

(21) 申請案號：104108362

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 16 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30) 優先權：2014/03/17

世界智慧財產權組織

PCT/IB2014/059883

(71) 申請人：艾克泰聯製藥有限公司 (瑞士) ACTELION PHARMACEUTICALS LTD. (CH)
瑞士

(72) 發明人：艾賽奧 漢姆德 AISSAOUI, HAMED (FR)；博斯 克里斯多夫 BOSS, CHRISTOPH (CH)；鮑伊斯 派屈克 BOUIS, PATRICK (FR)；海茲曼 朱利安 HAZEMANN, JULIEN (FR)；希吉斯特 霍曼 SIEGRIST, ROMAIN (CH)

(74) 代理人：陳長文

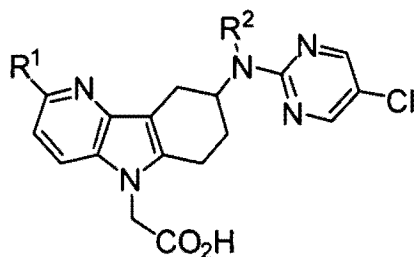
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 52 頁

(54) 名稱

氮雜吡啶乙酸衍生物及彼等作為前列腺素 D₂ 受體調節劑之用途AZAINDOLE ACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PROSTAGLANDIN D₂ RECEPTOR MODULATORS

(57) 摘要

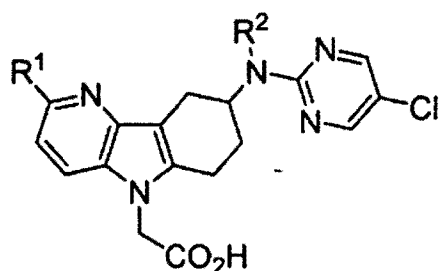
本發明係關於式(I)之氮雜吡啶乙酸衍生物，



(I)

其中 R¹ 及 R² 為如說明書中所述，及其在治療各種前列腺素介導疾病及病症中作為前列腺素受體調節劑，最特定言之作為前列腺素 D₂ 受體調節劑之用途、含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。

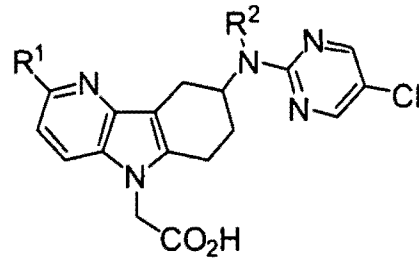
The present invention relates to azaindole acetic acid derivatives of formula (I),



(I)

wherein R^1 and R^2 are as described in the description, and their use as prostaglandin receptor modulators, most particularly as prostaglandin D_2 receptor modulators, in the treatment of various prostaglandin-mediated diseases and disorders, to pharmaceutical compositions containing these compounds and to processes for their preparation.

特徵化學式：



(I)

發明摘要

※ 申請案號： 104108762

C07D471/04 (2006.01)

※ 申請日： 104 3. 16

※IPC 分類：

A61K 31/506 (2006.01)

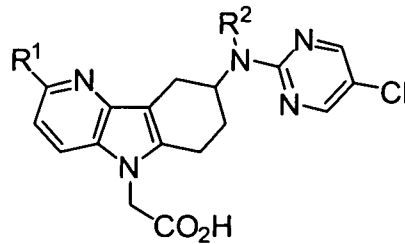
A61P 37/00 (2006.01)

【發明名稱】

氮雜吡啶乙酸衍生物及彼等作為前列腺素D₂受體調節劑之用途
AZAINDOLE ACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS
PROSTAGLANDIN D₂ RECEPTOR MODULATORS

【中文】

本發明係關於式(I)之氮雜吡啶乙酸衍生物，

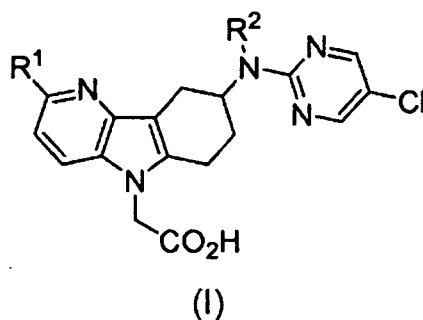


(I)

其中R¹及R²為如說明書中所述，及其在治療各種前列腺素介導疾病及病症中作為前列腺素受體調節劑，最特定言之作為前列腺素D₂受體調節劑之用途、含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。

【英文】

The present invention relates to azaindole acetic acid derivatives of formula (I),



wherein R¹ and R² are as described in the description, and their use as prostaglandin receptor modulators, most particularly as prostaglandin D₂ receptor modulators, in the treatment of various prostaglandin-mediated diseases and disorders, to pharmaceutical compositions containing these compounds and to processes for their preparation.

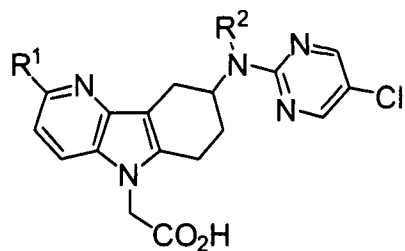
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

氮雜吲哚乙酸衍生物及彼等作為前列腺素D₂受體調節劑之用途
AZAINDOLE ACETIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS
PROSTAGLANDIN D₂ RECEPTOR MODULATORS

【技術領域】

本發明係關於式(I)之氮雜吲哚乙酸衍生物及其作為前列腺素受體調節劑、最特定言之作為前列腺素D₂受體(「DP受體」)調節劑在治療各種前列腺素介導疾病及病症中之用途，含有此等化合物之醫藥組合物及其製備方法。特定言之，該等衍生物可單獨或以醫藥組合物形式使用，以便治療慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，諸如哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎(及後者之器官特異性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎(Loeffler's endocarditis))、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病(Ofuji's disease))、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群(Wells

syndrome))、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。

【先前技術】

作為對在過敏性條件中過敏原暴露之反應，肥大細胞經活化且釋放介體，如組織胺、血栓素A₂ (TxA₂)、半胱胺醯基白三烯(CysLT)及前列腺素D₂ (PGD₂)。此等介體與其各別受體相互作用且產生生理效應，諸如增加之血管滲透性、水腫、瘙癢、鼻及肺充血、支氣管收縮及黏液分泌。舉例而言，增加之血管滲透性使得嗜伊紅血球及嗜鹼性白血球過度滲透至組織中，且因此放大過敏性反應。

過敏性疾病之當前治療包含可阻斷或以其他方式中斷該等相互作用之藥劑，例如抗組織胺(組織胺H₁受體拮抗劑)、白三烯受體拮抗劑、β-腎上腺素激導性受體促效劑及皮質類固醇。一般而言，用抗組織胺及白三烯拮抗劑治療之功效有限，且長期使用皮質類固醇通常與非吾人所樂見之副作用有關。

PGD₂為已知對兩種G蛋白質偶合受體(PGD₂受體DP₁及最近識別之CRTH₂ (表現於Th₂細胞上的與趨化受體同源之分子)受體(亦稱為「DP₂受體」))起作用之促效劑。

認為較高之PGD₂含量引起如在過敏性疾病中所觀測到之發炎，所述過敏性疾病諸如過敏性鼻炎、過敏性哮喘、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎及其類似者。因此，認為阻斷PGD₂與其受體之相互作用為治療該等疾病之適用治療策略。

GB 2388540揭示雷馬曲班(ramatroban) ((3R)-3-(4-氟苯-磺醯胺基)-1,2,3,4-四氫吡啶-9-丙酸)，一種對CRTH₂具有額外拮抗活性之TxA₂受體(亦稱為「TP受體」)拮抗劑，用於預防及治療過敏性疾病，諸如哮喘、過敏性鼻炎或過敏性結膜炎之用途。在T. Ishizuka等

人, *Cardiovascular Drug Rev.* **2004**, 22(2), 71-90中, 描述雷馬曲班對晚期發炎之影響。此外, 已報導雷馬曲班之口服生物可用性及其抑制前列腺素 D₂ 誘導之嗜伊紅血球活體外遷移之能力 (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **305(1)**, 第 347-352 頁 (2003))。

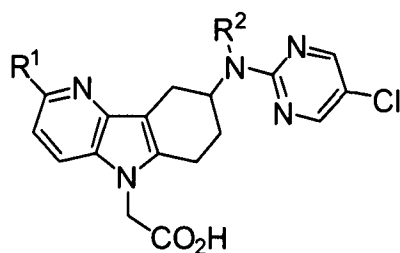
具有 CRTH2 拮抗活性之氮雜吲哚乙酸衍生物已揭示於 WO 2010/054113、WO 2010/054114 及 B.A. Stearns 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 4647-4651 中。

WO 2011/117798 及 WO 2012/140612 分別揭示 (3-雜芳基胺基-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-基)-乙酸及 (7-雜芳基胺基-6,7,8,9-四氫吡啶并 [1,2-a] 吲哚-10-基) 乙酸衍生物, 該等衍生物具有 CRTH2 拮抗活性。

現已出人意料地發現經 5-氯-嘓啶-2-基胺基取代之特定氮雜吲哚乙酸衍生物在原代培養大鼠肝細胞中之活體外細胞毒性分析中具有顯著改良之特性。因此預期本發明化合物具有改良之活體內毒性概況。

【發明內容】

1) 本發明係關於式 (I) 之氮雜吲哚乙酸衍生物,



(I)

其中

R¹ 表示氫、(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₂) 氟烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或鹵素；且

R² 表示氫或甲基；

及關於該等化合物之鹽 (特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

在整個說明書及申請專利範圍中, 除非另外明確陳述之定義提

供較寬或較窄定義，否則本文所提供之定義意欲一律應用於如實施例1)至19)中之任一者中所定義之式(I)化合物，且在細節上做必要的修正。很好理解的是，一術語之定義或較佳定義與如本文所定義之任何或所有其他術語之任何定義或較佳定義獨立（及與其結合）地定義且可替換各別術語。

如實施例1)至19)中之任一者中所定義之式(I)化合物可含有一或多個立體對稱或不對稱中心，諸如一或多個不對稱碳原子。式(I)化合物可因此以立體異構體之混合物形式或以立體異構性富集形式，較佳以純立體異構體形式存在。立體異構體之混合物可以熟習此項技術者已知之方式來分離。

術語「增濃」（例如當用於對映異構體之上下文中時）在本發明的上下文中理解為尤其意謂各別對映異構體關於各別另一對映異構體以至少70:30之比率（細節上作必要修改：純度），且尤其以至少90:10（細節上作必要修改：70%/90%之純度）存在。較佳地，該術語係指各別基本純對映異構體。術語「基本上」（例如當用於諸如「基本純」之術語中時）在本發明的上下文中理解為尤其意謂各別立體異構體/組合物/化合物等由按重量計至少90%，尤其至少95%且尤其至少99%之量的各別純立體異構體/組合物/化合物等組成。

單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至四個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。術語「(C_{x-y})烷基」（x及y各自為整數）係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言，(C₁₋₄)烷基含有一至四個碳原子。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基；較佳為甲基。

單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基如先前所定義之烷基-O-基團。術語「(C_{x-y})烷氧基」（x及y各自為整數）係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷氧基。舉例而言，(C₁₋₄)烷氧基含有一至

四個碳原子。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基；較佳為甲氧基。

術語「(C_{x-y})氟烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基，其中一或多個(且可能為全部)氫原子已經氟置換。舉例而言，(C₁₋₂)氟烷基含有一或兩個碳原子，其中一至五個氫原子已經氟置換。該等基團之代表性實例為二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基；較佳為三氟甲基。

術語鹵素意謂氟、氯、溴或碘；較佳為氟。

2) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之式(I)化合物，其中R¹表示氫、甲基、三氟甲基、甲氧基或氟；

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

3) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之式(I)化合物，其中R¹表示氫、(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基；

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

4) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)之式(I)化合物，其中R¹表示氫、甲基或甲氧基；

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

5) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一項之化合物，其中

R²表示甲基；

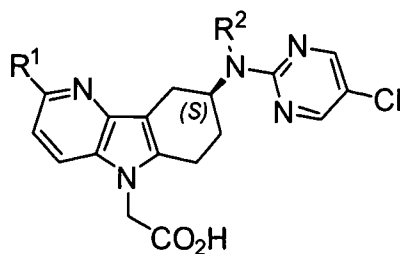
及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

6) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至4)中任一項之化合物，其中

R²表示氫；

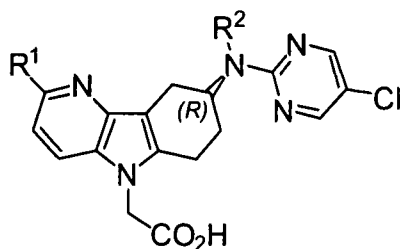
及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

7) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至6)中任一項之化合物，其中立體異構源中心之絕對組態如式(I_{St1})中所描繪

(I_{St1})

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

8) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)至6)中任一項之化合物，其中立體異構源中心之絕對組態如式(I_{St2})中所描繪

(I_{St2})

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

9) 本發明之另一實施例係關於如實施例1)或5)至8)中任一項之式(I)化合物，其中

R¹表示氟；

及關於該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)。

10) 如實施例1)中所定義之式(I)化合物之實例係選自由以下組成之群：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并

[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并

[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；及

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

或該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

應瞭解，對於上列化合物中之任一者，並非特定指定之立體異構源中心可為絕對(*R*)-或絕對(*S*)-構型；舉例而言，列為2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸之化合物可為(*R*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸、(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸或其任何混合物。

11) 如實施例1)中所定義之式(I)化合物之較佳實例係選自由以下組成之群：

(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(*S*)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-

吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；及

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

或該等化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

12) 在一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

13) 在一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

14) 在另一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

15) 在另一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

16) 在另一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

17) 在另一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

18) 在另一較佳實施例中，如實施例1)中所定義之式(I)化合物為：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(且尤其為(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸)；

或該化合物之鹽(特定言之醫藥學上可接受之鹽)；

19) 因此，本發明係關於如實施例1)中所定義之式(I)化合物，及進一步藉由實施例2)至18)中任一項之特徵限制之該等化合物，全部在其各別相依性之考慮中；其醫藥學上可接受之鹽；及該等化合物作為藥物，尤其在治療選自由以下組成之群的疾病中之用途：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、

支氣管哮喘、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如查格-施特勞斯症候群、韋格納氏肉芽腫病、顯微性多血管炎(及後者之器官特異性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。尤其地，與式(I)化合物相關之以下實施例因此為可能及預期的且特此特定以個別化形式揭示：1，2+1，3+1，4+1，5+1，5+2+1，5+3+1，5+4+1，6+1，6+2+1，6+3+1，6+4+1，7+1，7+2+1，7+3+1，7+4+1，7+5+1，7+5+2+1，7+5+3+1，7+5+4+1，7+6+1，7+6+2+1，7+6+3+1，7+6+4+1，8+1，8+2+1，8+3+1，8+4+1，8+5+1，8+5+2+1，8+5+3+1，8+5+4+1，8+6+1，8+6+2+1，8+6+3+1，8+6+4+1，9+1，9+5+1，9+6+1，9+7+1，9+7+5+1，9+7+6+1，9+8+1，9+8+5+1，9+8+6+1，10+1，11+1，12+1，13+1，14+1，15+1，16+1，17+1及18+1；在以上清單中，數字係指根據其上文提供之編號的實施例，而「+」指示與另一實施例之相依性。不同個別化實施例藉由逗號分開。換言之，舉例而言，「5+2+1」係指實施例5)依附於實施例2)，依附於實施例1)，亦即實施例「5+2+1」對應於進一步由實施例2)及5)之特徵限制的實施例1)之化合物。

當複數形式用於化合物、鹽、醫藥組合物、疾病或其類似物

時，此亦欲意謂單一化合物、鹽、醫藥組合物、疾病或其類似物。

適當且有利時，對如實施例1)至19)中任一項所定義之式(I)化合物之任何提及應理解為亦提及該等化合物之鹽(且尤其醫藥學上可接受之鹽)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且呈現最小非所需毒理學作用之鹽。視本發明化合物中鹼基及/或酸基之存在而定，此類鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。關於參考文獻，參見例如『Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.』, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008及『Pharmaceutical Salts and Co-crystals』, Johan Wouters及Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012。

本發明亦包括經同位素標記、尤其經 2H (氘)標記之式(I)化合物，除一或多個原子各自置換為具有相同原子序數但原子質量不同於自然界中通常發現之原子質量的原子外，該等化合物與式(I)化合物相同。經同位素標記、尤其經 2H (氘)標記之式(I)化合物及其鹽在本發明範疇之內。用較重同位素 2H (氘)取代氫可產生較大代謝穩定性，使得例如活體內半衰期增加或劑量需求降低，或可導致對細胞色素P450酶之抑制降低，產生例如改良之安全型態。在本發明之一個實施例中，式(I)化合物未經同位素標記或其僅用一或多個氘原子標記。在一子實施例中，式(I)化合物完全未經同位素標記。同位素標記之式(I)化合物可類似於下文所述之方法來製備，但使用適合試劑或起始物質之適當同位素變體。

每當使用字語「之間」來描述數值範圍時，應瞭解所指示範圍之端點明確地包括於範圍內。舉例而言：若溫度範圍描述為在 40°C 與 80°C 之間，則此意謂在該範圍內包括端點 40°C 及 80°C ；或若變量定義為1與4之間的一整數，則此意謂該變量為整數1、2、3或4。

除非關於溫度使用，否則置放在數值「X」之前的術語「約 (about)」(或者「約(around)」)在本申請案中係指自X減去10% X延伸至X加上10% X之間隔，且較佳係指自X減去5% X延伸至X加上5% X之間隔。在溫度之特定情況下，置放在溫度「Y」之前的術語「約 (about)」(或者「約(around)」)在本申請案中係指自溫度Y減去10°C 延伸至Y加上10°C 之間隔，且較佳係指自Y減去5°C 延伸至Y加上5°C 之間隔。此外，如本文所用之術語「室溫」係指約25°C 之溫度。

如實施例1)至19)中任一項所定義之式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用作藥物，例如呈用於經腸(尤其諸如經口)或非經腸投藥(包括局部施用或吸入)之醫藥組合物形式。

可以任何熟習此項技術者熟知之方式(參見例如Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版 (2005), 第5部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」 [Lippincott Williams & Wilkins出版])藉由使所描述之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽視情況與其他有治療價值之物質組合與適合無毒、惰性、治療上相容之固體或液體載劑物質及必要時常用醫藥佐劑一起製成蓋倫投藥劑型(galenical administration form)來實現醫藥組合物之製造。

本發明亦關於一種預防或治療本文中提及之疾病或病症之方法，其包含向個體投與醫藥活性量之如實施例1)至19)中任一項所定義之式(I)化合物。

在本發明之一較佳實施例中，投與量包含於每天1 mg與1000 mg 之間，特定言之每天5 mg與500 mg之間，更特定言之每天25 mg與400 mg之間，尤其為每天50 mg與200 mg之間。

為避免任何疑慮，若化合物描述為適用於預防或治療某些疾病，則該等化合物同樣適用於製備用於預防或治療該等疾病之藥物。

本發明之另一態樣係關於一種預防或治療患者中之如下文所提

及之疾病或病症之方法，其包含向該患者投與醫藥活性量之如實施例1)至19)中任一項所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物且適合於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎腸道疾病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如查格-施特勞斯症候群、韋格納氏肉芽腫病、顯微性多血管炎(及後者之器官特異性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。

在另一實施例中，如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適合於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：鼻息肉病、斯蒂爾病(Still's disease)(全身型幼年特發性關節炎)及囊腫性纖維化。

在一較佳實施例中，如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適合於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、

重度哮喘、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹及濕疹。

在另一較佳實施例中，如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適合於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如查格-施特勞斯症候群、韋格納氏肉芽腫病、顯微性多血管炎(及後者之器官特異性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)。

在又另一較佳實施例中，如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適合於預防及/或治療選自由嗜鹼性血球相關疾病組成之群的疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。

在一最佳實施例中，如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可用於製備藥物，且適合於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、鼻息肉病、食物過敏(尤其為IgE介導之食物過敏)、蕁麻疹(尤其為慢性蕁麻疹)、嗜伊紅血球性食道炎、徹奇斯全司症候群、高嗜伊紅血球症候群、嗜伊紅血球性肺炎(尤其為慢性嗜伊紅血球性肺炎)、DRESS症候群、斯蒂爾病、COPD及囊腫性纖維化(且尤其為哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、IgE介

導之食物過敏、慢性蕁麻疹、嗜伊紅血球性食道炎及徹奇斯全司症候群)。

本發明亦關於如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物用於製備治療及/或預防上文所提及之疾病之醫藥組合物的用途。

本發明亦關於如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物的醫藥學上可接受之鹽及醫藥組合物及調配物。

根據本發明之醫藥組合物含有至少一種如實施例1)至19)中任一項之式(I)化合物(或其醫藥學上可接受之鹽)作為活性劑且視情況含有載劑及/或稀釋劑及/或佐劑。

本文中任何提及之式(I)、(I_{ST1})或(I_{ST2})化合物，應理解其在適當且合宜時，亦指該等化合物之鹽(且尤指醫藥學上可接受之鹽)。所指示式(I)化合物優先性在經過必要的細節修正後當然亦適用於式(I_{ST1})化合物及式(I_{ST2})化合物，並適用於式(I)、式(I_{ST1})或式(I_{ST2})之化合物之鹽及醫藥學上可接受之鹽。相同狀況適用於作為藥物之此等化合物、含有此等化合物作為活性成分之醫藥組合物或此等化合物用於製造供治療根據本發明疾病之藥物上的用途。

如先前所提及，式(I)化合物作為拮抗劑來調節CRTH2受體之PGD₂活化。可在各種活體外、離體及活體內分析中測試該等化合物之生物效應。可藉由彼等類似文獻所描述之方法(分別為Arimura A.等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 298(2), 411-419；及Sawyer N.等人, *Br. J. Pharmacol.*, **2002**, 137, 1163-1172)及下文在實驗部分中所述之分析來量測式(I)化合物與CRTH2受體結合之能力。

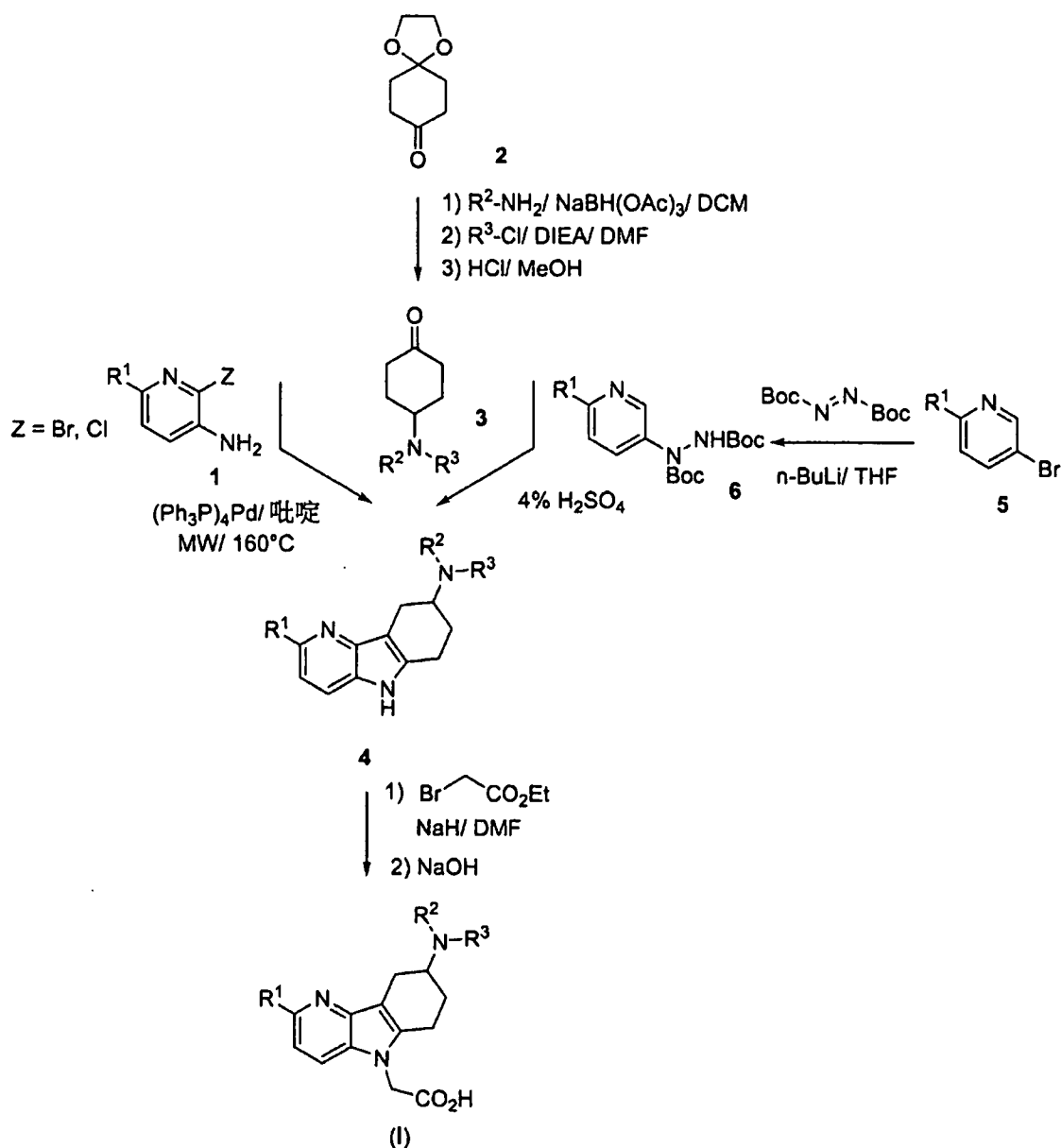
本發明之另一態樣為一種用於製備式(I)化合物之方法。本發明之根據式(I)之化合物可根據下文流程中概述之反應順序製備，其中R¹及R²為如對於式(I)所定義。所使用之其他縮寫定義於實驗部分中。

一般而言，可根據如文獻中所描述之熟知標準方法或如以下程

序之說明進行所有化學轉化反應。所獲得之化合物亦可以本身已知之方式轉化成其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物可從各別氮雜吡啶衍生物(4)製備，後者本身可藉由各別3-胺基-2-溴-吡啶或3-胺基-2-氯-吡啶衍生物(1)與4-(5-氯-嘓啶-2-基)胺基-環己酮衍生物(3)在諸如Pd(Ph₃P)₄之催化劑存在下，在吡啶中，經過MW照射或藉由各別之經Boc保護脒衍生物(6)與4-(5-氯-嘓啶-2-基)胺基-環己酮衍生物(3)在諸如硫酸之酸存在下之反應合成。經Boc保護脒衍生物(6)可藉由各別溴-吡啶衍生物(5)與氮雜-二甲酸二-第三丁酯在諸如丁基鋰之鹼存在下，在諸如THF之非質子性溶劑中之反應製備。

4-(5-氯-嘓啶-2-基)胺基-環己酮衍生物(3)可藉由市售1,4-二氧雜螺[4,5]癸-8-酮(2)與所需胺R²-NH₂在諸如NaBH(OAc)₃之還原劑存在下，在諸如DCM之非質子性溶劑中進行還原性胺化，接著與2,5-二氯嘓啶(R³-Cl)在諸如DIEA之鹼存在下，在諸如DMF之非質子性溶劑中反應，且在諸如HCl之酸性條件下，於甲醇中脫除縮醛之保護而製備。氮雜吡啶衍生物(4)與溴乙酸乙酯在諸如NaH之鹼存在下，在諸如DMF之非質子性溶劑中烷基化，接著用諸如NaOH之鹼皂化，得到式(I)化合物。



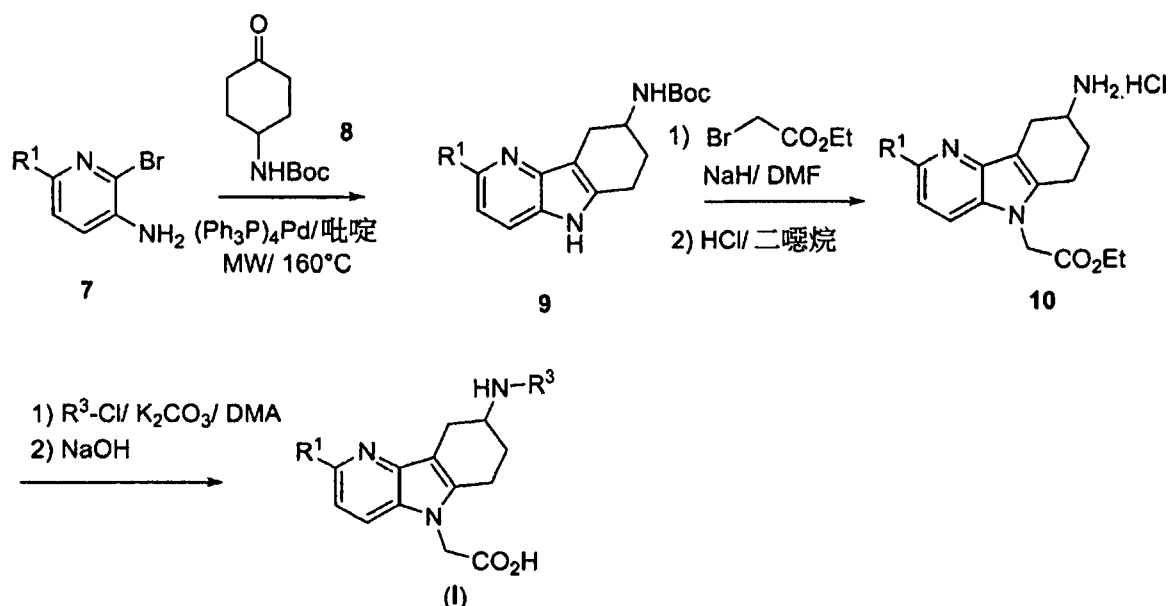
流程1：製備式(I)化合物之一般合成途徑

(R^3 表示5-氯-嘓啶-2-基)

或者，式(I)化合物(其中 R^2 表示氫)可製備自各別氮雜吲哚衍生物(9)，其自身可藉由各別3-胺基-2-溴-吡啶(7)與市售(4-側氧基環己基)胺基甲酸第三丁酯(8)在諸如 $Pd(Ph_3P)_4$ 之催化劑存在下在吡啶中經MW照射合成。

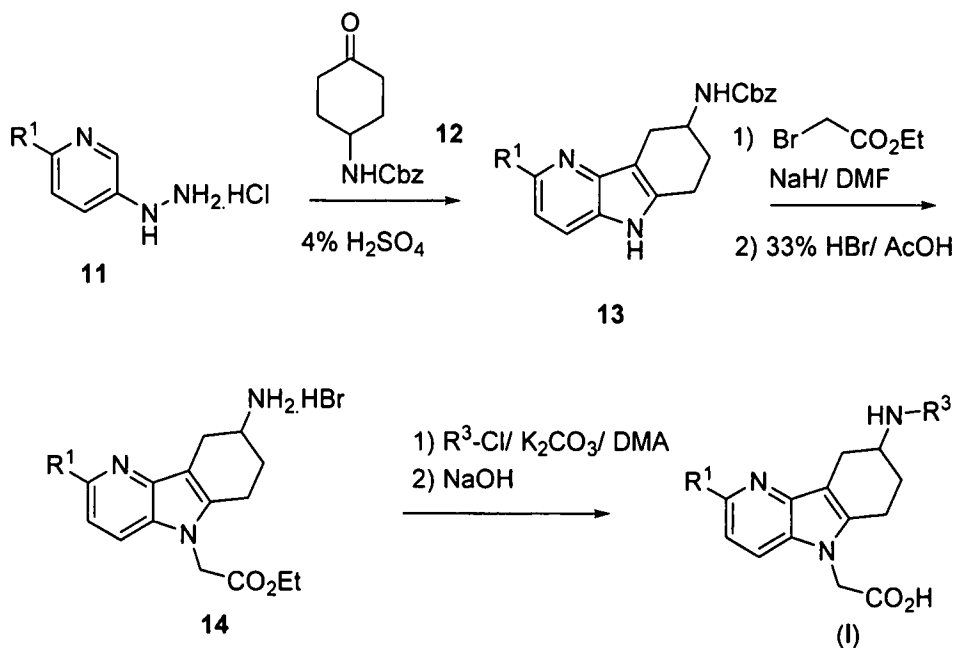
氮雜吲哚衍生物(9)與溴乙酸乙酯在諸如NaH之鹼存在下於諸如DMF之非質子性溶劑中烷基化，接著用諸如HCl之酸於二噁烷中Boc去保護，得到所需氮雜吲哚乙酸乙酯(10)。胺(10)與2,5-二氯嘓啶($R^3 - Cl$)在諸如 K_2CO_3 之鹼存在下於諸如DMA之非質子性溶劑中反應，接

著用諸如NaOH之鹼皂化，得到式(I)化合物。



流程2：製備式(I)化合物之一般合成途徑，其中 R^2 表示氫(R^3 表示5-氯-嘓啶-2-基)

式(I)化合物(其中 R^2 表示氫)亦可製備自各別氮雜吡啶衍生物(13)，其自身可藉由各別市售吡啶肼鹽酸鹽衍生物(11)與市售(4-側氧基環己基)胺基甲酸苯甲酯(12)在諸如硫酸之酸存在下之反應合成。氮雜吡啶衍生物(13)與溴乙酸乙酯在諸如NaH之鹼存在下於諸如DMF之非質子性溶劑中烷基化，接著用諸如HBr之酸於乙酸中Cbz去保護，得到所需氮雜吡啶乙酸乙酯(14)。胺(14)與2,5-二氯嘓啶(R^3-Cl)在諸如 K_2CO_3 之鹼存在下於諸如DMA之非質子性溶劑中反應，接著用諸如NaOH之鹼皂化，得到式(I)化合物。



流程3：製備式(I)化合物之一般合成途徑，其中R²表示氫(R³表示5-氯-嘧啶-2-基)

每當式(I)化合物或結構4、9及13之中間物係以對映異構體之混合物之形式獲得時，該等對映異構體可使用熟習此項技術者已知之方法分離：例如藉由形成及分離非對映異構鹽或藉由對掌性固定相，諸如Regis Whelk-O1 (R,R) (10 μm)管柱、Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm)管柱或Daicel ChiralPak IA (10 μm)或AD-H (5 μm)管柱上之HPLC。對掌性HPLC之典型條件為在0.8至150 mL/min之流動速率下，溶離劑A (EtOH，在存在或不存在胺(諸如TEA及/或DEA)之情況下)及溶離劑B (己烷)之等位溶劑混合物。

實驗部分：

縮寫(如本文所用)：

Ac	乙醯基
aq.	水溶液
APC	別藻藍蛋白
Boc	第三丁氧基羰基
BSA	牛血清白蛋白

Cbz	苯甲氧羰基
d	雙重峰
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMSO	二甲亞砜
dpm	衰變/分鐘
EA	乙酸乙酯
EDTA	乙二胺四乙酸
eq	當量
Et	乙基
FC	急驟層析
h	小時
HEPES	4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HPLC	高效液相層析
HSA	人血清白蛋白
L	公升
LC-MS	液相層析-質譜
m	多重峰
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
min	分鐘
Me	甲基
MS	質譜

MW	微波
N	溶液之當量濃度
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PEI	聚乙二亞胺
PGD ₂	前列腺素D ₂
Ph	苯基
RT	室溫
s	秒
sat	飽和
tBu	第三丁基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
t _R	滯留時間
Tris	參-(羥基甲基)胺基甲烷緩衝液

化學方法

一般註解

除非另外指明，否則所用之所有溶劑及試劑係自商業來源獲得。

溫度用攝氏度(°C)指定。除非另外指明，否則反應發生在室溫(RT)下。

除非另外指明，否則在混合物中，呈液體形式之溶劑或溶離劑或試劑混合物之份數的關係係以體積關係(v/v)給出。

如實例中所用之分析HPLC條件如下：

HPLC/MS分析係在裝備有Dionex P580二元泵、Dionex PDA-100光電二極體陣列偵測器及Finnigan AQA質譜儀之Agilent 1100系統上

進行。

使用以下溶離條件獲得LC滯留時間：

- Zorbax[®] SB-AQ管柱(4.6×50 mm, 3.5 μm, Agilent)上之分析型HPLC；水/0.04% TFA (A)及MeCN (B)之線性梯度：經1.5 min 5%至95% B；流動速率4.5 ml/min，偵測於210 nm處。

製備型HPLC/MS純化(酸性條件)係在具有Gilson 215自動取樣器及溶離份收集器、Dionex UVD340U DAD偵測器、polymerlabs PL-ELS 1000 ELS偵測器及Thermo MSQ Plus MS偵測器之Gilson 333/334二元高壓力梯度泵系統上，使用Waters Atlantis T3管柱(10 μm, 30×75 mm)用水/0.5%甲酸(B)及MeCN (A)以80/20起始經5 min至5/95 (B)/(A)之線性梯度進行；流動速率為75 ml/min。

製備型HPLC/MS純化(鹼性條件)係在具有Gilson 215自動取樣器及溶離份收集器、Dionex UVD340U DAD偵測器、polymerlabs PL-ELS 1000 ELS偵測器及Thermo MSQ Plus MS偵測器之Gilson 333/334二元高壓力梯度泵系統上，使用Waters XBridge C18管柱(10 μm, 30×75 mm)用水/0.5% 25% NH₄OH (B)及MeCN (A)以80/20起始經5 min至5/95 (B)/(A)之線性梯度進行；流動速率為75 ml/min。

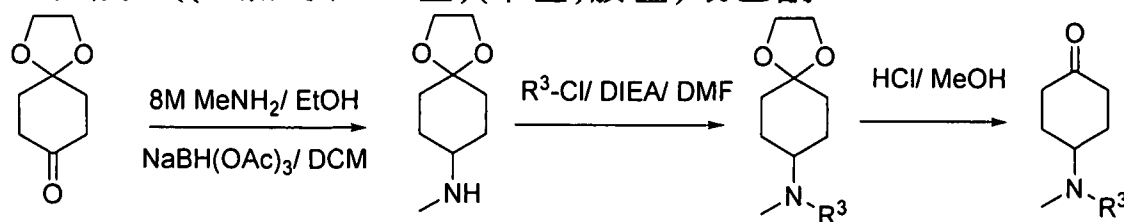
經對掌性固定相之分析型HPLC係在Daicel ChiralPak AD-H (4.6×250 mm, 5 μm)管柱或Chiralpak AY-H (4.6×250 mm, 5 μm)管柱上進行。對掌性HPLC之典型條件為30%庚烷+0.05% DEA及70% EtOH+0.05% DEA之等位溶劑混合物，於0.8 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-1)，或40%庚烷及60% EtOH+0.1% TFA之等位溶劑混合物，於1.0 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-2)，或50%庚烷+0.05% DEA及50% EtOH+0.05% DEA之等位溶劑混合物，於0.8 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-3)，或20%庚烷及80% EtOH+0.1% TFA之等位溶劑混合

物，於0.8 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-4)。

經對掌性固定相之製備型HPLC係在 Daicel ChiralPak AD-H (20×250 mm, 5 μm)管柱上進行。對掌性HPLC之典型條件為50% EtOH及50%庚烷之等位溶劑混合物，於16 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-5)，或50% EtOH+0.05% DEA及50%庚烷之等位溶劑混合物，於34 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-6)，或50% EtOH+0.1% DEA及50%庚烷之等位溶劑混合物，於16 mL/min之流動速率下，偵測於210 nm處(對掌性HPLC-7)。

A.1 合成2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吡啶-5-基)乙酸衍生物

A.1.1. 合成4-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)環己酮



(R³表示5-氯-嘧啶-2-基)

在0°C下向市售1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(1當量)於DCM (20 ml/10 mmol)中之溶液中依次添加甲胺(8M, 於EtOH中, 1當量)及NaBH(OAc)₃ (1.5當量)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌2 h。將反應混合物傾入NaHCO₃飽和溶液中，用鹽水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥且在真空中蒸發，得到*N*-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-胺，其未經進一步純化即用於下一步驟。

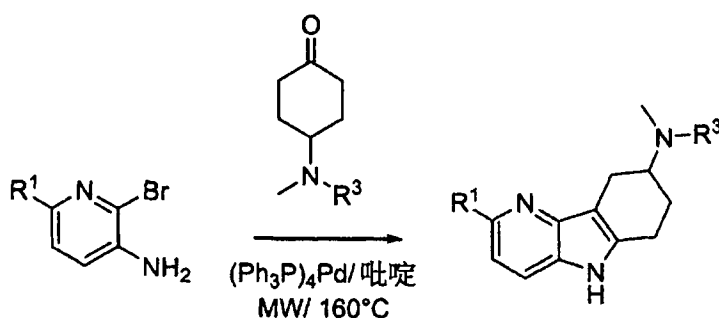
向*N*-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-胺(1當量)於DMF (10.5 ml/6 mmol)中之溶液中添加DIEA (2當量)及2,5-二氯嘧啶(1.05當量)。在90°C下攪拌反應混合物隔夜。在冷卻至室溫之後，添加乙酸異丙酯。用水及10%檸檬酸水溶液洗滌混合物。將有機層乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由FC (庚烷中之0至15% EA)純化粗產物，獲得呈固體狀之所

需中間化合物。

將此中間物(1當量)於2 N HCl (2.7 ml/5 mmol)及MeOH (2.7 ml/5 mmol)之混合物中之溶液在室溫下攪拌隔夜。用DCM萃取水層。將有機層乾燥(MgSO₄)且在真空中濃縮。藉由FC (庚烷中之0至17% EA)純化粗殘餘物，得到呈固體狀之標題化合物。

LC-MS: $t_R = 0.78 \text{ min}$; $[M+H]^+ = 240.2$

A.1.2.合成*N*-(5-氯嘧啶-2-基)-*N*-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-8-胺衍生物(方法A)



(R³表示5-氯-嘧啶-2-基)

一般程序：

在小瓶中合併各別3-胺基-2-溴-吡啶衍生物(1當量)、4-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)環己酮(1.2當量)、(Ph₃P)₄Pd (0.05當量)及吡啶(8.17當量)之溶液。小瓶在160°C下藉由MW照射1 h。再次添加(Ph₃P)₄Pd (0.025當量)且再次在160°C下藉由MW照射反應混合物30分鐘。在冷卻至室溫之後，將反應混合物與水合併且用DCM萃取兩次。將經合併之有機萃取物乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮。

藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，獲得所需產物。

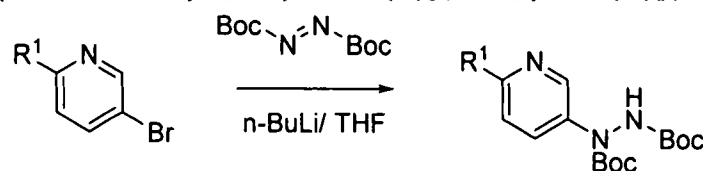
以下*N*-(5-氯嘧啶-2-基)-*N*-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-8-胺衍生物係根據以上一般程序合成。

表1

R ¹	名稱	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min] LC-MS
Me	N-(5-氯嘧啶-2-基)-N,2-二甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-胺	328.11	0.66
F	N-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氟-N-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-胺	332.09	0.87
CF ₃	N-(5-氯嘧啶-2-基)-N-甲基-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-胺	381.99	0.94

A.1.3. 合成N-(5-氯嘧啶-2-基)-N-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-胺衍生物(方法B)

A.1.3.1 合成1-(吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二-第三丁酯



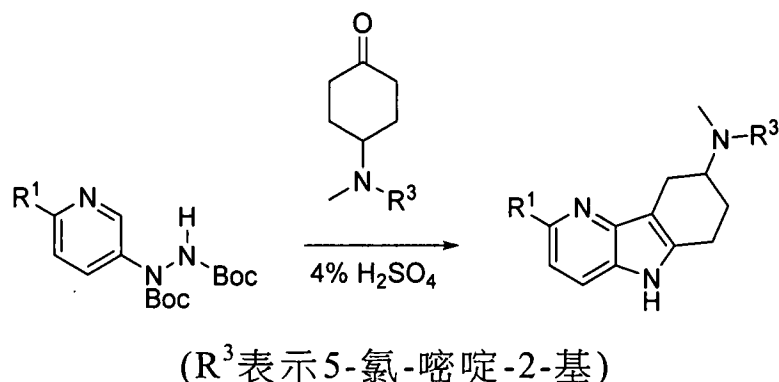
一般程序：

在-40°C下在N₂氛圍下向各別3-溴-吡啶衍生物(1當量)於二乙醚(14.5當量)中之溶液中逐滴添加丁基鋰溶液1.6M於己烷(1.1當量)中之溶液。在-40°C下攪拌反應混合物20 min，且隨後逐滴添加偶氮二甲酸二-第三丁酯(1.1當量)於THF (18.5當量)中之溶液。在-40°C下攪拌反應混合物30 min且使其經30 min升溫至室溫。添加水，接著添加DCM。分離有機相且經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由FC(EA/正庚烷：2/8)純化殘餘物，獲得所需產物。

以下1-(吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二-第三丁酯衍生物係根據以上一般程序合成

R ¹	名稱	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min] LC-MS
OMe	1-(6-甲氧基吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二-第三丁酯	340.16	0.88
F	1-(6-氟吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二-第三丁酯	328.12	0.88

A.1.3.2 合成 *N*-(5-氯嘧啶-2-基)-*N*-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-8-胺衍生物



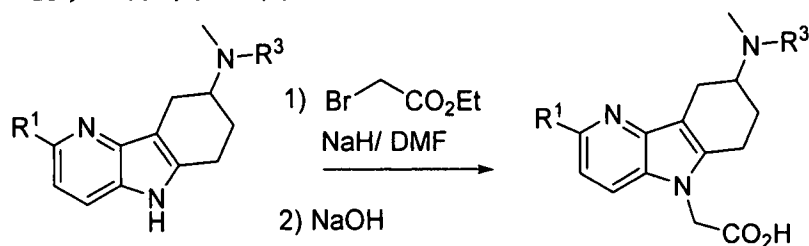
一般程序：

將各別1-(吡啶-3-基)肼-1,2-二甲酸二-第三丁酯衍生物(1當量)、4-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)環己酮(1當量)於4% H_2SO_4 水溶液(10 mL/0.04 mol)中之溶液在 $100^\circ C$ 下攪拌2 h 30 min。在冷卻至室溫之後，將反應混合物與飽和 $NaHCO_3$ 合併且用EA萃取。將經合併之有機萃取物乾燥($MgSO_4$)，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化殘餘物，獲得所需產物。

以下*N*-(5-氯嘧啶-2-基)-*N*-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-8-胺衍生物係根據以上一般程序合成。

R^1	名稱	$[M+H]^+$ m/z	t_R [min] LC-MS
OMe	<i>N</i> -(5-氯嘧啶-2-基)-2-甲氧基- <i>N</i> -甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吲哚-8-胺	344.12	0.67
F	<i>N</i> -(5-氯嘧啶-2-基)-2-氟- <i>N</i> -甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吲哚-8-胺	332.03	0.87

A.1.3. 合成 2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸衍生物



(R³表示5-氯-嘧啶-2-基)

一般程序：

向適當*N*-(5-氯嘧啶-2-基)-*N*-甲基-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吡啶-8-胺衍生物(1當量)於無水DMF (0.2 mL/0.08 mmol)中之冷(0°C)溶液中添加NaH (1.1當量，於礦物油中之60%分散液)。在0°C下攪拌反應混合物10 min，添加溴乙酸乙酯(1.1當量)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。將水(0.07 mL)及30% NaOH水溶液(0.07 mL)添加至反應混合物中。在50°C下攪拌反應混合物2 h，且隨後添加37% HCl水溶液(0.07 mL)。產物立即藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化，得到最終化合物。

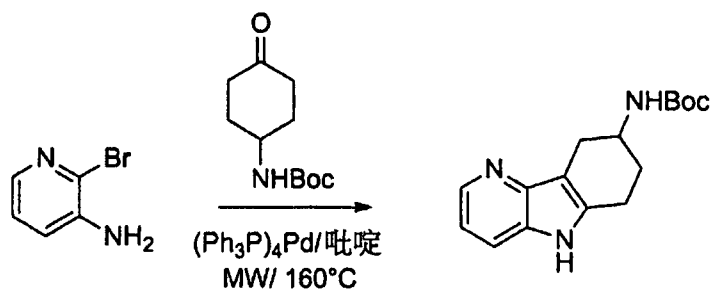
實例之製備

以下2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吡啶-5-基)乙酸衍生物係根據以上一般程序合成。

表2

實例	名稱	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min.] LC-MS
1	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡啶-5-基)乙酸	386.01	0.64
2	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡啶-5-基)乙酸	390.02	0.83
3	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡啶-5-基)乙酸	402.05	0.66
4	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[3,2- <i>b</i>]吡啶-5-基)乙酸	440.0	0.89

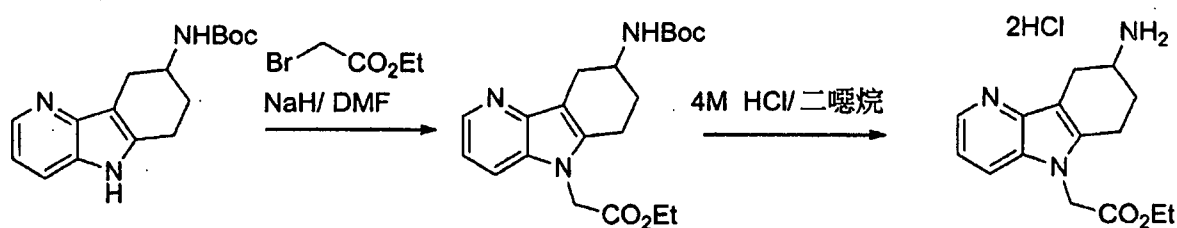
A.2 合成2-(8-(5-氯嘧啶-2-基胺基)-6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吡啶-5-基)乙酸衍生物A.2.1 合成(6,7,8,9-四氫-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]吡啶-8-基)胺基甲酸第三丁酯



在小瓶中合併3-胺基-2-溴吡啶(1.0 g, 5.78 mmol, 1.0當量)、(4-側氧基環己基)胺基甲酸第三丁酯(1.48 g, 6.94 mmol, 1.2當量)、 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (334 mg, 0.289 mmol, 0.05當量)及吡啶(3.8 mL, 47.2 mmol, 8.17當量)之溶液。藉由MW在 160°C 下加熱小瓶2 h 30 min。將反應混合物與飽和 NaHCO_3 溶液合併且用EA萃取。用水、鹽水洗滌有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾且在真空中濃縮。用二乙醚濕磨殘餘物且藉由過濾來收集，獲得呈米色固體狀之標題產物。

LC-MS: $t_R = 0.59$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.27$ 。

A.2.2 合成2-(8-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯(鹽酸鹽)



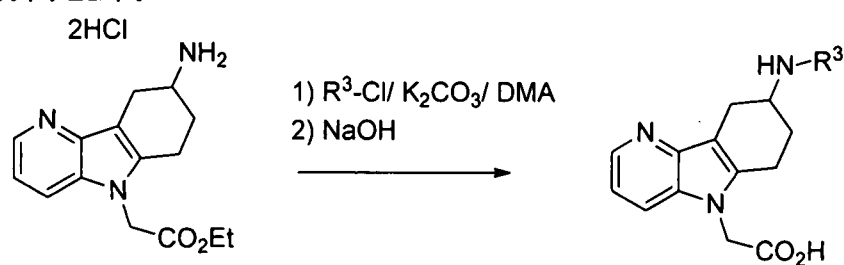
向(6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-基)胺基甲酸第三丁酯(403 mg, 1.4 mmol, 1.0當量)於無水DMF (3.8 mL)中之冷(0°C)溶液中添加NaH (37 mg, 1.54 mmol, 1.1當量, 於礦物油中之60%分散液)。在 0°C 下攪拌反應混合物10 min, 添加溴乙酸乙酯(0.16 mL, 1.4 mmol, 1.0當量)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。添加水且用EA萃取反應混合物兩次。用水、鹽水洗滌經合併之有機萃取物, 乾燥(MgSO_4), 過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (酸性條件)純化殘餘物, 得到所需產物。

LC-MS: $t_R = 0.67$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.96$ 。

向2-(8-((第三丁氧基羰基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯(23 mg, 0.06 mmol, 1.0當量)中添加二噁烷中之HCl(4M, 0.21 mL, 0.85 mmol, 14當量)且在室溫下攪拌反應混合物1 h。隨後在真空中濃縮反應混合物, 得到標題產物, 其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: $t_R = 0.37$ min; $[M+H]^+ = 273.91$

A.2.3 合成2-(8-(5-氯嘓啶-2-基胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸衍生物



(R^3 表示5-氯-嘓啶-2-基)

一般程序：

將2-(8-胺基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯(鹽酸鹽)(0.06 mmol)、2,5-二氯嘓啶(0.06 mmol)及 K_2CO_3 (0.25 mmol)於DMA(0.4 mL)中之混合物在 80°C 下攪拌12 h。在冷卻至室溫之後, 將水(0.06 mL)及30% NaOH水溶液(0.06 mL)添加至反應混合物中。在 50°C 下攪拌反應混合物2 h, 且隨後添加37% HCl水溶液(0.06 mL)。緊接著藉由製備型HPLC(鹼性條件)純化產物, 得到呈白色固體狀之最終化合物。

實例之製備

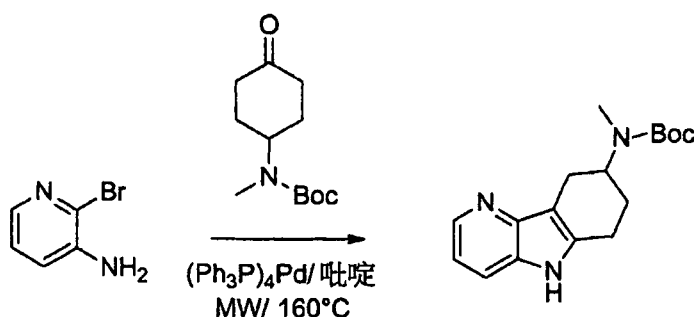
以下2-(8-(5-氯嘓啶-2-基胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸衍生物係根據以上一般程序合成。

表3

實例	名稱	[M+H] ⁺ m/z	t _R [min.] LC-MS
5	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	358.1	0.56

A.3 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸

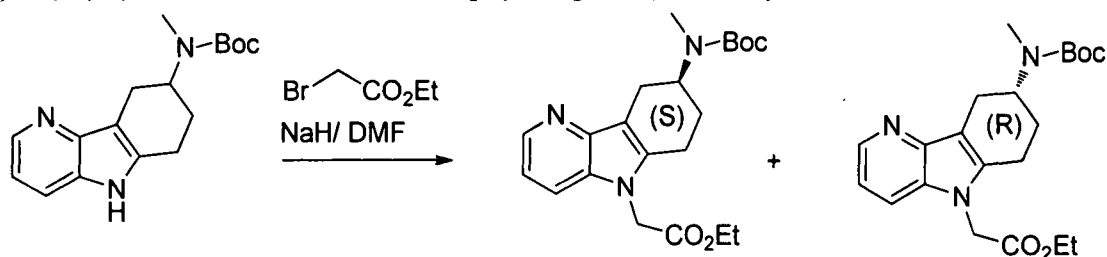
A.3.1 合成甲基(6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-基)胺基甲酸第三丁酯



在小瓶中，將3-胺基-2-溴吡啶(2.0 g, 11.6 mmol, 1.0當量)、4-(N-Boc-N-甲胺基)環己酮(3.15 g, 13.9 mmol, 1.2當量)及 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (668 mg, 0.58 mmol, 0.05當量)溶解於吡啶(7.6 mL)中。藉由MW照射在160°C下加熱小瓶60 min。將反應混合物倒入水(9.5 mL)中且藉由過濾來收集所得固體，乾燥，在二乙醚中濕磨且再次藉由過濾收集，獲得標題化合物。

LC-MS: t_R = 0.63 min ; [M+H]⁺ = 302.15。

A.3.2 合成(S)-2-(8-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯及(R)-2-(8-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯



向甲基(6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-基)胺基甲酸第三丁

酯(1.37 g, 4.56 mmol)於無水DMF (12.5 mL)中之冷(0°C)溶液中添加NaH (120 mg, 5.02 mmol, 於礦物油中之60%分散液)。在0°C下攪拌反應混合物10 min, 添加溴乙酸乙酯(0.52 mL, 4.56 mmol)且使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。添加水且藉由過濾來收集所得沈澱且用水洗滌。藉由FC (8% MeOH之DCM溶液)純化粗固體, 接著用二乙醚濕磨, 得到呈外消旋體形式之所需產物。

LC-MS: t_R : 0.7 min./ $[M+H]^+$: 388.50

藉由製備型對掌性HPLC (對掌性HPLC-5)分離所得產物之兩種對映異構體:

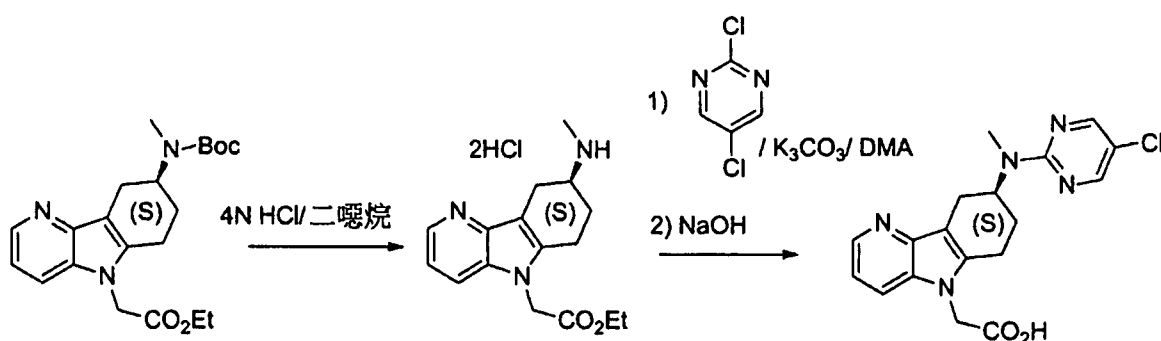
(R)-2-(8-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯

(487 mg, 28%): HPLC (對掌性HPLC-1): t_R : 6.03 min ;

(S)-2-(8-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯

(491 mg, 28%): HPLC (對掌性HPLC-1): t_R : 7.36 min .

A.3.3. 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(實例6)



向(S)-2-(8-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯(100 mg, 0.258 mmol)中添加二噁烷(0.895 mL)中之4N HCl。在室溫下攪拌反應混合物1 h且濃縮, 得到呈鹽酸鹽形式之所需產物, 其不經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: t_R : 0.38 min./ $[M+H]^+$: 288.25。

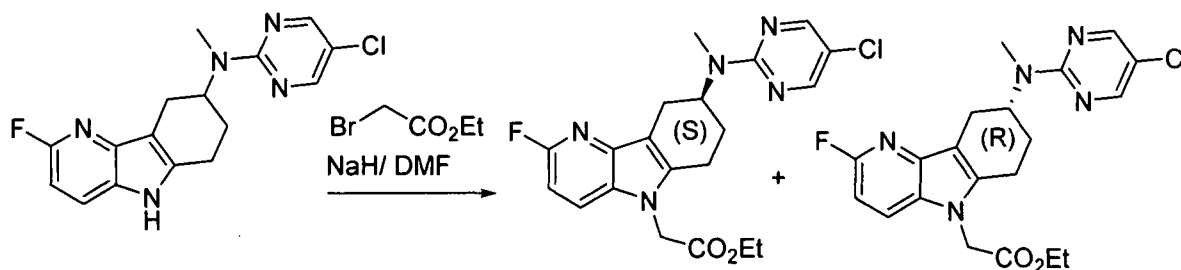
向此中間物(93 mg, 0.26 mmol)於DMA (1.8 mL)中之溶液中添加2,5-二氯嘧啶(38.5 mg, 0.26 mmol)及 K_2CO_3 (143 mg, 1.03 mmol)。在80°C下攪拌反應混合物20 h。在冷卻至室溫之後，添加水(0.26 mL)及30% NaOH水溶液(0.26 mL)且在50°C下攪拌反應混合物2 h。隨後添加37% HCl水溶液(0.26 mL)，且濾出所得沈澱且藉由製備型HPLC (鹼性條件)純化，得到呈白色固體狀之標題化合物。

LC-MS: t_R : 0.61 min./ $[M+H]^+$: 372.18。

HPLC (對掌性HPLC-2): t_R : 7.87 min。

A.4 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸

A.4.1 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯及(R)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯



將NaH 95% (56.1 mg, 2.22 mmol, 1.2當量)小心地添加至N-(5-氯嘧啶-2-基)-2-氟-N-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-胺(614 mg, 1.85 mmol, 1當量)於DMF (6.36 mL)中之冷溶液(0°C)中。攪拌反應混合物20 min。緩慢添加溴乙酸乙酯(0.233 mL, 2.04 mmol, 1.1當量)且使反應混合物在室溫下升溫且攪拌2 h。將反應混合物溶解於EA中，且用 $NaHCO_3$ 飽和溶液洗滌。有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由FC (正庚烷至正庚烷/EA: 7/3)純化殘餘物，得到呈外消旋體形式之所需產物。

LC-MS: t_R : 0.96 min./ $[M+H]^+$: 418.01

藉由製備型對掌性HPLC (對掌性HPLC-6)分離所得產物之兩種對映異構體：

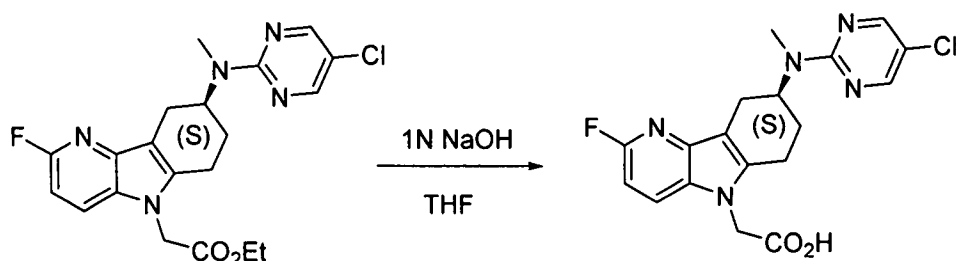
(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯

(271 mg, 35%): HPLC (對掌性HPLC-3): t_R : 6.22 min ;

(R)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯

(273 mg, 35%): HPLC (對掌性HPLC-3): t_R : 7.66 min。

A.4.2 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸(實例7)



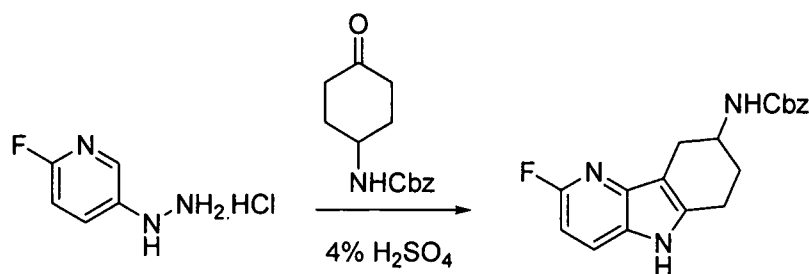
在室溫下向(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯(271 mg, 0.649 mmol, 1當量)於THF (10 mL)中之溶液中添加NaOH 1N (10 mL, 10 mmol, 15.42當量)。在室溫下攪拌反應混合物1 h。在真空中濃縮反應混合物以僅移除THF。隨後用濃HCl將其酸化至pH 約5-6且在室溫下攪拌。用EtOAc (4×)萃取懸浮液。經合併之有機層經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈米色固體狀之標題化合物(255 mg, 100%)。

LC-MS: t_R : 0.82 min./ $[M+H]^+$: 390.12

HPLC (對掌性HPLC-2): t_R : 4.96 min。

A.5 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸

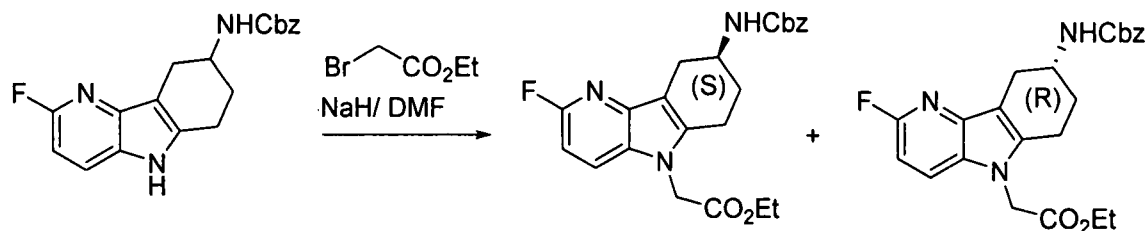
A.5.1 合成(2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-基)胺基甲酸苯甲酯



將2-氟-5-胼基吡啶鹽酸鹽(200 mg, 1當量)、(4-側氧基環己基)胺基甲酸苯甲酯(296 mg, 1當量)於4% H₂SO₄水溶液(3.3 mL)中之溶液在80°C下攪拌16 h。在冷卻至室溫之後，將反應混合物與飽和NaHCO₃合併且用EA萃取。經合併之有機萃取物經乾燥(MgSO₄)，過濾且在真空中濃縮，獲得所需產物(305 mg, 77%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: t_R: 0.82 min./ [M+H]⁺: 340.13。

A.5.2 合成(S)-2-(8-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯及(R)-2-(8-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸乙酯



將NaH 95% (20.8 mg, 2.22 mmol, 1.2當量)小心地添加至(2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-8-基)胺基甲酸苯甲酯(295 mg, 1.85 mmol, 1當量)於DMF (6.36 mL)中之冷溶液(0°C)中。攪拌反應混合物10 min。緩慢添加溴乙酸乙酯(0.086 mL, 1.1當量)且使反應混合物在室溫下升溫且攪拌4 h 30 min。再添加NaH 95% (3.5 mg, 0.2當量)，接著添加溴乙酸乙酯(0.016 mL, 0.2當量)。在室溫下攪拌反應物16 h。隨後將反應混合物溶解於EA中，且用NaHCO₃飽和溶液洗

滌。有機萃取物經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由FC（正庚烷至正庚烷/EA：1/1）純化殘餘物，得到呈外消旋體形式之所需產物（150 mg，50%）。

LC-MS: t_R : 0.9 min./ $[M+H]^+$: 426.15

藉由製備型對掌性HPLC（對掌性HPLC-7）分離所得產物之兩種對映異構體：

(R)-2-(8-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸乙酯

(67 mg，23%): HPLC（對掌性HPLC-3）: t_R : 5.96 min；

(S)-2-(8-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸乙酯

(86 mg，29%): HPLC（對掌性HPLC-3）: t_R : 7.27 min。

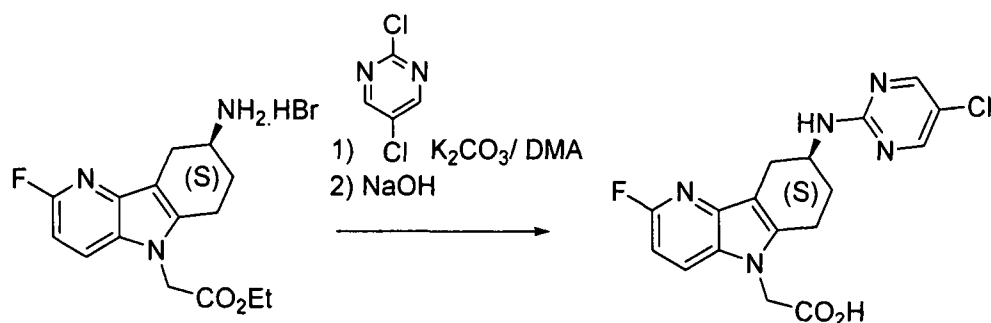
A.5.3 合成(S)-2-(8-胺基-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸乙酯(氫溴酸鹽)



向(S)-2-(8-(((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸乙酯(42 mg，1當量)於乙酸(1 mL)中之溶液中添加乙酸(0.22 mL)中之HBr 33%。在室溫下攪拌反應混合物1 h且在真空中濃縮，得到標題產物(94 mg，100%)，其未經進一步純化即用於下一步驟。

LC-MS: t_R : 0.55 min./ $[M+H]^+$: 292.12

A.5.4 合成(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸(實例8)



向(S)-2-(8-胺基-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-*b*]吲哚-5-基)乙酸乙酯(氫溴酸鹽) (48 mg, 1當量)於DMA (1 mL)中之溶液中依次添加2,5-二氯嘧啶(15.6 mg, 1.4當量)及無水 K_2CO_3 (41.5 mg, 4當量)。在80°C下攪拌反應混合物16 h。在冷卻至室溫之後，將反應物倒入水中且用EA萃取。經合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由製備型HPLC (酸性條件)純化殘餘物，得到中間物乙酯(9 mg, 30%)。

LC-MS: t_R : 0.88 min./ $[M+H]^+$: 404.05

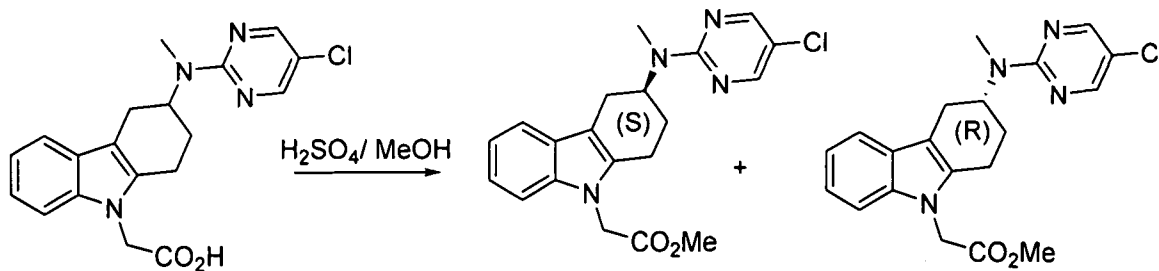
向乙酯中間物(9 mg, 1當量)於THF (0.5 mL)中之溶液中添加1 N NaOH (0.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1 h，用1 N HCl酸化直至pH 1-2且用EA萃取。經合併之有機萃取物經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到呈米色固體狀之標題化合物(6 mg, 24%)。

LC-MS: t_R : 0.75 min./ $[M+H]^+$: 376.18

HPLC (對掌性HPLC-4): t_R : 6.6 min。

A.6 合成(S)-2-(3-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-3,4-二氫-1H-吡啶-9(2H)-基)乙酸(參考實例1)

A.6.1 合成(S)-2-(3-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-基)乙酸甲酯及(R)-2-(3-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-基)乙酸甲酯



向2-(3-((5-氯咪啉-2-基)(甲基)胺基)-3,4-二氫-1H-吡啶-9(2H)-基)乙酸(在WO 2011/117798中描述為實例53) (100 mg, 0.27 mmol)於MeOH (1 mL)中之溶液中添加濃H₂SO₄ (0.2當量)。在回流下攪拌反應混合物2 h。在真空中濃縮反應混合物且將殘餘物與飽和NaHCO₃溶液合併且用EA萃取。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥且在真空中蒸發，得到呈外消旋體形式之所需產物(86 mg, 83%)。

LC-MS: t_R: 1.01 min./ [M+H]⁺: 385.10

藉由製備型對掌性HPLC (對掌性HPLC-5)分離所得產物之兩種對映異構體：

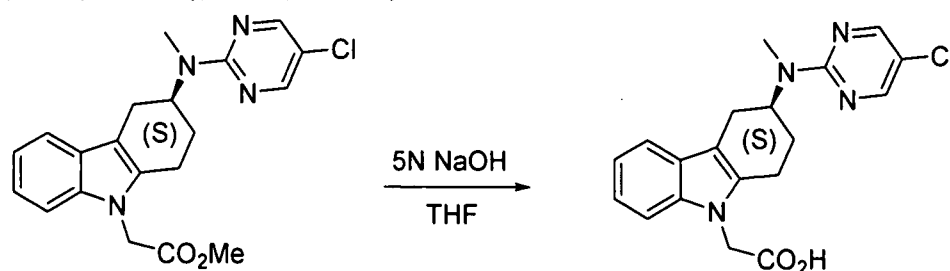
(S)-2-(3-((5-氯咪啉-2-基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-基)乙酸甲酯

(22 mg, 21%): HPLC (對掌性HPLC-1): t_R: 7.21 min; 及

(R)-2-(3-((5-氯咪啉-2-基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-基)乙酸甲酯

(21 mg, 20%): HPLC (對掌性HPLC-1): t_R: 9.06 min。

A.6.2 合成(S)-2-(3-((5-氯咪啉-2-基)(甲基)胺基)-3,4-二氫-1H-吡啶-9(2H)-基)乙酸(參考實例1)



向(S)-2-(3-((5-氯咪啉-2-基)(甲基)胺基)-1,2,3,4-四氫-9H-吡啶-9-

基)乙酸甲酯(22 mg)於THF (1 mL)中之溶液中添加5N NaOH (10當量)。在室溫下攪拌反應混合物2 h，用濃HCl酸化且在室溫下攪拌。過濾所得沈澱且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物。

LC-MS: t_R : 0.93 min./ $[M+H]^+$: 371.13。

HPLC (對掌性HPLC-2): t_R : 4.59 min。

生物分析：

製備hCRTH2受體膜及放射性配位體置換分析：

首先，使用橡膠刮棒將重組HEK293-hCRTH₂細胞自培養盤分離至5 ml緩衝液A/盤(緩衝液A：5 mM Tris，1 mM MgCl₂-6H₂O pH=7.4)中。隨後將細胞轉移至離心管中且在400 g下離心5 min。將細胞集結粒再懸浮於相同緩衝液中且在-80°C下將管冷凍。將細胞解凍且使用寶創均質機(polytron homogenizer)藉由均質化作用(30秒)產生膜片段。隨後將膜片段以3000 g離心20分鐘且再懸浮於緩衝液C (緩衝液C：75 mM Tris，25 mM MgCl₂，250 mM蔗糖 pH 7.4)中。將膜片段之等分試樣儲存在-20°C下。

以250 μ l之最終分析體積進行結合分析。首先，將25 μ l預先稀釋於結合緩衝液(結合緩衝液：50 mM Tris-Base，100 mM NaCl，1 mM EDTA，0.1% BSA (不含蛋白酶)，0.01% NaN₃，10 mM MnCl₂ pH 7.0)中之測試化合物置放至各孔中。添加75 μ l結合緩衝液之後，向各孔中添加50 μ l放射性配位體³H-PGD₂ (在2.5 nM下(每孔220,000 dpm)，來自ANAWA ART0662)。藉由添加100 μ l CRTH₂膜片段來開始結合分析，達至每孔20 μ g之最終濃度。對於非特異性結合，將PGD₂添加至反應混合物中，達至10 mM之最終濃度。將此分析混合物在室溫下培育90分鐘，且隨後經由GF/C過濾器96孔盤(其在0.5%聚乙二亞胺(PEI)中預浸泡3小時)過濾。用冰冷的結合緩衝液將過濾器-孔洗滌三次。隨後向各孔中添加40 μ l Microscint-40 (Packard)且在Topcount

(Packard)中定量所保留之放射性。

例示化合物之拮抗活性顯示於表4中。

實例	名稱	IC ₅₀ [nM]
1	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	1.9
2	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	3.1
3	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	13
4	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	10
5	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	19
6	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	2.3
7	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	5.6
8	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	19

放射性配位體置換分析-人血清白蛋白(HSA)：

如上文所述進行在人血清白蛋白(HSA)存在下之放射性配位體置換分析，修改為如下。結合緩衝液-HSA：結合緩衝液+0.5% Sigma白蛋白，來自人血清A1887 (而非0.1% BSA)。將預先稀釋於結合緩衝液-HSA中的體積為25 μl之測試化合物置放至各孔中。添加75 μl結合緩衝液-HSA之後，向各孔中添加50 μl ³H-PGD₂ (在2.5 nM下(每孔220.000 dpm)，來自ANAWA ART0662)。其餘方案與上文所述相同。

例示化合物之拮抗活性顯示於表5中。

實例	名稱	IC ₅₀ [nM]
1	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	3.9
2	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	2.3
3	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	13
4	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	16

5	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	22
6	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	2.1
7	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	5.0
8	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	22

使用人類血漿之嗜伊紅血球形狀變化分析

在取得知情同意書之後，根據經瑞士巴塞爾倫理學委員會(ethics committee of Basel, Switzerland)批准之方案，藉由靜脈穿刺抽取血液樣品。使用Polymorphprep™方法(Axis-Shield)分離多形核白血球(含有嗜伊紅血球、嗜鹼性血球及嗜中性白血球)。簡言之，使抗凝全血在Polymorphprep梯度(密度1.113 g/ml)上分層且以500 g離心30 min。採集多形核細胞部分且藉由低滲鹽水溶解耗盡紅血球。

將多形核細胞以每毫升 5×10^6 個細胞再懸浮於分析緩衝液(含有 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 之1×PBS，補充有0.1% BSA、10 mM HEPES及10 mM葡萄糖，pH 7.4)中，且在室溫下用抗CD49d-APC (APC=別藻藍蛋白)染色1小時。取各種濃度之測試化合物在人類血漿(經凝血酶抑制劑抗凝)中預培育10 min。隨後將人類血漿添加至多形核細胞中，達到50%之最終分析體積，且多形核細胞為每毫升 4×10^6 個細胞。在37°C下培育10分鐘後，在37°C下藉由添加100 nM最終濃度之PGD₂活化多形核細胞5 min。藉由添加0.5 ml多聚甲醛(1%)來中止活化。

在用多聚甲醛固定之後立即藉由FACSCanto流式細胞儀(BD Biosciences)分析樣品，且藉由細胞之前向散射(FSC)及側向散射(SSC)特徵來識別靶細胞。藉由抗CD49d-APC信號及其特徵性側向散射(SSC)型態來識別嗜伊紅血球。以增加前向散射之細胞的百分比來定量形狀變化反應(指示嗜伊紅血球之活化)。

例示化合物之拮抗活性顯示於表6中。

實例	名稱	IC ₅₀ [nM]
1	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	71
2	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	4.2
3	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	148
4	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	417
5	2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	88
6	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	5.8
7	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	3.1
8	(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸	32

細胞內鈣移動分析(FLIPR)：

在標準哺乳動物細胞培養條件(37°C，在5% CO₂之含濕氣氛圍中)下使細胞(HEK-293) (在來自單個插入表現載體pcDNA5 (Invitrogen)的細胞巨大病毒促進子控制下穩定表現hCRTH2受體)在補充有10%胎牛血清(Bioconcept, Switzerland)之DMEM (低葡萄糖，Gibco)培養基中生長至融合。使用解離緩衝液(0.02% EDTA於PBS中，Gibco)將細胞自培養皿中分離1 min，且藉由在室溫下在分析緩衝液(相等份數之亨克氏BSS (Hank's BSS) (HBSS, Bioconcept)與DMEM (低葡萄糖，不存在酚紅，Gibco))中以200 g離心5 min來收集。在1 μM Fluo-4及0.04% Pluronic F-127 (均為分子探針)及20 mM HEPES(Gibco)存在下於分析緩衝液中培育(37°C及5% CO₂) 45 min之後，將細胞用分析緩衝液洗滌且再懸浮於分析緩衝液中，隨後以每孔66 μl 50,000個細胞接種於384孔FLIPR分析盤(Greiner)上且藉由離心沈降。

以於DMSO中10 mM之濃度製成測試化合物之儲備溶液，且在分析緩衝液中連續稀釋，達至抑制劑量反應曲線所需之濃度。前列腺素

D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA)用作促效劑。

根據製造商之標準說明操作 FLIPR Tetra 儀器 (Molecular Devices)，添加以10 mM溶解於DMSO中且在實驗之前在分析緩衝液稀釋以獲得所需最終濃度之4 μ l測試化合物。隨後添加10 μ l補充有0.8%牛血清白蛋白(脂肪酸含量<0.02%，Sigma)之分析緩衝液中之80 nM前列腺素D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA)，分別獲得10 nM及0.1%之最終濃度。在添加測試化合物之前及之後監測 $\lambda_{ex}=488$ nm及 $\lambda_{em}=540$ nm下之螢光變化。在扣除基線之後輸出添加前列腺素D₂之後基線水準上方之發射峰值。在扣除基線值(不添加前列腺素D₂)之後，將數值相對於高水準對照(不添加測試化合物)標準化。程式XLfit 3.0 (IDBS)用於將資料與方程式(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))之單位點劑量反應曲線擬合及計算IC₅₀值。

原代培養之大鼠肝細胞中之活體外細胞毒性

1. 方法

1.1 分離及培養大鼠肝細胞

用戊巴比妥鈉使成年雄性韋斯大鼠(Wistar rat)麻醉且根據標準程序，亦即藉由用膠原蛋白酶溶液原位灌注肝臟來分離肝細胞。藉由錐蟲藍染料排斥法檢查的純化肝細胞之活力大於85%。將分離之肝細胞再懸浮於無酚紅、補充有運鐵蛋白(100 μ g/ml)、三碘甲狀腺素(10 μ g/ml)、慶大黴素(50 μ g/ml)、半丁二酸氫皮質酮(13.36 μ g/ml)、升糖素(5 μ g/ml)、HEPES (10 mM)、肌苷(10 μ g/ml)、胰島素(10 μ g/ml)、鏈黴素(100 μ g/ml)及青黴素(100 U/ml)及10%胎牛血清(FBS)之標準威廉姆斯培養基E (Williams Medium E) (WME supp.)中。細胞以每孔 2×10^5 個細胞之初始密度接種於經膠原蛋白塗佈之24孔盤中。在用以附接至培養盤的4 h之後，抽吸培養基且藉由無FBS、含有測試化合物之新鮮WME supp.替換且在37°C下在95% O₂及5%CO₂氛圍下培育24

h。對於各實驗，亦即在各批肝細胞之情況下，一式四份地進行使用測試化合物之處理。一式四份對照組(僅藉由媒劑處理)亦存在於各培養盤上。

1.2 活體外暴露於測試化合物

在處理開始之前數小時於DMSO中製備測試化合物之儲備溶液。恰好在處理之前將此等儲備溶液之適當稀釋液添加至培養基以得到0、3、10、30、100及300 μM 之最終濃度。媒劑DMSO之最終濃度為1% (v/v)。

1.3 細胞培養物之活力

1.3.1 監測單層形態

在暴露於測試化合物24小時之後藉由光學顯微法監測肝細胞單層之形態。根據以下分級描述治療相關效應：

0 當相比於對照培養物時，在處理後未觀測到形態改變

1-3 處理導致任何形態變化，例如細胞內粒化、空泡形成或細胞死亡。視嚴重程度而定，將此等變化視為輕微(1)、中度(2)或強烈(3)。

K 處理導致100%死亡細胞及/或單層之完全分離，產生透明的無細胞培養皿。

1.3.2 乳酸脫氫酶之洩漏

在肝細胞培養物之24 h處理之後，小心地收集培養基之等分試樣且用於使用購自Clontech之LDH細胞毒性偵測套組(目錄號630117, Mountain View, CA, USA)藉由分光光度法分析乳酸脫氫酶(LDH)活性。對於各實驗，額外培養物用於測定處理開始時的總細胞內LDH活性。出於此目的，在處理開始之前用冷生理食鹽水洗滌每實驗4孔的細胞培養物，在新鮮培養基中經音波處理且分析均質物之總LDH活性。評估培養基中之酶活性且表現為處理開始時存在於經培養肝細胞

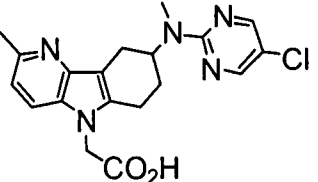
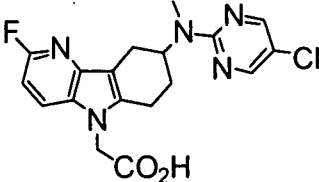
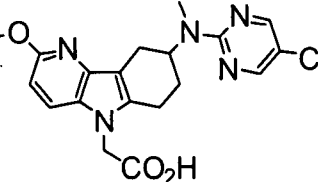
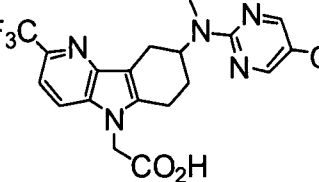
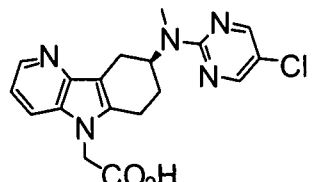

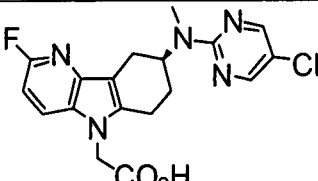
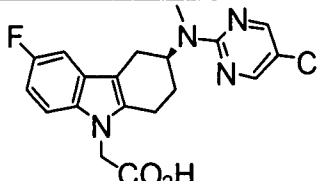
中之總活性的百分比。

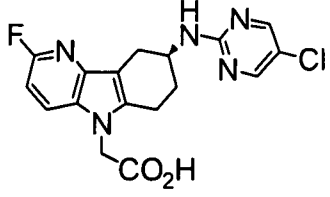
2. 資料分析

基於24 h處理之後的細胞形態及LDH洩漏，對於各化合物給出最低細胞毒性濃度(LCC)及無效應濃度(NoEC)。LCC定義為對經培養大鼠肝細胞導致明顯效果(形態分級 ≥ 2 或LDH洩漏增加 ≥ 2 倍)之測試化合物之最低濃度。 $>300 \mu\text{M}$ 之LCC值指示在 $300 \mu\text{M}$ 之最高測試濃度下對兩個端點均不存在效果。將在最高測試濃度下僅展現略微細胞毒性(形態分級1或LDH洩漏增加 < 2 倍)之化合物標記為「300s」。NoEC定義為對經培養大鼠肝細胞無效果(形態及LDH洩漏)之化合物之最高測試濃度。

3. 結果

表7. 實例化合物之LCC值

實例	LCC [μM]	NoEC [μM]	實例	LCC [μM]	NoEC [μM]
 實例1	>300	>300	 實例2	>300	>300
 實例3	300s	100	 實例4	300s	100
 實例6	>300	>300	 參考實例1 (來自WO 2011/117798之實例53之 (S)-對映異構體)	300	30
 實例5	>300	>300	 實例7	300	30

實例7			參考實例2 (來自WO 2011/117798之實例9)		
 實例8	>300	>300			

活體內肝臟毒性：

可藉由使用三種不同劑量之化合物對至多4週之大鼠及非啮齒動物物種進行經口處理來分析式(I)化合物之肝臟毒性。可在後續無處理時段(恢復時段)中研究可能的毒性之可逆性。劑量係基於各別物種中之劑量範圍發現研究來選擇。預期高劑量在接近最大耐受劑量處鑑別器官毒性。中劑量及低劑量係基於估計之治療性人類暴露率來選擇。在各劑量處量測化合物之暴露率。

在處理結束及恢復結束時，在血液中量測肝臟生物標記(諸如肝臟酶、蛋白質、三酸甘油酯或膽固醇)。另外，用顯微鏡檢測蘇木精-曙紅染色肝臟切片以直接評估可能的器官損傷。可能需要肝臟切片之特化染色以進一步表徵可能的肝臟發現。

【圖式簡單說明】

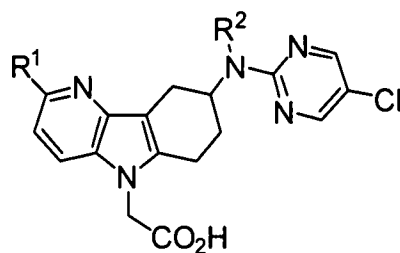
無

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物，



(I)

其中

R^1 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-2}) 氟烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或鹵素；且

R^2 表示氫或甲基；

或該化合物之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中

R^1 表示氫、甲基、三氟甲基、甲氧基或氟；

或該化合物之鹽。

3. 如請求項1之化合物，其中

R^1 表示氫、 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基；

或該化合物之鹽。

4. 如請求項1之化合物，其中

R^1 表示氫、甲基或甲氧基；

或該化合物之鹽。

5. 如請求項1之化合物，其中

R^1 表示氟；

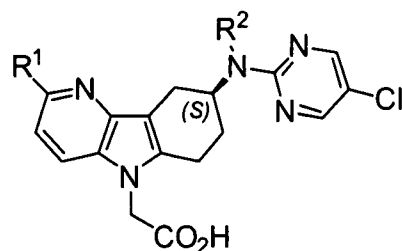
或該化合物之鹽。

6. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中

R^2 表示甲基；

或該化合物之鹽。

7. 如請求項1至6中任一項之式(I)化合物，其中立體異構源中心之絕對組態為如式(I_{St1})中所描繪



(I_{St1})

或該化合物之鹽。

8. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；及

2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

或該化合物之鹽。

9. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-氟-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；及

(S)-2-(8-((5-氯嘧啶-2-基)(甲基)胺基)-2-(三氟甲基)-6,7,8,9-四氫-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-5-基)乙酸；

或該化合物之鹽。

10. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。
11. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用作藥物。
12. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其用於製備預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病的藥物：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如：查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎(及後者之器官特異

性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如：嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎(Loeffler's endocarditis))、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病(Ofuji's disease))、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群(Wells syndrome))、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。

13. 如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於預防及/或治療選自由以下組成之群的疾病：慢性及急性過敏性/免疫疾病/病症，包含哮喘、過敏性哮喘、嗜伊紅血球性哮喘、重度哮喘、鼻炎、過敏性鼻炎、血管性水腫、昆蟲毒液過敏、藥物過敏、過敏性竇炎、過敏性腎炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、支氣管哮喘、食物過敏、系統性肥大細胞病症、過敏性休克、蕁麻疹、濕疹、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、發炎性腸病及類風濕性關節炎；嗜伊紅血球相關疾病，包含小血管血管炎，如：查格-施特勞斯症候群、韋格納氏肉芽腫病、顯微性多血管炎(及後者之器官特異性亞群)，高嗜伊紅血球症候群，如：嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性食道炎、逆流性食道炎、嗜伊紅血球性心內膜炎(呂佛勒氏心內膜炎)、嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性膿胞型毛囊炎(太藤氏病)、嗜伊紅血球性潰瘍、血管淋巴樣增生伴隨嗜伊紅血球增多(ALHE)、嗜伊紅血球性蜂窩組織炎(韋爾斯症候群)、慢性嗜伊紅血球性白血病及DRESS症候群(藥疹伴隨嗜伊紅血球增多及全身性症狀)；及嗜鹼性血球相關疾病，包含嗜鹼性白血病及嗜鹼性白血球增多。