

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：97142800

※ 申請日期：97.11.5

※IPC 分類

C07D	209/08	2006.01
A61K	31/404	2006.01
A61K	31/416	2006.01
A61K	31/4184	2006.01
A61P	37/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

經4-雜芳基取代之苯氧基苯基乙酸衍生物

4-HETEROARYL-SUBSTITUTED PHENOXYPHENYLACETIC ACID
DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞雷生物製藥股份有限公司

ARRAY BIOPHARMA, INC.

代表人：(中文/英文)

約翰 R 莫爾

MOORE, JOHN R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國科羅拉多州包德市沃納街3200號

3200 WALNUT STREET, BOULDER, CO 80301-2514, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

喬治 A 多荷提

DOHERTY, GEORGE A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

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：

1. 美國；2007年11月05日；60/985,463

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

本發明係關於新穎化合物、包含該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物之方法及該等化合物用於治療之用途。更特定言之，本發明係關於適用於治療及預防由前列腺素D₂(PGD₂)介導之過敏性疾病(諸如哮喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎)及其他發炎疾病的某些經4-雜芳基-取代之苯氧基苯基乙酸衍生物。

本申請案主張2007年11月5日申請之美國臨時專利申請案第60/985,463號之權益，該案係以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

DP2為在介導過敏性炎症之細胞類型(包括肥大細胞、嗜鹼細胞、嗜伊紅血球及Th2細胞)上選擇性表現之G-蛋白偶合受體且日益增加之證據表明其在過敏之病理生理學上起重要作用(Hirai等人，Journal of Experimental Medicine (2001) 193:255-261)。DP2(PGD₂及其活性代謝物)之內源性配位體係由活化肥大細胞及Th2細胞所製造，且可易於在過敏性疾病之部位處偵測到。DP2之促效作用促進嗜鹼細胞、嗜伊紅血球及Th2細胞活體外及活體內之遷移及/或活化作用(Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158)，表明此受體可驅動活體內的疾病過程。為支持此觀點，經由同源重組之基因去活所致小鼠DP2缺失表明在哮喘及異位性皮炎之臨床前模型中減少之

過敏性反應。已報導使用DP2之選擇性小分子抑制劑的類似結果(在Pettipher, 等人, Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:313-325中綜述)。

雷馬曲班(Ramatroban, BAY u34505)亦提供DP2作為過敏性疾病之目標的臨床驗證。最初開發雷馬曲班作為血栓烷(Thromboxane)A₂(TP)受體拮抗劑,但其對於過敏展示意外之臨床活性,該活性不易由其對TP之活性解釋。最近已顯示雷馬曲班亦為DP2之抑制劑且其在過敏之臨床前模型中之活性可使用DP2(而非TP)之選擇性抑制劑扼要重述(Sugimoto等人, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305:347-352; Takeshiti等人, International Immunology (2004) 16:947-959)。此等發現支持以下觀點,即雷馬曲班在過敏性疾病中所見之臨床功效係歸因於其對於DP2之活性。目前雷馬曲班在日本被批准用於治療季節性過敏性鼻炎。基於驗證DP2作為過敏之藥物目標,許多公司已設法開發DP2之抑制劑以供治療過敏性疾病,且首批該等物質已進入臨床開發。

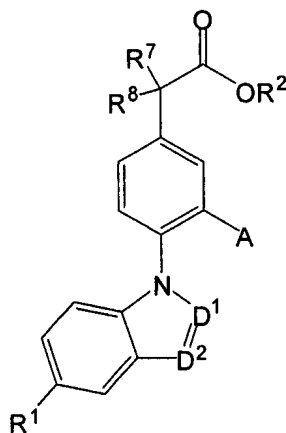
此外,國際專利申請公開案第WO 2004/058164號揭示某些調節PGD₂-選擇性受體CRTH2(化學引誘劑受體-在Th2細胞上表現之同源分子)的經2-取代之苯氧基苯基乙酸衍生物,目前更常稱作DP2。據稱該等化合物適用於治療諸如哮喘及過敏性炎症之免疫性疾病。

【發明內容】

目前已發現帶有與乙酸部分呈間位之特定取代基的某些

經4-雜芳基-取代之苯氧基苯基乙酸衍生物為DP2受體調節劑。如本文中所使用之術語"調節劑"包括拮抗劑。

根據一態樣，本發明提供通式I之化合物：



I

或其鹽，其中：

D^1 為 N 或 CR^9 且 D^2 為 N 或 CR^{10} ，其中 D^1 及 D^2 之至少一者不為 N；

R^1 為 $Ar^1-L^1-W-L^2-$ ；

L^2 為 $-(CR^cR^d)_m-$ ；

W 為 $-CONR^{3a}-$ 、 $-NR^{3b}CO-$ 或 $-SO_2NR^{3c}-$ ；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 各自為 H 或甲基；

L^1 為 $-(CR^aR^b)_n-$ 或 $-(CR^aR^b)O-$ ；

n 及 m 獨立地為 0、1 或 2；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為 H、F、甲基或環丙基，

或 R^a 及 R^b 或 R^c 及 R^d 連同其所連接之碳一起形成環丙基環；

Ar^1 為苯基、萘基或 2,3-二氫-1H-茚基，其中各者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各基之基團取代：F、Cl、

CN、CF₃、CHF₂、CH₂F、SF₅、甲基、乙基及環丙基，其限制條件為當Ar¹為萘基或2,3-二氫-1*H*-茛基時，則n為0；

R²為H或C₁-C₆烷基；

A為CN、CH₂NH₂、CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵、CH₂NR^{4b}SO₂R⁶或Cl；

R^{4a}及R^{4b}各自為H或甲基；

R⁵為C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₃-C₆環烷基；

R⁶為C₁-C₆烷基、NH(C₁-C₆烷基)或N(C₁-C₆烷基)₂；

R⁷及R⁸獨立地為H或甲基；且

R⁹及R¹⁰獨立地為H、甲基、乙基、異丙基、CF₃或環丙基。

已發現本發明之化合物為DP2調節劑且適用於治療諸如哮喘及過敏性炎症之免疫性疾病。

應瞭解本發明之某些化合物可含有一或多個不對稱中心且因此可以諸如外消旋混合物之異構體混合物形式，或以對映異構純形式製備及分離。

另外應瞭解式I化合物或其鹽可以溶劑合物形式分離，且因此任何該等溶劑合物包括於本發明之範疇中。

式I化合物包括其醫藥學上可接受之鹽。此外，式I化合物亦包括不一定為醫藥學上可接受之鹽的該等化合物之其他鹽，且其可用作供製備及/或純化式I化合物及/或供分離式I化合物之對映異構體的中間體。

如本文所使用之術語"鹵素"包括F、Cl、Br及I。

如本文中所使用之術語"C₁-C₆烷基"係指分別具有一至六個碳原子之飽和直鏈或支鏈單價烴基。烷基之實例包括(但

不限於)：甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2,2-二甲基丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基及3,3-二甲基-2-丁基。

如本文中所使用之術語" C_1 - C_6 烷氧基"係指 (C_1-C_6) -O-基團，亦即經由氧原子連接於母體結構之直鏈或支鏈構型的1-6個碳之烷基。例示性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三丁氧基及異丁氧基。

在一實施例中， D^1 為 CR^9 且 D^2 為 CR^{10} 。在某些實施例中， R^9 及 R^{10} 均為氫。

在一實施例中， D^1 為N且 D^2 為 CR^{10} 。在某些實施例中， R^{10} 為氫。在某些實施例中， R^{10} 為甲基。

在一實施例中， D^1 為 CR^9 且 D^2 為N。在某些實施例中， R^9 為氫。在某些實施例中， R^9 為甲基。

在一實施例中，W為 $-CONR^{3a}-$ 。 R^{3a} 之一特定值之實例為氫。在一實施例中，W為 $-NR^{3b}CO-$ 。在一實施例中， R^{3b} 為氫。在另一實施例中， R^{3b} 為甲基。W之特定值之實例為CONH、NHCO及 $N(CH_3)CO$ 。

在一實施例中，W為 $-SO_2NR^{3c}-$ 。 R^{3a} 之一特定值之實例為氫。

在一實施例中， L^1 為 $-(CR^aR^b)_n-$ 。 n 之特定值之實例為0、1及2。在某些實施例中， R^a 為H且 R^b 為H或甲基。在某些實

施例中， R^a 及 R^b 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基環。 L^1 之特定值之實例為一鍵、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、-亞環丙基 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 及 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 。

在一實施例中， L^1 為 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)\text{O}-$ 。例示性實施例包括 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$ 。

關於 L^2 ， m 之特定值之實例為0及1。 L^2 之特定值之實例為一鍵及 $-\text{CH}_2-$ 。

在某些實施例中， m 與 n 之和為0、1及2。特別提及 m 與 n 之和為0或2之化合物。

$-L^1-W-L^2-$ 之值之實例為 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$ 、亞環丙基 $\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO}-$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ONHCO}-$ 。

特別提及其中 $-L^1-W-L^2-$ 為 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 之化合物。

在一實施例中， Ar^1 為萘基或苯基，其中各者未經取代或經一或兩個獨立地選自F、Cl及 CF_3 之取代基取代。

在一實施例中， Ar^1 為2,3-二氫-1*H*-茚基。

Ar^1 之特定值之實例為萘基、苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-氟苯基、3-氟-4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、3-氟-4-三

氟甲基苯基、2,4-二氯苯基及2,3-二氫-1*H*-茚-2-基。

在一實施例中，A為CN。

在一實施例中，A為Cl。

在一實施例中，A為 $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 。 R^{4a} 之特定值之實例為氫。在一實施例中， R^5 為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_3 - C_6 環烷基。 R^5 之特定值之實例為甲基、甲氧基及環己基。

在一實施例中，A為 $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$ 。 R^{4b} 之特定值之實例為氫。在一實施例中， R^6 為 C_1 - C_6 烷基、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ 。 R^6 之值之實例為甲基及二甲基胺基。 R^6 之特定值為 C_1 - C_6 烷基，例如甲基。

當由 $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$ 表示時，A之特定值為 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。

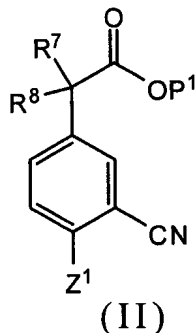
在一實施例中， R^2 為氫。

在一實施例中， R^2 為 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基或第三丁基。

在一實施例中， R^7 及 R^8 均為H。在某些實施例中， R^7 為H且 R^8 為甲基。在其他實施例中， R^7 及 R^8 各自為甲基。

根據另一態樣，本發明提供製備如上所定義之式I化合物或其鹽之方法，其包含：

(a)對於A為CN之式I化合物，將具有下式之相應化合物：



(其中 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^1 表示氫原子或羧基保護基，且 Z^1 表示離去原子或基團)與具有下式之化合物：

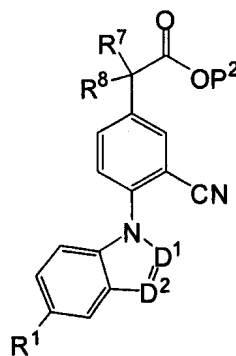


(III)

(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義)在鹼存在下反應；或

(b)對於A為 $-CH_2NH_2$ 之式I化合物，將相應式(IV)化合物

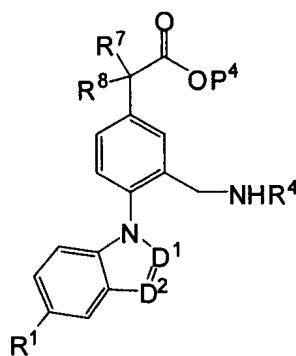
還原



(IV)

其中 D^1 、 D^2 、 R^1 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義且 P^2 係如對 P^1 之定義；或

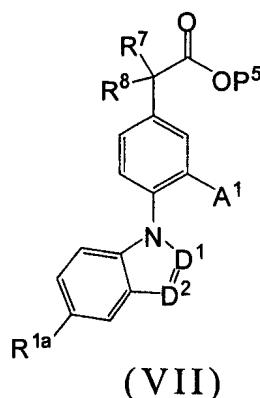
(c)對於A為 $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ 或 $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$ 之式I化合物，將相應式(VI)化合物



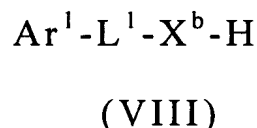
(VI)

(其中 D^1 、 D^2 、 R^1 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， R^4 係如對 R^{4a} 及 R^{4b} 之定義，且 P^4 係如對 P^1 之定義) 與式 R^5COZ^2 或 $R^6SO_2Z^3$ 化合物反應，其中 Z^2 及 Z^3 各自表示離去原子或基團且 R^5 及 R^6 係如本文中所定義；或

(d) 將相應式 (VII) 化合物

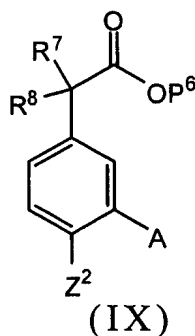


(其中 D^1 、 D^2 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^5 係如對 P^1 之定義， A^1 表示 A 或其受保護形式且 R^{1a} 表示 $H-X^a-L^2-$ ，其中 X^a 表示 HN 、 $OC(=O)$ 或 SO_2 ，或其反應性衍生物，且 L^2 係如本文中所定義) 與式 (VIII) 化合物偶合

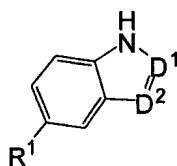


其中 X^b 表示 $C(=O)O$ 或 NH ，或其反應性衍生物，且 Ar^1 及 L^1 係如本文中所定義；或

(e) 對於 A 為 Cl 或 CN 之式 I 化合物，將具有式 (IX) 之相應化合物



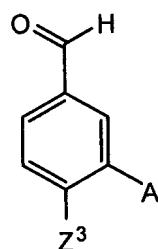
(其中 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^6 係如對 P^1 之定義，且 Z^2 表示離去原子或基團)與具有式(X)之化合物



(X)

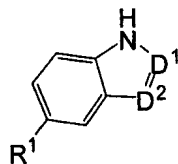
(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義)在適當金屬催化劑及鹼存在下偶合；或

(f)對於A為Cl，且 R^7 及 R^8 各自為氫之式(I)化合物，將具有式(XI)之相應化合物：



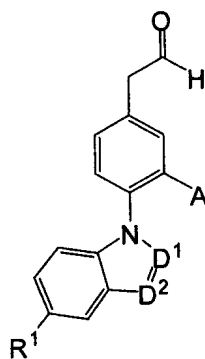
(XI)

(其中 Z^1 表示離去原子或基團)與具有下式之化合物



(III)

(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義)在鹼存在下反應，隨後將中間體醛(XII)同系化



(XII)

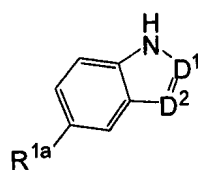
成相應羧酸；及

移除任何保護基且若需要，則形成鹽。

關於方法(a)，由 Z^1 表示之離去原子或基團可為(例如)鹵素原子，諸如氟原子。羧基保護基可為任何適宜之羧基保護基，例如如Greene & Wuts編輯，"Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc中所述。羧基保護基之實例包括(1-6C)烷基，諸如甲基、乙基及第三丁基。鹼可為(例如)鹼金屬氫化物或碳酸鹽，諸如氫化鈉、碳酸鈉或碳酸鉀，或第三胺，諸如三乙胺或N,N-二異丙基乙胺。適宜之溶劑包括醃胺類、亞砒類及腈類，諸如DMF、DMSO或乙腈。該反應可在高溫下進行，諸如在50至150°C之範圍內，另一實例在120至130°C之範圍內。

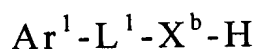
式(II)化合物為已知的或可藉由以CuCN處理相應3-鹵代化合物，諸如相應3-溴化合物來製備。

式(III)化合物為已知的或可由將具有式(XIII)之化合物：



(XIII)

(其中 R^{1a} 表示 $H-X^a-L^2$ ，其中 X^a 表示HN、OC(=O)或 SO_2 ，或其反應性衍生物，且 L^2 係如本文中所定義)以式(VIII)化合物



(VIII)

(其中 X^b 表示 $C(=O)O$ 或 NH ，或其反應性衍生物，且 Ar^1 及 L^1 係如本文中所定義)處理來製備。

關於方法(b)，式(IV)化合物可藉由在第VIII族金屬催化劑(諸如阮尼(Raney)Ni)與甲醇/氨之存在下的氫化作用得以還原。該反應可在0至100°C範圍內之溫度下進行。

關於方法(c)，由 Z^2 及 Z^3 表示之離去原子或基團可為(例如)鹵素原子，諸如氟原子或諸如三氟甲磺酸酯基之離去基團。該反應可在例如第三胺(諸如二異丙基乙胺或吡啶)之鹼存在下進行。適宜之溶劑包括鹵化烴，諸如二氯甲烷。該反應可在0至100°C範圍內之溫度下進行。

關於方法(d)，式(VII)化合物與式(VIII)化合物之偶合可使用習知醯胺鍵形成條件進行，例如藉由將胺與羧酸之反應性衍生物(例如酸鹵化物，諸如酸氯化物)反應。當 A^1 表示A之受保護形式時，其之實例為式 $-CH_2NR^4P^6$ 之基團，其中 P^6 表示胺保護基。該胺保護基可為任何適宜之胺保護基，例如如 Greene & Wuts 編輯，"Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc 中所述。胺保護基之實例包括醯基及烷氧羰基，諸如第三丁氧羰基(BOC)。

關於方法(e)，由 Z^2 表示之離去原子可為(例如)鹵素原子，諸如溴或碘原子。或者， Z^2 可為離去基團，諸如芳基磺酸酯基，例如芳基三氟甲磺酸酯基。式(IX)化合物與式(X)化合物之偶合係在諸如碘化銅(I)之金屬催化劑、二胺助催化劑及諸如磷酸鉀之鹼存在下在諸如甲苯之適當溶劑中進行。

A為氯且 Z^1 為溴之式(IX)化合物可由4-溴-3-氯苯甲酸來製備，可將其轉化成其相應醛且如方法(f)中所述經同系化。

A為氯基且 Z^1 為溴之式(IX)化合物可由2-溴-5-碘苯甲酸藉由將A為羧酸基之相應化合物轉化成A為腈基之相應化合物，隨後使用由Knochel (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701-1703)所述之程序以烯丙基選擇性替代碘而製備。烯烴氧化裂解成羧酸及適當保護基之裝配提供A為氯基且 Z^1 為溴之式(IX)化合物。

關於方法(f)，由 Z^3 表示之離去原子可為(例如)鹵素原子，諸如氟原子。或者， Z^3 可為諸如三氯甲磺酸酯基之離去基團。鹼可為(例如)鹼金屬氫化物或碳酸鹽，諸如氫化鈉、碳酸鈉或碳酸鉀，或第三胺，諸如三乙胺或N,N-二異丙基乙胺。適宜之溶劑包括鹽胺類、亞砒類或腈類，諸如DMF、DMSO或乙腈。該反應可在高溫下進行，諸如在50至110°C之範圍內，另一實例在70至80°C之範圍內。醛(XII)至羧酸酯之同系化在將式(XII)化合物以甲基(甲硫基)甲基亞砒及諸如Triton-B之適當鹼於諸如THF之溶劑中在高溫下處理隨後以HCl/乙醇處理來進行。

A為氯且 Z^3 為溴之式(XI)化合物可由4-溴-3-氯苯甲酸來製備，可使用熟習該項技術者已知之常規程序將其轉化成其相應醛。

測試化合物作為DP2抑制劑之能力可由實例A中所述之檢定說明。

為DP2抑制劑之化合物可用於治療由PGD₂介導之疾病或

病症，例如與PGD₂之過度生產或失調相關聯之疾病或病症。

如本文中所使用之術語治療包括預防以及治療現有病況。

可以本發明之化合物治療之病症或疾病之實例包括免疫性疾病。

免疫性疾病之實例包括過敏性發炎疾病，諸如哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎、季節性過敏、食物過敏、接觸性過敏(例如鎳敏感)、高嗜伊紅血球症候群及過敏性結膜炎。

可以本發明化合物治療之其他疾病或病症包括：發炎性腸病，諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、回腸炎及腸炎；脈管炎；貝塞特氏症候群(Behcet's syndrome)；牛皮癬及發炎性皮膚病，諸如皮炎、濕疹、蕁麻疹；病毒性皮膚病，諸如來源於人類乳頭狀瘤病毒、HIV或RLV感染者；細菌性、真菌性及其他寄生蟲性皮膚病；及皮膚紅斑性狼瘡症；呼吸過敏性疾病，諸如過敏性肺病、慢性阻塞性肺病及其類似疾病；自體免疫性疾病，諸如關節炎(包括類風濕性及牛皮癬性)、全身性紅斑性狼瘡症、I型糖尿病、重症肌無力、多發性硬化症、格雷氏病(Graves' disease)、腎小球性腎炎及其類似疾病；移植排斥反應(包括同種異體移植排斥反應及移植物抗宿主疾病)，例如皮膚移植排斥反應、實體器官移植排斥反應、骨髓移植排斥反應；發燒；心血管病症，諸如急性心臟衰竭、低血壓、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、心肌症、充血性心臟衰竭、動脈粥樣

硬化、冠狀動脈疾病、再狹窄、血栓症及血管狹窄；腦血管病症，諸如創傷性腦損傷、中風、缺血性多次灌注損傷及動脈瘤；乳癌、皮膚癌、前列腺癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、睪丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、結腸癌及胃腸道癌(例如食道癌、胃癌、胰腺癌)、腦癌、甲狀腺癌、血液及淋巴系統癌；纖維化；結締組織疾病及肉狀瘤病；生殖器及生殖病況，諸如勃起功能障礙；腸胃障礙，諸如胃炎、潰瘍、噁心、胰腺炎及嘔吐；神經病症，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；睡眠障礙，諸如失眠症、發作性睡病、睡眠呼吸暫停症候群及匹克威克症候群(Pickwick Syndrome)；疼痛；腎臟病症；眼睛病症，諸如青光眼；傳染性疾病；病毒感染，諸如HIV；及細菌感染，諸如敗血症；炎症；潮紅；鼻充血；及中耳炎。

因此，本發明之另一態樣提供一種治療哺乳動物中由PGD₂介導之疾病或醫學病況的方法，該方法包含以治療或預防該病症之有效量向該哺乳動物投與一或多種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

片語"有效量"意謂當向需要該治療之哺乳動物投藥時，化合物之量足以(i)治療或預防由PGD₂介導之特定疾病、病況或病症；(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病況或病症之一或多種症狀；或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、病況或病症之一或多種症狀發作。

對應於該量之式I化合物之量將視以下多種因素而改變，諸如特定化合物、疾病病況及其嚴重性、需要治療之

哺乳動物之特性(例如重量),但仍可由熟習該項技術者例行確定。

如本文中所使用之術語"哺乳動物"係指患有本文所述之疾病或有患上該疾病之風險之溫血動物,且包括(但不限於)豚鼠、犬、貓、大鼠、小鼠、倉鼠及靈長類動物,包括人類。

本發明化合物可與一或多種藉由相同或不同作用機制發揮作用之其他藥物(例如消炎性化合物)組合使用。實例包括消炎性化合物、類固醇(例如地塞米松(dexamethasone)、可體松(cortisone)及氟替卡松(fluticasone))、NSAID(例如布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)及酮洛芬(ketoprofen))、抗組胺藥及抗白三烯藥(例如Singulair®)。

本發明化合物可藉由任何適宜途徑投與(例如)至腸胃道(例如經直腸或經口)、鼻、肺、肌肉組織或脈管系統或經皮投與。該等化合物可以任何適宜之投藥形式投與,例如錠劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿、噴劑、栓劑、凝膠、乳液、貼片等等。該等組合物可含有醫藥製劑中之習知組份,例如稀釋劑、載劑、pH值調節劑、甜味劑、膨化劑及其他活性劑。若需要非經腸投藥,則該等組合物將為無菌的且呈適用於注射或輸注之溶液或懸浮液形式。該等組合物形成本發明之另一態樣。

根據另一態樣,本發明提供一種醫藥組合物,其包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中,醫藥組合物包括式I化合物,連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載

劑。

根據另一態樣，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療，諸如治療PGD₂-介導之病況。例如，在一實施例中，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療免疫性疾病，諸如過敏性發炎疾病，諸如哮喘、異位性皮炎、過敏性鼻炎、季節性過敏、食物過敏、接觸性過敏(例如鎳敏感)、高嗜伊紅血球症候群及過敏性結膜炎。

根據另一態樣，本發明提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療如上文所述之PGD₂-介導之病況(諸如免疫性病症)之藥劑。

【實施方式】

實例

以下實例說明本發明。除非另有說明，否則在以下所述之實例中所有溫度均以攝氏度列出。試劑係購買自商業供應商，諸如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge，且除非另有說明否則不需進一步純化即可使用。四氫呋喃(THF)、二氯甲烷(DCM)、甲苯及二噁烷係以Sure密封瓶形式自Aldrich購買且原樣使用。

以下所述反應通常在氮氣或氬氣之正壓下或使用乾燥管(除非另有說明)在無水溶劑中進行，且反應燒瓶通常裝備有橡膠隔片以供經由注射器引入基質及試劑。玻璃器具經烘箱乾燥及/或加熱乾燥。

¹H NMR光譜係呈CDCl₃、CD₃OD或d₆-DMSO溶液(以ppm

報導)，使用四甲基矽烷(0.00 ppm)或殘餘溶劑(CDCl_3 ：7.25 ppm； CD_3OD ：3.31 ppm； d_6 -DMSO：2.50 ppm)作為參考標準而獲得。當報導峰多樣性時，使用以下縮寫：s(單峰)、d(雙重峰)、t(三重峰)、m(多重峰)、br(寬峰)、dd(雙組雙重峰)、dt(雙組三重峰)。耦合常數係以赫茲(Hz)表示。

實例 A

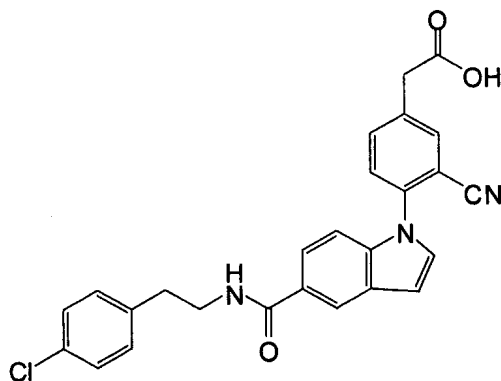
DP-2結合抑制檢定

藉由電穿孔法，將人類DP2之編碼序列引入人類白血病細胞系K562中，且藉由限制稀釋法，隨後以對人類DP2有特異性之大鼠單株抗體將細胞表面染色而獲得表現DP2之穩定純系。由此等DP2表現純系之一者製備膜且藉由以下程序，將膜用於測定本發明化合物抑制前列腺素D2(PGD_2)與其受體DP2結合之能力。將膜(1.25 $\mu\text{g}/\text{孔}$)與標記 ^3H 之 PGD_2 及含各種濃度測試化合物之150 μL 結合緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 40 mM MgCl_2 , 0.1%牛血清白蛋白, 0.1% NaN_3)於96孔U形底聚丙烯盤中混合。在環境溫度下培育60分鐘後，將檢定物轉移至過濾盤中(#MAFB；Millipore Corporation, Bedford, MA)，且以結合緩衝液洗滌三次。藉由閃爍計數器(TopCount；PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA)量測放射性。藉由在1 μM 未標記之 PGD_2 或5 μM 已知DP2拮抗劑存在下培育來測定非特異性結合。由與所得數值擬合之標準4-參數邏輯斯諦曲線(logistical curve)之轉折點測定各測試化合物的抑制結合之 IC_{50} 值。實例中所述化合物具有小於3微莫耳濃度之 IC_{50} 值。實例中所述之某

些化合物具有小於1微莫耳濃度之IC₅₀值。

實例1

2-(4-(5-(4-氯苯基)乙基)胺基甲醯基)-1-H-吡啶-1-基)-3-氯基 苯基)乙酸



步驟A：將2-(3-溴-4-氯苯基)乙酸(64 g, 275 mmol)以DMF(400 mL)稀釋，隨後添加Cu(I)CN(49 g, 549 mmol)。將反應加熱至130°C且攪拌12小時。使反應冷卻且以乙酸乙酯及水稀釋，且過濾混合物。將有機層以水、1N HCl、水及接著鹽水洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮得到淡黃色油狀之2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸(36 g, 產率73%)，其經固化成淡黃色固體。

步驟B：將2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸(14.3 g, 79.8 mmol)以THF(150 mL)稀釋，隨後添加*N,N'*-二異丙基胺基甲醯亞胺第三丁酯(48.0 g, 239 mmol)。攪拌12小時後，過濾反應物且濃縮濾液。將殘餘物吸收於100 mL乙酸乙酯中且以1N HCl、飽和碳酸氫鹽、水及鹽水洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且濃縮。藉由過濾移除另外之沈澱。以己烷:乙酸乙酯(9:1)在矽膠上溶離在Biotage 40M管柱上純化剩餘之殘餘物以得到透明油狀之2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸第三

丁酯(10.0 g, 產率 53.3%), 其隨後經固化成白色固體。

步驟 C: 向 2-(4-氯苯基)乙胺(0.531 g, 3.41 mmol)、吡啶-5-甲酸(0.500 g, 3.10 mmol)及 DIEA(0.811 mL, 4.65 mmol)於 DCM(10 mL)中之混合物中添加 HBTU(1.29 g, 3.41 mmol)及乙腈(5 mL), 且將反應在環境溫度下攪拌隔夜。將反應混合物以乙酸乙酯(75 mL)稀釋且將有機層以 2N HCl(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌, 經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由以 0.5% 甲醇/DCM 至 10% 甲醇/DCM 之梯度溶離之矽膠層析法純化殘餘物以得到呈蠟狀黃色固體之 N-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(0.650 g, 產率 70.1%)。

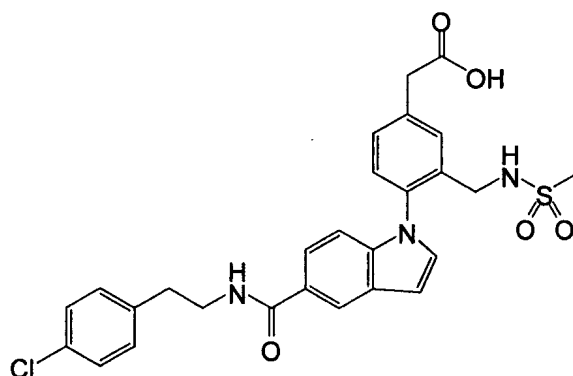
步驟 D: 向 2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸第三丁酯(0.150 g, 0.6376 mmol)及 N-(4-氯苯基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(0.2095 g, 0.7014 mmol)於 DMSO(3 mL)中之混合物中添加 K_2CO_3 (0.1322 g, 0.9564 mmol), 且將反應混合物在 120°C 下加熱 30 分鐘, 接著在 130°C 下加熱 1 小時。將反應物以乙酸乙酯稀釋且將有機層以水及鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且濃縮。藉由以 5% 至 100% 之乙酸乙酯/己烷之梯度溶離之矽膠層析法純化殘餘物得到呈蠟狀固體之 2-(4-(5-((4-氯苯基)胺甲酰基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(0.160 g, 產率 48.82%)。MS (APCI)=514.0 (M+1)。

步驟 E: 向 2-(4-(5-((4-氯苯基)胺甲酰基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(0.043 g, 0.0837 mmol)於 DCM(0.5 mL)中之溶液中添加 TFA(0.50 mL, 6.49 mmol)。將反應混合物攪拌 1 小時且接著濃縮。藉由以 0.5% 甲醇/

DCM與0.5% AcOH至5% 甲醇/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離之矽膠層析法純化殘餘物得到呈白色固體之2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.84 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.4 Hz, 2H)。MS(APCI)=458.1 (M+1)。

實例2

2-(4-(5-(4-氯苯乙基胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-基)-3-(甲基磺醯胺基)苯基)乙酸



步驟A：向2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(實例1，步驟D；0.160 g，0.311 mmol)於甲醇(5 mL)中之7N NH₃中之溶液中添加以於水中之懸浮液形式的阮尼Ni，且在氫氣氣氛下將該反應攪拌16小時。將反應物過濾且濃縮，且將殘餘物與甲苯共沸得到2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-基)-3-(胺基甲基)苯基)乙酸第三丁酯(0.075 g，產率46.5%)。

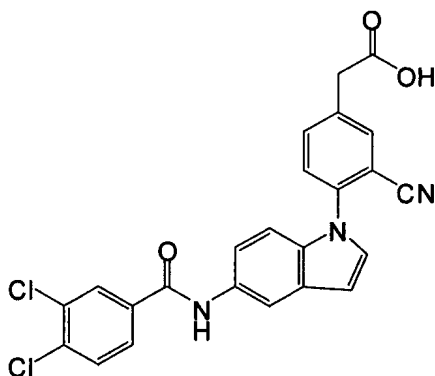
步驟B：向2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲鹽基)-1H-吡啶-1-

基)-3-(胺基甲基)苯基)乙酸第三丁酯(0.075 g, 0.1448 mmol)及DIEA(0.03783 mL, 0.2172 mmol)於二氯甲烷(0.5 mL)中之溶液中添加甲磺醯氯(0.01368 mL, 0.1737 mmol)。攪拌1小時後，將反應混合物裝載於矽膠samplet上且使用0.5% 甲醇/DCM至5% 甲醇/DCM之梯度溶離產物。分離2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)乙酸第三丁酯(0.056 g, 產率64.89%)。

步驟C：向2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)乙酸第三丁酯(0.056 g, 0.094 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL, 0.094 mmol)。攪拌1小時後，將反應混合物濃縮且裝載於具有DCM之矽膠samplet上。使用0.5% 甲醇/DCM(含有0.5% AcOH)至10% 甲醇/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離產物。分離呈白色固體之2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-(甲基磺醯胺基甲基)苯基)乙酸(0.036 g, 產率71%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (t, J=5.9 Hz, NH), 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.8 Hz, 1H), 3.94 (d, J=3.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H)。MS(APCI)=540.1 (M+1)。

實例3

2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



步驟A：將2-(3-氰基-4-氯苯基)乙酸第三丁酯(0.600 g，2.550 mmol)及5-硝基-1H-吲哚(0.4549 g，2.805 mmol)及 K_2CO_3 (0.5287 g，3.826 mmol)之混合物於DMSO(7 mL)中在90℃下加熱隔夜。將反應物冷卻且接著直接裝載於矽膠samplet上，以5%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離得到無色油狀之2-(3-氰基-4-(5-硝基-1H-吲哚-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.842 g，產率87.48%)。

步驟B：向2-(3-氰基-4-(5-硝基-1H-吲哚-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.842 g，2.23 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加Zn粉(0.5 g，7.65 mmol)，隨後逐滴添加氯化銨水溶液。將反應混合物以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，且將有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且濃縮得到呈黃色固體之2-(4-(5-胺基-1H-吲哚-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(0.710 g，產率91.6%)。

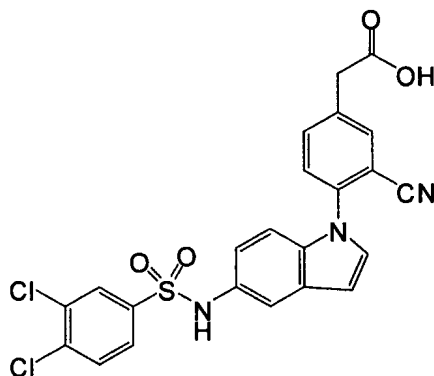
步驟C：向2-(4-(5-胺基-1H-吲哚-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(0.035 g，0.10 mmol)及DIEA(0.026 mL，0.15 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液中添加3,4-二氯苯甲醯氯(0.023 g，0.11 mmol)。攪拌15分鐘後，將反應物裝載於矽膠上，以5%乙酸乙酯/己烷至40%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離

得到呈白色固體之2-(3-氟基-4-(5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.042 g, 產率80%)。

步驟D: 向2-(3-氟基-4-(5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.040 g, 0.0769 mmol)於DCM中之溶液中添加TFA(0.50 mL, 6.49 mmol), 且將反應混合物在環境溫度下攪拌1小時。將反應物濃縮且藉由矽膠層析法, 以0.5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)至5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離來純化殘餘物得到呈白色固體之2-(3-氟基-4-(5-(3,4-二氯苯甲醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87-7.94 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=3.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H)。MS(APCI)=464.4 (M+1)。

實例4

2-(3-氟基-4-(5-(3,4-二氯苯基磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



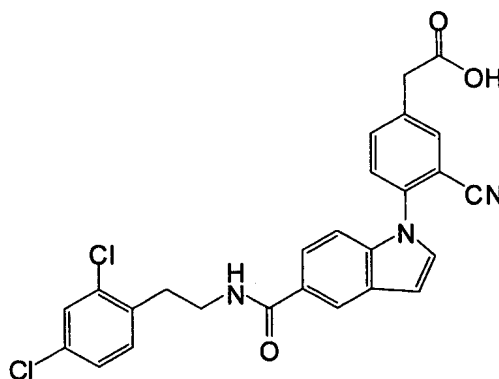
步驟A: 向2-(4-(5-胺基-1H-吡啶-1-基)-3-氟基苯基)乙酸第三丁酯(實例3, 步驟B, 0.048 g, 0.14 mmol)及DIEA(0.036

mL, 0.21 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液中添加3,4-二氯苯-1-磺醯氯(0.037 g, 0.15 mmol)。在環境溫度下攪拌30分鐘後，將反應物裝載於矽膠管柱上。使用5%乙酸乙酯/己烷至40%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離產物。分離呈白色固體之2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯基磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.058 g, 產率75%)。

步驟B：向2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯基磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸第三丁酯(0.058 g, 0.104 mmol)於DCM(0.5 mL)中之溶液中添加TFA(0.50 mL, 6.49 mmol)。在環境溫度下攪拌1小時，將反應混合物濃縮且裝載於矽膠管柱上。使用0.5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)至5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離產物。分離呈白色固體之2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯基磺醯胺基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸(0.032 g, 產率61.4%)。MS(ESI)=500.1 (M+1)。

實例5

2-(3-氯基-4-(5-(2,4-二氯苯乙基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



步驟A：將2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸(4.0 g, 22.3 mmol)以THF(10 mL)及甲醇(2 mL)稀釋，置於氮氣下且冷卻至

0°C。逐滴添加 TMSCHN₂ (16.7 mL, 33.5 mmol) 且將反應攪拌 30 分鐘。以水中止反應且以 DCM 稀釋。分離各層且將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且濃縮。使用 Biotage 40M 濾筒，以己烷：乙酸乙酯 (9:1) 溶離純化殘餘物，得到透明油狀之 2-(3-氟基-4-氟苯基)乙酸甲酯 (1.76 g, 9.11 mmol, 41%)，其會固化成白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.59 (m, 2H), 7.19 (t, J=8.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 2H)。

步驟 B：將 1H-吡啶-5-甲酸 (1.00 g, 6.21 mmol) 及 *N,N'*-二異丙基氨基甲醯亞胺第三丁酯 (2.29 g) 併入 15 mL THF 中且將反應混合物攪拌 25 小時。濃縮反應混合物且以 5% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯之梯度溶離，在矽膠管柱上純化殘餘物，得到 1H-吡啶-5-甲酸第三丁酯 (0.800 g, 3.68 mmol, 59%)。

步驟 C：將 1H-吡啶-5-甲酸第三丁酯 (0.800 g, 3.68 mmol)、2-(3-氟基-4-氟苯基)乙酸甲酯 (0.593 g, 3.07 mmol) 及碳酸鉀 (0.509 g, 3.68 mmol) 併入 15 mL DMSO 中且將反應混合物在 95°C 下攪拌 24 小時。將反應物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌兩次，經硫酸鎂乾燥且濃縮。以 5% 乙酸乙酯/己烷至 60% 乙酸乙酯/己烷之梯度溶離之矽膠層析法得到 1-(2-氟基-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸第三丁酯 (0.380 g, 0.973 mmol, 32%)。MS (APCI)= 390.9 (M+1)。

步驟 D：向含於 2 mL DCM 中之 1-(2-氟基-4-(2-甲氧基-2-

側氧基乙基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸第三丁酯(0.380 g, 0.973 mmol)中添加 2 mL TFA且將反應在環境溫度下於氮氣下攪拌。2小時後，將反應物濃縮，得到1-(2-氟基-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸(0.320 g, 0.957 mmol, 98%)。MS (APCI負)=333.2 (M-1)。

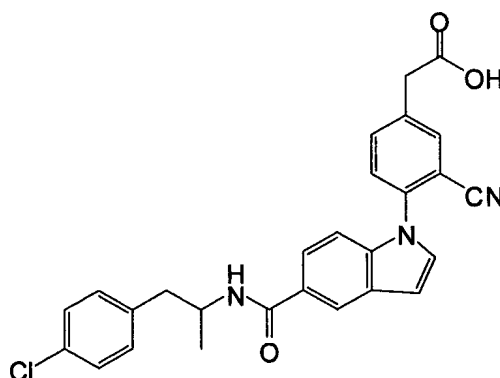
步驟E：將1-(2-氟基-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸(0.020 g, 0.078 mmol)、三乙胺(0.013 mL, 0.090 mmol)及乙二醯氯(0.010 g, 0.079 mmol)併入1 mL DCM中且添加1滴DMF。將反應混合物在環境溫度下攪拌30分鐘。向反應混合物中添加2-(2,4-二氯苯基)乙胺。將反應混合物攪拌1小時，接著裝載於矽膠管柱上。以5% EtOAc/己烷至100% EtOAc之溶劑系統溶離產物，得到2-(4-(5-((2,4-二氯苯基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟基苯基)乙酸甲酯(0.170 g, 0.034 mmol)。MS(APCI)=506.1 (M+1)。

步驟F：在環境溫度下，向含2-(4-(5-((2,4-二氯苯基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氟基苯基)乙酸甲酯之甲醇(1 mL)攪拌溶液中添加氫氧化鈉水溶液(5.0 N, 0.036 mL)及5滴水，且將反應攪拌1小時。將反應混合物溶於DCM(5 mL)中且以2 M HCl(5 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥且濃縮，得到呈白色固體之所要化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.17-7.25 (m, 3H),

6.82 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=5.9$ Hz, NH), 3.81 (s, 2H), 3.74 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)。 $MS(EI)=492.3$ ($M+1$)。

實例 6

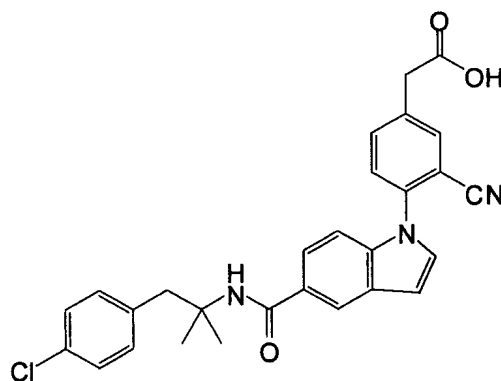
2-(4-(5-((1-(4-氯苯基)丙-2-基)胺甲鹽基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-氰基苯基)乙酸



藉由實例 5 之方法來製備，在步驟 E 中以 1-(4-氯苯基)丙-2-胺取代 2-(2,4-二氯苯基)乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=1.5, 8.5$, 1H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.45-4.54 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.96 (dd, $J=5.5$ Hz, 13.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=7.1, 13.2$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。 $MS(ESI)=472.2$ ($M+1$)。

實例 7

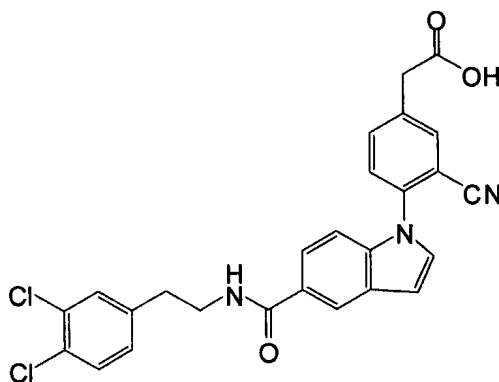
2-(4-(5-((1-(4-氯苯基)-2-甲基丙-2-基)胺甲鹽基)-1*H*-吡啶-1-基)-3-氰基苯基)乙酸



藉由實例5之方法來製備，在步驟E中以1-(4-氯苯基)-2-甲基丙-2-胺取代2-(2,4-二氯苯基)乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.5$, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.73 (s, NH), 3.82 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。MS (正ESI)=486.2 (M+1)。

實例8

2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯乙基胺甲酰基)-1H-吲哚-1-基)苯基)乙酸

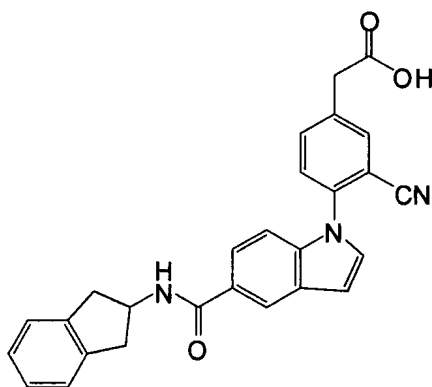


藉由實例5之方法來製備，在步驟E中以2-(3,4-二氯苯基)乙胺取代2-(2,4-二氯苯基)乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$, 1H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=4.0$ Hz,

1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.19 (t, J=5.6 Hz, NH), 3.81 (s, 2H), 3.73 (q, J=6.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.0 Hz, 2H)。MS (正ESI)=492.2 (M+1)。

實例 9

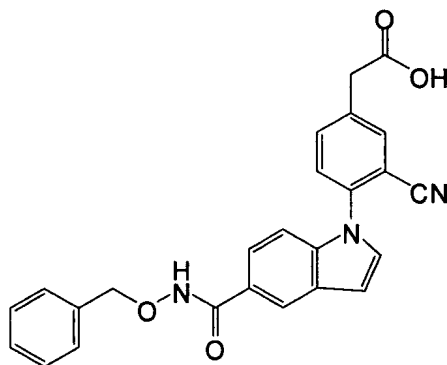
2-(3-氯基-4-(5-(2,3-二氫-1H-茚-2-基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



藉由實例 5 之方法來製備，在步驟 E 中以 2,3-二氫-1H-茚-2-胺取代 2-(2,4-二氯苯基)乙胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.80 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.7 Hz, NH), 4.95-5.07 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.46 (dd, J=7.1, 15.8 Hz, 2H), 2.95 (dd, J=5.0, 16.4 Hz, 2H)。MS (正ESI)=436.3 (M+1)。

實例 10

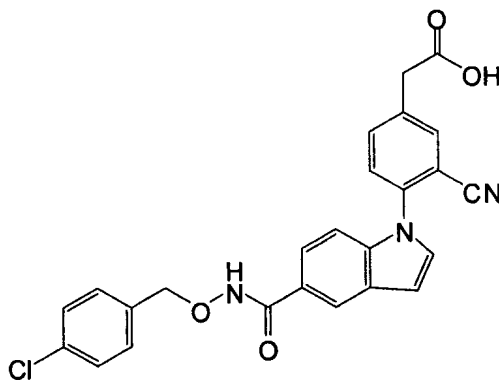
2-(4-(5-(苯甲氧基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸



藉由實例5之方法來製備，在步驟E中以O-苯甲基脛胺取代2-(2,4-二氯苯基)乙胺。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.76 (s, 2H)。MS (正ESI)=448.0 (M+Na)。

實例11

2-(4-(5-((4-氯苯甲氧基)胺甲酰基)-1H-吲哚-1-基)-3-氯基苯基)乙酸



步驟A：將1-(溴甲基)-4-氯苯(1.23 g, 6.01 mmol)、羥基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g, 7.51 mmol)及碳酸鉀(1.25 g, 9.01 mmol)於15 mL乙腈中之混合物在80°C下攪拌4小時。冷卻反應且添加25 mL DCM。以水及鹽水洗滌反應混合物。

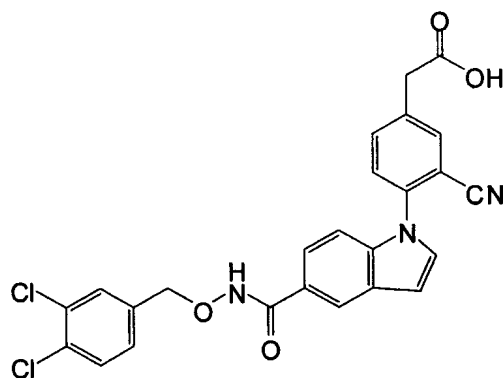
將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物在以 5% EtOAc/己烷至 60% EtOAc/己烷之溶劑系統溶離之矽膠管柱上純化。分離 4-氯苯甲氧基胺基甲酸第三丁酯 (1.28 g, 4.97 mmol)。

步驟 B：將 4-氯苯甲氧基胺基甲酸第三丁酯 (1.28 g, 4.97 mmol) 於 15 mL 4 M HCl-二噁烷中之混合物在環境溫度下攪拌 1.5 小時。將反應混合物濃縮得到 O-(4-氯苯甲基)羥胺 (0.95 g, 4.90 mmol)。

步驟 C：根據實例 5 步驟 E 之方法使 O-(4-氯苯甲基)羥胺與 1-(2-氯基-4-(2-甲氧基-2-側氧基乙基)苯基)-1H-吡啶-5-甲酸在三乙胺及乙二醯氯存在下反應得到 2-(4-(5-((4-氯苯甲氧基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.81 (s, 2H)。

實例 12

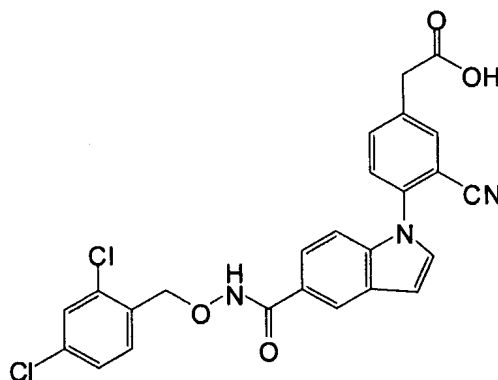
2-(3-氯基-4-(5-(3,4-二氯苯甲氧基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



藉由實例5之方法來製備，在步驟E中以O-(3,4-二氯苯基)脛胺取代2-(2,4-二氯苯基)乙胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 4H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.82 (s, 2H)。

實例13

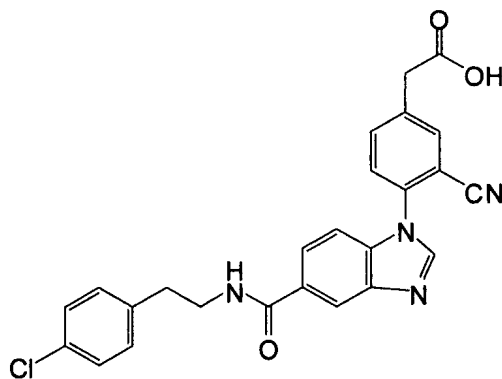
2-(3-氯基-4-(5-(2,4-二氯苯甲氧基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



藉由實例11之方法來製備，在步驟A中以4-(氯甲基)-1,2-二氯苯取代1-(溴甲基)-4-氯苯。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.59 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.81 (s, 2H)。

實例14

2-(4-(5-(4-氯苯乙基胺甲醯基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氯基苯基)乙酸



步驟A：向1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(1.00 g, 6.17 mmol)及HBTU(2.57 g, 6.78 mmol)於10 mL DMF中之混合物中添加DIEA(1.29 mL, 7.40 mmol)，隨後添加2-(4-氯苯基)乙胺(1.15 g, 6.78 mmol)。將反應攪拌隔夜且隨後以水稀釋。將反應混合物以乙酸乙酯萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥，過濾且在矽膠上濃縮。藉由以12:1 DCM:MeOH溶離之急驟管柱層析法純化殘餘物，得到呈淡粉色固體之N-(4-氯苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(0.944 g, 6.17 mmol, 51%)。MS (APCI)=300.3 (M+1)。

步驟B：將2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸第三丁酯(0.250 g, 1.06 mmol)、N-(4-氯苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(0.54 g, 1.80 mmol)及碳酸鉀(0.18 g, 1.30 mmol)於5 mL DMSO中之混合物加熱至100°C歷時1小時，接著在環境溫度下隔夜，且隨後在100°C下歷時6小時。將反應混合物冷卻至環境溫度且傾倒入2:1之水:飽和Na₂CO₃中。藉由過濾收集沈澱。將殘餘物溶於乙酸乙酯中且藉由以5:1之己烷:乙酸乙酯溶離之急驟層析法純化得到淡黃色泡沫。拆分異構體得到2-(4-(5-(4-氯苯基胺甲酰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯之純樣品。

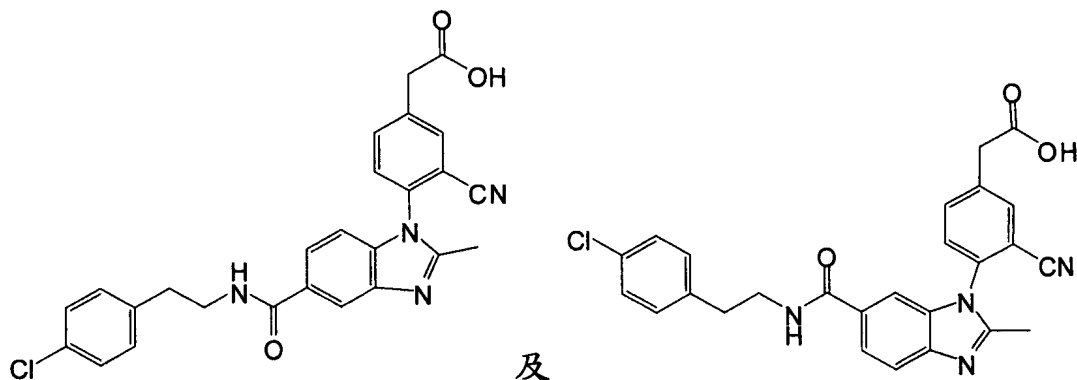
步驟C：向2-(4-(5-(4-氯苯基胺甲鹽基)-1H-苯并[a]咪唑-1-基)-3-氰基苯基)乙酸第三丁酯(0.015 g, 0.029 mmol)於1 mL DCM中之混合物中添加0.25 mL三氟乙酸。將反應混合物攪拌3小時，接著濃縮得到油狀物。將該油狀物溶於DCM中且在高真空下濃縮得到淺棕色固體狀之以TFA鹽形式的2-(4-(5-(4-氯苯基胺甲鹽基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氰基苯基)乙酸(0.015 g, 90%)。¹H NMR (400 MHz, D6-DMSO) δ : 8.75 (s, 1H), 8.63 (t, J=5.8 Hz, NH), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81-7.91 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 2.88 (tm J=7.1 Hz, 2H)。MS (APCI)=459.4 (M+1)。

實例15

2-(4-(5-(4-氯苯乙基胺甲鹽基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氰基苯基)乙酸

及

2-(4-(6-(4-氯苯乙基胺甲鹽基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氰基苯基)乙酸



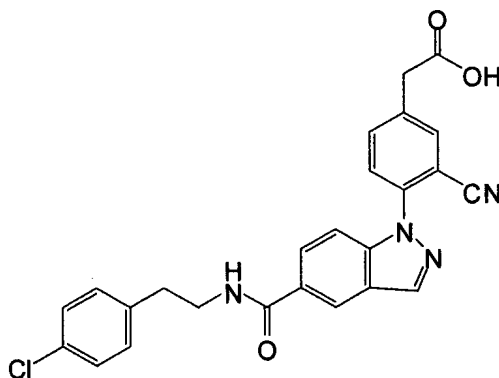
步驟A：將2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(0.750 g, 4.26 mmol)、2-(4-氯苯基)乙胺(0.596 g, 3.83 mmol)、HBTU(1.78 g, 4.68 mmol)及DIEA(1.11 mL, 6.39 mmol)於10 mL DCM中之懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。向該反應中添加DMF(10 mL)，形成透明溶液。將反應物裝載於矽膠samplet上且使用0.5% MeOH/DCM至10% MeOH/DCM之梯度溶離產物。分離黃色油狀之N-(4-氯苯乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(0.65 g, 產率48.7%)。MS(ESI)=314.4 (M+1)。

步驟B：在85°C下將2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸第三丁酯(0.0825 g, 0.351 mmol)、N-(4-氯苯乙基)-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醯胺(0.100 g, 0.319 mmol)及碳酸鉀(0.0661 g, 0.478 mmol)之混合物在3 mL DMSO中攪拌在一起。攪拌4小時後，將反應物裝載於矽膠samplet上且使用5%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離產物。將所得油狀物溶於DCM(1 mL)中且以TFA(1 mL)處理。2小時後，將反應物濃縮，且將殘餘物裝載於矽膠上。使用0.5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)至10% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離產物得到作為2:1混合物之2-(4-(5-(4-氯苯乙基胺甲醯基))-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氯基苯基)乙酸及2-(4-(6-(4-氯苯乙基胺甲醯基))-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-3-氯基苯基)乙酸(0.045 g, 產率29.9%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (t, J=5.5 Hz, NH), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.00-7.08 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.30

(s, 3H), 2.90 (t, J=7.3 Hz, 2H)。MS(ESI)=473.5 (M+1)。

實例 16

2-(4-(5-((4-氯苯基胺甲醯基)-1H-吡唑-1-基) 3-氰基苯基)乙酸



步驟 A：向 1H-吡唑-5-甲酸 (215 mg, 1.32 mmol) 及 HBTU (553 mg, 1.45 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之攪拌溶液中添加 DIEA (277 μ L, 1.59 mmol)，隨後添加 2-(4-氯苯基)乙胺 (222 μ L, 1.59 mmol)。將反應攪拌隔夜，接著以水稀釋且以 EtOAc 萃取。將合併之有機層以鹽水洗滌且經 MgSO_4 乾燥。在以 0.5% MeOH/DCM 至 10% MeOH/DCM 之梯度溶離之 Biotage Horizon 高效急驟層析系統 (25+M 矽膠濾筒) 上經矽膠純化粗產物得到 N-(4-氯苯乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺 (0.165 g, 42%)。

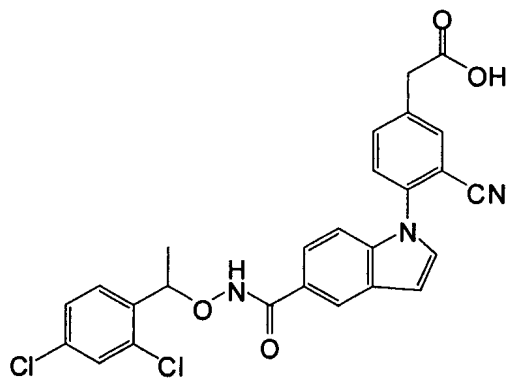
步驟 B：向 2-(3-氯基-4-氯苯基)乙酸第三丁酯 (110 mg, 0.468 mmol) 及 N-(4-氯苯乙基)-1H-吡唑-5-甲醯胺 (168 mg, 0.561 mmol) 於 DMSO (2 mL) 中之攪拌溶液中添加 K_2CO_3 (77.5 mg, 0.561 mmol)。經由油浴將反應加熱至 90°C 隔夜。以 EtOAc 及 10% 碳酸鈉水溶液稀釋反應。將水相以 EtOAc 萃取且將合併之有機層以鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且

濃縮。在以5%乙酸乙酯/己烷至70%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離之Biotage Horizon高效急驟層析系統(25+M矽膠濾筒)上經矽膠純化粗產物得到2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(0.241 g, 0.103 mmol, 22%)。

步驟C：向2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸第三丁酯(43.4 mg, 0.084 mmol)於DCM(2 mL)中之攪拌溶液中添加TFA(250 μ L)。在環境溫度下將該反應攪拌4小時，且接著濃縮。在以0.5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)至5% MeOH/DCM(含有0.5% AcOH)之梯度溶離之Biotage Horizon高效急驟層析系統(12+M矽膠濾筒)上經矽膠純化粗產物得到2-(4-(5-((4-氯苯乙基)胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)-3-氯基苯基)乙酸(0.038 g, 0.0667 mmol, 79%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDOD₃) δ 8.68 (t, J=5.5 Hz, NH), 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.65 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.53 (q, J=6.5 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7.3 Hz, 2H)。MS (APCI)=459.2 (M+1)。

實例17

2-(3-氯基-4-(5-(1-(2,4-二氯苯基)乙氧基胺甲醯基)-1H-吡啶-1-基)苯基)乙酸



步驟A：在環境溫度下向2-羥基異吲哚啉-1,3-二酮(1.00 g, 6.13 mmol)、三苯膦(1.61 g, 6.13 mmol)及1-(2,4-二氯苯基)乙醇(1.17 g, 6.13 mmol)於15 mL四氫呋喃中之溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(1.24 mmol, 6.13 mmol)。在環境溫度下攪拌16小時後，將反應物裝載於矽膠samplet上，且使用5%乙酸乙酯/己烷至50%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離產物。分離2-(1-(2,4-二氯苯基)乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.78 g, 5.29 mmol)。

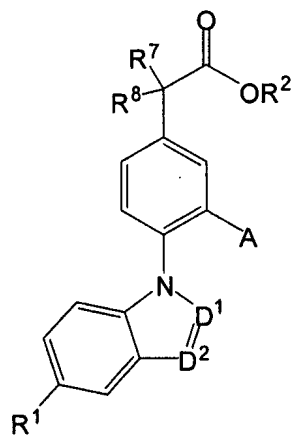
步驟B：將2-(1-(2,4-二氯苯基)乙氧基)異吲哚啉-1,3-二酮(1.78 g, 5.29 mmol)及肼(0.52 g, 15.97 mmol)於乙醇(12 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌。分離O-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)羥胺。

步驟C：2-(3-氰基-4-(5-(1-(2,4-二氯苯基)乙氧基胺甲醯基)-1H-吲哚-1-基)苯基)乙酸係藉由實例5之方法製備，在步驟E中以O-(1-(2,4-二氯苯基)乙基)羥胺取代2-(2,4-二氯苯基)乙胺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, 8.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7

Hz, 1H), 6.82 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.62 (q, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 1.58 (d, $J=6.1$ Hz, 3H) . MS (APCI)=507.7 (M+1) .

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種式I化合物：

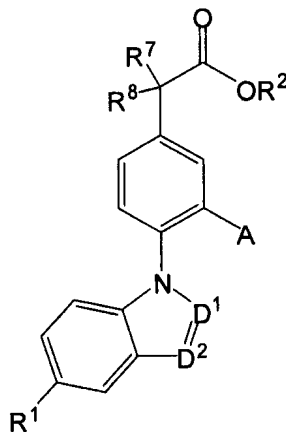


I

其中 D^1 、 D^2 、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 及 A 具有說明書中所給出之含義，其為適用於治療免疫性疾病之 DP2 受體調節劑。

六、英文發明摘要：

Compounds of Formula I:

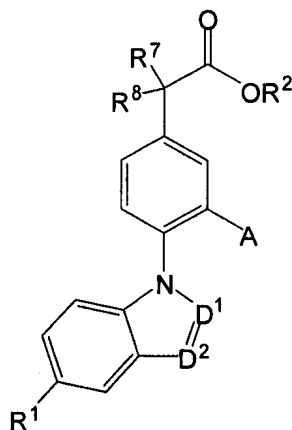


I

in which D^1 , D^2 , R^1 , R^2 , R^7 , R^8 and A have the meanings given in the specification, are DP2 receptor modulators useful in the treatment of immunologic diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式 I 之化合物：



I

或其鹽；其中：

D^1 為 N 或 CR^9 且 D^2 為 N 或 CR^{10} ，其中 D^1 及 D^2 之至少一者不為 N；

R^1 為 $Ar^1-L^1-W-L^2-$ ；

L^2 為 $-(CR^cR^d)_m-$ ；

W 為 $-CONR^{3a}-$ 、 $-NR^{3b}CO-$ 或 $-SO_2NR^{3c}-$ ；

R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{3c} 各自為 H 或甲基；

L^1 為 $-(CR^aR^b)_n-$ 或 $-(CR^aR^b)O-$ ；

n 及 m 獨立地為 0、1 或 2；

各 R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 獨立地為 H、F、甲基或環丙基，

或 R^a 及 R^b 或 R^c 及 R^d 連同其所連接之碳一起形成環丙基環；

Ar^1 為苯基、萘基或 2,3-二氫-1H-茚基，其中各者未經取代或經一或多個獨立地選自以下各基之基團取代：

F、Cl、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 SF_5 、甲基、乙基及環

丙基，其限制條件為當 Ar^1 為萘基或 2,3-二氫-1*H*-茚基時，則 n 為 0；

R^2 為 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

A 為 CN、 CH_2NH_2 、 $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$ 或 Cl；

R^{4a} 及 R^{4b} 各自為 H 或甲基；

R^5 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基；

R^6 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})_2$ ；

R^7 及 R^8 獨立地為 H 或甲基；且

R^9 及 R^{10} 獨立地為 H、甲基、乙基、異丙基、 CF_3 或環丙基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 D^1 為 CR^9 且 D^2 為 CR^{10} 。
3. 如請求項 2 之化合物，其中 R^9 及 R^{10} 均為 H。
4. 如請求項 1 之化合物，其中 D^1 為 N 且 D^2 為 CR^{10} ，或 D^1 為 CR^9 且 D^2 為 N。
5. 如請求項 4 之化合物，其中 R^9 為 H 且 R^{10} 為 H 或甲基。
6. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 $-\text{L}^1\text{-W-L}^2\text{-}$ 係選自 $-\text{CONH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH-}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{-}$ 、 $-\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{-}$ 、亞環丙基 $\text{CH}_2\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{ONHCO-}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO-}$ 及 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{ONHCO-}$ 。
7. 如請求項 1 至 5 中任一項之化合物，其中 $-\text{L}^1\text{-W-L}^2\text{-}$ 係選自

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CONH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCO-}$ 、
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NHCO-}$ 、 $-\text{NHCO-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{ONHCO-}$ 及 $-\text{SO}_2\text{NH-}$ 。

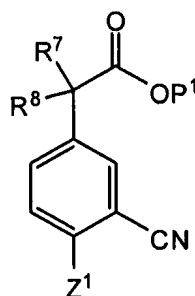
8. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 Ar^1 為萘基或苯基，其中各者未經取代或經一或兩個獨立地選自F、Cl及 CF_3 之取代基取代。
9. 如請求項8之化合物，其中 Ar^1 為萘基、苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、4-氟-3-氟苯基、3-氟-4-氟苯基、4-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基或2,4-二氟苯基。
10. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 Ar^1 為2,3-二氫-1H-茚基。
11. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^6 為 C_1 - C_6 烷基。
12. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中A係選自CN、Cl及 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 。
13. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中A為CN。
14. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^2 為氫。
15. 如請求項1至5中任一項之化合物，其中 R^7 及 R^8 為氫。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
17. 一種如請求項1至15中任一項之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療哺乳動物之免疫性病徵的藥劑。
18. 如請求項17之用途，其中該免疫性病徵係選自：發炎性

病況、免疫病症、哮喘、過敏性鼻炎、濕疹、牛皮癬、異位性皮炎、發燒、敗血症、全身性紅斑性狼瘡症、糖尿病、類風濕性關節炎、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、移植排斥反應、發炎性腸病、癌症、病毒感染、血栓症、纖維化、潮紅、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、慢性阻塞性肺病、炎症、疼痛、結膜炎、鼻充血及蕁麻疹。

19. 如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療。

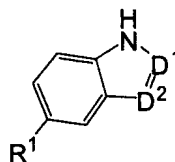
20. 一種用於製備如請求項1之化合物之方法，其包括：

(a) 製備 A 為 CN 之式 I 化合物時，由如下式之相應化合物：



(II)

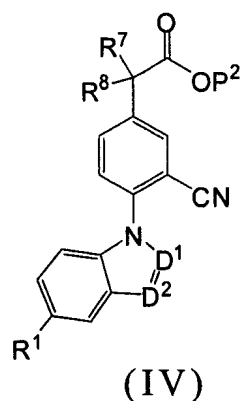
(其中 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^1 表示氫原子或羧基保護基，且 Z^1 表示離去原子或基團) 與如下式之化合物：



(III)

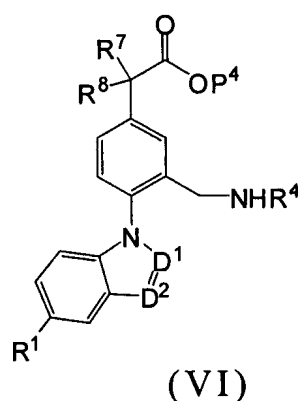
(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義) 在鹼存在下反應；或

(b) 製備 A 為 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 之式 I 化合物時，還原相應式 (IV) 之化合物



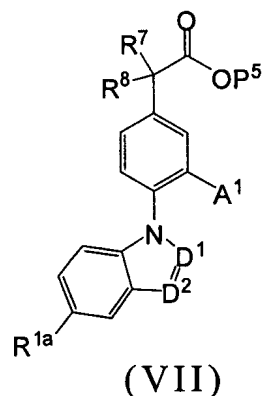
其中 D^1 、 D^2 、 R^1 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義且 P^2 係如 P^1 之定義；或

(c) 製備 A 為 $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 或 $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$ 之式 I 化合物時，由相應式 (VI) 之化合物

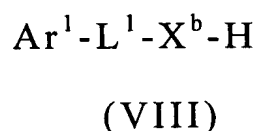


(其中 D^1 、 D^2 、 R^1 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， R^4 係如 R^{4a} 及 R^{4b} 之定義，且 P^4 係如 P^1 之定義) 與式 R^5COZ^2 或 $\text{R}^6\text{SO}_2\text{Z}^3$ 之化合物反應，其中 Z^2 及 Z^3 各自表示離去原子或基團且 R^5 及 R^6 係如本文中所定義；或

(d) 由相應式 (VII) 之化合物

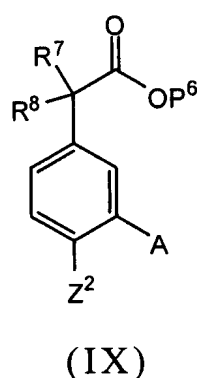


(其中 D^1 、 D^2 、 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^5 係如 P^1 之定義， A^1 表示 A 或其受保護形式且 R^{1a} 表示 $H-X^a-L^2-$ ，其中 X^a 表示 HN 、 $OC(=O)$ 或 SO_2 ，或其反應性衍生物，且 L^2 係如本文中所定義) 與式 (VIII) 之化合物偶合

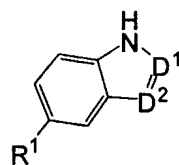


其中 X^b 表示 $C(=O)O$ 或 NH ，或其反應性衍生物，且 Ar^1 及 L^1 係如本文中所定義；或

(e) 製備 A 為 Cl 或 CN 之式 I 化合物時，由式 (IX) 之相應化合物



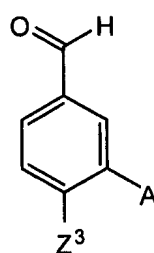
(其中 R^7 及 R^8 係如本文中所定義， P^6 係如 P^1 之定義，且 Z^2 表示離去原子或基團) 與式 (X) 之化合物



(X)

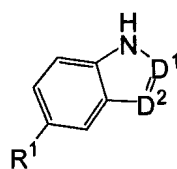
(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義)在適當金屬催化劑及鹼存在下偶合；或

(f)製備 A 為 Cl，且 R^7 及 R^8 各自為氫之式 (I) 化合物時，由式 (XI) 之相應化合物：



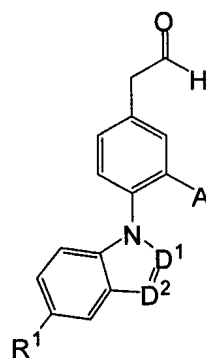
(XI)

(其中 Z^1 表示離去原子或基團)與如下式之化合物



(III)

(其中 D^1 、 D^2 及 R^1 係如本文中所定義)在鹼存在下反應，隨後將中間體醛 (XII) 同系化



(XII)

形成相應羧酸；及

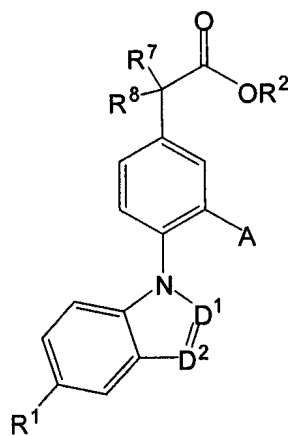
移除任何保護基且若需要，則形成鹽。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

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