



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I849152 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 21 日

(21) 申請案號：109120910

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 19 日

(51) Int. Cl. : C07D261/08 (2006.01)

(30) 優先權：2019/06/19 歐洲專利局 19181262.7

(71) 申請人：丹麥商 NMD 製藥股份有限公司 (丹麥) NMD PHARMA A/S (DK)  
丹麥(72) 發明人：凱利 尼可拉斯 KELLY, NICHOLAS (DK)；麥肯齊 麥可 J MCKENZIE,  
MICHAEL JOHN (GB)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

(56) 參考文獻：

WO 2004/089885A1

WO 2006/037982A2

WO 2007/062773A1

期刊 IRO SHOEI ET AL "A Simple Synthetic Method of trans-5-Aryl and 5-Cyclopropyl Derivatives of 2-Isloxazolin-4-ol via Intramolecular Ring Opening of alpha, beta-Epoxy Ketone Oximes" BULL. CHEM. SOC. JPN., 63 1 September 1990 pages 2739 - 2741

期刊 ROTH H J ET AL: "Zur Kondensation von Chalkonoxiden mit Hydroxylamin", ARCHIV DER PHARMAZIE, vol. 294, no. 12 1 January 1961 pages 769 - 774

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：3 共 50 頁

(54) 名稱

ClC-1 氯離子通道抑制劑之製備方法

(57) 摘要

本發明係關於一種改良的用於製造作為 ClC-1 氯離子通道抑制劑之化合物的化學方法。

This disclosure relates to an improved chemical process for making compounds which are ClC-1 chloride channel inhibitors.



公告本

I849152

【發明摘要】

【中文發明名稱】 CIC-1 氯離子通道抑制劑之製備方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PREPARATION OF CLC-1 CHLORIDE CHANNEL INHIBITORS

【中文】

本發明係關於一種改良的用於製造作為 CIC-1 氯離子通道抑制劑之化合物的化學方法。

【英文】

This disclosure relates to an improved chemical process for making compounds which are CIC-1 chloride channel inhibitors.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 CIC-1 氯離子通道抑制劑之製備方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PREPARATION OF CLC-1 CHLORIDE CHANNEL INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於合成 CIC-1 氯離子通道抑制劑之新穎化學方法。

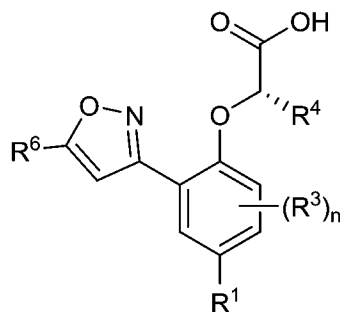
【先前技術】

【0002】 本發明係關於用於製造作為 CIC-1 氯離子通道抑制劑之化合物的化學方法。如 WO 2016/202341 中所述，CIC-1 氯離子通道抑制劑可用於治療神經肌肉病症，諸如重症肌無力及 ALS，或逆轉及/或改善神經肌肉阻斷。

【發明內容】

【0003】 為研發神經肌肉病症之治療，需要 CIC-1 氯離子通道抑制劑。本發明提供一種新穎的工業上適用之用於製備式 I 化合物之方法。如藉由在本文所述之生物模型中建立之化合物研究產生的數據證明，式 I 化合物抑制 CIC-1 離子通道且能夠恢復神經肌肉傳導。因此，此等化合物可用於治療或改善由疾病或由神經肌肉阻斷劑引起之神經肌肉接合處病症中的肌無力及肌肉疲勞。

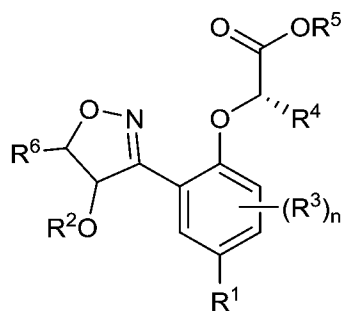
【0004】 在一個態樣中，本發明提供一種用於製備式 I 化合物之方法，



式 I

該方法包括步驟 a)，其中

i) 使式 II 化合物與酸或鹼反應



式 II

及

ii) 自反應混合物分離式 I 化合物，

其中  $R^1$  至  $R^9$  及  $n$  如本文所定義。

**【0005】** 本發明進一步關於如本文所定義之新穎式 II 化合物。

**【圖式簡單說明】**

**【0006】**

**圖 1：** A 圖示出用於在表現人類 CIC-1 通道之 CHO 細胞之全細胞膜片中引起電流的電壓方案。B 圖展示來自表現人類 CIC-1 通道之貼片 CHO 細胞的代表性全細胞電流跡線。電流係藉由施加 A 圖中所示之電壓方案引起。

**圖 2：** A 圖展示在表現 CIC-1 之 CHO 細胞中在施加 100  $\mu$ M CIC-1 抑制劑 9-蔥甲酸(9-AC, Sigma A89405)之前(圓形)及之後(正方形)的恆定電流密度之代表性 I/V 圖。B 圖展示來自如 A 圖中示出的相同的表現 CIC-1 之 CHO 細胞，在施加 100  $\mu$ M 9-AC 之前(圓形)及之後(正方形)的瞬時尾電流密度之 I/V 圖。

**圖 3：** 圖 3 展示來自表現 CIC-1 之 CHO 細胞膜片，在施加 100  $\mu$ M 9-AC 之前(圓形)及之後(正方形)的歸一化瞬時尾電流之代表性圖。每個電壓步長之瞬時尾電流相對於在(+120 mV 電壓步長後獲得之最大尾電流歸一化，且與波茲曼函數(Boltzmann function)擬合以確定半活化電位  $V_{1/2}$ 。

**【實施方式】**

**定義**

【0007】 術語「C<sub>1-3</sub>烷基」及「C<sub>1-5</sub>烷基」分別係指具有一個至三個或一個至五個碳原子之支鏈或未分支之烷基，包括但不限於甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。

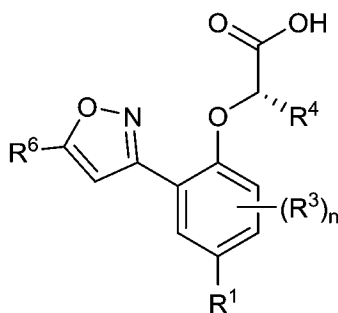
【0008】 術語「C<sub>2-5</sub>烯基」係指具有兩個至五個碳原子的其中兩個碳原子由雙鍵連接之支鏈或未分支之烯基，包括但不限於乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基及異戊烯基。

【0009】 術語「C<sub>2-5</sub>炔基」係指具有兩個至五個碳原子的其中兩個碳原子由參鍵連接之支鏈或未分支之炔基，包括但不限於乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、丁-1,3-二炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、戊-2,4-二炔基及戊-1,3-二炔基。

【0010】 術語「C<sub>3-5</sub>」及「C<sub>3-6</sub>環烷基」分別係指具有三個至五個或三個至六個碳原子的包括單環或雙環碳環之基團，包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0011】 本發明提供一種新穎的工業上適用之用於製備式 I 化合物之方法，該等式 I 化合物為 CIC-1 氯離子通道抑制劑。本發明之方法允許更好地控制雜質，減少或去除對層析步驟之需求，且具有較高產率，從而提供更佳之商品成本。

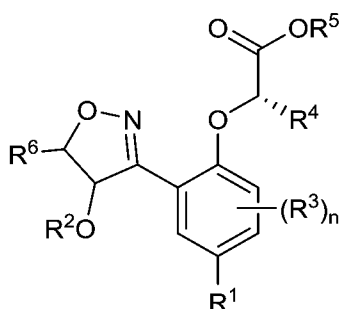
【0012】 因此，在一個態樣中，本發明提供一種用於製備式 I 化合物之方法，



式 I

該方法包括步驟 a)，其中

i) 使式 II 化合物與酸或鹼反應



式 II

以及

ii) 自反應混合物分離式 I 化合物，

其中

- R<sup>1</sup> 係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br 及 I；
- R<sup>2</sup> 係選自由以下組成之群：C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>3-5</sub> 環烷基；
- R<sup>3</sup> 係選自由以下組成之群：氬、F、Cl、Br 及 I；
- R<sup>4</sup> 係選自由以下組成之群：H、氬、C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>3-5</sub> 環烷基及 C<sub>5</sub> 環烯基，各自可視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>7</sup> 取代；
- R<sup>5</sup> 係選自由以下組成之群：視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 C<sub>1-5</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>9</sup> 取代之苯基及視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>9</sup> 取代之苯甲基；
- R<sup>6</sup> 係選自由以下組成之群：H、氬 C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>3-5</sub> 環烷基；
- R<sup>7</sup> 係獨立地選自由以下組成之群：氬、氬、F、Cl、Br、I、CN、異腈、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 C<sub>3-5</sub> 環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 O-C<sub>1-3</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 S-C<sub>1-3</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-3</sub>

烷基及視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $CH_2-S-C_{1-3}$  烷基；

-  $R^8$  係獨立地選自由以下組成之群：氬及 F；

-  $R^9$  係獨立地選自由以下組成之群：氬、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I 及 F；

且

- n 為整數 0、1、2 或 3。

**【0013】** 在一個實施例中， $R^1$  為 Cl 或 Br。在一個實施例中， $R^1$  為 Cl。在一個實施例中， $R^1$  為 Br。

**【0014】** 在一個實施例中， $R^2$  為  $C_{1-5}$  烷基。在一個實施例中， $R^2$  係選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。在一個實施例中， $R^2$  為乙基。在一個實施例中， $R^2$  為丙-1-基。在一個實施例中， $R^2$  為丙-2-基。在一個實施例中， $R^2$  為丁-1-基。在一個實施例中， $R^2$  為 2-甲基-丙-2-基。

**【0015】** 在一個實施例中， $R^3$  為氬。在一個實施例中， $R^3$  為 F。

**【0016】** 在一個實施例中， $R^4$  為 H。在一個實施例中， $R^4$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。在一個實施例中， $R^4$  為經視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3,5}$  環烷基取代的  $C_{1-5}$  烷基。在一個實施例中， $R^4$  為 Me。在一個實施例中， $R^4$  為 Et。在一個實施例中， $R^4$  為  $-CH_2F$ 。在一個實施例中， $R^5$  為環丙基。

**【0017】** 在一個實施例中， $R^5$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。在一個實施例中， $R^5$  為 Me。在一個實施例中， $R^5$  為 Et。在一個實施例中， $R^5$  為 2-甲基-丙-2-基。

**【0018】** 在一個實施例中， $R^6$  為 H。在一個實施例中， $R^6$  為氬。在一個實施例中， $R^6$  為  $C_{1-5}$  烷基。在一個實施例中， $R^6$  係選自由以下組成之群：甲基、乙

基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。

【0019】 在一個實施例中， $R^7$  為氫。在一個實施例中， $R^7$  為 F。在一個實施例中， $R^7$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3-5}$  環烷基。在一個實施例中， $R^4$  為經  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基，其中  $R^7$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3-5}$  環烷基。

【0020】 在一個實施例中， $n$  為 0。在一個實施例中， $n$  為 1。在一個實施例中， $n$  為 2。在一個實施例中， $n$  為 3。

【0021】 在一個實施例中，使式 II 化合物與酸反應。在一個實施例中，使式 II 化合物與濃酸反應。在一個實施例中，使式 II 化合物與選自以下之群的酸反應：甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、鹽酸及硫酸或其混合物，諸如甲酸與乙酸之混合物。在一個實施例中，酸為乙酸。在一個實施例中，酸為甲酸。在一個實施例中，酸為濃乙酸。在一個實施例中，酸為濃甲酸。在一個實施例中，酸為濃乙酸。在一個實施例中，酸為濃甲酸與濃乙酸之混合物。

【0022】 在一個實施例中，步驟 a) i) 係在介於  $70^\circ\text{C}$  與  $140^\circ\text{C}$  之間、諸如介於  $80^\circ\text{C}$  與  $130^\circ\text{C}$  之間、例如介於  $90^\circ\text{C}$  與  $120^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行。

【0023】 在一個實施例中，步驟 a) i) 之反應時間介於 12 小時與 96 小時之間，諸如介於 24 小時與 72 小時之間，例如介於 36 小時與 60 小時之間。

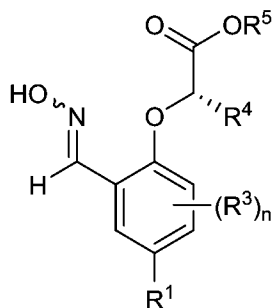
【0024】 在一個實施例中，步驟 a) i) 中所用之酸之量介於每公克起始物質 3 mL 與每公克起始物質 15 mL 之間。

【0025】 在一個實施例中，藉由添加水且將產物萃取至有機溶劑中，自反應混合物分離式 I 化合物。在一個實施例中，用於萃取之有機溶劑係選自由甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及第三丁基甲基醚組成之清單。在一個實施例中，用於萃取之有機溶劑為第三丁基甲基醚。

【0026】 在一個實施例中，藉由自選自由以下組成之清單的有機溶劑結晶來純化式 I 化合物：甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及第三丁基甲基醚。在一個實施例中，藉由自甲苯結晶來純化式 I 化合物。

【0027】 在一個實施例中，該方法進一步包括步驟 b)，其中

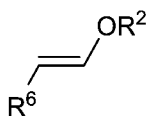
i) 使式 III 化合物



式 III

與 *N*-氯代丁二醯亞胺在有機溶劑中反應；

ii) 將式 IV 化合物



式 IV

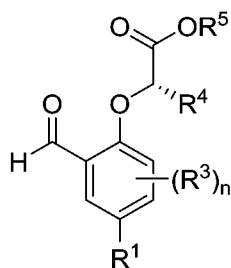
及鹼添加至反應混合物中；以及

iii) 自該反應混合物分離式 II 化合物，

其中  $R^1$  至  $R^9$  及  $n$  如本文所定義。

【0028】 在一個實施例中，步驟 b) i) 中之溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。在一個實施例中，式 IV 化合物係選自由乙基乙烯基醚、正丁基乙烯基醚及第三丁基乙烯基醚組成之群。在一個實施例中，式 IV 化合物為正丁基乙烯基醚。在一個實施例中，步驟 b) ii) 中之鹼為三烷基胺。在一個實施例中，步驟 b) ii) 中之鹼係選自由三甲胺、三乙胺、三丙胺及 *N,N*-二異丙基乙胺組成之群。在一個實施例中，步驟 b) ii) 中之鹼為三乙胺。

【0029】 在一個實施例中，該方法進一步包括步驟 c)，其中  
i) 使式 V 化合物

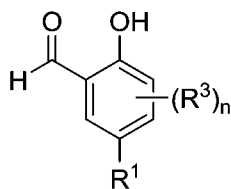


式 V

與脛胺在有機溶劑中反應；

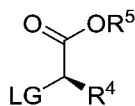
ii) 將鹼添加至反應混合物中；以及  
iii) 自該反應混合物分離式 III 化合物，  
其中 R<sup>1</sup> 至 R<sup>9</sup> 及 n 如本文所定義。

【0030】 在一個實施例中，該方法進一步包括步驟 d)，其中  
i) 將式 VI 化合物



式 VI

添加至有機溶劑中之式 VII 化合物中；



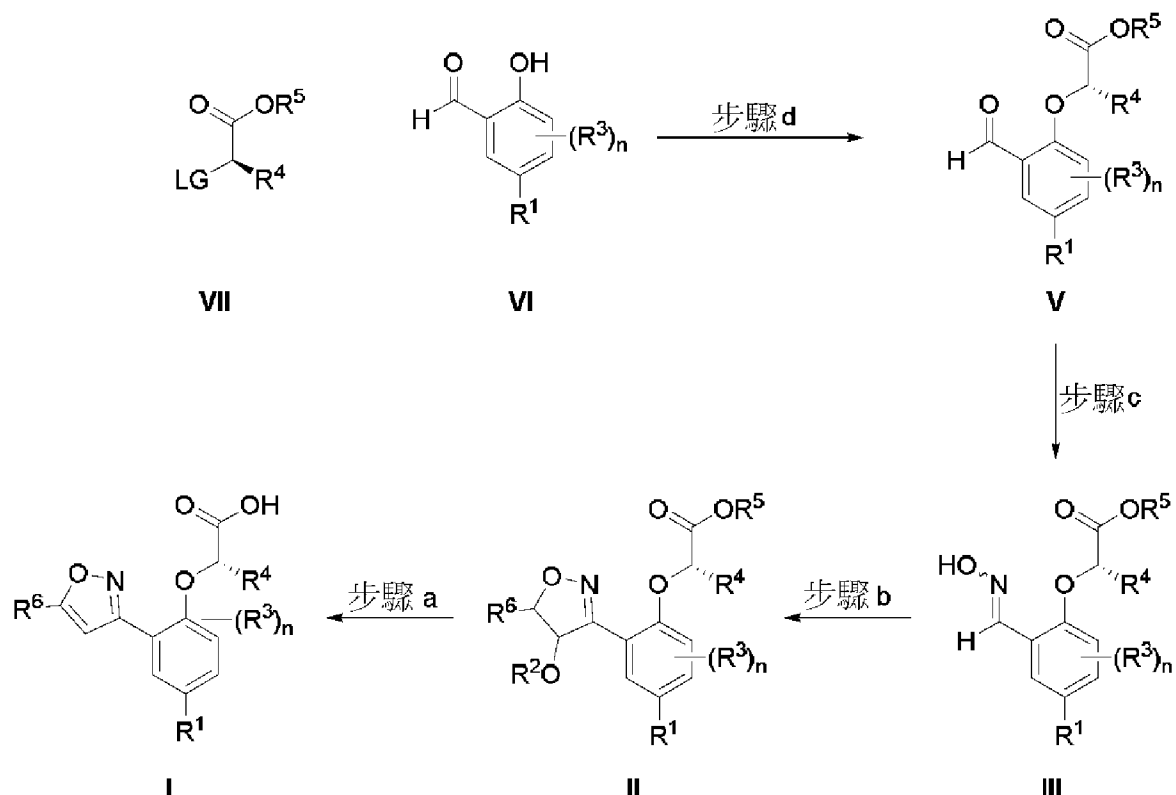
式 VI

ii) 將鹼添加至反應混合物中；以及  
iii) 自該反應混合物分離式 V 化合物，  
其中 R<sup>1</sup> 至 R<sup>9</sup> 及 n 如本文所定義且 LG 為離去基。

【0031】 在一個實施例中，離去基係選自由甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、間硝基苯磺酸酯基、對溴苯磺酸酯基、溴基、碘基及氯基組成

之群。

【0032】 在一個實施例中，該方法包括如流程 1 中所概述之步驟 a)。在一個實施例中，該方法包括如流程 1 中所概述之步驟 a)及 b)。在一個實施例中，該方法包括如流程 1 中所概述之步驟 a)、b)及 c)。在一個實施例中，該方法包括如流程 1 中所概述之步驟 a)、b)、c)及 d)。



流程 1：式 I 化合物之合成

【0033】 在一個實施例中，式 I 化合物為 CIC-1 氯離子通道抑制劑。

【0034】 在一個實施例中，式 I 化合物為至少 80%純，諸如至少 90%純，諸如至少 95%純，諸如至少 96%純，諸如至少 97%純，諸如至少 98%純。

【0035】 在某些實施例中，根據本發明之化合物或使用之化合物可具有>90%對映異構體過量。在某些實施例中，根據本發明之化合物或使用之化合物可具有>95% e.e。

【0036】 在一個實施例中，式 I 化合物係選自由以下組成之群：

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸；  
2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；及  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸。

**【0037】** 在一個態樣中，本發明係關於一種用於製備醫藥組合物之方法，該方法包括以下步驟：

i) 製備根據本發明之選自由以下組成之群的化合物：

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸；

2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
 2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
 (2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
 (2S)-2-[4-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；及  
 (2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；

以及

ii) 將該化合物調配成醫藥組合物。

**【0038】** 在一個態樣中，本發明係針對如本文所定義之式 II 化合物。

**【0039】** 在一個實施例中，式 II 化合物係選自由以下組成之群：

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸甲酯；  
2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；

2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸乙酯；  
2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；

- (2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；
- (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸第三丁酯；
- 2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；
- 2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；
- (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸甲酯；
- (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸甲酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；  
2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸乙酯；  
2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
 (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸第三丁酯；  
 2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；  
 2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；及  
 (2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯。

【0040】 本發明亦部分針對包含藉由所揭示之方法製備之式 I 化合物的醫藥

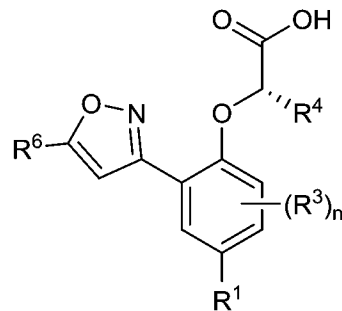
組合物。在一個實施例中，藉由以上方法製備之式 I 化合物可包括在醫藥組合物中。此等組合物亦可包含一或多種習知的醫藥學上可接之載劑。組合物可包含其他活性成分/藥劑或其他組分以增加組合物之效率。

【0041】 因此，本發明之另一態樣為一種用於製備包含式 I 化合物之醫藥組合物的方法，其特徵在於藉由根據本發明之方法製備式 I 化合物。

【0042】 包含本發明之式 I 化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物組成本發明之另一態樣。

## 條款

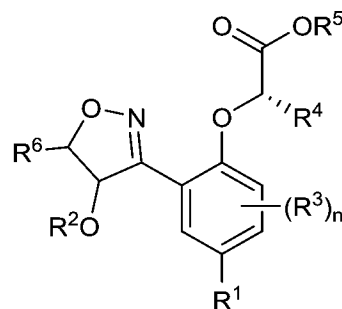
1. 一種用於製備式 I 化合物之方法，



式 I

該方法包括步驟 a)，其中

i) 使式 II 化合物與酸或鹼反應



式 II

以及

ii) 自反應混合物分離式 I 化合物，

其中

- $R^1$  係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br 及 I；
  - $R^2$  係選自由以下組成之群：C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>3-5</sub> 環烷基
  - $R^3$  係選自由以下組成之群：氬、F、Cl、Br 及 I；
  - $R^4$  係選自由以下組成之群：H、氬、C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>3-5</sub> 環烷基及 C<sub>5</sub> 環烯基，各自可視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^7$  取代；
  - $R^5$  係選自由以下組成之群：視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 C<sub>1-5</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^9$  取代之苯基及視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^9$  取代之苯甲基；
  - $R^6$  係選自由以下組成之群：H、氬 C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>3-5</sub> 環烷基；
  - $R^7$  係獨立地選自由以下組成之群：氬、氬、F、Cl、Br、I、CN、異腈， $R^7$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 C<sub>3-5</sub> 環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 O-C<sub>1-3</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 S-C<sub>1-3</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 CH<sub>2</sub>-O-C<sub>1-3</sub> 烷基及視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之 CH<sub>2</sub>-S-C<sub>1-3</sub> 烷基；
  - $R^8$  係獨立地選自由以下組成之群：氬及 F；
  - $R^9$  係獨立地選自由以下組成之群：氬、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I 及 F；
- 且
- n 為整數 0、1、2 或 3。

2. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^1$  為 Cl 或 Br。
3. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^1$  為 Cl。
4. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^1$  為 Br。
5. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為 C<sub>1-5</sub> 烷基。
6. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  係選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙

-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。

7. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為乙基。

8. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為丙-1-基。

9. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為丙-2-基。

10. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為丁-1-基。

11. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^2$  為 2-甲基-丙-2-基。

12. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^3$  為 F。

13. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^3$  為氬。

14. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為 H。

15. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。

16. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為 Me。

17. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為 Et。

18. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為  $-CH_2F$ 。

19. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為環丙基。

20. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^5$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。

21. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^5$  為 Me。

22. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^5$  為 Et。

23. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^5$  為 2-甲基-丙-2-基。

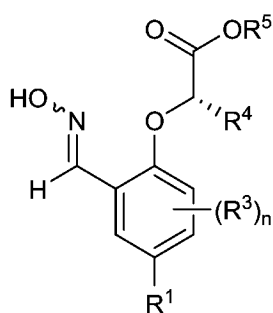
24. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^6$  為 H。

25. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^6$  為 D。

26. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^6$  為  $C_{1-5}$  烷基。

27. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^6$  係選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙-1-基、丙-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丁-1-基、丁-2-基、3-甲基-丁-1-基、3-甲基-丁-2-基、戊-1-基、戊-2-基及戊-3-基。
28. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^7$  為氫。
29. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^7$  為 F。
30. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^7$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3-5}$  環烷基。
31. 前述條款中任一項之方法，其中  $R^4$  為經  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基，其中  $R^7$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3-5}$  環烷基。
32. 前述條款中任一項之方法，其中  $n=0$ 。
33. 前述條款中任一項之方法，其中  $n=1$ 。
34. 前述條款中任一項之方法，其中  $n=2$ 。
35. 前述條款中任一項之方法，其中  $n=3$ 。
36. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與鹼反應。
37. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與酸反應。
38. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與濃酸反應。
39. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與選自以下之群的酸反應：甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、鹽酸及硫酸或其混合物。
40. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與濃甲酸反應。
41. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與濃乙酸反應。
42. 前述條款中任一項之方法，其中使式 II 化合物與濃甲酸與濃乙酸之混合物反應。
43. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 a) 係在介於  $70^\circ\text{C}$  與  $140^\circ\text{C}$  之間、諸如介於  $80^\circ\text{C}$  與  $130^\circ\text{C}$  之間、諸如介於  $90^\circ\text{C}$  與  $120^\circ\text{C}$  之間的溫度下進行。

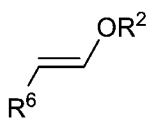
44. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 a) 之反應時間介於 12 小時與 96 小時之間，諸如介於 24 小時與 72 小時之間，例如介於 36 小時與 60 小時之間。
45. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 a) i) 中所用之酸之量介於每公克起始物質 3 mL 與每公克起始物質 15 mL 之間。
46. 前述條款中任一項之方法，其中在步驟 b) 中藉由添加水且將產物萃取至有機溶劑中，自反應混合物分離式 I 化合物。
47. 前述條款中任一項之方法，其中在步驟 b) 中藉由添加水且將產物萃取至選自由以下組成之清單的有機溶劑中，自反應混合物分離式 I 化合物：甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及第三丁基甲基醚。
48. 前述條款中任一項之方法，其中藉由自選有機溶劑結晶來純化式 I 化合物。
49. 前述條款中任一項之方法，其中藉由自選自由以下組成之清單的有機溶劑結晶來純化式 I 化合物：甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及第三丁基甲基醚。
50. 前述條款中任一項之方法，其中該方法進一步包括步驟 b)，其中
- i) 使式 III 化合物



式 III

與 *N*-氯代丁二醯亞胺在有機溶劑中反應；

ii) 將式 IV 化合物



式 IV

及鹼添加至反應混合物中；以及

iii) 自該反應混合物分離式 II 化合物，

其中  $R^1$  至  $R^9$  及  $n$  如條款 1 所定義。

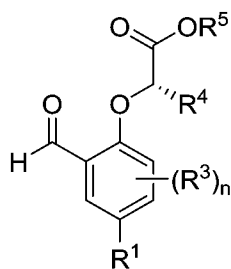
51. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 b) i) 中之溶劑為二甲基甲醯胺(DMF)。

52. 前述條款中任一項之方法，其中式 IV 化合物係選自由乙基乙烯基醚、正丁基乙烯基醚及第三丁基乙烯基醚組成之群。

53. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 b) ii) 中之鹼係選自由三甲胺、三乙胺、三丙胺及 *N,N*-二異丙基乙胺組成之群。

54. 前述條款中任一項之方法，其中該方法進一步包括步驟 c)，其中

i) 使式 V 化合物



式 V

與脛胺在有機溶劑中反應；

ii) 將鹼添加至反應混合物中；以及

iii) 自該反應混合物分離式 III 化合物，

其中其中  $R^1$  至  $R^9$  及  $n$  如請求項 1 所定義。

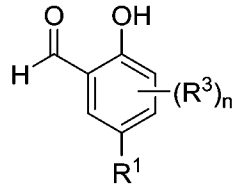
55. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 c) i) 中之有機溶劑為醇。

56. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 c) i) 中之有機溶劑為選自由以下組成之群的醇：甲醇、乙醇、丙醇、正丁醇及第三丁醇。

57. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 c) ii) 中之鹼係選自由以下組成之群：吡啶、三甲胺、三乙胺、三異丙胺及 *N,N*-二異丙基乙胺。

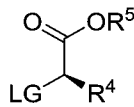
58. 前述條款中任一項之方法，其中該方法進一步包括步驟 d)，其中

i) 將式 VI 化合物



式 VI

添加至有機溶劑中之式 VII 化合物中；



式 VI

ii) 將鹼添加至反應混合物中；以及

iii) 自該反應混合物分離式 V 化合物，

其中 R<sup>1</sup> 至 R<sup>9</sup> 及 n 如本文所定義且 LG 為離去基。

59. 前述條款中任一項之方法，其中式 VI 之離去基(LG)係選自由甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、間硝基苯磺酸酯基、對溴苯磺酸酯基、溴基、碘基及氨基組成之群。

60. 前述條款中任一項之方法，其中式 VI 之離去基(LG)為甲苯磺酸酯基。

61. 前述條款中任一項之方法，其中該有機溶劑係選自由以下組成之群：戊烷、己烷、庚烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、四氫呋喃及乙腈。

62. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 d) ii)中之鹼為無機鹼。

63. 前述條款中任一項之方法，其中步驟 d) ii)中之鹼為選自由以下組成之群的無機鹼：碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈉及氫氧化鉀。

64. 前述條款中任一項之方法，其中式 I 化合物係選自由以下組成之群：

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸；

(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸；  
2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；及  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸。

65. 前述條款中任一項之方法，其中式 I 化合物為 CIC-1 氯離子通道抑制劑。

66. 前述條款中任一項之方法，其中式 I 化合物至少 80% 純，諸如至少 90% 純，諸如至少 95% 純，諸如至少 96% 純，諸如至少 97% 純，諸如至少 98% 純。

67. 一種用於製備醫藥組合物之方法，該方法包括以下步驟：

i) 製備根據前述條款中任一項的選自由以下組成之群的化合物：

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸；

(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸；  
2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；及  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；以及

ii) 將該化合物調配成醫藥組合物。

## 實例

### 材料與方法

#### NMR 譜

【0043】  $^1\text{H-NMR}$  譜係在 Jeol LA400 (400MHz) 分光光度計上記錄且使用殘留未氘化溶劑作為內部參考( $\text{CHCl}_3$  為 7.24 ppm) 校準。

## LCMS 方法

設備：Agilent 1260 Infinity 系列 LC (高壓除氣器、二元泵、自動取樣器及管柱加熱爐)與自 210 nm 掃描至 315 nm 之 Agilent 1100 DAD 偵測器。質量偵測係用 API 2000 質譜儀(電噴霧)進行。

管柱：Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7  $\mu\text{m}$  , 3.0 $\times$ 50 mm)。

條件：0.1% v/v 甲酸/水[溶離劑 A]；MeCN [溶離劑 B]；流速 0.8mL/min 及樣品之間 1.5 分鐘平衡時間。

梯度：

時間(分鐘)	溶離劑 A (%)	溶離劑 B (%)
0.01	95	5
0.20	95	5
2.00	5	95
3.00	5	95
3.25	95	5
3.50	95	5

## 對掌性 SCF 法

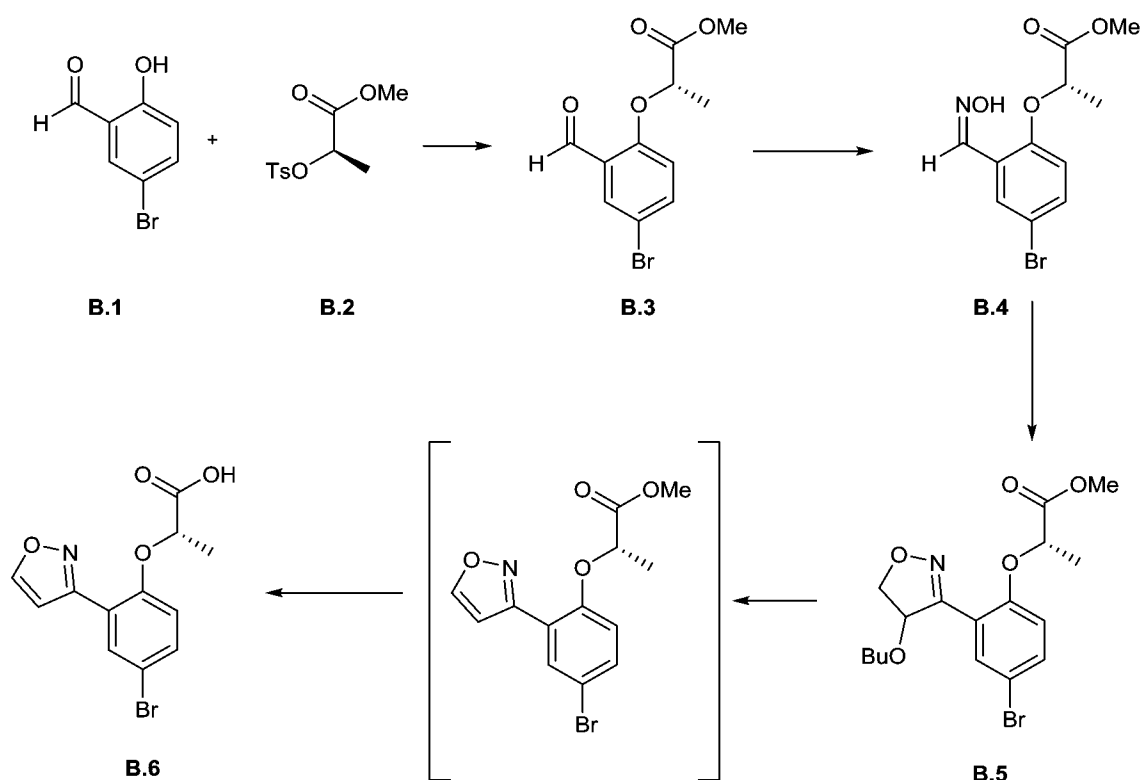
**【0044】** 使用 Waters ACQUITY 超高效合相層析(UPC2)系統分析化合物，該系統裝備二元溶劑遞送泵、自動取樣器、管柱加熱爐(CM-30S)、回壓調節器及二極體陣列偵測器。

管柱：Lux A1 (4.6 mm $\times$ 250 mm , 5  $\mu\text{m}$ )。

條件：40 $^{\circ}\text{C}$  , 4 mL/min , 等度 15:85 EtOH:CO<sub>2</sub> (0.1% v/v TFA) , 125 BarG 。

**實例 1：合成(2S)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸**

(S)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸 **B.6** 係使用以下所示之示意圖製備。



### 合成(*S*)-2-(4-溴-2-甲醯基苯氧基)丙酸甲酯 **B.3**

【0045】 將 5-溴-2-羥基苯甲醛 **B.1** (9.26 g, 46.10 mmol) 添加至攪拌的(*R*)-2-(甲苯磺醯氧基)丙酸甲酯 **B.2** (11.90 g, 46.10 mmol) 於己烷(180 mL)中之溶液且將所得混合物加熱至 80°C 直至溶解。將碳酸鉀(12.74 g, 92.20 mmol)添加至反應混合物且將其在 80°C 下攪拌 36 小時且在室溫下攪拌 60 小時。

【0046】 真空移除溶劑且殘餘物分配於水(400 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間。用更多乙酸乙酯萃取水層。將有機層合併在一起且用水(2×300 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮以得到淺黃色油狀物。粗物質經由矽膠急驟管柱層析法使用庚烷:乙酸乙酯 10-20% 作為溶劑系統純化以得到呈無色油狀之所需產物，(*S*)-2-(4-溴-2-甲醯基苯氧基)丙酸甲酯 **B.3**，其固化隔夜(8.08 g, 62% 產率)。

【0047】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.54 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.84 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。LC/MS (Agilent)  $m/z$  286.8 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  2.54 分鐘。

合成(*S,E*)-2-(4-溴-2-((羥基亞胺基)-甲基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.4**

【0048】 在氮氣下將鹽酸羥胺(1.87 g, 26.90 mmol)添加至事先冷卻至-40°C的攪拌的(*S*)-2-(4-溴-2-甲醯基苯氧基)丙酸甲酯 **B.3** (7.25 g, 26.90 mmol)於甲醇(150 mL)中之溶液。接著，將吡啶(2.6 mL, 29.60 mmol)逐滴添加至混合物且將其於該溫度下攪拌 1 小時。反應混合物儲存於 4°C 下隔夜。

【0049】 使反應混合物升溫至室溫且傾倒至水(400 mL)中。用乙酸乙酯(2×400 mL)萃取此溶液。將有機層合併在一起且用水(2×300 mL)及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮以得到呈白色固體狀之所需產物，(*S,E*)-2-(4-溴-2-((羥基亞胺基)-甲基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.4** (8.20 g, 產率定量)。

【0050】 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LC/MS (Agilent) m/z 301.9 (M+H)<sup>+</sup> 2.42 分鐘。

合成(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.5**

【0051】 在室溫下將 *N*-氯代丁二醯亞胺(3.90 g, 28.95 mmol)添加至(*S,E*)-2-(4-溴-2-((羥基亞胺基)甲基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.4** (7.95 g, 26.40 mmol)於二甲基甲醯胺(200 mL)中之溶液，接著添加 1M 鹽酸溶液(1 mL 水溶液)。在室溫下攪拌所得反應混合物 75 分鐘。此後，混合物冷卻至 0°C 且將三乙胺(4.42 mL, 31.70 mmol)添加至其，接著添加丁基乙基醚(4.1 mL, 31.70 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 3.5 小時。

【0052】 將反應混合物傾倒至水(350 mL)中，用 1M 鹽酸溶液酸化至 pH 5 且用第三丁基甲基醚(2×350 mL)萃取。將有機層合併在一起且用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮以得到呈黃色油狀之所需產物，(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.5** (約 1:1 非對映異構體混合物) (10.30 g, 98%產率)。

【0053】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 及 7.97 (兩個 d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.9, 2.5$  Hz, 1H), 6.63 及 6.61 (兩個 d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.73 及 3.71 (兩個 s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35 及 3.31 (兩個 dd,  $J = 13.4, 1.5$  Hz, 1H), 1.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.90 及 0.89 (兩個 t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。LC/MS (Agilent)  $m/z$  399.9 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 2.91 分鐘。  
合成(2*S*)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸 **B.6**

【0054】 將(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸乙酯 **B.5** (9.15 g, 22.90 mmol)於甲酸水溶液(90%) (100 mL, 2.39 mol)中之溶液在 100°C 下加熱 6 小時。

【0055】 反應混合物冷卻至室溫且真空移除溶劑。粗物質與乙腈共沸且在 40°C 下真空乾燥 1 小時。分離之油狀物分配於第三丁基甲基醚與水之間。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且減壓濃縮以得到黃色油狀物。此油狀物在二氯甲烷(20 mL)及己烷(400 mL)中濕磨且分離之固體在真空烘箱中乾燥隔夜以得到呈米色固體狀之所需產物，(2*S*)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸 **B.6** (5.52 g, 78% 產率)。

【0056】  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.91 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.73 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。LC/MS (Agilent)  $m/z$  312.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 2.40 分鐘。

【0057】 以 5-溴-2-羥基苯甲醛 **B.1** 開始，整體產率為 48%，且如藉由 LC/MS 及  $^1\text{H NMR}$  判斷，產物 >98% 純。

對掌性 SCF 法：(*S*)-對映異構體 2.12 分鐘；(*R*)-對映異構體 2.79 分鐘。

## 實例 2：合成(2*S*)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸

合成(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.5**

【0058】 將 DMF (595 mL)添加至(*S,E*)-2-(4-溴-2-((*羥基亞胺基*)甲基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.4** (119 g)且溫度調至 20°C。添加 *N*-氯代丁二醯亞胺(16.0 g, 0.3 當量)且在 15-30°C 下攪拌反應 20 分鐘。分 4 等份, 每 5 分鐘添加 *N*-氯代丁二醯亞胺 (4×10.5 g, 4×0.2 當量), 保持溫度介於 20-30°C 之間且在 15-30°C 下攪拌反應 20 分鐘。反應冷卻至 0-5°C 且在 0-5°C 下經 1 小時逐滴添加丁基乙烯基醚(56.6 mL, 1.1 當量), 接著添加三乙胺(54.9 mL, 1.0 當量)。在 0-5°C 下攪拌反應 12 小時, 接著經 5 分鐘添加水(1.19 L)。用第三丁基甲基醚(2×600 mL)萃取產物且用 10% w/w 鹽水(2×350 mL)洗滌有機相, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且濃縮, 得到呈約 1:1 非對映異構體混合物形式的呈琥珀色油狀之(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸甲酯 **B.5** (157.1 g, 定量)。

合成(2*S*)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸 **B.6**

【0059】 在 15-25°C 下使(2*S*)-2-(4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸酯 **B.5** (151 g)溶解於乙酸(755 mL)中且添加水(226 mL)。將反應加熱至回流(約 107°C), 保持 48 小時或直至制程間控制顯示反應完成。反應冷卻至 15-25°C 且添加水(1.5 L)。用第三丁基甲基醚(755 mL, 接著 450 mL)萃取產物且用 10% w/w 鹽水(3×450 mL)洗滌合併之有機相。蒸餾有機相, 留下約 4 體積, 接著添加甲苯(1.5 L)。蒸餾有機相, 留下約 5 體積, 接著添加甲苯(750 mL)。蒸餾有機相, 留下約 4 體積, 接著冷卻至 80-90°C 且過濾。有機相冷卻至 50-55°C, 添加晶種。在 50-55°C 下攪拌溶液 30 分鐘, 經 12 小時冷卻至 0-5°C, 在 0-5°C 下攪拌 5 小時, 接著過濾, 用甲苯(150 mL)及正庚烷(2×300 mL)洗滌。固體在 40°C 下乾燥直至質量不再發生改變, 得到呈米色固體狀之(2*S*)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸 **B.6** (83.9 g, 71%), 如藉由 LC/MS 及 <sup>1</sup>H NMR 所測定, 純度>98%且如藉由對掌性 HPLC 所測定, 對映異構體過量>98%。

**實例 3: 使用自動化膜片鉗在 CHO 細胞中表現之 CIC-1 之人類同功型上篩選化**

## 合物

【0060】 此等實驗之研究目標係評估化合物如何影響在 CHO 細胞中表現之人類 CIC-1 通道之開放概率及電流幅值。使用自動化膜片鉗系統進行實驗，該系統允許高通量測試全細胞膜片同時胞內及胞外添加化合物。

## 自動化電壓鉗量測

【0061】 在室溫下用 Qpatch 16 系統(Sophion Bioscience, Ballerup, Denmark)進行自動化全細胞膜片鉗實驗。在 Qassay 軟體(5.6 版, Odense)中進行數據採集及分析。

## 全細胞 CIC-1 電流之電壓方案及分析

【0062】 為在全細胞膜片中引起 CIC-1 電流，膜電位最初自-30 mV 之保持電位步進至+60 mV，歷時 100 毫秒，接著以 20 mV 之步長，步進至在+120 mV 至 -140 mV 範圍內之各種測試電壓(掃描)，歷時 300 毫秒。為獲得尾電流，在每個測試電壓之後膜電位步進至-100 mV，歷時 300 毫秒，接著在掃描之間鬆馳至-30 mV，歷時 2 秒(圖 1)。

【0063】 藉由將 300 毫秒步長開始及結束時之平均電流密度相對於膜電位繪圖，獲得全細胞瞬時及穩態電流幅值之 I/V 關係(圖 2)。

【0064】 為確定相對整體開放概率( $P_0$ )，瞬時尾電流相對於在最大正電壓步長後獲得之最大尾電流歸一化且相對於測試電壓繪圖。接著將來自每個全細胞膜片之歸一化尾電流圖與波茲曼函數擬合，允許測定半活化電壓( $V_{1/2}$ ，圖 3)。

## 溶液

【0065】 對於自動化膜片鉗實驗，胞外溶液含有：2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、10 mM HEPES、4 mM KCl、145 mM NaCl、10 mM 葡萄糖，用 NaOH (2 M)調節 pH 值至 7.4。使用蔗糖調節滲透壓度至約 320。

【0066】 胞內溶液含有：80 mM CsF、60 mM CsCl、5/1 mM KOH/EGTA、10

mM HEPES、10 mM NaCl，用 NaOH (2 M)調節 pH 值至 7.2。使用蔗糖調節滲透壓度至約 320。

細胞株資訊：

【0067】 膜片鉗實驗中所用之細胞為組成性表現人類 ClC-1 通道之中國倉鼠卵巢細胞(CHO)。由用於建立此細胞株之 cDNA 編碼之胺基酸序列與 GenBank 登錄號 NM\_000083.2 之轉譯序列相同。細胞藉由 Charles River (目錄 CT6175, Cleveland OH, USA)以冷凍保存形式產生。在解凍之後直接在細胞上進行實驗(每個實驗使用  $3 \times 10^6$  個細胞)。

測試方案

【0068】 為評估化合物對 ClC-1 之作用，當直接施加至細胞膜之胞內側時，在化合物添加至胞內溶液下自全細胞膜片測定半活化電壓  $V_{1/2}$ ，接著與僅僅媒劑添加至胞內溶液下自對照細胞膜片測定之  $V_{1/2}$  相比。另外，藉由在更換胞外溶液以含有化合物前後測定  $V_{1/2}$  及穩態電流幅值來評估胞外添加之化合物的作用。

【0069】 ClC-1 通道之半活化電壓之差異  $\Delta V_{1/2}$  係確定為細胞內經化合物處理之細胞膜片與對照細胞膜片之間的差異，且在下表 1 中報導。 $\Delta V_{1/2}$  之正變化反映測試化合物對 ClC-1 通道之抑制。P 值  $< 0.05$  視為顯著的。

表 1：半活化電壓變化， $V_{1/2}$

化合物	$\Delta V_{1/2}$ (mV)	P 值
(2S)-2-(4-溴-2-(異噁唑-3-基)苯氧基)丙酸	14.1	<0.01
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸	7.2	0.01
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸	8.1	<0.01
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸	17.7	<0.01
2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸	11.3	<0.01

#### 實例 4：量測原位肌肉收縮特徵

【0070】 在 12 周齡雌性劉易斯大鼠(Lewis rat)中在化合物存在及缺乏下量測等長後肢。

**【0071】** 將大鼠用異氟烷(2-4%)麻醉，插管且隨後連接至微型呼吸機(Microvent 1, Hallowell EMC, US)。兩個刺激電極穿過皮膚插入以刺激坐骨神經。在踝之近側製造小的切口，以暴露跟腱，用棉線捆紮，且連接至位置可調整(游標控制)之力傳感器(Fort250, World Precision Instruments)。接著在連接之棉線遠側切割跟腱。將大鼠置於加熱墊上，且為防止由踝背屈肌收縮引起之移動假像，用帶子將足固定在踏板上。

**【0072】** 藉由將電流(在超最大電壓條件下)施加至神經且記錄由肌肉產生之力來評定肌肉收縮特性。伸展肌肉，直至獲得最大力，此時藉由 2 Hz 刺激評定。在 12 Hz (抽動)下每 30 秒量測等長收縮力，10 次脈衝，且在 80 Hz (僵直)下每 5 分鐘量測，歷時 1 秒(80 次脈衝)。除 80 Hz 刺激換成 12 Hz (10 次脈衝)之幾種情況外，在實驗中均採用此刺激模式。藉由以可調整之輸注速度恆定輸注濃度為 0.1 mg/kg 之順式阿曲庫胺(Cisatracurium) (Nimbex, GlaxoSmithKline)，神經肌肉傳導受到部分抑制，輸注速度針對每只動物個別地調整以獲得佔在 12 Hz 刺激下在第 4 次脈衝時產生之力大約 50%的抑制位準。當神經肌肉抑制位準穩定時，靜脈內注射所選濃度之測試物品。評定測試物品對其增加由施加之刺激模式產生之力的能力的作用。評定對增加力本身(僵直，80 Hz，刺激)及個別抽動峰之間的比率(12 Hz 刺激)之能力的作用。在注射測試物品後至少 1 小時監測作用。此外，記錄自注射測試物品至對力之最大作用(抽動與僵直)之時間，及可能時作用消失之時間(回至基線)。適當時，停止輸注神經肌肉阻斷劑，繼續刺激模式，且監測力向對照位準之恢復。在仍然完全鎮靜時藉由頸椎脫臼法處死動物。

**【0073】** 靜脈內給予 24.6 mg/kg (2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸。平均僵直力增加為 46.2% (3 個實驗)。

**【0074】** 靜脈內給予 44.8 mg/kg 2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸。平均僵直力增加為 57.7% (2 個實驗)。

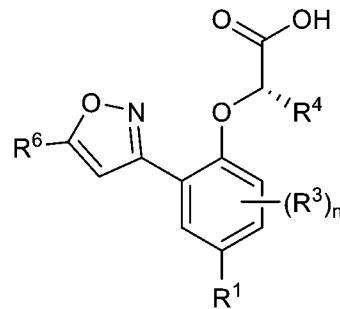
【0075】 此證明本發明之化合物可使活體內由神經肌肉阻斷劑部分抑制之肌肉的力恢復。

【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

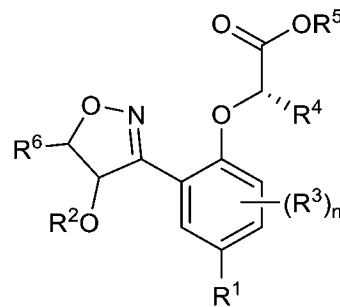
【請求項 1】 一種用於製備式 I 化合物之方法，



式 I

該方法包括步驟 a)，其中

i) 使式 II 化合物與酸或鹼反應



式 II

以及

ii) 自反應混合物分離式 I 化合物，

其中

- R<sup>1</sup> 係選自由以下組成之群：H、F、Cl、Br 及 I；
- R<sup>2</sup> 係選自由以下組成之群：C<sub>1-5</sub> 烷基及 C<sub>3-5</sub> 環烷基；
- R<sup>3</sup> 係選自由以下組成之群：氬、F、Cl、Br 及 I；
- R<sup>4</sup> 係選自由以下組成之群：H、氬、C<sub>1-5</sub> 烷基、C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub> 炔基、C<sub>3-5</sub> 環烷基及 C<sub>5</sub> 環烯基，各自可視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>7</sup> 取代；
- R<sup>5</sup> 係選自由以下組成之群：視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 C<sub>1-5</sub> 烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基 R<sup>8</sup> 取代之 C<sub>2-5</sub> 烯基、C<sub>2-5</sub>

炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^9$  取代之苯基及視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^9$  取代之苯甲基；

-  $R^6$  係選自由以下組成之群：H、氫  $C_{1-5}$  烷基及  $C_{3-5}$  環烷基；

-  $R^7$  係獨立地選自由以下組成之群：氫、氫、F、Cl、Br、I、CN、異腈、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{3-5}$  環烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $O-C_{1-3}$  烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $S-C_{1-3}$  烷基、視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $CH_2-O-C_{1-3}$  烷基及視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $CH_2-S-C_{1-3}$  烷基；

-  $R^8$  係獨立地選自由以下組成之群：氫及 F；

-  $R^9$  係獨立地選自由以下組成之群：氫、甲氧基、硝基、氰基、Cl、Br、I 及 F；且

- n 為整數 0、1、2 或 3。

【請求項 2】 如請求項 1 之方法，其中  $R^1$  為 Cl 或 Br。

【請求項 3】 如請求項 1 之方法，其中  $R^2$  為  $C_{1-5}$  烷基。

【請求項 4】 如請求項 1 之方法，其中  $R^3$  為 F。

【請求項 5】 如請求項 1 之方法，其中  $R^4$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。

【請求項 6】 如請求項 1 之方法，其中  $R^5$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^8$  取代之  $C_{1-5}$  烷基。

【請求項 7】 如請求項 1 之方法，其中  $R^6$  為 H。

【請求項 8】 如請求項 1 之方法，其中  $n=0$ 。

【請求項 9】 如請求項 1 之方法，其中

$R^1$  為 Cl 或 Br；

$R^2$  為  $C_{1-5}$  烷基；

$R^4$  為視情況經一或多個相同或不同取代基  $R^7$  取代之  $C_{1-5}$  烷基；

$R^5$  為  $C_{1-5}$  烷基；

$R^6$  為 H；

$R^7$  係獨立地選自由以下組成之群：氬及 F；及

$n$  為 0。

【請求項 10】 如請求項 1 或 9 之方法，其中使該式 II 化合物與酸反應。

【請求項 11】 如請求項 1 或 9 之方法，其中使該式 II 化合物與選自以下之群的酸反應：甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、鹽酸及硫酸或其混合物。

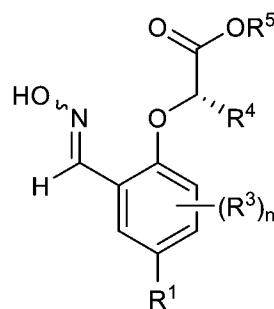
【請求項 12】 如請求項 1 或 9 之方法，其中使該式 II 化合物與鹼反應。

【請求項 13】 如請求項 1 或 9 之方法，其中步驟 a) i) 之反應時間介於 12 小時與 96 小時之間。

【請求項 14】 如請求項 1 或 9 之方法，其中藉由自選自由以下組成之清單的有機溶劑結晶來純化式 I 化合物：甲苯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及第三丁基甲基醚。

【請求項 15】 如請求項 1 或 9 之方法，其中該式 I 化合物為 ClC-1 氯離子通道抑制劑。

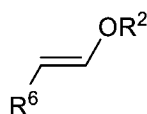
【請求項 16】 如請求項 1 之方法，其中該方法進一步包括步驟 b)，其中  
i) 使式 III 化合物



式 III

與 *N*-氯代丁二醯亞胺在有機溶劑中反應；

ii) 將式 IV 化合物



式 IV

及鹼添加至反應混合物中；以及

iii) 自該反應混合物分離式 II 化合物，

其中  $R^1$  至  $R^9$  及  $n$  如請求項 1 中所定義。

【請求項 17】 一種化合物，其係選自由以下組成之群：

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2*S*)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2*S*)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2*S*)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三

丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁

酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三

丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲

酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲

酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙

酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙

酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三

丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁

酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三

丁酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸

甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸甲

酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；

2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲  
酯；  
(2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲  
酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸  
乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸乙  
酯；  
2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；  
(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；  
(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙  
酯；

(2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸第三丁酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；

2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氟-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-丁氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸甲酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；

2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸甲酯；

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸甲酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸乙酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；

2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸乙酯；

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸乙酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸第三丁酯；

2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；

2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]乙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氟-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-氯-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丁酸第三丁酯；

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸第三丁酯；及

(2S)-2-[4-溴-2-(4-乙氧基-4,5-二氫異噁唑-3-基)苯氧基]丙酸第三丁酯。

**【請求項 18】** 一種用於製備醫藥組合物之方法，該方法包括以下步驟：

i) 根據請求項 1 至 15 中任一項之方法製備選自由以下組成之群的化合物：

(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-2-環丙基乙酸；

(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丁基丙酸；

2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；

2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]乙酸；

(2S)-2-[4,5-二氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；

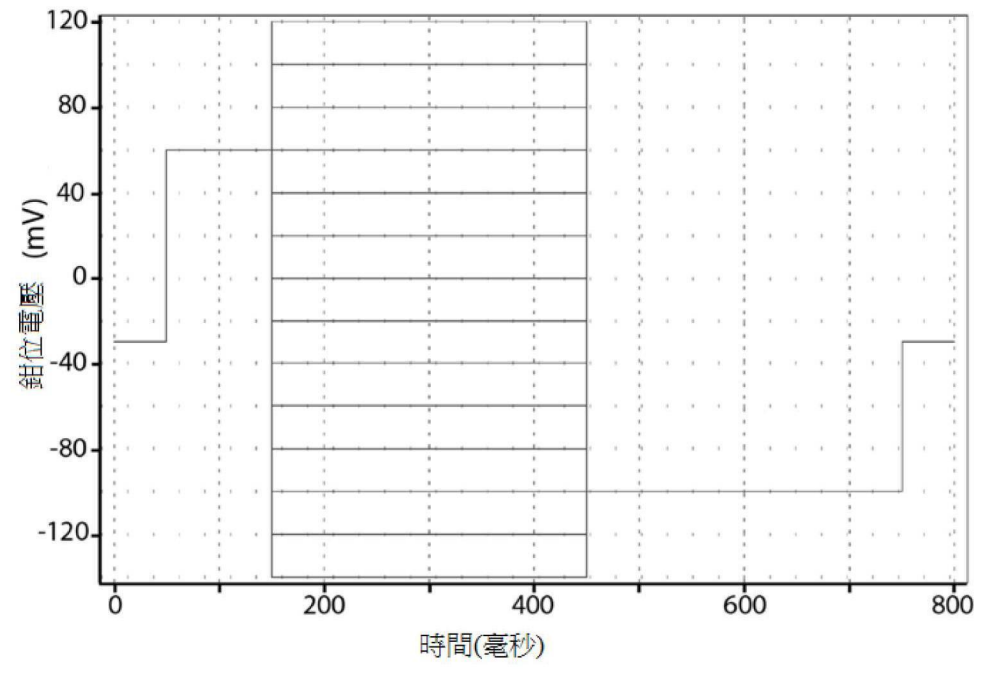
(2S)-2-[4-溴-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-5-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-氟-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-環丙基丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]-3-甲基丁酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；  
(2S)-2-[4-溴-2-(5-環丙基-1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸；及  
(2S)-2-[4-溴-2-(1,2-噁唑-3-基)苯氧基]丙酸，

以及

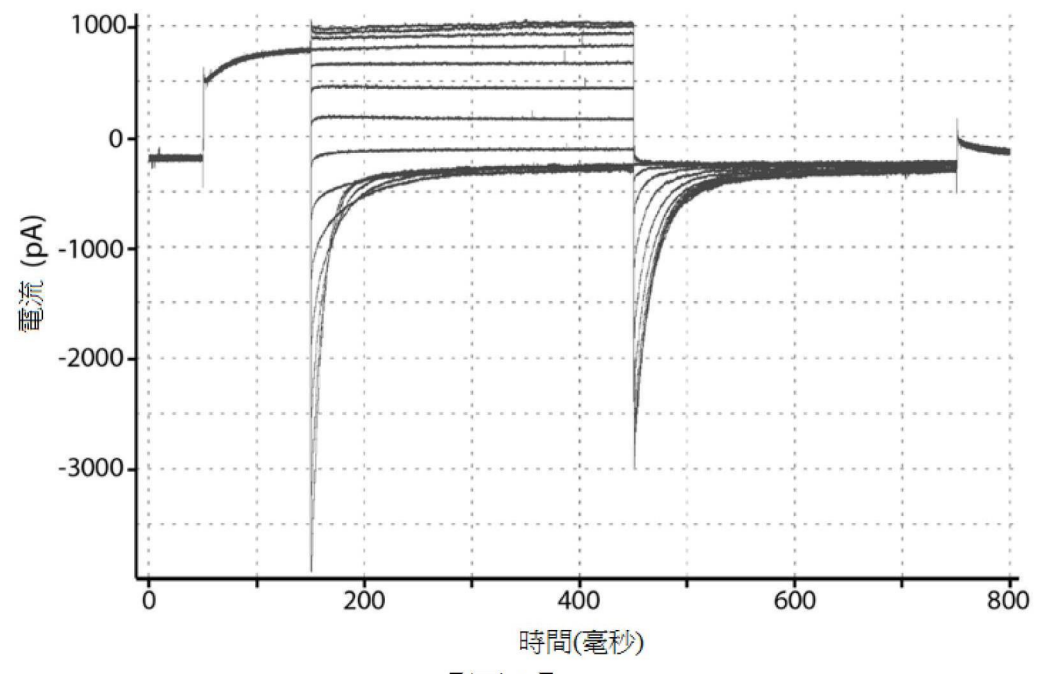
ii) 將該化合物調配成醫藥組合物。

【發明圖式】

A

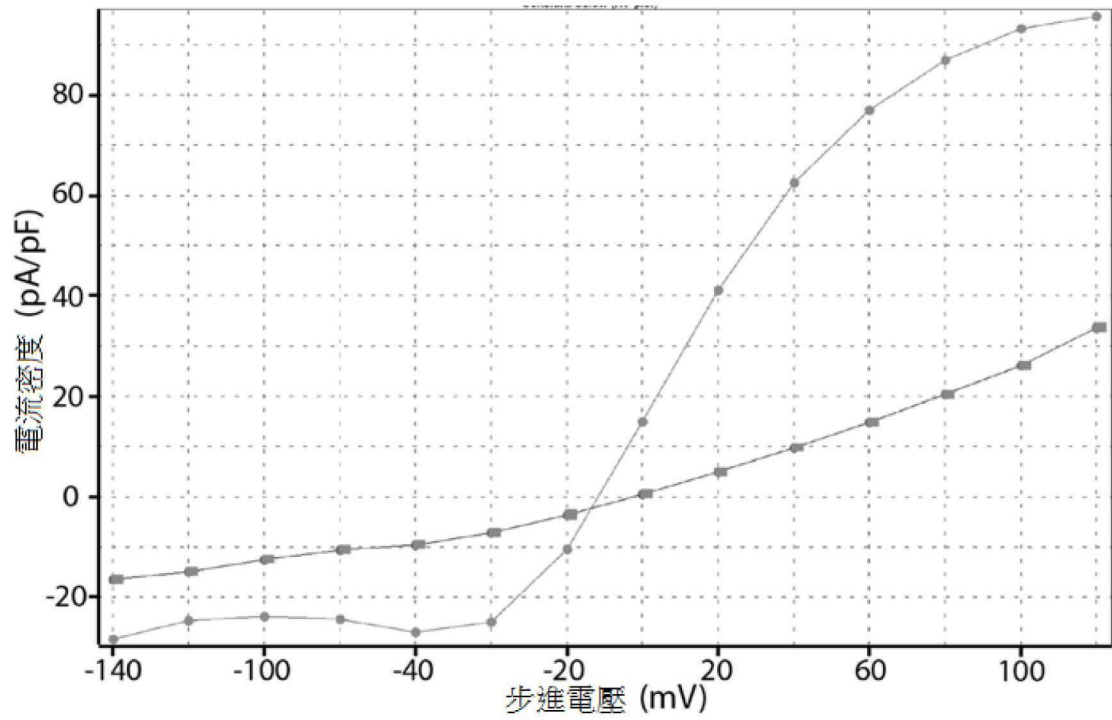


B

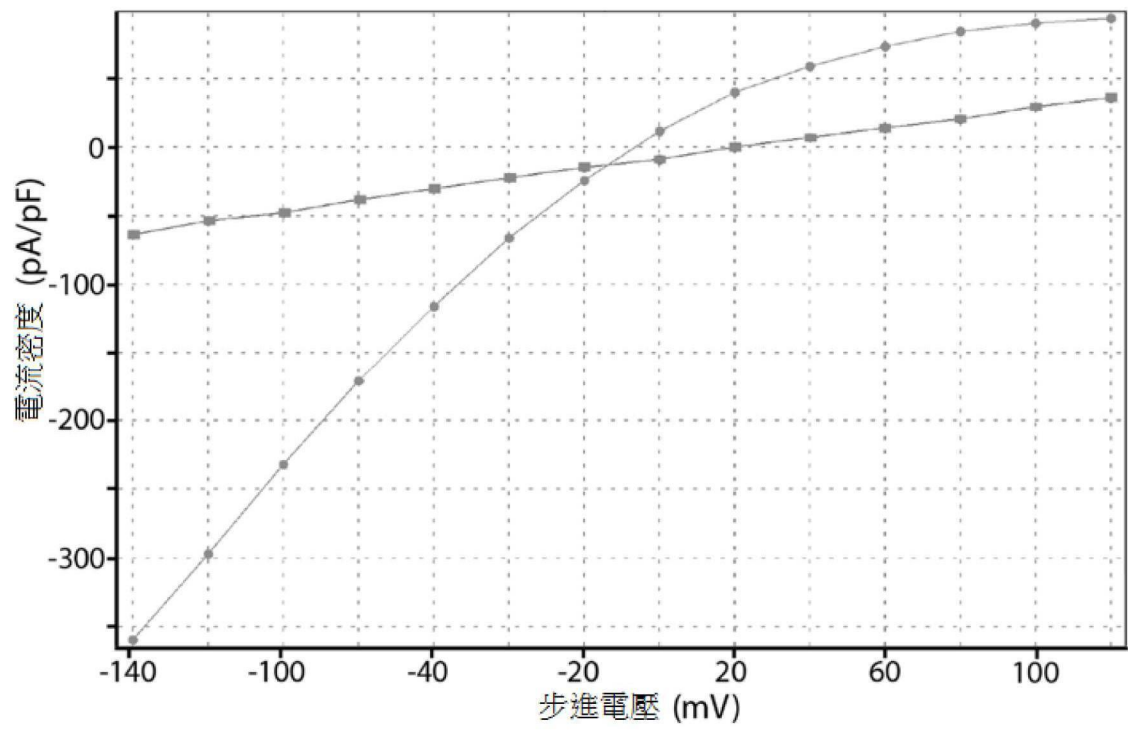


【圖 1】

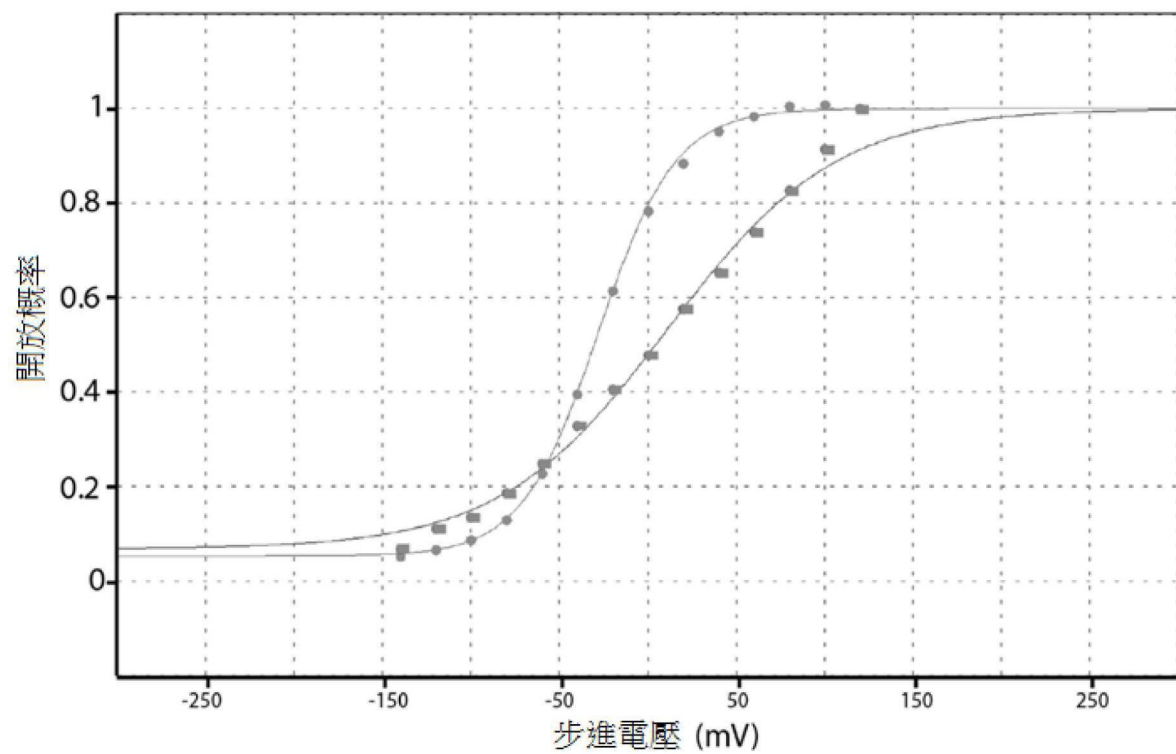
**A**



**B**



【圖 2】



【圖 3】