

# 發明專利說明書 200424176

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93105312

※申請日期：93 年 03 月 01 日

※IPC 分類：C07D 213/41, A61K 31/4406

## 壹、發明名稱：

(中) 含有 E P<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑之醫藥組成物

(外) Pharmaceutical compositions comprising an EP<sub>2</sub> selective receptor agonist

## 貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑 倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 參、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 亞歷山大 康斯坦

(英) CONSTAN, ALEXANDER ANGELO

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

2. 姓 名：(中) 皮克夏 凱撒瑞

(英) KESHARY, PRAKASH RAJ

地 址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

3. 姓 名：(中) 大衛 麥克寧

(英) MACLEAN, DAVID BURTON

地 址：(中) 美國羅得島密德頓渥考特街四七九號

(英) 479 Wolcott Avenue, Middletown, Rhode Island 02842, USA

4. 姓名：(中) 凡渥斯 派樂卡  
(英) PARALKAR, VISHWAS MADHAV  
地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA
5. 姓名：(中) 度印那 羅門  
(英) ROMAN, DOINA COSMA  
地址：(中) 美國密西根州安亞伯平矛斯路二八〇〇號  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA
6. 姓名：(中) 大衛 湯普森  
(英) THOMPSON, DAVID DUANE  
地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA
7. 姓名：(中) 堤瑪斯 萊特  
(英) WRIGHT, TIMOTHY MICHAEL  
地址：(中) 美國密西根州安亞伯平矛斯路二八〇〇號  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA

#### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/03/04 ; 60/451,889 ☒ 有主張優先權

4. 姓名：(中) 凡渥斯 派樂卡  
(英) PARALKAR, VISHWAS MADHAV  
地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA
5. 姓名：(中) 度印那 羅門  
(英) ROMAN, DOINA COSMA  
地址：(中) 美國密西根州安亞伯平矛斯路二八〇〇號  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA
6. 姓名：(中) 大衛 湯普森  
(英) THOMPSON, DAVID DUANE  
地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA
7. 姓名：(中) 堤瑪斯 萊特  
(英) WRIGHT, TIMOTHY MICHAEL  
地址：(中) 美國密西根州安亞伯平矛斯路二八〇〇號  
(英) c/o Pfizer Global Research & Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, USA

### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/03/04 ; 60/451,889 ☒ 有主張優先權

(1)

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用  $EP_2$  選擇性受體激動劑治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓及修復以骨轉移疾病所引起的傷害之方法。

### 【先前技術】

已知係前列腺素受體配體之化合物有用於治療各種疾病，如骨質疏鬆症。各種天然前列腺素（如 PEG、PGD 及 PDF）與骨骼代謝作用有關連。已提出在以全身或局部投予  $PGE_2$  時，則在骨質疏鬆症之動物模式中刺激骨頭形成及增加骨質和骨頭強度。但是，有與  $PGE_2$  有關連的嚴重副作用，如腹瀉、胃腸道出血、減低食量、脫水、減輕重量及降低身體活動力。因此，未發現以  $PGE_2$  廣泛用於人類中，因為彼等的副作用。最近已選殖四種不同的  $PGE_2$  受體副型。將四種副型稱為  $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$  及  $PE_4$ ，並在目前進行更瞭解受體副型藥理之探索。

本發明係提供使用  $EP_2$  選擇性受體激動劑治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接

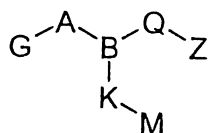
(2)

肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓及修復以骨轉移疾病所引起的傷害之方法。在本技藝中已知特定的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑。參考例如美國專利第 6,498,172 號。

### 【發明內容】

本發明係提供治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓及修復以骨轉移疾病所引起的傷害之方法，該方法包含以有效的醫療劑量之 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑投予需要其之病患。

本發明也提供這些方法，其中 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑係式 I 化合物



式 I

或其前體藥物或其在醫藥上可接受之鹽，其中

A 係 SO<sub>2</sub> 或 CO；

G 係 Ar、Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>、Ar-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、Ar-

(3)

CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-胺基、氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、以 Ar 取代之胺基或以 Ar (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基取代之胺基，其中 R<sup>1</sup> 係 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，可將 R<sup>1</sup> 與 R<sup>2</sup> 分開，並單獨選自 H 及 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，或以 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 與胺基之氮原子一起形成 5-或 6-員氮雜環烷基，該氮雜環烷基視需要包括氧原子及視需要獨立以多達兩個氧基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、氟基或氨基經單-、二-或三-取代；

B 係 N 或 CH；

Q 係

- (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基-W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基-，將該伸烷基分別視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基-，將該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

-X- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基-，將該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基-X-，將該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基-X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基-，將該伸烷基分別視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基-W-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基-，將該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代；

(4)

- (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -W-X-W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 其中兩個 W 彼此獨立 , 該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 -X-W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙炔基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基及該乙炔基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ; 或

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙炔基 -X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 將該伸烷基及該乙炔基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代 ;

Z 係羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、四唑基、1,2,4-噁二唑基、5-氧基-1,2,4-噁二唑基、5-氧基-1,2,4-噻二唑基

(5)

、 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺醯基胺甲醯基或苯基磺醯基胺甲醯基；

K 係鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 伸烷基、硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基或氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基，該(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 伸烷基視需要係單一不飽和，以及其中當 K 不是鍵時，則將 K 視需要獨立以氨基、氟基、羥基或甲基經單-、二-或三-取代；

M 係 -Ar<sup>3</sup>、-Ar<sup>4</sup>-V<sup>1</sup>-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar<sup>5</sup> 或 -Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup>；

Ar 係視需要具有 1 至 4 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和或完全不飽和 5 至 8 員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有 1 或 2 個在碳上取代之氧基或 1 或 2 個在硫上取代之氧基；或 Ar 係具有 1 或 2 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的完全飽和 5 至 7 員環；

Ar<sup>1</sup> 及 Ar<sup>2</sup> 係各自獨立為視需要具有 1 至 4 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 至 8 員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和

(6)

或完全不飽和 5 或 6 員環（以視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有 1 或 2 個在碳上取代之氧基或 1 或 2 個在硫上取代之氧基；

將該 Ar、Ar<sup>1</sup> 及 Ar<sup>2</sup> 部份視需要在碳或氮上、在一個環上（如果該部份係單環系）、在一或二個環上（如果該部份係雙環系）或在一、二或三個環上（如果該部份係三環系）以每一部分多達 3 個獨立選自 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 之取代基取代，其中 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 係獨立為羥基、硝基、鹵基、羧基、（C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>）烷氧基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷氧基（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷氧基羰基、（C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>）烷基、（C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>）烯基、（C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>）炔基、（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）環烷基、（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）環烷基（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基、（C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>）環烷基（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷醯基、甲醯基、（C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>）烷醯基、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷醯基（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷醯基胺基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷氧基羰基胺基、羥基磺醯基、胺羰基胺基或以單-N-、二-N,N-、二-N,N'-或三-N,N,N'-（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基取代之胺羰基胺基、磺醯胺基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基磺醯胺基、胺基、單-N-或二-N,N-（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基胺基、胺甲醯基、單-N-或二-N,N-（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基胺甲醯基、氰基、硫醇基、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基硫基、（C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）烷基亞硫醯基、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷基磺醯基或單-N-

(7)

或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷胺基亞硫醯基；

Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>及Ar<sup>5</sup>係各自獨立為視需要具有1至4個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和、完全飽和或完全不飽和5至8員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和5或6員環（視需要單獨具有1至4個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和5或6員環（視需要具有1至4個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有1或2個在碳上取代之氧基或1或2個在硫上取代之氧基；將該Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>及Ar<sup>5</sup>部份視需要在碳或氮上、在一個環上（如果該部份係單環系）、在一或二個環上（如果該部份係雙環系）或在一、二或三個環上（如果該部份係三環系）以每一部分多達3個獨立選自R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>及R<sup>51</sup>之取代基取代，其中R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>及R<sup>51</sup>係獨立為羥基、硝基、鹵基、羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷醯基、甲醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷醯基胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基羰基胺基、羥基磺醯基、胺羰基胺基或以單-N-、二-N,N-、二-N,N'-或三-N,N,N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基取代之胺羰基胺基、磺醯胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺醯胺基

(8)

、胺基、單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷胺基、胺甲醯基、單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基胺甲醯基、氰基、硫醇基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亞硫醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷胺基亞硫醯基；

W 係含氧基、硫代、亞磺基、磺醯基、胺基磺醯基、-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基胺基磺醯基、磺醯基胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基磺醯基胺基、羧醯胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基羧醯胺基、羧醯胺氧基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基羧醯胺氧基、胺甲醯基、-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基胺甲醯基、胺甲醯氧基或-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基胺甲醯氧基，其中將該 W 烷基視需要在碳上以 1 至 3 個氟取代；

X 係視需要具有 1 或 2 個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的 5 或 6 員芳族環；將該環視需要獨立以鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或胺甲醯基經單-、二-或三-取代；

當 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup> 及 R<sup>51</sup> 包括烷基、伸烷基、伸烯基或伸炔基部分時，則將彼等視需要在碳上獨立以鹵基或羥基經單-、二-或三-取代；及

V 及 V<sup>1</sup> 係各自獨立為鍵、硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基氧基、氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)伸烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)伸烷基，視需要獨立以羥基或氟基經單-或二-取代；

其先決條件係：

(9)

a. 當 K 係 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基及 M 係 Ar<sup>3</sup> 時 (Ar<sup>3</sup> 係環戊-1-基、環己-1-基、環庚-1-基或環辛-1-基)，則未在該 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基取代基的位置 1 上以羥基取代；及

b. 當 K 係鍵；G 係苯基、苯甲基、經取代之苯基或經取代之苯甲基；Q 係 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基及 M 係 Ar<sup>3</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup> 時，則 A 係磺醯基。

本發明也提供治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓及修復以骨轉移疾病所引起的傷害之方法，該方法包含以有效的醫療劑量之 (3-((4-特丁基苯甲基)-吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸或其在醫藥上可接受之鹽投予需要其之病患。

本發明的詳細說明

在美國專利第 6,498,172 號陳述 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑之實例。可在本發明的方法中使用的較佳的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑係如以上定義之式 I 化合物。

指定為 A 組之較佳的化合物組包含那些具有如以下所示之式 I 的化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類，其中 B 係 N；Z 係羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基或四唑基；Ar 係苯基、呋喃基、噻吩

(10)

基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、吡咯烷基、1,3-二氧戊環基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、六氫吡啶基、1,4-二氧雜環己烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、六氫吡嗪基、1,3,5-三吡基、1,2,4-三吡基、氮呋基、oxepinyl、噻呋基、環戊烯基、環己烯基、苯並(b)噻噁基、苯並噁唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、喹啉基、異喹啉基、酞吡基、喹啉基、喹噁啉基、蔡基、蔡滿基、蔡烷基、2H-1-苯並吡喃基及1,4-苯並二噁烷；Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>及Ar<sup>5</sup>係各自獨立為環戊基、環己基、環庚基、環辛基、呋喃基、噻噁基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、吡咯烷基、1,3-二氧戊環基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、六氫吡啶基、1,4-二氧雜環己烷基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、六氫吡嗪基、1,3,5-三吡基

(11)

、1,2,4-三吡基、氮呋基、oxepinyl、噻呋基、1,2,4-二氮呋基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環辛二烯基、吲哚基、吲哚基、異吲哚基、3H-吲哚基、1H-異吲哚基、吲哚滿基、環戊(b)吡啶基、吡喃並(3,4-b)吡咯基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並(b)噻吩基、苯並(c)噻吩基、1H-吲唑基、吲哚基、苯並噁唑基、胺茴基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞基、喹啉基、喹噁基、1,8-萘啶基、蝶啶基、茚基、異茚基、萘基、萘滿基、萘烷基、2H-1-苯並吡喃基、1,4-苯並二噁烷、吡啶並(3,4-b)-吡啶基、吡啶並(3,2-b)-吡啶基、吡啶並(4,3-b)-吡啶基、2H-1,3-苯並噁基、2H-1,4-苯並噁基、1H-2,3-苯並噁基、4H-3,1-苯並噁基、2H-1,2-苯並噁基及4H-1,4-苯並噁基；以及X係四氫呋喃基、苯基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、呋喃基或嘧啶基，其中將X視需要獨立以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-、二-或三-取代；以及其中將每一個該Ar、Ar<sup>1</sup>及Ar<sup>2</sup>基視需要在碳或氮上以多達3個獨立選自R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>之取代基取代；將每一個該Ar、Ar<sup>1</sup>及Ar<sup>2</sup>基視需要獨立在碳或硫上以1或2個氧基取代；將每一個該Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>及Ar<sup>5</sup>基視需要在碳或氮上獨立以多達3個R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>及R<sup>51</sup>基取代及將每一個該Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>及Ar<sup>5</sup>基視需要獨立在碳或硫上以1或2個氧基取代。

(12)

在 A 組內指定為 B 組之化合物組包含那些其中 A 係 CO；G 係含氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基；Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基 -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 - (將該 - (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 -視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代)、-X- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -X-、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -O-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -或 - (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -；以及 X 係苯基、噻噁基、呋喃基或噻唑基，其中將 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單 -、二 -或三 -取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 A 組內較佳的另一組指定為 C 組之化合物組包含那些其中 A 係 CO；G 係 Ar；Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基 -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 - (將該 - (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 -視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代)、-X- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -X-、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -O-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -或 - (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -；以及 X 係苯基、噻噁基、呋喃基或噻唑基，其中將 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單 -、二 -或三 -取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

(13)

在 A 組內較佳的另一組指定為 D 組之化合物組包含那些其中 A 係 CO；G 係  $R^1R^2$ -胺基或以 Ar 取代之胺基或以 Ar (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基取代之胺基及  $R^{11}$  (其中  $R^{11}$  係 H)；Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基 -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 - (將該 - (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 -視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代)、-X- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -X-、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -O-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -或- (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -；以及 X 係苯基、噻噁基、呋喃基或噻唑基，其中將 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-、二-或三-取代；以及其中可將  $R^1$  與  $R^2$  分開及獨立選自 H 及 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基，或以  $R^1$  及  $R^2$  一起形成 5-或 6-員氮雜環烷基 (該氮雜環烷基視需要包括氧原子) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 G 組內較佳的另一組指定為 E 組之化合物組包含那些其中 A 係 SO<sub>2</sub>；G 係  $R^1R^2$ -胺基或以 Ar 取代之胺基及  $R^{11}$ ；Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基 -O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 - (將該 - (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 -視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基取代)、-X- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -X-、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -、- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -O-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -或- (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -；

(14)

以及 X 係苯基、噻噁基、呋喃基或噻唑基，其中將 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-、二-或三-取代；以及其中可將  $R^1$  與  $R^2$  分開及獨立選自 H 及  $(C_1-C_8)$  烷基，或以  $R^1$  及  $R^2$  一起形成 5-或 6-員氮雜環烷基（該氮雜環烷基視需要包括氧原子）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 A 組內較佳的另一組指定為 F 組之化合物組包含那些其中 A 係  $SO_2$ ；G 係 Ar、 $Ar(C_1-C_2)$  伸烷基或  $Ar^1-V-Ar^2$ ；Q 係  $-(C_2-C_6)$  伸烷基-O- $(C_1-C_3)$  伸烷基-、 $-(C_4-C_8)$  伸烷基-（將該  $-(C_4-C_8)$  伸烷基-視需要以多達 4 個獨立選自氟基或  $(C_1-C_4)$  烷基之取代基取代）、 $-X-(C_2-C_5)$  伸烷基-、 $-(C_1-C_5)$  伸烷基-X-、 $-(C_1-C_3)$  伸烷基-X- $(C_1-C_3)$  伸烷基-、 $-(C_2-C_4)$  伸烷基-O-X- $(C_0-C_3)$  伸烷基-或  $-(C_0-C_4)$  伸烷基-X-O- $(C_1-C_3)$  伸烷基-；以及 X 係苯基、噁啉基、吡啉基、噻噁基、四氫呋喃基、呋喃基或噻唑基，其中將 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-、二-或三-取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

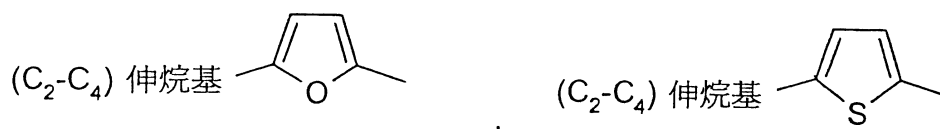
在 F 組內指定為 FA 組的特別佳的化合物組包含那些其中 G 係 Ar 或  $Ar-(C_1-C_2)$ -伸烷基；Ar 係苯基、呋喃基、噻噁基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、吡啉基、噻吩基、噁啉基、吡啉基、異噻唑

(15)

基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基或1,3,4-噻二唑基（其中將每一個該Ar基視需要在碳或氮上以 $R^1$ 、 $R^2$ 或 $R^3$ 取代）； $Ar^4$ 係環戊基、環己基、環庚基、環辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡喃基、硫代嗎啉基、六氫吡嗪基、1,3,5-三吡基、1,2,4-三吡基、1,2,3-三吡基、氮呋基、oxepinyl或噻呋基（其中將每一個該 $Ar^4$ 基視需要在碳或氮上以 $R^{31}$ 、 $R^{41}$ 或 $R^{51}$ 經單-、二-或三-取代）； $Ar^5$ 係環戊基、環己基、環庚基、環辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡喃基、1,4-二氧雜環己烷基、硫代嗎啉基、六氫吡嗪基、1,3,5-三吡基、1,2,4-三吡基、1,2,3-三吡基、氮呋基、oxepinyl或噻呋基（其中將每一個該 $Ar^5$ 基視需要在碳或氮上以 $R^{31}$ 、 $R^{41}$ 或 $R^{51}$ 經單-、二-或三-取代）；Q係-（ $C_5-C_7$ ）-伸烷基、-（ $C_1-C_2$ ）-伸烷基-X-（ $C_1-C_2$ ）-伸烷基-、-（ $C_1-C_2$ ）-X-O-（ $C_1-C_2$ ）-伸烷基-、-（ $C_2-C_4$ ）-伸烷基-噻吩基-、-（ $C_2-C_4$ ）-伸烷基-呋喃基-或-（ $C_2-C_4$ ）-伸烷基-噻唑基-；X係苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基，以及將該X視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-、二-或三-取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥

(16)

上可接受之鹽類；該 - (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) - 伸烷基 - 呋喃基 - 及 - (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) - 伸烷基 - 噻吩基 - 具有 2,5-取代圖案，例如



在 FA 組內指定為 FB 組的較佳的化合物組包含那些其中 K 係亞甲基，M 係 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>、Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup> 及 Ar 係苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中將 Ar 視需要在碳或氮上以 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 經單 -、二 - 或三取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FB 組內指定為 FC 組的較佳的化合物組包含那些其中 M 係 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>；Ar 係苯基、吡啶基或咪唑基；Ar<sup>4</sup> 係苯基、呋喃基或吡啶基；以及 Ar<sup>5</sup> 係環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其中將 Ar、Ar<sup>4</sup> 及 Ar<sup>5</sup> 視需要在碳或氮上獨立以氯基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基經單 -、二 - 或三 - 取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FC 組內指定為 FD 組的尤其較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 伸烷基 - 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FC 組內指定為 FE 的另一尤其較佳的化合物組包

(17)

含那些其中 Q 係  $\text{CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$  及 X 係視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基或甲基經單-或二-取代之間苯撐的化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FE 組內較佳的化合物組係那些選自 (3-((吡啶-3-磺醯基)-(4-嘧啶-5-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸、(3-((5-苯基呋喃-2-基甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸、(3-((吡啶-3-磺醯基)-(4-噻唑-2-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸及(3-((4-吡咩-2-基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸之化合物及其在醫藥上可接受之鹽類和前體藥物。

在 FE 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係  $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$  (其中  $\text{Ar}^4$  係呋喃基環及  $\text{Ar}^5$  係苯基 (其中將在該呋喃基環的 5-位置上的該苯基部份取代)) 及 Q 係  $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$  (其中 X 係間苯撐) 之化合物。

在 FE 組內另一較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係  $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$  (其中  $\text{Ar}^4$  係苯基及  $\text{Ar}^5$  係嘧啶-2-基 (將在該苯基環的 4-位置上的該嘧啶-2-基部份取代)) 及 Q 係  $\text{-CH}_2\text{-X-CH}_2\text{-}$  (其中 X 係間苯撐) 之化合物。

在 FE 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係  $\text{Ar}^4\text{-Ar}^5$  (其中  $\text{Ar}^4$  係苯基

(18)

及  $Ar^5$  係噻唑-2-基（將在該苯基環的 4-位置上的該噻唑-2-基部份取代）及 Q 係  $-CH_2-X-CH_2-$ （其中 X 係間苯撐）之化合物。

在 FE 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係  $Ar^4-Ar^5$ （其中  $Ar^4$  係苯基及  $Ar^5$  係嘧啶-5-基（將在該苯基環的 4-位置上的該嘧啶-5-基部份取代））及 Q 係  $-CH_2-X-CH_2-$ （其中 X 係間苯撐）之化合物。

在 FE 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係  $Ar^4-Ar^5$ （其中  $Ar^4$  係苯基及  $Ar^5$  係吡啶-2-基（將在該苯基環的 4-位置上的該吡啶-2-基部份取代））及 Q 係  $-CH_2-X-CH_2-$ （其中 X 係間苯撐）之化合物。

在 FC 組內指定為 G 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係  $-(C_2-C_4)$ -伸烷基-噻嗪基-、 $-(C_2-C_4)$ -伸烷基-呋喃基-或  $-(C_2-C_4)$ -伸烷基-噻唑基-之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 G 組內尤其較佳的化合物係 5-（3-（（（吡啶-3-磺醯基）-（4-噻唑-2-基苯甲基）-胺基）-丙基）-噻吩-2-羧酸。

在 G 組內尤其較佳的化合物係其中 Q 係正丙烯基；X 係噻嗪基；Z 係羧基；Ar 係 3-吡啶基； $Ar^4$  係苯基及  $Ar^5$  係 2-噻唑基（將在該苯基的 4-位置上的該 2-噻唑基取代）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥

(19)

上可接受之鹽類。

在 FC 組內指定為 H 組的另一尤其較佳的化合物組包含那些其中 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ； $\text{Ar}^4$  係苯基或吡啶基（將該苯基或吡啶基視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基及甲基取代）及 X 係間苯撐之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 H 組內較佳的化合物組係（3-（（（4-環己基苯甲基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸、（3-（（（（吡啶-3-磺醯基）-（4-吡啶-2-基苯甲基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸、（3-（（（吡啶-3-磺醯基）-（4-吡啶-3-基苯甲基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸、（3-（（（吡啶-3-磺醯基）-（4-吡啶-4-基苯甲基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸及（3-（（（吡啶-3-磺醯基）-（4-噻唑-2-基苯甲基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸。

在 H 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基； $\text{Ar}^4$  係苯基； $\text{Ar}^5$  係環己基（將在該苯基環的 4-位置上的該環己基部份取代）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 H 組內另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基； $\text{Ar}^4$  係苯基； $\text{Ar}^5$  係噻唑-2-基（將在該苯基環的 4-位置上的該噻唑-2-基部份取代）之化合物。

在 H 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係



(21)

基) - 甲基) - 苯基) - 醋酸及 ( 3- ( ( 苯並呋喃-2-基甲基 - ( 吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯基) - 醋酸。

在 I 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係 6- ( 1,4-苯並二噁烷) 及 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>- ( 其中 X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 I 組內另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係 2-苯並呋喃基及 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>- ( 其中 X 係間苯撐) 之化合物。

在 I 組內指定為 J 組的另一尤其較佳的化合物組包含那些其中 Ar 係苯基、吡啶基或咪唑基 ( 將該苯基、吡啶基及咪唑基視需要獨立以氨基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基取代) ；Ar<sup>3</sup> 係以 R<sup>31</sup> 取代之苯基 ( 其中 R<sup>31</sup> 係 ( C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、單-N-或-二-N,N- ( C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基胺或 ( C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷氧基，將該 ( C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基或 ( C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷氧基視需要獨立以羥基或氟基經單-、二-或三-取代) 及將 Ar<sup>3</sup> 進一步視需要以氨基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基經單-或二-取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 J 組內指定為 K 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 - ( C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 伸烷基-之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 J 組內指定為 L 組的另一較佳的化合物組包含那些

(22)

其中 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  (X 係視需要以氯基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-或二-取代之苯基) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 L 組內尤其較佳的化合物組係 (3-((4-丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸、(3-((苯磺醯基-(4-丁基苯甲基)-胺基)-甲基)-)-苯基)-醋酸、(3-((4-丁基苯甲基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸及 (3-((4-二甲基胺基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸。

在 L 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係在 4-位置上以正丁基取代之苯基及 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  (其中 X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 L 組內另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係苯基；Z 係羧基；M 係在 4-位置上以正丁基取代之苯基及 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  (其中 X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 L 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係 4-(1-甲基咪唑基)；Z 係羧基；M 係在 4-位置上以正丁基取代之苯基及 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  (其中 X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

(23)

在 L 組內還有的另一尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係在 4-位置上以二甲基胺基取代之苯基及 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ （其中 X 係間苯撐）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 J 組內另一較佳的化合物包含那些其中 Q 係  $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$  伸烷基-噁噁基、 $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$  伸烷基-呋喃基或  $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$  伸烷基-噁唑基之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 J 組內指定為 M 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係  $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{X}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)-$  伸烷基  $-(\text{X}$  係間苯撐，並將該 X 視需要以氨基、氟基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基經單-或二-取代) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 M 組內尤其較佳的化合物組係  $(3-((4-二甲基胺基苯基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸$  及  $(3-((4-特丁基苯基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸$ 。

在 M 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；Z 係羧基；M 係在 4-位置上以二甲基胺基取代之苯基及 Q 係  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$ （其中 X 係間苯撐）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 M 組內尤其較佳的化合物係其中 Ar 係吡啶-3-基；

(24)

Z 係羧基；M 係在 4-位置上以特丁基取代之苯基及 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-O-CH<sub>2</sub>-（其中 X 係間苯撐）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FA 組內指定為 N 組的另一較佳的化合物組包含那些其中 G 係 Ar；K 係（C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>）伸烷基或正伸丙烯基；Ar 係苯基、吡唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻嗪基或噻唑基（其中將 Ar 視需要以 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 經單-、二-或三取代）及 M 係視需要以氨基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基經單-、二-或三-取代之 Ar<sup>3</sup> 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 N 組內尤其較佳的化合物係反式-（3-（（（3-（3,5-二氨基苯基）-烯丙基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯基）-醋酸。

在 N 組內尤其較佳的化合物係其中 K 係反式-正伸丙烯基，將該 M 基附著於正伸丙烯基的 1-位置及將該 N 原子附著於正伸丙烯基；Ar 係吡啶-3-基；M 係以氨基經 3,5-二取代之苯基；Z 係羧基及 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-（其中 X 係間苯撐）之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 N 組內指定為 O 組的較佳的化合物組包含那些其中 Ar<sup>3</sup> 係視需要以氨基、氟基、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基取代之苯基之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

(25)

在 O 組內指定為 P 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 伸烷基 - 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 O 組內指定為 Q 組的另一化合物組包含那些其中 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>- (X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 O 組內指定為 R 組的另一化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X- (X 係呋喃基、噻吩基或噻唑基) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 O 組內指定為 S 組的另一化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 - (X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 FA 組內指定為 T 組的另一較佳的化合物組包含那些其中 G 係 Ar; K 係硫代乙烯或含氧乙烯; Ar 係苯基、吡唑基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基 (其中將 Ar 視需要以多達 3 個 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 取代) 及 M 係視需要以氨基、氟基、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基經單-、二-或三-取代之 Ar<sup>3</sup> 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 T 組內指定為 U 組的較佳的化合物組包含那些其中 Ar<sup>3</sup> 係苯基之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體

(26)

藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 U 組內指定為 V 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 伸烷基 - 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 U 組內指定為 W 組的較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>- (X 係間甲撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 U 組內指定為 X 組的另一較佳的化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X- (X 係咪喃基、噻噁基或噻唑基) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 U 組內指定為 Y 組的另一化合物組包含那些其中 Q 係 - (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) -X-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 - (X 係間苯撐) 之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 Y 組內尤其較佳的化合物係 (3-((2-(3,5-二氯基苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸。

在 Y 組內尤其較佳的化合物係包含那些其中 K 係乙烯氧基，將該 M 基附著於乙烯氧基的氧原子及將該 N 原子附著於乙烯氧基的 2-位置；Ar 係吡啶-3-基；M 係以氨基經 3,5-二取代之苯基；Z 係羧基及 Q 係 -CH<sub>2</sub>-X-O-CH<sub>2</sub>- (其中 X 係第二個苯基環及該 CH<sub>2</sub> 和 OCH<sub>2</sub> 取代基係位於第二苯基環的金屬取代格式中) 之化合物、其前體藥物及

(27)

該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

指定為 Z 組的另一較佳的化合物組包含那些其中 B 係 CH 之式 I 化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 Z 組內較佳的化合物組包含那些其中 A 係 CO；G 係 Ar；K 係亞甲基、伸丙基、伸丙烯基或含氧伸乙基；M 係  $Ar^3$  或  $Ar^4-Ar^5$ ； $Ar^3$  係苯基或吡啶基； $Ar^4$  係苯基、噻嗯基、吡啶基或呋喃基； $Ar^5$  係 ( $C_5-C_7$ ) 環烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻嗯基、噻吩基、吡吩基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；Ar 係苯基、吡唑基、噻吩基、吡吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻嗯基或噻唑基；其中將 Ar、 $Ar^3$ 、 $Ar^4$  及  $Ar^5$  視需要獨立以高達 3 個氨基、氟基、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。

在 Z 組內另一尤其較佳的化合物組包含那些其中 A 係 CO；G 係 Ar；K 係亞甲基、伸丙基、伸丙烯基或含氧伸乙基；M 係  $Ar^3$  或  $Ar^4-Ar^5$ ； $Ar^3$  係苯基或吡啶基； $Ar^4$  係苯基、噻嗯基、吡啶基或呋喃基； $Ar^5$  係 ( $C_5-C_7$ ) 環烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻嗯基、噻吩基、吡吩基、咪唑基、吡唑基或噻唑基；Ar 係苯基、吡唑基、噻吩基、吡吩基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻嗯基或噻唑基；其中將 Ar、 $Ar^3$ 、 $Ar^4$  及  $Ar^5$  視需要獨立以高達 3 個氨基、氟基、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲

(28)

基取代之化合物、其前體藥物及該化合物和該前體藥物在醫藥上可接受之鹽類。視需要具有 1 或 2 個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的 5 至 6 員芳族環（即 X 環）實例係苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻吡基、嘧啶基及吡嗪基。

視需要具有 1 至 4 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 至 8 員環（即 Ar、Ar<sup>1</sup> 及 Ar<sup>2</sup>）實例係環戊基、環己基、環庚基、環辛基及苯基。進一步的 5 員環實例係呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、吡咯烷基、1,3-二氧戊環基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、異噁唑基、異噻唑基、1,2-噻茂基、1,3-二噻茂基、3H-1,2-噁噻茂基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、3H-1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,3,4-二噁唑基、5H-1,2,5-噁噻唑基及 1,3-噁噻茂基。

更多的 6 員環實例係 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、六氫吡啶基、1,2-二氧己環基、1,3-二氧己環基、1,4-二氧己環基、嗎啉基、1,4-二噻烷基、硫代嗎啉基、噻吡基、嘧啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、1,3,5-三吡基、

(29)

1,2,4-三 吡 基、1,2,3-三 吡 基、1,3,5-三 噻 烷 基、4H-1,2-噁 吡 基、2H-1,3-噁 吡 基、6H-1,3-噁 吡 基、6H-1,2-噁 吡 基、1,4-噁 吡 基、2H-1,2-噁 吡 基、4H-1,4-噁 吡 基、1,2,5-噁 噻 吡 基、1,4-噁 吡 基、鄰-異 噁 吡 基、對-異 噁 吡 基、1,2,5-噁 噻 吡 基、1,2,6-噁 噻 吡 基、1,4,2-噁 二 吡 基及 1,3,5,2-噁 二 吡 基。

更多的 7 員環實例係氮 呋 基、oxepinyl、噻 呋 基及 1,2,4-二 氮 呋 基。

更多的 8 員環實例係環 辛 基、環 辛 烯 基及環 辛 二 烯 基。

由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 及 / 或 6 員環（以視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環實例係 吡 啶 基、吡 啶 基、異 吡 啶 基、3H-吡 啶 基、1H-異 吡 啶 基、吡 啶 滿 基、環 戊（b）吡 啶 基、吡 喃 並（3,4-b）吡 咯 基、苯 並 呋 喃 基、異 苯 並 呋 喃 基、苯 並（b）噻 吩 基、苯 並（c）噻 吩 基、1H-吡 啶 基、吡 啶 基、苯 並 噻 吩 基、胺 茴 基、苯 並 咪 唑 基、苯 並 噻 吩 基、噻 吩 基、4H-喹 啉 基、喹 啉 基、異 喹 啉 基、噻 吩 基、酞 基、喹 啶 基、喹 噁 基、1,8-萘 啶 基、蝶 啶 基、茛 基、異 茛 基、萘 基、萘 滿 基、萘 烷 基、2H-1-苯 並 吡 喃 基、1,4-苯 並 二 噁 烷、吡 啶 並（3,4-b）-吡 啶 基、吡 啶 並（3,2-b）-吡 啶 基、吡 啶 並（4,3-b）-吡 啶 基、2H-1,3-苯 並 噁 吡 基、2H-1,4-苯 並 噁 吡 基、1H-2,3-苯 並 噁 吡 基、4H-3,1-苯 並 噁 吡 基、2H-1,2-苯 並 噁 吡 基及

(30)

4H-1,4-苯並噁吡基。

由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和5及/或6員環（以視需要單獨具有1至4個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環實例係 indacenyl、聯苯撐、茛撐、芴基、phanalenyl、菲基、蔥基、蔡噻噁基、噻蔥基、咕噸基、氧硫雜蔥基、呋唑基、呋啉基、菲啖基、吡啖基、吡啖基、菲繞啉基、吩吡基、吩噻吡基及吩噁吡基。當然這些環的完全飽和及完部部份不飽和型式係在本發明的範圍內。再者，當然可將在雜環系環中的任何位置上作為雜原子的氮取代，包括架橋頭位置。再者，當然也可將在雜環系環內的任何非架橋頭位置上作為雜原子的硫及氧取代。

以伸烷基代表其中將氫原子自每一個末端碳移除之飽和烴（直鏈或支鏈）。這些基的實例（假定指定的長度包含特殊實例）係亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基及伸庚基。

以伸烯基代表包括一個雙鍵型式之單一不飽和烴，其中該烴係直鏈或支鏈及其中將氫原子自每一個末端碳移除。這些基的實例（假定指定的長度包含特殊實例）係伸乙烯基（或伸乙炔基）、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基及伸庚炔基。

以伸炔基代表包括一個參鍵型式之二-不飽和烴，其中該烴係直鏈或支鏈及其中將氫原子自每一個末端碳移除。這些基的實例（假定指定的長度包含特殊實例）係伸乙

(31)

炔基、伸丙炔基、伸丁炔基、伸戊炔基、伸己炔基及伸庚炔基。

以鹵基代表氯基、溴基、碘基或氟基。

以烷基代表直鏈飽和烴或支鏈飽和烴。這些烷基的實例（假定指定的長度包含特殊實例）係甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、特丁基、戊基、異戊基、新戊基、特戊基、1-甲丁基、2-甲丁基、3-甲丁基、己基、異己基、庚基及辛基。

以烷氧基代表經由氧基鍵結之直鏈飽和烷基或支鏈飽和烷基。這些烷氧基的實例（假定指定的長度包含特殊實例）係甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、特丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、特戊氧基、己氧基、異己氧基、庚氧基及辛氧基。

如本文所使用的單-N-或二-N,N-（ $C_1-C_x$ ）烷基...術語係指當其係二-N,N-（ $C_1-C_x$ ）烷基...時單獨採用的（ $C_1-C_x$ ）烷基部份（x係指整數，以及當有兩個（ $C_1-C_x$ ）烷基存在時單獨採用的部份，例如，甲基乙基胺基係在二-N,N-（ $C_1-C_x$ ）烷基之範圍內）。

除非有其它另外的說明，將以上定義之”M”部份視需要取代（例如，在亞屬或從屬專利申請範圍中純粹的取代基名單（如  $R^1$ ）不代表M總是以  $R^1$  部份取代，除非陳述將M部份以  $R^1$  取代）。但是，在式I化合物中，當K係鍵及M係苯基時，則將該苯基以1至3個取代基取代。因此，在式I化合物中，當Ar或  $Ar^1$  係完全飽和5至8

(32)

員環時，則該環未經取代。

當然如果可將碳環系或雜環系部份經由不同的環原子鍵結或以另外的方式附著於指定的基質（未表明特殊的附著點）時，則希望是所有可能的點，不論是否經由碳原子或例如三價氮原子。例如，以”吡啶基”術語代表 2-、3-或 4-吡啶基，以”噻吩基”術語代表 2-或 3-噻吩基等。

特別佳的式 I 化合物係（3-（（（4-特丁基苯甲基）-吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯氧基）-醋酸或其在醫藥上可接受之鹽或前體藥物或前體藥物之鹽。特別佳的鹽係鈉鹽。

可在本發明使用的其它 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑包括在美國專利第 6,288,120 號和第 6,124,314 號及 PCT 發表之專利申請案 WO98/58911（PCT/IB98/00866）所揭示之前列腺素受體激動劑。在美國專利第 6,288,120 號所揭示之較佳的 EP<sub>2</sub> 化合物係 7-〔（4-丁基苯甲基）-甲烷磺醯基-胺基〕-庚酸或其在醫藥上可接受之鹽或前體藥物或前體藥物之鹽。7-〔（4-丁基苯甲基）-甲烷磺醯基-胺基〕-庚酸之較佳的鹽係單鈉鹽。

可在本發明使用的其它 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑包括在以下所揭示之化合物：Burk, Robert M.; Holoboski, Mark; Posner, Mari F., Preparation of prostaglandin E<sub>2</sub> analogs as EP<sub>2</sub>-receptor agonists-美國專利申請案第 2002187961 號；Burk, Robert M.; Holoboski, Mark; Posner, Mari F., Preparation of prostaglandin E<sub>2</sub> analogs as EP<sub>2</sub>-receptor

(33)

agonists-美國專利第 6,376,533 號 ; Duckworth, N.;  
 Marshall, K., Clayton, J. K., An investigation of the  
 effect of the prostaglandin EP<sub>2</sub> receptor agonist,  
 butaprost, on the human isolated myometrium from  
 pregnant and non-pregnant women, Journal of  
 Endocrinology ( 2002 ) , 172 ( 2 ) , 263-269; Tani,  
 Kousuke; Naganawa, Atsushi; Ishida, Akiharu; Egashira,  
 Hiromu; Odagaki, Yoshihiko; Miyazaki, Toru; Hasegawa,  
 Tomoyuki; Kawanaka, Yasufumi; Nakai, Hisao; Ohuchida,  
 Shuichi; Toda, Masaaki, Synthesis of a highly selective  
 EP<sub>2</sub>-receptor agonist, Synlett ( 2002 ) , ( 2 ) , 239-242;  
 Tani, Kousuke; Naganawa, Atsushi; Ishida, Akiharu;  
 Egashira, Hiromu; Sagawa, Kenji; Harada, Hiroyuki;  
 Ogawa, Mikio; Maruyama, Takayuki; Ohuchida, Shuichi;  
 Nakai, Hisao; Kondo, Kigen; Toda, Masaaki. Development  
 of a highly selective EP<sub>2</sub>-receptor agonist. Part 2.  
 Identification of 16-Hydroxy-17,17-trimethylene 9b-  
 chloro PGF derivatives, Bioorganic & Medicinal  
 Chemistry ( 2002 ) , 10 ( 4 ) , 1107-1114; Tani, Kousuke;  
 Naganawa, Atsushi; Ishida, Akiharu; Sagawa, Kenji;  
 Harada, Hiroyuki; Ogawa, Mikio; Maruyama, Takayuki;  
 Ohuchida, Shuichi; Nakai, Hisao; Kondo, Kigen; Toda,  
 Masaaki, Development of highly selective EP<sub>2</sub>-receptor  
 agonist. Part 1. Identification of 16-hydroxy-17,17-

(34)

trimethylene PGE<sub>2</sub> derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry ( 2002 ) , 10 ( 4 ) , 1093-1106; Michelet, Jean-Francois; Mahe, Yann; Bernard, Bruno, Use of non-prostanoid agonists of EP-2 and/or EP-4 prostaglandin receptors as cosmetic agent for reducing or stopping hair loss-歐洲專利申請案 EP1175891A1; Tani, K.; Naganawa, A.; Ishida, A.; Egashira, H.; Sagawa, K.; Harada, H.; Ogawa, M.; Maruyama, T.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Kondo, K.; Toda, M. Design and Synthesis of a Highly Selective EP<sub>2</sub>-Receptor Agonist, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ( 2001 ) , 11 ( 15 ) , 2025-2028; Crider, J. Y.; Sharif, N. A.; Functional pharmacological evidence for EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub> prostanoid receptors in immortalized human trabecular meshwork and non-pigmented ciliary epithelial cells., International Journal of Environmental Studies ( 2000 ) , 58 ( 1 ) , 35-46; Crider, J. Y.; Sarif, N., A. Functional pharmacological evidence for EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub> prostanoid receptors in immortalized human trabecular meshwork and nonpigmented ciliary epithelial cells. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics ( 2001 ) , 17 ( 1 ) -, 35-46; Klimko, Peter G.; Sharif, Najam A.; Griffin, Brenda W. Prostaglandin E agonists for treatment of glaucoma-WO0038667A2; Woodward, David F., EP<sub>2</sub> receptor agonists as neuroprotective agents

(35)

for the eye-US5877211; Regan, John W.; Gil, Daniel W.; Woodward, David F., Cloning of a novel human prostaglandin receptor with characteristics of the pharmacologically defined EP<sub>2</sub> subtype-US5716835; Woodward, David F. EP<sub>2</sub>-receptor agonists as agents for lowering intraocular pressure-US5698598; Woodward, David F. EP<sub>2</sub>-receptor agonists as agents for lowering intraocular pressure-WO9519964; Woodward, D. F.; Bogardus, A. M.; Donello, J. E.; Fairbairn, C. E.; Gil, D. W.; Kedzie, K. M.; Burke, J. A.; Kharlamb, A.; Runde, E. 等人之 Molecular characterization and ocular hypotensive properties of the prostanoid EP<sub>2</sub> receptor, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics ( 1995 ) , 11 ( 3 ) , 447-54; Nials, Anthony, T.; Vardey, Christopher J.; Denyer, Lois H.; Thomas, Malcolm; Sparrow, Susan J.; Shepherd, Gillian D.; Coleman, Robert A., AH13205, a selective prostanoid EP<sub>2</sub>-receptor agoinst, Cardiovascular Drug Reviews ( 1993 ) , 11 ( 2 ) , 165-79 及 Woodward, D. F.; Protzman, C. E.; Krauss, A. H. P.; Williams, L. S., Identification of 19 ( R ) -OH prostaglandin E<sub>2</sub> as a selective prostanoid EP<sub>2</sub>-receptor agonist, Prostaglandins ( 1993 ) , 46 ( 4 ) , 371-83。

可以使用本發明的方法治療肺高壓。也係已知的原發性肺高壓之肺高壓係涉及中和小肺動脈的不明原因之疾病

(36)

及造成右心室衰竭或致命的昏厥，典型係在偵測之後 2 至 5 年。總是出現內皮增生及接著血管內變窄。中等的肥大和增生面積、不可逆神經叢傷害及壞死性動脈炎（神經叢動脈病變）會發生在更惡化的病例中。那些熟悉本技藝的人熟悉具有肺高壓之病患的確認。

也可以使用本發明的方法加速關節湊合。關節湊合的實例包括在腕關節或踝關節與其它關節中的骨頭湊合。在關節湊合中，將二或多塊骨頭湊合在一起。

也可以使用本發明的方法加速肌腱及/或韌帶修復。修復可以包含強化肌腱或韌帶或可以包含肌腱及/或韌帶的受損部位的重建。肌腱及韌帶修復的另一觀點係強化或修復肌腱或韌帶對骨頭的接著。

也可以使用本發明的方法減低再次骨折的發生。再次骨折係在初次骨折之後的骨折。一旦發生骨折時，則可以使用本發明的方法避免另一次骨折的發生或減低任何再次骨折的程度或複雜性。例如，如果病患係髌部骨折時，則可以使用本發明的方法幫助避免或改善在或與第一次骨折相同的同側髌部或在另一側髌部上的髌部再次骨折的程度。避免或改善以再次骨折造成的傷害也在會使再次骨折的風險增加的病例中（如反應化療法）具有重要性。避免在復原的脊椎和脊髓中的再次骨折也具有重要性。

本發明也提供治療無血管性壞死之方法。無血管性壞死係以危及的血液供應造成在骨頭中的細胞死亡為特徵。髌部、股骨及肩胛常常係受影響的骨頭。已有各種症狀與

(37)

無血管性壞死有關連，包括股骨頸骨折、髖關節移位、減壓症、鐮刀狀細胞症、照射醫療法、高雪氏（Gaucher's）症及皮質類固醇高劑量醫療法。其它已與無血管性壞死有關連的症狀包括全身紅斑性狼瘡、腎移植、紅血球過多症、庫欣氏（Cushing's）徵候群、糖尿病、動脈粥樣硬化症、細胞毒性化療法、酒精成癮、脂肪肝、牛皮癬、胰臟癌及痛風。因此，與無血管性壞死有關連的症狀出現可以是使用本發明的方法預防或改善在病患中發生無血管性壞死之指標。

也可以使用本發明的方法加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓或修復以骨轉移疾病所引起的傷害，這些係熟悉本技藝的人熟知的症狀。以熟悉本技藝的人可輕易確認具有這些症狀之病患。

與本發明的方法有關的“加速”、“加速”及類似術語代表使該方法的困難減低或改進該方法的速度。例如，以加速骨頭湊合代表使過程的困難減低，在 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑的存在下比沒有 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑的存在下更快完成或進行湊合。

較佳的劑量係約 0.001 至 100 毫克 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）/公斤/天。尤其較佳的劑量係約 0.01 至 10 毫克 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）/公斤/天。

(38)

本發明也關於含有 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）及載體、溶劑、稀釋劑和類似物之醫藥組成物。

本發明的另一觀點係關於 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）與其它在醫療上有用的化合物之組合物。

在一個具體實施例中，本發明的結合物包含有效的醫療劑量的第一種化合物（該第一種化合物係 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑，如式 I 化合物）及有效的醫療劑量的第二種化合物（第二種化合物係抗吸回劑，如雌激素激動劑/拮抗劑或雙磷酸鹽）。也將雌激素激動劑/拮抗劑稱為選擇性雌激素受體調節劑（SERM）。

值得注意的是當在本文討論化合物時，則其涵蓋可將化合物以在醫藥上可接受之鹽、前體藥物或前體藥物的鹽投予病患。希望將所有這些變化包括在本發明的範圍內。

本發明的另一觀點係套組，其包含：

- a. 在第一個單位劑型中的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑量（如式 I 化合物）及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑量；
- b. 在第二個單位劑型中的抗吸回劑量及在醫藥上可接受之載體或稀釋劑量；及
- c. 容器。

本發明還有的另一觀點係關於含有 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）及另一骨同化劑（雖然其它的骨同化劑可以係另一 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如不同的式 I 化合物））之醫藥組成物或套組。這些組成物包含有效的醫療劑量的第一種化合物（該第一種化合物係 EP<sub>2</sub> 選擇性受

(39)

體激動劑，如式 I 化合物）及有效的醫療劑量的第二種化合物（第二種化合物係另一骨同化劑）。

可將第一種化合物與在相同劑型中或在不同的劑型中的第二種化合物同時投藥。另一選擇係可將第一種化合物與第二種化合物以不同時投藥。而且，本發明的結合物可以包含兩種以上的化合物。例如，可將 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑及抗吸回或骨同化化合物兩種投予病患。

本發明的另一觀點係套組，其包含：

- a. 在第一個單位劑型中的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑量（如式 I 化合物）；
- b. 在第二個單位劑型中的第二種化合物量（該第二種化合物係另一骨同化劑）；及
- c. 容器。

較佳的骨同化劑包括 IGF-1、前列腺素、前列腺素激動劑/拮抗劑、氟化鈉、甲狀旁腺激素（PTH）、甲狀旁腺激素的活性片段、與甲狀旁腺激素有關之肽和活性片段及與甲狀旁腺激素有關之肽的類似物、生長激素或生長激素促分泌素及在醫藥上可接受之鹽類或其前體藥物或前體藥物之鹽。

因為本發明具有與可以單獨投藥之活性成份的組合物有關之觀點，所以本發明也關於在套組型式中組合的單獨的醫藥組成物。套組包含兩種單獨的醫藥組成物：EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑（如式 I 化合物）及如以上所述的第二種化合物。套組包含用於容納單獨的組成物之容器裝置，如

(40)

分次瓶或分次的箔片包，但是也可將單獨的組成物容納在單一的非分次容器內。套組典型係包含用於單獨的組份投藥之指示。當單獨的組份較佳地係以不同的劑型投藥時（例如，經口服及非經腸）、以不同的劑量間隔投藥時或診斷醫師希望滴定組合物的各個組份時，則以套組型式特別有利。

這種套組實例係所謂的泡殼包。泡殼包係包裝工業所熟知的，並廣泛地用於醫藥單位劑型（藥片、膠囊及類似物）的包裝。泡殼包通常係由以箔片（以透明的塑料較佳）覆蓋比較硬的材料薄片所組成的。在包裝過程期間，在塑料箔片中形成凹陷。凹陷具有欲包裝之藥片或膠囊的尺寸及形狀。接著將藥片或膠囊放入凹陷處，並將比較硬的材料薄片在與形成凹陷的方向相反的箔片表面上對著塑料箔片密封。因此，將藥片或膠囊密封在塑料箔片與薄片之間的凹陷處。薄片強度係以使得以手動施加壓力於凹陷處，藉以在凹陷處的薄片形成開口，可自泡殼包取出藥片或膠囊之強度較佳。接著可經由該開口取出藥片或膠囊。

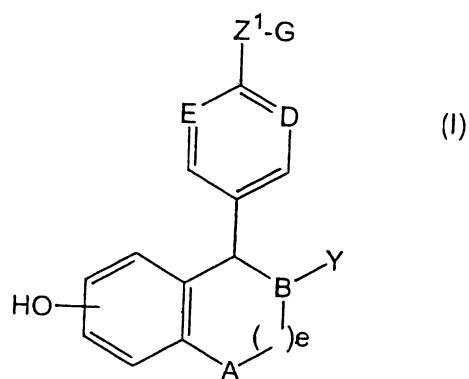
可能希望在套組上提供記憶輔助法，例如，以在藥片或膠囊之後的數字形式，藉以使數字對應於應該如指示攝取藥片或膠囊的攝取日期。這種記憶輔助法的另一實例係列印在卡片上的日曆，例如，如以下的“第一週，星期一，星期二...等...第二週，星期一，星期二...”等。可輕易明白其它的記憶輔助的變異法。“日劑量”係欲在可既定的日期服用的單一藥片或膠囊或數個藥丸或膠囊。式 I 化合物

(41)

、其前體藥物、或該化合物或該前體藥物在醫藥上可接受之鹽的日劑量也可由一種藥片或膠囊所組成的，而且第二種化合物的日劑量可由數種藥片或膠囊所組成的，反之亦然。

在本發明的另一個特殊的具體實施例中，提供一種設計成以彼等希望的使用次序一次分配一種日劑量的分配器。較佳地係將分配器配備記憶輔助法，所以進一步有助於配合攝取法。這種記憶輔助法的實例係機械計數器，其顯示已分配之日劑量數。這種記憶輔助法的另一實例係以液晶讀表或聲音提醒信號連結的電動式微晶片記憶法，以其例如讀出已服用最後一次日劑量的日期及/或提醒欲服用下一次劑量的日期。

本發明較佳的雌激素激動劑/拮抗劑包括在美國專利第 5,552,412 號所述之化合物。那些化合物係以在本文指定為以下所提供的式 (I) 之化學式說明之化合物：



其中：

A 係選自  $\text{CH}_2$  及  $\text{NR}$ ；

B、D 及 E 係獨立選自  $\text{CH}$  及  $\text{N}$ ；

(42)

Y 係

(a) 苯基，視需要以 1-3 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(b) 萘基，視需要以 1-3 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(c)  $C_3-C_8$  環烷基，視需要以 1-2 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(d)  $C_3-C_8$  環烯基，視需要以 1-2 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(e) 包括多達 2 個選自  $-O-$ 、 $-NR^2-$  及  $-S(O)_n-$  之雜原子的 5 員雜環，視需要以 1-3 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(f) 包括多達 2 個選自  $-O-$ 、 $-NR^2-$  及  $-S(O)_n-$  之雜原子的 6 員雜環，視需要以 1-3 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

(g) 由稠合成苯基環之 5 或 6 員雜環系環所組成的雙環系環系統，該雜環系環包括多達 2 個選自  $-O-$ 、 $-NR^2-$  及  $-S(O)_n-$  之雜原子，視需要以 1-3 個獨立選自  $R^4$  之取代基取代；

 $Z^1$  係

(a)  $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$ ；

(b)  $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$ ；

(c)  $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$ ；

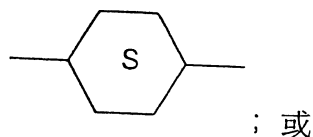
(d)  $-OCHR^2CHR^3-$ ；或



(44)

( g )  $-\text{CR}^2(\text{OH})-$  ;( h )  $-\text{CONR}^2-$  ;( i )  $-\text{NR}^2\text{CO}-$  ;

( j )

( k )  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  ;R 係氫或  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基 ; $\text{R}^2$  及  $\text{R}^3$  係獨立為

( a ) 氫 ;

( b )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基 ; $\text{R}^4$  係

( a ) 氫 ;

( b ) 鹵素 ;

( c )  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基 ;( d )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基 ;( e )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  酰氧基 ;( f )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基硫基 ;( g )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基亞硫酰基 ;( h )  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基磺酰基 ;( i ) 羥基 (  $\text{C}_1-\text{C}_4$  ) 烷基 ;( j ) 芳基 (  $\text{C}_1-\text{C}_4$  ) 烷基 ;( k )  $-\text{CO}_2\text{H}$  ;( l )  $-\text{CN}$  ;

(45)

( m ) -CONHOR ;

( n ) -SO<sub>2</sub>NHR ;( o ) -NH<sub>2</sub> ;( p ) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基 ;( q ) C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 二烷基 ;( r ) -NHSO<sub>2</sub>R ;( s ) -NO<sub>2</sub> ;

( t ) -芳基 ;

( u ) -OH ;

R<sup>5</sup> 及 R<sup>6</sup> 係獨立為 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基或一起形成 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 碳環系環 ;

R<sup>7</sup> 及 R<sup>8</sup> 係獨立為

( a ) 苯基 ;

( b ) C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 碳環系環 , 飽和或不飽和 ;

( c ) 包括多達 2 個選自 -O- 、 -N- 及 -S- 之雜原子的 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 雜環系環 ;

( d ) H ;

( e ) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基 ; 或( f ) 與 R<sup>5</sup> 或 R<sup>6</sup> 形成 3 至 8 員含氮環 ;

可將或在線型或環型中的 R<sup>7</sup> 及 R<sup>8</sup> 視需要以多達 3 個獨立選自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵素、烷氧基、羥基及羧基之取代基取代 ;

可將以 R<sup>7</sup> 及 R<sup>8</sup> 形成的環視需要稠合成苯基環 ;

e 係 0 、 1 或 2 ;

(46)

m 係 1、2 或 3；

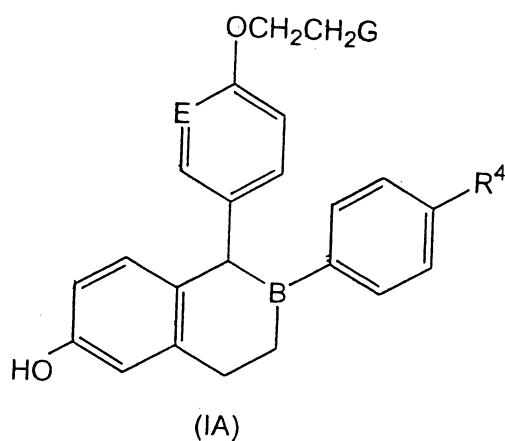
n 係 0、1 或 2；

p 係 0、1、2 或 3；

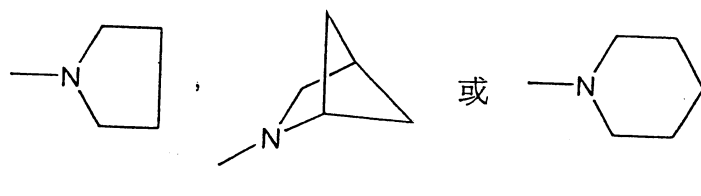
q 係 0、1、2 或 3；

及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、N-氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

在美國專利第 5,552,412 號揭示另外較佳的雌激素激動劑/拮抗劑，並以在本文指定為式 (IA) 之化學式說明：



其中 G 係：



$R^4$  係 H、OH、F 或 Cl；以及 B 及 E 係獨立選自 CH 及 N；

及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、N-氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

用於本發明的方法尤其較佳的雌激素激動劑/拮抗劑

(47)

係：

順式-6-(4-氟苯基)-5-[4-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

(-)-順式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

順式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

順式-1-[6'-吡咯烷並乙氧基-3'-吡啶基]-2-苯基-6-羥基-1,2,3,4-四氫萘；

1-(4'-吡咯烷並乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

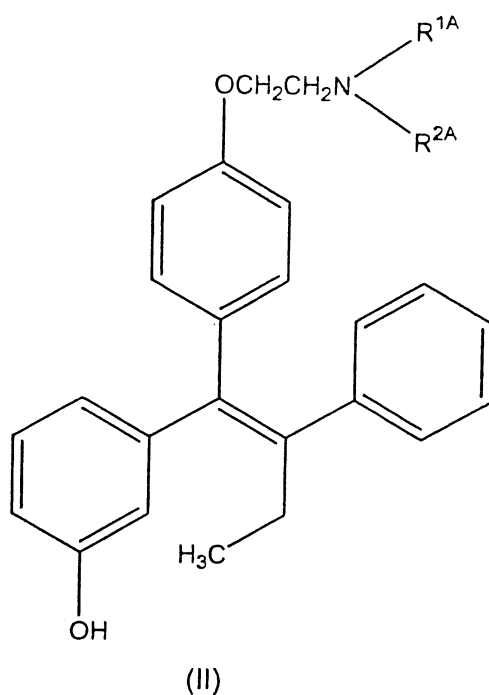
順式-6-(4-羥苯基)-5-[4-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

1-(4'-吡咯烷並乙氧基苯基)-2-苯基-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉及其在醫藥上可接受之鹽類。

(-)-順式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氫萘-2-醇尤其較佳的鹽係 D-酒石酸鹽。

在美國專利第 5,047,431 號揭示其它較佳的雌激素激動劑/拮抗劑。以在本文指定為以下的式 (I1) 之化學式說明這些化合物的結構：

(48)



其中

$R^{1A}$  及  $R^{2A}$  可以相同或不相同，並係或 H、甲基、乙基或苯甲基；

及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、N-氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

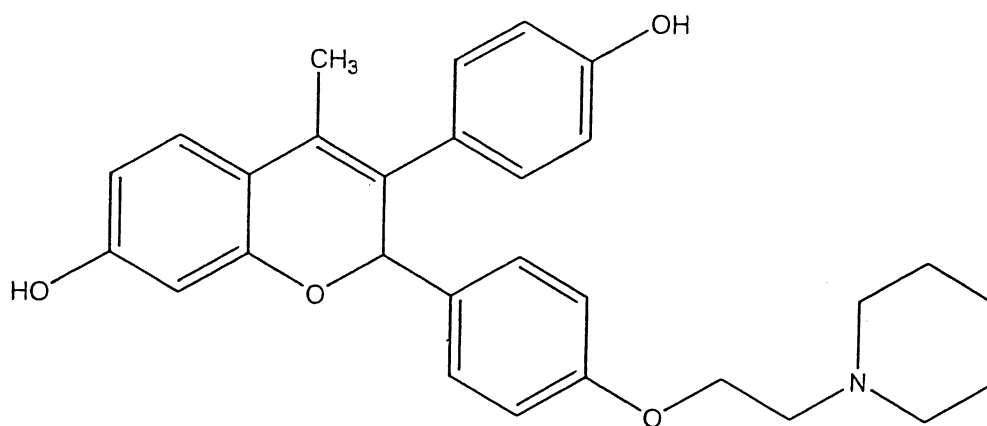
另外較佳的雌激素激動劑/拮抗劑係美國專利第 4,536,516 號所揭示之化合物；如美國專利第 4,623,660 號所揭示之 4-羥基塔莫西分 (tamoxifen) (即其中 2-苯基部份具有在 4-位置上的羥基之塔莫西分) 和其它化合物；如美國專利第 4,418,068 號、第 5,393,763 號、第 5,457,117 號、第 5,478,847 號及第 5,641,790 號所揭示之若洛西分 (raloxifene)：(甲酮，[6-羥基-2-(4-羥苯基)苯並[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-六氫吡啶基)乙氧基]苯基]-，氫氨酸鹽) 和其它化合物；如美國專利第 4,696,949 號及第 4,996,225 號所揭示之托密分 (

(49)

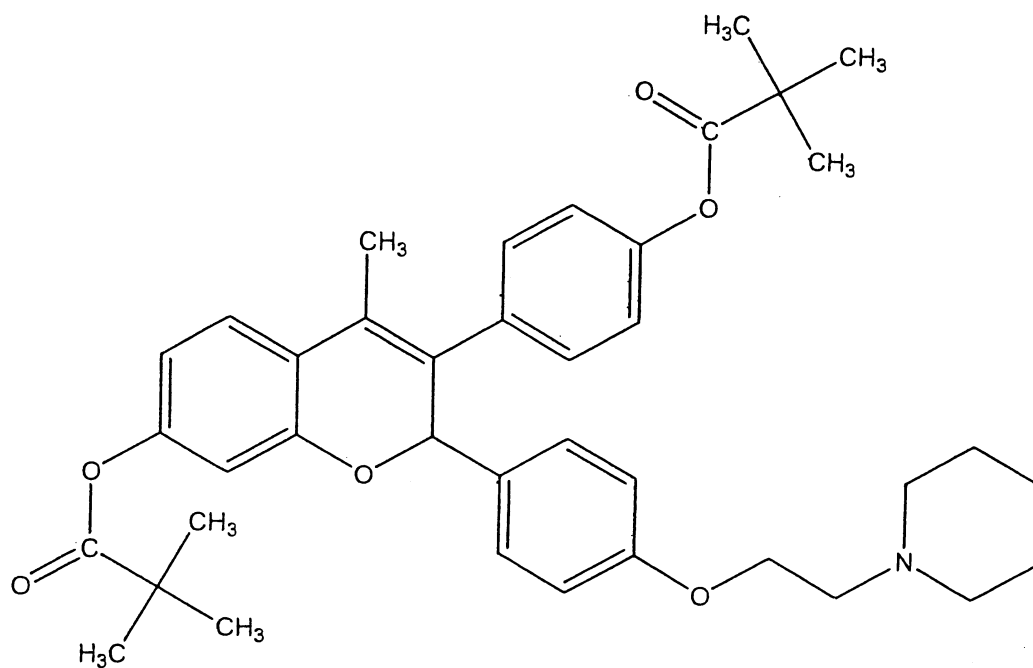
toremifere) : ( 乙胺 , 2- [ 4- ( 4-氨基 -1,2-二苯基 -1-丁烯基 ) 苯氧基 ] -N,N-二甲基 -, ( Z ) ,2-羥基 -1,2,3-丙烷酸羧酸鹽 ( 1 : 1 ) ) 和其它化合物 ; 如美國專利第 3,822,287 號所揭示之善秋曼 ( centchroman ) : 1- [ 2- [ [ 4- ( 甲氧基 -2,2-二甲基 -3-苯基色滿 -4-基 ) -苯氧基 ] -乙基 ] -吡咯烷和其它化合物 ; 如美國專利第 4,839,155 號所揭示之伊豆西分 ( idoxifene ) : 吡咯烷 , 1- [ - [ 4- [ [ 1- ( 4-碘苯基 ) -2-苯基 -1-丁烯基 ] 苯氧基 ] 乙基 ] 和其它化合物 ; 如美國專利第 5,484,795 號所揭示之 6- ( 4-羥苯基 ) -5- [ 4- ( 2-六氫吡啶 -1-基乙氧基 ) -苯甲基 ] -萘 -2-醇和其它化合物 ; 及如發表之國際專利申請案 WO95/10513 所揭示之 { 4- [ 2- ( 2-氮雜雙環 [ 2.2.1 ] 庚 -2-基 ) -乙氧基 ] -苯基 } - [ 6-羥基 -2- ( 4-羥苯基 ) -苯並 [ b ] 噻吩 -3-基 ] -甲酮和其它化合物。其它較佳的化合物包括在 Willson 等人之 J. Med. Chem., 1994; 37:1550-1552 所述合成之 GW5638 和 GW7604。

更多較佳的雌激素激動劑/拮抗劑包括 EM-652 ( 如在本文指定為式 ( III ) 之化學式所示 ) 及 EM-800 ( 如在本文指定為式 ( IV ) 之化學式所示 )。在 Gauthier 等人之 J. Med. Chem., 1997; 40:2117-2122 說明 EM-652 和 EM-800 之合成作用和各種對映異構物之活性 :

(50)



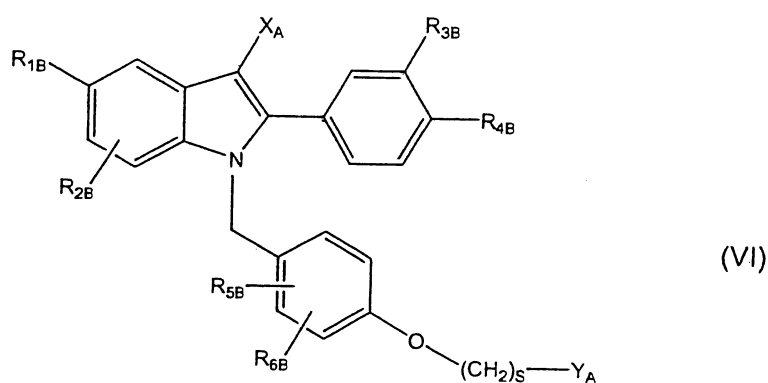
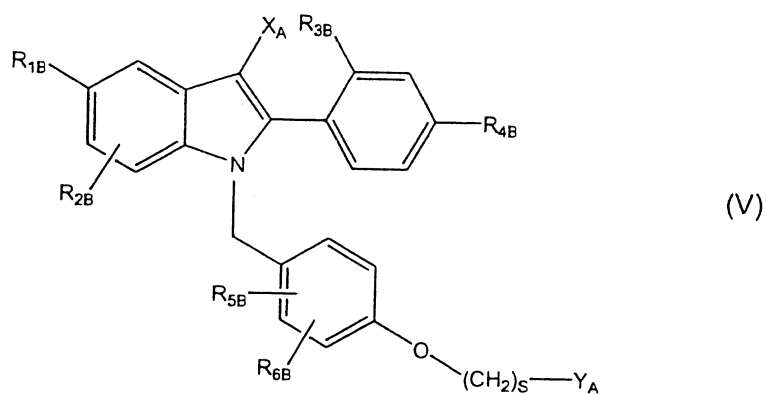
(III)



(IV)

更多較佳的雌激素激動劑/拮抗劑包括在美國專利第 5,998,402 號、美國專利第 5,985,910 號、美國專利第 5,780,497 號、美國專利第 5,880,137 號及歐洲專利申請案 EP 0802183A1 所揭示之 TSE 424 和其它化合物，包括以在本文指定為以下的式 V 和 VI 之化學式說明的化合物：

(51)



其中：

$R_{1B}$  係選自 H、OH 或  $C_1-C_{12}$  酯（直鏈或支鏈）或其  $C_1-C_{12}$ （直鏈或支鏈或環系）烷基醚、或鹵素或包括三氟甲基醚和三氯甲基醚之  $C_1-C_4$  鹵化醚。

$R_{2B}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5B}$  及  $R_{6B}$  係獨立選自 H、OH 或  $C_1-C_{12}$  酯（直鏈或支鏈）或其  $C_1-C_{12}$  烷基醚（直鏈或支鏈或環系）、鹵素、或包括三氟甲基醚和三氯甲基醚之  $C_1-C_4$  鹵化醚、氰基、 $C_1-C_6$  烷基（直鏈或支鏈）或三氟甲基；

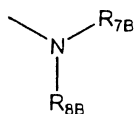
$X_A$  係選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、氰基、硝基、三氟甲基及鹵素；

s 係 2 或 3；

$Y_A$  係選自：

(52)

a) 部份：



其中  $R_{7B}$  及  $R_{8B}$  係獨立選自視需要以  $CN$ 、 $C_1-C_6$  烷基（直鏈或支鏈）、 $C_1-C_6$  烷氧基（直鏈或支鏈）、鹵素、 $-OH$ 、 $-CF_3$  或  $-OCF_3$  取代之  $H$ 、 $C_1-C_6$  烷基或苯基；

b) 包括多達 2 個選自  $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N=$  及  $-S(O)_u-$ （其中  $u$  係從 0-2 之整數）之雜原子的 5-員飽和、不飽和或部份不飽和雜環，視需要以 1-3 個獨立選自氫、羥基、鹵基、 $C_1-C_4$  烷基、三鹵甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三鹵甲氧基、 $C_1-C_4$  醯氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亞硫醯基、 $C_1-C_4$  烷磺醯基、羥基（ $C_1-C_4$ ）烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基胺基、二（ $C_1-C_4$ ）烷基胺基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$  及視需要以 1-3 個（ $C_1-C_4$ ）烷基取代之苯基的取代基取代；

c) 包括多達 2 個選自  $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N=$  及  $-S(O)_u-$ （其中  $u$  係從 0-2 之整數）之雜原子的 6-員飽和、不飽和或部份不飽和雜環，視需要以 1-3 個獨立選自氫、羥基、鹵基、 $C_1-C_4$  烷基、三鹵甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三鹵甲氧基、 $C_1-C_4$  醯氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亞硫醯基、 $C_1-C_4$  烷磺醯基、羥基（ $C_1-C_4$ ）烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_1$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基胺基、二（ $C_1-C_4$ ）烷基胺基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$  及視需要

(53)

以 1-3 個 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基取代之苯基的取代基取代；

d) 包括多達 2 個選自 -O-、-NH-、-N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) -、-N=及 -S (O)<sub>u</sub>- (其中 u 係從 0-2 之整數) 之雜原子的 7-員飽和、不飽和或部份不飽和雜環，視需要以 1-3 個獨立選自氫、羥基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、三鹵甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、三鹵甲氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醯氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基亞硫醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷磺醯基、羥基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-CONHR<sub>1B</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基胺基、二 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基胺基、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>1B</sub>、-NHCOR<sub>1B</sub>、-NO<sub>2</sub> 及視需要以 1-3 個 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基取代之苯基的取代基取代；

e) 包括從 6-12 個或架橋或稠合之碳原子及包括多達 2 個選自 -O-、-NH-、-N (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基) -、-N=及 -S (O)<sub>u</sub>- (其中 u 係從 0-2 之整數) 之雜原子的雙環系雜環，視需要以 1-3 個獨立選自氫、羥基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、三鹵甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、三鹵甲氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 醯氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基亞硫醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷磺醯基、羥基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-CONHR<sub>1B</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基胺基、二 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基胺基、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>1B</sub>、-NHCOR<sub>1B</sub>、-NO<sub>2</sub> 及視需要以 1-3 個 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基取代之苯基的取代基取代；

及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、N-氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

本發明較佳的化合物係那些具有以上的通式結構 V 或 VI 之化合物，其中：

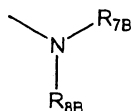
(54)

$R_{1B}$  係選自 H、OH 或  $C_1-C_{12}$  酯或其烷基醚及鹵素；

$R_{2B}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5B}$  及  $R_{6B}$  係獨立選自 H、OH 或  $C_1-C_{12}$  酯或其烷基醚、鹵素、氰基、 $C_1-C_6$  烷基或三氟甲基（以三氟甲基較佳），其先決條件係當  $R_{1B}$  係 H， $R_{2B}$  不是 OH；

$X_A$  係選自 H、 $C_1-C_6$  烷基、氰基、硝基、三氟甲基及鹵素；

$Y_A$  係部分：



$R_{7B}$  及  $R_{8B}$  係獨立選自視需要以 H、 $C_1-C_6$  烷基（直鏈或支鏈）或與  $-(CH_2)_w-$  組合（其中  $w$  係從 2 至 6 之整數），所以形成環，將環視需要以多達 3 個選自氫、羥基、鹵基、 $C_1-C_4$  烷基、三鹵甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三鹵甲氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亞硫醯基、 $C_1-C_4$  烷磺醯基、羥基（ $C_1-C_4$ ）烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基胺基、 $C_1-C_4$  二烷基胺基、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-CO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$  及  $-NO_2$  之取代基取代；

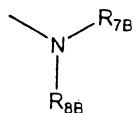
及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、N-氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

以上述連結的  $R_{7B}$  及  $R_{8B}$  所形成的環可以包括（但不限於此）氮阮、氮咀、吡咯烷、六氫吡啶、六甲撐胺或七甲撐胺環。

以上的結構式 V 及 VI 較佳的化合物係那些其中  $R_{1B}$

(55)

係 OH； $R_{2B}$ - $R_{6B}$  係如以上之定義； $X_A$  係選自 Cl、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $CF_3$  或  $CH_3$ ； $Y_A$  係部分

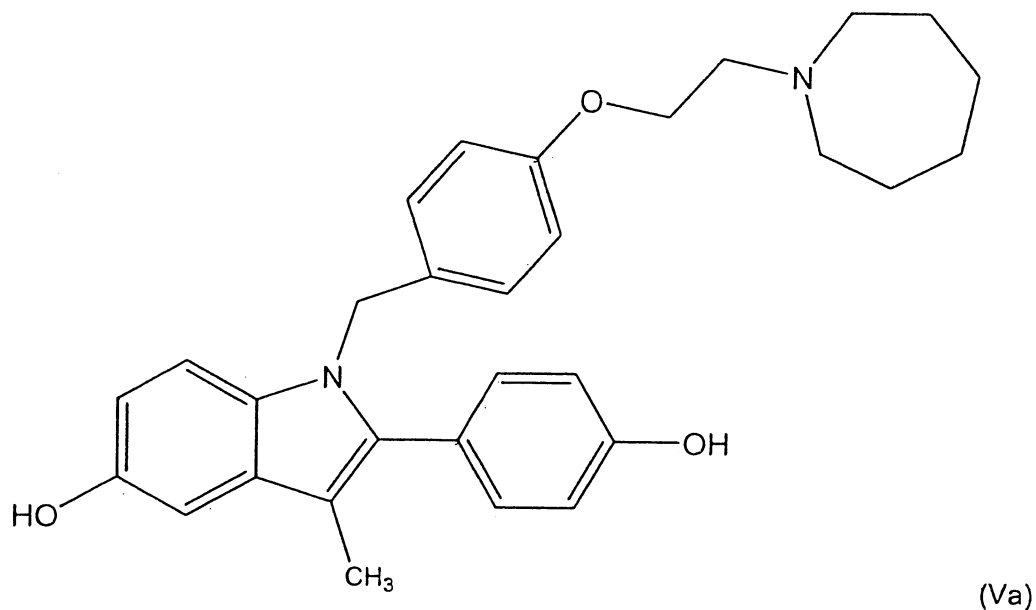


以及  $R_{7B}$  及  $R_{8B}$  結合在一起成為  $-(CH_2)_t-$ （其中  $t$  係從 4 至 6 之整數），形成環，將其視需要視需要以多達 3 個選自氫、羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_4$  烷基、三鹵甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、三鹵甲氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亞硫醯基、 $C_1$ - $C_4$  烷磺醯基、羥基（ $C_1$ - $C_4$ ）烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH$ （ $C_1$ - $C_4$  烷基）、 $-NH_2$ 、 $C_1$ - $C_4$  烷基胺基、二（ $C_1$ - $C_4$ ）烷基胺基、 $-NHSO_2$ （ $C_1$ - $C_4$  烷基）、 $-NHCO$ （ $C_1$ - $C_4$  烷基）及  $-NO_2$  之取代基取代；

及其旋光和幾何異構物；以及其在醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽類、 $N$ -氧化物、酯、四級銨鹽及前體藥物。

另一較佳的化合物係以在本文指定為以下的式（Va）之化學式說明之 TSE-424：

(56)



可在本發明的組合物觀點中使用的另一雌激素激動劑/拮抗劑係美國專利第 5,723,474 號說明之阿柔西分 (arzoxifene)。

EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑與雌激素激動劑/拮抗劑特別佳的組合係 (3-((4-特丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸及 (-)-順式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇。在更佳的組合中, (3-((4-特丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸具有鈉鹽形式及 (-)-順式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇具有 D-酒石酸鹽。

較佳的雙膦酸鹽包括替盧膦酸 (tiludronic acid)、阿倫膦酸 (alendronic acid)、唑來膦酸 (zoledronic acid)、伊班膦酸 (ibandronic acid)、瑞斯膦酸 (risedronic acid)、伊替膦酸 (etidronic acid)、克洛膦

(57)

酸 (clodronic acid) 及帕米膦酸 (pamidronic acid) 及其在醫藥上可接受之鹽類或前體藥物或前體藥物之鹽類。

應認知可自本發明的化合物形成前體藥物及在醫藥上可接受之鹽類。所有因此形成的這些前體藥物及在醫藥上可接受之鹽類係在本發明的範圍內。雌激素激動劑/拮抗劑特別佳的鹽形式包括若洛西分氫氯酸鹽、塔莫西分檸檬酸鹽、托密分檸檬酸鹽及拉索佛西分 (lasofoxifene) 酒石酸鹽。

那些熟悉本技藝的人將認知可在本發明的方法中使用與 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑結合之抗吸回劑 (如黃體脂酮類、多膦酸鹽類、雙膦酸鹽 (類)、雌激素激動劑/拮抗劑、雌激素、雌激素/黃體脂酮組合物、Premarin® (結合之雌激素)、雌酮、雌三醇或 17 $\alpha$ -或 17- $\beta$  乙炔基雌二醇)。

黃體脂酮類實例可取自市場來源及包括：阿孕苯萘德 (algestone acetophenide)、助孕酮、阿馬地酮 (amadinone) 醋酸鹽、阿納孕酮 (anagestone) 醋酸鹽、氯地孕酮 (chlormadinone) 醋酸鹽、異炔諾 (cingestol)、克洛吉酮 (clogestone) 醋酸鹽、克洛密吉酮 (clomegestone) 醋酸鹽、狄馬地酮 (delmadinone) 醋酸鹽、去氧孕烯 (desogestrel)、德密龍 (dimethisterone)、地屈孕酮 (dydrogesterone)、乙炔諾酮 (ethynerone)、炔諾醇 (ethynodiol) 二醋酸鹽、依託孕烯 (etonogestrel)、氟孕酮 (flurogestone) 醋酸鹽、吉塔酮 (gestaclone)

(58)

)、孕二烯酮 (gestodene)、孕諾酮 (gestonorone) 己酸鹽、孕三烯酮 (gestrinone)、鹵基黃體酮、羥基黃體酮己酸鹽、左旋甲炔諾酮、林奈退醇 (lynestrenol)、密拓孕酮 (medrogestone)、甲羥孕酮 (medroxyprogesterone) 醋酸鹽、梅林孕醇 (melengestrol) 醋酸鹽、麥司諾二醇 (methynodiol) 二醋酸鹽、炔諾酮、炔諾酮醋酸鹽、異炔諾酮、諾孕酯 (norgestimate)、諾孕密特 (norgestomet)、炔諾孕酮 (norgestrel)、氧化孕酮 (oxogestone) 苯基丙酸鹽、黃體酮、奎孕醇 (quingestanol) 醋酸鹽、奎孕酮 (quingestrone) 及替孕醇 (tigestol)。

較佳的黃體脂酮類係甲羥孕酮、炔諾酮及異炔諾酮。

多磷酸鹽實例包括在美國專利第 3,683,080 號所揭示之多磷酸鹽型式。較佳的多磷酸鹽係偕二磷酸鹽 (也稱為雙磷酸鹽)。替盧磷酸二鈉係尤其較佳的多磷酸鹽。依斑磷酸係尤其較佳的多磷酸鹽。阿侖磷酸鹽係尤其較佳的多磷酸鹽。唑來磷酸鹽係尤其較佳的多磷酸鹽。其它較佳的多磷酸鹽係 6-胺基-1-羥基己叉雙磷酸及 1-羥基-3-(甲戊基胺基)-丙叉雙磷酸。可將多磷酸鹽以酸或可溶性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽型式投藥。同樣包括多磷酸鹽的可水解酯類。特殊的實例包括乙烷-1-羥基-1,1-二磷酸、甲烷二磷酸、戊烷-1-羥基-1,1-二磷酸、甲烷二氨基二磷酸、甲烷羥基二磷酸、乙烷-1-胺基-1,1-二磷酸、乙烷-2-胺基-1,1-二磷酸、丙烷-3-胺基-1-羥基-1,1-二磷酸、丙烷-N,N-

(59)

二甲基-3-胺基-1-羥基-1,1-二膦酸、丙烷-3,3-二甲基-3-胺基-1-羥基-1,1-二膦酸、苯基胺基甲烷二膦酸、N,N-二甲基胺基甲烷二膦酸、N-(2-羥乙基)胺基甲烷二膦酸、丁烷-4-胺基-1-羥基-1,1-二膦酸、戊烷-5-胺基-1-羥基-1,1-二膦酸、己烷-6-胺基-1-羥基-1,1-二膦酸及其在醫藥上可接受之酯類和鹽類。

可在本發明的方法中使用與 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑結合的任何前列腺素。以前列腺素術語係指類似於天然 PGD<sub>1</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGE<sub>1</sub> 及 PGF<sub>2</sub> 的化合物。這些化合物與前列腺素受體結合。以那些熟悉標準檢定的人可輕易測定這種結合（例如，An S. 等人之 Cloning and Expression of the EP<sub>2</sub> Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197 (1):263-270）。

前列腺素係與基本化合物前列腺素酸有關之脂環系化合物。將基本的前列腺素的碳原子依序自羧酸碳原子經環戊基環至在鄰接的側鏈上的末端碳原子編號。鄰接的側鏈正常係在反式方位。在環戊基部分的 C-9 上的氧原子的存在代表在 E 類別內的前列腺素，同時 PGE<sub>2</sub> 包括在 C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> 上的反式不飽和雙鍵及在 C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 位置上的順式雙鍵。

在以下說明及參考各種前列腺素。但是，那些熟悉本技藝的人將知道其它前列腺素。在美國專利第 4,171,331 號及第 3,927,197 號揭示前列腺素。

Norrdin 等人之 The Role of Prostaglandins in Bone

(60)

In Vivo, Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139-150, 1990 係評論骨同化前列腺素。

可將任何前列腺素激動劑/拮抗劑用作在本發明的特定觀點中的第二種化合物。前列腺素激動劑/拮抗劑係指育前列腺素受體結合之化合物（例如，An S.等人之 Cloning and Expression of the EP<sub>2</sub> Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E<sub>2</sub>, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197 (1) :263-270）及模擬前列腺素在活體內的作用之化合物。以那些熟悉標準檢定的人可輕易測定這些作用（Eriksen E. F. 等人之 Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S. J. 等人之 The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31 (1) :50-62; Wahner H. W. 及 Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296）。

可將任何甲狀旁腺激素（PTH）用作在本發明的特定觀點中的第二種化合物。甲狀旁腺激素術語係指甲狀旁腺激素、其片段或代謝物及可以刺激骨頭形成和增加骨質之其結構類似物。也包括與甲狀旁腺激素有關之肽及活性片段和與狀腺素有關係之類似物（參考 PCT 發表案第 WO94/01460 號）。在以下說明及參考各種這些化合物。但是，那些熟悉本技藝的人將知道其它的甲狀旁腺激素。

(61)

在以下的文獻中揭示甲狀旁腺激素實例。

“Human Parathyroid Peptide Treatment of Vertebral Osteoporosis”, Osteoporosis Int., 3, ( Supp 1 ) : 199-203。

“PTH 1-34 Treatment of Osteoporosis with Added Hormone Replacement Therapy: Biochemical, Kinetic and Histological Responses”Osteoporosis Int. 1: 162-170。

可將任何生長激素或生長激素促分泌素用作在本發明的特定觀點中的第二種化合物。生長激素促分泌素術語係指刺激生長激素釋放或模擬生長激素作用之化合物（例如，增加造成骨質增加之骨頭形成作用）。以那些熟悉標準檢定技藝的人（該技藝係那些熟悉本技藝的人所熟知的）可輕易測定這些作用。在以下發表的 PCT 專利申請案中揭示各種這些化合物：WO95/14666、WO95/13069、WO94/19367、WO94/13696 及 WO95/34311。但是，那些熟悉本技藝的人將知道其它的生長激素或生長激素促分泌素。

特定言之，較佳的生長激素促分泌素係 N-〔1(R)-〔1,2-二氫-1-甲烷磺醯基螺旋〔3H-吲哚-3,4'-六氫吡啶-1'-〕羰基〕-2-(苯基甲氧基)乙基〕-2-胺基-2-甲基丙醯胺：MK-677。

其它較佳的生長激素促分泌素包括

2-胺基-N-(2-(3a-(R)-苯甲基-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡咯並-[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-

(62)

苯甲氧基甲基-2-氧基乙基)-異丁醯胺或其 L-酒石酸鹽；

2-胺基-N-(1-(R)-苯甲氧基甲基-2-(3a-(R)-4-氟基苯甲基)-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡咯並-[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧基乙基)異丁醯胺；

2-胺基-N-(2-(3a-(R)-苯甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡咯並-[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苯甲氧基甲基-2-氧基乙基)異丁醯胺；及

2-胺基-N-(1-(2,4-二氟基苯甲氧基甲基)-2-氧基-2-(3-氧基-3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氫吡咯並-[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基)-2-甲基丙醯胺。

如本文所使用的”治療 (treating)”、“治療 (treat)”或”治療 (treatment)”術語包括預防 (例如，預防)、緩和及痊癒治療。

以”在醫藥上可接受”代表必須與調配物的其它成份相容及對其接受者無害的載體、稀釋劑、媒劑、賦形劑及/或鹽類或前體藥物。

以”前體藥物”術語代表在活體內轉變之化合物，產生本發明的化合物。可以各種機制發生轉變作用，如經由在血液中的水解作用。以 T. Higuchi 及 W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Associated and Pergamon Press, 1987 提供前體藥物的應

(63)

用討論。

例如，當本發明的化合物包括羧酸官能基時，則前體藥物可以包含以如 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) 烷醯氧基甲基、具有從 4 至 9 個碳原子之 1-(烷醯氧基) 乙基、具有從 5 至 10 個碳原子之 1-甲基-1-(烷醯氧基) 乙基、具有從 3 至 6 個碳原子之烷氧基羰氧基甲基、具有從 4 至 7 個碳原子之 1-(烷氧基羰氧基) 乙基、具有從 5 至 8 個碳原子之 1-甲基-1-(烷氧基羰氧基) 乙基、具有從 3 至 9 個碳原子之 N-(烷氧基羰基) 胺基甲基、具有從 4 至 10 個碳原子之 1-(N-(烷氧基羰基) 胺基) 乙基、3-酞基、4-巴豆醯內酯基、 $\gamma$ -丁醯內酯-4-基、二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷基胺基 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基 (如  $\beta$ -二甲基胺基乙基)、胺甲醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷基胺甲醯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷基及六氫吡啶并-、吡咯烷并-或嗎啉代 (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基之基置換酸基的氫原子所形成的酯。

同樣當本發明的化合物包含醇官能基時，則以如 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯氧基甲基、1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯氧基) 乙基、1-甲基-1-((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯氧基) 乙基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰氧基甲基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基胺基甲基、琥珀醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷醯基、 $\alpha$ -胺基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷醯基、芳醯基及  $\alpha$ -胺基醯基或  $\alpha$ -胺基醯基- $\alpha$ -胺基醯基 (其中每一個  $\alpha$ -胺基醯基係獨立選自天然生成之 L-胺基酸、P(O)(OH)<sub>2</sub>、-P(O)(O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基)<sub>2</sub> 或糖基) (以移除半縮醛形式之碳水化合物的羥基所生成之基) 之基置換醇

(64)

基的氫原子可以形成前體藥物。

當本發明的化合物包含胺官能基時，則以如  $R^X$ -羰基、 $R^XO$ -羰基、 $NR^XR^{X1}$ -羰基（其中  $R^X$  及  $R^{X1}$  係各自獨立為（ $C_1$ - $C_{10}$ ）烷基、（ $C_3$ - $C_7$ ）環烷基、苯甲基，或  $R^X$ -羰基係天然  $\alpha$ -胺基醯基或天然  $\alpha$ -胺基醯基-天然  $\alpha$ -胺基醯基）、 $-C(OH)C(O)OY^X$ （其中  $Y^X$  係 H、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或苯甲基）、 $-C(OY^{X0})Y^{X1}$ （其中  $Y^{X0}$  係（ $C_1$ - $C_4$ ）烷基及  $Y^{X1}$  係（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、羧基（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、胺基（ $C_1$ - $C_4$ ）烷基或單-N-或二-N,N-（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基胺基烷基）、 $-C(Y^{X2})Y^{X3}$ （其中  $Y^{X2}$  係 H 或甲基及  $Y^{X3}$  係單-N-或二-N,N-（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基胺基、嗎啉代、六氫吡啶-1-基或吡咯烷-1-基）之基置換胺基的氫原子可以形成前體藥物。

以“在醫藥上可接受之鹽”用語係指包括陰離子之無毒性陰離子鹽類，如（但不限於此）氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、醋酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、葡萄糖酸鹽、甲烷磺酸鹽及 4-甲苯磺酸鹽。該用語也指無毒性陽離子鹽類，如（但不限於此）鈉、鉀、鈣、鎂、鉍或質子化長效型青霉素（N,N'-二苄基乙撐二胺）、膽鹼、乙醇胺、二乙醇胺、乙撐二胺、美格胺（meglamine）（N-甲基甲葡胺）、班尼斯胺（N-苯甲基苯乙基胺）、六氫吡啶或胺基丁三醇（2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇）。

如本文所使用的“反應惰性溶劑”及“惰性溶劑”用語係

(65)

指不與原料、試劑、中間物或產物以不利於希望產物的產量方式交互作用之溶劑。

應認知本發明的化合物可以放射標記型式存在，即該化合物可以包括一或多個包括與經常在自然發現的原子量或質量數不同的原子量或質量數之原子。氫、碳、磷、氟及氯之放射同位素分別包括  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  及  $^{36}\text{Cl}$ 。包括其它原子的那些放射同位素及/或其它放射同位素之本發明化合物係在本發明的範圍內。以氫（即  $^3\text{H}$ ）及碳-14（即  $^{14}\text{C}$ ）放射同位素特別佳，因為彼等容易製備及偵測能力。通常可以那些熟悉本技藝的人熟知的方法製備本發明的放射標記化合物。方便以在以上流程及/或在以實例和製備作用中所揭示之步驟進行以可輕易取得的放射標記試劑取代非放射標記試劑，可以製備這些放射標記化合物。

一般熟悉本技藝的人應認知本發明的一些化合物具有至少一個不對稱碳原子及因此具有對映異構物或非對映異構物。可將非對映異構混合物以本身已知的方法以彼等的物理化學差異為基準分離成個別的非對映異構物，例如，以色層分離法及/或分餾結晶作用。以對映異構混合物與適當的旋光活性化合物（例如，醇）的反應方式轉化成非對映異構混合物（其係藉由與），分離非對映異構物及使個別的非對映異構物轉化（例如，水解，包括化學水解法及微生物脂酶水解法兩種，例如，以酵素催化之水解作用）成對應的純對映異構物，可將對映異構物分離。將所有

(66)

的這些異構物（包括非對映異構物、對映異構物及其混合物）視為本發明的一部份。本發明的一些化合物也係滯轉異構物（例如，經取代之二芳基），並將其視為本發明的一部份。

此外，當本發明的化合物（包括式 I 化合物）、抗吸回劑、骨同化劑、前列腺素激動劑/拮抗劑、甲狀旁腺激素、生長激素及生長激素促分泌素形成水合物或溶劑化物時，則彼等也在本發明的範圍內。

可將本發明的化合物經由任何以全面性及/或局部輸送本發明化合物的方法投藥。這些方法包括口服途徑、非經腸、十二指腸內途徑等。通常將本發明的化合物經口服投藥，但是可以使用非經腸投藥（例如，靜脈內、肌肉內、皮下、直腸或脊髓內），例如，當口服投藥不適合於標的物時或病患不能夠攝取藥物時。

也可將在適合的載體或稀釋劑中或與一或多種上述的同化劑或抗吸回劑結合的本發明化合物以局部施於在病患中或病患上的位置。

投予的化合物量及時間當然當依據欲治療之個體、困苦之嚴重性、投藥方式及配方醫師的判斷而定。因此，因為病患對病患的多樣性，故在本文提供的劑量係指標，醫師可以滴定藥物給藥量，達到醫師認為適合於病患之治療。以考慮欲治療的程度，醫師必須平衡各種因素，如病患年齡、先存在的疾病與其它存在的疾病（例如，心血管疾病）。

(67)

通常在上述本發明所使用的同化劑的有效劑量係在 0.001 至約 100 毫克/公斤/天之範圍內，以 0.01 至約 50 毫克/公斤/天較佳。

以下的段落提供各種抗吸回劑有效的劑量範圍。

通常有效的抗吸回劑劑量係約 0.001 毫克/公斤/天至約 20 毫克/公斤/天。

通常有效的助孕酮劑量係以每天約 0.1 至約 10 毫克，較佳的劑量係以每天約 0.25 至 5 毫克。

通常以多磷酸鹽作為抑制標準檢定試劑之骨吸回作用的效力測定其有效的劑量。

一些多磷酸鹽的日投藥範圍係約 0.001 毫克/公斤/天至約 20 毫克/公斤/天。

通常以本發明的雌激素激動劑/拮抗劑用於本發明的有效治療劑量（例如，本發明的骨吸回治療）係在 0.01 至 200 毫克/公斤/天之範圍內，以 0.5 至約 100 毫克/公斤/天較佳。

特定言之，有效的若洛西分劑量係在 0.1 至 100 毫克/公斤/天之範圍內，以 0.1 至約 10 毫克/公斤/天較佳。

特定言之，有效的塔莫西分劑量係在 0.1 至 100 毫克/公斤/天之範圍內，以 0.1 至約 5 毫克/公斤/天較佳。

特定言之，有效的 2-（4-甲氧基苯基）-3-〔4-（2-六氫吡啶-1-基乙氧基）-苯氧基〕-苯並〔b〕噻吩-6-醇劑量係 0.001 至 1 毫克/公斤/天。

特定言之，有效的

(68)

順式-6-(4-氟苯基)-5-(4-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

(-)-順式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

順式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；

順式-1-(6'-吡咯烷並乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羥基-1,2,3,4-四氫萘；

1-(4'-吡咯烷並乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

順式-6-(4-羥苯基)-5-(4-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氫萘-2-醇；或

1-(4'-吡咯烷並乙氧基苯基)-2-苯基-6-羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉劑量係在 0.0001 至 100 毫克/公斤/天之範圍內，以 0.001 至 10 毫克/公斤/天較佳。

用於口服投藥之醫藥組成物可以採用溶液、懸浮液、藥片、藥丸、膠囊、藥粉及類似型式。可以使用包括各種賦形劑（如檸檬酸鈉、碳酸鈣及磷酸鈣）之藥片與各種崩散劑（如澱粉，並以馬鈴薯或樹薯澱粉及特定的複合矽酸鹽較佳）及結合劑（如聚乙烷基環吡啶酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠）一起的藥片。此外，對製錠目的而言的潤滑劑（如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉）非常有用。也可以使用類似型式的固體組成物作為軟及硬填充膠囊的填充劑，關於此點，較佳的物質也包括乳糖或牛奶糖與高分子

(69)

量聚乙炔。當希望以水性懸浮液及/或酳劑用於口服投藥時，則可將本發明的化合物與各種甜味劑、調味劑、著色劑、乳化劑及/或懸浮劑與如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種類似的結合物之類的稀釋劑組合。

以非經腸投藥的目的而言，可以使用在芝麻油或花生油或在水性丙二醇中的溶液與對應的水溶性鹽類的無菌水溶液。若必要時，可將這些水溶液經適當地緩衝，並先以充份的食鹽水或葡萄糖使液體稀釋劑成為等滲液。這些水溶液尤其適用於靜脈內、肌肉內、皮下及腹膜內注射的目的。關與此點，以那些熟悉本技藝的人熟知的標準技術可完全輕易獲得所使用的無菌水性介質。

就皮膚投藥（例如，局部）的目的而言，製備稀釋的無菌水性或部份水性溶液（經常係約 0.1%至 5%濃度）及另外類似於以上的非經腸溶液。

那些熟悉本技藝的人已知或按照該揭示內容將會明白用於製備各種具有特定的活性成份量的醫藥組成物之方法。例如，參考第 19 版 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1995)。

本發明的醫藥組成物可以包括 0.1%-95%之本發明化合物（類），以 1%-70%較佳。在任何情況中，欲投藥之組成物或調配物將包括有效治療欲治療之個體的疾病/症狀（例如，動脈粥樣硬化症）之本發明化合物（類）劑量。

(70)

也可將本發明使用可注射之流動組成物投藥，以形成可降解之固體或凝膠儲劑、基質或植入劑的方式在注射的局部位置提供持續釋放。這種投藥系統的實例係在以緩釋型可生物降解之聚合物為主之輸送系統中的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物。

以聚合物為主之輸送系統包括溶解或分散在有機溶劑中的可生物分解之熱塑性聚合物溶液或分散液中的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物及視需要的任何另外在醫療上有用的化合物。一經注射流動組成物時，則有機溶劑自注射位置擴散，造成聚合物沉澱或膠凝，因此使化合物陷入持續釋放之儲劑中。接著自聚合物基質擴散或浸蝕的方式釋放化合物。將聚合物基質以水解方式緩慢浸蝕及最終自投藥位置消失。聚合物的分子量及濃度可以控制在活體內的化合物釋放與基質的降解速度。

以聚合物為主之輸送系統提供在活體內以持續的時間釋放 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物，減少或降低其突然出現在需要其之病患中。大量突然出現之化合物可能造成差的局部耐受性（由於局部的化合物作用，例如，刺激作用）及可能使有效的化合物量降至最低。該投藥法的優點係減少或減低初期的突然出現，但是在單一局部注射時仍以持續的時間輸送有效量的化合物。

以可流動組成物與凝膠介質接觸，使組成物膠凝成固體、微孔狀聚合物基質或凝膠聚合物基質，以製備聚合物系統。可流動組成物包括與適合的溶劑組合之熱塑性聚合

(71)

物或共聚物。形成基質實體之聚合物或共聚物實質上不溶於水及體液中，以基本上完全不可溶較佳。基質實體的不可溶性能使其具有作為控制 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物釋放之單一位置的功能。聚合物或共聚物在動物體內（例如，哺乳類）也具有生物相容性及生物降解性及/或生物浸蝕性。生物降解作用能夠使病患代謝聚合物基質，所以可由病患排泄，不需要進一步以手術取出。因為可流動組成物及聚合物系統具有生物相容性，故插入過程及在體內存在的聚合物不會造成實質上的組織刺激作用或在植入位置的壞死。可將本發明的組成物以可流動組成物直接投予身體組織中。

適合於併入之固體基質的控制式釋放型聚合物系統中的熱塑性聚合物係在醫藥上可相容及可以細胞作用及/或以體液作用生物降解之固體。適當的熱塑性聚合物實例包括二元醇或二羧酸或羥基羧酸之聚酯類，如聚乳酸交酯、聚乙交酯及其聚合物。聚合物係以在水解時產生乳酸及甘醇酸之聚-乳酸-共甘醇酸共聚物（縮寫成 PLGH）更佳。以加入聚乙二醇（PEG）形成以 PEG 末端封閉之 PLGH，可以進一步減少突然出現該共聚物的釋放。

用於本發明的物質係以聚乳酸交酯、聚乙交酯及其聚合物較佳。可以使用這些聚合物使聚合物系統得到好處，部份係因為彼等展示極佳的生物相容性。彼等產生小（如果有任何）的組織刺激、發炎、壞死或毒性。這些聚合物在水的存在下分別產生可以身體輕易代謝之乳酸及甘醇酸

(72)

。可將聚乳酸交酯併入乙交酯單體中，增強所得聚合物之降解作用。也可以使用這些聚合物，因為彼等有效控制 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物自聚合物系統釋放的速度，以及因為彼等造成 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物局部保留在投藥位置。

熱塑性聚合物在組成物之有機溶劑中的溶解度或互溶性將根據如結晶度、親水性、氫結合之容量及聚合物分子量之類的因素而改變。因此以調整在溶劑中的聚合物分子量及濃度達到希望的互溶性與併入 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物所希望的釋放速度。

熱塑性聚合物、溶劑與 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物之可流動組成物係安定的可流動組成物。以生長在有機溶劑中均勻的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物溶液較佳。熱塑性聚合物實質上可溶於有機溶劑中，一旦將可流動組成物放入體內時，則溶劑消散及聚合物固化，形成在固體或凝膠聚合物基質內具有 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物之聚合物系統。

已發現所使用的聚合物分子量明顯影響 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物之釋放速度及聚合物自位置降解的速度，只要將可流動組成物當成中間物使用即可。

就用於本發明的特定較佳的聚合物而言，將聚合物或共聚物的分子量調整至約 0.2 至約 0.4 固有黏度（以公合 / 公克計之 I.V.）之範圍內，以有效持續釋放骨頭生長促進化合物。併入之骨頭生長促進化合物典型的釋放速度發生

(73)

在約 0.2I.V. (約 8,000 至約 16,000 之分子量) 或約 0.3I.V. (約 23,000 至約 45,000 之分子量) 下, 但是可以依據特殊的組成物組份而改變。就大部份的系統而言, 最好將聚合物的分子量調整至約 0.2I.V., 以有效持續釋放 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物。分子量的測量單位係道爾頓。

就聚 (DL-乳酸交酯) 或乳酸交酯-共-聚乙交酯聚合物系統而言, 希望的分子量範圍係約 0.2 至約 0.4 I.V., 以約 0.2I.V. 最佳。可以各種任何方法改變聚合物的分子量。典型係以聚合物分子量型式決定聚合物的分子量。用於本發明的較佳的聚合物係市售商品。

用於本發明的最佳的熱塑性聚合物係以下: 具有 1:1 之乳酸對甘醇酸之比的 PLGH 共聚物, 具有約 0.2 公合/公克之固有黏度 (來自 Boehringer Ingelheim 之市售商品 Copolymer RESOMER®RG502H); 具有 1:1 之乳酸對甘醇酸之比的 PLGH 共聚物, 具有約 0.3 公合/公克之固有黏度 (來自 Boehringer Ingelheim 之市售商品 Copolymer RESOMER®RG503H); 具有 1:1 之乳酸對甘醇酸之比的 PLGH 共聚物, 具有約 0.4 公合/公克之固有黏度 (來自 Boehringer Ingelheim 之市售商品 Copolymer RESOMER®RG504H) (約 47,000 分子量); 及具有 1:1 之乳酸對甘醇酸之比的以聚乙二醇 (PEG) 末端封閉之 PLGH 共聚物, 具有約 0.79 公合/公克之固有黏度 (來自 Boehringer Ingelheim 之市售商品 PLG-PEG) (約 52,000 分子量)。

(74)

以適當選擇的聚合物分子量及黏度可使來自聚合物系統的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物之釋放程度自非常快改變成非常慢。例如，根據本發明，可將（3-（（（4-特丁基苯甲基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯甲基）-醋酸鈉鹽的釋放速度降低，引起在約 7 天之內幾乎完全釋放出化合物。使用根據本發明的黏度更大的聚合物可將時間增加至約 14 天。EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物希望的釋放速度將依據許多因素而定，如欲治療的動物種類與欲治療的特殊症狀。

也可以改變在系統中的聚合物濃度，以調整併入之 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物的釋放速度。已發現越稀釋的聚合物濃度越可輕易釋放出 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物。可以使用該效應與其它方法的組合，以便於更有效控制併入之 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物如預期般釋放。例如，若必要時，以調整聚合物及 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物的濃度可以獲得寬廣的釋放速度範圍。

在本發明的熱塑性組成物中所使用的溶劑係以具有醫藥上可接受性及生物相容性較佳，並當場消散至體液中，以至於可將彼等分類成在水中具有從高可溶性至不可溶性為範圍之溶解度。較佳地係彼等在注射及植入位置產生比較小（如果有任何）的組織刺激或壞死。較佳地係溶劑可以具有至少最低程度的水溶解度。當有機溶劑不溶於水或具有最低的水溶性時，則溶劑將緩慢地自可流動聚合組成物分散。結果將是一種植入物，在其壽命過程期間可以包

(75)

括不同的殘餘溶劑量。尤其較佳地係有機溶劑具有中至高度水溶解度，所以其可輕易自聚合組成物分散至體液中，以便於快速形成固體植入物。熱塑性聚合物凝結或膠凝成固體聚合物系統，其與溶劑的分散作用共存。較佳地係當熱塑性聚合物凝結時，則溶劑分散作用造成在聚合物系統內形成孔。因此，包括熱塑性聚合物、溶劑及 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物之可流動組成物將形成多孔性固體聚合物系統。當溶劑也具有輕微水溶性或不溶於水時，則溶劑分散作用可造成固體多孔性植入物的形成，或如果一些溶劑保留在植入物中時，則結果可能是具有少或不具任何孔的凝膠植入物的形成。

適合的溶劑包括那些符合以上標準的液體有機化合物。用於本發明的較佳的溶劑係 N-甲基-2-吡咯烷酮（NMP），至少部份係由於其溶劑化能力及其生物相容性。

用於熱塑性聚合物可流動組成物之溶劑的選擇使聚合物與溶劑具有相容性及適當的溶解度。低分子量熱塑性聚合物正常係比高分子量聚合物更輕易溶解在溶劑中。因此，溶解在各種溶劑中的熱塑性聚合物濃度依據聚合物型式及其分子量而不同。反之，高分子量熱塑性將傾向於比非常低分子量熱塑性聚合物更快凝結、膠凝或固化。而且，高分子量傾向於得到比低分子量物質更高的黏度。因此，除了有利的釋放速度之外，爲了有利的注射效率，故控制在溶劑中的聚合物分子量及濃度。

一旦以可流動組成物形成聚合物系統時，則使 EP<sub>2</sub> 選

(76)

擇性受體激動劑化合物併入聚合物基質中。在插入可流動組成物當場形成聚合物系統之後，EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物將自基質以擴散及聚合物降解機制釋放至鄰近的組織或流體中。這些機制的處理也可以影響 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物以受控制的速度釋放至周圍。例如，可以調配聚合物基質在有效及/或實質上的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物量自基質釋放之後降解。因此，尤其可以例如 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物在水中的溶解度、骨生長促進化合物在基質內的分布或聚合物基質的尺寸、形狀、溶解度及生物降解能力改變自基質釋放出 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物。以相對於其固有速度的不同的聚合物分子量控制來自基質的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物的釋放，提供希望的釋放期及速度。

例如，較佳的 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑化合物（3-（（4-特丁基苯甲基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯氧基）-醋酸劑型係在投藥之前以在 NMP 中的 PLGH 溶液重組之親油性鈉鹽。由在第一個注射器（注射器 A）中的親油型化合物及在第二個注射器（注射器 B）中的 NMP 中的 PLGH 溶液所組成的劑型係已知的 A/B 重組系統。將兩個注射器的內容物在以給藥輸送至位置或接近於位置處之前立即混合在一起。在重組之後，將內容物轉移至用於輸送之漸進式給藥注射器中。投予之劑型將係溶液及以在 NMP 中的 PLGH 引起化合物以例如 5 及 50 毫克 A/毫升之希望強度（毫克 A/毫升係指鈉鹽型式的化合物之

(77)

自由酸當量)分散。劑型係用於局部投藥之非經腸(例如,皮下、肌肉內或十二指腸內)持續型釋放注射液。將在緩釋型聚合物基質(儲劑注射液)中的該化合物設計成在位置或接近於位置處投藥,並不希望經靜脈內投藥。爲了提供劑型適當的半衰期安定性,故可以使用如上述的兩個注射器系統(A/B),以具有鈉鹽型式的化合物較佳。以單相調配物(以具有自由酸型式的化合物較佳)係較佳的替換調配物。以化合物及聚合物安定性爲基準,最好可以化合物的消毒過濾作用及聚合物溶液的照射作用製造安定的消毒產品。在一個具體實施例中,可將劑型製造成單獨的鋁袋及運輸,其包括在一個鋁袋中以親油型化合物填充之注射器及在另一鋁袋中的聚合物溶液。在發表的國際專利申請案 WO01/73363 說明輸送容器、系統及冷凍本發明的骨生長促進化合物的方法,以製備醫藥組成物及套組。

#### 實例 A

爲了獲得強度爲 5 及 50 毫克 A/毫升之劑型,故分別使用以下的親油劑及聚合物注射器之組合物 A) 及 B) :

A) 5 毫克 A/毫升(一旦重組時)之(3-( ( (4-特丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸,鈉鹽調配物:

藥物注射器 A 包括在 1.25 毫升無刻度之公注射器中的 4 毫克 A 之鈉鹽親油劑; 及

媒劑注射器 B 包括在 1.25 毫升無刻度之母注射器中

(78)

的 0.8 毫升之 50%RG502H/50%NMP 溶液。

A) 50 毫克 A/毫升 (一旦重組時) 之 (3-((4-特丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸, 鈉鹽調配物:

藥物注射器 A 包括在 1.25 毫升無刻度之公(厚)注射器中的 40 毫克 A 之鈉鹽親油劑; 及

媒劑注射器 B 包括在 1.25 毫升無刻度之母(薄)注射器中的 0.8 毫升之 50%RG502H/50%NMP 溶液。

毫克 A/毫升係指鈉鹽型式的化合物之自由酸當量;

在這些實例所使用的百分比係以標示之成份的重量為基準;

RG502H 係具有 1:1 之乳酸對甘醇酸之比的 PLGH 共聚物, 具有約 0.2 公合/公克之固有黏度(來自 Boehringer Ingelheim 之市售商品 Copolymer RESOMER® RG502H)。

#### 實例 1

具有 5 毫克 A/毫升之 (3-((4-特丁基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸鈉鹽之 50%RG502H/50%NMP, 混合的 A/B (蒸壓之聚合物溶液, 冷凍之化合物)

#### 實例 2

具有 10 毫克 A/毫升之 (3-((4-特丁基苯甲基

(79)

) - (吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯氧基) - 醋酸鈉鹽之 50%RG502H/50%NMP, 混合的 A/B (照射之聚合物溶液, 冷凍之化合物)

## 實例 3

具有 50 毫克 A/毫升之 (3- ( ( (4-特丁基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯氧基) - 醋酸鈉鹽之 50%RG502H/50%NMP, 混合的 A/B (照射之聚合物溶液, 冷凍之化合物)

## 實例 4

具有 50 毫克 A/毫升之 (3- ( ( (4-特丁基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯氧基) - 醋酸鈉鹽之 47%RG502H/3%PLG-PEG/50%NMP, 單相

## 實例 5

具有 50 毫克 A/毫升之 (3- ( ( (4-特丁基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯氧基) - 醋酸鈉鹽之 47%RG503H/3%PLG-PEG/50%NMP, 單相

## 實例 6

具有 50 毫克 A/毫升之 (3- ( ( (4-特丁基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) - 胺基) - 甲基) - 苯氧基) - 醋酸鈉鹽之 47%RG504H/55%NMP, 單相

(80)

## 實例 7

具有 50 毫克 A/毫升之 ( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸鈉鹽之 37%RG503H/63%NMP，混合的 A/B ( 蒸壓之聚合物溶液，冷凍之化合物 )

## 實例 8

具有 50 毫克 A/毫升之 ( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸鈉鹽之 37%RG503H/63%NMP，混合的 A/B ( 照射之聚合物溶液，冷凍之化合物 )

## 實例 9

具有 5 毫克 A/毫升之 ( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸鈉鹽之 50%RG502H/50%NMP，單相。

在 2001 年 11 月 30 日提出申請之美國臨時專利申請案第 60/337,255 號可以發現上述進一步的聚合物基質輸送系統。

在較佳的投藥系統中，注射器 A 包括親油性 ( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸鈉鹽，以其使得每一個注射器得到 4 毫克或每一個注射器得到 40 毫克。注射器 B 包括 Resomer

(81)

502H、50 : 50 之聚 ( D,L- 乳 酸 交 酯 - 共 - 乙 交 酯 ) ( 50,50PLGH ) 及 N- 甲 基 -2- 環 吡 啶 酮 ( NMP ) 。

使用上述 A/B 注射器系統之給藥量可以有廣泛的變化及尤其以欲治療之疾病決定。較佳的給藥量範圍包括 0.5 毫克 A 至高達約 100 毫克 A。在包括 50 毫克 A/毫升之注射器中，較佳的給藥量包括 0.1 毫升、0.2 毫升、0.6 毫升及 2 毫升。在包括 5 毫克 A/毫升之注射器中，較佳的給藥量包括 0.1 毫升、0.2 毫升、0.3 毫升、0.6 毫升及 2 毫升。

其它授予 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑的方法包括以注射於特殊位置或以導管輸送至位置處的局部投藥。在 2001 年 11 月 30 日提出申請之美國臨時專利申請案第 60/337,255 號可以發現另外的實例。

#### 通用的實驗步驟

通常可以包括在化學技藝中已知的方法（特別係按照包括在本文內的說明）為方法製得本發明的化合物。提供用於製造本發明化合物的特定方法為本發明進一步的特點，並由以下的反應流成例證。在實驗章節中說明其它的方法。

最好在合成順序的後期可經由另一官能基的轉換作用製備一些取代基（例如，羧基）（例如，可經由例如羥基或羧醛的轉換作用製備羧基取代基）。

可以使用流程 1-5 所述之方法製備其中 B 係氮之式 I

(82)

化合物。這些方法包括 (a) 連續以兩個適當的烷基化試劑 (通常係烷基鹵或磺酸烷基酯) 之磺醯胺或醯胺的烷基化作用; (b) 以烷基鹵或磺酸烷基酯之磺醯胺或醯胺的烷基化作用; 或 (c) 醛的還原胺基化作用及接著與醯化試劑 (如醯基氯、氯基甲酸酯、異氰酸酯或氯羰基醯胺) 或磺醯化試劑 (如磺醯氯) 的反應。當進行連續的烷基化作用時, 則其中一種烷基化試劑將包括 Q-Z 部位, 其中若必要時將 Z 部位經適當地保護, 以及另一烷基化試劑將包括 K-M 部位, 其中將任何需要保護的官能基經適當地保護。烷基化作用的次序 (即不論是否先加入包括 Q-Z 部位之烷基化試劑) 將依據親電子性側鏈的反應性而定。當進行還原胺基化作用時, 則可將 Q-Z 部位附著於或胺試劑或醛試劑, 其係依據試劑製備的容易性及試劑在還原胺基化反應中的反應性而定。在還原胺基化作用之後係與適當的醯化試劑或磺醯氯的醯化作用或磺醯化作用, 以及若必要時將產物水解。使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法製備原料, 包括胺、醛及烷基化試劑。在本文說明用於彼等製備的較佳的特定方法。

例如, 在以下的流程 1 及 2 陳述製備其中 B 係 N 之式 I 化合物的方法。通常順序包含連續以兩個適當的烷基鹵或磺酸烷基酯之適當的式 1 之磺醯胺或式 1 之醯胺的烷基化作用。流程 1 及 2 只在於加入兩種烷基化試劑的次序不同而已。所選擇的烷基化次序典型係依據親電子性側鏈的反應性而定。通常最好以較低的反應性親電子性側鏈先

(83)

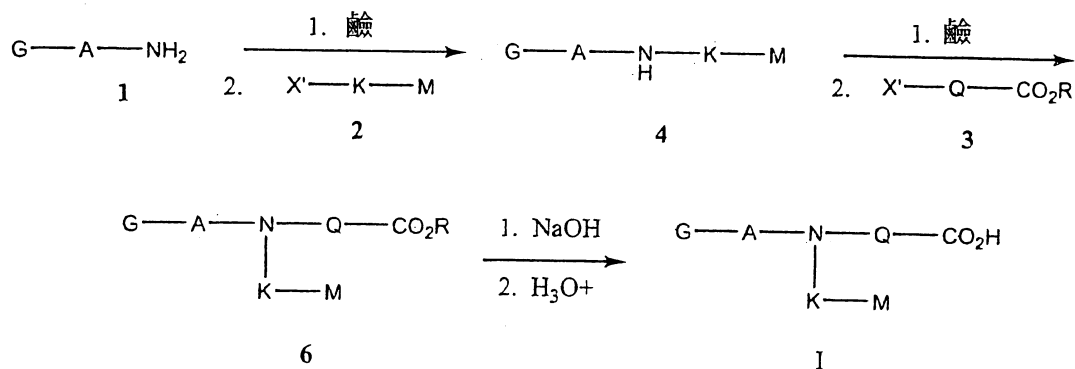
反應。其減少在該第一次烷基化步驟時發生二烷基化作用的量，因此得到更高的單烷基化物質產量，以進行下一個烷基化作用。在流程 1 及 2 中，其中一種烷基化試劑係包括若必要時適合以保護基保護之羧酸或羧酸等容物。再者，在流程 1 及 2 中，式 3 之羧酸前驅體係其中 R 係適合的羧酸保護基之羧酸酯。通常保護基或係直鏈低碳烷基（甲基或乙基較佳）或係特丁基或苯基。以適當修改那些熟悉本技藝的人熟知的之流程 1 及 2 的方法可以使用其它的酸同等物（例如，參考陳述四唑製備作用的流程 6）。典型的烷基化試劑係一級、二級、苯甲基或烯丙基鹵化物及磺酸酯，並以烷基溴或烷基碘較佳。

將式 1 之磺醯胺或醯胺以強鹼（如氫化鈉、二異丙基醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀、特丁醇鉀等）在質子惰性溶劑中（如二甲基甲醯胺、四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺/苯）及在約 -78℃ 至約 100℃ 之溫度下轉化成其陰離子。將所得陰離子以適當的式 2 或 3 之烷基鹵或以適當的式 2 或 3 之磺酸烷基酯（其中 X' 係烷基化試劑的鹵化物和磺酸酯部位）在約 0℃ 至約 100℃ 之溫度下烷基化，產生式 4 或 5 之對應的單烷基化化合物。在一些情況中，獲得自醯胺或磺醯胺的二烷基化作用生成不同的副產物量，並可以使用色層分離技術（以閃蒸色層分離法較佳）移除（W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978）。在完成第一次烷基化作用之後，將式 4 或 5 化合物使用適合的鹼

(84)

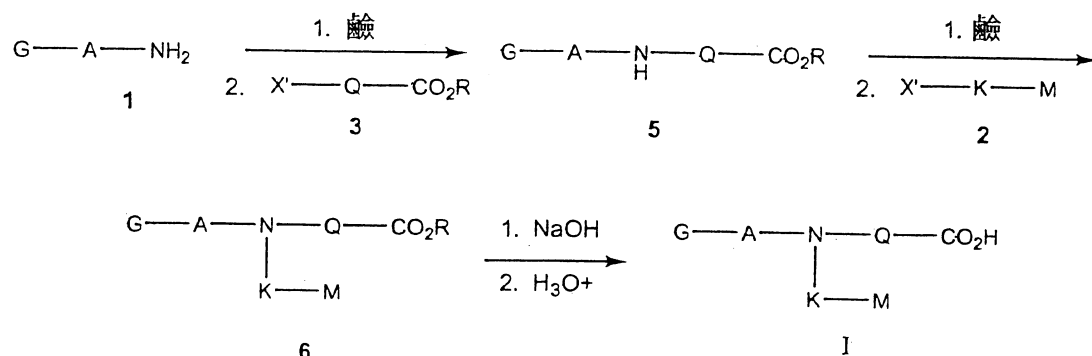
(如氫化鈉、雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀、特丁醇鉀或碳酸鉀等)在質子惰性溶劑中(如N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺/苯或丙酮)及在約-78℃至約100℃之溫度下轉化成陰離子。以適當的式3或2之二級烷基鹵或式3或2之磺酸烷基酯的陰離子烷基化作用提供式6之對應的二烷基化化合物。當R係甲基或乙基時,則將式6之酯以稀釋的鹼性水溶液水解成式I之對應的羧酸。較佳地係使用在水性甲醇或乙醇中的氫氧化鈉或鉀,在水性醇系溶劑或水性四氫呋喃中的氫氧化鋰在約0℃至約80℃之溫度下進行該水解作用。另一選擇係可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法進行水解作用,例如,以“Protecting Groups in Organic Synthesis”, Second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991所述之方法。

## 流程 1



(85)

## 流程 2



也可以自胺製備其中 B 係 N 之式 I 化合物，如流程 3-4 所陳述。通常自市場來源上獲得或可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法製備適當的式 9 及 10 之胺原料（參考 "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives", Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982）。例如，自式 7 或 8 之對應的腈製備胺原料。該腈係取自於市場來源或可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法製得的（參考 Rappaport, "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, New York, 1970 或 Patai and Rappaport, "The Chemistry of Functional Groups", pt.2, Wiley, New York, 1983）。將式 7 或 8 之腈以還原劑（如甲硼烷-四氫呋喃複合物、甲硼烷-二甲硫複合物或氫化鋰鋁）在質子惰性溶劑中（如四氫呋喃或二甲醚）及在約 -78°C 至約 60°C 之溫度下還原。另一選擇係將腈在典型的 0 至 50psi 之氫氣下在雷尼（Raney）鎳或鉑或鈀觸媒的存在下在質子惰性溶劑中（如甲醇或乙醇）及在約 0°C 至約 50°C 之溫度下氫化。可以要求加入 1 當量

(86)

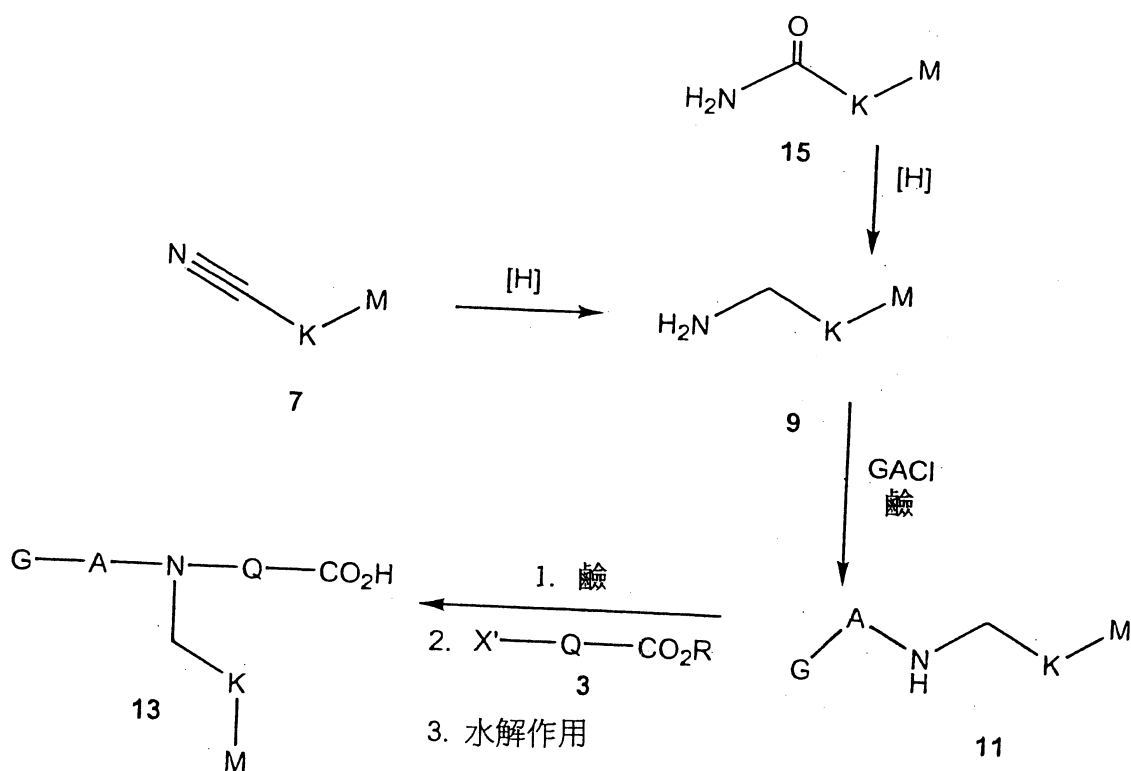
的酸，如氫化氫，完成還原作用。將因此獲得的式 9 或 10 之胺以磺醯氯的磺醯化作用轉化成式 11 或 12 之磺醯胺或將該胺以適當的醯基氯的醯化作用轉化成式 11 或 12 之醯胺。通常在弱鹼的存在下（如三乙胺、吡啶或 4-甲基嗎啉）在質子惰性溶劑中（如二氯甲烷或二乙胺）及在約 -20℃ 至約 50℃ 之溫度下進行兩種磺醯化反應及醯化反應。另一選擇係方便在惰性溶劑中（如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲醯胺）以在 1-羥基苯並三唑水合物（HOBt）存在下的偶合劑（如 1-（3-二甲基胺基丙基）-3-乙基碳化二醯亞胺（EDC）或 1,3-二環己基碳化二醯亞胺（DCC）進行式 9 或 10 之胺與羧酸的偶合，產生式 11 或 12 化合物。在胺係以氫氨酸鹽或其它鹽存在時，則最好將 1 當量適合的鹼（如三乙胺）加入反應混合物中。另一選擇係可以在惰性溶劑中（如甲醇）的偶合劑（如苯並三唑-1-氧基參（二甲基胺基）-六氟磷酸鎂（BOP）完成偶合。通常在約 -30℃ 至約 80℃ 之溫度下（以 0℃ 至約 25℃ 較佳）進行這些偶合反應。以參考 Houben-Weyl, Vol. XV, part II, E. Wunsch, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart 討論用於偶合肽的其它條件。如流程 1 及 2 所述之式 11 或 12 化合物之烷基化作用及入必要時的去保護作用供應式 13 及 14 化合物之對應的酸。將式 11 及 12 化合物以類似於以上流程 1 及 2 的式 1、4 及 5 之烷基化方式烷基化。若必要時，將烷基化產物保護，供應式 13 及 14 化合物。

(87)

也經由適當的式 15 及 16 之醯胺的還原作用製備式 9 及 10 之胺。使用（如甲硼烷-四氫呋喃複合物、甲硼烷-二甲硫複合物或二異丁基氫化鋁）之類的試劑在質子惰性溶劑中（如四氫呋喃或二乙醚）及在約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $60^{\circ}\text{C}$  之溫度下達成該還原作用。

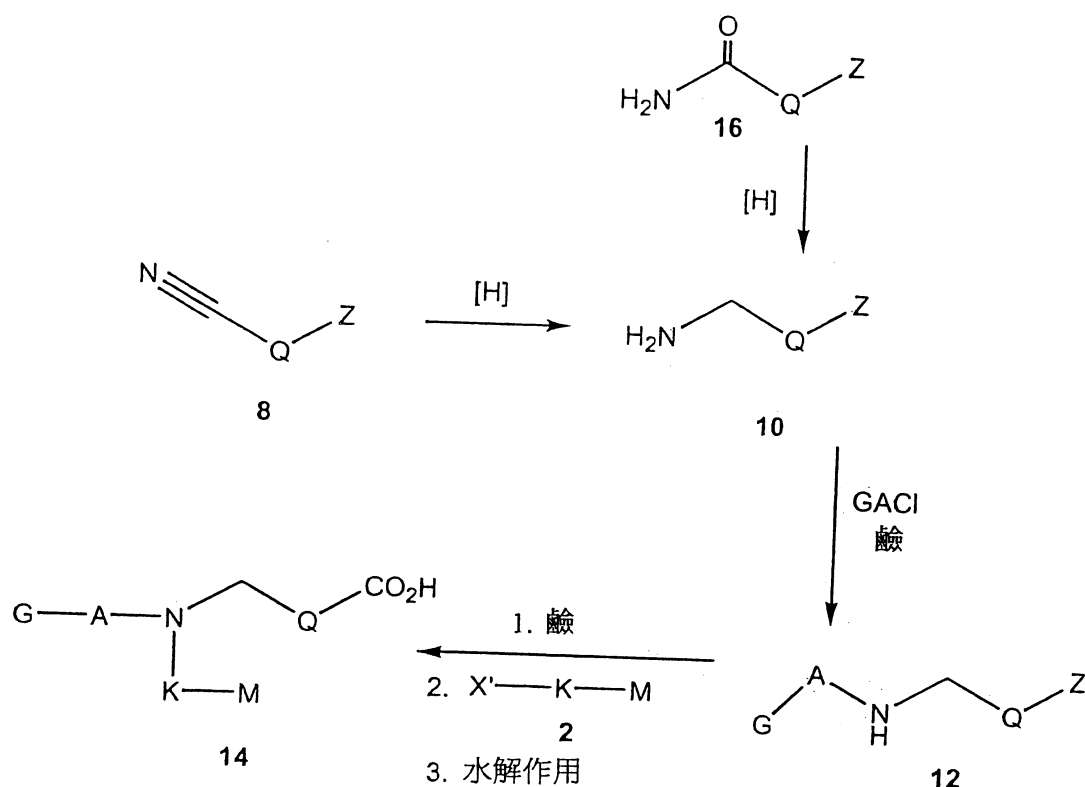
也可自對應的硝基前驅體獲得式 9 及 10 之胺，其係藉由使用還原劑（如鋅/HCl）之還原作用，在雷尼鎳、鈀或鉑觸媒及其它試劑存在下的氫化作用，如 P. N. Rylander in "Hydrogenation Methods", Academic Press, New York, 1985。

流程 3



(88)

## 流程 4



如以下以”製備作用”為標題之章節中的陳述說明及製備有用於以上合成之胺及烷基化試劑。

另一選擇係以包括適當的以胺適當保護之酸性官能度之醛的還原胺基化作用製備其中 B 係 N 之式 I 化合物。以流程 5 陳述該順序。另一選擇係胺可以包括適當的經適當取代之酸性官能度。

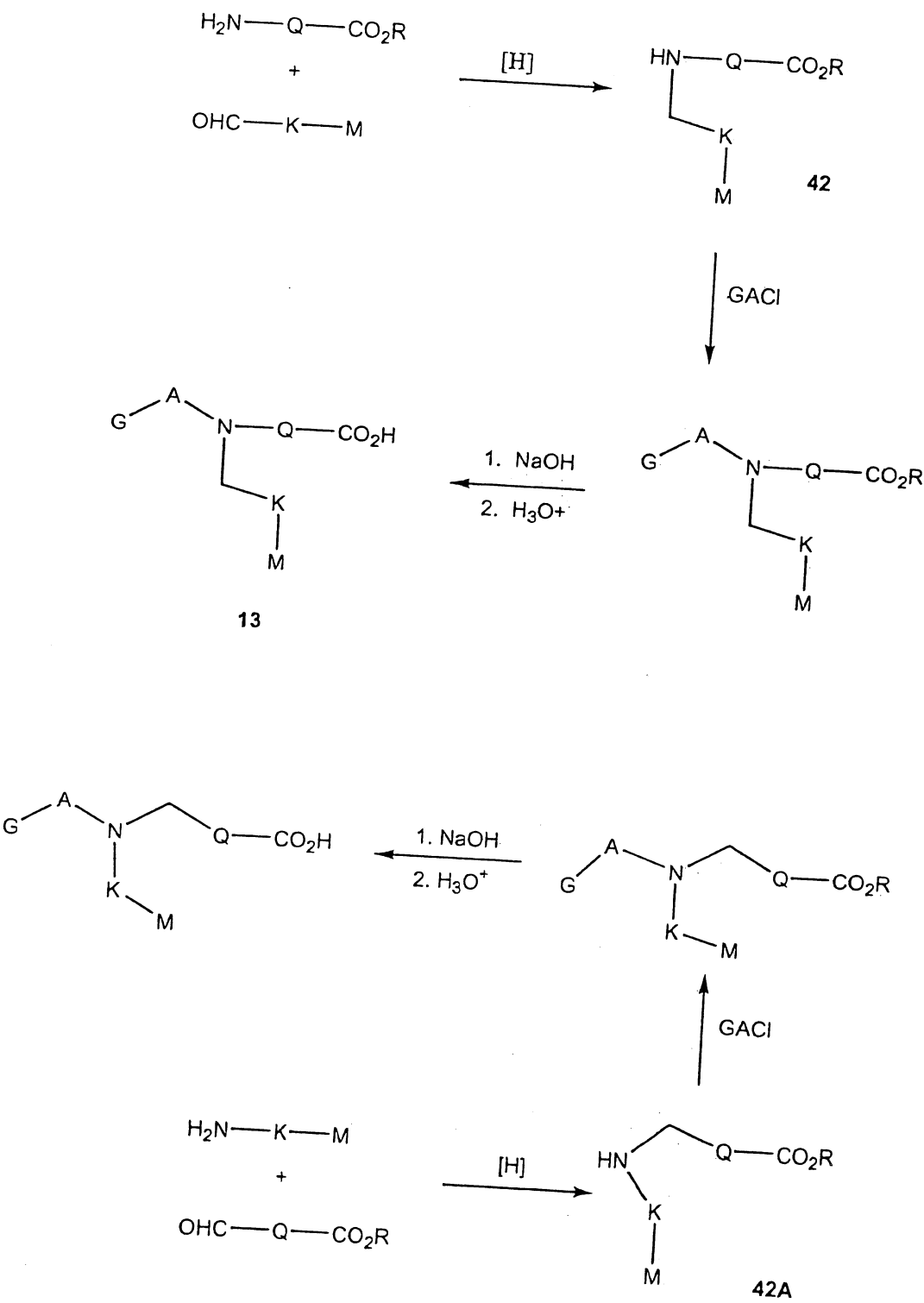
典型係在介於 6 及 8 之間的 pH 下使用還原劑) 如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉) 進行還原胺基化作用。正常係在非質子惰性溶劑中 (如甲醇或乙醇) 及在約 -78°C 至約 40°C 之溫度下進行反應 (例如, 參考 A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990)。也可以使用異丙醇鈦及氰基硼氫

(89)

化鈉 ( R. J. Mattson 等人之 J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4 ) 或在脫水條件下及接著以還原作用預形成亞胺的方式進行還原胺基化反應。將所得式 42 及 42A 之胺轉變成希望的醯胺或磺醯胺，其係藉由與醯基氯、磺醯氯或羧酸的偶合，如流程 3 及 4 所陳述。若必要時，可將式 42 或 42A 之胺中間物以氯基甲酸酯的處理轉化成胺基甲酸酯或以氯羰基醯胺的處理轉化成經四取代之尿素。在弱鹼的存在下 ( 如三乙胺、吡啶或 4-甲基嗎啉 ) 在質子惰性溶劑中 ( 如二氯甲烷或二乙胺 ) 及在約 -20℃ 至約 50℃ 之溫度下進行這些反應。在質子惰性溶劑中 ( 如二氯甲烷或二乙胺 ) 及在介於約 -20℃ 至 50℃ 為範圍之溫度下處理異氰酸酯，完成式 42 或 42A 之胺成為經四取代之尿素的轉化作用 ( 例如，參考流程 5 )。在胺係以氫氯酸鹽存在的情況中，最好將 1 當量適合的鹼 ( 如三乙胺 ) 加入反應中。若必要時，以所得磺醯胺或醯胺的水解作用提供對應的酸。

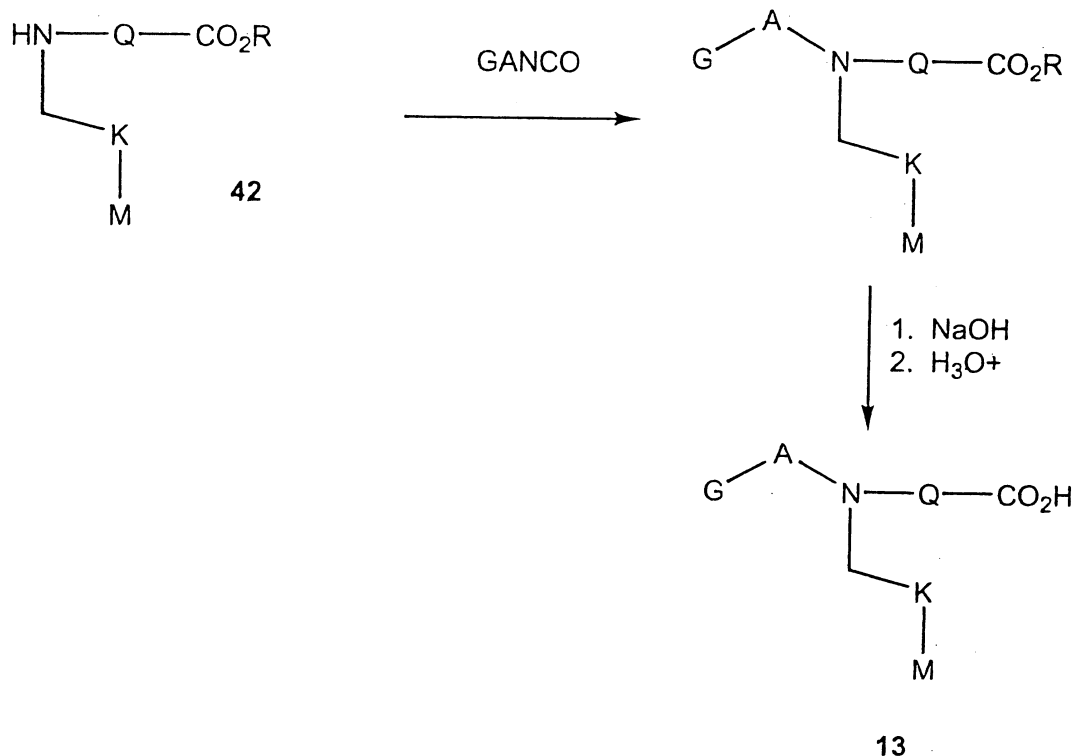
(90)

流程 5



(91)

## 流程 5A



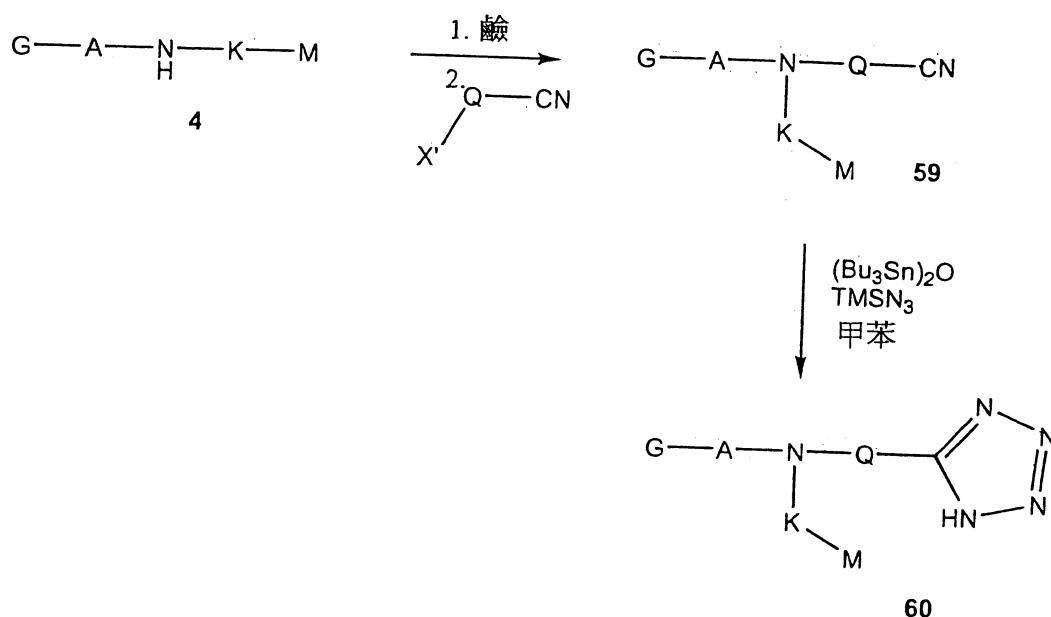
如以下以”製備作用”為標題之章節中的陳述說明及製備在以上的流程 5 中有用的醛。

如流程 6 所述製備其中 B 係 N 及 Z 係四唑基之式 I 化合物。將式 4 之磺醯胺或醯胺以適當的烷基鹵或磺酸烷基酯（其中 X' 係鹵化物或磺酸酯，以一級、二級或烯丙基烷基溴、碘或磺酸酯較佳）烷基化，其包括提供式 59 之腓的腓。以鹼（如氫化鈉、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀、特丁醇鉀或碳酸鉀）在質子惰性溶劑中（如二甲基甲醯胺、二甲基甲醯胺/苯或丙酮）處理式 59 之磺醯胺或醯胺，接著以所得陰離子與適合的烷基化試劑反應，完成該烷基化作用。烷基化作用發生在約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$  之溫度下。使所得式 59 之腓

(92)

轉化成式 60 之四唑的較佳的方法係以氧化二丁基錫及三甲基甲矽烷基疊氮化物在回流的甲苯中處理烷基化之腈 (S. J. Wittenberger 及 B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139-4141, 1993)。以參考 R. N. Butler, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5, pp791-838 評論四唑的另一選擇之製備作用。

流程 6



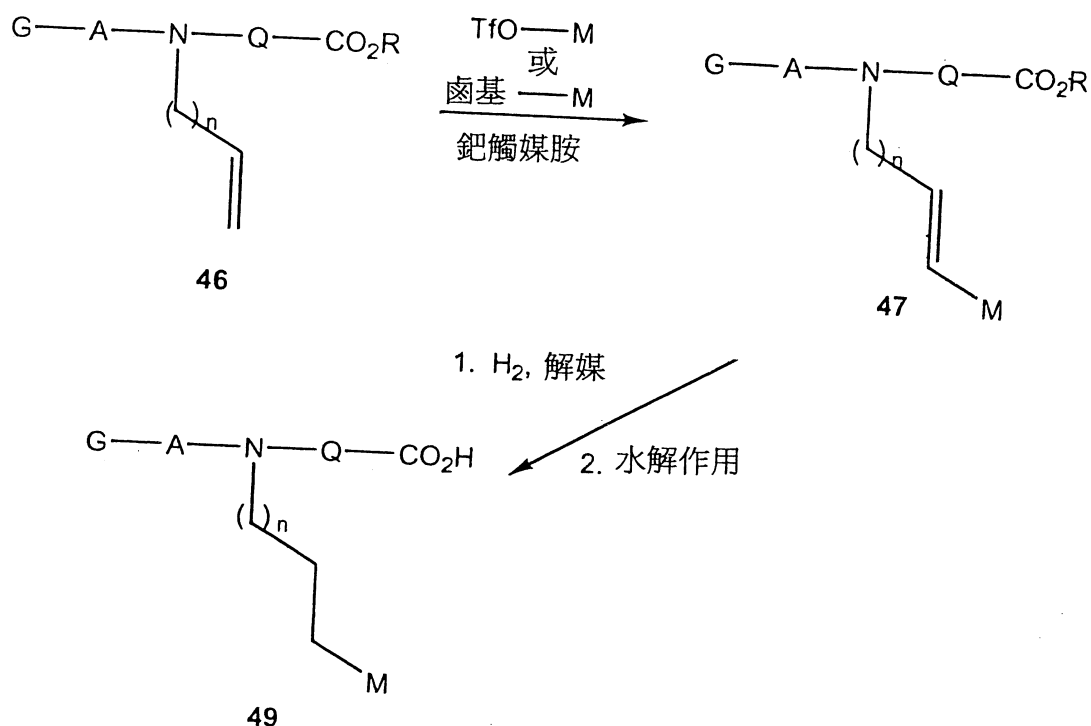
另一選擇係如流程 7 所述製備其中 B 係 N 之特定的式 I 化合物。因此，使用以上流程 1 及 2 所述之步驟製備式 46 之酯。以鈀觸媒（如醋酸鈀或四個（三苯膦）鈀（0））在三烷基胺（如三乙胺）的存在下完成該中間物與芳基鹵（以芳基溴或芳基碘較佳）、三氟甲磺酸芳基酯或包括乙烯溴、碘或三氟甲磺酸酯之環系統接著的亥克（Heck

(93)

）偶合。在一些情況中，可將添加劑（如三芳基磷或三芳基砷）加入反應中。典型係在質子惰性溶劑中（如二甲基甲醯胺或乙腈）及在約 0℃ 至約 150℃ 之溫度下進行反應（參考 R. F. Heck in Comp. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4.3, p.833 或 Daves and Hallberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433）。若必要時，可將式 47 化合物水解成對應的酸。另一選擇係可將式 47 化合物氫化，並在若必要時進一步水解成式 49 之對應的酸。較佳地係在典型的 0 至 50psi 之氫氣下在鉑或鈀觸媒的存在下在醇系溶劑中（如乙醇或甲醇）及在約 0℃ 至約 50℃ 之溫度下達成氫化作用。在其中 M 代表部份飽和環系統之情況中，氫化作用將產生完全飽和環系統。

(94)

## 流程 7

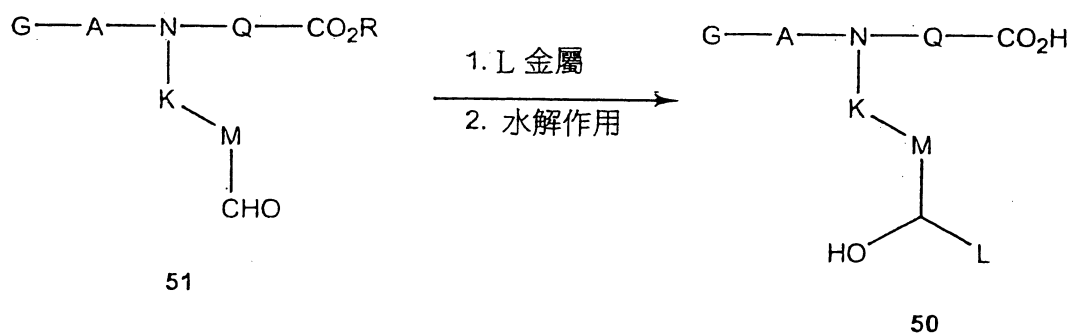


另一選擇係如流程 8 所述製備其中 B 係 N 之特定的式 I 化合物。如流程 1 及 2 所述製備式 51 化合物，其藉由式 5 化合物與在 M 環上包括適當的官能度的式 2 之親電子劑的烷基化作用。至少其中一個在 M 環上的取代基必須適合於後續成為醛之轉化作用。例如，可將在 M 環上包括經保護之醇的式 2 之親電子劑烷基化，並接著使用那些熟悉本技藝的人熟知的試劑去保護及氧化成醛，產生式 51 化合物。另一選擇方法係與其中 M 包括乙烯基的式 2 之親電子劑烷基化。在烷基化之後，以雙鍵之氧化裂解提供希望的式 51 之醛。將雙鍵以催化量的四氧化鐵及 N-甲基嗎啉雙鍵轉變成 1,2-二元醇及接著使用高碘酸鈉氧化裂解成醛，完成氧化裂解。另一選擇係經由臭氧化作用

(95)

的氧化裂解及接著使用如二甲硫、三苯膦、鋅/醋酸或硫脲之試劑的還原作用產生希望的式 51 之醛。在約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下加入在質子惰性溶劑中（如二乙醚或四氫呋喃）的 L 金屬（其中 L 金屬係任何有機金屬試劑，如有機鋰或格利雅（Grignard）試劑），接著如上述之酯的水解作用提供希望的式 50 化合物。

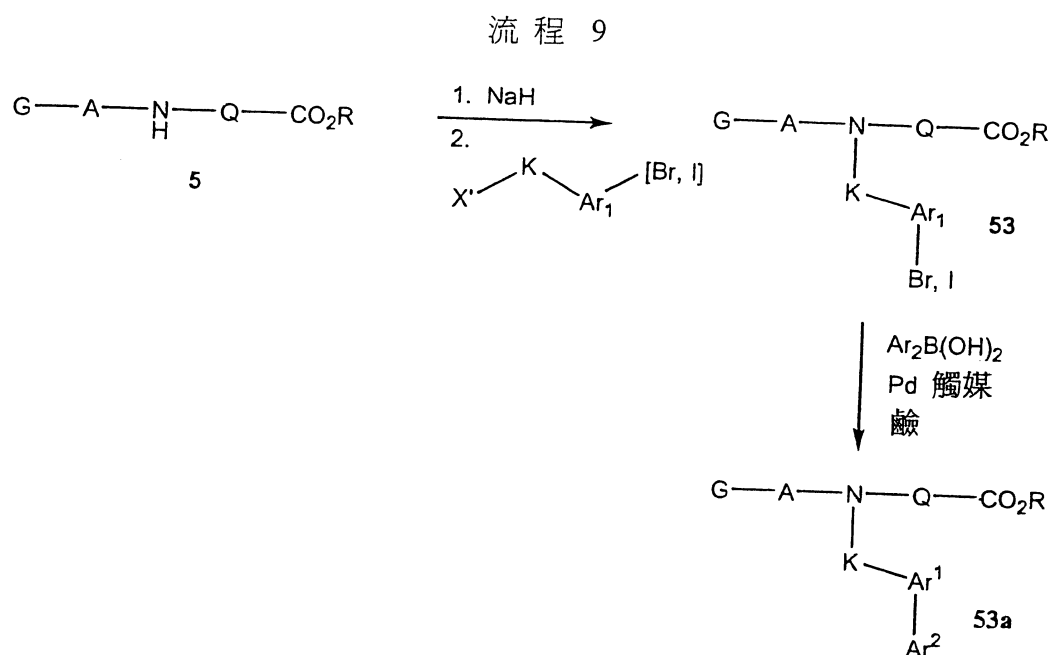
流程 8



另一選擇係如流程 9 所述製備其中 B 係 N 之特定的式 I 化合物。將式 5 之適當的磺醯胺或醯胺使用流程 1 及 2 所述之條件烷基化。烷基化試劑係親電子劑，其包括提供式 53 化合物之芳族溴或碘或包括乙烯基溴或碘（ $\text{Ar}^1$ ）之環系統。以因此獲得的式 53 化合物與芳基棚酸（ $\text{Ar}^2$ ）的鈴木（Suzuki）型偶合提供式 53a 化合物。參考 A. R. Martin 及 Y. Yang in *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221 評論鈴木反應。使用約 2 當量鹼（如碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉍或磷酸鉀）在鈀觸媒的存在下（如四個（三苯膦）鈀（0）、醋酸鈀、氯化鈀、參（二苯叉丙酮）二鈀（0）或〔1,4-雙（二苯膦）丁烷〕鈀（0））達成偶

(96)

合反應。可在水性醇系溶劑中（如甲醇或乙醇）或在其它水性溶劑中（如水性四氫呋喃、水性丙酮、水性乙二醇二甲醚或水性苯）在從約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $120^{\circ}\text{C}$  為範圍之溫度下進行反應。當  $\text{Ar}^1$  係部份飽和環時，則若必要時可在此點進行提供飽和環系統之環的還原作用。在醇系溶劑中（乙醇或甲醇）的觸媒存在下（如鈀或鉑）氫化部份飽和環，完成該轉變作用。若必要時，以式 53 或 53a 之酯水解作用提供對應的酸。所得酸可以包括在任一個環系統（ $\text{Ar}^1$  或  $\text{Ar}^2$ ）上的官能基，其可以那些熟悉本技藝的人熟知的方法修改。在流程 10 中展示這些修改的實例。

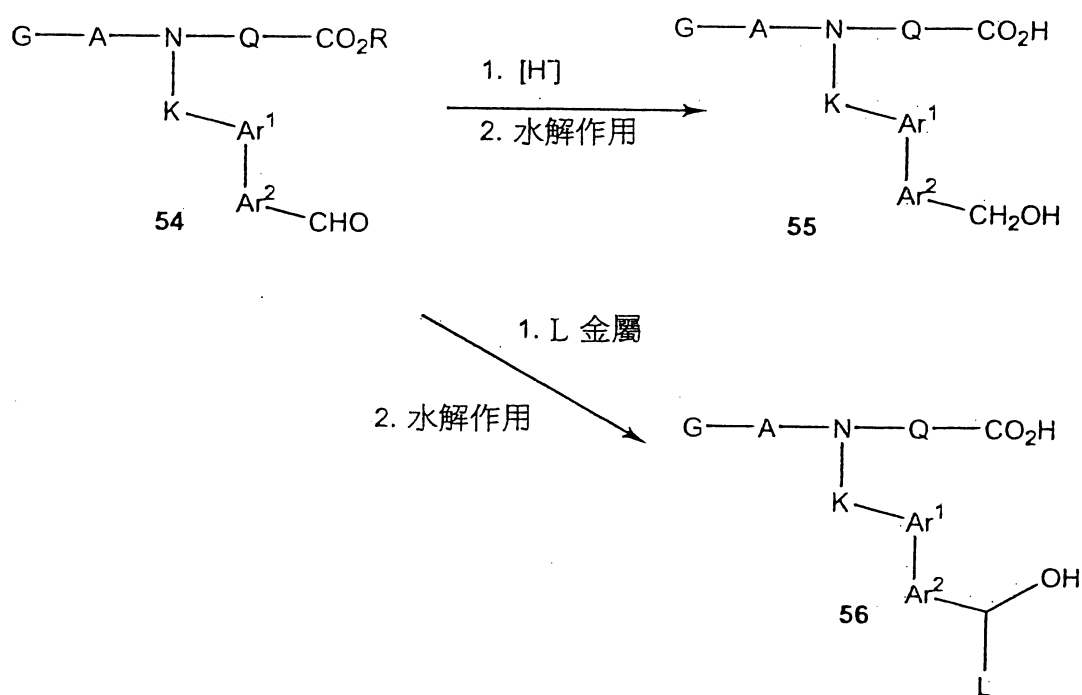


使用流程 8 及 9 所述之方法製備包括醛官能基之式 54 化合物。在流程 10 中，以適當的有機金屬試劑（L 金屬）（如有機鋰或格利雅試劑）在質子惰性溶劑中（如二

(97)

乙醚或四氫呋喃) 及在約  $-78^{\circ}\text{C}$  至約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下處理式 54 化合物，接著以酯之水解作用提供式 56 化合物。另一選擇係以醛之還原作用及接著以水解作用提供式 55 化合物。

流程 10

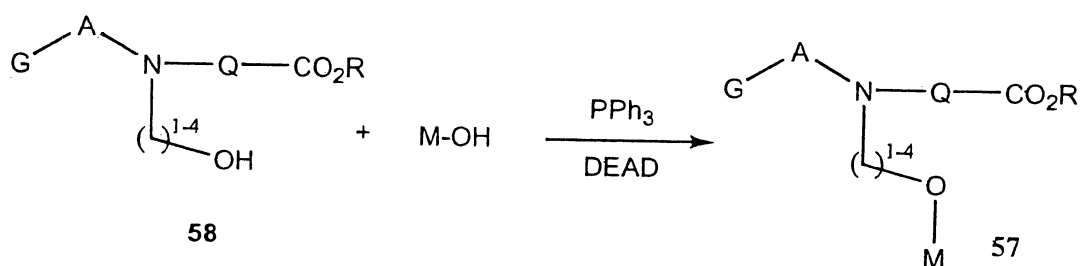


另一選擇係如流程 11 所述製備其中 B 係 N 的式 I 之特定的化合物。以那些熟悉本技藝的人熟知的方法，使用流程 1 及 2 所述之方法製備式 58 之醇原料。以一般熟悉本技藝的人認知在這些特定的醇之合成作用中可能需要保護基。將中間物 58 使用 Mitsunobu 偶合條件 (參考 O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981 的評論) 與各種芳基醇 (M 係如以上的定義) 偶合。典型係在惰性溶劑中 (如二氯甲烷或四氫呋喃) 及在約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下加入偶合劑

(98)

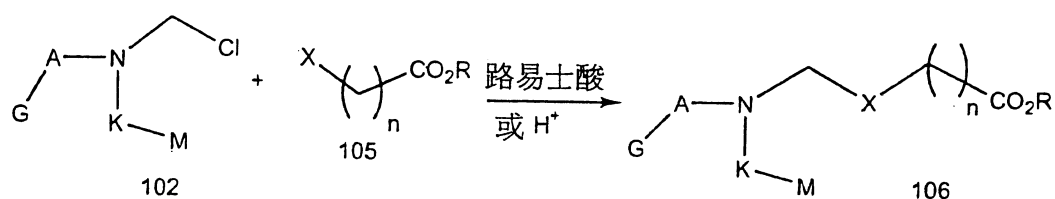
(如三苯磷及偶氮二羧酸二乙酯或偶氮二羧酸二異丙酯)  
，完成偶合。若必要時，以後續的水解作用產生對應的酸。

流程 11



另一選擇係如流程 12 所述製備其中 B 係 N 的式 I 之特定的化合物。將式 102 化合物在路易士酸（如四氯化鈦）或無機酸（如氫氟酸）的存在下加入式 105 化合物中（其中 X 係如以上為式 I 化合物之定義）。若必要時，可將式 106 化合物以水解作用或去保護作用轉化成對應的酸。

流程 12

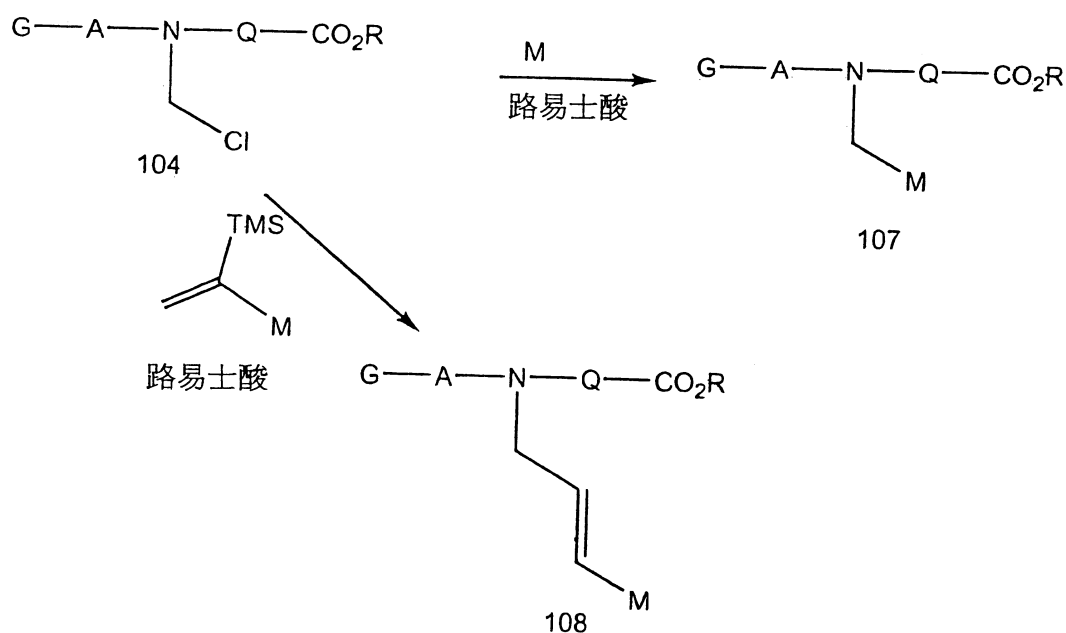


另一選擇係如流程 13 所述製備其中 B 係 N 的式 I 之特定的化合物。將式 104 之氯甲基化合物在路易士酸（如四氯化鈦）或無機酸（如氫氟酸）的存在下在質子惰性溶

(99)

劑中（如氯仿）及在約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下以適當取代之芳族環系統 M（如 4-乙氧基苯或噻吩）處理，產生式 107 化合物，接著可將其如上述方式水解或去保護，產生對應的羧酸。另一選擇係可將式 104 之氯甲基化合物在質子惰性溶劑中（如二氯甲烷）及在約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $50^{\circ}\text{C}$  之溫度下以路易士酸（如四氯化鈦）及適當取代之乙烯基甲矽烷處理，得到式 108 化合物。若必要時，接著可將式 108 化合物如上述方式水解或去保護，產生對應的羧酸。若必要時，可以使用流程 7 所述之條件完成雙鍵之還原作用。

流程 13

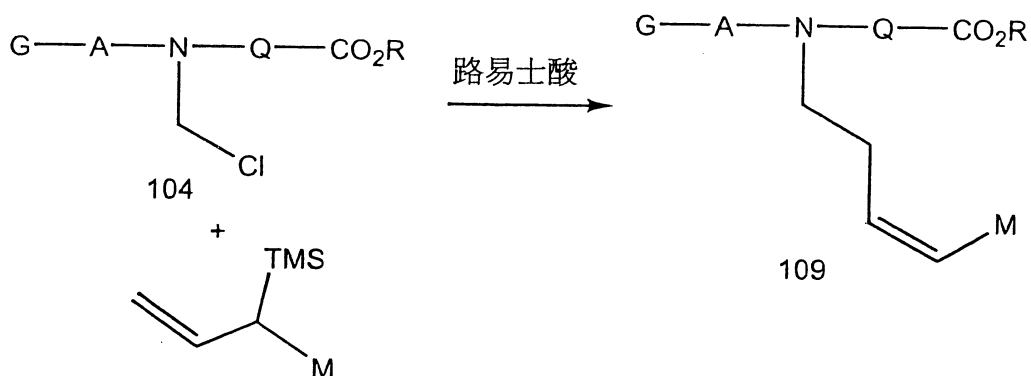


另一選擇係如流程 14 所述製備其中 B 係 N 的式 I 之特定的化合物。將式 104 之氯甲基化合物在質子惰性溶劑中（如氯仿）及在約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $80^{\circ}\text{C}$  之溫度下以路易士酸（如四氯化鈦）及適當取代之烯丙基甲矽烷處理，得到式

(100)

109 化合物，接著可將其如上述方式水解或去保護，供應對應的羧酸。

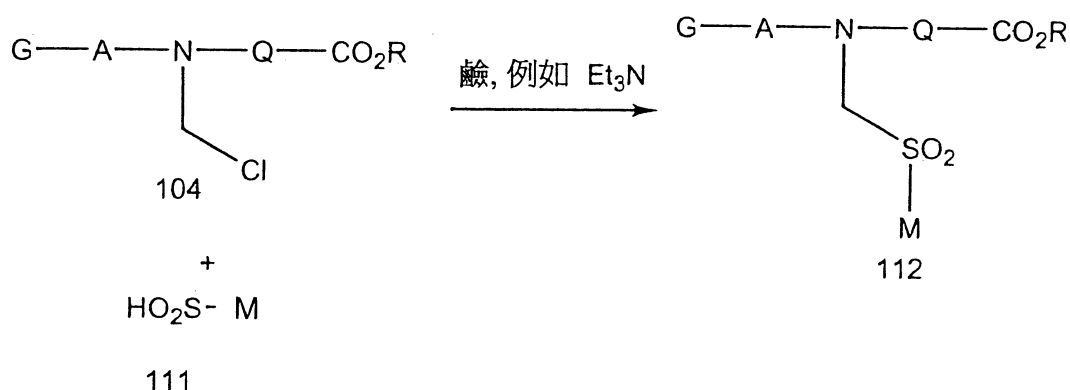
流程 14



另一選擇係如流程 15 所述製備其中 B 係 N 的式 I 之特定的化合物。將式 104 之氯甲基化合物在鹼的存在下（如三乙胺）在質子惰性溶劑中（如氯仿）及在約  $-30^\circ\text{C}$  至約  $50^\circ\text{C}$  之溫度下以式 111 之亞磺酸處理，得到式 112 化合物，接著可將其如上述方式水解或去保護，供應對應的酸。

(101)

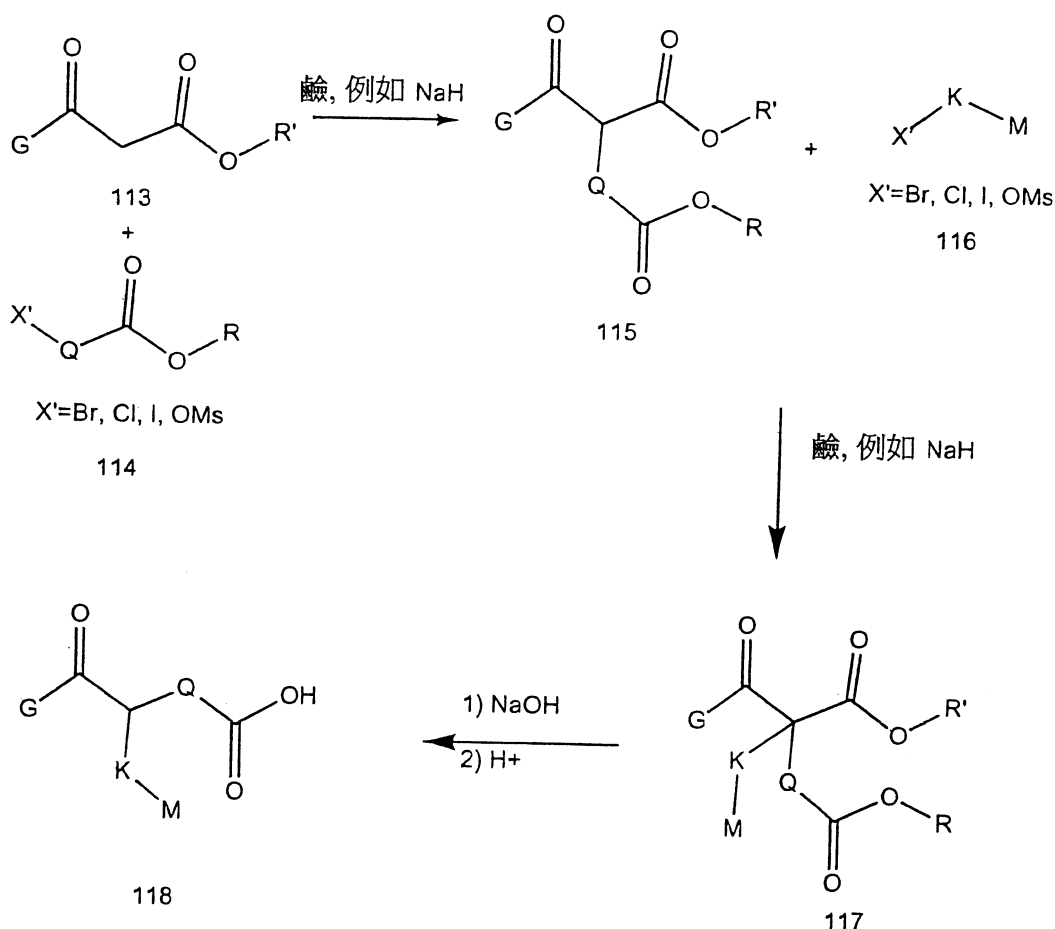
## 流程 15



可以流程 16 製備其中 B 係 C (H) 及 Q、G、M 及 K 係如以上的發明內容所述之式 I 化合物。將式 113 之  $\beta$ -酮基酯接著以式 114 化合物烷基化，形成式 115 化合物，接著以式 116 化合物烷基化，得到式 117 化合物 (J. Med. Chem. 26, 1993, p335-41)。可在適合的溶劑中 (如 DMF、THF、醚或苯) 使用適當的鹼 (如氫化鈉、LDA 或碳酸鉀) 在約  $-78^\circ\text{C}$  至約  $80^\circ\text{C}$  之溫度下進行烷基化作用。將所得式 117 之經二取代之酮基酯水解及脫羧基化，其係使用水性鹼 (如氫氧化鈉) 水解酯及接著以酸性中止劑 (如水性氫氯酸) 完成脫羧基化作用，得到對應的式 118 化合物。

(102)

## 流程 16



另一選擇係可以流程 17 製備其中 B 係 C (H) 及 Q、G、M 及 K 係如以上的發明內容所述之式 I 化合物。以式 119 之丙二酸酯衍生物連續的烷基化作用提供式 121 之經二烷基化之化合物。在乙醇中及在約 -20℃ 至約 50℃ 之溫度下以強酸 (如 TFA 或 HCl) 處理的酯之去保護作用得到式 122 之脫羧基化產物。使用亞硫醯氨或草醯氨在質子惰性溶劑中及在約 -78℃ 至約 50℃ 之溫度下使酸成為醯基氨，或使用甲氧基甲基胺在適合的偶合劑的存在下 (如 DCC 或 DEC) 在質子惰性溶劑中及在約 -30℃ 至約 50℃ 之溫度下使酸成為威瑞伯 (Weinreb) 醯胺之轉化作用提供

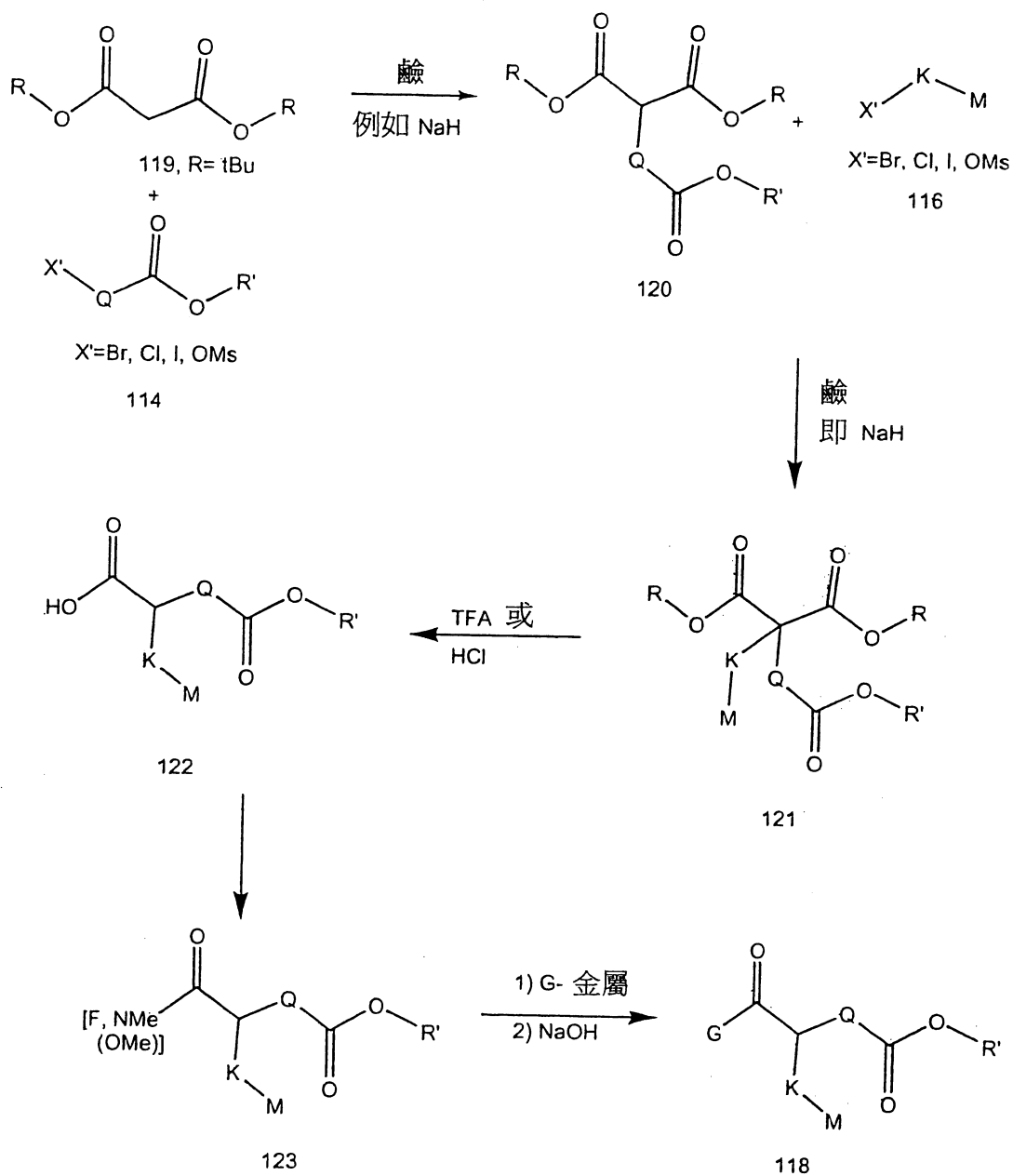
(103)

式 123 化合物。式 123 化合物係適合於加入各種有機金屬物種（例如，格利雅試劑及有機鎘試劑）之基質，在末端酯的水解作用之後提供式 118 之酮基酸化合物。

另一選擇係可以使用先前流程 7-11 所述之方法製備式 118 化合物，其中將其中一個或兩個側鏈在附著於烷醯基片段之後進一步官能化。

(104)

## 流程 17



## 製備作用

## 胺、醯胺及磺醯胺

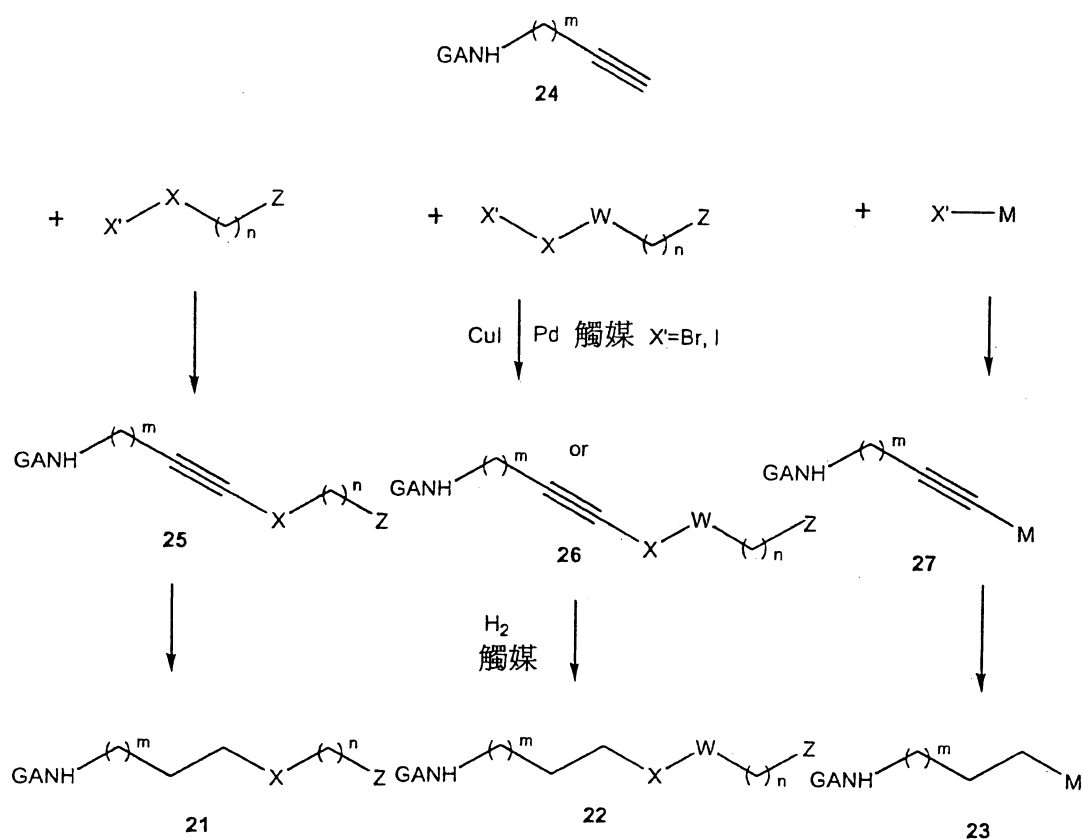
如流程 18 所述製備以式 21、22 及 23 所述之特定的醯胺或磺醯胺，其中  $W$  及  $Z$  係如以上的發明內容所述，以及  $X$  及  $M$  係芳族或飽和環系統。以式 24 之炔基磺醯胺或炔基醯胺與芳族或乙烯基鹵化物（以芳族或乙烯基溴或

(105)

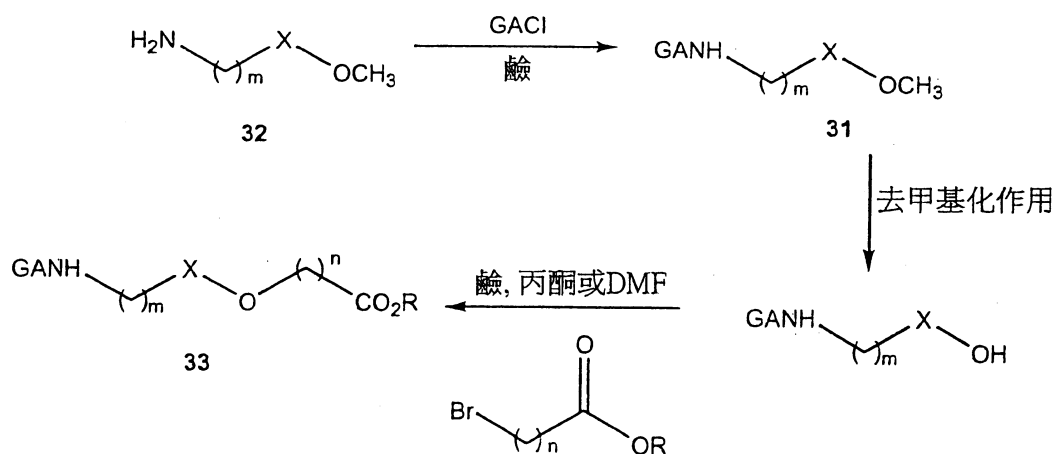
碘，其中 W 及 Z 係如以上的定義，以及 X 及 M 代表芳族環或部份飽和環系統）偶合，製備式 25、26 及 27 之炔基醯胺或磺醯胺。典型係在碘化酮、鈀觸媒（如氯化鈀、雙（三苯膦）二氯化鈀或四個（三苯膦）鈀（0））及胺（如三乙胺、二異丙胺或丁胺）的存在下在質子惰性溶劑中（如乙腈）及在約 0℃ 至約 100℃ 之溫度下完成偶合。將式 25、26 及 27 之炔在鈀或鉑觸媒的存在下在溶劑中（如甲醇、乙醇及/或醋酸乙酯）及在約 0℃ 至約 50℃ 之溫度下經由氫化作用轉化成式 21、22 或 23 之對應的鏈烷。在其中 M 代表部份飽和環系統之情況中，將 M 以氫化作用轉化成完全飽和環系統。另一選擇係將炔使用林德拉（Lindlar）觸媒（Pd-CaCO<sub>3</sub>-PbO）或其它適合的觸媒轉化成順式-鏈烯。如流程 1 及 2 所述之烷基化作用及去保護作用供應式 I 之對應的化合物。

(106)

## 流程 18



## 流程 19

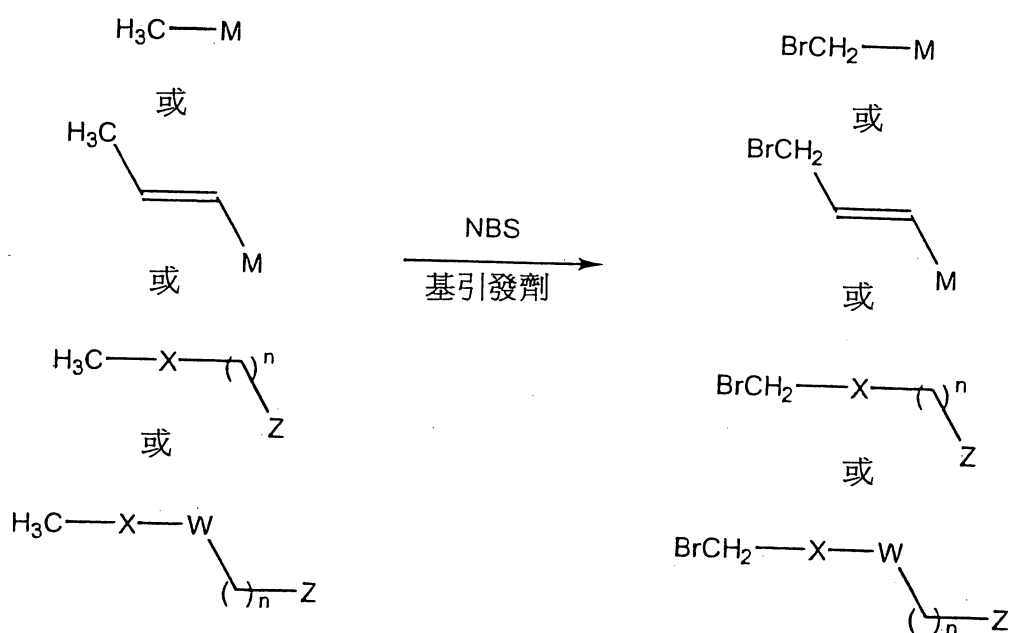


自適合的式 32 之胺（例如，甲氧基芳烷基胺）製備式 33 化合物。式 32 之胺係市售商品或以那些熟悉本技藝的人熟知的方法製得的（例如，參考流程 4）。將式 32 之胺使用例如流程 3 及 4 所述之方法轉化成式 31 之磺醯

(107)

胺或醯胺。將所得式 31 之芳族甲基醚以如三溴化硼、吡錠氫氨酸鹽、溴化氫/醋酸之試劑或其它如 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 所述之試劑去保護。使用溫和的鹼（如碳酸鉀）在質子惰性溶劑中（如二甲基甲醯胺或丙酮）及在約 0℃ 至約 100℃ 之溫度下以溴烷基醚的烷基化作用產生式 33 之醯胺或磺醯胺。

## 流程 20



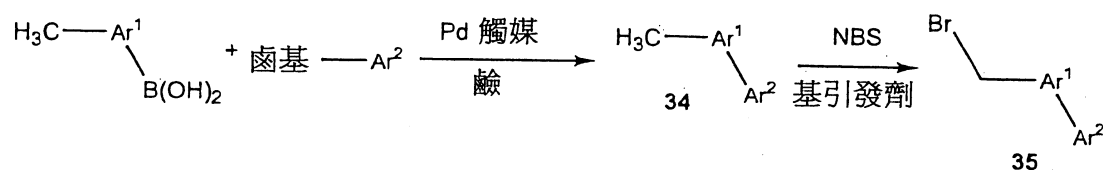
## 烷基化試劑

現有許多方法用於合成在以上步驟中所使用的希望的烷基化試劑，並係那些熟悉本技藝的人知道的試劑（參考 "The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond", Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 及 "The Chemistry of

(108)

Halides, Pseudo-Halides, and Azides”, Eds. S. Patai and Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983)。在流程 20-24 中展示一些實例。如流程 20 所示，可將甲基或烯丙基系基質經由氫化作用轉化成苯甲基或烯丙基溴，其中 M、X、W 及 Z 係如發明內容所述。典型係在基引發劑（如 2,2’-偶氮雙異丁腈（AIBN）或過氧化物，以過氧苯甲醯較佳）的存在下以 N-溴基琥珀醯亞胺（NBS）進行該反應。另一選擇係可以光線引發反應。在惰性溶劑中（如四氯化碳或氯仿）及在約 50℃ 至約 100℃ 之溫度下進行反應。

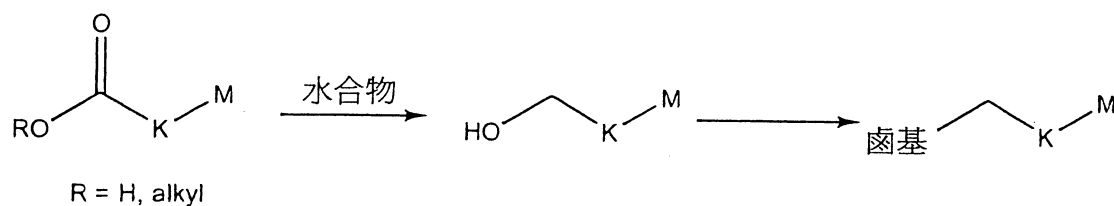
流程 21



流程 21 陳述有用於製備其中 M 代表二芳基或芳基環系基之式 I 化合物的烷基化試劑的合成作用。使用流程 9 所述之條件，以芳基碘或溴或包括乙烯基溴或碘（Ar<sup>2</sup>）與甲基芳基硼酸（Ar<sup>1</sup>）之鈴木型偶合提供式 34 化合物。當使用乙烯基溴或碘時，則可將式 34 化合物還原，產生完全飽和環。典型係在鈀或鉑觸媒的存在下在非質子惰性溶劑中（如甲醇或乙醇）或在四氫呋喃或醋酸乙酯中的氫化作用完成該還原作用。使用如流程 20 所述之試劑及條件，以甲基之鹵化作用提供式 35 之烷基化試劑。

(109)

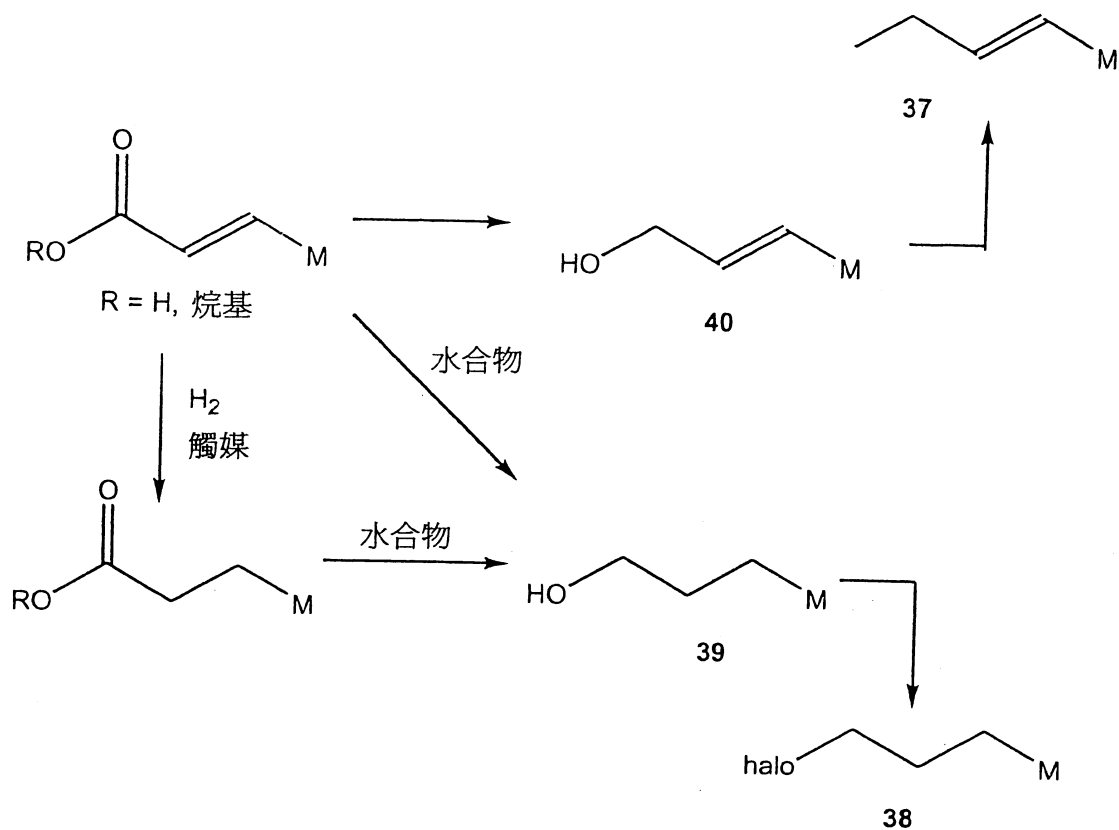
流程 22



另一取得烷基鹵之常見的方法係以醇或醇衍生物之鹵化作用。自市場來源獲得醇或可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法製得的。例如，流程 22 陳述使用如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、甲硼烷-四氫呋喃複合物、甲硼烷-二甲硫複合物之試劑（但不限於此）使羧酸或酯還原成對應的醇。典型係以醇與如氫化氫、亞硫醯氫、五氯化磷、磷醯氫或三苯膦/四氯化碳之試劑製備對應的烷基氫。爲了製備烷基溴，故常將醇以如溴化氫、三溴化磷、三苯膦/溴或羰基二咪唑/烯丙基溴之試劑處理（Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189）。爲了取得烷基碘，故典型係將適當的醇與如三苯膦/碘/咪唑或碘化氫之試劑反應。另一選擇係可將烷基氫轉化成更具反應性之烷基溴或烷基碘，其係藉由與無機鹽（如溴化鈉、溴化鋰、碘化鈉或碘化鉀）在溶劑中（如丙酮或甲乙酮）的反應。可將磺酸烷基酯當作親電子劑使用或可以轉化成烷基碘。自對應的醇使用在惰性溶劑中（如二氯甲烷或二乙醚）的溫和的鹼（如三乙胺或吡啶）及磺醯氫製備磺酸烷基酯。若必要時，以無機鹵化物（如碘化鈉、溴化鈉、碘化鉀、溴化鉀、氫化鋰、溴化鋰等）或四丁基鹵化銨處理磺酸烷基酯，完成成爲鹵化物之轉化作用。

(110)

流程 23

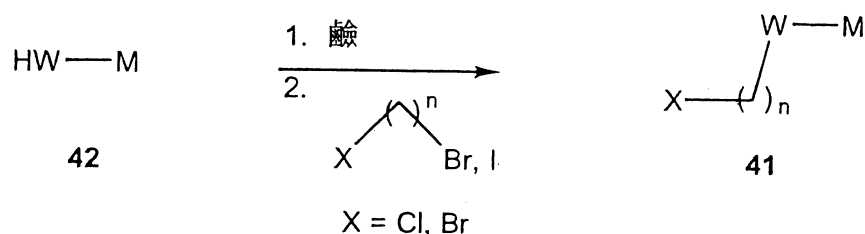


肉桂酸或酯係來自市場來源的市售商品或可如以下轉化成式 37 或 38 之烷基化試劑（參考流程 23）。以典型係在鈀或鉑觸媒的存在下在非質子惰性溶劑中（如甲醇或乙醇）、四氫呋喃或醋酸乙酯中的氫化作用還原肉桂酸或酯衍生物。如流程 22 所述之成為烷基鹵或磺酸烷基酯之還原作用及轉化作用提供式 38 化合物。在必要時，可將肉桂酸或酯直接轉化成式 39 之醇，其係藉由在惰性溶劑中（如四氫呋喃或二乙醚）的如氫化鋰鋁之試劑處理那些肉桂酸或酯。另一選擇係可將肉桂酸或酯使用如氫化鋰鋁/氫化鋁、二異丁基氫化鋁或硼氫化鋁之試劑轉化成式 40 之烯丙基系醇。如流程 22 所述之成為烯丙基鹵或磺酸酯

(111)

之轉化作用提供式 37 化合物。

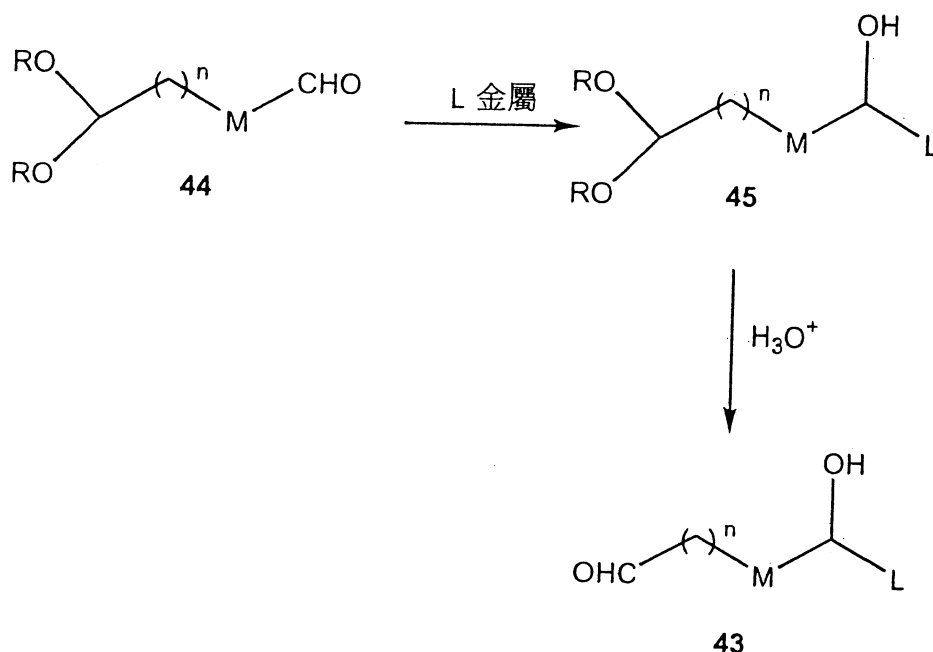
流程 24



在流程 24 中陳述其中 W 及 M 係如以上的發明內容所述之式 41 之烷基化試劑的製備作用。可將式 42 化合物以各種鹼烷基化。鹼的選擇係依據 W 及 M 的性質而定。一些較佳的鹼包括（但不限於此）氫氧化鈉、二異丙基醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鋰、雙（三甲基甲矽烷基）醯胺鉀及特丁醇鉀。以其中一個各種二烷基鹵化物處理所得陰離子，產生希望的式 41 之烷基化試劑。爲了製備其中 W 係氧及 M 係芳族環之化合物，故最好以氫氧化鈉形成烷醇化物陰離子及接著加入二鹵基鏈烷（例如，二溴基鏈烷）。正常係在約 75℃ 至約 125℃ 之水中進行反應。

(112)

流程 25



有用於流程 5 所述之方法的醛係取自市場來源，或可以使用那些熟悉本技藝的人熟知的方法自可取得的中間物製得的（參考”The Chemistry of the Carbonyl Group”, Ed. S. Patai, Interscience, New York (1966-70) 的一般說明）。以流程 25 論證用於製備其中在流程 5 中的  $\text{M}$  包括以羥基取代之烷基的式 43 之羥基醛的方法。以在惰性溶劑中（如四氫呋喃或二乙醚）的有機金屬試劑（ $\text{L 金屬}$ ）（以有機鋰或格利雅試劑較佳）處理二醛（將其中一個醛保護成式 44 之縮醛）（其中  $\text{OR}$  基係在縮醛保護基中慣用的保護基），提供式 45 化合物。以在溫和的酸性條件下（例如，稀釋的氯化氫、Amberlyst-15®樹脂、矽膠或其它如”Protecting Groups in Organic Synthesis”, Second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 所述之試劑）後續的縮醛水解作用提供

(113)

希望的式 43 之羥基醛。

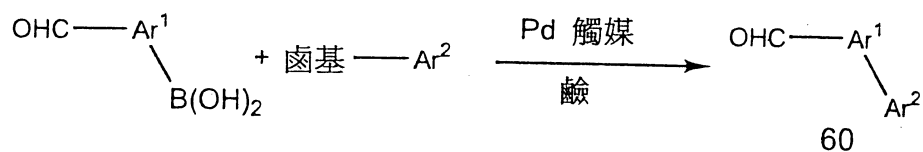
可以使用流程 26-28 所述之方法製備有用於流程 5 所述之方法的醛。例如，如流程 26 所示，可將包括醛之芳基棚酸芳基溴、芳基碘或包括乙烯基溴或碘之環系統使用流程 9 所述之鈴木模式偶合，提供式 60 之醛。

流程 27 說明式 62 之醛的製備作用，其包括經適當保護之酸部份及可用於流程 5 所述之式 42A 化合物之製備作用。以式 61 之腓的選擇性還原作用（參考流程 3-4 之製備作用）提供式 62 之醛。較佳的該還原方法包含以在酸存在下（如甲酸）的鋁-鎳合金（雷尼）加熱腓。可自以各種還原劑（如二異丙基氫化鋁、氯化錫（II）/氯化氫或三乙氧基丙胺酸鋰）處理式 63 之原料腓的方式製備有用於製備式 42 化合物（流程 5）的式 64 之醛。

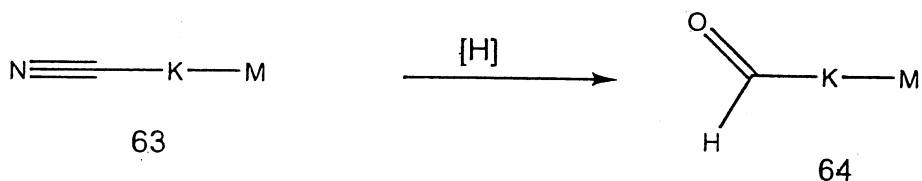
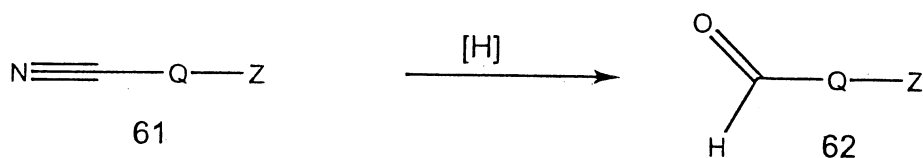
在流程 28 說明式 65 之丙醛的製備方法，並依照 Kang (J. Org. Chem. 1996, 61, 2604) 及 Jeffery (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, 19, 1287) 所述之步驟。將芳基碘或溴與烯丙醇在適合的鈀觸媒（以醋酸鈀較佳）存在下偶合。在適合的極性質子惰性溶劑中（以二甲基甲醯胺）以加入鹼（如碳酸氫鈉）及銨鹽（如四丁基氯化銨）的方式進行反應，並提供式 65 之丙醛。

(114)

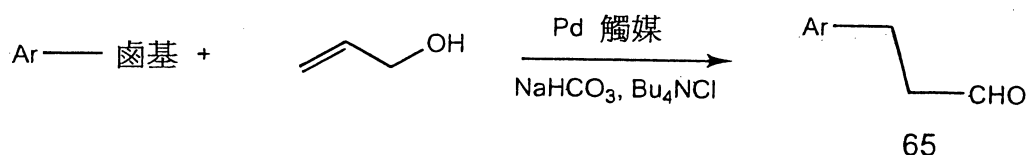
## 流程 26



## 流程 27



## 流程 28

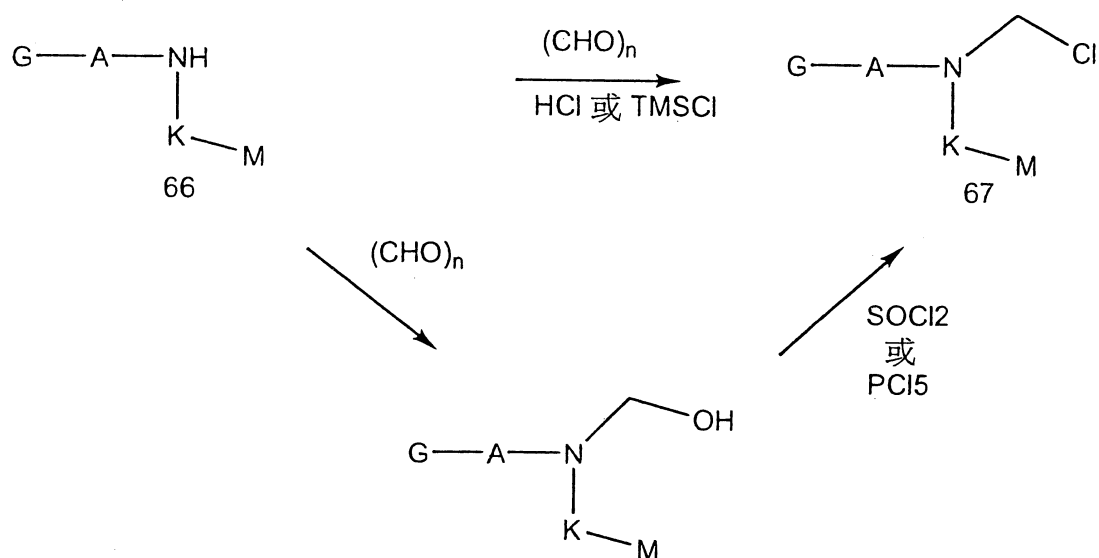


## 氮甲基中間物

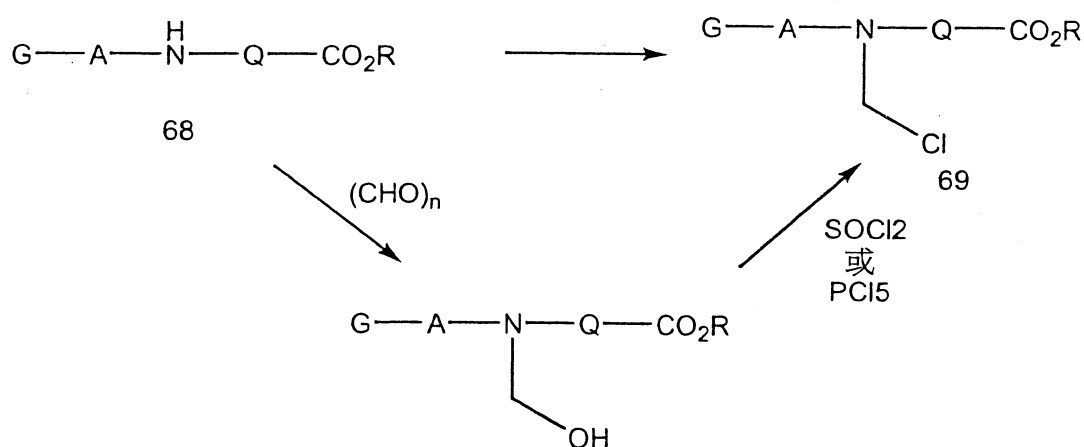
可如流程 29 及 30 所述製備氮甲基中間化合物。通常將適當的式 66 或 68 之磺醯胺或羧醯胺以在惰性有機溶劑中（如二氯甲烷或氯仿）的甲醛同等物（如對甲醛）及以適合的觸媒（如 HCl、氯化鋅或三甲基氯矽烷）在從約 0℃ 至約 60℃ 為範圍之溫度下處理，分別得到式 67 及 69 之氮甲基衍生物。

(115)

流程 29

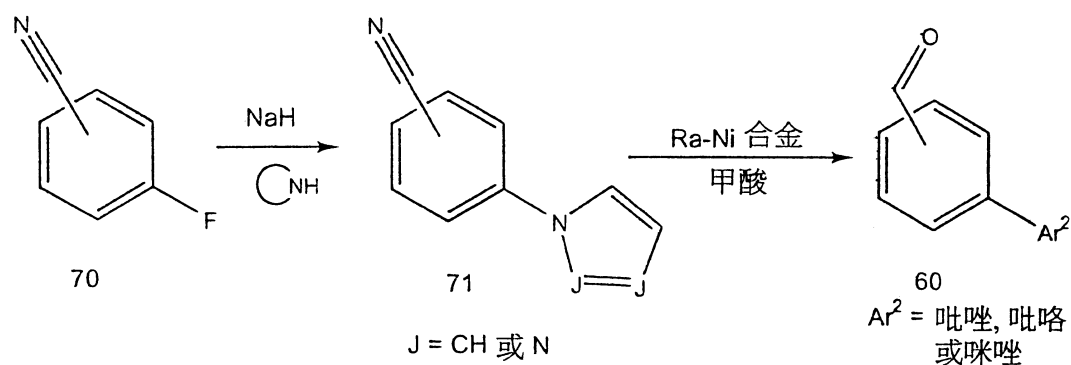


流程 30



流程 31 陳述式 60 之二芳基醛之合成作用。將式 70 之氟基苯甲腈以在適合的溶劑中（以 DMF 較佳）的親電子基（如吡啶或咪唑）加熱，完成氟基的置換作用，產生式 71 中間物。經由在甲酸中的雷尼合金氫化的腈還原作用或以氫化物來源（如二丁基氫化鋁）的氫化作用獲得希望的式 60 之二芳基醛。

(116)



計劃以該申請案中陳述的實例及合成步驟例證本發明特殊的具體實施例，並不是計劃以任何方式限制說明書或申請專利範圍。將所有在該申請案中引用的文件併入本文以供參考。

### 【實施方式】

#### 實例 1

7-（（4-特丁基苯甲基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-庚酸

步驟 A：還原胺基化作用

7-（4-特丁基苯甲基胺基）-庚酸甲酯。將在 20 毫升 MeOH 中以製備作用 1 製備的 7-胺基-庚酸甲酯氫氨酸鹽（1.12 公克，5.9 毫莫耳）、4-特丁基苯醛（0.915 公克，5.65 毫莫耳）及三乙胺（0.83 毫升，5.98 毫莫耳）之溶液在室溫下攪拌 3 小時。在冷卻至 0℃ 之後，加入  $\text{NaBH}_4$ （0.342 公克，9.04 毫莫耳），並將反應在室溫下攪拌 15 分鐘。將混合物以 1：1 之  $\text{NaHCO}_3$ ： $\text{H}_2\text{O}$  中止及在真空中移除 MeOH。將所得殘餘物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋，並將有機溶

(117)

液以水及食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮，供應步驟 A 之標題化合物（1.4 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.08-7.38（m, 4H），3.62（s, 2H），3.29（s, 3H），2.52-2.66（m, 4H），2.25（t, 2H），1.53-1.63（m, 6H），1.25-1.40（m, 6H），0.85（t, 3H）；MS 306（M+1）。

步驟 B：醯胺形成作用

7-（（4-特丁基苯甲基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-庚酸甲酯。將在 3 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中以實例 1，步驟 A 製備的 7-（4-丁基苯甲基胺基）-庚酸甲酯（0.10 公克，0.33 毫莫耳）、N,N-二異丙基乙胺（0.85 公克，0.66 毫莫耳）及以製備作用 2 製備的吡啶-3-磺醯氯氫氯酸鹽（0.070 公克，0.33 毫莫耳）之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋，並將有機溶液以水及食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮。將產物在矽膠上以閃蒸色層分離法（10% EtOAc/己烷至 30% EtOAc/己烷）純化，供應步驟 B 之標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  9.01（s, 1H），8.75（d, 1H），8.04（d, 1H），7.41（dd, 1H），7.23（m, 4H），4.30（s, 2H），3.62（s, 3H），3.08（t, 2H），2.55（t, 2H），2.19（t, 2H），1.10-1.58（m, 12H），0.87（t, 3H）；MS 447（M+1）。

步驟 C：酯水解作用

(118)

7- ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -庚酸。將在 2 毫升 MeOH 及 0.5 毫升之 2 當量 NaOH 中以實例 1，步驟 B 製備的 7- ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -庚酸甲酯 ( 0.040 公克，0.158 毫莫耳 ) 之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物以 2 當量 HCl 中止及以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀釋。將有機層以 1 當量 HCl 及水清洗，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將產物在矽膠上以閃蒸色層分離法 ( 2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) 純化，供應標題化合物 ( 42 毫克 ) 。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.09 ( s, 1H ) , 8.77 ( d, 1H ) , 8.08 ( d, 1H ) , 7.48 ( dd, 1H ) , 7.09 ( m, 4H ) , 4.32 ( s, 2H ) , 3.12 ( s, 2H ) , 2.55 ( t, 2H ) , 2.25 ( t, 2H ) , 1.12-1.58 ( m, 12H ) , 0.88 ( t, 3H ) ; MS 431 ( M-1 )  
 。

#### 實例 1a-1an

以類似於實例 1 法的方式，以各種如註解之反應時間、溫度及試劑自適當的原料製備實例 1a-1an。

#### 實例 1a

7- ( 苯磺醯基 - ( 4-丁基苯甲基 ) -胺基 ) -庚酸

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 7.83 ( d, 2H ) , 7.51-7.59 ( m, 3H ) , 7.11 ( m, 4H ) , 4.28 ( s, 2H ) , 3.07 ( t, 2H ) , 2.57 ( t, 2H ) , 2.24 ( t, 2H ) , 1.51-1.59 ( m, 2H ) ,

(119)

1.44-1.49 ( m, 2H ) , 1.27-1.35 ( m, 4H ) , 1.08-1.15 ( m, 4H ) , 0.91 ( t, 3H ) ; MS 430 ( M-1 ) 。

## 實例 1b

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.93 ( s, 1H ) , 8.66 ( s, 1H ) , 7.96 ( d, 1H ) , 7.39 ( d, 1H ) , 7.01-7.37 ( m, 9H ) , 6.77 ( s, 1H ) , 4.56 ( s, 2H ) , 4.41 ( s, 2H ) , 3.66 ( s, 3H ) , 3.52 ( s, 2H ) ; MS 448 ( M-1 ) 。

## 實例 1c

( 3- ( ( ( 5-苯基呋喃-2-基甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.02 ( d, 1H ) , 7.22-7.34 ( m, 12H ) , 6.42 ( d, 1H ) , 6.17 ( d, 1H ) , 4.45 ( s, 2H ) , 4.40 ( s, 2H ) , 3.60 ( s, 2H ) ; MS 461 ( M-1 ) 。

## 實例 1d

( 3- ( ( ( 5-苯甲基吡啶-2-基甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 A : 在室溫下 3.5 小時之反應溫度。 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.97 ( s, 1H ) , 8.71 ( d, 1H ) , 8.15 ( s, 1H ) , 7.98 ( d, 1H ) , 7.44 ( d, 1H ) , 7.04-7.34 ( m,

(120)

10H) , 4.54 ( s, 2H ) , 4.43 ( s, 2H ) , 3.87 ( s, 2H ) ,  
3.50 ( s, 2H ) ; MS 486 ( M-1 ) 。

## 實例 1e

( 3- ( ( ( 4-苯乙硫基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 A : 在室溫下 4 小時之反應溫度。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.00 ( d, 1H ) , 7.50 ( bs, 1H ) , 6.90-7.38 ( m, 15H ) , 4.31 ( s, 4H ) , 3.49 ( s, 2H ) , 3.11 ( t, 2H ) , 2.87 ( t, 2H ) ; MS 531 ( M-1 ) 。

## 實例 1f

( 3- ( ( ( 3-羥基-4-丙氧基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 A : 在室溫下 3.5 小時之反應溫度。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.95 ( s, 1H ) , 8.72 ( s, 1H ) , 7.98 ( d, 1H ) , 7.37 ( m, 1H ) , 7.13-7.23 ( m, 2H ) , 6.94-7.00 ( m, 2H ) , 6.55-6.68 ( m, 3H ) , 4.55 ( s, 2H ) , 4.31 ( s, 2H ) , 3.95 ( t, 2H ) , 3.52 ( s, 2H ) , 1.78 ( m, 2H ) , 0.99 ( t, 3H ) 。

## 實例 1g

( 3- ( ( ( 4-戊基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

(121)

步驟 A：在室溫下 3.5 小時之反應溫度。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 6H), 4.35 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.88 (t, 3H); MS 465 (M-1)。

## 實例 1h

(3-((4-甲基胺甲醯基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 A：在室溫下 3.5 小時之反應溫度。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.53-7.64 (m, 3H), 6.91-7.26 (m, 6H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS 488 (M-1)。

## 實例 1i

(3-((4-異丙氧基苯甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 A：在室溫下 3.5 小時之反應溫度。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.94-7.25 (m, 6H), 6.72 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 1.29 (t, 6H); MS 453 (M-1)。

(122)

## 實例 1j

(3-((4-氨基噻吩-2-基甲基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 A：在室溫下 3.5 小時之反應溫度。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS 435 (M-1)。

## 實例 1k

(3-((4-丁基苯甲基)-(4-硝基苯磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 6H), 4.32 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); MS 495 (M-1)。

## 實例 1l

(3-((4-丁基苯甲基)-(4-氰基苯磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, 1H), 7.67-7.84 (m, 3H), 6.89-7.24 (m, 8H), 4.46 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H),

(123)

2.55 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.89 (t, 3H); MS 475 (M-1)。

實例 1m

(3-((4-丁基苯基)-(3-氟基苯磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.92-7.24 (m, 10H), 4.29 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (m, 3H); MS 468 (M-1)。

實例 1n

(3-((4-丁基苯基)-(5-吡啶-2-基噻吩-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 6H), 6.94-7.16 (m, 6H), 4.29 (d, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 533 (M-1)。

實例 1o

(3-((4-丁基苯基)-(甲苯-4-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。 $^1\text{H}$  NMR

(124)

( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.71 ( d, 2H ) , 7.24-7.29 ( m, 2H ) , 7.11-7.19 ( m, 2H ) , 6.87-7.01 ( m, 2H ) , 4.26 ( d, 4H ) , 3.52 ( s, 2H ) , 2.55 ( m, 2H ) , 2.43 ( s, 3H ) , 1.54 ( m, 2H ) , 1.32 ( m, 2H ) , 0.91 ( t, 3H ) ; MS 464 ( M-1 )

## 實例 1p

( 3- ( ( ( 2,3-二氫苯並 [ 1,4 ] 二氧己環 -6-基甲基 ) - ( 吡啶 -3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.98 ( s, 1H ) , 8.76 ( s, 1H ) , 8.02 ( d, 1H ) , 7.40 ( m, 1H ) , 7.14-7.26 ( m, 2H ) , 7.02 ( d, 1H ) , 6.96 ( s, 1H ) , 6.72 ( d, 1H ) , 6.59 ( m, 2H ) , 4.35 ( s, 2H ) , 4.25 ( s, 2H ) , 4.20 ( s, 4H ) , 3.55 ( s, 2H ) ; MS 453 ( M-1 ) 。

## 實例 1q

( 3- ( ( 苯并呋喃 -2-基甲基 - ( 吡啶 -3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9.05 ( s, 1H ) , 8.66 ( s, 1H ) , 8.04 ( d, 1H ) , 7.11-7.42 ( m, 9H ) , 6.44 ( s, 1H ) , 4.45 ( s, 1H ) , 4.39 ( s, 1H ) , 3.59 ( s, 1H ) ; MS 435 ( M-1 ) 。

## 實例 1r

(125)

( 3- ( ( ( 4-丁基苯甲基 ) - ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.58 ( s, 1H ) , 7.28 ( s, 1H ) , 6.99-7.26 ( m, 8H ) , 4.33 ( d, 4H ) , 3.65 ( s, 3H ) , 3.52 ( s, 2H ) , 2.54 ( t, 2H ) , 1.54 ( m, 2H ) , 1.32 ( m, 2H ) , 0.91 ( t, 3H ) ; MS 454 ( M-1 ) 。

## 實例 1s

( 3- ( ( ( 4-咪唑-1-基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9.45 ( m, 1H ) , 9.44 ( s, 1H ) , 9.03 ( m, 1H ) , 8.91 ( d, 1H ) , 8.19 ( t, 1H ) , 8.04 ( m, 1H ) , 7.77 ( s, 1H ) , 7.61 ( d, 2H ) , 7.53 ( d, 2H ) , 7.11 ( m, 4H ) , 4.70 ( s, 2H ) , 4.51 ( s, 2H ) , 3.33 ( s, 2H ) ; MS 461 ( M-1 ) 。

## 實例 1t

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-嘧啶-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9.10 ( s, 1H ) , 8.80 ( m, 3H ) , 8.14 ( d, 1H ) , 8.02 ( d, 2H ) , 7.47 ( m, 1H ) , 7.06-7.25 ( m, 6H ) , 6.83 ( s, 1H ) , 4.40 ( s, 2H ) , 4.33 ( s, 2H ) , 3.41 ( s, 2H ) ; MS 473 ( M-1 ) 。

(126)

## 實例 1u

(3-((吡啶-3-磺醯基)-(4-噻唑-2-基苯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 2H)。

## 實例 1v

(3-((1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-(4-噻唑-2-基苯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 2H); MS 483 (M-1)。

## 實例 1w

(3-((4-二甲基胺基苯基)-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 A：在室溫下 4 小時之反應溫度。步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 6.93-6.99

(127)

( m, 7H ) , 6.65 ( d, 2H ) , 5.36 ( s, 2H ) , 4.32 ( s, 2H ) ,  
4.27 ( s, 2H ) , 2.89 ( s, 6H ) ; MS 438 ( M-1 ) 。

## 實例 1x

( 3- ( ( ( 4-環己基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 8.95 ( s, 1H ) , 8.73 ( d, 1H ) , 8.00 ( d, 1H ) , 7.39 ( m, 1H ) , 7.17 ( t, 1H ) , 7.13 ( d, 2H ) , 7.08 ( d, 2H ) , 6.81 ( d, 1H ) , 6.73 ( d, 1H ) , 6.61 ( s, 1H ) , 4.54 ( s, 2H ) , 4.34 ( s, 4H ) , 2.43 ( m, 1H ) , 1.81 ( d, 4H ) , 1.37 ( t, 4H ) , 1.23 ( m, 1H ) ; MS 495 ( M+1 ) , 493 ( M-1 ) 。

## 實例 1y

( 3- ( ( ( 2- ( 3,5-二氯基苯氧基 ) -乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.07 ( s, 1H ) , 8.78 ( d, 1H ) , 8.12 ( d, 1H ) , 7.47 ( m, 1H ) , 7.25 ( m, 1H ) , 6.82-6.91 ( m, 4H ) , 6.53 ( s, 2H ) , 4.61 ( s, 2H ) , 4.47 ( s, 2H ) , 3.91 ( t, 2H ) , 3.54 ( t, 2H ) ; MS 511 ( M+1 ) , 509 ( M-1 ) 。

(128)

## 實例 1z

(3-( ( (4-二甲基胺基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) -胺基) -甲基) -苯氧基) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.91 (s, 6H); MS 456 (M+1), 454 (M-1)。

## 實例 1aa

(3-( ( (4-特丁基苯甲基) - (吡啶-3-磺醯基) -胺基) -甲基) -苯氧基) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 1.27 (s, 9H); MS 496 (M+1), 467 (M-1)。

## 實例 1ab

(3-( ( (3-(3-氯苯基) -丙基) - (吡啶-3-磺醯基) -胺基) -甲基) -苯氧基) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR

(129)

( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  8.98 ( s, 1H ) , 8.77 ( d, 1H ) , 8.07 ( d, 1H ) , 7.48 ( m, 1H ) , 7.21 ( m, 2H ) , 6.91 ( s, 1H ) , 6.86 ( m, 3H ) , 6.78 ( s, 1H ) , 4.61 ( s, 2H ) , 4.31 ( s, 2H ) , 3.15 ( t, 2H ) , 2.43 ( t, 2H ) , 1.68 ( m, 2H ) ; MS 475 ( M+1 ) , 473 ( M-1 ) 。

## 實例 1ac

( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  7.66 ( s, 1H ) , 7.08-7.31 ( m, 6H ) , 6.70-6.78 ( m, 3H ) , 4.54 ( s, 2H ) , 4.35 ( s, 4H ) , 3.68 ( s, 3H ) , 1.27 ( s, 9H ) ; MS 469.9 ( M-1 ) 。

## 實例 1ad

( 3- ( ( ( 4-環己基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  8.98 ( bs, 1H ) , 8.75 ( bs, 1H ) , 7.98 ( d, 1H ) , 7.39 ( bs, 1H ) , 6.97-7.25 ( m, 8H ) , 4.36 ( d, 4H ) , 3.54 ( s, 2H ) , 2.44 ( s, 1H ) , 1.72-1.82 ( m, 4H ) , 1.24-1.36 ( m, 5H ) ; MS 476.9 ( M-1 ) 。

## 實例 1ae

(130)

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) - ( 4-苯氧基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 7.52 ( s, 1H ) , 7.06-7.37 ( m, 10H ) , 6.94 ( d, 2H ) , 6.83 ( d, 2H ) , 4.38 ( s, 4H ) , 3.71 ( s, 3H ) , 1.72-1.82 ( m, 4H ) , 3.56 ( s, 2H ) ; MS 490 ( M-1 ) 。

## 實例 1af

( 3- ( ( ( 4-苯氧基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.00 ( bs, 1H ) , 8.76 ( bs, 1H ) , 8.04 ( d, 1H ) , 7.41 ( t, 1H ) , 7.35 ( m, 1H ) , 6.86-7.32 ( m, 10H ) , 6.84 ( d, 2H ) , 4.37 ( d, 4H ) , 3.54 ( s, 2H ) ; MS 487 ( M-1 ) 。

## 實例 1ag

( 3- ( ( ( 4- ( 2-氧基吡咯烷-1-基 ) -苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.06 ( bs, 1H ) , 8.80 ( bs, 1H ) , 8.14 ( m, 1H ) , 7.47 ( m, 1H ) , 6.96-7.26 ( m, 7H ) , 4.28 ( m, 4H ) , 3.78 ( m, 2H ) , 3.35 ( m, 2H ) , 2.59 ( m, 2H ) , 2.11 ( m, 2H ) ; MS 478 ( M-1 ) 。

(131)

## 實例 1ah

(3-((苯並[1,3]二氧己環-5-基甲基-(吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (s, 2H); MS 439 (M-1)。

## 實例 1ai

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-(4-嘧啶-5-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

步驟 B：以三乙胺置換 N,N-二異丙基乙胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.05-7.54 (m, 11H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); MS 476 (M-1)。

## 實例 1aj

(3-(((吡啶-3-磺醯基)-(4-嘧啶-5-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯基)-醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.05-7.16 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.45

(132)

(s, 2H)。

## 實例 1ak

(3-( ( (4-吡啶-2-基苯基) - (吡啶-3-磺醯基) -胺基) -甲基) -苯基) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H)。

## 實例 1al

(3-( ( (1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基) - (4-嘧啶-2-基苯基) -胺基) -甲基) -苯基) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22-7.03 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (s, 2H); MS 476 (M-1)。

## 實例 1am

(3-( ( (4-丁基苯基) -苯基甲烷磺醯基胺基) -甲基) -苯基) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-6.96 (m, 13H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.62 (s,

(133)

2H) , 2.60 ( t, 2H ) , 1.58 ( m, 2H ) , 1.33 ( m, 2H ) , 0.91 ( t, 3H ) ; MS 464 ( M-1 ) 。

## 實例 1an

5- ( 3- ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-噻唑-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

步驟 A：以 N,N-二異丙基乙胺置換三乙胺。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.18 ( d, 1H ) , 8.82 ( d, 1H ) , 8.05 ( d, 1H ) , 7.73-7.20 ( m, 8H ) , 6.60 ( d, 1H ) , 4.35 ( s, 2H ) , 3.22 ( t, 2H ) , 2.70 ( t, 2H ) , 1.85-1.70 ( m, 2H ) 。

## 實例 2

( 3- ( ( ( 2- ( 3-氯基苯氧基 ) -乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 A：烷基化作用

( 3- ( ( ( 2- ( 3-氯基苯氧基 ) -乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸甲酯。將 ( 3- ( ( 吡啶-3-磺醯基胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸甲酯 ( 來自製備作用 14, 0.096 公克, 0.333 毫莫耳 ) 在 0℃ 下加入在 2 毫升 DMF 中的氫化鈉 ( 在礦物油中的 60%, 0.016 公克, 0.3996 毫莫耳 ) 之溶液中, 並將反應在室溫下攪拌 30 分鐘。在冷卻至 0℃ 之後, 加入 1- ( 2-溴基乙氧基 ) -3-氯基苯 ( 來自製備作用 29, 0.094 公克, 0.399 毫莫耳 ) , 並

(134)

將反應在室溫下攪拌隔夜。在真空中移除 DMF。將殘餘物以 EtOAc 稀釋，並將有機溶液以水及食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮。將產物在矽膠上以閃蒸色層分離法（0.5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）純化，供應步驟 A 之標題化合物（0.025 公克）。MS 475（ $M+1$ ）。

#### 步驟 B：酯水解作用

（3-（（（2-（3-氨基苯氧基）-乙基）-（吡啶-3-磺醯基）-胺基）-甲基）-苯基）-醋酸。將在 2 毫升 MeOH 及 0.5 毫升之 2 當量 NaOH 中的實例 2，步驟 A 的化合物（0.025 公克，0.053 毫莫耳）之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物以 2 當量 HCl 中止及以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋。將有機層以 1 當量 HCl 及水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮。將產物在矽膠上以閃蒸色層分離法（2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）純化，供應標題化合物（20 毫克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  9.05（s, 1H），8.77（d, 1H），8.11（d, 1H），7.43（m, 1H），7.08-7.27（m, 5H），6.89（d, 1H），6.62（s, 1H），6.55（d, 1H），4.51（s, 2H），3.95（t, 2H），3.59（s, 4H）；MS 495（ $M-2$ ）。

#### 實例 2a-2c

以類似於實例 2 法的方式，自適當的原料製備實例

(135)

2a-2c。

## 實例 2a

反式 - ( 3 - ( ( 3 - ( 3,5-二氯苯基 ) - 烯丙基 ) - ( 吡啶 -3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 甲基 ) - 苯基 ) - 醋酸

$^1\text{H NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9.08 ( bs, 1H ) , 8.81 ( bs, 1H ) , 8.11 ( d, 1H ) , 7.48 ( bs, 1H ) , 7.12-7.28 ( m, 4H ) , 6.98 ( s, 2H ) , 6.19 ( d, 1H ) , 5.86 ( m, 1H ) , 4.38 ( s, 2H ) , 3.93 ( d, 2H ) , 3.58 ( s, 2H ) 。

## 實例 2b

( 3 - ( ( 2 - ( 3,5-二氯基苯氧基 ) - 乙基 ) - ( 吡啶 -3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 甲基 ) - 苯基 ) - 醋酸

$^1\text{H NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.96 ( bs, 1H ) , 8.70 ( bs, 1H ) , 8.04 ( d, 1H ) , 7.41 ( m, 1H ) , 7.24-7.09 ( m, 4H ) , 6.86 ( s, 1H ) , 6.47 ( s, 2H ) , 4.44 ( s, 2H ) , 3.86 ( m, 2H ) , 3.49 ( s, 2H ) , 3.31 ( m, 2H ) 。

## 實例 2c

( 3 - ( ( 4 - ( 1-羥己基 ) - 苯甲基 ) - ( 吡啶 -3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 甲基 ) - 苯基 ) - 醋酸

$^1\text{H NMR}$  ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.91 ( bs, 1H ) , 8.72 ( bs, 1H ) , 8.03 ( d, 1H ) , 7.40 ( bs, 1H ) , 7.16-6.99 ( m, 7H ) , 6.81 ( s, 1H ) , 4.57 ( t, 1H ) , 4.29 ( s, 4H ) , 3.43

(136)

( m, 2H ) , 1.70 ( m, 1H ) , 1.61 ( m, 1H ) , 1.32-1.16 ( m, 8H ) , 0.82 ( t, 3H ) 。

## 實例 3

5- ( 3- ( ( 2-苯甲硫基乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

步驟 A：還原胺基化作用

5- ( 3- ( 2-苯甲硫基乙基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。以類似於實例 1，步驟 A 法的方式進行步驟 A。

步驟 B：醯胺形成作用

5- ( 3- ( ( 2-苯甲硫基乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。以類似於實例 1，步驟 B 法的方式進行步驟 B，除了使用三乙胺代替 N,N-二異丙基乙胺之外。

步驟 C：酯水解作用

5- ( 3- ( ( 2-苯甲硫基乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸 • TFA。將在 1 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中以實例 3，步驟 B 製備的 5- ( 3- ( ( 2-苯甲硫基乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯 ( 0.038 公克 ) 之溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並加入 1 毫升 TFA。將混合物溫熱至室溫及攪拌 1 小時。以蒸發移除  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及 TFA，與加入的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  共沸產生標題化合物 ( 46.3 毫克

(137)

) 。 MS 475 ( M-1 ) 。

以類似於實例 3 法的方式，以其註明的變異物自適當的原料製備實例 3a-3i。

### 實例 3a

5- ( 3- ( ( 2- ( 3-氨基苯硫基 ) -乙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  8.93 ( s, 1H ) , 8.78 ( d, 1H ) , 8.21 ( d, 1H ) , 7.64 ( m, 1H ) , 7.57 ( s, 1H ) , 7.35 ( s, 1H ) , 7.19-7.28 ( m, 3H ) , 6.87 ( s, 1H ) , 3.16-3.35 ( m, 6H ) , 2.87 ( t, 2H ) , 1.89 ( t, 2H ) ; MS 497, 499 ( M+ ) 。

### 實例 3b

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-噻唑-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • 2TFA

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  9.40 ( bs, 1H ) , 8.98 ( s, 1H ) , 8.84 ( s, 1H ) , 8.28 ( m, 1H ) , 8.10 ( s, 1H ) , 7.78 ( m, 2H ) , 7.68 ( m, 1H ) , 7.51 ( s, 1H ) , 7.24 ( m, 3H ) , 7.12 ( t, 1H ) , 6.77 ( m, 1H ) , 6.48 ( s, 1H ) , 4.53 ( s, 2H ) , 4.45 ( s, 2H ) , 4.34 ( s, 2H ) ; MS 494 ( M-1 ) 。

### 實例 3c

(138)

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-嘧啶-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • 2HCl

在 2 等量之 1 當量 HCl 中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成 HCl 鹽。<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD )  $\delta$  9.00 ( d, 2H ), 8.78 ( d, 1H ), 8.25 ( d, 2H ), 8.08 ( t, 1H ), 7.60 ( t, 1H ), 7.42 ( m, 3H ), 7.11 ( m, 1H ), 6.81 ( d, 1H ), 6.72 ( m, 3H ), 4.65 ( s, 2H ), 4.60 ( s, 2H ), 4.49 ( s, 2H ) 。

## 實例 3d

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) - ( 4-噻唑-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • 2TFA

<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD )  $\delta$  7.93 ( s, 1H ), 7.85 ( d, 1H ), 7.76 ( d, 2H ), 7.70 ( s, 1H ), 7.60 ( d, 1H ), 7.26 ( d, 2H ), 7.09 ( t, 1H ), 6.72 ( d, 2H ), 6.68 ( s, 1H ), 4.51 ( s, 2H ), 4.41 ( s, 2H ), 4.35 ( s, 2H ), 3.76 ( s, 3H ); MS 498 ( M+ ) 。

## 實例 3e

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-吡啶-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • HCl

在步驟 A 中未使用三乙胺。在 2 等量之 1 當量 HCl 中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成 HCl 鹽。MS 490 ( M+1 ), 488 ( M-1 ) 。

(139)

## 實例 3f

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) - ( 4-吡啶-2-基苯  
甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • HCl

在步驟 A 中未使用三乙胺。在 2 等量之 1 當量 HCl  
中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成  
HCl 鹽。MS 493 ( M+1 ) , 491 ( M-1 ) 。

## 實例 3g

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-吡啶-3-基苯甲基 ) -胺基  
 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • HCl

在步驟 A 中未使用三乙胺。在 2 等量之 1 當量 HCl  
中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成  
HCl 鹽。MS 490 ( M+1 ) , 488 ( M-1 ) 。

## 實例 3h

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) - ( 4-吡啶-3-基苯  
甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • HCl

在步驟 A 中未使用三乙胺。在 2 等量之 1 當量 HCl  
中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成  
HCl 鹽。MS 493 ( M+1 ) , 491 ( M-1 ) 。

## 實例 3i

( 3- ( ( ( 吡啶-3-磺醯基 ) - ( 4-吡啶-4-基苯甲基 ) -胺基

(140)

) - 甲基 ) - 苯氧基 ) - 醋酸 • HCl

在步驟 A 中未使用三乙胺。在 2 等量之 1 當量 HCl 中攪拌，接著移除水及在真空中乾燥，將 TFA 鹽轉化成 HCl 鹽。MS 490 (M+1)，488 (M-1)。

#### 實例 4

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩-2-羧酸

步驟 A：磺醯胺形成作用

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩-2-羧酸甲酯。將在 0℃ 下組合在 10 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 5- ( 3- ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩-2-羧酸甲酯 ( 來自製備作用 8，0.0855 公克，0.243 毫莫耳 )、三乙胺 ( 0.0541 公克，0.534 毫莫耳 ) 及吡啶-3-磺醯氯氫氯酸鹽 ( 來自製備作用 2，0.0572 公克，0.267 毫莫耳 ) 之溶液在室溫下攪拌隔夜。將有機溶液以水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水清洗，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮，供應成為油之步驟 A 的標題化合物。MS 494 (M+1)。

步驟 B：酯水解作用

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩-2-羧酸。將在 5 毫升 EtOH 及 0.72 毫升之 1 當量 NaOH 中的實例 4，步驟 B 製備的 5- (

(141)

3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸甲酯 ( 0.119 公克 , 0.241 毫莫耳 ) 之溶液在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物調整至 pH6.2 及將層分開。將有機溶液以水清洗, 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾及在真空中濃縮, 供應標題化合物 ( 16 毫克 )。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.00 ( d, 1H,  $J=8$  ), 7.70 ( d, 1H,  $J=4$  ), 7.30-7.60 ( m, 6H ), 6.75 ( d, 1H,  $J=4$  ), 3.20 ( m, 4H ), 2.95 ( t, 2H,  $J=7$  ), 2.60 ( t, 2H,  $J=7$  ), 1.70-2.00 ( m, 4H ); MS 478 (  $M+1$  ), 476 (  $M-1$  )。

## 實例 4a-4h

以類似於實例 4 法的方式, 自適當的原料製備實例 4a-4h。

## 實例 4a

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 4-甲氧基磺醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( d, 1H,  $J=7$  ), 7.00-7.40 ( m, 8H ), 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ), 3.89 ( s, 3H ), 3.10 ( m, 4H ), 2.95 ( t, 2H,  $J=7$  ), 2.50 ( t, 2H,  $J=7$  ), 1.70-2.00 ( m, 2H ); MS 508 (  $M+1$  ), 506 (  $M-1$  )。

## 實例 4b

5- ( 3- ( ( 苯並 [ 1,2,5 ] 噻二唑-4-磺醯基 ) -3- ( 3-氯苯

(142)

基 ) - 丙基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩 - 2 - 羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.00-7.70 ( m, 8H ) ,  
 6.70 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.05 ( m, 4H ) , 2.90 ( t, 2H,  $J=7$  ) ,  
 2.54 ( t, 2H,  $J=7$  ) , 1.72-1.92 ( m, 2H ) ; MS 536 (  $M^+$  ) ,  
 535 (  $M-1$  ) 。

實例 4c

5 - ( 3 - ( 苯磺醯基 - 3 - ( 3 - 氯苯基 ) - 丙基 ) - 胺基 ) - 丙基  
 ) - 噻吩 - 2 - 羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.70-7.92 ( m, 11H ) ,  
 3.26 ( m, 4H ) , 3.05 ( m, 4H ) , 2.73 ( m, 2H ) , 2.50 ( m,  
 2H ) , 1.70 ( m, 2H ) ; MS 578 (  $M+1$  ) , 576 (  $M-1$  ) 。

實例 4d

5 - ( 3 - ( ( 3 - ( 3 - 氯苯基 ) - 丙基 ) - 苯基甲烷磺醯基胺基  
 ) - 丙基 ) - 噻吩 - 2 - 羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.50 ( d, 1H,  $J=4$  ) ,  
 7.00-7.40 ( m, 9H ) , 6.85 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.00 ( m, 4H ) ,  
 2.60 ( m, 2H ) , 2.40 ( m, 2H ) , 1.60-1.80 ( m, 2H ) ; MS  
 490 (  $M-1$  ) 。

實例 4e

5 - ( 3 - ( ( 3 - ( 3 - 氯苯基 ) - 丙基 ) - ( 吡啶 - 3 - 磺醯基 ) - 胺  
 基 ) - 丙基 ) - 呋喃 - 2 - 羧酸

(143)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.00 (d, 1H,  $J=6$ ), 7.50 (m, 1H), 6.80-7.04 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.62-2.00 (m, 4H); MS 463 (M+1), 461 (M-1)。

## 實例 4f

5- (3- ( (3- (3-氯苯基) -丙基) - (萘-2-磺醯基) -胺基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J=2$ ), 7.00-8.00 (m, 11H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.82 (t, 2H,  $J=7$ ), 2.60 (t, 2H,  $J=7$ ), 1.80-2.00 (m, 2H); MS 528.9 (M+1)。

## 實例 4g

5- (3- ( (3- (3-氯苯基) -丙基) - (萘-1-磺醯基) -胺基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d, 1H,  $J=5$ ), 6.95-8.22 (m, 11H), 6.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.40 (t, 2H,  $J=7$ ), 1.72-1.95 (m, 4H); MS 528.9 (M+1)。

## 實例 4h

5- (3- ( (2-乙醯基胺基-4-甲基噻唑-5-磺醯基) - (3- (3-氯苯基) -丙基) -胺基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

(144)

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.61 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 7.00-7.30 ( m, 4H ) , 3.60 ( d, 1H,  $J=3.8$  ) , 2.80 ( t, 2H,  $J=7.0$  ) , 2.60 ( t, 2H,  $J=6.8$  ) , 2.40 ( s, 3H ) , 2.30 ( s, 3H ) , 1.70-2.00 ( m, 4H ) ; MS 556 (  $M+1$  ) , 554 (  $M-1$  )  
。

## 實例 5

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 吡啶-3-羰基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

## 步驟 A：醯胺形成作用

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 吡啶-3-羰基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸甲酯。將在 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 5- ( 3- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸甲酯 ( 來自製備作用 8, 0.075 公克, 0.213 毫莫耳 ) 、DCC ( 0.0483 公克, 0.234 毫莫耳 ) 及煙酸 ( 0.0289 公克, 0.234 毫莫耳 ) 之溶液在室溫下攪拌隔夜。將混合物過濾及將過濾物在真空中濃縮。將殘餘物溶解在 15 毫升 EtOAc 中及將不溶物經由過濾移除。將有機溶液以水及接著以食鹽水清洗, 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾及在真空中濃縮, 供應成為油之步驟 A 的標題化合物 ( 113 毫克 ) 。MS 457 (  $M+$  ) 。

## 步驟 B：酯水解作用

以類似於實例 4, 步驟 B 法的方式進行步驟 B。  $^1\text{H}$

(145)

NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.60 ( d, 1H,  $J=8$  ) , 6.80-7.70 ( m, 8H ) , 6.60 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.25 ( m, 4H ) , 2.80 ( m, 2H ) , 2.45 ( m, 2H ) , 1.60-2.05 ( m, 4H ) ; MS 443 (  $M+1$  ) , 441 (  $M-1$  ) 。

## 實例 5a-5b

以類似於實例 5 法的方式，自適當的原料製備實例 5a-5b。

## 實例 5a

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 吡啶-2-基乙醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  8.60 ( m, 1H ) , 7.00-7.80 ( m, 8H ) , 6.60 ( m, 1H ) , 4.00 ( s, 2H ) , 3.32 ( m, 4H ) , 2.72 ( m, 2H ) , 2.50 ( m, 2H ) , 1.70-2.00 ( m, 4H ) ; MS 457 (  $M+1$  ) , 455 (  $M-1$  ) 。

## 實例 5b

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 吡啶-3-基乙醯基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.60-7.80 ( m, 2H ) , 7.00-7.50 ( m, 7H ) , 6.70 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.60 ( s, 2H ) , 3.10-3.40 ( m, 4H ) , 2.80 ( m, 2H ) , 2.60 ( m, 2H ) , 1.70-2.00 ( m, 4H ) ; MS 457 (  $M+1$  ) , 455 (  $M-1$  ) 。

(146)

## 實例 6

5- ( 3- ( ( 2-氨基苯磺醯基 ) -3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

## 步驟 A：醯胺形成作用

5- ( 3- ( ( 2-氨基苯磺醯基 ) -3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。製備在 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 5- ( 3- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯 ( 來自製備作用 9, 0.10 公克, 0.254 毫莫耳 ) 之儲備溶液, 並將 1 毫升溶液 ( 0.010 公克, 0.0254 毫莫耳 ) 加入 1 達蘭小瓶中。將三乙胺 ( 0.78 毫升, 0.056 毫莫耳 ) 及 2-氨基苯磺醯氯 ( 0.0059 公克, 0.028 毫莫耳 ) 加入其中。將反應在室溫下攪拌隔夜, 並以 2 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋。將有機溶液以 3 毫升之 5.5% 水性  $\text{HCl}$  溶液 ( 2X ) 及 3 毫升碳酸氫鹽飽和溶液 ( 2X ) 清洗。將有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥及濃縮, 產生步驟 A 的標題化合物 ( 10 毫克 )。

## 步驟 B：酯水解作用

5- ( 3- ( ( 2-氨基苯磺醯基 ) -3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸。將在 1,4-二噁烷中的 4 當量  $\text{HCl}$  ( 3 毫升 ) 中以實例 6, 步驟 A 製備的 5- ( 3- ( ( 2-氨基苯磺醯基 ) -3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯 ( 0.010 公克, 0.010 毫莫耳 ) 之

(147)

溶液在室溫下攪拌隔夜。加入起泡 HCl (氣體)，直到以薄層色層分離法決定反應完成為止。將反應混合物在真空中濃縮。將所得有機殘餘物與 CCl<sub>4</sub> 共沸，產生粉末 (5 毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, 1H, J=4), 7.00-7.72 (m, 8H), 6.75 (d, 1H, J=4), 3.20-3.40 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); MS 509.9 (M-1)。

## 實例 6a-6j

以類似於實例 6 法的方式，自適當的原料製備實例 6a-6j。

## 實例 6a

5- (3- ( (3- (3-氯苯基) -丙基) - (2,5-二甲基苯磺醯基) -胺基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, 1H, J=7), 7.00-7.40 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.32 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS 506.1 (M+1), 504.1 (M-1)。

## 實例 6b

5- (3- ( (3- (3-氯苯基) -丙基) - (2,4-二氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-磺醯基) -胺基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

(148)

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.80-7.92 ( m, 9H ) ,  
3.20 ( m, 4H ) , 2.80 ( m, 2H ) , 1.75-2.00 ( m, 4H ) , 1.20  
( m, 2H ) ; MS 594.0 ( M-1+Cl ) 。

## 實例 6c

5- ( 3- ( ( 4- ( 2-羧基苯醯基胺基 ) -丁烷-1-磺醯基 ) - ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( d, 1H, J=6 ) ,  
7.62 ( d, 1H, J=4 ) , 7.55 ( d, 1H, J=8 ) , 7.45-7.20 ( m,  
6H ) , 6.80-6.90 ( m, 10H ) , 3.22 ( m, 4H ) , 2.70 ( m, 2H  
) , 2.60 ( m, 2H ) , 1.80-2.00 ( m, 4H ) , 1.22 ( m, 2H ) ;  
MS 620.1 ( M-1 ) 。

## 實例 6d

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 4- ( 3,5-二氧基-4,5-  
二氫-3H- [ 1,2,4 ] 三吡-2-基 ) -苯磺醯基 ) -胺基 ) -丙基  
) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.60-7.92 ( m, 4H ) ,  
6.80 ( m, 4H ) , 3.22 ( m, 4H ) , 2.80 ( m, 2H ) , 2.60 ( m,  
2H ) , 1.82 ( m, 2H ) , 1.22 ( m, 2H ) ; MS 587.1 ( M-1 )  
。

## 實例 6e

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 2-甲氧基羰基苯磺

(149)

醯基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩 -2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.75 ( d, 1H,  $J=4$  ) ,  
7.00-7.70 ( m, 8H ) , 6.85 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.90 ( s, 3H ) ,  
3.31 ( m, 4H ) , 2.70 ( m, 2H ) , 2.50 ( m, 2H ) , 1.82-2.00  
( m, 4H ) , 1.20 ( m, 2H ) ; MS 534.1 ( M-1 ) 。

實例 6f

5- ( 3- ( ( 4-溴基苯磺醯基 ) - ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基 ) -  
胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩 -2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.75 ( d, 1H,  $J=4$  ) ,  
7.00-7.70 ( m, 8H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.10 ( m, 4H ) ,  
2.86 ( m, 2H ) , 2.55 ( m, 2H ) , 1.90 ( m, 2H ) , 1.80 ( m,  
2H ) ; MS 557.9 ( M+1 ) , 555.9 ( M-1 ) 。

實例 6g

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) - 丙基 ) - ( 4- ( 1,1-二甲基丙基  
)- 苯磺醯基 ) - 胺基 ) - 丙基 ) - 噻吩 -2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.95 ( d, 1H,  $J=4$  ) ,  
7.00-7.80 ( m, 8H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.20 ( m, 4H ) ,  
2.80 ( m, 2H ) , 2.50 ( m, 2H ) , 1.30 ( s, 3H ) , 1.70-1.90  
( m, 4H ) , 1.55 ( m, 2H ) , 0.60 ( t, 3H,  $J=7$  ) ; MS 548 ( M+1 ) 。

實例 6h

(150)

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯 苯 基 ) -丙 基 ) - ( 3,5-二 甲 基 異 噁 唑 -  
4-磺 醯 基 ) -胺 基 ) -丙 基 ) -噻 吩 -2-羧 酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.95-7.40 ( m, 4H ) ,  
6.80 ( d, 1H,  $J=8$  ) , 6.75 ( d, 1H,  $J=8$  ) , 2.91 ( m, 2H ) ,  
2.60 ( s, 3H ) , 2.40 ( m, 2H ) , 2.20 ( s, 3H ) , 1.72-1.92  
( m, 4H ) , 1.20 ( m, 2H ) ; MS 495 ( M-1 ) 。

## 實 例 6i

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯 苯 基 ) -丙 基 ) - ( 2,5-二 甲 氧 基 苯 磺 醯  
基 ) -胺 基 ) -丙 基 ) -噻 吩 -2-羧 酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( d, 1H,  $J=4$  ) ,  
7.00-7.50 ( m, 7H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 4.00 ( s, 3H ) ,  
3.80 ( s, 3H ) , 3.25 ( m, 4H ) , 2.85 ( m, 2H ) , 2.52 ( m,  
2H ) , 1.70-2.00 ( m, 2H ) ; MS 538.1 ( M+1 ) , 536.1 ( M-  
1 ) 。

## 實 例 6j

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯 苯 基 ) -丙 基 ) - ( 2-氟 基 苯 磺 醯 基 ) -  
胺 基 ) -丙 基 ) -噻 吩 -2-羧 酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.00-8.00 ( m, 9H ) ,  
6.80 ( d, 1H,  $J=7.2$  ) , 3.30 ( m, 4H ) , 2.85 ( m, 2H ) ,  
2.55 ( m, 2H ) , 1.70-2.00 ( m, 4H ) , 1.20 ( m, 2H ) ; MS  
494.1 ( M-1 ) 。

(151)

## 實例 7

5- ( 3- ( 1- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -3-乙脲基 ) -丙基 ) -  
噻吩-2-羧酸

## 步驟 A：異氰酸酯加成作用

5- ( 3- ( 1- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -3-乙脲基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。製備在 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 5- ( 3- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯 ( 來自製備作用 9, 0.10 公克, 0.254 毫莫耳 ) 之儲備溶液, 並將 1 毫升溶液 ( 0.010 公克, 0.0254 毫莫耳 ) 加入 1 達蘭小瓶中。加入三乙胺 ( 0.7 毫升, 0.051 毫莫耳 ) 及異氰酸乙酯 ( 0.004 公克, 0.051 毫莫耳 ), 並將混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶液以 2 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋。將有機溶液以 3 毫升之 5.5% 水性  $\text{HCl}$  溶液 ( 2X ) 及接著以 3 毫升碳酸氫鹽飽和溶液 ( 2X ) 清洗。將有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥及濃縮, 產生步驟 A 的標題化合物 ( 10 毫克 ) 。

## 步驟 B：酯水解作用

以類似於實例 6, 步驟 B 法的方式進行步驟 B。 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( d, 1H,  $J=4$  ), 7.00-7.40 ( m, 4H ), 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ), 3.20 ( m, 6H ), 2.80 ( m, 2H ), 2.60 ( m, 2H ), 1.80-2.00 ( m, 4H ) . 1.05 ( t, 3H,  $J=7$  ); MS 409.1 (  $M+1$  ), 407.1 (  $M-1$  ) 。

(152)

## 實例 7a-7j

以類似於實例 7 法的方式，自適當的原料製備實例 7a-7j。

## 實例 7a

5- ( 3- ( 1- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -3-異丙脲基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 7.00-7.40 ( m, 4H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.20 ( m, 4H ) , 2.85 ( m, 2H ) , 2.60 ( m, 2H ) , 1.75-2.00 ( m, 4H ) , 1.05 ( d, 6H,  $J=7$  ) ; MS 423.1 (  $M+1$  ) , 421.1 (  $M-1$  ) 。

## 實例 7b

5- ( 3- ( 1- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -3-苯脲基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.75 ( d, 1H,  $J=7$  ) , 7.00-7.50 ( m, 9H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.20 ( m, 4H ) , 2.90 ( m, 2H ) , 2.60 ( m, 2H ) , 1.80-2.00 ( m, 4H ) ; MS 457.1 (  $M+1$  ) , 455.2 (  $M-1$  ) 。

## 實例 7c

5- ( 3- ( 1- ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -3- ( 3,4-二氯苯基 ) -脲基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.80-7.60 ( m, 9H ) ,

(153)

3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 4H); MS 527.0 (M+1), 525.0 (M-1)。

## 實例 7d

5-(3-(1-(3-(3-氯苯基)-丙基)-3-丙脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=4), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7), 2.60 (t, 2H, J=7), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H, J=7); MS 423 (M+1), 421 (M-1)。

## 實例 7e

5-(3-(3-(4-氯苯基)-1-(3-(3-氯苯基)-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=4), 7.00-7.30 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.22 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.69-2.02 (m, 4H); MS 491 (M+1), 489 (M-1)。

## 實例 7f

5-(3-(1-(3-(3-氯苯基)-丙基)-3-(2,3-二氯苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-

(154)

7.30 (m, 7H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H); MS 527 (M+1), 525.1 (M-1)。

## 實例 7g

5- (3- (1- (3- (3-氯苯基) -丙基) -3- (3,5-二氯苯基) -脲基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=4), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 527.1 (M+1), 525.1 (M-1)。

## 實例 7h

5- (3- (1- (3- (3-氯苯基) -丙基) -3- (2,6-二氟苯基) -脲基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=4), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H); MS 493.1 (M+1), 491.1 (M-1)。

## 實例 7i

5- (3- (1- (3- (3-氯苯基) -丙基) -3- (4-氟苯基) -脲基) -丙基) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-

(155)

7.60 (m, 8H), 6.80 (bs, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); MS 475.1 (M+1), 473.1 (M-1)。

## 實例 7j

5- (3- (3-丁基-1- (3- (3-氯苯基)-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H,  $J=6.8$ ); MS 437.2 (M+1), 435.2 (M-1)。

## 實例 8

5- (3- ( (3- (3-氯苯基)-丙基)- (吡咯烷-1-羰基)-胺基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

## 步驟 A：醯胺形成作用

5- (3- (1- (3- (3-氯苯基)-丙基)-3-乙脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸特丁酯。製備在 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 5- (3- (3- (3-氯苯基)-丙基胺基)-丙基)-噻吩-2-羧酸特丁酯 (來自製備作用 9, 0.10 公克, 0.254 毫莫耳) 之儲備溶液, 並將 1 毫升溶液 (0.010 公克, 0.0254 毫莫耳) 加入 1 達蘭小瓶中。加入三乙胺 (0.7 毫升, 0.051 毫莫耳) 及異氰酸乙酯 (0.004 公克, 0.051 毫莫耳), 並將反應在室溫下攪拌隔夜。將反應以 2 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋,

(156)

並將有機溶液以 3 毫升之 5.5% 水性 HCl 溶液 (2X) 及接著以 3 毫升碳酸氫鹽飽和溶液 (2X) 清洗。將有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥及濃縮，產生步驟 A 的標題化合物 (10 毫克)。

#### 步驟 B：酯水解作用

以類似於實例 6，步驟 B 法的方式進行步驟 B。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ) , 7.00-7.40 (m, 4H) , 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ) , 3.20 (m, 8H) , 2.80 (m, 2H) , 2.60 (m, 2H) , 1.70-2.00 (m, 8H) , 1.20 (m, 4H) ; MS 435.1 (M+1) , 433.2 (M-1) 。

#### 實例 8a-8c

以類似於實例 8 法的方式，自適當的原料製備實例 8a-8c。

#### 實例 8a

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) - ( 嗎啉 -4-羰基 ) -胺基 ) -丙基 ) -噻吩 -2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H,  $J=4$ ) , 7.00-7.40 (m, 4H) , 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ) , 3.60 (m, 4H) , 3.00-3.20 (m, 2H) , 2.80 (m, 2H) , 2.60 (m, 2H) , 1.70-2.00 (m, 4H) ; MS 451.1 (M+1) , 449.2 (M-1) 。

(157)

## 實例 8b

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -異丙氧基羰基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.70 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 7.00-7.30 ( m, 4H ) , 6.80 ( d, 1H,  $J=4$  ) , 3.20 ( m, 4H ) , 2.80 ( t, 2H,  $J=6.7$  ) , 2.60 ( t, 2H,  $J=6.7$  ) , 1.80-2.00 ( m, 4H ) , 1.01 ( d, 6H ) ; MS 424 (  $M+1$  ) , 422 (  $M-1$  ) 。

## 實例 8c

5- ( 3- ( ( 3- ( 3-氯苯基 ) -丙基 ) -丙氧基羰基胺基 ) -丙基 ) -噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.70 ( bs, 1H ) , 7.00-7.30 ( m, 4H ) , 6.80 ( bs, 1H ) , 4.40 ( t, 2H,  $J=6.8$  ) , 3.30 ( m, 4H ) , 2.80 ( m, 2H ) , 2.60 ( m, 2H ) , 1.40-2.00 ( m, 6H ) , 0.90 ( t, 3H,  $J=7$  ) ; MS 424 (  $M+1$  ) , 422.2 (  $M-1$  ) 。

## 實例 9

( 3- ( ( ( 4-丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

步驟 A：還原胺基化作用

( 3- ( ( 4-丁基苯甲基胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸特丁酯。將在 MeOH 中的 4-丁基苯甲基胺 ( 來自製備作用 15, 0.918 公克, 6 毫莫耳 ) 之溶液加入在二噁烷中的 4

(158)

當量 HCl ( 0.75 毫升, 3 毫莫耳 ) 中, 接著加入 ( 3-甲醯基苯基 ) -醋酸甲酯 ( 來自製備作用 13, 0.534 公克, 3.0 毫莫耳 )。加入 NaCNBH<sub>3</sub> ( 0.194 毫升, 3 毫莫耳 ), 並將反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物以 EtOAc 稀釋及加入 2 當量 NaOH。將有機溶液經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 過濾及在真空中濃縮。將產物經閃蒸色層分離法 ( 50% 己烷, 50% EtOAc, 0.1% Et<sub>3</sub>N ) 純化, 供應步驟 A 的標題化合物。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  7.08-7.38 ( m, 8H ), 3.75 ( s, 2H ), 3.73 ( s, 2H ), 3.70 ( s, 3H ), 3.62 ( s, 2H ), 2.61 ( t, 2H ), 1.58 ( m, 2H ), 1.37 ( m, 2H ), 0.92 ( t, 3H ); MS 326 ( M+1 )。

步驟 B: 醯胺形成作用

( 3- ( ( ( 4-丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-基磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸甲酯。以類似於實例 1, 步驟 B 法的方式進行步驟 B, 提供標題化合物。

步驟 C: 酯水解作用

( 3- ( ( ( 4-丁基苯甲基 ) - ( 吡啶-3-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸。以類似於實例 1, 步驟 C 法的方式進行步驟 C, 提供標題化合物。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  8.99 ( bs, 1H ), 8.74 ( bs, 1H ), 7.99 ( d, 1H ), 7.36 ( bs, 1H ), 7.20-7.25 ( m, 2H ), 6.95-7.19 ( m, 6H ), 4.33 ( s, 4H ), 3.54 ( s, 2H ), 2.54 ( m, 2H ), 1.54

(159)

( m, 2H ) , 1.32 ( m, 2H ) , 0.91 ( t, 3H ) 。

## 實例 9a-9d

以類似於實例 9 法的方式，自適當的原料製備實例 9a-9d。

## 實例 9a

( 3- ( ( 苯磺醯基 - ( 4-丁基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.83 ( d, 2H ) , 7.46-7.58 ( m, 3H ) , 7.24 ( s, 1H ) , 7.14 ( m, 2H ) , 6.86-6.98 ( m, 5H ) , 4.29 ( d, 4H ) , 3.51 ( s, 2H ) , 2.52 ( t, 2H ) , 1.53 ( m, 2H ) , 1.30 ( m, 2H ) , 0.90 ( t, 2H ) ; MS 450 ( M-1 ) 。

## 實例 9b

( 3- ( ( ( 4-特丁基苯甲基 ) - ( 噻吩-2-磺醯基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.53 ( m, 2H ) , 7.16 ( m, 2H ) , 6.89-7.14 ( m, 7H ) , 4.27 ( d, 4H ) , 3.52 ( s, 2H ) , 2.49 ( t, 2H ) , 1.51 ( m, 2H ) , 1.29 ( m, 2H ) , 0.88 ( t, 2H ) ; MS 456 ( M-1 ) 。

## 實例 9c

(160)

( 3- ( ( ( 4-乙醯基胺基苯磺醯基 ) - ( 4-特丁基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.69 ( m, 2H ) , 7.49 ( d, 2H ) , 7.06-7.23 ( m, 6H ) , 6.91 ( d, 1H ) , 6.68 ( s, 1H ) , 4.30 ( d, 4H ) , 3.44 ( s, 2H ) , 2.54 ( t, 2H ) , 2.17 ( s, 3H ) , 1.54 ( m, 2H ) , 1.29 ( m, 2H ) , 0.89 ( t, 2H ) ; MS 507 ( M-1 ) 。

## 實例 9d

( 3- ( ( ( 苯並 [ 1,2,5 ] 噁二唑-4-磺醯基 ) - ( 4-丁基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯基 ) -醋酸

$^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.94 ( d, 1H ) , 7.88 ( d, 2H ) , 7.36 ( t, 1H ) , 7.07 ( s, 2H ) , 6.90-6.96 ( m, 6H ) , 5.3 ( d, 4H ) , 3.46 ( s, 2H ) , 2.46 ( t, 2H ) , 1.47 ( m, 2H ) , 1.26 ( m, 2H ) , 0.88 ( t, 2H ) ; MS 492 ( M-1 ) 。

## 實例 10

( 3- ( ( ( 1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基 ) - ( 4-嘧啶-2-基苯甲基 ) -胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸 • HCl

步驟 A：還原胺基化作用

( 3- ( ( 4-嘧啶-2-基苯甲基胺基 ) -甲基 ) -苯氧基 ) -醋酸特丁酯。以類似於實例 1，步驟 A 法的方式進行步驟 A。

(161)

步驟 B：醯胺形成作用

(3-((1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-(4-嘧啶-2-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸特丁酯。以類似於實例 1，步驟 B 法的方式進行步驟 B，使用三乙胺代替 N,N-二異丙基乙胺作為鹼。

步驟 C：酯水解作用

(3-((1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-(4-嘧啶-2-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸·HCl。將在二乙醚中的 1 當量 HCl 中以實例 10，步驟 B 製備的 (3-((1-甲基-1H-咪唑-4-磺醯基)-(4-嘧啶-2-基苯甲基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸特丁酯 (0.094 公克，0.17 毫莫耳) 之溶液攪拌 20 分鐘，形成沉澱物。將 1 毫升水及 1 毫升二噁烷加入混合物中，並將反應攪拌 3 小時。在真空中移除溶劑，與乙醇共沸，產生成為固體之標題化合物 (54 毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.09 (m, 2H), 8.95 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS 494 (M+1)。

製備作用 1

7-胺基庚酸甲酯氫氨酸鹽。將在 25 毫升 MeOH 及 2.4

(162)

毫升濃縮 HCl 中的 7-氨基庚酸 ( 3.0 公克 , 21.0 毫莫耳 ) 之溶液在回流下加熱 4 小時及在室溫下攪拌 60 小時。將混合物在真空中濃縮 , 供應標題化合物 ( 3.3 公克 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  3.62 ( s, 3H ) , 2.89 ( m, 2H ) , 2.31 ( t, 2H ) , 1.62 ( m, 4H ) , 1.37 ( m, 4H ) 。

#### 製備作用 2

吡啶-3-磺醯氯氫氨酸鹽。使用 Karaman, R. 及共同研究者之 J. Am. Chem. Soc. 114, 12, 1992, 4889-4898 所述之方法製備標題化合物。

#### 製備作用 3

3- ( 3-氯苯基 ) -丙醛。將在 25 毫升 DMF 中的 1-氯基-3-碘苯 ( 9.63 公克 , 40.38 毫莫耳 ) 、烯丙醇 ( 5.86 公克 , 100.96 毫莫耳 ) 、碳酸氫鈉 ( 8.48 公克 , 100.96 毫莫耳 ) 、四丁基氯化銨 ( 11.22 公克 , 40.38 毫莫耳 ) 及  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( 317 毫克 , 1.413 毫莫耳 ) 之溶液在  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫 , 以水稀釋及將水溶液以 EtOAc 清洗。將有機溶液以水及接著以食鹽水清洗 , 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥 , 過濾及在真空中濃縮。將產物在矽膠上經由閃蒸色層分離法 ( 9 : 1 之己烷 : EtOAc ) 純化 , 供應成為油之標題化合物 ( 5.04 公克 ) 。

#### 製備作用 4

(163)

## 5- ( 3-氧丙基 ) -噻吩 -2-羧酸特丁酯

## 步驟 A：酯形成作用

5-溴基噻吩 -2-羧酸特丁酯。將濃縮  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 1.45 毫升 , 24.1 毫莫耳 ) 加入在 100 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的無水  $\text{MgSO}_4$  ( 11.60 公克 , 96.4 毫莫耳 ) 之溶液中 , 並將混合物攪拌 15 分鐘 , 接著加入 5-溴基噻吩 -2-羧酸 ( 5.0 公克 , 24.1 毫莫耳 ) 。在攪拌 1 分鐘之後 , 加入特丁醇 ( 11.6 公克 , 20 毫莫耳 ) , 並將反應在室溫下攪拌 16 小時。將反應以飽和  $\text{NaHCO}_3$  中止。將層分開 , 將水層以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取及將合併的有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。將有機溶液濃縮 , 得到澄清油 , 將其經由中壓色層分離法 ( 在己烷中的 3%EtOAc ) 純化 , 供應步驟 A 的標題化合物 ( 4.97 公克 ) 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  7.45 ( d, 1H ) , 7.02 ( d, 1H ) , 1.54 ( s, 9H ) 。

## 步驟 B：醛形成作用

5- ( 3-氧丙基 ) -噻吩 -2-羧酸特丁酯。將烯丙醇 ( 0.51 毫升 , 7.57 毫莫耳 ) 加入在 5 毫升 DMF 中以製備作用 4 , 步驟 A 之方法製備的 5-溴基噻吩 -2-羧酸特丁酯 ( 0.50 公克 , 1.89 毫莫耳 ) 之溶液中 , 接著加入  $\text{NaHCO}_3$  ( 0.397 公克 , 4.72 毫莫耳 ) 、四丁基氯化銨 ( 0.525 公克 , 1.89 毫莫耳 ) 及醋酸鈮 ( 0.021 公克 , 0.094 毫莫耳 ) 。將反應放入加熱至  $65^\circ\text{C}$  之油浴中及加熱至  $90^\circ\text{C}$  經 2 小時。將混合物以 EtOAc 及 25 毫升水稀釋 , 並將固體經 C

(164)

鹽<sup>®</sup>過濾移除。將層分開，並將有機溶液以水（4x）清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥及濃縮成黑黃色油，將其經由中壓色層分離法（7：1 之己烷：EtOAc）純化，供應標題化合物（0.190 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  9.80（s, 1H），7.51（d, 1H），6.78（d, 1H），3.14（t, 2H），2.86（t, 2H），1.54（s, 9H）。

### 製備作用 5

#### 5-（3-胺基丙基）-噻吩-2-羧酸甲酯

##### 步驟 A

5-（3-特丁氧基羰胺基丙-1-炔基）-噻吩-2-羧酸甲酯。將在 50 毫升乙腈中的丙-2-炔基胺基甲酸特丁酯（來自製備作用 41，1.67 公克，0.011 毫莫耳）、5-溴基噻吩-2-羧酸甲酯（2.50 公克，0.011 毫莫耳）、四個三苯膦（0）鈰（0.622 公克，0.0538 毫莫耳）、 $\text{CuI}$ （0.102 公克，0.538 毫莫耳）與三乙胺（1.57 毫升，0.011 毫莫耳）之混合物在回流下加熱 16 小時。將反應冷卻至室溫，以 75 毫升 EtOAc 稀釋，以 5.5%  $\text{HCl}$ 、水及食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥及在真空中濃縮成油。將產物經閃蒸色層分離法（9：1 至 4：1 之己烷：EtOAc）純化，供應成為油之步驟 A 的標題化合物（2.06 公克）。MS 313（ $\text{M}+18$ ）。

##### 步驟 B

5-（3-特丁氧基羰胺基丙基）-噻吩-2-羧酸甲酯。將

(165)

在 50 毫升 MeOH 中來自製備作用 5，步驟 A 製備的 5- (3-特丁氧基羰胺基丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (2.06 公克) 及 10%Pd/C (1.03 公克) 之溶液在帕爾 (Parr) 搖動器上以 50psi H<sub>2</sub> 經 16 小時氫化。將反應經由以 MeOH 輔助之 C 鹽®過濾及將過濾物在真空中濃縮，供應成為固體之步驟 B 的標題化合物 (1.93 公克)。MS 317 (M+18)。

#### 步驟 C

5- (3-胺基丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯。將在 50 毫升 MeOH 中來自製備作用 5，步驟 B 製備的 5- (3-特丁氧基羰胺基丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (0.118 公克，0.5 毫莫耳) 之溶液冷卻至 0℃ 及以 HCl (氣體) 飽和。將反應在室溫下攪拌 90 分鐘。將溶液濃縮成固體，將其分溶在 EtOAc 與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 之間。將層分開，並將合併的有機層以食鹽水清洗，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾及在真空中濃縮，供應成為油之標題化合物 (399 毫克)。MS 200 (M+1)。

#### 製備作用 6

5- (3-胺基丙基)-呋喃-2-羧酸甲酯氫氨酸鹽。以類似於製備作用 5 法的方式，自適當的原料製備製備作用 6 之化合物，除了以下之外：(1) 在步驟 B 中進行的氫化作用進行 5.5 小時；及 (2) 在步驟 C 中，將反應在室溫

(166)

下攪拌 16 小時及在真空中濃縮，提供成爲氫氨酸鹽的標題化合物。

製備作用 7

5- ( 3-胺基丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯

步驟 A

丙-2-炔基胺基甲酸苯甲酯。將在 100 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的氨基甲酸苯甲酯 ( 13.37 公克，78.2 毫莫耳 ) 經 0.5 小時加入在吡啶 ( 100 毫升 ) 中的炔丙基胺 ( 6.4 公克，71.2 毫莫耳 ) 之溶液中。將反應攪拌 16 小時及在真空中移除揮發物。將殘餘物溶解在 EtOAc 中及將有機溶液以水 ( 2x ) 清洗。將有機溶液以稀釋的水性 HCl 及接著以飽和  $\text{NaHCO}_3$  清洗。將有機溶液經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮，提供步驟 A 的標題化合物 ( 4.43 公克 ) 。

步驟 B

5- ( 3-苯甲氧基羰胺基丙-1-炔基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。以類似於製備作用 5，步驟 A 所使用的方法的方式製備步驟 B 的標題化合物。

步驟 C

5- ( 3-胺基丙基 ) -噻吩-2-羧酸特丁酯。將  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  加入在 15 毫升 MeOH 及 2.69 毫升之 1 當量 HCl ( 水性 ) 中以製備作用 7，步驟 B 製備的 5- ( 3-苯甲氧基羰胺基

(167)

丙-1-炔基)-噻吩-2-羧酸特丁酯 (1.0 公克, 2.69 毫莫耳) 之溶液中。將混合物在帕爾搖動器上以 45psi  $H_2$  經 16 小時氫化。將混合物經 C 鹽®過濾, 將觸媒置換, 並將反應再搖動 6 小時。將混合物經 C 鹽®過濾及在真空中濃縮。將殘餘物以  $CCl_4$  追蹤及以  $Et_2O$  濕磨。分離出成為固體之產物 (360 毫克)。

#### 製備作用 8

5-(3-(3-(3-氯苯基)-丙基胺基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯。將在 10 毫升 MeOH 中的 5-(3-胺基丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (來自製備作用 5, 步驟 C, 0.118 公克, 0.5 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基乙胺 (0.071 公克, 0.55 毫莫耳) 之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘, 並加入 3-(3-氯苯基)-丙醛 (來自製備作用 3, 0.093 公克, 0.55 毫莫耳)。將混合物攪拌 90 分鐘。將反應冷卻至  $0^\circ C$ , 加入  $NaBH_4$  (30.3 毫克, 0.801 毫莫耳), 並將混合物攪拌 30 分鐘。將反應以 1:1 之  $NaHCO_3$ :  $H_2O$  中止及以  $CH_2Cl_2$  清洗。將  $CH_2Cl_2$  萃取液以食鹽水清洗, 經  $MgSO_4$  乾燥, 過濾及在真空中濃縮, 供應成為油的標題化合物 (171 毫克)。MS 352 (M+1)。

#### 製備作用 9-10

以類似於製備作用 8 法的方式, 自適當的原料製備製備作用 9 及 10 之化合物。

(168)

## 製備作用 9

5- ( 3- ( 3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 丙 基 胺 基 ) - 丙 基 ) - 噻 吩 -2-  
羧 酸 特 甲 酯

## 製備作用 10

5- ( 3- ( 3- ( 3- 氯 苯 基 ) 丙 基 胺 基 ) - 丙 基 ) - 呋 喃 -2-  
羧 酸 甲 酯 MS 336 ( M+1 )

## 製備作用 11

( 3- 甲 醯 基 苯 氧 基 ) - 醋 酸 甲 酯 。 將 在 25 毫 升 DMF  
中 的 ( 3- 甲 醯 基 苯 氧 基 ) - 醋 酸 ( 3.6 公 克 , 20.0 毫 莫 耳 )  
、 碳 酸 鉀 ( 3.30 公 克 , 23.9 毫 莫 耳 ) 與 甲 基 碘 ( 1.86 公  
克 , 30.0 毫 莫 耳 ) 之 混 合 物 加 熱 至 110℃ 經 2 小 時 , 並 在  
室 溫 下 攪 拌 16 小 時 。 將 混 合 物 以 水 稀 釋 及 將 水 溶 液 以  
EtOAc 萃 取 。 將 有 機 溶 液 以 水 清 洗 , 經 MgSO<sub>4</sub> 乾 燥 , 過  
濾 及 在 真 空 中 濃 縮 。 將 產 物 經 矽 膠 色 層 分 離 法 ( 4 : 1 之  
己 烷 : EtOAc ) 純 化 , 供 應 成 為 淡 黃 色 油 的 標 題 化 合 物 ( 3.4 公 克 ) 。  
<sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ 9.94 ( s, 1H ) ,  
7.48 ( m, 2H ) , 7.33 ( s, 1H ) , 7.23 ( m, 1H ) , 4.68 ( s,  
2H ) , 3.79 ( s, 3H ) 。

## 製備作用 12

3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 丙 胺

(169)

## 步驟 A

3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 乙 烯 醯 胺 。 將 在 50 毫 升 亞 硫 醯 氯 中 的 3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 丙 烯 酸 ( Aldrich , 15.0 公 克 , 82.15 毫 莫 耳 ) 之 溶 液 在 回 流 下 加 熱 30 分 鐘 。 將 過 量 亞 硫 醯 氯 在 大 氣 壓 下 經 蒸 餾 移 除 。 將 殘 餘 物 在 真 空 下 與 苯 共 沸 , 得 到 17.288 公 克 橘 色 油 。 將 油 溶 解 在 25 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 , 並 將 溶 液 緩 慢 加 入 在  $-78^\circ\text{C}$  下 在  $\text{CHCl}_3$  ( 50 毫 升 ) 中 的 液 體  $\text{NH}_3$  ( 20 毫 升 , 80.07 毫 莫 耳 ) 中 。 將 所 得 懸 浮 液 溫 熱 至 室 溫 及 在 真 空 中 濃 縮 , 供 應 成 為 灰 色 固 體 之 步 驟 A 的 標 題 化 合 物 ( 19.38 公 克 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  7.57 ( s, 1H ) , 7.45 ( m, 2H ) , 7.36 ( m, 1H ) , 6.64 ( d, 1H ) ; MS 182 ( M+1 ) , 180 ( M-1 ) 。

## 步驟 B

3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 丙 胺 。 將 在 THF 中 的 1.0 克 分 子 量  $\text{LiAlH}_4$  溶 液 ( 6.0 毫 升 ) 逐 滴 加 入 在  $0^\circ\text{C}$  下 在 30 毫 升 THF 中 以 製 備 作 用 12 , 步 驟 A 製 備 的 3- ( 3- 氯 苯 基 ) - 乙 烯 醯 胺 ( 1.0 公 克 , 5.51 毫 莫 耳 ) 之 懸 浮 液 中 。 將 反 應 溫 熱 至 室 溫 及 攪 拌 5 小 時 。 加 入 另 外 4 毫 升 之 1 克 分 子 量  $\text{LiAlH}_4$  及 將 反 應 攪 拌 18 小 時 。 加 入 另 外 2 毫 升 之 1 克 分 子 量  $\text{LiAlH}_4$  及 將 反 應 攪 拌 24 小 時 。 將 反 應 混 合 物 以 逐 滴 加 入 的 水 中 止 。 將 混 合 物 在 真 空 中 濃 縮 , 移 除 THF , 並 以 水 稀 釋 。 將 水 溶 液 以  $\text{EtOAc}$  萃 取 。 將 有 機 溶 液 以 水 清 洗 , 經  $\text{MgSO}_4$  乾 燥 , 過 濾 及 在 真 空 中 濃 縮 。 將 殘 餘 物 溶 解

(170)

在  $\text{CHCl}_3$  中及將有機溶液以 1 克分子量  $\text{HCl}$  清洗。將水溶液以 1 克分子量  $\text{NaOH}$  鹼化成  $\text{pH}11$  及將產物萃取至  $\text{CHCl}_3$  中。將有機溶液經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮，供應成為黃色油的標題化合物（0.134 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.20-7.22（m, 3H），7.16（m, 1H），2.74（t, 2H），2.61（t, 2H），1.74（m, 2H）；MS 170（ $\text{M}+1$ ）。

### 製備作用 13

（3-甲醯基苯基）-醋酸甲酯

#### 步驟 A

（3-氰苯基）-羧酸甲酯。將氮以起泡流經（3-溴苯基）-醋酸甲酯（22.85 公克，99.78 毫莫耳）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （7.25 公克，61.75 毫莫耳）與 DMF（100 毫升）之混合物約 5 分鐘，接著加入四個三苯膦（0）鈹（4.60 公克，3.98 毫莫耳）。將混合物在  $80^\circ\text{C}$  下加熱 3 小時及冷卻至室溫。加入 2 當量水性  $\text{NH}_4\text{OH}$  及將產物萃取至  $\text{EtOAc}$ （3x）中。將有機溶液以 2 當量  $\text{NH}_4\text{OH}$ （2x）及接著以食鹽水（2x）清洗。將有機溶液乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ），過濾及在真空中濃縮。以閃蒸色層分離法（6：1 之己烷： $\text{EtOAc}$ ）的純化作用提供成為油之步驟 A 的標題化合物（15.19 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.57-7.41（m, 4H），3.706（s, 3H），3.703（s, 2H）。

(171)

## 步驟 B

(3-甲醯基苯基)-醋酸甲酯。將以製備作用 13，步驟 A 製備的 (3-氰苯基)-醋酸甲酯 (1.56 公克，8.91 毫莫耳)、鋁-鎳合金 (1.63 公克) 與 75% 甲酸 (25 毫升) 之混合物在回流下加熱 1.75 小時。將混合物冷卻至室溫，並將固體經由以沸騰的 EtOH 輔助之 C 鹽<sup>®</sup>過濾移除。加入水，並將水溶液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) 清洗。將水性飽和 NaHCO<sub>3</sub> 小心加入有機溶液中，直到 pH 係約 8-9 為止。將有機溶液以食鹽水清洗，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥及濃縮。以閃蒸色層分離法 (5:1 之己烷:EtOAc) 的純化作用提供成為澄清及無色油之標題化合物 (870 毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 3.68 (s, 5H)。

## 步驟 C

(3-((吡啶-3-磺醯基胺基)-甲基)-苯基)-醋酸甲酯。將吡啶-3-磺醯氯 (來自製備作用 2, 0.601 公克, 2.83 毫莫耳) 加入在 10 毫升二氯甲烷中的 (3-胺基甲基苯基)-醋酸甲酯氫氨酸鹽 (來自製備作用 18, 0.56 公克) 之溶液中，並將反應在室溫下攪拌 16 小時。加入 1 當量水性 HCl，並將溶液 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 清洗。將有機溶液以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 清洗，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥及在真空中濃縮，供應標題化合物。經由在矽膠上以閃蒸色層分離法 (2:1 之己烷:EtOAc) 的純化作用供應成為白色固體之標題化合物。

(172)

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05-7.24 (m, 4H), 5.87 (bs, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 2H)。

製備作用 15

方法 A

4-丁基苯甲胺。將在 THF (10 毫升) 中的 4-丁基苯甲腈 (3.63 公克, 22.8 毫莫耳) 之溶液放入配備 Vigreux 管柱及管路徑蒸餾頭之三頸圓底燒瓶中。將溶液加熱至回流, 並經 15 分鐘逐滴加入  $\text{BH}_3$ -二甲硫複合物 (在 THF 中的 2.0 克分子量, 15 毫升, 30 毫莫耳)。將二甲硫經 1 小時自反應混合物蒸餾, 並將溶液冷卻至室溫。經由加料漏斗緩慢加入水性 HCl (6 當量, 25 毫升), 並將混合物在回流下加熱 30 分鐘。將反應冷卻至  $0^\circ\text{C}$  及分批加入 NaOH (7.0 公克)。將水溶液以 EtOAc (3x) 清洗, 並將有機溶液乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 過濾及濃縮, 提供方法 A 的標題化合物 (4.01 公克)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

方法 B

4-丁基苯甲胺氫氨酸鹽。將在 EtOH (380 毫升) 及 HCl (在二噁烷中的 4 當量, 50 毫升, 200 毫莫耳) 中的

(173)

4-丁基苯甲腈 ( 30.09 公克 ) 之溶液在帕爾搖動器上在 10% 鈀 - 碳 ( 6.09 公克 ) 的存在下以 50psi 氫化。將觸媒經 C 鹽®過濾移除，並將溶液在真空中濃縮。將殘餘物懸浮在 Et<sub>2</sub>O 中及過濾，提供成為灰白色固體之 4-丁基苯甲胺氫氨酸鹽 ( 32.47 公克 )。 <sup>1</sup>H NMR ( 400MHz, CD<sub>3</sub>OD ) δ 7.33 ( d, 2H ), 7.22 ( d, 2H ), 4.04 ( s, 2H ), 2.60 ( t, 2H ), 1.56 ( m, 2H ), 1.31 ( m, 2H ), 0.89 ( t, 3H )。

以類似於製備作用 15 法的方式，使用適當的原料製備製備作用 16-18 之化合物。

#### 製備作用 16

2- ( 3,5-二氨基苯氧基 ) 乙胺。依照製備作用 15 之方法 A 製備標題化合物。

#### 製備作用 17

2- ( 3-氨基苯氧基 ) 乙胺。依照製備作用 15 之方法 A 製備標題化合物。

#### 製備作用 18

( 3-氨基甲基苯基 ) -醋酸甲酯氫氨酸鹽。使用於製備作用 15，方法 B 所述之步驟，自 ( 3-氨基苯基 ) -醋酸甲酯 ( 來自製備作用 13，方法 A ) 製備標題化合物，除了在 MeOH 中進行氫化作用之外。將觸媒經由過濾移除，並將有機溶液在真空中濃縮。將所得固體在 EtOAc 中攪拌

(174)

及過濾，提供成爲白色固體之標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42-7.32 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); MS 180 (M+1)。

製備作用 19

反式-1-(3-溴基丙烯基)-3,5-二氯基苯

步驟 A

1-(3,5-二氯基)-丙-2-烯-1-醇。將在 THF (75 毫升) 中的 3,5-二氯基苯醛 (7.5 公克, 43 毫莫耳) 之溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，並逐滴加入乙基溴化鎂 (在 THF 中的 1 克分子量, 48 毫升, 48 毫莫耳)。將反應溫熱至室溫及攪拌 16 小時。加入水性 HCl (1 當量) 及 EtOAc。將水溶液以 EtOAc 清洗，並將有機溶液乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾及濃縮。在以下的步驟中使用進一步純化之殘餘物。

步驟 B

將步驟 A 製備的殘餘物溶解在  $\text{Et}_2\text{O}$  中，並將 HBr 氣體以約 15 分鐘緩慢起泡加入溶液中。將反應在室溫下攪拌 24 小時，並加入水及 EtOAc。將水溶液以 EtOAc 萃取，並將有機溶液乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，過濾及濃縮。以閃蒸色層分離法 (己烷) 的純化作用提供製備作用 19 的標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H)。

(175)

製備作用 20

(3-胺基甲基苯氧基)-醋酸特丁酯

步驟 A

(3-甲醯基苯氧基)-醋酸特丁酯。將在特丁醇中的 1 克分子量特丁醇鉀 (40.9 毫升, 40.9 毫莫耳) 加入在 DMF (40 毫升) 中的 3-羥基苯醛 (5.00 公克, 40.9 毫莫耳) 之溶液中。將反應攪拌 2 分鐘及加入溴基醋酸特丁酯 (6.61 毫升, 40.9 毫莫耳)。將反應攪拌 1 小時及以 200 毫升水中止。將產物萃取至 EtOAc 中, 並將有機溶液以水清洗, 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 過濾及在真空中濃縮。經由在矽膠上以閃蒸色層分離法 (9:1 之己烷: EtOAc) 的純化作用供應成為澄清油之步驟 A 的標題化合物 (3.53 公克)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步驟 B

(3-(羥基亞胺基甲基)-苯氧基)-醋酸特丁酯。將  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  (0.66 公克, 9.54 毫莫耳) 及吡啶 (3.5 毫升, 43.4 毫莫耳) 加入在 MeOH (30 毫升) 中以製備作用 20, 步驟 A 製備的 (3-甲醯基苯氧基)-醋酸特丁酯 (2.05 公克, 8.68 毫莫耳) 之溶液中, 並將反應攪拌 2 小時。在真空下移除 MeOH, 並將殘餘物以 EtOAc 及 1 當量 HCl 稀釋。將層分開及將水溶液以 EtOAc 清洗。將合併的

(176)

有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮，供應步驟 B 的標題化合物（1.99 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  8.07（s, 1H），7.23-7.28（m, 2H），7.12（m, 1H），6.93（d, 1H），4.51（s, 2H），1.46（s, 9H）。

### 步驟 C

（3-胺基甲基苯氧基）-醋酸特丁酯。將在 100 毫升 EtOH 中的雷尼鎳（約 1 公克，以水及接著以 EtOH 清洗）加入在 EtOH（10 毫升）中以製備作用 20，步驟 B 製備的（3-羥基亞胺基甲基）-苯氧基）-醋酸特丁酯（2.25 公克，5.96 毫莫耳）之溶液中。需要以另外的 EtOH（90 毫升）用於轉移。加入氫氧化銨（10 毫升），並將混合物在 45 psi  $\text{H}_2$  下搖動 4 小時。將觸媒經由 C 鹽®過濾移除，並將溶液濃縮成澄清油。經由在矽膠上以閃蒸色層分離法（96.5/3.5/0.1 至 9/1/0.1 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ）的純化作用供應成為黃色油之標題化合物。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.23（m, 1H），6.92（m, 2H），6.72（d, 1H），4.50（s, 2H），3.82（s, 2H），1.96（m, 2H），1.46（s, 9H）；MS 238（ $\text{M}+1$ ）。

### 製備作用 21

#### 4-嘧啶-2-基苯醛

將在乙二醇二甲醚（30 毫升）中的 2-溴基嘧啶（1.00 公克，6.3 毫莫耳）及四個三苯膦（0）鈀（0.218 公

(177)

克，0.189 毫莫耳）之溶液在室溫下攪拌 10 分鐘。加入在 15 毫升水中的 4-甲醯基苯棚酸（1.14 公克，7.61 毫莫耳）及碳酸氫鈉（1.58 公克，18.9 毫莫耳）之溶液，並將反應在回流下加熱 16 小時。將混合物以水及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋。將層分開，並將水溶液以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  清洗。將合併的有機層經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及在真空中濃縮。將殘餘物在矽膠上經由閃蒸色層分離法（在 EtOAc 中的 10% 至 30% 己烷）純化，供應標題化合物（0.979 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  10.11（s, 1H），8.83（s, 1H），7.98（s, 2H），7.23（s, 2H）。

#### 製備作用 22-27

以類似於製備作用 21 法的方式，自適當的原料製備製備作用 22-27。

#### 製備作用 22

##### 4-吡啶-2-基苯醛

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  10.09（s, 1H），8.72（s, 1H），8.16（s, 2H），7.95（s, 2H），7.79（s, 2H），7.29（m, 1H）；MS 184（M+1）。

#### 製備作用 23

##### 4-吡啶-3-基苯醛

$^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  10.04（s, 1H），8.88（

(178)

s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (m, 1H); MS 184 (M+1)。

製備作用 24

4-吡啶-4-基苯醛

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.52 (s, 2H); MS 184 (M+1)。

製備作用 25

4-噻唑-2-基苯醛

MS 189 (M+)。

製備作用 26

4-嘧啶-5-基苯醛

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (m, 2H)。

製備作用 27

4-吡啶-2-基苯醛

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.03 (d, 2H)。

(179)

## 製備作用 28

1- ( 2-溴基乙氧基 ) -3,5-二氨基苯。將 3,5-二氨基酚 ( 5 公克 , 30.7 毫莫耳 ) 加入在水 ( 20 毫升 ) 中的 NaOH ( 2.45 公克 , 61.3 毫莫耳 ) 之溶液中。將溶液在回流下加熱 1 小時及冷卻至室溫。加入 1,2-二氯乙烷 ( 11.52 公克 , 61.3 毫莫耳 ) 及將反應在回流下加熱 24 小時。將冷卻的溶液以 EtOAc 稀釋 , 並將有機溶液連續以 HCl ( 1 當量 , 1x ) 、水 ( 1x ) 及食鹽水 ( 1x ) 清洗。將有機溶液乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) , 過濾及濃縮。以閃蒸色層分離法 ( 己烷至在己烷中的 5%EtOAc ) 的純化作用提供標題化合物 ( 3.79 公克 ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 400MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  6.98 ( m, 1H ) , 6.82 ( m, 2H ) , 4.25 ( t, 2H ) , 3.61 ( t, 2H ) 。

## 製備作用 29

以類似於製備作用 28 法的方式 , 自適當的原料製備製備作用 29 之化合物。

## 製備作用 30

4- [ ( 1-乙醯氧基 ) -己基 ] -苯甲基溴

步驟 A : 格利雅試劑及保護作用

4- ( ( 1-乙醯氧基 ) -己基 ) -甲苯。將戊基溴化鎂 ( 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中的 2 克分子量 , 25 毫升 , 50 毫莫耳 ) 緩慢加入在  $0^\circ\text{C}$  下在 THF ( 50 毫升 ) 中的對-甲苯基苯醛 ( 5.0 毫升 , 42.4 毫莫耳 ) 中。將反應溫熱至室溫及攪拌 3 小時。加

(180)

入水性 1 當量 HCl 及將水溶液以 EtOAc 萃取。將有機溶液以食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物溶解在吡啶（35 毫升）中及加入  $\text{Ac}_2\text{O}$ （10 毫升）。將反應攪拌 24 小時及以水稀釋。將產物萃取至 EtOAc（3x）中，並將有機溶液以 1 當量 HCl 及接著以食鹽水清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及濃縮。將產物以閃蒸色層分離法（10%EtOAc/己烷）純化，供應 4-（（1-乙醯氧基）-己基）-甲苯（2.082 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.12-7.28（m, 4H），5.69（t, 1H），2.33（s, 3H），2.04（s, 3H），1.88（m, 1H），1.74（m, 1H），1.27（m, 6H），0.86（m, 3H）；MS 252（M+18）。

#### 步驟 B：苯甲基系溴化作用

將以製備作用 30，步驟 A 製備的 4-〔（1-乙醯氧基）-己基〕-甲苯（2.082 公克，8.89 毫莫耳）、N-溴基琥珀醯亞胺（1.58 公克，8.89 毫莫耳）與在四氯化碳（30 毫升）中的觸媒 2,2'-偶氮雙異丁腈之混合物在回流下加熱 2 小時。將反應冷卻，並以水性  $\text{NaHCO}_3$ （飽和）清洗，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾及濃縮。將產物以閃蒸色層分離法（5%EtOAc/己烷）純化，供應製備作用 30 的標題化合物（2.67 公克）。 $^1\text{H}$  NMR（400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$  7.34-7.40（m, 4H），5.70（t, 1H），4.47（s, 2H），2.06（s, 3H），1.86（m, 1H），1.73（m, 1H），1.27（m, 6H），0.85（m, 3H）。

(181)

## 製備作用 31

1-甲基-1H-吡啶-2-羧醛。可以使用 Comins 及共同研究者在 J. Org. Chem., 52, 1, 104-9, 1987 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 32

5-苯基-呋喃-2-羧醛。可以使用 D'Auria 及共同研究者在 Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 33

4-苯基乙硫基苯醛。可以使用 Clark 及共同研究者在 EP 332331 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 34

3-羥基-4-丙氧基苯醛。可以使用 Beke 在 Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 35

4-甲醯基-N-甲基苯磺醯胺。可以使用 Koetschet 在 Helv. Chim. Acta., 12, 682, 1929 所述之方法製備標題化合物。

(182)

## 製備作用 36

4-氨基噻吩-2-羧醛。可以使用 Raggion 及共同研究者在 Org. Prep. Proced. Int., EN, 27, 2, 233-6, 1995 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 37

4-環己基苯甲基胺。可以使用 Meglio 及共同研究者在 Farmaco Ed. Sci., IT; 35, 3, 191-202, 1980 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 38

4-咪唑-1-基苯醛。可以使用 Sircar 及共同研究者在 J. Med. Chem. 30, 6, 1023-9, 1987 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 39

4-(2-氧基吡咯烷-1-基)-苯醛。可以使用 Kukalenko 在 Chem. Heterocycl. Compd. (英文譯本), 8, 43, 1972 所述之方法製備標題化合物。

## 製備作用 40

2-(3-氨基苯硫基)-乙胺。可以使用 Elz 及共同研究者在 Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm., 56, 4, 229-234, 1988 所

(183)

述之方法製備標題化合物。

製備作用 41

丙-2-炔基胺基甲酸特丁酯。可以使用 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2201-2208 所述之方法製備標題化合物。

除非有其它另外的說明，在惰性氣體下（如氮氣， $N_2$ ）進行所有的反應。

在約  $23^\circ\text{C}$  下，在用於質子之 300 或 400MHz 及在用於碳核之 75.4MHz 下在 Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California)、Bruker AM-300 分光光度計 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) 或 Varian Unity 400 上記錄 NMR 光譜。以三甲基甲矽烷的高磁場方向每百萬計的份量表示化學漂移。將高峰形狀表示如下：s, 單峰；d, 雙峰；t, 三峰，q, 四峰；m, 多峰；bs=寬單峰。以指應為可交替之共振未出現在將樣品與在相同溶劑中的數滴  $D_2O$  搖動的單獨的 NMR 實驗中。在 Fisons Platform II 分光光度計上獲得大氣壓化學離子化 (APCI) 質譜。在 Hewlett-Packard 5989 儀器 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (氮離子化，PBMS) 上獲得化學離子化質譜。在說明含氯或含溴離子的強度時，則發現預期的強度比（約 3：1 之含  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -離子及 1：1 之含  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -離子）及只得到較低的質量離子強度。

以在玻璃管柱中的或 Baker Silica Gel (40 微米) (

(184)

J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) 或 Silica Gel 50 (E. M. Sciences, Gibbstown, N. J.) 在低氮壓下進行管柱色層分離法。使用 Chromatron® (7924T 型, Harrison Research) 進行環形色層分離法。在 Flash 40 Biotage System (Biotage Inc, Dyax Corp., Charlottesville, Virginia) 上進行中壓色層分離法。除非有其它另外的說明, 使用自市場來源的試劑。當使用二甲基甲醯胺、2-丙醇、乙腈、甲醇、四氫呋喃及二氯甲烷作為反應溶劑時, 則彼等係由 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) 供應的無水級。以”濃縮”及”蒸發”術語係指在水流抽氣機壓力下在旋轉蒸發器上以小於 45℃ 之浴溫移除溶劑。以在允許經數小時溫熱至室溫的絕緣冰浴中先冷卻的容器進行在”0-20℃”或”0-25℃”下進行的反應。以”min”及”h”縮寫分別代表”分鐘”及”小時”。DDT 代表二硫蘇糖醇。DMSO 代表二甲基亞砷。EDTA 代表乙撐二胺四醋酸。

一些有用於本文所述之化合物製備作用的製備方法可能需要遠方官能度的保護作用(例如, 在式 I 前驅體中的一級胺、二級胺、羧基)。這種保護作用的需求將依據遠方官能度的性質及製備方法的條件而定。以熟悉本技藝的人可輕易測定這種保護作用的需求。這些保護/去保護方法的應用也在本技藝的熟悉範圍內。參考 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991 關於保護基的概括性說明。

(185)

## 生物檢定

測定在穩定過度表現重組體人類 EP<sub>2</sub> 及 EP<sub>4</sub> 受體之 293-S 細胞株中的 cAMP 上升

使用以發表的序列 (1,2) 為主之寡核苷酸引物及來自原發性人類腎細胞 (EP<sub>2</sub>) 或原發性人類肺細胞 (EP<sub>4</sub>) 之 RNA 作為模板之反轉錄酶聚合酶鏈反應產生代表完全開放讀架之人類 EP<sub>2</sub> 及 EP<sub>4</sub> 受體的 cDNAs。將 cDNAs 選殖成 pcDNA3 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) 的多重選殖位置，並用於經由磷酸鈣共同沉澱作用轉染 293-S 人類胚胎腎細胞。使 G418-阻抗菌落擴散及測試特異性 [<sup>3</sup>H] PGE<sub>2</sub> 結合。使論證高特異性 [<sup>3</sup>H] PGE<sub>2</sub> 結合值之轉染子進一步以測定 PGE<sub>2</sub> 之 B<sub>max</sub> 及 K<sub>d</sub>s 之 Scatchard 分析特徵化。用於化合物篩選所選擇的細胞株對 PGE<sub>2</sub> (EP<sub>2</sub>) 而言每一個細胞具有約 338,400 個受體及 K<sub>d</sub>=12 毫微克分子量，以及對 PGE<sub>2</sub> (EP<sub>4</sub>) 而言每一個細胞具有約 256,400 個受體及 K<sub>d</sub>=2.9 毫微克分子量。可將在雙親 293-S 細胞中的兩種受體的集體表現忽略。將細胞維持在以胎牛血清 (最終 10%) 及 G418 (最終 700 微克/毫升) 補充之 RPMI 中。

經由劇烈的搗碎，以加入無血清 RPMI 成為 1x10<sup>6</sup> 細胞/毫升之最終濃度及以加入 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤 (IBMX) 成為 1 毫克分子量之最終濃度的方式自培養瓶脫離在無 PBS 之 1 毫升 Ca<sup>++</sup>及 Mg<sup>++</sup>中的細胞，測定回應 293-S/EP<sub>2</sub> 及 293-S/EP<sub>4</sub> 細胞株的 cAMP。將 1 毫升細胞懸

(186)

浮液立即以整份裝入在 37℃, 5%CO<sub>2</sub>, 95%相對濕度下未密封的各個 2 毫升之螺旋蓋微離心管中及培育 10 分鐘。接著將欲測試的化合物以 1:100 稀釋率加入細胞中, 使得最終的 DMSO 或乙醇濃度係 1%。在加完化合物之後, 立即將管子密封, 以顛倒 2 次的方式混合及在 37℃ 下培育 12 分鐘。接著將樣品以在 100℃ 下培育 10 分鐘的方式溶胞及立即在冰上冷卻 5 分鐘。在 1000Xg 下離心 5 分鐘的方式將細胞屑造粒及將澄清的溶胞液轉移至新管子中。使用在以 cAMP RIA 檢定緩衝液 (包括在套組中) 稀釋 1:10 之澄清的溶胞液之後, 使用市售 cAMP 放射免疫檢定套組 RIA (NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 546 Albany St., Boston, MA02118) 測定 cAMP 濃度。典型係以 6-8 個欲測試之化合物濃度以 1 對數增加的方式處理細胞。在使用在線性部份的劑量反應曲線上的線性回歸分析之計算器上進行 EC50 計算值。

#### 參考文獻

1. Regan, J. W. Bailey, T. J. Pepperl, D. J. Pierce, K. L. Bogardus, A. M. Donello, J. E. Fairbairn, C. E. Kedzie, K. M. Woodward, D. F.及 Gil. D. W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP<sub>2</sub> Subtype. Mol. Pharmacology 46:213-220。

2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters,

(187)

K.及 Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E<sub>2</sub> Receptor EP<sub>2</sub> Subtype, J. Biol. Chem. Vol269, 16:11873-11877。

與前列腺素 E<sub>2</sub> 受體結合的檢定

薄膜製備作用：

所有的操作係在 4℃ 下進行。將表現前列腺素 E<sub>2</sub> 1 型受體 (EP<sub>1</sub>)、2 型受體 (EP<sub>2</sub>)、3 型受體 (EP<sub>3</sub>) 或 4 型受體 (EP<sub>4</sub>) 之轉染細胞收成及懸浮成以每毫升緩衝液 A 計 [ 50 毫克分子量 Tris-HCl (pH7.4)、10 毫克分子量 MgCl<sub>2</sub>、1 毫克分子量 EDTA、1 毫克分子量 Pefabloc 肽 (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN)、10 微克分子量 Phosporamidon 肽 (Sigma, St. Louis, MO)、1 微克分子量胃蛋白酶 A 肽 (Sigma, St. Louis, MO)、10 微克分子量彈力蛋白酶肽 (Sigma, St. Louis, MO)、100 微克分子量抗痛素肽 (Sigma, St. Louis, MO) ] 2 百萬個細胞。以 Branson Sonifier (#250 型, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) 經 2 次 15 秒的爆發方式皂化, 使細胞溶胞。以 100xg 離心 10 分鐘, 移除未溶胞之細胞及屑。接著以 45,000xg 離心 30 分鐘, 收成薄膜。將造粒之薄膜再懸浮成每毫升 3-10 毫克蛋白質, 其係以 Bradford 法決定的蛋白質濃度 [ Bradford, M., Aanal. Biochem., 72, 248 (1976) ]。接著將再懸浮之薄膜冷凍貯存在 -80℃, 直到使用時。

(188)

結合檢定：

將如以上製備之冷凍薄膜解凍及在以上的緩衝液 A 中稀釋成每毫升 1 毫克蛋白質。將一份體積計之薄膜製品與 0.05 份體積試驗化合物或緩衝液及 1 份體積之 3 毫微克分子量  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  ( #TRK431, Amersham, Arlington Heights, IL) 在緩衝液 A 中組合。將混合物 ( 205 微升總體積 ) 在  $25^\circ\text{C}$  下培育 1 小時。接著使用 Tomtec 收成器 ( Mach II/96 型, Tomtec, Orange, CT ) 經由 GF/C 型玻璃纖維濾器 ( #1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD ) 的過濾作用回收薄膜。以濾器捕獲具有束縛之  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  的薄膜，同時將緩衝液及未束縛之  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  通過濾器，成為廢物。接著將每一個樣品以 3 毫升 [ 50 毫克分子量 Tris-HCl ( pH7.4 ) 、 10 毫克分子量  $\text{MgCl}_2$  、 1 毫克分子量 EDTA ] 清洗 3 次。接著將濾器在微波烘箱中加熱乾燥。為了測定與薄膜束縛之  $^3\text{H}$ -前列腺素量，故將乾燥的濾器放入具有閃爍流體之塑膠袋中及在 LKB 1205 Betaplate 讀取機中 ( Wallac, Gaithersburg, MD ) 計數。自置換 50% 之特別束縛之  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  所需要的試驗化合物濃度測定  $\text{IC}_{50}$ 。

如 Funk 等人在 Journal of Biological Chemistry, 1993, 268, 26767-26772 所揭示的方式製得全長的  $\text{EP}_1$  受體。如 Regan 等人在 Molecular Pharmacology, 1994, 46, 213-220 所揭示的方式製得全長的  $\text{EP}_2$  受體。如 Regan 等

(189)

人在 *British Journal of Pharmacology*, 1994, 112, 377-385 所揭示的方式製得全長的 EP<sub>3</sub> 受體。如 Bastien 在 *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269, 11873-11877 所揭示的方式製得全長的 EP<sub>4</sub> 受體。使用這些全長的受體製備表現 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 及 EP<sub>4</sub> 受體之 293S 細胞。

根據熟悉本技藝的人已知的方法產生表現或人類 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 或 EP<sub>4</sub> 受體之 293S 細胞。典型係根據以上揭示的熟知方法製得對應於發表之全長受體的 5' 及 3' 末端之 PCR (聚合酶鏈反應) 引物, 並在使用來自人類腎臟 (EP<sub>1</sub>)、人類肺臟 (EP<sub>2</sub>)、人類肺臟 (EP<sub>3</sub>) 或人類淋巴細胞 (EP<sub>4</sub>) 的總 RNA 作用來源的 RT-PCR 反應中使用這些引物。將 PCR 產物以 TA 懸垂法選殖成 pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 及以 DNA 定序確認選殖之受體的身分。

將 293S 細胞 (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) 在 pcDNA3 中以電穿孔法以選殖之受體轉染。在選擇以 G418 轉染之細胞之後建立穩定表現受體的細胞株。

在使用未標識之 PGE<sub>2</sub> 作為競爭者的全細胞 <sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub> 結合檢定之後選擇表現最多受體的克隆細胞株。

(190)

| 實例編號 | EP <sub>2</sub> ( nM) |  | 實例編號 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|-----------------------|--|------|----------------------|
| l    | 395                   |  | lal  | 17                   |
| la   | 2200                  |  | lan  | 94                   |
| lb   | 160                   |  | 2    | 45                   |
| lc   | 24                    |  | 2a   | 37                   |
| ld   | 885                   |  | 2b   | 385                  |
| le   | 760                   |  | 3    | 650                  |
| lf   | 52                    |  | 3a   | 440                  |
| lg   | 109                   |  | 3b   | 7.83                 |
| lh   | 745                   |  | 4    | 225                  |
| li   | 72                    |  | 4a   | 795                  |
| lj   | 385                   |  | 4b   | 440                  |
| lk   | 1755                  |  | 4c   | 885                  |
| ll   | 600                   |  | 4d   | 175                  |
| lm   | 245                   |  | 4e   | 410                  |
| ln   | 140                   |  | 4f   | 705                  |
| lo   | 550                   |  | 4g   | 720                  |
| lp   | 44                    |  | 4h   | 210                  |
| lq   | 39                    |  | 5    | 980                  |
| lr   | 308                   |  | 5a   | 355                  |
| ls   | 165                   |  | 5b   | 640                  |
| lt   | 8                     |  | 6    | 315                  |
| lu   | 7                     |  | 6a   | 325                  |
| lv   | 9                     |  | 6c   | 300                  |
| lw   | 24                    |  | 6d   | 170                  |
| lx   | 160                   |  | 6e   | 325                  |
| ly   | 13                    |  | 6f   | 490                  |
| lz   | 19                    |  | 6g   | 350                  |
| laa  | 335                   |  | 6h   | 140                  |
| lab  | 110                   |  | 6i   | 270                  |
| lac  | 335                   |  | 6j   | 375                  |
| lad  | 195                   |  | 7a   | 400                  |
| lae  | 121                   |  | 7b   | 140                  |
| laf  | 106.5                 |  | 7c   | 260                  |
| lag  | 169                   |  | 7d   | 52                   |
| lah  | 180.5                 |  | 7f   | 344                  |
| lai  | 125                   |  | 7g   | 412                  |
| laj  | 25.5                  |  | 7h   | 172                  |
| lak  | 6.19                  |  | 8    | 71                   |

(191)

| 實例編號 | EP <sub>2</sub> (nM) |  | 實例編號 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|----------------------|--|------|----------------------|
| 8a   | 180                  |  | 12i  | 16                   |
| 8b   | 266                  |  | 12k  | 31                   |
| 9    | 17                   |  | 12m  | 38                   |
| 9a   | 84.5                 |  | 12n  | 10                   |
| 9b   | 94.5                 |  | 12o  | 10                   |
| 9c   | 490                  |  | 12p  | 29                   |
| 9d   | 202.5                |  | 12q  | 10                   |
| 11a  | 8.2                  |  | 12r  | 10                   |
| 11b  | 12.75                |  | 12s  | 10                   |
| 11c  | 13.2                 |  | 12t  | 57                   |
| 11d  | 45                   |  | 12u  | 63                   |
| 11e  | 6.3                  |  | 12v  | 10                   |
| 11f  | 25.68                |  | 12w  | 47                   |
| 11g  | 25.04                |  | 12x  | 10                   |
| 11h  | 7.5                  |  | 12y  | 55                   |
| 11l  | 89                   |  | 12z  | 200                  |
| 11m  | 10                   |  | 13a  | 10                   |
| 11n  | 10                   |  | 13b  | 22                   |
| 11o  | 10                   |  | 13c  | 10                   |
| 11p  | 10                   |  | 13d  | 10                   |
| 11q  | 10                   |  | 13e  | 10                   |
| 11r  | 10                   |  | 13f  | 10                   |
| 11s  | 10                   |  | 13g  | 340                  |
| 11t  | 10                   |  | 13h  | 10                   |
| 11u  | 10.5                 |  | 13i  | 10.4                 |
| 11v  | 10                   |  | 13j  | 26                   |
| 11w  | 36.5                 |  | 13k  | 99                   |
| 11x  | 63.5                 |  | 13l  | 47.5                 |
| 11y  | 10                   |  | 13m  | 155                  |
| 11z  | 13                   |  | 13o  | 10                   |
| 12a  | 65                   |  | 13r  | 10                   |
| 12b  | 14.3                 |  | 13s  | 10                   |
| 12c  | 25                   |  | 13t  | 230                  |
| 12d  | 515                  |  | 13u  | 7.99                 |
| 12e  | 118.5                |  | 13v  | 25.83                |
| 12f  | 10                   |  | 13w  | 12                   |
| 12g  | 10                   |  | 13x  | 15.5                 |
| 12h  | 10                   |  | 13y  | 10                   |

( 192 )

| 實例編號 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|----------------------|
| 13z  | 24.5                 |
| 14a  | 13.5                 |
| 14b  | 10                   |
| 14c  | 68                   |
| 14d  | 10                   |
| 14e  | 13                   |
| 15a  | 10                   |
| 15b  | 10                   |
| 15c  | 35                   |
| 15d  | 10                   |
| 15e  | 39                   |
| 15f  | 10                   |
| 15g  | 10                   |
| 16a  | 110                  |
| 16b  | 215                  |

伍、中文發明摘要

發明之名稱：含有 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑之醫藥組成物  
本發明係關於使用 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓及修復以骨轉移疾病所引起的傷害之方法。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING AN EP<sub>2</sub> SELECTIVE RECEPTOR AGONIST

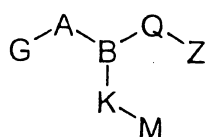
The present invention relates to methods of treating pulmonary hypertension, facilitating joint fusion, facilitating tendon and ligament repair, reducing the occurrence of secondary fracture, treating avascular necrosis, facilitating cartilage repair, facilitating bone healing after limb transplantation, facilitating liver regeneration, facilitating wound healing, reducing the occurrence of gastric ulceration, treating hypertension, facilitating the growth of tooth enamel or finger or toe nails, treating glaucoma, treating ocular hypertension, and repairing damage caused by metastatic bone disease using an EP<sub>2</sub> selective receptor agonist.

(1)

## 拾、申請專利範圍

1. 一種用於治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓或修復以骨轉移疾病所引起的傷害之醫藥組成物，其包含有效的醫療劑量之 EP<sub>2</sub> 選擇性受體激動劑。

2. 一種用於治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓或修復以骨轉移疾病所引起的傷害之醫藥組成物，其包含有效的醫療劑量之式 I 化合物



式 I

或其前驅藥或其在醫藥上可接受之鹽，其中

A 係 SO<sub>2</sub> 或 CO；

G 係 Ar、Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>、Ar-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、Ar-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-胺基、氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基、以 Ar 取代之胺基或以 Ar (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基取代之胺基，其中 R<sup>1</sup> 係 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，R<sup>1</sup> 與 R<sup>2</sup> 可被分

(2)

開並單獨選自 H 及 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 與胺基之氮原子一起形成 5-或 6-員氮雜環烷基，該氮雜環烷基視需要包括氧原子及視需要獨立以多達兩個氧基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、氟基或氨基予以單-、二-或三-取代；

B 係 N 或 CH；

Q 係

- (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 伸烷基 -W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基分別視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

- (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

-X- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 -X-，該伸烷基視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -X- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基分別視需要以多達 4 個獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -W-X- (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

- (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 -X-W- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 -，該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代；

(3)

- (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 - W - X - W - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 其中兩個 W 彼此獨立, 該伸烷基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - , 該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 - X - (C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>) 伸烷基 - , 該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙烯基 - (C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>) 伸烷基 - X - W - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 該伸烷基及該乙烯基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代;

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙炔基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - , 該伸烷基及該乙炔基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代; 或

- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基 - 乙炔基 - X - (C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基 - , 該伸烷基及該乙炔基分別視需要以多達 4 個分別獨立選自氟基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基之取代基予以取代;

Z 係羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、四唑基、1,2,4-噁二唑基、5-氧基-1,2,4-噁二唑基、5-氧基-1,2,4-噻二唑基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺醯基胺甲醯基或苯基磺醯基胺甲醯基;

(4)

K 係鍵、(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 伸烷基、硫代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基硫代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基或氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基，該 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) 伸烷基係視需要單一不飽和，以及其中當 K 不是鍵時，則 K 視需要獨立以氨基、氟基、羥基或甲基予以單-、二-或三-取代；

M 係 -Ar<sup>3</sup>、-Ar<sup>4</sup>-V<sup>1</sup>-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar<sup>5</sup> 或 -Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup>；

Ar 係視需要具有 1 至 4 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和或完全不飽和 5 至 8 員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有 1 或 2 個在碳上取代之氧基或 1 或 2 個在硫上取代之氧基；或 Ar 係具有 1 或 2 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的完全飽和 5 至 7 員環；

Ar<sup>1</sup> 及 Ar<sup>2</sup> 係各自獨立為視需要具有 1 至 4 個獨立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 至 8 員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單

(5)

獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有 1 或 2 個在碳上取代之氧基或 1 或 2 個在硫上取代之氧基；

將該  $Ar$ 、 $Ar^1$  及  $Ar^2$  部分視需要在碳或氮上、在一個環上（如果該部份係單環系）、在一或二個環上（如果該部份係雙環系）或在一、二或三個環上（如果該部份係三環系）以每一部分多達 3 個獨立選自  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  之取代基取代，其中  $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  係獨立為羥基、硝基、鹵基、羧基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、 $(C_2-C_7)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  環烷基、 $(C_3-C_7)$  環烷基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  環烷基  $(C_1-C_4)$  烷醯基、甲醯基、 $(C_1-C_8)$  烷醯基、 $(C_1-C_6)$  烷醯基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷醯基胺基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基羰基胺基、羥基磺醯基、胺羰基胺基或以單-N-、二-N,N-、二-N,N,N'-或三-N,N,N'- $(C_1-C_4)$  烷基取代之胺羰基胺基、磺醯胺基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺醯胺基、胺基、單-N-或二-N,N- $(C_1-C_4)$  烷胺基、胺甲醯基、單-N-或二-N,N- $(C_1-C_4)$  烷基胺甲醯基、氰基、硫醇基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、 $(C_1-C_6)$  烷基亞硫醯基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺醯基或單-N-或二-N,N- $(C_1-C_4)$  烷胺基亞硫醯基；

$Ar^3$ 、 $Ar^4$  及  $Ar^5$  係各自獨立為視需要具有 1 至 4 個獨

(6)

立選自氧、硫及氮之雜原子的部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 至 8 員環，或由兩個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要單獨具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的雙環系環或由三個單獨稠合之部份飽和、完全飽和或完全不飽和 5 或 6 員環（視需要具有 1 至 4 個獨立選自氮、硫及氧之雜原子）所組成的三環系環，該部份或完全飽和環、雙環系環或三環系環視需要具有 1 或 2 個在碳上取代之氧基或 1 或 2 個在硫上取代之氧基；將該  $Ar^3$ 、 $Ar^4$  及  $Ar^5$  部分視需要在碳或氮上、在一個環上（如果該部分係單環系）、在一或二個環上（如果該部分係雙環系）或在一、二或三個環上（如果該部分係三環系）以每一部分多達 3 個獨立選自  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  及  $R^{51}$  之取代基取代，其中  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  及  $R^{51}$  係獨立為羥基、硝基、鹵基、羧基、（ $C_1-C_7$ ）烷氧基、（ $C_1-C_4$ ）烷氧基（ $C_1-C_4$ ）烷基、（ $C_1-C_4$ ）烷氧基羰基、（ $C_1-C_7$ ）烷基、（ $C_2-C_7$ ）烯基、（ $C_2-C_7$ ）炔基、（ $C_3-C_7$ ）環烷基、（ $C_3-C_7$ ）環烷基（ $C_1-C_4$ ）烷基、（ $C_3-C_7$ ）環烷基（ $C_1-C_4$ ）烷醯基、甲醯基、（ $C_1-C_8$ ）烷醯基、（ $C_1-C_6$ ）烷醯基（ $C_1-C_6$ ）烷基、（ $C_1-C_4$ ）烷醯基胺基、（ $C_1-C_4$ ）烷氧基羰基胺基、羥基磺醯基、胺羰基胺基或以單-N-、二-N,N-、二-N,N'-或三-N,N,N'-（ $C_1-C_4$ ）烷基取代之胺羰基胺基、磺醯胺基、（ $C_1-C_4$ ）烷基磺醯胺基、胺基、單-N-或二-N,N-（ $C_1-C_4$ ）烷基胺基、胺甲醯基、單-N-或二-N,N-（ $C_1-C_4$ ）烷基胺甲醯基、氰基、硫醇基

(7)

、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基亞硫醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基磺醯基或單-N-或二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基氨基亞硫醯基；

W 為氧基、硫代、亞磺基、磺醯基、氨基磺醯基-、-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基氨基磺醯基-、磺醯基氨基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基磺醯基氨基、羧醯氨基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基羧醯氨基、羧醯基氧基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基羧醯基氧基、胺甲醯基、-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基胺甲醯基、胺甲醯基氧基或-單-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基胺甲醯基氧基，其中該 W 烷基視需要在碳上以 1 至 3 個氟予以取代；

X 係視需要具有 1 或 2 個獨立選自氧、氮及硫之雜原子的 5 或 6 員芳族環；該環視需要獨立以鹵基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基或胺甲醯基予以單-、二-或三-取代；

當 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup> 及 R<sup>51</sup> 包括烷基、伸烷基、伸烯基或伸炔基部分時，則彼等視需要在碳上獨立以鹵基或羥基予以單-、二-或三-取代；及

V 及 V<sup>1</sup> 係各自獨立為鍵、硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基氧基、氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 伸烷基，視需要獨立以羥基或氟基予以單-或二-取代；

其先決條件係：

a. 當 K 係(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 伸烷基及 M 係 Ar<sup>3</sup> 時且 Ar<sup>3</sup> 係環戊-1-基、環己-1-基、環庚-1-基或環辛-1-基，則該(C<sub>5</sub>-

(8)

C<sub>8</sub>) 環烷基取代基的位置 1 上未被羥基取代；及

b. 當 K 係鍵；G 係苯基、苯基甲基、經取代之苯基或經取代之苯基甲基；Q 係 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 伸烷基及 M 係 Ar<sup>3</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup> 時，則 A 係磺醯基。

3. 一種用於治療肺高壓、加速關節湊合、加速肌腱和韌帶修復、減低再次骨折的發生、治療無血管性壞死、加速軟骨組織修復、加速在接肢之後的骨頭復原、加速肝再生、加速創傷復原、減低胃潰瘍的發生、治療高血壓、加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長、治療青光眼、治療高眼壓或修復以骨轉移疾病所引起的傷害之醫藥組成物，其包含有效的醫療劑量之 (3-((4-特丁基苯基)-吡啶-3-磺醯基)-胺基)-甲基)-苯氧基)-醋酸或其在醫藥上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於治療高血壓或治療肺高壓。

5. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於加速關節湊合。

6. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於加速肌腱和韌帶修復。

7. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於減低再次骨折的發生。

8. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於治療無血管性壞死。

9. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物

(9)

，其中該醫藥組成物係用於加速在接肢之後的骨頭復原。

10. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於加速肝再生。

11. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於加速創傷復原。

12. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於減低胃潰瘍的發生。

13. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於加速牙齒琺瑯或手指甲或腳指甲生長。

14. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於治療青光眼或治療高眼壓。

15. 如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物係用於修復以骨轉移疾病所引起的傷害。

- 柒、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_圖  
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

- 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

