

發明專利說明書

102年4月10日 修正頁(本)

(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：96148215

A61K 31/465

※ 申請日期：96.12.17

※IPC 分類：

C07D 213/80

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 37/00

新穎的胺基菸酸及異菸酸衍生物

NEW AMINO NICOTINIC AND ISONICOTINIC ACID DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

艾美羅有限公司 / ALMIRALL, S.A.

代表人：(中文/英文)

皮奧歐維茲/Pío Orviz、賽維爾 勞拉多/Xavier Llauradó

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙 08022 巴塞隆納榮達麥特 151 號

Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain

國 籍：(中文/英文) 西班牙/SPAIN

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 茱莉歐·凱薩, 卡斯楚 柏蘿米納 拉瑞亞/ Julio Cesar, CASTRO  
PALOMINO LARIA

2. 蒙薩特·艾拉·索拉/ Montserrat, ERRA SOLA

3. 瑪麗亞·艾斯特拉, 羅札亞 托瑞比歐/ Maria Estrella, LOZOYA TORIBIO

4. 伊羅莎·納瓦羅 拉米羅/ Eloisa, NAVARRO ROMERO

國 籍：(中文/英文)

1-4：西班牙/SPAIN

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1、西班牙；2006年12月22日；P200603250

2、西班牙；2007年04月23日；P200701086

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

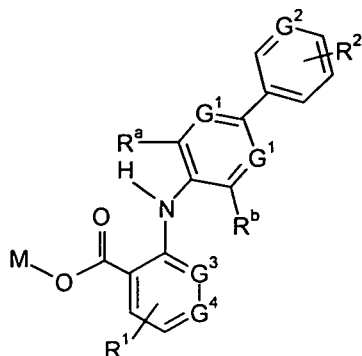
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明是關於一種式 (I) 化合物：



式 (I)，

其中

- 基團 G<sup>1</sup> 中之一個表示氮原子或基團 CR<sup>c</sup> 且另一個表示基團 CR<sup>c</sup>
- G<sup>2</sup> 表示氮原子或基團 CR<sup>d</sup>
- R<sup>1</sup> 表示選自以下各基之基團：氮原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基
- R<sup>2</sup> 表示選自以下各基之基團：氮原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的 C<sub>1-4</sub> 烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的 C<sub>3-8</sub> 環烷基
- R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 以及 R<sup>c</sup> 獨立地表示選自以下各基之基團：氮原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基

之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基

•  $R^d$  表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基

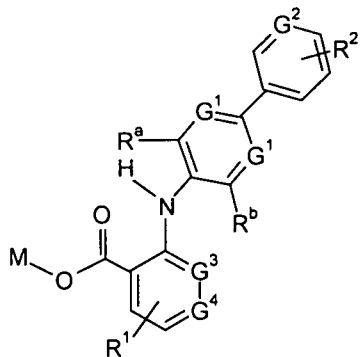
- 基團  $G^3$  及  $G^4$  中之一個為氫原子且另一個為 CH 基團
- M 為氫原子或醫藥學上可接受之陽離子

其中限制條件為當基團  $R^a$  及  $R^b$  中之至少一個表示氫原子且  $G^2$  為基團  $CR^d$  時，則  $R^d$  表示選自以下各基之基團：可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

## 六、英文發明摘要：

A compound of formula (I)



Formula (I):

wherein

- one of the groups  $G^1$  represents a nitrogen atom or a group  $CR^c$  and the other represents a group  $CR^c$
- $G^2$  represents a nitrogen atom or a group  $CR^d$
- $R^1$  represents a group selected from hydrogen atoms, halogen atoms,  $C_{1-4}$  alkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, and  $C_{3-8}$  cycloalkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups
- $R^2$  represents a group selected from hydrogen atoms, halogen atoms, hydroxyl groups,  $C_{1-4}$  alkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups,  $C_{1-4}$  alkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, and  $C_{3-8}$  cycloalkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups
- $R^a$ ,  $R^b$  and  $R^c$  independently represent groups selected from hydrogen atoms, halogen atoms,  $C_{1-4}$  alkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, and  $C_{1-4}$  alkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups
- $R^d$  represents a group selected from hydrogen atoms,

halogen atoms, hydroxyl groups, C<sub>1-4</sub> alkyl groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, and C<sub>1-4</sub> alkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, and C<sub>3-8</sub> cycloalkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups

- one of the groups G<sup>3</sup> and G<sup>4</sup> is a nitrogen atom and the other is a CH group,

- M is a hydrogen atom or a pharmaceutically acceptable cation

with the proviso that, when at least one of the groups R<sup>a</sup> and R<sup>b</sup> represent a hydrogen atom and G<sup>2</sup> is a group CR<sup>d</sup>, then R<sup>d</sup> represents a groups selected from C<sub>1-4</sub> alkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups, C<sub>3-8</sub> cycloalkoxy groups which may be optionally substituted by 1, 2 or 3 substituents selected from halogen atoms and hydroxy groups;

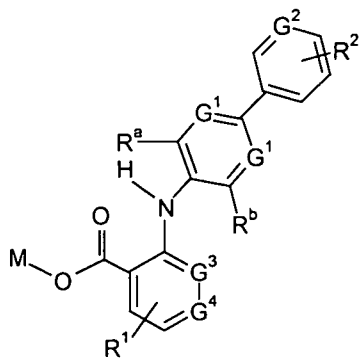
and the pharmaceutically acceptable salts and N-oxides thereof.

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖( )。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是關於新穎的二氫乳清酸脫氫酶（dihydroorotate dehydrogenase, DHODH）抑制劑。所述化合物適用於治療、預防或抑止已知易由二氫乳清酸脫氫酶之抑制改善的疾病及病症，諸如自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病以及感染性疾病。

### 【先前技術】

酶二氫乳清酸脫氫酶（DHODH）為催化嘧啶生物合成途徑中之第四步的酶，所述第四步即二氫乳清酸（dihydroorotate）轉化為乳清酸（orotate），其中伴隨電子經由黃素單核苷酸（flavin mononucleotide）中間體轉移至泛醌（ubiquinone）（輔因子 Q）（Loffler 等人, Mol Cell Biochem, 1997）。與僅具有所述從無到有途徑作為嘧啶源之寄生蟲（惡性瘧原蟲（*Plasmodium falciparum*））（McRobert 等人, Mol Biochem Parasitol 2002）及細菌（大腸桿菌（*E.coli*））對比，哺乳動物細胞具有另一補救途徑。穩態增殖期間，不依賴於 DHODH 之補救途徑似乎足以細胞性供應嘧啶鹼基。只有具有高轉換率之細胞且尤其 T 及 B 淋巴細胞需要從無到有途徑來進行增殖。在所述細胞中，DHODH 抑制使細胞週期進程停止，從而抑止 DNA 合成且因此抑止細胞增殖（Breedveld FC 等人, Ann Rheum Dis 2000）。

因此，DHODH 抑制劑在以引起慢性炎症及組織毀壞之異常及不可控細胞增殖為特徵的人類疾病中展示有利的免疫抑

制及抗增殖效應。

除制止淋巴細胞增殖外，DHODH 抑制劑（亦即，特立氟胺（teriflunomide）、馬力提穆斯（Maritimus）（FK778）以及布喹那（brequinar））亦因抑制細胞激素之產生以及核因子（NF）- $\kappa$ B-信號轉導、單核細胞遷移以及轉型生長因子  $\beta$ -1 之產生的增加而具有消炎作用，且其誘導 1 型 T 輔助細胞（T helper cell type 1, Th1）轉變為 2 型（Th2）之子群分化（Manna 等人, *J Immunol* 2000）（Dimitrova 等人, *J. Immunol* 2002）。此外，由 RANKL 介導之蝕骨細胞分化因 DHODH 抑制而減輕（Urushibara 等人, *Arthritis Rheum* 2004）。

在兩種已進入臨床試驗之 DHODH 抑制劑布喹那（Dexter D.L. 等人; *Cancer Res.* 1985）及特立氟胺（A77-1726）的共結晶實驗中，可見兩者結合於共同位點，亦咸信所述共同位點為輔因子泛醌之結合位點（Liu 等人; *Struc. Fold. Des.* 2000）。

以商品名稱 Arava（EP 0 780 128，WO 97/34600）銷售之來氟米特（Leflunomide）為第一種進入市場之 DHODH 抑制劑。來氟米特為特立氟胺之前藥，而特立氟胺為以適度效能抑制人類 DHODH 之活性代謝物（Fox 等人, *J. Rheumatol.* 增刊, 1998）。

來氟米特為來自 Aventis 之疾病調節抗風濕藥物（disease modifying anti-rheumatic drug, DMARD），其已於 1998 年經美國食品與藥品管理局（FDA）批准用於治療類風濕性關節炎且已於 2004 年經歐洲藥品監管局（EMA）批准用於治療牛皮癬性關節炎。目前，來氟米特正被積極開發用於治療全身性紅斑狼瘡、韋格納肉芽腫病（Wegener's granulomatosis）（Metzler

等人; Rheumatology 2004; 43(3), 315-320) 以及 HIV 感染。此外, 其活性代謝物特立氟胺有效用於多發性硬化症且此時正處於臨床試驗第 III 階段 (O'Connor 等人; Neurology 2006)。

其他密切相關疾病中出現其他資料, 所述疾病諸如強直性脊柱炎 (Haibel 等人; Ann. Rheum. Dis. 2005)、多關節炎性青少年特發性關節炎 (Silverman 等人; Arthritis Rheum. 2005) 以及肉狀瘤病 (Baughman 等人; Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2004)。此外, 來氟米特及 FK778 已對於細胞巨大病毒展示極佳的抗病毒活性。目前, 指定來氟米特為器官移植後細胞巨大病毒疾病之二線療法 (John 等人; Transplantation 2004)。另外, 來氟米特在可由習知給藥獲得之濃度下使 HIV 複製降低約 75% (Schlapfer E 等人; AIDS 2003)。

鑒於由抑制二氫乳清酸脫氫酶介導之生理學效應, 最近已揭露數種 DHODH 抑制劑用於治療或預防自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病以及感染性疾病。參見, 例如 WO 06/044741、WO 06/022442、WO 06/001961、WO 04/056747、WO 04/056746、WO 03/006425、WO 02/080897 以及 WO 99/45926。

DHODH 抑制在其中起作用之疾病或病症包含(但不限於)自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病以及感染性疾病。

可預防或治療之自體免疫疾病包含(但不限於)類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化症、牛皮癬、強直性脊柱炎、韋格納肉芽腫病、多關節炎性青少年

特發性關節炎、諸如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏症 (Crohn's disease) 之發炎性腸疾病、萊特氏症候群 (Reiter's syndrome)、肌肉纖維疼痛以及 1 型糖尿病。

可預防或治療之免疫及發炎性疾病包含 (但不限於) 哮喘、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、呼吸窘迫症候群、急性或慢性胰腺炎、移植抗宿主疾病、慢性肉狀瘤病、移植排斥反應、接觸性皮炎、異位性皮炎、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、貝塞特氏症候群 (Behcet syndrome)、諸如結膜炎及葡萄膜炎之發炎性眼病。

可預防或治療之破壞性骨病包含 (但不限於) 骨質疏鬆症、骨關節炎及多發性骨髓瘤相關骨病。

可預防或治療之惡性贅生性疾病包含 (但不限於) 前列腺癌、卵巢癌以及腦癌。

可預防或治療之血管生成相關病症包含 (但不限於) 血管瘤、眼睛新血管生成、黃斑退化或糖尿病性視網膜病。

可預防或治療之病毒性疾病包含 (但不限於) 人體免疫缺陷病毒 (HIV) 感染、肝炎以及細胞巨大病毒感染。

可預防或治療之感染性疾病包含 (但不限於) 敗血症、敗血性休克、內毒素休克、革蘭氏陰性敗血症 (Gram negative sepsis)、中毒性休克症候群、志賀桿菌病 (Shigellosis) 以及諸如瘧疾之其他原蟲侵染。

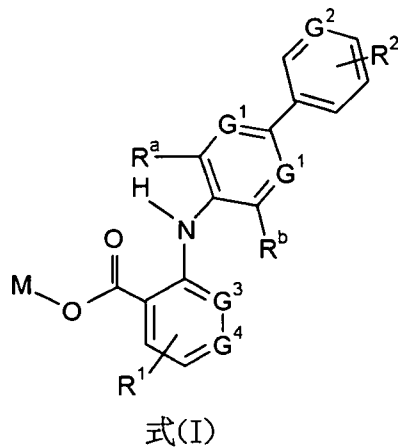
#### 【發明內容】

現已發現某些胺基(異)菸酸衍生物為新穎有效的 DHODH 抑制劑且因此可用於治療或預防所述疾病。

本發明之其他目的在於提供一種製備所述化合物之方

法；包括有效量之所述化合物的醫藥組合物；所述化合物在製造供治療易由 DHODH 之抑制改善的病理學病狀或疾病用之藥劑中的用途，其中所述病理學病狀或疾病是選自：類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病；以及治療易由 DHODH 之抑制改善的病理學病狀或疾病之方法，其中所述病理學病狀或疾病是選自：類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病，所述方法包括向需要治療之受檢者投與本發明之化合物。

因此，本發明是關於新穎的式 (I) 胺基 (異) 菸酸衍生物：



其中：

- 基團  $G^1$  中之一個表示氮原子或基團  $CR^c$  且另一個表示基團  $CR^c$
- $G^2$  表示氮原子或基團  $CR^d$
- $R^1$  表示選自以下各基之基團：氮原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$

烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷基

- $R^2$  表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷基

- $R^a$ 、 $R^b$  以及  $R^c$  獨立地表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基

- $R^d$  表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基

- 基團  $G^3$  及  $G^4$  中之一個為氫原子且另一個為 CH 基團
- M 為氫原子或醫藥學上可接受之陽離子

其中限制條件為當基團  $R^a$  及  $R^b$  中之至少一個表示氫原子且  $G^2$  為基團  $CR^d$  時，則  $R^d$  表示選自以下各基之基團：可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

如本文所使用，術語烷基包括具有 1 至 4 個碳原子之視情

況經取代之直鏈或支鏈烴基。烷基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基，且更佳為鹵素原子。

實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基以及第三丁基。

如本文所使用，術語烷氧基包括各具有 1 至 4 個碳原子之視情況經取代之直鏈或支鏈含氧基團。烷氧基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基，且更佳為鹵素原子。

實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基以及第三丁氧基。

如本文所使用，術語環烷基包括飽和碳環基，且除非另有說明，否則環烷基通常具有 3 至 8 個碳原子。

實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基以及環庚基。當環烷基帶有兩個或兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。環烷基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基，且更佳為鹵素原子。

如本文所使用，術語環烷氧基包括飽和含氧碳環基，且除非另有說明，否則環烷氧基通常具有 3 至 8 個碳原子。

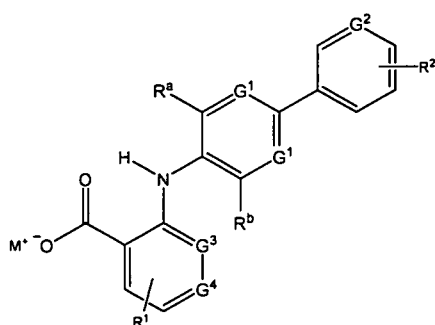
實例包含環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基以及環庚氧基。當環烷氧基帶有兩個或兩個以上取代基時，取代基可相同或不同。環烷氧基上之較佳取代基為鹵素原子及羥基，且更佳為鹵素原子。

如本文所使用，本發明之通用結構中所存在之原子、基團、部分、鏈或環中的一些可“視情況經取代”。此意謂所述原子、基團、部分、鏈或環可未經取代或在任何位置經一或多個（例如 1、2、3 或 4 個）取代基取代，由此與未經取代之原

子、基團、部分、鏈或環結合之氫原子經化學上可接受之原子、基團、部分、鏈或環置換。當存在兩個或兩個以上取代基時，各取代基可相同或不同。

如本文所使用，術語鹵素原子包括氯、氟、溴或碘原子，通常為氟、氯或溴原子，最佳為溴或氟。當術語鹵代用作前綴時，具有相同含義。

M 可為氫原子或醫藥學上可接受之陽離子。當 M 為醫藥學上可接受之陽離子時，由式 (I) 表示之化合物另外可由下式 (I\*) 表示。



(I\*)

如本文所使用，術語醫藥學上可接受之陽離子包括無機陽離子，例如鹼金屬陽離子 ( $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ )、鹼土金屬陽離子 ( $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ ) 以及此項技術已知之其他醫藥學上可接受之無機陽離子 ( $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ )；與有機陽離子，例如銨離子 (亦即， $\text{NH}_4^+$ ) 及經取代銨離子，諸如  $\text{NH}_3\text{R}^{1+}$ 、 $\text{NH}_2(\text{R}^1)_2^+$ 、 $\text{NH}(\text{R}^1)_3^+$  以及  $\text{N}(\text{R}^1)_4^+$ ，其中  $\text{R}^1$  各自獨立地選自苯基、苄基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基以及  $\text{C}_{3-8}$  環烷基。

一些合適的經取代銨離子之實例為  $\text{EtNH}_3^+$ 、 $\text{Et}_2\text{NH}_2^+$ 、 $\text{Et}_3\text{NH}^+$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_2\text{NH}_2^+$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ 、 $\text{PhCH}_2\text{NH}_3^+$  以

及 $(\text{Ph})(\text{PhCH}_2)\text{NH}_2^+$ 。常見四級銨離子之實例為 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

M 通常為氫原子或選自  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  以及  $\text{Mg}^{2+}$  之醫藥學上可接受之陽離子。M 較佳為氫原子或選自  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$  以及  $\text{K}^+$  之醫藥學上可接受之陽離子。M 更佳為氫原子或  $\text{Li}^+$ ，且最佳為其中 M 為氫原子。

若式 (I) 之 M 為具有大於 +1 之電荷的醫藥學上可接受之陽離子，則存在其他陰離子以維持化合物之電中性。抗衡陰離子可為如下所定義之陰離子  $\text{X}^-$  或上式 (I\*) 中所表示之陰離子。

如本文所使用，術語醫藥學上可接受之鹽包括與醫藥學上可接受之酸或鹼形成之鹽。醫藥學上可接受之酸包含無機酸，例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸以及硝酸；與有機酸，例如檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、抗壞血酸、草酸、丁二酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、環己基胺磺酸 (cyclohexylsulfamic) (環拉酸 (cyclamic)) 或對甲苯磺酸。醫藥學上可接受之鹼包含鹼金屬 (例如，鈉或鉀) 及鹼土金屬 (例如，鈣或鎂) 氫氧化物以及有機鹼，例如烷基胺、芳基烷基胺以及雜環胺。

本發明之其他較佳鹽為四級銨化合物，其中等量的陰離子 ( $\text{X}^-$ ) 與 N 原子之正電荷締合。 $\text{X}^-$  可為各種礦物酸之陰離子，諸如氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根；或有機酸之陰離子，諸如乙酸根、順丁烯二酸根、反丁烯二酸根、檸檬酸根、草酸根、丁二酸根、酒石酸根、蘋果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲烷磺酸根以及對甲苯磺酸根。 $\text{X}^-$  較佳為選自以下離子之陰離子：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝

酸根、乙酸根、順丁烯二酸根、草酸根、丁二酸根或三氟乙酸根。 $X^-$ 更佳為氯離子、溴離子、三氟乙酸根或甲烷磺酸根。

如本文所使用，N-氧化物是由分子中所存在之三級鹼性胺或亞胺使用便利氧化劑而形成。

在本發明之一實施例中， $R^1$  是選自由氫、溴及氟原子、甲基、乙基、環丙基以及環丁基組成的族群。

在本發明之另一實施例中， $G^3$  表示氮原子且  $G^4$  表示基團 CH。

在本發明之又一實施例中， $G^3$  表示基團 CH 且  $G^4$  表示氮原子。

在本發明之又一實施例中，兩個基團  $G^1$  均表示基團  $CR^c$ 。

在本發明之另一實施例中， $R^c$  各自獨立地選自由氫原子、氟原子、氯原子以及  $C_{1-3}$  烷基組成的族群。

在本發明之又一實施例中，基團  $G^2$  表示基團  $CR^d$ 。

在本發明之又一實施例中， $R^d$  是選自由羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基以及  $C_{3-4}$  環烷氧基組成的族群。 $C_{1-3}$  烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基以及  $C_{3-4}$  環烷氧基較佳。

在本發明之另一實施例中， $R^a$  是選自由氟原子、甲基以及三氟甲氧基組成的族群。

在本發明之又一實施例中， $R^b$  是選自由氫原子、氟原子以及氯原子組成的族群。

在本發明之又一實施例中， $R^2$  是選自由氫原子及鹵素原子、較佳氫原子及氟原子組成的族群。

在本發明之一較佳實施例中，兩個基團  $G^1$  均表示  $C(R^c)$  基團， $G^2$  表示  $C(R^d)$  基團， $G^2$  較佳為選自  $C(OH)$ 、 $C(OMe)$  以

及 C(OEt)之基團； $R^a$  為氟原子， $R^b$  是選自由氫原子及氟原子組成的族群且  $R^1$  是選自由氫、溴及氟原子、甲基、乙基以及環丙基組成的族群；較佳地，兩個  $G^1$  均表示 CH 基團， $G^2$  為選自 C(OMe)及 C(OEt)之基團； $R^a$  為氟原子， $R^b$  是選自由氫原子及氟原子組成的族群且  $R^1$  是選自由氫、溴及氟原子、甲基、乙基以及環丙基組成的族群。

在本發明之一較佳實施例中， $R^c$  為氫原子， $R^d$  為羥基或  $C_{1-3}$  烷氧基且  $R^2$  為氫原子；較佳地， $R^c$  為氫原子， $R^d$  為  $C_{1-3}$  烷氧基且  $R^2$  為氫原子。

其中  $G^3$  表示氮原子， $G^4$  表示基團 CH 且  $R^b$  為氟原子之化合物以及其中  $G^3$  表示基團 CH， $G^4$  表示氮原子之化合物尤其較佳。

在本發明之一較佳實施例中，兩個基團  $G^1$  均表示  $C(R^c)$  基團， $G^2$  表示  $C(R^d)$  基團， $R^a$  為氟原子， $R^b$  是選自由氫原子及氟原子組成的族群且  $R^1$  是選自由氫、溴及氟原子、甲基、乙基以及環丙基組成的族群；較佳地， $R^c$  為氫原子， $R^d$  是選自由  $C_{1-3}$  烷氧基及  $C_{3-4}$  環烷氧基組成的族群且  $R^2$  為氫原子。其中  $G^3$  表示氮原子， $G^4$  表示基團 CH 且  $R^b$  為氟原子之化合物以及其中  $G^3$  表示基團 CH， $G^4$  表示氮原子之化合物尤其較佳。

本發明之特殊個別化合物包含：

2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2',3-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-(二氟甲氧基)-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丁氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-(2,2,2-三氟乙氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丁氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 3-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 2-(3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2',3-二氟-5'-異丙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-溴-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

5-溴-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-溴-2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 2-(3'-乙氧基-5-氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-乙基菸酸  
 5-溴-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2',3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸  
 5-氯-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2,3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3,5-二氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2'-氯-3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

5-氯-2-(3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

5-氯-2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2,3,5,6-四氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3,5-二氟-2'-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

3-(3'-環丙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸。

尤其關注的是：

2-(3'-乙氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

3-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰

3-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰

3-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰

2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸

5-溴-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

5-環丙基-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸

2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-乙基菸酸

2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

5-環丙基-2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

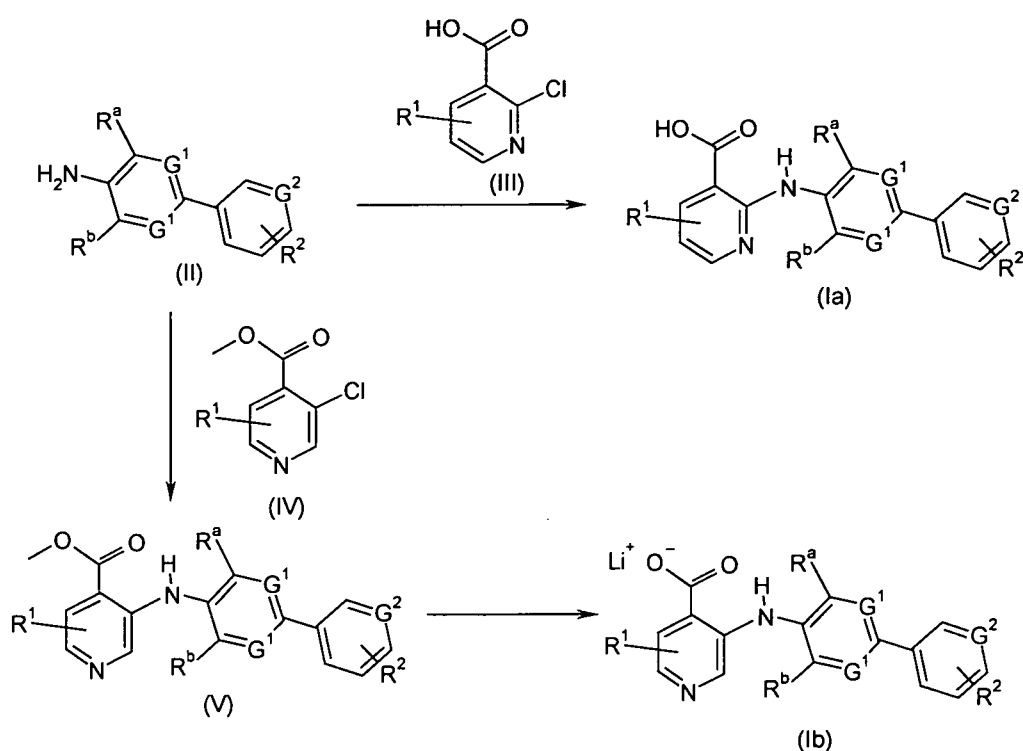
5-環丙基-2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸

2-(2,3,5,6-四氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸。

通式 (I) 化合物可根據圖 1 中所描繪之合成流程製備。

圖 1



可藉由在 100°C 至 160°C 之溫度下在酸介質（諸如作為溶劑之乙酸，或含有諸如水、二甲苯、乙氧基乙醇、DME 或 DMF 之高沸點溶劑之乙酸或對甲苯磺酸）中，使所述中間體 (II) 與相應氯菸酸 (III) 反應製備通式 (Ia) 化合物（菸酸衍生物）。亦可在諸如 DBU、DIEA 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 之鹼性介質中在諸如二甲苯、乙氧基乙醇、DMF 或 NMP 之高沸點溶劑中製備所述化合物。

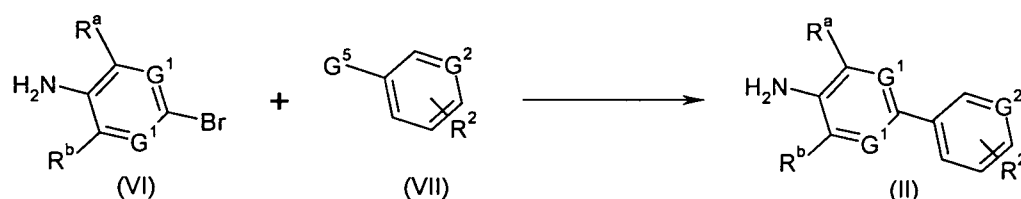
在 0°C 至 50°C 之溫度下使用可與水混溶之溶劑（諸如乙醇或甲醇），藉由使相應甲基酯 (V) 與諸如氫氧化鋰或氫氧化

鈉之鹼皂化反應得到相應鹽可製備通式 (Ib) 化合物 (異菸酸衍生物)。

藉由使聯芳基苯胺 (II) 與相應氯異菸酸甲酯 (IV) 偶合可得到式 (V) 化合物。所述反應可在 80°C 至溶劑沸點之溫度下在諸如甲苯、二噁烷或二甲基甲醯胺之惰性溶劑中在諸如 9,9-二甲基-4,5-雙(二苯基膦基)-9H-二苯並呷喃之配位基存在下且在諸如碳酸鈉之無機鹼存在下由諸如參(二亞苄基丙酮)-二鈦(0)之鈦觸媒催化。

式 (II) 之聯芳基苯胺可根據圖 2 中所描繪之合成流程製備。

圖 2

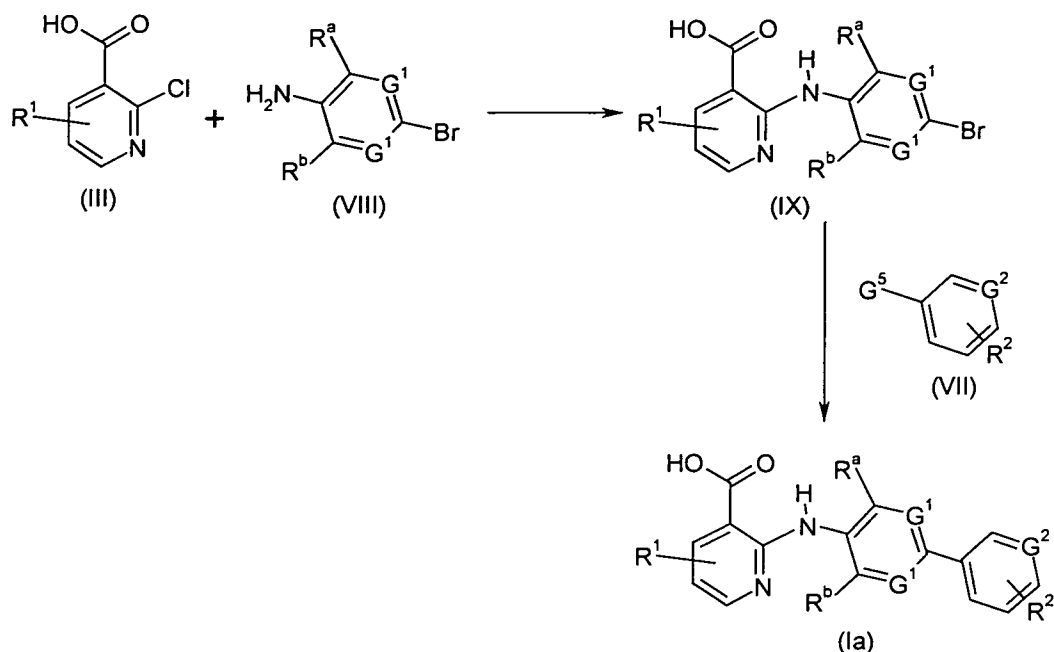


在其中  $G^5$  表示硼酸或硼酸酯之 Suzuki 反應 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) 條件下或在其中  $G^5$  表示錫烷之 Stille 反應條件下，使式 (VI) 溴衍生物與相應式 (VII) 芳基衍生物偶合。所述反應可在 80°C 至 140°C 之溫度下在諸如二噁烷、甲苯、DMF 或 DME 之質子惰性有機溶劑中且在諸如碳酸鈉、碳酸鈉、碳酸鉀或磷酸鉀之鹼存在下由諸如 [1,1'-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈦(II)錯合物與二氯甲烷 (1:1)、肆(三苯基膦)鈦(0)、雙(三苯基膦)氯化鈦(II)或參(二亞苄基丙酮)二鈦(0)之鈦觸媒催化。

在  $R^a$  及  $R^b$  均不同於氫之特殊情況下，式 (Ia) 化合物可

根據圖 3 中所示之合成途徑獲得。

圖 3

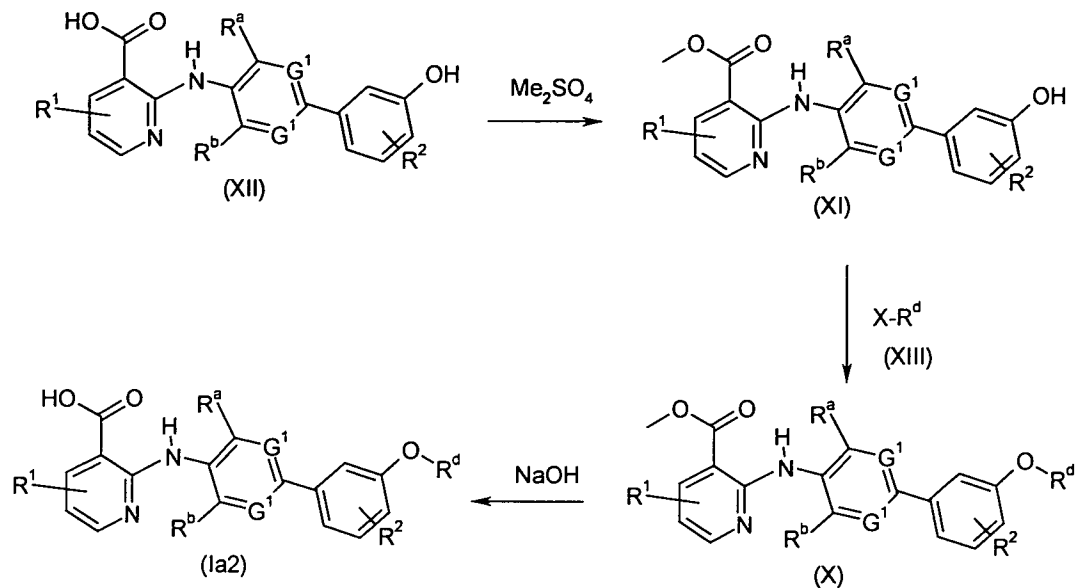


在其中 G<sup>5</sup> 表示硼酸或硼酸酯之 Suzuki 反應 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) 條件下或在其中 G<sup>5</sup> 表示錫烷之 Stille 反應條件下，可自式 (IX) 之 2-(4-溴苯基胺基) 菸酸及相應式 (VII) 芳基衍生物得到式 (Ia) 化合物。

可藉由在 100°C 至 160°C 之溫度下在諸如作為溶劑之乙酸之酸介質中或在諸如二甲苯、乙氧基乙醇或 DMF 之高沸點溶劑存在下，使式 (VIII) 溴苯胺與相應氯菸酸 (III) 反應得到式 (IX) 之 2-(4-溴苯基胺基) 菸酸。或者，可在諸如 DBU、DIEA 或 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 之鹼性介質中在諸如二甲苯、乙氧基乙醇、DMF 或 NMP 之高沸點溶劑中進行所述反應。

在 G<sup>2</sup> 為 CR<sup>d</sup> 且 R<sup>d</sup> 為羥基之特殊情況下，式 (Ia2) 化合物可根據圖 4 中所示之合成途徑製備。

圖 4



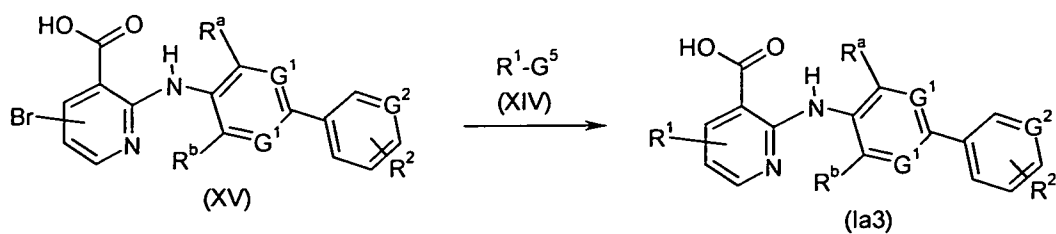
在 0 至溶劑沸點之溫度下在諸如碳酸氫鈉之無機鹼存在下在諸如丙酮之溶劑中，使式 (XII) 菸酸與諸如硫酸二甲酯之甲基化試劑反應得到式 (XI) 菸酸甲酯化合物。

藉由標準方法使式 (XI) 菸酸甲酯與其中  $R^d$  如上文所定義且 X 為諸如氯或溴原子之離去基團之式 (XIII) 烷基化劑反應得到式 (X) 化合物。

最後，在 0°C 至 50°C 之溫度下在諸如甲醇或乙醇之質子性溶劑中在諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉之鹼存在下，使式 (X) 菸酸甲酯水解得到所需的式 (Ia2) 化合物。

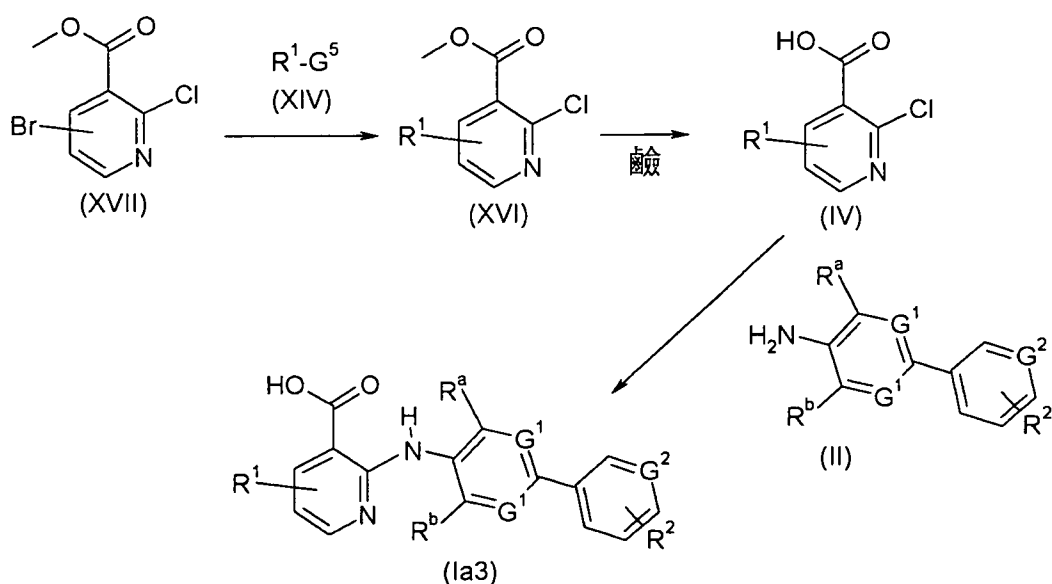
在  $R^1$  為  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{3-8}$  環烷基之特殊情況中，可根據圖 5 及 6 中所示之合成途徑製備式 (Ia3) 化合物。

圖 5



在其中  $G^5$  表示硼酸或硼酸酯之 Suzuki 反應 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) 條件下或在其中  $G^5$  表示錫烷之 Stille 反應條件下，使式 (XV) 溴菸酸與相應式 (XIV) 烷基硼酸、硼酸酯或錫烷反應得到所需的通式 (Ia3) 化合物。

圖 6



在其中  $G^5$  表示硼酸或硼酸酯之 Suzuki 反應 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457) 條件下或在其中  $G^5$  表示錫烷之 Stille 反應條件下，使式 (XVII) 溴菸酸甲酯與相應式 (XIV) 烷基硼酸、硼酸酯或錫烷反應得到通式 (XVI) 化合物。在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  之溫度下在諸如甲醇或乙醇之質子性溶劑中在諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉之鹼存在下，使所得式 (XVI) 菸酸

酯水解得到式 (IV) 菸酸衍生物。可藉由在 100°C 至 160°C 之溫度下在諸如作為溶劑之乙酸之酸介質中或在諸如二甲苯、乙氧基乙醇或 DMF 之高沸點溶劑存在下，使所述式 (IV) 菸酸與相應式 (II) 苯胺反應得到式 (Ia3) 最終化合物。或者，可在諸如 DBU、DIEA 或  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  之鹼性介質中在諸如二甲苯、乙氧基乙醇、DMF 或 NMP 之高沸點溶劑中進行所述反應。

由包含製備實例 (中間體 1 至 51) 之以下實例 (1 至 62) 說明本發明之化合物以及其中所使用之中間體的合成，所述實例無論如何不限制本發明之範疇。

在 Varian Mercury 200 光譜儀上記錄  $^1\text{H}$  核磁共振光譜。使用 ESI 離子化在 Micromass ZMD 質譜儀上記錄低解析度質譜 (m/z)。使用配備有 Symmetry C18 (2.1×10 毫米，3.5 毫莫耳濃度) 管柱之 Waters 2690 系統獲得層析分離。移動相為甲酸 (0.4 毫升)、氨水 (0.1 毫升)、甲醇 (500 毫升) 以及乙腈 (500 毫升) (B) 與甲酸 (0.46 毫升)、氨水 (0.115 毫升) 以及水 (1000 毫升) (A)：最初 0% B 歷時 0.5 分鐘，隨後 0% 至 95% B 歷時 6.5 分鐘，隨後 95% B 歷時 1 分鐘。兩個注射之間的重新平衡時間為 1 分鐘。流率為 0.4 毫升/分鐘。注射體積為 5 微升。在 210 奈米下收集二極體陣列層析圖。

## 【實施方式】

### 製備實例

#### 中間體 1

#### 3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-胺

在氮氣氛下，向 4-溴-2-氟苯胺 (3.2 公克，17.05 毫莫耳)、2 毫莫耳濃度  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24 毫升，48.00 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.2

公克，1.02 毫莫耳) 於甲苯 (120 毫升) 中之溶液中逐滴添加 3-乙氧基苯基硼酸(4.25 公克，25.61 毫莫耳) 於 31 毫升 MeOH 中之溶液。將混合物加熱至 80°C 隔夜，隨後冷卻至室溫。添加乙酸乙酯且用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液洗滌兩次。將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下蒸發溶劑。將所獲得之殘餘物經急驟層析用己烷/AcOEt (10/1 至 8/1) 溶離純化。將所獲得之固體於己烷中再結晶得到 3.78 公克呈白色固體之所需化合物。產率=72%。

LRMS: m/z 232 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.44 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.4 (t, J=6.9 Hz, 3H); 4.1 (q, J=6.9 Hz, 2H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.2-7.3 (m, 3H)。

中間體 2

### 3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟苯胺及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (54%)。

LRMS: m/z 272 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.81 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6.8 (m, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.4 (m, 3H)。

中間體 3

### 3'-乙氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-(三氟甲氧基)苯胺及 3-乙氧基苯基硼酸獲得 (40%)。

LRMS: m/z 298 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.04 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H); 3.9 (s, 2 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 6.8 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (m, 3 H)。

中間體 4

**3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (35%)。

LRMS:  $m/z$  218 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.9 (s, 3H); 6.8 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.3 (m, 3H)。

中間體 5

**3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-(三氟甲氧基)苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (56%)。

LRMS:  $m/z$  284 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 3H); 6.8 (m, 2H); 7.0 (m, 1H); 7.1 (m, 1H); 7.3-7.4 (m, 3H)。

中間體 6

**2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2,5-二氟苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (84%)。

LRMS:  $m/z$  236 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.20 分鐘

中間體 7

**3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2,5-二氟苯胺及 3-乙氧基苯基硼酸獲得 (66%)。

LRMS:  $m/z$  250 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.58 分鐘

中間體 8

**2',3-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟苯胺及 2-氟-3-甲氧基苯基硼酸獲得 (54%)。

LRMS:  $m/z$  236 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：5.93 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 2 H); 3.9 (s, 3 H); 6.9 (m, 3 H); 7.1 (m, 3 H)。

中間體 9

**2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-3-甲基苯胺及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (86%)。

LRMS:  $m/z$  268 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.54 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.2 (s, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 6.6 (m, 2 H); 7.0 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H); 7.2 (m, 3 H); 7.4 (m, 1 H)。

中間體 10

**3-氯-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氯苯胺及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (78%)。

LRMS:  $m/z$  288 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.12 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 5.6 (s, 2 H); 6.9 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 7.2 (m,  $J=8.2$  Hz, 1 H); 7.5 (m, 5 H)。

中間體 11

### 3-氯-3'-乙氧基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氯苯胺及 3-乙氧基苯基硼酸獲得 (79%)。

LRMS:  $m/z$  248 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.75 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.3 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 5.5 (s, 2 H) 6.8 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.4 (dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz, 1 H); 7.5 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H)。

中間體 12

### 3'-乙氧基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴苯胺及 3-乙氧基苯基硼酸獲得 (91%)。

LRMS:  $m/z$  214 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：5.73 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 6.8 (m, 3 H); 7.1 (m, 2 H); 7.4 (m, 3 H)。

中間體 13

### 3-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-甲基苯胺及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (83%)。

LRMS:  $m/z$  268 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.82 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.2 (s, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 6.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H); 7.1 (m,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.4 (m, 5 H)。

中間體 14

**3-氯-3'-甲氧基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氯苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (87%)。

LRMS:  $m/z$  234 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.44 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.9 (s, 3 H); 4.1 (s, 2 H); 6.8 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (m, 2 H); 7.5 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H)。

中間體 15

**3'-(二氟甲氧基)-3-氯聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氯苯胺及 2-(3-(二氟甲氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環獲得 (76%)。

LRMS:  $m/z$  254 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.24 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.9 (s, 2 H); 6.5 (t,  $J=73.8$  Hz, 1 H); 6.8 (m, 1 H); 7.1 (m, 1 H); 7.3 (m, 3 H); 7.4 (m, 2 H)。

中間體 16

### 2-(3-氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯

向 2-(3-氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸 (1 公克, 3.08 毫莫耳) 及  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 公克, 6.17 毫莫耳) 於丙酮 (20 毫升) 中之混合物中逐滴添加硫酸二甲酯 (0.47 公克, 3.70 毫莫耳)。將混合物加熱至回流隔夜, 隨後濃縮。將乙酸乙酯添加至粗產物中且用 4%  $\text{NaHCO}_3$  溶液及鹽水洗滌兩次。隨後將有機相經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在真空下濃縮得到 0.4 公克米色固體, 所述固體足夠純可用於下一合成步驟中。產率 = 36%。

LRMS:  $m/z$  339 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 7.02 分鐘

中間體 17

### 2-(3,5-二氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯

根據對於中間體 16 所述之實驗程序, 自 2-(3,5-二氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸獲得 (52%)。

LRMS:  $m/z$  357 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 6.26 分鐘

中間體 18

### 2-(3-氟-3'-(2,2,2-三氟乙氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯

在 120°C 下在氮氣氛下, 將中間體 16 (0.36 公克, 1.06 毫莫耳)、2-溴-1,1,1-三氟乙烷 (0.26 公克, 1.6 毫莫耳) 以及碳酸鉀 (0.29 公克, 2.13 毫莫耳) 於 DMF 中之混合物攪拌隔夜。添加水且用 EtOAc (2x) 萃取混合物。將組合有機相用水及鹽水洗滌, 經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且在真空下濃縮。經管柱層析 (於己烷中之 10% EtOAc) 純化得到呈黃色固體之所需化合物。產率 = 27%。

LRMS:  $m/z$  421 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.73 分鐘

中間體 19

**2-(3'-環丁氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯**

根據對於中間體 18 所述之實驗程序，自中間體 16 及溴環丁烷獲得 (48%)。

LRMS:  $m/z$  393 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.08 分鐘

中間體 20

**2-(3'-環丁氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯**

根據對於中間體 18 所述之實驗程序，自中間體 17 及溴環丁烷獲得 (26%)。

LRMS:  $m/z$  411 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.53 分鐘

中間體 21

**2-(4-溴-2,6-二氟苯基胺基)菸酸**

在氮氣氛下，將 2-氯菸酸 (1.6 公克，10.15 毫莫耳) 及 4-溴-2,6-二氟苯胺 (3.24 公克，15.58 毫莫耳) 於乙酸 (40 毫升) 中之混合物在 130°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻至室溫得到沈澱。將混合物過濾且將固體用乙酸清洗得到 2-羥基菸酸 (副產物)。當將濾液部分濃縮時第二固體沈澱，得到另一沈澱，其對應於 N-(4-溴-2,6-二氟苯基)乙醯胺 (另一副產物)。最後，將濾液濃縮至乾燥且得到 3.14 公克呈固體之所需化合物，雖然所述固體含部分乙醯胺，但使用所述混合物進行下一合成步驟。

LRMS:  $m/z$  329, 331 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.09 分鐘

中間體 22

### 3-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯

在氬氣氛下，將 3-氟異菸酸甲酯 (1.00 公克，5.83 毫莫耳)、中間體 1 (1.35 公克，5.83 毫莫耳)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.66 公克，8.16 毫莫耳) 以及 Xantphos (0.68 公克，1.17 毫莫耳) 於二噁烷 (20 毫升) 中之混合物攪拌 10 分鐘。隨後添加 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.53 公克，0.58 毫莫耳) 且在氬氣氛下在 120°C 下將混合物攪拌隔夜。將反應混合物經矽藻土過濾且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌。將濾液濃縮且經管柱層析用 EtOAc/己烷/Et<sub>3</sub>N (20/79/1) 溶離純化且得到所需化合物。產率=51%。

LRMS:  $m/z$  367 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.26 (s, 1H); 8.8 (s, 1H); 8.25 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H); 7.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H); 7.72-7.45 (m, 4H); 7.3 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.05 (dd,  $J = 8.2$ ,  $J = 1.8$  Hz, 1H); 4.25 (c,  $J = 7$  Hz, 2H); 4.12 (s, 3H); 1.61 (t,  $J = 7$  Hz, 3H)。

中間體 23

### 3-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯

根據對於中間體 22 所述之實驗程序，自 3-氟異菸酸甲酯及中間體 4 獲得 (57%)。

LRMS:  $m/z$  353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.11 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 8.1 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 7.72 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H); 7.58-7.27

(m, 4H); 7.16 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H); 7.1 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H); 6.9 (dd,  $J = 8.2, J = 2.5$  Hz, 1H); 3.96 (s, 3H); 3.87 (s, 3H)。

#### 中間體 24

#### 3-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯

根據對於中間體 22 所述之實驗程序，自 3-氯異菸酸甲酯及中間體 5 獲得 (76%)。

LRMS:  $m/z$  419 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 9.44 (s, 1H); 8.95 (s, 1H); 8.3 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H); 7.9 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 7.72 (m, 3H); 7.53 (m, 1H); 7.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.07 (d,  $J = 9$  Hz, 1H); 4.12 (s, 3H); 4.03 (s, 3H)。

#### 中間體 25

#### 3-(3-氯-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯

根據對於中間體 22 所述之實驗程序，自 3-氯異菸酸甲酯及中間體 2 獲得 (92%)。

LRMS:  $m/z$  407 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8.98 (s, 1H); 8.5 (s, 1H); 7.95 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 7.58 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H); 7.46-7.15 (m, 6H); 7.06 (m, 1H); 3.81 (s, 3H)。

#### 中間體 26

#### 3'-乙氧基-5-氟-2-甲基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟-5-甲基苯胺及 3-乙氧基苯基硼酸獲得 (80%)。

LRMS:  $m/z$  246 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.36 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=6.8$  Hz, 3 H); 2.2 (s, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 6.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H); 6.9 (m, 4 H); 7.3 (m, 1 H)

中間體 27

### 5-氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟-5-甲基苯胺及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (92%)。

LRMS:  $m/z$  286 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.96 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.2 (s, 3 H); 3.7 (s, 2 H); 6.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H); 6.9 (d,  $J=11.7$  Hz, 1 H); 7.2 (m, 3 H); 7.4 (m, 1 H)。

中間體 28

### 2',3-二氟-5'-異丙氧基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟苯胺及 2-氟-5-異丙氧基苯基硼酸獲得 (95%)。

LRMS:  $m/z$  264 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.67 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.3 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H); 3.8 (s, 2 H); 4.5 (m, 1 H); 6.8 (m, 3 H); 7.0 (m, 1 H); 7.2 (m, 2 H)。

中間體 29

### 3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，由 4-溴-2,6-二氟苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (91%)。

LRMS:  $m/z$  236 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.34 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 2 H); 3.9 (s, 3 H); 6.9 (m, 1 H); 7.1 (m, 4 H); 7.3 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H)。

中間體 30

**5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2-氟-5-甲基苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (80%)。

LRMS:  $m/z$  232 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.00 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.1 (s, 3 H); 3.7 (s, 3 H); 5.1 (s, 2 H); 6.6 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H); 6.8 (m, 4 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H)。

中間體 31

**2-氯-5-甲基菸酸甲酯**

在氮氣氛下，向 5-溴-2-氯菸酸甲酯 (1.05 公克，4.19 毫莫耳)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.95 公克，13.90 毫莫耳)、甲基硼酸 (0.32 公克，5.26 毫莫耳) 以及三環己基膦 (0.11 公克，0.39 毫莫耳) 於甲苯/水 (16 毫升/0.8 毫升) 中之溶液中添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.04 公克，0.18 毫莫耳)。在氮氣氛下，將混合物在 100°C 下加熱隔夜。隨後將反應混合物冷卻至室溫且真空濃縮。將乙酸乙酯添加至殘餘物中且將所述有機層用水、鹽水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且在真空下蒸發溶劑得到呈黃色油狀物之所需產物。產率=87%。

LRMS:  $m/z$  186 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：4.84 分鐘

中間體 32

### 2-氯-5-甲基菸酸

將中間體 31 (0.38 公克, 1.81 毫莫耳) 溶解於 MeOH (2 毫升) 中且添加 2N NaOH 溶液 (1.81 毫升, 3.62 毫莫耳) 且在室溫下將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮至乾燥且將殘餘物再溶解於 EtOAc/水中。將有機層分離, 經硫酸鎂乾燥且真空濃縮得到呈白色固體之所需產物。產率=94%。

LRMS:  $m/z$  172 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：3.25 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 2.2 (s, 3 H); 7.6 (d,  $J=2.53$  Hz, 1 H); 8.0 (d,  $J=2.53$  Hz, 1 H)。

中間體 33

### 2-(3'-(環丙基甲氧基)-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸甲酯

根據對於中間體 18 所述之實驗程序, 自中間體 17 及溴環丁烷獲得 (83%)。

LRMS:  $m/z$  411 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.48 分鐘

中間體 34

### 5-溴-2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

在氮氣氛下, 將 5-溴-2-氯菸酸 (1.42 公克, 6.01 毫莫耳)、中間體 21 (1.0 公克, 4.01 毫莫耳) 以及對甲苯磺酸 (0.5 公克, 2.42 毫莫耳) 於水 (10 毫升) 中之混合物在 110°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且形成沈澱。將所形成之固體過濾, 用熱水、隨後冷 MeOH 洗滌。最後, 將固體用二異丙

醚洗滌且在真空烘箱中乾燥。產率=63%。

LRMS: m/z 449, 451 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.52 分鐘

中間體 35

### 5-溴-2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據對於中間體 34 所述之實驗程序，自中間體 30 及 5-溴-2-氯菸酸獲得 (73%)。

LRMS: m/z 431,433 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.98 分鐘

中間體 36

### 1-溴-3-環丙氧基苯

將 3-溴苯酚 (2.4 公克，13.9 毫莫耳)、溴環丙烷 (6.66 毫升，83 毫莫耳) 以及碳酸鉀 (9.6 公克，69.5 毫莫耳) 於 DMF (16 毫升) 中之混合物在微波烘箱中在 180°C 下加熱 8 小時。將反應混合物用乙醚與水之混合物稀釋。將有機層分離，用水、鹽水洗滌，經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾且蒸發。得到 2.87 公克純度為 81% 之油狀物。將所述中間體用於下一反應中。

滯留時間：6.91 分鐘

中間體 37

### 2-(3-環丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環

在氮氣氛下，將中間體 36 (2.87 公克，10.9 毫莫耳)、雙(頻哪醇根基)二硼 (4.16 公克，16.4 毫莫耳) 以及乙酸鉀 (3.2 公克，32.7 毫莫耳) 於無水二噁烷中之混合物攪拌，隨後添加 PdCl<sub>2</sub>dppf.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 公克，0.55 毫莫耳)。將反應混合物在 100°C 下加熱 3 小時。隨後將粗產物經矽藻土過濾，用二噁烷

洗滌且在減壓下蒸發。將所獲得之殘餘物經逆相層析用水與 AcN/MeOH (1/1) (0%至 100% AcN/MeOH (1/1)) 之梯度溶離純化。得到呈黃色油狀物之所需產物。產率=55%。

LRMS:  $m/z$  261(M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.23 分鐘

中間體 38

### 3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2,6-二氟-3-甲基苯胺及苯基硼酸獲得 (92%)。

LRMS:  $m/z$  220 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.73 分鐘

中間體 39

### 5-溴-2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據對於中間體 34 所述之實驗程序，自中間體 6 及 5-溴-2-氯菸酸獲得 (78%)。

LRMS:  $m/z$  433,435 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.77 分鐘

中間體 40

### 2-氯-5-環丙基菸酸甲酯

根據對於中間體 31 所述之實驗程序，自 5-溴-2-氯菸酸甲酯及環丙基硼酸獲得 (99%)。

LRMS:  $m/z$  212 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：5.46 分鐘

中間體 41

### 2-氯-5-環丙基菸酸

根據對於中間體 32 所述之實驗程序，自中間體 40 獲得 (65%)。

LRMS:  $m/z$  198 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：4.29 分鐘

中間體 42

### 2-(4-溴-2,6-二氟苯基胺基)-5-環丙基菸酸

根據對於中間體 34 所述之實驗程序，自中間體 41 及 4-溴-2,6-二氟苯胺獲得 (65%)。

LRMS:  $m/z$  369,371 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.06 分鐘

中間體 43

### 2,3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2,3,6-三氟苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (60%)。

LRMS:  $m/z$  254 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.45 分鐘

中間體 44

### 4-溴-2,6-二氟-3-甲基苯胺

在 55°C 下，向 2,6-二氟-3-甲基苯胺 (5 公克, 34.9 毫莫耳) 於乙酸 (50 毫升) 中之溶液中逐滴添加溴 (1.97 毫升, 38.4 毫莫耳) 於乙酸 (10 毫升) 中之溶液。將反應混合物攪拌 1 小時，隨後傾入水/冰中。將固體過濾，用水洗滌且在真空烘箱中乾燥。得到 6.3 公克黑色固體 (產率 = 81%)。

滯留時間：6.28 分鐘

中間體 45

**2-(4-溴-2,6-二氟-3-甲基苯基胺基)菸酸**

根據對於中間體 34 所述之實驗程序，自中間體 44 及 2-氯菸酸獲得 (46%)。

LRMS: m/z 343,345 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.50 分鐘

中間體 46

**2-(4-溴-2,6-二氟苯基胺基)-5-氯菸酸**

根據對於中間體 34 所述之實驗程序，自 4-溴-2,6-二氟苯胺及 2,5-二氯菸酸獲得 (36%)。

LRMS: m/z 363,365 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.09 分鐘

中間體 47

**2,3,5,6-四氟-3'-甲氧基聯苯-4-胺**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自 4-溴-2,3,5,6-四氟苯胺及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (91%)。

LRMS: m/z 272 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.49 分鐘

中間體 48

**3-(2-氟苯基胺基)異菸酸甲酯**

根據對於中間體 22 所述之實驗程序，自 3-氯異菸酸甲酯及 2-氟苯胺獲得 (34%)。

LRMS: m/z 247 (M+1)<sup>+</sup>。

中間體 49

**3-(4-溴-2-氟苯基胺基)異菸酸甲酯**

根據對於中間體 44 所述之實驗程序，自中間體 48 獲得

(90%)。

LRMS:  $m/z$  323,325 (M+1)<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 3.9 (s, 3H); 7.3 (m, 3H); 7.7 (d, J=7.5 Hz, 1H); 8.1 (d, J=7.5 Hz, 1H); 8.5 (s, 1H); 9.0 (s, 1H)。

中間體 50

**3-(2'-氯-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自中間體 49 及 2-氯苯基硼酸獲得 (29%)。

LRMS:  $m/z$  357 (M+1)<sup>+</sup>。

中間體 51

**3-(3'-環丙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸甲酯**

根據對於中間體 1 所述之實驗程序，自中間體 50 及 2-(3-環丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環獲得 (56%)。

LRMS:  $m/z$  379 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.44 分鐘

製備實例

實例 1

**2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

在氮氣氛下，將 2-氯菸酸 (4.86 公克，30.89 毫莫耳) 及中間體 4 (10.06 公克，46.34 毫莫耳) 於乙酸 (160 毫升) 中之混合物在 130°C 下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且形成沈澱。將所形成之黃色固體過濾，用乙酸及乙醚洗滌且在真空烘箱中乾燥。產率=65%。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm: 3.9 (s, 3H); 7.0 (m, 1H);

7.21 (m, 3H); 7.41 (t, 1H); 7.71 (m, 3H); 8.15 (dd,  $J=6.05, 1.76$  Hz, 1H); 8.83 (dd,  $J=7.61, 1.76$  Hz, 1H)。

LRMS:  $m/z$  339 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.09 分鐘

實例 2

### 2-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自 2-氯菸酸及中間體 1 獲得 (43%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=6.9$  Hz, 2 H); 6.9 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H); 7.0 (m, 1 H); 7.2 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H); 7.3 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.4 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.5 (d,  $J=8.3$  Hz, 1 H); 7.7 (d,  $J=12.8$  Hz, 1 H); 8.3 (m, 1 H); 8.5 (m, 1 H); 8.7 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.8 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.39 分鐘

實例 3

### 2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 2 及 2-氯菸酸獲得 (37%)。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 7.0 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.4 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H); 7.7 (m, 5 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.8 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.8 (d,  $J=3.1$  Hz, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  393 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.63 分鐘

## 實例 4

## 2-(3'-乙氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 3 及 2-氯菸酸獲得 (18%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 7.0 (m, 2 H); 7.3 (m, 3 H); 7.7 (m, 2 H); 8.3 (m, 1 H); 8.5 (m, 1 H); 8.9 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 11.2 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  417 ( $\text{M}-1$ ) $^-$ 。

滯留時間：7.65 分鐘

## 實例 5

## 2-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 5 及 2-氯菸酸獲得 (14%)。

LRMS:  $m/z$  405 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

滯留時間：7.44 分鐘

## 實例 6

## 2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 6 及 2-氯菸酸獲得 (12%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 3 H); 7.0 (m, 4 H); 7.4 (t,  $J=8.0$  Hz, 1 H); 7.6 (dd,  $J=12.1, 7.4$  Hz, 1 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.7 (dd,  $J=13.7, 7.0$  Hz, 1 H); 11.0 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  357 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

滯留時間：7.35 分鐘

實例 7

**2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 7 及 2-氯菸酸獲得 (36%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.4 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=6.9$  Hz, 2 H); 7.0 (m, 4 H); 7.4 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.6 (dd,  $J=12.3, 7.2$  Hz, 1 H); 8.3 (dd,  $J=7.4, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=5.1, 2.0$  Hz, 1 H); 8.7 (dd,  $J=13.7, 7.0$  Hz, 1 H); 11.0 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  371 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.51 分鐘

實例 8

**2-(2',3'-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 8 及 2-氯菸酸獲得 (31%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 3.9 (s, 3 H); 7.1 (m, 4 H); 7.4 (m, 2 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.9, 1.8$  Hz, 1 H); 8.7 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.8 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  357 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.04 分鐘

實例 9

**2-(2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 9 及 2-氯菸酸獲得 (61%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.3 (s, 3 H); 6.8 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.2 (m, 4 H) 7.5 (m, 3 H); 8.4 (m, 2 H); 10.0 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  389 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.51 分鐘

實例 10

### 2-(3-氯-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 10 及 2-氯菸酸獲得 (44%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 6.9 (dd,  $J=7.8, 5.1$  Hz, 1 H); 7.3 (m, 2 H); 7.5 (m, 3 H); 7.7 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.4 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.8 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 10.6 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  409 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.74 分鐘

實例 11

### 2-(3-氯-3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 11 及 2-氯菸酸獲得 (48%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 1.5 (t,  $J=6.9.0$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=6.9$  Hz, 2 H); 6.9 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.5 (dd,  $J=8.6, 2.0$  Hz, 1 H); 7.7 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H); 8.4 (dd,  $J=7.8, 2.3$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.7 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H); 10.5 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  369 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.57 分鐘

實例 12

**2-(3-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 13 及 2-氯菸酸獲得 (41%)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 2.4 (s, 3 H); 6.8 (m,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.2 (m,  $J=1.6$  Hz, 1 H); 7.3 (m, 1 H); 7.5 (m, 4 H); 8.2 (d,  $J=9.4$  Hz, 1 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.4 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 10.0 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  389 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.62 分鐘

實例 13

**2-(3-氯-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 14 及 2-氯菸酸獲得 (36%)。

$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 3.9 (s, 3 H); 6.9 (m, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.4 (m, 1 H); 7.5 (dd,  $J=8.6, 2.3$  Hz, 1 H); 7.7 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H); 8.4 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.9, 2.1$  Hz, 1 H); 8.7 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H); 10.5 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  355 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.53 分鐘

實例 14

**2-(3'-(二氟甲氧基)-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 15 及 2-氯菸酸獲得 (10%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 7.0 (dd,  $J=7.6, 4.7$  Hz, 1 H); 7.2 (d,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.3 (t,  $J=74.1$  Hz, 1H); 7.6 (m, 5 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.7 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.9 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  375 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.43 分鐘

實例 15

### 2-(3'-環丁氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

將中間體 19 (0.28 公克, 0.63 毫莫耳) 溶解於 MeOH (10 毫升) 中, 且添加 2N NaOH (2 毫升)。在室溫下將混合物攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且經逆相管柱層析純化得到呈黃色固體之所需化合物。產率=12%。

LRMS:  $m/z$  379 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.68 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 1.8 (m, 2 H); 2.1 (m, 2 H); 2.5 (m, 2 H); 4.7 (m, 1 H); 6.8 (m, 2 H); 7.2 (m, 5 H); 8.4 (m,  $J=7.8$  Hz, 2 H); 8.6 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H)。

實例 16

### 2-(3-氟-3'-(2,2,2-三氟乙氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 15 中所述之實驗程序, 自中間體 18 獲得(57%)。

LRMS:  $m/z$  407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.36 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 4.5 (q,  $J=8.6$  Hz, 2 H); 6.8 (m, 2 H); 7.3 (m, 5 H); 8.3 (m, 2 H); 8.6 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H)。

實例 17

**2-(3'-環丁氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 15 中所述之實驗程序，自中間體 20 獲得(55%)。

LRMS:  $m/z$  397 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.87 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1.8 (m, 2 H); 2.1 (m, 2 H); 2.5 (m, 2 H); 4.9 (m, 1 H); 6.9 (t,  $J=6.4$  Hz, 2 H); 7.2 (s, 1 H); 7.4 (m, 2 H); 7.6 (d,  $J=9.4$  Hz, 2 H); 8.3 (d,  $J=4.3$  Hz, 2 H); 9.7 (s, 1 H)。

**實例 18****2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸**

在氮氣氛下，向中間體 21 (0.2 公克，0.61 毫莫耳)、3-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (0.19 公克，0.91 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.17 公克，1.21 毫莫耳) 於 11 毫升二噁烷/水 (10/1) 中之混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.25 公克，0.22 毫莫耳)。將混合物加熱至回流隔夜，隨後經矽藻土過濾且用乙酸乙酯洗滌。將有機相用水洗滌兩次，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且真空蒸發得到油狀物。將此粗產物經製備型 HPLC 純化得到 60 毫克呈白色固體之所需化合物。產率=24%。

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 6.9 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (m, 2H); 8.2 (m, 2H)。

LRMS:  $m/z$  409 ( $M-1$ )<sup>-</sup>。

滯留時間：7.27 分鐘

**實例 19****2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及 3-乙氧基

苯基硼酸獲得 (28%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 1.4 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=6.9$  Hz, 2 H); 6.9 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.0 (m, 1 H); 7.4 (m, 5 H); 8.2 (m, 2 H); 9.5 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  371 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.91 分鐘

實例 20

### 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 29 及 2-氯菸酸獲得 (31%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 3 H); 6.9 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.0 (m, 1 H); 7.4 (m, 3 H); 7.5 (m, 2 H); 8.2 (m, 2 H); 9.5 (s, 1 H); 13.6 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  357 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.79 分鐘

實例 21

### 3-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰

在 0°C 下，向中間體 22 (0.12 公克，0.33 毫莫耳) 於 THF (4 毫升) 中之溶液中添加 0.39 M LiOH 水溶液 (0.02 公克，0.39 毫莫耳)，且在室溫下將混合物攪拌 1 小時。將反應混合物經管柱層析用 MeOH/DCM (30%至 50%) 混合物溶離純化且得到呈白色固體之所需產物。產率=76%。

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.2 (t, 3H); 4.1 (q, 2H); 6.9 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.8 (d, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.6 (s, 1H); 11.2 (bs, 1H)。

LRMS:  $m/z$  353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：5.95 分鐘

實例 22

**3-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰**

根據實例 21 中所述之實驗程序，自中間體 23 獲得(80%)。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 3.8 (s, 3H); 6.9 (m, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.8 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H); 8.0 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H); 8.5 (s, 1H); 11.1 (bs, 1H)。

LRMS:  $m/z$  339 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：5.43 分鐘

實例 23

**3-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰**

根據實例 21 中所述之實驗程序，自中間體 24 獲得(70%)。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 3.8 (s, 3H); 6.9 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.7 (m, 3H); 7.8 (d, 1H); 8.0 (d, 1H); 8.6 (s, 1H); 11.4 (bs, 1H)。

LRMS:  $m/z$  405 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.26 分鐘

實例 24

**3-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰**

根據實例 21 中所述之實驗程序，自中間體 25 獲得(39%)。

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 7.3 (m, 1H); 7.7 (m, 7H); 8.0 (m, 1H); 8.6 (s, 1H); 10.9 (bs, 1H)。

LRMS:  $m/z$  393 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.53 分鐘

## 實例 25

## 2-(3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 12 及 2-氯菸酸獲得 (25%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.5 (t,  $J=7.0$  Hz, 3 H); 4.1 (q,  $J=7.0$  Hz, 2 H); 6.8 (m, 1 H); 6.9 (m, 1 H); 7.2 (m, 2 H); 7.3 (m, 1 H); 7.6 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H); 7.8 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 10.1 (s, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  335 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.97 分鐘

## 實例 26

## 2-(5-氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 27 及 2-氯菸酸獲得 (42%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta$  ppm 2.3 (s, 3 H); 7.0 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H); 7.2 (d,  $J=12.1$  Hz, 1 H); 7.4 (m,  $J=1.0$  Hz, 3 H); 7.6 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H); 8.3 (dd,  $J=7.4, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (m, 2 H); 10.7 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.63 分鐘

## 實例 27

## 2-(2',3-二氟-5'-異丙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 28 及 2-氯菸酸獲得 (57%)。

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 1.3 (d,  $J=6.2$  Hz, 6 H); 4.7 (m, 1 H); 7.0 (m, 3 H); 7.2 (m, 1 H); 7.5 (m, 2 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.5 (dd,  $J=4.7, 2.0$  Hz, 1 H); 8.7 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.9 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H)。

LRMS:  $m/z$  385 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.51 分鐘

實例 28

**2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 4 及中間體 32 獲得 (13%)。

LRMS:  $m/z$  353 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.00 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 2.2 (s, 3 H); 3.8 (s, 3 H); 6.8 (m,  $J=8.2, 2.3$  Hz, 1 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (m, 3 H); 8.1 (m, 2 H); 8.5 (t,  $J=8.6$  Hz, 1 H)。

實例 29

**2-(3,5-二氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)苯酚獲得 (46%)。

LRMS:  $m/z$  343 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：5.71 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 6.8 (dd,  $J=7.6, 4.9$  Hz, 2 H); 7.1 (m, 2 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 7.4 (d,  $J=9.4$  Hz, 2 H); 8.2 (m, 2 H); 10.2 (s, 1 H)。

實例 30

**5-溴-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 4 及 5-溴-2-氯菸酸獲得 (34%)。

LRMS: m/z 417-419 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.71 分鐘

**實例 31****5-溴-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 29 及 5-溴-2-氯菸酸獲得 (13%)。

LRMS: m/z 435-437 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.93 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 3.8 (s, 3 H); 7.0 (m, 1 H); 7.4 (m, 3 H) 7.6 (d, *J*=9.8 Hz, 2 H); 8.3 (d, *J*=2.7 Hz, 1 H); 8.4 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H); 9.6 (s, 1 H)。

**實例 32****5-溴-2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 2 及 5-溴-2-氯菸酸獲得 (27%)。

LRMS: m/z 471-473 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.04 分鐘

**實例 33****2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸**

在氮氣氛下，向實例 32 (0.1 公克，0.21 毫莫耳)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (204 毫克，0.96 毫莫耳)、甲基硼酸 (20 毫克，0.33 毫莫耳) 以及三環己基膦 (14 毫克，0.04 毫莫耳) 於甲苯/水 (2 毫升/0.1

毫升) 中之溶液中添加  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 毫克, 0.02 毫莫耳)。將混合物加熱至  $100^\circ\text{C}$  隔夜, 隨後冷卻至室溫。將反應混合物濃縮且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯及水中。將有機層用水及鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾且在真空下蒸發溶劑。將所獲得之殘餘物經逆相層析用水與  $\text{AcN}/\text{MeOH}$  (1/1) (0% 至 70%  $\text{AcN}/\text{MeOH}$  (1/1)) 之梯度溶離純化。得到呈黃色固體之所需產物。產率=28%。

LRMS:  $m/z$  407 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 7.80 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  ppm 2.2 (s, 3 H); 7.1 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H); 7.5 (m, 5 H); 8.1 (d,  $J=11.4$  Hz, 2 H); 8.6 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H)。

實例 34

**5-環丙基-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序, 自實例 30 及環丙基硼酸獲得 (10%)。

LRMS:  $m/z$  379 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 7.59 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ):  $\delta$  ppm 0.7 (m, 2 H); 1.0 (m, 2 H); 2.0 (m, 1 H); 3.8 (s, 3 H); 6.9 (m, 1 H); 7.3 (m, 3 H); 7.6 (m, 2 H); 8.0 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H); 8.3 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H); 8.7 (t,  $J=8.8$  Hz, 1 H); 10.7 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H)。

實例 35

**2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序, 自實例 31 及甲基硼酸獲

得 (10%)。

LRMS:  $m/z$  370 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.57 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.2 (s, 3 H); 3.8 (s, 3 H); 7.0 (dd,  $J=7.8, 1.7$  Hz, 1 H); 7.4 (m, 3 H); 7.5 (d,  $J=9.4$  Hz, 2 H); 8.1 (dd,  $J=20.2, 1.7$  Hz, 2 H); 9.3 (s, 1 H); 13.6 (s, 1 H)。

實例 36

2-(3'-乙氧基-5-氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 26 及 2-氯菸酸獲得 (67%)。

LRMS:  $m/z$  367

滯留時間：7.08 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.3 (t,  $J=6.8$  Hz, 3 H); 2.2 (s, 3 H); 4.0 (q,  $J=6.8$  Hz, 2 H); 6.9 (m, 4 H); 7.1 (d,  $J=12.1$  Hz, 1 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 8.3 (dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz, 1 H); 8.4 (m, 2 H); 10.6 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H)。

實例 37

2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 1 中所述之實驗程序，自中間體 30 及 2-氯菸酸獲得 (73%)。

LRMS:  $m/z$  353

滯留時間：6.75 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 2.2 (s, 3 H); 3.8 (s, 3 H); 6.9 (m, 4 H); 7.1 (d,  $J=12.1$  Hz, 1 H); 7.3 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H); 8.4 (m, 3 H); 10.6 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H)。

## 實例 38

## 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸

根據實例 33 中所述之實驗程序，自中間體 34 及甲基硼酸獲得 (6%)。

LRMS:  $m/z$  385 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.06 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.4 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 2.2 (s, 3 H) 4.1 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 7.0 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 7.4 (m, 5 H) 8.1 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 9.4 (s, 1 H)。

## 實例 39

## 5-環丙基-2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 33 中所述之實驗程序，自中間體 34 及環丙基硼酸獲得 (14%)。

LRMS:  $m/z$  411 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.33 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.4 (t, J=6.9 Hz, 3 H) 1.9 (m, 1 H) 4.1 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 7.0 (m, 1 H) 7.4 (m, 5 H) 7.9 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H)。

## 實例 40

## 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-乙基菸酸

在氮氣氛下，向實例 31 (200 毫克，0.46 毫莫耳) 及三丁基(乙烯基)錫烷 (209 毫克，0.66 毫莫耳) 於 DMF (8 毫升) 中之溶液中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (37 毫克，0.07 毫莫耳)。將混合物加熱至 100°C 隔夜，隨後冷卻至室溫。將反應混合物濃縮且將

殘餘物再溶解於乙酸乙酯及水中。將有機層用水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且在真空下蒸發溶劑。將所獲得之殘餘物經急驟層析用己烷/AcOEt (1/0 至 1/1) 溶離純化。將所獲得之固體再溶解於 EtOH (10 毫升) 中且添加 Pd/C (46 毫克, 0.04 毫莫耳) 且在氫氣氛下將反應混合物攪拌隔夜。將粗產物經矽藻土過濾且蒸發。將所獲得之殘餘物經逆相層析用水與 AcN/MeOH (1/1) (0% 至 70% AcN/MeOH (1/1)) 之梯度溶離純化。得到呈黃色固體之所需產物。產率=23%。

LRMS:  $m/z$  385 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.01 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.2 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H) 3.8 (m, 3 H) 7.0 (m,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (d,  $J=9.4$  Hz, 2 H) 8.1 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

實例 41

**5-溴-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據中間體 34 中所述之實驗程序，自中間體 7 及 5-溴-2-氟菸酸獲得 (70%)。

LRMS:  $m/z$  447, 449 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.91 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.4 (t,  $J=6.9$  Hz, 3 H) 4.1 (d,  $J=6.9$  Hz, 2 H) 7.0 (m, 3 H) 7.4 (t,  $J=7.6$  Hz, 1 H) 7.5 (dd,  $J=11.9, 7.6$  Hz, 1 H) 8.4 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H) 8.6 (m, 2 H) 10.9 (s, 1 H)。

實例 42

**5-環丙基-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序，自實例 41 及環丙基硼酸獲得 (26%)。

LRMS:  $m/z$  411 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.71 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.7 (m, 2 H) 1.0 (m, 2 H) 1.4 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.0 (m, 1 H) 4.1 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 6.9 (m, 1 H) 7.1 (m, J=10.5 Hz, 2 H) 7.4 (t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.5 (dd, J=12.1, 7.4 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.7 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 1 H) 10.9 (s, 1 H)。

實例 43

**2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序，自中間體 35 及甲基硼酸獲得 (20%)。

LRMS:  $m/z$  367 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.35 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.2 (2s, 6 H) 3.8 (s, 3 H) 6.9 (m, 3 H) 7.1 (d, J=12.5 Hz, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 8.1 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 8.5 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 10.9 (s, 1 H)。

實例 44

**5-環丙基-2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序，自中間體 35 及環丙基硼酸獲得 (6%)。

LRMS:  $m/z$  393 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.62 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0.7 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 2.2 (s, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 6.9 (m, 3 H) 7.1 (d,  $J=12.5$  Hz, 1 H) 7.4 (t,  $J=7.8$  Hz, 1 H) 7.9 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 8.3 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 8.5 (d,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 10.6 (s, 1 H)。

#### 實例 45

#### 2-(2',3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及(2-氟-3-甲氧基苯基) 硼酸獲得 (73%)。

LRMS:  $m/z$  375 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.50 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 3.9 (s, 3 H) 6.9 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H) 7.2 (m, 3 H) 7.4 (d,  $J=8.2$  Hz, 2 H) 8.2 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

#### 實例 46

#### 2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及 2-氯苯基硼酸獲得 (73%)。

LRMS:  $m/z$  361 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.75 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 6.9 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H) 7.3 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.5 (m, 4 H) 8.3 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

#### 實例 47

#### 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及中間體

37 獲得 (53%)。

LRMS:  $m/z$  383 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.06 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.7 (m, 2 H) 0.8 (m, 2 H) 4.0 (m, 1 H) 6.9 (dd,  $J=7.4, 4.7$  Hz, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (d,  $J=9.4$  Hz, 2 H) 8.2 (m, 2 H) 9.5 (s, 1 H) 13.6 (s, 1 H)。

實例 48

**2-(3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 1 中所述之實驗程序，自 2-氟菸酸及中間體 38 獲得 (33%)。

LRMS:  $m/z$  341 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.02 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.1 (s, 3 H) 6.9 (dd,  $J=7.8, 4.7$  Hz, 1 H) 7.1 (dd,  $J=10.5, 2.0$  Hz, 1 H) 7.4 (m, 5 H) 8.2 (m, 2 H) 9.5 (s, 1 H)。

實例 49

**5-環丙基-2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 33 中所述之實驗程序，自中間體 39 及環丙基硼酸獲得 (7%)。

LRMS:  $m/z$  397 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.77 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.7 (d,  $J=5.2$  Hz, 2 H) 1.0 (d,  $J=8.3$  Hz, 2 H) 2.0 (m, 1 H) 3.8 (s, 3 H) 7.0 (d,  $J=7.2$  Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.4 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H) 7.5 (dd,  $J=12.1, 7.4$  Hz, 1

H) 8.0 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 8.7 (dd,  $J=13.7, 7.0$  Hz, 1 H) 10.8 (s, 1 H) 13.9 (s, 1 H)。

#### 實例 50

#### 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 42 及中間體 37 獲得 (30%)。

LRMS:  $m/z$  423 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.44 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.8 (m, 8 H) 1.9 (m, 1 H) 4.0 (m, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.4 (m, 5 H) 7.9 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 8.1 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H) 13.6 (s, 1 H)。

#### 實例 51

#### 5-氯-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據中間體 34 中所述之實驗程序，自中間體 29 及 2,5-二氯菸酸獲得 (19%)。

LRMS:  $m/z$  391 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.28 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.8 (s, 3 H) 7.0 (dd,  $J=7.8, 1.6$  Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (2s, 2 H) 8.2 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H) 8.3 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)。

#### 實例 52

#### 5-環丙基-2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 42 及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (48%)。

LRMS:  $m/z$  451 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.48 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0.6 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.4 (m, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 7.8 (s, 1 H) 7.8 (dd,  $J=7.4, 1.2$  Hz, 1 H) 7.9 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H) 8.1 (d,  $J=2.7$  Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H) 13.6 (s, 1 H)。

實例 53

**2-(2,3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據中間體 34 中所述之實驗程序，自中間體 43 及 2-氯菸酸獲得 (6%)。

LRMS:  $m/z$  375 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.79 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 3.8 (s, 3 H) 6.7 (m, 1 H) 7.1 (m, 3 H) 7.4 (m, 2 H) 8.0 (s, 1 H) 8.2 (m, 1 H) 11.8 (s, 1 H)。

實例 54

**2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 42 及 2-氯苯基硼酸獲得 (38%)。

LRMS:  $m/z$  401 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.27 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0.7 (m, 2 H) 0.9 (m, 2 H) 1.9 (m, 1 H) 7.3 (2s, 2 H) 7.5 (m, 3 H) 7.6 (dd,  $J=5.8, 3.6$  Hz, 1 H) 7.9 (d,  $J=2.6$  Hz, 1 H) 8.1 (d,  $J=2.6$  Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H) 13.6 (s, 1 H)。

實例 55

**2-(3,5-二氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 45 及 3-甲氧基苯基硼酸獲得 (68%)。

LRMS:  $m/z$  371 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.76 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.1 (d, J=2.0 Hz, 3 H) 3.8 (s, 3 H) 6.8 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1 H) 7.0 (m, 4 H) 7.4 (t, J=8.2 Hz, 1 H) 8.2 (m, 2 H) 9.7 (s, 1 H)。

**實例 56****2-(3,5-二氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 45 及 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸獲得 (63%)。

LRMS:  $m/z$  425 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.31 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.1 (d, J=2.0 Hz, 3 H) 6.9 (dd, J=7.8, 5.1 Hz, 1 H) 7.1 (dd, J=10.3, 1.8 Hz, 1 H) 7.5 (m, 3 H) 7.6 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 8.2 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

**實例 57****2-(2'-氯-3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸**

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 45 及 2-氯苯基硼酸獲得 (63%)。

LRMS:  $m/z$  375 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.99 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.0 (s, 3 H) 6.9 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (dd, J=5.9, 3.1

Hz, 1 H) 8.3 (m, 2 H) 9.6 (s, 1 H)。

#### 實例 58

#### 5-氯-2-(3,5-二氯聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 46 及苯基硼酸獲得 (23%)。

LRMS:  $m/z$  361 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.37 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.4 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.5 (m, 4 H) 7.8 (d, J=7.4 Hz, 2 H) 8.2 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)。

#### 實例 59

#### 5-氯-2-(2'-氯-3,5-二氯聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 46 及 2-氯苯基硼酸獲得 (15%)。

LRMS:  $m/z$  395 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.48 分鐘

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.3 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.5 (m, 3 H) 7.6 (m, 1 H) 8.2 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 9.6 (s, 1 H) 14.0 (s, 1 H)。

#### 實例 60

#### 2-(2,3,5,6-四氯-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據中間體 34 中所述之實驗程序，自中間體 47 及 2-氯菸酸獲得 (3%)。

LRMS:  $m/z$  393 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.97 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 3.8 (s, 3 H) 6.9 (dd,  $J=7.6, 4.9$  Hz, 1 H) 7.1 (m, 3 H) 7.5 (t,  $J=8.2$  Hz, 1 H) 8.3 (m, 2 H) 10.2 (s, 1 H)。

#### 實例 61

#### 2-(3,5-二氟-2'-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸

根據實例 18 中所述之實驗程序，自中間體 21 及鄰甲苯基硼酸獲得 (63%)。

LRMS:  $m/z$  341 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.91 分鐘

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 2.3 (s, 3 H) 6.9 (dd,  $J=7.6, 4.9$  Hz, 1 H) 7.2 (d,  $J=8.6$  Hz, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 8.2 (dd,  $J=7.6, 1.9$  Hz, 1 H) 8.3 (dd,  $J=4.7, 1.9$  Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)。

#### 實例 62

#### 3-(3'-環丙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸

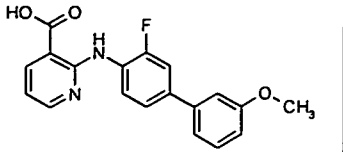
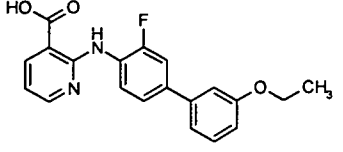
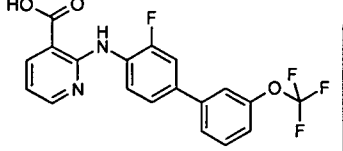
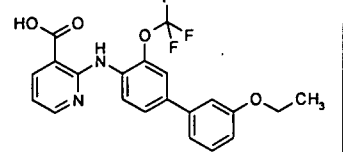
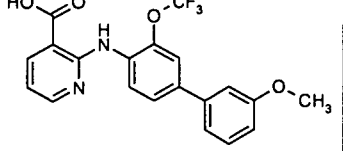
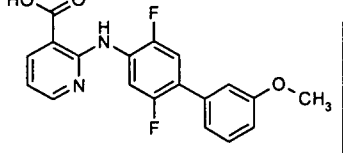
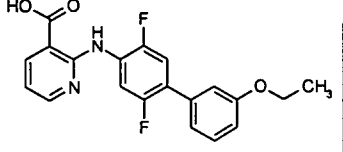
在 0°C 下，向中間體 51 (0.13 公克，0.34 毫莫耳) 於 THF (5 毫升) 中之溶液中添加 0.39 M LiOH 水溶液 (0.02 公克，0.41 毫莫耳)，且在室溫下將混合物攪拌隔夜。蒸發 THF 且將殘餘物用水稀釋。藉由添加 5 N HCl 溶液將 pH 值調節至 4-5，且將所形成之固體過濾且用 DCM 洗滌。得到呈黃色固體之所需產物。產率=62%。

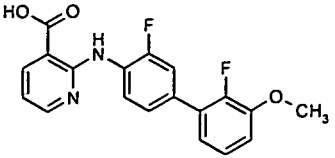
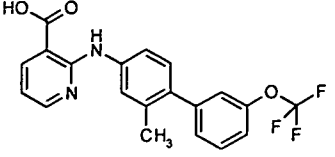
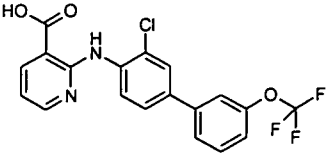
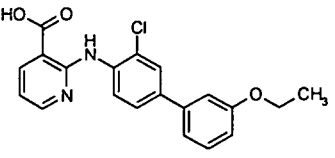
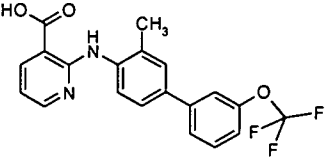
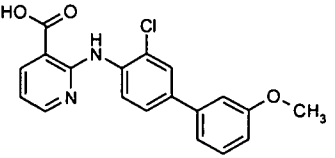
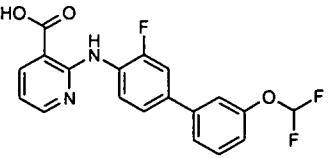
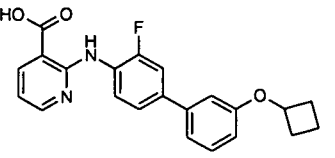
LRMS:  $m/z$  365 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

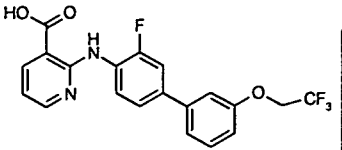
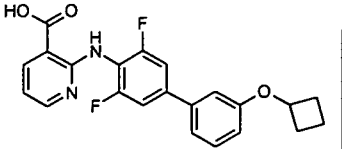
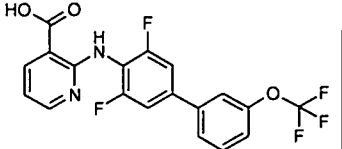
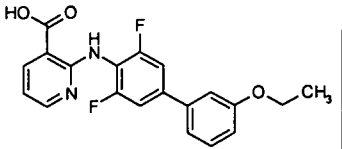
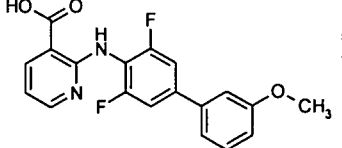
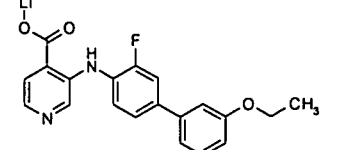
滯留時間：6.42 分鐘

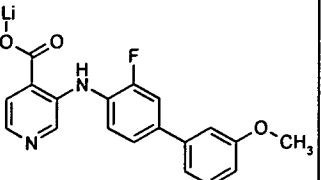
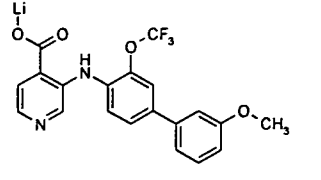
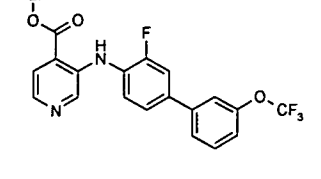
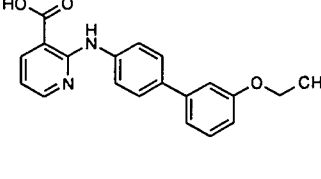
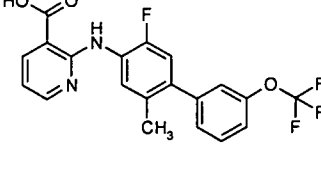
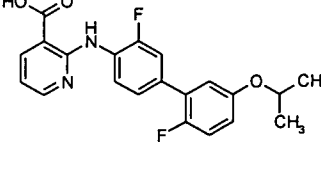
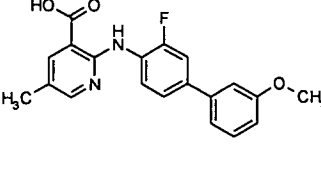
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  ppm 0.7 (s, 2 H) 0.8 (m, 2 H) 4.0 (m, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 4 H) 8.1 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H)。

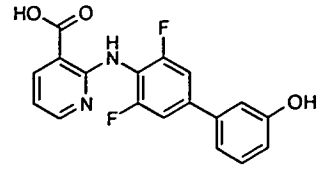
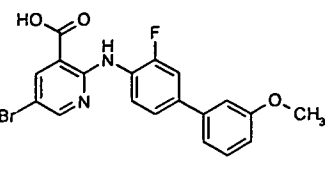
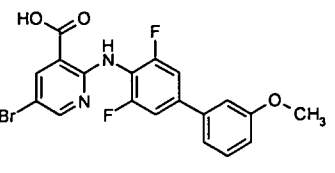
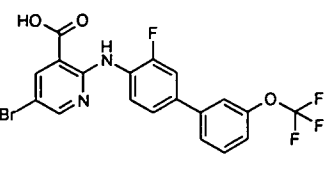
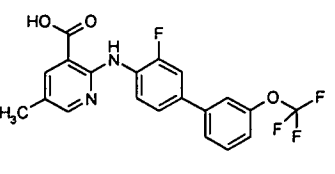
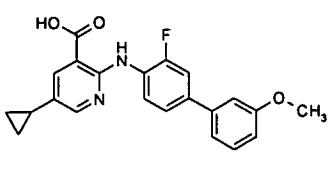
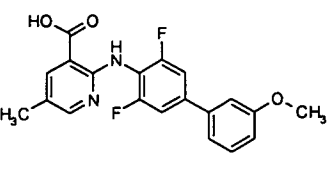
表 1

實例	結構
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

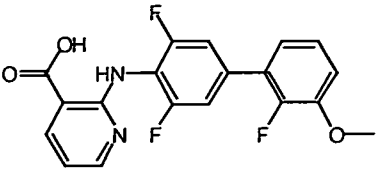
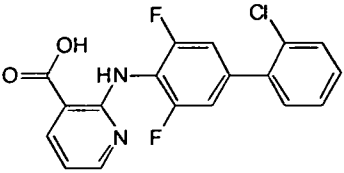
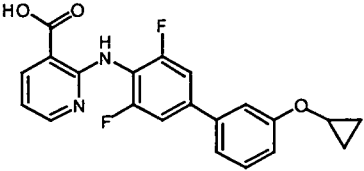
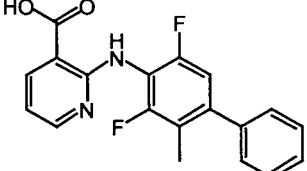
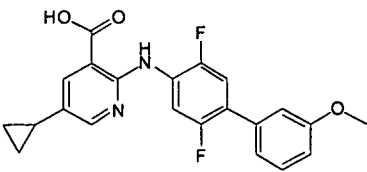
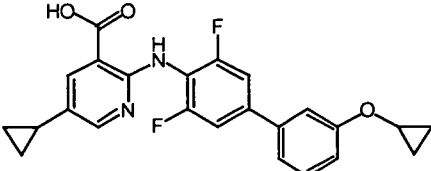
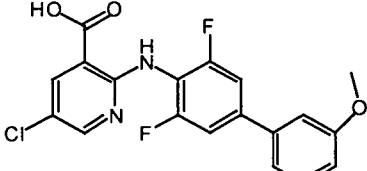
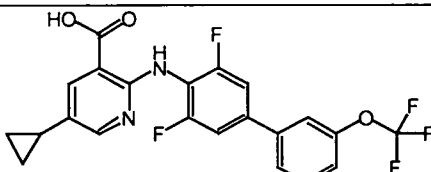
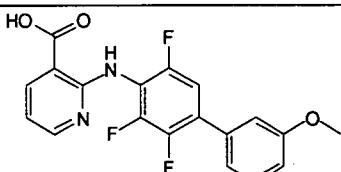
實例	結構
8	 <chem>COc1ccc(F)c1-c2ccc(F)c2Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
9	 <chem>COc1ccc(C)cc1-c2ccc(OC(F)(F)F)cc2Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
10	 <chem>OC(F)(F)Fc1ccc(cc1-c2ccc(Cl)cc2)Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
11	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1-c2ccc(Cl)cc2)Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
12	 <chem>OC(F)(F)Fc1ccc(cc1-c2ccc(C)cc2)Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
13	 <chem>COc1ccc(cc1-c2ccc(Cl)cc2)Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
14	 <chem>OC(F)Fc1ccc(cc1-c2ccc(F)cc2)Nc3ccn(C(=O)O)c3</chem>
15	 <chem>C1CC1Oc2ccc(cc2-c3ccc(F)cc3)Nc4ccn(C(=O)O)c4</chem>

實例	結構
16	 <chem>COc1ccc(cc1-c2ccc(F)cc2Nc3ccncc3C(=O)O)F</chem>
17	 <chem>C1CC1Oc2ccc(cc2-c3cc(F)c(Nc4ccncc4C(=O)O)c(F)c3)F</chem>
18	 <chem>COc1ccc(cc1-c2cc(F)c(Nc3ccncc3C(=O)O)c(F)c2)C(F)(F)F</chem>
19	 <chem>CCOc1ccc(cc1-c2cc(F)c(Nc3ccncc3C(=O)O)c(F)c2)F</chem>
20	 <chem>COC1=CC=C(C=C1-c2cc(F)c(Nc3ccncc3C(=O)O)c(F)c2)F</chem>
21	 <chem>COc1ccc(cc1-c2ccc(F)cc2Nc3ccncc3C(=O)[O-])[Li+]</chem>

實例	結構
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

實例	結構
29	 <chem>O=C(O)c1ccn(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(O)ccc3</chem>
30	 <chem>O=C(O)c1cc(Br)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC)ccc3</chem>
31	 <chem>O=C(O)c1cc(Br)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC)ccc3</chem>
32	 <chem>O=C(O)c1cc(Br)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC(F)(F)F)ccc3</chem>
33	 <chem>O=C(O)c1cc(C)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC(F)(F)F)ccc3</chem>
34	 <chem>O=C(O)c1cc(C1CC1)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC)ccc3</chem>
35	 <chem>O=C(O)c1cc(C)nc(c1)Nc2cc(F)c(cc2F)c3cc(OC)ccc3</chem>

實例	結構
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

實例	結構
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	

實例	結構
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

## 藥理學活性

### 人類 DHODH 活性抑制檢定

使用色原還原檢定用 2,6-二氯酚-靛酚 (2,6-dichlorophenol-indophenol, DCIP) 研究 DHODH 活性及其抑制。受質氧化(二氫乳清酸, L-DHO) 以及輔受質還原(輔酶 Q, CoQ) 與色原還原相關, 因此酶活性使得 600 奈米下之色原吸光度降低。

將酶萃取物 (8 微升, 約 1.5 微克人類蛋白) 在 96 孔板中培育。檢定混合物 (200 微升) 含有於檢定緩衝液 (100 毫莫耳濃度 HEPES (pH 8.0)、150 毫莫耳濃度 NaCl、10% Glycerol、0.05% Triton X-100) 中之 200 微莫耳濃度 CoQD、100 微莫耳濃度 L-DHO、120 微莫耳濃度 DCIP 以及 2 微升測試化合物。將化合物溶解於 DMSO 中, 儲備濃度為 1 毫莫耳濃度, 且在 10 微莫耳濃度至 1 皮莫耳濃度變化之不同濃度下進行測試以計算 IC<sub>50</sub> (抑制 50% 所需之抑制劑濃度)。

藉由添加酶起始反應, 隨後在室溫下培育 10 分鐘, 之後藉由使用標準儀器 (Spectramax) 計數 600 奈米下吸光度之降低來量測 DCIP 還原。

所有反應進行雙份, 且使用 ABase 軟體繪製表明各化合物之 IC<sub>50</sub> 值的曲線圖。

表 2 展示一些本發明之化合物在人類 DHODH 抑制檢定中之活性, 展示所述化合物為有效的 DHODH 抑制劑。

表 2

實例	hDHODH IC <sub>50</sub> (奈莫耳濃度)

2	200
6	88
13	150
17	90
19	19
20	15
21	19
23	14
24	200
33	110
34	33
35	12
37	99
40	12
42	23
45	53
47	17
48	5
50	6
52	4
54	5
56	6
57	4
58	8
60	3
61	11

### 功能檢定：抑制淋巴細胞增殖

使用 Ficoll 密度離心製備健康志願者之周邊血液單核細胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC)。將細胞接種於 96 孔平底板中之補充有 5% 胎牛血清、2 毫莫耳濃度 L-麩胺醯胺以及青黴素/鏈黴素之 RPMI 1640 中，每孔  $1 \times 10^5$  個細胞。隨後，用 1 微克/毫升植物血球凝集素 (PHA, Sigma) 激活 PBMC，且用不同濃度之測試化合物之連續稀釋液培育 3 天。此後，將細胞用每孔 0.5  $\mu$  Ci 氘化胸腺嘧啶脈衝且培育隔夜。

接著，將培養物收集在濾紙上且用 B 計數器計數。由劑量反應曲線計算各化合物之  $IC_{50}$  值。

已使用所述檢定測試之本發明化合物之  $IC_{50}$  小於 10 微莫耳濃度。本發明之較佳化合物之  $IC_{50}$  小於 4 微莫耳濃度，較佳小於 2 微莫耳濃度，最佳小於 1 微莫耳濃度。

如這些結果所示，本發明之化合物有效抑制 DHODH，從而抑制具有高轉換率之細胞、尤其淋巴細胞之增殖。

本發明之胺基（異）菸酸適用於治療或預防已知易由二氫乳清酸脫氫酶抑制劑所進行之治療改善的疾病。所述疾病包含（但不限於）類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。

因此，本發明之胺基（異）菸酸衍生物及包括所述化合物及/或其鹽之醫藥組合物可用於治療人體或動物體病症之方法中，所述方法包括向需要所述治療之受檢者投與有效量之本發明之胺基（異）菸酸衍生物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之胺基（異）菸酸衍生物亦可與其他活性化合物組合治療已知易由二氫乳清酸脫氫酶抑制劑所進行之治療改善之疾病。

本發明之組合可視情況包括一或多種已知適用於治療自體免疫疾病、免疫及發炎性疾病、破壞性骨病、惡性贅生性疾病、血管生成相關病症、病毒性疾病以及感染性疾病之其他活性物質，諸如（a）抗 TNF- $\alpha$  單株抗體，諸如英利昔單抗（Infliximab）、塞妥珠單抗（Certolizumab pegol）、戈利木單抗（Golimumab）、阿達木單抗（Adalimumab）以及來自 Applied

Molecular Evolution 之 AME-527 ; (b) 抗代謝物化合物，諸如咪唑立賓 (Mizoribine)、環磷醯胺 (Cyclophosphamide) 以及硫唑嘌呤 (Azathioprine) ; (c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及來自 Isotechnika 之 ISA-247 ; (d) 環加氧酶抑制劑，諸如醋氯芬酸 (Aceclofenac)、雙氯芬酸 (Diclofenac)、塞來昔布 (Celecoxib)、羅非昔布 (Rofecoxib)、依託昔布 (Etoricoxib)、伐地昔布 (Valdecoxib)、魯米昔布 (Lumiracoxib)、西米昔布 (Cimicoxib) 以及來自 Laboratorios Almirall, S.A 之 LAS-34475 ; (e) TNF- $\alpha$  拮抗劑，諸如依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept) ; (f) NF- $\kappa$ B (NFKB) 激活抑制劑，諸如柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine) 及艾拉莫德 (Iguratimod) ; (g) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素 (Anakinra) 及來自 Amgen 之 AMG-719 ; (h) 二氫葉酸還原酶 (Dihydrofolate Reductase, DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基喋呤 (Aminopterin) 以及來自 Chelsea 之 CH-1504 ; (i) 肌苷 5'-單磷酸脫氫酶 (Inosine 5'-Monophosphate Dehydrogenase, IMPDH) 抑制劑，諸如咪唑立賓、病毒唑 (Ribavirin)、噻唑呋啉 (Tiazofurin)、阿米替韋 (Amitivir)、黴酚酸酯 (Mycophenolate mofetil)、利巴米定 (Ribamidine) 以及美泊地布 (Merimepodib) ; (j) 糖皮質激素，諸如潑尼龍 (Prednisolone)、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、地塞米松 (Dexamethasone)、皮質醇 (Cortisol)、氫化可的松 (Hydrocortisone)、曲安奈德 (Triamcinolone acetonide)、醋酸

氟輕鬆 (Fluocinolone acetonide)、氟輕鬆 (Fluocinonide)、特戊酸氯可托龍 (Clocortolone pivalate)、醋丙氫可的松 (Hydrocortisone aceponate)、磺庚甲潑尼龍 (Methylprednisolone suleptanate)、丁酸丙酸倍他米松 (Betamethasone butyrate propionate)、 $\delta$  可的松 (Deltacortisone)、 $\delta$  去氫可的松 (Deltadehydrocortisone)、潑尼松 (Prednisone)、地塞米松磷酸鈉 (Dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍 (Triamcinolone)、戊酸倍他米松 (Betamethasone valerate)、倍他米松 (Betamethasone)、氫化可的松丁二酸鈉 (Hydrocortisone sodium succinate)、潑尼龍磷酸鈉 (Prednisolone sodium phosphate)、氫化可的松 (Hydrocortisone probutate) 以及二氟潑尼酯 (Difluprednate); (k) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗 (Rituximab)、奧吐穆單抗 (Ofatumumab)、奧利珠單抗 (Ocrelizumab) 以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015; (l) B-靶細胞治療劑，諸如 BLYSS、BAFF、TACI-Ig 以及 APRIL; (m) p38 抑制劑，諸如 AMG-548 (來自 Amgen)、ARRY-797 (來自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多瑪皮莫 (Doramapimod)、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (全部來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (全部來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (全部來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (全部來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (全部來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe

Seiyaku) 以及 VX-745 及 VX-702 (全部來自 Vertex) 以及西班牙專利申請案第 P200600396 號及第 P200602174 號中所主張或所述之化合物；(n) Jak3 抑制劑，諸如來自 Pfizer 之 CP690550；(o) Syk 抑制劑，諸如 R-112、R-406 以及 R-788，全部來自 Rigel；(p) MEK 抑制劑，諸如 ARRY-142886、ARRY-438162 (全部來自 Array Biopharma)、AZD-6244 (來自 AstraZeneca)、PD-098059、PD-0325901 (全部來自 Pfizer)；(q) P2X7 受體拮抗劑，諸如來自 AstraZeneca 之 AZD-9056；(r) S1P1 激動劑，諸如非格利莫 (Fingolimod)、來自 Sankyo 之 CS-0777 以及來自 Actelion 之 R-3477；(s) 抗 CD49 單株抗體，諸如那他珠單抗 (Natalizumab)；(t) 整合素抑制劑，諸如西侖吉肽 (Cilengitide)、非特司特 (Firategrast)、伐特司特鹽酸鹽 (Valategrast hydrochloride)、SB-273005、SB-683698 (全部來自 Glaxo)、來自 Sanofi-Aventis 之 HMR-1031、來自 Roche 之 R-1295、來自 BMS 之 BMS-587101 以及來自 UCB Celltech 之 CDP-323；(u) 抗 CD88 單株抗體，諸如依利珠單抗 (Eculizumab) 以及培利珠單抗 (Pexelizumab)；(v) IL-6 受體拮抗劑，諸如來自 InKine 之 CBP-1011 及來自 Amgen 之 C-326；(w) 抗 IL-6 單株抗體，諸如艾斯利單抗 (Elsilimomab)、來自 Centocor 之 CNTO-328 以及來自 Vaccinex 之 VX-30；(x) 抗 CD152 單株抗體，諸如伊皮利單抗 (Ipilimumab) 及替西利單抗 (Ticilimumab)；(y) 包括與部分人類免疫球蛋白 G1 聯結之人類細胞毒素 T 淋巴細胞相關抗原 4 (CTLA-4) 之胞外域的融合蛋白，諸如阿巴他昔 (Abatacept)；(z) 適用於治療骨病之藥劑，諸如雙膦酸鹽，諸如替魯膦酸二鈉 (Tiludronate

disodium)、氯屈膦酸二鈉 (Clodronate disodium)、帕米膦酸二鈉 (Disodium pamidronate)、依替膦酸二鈉 (Etidronate disodium)、西地風 (Xydiphone) (鉀鹽、鈉鹽)、阿侖膦酸鈉 (Alendronate sodium)、奈立膦酸鹽 (Neridronate)、二甲基-APD、奧帕膦酸鈉鹽 (Olpadronic acid sodium salt)、米諾膦酸 (Minodronic acid)、阿樸嗎啡 (Apomine)、伊班膦酸鈉水合物 (Ibandronate sodium hydrate) 以及利塞膦酸鈉 (Risedronate sodium); (aa) VEGF Try 激酶抑制劑, 諸如哌加他尼八鈉 (Pegaptanib octasodium)、丁二酸凡塔藍尼 (Vatalanib succinate)、索拉非尼 (Sorafenib)、範得它尼 (Vandetanib)、蘋果酸舒尼替尼 (Sunitinib malate)、西地尼布 (Cediranib)、鹽酸帕佐帕尼 (Pazopanib hydrochloride) 以及來自 AEterna Zentaris 之 AE-941; (bb) 對自體免疫疾病有效之其他化合物, 諸如金鹽 (Gold salt)、羥氯喹啉 (hydroxychloroquine)、青黴胺 (Penicilamine)、K-832、SMP114 以及 AD452; (cc) 嘌吟-核苷磷酸化酶抑制劑, 諸如福羅德辛鹽酸鹽 (Forodesine hydrochloride)、來自 Albert Einstein College of Medicine 之 R-3421、來自 Pfizer 之 CI-972 以及 CI-1000; (dd) 抗 RANKL 單株抗體, 諸如狄諾單抗 (Denosumab); (ee) 抗 CD25 單株抗體, 諸如伊諾莫單抗 (Inolimomab)、達昔單抗 (Dacliximab)、巴利昔單抗 (Basiliximab) 以及來自 US National Cancer Institute 之 LMB-2; (ff) 組蛋白脫乙酰基酶 (Histone Deacetylase, HDAC) 抑制劑, 諸如雙丙戊酸鈉 (Divalproex sodium)、乙酰地那林 (Acetyldinaline)、酯肽 (Depsipeptide)、丁酸鈉、苯基丁酸鈉、沃利斯他 (Vorinostat)、

來自 Mitsui 之 MS-27-275、丙戊酸 (Valproic acid)、吡羅麥德 (Pyroxamide)、三丁酸甘油酯 (Tributylin)、來自 TopoTarget 之 PX-105684、來自 MethylGene 之 MG-0103、來自 TopoTarget 之 G2M-777 以及來自 Celera 之 CG-781；以及 (gg) 抗集落刺激因子 (GM-CSF) 單株抗體，諸如來自 KaloBios 之 KB-002。

當本發明之胺基(異)菸酸衍生物用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病時，將其與已知適用於治療諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病之所述疾病的其他活性化合物組合使用可能為有利的。

欲與本發明之胺基(異)菸酸衍生物組合治療或預防類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬或肉狀瘤病之尤其較佳的活性劑為 (a) 抗 TNF- $\alpha$  單株抗體，諸如英利昔單抗、塞妥珠單抗、戈利木單抗、阿達木單抗以及來自 Applied Molecular Evolution 之 AME-527；(b) TNF- $\alpha$  拮抗劑，諸如依那西普、來那西普、奧那西普以及培那西普；(c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢素 A、他克莫司以及來自 Isotechnika 之 ISA-247；(d) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素及來自 Amgen 之 AMG-719；(e) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗、奧吐穆單抗、奧利珠單抗以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015；(f) p38 抑制劑，諸如 AMG-548(來自 Amgen)、ARRY-797(來自 Array Biopharma)、

乙二磺酸氯美噻唑、多瑪皮莫、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (全部來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (全部來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (全部來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (全部來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (全部來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745 及 VX-702 (全部來自 Vertex) 以及西班牙專利申請案第 P200600396 號及第 P200602174 號中所主張或所述之化合物;(g)NF- $\kappa$ B(NFKB) 激活抑制劑，諸如柳氮磺吡啶及艾拉莫德；以及 (h) 二氫葉酸還原酶 (DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤、胺基喋呤以及來自 Chelsea 之 CH-1504。

本發明之組合可用於治療易由二氫乳清酸脫氫酶之抑制改善之病症。因此，本申請案涵蓋治療所述病症之方法以及本發明之組合在製造用於治療所述病症之藥劑中的用途。

所述病症之較佳實例為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病，更佳為類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎以及牛皮癬且最佳為類風濕性關節炎。

本發明之組合中的活性化合物視待治療之病症之性質而定可由任何合適途徑投與，例如經口投與（以糖漿、錠劑、膠囊、口含劑、控釋製劑、速溶製劑等形式）；局部投與（以乳膏、軟膏、洗劑、鼻用噴霧或氣霧劑等形式）；注射（皮下、真皮內、肌肉內、靜脈內等）或吸入（以乾粉、溶液、分散液

等形式)。

組合中之活性化合物(亦即,本發明之二氫乳清酸脫氫酶之抑制劑)及其他可選活性化合物可於同一醫藥組合物中一起投與或於意欲分開、同時、相伴或相繼投與之不同組合物中經相同或不同途徑投與。

本發明之一種執行形式是由多部件套組組成,所述套組包括本發明之二氫乳清酸脫氫酶抑制劑以及說明與適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病之另一種活性化合物同時、並行、分開或相繼使用之說明書。

本發明之另一種執行形式是由包括式(I)之二氫乳清酸脫氫酶抑制劑以及適用於治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病之另一種活性化合物的封裝組成。

醫藥調配物可方便地以單位劑型提供且可由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。

適於經口投與之本發明之調配物可以如下形式提供:離散單元,諸如膠囊、扁囊劑或錠劑,其各自含有預定量之活性成份;散劑或顆粒劑;於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液;或水包油型液體乳液或油包水型液體乳液。活性成份亦可以大丸劑、糖劑或糊劑形式提供。

糖漿調配物通常將由化合物或鹽於液體載劑(例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水)中之懸浮液或溶液以及調味劑或著色劑組成。

當組合物呈錠劑形式時，可使用製備固體調配物通常所用之任何醫藥載劑。所述載劑之實例包含硬脂酸鎂、滑石、明膠、阿拉伯膠 (acacia)、硬脂酸、澱粉、乳糖以及蔗糖。

可藉由視情況與一或多種配合劑壓縮或模製來製造錠劑。可藉由在合適機器中將視情況與黏合劑、潤滑劑 (lubricant)、惰性稀釋劑、潤滑劑 (lubricating agent)、表面活性劑或分散劑混合之自由流動形式 (諸如散劑或顆粒劑) 之活性成份壓縮來製備壓縮錠劑。可藉由在合適機器中使經惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物模製來製造模製錠劑。可視情況將錠劑包衣或刻痕且錠劑可經調配以提供其中之活性成份之緩釋或控釋。

當組合物呈膠囊形式時，任何常規封裝均為合適的，例如於硬質明膠膠囊中使用上述載劑。當組合物呈軟質明膠膠囊形式時，可考慮通常用於製備分散液或懸浮液之任何醫藥載劑，例如水性樹膠、纖維素、矽酸鹽或油類，且可將其併入軟質明膠膠囊中。

用於藉由吸入局部傳送至肺之乾粉組合物可 (例如) 於用於吸入器或吹入器中之明膠膠囊及藥筒或層壓鋁箔發泡包裝中提供。調配物通常含有本發明之化合物與諸如乳糖或澱粉之合適粉末基質 (載劑物質) 之用於吸入的粉末混合物。較佳使用乳糖。各膠囊或藥筒通常可含有 2 微克與 150 微克之間之各治療活性成份。或者，可提供無賦形劑之活性成份。

用於吸入之調配物之封裝可藉由使用諸如 Novolizer SD2FL 之合適吸入器裝置進行，此描述於以下專利申請案中：WO 97/000703、WO 03/000325 以及 WO 03/061742。

經鼻傳送之典型組合物包含以上所提及之用於吸入之組合物且更包含呈於諸如水之惰性媒劑中之溶液或懸浮液形式的可經鼻用泵投與之非加壓組合物，所述惰性媒劑視情況與諸如緩衝液、抗微生物劑、張力調節劑以及黏度調節劑之習知賦形劑組合。

典型皮膚用及經皮調配物包括例如乳膏、軟膏、洗劑或糊劑之習知水性或非水性媒劑或呈藥用硬膏劑、貼片或膜形式。

組合物較佳為單位劑型，例如錠劑、膠囊或計量氣霧劑劑量，如此患者可投與單劑量。

實現治療效應所需之各活性劑之量當然將隨特定活性劑、投藥途徑、所治療之受檢者以及所治療之特定病症或疾病而變化。

有效劑量通常在每天 2-2000 毫克活性成份範圍內。每日劑量可以每天一或多次治療、較佳 1 至 4 次治療投與。較佳地，1 天投與 1 次或 2 次活性成份。

當使用活性劑之組合時，預期所有活性劑應同時或以極靠近之時間投與。或者，一或兩種活性劑可在上午服用且其他活性劑在當日稍後服用。或在另一方案中，一或兩種活性劑可每日服用兩次，且其他活性劑每日服用一次，可與進行每天兩次之給藥中的一次同時服用或分開服用。較佳至少兩種且更佳所有活性劑應同時一起服用。較佳至少兩種且更佳所有活性劑應以混合物形式投與。

引用以下製劑形式作為調配物實例：

組合物實例 1

根據以下配方製備 50,000 顆膠囊，各自含有 100 毫克

2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸(活性成份):

活性成份	5 公斤
乳糖單水合物	10 公斤
膠狀二氧化矽	0.1 公斤
玉米澱粉	1 公斤
硬脂酸鎂	0.2 公斤

### 程序

經 60 目篩篩分上述成份，且將其裝載於合適的混合器中且填充於 50,000 顆明膠膠囊中。

### 組合物實例 2

根據以下配方製備 50,000 顆錠劑，各自含有 50 毫克 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸(活性成份):

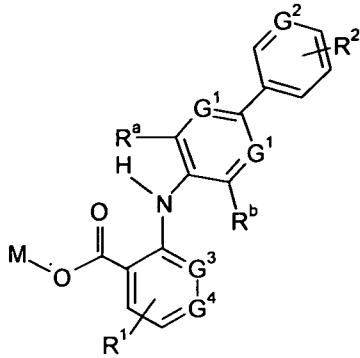
活性成份	2.5 公斤
微晶纖維素	1.95 公斤
噴霧乾燥乳糖	9.95 公斤
羧甲基澱粉	0.4 公斤
硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.1 公斤
膠狀二氧化矽	0.1 公斤

### 程序

使所有粉末穿過孔徑為 0.6 毫米之篩網，隨後於合適混合器中混合 20 分鐘且使用 9 毫米圓形且平坦之斜刀衝頭壓縮成 300 毫克錠劑。錠劑之崩解時間為約 3 分鐘。

## 十、申請專利範圍：

## 1. 一種式 (I) 化合物：



其中

兩個基團  $G^1$  均表示基團  $CR^c$

$G^2$  表示基團  $CR^d$

$R^1$  表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷基

$R^2$  表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷基

$R^a$ 、 $R^b$  以及  $R^c$  獨立地表示選自以下各基之基團：氫原子、鹵素原子、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基

$R^d$  表示選自以下各基之基團：氮原子、鹵素原子、羥基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基以及可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基

基團  $G^3$  及  $G^4$  中之一個為氮原子且另一個為 CH 基團

M 為氮原子或醫藥學上可接受之陽離子

其中限制條件為當所述基團  $R^a$  及  $R^b$  中之至少一個表示氮原子且  $G^2$  為基團  $CR^d$  時，則  $R^d$  表示選自以下各基之基團：可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{1-4}$  烷氧基、可視情況經 1、2 或 3 個選自鹵素原子及羥基之取代基取代的  $C_{3-8}$  環烷氧基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及 N-氧化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中所述  $C_{1-4}$  烷基、所述  $C_{3-8}$  環烷基、所述  $C_{1-4}$  烷氧基以及所述  $C_{3-8}$  環烷氧基各自視情況經 1、2 或 3 個鹵素原子取代。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^1$  是選自由氮、溴及氟原子、甲基、乙基、環丙基以及環丁基組成的族群。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $G^3$  表示氮原子且  $G^4$  表示基團 CH。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $G^3$  表示基團 CH 且  $G^4$  表示氮原子。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^c$  各自獨立地選自由氮原子、氟原子、氯原子以及  $C_{1-3}$  烷基組成的族群。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^d$  是選自由羥基、 $C_{1-3}$  烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基以及  $C_{3-4}$  環烷氧基組成的族群。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之化合物，其中  $R^d$  是選自由  $C_{1-3}$  烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基以及  $C_{3-4}$  環烷氧基組成的族群。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^a$  是選自由氟原子、甲基以及三氟甲氧基組成的族群。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^b$  是選自由氫原子、氟原子以及氯原子組成的族群。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $R^2$  是選自由氫原子及鹵素原子組成的族群。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中  $R^2$  是選自由氫原子及氟原子組成的族群。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中兩個基團  $G^1$  均表示  $C(R^c)$  基團， $G^2$  表示  $C(R^d)$  基團， $R^a$  為氟原子， $R^b$  是選自由氫原子及氟原子組成的族群且  $R^1$  是選自由氫、溴及氟原子、甲基、乙基以及環丙基組成的族群。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述之化合物，其中  $G^2$  為選自  $C(OH)$ 、 $C(OMe)$  以及  $C(OEt)$  的基團。

15. 如申請專利範圍第 13 項所述之化合物，其中兩個  $G^1$  均表示  $CH$  基團且  $G^2$  為選自  $C(OMe)$  及  $C(OEt)$  的基團。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之化合物，其中  $R^c$  為氫原子， $R^d$  是選自由  $C_{1-3}$  烷氧基及  $C_{3-4}$  環烷氧基組成的族群且  $R^2$  為氫原子。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之化合物，其中  $R^d$  為羥基或  $C_{1-3}$  烷氧基。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之化合物，其中  $R^d$  為  $C_{1-3}$  烷氧基。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $G^3$  表示氮原子， $G^4$  表示基團 CH 且  $R^b$  為氟原子。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $G^3$  表示基團 CH， $G^4$  表示氮原子。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其為以下各物中之一種：

2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2',3-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-氟-3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-(二氟甲氧基)-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

2-(3'-環丁氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)菸酸

- 2-(3-氟-3'-(2,2,2-三氟乙氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丁氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 3-(3'-乙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3'-甲氧基-3-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 3-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)異菸酸鋰  
 2-(3'-乙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2',3-二氟-5'-異丙氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-羥基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-溴-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-溴-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-溴-2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3-氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(3-氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 2-(3'-乙氧基-5-氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(3'-乙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)-5-乙基菸酸

5-溴-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(3'-乙氧基-2,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)-5-甲基菸酸  
 5-環丙基-2-(5-氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2',3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(2,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3'-環丙氧基-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸  
 5-氯-2-(3,5-二氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-環丙基-2-(3,5-二氟-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸

酸

2-(2,3,5-三氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)-5-環丙基菸酸  
 2-(3,5-二氟-3'-甲氧基-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-2-甲基-3'-(三氟甲氧基)聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2'-氯-3,5-二氟-2-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-氯-2-(3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 5-氯-2-(2'-氯-3,5-二氟聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(2,3,5,6-四氟-3'-甲氧基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 2-(3,5-二氟-2'-甲基聯苯-4-基胺基)菸酸  
 3-(3'-環丙氧基-3-氟聯苯-4-基胺基)異菸酸。

22.如申請專利範圍第1至21項中任一項所述之化合物，  
 其用於對人體或動物體進行治療。

23.如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之化合物，其用於治療由二氫乳清酸脫氫酶之抑制改善的病理學病狀或疾病。

24.如申請專利範圍第 23 項所述之化合物，其中所述病理學病狀或疾病是選自類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、強直性脊柱炎、多發性硬化症、韋格納肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬以及肉狀瘤病。

25.一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

26.一種如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之化合物的用途，其用於製造供治療如申請專利範圍第 23 或 24 項所述之病理學病狀或疾病用的藥劑。

27.一種組合產品，其包括 (i) 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項所述之化合物；以及 (ii) 另一種選自以下各物之化合物：

a) 抗 TNF- $\alpha$  單株抗體，諸如英利昔單抗 (Infliximab)、塞妥珠單抗 (Certolizumab pegol)、戈利木單抗 (Golimumab)、阿達木單抗 (Adalimumab) 以及來自 Applied Molecular Evolution 之 AME-527

b) TNF- $\alpha$  拮抗劑，諸如依那西普 (Etanercept)、來那西普 (Lenercept)、奧那西普 (Onercept) 以及培那西普 (Pegsunercept)

c) 鈣調神經磷酸酶 (PP-2B) 抑制劑/INS 表現抑制劑，諸如環孢素 A (cyclosporine A)、他克莫司 (Tacrolimus) 以及來自 Isotechnika 之 ISA-247

d) IL-1 受體拮抗劑，諸如阿那白滯素 (Anakinra) 及來自 Amgen 之 AMG-719

e) 抗 CD20 單株抗體，諸如利妥昔單抗 (Rituximab)、奧吐穆單抗 (Ofatumumab)、奧利珠單抗 (Ocrelizumab) 以及來自 Trubion Pharmaceuticals 之 TRU-015

f) p38 抑制劑，諸如 AMG-548(來自 Amgen)、ARRY-797 (來自 Array Biopharma)、乙二磺酸氯美噻唑 (Chlormethiazole edisylate)、多瑪皮莫 (Doramapimod)、PS-540446 (來自 BMS)、SB-203580、SB-242235、SB-235699、SB-281832、SB-681323、SB-856553 (全部來自 GlaxoSmithKline)、KC-706 (來自 Kemia)、LEO-1606、LEO-15520 (全部來自 Leo)、SC-80036、SD-06 (全部來自 Pfizer)、RWJ-67657 (來自 R.W. Johnson)、RO-3201195、RO-4402257 (全部來自 Roche)、AVE-9940 (來自 Aventis)、SCIO-323、SCIO-469 (全部來自 Scios)、TA-5493 (來自 Tanabe Seiyaku) 以及 VX-745 及 VX-702 (全部來自 Vertex)

g) NF- $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) 激活抑制劑，諸如柳氮磺吡啶 (Sulfasalazine) 及艾拉莫德 (Iguratimod)

h) 二氫葉酸還原酶 (Dihydrofolate Reductase, DHFR) 抑制劑，諸如甲胺喋呤 (Methotrexate)、胺基喋呤 (Aminopterin) 以及來自 Chelsea 之 CH-1504。