



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201028400 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098142762

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/15

美國

61/122,445

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：庫明 約翰 CUMMING, JOHN (GB)；佛爾 艾倫 威靈頓 FAULL, ALAN

WELLINGTON (GB)；瓦特森 大衛 WATERSON, DAVID (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 73 頁

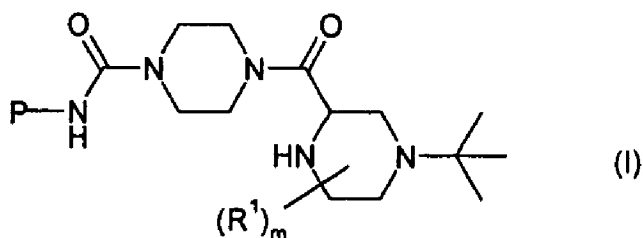
(54)名稱

(4-第三丁基哌嗪-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮-N-甲醯胺衍生物

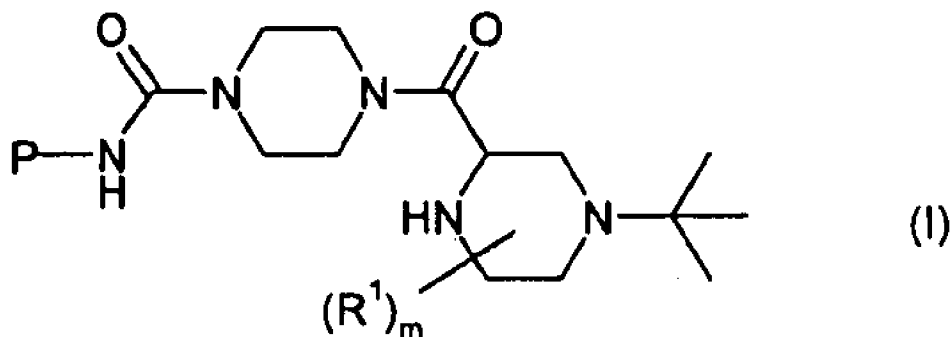
(4-TERT-BUTYLPIPERAZIN-2-YL)(PIPERAZIN-1-YL)METHANONE-N-CARBOXAMIDE
DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種式(I)化合物



該等化合物經由拮抗 CCR2b 受體來發揮作用且可用於治療炎症性疾病及/或神經病變性疼痛。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201028400 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：098142762

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 14 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/06 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/15

美國

61/122,445

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：庫明 約翰 CUMMING, JOHN (GB)；佛爾 艾倫 威靈頓 FAULL, ALAN

WELLINGTON (GB)；瓦特森 大衛 WATERSON, DAVID (GB)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 73 頁

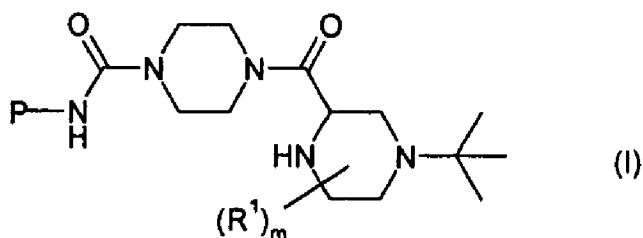
(54)名稱

(4-第三丁基哌嗪-2-基)(哌嗪-1-基)甲酮-N-甲醯胺衍生物

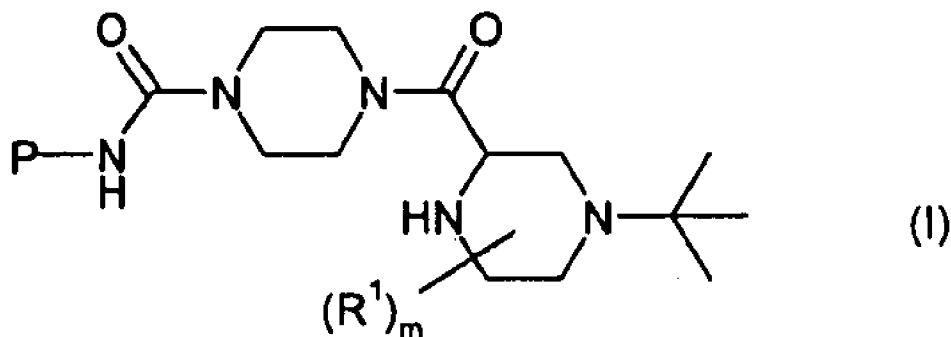
(4-TERT-BUTYLPIPERAZIN-2-YL)(PIPERAZIN-1-YL)METHANONE-N-CARBOXAMIDE
DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於一種式(I)化合物



該等化合物經由拮抗 CCR2b 受體來發揮作用且可用於治療炎症性疾病及/或神經病變性疼痛。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥組合物，其包含經由拮抗CCR2b受體(MCP-1係其一種已知配體)來發揮作用之化合物，且因此可用於治療該等受體所介導之炎症性疾病及/或神經病變性疼痛。本發明另外係關於用於該等組合物中之新穎化合物、其製備方法、可用於其製備中之中間體、及其作為治療藥劑之用途。

【先前技術】

趨化因子在各種疾病及病症之免疫及炎症反應中具有重要作用，該等疾病及病症包括類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化及其他自身免疫病狀，例如炎症性腸病、糖尿病、哮喘及過敏性疾病。趨化因子在神經病變性疼痛、血管發生中亦具有一定作用，且在癌症治療中調節趨化因子可能係有益的。趨化因子係屬於8-14 kDa蛋白質之生長超家族之小分泌分子，該家族之特徵為保守半胱胺酸基序。可將趨化因子超家族分為表現特徵性結構基序之兩個主要類別：Cys-X-Cys (C-X-C)家族及Cys-Cys (C-C)家族。根據NH-近端半胱胺酸殘基對之間之單胺基酸插入及序列相似性來區分該等家族。

C-C趨化因子包括單核細胞及淋巴細胞之有效化學吸引劑，例如單核細胞化學吸引劑蛋白1-3(MCP-1、MCP-2及MCP-3)、RANTES(活化正常T細胞表達及分泌之調節物)、嗜伊紅趨化因子(eotaxin)及巨噬細胞炎症性蛋白1 α 及

1 β (MIP-1 α 及MIP-1 β)。

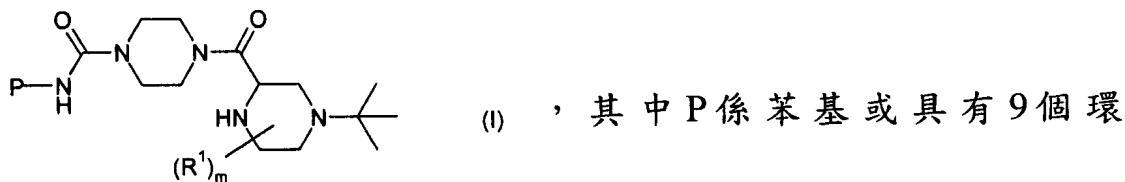
C-X-C趨化因子包括嗜中性粒細胞之若干種有效化學吸引劑及活化劑，例如介白素-8 (IL-8)及嗜中性粒細胞活化肽2 (NAP2)。

研究已顯示，趨化因子之作用係由G-蛋白偶聯受體亞家族來介導，其中將該等受體命名為CCR1、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5及CX3CR1。由於調節該等受體之藥劑可用於治療病症及疾病(例如上文所提及之彼等)，故該等受體代表良好的藥物開發目標。

公開專利申請案WO-2006/067401揭示可用作CCR2b受體調節劑之哌啶脲化合物，包括4-[4-第三丁基哌啶-2-基)羰基]-N-(3,4-二氯苯基)哌啶-1-甲醯胺。

【發明內容】

本發明係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物



原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子之單環或二環雜芳基，其中該苯基或該雜芳基視需要經最多3個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、CF₃、SC₁₋₄鹵代烷基、SC₁₋₄烷基、OC₁₋₄鹵代烷基、OC₁₋₄烷基、OC₁₋₄烷基

苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、苯基、苯 C_{1-4} 烷基、苯 C_{1-4} 烷氧基、苯 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜 C_{1-4} 烷基、雜 C_{1-3} 烷氧基、及雜 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，其中任一取代基雜芳基具有最多6個環原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子，其中任一取代基苯基或雜芳基環視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、及氰基，其中任一烷基或烷氧基視需要經最多三個鹵素取代； R^1 係 C_{1-4} 烷基；且m係0、1或2；且前提係式I化合物並非4-[4-第三丁基哌啶-2-基)羰基]-N-(3,4-二氯苯基)哌啶-1-甲醯胺。

另一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係苯基或具有9個環原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子之單環雜芳基，其中該苯基或該雜芳基視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、 SC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、苯基、苯 C_{1-4} 烷基、苯 C_{1-4} 烷氧基、苯 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜 C_{1-4} 烷基、雜 C_{1-3} 烷氧基、及雜 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-4} 烷基，其中任一取代基雜芳基具有最多6個環原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子，且任一取代基苯基或雜芳基環視需要經最多三個獨立選自以下之取

代基取代：鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、及氰基；其中任一烷基或烷氧基視需要經最多三個鹵素取代； R^1 係 C_{1-4} 烷基；且 m 係0、1或2。

另一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係苯基或具有9個環原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子之單環雜芳基，其中該苯基或該雜芳基視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、 SC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、苯基、苯 C_{1-4} 烷基、苯 C_{1-4} 烷氧基、苯 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜 C_{1-4} 烷基、雜 C_{1-3} 烷氧基、及雜 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-4} 烷基； R^1 係 C_{1-4} 烷基；且 m 係0或1。

又一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代之苯基：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、 SC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、苯基、苯 C_{1-4} 烷基、苯 C_{1-4} 烷氧基、及苯 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

再一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代之苯基：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷

基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、及五氟乙基。

又一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係經最多3個獨立選自以下之取代基取代之苯基：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、及 C_{1-4} 烷基。

根據另一實施例，P係苯基。

在又一實施例中，該苯基係經2個選自鹵素之取代基取代。

在又一實施例中，該等鹵素選自氯及氟。

另一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中P係具有最多6個環原子且包含最多3個獨立選自N、O及S之雜原子之單環雜芳基，其中該雜芳基視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、 SC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 鹵代烷基、 OC_{1-4} 烷基、 OC_{1-4} 烷基苯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 硫代烷氧基、五氟乙基、五氟乙氧基、苯基、苯 C_{1-4} 烷基、苯 C_{1-4} 烷氧基、及苯 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

在又一實施例中，該單環雜芳基選自呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡啉基、嘧啉基、及吡嗪基。

在又一實施例中，該單環雜芳基係經最多3個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、 CF_3 、 SC_{1-4} 鹵代烷基、

OC₁₋₄ 鹵代烷基、OC₁₋₄ 烷基苯基、及 C₁₋₄ 烷基。

另一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中 m 係 0。

另一實施例係關於呈鹼形式或呈其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物，其中 P 係苯基或具有最多 5 個環原子且包含最多 3 個獨立選自 N、O 及 S 之雜原子之單環雜芳基，其中該苯基或該雜芳基視需要經最多三個獨立選自以下之取代基取代：鹵素、氰基、CF₃、SC₁₋₄ 鹵代烷基、SC₁₋₄ 烷基、OC₁₋₄ 鹵代烷基、OC₁₋₄ 烷基、OC₁₋₄ 烷基苯基、及 C₁₋₄ 烷基；且 m 係 0。

本發明亦係關於選自以下之化合物：4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N[3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯苯基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(三氟甲基硫基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；N-(4-溴苯基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氯-3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-

2-羰基]-N-(4-氯-3-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-苯基甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；N-(5-溴-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；及4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[5-氯-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-甲醯胺；且各化合物呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式。

可在趨化因子受體屬於C-C受體亞家族之疾病的治療中使用呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物。例如，在一種情形下，靶趨化因子受體係CCR2受體。

CCR2係單核細胞化學吸引劑蛋白-1 (MCP-1)之受體。MCP-1係介導白細胞趨化性及活化之促炎蛋白之趨化因子家族中之成員。MCP-1係C-C趨化因子，該趨化因子係有效T-細胞及單核細胞化學吸引劑。多種炎症性疾病之病理生理學中涉及MCP-1，包括(例如)類風濕性關節炎、慢性阻塞性肺病、動脈粥樣硬化、炎症性腸病、及神經病變性疼痛。

MCP-1係經由CCR2受體來發揮作用。MCP-2、MCP-3及MCP-4亦可至少部分地經由此受體來發揮作用。因此在本說明書中，在提及「MCP-1之抑制或拮抗」或「MCP-1介

導效應」時，由於 MCP-2 及 / 或 MCP-3 及 / 或 MCP-4 經由 CCR2 受體發揮作用，故此包括對 MCP-2 及 / 或 MCP-3 及 / 或 MCP-4 介導效應之抑制或拮抗。

神經病變性疼痛中以機械方式涉及 CCR2，已顯示感覺神經損傷既可增強 MCP-1 在背根神經節 (DRG) 感覺神經元中之表現 [Tanaka 等人，2004；Zhang 等人，2006，WO2004/110376 A2；White 等人，2005b] 亦可增強 CCR2 在神經及非神經 DRG 細胞二者中之表現 [White 等人，2005b，WO2004/110376；Abbadie 等人，2003]。此產生兩種藉由 CCR2 來調節疼痛之機制。一種係直接機制，其中 CCR2 對感覺神經元之增量調節可提高神經元興奮性；神經元不適當地去極化且可同時因應組織或神經元 MCP-1 而發炎 [Oh 等人，2001；Qin 等人，2005；White 等人，2005；Sun 等人，2006]。另一機制係 MCP-1 產量因神經元受損而提高，從而補養及 / 或活化 CCR2+ 免疫細胞之機制。該等 CCR2+ 免疫細胞繼而分泌調節疼痛處理之促疼痛物質。此間接機制存在於外周 (其中 CCR2+ 細胞為單核細胞 / 巨噬細胞) 及中樞 (其中 CCR2+ 細胞為小膠質細胞) 兩處 [Abbadie 等人，2003；Zhang 等人，2007]。

【實施方式】

術語「 C_{m-n} 」或「 C_{m-n} 基團」係指具有 m 至 n 個碳原子之任一基團。

本文中單獨使用或作為後綴或前綴使用之「烷基」意欲包括具有 1 至 12 個碳原子之具支鏈及直鏈飽和脂肪族烴基

二者，或在提供指定碳原子數時意欲包括具有該指定碳原子數之基團。舉例而言，「C₁₋₆烷基」表示具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷基。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基及己基。在其中下標為整數0(零)之情況下，用該下標指代一基團表示該基團可能不存在，即基團之間係直接鍵。

除非另外說明，否則術語「烷氧基」係指具有通式-O-R之基團，其中R選自烴基。舉例而言，「C₁₋₆烷氧基」表示具有1、2、3、4、5或6個碳原子之烷氧基。烷氧基包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基及異丁氧基。

本文中單獨使用或作為後綴或前綴使用之「烯基」意欲包括包含至少一個碳-碳雙鍵(-C=C-)且具有2至12個碳原子之具支鏈及直鏈脂肪族烴基二者，或在提供指定碳原子數時意欲包括具有該指定碳原子數之基團。舉例而言，「C₂₋₆烯基」表示具有2、3、4、5或6個碳原子之烯基。

本文中單獨使用或作為後綴或前綴使用之「炔基」意欲包括包含至少一個碳-碳三鍵(-C≡C-)且具有2至12個碳原子之具支鏈及直鏈脂肪族烴基二者，或在提供指定碳原子數時意欲包括具有該指定碳原子數之基團。舉例而言，「C₂₋₆炔基」表示具有2、3、4、5或6個碳原子之炔基。

術語「鹵基」包括氟、氯、溴及碘。在提及芳基時包括

包括芳香族碳環基團，例如苯基及萘基。

術語「雜環基」包括芳香族或非芳香族環、或(例如)含有5-7個環原子之部分不飽和環系統，其中至少一個環原子係諸如氧、硫或氮等雜原子。環可為單環或二環。其亦可含有橋，具體而言烷基橋。該等基團之實例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、噻唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡啉基、嘧啉基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、四氫呋喃基、苯并二氫吡喃基、六氫吡啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、哌啶基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡啶基、吡嗪基、二氫吡嗪基、苯并咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯并噻唑基、異噻唑基、嗎啉基、二氧戊環、苯并二氧戊環、4H-1,4-苯并噁嗪基、4H-1,4-苯并噻嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、呋咕基、噻二唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、環氧乙烷基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、氧雜環庚烷基、氧氮雜環庚烷基、四氫-1,4-噻嗪基、1,1-二氧四氫-1,4-噻嗪基、高六氫吡啉基、高哌啶基、二氫吡啉基、四氫吡啉基、二氫嘧啉基、四氫嘧啉基、四氫噻吩基、四氫噻喃基或硫嗎啉基。

「雜芳基」係指上述雜環基中具有芳香族特徵之彼等。術語「芳烷基」係指諸如苄基等芳基取代烷基。術語「芳基」及「雜芳基」包括諸如聯苯基等非縮合環系統。

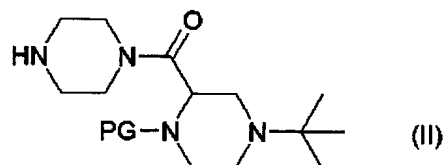
本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中藉由製備母體化合物酸式鹽或鹼式鹽來對其加以修飾。醫藥上可接受之鹽之實例包括(但不限於)諸如胺等鹼性殘基之無機酸鹽或有機酸鹽；諸如羧酸等酸性殘基之鹼性鹽或有機鹽；及諸如此類。醫藥上可接受之鹽包括自(例如)無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習用無毒鹽包括彼等自諸如鹽酸等無機酸衍生者。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。一般而言，可藉由在水或有機溶劑或二者之混合物中使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量量之適宜鹼或酸反應來製備該等鹽；一般而言，使用非水性介質，例如二乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈。

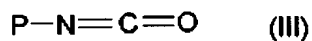
本發明化合物在與(例如)WO-2006/067401相比時顯示出乎意料之特性。舉例而言，本發明化合物對於hERG可具有增加之效能及/或增加之裕量。

可如下所述來製備式I化合物及其醫藥上可接受之鹽：

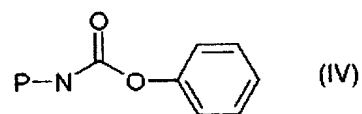
(a) 使式(II)化合物



(其中PG係保護基團，例如苄氧基羰基、苄基或第三丁氧基羰基)與式(III)異氰酸酯反應

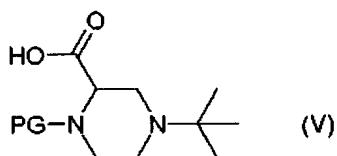


或與式(IV)胺基甲酸酯反應，

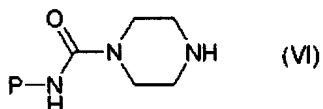


(其中P如上文所定義)，之後移除保護基團；或

(b) 醯胺偶聯式(V)化合物



(其中PG係保護基團)與式(VI)化合物



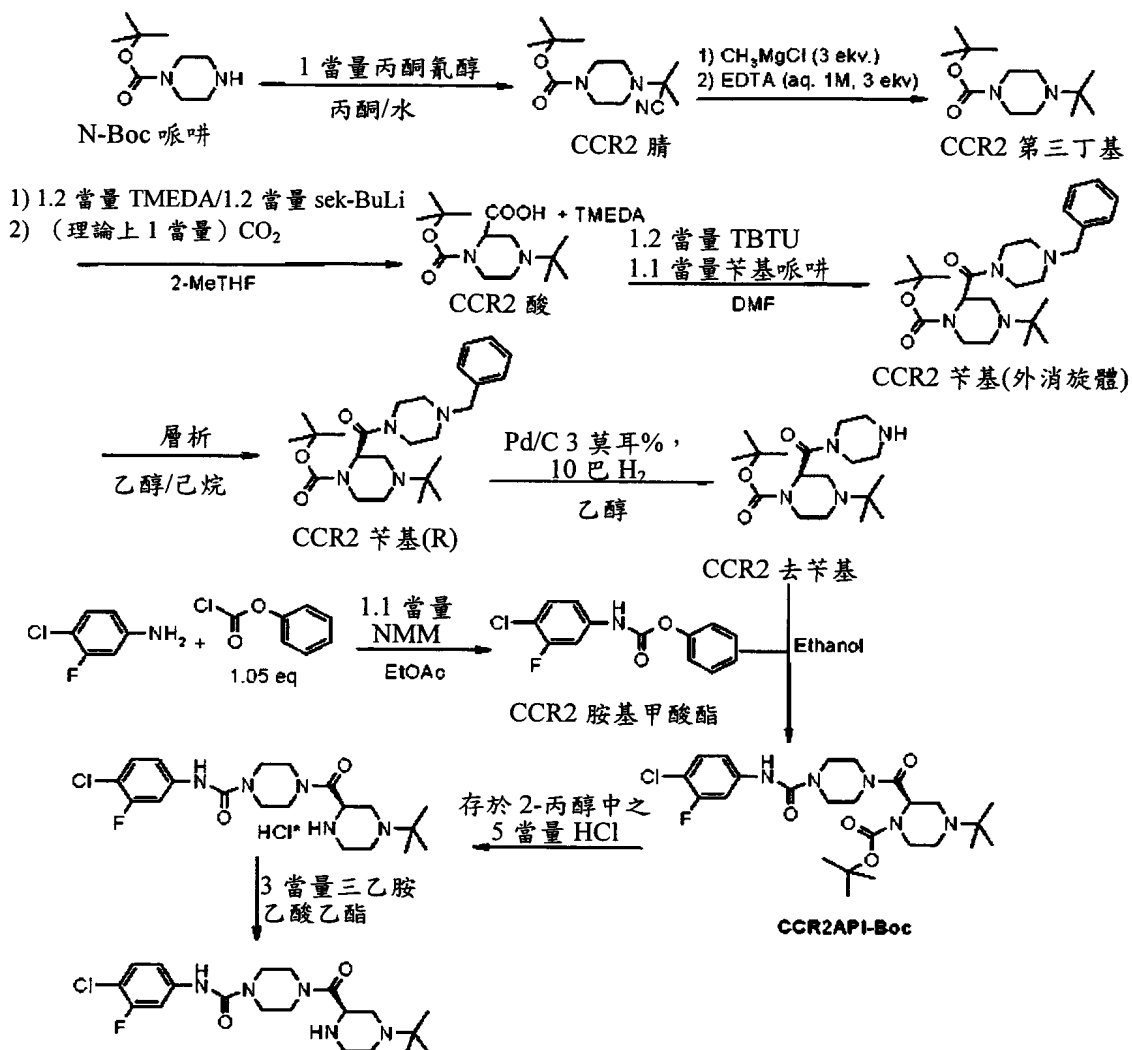
(其中P如上文所定義)，之後移除保護基團，

且若需要將其轉化為其醫藥上可接受之鹽。

在保護基團係苄氧基羰基或苄基時，可藉由氫化(例如在炭載鈀觸媒存在下氫化)來移除。在保護基團係第三丁氧基羰基時，可藉由用酸(例如鹽酸或三氟乙酸)處理來移除。

便捷保護基團以及添加及移除該等基團之方法細節可參見「Protective Groups in Organic Synthesis」，第3版(1999)，Greene及Wuts。

可如下所述來製備式I化合物：



可使用呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式之式(I)化合物治療以下疾病：

1. 呼吸道疾病：氣道阻塞性疾病，包括：哮喘，包括支氣管哮喘、過敏性哮喘、內因性哮喘、外因性哮喘、運動誘發性哮喘、藥物誘發性哮喘(包括阿司匹林(aspirin)及NSAID誘發哮喘)及塵埃誘發性哮喘(包括間歇性或持續性及所有嚴重度)，及其他氣道高反應性誘因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，包括傳染性支氣管炎及嗜酸粒細胞性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張症；囊性纖維化；結節病；農民肺及相關疾病；過敏性肺炎；肺纖維化，包

括隱原性纖維化肺泡炎、特發性間質性肺炎、抗腫瘤療法及慢性感染(包括結核病及曲黴菌病及其他真菌感染)併發之纖維化；肺移植併發症；肺脈管系統之脈管炎性及血栓性病變、及肺動脈高壓；鎮咳活性，包括與炎症及氣道分泌性病變相關之慢性咳嗽及醫源性咳嗽之治療；急性及慢性鼻炎，包括藥物性鼻炎、及血管舒縮性鼻炎；全年性及季節性過敏性鼻炎，包括神經性鼻炎(花粉症)；鼻息肉病；急性病毒感染，包括普通感冒、及因呼吸道合胞病毒、流感、冠狀病毒(包括SARS)及腺病毒誘發之感染；

2. 骨及關節疾病：與骨關節炎/骨關節病相關或包括其之關節炎型皮疹，包括原發性及例如繼先天性髖發育不良之後繼發者；頸椎及腰椎關節炎、以及腰部及頸部疼痛；類風濕性關節炎及斯蒂爾病(Still's disease)；血清陰性脊椎關節病變，包括強直性脊柱炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎及未分化型脊椎關節病；敗血性關節炎及其他感染相關關節病及骨病，例如結核病，包括波特氏病(Potts' disease)及蓬賽症候群(Poncet's syndrome)；急性及慢性結晶誘發之滑膜炎，包括尿酸痛風、焦磷酸鈣沈積病、及磷灰石沈積腱病、滑囊炎及滑液炎；貝切特氏病(Behcet's disease)；原發性及繼發性乾燥症候群(Sjogren's syndrome)；全身性硬化症及局限性硬皮症；全身性紅斑狼瘡、混合性結締組織病、及未分化結締組織病；炎性肌病變，包括皮肌炎及多肌炎；風濕性多肌痛；幼年型關節炎，包括任何關節分佈之特發性炎性關節炎及相關症候

群、及風濕熱及其全身性併發症；血管炎症，包括巨細胞動脈炎、高安動脈炎(Takayasu's arteritis)、丘斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、結節性多動脈炎、多發性微小動脈炎、及與病毒感染、超敏反應、冷球蛋白、及副蛋白相關之血管炎症；腰痛；家族性地中海熱、穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome)、及家族性愛爾蘭熱(Familial Hibernian Fever)、菊池病(Kikuchi disease)；藥物誘發性關節痛、腱炎、及肌肉病變；

3. 損傷[例如運動損傷]或疾病所致肌骨骼病之疼痛及結締組織重塑：關節炎(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風或結晶性關節病)、其他關節疾病(例如椎間盤退變或顳下頷關節退變)、骨重建疾病(例如骨質疏鬆症、佩吉特病(Paget's disease)或骨壞死)、多軟骨病、硬皮病、混合型結締組織病、脊椎關節病或牙周病(例如牙周炎)；

4. 皮膚病：乾癬、特應性皮炎、接觸性皮炎或其他濕疹性皮膚病、及遲髮型超敏反應；植物光照性皮炎及光照性皮炎；脂溢性皮炎、皰疹樣皮炎、扁平苔蘚、硬化萎縮性苔蘚、壞疽性膿皮病、皮膚類肉瘤、盤狀紅斑狼瘡、天皰瘡、類天皰瘡、大皰性表皮松解、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎病、中毒性紅斑、皮膚嗜酸性粒細胞增多症、斑禿、雄性禿、斯威特症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-克裏斯遷症候群(Weber-Christian syndrome)、多形紅斑；感染性或非感染性蜂窩織炎；脂膜炎；皮膚淋巴瘤、非黑色素瘤皮膚癌及其他發育不良性病損；藥物誘發病症，包括

固定性藥疹；

5. 眼疾：眼瞼炎；結膜炎，包括常年性及春季過敏性結膜炎；虹膜炎；前葡萄膜炎及後葡萄膜炎；脈絡膜炎；自身免疫病；影響視網膜之退化性病變或炎症性病變；眼炎，包括交感性眼炎；結節病；感染，包括病毒、真菌及細菌感染；

6. 胃腸道疾病：舌炎、牙齦炎、牙周炎；食道炎，包括逆流；嗜酸細胞性胃腸炎、肥大細胞增多症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、結腸炎，包括潰瘍性結腸炎、直腸炎、肛瘻；腹腔病、腸易激症候群、及食物相關過敏症，其可產生遠離腸之效應(例如偏頭痛、鼻炎或濕疹)；

7. 腹部疾病：肝炎，包括自身免疫性肝炎、酒精性肝炎及病毒性肝炎；肝纖維化或肝硬化；膽囊炎；急性及慢性胰腺炎二者；

8. 生殖泌尿疾病：腎炎，包括間質性腎炎及腎小球腎炎；腎病症候群；膀胱炎，包括急性及慢性(間質性)膀胱炎及抗納潰瘍(Hunner's ulcer)；急性及慢性尿道炎、前列腺炎、附睪炎、卵巢炎及輸卵管炎；女陰陰道炎；佩羅尼氏病(Peyronie's disease)；勃起功能障礙(雄性及雌性)；

9. 同種異體移植排斥：例如移植腎、心臟、肝、肺、骨髓、皮膚或角膜後或輸血後之急性及慢性排斥；或慢性移植植物抗宿主病；

10. CNS：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及其他癡呆症，包括CJD及nvCJD；澱粉樣變性；多發性硬化症及其

他脫髓鞘症候群；腦動脈粥樣硬化及血管炎；顱動脈炎；重症肌無力；急性及慢性疼痛(急性、間歇性或持續性中樞性或外周性疼痛)，包括內臟痛、頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、不典型面痛、關節及骨疼痛、癌症及腫瘤侵襲引發之疼痛、神經病變性疼痛症候群，包括糖尿病性、疱疹後、及HIV相關神經病；神經類肉瘤病；中樞及外周神經系統惡性併發症、傳染性或自身免疫性過程；

11. 其他自身免疫及過敏性病症，包括橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫氏病(Graves' disease)、艾迪生病(Addison's disease)、糖尿病、特發性血小板減少性紫癜、嗜酸細胞性筋膜炎、高IgE症候群、抗磷脂症候群；

12. 其他具有炎症性或免疫性要素之病症；包括HIV感染及獲得性免疫缺陷症候群(AIDS)、麻風病、塞紫裏症候群(Sezary syndrome)、及副腫瘤症候群；

13. 心血管疾病：動脈粥樣硬化，其影響冠狀動脈循環及外周循環；心包炎；心肌炎、炎症性及自身免疫性心肌病，包括心臟結節病；局部缺血再灌注損傷；心內膜炎、瓣膜炎、及主動脈炎，包括傳染性炎症(例如梅毒)；血管炎病；近端靜脈及外周靜脈病症，包括靜脈炎及血栓形成，包括深靜脈血栓形成及靜脈曲張併發症；

14. 腫瘤學：常見癌症之治療，包括前列腺、乳房、肺、卵巢、胰腺、腸及結腸、胃、皮膚及腦腫瘤及影響骨髓之惡性腫瘤(包括白血病)及淋巴組織增殖系統之惡性腫瘤，

例如何傑金氏(Hodgkin's)及非何傑金氏淋巴瘤；包括轉移性疾病及腫瘤復發、以及副腫瘤症候群之預防及治療；及

15. 胃腸道疾病：腹腔病、直腸炎、嗜酸細胞性胃腸炎、肥大細胞增多症、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、微小性結腸炎、未確定型結腸炎、刺激性腸病、刺激性腸症候群、非炎症性腹瀉、食物相關過敏症，其可產生遠離腸之效應(例如偏頭痛、鼻炎及濕疹)。

本發明另外提供如上文所定義之式(I)化合物以供用於治療C-C-趨化因子介導疾病，例如炎症性疾病。在以此方式使用時，以適宜方式將該等化合物調配為醫藥組合物，其另外含有醫藥上可接受之載劑，且該等要素形成本發明之另一態樣。該化合物可方便地用於治療CCR2b介導炎症性疾病及/或神經病變性疼痛。

本發明化合物可用於治療與C-C趨化因子介導疾病、病況或病症(例如上文所列舉之彼等)相關之神經病變性疼痛。具體而言，本發明化合物可用於治療與CCR2b趨化因子介導疾病、病況或病症相關之神經病變性疼痛。本發明化合物亦可用於治療急性疼痛、慢性疼痛、背痛、癌症疼痛、及內臟痛。

適宜實例包括與炎症性疾病(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾癬及炎症性腸病)相關之神經病變性疼痛。

具體而言，本發明化合物可用於治療與關節炎及具體而言骨關節炎相關之神經病變性疼痛。

此外，本發明提供上文所定義之式(I)化合物在製備治療C-C趨化因子介導疾病且具體而言治療CCR2b介導炎症性疾病之藥物中之用途。

本發明另外係關於組合療法，其中同時或依序投與本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、或包含本發明化合物之醫藥組合物或調配物或作為與其他治療藥劑之組合製劑來投與，以供治療一或多種所列舉病況。

具體而言，對於炎症性疾病(例如(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、哮喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、乾癬、神經病變性疼痛及炎症性腸病)之治療而言，可將本發明化合物與下文所列舉藥劑組合。

非甾類消炎劑(下文稱作NSAID)，包括非選擇性環加氧酶COX-1/COX-2抑制劑，其為局部或全身性施用(例如吡羅昔康(piroxicam)、二氯酚酸(diclofenac)、丙酸類(例如萘普生(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)及布洛芬(ibuprofen))、酚那酯類(fenamate)(例如甲芬那酸(mefenamic acid)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、阿紫丙酮(azapropazone))、布他酮(pyrazolone)(例如保泰松(phenylbutazone))、水楊酸類(例如阿司匹林))；選擇性COX-2抑制劑(例如美洛昔康(meloxicam)、塞來昔布(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、魯米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)及依託考昔(etoricoxib))；環加氧酶抑制一氧化氮供體(CINOD)；糖皮

質類固醇(藉由局部、經口、肌內、靜脈內、或關節內途徑來投與)；甲胺蝶呤(methotrexate)；來氟米特(leflunomide)；羥氯喹(hydroxychloroquine)；d-青黴胺(d-penicillamine)；金諾芬(auranofin)或其他非經腸或口服金製劑；鎮痛藥；雙醋瑞因(diacerein)；關節內藥物，例如透明質酸衍生物；及營養補劑，例如葡糖胺。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與細胞因子或細胞因子功能激動劑或拮抗劑(包括作用於細胞因子信號轉導途徑之藥劑，例如SOCS系統調節劑)之組合，該等激動劑或拮抗劑包括 α -、 β -及 γ -干擾素；胰島素樣生長因子I類(IGF-1)；介白素(IL)，包括IL1-17及介白素拮抗劑或抑制劑，例如阿那白滯素(anakinra)；腫瘤壞死因子 α (TNF- α)抑制劑，例如抗TNF單株抗體(例如英夫利昔單抗(infliximab)、阿達木單抗(adalimumab)及CDP-870)及TNF受體拮抗劑，包括免疫球蛋白分子(例如依那西普(etanercept))及低分子量藥劑(例如配妥西菲林(pentoxifylline))。

此外，本發明係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與靶向B-淋巴細胞之單株抗體(例如CD20(利妥西單抗(rituximab))、MRA-aIL16R及T-淋巴細胞、CTLA4-Ig、HuMax Il-15)之組合。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與趨化因子受體功能調節劑之組合，該調節劑係(例如)以下受體之拮抗劑：CCR1、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、

CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(對於C-C家族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及CXCR5(對於C-X-C家族)及CX₃CR1(對於C-X₃-C家族)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與基質金屬蛋白酶(MMP)(亦即基質溶解素、膠原酶、及明膠酶、以及聚集蛋白聚糖酶；尤其係膠原酶-1(MMP-1)、膠原酶-2 (MMP-8)、膠原酶-3 (MMP-13)、基質溶解素-1 (MMP-3)、基質溶解素-2 (MMP-10)、及基質溶解素-3 (MMP-11)及MMP-9及MMP-12)抑制劑之組合，該等抑制劑包括諸如多西環素(doxycycline)等藥劑。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與白三烯生物合成抑制劑、5-脂氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗劑之組合，該等抑制劑或拮抗劑為(例如)：齊留通(zileuton)；ABT-761；芬留頓(fenleuton)；替泊沙林(tepoxalin)；阿博特(Abbott)-79175；阿博特-85761；N-(5-取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三丁基酚脞；甲氧基四氫吡喃，例如澤尼卡(Zeneca) ZD-2138；化合物SB-210661；吡啶基-取代2-氟基萘化合物，例如L-739,010；2-氟基喹啉化合物，例如L-746,530；或吲哚或喹啉化合物，例如MK-591、MK-886、及BAY x 1005。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與白三烯(LT) B₄、LTC₄、LTD₄及LTE₄之受體拮抗劑之組合。該等受體拮抗劑選自由以下組成之群：吩噻嗪-3-

1，例如 L-651,392；脞基化合物，例如 CGS-25019c；苯并噁唑胺，例如昂唑司特(ontazolast)；苯甲脞，例如 BIIL 284/260；及諸如以下等化合物：紮魯斯特(zafirlukast)、阿魯斯特(ablukast)、孟魯司特(montelukast)、普倫斯特(pranlukast)、維魯斯特(verlukast) (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉斯特(iralukast) (CGP 45715A)、及 BAY x 7195。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下之組合：磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，例如甲基巯粟啉，包括茶鹼及氮茶鹼；選擇性PDE同工酶抑制劑，包括PDE4抑制劑、PDE4D亞型抑制劑、或PDE5抑制劑。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與組胺1型受體拮抗劑，例如西替利嗪(cetirizine)、氯雷他定(loratadine)、地氯雷他定(desloratadine)、非索菲那定(fexofenadine)、阿伐斯汀(acrivastine)、特非那定(terfenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、異丙嗪(promethazine)、塞克力嗪(cyclizine)、或咪唑斯汀(mizolastine)；其係以經口、局部或非經腸方式施用。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與質子幫浦抑制劑(例如奧美拉唑(omeprazole))或胃保護性組胺2型受體拮抗劑之組合。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽

與組胺4型受體拮抗劑之組合。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與 α -1/ α -2腎上腺素受體激動劑血管收縮擬交感神經藥之組合，例如丙己君(propylhexedrine)、去氧腎上腺素、苯丙醇胺、麻黃鹼、偽麻黃鹼、鹽酸萘甲唑啉(naphazoline hydrochloride)、鹽酸羥甲唑啉(oxymetazoline hydrochloride)、鹽酸四氫萘唑啉(tetrahydrozoline hydrochloride)、鹽酸賽洛唑啉(xylometazoline hydrochloride)、鹽酸曲馬唑啉(tramazoline hydrochloride)或鹽酸乙基去甲腎上腺素(ethylnorepinephrine hydrochloride)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與抗膽鹼藥之組合，該等抗膽鹼藥包括毒蕈鹼受體(M1、M2及M3)拮抗劑，例如阿托品(atropine)、東莨菪鹼(hyoscine)、格隆溴銨(glycopyrrolate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、哌侖西平(pirenzepine)或替侖西平(telenzepine)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與 β -腎上腺素受體激動劑(包括 β 受體亞型1-4)之組合，例如異丙腎上腺素(isoprenaline)、舒喘靈(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西那林(orcioprenaline)、甲磺酸比托特羅(bitolterol mesylate)、或吡布特羅(pirbuterol)、或其對掌性對映異構體。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與色酮之組合，例如色甘酸鈉或萘多羅米鈉(nedocromil sodium)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與糖皮質激素，例如氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、環索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與調節諸如PPAR等核激素受體之藥劑之組合，例如羅格列酮(rosiglitazone)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：加巴噴丁(gabapentin)、利多卡因貼片(lidoderm)、普瑞巴林(pregabalin)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：塞來昔布、依託考昔、魯米考昔、羅非昔布、伐地考昔、二氯酚酸、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生、撲熱息痛(paracetamol)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與免疫球蛋白(Ig)或Ig製劑或調節Ig功能之拮抗劑或抗體之組合，例如抗IgE(例如奧馬珠單抗(omalizumab))。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與另一全身或局部施用消炎藥之組合，例如沙立度胺(thalidomide)或其衍生物、類視色素、二羥基蔥酚或卡泊三醇(calcipotriol)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：胺基水楊酸鹽與磺胺吡啶(sulfapyridine)之組合，例如柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(mesalazine)、巴柳氮(balsalazide)、及奧沙拉嗪(olsalazine)；及諸如硫嘌呤等免疫調節劑、及諸如布地奈德等皮質類固醇。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：抗細菌劑，例如青黴素(penicillin)衍生物、四環素、大環內酯、 β -內醯胺、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、甲硝唑(metronidazole)、吸入式胺基葡萄糖苷；抗病毒劑，包括無環鳥苷、泛昔洛韋(famciclovir)、伐昔洛韋(valaciclovir)、更昔洛韋(ganciclovir)、西多福韋(cidofovir)、金剛烷胺、金剛乙胺、利巴韋林(ribavirin)、紮那米韋(zanamavir)及奧斯他韋(oseltamavir)；蛋白酶抑制劑，例如茚地那韋(indinavir)、奈非那韋(nelfinavir)、利托那韋(ritonavir)、及沙奎那韋(saquinavir)；核苷逆轉錄酶抑制劑，例如去羥肌苷(didanosine)、拉米夫定(lamivudine)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)或齊多夫定(zidovudine)；或非核苷逆轉錄酶抑制劑，例如奈韋拉平(nevirapine)或依法韋侖(efavirenz)。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：心血管藥，例如鈣通道阻滯劑、 β -腎上腺素受體阻滯劑、血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊張素-2受體拮抗劑；降脂劑，例如抑制素或纖維酸酯；血細胞形態調節劑，例如配妥西菲林；溶血栓藥或抗凝血劑，例如血小板凝集抑制劑。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：CNS藥劑(例如抗抑鬱藥(例如舍曲林(sertraline)))、抗帕金森藥物(anti-Parkinsonian drug)(例如地普雷尼爾(deprenyl)、L-多巴、羅匹尼羅(ropinirole)、普拉克索(pramipexole)、MAOB抑制劑(例如塞雷真(selegine)及雷沙吉蘭(rasagiline))、comP抑制劑(例如托卡朋(tasmar))、A-2抑制劑、多巴胺重吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、煙鹼激動劑、多巴胺激動劑或神經元一氧化氮合酶抑制劑)、或抗阿茲海默藥物(例如多奈哌齊(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)、COX-2抑制劑、丙戊茶鹼(propentofylline)或美曲磷酯(metrifonate))。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與治療急性或慢性疼痛之藥物之組合，該等藥物為(例如)中樞或外周作用型鎮痛藥(例如阿片樣物質(opioid)或其衍生物)、卡馬西平(carbamazepine)、加巴噴丁、普瑞巴林、苯妥英(phenytoin)、丙戊酸鈉(sodium valproate)、阿米替林(amitriptyline)或其他抗抑鬱藥、撲熱息痛、CB1激動劑、毒蕈鹼激動劑、TRPV-1拮抗劑、mGluR5激動劑或非

甾類消炎劑。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與非經腸或局部施用(包括吸入)局部麻醉劑之組合，該等局部麻醉劑為(例如)利諾卡因(lignocaine)或其衍生物。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與抗骨質疏鬆藥組合使用，該抗骨質疏鬆藥包括諸如雷洛昔芬(raloxifene)等激素藥劑或阿屈麟酸鹽(alendronate)等雙磷酸酯。

本發明另外係關於本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽與以下藥劑之組合：(i) 纖溶酶抑制劑；(ii) 血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii) 介白素轉化酶(ICE)抑制劑；(iv) IMPDH抑制劑；(v) 黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑；(vi) 組織蛋白酶；(vii) 激酶抑制劑，例如酪胺酸激酶(例如Btk、Itk、Jak3或MAP)抑制劑(例如吉非替尼(Gefitinib)或甲磺酸伊馬替尼(Imatinib mesylate))、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑(例如MAP激酶(例如p38、JNK、蛋白激酶A、B或C或IKK)抑制劑)、或細胞週期調節中所涉及激酶(例如細胞週期蛋白依賴性激酶)之抑制劑；(viii) 葡萄糖-6磷酸酯脫氫酶抑制劑；(ix) 激肽-B₁或-B₂受體拮抗劑；(x) 抗通風藥，例如秋水仙素(colchicine)；(xi) 黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如別嘌呤醇(allopurinol)；(xii) 尿酸劑，例如丙磺舒(probenecid)、黃吡酮(sulfinpyrazone)或苯溴馬隆(benzbromarone)；(xiii) 生長激素促分泌劑；(xiv) 轉化生長因子(TGFβ)；(xv) 血小板源生長因子

(PDGF)；(xvi) 成纖維細胞生長因子，例如鹼性成纖維細胞生長因子(bFGF)；(xvii) 粒細胞巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)；(xviii) 辣椒鹼軟膏；(xix) 速激肽 NK₁ 或 NK₃ 受體拮抗劑，例如 NKP-608C、SB-233412(他奈坦(talnetant))或 D-4418；(xx) 彈性蛋白酶抑制劑，例如 UT-77 或 ZD-0892；(xxi) TNF- α 轉化酶抑制劑(TACE)；(xxii) 誘發型一氧化氮合酶(iNOS)抑制劑；(xxiii) 在 TH2 細胞上表現之化學吸引劑受體同源性分子(例如 CRTH2 拮抗劑)；(xxiv) P38 抑制劑；(xxv) 類鐸樣受體(Toll-like receptor)(TLR)之功能調節劑、(xxvi) 嘌呤型受體之活性調節劑，例如 P2X7 或 P2X3；或 (xxvii) 轉錄因子活化抑制劑，例如 NF κ B、API、或 STATS。

本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與治療癌症之現有治療藥劑組合使用，例如包括以下之適宜藥劑：

(i) 抗增殖/抗腫瘤藥物或其組合(如在醫學腫瘤學中所用者)，例如烷基化劑(例如順鉑、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、馬利蘭(busulphan)或亞硝基脲)；抗代謝藥(例如抗葉酸劑，例如氟嘧啶(例如 5-氟尿嘧啶或替加氟(tegafur))、雷替曲塞(raltitrexed)、甲胺喋呤、胞嘧啶阿糖核苷、羥基脲、吉西他濱(gemcitabine)或紫杉醇(paclitaxel))；抗腫瘤抗生素(例如蔥環類抗生素，例如亞德里亞黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星

(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素-C(mitomycin-C)、更生黴素(dactinomycin)或光輝黴素(mithramycin))；抗有絲分裂藥(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)、或諸如泰素(taxol)或泰素帝(taxotere)等紫杉烷(taxoid))；或拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白毒素(epipodophyllotoxin)，例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、托泊替康(topotecan)或喜樹鹼(camptothecin))；

(ii) 細胞生長抑制劑，例如抗雌激素藥(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)或碘氧芬(iodoxyfene))；雌激素受體下調劑(例如氟維司群(fulvestrant))；抗雄激素藥(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)或乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate))；LHRH拮抗劑或LHRH激動劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)或布舍瑞林(buserelin)；孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))；芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)或依西美坦(exemestane))或5 α -還原酶抑制劑，例如非那雄胺(finasteride)；

(iii) 抑制癌細胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如馬立馬司他(marimastat)或尿激酶纖溶酶原活化劑受

體功能抑制劑)；

(iv) 生長因子功能抑制劑，例如生長因子抗體(例如抗 erbb2 抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)、或抗 erbb1 抗體西妥昔單抗(cetuximab) [C225])、法尼基轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、表皮生長因子家族抑制劑(例如 EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑，例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉并丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(厄洛替尼(erlotinib)，OSI-774)或 6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉並丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))、血小板源生長因子家族抑制劑、或肝細胞生長因子家族抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，例如抑制血管內皮生長因子效應之藥劑(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐珠單抗(bevacizumab)，其係 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中所揭示化合物)、或藉由另一機制作用之化合物(例如利諾胺(linomide)，其係整聯蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制劑或血管生成抑制因子)；

(vi) 血管損傷劑，例如考布他汀 A4(combretastatin A4) 或 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中所揭示之化合物；

(vii) 用於反義治療之藥劑，例如針對上文所列舉靶之一之藥劑，例如 ISIS 2503，其係抗 ras 反義藥劑；

(viii) 用於基因療法之藥劑，該等基因療法係(例如)取

代諸如異常 p53 或異常 BRCA1 或 BRCA2 等異常基因之方法；GDEPT(基因導向性酶前藥治療)方法，例如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶者；以及提高患者對化療或輻射治療之耐受力之方法，例如多藥物耐藥基因療法)；或

(ix) 用於免疫療法之藥劑，該等免疫療法係(例如)提高患者腫瘤細胞之免疫原性之活體外或活體內方法，例如用諸如介白素 2、介白素 4 或粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子等細胞因子轉染；降低 T-細胞無反應性之方法；使用經轉染之免疫細胞(如經細胞素轉染之樹突狀細胞)的方法；使用諸如經細胞因子轉染樹突細胞等經轉染免疫細胞之方法；使用經細胞因子轉染腫瘤細胞系之方法；以及使用抗獨特型抗體之方法。

某些式(I)化合物可具有對掌性中心。應理解，本發明涵蓋所有該等光學異構體及非對映異構體以及呈該等形式中任一種之式(I)化合物、及含有式(I)化合物之醫藥組合物的使用。

本發明另外係關於式(IA)化合物之所有互變異構形式及含有該等形式之醫藥組合物。

亦應理解，某些式 I 化合物可以溶劑合形式(例如水合形式)以及非溶劑合形式存在。應理解，本發明涵蓋所有該等溶劑合形式及含有該等形式之醫藥組合物。

本發明組合物可呈適合經口使用之形式(例如作為錠劑、菱形錠劑、硬或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、

可分散粉劑或顆粒、糖漿或酏劑)、適合局部使用之形式(例如作為乳霜、軟膏、凝膠、或水性或油性溶液或懸浮液)、適合藉由吸入投與之形式(例如作為精細粉劑或液體氣溶膠)、適合藉由吹入投與之形式(例如作為精細粉劑)或適合非經腸投與之形式(例如作為無菌水性或油性溶液以供靜脈內、皮下、肌間或肌內投藥或作為栓劑以供直腸投藥)。

本發明組合物可藉由習用程序使用習用醫藥賦形劑來獲得，此已為業內所熟知。因此，意欲經口使用之組合物可含有(例如)一或多種著色劑、甜味劑、矯味劑及/或防腐劑。

錠劑調配物之醫藥上可接受之適宜賦形劑包括(例如)惰性稀釋劑，例如乳糖、碳酸鈉、磷酸鈣或碳酸鈣；造粒劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉；潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉；防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或丙酯；及抗氧化劑，例如抗壞血酸。錠劑調配物可未經塗佈或經塗佈以改變其崩解及隨後活性成份在胃腸道中之吸收，或改良其穩定性及/或外觀，在兩種情況下均使用業內熟知之習用塗佈劑及程序。

經口使用之組合物可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或可呈軟明膠膠囊形式，其中活性成份與水或油(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液一般含有呈精細粉劑形式之活性成份以及一

或多種懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯樹膠；分散或潤濕劑，例如卵磷脂或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂肪醇之縮合產物(例如十七伸乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙烷與自脂肪酸及己糖醇衍生之偏酯之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨醇單油酸酯)、或環氧乙烷與自脂肪酸及己糖醇酐衍生之偏酯的縮合產物(例如聚乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(例如對羥基苯甲酸乙酯或丙酯)、抗氧化劑(例如抗壞血酸)、著色劑、矯味劑及/或甜味劑(例如蔗糖、糖精或阿斯巴坦(aspartame))。

可藉由使活性成份懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)或礦物油(例如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液亦可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(例如上文所述之彼等)及矯味劑以提供適口口服製劑。該等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如抗壞血酸)加以保存。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散粉劑及顆粒一般含有活性成份以及分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑。適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑例示為上文已提及之彼等。亦可存在諸如甜味劑、矯味劑及著色劑等額外賦形劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)或該

等油中任一者之混合物。適宜乳化劑可為(例如)天然存在之樹膠(例如阿拉伯樹膠或黃耆膠)、天然存在之磷脂(例如大豆、卵磷脂)、及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如山梨醇酐單油酸酯)及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑、矯味劑及防腐劑。

可使用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、阿斯巴坦或蔗糖)來調配糖漿及酞劑，且其亦可含有緩和劑、防腐劑、矯味劑及/或著色劑。

醫藥組合物亦可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式，其可根據已知程序使用一或多種上文已提及之適宜分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為存於無毒非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如存於1,3-丁二醇中之溶液。

可藉由將活性成份與適宜無刺激賦形劑混合來製備栓劑調配物，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且由此可在直腸中融化從而釋放藥物。適宜賦形劑材料包括(例如)可可油及聚乙二醇。

一般可藉由以習用外敷可接受媒劑或稀釋劑使用業內熟知之習用程序調配活性成份來獲得外敷調配物，例如乳霜、軟膏、凝膠及水性或油性溶液或懸浮液。

吸入投與用組合物可呈含有平均直徑為(例如)30 μm 或更小之微粒之精細粉劑形式，該粉劑自身單獨包含活性成份或包含經一或多種生理上可接受載劑(例如乳糖)稀釋之

活性成份。然後以便捷方式將吹入用粉劑保持在膠囊中，該膠囊含有(例如)1-50 mg活性成份且用於渦輪式吸入器裝置中，例如用於吹入已知藥劑色甘酸鈉。

藉由吸入投與之組合物可呈習用加壓氣溶膠形式，其佈置可將活性成份分配為含有精細固體或液滴之氣溶膠。可使用習用氣溶膠推進劑(例如，揮發性氟化烴或烴)且以便捷方式佈置氣溶膠裝置以分散計量量之活性成份。

關於調配物之其他資訊，讀者可參見 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch ; Chairman of Editorial Board)(Pergamon Press 1990)之第5卷，第25.2章。

可與一或多種賦形劑組合以產生單一劑型之活性成份之量必然端視所治療宿主及特定投與途徑而改變。舉例而言，意欲經口投與人類之調配物一般含有(例如)0.5 mg至2 g活性劑，該活性劑與可佔總組合物約5重量%至約98重量%之適當合宜量之賦形劑混合。劑量單元形式一般可含有約1 mg至約500 mg之活性成份。關於投與途徑及劑量方案之其他資訊，讀者可參見 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch ; Chairman of Editorial Board)(Pergamon Press 1990)之第5卷，第25.3章。

用於治療性或預防性目的之式(I)化合物的劑量大小自然可端視病況之性質及嚴重程度、動物或患者之年齡及性別及投與途徑根據熟知醫藥原則而改變。

在出於治療性或預防性目的使用式(I)化合物時，通常所投與方式使得可接受介於(例如)0.5 mg-75 mg/kg體重範圍

內之日劑量，若需要以分開劑量給予。一般而言，在採用非經腸途徑時投與較低劑量。因此，例如，對於靜脈內投與，一般使用介於(例如)0.5 mg-30 mg/kg體重範圍內之劑量。類似地，對於吸入投與，使用介於(例如)0.5 mg-25 mg/kg體重範圍內之劑量。然而，經口投與較佳。

本發明化合物可用於治療，尤其可用於治療各種疼痛病況，包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變性疼痛、背痛、癌症疼痛及內臟痛。在一具體實施例中，該等化合物可用於治療神經病變性疼痛。在一甚至更具體實施例中，該等化合物可用於治療慢性神經病變性疼痛。

在另一實施例中，本發明化合物可用於治療疼痛。

在另一具體實施例中，本發明化合物可用於治療神經病變性疼痛。

具體而言，本發明提供用於治療、更具體而言用於治療疼痛之醫藥組合物，其包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及醫藥上可接受之載劑。

在治療溫血動物(例如人類)之應用中，本發明化合物可以習用醫藥組合物形式藉由任何途徑來投與，該等途徑包括經口、肌內、皮下、局部、鼻內、腹膜腔內、胸腔內、靜脈內、硬膜外、鞘內、經皮、腦室內及注射至關節中。

如上文所定義任一式(I)化合物在製造藥物中之用途皆屬於本發明之範圍。

任一式(I)化合物在製造疼痛治療用藥物中之用途亦屬於本發明之範圍。

此外，本發明提供任一式(I)化合物在製造藥物中之用途，該藥物用於治療各種疼痛病況，包括(但不限於)：急性疼痛、慢性疼痛、神經病變性疼痛、背痛、癌症疼痛及內臟痛。

本發明之另一態樣係治療患有任一上述病況之患者之方法，其中將有效量之上述式(I)化合物投與需要該治療之患者。

在另一態樣中，本發明提供藉由投與上述式(I)化合物或上述醫藥組合物來治療炎症性疾病之方法。

本發明一具體態樣係具有2R立體化學(在哌啶環上)之本發明化合物。

現可藉由以下非限制性實例來闡釋本發明，其中除非另外說明，否則：

(i) 溫度係以攝氏度(°C)出示；在室溫或環境溫度下、亦即在18-25°C範圍內之溫度下作業；

(ii) 經無水硫酸鎂乾燥有機溶液；使用旋轉蒸發器在減壓(600-4000帕斯卡；4.5-30 mm Hg)及最高60°C之浴溫下蒸發溶劑；

(iii) 除非另外說明，否則層析意指矽膠急驟層析；在矽膠板上進行薄層層析(TLC)；

(iv) 一般而言，在反應過程後進行TLC且所出示之反應時間僅具有說明性；

(v) 若出示產率時，其僅具有說明性且不一定需要過多製程研發才能獲得；若需要更多材料可重複進行製備；

(vi) 除非另外說明，否則所出示¹H NMR數據係引用值且呈主要特徵質子之 δ 值形式，其以相對於內部標準四甲基矽烷(TMS)之百萬分率(ppm)表示，且係在400 MHz下使用全氘代DMSO (CD₃SOCD₃)作為溶劑測定；偶聯常數(J)以Hz表示；

(vii) 化學符號具有其通常含義；採用SI單位及符號；

(viii) 溶劑比以體積百分比表示；

(ix) 以70電子伏特之電子能及化學電離(APCI)模式，使用直接暴露探針來操作質譜(MS)；其中藉由電噴霧(ES)進行所指示之電離化；若出示m/z值時，一般僅報告所指示母質量之離子，且除非另外說明，否則所引用質量離子係正質量離子-(M+H)⁺；

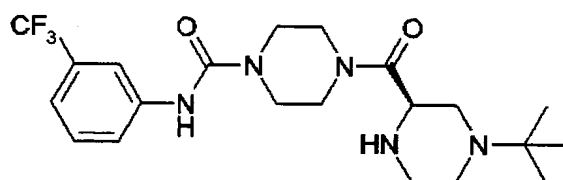
(x) 使用一對Gilson 306幫浦及Gilson 233 XL取樣器及Waters Micromass ZQ質譜儀來進行LCMS特性分析。LC包含water symmetry 2×50管柱C18，且粒徑為5微米。洗脫劑為：A，含0.1%甲酸之水；及B，含0.1%甲酸之乙腈。洗脫劑梯度在5分鐘內自95% A變為95% B。其中藉由電噴霧(ES)進行所指示之電離化；若出示m/z值時，一般僅報告所指示之母質量之離子且除非另外說明，否則所引用質量離子為正質量離子-(M+H)⁺；且

(xi) 使用以下縮寫：DIPEA：二異丙基乙胺；DMSO：二甲亞砜；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；DCM：二氯甲烷；EDCI：1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽；EtOAc：乙酸乙酯；eq：當量；g：克；¹H NMR：質子核

磁共振；HATU：*O*-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽；HOBt：1-羥基苯并三唑；m：多重峰；M：莫耳濃度；mL：毫升；mg：毫克；MHz：兆赫；MeOH：甲醇；RT：滯留時間(HPLC)；s：單峰；SCX：強陽離子交換；t：三重峰；THF：四氫呋喃；TFA：三氟乙酸；及TEA：三乙胺。

實例 1

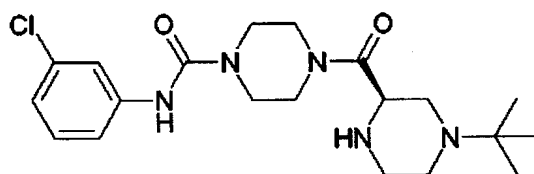
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N[3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



向(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(177 mg)存於DCM (10 ml)中之溶液中一次性添加1-異氰酸基-3-(三氟甲基)苯(94 mg)且將所得混合物攪拌1小時。然後藉由將反應混合物傾倒至20 g 二氧化矽bond elut上並用EtOAc/異己烷(50:50)洗脫來純化反應混合物。使所得產物溶於DCM (10 ml)中，添加TFA (2 ml)並攪拌1小時，然後將其傾倒至20 g SCX bond elut上，依次用MeOH及存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫以獲得標題化合物(184 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.1 (9H, s), 2.1-2.15 (2H, m), 2.9 (2H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.4-3.7 (10H, m), 6.6 (1H, bs), 7.3 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.6 (1H, m), 7.6 (1H, s). LCMS M/z(+) 442 (M+H⁺)。

實例 2

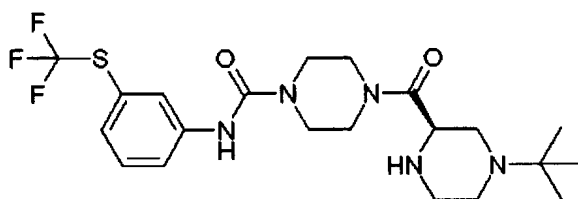
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯苯基)哌啶-1-甲醯胺



將 1-氯-3-異氰酸基苯 (61 μ L) 一次性添加至 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (177 mg) 存於 DCM (5 ml) 中之溶液中。在室溫下將所得混合物攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒至 50 g 二氧化矽 bond elut 上，用 EtOAc/異己烷 (50:50) 洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml)，且在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時。將其傾倒至 20 g SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH_3 /MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (159 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 (9H, s), 2.0-2.15 (2H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.0-3.15 (2H, m), 3.4-3.9 (9H, m), 6.5 (1H, bs), 7.0-7.05 (1H, m), 7.2 (2H, m), 7.5 (1H, m). LCMS $\text{M/z}(+)$ 408 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 3

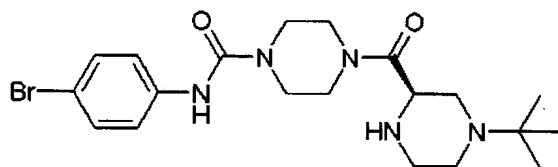
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(三氟甲基硫基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



向1-異氰酸基-3-(三氟甲基硫基)苯(111 mg)存於THF (5 ml)中之溶液中添加(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(149 mg)，且在室溫下將所得混合物攪拌18小時。將反應混合物蒸發至乾燥且直接在20 g Silicycle管柱bond elut上純化，其中用MeOH/DCM (0-20%)之梯度來洗脫。使所得產物溶於DCM (6 ml)中，添加TFA (2 ml)且在室溫下攪拌所得混合物直至反應結束。將其直接傾倒至20 g SCX bond elut上，依次用EtOAc及MeOH以及最終之存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫以獲得標題化合物(161 mg)。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (9H, s), 1.94-2.04 (2H, m), 2.67-2.71 (1H, m), 2.80 (1H, d), 3.41 (1H, s), 3.46 (1H, s), 3.50 (1H, s), 3.55 (4H, d), 3.69 (2H, d), 7.27 (1H, d), 7.41 (1H, t), 7.68-7.71 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.85 (1H, s). LCMS M/z(+) 474 (M+H⁺)。

實例 4

N-(4-溴苯基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺

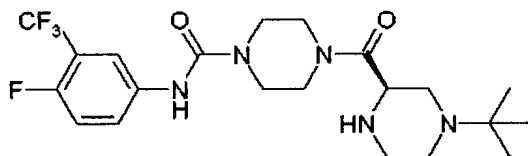


向1-溴-4-異氰酸基苯(153 mg)存於THF (5 ml)中之溶液中添加(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(227 mg)，且在室溫下將所得混合物攪拌18小時。將反應混合物蒸發至乾燥且直接在20 g Silicycle管柱上純

化，其中用 MeOH/DCM (0-20%)之梯度洗脫。使所得產物溶於 DCM (6ml)中，添加 TFA (2 ml)且在室溫下攪拌所得混合物直至反應結束。將其直接傾倒至 20 g SCX bond elut 上，依次用 EtOAc 及 MeOH 以及最終之存於 MeOH 中之 10% 7 M NH₃/MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (68 mg)。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00-1.02 (9H, m), 2.83 (1H, d), 2.99 (1H, d), 3.38 (1H, s), 3.44-3.48 (2H, m), 3.49-3.52 (2H, m), 3.56-3.60 (3H, m), 3.75 (1H, d), 5.75 (3H, s), 7.41 (1H, q), 7.42-7.45 (2H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 8.70 (1H, s). LCMS M/z(+) 454 (M+H⁺)。

實例 5

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氟-3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺

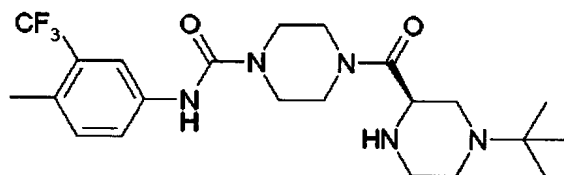


向 1-氟-4-異氰酸基-2-(三氟甲基)苯 (99 mg) 存於 THF (5 ml) 中之溶液中添加 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (142 mg)，且在室溫下將所得混合物攪拌 18 小時。將反應混合物蒸發至乾燥且直接在 20 g Silicycle 管柱上純化，其中用 MeOH/DCM (0-20%) 之梯度洗脫。使所得產物溶於 DCM (6 ml) 中，添加 TFA (2 ml) 且在室溫下攪拌反應混合物直至反應結束。將其直接傾倒至 20 g SCX bond elut 上，依次用 EtOAc 及 MeOH 以及最終之

存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫以獲得標題化合物(22 mg)。¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (9H, s), 1.98 (1H, d), 2.02 (1H, s), 2.67 (1H, d), 2.96 (1H, d), 3.40 (1H, s), 3.46 (2H, s), 3.54 (4H, s), 3.69 (2H, d), 5.75 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.77-7.80 (1H, m), 7.92-7.94 (1H, m), 8.91 (1H, s). LCMS M/z(+) 460 (M+H⁺)。

實例 6

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺

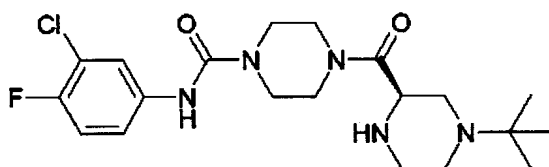


向(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(227 mg)存於THF (5 ml)中之溶液中添加4-異氰酸基-1-甲基-2-(三氟甲基)苯(120 μl)且在室溫下攪拌所得混合物。蒸發反應混合物且藉由二氧化矽層析(40 g Redisep)來純化，其中用EtOAc/異己烷(50-100%)之梯度洗脫。使所得產物溶於DCM (6 ml)中，添加TFA (2 ml)且在室溫下將所得混合物攪拌1小時。將反應混合物直接傾倒至20 g SCX bond elut上，且依次用EtOAc及MeOH以及存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫以獲得粗標題化合物，藉由二氧化矽層析進一步純化，其中用MeOH/DCM (0-70%)之梯度洗脫以獲得標題化合物(170 mg)。¹H NMR (400.13

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 (9H, s), 1.97-2.03 (2H, m), 2.36 (3H, d), 2.63-2.70 (1H, m), 2.80 (1H, d), 3.41-3.45 (2H, m), 3.51 (1H, s), 3.53-3.60 (4H, m), 3.69 (1H, d), 7.30 (1H, d), 7.63-7.65 (1H, m), 7.86 (1H, d), 8.83 (1H, s). LCMS $M/z(+)$ 456 ($M+H^+$).

實例 7

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺

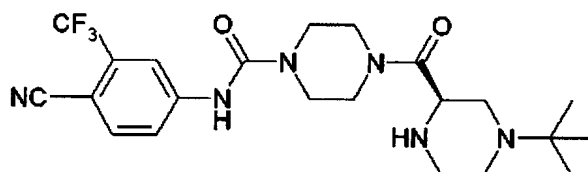


向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (50 mg) 存於 DCM (5 ml) 中之溶液中添加 2-氯-1-氟-4-異氰酸基苯 (25 mg) 之溶液。將混合物攪拌 2 小時，隨後在減壓下濃縮。使殘餘物溶於 DCM (10 mL) 中，添加 TFA (5 mL) 且在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時。在減壓下濃縮反應混合物。將其裝載至 SCX-2 管柱上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH_3 /MeOH 洗脫，藉由二氧化矽管柱層析 (12 g 管柱) 純化，其中用存於 DCM 中之 MeOH (0-25%) 之梯度洗脫以獲得標題化合物 (58 mg)。 1H NMR (400.132 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.07 (9H, s), 2.02-2.17 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.02 (1H, d), 3.06-3.13 (1H, m), 3.36-3.89 (10H, m), 6.36 (1H, s), 7.05 (1H, t), 7.18 (1H,

ddd), 7.51 (1H, dd). LCMS $M/z(+)$ 423.9 & 425.9 ($M+H^+$ Cl 模式)。

實例 8

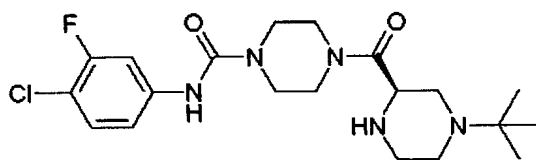
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (231 mg) 存於 DCM (5 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (272 μ L) 及 N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸苯基酯 (199 mg)。將所得混合物加熱至 60°C 並保持 1 小時。使其冷卻至室溫，依次用水及鹽水洗滌，乾燥 ($MgSO_4$) 並在減壓下濃縮。在二氧化矽 bond elut 上純化所得殘餘物，其中依次用 EtOAc/異己烷 (50:50) 及存於 EtOAc 中之 MeOH (0-20%) 之梯度來洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml) 且在室溫下將所得混合物攪拌 1.5 小時。將其傾倒至 SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH_3 /MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (210 mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.1 (9H, s), 1.8 (1H, bs), 2.10-2.25 (2H, m), 2.85-3.35 (4H, m), 3.4-3.9 (9H, m), 7.35 (1H, bs), 7.7 (1H, d), 7.8 (1H, dd), 7.9 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 467 ($M+H^+$)。

實例 9

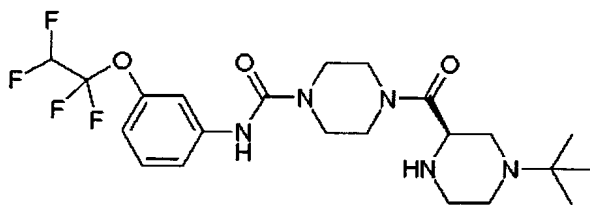
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺



向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (354 mg) 存於 DCM (15 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (0.42 ml) 及 N-(4-氯-3-氟苯基)胺基甲酸苯基酯 (265 mg)。將所得混合物加熱至 60°C 並保持 1 小時。使其冷卻至室溫，在減壓下濃縮且在二氧化矽 bond elut 上純化殘餘物，其中用 EtOAc/異己烷 (50-100%) 之梯度洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml) 且在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時，且隨後將其傾倒至 SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH₃/MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (286 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.1 (9H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.8-3.15 (4H, m), 3.4-3.8 (8H, m), 6.55 (1H, bs), 7.0 (1H, m), 7.2 (1H, m), 7.4 (1H, m). LCMS M/z(+) 426 (M+H⁺)。

實例 10

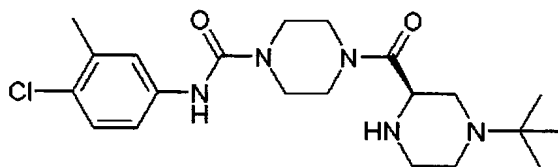
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺



向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (354 mg) 存於 DCM (15 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (0.42 ml) 及 N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]胺基甲酸苯基酯 (329 mg)。將所得混合物加熱至 60°C 並保持 1 小時，使其冷卻至室溫並在減壓下濃縮。在二氧化矽 bond elut 上純化殘餘物，其中用 EtOAc/異己烷 (50-100%) 之梯度洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml) 且在室溫下將所得混合物攪拌 2 小時。將反應混合物傾倒至 SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH₃/MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (448 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (9H, s), 2.0-2.15 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 3.0 (1H, m), 3.1 (1H, m), 3.4-3.85 (9H, m), 5.7 及 5.85 及 6.0 (1H, m), 6.45 (1H, bs), 6.9 (1H, m), 7.2-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s). LCMS M/z(+) 490 (M+H⁺)。

實例 11

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺

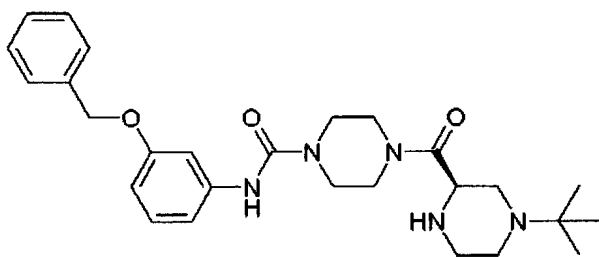


向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁

基酯 (177 mg) 存於 DCM (5 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (210 μ L) 及 N-(4-氯-3-甲基苯基) 胺基甲酸苯基酯 (131 mg)。將所得混合物加熱至 60°C 並保持 1 小時，使其冷卻至室溫，依次用水及鹽水洗滌，乾燥 (MgSO₄) 並在真空中濃縮。在二氧化矽 bond elut 上純化殘餘物，用 EtOAc/異己烷 (20-100%) 之梯度洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml)，且在室溫下將所得混合物攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒至 SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH₃/MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (132 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (9H, s), 1.95-2.05 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.75-3.15 (4H, m), 3.3-3.8 (9H, m), 6.3 (1H, bs), 7.0-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m). LCMS M/z(+) 422 (M+H⁺)。

實例 12

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-苯基甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺

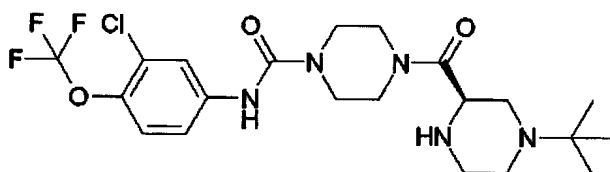


向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (354 mg) 存於 DCM (15 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (0.42 ml) 及 N-(3-苯基甲氧基苯基) 胺基甲酸苯基酯 (159.5

mg)。將所得混合物加熱至60℃並保持1小時，使其冷卻至室溫且在二氧化矽bond elut上純化，其中用EtOAc/異己烷(50-100%)之梯度洗脫。使所得產物溶於DCM (10 ml)中，添加TFA (2 ml)，且在室溫下將所得混合物攪拌18小時。將反應混合物傾倒至SCX bond elut上，依次用MeOH及存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫以獲得標題化合物(40 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.0 (9H, s), 2.0-2.1 (2H, m), 2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.3-3.8 (10H, m), 4.9 (2H, s), 6.35 (1H, bs), 6.6 (1H, d), 6.75 (1H, d), 7.0-7.10 (2H, m), 7.15-7.3 (5H, m). LCMS M/z(+) 480 (M+H⁺)。

實例 13

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺

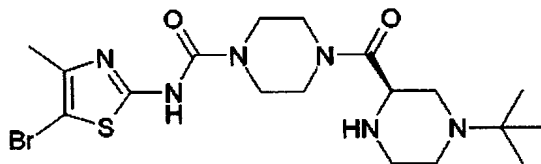


向(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(1.775 g)存於DCM (25 ml)中之溶液中依次添加TEA (2.095 ml)及N-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸苯基酯(780 mg)。將所得混合物加熱至60℃並保持1小時。使其冷卻至室溫，依次用水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)並在減壓下濃縮。在二氧化矽bond elut上純化殘餘物，其中依次

用 EtOAc/異己烷(50:50)及存於 EtOAc 中之 MeOH (0-20%) 之梯度來洗脫。使所得產物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (2 ml) 且在室溫下將所得混合物攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒至 SCX bond elut 上，依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH_3 /MeOH 洗脫以獲得標題化合物 (1.3 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 (9H, s), 2.10-2.30 (2H, m) 2.85-3.20 (4H, m) 3.40-3.95 (9H, m) 6.95 (1H, s) 7.20 (1H, d) 7.30 (1H, d) 7.65 (1H, d). LCMS $M/z(+)$ 492 ($M+H^+$)。

實例 14

N-(5-溴-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺

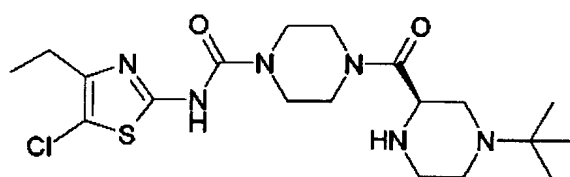


向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (177 mg) 存於 DCM (5 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (91 μl) 及 N-(5-溴-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯 (64 mg)，且攪拌所得混合物並將其加熱至 60°C 且保持 2 小時。使其冷卻至室溫並在 20 g 二氧化矽 bond elut 上純化，其中用乙基己烷/異己烷(50:50)洗脫。使所得產物溶於 DCM (5 ml) 中，用 TFA (1 ml) 處理且將所得混合物攪拌 18 小時。將反應混合物傾倒至 SCX bond elut 上，依次用

MeOH及存於MeOH中之10% 7 M NH_3/MeOH 洗脫以獲得標題化合物(151 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.0 (9H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.8-2.85 (2H, m), 2.9-2.05 (2H, m), 3.3-3.8 (9H, m). LCMS $M/z(+)$ 475($M+H^+$)。

實例 15

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺

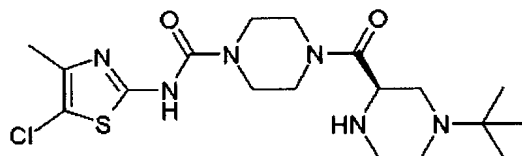


將N-(5-氯-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺(398 mg)添加至(2R)-4-第三丁基-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]哌啶-2-甲酸(416 mg)存於THF (10 ml)中之經攪拌溶液中。然後添加HOBt (222 mg)、EDCI (277 mg)及DIPEA (253 μl)且在室溫下將所得混合物攪拌18小時並在減壓下濃縮。使殘餘物溶於DCM中，用2 M NaOH及鹽水洗滌，然後乾燥(MgSO_4)並在真空中濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物，用EtOAc/異己烷(50:50)洗脫且使所得產物溶於DCM (10 ml)中，添加TFA (2 ml)且將所得混合物攪拌2小時。將反應混合物傾倒至SCX bond elut上且依次用MeOH及存於MeOH中之10% 7 M NH_3/MeOH 洗脫以獲得標題化合物(280 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 (6H, dd), 1.15-1.25 (3H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.7-

2.8 (2H, m), 2.85-3.0 (2H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.5-3.8 (9H, m), 3.85-3.90 (1H, m). LCMS M/z(+) 443 (M+H⁺).

實例 16

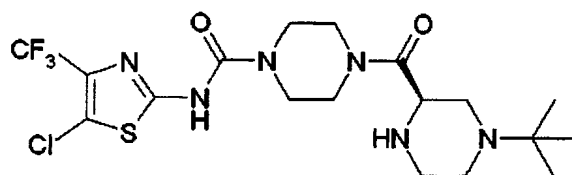
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺



向(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(330 mg)存於THF (10 ml)中之溶液中依次添加TEA (195 μ l)及N-(5-氯-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯(330 mg)，且在微波爐(Biotage initiator)中於60°C下將所得混合物加熱1.5小時。濃縮混合物且使所得產物溶於DCM (20 ml)中，向其中添加TFA (10 ml)且在室溫下將所得混合物攪拌1.5小時。將反應混合物傾倒至SCX bond elut上並依次用MeOH及存於MeOH中之10% 7 M NH₃/MeOH洗脫，隨後進行反相層析以獲得標題化合物(235 mg)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.07 (9H, s), 2.01-2.18 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.83-3.13 (4H, m), 3.35-3.89 (10H, m). LCMS M/z(+) 429 (M+H⁺).

實例 17

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[5-氯-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-甲醯胺

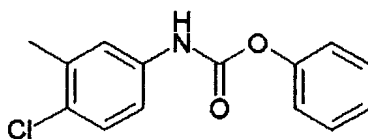


向 (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (340 mg) 存於 THF (10 ml) 中之溶液中依次添加 TEA (201 μ l) 及 N-[5-氯-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]胺基甲酸苯基酯 (310 mg)，且在微波爐 (Biotage initiator) 中於 60°C 下將所得混合物加熱 1.5 小時。冷卻反應混合物並將其濃縮。使殘餘物溶於 DCM (10 ml) 中，添加 TFA (5 ml) 且在室溫下將所得混合物攪拌 1 小時。濃縮反應混合物，使其溶於 MeOH 中並將其傾倒至 SCX 管柱上。依次用 MeOH 及存於 MeOH 中之 10% 7 M NH_3 /MeOH 洗脫，從而獲得粗產物，使用二氧化矽層析進一步純化，其中用 MeOH/DCM (0-25%) 之梯度洗脫以提供標題化合物 (415 mg)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.06 (9H, s), 2.02-2.15 (2H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.00 (1H, d), 3.06-3.13 (1H, m), 3.37-3.95 (10H, m). LCMS $\text{M/z}(+)$ 483 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

中間體

1: 胺基甲酸苯基酯之製備

N-(4-氯-3-甲基苯基)胺基甲酸苯基酯



向冷卻至 0°C 之 4-氯-3-甲基苯胺 (2 g) 存於 DCM (30 ml) 中之溶液中依次添加吡啶 (2.285 ml) 及氯甲酸苯酯 (1.85

ml), 且在室溫下將所得混合物攪拌18小時。添加1 M HCl (20 ml)且將其攪拌10分鐘。依次用水及鹽水洗滌有機層。乾燥(MgSO₄)有機萃取物, 且將其蒸發以獲得樹膠。在己烷中使固體漿化且將其過濾以獲得呈淡褐色固體形式之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.35 (3H, s), 7.15-7.40 (8H, m). LCMS M/z(+) 260 (M-H⁺)。

以類似方式但使用適宜苯胺來製備以下胺基甲酸酯：

N-[4-氟基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (300 MHz) δ ppm 7.2 (2H, m), 7.3 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.75 (2H, m), 7.95 (1H, d). LCMS M/z(+) 305 (M-H⁺)。

N-(4-氯-3-氟苯基)胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 6.85-7.4 (9H, m). LCMS M/z(+) 266 (M+H⁺)。

N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.75-6.04 (1H, m), 6.95-7.04 (2H, m), 7.16 -7.51 (8H, m).LCMS M/z(+) 328 (M-H⁺)。

N-(3-苯基甲氧基苯基)胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400MHz) δ ppm 5.05 (2H, s), 6.7 (1H, m), 6.9 (2H, m), 7.15-7.40 (12H, m).LCMS M/z(+) 320 (M+H⁺)。

N-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.00 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.23-7.43 (5H, m), 7.68 (1H, d).LCMS M/z(+) 328 (M-H⁺)。

330 (M-H⁺)。

N-(5-溴-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ ppm 2.2 (3H, s) 7.2-7.3 (3H, m) 7.4 (2H, m) 12.3 (1H, bs). LCMS M/z(+) 314 (M+H⁺)。

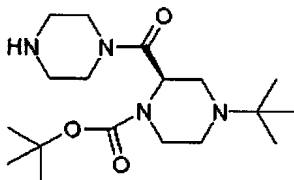
N-[5-氯-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基]胺基甲酸苯基酯

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4 (2H, m). LCMS M/z(+) 322 (M+H⁺)。

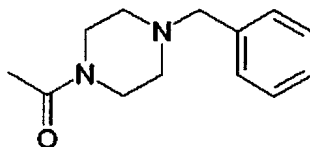
N-(5-氯-4-甲基-1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯

LCMS M/z(+) 269 (M+H⁺)。

2: (2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備(方法A)

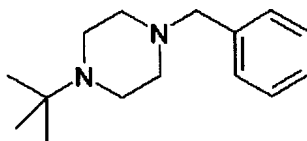


步驟1: 1-乙酰基-4-苄基哌啶之製備



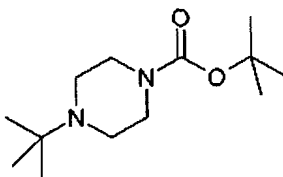
在室溫及氫下攪拌1-苄基哌啶(1 g)及三乙胺(1.19 mL)存於THF (20 mL)中之溶液。添加乙酰氯(0.424 mL)且將反應混合物攪拌10分鐘。過濾反應物並用醚洗滌白色固體。在減壓下濃縮濾液以獲得標題化合物(1.2 g)。LCMS M/z(+) 219.07 (M+H⁺)。

步驟2： 1-苄基-4-第三丁基哌啶之製備



在 -10°C 及氬下攪拌1-乙醯基-4-苄基哌啶(1.2 g)存於THF中之溶液。然後添加1 M氯化鈦(V)溶液(1.2 mL)且將混合物攪拌30分鐘。然後逐滴添加甲基溴化鎂存於醚(11.3 mL)中之3 M溶液，且使黑色反應混合物升溫至環境溫度並攪拌過夜。用30%氫氧化鈉水溶液使反應混合物驟冷且隨後在水與二氯甲烷之間進行分配。分離各層且用鹽水洗滌有機層，將其乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在Isco™ Companion(40 g管柱：存於DCM中之0-10% MeOH)上純化殘餘物以獲得標題化合物(770 mg)。LCMS $\text{M/z}(+)$ 233.09 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

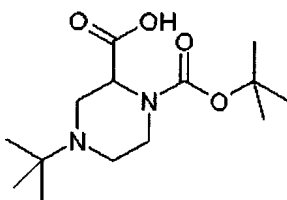
步驟3： 4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



蒸發1-苄基-4-第三丁基哌啶(740 mg)、二碳酸二-第三丁基酯(1.48 g)與10%炭載鈀(200 mg)存於乙醇(10 mL)中之混合物並用氬吹掃三次，且隨後將其在氬氣氛及室溫下保持過夜。經由小矽藻土墊過濾混合物並在減壓下濃縮。在Isco™ Companion(40 g管柱：存於DCM中之0-10% MeOH)上純化殘餘物以獲得標題化合物(667 mg)。LCMS $\text{M/z}(+)$

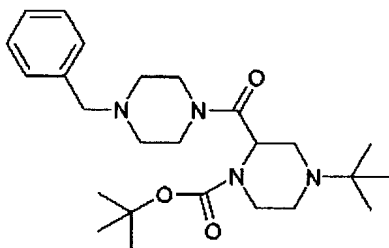
243.09 ($M+H^+$)。

步驟4：1-(第三丁氧基羰基)-4-第三丁基哌啶-2-甲酸之製備



在 -78°C 及氬下攪拌 4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (500 mg) 及 N,N,N',N' -四甲基乙二胺 (0.467 mL) 存於醚 (4 mL) 中之溶液。逐滴添加第二丁基鋰存於環己烷 (2.2 mL) 中之 1.4 M 溶液且在 -78°C 下將混合物攪拌 3.5 小時。然後在 -78°C 下經 15 分鐘經由氬吹掃注射器使二氧化碳鼓泡通過反應混合物，且隨後同時使其升溫至 0°C 。藉由添加水使反應物驟冷且隨後用二氯甲烷稀釋，乾燥 (Na_2SO_4)，過濾並在減壓下濃縮。在 Isco™ Companion (40 g 管柱：存於 DCM 中之 0-20% MeOH) 上純化殘餘物以獲得標題化合物 (370 mg)。LCMS $M/z(+)$ 286.99 ($M+H^+$)。

步驟5：2-(4-苄基哌啶-1-羰基)-4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備

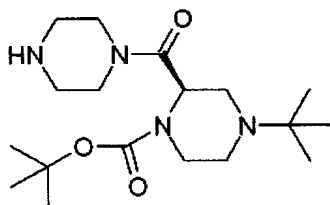


在室溫下向 1-(第三丁氧基羰基)-4-第三丁基哌啶-2-甲酸 (4.6 g)、1-苄基哌啶 (3.5 mL) 及 DIPEA (5.6 mL) 存於 DMF (15 mL) 中之溶液中添加 HATU (6.1 g)。在 2 小時後添加水

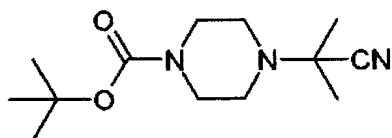
並將混合物攪拌2小時。然後在乙酸乙酯與水之間分配混合物且用鹽水(x2)洗滌有機層，將其乾燥(Na_2SO_4)並在減壓下濃縮。在 Isco companion 上經由二氧化矽管柱層析(120 g 管柱)純化殘餘物，其中用存於乙酸乙酯中之甲醇(0-5%)之梯度洗脫以獲得標題化合物(4.5 g)。LCMS $M/z(+)$ 445 ($M+H^+$)。

(R)及(S)異構體可容易地分離-參見步驟4，方法B，且使其脫苄基以獲得標題化合物(步驟5，方法B)。

3：(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備(方法B)



步驟1：4-(2-氰基丙烷-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備

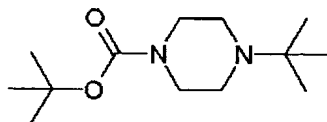


在25°C下向 *N*-Boc-哌啶(71.5 g, 1.0 eq)及對甲苯磺酸一水合物(24.7 g, 1.0 eq)存於水(715 ml)中之溶液中一次性添加氰化鉀(25.0 g, 1.0 eq)。然後添加丙酮(282 ml, 10 eq)且在室溫下將反應混合物攪拌18小時。在飽和碳酸氫鈉水溶液(1000 ml)與乙酸乙酯(700 ml)之間分配反應混合物。分離水性層並用乙酸乙酯(2×700 ml)萃取，合併有機物，乾燥(MgSO_4)，過濾並在真空中移除溶劑。藉由二氧化矽層

析純化殘餘物，其中用存於DCM中之甲醇(0-10%)之梯度洗脫以提供呈白色固體形式之標題化合物(52 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.5 (9H, s), 1.55 (6H, s), 2.65 (4H, m), 3.5 (4H, m)。

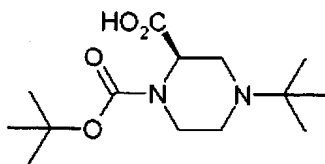
步驟2：4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



在 15°C 下經30分鐘向4-(2-氰基丙烷-2-基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯(80 g, 1.0 eq)存於THF (800 ml)中之溶液中逐滴添加甲基溴化鎂(3 M, 存於二乙醚中)(317 ml, 3.0 eq)，其中觀察到 15°C - 28°C 之放熱。在室溫下將反應混合物攪拌18小時。使反應物冷卻至 -10°C 並經60分鐘逐滴添加水(800 ml)(放熱性極強， -10°C - 25°C)。添加二氯甲烷(1600 ml)並分離有機層且用二氯甲烷(1600 ml)萃取水性層。合併有機物並用50%鹽水/水(1600 ml)洗滌，乾燥(MgSO_4)，過濾並在真空中移除溶劑。藉由二氧化矽層析純化殘餘物，其中用乙酸乙酯洗脫以提供呈黃色固體形式之標題化合物(48 g)。

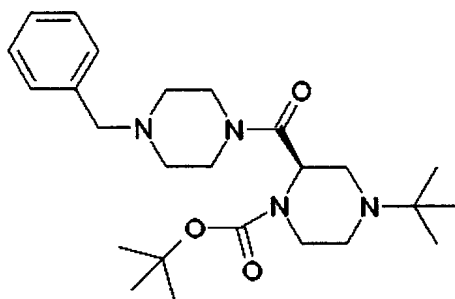
^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.00 (9H, s), 1.4 (9H, s), 2.4 (4H, m), 3.3 (4H, m)。

步驟3：(2R)-4-第三丁基-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]哌啶-2-甲酸之製備



在 -78°C (丙酮/固體二氧化碳浴) 及氮氣氛下經 20 分鐘向 4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯 (10 g, 1.0 eq) 及 (-)-司巴丁 (sparteine) (12.3 ml, 1.3 eq) 存於二乙醚 (300 ml) 中之經攪拌溶液中逐滴添加第二丁基鋰 (1.4 M, 存於環己烷中) (38.3 ml, 1.3 eq), 其中將內部溫度保持在 -70°C 一下, 在 -78°C 下將反應物攪拌 4 小時, 隨後經 1 小時將二氧化碳氣體鼓泡通過反應物 (放熱, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow -66^{\circ}\text{C}$) (使用乾冰)。使反應物升溫至室溫並攪拌 18 小時。然後逐滴添加水 (10 ml) 以使反應物驟冷 (未觀察到放熱)。添加二氯甲烷 (200 ml) 以進行稀釋, 隨後添加硫酸鈉。將反應物攪拌 10 分鐘, 然後在用二氯甲烷 (200 ml) 洗滌之同時進行過濾 (緩慢過濾)。然後在真空中移除溶劑以獲得粗甲酸 (24.5 g), 其不經進一步純化即用於下一步驟中。(粗材料之對掌性分析顯示化合物具有約 65% ee)。

步驟 4: (2R)-2-(4-苄基哌啶-1-羰基)-4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備

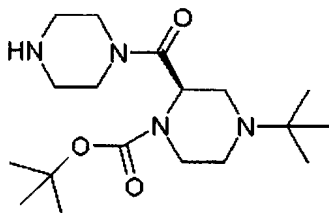


在室溫下向粗 (步驟 3) (2R)-4-第三丁基-1-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基]哌啶-2-甲酸 (37.1 g)、*N*-苄基哌啶 (9 ml, 1.25 eq) 及 HATU (15.7 g, 1.0 eq) 存於 DMF (59 ml) 中之溶液

中逐滴添加二異丙基乙胺(14.7 ml, 2.0 eq)(在添加HATU後觀察到放熱(25°C -32°C))。在室溫下將反應物攪拌18小時。依次添加水(160 ml)(輕度放熱)及DCM (160 ml)。分離有機層並用二氯甲烷(2×160 ml)對水性層進行萃取。合併有機物並用50%鹽水/水(320 ml)洗滌，乾燥(硫酸鈉)，過濾並在真空中移除溶劑以獲得37.5 g褐色油，首先藉由二氧化矽層析純化，其中用10%甲醇/乙酸乙酯洗脫。藉由對掌性層析使用Rainin製備型儀器(200 ml頭)及管柱(Merck 50 mm 20 µm Chiralpak AD-編號AD00SC-A1003)分離對映異構體，其中用異己烷/EtOH 50/50洗脫以獲得99% ee之副標題化合物。(B.P. McDermott等人，Synlett, 2008, 6, 第0875-0879頁)

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.95 (9H, s), 1.35 (9H, d, rotamers), 2.0 (1H, m), 2.2-2.3 (4H, m), 2.8-3.6 (11H, m), 4.6-4.75 (1H, m), 7.2-7.35 (5H, m)。

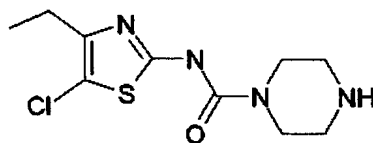
步驟5：(2R)-4-第三丁基-2-(哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸第三丁基酯之製備



向(2R)-2-(4-苄基哌啶-1-羰基)-4-第三丁基哌啶-1-甲酸第三丁基酯(10 g)存於乙醇(100 ml)中之溶液中添加10%炭載鈀(50%濕度，2 ml)，且在5巴及35°C下將所得混合物氫化18小時。過濾並濃縮反應混合物。用異己烷滴定所得樹

膠且將其過濾以獲得呈白色固體形式之標題化合物(7.9 g)。

4. N-(5-氯-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-甲酰胺之製備



向哌啶-1-甲酸第三丁基酯(198 mg)存於DCM (10 ml)中之溶液中依次添加TEA (444 μ l)及N-(5-氯-4-乙基-1,3-噻唑-2-基)胺基甲酸苯基酯(299 mg)，且在60°C下將所得混合物加熱1小時。用水洗滌混合物且乾燥(MgSO₄)有機物，過濾並在減壓下濃縮。藉由二氧化矽層析純化殘餘物，其中用EtOAc/異己烷(0-50%)之梯度洗脫。使所得產物溶於DCM (5 ml)中，添加TFA (2 ml)且在室溫下將所得混合物攪拌2小時。將反應混合物轉移至SCX管柱上並依次用甲醇及存於甲醇中之10% 7N NH₃洗脫以提供標題化合物(90 mg)。¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.2 (3H, t), 2.6 (2H, q), 2.9 (4H, m), 3.5 (4H, m). LCMS M/z(+) 275 (M+H⁺)。

以類似方式但使用適宜胺基甲酸酯來製備期望哌啶脲。

疼痛模型

CCR2b拮抗劑特徵實驗程序

大鼠脊神經結紮(SNL)神經病變性疼痛模型之誘發

在異氟烷麻醉下，在腰骶叢背側形成切口。自棘突分離椎旁肌(左側)，分離L5及L6脊神經並在背根神經節遠端及進入坐骨神經之前用(4-0絲縫線)牢固結紮。閉合切口且用

組織黏著劑使皮膚密封。使大鼠恢復且隨後將其置於具有柔軟被褥之籠中。所有實驗皆係在術後第7日至第44日之間進行。

大鼠慢性縮窄性損傷(CCI)神經病變性疼痛模型之誘發

在異氟烷麻醉下，在骨盆下方0.5 cm處形成小切口。分離股二頭肌及臀淺肌(左側)。暴露坐骨神經，將其分離且在其周圍以1 mm之間隔置放四個松結紮(4-0鉻腸線)。然後將神經放回其自然位置，且將切口密封。使大鼠恢復且隨後將其置於具有柔軟墊草之籠中。所有實驗皆係在術後第7日至第44日之間進行。

神經病誘發(SNL或CCI)熱痛敏之評價

為評價熱痛敏程度，將大鼠個別置放於爪熱刺激器系統(IITC Life Science, Woodland Hills, USA, 390型, 系列8)玻璃表面(維持在30°C)上之樹脂玻璃(Plexiglas)盒中，且使其適應30分鐘。將呈輻射熱束形式之熱刺激集中至受影響爪之蹠面上。在每一測試階段，對大鼠測試兩次，相隔約5分鐘。將爪退縮潛伏期(PWL)計算為兩個數值之平均值。將分析截止值設定為20秒。在所有實驗中，在投與藥物之前測試動物以確保穩定熱痛敏基線。

神經病誘發(SNL或CCI)機械痛敏之評價

使用Ugo Basile測痛儀(Ugo Basile, Comerio, Italy)來評價機械痛敏。以溫和方式束縛動物，且經由半球形尖端(直徑為1 mm)向後爪背表面施加穩定增長之壓力。測定引起爪退縮所需壓力(PWT：爪退縮閾值)。將分析截止值設

定為 295 g。在所有實驗中，在投與藥物之前測試動物以確保穩定機械痛敏基線。

藥物治療：

研究通常由 5 組構成。一組為首次用於實驗且用作基線對照。對其他 4 組進行手術以誘發神經損傷。該 4 組中一組用作媒劑對照，而用劑量濃度遞增之藥物對其餘 3 組進行治療。經口投與測試化合物且在 240 分鐘後測試熱及/或機械痛敏。在所有情形下，實驗者皆不瞭解治療情況。

生物分析：

使用衛星動物收集血漿及腦組織。向動物注射藥物但不進行任何測試。在適宜時間點藉由無麻醉斷頭術收集血液及腦。

數據分析

使用原始數據進行二因子 RM ANOVA，隨後進行事後 Holm-Sidak t-測試來測定統計顯著性。將統計顯著性程度設定為 $p \leq 0.05$ 。使用 GraphPad Prism[®] 第 4 版來進行非線性回歸分析。使用下式來轉化原始數據：

$$\text{抗痛敏 \%} = \frac{(\text{PWL 或 PWT(已投藥)} - \text{PWL 或 PWT(媒劑)})}{(\text{PWL 或 PWT(首次用於實驗)} - \text{PWL 或 PWT(媒劑)})} \times 100。$$

數據表示為平均值 $\pm$ SEM。自最佳擬合曲線使用可變斜率 S 形方程模型計算 50% 有效劑量及血漿濃度。

hMCP-1 THP1 受體結合分析

i) 膜碎片之製備

使 THP1 細胞在補加有 10% 胎牛血清、2 mM 麩胺鹽胺

(Gibco)、100 單位/ml 青黴素及 100 $\mu\text{g/ml}$ 鏈黴素 (Streptomycin) (Invitrogen) 之 RPMI (Sigma) 中生長。使用先前所述細胞溶解/差速離心方法 (Siciliano 等人, 1990, *J. Biol. Chem.*, 265, 19658) 來製備膜碎片。藉由 BCA 蛋白質分析 (Pierce, Rockford, Illinois) 根據製造商說明書來估算蛋白質濃度。

ii) 分析

使用 Bolton 及 Hunter 共軛 (Bolton 等人, ., 1973, *Biochem. J.*, 133, 529; Amersham International plc) 來製備 ^{125}I -標記 MCP-1。

使測試化合物溶於 DMSO 中且進一步在分析緩衝液 (50 mM HEPES, 1 mM CaCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA, 0.03% BSA, pH 7.2) 中稀釋以獲得始於高達 10 μM 之最高終濃度之各種濃度。所有培養物皆具有 100 μl 終體積及 1% 之 DMSO 濃度。培養物含有 250 pM ^{125}I -標記 MCP-1 (GE Healthcare)、0.5 mg 閃爍逼近分析珠粒 (GE Healthcare RPNQ001) 及含有 6×10^6 細胞/ml 當量之細胞膜。藉由引入 10 μM 已知 CCR2b 拮抗劑代替測試化合物來測定非特異性結合。在 1% DMSO 且無化合物存在下測定總結合。在密封光學板中培養且在室溫下保持 16 小時，此後在 Packard TopCount (Packard TopCount™) 上對板進行計數。使用納入 Origin 軟體之「內部」數據分析包來測定 IC_{50} 值。藉由使用下式來計算化合物單一濃度之抑制百分比： $100 - ((\text{化合物結合} - \text{非特異性結合}) / (\text{總結合} - \text{非特異性結合}) \times 100)$ 。

如上所述測試以下實例中所述之各化合物且顯示其IC₅₀值優於20 μM。

實例編號	CCR2結合 pIC ₅₀
1	8.51
2	8.59
3	8.55
4	8.17
5	8.7
6	8.74
7	8.07
8	8.14
9	8.59
10	8.17
11	8.64
12	8.74
13	>9.06
14	8.56
15	>9.35
16	8.9
17	>9.35

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 98142762

※ 申請日： 98.12.14

※IPC 分類： ~~G07B~~ A61K 31/496 (2006.01)

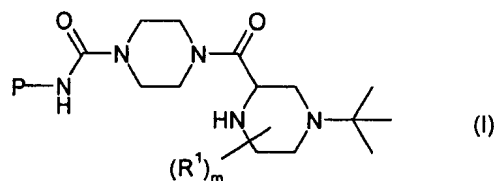
一、發明名稱：(中文/英文)

(4-第三丁基哌嗪-2基)(哌嗪-1-基)甲酮-N-甲醯胺衍生物

(4-TERT-BUTYLPIPERAZIN-2-YL)(PIPERAZIN-1-YL)METHANONE-N-CARBOXAMIDE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

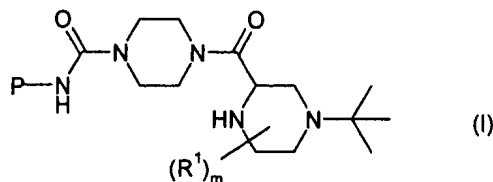
本發明係關於一種式(I)化合物



該等化合物經由拮抗 CCR2b 受體來發揮作用且可用於治療炎症性疾病及/或神經病變性疼痛。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds of formula (I)



The compounds act via antagonism of the CCR2b receptor and may be used to treat inflammatory disease and/or neuropathic pain.

七、申請專利範圍：

1. 一種4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺，其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式。
2. 一種4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺。
3. 一種選自以下之化合物，
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N[3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯苯基)哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(三氟甲基硫基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；
N-(4-溴苯基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氯-3(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-甲基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-氯-4-氟苯基)哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[4-氯基-3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；
4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-氟苯基)哌

吡啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(4-氯-3-甲基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(3-苯基甲氧基苯基)哌啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-甲醯胺；

N-(5-溴-4-甲基-1,3-噁唑-2-基)-4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]哌啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-乙基-1,3-噁唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-(5-氯-4-甲基-1,3-噁唑-2-基)哌啶-1-甲醯胺；及

4-[(2R)-4-第三丁基哌啶-2-羰基]-N-[5-氯-4-(三氟甲氧基)-1,3-噁唑-2-基]哌啶-1-甲醯胺；

其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式。

4. 一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至3中任一項之化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。
5. 如請求項1至3中任一項之化合物，其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式，其用作藥物。
6. 一種如請求項1至3中任一項之化合物之用途，該化合物

呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式，其用於製造用於治療疼痛之藥物。

7. 如請求項6之用途，其中所述疼痛係神經病變性疼痛。
8. 一種治療溫血動物之疼痛之方法，其包含向需要該治療之該動物投與治療有效量之如請求項1至3中任一項之化合物，其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式。
9. 一種治療溫血動物之疼痛之方法，其包含向需要該治療之該動物投與如請求項4之醫藥組合物。
10. 如請求項8或9之方法，其中該疼痛係神經病變性疼痛。
11. 如請求項1至3之化合物，其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式，其用於治療疼痛。
12. 如請求項1至3之化合物，其呈鹼形式或其醫藥上可接受之鹽形式，其用於治療神經病變性疼痛。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

