

發明專利說明書 200412963

(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：92130081

※ 申請日期：92-10-29

※IPC 分類：A61K 31/495

壹、發明名稱：(中文/英文)

使用磺酸衍生物的方法

METHODS OF USING SULFONIC ACID DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司/ PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文) 伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文) 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國 籍：(中文/英文) 美 國/U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 布朗 馬修 F./ BROWN, MATTHEW FRANK

2. 加威科 安德森 S./ GAWECO, ANDERSON SEE

3. 格拉度 羅納德 P./ GLADUE, RONALD PAUL

4. 海瓦德 馬修 M./ HAYWARD, MATTHEW MERRILL

住居所地址：(中文/英文)

1. - 4. 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路・輝瑞全球研究及發展中心

Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國 籍：(中文/英文)

1. 、3. 、4. 美國/U.S.A. 2. 菲律賓/Philippines

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☒ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002,10,30；60/422,573

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

優先權請求

本申請案請求美國專利申請序號60/422,573號案(2002年10月30日申請，在此全部被併入以供參考之用)之優先
5 權。

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關使用CCR1拮抗劑作為免疫調節劑之方法，特別係使用磺酸衍生物之方法。

【先前技術】

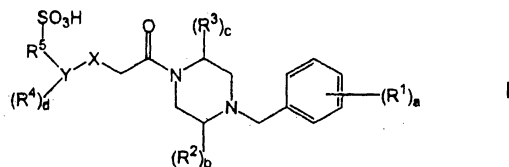
10 發明背景

磺酸衍生物之化合物及其製造方法係揭示於共同讓渡之美國專利申請序號10/175645號案(2002年6月19日申請)及PCT申請第PCT/IB02/1403號案(2002年4月18日申請)，二者在此被全部併入以供所有目的參考之用。

15 【發明內容】

發明概要

本發明係有關於治療或預防選自纖維化、阿滋罕默(Alzheimer)症，與萊普亭(leptin)製造有關之病徵，與癌症、癌症轉移有關之後遺症，與發炎位置之細胞質變動產生有
20 關之疾病或病徵，及由傳染劑誘發之發炎造成之組織受損所組成族群之病症或病徵之方法；其中，此方法包含使需要此治療或預防之哺乳動物投用藥學有效量之化學式(I)之化合物



或其藥學可接受之鹽及前藥物；其中，

a = 0, 1, 2, 3, 4, 或 5;

b = 0, 1, 或 2;

5 c = 0, 1, 或 2;

d = 0, 1, 2, 3, 或 4;

X係-O-, -S-, -CH₂-, -NR⁶-;

Y係(C₆-C₁₀)芳基, 或(C₂-C₉)雜芳基;

10 每一R¹個別係H-, HO-, 鹵基-, 選擇性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-, 其中烷基選擇性以1-3個氟原子取代, HO-(C₁-C₈)烷基-, NC-, H₂N-, H₂N-(C₁-C₈)烷基-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C=O)-, 或H₂N-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-;

15 每一R²及R³個別係H-, 氧基, 選擇性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基, (C₁-C₈)烷基-, (C₆-C₁₀)芳基-, (C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₈)烷基-, HO-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-NH-(C₁-C₈)烷基-, [(C₁-C₈)烷基]₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₂-C₉)雜環基-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷

20

基-SO₂-NH-(C₁-C₈)烷基-, (C₂-C₉)雜芳基-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C=O)-, 或 H₂N-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-;

每一R⁴個別係H-, HO-, 鹵基-, NC-, HO-(C=O)-, H₂N-, (C₁-C₈)烷基-NH-, [(C₁-C₈)烷基]₂N-, 選擇性以1-3個氟原子
 5 取代之(C₁-C₈)烷基, (C₁-C₈)烷基-O-, 其中烷基係選擇性以1-3個氟原子取代, HO-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-(C₁-C₈)
 烷基-, H₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-NH-(C₁-C₈)烷基-, [(C₁-C₈)烷基]₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-, (C₁-C₈)
 10 烷基-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-, (C₆-C₁₀)芳基-, (C₂-C₉)雜芳基-, (C₆-C₁₀)芳氧基-, H₂N-(C=O)-, H₂N-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)
 烷基-NH-(C=O)-, (C₁-C₈)烷基-NH-(C=O)-(C₁-C₈)
 烷基-, [(C₁-C₈)烷基]₂N-(C=O)-, [(C₁-C₈)烷基]₂-N-(C=O)-(C₁-
 C₈)烷基-, (C₃-C₈)環烷基-, (C₁-C₈)烷基-SO₂-, NC-(C₁-C₈)
 15 烷基-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-NH-, H₂N-(C=O)-NH-, 或 H₂N-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-; 且

R⁵係(C₁-C₈)烷基-。

於一實施例, 本發明包含使用化學式I之化合物, 其中, 每一R¹個別係H-, HO-, 鹵基, NC-, 選擇性以1-3個氟
 原子取代之(C₁-C₈)烷基, 或(C₁-C₈)烷基-O-, 其中烷基選
 20 擇性以1-3個氟原子取代。

於另一實施例, 本發明包含使用化學式I之化合物, 其中, R²及R³每一者個別係H-, (C₁-C₈)烷基-, (C₃-C₈)環
 烷基-, (C₃-C₈)環烷基-(C₁-C₈)烷基-, (C₆-C₁₀)芳基-, (C₆-C₁₀)芳
 基-(C₁-C₈)烷基-, HO-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₂-

C₉)雜環基-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-(C=O)-NH-(C₁-C₈)
 烷基-, H₂N-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-SO₂-NH-
 (C₁-C₈)烷基-, (C₂-C₉)雜芳基-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C=O)-, 或
 H₂N-(C=O)- (C₁-C₈)烷基-; 更佳係H-, (C₁-C₈)烷基-, (C₃-C₈)

5 環烷基-。

再者, 於另一實施例, 本發明包含使用化學式I之化合物, 其中, 每一R⁴個別係H-, HO-, NC-, (C₁-C₈)烷基-,
 (C₁-C₈)烷基-O-, (C₁-C₈)烷基-(C=O)-, 或鹵基, 其中, 烷基
 可選擇性以1-3個氟原子取代。

10 於進一步實施例, 本發明包含使用化學式I之化合物, 其中, X係-O-, 且Y係(C₆-C₁₀)芳基或(C₂-C₉)雜芳基。

於另一實施例, 本發明包含使用化學式I之化合物, 其中, R⁵係C₁至C₃烷基。

化學式I之例示化合物包含:

15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙

20 氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

(4-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

- (3-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;

- (4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (3-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 5 (2-氯-6-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 15 2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 5 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (2-溴-6-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[2E-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 15 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;

- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 5 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 10 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 15 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;

- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-{3,4-二氟-苯甲基}-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 20 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;

- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;
- 15 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 20 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 1-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸 ;

- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 5 (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 1-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基胺基}-苯基)-乙烷磺酸; 及

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸。

更佳地，化學式I之化合物係：

- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸；
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸；
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸；
- 10 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸；
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸；或
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸。
- 15

於進一步較佳實施例，此方法包含投用藥學有效量之包含化學式I之化合物及藥學可接受載劑之組成物。

- 另一較佳實施例包含如上所述之方法，其中，病症或病徵係選自肺臟纖維化、與末期腎臟疾病有關之纖維化、輻射造成之纖維化、管狀細胞間纖維化、上皮下纖維化、硬皮病、肝臟纖維化、初發及後續之膽汁性肝硬化、肥胖症、惡病質、厭食症、II型糖尿病、高血脂及性腺機能亢進、與多發性骨髓瘤有關之後遺症、乳癌、關節組織受損、細胞增生過度、血管翳形成及骨骼消溶、肝衰竭、川崎症候
- 20

群、心肌梗塞、急性肝衰竭、敗血性休克、充血性心臟衰竭、肺氣腫或與其有關之呼吸困難、病毒誘發之腦脊髓炎或脫髓鞘作用、胃腸發炎、細菌性腦膜炎、細胞巨化病症、腺病毒、皰疹病毒、黴菌性腦膜炎、淋巴疾病及虐疾。

- 5 需瞭解前述一般描述及下列詳細描述係例示且僅作闡釋之用，而不應如申請專利範圍般限制。

【實施方式】

本發明之詳細說明

- 10 本發明可參考下列本發明例示實施例之詳細描述及其內包含之實施例而更輕易瞭解。

於揭露及描述本發明之化合物、組成物及方法前，需瞭解本發明不限於特殊製造合成方法，其當然可改變。亦需瞭解此間所用之用辭僅係用於描述特殊實施例，且不欲作為限制之用。

- 15 於下列之說明書及申請專利範圍中，將述及數個用辭，其被定義具有下列意義：

- 除非其它指示，此間所述之烷其可為線性或支化，且亦可為環狀(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基)或雙環狀(例如，降冰片烷基、雙環[3.2.1.]辛烷)或
20 某些環狀基。其亦可含有0至2個不飽和度，且選擇性地可以1至3個取代基(其個別選自鹵基、HO-、NC-、H₂N-、HO-(C=O)-所組成之族群，但不限於此)取代。

除非其它指示，鹵素包含氟、氯、溴及碘。

於此間使用時，(C₂-C₉)雜環-係指吡咯烷基、四氫呋

喃基、二氫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、噻吡喃基、氮雜環丙烷基、環氧乙烷基、伸甲基二氧基、對氧萘基、巴比士基(barbituryl)、異噁唑烷基、1,3-噁唑烷-3-基、異噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、
 5 哌啶基、噻嗎啉基、1,2-四氫噻嗪-2-基、1,3-四氫噻嗪-3-基、四氫噻二嗪基、嗎啉基、1,3-四氫二嗪-2-基、1,3-四氫二嗪-1-基、四氫丫庚因基、哌嗪基及氧苯滿基，但不限於此。該(C₂-C₉)雜環係經由碳或氮原子附接。

當於此被使用時，(C₂-C₉)雜環係指呋喃基、噻噁基、
 10 噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡唑[3.4-b]吡啶基、
 15 噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基、苯并[b]噻苯基、5,6,7,8-四氫-喹啉-3-基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、硫茛基、異硫茛基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、吲哚嗪基、吲唑基、異噻啉基、喹啉基、酞嗪基、喹噁
 20 噁烷基、喹唑烷基及苯并噁嗪基，但不限於此，且選擇性以1至3個取代基取代，其係個別選自H-、HO-、鹵基-、選擇性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基-、其中烷基選擇性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基-O-、HO-(C₁-C₈)烷基-、NC-、H₂N-、H₂N-(C₁-C₈)烷基-、HO-(C=O)-、(C₁-C₈)烷基-

(C=O)-、(C₁-C₈)烷基-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-、H₂N-(C=O)-、
H₂N-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-、H₂NSO₂-、(C₁-C₈)烷基-SO₂-NH-
所組成之族群，但不限於此。

- 當於此被使用時，芳基係指苯基或萘基，其可選擇性
- 5 以1至3個取代基取代，取代基係個別選自H-、HO-、鹵基-、
選擇性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基-、其中烷基選擇
性以1-3個氟原子取代之(C₁-C₈)烷基-O-、HO-(C₁-C₈)烷基
-、NC-、H₂N-、H₂N-(C₁-C₈)烷基-、HO-(C=O)-、(C₁-C₈)烷
基-(C=O)-、(C₁-C₈)烷基-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-、H₂N-(C=O)-、
10 H₂N-(C=O)-(C₁-C₈)烷基-、H₂NSO₂-、(C₁-C₈)烷基-SO₂-NH-
所組成之族群，但不限於此。

本發明之化合物可含有似烯烴之雙鍵。當此等鍵存在
時，本發明之化合物係以順式及反式之結構及以其混合物
存在。

- 15 本發明亦係有關於化學式I之化合物，其中，任一氫
原子可選擇性地以氘取代。

- 本發明之化合物包含化學式I化合物之所有構造異構
物(例如，順式及反式之異構物)及所有光學異構物(例如，
對映體及非對映異構體)，與外消旋、非對映異構物及此
20 等異構物之其它混合物。

化學式I之特別佳化合物之例子係如下所示：

(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧
基}-苯基)-甲烷磺酸；

- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (4-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (3-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

5 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;

(4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(3-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(2-氯-6-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

15 (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 10 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 15 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (2-溴-6-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2E-乙基-4-(4-氯-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 10 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 20 5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;

- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-{3,4-二氟-苯甲基}-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;

- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 5 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 10 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 15 (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 20 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;

- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 5 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 1-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸 ;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

(5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

5 1-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸;

2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基胺基}-苯基)-乙烷磺酸; 及

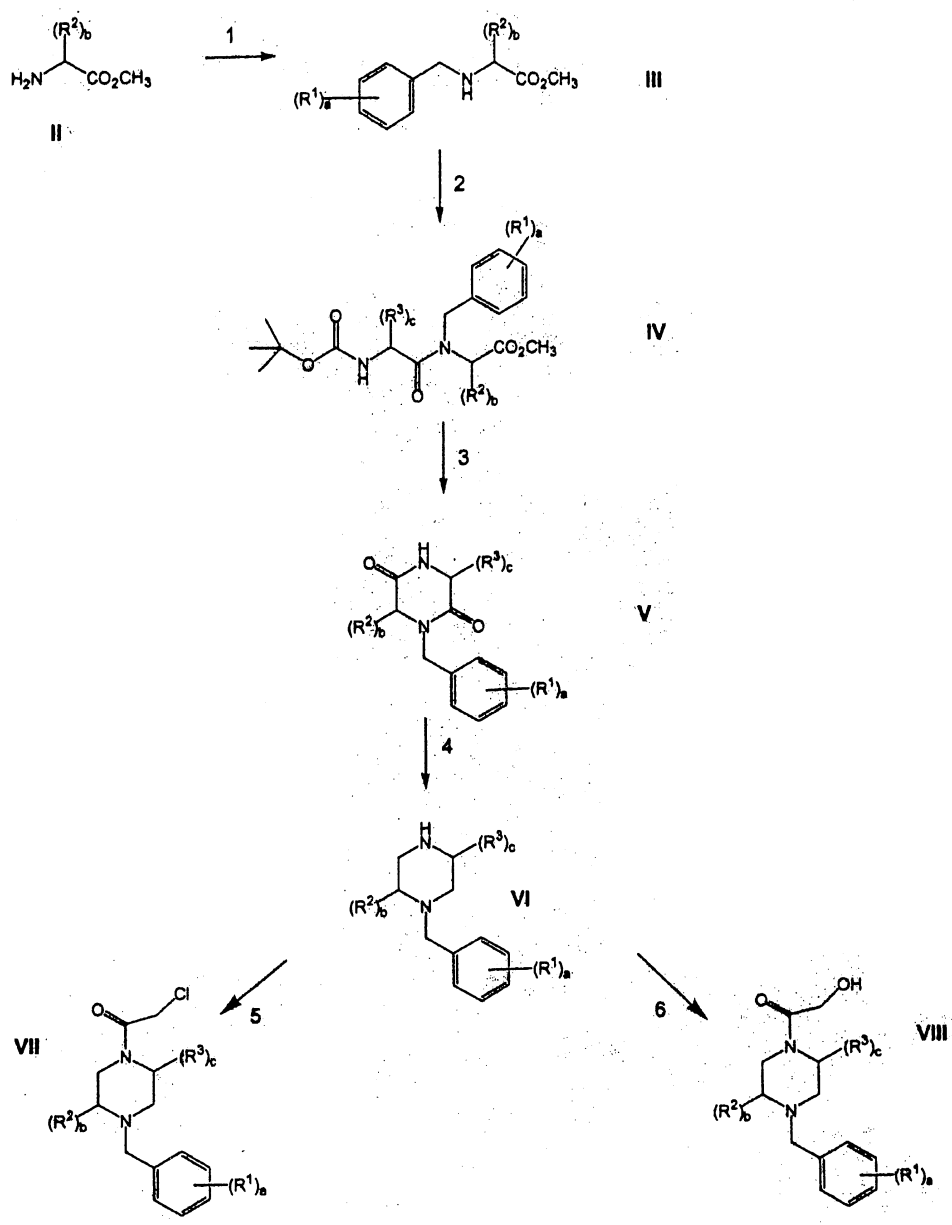
(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基胺基}-苯基)-甲烷磺酸。

下列反應流程圖例示本發明化合物之製造。除非其它指示，反應流程圖內之a, b, c, d及R¹至R⁶及結構化學式I及其後之討論係如上定義。

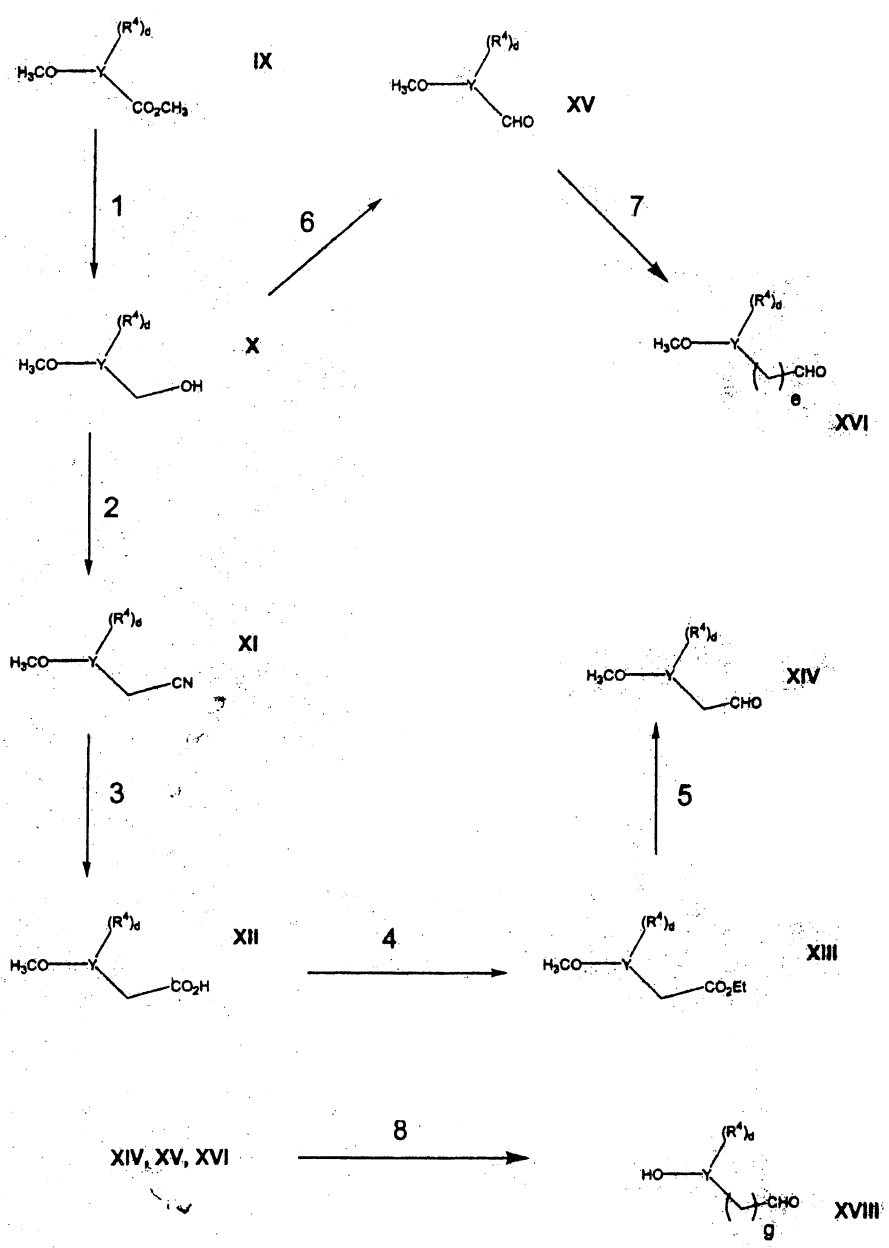
15

20

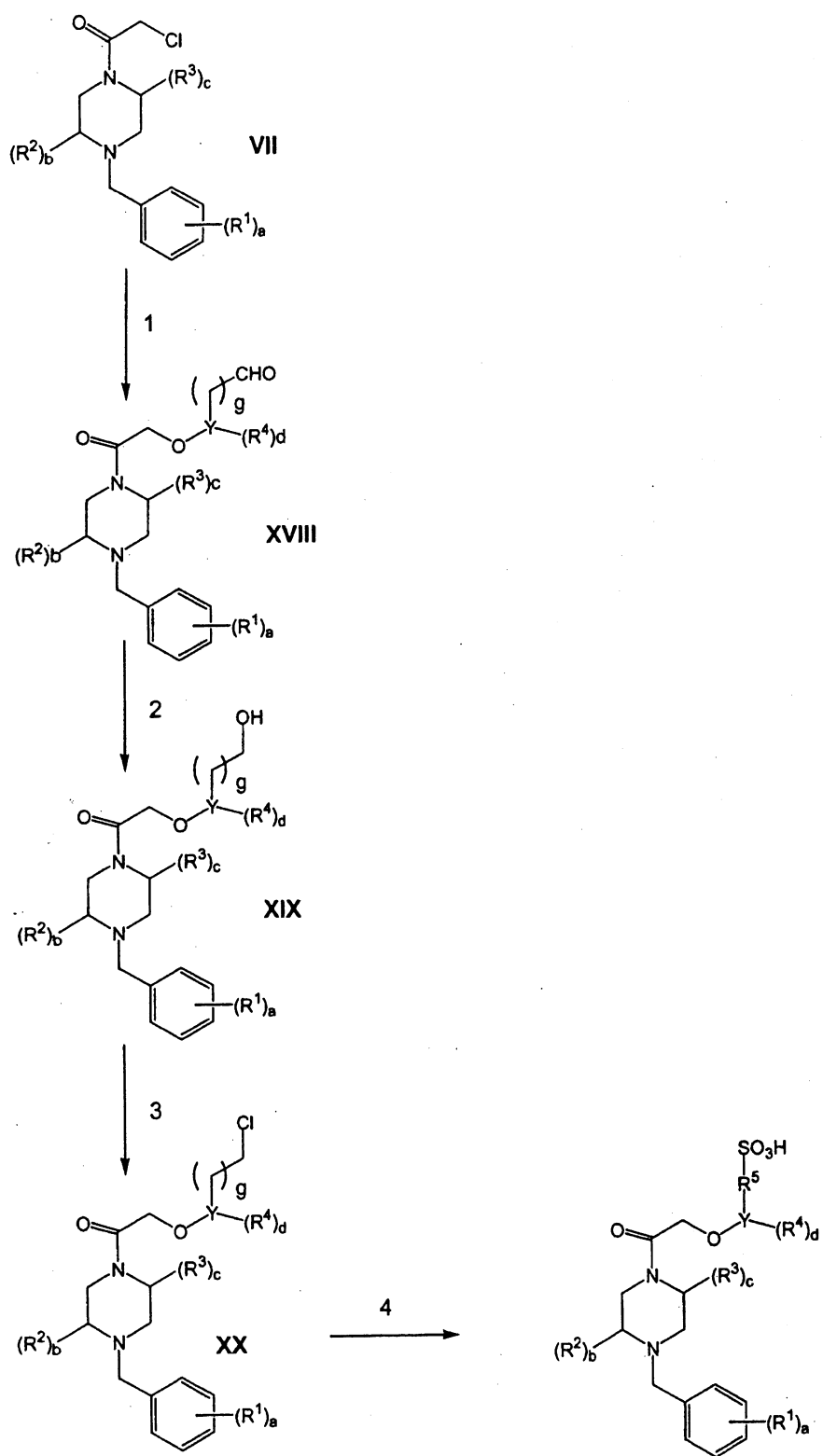
製造A



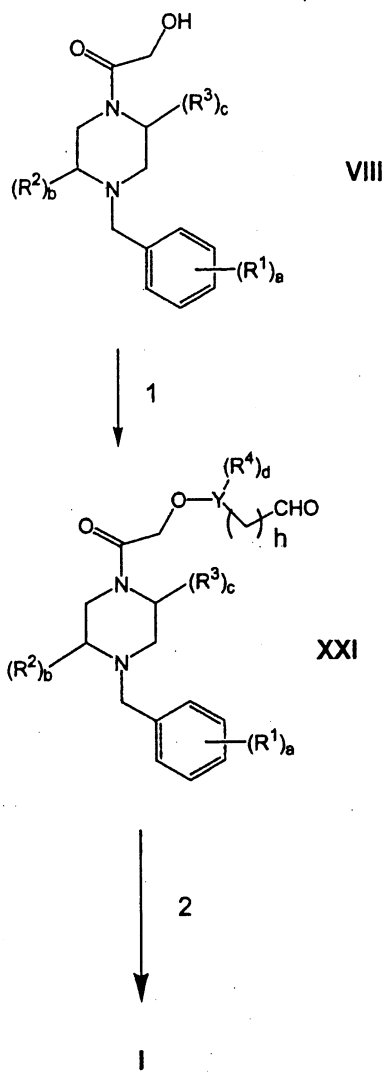
製造B



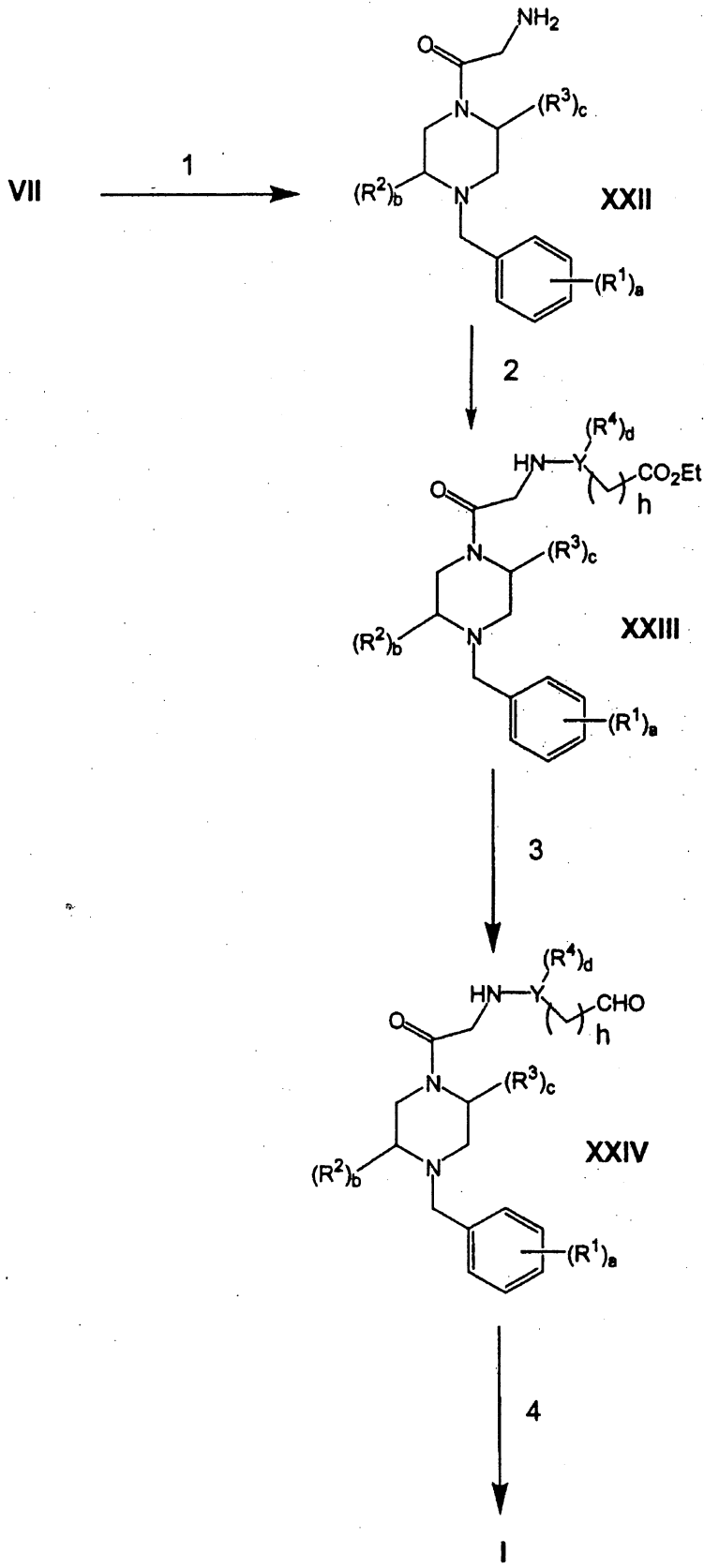
流程圖 1



流程圖 2

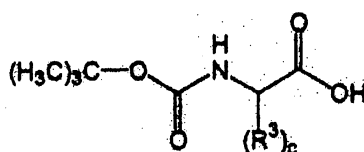


流程圖 3



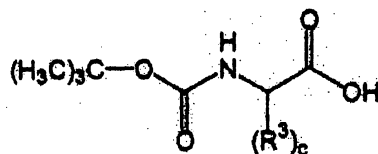
於製造A之反應1中，化學式II之化合物(其中，b係0, 1或2)係藉由於鹼(諸如，三乙基胺)及還原劑(諸如，三乙醯氧基硼化氫鈉)存在中且於非質子溶劑(諸如，1,2-二氯乙烷)中與如下化學式之苯甲醛反應轉化成相對應之化學式

5 III之化合物



。反應混合物於室溫攪拌約1小時與約4小時之間，較佳係約2小時。

於製造A之反應2中，化學式III之化合物藉由先於極性
10 非質子溶劑(諸如，四氫呋喃)中使如下化學式之化合物(其中，c係0, 1或2)



與4-甲基嗎啉及異丁基氯甲酸酯反應，其後使形成之中間
產物與化學式III之化合物反應而轉化成相對應之化學式IV
15 之化合物。形成之反應混合物於周圍溫度攪拌隔夜。

於製造A之反應3中，化學式IV之化合物藉由於極性非
質子溶劑(諸如，二氯甲烷)存在中以三氟乙酸處理IV使化
學式IV之化合物轉化成相對應之化學式V之哌嗪-2,5-二酮
化合物。反應於室溫攪拌約1小時與約4小時之間，較佳係
20 約2小時。

於製造A之反應4中，化學式V之化合物藉由以還原劑(諸如，氫化鋰鋁)還原V而轉化成相對應之化學式VI之化合物。反應於約-10°C至約10°C(較佳係約0°C)之溫度進行約10分鐘至約90分鐘(較佳約40分鐘)之時間。

- 5 於製造A之反應5中，化學式VI之化合物藉由於鹼(三乙基胺)存在中於極性非質子溶劑(諸如，二氯甲烷)中且於周圍溫度使VI與氯乙醯基氯化物反應15分鐘與3小時之間(較佳係約30分鐘)而轉化成相對應之化學式VII之化合物。

- 於製造A之反應6，化學式VI之化合物係藉由於鹼(諸如，三乙基胺)存在中，於極性非質子溶劑(諸如，二氯甲烷)內於周圍溫度使VI與乙醯氧基乙醯基氯化物反應約15分鐘與4小時間之時間(較佳約1小時)而轉化成相對應之化學式VIII之化合物。形成之乙醯基保護之醇於包含水、四氫呋喃及甲醇之溶劑混合物內於周圍溫度與氫氧化鋰水合物反應約1小時與8小時間之時間，(較佳係約2小時)。
- 10 15

 於製造B之反應1中，化學式IX之化合物係藉由於非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)中以還原劑(諸如，氫化鋰鋁)處理IX而轉化成相對應之化學式X之化合物。反應混合物被加熱迴流約1小時與6小時之間，較佳係約2小時。

- 20 於製造B之反應2中，化學式X之化合物係藉由先於非質子性溶劑(諸如，二氯甲烷)存在中使X與氯化亞硫醯反應使羥基轉化成氯基而轉化成相對應之化學式XI之化合物。反應被加熱迴流約1小時至約10小時之間，較佳係約3小時。然後，形成之氯化烷於非質子性溶劑(諸如，乙腈)

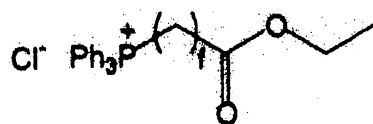
及冠狀醚(諸如，18-冠-6)存在中以氰化物源(諸如，氰化鉀)處理。水應混合物於周圍溫度攪拌約1小時至約10小時間(較佳係約3小時)之時間。

5 於製造B之反應3中，化學式XI之化合物藉由先於乙醇及水之混合物內使XI以氫氧化物源(諸如，氫氧化鉀)處理轉化成化學式XII之化合物。反應混合物被迴流加熱約1小時至約10小時間(較佳約8小時)之時間。

10 於製造B之反應4中，化學式XII之化合物係藉由於酸(諸如，氫氯酸)存在中且於周圍溫度以乙醇處理約8小時至約16小時間(較佳約12小時)之時間而轉化成化學式XIII之化合物。

15 於製造B之反應5中，化學式XIII之化合物係藉由先使XIII以還原劑處理(如上於製造B之反應1般)而轉化成相對應之化學式XIV之化合物。形成之醇可於非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)存在中於周圍溫度以氧化劑(諸如，戴斯馬丁之派瑞丁南(periodinane))處理約1小時至約16小時間(較佳約4小時)之時間轉化成XIV。於製造B之反應6中，化學式X之化合物係藉由先於非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)存在中且於周圍溫度使X以氧化劑(諸如，戴斯馬丁之派瑞丁南)處理約1小時至約16小時間(較佳約4小時)之時間而轉化成相對應之化學式XV之化合物。

於製造B之反應7中，化學式XV之化合物係藉由先於非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)存在中使XV以自如下化學式之磷鹽衍生之磷內鎢處理，



其中，f可為(C₁₋₆)-烷基，其中，烷基係如上定義，而被轉化成相對應之化學式XVI之化合物，其中，e可等於2-7。此反應係於-78℃與迴流間之溫度進行，較佳溫度係依使用之磷內鎗而定，進行約4小時至約16小時間(較佳約10小時)之時間(對於相似之轉換，見：J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 217)。然後，形成之烯烴酯藉由於催化劑(諸如，二氧化鉑)存在中且於非質子性溶劑(諸如，乙酸乙酯)存在中於正氫氣壓下搖動而氫化。然後，酯係依據製造B之反應5所述之程序還原及再次氧化，以提供化學式XVI之化合物。

於製造C之反應8中，化學式XIV、XV或XVI之化合物係藉由酸(諸如，47%之水性溴化氫)使甲基醚去甲基而轉化成相對應之化學式XVIII之化合物，其中，g等於0-7。反應混合物被加熱迴流約10小時至約30小時間(較佳約24小時)之時間。

於流程圖1之反應1，化學式VII之化合物係藉由於碳酸鉀、碘化鉀及非質子性溶劑(諸如，二甲基甲醯胺)存在中使VII與化學式XVII之化合物反應而轉化成相對應之化學式XVIII之化合物，其中，g等於0-7。反應被加熱迴流約4小時至約8小時間(較佳約6小時)之時間。

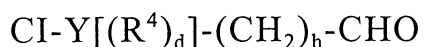
於流程圖1之反應2中，化學式XVIII之化合物係於非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)中且於約-10℃與周圍溫度間(較佳係周圍溫度)之溫度使XVIII與還原劑(諸如，硼氫化

鈉)反應15分鐘與90分鐘間(較佳係約60分鐘)之時間而轉化成相對應之化學式XIV之化合物。

於流程圖1之反應3中，化學式XIX之化合物係如製造B之反應2所述般轉化成相對應之化學式XX之化合物，其中，g等於0-7。

於流程圖1之反應4中，化學式XX之化合物係於水中且於約70°C與100°C間(較佳約100°C)之溫度使XX與亞硫酸鈉反應約1小時與5小時間(較佳約1小時)之時間而轉化成相對應之化學式I之化合物。添加催化性碘化鈉可為有利的。

10 於流程圖2之反應1中，化學式VIII之化合物係藉由使VIII與如下化學式之化合物反應



，其中，Y係(C2-C9)雜芳基，其中，氯被附接至鄰接雜原子(例如，2-吡啶基)之碳原子且其中h等於0-7，而轉化成相對應之化學式XXI之化合物。反應物係於極性非質子性溶劑(諸如，乙腈)中且於鹼(諸如，三乙基胺)存在中及於迴流溫度攪拌約4小時及24小時間(較佳約12小時)之時間。

15

於流程圖2之反應2中，化學式XXI之化合物(其中，Y係(C2-C9)雜芳基)可使用如上流程圖1所述之方法轉化成I。

20

於流程圖3之反應1中，化學式VII之化合物可藉由於非質子性溶劑(諸如，二氯甲烷)及碳二醯亞胺(諸如，二環己基碳二醯亞胺)中且於鹼(諸如，三乙基胺)存在中及室溫使VII與第三丁氧基羰基胺基-乙酸反應約1與24小時間(較

佳係約3小時)之時間而轉化成相對應之化學式XXII之化合物，其中，Y係(C₂-C₉)雜芳基。化學式XXII之化合物其後可自此氨基甲酸酯於室溫藉由三氟乙酸作用約1與12小時間(較佳約4小時)之時間而製得。

- 5 於流程圖3之反應2中，化學式XXII之化合物可依循流程圖2之反應1所示之程序轉化成相對應之化學式XXIII之化合物，其中，Y係(C₂-C₉)雜芳基。

- 10 於流程圖3之反應3中，化學式XXIII之化合物可先於第三丁醇及甲醇中且於約20℃及迴流間(較佳係於迴流)之溫度使酯以還原劑(諸如，硼氫化鈉)還原約1小時與6小時間(較佳係約1小時)之時間而成相對應之醇。形成之醇可藉由非質子性溶劑(諸如，四氫呋喃)且於周圍溫度以氧化劑(諸如，戴斯馬丁之派瑞丁南)處理約1小時至約16小時間(較佳約4小時)之時間而轉化成化學式XXIV之化合物，其中，Y係(C₂-C₉)雜芳基。

於流程圖3之反應4中，化學式XXIV之化合物(其中，Y係(C₂-C₉)雜芳基)可使用如上流程圖1所述之方式轉化成I。

- 20 除非其它指示，上述反應每一者之壓力並不重要。一般，反應會於約1至約3大氣壓(較佳係於周圍壓力(約1大氣壓))之壓力進行。化學式I之化合物(其係性質上係鹼性)可與各種不同之無機及有機之酸形成廣泛各種不同之鹽類。雖然此等鹽類對技用之動物需呈藥學上可接受，但實際上所欲者係先以藥學上不可接受鹽使化學式I之化合物與反

應混合物隔離，然後藉由以鹼試劑處理使後者轉化成游離鹼化合物，其後使此游離鹼轉化成藥學上可接受之酸添加鹽。本發明之鹼化合物之酸添加鹽可藉由於水性溶劑介質或適當有機溶劑(諸如，甲醇或乙醇)中使此鹼化合物以實質上等量之選定之礦物或有機之酸處理而輕易製得。小心蒸發溶劑，獲得固態鹽。

用以製造本發明鹼化合物之藥學可接受之酸添加鹽之酸係形成非毒性酸添加鹽(即，含有藥學可接受陰離子之鹽)者，諸如，氯化氫、溴化氫、碘化氫、硝酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、福馬酸鹽、葡萄糖鹽、蔗糖鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥苯酸鹽(即，1,1'-伸甲基-雙-(2-羥基-3-苯酸鹽))鹽。

性質上亦係酸性之化學式I之化合物能與各種藥學上可接受之陽離子形成鹼性鹽。此等非毒性之鹼性鹽不受限地包含自此等藥學可接受陽離子衍生者，諸如，鹼金屬陽離子(例如，鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如，鈣及鎂)，銨或水溶性胺添加鹽，諸如，N-甲基還原葡萄胺-(葡甲胺)，及藥學可接受有機胺之低烷醇銨及其它鹼鹽。此等鹽皆藉由傳統技術製得。可作為製造本發明藥學可接受鹼鹽之試劑之化學鹼係與此間所揭露之化學式I酸性化合物形成非毒性鹼鹽者。此鹽可輕易藉由使相對應酸性化合物以含有

所欲藥學可接受陽離子之水溶液處理，然後使形成溶液蒸發乾燥(較佳係於減壓下)而製得。另外，亦可藉由使此酸性化合物之低烷醇溶液與所欲鹼金屬烷氧化物混合在一起，然後使形成之溶液以如前所述相同方式蒸發乾燥而製得。於任一情況，較佳地，化學計量含量之試劑使用，以確保反應完全及最大產物產率。

化學式I之化合物及其藥學可接受鹽(其後亦統稱為”活性化合物”)係結合至於發炎及免疫調節細胞(較佳係白細胞及淋巴細胞)上發現之其受體CCR1之有效抑制劑。CCR1受體有時亦稱為CC-CKR1受體。此等化合物亦抑制誘發THP-1細胞及人類白細胞之化學向性之MIP-1 α (及證明與CCR1產生相互作用之相關趨化激素(例如，RANTES (CCL5), MCP-2 (CCL8), MCP-3 (CCL7), HCC-1 (CCL14)及HCC-2 (CCL15)))，及有效用於治療及預防下列病症及病徵：自體免疫疾病(諸如，類風濕性關節炎、Takayasu關節炎、乾癬性關節炎、幼年型關節炎、僵直性脊椎炎、I型糖尿病(新近發生)、狼瘡、發炎腸道疾病、克羅思氏疾病、視神經炎、牛皮癬、神經免疫疾病(多發性硬化症(MS)初發惡發型MS、後續惡發型MS、慢性惡發型MS、惡發型緩解MS、緩解復發型MS、惡化MS)、風濕性多肌痛、葡萄膜炎、甲狀腺炎及血管炎)；纖維化(諸如，肺臟纖維化(例如，特發性肺臟纖維化、肺間纖維化)、與末期腎臟疾病有關之纖維化、輻射造成之纖維化、管狀細胞間纖維化、上皮下纖維化、硬皮病(進行性系統性硬化症)、肝臟纖維

- 化(包含因酒精或病毒性肝炎造成者)、初發及後續之膽汁性肝硬化);變態反應性病徵(諸如,氣喘、接觸性皮炎及異位性皮炎);急性及慢性之發炎病徵(包含眼睛發炎、動脈瓣狹窄、肺炎(諸如,慢性支氣管炎、慢性妨礙性肺
- 5 臟疾病、成人呼吸困難症候群、嬰兒呼吸困難症候群、免疫複合性肺泡炎)、因組織移植或動脈再狹窄(不受限地包含擴張術及/或支架嵌入後之動脈再狹窄)期間造成之血管發炎及其它急性及慢性之發炎病徵(諸如,關節鏡檢、多尿毒症或創傷造成之滑液發炎,骨性關節炎、缺血再灌注
- 10 損傷、腎絲球腎炎、鼻多息肉症、腸炎、白塞(Behcet)病、子癲前症、口腔扁平苔蘚、吉蘭-巴雷(Guillian-Barre)症候群);急性及慢性之移植排斥(包含異移植);HIV感染(共受體使用);肉芽腫病(包含結節病、癩瘋及肺結核);阿茲罕默病;慢性疲勞症狀群;疼痛;血管粥狀硬化;與萊普亭
- 15 製造有關之病徵(諸如,肥胖症、惡病質、厭食症、II型糖尿病、高血脂及性腺機能亢進);與某些癌症(諸如,多發性骨髓瘤)有關之後遺症。此治療方法亦可用於預防癌症(不受限地包含乳癌)轉移。

- 此治療方法亦可直接或間接(因減少細胞滲透)而抑制
- 20 發炎位置之金屬蛋白酶及細胞激素(其不受限地包含MMP9, TNF, IL-1及IL-6)之製造,因而提供減少與此等細胞激素連結之病徵(諸如,關節組織受損、細胞增生過度、血管翳形成及骨骼消溶、肝衰竭、川崎症候群、心肌梗塞、急性肝衰竭、敗血性休克、充血性心臟衰竭、肺氣腫或與其

有關之呼吸困難)。此治療方法亦可預防因傳染試劑誘發之發炎造成之組織損傷(諸如，病毒誘發之腦脊髓炎或脫髓鞘作用、病毒性肺臟或肝臟發炎(例如，流行性感冒或肝炎造成)、胃腸發炎(例如，自幽門螺旋菌感染造成)自下

5 述造成之發炎：細菌性腦膜炎、HIV-1, HIV-2, HIV-3，細胞巨化病症(CMV)、腺病毒、皰疹病毒(帶狀皰疹及單純皰疹)、黴菌性腦膜炎、淋巴疾病及虐疾)。

本發明化合物之活性可依據熟習此項技藝者所知之程序評估。公認之用以決定CCR1誘發轉移之方法的例子可

10 於 Coligan, J. E., Kruisbeek, A. M., Margulies, D. H., Shevach, E. M., Strober, W.編輯：Current Protocols In Immunology, 6.12-6.12.3. (John Wiley and Sons, NY, 1991) 中發現。一種如何決定化合物抑制轉移之活性之特別例子係詳述於下。

15 向化性分析

化合物抑制對各種不同趨化激素之向化性之能力可使用具5微米聚碳酸酯過濾器之標準48或96井之博伊登腔室(Boyden chamber)評估。所有試劑及細胞可於標準RPMI(BoiWhitikker Inc.)組織培養基(其係以1毫克/毫升之

20 牛血清白蛋白補充)內製得。簡言之，MIP-1 α (Peprtech, Inc., P. O. Box 275, Rocky, Hill NJ)或其它測試促進劑被置入博伊登腔室之下腔室內。然後，聚碳酸酯過濾器被置放，且上腔室被固著。所選促進劑之量係用以於此系統內產生最大量向化性而決定(例如，對於MIP-1 α ，1nM應適當。

然後，藉由標準技術隔離之THP-1細胞(ATCC TIB-202)，初期人類單核血球，或初期淋巴細胞可以三份式與各種不同濃度之測試化合物一起添加至上腔室。化合物稀釋物可使用標準血清技術製得，且於添加至腔室前與細胞
5 混合。

於37°C適當培養(例如，對於THP-1細胞係3.5小時，對於初期單核血球係90分鐘)後，腔室被移除，上腔室內之細胞被吸出，過濾器之上部份被擦拭，且轉移之細胞數依下列方法測定。

10 對於THP-1細胞，腔室(Neuroprobe製造之96井之種類)可施以離心作用以使細胞離開下腔室，且細胞數量可藉由染色氟辛(fluorocein)二乙酸酯之顏色變化而對標準曲線量化。

對於初期人類單核血球或淋巴細胞，過濾器可以Dif
15 Quik®染料(American Scientific Products)染色，且轉移之細胞數可以顯微鏡測定。

於化合物存在中轉移之細胞數除以對照組井(無此化合物)內轉移之細胞數。商係化合物之抑制%，其可使用標準作圖技術對所用化合物濃度作圖。然後，50%之抑制點
20 係使用對所有測試濃度之線性擬閣(line fit)分析而測定。所有數據點之線性擬閣需具有>90%之相關係數，以被認為係有效分析。

被測試之本發明所有化合物於向化性分析具有少於10 μ M之IC₅₀。

本發明之組成物可以傳統方式使用一或多種藥學可接受載劑配製。因此，本發明之活性化合物可針對口、頰、鼻腔、局部、穿透皮膚、不經腸道(例如，靜脈、肌肉或皮下)眼部或直腸之投藥或以適於藉由吸入或吹入而投藥之型式而配製。本發明之活性化合物亦被配製以供長效給藥。

對於經口投藥，藥學組成物可採用，例如，藉由傳統手段與藥學可接受賦形劑(諸如，結合劑(例如，預膠化玉蜀黍澱粉、聚乙烯基吡咯烷酮或羥基丙基甲基纖維素)；
10 填料(例如，乳糖、微結晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如，硬脂酸鎂、滑石或矽石)；崩散劑(例如，馬鈴薯澱粉或澱粉甘醇酸鈉)；或濕化劑(例如，月桂基硫酸鈉))而製得之錠劑或膠囊之型式。錠劑可藉由此項技藝所知之方法塗覆。用於經口投藥之液體製造物可採用，例如，溶液、糖漿或懸浮液之型式，或可以乾燥產物呈現，以於使用前與
15 水或其它適當載劑組合。此等液體製造物可藉由傳統手段且以藥學可接受添加(諸如，懸浮劑(例如，山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或氫化可食性脂肪)；乳化劑(例如，卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性載劑(例如，杏仁油、油酯或乙醇)；
20 及防腐劑(例如，甲基或丙基之對羥基苯甲酸酯或山梨酸)而製得。

對於經頰投藥，組成物可採用以傳統方式配製之錠劑或菱形錠之形式。再者，快速溶解錠劑可被配製以供舌下吸收。

本發明之活性化合物可被配製以供藉由注射而非經腸道投藥，包含使用傳統導管技術或輸液。注射用之配製物可以具添加防腐劑之單元劑量型式呈現，例如，安瓿瓶或多劑量容器。組成物可採用諸如於油性或水性之載劑內之懸浮液、溶液或乳化液之型式，且可含有諸如懸浮劑、安定劑及/或分散劑之配製劑。另外，活性組份可呈粉末型式，以於使用前與適當載劑(例如，消毒無致熱源之水)重新組合。

本發明之活性化合物亦可以直腸組成物配製，諸如，栓劑或灌腸劑，例如，含有傳統栓劑底劑(諸如，可可脂或其它甘油脂)。對於經鼻腔投藥或藉由吸入而投藥，本發明之活性化合物可自泵噴灑容器(其係由患者擠壓或泵取)以溶液或懸浮液或自加壓容器或噴霧器以氣溶膠噴灑產式之型式且使用適當推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯一氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它適當氣體)方便地給藥。於加壓氣溶膠之情況，劑量單元可藉由提供用以遞送經計量之含量的閥而決定。加壓之容器或噴霧器可含有活性化合物之溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器之膠囊及彈匣式(例如，自明膠製得)可被配製，其含有本發明化合物及適當粉末底劑(諸如，乳糖或澱粉)之粉末混合物，以提供乾燥粉末吸入物。

用於經口、非經腸道、鼻腔或頰投藥至治療如上所述病徵(例如，類風濕性關節炎)之平均成人之本發明活性化合物之提議劑量係每單元劑量係0.1至1000毫克之活性組

份，其每天可投藥，例如，1至4次。

用於治療平均成人之如上所述病徵(例如，類風濕性關節炎)之氣溶膠配製物較佳被配置成每一經計量之劑量或”噴出”之氣溶膠含有20 μ g至1000 μ g之本發明化合物。

- 5 以氣溶膠之整天劑量係0.1毫克至1000毫克之範圍內。投藥可每天數次，例如，2, 3, 4或8次，例如，每天1, 2或3劑。

- 活性劑可依據熟習此項技藝者所知之方法配製以供長期給藥。此等配製之例子可於美國專利第3,538,214；4,060,598；4,173,626；3,119,742及3,492,397號案中發現，
10 其等在此皆被全部併入以供所有目的參考之用。

- 本發明化合物亦可與其它治療劑(諸如，抑制免疫細胞活化及/或細胞質變動之分泌或作用者(即，環孢靈A, ISAtx247, 納巴黴素，艾維羅利馬(Everolimus), FK-506, 硫唑嘌呤，麥考酚酸酯，麥考酚酸，載利日馬(Daclizumab),
15 巴里昔單抗，摩洛莫那，馬抗胸腺細胞球蛋白，多株兔抗胸腺細胞球蛋白，來氟米特, FK-778 (MNA-715), FTY-720, BMS-188667 (CTLA4-Ig), BMS-224818 (CTLA4-Ig), RG-1046 (CTLA4-Ig), 潑尼松，潑尼松龍，庚磺甲潑尼龍，可體松，氫可體松，氨甲喋呤，柳酸磺胺吡啶，伊那西昔，艾
20 得利幕馬(Adalimumab) (D2E7), CDP-571, CDP-870, 阿那白滯素，抗白細胞介素-6受體單株抗體 (MRA)), NSAIDS (阿斯比靈，乙醯基胺基苯，普生(naproxen), 布洛芬，酮基布洛芬，迪克洛芬(diclofenac)及比羅昔康), COX-2抑制劑 (塞利可新(Celecoxib), 維得可新(Valdecoxib), 羅夫可新

(Rofecoxib), 巴利可新(Parecoxib), 艾特利可新(Etoricoxib), L-745337, COX-189, BMS-347070, S-2474, JTE-522, CS-502, P-54, DFP), 格雷特拉瑪乙酸酯, 干擾素 β 1-a, 干擾素 β 1-b, 米托山酮, 匹美莫斯, 或抑制細胞補充機構之試劑(例如, 整合素之向上調節或作用之抑制劑)或改變白細胞交通)而用於混合式治療。

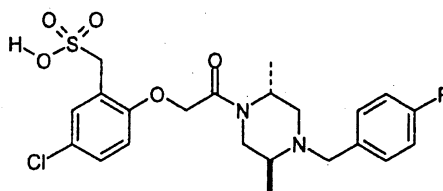
實驗

下列實施例係用以提供熟習此項技藝者如何製造及評估此間所揭露之化合物、組成物及方法之揭露內容及描述, 且係欲純粹用以例示本發明, 而非用以限制發明人所認為之發明範圍。除非其它指示, 百分率係組份之重量百分率及組成物之總重量, 溫度係以 $^{\circ}\text{C}$ 計或於周圍溫度, 且壓力係於大氣壓或接近大氣壓。商業用試劑係於未進一步純化下使用。熔點未被校正。NMR數據係以每百萬之份數(δ)報告, 且係關於樣品溶劑之氬鎖信號(除其它指定外係氬氣仿)。色譜分析術係使用32-63 mm矽石凝膠實施且於氬氣壓(閃式色譜分析術)條件下執行之管柱色譜分析術。粒子束質譜被記錄於Hewlett Packard 5989®(使用化學離子化(銨)), 或Fisons(或MicroMass)大氣壓化學離子化(APCI)平台(其係使用乙腈/水之50/50混合物)。

室溫或周圍溫度係指20-25 $^{\circ}\text{C}$ 。所有非水性反應為了便利及最大產率係於氬氣壓下進行。真空中濃縮意指旋轉式蒸發器被使用。本發明化合物之名稱係以Beilstein Informationssysteme GmbH之Autonom 2.0 PC-批式(ISBN

3-89536-976-4)產生。需注意此間所提供之數值係大約值，但確保數值之正確性(例如，含量、溫度等)；但是某些誤差及偏差需被考量。

實施例1



5

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-

基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸

(S)-2-(4-氟-苯甲基胺基)-丙酸甲基酯

於1,2-二氯乙烷內之(S)-2-胺基-丙酸甲基酯氯化氫(25
10 克，179毫莫耳)及4-氟苯甲醛(23毫升，215毫莫耳)之溶液，
添加三乙基胺(25毫升，179毫莫耳)。形成之混合物於周圍
溫度攪拌2小時，其後以四份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(57
克，268毫莫耳)。形成之混合物於周圍溫度攪拌隔夜。反
應以稀的氫氧化鈉水溶液中中和，且以二氯甲烷萃取。有機
15 層於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空濃縮。矽石凝膠上之色
譜分析術產生標的化合物(34.4克)。

(2S)-2-[(2R)-(2-第三丁氧基羰基胺基-丙醯基)-(4-氟-苯甲
基)-胺基]-丙酸甲基酯

於0°C之乾燥四氫呋喃(250毫升)內之(R)-2-第三丁氧
20 基羰基胺基-丙酸(37克，195毫升)之溶液，添加4-甲基嗎
啉(21.5毫升，195毫莫耳)，其後添加異丁基氯甲酸酯(25.3
毫升，195毫莫耳)。反應加溫至周圍溫度並攪拌2小時。

其後添加(S)-2-(4-氟-苯甲基胺基)-丙酸甲基酯(34.4克，162毫莫耳)。形成之混合物於周圍溫度攪拌隔夜。反應混合物經由矽藻土墊過濾，且濾餅以乙酸乙酯清洗。過濾物於真空濃縮，以乙酸乙酯稀釋，且以水及鹽水清洗。有機層
5 於硫酸鎂乾燥，過濾並於真空濃縮。矽石凝膠上之色譜分析術產生標的化合物(43.2克)。

(3R,6S)-1-(4-氟-苯甲基)-3,6-二甲基哌嗪-2,5-二酮

於0°C 二氯甲烷(120毫升)內之(2S)-2-[(2R)-(2-第三丁氧基羰基胺基-丙基)-(4-氟-苯甲基)-胺基]-丙酸甲基酯
10 (43克，382毫莫耳)之溶液，添加三氟乙酸(60毫升)。反應加溫至室溫且攪拌2小時。反應冷卻至0°C，且藉由添加3N之氫氧化鈉緩慢驟冷至呈鹼性。形成之混合物以二氯甲烷萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空濃縮，產生標的化合物(22克)。

15 (2R,5S)-1-(4-氟-苯甲基)-2,5-二甲基-哌嗪

於0°C 乾燥四氫呋喃內之(3R,6S)-1-(4-氟-苯甲基)-3,6-二甲基哌嗪-2,5-二酮之溶液，於40分鐘滴入氫化鋰鈉溶液(1M，於四氫呋喃內，373毫莫耳)。然後，反應混合物迴流4小時，冷卻至周圍溫度，且以水緩慢驟冷。形成之混
20 合物以矽藻土墊過濾，且濾餅以乙酸乙酯清洗。然後，過濾物被濃縮，以乙酸乙酯稀釋並以飽和水性碳酸氫鈉清洗。有機層被分離，於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮，產生標的化合物(17.7克)。

2-氯-1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙

酮

於0°C 乾燥二氯甲烷(11毫升)內之(2R,5S)-1-(4-氟-苯甲基)-2,5-二甲基-哌嗪(2.5克, 11.2毫莫耳)之溶液, 添加三乙基胺(1.57毫升, 11.2毫莫耳), 其後添加氯乙醯基氯化物
 5 (0.86毫升, 11.2毫莫耳)。形成之反應混合物攪拌30分鐘。然後, 反應經由矽藻土墊過濾, 以二氯甲烷清洗, 且形成之過濾物被濃縮。矽石凝膠上之色譜分析術產生標的化合物(2.84克)。

10 5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-(2r,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯甲醛

於二甲基甲醯胺(20毫升)內之2-氯-1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(2.87克, 9.6毫莫耳)之溶液, 添加5-氯水楊基醛(1.65克, 10.5毫莫耳)、碳酸鉀(2.64克, 19.2毫莫耳)及碘化鉀(1.59克, 9.6毫莫耳)。形成之混
 15 合物加熱至100°C 持續12小時。反應被冷卻, 以飽和鹽水稀釋, 且以乙酸乙酯萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥並過濾。過濾物於真空濃縮, 產生粗產物。經由矽石凝膠上之色譜分析術純化產生標的化合物(3.40克)。

20 2-(4-氯-2-羥基甲基-苯氧基)-1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

於乾燥甲醇(25毫升)內之5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯甲醛(0.99克, 2.36毫莫耳)之溶液, 添加硼氫化鈉(0.19克, 4.92毫莫耳)。1小時後, 反應藉由添加1N氫氯酸而酸化至pH 2。5

分鐘後，反應以1N之氫氧化鈉中和，且甲醇藉由蒸發移除。

形成之水性懸浮液以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，

於硫酸鎂上乾燥，過濾並蒸發，產生標的化合物(0.98克)。

2-(4-氯-2-氯甲基-苯甲基-苯氧基)-1-[4-(4-氟-苯甲基)-2,5-

5 二甲基-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

於二氯甲烷(6毫升)內之2-(4-氯-2-羥基甲基-苯氧基)-

1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

(0.55克，1.3毫莫耳)，添加氯化亞硫醯(0.26毫升，3.58毫

莫耳)。反應被加熱迴流2小時。冷卻後，反應藉由添加水

10 而驟冷。有機層以飽和碳酸氫鈉清洗，其後以飽和水性氯

化鈉清洗。然後，有機層被濃縮而提供呈黃色油之標的化

合物(0.52克)。

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-

基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸

15 於1:1之乙醇:水(6毫升)內之2-(4-氯-2-氯甲基-苯甲基-

苯氧基)-1-[4-(4-氟-苯甲基)-2,5-二甲基-二甲基-哌嗪-1-基]-

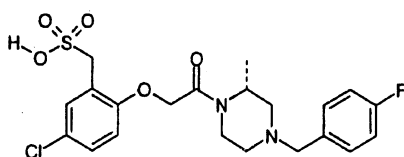
乙酮(0.52克，1.2毫莫耳)內，添加亞硫酸鈉(0.75克，5.97

毫莫耳)。反應加熱迴流12小時。冷卻後，反應被濃縮且

藉由矽石凝膠上之色譜分析術純化，提供呈鈉鹽之標的化

20 合物(0.39克)。

實施例



(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸

(3R)-1-(4-氟-苯甲基)-3-甲基-哌嗪

- 於乙醇(80毫升)內(2R)-2-甲基-哌嗪(4.5克，45毫莫耳)之溶液，添加4-氟苯甲基氯(5.38毫升，45.0毫莫耳)及碳酸氫鈉(11.3克，135毫莫耳)。反應被迴流隔夜，冷卻並濃縮。留下之殘質以二氯甲烷稀釋，且以水清洗。有機層被分離並濃縮產生透明油。矽石凝膠上之色譜分析術產生標的化合物(5.0克)。

10 2-氯-1-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

- 於二氯甲烷(40毫升)內之(3R)-1-(4-氟-苯甲基)-3-甲基-哌嗪(3克，14.4毫莫耳)之溶液，添加三乙基胺(2.0毫升，14.4毫莫耳)。反應冷卻至0°C，且氯乙醯基氯化物被添加(1.1毫升，14.4毫莫耳)。反應加溫至周圍溫度並攪拌2小時。反應以二氯甲烷稀釋，且以10%檸檬酸清洗。有機層被分離，於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮。矽石凝膠上之色譜分析術產生標的化合物(3.9克)。

5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯甲醛

- 20 於二甲基甲醯胺(5毫升)內之2-氯-1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.1克，0.352毫莫耳)之溶液，添加5-氯水楊基醛(60毫克，0.387毫莫耳)、碳酸鉀(97毫克，0.704毫莫耳)及碘化鉀(58毫克，0.352毫莫耳)。形成之混合物加熱至65°C且持續2小時。反應被冷卻，且

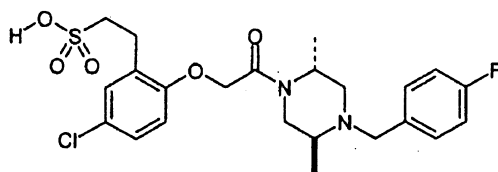
二甲基甲醯胺於真空中移除。粗反應物以乙酸乙酯稀釋，以飽和水性液清洗，且有機層於硫酸鎂上乾燥並過濾。過濾物於真空中濃縮產生標的化合物(140毫克)，其被直接用於下一步驟。

5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸

於四氫呋喃(2毫升)內之5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯甲醛(90毫克，0.223毫莫耳)之溶液，添加硼氫化鈉(25毫克，0.667毫莫耳)。1
10 小時後，反應物以乙酸乙酯稀釋，且以水清洗，其後以鹽水清洗。有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮，提供相對應之醇，其被用於下一步驟。

於二氯甲烷(3毫升)內之2-(4-氯-2-羥基甲基-苯氧基)-1-[4-(4-氯-苯基)-(2R,5S)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.223
15 毫莫耳)，添加氯化亞硫醯(0.04毫升，0.558毫莫耳)。反應加熱迴流1小時。冷卻後，反應物以另外之二氯甲烷稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，其後以鹽水清洗。然後，有機層於硫酸鎂上乾燥且於真空中濃縮，提供呈黃色油之相對氯化物，其被用於下一步驟。於1:1之乙醇:水(2毫升)內
20 之2-(4-氯-2-氯甲基-苯氧基)-1-[4-(4-氯-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.223毫莫耳)，添加亞硫酸鈉(0.75克，5.97毫莫耳)。反應加熱迴流12小時。冷卻後，反應物於真空中濃縮，且藉由矽石凝膠上之色譜分析術純化，提供呈鈉鹽之標的化合物(實施例)(10毫克)。

實施例3



2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-
氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸

5 (5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲烷

於0°C THF(100毫升)內之5-氯-2-甲氧基-苯甲酸甲基酯(20克，9.97毫莫耳)之溶液，滴入氫化鋰鋁溶液(210毫升，210毫莫耳，1M溶液，於THF內)。然後，溶液被加溫迴流2小時。反應冷卻至0°C，且藉由添加冷水而小心驟冷。混合物經由矽藻土過濾，且濾餅以二乙基醚清洗。過濾物以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，然後於硫酸鎂上乾燥。於真空中濃縮產生標的化合物(17.2克)。

(5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙腈

於二氯甲烷(100毫升)內之(5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲烷(17.1克，99.1毫莫耳)之溶液，添加氯化亞硫鹽(14.5毫升，198毫莫耳)。反應被迴流攪拌3小時，冷卻至室溫並於真空中濃縮。粗產物溶於二氯甲烷，並以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗，然後於硫酸鎂上乾燥。真空中濃縮產生4-氯-2-氯甲基-1-甲氧基-苯(18.4克)。於乙腈(100毫升)內之4-氯-2-氯甲基-1-甲氧基-苯(18.4克，96.4毫莫耳)之溶液，添加氫化鉀(12.5克，193毫莫耳)及18-冠-6(2.54克，9.64毫莫耳)。反應於周圍溫度攪拌12小時，以乙酸乙酯稀釋，且以碳酸

氫鈉水溶液清洗。有機層於硫酸鎂上乾燥，並於真空濃縮。
粗產物藉由使其通過矽石凝膠墊純化，以二氯甲烷洗提，
產生標的化合物(17.2克)。

(5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙酸

- 5 於乙醇(200毫升)及水(20毫升)內之(5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙腈(17.2克，96.3毫莫耳)之溶液，添加氫氧化鈉(27克，481毫莫耳)。反應被加熱迴流12小時，冷卻且乙醇藉由於真空中濃縮而移除。留下之溶液以氫氯酸水溶液(3M)酸化，且以二乙基醚萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥且於真
10 空中濃縮，產生標的化合物(15.6克)。

(5-氯-2-羥基-苯基)-乙酸乙基酯

- 於48%溴化氫水溶液內之(5-氯-2-甲氧基-苯基)-乙酸(15.5克，77.5毫莫耳)之溶液被加熱迴流20小時。溶液被冷卻，以水稀釋並以二乙基醚萃取。有機層於硫酸鎂上乾燥，
15 過濾並於真空中濃縮。粗產物藉由於2:1之二氯甲烷:己烷內研製而純化，產生(5-氯-2-羥基-苯基)-乙酸(12.8克)。此被溶於以氫氯酸飽和之乙醇溶液並攪拌12小時。反應物於真空濃縮，然後，粗產物被溶於二乙基醚，並以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空
20 中濃縮產生標的化合物(12.7克)。

(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙酸乙基酯

於2-丁酮(100毫升)內之2-氯-1-[4-(4-氯-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(3.3克，11.0毫莫耳)之

溶液，添加(5-氯-2-羥基-苯基)-乙酸乙基酯(2.3克，11.0毫莫耳)、碳酸鉀(3.05克，22.1毫莫耳)，碘化鉀(1.83克，11.0毫莫耳)。反應被加熱迴流48小時。溶液被冷卻，以乙酸乙酯稀釋，且以鹽水清洗。有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾
 5 並於真空乾燥。粗產物藉由溶於二氯甲烷及使其通過矽石凝膠墊而純化。於真空中濃縮產生標的化合物(5.13克)。

2-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-1-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

於第三丁醇(1毫升)內之(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-
 10 2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙酸乙基酯(0.05克，0.1毫莫耳)之溶液，添加硼氫化鋰(0.01克，0.26毫莫耳)。反應被加熱迴流，且於1小時間添加甲醇(0.2毫升)。1小時後，反應物以乙酸乙酯稀釋。有機層以鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮及藉由矽石凝
 15 膠色譜分析術純化，產生標的化合物(0.04克)。

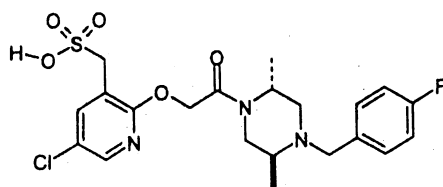
2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸

於二氯甲烷(2毫升)內之2-[4-氯-2-(2-羥基-乙基)-苯氧基]-1-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮
 20 (0.072克，0.166毫莫耳)，添加氯化亞硫酸鹽(0.1毫升，0.83毫莫耳)。反應於室溫攪拌14小時，並另外加熱迴流3小時。冷卻後，反應物藉由添加水而驟冷，且以額外之二氯甲烷稀釋。有機層以飽和碳酸氫鈉清洗，其後以飽和氯化鈉水溶液清洗。有機層被濃縮而提供呈棕色油之相對應氯化物

(0.075克)。

於1:1之乙醇:水(5毫升)內之2-[4-氯-2-(2-氯-乙基)-苯氧基]-1-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.075克, 0.166毫莫耳), 添加亞硫酸鈉(0.1克, 0.79毫莫耳)及碘化鈉(0.024克, 0.16毫莫耳)。反應被加熱迴流20小時。冷卻後, 反應物被濃縮並藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化, 提供呈鈉鹽之標的化合物(6.0毫克)。

實施例4



10 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸

乙酸2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基酯

於0°C 二氯甲烷(45毫升)內之1-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪(2克, 9毫莫耳), 添加三乙基胺(1.36毫升, 9.9毫莫耳), 其後添加乙酸氯羰基甲基酯(1.06毫升, 9.9毫莫耳)。三小時後, 反應物以飽和碳酸氫鈉清洗。有機層於硫酸鎂上乾燥, 過濾, 濃縮並藉由於矽石凝膠上之色譜分析術純化, 提供標的化合物(2.6克)。

20 1-[4-(4-氟-苯甲基)-(2R,5S)-2,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2-羥基-乙酮

於四氫呋喃/甲醇/水(2:2:1, 40毫升)內之乙酸2-[4-(4-

5 氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基酯(2.6克，
8毫莫耳)，添加氫氧化鋰水合物(0.5克，12毫莫耳)。2小
時後，反應物被濃縮乾燥且置入乙酸乙酯內。有機層以飽
和碳酸氫鈉清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮，提供標
的化合物(2.12克)。

5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-
乙氧基}-煙鹼酸甲基酯

於0℃四氫呋喃(1毫升)內之1-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-
二甲基-哌嗪-1-基]-2-羥基-乙酮(0.05克，0.178毫莫耳)，添
10 加氫化鈉(11毫克，0.275毫莫耳)，其後添加18-冠-6(26毫
克，0.10毫莫耳)。15分鐘後，反應被加溫至周圍溫度，且
於四氫呋喃(0.25毫升)內之2,5-二氯-煙鹼酸甲基酯(55毫
克，0.267毫莫耳)(得自J. Med. Chem., 1997, 40, 2674之改
質)被緩慢添加。2小時後，反應物以飽和水性碳酸氫鈉驟
15 冷，且以乙酸乙酯萃取三次。混合之有機層以鹽水清洗，
於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮。矽石凝膠上之色
譜分析術產生標的化合物(25毫克)。

2-(5-氯-3-羥基甲基-吡啶-2-基氧)-1-[4-(4-氟-苯甲基)-
2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮

20 於第三丁醇(1毫升)內之5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-
2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-煙鹼酸甲基酯(24
毫克，0.053毫莫耳)及硼氫化鈉(5毫克，0.132毫莫耳)，迴
流時添加甲醇(0.04毫升，1.06毫莫耳)。90分鐘後，反應冷
卻至周圍溫度，且溶劑於真空中移除。反應物被置入水內，

且以二氯甲烷萃取三次。混合之有機層以鹽水清洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並於真空中濃縮。於矽石凝膠上之色譜分析術產生標的化合物(22毫克)。

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧

5 -乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸

於二氯甲烷(1.5毫升)內之2-(5-氯-3-羥基甲基-吡啶-2-基氧)-1-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.067克，0.159毫莫耳)，添加氯化亞硫醯(0.04毫升，0.49毫莫耳)。反應於室溫攪拌1小時。反應物藉由添加水而驟冷，且以額外之二氯甲烷稀釋。有機層以飽和氯化鈉水溶液清洗，且於硫酸鎂上乾燥。然後，有機層被濃縮提供呈棕色油之相對應氯化物(0.07克)。

於1:1之乙醇:水(1毫升)內之2-(5-氯-3-氯甲基-吡啶-2-基氧)-1-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-乙酮(0.05克，0.161毫莫耳)，添加亞硫酸鈉(0.07克，0.58毫莫耳)。反應被加熱迴流20小時。冷卻後，反應物被濃縮且藉由矽石凝膠上之色譜分析術純化，提供呈鈉鹽之標的化合物(46毫克)。

實施例1-6

第1表之化合物依據如上所述方法製得。

實施例#	IUPAC	LRMS
1	(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸	485.3
2	(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸	469.1
3	2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸	499.4

4	(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸	486.4
5	(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸	529.1
6	(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸	513.2

於整件申請案中，各種不同之公告案被述及。此等公告案之揭示內容其全部在此被併入以供所有目的參考之用。

對熟習此項技藝者明顯的是各種改質及改變可於未偏離本發明之範圍或精神下於本發明中為之。本發明之其它實施例對於熟習此項技藝者於考量此間所揭露之本發明之說明書內容及實施後係明顯的。說明書內容及實施例係欲僅供例示用，本發明之真正範圍及精神係以下述申請專利範圍指示。

10 【圖式簡單說明】

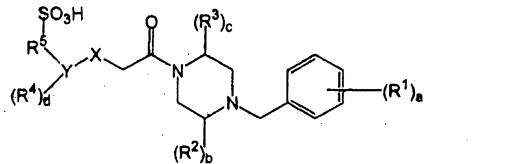
(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

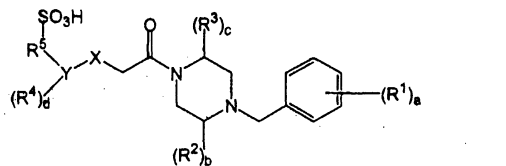
本發明係有關於使用CCR1拮抗劑作為免疫調節劑之方法。特別地，此方法係有關於使用如下化學式之化合物



或其藥學可接受鹽；其中，X, Y, a, b, c, d, R¹, R², R³及R⁵係如此間所界定。

陸、英文發明摘要：

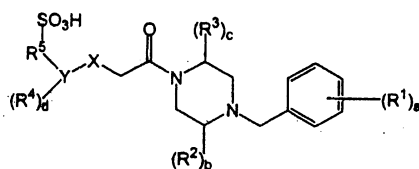
The present invention relates to methods of using CCR1 antagonists as immunomodulatory agents. In particular, the methods relate to using compounds of the formula



or the pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein X, Y, a, b, c, d, R¹, R², R³ and R⁵ are as defined herein.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用於治療或預防選自纖維化、阿滋罕默症、與萊普亭製造有關之病徵、與癌症、癌症轉移有關之後遺症、與發炎位置之細胞質變動產生有關之疾病或病徵及由傳染劑
5 誘發之發炎造成之組織受損所組成族群之病症或病徵之藥學組成物，其中，該藥學可接受鹽包含藥學有效量之化學式(I)之化合物



或其藥學可接受之鹽及前藥物；其中，

- 10 a = 0, 1, 2, 3, 4, 或 5;
b = 0, 1, 或 2;
c = 0, 1, 或 2;
d = 0, 1, 2, 3, 或 4;
X 係 -O-, -S-, -CH₂-, -NR⁶-;
15 Y 係 (C₆-C₁₀) 芳基, 或 (C₂-C₉) 雜芳基;

- 每一 R¹ 個別係 H-, HO-, 鹵基-, 選擇性以 1-3 個氟原子取代之 (C₁-C₈) 烷基-, (C₁-C₈) 烷基-O-, 其中烷基選擇性以 1-3 個氟原子取代, HO-(C₁-C₈) 烷基-, NC-, H₂N-, H₂N-(C₁-C₈) 烷基-, HO-(C=O)-, (C₁-C₈) 烷基-(C=O)-, (C₁-C₈) 烷基-(C=O)-(C₁-C₈) 烷基-, H₂N-(C=O)-, 或 H₂N-(C=O)-(C₁-C₈) 烷基-;
20

每一 R^2 及 R^3 個別係H-, 氧基, 選擇性以1-3個氟原子取代之 (C_1-C_8) 烷基, (C_1-C_8) 烷基-, (C_6-C_{10}) 芳基-, (C_6-C_{10}) 芳基- (C_1-C_8) 烷基-, HO- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-O- (C_1-C_8) 烷基-, $H_2N-(C_1-C_8)$ 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-NH- (C_1-C_8) 烷基-, [(C_1-C_8)烷基]₂N- (C_1-C_8) 烷基-, (C_2-C_9)雜環基- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8)烷基-(C=O)-NH- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-O-(C=O)-NH- (C_1-C_8) 烷基-, $H_2N-(C=O)-NH-(C_1-C_8)$ 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-SO₂-NH- (C_1-C_8) 烷基-, (C_2-C_9)雜芳基- (C_1-C_8) 烷基-, $H_2N-(C=O)-$, 或 $H_2N-(C=O)- (C_1-C_8)$ 烷基-;

10 每一 R^4 個別係H-, HO-, 鹵基-, NC-, HO-(C=O)-, H_2N- , (C_1-C_8) 烷基-NH-, [(C_1-C_8)烷基]₂N-, 選擇性以1-3個氟原子取代之 (C_1-C_8) 烷基, (C_1-C_8) 烷基-O-, 其中烷基係選擇性以1-3個氟原子取代, HO- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-O- (C_1-C_8) 烷基-, $H_2N-(C_1-C_8)$ 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-NH- (C_1-C_8) 烷基-,
15 [(C_1-C_8)烷基]₂N- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-(C=O)-, (C_1-C_8) 烷基-(C=O)- (C_1-C_8) 烷基-, (C_6-C_{10}) 芳基-, (C_2-C_9)雜芳基-, (C_6-C_{10}) 芳氧基-, $H_2N-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-(C_1-C_8)$ 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-NH-(C=O)-, (C_1-C_8) 烷基-NH-(C=O)- (C_1-C_8) 烷基-, [(C_1-C_8)烷基]₂N-(C=O)-, [(C_1-C_8)烷基]₂-N-(C=O)- (C_1-C_8) 烷基-, (C_3-C_8)環烷基-, (C_1-C_8) 烷基-SO₂-, NC- (C_1-C_8) 烷基-, (C_1-C_8) 烷基-(C=O)-NH-, $H_2N-(C=O)-NH-$, 或 $H_2N-(C=O)-NH-(C_1-C_8)$ 烷基-; 且

R^5 係 (C_1-C_8) 烷基-。

2.如申請專利範圍第1項所述之藥學組成物, 其中, 每一 R^1

個別係H-, HO-, 鹵基, NC-, 選擇性以1-3個氟原子取代之
(C₁-C₈)烷基, 或(C₁-C₈)烷基-O-, 其中烷基選擇性以1-3個
氟原子取代。

3.如申請專利範圍第1或2項所述之藥學組成物, 其中, R²
5 及R³每一者個別係H-, (C₁-C₈)烷基-, (C₃-C₈)環烷基-, (C₃-C₈)
環烷基-(C₁-C₈)烷基-, (C₆-C₁₀)芳基-, (C₆-C₁₀)芳基-(C₁-C₈)烷
基-, HO-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C₁-C₈)烷基-, (C₂-C₉)雜環基-
(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-
(C=O)-NH-(C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-SO₂-NH-(C₁-C₈)烷基-,
10 (C₂-C₉)雜芳基-(C₁-C₈)烷基-, H₂N-(C=O)-, 或H₂N-(C=O)-
(C₁-C₈)烷基-。

4.如申請專利範圍第1或2項所述之藥學組成物, 其中, X
係-O-且Y係(C₆-C₁₀)芳基。

5.如申請專利範圍第1或2項所述之藥學組成物, 其中, X
15 係-O-且Y係(C₂-C₉)雜芳基。

6.如申請專利範圍第1或2項所述之藥學組成物, 其中, 每
一R⁴個別係H-, HO-, NC-, (C₁-C₈)烷基-, (C₁-C₈)烷基-O-,
(C₁-C₈)烷基-(C=O)-, 或鹵基。

7.如申請專利範圍第1或2項所述之藥學組成物, 其中, R⁵
20 係C₁至C₃烷基。

8.如申請專利範圍第1項所述之藥學組成物, 其中, 該化
合物係:

(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧
基}-苯基)-甲烷磺酸;

- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (4-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (3-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 5 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (4-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (3-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (2-氯-6-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 10 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 15 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (2-溴-6-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2E-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 20 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;
- 10 (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯甲基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 3-(5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- 20 5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;

- (2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 2-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 5 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-{3,4-二氟-苯甲基}-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;

- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 5 (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 10 3-(5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-1-磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 15 (5-氯-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[4-(3,4-二氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[4-(4-氯-苯甲基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-乙烷磺酸;
- 20 3-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-丙烷-1-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯甲基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;

- 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-丙烷-2-磺酸;
- 2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 5 2-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-1-磺酸;
- 1-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸 ;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 10 (2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-三氟甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- (2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-5-甲基-苯基)-甲烷磺酸;
- 15 (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-5S-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;
- 20 (5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;
- (5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

(5-氯-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

(5-溴-2-{2-[2R-乙基-4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

5 1-(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-2-甲基-丙烷-2-磺酸;

2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基胺基}-苯基)-乙烷磺酸;或

10 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙基胺基}-苯基)-甲烷磺酸。

9.如申請專利範圍第1項所述之藥學組成物，其中，該化合物係：

(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

15 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;

2-(5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-乙烷磺酸;

20 (5-氯-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-吡啶-3-基)-甲烷磺酸;

(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R,5S-二甲基-哌嗪-1-基]-2-氧-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸;或

(5-溴-2-{2-[4-(4-氟-苯基)-2R-甲基-哌嗪-1-基]-2-乙氧基}-苯基)-甲烷磺酸。

10.如申請專利範圍第1, 2, 8或9項之任一項所述之藥學組成物，其中，該組成物包含化學式I之化合物及藥學可接受之載劑。

- 11.如申請專利範圍第1, 2, 8或9項之任一項所述之藥學組成物，其中，該病症或病徵係選自肺臟纖維化、與末期腎臟疾病有關之纖維化、輻射造成之纖維化、管狀細胞間纖維化、上皮下纖維化、硬皮病、肝臟纖維化、初發及後續之膽汁性肝硬化、肥胖症、惡病質、厭食症、II型糖尿病、高血脂及性腺機能亢進、與多發性骨髓瘤有關之後遺症、乳癌、關節組織受損、細胞增生過度、血管翳形成及骨骼消溶、肝衰竭、川崎症候群、心肌梗塞、急性肝衰竭、敗血性休克、充血性心臟衰竭、肺氣腫或與其有關之呼吸困難、病毒誘發之腦脊髓炎或脫髓鞘作用、胃腸發炎、細菌性腦膜炎、細胞巨化病症、腺病毒、皰疹病毒、黴菌性腦膜炎、淋巴疾病及虐疾所組成之族群。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

