



(21)申請案號：103128316

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl.：

C07C235/52 (2006.01)

C07D213/81 (2006.01)

C07D239/34 (2006.01)

A61K31/195 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P43/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/08/20

英國

1314926.5

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：普夫罕 威廉 BUFFHAM, WILLIAM (GB)；坎寧 漢納 CANNING, HANNAH (GB)；達芬波特 理查 DAVENPORT, RICHARD (GB)；法納畢 威廉 FARNABY, WILLIAM (GB)；麥克 史帝芬 MACK, STEPHEN (GB)；帕瑪 艾爾卡 PARMAR, ALKA (GB)；萊特 蘇珊納 WRIGHT, SUSANNE (GB)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 119 頁

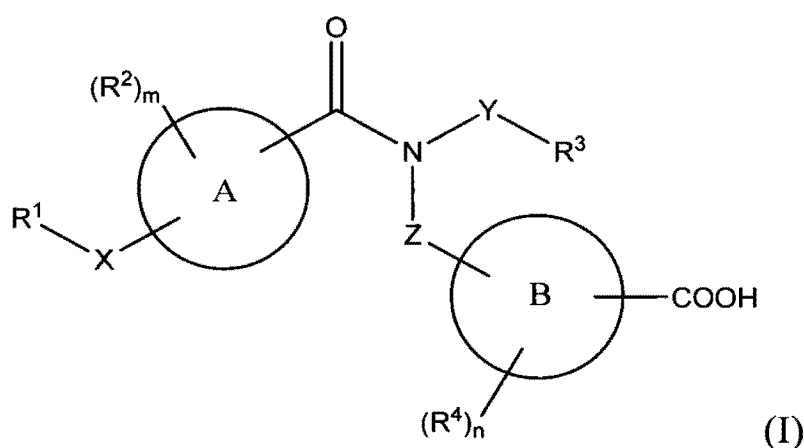
(54)名稱

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

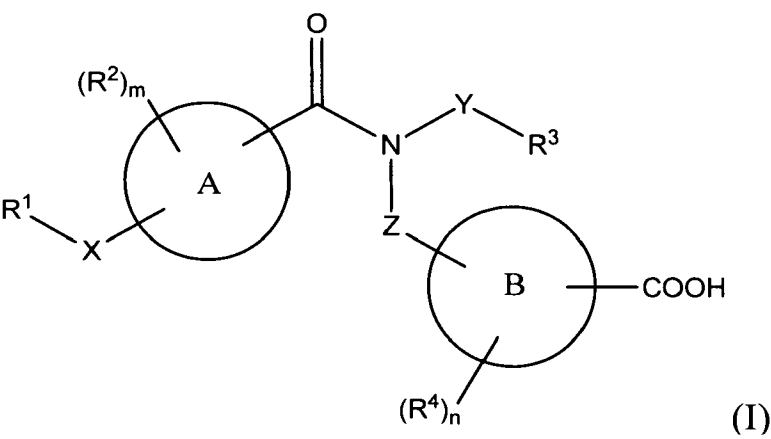
(57)摘要

本發明提供式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，

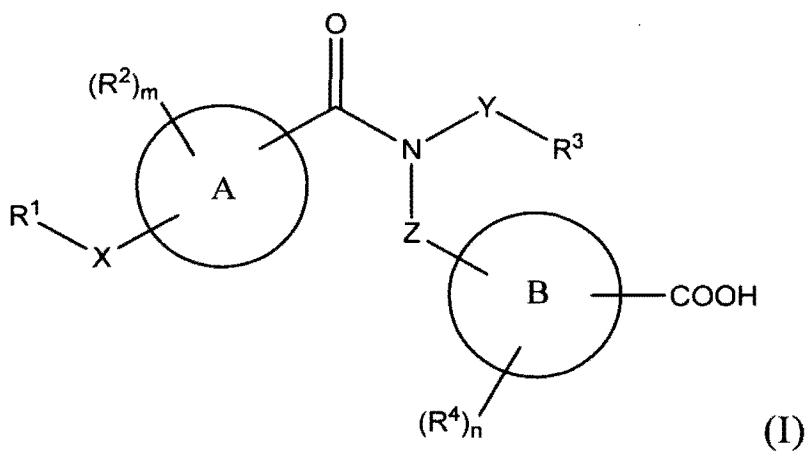


其中 R^1 、 X 、 m 、 R^2 、 Y 、 R^3 、 Z 、 n 、 R^4 、 A 及 B 係如說明書中所定義，其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在治療中之用途。

The present invention provides compounds of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof,



wherein R^1 , X , m , R^2 , Y , R^3 , Z , n , R^4 , A and B are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.



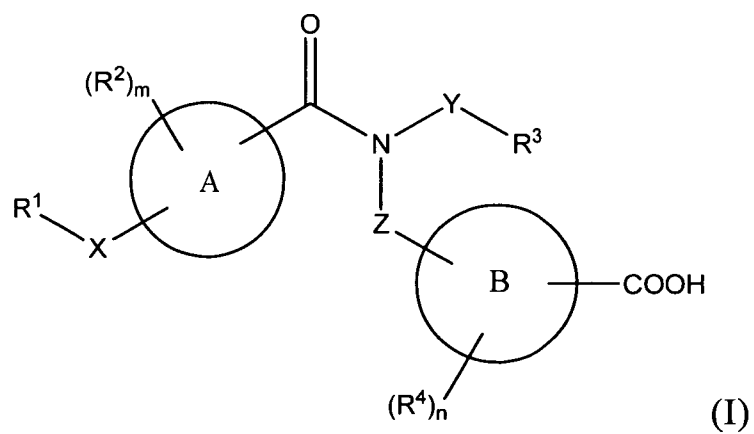
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第()圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

(無)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於醯胺衍生物、其製備方法、含有其之醫藥組合物及其在治療中、尤其作為溶血磷脂酸受體拮抗劑之用途。

【先前技術】

【0002】 溶血磷脂酸(LPA)係一種生物活性脂質介質，其與 G 蛋白偶聯跨膜 LPA 受體相互作用而影響基本的細胞功能，包括增殖、分化、存活、遷移、黏附、侵襲及形態發生。LPA 在生理濃度下之效應由六種高親和力同源 LPA 受體(LPA1-6)及潛在地至少三種額外的假定 LPA 介導。所有已知 LPA 受體均為 1 型視紫質樣 G 蛋白偶聯受體(GPCR)，該等受體之不同在於其組織分佈及下游信號傳導路徑。

【0003】 LPAR1 係首個經鑑定之高親和力 LPA 受體。LPAR 1 與 LPAR2 及 3 同為內皮細胞分化基因(EDG) LPA 受體之一。LPAR1 基因廣泛地表現於成年大鼠中且經證實存在於腦、子宮、睪丸、肺、小腸、心臟、胃、腎、脾臟、胸腺、胎盤及骨骼肌中。在人類中之表現亦係普遍的。LPAR 1 與 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha q/11}$ 及 $G_{\alpha 12/13}$ G 蛋白偶聯並使之活化，從而誘發一系列細胞反應。以缺少功能性 LPA1 受體等位基因之小鼠進行之研究已將 LPAR1 與肺纖維化及神經性疼痛之發生相關聯。椎管內注射 LPA 以 LPAR1 依賴性方式引發背根之觸感痛、痛覺過敏及髓鞘脫失。

【0004】 LPAR2 與 LPAR1 具有近似 60%胺基酸同源性且在小鼠中係表現於腎、子宮、睪丸及肺中並且在胃、脾臟、胸腺、腦及心臟中之表現程度較低。在人類組織中檢測到在睪丸及白血球中為高度表現且在前列腺、脾臟、胸腺及胰臟中為中度表現。

【0005】 LPAR2 與 $G_{\alpha i/o}$ 、 $G_{\alpha q/11}$ 及 $G_{\alpha 12/13}$ G 蛋白偶聯且信號傳

導與諸如細胞存活及細胞遷移之過程相關，從而致使 LPAR2 成為癌症轉移之潛在因素。已報導 LPAR2 在癌細胞中表現異常，表明其具促進腫瘤之作用。

【0006】 在人類心臟、睪丸、前列腺、胰臟、肺、卵巢及腦中均已看到 LPAR3 之表現且在小鼠睪丸、腎、肺、小腸、心臟、胃、脾臟、腦及胸腺中最為豐富。LPAR3 能夠與 $G\alpha i/o$ 、 $G\alpha q/11$ 偶聯且亦為癌症轉移之潛在因素。

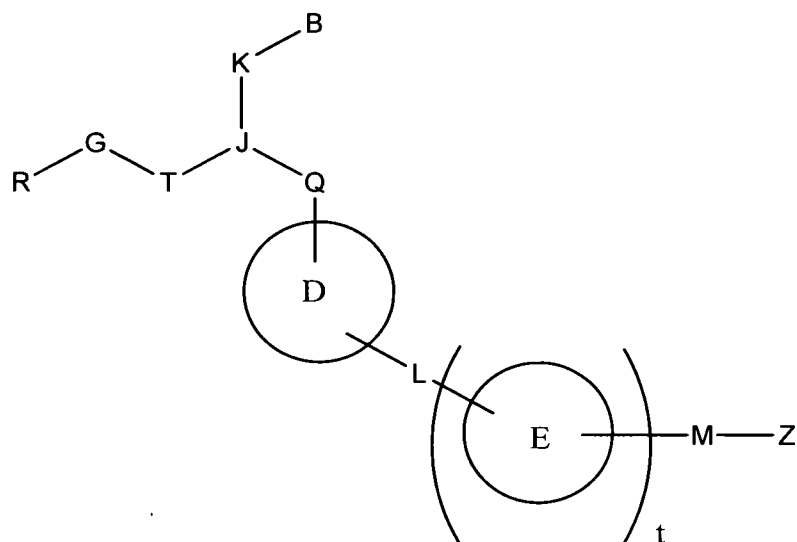
【0007】 LPA 受體 4、5 及 6 構成非 EDG 家族之 LPA 受體。LPAR4 (P2Y9/GPR23) 與 P2Y 嘌呤受體更密切相關。LPAR4 似乎廣泛地表現於人類中且在卵巢中特別豐富，且存在於小鼠心臟、皮膚、胸腺及卵巢中。與其他 LPA 受體一樣，此 GPCR 可經由若干路徑(即 $G\alpha s$ 、 $G\alpha i$ 、 $G\alpha q/11$ 及 $G\alpha 12/13$) 進行信號傳導。

【0008】 先前一種孤兒 GPCR (GPR92) 被鑑定為第五種 LPA 受體且更名為 LPAR5。人類 LPAR5 係位於染色體 12p13.31 上且編碼近似 41kDa 的蛋白質。LPAR5 廣泛地表現於鼠類組織中，諸如小腸、皮膚、脾臟、胃、胸腺、肺、心臟、肝臟、膀胱尿道上皮、背根神經節及脊髓。LPA 經由與 $G\alpha 12/13$ 偶聯在表現 LPAR5 之細胞中誘發軸突回縮及應力纖維形成且亦能夠活化 $G\alpha s$ 及 $G\alpha q/11$ 。已顯示 LPAR5 可藉由除 LPA 以外之配體(即膽固醇合成之內源性副產物，諸如法尼基焦磷酸(FPP)及 N-花生四烯醯基甘胺酸(NAG))而活化。FPP 活化 GPR92/LPAR5 以濃度依賴性方式增加磷酸肌醇之產量、cAMP 含量及 Ca^{2+} 含量。有證據表明 LPAR5 在疼痛中起作用，因為其在小鼠及人類背根神經節中高度表現且在很大程度上與 TRPV1 共定位、以及 FPP 以 LPAR5 特異性方式誘導鈣流入 DRG 神經元內的事實。LPAR5 在小鼠中之靶向缺失產生一種痛覺缺失的表型，其中 LPAR5 純合型小鼠在多個測試中均對觸碰及疼痛刺激不太敏感且亦能抵抗神經性疼痛之發生。另外，LPAR5 敲除小鼠展示與感覺信號傳導之變化一致的神經表型。LPA 引起人類血小板以動脈粥樣化病灶中存在之濃度聚集；已顯示 LPAR5 在此過程中具有內在作用。

【0009】 最近，P2Y5 被命名為第六種 LPA 受體。嘌呤受體家族之此

成員比 LPA1-3 與 LPAR4 及 5 更密切相關。此受體經鑑定為人類毛髮生長之關鍵介質。

【0010】 EP-A-1,553,075 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)揭示以下通式之 LPA 受體拮抗劑



其中 R 表示可經取代之脂族烴基或可具有取代基之環狀基團；

G 表示鍵或在其主鏈中具有 1 至 8 個原子之間隔基；

T 表示-CH₂-或在其主鏈中具有一個原子之間隔基，該主鏈含有可具有取代基之可接受氫鍵之基團；

J 表示氮原子或碳原子；

B 表示可經取代之脂族烴基或可具有取代基之環狀基團；

K 表示(1)鍵或(2)在其主鏈中具有 1 至 8 個原子之間隔基，該間隔基可連同 R 中之該環狀基團之取代基、環 D 或該環 D 上之取代基一起形成環；

Q 表示(1)鍵或(2)在其主鏈中具有 1 至 8 個原子之間隔基，該間隔基可連同 R 中之該環狀基團、R 中之該環狀基團之取代基或 K 一起形成環；

環 D 表示可具有額外取代基之環狀基團；

L 表示鍵或在其主鏈中具有 1 至 3 個原子之間隔基；

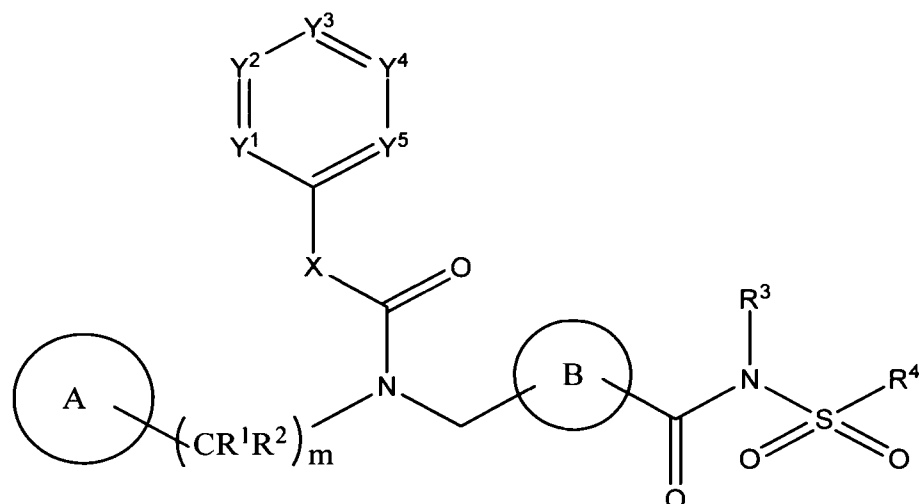
環 E 表示可具有額外取代基之環狀基團；

M 表示鍵或在其主鏈中具有 1 至 8 個原子之間隔基；

Z 表示酸性基團；且

t 表示 0 或 1，或其鹽。

【0011】 EP-A-2,481,725 (Astellas Pharma Inc.)揭示以下通式之 LPA 受體拮抗劑



其中 A 係可經取代之芳基或可經取代之雜環基團，

B 係可經取代之 5-員芳族雜環基團，

X 係單鍵或 $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$ ，

n 為 1、2、3 或 4，

R^{X1} 與 R^{X2} 彼此相同或不同，且係 H、鹵素、OH、-O-(可經取代之低碳數烷基)或可經取代之低碳數烷基，或

R^{X1} 與 R^{X2} 彼此組合以形成側氧基(=O)，或

R^{X1} 與 R^{X2} 彼此組合以形成可經取代之 C_{2-5} 伸烷基，其中當 n 為 2、3 或 4 時， R^{X1} 可與相鄰 R^{X1} 組合以形成新鍵，

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 及 Y^5 彼此相同或不同，且係 CR^Y 或 N，

各 R^Y 彼此相同或不同，且係 H、OH、鹵素、-O-(可經取代之低碳數烷基)、-S-(可經取代之低碳數烷基)、可經取代之低碳數烷基、可經取代之低碳數烯基或可經取代之環烷基，

m 為 1、2 或 3，

R^3 係 H 或可經取代之低碳數烷基，

R^4 係可經取代之低碳數烷基、可經取代之低碳數烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基、可經取代之雜環基團或 $NR^{101}R^{102}$ ，或

R^3 與 R^4 可彼此組合以形成可經取代之 C_{2-5} 伸烷基，且

R^{101} 與 R^{102} 彼此相同或不同，且係 H、OH、-O-(可經取代之低碳數烷

基)、-C(=O)-(可經取代之低碳數烷基)、-C(=O)-O-(可經取代之低碳數烷基)、-NH-C(=O)-(可經取代之低碳數烷基)、可經取代之低碳數烷基、可經取代之低碳數烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基或可經取代之雜環基團，或 R^{101} 及 R^{102} 可與其所鍵結之氮原子組合以形成含氮單環飽和雜環基團，其中當 R^4 係 $NR^{101}R^{102}$ 時， R^3 、 R^{101} 及 R^{102} 中至少一者係 H。

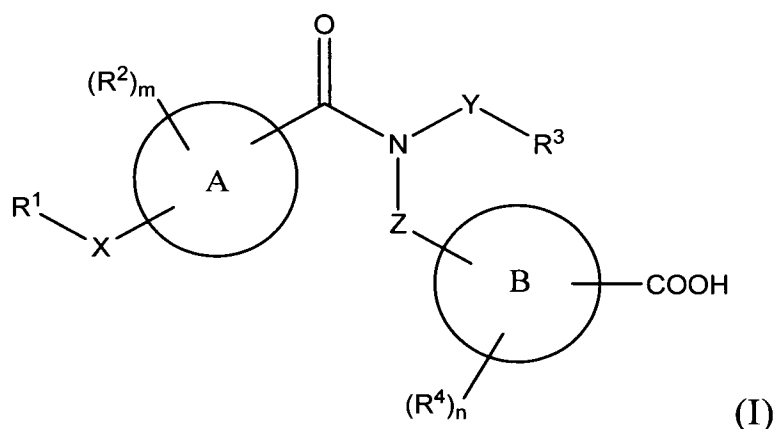
【0012】 另外，EP-A-1,229,034 描述了用於治療呼吸性疾病之作爲 PDE4 抑制劑之某些醯胺衍生物且 US 2004/0176446 描述了用於治療心血管病症之某些醯胺衍生物。

【0013】 目前，有效 LPAR5-選擇性拮抗劑非常少。「LPA5-拮抗劑4」已由 Sanofi-Aventis (Kozian 等人，2012, Bioorg Med Chem Lett., 22(16):5239-43)公佈且據報導具有低的抗 LPAR5 效力(0.8 μ M)。

【0014】 期望研發有效抗 LPAR5 及/或 LPAR1 之化合物用於治療疼痛病症及諸如動脈粥樣硬化之此等受體被認爲在其中起作用的疾病。

【發明內容】

【0015】 根據本發明，因此提供式(I)化合物



其中

R^1 表示經至少一個取代基取代之 C_5 - C_{10} 芳基，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素、氰基、硝基、羧基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 $-NR^5R^6$ 、 C_3 - C_6 環烷基胺基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、磺醯胺基($-SO_2NH_2$)、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 C_1 - C_6 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素、羥基、羧基

或 C₁-C₆ 烷氧基羰基取代，以及可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-至 6-員環，該環自身視情況經至少一個獨立地選自鹵素、羥基、側氧基(=O)、羧基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基羰基及 C₁-C₆ 羥烷基之取代基取代；

X 表示氧原子或基團-CH₂-、-OCH₂-、-CH₂O-、-CH₂CH₂-、-CH₂NR¹⁷-、-NR¹⁷CH₂-、-CHF-或-CF₂-；

m 為 0、1 或 2；

各 R² 獨立地表示鹵素原子或羥基、C₁-C₆ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 NR¹⁵R¹⁶ 基團；

Y 表示 CR⁹R¹⁰，其中 R⁹ 及 R¹⁰ 各自獨立地表示氫原子或甲基；

R³ 表示 C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 烯基或可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，前述基團中每一者皆視情況經至少一個獨立地選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、C₃-C₆ 環烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₅-C₆ 芳氧基、C₅-C₆ 芳基 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷氧基羰基胺基、C₁-C₆ 烷氧基羰氧基、C₁-C₆ 鹵代烷基、C₁-C₆ 鹵代烷氧基、-NR¹³R¹⁴、C₃-C₆ 環烷基胺基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羰氧基、C₁-C₆ 烷基羰基胺基、磺醯胺基(-SO₂NH₂)、C₁-C₆ 烷基磺醯基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷基及可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，該環系統自身視情況經至少一個獨立地選自鹵素、羥基、側氧基(=O)、羧基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基及 C₁-C₆ 羥烷基之取代基取代；

Z 表示 CR¹¹R¹²，其中 R¹¹ 及 R¹² 各自獨立地表示氫原子或甲基，但不能同時均表示甲基；

n 為 0、1 或 2；

各 R⁴ 獨立地表示鹵素原子或羥基、C₁-C₆ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 NR¹⁸R¹⁹ 基團；

R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R⁵ 及 R⁶ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R⁷ 及 R⁸ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R⁷ 及 R⁸ 連同其所連

接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，或 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，或 R^{15} 及 R^{16} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R^{17} 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基；

R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基，或 R^{18} 及 R^{19} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；且

環 A 及環 B 各自獨立地表示可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-至 10-員環系統；

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0016】 不欲受任何具體理論限制，已發現本發明化合物具有雙重 LPAR5/LPAR1 拮抗劑性質。預計該等雙重拮抗劑性質將尤其有益於治療諸如纖維化之病況。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

【0017】 在本說明書之上下文中，除非另有說明，否則「烷基」或「烯基」取代基或取代基中之「烷基」或「烯基」部分可為直鏈或支鏈。 C_1 - C_8 烷基/烷基部分之實例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、正庚基及正辛基。 C_2 - C_8 烯基/烯基部分之實例包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基及 1-己二烯基。

【0018】 「C₁-C₆ 鹵代烷基」或「C₁-C₆ 鹵代烷氧基」取代基/部分將包含至少一個鹵素原子，例如一個、兩個、三個、四個或五個鹵素原子，其實例包括三氟甲基、三氟甲氧基或五氟乙基。

【0019】 「C₁-C₆ 羥烷基」取代基/部分將包含至少一個羥基，例如一個、兩個、三個或四個羥基，其實例包括 -CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₂OH、-CH(CH₃)OH 及 -CH(CH₂OH)₂。

【0020】 「環烷基」取代基/部分係含有例如 3 至 8 個碳原子之飽和羥基環，其實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0021】 如本文所使用，「芳基」意指任何含有至多 10 個碳原子(例如 5 至 10 個碳原子)之穩定單環或雙環芳族烴系統，諸如苯基或萘基。

【0022】 在 R¹ 之定義中，可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-至 6-員環可具有脂環族或芳族性質。不飽和環將係部分或完全不飽和的。類似說明適用於 R³ 中所定義之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統。在任一情況下，應理解，本發明不涵蓋任何不穩定環結構或任何 O-O、O-S 或 S-S 鍵且取代基(若存在)可連接至任何適合之環原子。

【0023】 當 R⁵ 及 R⁶、R⁷ 及 R⁸、R¹³ 及 R¹⁴、R¹⁵ 及 R¹⁶ 或 R¹⁸ 及 R¹⁹ 中之任一者表示 4-至 7-員飽和雜環時，應理解，除 R⁵ 及 R⁶、R⁷ 及 R⁸、R¹³ 及 R¹⁴、R¹⁵ 及 R¹⁶ 或 R¹⁸ 及 R¹⁹ 所連接之氮原子以外，該雜環亦可含有一或多個其他雜原子(例如氮、氧或硫原子)。

【0024】 當式(I)中之任何化學部分或基團被描述為視情況經取代時，應瞭解，該部分或基團可未經取代或經一或多個指定取代基取代。應瞭解，將選擇取代基之數目及性質以避免空間上不合意之組合。

【0025】 R¹ 表示經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代之 C₅-C₁₀ 或 C₅-C₆ 芳基，該至少一個取代基係獨立地選自

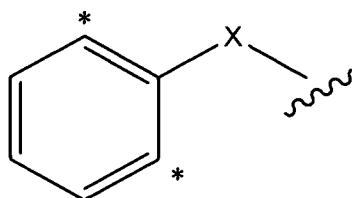
- (i) 鹵素(例如氟、氯、溴或碘)，
- (ii) 氰基，
- (iii) 硝基，
- (iv) 羧基，
- (v) 羥基，

- (vi) C_3-C_6 或 C_5-C_6 環烷基，
- (vii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基，
- (viii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基，
- (ix) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基胺基，
- (x) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 鹵代烷氧基，
- (xi) $-NR^5R^6$ ，
- (xii) C_3-C_6 或 C_5-C_6 環烷基胺基，
- (xiii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷硫基，
- (xiv) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰基，
- (xv) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰氧基，
- (xvi) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰基胺基，
- (xvii) 磺醯胺基，
- (xviii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基磺醯基，
- (xix) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基磺醯基胺基，
- (xx) $-C(O)NR^7R^8$ ，

(xxi) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，該烷基又可視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、羧基及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基，以及

(xxii) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫(較佳氮或氧)之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 5-至 6-員環，該環自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、側氧基、羧基、氰基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 羥烷基。飽和或不飽和 5-至 6-員環之實例包括諸如苯基之羥基環及諸如吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基、四氫哌喃基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嘧啶基、噻吩基及呋喃基之雜環。

【0026】 R^1 中至少一個取代基較佳相對於 R^1 與 X 之連接點在鄰位連接。例如，若 R^1 係苯基，則連接取代基之較佳碳原子由以下結構中之星號示出：



【0027】 在本發明之一實施例中， R^1 表示經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代之 C_5 - C_6 芳基(較佳苯基)，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟、氯、溴或碘)，
- (ii) 氰基，
- (iii) 硝基，
- (iv) 羧基，
- (v) 羥基，
- (vi) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷氧基，
- (vii) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷氧基羰基，
- (viii) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷氧基羰基胺基，
- (ix) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 鹵代烷氧基，
- (x) $-NR^5R^6$ ，
- (xi) C_3 - C_6 或 C_5 - C_6 環烷基胺基，
- (xii) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷硫基，
- (xiii) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷基羰基，
- (xiv) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷基羰氧基，
- (xv) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷基羰基胺基，
- (xvi) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷基磺醯基，
- (xvii) C_1 - C_6 或 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2 烷基磺醯基胺基，
- (xviii) $-C(O)NR^7R^8$ ，

(xix) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，該烷基又可視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、羧基及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基，以及

(xx) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫(較佳氮或氧)之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 5-至 6-員環，該環自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、側氧基、羧基、氰基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 羥烷基。

【0028】 在本發明之另一實施例中， R^1 表示經一個或兩個取代基取代之 C_5-C_6 芳基，該一個或兩個取代基獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟、氯、溴或碘)，
- (ii) 氰基，
- (iii) 硝基，
- (iv) 羧基，
- (v) 羥基，
- (vi) C_1-C_2 烷氧基，
- (vii) C_1-C_2 烷氧基羰基，
- (viii) C_1-C_2 烷氧基羰基胺基，
- (ix) C_1-C_2 鹵代烷氧基，
- (x) $-NR^5R^6$ ，
- (xi) C_5-C_6 環烷基胺基，
- (xii) C_1-C_2 烷硫基，
- (xiii) C_1-C_2 烷基羰基，
- (xiv) C_1-C_2 烷基羰氧基，
- (xv) C_1-C_2 烷基羰基胺基，
- (xvi) C_1-C_2 烷基磺醯基，
- (xvii) C_1-C_2 烷基磺醯基胺基，

(xviii) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$,

(xix) $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素原子、較佳 1 至 3 個鹵素原子(尤其氟原子)取代，以及

(xx) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫(較佳氮或氧)之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 5-至 6-員環，該環自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、側氧基、羧基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基羰基及 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 羥烷基。

【0029】 在本發明之再一實施例中， R^1 表示經一個或兩個取代基取代之苯基，該一個或兩個取代基獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟或氯)，
- (ii) 氰基，
- (iii) $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基(尤其甲氧基)，以及
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素原子、較佳 1 至 3 個鹵素原子(尤其氟原子)取代。

【0030】 在又一實施例中， R^1 表示氟苯基(具體為 2-氟苯基)、氯苯基(具體為 2-氯苯基或 3-氯苯基)、二氟苯基(具體為 2,6-二氟苯基)、氯氟苯基(具體為 2-氯-6-氟苯基)、氟甲基苯基(具體為 2-氟-6-甲基苯基)、甲基苯基(具體為 2-甲基苯基)、二甲基苯基(具體為 2,6-二甲基苯基)、氰基苯基(具體為 2-氰基苯基)、三氟甲基苯基(具體為 2-三氟甲基苯基)、甲氧基苯基(例如 2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基或 4-甲氧基苯基)、乙氧基苯基(具體為 2-乙氧基苯基)、2-氟-6-甲氧基苯基、3-氟-2-甲氧基苯基、4-氟-2-甲氧基苯基或 5-氟-2-甲氧基苯基。

【0031】 在本發明之一實施例中，X 表示氧原子或基團 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

【0032】 在另一實施例中，X 表示氧原子或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ (其中應理解，該氧原子係連接至式(I)中之環 A)。

【0033】 在又一實施例中，X 表示氧原子。

【0034】 在又一實施例中，X 表示 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

【0035】 在又進一步的實施例中，X 表示 $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}-$ ，具體為 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

【0036】 當 m 為 1 或 2 時，各 R^2 獨立地表示鹵素原子(例如氟、氯、溴或碘)或羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 基團。較佳地， R^2 表示鹵素原子(尤其氟)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基(尤其甲基)。

【0037】 在本發明之一個實施例，m 為 1 且 R^2 表示鹵素原子(尤其氟)。

【0038】 在又一實施例中，m 為 2 且各 R^2 獨立地表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基(尤其甲基)。

【0039】 在又進一步的實施例中，m 為 0 且環 A 不具有 R^2 取代基。

【0040】 在一態樣中，Y 表示 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，較佳 CH_2 。

【0041】 R^3 表示 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基、或可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 3-至 10-員(例如 3-、4-、5-或 6-至 7-、8-、9-或 10-員)環系統，前述基團中每一者皆視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟、氯、溴或碘)，
- (ii) 氰基，
- (iii) 羥基，
- (iv) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 環烷基，
- (v) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基，
- (vi) $\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳氧基，
- (vii) $\text{C}_5\text{-C}_6$ 芳基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基，
- (viii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基羰基，
- (ix) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基羰基胺基，
- (x) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基羰氧基，
- (xi) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 鹵代烷基，
- (xii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 或 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 鹵代烷氧基，

- (xiii) $-NR^{13}R^{14}$,
- (xiv) C_3-C_6 或 C_5-C_6 環烷基胺基 ,
- (xv) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基硫基 ,
- (xvi) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰基 ,
- (xvii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰氧基 ,
- (xviii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基羰基胺基 ,
- (xix) 磺醯胺基 ,
- (xx) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基磺醯基 ,
- (xxi) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基磺醯基胺基 ,
- (xxii) C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基 , 以及

(xxiii) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 3-至 10-員(例如 3-、4-、5-或 6-至 7-、8-、9-或 10-員)環系統,該環系統自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代,該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、側氧基、羧基、氰基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基羰基及 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 羥烷基。

【0042】 可使用之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統(其可為單環或多環(例如雙環),其中該兩個或更多個環可係稠合、橋接或螺接)之實例包括以下一或多者(以任何組合):環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]庚基、環戊烯基、環己烯基、苯基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基)、四氫呋喃基、二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、喹啉基、噁唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基)、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啉基、吡嗪基、噻唑啉基、二氫茛基、噻吩基、異噁唑基、噻嗪基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基及吡啉基。

【0043】 較佳環系統包括苯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基及噻吩基。

【0044】 在本發明之一態樣中， R^3 表示 C_1-C_4 或 C_1-C_3 或 C_1-C_2 烷基、 C_2-C_4 烯基或可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統，前述基團中每一者皆視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟、氯、溴或碘)，
- (ii) 氰基，
- (iii) 經基，
- (iv) C_3-C_6 或 C_5-C_6 環烷基，
- (v) C_1-C_2 烷氧基，
- (vi) C_5-C_6 芳氧基，
- (vii) C_5-C_6 芳基 C_1-C_2 烷氧基，
- (viii) C_1-C_2 烷氧基羰基，
- (ix) C_1-C_2 烷氧基羰基胺基，
- (x) C_1-C_2 烷氧基羰氧基，
- (xi) C_1-C_2 鹵代烷基，
- (xii) C_1-C_2 鹵代烷氧基，
- (xiii) $-NR^{13}R^{14}$ ，
- (xiv) C_3-C_6 或 C_5-C_6 環烷基胺基，
- (xv) C_1-C_2 烷硫基，
- (xvi) C_1-C_2 烷基羰基，
- (xvii) C_1-C_2 烷基羰氧基，
- (xviii) C_1-C_2 烷基羰基胺基，
- (xix) 磺醯胺基，
- (xx) C_1-C_2 烷基磺醯基，
- (xxi) C_1-C_2 烷基磺醯基胺基，
- (xxii) C_1-C_2 烷基，以及

(xxiii) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個環雜原子)之飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統，該環系統自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟、氯、溴或碘)、羥基、側氧基、羧基、氰基、C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基、C₁-C₂ 烷氧基羰基及 C₁-C₂ 羧烷基。

【0045】 在本發明之又一態樣中，R³ 表示 C₁-C₄ 或 C₁-C₃ 或 C₁-C₂ 烷基、C₂-C₄ 烯基或飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員羧基環系統(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基)，前述基團中每一者皆視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 鹵素(例如氟或氯)，
- (ii) 羥基，
- (iii) C₃-C₆ 環烷基，
- (iv) C₁-C₂ 烷氧基，
- (v) C₅-C₆ 芳氧基，
- (vi) C₅-C₆ 芳基-C₁-C₂ 烷氧基，
- (vii) C₁-C₂ 鹵代烷基，
- (viii) C₁-C₂ 烷基，以及

(ix) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個或兩個環雜原子)之飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及噻吩基)，該環系統自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟或氯)、C₁-C₂ 烷基及 C₁-C₂ 烷氧基。

【0046】 在又進一步的態樣中，R³ 表示 C₁-C₄ 或 C₁-C₃ 或 C₁-C₂ 烷基、或飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員羧基環系統(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基或苯基)，前述基團中每一者皆視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 氟

- (ii) 氮，
- (iii) 羥基，
- (iv) C₃-C₆ 環烷基，
- (v) C₁-C₂ 烷氧基，
- (vi) 苯氧基，
- (vii) 苄氧基，
- (viii) 三氟甲基，
- (ix) C₁-C₂ 烷基，以及

(x) 可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個或兩個環雜原子)之飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基及噻吩基)，該環系統自身視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自鹵素(例如氟或氯)、C₁-C₂ 烷基及 C₁-C₂ 烷氧基。

【0047】 在再一態樣中，R³ 表示 C₁-C₄ 或 C₁-C₃ 或 C₁-C₂ 烷基、環丙基、環丁基或苯基，前述基團中每一者皆視情況經至少一個取代基(例如一個、兩個、三個或四個取代基)取代，該至少一個取代基係獨立地選自

- (i) 氟，
- (ii) 羥基，
- (iii) 甲氧基，
- (iv) 環丙基，
- (v) 環丁基，以及
- (vi) 視情況經至少一個鹵素(例如氟或氯)原子取代之苯基。

【0048】 在本發明之一具體實施例中，R³ 表示以下部分中之任一者或係選自含有該等部分中之任兩者或更多者之基團：

- (i) 甲基，
- (ii) 二氟甲基，
- (iii) 三氟甲基，
- (iv) 乙基，

- (v) 二氟乙基(例如 1,1-二氟乙基)，
- (vi) 三氟乙基(例如 2,2,2-三氟乙基)，
- (vii) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，
- (viii) $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，
- (ix) $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，
- (x) 環丙基，
- (xi) 環丙基甲基，
- (xii) 環丁基，
- (xiii) 環丁基甲基，
- (xiv) 3-甲氧基環丁基，
- (xv) 苯基，
- (xvi) 2-氟苯基，
- (xvii) 3-甲氧基苯基，
- (xviii) 4-甲氧基苯基，
- (xix) 苣基，
- (xx) 苯基乙基，
- (xxi) (2-氟苯基)乙基，
- (xxii) (3-氟苯基)乙基，
- (xxiii) 苯基丙基，
- (xxiv) 苯基環丙基，
- (xxv) $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ -苯基。

Z 表示 CH_2 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ，較佳地 CH_2 。

【0049】 當 n 為 1 或 2 時，各 R^4 獨立地表示鹵素原子(例如氟、氯、溴或碘)或羥基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 $NR^{18}R^{19}$ 基團。

【0050】 在一實施例中， n 為 1 且 R^4 表示鹵素原子(尤其氟)或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基(尤其甲基)或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷氧基(尤其甲氧基)。

【0051】 在另一實施例中， n 為 0 且環 B 不具有 R^4 取代基。

【0052】 R^5 及 R^6 各自獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，或 R^5 及 R^6 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環(例如吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基或哌啶基)。

【0053】 R^7 及 R^8 各自獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，或 R^7 及 R^8 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環(例如吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基或哌啶基)。

【0054】 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，或 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環(例如吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基或哌啶基)。

【0055】 R^{15} 及 R^{16} 各自獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，或 R^{15} 及 R^{16} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環(例如吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基或哌啶基)。

【0056】 R^{17} 表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基(尤其甲基或乙基)，特別是氫原子。

【0057】 R^{18} 及 R^{19} 各自獨立地表示氫原子或 C_1-C_6 或 C_1-C_4 或 C_1-C_2 烷基，或 R^{18} 及 R^{19} 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環(例如吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基或哌啶基)。

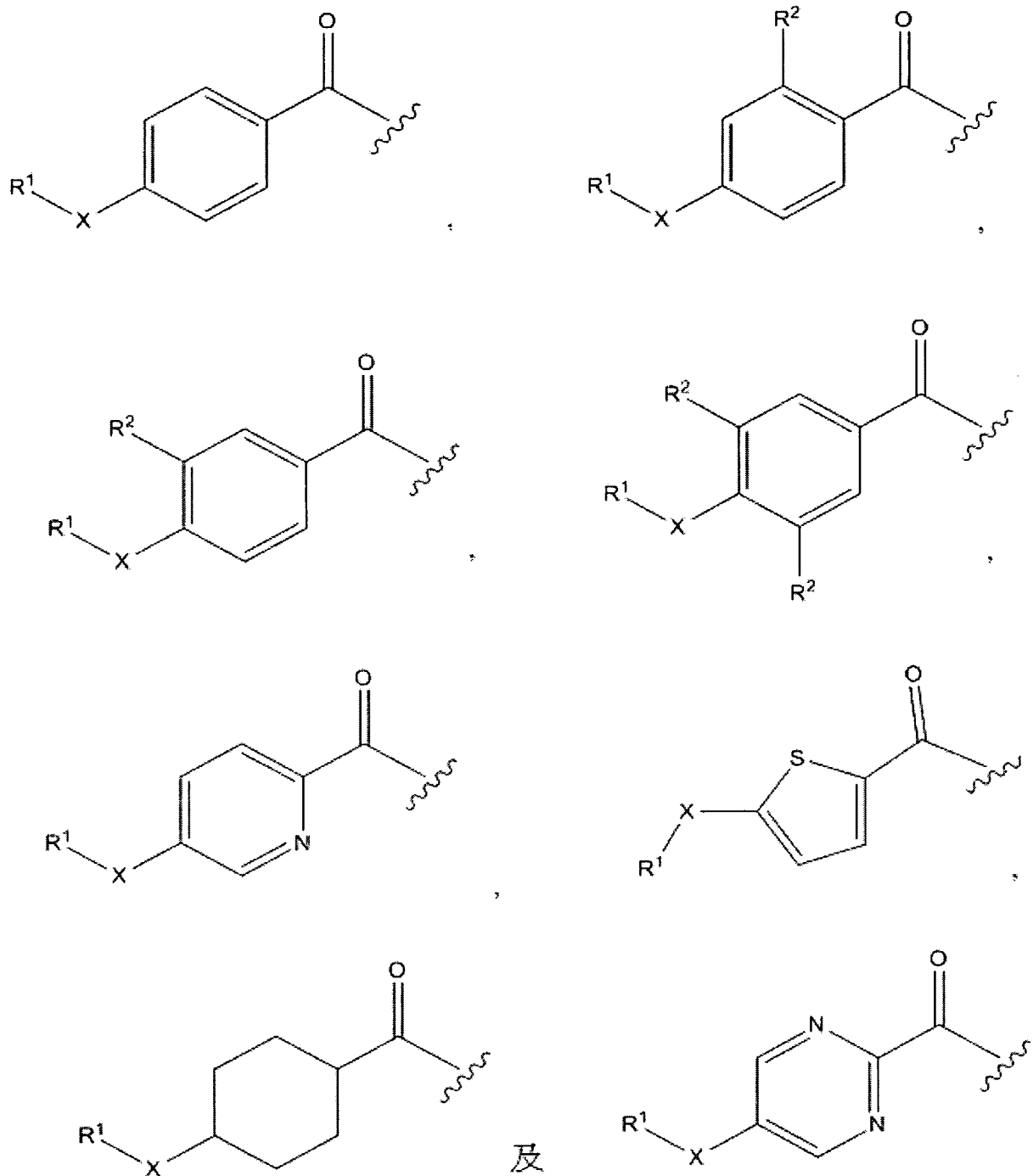
【0058】 環 A 及環 B 各自獨立地表示可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子(例如一個、兩個、三個或四個雜原子)之飽和或不飽和 5-、6-、7-、8-、9-或 10-員環系統。

【0059】 可使用之飽和或不飽和 5-至 10-員環系統(其可為單環或多環(例如雙環)，其中該兩個或更多個環係稠合)之實例包括以下一或多者(以 5

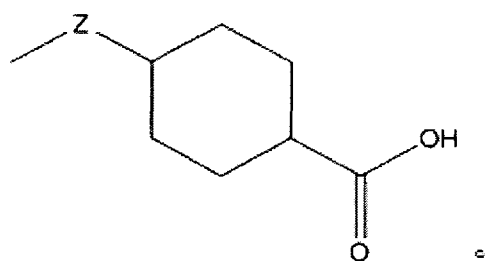
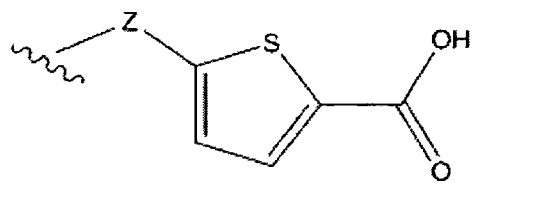
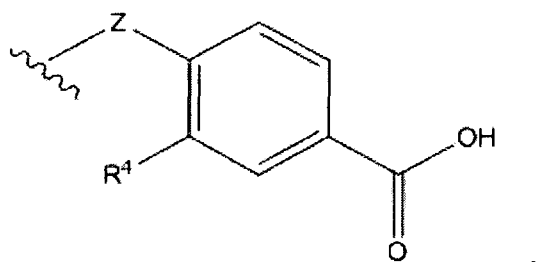
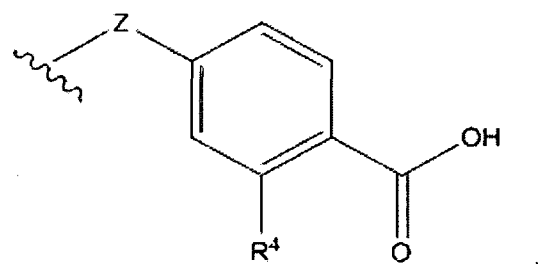
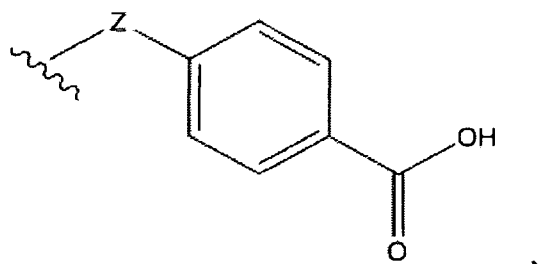
任何組合)：環戊基、環己基、環戊烯基、環己烯基、苯基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基)、四氫呋喃基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、喹啉基、噁唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基)、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡嗪基、噻唑啶基、二氫茚基、噻吩基、異噁唑基、嗒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、吲哚基、異吲哚基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基及吡啶基。

【0060】 較佳環系統包括 5-或 6-員環系統，諸如苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基及環己基。

【0061】 在本發明之一實施例中，環 A 係選自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基及環己基。下文示出了顯示 R^1 -X-、 R^2 及 C(O)與環之連接點之環 A 之實例：



【0062】 在本發明之另一實施例中，環 B 係選自苯基、噻吩基及環己基。下文示出了顯示 Z、R⁴ 及 C(O)OH 與環之連接點之環 B 之實例：



【0063】 在又一實施例中，環 A 及環 B 二者均為苯基。

【0064】 在本發明之一較佳實施例中：

R^1 表示經一個或兩個取代基取代之苯基，該一個或兩個取代基獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_2 烷氧基及 C_1 - C_2 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素原子取代；

X 表示氧原子或 $-CH_2O-$ ；

m 為 0 或 1；

若存在， R^2 表示鹵素原子；

Y 表示 CH_2 ；

R^3 表示 C_1 - C_4 烷基或飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員烴基環系統，前述基團中每一者皆視情況經至少一個獨立地選自以下之取代基取代：氟、羥基、 C_1 - C_2 烷氧基及可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽

和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統，該環系統自身視情況經至少一個獨立地選自鹵素原子之取代基取代；

Z 表示 CH₂；

n 為 0 或 1；

若存在，R⁴ 表示鹵素原子；且

環 A 及環 B 各自獨立地表示可包含至少一個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-或 6-員環系統。

【0065】 本發明化合物之實例包括：

4-((N-乙基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(2,2-二氟乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-異丁基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(環丁基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(2-環丁基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-苕基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((N-(2-氟苕基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3-甲氧基苕基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(4-甲氧基苕基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-苕乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3-(2-氟苕基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3-(3-氟苕基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-((反式-2-苕基環丙基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

(S)-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

(R)-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(4-苯基丁基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丁基甲基)-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄基-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄乙基-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄乙基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄基-4-(2-氟基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-乙基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-異丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-乙氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯苯氧基)-N-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯苯氧基)-N-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄基-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丁基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-N-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-N-(2-環丙基乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-苄基-4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

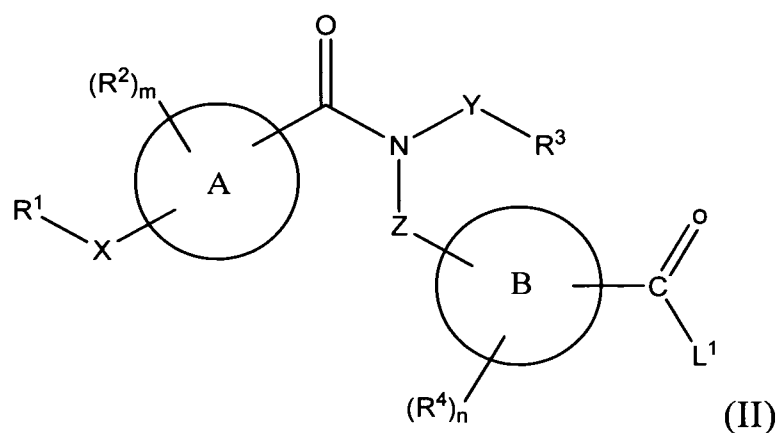
4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-N-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

- 4-((N-苄基-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-N-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(3-甲氧基苯氧基)-N-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(4-甲氧基苯氧基)-N-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(3-氯苯氧基)-N-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丁基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-苄基-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-苄基-4-(2-氟苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 反式-4-((N-苄基-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 順式-4-((N-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 反式-4-((N-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸
- 2-氟-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(2,2-二氟丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(*鄰*-甲苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3,3,3-三氟丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-乙基-4-(*鄰*-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(2,2-二氟丙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-丁基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(2,2-二氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲
 酸，
 4-((4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((5-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 及其任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【0066】 應注意，上文所列示之每種化合物皆表示本發明之一具體及獨立的態樣。

【0067】 本發明進一步提供一種用於製備如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，其包括在適合之鹼存在下水解式(II)化合物



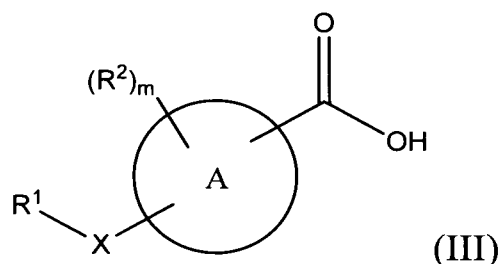
其中 L^1 表示離去基(例如烷氧基，諸如甲氧基)且 R^1 、 X 、 m 、 R^2 、 Y 、 R^3 、 Z 、 n 、 R^4 、 A 及 B 係如式(I)中所定義；

以及此後視情況進行以下程序中之一或多者：

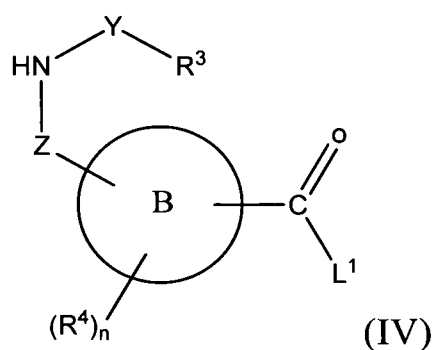
- 將一種式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物
- 去除任何保護基
- 形成醫藥學上可接受之鹽。

【0068】 該方法係使用鹼(諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉)於一種溶劑(諸如 1,4-二噁烷)或溶劑混合物(諸如水及四氫呋喃)中在室溫下或在升高之溫度下(例如在 20°C 至 100°C 範圍內)方便地進行。

【0069】 式(II)化合物可藉由使式(III)化合物

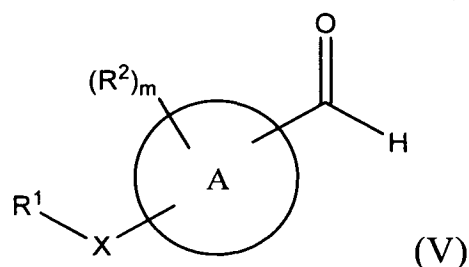


【0070】 其中 R^1 、 X 、 m 、 R^2 及 A 係如式(II)中所定義，與式(IV)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽)反應來製備，



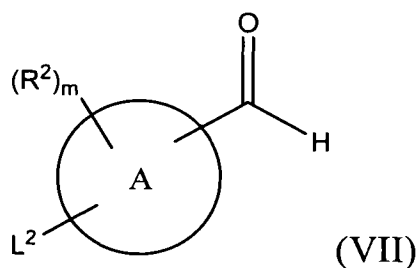
其中 L^1 、 Y 、 R^3 、 Z 、 n 、 R^4 及 B 係如式(II)中所定義。該反應係在有機溶劑(諸如四氫呋喃或 N,N -二甲基甲醯胺)、鹼(諸如二異丙基乙胺)及醯胺偶合劑(諸如 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)、 O -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HATU)或 O -(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎘六氟磷酸鹽(HBTU))存在下方便地進行。

【0071】 式(III)化合物可藉由氧化相應式(V)之醛來製備



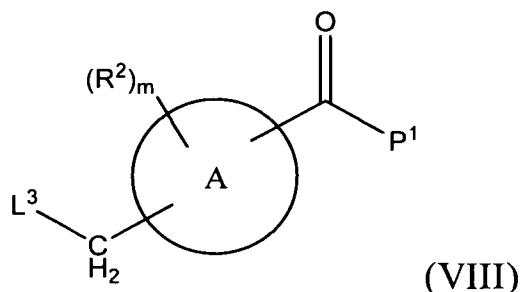
其中 R^1 、 X 、 m 、 R^2 及 A 係如式(III)中所定義。適合之氧化劑包括亞氯酸鈉。

【0072】 其中 X 表示氧原子或 $-CH_2O-$ 之式(V)化合物可藉由使式(VI)化合物 $R^1-(CH_2)_pX'H$ (其中 p 為 0 或 1, X' 係氧且 R^1 係如式(V)中所定義)與式(VII)化合物反應來製備



其中 L^2 表示離去基(例如鹵素原子, 諸如氟)且 m 、 R^2 及 A 係如式(V)中所定義。

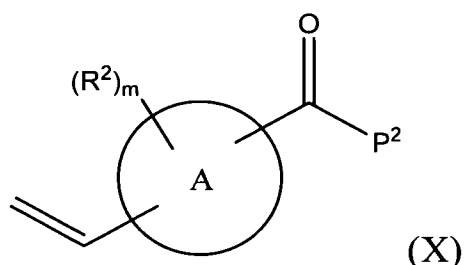
【0073】 其中 X 表示 $-CH_2-$ 之式(III)化合物可藉由使式(VIII)化合物



其中 L^3 表示離去基(例如鹵素原子, 諸如溴), P^1 表示適合之保護基(例如烷氧基, 諸如甲氧基)且 m 、 R^2 及 A 係如式(III)中所定義, 與式(IX)化合

物 $R^1-B(OH)_2$ (其中 R^1 係如式(III)中所定義)在適合之鈀觸媒(例如與二氯甲烷複合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]氯化鈀(II)存在下反應(參見, 例如, 歸於 Katholieke Universiteit Leuven 名下之 WO 2012/080221)、接著進行酯水解來製備。

【0074】 其中 X 表示 $-CH_2CH_2-$ 之式(III)化合物可藉由赫克反應(Heck Reaction)藉由使式(X)化合物



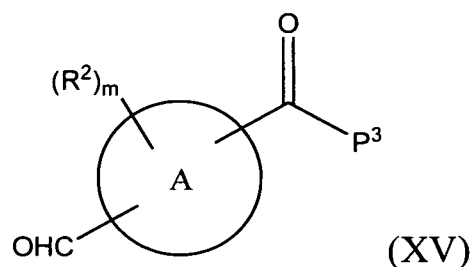
其中 P^2 係如上文針對 P^1 所定義且 m 、 R^2 及 A 係如式(III)中所定義, 與式(XI)化合物 R^1-L^4 (其中 L^4 表示離去基(例如鹵素原子, 諸如碘)且 R^1 係如式(III)中所定義)在適合之鈀觸媒存在下反應、接著進行氫化反應且然後進行酯水解來製備。

【0075】 其中 X 表示 $-OCH_2-$ 之式(III)化合物可藉由使如上文所定義之式(VIII)化合物與式(XII)化合物 $R^1-X'H$ (其中 R^1 及 X' 係如式(VI)中所定義)在鹼(諸如碳酸鉀)存在下並在溶劑(諸如 *N,N*-二甲基甲醯胺)中反應(參見, 例如, 歸於 Pfizer Limited 名下之 WO 2012/007868)、接著進行酯水解來製備。

【0076】 其中 X 表示 $-CH_2NR^{17}$ 之式(V)化合物可藉由使如上文所定義之式(VII)化合物與式(XIII)化合物 $R^1-CH^2NR^{17}H$ (其中 R^1 及 R^{17} 係如式(V)中所定義)在適合之銅觸媒(諸如碘化亞銅(I))存在下反應來製備(參見, 例如, Kwong 等人, Organic Letters, 2002, 第 4 卷, 第 581 至 584 頁)。

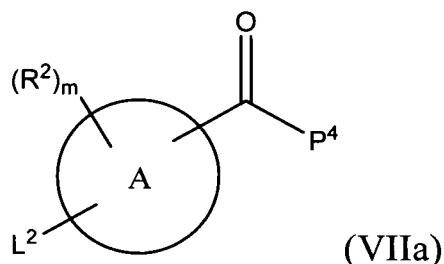
【0077】 其中 X 表示 $-NR^{17}CH_2-$ 之式(III)化合物可藉由使如上文所定義之式(VIII)化合物與式(XIV)化合物 $R^1-NR^{17}H$ (其中 R^1 及 R^{17} 係如式(III)中所定義)在鹼(諸如碳酸鈣)及溶劑(諸如異丁醯胺)存在下反應(參見, 例如, 歸於 AstraZeneca AB 及 Astex Therapeutics Limited 名下之 WO 2007/120096)、接著進行酯水解來製備。

【0078】 其中 X 表示 $-CHF-$ 之式(III)化合物可藉由使式(XV)化合物 5



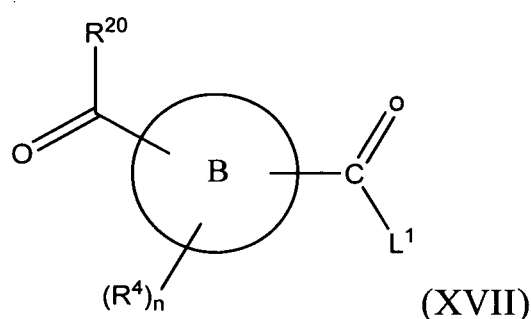
其中 P^3 係如上文針對 P^1 所定義且 m 、 R^2 及 A 係如式(III)中所定義，與如上文所定義之式(XI)化合物在有機鋰(諸如苯基鋰)存在下反應、接著使用例如二乙胺基三氟化硫進行氟化反應且然後進行酯水解來製備。

【0079】 其中 X 表示 $-CF_2-$ 之式(III)化合物可藉由使式(VIIa)化合物



其中 P^4 係如上文針對 P^1 所定義且 m 、 R^2 及 A 係如式(VII)中所定義，與如上文所定義之式(IX)化合物在一氧化碳及適合之鈀觸媒(諸如叁-(二亞苺基丙酮)二鈀(0))存在下反應、接著使用例如二乙胺基三氟化硫進行氟化反應且然後進行酯水解來製備。

【0080】 其中 Z 係 CH_2 或 $CH(CH_3)$ 之式(IV)化合物可藉由使式(XVI)化合物 $R^3 - Y - NH_2$ (其中 R^3 及 Y 係如式(IV)中所定義)與式(XVII)化合物



其中 R^{20} 表示氫或甲基，且 L^1 、 n 、 R^4 及 B 係如式(IV)中所定義，在還原劑(諸如三乙醯氧基硼氫化鈉)存在下反應來製備。

【0081】 式(V)至式(XVII)之化合物係商購獲得、於文獻中熟知或可使用已知技術製備。

【0082】 熟習此項技術者應瞭解，在合成本發明化合物之任何階段可能需要或期望保護一或多個敏感基團，以阻止不合意之副反應。具體而言，可能需要或期望保護某些官能基，諸如羥基、羧基或胺基。因此，式(I)化合物之製備可能涉及在適當的階段引入及/或去除一或多個保護基。

【0083】 官能基之保護及去保護於由 J.W.F. McOmie 編輯之「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press (1973)及「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第 3 版, T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)中有所描述。

【0084】 可將上文式(I)化合物轉化成其醫藥學上可接受之鹽，較佳酸加成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、苯磺酸鹽(benzenesulphonate/besylate)、糖精鹽(例如單糖精鹽)、三氟乙酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、丙酮酸鹽、琥珀酸鹽、戊酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、丙二酸鹽、草酸鹽、1-羥基-2-萘甲酸鹽(昔萘酸鹽(xinafoate))、甲磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

【0085】 在本發明之一態樣中，式(I)化合物可具有一或多個放射性標記。該等放射性標記可藉由在式(I)化合物之合成中使用含有放射性標記之試劑來引入，或可藉由將式(I)化合物偶聯至能夠與放射性金屬原子結合之螯合部分來引入。該等放射性標記之形式之化合物可用於例如診斷成像研究中。

【0086】 除非另有說明，否則在本文中指定之任何原子亦可為該原子之同位素。舉例而言，術語「氫」涵蓋 ^1H 、 ^2H 及 ^3H 。類似地，碳原子應理解為包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ，氮原子應理解為包括 ^{14}N 及 ^{15}N ，且氧原子應理解為包括 ^{16}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O 。

【0087】 在本發明之又一態樣中，式(I)化合物可經同位素標記。如本文所使用，「經同位素標記」化合物係特定核素在分子內特定原子位置處之豐度經增加而高於其在自然界中存在之水準的化合物。

【0088】 式(I)化合物及其鹽可呈水合物或溶劑合物形式，該等水合物或溶劑合物形成本發明之一態樣。該等溶劑合物可利用常用有機溶劑來形成，包括但不限於醇溶劑，例如甲醇、乙醇或異丙醇。

【0089】 若式(I)化合物能夠以立體異構形式存在，則應理解，本發明涵蓋使用式(I)化合物之所有幾何及光學異構物(包括阻轉異構物)及其混合物(包括外消旋物)。互變異構物及其混合物之使用亦形成本發明之一態樣。尤其期望對映體純的形式。

【0090】 式(I)化合物及其鹽可為非晶形或呈多晶型或任何該等之混合物，其各自形成本發明之一態樣。

【0091】 式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽具有作為藥物、具體而言作為 LPAR5 之調節劑(例如拮抗劑)且視情況亦作為 LPAR1 之調節劑(例如拮抗劑)之活性，且因此可用於治療：諸如肝臟、腎、皮膚、肺、心臟及諸如此類之器官之纖維化；肝臟疾病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纖維化、肝硬化、門靜脈高血壓、再生失敗、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能不全、肝血流障礙及諸如此類)；心血管病症(再狹窄、動脈粥樣硬化、心臟衰竭、心肌病、心肌梗塞、心肌重塑、血管重塑、高血壓、周邊動脈阻塞疾病、血栓形成、血管通透性病變及諸如此類)；細胞增殖性疾病(癌症(實體瘤、實體瘤轉移、血管纖維瘤、骨髓瘤、多發性骨髓瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病、慢性淋巴性白血病(CLL)及諸如此類)及癌細胞之侵襲性轉移及諸如此類)；炎性疾病(類風濕性關節炎、骨關節炎、牛皮癬、腎病變、肺炎及諸如此類)；移植排斥；胃腸道疾病(大腸激躁症(IRS)、炎性腸病(IRD)、胰臟分泌異常及諸如此類)；腎疾病；泌尿道相關疾病(良性前列腺增生或神經性膀胱疾病相關症狀、脊髓腫瘤、腰椎間盤突出症、椎管狹窄症、源自糖尿病之症狀、下泌尿道疾病(下泌尿道阻塞及諸如此類)；下泌尿道之炎性疾病(排尿困難；膀胱過動症、間質性膀胱炎、尿頻及諸如此類)；胰臟疾病；異常血管生成相關疾病(動脈阻塞及諸如此類)；全身性硬化症，包括局部硬皮症；腦相關疾病(腦栓塞、腦出血及諸如此類)；疼痛(神經性疼痛、周邊神經病變、閃電樣疼痛、幻痛、射痛、急性疼痛、炎性疼痛、神經痛、組織損傷疼痛及諸如此類)；眼部疾病(脈絡膜新生血管形成、年齡相關性黃斑變性(AMD)、糖尿病視網膜病變、增殖性玻璃體視網膜病變(PVR)、癥痕性類天皰瘡、青光眼濾過手術後癥痕形成及諸如此類)；肺疾

病(慢性阻塞性肺疾病、氣喘、急性呼吸窘迫症候群)；精神性病症；神經退化疾病；中樞及周邊神經病症；癥痕形成病症；及傷口癒合。

【0092】 因此，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療，具體而言用於治療其發生或症狀與 LPAR5 或 LPAR1 活性有關之病況。

【0093】 本發明亦提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備用於治療其發生或症狀與 LPAR5 或 LPAR1 活性有關之病況的藥劑。

【0094】 在本說明書之上下文中，除非存在相反的具體指示，否則術語「療法」及「治療(treatment)」亦包括「預防」。應相應地理解術語「治療的」、「治療上」及「治療(treating)」。

【0095】 預防被預計與曾遭受所述及之病症或病況之先前發作之人員或在其他方面被認為與處於所述及之病症或病況之高風險之人員的治療尤其相關。處於發生特定疾病或病症之風險之人員通常包括具有該疾病或病症之家族史之人員、或已經藉由遺傳學測試或篩選鑑定為對發生該疾病或病症特別敏感之人員、或處於病症之前驅期之人員。

【0096】 具體而言，本發明化合物(包括醫藥學上可接受之鹽)可用於治療疼痛(諸如神經性疼痛)、動脈粥樣硬化及纖維化。

【0097】 「疼痛」意謂由特定神經末梢之刺激導致的程度不同之局部不適、痛苦或劇痛之感覺。存在許多類型之疼痛(如上文所說明)且疼痛之治療目標係欲減輕治療受試者所感知之疼痛的程度或敏感性。

【0098】 本發明亦提供治療疼痛(例如神經性疼痛)、動脈粥樣硬化或纖維化之方法，其包括向有需要的患者投予療有效量之如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0099】 對於上述治療用途，所投予之劑量必然將隨所使用之化合物、投予模式、所期望之治療及所指示之病症而變化。舉例而言，若經吸入，則本發明化合物之日劑量可在 0.05 微克每公斤體重($\mu\text{g/kg}$)至 100 微克每公斤體重($\mu\text{g/kg}$)範圍內。或者，若該化合物係經口投予，則本發明化合

物之日劑量可在 0.01 微克/公斤體重($\mu\text{g/kg}$)至 100 毫克/公斤體重(mg/kg)範圍內。

【0100】 式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可單獨使用，但通常將以醫藥組合物形式投予，在該醫藥組合物中該式(I)化合物/鹽(活性成分)係與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑結合。

【0101】 因此，本發明進一步提供包含如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，結合醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑的醫藥組合物。

【0102】 本發明又進一步提供製備本發明之醫藥組合物之方法，其包括將如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑混合。

【0103】 用於選擇及製備適合之醫藥調配物之習知程序描述於例如「Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design」, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988 中。

【0104】 可用於本發明之醫藥組合物之醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑係在醫藥調配領域常規使用之彼等，且包括但不限於糖、糖醇、澱粉、離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人類血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸鹽)、甘油、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸之部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素基物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧乙烯-嵌段共聚物、聚乙二醇及羊毛脂。

【0105】 本發明之醫藥組合物可經口、局部地、非經腸、藉由霧化吸入、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入型藥盒投予。經口或局部投予較佳。本發明之醫藥組合物可含有任何習知無毒醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑。如本文所使用之術語非經腸包括皮下、皮內、靜脈內、肌內、關節內、滑膜內、胸骨內、椎管內、病灶內及顱內注射或輸注技術。

【0106】 該等醫藥組合物可呈無菌可注射製劑形式，例如，作為無菌可注射水性或油性懸浮液。懸浮液可根據根據此項技術中已知之技術使用

適合之分散劑或潤濕劑(諸如例如 Tween 80)及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶劑或懸浮液，例如，作為 1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之稀釋劑及溶劑中，可使用者為甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。另外，常規使用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任何溫和的不揮發油，包括合成單甘油酯或雙甘油酯。脂肪酸(諸如油酸及其甘油酯衍生物)可用於製備注射劑，例如天然醫藥學上可接受之油，諸如橄欖油或蓖麻油，特別是以其聚氧乙基化形式。此等油溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇稀釋劑或分散劑。

【0107】 本發明之醫藥組合物可以任何經口可接受之劑型經口投予，包括但不限於膠囊、錠劑、粉劑、粒劑以及水性懸浮液及溶液。此等劑型係根據醫藥調配領域中熟知之技術製備。在供口服使用之錠劑之情況下，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於以膠囊形式之經口投予，可用稀釋劑包括乳糖及乾玉米澱粉。當水性懸浮液係經口投予時，該活性成分組合有乳化劑及懸浮劑。視需要，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

【0108】 本發明之醫藥組合物亦可以供直腸投予之栓劑形式投予。此等組合物可藉由將該活性成分與適合之無刺激性賦形劑混合來製備，該適合之無刺激性賦形劑在室溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中融化而釋放該活性成分。該等物質包括但不限於可哥脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0109】 本發明之醫藥組合物可藉由鼻用氣霧劑或吸入投予。該等組合物係根據醫藥調配領域中熟知之技術來製備且可製成鹽水溶液，使用苧醇或其他適合之防腐劑、用以增強生體可用率之吸收促進劑、氟碳化物及/或其他已知此項技術中之增溶劑或分散劑。

【0110】 視投予模式而定，醫藥組合物將較佳包含 0.05 至 99%w (重量百分比)、更佳 0.05 至 80%w、又更佳 0.10 至 70%w 且甚至更佳 0.10 至 50%w 活性成分，所有重量百分比均以總組合物計。

【0111】 本發明化合物(即，式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽)亦可與其他用於治療上文病況之化合物聯合投予。

【0112】 本發明因此進一步係關於用於治療先前所指示病況中之一或多者之組合療法，其中本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物係與另一種(或多種)治療劑同時、依次或作為組合製劑投予。該等治療劑可選自以下：

(i) 鴉片類促效劑、局部促效劑或拮抗劑，諸如例如嗎啡(morphine)、丁基原啡因(buprenorphine)、奧芬它尼(alfentanil)、吩坦尼(fentanyl)、配西汀(pethidine)、羥可酮(oxycodone)、特拉嗎竇(tramadol)及可待因(codeine)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(ii) 抗抑鬱劑，諸如例如阿米曲替林(amtiripryline)、安莫散平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多士平(doxepin)、杜洛西汀(duloxetine)、艾紮索南(elzasonan)、依地普侖(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟希定(flvoxetine)、吉哌隆(gepirone)、伊米胺(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、麥普替啉(maprotiline)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普坎替啉(protoipryline)、瑞波西汀(reboxetine)、羅巴佐坦(robaizotan)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫代尼索西汀(thionisoxetine)、反苯環丙胺(tranlylcypromaine)、妥唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)、氯胺酮(ketamine)、沃替西汀(vortioxetine)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(iii) 抗焦慮劑，包括例如阿奈螺酮(alnespirone)、阿紮哌隆類(azapirones)、苯二氮平類(benzodiazepines)、巴比妥酸鹽類(barbiturates)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物。抗焦慮劑之實例包括阿地唑侖(adinazolam)、三氮二氮平(alprazolam)、半拉西泮(balezepam)、苯他西泮(bentazepam)、溴氮平(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、可那氮平(clonazepam)、氯氮平酸鹽(clorazepate)、氯二氮平(chlordiazepoxide)、環丙西泮(cyprazepam)、二氮平(diazepam)、二苯安明

(diphenhydramine)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氟耐妥眠(flunitrazepam)、氟基安定(flurazepam)、磷西泮(fosazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、氯甲西泮(lormetazepam)、美普巴邁(meprobamate)、咪氟唑侖(midazolam)、耐妥眠(nitrazepam)、歐沙氮平(oxazepam)、環丙氮平(prazepam)、誇妥眠(quazepam)、瑞氯西泮(reclazepam)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲匹泮(trepipam)、羥二氮平(temazepam)、三唑侖(triazolam)、烏達西泮(uldazepam)及佐蠟氮平(zolazepam)；以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(iv) **抗驚厥藥**，包括例如卡巴氮平(carbamazepine)、丙戊酸鹽(valproate)、拉莫三嗪(lamotrigine)及佳巴本汀(gabapentin)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(v) **偏頭痛治療藥**，包括例如阿莫曲普坦(almotriptan)、金剛烷胺(amantadine)、溴隱亭(bromocriptine)、布他比妥(butalbital)、卡麥角林(cabergoline)、氯醛比林(dichloralphenazone)、依來曲普坦(eltriptan)、夫羅曲坦(frovatriptan)、麥角乙脲(lisuride)、那拉曲坦(naratriptan)、帕格萊(pergolide)、普拉克索(pramipexole)、利紮曲普坦(rizatriptan)、羅匹尼祿(ropinirole)、司麥普坦(sumatriptan)、佐米曲普坦(zolmitriptan)及佐米曲普坦(zomitriptan)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(vi) **中風治療藥**，包括例如阿昔單抗(abciximab)、啟動酶、NXY-059、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅奈汀(crobenetine)、去氨普酶(desmoteplase)、瑞匹洛坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(vii) **尿失禁治療藥**，包括例如達非那新(darafenacin)、黃酮哌酯(falvoxate)、羥布托尼(oxybutynin)、丙哌維林(propiverine)、羅巴佐坦(robalzotan)、索利那辛(solifenacin)及托特羅定(tolterodine)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；

(viii) **神經性疼痛治療藥**，包括例如佳巴本汀(gabapentin)、利多卡因(lidoderm)及吉美前列素(pregablin)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物；以及

(ix) 傷害性疼痛治療藥，諸如例如塞來考昔(celecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、魯米考昔(lumiracoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、洛索洛芬(loxoprofen)、那普洛辛(naproxen)及對乙醯胺基酚(paracetamol)、以及其等效物及醫藥活性異構物及/或代謝物。

【0113】 該等組合產品使用在本文所述劑量範圍內之本發明化合物及在經批准劑量範圍內之另一種醫藥活性劑。

【0114】 現將藉由參考以下說明性實例來進一步解釋本發明。在該等說明性實例中，所合成化合物均係依結構上加以命名及說明。同時已儘量確保化學名稱與化學結構一致，若出現任何不一致，則應對所說明之化學結構進行糾正，除非所說明之化學結構在化學上係不可能的。

【0115】 核磁共振(NMR)光譜通常係在 400 MHz 下記錄；化學位移(δ)係以百萬分之一報告。使用配備有 5mm BBFO 探針或 DUL 探針之 Bruker 400 Avance 儀器來記錄光譜。除非另有說明，否則藉助 Bruker TopSpin 2.1 軟體控制儀器。

【0116】 使用在 50 或 60°C 下操作之配備有 Acquity UPLC BEH 或 HSS C18 管柱(2.1 mm 內徑× 50 mm 長)之 Waters Acquity UPLC 系統、使用 UPLC 配以在寬範圍之波長內(通常 220-450 nm)之 UV (光二極體陣列)檢測來評估純度。流動相通常由混合有含 0.05% 甲酸或 0.025% NH_4OH 之水的 MeCN 或 MeOH 組成。除非另有說明，否則利用 Waters SQD 單四極桿質譜儀使用大氣壓電離來記錄質譜。

【0117】 使用正相層析法在二氧化矽或氧化鋁上或藉由逆相層析方法使用 Biotage 或 Isolute KPNH 柱、SCX 柱及 SCX-2 固相萃取柱來純化化合物。

【0118】 通常在室溫下使用 Agilent Technologies 1100 Series 系統或 Waters 自動純化 LC/MS 系統、通常使用 Waters 19 mm 內徑× 100 mm 長 C18 管柱(諸如 XBridge 或 SunFire 5 μm 材料)進行製備型 HPLC。除非另有說明，否則流動相通常由混合有含 0.1% 甲酸或 0.1% NH_4OH 之水的 MeCN 或 MeOH 組成。

【0119】 使用 ChemBioDraw Ultra 12.0 (Perkin Elmer Inc.)生成化合物名稱。

通常：

(i) 除非另有說明，否則通常在環境溫度下(即在 15-25°C範圍內)並在惰性氣體(諸如氮氣或氬氣)氣氛下進行操作。

(ii) 除非另有說明，否則無機溶液為水性。

(iii) 以硫酸鎂或硫酸鈉、或使用相分離柱進行溶液之乾燥。

(iv) 通常藉由在真空下旋轉蒸發進行濃縮。

(v) 在二氧化矽或逆相 C18 二氧化矽上進行管柱層析法及高壓液相層析法(HPLC)；除非另有說明，否則使用 MeCN/水(二者均含 0.1% NH₄OH)進行製備型 HPLC。

(vi) 產率(若存在)不必為可達到之最大值。

(vii) 一般而言，藉由核磁共振(NMR)及/或質譜(MS)技術來證實式 I 之終產物之結構；使用 Waters Amity SQD 光譜儀來得電噴霧電離(以正或負模式，ES⁺或 ES⁻)質譜資料且視需要收集正離子資料或負離子資料；NMR 化學位移值係以 δ 標度量測；已使用以下縮寫：s，單峰；m，多重峰；br，寬；br s，寬單峰。

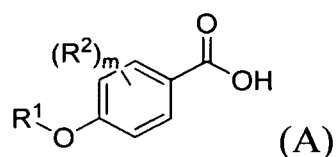
(viii) 中間體不必經完全純化，但藉由薄層層析法(TLC)、HPLC、紅外(IR)及/或 NMR 分析評估其結構及純度。

使用以下縮寫：

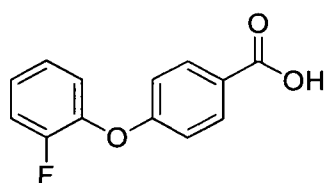
bp	沸點
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DMSO- <i>d</i> ₆	氘化二甲亞砜
eq	當量
Et	乙基

Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小時
HATU	<i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎗六氟磷酸鹽
HBTU	<i>O</i> -(苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎗六氟磷酸鹽
HCl	鹽酸
IMS	工業含甲醇酒精
iPr	異丙基
M	克分子
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mmHg	毫米汞柱
mmol	毫莫耳
NaOH	氫氧化鈉
汽油	石油醚，通常為 bp 40-60°C
RT	室溫，通常為 15-25°C
THF	四氫呋喃

A. 酸中間體之製備



中間體 A1：4-(2-氟苯氧基)苯甲酸



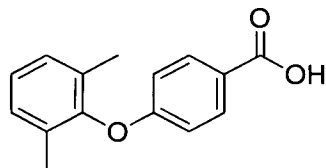
【0120】 步驟(i) 將碳酸鉀(31.1 g, 225 mmol)添加至4-氟苯甲醛(7.96 mL, 75 mmol)及2-氟苯酚(9 mL, 98 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中。將混

合物在100°C下在氮氣下加熱24 h。冷卻至室溫後，將混合物分配於EtOAc (200 mL)與水(150 mL)之間。以EtOAc (200 mL)萃取水相。以鹽水(3 × 50 mL)洗滌合併之有機相，乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(0-20% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(粗品，17.7 g)，其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟(ii)。

【0121】 步驟(ii) 將4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(粗品，17.7 g)溶解於THF (100 mL)、第三丁醇(100 mL)及水(50 mL)中，且將混合物在冰-水浴中冷卻。依次添加2-甲基-2-丁烯(43.3 mL, 409 mmol)、磷酸二氫鉀(27.8 g, 205 mmol)及亞氨酸鈉(23.12 g, 205 mmol)且將混合物在室溫下攪拌18 h。將混合物分配於水(100 mL)與Et₂O (200 mL)之間，且以Et₂O (200 mL)萃取水相。依次以飽和硫代硫酸鈉溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機相，乾燥並濃縮。添加EtOAc及汽油產生沈澱物，藉由過濾將其分離且風乾以產生淺黃色固體狀標題化合物(11.95 g, 63%)。

MS ES⁻: 231

中間體 A2: 4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸

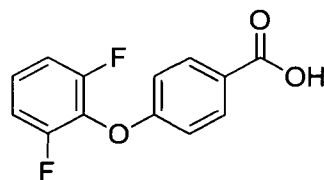


【0122】 步驟(i) 將磷酸三鉀(9.27 g, 43.7 mmol)及乙酸鈣(II) (0.490 g, 2.18 mmol)添加至4-溴苯甲酸乙酯(5 g, 21.8 mmol)及2,6-二甲基苯酚(3.73 g, 30.6 mmol)於甲苯(40 mL)中之溶液中。使混合物脫氣約5分鐘且以氮氣吹掃。添加二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(1.390 g, 3.27 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液。使混合物再脫氣2分鐘，以氮氣吹掃，且在回流下加熱1.5 h。將混合物分配於水與EtOAc (各50 mL)之間，且將有機相乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(0-20% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸乙酯(粗品，2 g)，其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟(ii)。

【0123】 步驟(ii) 將4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲酸乙酯(粗品，2 g)溶解於MeOH (7 mL)中。添加NaOH (2 M, 7 mL)，且將混合物在微波輻照下在120 °C下加熱20分鐘。將混合物酸化至pH 1 (2 M HCl)，以水(50 mL)稀釋且以

EtOAc (50 mL)萃取。將有機相乾燥並濃縮。將殘餘物溶解/懸浮於EtOAc (50 mL)中且濃縮母液。以Et₂O:EtOAc (4:1, 20 mL)且然後Et₂O (20 mL)重複此過程以產生標題化合物(粗品, 800 mg), 其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

中間體 A3 : 4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲酸



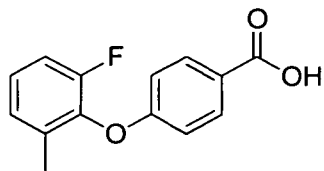
【0124】 步驟(i) 如針對4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(中間體A1, 步驟(i))所述自4-氟苯甲醛及2,6-二氟苯酚製備4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醛, 不同之處在於採用2當量碳酸鉀及1.2當量苯酚。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.12-7.21 (m, 2H) 7.32-7.50 (m, 3H) 7.90-7.99 (m, 2H) 9.94 (s, 1H)

【0125】 步驟(ii) 將4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醛(0.500 g, 2.14 mmol)溶解於第三丁醇(6 mL)及水(3 mL)中。依次添加2-甲基-2-丁烯(2 M於THF中, 5.34 mL, 10.67 mmol)、磷酸二氫鉀(0.73 g, 5.34 mmol)及亞氯酸鈉(0.72 g, 2.14 mmol)且將混合物在室溫下攪拌4 h。將混合物分配於水(30 mL)與Et₂O (30 mL)之間。以HCl (2 M, 10 mL)酸化水相且以Et₂O (30 mL)萃取。依次以飽和硫代硫酸鈉溶液(15 mL)及鹽水(15 mL)洗滌合併之有機相, 乾燥並濃縮。將殘餘物裝載至陰離子交換柱上。以MeCN洗滌後, 以2 M HCl/MeCN溶離產物, 然後濃縮以產生白色固體狀標題化合物(0.367 g, 69%)。

MS ES⁻: 249

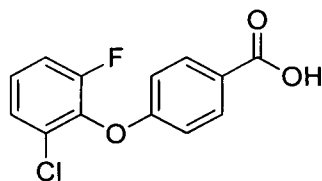
中間體 A4 : 4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲酸



【0126】 步驟(i) 如針對4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(中間體A1, 步驟(i))所述自4-氟苯甲醛及2-氟-6-甲基苯酚製備4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醛, 且未經進一步純化或表徵即用於下一步驟(ii)。

【0127】 步驟(ii) 如針對 4-(2-氟苯氧基)苯甲酸(中間體 A1，步驟(ii)) 所述自 4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醛(上文步驟(i))製備標題化合物，並使產物自 EtOAc/汽油再結晶，且未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

中間體 A5： 4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲酸



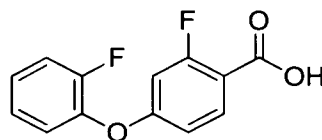
【0128】 步驟(i)如針對 4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(中間體 A1，步驟(i)) 所述自 4-氟苯甲醛及 2-氯-6-氟苯酚製備 4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醛。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.07-7.17 (m, 2H) 7.40-7.60 (m, 3H) 7.89-7.99 (m, 2H) 9.93 (s, 1H)

【0129】 步驟(ii) 如針對4-(2-氟苯氧基)苯甲酸(中間體A1，步驟(ii))所述自4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醛(上文步驟(i))製備標題化合物。

MS ES⁻: 265

中間體 A6： 2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲酸



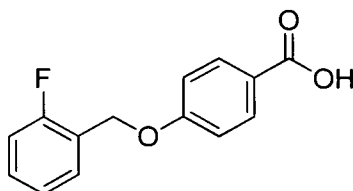
【0130】 步驟(i) 如針對 4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(中間體 A1，步驟(i)) 所述自 2,4-二氟苯甲醛及 2-氟苯酚製備 2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醛，不同之處在於採用 1 當量苯酚且在 80°C下加熱。

MS ES⁺: 235

【0131】 步驟(ii) 如針對4-(2-氟苯氧基)苯甲酸(中間體A1，步驟(ii)) 所述自2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醛(上文步驟(i))製備標題化合物。

MS ES⁺: 251

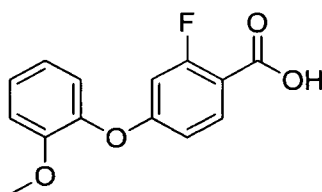
中間體 A7： 4-((2-氟苄基)氧基)苯甲酸



【0132】 步驟(i) 將氫化鈉(礦物油中之60%分散液, 0.177 g, 4.43 mmol)添加至4-氟苯甲醛(0.437 mL, 4.03 mmol)及(2-氟苄基)甲醇(0.508 g, 4.03 mmol)於DMF (20 mL)中之混合物中。將反應在氮氣下在室溫下攪拌18 h。以EtOAc稀釋混合物且以碳酸氫鈉且然後鹽水洗滌。將有機相乾燥並濃縮以產生呈殘餘物形式之4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醛, 其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟(ii)。

【0133】 步驟(ii) 如針對4-(2,6-二氟苄氧基)苯甲酸(中間體A3, 步驟(ii))所述自4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醛(上文步驟(i))製備標題化合物且未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

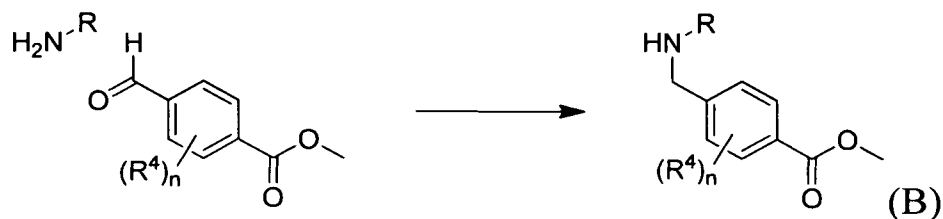
中間體 A8: 2-氟-4-(2-甲氧基苄氧基)苯甲酸



【0134】 藉由與針對中間體A1所述類似之兩步法製備, 其中, 在第一步驟中, 使2,4-二氟苯甲醛與2-甲氧基苯酚反應以獲得2-氟-4-(2-甲氧基苄氧基)苯甲醛, 其未經進一步純化或表徵即用於第二氧化步驟以獲得標題化合物。

【0135】 用於製備若干最終化合物之中間體 4-(2-甲基苄氧基)苯甲酸及 4-(2-氯苄氧基)苯甲酸為此項技術中已知且係商購自諸如 Apollo Scientific 之化學供應商。

B. 4-(胺基甲基)苯甲酸酯及類似物之製備



示於下文表 1 中之式(B)之中間體係根據以下方法 R1 至 R6 中之一者製備:

方法 R1

【0136】 將該胺(50 mmol)及 4-甲醯基苯甲酸甲酯(50 mmol)於 IMS 或 EtOH (100 mL)中之溶液在回流下加熱 2 h。冷卻後，濃縮混合物且將殘餘物溶解於 MeOH (400 mL)中。將所得溶液在冰-水浴中冷卻且通常在 10 分鐘內分數份添加氫硼化鈉(40 mmol)。攪拌混合物且使其升至室溫。2 h 後，濃縮混合物。將殘餘物在水(20 mL)中攪拌。以 HCl (2 M)酸化混合物且以 DCM (3 × 20 mL)萃取。以固體 NaOH 鹼化水相且以 DCM (3 × 50 mL)萃取。將後面的萃取物乾燥並濃縮以產生式(B)之中間體。

方法 R2

【0137】 同方法R1一樣，不同之處在於在濃縮氫硼化鈉反應之後，將殘餘物溶解/懸浮於HCl (2 M)或HCl (4 M於1,4-二噁烷中)中。濾出所得沈澱物，以水洗滌，且乾燥以產生式(B)之中間體之鹽酸鹽。

方法 R3

【0138】 將該胺(5 mmol)及4-甲醯基苯甲酸甲酯(5 mmol)之溶液在室溫下在DCM (20 mL)中攪拌2 h。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(10 mmol)，接著添加乙酸(6 mmol)。攪拌2 h後，以DCM (20 mL)稀釋混合物且以NaOH (2 M, 20 mL)或飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)洗滌。以DCM (20 mL)萃取水相，且將合併之有機相乾燥並濃縮以產生式(B)之中間體。

方法 R4

【0139】 同方法R1一樣，不同之處在於在濃縮氫硼化鈉反應並添加水及HCl之後，以碳酸氫鈉鹼化混合物且以EtOAc萃取。將有機相乾燥並濃縮，且將殘餘物溶解/懸浮於有機溶劑(通常為EtOAc或Et₂O)中。添加HCl (4 M於MeOH中)，且在室溫下攪拌混合物。濾出所得沈澱物，且風乾濾餅以產生式(B)之中間體之鹽酸鹽。

方法 R5

【0140】 同方法R1一樣，不同之處在於(a)在亞胺形成中，添加三乙胺(通常為1當量)，且(b)在濃縮氫硼化鈉反應之後，將殘餘物分配於(i)碳酸氫鈉或氫氧化鈉與(ii) EtOAc或DCM之間。將有機相乾燥並濃縮以產生式(B)之中間體。在一些情況下，將殘餘物溶解/懸浮於有機溶劑(通常為EtOAc或Et₂O)中。添加HCl (4 M於MeOH中)，且在室溫下攪拌混合物。濾出所得沈

澱物，且風乾濾餅以產生式(B)之中間體之鹽酸鹽。在一些情況下，將殘餘物溶解/懸浮於HCl水溶液(2 M)中。濾出所得沈澱物，以水洗滌，且乾燥以產生式(B)之中間體之鹽酸鹽。

方法 R6

【0141】 同方法 R1 一樣，不同之處在於在將氫硼化鈉反應攪拌 1 h 之後，以 HCl (2 M)中止混合物。藉由過濾分離所得沈澱物且在真空下乾燥以產生式(B)之中間體之鹽酸鹽。

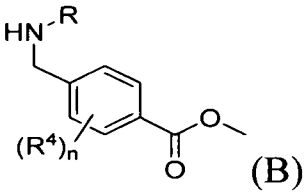
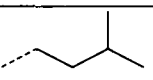
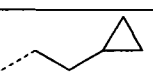
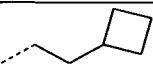
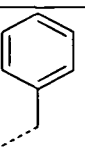
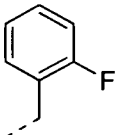
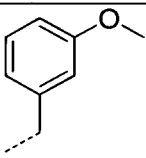
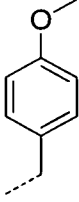
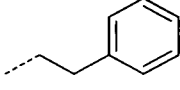
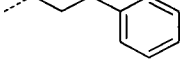
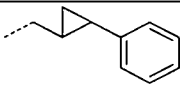
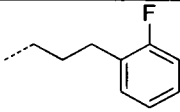
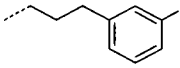
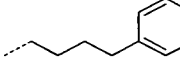
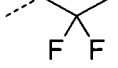
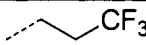
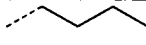


表 1

中間體	R	產物	方法	數據
B1	CH ₂ CH ₃	4-((乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯	R1，使用THF中之 2 M EtNH ₂ (1.8當量)	MS ES ⁺ : 194
B2	CH ₂ CHF ₂	4-(((2,2-二氟乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯	R1	MS ES ⁺ : 230
B3 (HCl鹽)	CH ₂ CF ₃	4-(((2,2,2-三氟乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R2，使用5當量 NaBH ₄	MS ES ⁺ : 248
B4 (HCl鹽)	CH ₂ iPr	4-((異丁基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4	n/a
B5 (HCl鹽)		4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4	MS ES ⁺ : 220
B6 (HCl鹽)		4-(((環丁基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R5，自胺1*	MS ES ⁺ : 234
B7 (HCl鹽)		4-((異戊基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4	MS ES ⁺ : 236
B8 (HCl鹽)		4-(((2-環丙基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4，自胺2**	MS ES ⁺ : 234
B9 (HCl鹽)		4-(((2-環丁基乙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4，自胺3***	MS ES ⁺ : 248
B10 (HCl鹽)		4-((苄基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4	MS ES ⁺ : 256

中間體	R	產物	方法	數據
B11 (HCl鹽)		4-(((2-氟苄基)胺基)甲基)苯 甲酸甲酯鹽酸鹽	R2	MS ES ⁺ : 274
B12 (HCl鹽)		4-(((3-甲氧基苄基)胺基)甲 基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R2	MS ES ⁺ : 286
B13 (HCl鹽)		4-(((4-甲氧基苄基)胺基)甲 基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R2	MS ES ⁺ : 286
B14		4-((苄基胺基)甲基)苯甲 酸甲酯	R3	MS ES ⁺ : 270
B15 (HCl鹽)		4-(((3-苄基丙基)胺基)甲基) 苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R6	MS ES ⁺ : 284
B16		4-((((反式-2-苯基環丙基)甲 基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯	R3	MS ES ⁺ : 296
B17 (HCl鹽)		4-(((3-(2-氟苯基)丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R5	MS ES ⁺ : 302
B18 (HCl鹽)		4-(((3-(3-氟苯基)丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R5	MS ES ⁺ : 302
B19 (HCl鹽)		4-(((4-苄基丁基)胺基)甲基) 苯甲酸甲酯鹽酸鹽	R4	n/a
B19a (HCl鹽)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-((丙基胺基)甲基)苯甲酸 甲酯鹽酸鹽	R2	n/a
B19b (HCl鹽)		4-(((2,2-二氟丙基)胺基)甲 基)苯甲酸甲酯	R5	MS ES ⁺ : 244
B19c		4-(((3,3,3-三氟丙基)胺基) 甲基)苯甲酸甲酯	R3	MS ES ⁺ : 262
B19d (HCl鹽)		4-((丁基胺基)甲基)苯甲酸 甲酯鹽酸鹽	R2	n/a

*胺 1：環丁基甲胺鹽酸鹽

【0142】 在氬氣下將硼烷於 THF 中之溶液(1 M, 296 mL, 296 mmol)添加至環丁烷甲腈(20 g, 247 mmol)於 THF (60 mL)中之溶液中，且將混合物 5

在回流下加熱過夜。將混合物在冰-水浴中冷卻且逐滴添加 MeOH (120 mL)，同時保持混合物之溫度低於 20°C。添加 MeOH 中之 HCl (4 M, 300 mL)，再次保持溫度低於 20°C。將所得溶液在回流下加熱 2.5 h。冷卻後，濃縮混合物。以 MeOH (100 mL)稀釋殘餘物且濃縮，且重複此方法。將乙醚添加至殘餘物中，且將混合物攪拌 30 分鐘，然後過濾以產生白色固體狀標題化合物(25.9 g, 86%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.70-1.86 (m, 4H) 1.97-2.04 (m, 2H) 2.46-2.61 (m, 1H) 2.75-2.84 (m, 2H) 8.02 (br s, 3H)

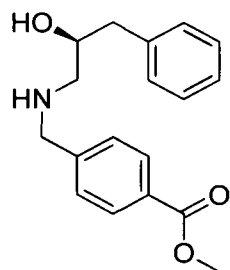
**胺 2： 2-環丙基乙胺

【0143】 在氬氣下在冰-水浴中將硫酸(17.25 mL, 324 mmol)逐滴添加至氫化鋁鋰(24.56 g, 647 mmol)於 Et₂O (900 mL)中之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 2-環丙基乙腈(17.5 g, 216 mmol)於 Et₂O (100 mL)中之溶液且將混合物在回流下加熱 18 h。將混合物在冰-水浴中冷卻且添加十水合硫酸鈉直至起泡停止。將混合物過濾且濃縮以產生標題化合物(粗品，18.6 g)，其未經進一步純化或表徵即使用。

***胺 3： 2-環丁基乙胺

【0144】 如針對胺 2 所述自 2-環丁基乙腈製備且未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

中間體 B20： (S)-4-(((2-羥基-3-苯基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



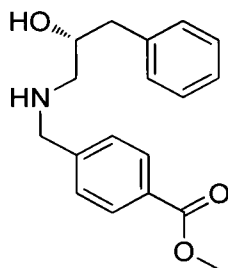
【0145】 步驟(i) 將(S,S)-(+)-*N,N'*-雙(3,5-二-第三丁基亞柳基)-1,2-環己二胺鈷(II) (0.048 g, 0.080 mmol)、THF (0.25 mL)及乙酸(0.018 mL, 0.318 mmol)添加至 2-苄基環氧乙烷(4.27 g, 31.8 mmol)中。將混合物在冰-水浴中冷卻且一次性添加水(0.129 mL, 7.16 mmol)。在室溫下攪拌過夜後，將混合

物在真空(2 mmHg, bp 60-80°C)下蒸餾以產生(*S*)-2-苄基環氧乙烷(粗品, 2.74 g), 其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

【0146】 步驟(ii) 將(*S*)-2-苄基環氧乙烷(上文步驟(i)) (2.74 g, 20.42 mmol)添加至 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(7.41 g, 36.8 mmol)及 DIPEA (8.92 mL, 51.1 mmol)於 MeOH (300 mL)中之溶液中。攪拌 3 天後, 濃縮反應混合物。將殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉溶液(200 mL)與 DCM (2 × 200 mL)之間。以 DCM (200 mL)萃取水相。濃縮合併之有機相且藉由二氧化矽層析法(0-10% MeOH/DCM)且然後於 C18 二氧化矽上之逆相層析法純化(以含 0.1% NH₄OH 之 0-95% MeOH/H₂O 溶離)以產生淺褐色膠狀標題化合物(3.27 g, 53%)。

MS ES⁺: 300

中間體 B21: (*R*)-4-(((2-羥基-3-苯基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯



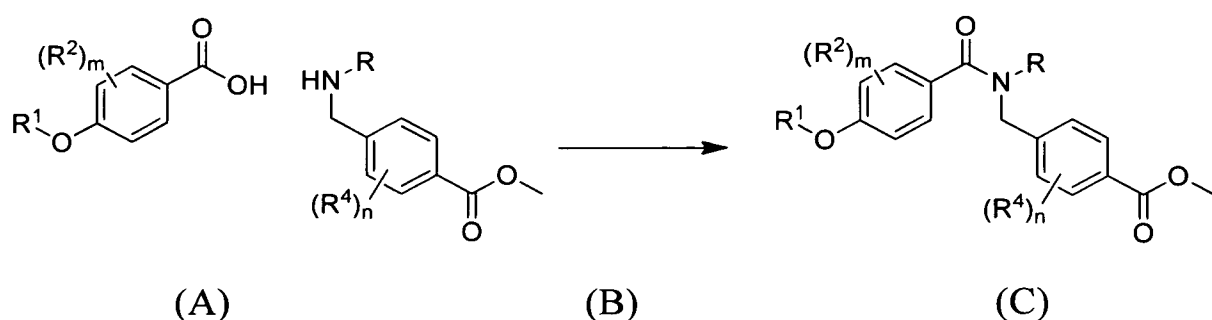
【0147】 步驟(i) 如針對(*S*)-2-苄基環氧乙烷(中間體 B48, 步驟(i))所述製備, 不同之處在於使用(*R,R*)-(-)-*N,N'*-雙(3,5-二-第三丁基亞柳基)-1,2-環己二胺鈷(II)以產生(*R*)-2-苄基環氧乙烷, 其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

【0148】 步驟(ii) 如針對(*S*)-4-(((2-羥基-3-苯基丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 B20, 步驟(ii))所述自(*R*)-2-苄基環氧乙烷(上文步驟(i))及 4-(胺基甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽製備以產生淺褐色膠狀標題化合物。

MS ES⁺: 300

C. 中間酯之製備

【0149】 示於下文表 2 至 4 中之式(C)之中間體係根據以下方法 E1 至 E5 中之一者製備:



方法E1

【0150】 將三乙胺(6 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(2.4 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC) (2.4 mmol)添加至相關胺或胺鹽酸鹽(2 mmol)及4-苯氧基苯甲酸(2 mmol)於THF (10 mL)中之溶液/懸浮液中。將反應在室溫下攪拌18 h。(在使用胺鹽酸鹽之情況下，添加額外2 mmol 三乙胺。) 將混合物分配於(i)水或飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)與(ii) DCM或EtOAc (10 mL)之間。以另外的DCM或EtOAc萃取水相，且將合併之有機相乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(通常為0-100% EtOAc/汽油)純化殘餘物。

方法E2

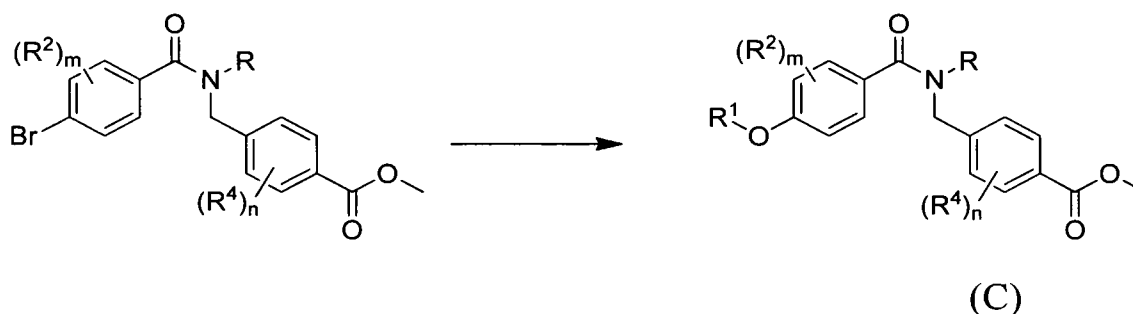
【0151】 將DIPEA (2.2 mmol)及HBTU (1.1 mmol)添加至相關酸於DMF (5 mL)中之溶液中且將混合物在室溫下攪拌5分鐘。添加相關胺或胺鹽酸鹽(0.95 mmol)及DBU (1.5 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1 h。(在使用胺鹽酸鹽之情況下，添加額外1 mmol DIPEA。) 將混合物分配於EtOAc (30 mL)與水或飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)之間。在一些情況下，進一步以EtOAc萃取水相。將合併之有機相乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(通常為0-100% EtOAc/汽油)純化殘餘物。

方法E3

【0152】 在冰-水浴中將亞硫醯氨或草醯氨(3-12 mmol)添加至該酸(3 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中。在一些情況下，添加數滴DMF。將反應混合物在室溫下攪拌4 h且然後濃縮以獲得粗醯氨，將其溶解於THF (3 mL)中且添加至胺鹽酸鹽(2 mmol)及碳酸鉀(10 mmol)於THF (10 mL)中之溶液/懸浮液中。將反應在回流下加熱18 h。冷卻後，將混合物分配於水與EtOAc之間。將有機相乾燥並濃縮且藉由二氧化矽層析法(0-50% EtOAc/汽油)純化殘餘物。

方法E4

【0153】 將HATU (1.1 mmol)添加至該酸(1 mmol)及DIPEA (2.2 mmol)於DMF或THF (2 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物且使其靜置。5分鐘後，添加相關胺或胺鹽酸鹽(1.1 mmol)。(在一些情況下，使用0.9 mmol胺或胺鹽酸鹽。) 當使用胺鹽酸鹽時，在此階段添加DBU (1.5 mmol)。10分鐘後，以EtOAc或DCM (30 mL)稀釋混合物且以HCl (1 M, 20 mL)或飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)或水(20 mL)洗滌。在一些情況下，進一步以EtOAc或DCM萃取水相。以水(2 × 20 mL)洗滌合併之有機相，乾燥並濃縮。在一些情況下，藉由二氧化矽層析法(通常為0-100% EtOAc/汽油)、於C18二氧化矽上之逆相層析法(通常以5-95% MeCN/水溶離)或製備型HPLC進行進一步純化。



方法E5

【0154】 步驟(i) 在室溫下在氮氣下將三乙胺(1.351 mL, 9.69 mmol)緩慢添加至4-溴苯甲醯胺(0.851 g, 3.88 mmol)及4-((苯乙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體B14) (0.870 g, 3.23 mmol)於DCM (20 mL)中之混合物中且將混合物攪拌18 h。以DCM (30 mL)、水(10 mL)及HCl (2 M, 10 mL)稀釋混合物，且分離各相。以DCM (30 mL)萃取水相且以水(10 mL)洗滌合併之有機相，乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(0-50% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生淺橙色油狀4-((4-溴-N-苯乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(1.21 g, 83%)。

MS ES⁺: 452, 454

【0155】 步驟(ii) 將磷酸三鉀(2 mmol)、乙酸鈮(II) (0.1 mmol)及二-第三丁基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(0.15 mmol)添加至4-((4-溴-N-苯乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(上文步驟(i)) (1 mmol)及相關苯酚(1.2 mmol)於甲苯(5 mL)中之溶液中。使混合物脫氣約5分鐘，以氮氣吹掃且以

熱方式或在微波輻照下在120℃下加熱20 h。經由矽藻土過濾混合物，以 EtOAc 充分洗滌。濃縮濾液且藉由二氧化矽層析法(通常為0-100% EtOAc/汽油)或製備型HPLC純化。

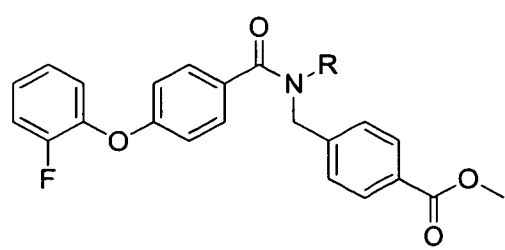
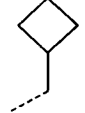
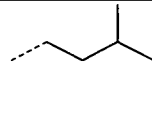
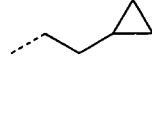
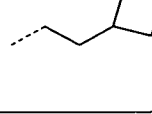
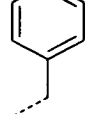
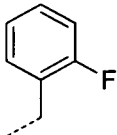
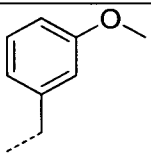
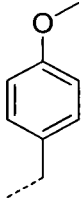
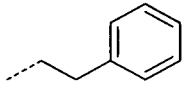
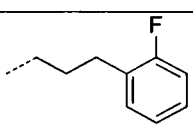
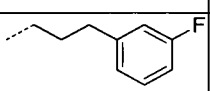
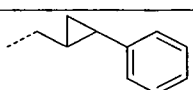
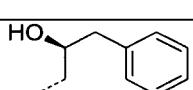
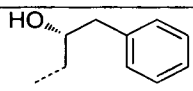
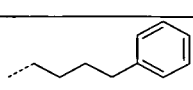


表 2

中間體	R	產物	方法	數據
C6	CH ₂ CH ₃	4-((N-乙基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E2	MS ES ⁺ : 408
C7	CH ₂ CHF ₂	4-((N-(2,2-二氟乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E2	MS ES ⁺ : 444
C8	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : 462
C9	CH ₂ iPr	4-((4-(2-氟苯氧基)-N-異丁基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 436
C10		4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 434
C11		4-((N-(環丁基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 448
C12		4-((4-(2-氟苯氧基)-N-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 450
C13		4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 448
C14		4-((N-(2-環丁基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 462
C15		4-((N-苄基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 470

中間體	R	產物	方法	數據
C16		4-((<i>N</i> -(2-氟苄基)-4-(2-氟苯氧基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 488
C17		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(3-甲氧基苄基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	n/a
C18		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(4-甲氧基苄基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	n/a
C19		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -苄乙基苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 484
C20		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(3-(2-氟苯基)丙基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 516
C21		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(3-(3-氟苯基)丙基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 516
C22		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -((<i>反式</i> -2-苯基環丙基)甲基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 510
C23		(<i>S</i>)-4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(2-羥基-3-苯基丙基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 514
C24		(<i>R</i>)-4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(2-羥基-3-苯基丙基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 514
C25		4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(4-苯基丁基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E2	MS ES ⁺ : 512
C25a	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -丙基苄甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 422
C25b	CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-氟苯氧基)- <i>N</i> -(3,3,3-三氟丙基)苄甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : n/a

中間體	R	產物	方法	數據
		基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯		
C25c	CH ₂ CF ₂ CH ₃	4-((N-(2,2-二氟丙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a
C25d		4-((N-丁基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 436

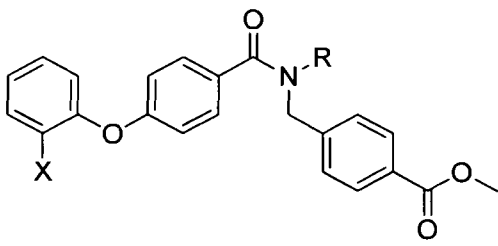
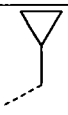
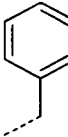
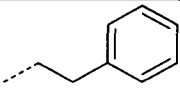
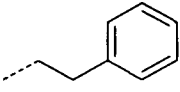
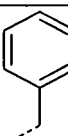
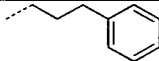
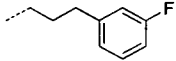
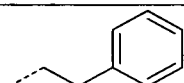
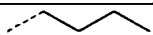


表 3

中間體	X	R	產物	方法	數據
C26	Me		4-((N-(環丙基甲基)-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 430
C27	Me		4-((N-(環丁基甲基)-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 444
C28	Me		4-((N-苄基-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 466
C29	Me		4-((N-苄基-4-(鄰-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 480
C30	CF ₃		4-((N-苄基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 534
C31	CN		4-((N-苄基-4-(2-氰基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 477
C32	OMe	CH ₂ CH ₃	4-((N-乙基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E2	MS ES ⁺ : 420

中間體	X	R	產物	方法	數據
C33	OMe	CH ₂ CHF ₂	4-((<i>N</i> -(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E2	MS ES ⁺ : 456
C34	OMe	CH ₂ iPr	4-((<i>N</i> -異丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 448
C35	OMe		4-((<i>N</i> -(環丙基甲基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 446
C36	OMe		4-((4-(2-甲氧基苯氧基)- <i>N</i> -(3-苯基丙基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 510
C37	OMe		4-((<i>N</i> -(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 528
C38	OEt		4-((<i>N</i> -(環丙基甲基)-4-(2-乙氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 460
C39	Cl		4-((4-(2-氯苯氧基)- <i>N</i> -(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 450
C40	Cl		4-((4-(2-氯苯氧基)- <i>N</i> -苯乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 500
C40a	OMe	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-甲氧基苯氧基)- <i>N</i> -(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40b	OMe	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-甲氧基苯氧基)- <i>N</i> -丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40c	OMe	CH ₂ CF ₂ CH ₃	4-((<i>N</i> -(2,2-二氟丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40d	OMe	CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-((<i>N</i> -(3,3,3-三氟丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 488

中間體	X	R	產物	方法	數據
C40e	OMe		4-((N-丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40f	Me	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-三氟甲基苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40g	Cl	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-氯苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40h	Me	CH ₂ CH ₃	4-((N-乙基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40i	Cl	CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-氯苯氧基)-N-乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40j	Cl	CH ₂ CHF ₂	4-((4-(2-氯苯氧基)-N-(2,2-二氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E3	MS ES ⁺ : n/a

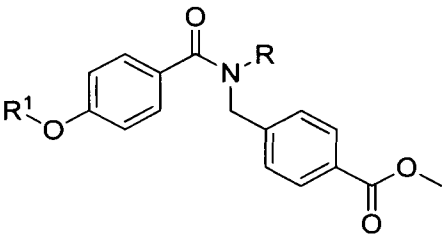
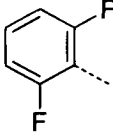
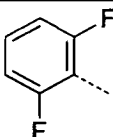
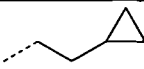
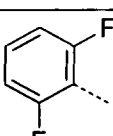
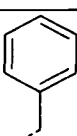
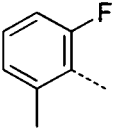
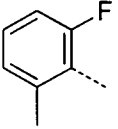
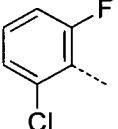
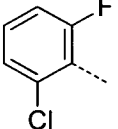
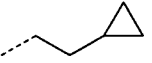
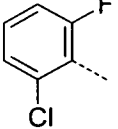
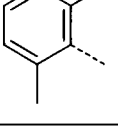
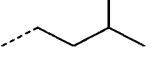
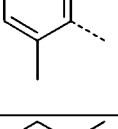
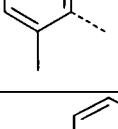
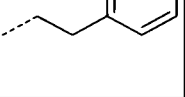
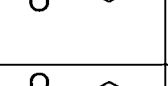
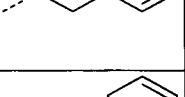
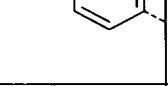
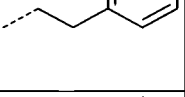
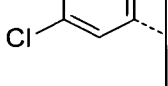
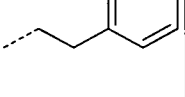
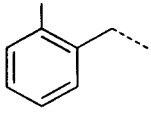
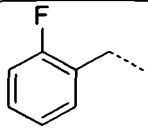
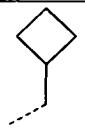
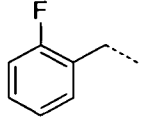
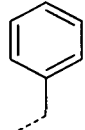


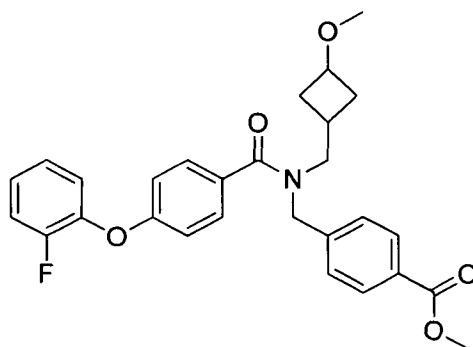
表 4

中間體	R ¹	R	產物	方法	數據
C41			4-((N-(環丙基甲基)-4-(2,6-二氟苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 452
C42			4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2,6-二氟苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 466
C43			4-((N-苄基-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 488

中間體	R ¹	R	產物	方法	數據
C44			4-((<i>N</i> -(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 448
C45			4-((<i>N</i> -(環丁基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 462
C46			4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)- <i>N</i> -(環丙基甲基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 468
C47			4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)- <i>N</i> -(2-環丙基乙基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 482
C48			4-((<i>N</i> -苄基-4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E1	MS ES ⁺ : 504
C49			4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)- <i>N</i> -異戊基苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 460
C50			4-((<i>N</i> -苄基-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 480
C51			4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)- <i>N</i> -苄基苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 494
C52			4-((4-(3-甲氧基苯氧基)- <i>N</i> -苄基苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 496
C53			4-((4-(4-甲氧基苯氧基)- <i>N</i> -苄基苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 496
C54			4-((4-(3-氯苯氧基)- <i>N</i> -苄基苯甲醯胺基)甲基)-苯甲酸甲酯	E5	MS ES ⁺ : 500
C55			4-((<i>N</i> -(環丙基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 448

中間體	R ¹	R	產物	方法	數據
C56			4-((<i>N</i> -(環丁基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 462
C57			4-((<i>N</i> -苄基-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)-甲基)苯甲酸甲酯	E4	MS ES ⁺ : 484

中間體 C58 : 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(順式環異構物與反式環異構物之混合物)



【0156】 步驟(i) 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自 3-甲氧基環丁烷甲酸(500 mg, 3.84 mmol)及(4-溴苄基)甲胺鹽酸鹽(940 mg, 4.23 mmol)製備以產生 *N*-(4-溴苄基)-3-甲氧基環丁烷甲醯胺(順式環異構物與反式環異構物之混合物)(880 mg, 77%)。

MS ES⁺: 298, 300

【0157】 步驟(ii) 在室溫下將氫化鋁鋰(THF 中之 1 M 溶液, 2.62 mL, 2.62 mmol)添加至來自上文步驟(i)之 *N*-(4-溴苄基)-3-甲氧基環丁烷甲醯胺(780 mg, 2.62 mmol)於 THF (20 mL)中之溶液中。攪拌 18 h 後, 以飽和十二水合硫酸鈉溶液(5 mL)中止混合物, 過濾且濃縮。將殘餘物溶解於 DCM (50 mL)中且以 NaOH (2 M, 50 mL)洗滌。濃縮有機相且藉由二氧化矽層析法(0-30% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生 *N*-(4-溴苄基)-1-(3-甲氧基環丁基)甲胺(順式環異構物與反式環異構物之混合物), 其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

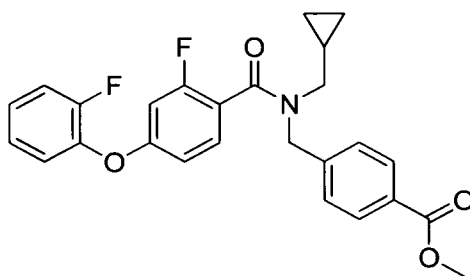
【0158】 步驟(iii) 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自 4-(2-氟苯氧基)苯甲酸(中間體 A1) (310 mg, 1.337 mmol)及來自上文步驟(ii)

之*N*-(4-溴苄基)-1-(3-甲氧基環丁基)甲胺(380 mg, 1.337 mmol)製備以產生所要的化合物*N*-(4-溴苄基)-4-(2-氟苯氧基)-*N*-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺(順式環異構物與反式環異構物之混合物)以及相應脫溴類似物*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)-*N*-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺(亦為順式環異構物與反式環異構物之混合物)。此物質(含溴化合物:脫溴化合物之近似1:1混合物, 總計684 mg)未經進一步純化即用於下一步驟。MS ES⁺: 498, 500

【0159】 步驟(iv) 使乙酸鈮(II) (27.0 mg, 0.120 mmol)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷(49.7 mg, 0.120 mmol)及來自上文步驟(iii)之*N*-(4-溴苄基)-4-(2-氟苯氧基)-*N*-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺(300 mg, 0.602 mmol)於 MeOH (5 mL)及 DMF (3 mL)中之溶液脫氣且以氮氣吹掃。添加三乙胺(0.168 mL, 1.204 mmol), 對反應混合物抽真空且使一氧化碳通過該溶液。在一氧化碳下在 70°C 下攪拌 18 h 後, 使混合物與 MeOH 共蒸發且將殘餘物溶解於 DCM (20 mL)中。以水(20 mL)洗滌有機相且濃縮。藉由二氧化矽層析法(0-30% EtOAc/汽油)純化所得殘餘物以產生標題化合物(115 mg, 80%, 此基於起始材料為 50%純)。

MS ES⁺: 478

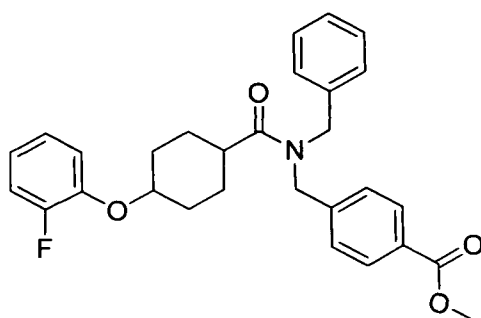
中間體C59: 4-((*N*-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0160】 使用上文方法 E1 中所描述之 EDC 偶合程序自 2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲酸(中間體 A6)及 4-((環丙基甲基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5)製備。

MS ES⁺: 452

中間體 C60: 4-((*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物)



【0161】 步驟(i) 在冰-水浴中將 4-甲苯磺醯氯(18.29 g, 96 mmol)分數份添加至 4-羥基環己烷甲酸乙酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物) (29.5 g, 90 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液中，且攪拌混合物，使其升至室溫。在固體已溶解之後，使混合物靜置。24 h 後，濃縮混合物且將殘餘物分配於水與 EtOAc (各 100 mL)之間。將有機相乾燥並濃縮以產生無色油狀 4-(甲苯磺醯氧基)環己烷甲酸乙酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物) (粗品，29.5 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

【0162】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20-1.30 (m, 3H) 1.44-2.08 (m, 8H) 2.21-2.43 (m, 1H) 2.48 (s, 3H) 4.08-4.20 (m, 2H) 4.40-4.50 及 4.70-4.78 (二者皆為 m，總計 1H) 7.28-7.40 (m, 2H) 7.78-7.86 (m, 2H)

【0163】 步驟(ii) 將 2-氟苯酚(2.145 mL, 23.25 mmol)添加至來自上文步驟(i)之 4-(甲苯磺醯氧基)環己烷甲酸乙酯及碳酸鉀(7.58 g, 23.25 mmol)於 DMF (100 mL)中之溶液/懸浮液中且將混合物在 80°C 下攪拌 18 h。冷卻後，以 EtOAc (200 mL)稀釋混合物且以飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)及鹽水 (100 mL)洗滌。將有機相乾燥並濃縮，且藉由二氧化矽層析法(0-100% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生 4-(2-氟苯氧基)環己烷甲酸乙酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物) (粗品，3.41 g)，其未經進一步純化或表徵即使用。

【0164】 步驟(iii) 將氫氧化鋰(0.307 g, 12.80 mmol)添加至來自上文步驟(ii)之4-(2-氟苯氧基)環己烷甲酸乙酯(粗品，3.41 g)於1,4-二噁烷(30 mL)及水(30 mL)中之溶液中，且將混合物在微波輻照下在 100°C 下加熱15分鐘。濃縮混合物。將殘餘物裝載至陰離子交換柱上。以MeCN洗滌後，以2 M HCl/MeCN溶離產物且濃縮以產生淺黃色固體狀4-(2-氟苯氧基)環己烷甲酸

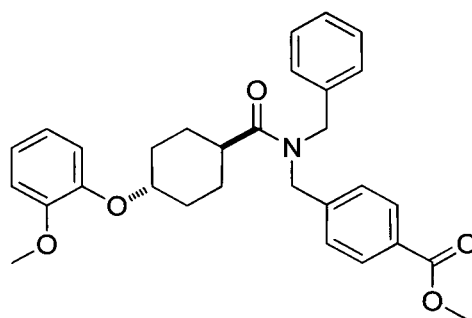
(順式環異構物與反式環異構物之約1:1混合物) (粗品, 1.0 g), 其未經進一步純化即用於下一步驟。

MS ES⁻: 237

【0165】 步驟(iv) 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自來自上文步驟(iii)之 4-(2-氟苯氧基)環己烷甲酸及 4-((苄基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B10)來製備標題化合物。

MS ES⁺: 476

中間體 C61: 4-((反式-*N*-苄基-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0166】 步驟(i) 在室溫下攪拌 4-羥基環己烷甲酸乙酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物) (5 g, 29 mmol)、2-甲氧基苯酚(3.96 g, 31.9 mmol)、三苯基磷(8.38 g, 31.9 mmol)及反式-二氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(DIAD) (6.21 mL, 31.9 mmol)於 THF (150 mL)中之溶液。以 EtOAc (100 mL)稀釋混合物且以飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機相乾燥並濃縮, 且藉由二氧化矽層析法(0-100% EtOAc/汽油)純化殘餘物以產生 4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲酸乙酯(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物) (粗品, 4.0 g), 其未經進一步純化或表徵即使用。

【0167】 步驟(ii) 如針對 4-(2-氟苯氧基)環己烷甲酸(中間體 C60, 步驟(iii))所述使用來自上文步驟(i)之 4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲酸乙酯來製備 4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲酸。

MS ES⁺: 249

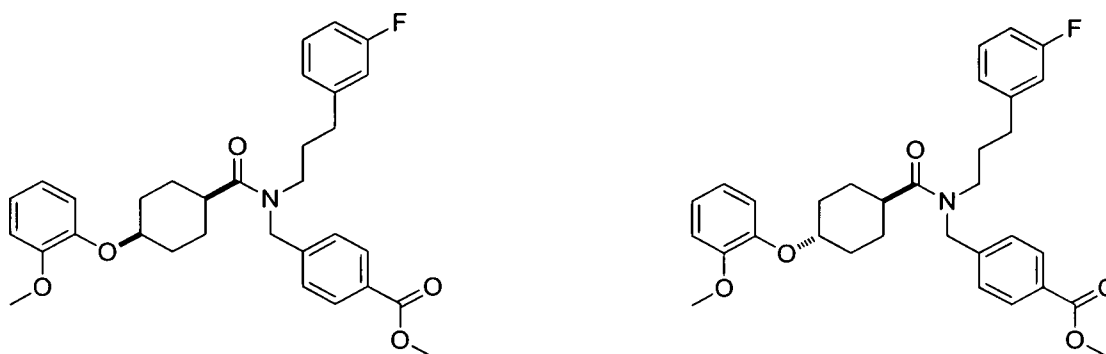
【0168】 步驟(iii) 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自 4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲酸(上文步驟(ii))及 4-((苄基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B10)製備標題化合物。

MS ES⁺: 488

中間體 C62： 4-((*順式*-*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯

及

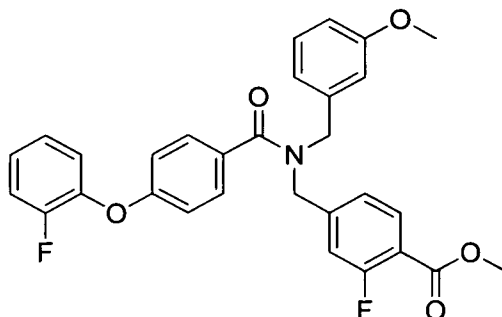
中間體 C63： 4-((*反式*-*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0169】 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自 4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲酸(*順式*環異構物與*反式*環異構物之約 1:1 混合物) (中間體 C61，步驟(ii))及 4-(((3-(3-氟苯基)丙基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B18)製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 分離得到。

MS ES⁺: 在兩種情況下均為 534

中間體 C64： 2-氟-4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0170】 步驟(i) 將碳酸鉀(3.70 g, 26.7 mmol)添加至 4-氰基-2-氟苯甲酸(4 g, 24.3 mmol)於 DMF (350 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加碘甲烷(1.66 mL, 26.7 mmol)。將燒瓶用塞子塞住，且將混合物在 40°C 下攪拌 2 h。在減壓下濃縮混合物且將殘餘物分配於 DCM (50 mL)與鹽水(50 mL)之間。使有機相通過二氧化矽且濃縮以產生 4-氰基-2-氟苯甲酸甲酯(4.1 g, 94%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.96 (s, 3H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.49-7.53 (m, 1H) 8.01-8.05 (m, 1H)

【0171】 步驟(ii) 將雷氏鎳(Raney nickel) (2.0 g)添加至 4-氰基-2-氟苯甲酸甲酯(如上文步驟(i)中所描述而獲得) (10.1 g, 61.6 mmol)於乙酸(200 mL)及水(100 mL)中之溶液中。在室溫、氬氣及 20 巴下攪拌混合物。18 h 後，經由矽藻土過濾混合物，以水(1000 mL)充分洗滌。以 EtOAc (3 $\times$ 300 mL)萃取濾液。將合併之有機相乾燥並濃縮，添加甲苯以助去除乙酸，以產生 2-氟-4-(羥甲基)苯甲酸甲酯(粗品，6.06 g)，其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

【0172】 步驟(iii) 將 2-氟-4-(羥甲基)苯甲酸甲酯(上文步驟(ii)) (1 g, 5.4 mmol)溶解於氯仿(40 mL)及 THF (5 mL)中。添加氧化錳(IV) (2.36 g, 27 mmol)且將混合物在室溫下攪拌 2 h 且然後在 60°C 下攪拌 1 h。添加另外的氧化錳(IV) (2.36 g, 27 mmol)且繼續在 60°C 下加熱。18 h 後，經由矽藻土過濾混合物以產生 2-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯，其未經進一步純化即使用。

【0173】 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.95 (s, 3H) 7.58-7.62 (m, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 8.08-8.12 (m, 1H) 10.04 (s, 1H)

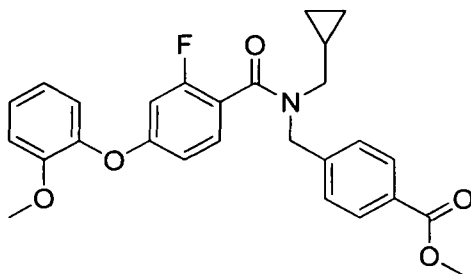
【0174】 步驟(iv) 使用上文方法 R3 中所描述之還原胺化程序自(3-甲氧基苄基)甲胺及 2-氟-4-甲醯基苯甲酸甲酯(上文步驟(iii))來製備 2-氟-4-(((3-甲氧基苄基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

MS ES^+ : 304

【0175】 步驟(v) 在室溫下將草醯氨(0.30 mL, 3.51 mmol)添加至 4-(2-氟苄氧基)苯甲酸(中間體 A1) (746 mg, 2.34 mmol)於 DCM (10 mL)中之溶液中。添加 DMF (1 滴)且攪拌混合物，使其升至室溫。2 h 後，濃縮混合

物。將殘餘物溶解於 DCM (5 mL) 中且添加至 2-氟-4-(((3-甲氧基苄基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯(上文步驟(iv)) (708 mg, 23.4 mmol) 及三乙胺(0.49 mL, 3.51 mmol) 之溶液中。2 h 後，將混合物分配於水(30 mL) 與 DCM (30 mL) 之間。依次以飽和碳酸鈉溶液、檸檬酸(20%於水中) 及水洗滌有機相，且然後乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(10-30% EtOAc/庚烷) 純化殘餘物以產生標題化合物，其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

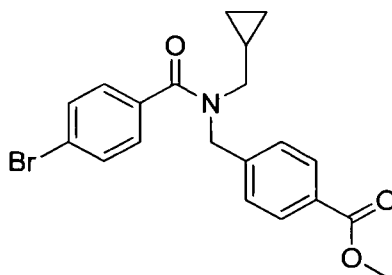
中間體 C65： 4-((*N*-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0176】 使用上文方法 E4 中所描述之 HATU 偶合程序自 2-氟-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲酸(中間體 A8) 及 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5) 製備。在此情況下，先將該酸、胺鹽酸鹽及 DIPEA 組合於 DMF 中且最後添加 HATU。

MS ES⁺: 464

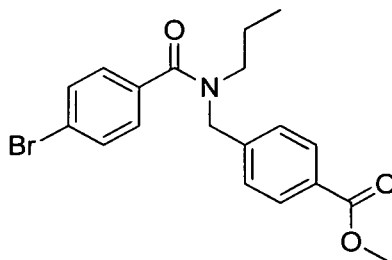
中間體 C65a： 4-((4-溴-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0177】 使用與上文方法 E5 中所描述類似之偶合程序自 4-溴苯甲醯胺及 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5) 製備。

MS ES⁺: 402, 404

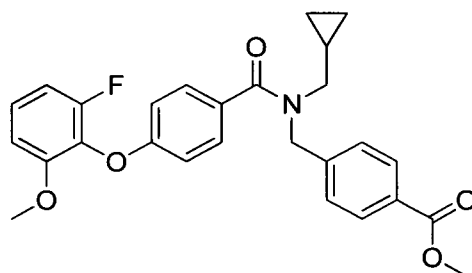
中間體 C65b： 4-((4-溴-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0178】 使用與上文方法 E5 中所描述類似之偶合程序自 4-溴苯甲醯氯及 4-((丙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B19a)製備。

MS ES⁺: 390, 392

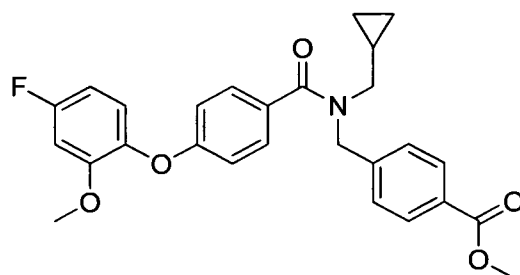
中間體 C66： 4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0179】 將 4-((4-溴-N-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65a) (300 mg (0.75 mmol)、2-氟-6-甲氧基苯酚(212 mg, 1.49 mmol)及氧化亞銅(I) (107 mg, 0.75 mmol)於 2,4,6-三甲基吡啶(3 mL)中之混合物在微波輻照下在 220°C 下加熱 2 h。添加另外的 2-氟-6-甲氧基苯酚(212 mg, 1.49 mmol)，且將混合物在微波輻照下在 220°C 下再加熱 1 h。以水及 EtOAc (各自 20 mL)稀釋混合物且經由矽藻土過濾。分離各相。藉由添加 HCl (2 M)將水相酸化至 pH 約 3 且以 EtOAc (3 × 50 mL)萃取。將合併之有機相乾燥並濃縮。藉由二氧化矽層析法(0-60% EtOAc/庚烷)純化殘餘物以產生無色膠狀 4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(90 mg, 26%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.12-0.31 (m, 2H) 0.38-0.61 (m, 2H) 0.77-1.15 (m, 1H) 2.99-3.50 (m, 2H) 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.59-5.09 (m, 2H) 6.68-7.58 (m, 9H) 7.93-8.10 (m, 2H)

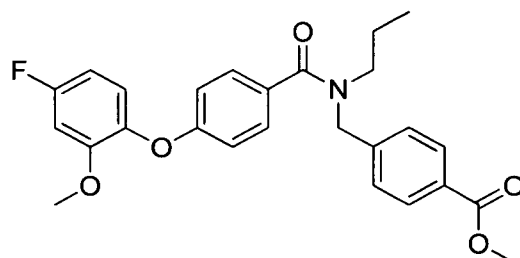
中間體 C67： 4-((N-(環丙基甲基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0180】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((4-溴-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65a)及 4-氟-2-甲氧基苯酚製備，不同之處在於將混合物在微波輻照下在 220°C 下加熱 1 h，無需額外苯酚，且對處理及純化進行了稍許修改。在此情況下，將粗反應混合物傾倒至 HCl (2 M, 30 mL) 中且以 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取所得混合物。以 NaOH (1 M) 與鹽水(約 1:1，總計 30 mL)之混合物洗滌合併之有機相，乾燥並濃縮，且藉由二氧化矽層析法(20-40% EtOAc/庚烷)純化殘餘物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.15-0.30 (m, 2H) 0.40-0.59 (m, 2H) 0.78-1.01 (m, 1H) 2.98-3.45 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.64-5.05 (m, 2H) 6.58-7.50 (m, 9H) 7.96-8.10 (m, 2H)

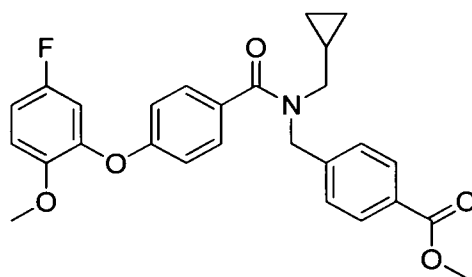
中間體 C67a：4-((4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0181】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((4-溴-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65b)及 4-氟-2-甲氧基苯酚製備，不同之處在於將混合物以熱方式在回流下在空氣中加熱 18 h，以 HCl (1 M)、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水(各 100 mL)洗滌合併之有機相，且藉由二氧化矽層析法(10-20% EtOAc/庚烷)純化殘餘物。

MS ES^+ : 452

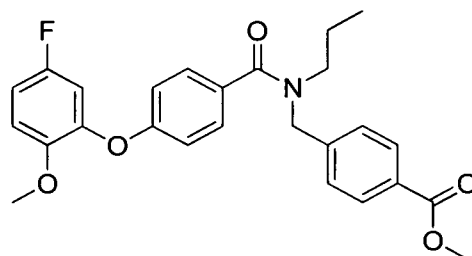
中間體 C67b：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0182】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((4-溴-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65a)及 5-氟-2-甲氧基苯酚製備，不同之處在於以 HCl (1 M)、NaOH (2 M)及鹽水(各 25 mL)洗滌合併之有機相。

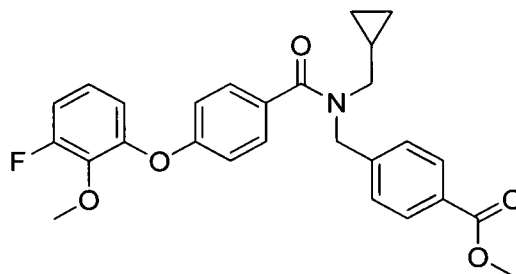
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.10-0.30 (m, 2H) 0.34-0.62 (m, 2H) 0.75-1.20 (m, 1H) 3.00-3.60 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.70-5.00 (m, 2H) 6.70-7.01 (m, 5H) 7.20-7.50 (m, 4H) 7.96-8.06 (m, 2H)

中間體 C67c：4-((4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0183】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((4-溴-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65b)及 5-氟-2-甲氧基苯酚製備，不同之處在於將混合物在微波輻照下在 210°C 下加熱 4 h，以 HCl (1 M)、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水(各 50 mL)洗滌合併之有機相，藉由二氧化矽層析法(20-50% EtOAc/庚烷)純化殘餘物，且所獲得之物質未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

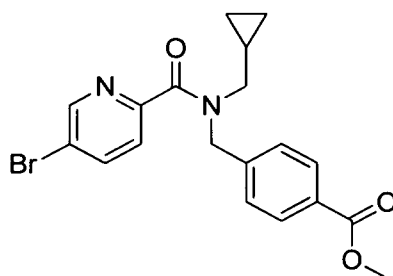
中間體 C67d：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0184】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((4-溴-N-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C65a)及 3-氟-2-甲氧基苯酚製備(如 *Synthetic Communications*, 1985, 15(1), 61-69 中所描述製備)，不同之處在於將混合物在微波輻照下在 210°C 下加熱 5 h，以 HCl (1 M)、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水(各 100 mL)洗滌合併之有機相，且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物。

MS ES⁺: 464

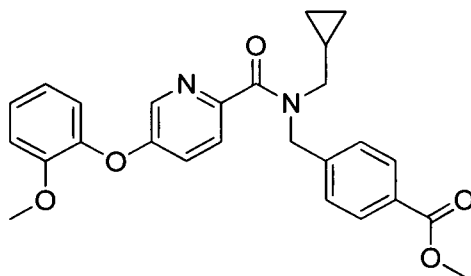
中間體 C67e：4-((5-溴-N-(環丙基甲基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0185】 使用上文方法 E4 中所描述之偶合程序自 5-溴吡啶甲酸及 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5)製備，使用 1.3 當量 HATU 及 6 當量 DIPEA。

MS ES⁺: 403, 405

中間體 C68：4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯

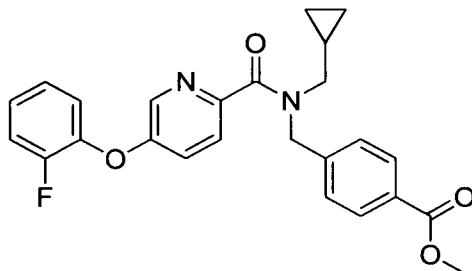


【0186】 如上文針對中間體 C66 所述自 4-((5-溴-N-(環丙基甲基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C67e)及 2-甲氧基苯酚製備，不同之處在於使用 5 當量苯酚及 2.5 當量氧化亞銅(I)，將混合物以熱方式在回流下在空氣中加熱 40 h，將水相調整至 pH 約 7，且藉由二氧化矽層析法(20-40% EtOAc/庚烷)純化殘餘物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.10-0.27 (m, 2H) 0.32-0.57 (m, 2H)

0.85-1.35 (m, 1H) 3.27-3.41 (m, 2H) 3.69-3.85 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.89-5.05 (m, 2H) 6.87-7.47 (m, 8H) 7.62-7.71 (m, 1H) 7.90-8.06 (m, 2H)

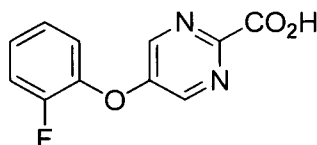
中間體 C69：4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0187】 如上文針對中間體 C68 所述自 4-((5-溴-*N*-(環丙基甲基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯(中間體 C67e)及 2-氟苯酚製備，不同之處在於使用 4 當量苯酚，混合物並未經由矽藻土過濾，且藉由二氧化矽層析法(40% EtOAc/庚烷)純化殘餘物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.50-0.22 (m, 2H) 0.37-0.52 (m, 2H) 0.95-1.10 (m, 1H) 3.28-3.37 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.96 (s, 2H) 7.05-7.40 (m, 7H) 7.64-7.74 (m, 1H) 7.91-8.03 (m, 2H), 8.19-8.34 (m, 1H)

中間體 C70：5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲酸



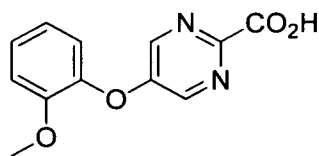
【0188】 步驟(i) 在冰-水浴中將氫化鈉(礦物油中之 60%分散液，0.258 g, 6.42 mmol)添加至 2-氟苯酚(0.492 mL, 5.34 mmol)於吡啶(15 mL)中之溶液中。添加溴化亞銅(I)，且將混合物在 100°C 下加熱 5 h。濃縮混合物且將殘餘物與 EtOAc 一起研磨且藉由二氧化矽層析法(20% EtOAc/庚烷)純化以產生 5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲腈(555 mg, 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20-7.40 (m, 4H) 8.46 (s, 2H)

【0189】 步驟(ii) 將 5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲腈·NaOH (2 M, 10 mL) 及 IMS (2 mL)組合且在 70°C 下加熱 18 h。濃縮以去除 IMS 後，添加 HCl (2 M)直至 pH 為 3，且以 DCM (50 mL)萃取混合物。將有機相乾燥並濃縮以產

生白色固體狀 5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲酸(250 mg, 48%)，其未經進一步純化或表徵即用於下一步驟。

中間體 C71：5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲酸



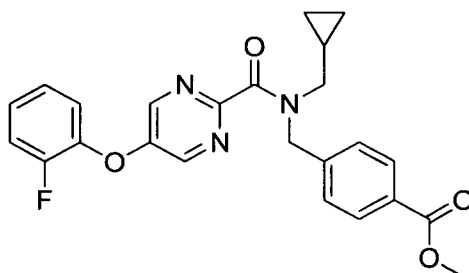
【0190】 步驟(i) 同中間體 C70 之步驟(i)一樣製備以產生 5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲腈(555 mg, 47%)。

MS ES⁺: 228

【0191】 步驟(ii) 同中間體 C70 之步驟(ii)一樣自 5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲腈製備,以產生 5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲酸。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.77 (s, 3H) 7.03-7.07 (m, 2H) 7.15-7.19 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 1H) 8.44 (s, 2H)

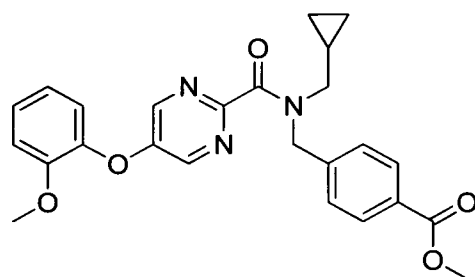
中間體 C72：4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0192】 使用上文方法 E4 中所描述之偶合程序自 5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲酸(中間體 C70)及 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5)製備。

MS ES⁺: 436

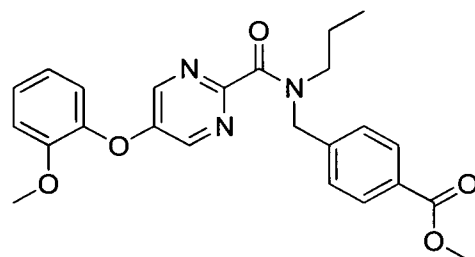
中間體 C73：4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0193】 使用上文方法 E4 中所描述之偶合程序自 5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲酸(中間體 C71)及 4-(((環丙基甲基)胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B5)製備。

MS ES⁺: 448

中間體 C74： 4-((5-(2-甲氧基苯氧基)-N-丙基嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸甲酯



【0194】 使用上文方法 E4 中所描述之偶合程序自 5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲酸(中間體 C71)及 4-((丙基胺基)甲基)苯甲酸甲酯鹽酸鹽(中間體 B19a)製備。

MS ES⁺: 436

實例之製備

【0195】 衍生自上文中間體 C6 至 C74 之化合物係根據方法 H1 或 H2 製備：

方法 H1

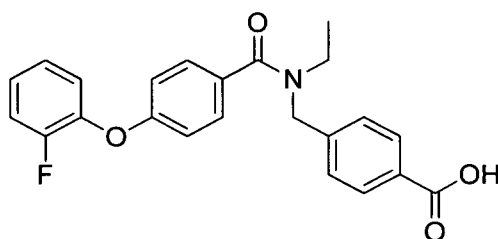
【0196】 將氫氧化鋰或氫氧化鋰單水合物(5 mmol)添加至相關酯(1 mmol)於水(2 mL)及THF或1,4-二噁烷(4 mL)中之溶液中。在一些情況下，除THF以外亦添加MeOH。攪拌混合物，通常在室溫下達18 h，在50°C下達4 h或在100°C下達20分鐘。在一些情況下，以NaOH (2 M)稀釋反應且以EtOAc或DCM萃取，且以HCl (2 M)酸化所得水相且以EtOAc萃取。在其他情況下，將粗混合物分配於HCl (2 M)與EtOAc之間。將合併之自酸性水相萃取之有

機相乾燥並濃縮。在一些情況下，將殘餘物裝載至陰離子交換柱上。以MeCN洗滌後，以1 M HCl/MeCN溶離產物，然後濃縮。在一些情況下，藉由逆相層析法在C18二氧化矽上(通常以含0.1% NH_4OH 之5-95% MeOH/ H_2O 溶離)純化所獲得之物質。在一些情況下，在回流下在HCl (4 M)中加熱粗產物，使其冷卻且過濾。在一些情況下，通常使用以下中之一或多者使最終產物再結晶：水、EtOH、EtOAc、乙酸甲酯、甲基第三丁基醚、戊烷、庚烷。

方法 H2

【0197】 將氫氧化鈉(2 M, 6 mmol)添加至相關酯(2 mmol)於THF (3 mL)中之溶液中。在一些情況下，添加MeOH以代替THF或添加二者。將混合物在室溫下攪拌18 h或在微波輻照下在100°C下加熱5分鐘。將混合物分配於HCl (1 M)與EtOAc (各30 mL)之間。將有機相乾燥並濃縮。將殘餘物裝載至陰離子交換柱上。以MeCN洗滌後，以4 M HCl/1,4-二噁烷溶離產物，然後濃縮。

實例 1：4-((*N*-乙基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

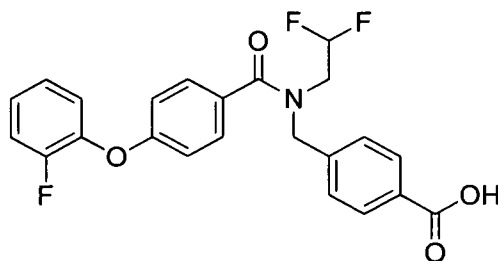


【0198】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C6)製備。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.84-1.36 (m, 3H) 3.05-3.64 (m, 2H) 4.67 (br s, 2H) 6.73-7.09 (m, 2H) 7.09-7.61 (m, 8H) 7.74-8.05 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 394

實例 2：4-((*N*-(2,2-二氟乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

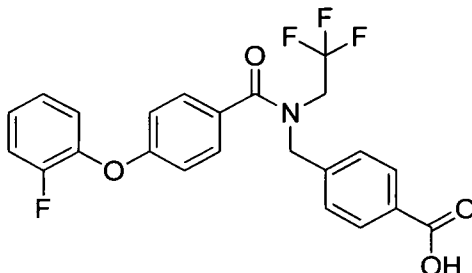


【0199】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C7)製備。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.57-3.91 (m, 2H) 4.71 (br s, 2H) 5.95-6.52 (m, 1H) 6.82-7.08 (m, 2H) 7.10-7.57 (m, 8H) 7.79-7.98 (m, 2H) 12.93 (br s, 1H)

MS ES^+ : 430

實例 3：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

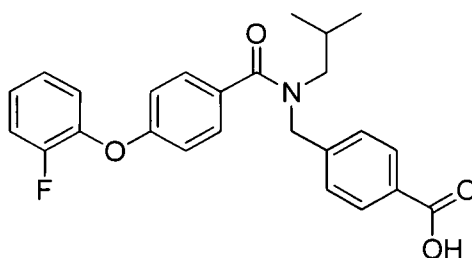


【0200】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C8)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.14-4.36 (m, 2H) 4.76 (s, 2H) 6.92-7.10 (m, 2H) 7.16-7.37 (m, 5H) 7.39-7.55 (m, 3H) 7.84-7.99 (m, 2H) 12.94 (br s, 1H)

MS ES^+ : 448

實例 4：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-異丁基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

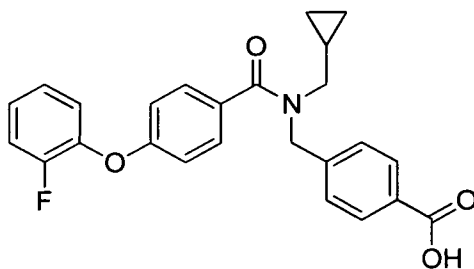


【0201】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C9)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.50-1.08 (m, 6H) 1.77-2.17 (m, 1H) 3.00-3.25 (m, 2H) 4.49-4.86 (m, 2H) 6.88-7.13 (m, 2H) 7.13-7.57 (m, 8H) 7.83-8.04 (m, 2H) 12.69-13.02 (m, 1H)

MS ES^+ : 422

實例 5：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

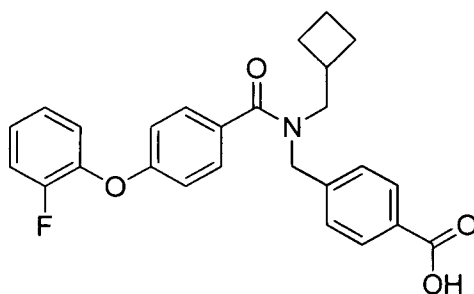


【0202】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C10)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -0.13-0.26 (m, 2H) 0.30-0.50 (m, 2H) 0.75-1.06 (m, 1H) 2.97-3.22 (m, 2H) 4.79 (br s, 2H) 6.88-7.12 (m, 2H) 7.12-7.55 (m, 8H) 7.86-7.97 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES^+ : 420

實例 6：4-((*N*-(環丁基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

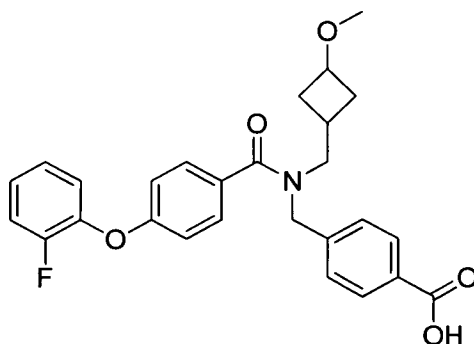


【0203】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C11)製備。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.37-2.15 (m, 6H) 2.49-2.82 (m, 1H) 3.34-3.58 (m, 2H) 4.60-4.78 (m, 2H) 6.90-7.04 (m, 2H) 7.14-7.29 (m, 5H) 7.33-7.49 (m, 3H) 7.82-8.03 (m, 2H)

MS ES^+ : 434

實例 7：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸(順式環異構物與反式環異構物之混合物)



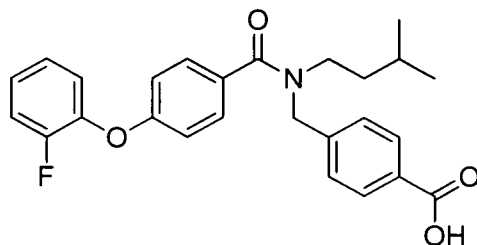
【0204】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C58)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.64-2.30 (m, 4H) 3.04 (br s, 3H)

3.16-3.70 (m, 4H) 4.65 (br s, 2H) 6.85-7.14 (m, 2H) 7.14-7.59 (m, 8H)
7.82-8.00 (m, 2H)

MS ES⁺: 464

實例 8：4-((4-(2-氟苯氧基)-N-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

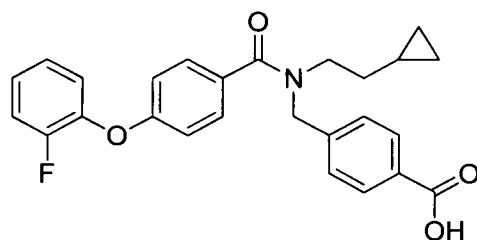


【0205】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C12)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.48-1.00 (m, 6H) 1.39 (br s, 3H)
3.21 (br s, 2H) 4.49-4.84 (m, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.17-7.57 (m, 8H) 7.88-7.97
(m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 436

實例 9：4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

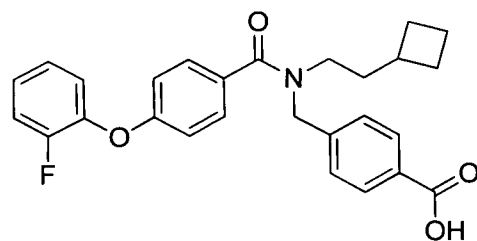


【0206】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C13)製備。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm -0.22-0.17 (m, 2H) 0.26-0.51 (m, 2H)
0.52-0.79 (m, 1H) 1.35-1.64 (m, 2H) 3.35-3.63 (m, 2H) 4.58-4.79 (m, 2H)
6.90-7.08 (m, 2H) 7.13-7.34 (m, 5H) 7.37-7.54 (m, 3H) 8.06-8.22 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

實例 10：4-((N-(2-環丁基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

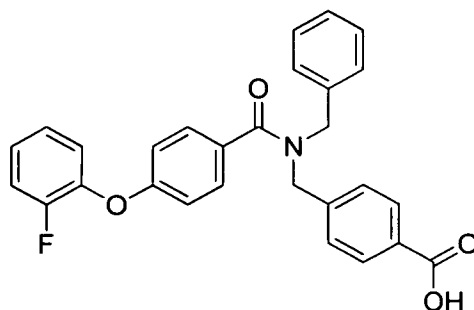


【0207】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C14)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.24-2.30 (m, 9H) 2.88-3.40 (m, 2H) 4.48-4.82 (m, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.19-7.54 (m, 8H) 7.88-7.96 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 448

實例 11：4-((*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

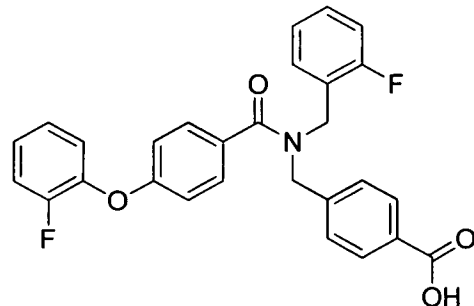


【0208】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C15)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.37-4.80 (m, 4H) 6.92-7.06 (m, 2H) 7.11-7.60 (m, 13H) 7.85-7.99 (m, 2H)

MS ES^+ : 456

實例 12：4-((*N*-(2-氟苄基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

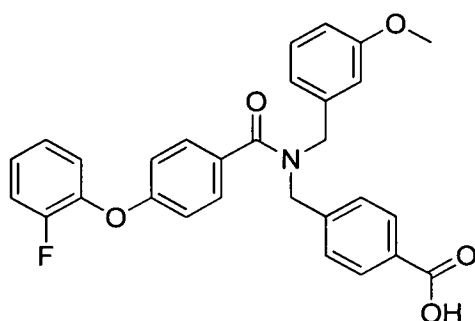


【0209】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C16)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.45-4.66 (m, 4H) 6.96-7.03 (m, 2H) 7.03-7.45 (m, 10H) 7.45-7.54 (m, 2H) 7.78-7.89 (m, 2H)

MS ES^+ : 474

實例 13：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

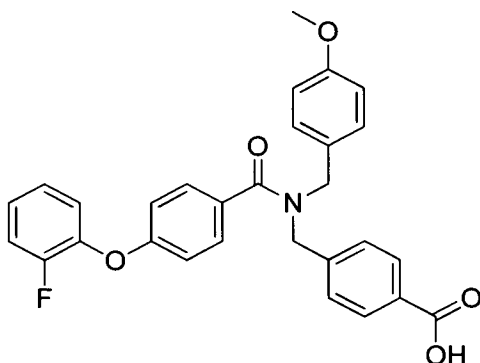


【0210】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C17)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.72 (s, 3H) 4.42-4.71 (m, 4H) 6.55-7.10 (m, 5H) 7.16-7.62 (m, 9H) 7.76-7.99 (m, 2H) 12.92 (br s, 1H)

MS ES^+ : 486

實例 14 : 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(4-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

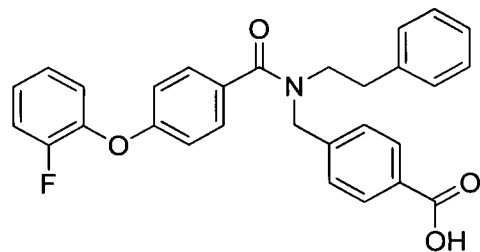


【0211】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C18)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.74 (s, 3H) 4.24-4.80 (m, 4H) 6.83-7.65 (m, 14H) 7.84-8.05 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 486

實例 15 : 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

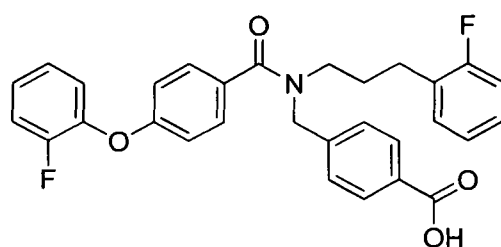


【0212】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C19)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.40-3.07 (m, 2H) 3.07-4.11 (m, 2H) 4.11-4.95 (m, 2H) 6.55-7.49 (m, 15H) 7.86-8.05 (m, 2H)

MS ES⁺: 470

實例 16：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-(2-氟苯基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

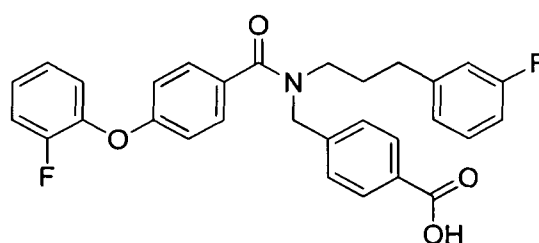


【0213】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C20)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.66-1.98 (m, 2H) 2.17-2.80 (m, 2H) 3.05-3.52 (m, 2H) 4.44-4.90 (m, 2H) 6.83-7.55 (m, 14H) 7.85-8.01 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 502

實例 17：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

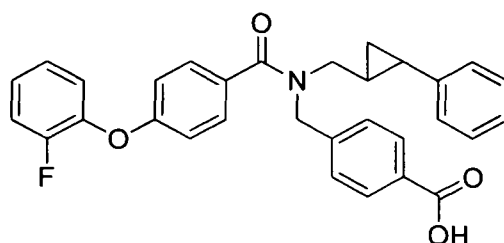


【0214】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C21)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.70-1.95 (m, 2H) 2.30-2.40 (m, 2H) 3.30-3.40 (m, 2H) 4.74 (br s, 2H) 6.80-7.56 (m, 14H) 7.87-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 502

實例 18：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-((反式-2-苯基環丙基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

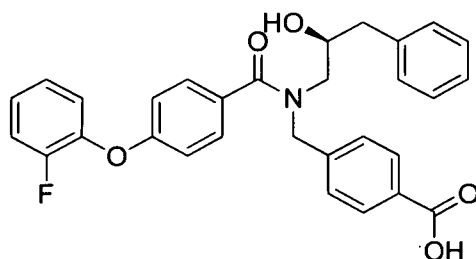


【0215】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C22)製備。

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 0.92 (br s, 2H) 1.20-1.35 (m, 1H) 1.52-1.78 (m, 1H) 3.42 (s, 2H) 4.75-4.99 (m, 2H) 6.86-7.10 (m, 4H) 7.10-7.29 (m, 6H) 7.29-7.50 (m, 5H) 8.00-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 496

實例 19：(S)-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

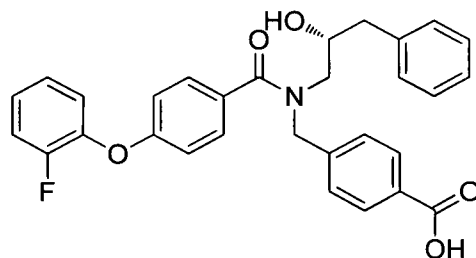


【0216】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C23)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.60-2.76 (m, 1H) 2.95-3.30 (m, 2H) 3.88-4.17 (m, 1H) 4.65 (br s, 2H) 4.85-4.97 (m, 1H) 5.00-5.29 (m, 1H) 6.85-7.33 (m, 12H) 7.33-7.50 (m, 3H) 7.79-7.90 (m, 2H)

MS ES^+ : 500

實例 20：(R)-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

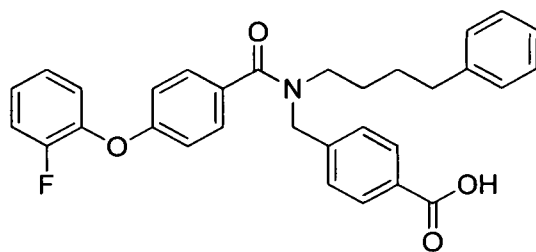


【0217】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C24)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.55-2.79 (m, 1H) 2.92-3.40 (m, 2H) 3.83-4.17 (m, 1H) 4.72 (br s, 2H) 4.85-5.05 (m, 1H) 5.06-5.23 (m, 1H) 6.83-7.53 (m, 15H) 7.84-7.97 (m, 2H)

MS ES^+ : 500

實例 21：4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(4-苯基丁基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

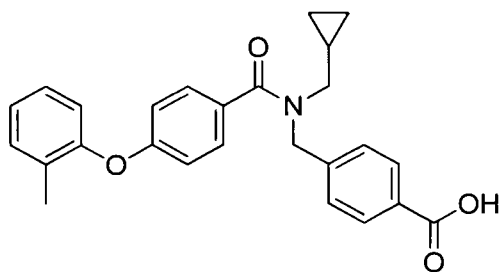


【0218】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C25)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.29-1.70 (m, 2H) 2.32-2.84 (m, 2H) 3.10-3.55 (m, 2H) 4.62 (br s, 2H) 6.86-7.46 (m, 15H) 7.77-7.95 (m, 2H) 12.57 (br s, 1H)

MS ES^+ : 498

實例 22：4-((N-(環丙基甲基)-4-(~~鄰~~甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

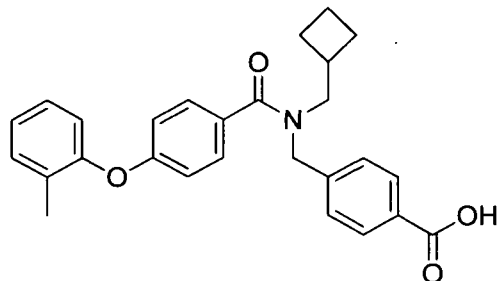


【0219】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C26)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm -0.25-0.25 (m, 2H) 0.25-0.50 (m, 2H) 0.74-1.11 (m, 1H) 2.13 (s, 3H) 2.87-3.47 (m, 2H) 4.78 (br s, 2H) 6.75-7.62 (m, 10H) 7.83-7.98 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES^+ : 416

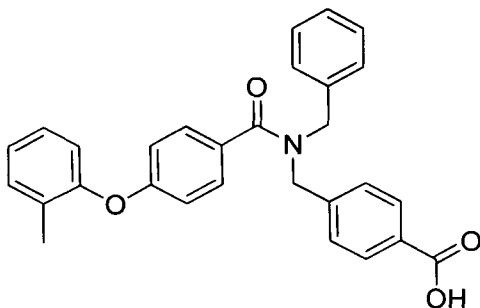
實例 23：4-((N-(環丁基甲基)-4-(~~鄰~~甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸



【0220】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C27)製備。

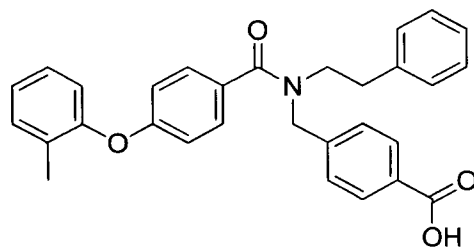
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.23-1.99 (m, 7H) 2.15 (s, 3H) 2.40-2.74 (m, 2H) 4.65 (br s, 2H) 6.76-7.64 (m, 10H) 7.87-8.02 (m, 2H) 12.90

(br s, 1H)

MS ES⁺: 430實例 24 : 4-((*N*-苄基-4-(*鄰*-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

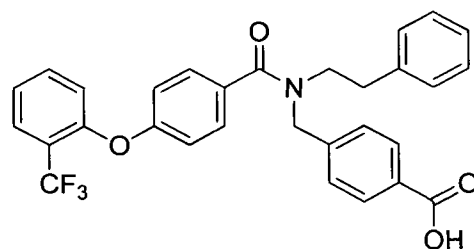
【0221】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C28)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.14 (s, 3H) 4.58 (br s, 4H) 6.62-7.04 (m, 3H) 7.07-7.60 (m, 12H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 452實例 25 : 4-((*N*-苄乙基-4-(*鄰*-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

【0222】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C29)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15 (br s, 3H) 2.72-2.98 (m, 2H) 3.34-3.59 (m, 2H) 4.43-4.88 (m, 2H) 6.82-7.02 (m, 4H) 7.28 (br s, 11H) 7.88-7.96 (m, 2H)

MS ES⁺: 466實例 26 : 4-((*N*-苄乙基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

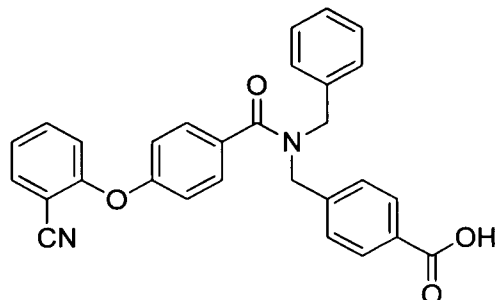
【0223】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C30)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.71-2.99 (m, 2H) 3.34-3.59 (m, 2H)

4.43-4.87 (m, 2H) 6.89-7.42 (m, 12H) 7.43-7.54 (m, 1H) 7.64-7.73 (m, 1H)
7.77-7.85 (m, 1H) 7.88-7.98 (m, 2H)

MS ES⁺: 520

實例 27：4-((N-苄基-4-(2-氰基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

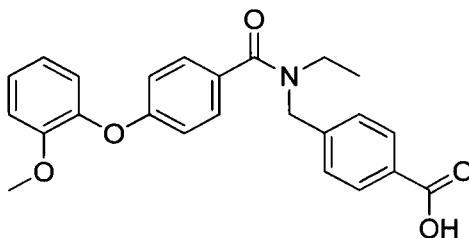


【0224】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C31)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 4.40-4.76 (m, 4H) 7.00-7.77 (m, 15H)
7.85-8.00 (m, 2H) 12.97 (br s, 1H)

MS ES⁺: 463

實例 28：4-((N-乙基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

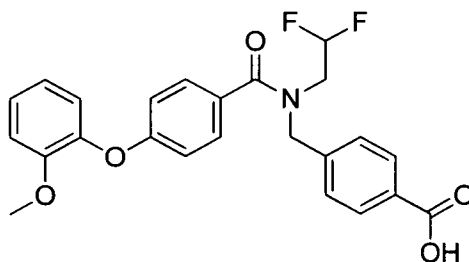


【0225】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C32)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01-1.11 (m, 3H) 3.22-3.33 (m, 2H)
3.73 (s, 3H) 4.68 (br s, 2H) 6.79-6.88 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.07-7.13 (m,
1H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.40 (br s, 4H) 7.89-7.96 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 406

實例 29：4-((N-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

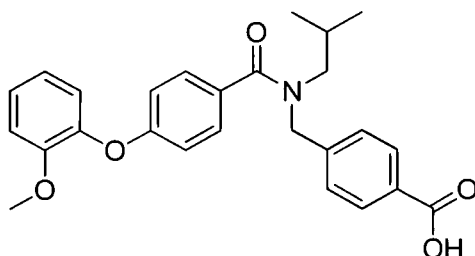


【0226】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C33)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.64-3.86 (m, 5H) 4.74 (br s, 2H) 6.07-6.44 (m, 1H) 6.78-6.92 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.15-7.46 (m, 6H) 7.87-7.97 (m, 2H) 12.93 (br s, 1H)

MS ES^+ : 442

實例 30：4-((*N*-異丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

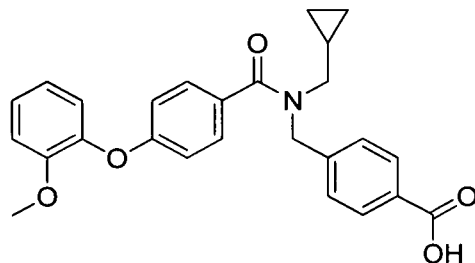


【0227】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C34)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.58-0.97 (m, 6H) 1.80-2.13 (m, 1H) 3.06-3.19 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.68 (s, 2H) 6.77-6.90 (m, 2H) 6.94-7.05 (m, 1H) 7.05-7.13 (m, 1H) 7.16-7.53 (m, 6H) 7.87-7.97 (m, 2H) 12.91 (br s, 1H)

MS ES^+ : 434

實例 31：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

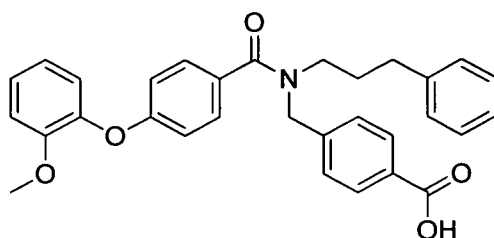


【0228】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C35)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0.14-0.20 (m, 2H) 0.30-0.44 (m, 2H) 0.81-1.03 (m, 1H) 3.15 (br s, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.79 (br s, 2H) 6.78-6.91 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.30-7.50 (m, 4H) 7.87-7.96 (m, 2H) 12.88 (s, 1H)

MS ES^+ : 432

實例 32：4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-(3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

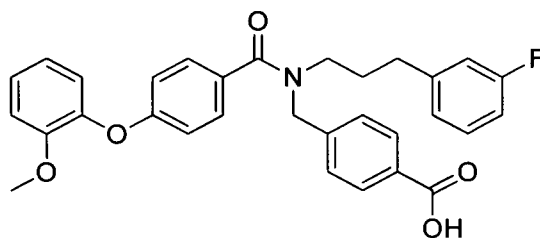


【0229】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C36)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.83 (br s, 2H) 2.40 (br s, 2H) 3.22 (br s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.70 (br s, 2H) 6.77-6.82 (m, 2H) 6.95-7.44 (m, 13H) 7.88-7.93 (m, 2H) 12.89 (s, 1H)

MS ES $^+$: 496

實例 33: 4-((*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

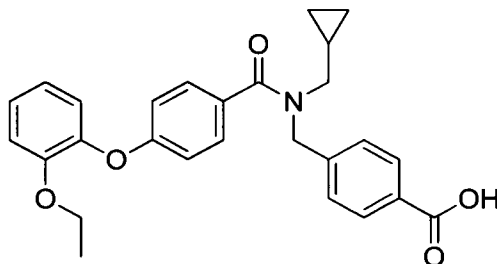


【0230】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C37)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.84 (br s, 2H) 2.42 (br s, 2H) 3.21 (br s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.70 (br s, 2H) 6.76-6.82 (m, 2H) 6.83-7.47 (m, 12H) 7.86-7.94 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 514

實例 34: 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-乙氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

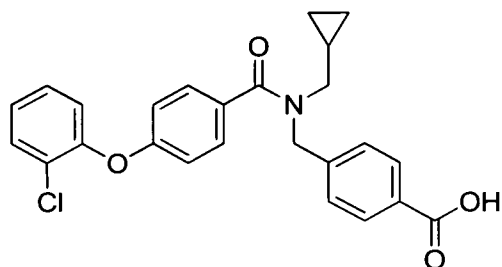


【0231】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C38)製備。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.24-0.60 (m, 4H) 0.69-1.41 (m, 4H) 2.87-3.31 (m, 2H) 3.80-4.15 (m, 2H) 4.76 (br s, 2H) 6.60-7.57 (m, 10H) 7.75-8.00 (m, 2H) 12.86 (br s, 1H)

MS ES⁺: 446

實例 35：4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

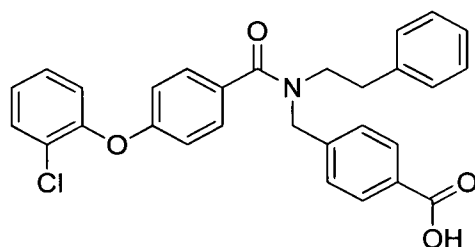


【0232】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C39)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm ppm -0.30-0.23 (m, 2H) 0.23-0.50 (m, 2H) 0.74-1.12 (m, 1H) 2.81-3.41 (m, 2H) 4.79 (br s, 2H) 6.86-7.04 (m, 2H) 7.12-7.66 (m, 8H) 7.84-7.97 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES⁺: 436

實例 36：4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

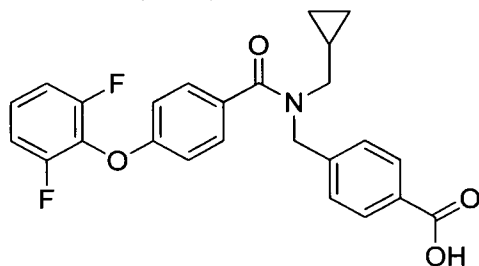


【0233】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.72-2.95 (m, 2H) 3.35-3.60 (m, 2H) 4.41-4.88 (m, 2H) 6.88-7.01 (m, 3H) 7.14-7.54 (m, 11H) 7.58-7.66 (m, 1H) 7.87-7.98 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES⁺: 486

實例 37：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸



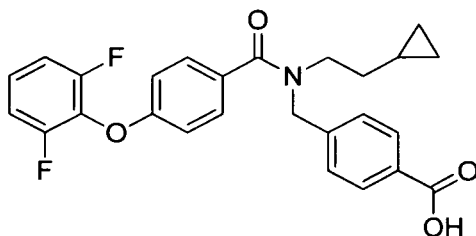
【0234】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C41)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.00 (br s, 2H) 0.38 (br s, 2H) 0.92

(br s, 1H) 3.12 (br s, 2H) 4.80 (br s, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.24-7.56 (m, 7H)
7.84-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 438

實例 38：4-((N-(2-環丙基乙基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

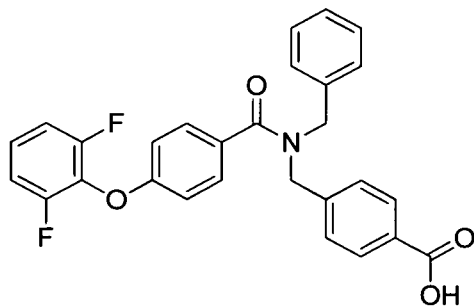


【0235】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C42)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.27-0.10 (m, 2H) 0.18-0.75 (m, 3H) 1.25-1.57 (m, 2H) 3.14-3.47 (m, 2H) 4.52-4.81 (m, 2H) 6.87-7.11 (m, 2H)
7.22-7.56 (m, 7H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 452

實例 39：4-((N-苄基-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

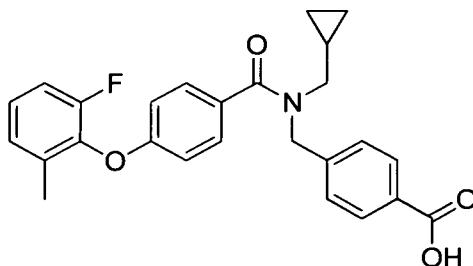


【0236】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C43)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.40-4.68 (m, 4H) 6.95-7.04 (m, 2H)
7.11-7.44 (m, 10H) 7.45-7.55 (m, 2H) 7.86-7.94 (m, 2H)

MS ES⁺: 474

實例 40：4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

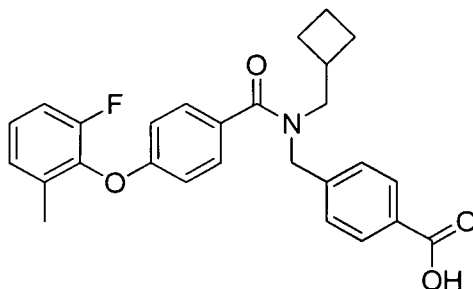


【0237】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C44)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -0.16-0.24 (m, 2H) 0.26-0.48 (m, 2H) 0.77-1.08 (m, 1H) 2.15 (s, 3H) 2.94-3.32 (m, 2H) 4.78 (br s, 2H) 6.88 (br s, 2H) 7.09-7.28 (m, 3H) 7.42 (br s, 4H) 7.85-7.96 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES^+ : 434

實例 41：4-((*N*-(環丁基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

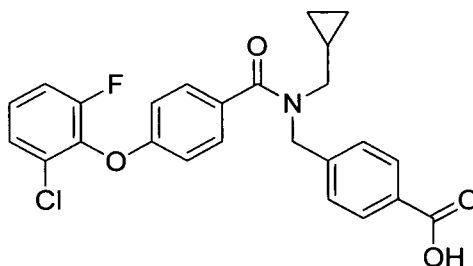


【0238】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C45)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36-2.01 (m, 6H) 2.16 (s, 3H) 3.22-3.42 (m, 3H) 4.64 (br s, 2H) 6.80-6.95 (m, 2H) 7.17-7.29 (m, 3H) 7.32-7.56 (m, 4H) 7.81-8.02 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES^+ : 448

實例 42：4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸



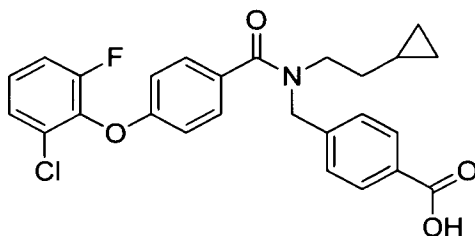
【0239】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C46)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.00 (br s, 2H) 0.38 (br s, 2H) 0.93

(br s, 1H) 3.13 (br s, 2H) 4.80 (br s, 2H) 6.95 (br s, 2H) 7.24-7.60 (m, 7H)
7.86-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 454

實例 43：4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-*N*-(2-環丙基乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

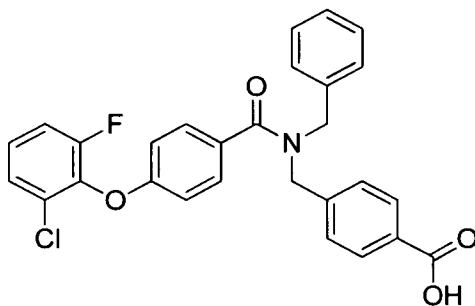


【0240】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C47)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.29-0.77 (m, 5H) 1.23-1.57 (m, 2H) 3.15-3.52 (m, 2H) 4.49-4.84 (m, 2H) 6.95 (m, 2H) 7.21-7.57 (m, 7H)
7.89-7.96 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES⁺: 468

實例 44：4-((*N*-苄基-4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

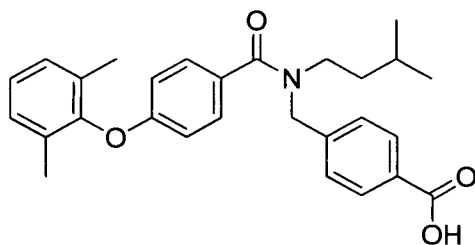


【0241】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C48)製備。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.39-4.70 (m, 4H) 6.87-6.99 (m, 2H)
7.08-7.59 (m, 12H) 7.86-7.95 (m, 2H) 12.97 (br s, 1H)

MS ES⁺: 490

實例 45：4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-*N*-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

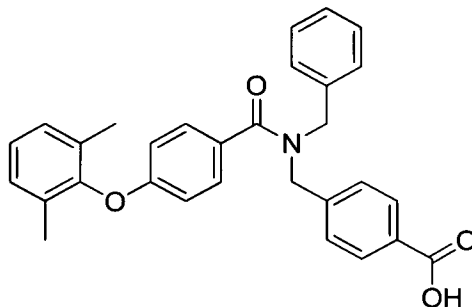


【0242】 使用方法 H2 自母體甲基酯(中間體 C49)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.39-1.61 (m, 9H) 2.06 (s, 6H) 2.75-3.48 (m, 2H) 4.47-4.86 (m, 2H) 6.62-6.89 (m, 2H) 7.05-7.25 (m, 3H) 7.25-7.58 (m, 4H) 7.85-8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES^+ : 446

實例 46：4-((*N*-苄基-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

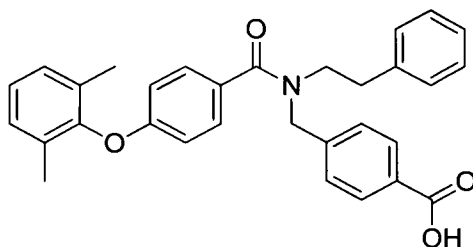


【0243】 使用方法 H2 自母體甲基酯(中間體 C50)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.04 (s, 6H) 4.35-4.79 (m, 4H) 6.68-6.87 (m, 2H) 7.02-7.58 (m, 12H) 7.82-8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES^+ : 466

實例 47：4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

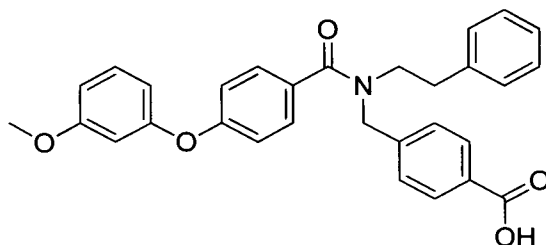


【0244】 使用方法 H2 自母體甲基酯(中間體 C51)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.07 (s, 6H) 2.62-3.04 (m, 2H) 3.10-3.70 (m, 2H) 4.35-4.98 (m, 2H) 6.65-7.63 (m, 14H) 7.85-8.03 (m, 2H)

MS ES^+ : 480

實例 48：4-((4-(3-甲氧基苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

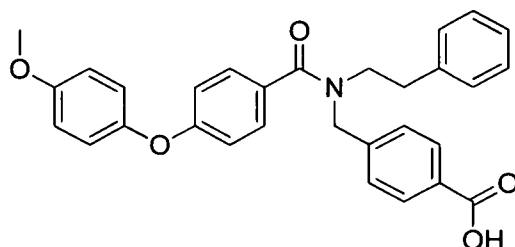


【0245】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C52)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.72-2.95 (m, 2H) 3.35-3.61 (m, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.40-4.88 (m, 2H) 6.54-6.66 (m, 2H) 6.72-6.80 (m, 1H) 6.90-7.11 (m, 3H) 7.13-7.57 (m, 9H) 7.86-8.01 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES^+ : 482

實例 49：4-((4-(4-甲氧基苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

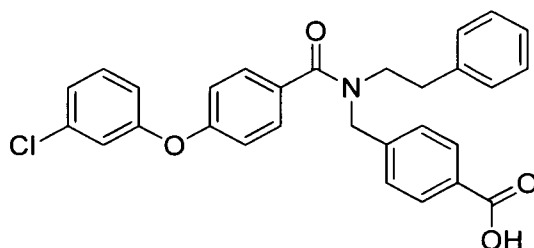


【0246】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C53)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.70-2.96 (m, 2H) 3.35-3.57 (m, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.40-4.87 (m, 2H) 6.85-7.56 (m, 15H) 7.85-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 482

實例 50：4-((4-(3-氯苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

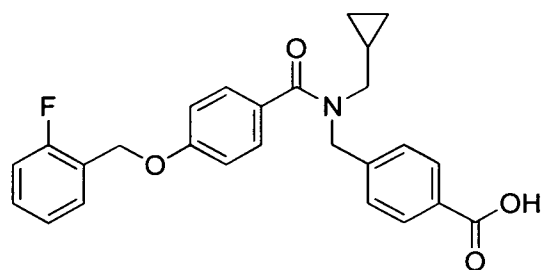


【0247】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C54)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.73-2.98 (m, 2H) 3.36-3.62 (m, 2H) 4.42-4.90 (m, 2H) 6.87-7.57 (m, 15H) 7.93 (br s, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 486

實例 51：4-((*N*-(環丙基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

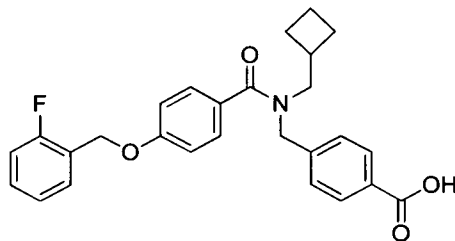


【0248】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C55)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm ppm $-0.22-0.25$ (m, 2H) $0.26-0.47$ (m, 2H) $0.77-1.08$ (m, 1H) $2.73-3.45$ (m, 2H) 4.77 (br s, 2H) 5.15 (s, 2H) $6.98-7.63$ (m, 10H) $7.85-7.97$ (m, 2H) 12.84 (br s, 1H)

MS ES^+ : 434

實例 52 : 4-((*N*-(環丁基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

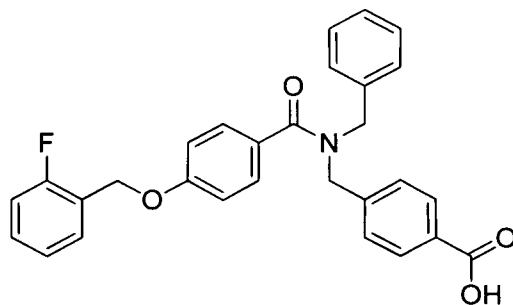


【0249】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C56)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm $1.20-2.20$ (m, 7H) $2.26-2.74$ (m, 2H) 4.64 (s, 2H) 5.18 (s, 2H) $6.97-7.66$ (m, 10H) $7.83-8.07$ (m, 2H) 12.81 (br s, 1H)

MS ES^+ : 448

實例 53 : 4-((*N*-苄基-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

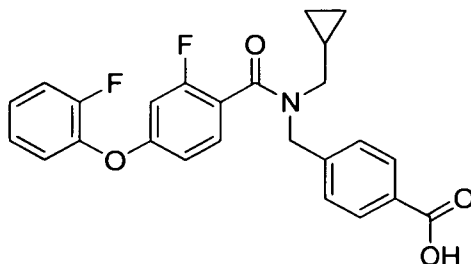


【0250】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C57)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 4.56 (br s, 4H) 5.16 (s, 2H) $7.00-7.61$ (m, 15H) $7.87-7.99$ (m, 2H) 12.92 (br s, 1H)

MS ES^+ : 470

實例 54：4-((*N*-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

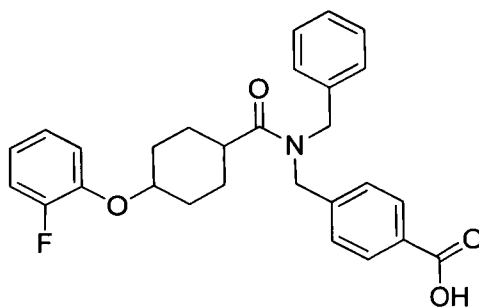


【0251】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C59)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.06-0.28 (m, 2H) 0.31-0.52 (m, 2H) 0.73-1.15 (m, 1H) 2.99-3.41 (m, 2H) 4.55-4.97 (m, 2H) 6.73-7.07 (m, 2H) 7.25-7.56 (m, 7H) 7.86-8.02 (m, 2H) 12.91 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 438

實例 55：4-((*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸(順式環異構物與反式環異構物之約 1:1 混合物)

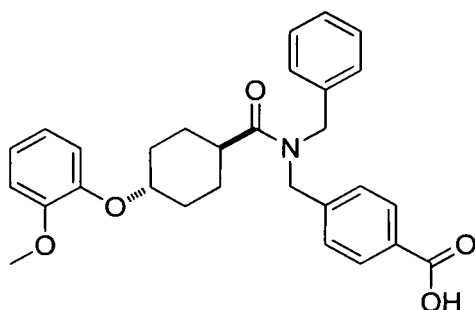


【0252】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C60)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.27-2.13 (m, 8H) 2.61-2.86 (m, 1H) 4.00-4.40 (m, 1H) 4.45-4.73 (m, 4H) 6.88-7.00 (m, 1H) 7.05-7.44 (m, 10H) 7.85-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 462

實例 56：反式-4-((*N*-苄基-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸

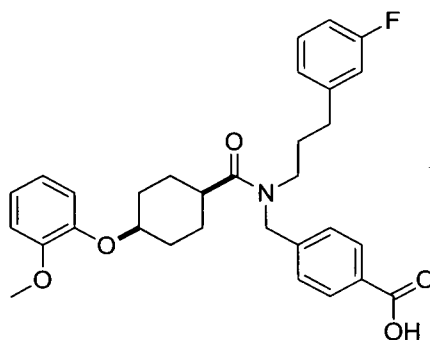


【0253】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C61)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.10-2.11 (m, 8H) 2.57-2.78 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 4.11-4.25 (m, 1H) 4.46-4.74 (m, 4H) 6.81-7.04 (m, 4H) 7.15-7.44 (m, 7H) 7.86-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 474

實例 57: 順式-4-((*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸

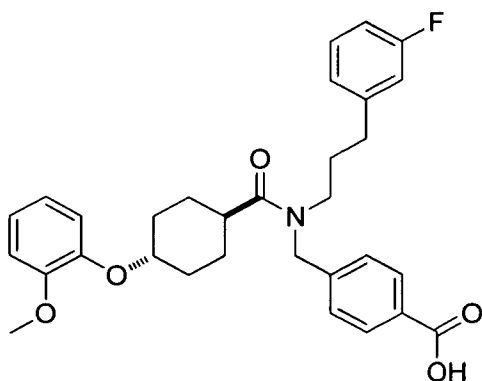


【0254】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C62)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.34-1.98 (m, 10H) 2.39-2.66 (m, 3H) 3.15-3.40 (m, 2H) 3.71-3.87 (m, 3H) 4.37-4.51 (m, 1H) 4.52-4.78 (m, 2H) 6.79-7.12 (m, 7H) 7.19-7.39 (m, 3H) 7.82-8.01 (m, 2H) 12.80 (br s, 1H)

MS ES^+ : 520

實例 58: 反式-4-((*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸

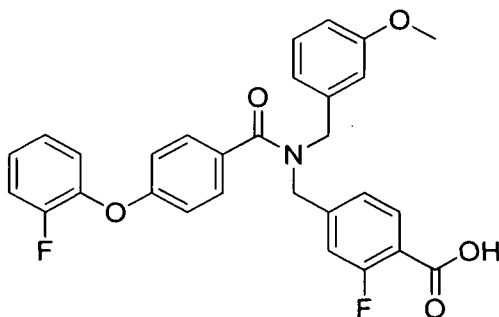


【0255】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C63)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.19-2.13 (m, 10H) 2.36-2.65 (m, 3H) 3.15-3.49 (m, 2H) 3.67-3.81 (m, 3H) 4.09-4.24 (m, 1H) 4.51-4.78 (m, 2H) 6.79-7.10 (m, 7H) 7.18-7.40 (m, 3H) 7.81-8.00 (m, 2H) 12.86 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 520

實例 59：2-氟-4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

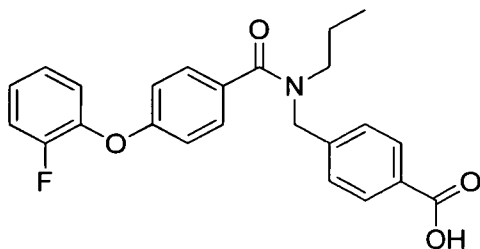


【0256】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C64)製備。

^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ ppm 3.79 (s, 3H) 4.34-4.91 (m, 4H) 6.57-7.34 (m, 12H) 7.34-7.61 (m, 2H) 7.90-8.07 (m, 1H)

MS ES $^+$: 504

實例 60：4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

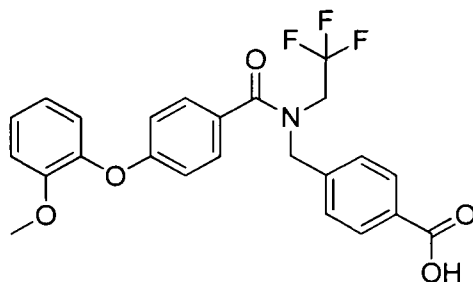


【0257】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C25a)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.65-1.06 (m, 3H) 1.48-1.79 (m, 2H) 3.11-3.52 (m, 2H), 4.56-4.85 (m, 2H) 6.87-7.52 (m, 10H) 8.06-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 408

實例 61 : 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

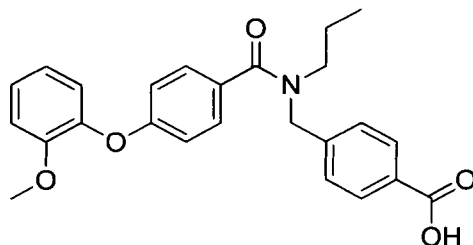


【0258】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40a)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.79 (s, 3H) 3.84-4.12 (m, 2H) 4.77-4.95 (m, 2H) 6.85-7.47 (m, 10H) 8.03-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 460

實例 62 : 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

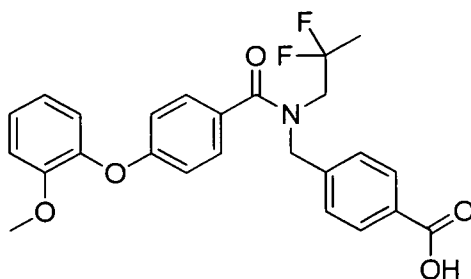


【0259】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40b)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.65-1.05 (m, 3H) 1.41-1.78 (m, 2H) 3.12-3.52 (m, 2H), 3.80 (s, 3H) 4.55-4.87 (m, 2H) 6.81-7.51 (m, 10H) 8.04-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 420

實例 63 : 4-((*N*-(2,2-二氟丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

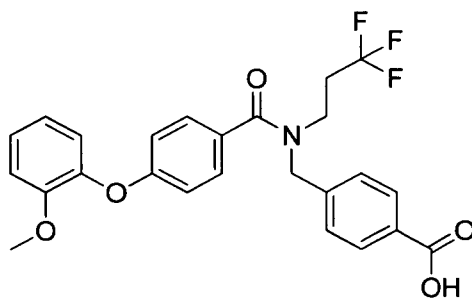


【0260】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40c)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.32-1.84 (m, 3H) 3.45-4.02 (m, 5H) 4.65-5.06 (m, 2H) 6.79-7.50 (m, 10H) 7.99-8.15 (m, 2H)

MS ES^+ : 456

實例 64：4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-(3,3,3-三氟丙基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

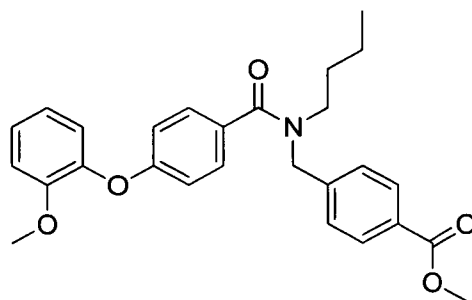


【0261】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40d)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35-2.67 (m, 2H) 3.50-3.69 (m, 5H) 4.58-4.81 (m, 2H) 6.80-7.48 (m, 10H) 8.06-8.14 (m, 2H)

MS ES^+ : 474

實例 65：4-((*N*-丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

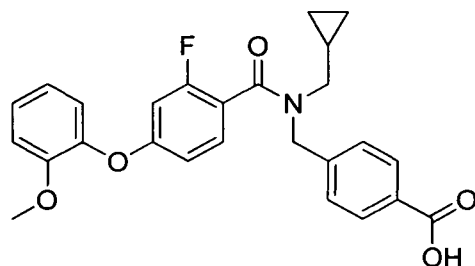


【0262】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40e)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.67-1.01 (m, 3H) 1.01-1.74 (m, 4H) 3.11-3.56 (m, 2H) 4.56-4.90 (m, 2H) 6.80-7.58 (m, 10H) 8.03-8.14 (m, 2H)

MS ES^+ : 434

實例 66: 4-((N-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

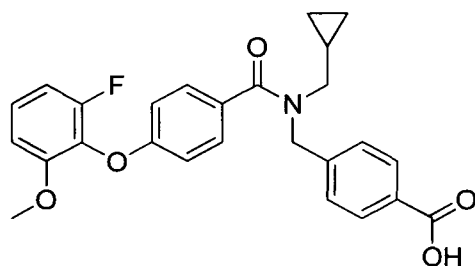


【0263】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C65)製備。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.06-0.29 (m, 2H) 0.30-0.53 (m, 2H) 0.78-1.16 (m, 1H) 2.98-3.45 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.57-4.98 (m, 2H) 6.59-6.87 (m, 2H) 6.98-7.51 (m, 7H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 450

實例 67: 4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

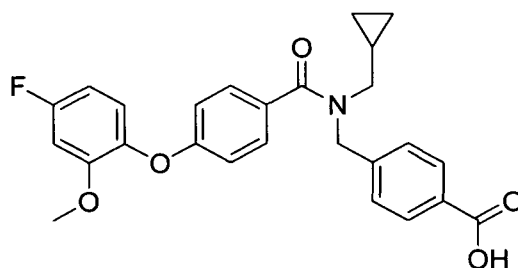


【0264】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C66)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm -0.10-0.28 (m, 2H) 0.37-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 2.98-3.50 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.68-5.05 (m, 2H) 6.69-7.50 (m, 9H) 8.02-8.11 (m, 2H)

MS ES $^+$: 450

實例 68: 4-((N-(環丙基甲基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

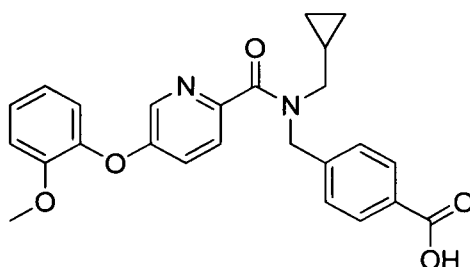


【0265】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C67)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.09 - 0.29 (m, 2H) 0.44 - 0.58 (m, 2H) 0.78 - 1.17 (m, 1H) 3.01 - 3.55 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.70 - 5.05 (m, 2H) 6.70 - 7.52 (m, 9H) 8.03 - 8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 450

實例 69 : 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸

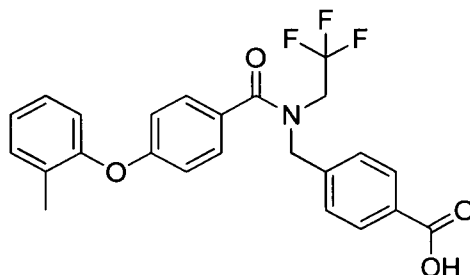


【0266】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C68)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.08 - 0.68 (m, 4H) 0.85 - 1.33 (m, 1H) 3.16 - 3.56 (m, 2H) 3.61 - 4.04 (m, 3H) 4.78 - 5.19 (m, 2H) 6.80 - 8.55 (m, 11H)

MS ES^+ : 433

實例 70 : 4-((4-(鄰甲苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

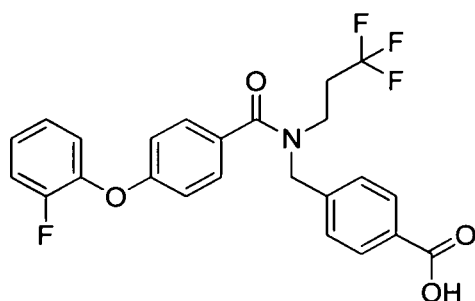


【0267】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40f)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.18 (s, 3H) 4.02 (br s, 2H) 4.85 (br s, 2H) 6.81 - 7.58 (m, 10H) 8.00 - 8.20 (m, 2H)

MS ES^+ : 444

實例 71 : 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3,3,3-三氟丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

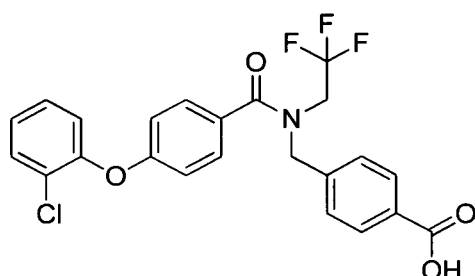


【0268】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C25b)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.35-2.65 (m, 2H) 3.53-3.68 (m, 2H)
4.60-4.78 (m, 2H) 6.88-7.45 (m, 10H) 8.06-8.13 (m, 2H)

MS ES^+ : 462

實例 72：4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

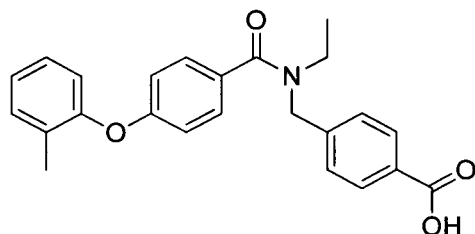


【0269】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40g)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.81-4.18 (m, 2H) 4.84 (br s, 2H)
6.88-7.57 (m, 10H) 8.01-8.16 (m, 2H)

MS ES^+ : 464

實例 73：4-((*N*-乙基-4-(*鄰*-甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

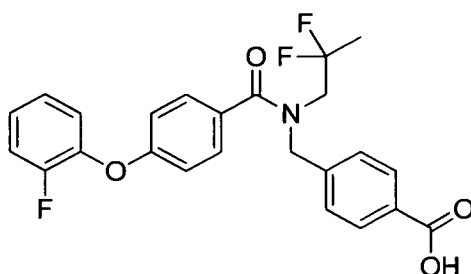


【0270】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40h)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.92-1.12 (m, 3H) 2.11 (s, 3H)
3.08-3.40 (m, 2H) 4.46-4.78 (m, 2H) 6.74-7.50 (m, 10H) 7.82-7.93 (m, 2H)

MS ES^+ : 390

實例 74：4-((*N*-(2,2-二氟丙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

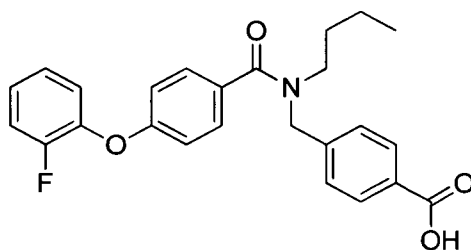


【0271】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C25c)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.24-1.92 (m, 3H) 3.36-4.08 (m, 2H)
4.57-5.13 (m, 2H) 6.79-7.58 (m, 10H) 7.90-8.20 (m, 2H)

MS ES^+ : 444

實例 75：4-((*N*-丁基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

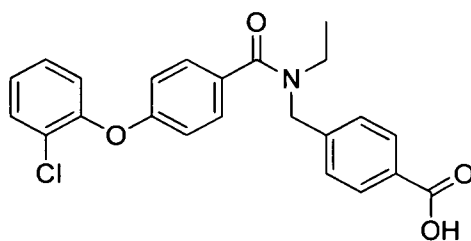


【0272】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C25d)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.66-1.77 (m, 7H) 3.08-3.57 (m, 2H)
4.49-4.93 (m, 2H) 6.81-7.57 (m, 10H) 8.04-8.18 (m, 2H)

MS ES^+ : 422

實例 76：4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

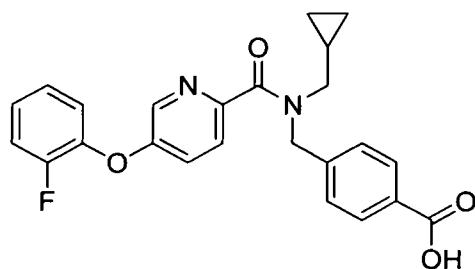


【0273】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40i)製備。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.78-1.23 (m, 3H) 2.98-3.65 (m, 2H)
4.40-4.82 (m, 2H) 6.70-7.70 (m, 10H) 7.77-8.01 (m, 2H)

MS ES^+ : 410

實例 77：4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸

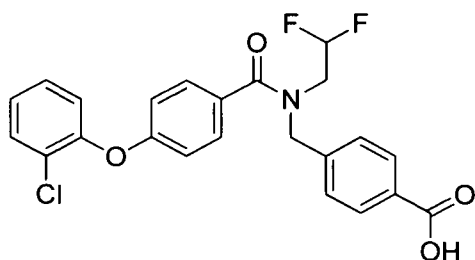


【0274】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C69)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.06-0.25 (m, 2H) 0.38-0.56 (m, 2H) 0.77-1.33 (m, 1H) 3.27-3.40 (m, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.07-8.44 (m, 11H)

MS ES^+ : 421

實例 78 : 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(2,2-二氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

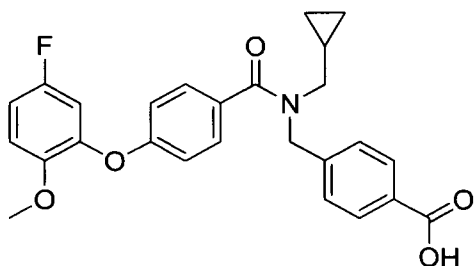


【0275】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C40j)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.59-3.81 (m, 2H) 4.80 (br s, 2H) 5.05-6.40 (m, 1H) 6.81-7.53 (m, 10H) 8.04-8.17 (m, 2H)

MS ES^+ : 446

實例 79 : 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

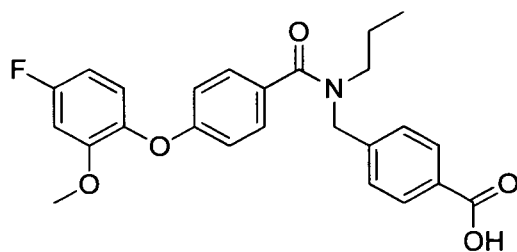


【0276】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C67b)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.12-0.32 (m, 2H) 0.41-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 3.02-3.52 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.68-5.08 (m, 2H) 6.69-7.08 (m, 5H) 7.19-7.58 (m, 4H) 8.04-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 450

實例 80 : 4-((4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸 5

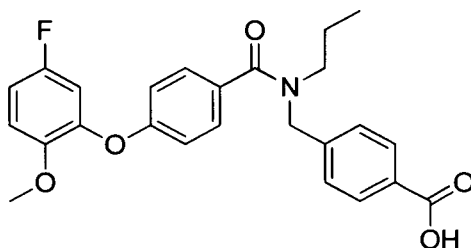


【0277】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C67a)製備。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.65-1.08 (m, 3H) 1.47-1.74 (m, 2H) 3.10-3.50 (m, 2H), 3.77 (s, 3H) 4.55-4.98 (m, 2H) 6.58-7.58 (m, 9H) 7.90-8.23 (m, 2H)

MS ES^+ : 438

實例 81 : 4-((4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

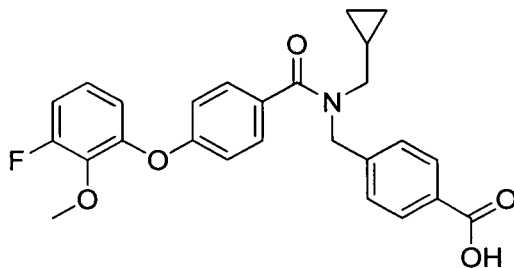


【0278】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C67c)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.65-1.12 (m, 3H) 1.40-1.84 (m, 2H) 3.03-3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) 4.48-5.01 (m, 2H) 6.67-7.12 (m, 5H) 7.20-7.67 (m, 4H) 8.00-8.22 (m, 2H)

MS ES^+ : 438

實例 82 : 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸

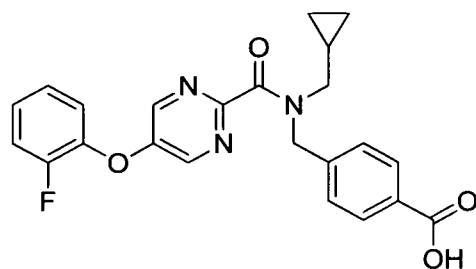


【0279】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C67d)製備。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.09-0.27 (m, 2H) 0.42-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 3.03-3.55 (m, 2H) 3.86 (s, 3H) 4.70-5.08 (m, 2H) 6.72-6.87 (m, 1H) 6.87-7.08 (m, 4H) 7.22-7.58 (m, 4H) 8.03-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 450

實例 83 : 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸

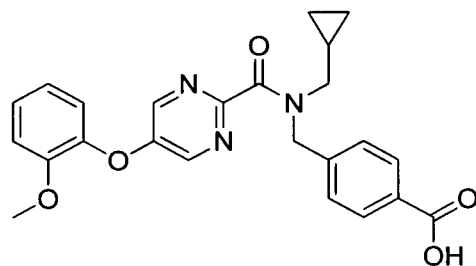


【0280】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C72)製備。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.06-0.20 (m, 2H) 0.38-0.57 (m, 2H) 0.91-1.14 (m, 1H) 3.01-3.43 (m, 2H) 4.64-5.06 (m, 2H), 7.12-7.33 (m, 4H) 7.40-7.53 (m, 2H) 8.01-8.10 (m, 2H) 8.38-8.57 (m, 2H)

MS ES⁺: 422

實例 84 : 4-((*N*-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸

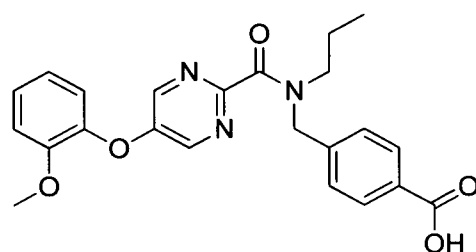


【0281】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C73)製備。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ -0.12-0.20 (m, 2H) 0.26-0.42 (m, 2H) 0.76-1.12 (m, 1H) 2.82-3.30 (m, 2H) 3.68-3.76 (m, 3H) 4.35-4.79 (m, 2H), 6.95-7.34 (m, 6H) 7.69-7.82 (m, 2H) 8.39-8.49 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

實例 85 : 4-((5-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-丙基嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸



【0282】 使用方法 H1 自母體甲基酯(中間體 C74)製備。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.63-0.99 (m, 3H) 1.48-1.77 (m, 2H) 3.03-3.50 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 3H) 4.49-4.93 (m, 2H) 6.93-7.53 (m, 6H) 7.96-8.14 (m, 2H) 8.28-8.52

MS ES⁺: 422

3. 本發明化合物之生物功效

活體外 LPA5 受體分析

【0283】 LPA5 受體經其配體油醯基-L-α-溶血磷脂酸(LPA)銜接導致細胞內儲存之鈣釋放至細胞質中，該釋放係經由 Gq 驅動之三磷酸肌醇(IP3)含量之增加介導。Gq 係活化磷脂酶 C 之異源三聚體 G 蛋白次單元。

【0284】 藉由在不同測試化合物存在下以 LPA 刺激細胞來分析測試化合物阻止 LPA 驅動之儲存鈣自表現人類 LPA5 受體之 RH7777 細胞之細胞內釋放的能力以量測測試化合物之拮抗作用，即活體外活性。

【0285】 對聚-D-離胺酸塗覆之黑色透明底 384 孔板(Corning)中之每個分析孔均分配普通培養基(最小必須培養基(Minimal Essential Media)、10%胎牛血清)中之近似 10,000 個細胞。使細胞在室溫下沈降三十分鐘，隨後在 37°C、5% CO₂ 下培育過夜。分配後十六至二十小時，藉由以含有 1.25 mM 丙磺舒及 1 x Calcium 5 Reagent (Molecular Devices)之分析緩衝液(1 x Hanks 緩衝鹽水、25 mM HEPES、0.1% w/v 無脂肪酸 BSA (牛血清白蛋白)，pH 7.4)替代培養基來使細胞負載鈣敏螢光染料。將細胞在 37°C 下培育一小時以允許染料吸收。

【0286】 為測試拮抗劑活性，將最終濃度範圍介於 0.32 nM - 10 μM 之間之測試化合物(於分析緩衝液中稀釋)添加至分析孔中且使其培育十五分鐘。以測試化合物培育後，將分析板置於 FLIPR Tetra 系統(Molecular Devices)中且添加 LPA (於分析緩衝液中稀釋)以產生等效於其經測定之抗 LPA5 受體之 EC₉₀ 的最終濃度。藉由量測染料經激發(在 470-495 nM 內)後之螢光(在 515-575 nM 內)之變化來測定細胞內鈣含量之配體依賴性變化。來自不含測試化合物之對照孔之讀數使得能夠使用 4-參數曲線擬合演算法繪製抑制百分比曲線及計算各化合物之 IC₅₀ 值。

結果

實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)	實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)
		1	840
2	690	3	43
4	63	5	16
6	24	7	31
8	32	9	15
10	48	11	6
12	9	13	3
14	2	15	120
16	1	17	1
18	2	19	9
20	40	21	11
22	24	23	44
24	7	25	29
26	260	27	200
28	45	29	43
30	12	31	5
32	0.4	33	0.4
34	460	35	7
36	24	37	28
38	140	39	11
40	31	41	89
42	17	43	58
44	11	45	99
46	17	47	11
48	3300	49	4600
50	3600	51	53
52	370	53	58
54	26	55	690
56	180	57	410

1
1
2
3

實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)	實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)
58	32	59	6
60	60	61	8
62	9	63	10
64	7	65	4
66	5	67	5
68	10	69	8
70	140	71	83
72	42	73	890
74	98	75	22
76	140	77	74
78	170	79	68
80	45	83	350
84	91	85	120

活體內法尼基焦磷酸誘發之發炎模型

【0287】 法尼基焦磷酸(FPP)係LPA5受體之內源性配體，且經報導活體外EC₅₀為49 nM且比對其他LPA受體之選擇性高3倍(Williams等人(2009), 「Unique Ligand Selectivity of the GPR92/LPA5 Lysophosphatidate Receptor Indicates Role in Human Platelet Activation」, J Biol. Chem., 284(25):17304-17319)。FPP誘發之痛覺過敏模型係藥效動力學大鼠模型，其涉及藉由將FPP (LPA5受體之一種促效劑)注射至後肢足底表面中來誘發疼痛。以LPA5受體拮抗劑進行預處理來阻止FPP誘發之痛覺過敏。

【0288】 在成年雄性大鼠中，藉由按照Randall-Selitto法評估對施加於後肢之疼痛擠壓刺激之縮回臨限值而獲取基線量測值(Randall及Selitto (1957), 「A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue」, Arch Int Pharmacodyn Ther., 111(4):409-19)。然後經30至120分鐘對該等動物投予經腹腔內(ip)或經口(po)劑量之測試化合物或媒介物，隨後在足底內注射FPP (在32 nM時為100 μL)或鹽水媒介物。在注射FPP後30及90分鐘在同側爪子中再評估縮回反應。

結果

實例化合物編號	途徑	活體內功效（最低有效劑量(MED)mg/kg）
3	po	≤ 10
4	po	≤ 10
4	ip	1
5	po	≤ 10
5	ip	0.3
8	po	100
11	po	≤ 10
24	po	30
29	po	3
31	po	1
40	po	60

活體外 LPA1 受體分析

【0289】 LPA1 受體經其配體油醯基-L- α -溶血磷脂酸(LPA)銜接導致細胞內儲存之鈣釋放至細胞質中，該釋放係經由 Gq 驅動之三磷酸肌醇(IP3)含量之增加介導。Gq 係活化磷脂酶 C 之異源三聚體 G 蛋白次單元。

【0290】 藉由在不同測試化合物存在下以 LPA 刺激細胞來分析測試化合物阻止 LPA 驅動之儲存鈣自表現人類 LPA1 受體之 RH7777 細胞之細胞內釋放的能力以量測測試化合物之拮抗作用，即活體外活性。

【0291】 對膠原塗覆之黑色透明底 384 孔板(Beckton Dickinson)中之每個分析孔均分配普通培養基(達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Media)、10%胎牛血清)中之近似 10,000 個細胞。使細胞在室溫下沈降三十分鐘，隨後在 37°C、5% CO₂ 下培育過夜。分配後十六至二十小時，藉由以含有 1.25 mM 丙磺舒及 1 x Calcium 5 Reagent (Molecular Devices)之分析緩衝液(1 x Hanks 緩衝鹽水、25 mM HEPES、0.1% w/v 無脂脂肪酸 BSA (牛血清白蛋白)，pH 7.4)替代培養基來使細胞負載鈣敏螢光染料。將細胞在 37°C 下培育一小時以允許染料吸收。

【0292】 為測試拮抗劑活性，將最終濃度範圍介於 0.32 nM - 10 μM 之間之測試化合物(於分析緩衝液中稀釋)添加至分析孔中且使其培育二十五分鐘。以測試化合物培育後，將分析板置於 FLIPR Tetra 系統(Molecular Devices)中且添加 LPA (於分析緩衝液中稀釋)以產生等效於其經測定之抗 LPA1 受體之 EC₈₀ 的最終濃度。藉由量測染料經激發(在 470-495 nM 內)後之螢光(在 515-575 nM 內)之變化來測定細胞內鈣含量之配體依賴性變化。來自不含測試化合物之對照孔之讀數使得能夠使用 4-參數曲線擬合演算法繪製抑制百分比曲線及計算各化合物之 IC₅₀ 值。

實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)	實例編號	平均 IC ₅₀ (nM)
3	35	4	49
5	46	8	46
11	6	13	4
14	2	17	0.4
18	1	19	7
20	12	22	30
24	11	25	14
28	46	29	34
30	12	31	4
32	2	33	0.3
36	24	37	25
38	36	40	160
45	75	46	19
47	22	54	27
58	17		
60	33	61	4
62	5	63	7
64	9	65	5
66	7	67	7
68	13	69	12
70	47	71	59
72	29	73	120
74	40	75	31
76	130	77	86
78	390	79	94
80	110	83	540
84	170	85	180

活體內博來黴素誘發之硬皮症模型

實驗概述

【0293】 將 8-10 週齡成年雄性 C57BL/6 小鼠分配至各組中且使其適應一週。在第-1 天，對動物之背部皮膚剃毛。自第 0 天起，對動物投予 100 μ l 1 mg/ml 硫酸博來黴素於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之溶液，此藉由真皮內注射於剃毛皮膚中而達成。每隔一天在一平方公分區域內重複注射達四週。對具十隻動物的組(對照組)注射相同體積之 PBS。根據下表中所示投予方案予以治療。在第 0 天在實驗開始時對動物稱重且然後在整個研究中每週兩次稱重。在實驗結束時(在第 28 天)，對動物進行挑選且獲取背部皮膚之樣本以供進一步分析。所有組均 n=10；媒介物係蒸餾水且對於灌胃口服(p.o.)，投予體積為 10 ml/kg；對於局部施用，投予體積為 25 μ l。

組	物質	劑量	途徑	投予頻率	皮膚致敏
1	媒介物	n/a	p.o.	BID，第 0 天至第 28 天	PBS，i.d.，QAD，第 0 天至第 28 天
2	媒介物	n/a	p.o.	BID，第 0 天至第 28 天	博來黴素，i.d.，QAD，第 0 天至第 28 天
3	甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate)	150 mg/kg	p.o.	BID，第 0 天至第 28 天	
4	實例 5 之化合物	30 mg/kg	p.o.	BID，第 0 天至第 28 天	
5	實例 5 之化合物	30 mg/kg	p.o.	BID，第 14 天至第 28 天	
6	「Protopic」(商標)	0.1%	局部	BID，第 0 天至第 28 天	
7	倍他米松(Betamethasone)	0.1%	局部	BID，第 0 天至第 9 天 SID，第 10 天至第 28 天	

結果

【0294】 將體重連同均值標準誤差(SEM)一起製圖；使皮膚樣本(對每只動物鑽取兩個活檢物，各活檢物之直徑均為 4 mm)水解且自使用連續流動分析儀以半自動方法進行之分析確定樣本之羧脯胺酸含量。自動分析儀讀數係針對所計算之羧基脯胺酸標準物及膠原含量進行校準。在實例 5 之化合物治療組中觀察到之體重減輕與在媒介物治療組中觀察到之體重減輕沒有差別。配以博來黴素治療時觀察到一定程度的體重減輕即<10%。與對照(鹽水注射)組相比，博來黴素之投予誘導皮膚膠原含量之高度顯著增加(p

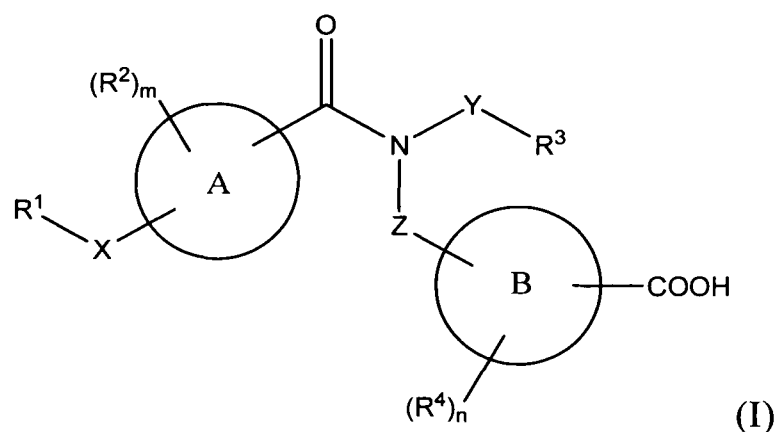
< 0.01)。與媒介物治療組相比，伊馬替尼及 0.1%倍他米松誘導皮膚膠原含量之非顯著降低。與媒介物治療組相比，自第 0 天及自第 14 天投予之實例 5 之化合物誘導皮膚膠原含量之顯著降低($p < 0.05$)。與媒介物治療組相比，0.1% Protopic 誘導皮膚膠原含量之高度顯著降低($p < 0.001$)。因此，實例 5 之化合物在活體內博來黴素誘發之硬皮症模型中展現抗纖維化作用，如藉由膠原皮膚含量所量測。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物



其中

R^1 表示經至少一個取代基取代之 C_5 - C_{10} 芳基，該至少一個取代基選自鹵素、氰基、硝基、羧基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基胺基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 $-NR^5R^6$ 、 C_3 - C_6 環烷基胺基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基胺基、磺醯胺基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基胺基、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 C_1 - C_6 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素、羥基、羧基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基取代，以及可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-至 6-員環，該環自身視情況經至少一個選自鹵素、羥基、側氧基、羧基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基及 C_1 - C_6 羥烷基之取代基取代；

X 表示氧原子或基團 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}CH_2-$ 、 $-CHF-$ 或 $-CF_2-$ ；

m 為 0、1 或 2；

各 R^2 獨立地表示鹵素原子或羥基、 C_1 - C_6 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_6 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 $NR^{15}R^{16}$ 基團；

Y 表示 CR^9R^{10} ，其中 R^9 及 R^{10} 各自獨立地表示氫原子或甲基；

R^3 表示 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，前述基團中每一者皆視情況經至少一個選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、羥基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_5 - C_6 芳氧基、 C_5 - C_6 芳基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰

基、C₁-C₆ 烷氧基羰基胺基、C₁-C₆ 烷氧基羰氧基、C₁-C₆ 鹵代烷基、C₁-C₆ 鹵代烷氧基、-NR¹³R¹⁴、C₃-C₆ 環烷基胺基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羰氧基、C₁-C₆ 烷基羰基胺基、磺醯胺基、C₁-C₆ 烷基磺醯基、C₁-C₆ 烷基磺醯基胺基、C₁-C₆ 烷基及可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 3-至 10-員環系統，該環系統自身視情況經至少一個選自鹵素、羥基、側氧基、羧基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基及 C₁-C₆ 羥烷基之取代基取代；

Z 表示 CR¹¹R¹²，其中 R¹¹ 及 R¹² 各自獨立地表示氫原子或甲基，但不能同時均表示甲基；

n 為 0、1 或 2；

各 R⁴ 獨立地表示鹵素原子或羥基、C₁-C₆ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₆ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 NR¹⁸R¹⁹ 基團；

R⁵ 及 R⁶ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R⁵ 及 R⁶ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R⁷ 及 R⁸ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R⁷ 及 R⁸ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R¹³ 及 R¹⁴ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R¹³ 及 R¹⁴ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R¹⁵ 及 R¹⁶ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R¹⁵ 及 R¹⁶ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；

R¹⁷ 表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基；

R¹⁸ 及 R¹⁹ 各自獨立地表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，或 R¹⁸ 及 R¹⁹ 連同其所連接之氮原子一起形成 4-至 7-員飽和雜環；且

環 A 及環 B 各自獨立地表示可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 5-至 10-員環系統；

或其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 表示經一個或兩個取代基取代之 C₅-C₁₀ 芳基，該一個或兩個取代基獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₂ 烷氧基及 C₁-C₂ 烷基，該烷基又可視情況經至少一個鹵素原子取代。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物，其中 X 表示氧原子或 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之化合物，其中 m 為 0，或者 m 為 1 或 2，且各 R^2 獨立地表示鹵素原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物，其中 Y 表示 CH_2 。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中 R^3 表示視情況經一或多個如申請專利範圍第 1 項中所定義之取代基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之化合物，其中 R^3 表示視情況經一或多個如申請專利範圍第 1 項中所定義之取代基取代之飽和或不飽和 3-至 6-員烴基環系統。
8. 如申請專利範圍第 6 項或第 7 項之化合物，其中該等可選取代基係選自氟、氯、羥基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基、苯氧基、苄氧基、三氟甲基、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基及可包含至少一個選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和 3-、4-、5-或 6-員環系統，該環系統自身視情況經至少一個選自鹵素、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷氧基之取代基取代。
9. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 Z 表示 CH_2 。
10. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 n 為 0，或者 n 為 1，且 R^4 表示鹵素原子或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基。
11. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中環 A 及環 B 係獨立地選自環戊基、環己基、環戊烯基、環己烯基、苯基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基)、四氫呋喃基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并噁唑基、喹啉基、噁唑基、噻二唑基(例如 1,2,3-噻二唑基)、2,3-二氫苯并呋喃基、四氫哌喃基、吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啉基、吡嗪基、噻唑啉基、二氫茛基、噻吩基、異噁唑基、噻嗪基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、異呋喃基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基及吡啉基。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之化合物，其中環 A 及環 B 各自表示苯基。

13. 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

- 4-((*N*-乙基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(2,2-二氟乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-異丁基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(環丁基甲基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-((3-甲氧基環丁基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(2-環丙基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(2-環丁基乙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(2-氟苄基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(4-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-苄乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-(2-氟苯基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-((反式-2-苯基環丙基)甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- (*S*)-4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- (*R*)-4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(2-羥基-3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((4-(2-氟苯氧基)-*N*-(4-苯基丁基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(鄰甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-(環丁基甲基)-4-(鄰甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-苄基-4-(鄰甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-苄乙基-4-(鄰甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-苄乙基-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-苄基-4-(2-氰基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
- 4-((*N*-乙基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((*N*-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-異丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-*N*-(3-苯基丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-乙氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(2-環丙基乙基)-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-苄基-4-(2,6-二氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丁基甲基)-4-(2-氟-6-甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-*N*-(環丙基甲基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2-氯-6-氟苯氧基)-*N*-(2-環丙基乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-苄基-4-(2-氯-6-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-*N*-異戊基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-苄基-4-(2,6-二甲基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(2,6-二甲基苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(3-甲氧基苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(4-甲氧基苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((4-(3-氯苯氧基)-*N*-苄基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丁基甲基)-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-苄基-4-((2-氟苄基)氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 4-((*N*-苄基-4-(2-氟苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 反式-4-((*N*-苄基-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸，
 順式-4-((*N*-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲
 基)苯甲酸，

反式-4-((N-(3-(3-氟苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)環己烷甲醯胺基)甲基)苯甲酸

2-氟-4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氟苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(2,2-二氟丙基)-4-(2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-丁基-4-(2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-2-氟-4-(2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(2-氟-6-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(~~鄰~~甲苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氟苯氧基)-N-(3,3,3-三氟丙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯苯氧基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-乙基-4-(~~鄰~~甲苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(2,2-二氟丙基)-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-丁基-4-(2-氟苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯苯氧基)-N-乙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)吡啶甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(2-氯苯氧基)-N-(2,2-二氟乙基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(4-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((4-(5-氟-2-甲氧基苯氧基)-N-丙基苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-4-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)苯甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

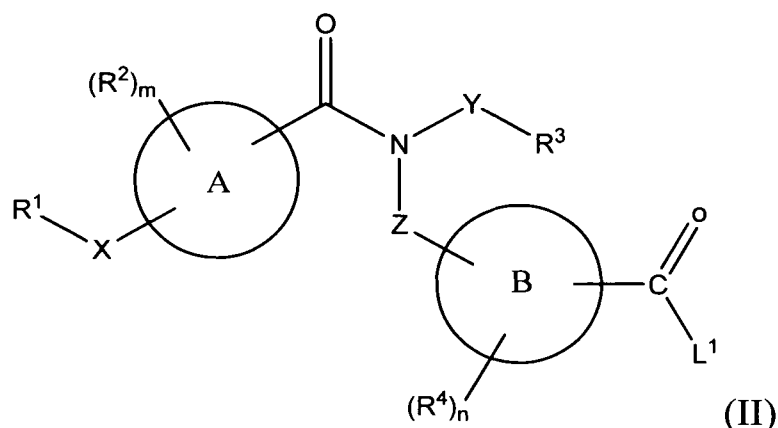
4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-氟苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((N-(環丙基甲基)-5-(2-甲氧基苯氧基)嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

4-((5-(2-甲氧基苯氧基)-N-丙基嘧啶-2-甲醯胺基)甲基)苯甲酸，

及其醫藥學上可接受之鹽。

14. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之方法，其包括在適合之鹼存在下水解式(II)化合物



其中 L^1 表示離去基且 R^1 、 X 、 m 、 R^2 、 Y 、 R^3 、 Z 、 n 、 R^4 、 A 及 B 係如式(I)中所定義；

及此後視情況進行以下程序中之一或多者：

- 將一種式(I)化合物轉化成另一種式(I)化合物
 - 去除任何保護基
 - 形成醫藥學上可接受之鹽。
15. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，結合醫藥學上可接受之佐劑、稀釋劑或載劑、及視情況一或多種其他治療劑。
16. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療其發生或症狀與 LPAR5 活性有關之病況。
17. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療其發生或症狀與 LPAR1 活性有關之病況。
18. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療疼痛病症、動脈粥樣硬化或纖維化。