

# 發明專利說明書 200409630

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92124660

※申請日期：92年09月05日

※IPC分類：

A61K31/44 /  
C07D401/12

## 壹、發明名稱：

(中) 作為趨化激素受體活性調節劑之N-脲烷基六氫吡啶類

(外) N-ureidoalkyl-piperidines as modulators of chemokine receptor activity

## 貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 必治妥施貴寶公司

(英) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中) 1. 史蒂芬 戴維斯

(英) 1. DAVIS, STEPHEN B.

地址：(中) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒／普林斯頓路

(英) Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ 08543-4000,  
U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 參、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 約翰 唐西亞

(英) DUNCIA, JOHN V.

地址：(中) 美國賓州紐鎮安德魯大道二七四號

(英) 274 Andrew Dr., Newtown, PA 18940, U. S. A.

2. 姓名：(中) 丹尼爾 加德納

(英) GARDNER, DANIEL S.

地址：(中) 美國賓州富朗蘭卡夏路三三二一號

(英) 3321 Lancashire Rd., Furlong, PA 18925, U. S. A.

3. 姓名：(中) 約瑟夫 聖岱拉三世

(英) SANTELLA III, JOSEPH BASIL

地址：(中) 美國賓州史普林場里維斯路二五〇號

(英) 250 Lewis Road, Springfield, PA 19064, USA

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/09/12 ; 60/410,198 ☒ 有主張優先權

(1)

## 玖、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於趨化激素受體活性調節劑，內含彼之藥學組成物、以及使用彼作為藥劑以治療及預防發炎性疾病（例如：氣喘與過敏性疾病）、與自體免疫病狀（例如：類風濕性關節炎與粥樣硬化）的方法。

### 【先前技術】

趨化激素是一種由多種細胞釋出之趨化性細胞激動素（分子量 6-15 kDa），藉以吸引及活化其他類型的細胞：巨噬細胞、T 以及 B 淋巴細胞、嗜伊白血球、嗜鹼細胞以及嗜中性白血球（參見 Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445(1998) and Rollins, Blood, 90, 909-928(1997)）。趨化激素主要是依據其胺基酸序列的前二個半胱氨酸是否間隔著一個胺基酸(CXC)或是彼此毗連(CC)而歸成二類(CXC 以及 CC)。CXC 趨化激素，例如：介白素-8(IL-8)、嗜中性白血球-活化蛋白質-2(NAP-2)以及黑素瘤生長刺激活化蛋白質(MGSA)主要是對嗜中性白血球以及 T 淋巴細胞有趨化性，而 CC 趨化激素，例如：RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、單核細胞化學吸引蛋白質(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、及 MCP-5)以及嗜酸性粒細胞趨化蛋白(-1、-2、及 -3)則特別對其他類型的細胞：巨噬細胞、T 淋巴細胞、嗜伊白血球、樹枝狀細胞、及嗜鹼細胞有趨化性。趨化激素還有：淋巴細胞趨化蛋白-1、淋巴細胞趨化

(2)

蛋白-2(均為 C 趨化激素)，以及不屬於二種主要趨化激素次家族其中任一種之不規則趨化蛋白(CXXXXC 趨化激素)。

趨化激素係結合至屬於 G-蛋白質耦合的七個橫越細胞膜結構區蛋白質家族之專一性細胞表面受體(參見 Horuk, Trends Pharm.Sci., 15, 159-165(1994))，稱為"趨化激素受體"。結合其同源的配體後，趨化激素受體經由相關於三聚的 G 蛋白質轉導一個細胞內信號，造成(除了別的反應以外)：快速提高細胞內鈣濃度、改變細胞形狀、增加細胞粘附分子的表現、去顆粒化、以及增進細胞遷移。至少有十個人類趨化激素受體與 CC 趨化激素連接或反應，且具有下列特定模式：CCR1(或"CKR-1"或"CC-CKR-1")[MIP-1 $\alpha$ , MCP-3, MCP-4, RANTES](Ben-Barruch, et al., Cell, 72, 415-425(1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-2A 及 CCR-2B(或"CKR-2A"/"CKR-2B"或"CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B")[MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5](Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756(1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-3(或"CKR-3"或"CC-CKR-3")[eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-3, MCP-4](Combadiere, et al., J. Biol. Chem., 270, 16491-16494(1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-4(或"CKR-4"或"CC-CKR-4")[TARC, MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MCP-1](Power et al., J. Biol. Chem.,

(3)

270, 19495-19500(1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998)) ; CCR-5(或 "CKR-5"或 "CCCKR-5")[MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\beta$ ](Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367(1996)) ; CCR-6(或 "CKR-6"或 "CC-CKR-6")[LARC](Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898(1997)) ; CCR-7(或 "CKR-7"或 "CC-CKR-7")[ELC](Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 62, 634-644(1997)) ; CCR-8(或 "CKR-8"或 "CC-CKR-8")[1-309, TARC, MIP-1 $\beta$ ](Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-2763(1996), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588(1998)) ; and CCR-10(或 "CKR-10"或 "CC-CKR-10")[MCP-1, MCP-3](Bonini et al, DNA and Cell Biol., 16, 1249-1256(1997))。最近的二篇趨化激素受體評論為 (i)A. Zlotnik and O. Yoshi, Immunity 2000, 12, 121-127 ; 及 (ii)P. H. Carter, Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6, 510-52。

除了哺乳動物的趨化激素受體之外，哺乳動物的巨細胞病毒、疱疹病毒以及痘病毒已顯示在感染的細胞中能表現具有和趨化激素受體結合之性質的蛋白質(參見 Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748(1997))。人類 CC 趨化激素，例如 RANTES 以及 MCP-3，能導致鈣經由此類病毒編碼之受體快速的動員。受體表現可顛覆正常的免疫系統檢查以及對感染之回應因而容許感染發生。此外，人類趨化激素受體，例如：CXCR4、CCR2、

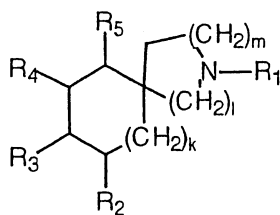
(4)

CCR3、CCR5 以及 CCR8，能作為哺乳動物細胞感染微生物(例如人類免疫不全病毒)的共同受體。

趨化激素受體是發炎性的、感染性的、及免疫調節的病症及疾病重要的調控物，該病症及疾病包括：氣喘與過敏性疾病、自體免疫病狀，例如：類風濕性關節炎及粥樣硬化。例如，趨化激素受體 CCR-3 伴演的重要功能是在變應性的炎症位點吸引嗜伊白血球，接著並活化此類細胞。CCR-3 之趨化激素配體可誘發細胞內鈣濃度快速的增加、增加細胞粘附分子的表現、細胞的去顆粒化、以及增進嗜伊白血球之移動。據此，調控趨化激素受體之藥劑將可用於此病症及疾病。此外，調控趨化激素受體之藥劑也可用於傳染性疾病，例如阻斷表現 CCR3 之細胞遭到人類免疫不全病毒之感染或預防病毒例如巨細胞病毒操作免疫的細胞反應。

過去的數十年在技藝上已累積相當完整的關於取代六氫吡啶、piperizinones 以及吡咯啉的技術。此類化合物已涉及治療各種病症。

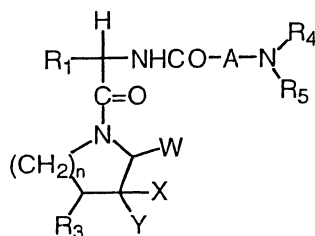
WO 98/25604 描述經螺位取代的吡環，其可適用為趨化激素受體調節劑：



(5)

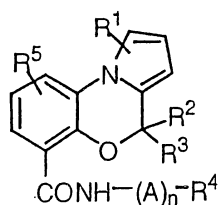
其中  $R_1$  為  $C_{1-6}$  烷基，其可視需要經官能基取代，例如： $-NR^6CONHR^7$ ，其中  $R^6$  及  $R^7$  可為苯基，其可進一步的經經基、烷基、氰基、鹵素及鹵烷基取代。此類螺化合物均屬於本發明之範圍。

WO 95/13069 係關於某些六氫吡啶、吡咯啶、以及六氫-1H-氮呋之化合物，其通式為：



其中 A 可為經取代之烷基或經 Z 取代的烷基，其中  $Z=NR_{6a}$  或 O。此類化合物宣稱可促進人類及動物釋放出生長激素。

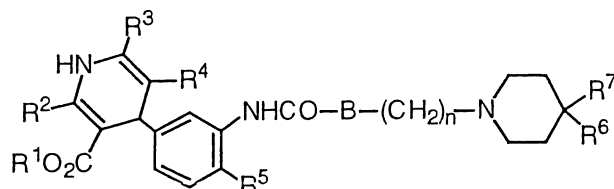
WO 93/06108 揭示吡咯基苯并喹啉衍生物之 5-羥色胺 (5-HT) 促效劑及拮抗劑：



其中 A 為較低碳數伸烷基以及  $R^4$  可為苯基，彼可視需要經鹵素取代。

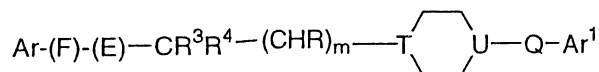
(6)

美國專利第 5,668,151 號揭示由 1,4-二氫吡啶組成之神經肽 Y(NPY)拮抗劑，其內含之六氫吡啶基或四氫吡啶基部分係附著至 4-苯基環的 3-位置：



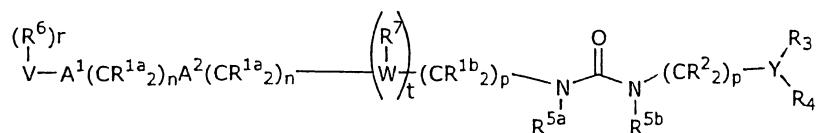
其中 B 可為 NH、NR<sup>1</sup>、O、或一種鍵結，以及 R<sup>7</sup> 可經苯基、苄基、苯乙基等取代。

專利公告 EP 0 903 349 A2 揭示包含環胺類之 CCR-3 受體拮抗劑，其構造式如下：



其中 T 及 U 可均為氮或其中一個 T 及 U 為氮而另一個為碳，E 則可為 -NR<sup>6</sup>CONR<sup>5</sup> 和其他化合物。

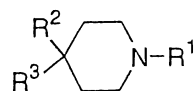
WO 97/27752 揭示以下之化合物，其通式為：



其中 W 可為吡啶環。此類化合物為法呢基-蛋白轉移酶抑制劑申稱可治療癌症。

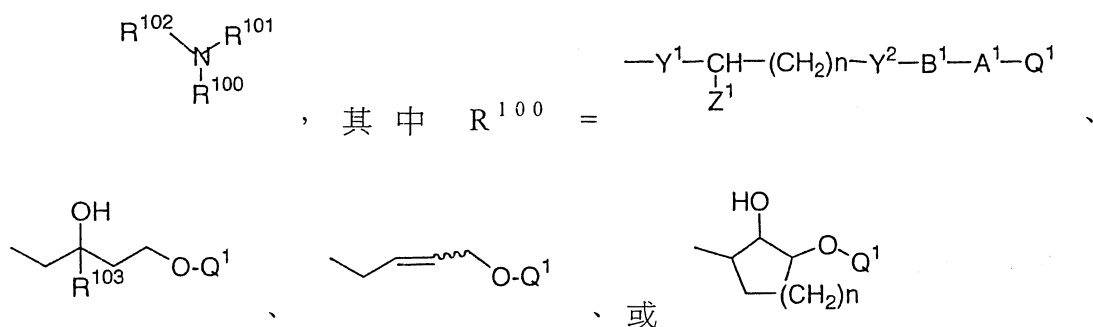
(7)

WO 99/04794 係關於趨化激素活性調節劑，其通式為：



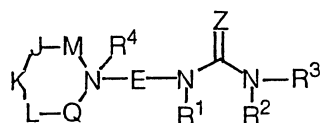
其中申請專利範圍的化合物僅為對位經取代的六氫吡啶。

WO 94/22846 揭示以下之化合物，其通式為：



而  $R^{101}$  及  $R^{102}$  可視需要聯結形成雜環族化合物環。此類揭示之化合物為敏化腫瘤細胞藥劑或抗癌症藥劑。

WO 00/35453 揭示以下之化合物，其通式為：



WO 00/35453 展示之實施例並非本發明之一部分。

(8)

前述之技藝不曾揭示也不曾提議新穎的 N-脲基烷基-六氫吡啶編入此獨特構造片段的組合具有作用於趨化激素受體之活性。

### 【發明內容】

據此，本發明的特色之一是提供新穎的 CCR-3 促效劑或拮抗劑、或其醫藥學上可接受的鹽類或前驅藥物。

本發明提供包含醫藥學上可接受的載體以及有效治療量之至少一個本發明之化合物或其醫藥學上可接受的鹽類或形成彼之前藥物的藥學組成物。

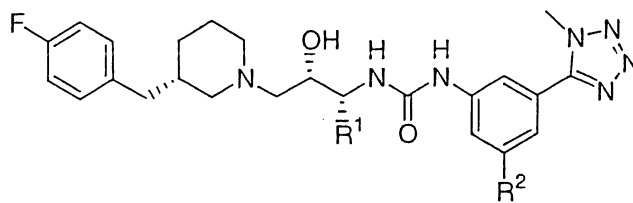
本發明提供治療發炎性的疾病以及變應性病症的方法，其係包含對需要此種治療的宿主投用有效治療量之至少一個本發明之化合物或其醫藥學上可接受的鹽類或前形成彼之藥物。

本發明提供新穎的 N-脲基烷基六氫吡啶以應用於治療。

本發明提供使用新穎的 N 脲基烷基-六氫吡啶製作治療變應性病症的藥劑。

此類以及其它特色(經下列詳細描述將更明顯)經本案發明人發現式(I)之化合物：

(9)

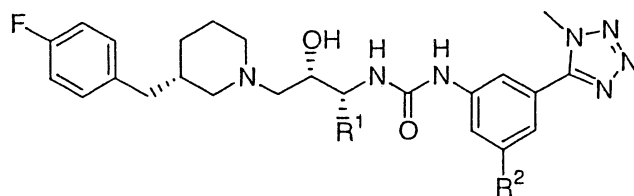


(I)

或其立體異構物或醫藥學上可接受的鹽類，其中 R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 定義如下，是趨化激素活性有效的調節劑。

#### 【實施方式】

[1]因此，在第一具體實施態樣中，本發明提供新穎的式 (I) 之化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受的鹽，其中 R<sup>1</sup> 係選自甲基；以及

R<sup>2</sup> 係選自 H、甲基、及乙基。

在另一具體實施態樣中，本發明提供式 (I) 之化合物，其中

R<sup>2</sup> 為 H。

在另一具體實施態樣中，本發明提供式 (I) 之化

(10)

物，其中

$R^2$  為甲基。

在另一具體實施態樣中，本發明提供式(I)之化合物，其中

$R^2$  為乙基。

[5]在另一具體實施態樣中，本發明提供式(I)之化合物，其中化合物係選自：

N-[3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯]-N'-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}尿素；

N-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}-N'-[3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿素；和

N-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}-N'-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿素。

在另一具體實施態樣中，本發明提供包含醫藥學上可接受的載體以及有效治療量之本發明化合物的藥學組成物。

在另一具體實施態樣中，本發明提供調控趨化激素受體活性之方法，該方法包含對須要的病人投用有效治療量之本發明化合物。

在另一具體實施態樣中，本發明提供包含醫藥學上可

(11)

接受的載體以及有效治療量之本發明化合物的藥學組成物或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一具體實施態樣中，本發明提供調控趨化激素受體活性之方法，該方法包含將 CCR3 受體和有效抑制量的化合物接觸。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療發炎性的病症之方法，該方法包含對須要的病人投用有效治療量之本發明化合物，或其醫藥學上可接受的鹽類。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療病症之方法，該病症係選自：氣喘、過敏性鼻炎、局部型皮膚炎、炎性腸病、特發性肺纖維化、大皰的天皰瘡、蠕虫性寄生蟲的感染、變應性的結腸炎、皮膚發炎、結膜炎、移植、家族性嗜伊紅血球過多、嗜伊的蜂窩組織炎、嗜伊的肺炎、嗜酸性粒細胞性筋膜炎、嗜伊的胃腸炎、藥品誘發的嗜伊紅血球過多、人類免疫不全病毒感染、囊性纖維化、Churg-Strauss 症候群、淋巴瘤、何傑金病、及結腸癌。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療病症之方法，該病症係選自：氣喘、過敏性鼻炎、局部型皮膚炎、及炎性腸病。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療氣喘之方法。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療過敏性鼻炎之方法。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療局部性皮膚

(12)

炎之方法。

在另一具體實施態樣中，本發明提供治療炎性腸病之方法。

在另一具體實施態樣中，本發明提供新穎的 N-脲基烷基-六氫吡啶化合物應用於治療上之用途。

在另一具體實施態樣中，本發明提供使用新穎的 N-脲基烷基-六氫吡啶製作治療人類免疫不全病毒感染的藥劑。

#### 定義

在此描述之化合物可帶有不對稱中心。本發明內含不對稱取代的原子之化合物可分離成旋光或外消旋形式。旋光形式之製備方法為已知的技藝，例如自旋光的起始材料中解析外消旋的形式或進行合成。許多烯烴、C=N 雙鍵、及其類似者的幾何同分異構物也能存在在此描述之化合物，以及所有這樣的穩定同分異構物均屬於本發明。本發明化合物包括正及反式幾何的同分異構物以及可分離成同分異構物之混合物或分離成同分異構的形式。除非這專一性的立體化學或同分異構的形式被特別地指出，否則所有的對掌性的、非鏡像異構的、外消旋的形式以及所有的幾何的同分異構的形式的構造均屬於本發明。

本文術語之"經取代的"係指在指定原子上任何一個或多個氫被選定的基團取代，其限制條件為不超過該指定原子之正常效價，且取代要導致穩定之化合物。當取代基為

(13)

酮基 (即,  $=O$ ) , 則原子上的 2 個氫被取代。

當化合物中之任何組份或分子式中發生一次以上之可變物 (例如,  $R^a$ ) 時, 在各出現時其定義與其他出現之定義各不相同。因此, 例如若一個基團被 0-2 個  $R^a$  取代, 則該基團可視需要經多至二個  $R^a$  基團取代, 而各個  $R^a$  係分別選自  $R^a$  之定義。也僅當此組合產生穩定化合物時, 取代基及/或可變基的組合物才可存在。

當取代基上的鍵結跨越一個鍵結連接環上的二個原子, 則這樣的取代基可鍵結至環上的任何原子。當表列之取代基未指出是經由取代基上的哪一個原子鍵結至給定的化合物分子式之其餘部份, 則這樣的取代基可經由取代基上之任何原子進行鍵結。當此組合可產生穩定化合物時, 取代基及/或可變基的組合物才可存在。

本文之 " $C_{1-8}$  烷基" 包含分支的以及直鏈的飽和脂肪族烴基團, 其具有特定數目的碳原子, 實施例包括 (但非限於): 甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級-丁基、第三-丁基、戊基、及己基。 $C_{1-8}$  烷基包含:  $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、及  $C_8$  烷基團。

"烯基" 包括直鏈的或分支構型的烴鏈以及鏈上任何穩定點的一個或多個不飽和的碳-碳鍵, 例如: 乙烯基以及丙烯基等。"炔基" 包括直鏈的或分支構型的烴鏈以及鏈上任何穩定點的一個或多個不飽和的碳-碳參鍵, 例如: 乙炔基以及丙炔基等。" $C_{3-6}$  環烷基" 包含飽和的環基團, 其環具有特定數目的碳原子, 包括單-、雙-、或多-, 聚環系

(14)

統，例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及環庚基之  $C_7$  環烷基。 $C_{3-6}$  環烷基包含  $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、及  $C_6$  環烷基團。

"鹵素"或"鹵素"在此意指氟、氯、溴、及碘；以及"鹵烷基"包含分支以及直鏈的飽和脂肪族烴基團(例如  $CF_3$ )，其具有特定的碳原子數，經 1 或更多個鹵素取代(例如  $-C_vF_w$ ，其中  $v=1$  至 3 以及  $w=1$  至  $(2v+1)$ )。

片語"醫藥學上可接受的"在此意指在醫學範圍之內，適用於接觸人類以及動物組織而無多餘毒性、刺激、過敏性反應、或其它問題或併發症，有合理的利益/危機比之化合物、材料、組成物、及/或劑型。

本文之"醫藥學上可接受的鹽類"意指揭示化合物之衍生物，其中母化合物係經製作其酸性或鹼性鹽類加以修飾。醫藥學上可接受鹽類的實施例包括(但非限於)：無機的或有機酸鹼性殘基的鹽類，例如胺類；鹼或有機酸性殘基的鹽類，例如羧酸；等。醫藥學上可接受的鹽類包含習見的無毒鹽類或母化合物形成的四級銨鹽，例如來自無毒性的無機或有機酸。例如，習見的無毒鹽類包含那些源自無機酸，例如：氯化氫、溴化氫、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似者之鹽類；以及該鹽類可製備自有機酸，例如：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、甲基東莨菪酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯基乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、苯磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯

(15)

磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥基乙烷磺酸等。

本發明醫藥學上可接受的鹽類可用習見的化學方法合成自含有鹼性或酸性部分的母化合物。一般而言，製備這樣的鹽類是將自由酸或鹼形式之此類化合物和化學計量的適當鹼或酸反應，鹼或酸可溶於水溶液或有機溶劑，或此二者之混合物；一般而言，非水溶性介質例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈為較佳。適當的鹽類可參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418，其揭示全文在此并入參考文獻。

由於前驅藥物習知可增強許多令人滿意的藥物品質(例如：溶解度、生物效性、製造等)，所以本發明之化合物可以前藥物之形式運送。因此，本發明涵蓋申請專利範圍化合物之前驅藥物、運送彼之方法以及內含彼之組成物。"前驅藥物"預期包含任何共價鍵鍵結的載體，當這樣的前藥物投用至哺乳動物後可在活體內釋放出本發明的活性母體藥品。本發明前驅藥物的製備是改變化合物存在之官能基，使該修飾物(於常規地操作或在活體內)可分解成母化合物。本發明前驅藥物包含之化合物，其中羥基、胺基、或硫氫基可鍵結至任何基團，當本發明前藥物投用至哺乳動物時，可分別分解形成自由羥基、自由胺基、或自由硫氫基。前驅藥物之實施例包括(但非限於)：本發明化合物之醇與胺官能基之乙酸酯、甲酸酯以及苯甲酸酯衍生物。

(16)

"穩定化合物"和"穩定構築物"係指可於產生適用純度之反應混合物的分離、以及調配成有效治療劑的化合物中充分健全生存。本發明只包含穩定的化合物。

"有效治療量"包含本發明化合物的單獨量或申請專利範圍化合物的組合量或本發明化合物結合其它有效治療在此描述的發炎性疾病的有效成分之含量。

本文之"治療"或"治療"涵蓋治療哺乳動物，尤其是人類之疾病狀態，以及包括：(a)預防哺乳動物疾病狀態之發生，尤其是當哺乳動物有疾病狀態之傾向但是未經診斷具有此疾病時；(b)抑制疾病狀態，抑制其發展；及/或(c)緩和疾病狀態，即造成疾病狀態退化。

#### 合成

式 I 之化合物能使用下述之反應及技藝製備。反應是在適於試劑以及材料以及適用於這有效轉形的適當溶劑中進行。熟悉有機合成技藝的專業人士將會瞭解分子呈現之官能性應與提議的轉形一致。有時需要判斷以修改合成步驟的次序或選擇特定的方案以取得所要求的本發明化合物。也能確認計劃中任何合成路徑的另一主要顧慮，明智的選擇保護基保護描述於本發明化合物中存在的反應性官能基。權威性的說明對受過訓練的專業人士描述許多的代用方法可參見 Greene and Wuts(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999)。

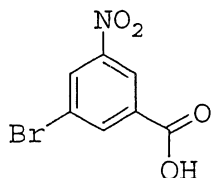
(17)

## 實施例

本發明之化合物及其製備可用下列工作實施例作進一步的瞭解。此類實施例係用以說明本發明，而非對彼加以限制。

## 實施例 1

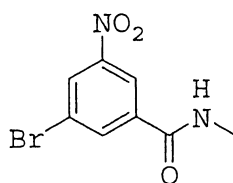
## 部分 A。製備 3-溴-5-硝基苯甲酸



將 3-硝基苯甲酸 (16.7 克，100 毫莫耳，1 當量) 在 50 °C 下與 50 毫升之三氟乙酸以及 20 毫升的硫酸攪拌。在 3 小時內分 3 次加入 N-溴琥珀醯亞胺 (26.7 克，150 毫莫耳，1.5 當量)。攪拌 16 小時然後冷卻至 25 °C。將反應傾倒至 200 毫升之冰水以及用乙酸乙酯萃取 (3x100 毫升)。合併有機層、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、在真空下去除有機溶液以生成白色固體。於二氯甲烷中再結晶純化以生成 17.克之白色固體產物。NMR(300 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ 14.30-13.30(m, 1H), 8.60(t, 1H, J=3 Hz), 8.55(s, 1H, J=3 Hz), 8.37(s, 1H, J=3 Hz)。

## 部分 B。製備 3-溴-N-甲基-5-硝基苯甲醯胺

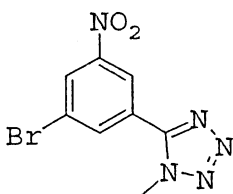
(18)



製備 3-溴-N-甲基-5-硝基苯甲醯胺之方法可參見實施例 3 之 A 及 B 部份，以實施例 1，部分 A 之 3-溴-5-硝基苯甲酸作為起始物質。

NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92(m, 1H), 8.64(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.43(s, 1H), 2.81(d, 3H,  $J=7$ Hz)。

部分 C。製備 5-(3-溴-5-硝基苯基)-異-甲基-1H-四氮雜茂

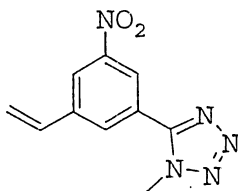


下列工作是在通氣良好的氣櫃中，防爆盾後完成。在 25℃、氮氣下將 3-溴-N-甲基-5-硝基苯甲醯胺(23.20 克，90 毫莫耳，1 當量)懸浮於 200 毫升之乙腈，然後加入疊氮化鈉(5.82 克，90 毫莫耳，1 當量)。冷卻至 0℃ 然後很緩慢的經由漏斗逐滴添加三氟磺酸酐(15.07 毫升，90 毫莫耳，1 當量)。反應變成琥珀色之溶液。4 小時之後添加 200 毫升飽和的  $\text{NaHCO}_3$  收集處理並攪拌 10 分鐘。然後添

(19)

加乙酸乙酯並分層。乙酸乙酯用飽和的  $\text{NaHCO}_3$  洗滌兩次然後用濃鹽水洗滌一次。乙酸乙酯用  $\text{MgSO}_4$  乾燥、在真空下去除溶劑以生成琥珀色之油狀物，並在 25 毫升之乙酸乙酯中攪拌。攪拌 5 分鐘之後，過濾沈澱固體，以及在高度真空下生成 10.5 克之黃褐色固體。去除濾液中之溶劑然後用矽膠純化以 100%二氯甲烷溶析取得額外的 9.0 克之固體。此二固體產物的 NMR 均相同所以加以合併。NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.26(s, 1H), 4.29(s, 3H)。

部分 D。製備 1-甲基-5-(3-硝基-5-乙烯基苯基)-1H-四氮雜茂

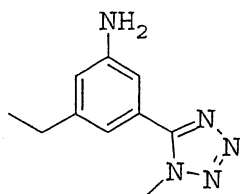


在 25℃、氮氣下將來自部分 C 之 5-(3-溴-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-四氮雜茂(19.50 克，68.6 毫莫耳，1 當量)、三丁基乙烯基錫(Aldrich, 20.06 毫升、68.6 毫莫耳、1 當量)、和四(三苯基磷)鈮(0)(Aldrich, 1.59 克，1.37 毫莫耳，0.02 當量)混合，然後回流 2 小時。將反應物收集處理後以矽膠純化，100%二氯甲烷至 1:1 之二氯甲烷/乙酸乙酯溶析。得到 22.0 克之產物以及三丁基錫

(20)

之雜質。產物之 NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  8.49(d, 2H,  $J=7$  Hz), 8.19(s, 1H), 6.86(m, 1H), 6.05(d, 1H,  $J=15$  Hz), 5.60(d, 1H,  $J=7$  Hz), 4.28(s, 3H)。

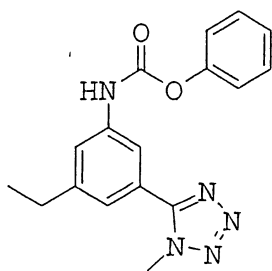
部分 E。製備 3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯胺



在氮氣下將  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (3.0 克)小心的用甲醇濕化，然後添加入溶於 50 毫升甲醇之 1-甲基-5-(3-硝基-5-乙烯基苯基)-1H-四氮雜茂(17.0 克)。在 50 PSI 下氫化 4 小時。在氮氣下經由纖維玻璃濾紙過濾反應物收集處理。在真空下去除過濾物中之溶劑以生成 14.3 克琥珀色之固體產物。NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$  6.90(s, 1H), 6.87(s, 1H), 6.73(s, 1H), 4.16(s, 3H), 3.95(bs, 2H), 2.65(q, 2H,  $J=7$  Hz), 1.22(t, 3H,  $J=7$  Hz)。

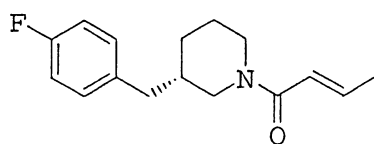
部分 F。製備 3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯

(21)



在 25℃、氮氣下將 3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯胺(3.83 克, 19 毫莫耳, 1 當量), 溶於 THF, 然後添加入 2,6-二甲基吡啶(Aldrich, 2.17 毫升, 19 毫莫耳, 1 當量)。將反應冷卻至 0℃。經由添加漏斗逐滴添加入氯甲酸苯酯之 THF 溶液(2.36 毫升, 19 毫莫耳, 1 當量)。於一小時之後添加乙酸乙酯以及 0.1 當量 HCl 進行收集處理。分層以及用 0.1 當量 HCl 洗滌有機層兩次和以及用濃鹽水洗滌一次。用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥有機層, 然後在真空去除溶劑以生成 6.00 克之黃褐色固體產物。NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 7.86(s, 1H), 7.50-7.30(m, 5H), 7.30-7.10(m, 3H), 4.17(s, 3H), 2.71(q, 2H, J=7 Hz), 1.27(t, 3H, J=7 Hz)。

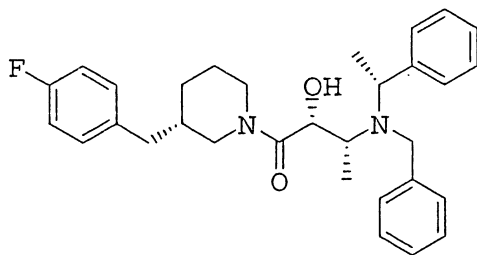
部分 G。製備 (3S)-1-[(2E)-2-丁烯醯基]-3-(4 氟苄基)六氫吡啶



(22)

在 0℃、氮氣下將 (S)-3-(4-氟苄基)六氫吡啶 (4.00 克, 20.7 毫莫耳, 1 當量)(製備於 WO 00/35453, 全文在此并入參考文獻)、巴豆酸 (1.78 克, 20.7 毫莫耳, 1 當量)、及苯并三唑基-1-基氧基三吡咯啉基磷六氟磷酸鹽 (PyBOP, 11.85 克, 22.8 毫莫耳, 1.1 當量)混合然後添加入三乙胺 (5.77 毫升, 41.4 毫莫耳, 2 當量)。於 20 小時之後收集處理, 其係在真空下去除溶劑然後用矽膠純化, 以 3:1 至 1:1 己烷/乙酸乙酯溶析取得 5.40 克之無色的油產物。NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  7.20-7.04(m, 2H), 7.04-6.90(m, 2H), 6.90-6.60(m, 1H), 6.40-6.00(m, 1H), 4.00-3.60(m, 1H), 3.10-2.30(m, 5H), 1.95-1.60(m, 6H), 1.60-1.30(m, 1H), 1.30-1.00(m, 1H)。

部分 H。製備 (2R,3R)-3-{苄基[(1R)-1-苯基乙基]胺基}-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)六氫吡啶-1-基]-1-酮基丁-2-醇



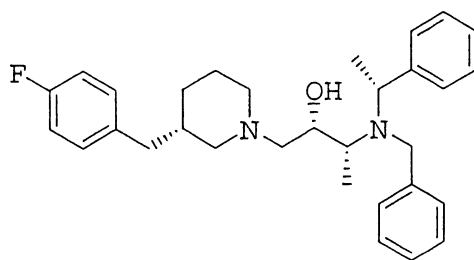
將火焰乾燥之 3-頸燒瓶在氮氣下添加入 (R)(+)-N-苄基- $\alpha$ -甲苄基胺 (Aldrich, 6.92 毫升, 33.1 毫莫耳, 1.6 當量)之 50 毫升 THF, 然後冷卻至 -10℃。在溫度低於 0℃ 以下逐滴添加入 1.6 莫耳濃度正丁基鋰之己烷 (19.37 毫

(23)

升，31 毫莫耳，1.5 當量)。攪拌此粉紅色溶液 45 分鐘，然後進一步的冷卻至  $-70^{\circ}\text{C}$ ，然後逐滴添加入 (3S)-1-[(2E)2-丁烯醯]-3-(4-氟苄基)六氫吡啶 (5.40 克，20.7 毫莫耳，1 當量)。在  $-70^{\circ}\text{C}$  下攪拌額外的 1.5 小時，然後一次添加 (1S)-(+)-(10-樟腦磺醯基)喹吖啶 (Aldrich, 7.58 克，33.1 毫莫耳，1.6 當量)。在  $-70^{\circ}\text{C}$  下攪拌一小時，然後加熱至  $0^{\circ}\text{C}$ 。加入 50 毫升飽和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  終止反應。用二氯甲烷萃取三次。合併有機層、 $\text{MgSO}_4$  乾燥，然後在真空去除溶劑以生成油狀物，用矽膠純化以 100% 氯仿至 9:1 氯仿/乙酸乙酯溶析。將得到之油狀物於  $\text{Et}_2\text{O}$  中攪拌。過濾形成之固體。在真空下去除過濾物中之溶劑以生成 6.13 克白色玻璃狀之產物。NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.40(m, 4H), 7.40-7.10(m, 5H), 7.10-6.80(m, 5H), 4.60-4.10(m, 6H), 4.00-3.85(m, 1H), 3.85-3.70(m, 1H), 3.00-2.70(m, 1H), 2.70-2.50(m, 1H), 2.50-2.20(m, 3H), 2.00-1.80(m, 1H), 1.70-1.20(m, 4H), 1.01(d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.80-0.50(m, 1H)。

部分 I。製備 (2S,3R)-3-{苄基 [(1R)-1-苯基乙基]胺基}-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)六氫吡啶-1-基]-丁-2-醇

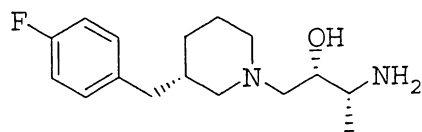
(24)



在 25℃、氮氣下將 (2R,3R)-3-{苺基 [(1R)-1-苺基乙基] 胺基}-1-[(3S)-3-(4 氟苺基)六氫吡啶-1-基]-1-酮基丁-2-醇 (1.00 克, 2.05 毫莫耳, 1 當量) 溶於 THF, 然後逐滴添加入 1.0 莫耳濃度硼烷之 THF (6.14 毫升, 6.14 毫莫耳, 3 當量)。觀察到起泡和產生汽體同時有輕微的放熱。回流 3 小時。停止加熱。逐滴加入 10 毫升甲醇小心的終止反應。一旦添加完成, 加入 1 當量 HCl 以及回流 4 小時。小心的用飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 鹼化收集處理。然後將此鹼性的水溶性用氯仿萃取三次。合併有機層, 以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥以及在真空去除溶劑以生成 600 毫克無色的油狀產物。NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45-7.10 (m, 10H), 7.10-6.97 (m, 2H), 6.97-6.80 (m, 2H), 4.00-3.80 (q, 1H, J=7 Hz), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.55-2.20 (m, 3H), 2.05 (t, 1H, J=7 Hz), 1.70-1.37 (m, 9H), 1.37 (d, 3H, J=7 Hz), 1.20 (d, 3H, J=7 Hz), 1.00-0.70 (m, 1H)。

部分 J。製備 (2S,3R)-3-胺基-1-((3S)-3-(4 氟苺基)-1-六氫吡啶基)-2-丁醇

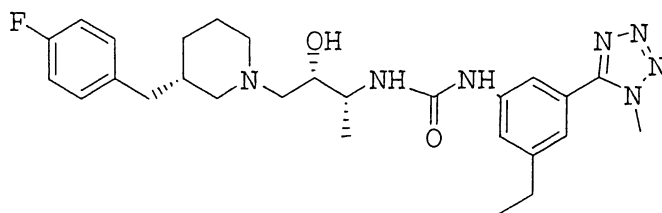
(25)



在氮氣下小心的將  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  用甲醇濕化，然後將 (2S,3R)-3-{[1-(4-氟苄基)-(1R)-1-苯基乙基]胺基}-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)-六氫吡啶-1-基]丁-2-醇 (5.10 克) 溶於 50 毫升甲醇，接著添加入 50 毫升乙酸。在 50 PSI 下氫化過夜。在氮氣下用纖維玻璃濾紙過濾去除催化劑進行收集處理。濾液在真空去除溶劑以生成油狀物，將其溶於二氯甲烷然後用飽和的  $\text{NaHCO}_3$  洗滌兩次。將水溶液用 1 當量的  $\text{NaOH}$  調至 12，然後用二氯甲烷萃取三次。合併此 1 當量  $\text{NaOH}$  收集處理液的二氯甲烷萃取液，以  $\text{MgSO}_4$  乾燥然後在真空去除溶劑以生成 2.6 克之幾乎無色的油產物。NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.15-7.00(m, 2H), 7.00-6.85(m, 2H), 3.60-3.40(m, 1H), 3.10-2.90(m, 1H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.80-2.60(m, 1H), 2.60-2.00(m, 5H), 2.00-1.40(m, 7H), 1.06(d, 3H,  $J=7$  Hz), 1.00-0.80(m, 1H)。

部分 K。製備 N-[3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]-N'-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}尿素

(26)

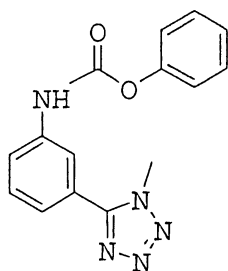


在 25℃、氮氣下將 (2S,3R)-3-胺基-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-丁醇 (50 毫克, 0.189 毫莫耳, 1 當量) 以及 3-乙基 5-(異-甲基-1H-四氮雜茂-5-基) 苯基胺基甲酸苯酯 (58 毫克, 0.189 毫莫耳, 1 當量) 在乙腈中共同攪拌。在 6 小時之後在真空下移除溶劑, 然後用矽膠純化以 100 乙酸乙酯至 4:1 氯仿/甲醇溶析進行收集處理。得到 69 毫克白色玻璃狀產物。NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67(s, 1H), 7.45(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.10-7.00(m, 2H), 7.00-6.80(m, 2H), 4.12(s, 3H), 4.00-3.82(m, 1H), 3.82-3.60(m, 1H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.85-2.68(m, 1H), 2.61(q, 2H, J=7 Hz), 2.60-2.20(m, 6H), 1.90-1.40(m, 5H), 1.30-1.10(m, 5H), 1.00-0.80(m, 1H)。Mass Spec(ESI)偵測 510(M+H)。

## 實施例 2

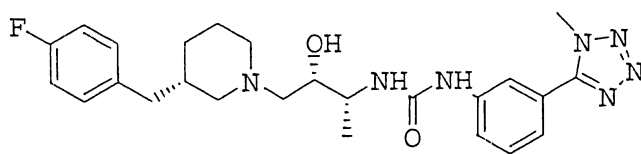
部分 A。製備 3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基) 苯基胺基甲酸苯酯

(27)



以 3-硝基苯甲酸作為起始原料製造 3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯，使用的方法如實施例 1 之部份 B、C、F。NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  10.60(bs, 1H), 8.03(s, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.50-7.35(m, 2H), 7.35-7.20(m, 3H), 4.17(s, 3H)。

部分 B。製備 N-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}-N'[3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿素



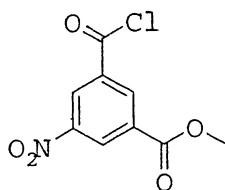
在 25℃、氮氣下將 (2S,3R)-3-胺基-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-丁醇 (50 毫克, 0.189 毫莫耳, 1 當量) 與苯基 3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯 (53 毫克, 0.189 毫莫耳, 1 當量) 在乙腈中共同攪拌。在 6 小時之後在真空下移除溶劑，然後用矽膠純化以 100 乙酸乙酯至 4:1 氯仿/甲醇溶析進行收集處理。得到 58

(28)

毫克白色玻璃狀產物。NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  7.84(s, 1h), 7.61(d, 1h,  $j=7$  Hz), 7.39(t, 1H,  $J=7$  Hz), 7.28(d, 1H,  $J=7$  Hz), 7.15 - 7.00(m, 2H), 7.00 - 6.80(m, 2H), 4.17(s, 3H), 4.00 - 3.84(m, 1H), 3.84 - 3.70(m, 1H), 2.88(d, 1H,  $J=7$  Hz), 2.80 - 2.60(m, 1H), 2.60 - 2.10(m, 5H), 1.80 - 1.40(m, 5H), 1.14(s, 3H), 1.05 - 0.80(m, 1H)。Mass Spec(ESI)偵測 482(M+H)。

### 實施例 3

部分 A。製備 3-(氯羰基)-5 硝基苯甲酸甲酯

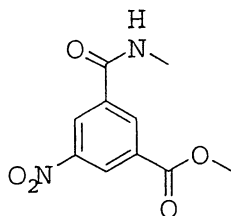


在 100 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中合併單-甲基-5-硝基異 酸酯 (10.0 克, 39.19 毫莫耳)以及草醯氯(39.2 毫升 2.0 莫耳濃度溶液溶解於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 78.38 毫莫耳), 添加入數滴 DMF, 造成產生猛烈的汽體。在室溫下將此混合物攪拌 2 小時, 在此時間內懸浮液變成澄清的溶液。在真空下濃縮, 然後從 200 毫升甲苯中在真空下再濃縮兩次去除過量的草醯氯。立刻用於下一步驟。

部分 B。製備 3-[(甲基胺基)羰基]-5-硝基苯甲酸甲

(29)

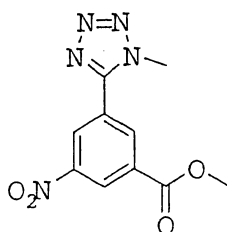
酯



將甲胺 (120 毫莫耳，3 當量) 之 100 毫升 THF 溶液冷卻至 0℃。

逐滴添加入前一步驟之 3-(氨基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (全部量) 的 100 毫升 THF 溶液，造成白色固體沈澱。將混合物回溫至室溫，並攪拌 16 小時。過濾移除固體，以及用 THF 洗滌。在真空下濃縮濾液產生白色固體，用乙醚研碎，過濾收集、乾燥至產生 10.11 克之白色固體產物。NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  9.05 (bd, 0.7H,  $J=4$  Hz), 8.94 (bd, 0.3H,  $J=4$  Hz), 8.90 (dd, 1H,  $J=2$  Hz), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.74-8.72 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.84 (d, 3H,  $J=4$  Hz)。

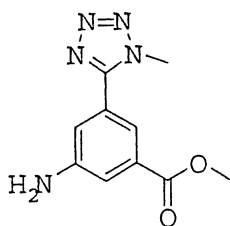
部分 C。製備 3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)-5-硝基苯甲酸甲酯



(30)

下列工作是在通氣良好的氣櫃中，防爆盾後完成。在氮氣下將 3-[(甲胺基)羰基]-5-硝基苯甲酸甲酯(10.1 克，42.4 毫莫耳)以及疊氮化鈉(2.9 克，44.6 毫莫耳)懸浮於無水乙腈，將混合物冷卻至  $-5^{\circ}\text{C}$ ，以及用注射針筒緩慢的添加入三氟磺酸酐(7.5 毫升，44.6 毫莫耳)。在  $-5^{\circ}\text{C}$  下將此混合物攪拌 1.5 小時，在此時間內懸浮液變成澄清的溶液。添加入 200 毫升 1 當量 NaOH 收集處理反應物，以及攪拌十分鐘。然後分層，以及將水溶液用 100 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 3 次。合併的有機相在真空下濃縮，然後溶於 300 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  以及用 100 毫升 1 當量 NaOH、3x50 毫升水、以及 50 毫升濃鹽水清洗。有機相以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，然後濃縮至黃色油狀物。用  $\text{SiO}_2$  純化，5-10%EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶析，產生 8.1 克之無色的油狀物，靜置後硬化成產物。NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.90(dd, 1H,  $J=2$  Hz), 8.80(dd, 1H,  $J=2$  Hz), 8.73(dd, 1H,  $J=2$  Hz), 4.21(s, 3H), 3.98(s, 3H)。

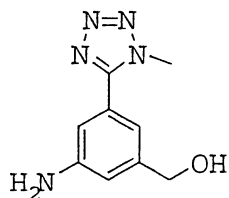
部分 D。製備 3-胺基-5-(1-甲基-1H 四氮雜茂-5-基)苯甲酸甲酯



(31)

在 50 PSI 下將 3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)-5-硝基苯甲酸甲酯 (435 毫克, 1.65 毫莫耳)、鈹 / 活化的碳 (10%)(50 毫克)、及 1:1 EtOAc/MeOH(20 毫升)氫化 3 小時。在氮氣下用纖維玻璃濾紙過濾移除催化劑, 以及用 MeOH 洗滌。在真空下濃縮濾液產生 14.3370 毫克之白色固體產物。NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.49(dd, 1H, J=2 Hz), 7.41(dd, 1H, J=2 Hz), 7.25(dd, 1H, J=2 Hz), 5.83(s, 2H), 4.15(s, 3H), 3.85(s, 3H)。

部分 E。製備 [3-胺基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]甲醇

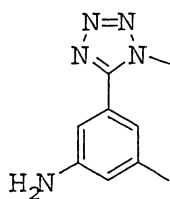


將 3-胺基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯甲酸甲酯 (1 克, 4.29 毫莫耳)懸浮於 20 毫升 THF, 將混合物冷卻至 0°C。在此混合物中, 逐滴加入 LAH(4.3 毫升 1.0 莫耳濃度之 THF 溶液, 4.3 毫莫耳), 造成混合物先變成綠色, 然後變成紫色。將混合物回溫至室溫並攪拌 16 小時, 在此期間顏色變成琥珀色。反應是使用 Steinhardt 步驟 (Feiser & Feiser, Reagents for Organic Synthesis vol. 1, 1967, pg.584.) 終止反應, 過濾移除產生的固體, 用

(32)

EtOAc 洗滌，在真空下濃縮濾液產生 900 毫克淡黃色的固體產物。NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  6.88-6.87(m, 2H), 6.77(s, 1H), 5.43(bs, 2H), 5.18(t, 1H,  $J=6$  Hz), 4.44(d, 2H,  $J=6$  Hz), 4.13(s, 3H)。

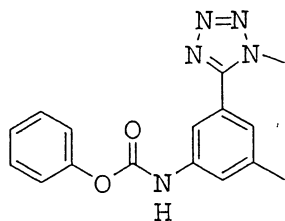
部分 F。製備 3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯胺



在 50 PSI 下將 [3-胺基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基] 甲醇 (300 毫克, 1.46 毫莫耳)、鈀 / 活化的碳 (10%)(100 毫克)、數滴濃 HCl 及 20 毫升 MeOH 氫化 16 小時。在混合物中加入 10% NaOH(aq)(5 毫升)使呈鹼性，以及在氮氣下用纖維玻璃濾紙過濾移除催化劑。在真空下濃縮濾液，殘餘物用 50 毫升 EtOAc 以及 50 毫升水分配，及分層。水溶液用 2x25 毫升 EtOAc 萃取，將合併的有機相乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )以及在真空下濃縮產生 270 毫克之黃褐色固體產物。NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  6.81(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.37(bs, 2H), 4.12(s, 3H), 2.25(s, 3H)。

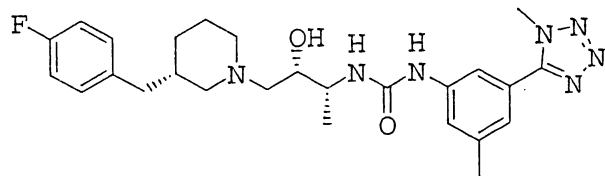
(33)

部分 G。製備 3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯



從 3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯胺作為起始材料，以實施例 1 部份 F 之步驟製備 3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯。NMR 分析顯示產物的純度是 85%。即可用於下一步驟。NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  10.47(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.47-7.38(m, 3H), 7.30-7.23(m, 3H), 4.17(s, 3H), 2.40(s, 3H)。

部分 H。製備 N-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-1-甲基丙基}-N'[3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿素



從 3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基胺基甲酸苯酯和 (2S,3R)-3-胺基-1-[(3S)-3-(4-氟苄基)-異-六氫吡

(34)

啖基]-2-丁醇以實施例 1 部份 K 的步驟製備 N-{(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啖基]-2-羥基-1-甲基丙基}-N'-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿素。

NMR(300 MHz, DMSO)  $\delta$  7.72(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.21(s, 1H), 7.13(dd, 2H, J=9, 8 Hz), 6.93(dd, 2H, J=9 Hz), 4.18(s, 3H), 3.80-3.71(m, 2H), 2.93-2.81(m, 2H), 2.48(d, 2H, J=7 Hz), 2.44-2.31(m, 5H), 2.05(dd, 1H, J=10, 11 Hz), 1.83-1.53(m, 5H), 1.11(d, 3H, J=7 Hz), 1.05-0.94(m, 1H)。Mass spec(ESI+)偵測 496(M+H)。

#### 功用

本發明化合物作為嗜伊白血球或表現趨化激素受體細胞株移動之抑制劑之功用可由用技藝上已知的方法學說明，例如揭示於 Bacon et al., Brit. J. Pharmacol., 95, 966-974(1988)之趨化性分析。特定言之，本發明化合物在上述測定中有抑制嗜伊白血球移動的活性。本文之"活性"意指在上述測定中 IC<sub>50</sub> 濃度為 10 微莫耳濃度或以下的化合物。該結果顯示此化合物的內在趨化激素受體活性調節劑活性。人類嗜伊白血球趨化性測試準則將如下述。

#### 人類嗜伊白血球趨化性分析

將 96 孔具有 Neuroprobe 不含聚乙炔基吡咯烷酮之聚碳酸酯 PFD5 的 5-微米濾膜之 Neuroprobe MBA96 的趨化室在分析之前置於 37°C 反應器中加熱。將新鮮離的人類

(35)

嗜伊白血球，依據例如描述於 Hansel et al.(1991)之方法分離， $1 \times 10^6$  細胞/毫升懸浮於內含 0.1%牛血清白蛋白之 RPMI 1640，在分析之前於 37°C 之反應器中加熱。將 20 毫微莫耳濃度之人類嗜酸性粒細胞趨化蛋白溶液(溶於內含 0.1%牛血清白蛋白之 RPMI 1640)在分析之前於 37°C 之反應器中加熱。將此嗜伊白血球懸浮液以及 20 毫微莫耳濃度之嗜酸性粒細胞趨化蛋白溶液各以預熱的內含 0.1%牛血清白蛋白的 RPMI 1640 溶液(含或不含所要求的最終濃度兩倍之稀釋的測驗化合物)以 1:1 混合。在分析之前將此類混合物在 37°C 反應器中加熱。將濾膜與預熱的神經探測趨化室分離，並將這嗜酸性粒細胞趨化蛋白/化合物混合物置於神經探測趨化室底部之 Polyfiltronics MPC 96 孔測試盤。體積差不多是 370 微升且分發之後應呈正彎月型。將濾膜再置於 96 孔測試盤上，橡皮墊圈附著至上方趨化室底部，並組裝趨化室。將 200 微升體積之細胞懸浮液/化合物混合物加入上趨化室適當的孔洞中。將上趨化室蓋上平板密封器，以及將此組裝單位置於 37°C 之反應器反應 45 分鐘。反應之後，移除平板密封器，並吸出所有殘留的懸浮細胞。拆開趨化室，同時以 90 度角握住過濾邊，從噴射瓶以溫和的磷酸鹽緩衝的生理食鹽水水流清洗未遷移的細胞，然後將濾膜用尖端有橡皮的刮板擦拭。容許濾膜完全地乾以及完全浸入 Wright Giemsa 染液 30-45 秒。將濾膜用蒸餾水洗滌 7 分鐘，用水簡短洗滌一次及乾燥。用顯微鏡列舉遷移的細胞。

(36)

哺乳動物的趨化激素受體可作為干擾或促進哺乳動物(例如人類)免疫細胞功能的目標。在治療的目的上，抑制或促進趨化激素受體功能的化合物尤其是可用於調控免疫細胞的功能。據此，本發明係關於用以預防及/或治療各種發炎性的、感染性的、和免疫調節的病症及疾病之化合物，該病症及疾病包括：氣喘與過敏性疾病、病理微生物(其定義包括病毒)的感染、與自體免疫病狀，例如類風濕性關節炎與粥樣硬化。

例如，一個化合物其可抑制哺乳動物的趨化激素受體(例如人類趨化激素受體)之一種或多種功能，則可用以抑制(即減低或預防)炎症或傳染病。其結果可抑制一種或多種發炎性的過程，例如：白血球遷出、吸附、趨化性、外泌作用(例如：酵素、組織胺)或發炎性的中介物釋放。例如，依據本發明方法可抑制發炎性的位點(例如氣喘或過敏性鼻炎)之嗜伊的浸潤。特定言之，下列實施例之化合物在上述的測定中使用適當的趨化激素有阻斷表現CCR-3受體細胞位移之活性。本文之"活性"意指在上述的測定中IC<sub>50</sub>濃度為10微莫耳濃度或以下的化合物。該結果亦顯示此化合物內在的趨化激素受體活性調節劑活性。

同樣地，一個可促進哺乳動物的趨化激素受體(例如人類趨化激素)一種或多種(一個或多個)功能之化合物，可用以刺激(誘發或提高)免疫的或發炎反應，例如：白血球遷出、吸附、趨化性、外泌作用(例如：酵素、組織胺)或發炎性的中介物釋放，造成這有利的刺激發炎性的過

(37)

程。例如，可召集嗜伊白血球對抗寄生蟲的感染。此外，在治療上述的發炎性的、變應性的以及自體免疫疾病時，若傳送充分的化合物經由誘導趨化激素受體攝入或以導致細胞錯誤位移的方式傳送化合物以導致細胞受體表現之喪失，則該化合物亦可被考慮成能促進哺乳動物的趨化激素受體之一種或多種功能的化合物。

除了靈長類(例如人類)之外，各種其它哺乳動物均可依據本發明方法治療。可法治療之動物例如哺乳動物，包括(但非限於)：母牛、羊、山羊、馬、犬、貓、天竺鼠、老鼠或其它的牛、綿羊、馬科動物、犬科動物、貓科動物、齧齒動物或鼠科動物。然而本方法也能治療其它物種，例如鳥類。以上方法治療之病患是須要調控趨化激素受體活性之雄性或雌性的哺乳動物。本文之"調控"包含：拮抗作用、促效作用、部分的拮抗作用及/或部分的促效作用。人類或其它物種中可用趨化激素受體功能抑制劑治療的疾病或症狀，包括(但非限於)：發炎性的或過敏性疾病及症狀，包括呼吸過敏性疾病，例如：氣喘、過敏性鼻炎、過敏性肺臟疾病、過敏性肺炎、嗜伊的蜂窩組織炎(例如：Well's 症候群)、嗜伊的肺炎(例如：Loeffler's 症候群、慢性的嗜伊的肺炎)、嗜酸性粒細胞性筋膜炎(例如，Shulman's 症候群)、延發型過敏症、間隙的肺臟疾病(ILD)(例如：特發性肺纖維化、或合併類風濕性關節炎的ILD、全身性紅斑狼瘡、類風濕性脊椎炎、全身性硬化症、Sjogren's 症候群、多肌炎或皮膚肌炎)；全身性過敏

(38)

反應或過敏反應、藥品過敏(例如：青黴素、頭芽孢菌素)、由於攝取受污染的色氨酸造成之嗜伊紅血球過多-肌痛症候群、昆蟲叮咬過敏；自體免疫疾病，例如：類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、幼年型糖尿病；腎小球腎炎、自體免疫甲狀腺炎、畢氏(Behcet's)疾病；移植排斥(例如移植)，包括：同種異體移植排斥或植皮對-宿主之疾病、固態器官移植；炎性腸病，例如：局部性迴腸炎以及潰瘍性結腸炎；脊椎關節病；硬皮病；牛皮癬(包括 T-細胞調節的牛皮癬)以及發炎性皮膚病，例如：皮膚炎、皮膚發炎、局部型皮膚炎、變應性的接觸性皮炎、蕁麻疹；脈管炎(例如：壞死性、皮膚性、以及過敏性脈管炎)；嗜伊肌炎、嗜酸性粒細胞性筋膜炎；具有皮膚或器官白血球浸潤之癌症；息肉性間隙的腎炎；以及子宮內膜異位。可抑制擾人的發炎反應之其它疾病或症狀，包括(但非限於)：再灌注損害、粥樣硬化、某些血液性的惡性腫瘤、細胞激動素-誘發的毒性(例如：敗血性休克、內毒素性休克)、多肌炎、皮膚肌炎。趨化激素受體功能抑制劑可治療之人類或其它物種之傳染性疾病或症狀，包括(但非限於)：人類免疫不全病毒包括 HIV 感染和 HIV 性神經病。

人類或其它物種中可用趨化激素受體功能啟動子治療疾病或症狀，包括(但非限於)：免疫抑制，例如具有免疫不全症候群例如 AIDS 或其它病毒感染之病人、進行放射療法、化學治療、自體免疫疾病治療或藥物治療之病人

(39)

(例如皮質類固醇治療)，其可導致免疫抑制；由於天生的缺乏受體功能或其它因子導致的免疫抑制；以及感染疾病，例如寄生蟲病，包括(但非限於)：蠕蟲感染，例如線蟲(蛔蟲)；(鞭蟲病、住腸線蟲病、迴蟲病、鉤蟲病、類圓線蟲病、旋毛蟲病、絲蟲病)；吸蟲(吸蟲類)(血吸蟲病、華支睪吸蟲病)、條蟲(條蟲)(胞蟲病、牛帶條蟲病、皮膚豬囊蟲病)；內臟的蛔蟲、內臟的幼蟲周期性偏頭痛(例如弓首蟲)、嗜伊的胃腸炎(例如，*Anisaki* sp.、*Phocanema* sp.)、皮膚的幼蟲周期性偏頭痛(*Ancylostoma braziliense*、鉤蟲)。據此本發明之化合物是可用於預防以及治療各種發炎性的、感染性的以及免疫調節的病症以及疾病。此外，在治療上述發炎性、變應性以及自體免疫疾病時，若經由誘導趨化激素受體攝入傳送充分的化合物或以導致細胞錯誤位移的方式傳送化合物而造成細胞受體表現之喪失，則該化合物亦可視為具趨化激素受體功能之促進劑。

在另一特色中，本發明可用於評估 G 蛋白質耦合受體假定的專一性促效劑或拮抗劑。本發明係關於使用此類化合物製備以及執行調控趨化激素受體活性化合物之篩選檢定。此外，本發明是之化合物可用於建立或決定其它化合物對趨化激素受體之結合部位，例如：在分析中經由競爭性抑制或參考作用以比較已知活性的化合物與未知活性的化合物。當發展新的測定或準則時，依據本發明化合物可用以測驗其療效。特別地，商品套件(例如為了應用於

(40)

包含上述的疾病的醫藥學研究)中可提供此化合物。本發明之化合物也可用於這評估趨化激素受體假定的專一性調節劑。此外，可使用本發明之化合物檢查非趨化激素受體之 G 蛋白質耦合受體的專一性，其可作為不結合化合物之實施例或作為活化受體的變異構造化合物，其可幫助定義交互作用之專一性位點。

預防以及治療發炎性的、感染性的以及免疫調節的病症以及疾病，包括：氣喘與過敏性疾病、與自體免疫病狀，例如：類風濕性關節炎與粥樣硬化、及以上的合併之治療可使用本發明之化合物以及其它已知該用途的化合物之組合物。例如，在治療或預防炎症時，本化合物可與消炎藥或止痛藥協同使用，例如：麻醉藥促效劑、脂肪加氧酶抑制劑、環氧合酶-2 抑制劑、介白素抑制劑，例如：第一型白細胞介素抑制劑、 $\alpha$ -腫瘤壞死因數抑制劑、NMDA 拮抗劑、一氧化氮抑制劑或合成一氧化氮抑制劑、非類固醇的消炎劑、磷酸雙酯酶抑制劑、或抑制細胞激動素的消炎劑，例如：乙醯對胺基酚、阿司匹靈、可待因、芬它因(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、嗎啡、萘普生、乙醯氧乙苯胺、吡羅昔康、類固醇的止痛藥、蘇芬太尼、尚林代(sunlindac)、干擾素 $\alpha$ 等化合物。同樣地，本化合物可和止痛劑；促效劑例如：咖啡因、H<sub>2</sub>-拮抗劑、二甲硅油、鋁或氫氧化鎂；解除充血劑例如：苯福林、去甲麻黃、假麻黃素、羥甲唑啉、艾分弗(ephinephrine)、萘甲唑啉、塞洛唑啉(xylometazoline)、

(41)

環己丙甲胺、或左旋去氧-麻黃鹼；以及止咳劑例如：可待因、二氫可待因酮、卡拉美芬、咳必清、或右旋甲嗎喃；利尿劑；以及鎮靜性或鎮靜性抗組織胺共同投用。同樣地，本發明之化合物可結合其它用於治療/預防/抑制或改善該疾病或症狀之藥品共同使用。該其它藥品可用一種路徑與常用量、同時或依序地與本發明化合物投用。本發明化合物同時和一種或多種其它藥物、本發明化合物以外之其它藥品藥學組成物使用時為較佳。據此，本發明包含此類藥物之藥學組成物也可含有一種或多種本發明化合物以外之其它有效成分。可與本發明化合物合併分別地投用或以相同藥學組成物共同投用之其它有效成分的實施例，包括(但非限於)：(a)整聯蛋白拮抗劑例如：選擇蛋白、ICAMs 以及 VLA-4；(b)類固醇例如：倍氯美松、甲基脫氫皮(甾)醇、倍他米松、潑尼松、地塞米松、及氫皮質酮；(c)免疫抑制劑例如：環孢子菌素、他克莫司、納巴黴素以及其它 FK-506 型免疫抑制劑；(d)抗組織胺(H1-組織胺拮抗劑)例如：溴非尼拉敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯馬斯汀、苯海拉明、苯拉林、曲吡那敏、羥嗪、甲地嗪、異丙嗪、阿利馬嗪、阿扎他定、賽庚啶、安他啞林、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪啞、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、非索那定、去碳乙氧基氯雷他定、及其類似者；(e)非類固醇的抗氣喘劑例如：b2-促效劑(特布他林、奧西那林、非諾特羅、異他林、沙丁胺醇、比托特羅、以及吡布特羅)、茶鹼、色甘酸鈉、阿托

(42)

品、異丙托溴銨、白三烯素拮抗劑(扎魯司特、孟魯司特、哌魯卡特、伊拉司特、波比克斯(pobilukast)、SKB-102,203、白三烯素合成抑制劑(齊留通,海灣-1005);

(f)非類固醇的抗發炎劑(NSAIDs)例如:丙酸衍生物(阿明洛芬、本賽波分(benxaprofen)、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非諾洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮苯丙酸、麥波分(mioprofen)、蔡普生、奧沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸、及硫噁洛芬)、醋酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、環氯萆酸、雙氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、唆羅芬酸、異丁芬酸、伊索克酸、歐本耐(oxpinac)、舒林酸、硫平酸、托美丁、齊多美辛、及佐美酸)、芬那酸衍生物(氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟滅酸以及托芬那酸)、聯苯羧酸衍生物(二氟尼柳以及氟苯柳)、昔康(伊素昔康、吡羅昔康、蘇多西康(sudoxicam)以及替諾昔康)、水楊酸鹽(乙醯基水楊酸、水楊酸偶氮磺胺吡啶)以及吡唑啉酮(阿扎丙宗、本派瑞隆(beziperylon)、非普拉宗、莫非布宗、羥布宗、保泰松);

(g)環氧合酶-2(COX-2)抑制劑;

(h)第IV型磷酸雙酯酶(PDE-IV)抑制劑;

(i)趨化激素受體其它的拮抗劑;

(j)降膽固醇藥劑例如:羥一甲基戊二酸單醯COA還原酶抑制劑(洛伐他汀、辛伐他汀以及普伐他汀、氟伐他汀、亞托沙丁(atorvastatin)、及其它斯達廷(statins)、隔離劑(膽酪胺以及降膽寧)、菸鹼酸、非諾貝特酸衍生物(吉非貝齊、氯貝丁酯、非諾貝特以及苯紫貝

(43)

特)、以及丙丁酚;(k)抗-糖尿病的藥劑例如胰島素、磺醯基尿素、雙胍(甲福明)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑(阿卡波糖)以及革他容(glitazones)(曲格列酮及匹格列酮);(l)干擾素製劑(干擾素  $\alpha$ -2a、干擾素-2B、干擾素  $\alpha$ -N3、干擾素 beta-1a、干擾素 beta-1b、干擾素  $\gamma$ -1b);(m)抗病毒化合物,例如:希寧、奈韋拉平、茚地那韋、更昔洛韋、拉米夫定、法昔洛韋、以及扎西他賓;(o)其它化合物例如:5-胺基水楊酸及其前驅藥物、抗代謝物例如:硫唑嘌呤以及 6-巰嘌呤、以及細胞毒的癌症化療劑。本發明化合物與第二有效成份之重量比例可變化,並取決於各成分之有效劑量。一般而言,各使用其有效劑量。因此,例如當本發明化合物合併 NSAID 時,本發明化合物與 NSAID 之重量比例一般而言介於約 1000:1 至約 1:1000,較佳者約 200:1 至約 1:200。本發明化合物結合其它有效成分一般而言也在上述的範圍之內,但是在各案例中每應能利用各有效成份之有效劑量。

相較於習知的 CCR-3 抑制劑,須要找到改良藥理特性的新化合物。例如須找到改良 CCR-3 抑制性活性以及相對於其它 G 蛋白質-耦合的受體(即 5HT<sub>2A</sub> 受體)具有 CCR-3 選擇性的新化合物。也須要找到有利且較佳的一種或多種下列範疇特性之化合物:(a)醫藥學的性质(即溶解度、滲透性、對持續釋出調配物之順服性);(b)劑量需求(例如較低的劑量及/或每日一次的劑量);(c)減少血液中高峯至峰底濃度特性(即清除及/或分佈體積)之因子;(d)

(44)

增加受體生物活性藥物濃度(即蛋白質結合，分佈體積)之因子；(e)減少臨床上藥品-藥品交互作用風險(細胞色素 P450 酶之抑制或引發，例如抑制 CYP 2D6，參見 GK Dresser, JD Spence, DG Bailey Clin. Pharmacokinet. 2000, 38, 41-57，全文在此并入參考文獻)之因子；(f)減少潛在的副作用(即藥理的選擇性超過 G 蛋白質-耦合的受體、可能的化學或代謝反應性、限制 CNS 穿透)之因子(g)改良製造成本或可行性之因子(即難以合成、不對稱中心之數目、化學穩定性、易於操作)。

化合物是以有效之治療量投用至哺乳動物。"有效治療量"意指式 I 化合物的量，當單獨投用或結合其它治療劑對哺乳動物投用時，可有效預防或改善發炎性疾病症狀或疾病之進展。

#### 劑量以及調配物

本發明之化合物之口服劑型為：藥片、膠囊(各包括持續釋出或定時釋放的調配物)、藥丸、粉末、顆粒、酏劑、酏劑、懸浮液、糖漿、及乳狀液。彼亦可用靜脈內的(食團或輸液)、腹腔內的、皮下的、或肌肉內的形式投用，所有劑型均為一般熟悉醫藥學技藝的專家所熟知。可單獨投用，但是一般而言將和基於投藥路線和標準醫藥工作守則選用的醫藥載體一起投用。

本發明化合物之給藥療程可依習知的因素而異，例如特定藥物的藥物動力特性以及投用之形式以及路線；物

(45)

種、年齡、性別、健康、醫學的症狀、及接受者之重量；症狀之本質以及程度；一併治療的種類；治療頻率；投用路線、病人的腎以及肝臟功能、和所要求的效應。醫師或獸醫可測定以及開立有效量之藥品以預防、對抗、阻止血栓性栓塞病症之進展。

一般而言，各有效成份的每日口服劑量(當用於指定的效應)介於約 0.001 至 1000 毫克/公斤體重之間，較佳者介於約 0.01 至 100 毫克/公斤體重/天之間，以及最佳者介於約 1.0 至 20 毫克/公斤/天之間。當固定速度輸注時，靜脈內的最佳劑量介於約 1 至約 10 毫克/公斤/分鐘之間。本發明化合物可以單日劑量投用，或將每日總劑量分成每日二、三、或四個分劑量投用。

本發明之化合物可以經由塗覆用之適當的鼻腔內載劑以鼻腔內形式投用，或使用經皮的皮膚貼片經由經皮路徑投用。當以經皮的傳送系統形式投用時，投用劑量是連續而不是給藥療程的間歇劑量。

化合物一般是與適當選用的醫藥學稀釋劑、賦形劑、或載體(在此總稱為醫藥上的載體)的混合物型式投用，即口服藥片、膠囊、酏劑、糖漿及其類似者，以及與習見醫藥學工作守則一致。

例如，口服形式為片劑或膠囊時，生物活性藥物成分可與口服的、無毒的、醫藥學上可接受的、惰性載體，例如：乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似者

(46)

合併；口服的形式為液體形式時，口服藥品成份可與任何口服的、無毒性的、醫藥學上可接受的惰性載體，例如：乙醇、甘油、水、等合併。此外，視須要或必要，混合物中可併入適當的結合劑、潤滑劑、崩解劑、及著色劑。適當的結合劑包含：澱粉、明膠、天然的糖類例如：葡萄糖或 $\beta$ 乳糖、玉蜀黍甜劑、天然的以及合成的樹脂，例如：阿拉伯膠、特拉加康斯膠樹、或褐藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟等。用於此類劑型之潤滑劑包含油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯(甲)酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉等。

崩解劑包括(而不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊膠、皂土、黃原膠等。

本發明之化合物也能以脂質體傳送系統的形式投用，例如：小的單層小泡、大的單層小泡、及多層的小泡。從各種磷脂，例如：膽固醇、十八烷基胺、或磷脂醯膽鹼可形成脂球體。

本發明之化合物亦可與溶解型聚合物(如可標定目標的藥品載體)耦合。這樣的聚合物包含聚乙烯基吡咯烷酮、哌喃共聚物、聚羥基丙基甲丙烯酸醯胺-酚、聚羥基乙基天門冬胺醯胺酚、或經棕櫚醯基殘基取代的聚乙烯氧化物-聚賴氨酸。此外，本發明之化合物可耦合至控釋藥品釋放之生物降解性高分子，例如：聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸以及聚乙醇酸共聚物、聚 $\epsilon$ 己內酯、聚羥基丁酸、聚正酯類、聚乙縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基醯化物、及水凝

(47)

膠交聯的或兩性的嵌段共聚物。

適於投用之劑型(藥學組成物)其每劑量單位可含有約 1 毫克至約 100 毫克之有效成份。通常此類藥學組成物中有效成份之存在量約 0.5-95%之重量，以組成之總重為計。

明膠膠囊可含有有效成份和粉末狀的載體，例如：乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸等。相似的稀釋劑可用於壓縮錠片。藥片以及膠囊可製作成持續釋出產物以提供數小時之長期連續釋放出藥物。壓縮片可塗上糖衣或薄層塗層以覆蓋任何不佳的味道並保護曝露在大氣中之片劑，或腸內塗層以便在選擇的胃腸道中崩解。

口服投用的液體劑量形式可含有著色劑及矯味劑以增加病人的接受性。

一般而言，水、適當的油、生理食鹽水、水溶性葡萄糖、及相關的糖溶液以及乙二醇類，例如丙二醇或聚乙二醇是注射液的適當載體。不經腸道的方法給藥之溶液中較佳者含有有效成份的水溶性鹽類、適當的安定劑、及(如果必要的話)緩衝劑物質。抗氧化劑例如：單獨或合併之亞硫酸氫鈉、硫酸氫鈉、或抗壞血酸，是適當的安定劑。亦可使用檸檬酸以及其鹽類以及乙二氨四醋酸鈉。此外，注射液可含有防腐劑，例如：氯化苄烷銨、甲基-或丙基-對氧苯甲酸、及氯丁醇。

適當的醫藥載體描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company，是本行業標準的參

(48)

考文獻。

投用本發明化合物之代表性的醫藥學適用劑量-形式將說明如下：

#### 膠囊

大單位膠囊之製備係裝填二個標準堅硬明膠膠囊物件，各含 100 毫克粉末狀的有效成份、150 毫克乳糖、50 毫克纖維素、及 6 毫克硬脂酸鎂。

#### 柔軟的明膠膠囊

可製備有效成份與可消化的油，例如：大豆油、棉籽油或橄欖油之混合物以及可使用正性置換唧筒注射到明膠內以形成內含 100 毫克有效成份的柔軟明膠膠囊。膠囊應清洗以及乾燥。

#### 藥片

可用習見的方法製備藥片，劑量單位為 100 毫克有效成份、0.2 毫克膠體的二氧化矽、5 毫克硬脂酸鎂、275 毫克微晶粒纖維素、11 毫克澱粉質和 98.8 毫克乳糖。可施用適當塗料以增加適口性或延遲吸收。

#### 注射

適用於注射投用之不經腸道的組成其製備係在 10%體積比之丙二醇以及水中攪拌 1.5%以重量計之有效成份。

(49)

製造的溶液應有等張的氯化鈉及滅菌。

#### 懸浮液

口服懸浮水溶液之製備係使每 5 毫升含有 100 毫克細分的有效成份、200 毫克羧甲基纖維素鈉、5 毫克苯(甲)酸鈉、1.0 克之山梨糖醇溶液(U.S.P.)、及 0.025 毫升香草醛。

當本發明之化合物和其它抗凝血劑合併時，例如每日劑量可為約 0.1 至 100 毫克式 I 之化合物以及約 1 至 7.5 毫克之第二抗凝血劑/公斤病人體重。在片劑劑型中，本發明之化合物一般而言其存在量約 5 至 10 毫克/劑量單位，以及第二抗凝血劑之劑量約 1 至 5 毫克/劑量單位。

當兩種或多種前述的第二治療劑和式 I 化合物投用時，考慮到治療劑結合投用時之相加或加乘效果，一般而言，典型的每日劑量以及典型的劑型中每成分之用量可低於一般單獨投用的劑量。

尤其是當提供單一劑量單位時，合併的有效成分化學品之間可能會交互作用。因此，當單一劑量單位中合併式 I 化合物及第二治療劑時，雖然調製時是將有效成分合併在單一劑量單位之內，但有效成分之間物理的接觸是要減至最低或(即降低)。例如，將一種有效成份塗覆上腸內的塗層。一種有效成分塗敷上腸內的塗層時，不僅可使合併的有效成分間之接觸減至最低，且亦可將一種此類成份控制在胃腸道中釋出，例如不是在胃部釋出而是在腸中釋

(50)

出。有效成分之一亦可塗覆在遍及胃腸道有長效-釋放效應之材料以及也可使合併的有效成分間之物理接觸減至最低。此外，長效-釋出成分可額外地進行腸內的塗層，使成分只有在小腸中釋放出。涉及調配組合產物之另一方法是將一個成分塗上長效及/或腸內的釋放聚合物，以及另一成分塗上聚合物例如低黏度的羥基丙基甲基纖維素(HPMC)或其它技藝上已知的適當的材料，以進一步的分開活性成份。塗敷聚合物可對另一成分形成交互作用額外的障礙。

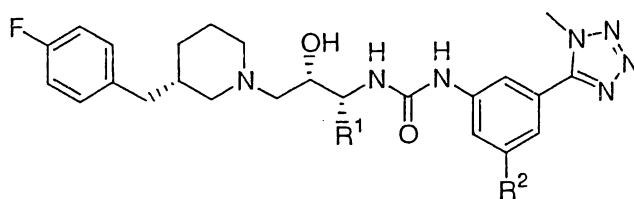
此種將本發明組合成份產物間之接觸減至最低及其它的方法，不論是以單一劑量形式投用或是以分劑形式但是同時以相同方式投用，經本發明揭示後應為熟悉此技藝的專業人士皆知。

對熟悉此技藝的專業人士而言經上述教示後對本發明作出許多的修飾以及變異是可能的。因此，彼應屬於以下申請專利範圍之內，本發明可為實際可行之方法而非特定方法。

## 伍、中文發明摘要

發明之名稱：作為趨化激素受體活性調節劑之 N-脲烷基六氫吡啶類

本申請案描述作為趨化激素受體調節劑之 N-脲烷基六氫吡啶，或其醫藥學上可接受的鹽類形式，彼於預防氣喘及其它過敏性疾病之用途。



(I)

## 陸、英文發明摘要

發明之名稱：

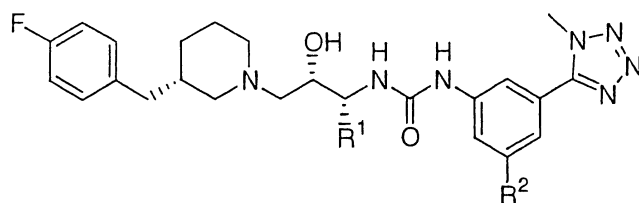
# N-UREIDOALKYL-PIPERIDINES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

The present application describes N-ureidoalkyl piperidines as modulators of chemokine receptors, or pharmaceutically acceptable salt forms thereof, useful for the prevention of asthma and other allergic diseases.

(1)

## 拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受的鹽類形式，其中

 $R^1$  係選自甲基；以及 $R^2$  係選自 H、甲基、及乙基。2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^2$  為 H。3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^2$  為甲基。4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^2$  為乙基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或醫藥學上可接受的鹽類，其中化合物係選自：

N-[3-乙基-5-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]-  
N'[(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-  
1-甲基丙基]尿素；

N-[(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥基-  
1-甲基丙基]-N'-[3-(1-甲基-1H-四氮雜茂-5-基)苯基]尿  
素；和

N-[(1R,2S)-3-[(3S)-3-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-2-羥

(2)

基 -1-甲 基 丙 基 } -N' - [3 -甲 基 -5 - (1 -甲 基 -1H -四 氮 雜 茂 -5 -基 ) 苯 基 ]尿 素 。

6. 一 種 藥 學 組 成 物 ， 其 係 包 含 醫 藥 學 上 可 接 受 的 載 體 以 及 有 效 治 療 量 之 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 -5 項 中 任 一 項 之 化 合 物 或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類 。

7. 一 種 用 於 調 控 趨 化 激 素 受 體 活 性 之 藥 學 組 成 物 ， 其 係 包 含 有 效 治 療 量 之 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 -5 項 中 任 一 項 之 化 合 物 或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類 以 及 醫 藥 學 上 可 接 受 的 載 體 。

8. 一 種 用 於 治 療 氣 喘 之 藥 學 組 成 物 ， 其 係 包 含 有 效 治 療 量 之 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 -5 項 中 任 一 項 之 化 合 物 或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類 ， 以 及 醫 藥 學 上 可 接 受 的 載 體 。

9. 一 種 用 於 治 療 發 炎 性 病 症 之 藥 學 組 成 物 ， 其 係 包 含 有 效 治 療 量 之 如 申 請 專 利 範 圍 第 1 -5 項 中 任 一 項 之 化 合 物 或 其 醫 藥 學 上 可 接 受 的 鹽 類 ， 以 及 醫 藥 學 上 可 接 受 的 載 體 。

10. 如 申 請 專 利 範 圍 第 9 項 之 藥 學 組 成 物 ， 其 中 之 病 症 係 選 自 ： 氣 喘 、 過 敏 性 鼻 炎 、 局 部 型 皮 膚 炎 、 炎 性 腸 病 、 特 發 性 肺 纖 維 化 、 大 胞 性 天 胞 瘡 、 蠕 虫 性 寄 生 蟲 的 感 染 、 變 應 性 的 結 腸 炎 、 皮 膚 發 炎 、 結 膜 炎 、 移 植 、 家 族 性 嗜 伊 紅 血 球 過 多 、 嗜 伊 的 蜂 窩 組 織 炎 、 嗜 伊 紅 白 血 球 性 肺 炎 、 嗜 酸 性 粒 細 胞 性 筋 膜 炎 、 嗜 酸 細 胞 性 胃 腸 炎 、 藥 品 誘 發 的 嗜 伊 紅 血 球 過 多 、 人 類 免 疫 不 全 病 毒 感 染 、 囊 性 纖 維 化 、 Churg-Strauss 症 候 群 、 淋 巴 瘤 、 何 傑 金 病 、 及 結 腸

(3)

癌。

11.如申請專利範圍第 10 項之藥學組成物，其中病症係選自：氣喘、過敏性鼻炎、局部皮膚炎、以及炎性腸病。

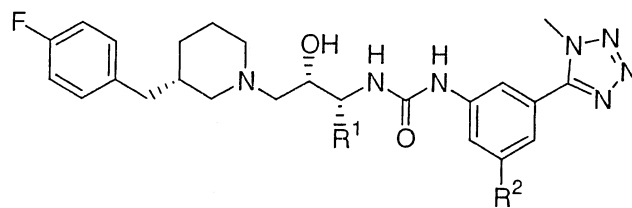
12.如申請專利範圍第 11 項之藥學組成物，其中病症是氣喘。

柒、(一)、本案指定代表圖爲：第\_\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式I