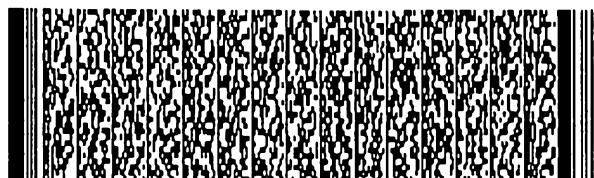


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共11人)	姓名 (中文)	5. 田中一穗 6. 杉本洋美 7. 真鍋宜久
	姓名 (英文)	5. TANAKA, KAZUHO 6. SUGIMOTO, HIROMI 7. MANABE, YOSHIHISA
	國籍 (中英文)	5. 日本 JP 6. 日本 JP 7. 日本 JP
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共11人)	姓名 (中文)	8. 貝凱文 9. 尤克斯 10. 關真範
	姓名 (英文)	8. BACON, KEVIN 9. URBANS, KLAUS 10. SEKI, MASANORI
	國籍 (中英文)	8. 英國 GB 9. 德國 DE 10. 日本 JP
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共11人)	姓名 (中文)	11. 新谷拓也
	姓名 (英文)	11. SHINTANI, TAKUYA
	國籍 (中英文)	11. 日本 JP
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中文)	
	住居所 (營業所) (英文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十七條第一項國際優先權
歐洲專利公約(EPC)	E02003/04/25	03009384.3	有

二、主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

四、有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

有關生物材料已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

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。

五、發明說明 (1)

發明之詳細說明

技術範圍

本發明係關於可作為醫藥製劑的活性成份之嘧啶衍生物，本發明之嘧啶衍生物具有 CRTH2 (表達在 Th2 細胞之 G-蛋白質-偶合的化學吸引劑受體)拮抗活性且可用於預防及治療與 CRTH2 活性相關的疾病，尤其是用於治療過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎；嗜酸細胞性相關的疾病，例如 Churg-Strauss 徵候群及鼻竇炎；嗜鹼細胞性相關的疾病，例如人類及其他哺乳動物之嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症；及 T 淋巴細胞特徵之發炎性疾病與過多白血球浸潤例如牛皮癬、濕疹、發炎性腸疾、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏症、COPD(慢性阻塞性肺病)及關節炎。

15 技藝背景

CRTH2 是一種表達在 Th2 細胞(Nagata et al. J. Immunol., 162, 1278-1286, 1999)、嗜酸細胞及嗜鹼細胞(Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001)之 G-蛋白質-偶合的化學吸引劑受體。

20 Th2-極化作用見於過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎(Romagnani S. Immunology Today, 18, 263-266, 1997; Hammad H. et al., Blood, 98, 1135-1141, 2001), Th2 細胞經由產生 Th2 細胞活素例如 IL-4、IL-5 及 IL-3 而調節過敏性疾病(Oriss et al., J. Immunol., 162, 1999-2007, 1999; Viola et al.,

五、發明說明(2)

Blood, 91, 2223-2230, 1998; Webb et al., J. Immunol., 165, 108-113, 2000; Dumont F.J., Exp. Opin. Ther. Pat., 12, 341-367, 2002), 這些 Th2 細胞活素在過敏性疾病中直接或間接引發效應細胞例如嗜酸細胞及嗜鹼細胞之移動、活化、免疫激活及延長生存(Sanz et al., J. Immunol., 160, 5637-5645, 1998; Pope et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 594-601, 2001; Teran L.M., Clin. Exp. Allergy, 29, 287-290, 1999)。

CRTH2 的一個配體之 PGD₂ 是在過敏性疾病中從肥大細胞及其他重要效應細胞產生(Nagata et al., FEBS Lett. 459, 195-199, 1999; Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001), PGD₂ 在人類細胞中經由 CRTH2 引發 Th2 細胞、嗜酸細胞及嗜鹼細胞之移動及活化(Hirai et al., J. Exp. Med., 193, 255-261, 2001; Gervais et al., J. Allergy Clin. Immunol., 108, 982-988, 2001; Sugimoto et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305, (1), 347-52, 2003)。

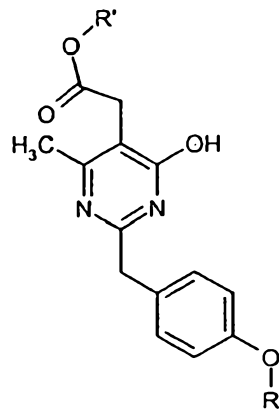
因此，抑制 CRTH2 與 PGD₂ 結合之拮抗劑應該可用於治療過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎。

此外，數個實驗證據證明嗜酸細胞在鼻竇炎(Hamilos et al., Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol., 15, 443-450, 1996; Fan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 551-558, 2000)及 Churg-Strauss 徵候群(Coffin et al., J. Allergy Clin. Immunol., 101, 116-123, 1998; Kurosawa et

五、發明說明(3)

al., Allergy, 55, 785-787, 2000)之貢獻，在這些病人之組織中，可以觀察到肥大細胞與嗜酸細胞共同局部化 (Khan et al., J. Allergy Clin. Immunol., 106, 1096-1101, 2000)，此建議 PGD₂ 從肥大細胞引發嗜酸細胞聚集，因此，CRTH2 拮抗劑也可用於治療其他與嗜酸細胞相關的疾病例如 Churg-Strauss 徵候群及鼻竇炎，CRTH2 拮抗劑也可用於治療部份與嗜鹼細胞相關的疾病例如嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症，因為 CRTH2 高度表達在嗜鹼細胞上。

10 Ordukhanyan, A. A et al. 揭示下式代表的嘧啶衍生物之合成：



其中

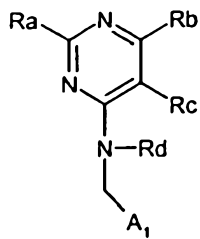
20 R=烷基

R'=H 或 烷基

作為製備抗腫瘤藥之中間物 (Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1979), 13(9), 36-40)。

GB2262096 揭示下式代表的嘧啶衍生物：

五、發明說明(4)



5 其中

A₁、Ra、Rb、Rc 及 Rd 定義於申請案中，
作為血管緊張素 II 拮抗劑。

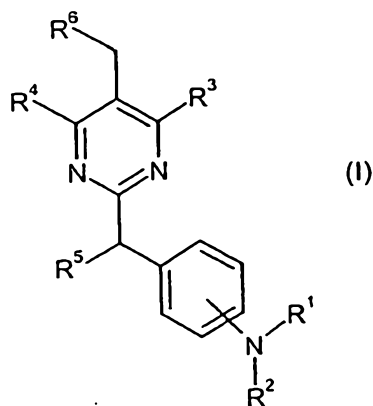
但是，沒有一個文獻及其他參考文獻揭示嘧啶衍生物
具有 CRTH2 拮抗活性。

10 一直需求發展具有有效的 CRTH2 拮抗活性且可用於
預防及治療與 CRTH2 活性相關的疾病之化合物。

發明概述

本發明是提供式(I)之嘧啶衍生物，其互變異構物及立
體異構物形式、鹽類、酯或前驅藥：

15

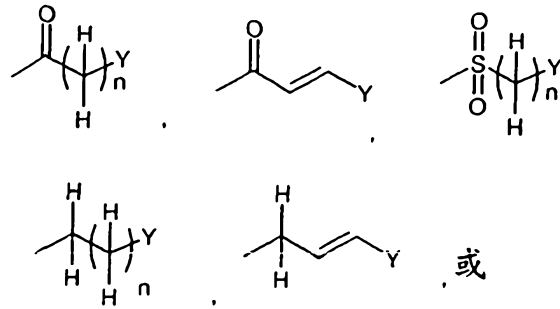


20

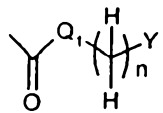
其中

R¹ 代表氫，

五、發明說明(5)



5



其中

10 n 代表 0 至 6 之整數；

-Q₁-代表 -NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或 -O-；

Y 代表氫、視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 C₃₋₈ 環烷基、經
 苯稠合之 C₃₋₈ 環烷基、芳基或雜芳基，其中該
 芳基及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經
 15 一或多個選自包括氰基、鹵基、硝基、胍基、
 吡咯基、胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二
 (C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、苯氧基、苯基、胺基、
 C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷酯
 基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、胺基甲醯
 20 基、C₁₋₆ 烷基胺基甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基甲
 醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經單-、二-或
 三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經單-、二-或
 三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基及視需要經單-、二-
 或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷硫基之取代基取代，

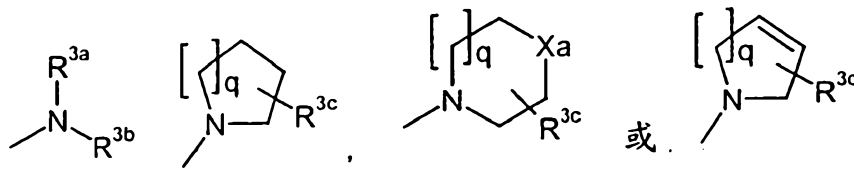
五、發明說明(6)

或經 1,3-二氧戊環稠合之芳基；

R^2 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 代表鹵基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基；

5



其中

10

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表 C_{3-8} 環烷基、或 C_{1-6} 烷基其中

C_{1-6} 烷基視需要經羧基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基取代之 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

15

q 代表 1 至 3 之整數，

R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；

20

Xa 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{3d})-$ 、

其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基；

R^4 代表氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或視需要

五、發明說明(7)

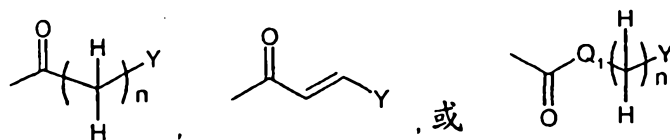
經 C₁₋₆ 烷基或單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 代表氫或 C₁₋₆ 烷基；且

R⁶ 代表羧基、醯胺基、腈或四唑基。

在另一個具體實施例中，式(I)化合物是其中：

5 R¹ 代表



其中

10 n 代表 0 至 2 之整數；

-Q₁-代表 -NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或 -O-；

Y 代表 C₁₋₆ 烷基、視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 C₃₋₈ 環烷基、經選自包括莖基及四氫萘基的苯稠合之

C₃₋₈ 環烷基、選自包括苯基及萘基之芳基、或

15 選自包括吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋喃基、吡喃基及吡啶基之雜芳基，其中該芳基

及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經一或多個選自包括氫基、鹵基、硝基、吡咯基、胺

磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺

20 基磺醯基、苯氧基、苯基、C₁₋₆ 烷基胺基、二

(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷基酯基、C₁₋₆ 烷基醯基

基、胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺基甲醯基、二(C₁₋

6 烷基)胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要

經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要

五、發明說明(8)

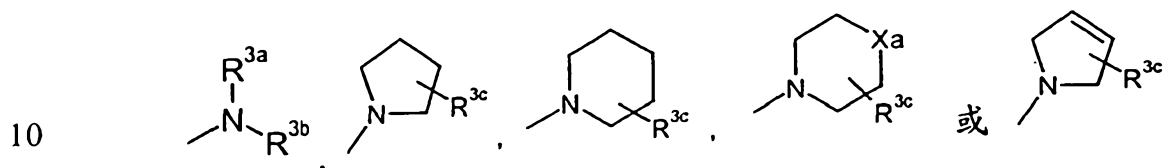
經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代，

或經 1,3-二氧戊環稠合之芳基；且

5 R^2 代表氫。

在另一個具體實施例中，式(I)化合物是其中：

R^3 代表視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基，



其中

15 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表視需要經羧基、羥基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

20 R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；且

Xa 代表 -O-、-S- 或 -N(R^{3d})-、

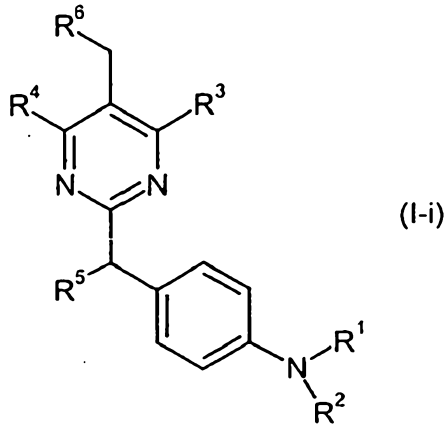
其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基。

在另一個具體實施例中，式(I-i)化合物是其中：

五、發明說明(9)

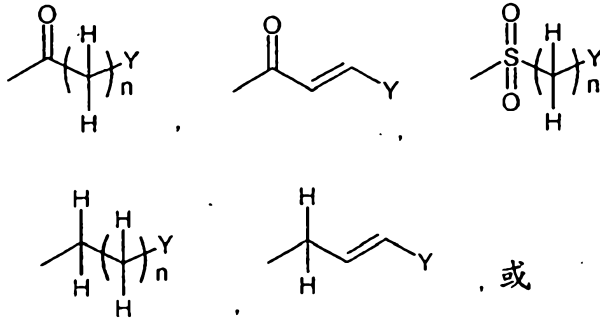
5



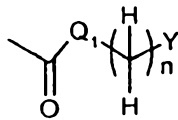
其中

R¹ 代表氫,

10



15



其中

n 代表 0 至 2 之整數;

20

-Q₁-代表 -NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或 -O-;

Y 代表 苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋喃基或吡啶基，其中該 苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋喃基或吡啶基在一個可以取代的位置視需要經一或兩個

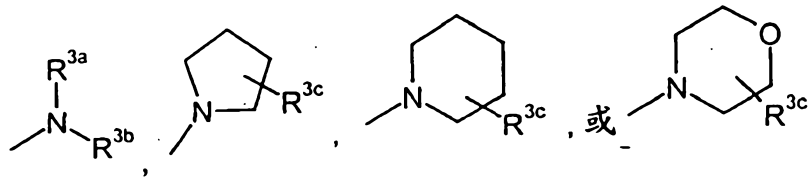
五、發明說明 (10)

選自包括氰基、鹵基、硝基、苯氧基、苯基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代；

5

R^2 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

R^3 代表



10

其中

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表 C_{3-8} 環烷基、或視需要經 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、苯基取代之 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

15

R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；

20

R^4 代表氫、氯、溴、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷基；

R^5 代表氫或甲基；

R^6 代表羧基或四唑基。

五、發明說明 (11)

本發明之較佳化合物如下：

- {4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-{甲基[2-酮基-2-(1-吡咯啶基)乙基]胺基}-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- 5 {4-氯-6-[[2-(異丙胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環己胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- 10 {2-[4-(2-苯甲醯基胺基)苄基]-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-2-{4-[(環己基乙醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- (4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(3-苯基丙醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- 15 [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(4-甲基苄基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；
- (4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(2-噻啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- 20 [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；
- {4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(3,4-

五、發明說明(12)

二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(4-

5 甲基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(1-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{2-{4-[(1-萘並呋喃-2-基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

10 {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(1H-吡啶-2-羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-2-{4-[(4-氯基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(2,3-

15 二氫-1H-節-2-基乙醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

[4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-[(3-苯氧基苄基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-[(4-苯氧基苄基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

20 (4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(2-喹啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

(4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-[(2E)-3-苄基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基)乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-

五、發明說明(13)

5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-

5-嘧啶基)乙酸；

[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-{[4-(二甲胺基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3,4-二甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

10 [4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

15 [2-{4-[(溴苯甲醯基)胺基]苄基}-4-氯-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3,4-二氟苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

20 [4-氯-2-{4-[(3,5-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-

五、發明說明(14)

-5-嘧啶基)乙酸；

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[3-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}

乙酸；

[2-(4-{{(4-第三丁基環己基)羰基}胺基}苄基)-4-氯-6-(二甲

5 胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-硝基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啶基)-

5-嘧啶基]乙酸；

[2-(4-{{4-(乙醯基胺基)苯甲醯基}胺基}苄基)-4-氯-6-(1-吡

咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

10 [4-氯-2-{4-[(4-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啶

基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-異丙氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯

啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-6-(1-吡咯啶基)-2-(4-{{4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基}

15 胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-甲氧基-3-硝基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-

吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-甲氧基-3,5-二甲基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-

(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

20 [4-氯-2-(4-{{(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基}胺基}苄基)-6-(1-吡

咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啶

基)-5-嘧啶基]乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[(2-萘醯

五、發明說明 (15)

基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

(4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

[4-氯-6-吡咯啉-1-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}

5 苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

[4-氯-2-(4-[(2E)-3-(4-氯苄基)丙-2-烯醯基]胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

{4-氯-6-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

10 [4-氯-2-(4-[(2S)-3,4-二氫-2H-吡啶-2-基羰基]胺基)苄基]-6-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-[(2E)-3-[4-(三氟甲基)苄基]丙-2-烯醯基]胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

15 {4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-{甲基[2-酮基-2-(1-吡咯啉基)乙基]胺基}-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{2-[4-(苯甲醯基胺基)苄基]-4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙

20 基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

[4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-[(2E)-3-苄基-2-丙烯醯基]胺基)苄基]-5-嘧啶基]乙酸；

[2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

五、發明說明 (16)

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

5 (4-(二甲胺基)-2-{4-[(2-噻啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-[(2E)-3-苄基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

10 [2-(4-[(2E)-3-(4-氯苄基)-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-[[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

15 [2-{4-[(3-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-{4-[(4-溴苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

20 {4-(二甲胺基)-2-[4-((2E)-3-[4-(三氟甲基)苄基]丙-2-烯醯基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{1-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]乙基}嘧啶-5-基)乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-[[4-(三氟甲氧基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

五、發明說明 (17)

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]苯基}嘧啶-5-基)乙酸；

[2-(1-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苯基}乙基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

5 {4-(二甲胺基)-2-[1-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[1-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苯基)乙基]嘧啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(1-{4-[(喹啉-2-基羰基)胺基]苯基}乙基)嘧啶-5-基]乙酸；

[2-(1-{4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]苯基}乙基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(1-{4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]苯基}乙基)嘧啶-5-基]乙酸；

15 (4-吡咯啶-1-基-2-{4-[(喹啉-2-基羰基)胺基]苄基}嘧啶-5-基)乙酸；

(2-{4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

(2-{4-[(4-氟苯甲醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

[4-吡咯啶-1-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基}乙酸；

五、發明說明(18)

(2-{4-[(3-甲基丁醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基) 乙酸鈉；

(2-{4-[(3,3-二甲基丁醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

5 [4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-吡咯啉基)-5-嘧啶基] 乙酸；

N-{5-(羧基甲基)-6-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-嘧啶基}-N-甲基甘胺酸；

{4-氯-6-[環己基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

；

{4-氯-6-[異丙基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-(4-嗎福啉基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基} 乙酸；

[4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

20 (4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(1H-吡啶-6-基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

{4-氯-6-甲氧基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙 酸；

{4-氯-6-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄

五、發明說明(19)

基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-(二乙胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}
乙酸；

{4-氯-6-[乙基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧
5 啶基}乙酸；

{4-氯-6-(3-羥基-1-吡咯啶基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧
啶基}乙酸；

1- {5-(羧基甲基)-6-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-嘧啶
基}-L-脯胺酸；

10 [4-氯-2-(4-{[4-(甲硫基)苯甲醯基]胺基}苄基)-6-(1-吡咯啶
基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3-氯-4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯
啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

{2-{4-[(苯胺基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-
15 酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

{2-(4-{[(苄基胺基)羰基]胺基}苄基)-4-氯-6-[[2-(環戊胺
基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-
({(2-苯基乙基)胺基}羰基)胺基]苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

20 [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(2-
萘醯基胺基)羰基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-(4-{[(苄基胺基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-
基]乙酸；

[2-[4-({[苄基(甲基)胺基]羰基}胺基)苄基]-4-(二甲胺基)嘧

五、發明說明 (20)

啉-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-(4-嗎福啉基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-噻啉基}乙酸；

[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)

5 噻啉-5-基]乙酸；

{4,6-雙(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-噻啉基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-吡咯啉基)-5-噻啉基]乙酸；

10 [4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-六氫吡啶基)-5-噻啉基]乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4,6-雙(二甲胺基)噻啉-5-基]乙酸；

[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)噻啉-5-基]乙酸；

15 [2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-4,6-雙(二甲胺基)噻啉-5-基]乙酸；

[2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)-6-吡咯啉-1-基噻啉-5-基]乙酸；

20 [4-(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-吡咯啉-1-基噻啉-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-吡咯啉-1-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)噻啉-5-基]乙酸；

[2-{4-[(聯苯-3-基羰基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啉-

五、發明說明 (21)

1-基嘧啶-5-基]乙酸；

[2-{4-[(聯苯-4-基羰基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

5 [2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

10 (4-(二甲胺基)-2-{4-[(3-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(4-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

15 [4-(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-(4-甲氧基苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

[2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

20 [4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-甲基-6-(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}

五、發明說明 (22)

乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-甲基
嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-甲基-2-(4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基)

5 苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-(甲氧基甲基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]
嘧啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-(甲氧基甲基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯
基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

10 {4-(二甲胺基)-6-乙基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}
乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-乙基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}
苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-異丙基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-
15 基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-異丙基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}
苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

[2-(4-[(苄氧基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]
乙酸；

20 {4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧
啶-5-基}乙酸；

[2-(4-[(苄氧基)羰基]胺基}苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-
5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-硝基苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]

五、發明說明 (23)

嘧啶-5-基}乙酸；

{4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

N-(4-{[5-(2-胺基-2-酮基乙基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-2-基]甲基}苯基)-2-萘醯胺；

5 N-(4-{[4-氯-6-(二甲胺基)-5-(1H-四唑-5-基甲基)嘧啶-2-基]甲基}苯基)-2-萘醯胺；

及其互變異構物及立體異構物形式、及其鹽類。

式(I)之嘧啶衍生物顯示極佳的 CRTH2 拮抗活性，其因此特別合適用於預防及治療與 CRTH2 活性相關的疾

10 病。

更確定地說，式(I)之嘧啶衍生物可有效地用於治療或預防過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎。

式(I)之化合物也可用於治療或預防例如 Churg-Strauss
15 徵候群、鼻竇炎、嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症，因為這些疾病也與 CRTH2 活性相關。

而且，本發明提供一種藥劑，其含其中一種上述化合物及視需要選用的藥學上可接受的賦形劑。

20 烷基本身及在烷氧基、烷醯基、烷基胺基甲醯基、烷硫基、烷胺基、烷胺基羰基、烷胺基磺醯基、烷基磺醯基胺基、烷酯基、烷酯基胺基及烷醯基胺基中的"alk"與"alkyl"代表直鏈或支鏈烷基，通常含 1 至 6 個，較宜是 1 至 4 個且特別較宜是 1 至 3 個碳原子，舉例且較宜

五、發明說明 (24)

是甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基、正戊基及正己基。

烷氧基舉例且較宜代表甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基及正己氧基。

5 烷醯基舉例且較宜代表乙醯基及丙醯基。

烷胺基代表含一或兩個(獨立地選擇)烷基取代基之烷胺基，舉例且較宜代表甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、第三丁胺基、正戊胺基、正己胺基、N,N-二甲胺基、N,N-二乙胺基、N-乙基-N-甲胺基、N-甲基-N-正丙胺基、N-異丙基-N-正丙基、N-第三丁基-N-甲胺基、N-乙基-N-正戊胺基及N-正己基-N-甲胺基。

10

烷胺基羰基或烷基胺基甲醯基代表含一或兩個(獨立地選擇)烷基取代基之烷胺基羰基，舉例且較宜代表甲胺基羰基、乙胺基羰基、正丙胺基羰基、異丙胺基羰基、第三丁胺基羰基、正戊胺基羰基、正己胺基羰基、N,N-二甲胺基羰基、N,N-二乙胺基羰基、N-乙基-N-甲胺基羰基、N-甲基-N-正丙胺基羰基、N-異丙基-N-正丙胺基羰基、N-第三丁基-N-甲胺基羰基、N-乙基-N-正戊胺基羰基及N-正己基-N-甲胺基羰基。

15

20 烷胺基磺醯基代表含一或兩個(獨立地選擇)烷基取代基之烷胺基磺醯基，舉例且較宜代表甲胺基磺醯基、乙胺基磺醯基、正丙胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基、第三丁胺基磺醯基、正戊胺基磺醯基、正己胺基磺醯基、N,N-二甲胺基磺醯基、N,N-二乙胺基磺醯基、N-乙基-

五、發明說明 (25)

N-甲胺基磺醯基、N-甲基-N-正丙胺基磺醯基、N-異丙基-N-正丙胺基磺醯基、N-第三丁基-N-甲胺基磺醯基、N-乙基-N-正戊胺基磺醯基及N-正己基-N-甲胺基磺醯基。

- 5 烷基磺醯胺基舉例且較宜代表甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基、正丙基磺醯胺基、異丙基磺醯胺基、第三丁基磺醯胺基、正戊基磺醯胺基及正己基磺醯胺基。

烷酯基舉例且較宜代表甲酯基、乙酯基、正丙酯基、異丙酯基、第三丁酯基、正戊酯基及正己酯基，

- 10 酯基胺基舉例且較宜代表甲酯基胺基、乙酯基胺基、正丙酯基胺基、異丙酯基胺基、第三丁酯基胺基、正戊酯基胺基及正己酯基胺基。

烷醯基胺基舉例且較宜代表乙醯基胺基及乙基羰基胺基。

- 15 環烷基本身及在環烷基胺基與環烷基羰基中代表通常含3至8個且較宜含5至7個碳原子之環烷基，舉例且較宜代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

- 20 環烷基胺基代表含一或兩個(獨立地選擇)烷基取代基之環烷基胺基，舉例且較宜代表環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基及環庚基胺基。

環烷基羰基舉例且較宜代表環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基及環庚基羰基。

芳基本身及在芳基胺基與芳基羰基中代表通常含6至

五、發明說明 (26)

14 個碳原子之單-至三環芳族碳環基，舉例且較宜代表
 苯基、萘基及菲基。

芳基胺基代表含一或兩個(獨立地選擇)芳基取代基
 之芳基胺基，舉例且較宜代表苯基胺基、二苯基胺基及
 5 萘基胺基。

芳基羰基舉例且較宜代表苯基羰基及萘基羰基。

雜芳基本身及在雜芳基胺基與雜芳基羰基中代表通
 常含 5 至 10 個且較宜含 5 或 6 個環原子及至多 5 個且
 較宜至多 4 個選自包括 S、O 及 N 的雜原子之芳族單-
 10 或二環基，舉例且較宜代表噻噁基、呋喃基、吡咯基、
 噻唑基、呋唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基、
 吡啶基、吡啶基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、喹啉基、
 異喹啉基。

雜芳基胺基代表含一或兩個(獨立地選擇)雜芳基取
 15 代基之雜芳基胺基，舉例且較宜代表噻噁基胺基、呋喃
 基胺基、吡咯基胺基、噻唑基胺基、呋唑基胺基、咪唑
 基胺基、吡啶基胺基、嘧啶基胺基、嗒咭基胺基、吡啶
 基胺基、吡啶基胺基、苯並呋喃基胺基、苯並噻吩基胺
 基、喹啉基胺基、異喹啉基胺基。

20 雜芳基羰基舉例且較宜代表噻噁基羰基、呋喃基羰
 基、吡咯基羰基、噻唑基羰基、呋唑基羰基、咪唑基羰
 基、吡啶基羰基、嘧啶基羰基、嗒咭基羰基、吡啶基羰
 基、吡啶基羰基、苯並呋喃基羰基、苯並噻吩基羰基、
 喹啉基羰基、異喹啉基羰基。

五、發明說明 (27)

雜環基本身及在雜環基羰基中代表通常含 4 至 10 個且較宜含 5 至 8 個環原子及至多 3 個且較宜至多 2 個選自包括 N、O、S、SO 及 SO₂ 的雜原子及/或雜基之單-或多環且較宜單-或二環非芳族雜環基，雜環基可以是飽和或部份不飽和，實例是含至多兩個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之 5-至 8-員單環飽和雜環基，例如舉例且較宜是四氫呋喃-2-基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎福啉基、過氫吡啶庚因基。

雜環基羰基舉例且較宜代表四氫呋喃-2-基羰基、吡咯啉-2-基羰基、吡咯啉-3-基羰基、吡咯啉基羰基、六氫吡啶基羰基、嗎福啉基羰基、過氫吡啶庚因基羰基。

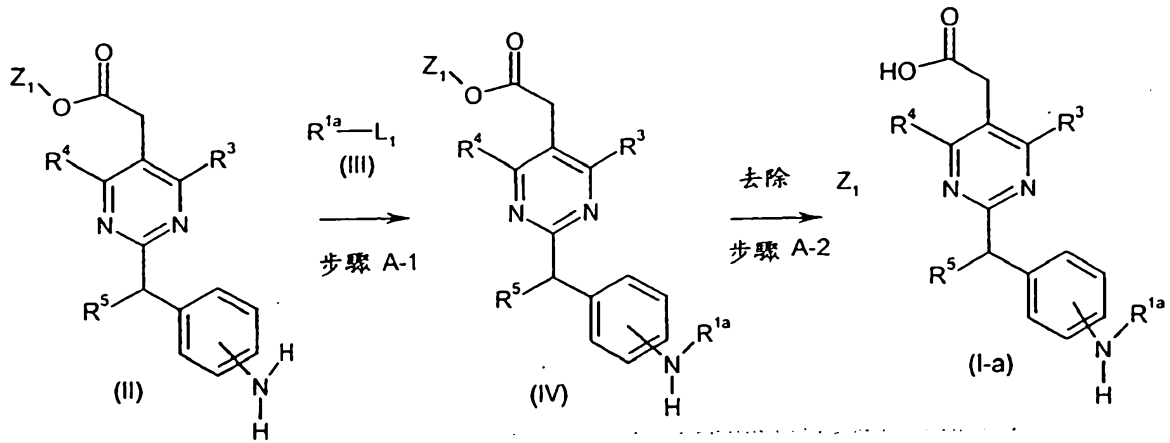
發明之具體實施例

本發明之式(I)化合物可以但不限於經由結合不同的已知方法製備，在部份具體實施例中，作為起始物質或中間物使用的化合物之一或多個取代基例如胺基、羧基及羥基適宜經由從事此藝者已知的保護基保護，保護基之實例是揭示在“Protective Groups in Organic Synthesis (3rd Edition), Greene and Wuts, John Wiley and Sons, New York 1999。

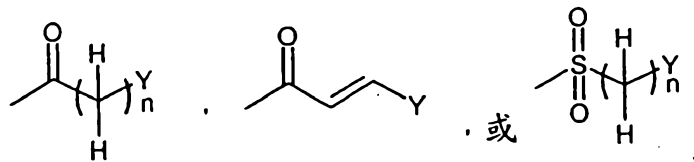
20 本發明之式(I)化合物可以但不限於經由下列方法[A]、[B]、[C]、[D]、[E]、[F]、[G]、[H]、[I]或[J]製備。

五、發明說明 (28)

[方法 A]



- 10 式(I-a)化合物(其中 R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義且 R^{1a} 是



- 15 其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)可以例如經由下列兩段式方法製備。

在步驟 A-1, 式(IV)化合物(其中 R^{1a}、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義且 Z₁ 是 C₁₋₆ 烷基、苄基、4-甲氧基苄基或 3,4-二甲氧基苄基)可經由式(II)化合物(其中 R³、

- 20 R⁴、R⁵ 及 Z₁ 是相同於上述之定義)與式(III)化合物(其中 R^{1a} 是相同於上述之定義且 L₁ 代表一個釋離基, 包括例如鹵素原子例如氯、溴及碘原子、唑基例如咪唑及三唑、及羥基)反應而製備。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如鹵化烴類例如二氯

五、發明說明 (29)

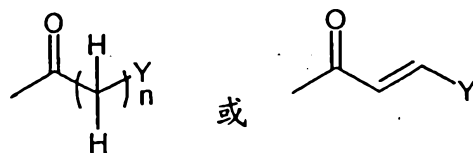
甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二
 噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類
 例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如

5 及 N-甲基吡咯酮(NMP)；脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
 (DMI)；亞砜例如二甲亞砜(DMSO)；及其他，視需要可
 以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

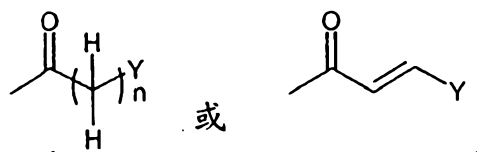
反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反
 應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至
 10 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是
 1 小時至 12 小時。

反應適宜在鹼存在下進行，包括例如碳酸鈉、碳酸
 鉀、吡啶、三乙胺及 N,N-二異丙基乙基胺、二甲基苯
 胺、二乙基苯胺及其他。

15 在式(III)化合物(其中 R^{1a} 是



其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)中，如果 L₁ 代表羥基，
 20 式(IV)化合物(其中 R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義且
 R^{1a} 是



五、發明說明 (30)

其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)可經由式(II)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵ 及 Z₁ 是相同於上述之定義)與式(III)化合物使用偶合劑反應而製備，包括例如碳化二亞胺例如 N,N-二環己基碳化二亞胺及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺、
5 胺、苯並三唑-1-基-氧基-參-吡咯啶基-磷六氟磷酸鹽 (PyBOP)、二苯磷基疊氮化物、N-羥基琥珀醯亞胺、1-羥基苯並三唑單水合物(HOBt)等可作為反應之加速劑使用。

此反應可在溶劑中進行，包括例如鹵化烴類例如二氯
10 甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)及 N-甲基吡咯酮(NMP)；脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啶酮
15 (DMI)；亞砜例如二甲亞砜(DMSO)；及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是
20 1 小時至 12 小時。

在步驟 A-2，式(I-a)化合物(其中 R^{1a}、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義)可經由去除式(IV)化合物(其中 R^{1a}、R³、R⁴、R⁵ 及 Z₁ 是相同於上述之定義)之保護基 Z₁ 而製備。

五、發明說明 (31)

保護基 Z_1 之去除可經由使用鹼包括例如氫氧化鈉、氫氧化鋰及氫氧化鉀或酸包括例如 HCl、HBr、三氟醋酸及 BBr_3 進行，當 Z_1 是苄基、4-甲氧基苄基或 3,4-二甲氧基苄基時，去除保護也可使用觸媒包括例如在碳上的鈀及氫
5 氧化鈀經由氫化進行，同樣當 Z_1 是 4-甲氧基苄基或 3,4-二甲氧基苄基時，去除保護也可使用試劑例如硝酸銨鈷 (CAN) 或 2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌 (DDQ) 進行。

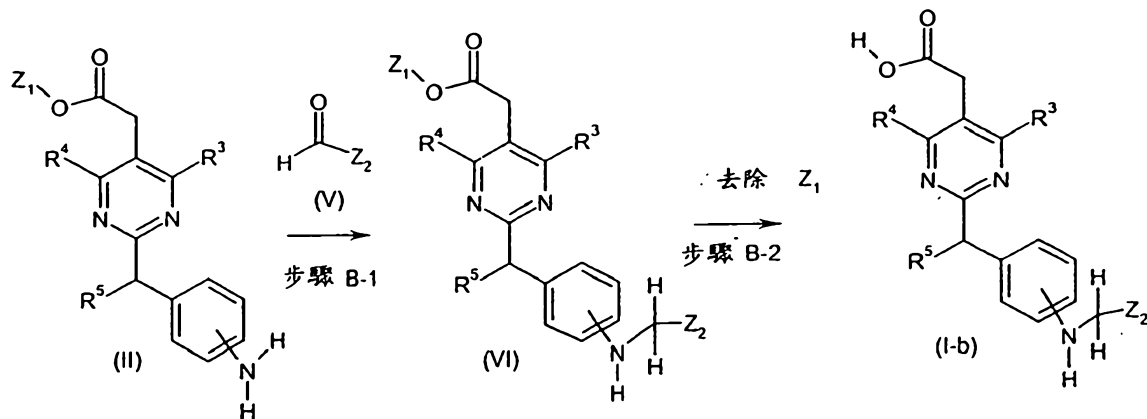
此反應可在溶劑中進行，包括例如鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二
10 噁烷及四氫呋喃 (THF) 及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N,N-二甲基乙醯胺 (DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮 (DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑啶酮 (DMI)、N-甲基吡咯酮
15 (NMP)；亞砜例如二甲亞砜 (DMSO)；醇類例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇、水及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至
20 100°C ，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

式 (III) 化合物可來自商業化供應或可經由傳統方法合成。

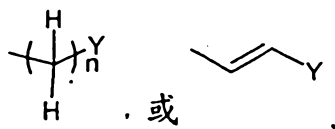
五、發明說明 (32)

[方法 B]



式(I-b)化合物(其中 R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義

10 且 Z₂ 是



其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)可以例如經由下列兩段

15 式方法製備。

在步驟 B-1, 式(VI)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵、Z₁ 及 Z₂ 是相同於上述之定義)可經由式(II)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵ 及 Z₁ 是相同於上述之定義)與式(V)化合物(其中 Z₂ 是相同於上述之定義)使用還原劑例如三乙醯氧基硼氫化鈉反

20 應而製備。

此反應適宜在路易士酸或質子酸例如乙酸或氫氟酸或脫水劑例如分子篩存在下進行。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如鹵化烴類例如 1,2-二氯乙烷; 醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃

五、發明說明 (33)

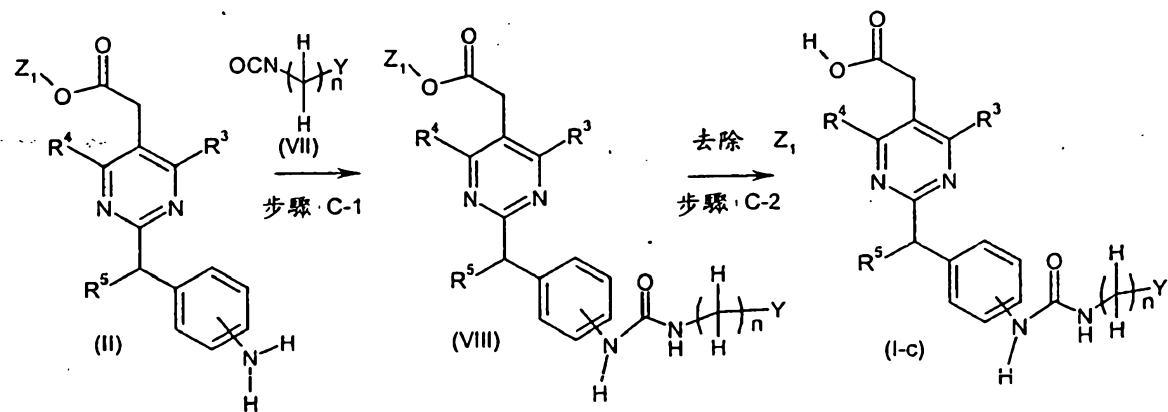
(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

在步驟 B-2，式(I-b)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵ 及 Z₂ 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I-a)化合物之方法經由去除式(VI)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵、Z₁ 及 Z₂ 是相同於上述之定義)之保護基 Z₁ 而製備。

式(V)化合物可來自商業化供應或可經由傳統方法合成。

【方法 C】



式(I-c)化合物(其中 n、R³、R⁴、R⁵ 及 Y 是相同於上述之定義)可以例如經由下列兩段式方法製備。

五、發明說明 (34)

在步驟 C-1, 式(VIII)化合物(其中 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 及 Z_1 是相同於上述之定義)可經由式(II)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(VII)化合物(其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)反應而製備。

- 5 此反應可在溶劑中進行, 包括例如鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷; 醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷; 芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯; 腈類例如乙腈; 醯胺類例如 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)、 N,N -二甲基乙醯胺(DMAC)
- 10 及 N -甲基吡咯酮(NMP); 脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI); 亞砜例如二甲亞砜(DMSO); 及其他, 視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

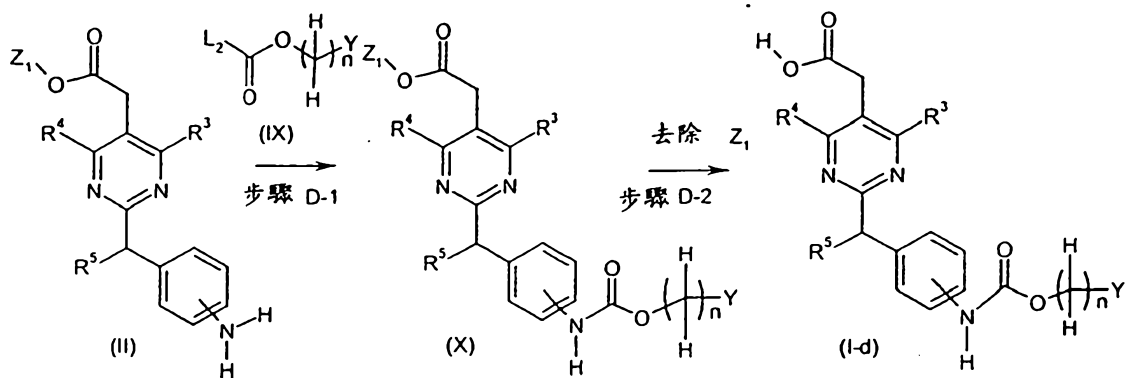
- 反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定, 反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至
- 15 100°C , 反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

- 在步驟 C-2, 式(I-c)化合物(其中 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Y 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I-a)化合物之方法經由去除式(VIII)化合物(其中 n 、 R^3 、 R^4 、
- 20 R^5 、 Y 及 Z_1 是相同於上述之定義)之保護基 Z_1 而製備。

式(VII)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

五、發明說明 (35)

[方法 D]



式(I-d)化合物(其中 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Y 是相同於上述
10 之定義)可以例如經由下列兩段式方法製備。

在步驟 D-1, 式(X)化合物(其中 n 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y 及
15 Z_1 是相同於上述之定義)可經由式(II)化合物(其中 R^3 、
 R^4 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(IX)化合物(其中 n
及 Y 是相同於上述之定義且 L_2 代表一個釋離基包括例如
鹵素原子例如氯及溴)反應而製備。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如鹵化烴類例如二氯
甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷; 醚類例如乙醚、異丙醚、二
噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷; 芳族烴類
例如苯、甲苯及二甲苯; 腈類例如乙腈; 醯胺類例如
20 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)
及 N-甲基吡咯酮(NMP); 脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
(DMI); 亞砜例如二甲亞砜(DMSO); 及其他, 視需要可
以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定, 反

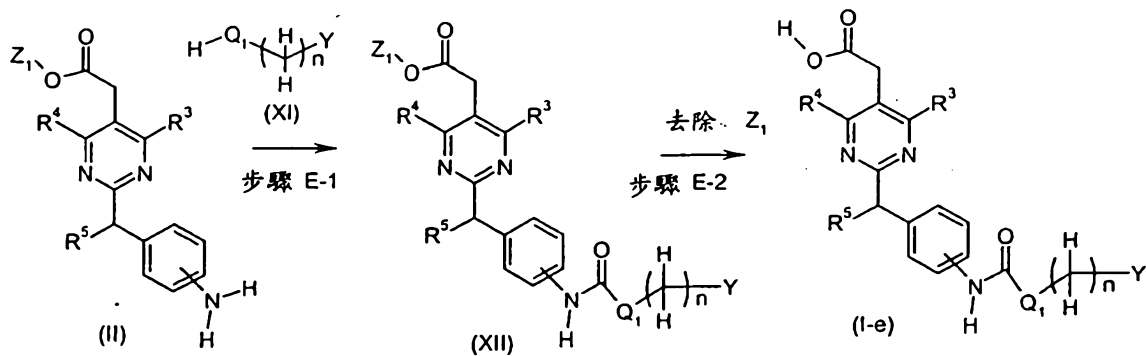
五、發明說明 (36)

應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

在步驟 D-2，式(I-d)化合物(其中 n、R³、R⁴、R⁵ 及 Y 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I-a)化合物之方法經由去除式(VIII)化合物(其中 n、R³、R⁴、R⁵、Y 及 Z₁ 是相同於上述之定義)之保護基 Z₁ 而製備。

式(IX)化合物可來自商業化供應或可經由傳統方法合成。

10 [方法 E]



式(I-e)化合物(其中 n、R³、R⁴、R⁵ 及 Y 是相同於上述之定義且 Q₁ 代表 -NH-、-N-C₁₋₆ 烷基或 -O-) 可以例如經由下列兩段式方法製備。

20 在步驟 E-1，式(XII)化合物(其中 n、Q₁、R³、R⁴、R⁵、Y 及 Z₁ 是相同於上述之定義)可經由式(II)化合物(其中 R³、R⁴、R⁵ 及 Z₁ 是相同於上述之定義)與式(XI)化合物(其中 n、Q₁ 及 Y 是相同於上述之定義)及試劑包括例如甲酸芳酯衍生物例如氯甲酸苯酯、鹵基羰基衍生物例如光

五、發明說明 (37)

氣、二光氣及三光氣、羰基二唑衍生物例如 1,1-羰基二咪唑(CDI)及 1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)(CDT)等反應而製備。

此反應可在溶劑中進行，包括例如鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二
5 噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類
例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如
N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)
及 N-甲基吡咯酮(NMP)；脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮
(DMI)；亞砜例如二甲亞砜(DMSO)；及其他，視需要可
10 以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

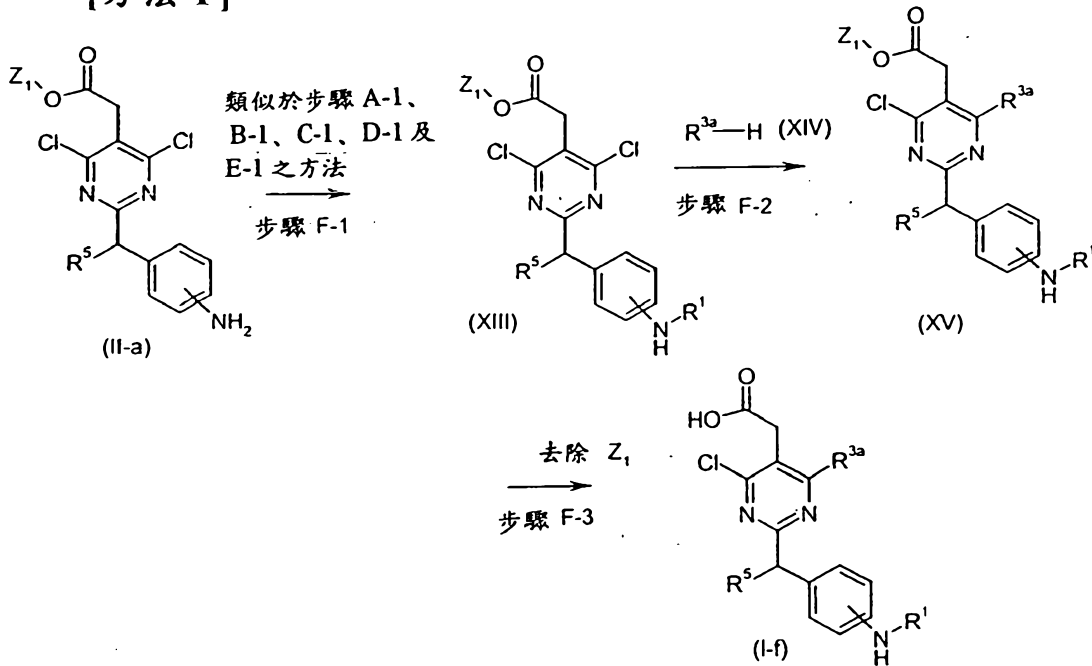
15 此反應適宜在鹼包括例如有機氮類例如吡啶、三乙胺及 N,N-二異丙基乙基胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、4-二甲胺基吡啶及其他存在下進行。

在步驟 E-2，式(I-e)化合物(其中 n、Q₁、R³、R⁴、R⁵及 Y 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式
20 (I-a)化合物之方法經由去除式(XII)化合物(其中 n、Q₁、R³、R⁴、R⁵、Y 及 Z₁ 是相同於上述之定義)之保護基 Z₁ 而製備。

式(XI)化合物可來自商業化供應或可經由傳統方法合成。

五、發明說明 (38)

[方法 F]



式(I-f)化合物(其中 R^1 及 R^5 是相同於上述之定義且 R^{3a} 相同於上述 R^3 之定義但不包括鹵基)可以經由下列方法製備。

在步驟 F-1, 式(XIII)化合物(其中 R^1 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-1、B-1、C-1、D-1 及 E-1 揭示之方法經由式(II-a)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之反應而製備。

在步驟 F-2, 式(XV)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可經由式(XIII)化合物(其中 R^1 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XIV)化合物(其中 R^{3a} 是相同於上述之定義)反應而製備。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷; 芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯; 腈類例如乙腈; 醯胺

五、發明說明 (39)

類例如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)及 N-甲基吡咯酮(NMP)；脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)；亞砜例如二甲亞砜(DMSO)；及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

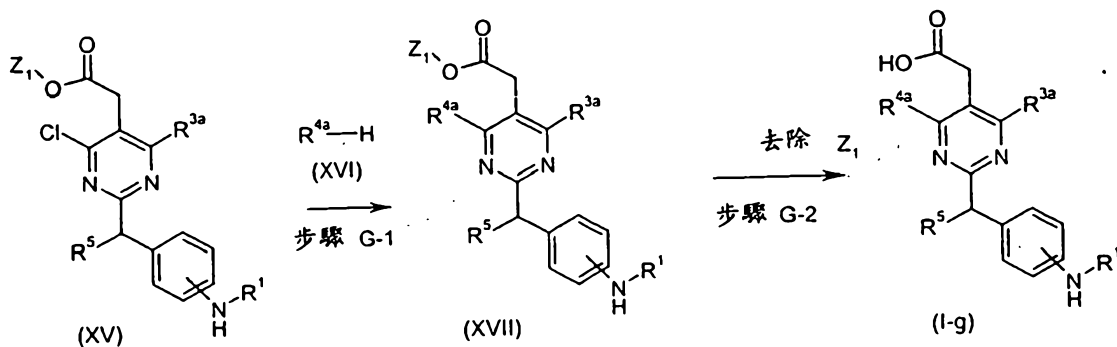
- 5 反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

此反應適宜在鹼包括例如有機氮類例如吡啶、三乙
10 胺及 N,N-二異丙基乙基胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺、4-二甲胺基吡啶及其他存在下進行。

在步驟 F-3，式(I-f)化合物(其中 R¹、R^{3a}及 R⁵是相同
於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I)化合物
之方法經由去除式(XV)化合物(其中 R¹、R^{3a}、R⁵及 Z₁是
15 相同於上述之定義)之保護基 Z₁而製備。

式(XIV)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

[方法 G]



五、發明說明 (40)

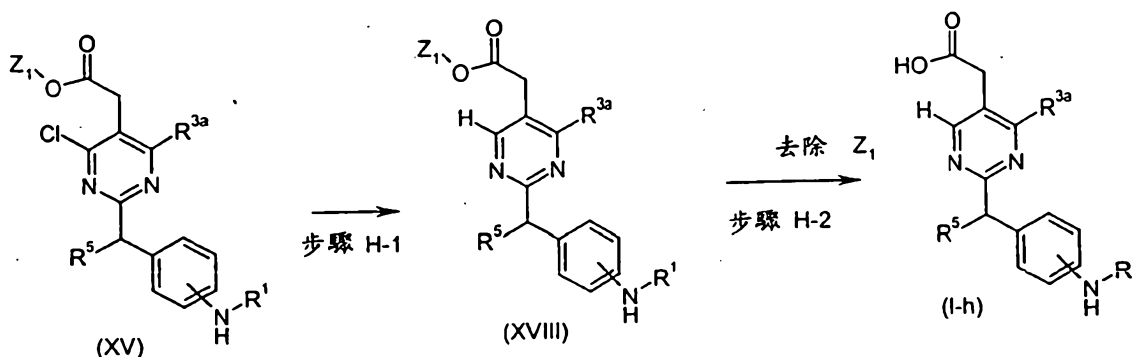
式(I-g)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 及 R^5 是相同於上述之定義且 R^{4a} 相同於上述 R^4 之定義但不包括鹵基)可以經由下列方法製備。

在步驟 G-1, 式(XVII)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 F-2 用於製備式(XV)化合物揭示之方法經由式(XV)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XVI)化合物(其中 R^{4a} 是相同於上述之定義)反應而製備。

在步驟 G-2, 式(I-g)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{4a} 及 R^5 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I)化合物之方法經由去除式(XVII)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之保護基 Z_1 而製備。

式(XVI)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

15 [方法 H]



式(I-h)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 及 R^5 是相同於上述之定義)可以經由下列方法製備。

在步驟 H-1, 式(XVIII)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1

五、發明說明 (41)

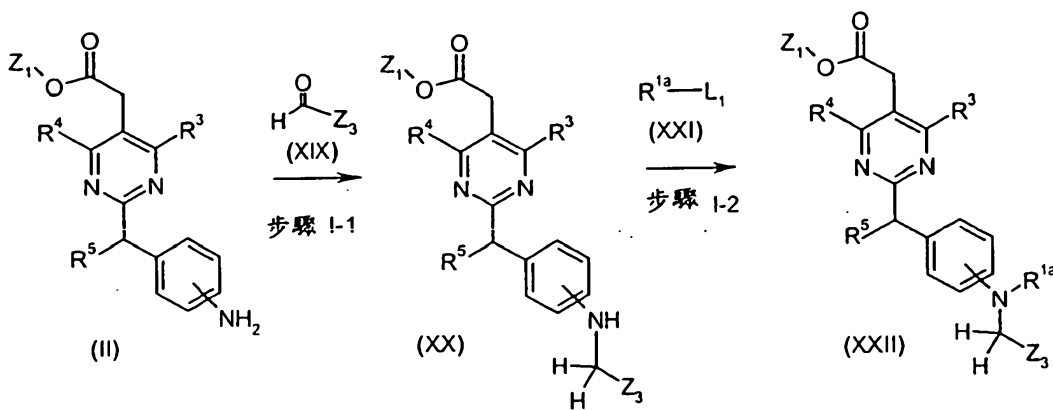
是相同於上述之定義)可使用觸媒包括例如在碳上的鈀及在碳上的鉑在鹼例如醋酸鉀存在下經由式(XV)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)氫化而製備。

此反應可在溶劑中進行，包括例如醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；醇類例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇、水及其他。

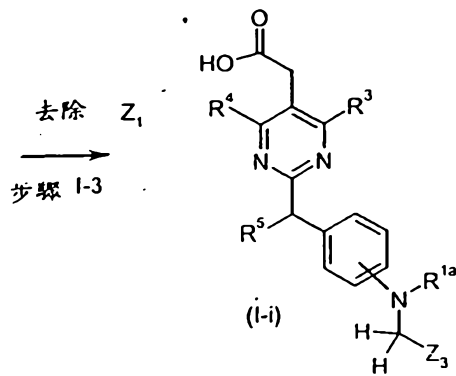
反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C ，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

在步驟 H-2，式(I-h)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 及 R^5 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I)化合物之方法經由去除式(XVIII)化合物(其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之保護基 Z_1 而製備。

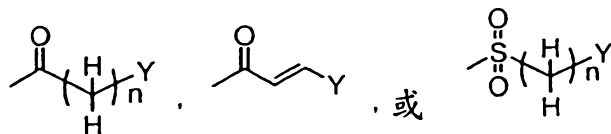
[方法 I]



五、發明說明 (42)



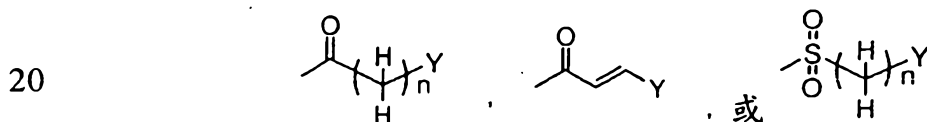
5 式(I-i)化合物(其中 R^3 、 R^4 及 R^5 是相同於上述之定義， R^{1a} 代表



10 其中 n 及 Y 是相同於上述之定義且 Z_3 代表氫或 C_{1-5} 烷基)也可以經由下列方法製備。

在步驟 I-1，式(XX)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z_1 及 Z_3 是相同於上述之定義)可類似於步驟 B-1 用於製備式(VI)化合物揭示之方法經由式(II)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XIX)化合物(其中 Z_3 是相同於上述之定義)反應而製備。

15 在步驟 I-2，式(XXII)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z_1 及 Z_3 是相同於上述之定義且 R^{1a} 代表



其中 n 及 Y 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-1 用於製備式(IV)化合物揭示之方法經由式(XX)化合物(其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z_1 及 Z_3 是相同於上述之定義)與式(XXI)化合

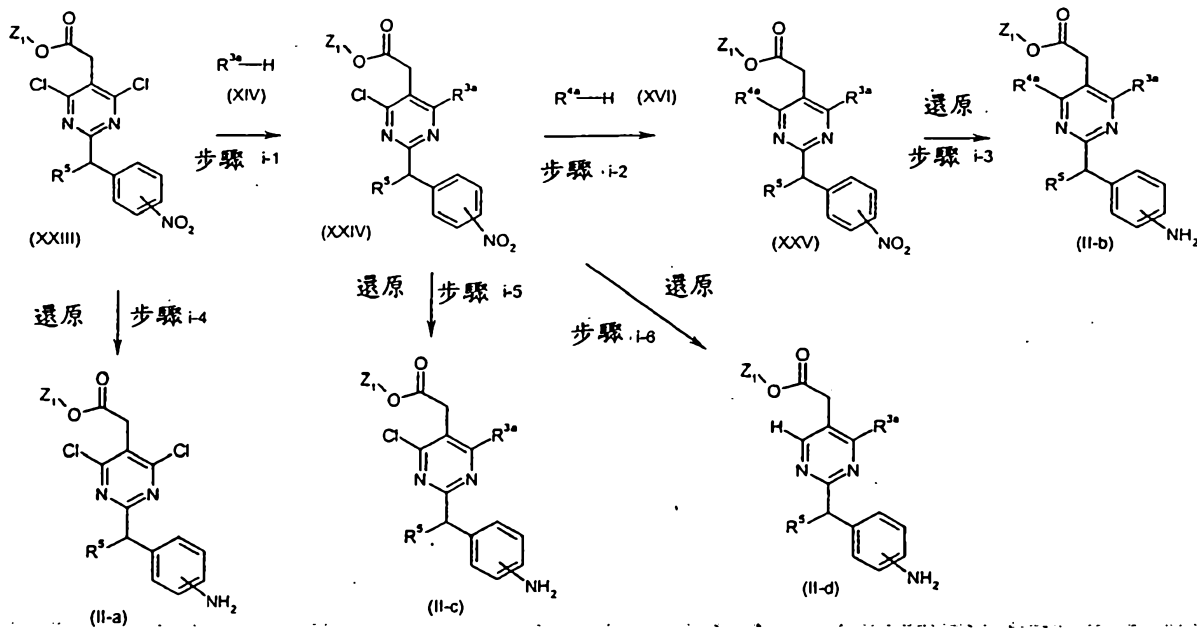
五、發明說明 (43)

物(其中 R^{1a} 及 L_1 是相同於上述之定義)反應而製備。

在步驟 I-3, 式(I-i)化合物(其中 R^{1a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 Z_3 是相同於上述之定義)可類似於步驟 A-2 用於製備式(I)化合物之方法經由去除式(XXII)化合物(其中 R^{1a} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Z_1 及 Z_3 是相同於上述之定義)之保護基 Z_1 而製備。

式(XIX)及(XXI)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

式(II-a)、(II-b)、(II-c)及(II-d)起始化合物之製備



式(II-b)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可以例如經由下列方法製備。

20 在步驟 i-1, 式(XXIV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 F-2 用於製備式(XV)化合物揭示之方法經由式(XIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XIV)化合物(其中 R^{3a} 是相同於上述之定義)反應而製備。

裝 訂 線

五、發明說明 (44)

在步驟 i-2, 式(XXV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 G-1 用於製備式 (XVII) 化合物揭示之方法經由式(XXIV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XVI)化合物(其中 R^{4a} 是相同於上述之定義)反應而製備。

在步驟 i-3, 式(II-b)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可使用試劑包括例如金屬例如鋅及鐵在酸包括例如氫氯酸及醋酸或氯化亞錫存在下, 經由還原式(XXV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之硝基而製備, 或使用試劑包括例如在碳上的鈮及在碳上的鉑經由氫化製備。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷; 芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯; 醇類例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇、水及其他。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定, 反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C , 反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

在步驟 i-4, 式(II-a)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 i-3 用於製備式(II-b)化合物揭示之方法經由還原式(XXIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之硝基而製備。

在步驟 i-5, 式(II-c)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同

五、發明說明 (45)

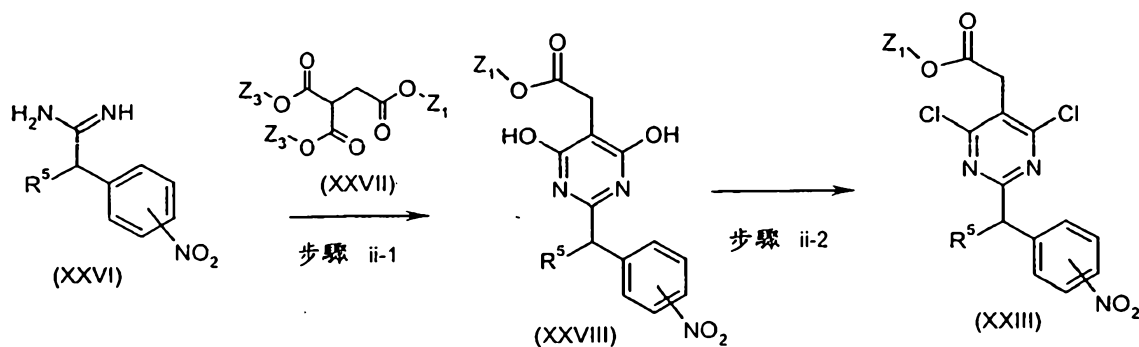
於上述之定義)可類似於步驟 i-3 用於製備式(II-b)化合物揭示之方法經由還原式(XXIV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之硝基而製備。

在步驟 i-6, 式(II-d)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可使用觸媒包括例如在碳上的鈀及在碳上的鉑在鹼例如醋酸鉀存在下經由還原式(XXIV)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之硝基與氯基而製備。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷; 芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯; 醇類例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇、水及其他。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定, 反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C , 反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

式(XXIII)化合物之製備



五、發明說明 (46)

式(XXIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可以例如經由下列方法製備。

在步驟 ii-1, 式(XXVIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可經由式(XXVI)化合物(其中 R^5 是相同於上述之定義)與式(XXVII)化合物(其中 Z_1 是相同於上述之定義且 Z_3 是 C_{1-6} 烷基)反應而製備。

此反應適宜在鹼例如甲醇鈉存在下進行。

此反應可在溶劑中進行, 包括例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇。

10 反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定, 反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C , 反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

15 在步驟 ii-2, 式(XXIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可經由式(XXVIII)化合物(其中 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與適當的鹵化劑包括例如 POCl_3 、 PCl_5 等反應而製備。

20 此反應可在沒有溶劑或在溶劑中進行, 包括例如鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷; 芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯; 及其他, 視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

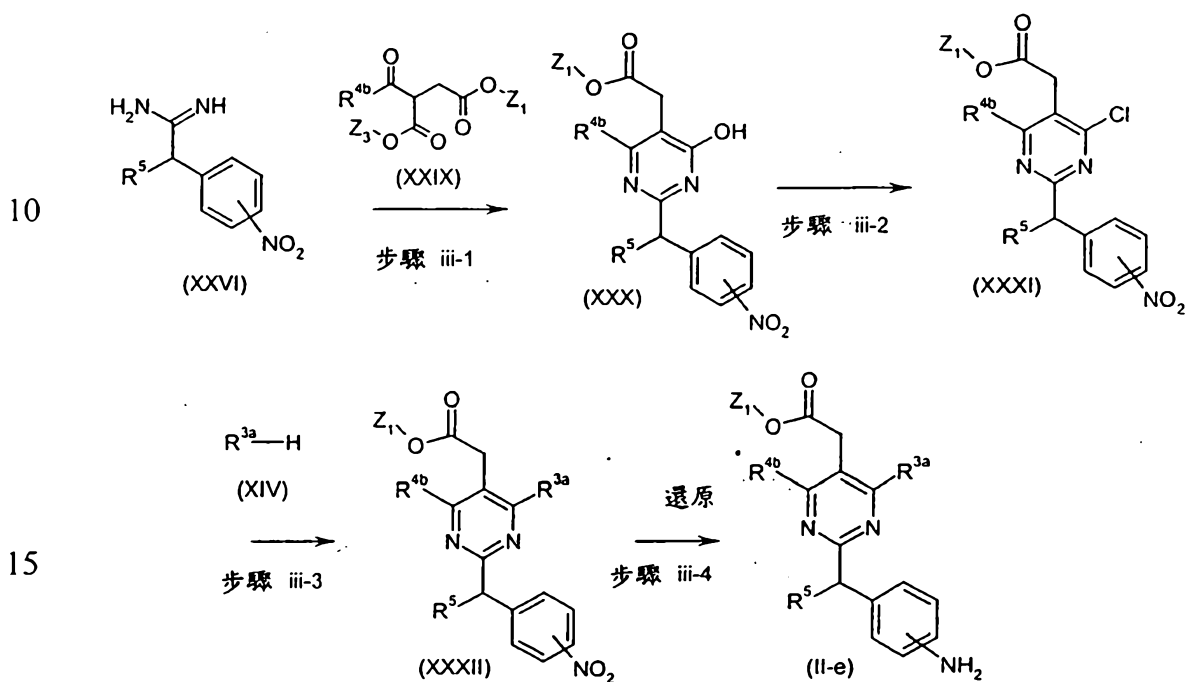
此反應適宜在鹼存在下進行, 包括例如吡啶、三乙胺及 N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、二乙基苯胺及其他。

五、發明說明 (47)

反應溫度通常但不限於約 40°C 至 200°C 且較宜約 20°C 至 180°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 48 小時且較宜是 2 小時至 12 小時。

式(XXVI)及(XXVII)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

式(II-e)化合物之製備



式(II-e)化合物(其中 R^{3a} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義且 R^{4b} 是視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基)可以例如經由下列方法製備。

在步驟 iii-1，式(XXX)化合物(其中 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 ii-1 用於製備式(XXVIII)化合物揭示之方法經由式(XXVI)化合物(其中 R^5 是相同於上述之定義)與式(XXIX)化合物(其中 R^{4b} 、 Z_1 及 Z_3 是相

五、發明說明 (48)

同於上述之定義)反應而製備。

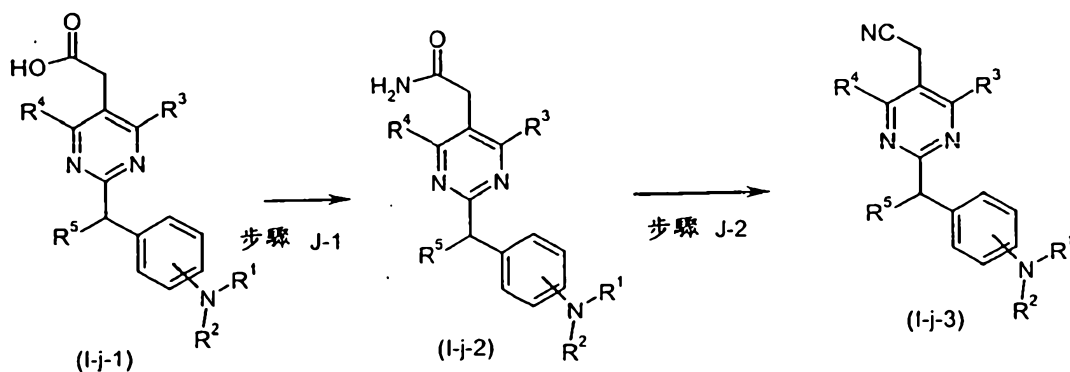
在步驟 iii-2, 式(XXXI)化合物(其中 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 ii-2 用於製備式(XXIII)化合物揭示之方法經由式(XXX)化合物(其中 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與適當的鹵化劑反應而製備。

在步驟 iii-3, 式(XXXII)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 F-2 用於製備式(XV)化合物揭示之方法經由式(XXXI)化合物(其中 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)與式(XIV)化合物(其中 R^{3a} 是相同於上述之定義)反應而製備。

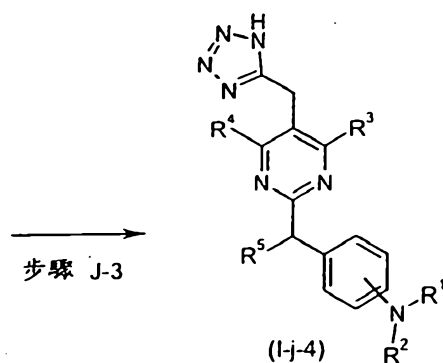
在步驟 iii-4, 式(II-e)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)可類似於步驟 i-3 用於製備式(II-b)化合物揭示之方法經由還原式(XXXII)化合物(其中 R^{3a} 、 R^{4b} 、 R^5 及 Z_1 是相同於上述之定義)之硝基而製備。

式(XXIX)化合物可得自商業化供應或可經由傳統方法合成。

[方法 J]



五、發明說明 (49)



5

式(I-j-2)、(I-j-3)及(I-j-4)化合物可以經由下列方法製備。

在步驟 J-1，式(I-j-2)化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是相同於上述之定義)可經由式(I-j-1)化合物(其中 R^1 、
10 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 是相同於上述之定義)與氨反應而製備。

此反應可以使用試劑包括例如甲酸芳酯衍生物例如氯甲酸苯酯；鹵化劑例如 SOCl_2 及 POCl_3 ；羰基二唑衍生物例如 1,1'-羰基二咪唑(CDI)及 1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)(CDT)等進行，活化式(I-j-1)化合物之羧基。

15 此反應可在溶劑中進行，包括例如鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)
20 及 N-甲基吡咯酮(NMP)；脲例如 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)；及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至

五、發明說明 (50)

100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

在步驟 J-2，式(I-j-3)化合物(其中 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義)可經由式(I-j-2)化合物(其中 R¹、
5 R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義)與試劑包括例如三
氟醋酸酐反應而製備。

此反應可在沒有溶劑或在溶劑中進行，包括例如鹵化
烴類例如二氯甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙
醚、異丙醚、二噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙
10 烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；芳族烴類例如
苯、甲苯及二甲苯；及其他，視需要可以將二或多種選
自上述之溶劑混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反
應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至
15 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是
1 小時至 12 小時。

在步驟 J-3，式(I-j-4)化合物(其中 R¹、R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義)可經由式(I-j-3)化合物(其中 R¹、
R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 是相同於上述之定義)與試劑包括例如疊
20 氮化鈉反應而製備。

此反應適宜在觸媒包括例如二溴化鋅及其他存在下進
行。

此反應可在溶劑中進行，包括例如鹵化烴類例如二氯
甲烷、氯仿及 1,2-二氯乙烷；醚類例如乙醚、異丙醚、二

五、發明說明 (51)

噁烷及四氫呋喃(THF)及 1,2-二甲氧基乙烷；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；醇類例如甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇及第三丁醇、水及其他，視需要可以將二或多種選自上述之溶劑
5 混合並使用。

反應溫度可根據進行反應之化合物視需要設定，反應溫度通常但不限於約 0°C 至 180°C 且較宜約 20°C 至 100°C，反應可進行通常是 30 分鐘至 24 小時且較宜是 1 小時至 12 小時。

10 式(I-j-1)化合物可經由上述方法[A]、[B]、[C]、[D]、[E]、[F]、[G]、[H]或[I]合成。

式(I)所示的化合物之典型鹽類包括經由本發明化合物與無機或有機酸或無機或有機鹼反應所製備之鹽類，此種鹽類分別稱為酸加成鹽或鹼加成鹽。

15 形成酸加成鹽之酸包括無機酸例如但不限於硫酸、磷酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸等，及有機酸例如但不限於對甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、對溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸、醋酸等。

鹼加成鹽包括衍生自無機鹼例如但不限於氫氧化銨、
20 鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽等，及無機鹼例如但不限於乙醇胺、三乙胺、參(羥甲基)胺基甲烷等之鹽類，無機鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈣、碳酸鈣等。

五、發明說明 (52)

決定於其取代基，本發明化合物或其鹽類可以改變而形成低碳烷基酯類或已知的其他酯類；及/或水合物或其他溶劑化物，這些酯類、水合物及溶劑化物也包括在本發明之範圍內。

- 5 本發明之化合物也可在包括酯類之前驅藥形式使用，可作為含羧基的化合物之前驅藥使用之此酯類實例可見於 E. B. Roche 編輯的 "Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application", Pergamon Press, New York (1987) 之 14-21 頁，代表性的羧基保護基是 C1 至 C8 烷基(例如
- 10 甲基、乙基或三級丁基等)；鹵烷基；烯基；環烷基烷基及其經取代之衍生物例如環己基甲基、環戊基甲基等；芳基烷基例如苯基乙基或苄基及其經取代之衍生物例如烷氧基苄基等；芳基烯基例如苯基乙烯基等；芳基及其經取代之衍生物例如 5-氫茚基等；二烷基氨基烷基(例如二
- 15 甲氨基乙基等)；烷醯氧基烷基例如乙醯氧基甲基、丁醯氧基甲基、戊醯氧基甲基、異丁醯氧基甲基、異戊醯氧基甲基、1-(丙醯氧基)-1-乙基、1-(特戊醯氧基)-1-乙基、1-甲基-(丙醯氧基)-1-乙基、特戊醯氧基甲基、丙醯氧基甲基等；環烷醯氧基烷基例如環丙醯氧基甲基、環
- 20 丁醯氧基甲基、環戊醯氧基甲基、環己醯氧基甲基等；芳醯氧基烷基例如苯甲醯氧基甲基、苯甲醯氧基乙基等；芳烷基羰基氧基烷基例如苄基羰基氧基甲基、2-苄基羰基氧基乙基等；烷酯基烷基例如甲酯基甲基、環己酯基甲基、1-甲酯基-1-乙基等；烷酯基氧基烷基例如甲

五、發明說明 (53)

酯基氧基甲基、第三丁酯基氧基甲基、1-乙酯基氧基-1-乙基、1-環己酯基氧基-1-乙基等；烷酯基胺基烷基例如第三丁酯基胺基甲基等；烷胺基羰基胺基烷基例如甲胺基羰基胺基甲基等；烷醯基胺基烷基例如乙醯基胺基甲基等；雜環基羰基氧基烷基例如4-甲基六氫吡啶基羰基氧基甲基等；二烷胺基羰基烷基例如二甲胺基羰基甲基、二乙胺基羰基甲基等；(5-(低碳烷基)-2-酮基-1,3-二氧戊烯-4-基)烷基例如(5-第三丁基-2-酮基-1,3-二氧戊烯-4-基)甲基等；及(5-苯基-2-酮基-1,3-二氧戊烯-4-基)烷基例如(5-苯基-2-酮基-1,3-二氧戊烯-4-基)甲基等。

本發明之化合物可以在口服形式下用藥，例如但不限於正常及腸溶包衣片劑、膠囊劑、丸劑、粉劑、粒劑、醃劑、酏劑、溶液、懸浮液、漿劑、固體及液體氣溶膠及乳液，其也可在不經腸道之形式用藥，例如但不限於一般從事藥劑技藝者熟知的靜脈內、腹膜內、皮下、肌肉內等形式，本發明之化合物可經由局部使用合適的鼻內媒劑在鼻內劑形式用藥，或使用從事此藝者熟知的經皮輸送系統經由皮膚途徑用藥。

使用本發明化合物之給藥攝生法是經由從事此藝者根據多個因子所選擇，包括但不限於病人之年齡、體重、性別及醫療情形、需要治療的情形之嚴重度、用藥途徑、病人代謝及排泄功能之程度、使用的給藥形式、使用的特定化合物及其鹽類。

本發明之化合物在用藥前較宜與一或多種藥學上可接

五、發明說明 (54)

受的賦形劑一起調製，賦形劑是惰性物質，例如但不限於載劑、稀釋劑、調味劑、甜化劑、潤滑劑、溶解劑、懸浮劑、黏著劑、片劑分解劑及封膠物質。

本發明之另一個具體實施例是含本發明化合物及可與調製物中的其他成份相容且對其病人無害之一或多種藥學上可接受的賦形劑之醫藥調製物，製備本發明之醫藥調製物是經由將有效醫療量之本發明化合物與一或多種藥學上可接受的賦形劑混合，製造本發明之組成物時，活性成份可與稀釋劑混合，或包封在載劑內，其形式可以是膠囊、小藥囊、紙或其他容器，載劑可作為稀釋劑，其可以是作為媒劑之固體、半固體或液體物質，或可以是片劑、丸劑、粉劑、錠劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶劑、漿劑、氣溶膠、軟膏之形式，含例如至多 10 重量%之活性化合物，軟及硬質明膠膠囊劑、栓劑、無菌注射溶液及無菌包裝的粉末。

對於口服用藥，活性成份可以結合口服且無毒的藥學上可接受之載劑，例如但不限於乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、碳酸鈉、甘露醇、山梨糖醇、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、甲基纖維素等；以及視需要選用的分解劑，例如但不限於玉蜀黍、澱粉、甲基纖維素、瓊脂膨潤土、西黃蓍膠、藻酸等；以及視需要選用的黏著劑，例如但不限於明膠、天然糖類、 β -乳糖、玉米甜化劑、天然及合成膠、阿拉伯膠、 γ -、藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟等；以及視需要選用的潤滑劑，例如但不限於硬脂酸鎂、

五、發明說明 (55)

硬脂酸鈉、硬脂酸、油酸鈉、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉、滑石等。

在粉末形式中，載劑可以是微細分粒的固體，其係與微細分粒的活性成份混合，活性成份可在合適比例下與具有黏著性質之載劑混合並在所要的形狀及大小下擠壓而製造片劑，粉劑及片劑較宜含從約 1 至約 99 重量%之活性成份，其為本發明之新穎組成物，合適的固體載劑是羧甲基纖維素鎂、低熔點蠟及可可奶油。

無菌的液體調製物包括懸浮液、乳液、漿劑及醃劑，活性成份可以溶解或懸浮在藥學上可接受之載劑，例如無菌的水、無菌的有機溶劑、無菌的水與無菌的有機溶劑之混合物。

活性成份也可以溶解在合適的有機溶劑，例如水性丙二醇，其他組成物可以經由將微細分粒的活性成份分散在水性澱粉或羧甲基纖維素鈉溶液或合適的油中製成。

調製物可以是單元給藥形式，其係含單元劑量之個體上分離的單元，合適在人類或其他哺乳動物用藥，單元劑量形式可以是膠囊劑或片劑，或多個膠囊劑或片劑，”單元劑量”是預先決定量之本發明化合物，其經計算與一或多種賦形劑結合後可產生所要的醫療效應，在單元劑量中的活性成份含量可根據特定的處理從約 0.1 至約 1000 毫克或更多之間變化或調整。

本發明化合物之典型口服劑量，當用於所示的效應時，範圍是從約 1 毫克/公斤/天至約 10 毫克/公斤/天，本

五、發明說明 (56)

發明化合物可在單一每日劑量下用藥，或將總每日劑量分成數個劑量用藥，每天用藥二、三或更多次，當經由穿透皮形式輸送時，當然是連續用藥。

實例

5 本發明將以實例形式說明，但不能以任何方式作為本發明的精神及範圍之限制。

在下列實例中，如果沒有另外說明，全部的定量數據是關於重量百分比。

質譜是得自使用電子霧化(ES)游離技術(Micromass
10 Platform LC)，熔點未經校正，液相層析-質譜儀(LC-MS)
數據是在配備 Schimadzu Phenomenex ODS 管柱(4.6 毫米
 ϕ X30 毫米)並用乙腈-水(9:1 至 1:9)混合物在 1 毫升/分鐘
之流速下沖洗在 Micromass Platform LC 記錄，TLC 是在
預先塗覆的矽膠板(Merck 矽膠 60 F-254)進行，矽膠
15 (WAKO-gel C-200 (75-150 微米))用於全部的管柱層析分
離，全部化學品是試藥級且購自 Sigma-Aldrich, Wako pure
chemical industries, Ltd., Great Britain, Tokyo kasei kogyo
Co., Ltd., Nacalai tesque, Inc., Watanabe Chemical Ind. Ltd.,
Maybridge plc, Lancaster Synthesis Ltd., Merck KgaA,
20 Germany, Kanto Chemical Co., Ltd.。

^1H NMR 光譜是使用 Bruker DRX-300 (300 MHz 用於
 ^1H)光譜儀或 Bruker 500 UltraShield™ (500 MHz 用於 ^1H)
記錄，化學位移是用四甲基矽烷(TMS)在 0 ppm 作為內標
以每百萬組份(ppm)表示，偶合常數(J)是以赫茲表示且縮

五、發明說明 (57)

寫 s、d、t、q、m 及 br 是分別指單峰、雙裂峰、三裂峰、四裂峰、多裂峰及寬峰，質量測定是經由 MAT95 (Finnigan MAT) 進行。

全部起始物質是得自商業化供應或可使用文獻中提到的方法製備。

本發明化合物之效應是經由下列測試法及藥理測試檢測。

實例 1

[製備人類轉染 CRTH2 的 L1.2 細胞系]

10 用含限制位置供複製進入 pEAK 介體(Edge Bio Systems)之基因專一性引物將人類 CRTH2 cDNA 從人類嗜酸性細胞 cDNA 放大，將人類 CRTH2 cDNA 複製進入哺乳動物表達介體 pEAK，將此表達質體(40 微克)在 1×10^7 細胞/500 微升之細胞密度下經由使用在 250V/1,000 μ F 之
15 電子分布裝置(Gene Pulser II, BioRad)轉染進入 L1.2 細胞，轉染經一天後，將嘌呤黴素(1 微克/毫升，Sigma)添加至細胞培養皿內，轉染經兩週後，挑出生長細胞供進一步生長。

[測量在人類轉染 CRTH2 的 L1.2 細胞系之 Ca^{2+} 活動]

20 經由混合 5 微升之 Fluo-3AM (2 毫莫耳濃度於 DMSO，最終 1 微莫耳濃度，Molecular Probes)及 10 微升之 pluronic F-127 (Molecular Probes)並將所得的混合物在 10 毫升 Ca^{2+} 測試緩衝液(20 毫莫耳濃度 HEPES pH 7.6、0.1% BSA、1 毫莫耳濃度羧苯磺胺、Hanks' 溶液)中稀釋而

五、發明說明 (58)

製備含 Ca^{2+} 之緩衝液，將在實例 1 製備的轉染 CRTH2 之細胞用 PBS 清洗，在 1×10^7 細胞/毫升再度懸浮在含 Ca^{2+} 之緩衝液，並在室溫培養 60 分鐘，培養後，清洗細胞並再度懸浮在 Ca^{2+} 測試緩衝液，然後在 2×10^5 細胞/槽分配至

5 透明底 96-槽培養皿(#3631, Costar)，用不同濃度之測試化合物在室溫培養 5 分鐘，在 Ca^{2+} -測量裝置之 FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) 測量放射的 480 毫微米螢光，轉染物在濃度相關的方式下顯示 PGD_2 -引發的 Ca^{2+} 活動。

10 [人類 CRTH2 受體結合測試法](測試 2)

用 PBS 將 CRTH2 轉染物清洗一次並再度懸浮在結合緩衝液(50 毫莫耳濃度 Tris-HCl, pH 7.4、40 毫莫耳濃度 MgCl_2 、0.1% BSA、0.1% NaN_3)，然後將 100 微升的細胞懸浮液(2×10^5 細胞)、 $[\text{H}^3]$ -標示的 PGD_2 、及不同濃度的測

15 試化合物混合在 96-槽 U-底聚丙烯培養皿並在室溫培養 60 分鐘使發生結合，培養後，將細胞懸浮液轉移至過濾盤(#MAFB, Millipore)並用結合緩衝液清洗 3 次，將閃爍劑添加至過濾盤，並經由 TopCount (Packard) 之閃爍計數器測量殘留在濾紙上的放射性，經由在 1 微莫耳濃度未標示

20 的 PGD_2 存在下，培養細胞懸浮液及 $[\text{H}^3]$ -標示的 PGD_2 而測定非專一性結合，抗嘌呤黴素之 L1.2 轉染物在高親和力($K_D=6.3$ 毫微莫耳濃度)下結合至 $[\text{H}^3]$ -標示的 PGD_2 。

[人類嗜酸性細胞之移動測試](測試 3)

經由將血液放置在 Mono-Poly Resolving Medium (ICN

五、發明說明 (59)

Biomedicals, Co. Ltd.)並在室溫下在 400xg 離心 30 分鐘，從健康供體之肝素化靜脈血液分離出人類多形核細胞，離心後，使用抗 CD16-共軛的磁珠(Miltenyi Biotech GmbH)經由 CD16-負選擇從多形核細胞下層純化嗜酸性細胞。

- 5 用 PBS 清洗人類嗜酸性細胞並在 6×10^6 細胞/毫升再度懸浮在趨化性緩衝液(20 毫莫耳濃度 HEPES, pH 7.6、0.1% BSA、Hanks' 溶液)，然後將 50 微升的細胞懸浮液(3×10^5 細胞/槽)分配至上層腔室並將 30 微升的配體溶液(PGD₂，最終濃度是 1 毫微莫耳濃度)添加至 96-槽趨化性腔之下層
- 10 腔室(直徑=5 微米，#106-5, Neuro Probe)，將細胞用不同濃度之測試化合物在 37°C 預先培養 10 分鐘，然後在 37 °C、5% CO₂ 之潮溼化培養器內使趨化性發生 2 小時，經由 FACScan (Becton-Dickinson) 計數移入下層腔室之細胞數量。

15 [人類 CD4⁺ T 細胞之移動測試](測試 4)

經由將血液放置在 Mono-Poly Resolving Medium (ICN Biomedicals, Co. Ltd.)並在室溫下在 400xg 離心 30 分鐘，從健康供體之肝素化靜脈血液分離出人類單核細胞，離心後，經由使用 CD4⁺ T 細胞分離套件(Miltenyi Biotec GmbH)

20 從單核細胞純化 CD4⁺ T 淋巴細胞。

用 PBS 清洗人類 CD4⁺ T 淋巴細胞並在 6×10^6 細胞/毫升再度懸浮在趨化性緩衝液(20 毫莫耳濃度 HEPES, pH 7.6、0.1% BSA、Hanks' 溶液)，然後將 50 微升的細胞懸浮液(3×10^5 細胞/槽)分配至上層腔室並將 30 微升的配體溶液

五、發明說明 (60)

(PGD₂, 最終濃度是 10 毫微莫耳濃度)添加至 96-槽趨化性腔之下層腔室(直徑=3 微米, #106-3, Neuro Probe), 將細胞用不同濃度之測試化合物在 37°C 預先培養 10 分鐘, 然後在 37°C、5% CO₂ 之潮溼化培養器內使趨化性發生 4 小時, 經由 FACSscan (Becton-Dickinson)計數移入下層腔室之細胞數量。

測試 1 之測試結果列在下列實例及實例之表中, 數據對應於經由固相合成法產生的化合物且純度約 40 至 90%, 為了實際理由, 將化合物分成下列四組活性:

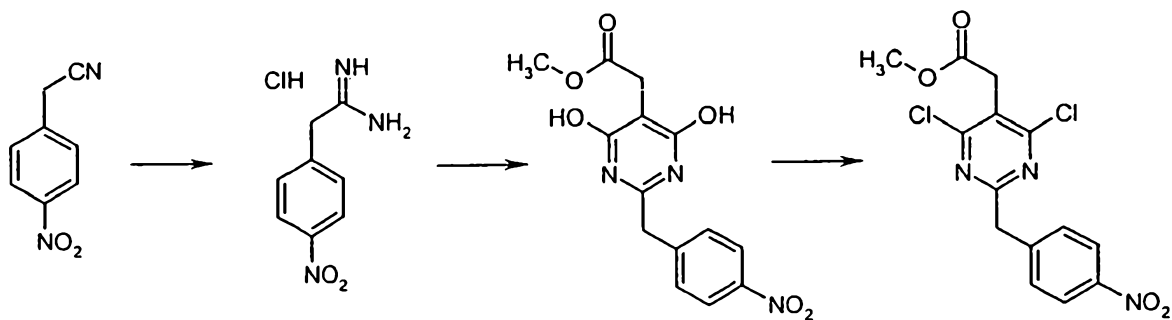
- 10 IC₅₀=A(<或=)10 毫微莫耳濃度<B(<或=)100 毫微莫耳濃度<C(<或=)500 毫微莫耳濃度<D

本發明之化合物在上述測試法 2、3 及 4 中也顯示極佳的選擇性及有效的活性。

- 15 在下述熔點中使用的 z 係指分解, 除非另外說明, 全部無機酸及鹼是水溶液, 流洗液濃度是以 % 體積/體積表示。

化合物之製備

[4,6-二氯-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯



五、發明說明 (61)

將 4-硝基苯基乙腈(81.07 克, 500 毫莫耳)懸浮在 EtOH (300 毫升)並加入二噁烷(300 毫升), 全部固體溶解後, 將無水 HCl 氣體以氣泡通入反應混合物經 1 小時後在室溫攪拌 15 小時, 然後加入 Et₂O 並將分離的固體
5 經由吸氣收集並用 Et₂O 清洗, 將此中間物溶解在 NH₃ 飽和的 EtOH 並將所得的溶液在室溫攪拌 14 小時, 在真空將過量的溶劑去除後得到 2-(4-硝基苯基)乙烷咪唑醯胺鹽酸鹽(73.65 克, 68%產量)之白色粉末。

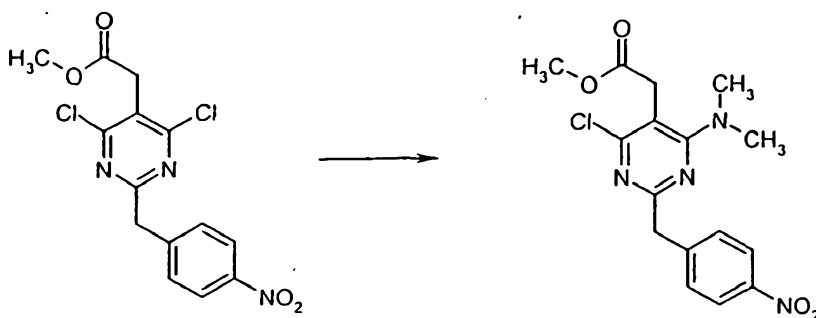
在 1,1,2-乙烷三羧酸三乙酯(3.51 毫升, 15.30 毫莫耳)及 2-(4-硝基苯基)乙烷咪唑醯胺鹽酸鹽(46.95 克, 217.72 毫莫耳)於無水 MeOH (300 毫升)在室溫之混合物中加入 NaOMe (38.82 克, 718.49 毫莫耳)並將所得的懸浮液迴流 16 小時, 冷卻至室溫後, 將反應混合物冷卻至 0°C, 用 6 當量濃度 HCl 酸化, 將分離的固體經由吸
15 氣收集並用冷水清洗, 在 45°C 之高真空下乾燥經 6 小時後得到[4,6-二羥基-2-(4-硝基苯基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(56.48 克, 81%產量)之乳白色粉末。

在[4,6-二羥基-2-(4-硝基苯基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(4.12 克, 12.89 毫莫耳)於 POCl₃ (24 毫升)在室溫及 Ar
20 氣壓下的懸浮液中加入 N,N-二甲基苯胺(8.17 毫升, 64.44 毫莫耳)並將所得的深色懸浮液在迴流下加熱 16 小時, 冷卻至室溫後, 將過量的 POCl₃ 蒸發並將殘留的深色殘留物溶解在 EtOAc, 然後將此有機層依序用飽和的 NaHCO₃、水及鹽水清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過

五、發明說明 (62)

濾並在真空濃縮，將如此所得的粗產物溶解在 CH_2Cl_2 ，並通過短柱矽膠而得到純的[4,6-二氯-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(2.98克，65%產量)之灰色粉末。

5 [4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯

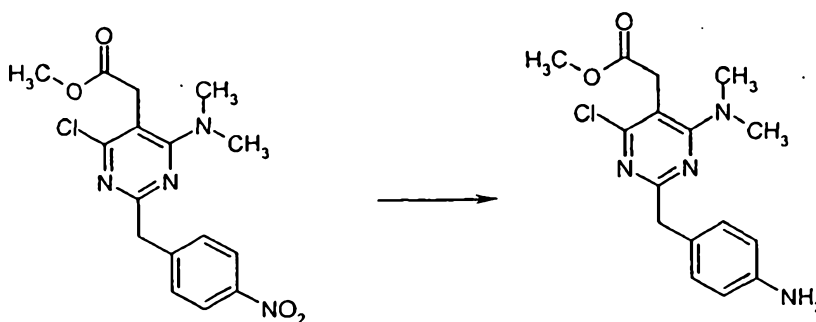


10

在[4,6-二氯-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.5克，1.40毫莫耳)於無水DMF(5毫升)在室溫及Ar氣壓下的溶液中加入N,N-二異丙基乙基胺(0.54毫升，3.09毫莫耳)及二甲胺鹽酸鹽(0.126克，1.54毫莫耳)，將所得的溶液在85°C攪拌16小時後將反應混合物濃縮至乾並將殘留物用在正己烷中的50%EtOAc流洗經由矽膠層析，得到[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.505克，99%產量)之棕色油。

15

[2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯



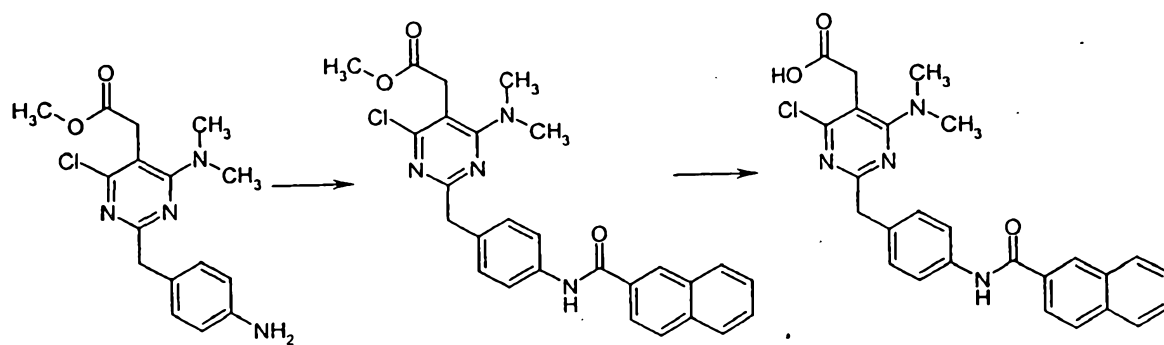
20

五、發明說明 (63)

在[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(1.00克, 2.74毫莫耳)於無水 THF (20 毫升)在室溫下的溶液中加入 10% Pd/C (0.100 克)並將所得的黑色懸浮液在氫氣壓下攪拌, 經 13 小時後, 將反應混合物經由 Celite 過濾, 將過濾液蒸發後得到粗產物之無色油, 用在正己烷中的 40% EtOAc 流洗使其通過短管柱, 得到 [2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯 (0.876 克, 95%產量)之淡橙色油, 其在室溫放置後固化。

10 實例 1-1

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基} 乙酸



在[2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.090克, 0.30毫莫耳)及 PyBOP (0.187克, 0.36毫莫耳)於無水 DMF (1 毫升)在室溫下的混合物中加入 2-萘酸(0.062克, 0.36毫莫耳), 將所得的反應混合物在室溫攪拌 3 小時, 後加入水並將所得的水層用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液依序用 0.5N HCl、飽和的

五、發明說明 (64)

NaHCO₃ 及鹽水清洗，經由無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空濃縮，得到 {4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯之無色油。

將如此所得的 {4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯溶解在 THF (1 毫升) 並加入 1N NaOH (0.5 毫升)，將所得的二相混合物在室溫攪拌 14 小時後將其倒入水中，將分離的水層用 EtOAc 清洗並用 1N HCl 酸化且用 EtOAc 逆萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空濃縮，將如此所得的粗產物溶解在最少體積之 THF 並加入正己烷，將分離的沈澱物經由吸氣收集，用正己烷清洗，在真空乾燥後得到 {4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸 (0.038 克，40% 產量) 之淡白色粉末。

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.05 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.32 (d, J=8 Hz, 2H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.75 (d, J=8 Hz, 2H), 8.00-8.10 (m, 4H), 8.57 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.77 (bs, 1H)。

分子量：474.95

20 質譜：475

熔點：188Z°C

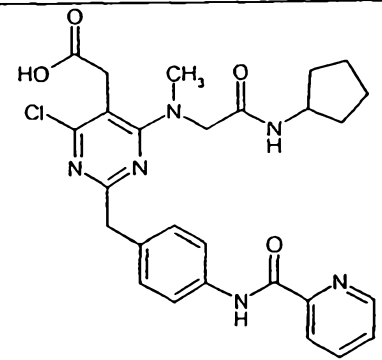
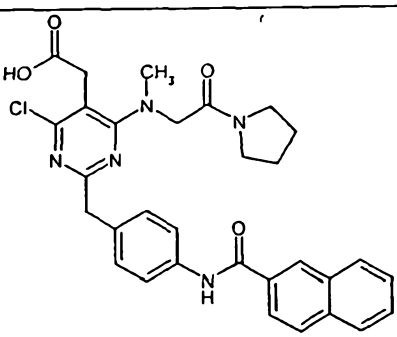
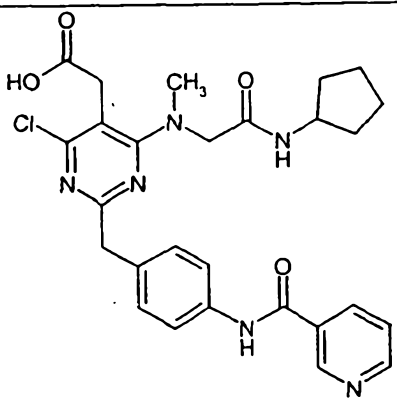
活性等級：A

類似於實例 1-1 揭示之方法，合成表 1 所列之實例 1-2 至 1-68 化合物。

25

五、發明說明 (65)

表 1

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-2		537.02	536	537	>135 Z	D
1-3		572.07	571	572	177 Z	A
1-4		537.02	536	537	>174 Z	D

裝

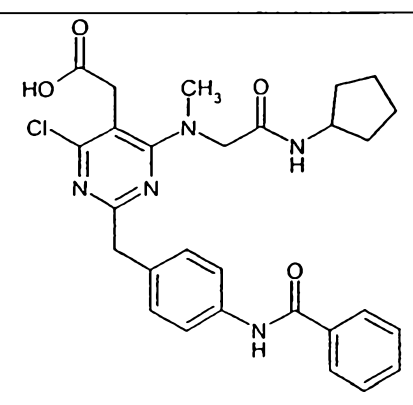
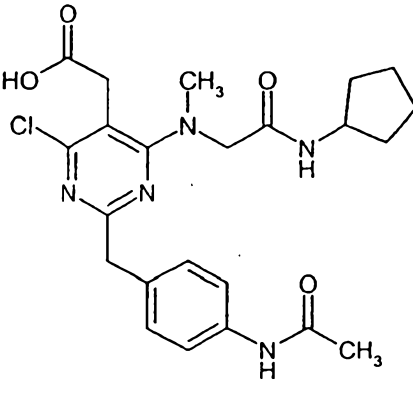
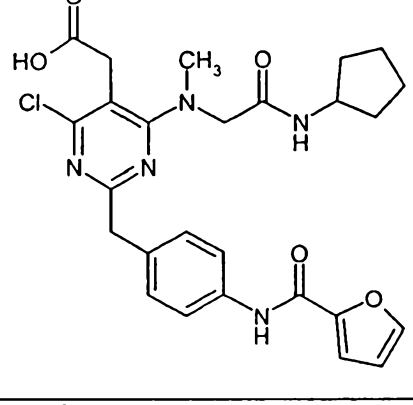
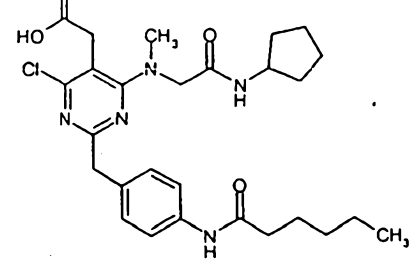
計

線

五、發明說明 (66)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-5		502.02	501	502	>142 Z	D
1-6		500.00	499	500	>146 Z	D
1-7		560.06	559	560	181 Z	A
1-8		600.12	599	600	134 Z	A

五、發明說明 (67)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-9		536.04	535	536	>140 Z	B
1-10		473.96	473	474	>118 Z	D
1-11		526.00	525	526	>119 Z	C
1-12		530.07	529	530	>100 Z	C

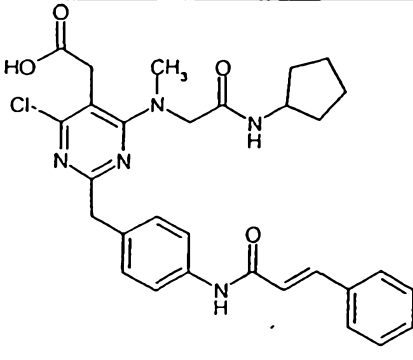
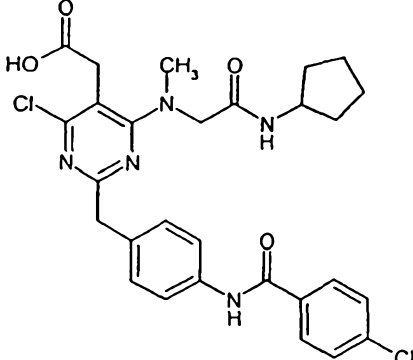
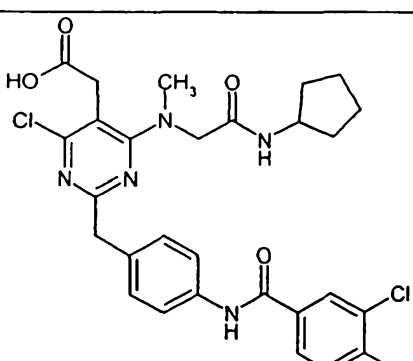
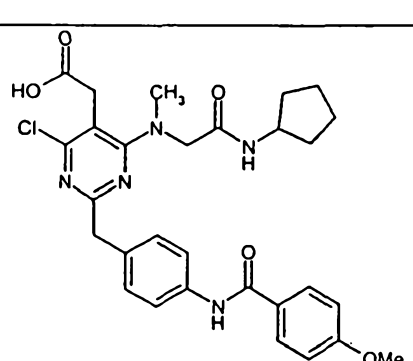
裝 訂 線

五、發明說明 (68)

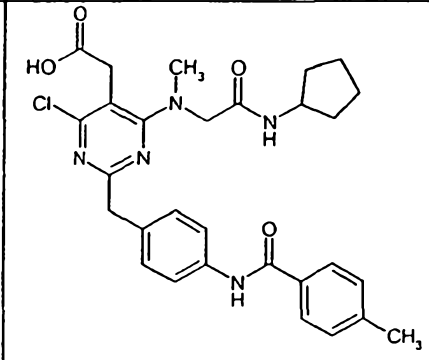
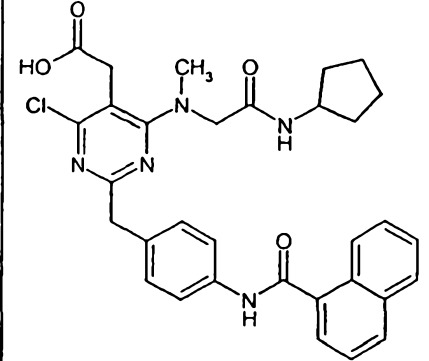
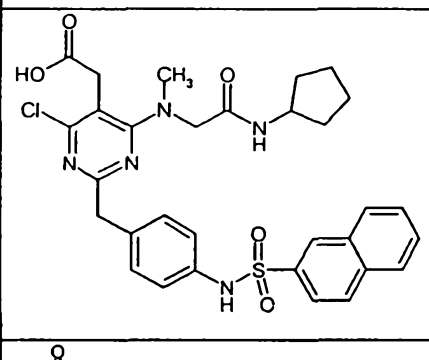
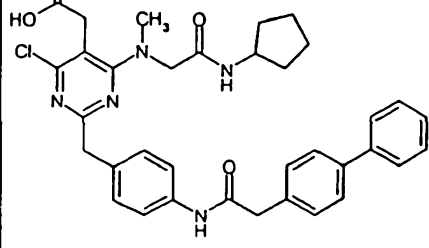
實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-13		556.11	555	556	>149 Z	B
1-14		564.09	563	564	>139 Z	A
1-15		564.09	563	564	>116 Z	B
1-16		587.08	586	587	137 Z	A

裝 訂 線

五、發明說明 (69)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-17		562.07	561	562	142 Z	A
1-18		570.48	569	570	143 Z	A
1-19		604.93	603	604	144 Z	A
1-20		566.06	565	566	104 Z	A

五、發明說明 (70)

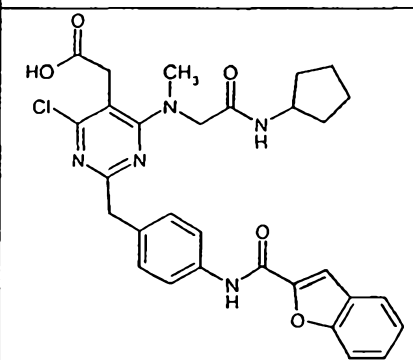
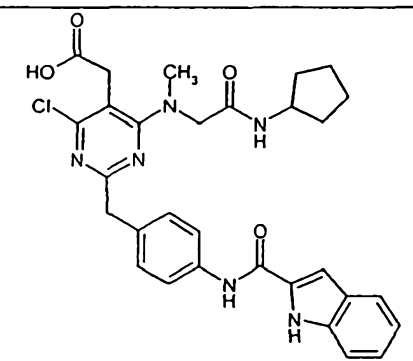
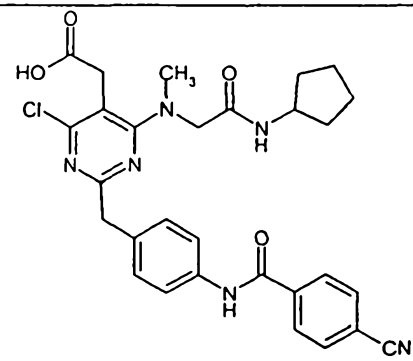
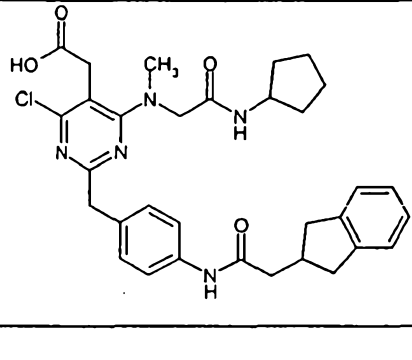
實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-21		550.06	549	550	125 Z	A
1-22		586.10	585	586	136 Z	B
1-23		622.15	621.00	622.00	116 Z	D
1-24		626.16	625.00	626.00	124 Z	C

裝

計

線

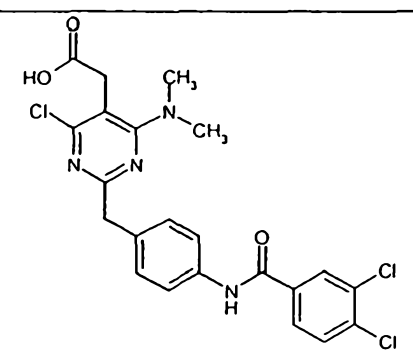
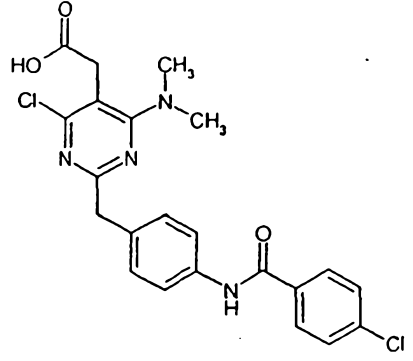
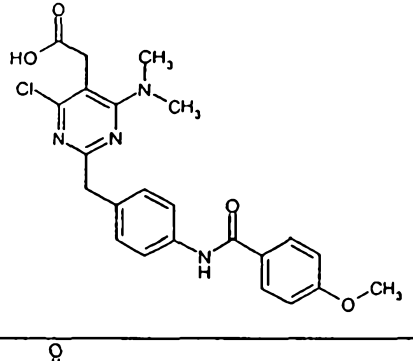
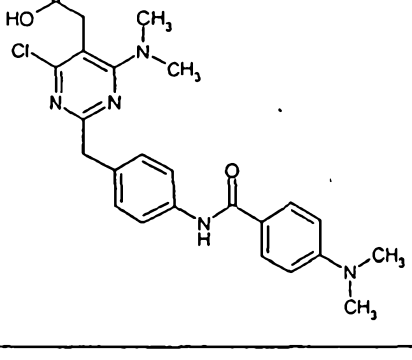
五、發明說明 (71)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-25		576.06	575	576	118 Z	A
1-26		575.07	574	575	146 Z	A
1-27		561.05	560.00	561.00	101	A
1-28		590.13	589	590	>110 Z	A

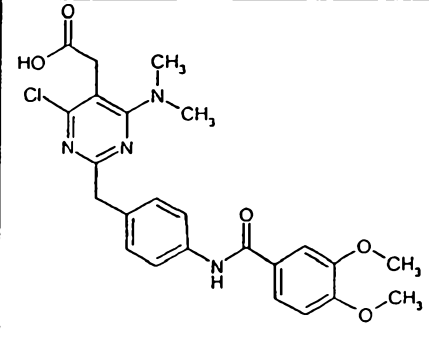
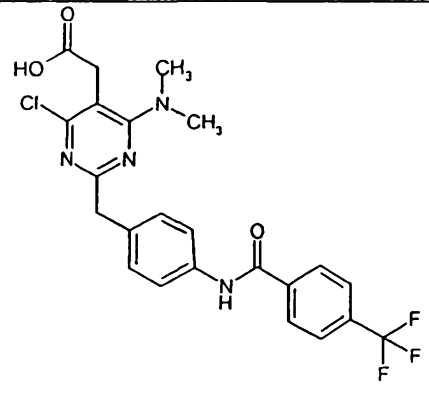
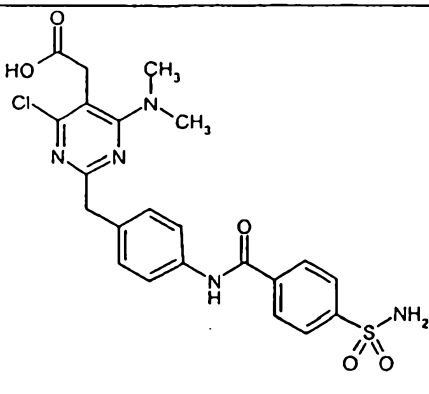
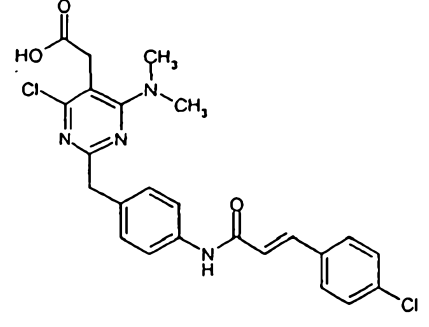
五、發明說明 (72)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-29		594.07	593	594	>120 Z	C
1-30		642.16	641	642	>118 Z	A
1-31		642.16	641	642	>123 Z	B
1-32		475.94	475	476	135-142	A
1-33		450.93	450	451	>160 Z	A

五、發明說明 (73)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-34		493.78	492	493	>168 Z	A
1-35		459.34	458	459	>166 Z	A
1-36		454.92	454	455	>130 Z	A
1-37		467.96	467	468	>111 Z	A

五、發明說明 (74)

序例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-38		484.94	484	485	>95 Z	B
1-39		492.89	492	493	>150 Z	A
1-40		503.97	503	504	oil	C
1-41		485.37	484	485	117 Z	A

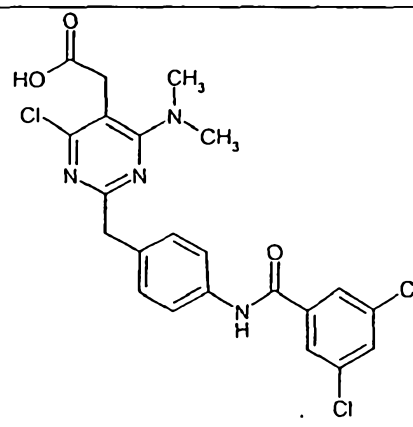
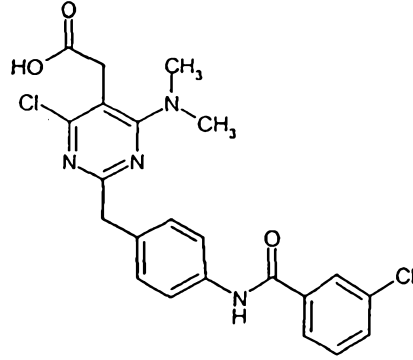
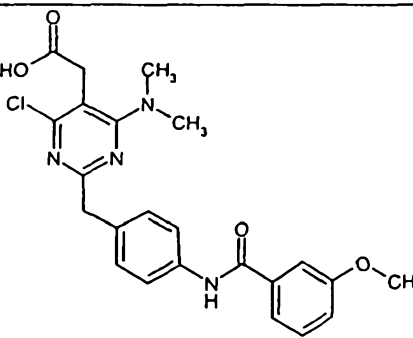
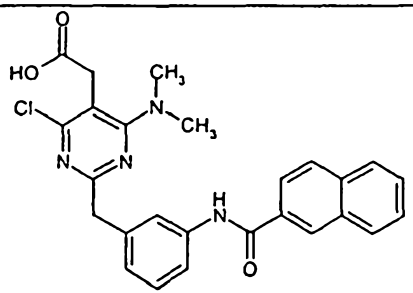
裝 計 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (75)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-42		503.79	503	504	100 Z	A
1-43		493.78	492.00	493.00	101 Z	C
1-44		493.78	492	493	96 Z	A
1-45		460.87	460	461	>94 Z	A

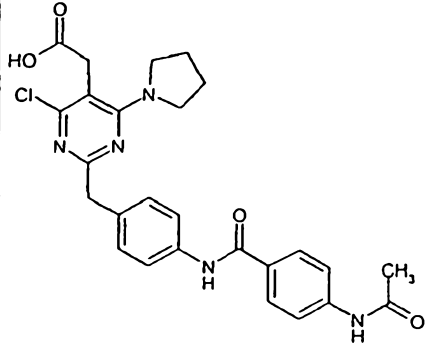
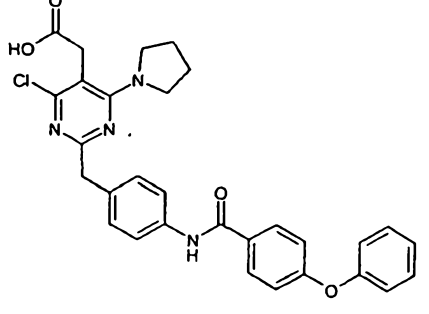
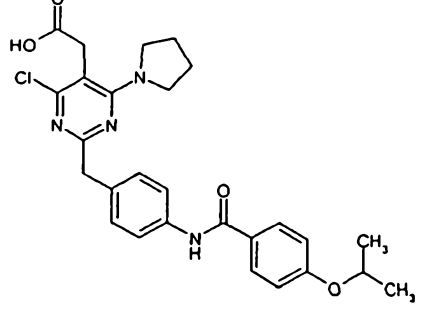
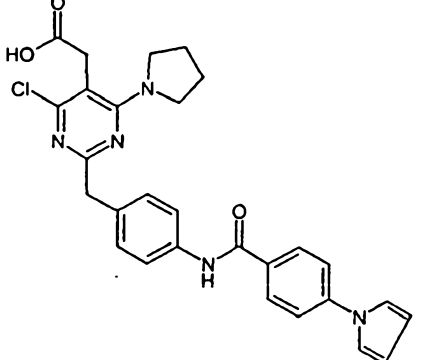
五、發明說明 (76)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-46		493.78	492	493	>99 Z	A
1-47		459.34	458	459	>108 Z	A
1-48		454.92	454	455	>75	A
1-49		474.95	474	475	186	B

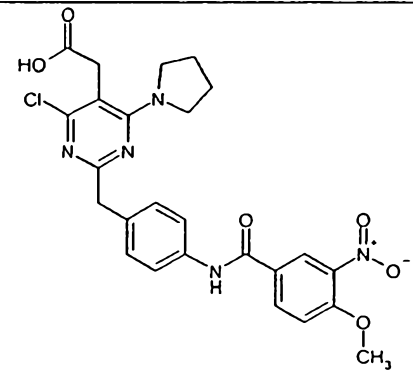
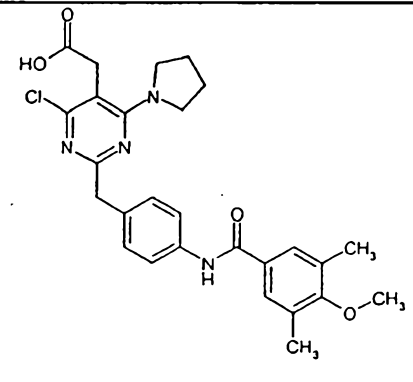
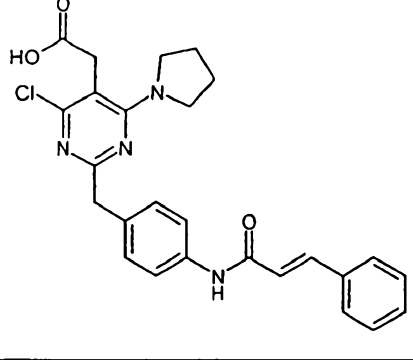
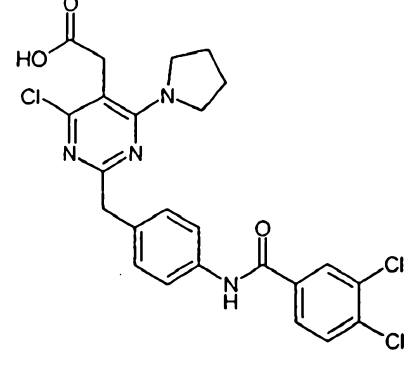
五、發明說明 (77)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-50		474.95	474	475	295 Z	D
1-51		487.05	486	487	104 Z	A
1-52		507.98	507	508	176	D
1-53		495.93	495	496	134 Z	B

五、發明說明 (78)

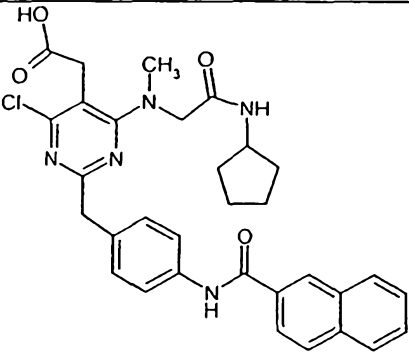
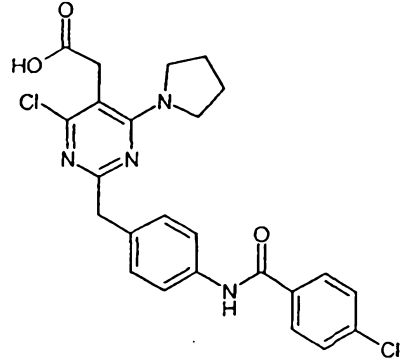
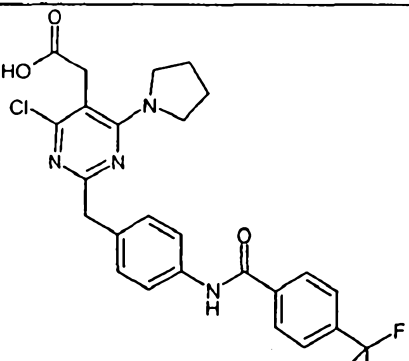
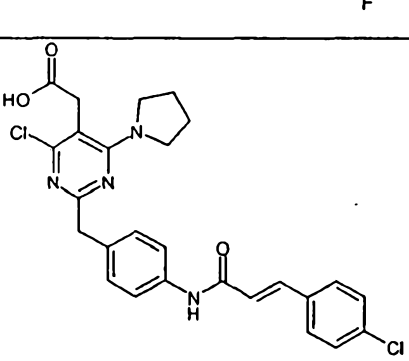
實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-54		507.98	507.00	508.00	189 Z	B
1-55		543.03	542	543	160	A
1-56		509.01	508	509	156 Z	A
1-57		516.00	515	516	217 Z	A

五、發明說明 (79)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-58		525.95	525	526	118	A
1-59		509.01	508	509	115 Z	A
1-60		476.97	476	477	120 Z	A
1-61		519.82	518	519	129 Z	A

裝
訂
線

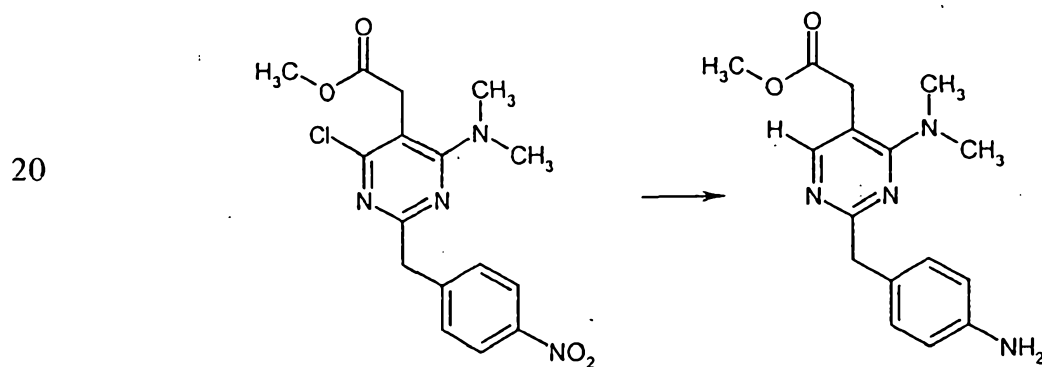
五、發明說明 (80)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
1-62		586.10	585	586	>176 Z	A
1-63		485.37	484	485	173 Z	A
1-64		518.93	518	519	162	A
1-65		511.41	510	511	188-190	A

五、發明說明 (81)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
5 1-66		504.98	504	505	140 Z	A
10 1-67		480.96	480	481	> 120 Z	A
15 1-68		518.93	518	519	> 199 Z	A

[2-(4-硝基苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯



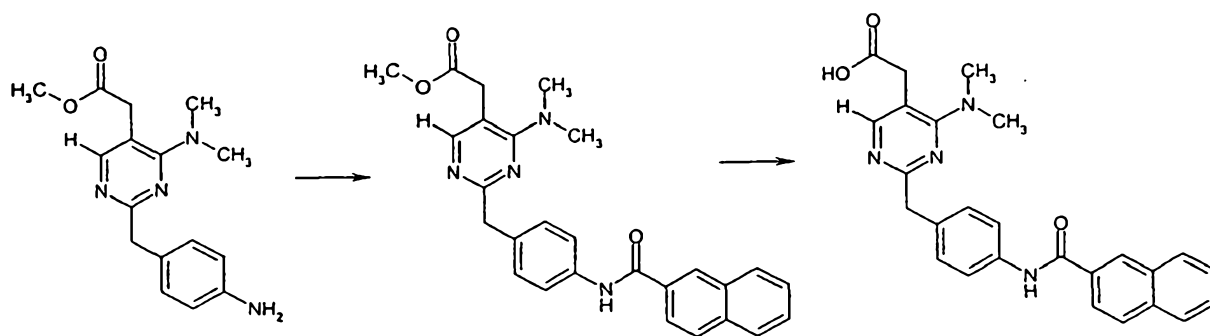
在[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲

五、發明說明 (82)

酯(3.00 克, 8.22 毫莫耳)及乙酸鉀(2.42 克, 24.7 毫莫耳)於甲醇(30 毫升)之懸浮液中加入 10% Pd/C (1.00 克), 將所得的黑色懸浮液在氫氣壓下攪拌 15 小時後經由 Celite 過濾, 將殘留物用甲醇清洗並將過濾液濃縮至 5 乾, 然後分配在 EtOAc 及水中, 將分離的有機層依序用飽和的 NaHCO₃ 及鹽水清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將如此所得的粗物質層析純化(矽膠, 在 CHCl₃ 中的 1% MeOH), 得到[2-(4-硝基苄基)-4-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(2.40 克, 97%產量)之棕色油。

實例 2-1

{4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基}乙酸



將含[2-(4-胺基苄基)-4-(二甲胺基)-嘓啶-5-基]乙酸甲
20 酯(0.090 克, 0.30 毫莫耳)及 PyBOP (0.187 克, 0.36 毫莫耳)於無水 DMF (1 毫升)在室溫下的溶液中加入 2-萘酸(0.062 克, 0.36 毫莫耳), 將反應混合物攪拌 3 小時後用水稀釋, 此淬火的反應混合物用 EtOAc 萃取並將合併的有機萃取液依序用 0.5N HCl、飽和的 NaHCO₃ 及

五、發明說明 (83)

鹽水清洗，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮至乾，得到粗產物 {4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯。

將如此所得的 {4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯溶解在 THF (6 毫升) 並加入 1N NaOH (3 毫升)，將二相反應混合物在室溫攪拌 14 小時後加入 Et_2O ，將有機層分離並將殘留的水層用 6N HCl 中和，將分離的固體經由吸氣收集，用異丙醚碾製，過濾後得到 {4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸 (0.047 克，36% 產量)。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.04 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.32 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.73 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.00-8.09 (m, 4H), 10.35 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)。

15 分子量：440.51

質譜：441

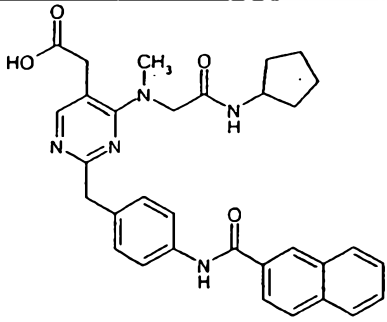
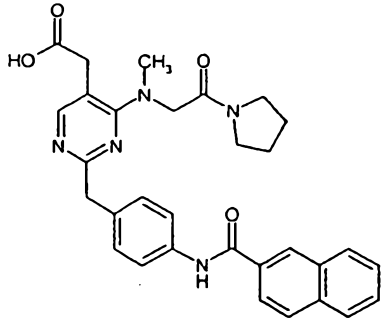
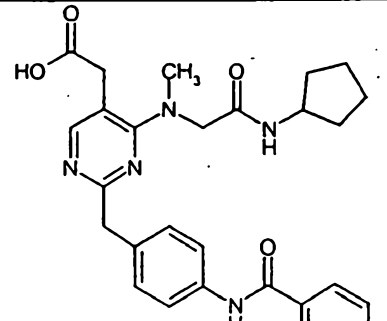
熔點：210°C

活性等級：A

類似於實例 2-1 揭示之方法，合成表 2 所列之實例 2-2 至 2-36 化合物。

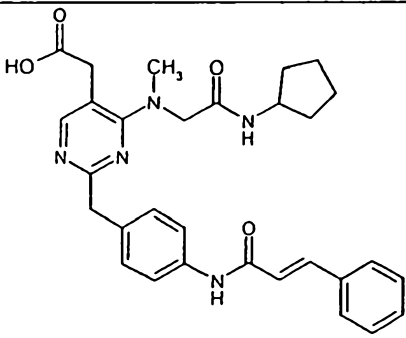
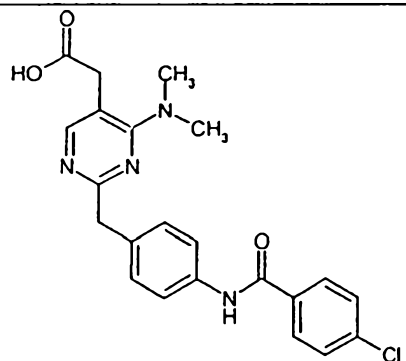
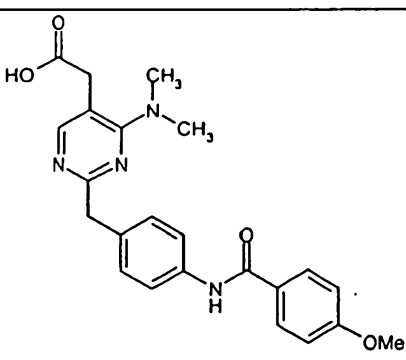
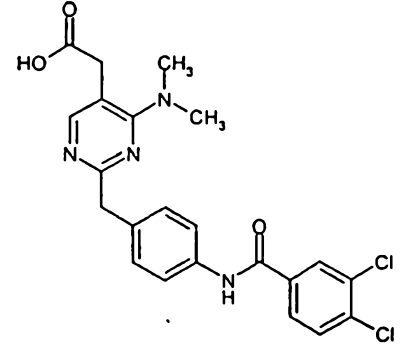
五、發明說明 (84)

表 2

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-2		551.64	551	552	287 Z	A
2-3		537.62	537	538	201 Z	A
2-4		501.59	501	502	212 Z	B

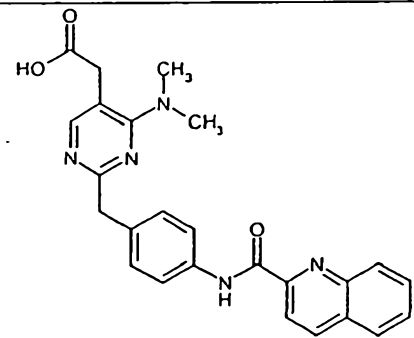
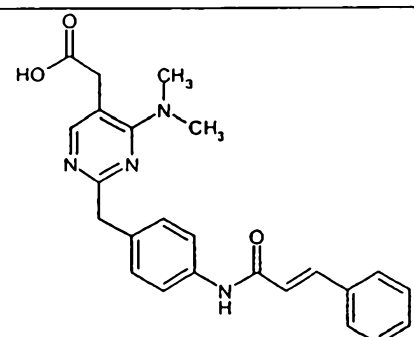
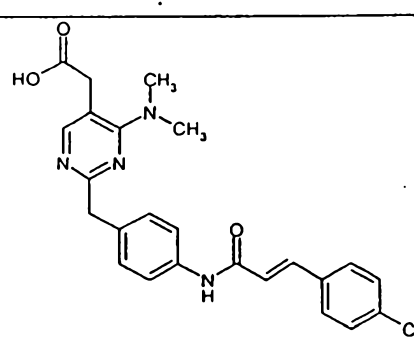
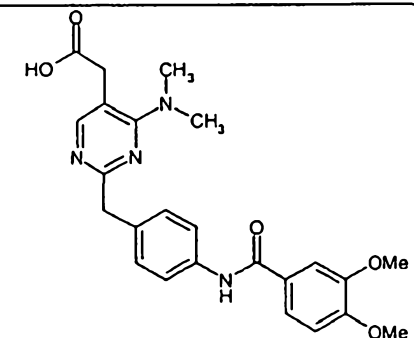
裝
計
線

五、發明說明 (85)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-5		527.63	527	528	209 Z	A
2-6		424.89	524	525	147	A
2-7		420.47	420	421	111	A
2-8		459.34	458	459	140	A

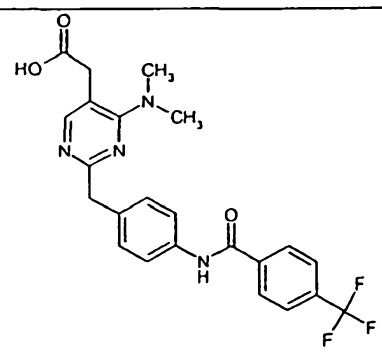
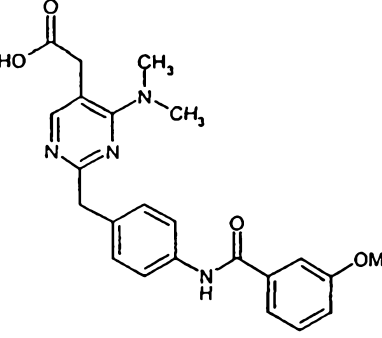
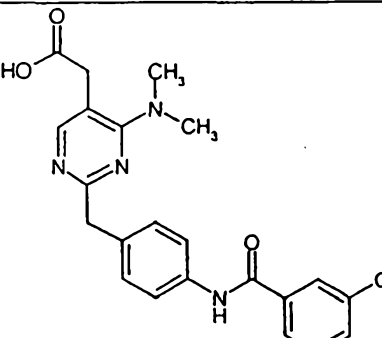
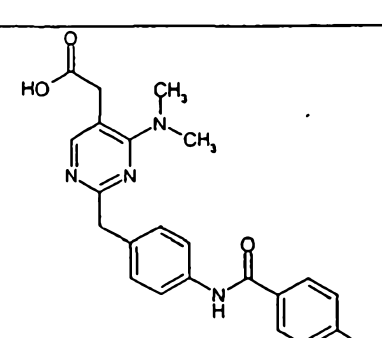
裝
計
線

五、發明說明 (86)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-9		441.49	441	442	136-144	B
2-10		416.48	416	417	135-140	A
2-11		450.93	450	451	136-140	A
2-12		450.50	450	451	106-110	C

裝
訂
線

五、發明說明 (87)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-13		458.44	458	459	149-153	A
2-14		420.47	420	421	94 Z	B
2-15		424.89	424	425	111-113	B
2-16		469.34	469	470	220 Z	A

裝

計

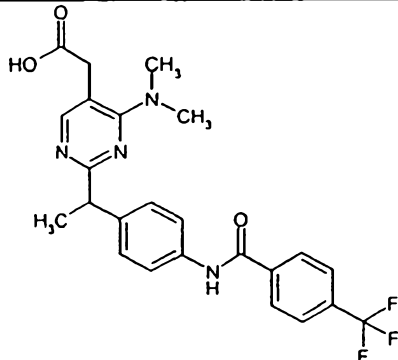
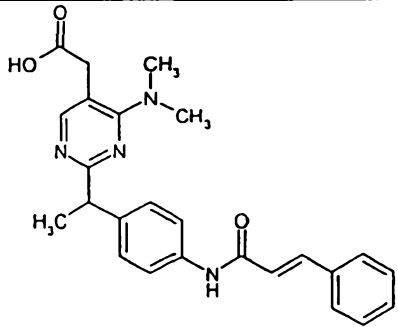
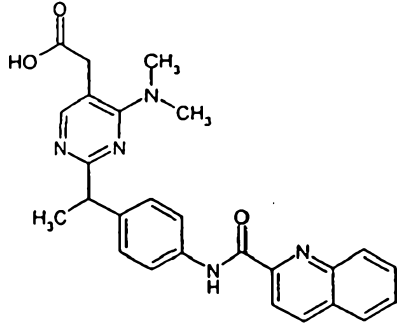
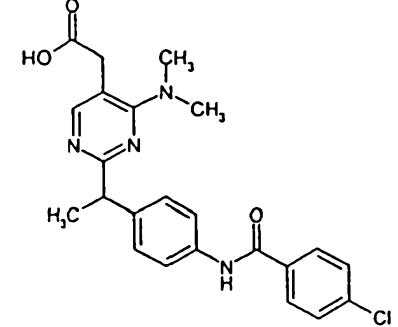
線

五、發明說明 (88)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-17		484.48	484	485	> 178 Z	A
2-18		454.53	454	455	> 128 Z	A
2-19		474.44	474	475	>238 Z	A
2-20		408.44	408	409	>136 Z	B
2-21		473.36	472	473	137-140	A

90

五、發明說明 (89)

實例 #	結構:	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-22		472.47	472	473	151-154	A
2-23		430.51	430	431	150-153	A
2-24		455.52	455	456	120-123	B
2-25		438.92	438	439	131-134	A

裝

計

線

五、發明說明 (90)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-26		422.46	422	423	114-117	A
2-27		467.53	467	468	221- 224Z	A
2-28		450.93	450	451	151-153	A
2-29		434.47	434	435	143-145	A

五、發明說明 (91)

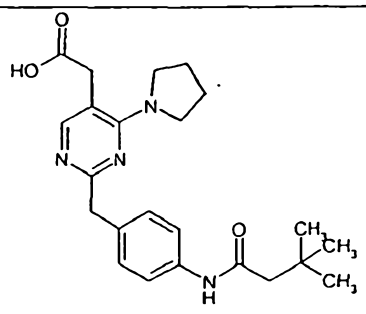
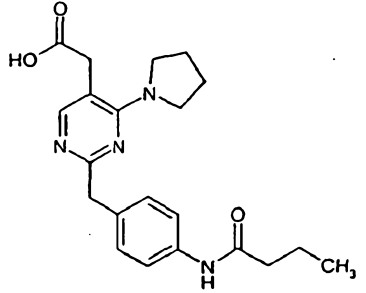
實例#	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-30		484.48	484	485	156-158Z	A
2-31		466.54	466	467	150-151	A
2-32		418.48	396	397	148-150	B
2-33		394.48	394	395	145-148z	C
2-34		384.44	384	385	102-105	D

裝

訂

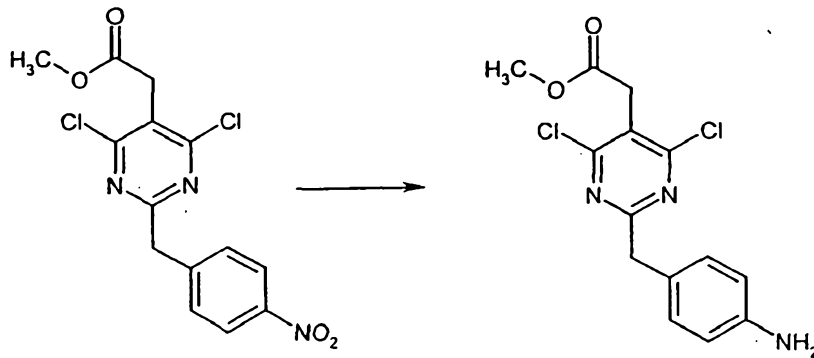
線

五、發明說明 (92)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
2-35		410.52	410	411	147-150	B
2-36		382.47	382	383	130-133	C

[2-(4-胺基苄基)-4,6-二氯嘓啶-5-基]乙酸甲酯

15



20

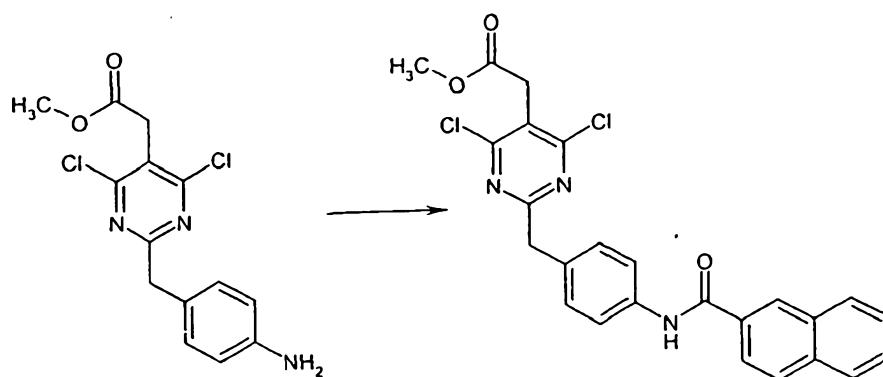
在[4,6-二氯-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(2.00克, 5.62毫莫耳)於無水 THF (50 毫升)之溶液中加入 Pd/C (10% Pd, 0.200 克)並將所得的黑色懸浮液在室溫之氫氣壓下攪拌, 經 16 小時後將反應混合物經由 Celite 過濾, 並將殘留物用大量 MeOH 清洗, 將過濾在真空濃

五、發明說明 (93)

縮後得到粗產物之深黃色油，層析(矽膠，在正己烷中的 40% EtOAc)後得到[2-(4-胺基苄基)-4,6-二氯嘓啶-5-基]乙酸甲酯(1.32 克，72%產量)之白色粉末。

{4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基}乙酸甲酯

5



10

將[2-(4-胺基苄基)-4,6-二氯嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.073 克，0.23 毫莫耳)、2-萘酸(0.048 克，0.028 毫莫耳)及 WSCI (0.049 克，0.026 毫莫耳)於無水 THF (3 毫升)之

15 混合物在室溫及 Ar 氣壓下攪拌 10 小時，然後加入

EtOAc (80 毫升)並將有機層依序用飽和的 NaHCO₃、水及鹽水清洗，經由無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空濃

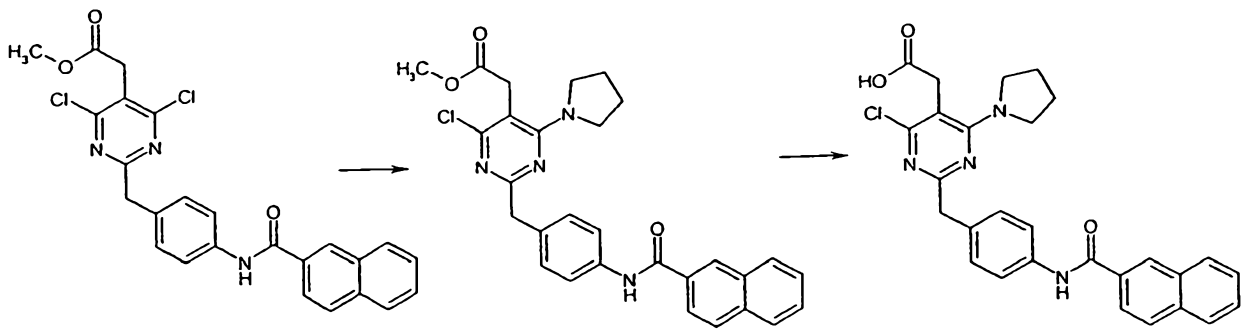
縮，將所得的粗產物之淡橙色油用異丙醚碾製，並經由吸氣收集分離的固體，得到{4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基}乙酸甲酯(0.090 克，78%產量)之白色粉末。

20

實例 3-1

{4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啶-1-基嘓啶-5-基} 乙酸

五、發明說明 (94)



將 {4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.100 克, 0.21 毫莫耳)、吡咯啉 (0.019 毫升, 0.23 毫莫耳) 及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.109 毫升, 0.62 毫莫耳) 於無水 DMF (2 毫升) 之混合物在 80°C 攪拌 5 小時, 冷卻至室溫後, 將溶劑蒸發並將殘留物溶解在 EtOAc, 將此有機層依序用 1N HCl、水及鹽水清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 經由製備性 TLC 純化後得到 {4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.100 克, 95% 產量) 之白色粉末。

在 {4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.085 克, 0.17 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 之溶液中加入 1N NaOH (1.5 毫升) 並將二相反應混合物在室溫攪拌 45 小時後加入 Et₂O, 將有機層分離並將殘留的水層冷卻至 0°C 並用 6N HCl 中和, 將分離的固體經由吸氣收集並用水清洗, 在 45°C 之高真空下乾燥 5 小時後得到 {4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基} 乙酸 (0.050 克, 56% 產量)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.86 (bs, 4H), 3.59 (bs,

五、發明說明 (95)

4H), 3.78 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.32 (d, J=9 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.96-8.13 (m, 4H), 8.57 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 12.72 (s, 1H)。

分子量：500.99

5 質譜：501

熔點：196Z°C

活性等級：A

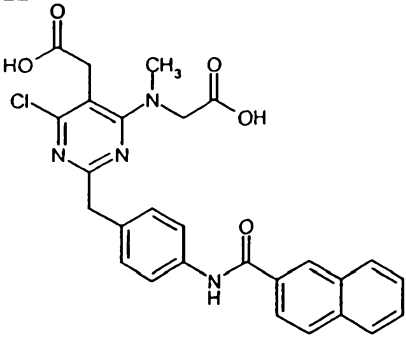
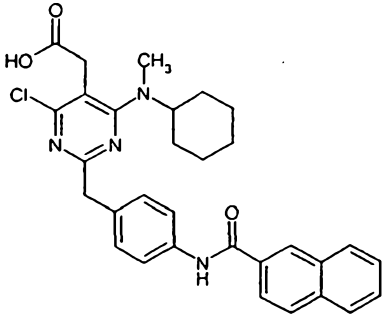
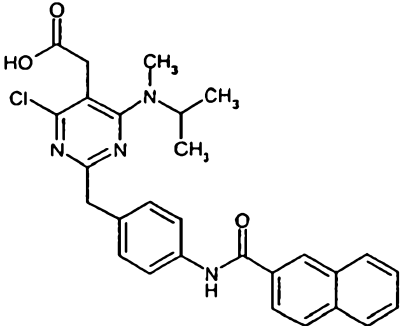
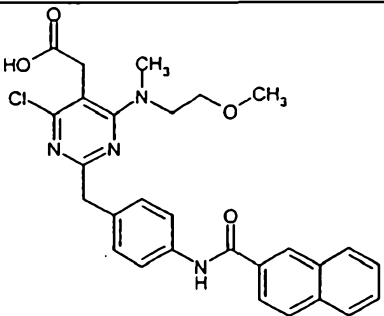
類似於實例 3-1 揭示之方法，合成表 3 所列之實例 3-2 至 3-16 化合物。

10

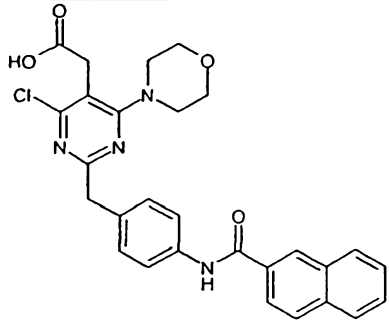
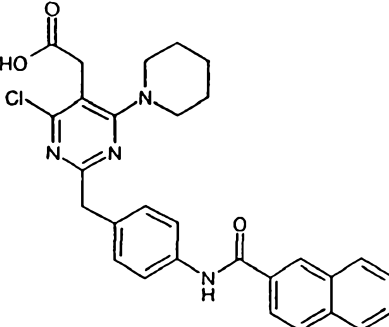
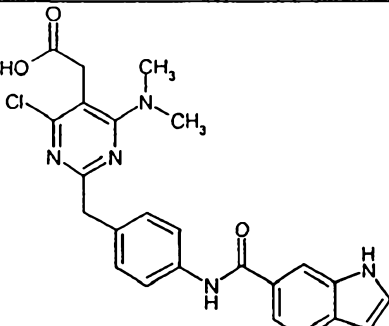
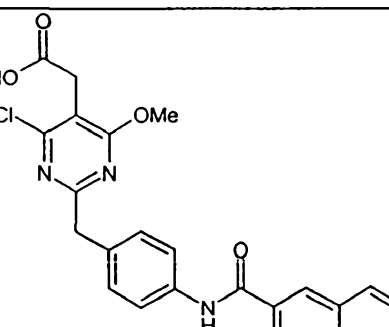
裝
計
線

五、發明說明 (96)

表 3

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
3-2		518.96	518	519	176 Z	B
3-3		543.07	542	543	185 Z	A
3-4		503.01	502	503	132 Z	A
3-5		519.00	518	519	144	A

五、發明說明 (97)

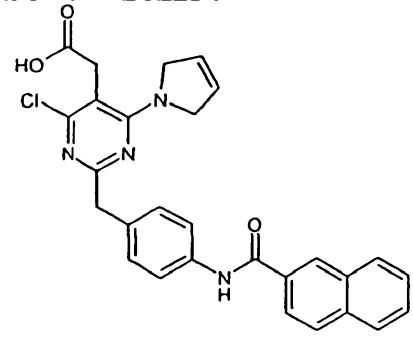
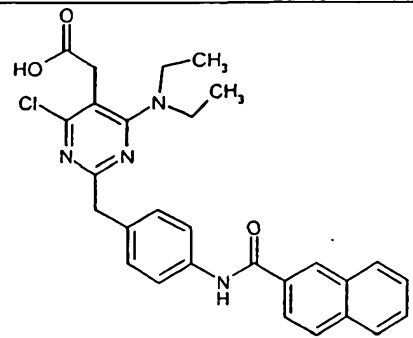
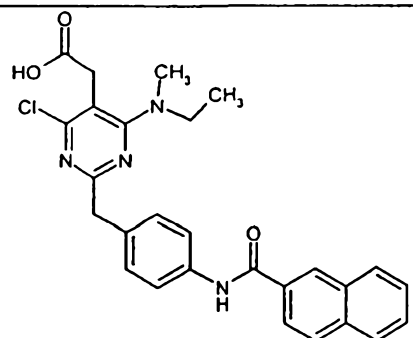
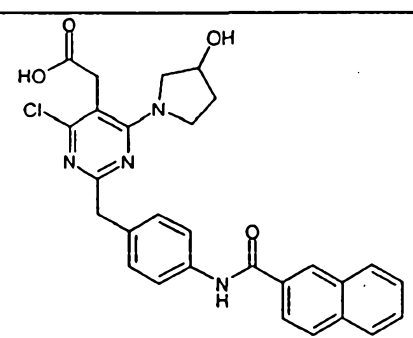
實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
3-6		516.99	516	517	172 Z	A
3-7		515.02	514	515	157 Z	A
3-8		463.93	463	464	>165 Z	A
3-9		461.91	461	462	201 Z	A

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

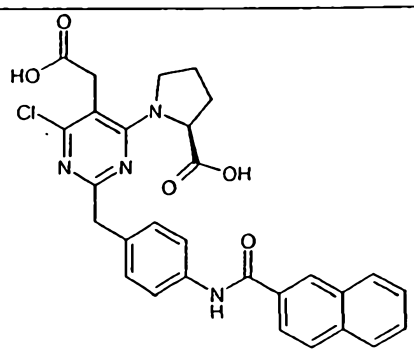
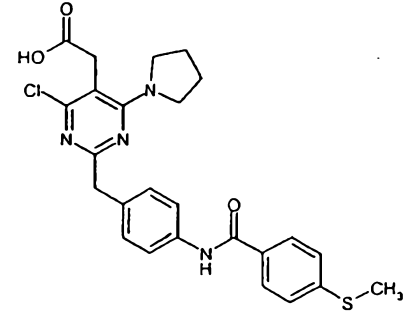
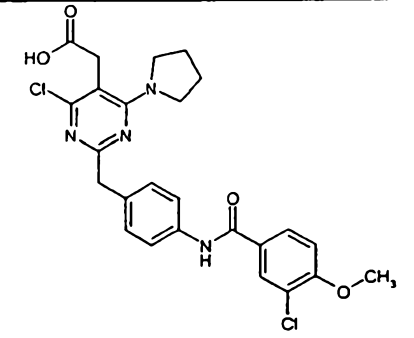
實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
3-10		498.97	498	499	>146 Z	A
3-11		503.01	502	503	>90 Z	B
3-12		488.98	488	489	>125 Z	A
3-13		516.99	516	517	>202 Z	A

裝

計

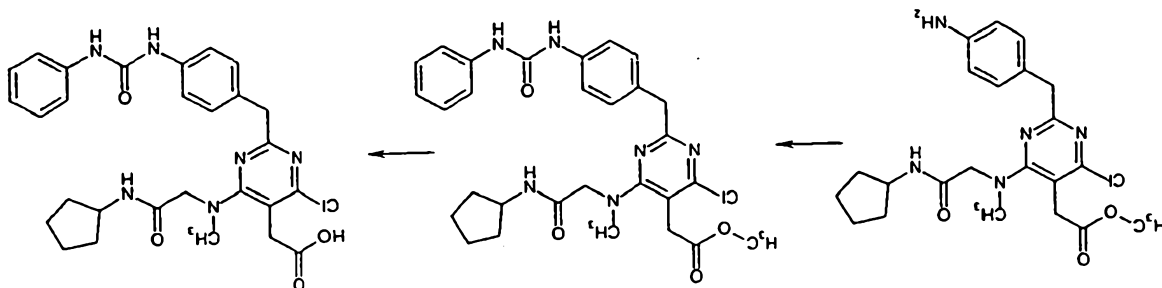
線

五、發明說明 (99)

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
3-14		545.00	544	545	>174 Z	B
3-15		497.02	496	497	157 Z	A
3-16		515.40	514	515	108 Z	A

實例 4-1

{2-[4-[(苯胺基羰基)胺基]苄基]-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘓啶-5-基]乙酸



五、發明說明 (100)

在 {2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.050 克, 0.11 毫莫耳) 於 DMF (2 毫升) 之溶液中加入異氰酸苯酯 (0.022 毫升, 0.20 毫莫耳), 在室溫攪拌 18 小時後, 加入 EtOAc 5 並將有機層用 8% NaHCO₃ 及鹽水清洗, 經由無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將所得的粗產物用 CH₂Cl₂ 及異丙醚碾製, 得到 {2-{4-[(苯胺基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.055 克, 87% 產量) 之白色粉末。

10 在 {2-{4-[(苯胺基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.047 克, 0.083 毫莫耳) 於 THF (3 毫升) 之溶液中加入 1N NaOH (1.5 毫升) 並將二相反應混合物在室溫攪拌 18 小時後加入 Et₂O, 將有機層分離並將殘留的水層冷卻至 0 15 °C 並用 6N HCl 中和, 將分離的固體經由吸氣收集並用水及異丙醚清洗, 在高真空下乾燥 5 小時後得到 {2-{4-[(苯胺基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基} 乙酸 (0.026 克, 56% 產量) 之白色粉末。

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.26-1.82 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 4.00-4.18 (m, 1H), 6.95 (t, J=7 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9 Hz, 2H), 7.27 (t, J=8 Hz, 2H), 7.35 (d, J=9 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8 Hz, 2H), 7.94 (d, J=7 Hz, 1H), 8.61 (d, J=5 Hz, 2H), 12.76 (bs, 1H)。

五、發明說明 (101)

分子量：551.09

質譜：551

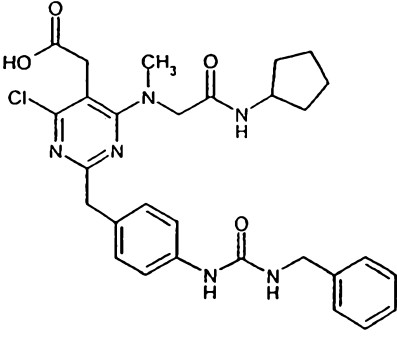
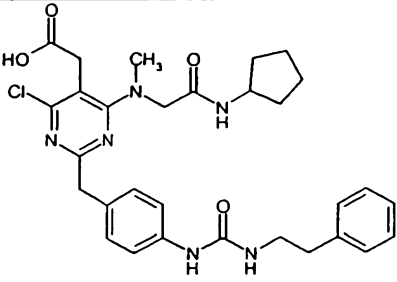
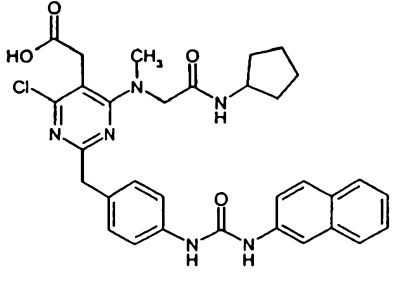
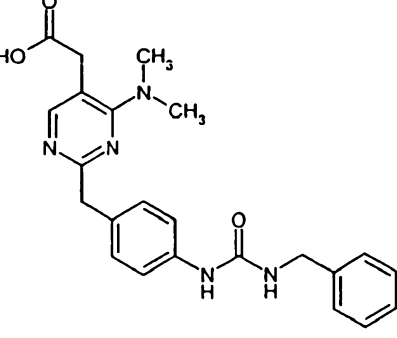
熔點： $>153^{\circ}\text{C}$

活性等級：B

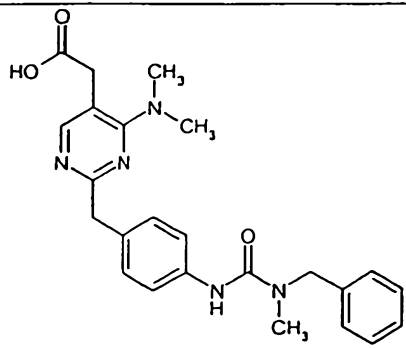
- 5 類似於實例 4-1 揭示之方法，合成表 4 所列之實例 4-2 至 4-6 化合物。

五、發明說明 (102)

表 4

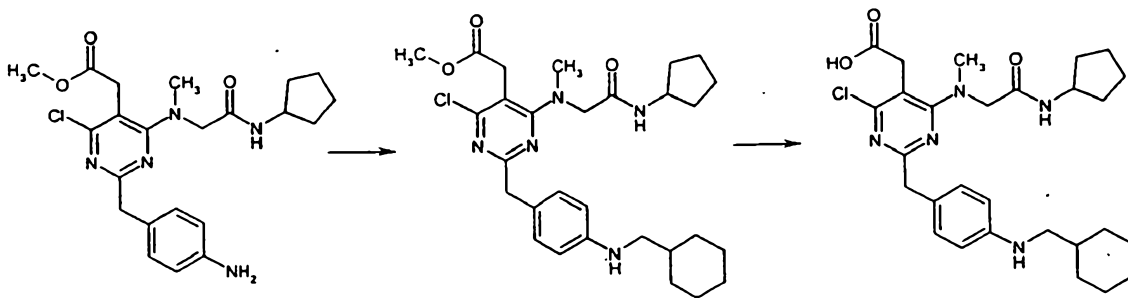
實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
4-2		565.08	564	565	>134 Z	B
4-3		579.10	578	579	>146 Z	B
4-4		601.11	600	601	>165 Z	B
4-5		419.49	220Z	419	420	B

五、發明說明 (103)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp.(°C)	活性 等級
4-6		433.51	88-90	433	434	C

10 實例 5-1

{4-氯-2-{4-[(環己基甲基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基]乙酸



將 {2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.150 克, 0.336 毫莫耳)、環己醛 (0.042 克, 0.370 毫莫耳)、醋酸 (0.019 毫升, 0.336 毫莫耳) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.107 克, 0.505 毫莫耳) 於 1,2-二氯乙烷 (3 毫升) 之混合物在室溫攪拌過夜, 然後加入水並將混合物用 1N NaOH 中和並

五、發明說明 (104)

用二氯甲烷萃取，將合併的有機萃取液依序用水及鹽水清洗，經由無水 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並在真空濃縮，將所得的粗產物用製備性 TLC 層析，得到 {4-氯-2-{4-[(環己基甲基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基]乙酸甲酯(0.092 克，51%產量)之無定形固體。

在 {4-氯-2-{4-[(環己基甲基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基]乙酸甲酯(0.083 克，0.15 毫莫耳)於 THF (5 毫升)之溶液中加入 1N NaOH (2.5 毫升)並將所得的混合物在室溫攪拌 13 小時，隨後用 6N HCl 中和，將淬火的反應混合物蒸乾並將殘留物溶解在 EtOH，經由過濾將不溶的無機鹽去除並將過濾液在真空濃縮，用在 CH_2Cl_2 中的 15% EtOH 流洗將所得的粗產物用製備性 TLC 純化，得到 {4-氯-2-{4-[(環己基甲基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊基胺基)-2-酮基乙基(甲基)胺基]嘧啶-5-基]乙酸(0.023 克，28%產量)之無色油。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.85-1.32 (m, 4H), 1.48-1.95 (m, 15H), 2.80-3.05 (m, 7H), 3.73 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 6.51 (d, $J=9$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7$ Hz, 2H)。

分子量：528.10

質譜：528

活性等級：D

五、發明說明 (105)

類似於實例 5-1 揭示之方法，合成表 5 所列之實例 5-2 至 5-5 化合物。

表 5

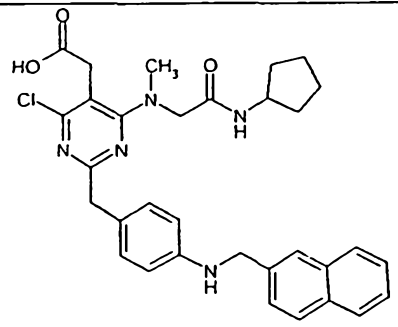
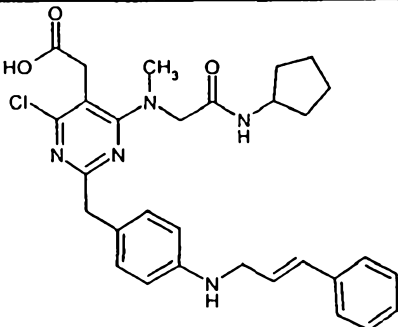
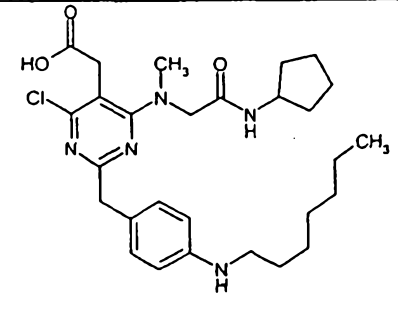
實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
5-2		522.05	521	522	>70	D

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

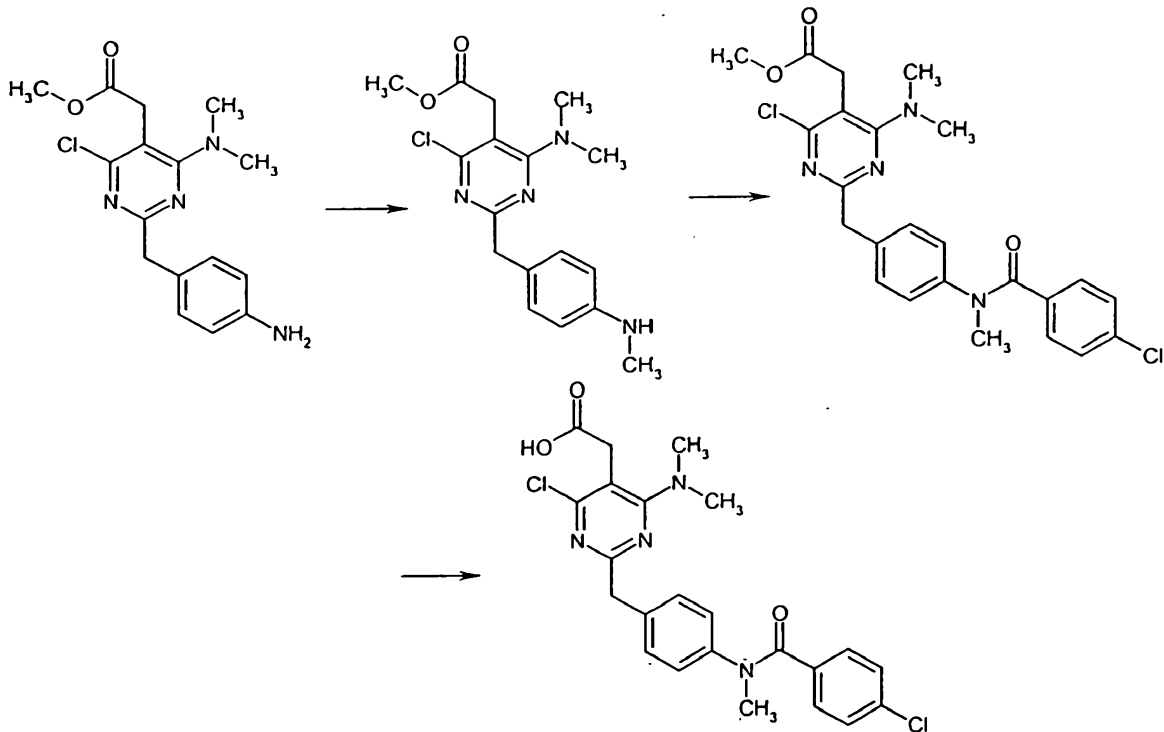
實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
5-3		572.11	571	572	>96	C
5-4		548.09	547	548	oil	C
5-5		530.12	529	530	oil	D

裝
計
線

五、發明說明 (107)

實例 6-1

[4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲酰基)(甲基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸



- 15 在 0°C 及 Ar 氣壓下的醋酸酐(0.48 毫升, 5.13 毫莫耳)中逐滴加入甲酸(0.24 毫升, 6.31 毫莫耳), 隨後將混合物在 60°C 加熱 2 小時, 冷卻至室溫後, 加入 THF (1 毫升)及 [2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.660 克, 1.97 毫莫耳)於 THF (1 毫升)之溶液, 將
- 20 其攪拌 3 小時後濃縮至乾, 將殘留物溶解在 THF 並冷卻至 0°C, 隨後逐滴加入硼烷二甲基硫複合物直到停止激烈冒泡, 將混合物溫和迴流 14 小時後冷卻至 0°C, 加入甲醇並將混合物在室溫攪拌 1 小時, 隨後加入濃 HCl 至 pH~5 並持續攪拌 30 分鐘, 在真空將溶劑蒸發,

五、發明說明 (108)

將殘留物用水及 1N NaOH 鹼化，並將水層用 Et₂O 萃取，將合併的有機萃取液經由無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮至乾，用在 CH₂Cl₂ 中的 5% 丙酮流洗將所得的粗產物在矽膠上經由層析純化，得到 {4-氯-6-(二甲胺基)-2-
5 [4-(甲胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.260 克，38% 產量) 之乳黃色油。

在 {4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(甲胺基)苄基]嘧啶-5-基} 乙酸甲酯 (0.080 克，0.23 毫莫耳)、1-羥基苯並三唑 (0.043 克，0.32 毫莫耳)、三乙胺 (0.11 毫升，0.80 毫莫耳) 及 4-氯苯甲酸 (0.043 克，0.28 毫莫耳) 之溶液中在室溫加入 WSCI (0.066 克，0.34 毫莫耳) 並將反應混合物在室溫攪拌 16 小時，然後加入 EtOAc 並將有機層依序用 0.5N HCl、飽和的 NaHCO₃ 及鹽水清洗，經由無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮至乾，得到粗產物 [4-氯-2-{4-
15 [(4-氯苯甲醯基)(甲基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)嘧啶-5-基] 乙酸甲酯。

將此粗 [4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)(甲基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)嘧啶-5-基] 乙酸甲酯溶解在 THF (3 毫升) 並加入 1N NaOH (2 毫升)，在室溫攪拌 24 小時，加入
20 Et₂O 並將有機層去除，將殘留的水層用 6N HCl 酸化至 pH~5，將分離的固體經由吸氣收集並用水及異丙醚清洗，在室溫之高真空下乾燥 4 小時，得到 [4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)(甲基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)嘧啶-5-基] 乙酸 (0.029 克，27% 產量) 之乳黃色粉末。

五、發明說明 (109)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.50 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.10 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.20-7.27 (bs, 4H), 12.77 (bs, 1H)。

分子量：473.36

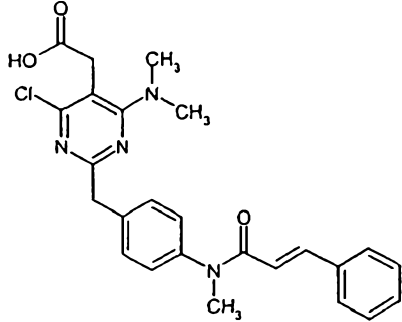
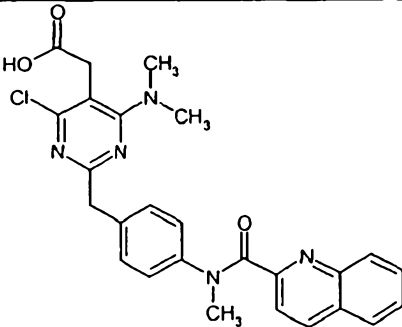
5 質譜：473

熔點： $>68^\circ\text{C}$

活性等級：C

類似於實例 6-1 揭示之方法，合成表 6 所列之實例 6-2 至 6-3 化合物。

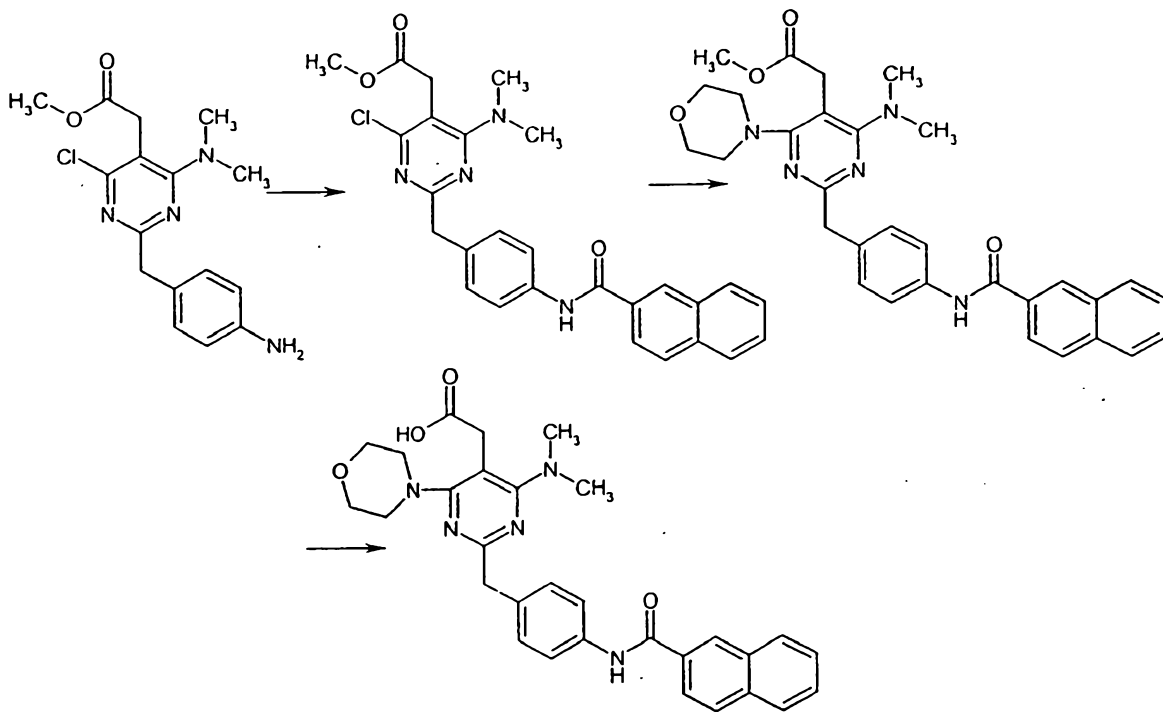
10 表 6

實例 #	結構	MW	實際質量	MS	mp ($^\circ\text{C}$)	活性等級
6-2		464.96	464	465	80 Z	D
6-3		489.97	489	490	>78 Z	D

五、發明說明 (110)

實例 7-1

{4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基}乙酸



- 15 在[2-(4-胺基苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.090克, 0.30毫莫耳)及PyBOP(0.187克, 0.36毫莫耳)於無水DMF(1毫升)在室溫之溶液中加入2-萘酸(0.062克, 0.36毫莫耳), 將所得的反應混合物在室溫攪拌3小時後加入水並將所得的水層用EtOAc萃
- 20 取, 將合併的有機萃取液依序用0.5N HCl、飽和的NaHCO₃及鹽水清洗, 經由無水MgSO₄乾燥, 過濾並在真空濃縮, 得到{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-5-基}乙酸甲酯之無色油。

將{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-

五、發明說明 (111)

5-基}乙酸甲酯(0.094 克, 0.19 毫莫耳)及嗎福啉(0.048 毫升, 0.55 毫莫耳)在 DMPU (2 毫升)之混合物在 150°C 之密封管內加熱 15 小時, 冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液依
5 序用 1N HCl、飽和的 NaHCO₃ 及鹽水清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 用在 CH₂Cl₂ 中的 5% EtOAc 流洗將所得的粗產物在矽膠上經由層析純化, 得到 {4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基] 嘧啶-5-基}乙酸甲酯(0.096 克, 95%產量)之油。

10 在 {4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸甲酯(0.096 克, 0.18 毫莫耳)於 MeOH (2 毫升)在室溫之溶液中加入 1N NaOH (1 毫升)並將所得的混合物在 60°C 加熱 5 小時, 冷卻至室溫後, 在真空將揮發物去除, 並將殘留的水層用 Et₂O 清
15 洗並用 1N HCl 酸化, 將分離的固體經由吸氣收集並用水清洗, 在真空下乾燥後得到 {4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸(0.059 克, 64%產量)之白色固體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.90 (s, 6H), 3.17 (m, 4H),
20 3.43 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.34 (d, J=9 Hz, 2H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.72 (d, J=9 Hz, 2H), 7.99-8.10 (m, 4H), 8.56 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.20 (bs, 1H)。

分子量 : 525.61

質譜 : 526

五、發明說明 (112)

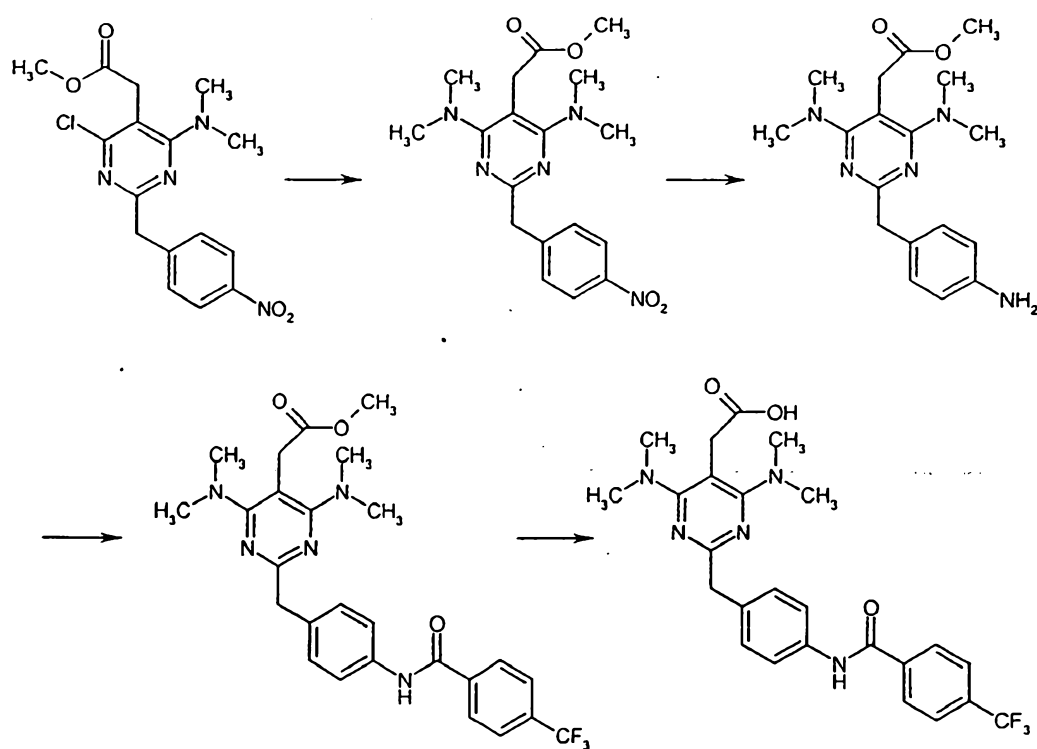
熔點：218Z°C

活性等級：B

實例 7-2

[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄

基)嘧啶-5-基]乙酸



將[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(7.75克, 21.25毫莫耳)、二甲基氯化銨(5.20克, 63.74毫莫耳)及N,N-二異丙基乙基胺(10.98克, 84.98毫莫耳)在DMPU(50毫升)之混合物在150°C之密封管內加熱15小時, 冷卻至室溫後, 將深色混合物倒入水中並用醋酸乙酯萃取, 將合併的有機萃取液依序用水及鹽水清洗, 經由無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮後得到粗

五、發明說明 (113)

產物之深色油，用含 0.1% 三乙胺在正己烷中的 25% 醋酸乙酯流洗其在矽膠上經由層析純化，得到[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(5.44 克，69% 產量)之紅色油。

- 5 在[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-硝基苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(5.00 克，13.39 毫莫耳)於甲醇(150 毫升)之溶液中加入在碳上的鈀(10% Pd, 0.50 克)並將所得的黑色懸浮液在室溫之氫氣壓下攪拌 10 小時，將反應混合物經由 Celite 柱過濾並將過濾液在真空濃縮後得到[2-(4-胺基苄基)-4,6-雙(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(4.53 克，98% 產量)。

- 在[2-(4-胺基苄基)-4,6-雙(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(4.00 克，11.65 毫莫耳)於二氯甲烷(120 毫升)之溶液中加入 4-三氟甲基苯甲醯氯(2.92 克，13.98 毫莫耳)及
15 三乙胺(3.54 克，34.94 毫莫耳)，在室溫攪拌 1 小時後，將反應混合物分配在水及氯仿中並將水層用氯仿萃取，將合併的有機萃取液用水及鹽水清洗，經由無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮後得到粗產物之黃色固體，將其從甲醇再結晶後得到[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲
20 基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(4.34 克，73% 產量)之白色固體。

在[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯(4.34 克，8.42 毫莫耳)於甲醇中的 20% 四氫呋喃(100 毫升)之溶液中加入 1N 氫氧

五、發明說明 (114)

化鈉溶液(25 毫升), 將所得的混合物在迴流溫度下迴流
5 小時後, 在真空經由旋轉蒸發將揮發物去除, 將殘留
的水層用乙醚清洗並在 0°C 用 1N 氫氯酸中和, 經由吸
氣將分離的沈澱物收集並用冷水清洗, 從甲醇再結晶後
得到 [4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}
10 苄基)嘧啶-5-基]乙酸(3.86 克, 81%產量)之無色針狀物。
 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.29(s, 12H), 3.44 (s, 2H),
3.83 (s, 2H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H),
7.90 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.2 Hz, 2H), 10.28 (s, 1H),
12.02 (s, 1H)。

分子量: 501.51

質譜: 502 (M+H)⁺

熔點: 200Z°C

活性等級: A

15 類似於實例 7-1 揭示之方法, 合成表 7 所列之實例 7-2
至 7-30 合物。

五、發明說明 (115)

表 7

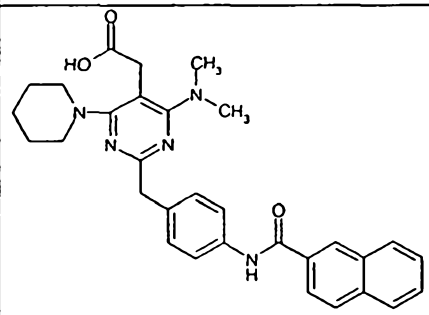
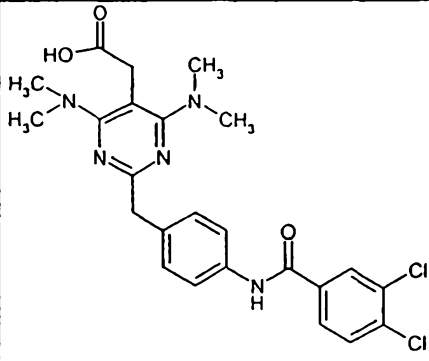
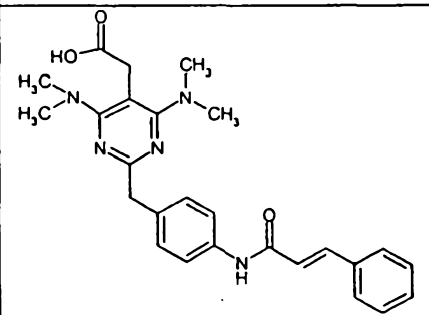
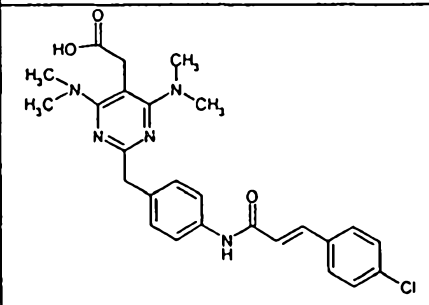
實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-3		483.58	483	484	200 Z	B
7-4		509.61	509	510	154 Z	B

裝

訂

線

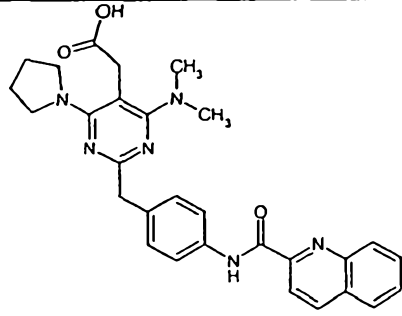
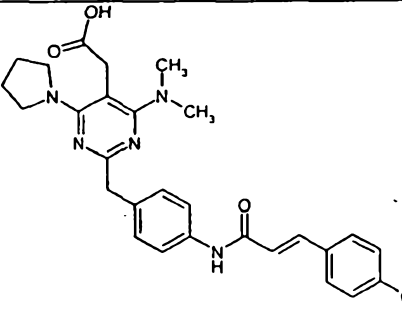
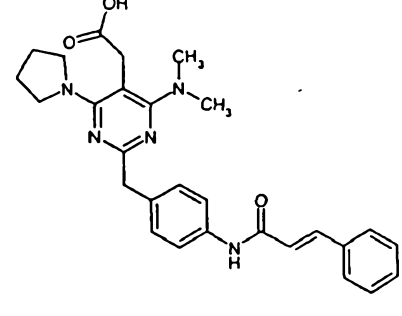
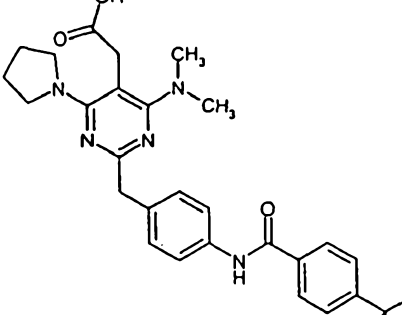
五、發明說明 (116)

實例#	結構:	MW	實際質量	MS	mp (°C)	活性等級
7-5		523.64	523	524	149 Z	B
7-6		502.40	501	502	193Z	A
7-7		459.55	459	460	172Z	A
7-8		494.00	493	494	162	A

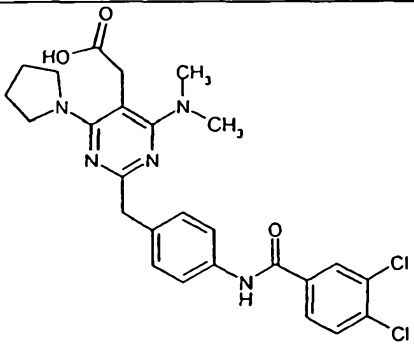
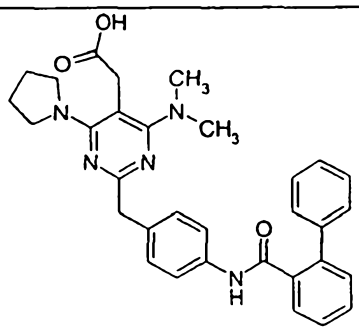
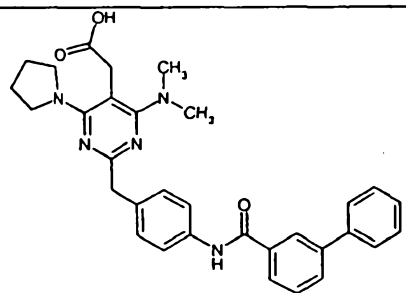
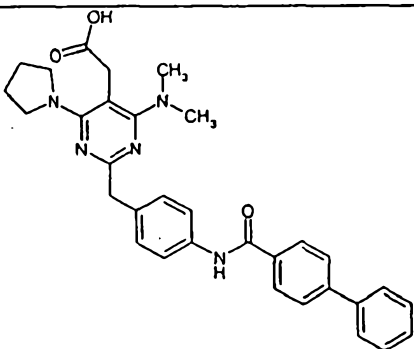
裝 計 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (117)

實例#	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-9		510.60	510	511	131-133	C
7-10		520.04	520	521	146-149	A
7-11		485.59	485	486	151-153	B
7-12		527.55	527	528	144-147	B

五、發明說明 (118)

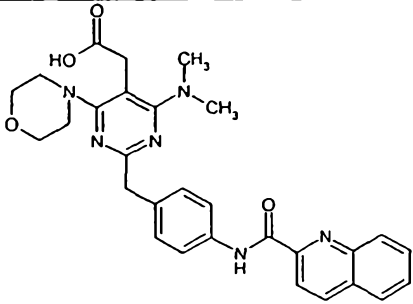
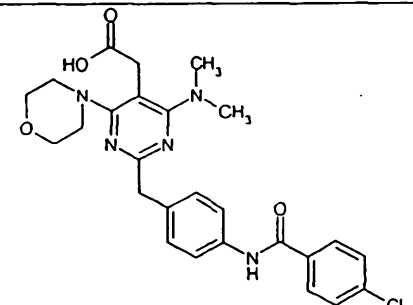
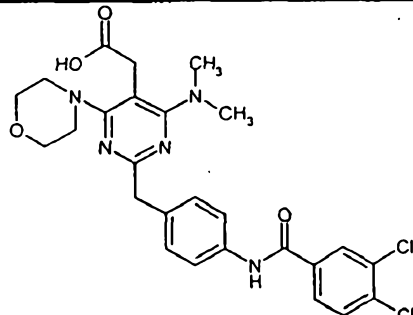
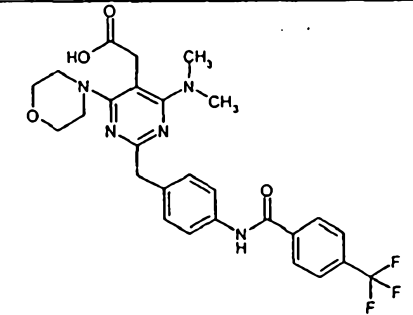
實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-13		528.44	528	529	150-152	C
7-14		535.65	535	536	132-134	D
7-15		535.65	535	536	147-179	B
7-16		535.65	535	536	224-226	B

裝

訂

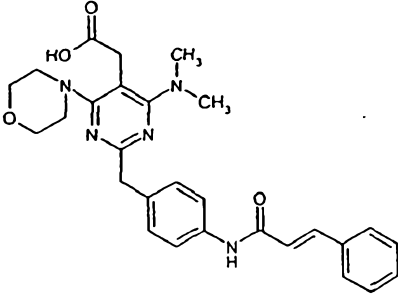
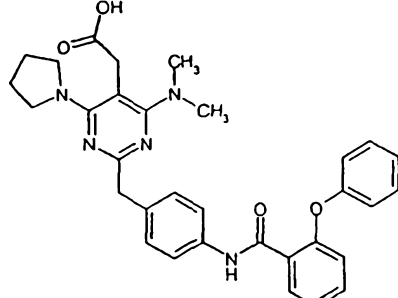
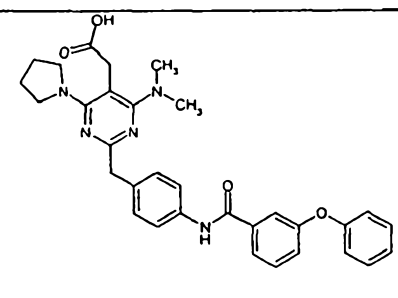
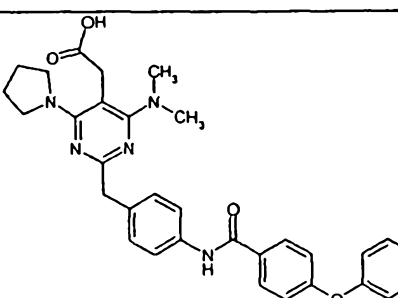
線

五、發明說明 (119)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-17		526.60	526	527	205-207	D
7-18		510.00	509	510	216- 218z	C
7-19		544.44	543	544	196-198	B
7-20		543.55	543	544	212- 213z	B

裝
計
線

五、發明說明 (120)

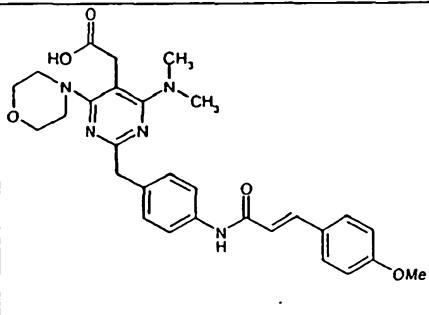
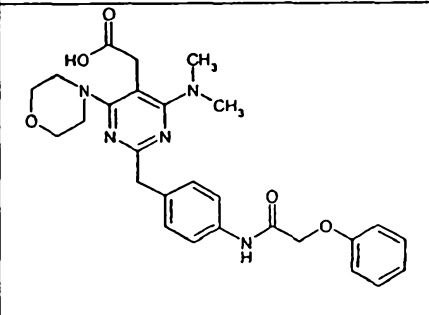
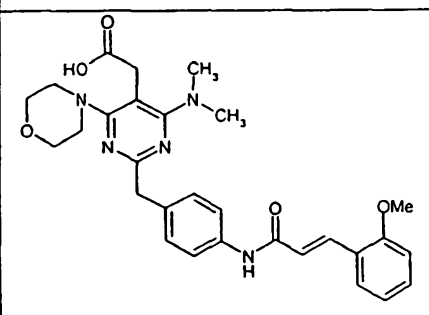
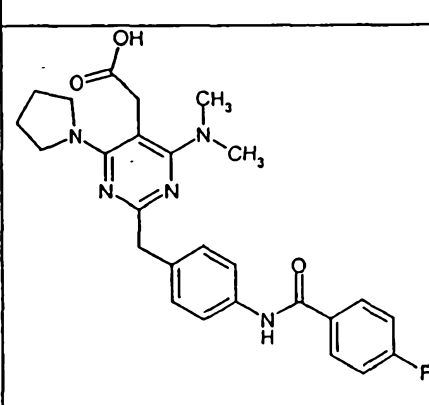
實例#	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-21		501.59	501	502	129-132	B
7-22		551.65	551	552	192-194	D
7-23		551.65	551	552	123-125	B
7-24		551.65	551	552	137-140	A

裝

計

線

五、發明說明 (121)

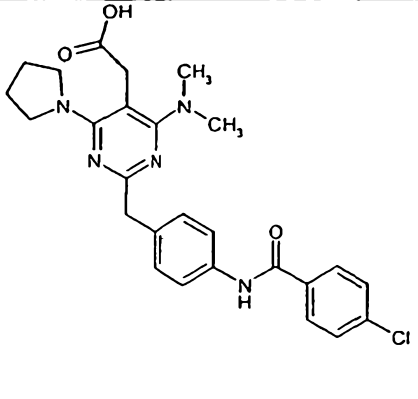
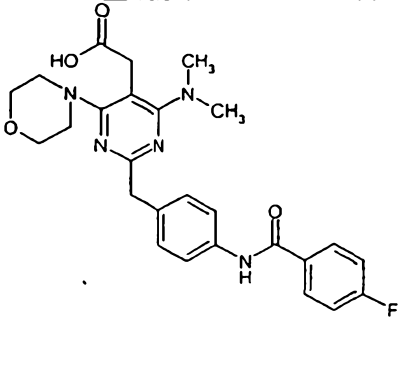
實例#	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-25		531.62	531	532	192- 195z	A
7-26		505.58	505	506	172-175	D
7-27		531.62	531	532	125-128	A
7-28		477.54	477	478	132-135	C

裝

討

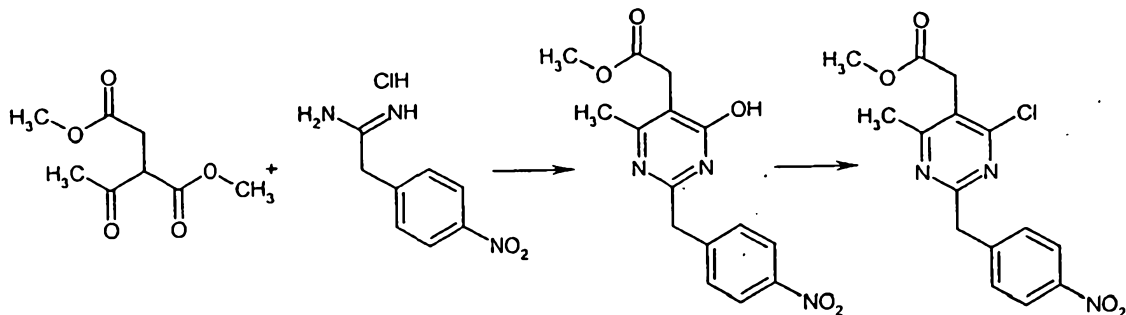
線

五、發明說明 (122)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
7-29		494.00	493	494	140-142	B
7-30		493.54	493	494	197-198	C

[4-氯-6-甲基-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯

15



20

將 2-(4-硝基苄基)乙基咪唑醯胺鹽酸鹽(0.22 克, 1.0 毫莫耳)、乙醯基琥珀酸二甲酯(0.19 克, 1.0 毫莫耳)及 甲醇鈉(0.07 克, 1.3 毫莫耳)於 MeOH (10 毫升)之混合物迴流 15 小時, 冷卻至室溫後, 經由吸氣收集分離的

五、發明說明 (123)

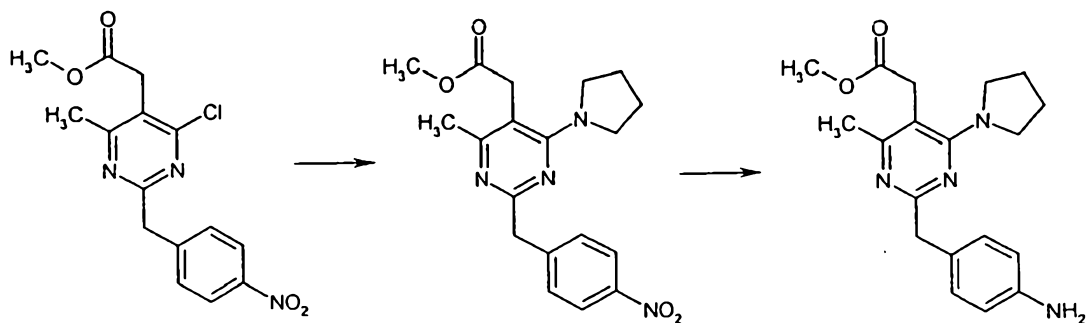
固體並添加至亞硫醯氯(0.65 毫升, 8.9 毫莫耳)於 MeOH (7.5 毫升)之預先形成的溶液, 將所得的混合物迴流 16 小時後冷卻至室溫, 加入丙酮並經由吸氣將沈澱的固體收集, 用丙酮清洗並在高真空乾燥 4 小時, 得到[4-羥基-5-基-6-甲基-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.12 克, 38%產量)之白色固體。

將[4-羥基-6-甲基-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(1.59 克, 5.0 毫莫耳)及 N,N-二甲基苯胺(0.56 毫升, 4.4 毫莫耳)於 POCl₃ (2.33 毫升, 25 毫莫耳)之溶液迴流 14 小時, 冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入冰冷的飽和 K₂CO₃, 將所得的水層用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液用鹽水清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將所得的粗產物用在正己烷中的 20% EtOAc 流洗在矽膠上層析, 得到[4-氯-6-甲基-2-(4-硝基苄基)嘓啶-5-基]乙酸甲酯(0.54 克, 32%產量)之白色粉末。

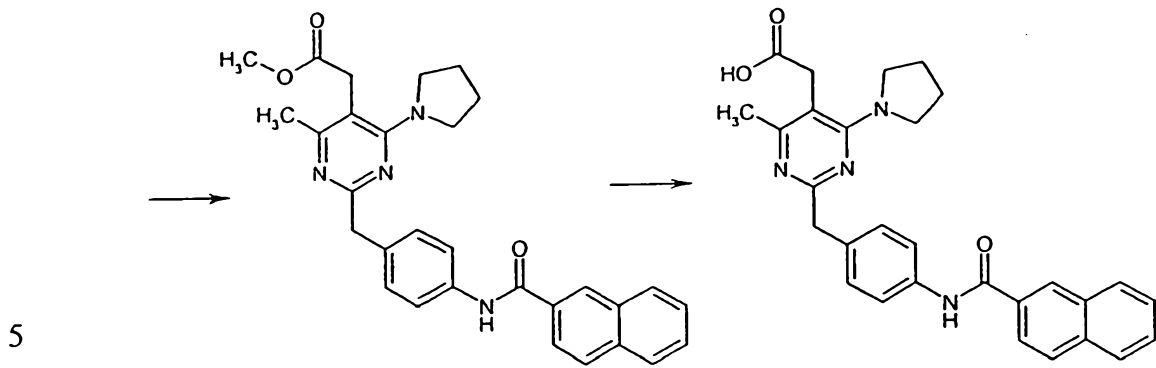
實例 8-1

{4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啶-1-基嘓啶-5-基}乙酸

20



五、發明說明 (124)



將[4-氯-6-甲基-2-(4-硝基苄基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯
(0.45 克, 1.3 毫莫耳)及吡咯啉(0.13 毫升, 1.6 毫莫耳)
在 DMF (10 毫升)在室溫之溶液中加入三乙胺(0.22 毫
10 升, 1.6 毫莫耳)並將所得的混合物在 85°C 攪拌 13 小
時, 冷卻至室溫後, 將反應混合物倒入水中並用醋酸乙
酯萃取, 將合併的有機萃取液用飽和的 NaHCO₃ 及鹽水
清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將
如此所得的粗產物用在 CH₂Cl₂ 中的 50% EtOAc 流洗將
15 其在矽膠上層析, 得到[4-甲基-2-(4-硝基苄基)-6-吡咯啉-
1-基嘧啶-5-基]乙酸甲酯(0.40 克, 80%產量)之白色粉
末。

在[4-甲基-2-(4-硝基苄基)-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基]乙
酸甲酯(0.074 克, 0.20 毫莫耳)於無水 THF (2 毫升)之溶
20 液中加入 Pd/C (10% Pd, 0.050 克)並將所得的黑色懸浮
液在氫氣壓下攪拌, 經 1 小時後, 將反應混合物經由
Celite 過濾並將過濾液在真空濃縮後得到[2-(4-胺基苄
基)-4-甲基-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基]乙酸甲酯。

在[2-(4-胺基苄基)-4-甲基-6-吡咯啉-1-基嘧啶-5-基]乙

五、發明說明 (125)

酸甲酯(0.034 克, 0.10 毫莫耳)於 THF (1 毫升)在室溫之溶液中加入 PyBOP (0.052 克, 0.10 毫莫耳)、2-萘酸 (0.019 克, 0.11 毫莫耳)及 N,N-二異丙基乙基胺(0.017 毫升, 0.10 毫莫耳), 在室溫攪拌 17 小時後, 將反應混
5 合物倒入水中並用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘留物用在 CH₂Cl₂ 中的 60% EtOAc 流洗將其 在矽膠上層析, 得到 {4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啉-5-基}乙酸甲酯(0.018 克, 36%產量)之黃色油。

10 在 {4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啉-5-基}乙酸甲酯(0.018 克, 0.04 毫莫耳)於 THF (1 毫升)在室溫之溶液中加入 1N NaOH(0.5 毫升), 將所得的二相混合物在 60°C 攪拌 13 小時, 冷卻至室溫後, 加入 Et₂O 並將有機層去除, 將殘留的水層用 6N HCl 酸化,
15 經由吸氣將分離的固體收集並用水清洗, 在高真空乾燥 4 小時後得到 {4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-吡咯啉-1-基嘧啉-5-基}乙酸(0.006 克, 37%產量)之白色固體。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.86 (bs, 4H), 2.29 (s, 3H),
20 3.60 (bs, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.35(d, J=8 Hz, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.75 (d, J=8 Hz, 2H), 8.00-8.10 (m, 4H), 8.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 12.73 (bs, 1H)。

分子量 : 480.57

質譜 : 481

五、發明說明 (126)

熔點：184Z°C

活性等級：A

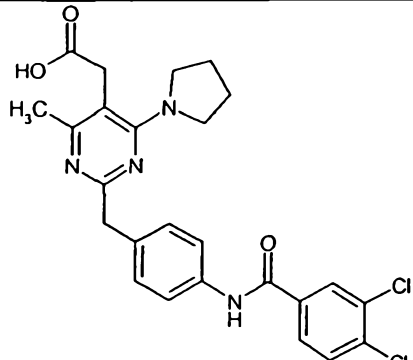
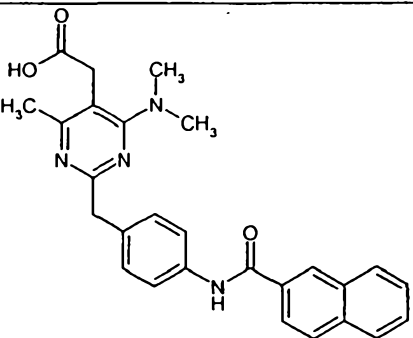
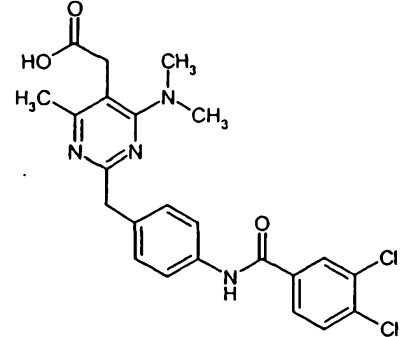
類似於實例 8-1 揭示之方法，合成表 8 所列之實例 8-2 至 8-11 化合物。

5

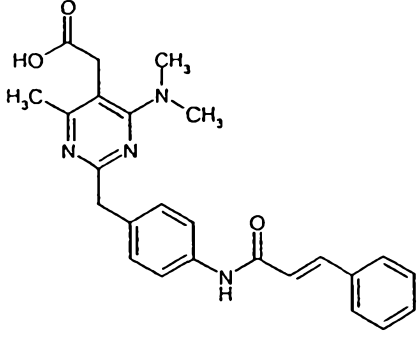
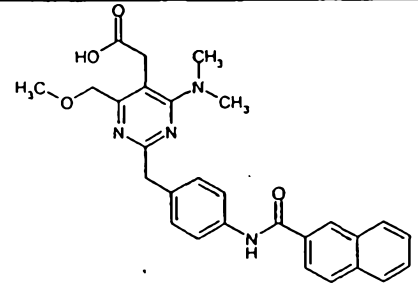
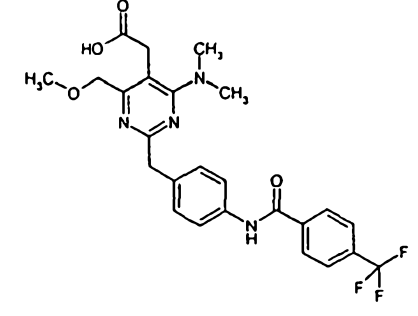
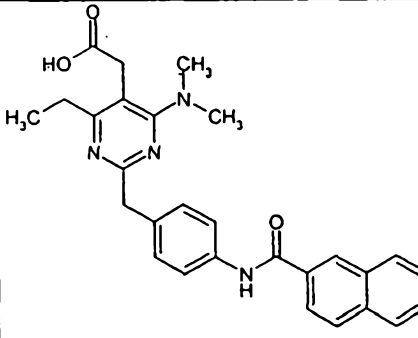
裝
訂
線

五、發明說明 (127)

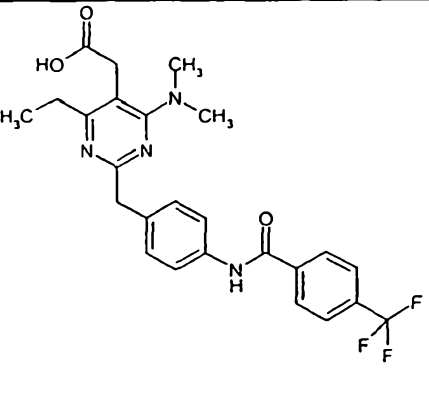
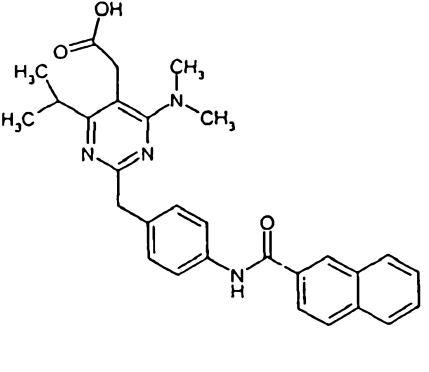
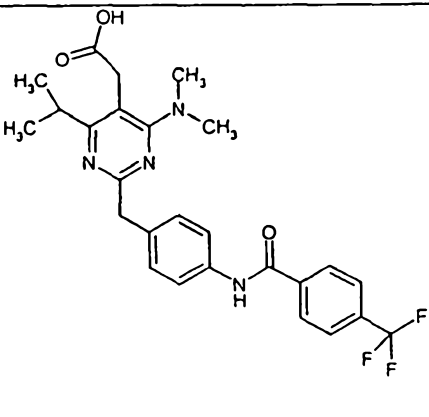
表 8

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
8-2		499.40	498	499	196 Z	A
8-3		454.53	454	455	207Z	A
8-4		473.36	472	473	197Z	A

五、發明說明 (128)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
8-5		430.51	430	431	197Z	A
8-6		484.56	484	485	128-131	A
8-7		502.50	502	503	126-128	A
8-8		468.56	468	469	148-150	A

五、發明說明 (129)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
8-9		486.50	486	487	153-155	A
8-10		482.59	482	483	158-160	B
8-11		500.53	500	501	145-148	B

裝

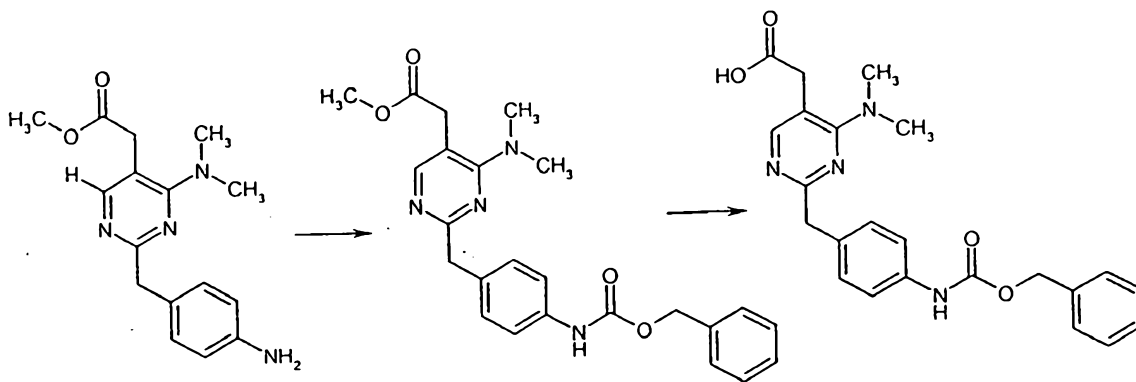
計

線

五、發明說明 (130)

實例 9-1

[2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸



- 10 在[2-(4-胺基苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯
(1.50 克, 4.99 毫莫耳)於吡啶(1.21 毫升)及二氯甲烷(20
毫升)之混合物中加入氯甲酸苄酯(1.07 毫升, 7.49 毫莫
耳), 在室溫攪拌 14 小時後, 將反應混合物在真空濃
縮, 將殘留物在矽膠上層析(NH 矽膠, 己烷/乙酸乙酯
15 2:1), 得到[2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}苄基)-4-(二甲胺基)
嘧啶-5-基]乙酸甲酯(1.99 克, 92%)。

- 在[2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧
啶-5-基]乙酸甲酯(1.51 克, 3.48 毫莫耳)於四氫呋喃(8 毫
升)及甲醇(15 毫升)之混合物中加入 1N NaOH 水溶液(5
20 毫升), 將反應混合物在室溫攪拌 20 小時後在減壓下濃
縮, 將殘留物用 1N 氫氯酸中和並在減壓下濃縮, 將此
殘留物溶解在氯仿/甲醇(10:1)並經過濾將不溶物去除,
將過濾液在減壓下濃縮, 將殘留的固體用乙腈/乙醇
(10:1)再結晶, 得到[2-(4-{{(苄氧基)羰基}胺基}苄基)-4-

五、發明說明 (131)

(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸(1.14 克, 78%)之白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.02 (s, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.21 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 7H), 7.94 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 12.5 (s, 1H)。

5 分子量: 420.47

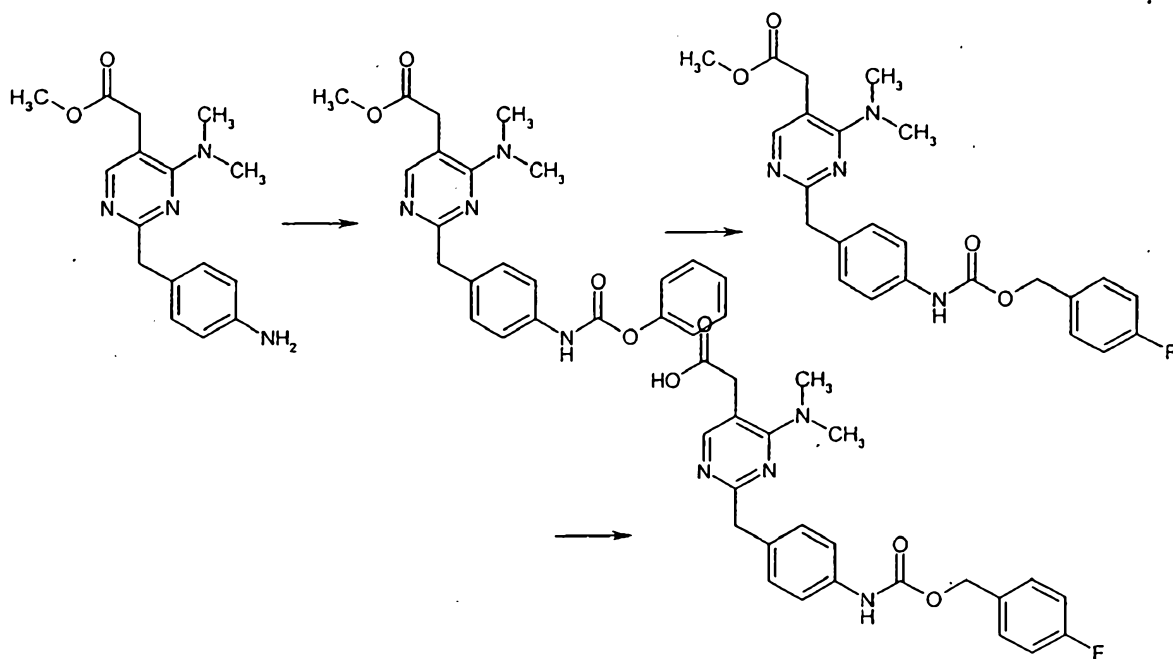
質譜: 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

熔點: 101-104°C

活性等級: B

實例 9-2

10 {4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸



在[2-(4-胺基苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸甲酯
(400 毫克, 1.33 毫莫耳)於吡啶(0.43 毫升)及二氯甲烷(5

五、發明說明 (132)

毫升)之混合物中在 0°C 加入氯甲酸苯酯(0.25 毫升, 2.00 毫莫耳), 將反應混合物在室溫攪拌 15 小時, 在減壓下濃縮, 粗胺基甲酸苯酯產物(也就是(4-(二甲胺基)-2-

{4-[(苯酯基)胺基]苄基}嘧啶-5-基)乙酸甲酯)不再純化而

5 用於下一個反應。

將(4-(二甲胺基)-2-{4-[(苯酯基)胺基]苄基}嘧啶-5-基)乙酸甲酯(100 毫克, 0.24 毫莫耳)及 4-氟苄醇(60 毫克, 0.48 毫莫耳)於 N,N-二異丙基乙基胺(0.17 毫升, 0.95 毫莫耳)及四氫呋喃(2 毫升)之混合物迴流 24 小時, 冷卻

10 至室溫後, 將反應混合物在減壓下濃縮, 將殘留物經由製備性 TLC (氯仿/甲醇 30:1)純化, 得到{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸甲酯(45 毫克, 42%)。

在{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸甲酯(45 毫克, 0.10 毫莫耳)於四氫呋喃(0.5 毫升)及甲醇(0.5 毫升)之混合物中加入 1N NaOH 水溶液(0.2 毫升), 將反應混合物在室溫攪拌 20 小時並在減壓下濃縮, 將殘留物用 1N 氫氯酸中和並在減壓下濃縮, 將此殘留物溶解在氯仿/甲醇(10:1)並經過濾將不溶物去除, 將過濾液在減壓下濃縮後得到{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸(35 毫克, 80%)之乳黃色固體。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.06 (s, 6H), 3.66 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.5 Hz, 4H), 7.36 (d,

五、發明說明 (133)

J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H),
9.68 (s, 1H), 12.6 (s, 1H)。

分子量：438.46

質譜：439 (M+H)⁺

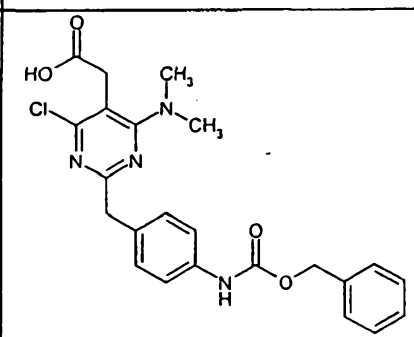
5 熔點：95-97°C

活性等級：A

類似於實例 9-1 或 9-2 揭示之方法，合成表 9 所列之
實例 9-3 至 9-8 化合物。

表 9

10

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
9-3		454.92	454	455	88-91	A

五、發明說明 (134)

實例:#	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
9-4		465.47	465	466	145Z	B
9-5		464.53	464	465	88-90	D
9-6		448.53	448	449	120-123	D
9-7		463.53	463	464	100	A

裝

計

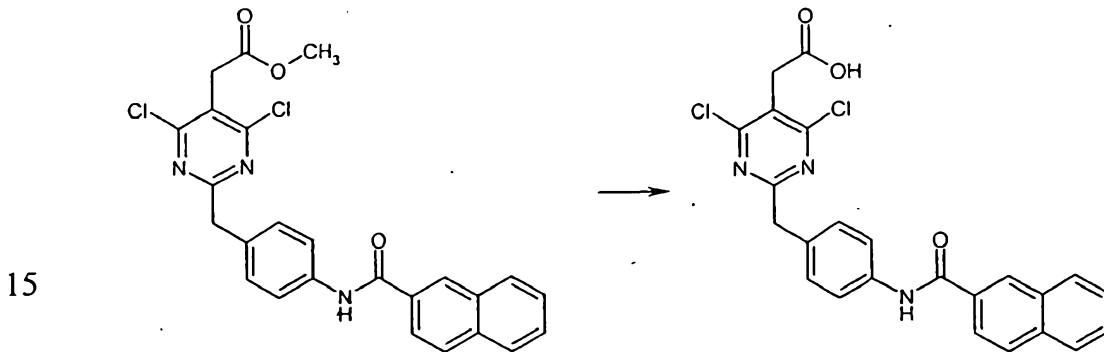
線

五、發明說明 (135)

實例 #	結構	MW	實際 質量	MS	mp (°C)	活性 等級
9-8		488.47	488	489	91-93	A

實例 10

10 {4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基氨基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸



在 {4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基氨基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸
甲酯(0.048 克, 0.10 毫莫耳)於 THF (1.5 毫升)在室溫之
溶液中加入 1N NaOH (1 毫升), 在室溫攪拌 16 小時後,
20 將反應混合物倒入水中並用 EtOAc 清洗, 將水層用 1N
HCl 酸化並用 EtOAc 逆萃取, 將合併的有機萃取液用鹽水
清洗, 經由無水 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘
留物用含 0.5% AcOH 在 CH₂Cl₂ 中的 10% THF 流洗在矽膠
上層析, 得到 {4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基氨基)苄基]嘧啶-5-

五、發明說明 (136)

基}乙酸(0.007 克, 15%產量)之白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.87 (s, 2H), 4.19 (s, 2H),
7.31 (d, J=9 Hz, 2H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.78 (d, J=9 Hz, 2H),
7.97-8.10 (m, 4H), 8.57 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 13.03 (bs,
5 1H)。

分子量: 466.33

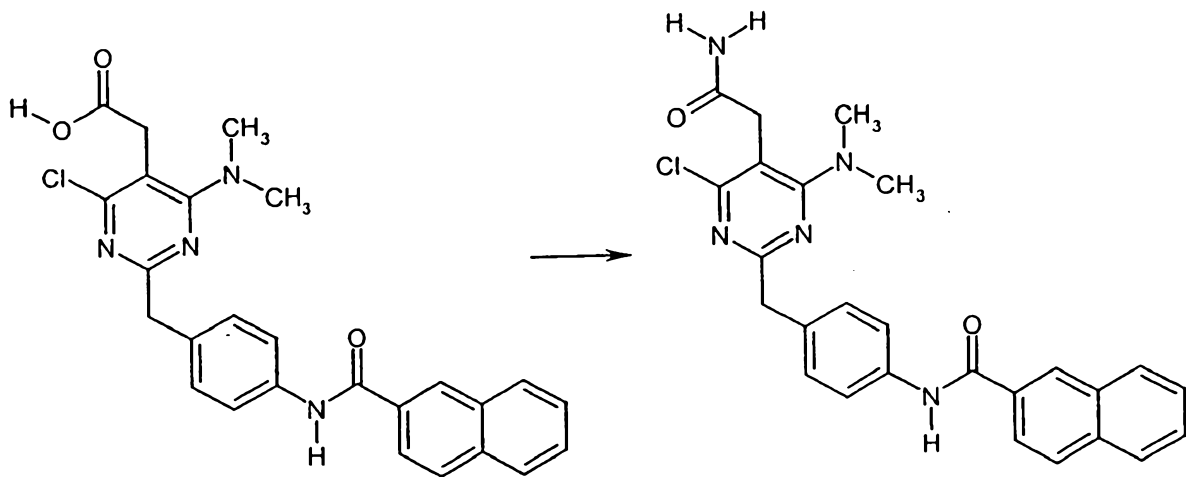
質譜: 466

熔點: 230Z°C

活性等級: A

10 實例 11

N-(4-{[5-(2-胺基-2-酮基乙基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-2-基]
甲基}苯基)-2-萘醯胺



在{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘓啶-
5-基}乙酸(0.940 克, 1.98 毫莫耳)於 THF (18 毫升)之溶
液中加入 1,1'-羰基二咪唑(0.353 毫克, 2.18 毫莫耳), 將
反應混合物在室溫攪拌 2 小時後加入氨水溶液(28% NH_3 ,

五、發明說明 (137)

0.94 毫升), 在室溫攪拌 16 小時後, 將反應混合物分配在 EtOAc 及水中並將分離的有機層用鹽水清洗, 經由無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘留物通過短矽膠柱, 經由 PS-碳酸鹽樹脂去除酸性雜質, 得到 N-(4-{[5-(2-氨基-2-酮基乙基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘓啶-2-基]甲基}苯基)-2-萘醯胺之白色固體(0.670 克, 71%產量)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.05 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.00-8.06 (m, 3H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)。

分子量: 473.96

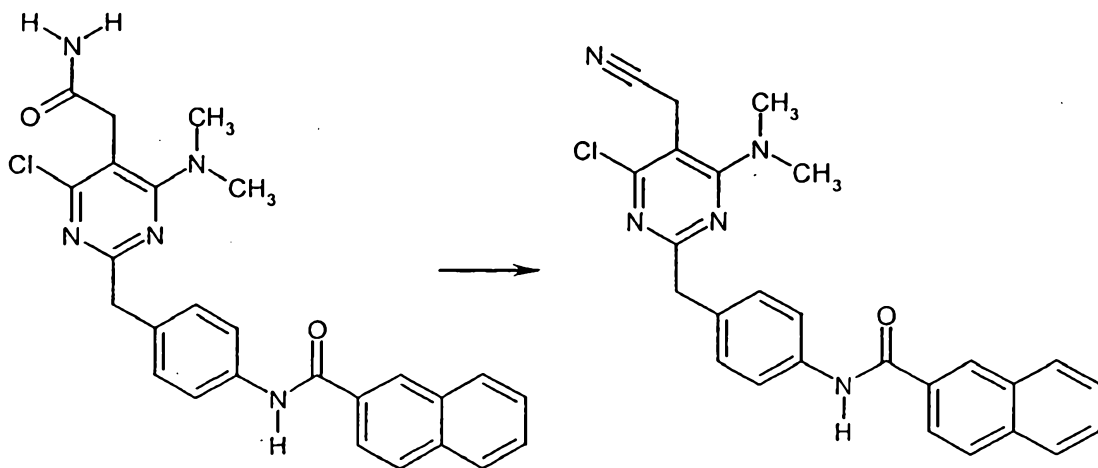
質譜: 474

熔點: 189-190°C

活性等級: B

15 實例 12

N-(4-{[4-氯-5-(氰基甲基)-6-(二甲胺基)嘓啶-2-基]甲基}苯基)-2-萘醯胺



五、發明說明 (138)

在 N-(4-{{5-(2-胺基-2-酮基乙基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-2-基}甲基}苯基)-2-萘醯胺(0.360 克, 0.76 毫莫耳)於吡啶(15 毫升)在室溫之溶液中逐滴加入三氟醋酸酐(0.161 毫升, 1.14 毫莫耳), 將所得的反應混合物在室溫

5 攪拌 15 小時, 在真空將揮發物去除並將殘留物分配在 EtOAc 及飽和的氯化銨水溶液中, 將分離的有機層用鹽水清洗, 經由無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將所得的粗產物用在 CHCl₃ 中的 20% EtOH 流洗經由矽膠層析法純化, 得到 N-(4-{{4-氯-5-(氰基甲基)-6-(二甲胺基)嘧

10 啶-2-基}甲基}苯基)-2-萘醯胺之無定形固體(0.345 克, 100%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ : 3.13 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.56-7.63 (m, 4H), 7.90-7.97 (m, 5H), 8.37 (s, 1H)。

15 分子量 : 455.95

質譜 : 456

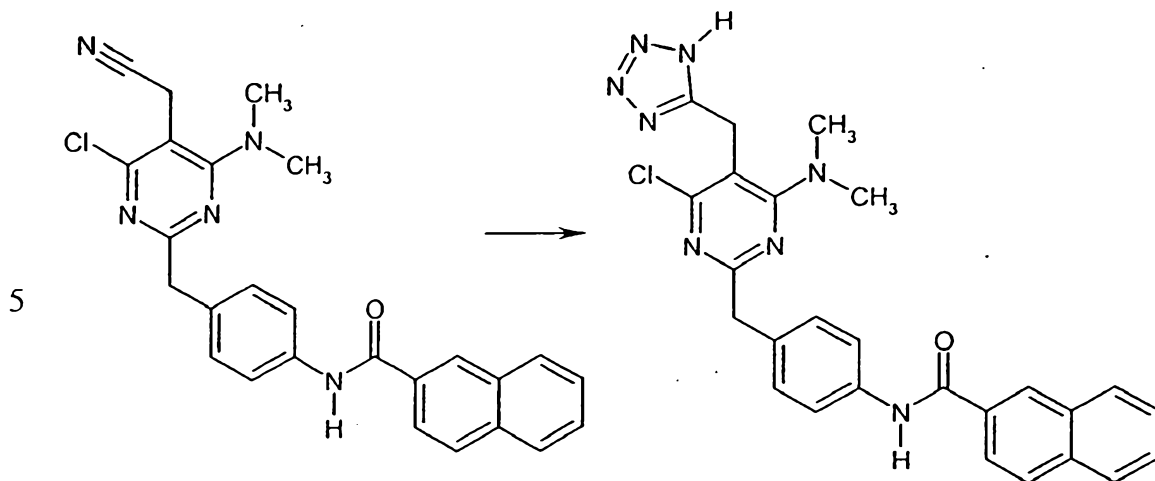
熔點 : 無定形固體

活性等級 : C

實例 13

20 N-(4-{{4-氯-6-(二甲胺基)-5-(1H-四唑-5-基甲基)嘧啶-2-基}甲基}苯基)-2-萘醯胺

五、發明說明 (139)



將含 N-(4-{[4-氯-5-(氰基甲基)-6-(二甲胺基)嘧啶-2-基] 10
 甲基}苯基)-2-萘醯胺(0.279 克, 0.61 毫莫耳)、疊氮化鈉
 (0.159 克, 2.44 毫莫耳)、二溴化鋅(0.345 克, 1.55 毫莫
 耳)、2-丙醇(2.7 毫升)、水(4 毫升)及 1,4-二噁烷(5 毫升)
 之溶液在迴流下加熱 24 小時, 冷卻至室溫後, 加入
 EtOAc (4 毫升)並持續攪拌 2 小時, 將所得的混合物倒
 15 入水中並經由吸氣收集如此形成的沈澱物, 用水及
 MeOH 清洗, 在真空乾燥後得到 N-(4-{[4-氯-6-(二甲
 胺基)-5-(1H-四唑-5-基甲基)嘧啶-2-基]甲基}苯基)-2-萘醯胺
 之淡米黃色固體(0.095 克, 31%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.95 (s, 6H), 3.93 (s, 2H),
 20 4.14 (s, 2H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.16-7.64 (m, 3H), 7.74
 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.00-8.03 (m, 3H), 8.07-8.09 (m, 2H), 8.56
 (s, 1H)。

分子量: 498.97

質譜: 499

五、發明說明 (140)

熔點：280Z°C

活性等級：A

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

嘧啶衍生物)

本發明係關於可作為醫藥製劑的活性成份之嘧啶衍生物及其鹽類，本發明之嘧啶衍生物具有極佳的 CRTH2 (表達在 Th2 細胞之 G-蛋白質-偶合的化學吸引劑受體)拮抗活性且可用於預防及治療與 CRTH2 活性相關的疾病，尤其是用於治療過敏性疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎；嗜酸細胞性相關的疾病，例如 Churg-Strauss 徵候群及鼻竇炎；嗜鹼細胞性相關的疾病，例如人類及其他哺乳動物之嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症；及 T 淋巴細胞特徵之發炎性疾病與過多白血球浸潤例如牛皮癬、濕疹、發炎性腸疾、潰瘍性結腸炎、Crohn 氏症、COPD(慢性阻塞性肺病)及關節炎。

英文發明摘要 (發明之名稱：PYRIMIDINE DERIVATIVES)

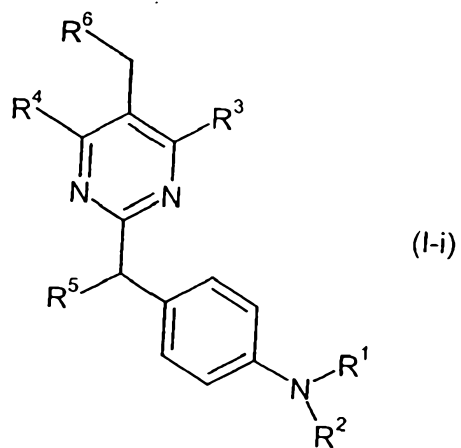
The present invention relates to a pyrimidine derivative and salts thereof which is useful as an active ingredient of pharmaceutical preparations. The pyrimidine derivative of the present invention has excellent CRTH2 (G-protein-coupled chemoattractant receptor, expressed on Th2 cells) antagonistic activity and can be used for the prophylaxis and treatment of diseases associated with CRTH2 activity, in particular for the treatment of allergic diseases, such as asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and allergic conjunctivitis; eosinophil-related diseases, such as Churg-Strauss syndrome and sinusitis; basophil-related diseases, such as basophilic leukemia, chronic urticaria and basophilic leukocytosis in human and other mammals; and inflammatory diseases characterized by T lymphocytes and profuse leukocyte infiltrates such as psoriasis, eczema, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, COPD (chronic obstructive pulmonary disorder) and arthritis.

(一)、本案指定代表圖為：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



99年11月12日 修正
補充

公告本

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：93111323

※ 申請日期：93.4.23

※ IPC 分類：

C07D 39/62

A61K 31/56 (sub.1)

A61P 1/66

一、發明名稱：(中文/英文)

嘧啶衍生物

PYRIMIDINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

阿克堤米斯藥品公司

ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

貝凱文/BACON, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州拉荷亞市北托里松路 11099 號

11099 NORTH TORREY PINES ROAD, LA JOLLA, CA 92037, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

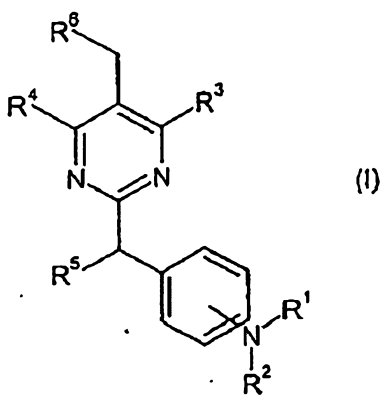
1. 李台威/LY, TAI-WEI
2. 郡山雄二/KORIYAMA, YUJI
3. 吉野孝/YOSHINO, TAKASHI
4. 佐藤浩樹/SATO, HIROKI
5. 田中一穗/TANAKA, KAZUHO
6. 杉本洋美/SUGIMOTO, HIROMI
7. 真鍋宜久/MANABE, YOSHIHISA
8. 貝凱文/BACON, KEVIN
9. 尤克斯/URBAHNS, KLAUS
10. 關真範/SEKI, MASANORI
11. 新谷拓也/SHINTANI, TAKUYA

國 籍：(中文/英文)

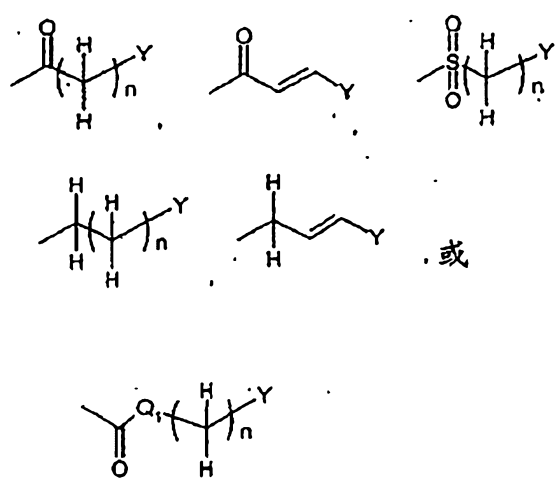
1. 為加拿大/Canada
- 2.-7.及 10.-11.均為日本/Japan
8. 為英國/United Kingdom
9. 為德國/Germany

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類：



5 其中
R¹ 代表氫，



其中

10 n 代表 0 至 6 之整數；

-Q₁-代表-NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或-O-；

Y 代表氫、C₁₋₆ 烷基、視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 C₃₋₈ 環烷基、經苯稠合之 C₃₋₈ 環烷基、芳基或雜芳

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

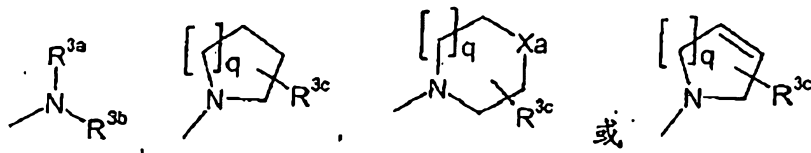
六、申請專利範圍

- 基，其中該芳基及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經一或多個選自包括氫基、鹵基、硝基、胍基、吡咯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、苯氧基、苯基、胺基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷酯基、 C_{1-6} 烷醯基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、胺基甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺基甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基甲醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代，

或經 1,3-二氧戊環稠合之芳基；

R^2 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

- 15 R^3 代表鹵基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基；



其中

- 20 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表 C_{3-8} 環烷基、或 C_{1-6} 烷基其中 C_{1-6} 烷基視需要經羧基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基取代之 C_{1-6} 烷基

六、申請專利範圍

胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代，

5 q 代表 1 至 3 之整數，

R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；

Xa 代表 -O-、-S- 或 -N(R^{3d})-、

10 其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基；

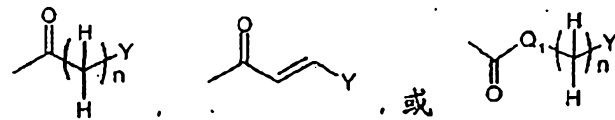
R^4 代表氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或視需要經 C_{1-6} 烷氧基或單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^5 代表氫或 C_{1-6} 烷基；且

15 R^6 代表羧基、醯胺基、脞或四唑基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項式(I)之嘓啉衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中

R^1 代表



20 其中

n 代表 0 至 2 之整數；

- Q_1 -代表 -NH-、-N(C_{1-6} 烷基)- 或 -O-；

Y 代表 C_{1-6} 烷基、視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-8} 環烷

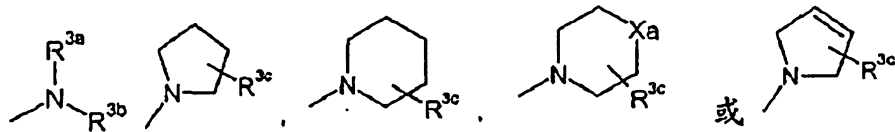
六、申請專利範圍

- 5 基、經選自包括茛基及四氫萘基的苯稠合之
C₃₋₈ 環烷基、選自包括苯基及萘基之芳基、或
選自包括吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋
喃基、吡基及吡啶基之雜芳基，其中該芳基
及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經一或
多個選自包括氟基、鹵基、硝基、吡咯基、胺
磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺
基磺醯基、苯氧基、苯基、C₁₋₆ 烷基胺基、二
10 (C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷酯基、C₁₋₆ 烷醯基胺
基、胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺基甲醯基、二(C₁₋₆
烷基)胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經
單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經
單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基及視需要
經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷硫基之取代
15 基取代，
或經 1,3-二氧戊環稠合之芳基；且

R² 代表氫。

3. 根據申請專利範圍第 1 項式(I)之嘓啶衍生物，其互變
異構物及立體異構物形式或鹽類，其中

- 20 R³ 代表視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基，



其中

六、申請專利範圍

5 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表視需要經羧基、羥基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

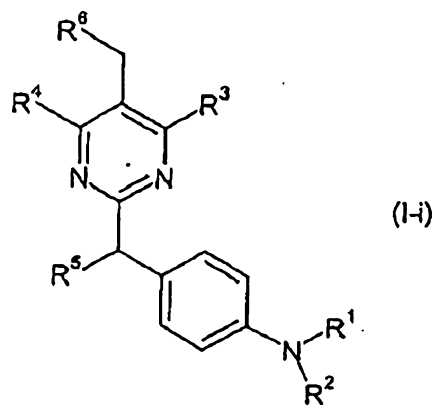
R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；且

Xa 代表 -O-、-S- 或 -N(R^{3d})-、

10 其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基。

4. 一種式(I-i)之嘓啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中

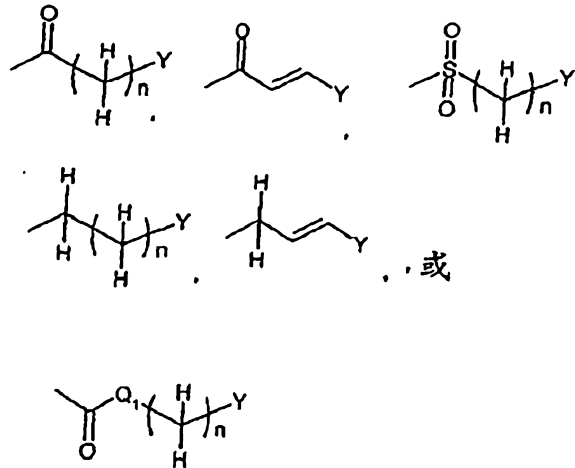


15

其中

R^1 代表氫，

六、申請專利範圍



其中

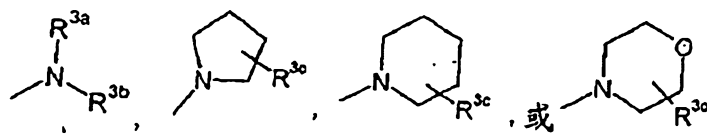
n 代表 0 至 2 之整數；

-Q₁-代表 -NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或 -O-；

- 5 Y 代表苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋喃基或吡啶基，其中該苯基、萘基、吡啶基、喹啉基、苯並呋喃基、呋喃基或吡啶基在一個可以取代的位置視需要經一或兩個選自包括氫基、鹵基、硝基、苯氧基、苯基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷硫基之取代基取代；
- 10

R² 代表氫或 C₁₋₆ 烷基；

15 R³ 代表



六、申請專利範圍

其中

5 R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表 C_{3-8} 環烷基、或視需要經 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、苯基取代之 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

10 R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；

R^4 代表氫、氯、溴、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷基；

R^5 代表氫或甲基；

R^6 代表羧基或四唑基。

15 5. 根據申請專利範圍第 1 項式(I)之嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中該式(I)之嘧啶衍生物是選自包括：

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

20 {4-氯-6-{甲基[2-酮基-2-(1-吡咯啶基)乙基]胺基}-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(異丙胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環己胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘

六、申請專利範圍

- 醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {2-[4-(2-苯甲醯基胺基)苄基]-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-2-{4-[(環己基乙醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-
- 5 2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- (4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(3-苯基丙醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(4-甲基苯基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基}乙酸；
- 10 (4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(2-噁啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-
- 15 2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；
- 20 {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-{4-[(4-甲基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(1-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；
- {2-{4-[(1-苯並呋喃-2-基羰基)胺基]苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊

六、申請專利範圍

- 胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-2-{4-[(1H-吡啶-2-羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；
- {4-氯-2-{4-[(4-氯基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-5-嘧啶基}乙酸；
- 5 {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-2-{4-[(2,3-二氫-1H-節-2-基乙醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；
- [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-2-(4-{[(3-苯氧基苯基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；
- 10 [4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基胺基)-2-(4-{[(4-苯氧基苯基)乙醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；
- (4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(2-喹啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- (4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基)乙酸；
- 15 [4-氯-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；
- [4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；
- 20 (4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；
- [4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-{[4-(二甲胺基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；
- [4-氯-2-{4-[(3,4-二甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺

六、申請專利範圍

基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-6-(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-6-

5 (二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-{4-[(溴苯甲醯基)胺基]苄基}-4-氯-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(2,5-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

10 [4-氯-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(3,5-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

15 [4-氯-2-{4-[(3-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(3-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[3-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

20 [2-(4-{[(4-第三丁基環己基)羰基]胺基}苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-硝基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-(4-{[4-(乙醯基胺基)苯甲醯基]胺基}苄基)-4-氯-6-(1-吡

六、申請專利範圍

咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

5 [4-氯-2-{4-[(4-異丙氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

[4-氯-6-(1-吡咯啞基)-2-(4-{[4-(1H-吡咯-1-基)苯甲醯基]胺基}苄基)-5-嘓啞基]乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-甲氧基-3-硝基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

10 [4-氯-2-{4-[(4-甲氧基-3,5-二甲基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

[4-氯-2-(4-{[(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基]胺基}苄基)-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

15 [4-氯-2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-(1-吡咯啞基)-5-嘓啞基]乙酸；

{4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘓啞基}乙酸；

(4-氯-2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡咯啞-1-基嘓啞-5-基)乙酸；

20 [4-氯-6-吡咯啞-1-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘓啞-5-基]乙酸；

[4-氯-2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-吡咯啞-1-基嘓啞-5-基]乙酸；

{4-氯-6-[(2-羥基乙基)(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄

六、申請專利範圍

基]嘧啶-5-基}乙酸；

[4-氯-2-(4-{(2S)-3,4-二氫-2H-吡啶-2-基羰基}胺基}苄基)-6-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-氯-6-(二甲胺基)-2-[4-((2E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-

5 烯醯基}胺基}苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-{甲基[2-酮基-2-(1-吡咯啶基)乙基]胺基}-2-[4-(2-萘醯

10 基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{2-[4-(苯甲醯基胺基)苄基]-4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

[4-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基}胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

15 [2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(4-甲氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(2-噻啉基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-{(2E)-3-苯基-2-丙烯醯基}胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

六、申請專利範圍

[2-(4-{{(2E)-3-(4-氯苯基)-2-丙烯醯基}胺基}苄基)-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-{{4-(三氟甲基)苯甲醯基}胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

5 (4-(二甲胺基)-2-{{4-{{(3-甲氧基苯甲醯基)胺基}苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

[2-{{4-{{(3-氯苯甲醯基)胺基}苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基}乙酸；

10 [2-{{4-{{(4-溴苯甲醯基)胺基}苄基}-4-(二甲胺基)-5-嘧啶基}乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-{{(2E)-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯醯基}胺基}苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{{1-[4-(2-萘醯基胺基)苯基]乙基}嘧啶-5-基}乙酸；

15 [4-(二甲胺基)-2-(4-{{4-(三氟甲氧基)苯甲醯基}胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{{4-{{(4-氟苯甲醯基)胺基}苄基}嘧啶-5-基}乙酸；

20 [2-(1-{{4-{{(3,4-二氯苯甲醯基)胺基}苄基}乙基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[1-(4-{{4-(三氟甲基)苯甲醯基}胺基}苄基)乙基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[1-(4-{{(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基}胺基}苄基)乙基]嘧啶-5-基}乙酸；

六、申請專利範圍

[4-(二甲胺基)-2-(1-{4-[(喹啉-2-基羰基)胺基]苄基}乙基)嘓啉-5-基]乙酸；

[2-(1-{4-[(4-氯苄甲醯基)胺基]苄基}乙基)-4-(二甲胺基)嘓啉-5-基]乙酸；

5 [4-(二甲胺基)-2-(1-{4-[(4-氯苄甲醯基)胺基]苄基}乙基)嘓啉-5-基]乙酸；

(4-吡咯啉-1-基-2-{4-[(喹啉-2-基羰基)胺基]苄基}嘓啉-5-基)乙酸；

(2-{4-[(4-氯苄甲醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘓啉-5-基)乙酸；

(2-{4-[(4-氯苄甲醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘓啉-5-基)乙酸；

[4-吡咯啉-1-基-2-(4-{4-(三氟甲基)苄甲醯基}胺基)苄基]嘓啉-5-基]乙酸；

15 {2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-吡咯啉-1-基嘓啉-5-基}乙酸；

(2-{4-[(3-甲基丁醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘓啉-5-基)乙酸鈉；

(2-{4-[(3,3-二甲基丁醯基)胺基]苄基}-4-吡咯啉-1-基嘓啉-5-基)乙酸；

[4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-吡咯啉基)-5-嘓啉基]乙酸；

N-{5-(羧基甲基)-6-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-嘓啉基}-N-甲基甘胺酸；

六、申請專利範圍

{4-氯-6-[環己基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

；

{4-氯-6-[異丙基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-

5 嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-(4-嗎福啉基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

10 [4-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

(4-氯-6-(二甲胺基)-2-{4-[(1H-吡咯-6-基羰基)胺基]苄基}-5-嘧啶基)乙酸；

{4-氯-6-甲氧基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙

15 酸；

{4-氯-6-(2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-(二乙胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

20 {4-氯-6-[乙基(甲基)胺基]-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

{4-氯-6-(3-羥基-1-吡咯啶基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

1-{5-(羧基甲基)-6-氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-4-嘧啶

六、申請專利範圍

基}-L-脯胺酸；

[4-氯-2-(4-{[4-(甲硫基)苯甲醯基]胺基}苄基)-6-(1-吡咯啉基)-5-嘧啶基]乙酸；

5 [4-氯-2-{4-[(3-氯-4-甲氧基)苯甲醯基]胺基}苄基}-6-(1-吡咯啉基)-5-嘧啶基]乙酸；

{2-{4-[(苯胺基)羰基]胺基}苄基}-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

{2-(4-{[(苄基)胺基]羰基}胺基}苄基)-4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-5-嘧啶基}乙酸；

10 {4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-[4-({[(2-苯基乙基)胺基]羰基}胺基)苄基]-5-嘧啶基}乙酸；

[4-氯-6-[[2-(環戊胺基)-2-酮基乙基](甲基)胺基]-2-(4-{[(2-萘醯基)胺基]羰基}胺基}苄基)-5-嘧啶基]乙酸；

15 [2-(4-{[(苄基)胺基]羰基}胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

[2-[4-({[苄基(甲基)胺基]羰基}胺基)苄基]-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-(4-嗎福啉基)-2-[4-(2-萘醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

20 [4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4,6-雙(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基)胺基]苄基}-5-嘧啶基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基)胺基]苄基]-6-(1-吡咯啉基)-

六、申請專利範圍

5-嘧啶基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-六氫吡啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4,6-雙(二甲胺基)嘧

5 啶-5-基]乙酸；

[4,6-雙(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

[2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-4,6-雙(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

10 [2-(4-{[(2E)-3-(4-氯苯基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

15 [2-{4-[(聯苯-3-基羰基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

[2-{4-[(聯苯-4-基羰基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

20 [2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-嗎福啉-4-基-2-(4-{[(2E)-3-苯基丙-2-烯醯

六、申請專利範圍

基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(3-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

(4-(二甲胺基)-2-{4-[(4-苯氧基苯甲醯基)胺基]苄基}-6-吡

5 咯啶-1-基嘧啶-5-基)乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-([(2E)-3-(4-甲氧基苄基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-(二甲胺基)-2-(4-([(2E)-3-(2-甲氧基苄基)丙-2-烯醯基]胺基}苄基)-6-嗎福啉-4-基嘧啶-5-基]乙酸；

10 [2-{4-[(4-氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-吡咯啶-1-基嘧啶-5-基]乙酸；

[4-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]-6-(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

15 [2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-甲基-6-(1-吡咯啶基)-5-嘧啶基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-甲基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

[2-{4-[(3,4-二氯苯甲醯基)胺基]苄基}-4-(二甲胺基)-6-甲基嘧啶-5-基]乙酸；

20 [4-(二甲胺基)-6-甲基-2-(4-([(2E)-3-苄基丙-2-烯醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-(甲氧基甲基)-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-(甲氧基甲基)-2-(4-[4-(三氯甲基)苯甲醯

六、申請專利範圍

基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-乙基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-乙基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}

5 苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-6-異丙基-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲胺基)-6-異丙基-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯甲醯基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；

10 [2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

[2-(4-{[(苄氧基)羰基]胺基}苄基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-

15 5-基]乙酸；

{4-(二甲胺基)-2-[4-({[(4-硝基苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

{4,6-二氯-2-[4-(2-萘醯基胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

N-(4-{[5-(2-胺基-2-酮基乙基)-4-氯-6-(二甲胺基)嘧啶-2-基]

20 甲基}苄基)-2-萘醯胺；及

N-(4-{[4-氯-6-(二甲胺基)-5-(1H-四唑-5-基甲基)嘧啶-2-基]甲基}苄基)-2-萘醯胺。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 R⁶ 代表醯胺基、脞

六、申請專利範圍

或四唑基。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 6 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 $-Q_1-$ 代表 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 或 $-O-$ 。

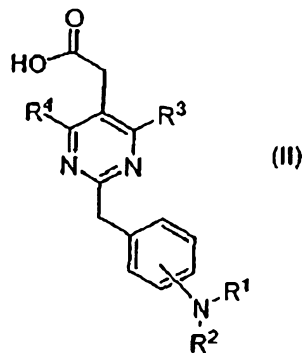
5 8. 根據申請專利範圍第 1 或 6 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 Y 代表 C_{1-6} 烷基。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 6 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 R^{3a} 及/或 R^{3b} 代表經羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 6 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 R^4 代表經 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基。

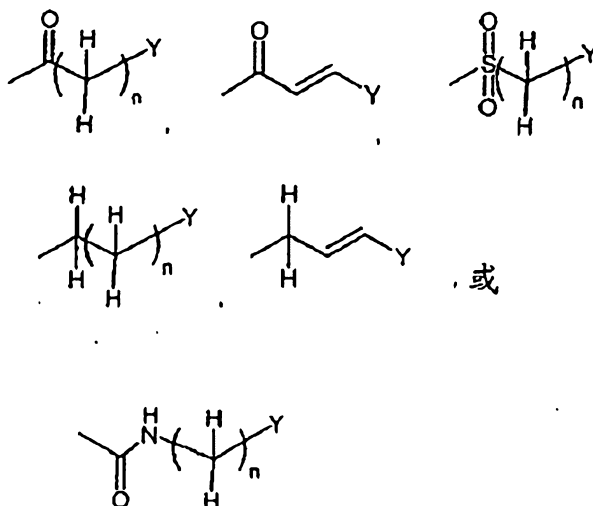
11. 根據申請專利範圍第 1 或 6 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中 R^5 代表 C_{1-6} 烷基。

12. 一種式(II)之嘧啶基乙酸衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，



六、申請專利範圍

其中

R¹ 代表

5

其中

n 代表 0 至 6 之整數；

10

Y 代表視需要經 C₁₋₆ 烷基取代之 C₃₋₈ 環烷基、經苯稠合之 C₃₋₈ 環烷基、芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經一或多個選自包括氰基、鹵基、硝基、胍基、吡咯基、胺磺醯基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基磺醯基、苯氧基、苯基、胺基、C₁₋₆ 烷基胺基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基、C₁₋₆ 烷酯基、C₁₋₆ 烷醯基、C₁₋₆ 烷醯基胺基、胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基胺基甲醯基、二(C₁₋₆ 烷基)胺基甲醯基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經單-、二-或三-

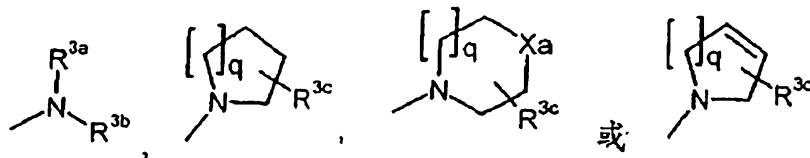
15

六、申請專利範圍

鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代，或經 1,3-二氧戊環稠合之芳基；

R^2 代表氫或 C_{1-6} 烷基；

5 R^3 代表鹵基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基、



10 其中

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表 C_{3-8} 環烷基或視需要經羧基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、芳基取代之 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羧基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

15

q 代表 1 至 3 之整數；

R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；

20

Xa 代表 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{3d})-$ ，

其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基；且

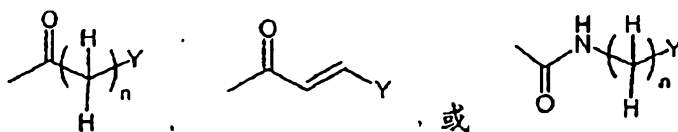
六、申請專利範圍

R^4 代表氫、鹵基、 C_{1-6} 烷氧基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或視需要經 C_{1-6} 烷氧基或單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之式(II)嘓啖基乙酸衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，

5 其中

R^1 代表



n 代表 0 至 2 之整數；

- 10 Y 代表視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-8} 環烷基、經苯稠合之 C_{3-8} 環烷基、選自由苯基及萘基所組成群組之芳基、選自由吡啶基、喹啉基、苯并咪喃基、咪喃基及吡啖基所組成群組之雜芳基，其中該芳基及雜芳基在一個可以取代的位置視需要經一或多個選自包括氫基、鹵基、硝基、吡咯基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基磺醯基、苯氧基、苯基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基、 C_{1-6} 烷酯基、 C_{1-6} 烷醯基胺基、胺基甲醯基、 C_{1-6} 烷基胺基甲醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺基甲醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基及視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷硫基之取代基取代；且
- 15
- 20

R^2 代表氫。

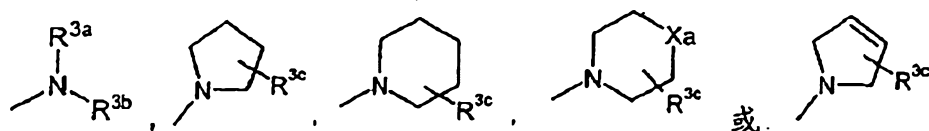
六、申請專利範圍

14. 根據申請專利範圍第 12 項之式(II)嘓啖基乙酸衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，

其中

R^3 代表視需要經單-、二-或三-鹵基取代之 C_{1-6} 烷氧基、

5



其中

R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地代表視需要經羧基、 C_{3-8} 環烷基、胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基胺磺醯基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、 C_{3-8} 環烷基胺磺醯基、 C_{3-8} 雜環羰基、 C_{1-6} 烷基胺基、二(C_{1-6} 烷基)胺基或 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷基，

10

R^{3c} 代表氫、羥基、羧基、或視需要經羥基、羧基或(苯基取代之 C_{1-6} 烷基)胺磺醯基取代之 C_{1-6} 烷基；且

15

Xa 代表 -O-、-S- 或 -N(R^{3d})-，

其中

R^{3d} 代表 C_{1-6} 烷基。

15. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘓啖衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其中該式(I)嘓啖衍生物係選自包括：

20

{2-[4-([呔喃-2-基羰基]胺基)苄基]-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]嘓啖-5-基}乙酸；

六、申請專利範圍

{2-[4-己醯胺苄基]-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]-嘓啶-5-基}乙酸；

{2-(2-[3-{2-(二苄基-4-基)乙醯胺}苄基))-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]-嘓啶-5-基}乙酸；

5 {2-(2-[3-{2-(苯并[d][1,3]二氧戊環-5-基(dioxol-5-yl))乙醯胺}苄基))-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]-嘓啶-5-基}乙酸；

2-{4-氯-2-[3-(4-胺磺醯基苯甲醯胺基)苄基]-6-(二甲基胺基)-嘓啶-5-基}乙酸；

10 2-{4-氯-2-[3-(2,3-二氯苯甲醯胺基)苄基]-6-(二甲基胺基)-嘓啶-5-基}乙酸；

[4-(二甲基胺基)-2-[3-(3,4-二甲氧基苯甲醯胺基)苄基]-嘓啶-5-基]乙酸；

15 2-{2-[3-(2-環丙基乙醯胺基)苄基]-4-(吡咯啶-1-基)嘓啶-5-基}乙酸；

2-[2-(3-丁基醯胺基苄基)-4-(吡咯啶-1-基)嘓啶-5-基}乙酸；

2-{2-[3-({[苄基(甲基)胺基]羰基}胺基)苄基]-4-(二甲基胺基)嘓啶-5-基}乙酸；

20 {2-(4-己醯胺基苄基)-4-氯-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]-嘓啶-5-基}乙酸；

2-{4-氯-[2-(4-[(2E)-3-苄基-丙烯基]胺基)苄基]-6-[[2-(環戊基胺基)-2-氧基乙基](甲基)胺基]-嘓啶-5-基}乙酸；

[4-氯-2-{4-[(4-氯苄醯基)(甲基)胺基]苄基}-6-(二甲基胺

六、申請專利範圍

基)-嘧啶-5-基}乙酸；

2-{4-(二甲基胺基)-6-(吡咯啉-1-基)-2-(4-{[(喹啉-2-基)羰基]胺基}苄基)嘧啶-5-基}乙酸；

2-{2-[4-(3,4-二氯苯甲醯胺基)苄基]-4-(二甲氧基胺基)-6-
5 (吡咯啉-1-基)-嘧啶-5-基}乙酸；

[2-{4-[(4-氯苄醯基)胺基]苄基}-4-(二甲基胺基)-6-(嗎福啉-4-基)嘧啶-5-基}乙酸；

2-{2-[4-(4-氟苯甲醯胺基)苄基]-4-(二甲氧基胺基)-6-(吡咯啉-1-基)-嘧啶-5-基}乙酸；

10 [2-{4-[(4-氟苄醯基)胺基]苄基}-4-(二甲基胺基)-6-(嗎福啉-4-基)嘧啶-5-基}乙酸；以及

N-(4-{[4-氯-5-(氰基甲基)-6-(二甲基胺基)嘧啶-2-基]甲基}苄基)-2-萘醯胺所組成之群組。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變
15 異構物及立體異構物形式或鹽類，其中該式(I)嘧啶衍生物係選自包括：

[2-(4-{[(苄基氧基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲基胺基)-2-[4-({[(4-氟苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]
20 嘧啶-5-基}乙酸；

[2-(4-{[(苄基氧基)羰基]胺基}苄基)-4-氯-6-(二甲基胺基)嘧啶-5-基]乙酸；

{4-(二甲基胺基)-2-[4-({[(4-硝基苄基)氧基]羰基}胺基)苄基]嘧啶-5-基}乙酸；

六、申請專利範圍

[2-(4-{[(苄基氧基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲基胺基)-6-(甲氧基甲基)-嘧啶-5-基]乙酸；

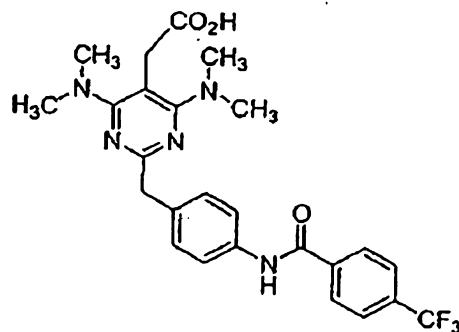
[2-(4-{[(苄基氧基)羰基]胺基}苄基)-4-(二甲基胺基)-6-乙基-嘧啶-5-基]乙酸；[4,6-雙(二甲基胺基)-2-{4-{[(苄基氧基)

5 羰基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸；以及

(4-(二甲基胺基)-2-{4-[[4-(三氟甲基)苄基]氧基]羰基]胺基}苄基)嘧啶-5-基]乙酸所組成之群組。

17. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物形式或鹽類，其具有以下結構式：

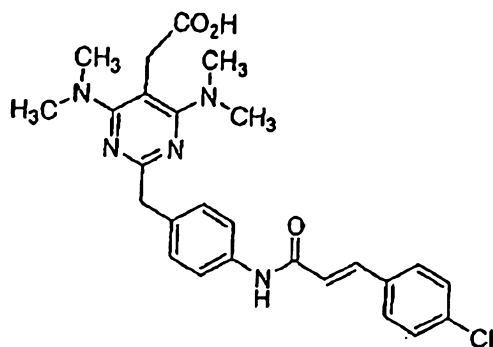
10



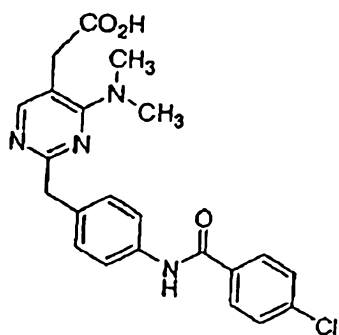
18. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其具有以下結構式：

15

六、申請專利範圍

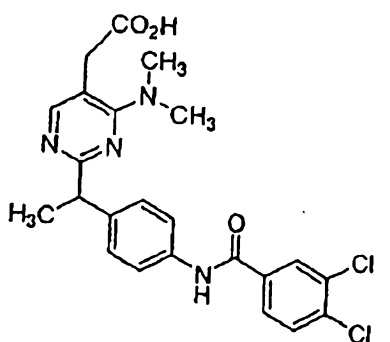


19. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物形式或鹽類，其具有以下結構式：



5

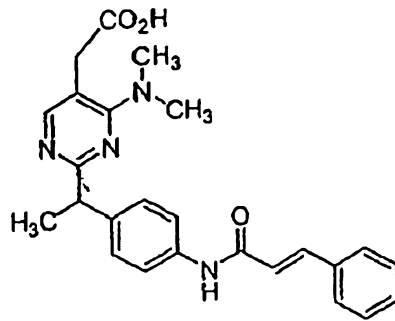
20. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其具有以下結構式：



10

21. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)嘧啶衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或鹽類，其具有以下結構式：

六、申請專利範圍



22. 根據申請專利範圍第 1 至 6 及 12 至 21 項中任一項之
5 化合物，其中該化合物為一互變異構物。
23. 根據申請專利範圍第 1 至 6 及 12 至 21 項中任一項之
化合物，其中該化合物為一立體異構物。
24. 根據申請專利範圍第 1 至 6 及 12 至 21 項中任一項之
化合物，其中該化合物為一鹽類。
- 10 25. 根據申請專利範圍第 1 至 6 及 12 至 21 項中任一項
之化合物，其中該化合物為一消旋物。
26. 一種藥劑，其包含根據申請專利範圍第 1 至 25 項中
任一項之嘓啉衍生物，其互變異構物及立體異構物形式或
生理上可接受的鹽作為活性成份。
- 15 27. 根據申請專利範圍第 26 項之藥劑，其還含一種賦形劑。
28. 根據申請專利範圍第 27 項之藥劑，其中該賦形劑為
載體、稀釋劑、香味劑、甜味劑、潤滑劑、助溶劑、懸浮
劑、黏結劑、錠劑崩解劑或封包材料。
29. 根據申請專利範圍第 26 項之藥劑，其中該化合物是
20 CRTH2 拮抗劑。

六、申請專利範圍

30.根據申請專利範圍第 26 項之藥劑，其係用於治療與 CRTH2 活性相關的障礙或疾病。

31.根據申請專利範圍第 30 項之藥劑，其中該障礙或疾病是選自包括氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎。

32.根據申請專利範圍第 30 項之藥劑，其中該障礙或疾病是選自包括發炎性腸道疾病、Churg-Strauss 徵候群、鼻竇炎、嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症所組成之群組。

33.一種根據申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之化合物用於生產供治療與 CRTH2 活性相關的障礙或疾病之藥劑之用途。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之用途，其中該障礙或疾病係選自氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎所組成之群組。

35. 根據申請專利範圍第 33 項之用途，其中該障礙或疾病係選自發炎性腸道疾病、Churg-Strauss 徵候群、鼻竇炎、嗜鹼細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性白血球增多症所組成之群組。