樣為減少皮膚、關節或其它組織或器官的牛皮癬病變之方法，其包含向哺乳動物投與有效量之式(I)化合物。另一態樣為減少皮膚、關節或其它組織或器官的牛皮癬病變之方法，其

包含向哺乳動物投與至少一次有效量之式(I)化合物。

另一態樣為調節對內源性或外源性抗原之免疫反應的方法。另一態樣為治療對攝入之外源性物質之急性或慢性過敏反應的方法，該等外源性物質為諸如食物(例如花生)或藥物(例如青黴素、非類固醇消炎藥或類似物)。

另一態樣為式(I)化合物用於製造治療哺乳動物之發炎性疾病或病狀之藥品的用途，其中至少一種PGD₂相關性蛋白質之活性造成該發炎性疾病或病狀的病理學及/或症狀。在此態樣之一實施例中，PGD₂途徑蛋白質為DP2。在此態樣之另一或其他實施例中，該等發炎性疾病或病狀為呼吸、心血管或增生性疾病。

「心血管疾病或病狀」係指影響心臟或血管或兩者之疾病，包括(但不限於)心律不整(心房、心室或兩者)；動脈粥樣硬化及其後遺症；心絞痛；心律紊亂；心肌缺血；心肌梗塞；心臟或血管動脈瘤；血管炎；中風；四肢、器官或組織之周邊阻塞性動脈病；腦、心臟或其它器官或組織之缺血後再灌注損傷；內毒性、手術或外傷性休克；高血壓；瓣膜性心臟病；心臟衰竭；血壓異常；休克；血管收縮(包括與偏頭痛相關者)；血管異常；發炎；侷限於單一器官或組織之機能不全。

任何前述態樣為其他實施例，其中(a)對哺乳動物全身性投與有效量之化合物；及/或(b)對哺乳動物經口投與有效量之化合物；及/或(c)對哺乳動物靜脈內投與有效量之化合物；及/或(d)藉由吸入投與有效量之化合物；及/或(e)藉

由經鼻投藥投與有效量之化合物；及/或(f)對哺乳動物藉由注射投與有效量之化合物；及/或(g)對哺乳動物局部(皮膚)投與有效量之化合物；及/或(h)藉由眼部投藥投與有效量之化合物；及/或(i)對哺乳動物經直腸投與有效量之化合物。

任何前述態樣為包含單次投與有效量之化合物的其他實施例，包括(i)投與化合物一次；(ii)在一天時段內對哺乳動物多次投與化合物；(iii)持續投與；或(iv)連續投與之其他實施例。

任何前述態樣為包含多次投與有效量之化合物的其他實施例，包括(i)每天投與化合物一次；(ii)每天投與化合物二次；(iii)在包括每日投與一段時間之後，停止投藥至少一天的循環內投與化合物；或(iv)在包括每日投與一段時間之後為至少一天包括使所投與化合物之每日量之劑量降低的循環內投與化合物之其他實施例。

涉及治療PGD₂依賴性疾病或病狀之任何前述態樣為包含除投與具有式(I)結構之化合物外亦投與至少一種添加劑之其他實施例。

涉及預防或治療發炎之任何前述態樣為包含以下之其他實施例：(a)監測哺乳動物之發炎；(b)量測哺乳動物之支氣管收縮；(c)量測哺乳動物之嗜伊紅血球及/或嗜鹼性白血球及/或樹突細胞及/或嗜中性白血球及/或單核細胞或淋巴細胞募集；(d)監測哺乳動物之黏液分泌；(e)量測哺乳動物之黏膜水腫。

本文描述之化合物、方法及組合物之其它目的、特徵及優勢將由以下實施方式而變得顯而易見。然而應瞭解，同時說明特定實施例之實施方式及特定實例僅以說明之方式給出，因為對於熟習此項技術者而言，本發明之精神及範疇內之各種改變及修改將因此實施方式而變得顯而易見。

【實施方式】

前列腺素 D_2 (PGD_2) 為來源於環加氧酶及 PGD_2 合成酶對花生四烯酸之代謝作用的酸性脂質。 PGD_2 由肥大細胞、巨噬細胞及 Th2 淋巴細胞回應於局部組織損傷以及回應於諸如哮喘、鼻炎及異位性皮膚炎中觀察到之過敏性發炎所產生。施用於支氣管氣道之外源性 PGD_2 引起多種為急性哮喘之特徵之反應。

DP_2 之活化與 Th2 淋巴細胞、嗜伊紅血球及嗜鹼性白血球之趨化性及活化有關。 PGD_2 結合 DP_2 並經由細胞內鈣含量之 G_i 依賴性升高及環狀 AMP 減少介導其許多作用。在 Th2 淋巴細胞中， DP_2 活化亦刺激 IL4、IL5 及 IL13 細胞因子的產生。此等細胞因子與多種生物作用有關，包括例如免疫球蛋白 E 產生、氣道反應、黏液分泌及嗜伊紅血球募集。

在腦及中樞神經系統中， PGD_2 產生並認為在疼痛感知與睡眠調節中起作用。在其它組織中， PGD_2 主要在免疫球蛋白 E (IgE) 活化之肥大細胞中及較低程度上在巨噬細胞、樹突細胞、T 輔助 2 (Th2) 淋巴細胞及其它白血球中產生。在細胞中， PGD_2 快速代謝並轉化為其它下游效應物，包括 $\Delta^{12}PGJ_2$ 、 $9\alpha,11\beta PGF_2$ 、13,14-二氫-15-酮基- PGD_2

及15-去氧- $\Delta^{12,14}$ PGD₂。

肥大細胞來源之PGD₂回應於過敏原攻毒以高濃度產生。當將PGD₂施用於活體內製劑或藉由遺傳操縱工程改造其過量產生時在臨床前物種之研究中觀察到以下特徵：導致紅斑(潮紅)之血管舒張及水腫增強(風疹塊)、嗜伊紅血球及Th2淋巴細胞募集、調節Th2-細胞因子產生、支氣管收縮。

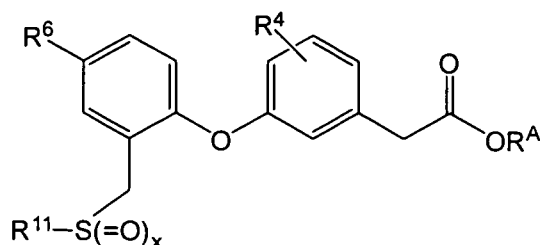
將PGD₂注射至人類皮膚中顯示造成長久的紅斑，增強其它介體對人類皮膚硬結及白血球浸潤的作用，並在大鼠皮膚中增強水腫形成。此等PGD₂作用極可能如同其它血管舒張劑前列腺素一般可歸因於流入發炎病變中血流量增加，且因此極有可能主要由DP₁受體介導。雖然此等觀察結果厘清了DP₁介導PGD₂的血管作用，但PGD₂促進與發炎相關之細胞變化的能力並不歸因於對DP₁之作用。

大部分PGD₂之促發炎活性係經由與DP₂之相互作用。DP₂為一種G蛋白偶聯受體，且一般在Th2淋巴細胞、嗜伊紅血球及嗜鹼性白血球中高度表現。DP₂活化直接用來活化及募集Th2淋巴細胞及嗜伊紅血球。經活化Th2淋巴細胞產生並分泌發炎性細胞因子，包括IL4、IL5及IL13。雖然以與DP₁類似之親和力結合PGD₂，但DP₂在結構上與DP₁並無關聯，且其經由不同的機制傳輸信號，其中DP₂之作用係經由細胞內鈣含量之Gi依賴性增加及環狀AMP之細胞內含量減少所介導。DP₂活化對回應於諸如鼻腔黏膜、支氣管氣道及皮膚之組織中之過敏性攻毒而發生的嗜伊紅血

球募集非常重要。施用 PGD_2 或選擇性 DP_2 促效劑均會惡化及增強肺及皮膚中之過敏性反應。 DP_2 活化似乎在介導過敏性反應中起重要作用。使用 DP_2 受體之 PGD_2 活化拮抗劑尤其為處理發炎性疾病或病狀、呼吸疾病或病狀、過敏性疾病或病狀(諸如哮喘、鼻炎及皮膚炎)之發炎性組份的方法。

化合物

式(I)化合物具有如下結構：



式(I)

其中，

R^A 為 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為 H、鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 異烷基；

R^6 為 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ ；

R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 異烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之 5 員異芳基、經取代或未經取代之 6 員異芳基或 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-(經取代

或未經取代之苯基)；

R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 異烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之苯甲基、經取代或未經取代之6員異芳基或- C_1 - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)；

R^{13} 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；或

與同一 N 原子連接之 R^{12} 及 R^{13} 與其所連接之該 N 原子一起形成經取代或未經取代之 C_2 - C_6 異環烷基；

x 為 0、1 或 2。

對於任何及所有該等實施例而言，取代基可選自所列選項之子集。

舉例而言，在一些實施例中， R^A 為 H 或 C_1 - C_4 烷基。在其他實施例中， R^A 為 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些實施例中， R^A 為 H。

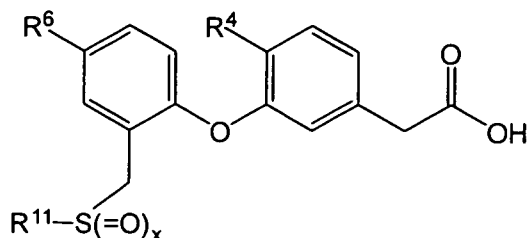
在一些實施例中，x 為 0(硫化物)。在一些實施例中，x 為 1(亞碲)。在一些實施例中，x 為 2(碲)。

在一些實施例中， R^4 為 H、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基。在一些實施例中， R^4 為 F、Cl、Br、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基。

在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之5員異芳基或- C_1 - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基或- C_1 - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

在一些實施例中，式(I)化合物具有式(II)之結構：



式(II)。

在一些實施例中， R^4 為H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHCH_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中， R^4 為F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHCH_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 。在一些實施例中， R^4 為 $-OCH_3$ 。

在一些實施例中， R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 異烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯甲基或- C_1 - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

在一些實施例中， R^{13} 為H或 $-CH_3$ 。在一些實施例中， R^{13} 為H。

在一些實施例中， R^6 為 $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NHC(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$ 或 $-NR^{13}C(=O)OR^{12}$ 。在一些實施例中， R^6 為 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NHC(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$

或 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 。在一些實施例中， R^6 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 。在一些實施例中， R^6 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 或 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 。

在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基或 $-\text{C}_1$ - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。在一些實施例中， R^{11} 為 C_2 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 鹵烷基、經取代或未經取代之苯基或 $-\text{C}_1$ - C_2 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 鹵烷基。在一些實施例中， R^{11} 為 C_2 - C_4 烷基或 C_2 - C_4 鹵烷基。在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{11} 為 C_1 - C_4 烷基。在一些實施例中， R^{11} 為 C_2 - C_6 烷基。在一些實施例中， R^{11} 為 C_2 - C_4 烷基。

在一些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 。

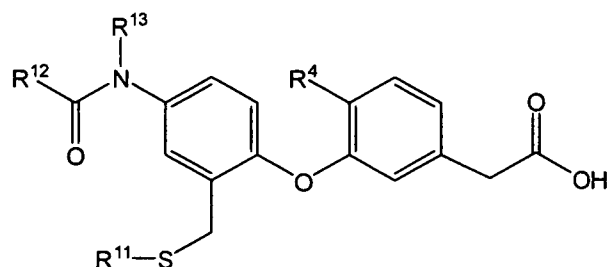
在一些實施例中， R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基。在一些實施例中， R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基。

在一些實施例中， R^{11} 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、經取代或未經取代之苯基、 $-\text{C}_1$ - C_2 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。在一些實施例中， R^{11} 為 CH_2CH_3 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

在一些實施例中， R^{12} 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、環丙基、環丁基、環戊

基、環己基、經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{12} 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、環丙基、環丁基、環戊基、環己基或經取代或未經取代之苯基。在一些實施例中， R^{12} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或經取代或未經取代之苯基。在一些實施例中， R^{12} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。在一些實施例中， R^{12} 為經取代或未經取代之苯基。在一些實施例中， R^{12} 為經取代之苯基，其中苯基係在4位經取代。在一些實施例中， R^{12} 為經取代或未經取代之苯基，其中經取代之苯基係經1或2個選自鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ 之取代基取代。

在一些實施例中， R^6 為 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ 且 x 為0。在一些實施例中，式(I)或式(II)之化合物具有式(III)之結構：



式(III)。

在一些實施例中， R^{11} 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ； R^{12} 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或經取代或未經取代之苯基； R^{13} 為H。

在一些實施例中， R^4 為F、Cl、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ ； R^{11} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ； R^{12} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ； R^{13} 為H。

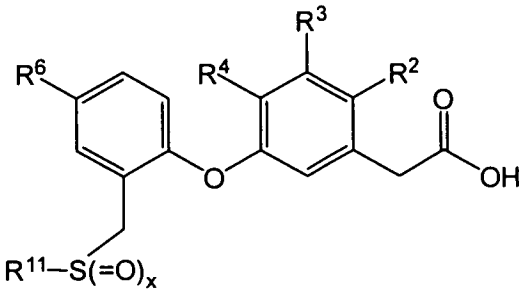
在一些實施例中，表1中的R²及R³與R⁴的定義相同。

在一態樣中，R⁴如表1所定義。在一態樣中，R⁵如表1所定義。在一態樣中，R²⁰如表1所定義。在一態樣中，R¹¹如表1所定義。

對於各種代號上文描述之基團的任何皆涵蓋於本文中。
在本說明書通篇中，基團及其取代基可由熟習此項技術者選擇以提供穩定部分及化合物。

在一態樣中，式(I)化合物包括(但不限於)表1所描述者：

表 1：



Cmpd #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	x	R ¹¹	M+H
1	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	540
2	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	486
3	H	H	OCH ₃	3-苯甲基-脲基	0	CH ₂ CF ₃	535
4	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲醯胺基	0	4-氯苯基	569
5	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	4-氯苯基	515
6	H	H	OCH ₃	3-苯甲基-脲基	0	4-氯苯基	564
7	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	第三丁基	460
8	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲醯胺基	0	第三丁基	515
9	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	異丙基	446
10	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	2	異丙基	478
11	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	1	異丙基	462
12	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	2	CH ₂ CF ₃	518
13	H	H	OCH ₃	3-苯甲基-脲基	0	第三丁基	509
14	H	H	OCH ₃	環丙烷羰基-胺基	0	CH ₂ CF ₃	470
15	H	H	OCH ₃	異丁醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	472
16	H	H	OCH ₃	3,3-二甲基-丁醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	500

Cmpd #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	x	R ¹¹	M+H
17	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	0	苯基	533 [M-H]
18	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	0	苯甲基	546 [M-H]
19	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	0	5-甲基-[1,3,4]-噻二唑-2-基	554
20	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	0	異丙基	522 [M+Na]
21	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	1	異丙基	516
22	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	2	異丙基	532
23	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	1	苯基	548 [M-H]
24	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲酰胺基	2	苯基	564 [M-H]
25	H	H	OCH ₃	C(=O)NHCH ₂ CH ₃	0	異丙基	418
26	H	H	OCH ₃	4-氯-苯甲基胺甲酯基	0	異丙基	514
27	H	H	OCH ₃	2-(4-氯-苯基)-乙基胺甲酯基	0	異丙基	512
28	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	0	CH ₂ CF ₃	490
29	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	2	CH ₂ CF ₃	522
30	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	0	異丙基	451
31	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	2	異丙基	482
32	H	CF ₃	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	0	CH ₂ CF ₃	524
33	H	CF ₃	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	2	CH ₂ CF ₃	556
34	H	H	OCH ₃	(2,2-二甲基-丙酰胺基)-甲基-胺基	0	CH ₂ CF ₃	500
35	H	H	OCH ₃	環丙烷羧基-胺基	0	第三丁基	444
36	H	H	OCH ₃	異丁酰胺基	0	第三丁基	446
37	H	H	OCH ₃	3,3-二甲基-丁酰胺基	0	第三丁基	474
38	H	H	OCH ₃	2-側氧基-噁唑啉-3-基	0	CH ₂ CF ₃	472
39	H	H	OCH ₃	第三丁基胺甲酯基	0	第三丁基	460
40	H	H	OCH ₃	2-側氧基-2-苯基-乙基胺甲酯基	0	第三丁基	522
41	H	H	OCH ₃	2-(4-氯-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺甲酯基	0	第三丁基	554
42	H	H	OCH ₃	吡啶-1-羧基	0	第三丁基	472
43	H	H	OCH ₃	6-甲氧基-吡啶-3-基胺甲酯基	0	第三丁基	511
44	H	H	OCH ₃	2,2,2-三氟-乙基胺甲酯基	0	第三丁基	508
45	H	H	OCH ₃	異丙基-甲基-胺甲酯基	0	第三丁基	460
46	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙基胺甲酯基	0	第三丁基	474
47	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	0	第三丁基	464
48	H	Cl	H	2,2-二甲基-丙酰胺基	2	第三丁基	496
49	H	H	OCHF ₂	2,2-二甲基-丙酰胺基	0	CH ₂ CF ₃	522
50	H	H	OCHF ₂	2,2-二甲基-丙酰胺基	2	CH ₂ CF ₃	554

Cmpd #	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	x	R ¹¹	M+H
51	H	H	CH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	470
52	H	H	Cl	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	異丙基	450
53	H	H	Cl	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	490
54	H	CF ₃	H	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	異丙基	484
55	H	H	CH=CH ₂	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	482
56	H	H	CH ₂ CH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	484
57	H	H	OCH ₃	2-側氧基-咪唑啉-1-基	0	CH ₂ CF ₃	471
58	H	H	OCH ₃	4-苯甲醯胺基	0	第三丁基	480
59	H	H	Cl	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	第三丁基	464
60	H	H	Cl	4-氯-苯甲醯胺基	0	第三丁基	518
61	H	H	Cl	異丁醯胺基	0	第三丁基	450
62	H	H	OCH ₃	3-氟-苯甲醯胺基	0	第三丁基	498
63	H	H	OCH ₃	4-氟-苯甲醯胺基	0	第三丁基	498
64	H	H	OCH ₃	2-氟-苯甲醯胺基	0	第三丁基	498
65	H	H	OCH ₃	2,4-二氯-苯甲醯胺基	0	第三丁基	549
66	H	H	OCH ₃	3,5-二氯-苯甲醯胺基	0	第三丁基	549
67	H	H	OCH ₃	3,5-二氟-苯甲醯胺基	0	第三丁基	516
68	H	H	OCH ₃	3-三氟甲基-苯甲醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	574
69	H	H	OCH ₃	4-三氟甲基-苯甲醯胺基	0	CH ₂ CF ₃	574
70	H	H	OCH ₃	(吡啶-3-羰基)-胺基	0	CH ₂ CF ₃	507
71	H	H	OCH ₃	(吡啶-4-羰基)-胺基	0	CH ₂ CF ₃	507
72	H	H	OCH ₃	5-二甲胺基-萘-1-磺醯胺基	0	第三丁基	609
73	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	1	第三丁基	
74	H	H	OCH ₃	2,2-二甲基-丙醯胺基	2	第三丁基	
75	H	H	OH	2,2-二甲基-丙醯胺基	0	第三丁基	
76	H	H	OH	2,2-二甲基-丙醯胺基	1	第三丁基	

化合物之其它形式

在某些實施例中，藉由使化合物之游離鹼形式與醫藥學上可接受之無機酸或有機酸反應將式(I)化合物製備為醫藥學上可接受之鹽，該等酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似物；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、對甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、



芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。

亦藉由使式(I)化合物與鹼反應形成鹽來獲得醫藥學上可接受之鹽，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹼鹽(諸如二環己胺、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、三(羥甲基)甲胺)及與胺基酸(諸如精氨酸、離氨酸)之鹽及其類似物。

在其它實施例中，藉由使化合物之游離酸形式與醫藥學上可接受之無機鹼或有機鹼反應將式(I)化合物製備為醫藥學上可接受之鹽，該等鹼包括但不限於有機鹼，諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基葡萄糖胺及其類似物；或無機鹼，諸如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。

本發明提及醫藥學上可接受之鹽包括其溶劑加成形式或晶體形式，尤其溶劑合物或多晶型物。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且視情況在用醫藥學上可接受之溶劑的結晶過程中形成，該等溶劑諸如水、乙醇及其類似物。當溶劑為水時，形成水合物；且當溶劑為醇時，形成醇化物。式(I)化合物之溶劑合物在本文所述之過程中便利地製備或形成。舉例而言，藉由使用有機溶劑自

水性/有機溶劑混合物中再結晶便利地製備式(I)化合物之水合物該等有機溶劑包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃、乙醇或甲醇。另外，本文提供之化合物可以非溶劑化或溶劑化形式存在。一般而言，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等同於非溶劑化形式。

在一些實施例中，式(I)化合物係以前藥形式製備。「前藥」係指在活體內轉化為母藥之藥劑。

在另一實施例中，式(I)化合物具有一或多個立構中心且每一中心獨立地以R或S構型存在。本文提供之化合物包括所有非對映異構體、對映異構體及差向異構體形式，以及其適當混合物。必要時，藉由諸如以掌性層析管柱或立體選擇性合成來分離立體異構體之方法獲得立體異構體。

本文所述之方法及調配物包含使用具有式(I)結構之化合物的*N*-氧化物(適當時)、結晶形式(亦稱為多晶型物)或醫藥學上可接受之鹽，以及該等化合物之具有相同類型活性之活性代謝物。在一些情況下，化合物係以互變異構體形式存在。

在一些實施例中，本文所述之化合物以互變異構體形式存在。意欲所有互變異構體皆包含在本文所述之分子式之範疇內。

在一些實施例中，本文所述之化合物經同位素標記，其與以本文提供之不同式及結構引述者相同，但其中一或多個原子經具有與自然界中常見之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換。在一些實施例中，一或多

個氫原子經氟置換。在一些實施例中，本文所述之化合物上的代謝位點經氟化。在一些實施例中，以氟取代提供某些由較高代謝穩定性(諸如活體內半衰期增加或劑量需求降低)產生之治療優勢。

定義

除非另外說明，否則本申請案(包括說明書及申請專利範圍)中所用之以下術語具有下文給出之定義。應注意，除非文中另外明確指明，否則在說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」皆包含複數個指示物。在本申請案中，除非有另外說明，否則使用「或」或「及」意謂「及/或」。另外，使用術語「包括」以及其他形式不具限制性。

「烷氧基」係指(烷基)O-，其中烷基如本文所定義。

「烷基」係指脂族烴基。在一態樣中，烷基係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及新戊基。

「環烷基」係指單環脂族、非芳族基團，其中形成環之各原子(亦即骨架原子)為碳原子。環烷基包括例如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「鹵基」、「鹵素」或「鹵化物」係指氟、氯、溴或碘。

「氟烷基」係指一或多個氫原子經氟原子置換之烷基。在一態樣中，氟烷基係選自 -CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃ 及 -CF₂CF₃。

「氟烷氧基」係指(氟烷基)O-，其中氟烷基如本文所定

義。

「異烷基」指一或多個骨架原子係選自碳原子以外之原子的烷基，例如氧、氮、硫、磷或其組合。在一態樣中，異烷基係指烷基之一個骨架原子為氧、氮或硫之烷基。在另一態樣中，異烷基係指烷基之一個骨架原子為氧之烷基。

「異環烷基」係指包含至少一個選自氮、氧及硫之異原子的環烷基。異環烷基為5員環或6員環。在一些實施例中，異環烷基在環中包含至少一個氮原子。異環烷基包含噁唑啉酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啉基、嗎啉基、硫嗎啉基及哌嗪基。

「5員異芳基」包含咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、異噁唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基及呋咕基。在一態樣中，異芳基包含0-3個N原子。

「6員異芳基」包含吡啉、噻嗪基、嘧啉基、吡嗪基及三嗪基。

「視情況經取代」或「經取代」意謂所提及基團可經一或多個個別及獨立地選自以下之其他基團取代：鹵素、-OH、-CN、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、-NH₂、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)₂ 及 C_1 - C_4 異烷基。在一些情況下，所提及經取代基團經1或2個上述基團取代。舉例而言，在一些實施例中，所提及

經取代基團經至少一個選自鹵素、-OH、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃及-OCF₃之基團取代。

本文所揭示化合物之「代謝物」為在化合物代謝時形成之該化合物之衍生物。術語「活性代謝物」係指在化合物代謝時形成之化合物之生物活性衍生物。

「PGD₂依賴性」係指在PGD₂不存在之情況下不會發生，或不會發生到如此嚴重程度的病狀或疾病。「PGD₂介導」係指在不存在PGD₂情況下可能發生，但在PGD₂存在下會發生的病狀或病症。

如本文所用之「有效量」或「治療有效量」係指足以在一定程度上舒緩所治療疾病或病狀之一或多種症狀的所投與藥劑或化合物之量。任何個別情況下之適當有效量可使用諸如劑量遞增研究之技術測定。

如本文所用之術語「治療」包括減輕、緩和或改善疾病或病狀之症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀之下伏代謝病因，抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀之發展，舒緩疾病或病狀，使疾病或病狀衰退，舒緩由疾病或病狀引起的病狀，或以預防及/或治療方式停止疾病或病狀之症狀。

術語「個體」或「患者」涵蓋哺乳動物與非哺乳動物。在一態樣中，「個體」或「患者」為哺乳動物。在一實施例中，哺乳動物為人類。

醫藥組合物/調配物

適合投藥路徑包括(但不限於)經口、靜脈內、直腸、氣溶膠、非經腸、眼部、肺部、經黏膜、經皮、陰道、耳部、經鼻、肌肉內注射、皮下注射及局部投藥。另外，僅舉例而言，非經腸傳遞包含肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射，以及鞘內、直接室內、腹膜內、淋巴內及鼻內注射。

在某些實施例中，本文所述之化合物係以局部而非全身性方式投與。在其他實施例中，本文所述之化合物係以快速釋放調配物形式、延長釋放調配物形式或中間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，本文所述之化合物係局部投與。

在一些實施例中，本文所述之化合物係經調配為醫藥組合物。在特定實施例中，醫藥組合物係以習知方式，使用一或多種生理上可接受之載劑來調配，該等生理上可接受之載劑包含賦形劑及助劑，其有助於將活性化合物加工為可用於製藥之製劑。適當調配物視所選投藥途徑而定。任何醫藥學上可接受之技術、載劑及賦形劑適用於調配本文所述之醫藥組合物：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995) ; Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975 ; Liberman, H.A. 及 Lachman, L. 編, *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980 ; 及 *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug*

Delivery Systems, 第 17 版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

醫藥組合物係指式(I)化合物與其它化學組份之混合物，該等化學組份諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物有助於向哺乳動物投與化合物。

在一些實施例中，本文所述之化合物經調配以供經口投藥。本文所述之化合物係以經口劑量形式調配，僅舉例而言，該等經口劑量形式包括錠劑、散劑、藥丸、糖衣錠、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及其類似物。

在一實施例中，將式(I)化合物調配於水溶液中。在特定實施例中，僅舉例而言，水溶液係選自生理相容性緩衝液，諸如漢氏液(Hank's solution)、林格氏液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液。

在另一實施例中，式(I)化合物經調配用於經黏膜投藥。在特定實施例中，經黏膜調配物包含適於欲滲透障壁之滲透劑。

在本文所述之化合物調配用於其他非經腸注射之其他實施例中，適當調配物包含水性或非水性溶液。

在某些實施例中，藉由混合一或多種固體賦形劑與一或多種本文所述之化合物，視情況研磨所得混合物並在必要時添加適合助劑後加工顆粒混合物以獲得錠劑或藥丸來獲得用於經口使用之醫藥製劑。適當賦形劑特定言之為填充

劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、微晶體纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其它物質，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮)或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。僅舉例而言，崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

經口劑型亦包含由明膠製成之配合插入膠囊，以及由明膠與增塑劑(諸如甘油或山梨醇)製成之軟密封膠囊。在特定實施例中，配合插入膠囊包含活性成分與一或多種填充劑之混合物。僅舉例而言，填充劑包括乳糖、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石粉或硬脂酸鎂之潤滑劑，及視情況選用之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊包含一或多種溶解或懸浮於合適液體中之活性化合物。僅舉例而言，適當液體包括一或多種脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

在其他實施例中，式(I)化合物係局部投與。可局部投與之組合物包含溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥簽、香膏、乳霜或軟膏。

在其他實施例中，式(I)化合物經調配供吸入投藥。適於吸入投藥之各種形式包括(但不限於)氣溶膠、噴霧或散劑。

醫藥組合物中的活性成分呈游離酸或游離鹼形式，或呈

醫藥學上可接受之鹽形式。另外，本文所述之方法及醫藥組合物包含使用 *N*-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)，以及該等化合物之具有相同類型活性的代謝物。本文所述化合物之所有互變異構體皆包含在本文提供之化合物的範圍內。另外，本文所述之化合物涵蓋非溶劑化形式以及與諸如水、乙醇或其類似物之醫藥學上可接受之溶劑所形成之溶劑化形式。本文提供之化合物之溶劑化形式亦視為揭示於本文中。另外，醫藥組合物視情況包含其它醫學或醫藥劑、載劑、佐劑(諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑)、溶解促進劑、用於調節滲透壓之鹽、緩衝劑及/或其它治療上有價值之物質。

在某些實施例中，含有本文所述之化合物之組合物係投與用於預防性及/或治療性治療。在某些治療性應用中，向已患有疾病或病狀之患者投與足以治癒或至少部分阻止該疾病或病狀之症狀之量的組合物。有效於該用途之量視疾病或病狀之嚴重性及病程、先前療法、患者健康狀況、體重及對藥物之反應以及治療醫師之判斷而定。治療有效量視情況由包括(但不限於)劑量遞增臨床試驗之方法確定。

在預防性應用中，向易患特定疾病、病症或病狀或另外具有患特定疾病、病症或病狀之風險之患者投與包含本文所述化合物之組合物。在此用途中，確切量亦視患者之健康狀況、體重及類似考慮因素而定。

對應於該量之指定藥劑之量視諸如特定化合物、疾病或

病狀及其嚴重性、需要治療之哺乳動物之特性(例如體重)之因素而變，但亦可根據與病例相關之特定情形確定，包括例如所投與之特定藥劑、投藥途徑、所治療的病狀及所治療的哺乳動物。用於成人類量的劑量一般在每日 0.02-5000 mg、每日 0.5-1500 mg 或每日 1-500 mg 範圍內。在一實施例中，劑量可以單一劑量或以適當時間間隔投與之分開劑量(例如每日兩次、三次、四次或更多次子劑量)提供。

在一實施例中，適於式(I)化合物之每日劑量為每公斤體重約 0.01 mg 至約 10 mg。在某些實施例中，適用於經口投藥之劑型含有約 1 至 500 mg 活性成分。在其他實施例中，劑型中活性物質之每日劑量或量低於或高於本文說明之範圍。

在某些實施例中，式(I)化合物適合與另一治療劑組合投與。在組合療法中，多種治療劑(其中一種為一種本文所述之化合物)依任何順序或甚至同時投與。若同時投藥，則僅舉例而言，多種治療劑係以單一統一形式或多種形式(例如呈單一藥丸或呈兩種單獨藥丸形式)提供。

在一些實施例中，長期投與式(I)化合物。在一些實施例中，間歇性投與式(I)化合物(例如，包含不投與化合物或以減少量投與化合物之時期之停藥期)。在一些實施例中，式(I)化合物係以包括以下之循環投與：(a)包括每日投與式(I)化合物之第一時期；接著為(b)使所投與式(I)化合物之每日用量的劑量減少的第二時期。在一些實施例

中，在上述第二時期中不投與式(I)化合物。在一些實施例中，第一時期及第二時期的持續時間及劑量之量係使用本文所述之方法確定或在此項技術中已知。

實例

僅出於說明目的提供該等實例，且不欲限制本文提供之申請專利範圍之範疇。

實例1：製備碘化合物之通用氧化程序

向於CH₂Cl₂(2 mL)中之硫化物化合物(0.06 mmol)中添加3-氯過苯甲酸(0.027 g, 0.12 mmol)，並在室溫下攪拌反應20分鐘。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化得到碘化合物。

實例2：製備亞碘化合物之通用氧化程序

向於CH₂Cl₂(2 mL)中之硫化物化合物(0.06 mmol)中添加3-氯過苯甲酸(0.014 g, 0.06 mmol)，並在室溫下攪拌反應20分鐘。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化得到亞碘化合物。

實例3：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物1)

步驟1：[3-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於EtOH(100 mL)中之3-羥基-4-甲氧基苯基乙酸(5.0 g, 27.4 mmol)中添加硫酸(1 mL)，並在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由分析型tlc觀測到無起始物質後，濃縮溶液並在高真空下乾燥得到(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯。在

70°C 下加熱(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯(1當量)、2-氟-5-硝基苯甲醛(1當量)及碳酸鉀(2當量)於1,4-二噁烷中之溶液。在EtOAc與H₂O之間分配混合物並用1 N鹽酸水溶液酸化至pH 1，並接著以EtOAc萃取。經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮，且藉由矽膠層析(於己烷中之EtOAc梯度)純化殘餘物得到標題化合物。

步驟2：[3-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於甲醇中之[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(1當量)中添加硼氫化鈉(1.2當量)，並在室溫下攪拌反應15分鐘。隨後濃縮混合物並在EtOAc與H₂O之間分配。分離水層並用EtOAc萃取，經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮得到標題化合物。

步驟3：[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向[3-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(15.14 g, 41.9 mmol)於DME中之溶液中添加三溴化磷(5.92 mL, 62.8 mmol)並在室溫下攪拌反應隔夜。冷卻至0°C後，以飽和NaHCO₃水溶液中止混合物並以EtOAc萃取。以MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮，得到標題化合物。

步驟4：{4-甲氧基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯

在0°C下向於1,4-二噁烷(40 mL)中之[3-(2-溴甲基-4-硝

基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(2.0 g, 4.72 mmol)及2,2,2-三氟乙硫醇(0.46 mL, 5.18 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中60%; 0.207 g, 5.18 mmol), 並在0°C下攪拌反應30分鐘。在EtOAc與H₂O之間分配混合物。分離水層並酸化, 並隨後以EtOAc萃取。以MgSO₄乾燥合併之有機層, 過濾並濃縮, 且藉由矽膠層析純化殘餘物得到標題化合物。

步驟5: {3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯

在65°C下攪拌{4-甲氧基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯(1.46 g, 3.18 mmol)、氯化鐵(0.026 g, 0.16 mmol), 1,1-二甲肼(1.69 mL, 22.27 mmol)及DARCO(0.300 g)於EtOH(30 mL)中之溶液隔夜。在EtOAc與H₂O之間分配混合物並以EtOAc萃取三次。用H₂O及鹽水洗滌合併之有機層並隨後經MgSO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之EtOAc梯度)純化殘餘物得到標題化合物。

步驟6: {3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯

向於CH₂Cl₂中之{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯(0.200 g, 0.47 mmol)及三乙胺(0.08 mL, 0.56 mmol)中添加4-氯苯甲醯氯(0.07 mL, 0.56 mmol)並在室溫下攪拌反應1小時。濃縮混合物並直接用於水解步驟中。

步驟 7：{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸

向於 MeOH 及 H₂O 中之 {3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基}-苯基}-乙酸乙酯 (0.47 mmol) 中添加 1 N 氫氧化鋰水溶液。在 65°C 下攪拌反應隔夜，並接著酸化且用 EtOAc 萃取。以 MgSO₄ 乾燥合併之有機層，過濾並濃縮，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物得到標題化合物。

根據實例 3 之程序，使 {3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯與以下反應：

- 與特戊醯氯反應得到 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (化合物 2)；

- 與異氰酸苯甲酯反應得到 {3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到 {3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (化合物 3)；

- 與環丙烷羰基氯反應得到 {3-[4-(3-環丙烷羰基-胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到 {3-[4-(3-環丙烷羰基-胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (化合物 14)；

-與異丁醯氯反應得到{3-[4-異丁醯胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[4-異丁醯胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物15)；

-與第三丁基乙醯氯反應得到{3-[4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物16)；

-與3-(三氟甲基)苯甲醯氯反應得到{4-甲氧基-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-4-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{4-甲氧基-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-4-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物68)；

-與4-(三氟甲基)苯甲醯氯反應得到{4-甲氧基-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-4-(4-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{4-甲氧基-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-4-(4-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物69)；

-與菸鹼醯氯鹽酸鹽反應得到{4-甲氧基-3-[4-[(吡啶-3-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{4-甲氧基-3-[4-[(吡啶-3-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物70)；

-與異菸鹼醯氯鹽酸鹽反應得到{4-甲氧基-3-[4-[(吡啶-4-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{4-甲氧基-3-[4-[(吡啶-4-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物71)。

實例4：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(4-氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物4)。

根據實例3步驟4中所述之程序，自[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯及4-氯苯硫酚獲得{3-[2-(4-氯-苯基硫基甲基)-4-硝基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。隨後根據實例3步驟5使{3-[2-(4-氯-苯基硫基甲基)-4-硝基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯還原為{3-[4-胺基-2-(4-氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。根據實例3步驟6之程序用4-氯苯甲醯氯處理該胺得到{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(4-氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。根據實例3步驟7中所述之程序水解該酯得到酸。

根據實例3中所述之程序，使{3-[4-胺基-2-(4-氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯與以下反應：

-與特戊醯氯反應得到{3-[2-(4-氯-苯基硫基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-(4-氯-苯基硫基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物5)；

-與異氰酸苯甲酯反應得到{3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-(4-

氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-(4-氯-苯基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物6)。

實例5：合成{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物7)

步驟1：[3-(2-第三丁基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

根據實例3步驟4中所述之程序使用以下起始物質製備：
[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯及2-甲基-2-丙硫醇。

步驟2：[3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

根據實例3步驟5中所述之程序使用以下起始物質製備：
[3-(2-第三丁基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯。

步驟3：{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯

根據實例3步驟6中所述之程序使用以下起始物質製備：
[3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯及特戊醯氯。

步驟4：{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸

根據實例3步驟7中所述之程序使用以下起始物質製備：
{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸

基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。

根據實例3所述之程序，使[3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯與以下反應：

-與4-氯苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物8)；

-與異氰酸苯甲酯反應得到{3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物13)；

-與環丙烷羰基氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(環丙烷羰基-胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(環丙烷羰基-胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物35)；

-與異丁醯氯反應得到[3-(2-第三丁基硫基甲基-4-異丁醯胺基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯，水解該酯得到[3-(2-第三丁基硫基甲基-4-異丁醯胺基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸(化合物36)；

-與第三丁基乙醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物37)；

-與苯甲醯氯反應得到[3-(4-苯甲醯胺基-2-第三丁基硫基

甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯，水解該酯得到[3-(4-苯甲醯胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸(化合物58)；

-與3-氟苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物62)；

-與4-氟苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物63)；

-與2-氟苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物64)；

-與2,4-二氯苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,4-二氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,4-二氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物65)；

-與3,5-二氯苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3,5-二氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3,5-二氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物66)；

-與3,5-二氟苯甲醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-

4-(3,5-二氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(3,5-二氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物67)；

-與丹醯氯反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(5-二甲胺基-萘-1-磺醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，水解該酯得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(5-二甲胺基-萘-1-磺醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物72)。

實例6：合成{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物9)

於1,4-二噁烷中組合[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.4 g, 0.94 mmol)、2-丙硫醇(0.11 mL, 1.13 mmol)及氫化鈉(於礦物油中60%；0.05 g, 1.13 mmol)並在室溫下攪拌30分鐘。處理混合物得到[3-(2-異丙基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯，隨後如實例3步驟5所述將其還原得到[3-(4-胺基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯。接著根據實例3步驟6用特戊醯氯處理該胺得到[3-(4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯。根據實例3步驟7中所述之程序水解該酯得到酸。

實例7：合成{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物10)

根據實例1中所述之程序使用{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸製備。

實例 8：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物 11)

根據實例 2 中所述之程序使用 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基磺基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸製備。

實例 9：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物 12)

根據實例 1 中所述之程序使用 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸製備。

實例 10：合成 [3-(2-苯甲基磺基甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸

步驟 1：[3-(4-氯-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

於 1,4-二噁烷(30 mL)中組合(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯(0.75 g, 4.8 mmol)、5-氯-2-氟苯甲醛(1.0 g, 4.8 mmol)及碳酸鉀(1.0 g, 7.5 mmol)並加熱至 100℃ 歷時 3 天。處理後，藉由矽膠層析(於己烷中 0-20% EtOAc)純化粗物質得到標題化合物。

步驟 2：[3-(4-氯-2-羥甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於 MeOH(30 mL)中之 [3-(4-氯-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.9 g, 2.6 mmol)中添加硼氫化鈉(0.11 g, 2.9 mmol)，並在室溫下攪拌混合物 10 分鐘。處理

混合物得到標題化合物。

步驟3：[3-(2-溴甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於DME中之[3-(4-氯-2-羥甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.9 g, 2.6 mmol)中添加三溴化磷(0.37 mL, 3.9 mmol)，並在室溫下攪拌反應3小時。處理混合物得到標題化合物。

步驟4：[3-(2-苯甲基硫基甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於1,4-二噁烷(10 mL)中之[3-(2-溴甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.15 g, 0.36 mmol)及苯甲基硫醇(0.06 mL, 0.4 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中60%；0.05 g, 1.25 mmol)，並在室溫下攪拌反應1小時。處理後，藉由製備型HPLC純化粗物質得到標題化合物。

步驟5：[3-(2-苯甲基硫基甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸

於MeOH及H₂O中用氫氧化鋰水解[3-(2-苯甲基硫基甲基-4-氯-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯得到標題化合物。

實例11：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物17)

步驟1：{4-甲氧基-3-[4-硝基-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯

根據實例10步驟4中所述之程序使用以下起始物質製備：[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙

酯及苯硫酚。

步驟2：[3-(4-胺基-2-苯基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

於EtOH(20 mL)中組合[4-甲氧基-3-(4-硝基-2-苯基硫基甲基-苯氧基)-苯基]-乙酸乙酯(0.4 g, 0.9 mmol)及氯化錫(II)(0.6 g, 2.7 mmol)並在70°C下攪拌隔夜。添加CH₂Cl₂、H₂O及碳酸氫鈉，並經由矽藻土過濾混合物。分離有機層並濃縮得到標題化合物。

步驟3：{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯

於CH₂Cl₂(10 mL)中組合[3-(4-胺基-2-苯基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.4 g, 0.9 mmol)及三乙胺(1 mL)。添加4-氯苯甲醯氯(0.29 mL, 2.3 mmol)並在室溫下攪拌反應20分鐘。濃縮混合物得到標題化合物，其直接用於水解步驟中。

步驟4：{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸

向{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯(0.9 mmol)中添加氫氧化鋰(0.3 g)、H₂O(5 mL)及MeOH(20 mL)。在60°C下攪拌反應，且接著處理並藉由製備型HPLC純化得到標題化合物。

實例12：合成[3-(2-苯甲基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸(化合物18)

如實例10所述，使[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧

基-苯基]-乙酸乙酯與苯甲基硫醇反應得到[3-(2-苯甲基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯，使該酯還原為[3-(4-胺基-2-苯甲基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯且接著用4-氯苯甲醯氯處理得到{3-[2-苯甲基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。水解該酯得到化合物18。

實例13：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物19)

如實例10所述，使[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯與5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-硫醇反應以形成{4-甲氧基-3-[2-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基甲基)-4-硝基-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，使該酯還原為{3-[4-胺基-2-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯且接著用4-氯苯甲醯氯處理得到{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。水解該酯為酸得到化合物19。

實例14：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物20)

根據實例11步驟2中所述之程序將[3-(2-異丙基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯還原為胺。用4-氯苯甲醯氯處理該胺得到{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。如實

例11步驟4中所概述水解該酯得到酸。

實例 15：合成 [3-(4-溴-2-溴甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

步驟 1：(3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯

向於 EtOH(100 mL)中之 3-羥基-4-甲氧基苯基乙酸(5.0 g, 23.8 mmol)中添加硫酸(1 mL)，並在室溫下攪拌反應隔夜。藉由分析型 tlc 觀測到無起始物質後，濃縮混合物得到所要產物。

步驟 2：[3-(4-溴-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

於 1,4-二噁烷中組合 (3-羥基-4-甲氧基-苯基)-乙酸(2.0 g, 9.5 mmol)、5-溴-2-氟苯甲醛(2.0 g, 9.5 mmol)及碳酸鉀(2.0 g, 14.3 mmol)並加熱至 90°C 隔夜。處理後，藉由矽膠層析(於己烷中 0-25% EtOAc)純化粗物質得到所要產物(1.8 g)。

步驟 3：[3-(4-溴-2-羥甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

根據實例 10 步驟 2 中所述之程序使用以下起始物質製備：[3-(4-溴-2-甲醯基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯。

步驟 4：[3-(4-溴-2-溴甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

根據實例 10 步驟 3 中所述之程序使用以下起始物質製備：[3-(4-溴-2-羥甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙

酯。

步驟5：[3-(4-溴-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

於1,4-二噁烷(20 mL)中組合[3-(4-溴-2-溴甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.4 g, 0.87 mmol)及2-丙硫醇(0.08 g, 1.0 mmol)。添加氫化鈉(於礦物油中60%；0.04 g, 1.0 mmol)並在室溫下攪拌反應20分鐘。處理混合物得到標題化合物。

實例16：合成{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物21)及{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物22)

向於CH₂Cl₂(20 mL)中之{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(0.17 g, 0.34 mmol)中添3-氯過苯甲酸(77%；0.076 g, 0.34 mmol)，並在室溫下攪拌反應10分鐘。再添加3-氯過苯甲酸(77%；0.025 g, 0.11 mmol)以增加磺產物之產量，且隨後濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化得到標題亞磺及磺化合物。

實例17：合成{3-[2-苯亞磺醯基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物23)及{3-[2-苯磺醯基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物24)

向於CH₂Cl₂(3 mL)中之{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-苯基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(0.16 mmol)中添

加3-氯過苯甲酸(77%；0.036 g，0.16 mmol)，並在室溫下攪拌反應1小時。濃縮混合物並藉由製備型HPLC純化得到標題亞砷及砷化合物。

實例18：合成[3-(4-乙基胺甲鹽基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸(化合物25)

步驟1：[3-(4-溴-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於1,4-二噁烷中之[3-(4-溴-2-溴甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯及2-丙硫醇中添加氫化鈉(於礦物油中60%)，並在室溫下攪拌反應1小時。處理後，藉由矽膠層析(於己烷中0-20% EtOAc)純化粗物質得到標題化合物。

步驟2：4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸甲酯

將[3-(4-溴-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(0.5 g，1.1 mmol)及三乙胺(0.5 mL)溶解於DMF(10 mL)及MeOH(10 mL)中並用N₂脫氣10分鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈹(II)(0.09 g，0.11 mmol)，且隨後以一氧化碳鼓泡穿過該溶液10分鐘。在一氧化碳氣球下在65°C下攪拌反應隔夜，且隨後濃縮並藉由矽膠層析純化得到標題化合物。

步驟3：4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸

於DMF(20 mL)中組合4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸甲酯(0.5 g，1.16 mmol)及

甲硫醇鈉(0.16 g, 2.3 mmol)並在65°C下攪拌1小時。酸性處理後，藉由製備型HPLC純化粗物質得到標題化合物。

步驟4：[3-(4-乙基胺甲鹽基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

向於CH₂Cl₂(10 mL)及DMF(1滴)中之4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸(0.07 g, 0.17 mmol)中添加草醯氯(0.04 mL, 0.5 mmol)，並在室溫下攪拌反應30分鐘。濃縮至乾燥後，添加乙胺(於THF中2 M; 0.25 mL, 0.5 mmol)，接著添加CH₂Cl₂(10 mL)及二異丙基乙胺(0.5 mL)，並在室溫下攪拌反應15分鐘。處理混合物得到標題化合物。

步驟5：[3-(4-乙基胺甲鹽基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸

根據實例11步驟4中所述之程序使用以下起始物質製備：[3-(4-乙基胺甲鹽基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

實例19：合成{3-[4-(4-氯-苯甲基胺甲鹽基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物26)

根據實例18步驟4中所述之程序，自4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸及4-氯苯甲胺獲得{3-[4-(4-氯-苯甲基胺甲鹽基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。根據實例11步驟4中所述之程序水解該酯得到酸。

實例20：合成(3-{4-[2-(4-氯-苯基)-乙基胺甲鹽基]-2-異丙

基硫基甲基-苯氧基}-4-甲氧基-苯基)-乙酸(化合物 27)

根據實例 18 步驟 4 中所述之程序，自 4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-3-異丙基硫基甲基-苯甲酸及 4-氟苯乙胺獲得 (3-{4-[2-(4-氟-苯基)-乙基胺甲鹽基]-2-異丙基硫基甲基-苯氧基}-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯。根據實例 11 步驟 4 中所述之程序水解該酯得到酸。

實例 21：合成 {3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氯-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物 28)

步驟 1：1-苯甲氧基-3-溴-5-氯-苯

在室溫下向於 NMP(200 mL) 中之 1-溴-3-氯-5-氟苯 (25 g, 112 mmol) 及苯甲醇 (25 mL, 239 mmol) 中添加氫化鈉 (於礦物油中 60% ; 10.5 g, 263 mmol)，並加熱反應至 120°C 歷時 10 小時。用 10% 鹽酸水溶液酸化混合物並用 EtOAc 萃取得到標題化合物。

步驟 2：2-(3-苯甲氧基-5-氯-苯基)-丙二酸二甲酯

在 0°C 下在 N₂ 下向 1-苯甲氧基-3-溴-5-氯-苯 (31 g, 101.7 mmol)、丙二酸二甲酯 (25.7 mL, 223.8 mmol) 及溴化銅 (I) (32 g, 223.8 mmol) 於 1,4-二噁烷 (300 mL) 中之溶液中逐份添加氫化鈉 (於礦物油中 60% ; 9 g, 223.9 mmol)。10 分鐘後，加熱反應至 100°C 並攪拌 6 小時。分析型 LCMS 指示殘留有起始物質，因此在 100°C 下攪拌反應 24 小時。添加 50% NH₄OH 水溶液 (1 L) 以使固體破裂，且用 CH₂Cl₂ (總共 3 L) 萃取混合物三次。用鹽水洗滌有機層，經 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮，且藉由矽膠層析純化殘餘物得到標題化合

物。

步驟3：(3-苯甲氧基-5-氯-苯基)-乙酸甲酯

在150°C下攪拌2-(3-苯甲氧基-5-氯-苯基)-丙二酸二甲酯(21 g, 60.2 mmol)及氯化鋰(3.06 g, 72.2 mmol)於DMSO:H₂O(10:1; 200 mL)中之混合物5小時。冷卻至室溫後，添加H₂O(500 mL)並用EtOAc:己烷(1:10; 總共1.5 L)萃取混合物得到標題化合物。

步驟4：(3-氯-5-羥基-苯基)-乙酸甲酯

在0°C下向於CH₂Cl₂(100 mL)中之(3-苯甲氧基-5-氯-苯基)-乙酸甲酯(8 g, 28 mmol)中添加三溴化硼(於CH₂Cl₂中1 M; 56 mL, 56 mmol)。經30分鐘使反應混合物升溫至室溫並攪拌2小時。藉由分析型LCMS及tlc觀測到無起始物質後，冷卻混合物至0°C並用H₂O(50 mL)中止。縮減體積，且用EtOAc(500 mL)稀釋殘餘物。過濾固體物質，並分離有機層且濃縮。藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟5：[3-氯-5-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸甲酯

於1,4-二噁烷(20 mL)中組合(3-氯-5-羥基-苯基)-乙酸甲酯(2.9 g, 14.5 mmol)、2-氯-5-硝基苯甲醛(2.7 g, 15.9 mmol)及碳酸鉀(4.0 g, 28.9 mmol)並在100°C下攪拌隔夜。藉由分析型LCMS及tlc觀測到無起始物質後，用EtOAc及10%鹽酸水溶液處理混合物，且藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟6：[3-氯-5-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸甲酯

向於MeOH(30 mL)中之[3-氯-5-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸甲酯(3.7 g, 10.6 mmol)中添加硼氫化鈉(0.52 g, 13.8 mmol)，並在室溫下攪拌反應20分鐘。用EtOAc及H₂O處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟7：[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯

向[3-氯-5-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸甲酯(2.4 g, 6.8 mmol)於DME(20 mL)中之溶液中添加三溴化磷(0.97 mL, 10.2 mmol)，並在室溫下攪拌反應1小時。用EtOAc及H₂O處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟8：{3-氯-5-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯

向於1,4-二噁烷(6 mL)中之[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯(0.5 g, 1.25 mmol)及2,2,2-三氟乙硫醇(0.13 mL, 1.38 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中60%；0.055 g, 1.38 mmol)，並在室溫下攪拌反應隔夜。用EtOAc及10%鹽酸水溶液處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟9：{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-乙酸甲酯

於 EtOH 中組合 {3-氯-5-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯 (0.07 g, 0.16 mmol)、1,1-二甲肼 (0.08 mL, 1.09 mmol)、氯化鐵 (0.003 g, 0.02 mmol) 及 DARCO (0.016 g) 並在 65°C 下攪拌 30 小時。用 EtOAc 及 H₂O 處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟 10： {3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯

向 {3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-乙酸甲酯 (0.058 g, 0.14 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (0.04 mL, 0.28 mmol)，接著添加特戊醯氯 (0.02 mL, 0.17 mmol)，並在室溫下攪拌反應 10 分鐘。用 CH₂Cl₂ 及 H₂O 處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

步驟 11： {3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸

向於 THF:H₂O:MeOH (2:1:2; 2 mL) 中之 {3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯 (0.038 g, 0.08 mmol) 中添加 1 N 氫氧化鋰水溶液，並在室溫下攪拌混合物隔夜。用 10% 鹽酸水溶液酸化混合物至 pH 5，並以 EtOAc 萃取。藉由製備型 HPLC 純化粗物質得到標題化合物。

實例 22： 合成 {3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸 (化合物 29)

向於CH₂Cl₂(5 mL)中之{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(0.02 g, 0.04 mmol)中添加3-氯過苯甲酸(77%; 0.046 g, 0.2 mmol), 並在室溫下攪拌反應3小時。用CH₂Cl₂及H₂O處理後, 藉由矽膠層析純化粗物質得到標題化合物。

實例 23: 合成{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物 30)

根據實例 21 步驟 8(以[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯及2-丙硫醇作為起始物質)、實例 21 步驟 9 及實例 21 步驟 10(使用特戊醯氯)中所述之程序, 獲得{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。根據實例 21 步驟 11 中所述之程序水解該酯得到酸。

實例 24: 合成{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物 31)

向於CH₂Cl₂(3 mL)中之{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯(0.05 g, 0.29 mmol)中添加3-氯過苯甲酸(77%; 0.12g, 1.45 mmol), 並在室溫下攪拌反應1小時。用EtOAc及鹽水處理後, 藉由矽膠層析純化粗物質得到{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。根據實例 21 步驟 11 中所述之程序水解該酯得到酸。

實例 25: 合成{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸(化合物 32)

向於NMP(20 mL)中之苯甲醇(1.1 g, 10 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中60%; 0.44 g, 11 mmol), 並在室溫下攪拌混合物30分鐘。隨後將混合物添加至含有3-氟-5-(三氟甲基)苯基乙酸(1 g, 4.5 mmol)之小瓶中, 且在120°C下攪拌反應3小時。酸性處理得到標題化合物(3-苯甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸。

向於EtOH(30 mL)中之(3-苯甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸(1.5 g, 5.4 mmol)中添加硫酸(1 mL), 並在室溫下攪拌混合物隔夜。藉由分析型LCMS觀測到無起始物質後, 處理反應得到(3-苯甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯。

(3-苯甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯(1.7 g, 5.6 mmol)溶解於EtOH(30 mL)中並以N₂脫氣。添加5%碳上鈹(1 g), 並用H₂淨化反應且隨後在50°C下在H₂氣球下攪拌隔夜。過濾混合物並濃縮得到(3-羥基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯。

根據實例21步驟5中所述之程序使(3-羥基-5-三氟甲基-苯基)-乙酸乙酯與2-氟-5-硝基苯甲醛反應得到[3-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-乙酸乙酯。

根據實例21步驟6中所述之程序將[3-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-乙酸乙酯還原為[3-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-乙酸乙酯, 且接著如實例21步驟7所述溴化並隨後用2,2,2-三氟乙硫醇處理得到{3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸乙酯。如實例21步驟9所述還原該胺, 並

接著如實例 21 步驟 10 所述用特戊醯氯處理得到 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸乙酯。如實例 21 步驟 11 中所述水解該酯得到酸。

實例 26：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺基甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸 (化合物 33)

根據實例 24 中所述之程序使用 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸乙酯製備。

實例 27：合成 {3-[4-[(2,2-二甲基-丙醯基)-甲基-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (化合物 34)

向於 MeCN (3 mL) 中之 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (0.128 g, 0.26 mmol) 中添加碘甲烷 (0.03 mL, 0.53 mmol)，接著添加氫化鈉 (於礦物油中 60%；0.021 g, 0.53 mmol)。於室溫下攪拌反應，但藉由分析型 LCMS 觀測到唯一起始物質，因此加熱反應至 60°C 歷時 2 小時，且接著冷卻至室溫並在 N₂ 下攪拌 2 天。混合物係直接用於水解步驟中。向 {3-[4-[(2,2-二甲基-丙醯基)-甲基-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸甲酯 (0.26 mmol) 於 MeCN 中之溶液中添加、及氫氧化鋰，並加熱反應至 65°C 歷時 1 小時得到標題化合物。

實例 28：合成 {4-甲氧基-3-[4-(2-側氧基-噁唑啉-3-基)-2-

(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物38)

步驟1：{3-[4-(2-氯-乙氧基羰基胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯

根據實例3步驟6中所述之程序使用以下起始物質製備：
{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯及氯甲酸2-氯乙酯。

步驟2：{4-甲氧基-3-[4-(2-側氧基-噁唑啉-3-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸

向於EtOH(5 mL)中之{3-[4-(2-氯-乙氧基羰基胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯(0.100 g, 0.19 mmol)中添加乙醇鈉(於EtOH中21 wt%; 4.61 mL, 0.37 mmol), 並在65°C下攪拌反應隔夜。在EtOAc與H₂O之間分配混合物並用EtOAc萃取水層。以MgSO₄乾燥合併之有機層, 過濾並濃縮, 且藉由製備型HPLC純化殘餘物得到標題化合物。

實例29：合成[3-(4-第三丁基胺甲鹽基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸(化合物39)

步驟1：[3-(4-溴-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

根據實例15步驟5中所述之程序使用以下起始物質製備：[3-(4-溴-2-溴甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯及2-甲基-2-丙硫醇。

步驟2：3-第三丁基硫基甲基-4-(5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸

於H₂O(5 mL)及DMF(50 mL)中組合[3-(4-溴-2-第三丁基
 硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯(2.0 g, 4.3
 mmol)及三乙胺(5.9 mL, 43 mmol)並用一氧化碳脫氣20分
 鐘。添加[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)(0.35g,
 0.43 mmol), 加熱反應至80°C歷時4小時。酸化混合物並用
 EtOAc萃取, 得到標題化合物。

步驟3: [3-(4-第三丁基胺甲醯基-2-第三丁基硫基甲基-苯
 氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸乙酯

於CH₂Cl₂(8 mL)中組合3-第三丁基硫基甲基-4-(5-乙氧基
 羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸(0.2 g, 0.46 mmol)、
 第三丁胺(0.15 mL, 13.9 mmol)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙
 基)碳化二亞胺(0.11 g, 0.55 mmol)及N-羥基苯并三唑
 (0.074 g, 0.55 mmol)並攪拌隔夜。濃縮混合物並以製備型
 HPLC純化, 得到標題化合物。

步驟4: [3-(4-第三丁基胺甲醯基-2-第三丁基硫基甲基-苯
 氧基)-4-甲氧基-苯基]-乙酸

在60°C下於MeOH及H₂O中用氫氧化鋰處理[3-(4-第三丁
 基胺甲醯基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-甲氧基-苯
 基]-乙酸乙酯(0.46 mmol)20分鐘得到標題化合物。

根據實例29中概述至程序, 使3-第三丁基硫基甲基-4-
 (5-乙氧基羰基甲基-2-甲氧基-苯氧基)-苯甲酸與以下反
 應:

-與2-胺基苯乙酮鹽酸鹽反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲
 基-4-(2-側氧基-2-苯基-乙基胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧基-

苯基}-乙酸乙酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2-側氧基-2-苯基-乙基胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物40)；

-與1-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙胺反應得到(3-{2-第三丁基硫基甲基-4-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺甲鹽基]-苯氧基}-4-甲氧基-苯基)-乙酸乙酯，其水解為(3-{2-第三丁基硫基甲基-4-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺甲鹽基]-苯氧基}-4-甲氧基-苯基)-乙酸(化合物41)；

-與哌啶反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(哌啶-1-羰基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(哌啶-1-羰基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物42)；

-與5-胺基-2-甲氧基吡啶反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(6-甲氧基-吡啶-3-基胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物43)；

-與2,2,2-三氟乙胺鹽酸鹽反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物44)；

-與N-甲基異丙胺反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(異丙基-甲基-胺甲鹽基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙



酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(異丙基-甲基-胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物45)；

-與新戊胺反應得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯，其水解為{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物46)。

實例30：合成{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-乙酸(化合物47)

根據實例21步驟8中所述之程序使用[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯及2-甲基-2-丙硫醇製備[3-(2-第三丁基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯，如實例21步驟9所述將其還原為[3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-5-氯-苯基]-乙酸甲酯。如實例21步驟10中所述用特戊醯氯處理該胺得到{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-乙酸甲酯。如實例21步驟11所概述使該酯水解為酸。

實例31：合成{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物48)

根據實例22中所述之程序使用{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-5-氯-苯基}-乙酸製備。

實例32：合成{4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物49)

在100°C下用於乙酸中之48%溴化氫(1:1；20 mL)處理

{4-甲氧基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯(1.5 g, 3.6 mmol)隔夜。用EtOAc及H₂O處理後，藉由製備型HPLC純化粗物質得到{4-羥基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸。

於EtOH中組合{4-羥基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(3.6 mmol)及氯化氫(於1,4-二噁烷中4 N)並在80℃下攪拌3小時。用濃縮至乾燥後，藉由矽膠層析純化殘餘物得到{4-羥基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。

於DMF:H₂O(8.5:1; 4.6 mL)中組合{4-羥基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯(0.40 g, 0.92 mmol)、氯二氟乙酸鈉(0.282 g, 1.86 mmol)及碳酸鉀(0.14 g, 1.02 mmol)並用N₂脫氣15分鐘。隨後在100℃下攪拌反應4小時。用EtOAc及1 N鹽酸水溶液處理後，藉由矽膠層析純化殘餘物得到{4-二氟甲氧基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。

如實例21步驟9中所述將{4-二氟甲氧基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯還原為{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-二氟甲氧基-苯基}-乙酸甲酯，接著如實例21步驟10所述用特戊醯氯處理得到{4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。如實例21步驟11所述使該酯水解為酸。

實例 33：合成 {4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺醯基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物 50)

根據實例 22 中所述之程序使用 {4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸製備。

實例 34：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-4-甲基-苯基}-乙酸(化合物 51)

向於 DMF(10 mL)中之 {4-羥基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯(0.50 g, 1.16 mmol)中添加 N-苯基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(0.455 g, 1.27 mmol)及碳酸鉍(0.755 g, 2.32 mmol)，並在室溫下攪拌反應 2 小時。用 EtOAc 及 H₂O 處理後，藉由矽膠層析純化粗物質得到 {3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-4-三氟甲烷磺醯氧基-苯基}-乙酸甲酯。

於 DME:H₂O(2:1; 4 mL)中組合 {3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-4-三氟甲烷磺醯-苯基}-乙酸甲酯(0.20 g, 0.35 mmol)、三甲基硼氧烷(0.07 mL, 0.53 mmol)、碳酸鉀(0.123 g, 0.89 mmol)及肆(三苯基膦)鉍(0)(0.041 g, 0.035 mmol)並以 N₂ 脫氣 8 分鐘。在 90℃ 下攪拌反應 2 小時，並隨後用 EtOAc 及 10% 鹽酸水溶液處理。藉由矽膠層析純化殘餘物得到 {4-甲基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。

根據實例 21 所述之程序將 {4-甲基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基磺基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯還原為 {3-[4-

胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲基-苯基}-乙酸甲酯且隨後用特戊醯氯處理得到{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲基-苯基}-乙酸甲酯。水解該酯得到酸。

實例 35：合成{4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物 52)

在 0°C 下向於 NMP(50 mL)中之 4-氯-3-氟苯基乙酸(5 g, 26.5 mmol)及苯甲醇(5.5 mL, 53.0 mmol)中添加氫化鈉(於礦物油中 60%；2.3 g, 58.3 mmol)，且隨後加熱反應至 120°C 並攪拌隔夜。酸化混合物至 pH 4 並用 EtOAc 萃取得到(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-乙酸。

在 80°C 下於 EtOH(100 mL)中用氯化氫(於 1,4-二噁烷中 4 N；6 mL)處理(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-乙酸(8 g)3 小時。濃縮至乾燥後，藉由矽膠層析純化殘餘物得到(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-乙酸乙酯。

如實例 21 步驟 4 中所概述使(3-苯甲氧基-4-氯-苯基)-乙酸乙酯反應得到(4-氯-3-羥基-苯基)-乙酸乙酯。

如實例 21 步驟 5 中所概述使(4-氯-3-羥基-苯基)-乙酸乙酯與 2-氟-5-硝基苯甲醛反應得到[4-氯-3-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸乙酯。

如實例 21 步驟 6 中所述將[4-氯-3-(2-甲醯基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸乙酯還原為[4-氯-3-(2-羥甲基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸乙酯且接著如實例 21 步驟 7 中所概述溴化得到[3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯。

如實例 21 步驟 8 所述用 2-丙硫醇處理 [3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯得到 [4-氯-3-(2-異丙基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-苯基]-乙酸乙酯，如實例 21 步驟 9 所述將其還原為 [3-(4-胺基-2-異丙基硫基甲基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯。如實例 21 步驟 10 所述用特戊醯氯處理該胺得到 {4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯。如實例 21 步驟 11 所述使該酯水解為酸。

實例 36：合成 {4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸 (化合物 53)

如實例 21 所述，使 [3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯與 2,2,2-三氟乙硫醇反應得到 {4-氯-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯，將其還原為胺並接著用特戊醯氯處理得到 {4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸乙酯。水解該酯得到酸。

實例 37：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸 (化合物 54)

如實例 21 所述，使 [3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-乙酸乙酯與 2-丙硫醇反應得到 [3-(2-異丙基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-5-三氟甲基-苯基]-乙酸乙酯。還原為胺並接著用特戊醯氯處理該胺得到 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫基甲基-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸乙酯。水解該酯得到酸。

實例 38：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙烯基-苯基}-乙酸(化合物 55)及 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙基-苯基}-乙酸(化合物 56)

於三乙胺(8 mL)中組合 {3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-三氟甲烷磺醯基氧基-苯基}-乙酸甲酯(0.920 g, 1.63 mmol)、(三甲基矽烷基)乙炔(0.34 mL, 2.45 mmol)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)(0.1155, 0.16 mmol)及碘化銅(0.031 g, 0.16 mmol)並脫氣5分鐘。加熱反應8小時並隨後用CH₂Cl₂及H₂O處理。藉由矽膠層析純化粗物質得到 {3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基}-乙酸甲酯。

向 {3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯基}-乙酸甲酯(0.410 g, 0.8 mmol)於THF(3 mL)中之溶液中添加氟化四丁銨(於THF中1 M, 1.2 mL, 1.2 mmol), 接著在室溫下攪拌反應30分鐘。藉由分析型tlc觀察到無起始物質後, 用EtOAc及H₂O處理混合物, 並藉由矽膠層析純化殘餘物得到 {4-乙炔基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯。

用於EtOH中之10%碳上鈀在50 psi H₂下使用帕爾裝置(Parr apparatus)氫化 {4-乙炔基-3-[4-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸甲酯(0.170 g, 0.39 mmol)隔夜。經由矽藻土過濾混合物, 且濃縮濾液得到 {3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙烯基-

苯基}-乙酸甲酯與{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙基-苯基}-乙酸甲酯之1:1混合物。

根據實例21中所述之程序，藉由使{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙烯基-苯基}-乙酸甲酯與{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙基-苯基}-乙酸甲酯之1:1混合物與特戊醯氯反應獲得{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙烯基-苯基}-乙酸甲酯及{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-乙基-苯基}-乙酸甲酯。藉由層析分離該兩種醯胺。水解該酯得到酸。

實例39：合成{4-甲氧基-3-[4-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸(化合物57)

如實例3步驟6所述使{3-[4-胺基-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯與氯甲酸2-氯乙酯反應。藉由矽膠層析純化粗物質。

將乙醇鈉(20% wt/v; 2.27 mL, 0.187 mmol)添加至{3-[4-[3-(2-氯-乙基)-脲基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯(0.050 g, 0.094 mmol)於EtOH(5 mL)中之溶液中。在65°C下攪拌反應隔夜，並接著在EtOAc與H₂O之間分配。用EtOAc萃取水層，並經MgSO₄乾燥合併之有機層，過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物得到化合物57。

實例40：合成{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-氯-苯基}-乙酸(化合物59)

如實例 21 所述，使 [3-(2-溴甲基-4-硝基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯與 2-甲基-2-丙硫醇反應得到 [3-(2-第三丁基硫基甲基-4-硝基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯，將其還原為 [3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯。用三甲基乙醯氯處理該胺得到 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸乙酯。水解該酯得到酸。

實例 41：合成 [3-(2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸 (化合物 60)

根據實例 21 所述之程序，自 [3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯及 4-氯苯甲醯氯獲得 [3-(2-第三丁基硫基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯。水解該酯得到酸。

實例 42：合成 [3-(2-第三丁基硫基甲基-4-異丁醯胺基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸 (化合物 61)

根據實例 21 所述之程序，自 [3-(4-胺基-2-第三丁基硫基甲基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯及異丁醯氯獲得 [3-(2-第三丁基硫基甲基-4-異丁醯胺基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸乙酯。水解該酯得到酸。

實例 43：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (化合物 73)

根據實例 2 中所述之程序使用 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸及

3-氯過苯甲酸(1當量)製備。

實例 44：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(化合物 74)

根據實例 1 中所述之程序使用 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸及 3-氯過苯甲酸(2當量)製備。

實例 45：合成 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-羥基-苯基}-乙酸(化合物 75)

冷卻於 CH_2Cl_2 中之 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸(0.953 g, 2.07 mmol)至 0°C 。添加三溴化硼(於 CH_2Cl_2 中 1 M; 6.21 mL, 6.21 mmol)，並在室溫下攪拌反應 2 小時。中止反應，且在水性處理後，藉由製備型 HPLC 純化粗物質得到標題化合物。

實例 46：合成 {3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-羥基-苯基}-乙酸(化合物 76)

根據實例 2 中所述之程序使用 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-羥基-苯基}-乙酸及 3-氯過苯甲酸(1當量)製備。

實例 47：合成 (2R,3R,4R,5S,6S)-6-(2-{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙醯氧基)-3,4,5-三羥基-四氫-嘓喃-2-甲酸(化合物 77)

於 MeCN 中組合 {3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙酸 (0.200 g, 0.44 mmol)、(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4,5,6-四羥基-四氫-哌喃-2-甲酸苯甲酯 (0.200 g, 0.7 mmol; 根據 Tetrahedron 2007, 63, 7596 中所述之程序製備)、HATU (0.266 g, 0.7 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (0.1 mL, 0.7 mmol), 並在室溫下攪拌反應隔夜。濃縮混合物, 並藉由製備型 HPLC 純化殘餘物得到 (2R,3R,4R,5S,6S)-6-(2-{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙醯氧基)-3,4,5-三羥基-四氫-哌喃-2-甲酸苯甲酯, 隨後將其用碳上氫氧化鈹處理並在 H₂ 氛圍下攪拌隔夜。藉由製備型 HPLC 純化粗物質得到 (2R,3R,4R,5S,6S)-6-(2-{3-[2-第三丁基硫基甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧基-苯基}-乙醯氧基)-3,4,5-三羥基-四氫-哌喃-2-甲酸。

化合物之質譜資料 (M+H) 展示於表 1 中。

實例 48: CRTH2 檢定

實例 48a: DP₂/CRTH2 結合檢定

經由放射性配體結合分析法使用 [³H]PGD₂ 來檢定化合物與人類 DP₂ 受體結合之能力。將穩定表現重組人類 DP₂ 之 HEK293 細胞再懸浮於含 1 mM DTT 之 10 mM Hepes (7.4) 中, 溶解並以 75,000 xg 離心, 使細胞膜成球粒。將細胞膜再懸浮於含 1 mM DTT 及 10% 甘油之 10 mM Hepes (7.4) 中至每毫升約 5 mg 蛋白質。將細胞膜 (每孔 2-10 μg 蛋白質) 與 1 nM [³H]PGD₂ 及於檢定緩衝液 (50 mM Hepes, 10 mM



MnCl₂, 1 mM EDTA, 加上或減去0.2%人類血清白蛋白, pH 7.4)中之測試化合物一起在96孔盤中於室溫下培育60分鐘。藉由以Whatman GF/C玻璃纖維濾板快速過濾來終止反應。該等濾板在室溫下預先在0.33%聚伸乙基亞胺中浸泡30分鐘, 隨後以洗滌緩衝液(50 mM Hepes, 0.5 M NaCl, pH 7.4)洗滌, 接著收集。收集後, 以1 ml冷洗滌緩衝液洗滌濾板三次並隨後乾燥。隨後在濾板中添加閃爍體, 並以Packard TopCount(Perkin Elmer)測定保留在濾板上之放射性。在10 μM PGD₂存在下以總放射性結合減去非特異性結合測定特異性結合。使用藥物滴定曲線之GraphPad prism分析測定IC₅₀。在該檢定中, 所測試化合物具有低於20微莫耳濃度之IC₅₀。

實例 48b: GTPγS結合檢定

經由膜GTPγS檢定評估化合物抑制GTP與DP₂結合之能力。將穩定表現重組人類CRTH2受體之CHO細胞再懸浮於含1 mM DTT之10 mM Hepes(7.4)中, 溶解細胞並以75,000 xg離心, 使細胞膜成球粒。將細胞膜再懸浮於含1 mM DTT及10%甘油之10 mM Hepes(7.4)中。將細胞膜(每孔約12.5 μg)與0.05 nM [³⁵S]-GTPγS、80 nM PGD₂、5 μM GDP及於檢定緩衝液(50 mM Hepes(pH 7.4)、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂及0.2%人類血清白蛋白)中之測試化合物一起在96孔盤中於30°C下培育60分鐘。經由Whatman GF/C玻璃纖維濾板快速過濾來終止反應。以1 ml冷洗滌緩衝液洗滌濾板三次並乾燥。隨後在濾板中添加閃爍體, 並以

Packard TopCount(Perkin Elmer)測定保留在濾板上的放射性。在無配體(80 nM PGD₂)下以總放射性結合減去非特異性結合測定特異性結合。使用藥物滴定曲線之GraphPad prism分析測定IC₅₀。

實例48c：全血嗜伊紅血球形狀改變檢定

自同意之人類自願者抽取血液，置於EDTA採血管中並在抽血後1小時之內使用。在1.2 ml聚丙烯管中，將98 μ l血液等分試樣與2 μ l測試化合物(於50% DMSO中)混合。渦旋血液並於37°C下培育15分鐘。添加5 μ l於PBS中之1 μ M PGD₂，使得最後濃度為50 nM並短暫渦旋。於37°C下培育反應恰好5分鐘，接著藉由將試管置於冰上且立即添加250 μ l冰冷1:4稀釋Cytotfix(BD Biosciences)以終止反應。轉移反應至12 x 75 mM聚苯乙烯圓底管中，藉由添加3 ml氯化銨溶解溶液(150 mM NH₄Cl、10 mM KHCO₃、0.1 mM EDTA二鈉鹽)並在室溫下培育15分鐘來溶解紅血球。藉由在4°C下以1300 rpm離心5分鐘使細胞成球粒，並以3 ml冰冷PBS洗滌一次。使細胞再懸浮於0.2 ml冰冷1:4稀釋Cytotfix(BD Biosciences)中，並在2小時內以FACSCalibur(BD Biosciences)分析。基於自體螢光使嗜伊紅血球保留於FL2通道中並藉由前散射及側散射分析檢定500個嗜伊紅血球之形狀改變。以在PGD₂存在與不存在之情況下，高度前散射嗜伊紅血球百分比之差異，來計算PGD₂誘發之特異性形狀改變。使用藥物滴定曲線之Graphpad Prism®分析測定IC₅₀。

實例 48d：DP₁結合檢定

經由放射性配體結合檢定使用 DP₁選擇性合成配體 [³H]BWA868C 來評估化合物與人類 DP₁受體結合的能力。將包裝人類血小板 (Biological Specialty Corporation) 再懸浮於 6 體積之 Hepes/HBSS 緩衝液 (10 mM Hepes、1 mM DTT 於漢氏平衡鹽溶液 (Hanks Balanced Salt Solution, HBSS) 中)，溶解細胞並以 75,000 xg 離心，使細胞膜成球粒。將細胞膜再懸浮於 Hepes/HBSS 緩衝液中至每毫升約 12 mg 蛋白質。將細胞膜 (每孔 20 μg 蛋白質) 與 2 nM [³H]BWA868C 及於檢定緩衝液 (50 mM Hepes、10 mM MnCl₂、1 mM EDTA 加上或減去 0.2% 人類血清白蛋白，pH 7.4) 中之測試化合物一起在 96 孔盤中於室溫下培育 60 分鐘。經由 Whatman GF/C 玻璃纖維濾板快速過濾來終止反應。該等濾板預先在室溫下在 0.33% 聚伸乙基亞胺中浸泡 30 分鐘，隨後以洗滌緩衝液 (50 mM Hepes，0.5 M NaCl pH 7.4) 洗滌，之後收集。收集後，以 1 ml 冷洗滌緩衝液洗滌濾板三次並隨後乾燥。向濾板中添加閃爍體，並以 Packard TopCount (Perkin Elmer) 測定保留在濾板上的放射性。在 10 μM BW A868C 存在下以總放射性結合減去非特异性結合測定特异性結合。使用藥物滴定曲線之 GraphPad prism 分析測定 IC₅₀。

實例 49：小鼠過敏性鼻炎模型

使用過敏性鼻炎小鼠模型評估化合物抑制過敏原誘發之噴嚏與鼻子揉擦之能力。方法係自 Nakaya, M. 等人；2006,

Laboratory Investigation, 86:917-926 詳述之方法改編而來。在第0天與第14天，藉由以0.2 ml體積腹膜內注射(i.p.)2 µg與明礬複合之卵白蛋白(OVA)免疫雌性BALB/c小鼠(20-25 g)。7天之後(第21天)，以20 µl之10 mg/ml OVA溶液經鼻攻毒小鼠。攻毒期存在於第21天至第25天之每天。隨機分配小鼠(每組5-7隻)接受化合物或媒劑並在每次OVA攻毒前1-2小時藉由經口管飼進行處理。在第21、23及25天，在緊接OVA攻毒之8分鐘時間內由一獨立不知情觀察者計算小鼠打噴嚏與揉擦鼻子的次數。在5天攻毒期中，過敏原誘發之噴嚏與鼻子揉擦有顯著增加。使用Graphpad prism統計測定所選化合物對此效應之抑制能力。

實例50：天竺鼠IV-DKPGD2-誘發之周邊血液白血球流入

使用13,14-二氫-15-酮基-前列腺素D2(DK-PGD2)之靜脈內注射評估化合物在活體內抑制白血球遷移之能力。方法係自Shichijo等人，2003, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307:518-525詳述之方法改編而來。在第0天，藉由腹膜內(IP)注射1 ml之卵白蛋白(OVA)於Imject Alum中之100 µg/ml溶液以卵白蛋白免疫雄性Hartley天竺鼠。隨後在第14與21天之間其用於DK-PGD2程序中。隨機分配個體以接受媒劑(0.5%甲基纖維素，4 ml/kg，經口(PO))或三至四劑測試化合物中之一劑。給藥2小時或18小時後，以氯胺酮麻醉動物並以DK-PGD2(1 mg/kg，IV)攻毒。IV投藥30分鐘後，經由耳朵邊緣靜脈收集血液至EDTA試管中以供進行細胞分析。10 µl血液溶解

於190 μ l水中，接著再於PBS中稀釋20倍。10 μ l部分與等份台盼藍(trypan blue)混合並裝填於血球計。使用LabPro光學顯微鏡以40倍放大率觀察細胞，計算總數並記錄。細胞係以每毫升血液中之總細胞數 $\times 10^8$ 表示。使用Graphpad prism統計測定所選化合物對此效應之抑制。

表2中之所測試化合物在CRTH2結合檢定中具有低於40 μ M之 IC_{50} 。

表2.代表性生物學資料

化合物編號	hDP2(μ M)	hDP1(μ M)
化合物1	A	C
化合物2	A	C
化合物3	A	ND
化合物4	A	ND
化合物5	A	ND
化合物6	A	ND
化合物7	A	C
化合物8	A	ND
化合物9	A	ND
化合物10	A	ND
化合物11	A	ND
化合物12	A	ND
化合物13	A	ND
化合物14	A	ND
化合物15	A	ND
化合物16	A	ND
化合物17	A	C
化合物18	A	A
化合物19	A	C
化合物20	A	ND
化合物21	A	ND
化合物22	A	ND
化合物23	A	ND
化合物24	A	ND
化合物25	A	ND
化合物26	A	ND
化合物27	A	ND

化合物編號	hDP2(μ M)	hDP1(μ M)
化合物28	A	ND
化合物29	A	ND
化合物30	A	C
化合物31	A	ND
化合物32	A	C
化合物33	A	ND
化合物34	A	ND
化合物35	A	ND
化合物36	A	ND
化合物37	A	ND
化合物38	B	ND
化合物39	A	ND
化合物40	A	ND
化合物41	A	ND
化合物42	C	ND
化合物43	A	ND
化合物44	A	ND
化合物45	C	ND
化合物46	B	ND
化合物47	A	ND
化合物48	A	ND
化合物49	A	ND
化合物50	A	ND
化合物51	A	ND
化合物52	A	ND
化合物53	A	ND
化合物54	A	ND
化合物55	A	ND
化合物56	A	ND
化合物57	B	C
化合物58	A	A
化合物59	A	A
化合物60	A	A
化合物61	A	A
化合物62	A	A
化合物63	A	A
化合物64	A	A
化合物65	A	A
化合物66	A	A
化合物67	A	A
化合物68	A	A
化合物69	A	A
化合物70	A	B



化合物編號	hDP2(μ M)	hDP1(μ M)
化合物71	A	B
化合物72	B	ND
化合物73	A	A
化合物74	A	A
化合物75	A	A
化合物76	A	A
化合物77	A	A
雷馬曲班(Ramatroban)	B	C

A=低於 0.3 μ M；B=高於 0.3 μ M 並低於 1 μ M；C=高於 1 μ M。

ND=未測定

實例 51：人類中之臨床試驗

研究 1：評估式 (I) 化合物對離體 PGD2-誘發血液嗜伊紅血球形狀改變之影響的臨床試驗

在式 (I) 化合物在健康自願者體內之該雙盲、隨機、安慰劑對照、單一遞增劑量研究中，測定對離體 PGD2-誘發之血液嗜伊紅血球形狀改變之抑制顯示 DP2 受體拮抗作用之生物化學機制的證據。每個劑量濃度使用 8 位個體 (6 位施以活性成份，2 位施以安慰劑)。給藥前，先抽取血液並用 PGD2 攻毒以如實例 48 所述測定基線形狀改變。給藥後的不同時間，抽取血液用於對血液中之藥物濃度進行藥物動力學分析，以及進行 PGD2 攻毒及嗜伊紅血球形狀改變測定。由藥物血液濃度與嗜伊紅血球形狀改變抑制百分比之間的關係測定受體阻斷之程度。

研究 2：評估式 (I) 化合物對過敏原誘發之鼻症狀與發炎及過敏性生物標誌之影響的臨床試驗

在式 (I) 化合物在具有過敏性鼻炎之個體中之該雙盲、隨

機、安慰劑對照研究中，用適當過敏原進行鼻攻毒後測定對鼻症狀及過敏性生物標誌的抑制。使用15位個體(10位施以活性成份，5位施以安慰劑)。對個體給予安慰劑或如上述在離體PGD2誘發血液嗜伊紅血球形狀改變藥物動力學研究中導致完全DP2受體阻斷之量的式(I)化合物。在第7天，個體經歷鼻過敏原攻毒(2小時後劑量)且關於治療比對安慰劑以相對於基線之增加評估早期過敏性反應(0.25-1.0小時)與後期過敏性反應(4-24小時)。除了發炎細胞差異之改變外，亦關於治療對比安慰劑以相對於基線之增加測定Th2細胞因子及其它發炎標誌。

式(I)化合物檢定

藉由氣相層析測定式(I)化合物之血漿濃度，得到1 ng·ml⁻¹之偵測極限(Ritter W. Determination of BAY u 3405, a novel thromboxane antagonist, in plasma and urine by HPLC and GC. 於Reid E, Wilson ID編 Bioanalytical Approaches for Drugs, Including Anti-asthmatics and Metabolites. Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis, 1992; 22: 211-216中)。

研究3-維也納攻毒室(Vienna Challenge Chamber)研究

研究設計：該研究為對於經口給予持續8天之式(I)化合物之隨機、雙盲、安慰劑對照、雙向交叉評估。在兩次治療期之間存在一週篩檢期及三週清除期。

最後一次給予研究藥物一週後進行隨訪。在第一治療期中接受研究藥物且在第二治療期中接受安慰劑的患者群稱

為A群，而在第一治療期中接受安慰劑且在第二治療期中接受研究藥物的患者群稱為B群。

治療計劃及方法：個體接受完整的篩檢評估以確定對過敏原之基線反應。此篩檢評估在開始給藥前一週進行。

在研究的各治療期之第1天，開始對個體給予式(I)化合物或安慰劑。記錄任何不良事件、總體鼻症狀評分及伴隨藥物治療。

個體在各治療期第2天回診，接受6小時過敏原攻毒。獲得以下量測值：

- 總體鼻症狀評分(TNSS)(阻塞、鼻溢、癢、噴嚏)，其中在攻毒前、攻毒開始後0小時至6小時間每15分鐘，在類別量表中各症狀評分為0至3。

- 眼症狀評分(流淚、眼部發癢、紅眼)，其中在攻毒前、攻毒開始後0小時至6小時間每15分鐘，各症狀在類別量表中評分為0至3。

- 其它症狀(咳嗽、喉嚨癢、耳朵癢)，其中在攻毒前、攻毒開始後0小時至6小時間每15分鐘，各症狀在類別量表中評分為0至3。

個體在各治療期第8天回診，接受6小時過敏原攻毒，並重複第2天獲得的量測值。

在第2治療期中最後一次給予測試物品的最後一劑後進行最後一次隨訪。

實例 52a：非經腸組合物

為製備適於藉由注射投藥之非經腸醫藥組合物，將100

mg 式(I)化合物之水溶性鹽溶解於DMSO中，並接著與10 mL 0.9%無菌食鹽水混合。將該混合物併入適於藉由注射投藥之單位劑型中。

實例 52b：經口組合物

為製備用於經口傳遞之醫藥組合物，將100 mg式(I)化合物與750 mg澱粉混合。將該混合物併入適合經口投藥經口劑量單位中，例如硬質明膠膠囊。

實例 52c：舌下(硬質口含錠)組合物

為製備用於經頰傳遞之醫藥組合物，諸如硬質口含錠，將100 mg式(I)化合物與420 mg與1.6 mL輕玉米糖漿、2.4 mL蒸餾水及0.42 mL薄荷萃取物混合之糖粉混合。輕緩摻合該混合物，倒入模具中，形成適合經頰投藥之口含錠。

實例 52d：快速崩解舌下錠劑

藉由混合48.5重量%式(I)化合物、44.5重量%微晶纖維素(KG-802)、5重量%低取代羥丙基纖維素(50 μ m)及2重量%硬脂酸鎂製備快速崩解舌下錠劑。藉由直接壓製製備錠劑(AAPS PharmSciTech. 2006;7(2):E41)。壓製錠劑之總重量維持在150 mg。藉由使用三維手動混合器(Inversina®, Bioengineering AG, Switzerland)將式(I)化合物之量與微晶纖維素(MCC)總量及低取代羥丙基纖維素(L-HPC)之三分之二量混合4.5分鐘製備調配物。在混合結束前30秒，添加所有硬脂酸鎂(MS)及L-HPC之剩餘三分之一量。

實例 52e：吸入組合物

為製備用於吸入傳遞之醫藥組合物，混合20 mg式(I)化

合物與50 mg無水檸檬酸及100 mL 0.9%氯化鈉溶液。將該混合物併入適合吸入傳遞單元中，諸如噴霧器。

實例 52f：直腸凝膠組合物

為製備用於直腸傳遞之醫藥組合物，混合100 mg式(I)化合物與2.5 g甲基纖維素(1500 mPa)、100對羥基苯甲酸甲酯、5 g甘油及100 mL純水。隨後將所得凝膠混合物併入適合直腸投藥之直腸傳遞單元中，諸如注射器。

實例 52g：局部凝膠組合物

為製備醫藥局部凝膠組合物，混合100 mg式(I)化合物與1.75 g羥丙基纖維素、10 mL丙二醇、10 mL十四酸異丙酯及100 mL純化乙醇USP。隨後將所得混合物併入適合局部投藥之容器中，諸如管。

實例 52h：眼用溶液組合物

為製備眼用溶液組合物，混合100 mg式(I)化合物與0.9 g NaCl於100 mL純水中，並使用0.2微米過濾器過濾。隨後將所得等張溶液適合眼部投藥之眼部傳遞單元中，諸如滴眼劑容器。

實例 52i：鼻噴霧溶液

為製備醫藥鼻噴霧溶液，混合10 g式(I)化合物與30 mL 0.05 M磷酸鹽緩衝溶液(pH 4.4)。將該溶液置於經設計以在每次施用時傳遞100 μ l噴霧之鼻用投藥器中。

本文所述之實例及實施例係僅出於說明之目的，且熟習此項技術者提出之各種修改及改變係包括本申請案之精神及範圍及隨附申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖1為本文所述之化合物之說明性實例；

圖2為本文所述之化合物之說明性實例；

圖3為本文所述之化合物之說明性實例；

圖4為本文所述之化合物之說明性實例；

圖5為本文所述之化合物之說明性實例；

圖6為本文所述之化合物之說明性實例；及

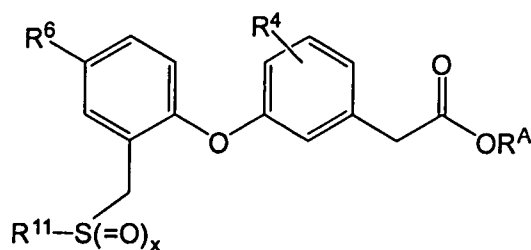
圖7為本文所述之化合物之說明性實例。



七、申請專利範圍：

101年12月17日修正本

1. 一種化合物，其具有如化學式(I)所示之化學結構，或其醫藥學上可接受之鹽：



化學式(I)

其中，

R^A 為 H 或 C_1 - C_6 烷基；

R^4 為 H、鹵素、-CN、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 雜烷基；

R^6 為 $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NHC(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$ 或 $-NR^{13}C(=O)OR^{12}$ ；

R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之 5 員雜芳基、經取代或未經取代之 6 員雜芳基或 $-C_1$ - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)；

R^{12} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_1 - C_6 氟烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之萘基、經取代或未經取代之苯甲基、經取代或未經取代之 6 員雜芳基或 $-C_1$ - C_4 烷基-(經取代或未

經取代之苯基)；

R^{13} 為 H 或 C_1 - C_4 烷基；或

與同一個 N 原子連接之 R^{12} 及 R^{13} 與其所連接之該 N 原子一起形成一經取代或未經取代之 C_2 - C_6 雜環烷基；且

x 為 0、1 或 2。

2. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

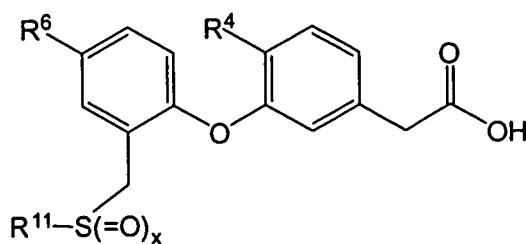
R^A 為 H、 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ ；且

R^4 為 H、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 氟烷基、 C_1 - C_4 氟烷氧基或 C_1 - C_4 烷氧基。

3. 如請求項 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11} 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_3 - C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基或 $-C_1$ - C_4 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

4. 如請求項 3 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該具有化學式(I)化合物具有如化學式(II)之化學結構：



化學式(II)。

5. 如請求項 4 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4 為 H、F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 。

6. 如請求項 5 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{12} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 雜烷基、 C_1-C_6 氟烷基、 C_3-C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基、經取代或未經取代之苯甲基或 $-C_1-C_4$ 烷基-(經取代或未經取代之苯基)；且

R^{13} 為 H 或 $-CH_3$ 。

7. 如請求項 6 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^6 為 $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-C(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NHC(=O)N(R^{12})(R^{13})$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$ 或 $-NR^{13}C(=O)OR^{12}$ 。

8. 如請求項 7 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11} 為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、經取代或未經取代之苯基或 $-C_1-C_4$ 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

9. 如請求項 8 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4 為 F、Cl、Br、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 或 $-OCF_3$ 。

10. 如請求項 9 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^6 為 $-NR^{13}C(=O)R^{12}$ 。

11. 如請求項 10 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{12} 為 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 環烷基、經取代或未經取代之苯基或經取代或未經取代之苯甲基。

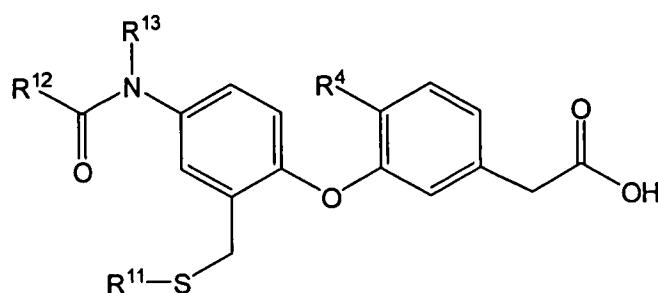
12. 如請求項 11 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11} 為 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、經取代或未經取代之苯基或 $-C_1-C_2$ 烷基-(經取代或未經取代之苯基)。

13. 如請求項 12 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{12} 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、
環丙基、環丁基、環戊基、環己基、經取代或未經
取代之苯基或經取代或未經取代之苯甲基。

14. 如請求項 13 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該
具有化學式 (I) 或化學式 (II) 之化合物具有如化學式 (III) 之
化學結構：



化學式 (III)。

15. 如請求項 14 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^{11} 為 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ；

R^{12} 為 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或一經取代或未經取代之苯基；且

R^{13} 為 H。

16. 如請求項 15 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^4 為 F、Cl、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

R^{11} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ；

R^{12} 為 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ；且

R^{13} 為 H。

17. 一種化合物，其係選自：

{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲
基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙

醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-
 苯基}-乙酸；{3-[4-(3-苯甲基-脲基)-2-(2,2,2-三氟-乙基
 硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(4-氯-苯
 甲醯胺基)-2-(4-氯-苯基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯
 基}-乙酸；{3-[2-(4-氯-苯硫化甲基)-4-(2,2-二甲基-丙醯
 胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(3-苯甲基-脲
 基)-2-(4-氯-苯硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；
 {3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧
 基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(4-
 氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-
 (2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫化甲基-苯氧基]-4-甲
 氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-
 磺醯甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲
 基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧-
 苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙基
 磺醯甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(3-苯甲
 基-脲基)-2-第三丁基硫化甲基-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙
 酸；{3-[4-(環丙烷羰基-胺)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲
 基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-異丁醯胺基-2-
 (2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙
 酸；{3-[4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫
 化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(4-氯-苯甲
 醯胺基)-2-苯基硫化甲基-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；
 {3-[2-苯甲基磺基甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-

甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(5-甲基-
 [1,3,4]-噻二唑-2-基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙
 酸；{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-異丙基硫化甲基-苯氧
 基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(4-氯-苯甲醯胺基)-2-(丙
 烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-
 (4-氯-苯甲醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲
 氧-苯基}-乙酸；{3-[2-苯亞磺醯基甲基-4-(4-氯-苯甲醯
 胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-苯磺醯基甲
 基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；
 [3-(4-乙基胺甲醯基-2-異丙基硫化甲基-苯氧基)-4-甲氧-
 苯基]-乙酸；{3-[4-(4-氯-苯甲胺甲醯基)-2-異丙基硫化
 甲基-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；(3-{4-[2-(4-氯-苯基)-
 乙基胺甲醯基]-2-異丙基硫化甲基-苯氧基}-4-甲氧-苯
 基)-乙酸；{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三
 氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{3-氯-5-[4-
 (2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺醯甲基)-苯氧基]-
 苯基}-乙酸；{3-氯-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙
 基硫化甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸；{3-氯-5-[4-(2,2-二甲
 基-丙醯胺基)-2-(丙烷-2-磺醯甲基)-苯氧基]-苯基}-乙
 酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫
 化甲基)-苯氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二
 甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙烷磺醯甲基)]-苯氧基]-5-三氟
 甲基-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯基)-甲基-胺
 基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-

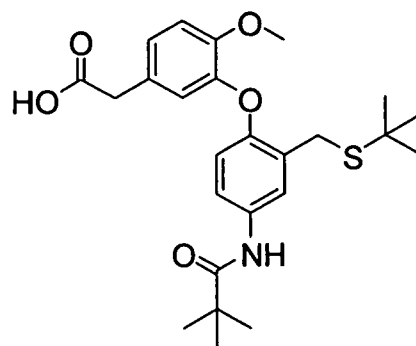
乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(環丙烷羰基-胺)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；[3-(2-第三丁基硫化甲基-4-異丁醯胺基-苯氧基)-4-甲氧-苯基]-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(3,3-二甲基-丁醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-[4-(2-側氧基-噁唑啉-3-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；[3-(4-第三丁基胺甲醯基-2-第三丁基硫化甲基-苯氧基)-4-甲氧-苯基]-乙酸；[3-(2-第三丁基硫化甲基-4-(2-側氧基-2-苯基-乙基胺甲醯基)-苯氧基)-4-甲氧-苯基]-乙酸；(3-{2-第三丁基硫化甲基-4-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺甲醯基]-苯氧基}-4-甲氧-苯基)-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(哌啶-1-羰基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(6-甲氧-吡啶-3-基氨基甲醯)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2,2,2-三氟-乙基胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(異丙基-甲基-胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2,2-二甲基-丙基胺甲醯基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-5-氟-苯基}-乙酸；{3-氟-5-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-二氟甲氧基-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(三氟-乙基磺醯

甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-
 乙酸；{4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫化
 甲基-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-氯-3-[4-(2,2-二甲基-丙醯
 胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙
 酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-異丙基硫化甲基-苯
 氧基]-5-三氟甲基-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯
 胺基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-乙烯-苯
 基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2,2,2-三氟-
 乙基硫化甲基)-苯氧基]-4-乙基-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-
 [4-(2-側氧基-咪唑啉-1-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲
 基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；[3-(4-苯甲醯胺基-2-第三丁基
 硫化甲基-苯氧基)-4-甲氧-苯基]-乙酸；{3-[2-第三丁基
 硫化甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-氯-苯基}-
 乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(4-氯-苯甲醯胺基)-苯
 氧基]-4-氯-苯基}-乙酸；[3-(2-第三丁基硫化甲基-4-異
 丁醯胺基-苯氧基)-4-氯-苯基]-乙酸；{3-[2-第三丁基硫
 化甲基-4-(3-氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙
 酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(4-氟-苯甲醯胺基)-苯氧
 基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2-
 氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第
 三丁基硫化甲基-4-(2,4-二氯-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲
 氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(3,5-二氯-苯
 甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基

硫化甲基-4-(3,5-二氟-苯甲醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-4-(3-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-[2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-4-(4-三氟甲基-苯甲醯胺基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-[4-[(吡啶-3-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{4-甲氧-3-[4-[(吡啶-4-羰基)-胺基]-2-(2,2,2-三氟-乙基硫化甲基)-苯氧基]-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(5-二甲胺基-萘-1-磺醯胺基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-磺醯甲基)-苯氧基]-4-甲氧-苯基}-乙酸；{3-[2-第三丁基硫化甲基-4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-苯氧基]-4-羥-苯基}-乙酸；及{3-[4-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-2-(2-甲基-丙烷-2-亞磺醯基甲基)-苯氧基]-4-羥-苯基}-乙酸；或其等醫藥學上可接受之鹽。

18. 如請求項1-17中任一項之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。

19. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有下列化學結構：



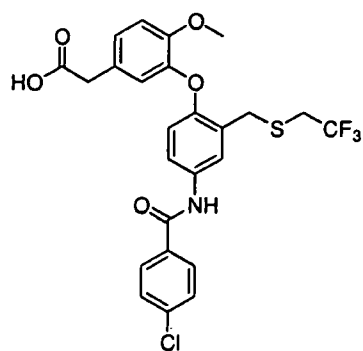
或其醫藥學上可接受之鹽。

20. 如請求項 19 之化合物，其中該醫藥學上可接受之鹽為鈉鹽。
21. 一種醫藥組合物，其包含一治療有效量之如請求項 1 至 17、19 或 20 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，以及至少一種選自下列之醫藥學上可接受非活性成份：醫藥學上可接受之稀釋劑、醫藥學上可接受之賦形劑及醫藥學上可接受之載劑。
22. 如請求項 21 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係為了靜脈注射、口服、吸入、鼻腔用藥、局部用藥、眼部用藥或耳部用藥而配製。
23. 如請求項 21 之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係一錠劑、藥丸、膠囊、液體、吸入劑、鼻腔噴劑、栓劑、凝膠、膠體、分散劑、懸浮劑、溶液、乳劑、軟膏、洗劑、眼藥水或耳朵滴劑。
24. 一種如請求項 1 至 17、19 或 20 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療一由前列腺素 D₂ 介導之疾病或病狀的藥物之用途。
25. 一種如請求項 1 至 17、19 或 20 中任一項之化合物或其醫

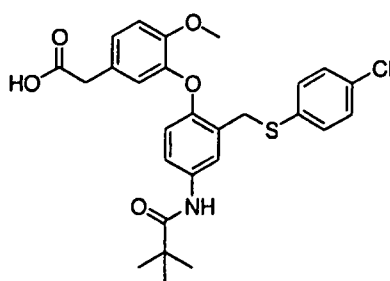
藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之呼吸疾病或病狀、過敏疾病或病狀或發炎疾病或病狀的藥物之用途。

26. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之哮喘的藥物之用途。
27. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之慢性阻塞性肺病(COPD)的藥物之用途。
28. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之過敏性鼻炎的藥物之用途。
29. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之異位性皮膚炎的藥物之用途。
30. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之過敏性結膜炎的藥物之用途。
31. 一種如請求項1至17、19或20中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽於製備用於治療哺乳動物之嗜伊紅血球食道炎的藥物之用途。

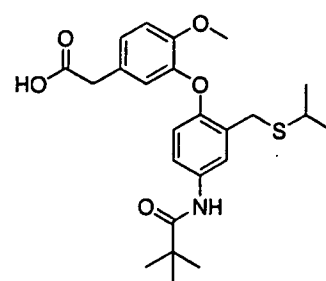
八、圖式：



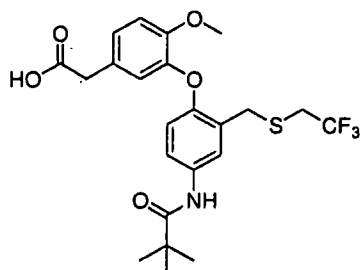
化合物1



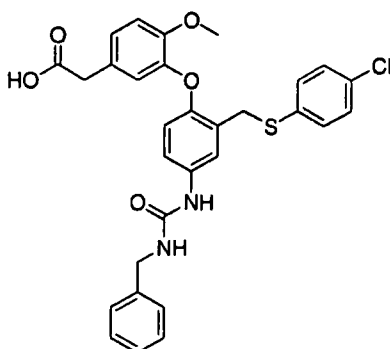
化合物5



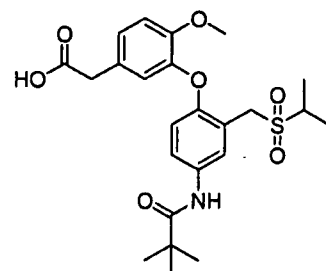
化合物9



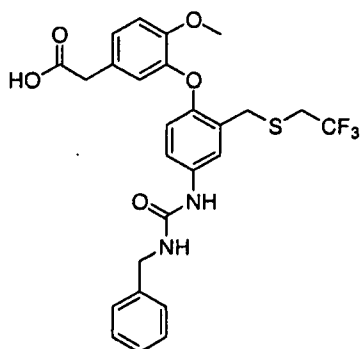
化合物2



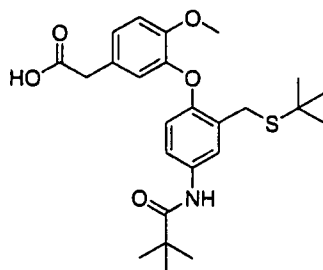
化合物6



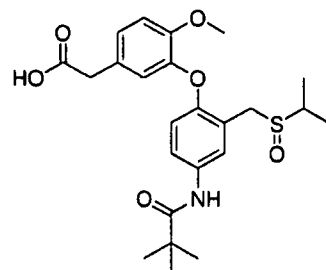
化合物10



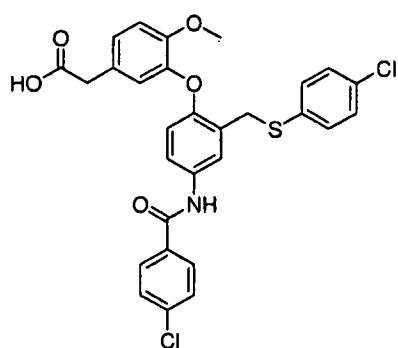
化合物3



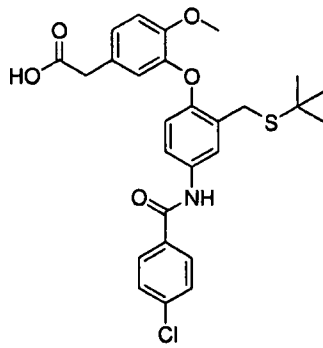
化合物7



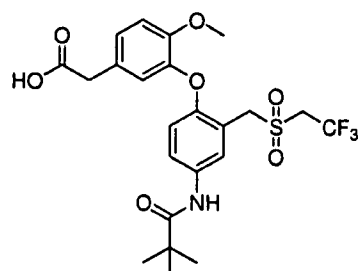
化合物11



化合物4

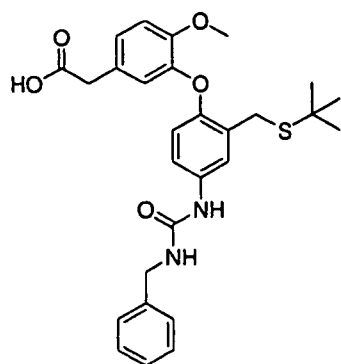


化合物8

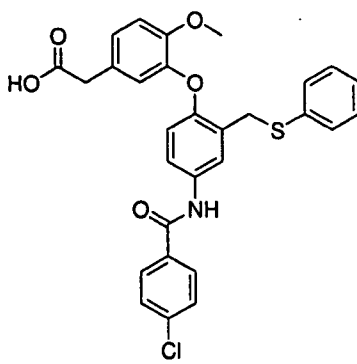


化合物12

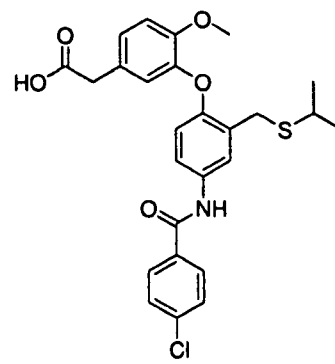
圖1



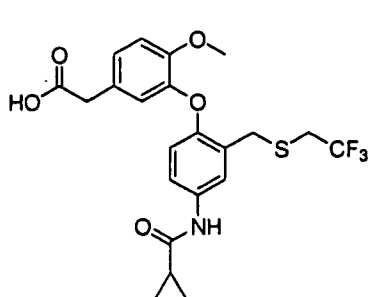
化合物13



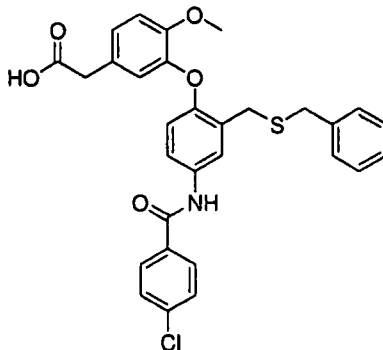
化合物17



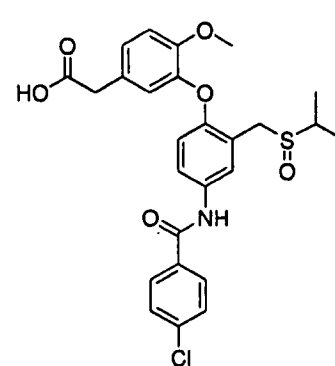
化合物20



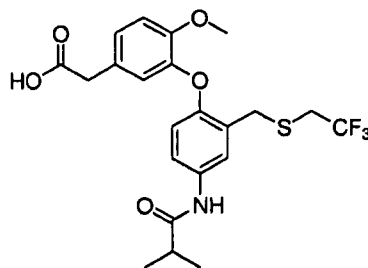
化合物14



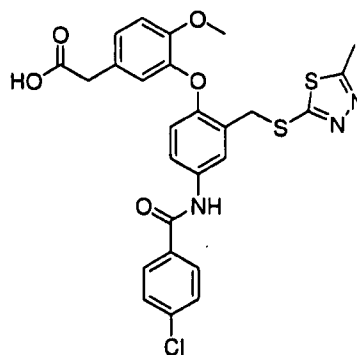
化合物18



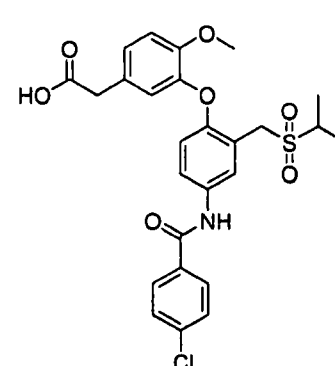
化合物21



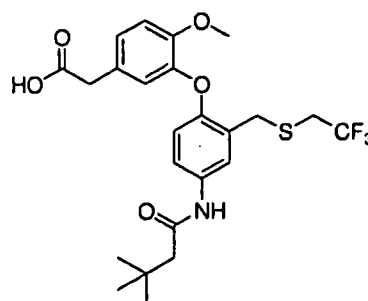
化合物15



化合物19

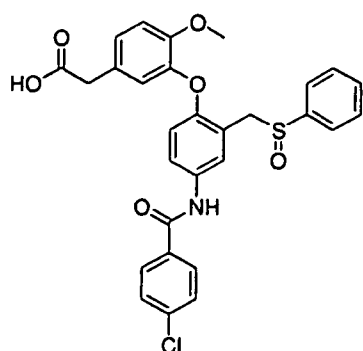


化合物22

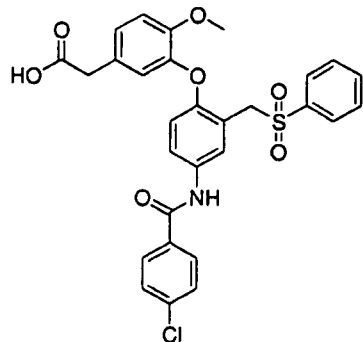


化合物16

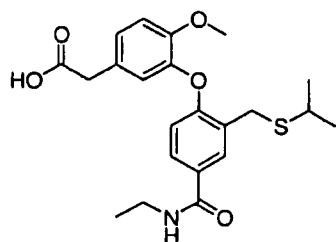
圖2



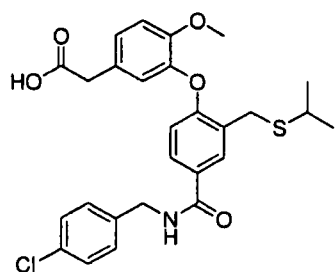
化合物23



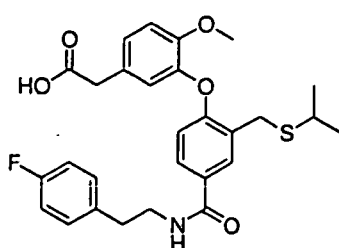
化合物24



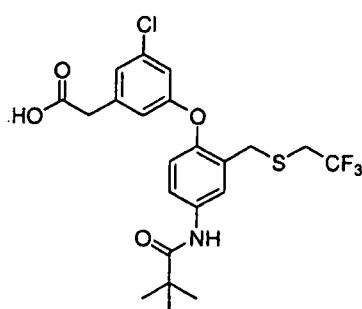
化合物25



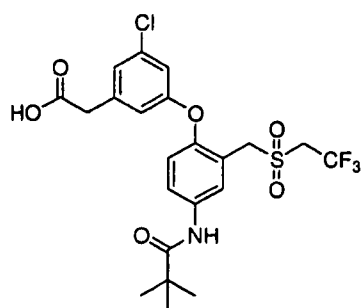
化合物26



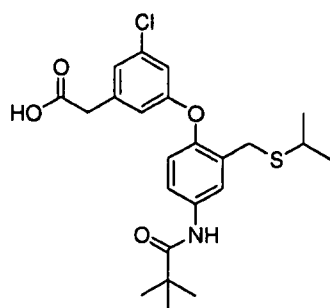
化合物27



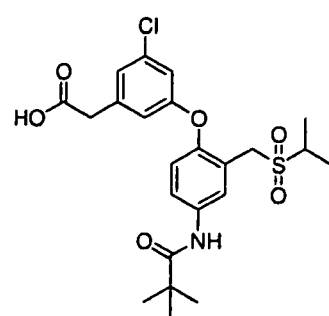
化合物28



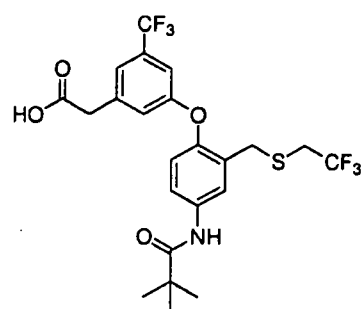
化合物29



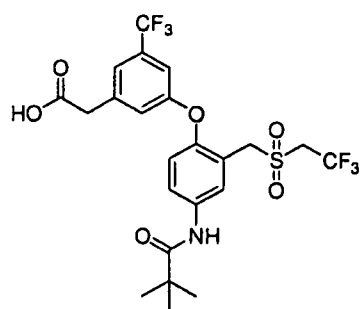
化合物30



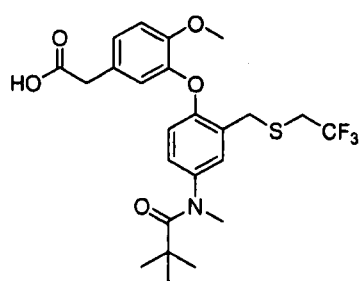
化合物31



化合物32

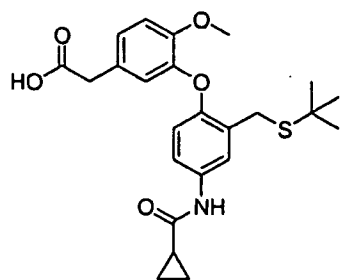


化合物33

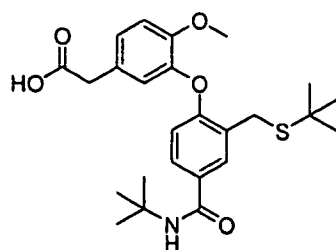


化合物34

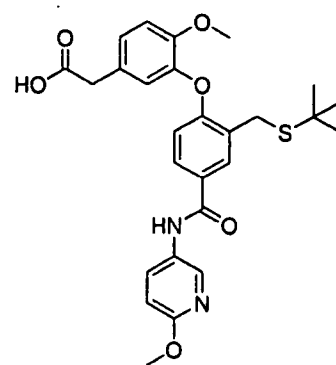
圖3



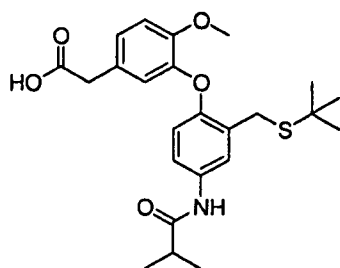
化合物35



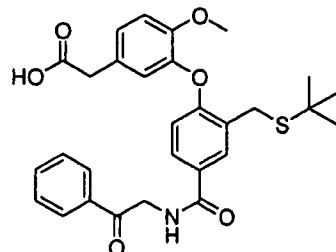
化合物39



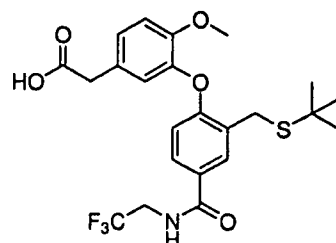
化合物43



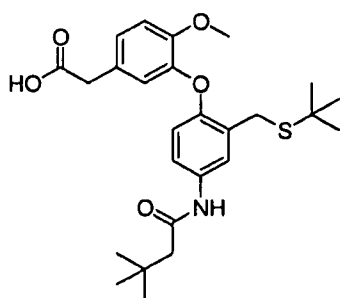
化合物36



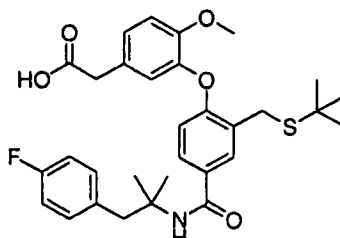
化合物40



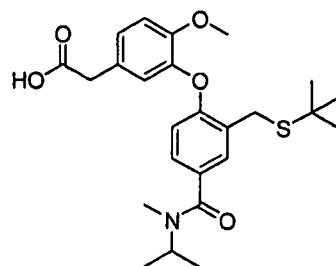
化合物44



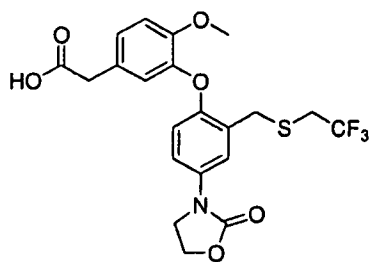
化合物37



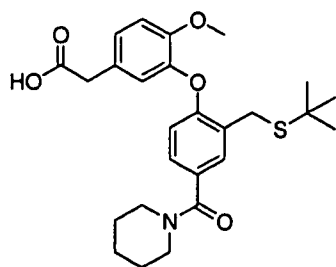
化合物41



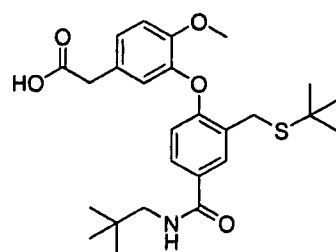
化合物45



化合物38

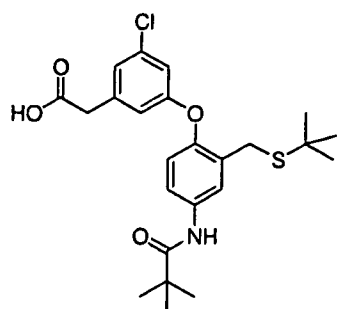


化合物42

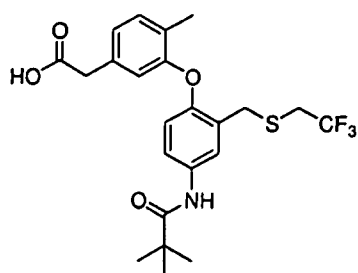


化合物46

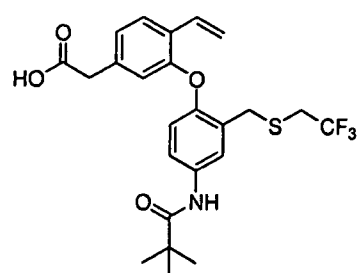
圖4



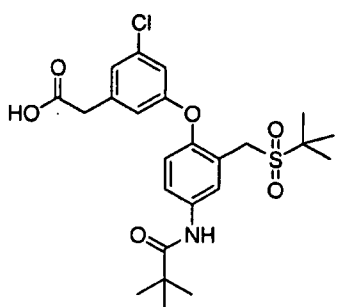
化合物47



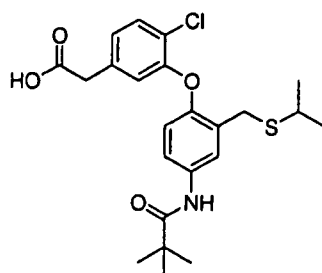
化合物51



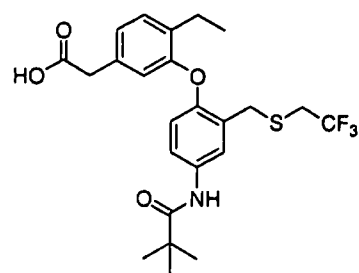
化合物55



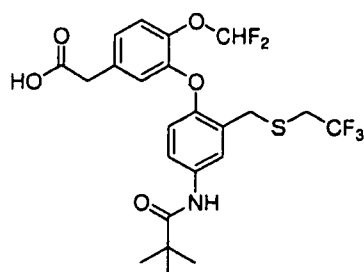
化合物48



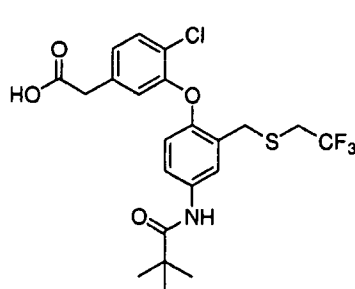
化合物52



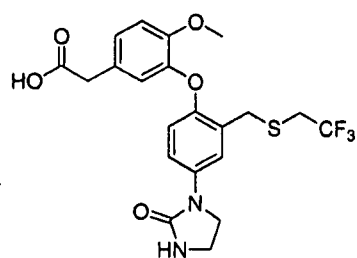
化合物56



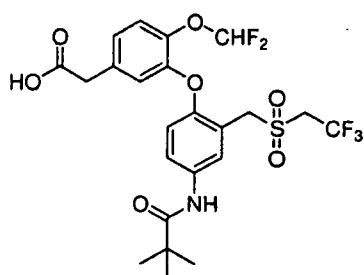
化合物49



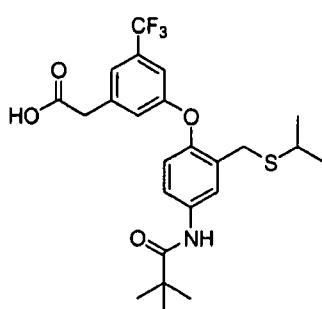
化合物53



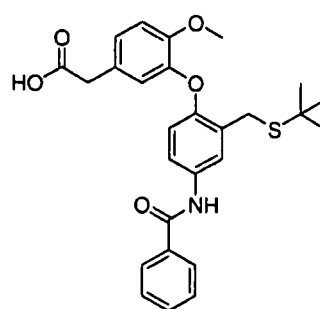
化合物57



化合物50

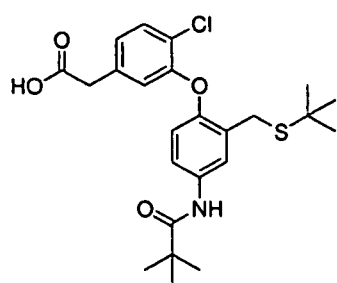


化合物54

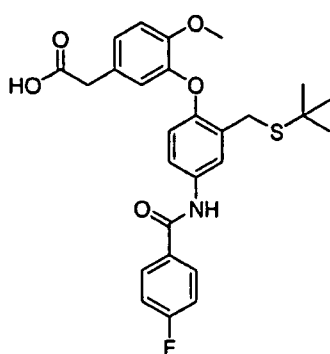


化合物58

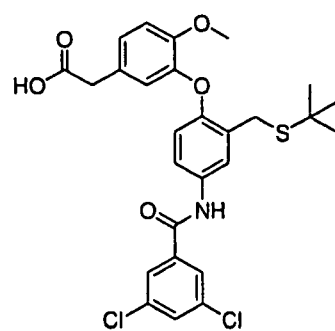
圖5



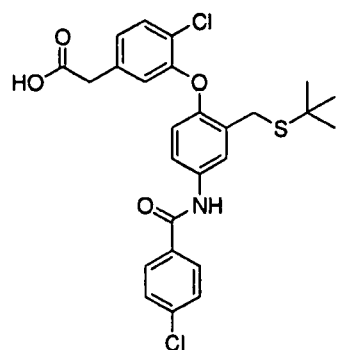
化合物59



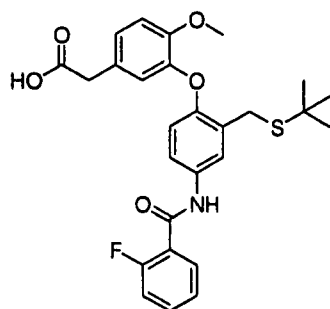
化合物63



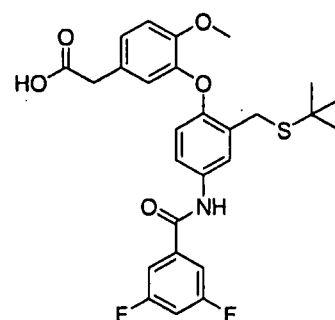
化合物66



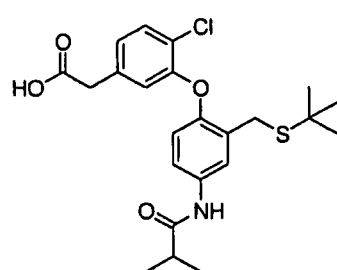
化合物60



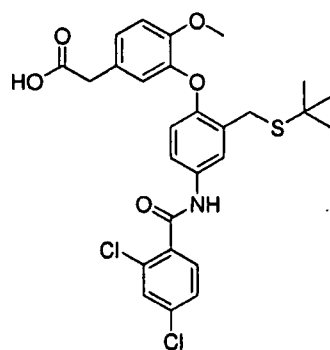
化合物64



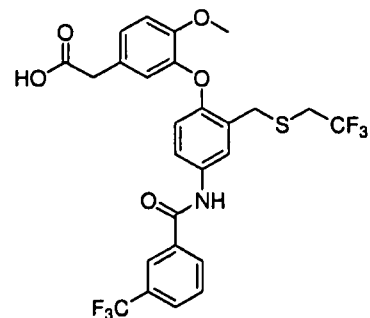
化合物67



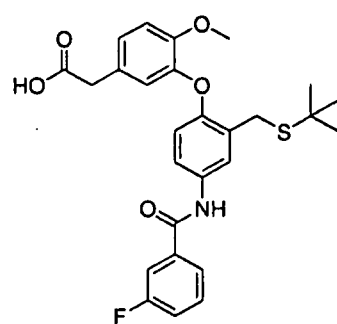
化合物61



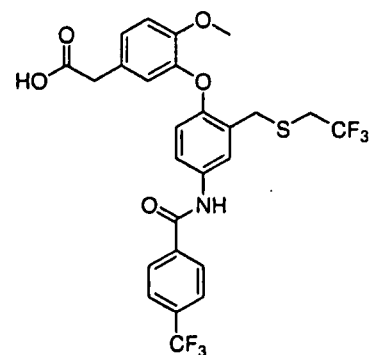
化合物65



化合物68

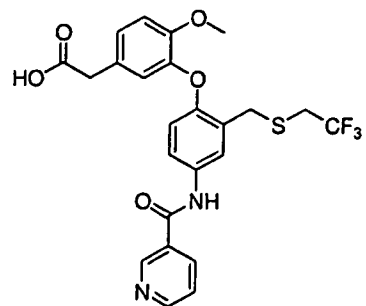


化合物62

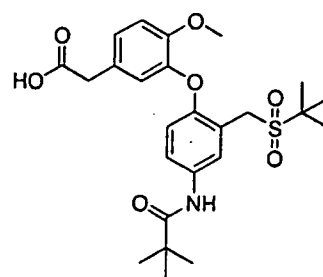


化合物69

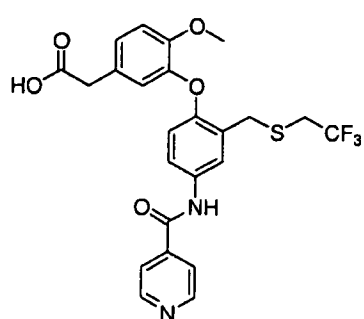
圖6



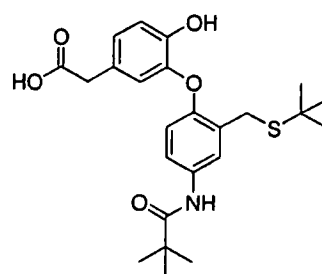
化合物70



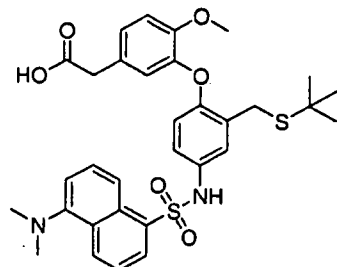
化合物74



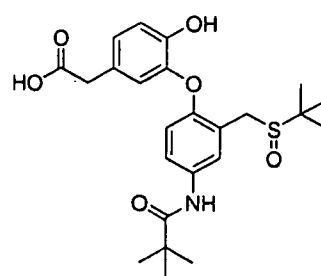
化合物71



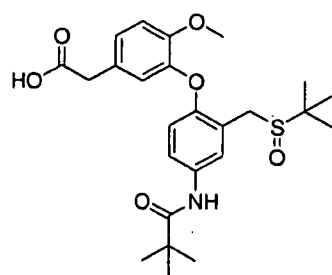
化合物75



化合物72



化合物76



化合物73

圖7