200811131

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：96104683　　C07D 401/04

※ 申請日期：96.2.9　　※IPC 分類：A61K 31/4545

一、發明名稱：（中文/英文）

作為 CXCR3 受體拮抗劑之六氫吡啶衍生物(二)

PIPERIDINE DERIVATIVES AS CXCR3 RECEPTOR ANTAGONISTS

二、申請人：（共 1 人）

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

□ 指定　　為應受送達人

代表人：（中文/英文）（簽章）

寇菲立/ DE CORTE, FILIP

住居所或營業所地址：（中文/英文）

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國　籍：（中文/英文）

比利時/ BELGIUM

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 克斯門/COESEMANS, ERWIN

2. 波卡茲/BONGARTZ, JEAN-PIERRE ANDRE MARC

3. 維羅門/VAN LOMMEN, GUY ROSALIA EUGEEN

國　籍：（中文/英文）

1.-3.均為比利時/BELGIUM

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；西元 2006 年 2 月 10 日；06101551.7

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有 CXCR3 受體拮抗性質之六氫吡啶衍生物。本發明還關於其製備方法及含彼之醫藥組成物。本發明也關於該化合物製造藥劑用於預防或治療經由 CXCR3 受體之活化作用而仲介的疾病之用途。

【先前技術】

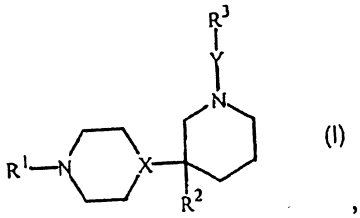
US 3,125,578 揭示具有抗膽鹼能活性之 2,6-二酮基-六氫吡啶衍生物。

WO 95/11234 係關於合適用於蕈毒鹼受體的 PET 研究及 SPECT 研究之右苄替米特(dexetimide)之 N-衍生物。

【發明內容】

本發明化合物不同於先前技藝的化合物之結構、藥理活性及/或藥理功效。

本發明之一個方面是關於下式化合物



(I)

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物，其中

X 代表 N 或 CH;

Y 代表一個直接鍵、CH_2-C(=O)其中 CH_2 是連接至六氫吡啶環之 N、C(=O)或 $S(=O)_p$;

p 代表 1 或 2 之整數；

R^1 代表 CH(R^4)-芳基或 CH(R^4)-雜芳基；

R^2 代表芳基^{2}或雜芳基；

R^3 代表氫、C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、芳基^1、芳基^1-NH-、雜芳基、雜芳基-NH-、C_{3-7}環烷基、胺基或單或二(C_{1-4}烷基)胺基；

R^4 代表氫或 C_{1-4}烷基；

R^5 及 R^6 各獨立地代表氫、或視需要經羥基取代之 C_{1-6}烷基；或

R^5 及 R^6 與和其連接的氮一起形成選自六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基或硫嗎福啉基之單環雜環，各該環視需要經 C_{1-4}烷基取代；

R^7 代表氫或 C_{1-4}烷基；

芳基代表未經取代之萘基；或苯基或萘基，各該苯基或萘基經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-；

芳基^{1}代表苯基或經 1、2 或 3 個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧

基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基羰基、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基；

芳基^{2}代表苯基或萘基，各該環視需要經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、$HO-SO_2-$、C_{1-4}烷基$-SO_2-$、$R^6R^5N-C(=O)-$、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^1$C(=O)-$；

雜芳基代表選自吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、呋喃基、噻嗯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、六氫吡啶基、六氫吡吩基、嗎福啉基、硫嗎福啉基之單環雜環；或選自吲哚基、吲哚吩基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並呋喃基、苯並噻嗯基、吲唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉吩基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞吩基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基、喋啶基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基之二環雜環，各該單環或二環雜環視需要經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取

代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基。

本發明也關於式(I)化合物製造藥劑用於預防或治療經由CXCR3受體之活化作用而仲介的疾病之用途，特別是用於治療經由CXCR3受體之活化作用而仲介的疾病，更特別是用於預防或治療發炎性疾病，再更特別是用於治療發炎性疾病。

在上文或下文中使用的C_{1-4}烷基作為一個基或基的一部份時，是定義含有1至4個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基；C_{1-6}烷基作為一個基或基的一部份時，是定義含有1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如C_{1-4}烷基定義的基及戊基、己基、2-甲基丁基等；C_{3-7}環烷基是統稱環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

在上文中使用時，(=O)一詞當連接至碳原子時形成一個羰基，亞碸基團當連接至硫原子及碸基團當兩個該項是連接至硫原子。。

鹵基一詞也泛指氟、氯、溴及碘。在上文或下文中使用的多鹵基C_{1-6}烷基作為一個基或基的一部份時，是定義為單-或多鹵基取代之C_{1-6}烷基，例如經一或多個氟原子取

代之甲基，例如二氟甲基或三氟甲基、1,1-二氟乙基等。在多鹵基 C_{1-6} 烷基的定義中，如果有一個以上的鹵素原子連接至 C_{1-6} 烷基時，其可以相同或不同。

雜芳基一詞，例如在 R^1 或 R^2 定義中，係指包括雜環之全部可能的異構物形式，例如吡咯基包括 1H-吡咯基及 2-H吡咯基。

在上文或下文中提到的式(I)化合物的取代基(見例如 R^1、R^2 及 R^3)定義中的芳基、芳基 ^{1}、芳基 ^{2} 或雜芳基，如果沒有特別說明，可經由任何適當的碳原子或雜原子連接至式(I)的其餘分子。據此，例如當雜芳基是吡啶基時，其可以是例如 3-吡啶基或 4-吡啶基。

當任何變數在任何成份中出現一次以上時，各定義彼此獨立。

醫療上使用時，式(I)化合物之鹽類是彼等其中抗衡離子是藥學上可接受。但是，不是藥學上可接受的酸或鹼之鹽類也發現有用途，例如在製備或純化藥學上可接受的化合物。全部鹽類，不論是否是藥學上可接受，都包括在本發明之範圍內。

上文或下文中提到的藥學上可接受的鹽類，係指包括式(I)化合物可形成的醫療活性無毒的酸加成鹽形式。後者可方便地得自將鹼形式用合適的酸處理，例如無機酸，例如氫鹵酸例如氫氯酸、氫溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有機酸，例如醋酸、丙酸、羥基醋酸、2-羥基丙酸、2-酮基丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋

果酸、酒石酸、2-羥基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、環己環酸、2-羥基苯甲酸、4-胺基-2-羥基苯甲酸等酸類。相反地，鹽形式可用鹼處理而轉化成自由態鹼形式。

含酸性質子的的式(I)化合物經由用適當的有機及無機鹼處理，可以轉化成其醫療活性無毒的金屬或胺加成鹽形式。上文或下文中提到的藥學上可接受的鹽類係指也包括式(I)化合物可形成的醫療活性無毒的金屬或胺加成鹽形式(鹼加成鹽形式)。合適的鹼加成鹽形式包括例如銨鹽、金屬及鹼土金屬鹽類，例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等、有機鹼的鹽例如一級、二級及三級脂族與芳族胺例如甲胺、乙胺、丙胺、異丙胺、四個丁基胺異構物、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二異丙胺、二正丁胺、吡咯啶、六氫吡啶、嗎福啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎寧環、吡啶、喹啉及異喹啉、乙二苄胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-胺基-2-(羥基甲基)-1,3-丙二醇、海巴胺鹽、及與胺基酸例如精胺酸、賴胺酸等之鹽類。

相反地，鹽形式可用酸處理而轉化成自由態酸形式。

鹽一詞也包括式(I)化合物可形成的四級銨鹽(四級胺)，經由式(I)化合物的鹼性氮與合適的四級化劑例如視需要經取代的 C_{1-6} 烷基鹵化物、芳基鹵化物、C_{1-6} 烷基羰基鹵化物、芳基羰基鹵化物、或芳基 C_{1-6} 烷基鹵化物例如甲基碘或苄基碘反應。也可以使用具有良好釋離基的其他反應物，例如三氟甲基磺酸 C_{1-6} 烷基酯、甲磺酸 C_{1-6} 烷基酯

及對甲苯磺酸 C_{1-6} 烷基酯。四級胺含有一個帶正電的氮。藥學上可接受的抗衡離子包括氯離子、溴離子、碘離子、三氟醋酸根、醋酸根、三氟甲基磺酸根、硫酸根、磺酸根。選擇的抗衡離子可經由使用離子交換樹脂加入。

溶劑化物一詞包括式(I)化合物可形成的水合物及溶劑加成形式。此形式之實例是例如水合物、醇鹽等。

本發明化合物之 N-氧化物係指包括式(I)化合物其中一或多個三級氮原子被氧化成所謂的 N-氧化物。

部份的式(I)化合物及其 N-氧化物、鹽、立體化學異構物形式及溶劑化物可含一或多個對掌中心且存在為立體化學異構物形式。

在上文或下文中使用之「立體化學異構物形式」一詞是定義式(I)化合物及其 N-氧化物、鹽、溶劑化物或生理功能衍生物可能具有的全部可能的立體異構物形式。除非另外提到或指出，化合物之化學命名係指全部可能的立體化學異構物形式之混合物，該混合物含基本分子結構之全部非對掌異構物及對掌異構物以及式(I)及其 N-氧化物、鹽或溶劑化物之各異構物形式，實質上不含也就是混合低於 10%，較宜低於 5%，特別是低於 2%且最一低於 1%之其他異構物。據此，當式(I)化合物是例如稱為 R，此表示該化合物實質上沒有 S 異構物。當式(I)化合物是例如稱為 RS，此表示該化合物是混合物，特別是 R 及 S 異構物之外消旋物。

更確定地說，立體中心可有 R-或 S-組態，在二價環狀

(部份)飽和基上的取代基可有順-或反-組態。含雙鍵的化合物在該雙鍵可有E或Z-立體化學。順、反、R、S、E及Z一詞都是從事此項技藝者所熟知。式(I)化合物之立體化學異構物形式明顯地是包含在本發明之範圍內。

根據CAS-命名慣例，當已知絕對組態之兩個立體中心存在分子中時，將R或S標記指定(根據Cahn-Ingold-Prelog序列規則)至最小編號之對掌中心，參考中心。使用相對標記[R*,R*]或[R*,S*]指定第二個立體中心之組態，其中R*永遠標示為參考中心且[R*,R*]標示具有相同對掌性之中心而[R*,S*]標示具有不同對掌性之中心。例如，如果分子中的最小編號對掌中心具有S組態且第二個中心是R，立體標記是指定為S-[R*,S*]。如果使用“α”及“β”，在具有最小環編號的環系統中的不對稱碳原子上的最高優先取代基之位置，永遠是在環系統決定的平面之“α”位置。在環系統中其他非對稱碳原子上的最高優先取代基之位置相對於參考原子上的最高優先取代基的位置，如果是在環系統決定的平面之同側則稱為“α”，如果是在環系統決定的平面之另一側則稱為“β”。

式(I)化合物可以合成為對掌異構物之外消旋混合物形式，其可根據此項技藝中已知的解離方法彼此分離。式(I)之外消旋化合物可以經由與合適的對掌酸反應而轉化成對應的非對掌異構性鹽形式。該非對掌異構性鹽形式隨後分離，例如經由選擇性或逐步結晶並經由鹼從其釋出對掌異構物。分離式(I)化合物之對掌異構性形式之另一種方法是

使用對掌性固相之液體層析法。該純的立體化學異構物形式也可以從適當起始物質之對應的醇立體化學異構物形式衍生，條件是反應以立體專一性進行。較宜如果需要特定的立體異構物時，該化合物是經由立體專一性之製備方法合成，這些方法適宜使用對掌異構性純的起始物質。

部份式(I)化合物也可存在其互變異構物形式，此種形式雖然沒有在上式中明確指出，但也包括在本發明之範圍內。

本發明之範圍也包括式(I)化合物可形成全部可能的多晶形形式。

下文不論何時，「式(I)化合物」一詞或任何其子集係指也包括其 N-氧化物形式、其鹽類、其立體化學異構物形式及其溶劑化物。特別有價值的是純立體化學的式(I)化合物。

在上文化下文中不論何時使用時，取代基可以各自獨立地選自多個定義之名單，包括化學上可能的全部可能組合。

本發明之第一個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物，其中

X 代表 N 或 CH;

Y 代表 C(=O)或 $S(=O)_p$;

p 代表 1 或 2 之整數;

R^1 代表 $CH(R^4)$-芳基或 $CH(R^4)$-雜芳基;

R^2 代表芳基 ^{2} 或雜芳基;

R^3代表氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、芳基^1、芳基^1-NH-、胺基或單或二(C_{1-4}烷基)胺基；

R^4代表氫或C_{1-4}烷基；

R^5及R^6各獨立地代表氫、或視需要經羥基取代之C_{1-6}烷基；或

R^5及R^6與和其連接的氮一起形成選自六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基或硫嗎福啉基之單環雜環，各該環視需要經C_{1-4}烷基取代；

芳基代表未經取代之萘基；或苯基或萘基，各該苯基或萘基經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、$HO-SO_2-$、C_{1-4}烷基-SO_2-、$R^6R^5N-C(=O)-$、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-；

芳基^{1}代表苯基或經1、2或3個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基羰基、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基；

芳基^{2}代表苯基或萘基，各該環視需要經至少一個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}

烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-；

雜芳基代表選自吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、呋喃基、噻嗯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吲基、嘧啶基、吡吲基、六氫吡啶基、六氫吡吲基、嗎福啉基、硫嗎福啉基之單環雜環；或選自吲哚基、吲哚吲基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並呋喃基、苯並噻嗯基、吲唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉吲基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、酞吲基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基、喋啶基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基之二環雜環，各該單環或二環雜環視需要經至少一個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基。

本發明之第二個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中Y代表C(=O)。

本發明之第三個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 Y 代表 $S(=O)_p$，特別是 $S(=O)_2$。

本發明之第四個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 Y 代表 CH_2-C(=O)。

本發明之第五個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 X 代表 N。

本發明之第七個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中芳基代表未經取代之萘基；或苯基或萘基，各該苯基或萘基經一、二或三個取代基取代，較宜是一或兩個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-。

本發明之第八個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 R^1 代表 CH(R^4)-芳基，特別是其中 R^1 代表 CH(R^4)-芳基其中芳基代表未經取代之萘基；或苯基或萘基，各該苯基或萘基經一或二個取代基取代，各取代基獨立地選自鹵基、羥

基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-。

本發明之第九個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^1代表CH(R^4)-芳基，其中芳基代表經至少一個取代基取代之苯基，較宜一或兩個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-；更尤其是其中R^1代表CH(R^4)-芳基，其中芳基代表經一或兩個選自鹵基或C_{1-6}烷基之取代基取代之苯基。較宜，R^1代表4-鹵基苄基，特別是4-溴苄基或4-氯苄基。

本發明之第十個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^1代表CH(R^4)-芳基，其中芳基代表視需要經至少一個取代基取代之萘基，較宜一或兩個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、

R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基[1]、芳基[1]C_{1-4}烷氧基、芳基[1]氧基或芳基[1]C(=O)-；尤其是其中R^1代表CH(R^4)-芳基，其中芳基代表未經取代之萘基。

本發明之第十一個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^1代表CH(R^4)-芳基，其中芳基代表經取代之苯基，其中苯基當帶有1個取代基時，較宜在3或4位置經取代，或當帶有2個取代基時，較宜在3及4位置經取代。較佳的取代基是鹵基，特別是溴或氯。

本發明之第十二個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^1代表CH(R^4)-雜芳基；特別是其中R^1代表CH(R^4)-雜芳基其中雜芳基代表吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、呋喃基、噻嗯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基，各該雜環視需要經至少一個取代基取代，特別是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基或其中R^1代表CH(R^4)-雜芳基其中雜芳基代表吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、六氫吡啶基、六氫吡吩基、嗎福啉基、硫嗎福啉

基；各該雜環視需要經至少一個取代基取代，特別是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基或其中R^1代表CH(R^4)-雜芳基其中雜芳基代表選自吲哚基、吲哚啉基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並呋喃基、苯並噻嗯基、吲唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉啉基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、酞啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基、喋啶基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基之二環雜環，各該二環雜環視需要經至少一個取代基取代，特別是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基。

本發明之第十三個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^1代表CH(R^4)-雜芳基且代表雜芳基的該環系統視需要經一或兩個取代基取代，較宜一個取代基。

本發明之第十四個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中

R^1代表 CH(R^4)-雜芳基其中雜芳基代表噻嗯基、苯並呋喃基、苯並噁二唑基，各該環視需要經鹵基取代。

本發明之第十五個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^2代表芳基^2；特別是其中R^2代表芳基^{2}其中芳基^{2}代表視需要經至少一個取代基取代之苯基，特別是一或兩個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^{1}C(=O)-；更特別是其中R^2代表視需要經一或兩個鹵素原子取代之苯基。

本發明之第十六個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中其中R^2代表經一個取代基取代之苯基，該取代基較宜位在2、3或4位置，或其中R^2代表經兩個取代基取代之苯基，該取代基較宜位在2及4位置。較宜該取代基是鹵基，特別是氟。

本發明之第十七個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^3代表氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、芳基^1、芳基^1-NH-、雜芳基、雜芳基-NH-、胺基、C_{3-7}環烷基或多鹵基C_{1-6}烷基；特別是R^3代表C_{1-6}烷基、芳基^1、芳基^1-NH-或雜芳

基-NH-。

本發明之第十八個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中R^3代表選自吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、呋喃基、噻嗯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吩基、嘧啶基、吡吩基、六氫吡啶基、六氫吡吩基、嗎福啉基、硫嗎福啉基之單環雜環；各該單環雜環視需要經至少一個取代基取代，特別是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基；或其中R^3代表選自吲哚基、吲哚吩基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並呋喃基、苯並噻嗯基、吲唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉吩基、喹啉基、異喹啉基、啡啉基、酞吩基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基、喋啶基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基之二環雜環，各該二環雜環視需要經至少一個取代基取代，特別是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基

羰基胺基。更特別是，在 R^3 定義中的雜芳基代表噻嗯基、異噁唑基、吡啶基或嘧啶基，各該環視需要經鹵基取代。

本發明之第十九個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 R^4 代表氫。

本發明之第二十個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中 R^4 代表 C_{1-4} 烷基。

本發明之第二十一個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中芳基 ^{1} 代表苯基，視需要經鹵基取代。

本發明之第二十二個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中一或多個，較宜全部的下列限制適用：

a)芳基代表經至少一個取代基取代之苯基，特別是 1 或 2 個取代基，各取代基獨立地選自鹵基或 C_{1-6} 烷基；

b)芳基 ^{1} 代表視需要經鹵基取代之苯基；

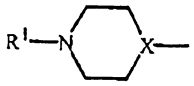
c) R^2 代表芳基 ^{2}；

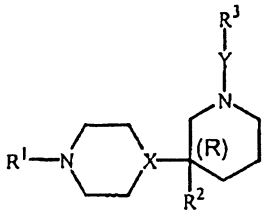
d)芳基 ^{2} 代表視需要經一或兩個鹵素原子取代之苯基；

e)雜芳基代表噻嗯基、異噁唑基、吡啶基、嘧啶基、苯並呋喃基或苯並噁二唑基，各該環系統視需要經鹵基取代；

f) X 是 CH；

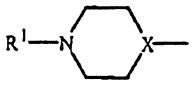
g) p 是 2。

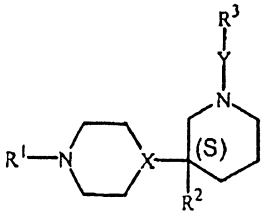
本發明之第二十三個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中帶有 R^2 及  基團之碳原子具有 R 組態，也就是具有下式


(I-A)

，

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

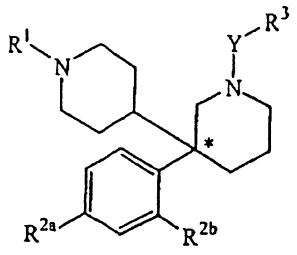
本發明之第二十四個有價值的具體實施例是彼等式(I)化合物或其上述作為有價值的具體實施例之任何子集，其中帶有 R^2 及  基團之碳原子具有 S 組態，也就是具有下式

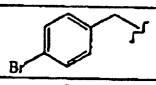
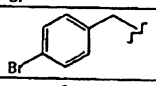
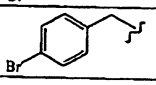
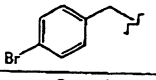
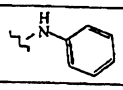
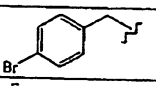
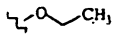
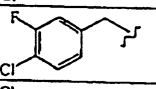
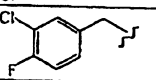
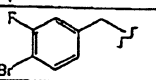
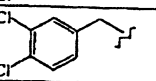
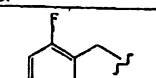
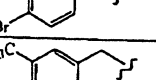
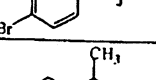
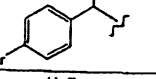
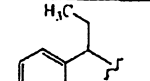
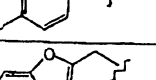
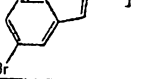

(I-B)

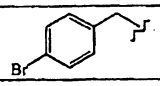
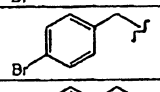
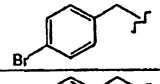
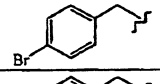
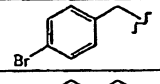
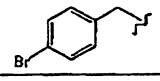
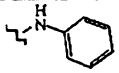
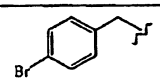
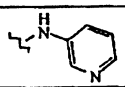
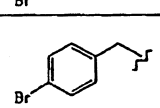
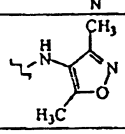
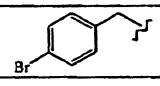
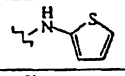
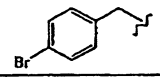
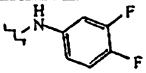
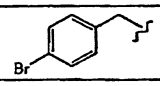
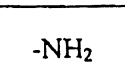
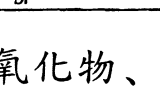
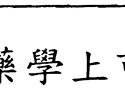
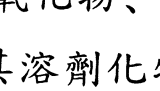
，

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

較佳的式(I)化合物式選自下面的化合物：

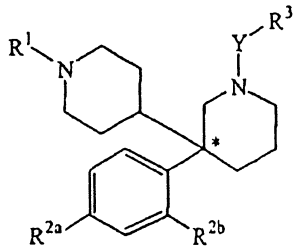


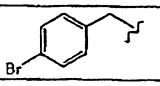
R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	-H	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-NH_2$	O=S=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)

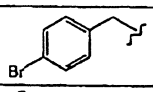
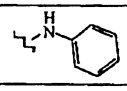
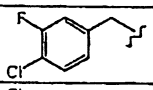
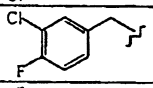
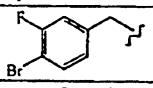
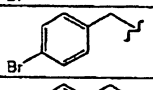
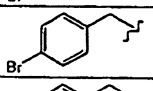
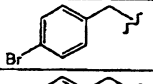
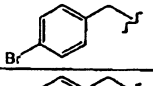
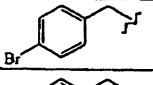
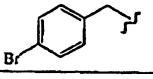
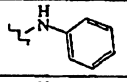
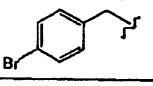
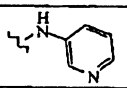
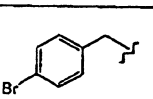
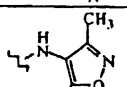
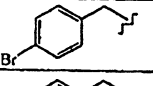
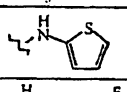
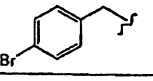
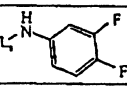
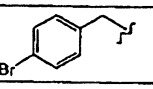
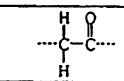
R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	$-NH_2$	$-CH_2-C(=O)-$	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C(=O)	H	H	*(R); .HCl
	$-CH_3$	C(=O)	F	F	*(RS); HCl 鹽
	$-CH_2CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-NH_2$	C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
	$-NH_2$		H	H	*(S); 富馬酸鹽

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

特別較佳的式(I)化合物式選自下面的化合物：

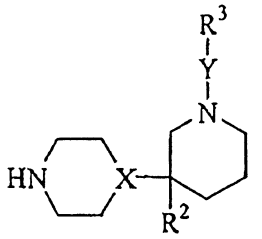


R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)

R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
		C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2	-CH_2-C(=O)-	H	H	*(RS)
	-CH_3	C(=O)	H	H	*(R); .HCl
	-CH_3	C(=O)	F	F	*(RS); HCl 鹽
	-CH_2CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2	C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2		H	H	*(S); 富馬酸鹽

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

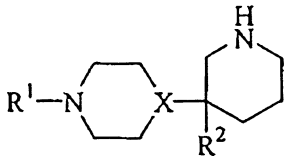
本發明也關於下式的化合物：



(II)

其中 R^2、R^3、X 及 Y 是根據式(I)化合物的定義。

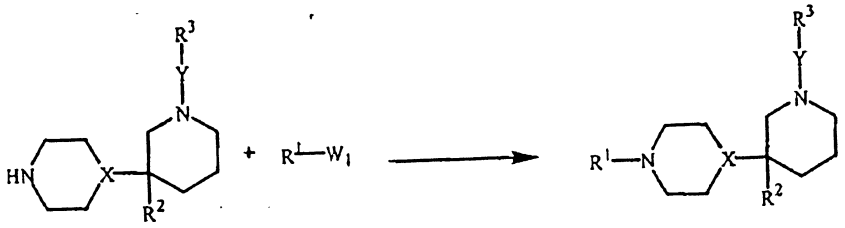
本發明也關於下式的化合物：



(IV)

其中 R^1、R^2、X 及 Y 是根據式(I)化合物的定義。

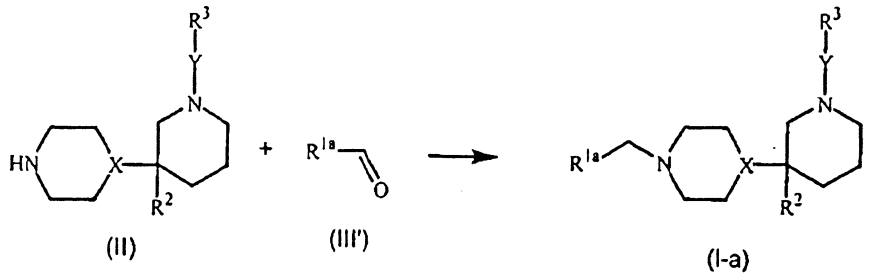
通常，製備式(I)化合物可以經由使式(II)中間物與式(III)中間物，其中 W_1 代表合適的釋離基例如鹵基例如溴等，在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺或 N,N-二異丙基乙胺及合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷或醇例如甲醇等存在下反應。



(II) (III) (I)

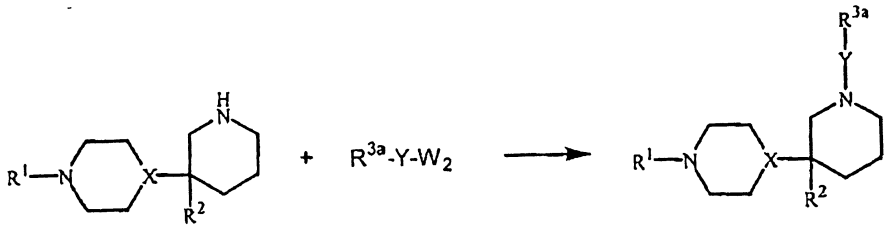
式(I)化合物其中在 R^1 定義中的 R^4 取代基代表氫，該 R^1 用 R^{1a}-CH_2 代表且該化合物用式(I-a)代表，可經由式(II)中間物與式(III')中間物其中 R^{1a} 代表芳基或雜芳基，在合

適的還原劑例如 $NaBH(OAc)_3$、合適的酸例如醋酸及合適的溶劑例如二氯甲烷存在下反應而製備。



(II) (III') (I-a)

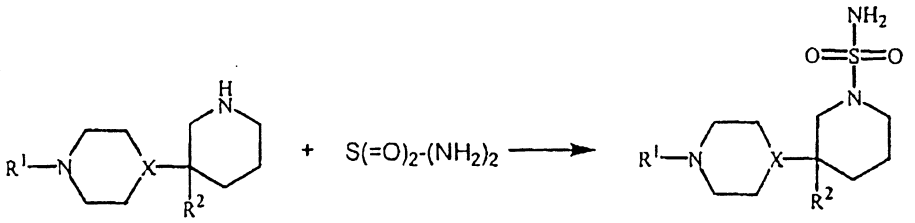
式(I)化合物其中 $Y\text{-}R^3$ 是根據申請專利範圍第 1 項中之定義但不是 $-SO_2\text{-}NH_2$、-C(=O)-NH-芳基[1]、-C(=O)-NH-雜芳基，該 $Y\text{-}R^3$ 用 $Y\text{-}R^{3a}$ 代表且該化合物用式(I-b)代表，可經由式(IV)中間物與式(V)中間物，其中 W_2 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯等、醇鹽例如 C_{1-6} 烷基-O^-、羧酸鹽例如 C_{1-6} 烷基-C(=O)-O^- (CH_3-C(=O)-O^-)或多鹵基 C_{1-6} 烷基-C(=O)-O^- (CF_3-C(=O)-O^-)，視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 K_2CO_3 存在下，且視需要在合適的溶劑例如四氫呋喃、二氯甲烷或醇例如乙醇等存在下反應而製備。



(IV) (V) (I-b)

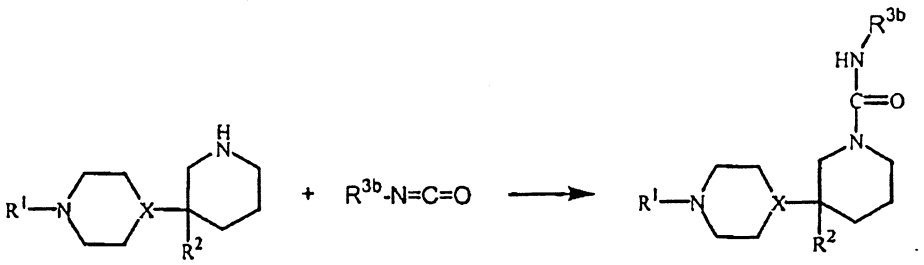
式(I)化合物其中在 R^3 代表 NH_2 且 Y 代表 $S(=O)_2$，該化合物用式(I-c)代表，可經由式(IV)中間物與

$S(=O)_2$-$(NH_2)_2$ 在合適的溶劑例如吡啶存在下反應而製備。



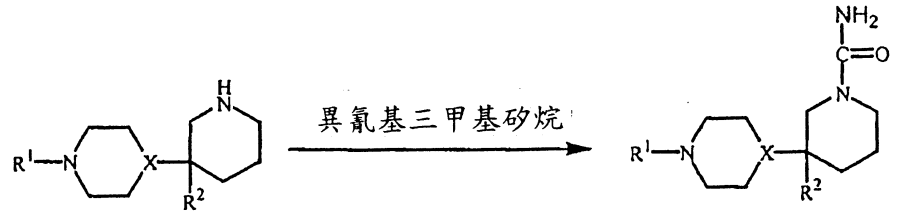
(IV) (I-c)

式(I)化合物其中 Y-R^3 代表 C(=O)-NH-芳基[1]或 C(=O)-NH-雜芳基，該 Y-R^3 用 C(=O)-NH-R^{3b} 代表其中 R^{3b} 代表芳基[1]或雜芳基，且該化合物用式(I-d)代表，可經由式(IV)中間物與式(VI)中間物在合適的溶劑例如二氯甲烷存在下反應而製備。



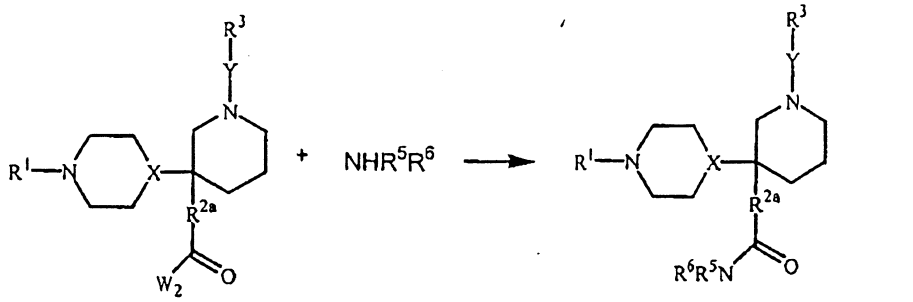
(IV) (VI) (I-d)

式(I)化合物其中 Y 代表 C(=O)且 R^3 代表 NH_2，該化合物用式(I-e)代表，可經由式(IV)中間物與異氰氧基三甲基矽烷在合適的溶劑例如二噁烷存在下反應而製備。

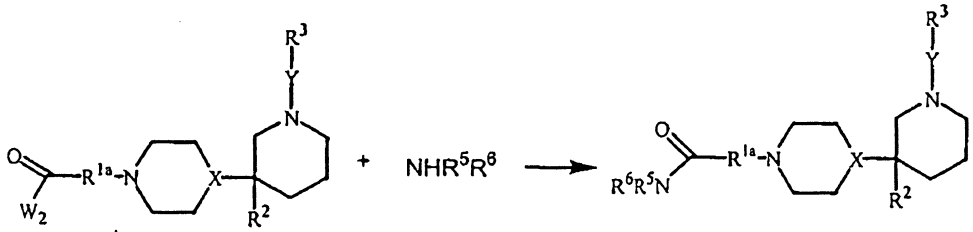


(IV) (I-e)

式(I)化合物其中 R^2 取代基之環基團是經 R^5R^6N-C(=O)-取代，該 R^2 取代基用 -R^{2a}-C(=O)-NR^5R^6 代表且該化合物用式(I-f-1)代表，或式(I)化合物其中 R^1 取代基之環基團是經 R^5R^6N-C(=O)-取代，該 R^1 取代基用 -$R1^{2a}$-C(=O)-NR^5R^6 代表且該化合物用式(I-f-2)代表，可經由式(XXXIII-a)或(XXXIII-b)中間物其中 W_2 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯、或 1H-咪唑基或疊氮化物等，與式 R^5R^6NH 之合適的鹼在合適的溶劑例如二㗁烷或醇例如乙醇、甲醇等存在下反應而製備。



(XXXIII-a)　　(I-f-1)



(XXXIII-b)　　(I-f-2)

式(I)化合物還可以根據此項技藝中已知的基轉化反應將式(I)化合物轉化成另一個式(I)化合物而製備。

式(I)化合物可以根據此項技藝中已知用於將三價氮轉化成其 N-氧化物形式之方法轉化成對應的 N-氧化物形式。該 N-氧化反應通常是經由使式(I)之起始物質與合適的

有機或無機過氧化物反應而進行。適當的無機過氧化物包括例如過氧化氫、鹼金屬或鹼土金屬過氧化物例如過氧化鈉、過氧化鉀；適當的有機過氧化物包括過氧酸例如苯過氧甲酸或鹵基取代之苯過氧甲酸例如 3-氯苯過氧甲酸、過氧烷酸例如過氧醋酸、烷基過氧化氫例如第三丁基過氧化氫。合適的溶劑是例如水、低碳醇類例如乙醇等、烴類例如甲苯、酮類例如 2-丁酮、鹵化烴類例如二氯甲烷、及這些溶劑之混合物。

式(I)化合物其中 R^1 或 R^2 取代基之環基團是經甲氧基取代，經由與合適的烷基化劑例如 BBr_3 在合適的溶劑例如二氯甲烷存在下反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^1 或 R^2 取代基之環基團是經羥基取代。

式(I)化合物其中 R^1 或 R^2 取代基之環基團是經羧基取代，經由與合適的胺 HNR^5R^6 在合適的溶劑例如二氯甲烷、合適的偶合劑例如二咪唑羰基或碳化二亞胺例如二異丙基碳化二亞胺、1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺、及視需要選用的鹼例如 N,N-二異丙基乙基胺存在下反應，可以轉化成式(I)化合物其中 R^1 或 R^2 取代基之環基團是經 $C(=O)-NR^5R^6$ 取代。此轉化也可視需要在合適的溶劑例如甲苯、二氯甲烷存在下，與 $SOCl_2$ 反應先將羧酸轉化成醯基鹵化物，隨後經由上述反應而達成。

式(I)化合物其中 R^1 或 R^2 取代基之環基團是經硝基取代，經由在合適的觸媒例如 Pd/C、合適的觸媒毒劑例如噻

吩溶液、V_2O_5及合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，與合適的還原劑例如H_2反應，可以轉化成式(I)化合物其中R^1或R^2取代基之環基團是經胺基取代。

式(I)化合物其中R^1或R^2取代基之環基團是經硝基取代，可以從未經取代的化合物經由與HNO_3反應而製備。

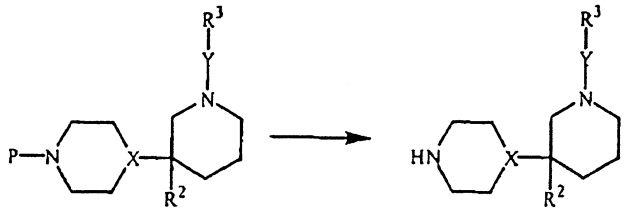
式(I)化合物其中R^1或R^2取代基之環基團是經胺基取代，經由在合適的溶劑例如二氯甲烷及合適的鹼例如N,N-二異丙基乙胺存在下，與合適的酐$O(C(=O)\text{-}C_{1\text{-}6}烷基)_2$或合適的醯基氯$C_{1\text{-}6}烷基\text{-}C(=O)\text{-}Cl$反應，可以轉化成式(I)化合物其中$R^1$或$R^2$取代基之環基團是經$C_{1\text{-}6}$烷基羰基胺基取代。

本發明中的式(I)化合物及部份中間物含不對稱的碳原子。該化合物及該中間物之純的立體化學異構物形式可得自施行此項技藝中已知的方法。例如，非對掌異構物可經由物理方法分離，例如選擇性結晶或層析技術，例如逆流分佈、對掌性液體層析等方法。對掌異構物可得自外消旋性混合物，先用合適的解離劑例如對掌性酸將該外消旋性混合物轉化成非對掌異構性鹽或化合物之混合物，然後經由例如選擇性結晶或層析技術例如液體層析等方法物理性分離該非對掌異構性鹽或化合物之混合物；且最後轉化該分離的非對掌異構性鹽或化合物成為對應的對掌異構物。純的立體化學異構性形式也可以得自合適的中間物及起始物質之純的立體化學異構性形式，先決條件式轉化反應是以立體專一性進行。

分離式(I)化合物物的對掌異構性形式之替代方法牽涉液體層析法或 SCF (超臨界流體)層析法，特別是使用對掌性固相法。

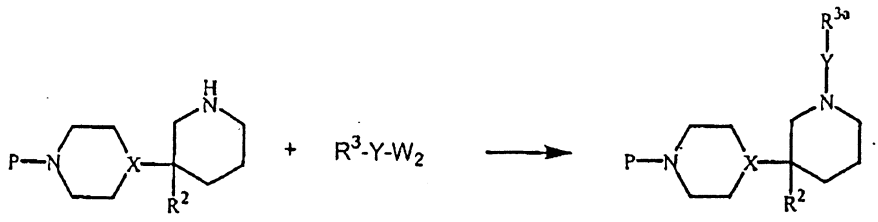
部份中間物及起始物質是已知的化合物且可商業化獲得或可根據此項技藝中已知的方法製備。

式(II)中間物可經由式(VII)中間物其中 P 代表合適的保護基例如 C_6H_5-CH_2-O-C(=O)-或苄基，在合適的觸媒例如 Pd/C 及合適的溶劑例如醇例如甲醇等存在下，用 H_2 去除保護而製備。



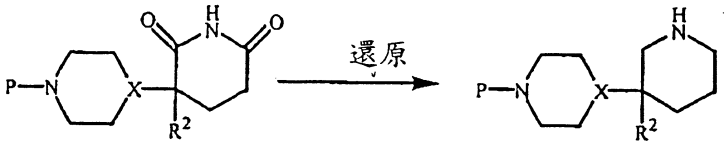
(VII) (II)

式(VII)中間物其中 Y-R^3 代表上述定義之 Y-R^{3a}，該中間物用式(VII-a)代表，可經由使式(VIII)中間物與式(V)中間物視需要在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺或 N,N-二異丙基乙胺存在下，及視需要在合適的溶劑例如四氫呋喃或二氯甲烷存在下反應而製備。



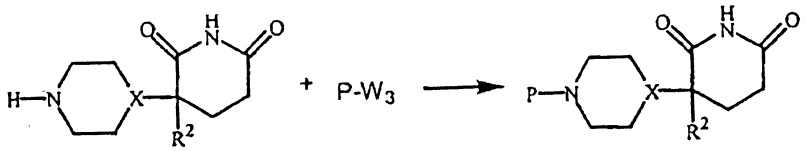
(VIII) (V) (VII-a)

式(VIII)中間物可經由將式(IX)中間物在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，用合適的還原劑例如三氫(四氫呋喃)硼(硼烷-四氫呋喃複合物)還原而製備。



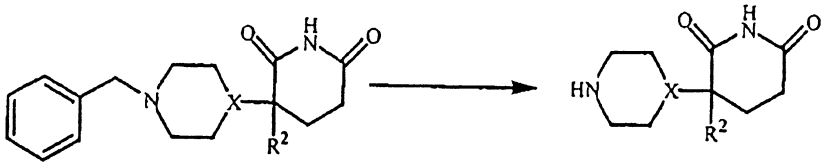
(IX) (VIII)

式(IX)中間物可經由使式(X)中間物與式(XI)中間物其中 W_3 代表合適的釋離基例如鹵基例如氯等，在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺或 N,N-二異丙基乙胺及合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下反應而製備。



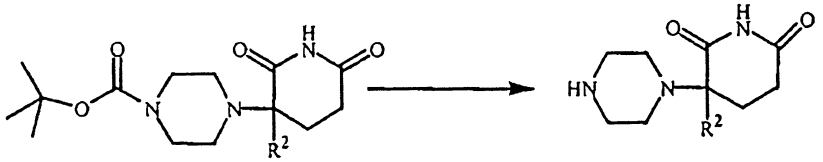
(X) (XI) (IX)

式(X)中間物可經由可經由將式(XII)中間物在 H_2、合適的觸媒例如 Pd/C 及合適的溶劑例如醇例如甲醇等存在下，在 X 代表 CH 之情形下去苄基化而製備。式(XII)中間物之去苄基化也可在 1-氯乙基碳氯酸酯及合適的溶劑例如二氯乙烷存在下，隨後加入醇例如甲醇等，較宜在升溫下進行。



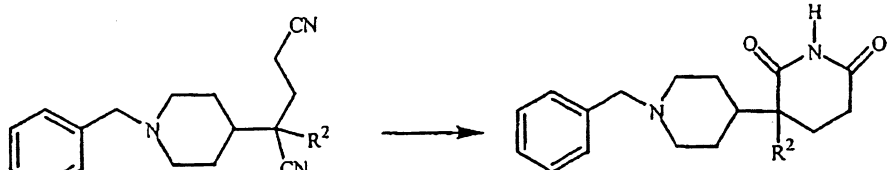
(XII) (X)

式(X)中間物其中 X 代表 N，該中間物用式(X-a)代表，也可經由使式(XIII)中間物與合適的酸例如氫氯酸等，在適的溶劑例如 2-丙醇等存在下反應而製備。



(XIII)　　(X-a)

式(XII)中間物其中 X 代表 CH，該中間物用式(XII-a)代表，可經由使式(XIV)中間物與合適的酸例如 H_2SO_4 及醋酸之混合物反應而製備。



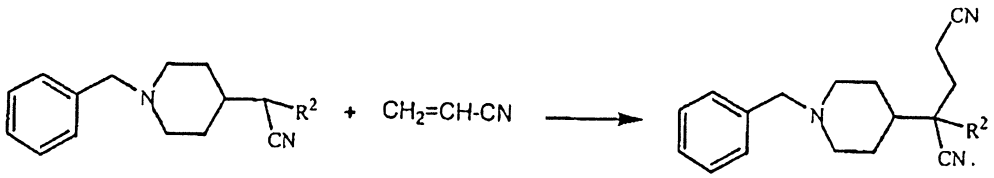
(XIV)　　(XII-a)

式(XII)中間物其中 X 代表 N，該中間物用式(XII-b)代表，可在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由使式(XV)中間物與合適的鹼例如 NaO*tert*Bu 反應而製備。



(XV)　C_{1-4} 烷基　　(XII-b)

式(XIV)中間物可在合適的觸媒例如 TritonB 及合適的溶劑例如二噁烷存在下，經由使式(XVI)中間物與 CH_2=CH-CN 反應而製備。



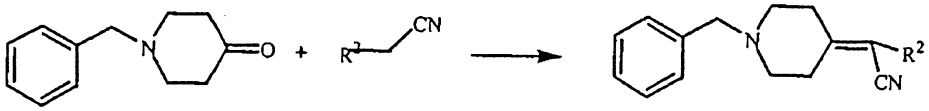
(XVI) (XIV)

式(XVI)中間物可以在合適的觸媒例如 Pd/C 或 Rh/C、觸媒毒劑例如噻吩溶液、及合適的溶劑例如醇例如甲醇等存在下，經由用合適的還原劑例如 H_2 還原式(XVII)中間物而製備。此反應也可在合適的溶劑例如醇例如 2-丙醇等存在下，用 $NaBH_4$ 作為還原劑進行。



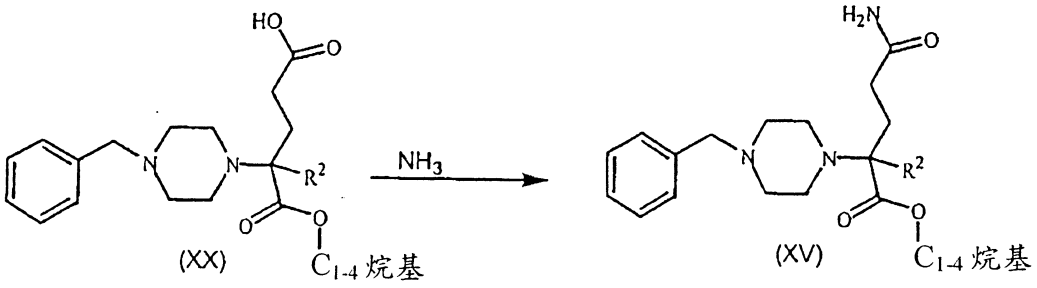
(XVII) (XVI)

式(XVII)中間物可在合適的鹼例如例如 $NaOCH_3$ 存在下，及在合適的溶劑例如醇例如甲醇等存在下，經由使式(XVIII)中間物與式(XIX)中間物反應而製備。

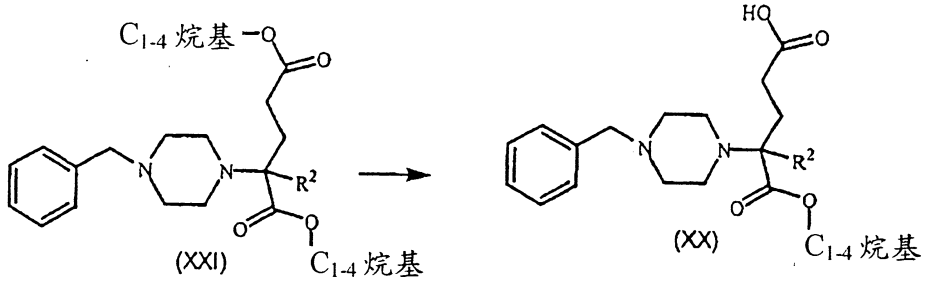


(XVIII) (XIX) (XVII)

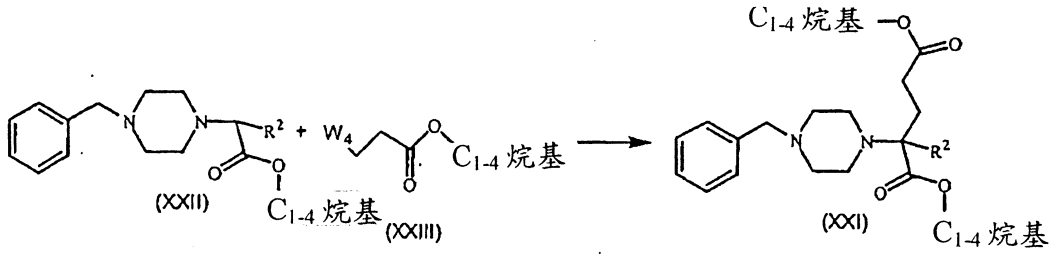
式(XV)中間物可以在合適的偶合劑例如 1,1'-羰基雙-1H-咪唑存在下，及在合適的溶劑例如二氯甲烷存在下，經由使式(XX)中間物與 NH_3 反應而製備。



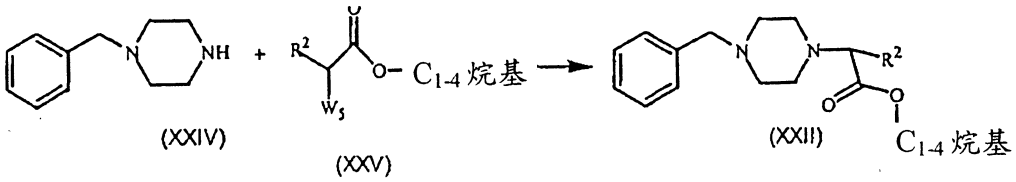
式(XX)中間物可以在合適的溶劑例如二噁烷存在下，經由用合適的鹼例如 NaOH 將式(XXI)中間物水解而製備。



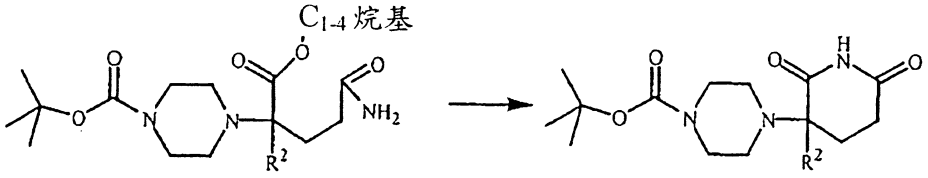
式(XXI)中間物可以在合適的鹼例如 NaH 及合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺存在下，經由使式(XXII)中間物與式(XXIII)中間物其中 W_4 代表合適的釋離基例如鹵基例如溴等反應而製備。



式(XXII)中間物可以在合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺及合適的溶劑例如二氯甲烷存在下，經由使式(XXIV)中間物與式(XXV)中間物其中 W_5 代表合適的釋離基例如鹵基例如溴等反應而製備。



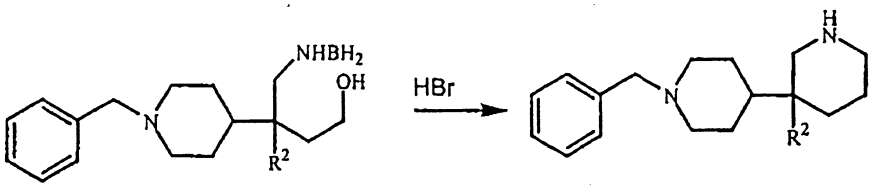
式(XIII)中間物可在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由使式(XXVI)中間物與合適的鹼例如 NaO*tert*Bu 反應而製備。



(XXVI) (XIII)

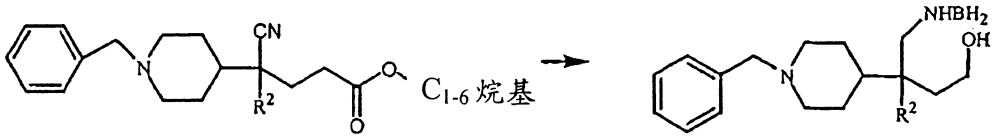
式(XXVI)中間物可根據用於式(X)中間物所揭示的方法製備。

式(VIII)中間物其中 P 代表苄基且 X 代表 CH，該中間物用式(VIII-a)代表，也可在合適的溶劑例如 H_2O 存在下，經由用合適的酸例如 HBr 環化式(XXXIV)中間物而製備。



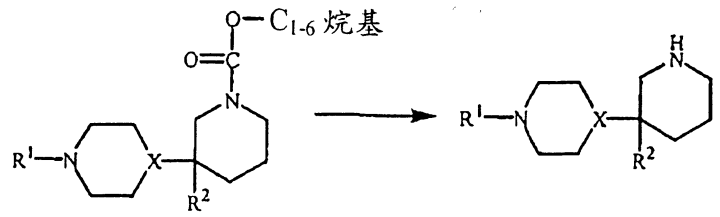
(XXXIV) (VIII-a)

式(XXXIV)中間物可在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由使式(XXIX)中間物與三氫(四氫呋喃)-硼反應而製備。



(XXIX) (XXXIV)

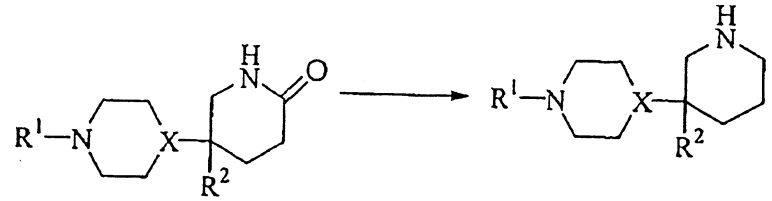
式(IV)中間物可經由使式(I)之最終化合物其中 Y-R^3 代表 C_{1-6} 烷氧羰基，該最終化合物用式(I-g)代表，與合適的酸例如 HBr 反應而製備。



(I-g) (IV)

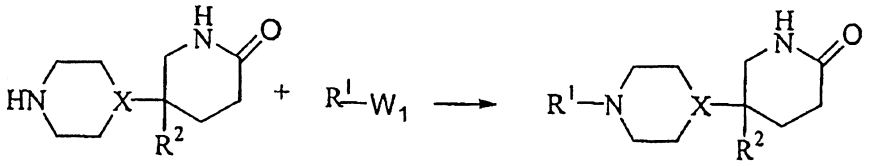
式(I-g)中間物可根據用於式(I)化合物所揭示的方法從式(II)及(III)中間物開始製備。

式(IV)中間物也可在合適的溶劑例如四氫呋喃存在下，經由使式(XXVII)中間物與合適的還原劑例如 BH_3·THF 反應而製備。



(XXVII) (IV)

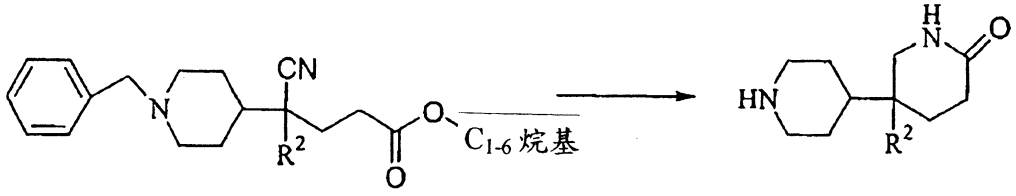
式(XXVII)中間物可以在合適的溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺及合適的鹼例如 N,N-二乙基乙胺存在下，經由使式(XXVIII)中間物與式(III)中間物反應而製備。



(XXVIII) (III) (XXVII)

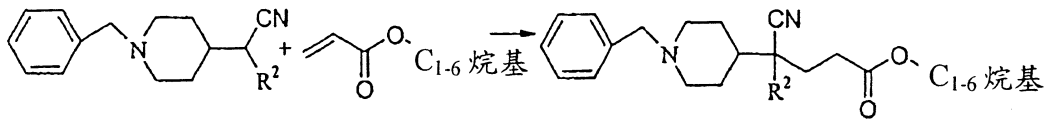
式(XXVIII)中間物其中 X 代表 CH，該中間物用式(XXVIII-a)代表，可在合適的觸媒例如 Pd/C 及合適的溶劑例如醇例如甲醇等存在下，經由式(XXIX)中間物與 H_2 反應

而製備。用於去苄基化之最初氫化後，可以使用 Raney Ni 作為觸媒進一步進行反應而環化。或者是，反應也可以使用 Raney Ni 作為用於環化反應之第一種觸媒，隨後在去苄基化中使用 Pd/C 作為觸媒。



(XXIX) (XXVIII-a)

式(XXIX)中間物可在合適的溶劑例如二噁烷及合適的鹼例如醇鹽例如甲醇鈉存在下，經由式(XXX)中間物與式(XXXI)中間物反應而製備。此反應也可在合適的觸媒例如 Triton B 及合適的溶劑例如二噁烷存在下進行。



(XXX) (XXXI) (XXIX)

<u>藥理部份</u>

式(I)化合物及其任何子集顯現 CXCR3 受體拮抗性質。此 CXCR3 拮抗劑可抑制一或多種化學激素(例如 CXC-化學激素例如 IP-10、MIG 及/或 I-TAC)結合至 CXCR3 受體。

化學激素(「趨化性的細胞激動素」之簡稱)是白血球交換的最重要調節劑。此生物角色是在標的細胞上經由與偶合至雜三聚體 G 蛋白之七員結構域受體相互作用而行使。化學激素主要分成四族(C-C、C-X-C、C 及 C-X_3-C 族)，取決於考近胺基端的兩個保護的半胱胺酸殘基(以 C 代表)

是否經由單一胺基酸(以 X 代表)隔離(C-X-C)，且相鄰的(C-C)具有一個失去的半胱胺酸對(C)或經三個胺基酸隔開($C\text{-}X_3\text{-}C$)。

CXCR3 化學激素受體是一個 G 蛋白偶合的受體，也稱為 CD183。CXCR3 受體主要表達在活化或刺激的 T 淋巴細胞、天然殺傷細胞(NK 細胞)、惡性 B 淋巴細胞、內皮細胞、胸腺細胞及漿細胞。CXCR3 受體之選擇性表達使其介入中斷不當的 T 細胞交換之合適標的。

經由 CXCR3 受體作用的配體是 CXC 化學激素 I-TAC (干擾素可誘發的 T 細胞α-化學吸引劑)、IP-10 (干擾素可誘發的蛋白質 10)及 MIG (經由γ-干擾素引發的單核因子)；I-TAC 具有最高的受體親和力。

經由與 CXCR3 受體相互作用而介入尤其是抑制不當的 T-細胞交換的臨床指徵是：

(1) 發炎或過敏性疾病例如全身性過敏症或過敏性反應、藥物過敏(例如對青黴素、頭孢菌素)、昆蟲螫刺過敏；發炎性腸疾，例如 Crohn 氏症、結腸炎(例如潰瘍性結腸炎)、迴腸炎及腸炎；陰道炎；牛皮癬及發炎性皮膚病例如皮膚炎；濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸皮膚炎、蕁麻疹；血管炎(例如壞死、皮膚及過敏性血管炎)；椎骨關節病；硬皮病；呼吸過敏症例如氣喘、過敏性鼻炎、阻塞性肺病(COPD)、過敏性肺病、過敏性肺炎、間質性肺病(ILD)(例如先天性肺纖維化、或 ILD 伴隨著類風

濕性關節炎、或其他自身免疫情形)、先天性肺炎等，

(2) 自身免疫病例如關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、多關節炎、椎骨關節炎)、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、重肌無力症、糖尿病(包括糖尿病及青少年開始的糖尿病)；Sjogren 氏徵候群、腎小球性腎炎及其他腎炎、自身免疫甲狀腺障礙例如甲狀腺炎等；

(3) 移植排斥(包括同種異體移植排斥(例如心臟、腎及肺排斥)、異種移植排斥及移植物抗宿主病)，及

(4) 其他疾病其中不欲的發炎反應被抑制(例如動脈粥樣硬化症、再狹窄、細胞活素誘發的毒性、肌炎(包括多肌炎、皮肌炎)、神經變性病、阿茲海默氏症、腦炎、腦膜炎、肝炎、腎炎、敗血病、類肉瘤病、結膜炎、耳炎、視網膜炎(例如早產視網膜炎、糖尿病性視網膜炎)、視網膜靜脈閉合、黃斑變性(例如與年齡相關的黃斑變性)、血管瘤、慢性阻塞性肺病、鼻竇炎及 Behcet 氏徵候群)。

參考文獻例如 Arimili et al, Immunological Reviews, 2000, vol 177, 43-51; Xanthou et al., Eur. J. Immunol., 2003, vol 33, 2927-2936; WO 01/16114 及 WO 02/85861，其併於本文供參考。

由於其 CXCR3 受體拮抗活性，式(I)化合物、其 N-氧化物、藥學上可接受的鹽、立體化學異構物形式或溶劑化

物可用於治療或預防，尤其是治療，經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病或病情。

鑑於上述藥理性質，式(I)化合物、其 N-氧化物、藥學上可接受的鹽、立體化學異構物形式及溶劑化物可作為藥劑使用。具體地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病，尤其是用於治療經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病。更確定地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防，較宜是治療，CXCR3 介入的發炎或過敏性疾病、CXCR3 介入的自身免疫疾病、CXCR3 介入的移植排斥、其他 CXCR3 介入的疾病其中不欲的發炎反應被抑制。再更確定地說，本發明化合物可用於製造藥劑供治療或預防(1)發炎或過敏性疾病例如全身性過敏症或過敏性反應、藥物過敏(例如對青黴素、頭孢菌素)、昆蟲螫刺過敏；發炎性腸疾，例如 Crohn 氏症、潰瘍性結腸炎、迴腸炎及腸炎；陰道炎；牛皮癬及發炎性皮膚病例如皮膚炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸皮膚炎、蕁麻疹；血管炎(例如壞死、皮膚及過敏性血管炎)；椎骨關節病；硬皮病；呼吸過敏症例如氣喘、過敏性鼻炎、阻塞性肺病(COPD)、過敏性肺病、過敏性肺炎、間質性肺病(ILD)(例如先天性肺纖維化、或 ILD 伴隨著類風濕性關節炎、或其他自身免疫情形)、先天性肺炎等；(2)自身免疫病例如關節炎(例如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、青少年類風濕性關節炎、多關節炎、椎骨關節炎)、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡、重肌無力症、

糖尿病(包括糖尿病及青少年開始的糖尿病)；Sjogren 氏徵候群、腎小球性腎炎及其他腎炎、自身免疫甲狀腺障礙例如甲狀腺炎等；(3)移植排斥(包括同種異體移植排斥(例如心臟、腎及肺排斥)、異種移植排斥及移植物抗宿主病)，及(4)其他疾病其中不欲的發炎反應被抑制(例如動脈粥樣硬化症、再狹窄、細胞活素誘發的毒性、肌炎(包括多肌炎、皮肌炎)、神經變性病、阿茲海默氏症、腦炎、腦膜炎、肝炎、腎炎、敗血病、類肉瘤病、結膜炎、耳炎、視網膜炎(例如早產視網膜炎、糖尿病性視網膜炎)、視網膜靜脈閉合、黃斑變性(例如與年齡相關的黃斑變性)、血管瘤、慢性阻塞性肺病、鼻竇炎及 Behcet 氏徵候群)。本發明化合物還可用於製造藥劑供治療或預防類風濕性關節炎、發炎性腸疾例如 Crohn 氏症及結腸炎、移植排斥(例如心臟、腎及肺同種異體移植排斥)、多發性硬化症、COPD、腎小球性腎炎、過敏性接觸皮膚炎、狼瘡、牛皮癬、動脈粥樣硬化症、Sjogren 氏徵候群、自身免疫甲狀腺障礙。本發明化合物較宜可用於治療或預防，尤其是治療，類風濕性關節炎、發炎性腸疾例如 Crohn 氏症及結腸炎、移植排斥(例如心臟、腎及肺同種異體移植排斥)。

鑑於式(I)化合物之用途，提供一種在罹患經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病之包括人類的溫體哺乳動物的治療方法或一種在將要罹患經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病之包括人類的溫體哺乳動物的治療方法，特別是一種在罹患經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病之

包括人類的溫體哺乳動物的治療方法。該方法包括將有效量的式(I)化合物、其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其可能的立體化學異構物形式或其溶劑化物投藥至包括人類的溫體哺乳動物。

本發明也提供組成物用於預防或治療經由CXCR3受體的活化作用介入的疾病，尤其是用於治療經由CXCR3受體的活化作用介入的疾病。該組成物包含醫療有效量的式(I)化合物、其N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其可能的立體化學異構物形式或其溶劑化物，及藥學上可接受的載劑或稀釋劑。

本發明化合物可調配成不同的藥劑形式用於投藥目的。合適的組成物可列舉一般供全身性投藥藥劑之全部組成物。製備本發明之醫藥組成物時，將作為活性成份的有效量特定化合物，視需要以鹽的形式，與藥學上可接受的載劑密切混合，取決於投藥所需的製劑之形式，該載劑可有多種不同的形式。這些醫藥組成物需要是在單元給藥形式，合適特別供口服、直腸、皮下、或經由不經腸道注射投藥。例如，在製備口服給藥形式之組成物時，在口服液體製劑例如懸浮液、漿劑、酏劑、乳液及溶液之情形下，可以使用任何常用的醫藥介質，例如水、二醇、油、醇等；在粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑之情形下，可以使用固體載劑例如澱粉、糖、高嶺土、稀釋劑、潤滑劑、黏著劑、分解劑等。因為其投藥方便，片劑及膠囊劑代表最有利的口服給藥單元形式，在此情形下明顯是使用固體醫藥載劑。

對於不經腸道的組成物，載劑通常包括無菌的水，至少大部分，雖然可包括其他成份例如幫助溶解性。例如可以製備可注射的溶液，其中載劑包括鹽水溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合物。也可以製備可注射的懸浮液，在此情形下可使用適當的液體載劑、懸浮劑等。也包括固體形式製劑，其係打算在使用前的短時間內轉化成液體形式製劑。在合適皮下投藥的組成物中，載劑視需要含有穿透強化劑及/或合適的溼化劑，視需要結合少量天然的添加劑，該添加劑對皮膚不會引發明顯的不良效應。該添加劑可以促進投藥至皮膚及/或可以幫助製備所要的組成物。這些組成物可以在不同的方式下投藥，例如作為經皮貼劑、點劑或作為軟膏。

本發明化合物也可以經由吸入或吹入投藥，藉由經此方是投藥的技藝中使用的方法及調配物進行。據此，通常本發明化合物可在溶液、懸浮液或乾粉劑之形式投藥至肺。發展經由口服或鼻子吸入或吹入用於輸送溶液、懸浮液或乾粉劑之任何系統都合適用於投藥本發明化合物。

本發明化合物也可以在滴劑之形式局部投藥，尤其是眼滴劑。該眼滴劑可以是溶液或懸浮液形式。發展以眼滴劑用於輸送溶液或懸浮液之任何系統都合適用於投藥本發明化合物。

為了投藥之容易性及劑量之一致性，特別有利於調配上述醫藥成成物為單元給藥形式。本文使用的單元給藥形式係指合適作為單元給藥的形體上分開的單元，各單元含

有計算可產生所要的醫療效應之預先決定的量之活性成份以及所要的醫藥載劑。此種單元給藥形式之實例是片劑(包括刻痕或包衣片劑)、膠囊劑、丸劑、粉末包、糯米劑、栓劑、可注射的溶液或懸浮液等、及其隔離的多重包裝。

從事此項技藝者熟知投藥之確實劑量及頻率取決於使用的特定式(I)化合物、被治療的特定病情、被治療的病情之嚴重性、特定病人之年齡、體重、性別、疾病程度及一般身體狀況以及個體進行的其他醫療。而且，取決於被治療的病人之反應及/或取決於開立本發明化合物的醫生之評估，明顯地可降低或增加該有效每日量。

根據投藥的模式，醫藥組成物較佳將包含自 0.05 至 99 重量%，較佳自 0.1 至 70 重量%，更佳自 0.5 至 50 重量%之活性化合物，以及，自 1 至 99.95 重量%，較佳為 30 至 99.9 重量%，更佳為 50 至 99.9 重量%之醫藥上可接受之載體，所有之百分比係基於組成物總重量計。

式(I)化合物也可以結合其他傳統的抗發炎或免疫抑制劑使用，例如類固醇、環氧酶-2 抑制劑、非類固醇的抗發炎劑、TNF-α 抗體，例如乙醯基水楊酸、丁苯羥酸(bufexamac)、雙氯芬酸鉀(diclofenac potassium)、蘇林達克(sulindac)、雙氯芬酸鈉(diclofenac sodium)、酮洛酸胺基丁三醇(ketorolac trometamol)、多米亭(tolmetine)、布洛芬(ibuprofen)、拿百疼(naproxen)、拿百疼鈉(naproxen sodium)、泰普洛芬酸(tiaprofen acid)、氟比洛芬(flurbiprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼福米酸

(nifluminic acid)、甲氯胺苯酸鹽(meclofenamate)、吲哚美辛(indomethacin)、丙谷炎痛(proglumetacine)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁美酮(nabumetone)、撲熱息痛(paracetamol)、吡羅昔康(piroxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、尼美舒利(nimesulide)、分尼丁宗(fenylbutazon)、卓馬多(tramadol)、倍氯米松二丙酸鹽(beclomethasone dipropionate)、倍他米松(betamethasone)、倍氯米松(beclamethasone)、布地奈德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)、莫米松(mometasone)、地塞米松(dexamethasone)、皮質醇(hydrocortisone)、甲基普尼松龍(methylprednisolone)、普尼松龍(prednisolone)、強體松(prednisone)、三昔尼龍(triamcinelone)、塞來考昔(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、因福利美(infliximab)、來氟米特(leflunomide)、依那西普(etanercept)、CPH 82、甲氨喋呤(methotrexate)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、抗淋巴細胞之免疫球蛋白(antilymphocytory immunoglobulines)、抗胸腺細胞之免疫球蛋白(antithymocytory immunoglobulines)、硫唑嘌呤(azathioprine)、環孢靈(cyclosporine)、他克莫斯物質(tacrolimus substances)、子囊黴素(ascomycin)、雷帕黴素(rapamycin)、莫羅莫那-CD3 (muromonab-CD3)。

據此，本發明也關於式(I)化合物與其他傳抗發炎或免疫抑制劑之組合。該組合可作為藥劑使用。本發明也關於含有(a)式(I)化合物及(b)其他傳統的抗發炎或免疫抑制劑

之產品，作為組合製劑用供同時、分開或依序使用以治療經由 CXCR3 受體的活化作用介入的疾病。在此產品中的不同藥劑可以與藥學上可接受的載劑組合成單一製劑。或者是，此產品可包含例如一個藥盒，包括含有式(I)化合物的合適組成物之一個容器，及抗發炎或免疫抑制劑之組成物之另一個容器。此種產品的優點是，醫生可以根據被治療的病人之診斷選擇適當量的各成份及其投藥的順序使時間。

下列實例是用於說明本發明。

【實施方式】

以下"THF"係指四氫呋喃，"DMF"係指 N,N-二甲基甲醯胺，"DIPEA"係指 N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。

多個化合物是使用下面方法經由逆相高效能液相層析儀純化(在化合物步驟中標示方法 A 及方法 B)。

HPLC 方法 A

產物經由逆相高效能液相層析儀(RP18 BDS 8 微米，250 克；I.D. 5 公分)純化。使用三種移動相(移動相 A：90% 之 0.5% NH_4OAc 溶液+10% CH_3CN；移動相 B：CH_3OH；移動相 C：CH_3CN)。首先，75% A 及 25% B，流速是 40 毫升/分鐘保持 0.5 分鐘。然後在 41 分鐘梯度施加至 50% B 及 50% C 且流速是 80 毫升/分鐘。然後在 20 分鐘梯度施加至 100% C 且流速是 80 毫升/分鐘並保持 4 分鐘。

HPLC 方法 B

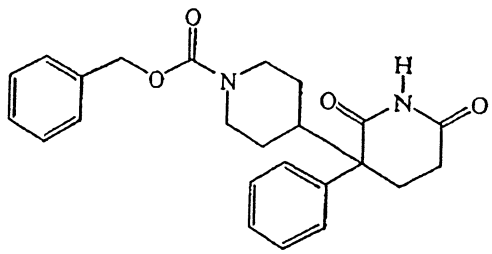
產物經由逆相高效能液相層析儀(RP18 BDS 8 微米，

250 克；I.D. 5 公分)純化。使用三種移動相(移動相 A：0.25% NH_4HCO_3 溶液；移動相 B：CH_3OH；移動相 C：CH_3CN)。首先，75% A 及 25% B，流速是 40 毫升/分鐘保持 0.5 分鐘。然後在 41 分鐘梯度施加至 50% B 及 50% C 且流速是 80 毫升/分鐘。然後在 20 分鐘梯度施加至 100% C 且流速是 80 毫升/分鐘並保持 4 分鐘。

A. 製備中間物化合物

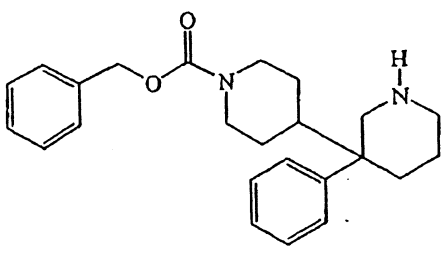
實例 A1

a) 製備中間物 1



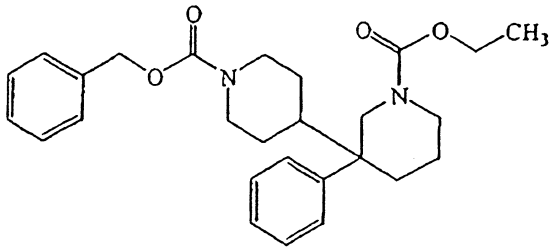
將碳氯酸苯基甲酯(0.116 莫耳)逐滴添加至 3-苯基-[3,4'-雙六氫吡啶]-2,6-二酮(0.1 莫耳)、DMF, p.a. (300 毫升)及 Et_3N (0.3 莫耳)之攪拌混合物中。將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。將混合物倒入冷水(1 升)中。用乙醚(2x1 升)萃取產物。將合併的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物在乙醚(200 毫升)中攪拌，過濾，清洗並乾燥(真空，50℃)。產量：29 克的中間物 31。

b) 製備中間物 2



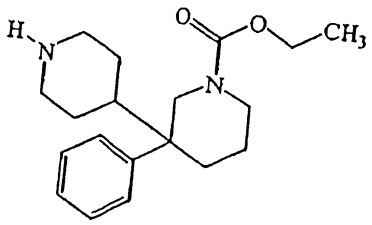
將中間物 1 (0.00246 莫耳)在 THF (20 毫升； p.a.,在分子篩上乾燥)的混合物攪拌。緩慢加入三氫(四氫呋喃)-硼(12.3 毫升； 1M 在 THF 中)並將反應混合物在 N_2 氣壓下攪拌並迴流 6 小時。使反應混合物冷卻至室溫並緩慢倒入 1N HCl (125 毫升)中。持續攪拌 1 小時後加入乙醚(50 毫升)。持續攪拌 30 分鐘。在分離的水層中加入 $NaHCO_3$ 直到 pH≥8。將此混合物用 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 萃取。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，並將溶劑蒸發。產量：0.96 克的中間物 2。

c) 製備中間物 3



將中間物 2 (0.00253 莫耳)及 Et_3N (1 毫升)在 CH_2Cl_2 (15 毫升； p.a.,)中的溶液在冰浴上攪拌。加入碳氯酸乙酯(0.0028 莫耳)並將反應混合物在 0℃ 攪拌 30 分鐘及在室溫攪拌 18 小時。將 $NaHCO_3$ 水溶液(25 毫升，半飽和)加入反應混合物並持續攪拌 15 分鐘。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，並將溶劑蒸發。將殘留物在矽膠上經由 Sipan 快速管柱層析法(洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 99.7/0.3)純化。將產物部份合併，經溶劑蒸發並與 CH_3OH 及甲苯共同蒸發。產量：0.42 克的中間物 3 (36.8%)。

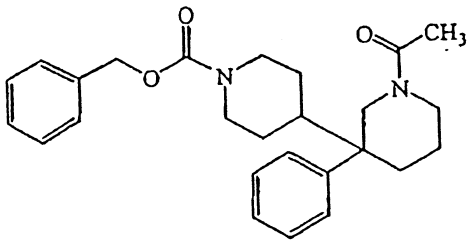
d) 製備中間物 4



將中間物 3 (0.0009 莫耳)在 CH_3OH (50 毫升； p.a.)中的溶液用 Pd/C 10% (0.1 克)作為觸媒氫化。消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發。產量：0.28 克的中間物 4 (98%)。

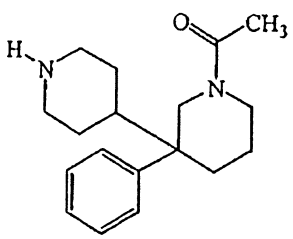
實例 A2

a) 製備中間物 5



將醋酸酐(5 毫升)添加至中間物 2 (0.00819 莫耳)在 THF (20 毫升； p.a.)中的攪拌溶液。將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。將溶劑蒸發。加入二甲苯並將混合物在旋轉蒸發器上再度蒸發。將殘留物在玻璃濾紙上經由矽膠純化(洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)純化。收集產物部份並將溶劑蒸發。加入甲苯並在旋轉蒸發器上共同蒸發。產量：1.2 克的中間物 5。

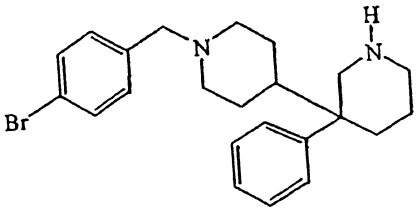
b) 製備中間物 6



將中間物 5 (0.0028 莫耳)在 CH_3OH (50 毫升)中的溶液用 Pd/C 10% (0.5 克)作為觸媒氫化。消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發。產量：0.56 克的中間物 6。

實例 A3A

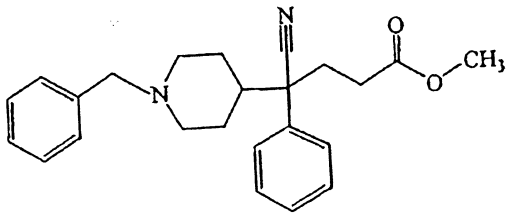
製備中間物 7



將最終化合物 9 (0.00045 莫耳)在 HBr (10 毫升；48% p.a.)中的溶液攪拌並迴流 2 小時，然後在室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發後與甲苯共同蒸發。將殘留物在 CH_2Cl_2 (20 毫升)中攪拌並加入 $NaHCO_3$ 水溶液(15 毫升，飽和)。持續攪拌 18 小時。將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾，並將溶劑蒸發。經殘留物在 RediSep 12 克匣上經由管柱層析法(洗提液：CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)從 100/0 至 93/7)純化。將產物部份合併並將溶劑蒸發。產量：0.13 克的中間物 7 (69.9%)。

實例 A3(B)

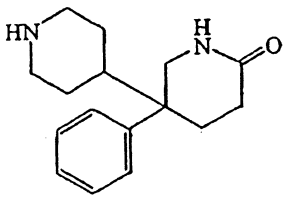
a) 製備中間物 8



在 N_2 氣壓下反應。將二甲苯(206 升)倒入先用 N_2 氣體沖提的 500-升 RVS 反應器內。加入 α-苯基-1-(苯基甲基)-4-

六氫吡啶乙腈(60 公斤)並將此混合物加熱至迴流溫度。使用水分離器將溶液共沸蒸餾直到不含水。通入 N_2 氣體。將混合物冷卻至±65℃。在±65℃逐滴加入 CH_3ONa 30% (9.3 公斤，51.6 莫耳)。在±65℃逐滴加入 2-丙酸甲酯(26.7 公斤，310 莫耳)歷經 30 分鐘。用二甲基苯(20 升)沖提添加容器。將反應混合物在±70℃攪拌 4-6 小時，然後冷卻至室溫。加入 NaCl (5.2 公斤)及水(133 升)並將混合物攪拌至少 15 分鐘。使液層緩慢分離。將有機層分離，用在水(67 升)中的 NaCl (2.6 公斤)處理並攪拌至少 15 分鐘。使液層緩慢分離。將有機層分離，乾燥(Na_2SO_4, 5 公斤)，經由棉花袋過濾，並將過濾液的溶劑蒸發(在真空，容器溫度：100℃)。產量：71.7 公斤的中間物 8 (92%)。

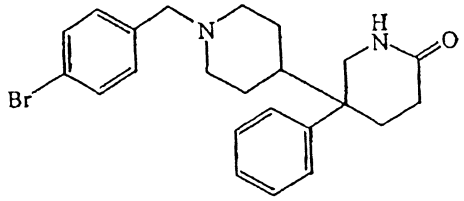
b) 製備中間物 9



將中間物 8 (最多 0.01 莫耳)溶解在 CH_3OH (200 毫升)並將此溶液用 Pd/C 10% (q.s.)作為觸媒在室溫氫化。消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液(含去苄基化的起始物質中間物 8)用 Raney Nickle (1 克)作為觸媒在室溫進一步氫化。消耗 H_2 (2 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發。加入甲苯並在旋轉蒸發器上共同蒸發。加入甲醇，然後共

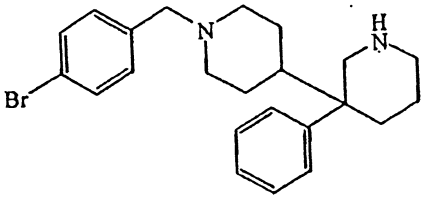
同蒸發。產量：1.45 克的中間物 9 (56.1%)。

c) 製備中間物 10



將 1-溴-4-(1-氯乙基)苯(0.00035 莫耳)添加至中間物 9 (0.00019 莫耳)在 Et_3N (0.2 毫升)及 DMF (4 毫升； p.a.)中的搖動溶液中。將反應混合物在室溫搖動 18 小時後在 55 ℃搖動 40 分鐘。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(管柱：Xterra Prep MS C18,長度：10 公分，I.D.: 19 毫米，粒子大小：5 微米：洗提液：(0.2% NH_4HCO_3 在 H_2O)/ CH_3OH/ CH_3CN 梯度)純化。將產物部份合併並將溶劑蒸發。加入甲醇並在旋轉蒸發器上共同蒸發，得到中間物 10。

d) 製備中間物 7

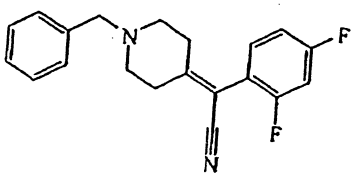


將 BH_3·THF (30 毫升； 1M 在 THF 中)添加至粗中間物 10 (2 克)。當最初的發泡停止後，將反應混合物加熱至迴流溫度，然後攪拌並迴流 18 小時。使混合物冷卻至室溫。然後將其倒入濃 HCl (20 毫升)與冰(40 克)的攪拌混

合物中。將此混合物攪拌 3 小時。將所得的混合物在冰浴上冷卻。逐份加入固體 KOH 直到 pH>9。用 CH_2Cl_2 萃取此混合物。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾，並將溶劑蒸發。加入甲苯並在旋轉蒸發器上共同蒸發。產量：±1.8 克的中間物 7 (粗產量)。根據實例 B1 之說明，可將中間物 7 轉化成不同的最終化合物。

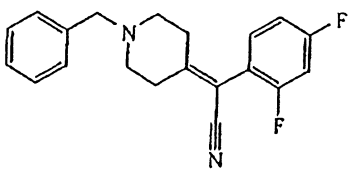
實例 A4

a-1) 製備中間物 11



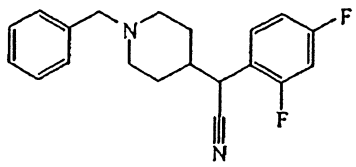
將 CH_3ONa (0.0170 莫耳)添加至 1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶酮(0.0163 莫耳)及 2,4-二氟苯乙腈(0.0327 莫耳)在無水 CH_3OH (50 毫升)在氮氣壓下溶液中，並將混合物在迴流下攪拌 4 小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫並倒入冰(200 克)中。用醋酸乙酯萃取所得的混合物。將分離的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並將溶劑在真空蒸發。產量：5.3 克的中間物 11。

a-2) 製備中間物 11



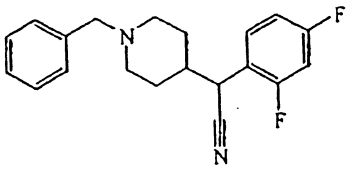
將 CH_3ONa (47.2 毫升，0.26 莫耳；30%在 CH_3OH 中)添加至 2,4-二氟苯乙腈(39.7 克，0.259 莫耳)及 1-(苯基甲基)-4-六氫吡啶酮(24.5 克，0.129 莫耳)在 CH_3OH (250 毫升; p.a.)在氮氣壓下溶液中。將反應混合物攪拌並迴流 18 小時。將溶劑蒸發並將殘留物在 250 毫升冰-H_2O 中攪拌。用 DCM 萃取產物兩次。將合併的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑在真空蒸發。將殘留物經由矽膠過濾(洗提液：DCM/MeOH 99.5/0.5)。將純的部份合併並將溶劑蒸發，與甲苯共同蒸發。產量：27.6 克的中間物 11。

b-1) 製備中間物 12



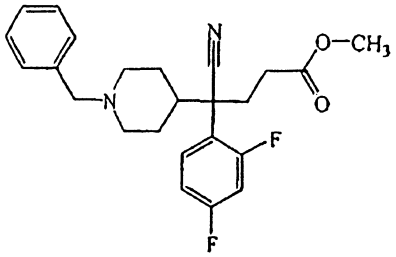
將 $NaBH_4$ (0.0245 莫耳)添加至中間物 11 (0.0163 莫耳)在 2-丙醇(20 毫升)的溶液。將混合物在迴流下攪拌 4 小時，並冷卻至室溫。然後，加入水及冰的混合物(200 毫升)，並用二氯甲烷萃取。將萃取液經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(洗提液：己烷/醋酸乙酯 4/1)。收集產物部份並將溶劑蒸發。產量：3.464 克的中間物 12 (65%；2-(1-苄基-4-六氫吡啶基)-2-(2,4-二氟苯基)乙腈)。

b-2) 製備中間物 12



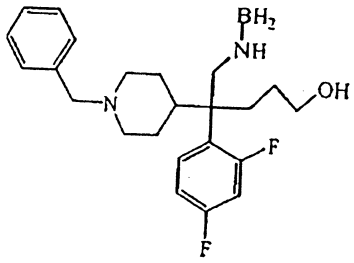
將中間物 11 (27 克，0.083 莫耳)在噻吩溶液(2 毫升)及 CH_3OH (250 毫升; p.a.)中的溶液經由 Pd/C 10% (3 克，觸媒)氫化。消耗計算量的 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾。將過濾液蒸發並與 1,4-二噁烷共同蒸發。殘留物在下一個步驟中使用。產量：中間物 12 (殘留物)。

c) 製備中間物 13



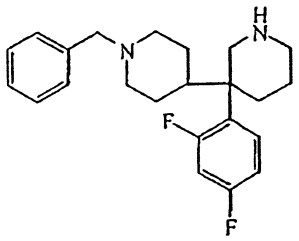
將中間物 12 (0.083 莫耳；殘留物)及丙烯酸甲酯(9 毫升，0.1 莫耳)在 1,4-二噁烷(250 毫升；p.a.；在分子篩上乾燥)中的溶液在 N_2 氣壓及冰欲冷卻下攪拌。當攪拌變成困難時，加入 Triton-B (1 毫升；觸媒)並將反應混合物在冰浴上持續攪拌 5 分鐘後在室溫攪拌 3 天。加入更多的丙烯酸甲酯(3 毫升)及 Triton-B (0.5 毫升)並將反應混合物在室溫持續攪拌 18 小時。將溶劑蒸發。將殘留物經由矽膠過濾(洗提液：DCM/ CH_3OH 99/1)。將所要的部份合併並蒸發，與甲苯共同蒸發。產量：32 克的中間物 13 (93.5%)。

d) 製備中間物 14



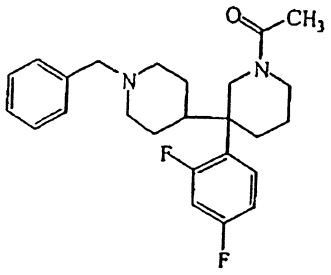
將 BH_3·THF (1M 在 THF 中；100 毫升；0.1 莫耳)添加至中間物 13 (殘留物；11.9 克；0.0288 莫耳)。最初的發泡後，將反應混合物加熱。將混合物攪拌並迴流 20 小時。然後將溶劑蒸發並與甲苯共同蒸發。產量：中間物 14 (殘留物)。

e) 製備中間物 15



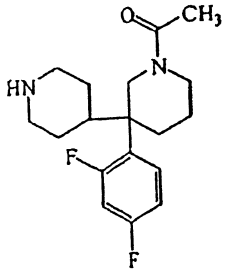
將 H_2O (1 毫升)逐滴添加至中間物 14 (殘留物；0.0288 莫耳)(放熱反應)。逐滴加入 HBr 48% (25 毫升)(放熱)並緩慢再度加入 HBr 48% (75 毫升)。將混合物在 110℃之油浴上攪拌並加熱 150 分鐘後在室溫攪拌 18 小時。將沈澱物過濾並用少量的 HBr 48%清洗。將過濾液逐滴添加至 50% NaOH (100 毫升)與碎冰之混合物並在冰浴上冷卻。添加後，將混合物攪拌 1 小時後用 CH_2Cl_2 萃取產物(水層 pH>9)。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發，並與甲苯共同蒸發。將粗殘留物(中間物 15)如此用在下一個反應。

f) 製備中間物 16



將中間物 15 (1 克； 0.0027 莫耳)及醋酸酐(15 毫升)之溶液在 60℃攪拌 18 小時。將溶劑蒸發並與甲苯共同蒸發。將殘留物在 $NaHCO_3$ 半飽和水溶液中攪拌並用 CH_2Cl_2 萃取產物。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物在矽膠上經由快速層析法(洗提液：CH_2Cl_2/MeOH 從 99/1 至 98/2 至 97/3)純化。將所要的部份合併並將溶劑蒸發，與 MeOH 共同蒸發。使產物從 Et_2O 結晶，過濾，用 Et_2O 清洗並乾燥(真空，50℃)。產量：0.24 克的中間物 16。

g) 製備中間物 17



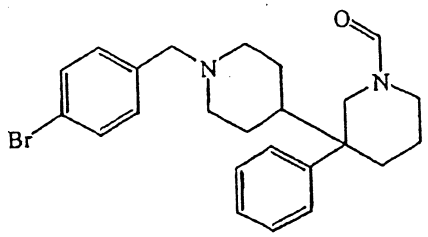
將中間物 16 (0.24 克； 0.00058 莫耳)在 MeOH (100 毫升； p.a.)中的溶液用 Pd/C 10% (0.05 克)作為觸媒在室溫氫化。消耗 H_2 (1 當量)後，將觸媒過濾並將過濾液蒸發。產

量：中間物 17 。將殘留物如此用在下一個反應。

B. 製備最終化合物

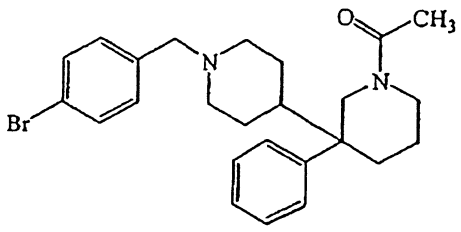
實例 B1

a)製備化合物 1



將中間物 7 (0.000109 莫耳)在甲酸丁酯(1 毫升)中的溶液在 100℃ 攪拌 4 小時。然後使溶液冷卻至室溫。將揮發物蒸發並將殘留物經由 Flash Tube (洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10)純化。收集產物部份，在 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 中攪拌，過濾並清洗。將過濾液蒸發。產量；0.016 克的化合物 1 (33.3%)。

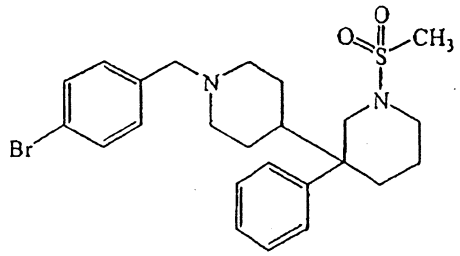
b)製備化合物 2



將中間物 7 (0.00012 莫耳)在 THF (2 毫升; p.a.)中的溶液攪拌。加入醋酸酐(0.2 毫升)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。將溶劑蒸發並將殘留物溶解在 CH_2Cl_2 (3 毫升)。將此溶液用 $NaHCO_3$ 水溶液(半飽和)清洗並將有機層分離。將有機層過濾並經由 Isolute HM-N 濾紙乾燥並

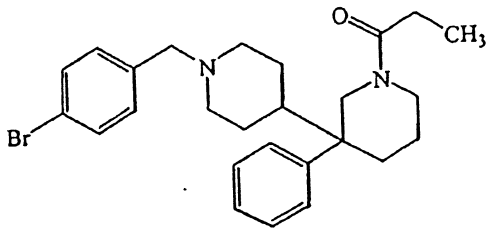
將過濾液蒸發。產量；0.050 克的化合物 2 (90.8%)。

c)製備化合物 3



將中間物 7 (0.0001092 莫耳)及 Et_3N (0.1 毫升)在 CH_2Cl_2 (3 毫升; p.a.)中的溶液攪拌。加入甲磺醯氯 (0.00012 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。加入額外量的 Et_3N (0.2 毫升)及甲磺醯氯(0.00013 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 24 小時。加入 Na_2CO_3 (2 毫升；10% 水溶液)並將反應混合物激烈攪拌 15 分鐘。將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物經由快速管(洗提液：CH_2Cl_2/ CH_3OH 90/10)純化。將產物部份分離，在 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 中攪拌，過濾(去除矽膠)並清洗。將過濾液蒸發。產量；0.019 克的化合物 3 (35.5%)。

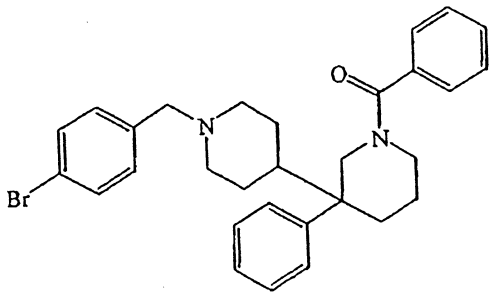
d)製備化合物 4



將中間物 7 (0.000109 莫耳)及 Et_3N (0.1 毫升)在 CH_2Cl_2 (3 毫升; p.a.)中的溶液攪拌。加入丙醯氯(0.00012 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。加入 Na_2CO_3

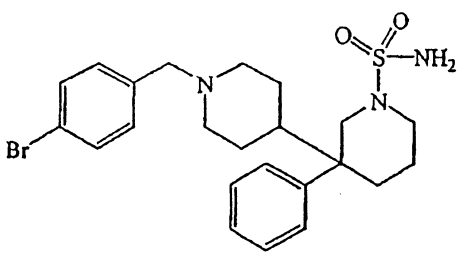
(1.5 毫升；10%水溶液)並持續攪拌 5 小時。將有機層分離，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物經由快速管(洗提液：CH_2Cl_2/ CH_3OH 90/10)純化。將產物部份分離，在 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 中攪拌，過濾(去除矽膠)並清洗。將過濾液蒸發並與 CH_3OH 共同蒸發。產量；0.033 克的化合物 4 (64.5%)。

e)製備化合物 5



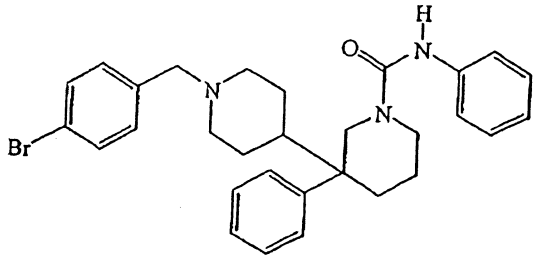
將苯甲醯氯(0.00012 莫耳)添加至中間物 7 (0.000109 莫耳)及 Et_3N (0.1 毫升)在 CH_2Cl_2 (4 毫升)的溶液中。將反應混合物在室溫攪拌 4 天。加入 MeOH (1 毫升)並將溶劑蒸發。將殘留物在快速管上經由快速管柱層析法(洗提液：CH_2Cl_2/ CH_3OH 90/10)純化。收集產物部份並在 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 中攪拌，過濾去除矽膠並將過濾液蒸發。產量；0.030 克的化合物 5 (53.2%)。

f)製備化合物 6



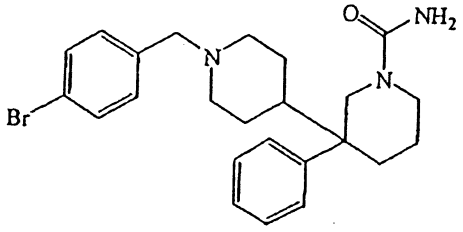
在密封試管內反應。將中間物 7 (0.000109 莫耳)及磺醯胺(0.00011 莫耳)在吡啶(2 毫升; p.a.)中的混合物在 120 ℃攪拌 18 小時。使混合物冷卻至室溫。將溶劑蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(方法 B)純化。收集產物部份並將過濾液蒸發。加入甲醇並在旋轉蒸發器上共同蒸發(2x)。產量； 0.0084 克的化合物 6 (15.6%)。

g)製備化合物 8



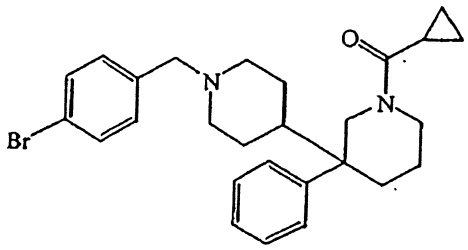
將異氰基苯(0.00012 莫耳)添加至中間物 7 (0.000109 莫耳)在 CH_2Cl_2 (3 毫升; p.a.)在室溫攪拌的溶液中。將反應混合物在室溫攪拌 20 小時。將溶劑蒸發。將殘留物經由快速管(洗提液：CH_2Cl_2/ CH_3OH 90/10)純化。將所要的產物部份分離並在 CH_2Cl_2/CH_3OH 90/10 中攪拌，過濾去除矽膠並將過濾液蒸發。產量； 0.037 克的化合物 8 (63.7%)。

h)製備化合物 29



將中間物 7 (0.000109 莫耳，0.045 克)及異氰基三甲基矽烷(0.00015 莫耳，0.02 毫升)在 1,4-二噁烷(3 毫升，在分子篩上乾燥)中的溶液在 90℃的密封試管內攪拌 20 小時。加入 NH_4Cl 飽和水溶液(1 毫升)。將溶劑蒸發。將殘留物在 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(2 毫升)中攪拌。用 CH_2Cl_2/CH_3OH (90/10)萃取產物。將分離的有機層蒸發。將殘留物經由高效能液相層析法(方法 A)純化。收集所要的部份並將過濾液蒸發。將殘留物溶解在 CH_2Cl_2 (5 毫升)及 $NaHCO_3$ 半飽和水溶液(0.5 毫升)中。將混合物攪拌 12 分鐘並將二相溶液經由 Isolute HM-N 濾紙乾燥。將過濾液用 CH_2Cl_2 (5 毫升)清洗四次。將過濾液蒸發。產量；0.007 克的化合物 29 (14.1%)。

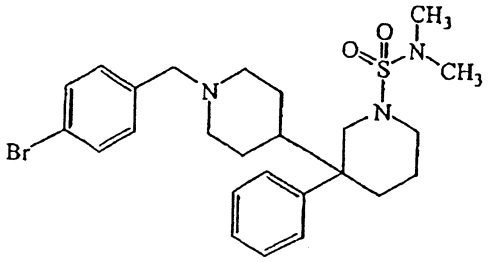
i)製備化合物 30



將環丙烷碳醯氯(0.014 毫升，0.0002 莫耳)添加至中間物 7 (0.05 克，0.0001 莫耳)在 CH_2Cl_2 (3 毫升; p.a.)及 Et_3N (0.025 毫升，0.0002 莫耳)的攪拌溶液中並將混合物在室溫攪拌 48 小時。將在 CH_3OH 中的 NH_3 (7N, 1 毫升)添加至反應混合物。將溶劑蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(方法 B)純化。收集所要的產物部份並將溶劑蒸發，並與 CH_3OH 共同蒸發 2 次。產量；0.045 克的

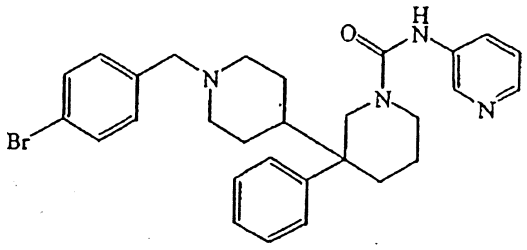
化合物 30 (77.2%)。

j)製備化合物 31



將二甲基氨磺醯氯(0.013 毫升，0.0001 莫耳)添加至中間物 7 (0.045 克，0.0001 莫耳)在 CH_2Cl_2 (5 毫升; p.a.)及 DIPEA (0.2 毫升，0.0012 莫耳)的攪拌溶液中。將混合物在室溫攪拌 18 小時。將反應混合物用 $NaHCO_3$ 半飽和水溶液清洗。將分離的有機層蒸發。將殘留物經由快速管(洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 93/7)純化。收集所要的產物部份後與部份的 CH_2Cl_2/ CH_3OH (90/10)攪拌。將混合物過濾並清洗濾紙殘留物。將合併的過濾液蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(方法 B)純化。收集所要的產物部份並將溶劑蒸發，並與 CH_3OH 共同蒸發 3 次。產量；0.015 克的化合物 31 (26.4%)。

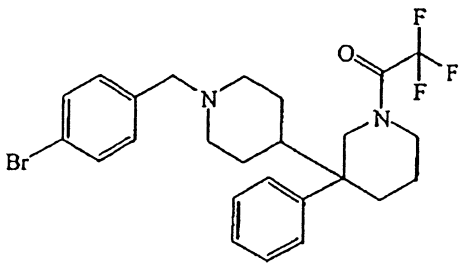
k)製備化合物 35



將異氰基吡啶(0.018 克，0.0002 莫耳)添加至中間物 7 (0.05 克，0.0001 莫耳)在 CH_2Cl_2 (3 毫升; p.a.)的攪拌溶

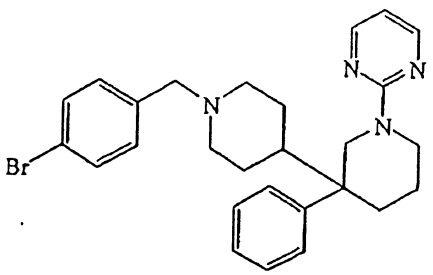
液中且隨後在室溫攪拌 20 小時。將在 CH_3OH 中的 NH_3 (7N，1 毫升)添加至反應混合物。將溶劑蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(方法 B)純化。收集所要的產物部份並將溶劑蒸發，並與 CH_3OH 共同蒸發 3 次。產量；0.048 克的化合物 35 (74.4%)。

l)製備化合物 36



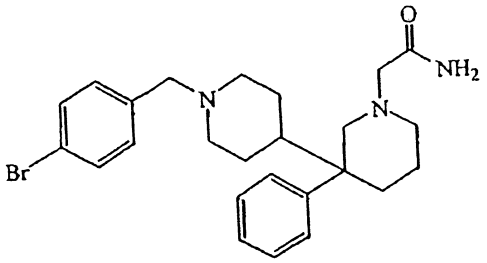
將三氟醋酸酐(1 毫升)添加至中間物 7 (0.064 克，0.000154 莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌 4 天。將溶劑蒸發並將殘留物在 CH_2Cl_2 中攪拌。將有機層用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液清洗，乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物經由 Flash Tube (洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 94/6)純化。將產物部份分離並在 CH_2Cl_2/CH_3OH 94/6 中攪拌。將矽膠過濾並清洗。將過濾液蒸發，產量；0.029 克的化合物 36 (36.8%)。

m)製備化合物 37



將中間物 7 (0.000109 莫耳，0.045 克)、2-氯嘧啶 (0.00011 莫耳，0.0126 克)、K_2CO_3 (0.00011 莫耳，0.0152 克)及 EtOH (4 毫升, p.a.)之混合物在 85℃ 之密封試管內攪拌 18 小時。將溶劑蒸發。將殘留物在 H_2O 中攪拌並用 CH_2Cl_2 萃取產物。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物經由高效能液相層析法(方法 B)純化。收集所要的部份並將溶劑蒸發，並與 MeOH 共同蒸發。產量；0.0223 克的化合物 37 (41.6%)。

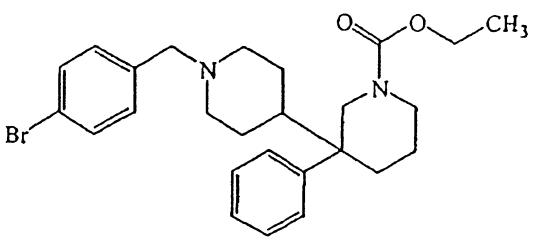
n)製備化合物 38



將 2-氯乙醯胺(0.014 克，0.0002 莫耳)添加至中間物 7 (0.05 克，0.0001 莫耳)在 CH_2Cl_2 (3 毫升)及 Et_3N (0.025 毫升，0.0002 莫耳)的攪拌溶液中並在室溫攪拌 18 小時。將溶劑蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(方法 B)純化。收集所要的產物部份並將溶劑蒸發，並與 CH_3OH 共同蒸發 2 次。產量；0.028 克的化合物 38 (49.2%)。

實例 B2

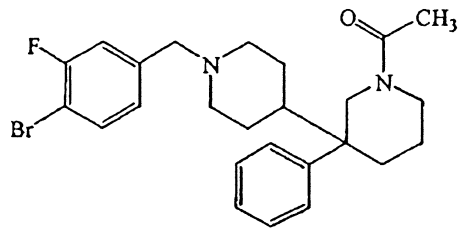
製備化合物 9



將中間物 4 (0.00079 莫耳)及 Et_3N (0.001 莫耳)在 CH_2Cl_2 (10 毫升, p.a.)及 CH_3OH (10 毫升，p.a.)中的溶液攪拌。加入 1-溴-4-(氯甲基)苯(0.0010 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。然後依序加入 CH_2Cl_2 (20 毫升)、H_2O (20 毫升)及 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(20 毫升)。持續攪拌 1 小時。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物在 RediSep 12 克匣上經由管柱層析法(洗提液：CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)從 100/0 至 96/4)純化。收集產物部份並將溶劑蒸發。產量；0.24 克的化合物 9 (62.5%)。

實例 B3

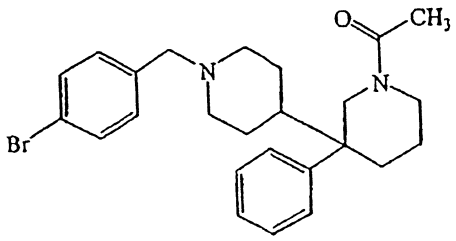
製備化合物 13



將中間物 6 (0.000175 莫耳)及 DIPEA (0.2 毫升)在 DMF (4 毫升；p.a.)中的混合物在室溫搖動。加入 1-溴-4-(溴甲基)-2-氟苯(0.000244 莫耳)並將所得的反應混合物在室溫搖動 18 小時。將溶劑蒸發。將殘留物經由逆相高效能液相層析法(管柱：Xterra Prep MS C18,長度：10 公分，I.D.: 19 毫米，粒子大小：5 微米：洗提液：(0.2% NH_4HCO_3 在 H_2O)/CH_3OH/ CH_3CN 梯度)純化。收集產物部份並將溶劑蒸發。加入 CH_3OH 並在旋轉蒸發器上共同蒸發(2x)。產量；化合物 13 (8.4%)。

實例 B4

製備化合物 23

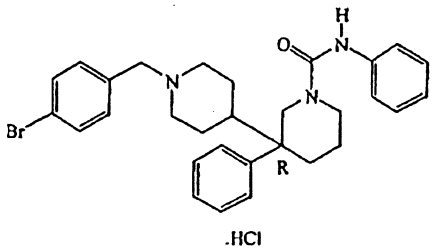


.HCl

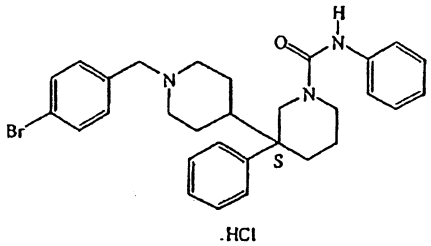
將中間物 6 (0.0014 莫耳)及 DIPEA (0.28 毫升)在 CH_2Cl_2 (10 毫升；p.a.)中的溶液攪拌。加入 1-溴-4-(氯甲基)苯(0.0015 莫耳)並將反應混合物在室溫攪拌 18 小時。加入 Et_3N (0.5 毫升)並將混合物在室溫攪拌 24 小時。將反應混合物用 H_2O 及 $NaHCO_3$ (飽和水溶液)清洗。將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物在矽膠上經由管柱層析法(洗提液：CH_2Cl_2/CH_3OH 從 99/2 至 98/2)純化。將產物部份合併，將溶劑蒸發並與 CH_3OH 共同蒸發。在 2-丙醇(10 毫升)中經由加入 HCl/2-丙醇(0.25 毫升；6N)將產物轉化成其 HCl-鹽。將溶劑蒸發並將殘留物在乙醚中研製。將產物過濾，清洗並乾燥(真空，50℃)。產量； 0.309 克的化合物 23 (44.9%)。

實例 B5

製備化合物 24　　及化合物 25



.HCl

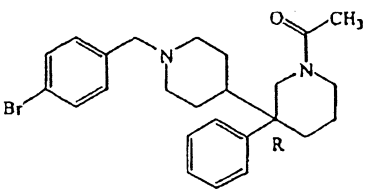


.HCl

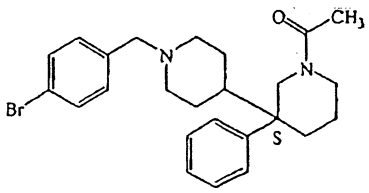
在 AD-H 管柱上經由超臨界流體層析法(等位洗提：35% CO_2/65%甲醇+0.1% 2-丙醇；流速：50 毫升/分鐘；管柱爐：40℃；噴嘴壓力：100 巴)將化合物 8 (0.0013 莫耳)分離成其對掌異構物。收集兩種產物部份並將其溶劑蒸發。將各殘留物溶解在乙醚並用 HCl (6N)/2-丙醇轉化成其鹽酸鹽(1:1)。將各鹽過濾，用乙醚清洗並乾燥(真空，55℃)。產量：0.19 克的化合物 24 及 0.22 克的化合物 25。

實例 B6

製備化合物 26　　及化合物 27



.HCl

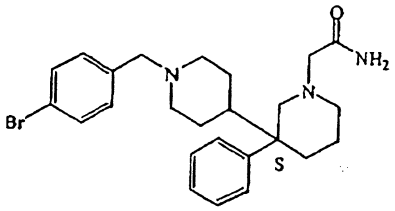


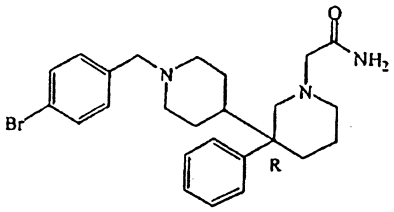
.HCl

在 AD-H 管柱上經由超臨界流體層析法(洗提梯度：CO_2/10-40%甲醇；10-40%甲醇之梯度是在 1.6%/分鐘之步驟下施加且最後條件保持 4.5 分鐘；流速：50 毫升/分鐘；管柱爐：40℃；噴嘴壓力：100 巴)將化合物 2 (0.0006 莫耳)分離成其對掌異構物。收集兩種產物部份並將其溶劑蒸發。將各殘留物溶解在 2-丙醇並用 HCl (6N)/2-丙醇轉化成其鹽酸鹽(1:1)。將各鹽過濾，用乙醚清洗並乾燥。產量：0.079 克的化合物 26 及 0.104 克的化合物 27。

實例 B7

製備化合物 39　　及化合物 40



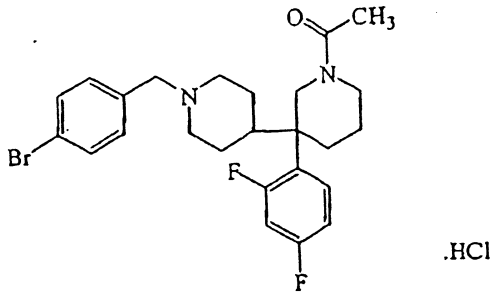


富馬酸鹽　　富馬酸鹽

在 AD-H 管柱(20x250 毫米)上經由超臨界流體層析法(等位洗提：60% CO_2/40%甲醇含 0.2% 2-丙醇；流速：50 毫升/分鐘；管柱爐：40℃；噴嘴壓力：100 巴)將化合物 38 (1.8 克)分離成其對掌異構物。“A”部份是在給定的製備級對掌異構性分離方法下從管柱洗提出來的第一種對掌異構物。將“A”部份的產物部份合併並將溶劑蒸發。將殘留物溶解在 EtOH (25 毫升)，加入富馬酸。持續攪拌 2 小時後將溶劑蒸發。將殘留物在 Et_2O 中攪拌。將沈澱物過濾，用 Et_2O 清洗 3x 並在 50℃(真空)乾燥。產量：化合物 39 (S, OR:+)。“B”部份是在給定的製備級對掌異構性分離方法下從管柱洗提出來的第二種對掌異構物。將“B”部份的產物部份合併並將溶劑蒸發。將殘留物溶解在 EtOH (25 毫升)，加入富馬酸。持續攪拌 1 小時後將溶劑蒸發。將殘留物在 Et_2O 中攪拌。將沈澱物過濾，用 Et_2O 清洗 3x 並在 50℃(真空)乾燥。產量：化合物 40 (R, OR:-)。

實例 B8

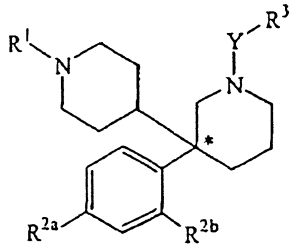
製備化合物 41

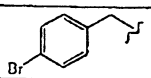


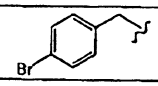
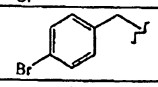
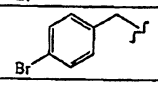
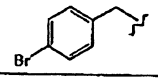
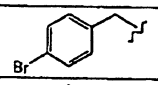
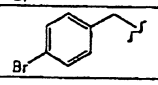
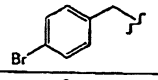
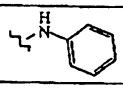
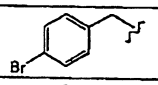
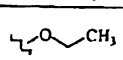
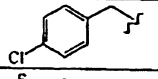
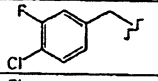
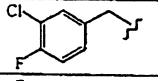
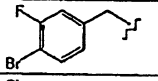
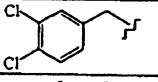
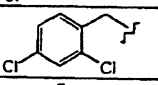
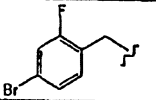
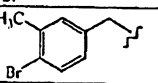
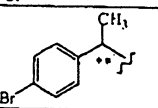
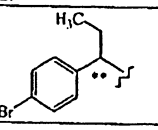
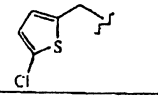
將醋酸(0.053 毫升)添加至中間物 17 (殘留物；0.00058 莫耳)、4-溴苯甲醛(0.14 克；0.00075 莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.369 克；0.00174 莫耳)在 CH_2Cl_2 (10 毫升；p.a.)的攪拌混合物中。將反應混合物在室溫持續攪拌 18 小時。然後加入 HCl 溶液(1N, 2.5 毫升)並持續激烈攪拌 1 小時。然後加入 K_2CO_3 半飽和水溶液(10 毫升)。將有機層分離並用 H_2O 清洗。然後將分離的有機層乾燥($MgSO_4$)，過濾並將溶劑蒸發。將殘留物經由 RediSep 匣(洗提液：CH_2Cl_2/(MeOH/NH_3 7N)從 100/0 至 99/1 至 98/2 至 97/3)純化。將所要的部份合併並將溶劑蒸發。在 2-丙醇中使用 HCl/2-丙醇(6N；0.5 毫升)將產物轉化成其 HCl-鹽。將溶劑蒸發並將殘留物在 Et_2O 中研製。將沈澱物過濾，用 Et_2O 清洗並乾燥(50℃；真空)。產量；0.21 的化合物 41 (68.8%；HCl-鹽)。

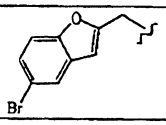
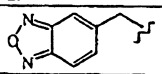
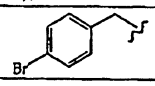
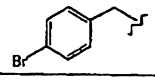
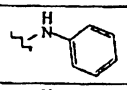
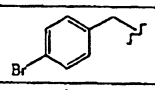
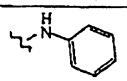
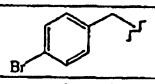
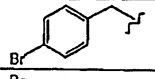
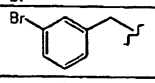
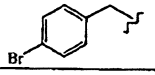
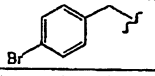
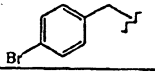
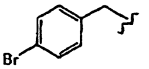
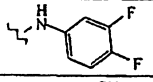
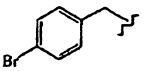
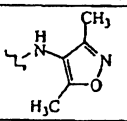
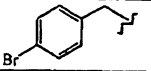
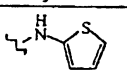
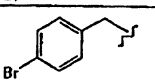
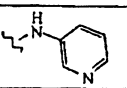
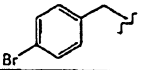
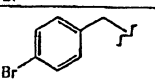
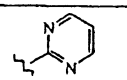
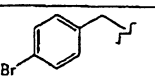
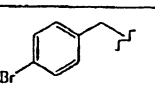
表 1 至 7 列出根據其中一個上述實例(實例編號)製備之式(I)化合物。

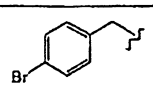
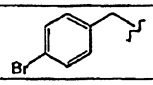
表 1



Comp. No.	Exp. No.	R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽/分析數據
1	B1.a		-H	C=O	H	H	*(RS)

Comp. No.	Exp. No.	R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽/分析數據
2	B1.b		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
3	B1.c		-CH_3	O=S=O	H	H	*(RS)
4	B1.d		-CH_2CH_3	C=O	H	H	*(RS)
5	B1.e			C=O	H	H	*(RS)
6	B1.f		-NH_2	O=S=O	H	H	*(RS)
7	B1.d			C=O	H	H	*(RS)
8	B1.g			C=O	H	H	*(RS)
9	B2			C=O	H	H	*(RS)
10	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
11	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
12	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
13	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
14	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
15	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
16	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
17	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
18	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS) **(RS)
19	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS) **(RS)
20	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)

Comp. No.	Exp. No.	R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽/分析數據
21	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
22	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
23	B4		-CH_3	C=O	H	H	HCl-salt *(RS)
24	B5			C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
25	B5			C=O	H	H	*(S); HCl 鹽
26	B6		-CH_3	C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
27	B6		-CH_3	C=O	H	H	*(S); HCl 鹽
28	B3		-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
29	B1.h		-NH_2	C=O	H	H	*(RS)
30	B1.i			C=O	H	H	*(RS)
31	B1.j		-$N(CH_3)_2$	O=S=O	H	H	*(RS)
32	B1.k			C=O	H	H	*(RS)
33	B1.k			C=O	H	H	*(RS)
34	B1.k			C=O	H	H	*(RS)
35	B1.k			C=O	H	H	*(RS)
36	B1.l		-CF_3	C=O	H	H	*(RS)
37	B1.m			db	H	H	*(RS)
38	B1.n		-NH_2		H	H	*(RS)
39	B7		-NH_2		H	H	*(S); OR: +, 富馬酸鹽

Comp. No.	Exp. No.	R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽/分析數據
40	B7		$-NH_2$		H	H	*(R); OR: -, 富馬酸鹽
41			$-CH_3$	C=O	F	F	.HCl

OR 係指光學旋轉；db 係指直接鍵

C.分析部份

LCMS 條件

通用方法 A

HPLC 梯度是經由包括有除氣的四極泵、自動注射器、管柱烤爐(設定在 40℃)及 DAD 偵測器之 Alliance HT 2790 (Waters)系統提供。

從管柱的流動分流至 MS 偵測器。MS 偵測器是裝配電子霧化游離源。質譜是經由使用 0.1 秒之駐留時間在 1 秒內從 100 掃描至 1000 而擷取。毛細管真電壓是 3 kV 且源溫度是維持在 140℃。使用氮氣作為霧化氣體。數據擷取是使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

通用方法 B

LC 梯度是經由包括二進泵、樣品管理器、管柱加熱器(設定在 55℃)及二極管-陣列偵測器(DAD)之 Acquity UPLC (Waters)系統提供。從管柱的流動分流至 MS 偵測器。MS 偵測器是裝配電子霧化游離源。質譜是經由使用 0.02 秒之駐留時間在 0.18 秒內從 100 掃描至 1000 而擷取。毛細管

真電壓是 3.5 kV 且源溫度是維持在 140℃。使用氮氣作為霧化氣體。數據擷取是使用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 數據系統進行。

方法 1

除了通用方法 A 之外：逆相 HPLC 是用 1.6 毫升/分鐘之流速在 Xterra MS C18 管柱 (3.5 微米，4.6x100 毫米)進行。使用三種移動相(移動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)進行從 100% A 至 50% B 及 50% C 在 6.5 分鐘，至 100% B 在 1 分鐘，100% B 經 1 分鐘並用 100% A 再平衡 1.5 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 10 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

方法 2

除了通用方法 A 之外：逆相 HPLC 是用 3 毫升/分鐘之流速在 Chromolith (4.6x25 毫米)進行。使用三種移動相(移動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5% 乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)進行從 100% A、至 50% B 及 50% C 在 0.9 分鐘，至 100% B 在 0.3 分鐘並保持 0.2 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 2 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

方法 3

除了通用方法 A 之外：逆相 HPLC 是用 1.6 毫升/分鐘之流速在 Xterra MS C18 管柱 (3.5 微米，4.6x100 毫米)進行。使用兩種移動相(移動相 A：70%甲醇+30% H_2O；移動

相 B：在 H_2O 中的 0.1%甲酸/甲醇 95/5)進行從 100% B 至 5% B+95% A 在 12 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 10 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

方法 4

除了通用方法 A 之外：逆相 HPLC 是用 1.6 毫升/分鐘之流速在 Xterra MS C18 管柱 (3.5 微米，4.6x100 毫米)進行。使用三種移動相(移動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)進行從 100% A 至 1% A, 49% B+及 50% C 在 6.5 分鐘，至 1% A 及 99% B 在 1 分鐘並保持這些條件經 1 分鐘並用 100% A 再平衡 1.5 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 10 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

方法 5

除了通用方法 B 之外：逆相 UPLC 是用 0.8 毫升/分鐘之流速在橋接的乙基矽氧烷/矽膠(BEH) C18 管柱 (1.7 微米，2.1x50 毫米)進行。使用兩種移動相(移動相 A：0.1% 甲酸在 H_2O/甲醇 95/5；移動相 B：甲醇)進行從 95% A 至 5% A, 95% B 在 1.3 分鐘，至 1% A 及 99% B 在 1 分鐘並保持這些條件經 1 分鐘並保持 0.2 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 0.5 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

方法 6

除了通用方法 A 之外：管柱加熱器是設定在 60℃。逆

相 HPLC 是用 1.6 毫升/分鐘之流速在 Xterra MS C18 管柱(3.5 微米，4.6x100 毫米)進行。使用三種移動相(移動相 A：95% 25 毫莫耳濃度醋酸銨+5%乙腈；移動相 B：乙腈；移動相 C：甲醇)進行從 100% A 至 50% B+及 50% C 在 6.5 分鐘，至 100% B 在 0.5 分鐘並保持這些條件經 1 分鐘並用 100% A 再平衡 1.5 分鐘之梯度條件操作。使用的注射體積是 10 微升。正游離模式之錐電壓是 10 V 且負游離模式之錐電壓是 20 V。

表 2：分析數據(滯留時間以分鐘表示；MH+係指化合物之質子化的質量)。

(當化合物是異構物之混合物其在 LCMS 方法中得到不同的峰，在 LCMS 表中只列出主要成份之滯留時間)。

化合物編號	[MH+]	滯留時間	方法
1	441	6.58	1
2	455	5.77	1
3	491	6.71	1
4	469	6.94	1
5	517	7.15	1
6	492	6.43	1
7	484	6.98	1
8	532	7.02	1
9	485	6.84	1
10	411	6.41	1
11	429	6.76	1

12	429	6.69	1
13	473	6.85	1
14	445	7.05	1
15	445	7.28	1
16	473	6.89	1
17	469	6.83	1
18	469	6.65	1
19	483	6.88	1
20	417	6.49	1
21	495	6.95	1
22	419	6.43	1
23	455 (自由態鹼)	1.11	2
24	532 (自由態鹼)	7.47	3
25	532 (自由態鹼)	7.47	3
26	455 (自由態鹼)	6.29	3
27	455 (自由態鹼)	6.26	3
28	455	6.69	4
29	456	6.2	4
30	481	6.89	4
31	568	1.15	5
32	533	0.88	5
33	551	6.57	4
34	538	6.82	4
35	520	1.05	5

36	509	7.17	4
37	491	7.00	6
38	470	6.59	4
39	470 (自由態鹼)	6.60	4
40	470 (自由態鹼)	6.58	4
41	491 (自由態鹼)	7.72	3

光學旋轉

光學旋轉是使用偏光計測量。$[\alpha]_D^{20}$係指在20℃之溫度使用鈉的D-線之波長(589毫微米)的光測量之光學旋轉。除了實際值之外，列出測量光學旋轉用的溶液之濃度及溶劑。

表3：光學旋轉

化合物編號	$[\alpha]_D^{20}$	濃度	溶劑
24	-78.35°	C=3.51 毫克/5 毫升	CH_3OH
25	+86.85°	C=4.145 毫克/5 毫升	CH_3OH
26	-60.44°	C=4.55 毫克/5 毫升	CH_3OH
27	+60	C=5.75 毫克/5 毫升	CH_3OH

D.藥理實例

在[^{35}S]GTPγS 交換測試法中測試 CXCR3 受體抑制作用

鳥甙5'-[^{35}S]三磷酸鹽之交換是在人類CXCR3-轉染的CHO細胞的膜上測量。[^{35}S]GTPγS 交換測試法是使用鹼性閃爍盤(Perkin Elmer)在含10微克膜蛋白質/槽的96-槽平板中進行。將化合物溶解在DMSO並用培養緩衝液稀釋額到含9% DMSO的所需濃度。培養緩衝液是由20毫莫耳濃度

HEPES、100 毫莫耳濃度 NaCl、3 微莫耳濃度 GDP 及 1 毫莫耳濃度 $MgCl_2$, pH 7.4 組成。膜培養緩衝液是補充 14.3 微克/毫升皂角甙的培養緩衝液。化合物、膜、hI-TAC (干擾素誘發的 T-細胞α化學吸引劑)及[^{35}S]GTPγS 是在 200 微升之總體積下加入。首先，將 20 微升適當的化合物稀釋液及從 CXCR3-CHO 細胞的 140 微升膜溶解在膜培養緩衝液中並在 30℃預先培養 30 分鐘。然後，將 20 微升在 30 毫微莫耳濃度下溶解在培養緩衝液中的 hI-TAC 添加至膜並將含 1% DMSO 的混合物在 30℃再培養 30 分鐘。最後，加入 20 微升在 2.5 毫微莫耳濃度下溶解在培養緩衝液中的[^{35}S]GTPγS (~1119 Ci/毫莫耳，Amersham)。經 1 分鐘搖動並在 30℃培養 30 分鐘後，將閃爍盤在 2500 rpm 及室溫下離心 5 分鐘。經由液體閃爍計數測定閃爍盤鍵結的放射活性。將膜在相同體積用不含 I-TAC 的 1% DMSO 培養的 8 槽內測量基底 GTPγS-結合。在用 1% DMSO 及 3 毫微莫耳濃度 I-TAC 培養的 8 個含膜槽內測量最大 GTPγS-結合。以測試化合物之莫耳濃度計算 IC_{50} 值，其抑制 50%的特定 I-TAC 誘發的 GTPγS-結合。使用非線性回歸在 Graphpad Prism 中計算 IC_{50} 值。

表 4 列出式(I)化合物在上述測試中得到的 pIC_{50} 值。pIC_{50} 定義-log IC_{50} 其中 IC_{50} 是測試化合物抑制 50%的特定 I-TAC 誘發的 GTPγS-結合之莫耳濃度。

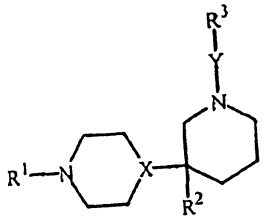
表 4

化合物編號	pIC_{50}
1	7.0
2	6.9
3	6.0
4	6.7
5	6.4
6	6.7
7	6.1
8	7.2
9	6.5
10	6.6
11	6.8
12	6.8
13	7.3
14	6.5
15	6.7
16	6.9
17	6.9
18	6.7
19	6.4
20	6.1
21	6.5
22	6.8

化合物編號	pIC_{50}
23	6.7
24	7.5
25	5.2
26	7.0
27	5.6
28	5.5
29	6.7
30	6.7
31	6.1
32	7.3
33	7.3
34	7.2
35	7.5
36	6.1
37	5.5
38	7.1
39	7.2
40	6.1
41	7.2

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物

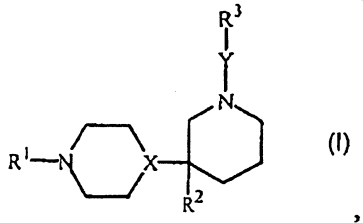


(I)

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物，其中 X 代表 N 或 CH；Y 代表一個直接鍵、CH_2-C(=O)其中 CH_2 是連接至六氫吡啶環之 N、C(=O)或 $S(=O)_p$；p 代表 1 或 2 之整數；R^1 代表 $CH(R^4)$-芳基或 $CH(R^4)$-雜芳基；R^2 代表芳基 [2] 或雜芳基；R^3 代表氫、C_{1-6} 烷基、多鹵基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、芳基 [1]、芳基 [1]-NH-、雜芳基、雜芳基-NH-、C_{3-7} 環烷基、胺基或單或二(C_{1-4} 烷基)胺基。本發明也關於式(I)化合物製造藥劑用於預防或治療經由 CXCR3 受體之活化作用而仲介的疾病之用途；式(I)化合物之製法及含彼之醫藥組成物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to a compound of formula (I)

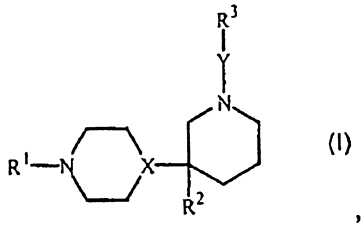


(I)

a *N*-oxide thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a stereochemically isomeric form thereof or a solvate thereof, wherein X represents N or CH; Y represents a direct bond, CH_2-C(=O) wherein the CH_2 is attached to the N of the piperidine ring, C(=O) or $S(=O)_p$; p represents an integer of value 1 or 2; R^1 represents $CH(R^4)$-aryl or $CH(R^4)$-heteroaryl; R^2 represents $aryl^2$ or heteroaryl; R^3 represents hydrogen, C_{1-6}alkyl, polyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyloxy, $aryl^1$, $aryl^1$-NH-, heteroaryl, heteroaryl-NH-, C_{3-7}cycloalkyl, amino or mono or di(C_{1-4}alkyl)amino. The present invention also relates to the use of a compound of formula (I) for the manufacture of a medicament for preventing or treating a disease mediated through activation of the CXCR3 receptor; to processes for preparing the compounds of formula (I) and pharmaceutical compositions comprising them.

十、申請專利範圍：

1.一種下式之化合物



(I)

，

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物，其中

X 代表 N 或 CH；

Y 代表一個直接鍵、CH_2-C(=O)其中 CH_2 是連接至六氫吡啶環之 N、C(=O)或 $S(=O)_p$；

p 代表 1 或 2 之整數；

R^1 代表 $CH(R^4)$-芳基或 $CH(R^4)$-雜芳基；

R^2 代表芳基 ^{2} 或雜芳基；

R^3 代表氫、C_{1-6} 烷基、多鹵基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、芳基 ^{1}、芳基 ^{1}-NH-、雜芳基、雜芳基-NH-、C_{3-7} 環烷基、胺基或單或二(C_{1-4} 烷基)胺基；

R^4 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

R^5 及 R^6 各獨立地代表氫、或視需要經羥基取代之 C_{1-6} 烷基；或

R^5 及 R^6 與和其連接的氮一起形成選自六氫吡啶基、六氫吡咔基、嗎福啉基或硫嗎福啉基之單環雜環，各該環視需要經 C_{1-4} 烷基取代；

R^7 代表氫或 C_{1-4} 烷基；

芳基代表未經取代之萘基；或苯基或萘基，各該苯基或萘基經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、$HO-SO_2-$、C_{1-4}烷基$-SO_2-$、$R^6R^5N-C(=O)-$、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^1$C(=O)-$；

芳基^{1}代表苯基或經1、2或3個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、胺基羰基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基羰基、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基；

芳基^{2}代表苯基或萘基，各該環視需要經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、$HO-SO_2-$、C_{1-4}烷基$-SO_2-$、$R^6R^5N-C(=O)-$、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基或芳基^1$C(=O)-$；

雜芳基代表選自吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、呋喃

基、噻嗯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡吡基、六氫吡啶基、六氫吡吡基、嗎福啉基、硫嗎福啉基之單環雜環；或選自吲哚基、吲哚吡基、異吲哚基、吲哚啉基、苯並呋喃基、苯並噻嗯基、吲唑基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、嘌呤基、喹啉吡基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、酞吡基、喹唑啉基、喹噁啉基、萘啶基、喋啶基、苯並噁二唑基、苯並噁唑基、苯並噻唑基之二環雜環，各該單環或二環雜環視需要經至少一個取代基取代，尤其是一、二或三個取代基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)-、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基或C_{1-4}烷基羰基胺基。

2.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y代表C(=O)或$S(=O)_p$且R^3代表氫、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、芳基^1、芳基^1-NH-、胺基或單或二(C_{1-4}烷基)胺基。

3.根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中Y代表C(=O)。

4.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y代表CH_2-C(=O)。

5.根據上述申請專利範圍中任一項之化合物，其中X代表CH。

6.根據上述申請專利範圍中任一項之化合物，其中R^1代表$CH(R^4)$-芳基。

7.根據申請專利範圍第6項之化合物，其中芳基代表經一或兩個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自鹵基、羥基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧羰基、C_{1-6}烷基羰基氧基、C_{1-6}烷硫基、多鹵基C_{1-6}烷基、多鹵基C_{1-6}烷氧基、氰基、硝基、羧基、HO-SO_2-、C_{1-4}烷基-SO_2-、R^6R^5N-C(=O)、胺基、單-或二(C_{1-4}烷基)胺基、C_{1-4}烷基羰基胺基、芳基^1、芳基^1C_{1-4}烷氧基、芳基^{1}氧基、或芳基^{1}C(=O)-。

8.根據申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中R^1代表$CH(R^4)$-雜芳基。

9.根據上述申請專利範圍中任一項之化合物，其中R^2代表芳基^2。

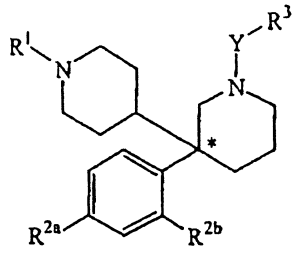
10.根據申請專利範圍第9項之化合物，其中芳基^{2}代表視需要經一或兩個鹵基取代之苯基。

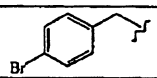
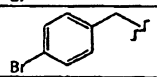
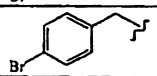
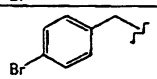
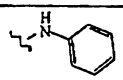
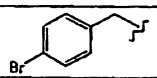
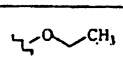
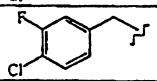
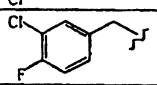
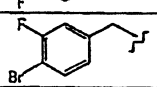
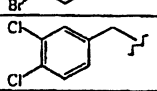
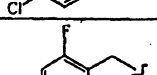
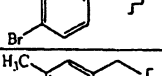
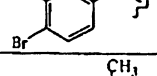
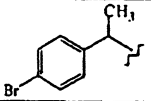
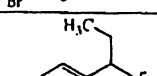
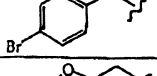
11.根據上述申請專利範圍中任一項之化合物，其中R^3代表C_{1-6}烷基、芳基^1、芳基^1-NH-、或雜芳基-NH-。

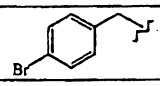
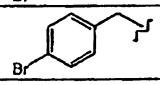
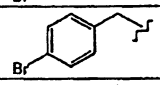
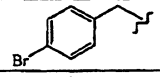
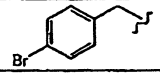
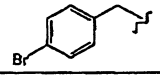
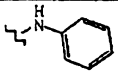
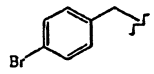
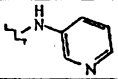
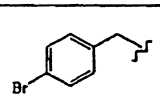
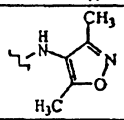
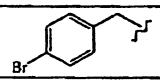
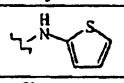
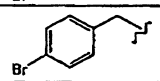
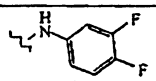
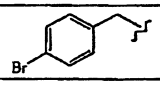
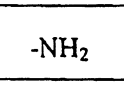
12.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中芳基代表經一或兩個取代基取代之苯基，各取代基獨立地選自鹵基或C_{1-6}烷基；芳基^{1}代表視需要經鹵基取代之苯基；R^2代表芳基^{2}其中芳基^{2}代表視需要經一或兩個鹵素原子取代之苯基；雜芳基代表噻嗯基、異噁唑基、吡啶基、嘧

啶畸、苯並呋喃基或苯並噁二唑基，各該環系統視需要經魯取代；X 是 CH；p 是 2。

13.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是選自：

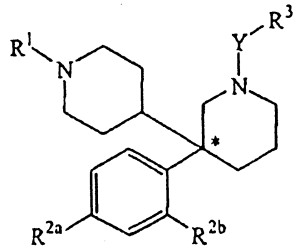


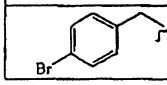
R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	-H	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-NH_2$	O=S=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)

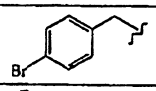
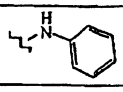
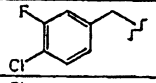
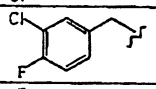
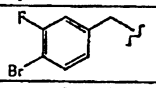
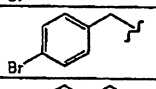
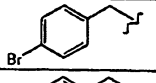
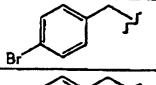
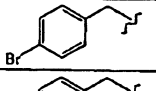
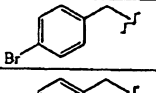
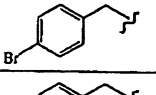
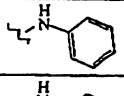
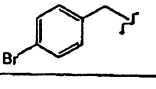
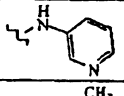
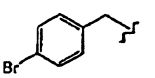
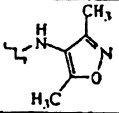
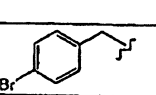
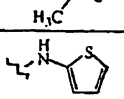
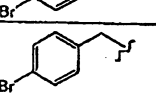
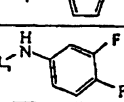
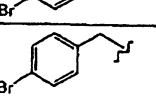
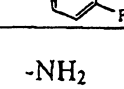
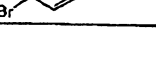
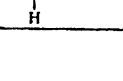
R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	$-NH_2$	$-CH_2-C(=O)-$	H	H	*(RS)
	$-CH_3$	C(=O)	H	H	*(R); .HCl
	$-CH_3$	C(=O)	F	F	*(RS); HCl 鹽
	$-CH_2CH_3$	C=O	H	H	*(RS)
	$-NH_2$	C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
			H	H	*(S); 富馬酸鹽

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

14.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是選自：



R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
	$-CH_3$	C=O	H	H	*(RS)

R^1	R^3	Y	R^{2a}	R^{2b}	立體標記/鹽
		C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2	-CH_2-C(=O)-	H	H	*(RS)
	-CH_3	C(=O)	H	H	*(R); .HCl
	-CH_3	C(=O)	F	F	*(RS); HCl 鹽
	-CH_2CH_3	C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2	C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(R); HCl 鹽
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
		C=O	H	H	*(RS)
	-NH_2		H	H	*(S); 富馬酸鹽

其 N-氧化物、其藥學上可接受的鹽、其立體化學異構物形式或其溶劑化物。

15.根據上述申請專利範圍中任一項之化合物作為藥劑使用。

16.一種醫藥組成物，其含藥學上可接受的載劑，及作為活性成份之醫療有效量根據申請專利範圍第 1 至 14 項中

任一項之化合物。

17.一種製備申請專利範圍第 16 項的組成物之方法，其特徵是將藥學上可接受的載劑與醫療有效量根據申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物密切混合。

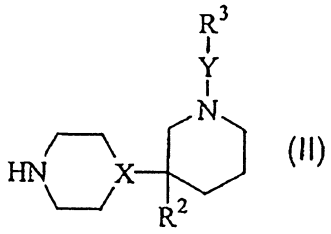
18.一種化合物用於生產藥劑供預防或治療經由 CXCR3 受體的活化作用仲介的疾病之用途，其中該化合物是申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物。

19.根據申請專利範圍第 18 項的化合物用於生產藥劑供預防或治療經由 CXCR3 受體的活化作用仲介的疾病之用途。

20.根據申請專利範圍第 18 或 19 項的化合物之用途，其中該經由 CXCR3 受體的活化作用仲介的疾病是類風濕性關節炎、發炎性腸疾、同種異體移植排斥、多發性硬化症、COPD、腎小球性腎炎、過敏性接觸皮膚炎、狼瘡、牛皮癬、動脈粥樣硬化症、Sjogren 氏症候群、自發免疫甲狀腺障礙。

21.根據申請專利範圍第 20 項之用途，其中該經由 CXCR3 受體的活化作用仲介的疾病是類風濕性關節炎、Crohn 氏症、結腸炎、同種異體移植排斥。

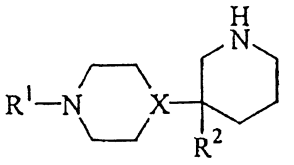
22.一種下式之化合物



(II)

其中 R^2、R^3、X 及 Y 是根據申請專利範圍第 1 項之定義。

23.一種下式之化合物

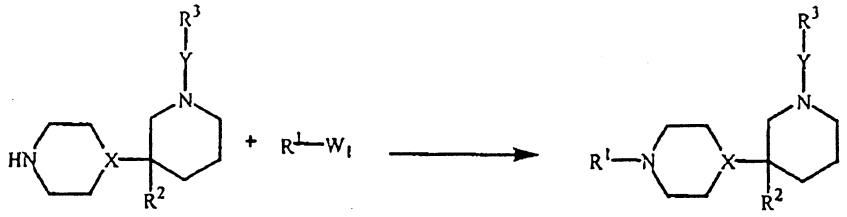


(IV)

其中 R^1、R^2、X 及 Y 是根據申請專利範圍第 1 項之定義。

24.一種製備申請專利範圍第 1 項定義的化合物之方法，其特徵是

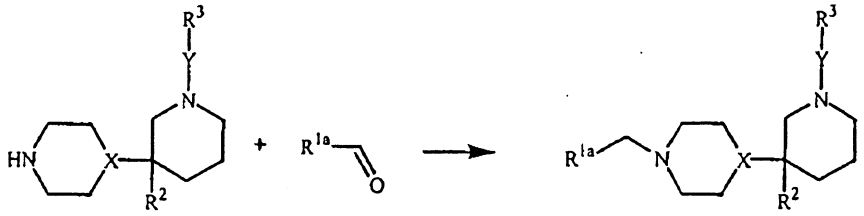
a)使式(II)中間物與式(III)中間物其中 W_1 代表合適的釋離基，在合適的溶劑及合適的鹼存在下反應，



(II) (III) (I)

其中 R^1、R^2、R^3、X 及 Y 是根據申請專利範圍第 1 項之定義；

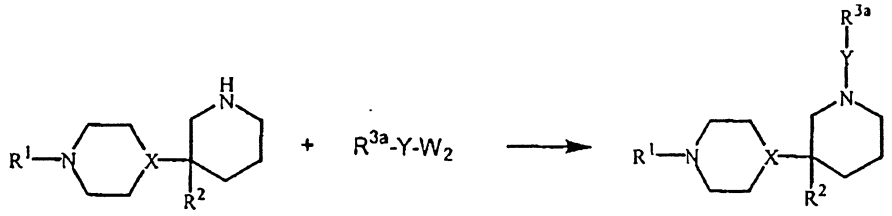
b)使式(II)中間物與式(III')中間物其中 R^{1a} 代表芳基或雜芳基，在合適的還原劑、合適的酸及合適的溶劑存在下反應，



(II) (III') (I-a)

其中 R^2、R^3、X 及 Y 是根據申請專利範圍第 1 項之定義；

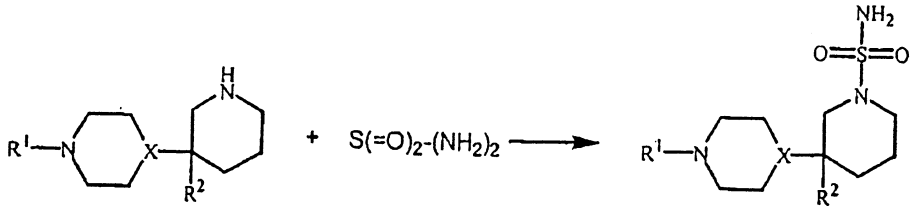
c)使式(IV)中間物與式(V)中間物其中 W_2 代表合適的釋離基，視需要在合適的鹼存在下且視需要在合適的溶劑存在下反應，



(IV) (V) (I-b)

其中 R^1、R^2、X 及 Y 是根據申請專利範圍第 1 項之定義且 $Y\text{-}R^{3a}$ 相當於根據申請專利範圍第 1 項中 $Y\text{-}R^{3a}$ 之定義但不是 $\text{-}SO_2\text{-}NH_2$、-C(=O)-NH-芳基[1]、-C(=O)-NH-雜芳基；

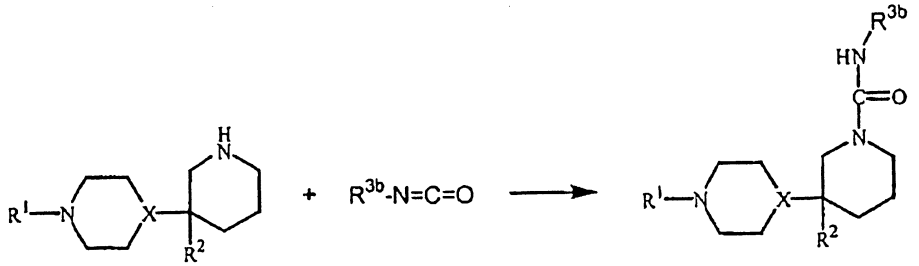
d)使式(IV)中間物與 $S(=O)_2\text{-}(NH_2)_2$ 在合適的溶劑存在下反應，



(IV) (I-c)

其中 R^1、R^2 及 X 是根據申請專利範圍第 1 項之定義；

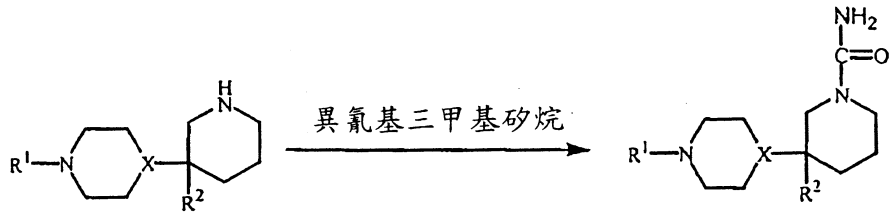
e)使式(IV)中間物與式(VI)中間物在合適的溶劑存在下反應，



(IV) (VI) (I-d)

其中 R^1、R^2 及 X 是根據申請專利範圍第 1 項之定義，且 R^{3b} 代表芳基 [1] 或雜芳基；

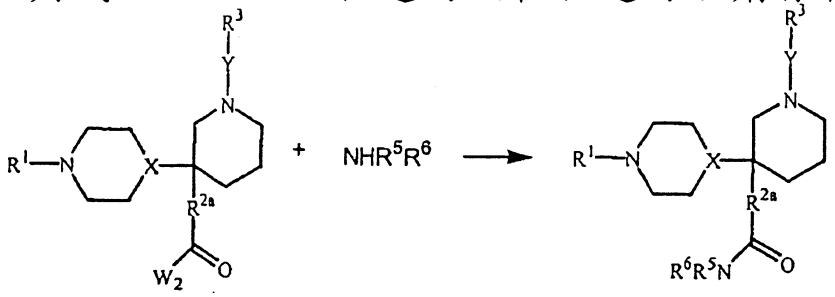
f)使式(IV)中間物與異氰基三甲基矽烷在合適的溶劑存在下反應，



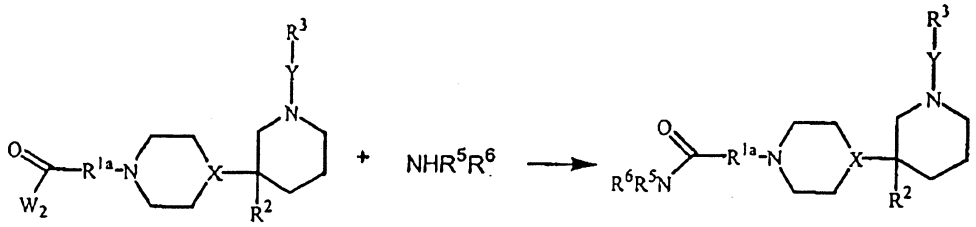
(IV)　　(I-e)

其中 R^1、R^2 及 X 是根據申請專利範圍第 1 項之定義；

g)使式(XXXIII-a)或(XXXIII-b)中間物其中 W_2 代表合適的釋離基，與式 R^5R^6NH 之合適的鹼在合適的溶劑存在下反應，



(XXXIII-a)　　(I-f-1)



(XXXIII-b)　　(I-f-2)

其中 X、Y、R^3、R^5 及 R^6 是根據申請專利範圍第 1 項之定義且其中 $-R^{2a}-C(=O)-NR^5R^6$ 代表 R^2 取代基其中環部份是經 $R^5R^6N-C(=O)-$ 取代且其中 $-R^{1a}-C(=O)-NR^5R^6$ 代表 R^1 取代基其中環部份是經 $R^5R^6N-C(=O)-$ 取代；

或，如果需要時，根據此項技藝中已知的轉化將式(I)化合物彼此轉化，且還如果需要時，經由用酸處理將式(I)化合物轉化成醫療活性無毒的酸加成鹽，或經由用鹼處理將式(I)化合物轉化成醫療活性無毒的鹼加成鹽，或相反地，經由用鹼處理將酸加成鹽轉化成自由態鹼，或經由用酸處理將酸加成鹽轉化成自由態酸；且如果需要時，製備其立體化學異構物形式、四級胺或 N-氧化物形式。

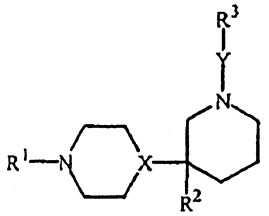
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)