



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201130811 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100104005

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/02 美國

61/300,607

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：安斯特 丹尼艾拉 ANGST, DANIELA (CH)；包爾布克 畢吉特 BOLLBUCK, BIRGIT (DE)；珍瑟 菲力 JANSER, PHILIPP (CH)；奎恩卡德 珍 QUANCARD, JEAN (FR)；史蒂夫 尼可勞斯 喬漢尼斯 STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 193 頁

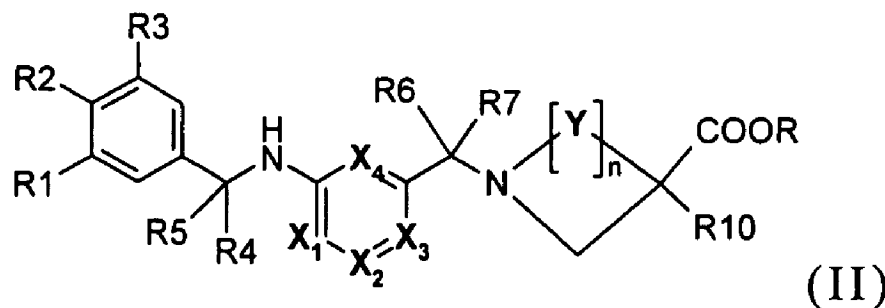
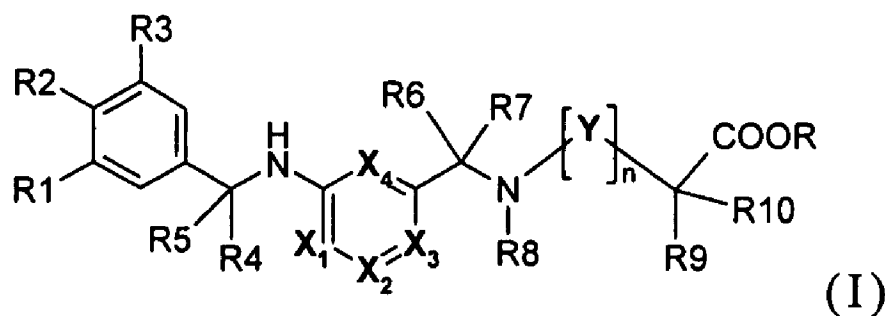
(54)名稱

芳基苯甲胺化合物

ARYL BENZYLAMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之芳基苯甲胺化合物、其製造方法、其作為藥物之用途及包含其之醫藥組合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201130811 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100104005

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/06 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/397 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/02 美國

61/300,607

(71)申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：安斯特 丹尼艾拉 ANGST, DANIELA (CH)；包爾布克 畢吉特 BOLLBUCK, BIRGIT (DE)；珍瑟 菲力 JANSER, PHILIPP (CH)；奎恩卡德 珍 QUANCARD, JEAN (FR)；史蒂夫 尼可勞斯 喬漢尼斯 STIEFL, NIKOLAUS JOHANNES (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 193 頁

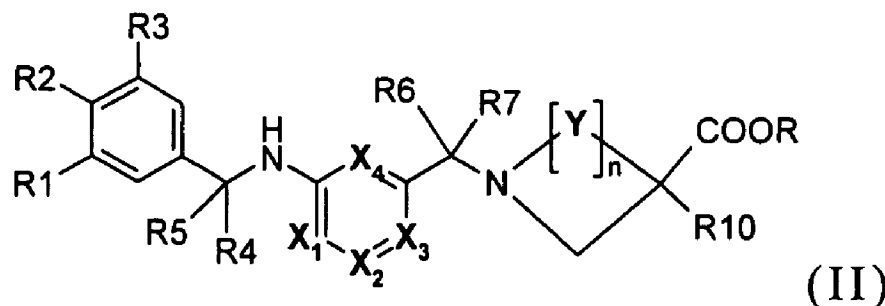
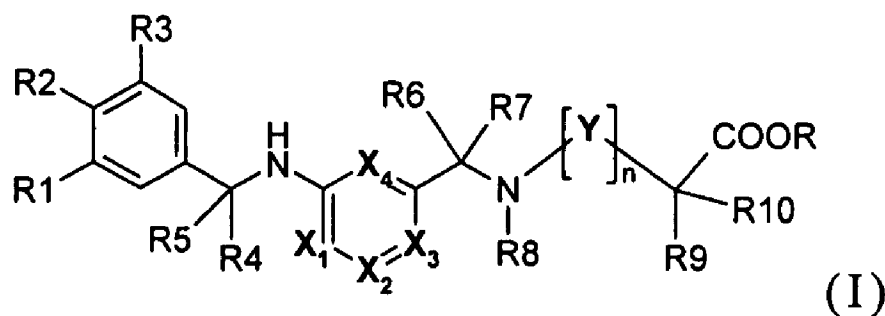
(54)名稱

芳基苯甲胺化合物

ARYL BENZYLAMINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之芳基苯甲胺化合物、其製造方法、其作為藥物之用途及包含其之醫藥組合物。



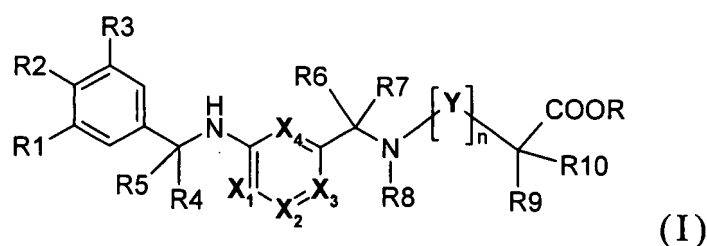
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之芳基苯甲胺化合物、其製造方法、其作為藥物之用途及包含其之醫藥組合物。呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的式(I)化合物展現有價值的藥理學特性，例如用於預防或治療由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症，或例如用作S1P受體調節劑，例如S1P1受體拮抗劑，且因此適用於對其敏感之療法。

【發明內容】

更特定言之，本發明提供式(I)化合物或其鹽；



其中，

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：氰基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

R8與R9獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之原子一起形成視情況經以下取代一或多次的4-7員雜環：視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、三氟甲基、羥基、C₁-C₆烷氧基、胺基；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

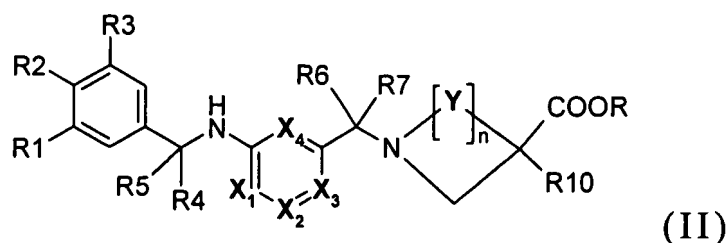
R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代，

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及

Y在每次出現時獨立代表CR12R13，其中R12與R13獨立選自H及C₁-C₆烷基。

在另一實施例中，本發明提供式(II)化合物或其鹽，



其中

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：氰基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代；

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及

Y在每次出現時獨立代表CR12R13，其中R12與R13獨立選自H及視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基。

關於式(I)及/或式(II)化合物，就相應化學式中可存在之取代基而言，以下含義獨立、共同或以任何組合或其任何

子組合代表本發明之其他實施例：

1. R1為H或甲基；
2. R2為氯；
3. R1及R3皆為甲基；
4. R3為甲基；
5. R4為甲基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基，或R4尤其為三氟甲基；
6. R5為H；
7. R6為H；
8. R7為H；
9. R8為H或甲基；尤其為H；
10. R8及R9與其所連接之原子一起形成5員雜環；
11. R10為H、甲基或乙基；
12. R10為氫；
13. R11為H；
14. R11為甲基；
15. R11為氯或氟基；
16. R12為H；
17. R13為H；
18. X₃與X₄各自為CR11且R11代表甲基；
19. X₃代表N；
20. Y代表CH₂；
21. R為H；
22. n代表1或2，尤其2；

23. X_3 為 CR11 且 R11 代表 甲基；
24. R2 為 氯 且 R3 為 甲基；
25. R2 為 氯，R3 為 甲基 且 R4 為 三 氯 甲基；
26. X_1 代表 N；
27. X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 各自獨立為 CR11；
28. R1 及 R2 與其所連接之 C 原子一起形成具有 6-10 個碳原子之芳基環，尤其苯基、萘基或四氫萘基，其可視情況經 1-4 個選自以下之取代基取代：氰基、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、及鹵素。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中 R1 與 R 代表 氫，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中 n 為 2，且其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中 X_3 與 X_4 中任一者各自為 CR11 且其中 R11 代表 甲基，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中 X_3 為 CR11，且其中 R11 代表 甲基，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中 R4 為 三 氯 甲基 且 R5 為 氫，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或

其鹽，其中R₂為氯，R₃為甲基，R₄為三氟甲基且R為氫，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立為CR₁₁，R₁₁為氫，R₂為氯，R₃為甲基，R₄為三氟甲基且R為氫，其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立為CR₁₁，R₁₁為氫，R₂為氯，R₃為甲基，R₄為三氟甲基，R為氫，且n=2，且其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，本發明提供式(I)及或式(II)化合物或其鹽，其中X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立為CR₁₁，R₁₁為氫，R₂為氯，R₃為甲基，R₄為三氟甲基，R為氫，n=2，R₆為氫，R₇為氫，且其中其他變數如上文所定義。

在另一實施例中，個別本發明化合物為下文實例部分中所述之化合物。

在另一實施例中，本發明提供如實驗部分中所述之實施例1-87的任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一實施例中，本發明提供如實驗部分中所述之實施例1-87的任一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，在各情形中，其呈外消旋物或非對映異構體混合物形式。

在另一實施例中，本發明提供式(I)化合物，其選自：

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-乙基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲基}-
氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲
基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲
基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基
胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-
2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-
二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-
苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯
甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-
2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙
基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯
甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲
基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氯-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-
氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯
甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺
基]-苯甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺
基]-苯甲基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲
基}-3-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲
基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲
基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三
氟甲基-苯甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲
基-苯甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-
氟-苯甲基}-氮杂环丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺
基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺
基]-苯基}-乙基胺基)-丙酸

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2,2-二甲基-丙酸，

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-甲基-胺基)-丙酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啶-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸(單一立體異構體A)，及
1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸(單一立體異構體B)。

如本文所用，「烷基」可為具有1至20個碳原子的直鏈或分支鏈烴部分。除非另外規定，否則烷基係指具有1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至6個碳原子、或1至4個碳原子的烴部分。C₁-C₆烷基表示例如：甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、正戊基、新戊基、正己基、異己基及其類似基團。

如本文所用，「環烷基」表示含有3至12個環原子，較佳3至6個環原子之環狀烴。環烷基表示例如：環丙基、環丁基、環戊基或環己基。環烷基可視情況經以下取代：C₁-C₆烷基、三氟甲基、C₃-C₆環烷基、鹵素、羥基、C₁-C₆烷氧基、醯基、C₁-C₆烷基-C(O)-O-、芳基-O-、雜芳基-O-、胺基、硫醇、C₁-C₆烷基-S-、芳基-S-、硝基、氰基、羧基、C₁-C₆烷基-O-C(O)-、胺甲醯基、C₁-C₆烷基-S(O)-、磺醯基、磺醯胺基或苯基。

如本文所用，醯基為基團R_dCO，其中R_d為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烷氧基、C₁₋₆烷氧基、苯基、苯氧基、苯甲基或苯甲氧基；特定言之，醯基為C₁₋₆烷基-CO、C₁₋₆烷氧基-CO、苯甲氧基-CO或苯甲基-CO；醯基尤其為C₁₋₆烷基-CO或C₁₋₄烷氧基-CO，尤其C₁₋₄烷基-CO、C₁₋₄烷氧基-CO、第三丁氧羰基或乙醯基(CH₃CO)。

如本文所用，術語「烷氧基」係指烷基-O-，其中烷基如上文所定義。烷氧基可為分支鏈或不分支鏈。C₁-C₆烷氧基表示例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丙氧基、異丁氧基或第三丁氧基。烷氧基包括C₃-C₆環烷氧基及C₃-C₆環烷基-C₁-C₆烷氧基。

鹵基或鹵素表示氯、氟、溴或碘。鹵基或鹵素較佳表示氯或氟。

如本文所定義之烷基可經一或多個如本文所定義之鹵基取代且亦可稱為鹵烷基。鹵烷基較佳可為單鹵烷基、二鹵烷基或多鹵烷基，包括全鹵烷基。單鹵烷基在烷基中可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵烷基及多鹵烷基在烷基中可具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。烷基為例如C₁-C₆烷基，且鹵基為例如氯及/或氟。鹵烷基之非限制性實例包括氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氯乙基、七氯丙基、二氯氯甲基、二氯氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、二氯乙基及二氯丙基。

如本文所定義之烷氧基可經一或多個如本文所定義之鹵基取代。鹵基取代之烷氧基可為單鹵烷氧基、二鹵烷氧基、三鹵烷氧基或多鹵烷氧基。單鹵烷氧基在烷氧基中可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵烷氧基及多鹵烷氧基在烷氧基中可具有兩個或兩個以上相同鹵原子或不同鹵基之組合。烷氧基為例如C₁-C₆烷氧基，且鹵基為例如氯及/或氟。鹵烷氧基之非限制性實例包括氯甲氧基、二氯甲氧

基、三氟甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、五氟乙氧基、七氟丙氧基、二氟氟甲氧基、二氟氟甲氧基、二氟乙氧基、二氟丙氧基、二氟乙氧基及二氟丙氧基。

術語「芳基」係指環部分中具有5-20個碳原子的芳族烴基。通常，芳基為具有5-20個碳原子的單環、雙環或三環芳基，亦為具有6-10個碳原子的單環或雙環芳基。

此外，如本文所用之術語「芳基」係指可為單個芳族環或稠合在一起的多個芳族環之芳族取代基。術語「芳基」另外係指經1至5個獨立選自由以下組成之群的取代基取代的如本文所定義之芳族環：羥基、硫醇、氟基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫烷基、 C_1 - C_4 烯基氧基、 C_1 - C_4 炔基氧基、鹵素、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二- C_1 - C_4 烷基胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基羰基、二- C_1 - C_4 烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 -烷基羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基(C_1 - C_4 烷基)胺基、胺甲鹽基、磺鹽基、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基、 C_1 - C_4 烷基胺基磺鹽基。

非限制性實例包括苯基、萘基或四氫萘基，其各自可視情況經1-4個取代基取代，諸如羥基、氟基、 C_1 - C_4 烷基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素、 C_1 - C_4 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、胺甲鹽基、磺鹽基、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基、 C_1 - C_4 烷基胺基磺鹽基。

其他非限制性實例包括苯基、萘基或四氫萘基，其可視

情況經1-4個選自以下之取代基取代：氬基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基及鹵素。

如本文所用，術語「雜環基」或「雜環」係指飽和或不飽和非芳族環或環系統，例如其為4、5、6或7員單環、7、8、9、10、11或12員雙環或10、11、12、13、14或15員三環系統且含有至少一個選自O、S及N的雜原子，其中N及S亦可視情況氧化成各種氧化態。雜環基可在雜原子或碳原子處連接。雜環基可包括稠合或橋接環以及螺環。雜環之實例包括四氫呋喃(THF)、二氫呋喃、1,4-二噁烷、嗎啉、1,4-二噻烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧雜環戊烷、咪唑啉、咪唑啉、吡咯啉、吡咯啉、四氫哌喃、二氫哌喃、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷、氧硫吡、硫代嗎啉及其類似物。

術語「雜環基」另外係指經1至5個獨立選自由以下組成之群的取代基取代之如本文所定義之雜環基團： C_1 - C_6 烷基、三氬甲基、 C_3 - C_6 環烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、醯基、 C_1 - C_6 烷基-C(O)-O-、芳基-O-、雜芳基-O-、胺基、硫醇、 C_1 - C_6 烷基-S-、芳基-S-、硝基、氬基、羧基、 C_1 - C_6 烷基-O-C(O)-、胺甲醯基、 C_1 - C_6 烷基-S(O)-、磺醯基、磺醯胺基及苯基。「雜環基」可視情況經以下取代一或多次： C_1 - C_6 烷基、三氬甲基、 C_3 - C_6 環烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基、醯基、 C_1 - C_6 烷基-C(O)-O-、芳基-O-、雜芳基-O-、胺基、硫醇、 C_1 - C_6 烷基-S-、芳基-S-、硝基、氬基、羧基、 C_1 - C_6 烷基-O-C(O)-或胺甲醯基，尤其視情況

經以下取代一或多次： C_1 - C_6 烷基、三氟甲基、 C_3 - C_6 環烷基、鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷氧基或鹽基。

如本文所用，術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O或S之雜原子的5-14員單環或雙環或三環芳族環系統。通常，雜芳基為5-10員環系統(例如5-7員單環或8-10員雙環)或5-7員環系統。術語「雜芳基」可進一步指經1至5個獨立選自由以下組成之群的取代基取代之如本文所定義之雜芳基：羥基、硫醇、氟基、硝基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 硫烷基、 C_1 - C_4 烯基氧基、 C_1 - C_4 炔基氧基、鹵素、 C_1 - C_4 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二- C_1 - C_4 烷基胺基、 C_1 - C_4 烷基胺基羰基、二- C_1 - C_4 烷基胺基羰基、 C_1 - C_4 烷基羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基羰基(C_1 - C_4 烷基)胺基、胺甲鹽基、磺鹽基、胺磺鹽基、烷基胺磺鹽基、及 C_1 - C_4 烷基胺基磺鹽基。

典型雜芳基包括2-或3-噻吩基；2-或3-呋喃基；2-或3-吡咯基；2-、4-或5-咪唑基；3-、4-或5-吡唑基；2-、4-或5-噻唑基；3-、4-或5-異噻唑基；2-、4-或5-噁唑基；3-、4-或5-異噁唑基；3-或5-1,2,4-三唑基；4-或5-1,2,3-三唑基；四唑基；2-、3-或4-吡啶基；3-或4-嘧啶基；3-、4-或5-吡嗪基、2-吡嗪基；及2-、4-或5-嘓啶基，其可視情況經1至4個選自以下之取代基取代：羥基、氟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烯基、 C_1 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 烷氧基、鹵素、 C_1 - C_4 烷基羰基、羧基、 C_1 - C_4 烷氧羰基、胺甲鹽基、磺鹽基、胺磺鹽

基、烷基胺磺基、及C₁-C₄烷基胺基磺基。

如本文所用，術語「芳氧基」係指-O-芳基，其中芳基如本文所定義。

如本文所用，術語「雜芳氧基」係指-O-雜芳基，其中雜芳基如本文所定義。

如本文所用，術語「異構體」係指具有相同分子式但原子排列及構型不同的不同化合物。亦如本文所用，術語「光學異構體」或「立體異構體」係指既定本發明化合物可存在的多種立體異構構型中之任一者且包括幾何異構體。應理解，取代基可在例如碳原子對掌性中心處連接。因此，本發明包括化合物之對映異構體、非對映異構體或外消旋物。「對映異構體」為一對彼此為不重疊鏡像之立體異構體。一對對映異構體之1:1混合物為「外消旋」混合物。適當時，該術語用於表示外消旋混合物。「非對映異構體」為具有至少兩個不對稱原子但彼此並非鏡像之立體異構體。根據Cahn- Ingold- Prelog R-S系統指定絕對立體化學構型。當化合物為純對映異構體時，各對掌性碳處之立體化學構型可指定為*R*或*S*。絕對構型未知的經解析化合物可視其在鈉D線波長下旋轉平面偏振光的方向(右旋或左旋)而定命名為(+)或(-)。本文所述之特定化合物含有一或多個不對稱中心或軸且因此可產生根據絕對立體化學構型定義為(*R*)或(*S*)的對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式。本發明欲包括所有該等可能異構體，包括外消旋混合物、光學純形式及中間物混合物。光學活性(*R*)-

及(S)-異構體可使用對掌性合成組元或對掌性試劑製備或使用習知技術解析。若化合物含有雙鍵，則取代基可為E或Z構型。若化合物含有二取代環烷基，則環烷基取代基可具有順或反構型。亦欲包括所有互變異構形式。

如本文所用，術語「鹽」係指本發明化合物之酸加成鹽或鹼加成鹽。「鹽」尤其包括「醫藥學上可接受之鹽」。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留本發明化合物之生物有效性及特性且在生物學或其他方面通常無不良反應的鹽。在許多情形中，本發明化合物由於存在胺基及/或羧基或與其類似之基團而能夠形成酸式鹽及/或鹼式鹽。

醫藥學上可接受之酸加成鹽可用無機酸及有機酸形成，例如乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物/氫溴化物、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、樟腦磺酸鹽、氯化物/鹽酸鹽、氯茶鹼鹽、檸檬酸鹽、乙烷二磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬尿酸鹽、氫碘化物/碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、十八酸鹽、油酸鹽、乙二酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥苯酸鹽、磷酸氫鹽、磷酸二氫鹽、磷酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、磺基水楊酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氯乙酸鹽。

可衍生出鹽的無機酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝

酸、磷酸及其類似酸。

可衍生出鹽的有機酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、乙二酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、甲苯磺酸、磺基水楊酸及其類似酸。可用無機鹼或有機鹼形成醫藥學上可接受之鹼加成鹽。

可衍生出鹽之無機鹼包括例如銨鹽及週期表第I行至第XII行之金屬。在某些實施例中，鹽衍生自鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、銀、鋅及銅；尤其適合之鹽包括銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。

可衍生出鹽之有機鹼包括例如一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環狀胺、鹼性離子交換樹脂及其類似物。特定有機胺包括異丙胺、苜星青黴素(benzathine)、茶鹼膽酸鹽、二乙醇胺、二乙胺、離胺酸、葡甲胺、哌嗪及緩血酸胺。

可藉由習知化學方法自母化合物、鹼性或酸性部分合成本發明醫藥學上可接受之鹽。一般而言，該等鹽可藉由使游離酸形式之此等化合物與化學計量之量的適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應或藉由使游離鹼形式之此等化合物與化學計量之量的適當酸反應製備。該等反應通常在水或有機溶劑、或兩者之混合物中進行。一般而言，若可行，則需要使用如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質。其他適合鹽之清單可發現於例如「Remington's

Pharmaceutical Sciences」，第20版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；及 Stahl 及 Wermuth 之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)中。

本文所示之任何化學式亦欲代表化合物之未經標記形式以及同位素標記形式。同位素標記之化合物具有本文所示之化學式描述的結構，但一或多個原子置換為具有選定原子質量或質量數的原子。可併入本發明化合物中之同位素實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本發明包括如本文所定義之多種同位素標記化合物，例如存在放射性同位素(諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C)之化合物。該等同位素標記化合物適用於代謝研究(使用 ^{14}C)、反應動力學研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、偵測或成像技術(諸如正電子發射斷層攝影法(PET)或單光子放射電腦斷層攝影術(SPECT)，包括藥物或受質組織分佈檢測)，或用於患者之放射性治療。詳言之， ^{18}F 或經標記化合物可尤其為 PET 或 SPECT 研究所需。同位素標記之本發明化合物及其前藥一般可藉由執行流程中或下文所述之實例及製備中所揭示之程序，藉由以易獲得之同位素標記試劑代替非同位素標記試劑製備。

此外，以尤其氘(亦即 ^2H 或 D)之較重同位素取代可獲得某些治療優勢，其係由較高代謝穩定性(例如提高之活體內半衰期或減少之劑量要求)或改良之治療指數所產生。

應理解，此情形中之氘視為式(I)化合物之取代基。該較重同位素(特定言之，氘)的濃度可利用同位素增濃因數定義。如本文所用之術語「同位素增濃因數」意謂同位素豐度與特定同位素之天然豐度之間的比率。若本發明化合物中之取代基用氘表示，則該化合物之各指定氘原子的同位素增濃因數為至少3500(52.5%氘併入各指定氘原子處)、至少4000(60%氘併入)、至少4500(67.5%氘併入)、至少5000(75%氘併入)、至少5500(82.5%氘併入)、至少6000(90%氘併入)、至少6333.3(95%氘併入)、至少6466.7(97%氘併入)、至少6600(99%氘併入)或至少6633.3(99.5%氘併入)。

經同位素標記之式(I)化合物一般可由熟習此項技術者已知之習知技術，或由與在隨附實例及製備中描述之彼等類似之方法，使用適當之經同位素標記之試劑代替先前採用之未標記試劑來製備。

本發明的醫藥學上可接受之溶劑合物包括結晶化溶劑可經同位素取代的彼等物，例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

含有能夠用作氫鍵之供體及/或接受體之基團的本發明化合物(亦即式(I)化合物)能夠與適合共結晶形成劑形成共結晶。此等共結晶可藉由已知共結晶形成程序自式(I)化合物製備。該等程序包括研磨、加熱、共昇華、共熔融、或使式(I)化合物與共結晶形成劑在結晶條件下在溶液中接觸且分離因此形成之共結晶。適合共結晶形成劑包括WO 2004/078163中所述者。因此，本發明進一步提供包含式

(I)化合物之共結晶。

如本文所用，如熟習此項技術者已知，術語「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、塗料、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如抗菌劑、抗真菌劑)、等張劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料、及其類似物及其組合(參看例如 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版。Mack Printing Company, 1990，第1289-1329頁)。除非任何習知載劑與活性成分不相容，否則涵蓋其在治療性或醫藥組合物中之用途。

術語本發明化合物之「治療有效量」係指將引發個體之生物或醫學反應，例如降低或抑制酶或蛋白質活性，或改善症狀、緩解病況、減緩或延遲疾病進展、或預防疾病等之本發明化合物用量。在一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之用量，其投與個體時可(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善(i)由淋巴細胞相互作用或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導，或(ii)與淋巴細胞相互作用或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體活性有關，或(iii)以淋巴細胞相互作用或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體之活性(正常或異常)為特徵的病況、或病症或疾病；或(2)降低或抑制淋巴細胞相互作用或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體之活性。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指本發明化合物之用量，其投與細胞、或組織、或非細胞生物材料、或介質時可至少部分地降低或抑制淋巴細胞相互

作用或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體之活性。

如本文所用，術語「個體」係指動物。動物通常為哺乳動物。個體亦指例如靈長類動物(例如人類、雄性或雌性動物)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、家兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及其類似物。在某些實施例中，個體為靈長類動物。在另一實施例中，個體為人類。

如本文所用，術語「抑制」係指降低或抑制既定病況、症狀、或病症、或疾病，或生物活性或過程之基線活性顯著降低。

如本文所用，在一實施例中，術語「治療」任何疾病或病況係指改善疾病或病症(亦即減緩或阻滯或降低疾病或其至少一種臨床症狀的發展)。在另一實施例中，「治療」係指緩解或改善至少一種身體參數，包括患者可能辨識不到之參數。在另一實施例中，「治療」係指在身體上(例如可辨識參數穩定)、生理上(例如身體參數穩定)或其兩方面調節疾病或病症。在另一實施例中，「治療」係指預防或延遲疾病或病症的發作或發展或進展。

如本文所用，若個體在生物學、醫學或生活品質上將受益於治療，則該個體「需要」該治療。

如本文所用，除非本文另外指出或與上下文明確相反，否則本發明上下文(尤其申請專利範圍之上下文)中所用之術語「一」、「該」及類似術語應解釋為涵蓋單數及複數兩者。

除非本文另外指出或與上下文明確相反，否則本文所述

之所有方法可以任何適合順序進行。本文提供之任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」)的使用僅意欲更佳闡明本發明且不對另外主張之本發明範疇產生限制。

本發明化合物之任何不對稱原子(例如碳或其類似原子)可以外消旋或對映異構體增濃形式存在，例如(R)-、(S)-或(R,S)-構型。在特定實施例中，各不對稱原子的(R)-或(S)-構型至少50%對映異構體過量、至少60%對映異構體過量、至少70%對映異構體過量、至少80%對映異構體過量、至少90%對映異構體過量、至少95%對映異構體過量、或至少99%對映異構體過量。在具有不飽和鍵之原子處的取代基可能時可以順-(Z)-或反-(E)-形式存在。

因此，如本文所用，本發明化合物可呈可能異構體、旋轉異構體、滯轉異構體、互變異構體或其混合物中之一者的形式，例如呈實質上純幾何異構(順或反)異構體、非對映異構體、光學異構體(對映體)、外消旋物或其混合物形式。

異構體之任何所得混合物可藉由例如層析法及/或分步結晶法、基於組分之物理化學差異分離成純或實質上純幾何或光學異構體、非對映異構體、外消旋物。

最終產物或中間物的任何所得外消旋物可藉由已知方法解析成光學對映體，例如藉由分離其與光學活性酸或鹼獲得之非對映異構體鹽且釋放光學活性酸性或鹼性化合物。詳言之，鹼性部分可因此用於將本發明化合物解析成其光學對映體，例如藉由對與光學活性酸(例如酒石酸、二苯

甲醯基酒石酸、二乙醯基酒石酸、二-*O,O'*-對-甲苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸或樟腦-10-磺酸)形成之鹽進行分步結晶。外消旋產物亦可藉由使用對掌性吸附劑的對掌性層析(例如高壓液相層析(HPLC))解析。

本發明化合物以游離形式、其鹽形式、或其前藥衍生物形式獲得。

當鹼基團與酸基團存在於同一分子中時，本發明化合物亦可形成內鹽，例如兩性離子分子。

本發明亦提供活體內轉化成本發明化合物的本發明化合物之前藥。前藥為活性或非活性化合物，前藥投與個體之後，經活體內生理學作用(諸如水解、新陳代謝及其類似作用)化學改質成本發明化合物。熟習此項技術者熟知適於製備及使用前藥之技術。前藥在概念上可劃分為兩個非排他性類別：生物前驅物前藥及載劑前藥。參看 *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32(Wermuth編，Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。一般而言，生物前驅物前藥為非活性或相較於相應活性藥物化合物具有低活性的化合物，其含有一或多個保護基且藉由新陳代謝或溶劑分解轉化成活性形式。活性藥物形式及任何釋放之代謝產物皆應具有可接受之低毒性。

載劑前藥為含有例如改良作用部位之吸收及/或局部傳遞的傳送部分之藥物化合物。該載劑前藥需要藥物部分與傳送部分之間的鍵聯為共價鍵，前藥為非活性的或比藥物化合物活性低，且釋放之任何傳送部分為可接受之無毒。

對於傳送部分欲增強吸收之前藥而言，傳送部分通常應迅速釋放。在其他情形中，需要利用提供緩慢釋放之部分(例如某些聚合物或其他部分，諸如環糊精)。載劑前藥可例如用於改良以下一或多種特性：增加之親脂性、增加之藥理作用持續時間、增加之位點特異性、降低之毒性及不良反應、及/或藥物調配物之改良(例如穩定性、水溶性、抑制非所需之感官或生物化學特性)。舉例而言，可藉由(a)羥基與親脂性羧酸(例如具有至少一個親脂性部分之羧酸)，或(b)羧酸基與親脂性醇(例如具有至少一個親脂性部分之醇，例如脂族醇)之酯化反應來提高親脂性。

例示性前藥為例如游離羧酸之酯及硫醇之S-醯基衍生物及醇或苯酚之O-醯基衍生物，其中醯基具有如本文所定義之含義。適合前藥通常為在生理條件下可藉由溶劑分解轉化成母羧酸的醫藥學上可接受之酯衍生物，例如低碳烷基酯、環烷基酯、低碳烯基酯、苯甲基酯、單取代或二取代之低碳烷基酯，諸如 ω -(胺基、單或二低碳烷基胺基、羧基、低碳烷氧羰基)-低碳烷基酯、 α -(低碳烷醯基氧基、低碳烷氧羰基或二低碳烷基胺基羰基)-低碳烷基酯，諸如特戊醯基氧基甲酯及此項技術中常用之類似物。此外，胺以經芳基羰氧基甲基取代之衍生物形式遮蔽，其藉由酯酶活體內裂解，釋放游離藥物及甲醛(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989))。此外，含有酸性NH基團(諸如咪唑、醯亞胺、吡啶及其類似物)之藥物用N-醯氧基甲基遮蔽(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985))。羥基以

酯及醚形式遮蔽。EP 039,051(Sloan及Little)揭示曼尼希鹼(Mannich-base)異羥肟酸前藥、其製備及用途。

此外，本發明化合物(包括其鹽)亦可以其水合物形式獲得，或包括用於其結晶之其他溶劑。本發明化合物可固性地或依設計與醫藥學上可接受之溶劑(包括水)形成溶劑合物；因此，預期本發明涵蓋溶劑化及未溶劑化形式。術語「溶劑合物」係指本發明化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)與一或多個溶劑分子的分子複合物。該等溶劑分子為醫藥技術中通常使用且已知對接受者無害的溶劑分子，例如水、乙醇及其類似物。術語「水合物」係指溶劑分子為水的複合物。

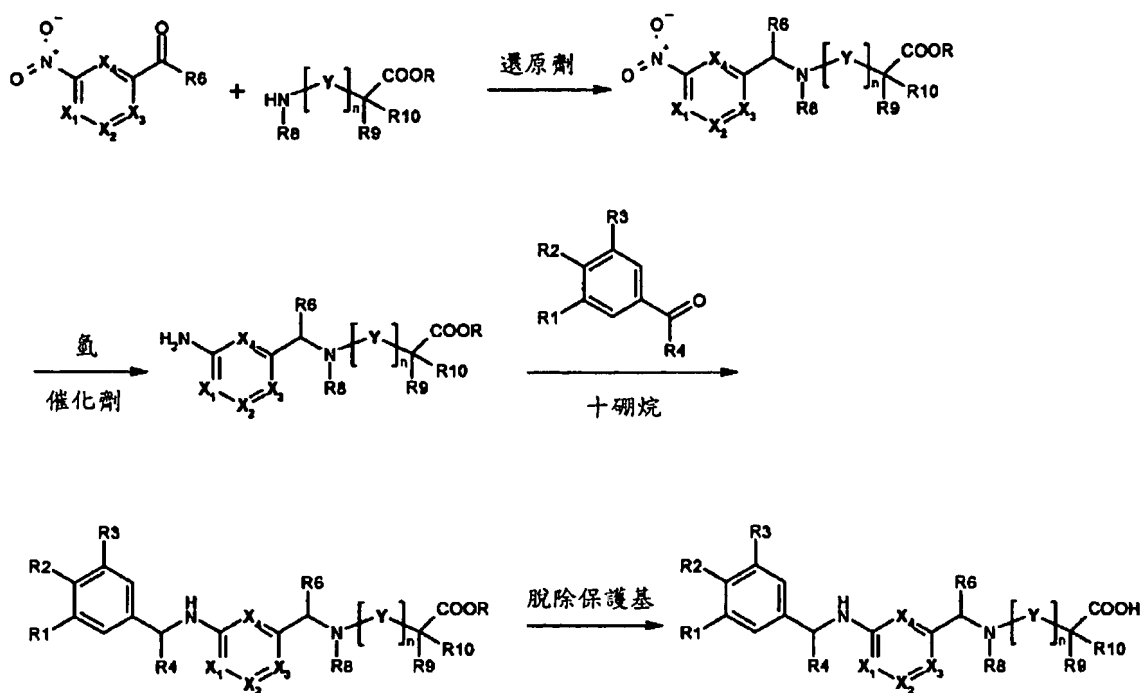
本發明化合物(包括其鹽、水合物及溶劑合物)可固性地或依設計形成多晶型物。

合成本發明化合物

本發明化合物可藉由下文針對流程1、2、3及/或4概括及描述的反應順序製備，且因此，此等製備代表本發明之其他實施例，亦即用於製備如上文所定義之式(I)及/或式(II)化合物。

本發明化合物可藉由包括例如以下之反應順序製備：以適當胺對適當硝基苯甲醛進行還原性胺化、還原芳族硝基、及以適當酮對苯胺進行還原性胺化，隨後進行保護步驟，如下文流程1所示：

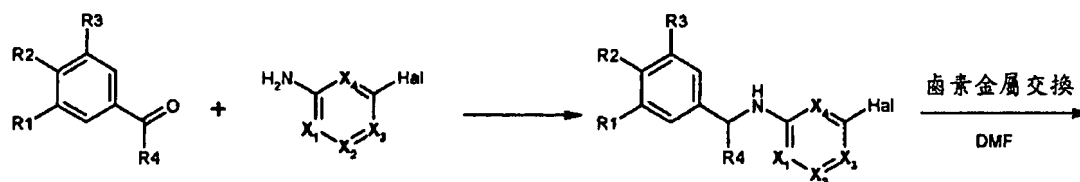
流程 1：

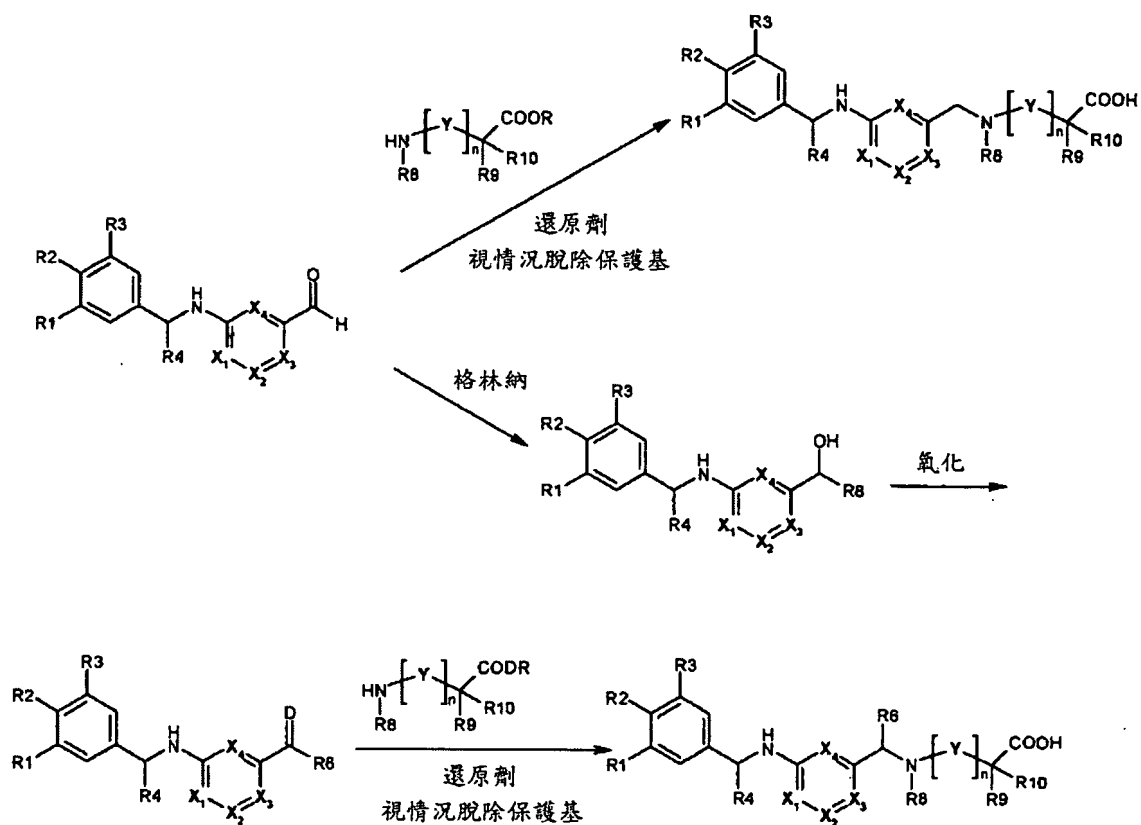


或者，本發明化合物可藉由包括以下之反應順序製備：

以適當苯胺對適當酮進行還原性胺化，隨後與適當有機鋰試劑進行鹵素金屬交換，且隨後以DMF淬滅，且以適當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化，隨後視情況進行脫除保護基步驟或使用適當格林納試劑(Grignard reagent)添加烷基，以適當氧化劑來氧化醇，且以適當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化，隨後視情況進行脫除保護基步驟，如下文流程2所示：

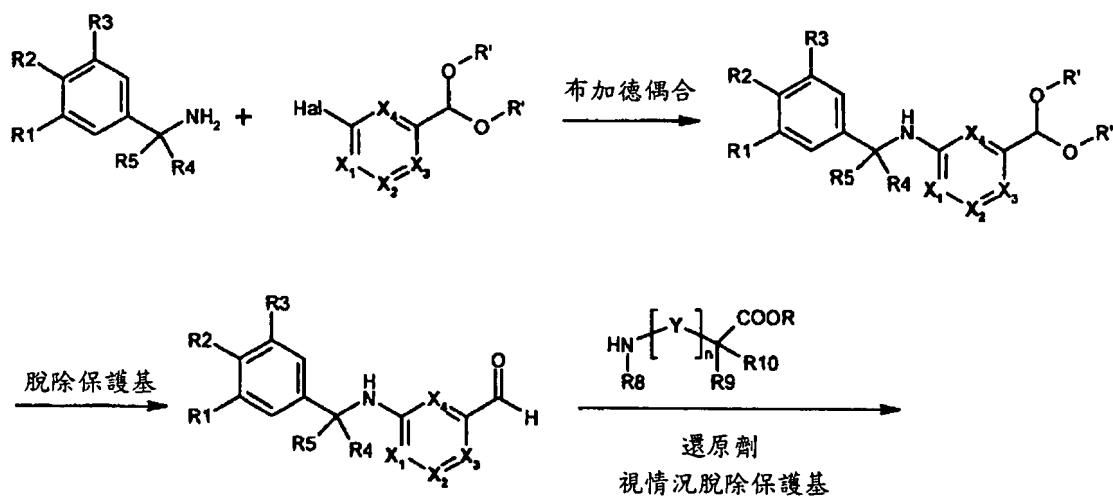
流程 2：

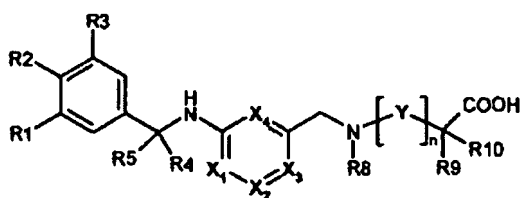




或者，本發明化合物可藉由包括以下之反應順序製備：
使適當胺與適當經保護之鹵基苯甲醛或鹵基-吡啶基-甲醛
進行布加德偶合(Buchwald coupling)，脫除保護基，以適
當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化，隨後視情況進行脫除
保護基步驟，如下文流程3所示：

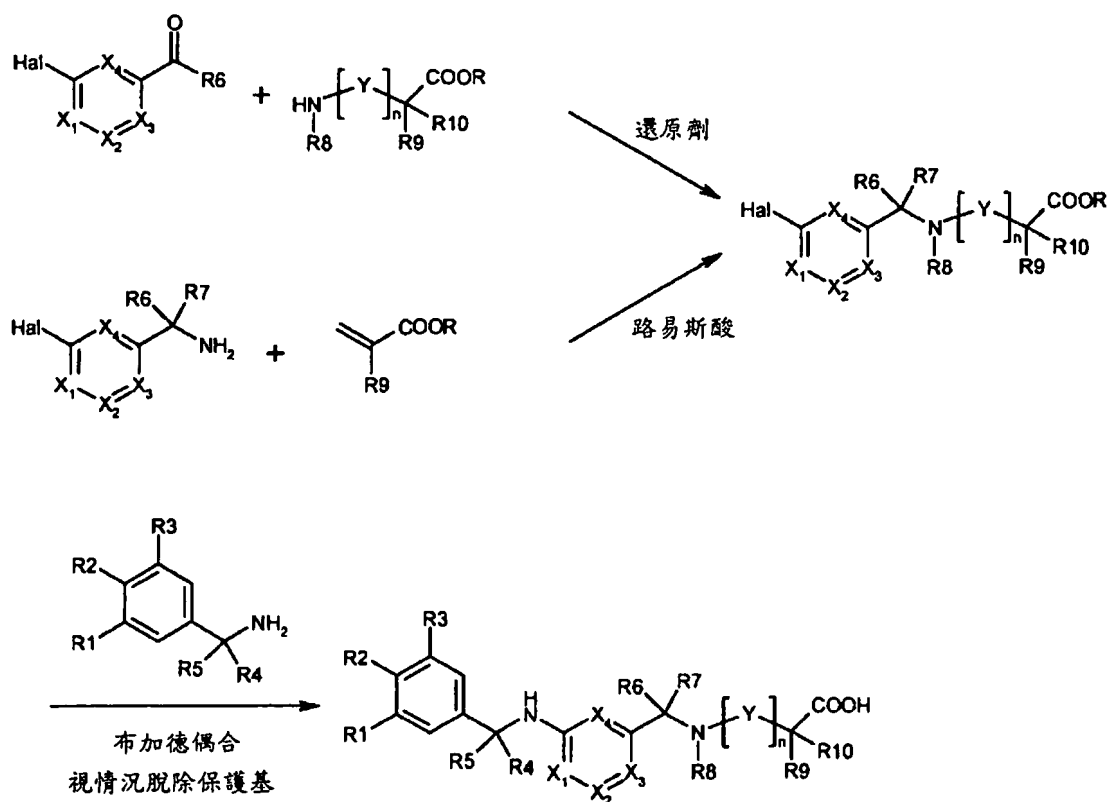
流程3：





或者，本發明化合物可藉由包括以下之反應順序製備：
以適當胺基酯對適當鹵基-苯甲醛或鹵基-吡啶基-甲醛進行還原性胺化或使適當苯甲胺與適當 α,β -不飽和酯在路易斯酸(Lewis acid)催化下發生麥可加成(Michael addition)，隨後與適當胺進行布加德偶合，及視情況進行脫除保護基步驟，如下文流程4所示：

流程4：



蓋倫製劑態樣 (Galenic Aspect)

在另一態樣中，本發明提供包含本發明化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。醫藥組合物可針對特定投

與途徑調配，諸如經口投與、非經腸投與及直腸投與等。此外，本發明之醫藥組合物可製備為固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、藥丸、顆粒、粉末或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。可對醫藥組合物進行習知醫藥操作(諸如滅菌)及/或可含有習知惰性稀釋劑、潤滑劑或緩衝劑，以及佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑及緩衝劑等。

通常，醫藥組合物為錠劑或明膠膠囊，其包含活性成分以及

- a)稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；
- b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對於錠劑，以及
- c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；需要時，
- d)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽、或起泡混合物；及/或
- e)吸附劑、著色劑、調味劑及甜味劑。

錠劑可根據此項技術中已知之方法包覆薄膜衣或腸溶衣。

適用於經口投與之組合物包括有效量之本發明化合物，其呈錠劑、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉末或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑形式。根據此項技術中已知用於製造醫藥組合物之任何方法製備意欲經口使

用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑組成之群的藥劑以提供醫藥學上美觀適口的製劑。錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之醫藥學上可接受之無毒賦形劑混合。此等賦形劑為例如惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠(acacia)；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不包覆包衣或利用已知技術包覆包衣，以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且藉此提供較長時段的持續作用。舉例而言，可採用延時材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。經口使用之調配物可呈硬明膠膠囊形式，其中由活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合，或呈軟明膠膠囊形式，其中由活性成分與水或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油介質混合。

某些可注射組合物為等張水溶液或懸浮液，且栓劑宜自脂肪乳液或懸浮液製備。該等組合物可經滅菌及/或含有佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。此外，其亦可含有其它治療上有價值之物質。該等組合物係分別根據習知混合、造粒或包覆包衣法製備，且含有約0.1-75%或含有約1-50%活性成分。

適用於經皮施用之組合物包括有效量之本發明化合物及適合載劑。適於經皮傳遞之載劑包括可吸收之藥理學上可

接受之溶劑，以有助於通過主體之皮膚。舉例而言，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底元件、含有化合物及視情況選用之載劑的儲集層、視情況選用之速率控制障壁，從而以控制且預定之速率長時間將化合物傳遞至主體之皮膚，及將裝置緊固於皮膚之構件。

適用於局部施用(例如用於皮膚及眼睛)之組合物包括水溶液、懸浮液、軟膏、乳霜、凝膠或可噴霧調配物，例如藉由氣溶膠或其類似物傳遞之可噴霧調配物。該等局部傳遞系統將尤其適於施用至皮膚，例如用於治療皮膚癌，例如於防曬霜、洗劑、噴霧劑及其類似物中之預防性用途。其因此尤其適用於此項技術中熟知之局部(包括化妝)調配物。該等物質可含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

如本文所用，局部施用亦可關於吸入或鼻內施用。其宜以來自乾粉吸入器之乾粉(單獨、作為混合物(例如含有乳糖之乾式摻合物)或混合組分顆粒(例如含有磷脂))或自使用或不使用適合推進劑之壓力容器、泵、噴灑器、霧化器或噴霧器提供的氣溶膠噴霧形式傳遞。

用於局部或經皮投與本發明化合物之劑型包括粉末、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可與醫藥學上可接受之載劑、及與可能需要的任何防腐劑、緩衝劑或推進劑在無菌條件下混合。

除本發明活性成分之外，軟膏、糊劑、乳霜及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱

粉、黃耆、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅、或其混合物。

除本發明化合物之外，粉末及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有慣用推進劑，諸如氯氟烴及未經取代之揮發烴，諸如丁烷及丙烷。

經皮貼片具有提供控制本發明化合物傳遞至身體的額外優勢。可藉由將化合物溶於或分散於適當介質中來製造該等劑型。亦可使用吸收強化劑來增加化合物越過皮膚之通量。該通量之速率可藉由提供速率控制膜或將活性化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

眼用調配物、眼膏、粉末、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

本發明進一步提供包含本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，因為水可能促進一些化合物降解之故。

本發明之無水醫藥組合物及劑型可使用無水或含低水分之成分且在低水分或低濕氣條件下製備。無水醫藥組合物可以維持其無水性質之方式製備且儲存。因此，無水組合物係使用已知可防止暴露於水之材料包裝，使得其可包括在適合配方之套組中。適合包裝之實例包括(但不限於)密封之箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、發泡包裝及條狀包裝。

本發明進一步提供包含一或多種使作為活性成分之本發

明化合物之降解速率降低之藥劑的醫藥組合物及劑型。本文稱為「穩定劑」之該等藥劑包括(但不限於)諸如抗壞血酸之抗氧化劑、pH緩衝劑或鹽緩衝劑等。

【實施方式】

實驗部分

縮寫：

Boc：	第三丁氧羰基
BINAP：	2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘
dba：	二亞苯甲基丙酮
dppf：	1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵
DIPEA：	乙基-二異丙胺，惠寧鹼，DIEA
DME：	1,2-二甲氧基-乙烷
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺
DMP：	戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)
DMSO：	二甲亞砜
EtOAc：	乙酸乙酯
EtOH：	乙醇
HOAc：	乙酸
HPLC：	高壓液相層析法
L：	公升
M：	莫耳濃度
MeOH：	甲醇
min：	分鐘

mL :	毫升
NaHMDS :	六甲基二矽氮烷鈉
NaOAc :	乙酸鈉
PEPPSI-IPr :	二氯化(1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑啉)(3-氯吡啶基)鈀(II)
Pd-C :	鈀/碳
PS-CNBH ₃ :	聚合物支撐之氰基硼氫化物
rt :	滯留時間
TBAT :	三苯基二氟矽酸四丁基銨
TBME :	第三丁基甲基醚
TFA :	三氟乙酸
THF :	四氫呋喃
TMS-CF ₃ :	(三甲基矽烷基)三氟甲烷(拉普特試劑(Ruppert's Reagent))
TMSCHN ₂ :	重氮基甲基-三甲基-矽烷
Xphos :	2-二環己基膦基-2',6'-三異丙基聯苯

在 Bruker 400 MHz 或 Bruker 500 MHz NMR 質譜儀上記錄 ¹H-NMR 光譜。顯著峰依序概括：多重性(s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬峰；v，極寬峰)及質子數。在 Agilent 1100 系列質譜儀上記錄電灑離子化法(ESI)質譜。質譜結果以質量對於電荷之比率形式報導。

下文之製備及實例中提及之詳細分析型 HPLC 及 UPLC 層析法如下所述：

LC/MS方法1：

Waters Acquity UPLC儀器，其配備有二極體陣列偵測器、Waters SQD單段四極質譜儀或Waters ZQ2000質譜儀及ASCENTIS FusedCore (2.7 μ m) 2.1x100 mm管柱。在210 nm波長下報導峰偵測值。

溶劑A：含有3 mM乙酸銨及0.05%甲酸之水。

溶劑B：含有0.04%甲酸之乙腈。

流動速率：1.4毫升/分鐘

梯度：	時間[分鐘]	溶劑A [%]	溶劑B [%]
	0	98	2
	5	2	98
	5.5	2	98
	5.6	98	2
	6	98	2

LC/MS方法2：

Waters Acquity UPLC儀器，其配備有二極體陣列偵測器、Waters SQD單段四極質譜儀或Waters ZQ2000質譜儀及Waters Acquity HSS T3 (1.8 μ m) 2.1x50 mm管柱。在210 nm波長下報導峰偵測值。

溶劑A：含有3 mM乙酸銨及0.05%甲酸之水。

溶劑B：含有0.04%甲酸之乙腈。

流動速率：0.6毫升/分鐘

梯度：	時間[分鐘]	溶劑A [%]	溶劑B [%]
	0	98	2
	5	2	98
	5.5	2	98
	5.6	98	2
	6	98	2

LC/MS 方法 3：

HP1100 Agilent HPLC儀器，其配備有PDA UV偵測器、Waters ZQ2000質譜儀及Waters XBridge C18 (2.5 μ m) 3×30 mm管柱。在210 nm波長下報導峰偵測值。

溶劑A：含有5%(含0.05%甲酸之乙腈)之水。

溶劑B：含有0.05%甲酸之乙腈。

梯度：	時間[分鐘]	溶劑A[%]	溶劑B[%]	流動速率 [mL/min]
	0	90	10	0.6
	1.5	5	95	0.7
	2	5	95	0.7
	3.0	90	10	0.6

LC/MS 方法 4：

HP1100 Agilent HPLC儀器，其配備有PDA UV偵測器、Waters ZQ2000質譜儀及ASCENTIS FusedCore (2.7 μ m) 2.1x100 mm管柱。在210 nm波長下報導峰偵測值。

溶劑A：含有3.75 mM乙酸銨及0.05%甲酸之水。

溶劑B：含有0.04%甲酸之乙腈。

流動速率：1.2毫升/分鐘

梯度：	時間[分鐘]	溶劑A[%]	溶劑B[%]
	0	98	2
	1.40	2	98
	2.15	2	98
	2.19	98	2

UPLC 方法：

Waters Acquity UPLC儀器，其配備有二極體陣列偵測器

及 Waters Acquity UPLC® BEH C18 (1.7 μm) 2.1x50 mm 管柱。在 210 nm 波長下報導峰偵測值。

溶劑 A：水 (1800 mL)、乙腈 (200 mL)、四甲基氫氧化銨 (40 mL, 10% 水溶液)、磷酸 (4 mL)

溶劑 B：水 (500 mL)、乙腈 (1500 mL)、四甲基氫氧化銨 (40 mL, 10% 水溶液)、磷酸 (4 mL)

流動速率：0.75 mL/min

梯度：	時間[分鐘]	溶劑A[%]	溶劑B[%]
	0	95	5
	2	5	95
	2.7	5	95
	3	5	95

製備型對掌性分離：

方法 A：使用 Chiralcel OJ 10x50 cm (20 μm) 及正庚烷 / EtOH 作為移動相、使用 100 mL/min 之流動速率及 UV 偵測 (220 nm) 進行分離。

分析型對掌性 HPLC：

方法 B：使用 Chiralcel OJ 250x4.6 mm (5 μm) 及正庚烷 / EtOH/MeOH 作為移動相、使用 0.9 mL/min 之流動速率及 UV 偵測 (220 nm) 進行分析。

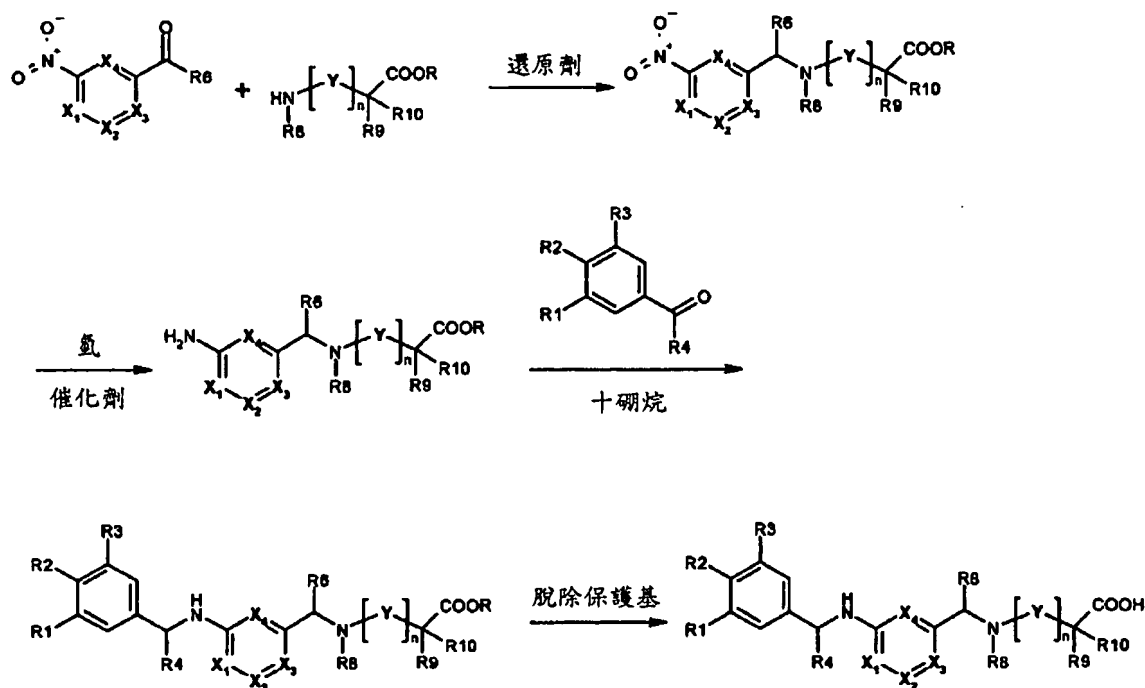
此等實例中利用之所有試劑、起始物質及中間物可自商業來源獲得或藉由熟習此項技術者已知的方法容易地製備。

合成芳基苯甲基胺化合物

本發明化合物可藉由包括例如以下之反應順序製備：以

適當胺對適當硝基苯甲醛進行還原性胺化、還原芳族硝基、及以適當酮對苯胺進行還原性胺化，隨後進行保護步驟，如下文流程1所示：

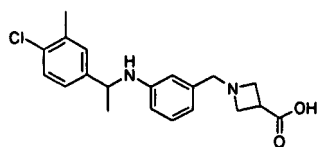
流程1：



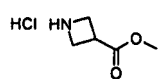
以下化合物根據上述反應流程1製備：

實例 1

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. 氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽，INT 1

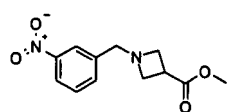


向 1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-甲酸 (8.00 g, 39.8

mmol)於MeOH(60 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(60 mL, 240.0 mmol)。使混合物回流2小時。濃縮混合物產生INT 1。

MS (ESI): 116 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) 9.61 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 4.13-3.95 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H)。

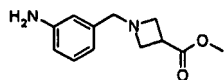
2. 1-(3-硝基-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯, INT 2



向胺INT 1(6.00 g, 39.6 mmol)於CH₂Cl₂(396 mL)及MeOH(50 mL)中之溶液中添加DIPEA(6.9 mL, 39.6 mmol)。添加HOAc以將溶液之pH值調整至4-5。添加3-硝基苯甲醛(6.58 g, 43.5 mmol)且混合物在40°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後, 添加NaBH(OAc)₃(16.78 g, 79.2 mmol), 且混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以NaHCO₃飽和水溶液淬滅。水層以CH₂Cl₂(2次)萃取。合併之有機層以鹽水洗滌, 經MgSO₄乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析法(CH₂Cl₂/MeOH)純化殘餘物產生INT 2。

MS (ESI): 251 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 3H)。

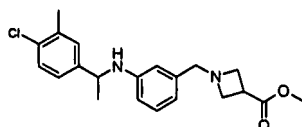
3. 1-(3-胺基-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯, INT 3



向 INT 2 (250 mg, 0.99 mmol) 於 EtOH (10 mL) 中之溶液中添加 Pd-C 10% (25 mg)。將混合物在 1 atm H₂ 下攪拌 1 小時。混合物以 CH₂Cl₂ 淬滅且經矽藻土墊過濾。濃縮濾液產生 INT 3。

MS (ESI): 221 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 6.92 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H)。

4. 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯, INT 4



向 INT 3 (220 mg, 0.99 mmol) 及 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙酮 (202 mg, 1.20 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之溶液中添加十硼烷 (85 mg, 0.70 mmol)。在 60°C 下攪拌混合物隔夜。再添加十硼烷 (85 mg, 0.70 mmol) 且混合物在 60°C 下再攪拌 3 小時。濃縮混合物。藉由矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH) 純化殘餘物產生 INT 4。

MS (ESI): 373 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.18 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.36 (q, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.40 (d,

3H)。

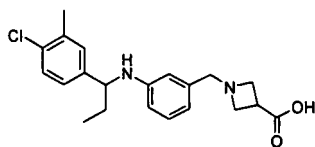
5. 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

向INT 4(85 mg, 0.23 mmol)於THF(2.2 mL)中之溶液中添加1 M LiOH(1.1 mL, 1.14 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌19小時。混合物以1 M HCl酸化至pH 5。移除有機溶劑。再添加1 M HCl將pH值調整至3。混合物以EtOAc(3次)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂/MeOH)純化殘餘物產生實例1。

MS (ESI): 359 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 4H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (d, 3H)。

實例2

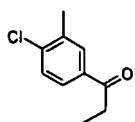
1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



根據流程1，依循與實例1類似之程序(在步驟4中使用酮INT 5(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS 方法2: MS (ESI): 373 [M+H]⁺, rt=1.99 min。

1. 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙-1-酮，INT 5



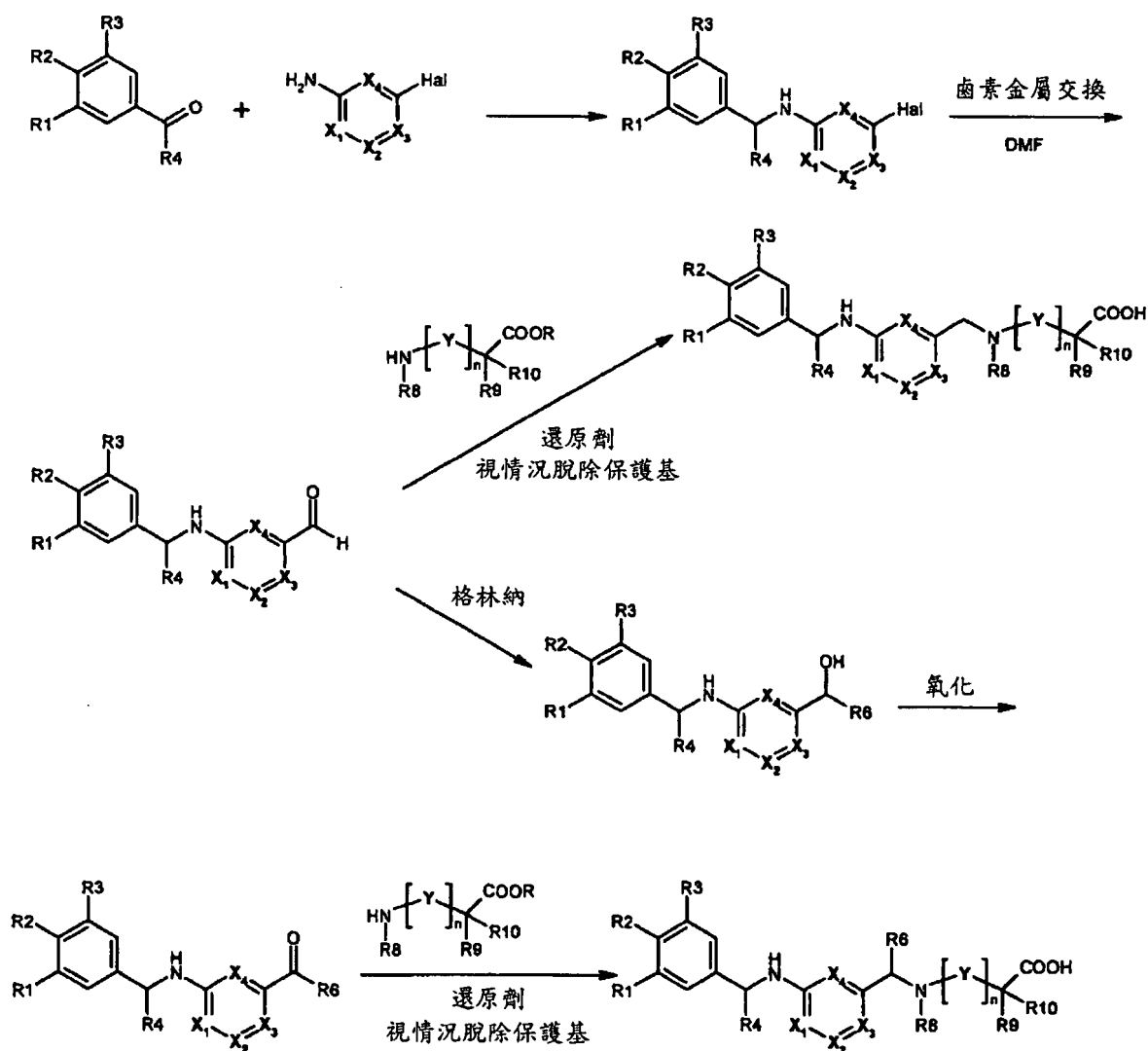
向 4-氯-3-甲基苯甲酸(8.31 g, 48.7 mmol)於 CH_2Cl_2 (50 mL)中之溶液中添加 DMF(175 μL)及亞硫醯氯(35.5 mL, 487 mmol), 且所得混合物回流1小時。冷卻後, 將混合物蒸乾且溶解於 THF(50 mL)中。將所得溶液冷卻至 0°C , 且添加三乙胺(13.5 mL, 97 mmol), 隨後添加 N,O-二甲基羥基-胺鹽酸鹽(5.7 g, 58.4 mmol), 且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以 CH_2Cl_2 稀釋, 且以 1 M KHSO_4 、 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。所得粗韋納伯醯胺(Weinreb amide)(10.4 g, 48.7 mmol)溶解於 THF(440 mL)中, 且在氬氣氛圍下冷卻至 0°C 。接著緩慢添加溴化乙基鎂(TBME 中 1 M, 97 mL, 97 mmol), 且所得混合物在 0°C 下攪拌2小時。混合物以氯化銨飽和水溶液淬滅。蒸發 THF 且產物以 EtOAc 萃取。有機層以鹽酸洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化產生 INT 5。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.93 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.39 (s, 3H) 1.06 (t, 3H)。

或者, 本發明化合物可藉由包括以下之反應順序製備: 以適當苯胺對適當酮進行還原性胺化, 隨後與適當有機鋰試劑進行鹵素金屬交換, 且隨後以 DMF 淬滅, 且以適當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化, 隨後視情況進行脫除保護基步驟或使用適當格林納試劑添加烷基, 以適當氧化劑來

氧化醇，且以適當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化，隨後視情況進行脫除保護基步驟，如下文流程2所示：

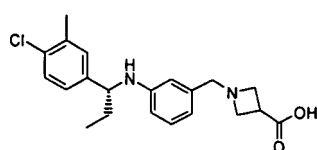
流程2：



以下化合物根據上述反應流程2製備：

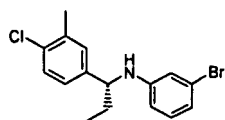
實例3

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. (3-溴-苯基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺，

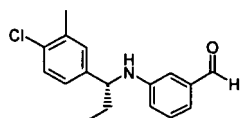
INT 6



向 INT 5 (360 g, 1.941 mol) 及 3-溴苯胺 (509 g, 2.957 mol) 於甲苯 (3.5 L) 中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸 (18.8 g, 0.099 mol)。使配備有迪安斯達克分離器 (Dean stark trap) 之混合物回流隔夜。1.5 小時後，自迪安斯達克分離器移除 300 mL 混濁甲苯。5 小時後，自迪安斯達克分離器移除 150 mL 混濁甲苯且添加無水甲苯及分子篩 4 Å (20 g)。次日，再添加分子篩 4 Å (60 g) 且使反應混合物再回流 4 小時。濾出分子篩且濃縮濾液。將粗亞胺及 (S)-N-(5-氟-2-羥基苯甲基)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺 (68.5 g, 0.279 mol, 根據 Pei, Dong; Wang, Zhouyu; Wei, Siyu; Zhang, Yu; Sun, Jian. *Org. Lett.* (2006), 8 (25), 5913-5915. 製備) 溶解於 CH₂Cl₂ (6.6 L) 中，且使混合物冷卻至 -26°C。在 20 分鐘內逐滴添加三氯矽烷 (302 g, 2.233 mol)，且在保持 -25°C 與 -22°C 之間的溫度下將所得混合物攪拌隔夜。混合物倒至 NaHCO₃ 飽和水溶液 (7 L) 上且以 EtOAc 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，且經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠層析 (環己烷/EtOAc) 純化。所得產物藉由形成鹽酸鹽進一步純化且以 Et₂O 洗滌。所得固體溶解於熱 EtOH 中且在攪拌下冷卻至室溫。濾出所得固體且真空乾燥。接著析出鹽產生 INT 6。

MS (ESI): 338 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.49-6.44 (m, 2H), 4.20 (q, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 0.89 (t, 3H)。

2. 3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲醛，INT 7



在 -78°C 下向 INT 6 (5.00 g, 14.8 mmol) 於 Et_2O (148 mL) 中之溶液中逐滴添加 $t\text{BuLi}$ (戊烷中 1.7 M, 34.7 mL, 59.0 mmol)。混合物在 -78°C 下攪拌 40 分鐘，且添加 DMF (2.5 mL)。反應混合物在 -78°C 下再攪拌 30 分鐘。混合物以 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且以 Et_2O (2 次) 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/ EtOAc) 純化殘餘物，產生 INT 7。

MS (ESI): 288 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.55 (br s, 1H), 4.24 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

3. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

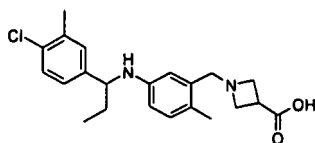
向 INT 7 (700 mg, 2.43 mmol) 及氮雜環丁烷-3-甲酸 (248 mg, 2.92 mmol) 於 MeOH (24 mL) 中之溶液中添加 HOAc (0.14 mL, 2.43 mmol)，隨後添加 $\text{PS-CN}(\text{BH}_3)$ (2.5

mmol/g, 1.95 g, 4.86 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌3天。經矽藻土過濾混合物。濃縮濾液。藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化殘餘物，產生標題化合物實例3。

MS (ESI): 373 [M+H]⁺, ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.33 (d, 2H), 6.03 (d, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 0.89 (t, 3H)。

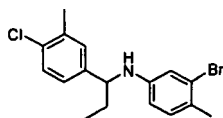
實例 4

1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. (3-溴-4-甲基-苯基)-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺，

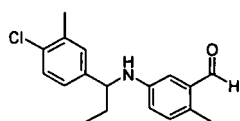
INT 8



向 INT 5(3.00 g, 16.4 mmol)及 3-溴-4-甲基苯胺(3.06 g, 16.4 mmol)於 MeOH(164 mL)中之溶液中添加十硼烷(1.00 g, 8.2 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。再添加十硼烷(0.50 g, 4.1 mmol)。混合物在 60℃下攪拌2小時。濃縮混合物。藉由矽膠層析(庚烷/EtOAc)純化殘餘物，產生 INT 8。

MS (ESI): 352 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.12 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

2. 5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲醛，
INT 9



在 -78°C 下向 **INT 8** (2.20 g, 14.7 mmol) 於 Et_2O (147 mL) 中之溶液中逐滴添加 $t\text{BuLi}$ (戊烷中 1.7 M, 34.7 mL, 59.0 mmol)。混合物在 -78°C 下攪拌 40 分鐘，接著添加 DMF (2.5 mL)。反應混合物在 -78°C 下再攪拌 20 分鐘。混合物以 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且以 Et_2O (2 次) 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/ EtOAc) 純化殘餘物，產生 **INT 9**。

MS (ESI): 302 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

3. 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-
氮雜環丁烷-3-甲酸

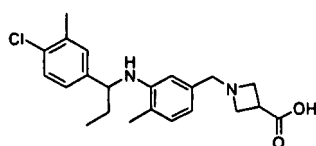
向 **INT 9** (200 mg, 0.66 mmol) 及氮雜環丁烷-3-甲酸 (67 mg, 0.66 mmol) 於 MeOH (6.5 mL) 中之溶液中添加 HOAc (0.038 mL, 0.66 mmol)，隨後添加 NaCNBH_3 (42 mg, 0.66

mmol)。反應混合物在室溫下攪拌1小時。混合物以NaHCO₃飽和水溶液稀釋且以CH₂Cl₂(2次)萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化殘餘物，產生標題化合物實例4。

LC/MS 方法2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.06 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.84 (d, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 0.88 (t, 3H)。

實例5

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

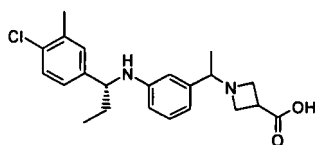


根據流程2，依循與實例4類似之程序(在步驟1中使用5-溴-2-甲基苯胺)製備標題化合物。

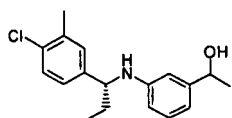
LC/MS方法2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.06 min。

實例6

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸



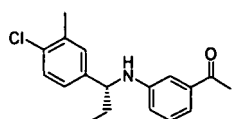
1. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙醇，INT 10



在 -20°C 下向 INT 7 (600 mg, 2.09 mmol) 於 THF (7 mL) 中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂 (Et_2O 中 3 M, 0.83 mL, 2.50 mmol)。反應混合物在 -20°C 下攪拌 1 小時。混合物以 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且以 Et_2O (3 次) 萃取。合併之有機層以鹽水 (2 次) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/ EtOAc) 純化殘餘物，產生 INT 10。

MS (ESI): 304 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 6.41-6.38 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.14 (br s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.44 (t, 3H), 0.97 (t, 3H)。

2. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙酮，INT 11



向 INT 10 (446 mg, 1.47 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 DMP (747 mg, 1.76 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物以 NaHCO_3 飽和水溶液/ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液

(5/1)淬滅且以 CH_2Cl_2 稀釋。劇烈攪拌混合物直至有機層澄清。有機層以 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(庚烷/ CH_2Cl_2)純化殘餘物，產生INT 11。

MS (ESI): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7.19 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

3. 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸

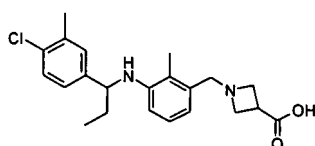
向INT 11(213 mg, 0.71 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸(75 mg, 0.74 mmol)於 MeOH (7 mL)中之溶液中添加 HOAc (0.040 mL, 0.71 mmol)，隨後添加 NaCNBH_3 (44 mg, 0.71 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌40小時。再添加氮雜環丁烷-3-甲酸(10 mg, 0.099 mol)及 NaCNBH_3 (10 mg, 0.16 mmol)，且混合物在室溫下再攪拌4小時。濃縮混合物。殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中且以鹽水洗滌。水層以 CH_2Cl_2 及 EtOAc 萃取。合併之有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$)純化殘餘物，產生標題化合物實例6。

LC/MS方法2: MS (ESI): 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=5.92$ 及 5.98 min (非對映異構體)。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 11.97 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.39-6.27 (m, 2H), 6.04 (t, 1H), 4.20-4.10 (m,

1H), 3.38-3.29 (m, 1H), 3.13-2.92 (m, 5H), 2.27 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.86 (t, 3H)。

實例 7

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

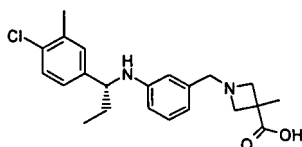


根據流程 2，依循與實例 4 類似之程序(在步驟 1 中使用 3-溴-2-甲基苯胺)製備標題化合物。

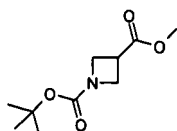
LC/MS 方法 2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.15 min。

實例 8

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸



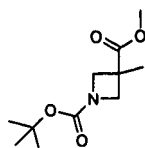
1. 氮雜環丁烷-1,3-二甲酸 1-第三丁酯 3-甲酯，INT 12



向 Boc-氮雜環丁烷-3-甲酸 (10.00 g, 49.7 mmol) 於甲苯 (170 mL) 及 MeOH (85 mL) 中之溶液中逐滴添加 TMSCHN₂ (Et₂O 中 2.0 M, 32.3 mL, 64.6 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 50 分鐘。濃縮混合物產生 INT 12。

MS (ESI): 160 $[M+H-tBu]^+$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.08 (d, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

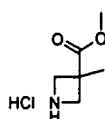
2. 3-甲基-氮雜環丁烷-1,3-二甲酸1-第三丁酯3-甲酯，INT 13



在 $-78^\circ C$ 下，向 INT 12 (2.50 g, 11.6 mmol) 於 THF (100 mL) 中之溶液中添加 NaHMDS (THF 中 1.0 M, 15.1 mL, 15.1 mmol)。混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 30 分鐘。添加 MeI (2.14 g, 15.1 mmol)，且反應混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 2 小時。混合物以 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且以 Et_2O (2 次) 萃取。合併之有機層以鹽水 (2 次) 洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/ $EtOAc$) 純化殘餘物，產生 INT 13。

MS (ESI): 174 $[M+H-tBu]^+$ 。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 4.13 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

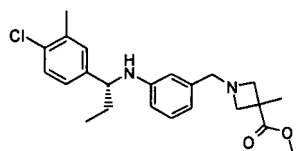
3. 3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽，INT 14



向 INT 13 (1.66 g, 7.24 mmol) 於 CH_2Cl_2 中之溶液中添加 HCl (Et_2O 中 2.0 M, 36.2 mL, 72.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 20 小時。濃縮混合物產生 INT 14。

MS (ESI): 130 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 9.95 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.69-3.59 (m, 5H), 1.47 (s, 3H)。

4. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯, **INT 15**



向 **INT 7** (250 mg, 0.87 mmol) 及 **INT 14** (158 mg, 0.88 mmol) 於 MeOH (8.6 mL) 中之混合物中添加 DIPEA (0.18 mL, 1.04 mmol)。接著添加 HOAc (0.099 mL, 1.74 mmol)，隨後添加 NaCNBH_3 (55 mg, 0.87 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 小時。添加 **INT 14** (50 mg, 0.091 mmol)、DIPEA (0.060 mL, 0.021 mmol) 及 HOAc (0.040 mL, 0.70 mmol) 於 MeOH (1.0 mL) 中之溶液。混合物在室溫下再攪拌 1 小時。濃縮混合物。殘餘物溶解於 CH_2Cl_2 中且以 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/EtOAc) 純化殘餘物，產生 **INT 15**。

MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.18 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.09 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.43 (s,

3H), 0.86 (t, 3H)。

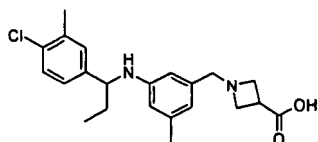
5. 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸

在0℃下向INT 15(158 mg, 0.39 mmol)於THF(3.9 mL)中之溶液中添加LiOH(H₂O中1.0 M, 1.97 mL, 1.97 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。混合物以1 M HCl酸化且濃縮。殘餘物溶解於CH₂Cl₂/EtOAc中且以鹽水洗滌。水層以CH₂Cl₂/EtOAc(3次)萃取。合併之有機層經MgSO₄乾燥且濃縮。藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化殘餘物，產生標題化合物實例8。

MS (ESI): 387 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 7.18-7.12 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.46-6.41 (m, 2H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.07 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.62-3.53 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.86 (t, 3H)。

實例9

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

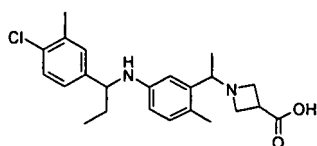


根據流程2，依循與實例4類似之程序(在步驟1中使用3-溴-5-甲基苯胺)製備標題化合物。

LC/MS方法2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.07 min。

實例 10

1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸

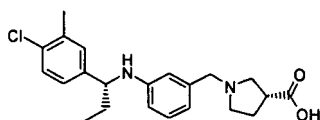


根據流程 2，依循與實例 6 類似之程序 (在步驟 1 中使用 INT 9) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, $rt=6.28$ 及 6.30 min (非對映異構體)。

實例 11

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

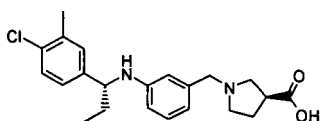


根據流程 2，依循與實例 3 類似之程序 (在步驟 3 中使用 (R)-吡咯啉-3-甲酸) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 387 $[M+H]^+$, $rt=2.03$ min。

實例 12

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸



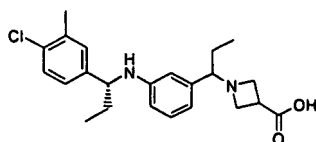
根據流程 2，依循與實例 3 類似之程序 (在步驟 3 中使用

(S)-吡咯啉-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.03 min。

實例 13

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-丙基)-
氮雜環丁烷-3-甲酸

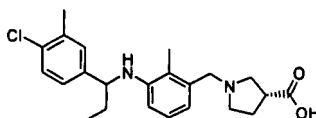


根據流程2，依循與實例6類似之程序(在步驟1中使用溴化乙基鎂)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.17 min。

實例 14

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲
基}-吡咯啉-3-甲酸

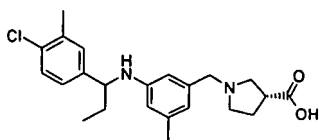


根據流程2，依循與實例4類似之程序(在步驟1中使用3-溴-2-甲基苯胺且在步驟3中使用(R)-吡咯啉甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.17 min。

實例 15

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲
基}-吡咯啉-3-甲酸

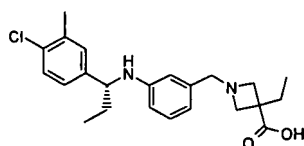


根據流程2，依循與實例4類似之程序(在步驟1中使用3-溴-5-甲基苯胺且在步驟3中使用(R)-吡咯啉甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.09 min。

實例16

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-乙基-氮雜環丁烷-3-甲酸

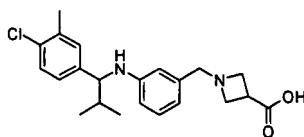


根據流程2，依循與實例8類似之程序(在步驟2中使用碘乙烷)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.08 min。

實例17

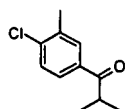
1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



根據流程2，依循與實例4類似之程序(在步驟1中使用酮INT 16(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.13 min。

1. 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙-1-酮，INT 16

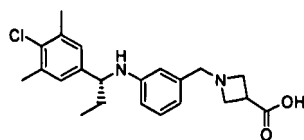


在室溫下向4-氯-3-甲基-苯甲腈(5 g, 33 mmol)於苯(100 mL)中之溶液中緩慢添加溴化異丙基鎂(THF中1 M, 66 mL, 66 mmol)。溶液接著加熱至回流持續3小時。在冰浴中冷卻後，反應混合物以6 M HCl(52 mL)小心地處理。接著在劇烈機械攪拌下加熱至回流持續2小時。使混合物冷卻至室溫，以Et₂O(100 mL)稀釋且以水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由庫格爾若蒸餾(Kugelrohr distillation)(110-130°C/0.1 托(Torr))純化粗產物。所污染之餾份藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)進一步純化。

MS (ESI): 197 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.84 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.23 (d, 6H)。

實例 18

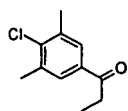
1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



依循與實例4之步驟2及3類似的程序自溴化物INT 19(下文合成)製備標題化合物。

LC/MS方法2: MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.31 min。

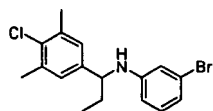
1. 1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙-1-酮, INT 17



在室溫下將溴化乙基鎂(Et_2O 中 3 M, 3.20 mL, 9.60 mmol)緩慢添加至 4-氯-3,5-二甲基-苯甲腈(795 mg, 4.80 mmol)於苯(20 mL)中之溶液中。混合物接著在回流下加熱 3 小時, 在冰浴中冷卻且以 6 M HCl (7.68 mL, 46.1 mmol)小心處理。此混合物在回流下再加熱 2 小時。接著使其冷卻至室溫, 且以 EtOAc 萃取。有機層以鹽酸洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。

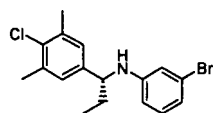
MS (ESI): 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.67 (s, 2H), 2.96 (q, 2H), 2.43 (s, 6H), 1.21 (t, 3H)。

2. (3-溴-苯基)-[1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 18



向酮 INT 17(910 mg, 4.63 mmol)及 3-溴苯胺(0.504 mL, 4.63 mmol)於 MeOH (25 mL)中之溶液中添加十硼烷(283 mg, 2.313 mmol), 且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮混合物且藉由矽膠層析(環己烷/ EtOAc)純化。

3. (3-溴-苯基)-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-胺, INT 19



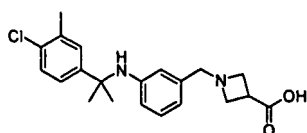
藉由製備型對掌性分離中間物 INT 18 獲得標題化合物

(方法 A)。對掌性 HPLC 方法 B : $rt=6.28$ min , 正庚烷 / EtOH/MeOH(80:10:10)。

MS (ESI): 350 $[M-H]^-$, 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.0 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.07 (br m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.76 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

實例 19

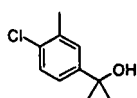
1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



依循與實例 4 之步驟 2 及 3 類似的程序自碘化物 INT 23 (下文合成) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 373 $[M+H]^+$, $rt=1.94$ min。

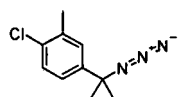
1. 2-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙-2-醇, INT 20



將 4-氯-3-甲基苯甲酸甲酯 (12 g, 65 mmol) 溶解於 THF (250 mL) 中且在冰浴中冷卻。緩慢添加溴化甲基鎂溶液 (3 M Et_2O , 87 mL, 260 mmol), 接著移除冰浴且混合物在室溫下攪拌 2 小時。為了完成反應, 蒸餾除去 Et_2O 且混合物在回流下加熱 14 小時。接著冷卻反應物, 且以 MeOH 及水淬滅, 以 2 M HCl 酸化且以 Et_2O 萃取 2 次。合併有機層, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (環己烷/ $EtOAc$) 純化粗產物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.34 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

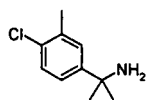
2. 4-(1-疊氮基-1-甲基-乙基)-1-氯-2-甲基-苯，INT 21



向燒瓶中裝入疊氮化鈉(4.22 g, 65 mmol)及氯仿(250 mL)。混合物在冰-鹽浴中冷卻至 -5°C 。經3分鐘添加TFA(12.52 mL, 162 mmol)，隨後添加醇INT 20(6 g, 32.5 mmol)於氯仿(10 mL)中之溶液，同時保持溫度低於 0°C 。將形成之漿料攪拌1小時，接著使其升溫至室溫隔夜。此後，稠漿料變為混濁溶液。混合物以濃氨水(25 mL)及水(50 mL)處理。分離氯仿層，且水層再以氯仿萃取一次。合併之有機萃取物以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/ CH_2Cl_2)純化粗產物。

UPLC: $\text{rt}=2.34$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.31 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (d, 6H)。

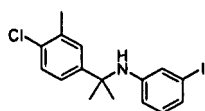
3. 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-甲基-乙胺，INT 22



在室溫下，在大氣壓下，在水合二氧化鉬(268 mg, 1.1 mmol)存在下，將疊氮化物INT 21(4.58 g, 21.84 mmol)於MeOH(100 mL)中之溶液氫化6小時。混合物經矽藻土過濾且濃縮。粗產物未經進一步純化即使用。

UPLC: $rt=0.75$ min. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.37 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (br s, 2H), 1.47 (s, 6H)。

4. [1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-甲基-乙基]-(3-碘-苯基)-胺，
INT 23

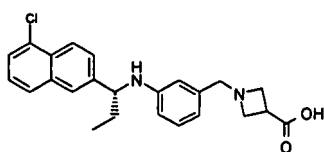


胺 INT 22(2.8 g, 15.24 mmol)及第三丁醇鉀(5.99 g, 53.4 mmol)於DME(25 mL)中之懸浮液以氫氣淨化5分鐘。接著，添加PEPPSI-IPr®(207 mg, 0.305 mmol)及1,3-二碘苯(5.03 g, 15.24 mmol)且封閉燒瓶。混合物在室溫下攪拌過週末。粗反應混合物以 Et_2O (50 mL)處理且過濾。殘餘物再以 Et_2O (30 mL)洗滌且濃縮合併之濾液。藉由矽膠層析(環己烷/ CH_2Cl_2)純化粗產物。

UPLC: $rt=2.87$ min. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 7.15-7.35 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.16 (dd, 1H), 4.02 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

實例 20

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

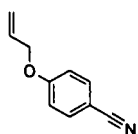


根據流程 2，依循與實例 3 類似之程序(在步驟 1 中使用

INT 28(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 409 $[M+H]^+$, $rt=2.15$ min。

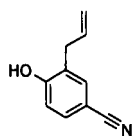
1. 4-烯丙氧基-苯甲腈，INT 24



向4-羥基苯甲腈(20.7 g, 169 mmol)及烯丙基溴(27.1 g, 220 mmol)於DMF(620 mL)中之溶液中添加 Cs_2CO_3 (66.7 g, 203 mmol)及水(0.67 mL)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜且濃縮。將殘餘物分配於水與EtOAc之間，且水層以EtOAc進一步萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，產生INT 24，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS方法3：MS (ESI): 160 $[M+H]^+$, $rt=1.23$ min。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.58 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 4.59 (d, 1H)。

2. 3-烯丙基-4-羥基-苯甲腈，INT 25

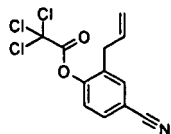


在200℃下加熱INT 24純淨物(26.9 g, 169 mmol)20小時。冷卻後，殘餘物藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化，產生INT 25。

LC/MS方法3：MS (ESI): 160 $[M+H]^+$, $rt=1.11$ min。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.46-7.43 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88

(d, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.25-5.13 (m, 2H), (dd, 1H), 3.42 (d, 1H)。

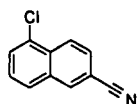
3. 2,2,2-三氯乙酸2-烯丙基-4-氰基苯酯，INT 26



向 INT 25 (10.0 g, 62.8 mmol) 於二氯甲烷 (450 mL) 中之溶液中添加三乙胺 (7.98 g, 79 mmol)，隨後逐滴添加三氯乙醯氯 (14.42 g, 79 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物以氯化銨飽和水溶液及碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，產生 INT 26，其未經進一步純化即用於下一步驟中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.65-7.62 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), (dd, 1H), 3.42 (d, 1H)。

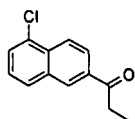
4. 5-氯-萘-2-甲腈，INT 27



INT 26 (1.01 g, 3.6 mmol) 於含有 CuCl (14.3 mg, 0.144 mmol) 及氯化 1,3-雙(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-3-鎘 (41.3 mg, 0.144 mmol，根據 *Journal of Organometallic Chemistry* (2001)，第 617-618 卷，546-560. 製備) 的經脫氣 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 中之溶液在 200°C 下在微波中照射 2 小時，且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析 (環己烷/ EtOAc) 純化，產生 INT 27。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.72 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69 (t, 1H)。

5. 1-(5-氯-萘-2-基)-丙-1-酮，INT 28

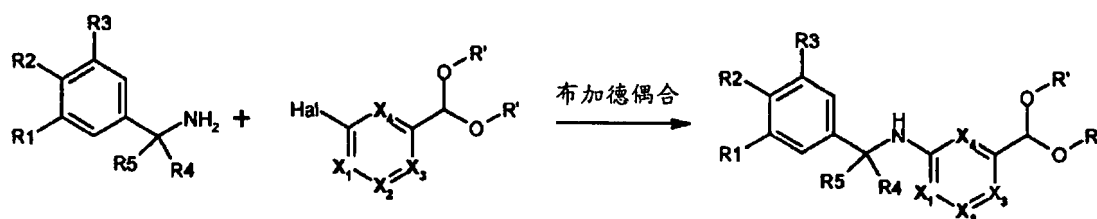


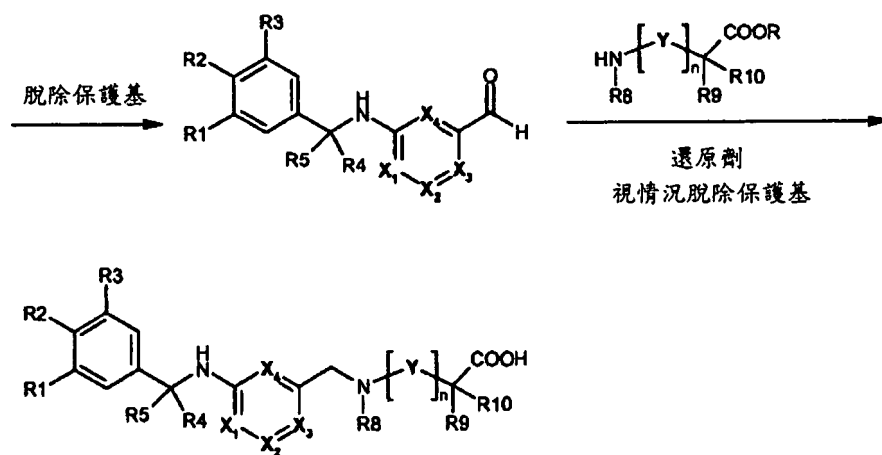
向 INT 27 (2.27 g, 12.1 mmol) 於苯 (37 mL) 中之溶液中逐滴添加溴化乙基鎂 (Et_2O 中 3 M, 8.07 mL, 24.2 mmol) 且所得混合物回流 3 小時。混合物冷卻至 0°C ，且逐滴添加 6 M HCl (19.4 mL) 且使混合物回流 2 小時。冷卻後，分離有機層，且水層以 EtOAc 萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由矽膠急驟層析 (環己烷/ EtOAc) 純化，產生 INT 28。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=2.85$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ (ppm) 8.76 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.61 (t, 1H)。

或者，本發明試劑可藉由包括以下之反應順序製備：使適當胺與適當經保護之鹵基苯甲醛或鹵基-吡啶基-甲醛進行布加德偶合，脫除保護基，以適當胺基酯或胺基酸進行還原性胺化，隨後視情況進行脫除保護基步驟，如下文流程 3 所示：

流程 3：

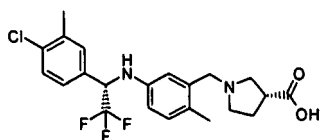




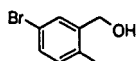
以下化合物根據上述反應流程3製備：

實例 21

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸



1. (5-溴-2-甲基-苯基)-甲醇，INT 29

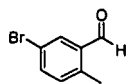


在 0°C 下向 5-溴-2-甲基苯甲酸 (25.00 g, 116 mmol) 於 THF (250 mL) 中之溶液中逐滴添加甲硼烷二甲亞碲複合物 (THF 中 2.0 M, 87 mL, 174 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物冷卻至 0°C，且藉由在 15 分鐘內逐滴添加 MeOH (100 mL) 淬滅。混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘且濃縮。殘餘物溶解於 EtOAc 中且以 1 M HCl、NaHCO₃ 飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥、過濾且濃縮，產生 INT 29。

MS (ESI): 199 [M-H]⁻。¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.53 (d,

1H), 7.33 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 1H)。

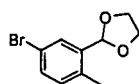
2. 5-溴-2-甲基-苯甲醛，INT 30



向INT 29(19.3 g, 96 mmol)於二噁烷(800 mL)中之溶液中添加二氧化錳(50.2 g, 577 mmol)。反應混合物在80℃下攪拌3小時。混合物經矽藻土過濾且濃縮濾液，產生INT 30。

MS (ESI): 197 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 2.63 (s, 3H)。

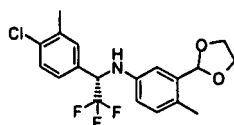
3. 2-(5-溴-2-甲基-苯基)-[1,3]二氧雜環戊烷，INT 31



向INT 30(17.3 g, 87 mmol)於甲苯(505 mL)中之溶液中添加乙-1,2-二醇(24.3 mL, 436 mmol)，隨後添加單水合對甲苯磺酸(0.83 g, 4.36 mmol)。反應混合物在130℃下攪拌21小時。混合物以NaHCO₃飽和水溶液(2次)及鹽水(2次)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由庫格爾若蒸餾純化殘餘物，產生INT 31。

MS (ESI): 243 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.70 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.18-4.03 (m, 4H), 2.38 (s, 3H)。

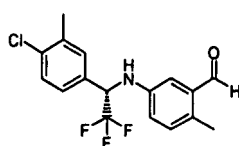
4. [(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-(3-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-4-甲基-苯基)-胺，INT 32



將 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽 (5.00 g, 19.22 mmol) 溶解於 EtOAc 中且以 NaHCO₃ 飽和水溶液、水 (3 次) 及鹽水 (2 次) 洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。向殘餘物及溴化物 INT 31 (6.08 g, 24.99 mmol) 於甲苯 (83 mL) 及第三丁醇 (33 mL) 中之溶液中添加 XPhos (1.83 g, 3.84 mmol)，隨後添加 Cs₂CO₃ (18.79 g, 57.67 mmol)。混合物脫氣 10 分鐘，且添加 Pd(OAc)₂ (0.43 g, 1.92 mmol)。反應混合物在 100°C 下攪拌 4 小時。混合物以 EtOAc 稀釋且以 H₂O (3 次) 洗滌。水層以 EtOAc 萃取。合併之有機層以鹽水 (2 次) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (庚烷/EtOAc) 純化殘餘物，產生 INT 32。

MS (ESI): 386 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.37-7.32 (m, 2H), 7.22 (br d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.87 (q, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.12-4.00 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

5. 5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苯甲醛，INT 33



在 0℃ 下，向縮醛 INT 32(4.91 g, 12.73 mmol) 於 THF(127 mL) 中之溶液中添加 HCl(H₂O 中 2 M, 25.5 mL, 50.92 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌 100 分鐘。混合物以 EtOAc 稀釋，且以 NaHCO₃ 飽和水溶液(2 次)、水(2 次)及鹽水(1 次)洗滌。有機層經 MgSO₄ 乾燥、過濾且濃縮，產生 INT 33。

MS (ESI): 342 [M+H]⁺, ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.43 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

6. (R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

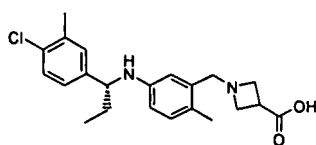
向醛 INT 33(2.50 g, 7.32 mmol) 及 (R)-吡咯啉-3-甲酸(0.93 g, 8.05 mmol) 於 MeOH(74 mL) 中之溶液中添加 HOAc(0.42 mL, 7.32 mmol)，隨後添加 PS-CN₃BH₃(2.5 mmol/g, 2.93 g, 7.32 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液。殘餘物溶解於 EtOAc 中且以 NaHCO₃ 飽和水溶液及水洗滌。水層以 EtOAc(2 次)萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析法(CH₂Cl₂/MeOH)純化殘餘物，產生標題化合物實例 21。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt=1.93 min. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 11.65 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.62 (dd,

1H), 6.46 (d, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H)。

實例 22

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

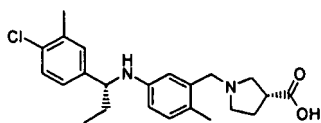


根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟 6 中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 387 [M+H]⁺, rt=2.05 min。

實例 23

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-吡咯啉-3-甲酸



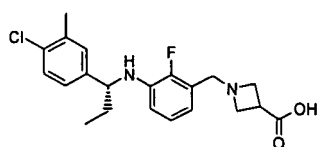
根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.07 min。

實例 24

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氯-苯甲基}-

氮雜環丁烷-3-甲酸

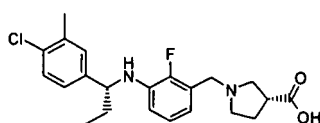


根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步驟3中使用3-溴-2-氟-苯甲醛，在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 391 $[M+H]^+$, rt=2.08 min。

實例25

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯基}-吡咯啉-3-甲酸

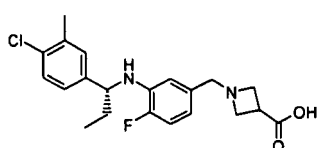


根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步驟3中使用3-溴-2-氟-苯甲醛且在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 405 $[M+H]^+$, rt=2.12 min。

實例26

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



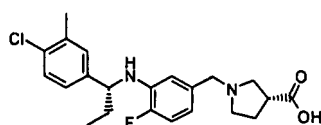
根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步

驟3中使用3-溴-4-氟-苯甲醛，在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 391 $[M+H]^+$, rt=2.00 min。

實例 27

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氯-苯基}-吡咯啉-3-甲酸

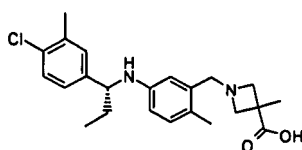


根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步驟3中使用3-溴-4-氟-苯甲醛且在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 405 $[M+H]^+$, rt=2.02 min。

實例 28

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸

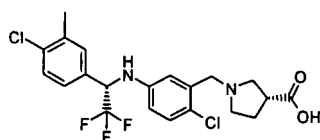


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟6中使用INT 14，隨後經LiOH介導而脫除保護基)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, rt=2.11 min。

實例 29

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

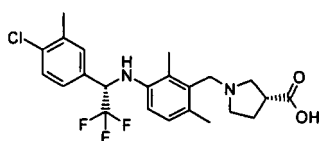


根據流程 3，依循與實例 21 之步驟 2 至 6 類似之程序 (在步驟 2 中使用 5-溴-2-氯-苯甲醇) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 461 $[M+H]^+$, $rt=2.07$ min。

實例 30

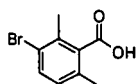
(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸



根據流程 3，依循與實例 21 類似之程序 (在步驟 1 中使用 INT 34 (下文合成)) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 455 $[M+H]^+$, $rt=2.17$ min。

1. 3-溴-2,6-二甲基-苯甲酸，INT 34



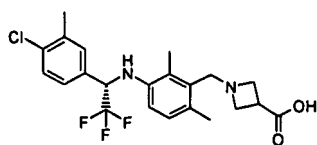
向 2,6-二甲基苯甲酸 (25.00 g, 166 mmol) 於 HOAc (432 mL) 中之溶液中添加 NaOAc (16.39 g, 200 mmol)，隨後添加溴 (11.2 mL, 216 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物倒至冰水 (800 mL) 上且攪拌 20 分鐘。濾出固

體，以 H₂O 洗滌且在 50°C 下真空乾燥，產生 INT 34。

MS (ESI): 227 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 13.40 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

實例 31

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

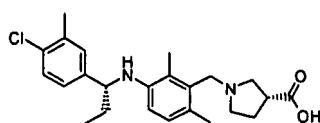


根據流程 3，依循與實例 21 類似之程序(在步驟 1 中使用 INT 34 且在步驟 6 中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt=2.15 min。

實例 32

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

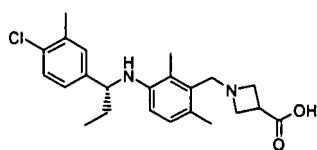


根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 1 中使用 INT 34 且在步驟 4 中使用 (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 415 [M+H]⁺, rt=2.32 min。

實例 33

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

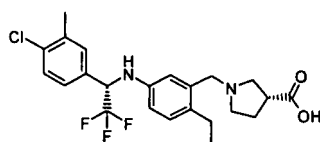


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟1中使用INT 34，在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 [M+H]⁺, rt=2.26 min。

實例34

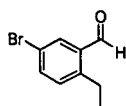
(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸



根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步驟3中使用醛INT 35(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt=2.19 min。

1. 5-溴-2-乙基-苯甲醛，INT 35



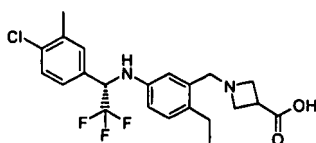
向2-乙基-苯甲醛(5.00 g, 37.3 mmol)於CH₂Cl₂(23 mL)中之溶液中小心添加AlCl₃(8.70 g, 65.2 mmol)。使混合物冷卻至0℃，且經6小時添加溴(1.9 mL, 37.2 mmol)於

CH₂Cl₂(23 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物倒至冰/水混合物上且攪拌10分鐘。水層以EtOAc(2次)萃取。合併之有機層以2 M HCl、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(庚烷/EtOAc)純化殘餘物，產生INT 35。

MS (ESI): 211 [M-H]⁻。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.24 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 3.01 (q, 2H), 1.28 (t, 3H)。

實例 35

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

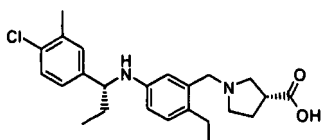


根據流程3，依循與實例21之步驟3至6類似之程序(在步驟3中使用醛INT 35且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 441 [M+H]⁺, rt=2.16 min。

實例 36

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯基}-吡咯啉-3-甲酸



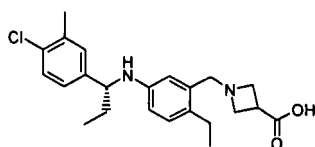
根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步

驟3中使用醛INT 35且在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 415 $[M+H]^+$, rt=2.22 min。

實例37

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

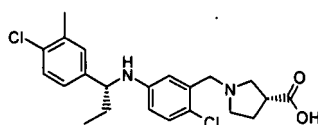


根據流程3，依循類似於實例21之步驟3至6的程序(在步驟3中使用醛INT 35，在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, rt=2.20 min。

實例38

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

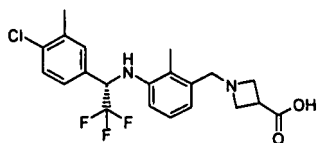


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6的程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯-苯甲醇且在步驟4中使用(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 421 $[M+H]^+$, rt=2.13 min。

實例39

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

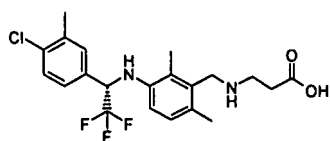


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟1中使用3-溴-2-甲基苯甲酸且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt=2.03 min。

實例40

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基胺基}-丙酸

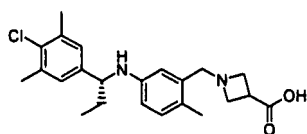


根據流程3，依循與實例21類似之程序(在步驟1中使用INT 34且在步驟6中使用3-胺基丙酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 429 [M+H]⁺, rt=2.13 min。

實例41

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

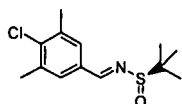


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用胺INT 38(下文合成)且在步驟6中使用氮雜環丁烷-3-甲酸)

製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, $rt=2.20$ min。

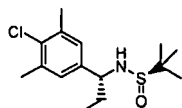
1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-甲-(E)-亞基醯胺，INT 36



以異丙醇鈦(IV)(15.74 mL, 53.7 mmol)處理4-氯-3,5-二甲基-苯甲醛(6.04 g, 35.8 mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(4.78 g, 39.4 mmol)於甲苯(110 mL)中之溶液。混合物在50℃下攪拌24小時。接著以10%碳酸氫鈉水溶液(100 mL)淬滅，且經矽藻土過濾。以Et₂O(250 mL)洗滌濾餅。有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化粗產物。

UPLC: $rt=2.32$ min。¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。

2. (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基]-醯胺，INT 37



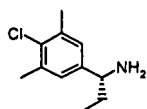
在室溫下向二甲基鋅之溶液(甲苯中1.7 M, 10.95 mL, 21.89 mmol)中逐滴添加溴化乙基鎂溶液(3 M Et₂O, 6.44 mL, 19.32 mmol)，且攪拌混合物15分鐘。

在單獨燒瓶中，在乾冰浴中，在氫氣下將INT 36(3.5 g, 12.88 mmol)於THF(100 mL)中之溶液冷卻至-78℃。在

此溫度下，經約30分鐘之時段逐滴添加上文之有機鋅酸鹽溶液。再連續攪拌90分鐘，隨後所得混合物首先以10%氯化銨溶液(40 mL)，接著以水(50 mL)小心地淬滅。使反應混合物升溫至室溫，接著以Et₂O(200 mL)萃取。有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化粗產物。

UPLC: rt=2.06 min。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.01 (s, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.30 (br d, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.01 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.80 (t, 3H)。

3. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙胺，INT 38



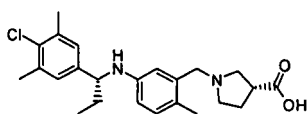
中間物INT 37(3.4 g, 11.26 mmol)於MeOH(75 mL)中之溶液以HCl(二噁烷中4 M, 5.63 mL, 22.53 mmol)處理且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，獲得白色固體，將其以Et₂O洗滌。固體接著溶解於水中，以2 M HCl略微酸化且以EtOAc洗滌。分離水層，且使用2 M NaOH將pH值調整至約11，隨後以Et₂O(3×)萃取。合併Et₂O層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

UPLC: rt=1.00 min。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.05 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.06 (br s, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

實例 42

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲

基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

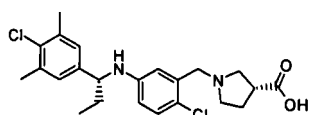


根據流程3，依循與實例21類似之程序(在步驟4中使用胺INT 38)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 415 $[M+H]^+$, rt=2.25 min。

實例43

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

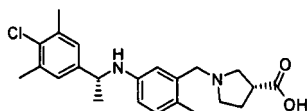


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6的程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯苯甲醇且在步驟4中使用胺INT 38)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 435 $[M+H]^+$, rt=2.28 min。

實例44

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

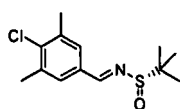


根據流程3，依循與實例21類似之程序(在步驟4中使用胺INT 41(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 401 $[M+H]^+$, rt=2.07 min。

1. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-甲-

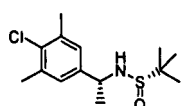
(E)-亞基醯胺，INT 39



以異丙醇鈦(IV)(5.27 mL, 17.79 mmol)處理4-氯-3,5-二甲基-苯甲醛(2 g, 11.86 mmol)及(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺醯胺(1.58 g, 13.05 mmol)於甲苯(35 mL)中之溶液。混合物在50℃下攪拌24小時。接著以10%碳酸氫鈉溶液(50 mL)淬滅且以EtOAc萃取兩次。有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化粗產物。

UPLC: $rt=2.29$ min。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。

2. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基]-醯胺，INT 40



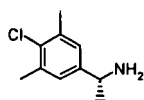
將INT 39(4 g, 14.72 mmol)於 CH_2Cl_2 (150 mL)中之溶液冷卻至-50℃。在使溫度不超過-48℃之速率下向此溶液中添加溴化甲基鎂(3 M Et_2O , 9.8 mL, 29.4 mmol)。在此溫度下連續攪拌6小時。

UPLC顯示約30%之轉化率。混合物在冷凍箱中在-25℃下儲存3天。轉化率為約60%。添加另一份溴化甲基鎂(Et_2O 中3 M, 9.8 mL, 29.4 mmol)且混合物在冷凍箱中再保持24小時。幾乎偵測不到轉化率的任何改變。因此，以

氯化銨飽和溶液淬滅冷反應混合物。分離有機層，且水層以EtOAc(250 mL)萃取。合併之有機萃取物以5%氯化銨溶液、水、10%碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化粗產物。

MS(ESI): 288.3 $[M+H]^+$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.03 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.49 (d, 3H), 1.20 (s, 9H)。

3. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙胺，INT 41

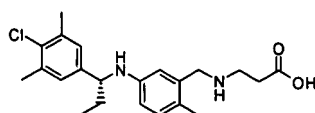


中間物INT 40(2.3 g, 8 mmol)於MeOH(50 mL)中之溶液以HCl(二噁烷中4 M, 4 mL, 16 mmol)處理且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，獲得固體，將其以Et₂O洗滌。固體接著溶解於水中，以2 M HCl略微酸化且以EtOAc洗滌。分離水層，且使用2 M NaOH將pH值調整至約11，隨後以Et₂O(3次)萃取。合併Et₂O層，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

UPLC: $r_t=0.87$ min. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 7.10 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.33 (br s, 2H), 1.41 (d, 3H)。

實例 45

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基胺基}-丙酸

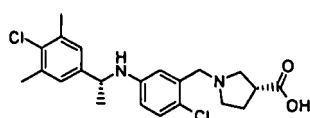


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用胺INT 38且在步驟6中使用3-胺基-丙酸第三丁酯，隨後為HCl/二噁烷誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 389 [M+H]⁺, rt=2.21 min。

實例46

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

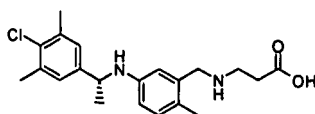


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6的程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯苯甲醇且在步驟4中使用胺INT 41)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt=2.09 min。

實例47

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸



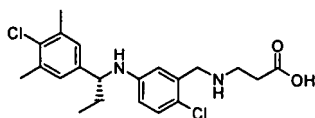
根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用胺INT 41且在步驟6中使用3-胺基-丙酸第三丁酯，隨後為HCl/二噁烷誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 375 [M+H]⁺, rt=2.08 min。

實例48

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲

基胺基}-丙酸

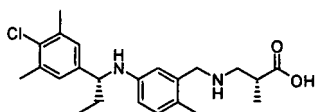


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6之程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯苯甲醇，在步驟4中使用胺INT 38且在步驟6中使用3-胺基-丙酸第三丁酯，隨後為HCl/二噁烷誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 395 $[M+H]^+$, rt=2.08 min。

實例49

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸

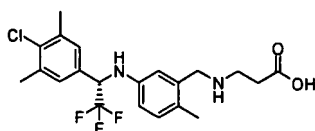


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用胺INT 38且在步驟6中使用(R)-3-胺基-2-甲基-丙酸甲酯，隨後為LiOH誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法1：MS (ESI): 403 $[M+H]^+$, rt=2.42 min。

實例50

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸

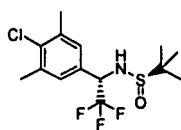


根據流程3，依循類似於實例21之程序(在步驟4中使用

胺 INT 43(下文合成)，且在步驟6中使用3-胺基-丙酸第三丁酯，隨後為HCl/二噁烷誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法1：MS (ESI): 429.1 $[M+H]^+$, rt=2.27 min。

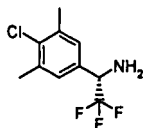
1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-醯胺，INT 42



在 -65°C 下，將 TMS- CF_3 (0.737 mL, 4.99 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液添加至 TBAT (2.469 g, 4.57 mmol) 及 INT 36 (1.13 g, 4.16 mmol) 於 THF (60.0 mL) 中之溶液中。連續攪拌3小時。添加另一份 TBAT (200 mg, 0.37 mmol)。再過2小時後，再添加 TMS- CF_3 (0.369 mL, 2.50 mmol)。懸浮液變為澄清溶液，將其以氯化銨飽和溶液淬滅，以 EtOAc 稀釋且以水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化粗產物。

MS(ESI): 342 $[M+H]^+$, UPLC: rt=2.06 min。

2. (S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺，INT 43



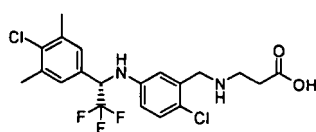
以 HCl(二噁烷中 4 M, 1.26 mL, 5.04 mmol) 處理中間物 INT 42 (860 mg, 2.52 mmol) 於 MeOH (40 mL) 中之溶液，且攪拌過週末。蒸發溶劑後，獲得固體，將其以 Et_2O 濕磨。

固體接著溶解於水中，且使用10%碳酸鈉溶液將pH值調整至約9。以EtOAc萃取兩次。合併之萃取物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

MS(ESI): 238 $[M+H]^+$, UPLC: $rt=1.36$ min。

實例 51

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸

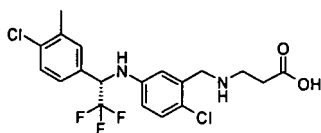


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6之程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯苯甲醇，在步驟4中使用胺INT 43且在步驟6中使用3-胺基-丙酸第三丁酯，隨後為HCl/二噁烷誘導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 448.9 $[M+H]^+$, $rt=2.19$ min。

實例 52

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸

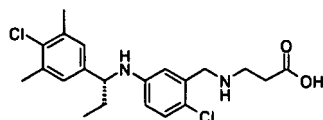


根據流程3，依循類似於實例21之步驟2至6的程序(在步驟2中使用5-溴-2-氯苯甲醇且在步驟6中使用3-胺基-丙酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 435 $[M+H]^+$, $rt=2.09$ min。

實例 53

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸

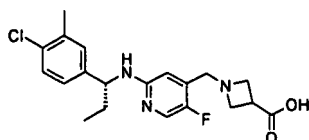


根據流程 3，依循類似於實例 21 之步驟 2 至 6 的程序 (在步驟 2 中使用 5-溴-2-氯苯甲醇，在步驟 4 中使用胺 INT 38 且在步驟 6 中使用 3-胺基-丙酸) 製備標題化合物。

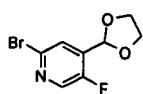
LC/MS 方法 2：MS (ESI): 409 [M+H]⁺, rt=2.24 min。

實例 54

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



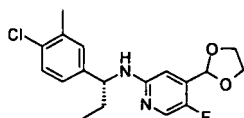
1. 2-溴-4-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-5-氟-吡啶，INT 44



使 2-溴-5-氟異菸鹼醛 (495 mg, 2.43 mmol)、乙二醇 (0.27 mL, 4.85 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (508 mg, 2.67 mmol) 於甲苯 (13.5 mL) 中之混合物回流 4 小時。濃縮混合物，且溶解於 CH₂Cl₂ 中，以 1 M NaOH 洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析 (環己烷 / EtOAc) 純化，產生 INT 44。

LC/MS 方法 4 : MS (ESI): 249 $[M+H]^+$, $rt=0.89$ min. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.25 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.18-4.09 (m, 4H)。

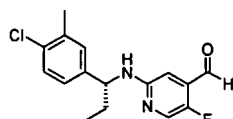
2. [(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-(4-[1,3]二氧雜環戊烷-2-基-5-氟-吡啶-2-基)-胺, INT 45



向 INT 44 (370 mg, 1.492 mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽 (394 mg, 1.790 mmol) 及第三丁醇鈉 (344 mg, 3.58 mmol) 於脫氣甲苯 (5.8 mL) 中之溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (68.3 mg, 0.075 mmol) 及 BINAP (93 mg, 0.149 mmol), 且所得混合物在 $80^\circ C$ 下攪拌 5 小時。將混合物於 EtOAc 中稀釋, 以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析 (環己烷/EtOAc) 純化, 產生 INT 45。

LC/MS 方法 4 : MS (ESI): 351 $[M+H]^+$, $rt=1.31$ min. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.91 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.43 (q, 1H), 4.01-3.91 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

3. 2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-甲醛, INT 46



將INT 45(500 mg, 1.43 mmol)溶解於THF(20 mL)中且添加HBr(AcOH中33%, 15當量)。在70°C下攪拌所得混合物直至反應完成。混合物以碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅且以EtOAc萃取。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析(環己烷/EtOAc)純化, 產生INT 46。

LC/MS方法4: MS (ESI): 307 [M+H]⁺, rt=1.36 min。 ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.44 (q, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)。

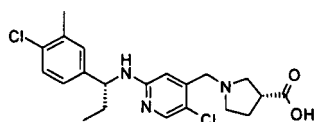
4. 1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

向INT 46(288 mg, 0.94 mmol)及氮雜環丁烷-3-甲酸(114 mg, 1.13 mmol)於MeOH(9 mL)中之溶液中添加AcOH(0.054 mL, 0.989 mmol), 隨後添加PS-CNBH₃(3.5 mmol/g, 540 mg, 1.88 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液, 且藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化殘餘物, 產生54。

LC/MS方法2: MS (ESI): 392 [M+H]⁺, rt=1.80 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.62 (q, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.84 (t, 3H)。

實例 55

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸

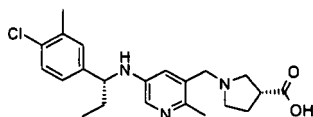


依循類似於實例 54 之程序 (在步驟 1 中使用 2-溴-5-氯異菸鹼醛及 1,3-丙二醇且在步驟 4 中使用 (R)-吡咯啉-3-甲酸) 製備標題化合物。

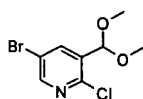
LC/MS 方法 2: MS (ESI): 422 $[M+H]^+$, $rt=1.96$ min。

實例 56

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸



1. 5-溴-2-氯-3-二甲氧基甲基-吡啶, INT 47

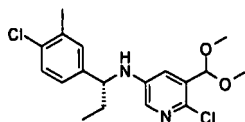


使 5-溴-2-氯菸鹼醛 (981 mg, 2.43 mmol)、原甲酸三甲酯 (1.46 mL, 13.4 mmol) 及單水合對甲苯磺酸 (42.3 mg, 0.222 mmol) 於 MeOH (18 mL) 中之混合物回流 16 小時。將混合物於 CH_2Cl_2 中稀釋, 且以 10% 碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 267 $[M+H]^+$, $rt=2.23$ min。 1H -

NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 8.59 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.32 (2d, 6H)。

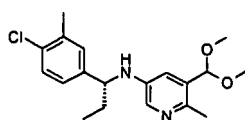
2. (6-氯-5-二甲氧基甲基-吡啶-3-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺，INT 48



藉由類似於INT 45之程序，以INT 47為起始物質製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 369 $[M+H]^+$, $rt=3.10$ min。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.59 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.25 (t, 1H), 4.72 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.83-1.58 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

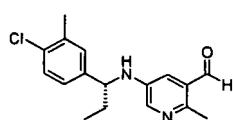
3. [(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-(5-二甲氧基甲基-6-甲基-吡啶-3-基)-胺，INT 49



INT 48(250 mg, 0.677 mmol)與Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(16.6 mg, 0.020 mmol)之混合物溶解於脫氣二噁烷(7 mL)中且添加ZnMe₂(甲苯中2 M, 1.02 mL, 2.04 mmol)。在密封容器中，在100°C下攪拌混合物隔夜。冷卻後，以數滴MeOH淬滅混合物，且混合物以EtOAc稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。粗產物藉由急驟層析(環己烷/EtOAc)純化，產生INT 49。

LC/MS 方法 4 : MS (ESI): 349 $[M+H]^+$, $rt=1.09$ min. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.76 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 (q, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

4. 5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-甲醛，INT 50



INT 49 (184 mg, 0.527 mmol) 於 1 M HCl (2.6 mL) 中在 80°C 下加熱 2 小時。冷卻混合物，且以碳酸氫鈉飽和水溶液稀釋。以 EtOAc 萃取混合物，且有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS 方法 4 : MS (ESI): 303 $[M+H]^+$, $rt=1.17$ min。

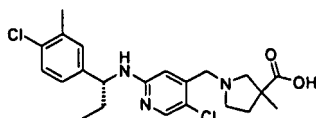
5. (R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啶-3-甲酸

藉由類似於 54 之步驟 4 的程序，使用 (R)-吡咯啶-3-甲酸，自 INT 50 製備標題化合物。

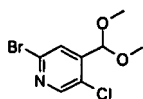
LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 402 $[M+H]^+$, $rt=1.41$ min。

實例 57

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸

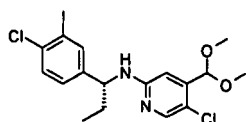


1. 2-溴-5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶，INT 51



使2-溴-5-氯菸鹼醛(3.00 g, 13.6 mmol)、原甲酸三甲酯(4.48 mL, 40.8 mmol)及單水合對甲苯磺酸(129 mg, 0.680 mmol)於MeOH(55 mL)中之混合物回流16小時。將混合物於CH₂Cl₂中稀釋，且以10%碳酸鉀水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟中。LC/MS方法2：MS (ESI): 267 [M+H]⁺, rt=2.22 min。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.53 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.31 (2d, 6H)。

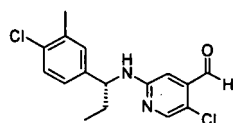
2. (5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺，INT 52



藉由類似於INT 45之程序，以INT 51為起始物質製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 369 [M+H]⁺, rt=3.07 min。¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.86 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.72 (q, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.62 (m, 2H), 0.84 (t, 3H)。

3. 5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-
 甲醛，INT 53



INT 52(200 mg, 0.542 mmol)於1 M HCl(2.7 mL)中在80°C下加熱2小時。冷卻混合物，且以碳酸氫鈉飽和水溶液稀釋。以EtOAc萃取混合物，且有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS方法2：MS (ESI): 323 [M+H]⁺, rt=3.07 min。

4. 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸

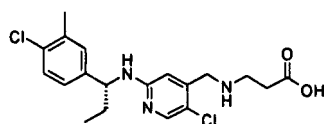
向INT 53(263 mg, 0.814 mmol)及3-甲基-吡咯啶-3-甲酸(105 mg, 0.814 mmol)於MeOH(7 mL)中之溶液中添加AcOH(48.9 mg, 0.814 mmol)，隨後添加PS-CNBH₃(3.5 mmol/g, 462 mg, 1.62 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液，且藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化殘餘物，產生化合物57。

LC/MS方法2：MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt=2.13 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.35 (br s, 1H), 7.81 (2s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.61 (2s, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.57-1.50

(m, 1H), 1.26 (2s, 3H), 0.85 (t, 3H)。

實例 58

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸

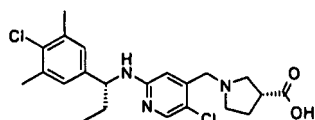


藉由類似於實例 57 之程序(在步驟 4 中使用 3-胺基-丙酸第三丁酯鹽酸鹽且另外使用 HCl 誘導之脫除保護基步驟)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 396 [M+H]⁺, rt=1.94 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.16 (br s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

實例 59

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸

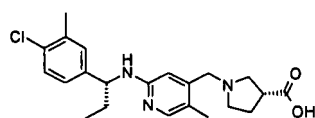


藉由類似於實例 57 之程序(在步驟 2 中使用 INT 38 且在步驟 4 中使用 (R)-吡咯啉-3-甲酸)製備標題化合物。

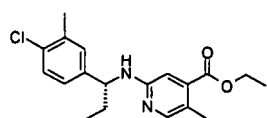
LC/MS 方法 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt=2.13 min。

實例 60

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸



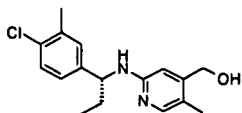
1. (5-氯-4-二甲氧基甲基-吡啶-2-基)-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基]-胺，INT 54



向 2-氯-5-甲基吡啶-4-甲酸乙酯 (750 mg, 3.76 mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽 (992 mg, 4.51 mmol) 及第三丁醇鈉 (867 mg, 9.02 mmol) 於脫氣甲苯 (54 mL) 中之溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (172 mg, 0.188 mmol) 及 BINAP (234 mg, 0.378 mmol)，且所得混合物在 50°C 下攪拌 5 小時。以 EtOAc 稀釋混合物，以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠急驟層析 (環己烷/EtOAc) 純化，產生 INT 54。

LC/MS 方法 4：MS (ESI): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=1.36$ min。 ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.46 (q, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.34 (t, 3H), 0.95 (t, 3H)。

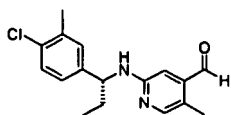
2. 5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-甲醛，INT 55



將 **INT 54** (380 mg, 1.096 mmol) 溶解於 THF 中且冷卻至 0°C。逐滴添加 LiAlH₄ (THF 中 1 M, 3.29 mL, 3.29 mmol)，且混合物在相同溫度下攪拌 1 小時。以水及 1 M NaOH 淬滅混合物。以 EtOAc 萃取混合物，以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 305 [M+H]⁺, rt=1.69 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.72 (q, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

3. 2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-甲醛，**INT 56**



將 乙二醯氯 (0.232 mL, 2.70 mmol) 溶解於 CH₂Cl₂ (15 mL) 中，且使溶液冷卻至 -78°C。逐滴添加 DMSO (0.383 mL, 5.40 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液，且混合物在此溫度下攪拌 10 分鐘。接著，逐滴添加 **INT 55** (329 mg, 1.079 mmol) 於 CH₂Cl₂ (3 mL) 中之溶液，且混合物在此溫度下攪拌 1 小時。添加 NEt₃ (0.932 mL, 6.69 mmol)，且混合物再於 -78°C 下攪拌 1 小時，且混合物以水淬滅。混合物倒

至 10% KHSO_4 水溶液上，且以 EtOAc 萃取。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。產物未經進一步純化即用於下一步驟中。

LC/MS 方法 4：MS (ESI): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=1.26$ min。

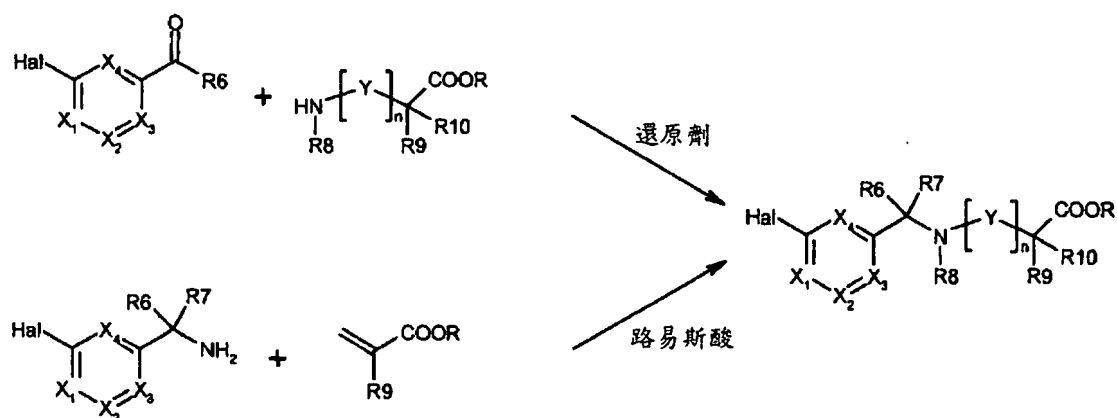
4. (R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啶-3-甲酸

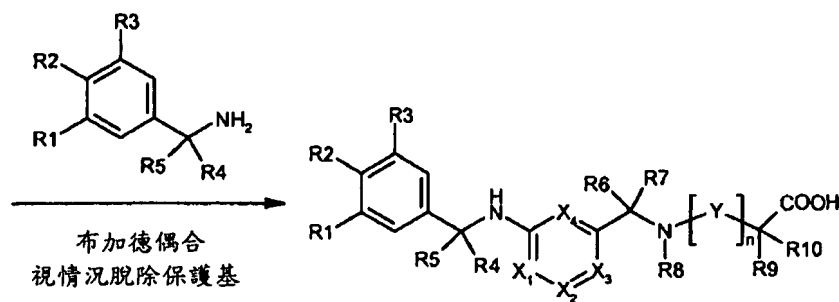
依循類似於實例 54 之步驟 4 的程序，使用 INT 56 及 (R)-吡咯啶-3-甲酸製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 402 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=1.48$ min。

或者，本發明試劑可藉由包括以下之反應順序製備：以適當胺基酯對適當鹵基-苯甲醛或鹵基-吡啶基-甲醛進行還原性胺化或以適當 α,β -不飽和酯對適當苯甲胺進行路易斯酸催化之麥可加成，隨後與適當胺進行布加德偶合，及視情況進行脫除保護基步驟，如下文流程 4 所示：

流程 4：

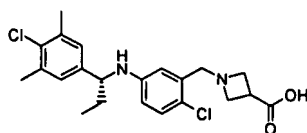




以下化合物根據上述反應流程4製備：

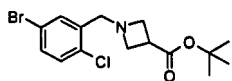
實例 61

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. 1-(5-溴-2-氯-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯，

INT 57

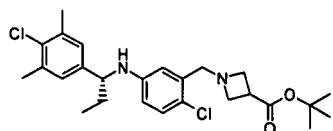


5-溴-2-氯-苯甲醛 (2 g, 9.11 mmol) 及氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯鹽酸鹽 (1.765 g, 9.11 mmol) 於二氯乙烷 (50 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 10 分鐘。經 10 分鐘之時段向此混合物中分 3 份添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (3.86 g, 18.23 mmol)，且攪拌混濁混合物隔夜。反應混合物以 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀釋且以 10% 碳酸氫鈉溶液洗滌 2 次，以水洗滌 2 次，接著以鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析 (環己烷/EtOAc) 純化粗產物。

MS (ESI): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$, UPLC: $\text{rt}=1.17$ min. $^1\text{H-NMR}$

(CDCl₃): δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

2. 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯, **INT 58**



INT 57 (250 mg, 0.693 mmol)、胺 **INT 38** (137 mg, 0.693 mmol) 及碳酸鉍 (678 mg, 2.079 mmol) 於甲苯 (4.5 mL) 及第三丁醇 (1.8 mL) 中之混合物以氫氣淨化 10 分鐘。接著，添加 XPhos (66.1 mg, 0.139 mmol) 及乙酸鉍 (15.56 mg, 0.069 mmol)，封閉小瓶且在 100°C 下加熱 3 小時。反應混合物接著以 EtOAc (35 mL) 稀釋且以水及鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

藉由矽膠層析 (環己烷/EtOAc) 純化粗產物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 477 [M+H]⁺, rt=2.91 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.14 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.29 (重疊多重峰, 1H), 3.1-3.25 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.74 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.86 (t, 3H)。

3. 1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

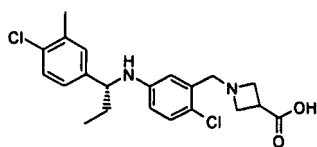
以 HCl (二噁烷中 4 M, 0.43 mL, 1.726 mmol) 處理 **INT**

58(206 mg, 0.431 mmol)於CH₂Cl₂(5 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌隔夜。混合物含有一些起始物質，因此添加另一份HCl(二噁烷中4 M, 0.50 ml, 2.00 mmol)且連續攪拌4小時。藉由氫氣流移除過量HCl氣體。混合物以10%碳酸氫鈉溶液中中和，接著以10%氯化銨溶液處理，且首先以CH₂Cl₂萃取，接著以EtOAc萃取。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC(H₂O/CH₃CN)純化標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 421 [M+H]⁺, rt=2.25 min。 ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 7.13 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.05-3.4 (重疊多重峰, 5H), 2.26 (s, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.86 (t, 3H)。

實例 62

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



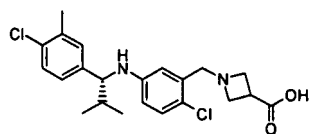
根據流程4，依循類似於實例61之程序(在步驟2中使用(R)-1-(2-氯-3-甲基-苯基)-丙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 407 [M+H]⁺, rt=2.10 min。

實例 63

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯

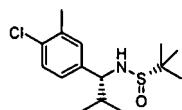
甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



根據流程 4，依循與實例 61 類似之程序(在步驟 2 中使用胺 INT 60(下文合成))製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 421 $[M+H]^+$, $rt=2.24$ min。

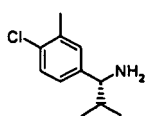
1. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-醯銨，INT 59



將亞胺 INT 65(1.33 g, 5.16 mmol)於 CH_2Cl_2 (30 mL)中之溶液冷卻至 $-50^\circ C$ 。以使溫度不超過 $-48^\circ C$ 之速率向此溶液中添加溴化異丙基鎂(THF 中 2 M, 5.16 mL, 10.32 mmol)且在此溫度下連續攪拌 1 小時。移除冷卻浴，且使反應混合物升溫至室溫隔夜。將其以氯化銨飽和溶液淬滅，且以 EtOAc 萃取。有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化非對映異構體粗混合物。(S,S)-異構體首先溶離，所要(S,R)-異構體隨後溶離。

MS (ESI): 302 $[M+H]^+$, 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.09 (br d, 1H), 3.45 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.98 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)。

2. (R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙胺，INT 60

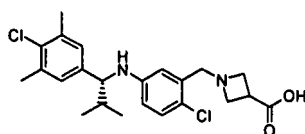


中間物 INT 59 (330 mg, 1.09 mmol) 於 MeOH (8 mL) 中之溶液以 HCl (二噁烷中 4 M, 0.55 mL, 2.2 mmol) 處理且攪拌隔夜。蒸發溶劑後，獲得固體。接著將固體溶解於 2 M HCl (30 mL) 中且以 EtOAc 洗滌。分離水層，且使用 2 M NaOH 將 pH 值調整至約 11，隨後以 CH₂Cl₂ (3 次) 萃取。合併萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

UPLC: *rt*=0.93 min。¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.27 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.07 (v br s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.77 (d, 3H)。

實例 64

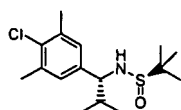
1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



根據流程 4，依循與實例 61 類似之程序 (在步驟 2 中使用胺 INT 62 (下文合成)) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 435 [M+H]⁺, *rt*=2.41 min。

1. (R)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 [(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基]-醯胺，INT 61

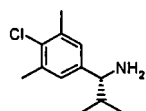


在室溫下向二甲基鋅溶液(甲苯中 1.7 M, 20.69 mL, 41.4 mmol)中逐滴添加氯化異丙基鎂溶液(THF 中 2 M, 18.4 mL, 36.8 mmol), 且攪拌混合物 1 小時。

在單獨燒瓶中, 在乾冰浴中, 在氫氣下將亞胺 INT 36 (5 g, 18.4 mmol) 於 THF (140 mL) 中之溶液冷卻至 -78°C 。在此溫度下, 經約 30 分鐘之時段逐滴添加上文之有機鋅酸鹽溶液。再連續攪拌 1 小時, 隨後所得混合物首先以 10% 氯化銨溶液 (40 mL), 接著以水 (50 mL) 小心地淬滅。使反應混合物升溫至室溫, 接著以 Et_2O (3 次) 萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠層析(環己烷/ EtOAc)純化粗產物。

UPLC: $\text{rt}=2.28\text{ min}$ 。

2. (R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙胺鹽酸鹽, INT 62



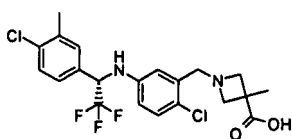
中間物 INT 61 (4.53 g, 14.34 mmol) 於 MeOH (75 mL) 中之溶液以 HCl (二噁烷中 4 M, 7.17 mL, 28.7 mmol) 處理且攪拌隔夜。蒸發溶劑後, 獲得固體, 將其以 Et_2O 洗滌。固體接著溶解於 10% 碳酸鈉溶液且以 EtOAc 萃取 2 次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。將粗胺溶解於 Et_2O 中, 且以過量之 HCl 乙醚溶液 (2 M) 處理。濃縮懸浮液獲得標題

化合物。

UPLC: $rt=1.05$ min。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.02 (s, 2H), 3.54 (d, 1H), 2.76 (v br s, 3H) 2.36 (s, 6H), 1.87 (m, 1H), 0.97 (d, 3H), 0.77 (d, 3H)。

實例 65

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸

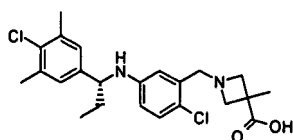


根據流程 4，依循類似於實例 61 之程序(在步驟 1 中使用 3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(INT 14)且在步驟 2 中使用(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽，隨後為 LiOH 介導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 461 $[M+H]^+$, $rt=2.09$ min。

實例 66

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸

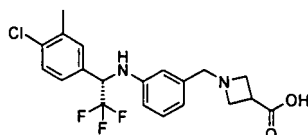


根據流程 4，依循類似於實例 61 之程序(在步驟 1 中使用 3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽(INT 14)且在步驟 2 中使用 INT 38，隨後為 LiOH 介導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 435 $[M+H]^+$, $rt=2.29$ min。

實例 67

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

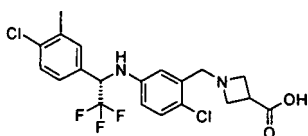


根據流程 4，依循類似於實例 61 之程序 (在步驟 1 中使用 3-溴苯甲醛且在步驟 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 413 $[M+H]^+$, $rt=2.11$ min。

實例 68

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

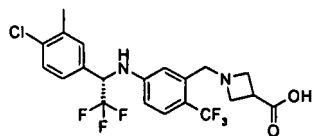


根據流程 4，依循類似於實例 61 之程序 (在步驟 2 中使用 (S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 447 $[M+H]^+$, $rt=2.03$ min。

實例 69

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

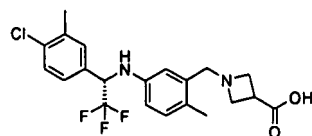


根據流程4，依循類似於實例61之程序(在步驟1中使用5-氯-2-三氟甲基-苯甲醛且在步驟2中使用(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 481 [M+H]⁺, rt=2.21 min。

實例70

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

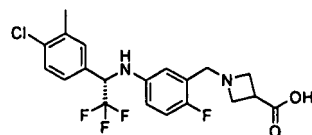


根據流程4，依循類似於實例61之程序(在步驟1中使用5-溴-2-甲基-苯甲醛(INT 30)且在步驟2中使用(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt=2.01 min。

實例71

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-氯-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

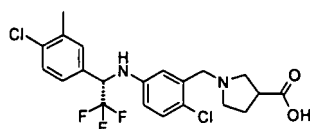


根據流程4，依循類似於實例61之程序(在步驟1中使用5-溴-2-氯-苯甲醛且在步驟2中使用(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 427 [M+H]⁺, rt=2.01 min。

實例 72

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸

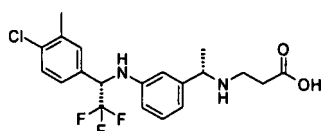


根據流程4，依循類似於實例61之程序(在步驟1中使用吡咯啉-3-甲酸乙酯且在步驟2中使用(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽，隨後為LiOH介導之酯裂解)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 461 [M+H]⁺, rt=2.08 min。

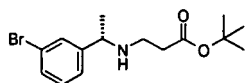
實例 73

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基胺基)-丙酸



根據流程4，依循類似於實例61之步驟2及3的程序(在步驟2中使用INT 63(下文合成)及(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽，隨後為TFA介導之酯裂解)製備標題化合物。

1. 3-[(S)-1-(3-溴-苯基)-乙基胺基]-丙酸第三丁酯，INT 63



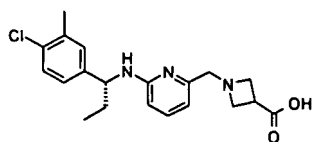
(S)-1-(3-溴-苯基)-乙胺(0.3 g, 1.5 mmol)及丙烯酸第三

丁酯 (0.19 g, 1.50 mmol) 於乙醇 (1.3 mL) 中之溶液在 55°C 下攪拌 2.5 小時。濃縮溶劑，且藉由矽膠層析 (庚烷/EtOAc) 純化粗殘餘物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 415 $[M+H]^+$, $rt=5.87$ min。UPLC: $rt=1.14$ min。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 3.68 (q, 1H), 2.34-2.08 (m, 4H), 1.21 (d, 3H)。

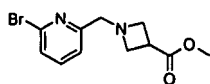
實例 74

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. 1-(5-溴-2-氯-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯，

INT 64



向 6-溴吡啶-2-甲醛 (368 mg, 1.98 mmol) 及氮雜環丁烷-3-甲酸甲酯鹽酸鹽 (300 mg, 1.98 mmol) 於 MeOH (10 mL) 中之混合物中添加 AcOH (0.113 mL, 1.98 mmol)，隨後添加 PS-CNBH₃ (3.5 mmol/g, 1.13 g, 3.96 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 48 小時。混合物經矽藻土過濾。濃縮濾液，且藉由矽膠層析 (環己烷/EtOAc) 純化，產生 INT 64。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 285 $[M+H]^+$, $rt=0.77$ min。 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.70 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.35

(d, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.34-3.28 (m, 3H)。

2. 1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

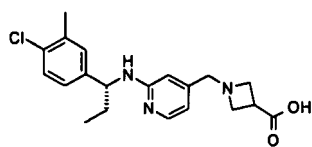
向 INT 64(300 mg, 1.052 mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺(232 mg, 1.263 mmol)及第三丁醇鈉(243 mg, 2.53 mmol)於脫氣甲苯(5 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.27 mg, 0.021 mmol)及 BINAP(26.2 mg, 0.042 mmol)，且所得混合物在 70℃ 下攪拌 16 小時。添加另一份 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.27 mg, 0.021 mmol) 及 BINAP(26.2 mg, 0.042 mmol)，且混合物在 70℃ 下進一步攪拌隔夜。冷卻後，接著添加 EtOH(2 mL)及水(5 mL)，隨後添加 LiOH (25.2 mg, 1.052 mmol)，且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。pH 值設定為 5-6 且混合物以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析(逆相 C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$)純化粗產物，產生 74。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=1.85$ min。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.24-3.10 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 0.84 (t, 3H)。

實例 75

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲

基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

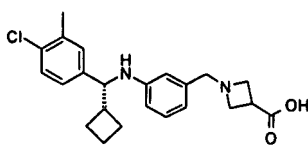


依循類似於實例 74 之程序 (在步驟 1 中使用 2-溴異菸鹼醛) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 374 $[M+H]^+$, $rt=1.41$ min。

實例 76

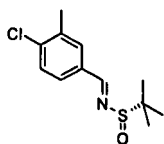
1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸



依循類似於實例 74 之程序 (在步驟 1 中使用 3-溴苯甲醛且在步驟 2 中使用 INT 68 (下文合成)) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 4: MS (ESI): 399 $[M+H]^+$, $rt=1.00$ min。

1. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸 1-(4-氯-3-甲基-苯基)-甲-(E)-亞基鹽胺, INT 65

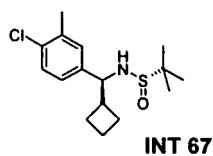
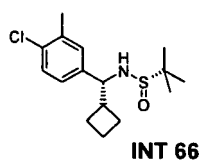


4-氯-3-甲基苯甲醛 (10.7 g, 69.2 mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亞磺鹽胺 (9.23 g, 76 mmol) 及 $Ti(OiPr)_4$ (29.5 g, 104 mmol) 於甲苯 (180 mL) 中之混合物在 $50^\circ C$ 下攪拌隔夜。冷卻反應物且以 $NaHCO_3$ 飽和水溶液淬滅。所得沈澱物經矽藻土過濾且以 EtOAc 洗滌。有機層以 $NaHCO_3$ 飽和水溶液洗

滌，且水層以EtOAc萃取。合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，產生粗產物，其藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化，產生INT 65。

LC/MS方法2：MS (ESI): 285 $[M+H]^+$, $rt=0.77$ min。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.52 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。

2. (S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-醯胺，INT 66及(S)-2-甲基-丙烷-2-亞磺酸[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-醯胺，INT 67

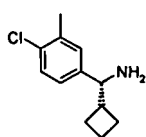


在 $-50^{\circ}C$ 下，向INT 65 (1 g, 3.88 mmol)於 CH_2Cl_2 (25 mL)中之溶液中逐滴添加氯化環丁基鎂(THF中0.5 M)(15.52 mL, 7.76 mmol)且使所得混合物緩慢升溫至室溫隔夜。混合物接著以 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且以EtOAc萃取。有機層以鹽酸洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗產物藉由矽膠層析(環己烷/EtOAc)純化，產生INT 66及INT 67。

INT 66：LC/MS方法3：MS (ESI): 314 $[M+H]^+$, $rt=1.55$ min。 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.27 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 4.21 (d, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.17 (s, 9H)。

INT 67 : LC/MS 方法 3 : MS (ESI): 314 $[M+H]^+$, $rt=1.55$ min. 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.28 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.32 (d, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.62-2.14 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.64 (q, 1H), 1.20 (s, 9H)。

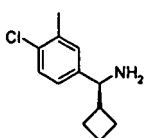
3. (3a)(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-環丁基-甲胺，**INT 68**



向 **INT 66** (94 mg, 0.299 mmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 HCl (二噁烷中 4 M, 0.150 mL, 0.600 mmol)，且混合物在室溫下攪拌隔夜。接著濃縮混合物，且使 **INT 68** 自 Et₂O 中結晶。

1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ (ppm) 8.48 (br s, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.65 (q, 2H)。

4. (3b)(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-環丁基-甲胺，**INT 69**



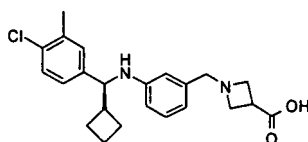
向 **INT 67** (260 mg, 0.828 mmol) 於 MeOH (1 mL) 中之溶液中添加 HCl (二噁烷中 4 M, 0.414 mL, 1.66 mmol)，且混合物在室溫下攪拌隔夜。接著濃縮混合物，且使 **INT 69** 自

Et₂O 中結晶。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 8.48 (br s, 3H), 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.65 (q, 2H)。

實例 77

1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸

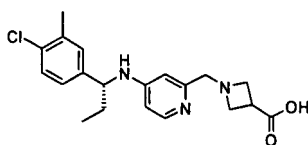


依循類似於實例 74 之程序 (在步驟 1 中使用 3-溴苯甲醛且在步驟 2 中使用 INT 69) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 399 [M+H]⁺, rt=2.19 min。

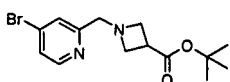
實例 78

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸



1. 1-(4-溴-吡啶-2-基甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸第三丁酯，

INT 70



4-溴吡啶-2-甲醛 (768 mg, 3.51 mmol) 及氮雜環丁烷-3-

甲酸第三丁酯鹽酸鹽(680 mg, 3.51 mmol)於1,2-二氯乙烷(35 mL)中之混合物在室溫下攪拌45分鐘。接著添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.49 g, 7.02 mmol), 且在室溫下攪拌混合物18小時。將混合物於 CH_2Cl_2 中稀釋, 且以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。藉由矽膠層析(庚烷/ EtOAc)純化粗產物, 產生INT 70。

LC/MS方法3: MS (ESI): 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{rt}=0.89$ min。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 8.37 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

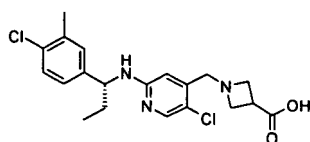
2. 1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

向INT 70(200 mg, 0.611 mmol)、(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙胺(135 mg, 0.733 mmol)及第三丁醇鈉(141 mg, 1.467 mmol)於脫氣甲苯(3 mL)中之溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.0 mg, 0.031 mmol)及BINAP(38.1 mg, 0.061 mmol), 且所得混合物在70°C下攪拌隔夜。添加另一份 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (28.0 mg, 0.031 mmol)及BINAP(38.1 mg, 0.061 mmol), 且混合物在70°C下進一步攪拌隔夜。蒸發溶劑且粗產物以TFA(2 mL)處理, 且在室溫下攪拌所得混合物1小時。蒸發TFA, 添加水且將pH值設定為7。以 CH_2Cl_2 萃取水層。凍乾含有產物之水層。將所獲得之混合物懸浮於DMSO中且濾出固體。藉由急驟層析(逆相C18, $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$)純化濾液, 產生78。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 374 $[M+H]^+$, $rt=1.42$ min. 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 7.81 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.26 (q, 1H), 3.40 (AB, 2H), 3.37-3.10 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.087 (t, 3H)。

實例 79

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸

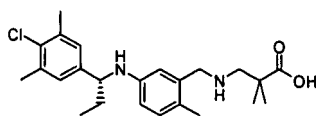


依循類似於實例 78 之程序 (在步驟 1 中使用 2-溴-5-氯吡啶-4-甲醛) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 408 $[M+H]^+$, $rt=1.94$ min.

實例 80

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基胺基}-2,2-二甲基-丙酸

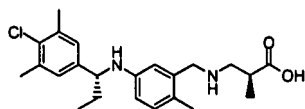


根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序 (在步驟 4 中使用胺 INT 38 (合成參看實例 41) 且在步驟 6 中使用 3-胺基-2,2-二甲基-丙酸) 製備標題化合物。

LC/MS 方法 2 : MS (ESI): 417 $[M+H]^+$, $rt=2.19$ min.

實例 81

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸

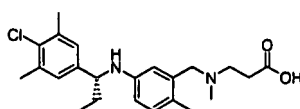


根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 4 中使用胺 INT 38(合成參看實例 41)且在步驟 6 中使用(S)-3-胺基-2-甲基-丙酸)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 403 $[M+H]^+$, rt=2.18 min。

實例 82

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-甲基-胺基)-丙酸

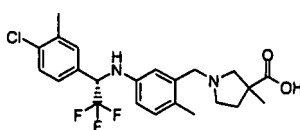


根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 4 中使用胺 INT 38(合成參看實例 41)且在步驟 6 中使用 3-甲基胺基-丙酸)製備標題化合物。

LC/MS 方法 2：MS (ESI): 403 $[M+H]^+$, rt=2.58 min。

實例 83

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸



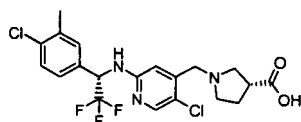
根據流程 3，依循類似於實例 21 之程序(在步驟 6 中使用

3-甲基-吡咯啉-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法2：MS (ESI): 455 [M+H]⁺, rt=2.34 min。

實例 84

(R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸

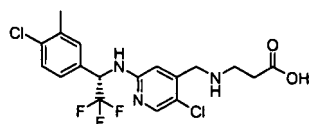


根據流程3，依循類似於實例57之程序(在步驟2中使用INT51及(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽且在步驟4中使用(R)-吡咯啉-3-甲酸)製備標題化合物。

LC/MS方法4：MS (ESI): 462 [M+H]⁺, rt=0.95 min。

實例 85

3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸

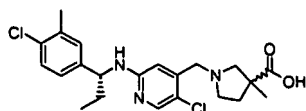


根據流程3，依循類似於實例57之程序(在步驟2中使用INT51及(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙胺鹽酸鹽且在步驟4中使用3-胺基-丙酸)製備標題化合物。

LC/MS方法4：MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt=0.91 min。

實例 86

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸



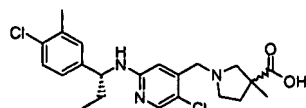
藉由製備型對掌性分離**實例 57**獲得標題化合物(單一立體異構體 A)。使用 Chiralpak AD-i 5×20 cm(20 μM)管柱及流動速率為 40 ml/min 之庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75:22:3:0.05)作為移動相及 UV 偵測(254 nm)進行分離。

對掌性 HPLC(Chiralpak AD-i 4.6×250 mm (20 μM), 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75:22:3:0.05), 0.7 ml/min, UV 偵測(254 nm)): rt=9.74 min。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt=1.85 min。

實例 87

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸



藉由製備型對掌性分離**實例 57**獲得標題化合物(單一立體異構體 B)。使用 Chiralpak AD-i 5×20 cm(20 μM)管柱及流動速率為 40 ml/min 之庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75:22:3:0.05)作為移動相及 UV 偵測(254 nm)進行分離。

對掌性 HPLC(Chiralpak AD-i 4.6×250 mm (20 μM), 庚烷/CH₂Cl₂/EtOH/TFA(75:22:3:0.05), 0.7 ml/min, UV 偵測(254 nm)): rt=13.44 min。

LC/MS 方法 2: MS (ESI): 436 [M+H]⁺, rt=1.91 min。

呈游離形式或鹽形成之式(I)及/或式(II)化合物展現有價

值的藥理學特性，例如對淋巴細胞相互作用敏感之特性或神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體(S1P)調節特性，尤其S1P拮抗功效，尤其S1P1拮抗功效，例如如以下段中提供之活體外及活體內測試中所指示且因此顯示其可用於醫療法。

生物測試

人類S1P1受體鈣FLIPR拮抗劑檢測法

(HeLa Gα16 S1P1)

該檢測法在HeLa-S1P1/Gα16細胞純系1中量測由合成試驗性促效劑3-{[2-(2-三氟甲基-聯苯-4-基)-苯并[b]噻吩-5-基甲基]-胺基}-丙酸(GNF-AC-1)介導之胞內Ca²⁺變化：在37°C、5% CO₂及95%相對濕度下培養穩定表現N末端經myc標記之人類S1P1受體(GenBank™寄存編號NM_001400；UNIPROT P21453)及混雜Gα16蛋白(GenBank™寄存編號M63904，Swissprot P30679)的HeLa(人類子宮頸癌，ATCC CCL2)細胞。將細胞接種於384孔黑色培養板(每孔10,000個細胞)。24小時後，在37°C下，細胞用Fluo4-AM(1.6 μM，含於HBSS及2.5 mM丙磺舒(probenicid)中)裝載1小時。洗滌後，將細胞轉移至FLIPR。在0.1% BSA存在下，添加含於HBSS中之不同濃度(≤100 μM)測試化合物，且記錄螢光變化(促效作用之指示)。20-30分鐘後，向各孔中依可以產生80%最大活性之濃度(EC₈₀)添加試驗性促效劑。每次添加後，收集如下時間點：在添加促效劑之前20個時間點(2秒)(F_{min})及添加試驗性促效劑之後的60個時間點(1或2秒)。可以由此測定最大螢光(F_{max})。相對於

測試化合物濃度之對數，由比率 $(F_{\max}-F_{\min})/F_{\min}$ 作圖，且使用XLfit-4軟體計算 IC_{50} (相對拮抗作用)。抑制性 $<20\%$ 的化合物一般視為「非活性」。對各培養板平行測定試驗性促效劑之濃度-反應曲線。

上述人類S1P受體鈣FLIPR拮抗劑檢測中式(I)化合物之 IC_{50} 值呈現於表1中。

表1：

實例編號	IC_{50} [nM]
1	14.7
2	3.5
3	0.9
4	0.2
6	0.5
7	1.2
8	1.5
9	0.4
10	1.6
11	4.0
13	4.7
14	1.5
15	2.3
17	1.6
18	1.9
20	2.0
21	1.0
22	0.8
23	1.0
24	1.9
25	3.3
26	2.1
27	10.6

28	0.8
29	0.4
30	0.9
31	1.0
32	0.8
33	0.6
34	0.8
35	1.8
36	3.7
37	2.5
38	0.8
39	0.8
40	0.4
41	1.3
42	1.0
43	0.8
44	6.7
45	1.2
46	1.3
47	1.6
48	2.4
49	2.4
52	0.9
53	1.2
54	0.9
55	0.5
57	2.4
58	0.1
59	1.2
60	2.1
61	1.6
62	0.9
63	1.1
64	1.7

65	0.2
66	1.2
67	0.8
68	0.7
69	0.8
70	0.1
71	0.1
72	1.1
73	1.2
74	14.1
75	2.8
76	5.7
78	0.8
79	0.6
80	24.5
81	3.9
82	3.0
83	2.9
84	0.4
85	0.9
86	1.2
87	0.7

B. 活體內

如下述檢測中可測定，本發明化合物(例如式(I)化合物)通常誘導血液淋巴細胞之消耗。此外，在該檢測中，當經由經口途徑投與時，本發明化合物(例如式(I)化合物)通常亦有效。

循環淋巴細胞之量測：

將測試化合物(或其鹽)溶解於媒劑中，諸如水、生理食鹽水、PEG(聚乙二醇)200或PBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)。經由經口施用向成年小鼠(C57BL/6NCrl品系，雌

性，18-20 g)或大鼠(Lewis品系，雄性，6-12週大)投與多達60 mg/kg含於10 ml/kg媒劑(C57BL/6NCrl小鼠)或2 ml/kg媒劑(Lewis大鼠)中的測試化合物。媒劑或參考鹽及FTY720(0.3 mg/kg)分別用作陰性及陽性對照。

投與測試化合物之後，例如14或24小時後，在短暫異氟醚麻醉下，在單個時間點自舌下靜脈收集血液。每組使用2至3隻動物。對全血樣品進行血液學分析。使用自動分析儀測定周邊淋巴細胞數。血液學系統係在兩個獨立通道上使用光散射、細胞化學染色及核密度的組合來量測白血球總數及白血球數差異。藉由比較每次處理後所量測的淋巴細胞數與5至8隻未處理小鼠或大鼠中所量測之平均淋巴細胞數分別計算各種測試化合物所引起之淋巴細胞降低。數據以平均值±STDEV表示。

舉例而言，表2顯示與未處理動物之平均淋巴細胞數相比，在向指定物種經口投與指定劑量(mg/kg)的一些式(I)化合物後的指定時間點(小時)，對淋巴細胞數的影響。

表 2：

實例 編號	物種	劑量 (mg/kg)	時間點 (小時)	經口給藥24小時後的 殘餘淋巴細胞數
21	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	17.8 % ± 2.3
55	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	43.6 % ± 4.6
43	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	21.8% ± 3.4
29	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	35.6 % ± 4.6
34	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	24.2 % ± 2.3
62	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	31.5 % ± 8.0
42	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	19.4 % ± 2.3

42	Lewis大鼠	30	24	22.2 % ± 6.7
65	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	22.6 % ± 11.4
66	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	19.4 % ± 2.3
41	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	20.2 % ± 8.0
30	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	19.4 % ± 2.3
30	Lewis大鼠	30	24	26.9 ± 13.0
32	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	17.0 % ± 3.4
33	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	16.2 % ± 2.3
23	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	25.1 % ± 3.4
70	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	20.2 % ± 5.7
31	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	23.4 % ± 3.4
61	C57BL/6NCrl小鼠	30	24	16.2 % ± 4.6
84	Lewis大鼠	30	24	16.8 % ± 7.2
85	Lewis大鼠	30	24	11.6% ± 0.3

呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式的本發明化合物(例如式(I)化合物)展現有價值的藥理學特性，例如作為S1P1受體拮抗劑，例如如上文活體外及活體內測試中所指示且因此表明可用於療法。

效用

本發明化合物可用於治療選自以下之適應症：

由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症，例如移植中，諸如細胞、組織或器官同種異體移植或異種移植之急性或慢性排斥反應或移植物功能延遲恢復、移植物抗宿主疾病；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、橋本甲狀腺炎、多發性硬化症、重症肌無力、神經痛、貝西氏病、韋格納肉牙腫病、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、CIDP(慢性特發性脫髓鞘多發性神經病)、I型或II型糖尿病及與其有關之病症、血管炎、惡性貧血、休格連

氏症候群、葡萄膜炎、牛皮癬、葛瑞夫茲眼病變、斑形脫髮及其他；過敏性疾病，例如過敏性哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎/結膜炎、過敏性接觸性皮炎；視情況伴有潛在異常反應之發炎疾病，例如發炎性腸病、克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎、內因性哮喘、發炎性肺損傷、發炎性肝損傷、發炎性腎絲球損傷、動脈粥樣硬化、骨關節炎、刺激性接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介導之病症的皮膚病癥、發炎性眼病、角膜結膜炎、心肌炎或肝炎；缺血/再灌注損傷，例如心肌梗塞、中風、腸缺血、腎衰竭或失血性休克、創傷性休克；癌症，例如乳癌、T細胞淋巴瘤或T細胞白血病；感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原誘發)、敗血性休克、成人呼吸窘迫症候群或病毒感染，例如AIDS；病毒性肝炎，例如B型或C型肝炎；慢性細菌感染；或神經退化性疾病，例如阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化或老年癡呆症。細胞、組織或實體器官移植之實例包括例如胰島、幹細胞、骨髓、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心-肺組合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食道。

此外，本發明化合物(例如式(I)化合物)適用於治療及/或預防與以下有關之疾病或病症：血管新生作用失調，例如眼部新血管生成引起之疾病，尤其視網膜病變(糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性)；牛皮癬；血管母細胞瘤，諸如「莓狀痣」(=血管瘤)；各種發炎疾病，諸如關節炎，尤其類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化及移植後發

生之動脈粥樣硬化、子宮內膜異位症或慢性哮喘；及尤其腫瘤疾病(實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤)。

因此，作為另一實施例，本發明提供本發明化合物(例如式(I)化合物)或其鹽於療法中之用途。

在另一實施例中，療法係選自可由神經鞘胺醇-1-磷酸酯之拮抗劑治療之疾病。

在另一實施例中，疾病係選自上述清單，宜為由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症，例如移植中，諸如細胞、組織或器官同種異體移植或異種移植之急性或慢性排斥反應或移植物功能延遲恢復、移植物抗宿主疾病；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、橋本甲狀腺炎、多發性硬化症、重症肌無力、神經痛、貝西氏病、韋格納肉牙腫病、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、CIDP(慢性特發性脫髓鞘多發性神經病)、I型或II型糖尿病及與其有關之病症、血管炎、惡性貧血、休格連氏症候群、葡萄膜炎、牛皮癬、葛瑞夫茲眼病變、斑形脫髮及其他；過敏性疾病，例如過敏性哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎/結膜炎、過敏性接觸性皮炎；視情況伴有潛在異常反應之發炎疾病，例如發炎性腸病、克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎、內因性哮喘、發炎性肺損傷、發炎性肝損傷、發炎性腎絲球損傷、動脈粥樣硬化、骨關節炎、刺激性接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介導之病症的皮膚病癥、發炎性眼病、角膜結膜炎、心肌炎或肝炎；缺血/再灌注損傷，例如心肌梗塞、中風、腸缺血、腎衰

竭或失血性休克、創傷性休克；癌症，例如乳癌、T細胞淋巴瘤或T細胞白血病；感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原誘發)、敗血性休克、成人呼吸窘迫症候群或病毒感染，例如AIDS；病毒性肝炎，例如B型或C型肝炎；慢性細菌感染；或神經退化性疾病，例如阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化或老年癡呆症。細胞、組織或實體器官移植之實例包括例如胰島、幹細胞、骨髓、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心-肺組合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食道。

亦適於治療及/或預防與以下有關之疾病或病症：血管新生作用失調，例如眼部新血管生成引起之疾病，尤其視網膜病變(糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性)；牛皮癬；血管母細胞瘤，諸如「莓狀痣」(=血管瘤)；各種發炎疾病，諸如關節炎，尤其類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化及移植後發生之動脈粥樣硬化、子宮內膜異位症或慢性哮喘；及尤其腫瘤疾病(實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤)。

在另一實施例中，本發明提供治療藉由調節S1P受體治療之疾病的方法，其包含投與治療學上可接受之量的式(I)化合物或其鹽。在另一實施例中，疾病係選自上述清單。

對於約50-70 kg之個體，本發明醫藥組合物或組合的單位劑量可為約1-1000 mg活性成分、或約1-500 mg或約1-250 mg或約1-150 mg或約0.5-100 mg、或約1-50 mg活性成分。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量視個體

之物種、體重、年齡及個別情況、所治療病症或疾病或其嚴重程度而定。一般熟習此項技術的醫師、臨床醫師或獸醫可容易地判斷預防、治療或抑制病症或疾病進展所必需的各種活性成分之有效量。

可在活體外及活體內測試中使用有利哺乳動物(例如小鼠、大鼠、犬、猴)或其經分離器官、組織及製劑證明上述劑量特性。本發明化合物可以溶液(例如水溶液)形式活體外施用及以例如懸浮液或水溶液形式經腸、非經腸(宜為靜脈內)活體內施用。活體外劑量可在約 10^{-3} 莫耳濃度至 10^{-9} 莫耳濃度範圍內。活體內治療有效量可視投與途徑而定在約0.1-500 mg/kg或約1-100 mg/kg範圍內。

組合

本發明化合物可與一或多種其他治療劑同時、或在其之前或之後投與。本發明化合物可藉由相同或不同投與途徑單獨投與或與其他藥劑一起在同一醫藥組合物中投與。

式(I)或式(II)化合物可作為單獨活性成分投與或例如作為佐劑配合其他藥物(例如免疫抑制劑或免疫調節劑或其他消炎劑，例如用於治療或預防同種異體移植或異種移植急性或慢性排斥反應或發炎或自體免疫病症，或化學治療劑，例如惡性細胞抗增殖劑)投與。舉例而言，式(I)或式(II)化合物可與以下組合使用：鈣調神經磷酸酶抑制劑(calcineurin)，例如環孢靈A(cyclosporin A)或FK 506；mTOR抑制劑，例如雷帕黴素(rapamycin)、40-O-(2-羥基乙基)-雷帕黴素、CCI779、ABT578、AP23573、AP23464、

AP23675、AP23841、TAFA-93、拜利莫司-7(biolimus-7)或拜利莫司-9；具有免疫抑制特性之子囊黴素(ascomycin)，例如 ABT-281、ASM981(吡美莫司(Pimecrolimus))等；皮質類固醇；環磷醯胺；硫唑嘌呤(azathioprene)；甲胺喋呤(methotrexate)；來氟米特(leflunomide)；咪唑立賓(mizoribine)；黴酚酸或鹽；黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)；15-去氧斯匹胍素(15-deoxyspergualine)或其免疫抑制同系物、類似物或衍生物；PKC抑制劑，例如 WO 02/38561或 WO 03/82859中所揭示，例如實例56或70之化合物；JAK3激酶抑制劑，例如 N-苯甲基-3,4-二羥基-亞苯甲基-氰基乙醯胺 α -氰基-(3,4-二羥基)-]N-苯甲基肉桂醯胺(酪胺酸磷酸化抑制劑 AG 490(Tyrphostin AG 490))、靈菌紅素25-C(prodigiosin 25-C)(PNU156804)、[4-(4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹唑啉] WHI-P97、KRX-211、3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-側氧基-丙腈(呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式，例如單檸檬酸鹽(亦稱為 CP-690,550))、或如 WO 04/052359或 WO 05/066156中所揭示之化合物；JAK2激酶抑制劑，例如 [7-(3,5-二氟-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-胺(WO 2009098236中之實例267)、 β -環戊基-4-(7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-(βR)-1H-吡唑-1-丙腈(INCB018424)、來他替尼(lestaurtinib)(CEP701)、(N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(2-(吡咯啉-1-基)乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基氨基)苯磺醯胺(TG101348)、11-[2-(1-吡咯啉基)乙氧基]-14,19-二氧雜-5,7,27-三氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七烷-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-十烯(SB1518或ONX-0803)、N-(氟基甲基)-4-[2-[4-(4-嗎啉基)苯基氨基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(CYT387)；STAT3抑制劑，諸如N-[5-(2-呋喃基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-苯基喹啉-4-甲醯胺(STX-0119)；IL-6受體抗體，諸如阿來組單抗(atlizumab)；神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體調節劑，諸如FTY720(芬戈莫德(fingolimod))、或WO 2005/000833中揭示之化合物；免疫抑制單株抗體，例如白血球受體(例如MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD25、CD28、CD40、CD45、CD52、CD58、CD80、CD86)或其配位體之單株抗體；其他免疫調節化合物，例如具有CTLA4或其突變體之胞外域之至少一部分的重組結合分子，例如CTLA4或突變體之至少胞外部分連接於非CTLA4蛋白序列，例如CTLA4Ig(例如指定為ATCC 68629)或其突變體，例如LEA29Y；黏附分子抑制劑，例如LFA-1拮抗劑、ICAM-1或-3拮抗劑、VCAM-4拮抗劑或VLA-4拮抗劑；或化學治療劑，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑(cisplatinum)、小紅莓(doxorubicin)或5-氟尿嘧啶；或抗感染劑。

在另一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含如任

一實施例中所述之式(I)或式(II)化合物或其鹽及至少另一種選自以下之藥物：JAK2激酶抑制劑，例如[7-(3,5-二氟-4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[6-(順-3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-胺(WO 2009098236中之實例267)、β-環戊基-4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-(βR)-1H-吡唑-1-丙腈(INCB018424)、來他替尼(CEP701)、(N-第三丁基-3-(5-甲基-2-(4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)苯基胺基)嘧啶-4-基胺基)-苯磺醯胺(TG101348)、塔索替尼(tasocitinib)(CP690550)、11-[2-(1-吡咯啶基)乙氧基]-14,19-二氧雜-5,7,27-三氮雜四環[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七烷-1(25),2(27),3,5,8(26),9,11,16,21,23-十烯(SB1518或ONX-0803)、N-(氟基甲基)-4-[2-[4-(4-嗎啉基)苯基胺基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(CYT387)(呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式)。

在另一實施例中，本發明係關於一種組合，其包含如任一實施例中所述之式(I)或式(II)化合物或其鹽及至少另一種選自以下之藥物：JAK3激酶抑制劑，例如N-苯甲基-3,4-二羥基-亞苯甲基-氟基乙醯胺α-氟基-(3,4-二羥基)-[N-苯甲基肉桂醯胺(酪胺酸磷酸化抑制劑AG 490)、靈菌紅素25-C(PNU156804)、[4-(4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P131)、[4-(3'-溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉](WHI-P154)、[4-(3',5'-二溴-4'-羥基苯基)-胺基-6,7-二甲氧基喹啉]WHI-P97、KRX-211(呈游離形式或醫藥學上可接受之鹽形式)。

式(I)或式(II)化合物與至少另一種選自JAK2及/或JAK3抑制劑之化合物的組合可有益於治療癌症，諸如乳癌、結腸直腸癌、威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)或其類似癌症。

在另一實施例中，本發明係關於如上文所述之組合(例如式(I)或式(II)化合物與至少另一種例如選自JAK2及/或JAK3抑制劑的化合物)的用途，其係用於治療癌症，尤其乳癌、結腸直腸癌或威爾姆氏腫瘤。

如本文所用之術語「共投與」或「組合投與」或其類似術語意欲涵蓋向單個患者投與所選之治療劑，且意欲包括該等藥劑並非必需經由相同投與途徑投與或同時投與之治療方案。

如本文所用之術語「醫藥組合」意謂由混合或組合一種以上活性成分所產生之產物且包括活性成分之固定或非固定組合。術語「固定組合」意謂活性成分(例如式(I)或式(II)化合物)與輔劑均以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「非固定組合」意謂活性成分(例如式(I)或式(II)化合物)與輔劑均以各別實體形式同時、並行或無特定時間限制依序投與患者，其中該投與向患者體內提供治療有效量之該兩種化合物。非固定組合亦適用於混合療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

在一實施例中，本發明提供一種產品，其包含式(I)或式(II)化合物及至少一種其他治療劑作為組合製劑以同時、分別或依序用於療法中。在一實施例中，療法為治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況。以組合製劑形

式提供之產品包括包含式(I)或式(II)化合物及其他治療劑於同一醫藥組合物中的組合物，或呈各別形式(例如套組形式)的式(I)或式(II)化合物及其他治療劑。

在一實施例中，本發明提供包含式(I)或式(II)化合物及另一種治療劑之醫藥組合物。醫藥組合物可視情況包含如上文所述之醫藥學上可接受之賦形劑。

在一實施例中，本發明提供包含兩種或兩種以上各別醫藥組合物的套組，其中至少一者含有式(I)或式(II)化合物。在一實施例中，套組包含用於分別保留該等組合物之構件，諸如容器、分隔之小瓶或分隔之箔包。該套組之實例為通常用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之發泡包裝。

本發明之套組可用於例如經口及非經腸投與不同劑型，用於在不同給藥間隔時間投與各別組合物，或用於相對於彼此滴定各別組合物。為有助於順應性，本發明套組通常包含投藥說明書。

在本發明之組合療法中，本發明化合物及另一種治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明化合物及其他治療劑可集合為組合療法：(i)之後將將組合產品交給醫師(例如在套組包含本發明化合物及其他治療劑的情形中)；(ii)在即將投與之前由醫師自己(或在醫師指導下)執行；(iii)由患者自己執行，例如在依序投與本發明化合物與另一種治療劑期間。

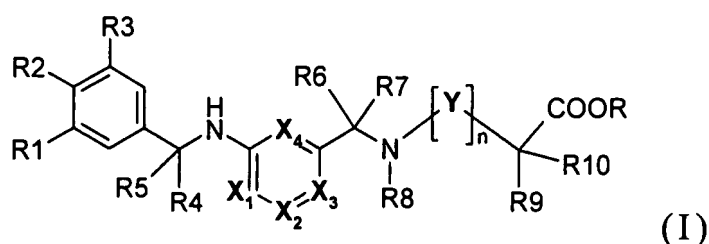
因此，本發明提供式(I)或式(II)化合物之用途，其係用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況，其

中製備藥物以供與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供另一種治療劑之用途，其係用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況，其中藥物與式(I)或式(II)化合物一起投與。

本發明亦提供用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況之方法中的式(I)或式(II)化合物，其中製備式(I)或式(II)化合物以供與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況之方法中的另一種治療劑，其中製備該另一種治療劑以供與式(I)或式(II)化合物一起投與。本發明亦提供用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況之方法中的式(I)或式(II)化合物，其中式(I)或式(II)化合物與另一種治療劑一起投與。本發明亦提供用於治療由神經鞘胺醇-1-磷酸酯受體介導之疾病或病況之方法中的另一種治療劑，其中該另一種治療劑與式(I)或式(II)化合物一起投與。

發明概要

實施例1描述一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；



其中，

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：
 氰基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

R8與R9獨立選自H及C₁-C₆烷基，或R8及R9可與其所連接之原子一起形成視情況經以下取代一或多次的4-7員雜環：視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、三氟甲基、羥基或胺基；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

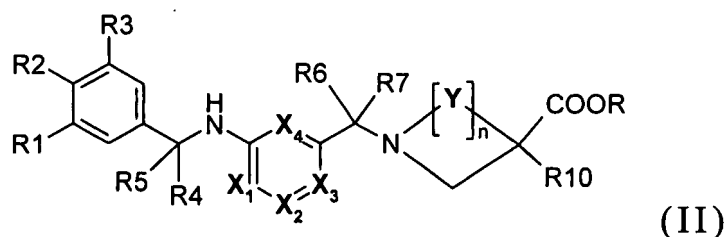
R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代，

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、

視情況經鹵基取代之 C_1 - C_6 烷基、或 $-SO_2$ - C_1 - C_6 烷基；及
Y在每次出現時獨立代表 $CR_{12}R_{13}$ ，其中 R_{12} 與 R_{13} 獨立選自H及 C_1 - C_6 烷基。

實施例2描述一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

R_1 為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_2 為鹵素、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷氧基；

或 R_1 及 R_2 與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：
氰基、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷基、視情況經鹵素取代之 C_1 - C_4 烷氧基、及鹵素；

R_3 為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_4 為氫、 C_3 - C_6 環烷基或視情況經鹵素取代之 C_1 - C_6 烷基；

R_5 為氫或 C_1 - C_6 烷基；

R_6 與 R_7 獨立選自H及 C_1 - C_6 烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

$n=1$ 、2、3或4；

R_{10} 為氫、 C_1 - C_6 烷基、胺基、羥基或 C_1 - C_6 烷氧基；

R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代；

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR₁₁，

各情形中之R₁₁獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及Y在每次出現時獨立代表CR₁₂R₁₃，其中R₁₂與R₁₃獨立選自H及視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基。

實施例3描述實施例1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₁及R代表氫。

實施例4描述上文列舉之任一實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

實施例5描述上文列舉之任一實施例之化合物，其中X₃為CR₁₁且其中R₁₁代表甲基。

實施例6描述上文列舉之任一實施例的化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R₄為三氟甲基且R₅為氫。

實施例7描述實施例1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜

環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲

基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-乙基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲

基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲
基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基
胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-
2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-
二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-
苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯
甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-
2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙
基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯
甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲
基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲
基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲

基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基

胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯

甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基胺基)-丙酸

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲

基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2,2-二甲基-丙酸，

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-甲基-胺基)-丙酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啶-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸(單一立體異構體A)，及

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基

甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸(單一立體異構體B)。

實施例8描述一種預防或治療由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症於需要該治療或預防之個體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之根據實施例1或2定義之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

實施例9描述實施例1或2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以治療及/或預防由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症的藥物。

實施例10描述實施例1或2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用作藥物，尤其為用以治療及/或預防由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症的藥物。

實施例11描述用於上文列舉之任一實施例的方法、用途或化合物，其中由淋巴細胞相互作用介導之該等疾病或病症係關於移植，諸如細胞、組織或器官同種異體移植或異種移植之急性或慢性排斥反應或移植物功能延遲恢復、移植物抗宿主疾病；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、橋本甲狀腺炎(hashimoto's thyroiditis)、多發性硬化症、重症肌無力、神經痛、貝西氏病(Behcet's disease)、韋格納肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、CIDP(慢性特發性脫髓鞘多發性神經病)、I型或II型糖尿病及與其有關之病症、血管炎、惡性貧血、休格連氏症候群(Sjogren

syndrome)、葡萄膜炎、牛皮癬、葛瑞夫茲眼病變(Graves ophthalmopathy)、斑形脫髮及其他；過敏性疾病，例如過敏性哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎/結膜炎、過敏性接觸性皮炎；視情況伴有潛在異常反應之發炎疾病，例如發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎、內因性哮喘、發炎性肺損傷、發炎性肝損傷、發炎性腎絲球損傷、動脈粥樣硬化、骨關節炎、刺激性接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介導之病症的皮膚病癢、發炎性眼病、角膜結膜炎、心肌炎或肝炎；缺血/再灌注損傷，例如心肌梗塞、中風、腸缺血、腎衰竭或失血性休克、創傷性休克；癌症，例如乳癌、T細胞淋巴瘤或T細胞白血病；感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原誘發)、敗血性休克、成人呼吸窘迫症候群或病毒感染，例如AIDS；病毒性肝炎，例如B型或C型肝炎；慢性細菌感染；或神經退化性疾病，例如阿茲海默氏病(Alzheimer disease)、肌萎縮性側索硬化或老年癡呆症；其中細胞、組織或實體器官移植之實例包括例如胰島、幹細胞、骨髓、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心-肺組合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食道；血管新生作用失調，例如眼部新血管生成引起之疾病，尤其視網膜病變(糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性)；牛皮癬；血管母細胞瘤，諸如「莓狀痣」(=血管瘤)；各種發炎疾病，諸如關節炎，尤其類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化及移植後發生之動脈粥樣硬化、子宮內膜異位症或慢性哮喘；及

尤其腫瘤疾病(實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤)。

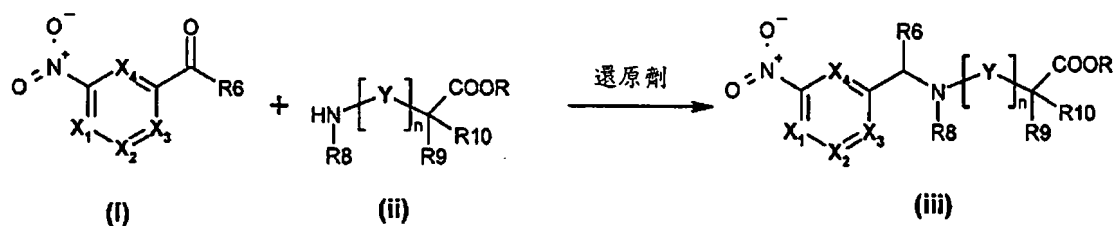
實施例12描述用於上文列舉之任一實施例的方法、用途或化合物，其中該疾病或該病症係選自自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、牛皮癬或多發性硬化症；或其中該病症為腫瘤疾病，諸如實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤。

實施例13描述一種組合，例如醫藥組合或套組，其包含a)第一藥劑，其為如實施例1或實施例2所揭示之式(I)化合物或式(II)化合物或其鹽，尤其為其醫藥學上可接受之鹽，及b)至少一種輔劑，例如免疫抑制劑、免疫調節劑、消炎劑、化學療劑或抗感染劑。

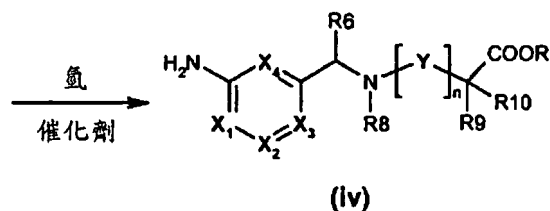
實施例14描述醫藥組合物，尤其用於上文列舉之任一實施例之方法中的醫藥組合物，其包含實施例1或實施例2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與其醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑組合。

實施例15描述一種製造實施例1之式(I)化合物之方法，其包含：

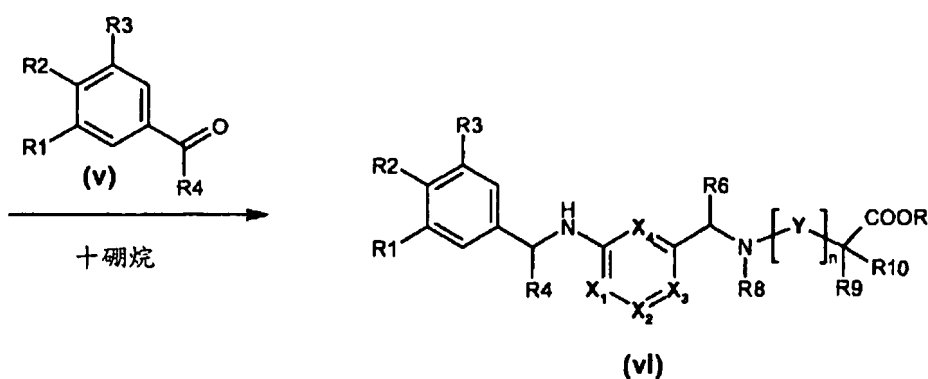
(A) 使式(i)之硝基醛衍生物與式(ii)之胺在還原性胺化條件下，例如使用硼氫化鈉，諸如三乙酸硼氫化鈉)，在諸如惠寧鹼(Hünig's base)之鹼存在下反應，產生硝基中間物(iii)，



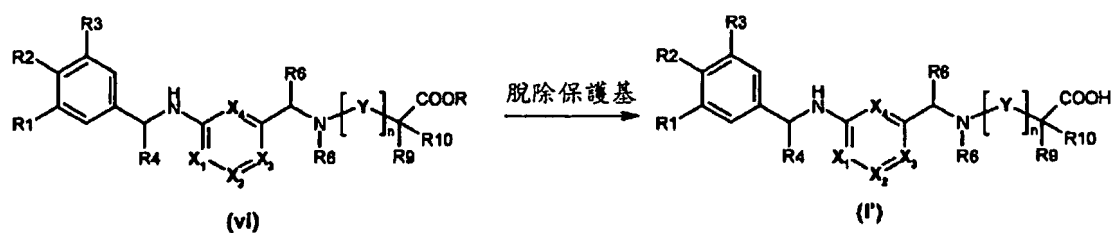
其例如藉由化學還原，諸如在有催化劑(例如鈀/碳)或無催化劑(例如含 SnCl_2 之稀鹽酸水溶液)存在下氫化轉化成胺基衍生物(iv)，



其與酮基衍生物(v)例如在還原性胺化條件下，例如使用十硼烷進一步反應，產生化合物(vi)，

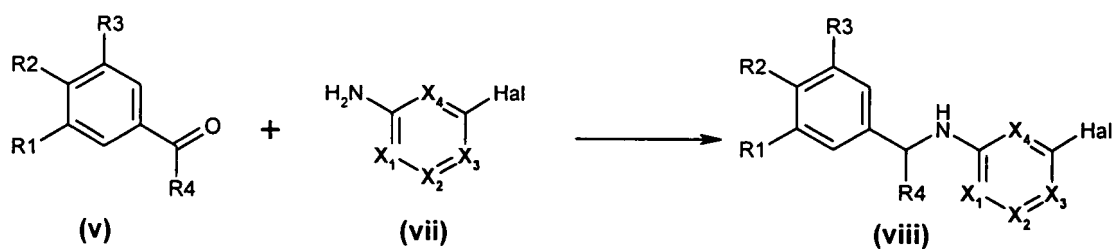


其可或可不裂解成酸，例如藉由以諸如鹽酸之酸或諸如 LiOH 水溶液之鹼處理式(vi)之酯，產生根據式(I')之定義的最終化合物：

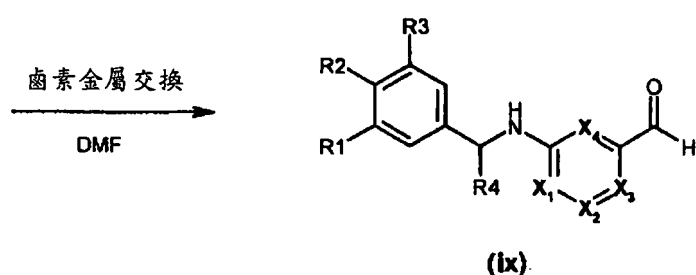


或：

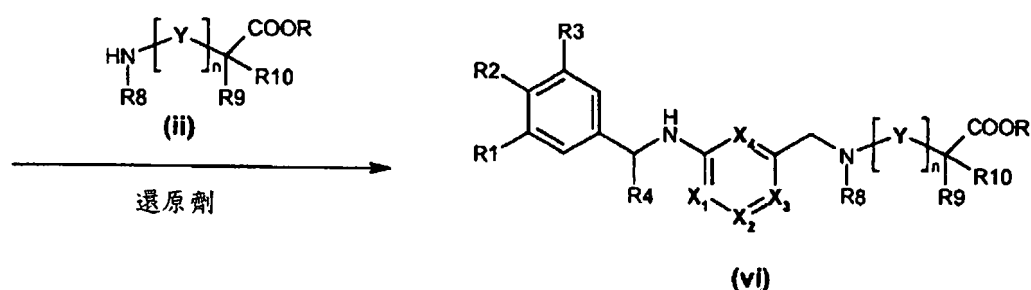
(B) 使式(v)之酮基衍生物與式(vii)之胺衍生物在還原性胺化條件下，例如使用十硼烷，在例如甲醇之溶劑存在下反應產生式(viii)之鹵基衍生物，



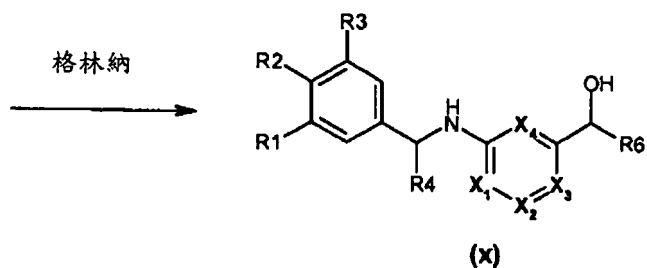
其例如藉由與例如 t-BuLi(第三丁基鋰)之適當有機鋰試劑進行鹵素金屬交換反應且隨後以 DMF 淬滅轉化成式 (ix) 之醛，



其與式 (ii) 之胺在還原性胺化條件下反應產生式 (vi) 之酯，或當 R=氫時其將產生式 (vi) 之酸，

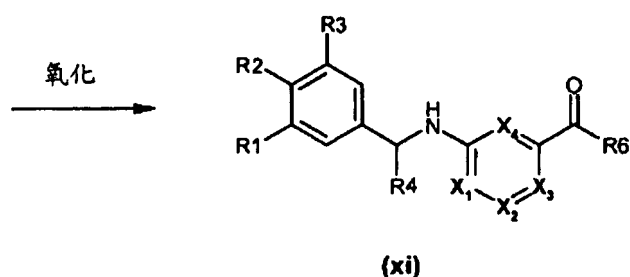


或以適當格林納試劑 (Grignard reagent) 轉化式 (ix) 之醛產生醇衍生物 (x)，

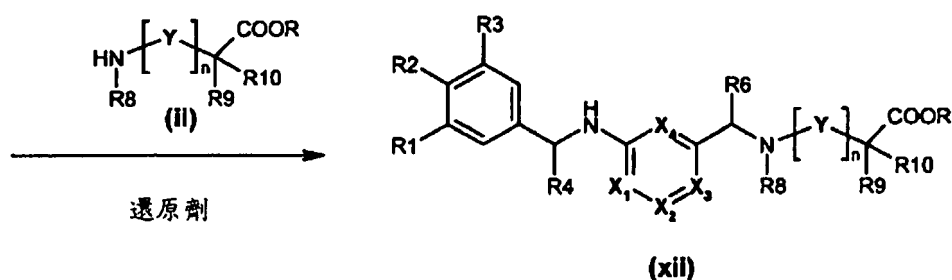


其藉由氧化反應，諸如戴斯-馬丁高碘烷或使用吡啶-SO₃

複合物，通常在例如非質子性溶劑之溶劑(例如二氯甲烷)存在下轉化成酮衍生物(xi)，

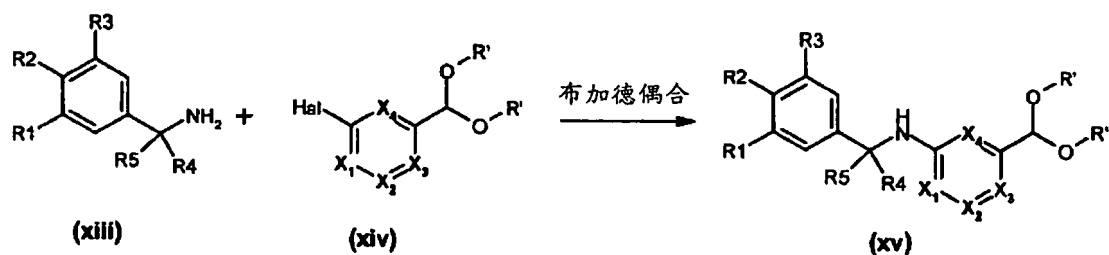


該酮(xi)接著在如上文所述之還原性胺化條件下以式(ii)之胺轉化成式(xii)之最終化合物，其可視情況以例如酸(例如鹽酸)或鹼(例如LiOH水溶液)處理以將酯裂解成羧酸(R=氫)；

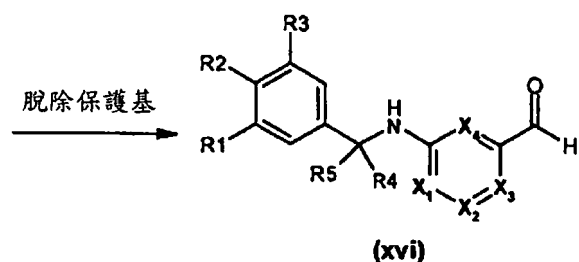


或：

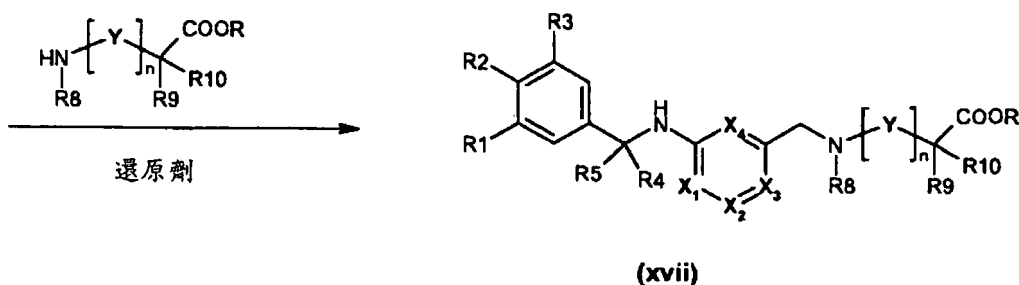
(C) 使式(xiii)之胺與鹵基衍生物(xiv)在布加德偶合條件(Buchwald coupling condition)下反應，例如使用例如參(二亞苯甲基丙酮)二鈾(0)之催化劑，在諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉或第三丁醇金屬之鹼存在下反應，產生縮醛衍生物(xv)，其中各R'獨立表示C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、苯甲基，或其中R'與其所連接之氧原子形成5、6或7員環系統，諸如亞甲基二氧雜環戊烷、仲乙基二氧雜環戊烷、仲丙基二氧雜環戊烷，



其例如藉由使縮醛衍生物與例如鹽酸或氫溴酸之酸反應脫除保護基，產生醛(xvi)，

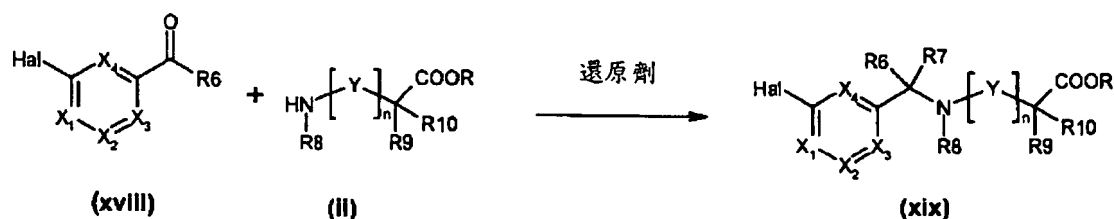


其與式(ii)之胺衍生物反應產生式(xvii)之最終化合物，其可視情況以例如酸(例如鹽酸)或鹼(諸如LiOH水溶液)處理，使酯裂解成羧酸(R=氫)；



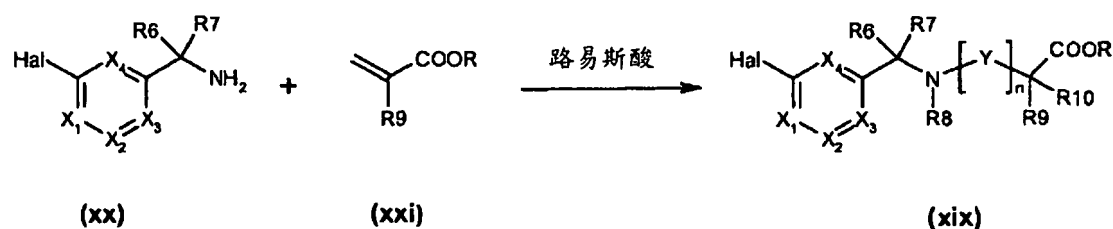
或：

(D) 使式(xviii)之鹵基酮與式(ii)之胺在如上文所述之還原性胺化條件下反應產生式(xix)之鹵基酯中間物，

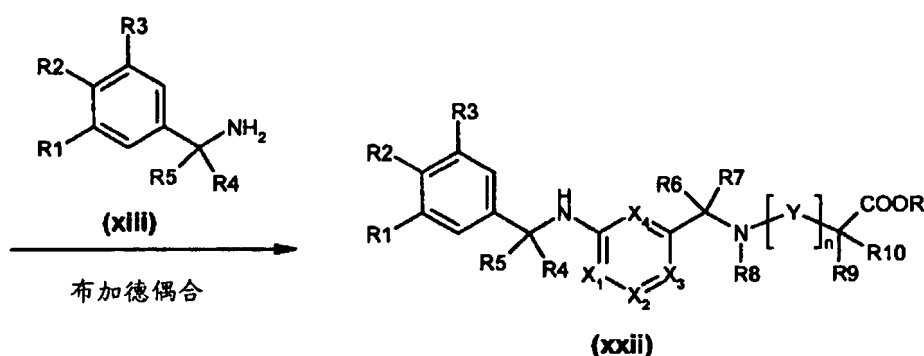


或使式(xx)之鹵基胺衍生物與丙烯酸衍生物(xxi)在諸如醚

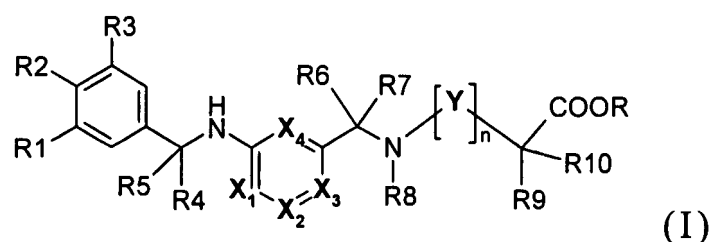
合三氟化硼之路易斯酸(Lewis acid)存在下反應產生式(xix)之鹵基酯中間物，



其與式(xiii)之胺在布加德反應條件下反應，例如使用例如參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0)之催化劑，在諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉或第三丁醇金屬之鹼存在下反應，產生酯化合物(xxii)，其可視情況以例如酸(例如鹽酸)處理，使酯裂解成羧酸(R=氫)。



實施例16描述一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽；



其中，

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氟基、C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：
 氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

R8與R9獨立選自H及C₁-C₆烷基，或R8及R9可與其所連接之原子一起形成視情況經C₁-C₆烷基、三氟甲基、羥基、C₁-C₆烷氧基或胺基取代一或多次的4-7員雜環；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

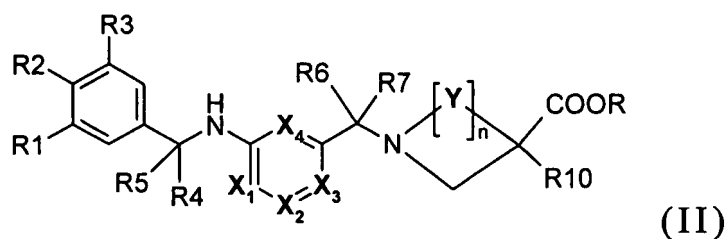
R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代，

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及

Y在每次出現時獨立代表CR12R13，其中R12與R13獨立選自H及C₁-C₆烷基。

實施例17描述一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：
 氰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代；

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR₁₁，

各情形中之R₁₁獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、

視情況經鹵基取代之 C_1-C_6 烷基、或 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基；及
Y在每次出現時獨立代表 $CR_{12}R_{13}$ ，其中 R_{12} 與 R_{13} 獨立選自H及視情況經鹵素取代之 C_1-C_6 烷基。

實施例18描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R1及R代表氫。

實施例19描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。

實施例20描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X_3 為 CR_{11} 且其中 R_{11} 代表甲基。

實施例21描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R_4 為三氟甲基且 R_5 為氫。

實施例22描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙

基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-乙基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮

雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮

雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁

烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-

2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲

基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯

甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-

氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲

基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲基}-

氮雜環丁烷-3-甲酸，及

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲

基}-吡咯啉-3-甲酸。

實施例23描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲

基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲

基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-

二甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺

基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，及

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸。

實施例24描述實施例16或17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯

甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基胺基)-丙酸

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲

基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2,2-二甲基-丙酸，

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-甲基-胺基)-丙酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啶-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啶-3-甲酸(單一立體異構體A)，及

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基

甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸(單一立體異構體B)。

實施例25描述實施例16或17之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物，尤其為用以治療及/或預防由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症的藥物。

實施例26描述預防或治療由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症於需要該治療或預防之個體的方法，該方法包含向該個體投與有效量之根據實施例16或17定義之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100104005

※申請日：100.2.1

※IPC 分類：~~C07C~~; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

芳基苯甲胺化合物

ARYL BENZYLAMINE COMPOUNDS

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

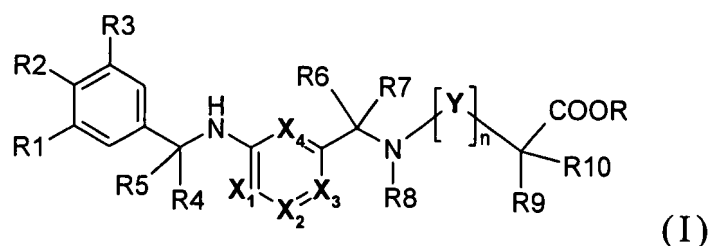
本發明係關於經取代之芳基苯甲胺化合物、其製造方法、其作為藥物之用途及包含其之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to substituted aryl-benzylamine compounds, to processes for their production, to their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions comprising them.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中，

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：氰基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

R8與R9獨立選自H及C₁-C₆烷基，或R8及R9可與其所連接之原子一起形成視情況經以下取代一或多次的4-7員雜環：視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、三氟甲基、羥基或胺基；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

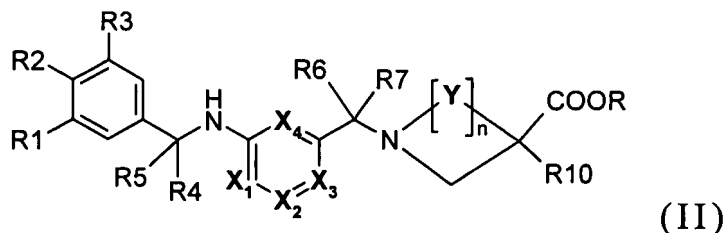
R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代，

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及

Y在每次出現時獨立代表CR12R13，其中R12與R13獨立選自H及C₁-C₆烷基。

2. 一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中

R1為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R2為鹵素、視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基、氰基、或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷氧基；

或R1及R2與其所連接之C原子一起形成具有6-10個碳原子之芳基環，其可視情況經1-4個選自以下之取代基取代：氰基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷基、視情況經鹵素取代之C₁-C₄烷氧基、及鹵素；

R3為氫、鹵素或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R4為氫、C₃-C₆環烷基或視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基；

R5為氫或C₁-C₆烷基；

R6與R7獨立選自H及C₁-C₆烷基，或其可與其所連接之碳原子一起形成3-7員飽和碳環；

n=1、2、3或4；

R10為氫、C₁-C₆烷基、胺基、羥基或C₁-C₆烷氧基；

R係選自H；視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代之苯基；及視情況經C₁-C₆烷氧基、鹵素、羥基、或苯基取代的C₁-C₆烷基，該苯基視情況經C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、鹵素或羥基取代；

X₁、X₂、X₃及X₄各自獨立選自N或CR11，

各情形中之R11獨立選自H、鹵基、氰基、C₁-C₆烷氧基、視情況經鹵基取代之C₁-C₆烷基、或-SO₂-C₁-C₆烷基；及

Y在每次出現時獨立代表CR12R13，其中R12與R13獨立選自H及視情況經鹵素取代之C₁-C₆烷基。

3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R1及R代表氫。
4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中n為2。
5. 如請求項1或2之化合物，其中X₃為CR11且其中R11代表甲基。

6. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R4為三氟甲基且R5為氫。
7. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係選自：
- 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，
- 1-(1-{5-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯基}-乙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(S)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-(1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯基}-丙基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-乙基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(5-氯-萘-2-基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-氟-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-4-氟-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-乙基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2,6-二甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

(R)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-{5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

3-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基胺基}-丙酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-氟-吡啶-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-吡啶-3-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸，

3-({5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，

(R)-1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

(R)-1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-5-甲基-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-丙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-苯甲基}-3-甲基-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-三氟甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-2-氟-苯甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-氯-5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯甲基}-吡咯啉-3-甲酸，

3-((S)-1-{3-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基胺基]-苯基}-乙基胺基)-丙酸，

1-{6-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啉-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啉-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(R)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-(3-{[(S)-(4-氯-3-甲基-苯基)-環丁基-甲基]-胺基}-苯甲基)-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{4-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啉-2-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基胺基]-吡啉-4-基甲基}-氮雜環丁烷-3-甲酸，

3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2,2-二甲基-丙酸，

(S)-3-{5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基胺基}-2-甲基-丙酸，

3-({5-[(R)-1-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-丙基胺基]-2-甲基-苯甲基}-甲基-胺基)-丙酸，

- 1-{5-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-2-甲基-苯甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸，
- (R)-1-{5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-吡咯啉-3-甲酸，
- 3-({5-氯-2-[(S)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-胺基)-丙酸，
- 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸(單一立體異構體A)，及
- 1-{5-氯-2-[(R)-1-(4-氯-3-甲基-苯基)-丙基氨基]-吡啶-4-基甲基}-3-甲基-吡咯啉-3-甲酸(單一立體異構體B)。
8. 一種如請求項1或2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以治療及/或預防由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症的藥物。
9. 一種如請求項1或2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥物，尤其用以治療及/或預防由淋巴細胞相互作用介導之疾病或病症的藥物。
10. 如請求項8之用途，其中由淋巴細胞相互作用介導之該等疾病或病症係關於移植，諸如細胞、組織或器官同種異體移植或異種移植之急性或慢性排斥反應或移植物功能延遲恢復、移植物抗宿主疾病；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、橋本甲狀腺炎(hashimoto's thyroiditis)、多發性硬化症、重症肌無力、神經痛、貝西氏病(Behcet's disease)、韋格納肉牙腫病(Wegener's granulomatosis)、僵直性脊椎炎、多發性肌

炎、CIDP(慢性特發性脫髓鞘多發性神經病)、I型或II型糖尿病及與其有關之病症、血管炎、惡性貧血、休格連氏症候群(Sjogren syndrome)、葡萄膜炎、牛皮癬、葛瑞夫茲眼病變(Graves ophthalmopathy)、斑形脫髮及其他；過敏性疾病，例如過敏性哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎/結膜炎、過敏性接觸性皮炎；視情況伴有潛在異常反應之發炎疾病，例如發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎、內因性哮喘、發炎性肺損傷、發炎性肝損傷、發炎性腎絲球損傷、動脈粥樣硬化、骨關節炎、刺激性接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介導之病症的皮膚病癥、發炎性眼病、角膜結膜炎、心肌炎或肝炎；缺血/再灌注損傷，例如心肌梗塞、中風、腸缺血、腎衰竭或失血性休克、創傷性休克；癌症，例如乳癌、T細胞淋巴瘤或T細胞白血病；感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原誘發)、敗血性休克、成人呼吸窘迫症候群或病毒感染，例如AIDS；病毒性肝炎，例如B型或C型肝炎；慢性細菌感染；或神經退化性疾病，例如阿茲海默氏病(Alzheimer disease)、肌萎縮性側索硬化或老年癡呆症；其中細胞、組織或實體器官移植之實例包括例如胰島、幹細胞、骨髓、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心肺組合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食道；血管新生作用失調，例如眼部新血管生成引起之疾病，尤其視網膜病變(糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變

性)；牛皮癬；血管母細胞瘤，諸如「莓狀痣」(=血管瘤)；各種發炎疾病，諸如關節炎，尤其類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化(arterial atherosclerosis)及移植後發生之動脈粥樣硬化、子宮內膜異位症或慢性哮喘；及尤其腫瘤疾病(實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤)。

11. 如請求項9之化合物，其中由淋巴細胞相互作用介導之該等疾病或病症係關於移植，諸如細胞、組織或器官同種異體移植或異種移植之急性或慢性排斥反應或移植物功能延遲恢復、移植物抗宿主疾病；自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、橋本甲狀腺炎、多發性硬化症、重症肌無力、神經痛、貝西氏病、韋格納肉牙腫病、僵直性脊椎炎、多發性肌炎、CIDP(慢性特發性脫髓鞘多發性神經病)、I型或II型糖尿病及與其有關之病症、血管炎、惡性貧血、休格連氏症候群、葡萄膜炎、牛皮癬、葛瑞夫茲眼病變、斑形脫髮及其他；過敏性疾病，例如過敏性哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎/結膜炎、過敏性接觸性皮炎；視情況伴有潛在異常反應之發炎疾病，例如發炎性腸病、克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎、內因性哮喘、發炎性肺損傷、發炎性肝損傷、發炎性腎絲球損傷、動脈粥樣硬化、骨關節炎、刺激性接觸性皮炎及其他濕疹性皮炎、脂溢性皮炎、免疫介導之病症的皮膚病癥、發炎性眼病、角膜結膜炎、心肌炎或肝炎；缺血/再灌注損傷，例如心肌梗塞、中風、腸缺血、腎衰竭或失血性休克、創傷性休

克；癌症，例如乳癌、T細胞淋巴瘤或T細胞白血病；感染性疾病，例如中毒性休克(例如超抗原誘發)、敗血性休克、成人呼吸窘迫症候群或病毒感染，例如AIDS；病毒性肝炎，例如B型或C型肝炎；慢性細菌感染；或神經退化性疾病，例如阿茲海默氏病、肌萎縮性側索硬化或老年癡呆症；其中細胞、組織或實體器官移植之實例包括例如胰島、幹細胞、骨髓、角膜組織、神經元組織、心臟、肺、心-肺組合、腎臟、肝臟、腸、胰臟、氣管或食道；血管新生作用失調，例如眼部新血管生成引起之疾病，尤其視網膜病變(糖尿病性視網膜病變、年齡相關之黃斑變性)；牛皮癬；血管母細胞瘤，諸如「莓狀痣」(=血管瘤)；各種發炎疾病，諸如關節炎，尤其類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化及移植後發生之動脈粥樣硬化、子宮內膜異位症或慢性哮喘；及尤其腫瘤疾病(實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤)。

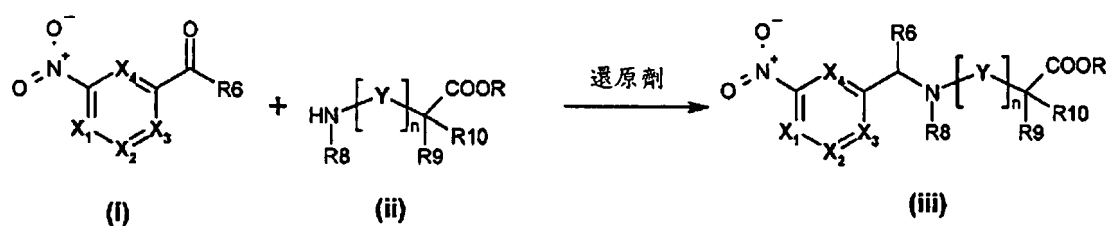
12. 如請求項8之用途，其中該疾病或該病症係選自自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、牛皮癬或多發性硬化症；或其中該病症為腫瘤疾病，諸如實體腫瘤，以及白血病及其他液體腫瘤。

13. 如請求項9之化合物，其中該疾病或該病症係選自自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、發炎性腸病、牛皮癬或多發性硬化症；或其中該病症為腫瘤疾病，諸如實體腫瘤，以及白血病及其他液體

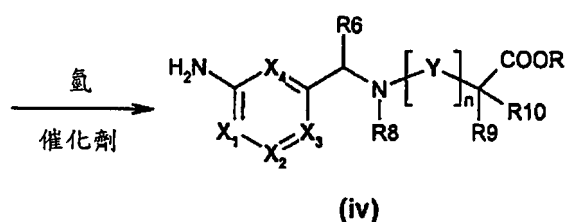
腫瘤。

14. 一種組合，例如醫藥組合或套組，其包含a)第一藥劑，其為如請求項1或請求項2之式(I)或式(II)化合物或其鹽，尤其為其醫藥學上可接受之鹽，及b)至少一種輔劑，例如免疫抑制劑、免疫調節劑、消炎劑、化學治療劑或抗感染劑。
15. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1或請求項2之式(I)化合物或式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，與其醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑組合。
16. 一種製造如請求項1之式(I)化合物之方法，其包含：

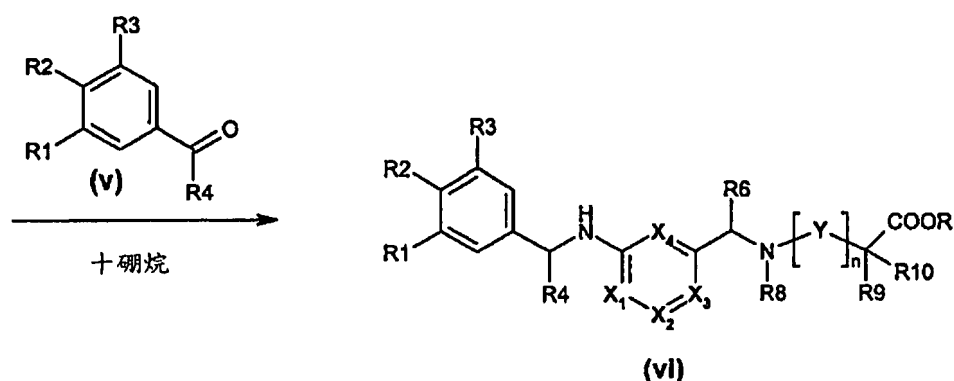
(A) 使式(i)之硝基醛衍生物與式(ii)之胺在還原性胺化條件下，例如使用硼氫化鈉，諸如三乙酸硼氫化鈉，在諸如惠寧鹼(Hünig's base)之鹼存在下反應，產生硝基中間物(iii)，



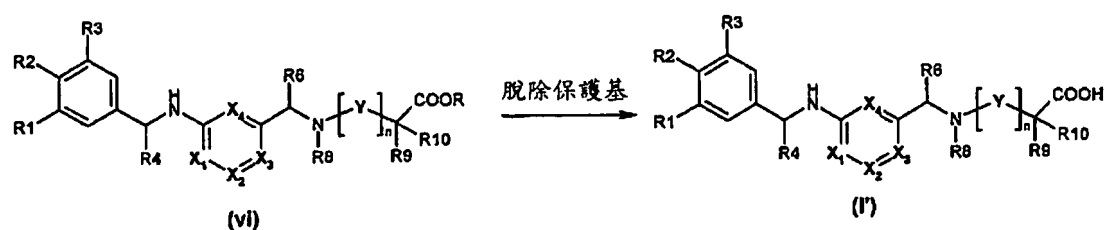
其藉由例如化學還原，諸如在有催化劑(例如鈀/碳)或無催化劑(例如含SnCl₂之稀鹽酸水溶液)存在下氫化，轉化成胺基衍生物(iv)，



其與酮基衍生物(v)例如在還原性胺化條件下，例如使用十硼烷進一步反應，產生化合物(vi)，

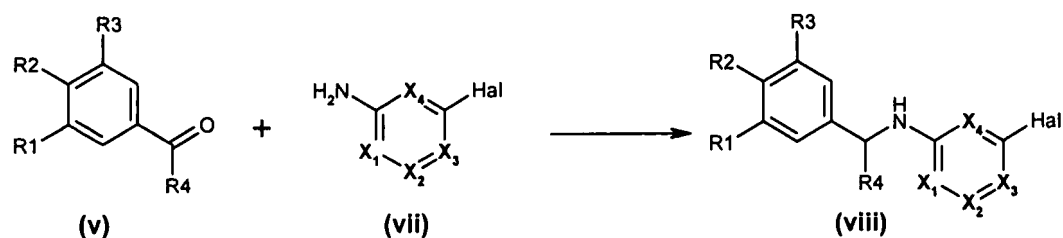


其可裂解或可不裂解成酸，例如藉由諸如鹽酸之酸或諸如LiOH水溶液之鹼處理式(vi)之酯，來裂解成酸，產生符合式(I')之定義的最終化合物：

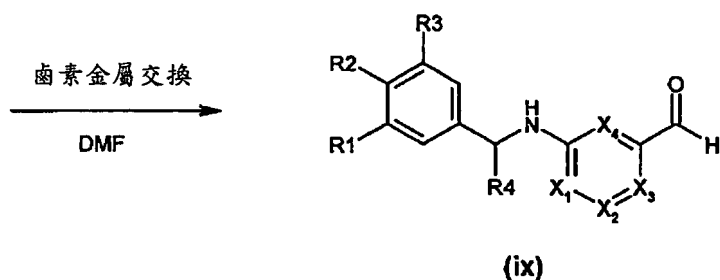


或：

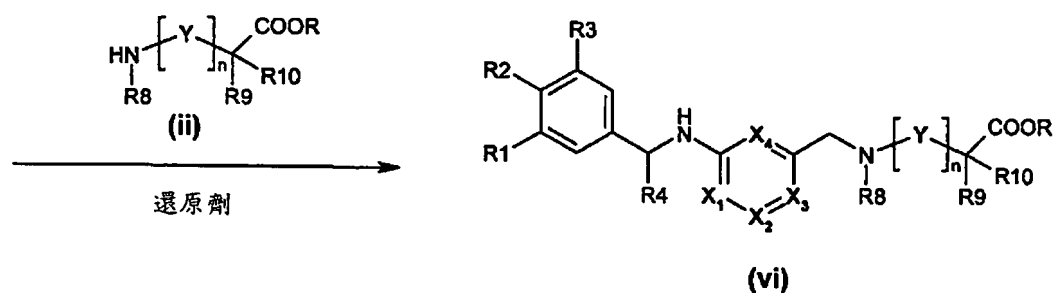
(B) 使式(v)之酮基衍生物與式(vii)之胺衍生物在還原性胺化條件下，例如使用十硼烷，在例如甲醇之溶劑存在下反應，產生式(viii)之鹵基衍生物，



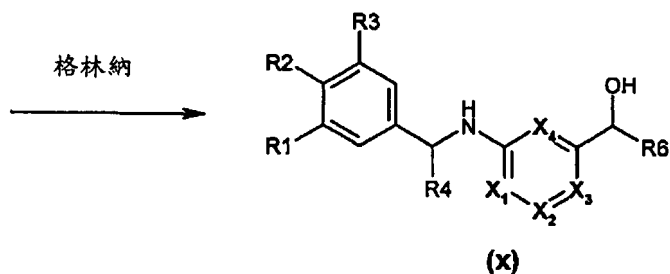
其例如藉由與例如t-BuLi(第三丁基鋰)之適當有機鋰試劑進行鹵素金屬交換反應且隨後以DMF淬滅，轉化成式(ix)之醛，



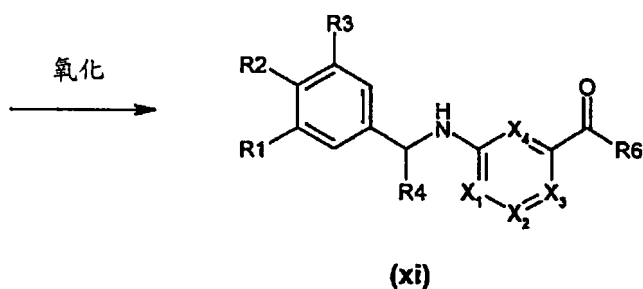
其與式(ii)之胺在還原性胺化條件下反應，產生式(vi)之酯，或當R=氫時，將產生式(vi)之酸，



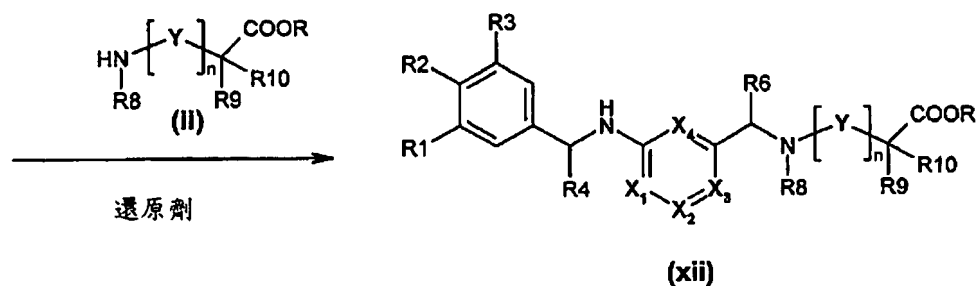
或式(ix)之醛經過適當格林納試劑(Grignard reagent)轉化，產生醇衍生物(x)，



其藉由氧化反應，諸如戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或使用吡啶-SO₃複合物，通常在溶劑，例如非質子性溶劑，例如二氯甲烷存在下，轉化成酮衍生物(xi)，

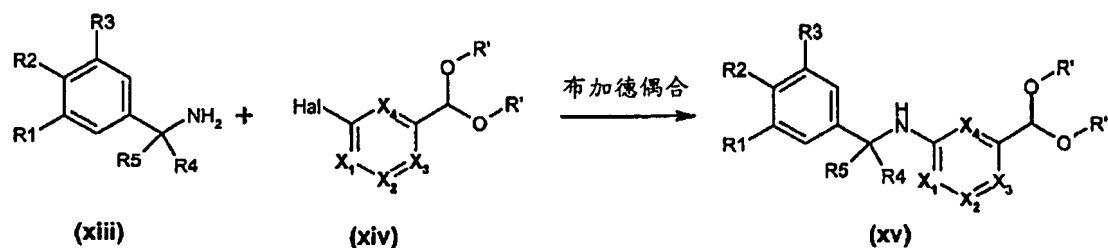


該酮(xi)接著在如上文所述之還原性胺化條件下，以式(ii)之胺轉化成式(xii)之最終化合物，其可視情況以例如酸、例如鹽酸；或鹼，例如LiOH水溶液處理，以使酯裂解成羧酸(R=氫)；

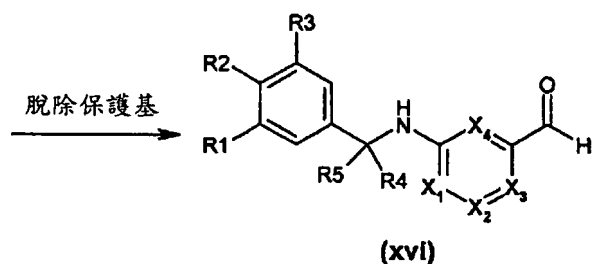


或：

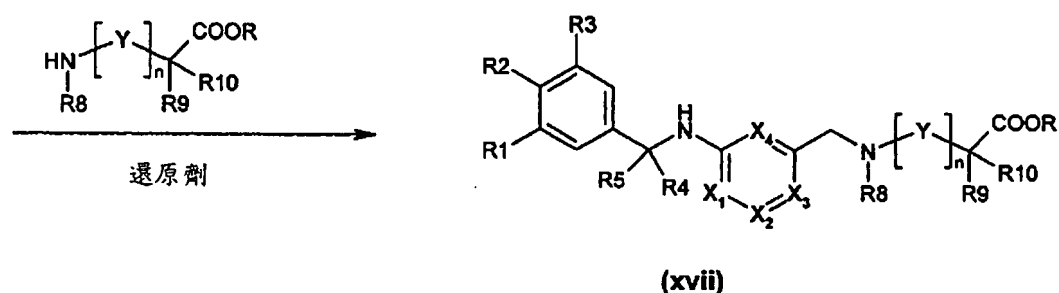
(C) 使式(xiii)之胺與該鹵基衍生物(xiv)在布加德偶合條件(Buchwald coupling condition)下，例如使用例如參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)之催化劑，在諸如雙(三甲基矽烷)胺基鈉或第三丁醇之鹼存在下反應，產生縮醛衍生物(xv)，其中各R'獨立表示C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、苯甲基，或其中R'與其所連接之氧原子形成5、6或7員環系統，諸如亞甲基二氧雜環戊烷、伸乙基二氧雜環戊烷、伸丙基二氧雜環戊烷，



其藉由例如使縮醛衍生物與例如鹽酸或氫溴酸之酸反應，來脫除保護基，產生醛(xvi)，

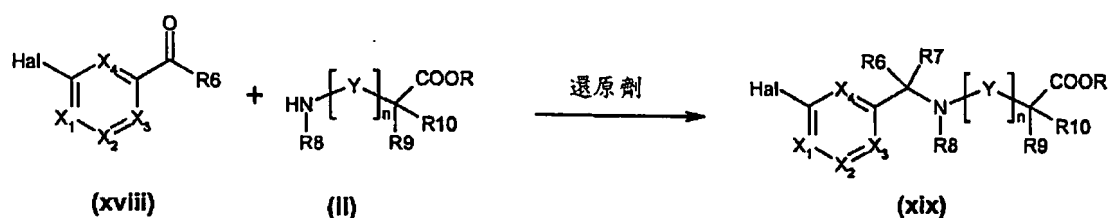


其與式(ii)之胺衍生物反應，產生式(xvii)之最終化合物，其可視情況以例如酸，例如鹽酸；或鹼，諸如LiOH水溶液處理，以使酯裂解成羧酸(R=氫)；



或：

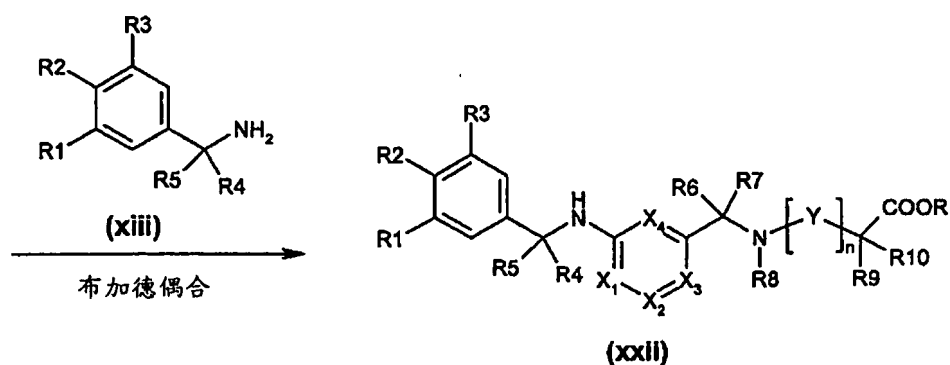
(D) 使式(xviii)之鹵基酮與式(ii)之胺在如上文所述之還原性胺化條件下反應，產生式(xix)之鹵基酯中間物，



或使式(xx)之鹵基胺衍生物與丙烯酸衍生物(xxi)在諸如醚合三氟化硼之路易斯酸(Lewis acid)存在下反應，產生式(xix)之鹵基酯中間物，



其與式(xiii)之胺在布加德反應條件下，例如使用例如參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)之催化劑，在諸如雙(三甲基矽烷基)胺基鈉或第三丁醇金屬之鹼存在下反應，產生酯化合物(xxii)，其可視情況以例如酸，例如鹽酸處理，以使酯裂解成羧酸(R=氫)，



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

