

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97117225

※ 申請日期：97.5.9

※IPC 分類：A61K 31/397 (2006.01),

A61P 29/00 (2006.01),

A61P 35/00 (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

四氫氮唑

AZETIDINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞有限公司 / PFIZER LIMITED

代表人：(中文/英文)

德洛英 史帝芬 / DROUIN, STEPHANE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom

國 籍：(中文/英文)

英國 / ENGLAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 達克 凱文 N. / DACK, KEVIN NEIL

2. 史克瑞特 莎拉 E. / SKERRATT, SARAH ELIZABETH

3. 易紹坤 / YEAP, SIEW KUEN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 / ENGLAND

2. 英國 / ENGLAND

3. 馬來西亞 / MALAYSIA

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2007/05/10、 60/917,081

2. 美國、 2007/12/12、 61/013,030

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☒ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☒ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一特定種類之四氫氮唉化合物，及其藥學可接受之鹽、溶劑合物，及前驅藥，其於藥物之用途，  
5 含有其等之組成物，其製備方法，及用於此等方法之中間物。此等化合物較佳係前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)受體-2(亦稱為EP2受體)之拮抗劑。更佳地，此等化合物係具有DP1(前列腺素D1受體)及/或EP4(前列腺素E<sub>4</sub>(PGE<sub>4</sub>)受體-4)之選擇性之EP2拮抗劑。最佳地，此等化合物係具有DP1及EP4之選擇性之EP2拮抗劑。特別地，本發明係有關於一類四氫氮唉化合物可用於治療EP2-媒介之狀況(諸如，子宮內膜異位、子宮肌瘤(leiomyomata)、月經量過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛，及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候症候。

### 15 【先前技術】

子宮內膜異位係一種普遍之婦科疾病，影響10-20%之生殖年齡女性且顯示本身存在於功能性異位內膜腺體及子宮腔外位置之基質(於(Prentice 2001)中評論)。具有子宮內膜異位之患者可以許多不同之症狀及嚴重性呈現。最普遍  
20 係經痛，但慢性骨盆疼痛、性交疼痛、排便痛、月經量過多、下腹或背部疼痛、不孕症、腫脹及排尿疼痛亦係子宮內膜異位症候群之一部份。

由Von Rokitansky於1860(Von Rokitansky 1860)原始描述，子宮內膜異位之真正發病因素並不清楚(Witz 1999;

Witz 2002)，但最廣泛被接受之理論係著床(或Sampson)理論(Sampson 1927)。Sampson理論主張子宮內膜異位之發展係於月經期間子宮內膜組織逆向散播及著床於腹腔內之結果。粘附後，子宮內膜碎片補充血管供應且於局部及全身之荷爾蒙控制下進行增殖及脫落之周期。於具顯著輸卵管阻塞之女性，逆行月經似乎係一普遍現象(Liu & Hitchcock 1986)。此疾病一般係以直腸陰道子宮內膜異位或子宮腺肌症、卵巢子宮內膜異位囊腫，及最普遍之腹膜子宮內膜異位顯現。骨盆內之粘著及病斑生長之主要位置係卵巢、子宮闊韌帶及圓韌帶、輸卵管、子宮頸、陰道、腹膜，及道格拉斯陷凹。最嚴重，子宮內膜異位會造成腹膜腔之徹底結構改變，包含多器官粘附及纖維化。

具症候之子宮內膜異位可以藥物及手術處理，其中，目標在於移除異位病變組織。手術介入可為傳統性，目標在於保存患者之生殖功能，或對於嚴重疾病之相對較徹底，包含尿道、腸道，及直腸陰道之解剖，或經腹部全子宮切除及雙側卵巢切除。醫藥學治療，諸如，雄激素治療、達那唑栓及孕三烯酮，GnRH激動劑、布舍瑞林、戈舍瑞林、柳培林、那法瑞林及曲普瑞林群，GnRH拮抗劑、西曲瑞克及阿巴瑞克，與黃體酮類藥物(包含甲羥孕酮乙酸鹽)藉由抑制雌激素產生而誘發病變萎縮。此等方式並非無不要之副作用；那唑唑栓及孕三烯酮包含體重增加、多毛症、痤瘡、情緒改變，及心血管系統之代謝副作用。GnRH激動劑及拮抗劑族群被發現造成徹底抑制雌激素，導致血管舒縮作用

(陣發性發熱感)及骨骼礦物密度耗竭，使其用途僅限於六個月之治療。

子宮肌瘤(Walker 2002; Flake, 等人2003)，或肌瘤，係於婦女中發現之最普遍之良性腫瘤，且於達更年期前之大部份婦女中發生。雖然子宮肌瘤於美國係子宮切除之最普遍之指標，但如子宮內膜異位般，係極少知道有關於此疾病之基礎病理生理學。如子宮內膜異位病變般，擴大子宮肌瘤之存在於不正常之子宮流血、經痛、骨盆疼痛，及不孕症有關。於手術處理外，普遍用於子宮內膜異位之醫學治療(諸如，GnRH類似物或達那唑栓)已證明藉由誘發可逆性低雌激素狀態而抑制肌瘤生長(Chrisp & Goa 1990; Chrisp & Goa 1991; De Leo等人2002; Ishihara等人2003)。

但是，子宮肌瘤及子宮內膜異位之未來疾病處理會依賴比現今可獲得者更有效、更具容忍性及更安全之藥劑之發展。現存藥劑具有長期不利作用(特別是改變之性功能、骨骼礦物密度減少，與增加心血管及栓塞併發症之危險性)，其完全抑制卵巢功能且導致骨骼礦物密度減少，促使發展非荷爾蒙機構或方式，特別改變異位疾病水平之疾病。此等之一包含含有改變環氧合酶-2 (COX-2)依賴性之PGE<sub>2</sub>訊息路徑之藥劑之方式(Boice & Rohrer 2005)。PGE<sub>2</sub>係經由與G蛋白質偶合之受體EP1、EP2、EP3及EP4而調節。EP受體之不同表現與其細胞內偶合路徑調節於不同細胞型式內之PGE<sub>2</sub>之不同生物功能(Narumiya等人1999; Tilley等人 2001)。EP2及EP4受體特定地與G蛋白質偶合，

其活化腺苷酸環化酶，且導致cAMP之產生。於子宮子宮內膜，COX-2表現增加增殖相之腺上皮細胞，且伴隨EP2及EP4受體表現增加((Sales & Jabbour 2003; Jabbour,等人 2006)之評論)。子宮內膜之病態狀況(諸如，子宮內膜腺癌、子宮腺肌症，及子宮內膜異位)，此路徑似乎被上調(Jabbour等人2001; Ota等人 2001; Chishima等人2002; Jabbour 2003; Matsuzaki等人2004b; Buchweitz等人2006)。COX-2於排卵、著床、蛻膜化，及分娩扮演重要角色(Sales & Jabbour 2003)。其間EP2受體藉由同源重組而去除之小鼠於胚胎植入及生育具有具有缺陷(Hizaki等人1999; Kennedy等人1999; Tilley等人1999)，支持COX-2衍生之PGE<sub>2</sub>經由EP2受體而部份調節對子宮子宮內膜之作用之觀念。與正常在位子宮內膜相反，COX-2之表現已知於疾病之異位處被更大地上調(Ota等人2001; Chishima等人2002; Matsuzaki等人2004b; Buchweitz等人2006)，且PGE<sub>2</sub>誘發培養基內之子宮內膜上皮細胞之增殖(Jabbour & Boddy 2003)。於子宮內膜異位之臨床前疾病模式，以COX-2選擇性藥劑治療導致疾病負擔減少(Dogan等人2004; Matsuzaki等人2004a; Ozawa等人2006; Laschke等人2007)。亦有一公開之臨床研究(Cobellis等人2004)，其指示以羅夫考斯克治療具子宮內膜異位之患者6個月導致與以安慰劑相比之於疼痛症狀及結果之改良。

具子宮內膜異位之患者之COX-2異常表現似乎具有數種結果(Sales & Jabbour 2003)。首先，PGE<sub>2</sub>似乎增大異位子宮內膜基質細胞上之芳香化酶之表現及活性(Noble等人

1997; Zeitoun & Bulun 1999)。可被揣測藉由病變異位產生芳香化酶會導致增加之局部雌激素產生，趨使與卵巢控制及正常發情週精無關之病變生長。試管內之PGE<sub>2</sub>對芳香化酶表現之作用可藉由選擇性EP2受體激動劑，布他前列素，  
5 模擬(Zeitoun & Bulun 1999)，支持本發明化合物會具有於治療被趨動異位芳香化酶表現之生長疾病(諸如，子宮內膜異位、腺肌瘤、子宮肌瘤，與子宮及乳房之癌症)之用途之概念。

有其它使選擇性EP2拮抗劑可抑制細胞生長之可能機  
10 構。COX-2抑制劑(諸如，塞來昔布)之避免腸道息肉形成(Arber, 等人2006)及藉由去除COX-2而於家族性大腸息肉症綜合症之小鼠模式( $\Delta^{716}$ APC小鼠)防護而免於腺瘤形成(Oshima等人1996; Oshima等人2001)之觀察到之功效，暗示PGE<sub>2</sub>路徑於促進癌生長亦具有關鍵角色。 $\Delta^{716}$ APC小鼠模  
15 式中之息肉及腺瘤之形成亦可藉由以額外之胚源細胞去除EP2受體來阻礙而被抑制，其係與PGE<sub>2</sub>係經由EP2受體而調節對細胞分化及生長之作用(Sonoshita等人 2001; Seno等人2002)之觀點一致。再者，出現之自Ep2受體之下游訊習傳遞路徑之知識係與EP2於細胞週期控制(諸如， $\beta$ -連鎖蛋  
20 白之調節)之早期G1事件(Castellone等人2005; Castellone等人2006)及MAP激酶路徑(Jabbour & Boddy 2003)扮演關鍵角色係一致。

血管新生(毛細管自預先存在之血管生長)發生於胚胎發展、創傷修復，及腫瘤生長期間。 $\Delta^{716}$ APC小鼠之增加

之COX-2表現及血管密度(其伴隨腺瘤發展)亦於子宮內膜異位及惡性狀況(不受限地包含卵巢、皮膚、前列腺、胃、大腸及乳房之癌症)之臨床樣本及臨床前模式一致地觀察到(Subbaramaiah等人2002; Hull等人2003; Kamiyama等人2006)。此方法中COX-2路徑所涉及者已藉由數個觀察而支持(Liu等人2001; Leahy等人2002; Chang等人2004; Ozawa等人2006)。具子宮內膜異位之婦女之腹膜流體以乎比無子宮內膜異位之婦女扮演更大之血管生成活性(Gazvani & Templeton 2002; Bourlev等人2006)，且PGE<sub>2</sub>已證明促進血管生成因子(諸如，VEGF及血管生成素)之轉錄(於(Gately & Li 2004)中評論)。Recent data that 指示EP2受體於刺激內皮細胞之生長及遷移之特殊貢獻(Kamiyama等人2006)及對於低氧之反應(Critchley等人2006)之最近資料係與本發明化合物於治療血管新生疾病(不受限地包含子宮內膜異位、子宮腺肌症、平滑肌瘤、月經量過多、黃斑部退化、類風濕性關節炎，及癌症)具有用途之概念一致且可支持。

子宮神經損傷及前神經切斷手術皆被用於處理原發性及繼發性經痛之疼痛症候群(Proctor等人2005)。當PGE<sub>2</sub>藉由COX-1及COX-2於花生四烯酸之作用而自PGH<sub>2</sub>產生時，升高之PGE<sub>2</sub>對於感覺傳入纖維具有直接之疼痛敏化作用，其刺激腹膜及異位病變(Tulandi等人2001; Al-Fozan等人2004; Berkley等人2004; Quinn & Armstrong 2004; Tokushige等人2006a; Tokushige等人2006b)。升高之COX-2表現與非月經之慢性骨盆疼痛有關(Buchweitz等人2006)係



與此概念一致。數個自小鼠模式研究之證據建議PGE<sub>2</sub> 於疼痛及傷害感受之作用模式之一係藉由EP2受體調節(Ahmadi等人2002; Reinold等人2005; Hosl等人2006)。因此，本發明化合物具有治療疼痛疾病(不受限地包含經痛、排便痛、性交疼痛、大腸急躁症、子宮內膜異位、子宮腺肌症、子宮肌瘤、CPP、間質性膀胱炎、發炎性及神經性之疼痛狀況)之用途。

於子宮內膜異位發展期間，活化之發炎細胞似乎被吸收於腹膜腔內。來自具子宮內膜異位之婦女之腹膜巨噬細胞釋放比無子宮內膜異位者更多之PGE<sub>2</sub>(Karck等人1996; Wu等人2005)。腹膜巨噬細胞之升高量之PGE<sub>2</sub>之作用之一係抑制MMP-9表現，藉此，減弱巨噬細胞之吞噬功能(Wu等人2005)，導致腹膜內之子宮內膜組織延長累積。因此，藉由恢復巨噬細胞功能，此等發現賦予使用本發明化合物治療子宮內膜異位及癌症之進一步支持。

已知之EP2拮抗劑包含AH6809，(Pelletier等人2001)，但其功效及選擇性低於適於醫藥治療。

S. Ahmadi, S. Lippross, W. L. Neuhuber & H. U. Zeilhofer. PGE<sub>2</sub> selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. Nat Neurosci 5, 34-40 (2002).

H. Al-Fozan, S. Bakare, M.-F. Chen & T. Tulandi. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. Fertil Steril 82, 230-1 (2004).

N. Arber, C. J. Eagle, J. Spicak, I. Racz, P. Dite, J. Hajer, M. Zavoral, M. J. Lechuga, P. Gerletti, J. Tang, R. B. Rosenstein, K. Macdonald, P. Bhadra, R. Fowler, J. Wittes, A. G. Zauber, S. D. Solomon & B. Levin. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. N Engl J Med. 355, 885-95. (2006).

K. J. Berkley, N. Dmitrieva, K. S. Curtis & R. E. Papka. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. PNAS 101, 11094-8 (2004).

10 J. A. Boice & S. Rohrer 2005 Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of endometriosis 2004-US19441 2005000238

V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, N. Lets, A. Larsson & M. Olovsson. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. Reproduction 132, 501-09 (2006).

O. Buchweitz, A. Staebler, P. Wuelfing, E. Hauzman, R. Greb & L. Kiesel. COX-2 overexpression in peritoneal lesions is correlated with non-menstrual chronic pelvic pain. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 124, 216-21 (2006).

M. D. Castellone, H. Teramoto, B. O. Williams, K. M. Druey & J. S. Gutkind. Prostaglandin E2 promotes colon cancer cell

growth Through a Gs-axin-b-catenin signaling axis. Science (Washington, DC, United States) 310, 1504-10 (2005).

M. D. Castellone, H. Teramoto & J. S. Gutkind. Cyclooxygenase-2 and colorectal cancer chemoprevention: 5 The beta-catenin connection. Cancer Research 66, 11085-88 (2006).

S.-H. Chang, C. H. Liu, R. Conway, D. K. Han, K. Nithipatikom, O. C. Trifan, T. F. Lane & T. Hla. From the Cover: Role of prostaglandin E2-dependent angiogenic 10 switch in cyclooxygenase 2-induced breast cancer progression. PNAS 101, 591-96 (2004).

F. Chishima, S. Hayakawa, K. Sugita, N. Kinukawa, S. Aleemuzzaman, N. Nemoto, T. Yamamoto & M. Honda. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of 15 endometriosis patients. Am J Reprod Immunol 48, 50-6 (2002).

P. Chrisp & K. L. Goa. Nafarelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical potential in sex hormone-related conditions. Review 20 74 refs. Drugs 39, 523-51 (1990).

P. Chrisp & K. L. Goa. Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical use in sex hormone-related conditions. Review 155 refs. Drugs 41, 254-88 (1991).

- L. Cobellis, S. Razzi, S. De Simone, A. Sartini, A. Fava, S. Danero, W. Gioffre, M. Mazzini & F. Petraglia. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. European  
5 Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 116, 100-02 (2004).
- H. O. D. Critchley, J. Osei, T. A. Henderson, L. Boswell, K. J. Sales, H. N. Jabbour & N. Hirani. Hypoxia-Inducible Factor-1{alpha} Expression in Human Endometrium and Its  
10 Regulation by Prostaglandin E-Series Prostanoid Receptor 2 (EP2). Endocrinology 147, 744-53 (2006).
- V. De Leo, G. Morgante, A. La Marca, M. C. Musacchio, M. Sorace, C. Cavicchioli & F. Petraglia. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas. .  
15 Drug Safety 25, 759-79 (2002).
- E. Dogan, U. Saygili, C. Posaci, B. Tuna, S. Caliskan, S. Altunyurt & B. Saatli. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. Fertil Steril. 82 Suppl 3, 1115-20. (2004).
- 20 G. P. Flake, J. Andersen & D. Dixon. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. . Environmental Health Perspectives 111, 1037-54 (2003).
- S. Gately & W. W. Li. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. Seminars in

- Oncology 31, 2-11 (2004).
- R. Gazvani & A. Templeton. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 123, 217-26 (2002).
- 5 H. Hizaki, E. Segi, Y. Sugimoto, M. Hirose, T. Saji, F. Ushikubi, T. Matsuoka, Y. Noda, T. Tanaka, N. Yoshida, S. Narumiya & A. Ichikawa. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2. *PNAS* 96, 10501-06 (1999).
- 10 K. Hosl, H. Reinold, R. J. Harvey, U. Muller, S. Narumiya & H. U. Zeilhofer. Spinal prostaglandin E receptors of the EP2 subtype and the glycine receptor [alpha]3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection. *Pain* 126, 46-53 (2006).
- 15 M. L. Hull, D. S. Charnock-Jones, C. L. K. Chan, K. L. Bruner-Tran, K. G. Osteen, B. D. M. Tom, T.-P. D. Fan & S. K. Smith. Antiangiogenic Agents Are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2889-99 (2003).
- 20 H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, S. Fushiki & H. Honjo. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertility & Sterility* 79, 735-42

(2003).

H. N. Jabbour, S. A. Milne, A. R. Williams, R. A. Anderson  
& S. C. Boddy. Expression of COX-2 and PGE synthase and  
synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a  
5 possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell  
function via EP2/EP4 receptors. Br J Cancer. 85, 1023-31.

(2001).

H. N. Jabbour 2003 Use of prostaglandin E synthase  
inhibitors, or EP2 or EP4 receptor antagonists, in the  
10 treatment of a pathological condition of the uterus  
2002-GB4549 2003030911

H. N. Jabbour & S. C. Boddy. Prostaglandin E2 Induces  
Proliferation of Glandular Epithelial Cells of the Human  
Endometrium via Extracellular Regulated Kinase  
15 1/2-Mediated Pathway. J Clin Endocrinol Metab 88, 4481-87  
(2003).

H. N. Jabbour, K. J. Sales, O. P. Smith, S. Battersby & S. C.  
Boddy. Prostaglandin receptors are mediators of vascular  
function in endometrial pathologies. Mol Cell Endocrinol.  
20 252, 191-200 (2006).

M. Kamiyama, A. Pozzi, L. Yang, L. M. DeBusk, R. M.  
Breyer & P. C. Lin. EP2, a receptor for PGE2, regulates  
tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell  
motility and survival. Oncogene 25, 7019-28 (2006).

- U. Karck, F. Reister, W. Schafer, H. P. Zahradnik & M. Breckwoldt. PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub> alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins*. 51, 49-60. (1996).
- 5 C. R. J. Kennedy, Y. Zhang, S. Brandon, Y. Guan, K. Coffee, C. D. Funk, M. A. Magnuson, J. A. Oates, M. D. Breyer & R. M. Breyer. Salt-sensitive hypertension and reduced fertility in mice lacking the prostaglandin EP<sub>2</sub> receptor. *Nat Med* 5, 217-20 (1999).
- 10 M. W. Laschke, A. Elitzsch, C. Scheuer, B. Vollmar & M. D. Menger. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of
- 15 caspase-3-dependent apoptosis. *Fertility and Sterility* 87, 163-71 (2007).
- K. M. Leahy, R. L. Ornberg, Y. Wang, B. S. Zweifel, A. T. Koki & J. L. Masferrer. Cyclooxygenase-2 Inhibition by Celecoxib Reduces Proliferation and Induces Apoptosis in
- 20 Angiogenic Endothelial Cells in Vivo. *Cancer Res* 62, 625-31 (2002).
- C. H. Liu, S.-H. Chang, K. Narko, O. C. Trifan, M.-T. Wu, E. Smith, C. Haudenschild, T. F. Lane & T. Hla. Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Sufficient to Induce Tumorigenesis

in Transgenic Mice. *J. Biol. Chem.* 276, 18563-69 (2001).

D. T. Liu & A. Hitchcock. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 93, 859-62 (1986).

S. Matsuzaki, M. Canis, C. Darcha, R. Dallel, K. Okamura & G. Mage. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertility and Sterility* 82, 1609-15 (2004a).

10 S. Matsuzaki, M. Canis, J.-L. Pouly, A. Wattiez, K. Okamura & G. Mage. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertility and Sterility* 82, 1309-15 (2004b).

S. Narumiya, Y. Sugimoto & F. Ushikubi. Prostanoid  
15 receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 79, 1193-226. (1999).

L. S. Noble, K. Takayama, K. M. Zeitoun, J. M. Putman, D. A. Johns, M. M. Hinshelwood, V. R. Agarwal, Y. Zhao, B. R. Carr & S. E. Bulun. Prostaglandin E2 stimulates aromatase  
20 expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82, 600-06 (1997).

M. Oshima, J. E. Dinchuk, S. L. Kargman, H. Oshima, B. Hancock, E. Kwong, J. M. Trzaskos, J. F. Evans & M. M. Taketo. Suppression of intestinal polyposis in *Apc* D716



- knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2).  
Cell 87, 803-9 (1996).
- M. Oshima, N. Murai, S. Kargman, M. Arguello, P. Luk, E.  
Kwong, M. M. Taketo & J. F. Evans. Chemoprevention of  
5 intestinal polyposis in the ApcD716 mouse by rofecoxib, a  
specific cyclooxygenase-2 inhibitor. Cancer Res 61, 1733-40  
(2001).
- H. Ota, S. Igarashi, M. Sasaki & T. Tanaka. Distribution of  
cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in  
10 endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod. 16, 561-6.  
(2001).
- Y. Ozawa, T. Murakami, M. Tamura, Y. Terada, N. Yaegashi  
& K. Okamura. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor  
suppresses the growth of endometriosis xenografts via  
15 antiangiogenic activity in severe combined  
immunodeficiency mice. Fertility and Sterility 86, 1146-51  
(2006).
- S. Pelletier, J. Dube, A. Villeneuve, F. Gobeil, Q. Yang, B.  
Battistini, G. Guillemette & P. Sirois. Prostaglandin E2  
20 increases cyclic AMP and inhibits endothelin-1  
production/secretion by guinea-pig tracheal epithelial cells  
through EP4 receptors. Br J Pharmacol 132, 999-1008  
(2001).
- A. Prentice. Regular review: Endometriosis. BMJ 323, 93-5

(2001).

M. L. Proctor, P. M. Latthe, C. M. Farquhar, K. S. Khan & N. P. Johnson. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev CD001896 (2005).

M. Quinn & G. Armstrong. 932-3 (Department of Obstetrics and Gynaecology, Hope Hospital, Manchester, UK., England: United Kingdom, 2004).

H. Reinold, S. Ahmadi, U. B. Depner, B. Layh, C. Heindl, M. Hamza, A. Pahl, K. Brune, S. Narumiya, U. Muller & H. U. Zeilhofer. Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. J. Clin. Invest. 115, 673-79 (2005).

K. J. Sales & H. N. Jabbour. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. Reproduction 126, 559-67 (2003).

J. A. Sampson. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. American Journal of Obstetrics & Gynecology 14, 422-9 (1927).

H. Seno, M. Oshima, T.-O. Ishikawa, H. Oshima, K. Takaku, T. Chiba, S. Narumiya & M. M. Taketo. Cyclooxygenase 2- and prostaglandin E2 receptor EP2-dependent angiogenesis in ApcD716 mouse intestinal polyps. Cancer Research 62,

506-11 (2002).

M. Sonoshita, K. Takaku, N. Sasaki, Y. Sugimoto, F. Ushikubi, S. Narumiya, M. Oshima & M. M. Taketo. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin  
5 receptor EP2 in ApcD716 knockout mice. *Nature Medicine* (New York, NY, United States) 7, 1048-51 (2001).

K. Subbaramaiah, L. Norton, W. Gerald & A. J. Dannenberg. Cyclooxygenase-2 Is Overexpressed in HER-2/neu-positive Breast Cancer. EVIDENCE FOR INVOLVEMENT OF AP-1  
10 AND PEA3. *J. Biol. Chem.* 277, 18649-57 (2002).

S. L. Tilley, L. P. Audoly, E. H. Hicks, H.-S. Kim, P. J. Flannery, T. M. Coffman & B. H. Koller. Reproductive failure and reduced blood pressure in mice lacking the EP2 prostaglandin E2 receptor. *J. Clin. Invest.* 103, 1539-45  
15 (1999).

S. L. Tilley, T. M. Coffman & B. H. Koller. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest.* 108, 15-23. (2001).

20 N. Tokushige, R. Markham, P. Russell & I. S. Fraser. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Human Reproduction* 21, 3001-07 (2006a).

N. Tokushige, R. Markham, P. Russell & I. S. Fraser. High density of small nerve fibres in the functional layer of the

endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 21, 782-7 (2006b).

T. Tulandi, A. Felemban & M. F. Chen. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8, 95-8 (2001).

C. Von Rokitansky. Ueber uterusdruesen-neubildung in uterus und ovarial sarcomen. *Ztsch K K Gesellsch der Aerzte zu Wien* 37, 577-81 (1860).

C. L. Walker. Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma. *Recent Progress in Hormone Research* 57, 277-94 (2002).

C. A. Witz. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 42, 566-85 (1999).

C. A. Witz. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecologic & Obstetric Investigation* 53, 52-62 (2002).

M. H. Wu, Y. Shoji, M. C. Wu, P. C. Chuang, C. C. Lin, M. F. Huang & S. J. Tsai. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol.* 167, 1061-9. (2005).

K. M. Zeitoun & S. E. Bulun. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertility and Sterility* 72, 961-69 (1999).

**【發明內容】**

本發明化合物已被發現具有可能有用之藥學性質。其可能用途不受限地包含EP2拮抗劑性質，其可用於治療子宮內膜異位、子宮肌瘤(leiomyomata)及月經量過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛，及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候症候、性早熟症、子宮頸成熟、乳癌、大腸癌、家族性大腸息肉症、大腸直腸腺瘤、子宮內膜癌、前列腺癌、肺癌、睪丸癌、胃癌、黃斑部退化、發炎性及神經性之疼痛狀況、癌症疼痛。

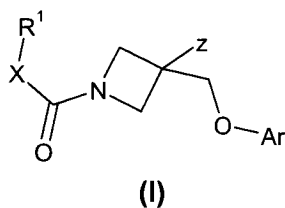
10 特別感興趣係下列疾病或異常：子宮內膜異位、子宮肌瘤(leiomyomata)、月經量過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛，及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候症候。

特別地，本發明之化合物及衍生物展現作為前列腺素E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)受體-2 (EP2)拮抗劑之活性，且可用於其間EP2受體拮抗劑被指示之治療。

更特別地，本發明之化合物及衍生物可用於治療子宮內膜異位及/或子宮肌瘤(leiomyomata)。

治療("treating", "treat", 或 "treatment")一辭於此使用  
20 時係意包含預防及控制，即，預防，及安寧治療所指之狀況。

本發明提供化學式(I)之化合物：

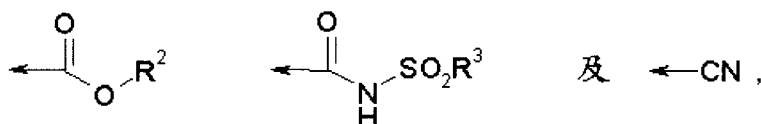


其中

$R^1$  係苯基(選擇性地以一或二個獨立地選自 F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基硫基及  $C_{1-4}$  烷氧基、全氟- $C_{1-6}$  烷基及全氟- $C_{1-6}$  烷氧基之取代基取代)，或四氫吡喃基；

X 代表一直接鍵或 NH；

Z 係選自



$R^2$  及  $R^3$  係 H 或  $C_{1-6}$  烷基(選擇性地以 1 至 3 個氟原子取代)；

Ar 係由 1、2 或 3 個芳香族環組成之芳香族基，芳香族環係獨立地選自苯基及含有 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-或 6-成員之雜芳香族環；

且芳香族環，若具有 2 或更多個時，可藉由一或多個共價鍵稠合或連接，且芳香族環係選擇性地以 1、2 或 3 個獨立地選自 F、Cl、CN、OH、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$  烷基、全氟- $C_{1-6}$  烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $\text{SO}_2R^4$ 、 $\text{NR}^5R^6$ 、 $\text{NHSO}_2R^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8R^9$ 、 $\text{CONR}^{10}R^{11}$  及  $\text{NHCOR}^{12}$  之取代基取代；

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  及  $R^{12}$  每一者獨立地係 H 或  $C_{1-6}$  烷基(選擇性地以 1 至 3 個氟原子取代)；

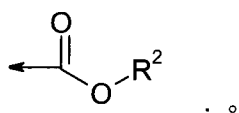
及其藥學可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，及前驅藥。

較佳地， $R^1$ 係苯基(選擇性地以一或二個獨立地選自F、Cl、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基，及 $C_{1-4}$ 烷氧基之取代基取代)，或四氫呋喃基。更佳地， $R^1$ 係苯基(選擇性地以F、Cl、甲氧基，或乙氧基取代)，或四氫呋喃基。更佳地， $R^1$ 係4-氯苯基、4-氟苯基、苯基、3-氯苯基、2-乙氧基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-甲氧基苯基，或4-乙氧基苯基。更佳地， $R^1$ 係4-氯苯基或4-氟苯基。最佳地， $R^1$ 係4-氯苯基。

於另一實施例， $R^1$ 係選自與下列實施例有關之值。

較佳地，X代表一直接鍵。

較佳地，Z係



更佳地，Z係 $\text{CO}_2\text{H}$ 。

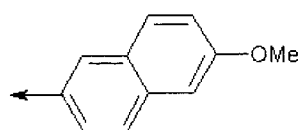
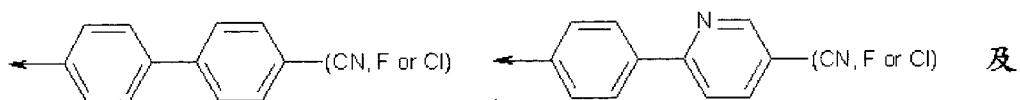
較佳地，Ar係聯苯基、吡啶基苯基，或萘基，其選擇性地以1、2或3個獨立地選自F、Cl、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 及 $\text{NHCOR}^{12}$ 之取代基取代。

更佳地，Ar係聯苯基、吡啶基苯基，或萘基，其選擇性地以1、2或3個獨立地選自F、Cl、CN、 $C_{1-6}$ 烷基，及 $C_{1-6}$

烷氧基之取代基取代。

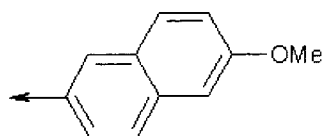
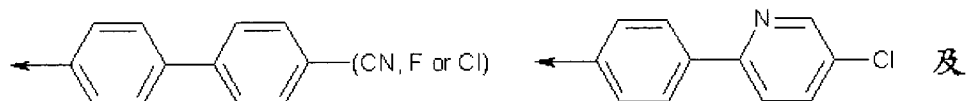
更佳地，Ar係以F、Cl、CN、甲氧基或乙氧基取代之聯苯基、吡啶基苯基，或萘基。

更佳地，Ar係選自

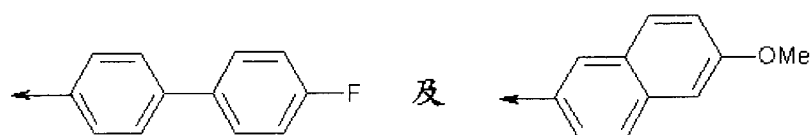


5

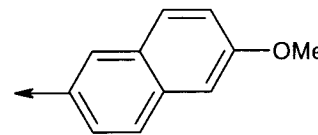
更佳地，Ar係選自



更佳地，Ar係選自



10

最佳地，Ar係以  表示。

於另一實施例，Ar係選自與如下實施例有關之值。

較佳族群之化合物、鹽、溶劑合物，及前驅藥係其中R<sup>1</sup>、Z及Ar具有與如下實施例之化合物有關之值者。

較佳族群之化合物、鹽、溶劑合物，及前驅藥係如下



實施例(特別是實施例2、5、6、10、14及16；更特別是實施例2及14)之化合物；及其鹽、溶劑合物，及前驅藥。

依據本發明之化學式(I)之化合物之藥學可接受衍生物包含化學式(I)之化合物之鹽、溶劑合物、錯合物、多晶型物、前驅藥、立體異構物、幾何異構物、互變體型式，及同位素變形體。較佳地，化學式(I)之化合物之藥學可接受衍生物包含化學式(I)之化合物之鹽、溶劑合物、酯，及醯胺。更佳地，化學式(I)之化合物之藥學可接受衍生物係鹽、溶劑合物，及前驅藥。更佳地，化學式(I)之化合物之藥學可接受衍生物係鹽及溶劑合物。

化學式(I)之化合物之藥學可接受鹽包含其酸加成鹽及鹼鹽。

適合之酸加成鹽係自形成非毒性鹽之酸形成。例子包含乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、右旋樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、磺醯胺酸鹽、乙二磺酸鹽、甲磺酸鹽、甲酸鹽、福馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽。甲基硫酸鹽、苯酸鹽、2-苯磺酸鹽、菸酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥苯酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦谷氨酸鹽、蔗糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽，及辛諾佛酸鹽。

適合之鹼鹽係自形成非毒性鹽之鹼形成。例子包含鋁、精胺酸、苜星青黴素、鈣、膽鹼、二乙基胺、二乙醇胺、甘胺酸、賴胺酸、鎂、葡甲胺、奧拉胺、鉀、鈉、氨基丁三醇，及鋅之鹽。

- 5 酸及鹼之半鹽亦可形成，例如，半硫酸鹽及半鈣鹽。

對於適合鹽之評論，見”Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”，Stahl 及 Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。

- 化學式(I)之化合物之藥學可接受鹽可藉由三種方法之一或更多者製備：

- (i) 藉由使化學式(I)之化合物與所欲之酸或鹽反應；
- (ii) 藉由自化學式(I)之化合物之適合先質移除酸或鹼不安定之保護基，或藉由於所欲酸或鹼下使適合之環狀先質(例如，內酯或內醯胺)開環；或
- 15 (iii) 藉由與適合之酸或鹼反應或藉由適合之離子交換管柱使化學式(I)之化合物之一鹽轉化成另一者。

所有三種反應典型上係於溶液實行。形成之鹽可被沈澱且藉由過濾收集或可藉由蒸發溶劑而回收。形成鹽之離子化程度可從完全離子化至幾乎未離子化而改變。

- 20 下列路徑(包含於實施例及製備中述及者)係例示合成化學式(I)之化合物之方法。熟習此項技藝者會瞭解本發明之化合物及其中間物可藉由非此間特別描述者之方法製造，例如，藉由採用所欲方法或藉由此項技藝所知之方法。合成、官能基相互轉化、保護基之使用等之適合指導之例

子係：

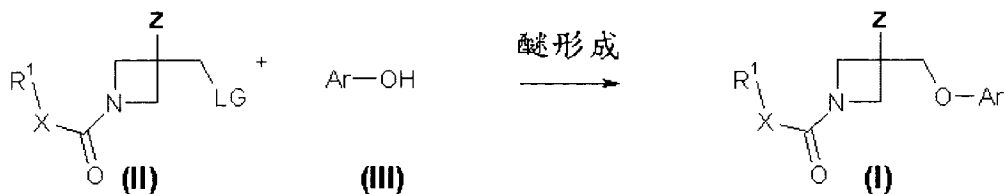
“Comprehensive Organic Transformations”, RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); “Advanced Organic Chemistry”, J. March, Wiley Interscience (1985); “Designing Organic  
5 Synthesis”, S Warren, Wiley Interscience (1978); “Organic Synthesis – The Disconnection Approach”, S Warren, Wiley Interscience (1982); “Guidebook to Organic Synthesis”, RK Mackie及DM Smith, Longman (1982); “Protective Groups in Organic Synthesis”, TW Greene及PGM Wuts, John Wiley  
10 and Sons, Inc. (1999); 及“Protecting Groups”, PJ, Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); 及該等標準作品之任何更新版本。

於如下之一般合成方法，除非特定者外，取代基 $R^1$ 、X、Z及Ar係參考如上之化學式(I)之化合物所定義者。

15 下列路徑例示合成化學式(I)之化合物之方法。熟習此項技藝者會瞭解其它方法可相等地實施。

流程1例示經由自中間物(II)及(III)形成而製備化學式(I)之化合物，其中，(II)中之LG係適合之離去基。若需要，適合之鹼(諸如，碳酸鉀)及/或添加劑(諸如，碘化鈉)，及適  
20 合溶劑可被添加。

適合之離去基包含Cl、Br、I、甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽等。



### 流程 1

可使用之典型條件包含使化學式(II)之四氫氮啞及化學式(III)之羥基-芳基化合物與碳酸鉀、碳酸鈉或1,8-重氮二

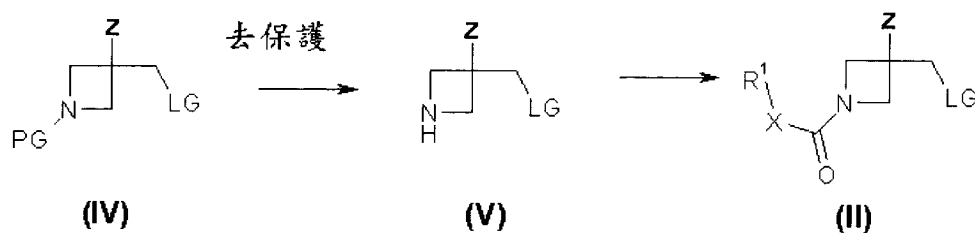
5 環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)一起於二甲基亞砷(DMSO)、二甲基甲醯胺(DMF)或乙腈中，於60°C至最高達溶劑迴流溫度之溫度攪拌。適合之替代者係使用添加劑(諸如，碘化鈉或四丁基碘化銨)與鹼。任何適合之高沸點溶劑可用以替代上述者。至少一當量之中間物羥基芳基化合物(III)及至少一

10 當量之鹼需被使用。過量之一或二者若要時可被使用。當中間物(II)中之Z代表C(O)O(C<sub>1-6</sub> 烷基)且所欲地於化學式(I)之化合物中Z代表CO<sub>2</sub>H，水解可於醚之形成發生後於原位藉由添加適合之鹼或水至反應混合物而為之。對於此水解之適合鹼包含氫氧化鋰，或氫氧化鈉。

15 流程2例示用於自受保護之化學式(IV)之中間物製備化學式(II)之四氫氮啞中間物之路徑，其中，PG係適合之N-保護基。任何適合之氮保護基可被使用(如“Protecting Groups in Organic Synthesis”第3版T.W. Greene及P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999所述)。適用之一般的氮保護基(PG)

20 包含第三丁氧基羰基(t-Boc)(其可藉由於有機溶劑(諸如，二氯甲烷或1,4-二噁烷)以酸(諸如，三氟乙酸，或氫氟酸)處理

而輕易移除)，及苯甲基(其可於適合催化劑存在中以氫化反應，或以1-氯乙基氯甲酸酯處理而輕易移除)。



## 流程2

- 5        化學式(IV)之化合物可藉由熟習此項技藝者所知之方法製造，例如，參考文獻前例及/或此間所述之製備，或藉由其慣例改變。

化學式(V)之化合物可藉由移除N-保護基(PG)而製造。例如，若PG係苯甲基，其可藉由於適合催化劑存在中之氫化反應，或藉由以1-氯乙基氯甲酸酯處理而輕易移  
 10 除。當X代表直接鍵時，C(O)R<sup>1</sup>基可藉由使用標準醯基化學使化學式(V)之中間化合物醯基化而引入，諸如，以適合之(活化)酸(例如，酸氯化物R<sup>1</sup>COCl或酐(R<sup>1</sup>CO)<sub>2</sub>O)，而提供化學式(II)之化合物。醯基化較佳係於溶劑(諸如，二氯甲  
 15 烷、1,2二氯乙烷，或四氫呋喃)中使用酸氯化物與適合鹼(諸如，三乙基胺)實行。酸氯化物R<sup>1</sup>COCl係可購得或熟習此項技藝者參考文獻前例而知。

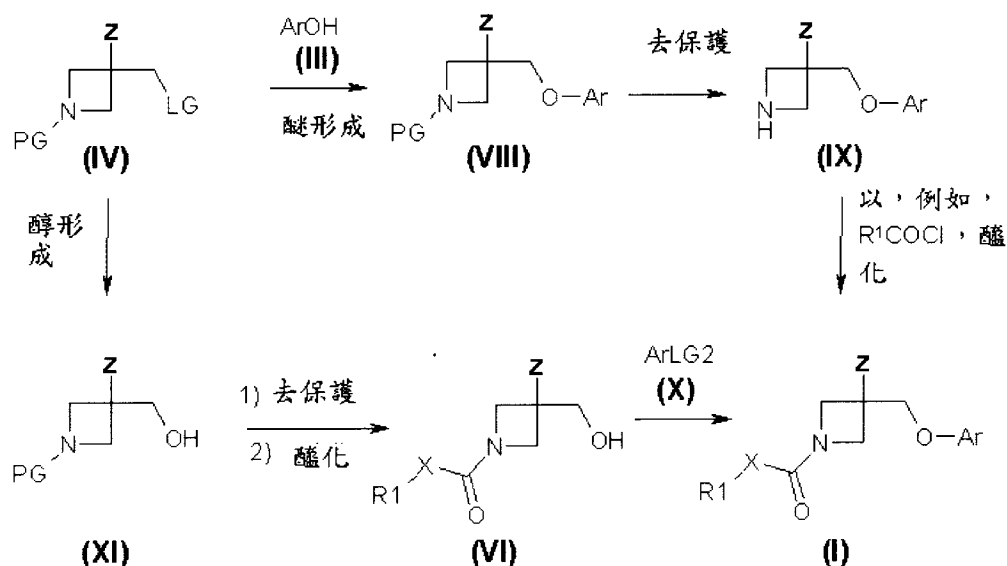
當X代表-NH-，C(O)NHR<sup>1</sup>基可藉由化學式(V)之中間物與適合之異氰酸酯R<sup>1</sup>NCO反應引入而提供化學式(II)之  
 20 化合物。尿素之形成較佳係於溶劑(諸如，二氯甲烷、1,2二氯乙，或四氫呋喃)內使用異氰酸酯與適合之鹼(諸如，三

乙基胺)而實行。異氰酸酯 $R^1NCO$ 係可購得或熟習此項技藝者參考文獻前例而知。

當X代表-O-時，標準之氨基甲酸鹽化學可被用以引入 $C(O)OR^1$ 基。氨基甲酸鹽之形成較佳係於溶劑(諸如，二氯  
5 甲烷或1,2二氯乙烷)內使用適合之氯碳酸鹽( $R^1O(CO)Cl$ )及化學式(V)之中間物，與適合之鹼(諸如，碳酸氫鈉)而實行。氯碳酸鹽 $R^1O(CO)Cl$ 係可購得或熟習此項技藝者參考文獻前例而知。

此等試劑及化學式(III)之中間物係可購得或熟習此項  
10 技藝者參考文獻前例及/或此間所述之製備而知。

流程3例示用以製備化學式(I)之化合物之二種另類路徑，其中，四氫氮唑之氮被保護，且 $C(O)XR^1$ 係於最後步驟被引入，或藉由利用中間之醇(VI)。



15

### 流程3

於流程3，化學式(IV)及(III)之中間物於醚化反應中反應(如前之流程1中所述)，提供受保護之中間物(VIII)，氮保

護基可使用標準之去保護策略自其移除，而提供化學式(IX)之中間物。任何適合之氮保護基可被使用(如“Protecting Groups in Organic Synthesis”第3版T.W. Greene及P.G. Wuts, Wiley-Interscience, 1999所述)。適用之一般氮保護基(PG)

- 5 包含第三丁氧基羰基(t-Boc)(其可藉由於有機溶劑(諸如，二氯甲烷或1,4-二噁烷)以酸(諸如，三氟乙酸，或氫氟酸)處理而輕易移除)，及苯甲基(其可於適合催化劑存在中以氫化反應，或以1-氯乙基氯甲酸酯處理而輕易移除)。

- 10 C(O)XR<sup>1</sup>基可藉由去保護之中間物(IX)之醯基化反應而引入，如經由流程2。此可較佳地經由於溶劑(諸如，二氯甲烷、1,1二氯乙烷，或四氫呋喃)中之酸氯化物與適合之鹼(諸如，三乙基胺)而為之。

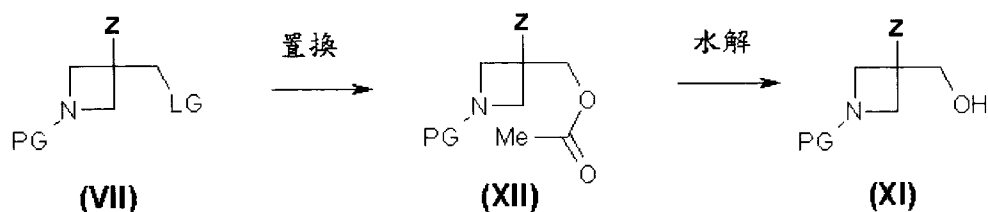
- 15 另外，化學式(I)之化合物可自化學式(VI)之醇製備，其中，Ar基可，例如，自化學式(X)之芳香族先質置換適合離去基而被引入，其中，LG2係適合之離去基。適合之離去基包含F、Cl、Br及I。置換反應包含於適合溶劑(較佳係二甲基亞砷)中使醇(VI)及適合之鹼(較佳係氫化鈉)攪拌，然後，添加中間物(X)且於室溫攪拌。化學式(X)之中間物係可購得或熟習此項技藝者參考文獻前例而知。

- 20 化學式(VII)之中間物可自流程2所述之化學式(V)之中間物製造，其中，四氫氮唉可以如上所述之適合之氮保護基(PG)保護。較佳之保護基係t-Boc或苯甲基。

化學式(VI)之化合物可自化學式(XI)之中間物以與對於化學式(II)之中間物所述之製備相似之方式製備，其中，

去保護後係醃化反應而提供產物。

流程4例示用以自化學式(IV)之四氫氮唉中間物經由乙酸鹽(XII)製備醇中間物(XI)之製備路徑。



5

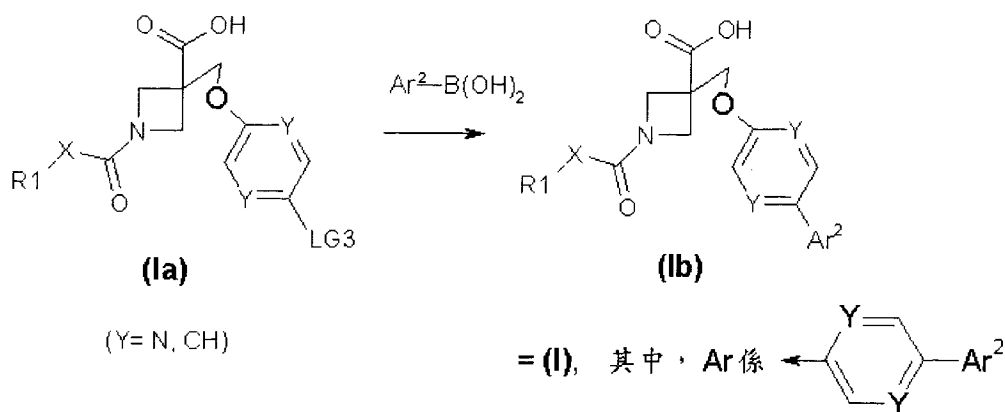
#### 流程4

化學式(VII)之中間物可藉由使化學式(VII)之化合物與適合之金屬乙酸鹽攪拌以置換離去基(LG)而轉化成化學式(XII)之乙酸鹽。較佳之方法係於二甲基亞砜中使用乙酸鉍，且以碘化鈉作為添加劑，並且加熱。中間物(XII)可藉  
 10 由於極性有機溶劑內之適合的鹼(較佳係於乙醇內之碳酸鉀)使乙酸鹽水解而轉化成醇(XI)。

另外，具有特別之Ar基之化學式(I)之化合物可被轉化成化學式(I)之其它化合物。例如：

i) 化學式(Ia)之化合物，其中，Ar含有適合之離去基  
 15 LG3(諸如，溴基或氯基)，可藉由，例如，於標準Suzuki偶合條件下與適合之“Ar<sup>2</sup>-硼酸”之Suzuki偶合反應而如流程5所示般轉化成化學式(Ib)之化合物。

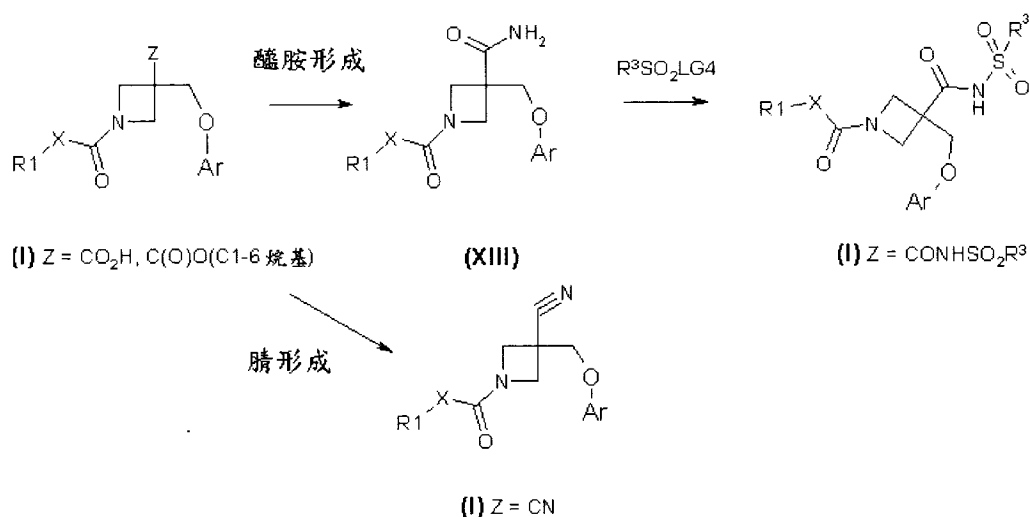




## 流程 5

- ii) 化學式(I)之某些化合物可藉由官能基轉變(例如, 藉由“Z”部份之轉變)而轉化成化學式(I)之某些其它之化學式(I)之化合物(流程6)。

例如, 化學式(I)之化合物, 其中, Z係 $\text{CO}_2\text{H}$ , 可經由醯胺(XIII)轉化成醯基磺醯胺(其中, Z係 $\text{CONHSO}_2\text{R}^3$ )。酸被適當活化, 然後, 添加氨以便提供醯胺(XIII)。於適合溶劑(諸如, 二氯甲烷)內以乙基氯甲酸酯活化係較佳。然後, 醯胺於低溫以適合之鹼攪拌, 然後, 以適當之磺醯基化合物  $\text{R}^3\text{SO}_2\text{LG4}$  (其中, LG4係適合之離去基, 諸如, Cl)處理而獲得醯基磺醯胺。較佳條件係雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉作為鹼, 於作為較佳溶劑之四氫呋喃內。



## 流程 6

另外，化學式(I)之化合物，其中，Z係CN，可自相同之酸使用適合偶合劑及鹼與氯化銨而製備。較佳條件係1-丙基膦酸作為偶合劑，與迴流之四氫呋喃內之三乙基胺。

依據進一步之實施例，本發明提供通式(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、(IX)、(XI)、(XII)及(XIII)之新穎中間化合物。

本發明化合物可以範圍係從完全非結晶至完全結晶之連續之固態存在。‘非結晶’一辭係指其間材料缺乏分子等級之長範圍順序且依溫度而定可展現固體或液體之物理性質之狀態。典型上，此等材料不會產生明確之X-射線繞射圖案，且於展現固體性質時，係型上更被描述為液體。加熱時，從固體變成液體性質之改變發生，其特徵在於狀態之改變，典型上係二級(‘玻璃轉移’)。‘結晶’一辭係指其間材料具有分子等級之規則順序之內部結構且產生具有明確波峰之明確X-射線繞射圖案之固體相。此等材料當足夠加熱時亦會展現液體性質，但從固體至液體之改變特徵在於相變化，典型上係一級(‘熔點’)。

本發明之化合物亦可以非溶劑合物或溶劑合物之型式存在。‘溶劑合物’一辭於此係用以描述一種包含本發明化合物及一或多種之藥學可接受之溶劑分子(例如，乙醇)之分子錯合物。‘水合物’一辭被用於該溶劑係水時。

- 5        有機水合物之現今可接受之分類系統係定義隔離態、通道，或金屬離子配位之水合物者-見“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”，K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)。隔離位置之水合物係其間水分子與係藉由介於其間之有機分子隔離而未彼此接觸。於通道水  
10 合物，水分子係位於晶格通道內，於其間係與水分子相鄰。於金屬離子配位之水合物，水分子係與金屬離子鍵結。

- 當溶劑或水緊密鍵結時，錯合物會具有與濕度無關之明確化學計量。但是，當溶劑或水係弱鍵結時，如通道溶劑合物及吸濕性化合物般，水/溶劑含量會依濕度及乾燥條  
15 件而定。於此等情況，非化學計量會為準則。

- 亦包含於本發明範圍內係其中藥物及至少一其它組份係以化學計量或非化學計量之量存在之多組份之錯合物(非鹽及溶劑合物)。此型式之錯合物包含籠形包合物(藥物-宿主包合錯合物)及共結晶。後者典型上被定義為經由非共  
20 價交互作用結合在一起之中性分子成份之結晶錯合物，但亦可為中性分子與鹽之錯合物。共結晶可藉由熔融結晶化，藉由自溶劑再結晶，或藉由使個組份一起物理性研磨而製備-見 Chem Commun, 17, 1889-1896, O. Almarsson及 M. J. Zaworotko (2004)。對於多組份錯合物之一般評論，見

J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975)。

本發明化合物當接受適當條件時亦可以介晶態(中間相或液晶)存在。液晶態係於真正結晶態及真正液體態(熔融或溶液)之間。因溫度改變而產生之介晶現象被描述為‘熱致性’，且添加第二組份(諸如，水或另外溶劑)而產生者被描述為‘液向性’。具有形成液向性中間相之可能性之化合物被描述為‘兩親性’，且係由擁有分子性(諸如， $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ ，或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ )或非離子性(諸如， $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ )極性頭基之分子所組成。對於更多資訊，見 Crystals and the Polarizing Microscope，N. H. Hartshorne及A. Stuart，第4版 (Edward Arnold, 1970)。

其後，所有關於化學式(I)之化合物者包含關於其鹽、溶劑合物、多組份錯合物，及液晶，及其鹽之溶劑合物、多組份錯合物，及液晶。

如上所指，化學式(I)之化合物之所謂‘前驅藥’亦係於本發明範圍內。因此，本身可能具有極少或無藥理活性之化學式(I)化合物之某些衍生物可，於投用至身體內或其上時，例如藉由水解裂解而轉化成具有所欲活性之化學式(I)之化合物。此等衍生物被稱為‘前驅藥’。有關前驅藥之使用之進一步資訊可於“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi及W. Stella)及“Bioreversible Carriers in Drug Design”，Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)中發現。

依據本發明之前驅藥可藉由使存在於化學式(I)之化合物中

之適當官能性以熟習此項技藝者所知稱為”前部份”(例如，於  
“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)之某些  
部份替代而製造。

(i) 其中，化學式(I)之化合物含有醇官能性(-OH)、其醚，例  
5 如，其中化學式(I)之化合物之醇官能性之氫以(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)鹼基氧甲基  
取代之化合物；及

(ii) 其中，化學式(I)之化合物含有一級或二級之胺官能性  
(-NH<sub>2</sub>或-NHR，其中，R ≠ H)，其鹼胺，例如，其中，可能情況  
時，化學式(I)之化合物之胺官能性之一或二個氫係以(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)鹼基  
10 替代之化合物。

依據前述例子及其它前驅藥型式之例子之替代基之進一步  
例子係於前述參考文獻中發現。

再者，某些化學式(I)化合物本身可作為其它化學式(I)化合物  
之前驅藥。

15 亦包含於本發明範圍內係化學式(I)之化合物之代謝物，即，  
於藥物投用時於活體內形成之化合物。因此，被認為於本發明範  
圍內係於活體內形成時之化學式(I)之化合物之代謝物。

含有一或多個非對稱性之碳原子之化學式(I)之化合物  
可以二或更多之立體異構物存在。若化學式(I)之化合物含  
20 有烯基或烯撐基時，幾何之順/反(或Z/E)異構物係可能。若  
結構異構物可經由低能量障壁相互轉化，互變異構物(‘互變  
異構物’)可發生。此可採用含有，例如，亞胺基、酮基，或  
肟基之化學式(I)之化合物中之質子互變異構物型式，或含  
有芳香族部份之化合物中之所謂價互變異構體。其係依循

單一化合物可展現多於一種之異構物。

包含於本發明範圍內係化學式(I)之化合物之所有立體異構物、幾何異構物，及互變體型式，包含展現多於一種異構物之化合物，及其一或多種之混合物。亦被包含者係  
5 酸加成或鹼鹽，其中，對氫離子係光學活性，例如，d-乳酸鹽或、l-賴胺酸鹽，或外消旋，例如，dl-酒石酸鹽或dl-精胺酸鹽。

順/反異構物可藉由熟習此項技藝者所知之傳統技術分離，例如，色譜分析術及分級結晶化作用。

10 用於分離/隔離個別對映異構物之傳統技術包含自適合之光學純先質手性合成或使用，例如，手性高壓液相色譜分析術(HPLC)解析外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。

另外，外消旋物(或外消旋先質)可於適合之光學活性化  
15 合物(例如，醇)，或於其中化學式(I)之化合物含有酸性或鹼性部份之情況，與鹼或酸(諸如，1-苯基乙基胺或酒石酸)反應。形成之非對映異構物混合物可藉由色譜分析術及/或分級結晶化作用分離，且非對映異構物係藉由熟習此項技藝者所知之手段轉化成相對應之純的對映異構物。

20 本發明之手性化合物(及其手性先質)可使用於非對稱性樹脂使用由烴(典型上係庚烷或己烷)所組成，0至50體積%之異丙醇，典型上2%至20%，及0至5體積%之烷基胺，典型上0.1%之二乙基胺之移動相之色譜分析術(典型上係HPLC)而以富對映異構物之型式獲得。

當任何外消旋物結晶時，二不同型式之結晶係可能。  
 第一種係如上所指之外消旋化合物(真正外消旋物)，其中，  
 一含有等莫耳量之二對映異構物之均質型式之結晶產生。  
 第二種係外消旋混合物或集成體，其中二種型式之結晶係  
 5 以等莫耳量產生，每一者係包含單種對映異構物。

雖然存在於外消旋混合物之二結晶型式具有相同物理  
 性質，但與真正外消旋物相比，其等可具有不同之物理性  
 質。外消旋混合物可藉由熟習此項技藝者所知之傳統技術  
 分離-見，例如，“Stereochemistry of Organic Compounds”，  
 10 E. L. Eliel及S. H. Wilen (Wiley, 1994)。

本發明包含化學式(I)之所有藥學可接受之同位素標示  
 之化合物，其中，一或多個原子係以具有相同原子數但與  
 性質上主要之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數  
 之原子替代。

15 適於包含於本發明化合物內之同位素之例子包含氫之  
 同位素(諸如， $^2\text{H}$ 及 $^3\text{H}$ )、碳(諸如， $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ )、氯(諸  
 如， $^{36}\text{Cl}$ )、氟(諸如， $^{18}\text{F}$ )、碘(諸如， $^{123}\text{I}$ 及 $^{125}\text{I}$ )、氮(諸如，  
 $^{13}\text{N}$ 及 $^{15}\text{N}$ )、氧(諸如， $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 及 $^{18}\text{O}$ )、磷(諸如， $^{32}\text{P}$ )，及  
 硫(諸如， $^{35}\text{S}$ )。

20 化學式(I)之某些同位素標示之化合物(例如，併納輻射  
 同位素者)係於用於藥物及/或基材組織分佈研究。輻射同位  
 素氚(即， $^3\text{H}$ )及碳-14(即， $^{14}\text{C}$ ) 基於其輕易併納及現有之檢  
 測手段而係特別有用於此目的。

以較重同位素(諸如，氘(即， $^2\text{H}$ ))取代可提供自較大代

謝安定性而造成之治療優點，例如，增加活體內之半生期或降低劑量需求，因此，於某些情況可為較佳。

以發射正電子之同位素(諸如， $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及 $^{13}\text{N}$ )取代可用於檢測基材受體佔據之發射正電子之斷層掃描(PET)研究。化學式(I)之同位素標示之化合物可藉由熟習此項技藝者所知之傳統技術，或藉由於所附實施例及製備中所述者類似之方法使用適當之同位素標示之試劑替代事先使用之未標示之試劑而製備。

依據本發明之藥學可接受之溶劑合物包含其中結晶化之溶劑可為經同位素取代者，例如， $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -丙酮、 $\text{d}_6$ -DMSO。

化學式(I)之化合物需可被評估其生物藥學性質，諸如，可溶性及溶液安定性(經過pH)、滲透性等，以便選擇用於治療所提議之指示之最佳藥劑型式及投藥路徑用。

欲用於藥學用途之本發明化合物可以結晶或非結晶之產物投藥。其可藉由，諸如，沈澱、結晶、冷凍乾燥、噴灑乾燥，或蒸發乾燥之方法而以，例如，固體栓劑、粉末或膜獲得。微波或無線電頻率乾燥可用於此目的。

本發明之化合物可單獨或無一或多種本發明之其它化合物或一或多種其它藥劑(或以其等之任何混合物)混合投藥。

本發明之化合物可與PDE5抑制劑混合投藥。因此，於本發明之進一步方法，提供一種含有EP2拮抗劑及一或多種PDEV抑制劑之藥學產物，其係作為用於同時、個別或依序



用於治療子宮內膜異位之混合製備物。

用於與本發明化合物混合之PDEV抑制劑不受限地包含：

- i)較佳地，5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺醯基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(昔多芬，例如，以Viagra®出售)亦稱為1-[[3-(6,7-二氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-甲基哌嗪(見EP-A-0463756)；5-(2-乙氧基-5-嗎啉基乙醯基苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見EP-A-0526004)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO 98/49166)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO99/54333)；(+)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱為3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺醯基]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧}吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO99/54333)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，亦稱為1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氫-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺醯基}-4-乙基哌嗪(見WO 01/27113，實施例8)；5-[2-

異丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO 01/27113, 實施例15); 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO 01/27113, 實施例66); 5-(5-乙醯基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-異丙基-3-氮雜環丁烷基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO 01/27112, 實施例124); 5-(5-乙醯基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮雜環丁烷基)-2,6-二氫-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(見WO 01/27112, 實施例132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氫-2-甲基-6-(3,4-甲撐基二氧苯基)吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(他達那非, IC-351, Cialis<sup>®</sup>), 即, 公告申請案WO95/19978之實施例78及95之化合物, 與實施例1、3、7及8之化合物; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺醯基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非, LEVITRA<sup>®</sup>), 亦稱為1-[[3-(3,4-二氫-5-甲基-4-氧-7-丙基咪唑并[5,1-f]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺醯基]-4-乙基哌嗪, 即, 公告之國際申請案WO99/24433之實施例20、19、337及336之化合物; 公告之國際申請案WO93/07124之實施例11之化合物(EISAI); Rotella D P, J. Med. Chem., 2000, 43, 1257之化合物3及14; 4-(4-氯苯甲基)胺基-6,7,8-三甲氧基喹唑啉; N-[[3-(4,7-二氫-1-甲基-7-氧-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-5-基)-4-丙氧基苯基]磺醯基]-1-甲基-2-吡咯烷丙醯胺[“DA-8159”]

(WO00/27848之實施例68)];及7,8-二氫-8-氧-6-[2-丙氧基苯基]-1H-咪唑并[4,5-g]喹唑啉, 及1-[3-[1-[(4-氟苯基)甲基]-7,8-二氫-8-氧-1H-咪唑并[4,5-g]喹唑啉-6-基]-4-丙氧基苯基]甲醯胺; 4-[(3-氯-4-甲氧基苯基)胺基]-2-[(2S)-2-(羥基甲基)吡咯烷-1-基]-N-(嘧啶-2-基甲基)嘧啶-5-甲醯胺(TA-1790); 3-(1-甲基-7-氧-3-丙基-6,7-二氫-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-4-丙氧基苯磺醯胺(DA 8159), 及其等之藥學可接受鹽。

ii)4-溴-5-(吡啶基甲基胺基)-6-[3-(4-氯苯基)-丙氧基]-3(2H)噻嗪酮; 1-[4-[(1,3-苯并二唑-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-吡啶-羧酸, 單鈉鹽; (+)-順-5,6a,7,9,9,9a-六氫-2-[4-(三甲基)-苯基甲基-5-甲基-環戊-4,5]咪唑并[2,1-b]噻吩-4(3H)酮; 呋洛西林; 順-2-己基-5-甲基-3,4,5,6a,7,8, 9,9a-八氫環戊[4,5]-咪唑并[2,1-b]噻吩-4-酮;

3-乙醯基-1-(2-氯苯基)-2-丙基吡啶-6-羧酸酯; 3-乙醯基-1-(2-氯苯基)-2-丙基吡啶-6-羧酸酯; 4-溴-5-(3-吡啶基甲基胺基)-6-(3-(4-氯苯基)丙氧基)-3-(2H)噻嗪酮; 1-甲基-5(5-嗎啉基乙醯基-2-正丙氧基苯基)-3-正丙基-1,6-二氫-7H-吡唑并(4,3-d)嘧啶-7-酮; 1-[4-[(1,3-苯并二唑-5-基甲基)胺基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-吡啶羧酸, 單鈉鹽;

Pharmaprojects編號4516(Glaxo Wellcome); Pharmaprojects編號5051(Bayer); Pharmaprojects編號5064(Kyowa Hakko; 見 WO 96/26940); Pharmaprojects編號5069(Schering Plough); GF-196960(Glaxo Wellcome); E-8010 及

E-4010(Eisai)； Bay-38-3045&38-9456 (Bayer)； FR229934  
及FR226807(Fujisawa)； 及Sch-51866。

較佳地，PDEV抑制劑係選自西地那非、他達那非、伐  
地那非、DA-8159，及5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺醯  
5 基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氫-7H-吡唑  
并[4,3-d]嘧啶-7-酮。最佳地，PDE5抑制劑係西地那非及其  
藥學可接受之鹽。西地那非檸檬酸鹽係較佳之鹽。

本發明之化合物可與V1a拮抗劑混合而投藥。因此，於  
本發明之進一步方面，提供一種含有EP2受體拮抗劑及一或  
10 多種之V1a拮抗劑之藥學產物，作為同時、個別或依序用於  
治療子宮內膜異位之混合製備物。

適合之後葉加壓素V1a受體拮抗劑係，例如，(4-[4-苯  
甲基-5-(4-甲氧基-哌啶-1-基甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-  
基]-3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶基)，其係WO 2004/37809  
15 之實施例26。適合之後葉加壓素V1a受體拮抗劑之另一例子  
係8-氯-5-甲基-1-(3,4,5,6-四氫-2H-[1,2']二吡啶基-4-  
基)-5,6-二氫-4H-2,3,5,10b-四氮-苯并[e]甘菊環，或其藥學  
可接受之鹽或溶劑合物，其係WO 04/074291之實施例5。

與本發明使用之後葉加壓素V1a受體拮抗劑之另外例  
20 子係：SR49049(Relcovaptan)、阿托西班(Tractocile<sup>®</sup>)、科尼  
法坦(YM-087)、VPA-985、CL-385004、法索托辛，及  
OPC21268。另外，描述於WO 01/58880之V1a受體拮抗劑係  
適用於本發明。

本發明化合物可與降低雌激素量或拮抗雌激素受體之

藥劑混合投藥。因此，於本發明之另一方面，提供一種含有黃體素受體拮抗劑及一或多種之降低雌激素量或拮抗雌激素受體之藥劑之藥學產物，作為用於同時、個別或依序用於治療子宮內膜異位之混合製備物。

- 5       降低雌激素量之藥劑包含促性腺激素釋放激素(GnRH)激動劑、GnRH拮抗劑，及雌激素合成抑制劑。拮抗雌激素受體之藥劑(即，雌激素受體拮抗劑)包含抗雌激素。

適於本發明之GnRH激動劑包含亮丙瑞林(Prostap - Wyeth)、布舍瑞林(Suprefact - Shire)、戈舍瑞林(Zoladex -  
10 Astra Zeneca)、曲普瑞林(De-capeptyl - Ipsen)、那法瑞林(Synarel - Searle)、德舍瑞林(Somagard - Shire)，及組氨瑞林/皮下組氨瑞林(Ortho Pharmaceutical Corp/Shire)。

適於本發明之GnRH拮抗劑包含替維瑞克(亦稱為安他瑞克)、阿巴瑞克(Plenaxis - Praecis Pharmaceuticals  
15 Inc.)、西曲瑞克(Cetrotide - ASTA Medica)，及甘尼瑞克(Orgalutran - Organon)。

適於本發明之抗雌激素包含他莫西芬、法若德辛(Astra Zeneca)、衣多西芬(見Coombes等人(1995) Cancer Res. 55, 1070-1074)、拉多西芬，或EM-652(Labrie, F等人(2001) J  
20 steroid Biochem Mol Biol, 79, 213)。

適於本發明之雌激素合成抑制劑包含芳香化酶抑制劑。芳香化酶抑制劑之例子包含福美斯坦(4-OH雄甾烯二酮)、依西美坦、阿那曲唑(Arimidex)，及來屈唑。

本發明化合物可與 $\alpha$ -2- $\delta$ 配位體結合投藥。因此，於

本發明之另一方面，提供一種含有黃體素受體拮抗劑及一或多種之  $\alpha$ -2- $\delta$  配位體之藥學產物，作為用於同時、個別或依序用於治療子宮內膜異位之混合製備物。

用於本發明之  $\alpha$ -2- $\delta$  配位體之例子係於

5 US4024175(特別是加巴噴丁)、EP641330(特別是普瑞巴林)、US5563175、WO-A-97/33858、WO-A-97/33859、WO-A-99/31057、WO-A-99/31074、WO-A-97/29101、WO-A-02/085839(特別是[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)二環[3.2.0]庚t-6-基]乙酸)、WO-A-99/31075(特別是3-(1-胺基甲

10 基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮及C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲基胺)、WO-A-99/21824(特別是(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸)、WO-A-01/90052、WO-A-01/28978(特別是(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚t-3-基)-乙酸)、EP0641330、

15 WO-A-98/17627、WO-A-00/76958(特別是(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸)、WO-A-03/082807(特別是(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸)、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸，及(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸)、WO-A-2004/039367(特別是(2S,4S)-4-(3-氟-苯氧基甲基)-吡咯烷-2-羧酸、(2S,4S)-4-(2,3-二氟-苯甲

20 基)-吡咯烷-2-羧酸、(2S,4S)-4-(3-氟苯氧基)脯胺酸，及(2S,4S)-4-(3-氟苯甲基)脯胺酸)、EP1178034、EP1201240、WO-A-99/31074、WO-A-03/000642、WO-A-02/22568、WO-A-02/30871、WO-A-02/30881、WO-A-02/100392、WO-A-02/100347、WO-A-02/42414、WO-A-02/32736，及

WO-A-02/28881中一般或特別揭示之化合物或其藥學可接受之鹽，所有在此皆被併入以供參考之用。

與本發明混合使用之較佳  $\alpha$ -2- $\delta$  配位體包含：加巴噴丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(胺基甲基)二環[3.2.0]庚-6-基]乙酸、3-(1-胺基甲基-環己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-環庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-胺基甲基-3,4-二甲基-環戊基)-乙酸、(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-胺基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-壬酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基-辛酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸，及(2S,4S)-4-(3-氯苯基)脯胺酸，或其等之藥學可接受之鹽。

與本發明混合使用之進一步較佳之  $\alpha$ -2- $\delta$  配位體係(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基壬酸、(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基庚酸，及(3R,4R,5R)-3-胺基-4,5-二甲基辛酸，及其等之藥學可接受之鹽。

與本發明混合使用之特別較佳之  $\alpha$ -2- $\delta$  配位體係選自加巴噴丁、普瑞巴林、(3S,5R)-3-胺基-5-甲基辛酸、(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-胺基-甲基-二環[3.2.0]庚-3-基)-乙酸、(2S,4S)-4-(3-氯苯氧基)脯胺酸，及(2S,4S)-4-(3-氯苯基)脯胺酸，或其等之藥學可接受之鹽。

本發明之化合物可與縮宮素受體拮抗劑混合投藥。因此，本發明之另一方面，提供一種含有黃體素受體拮抗劑及一或多種縮宮素拮抗劑之藥學產物，作為用於同時、個

別或依序用於治療子宮內膜異位之混合製備物。

適於本發明之縮宮素受體拮抗劑之例子係阿托西班 (Ferring AB)、巴路西班 (Ferring AB)、TT-235 (Northwestern University)，及 AS-602305 (Serono SA)。

- 5       上述公告專利申請案之內容，特別是此間申請專利範圍之治療有效化合物及例示化合物之通式，在此被全部併入以供參考之用。

本發明之化合物亦可與下列之一或多者混合投藥：

- (i) 芳香化酶抑制劑；
- 10   (ii) 核荷爾蒙受體調節劑；
- (iii) 血管新生抑制劑；
- (iv) VEGF 抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；
- (vi) 蛋白質法尼西基轉移酶抑制劑；
- 15   (vii) 前列腺素類受體拮抗劑；
- (viii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- (ix) 生物類黃酮；
- (x) 烷基化劑；
- (xi) 微小血調節劑，例如，微小血安定劑；
- 20   (xii) 拓撲異構酶 I 抑制劑；
- (xiii) 蛋白酶抑制劑；
- (xiv) 趨化素受體拮抗劑；或
- (xv) 神經內分泌受體調節劑。

因此，於本發明之另一方面，提供一種藥學產物，其



係含有黃體素受體拮抗劑及下列之一或多者

- (i) 芳香化酶抑制劑；
- (ii) 核荷爾蒙受體調節劑；
- (iii) 血管新生抑制劑；
- 5 (iv) VEGF 抑制劑；
- (v) 激酶抑制劑；
- (vi) 蛋白質法尼西基轉移酶抑制劑；
- (vii) 前列腺素類受體拮抗劑；
- (viii) 前列腺素合成酶抑制劑；
- 10 (ix) 生物類黃酮；
- (x) 烷基化劑；
- (xi) 微小血調節劑，例如，微小血安定劑；
- (xii) 拓撲異構酶 I 抑制劑；
- (xiii) 蛋白酶抑制劑；
- 15 (xiv) 趨化素受體拮抗劑；或
- (xv) 神經內分泌受體調節劑。

作為用於同時、個別或依序用於治療子宮內膜異位之混合製備物。

- 一般，本發明化合物係以與一或多種藥學可接受之賦形劑締結之配製物投藥。‘賦形劑’一辭於此係描述非本發明化合物之任何成份。賦形劑之選擇重大程度係依諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及安定性之作用，及藥劑型式之性質等因素而定。
- 20

適於遞送本發明化合物之藥學組成物及其製備方法係

熟習此項技藝者輕易瞭解。此等組成物及其製備方法可於，例如，“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第19版(Mack Publishing Company, 1995)中發現。

本發明化合物可以口服投藥。口服投藥會涉及吞嚥，  
5 因此，化合物進入胃腸道，及/或口頰、舌，或舌下投藥，藉此，化合物直接自口腔進入血液。

適於口服投藥之配製物包含固體、半固體，及液體系統，諸如，錠劑；含有多或奈米顆粒、液體或粉末之軟式或硬式膠囊；含片(包含液體填充)；嚼片；凝膠；快速分散  
10 藥劑型式；膜；卵形劑；噴劑；及口頰/黏附貼片。

液體配製物包含懸浮液、溶液、糖漿，及酏劑。此等配製物可作為軟或硬膠囊(例如，自明膠或羥基丙基甲基纖維素製造)內之填料，且典型上包含載劑，例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素，或適合之油，及一或多  
15 種之乳化劑及/或懸浮劑。液體配製物亦可藉由，重組，例如，藥包之固體而製備。

本發明化合物亦可用於快速溶解、決速崩解之藥劑型式，諸如，於Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang及Chen(2001)所述者。

20 對於錠劑型式，依藥劑而定，藥物可構成藥劑型式之1重量%至80重量%，更典型係藥劑型式之5重量%至60重量%。除藥物外，錠劑一般含有崩解劑。崩解劑之例子包含羧甲澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、聚乙基吡咯烷酮、甲基纖

維素、微結晶纖維素、較低烷基取代之羥基丙基纖維素、澱粉、預膠凝化之澱粉，及藻酸鈉。一般，崩解劑會包含藥劑型式之1重量%至25重量%，較佳係5重量%至20重量%。

- 結合劑一般被用於賦予錠劑配製物凝聚性質。適合之
- 5 結合劑包含微結晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成之膠、聚乙烯基吡咯烷酮、預凝膠化之澱粉、羥基丙基纖維素，及羥基丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，諸如，乳糖(單水合物、噴灑乾燥之單水合物、無水物等)、甘路醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微結晶纖維
- 10 素、澱粉，及二元磷酸鈣二水合物。

錠劑亦可選擇性地包含表面活性劑，諸如，月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80，及滑動劑，諸如，二氧化矽及滑石。存在時，表面活性劑可包含錠劑之0.2重量%至5重量%，且滑動劑可包含錠劑之0.2重量%至1重量%。

- 15 錠劑一般亦含有潤滑劑，諸如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基福馬酸鈉，及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑一般包含錠劑之0.25重量%至10重量%，較佳係0.5重量%至3重量%。

- 其它可能成份包含抗氧化劑、著色劑、口味劑、防腐
- 20 劑，及掩味劑。

例示之錠劑含有最高達約80%之藥物，約10重量%至約90重量%之結合劑，約0重量%至約85重量%之稀釋劑，約2重量%至約10重量%之崩解劑，及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

錠劑摻合物可直接或藉由滾輪壓製形成錠劑。於製錠前，錠劑摻合物或摻合物之部份可另外濕式、乾式，或熔融顆粒化、熔融凝結，或擠塑。最終配製物可包含一或多層，且可被塗覆或未經塗覆；其甚至亦可被包覆。

- 5       錠劑配製物係於“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”，第1冊，H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)中探討。

消耗式之口服膜典型上係柔軟之水溶性或水可膨脹之薄膜藥劑型式，其可被快速溶解或黏膜黏附，且典型上包  
10   含化學式(I)之化合物、形成膜之聚合物、結合劑、溶劑、保濕劑、塑化劑、安定劑或乳化劑、黏度改質劑，及溶劑。配製物之某些組份可實施多於一種功能。

形成膜之聚合物可選自天然多醣、蛋白質，或合成水性凝膠，且典型上係以0.01至99重量%範圍存在，更典型係  
15   30至80重量%範圍。

其它可能之成份包含抗氧化劑、著色劑、口味劑及口味促進劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑(包含油)、保濕劑、增體劑、抗發泡劑、表面活性劑，及掩味劑。

依據本發明之膜典型上係藉由使塗覆於可剝離之襯底  
20   撐體或紙上之薄的含水膜蒸發乾燥而製備。此可於乾燥爐或通道(典型上係結合式之塗覆器乾燥器)內或藉由冷凍乾燥或真空為之。

用於口服投藥之固體配製物可被配製為立即及/或改良式之釋放。改良式釋放之配製物包含延遲式、持續式、

脈衝式、控制式、標的式，及程序式之釋放。

用於本發明目的之適合的改良式釋放配製物係描述於美國專利第6,106,864號案。其它適合之釋放技術(諸如，高能分散與滲透及塗覆之顆粒)之細節係於“Pharmaceutical  
5 Technology On-line”, 25(2), 1-14, Verma等(2001)中發現。使用嚼片達成控制式釋放係描述於WO 00/35298。

本發明之化合物亦可直接投藥至血液內，肌肉內，或內臟內。腸胃外投藥之適合手段包含靜脈內、動脈內、腹膜內、椎管內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、  
10 滑膜內，及皮下。用於腸胃外投藥之適合裝置包含針(包含微針)注射器、無針注射器，及灌注技術。

靜脈配製物典型上係水溶液，其可含有賦形劑，諸如，鹽、碳水化合物，及緩衝劑(較佳係3至9之pH)，但對於某些應用，其可更適當地配製為殺菌之非水性溶液或乾燥型  
15 式，而被用於與適合之載劑(諸如，殺菌之無致熱源之水結合使用。

於殺菌條件下製備靜脈配製物(例如，藉由冷凍乾燥)可使用熟習此項技藝者所知之標準藥學技術輕易完成。

用以製備靜脈溶液之化學式(I)之化合物之可溶性可藉由使用適當之配製技術增加，諸如，併納促進溶解性之試  
20 劑。

用於靜脈投藥之配製物可被配製成立即式及/或改良式釋放。改良式釋放之配製物包含延遲式、持續式、脈衝式、控制式、標的式，及程序式之釋放。因此，本發明化

合物可被配製為懸浮液或固體、半固體，或觸變性液體，以供植入式投藥系統投藥而提供改良式釋放活性化合物。此等配製物之例子包含以藥物塗覆之支架及包含載荷藥物之聚(dl-乳-共二醇)酸(PGLA)微球之半固體及懸浮液。

- 5           本發明化合物亦可局部、皮內，或透皮式投藥至皮膚或黏膜。用於此目的之典型配製物包含凝膠、水凝膠、乳液、溶液、乳霜、軟膏、塵粉、敷料、發泡體、膜、皮膚貼片、晶片、植入物、海棉、纖維，及微乳化液。脂質體亦可被使用典型載劑包含醇、水、礦物油、液體石蠟、白石蠟、甘油、聚乙二醇，及丙二醇。滲透促進劑可被併納-見，例如，J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin及Morgan(October 1999)。
- 10

- 局部投藥之其它手段包含藉由電穿孔、離子穿透、音波電透、超音波導入，及微針或無針(例如，Powderject™、Bioject™等)注射而遞送。
- 15

          用於局部投藥之配方物可被配製成立即及/或改良式之釋放。改良式釋放之配方物包含延遲式、持續式、脈衝式、控制式、標的式，及程序式之釋放。

- 本發明之化合物亦可經鼻內或藉由吸入而投藥，典型上係自乾燥粉末吸入器之乾燥粉末(單獨，或，例如，與乳糖之乾燥摻合物之混合物，或以混合組份顆粒，例如，與磷酸(諸如，磷脂酰膽鹼)混合)，以自加壓容器、泵、噴霧器、霧化器(較佳係使用電液體趨動產生細霧之霧化器)，或化霧器之氣溶膠噴塗(其可使用或不使用適合推進劑，諸如，1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙
- 20

烷)，或以滴鼻劑之型式。對於經鼻內之使用，粉末可包含生物黏附劑，例如，甲殼素或環糊精。

加壓之容器、泵、噴灑器、霧化器，或化霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其含有用於分散、溶解或延長釋放活性物  
5 之，例如，乙醇、含水之乙醇，或適合之另外試劑，作為溶劑之推進劑，及選擇性之表面活性劑(諸如，失水三梨醇三油酸酯、油酸，或寡乳酸)。

用於乾式粉末或懸浮配製物前，藥物產品被微米化成適於藉由吸入遞送之尺寸(典型上係少於5微米)。此可藉由任何適當之研  
10 磨方法達成，諸如，螺旋噴射研磨、流體床噴射研磨、形成奈米顆粒之超臨界流體加工處理、高壓均質化，或噴灑乾燥。

用於吸入器或吹入器之膠囊(例如，自明膠或羥基丙基甲基纖維素製成)、泡殼，及匣盒可被配製成含有本發明化合物、適合之粉末基質(諸如，乳糖或澱粉)，及性能改質劑(諸如，L-亮氨酸、  
15 甘露醇，或硬脂酸鎂)之粉末混合物。乳糖可為無水或單水合物之型式，較佳係後者。其它適合之賦形劑包含右旋糖酐、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、果糖、蔗糖，及海藻糖。

用於使用電液體趨動產生細微噴霧之霧化器之適合之溶液配製物每次趨動可含有1 $\mu$ g至20毫克之本發明化合物，且趨動體  
20 積可於1 $\mu$ l至100 $\mu$ l變化。典型之配製物可包含化學式(I)之化合物、丙二醇、殺菌之水、乙醇，及氯化鈉。可被使用以替代丙二醇之另類溶劑包含甘油及聚乙二醇。

適合之口味劑(諸如，薄荷及左薄荷腦)，或甜化劑(諸如，糖精或糖精鈉)可添加至欲用於吸入/鼻腔投藥之本發明之此等配製

物。

用於吸入/鼻腔投藥之配製物可被配製成使用，例如，PGLA之立即及/或改良式之釋放。改良式釋放之配製物包含延遲式、持續式、脈衝式、控制式、標的式，及程序式

5 之釋放。

本發明之化合物可經由直腸或陰道以，例如，栓劑、托套，或灌腸劑之型式投藥。可可油係一種傳統之栓劑基質，但各種另類物適當時可被使用。

用於直腸/陰道投藥之配製物可被配製成立即及/或改良式釋放。改良式釋放配製物包含延遲式、持續式、脈衝式、控制式、標的式，及程序式之釋放。

本發明之化合物可與適合之巨分子物質(諸如，環糊精及其適合衍生物或含聚乙二烯之聚合物)混合，以改良其用於任何前述投藥模式之溶解性、解離速率、遮味性、生物利用性及/或安定性。

藥物-環糊精錯合物，例如，被發現普遍用於大部份藥劑型式及投藥路。包含及非包含之錯合物可被使用。作為與藥物直接錯合之另外選擇，環糊精可作為輔助性添加劑，即，作為載劑、稀釋劑，或助溶劑。此等目的之最普遍使用係 $\alpha$ -、 $\beta$ -及 $\gamma$ -環糊精，其例子係於國際專利申請案第WO 91/11172、WO 94/02518及WO 98/55148號案中發現。

因為可能欲投用活性化合物之混合物，例如，以用於治療特殊疾病或狀況，於本發明範圍內係至少一者含有依



據本發明之化合物之二或更多種藥學組成物可以適於此等組成物之共同投藥之藥劑盒型式方便地混合。

因此，本發明之藥劑盒包含至少一者係含有依據本發明之化學式(I)之化合物之二或更多之個別的藥學組成物，  
5 及用於個別地保有該等組成物之裝置(諸如，容器、分隔瓶，或分隔之箔材包裝)。此一藥劑盒之例子係用於包裝錠劑、膠囊等之熟悉的泡殼包裝。

本發明之藥劑盒係特別適於投用不同藥劑型式(例如，口服及腸胃外)，以供於不同用藥間隔投用個別組成物，  
10 或用於滴定彼此相互對立之個別組成物。為助於依從性，藥劑盒典型上包含用於投藥之指示，且可被共以所謂之記憶輔助器。

對於人類患者之投藥，本發明化合物之每日總劑量典型上<1毫克至1000毫克之範圍，其當然係依投藥模式而定。  
15 例如，口服投藥可能需<1毫克至1000毫克之每日總劑量，而靜脈內之藥劑可能僅需<1毫克至500毫克。每日總劑量可以單一或分隔之藥劑投藥，且於醫師指示時可落於此間所示典型範圍之外。

此等劑量係以具有約60公斤至70公斤重量之平均人類患者為基準計。醫師能輕易地決定重量落於此範圍外之患者(諸如，嬰兒及老人)之劑量。  
20

於此使用時，"治療"一辭係意指減緩症狀，以暫時或永久為基礎去除造因，或預防或減慢症狀出現。"治療"一辭包含減緩、去除與子宮內膜異位及/或子宮肌瘤有關之造

因(以暫時或永久為基礎)，或預防與其等有關症狀及疾病。  
治療可為預先治療與症狀首發時之治療。

本發明之化合物用於治療發生於無特別病理(功能不良性子宮出血及/或原發性經痛)或與子宮內膜異位、子宮腺  
5 肌症、多囊性卵巢 症候，或子宮肌瘤(肌瘤)之痛經(經痛)、  
疼痛性交(性交疼痛)、月經引起之疼痛排便(排便痛)或排尿  
(困難)、慢性骨盆疼痛(存在多於六個月之固定性或週期間  
之疼痛症狀)、過度之經血流失(月經量過多)、頻繁月經(多  
月經量過多)或罕有或不規律之月經(月經稀發或無月經症)  
10 之婦科症狀。

欲使治療一辭不僅包含與上述狀況有關之疼痛症狀之  
處理，及疾病進展本身之改善，即，患者之臨床有意義之  
利益被達成。疾病進展之改善會造成疼痛降低或去除。更  
佳地，疾病進展之改善會造成疼痛降低或去除，及延長症  
15 狀發生之間隔。更佳地，疾病進展之改善會造成疼痛降低  
或去除，及延長症狀發生之間隔，及降低手術需要性。最  
佳地，疾病進展之改善會造成疼痛降低或去除，及延長症  
狀發生之間隔、降低手術需要性，及保持及/或改良生育。

本發明之化學式(I)之化合物具有於治療各種疾病狀態  
20 作為EP2拮抗劑之用途。較佳地，該EP2拮抗劑展現於EP2  
受體之功能效力以 $K_i$ 表示係低於約1000nM，更佳係低於  
500nM，更佳係低於約100nM，且更佳係低於約50nM，其  
中，EP2功能效力之該 $K_i$ 測量可使用如下之方案1實行。使  
用此分析，依據本發明之化合物展現於EP2受體之功能效力

以 $K_i$ 表示係低於1000nM。

使用此分析依據本發明之化合物展現於EP2受體之功能效力以 $K_i$ 表示係低於1000nM。

此間之較佳化合物展現如前之於此間定義之於EP2受體之功能效力，及超過DP1之對於EP2之選擇性。較佳地，該EP2拮抗劑具有超過DP1之對於EP2之選擇性，其中，與DP1受體相比，對於EP2受體之功能選擇性，該EP2受體拮抗劑係多至少約10倍，較佳係至少約20倍，更佳係至少約30倍，更佳係至少約100倍，更佳係至少約300倍，更佳係至少約500倍，且特別係至少約1000倍，其中，該相對選擇性之評估係以DP1及EP2功能效力之測量為基礎，其可使用此間所述之分析實行。DP1活性係使用如下之方案2測量。

較佳地，該EP2拮抗劑具有超過EP4之對於EP2之選擇性，其中，與EP4受體相比，對於EP2受體之功能選擇性，該EP2受體拮抗劑係多至少約10倍，較佳係至少約30倍，更佳係至少約100倍，更佳係至少約300倍，更佳係至少約500倍，且特別係至少約1000倍，其中，該相對選擇性評估係以EP4及EP2功能效力之測量為基礎，其可使用此間所述之分析實行。EP4活性係使用如下之方案3測量。

最佳係EP2拮抗劑具有超過DP1及EP4之對於EP2之選擇性，其中，與DP1及EP4受體相比時，對於EP2受體之功能選擇性，該EP2受體拮抗劑係多至少約10倍，較佳係至少約30倍，更佳係至少約100倍，更佳係至少約300倍，更佳係至少約1000倍。

本發明之化合物可以如下所示之篩選測試。

### 1.0 化合物對於CHO細胞內之重組人類前列腺素E2之試管內之拮抗劑效力(IC<sub>50</sub>)之測量

前列腺素E2(EP-2)受體係Gs偶合，且受體藉由PGE2激動造成細胞內腺核苷環化酶酵素活化，合成第二信號傳遞分子，腺苷酸3',5'-環狀單磷酸鹽(cAMP)。表現重組人類EP-2受體之CHO細胞係以等於約EC<sub>50</sub>值之PGE2(5nM)刺激產生最大cAMP信號。以有能力之拮抗劑化合物治療經刺激之重組EP-2細胞後之cAMP量之減少被測量，且效力(IC<sub>50</sub>)係如下般計算。

以全長度cDNA編碼人類前列腺素E2 穩定地轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞係使用標準分子生物方法建立。測試化合物係以4mM溶於二甲基亞砷(DMSO)。11個點半對數增量稀釋系列之測試化合物於DMSO內製備，然後，於包含以磷酸鹽緩衝之生理食鹽水(PBS)及0.05% 泊洛沙姆F-127表面活性劑之緩衝液內以1比40稀釋。80-90%細胞量之新培養細胞被收集，且再次懸浮於90%生長介質/10% DMSO。細胞係使用平面式冷凍器冷凍，且以冷凍等分樣品貯存於液態氮內之冷凍瓶內至實驗當天。一瓶細胞於37°C之水浴中解凍2分鐘，然後，轉移至10毫升之Dulbecco改良衣Eagle介質(DMEM)。然後，細胞以1000g離心處理5分鐘，且丸粒以1,000,000個細胞/毫升再次懸浮於DMEM。5,000個細胞(5ul)添加至於384個孔之分析板之5ul之化合物稀釋系列物，且於37°C預培養30分鐘。添加5ul之激動劑(15nM

PGE<sub>2</sub>，於PBS內，產生5nM FAC)，且此等板於37°C另外培養90分鐘。然後，每一孔內之相對cAMP濃度使用自GE Healthcare, UK以Discoverx cAMP II試劑盒而以試劑盒型式購得之 $\beta$ -半乳糖苷酶酵素片斷互補方法測量。自每一分析孔取得之發光讀數被轉化成相對於對應於30uM之S-5751最大對照孔之功效百分率(Shionogi，見美國專利第6693203)，證明產生最大功效。Sigmoidal曲線擬合成log<sub>10</sub>抑制劑濃度對功效百分率之作圖。IC<sub>50</sub>之估算產生劑量反應曲線之下及上漸近線間之中途功效之測試化合物濃度。

10 每一實驗包含作為追蹤分析一致性及使不同實驗獲得之數值間公平比較之標準物之文獻化合物之IC<sub>50</sub>決定。PGE<sub>2</sub>之EC<sub>50</sub>係與此分析中之配位體濃度結合使用使用Cheng-Prusoff方程式決定拮抗劑之劑量反應之K<sub>i</sub>值。因此，激動劑之劑量反應曲線係使用與拮抗劑板相同之培養

15 實行每一實驗。

## 2.0 化合物對於CHO細胞內之重組人類前列腺素D1之試管內之拮抗劑效力(IC<sub>50</sub>)之測量

前列腺素D1(DP-1)受體係Gs偶合，且受體藉由PGE<sub>2</sub>激動造成細胞內腺核苷環化酶酵素活化，合成第二信號傳遞分子，腺苷酸3',5'-環狀單磷酸鹽(cAMP)。表現重組人類DP-1受體之CHO細胞係以等於約EC<sub>70</sub>值之BW245C(10nM)刺激產生最大cAMP信號。以有能力之拮抗劑化合物治療經刺激之重組DP-1細胞後之cAMP量之減少被測量，且效力(IC<sub>50</sub>)係如下般計算。

20

以全長度cDNA編碼人類前列腺素D1 穩定地轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞係使用標準分子生物方法建立。測試化合物係以4mM溶於二甲基亞砷(DMSO)。11個點半對數增量稀釋系列之測試化合物於DMSO內製備，然後，於包含

5 以磷酸鹽緩衝之生理食鹽水(PBS)及0.05% 泊洛沙姆F-127表面活性劑之緩衝液內以1比40稀釋。80-90%細胞量之新培養細胞被收集，且再次懸浮於90%生長介質/10% DMSO。細胞係使用平面式冷凍器冷凍，且以冷凍等分樣品貯存於液態氮內之冷凍瓶內至實驗當天。一瓶細胞於37°C之水浴

10 中解凍2分鐘，然後，轉移至10毫升之Dulbecco改良衣Eagle介質(DMEM)。然後，細胞以1000g離心處理5分鐘，且丸粒以1,000,000個細胞/毫升再次懸浮於DMEM。5,000個細胞(5ul)添加至於384個孔之分析板之5ul之化合物稀釋系列物，且於37°C預培養30分鐘。添加5ul之激動劑(30nM

15 BW245C，於PBS內，產生10nM FAC)，且此等板於37°C另外培養90分鐘。然後，每一孔內之相對cAMP濃度使用自GE Healthcare, UK以Discoverx cAMP II試劑盒而以試劑盒型式購得之 $\beta$ -半乳糖苷酶酵素片斷互補方法測量。自每一分析孔取得之發光讀數被轉化成相對於對應於30uM之S-5751

20 最大對照孔之功效百分率，證明產生最大功效。Sigmoidal曲線擬合成 $\log_{10}$ 抑制劑濃度對功效百分率之作圖。 $IC_{50}$ 之估算產生劑量反應曲線之下及上漸近線間之中途功效之測試化合物濃度。每一實驗包含作為追蹤分析一致性及使不同實驗獲得之數值間公平比較之標準物之文獻化合物之

IC<sub>50</sub>決定。BW245C之EC70係與此分析中之配位體濃度結合使用使用Cheng-Prusoff方程式決定拮抗劑之劑量反應之Ki值。因此，激動劑之劑量反應曲線係使用與拮抗劑板相同之培養實行每一實驗。

### 5 3.0 化合物對於CHO細胞內之重組人類前列腺素E4之試管內之拮抗劑效力(IC<sub>50</sub>)之測量

前列腺素E4(EP-4)受體係Gs耦合，且受體藉由PGE2激動造成細胞內腺核苷環化酶酵素活化，合成第二信號傳遞分子，腺苷酸3',5'-環狀單磷酸鹽(cAMP)。表現重組人類EP-4受體之CHO細胞係以等於約EC50值之PGE2(6nM)刺激產生最大cAMP信號。以有能力之拮抗劑化合物治療經刺激之重組EP-2細胞後之cAMP量之減少被測量，且效力(IC<sub>50</sub>)係如下般計算。

以全長度cDNA編碼人類前列腺素E4 穩定地轉染之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞係使用標準分子生物方法建立。測試化合物係以4mM溶於二甲基亞砷(DMSO)。11個點半對數增量稀釋系列之測試化合物於DMSO內製備，然後，於包含以磷酸鹽緩衝之生理食鹽水(PBS)及0.05% 泊洛沙姆F-127表面活性劑之緩衝液內以1比40稀釋。80-90%細胞量之新培養細胞被收集，且再次懸浮於90%生長介質/10% DMSO。細胞係使用平面式冷凍器冷凍，且以冷凍等分樣品貯存於液態氮內之冷凍瓶內至實驗當天。一瓶細胞於37°C之水浴中解凍2分鐘，然後，轉移至10毫升之Dulbecco改良衣Eagle介質(DMEM)。然後，細胞以1000g離心處理5分鐘，且九粒

以1,000,000個細胞/毫升再次懸浮於DMEM。5,000個細胞(5ul)添加至於384個孔之分析板之5ul之化合物稀釋系列物，且於37°C預培養30分鐘。添加5ul之激動劑(6nM PGE2，於PBS內，產生2nM FAC)，且此等板於37°C另外培養90分鐘。然後，每一孔內之相對cAMP濃度使用自GE Healthcare, UK以Discoverx cAMP II試劑盒而以試劑盒型式購得之 $\beta$ -半乳糖苷酶酵素片斷互補方法測量。自每一分析孔取得之發光讀數被轉化成相對於對應於30uM之4-{(S)-1-[5-氯-2-(4-氯-苯甲基氧)-苯甲醯基胺基]-乙基}-苯甲酸(WO2005105733)最大對照孔之功效百分率，證明產生最大功效。Sigmoidal曲線擬合成 $\log_{10}$ 抑制劑濃度對功效百分率之作圖。IC<sub>50</sub>之估算產生劑量反應曲線之下及上漸近線間之中途功效之測試化合物濃度。每一實驗包含作為追蹤分析一致性及使不同實驗獲得之數值間公平比較之標準物之文獻化合物之IC<sub>50</sub>決定。PGE2之EC50係與此分析中之配位體濃度結合使用使用Cheng-Prusoff方程式決定拮抗劑之劑量反應之Ki值。因此，激動劑之劑量反應曲線係使用與拮抗劑板相同之培養實行每一實驗。



試管內之生物數據

| 實施例編號 | EP2 Ki (nM) |
|-------|-------------|
| 1     | 0.9         |
| 2     | 1.1         |
| 3     | 0.7         |
| 4     | 1.6         |
| 5     | 1.9         |
| 6     | 2.3         |
| 7     | 1.4         |
| 8     | 2.3         |
| 9     | 6.6         |
| 10    | 3.1         |
| 11    | 10.5        |
| 12    | 3.3         |
| 13    | 6.0         |
| 14    | 6.5         |
| 15    | 7.0         |
| 16    | 7.5         |
| 17    | 19.5        |
| 18    | 19.7        |
| 19    | 21.2        |
| 20    | 24.4        |
| 21    | 27.7        |
| 22    | 53.9        |
| 23    | 101.0       |
| 24    | 103.0       |
| 25    | 122.0       |
| 26    | 125.0       |
| 27    | 146.0       |
| 28    | 175.0       |
| 29    | 196.0       |
| 30    | 206.0       |
| 31    | 233.0       |
| 32    | 271.0       |
| 33    | 304.0       |
| 34    | 338.0       |
| 35    | 525.0       |
| 36    | 705.0       |
| 37    | 752.0       |
| 38    | 31.4        |
| 39    | 22.5        |
| 40    | 2.0         |

|    |      |
|----|------|
| 41 | 4.9  |
| 42 | 5.0  |
| 43 | 5.2  |
| 44 | 5.6  |
| 45 | 56.7 |

| 實施例編號 | EP2 Ki (nM) |
|-------|-------------|
| 46    | 37.2        |
| 47    | 69.3        |
| 48    | 79.7        |
| 49    | 114.0       |
| 50    | 776.0       |
| 51    | 333.0       |
| 52    | 182.0       |
| 53    | 615.0       |
| 54    | 10.9        |
| 55    | 24.7        |
| 56    | 71.3        |
| 57    | 192.0       |
| 58    | 388.0       |
| 59    | 824.0       |
| 60    | 268.0       |
| 61    | 4.6         |
| 62    | 12.4        |
| 63    | 50.6        |
| 64    | 7.5         |
| 65    | 55.6        |
| 66    | 102.0       |
| 67    | 110.0       |
| 68    | 603.0       |
| 69    | 560.0       |
| 70    | 707.0       |
| 71    | 587.0       |
| 72    | 748.0       |

本發明含有化學式(I)之化合物之所有多晶型物及其結晶習性。

本發明化合物可具有比習知技藝之化合物係更有效，

5 具有較長之作用期，具有較廣之活性範圍，係更安定，具

有較少之副作用或更具選擇性，或具有其它更有用之性質之優點。

因此，本發明提供：

(i)化學式(I)之化合物或其藥學可接受之衍生物；

5 (ii)製備化學式(I)之化合物或其藥學可接受之衍生物之方法；

(iii)含有與藥學可接受之稀釋劑、載劑或佐劑一起之化學式(I)之化合物或其藥學可接受之衍生物之藥學組成物；

(iv)作為藥物之化學式(I)之化合物或其藥學可接受之  
10 衍生物或組成物；

(v)用於作為治療自EP2拮抗作用獲利之疾病之藥物之化學式(I)之化合物；

(vi)化學式(I)之化合物或其藥學可接受之衍生物或組成物用於製造用以治療子宮內膜異位、子宮肌瘤(肌瘤)、月  
15 經量過多、子宮腺肌症、原發性及/或繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛，及慢性骨盆疼痛之症狀)，或慢性骨盆疼痛症候之藥物之用途；

(vii)化學式(I)之化合物或其藥學可接受之衍生物或組成物，其係用於治療子宮內膜異位、子宮 肌瘤(肌瘤)、月  
20 經量過多、子宮腺肌症、原發性及/或繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛及慢性骨盆疼痛之症狀)，或慢性骨盆疼痛症候；

(viii)如於(vi)中之用途，其間疾病或異常係子宮內膜異位及/或子宮肌瘤(肌瘤)；

(ix)如於(viii)之化合物，其間，疾病或異常係子宮內膜異位及/或子宮 肌瘤(肌瘤)；

(x)用以治療子宮內膜異位、子宮 肌瘤(肌瘤)、月經量過多、子宮腺肌症、原發性及繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛及慢性骨盆疼痛之症狀)、慢性骨盆疼痛症候之治療哺乳動物之方法，包含以有效量之化學式(I)之化合物或以其藥學可接受之衍生物或組成物治療該哺乳動物；

(xi)如於(x)之方法，其中，疾病或異常係子宮內膜異位及/或子宮 肌瘤(肌瘤)；

10 (xii)如此間所述之新穎中間物；

(xiii)如此間所述之混合物；

(xiv)實質上如此間所述之化合物、鹽、溶劑合物、前驅藥、方法、治療方法、混合治療、中間物或藥學組成物。

本發明之其它方面係自申請專利範圍而變明顯。

## 15 【實施方式】

以下之製備及實施例係例示本發明，但非以任何方式限制本發明。所有起始材料係可購得或描述於文獻。所有溫度係以<sup>0</sup>C計。閃式色譜分析術係使用Merck矽石凝膠60(9385)實行。薄層色譜分析術(TLC)係於Merck矽石凝膠60板上(5729)實行。“R<sub>f</sub>”代表化合物行進之距離除以於TLC板上前溶劑行進之距離。熔點係使用Gallenkamp MPD350裝置決定，且未被更正。NMR係使用Varian-Unity Inova 400MHz NMR光譜儀或Varian Mercury 400MHz NMR光譜儀實行。質譜術係使用Finnigan Navigator單相四極棒電噴

灑質譜儀或Finnigan aQa APCI質譜儀實行。

若表示化合物係以對於較早之製備或實施例所述之方式製備，熟習此項技藝者會瞭解反應時間、試劑之當量數，及反應溫度可對於每一特定反應而改良，然而可能需要或

5 所欲地使用不同之操作或純化之條件。

本發明係以下列非限制性之實施例作例示說明，其中，下列縮寫及定義被使用：

|          |            |
|----------|------------|
| APCI     | 大氣壓化學離子化質譜 |
| Arbocel  | 過濾劑        |
| br       | 寬          |
| Celite®  | 過濾劑        |
| $\delta$ | 化學位移       |
| d        | 雙重         |
| ES       | 電噴灑離子化     |
| HPLC     | 高壓液相色譜分析術  |
| LRMS     | 低解析質譜      |
| m        | 多重         |
| m/z      | 質譜峰        |
| NMR      | 核磁共振       |
| Prep     | 製備         |
| psi      | 磅/平方英吋     |
| q        | 四重         |
| Rt       | 滯留時間       |
| s        | 單態         |
| t        | 三重         |

tlc 薄層色譜分析術

UV 紫外線

為了避免疑問，此間使用之命名化合物係使用 ACD  
Labs Name Software v7.11™命名。

若化合物係藉由 HPLC 純化，其係使用如下所示之三  
種方法。

|           | 方法 a                       | 方法 b                  |
|-----------|----------------------------|-----------------------|
| 管柱        | Sunfire C18 4.6 x 50 mm id | Xterra 4.6 x 50 mm id |
| 溫度        | 周圍                         | 周圍                    |
| 移動相 A     | 於水中之 0.05% 甲酸              | 於水中之 0.05% 氨          |
| 移動相 B     | 於乙腈內之 0.05% 甲酸             | 於乙腈內之 0.05% 氨         |
| 梯度-起始     | 5% B                       | 5% B                  |
| 時間 0 分鐘   | 5% B                       | 5% B                  |
| 時間 3 分鐘   | 98% B                      | 98% B                 |
| 時間 4 分鐘   | 98% B                      | 98% B                 |
| 時間 4.1 分鐘 | 5% B                       | 5% B                  |
| 時間 5 分鐘   | 5% B                       | 5% B                  |
| 流速        | 1.5 毫升/分                   | 1.5 毫升/分              |
| 注射體積      | 5 ul                       | 5 ul                  |

5

方法 c

Phenomenex

Luna 10u C18(2)

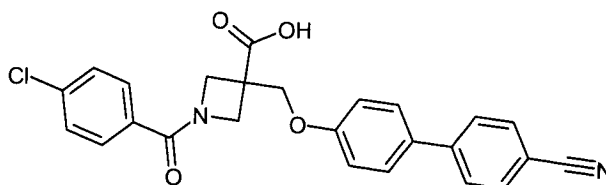
管柱 150 x 21.2 (mm) 10 微米

溫度 周圍

移動相 A 水

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| 移動相 B       | 乙腈                    |
| 移動相 C       | 2% 甲酸 <sub>(含水)</sub> |
| 梯度-起始       | A=90% B=5% C=5%       |
| 時間 0.6 分鐘   | A=90% B=5% C=5%       |
| 時間 8.50 分鐘  | A=5% B=90% C=5%       |
| 時間 11.50 分鐘 | A=5% B=90% C=5%       |
| 時間 11.60 分鐘 | A=90% B=5% C=5%       |
| 時間 14 分鐘    | A=90% B=5% C=5%       |
| 流速          | 25 毫升/分               |

實施例1: 1-(4-氯苯甲醯基)-3-{[(4'-氰基二苯基-4-基)氧]甲基} 四氫氮唉-3-羧酸

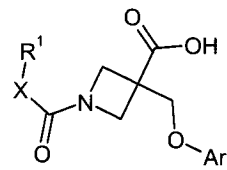


- 4'-羥基-4-二苯基甲腈(30.9毫克, 0.15毫莫耳)及碳酸鉀  
 5 (109毫克, 0.79毫莫耳)添加至於二甲基亞砷(3毫升)內之  
 1-(4-氯苯甲醯基)-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯(50 毫  
 克, 0.15毫莫耳)(見製備8)之攪拌溶液。形成之混合物於130  
 °C攪拌0.25小時。然後, 添加水 (1毫升), 且形成之混合物  
 於80°C加熱10分鐘。然後, 於含水氫氯酸(2M, 5毫升)及二  
 10 氯甲烷(5毫升)間沈澱前冷卻。有機層於硫酸鈉乾燥, 且於  
 減壓下濃縮。殘餘之棕色油藉由HPLC(方法a)純化。

LCMS Rt 3.54分鐘, ES m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>

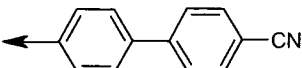
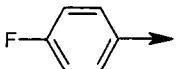
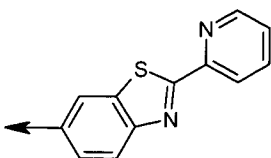
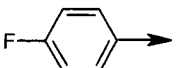
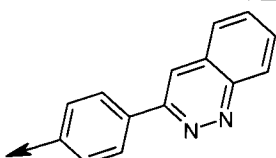
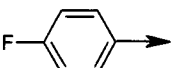
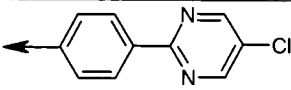
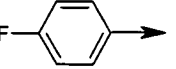
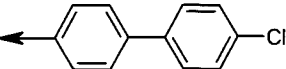
實施例2至13係依據如上對於實施例1所述之方法, 自  
 適當之化學式 (II) 之鹵基化合物及適當之化學式 (III) 之醇

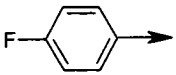
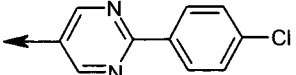
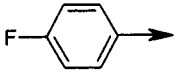
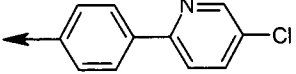
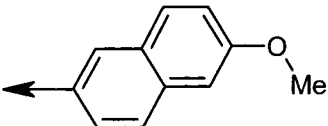
而製備：



| 實施例            | R <sup>1</sup> | Ar | 數據                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|----------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2              |                |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ: 4.22 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (t, 4H), 7.75 (d, 2H).<br>APCI MS m/z 440 [MH] <sup>+</sup>      |
| 3 <sup>a</sup> |                |    | LCMS Rt 3.06 分鐘,<br>ES m/z 457 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                |
| 4              |                |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ: 4.23 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.75 (d, 2H).<br>APCI MS m/z 456 [MH] <sup>+</sup> |
| 5 <sup>b</sup> |                |    | LCMS Rt 2.39 分鐘,                                                                                                                                                                                                                                          |



|                 |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                     |                                                                                     | ES m/z 457 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                                                          |
| 6 <sup>a</sup>  |    |    | LCMS Rt 3.55 分鐘,<br>ES m/z 429 [M-H] <sup>-</sup><br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                                     |
| 7 <sup>a</sup>  |    |    | LCMS Rt 3.38 分鐘,<br>ES m/z 464 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                                      |
| 8 <sup>a</sup>  |    |    | LCMS Rt 3.13 分鐘,<br>ES m/z 458 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                                      |
| 9 <sup>a</sup>  |    |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>DMSO d6) δ: 4.12<br>(bm, 1H), 4.27 (bm,<br>1H), 4.37 (bm, 1H),<br>4.47 (s, 2H), 4.59<br>(bm, 1H), 7.10 (d,<br>2H), 7.29 (m, 2H),<br>7.75 (m, 2H), 8.31 (d,<br>2H), 8.94 (s, 2H);<br>LRMS APCI m/z 442<br>[MH] <sup>+</sup>                      |
| 10 <sup>a</sup> |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ: 4.22<br>(m, 1H), 4.40 (m,<br>1H), 4.50 (m, 1H),<br>4.55 (s, 2H), 4.73 (m,<br>1H), 7.10 (d, 2H),<br>7.22 (t, 2H), 7.43 (d,<br>2H), 7.61 (t, 4H), 7.81<br>(t, 2H).<br>ESI MS m/z 438<br>[M-H] <sup>-</sup> |

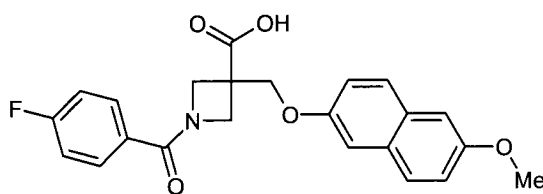
|                   |                                                                                    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 <sup>a,c</sup> |   |   | LCMS Rt 3.58 分鐘,<br>ES m/z 442 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                |
| 12 <sup>a,b</sup> |   |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 計個 4.43 (d, 1H) 4.42-4.49 (m, 4H), 4.66-4.72 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.21 (t, 2H), 7.73-7.86 (m, 4H), 7.94 (d, 2H), 8.54 (d, 1H);<br>LRMS ES m/z 441 [MH] <sup>+</sup> |
| 13                |  |  | LCMS Rt 2.76 分鐘,<br>ES m/z 426 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                |

a) 參考製備5

b) 參考製備17

c) 參考製備19

5 實施例 14a: 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基} 四氫氮呋-3-羧酸

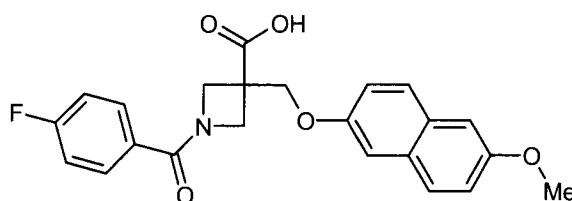


2-羥基-6-甲氧基萘(32.3克, 0.19莫耳)及碳酸鉀(51.3克, 0.37 莫耳)添加至於二甲基亞碲(200毫升)內之1-(4-氟苯甲醯基)-3-(氯甲基)四氫氮呋-3-羧酸乙酯(37.1克, 0.12莫耳)(見製備5)之攪拌溶液。形成之混合物於120°C攪拌50分鐘。添加水(50毫升), 且反應混合物於80°C加熱1小時, 然後, 於含水之氫氯酸(2M, 1.2 L)及乙酸乙酯(1.5 L)間分配前

被冷卻。有機層於硫酸鈉乾燥，且於減壓下濃縮。殘餘之棕色固體以二乙基醚(1.5 L)研製，且形成之粉紅色固體藉由過濾收集。然後，粉紅色固體藉由於矽石凝膠上之管柱色譜分析術純化，其係以97.5/2.5/0.25之二氯甲烷/甲醇/乙酸洗提，提供標題化合物，呈淡粉紅色固體，77%產率，39.3克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.84 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); ES  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$

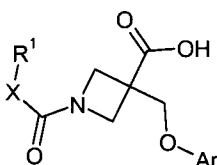
實施例 14b: 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸



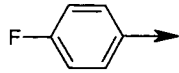
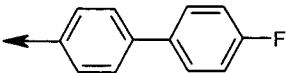
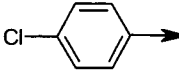
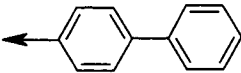
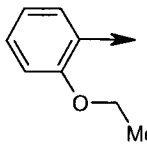
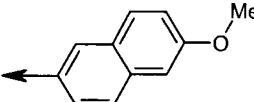
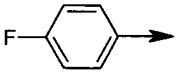
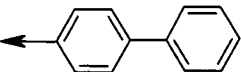
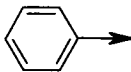
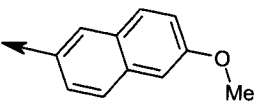
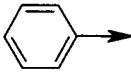
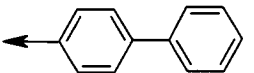
1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸乙酯(50.0克，114毫莫耳)(見製備33)懸浮於乙腈(500毫升)，且添加三甲基矽烷醇鈉(14.1克，126毫莫耳)及水(2.05毫升，114毫莫耳)。懸浮液於周圍溫度攪拌4小時。然後，添加10% (v/v)之含水磷酸溶液(100毫升，171毫莫耳)，且反應混合物於周圍溫度攪拌1小時，然後，於0°C另外攪拌2小時。沈澱物被收集，且以水清洗兩次(2 x 250毫升)，且於減壓下乾燥而提供標題化合物，呈白色固體，85%產率，39.5克。

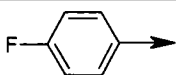
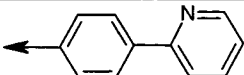
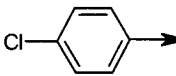
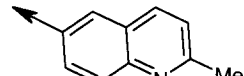
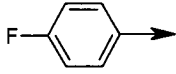
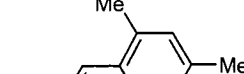
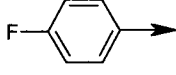
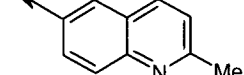
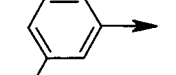
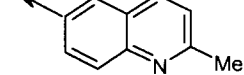
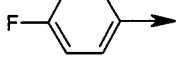
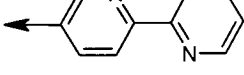
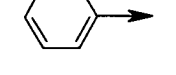
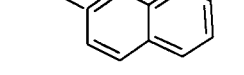
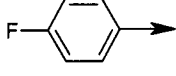
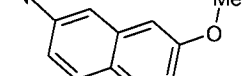
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.84 (s, 3H), 4.27 (d, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.63 (m, 2H), 7.72 (m, 2H); ES  $m/z$  410  $[\text{M}+\text{H}]^+$

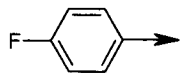
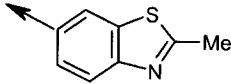
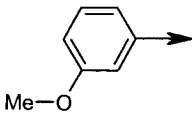
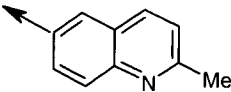
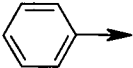
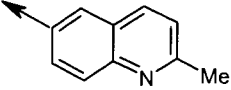
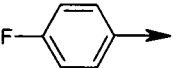
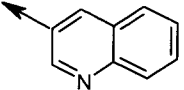
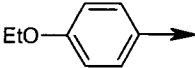
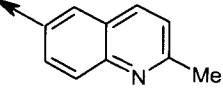
- 5 實施例15至38係依據如上對於實施例14所述之方法，自適當之化學式(II)之鹵基化合物及適當之化學式(III)之醇製備：

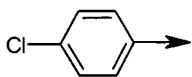
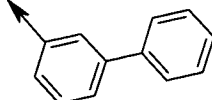
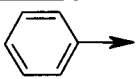
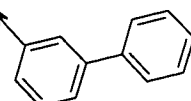
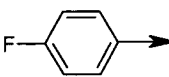
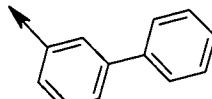
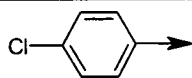
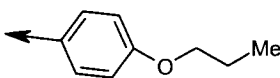


| 實施例 | -X-R <sup>1</sup> | A | 數據                                                         |
|-----|-------------------|---|------------------------------------------------------------|
| 15  |                   |   | LCMS Rt 3.76 分鐘,<br>ES $m/z$ 420 $[\text{MH}]^+$<br>(方法 b) |

|                 |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16              |    |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, (CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO) δ: 4.22 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.50-4.60 (3, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.17-7.30 (m, 4H), 7.57-7.66 (m, 4H), 7.82 (t, 2H).<br>ESI MS m/z 422 [M-H] <sup>-</sup> |
| 17 <sup>a</sup> |    |    | LCMS Rt 2.54 分鐘<br>(方法 a)                                                                                                                                                                                                               |
| 18 <sup>b</sup> |   |   | LCMS Rt 2.30 分鐘,<br>ES m/z 436 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                 |
| 19              |  |  | LCMS Rt 4.32 分鐘,<br>ES m/z 404 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                 |
| 20 <sup>c</sup> |  |  | LCMS Rt 4.32 分鐘,<br>ES m/z 392 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                 |
| 21 <sup>c</sup> |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 4.12 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.57 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.40 – 7.70 (m, 11H);<br>LRMS APCI m/z 388 [MH] <sup>+</sup>                    |

|                 |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22              |    |    | LCMS Rt 2.52 分鐘,<br>ES m/z 407 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 23 <sup>a</sup> |    |    | LCMS Rt 2.47 分鐘,<br>ES m/z 411 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 24              |    |    | LCMS Rt 2.14 分鐘,<br>ES m/z 409 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 25              |    |    | LCMS Rt 2.09 分鐘,<br>ES m/z 395 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 26 <sup>d</sup> |   |   | LCMS Rt 2.17 分鐘,<br>ES m/z 411 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 27              |  |  | LCMS Rt 2.44 分鐘,<br>ES m/z 408 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |
| 28 <sup>c</sup> |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ: 4.30 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.65 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.25-7.76 (m, 11H);<br>LRMS APCI m/z 362 [MH] <sup>+</sup> |
| 29              |  |  | LCMS Rt 2.99 分鐘,<br>ES m/z 410 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                             |

|                 |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30              |    |    | LCMS Rt 2.99 分鐘,<br>ES m/z 401 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                                                     |
| 31 <sup>e</sup> |    |    | LCMS Rt 2.09 分鐘,<br>ES m/z 407 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                                                     |
| 32 <sup>c</sup> |    |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 2.61 (s, 3H), 4.14 (bm, 1H), 4.29 (bm, 1H), 4.36 (bm, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.58 (bm, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.68 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.12 (d, 1H);<br>LRMS APCI m/z 377 [MH] <sup>+</sup>                        |
| 33              |  |  | LCMS Rt 2.92 分鐘,<br>ES m/z 381 [MH] <sup>+</sup> (方法 b)                                                                                                                                                                                                                                     |
| 34 <sup>f</sup> |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.12 (bm, 1H), 4.27 (bm, 1H), 4.39 (bm, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.60 (bm, 1H), 6.97 (d, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.64 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.13 (d, 1H);<br>LRMS APCI m/z 421 [MH] <sup>+</sup> |

|                 |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 35 <sup>a</sup> |  |  | LCMS Rt 2.44 分鐘,<br>ES m/z 422 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                   |
| 36 <sup>c</sup> |  |  | LCMS Rt 2.37 分鐘,<br>ES m/z 388 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                   |
| 37              |  |  | LCMS Rt 2.38 分鐘,<br>ES m/z 406 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                   |
| 38 <sup>a</sup> |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ), 計: 0.96 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.50 (m, 3H), 4.55 (d, 1H), 6.83 (s, 4H), 7.51(d, 2H), 7.66 (d, 2H), 13.5 (br s, 1H);<br>LRMS APCI m/z 404 [MH] <sup>+</sup> |

a) 參考製備 8

d) 參考製備 22

b) 參考製備 23

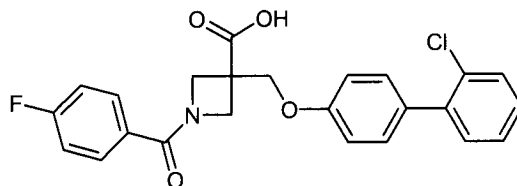
e) 參考製備 21

c) 參考製備 6

f) 參考製備 7

實施例 39 : 3-{[(2'-氯二苯基-4-基)氧]甲基}-1-(4-氟苯甲酰

5 基)四氫吡啶-3-羧酸



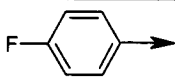
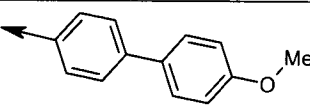
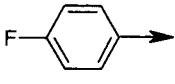
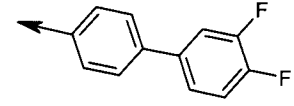
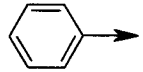
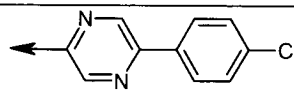
2-氯苯基硼酸(23毫克, 0.147毫莫耳)、碳酸鉍(50毫克, 0.147毫莫耳), 及其後之四(三苯基膦)鈦(0)(8.5毫克, 0.007毫莫耳)添加至於1,4-二噁烷及水(1:1, 3毫升)內之3-[(4-溴

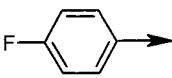
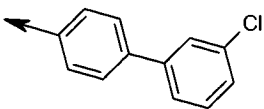
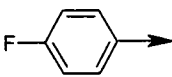
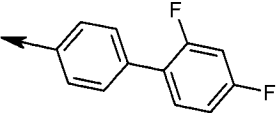


苯氧基)甲基]-1-(4-氟苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸(30毫克，  
0.07毫莫耳)(見製備9)之攪拌溶液。混合物加熱至100°C持  
續0.5小時。然後，反應混合物於二乙基醚(15毫升)及2M氫  
氧化鈉(10毫升)間分配前被冷卻。水性層以含水之氫氯酸  
5 (2N, 15毫升)變成酸性，且以二乙基醚 (15毫升)萃取。二乙  
基醚層於硫酸鈉乾燥，且於減壓下濃縮。形成之殘質以二  
乙基醚/戊烷(1:1)研製提供標題化合物，呈灰白色固體，71%  
產率(22毫克)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.12 (d, 1H), 4.28  
10 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 7.03 (d, 2H),  
7.25-7.41 (m, 7H), 7.54 (d, 1H), 7.76 (m, 2H); LRMS APCI  
m/z 440  $[\text{MH}]^+$

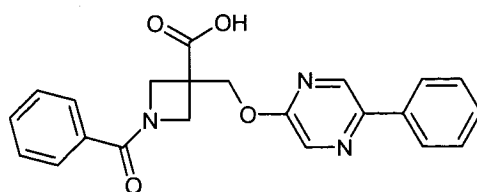
實施例40至44係依據如上對於實施例39所述之方法，  
自適當之芳基鹵化物及適當之硼酸製備。

| 實施<br>例         | -X-R <sup>I</sup>                                                                   | Ar                                                                                  | 數據                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40              |  |  | LCMS Rt 3.48 分鐘, ES<br>m/z 434 $[\text{MH}]^+$ (方法 a)                                                                                                                                                              |
| 41              |  |  | LCMS Rt 3.69 分鐘, ES<br>m/z 441 $[\text{MH}]^+$ (方法 a)                                                                                                                                                              |
| 42 <sup>a</sup> |  |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 4.37 (m, 2H),<br>4.58 (d, 1H), 4.79 (m, 3H),<br>7.40-7.54 (m, 5H), 7.67 (d,<br>2H), 7.82 (d, 2H), 8.30 (s,<br>1H), 8.46 (s, 1H);<br>LRMS APCI m/z 424 |

|    |                                                                                   |                                                                                   | [MH] <sup>+</sup>                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 43 |  |  | LCMS Rt 3.81 分鐘, ES<br>m/z 440 [MH] <sup>+</sup> (方法 a) |
| 44 |  |  | LCMS Rt 3.67 分鐘, ES<br>m/z 442 [MH] <sup>+</sup> (方法 a) |

a) 參考製備10

實施例 45: 1-苯甲醯基-3-[[[(5-苯基吡嗪-2-基)氧]甲基]四氫氮呋-3-羧酸



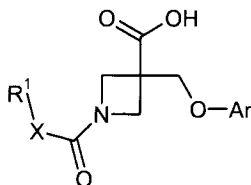
5 氫化鈉(11毫克, 0.28 毫莫耳)於室溫添加至無水之二  
 甲基亞砷(1毫升), 且於氮氛圍下攪拌30分鐘。然後, 於二  
 甲基亞砷(1毫升)內之1-苯甲醯基-3-(羥基甲基)四氫氮呋-3-  
 羧酸(30毫克, 0.13毫莫耳)(見製備15)之溶液以滴液方式添  
 加, 且形成之混合物於室溫攪拌15分鐘。然後, 添加2-氯-5-  
 10 苯基吡嗪(27毫克, 0.14毫莫耳), 且混合物於室溫攪拌4小  
 時。然後, 反應混合物以水(15毫升)稀釋, 且以二乙基醚(2  
 x 15 毫升)清洗。水性層以含水之氫氯酸(2N, 2毫升)變成  
 酸性, 且以二乙基醚(3 x 15毫升)萃取。此等混合之二乙基  
 醚層於硫酸鈉乾燥, 且於減壓下濃縮。形成之殘質藉由於  
 15 矽石凝膠上之色譜分析術純化, 其係以乙酸乙酯: 甲醇: 乙酸  
 (95:5:1)洗提, 於自熱的二乙基醚結晶化後產生標題化合  
 物, 呈白色固體, 60%產率(30毫克)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 4.16 (d, 1H), 4.27 (d,

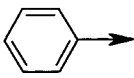
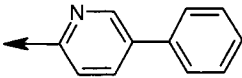
1H), 4.40 (d, 1H), 4.51(d, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.4-7.56 (m, 6H), 7.68 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 13.3 (br s, 1H); LRMS APCI m/z 390 [MH]<sup>+</sup>

實施例46至49係依據如上對於實施例45所述之方法，

5 自適當之化學式(VI)之醇及適當之氯化物起始而製備。

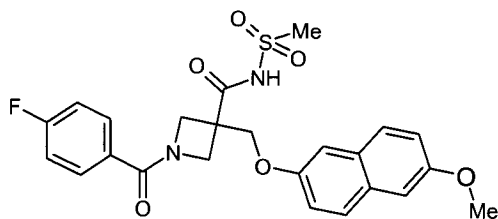


| 實施例             | -X-R1 | Ar | 數據                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|-------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46              |       |    | LCMS Rt 2.69 分鐘, ES m/z 420 [MH] <sup>+</sup> (方法 a)                                                                                                                                                                                                |
| 47 <sup>a</sup> |       |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ: 4.37 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (d, 2H);<br>LRMS APCI m/z 424 [MH] <sup>+</sup>           |
| 48              |       |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )<br>δ: 3.91 (s, 3H), 4.35 (m, 2H), 4.51 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H);<br>LRMS APCI m/z 393 |

|    |                                                                                   |                                                                                   | [MH] <sup>+</sup>                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49 |  |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )<br>$\delta$ : 4.37 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.37-7.57 (m, 8H), 7.68 (d, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.39 (d, 1H);<br>LRMS APCI m/z 389<br>[MH] <sup>+</sup> |

a) 參考製備16

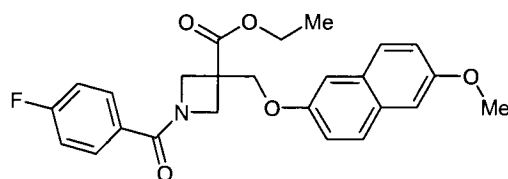
實施例 50 : 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}-N-(甲基磺醯基)四氫氮唉-3-甲醯胺



- 5 雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉(130  $\mu$ L, 於四氫呋喃內之 1.0M溶液, 0.13毫莫耳)於-60°C 於氮氛圍下以滴液方式添加 至於四氫呋喃(3毫升)內之1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-甲醯胺(55毫克, 0.13毫莫耳)(見製備20)之溶液。形成之混合物加溫至-40°C, 然後,
- 10 添加甲磺醯氯(10.4  $\mu$ L, 0.13毫莫耳)。形成之混合物加溫 至室溫, 且以飽和之氯化銨水溶液(1毫升)淬熄。混合物於 二乙基醚(25毫升)及氨溶液(0.880)(25毫升)間分配。水性層 以6M HCl酸化至pH1, 且以乙酸乙酯(25毫升)萃取。有機萃 取物以水(20毫升)清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 且於減壓下
- 15 濃縮。殘質藉由HPLC(方法a)純化。

LCMS RT 3.55分鐘, m/z 485 [M-H]<sup>-</sup>

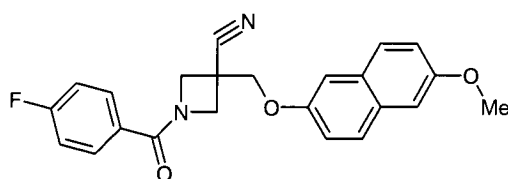
實施例 51 : 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基} 四氫氮唉-3-羧酸乙酯



氯甲酸乙酯(38  $\mu$ L, 0.40毫莫耳)添加至於二氯甲烷(3  
5 毫升)內之1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}  
四氫氮唉-3-羧酸(150毫克, 0.36毫莫耳)(見實施例14)之攪  
拌懸浮液。混合物攪拌16小時。然後, 添加氨溶液(0.880)(29  
 $\mu$ L, 0.44毫莫耳), 且形成之混合物另外攪拌2小時。然後,  
以水(20毫升)分配, 且以二氯甲烷(2 x 20毫升)萃取。混合  
10 之有機萃取物於硫酸鈉乾燥, 且於減壓下濃縮。混合之有  
機萃取物於硫酸鈉乾燥, 且於減壓下濃縮。殘質藉由於矽  
石凝膠上之色譜分析術純化, 以庚烷:乙酸乙酯之梯度物  
(80:20至0:100)洗提, 提供標題化合物, 呈澄清之油, 63%  
產率(102毫克)。

15  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (t, 3H), 3.91 (s, 3H),  
4.28 (q, 2H), 4.44 (m, 6H), 7.12 (m, 6H), 7.64 (m, 2H), 7.72  
(m, 2H); LRMS ES  $m/z$  438  $[\text{MH}]^+$

實施例52 : 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲  
基}四氫氮唉-3-甲腈

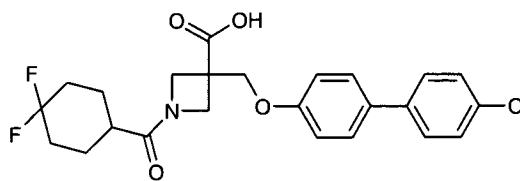


三乙基胺(238  $\mu\text{L}$ , 1.71毫莫耳)、氯化銨(39毫克, 0.73毫莫耳), 及其後之1-丙基膦酸環狀酐(50重量%, 於乙酸乙酯內, 466毫克, 0.73毫莫耳)添加至於四氫呋喃(4毫升)內之1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基} 四氫氮唉-3-羧酸(100毫克, 0.24毫莫耳)(見實施例14)。形成之混合物迴流加熱18小時。冷卻至室溫後, 混合物於乙酸乙酯(100毫升)及水(100毫升)間分配。然後, 有機萃取物以鹽水(50毫升)清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 且於減壓下濃縮。殘質以二乙基醚(15毫升)研製。液體被傾析, 且殘餘固體於減壓下乾燥而提供標題化合物, 呈灰白色固體, 94%產率(90毫克)。

LRMS ES 391  $[\text{MH}]^+$ ;  $R_f$  0.75; DCM/MeOH 95:5

NB 實施例 53係於下以製備9描述。

實施例54 : 3-{[(4'-氯二苯基-4-基)氧]甲基}-1-[(4,4-二氟環己基)羰基]四氫氮唉-3-羧酸

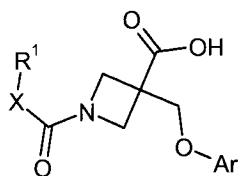


標題化合物係依據實施例1所述之方法, 使用3-(氯甲基)-1-[(4,4-二氟環己基)羰基]四氫氮唉-3-羧酸乙酯(22毫克, 0.07毫莫耳)(見製備24)及4-氯-4'-羥基聯苯(14毫克, 0.07毫莫耳)製備, 於HPLC純化後提供標題化合物。

LCMS  $R_t$  2.51分鐘, ES  $m/z$  463  $[\text{MH}]^+$  (方法 a)

實施例55至59係依據如上對於實施例54所述之方法,

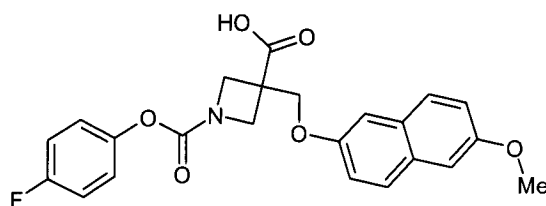
自適當之化學式(II)之鹵基化合物及適當之化學式(III)之醇  
起始而製備。



| 實施例             | -X-R <sup>1</sup> | Ar | 數據                                                         |
|-----------------|-------------------|----|------------------------------------------------------------|
| 55              |                   |    | LCMS Rt 2.44分鐘, ES<br>m/z 454 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a)  |
| 56              |                   |    | LCMS Rt 2.46 分鐘,<br>ES m/z 447 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a) |
| 57              |                   |    | LCMS Rt 2.61 分鐘,<br>ES m/z 464 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a) |
| 58 <sup>a</sup> |                   |    | LCMS Rt 2.22 分鐘,<br>ES m/z 420 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 b) |
| 59 <sup>a</sup> |                   |    | LCMS Rt 2.44 分鐘,<br>ES m/z 429 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a) |

a) 參考製備 25

- 5 實施例 60：1-[(4-氟苯氧基)羰基]-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基} 四氫氮唑-3-羧酸

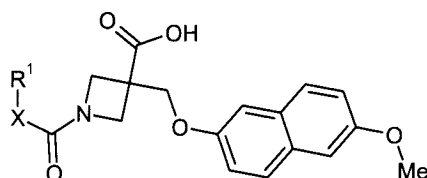


碳酸氫鈉(43.1毫克, 0.513毫莫耳)及4-氟苯基氯碳酸酯

(19.7毫克，0.113毫莫耳)添加至於二氯甲烷(2毫升)內之  
 3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸乙酯甲苯  
 磺酸鹽(50毫克，0.10毫莫耳)(見製備28)之攪拌溶液。形成  
 之混合物攪拌17小時。然後，以二氯甲烷(2毫升)稀釋，且  
 5 以水(2毫升)清洗。此等層使用相分離匣分離，且有機層於  
 減壓下濃縮產生無色之油。形成之油溶於乙醇(2毫升)，且  
 添加1M NaOH(0.10毫莫耳)。反應於70°C加熱1小時，然後，  
 維持於室溫隔夜。溶液以2M HCl酸化，且以乙酸乙酯(5  
 毫升)萃取，有機層於減壓下濃縮，且殘質溶於DMSO(1 毫  
 10 升)，且藉由HPLC純化。

LCMS Rt 2.97 分鐘, ES m/z 426 [MH]<sup>+</sup> (方法 a)

實施例61及62係依據如上對於實施例60所述之方法，  
 自適當之化學式(IX)之四氫氮唉及適當之氯碳酸酯起始而  
 製備。

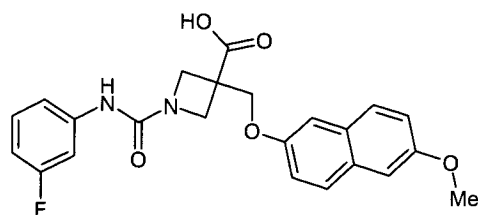


15

| 實施<br>例 | -X-R <sup>1</sup> | 數據                                                      |
|---------|-------------------|---------------------------------------------------------|
| 61      |                   | LCMS Rt 2.39 分鐘, ES m/z 440 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a) |
| 62      |                   | LCMS Rt 2.29 分鐘, ES m/z 438 [MH] <sup>+</sup><br>(方法 a) |

實施例63：1-{[(3-氟苯基)胺基]羰基}-3-{[(6-甲氧基-2-萘  
 基)氧] 甲基}四氫氮唉-3-羧酸





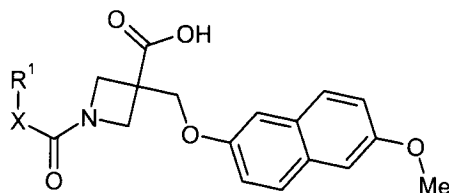
三乙基胺(44.3  $\mu\text{L}$ , 0.318毫莫耳), 然後1-氟-3-異氰酸根合苯(14.1毫克, 0.10毫莫耳)添加至於二氯甲烷(1毫升)內之3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸乙酯

5 甲苯磺酸鹽(50毫克, 0.10毫莫耳)(見製備28)之攪拌溶液。形成之混合物於氮氣下攪拌17小時。反應以二氯甲烷(2 毫升)稀釋, 且以水(2毫升)清洗。此等層係使用相分離匣分離, 且有機層於減壓下濃縮。形成之殘質溶於乙醇(2毫升), 且添加5M NaOH(0.5毫升)。反應混合物於70°C加熱1小時,

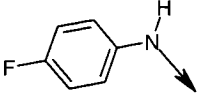
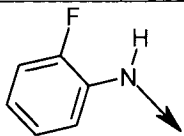
10 然後, 於室溫攪拌17小時。然後, 反應混合物以2M HCl酸化, 且以乙酸乙酯(2毫升)萃取。有機層於減壓下濃縮, 且形成之殘質溶於DMSO(1毫升), 然後, 藉由HPLC純化。LCMS Rt 2.29 分鐘, ES m/z 425  $[\text{MH}]^+$  (方法 a)

實施例64至66係依據如上對於實施例63所述之方法,

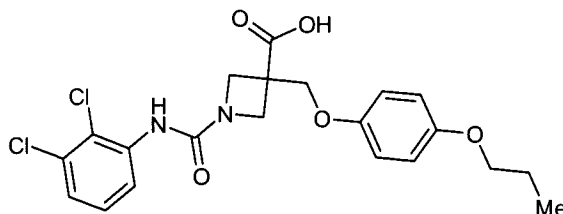
15 自適當之化學式(IX)之四氫氮唉及適當之異氰酸酯起始而製備。



| 實施例 | -X-R <sup>1</sup> | 數據                                                 |
|-----|-------------------|----------------------------------------------------|
| 64  |                   | LCMS Rt 2.36 分鐘, ES m/z 441 $[\text{MH}]^+$ (方法 a) |

|    |                                                                                   |                                                      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| 65 |  | LCMS Rt 3.37 分鐘, ES m/z 425 [MH] <sup>+</sup> (方法 b) |
| 66 |  | LCMS Rt 2.24 分鐘, ES m/z 425 [MH] <sup>+</sup> (方法 a) |

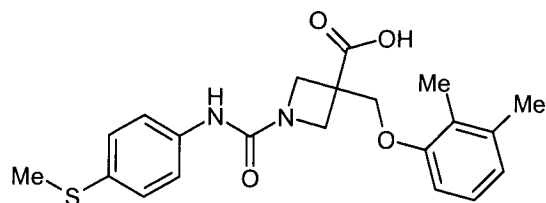
實施例67：1-{[(2,3-二氯苯基)胺基]羰基}-3-[(4-丙氧基苯氧基)甲基] 四氫氮呋-3-羧酸



碘化鈉(33毫克，0.219毫莫耳)、4-丙氧基酚(67毫克，  
 5 0.438毫莫耳)，及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(360毫克，1.09毫莫耳)添加至於DMF(2毫升)內之3-(氯甲基)-1-{[(2,3-二氯苯基)胺基]羰基}四氫氮呋-3-碳酸乙酯(80毫克，0.219毫莫耳)(見製備29)之攪拌溶液。形成之混合物於90°C攪拌18小時。添加水(5毫升)及甲醇(5毫升)，且形成之反應混合物於室溫攪拌30分  
 10 鐘。然後，添加2M HCl(1.5毫升)，且形成之油狀懸浮液於水(20毫升)及二氯甲烷(20毫升)間分配。二氯甲烷層被乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，且於減壓下濃縮產生暗紅色油。此油藉由閃式色譜分析術(二氯甲烷:甲醇:乙酸 100:0:0增至90:10:1作為洗提液)純化產生標題化合物，呈紅色油。此油藉由HPLC(方  
 15 法c)純化產生標題化合物，呈灰白色固體，4%產率(4毫克)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.03 (t, 3H), 1.72-1.81 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.16 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 6.83-6.92 (m, 4H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.65 (m, 1H); LRMS ESCI m/z 453 [M-H]<sup>-</sup>

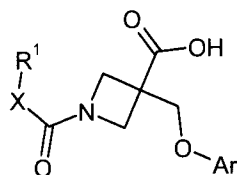
實施例68：3-[(2,3-二甲基苯氧基)甲基]-1-([4-(甲基硫基)苯基]胺基)羧基)四氫氮呋-3-羧酸



- 對3-(氯甲基)四氫氮呋-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽之溶液
- 5 (600  $\mu\text{L}$ ，150  $\mu\text{mol}$ 之於1,2-二氯乙烷內之0.25M溶液)(見製備4)，添加三乙基胺(1300  $\mu\text{L}$ 之於1,2-二氯乙烷內之0.25M溶液)及1-異氰酸根進-4-(甲基硫基)苯(650  $\mu\text{L}$ 之於1,2-二氯乙烷內之0.25M溶液)。玻璃瓶被封蓋，且於室溫渦旋16小時。添加水(2毫升)，然後，玻璃瓶被渦旋及離心處理。水
- 10 性層(1.8毫升)被移除，且額外之飽和含水 $\text{NaHCO}_3$ (2毫升)添加至有機層。然後，再次渦旋及離心處理。有機層(1.8毫升)被轉移至收集玻璃瓶。1,2-二氯乙烷(2毫升)添加至水性層，然後，再次渦旋及離心處理。有機層(2毫升)被轉移至收集玻璃瓶，使有機層混合。溶劑於減壓下移除。
- 15 無水DMF(600  $\mu\text{L}$ )添加至形成之殘質，其後添加碳酸鉀(150毫克)、碘化鈉溶液(600  $\mu\text{L}$ ，150  $\mu\text{mol}$ 之於無水DMF內之0.25M溶液)，及2,3-二甲基酚(600  $\mu\text{L}$ ，300  $\mu\text{mol}$ 之於無水DMF內之0.5M溶液)，玻璃瓶被封蓋，且於80°C之溫度搖動20小時。溶劑於減壓下移除。四氫呋喃(1000  $\mu\text{L}$ )添加至玻
- 20 璃瓶，其後，添加甲醇(1500  $\mu\text{L}$ )及氫氧化鋰溶液(400  $\mu\text{L}$ 之於水中之0.5 M溶液)。玻璃瓶被封蓋，且於室溫搖動12小時。然後，添加2M HCl(300  $\mu\text{L}$ )，且玻璃瓶被渦旋。然後，

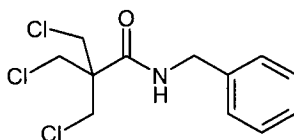
反應於減壓下濃縮，且形成之殘質溶於甲醇(800 $\mu$ L)及水(400  $\mu$ L)以供純化。LRMS ES m/z 401 [MH]<sup>+</sup>

實施例69至72係依據如上對於實施例68所述之方法，自適當之化學式(V)之四氫氮唉及適當之異氰酸酯起始，其  
5 後以適當之化學式(III)之酚而製備。



| 實施例 | -X-R <sup>1</sup> | Ar | 數據                                   |
|-----|-------------------|----|--------------------------------------|
| 69  |                   |    | LRMS ES m/z<br>397 [MH] <sup>+</sup> |
| 70  |                   |    | LRMS ES m/z<br>430 [MH] <sup>+</sup> |
| 71  |                   |    | LRMS ES m/z<br>413 [MH] <sup>+</sup> |
| 72  |                   |    | LRMS ES m/z<br>427 [MH] <sup>+</sup> |

製備1：N-苯甲基-3-氯-2,2-雙(氯甲基)丙醯胺

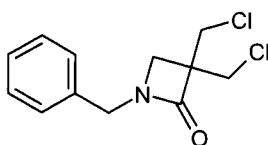


亞硫醯氯(20.5毫升，283.0毫莫耳)添加至於甲苯(240  
10 毫升)內之3-氯-2,2-二氯甲基 丙酸(48.4克，236.0毫莫耳)之  
溶液。混合物迴流攪拌17小時，其後，於減壓下濃縮，且  
與二氯甲烷共沸提供此酸氯化物，呈乳色固體。

三乙基胺(49.0毫升，352.0毫莫耳)及苯甲基胺(28.1毫

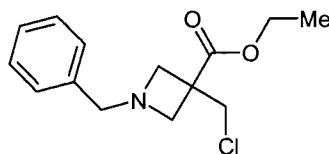
升，258.0毫莫耳)於0℃添加至於甲苯(340毫升)內之此酸氯化物之溶液。混合物於室溫攪拌3小時，其後，於減壓下部份濃縮，然後，藉由過濾收集之固體以甲苯(100毫升)清洗，其後以(500毫升)清洗，提供標題化合物，呈白色固體，  
5 83.1%產率，57.4克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.92 (s, 6H), 4.52 (d, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.33 (m, 5H); LRMS APCI  $m/z$  294  $[\text{MH}]^+$   
製備 2: 1-苯甲基-3,3-雙(氯甲基)四氫氮唉-2-酮



10 含水之氫氧化鈉(10M, 58.5毫升, 585.0毫莫耳)添加至於二氯甲烷(230毫升)內之N-苯甲基-3-氯-2,2-雙(氯甲基)丙醯胺(57.4克, 195.0毫莫耳)(見製備 1)及四丁基溴化銨(12.6克, 39.0毫莫耳)。混合物於室溫攪拌2小時，然後，於水(500毫升)及二氯甲烷(200毫升)間分配。水性層以二氯甲烷(50  
15 毫升)再次萃取，且混合之有機萃取物以水清洗，於硫酸鎂乾燥，然後，於減壓下濃縮。然後，殘質藉由於矽石凝膠上之管柱色譜分析術純化，其係以二氯甲烷洗提，提供標題化合物，呈棕色油，100%產率，50.5克。

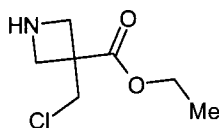
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.24 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.35 (m, 5H); LRMS APCI  $m/z$  258  $[\text{MH}]^+$   
20 製備 3: 1-苯甲基-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽



於乙醇(70毫升)內之乙氧化鈉(21重量%，於乙醇內，  
66.3毫升，205.0毫莫耳)之溶液於0°C添加至於乙醇(210毫升)  
內之1-苯甲基-3,3-雙(氯甲基)四氫氮唉-2-酮(50.4克，195.0  
5 毫莫耳)(見製備2)之溶液。混合物迴流攪拌20小時，然後，  
於水(200毫升)及二氯甲烷(300毫升)間分配。水性層以二氯  
甲烷(100毫升)再次萃取，且混合之有機溶液於硫酸鎂乾  
燥，且於減壓下濃縮提供橙色油。於二氯甲烷(100毫升)內  
之此油之溶液以於二乙基醚內之氯化氫溶液(1M, 250毫升)  
10 處理，且形成之膠狀沈澱物以乙酸乙酯研製提供標題化合  
物，呈白色固體，73.2%產率，43.5克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.32 (t, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.31 (m, 4H), 4.47 (m, 4H), 7.51 (m, 5H); LRMS APCI  
m/z 268  $[\text{MH}]^+$

15 製備 4: 3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽

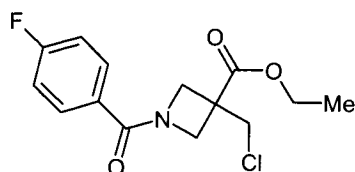


氫氧化鈣(20%，於碳上，5.7克)添加至於乙醇(200毫升)  
內之1-苯甲基-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽  
(57.0克，187.4毫莫耳)(見製備 3)，且氫化(30 psi, 60°C)3  
20 小時。反應混合物經由Arbocel™過濾，然後，過濾物於減  
壓下濃縮。以二乙基醚(100毫升)研製殘質提供標題化合

物，呈白色固體，96.0%產率，38.5克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (t, 3H), 4.05 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.30 (q, 2H); LRMS APCI  $m/z$  178  $[\text{MH}]^+$

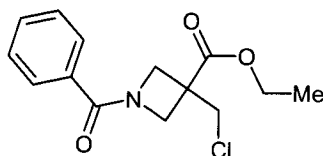
5 製備 5: 3-(氯甲基)-1-(4-氟苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯



4-氟苯甲醯氯(27.9克，176.0毫莫耳)及三乙基胺(53.9毫升，380.0毫莫耳)於 $0^\circ\text{C}$ 添加至於四氫呋喃(300毫升)內之3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯(37.7克，176.1毫莫耳)(見製備4)。反應混合物攪拌2小時，其後，添加二乙基醚(200毫升)。然後，混合物於減壓下濃縮提供標題化合物，呈紅色油，99.8%產率，52.7克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (t, 3H), 3.92 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.67 (m, 2H)

製備 6: 1-苯甲醯基-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯

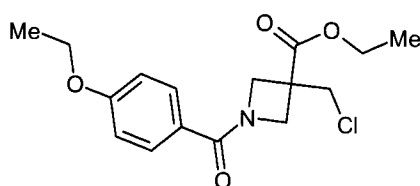


標題化合物係依據製備5之方法，使用3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(2.00克，7.73毫莫耳)(見製備4)及苯甲醯氯(1.20克，8.51毫莫耳)製備提供標題化合物，呈

澄清之油，64%產率，1.43克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (t, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.65 (d, 2H); LRMS APCI  
5 m/z 282  $[\text{MH}]^+$

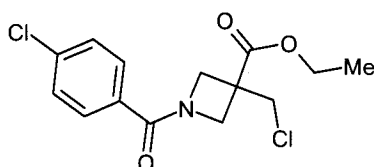
製備 7: 3-(氯甲基)-1-(4-乙氧基苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸  
乙酯



標題化合物係依據製備5之方法，使用3-(氯甲基)四氫  
10 氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(300毫克，1.16毫莫耳)(見製備4)  
及4-乙氧基苯甲醯氯(214毫克，1.16毫莫耳)製備提供標題  
化合物，呈棕色油，100%產率，378毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.84 – 4.24 (m, 6H), 4.27 (q, 2H), 4.40 (br s, 1H), 4.64  
15 (br s, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.62 (d, 2H); LRMS APCI m/z 326  
 $[\text{MH}]^+$

製備 8: 1-(4-氯苯甲醯基)-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯



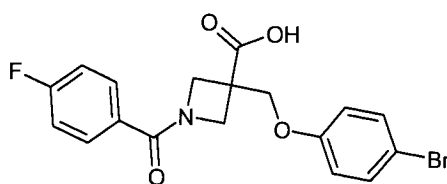
標題化合物係依據製備5之方法，使用3-(氯甲基)四氫  
20 氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(600毫克，2.32毫莫耳)(見製備4)



及4-氯苯甲醯氯(447毫克，2.55毫莫耳)製備提供標題化合物，呈澄清之油，76%產率，558毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (t, 3H), 3.85-4.05 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.60 (d, 2H); LRMS APCI m/z 316  $[\text{MH}]^+$

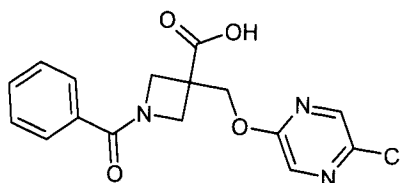
製備 9 (實施例 53): 3-[(4-溴苯氧基)甲基]-1-(4-氯苯甲醯基) 四氫氮唉-3-羧酸



標題化合物係依據對於實施例1所述之方法，使用3-(氯  
10 甲基)-1-(4-氯苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯(670毫克，  
2.23毫莫耳)(見製備5)及4-溴酚(967毫克，5.59毫莫耳)製備  
提供標題化合物，呈粉紅色固體，55%產率，503毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.04 (bm, 1H), 4.21 (bm, 1H), 4.25-4.36 (bm, 3H), 4.53 (bm, 1H), 6.88 (d, 2H),  
15 7.24 (bm, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.70 (bm, 2H); LRMS APCI m/z 410  $[\text{MH}]^+$

製備 10: 1-苯甲醯基-3-{[(5-氯吡嗪-2-基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸

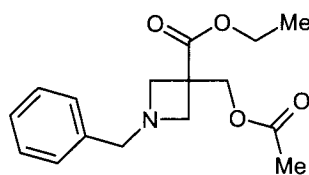


20 氫化鈉(95毫克，2.38毫莫耳)於室溫添加至無水之二甲

基亞砒(4毫升)，且於氮氬圍下攪拌30分鐘。然後，於二甲  
基亞砒(1毫升)內之1-苯甲醯基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧  
酸(255毫克，1.08毫莫耳)(見製備15)以滴液方式添加，且形  
成之混合物於室溫攪拌15分鐘。然後，添加2,5-二氯吡嗪  
5 (194毫克，1.3毫莫耳)，且混合物於室溫攪拌3小時。反應  
混合物以水(15毫升)稀釋，且以二乙基醚(2 x 15 毫升)清  
洗。水性層以含水之氫氯酸(2M，2毫升)變成酸性，且以二  
氯甲烷(2 x 15毫升)萃取。混合之二氯甲烷層於硫酸鎂乾  
燥，且於減壓下濃縮。形成之殘質藉由於矽石凝膠上之色  
10 譜分析術純化，其係以乙酸乙酯:甲醇:乙酸(95:5:1)洗提，  
產生標題化合物，呈無色凝膠，80%產率，305毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.32 (m, 2H), 4.54 (d,  
1H), 4.75 (m, 3H), 7.4-7.56 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 8.04 (s,  
1H), 8.14 (s, 1H); LRMS APCI  $m/z$  348  $[\text{MH}]^+$

15 製備 11: 3-[(乙醯基氧)甲基]-1-苯甲基四氫氮唉-3-羧酸乙  
酯



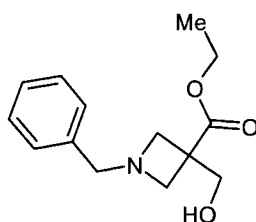
乙酸(163毫升，2.84莫耳)及水(200毫升)之混合物於以  
冰浴冷卻下添加至於水(1公升)內之碳酸鉀(307.8克，0.945  
20 莫耳)之溶液，並且攪拌。形成之混合物於室溫攪拌30分  
鐘，然後，於減壓下濃縮，且與1,4-二噁烷(3 x 300毫升)共  
沸。殘質於高度真空下乾燥產生乙酸鉀(263.5克，1.888莫

耳)，呈白色粉末。於二甲基亞碲(1公升)內之此產物、1-苯  
 甲基-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(63.0克，  
 0.236莫耳)(見製備 3)及碘化鈉(70.8克，0.472莫耳)之混合  
 物於95–100°C攪拌8小時。然後，反應混合物冷卻至室溫。

- 5 添加水(1公升)，且產物以己烷/EtOAc之混合物(1:1, 5 x 500  
 毫升)萃取。有機層以鹽水清洗，混合，以無水硫酸鈉乾燥，  
 過濾，及於減壓下濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分  
 析術純化，其係以己烷/EtOAc 100:0→50:50洗提，產生標  
 題化合物，呈淡黃色油，73%產率，50.0克。

10 (R<sub>f</sub> 0.16; EtOAc/己烷1:3)

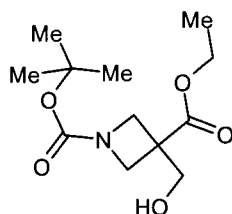
製備 12: 1-苯甲基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯



- 於乙醇(1公升)內之3-[(乙醯基氧)甲基]-1-苯甲基四氫  
 氮唉-3-羧酸乙酯(50.0克，172毫莫耳)(見製備11)及碳酸鉀  
 15 (23.8克，172毫莫耳)於室溫攪拌6小時。然後，反應混合物  
 於減壓下濃縮，且殘質於水(800毫升)及氯仿(800毫升)間分  
 配。有機層被分離，且水性層以氯仿(2 x 300毫升)再次萃  
 取。有機層被混合，以無水硫酸鈉乾燥，過濾，及於減壓  
 下濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化，其係  
 20 以己烷/EtOAc 90:10→50:50洗提，產生標題化合物，呈淡  
 黃色油，50%產率，21.4克。

(R<sub>f</sub> 0.1; EtOAc/己烷1:1)

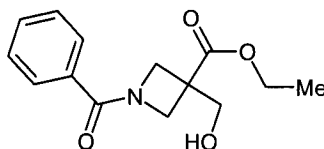
製備 13: 1-第三丁基3-乙基3-(羥基甲基)四氫氮唉-1,3-二羧酸酯



- 鈹(5%，於碳上，9.2克)添加至於 四氫呋喃(200毫升)
- 5 內之1-苯甲基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯(21.4克，85.8毫莫耳)(見製備12)及二碳酸二第三丁酯(19.7克，90.0毫莫耳)。反應混合物氫化(15psi)16小時。催化劑藉由經 Celite<sup>®</sup>過濾而移除，且以乙醇(5 x 100毫升)清洗。過濾物於減壓下蒸發。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化，
- 10 其係以己烷/EtOAc 100:0→75:25洗提，提供標題化合物，呈淡黃色油，67%產率，15.0克。

(R<sub>f</sub> 0.33; EtOAc/ 己烷 1:1); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.20 (t, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.70 (d, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 5.20 (t, 1H)

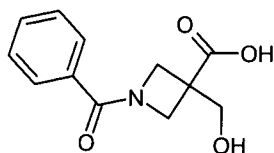
- 15 製備 14: 1-苯甲醯基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙基酯



- 1-第三丁基3-乙基 3-(羥基甲基)四氫氮唉-1,3-二羧酸酯(1.60克，6.17毫莫耳)(見製備 13)溶於在1,4-二噁烷(10毫升)內之4M氯化氫，且於室溫攪拌18小時。然後，反應混合
- 20 物於減壓下濃縮，與1,4-二噁烷(15毫升)共沸，且形成之殘

質溶於二氯甲烷(15毫升)，且添加三乙基胺(1.89毫升，13.6毫莫耳)。對此混合物緩慢添加苯甲醯氯(0.72毫升，6.17毫莫耳)。然後，於減壓下濃縮前，反應混合物於室溫攪拌2小時。形成之殘質於二乙基醚(200毫升)及水(100毫升)間分配。有機層以1M之含水氫氯酸(50毫升)清洗，其後以2M之含水碳酸氫鈉(50毫升)清洗，於硫酸鎂乾燥，過濾，及於減壓下蒸發，產生標題化合物，呈無色之油，86%產率，1.4克。

製備 15: 1-苯甲醯基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸



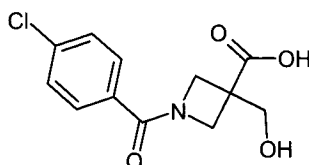
10

含水之氫氧化鈉(2M，5毫升)添加至於甲醇(15毫升)內之1-苯甲醯基-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙基酯(1.4克，5.3毫莫耳)(見製備14)。混合物加熱迴流3小時，冷卻，且於減壓下濃縮。形成之殘質溶於水(10毫升)，且以二乙基醚(10毫升)清洗。水性層以2M含水之氫氯酸(6毫升)變成酸性，且以乙酸乙酯(5 x 10毫升)萃取。混合之乙酸乙酯萃取物於硫酸鎂乾燥，過濾，及於減壓下濃縮。殘質以二乙基醚(5毫升)研製，並且過濾，產生標題化合物，呈白色固體，34%產率，500毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.35 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.98 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.20 (br s, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.60 (d, 2H); LRMS

APCI m/z 236 [MH]<sup>+</sup>。

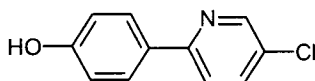
製備 16: 1-(4-氯苯甲醯基)-3-(羥基甲基)四氫氮唉-3-羧酸



4-丙氧基-酚(660毫克, 4.35毫莫耳)添加至於二甲基甲  
 5 醯胺(5毫升)內之1-(4-氯苯甲醯基)-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-  
 羧酸乙酯(550毫克, 1.74毫莫耳)(見製備8)及碳酸鉍(2.83  
 克, 8.70毫莫耳)。形成之混合物於80 °C攪拌6小時。然後,  
 添加水(5毫升), 且反應混合物於60 °C加熱30分鐘, 然後,  
 於水(30毫升)及乙酸乙酯(30毫升)間分配前被冷卻。水性層  
 10 以2M氫氯酸變成酸磷, 然後, 以二氯甲烷(2 x 30毫升)萃  
 取。混合之有機萃取物於硫酸鈉乾燥, 且於減壓下濃縮。  
 形成之殘質藉由於矽石凝膠(40克)上之色譜分析術純化, 其  
 係以於二氯甲烷內之二氯甲烷: 甲醇: 乙酸(90:10:1)梯度(0%  
 至100%)洗提, 產生標題化合物, 呈棕色固體, 47%產率,  
 15 220毫克。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.70 (s, 2H), 4.00  
 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.20 (br s,  
 1H), 7.51(d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.8 (br s, 1H); LRMS APCI  
 m/z 270 [MH]<sup>+</sup>

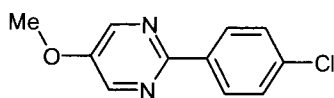
20 製備 17: 4-(5-氯吡啶-2-基)酚



四(三苯基膦)鉀(0)(4.7克, 4.05毫莫耳)添加至於二噁烷(100毫升)及水(100毫升)中之2,5-二氯吡啶(12.0克, 81.1毫莫耳)、4-羥基苯硼酸(11.2克, 81.1毫莫耳)及碳酸鉀(11.2克, 81.1毫莫耳)之攪拌懸浮液。形成之混合物迴流加熱2  
5 小時。混合物於二乙基醚(250毫升)及水(250毫升)間分配。有機相以鹽水(150毫升)清洗, 於硫酸鎂乾燥, 過濾, 及於減壓下濃縮。形成之殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化, 其係以二氯甲烷:甲醇(96:4)洗提, 提供標題化合物, 呈灰白色固體, 81.1%產率, 15.5克。

10 LRMS ES m/z 204 [M-H]<sup>-</sup>

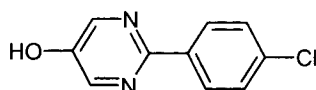
製備 18: 2-(4-氯苯基)-5-甲氧基嘓啶



4-氯苯硼酸(7.25克, 46.35毫莫耳)添加至於1,4-二噁烷(66毫升)及水(33毫升)中之2-氯-5-甲氧基嘓啶(6.70克, 46.35毫莫耳)之攪拌溶液。添加碳酸鉀(6.41克, 46.35毫莫耳)及四(三苯基膦)鉀(0)(2.68克, 46.35毫莫耳), 且形成之混合物於100°C攪拌50分鐘。混合物於二乙基醚(350毫升)及氫氧化鈉水溶液(1M, 200毫升)間分配。水性層以二乙基醚(2 x 100毫升)再次萃取。混合之有機萃取物於硫酸鈉乾  
15 燥, 經由矽石栓過濾, 且於減壓下濃縮, 於以二乙基醚(100  
20 毫升)研製後, 提供標題化合物, 呈白色固體, 39.6%產率, 4.05克。

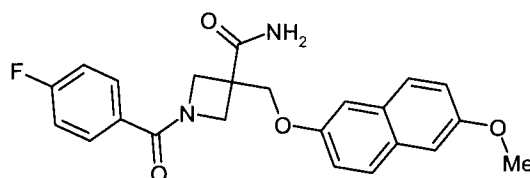
LRMS ES m/z 221 [MH]<sup>+</sup>

製備 19: 2-(4-氯苯基)嘧啶-5-醇



2-(4-氯苯基)-5-甲氧基嘧啶(100毫克, 0.453毫莫耳)(見  
製備18)溶於溴化氫, 於冰乙酸內30重量%(3毫升), 且迴流  
5 3小時。混合物於二乙基醚(100毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液  
(100毫升)間分配。有機層被萃取且以水(100毫升)清洗, 於  
硫酸鎂乾燥。過濾, 及於減壓下濃縮。粗製產物以戊烷(60  
毫升)研製提供標題化合物, 呈灰白色固體, 88.0%產率,  
82毫克。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.42 (d, 2H), 8.29  
10 (d, 2H), 8.45 (s, 2H)。

製備 20: 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}  
四氫氮呋-3-甲醯胺



氯甲酸乙酯(38 μL, 0.40毫莫耳)添加至於二氯甲烷(3  
15 毫升)內之1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}  
四氫氮呋-3-羧酸(150毫克, 0.36毫莫耳)(見實施例14)。混  
合物攪拌16小時。然後, 添加氨溶液(0.880)(29 μL, 0.44  
毫莫耳), 混合物攪拌2小時。然後, 以水(20毫升)分配, 且  
以二氯甲烷(2 x 20毫升)萃取。混合之有機萃取物於硫酸鈉  
20 乾燥, 且於減壓下濃縮。殘質藉由於矽石凝膠上之色譜分  
析術純化, 其係以庚烷:乙酸乙酯梯度(80:20至0:100)洗提,

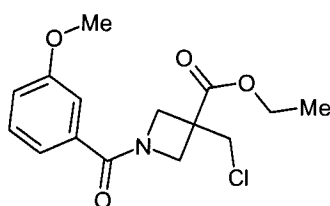


產生標題化合物，呈白色固體，42%產率，63毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.81 (s, 3H), 4.13 (d, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.64-7.75 (m, 4H);

5 LRMS ES  $m/z$  409  $[\text{MH}]^+$

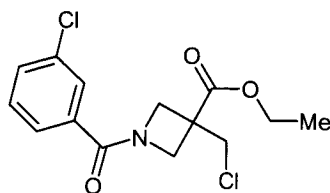
製備 21: 3-(氯甲基)-1-(3-甲氧基苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯



標題化合物係依據對於製備5所述之方法，使用3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(見製備4)及3-甲氧基苯甲醯氯製備，提供標題化合物。

LRMS ES  $m/z$  313  $[\text{MH}]^+$ 。

製備 22: 1-(3-氯苯甲醯基)-3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯



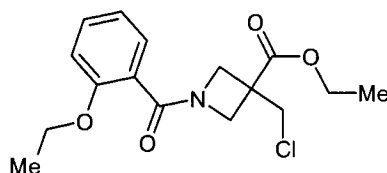
15

標題化合物係依據對於製備5所述方法製備產生所欲化合物。

LRMS ES  $m/z$  316  $[\text{MH}]^+$ 。

製備 23: 3-(氯甲基)-1-(2-乙氧基苯甲醯基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯

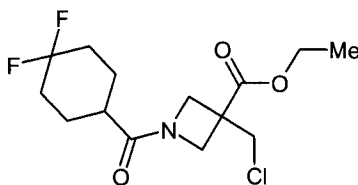
20



標題化合物係依據對於製備5所述之方法，使用3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(見製備4)及3-氯苯甲醯氯製備，提供標題化合物。

5 LRMS ES  $m/z$  326  $[MH]^+$ 。

製備 24: 3-(氯甲基)-1-[(4,4-二氟環己基)羰基] 四氫氮唉-3-羧酸乙酯

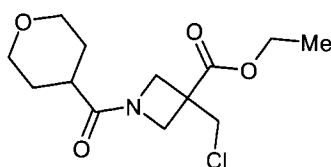


N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二醯亞胺氫氯酸鹽  
 10 (89.5毫克，0.467毫莫耳)、4,4-二氟環己烷羧酸(76.7毫克，0.467毫莫耳)及其後之三乙基胺(195  $\mu$ L，1.4毫莫耳)添加至於二氯甲烷(5 毫升)內之3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(100毫克，0.467毫莫耳)(見製備4)。反應於室溫攪拌1小時，然後，添加水(5毫升)。形成之混合物劇烈攪拌5  
 15 分鐘。然後，層被分離。有機層以水(5毫升)再次清洗，於硫酸鎂乾燥，且於減壓下濃縮。形成之凝膠藉由通過Isolute Flash SCX-2匣而純化，其係以甲醇洗提，產生標題化合物，呈白色固體，59%產率，89毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (t, 3H), 1.62-1.95  
 20 (m, 6H), 2.13-2.30 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.12

(bd, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.28 (q, 2H), 4.54 (bd, 1H); LRMS APCI m/z 324/326 [MH]<sup>+</sup>

製備 25: 3-(氯甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基羰基) 四氫氮唉-3-羧酸乙酯

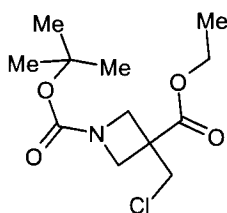


5

標題化合物係依據對於製備24所述之方法，使用3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(100毫克，0.47毫莫耳)(見製備4)及四氫吡喃-4-基羧酸(50毫克，0.38毫莫耳)製備，提供標題化合物，呈白色固體，51%產率，57毫克。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (t, 3H), 1.55 (bd, 2H), 2.86 (qd, 2H), 2.39 (m, 1H), 3.39 (td, 2H), 3.83 (bd, 1H), 3.88-4.02 (m, 4H), 4.09 (bd, 1H), 4.14 (bd, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.52 (bd, 1H); LRMS APCI m/z 290/292 [MH]<sup>+</sup>

製備 26: 1-第三丁基3-乙基 3-(氯甲基)四氫氮唉-1,3-二羧酸酯

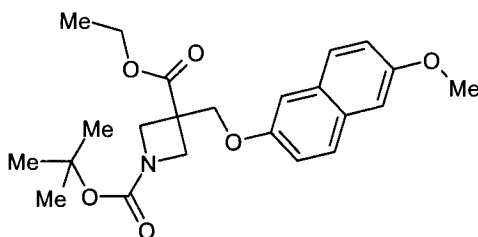


3-(氯甲基)四氫氮唉-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(4.0克，18.68毫莫耳)(見製備4)懸浮於乙酸乙酯(60毫升)，且添加三乙基胺(5.21毫升，37.4毫莫耳)，其後，添加二羧酸二第三丁酯(4.49克，20.6毫莫耳)。然後，反應混合物於氮氣下攪拌18

小時。添加乙酸乙酯(60毫升)，然後，混合物以水(100毫升)清洗，其後以鹽水(100毫升)清洗。有機相被分離，於硫酸鎂乾燥，且於減壓下濃縮，產生標題化合物，呈淡黃色油，97%產率，5.01克。

5  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.28 (t, 3H), 1.42 (s, 9H), 3.81 (d, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.24 (q, 2H); LRMS ES  $m/z$  278  $[\text{MH}]^+$

製備 27: 1-第三丁基3-乙基 3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮呋-1,3-二羧酸酯



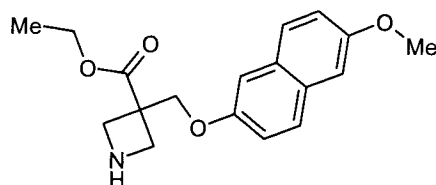
10

1-第三丁基3-乙基3-(氧甲基)四氫氮呋-1,3-二羧酸酯 (200毫克，0.720毫莫耳)(見製備 26)溶於DMSO(5毫升)。添加碳酸鉀(200毫克，1.44毫莫耳)、碘化鈉(162毫克，1.08毫莫耳)，及6-甲氧基-2-萘酚(151毫克，0.86毫莫耳)，且混合物於80°C加熱22小時。反應混合物於水(10毫升)及乙酸乙酯(10毫升)間分配。有機層被收集，且水性層以乙酸乙酯(10 mL x 2)進一步萃取。混合之有機萃取物以1M NaOH(10 mL x 2)及水(10 mL x 3)清洗，於硫酸鈉乾燥，且於減壓下濃縮，產生標題化合物，呈暗棕色油，75%產率，226毫克。

20 LRMS ES  $m/z$  316  $[\text{MH-Boc}]^+$

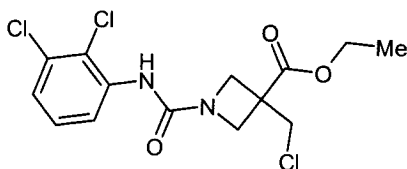
製備 28: 3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮呋-3-羧酸

## 乙酯甲苯磺酸鹽



甲磺酸(308毫克, 3.21毫莫耳)添加至於乙酸異丙酯  
(15毫升)內之1-第三丁基3-乙基3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲  
5 基}四氫氮呋-1,3-二羧酸酯(1.11克, 2.67毫莫耳)(見製備  
27)。反應混合物於40°C加熱18小時, 然後, 於減壓下濃縮,  
產生標題化合物, 呈紅色油, 量化產率。LRMS ES  $m/z$  316  
[MH]<sup>+</sup>

製備 29: 3-(氯甲基)-1-{[(2,3-二氯苯基)胺基]羰基} 四氫  
10 氮呋-3-羧酸乙酯



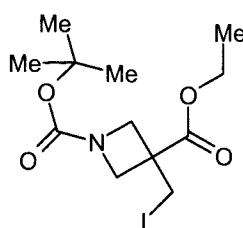
於二氯甲烷(2毫升)內之1,2-二氯-3-異氰酸根合苯(102  
 $\mu\text{L}$ , 0.774毫莫耳)於0°C以滴液方式添加至於二氯甲烷(3毫  
升)內之3-(氯甲基)四氫氮呋-3-羧酸乙酯氫氯酸鹽(200毫  
15 克, 0.774毫莫耳)(見製備4)及三乙基胺(226  $\mu\text{L}$ , 1.62毫莫  
耳)。形成之混合物於室溫攪拌18小時, 然後, 以二氯甲烷  
(20毫升)及水(20毫升)稀釋。些微之懸浮液被過濾, 且層被  
分離。水性層進一步以二氯甲烷(20毫升)萃取, 且混合之有  
機萃取物於硫酸鈉乾燥, 且於減壓下濃縮。殘質藉由閃式  
20 色譜分析術(乙酸乙酯:庚烷10:90增至70:30作為洗提液)純

化，產生標題化合物，呈澄清之油，74%產率，210毫克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (t, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.05 (d, 2H), 4.31 (q, 2H), 4.41 (d, 2H), 6.70 (bs, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 8.20 (m, 1H); LRMS ES  $m/z$  365, 367

5 [MH] $^+$

製備 30: 1-第三丁基3-乙基 3-(碘甲基)四氫氮唉-1,3-二羧酸酯

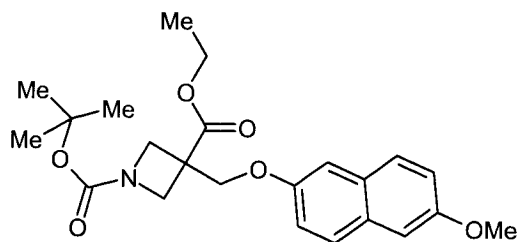


乙腈(230毫升)內之1-第三丁基3-乙基3-(氯甲基)四氫  
 10 氮唉-1,3-二羧酸酯(45.6克，164毫莫耳)(見製備26)及碘化鈉  
 (73.8克，492毫莫耳)之混合物於80°C攪拌18小時。使其冷  
 卻，然後，於水(180毫升)及乙酸乙酯(450毫升)間分配。水  
 性層被分離，且有機層以於水(180毫升)內之硫代硫酸鈉(23  
 克，146毫莫耳)清洗，其後以水(180毫升)清洗。有機相於  
 15 氣壓降低體積而提供標題化合物，呈於乙腈內之淡黃色溶  
 液，量化產率，於90毫升乙腈內之50.4克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.84 (d, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.21 (d, 2H), 4.26 (q, 2H)

製備 31: 1-第三丁基3-乙基 3-{[(6-甲氧基-2-萆基)氧]甲基}

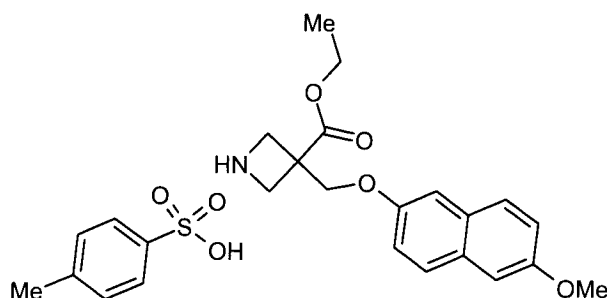
20 四氫氮唉-1,3-二羧酸酯



二甲基亞碲(250毫升)、碳酸鉀(37.73克，274毫莫耳)及6-甲氧基-2-萘酚(24.96克，143毫莫耳)添加至於乙腈內(90毫升)內之1-第三丁基3-乙基3-(碘甲基)四氫氮唉-1,3-二羧酸酯(50.4克，137毫莫耳)之溶液(見製備30)。然後，反應混合物於80 °C加熱4小時，其後，於水(500毫升)及乙酸乙酯(500毫升)間分配前被冷卻。水性層被分離，且有機層以水(2 x 500毫升)清洗兩次。乙腈於大氣壓移除，且以新的乙酸乙酯(500毫升)替代提供標題化合物，呈於乙酸乙酯內之溶液，假設量化之產率，57.0克。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.29 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 4.24-4.30 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.65 (m, 2H)

製備 32: 3-[[[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-3-羧酸乙酯]甲磺酸鹽

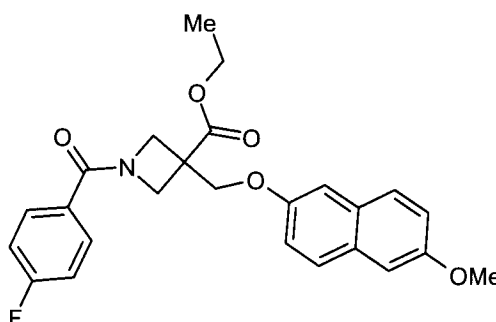


對於乙酸乙酯(500毫升)內之1-第三丁基3-乙基3-[[[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮唉-1,3-二羧酸酯(57.0克，

137毫莫耳)之溶液(見製備31)，添加對-甲苯磺酸單水合物(32.0克，160毫莫耳)。反應於60°C加熱及攪拌5.5小時，其後，冷卻至0°C，且顆粒化1小時。沈澱物被收集，且以乙酸乙酯(2 x 500毫升)清洗兩次。然後，於減壓下乾燥提供標題化合物，呈灰白色固體，73%產率，49.0克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.12 (d, 2H), 4.22 (q, 2H), 4.32 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.76 (t, 3H)

10 製備 33: 1-(4-氟苯甲醯基)-3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮呋-3-羧酸乙酯



3-{[(6-甲氧基-2-萘基)氧]甲基}四氫氮呋-3-羧酸乙酯  
 甲苯磺酸鹽(200.0克，410毫莫耳)(見製備32)懸浮於乙酸乙  
 15 酯(2800毫升)，然後，添加三乙基胺(114.3毫升，820毫莫  
 耳)。反應混合物冷卻至0°C，且添加4-氟苯甲醯氯。反應混  
 合物攪拌1小時，其後，添加1M檸檬酸(1000毫升)，且層  
 被分離。有機層以5% w/w之碳酸鉀水溶液(1000毫升)清  
 洗，且以水(2 x 1000毫升)清洗兩次。乙酸乙酯 於大氣壓下  
 20 移除，且以異丙醇替代。沈澱物被收集，且以冷的異丙醇



(2 x 500毫升)清洗兩次。然後，固體於減壓下乾燥提供標題化合物，呈白色固體，90%產率，161.2克。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (t, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.27-4.47 (m, 7H), 4.74 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 6H),  
5 7.63-7.74 (m, 4H)

**【圖式簡單說明】**

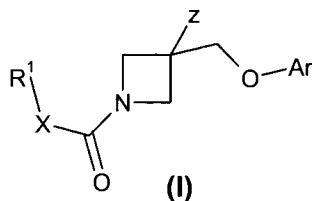
(無)

**【主要元件符號說明】**

(無)

## 五、中文發明摘要：

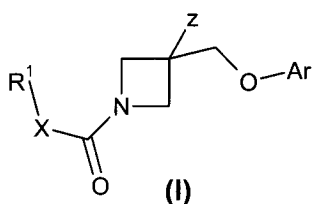
本發明係有關於一類通式(I)之EP2拮抗劑四氫氮唉



其中，變數及取代基係如此間所定義，且特別是EP2拮抗劑化合物，其於藥物之用途，特別是於子宮內膜異位及/或子宮肌瘤(肌瘤)之治療，及用於其合成之中間物，及含有其等之組成物。

## 六、英文發明摘要：

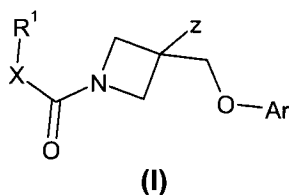
The present invention relates to a class of EP2 antagonist azetidines of general formula (I)



wherein the variables and substituents are as defined herein, and especially to EP2 antagonist compounds, to their use in medicine, particularly in the treatment of endometriosis and/or uterine fibroids (leiomyomata) and to intermediates useful in their synthesis and to compositions containing them.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種化學式(I)之化合物：

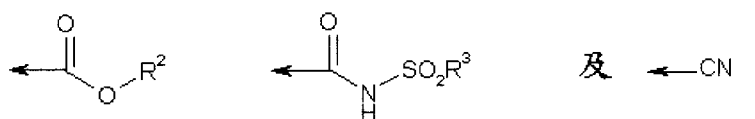


其中

5  $R^1$ 係苯基(選擇性地以一或二個獨立地選自F、Cl、Br、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基及 $C_{1-4}$ 烷氧基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基及全氟- $C_{1-6}$ 烷氧基之取代基取代)，或四氫吡喃基；

X代表一直接鍵或NH；

Z係選自



10

$R^2$ 及 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 係H或 $C_{1-6}$ 烷基(選擇性地以1至3個氟原子取代)；

Ar係由1、2或3個芳香族環組成之芳香族基，芳香族環係獨立地選自苯基及含有1、2或3個獨立地選自N、O及

15 S之雜原子之5-或6-成員之雜芳香族環；

且芳香族環，若具有2或更多個時，可藉由一或多個共價鍵稠合或連接，且芳香族環係選擇性地以1、2或3個

獨立地選自F、Cl、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷氧基、

20  $C_{1-6}$ 烷氧基、 $SO_2R^4$ 、 $NR^5R^6$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $SO_2NR^8R^9$ 、

$CONR^{10}R^{11}$ 及 $NHCOR^{12}$ 之取代基取代；

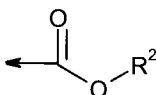
$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 每一者獨立地係H或 $C_{1-6}$ 烷基(選擇性地以1至3個氟原子取代)；

或其藥學可接受之鹽、溶劑合物，或前驅藥。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中， $R^1$ 係苯基(選擇性地以一或二個獨立地選自F、Cl、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基硫基，及 $C_{1-4}$ 烷氧基之取代基取代)，或四氫吡喃基，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物，或前驅藥。

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物，其中，X係一直接鍵，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物，或前驅藥。

4. 如申請專利範圍第1至3項之化合物，其中，Z係



或其藥學可接受之鹽、溶劑合物，或前驅藥。

5. 如申請專利範圍第1至4項之化合物，其中，Ar係聯苯基、吡啶基苯基，或萘基，其選擇性地以1、2或3個獨立地選自F、Cl、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基、全氟- $C_{1-6}$ 烷基硫基、全氟- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 及 $\text{NHCOR}^{12}$ 之取代基取代，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物，或前驅藥。

6. 如申請專利範圍第1至5項之化合物，或其鹽、溶劑合物，或前驅藥，其中， $R^1$ 、Z、X及Ar具有與此間實施例之化合物有關之值。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其係選自此間之實施

例者，或其鹽、溶劑合物，或前驅藥。

8. 一種化合物，其係選自實施例2或14，或其鹽、溶劑合物，或前驅藥。
9. 一種藥學組成物，包含如申請專利範圍第1至8項中任一  
5 項之化合物，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，或前驅藥，及藥學可接受之稀釋劑、載劑，或佐劑。
10. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，或前驅藥，其係作為藥物。
- 10 11. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，或前驅藥，其係作為用於治療自EP2拮抗作用獲利之疾病之藥物。
12. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，或其藥學可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，或前驅藥，其係  
15 作為製造用於治療子宮內膜異位、子宮肌瘤(肌瘤)、月經量過多、子宮腺肌症、原發及/或繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛及慢性骨盆疼痛之症狀)，或慢性骨盆疼痛症候之藥物。
13. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，或其藥學  
20 可接受之鹽、溶劑合物(包含水合物)，或前驅藥，其係用於治療子宮內膜異位、子宮肌瘤(肌瘤)、月經量過多、子宮腺肌症、原發及繼發性之經痛(包含性交疼痛、排便痛及慢性骨盆疼痛之症狀)，或慢性骨盆疼痛症候。
14. 一種如此間所述之化學式(II)、(IV)、(V)、(VI)、(VIII)、

(IX)、(XI)、(XII)或(XIII)之化合物。

15. 一種實質上如此間所述之化合物、鹽、溶劑合物、前驅藥、方法、治療方法、混合治療、中間物，或藥學組成物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

