



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400458 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102111316

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/75 (2006.01)

C07D213/81 (2006.01)

C07D239/47 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/30 日本

2012-079859

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：西達矢 NISHI, TATSUYA (JP)；田中直樹 TANAKA, NAOKI (JP)；北澤亮子
KITAZAWA, RYOKO (JP)；後藤力 GOTO, RIKI (JP)；石山崇 ISHIYAMA,
TAKASHI (JP)

(74)代理人：丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 70 頁

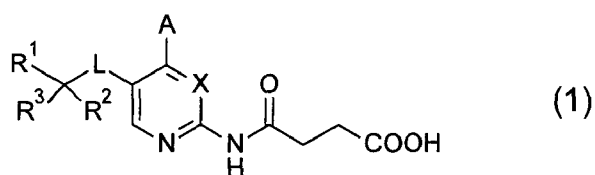
(54)名稱

(2-雜芳基胺基)琥珀酸衍生物

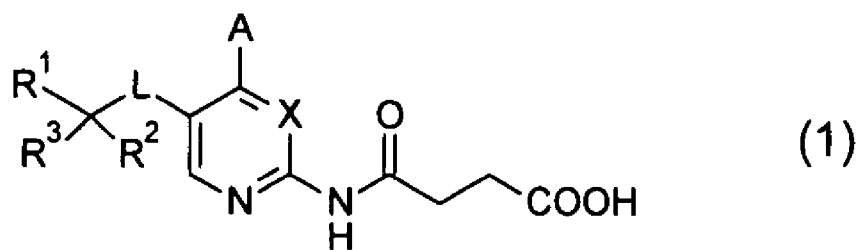
(2-HETEROARYLAMINO) SUCCINIC ACID DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係提供一種促進紅血球生成素之產生之化合物。本發明提供以式(1)所表示之化合物



[式中，R¹：芳香族烴環基、芳香族雜環基；R²：氫原子、烷基、雜環烷基；R³：氫原子、烷基；A：氫原子、羥基；L：-NHCO-、-OCH₂-；X：氮原子、=CH-]。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201400458 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102111316

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/75 (2006.01)

C07D213/81 (2006.01)

C07D239/47 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

C07D405/12 (2006.01)

A61K31/505 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P7/06 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/30 日本

2012-079859

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：西達矢 NISHI, TATSUYA (JP)；田中直樹 TANAKA, NAOKI (JP)；北澤亮子
KITAZAWA, RYOKO (JP)；後藤力 GOTO, RIKI (JP)；石山崇 ISHIYAMA,
TAKASHI (JP)

(74)代理人：丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 70 頁

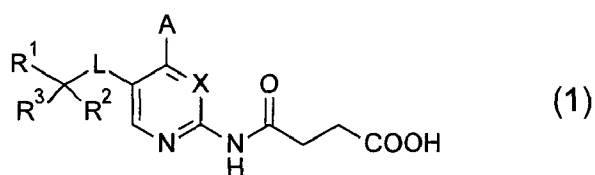
(54)名稱

(2-雜芳基胺基)琥珀酸衍生物

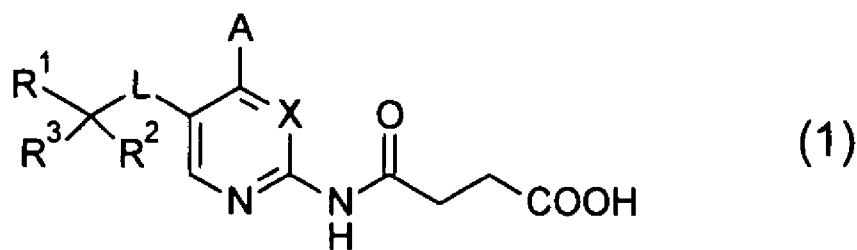
(2-HETEROARYLAMINO) SUCCINIC ACID DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係提供一種促進紅血球生成素之產生之化合物。本發明提供以式(1)所表示之化合物



[式中，R¹：芳香族烴環基、芳香族雜環基；R²：氫原子、烷基、雜環烷基；R³：氫原子、烷基；A：氫原子、羥基；L：-NHCO-、-OCH₂-；X：氮原子、=CH-]。



。

發明摘要

※ 申請案號：102111316

※ 申請日：102.3.29

※IPC 分類：

C07D 213/75 (2006.01)
 C07D 213/81 (2006.01)
 C07D 239/47 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 405/12 (2006.01)
 A61K 31/505 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01)
 A61P 7/06 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

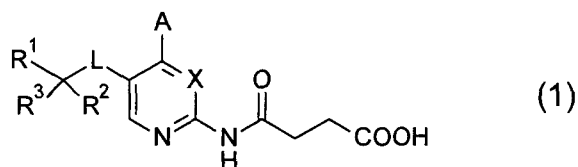
(2-雜芳基胺基)琥珀酸衍生物

(2-HETEROARYLAMINO)SUCCINIC ACID DERIVATIVES

【中文】

本發明係提供一種促進紅血球生成素之產生之化合物。

本發明提供以式(1)所表示之化合物

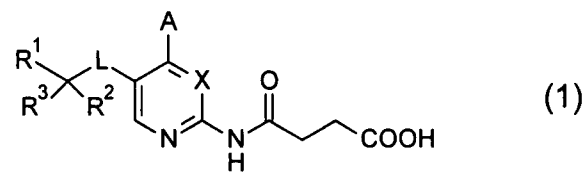


[式中， R^1 ：芳香族烴環基、芳香族雜環基； R^2 ：氫原子、烷基、雜環烷基； R^3 ：氫原子、烷基；A：氫原子、羥基；L：-NHCO-、-OCH₂-；X：氮原子、=CH-]。

【英文】

The present invention provides a compound promoting production of erythropoietin.

Provided is a compound represented by formula (1)



[in the formula, R¹ : aromatic hydrocarbon ring group and aromatic heterocycle group; R² : hydrogen, alkyl and heterocycle alkyl; R³ : hydrogen and alkyl; A : hydrogen, hydroxyl; L : -NHCO-, -OCH₂-; X : nitrogen, =CH-].

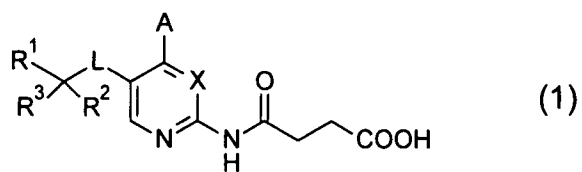
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

(2-雜芳基胺基)琥珀酸衍生物

(2-HETEROARYLAMINO)SUCCINIC ACID DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種具有增強紅血球生成素產生活性之低分子化合物。

【先前技術】

【0002】紅血球生成素(以下稱為 EPO)係在紅血球造血中不可或缺之糖蛋白荷爾蒙，通常由腎臟所分泌，藉由作用於骨髓之紅血球系幹細胞以促進紅血球之產生。就伴隨內因性 EPO 生產低下而來的疾病(例如慢性腎功能不全)等而言，由於紅血球產生低下而呈現貧血症狀，故有施行藉由基因重組人類 EPO 補充療法。然而，基因重組人類 EPO 有為人所詬病之缺點為生物製劑的高額醫療、因注射劑而便利性不佳、有抗原性等。

【0003】另一方面，作為低分子之 EPO 衍生劑，已為人所知的有 4-羥基嘧啶-5-甲醯胺衍生物(參照專利文獻 1 至 3)、5-羥基嘧啶-4-甲醯胺衍生物(參照專利文獻 4 至 8)等之化合物。

先前技術文獻

專利文獻

【0004】

專利文獻 1 國際公開第 2009/117269 號小冊子

專利文獻 2 國際公開第 2011/002623 號小冊子
專利文獻 3 國際公開第 2011/002624 號小冊子
專利文獻 4 國際公開第 2009/131127 號小冊子
專利文獻 5 國際公開第 2009/131129 號小冊子
專利文獻 6 國際公開第 2011/049126 號小冊子
專利文獻 7 國際公開第 2011/049127 號小冊子
專利文獻 8 國際公開第 2011/132633 號小冊子

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】本發明者們為提供一種具有優異的增強 EPO 產生的活性、且可有效治療起因於 EPO 低下之疾病的低分子之新穎化合物，而進一步進行以提供含有這些化合物的醫藥為目的的研究。

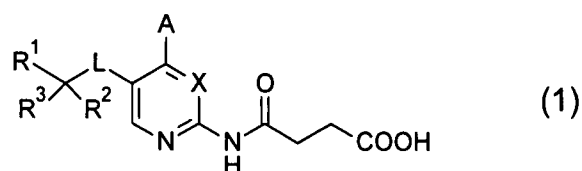
[用以解決課題之手段]

【0006】本發明者們為了解決上述之課題，發現具有(2-雜芳胺基)琥珀酸結構之新穎化合物具有優異的增強 EPO 產生的活性，可有效治療起因於 EPO 低下之疾病，而完成本發明。

【0007】根據本發明，可提供以下述之通式(1)表示之新穎的(2-雜芳胺基)琥珀酸化合物、或其藥理上容許鹽(以下稱為本發明之化合物)。

【0008】即，本發明為：

[1]一種以通式(1)表示之化合物或其藥理上容許鹽，



[通式(1)中，

R¹ 表示可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族烴環基、或可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族雜環基；

取代基群組 α 表示包含鹵原子、C₁~C₄ 烷基、鹵化 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基、C₃~C₆ 環烷基、或可經 R⁴ 取代之芳香族烴環基之群組；

R² 表示氫原子、C₁~C₄ 烷基或 4~7 員雜環烷基；

R³ 表示氫原子、或 C₁~C₄ 烷基；

R⁴ 表示氰基、鹵原子、或 C₁~C₄ 烷氧基；

A 表示氫原子、或羥基；

L 表示以式 -NHCO- 表示之基或以式 -OCH₂- 表示之基；

X 表示以氮原子或式 =CH- 表示之基]；

[2]如[1]之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R¹ 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或嗒嗪基；

[3]如[1]之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R¹ 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、或吡啶基；

[4]如[1]之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R¹ 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基或吡啶基；

[5]如[1]至[4]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中取代基群組 α 為包含氟原子、氯原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、環戊基、或可經 R^4 取代之苯基之群組；

其中 R^4 為氰基或甲氧基；

[6]如[1]至[4]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中取代基群組 α 為包含氟原子、氯原子、三氟甲基、甲氧基、或可經 R^4 取代之苯基之群組；

其中 R^4 為甲氧基；

[7]如[1]至[6]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R^2 為氫原子、甲基或四氫呋喃基；

[8]如[1]至[7]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R^3 為氫原子或甲基；

[9]如[1]至[8]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 A 為羥基；

[10]如[1]至[9]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 L 為以式 -NHCO- 表示之基；

[11]如[1]至[10]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 X 為氮原子。

[12]在上述[1]中之化合物或其藥理上容許鹽，其係選自如下：

4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2-氯-4-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-{{4-羥基-5-(p-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基}胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(4-氟-3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[4-(2-氟基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[3-(2-氟基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)(四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基]胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-{{4-羥基-5-({1-[6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]-1-甲基乙基}胺甲醯基)嘧啶-2-基}胺基}-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-{{4-羥基-5-(m-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基}胺基}-4-側氧基丁酸、

4-{{4-羥基-5-(1-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基}胺基}-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(2-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-環戊基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸、

4-[(5-{[4-(2-氰基苯基)苯基]甲氧甲基}-2-吡啶基)胺基]-4-側氧基丁酸；

[13]一種醫藥組成物，其係含有如上述[1]至[12]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽做為有效成分；

[14]如上述[13]之醫藥組成物，其係用以預防及/或治療貧血；

[15]如上述[14]之醫藥組成物，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血；

[16]如上述[14]之醫藥組成物，其中貧血為伴隨慢性腎臟病之貧血；

[17]如上述[13]之醫藥組成物，其係用以產生紅血球生成素；

[18]如上述[1]至[12]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之用途，其係用以製造醫藥；

[19]如上述[18]之用途，其係用以預防及/或治療貧血之醫藥；

[20]如上述[19]之用途，其中貧血為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血；

[21]如上述[19]之用途，其中貧血為伴隨慢性腎臟病之貧血；

[22]一種產生紅血球生成素的方法，其係對哺乳動物或鳥類投予如上述[1]至[12]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之藥理的有效量而成；

[23]一種用以治療或預防疾病之方法，其係對哺乳動物投予如上述[1]至[12]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之藥理的有效量而成；

[24]如上述[23]之方法，其中疾病為貧血；

[25]如上述[23]之方法，其中疾病為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血。

[26]如上述[23]之方法，其中疾病為伴隨慢性腎臟病之貧血；

[27]如上述[23]至[26]之任一項所記載的方法，其中哺乳動物為人類；

[28]如上述[1]至[12]之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其係在用以治療或預防疾病之方法中使用；

[29]如上述[28]之化合物或其藥理上容許鹽，其中疾病為貧血；

[30]如上述[28]之化合物或其藥理上容許鹽，其中疾病為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血、或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血。

[31]如上述[28]之化合物或其藥理上容許鹽，其中疾病為伴隨慢性腎臟病之貧血。

【0009】以上述通式(1)表示之本發明之化合物，具有(2-雜芳胺基)琥珀酸骨架，該雜芳香基環5位之取代基具有1或2個環狀基，該環狀基具有特定之取代基。本發明之化合物或其藥理上容許鹽具有優異的增強EPO產生活性。

【0010】以下，就關於本發明之化合物之取代基加以說明。

【0011】在取代基群組 α 及 R^4 之定義中，所謂的「鹵原子」為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，較佳為氟原子或氯原子。

【0012】在取代基群組 α 、 R^2 及 R^3 之定義中，所謂的「 $C_1\sim C_4$ 烷基」表示碳數1至4個之直鏈或支鏈之烷基。可列舉例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等，較佳為甲基。

【0013】在取代基群組 α 之定義中，所謂的「鹵化 $C_1\sim C_4$ 烷基」表示上述「 $C_1\sim C_4$ 烷基」之碳原子上之1個至3個氫原子被以上述「鹵原子」取代之基。可列舉例

如氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2-碘乙基、3-氯丙基、4-氟丁基、2,2-二溴乙基等，較佳為三氟甲基。

【0014】在取代基群組 α 及 R^4 之定義中，所謂的「 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基」表示上述「 $C_1 \sim C_4$ 烷基」鍵結於氧原子之基。可列舉例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等，較佳為甲氧基。

【0015】在取代基群組 α 之定義中，所謂的「 $C_3 \sim C_6$ 環烷基」表示碳數 3 至 6 個之環烷基。可列舉例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等，較佳為環戊基。

【0016】在 R^2 之定義中，所謂的「4~7 員雜環烷基」表示含有 1 或 2 個選自包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的原子，且由 4 至 7 員環構成之單環式飽和雜環基。可列舉例如氮雜環丁烷基(azetidinyI)、吡咯啉基、哌啉基、氮雜環庚烷基(azepanyI)、氧環丁烷基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、氧雜環庚烷基(oxepanyI)、四氫硫苯基、四氫硫哌喃基、噁唑啉基、四氫噻唑基、哌嗪基、咪啉基、二氧雜戊環基、二氧雜己環基、二氧雜庚環基等，較佳為四氫哌喃基。

【0017】在 R^1 及取代基群組 α 之定義中，所謂的「芳香族烴環基」表示單環式、二環式或三環式之碳數 6 至 14 個的芳香族烴環基。可列舉例如苯基、茚基、萘基、

萸基、並環庚三烯基、聯苯、二環戊二烯并苯基、二氫茕基(acenaphthyl)、茱基、茕基、菲基(phenanthrenyl)、蔥基、環戊環辛烯基、苯并環辛烯基等。作為 R^1 中之芳香族烴環基較佳為苯基或萘基，更佳為苯基。作為取代基群組 α 中之芳香族烴環基較佳為苯基。

【0018】在 R^1 之定義中，所謂的「芳香族雜環基」表示含有 1 或 2 個包含氮原子、氧原子、及硫原子之群組的原子的單環式或二環式之 5 至 10 員的芳香族雜環基。可列舉例如：如吡咯基、吡啶基、噁吩基、呋喃基、嘧啶基、哌喃基、吡嗪基、嗒嗪基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基之單環雜環基；如喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、吡嗪基、異吡嗪基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噁吩苯基、二氫苯并噁吩苯基、吲哚基、異吲哚基、喹噁啉基(quinoxalyl)、苯并噻唑基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、苯并噁唑基、苯并噁呋基(benzooxanyl)、吲哚基(indoliziny)、噁吩并吡啶基、二氫噁吩并吡啶基、呋喃吡啶基(furopyridyl)、二氫呋喃吡啶基(dihydro furopyridyl)、苯并咪唑基、苯并噁吩基、異苯并呋喃基、吲哚啉基之二環式雜環基等，較佳為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或嗒嗪基，更佳為吡啶基。

【0019】在本發明之化合物中， R^1 表示可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族烴環基、或可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族雜環基，較佳為可具有 1 個或 2 個之獨

立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或嗒嗪基，更佳為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、或吡啶基，進一步更佳為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、或吡啶基。

【0020】在本發明之化合物中，取代基群組 α 表示包含鹵原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、鹵化 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、 $C_3 \sim C_6$ 環烷基、或可經 R^4 取代之芳香族烴環基之群組，較佳為包含氟原子、氯原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、環戊基、或可經 R^4 取代之苯基之群組，更佳為包含氟原子、氯原子、三氟甲基、甲氧基、或可經 R^4 取代之苯基之群組。

【0021】在本發明之化合物中， R^4 表示氰基、鹵原子、或 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基，較佳為氰基或甲氧基，更佳為甲氧基。

【0022】在本發明之化合物中，作為可經 R^4 取代之苯基，較佳為苯基或 4-甲氧基苯基。

【0023】在本發明之化合物中， R^2 表示氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、或 4~7 員雜環烷基，較佳為氫原子、甲基或四氫嘧喃基。

【0024】在本發明之化合物中， R^3 表示氫原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基，較佳為氫原子或甲基。

【0025】在本發明之化合物中，A 表示氫原子或羥基，較佳為羥基。

【0026】在本發明之化合物中，L 表示以式 -NHCO- 表示之基、或以式 -OCH₂- 表示之基，較佳為以式 -NHCO-

表示之基。此外，各基之左側之連接鍵表示與 R^1 、 R^2 及 R^3 取代之碳原子鍵結。

【0027】在本發明之化合物中，X 表示氮原子、或以式 =CH- 表示之基，較佳為氮原子。

【0028】作為本發明之化合物，較佳為選自下述之化合物或其藥理上容許鹽之 1 個：

4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2-氯-4-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(p-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(4-氟-3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[4-(2-氰基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[3-(2-氰基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)(四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基]胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4- {[4-羥基-5-({1-[6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]-1-甲基乙基}胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4- {[4-羥基-5-(m-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4- {[4-羥基-5-(1-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4- {[4-羥基-5-(2-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-環戊基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸、

4-[(5-{{4-(2-氰基苯基)苯基}甲氧甲基}-2-吡啶基)胺基]-4-側氧基丁酸。

【0029】在本發明之化合物中，按取代基之種類可存在幾何異構物或互變異構物。又，本發明之化合物具有不對稱碳原子時，則可存在光學異構物。本發明包含此

等異構物之分離物(例如鏡相異構物或非鏡像異構物)或混合物(例如外消旋物或非鏡像異構物混合物)。再者，標幟體化合物，即本發明化合物之 1 個以上之原子以任意比例對應之放射性同位素或非放射性同位素取代之化合物也包含在本發明內。

【0030】本發明之化合物具有胺基等之鹼性基時，可依據期望而形成藥理上容許酸加成鹽。作為此種酸加成鹽，可列舉例如：氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽等之鹵化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；甲烷磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽等之低級烷磺酸鹽；苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽等之芳基磺酸鹽；乙酸鹽、三氟乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；或鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天門冬胺酸鹽等之胺基酸鹽，較佳為鹵化氫酸鹽及有機酸鹽。

【0031】本發明之化合物含有羧基等之酸性基時，通常可能形成藥理上容許鹼加成鹽。作為如此種鹼加成鹽，可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土金屬鹽；銨鹽等之無機鹽；或二苄基胺鹽、咪啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、伸乙基二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、環己胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基伸乙基二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參參(羥甲基)胺基甲烷鹽等之有機胺鹽等。

【0032】本發明之化合物也有作為無溶劑合物或溶劑合物存在。作為溶劑合物，若為藥理上可容許者則無特別限定，具體而言，較佳為水合物、乙醇合物等。此外，以通式(1)表示之化合物中有氮原子存在時，也可以成為N-氧化物，此等溶劑合物及N-氧化物亦包含在本發明之範圍內。

【0033】在本發明之化合物中，按取代基之種類及組合，可存在順式異構物、反式異構物等之幾何異構物、互變異構物或d體、l體等光學異構物等之各種異構物，本發明之化合物無特別限定時，也包含彼等全部的異構物及任一比例之此等異構物之混合物。

【0034】此外，本發明之化合物可含有1個以上構成此種化合物之原子的非天然比例的同位素。作為同位素，可列舉例如氘(^2H ; D)、氚(^3H ; T)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)等。此外，本發明之化合物可以例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)、或碳-14(^{14}C)等之放射性同位素放射標幟。放射性標幟化合物可做為治療或預防劑、研究試藥(例如分析試藥)及診斷劑(例如生物體內影像診斷劑)之用途。含有全部比例之放射性或非放射性之同位素的本發明之化合物係被包含在本發明之範圍內。

【0035】本發明之化合物也可因應其基本骨架或取代基之種類，而適用各種習知之合成法來製造。此時，視官能基之種類，該官能基可在原料至中間體之階段以適當的保護基來保護、或預先取代成容易轉換成該官能基之基。作為此種官能基，例如有胺基、羥基、羧基等，

作為彼等保護基，有例如格林(Greene)及伍茲(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」中所記載之保護基等，可因應反應條件而適當地選擇使用。根據此種方法，藉由導入該保護基而進行反應後，因應需要而去除保護基、或轉變成期望之基，而可以得到期望之化合物。所得到的本發明之化合物，藉由元素分析、NMR、質量分析(mass spectroscopy)、IR分析等之標準分析技術予以鑑定，可分析其組成或純度。

【0036】本發明之化合物製造所用到的原料或試藥，可向供應商購入或根據文獻之方法加以合成。

【0037】在本發明中，貧血包含腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血(congestive heart failure)，其中伴隨慢性疾病之貧血包含伴隨慢性腎臟病之貧血，慢性腎臟疾病包含慢性腎功能不全。此外，被投予本發明之化合物的患者，可為接受或不接受透析之患者。

[發明之效果]

【0038】本發明之化合物或其藥理上容許鹽在使用Hep3B細胞之分析系統中顯示優異的增強EPO產生活性，且安全性優異。即藉由對哺乳動物(人類、牛、馬或豬等)或鳥類(雞等)投予含有本發明之化合物或其藥理上容許鹽的醫藥組成物，可增強EPO產生。因此，含有本發明之化合物或其藥理上容許鹽之醫藥組成物，可適用於起因於EPO低下之疾病、缺血性腦疾病等之EPO低下

的疾病或病狀之預防及/或治療、或對預定手術的患者的自身儲血等。就起因於 EPO 低下之疾病而言，可列舉例如貧血、特別是腎性貧血(透析期、保存期)、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[用以實施發明之形態]

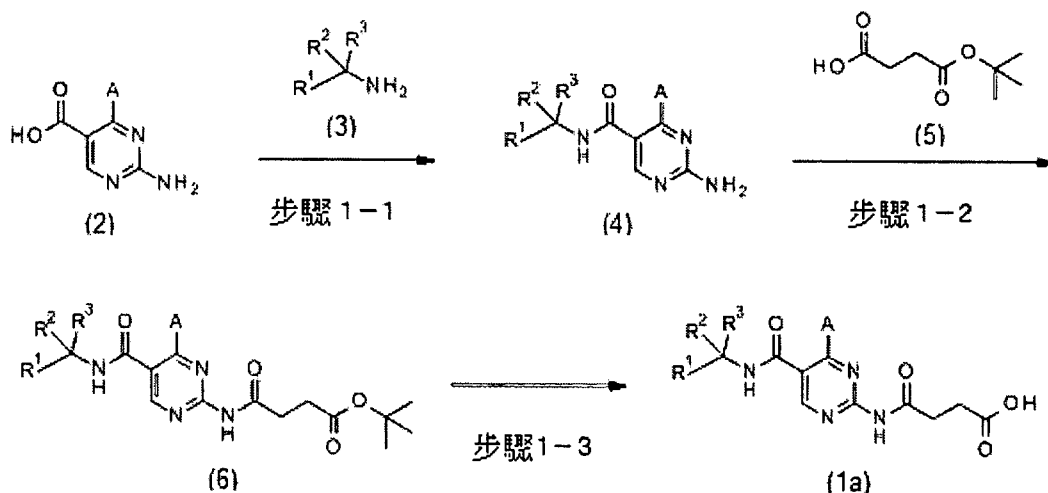
【0039】以下例示本發明之化合物之代表性的製造方法。此外，本發明之製造方法不限於以下所示實例。

本發明之具有通式(1)的化合物可藉由以下所述方法得到。

【0040】

(製造方法 1)

製造方法 1 為製造化合物(1a)之方法，該化合物(1a)係在本發明之化合物(1)中 L 為以式 -NHCO- 表示之基且 X 為氮原子。



式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 A 與前述者意義相同。

【0041】

(步驟 1-1)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、縮合劑及鹼之存在下從化合物(2)及化合物(3)製造化合物(4)的步驟。

【0042】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、或二氯苯之鹵化烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；如甲醇、乙醇、n-丙醇、異丙醇、n-丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、辛醇、環己醇、2-甲氧乙醇、二乙二醇、或丙三醇之醇類；如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為 N,N-二甲基甲醯胺。

【0043】作為所使用的縮合劑，只要可做為形成醯胺鍵的縮合劑使用，則無特別限定，較佳可列舉如 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽、(1H-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基磷六氟磷酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二異丙基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、或 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啡啶鹽酸鹽等，更佳為 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽。

【0044】作為所使用的鹼，只要是在一般反應下可被作為鹼使用者，則無特別限定，較佳可列舉如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基咪啉、吡啶、或 4-(N,N-二甲胺基)吡啶等之有機鹼；或碳酸鉀、碳酸鈉、或碳酸氫鈉等之無機鹼，更佳為有機鹼，進一步更佳為三乙胺。

【0045】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 0℃ 至 100℃，較佳為 20℃ 至 40℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 2 小時至 48 小時，較佳為 4 小時至 24 小時。

【0046】反應結束後，本反應之目的化合物係以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾去而得到。

【0047】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0048】

(步驟 1-2)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、縮合劑及鹼之存在下，從化合物(4)及化合物(5)製造化合物(6)的步驟。

【0049】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉：如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、或二氯苯之鹵化烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之

醚類；如甲醇、乙醇、n-丙醇、異丙醇、n-丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、辛醇、環己醇、2-甲氧乙醇、二乙二醇或丙三醇之醇類；如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為 N,N-二甲基甲醯胺。

【0050】作為所使用的縮合劑，只要可做為形成醯胺鍵的縮合劑使用，則無特別限定，較佳可列舉如 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽、(1H-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基鎂 六氟磷酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二異丙基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二醯亞胺 鹽酸鹽、或 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-嗎啡啉鹽酸鹽等，較佳為 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽。

【0051】作為所使用的鹼，只要是在一般反應下可被作為鹼使用者，則無特別限定，較佳可列舉如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基咪啉、吡啶、或 4-(N,N-二甲基胺基)吡啶等之有機鹼；或碳酸鉀、碳酸銫或碳酸氫鈉等之無機鹼，更佳為有機鹼，進一步更佳為 N,N-二異丙基乙胺。

【0052】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 20℃至 150℃，較佳為 60℃至 120℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 1 小時至 60 小時，較佳為 3 小時至 48 小時。

【0053】反應結束後，本反應之目的化合物係以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾去而得到。

【0054】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0055】

(步驟 1-3)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、酸之存在下，從化合物(6)製造本發明之化合物(1a)的步驟。

【0056】作為被使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如：如苯、甲苯、或二甲苯之芳香族烴類；如戊烷、己烷、或環己烷之脂肪族烴類；如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、或二氯苯之鹵化烴類；如甲酸乙酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、或碳酸二乙酯之酯類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為二氯甲烷。

【0057】作為所使用的酸，可列舉記載於格林(Greene)及伍茲(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」的酸，較佳為三氟乙酸。

【0058】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為-50℃至100℃，較佳為0℃至50℃。反應時間隨原料

化合物、試藥等而不同，通常為 15 分鐘至 30 小時，較佳為 30 分鐘至 20 小時。

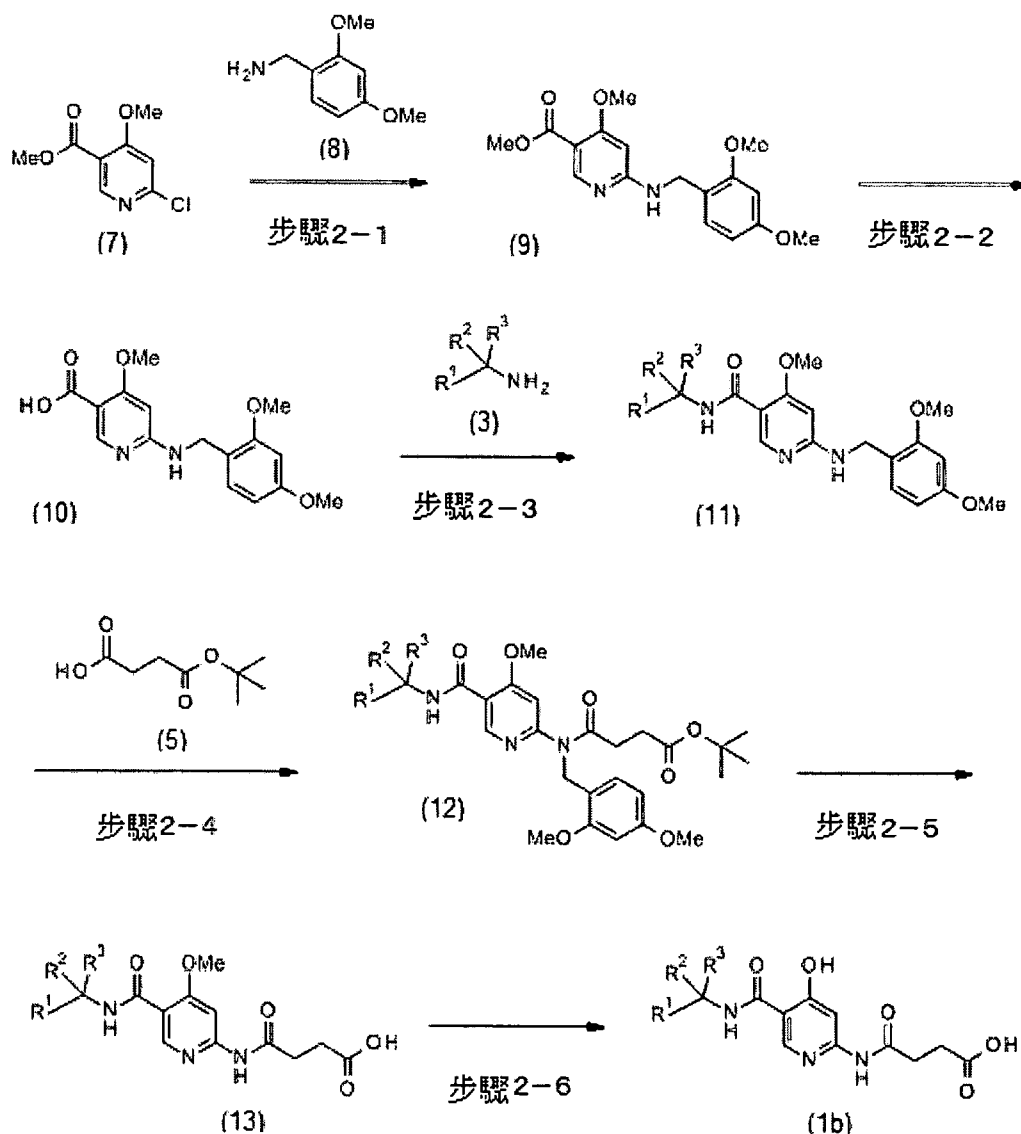
【0059】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾去而得到。

【0060】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0061】

(製造方法 2)

製造方法 2 為製造化合物(1b)之方法，該化合物(1b)係在本發明之化合物(1)中 A 為羥基、L 為以式-NHCO-表示之基、且 X 為以式=CH-表示之基。



式中，R¹、R²及R³與前述者之意義相同。

【0062】

(步驟 2-1)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、鹼之存在下，從化合物(7)及化合物(8)製造化合物(9)的步驟。

【0063】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如：如苯、甲苯、或二甲苯之芳香族烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲

基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；或此等之混合溶劑等，更佳為 N,N-二甲基乙醯胺。

【0064】作為所使用的鹼，只要是在一般反應下可被作為鹼使用者，則無特別限定，較佳可列舉如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基哌啶、吡啶或 4-(N,N-二甲基胺基)吡啶等之有機鹼；或碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉、第三丁氧化鈉或第三丁氧化鉀等之無機鹼，更佳為無機鹼，進一步更佳為碳酸鉀。

【0065】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 20℃ 至 200℃，較佳為 80℃ 至 150℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 4 小時至 48 小時，較佳為 8 小時至 24 小時。

【0066】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾去等步驟得到。

【0067】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0068】

(步驟 2-2)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、鹼之存在下，從化合物(9)製造化合物(10)的步驟。

【0069】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且某種程度可溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；如甲醇、乙醇、n-丙醇、異丙醇、n-丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、辛醇、環己醇、2-甲氧乙醇、二乙二醇、或丙三醇之醇類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為四氫呋喃、甲醇及水之混合溶劑。

【0070】作為所使用的鹼，可列舉記載於格林(Greene)及伍茲(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」的鹼，較佳為氫氧化鉀或氫氧化鈉。

【0071】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為0℃至100℃，較佳為20℃至60℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為30分鐘至24小時，較佳為1小時至18小時。

【0072】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾除而得到。

【0073】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0074】

(步驟 2-3)

本步驟係與步驟 1-1 是同樣的進行，其係從化合物(3)及化合物(10)製造化合物(11)的步驟。

【0075】

(步驟 2-4)

本步驟係與步驟 1-2 是同樣的進行，其係從化合物(5)及化合物(11)製造化合物(12)的步驟。

【0076】

(步驟 2-5)

本步驟係與步驟 1-3 是同樣的進行，其係從化合物(12)製造化合物(13)的步驟。

【0077】

(步驟 2-6)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、路易斯酸之存在下，從化合物(13)製造本發明之化合物(1b)的步驟。

【0078】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯、或二氯苯之鹵化烴類；或如乙腈之腈類等，更佳為二氯甲烷。

【0079】作為所使用的路易斯酸，只要在習知之方法中所使用者，並無特別限定，較佳可列舉三溴化硼、三氯化硼、或三溴化鋁等，更佳為三溴化硼。

【0080】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 -78°C 至 50°C ，較佳為 30°C 至 40°C 。反應時間隨原料

化合物、試藥等而不同，通常為 2 小時至 12 小時，較佳為 4 小時至 8 小時。

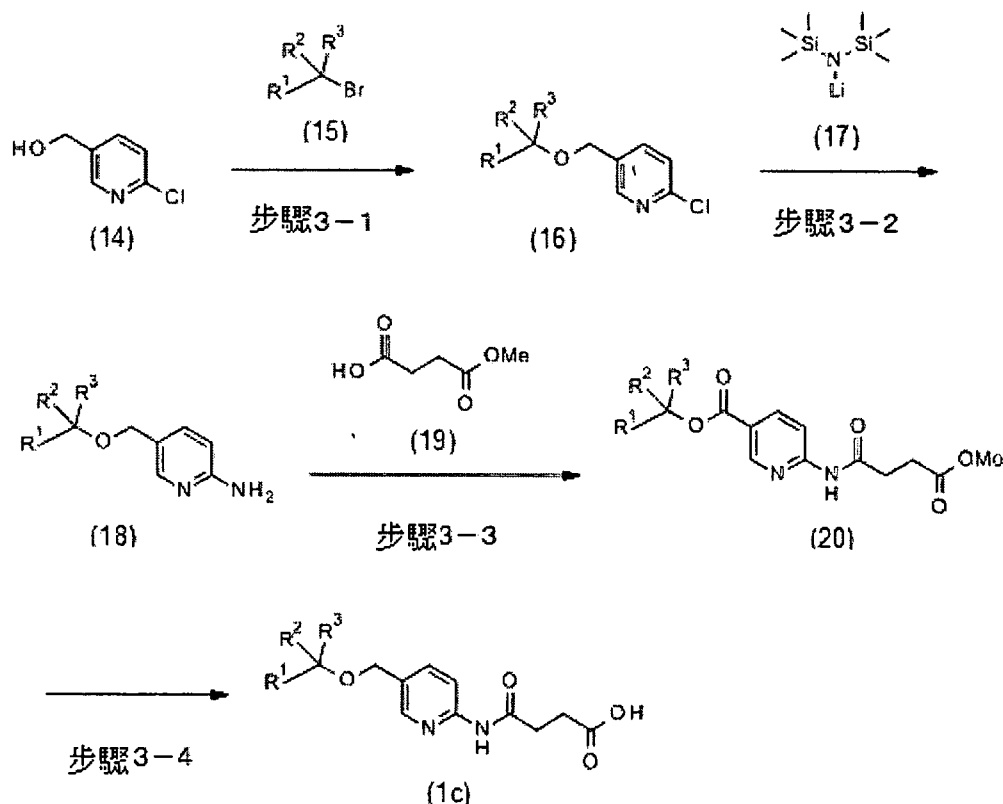
【0081】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾除而得到。

【0082】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0083】

(製造方法 3)

製造方法 3 為製造化合物(1c)之方法，該化合物(1c)係在本發明之化合物(1)中 A 為氫原子、L 為以式 $-\text{OCH}_2-$ 表示之基、且 X 為以式 $=\text{CH}-$ 表示之基。



式中， R^1 、 R^2 及 R^3 與前述表示之意義相同。

【0084】

(步驟 3-1)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、鹼之存在下進行反應，從化合物(14)及化合物(15)製造化合物(16)的步驟。

【0085】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如苯、甲苯、或二甲苯之芳香族烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；或此等之混合溶劑等，更佳為四氫呋喃。

作為所使用的鹼，只要是在習知之方法中所使用者，並無特別限定，較佳可列舉例如六甲基二矽胺鋰、六甲基二矽胺鈉、二異丙基醯胺鋰、氫化鈉、第三丁氧化鈉、或第三丁氧化鉀等，更佳為氫化鈉。

【0086】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 0℃ 至 100℃，較佳為 20℃ 至 80℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 1 小時至 24 小時，較佳為 2 小時至 18 小時。

【0087】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾除而得到。

【0088】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0089】

(步驟 3-2)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、鈀觸媒及配位基之存在下，從化合物(16)及化合物(17)製造化合物(18)的步驟。

【0090】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如苯、甲苯、或二甲苯之芳香族烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、或第三丁基甲基醚之醚類；如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為四氫呋喃。

【0091】作為所使用的鈀觸媒，只要是在習知之方法中所使用者，並無特別限定，較佳可列舉例如肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苺基丙酮)鈀、參(二亞苺基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)二氯鈀、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀、雙(2,4-戊烷二酮)鈀(bis(2,4-pentanedionate) palladium)、或乙酸鈀等，更佳為參(二亞苺基丙酮)二鈀。

【0092】作為所使用的配位基，只要是在習知之方法中所使用並無特別限定，較佳可列舉為三苯基膦、2-(二環己基膦基)聯苯、2-(二-第三丁基膦基)聯苯、1,4-雙(二苯基膦基)丁烷、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵、或 2,2'-

雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘等，更佳為 2-(二環己基膦基)聯萘。

【0093】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 20℃至 100℃，較佳為 50℃至 80℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 3 小時至 48 小時，較佳為 6 小時至 24 小時。

【0094】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾除等步驟得到。

【0095】所得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0096】

(步驟 3-3)

本步驟是於對反應為惰性之溶劑中、縮合劑及鹼之存在下進行反應，從化合物(18)及化合物(19)製造化合物(20)的步驟。

【0097】作為所使用的溶劑，只要不阻礙反應，且可某種程度溶解起始物質時，則無特別限定，較佳為可列舉如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、氯苯或二氯苯之鹵化烴類；如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷或第三丁基甲基醚之醚類；如甲醇、乙醇、n-丙醇、異丙醇、n-丁醇、異丁醇、第三丁醇、異戊醇、辛醇、環己醇、2-甲氧乙醇、二乙基二

醇或丙三醇之醇類；如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、或六甲基磷酸三醯胺之醯胺類；水；或此等之混合溶劑等，更佳為 N,N-二甲基甲醯胺。

【0098】作為所使用的縮合劑，只要是可做為形成醯胺鍵的縮合劑使用者，則無特別限定，較佳可列舉如 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽、(1H-苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉基磷六氟磷酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二異丙基碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽、或 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-嗎啡啉鹽酸鹽等，更佳為 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽。

【0099】作為所使用的鹼，只要是在一般反應下可被作為鹼使用者，則無特別限定，較佳可列舉如三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、N-甲基哌啶、吡啶、或 4-(N,N-二甲胺基)吡啶等之有機鹼；或碳酸鉀、碳酸鈉、或碳酸氫鈉等之無機鹼，更佳為有機鹼，進一步更佳為 N,N-二異丙基乙胺。

【0100】反應溫度隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 20℃至 150℃，較佳為 60℃至 120℃。反應時間隨原料化合物、試藥等而不同，通常為 1 小時至 24 小時，較佳為 2 小時至 18 小時。

【0101】反應結束後，本反應之目的化合物以例如濃縮反應混合物，加入如乙酸乙酯之有機溶劑，以水清洗後，分離含有目的化合物之有機層，以無水硫酸鈉等乾燥後，將溶劑餾除等步驟得到。

【0102】得到的化合物，必要的話可以藉由常用的方法，例如再結晶、再沈殿、矽膠管柱層析法等更進一步予以精製。

【0103】

(步驟 3-4)

本步驟係與步驟 2-2 是同樣的進行，其係從化合物(20)製造本發明的化合物(1c)的步驟。

【0104】藉由上述之各步驟所得到的反應生成物係作為無溶劑合物、其鹽或水合物等之各種之溶劑合物而單離、精製。鹽可藉由一般方法製造。單離或精製則適合使用萃取、濃縮、餾除、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等一般方法來施行。

【0105】各種異構物係利用異構物間之物理化學的性質差異，而可藉由一般方法單離。例如光學異構物可藉由一般的光學離析(例如分化結晶或層析法等)予以分離。此外，光學異構物可由適當的光學活性原料化合物予以製造。

【0106】含有本發明之化合物作為有效成分之製劑，係使用一般製劑所用之載體、賦形劑等之添加劑所調製。本發明之化合物之投予係可以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等形態之經口投予、或注射劑(例如

靜脈注射、肌肉注射等)、栓劑、經皮劑、經鼻劑、吸入劑等形態之非經口投予。本發明之化合物之投予量及投予次數考量到症狀、投予對象之年齡或性別等，因應個別情況而適宜地決定。經口投予時，投予量通常為成人每次 0.001 mg/kg 至 100 mg/kg，靜脈投予時，投予量通常為成人每次 0.0001 mg/kg 至 10 mg/kg。投予次數通常從 1 天 1 次至 6 次或 1 天 1 次至 7 天 1 次。對接受透析之患者之投予，也可在該患者接受各項透析之前後(較佳為透析之前)投予 1 次。

【0107】根據本發明之用以經口投予之固體製劑，可為錠劑、散劑、顆粒劑等。此種製劑係藉由一個或其以上之活性物質與惰性賦形劑、潤滑劑、崩解劑或溶解輔助劑等混合，而依照一般方法所製造。賦形劑可為例如乳糖、甘露糖醇、葡萄糖。潤滑劑可為例如硬脂酸鎂。崩解劑可為例如羧甲基澱粉鈉。錠劑或丸劑視需要也可以糖衣或胃溶性或腸溶性被覆劑加以被膜。

【0108】用於經口投予之液體製劑可為藥劑上容許的乳劑、液劑、懸浮劑、糖漿劑或酏劑等。此種製劑含有一般所使用的惰性溶劑(例如精製水、乙醇)，也可進一步含有可溶化劑、濕潤劑、懸浮化劑、甘味劑、矯味劑、芳香劑、或防腐劑。

【0109】用以非經口投予之注射劑可為無菌之水性或非水性液劑、懸浮劑或乳劑。注射劑用之水性溶劑可為例如蒸餾水或生理食鹽水。注射劑用之非水性溶劑可為例如丙二醇、聚乙二醇、橄欖油之植物油、乙醇之醇類

或聚山梨醇酯 80(藥典名)。此種製劑也可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑或溶解輔助劑。此等之製劑可藉由例如細菌截留過濾器過濾，再藉由配合殺菌劑或放射線照射使其無菌化。此外，也可在使用之前將無菌之固體組成物於無菌之水或注射用溶劑溶解或懸浮所得到的組成物做為此等之製劑使用。

[實施例]

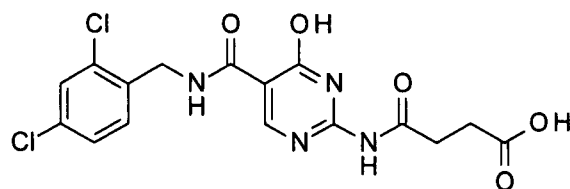
【0110】

以下記載實施例、試驗例，進一步詳細地說明本發明，但本發明之範圍並不限於此等。

【0111】

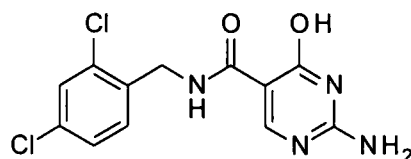
(實施例 1)

4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



【0112】

(1)2-胺基-N-[(2,4-二氯苯基)甲基]-4-羥基嘧啶-5-甲醯胺



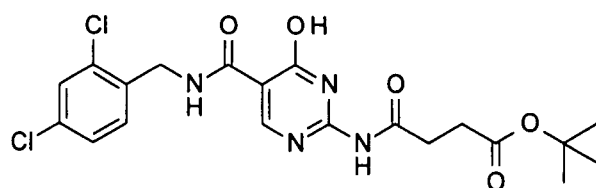
於 2-胺基-4-羥基嘧啶-5-甲酸(311 mg)、(2,4-二氯苯基)甲烷胺(353 mg)及三乙胺(2.8 mL)之 N,N-二甲基甲醯

胺懸浮液(8 mL)中，在室溫下加入 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽(839 mg)，攪拌 90 分鐘。再加入 2,4-二氯苄基胺(353 mg)及 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽(839 mg) 攪拌 12 小時。於反應液中加入飽和氯化銨水溶液，攪拌 1 小時後，加以過濾。過濾物以水洗淨，在減壓下乾燥後，於乙酸乙酯中加以懸浮。此懸浮液以超音波浴槽震動 1 小時後，加以過濾。藉由在減壓下乾燥所得到的過濾物，而得到標的化合物(326 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 9.31 (1H, brs), 8.39 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 6$ Hz).

【 0113 】

(2)4-({5-[(2,4-二氯苄基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸第三丁基



於 2-胺基-N-[(2,4-二氯苄基)甲基]-4-羥基嘧啶-5-甲醯胺(317 mg)、4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸(529 mg)及 N,N-二異丙基乙胺(1.06 mL)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(8 mL)中，在室溫下加入 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽(1160 mg)，在 80℃ 攪拌 5 小時。將反應液冷卻至室溫後，加入飽和氯化銨水溶液攪拌 10 分鐘。過濾生成的懸浮液。過濾物以水洗

淨，藉由在減壓下乾燥，而得到標的化合物(430 mg)。

MS m/z : 469 ($M+H$)⁺.

【 0114 】

(3)4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸

4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸第三丁基(425 mg)之三氟乙酸溶液(3 mL)於室溫靜置 30 分鐘。於反應液中加入乙醚(60 mL)，過濾生成的懸浮液。過濾物以乙醚洗淨，在減壓下乾燥後，藉由以逆相高效液層析法(含有乙腈/水：0.1% 甲酸)予以精製，而得到標的化合物(144 mg)。

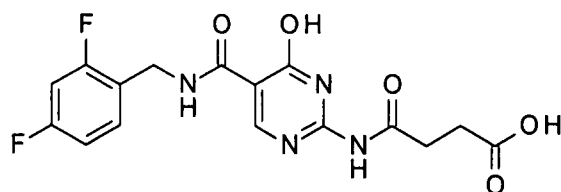
MS m/z : 413 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.49 (1H, brs), 7.63 (1H, d, J = 2 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8 Hz), 4.54 (2H, d, J = 6 Hz), 2.73-2.70 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【 0115 】

(實施例 2)

4-({5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



以實施例 1 之方法為標準，使用(2,4-二氟苯基)甲烷胺代替(2,4-二氯苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

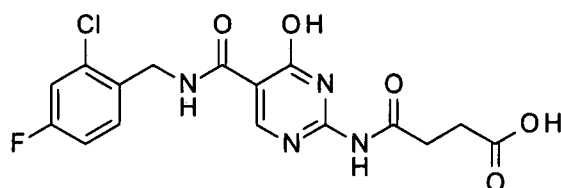
MS m/z : 381 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 9.22-8.38 (1H, brm), 7.40 (1H, td, $J = 9$ Hz, 7 Hz), 7.24 (1H, ddd, $J = 11$ Hz, 9 Hz, 3 Hz), 7.06 (1H, tdd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, 1 Hz), 4.50 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73-2.69 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【0116】

(實施例 3)

4-({5-[(2-氯-4-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



以實施例 1 之方法為標準，使用(2-氯-4-氟苯基)甲烷胺代替(2,4-二氯苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

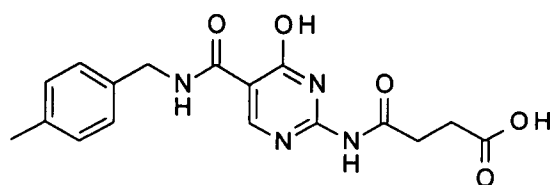
MS m/z : 397 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.61-8.33 (1H, brm), 7.46 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz), 7.21 (1H, td, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 4.53 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.77-2.65 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【0117】

(實施例 4)

4-{[4-羥基-5-(p-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸



以實施例 1 之方法為標準，使用對甲苯基甲烷胺代替 (2,4-二氯苯基) 甲烷胺，而得到標的化合物。

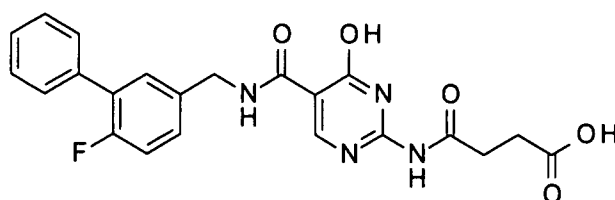
MS m/z : 359 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.36 (1H, brs), 7.19 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.45 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73-2.67 (2H, m), 2.56-2.51 (2H, m), 2.28 (3H, s).

【0118】

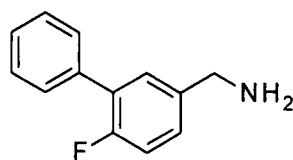
(實施例 5)

4-((5-[(4-氟-3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基)胺基)-4-側氧基丁酸



【0119】

(1)(4-氟-3-苯基苯基)甲烷胺



在 5-氟基-2-氟聯苯 (1.96 g) 之四氫呋喃溶液 (35 mL) 中於室溫滴入硼烷/四氫呋喃溶液 (1 M, 35 mL)，攪拌 22 小時。在反應液中緩緩滴入鹽酸 (1 M, 7 mL)，攪拌 2 小時。加入 2 M 氫氧化鈉水溶液，並予以分液。以乙酸乙酯萃取水層。將所有的有機層合在一起，以無水硫酸鈉

乾燥後，予以過濾，並於減壓下濃縮。藉由矽膠管柱層析法(Biotage 公司、溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製所得到的殘留物，而得到標的化合物(1.25 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.57-7.54 (2H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.26-7.25 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 10 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 3.90 (2H, s).

【 0120 】

(2)4-({5-[(4-氟-3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸

以實施例 1 之方法為標準，使用(4-氟-3-苯基苯基)甲烷胺代替(2,4-二氯苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

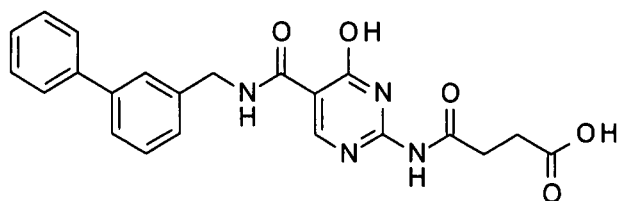
MS m/z : 439 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 9.29-8.61 (1H, brm), 7.54-7.50 (5H, m), 7.45-7.41 (1H, m), 7.39-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 11 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 4.55 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 2.74-2.71 (2H, m), 2.58-2.55 (2H, m).

【 0121 】

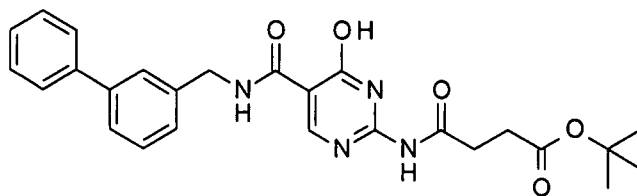
(實施例 6)

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



【 0122 】

(1) 4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸 第三丁酯



以實施例 1(1)及(2)之方法為標準，使用(3-苯基苯基)甲烷胺代替(2,4-二氯苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, brs), 8.85 (1H, brs), 7.59-7.31 (10H, m), 4.69 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.72-2.63 (4H, m), 1.45 (9H, s).

【0123】

(2) 4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸

將 4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸 第三丁酯 (110 mg) 之三氟乙酸溶液 (1.5 mL) 於室溫靜置 1 小時。於反應液中加入乙醚 (30 mL)，並過濾生成的懸浮液。以乙醚及己烷洗淨過濾物，藉由在減壓下乾燥，而得到標的化合物 (88 mg)。

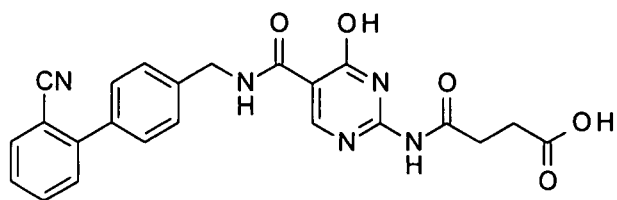
MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) δ : 9.53 (1H, brs), 7.65-7.30 (9H, m), 4.57 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.72-2.69 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【0124】

(實施例 7)

4-[(5-{[4-(2-氰基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用 2-[4-(胺基甲基)苯基]苯甲腈代替(3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

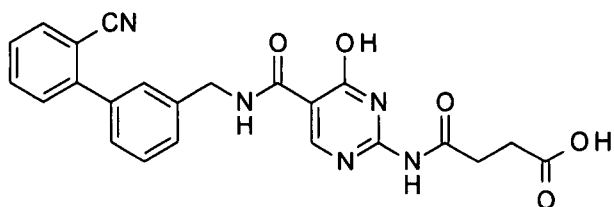
MS m/z : 446 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.64 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 1 Hz), 7.79 (1H, td, $J = 8$ Hz, 1 Hz), 7.63-7.54 (4H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.59 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.74-2.70 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【 0125 】

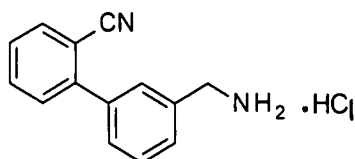
(實施例 8)

4-[(5-{[3-(2-氰基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸



【 0126 】

(1)2-[3-(胺基甲基)苯基]苯甲腈鹽酸鹽



將 2-溴苯甲腈 (1.10 g)、3-胺甲基苯基硼酸鹽酸鹽 (1.13 g)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾二氯甲烷錯合物 (0.10 g) 及磷酸三鉀 (5.20 g) 之 4 : 1 二甲氧基乙烷-水混合溶液 (60 mL) 於 70℃ 攪拌 3 小時。加入 2-溴苯甲腈 (0.070 g) 及 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾二氯甲烷錯合物 (0.10 g)，於 70℃ 攪拌 2 小時。將反應液冷卻至室溫，通過 Celite(矽藻土)過濾，予以分液。以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾並於減壓下濃縮。以矽膠管柱層析法 (Biotage 公司、溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇) 精製所得到的殘留物，於減壓下濃縮含有目的物的部分 (fraction)。於乙酸乙酯中溶解所得到的殘留物，並加入濃鹽酸。過濾生成的懸浮液，過濾物以乙酸乙酯洗淨，藉由在減壓下予以乾燥，而得到標的化合物 (0.483 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.41 (3H, brs), 7.99 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.86-7.82 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.65-7.59 (5H, m), 4.13 (2H, s).

【0127】

(2) 4-[(5-{[3-(2-氰基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸

以實施例 6 之方法為標準，使用 2-[3-(胺基甲基)苯基]苯甲腈鹽酸鹽代替 (3-苯基苯基) 甲烷胺，而得到標的化合物。

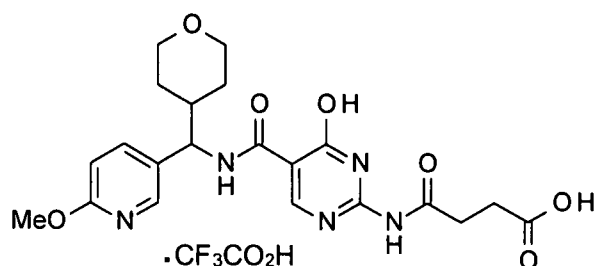
MS m/z : 446 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6) δ : 8.62 (1H, brs), 7.95 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, td, $J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ Hz}$), 7.62-7.57 (2H, m), 7.53-7.43 (4H, m), 4.59 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 2.73-2.69 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m).

【 0128 】

(實施例 9)

4-[(4-羥基-5-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸三氟乙酸鹽



以實施例 6 之方法為標準，使用 1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)甲烷胺鹽酸鹽(國際公開第 2011/002623 號小冊子)代替(3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

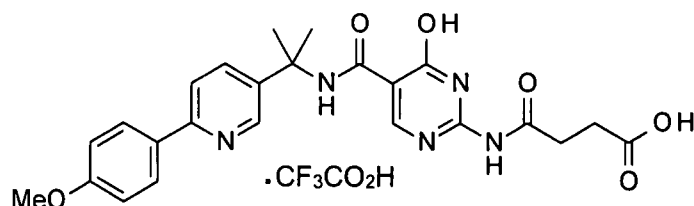
MS m/z : 460 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.53-8.29 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 9 \text{ Hz}, 2 \text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 4.79 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 3.90-3.77 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.29-3.17 (2H, m), 2.73-2.68 (2H, m), 2.57-2.52 (2H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.67-1.59 (1H, m), 1.30-1.17 (3H, m).

【 0129 】

(實施例 10)

4- {[4-羥基-5-({1-[6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]-1-甲基乙基}胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸三氟乙酸鹽



以實施例 6 之方法為標準，使用 2-[6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]丙烷-2-胺基苯磺酸鹽(國際公開第 2011/002624 號小冊子)代替(3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

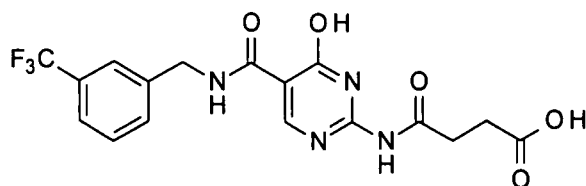
MS m/z : 480 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 9.38 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 8.50 (1H, brs), 8.25 (1H, brs), 8.01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.90-7.83 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3.82 (3H, s), 2.77-2.65 (2H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 1.72 (6H, s).

【0130】

(實施例 11)

4-[(4-羥基-5-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用[3-(三氟甲基)苯基]甲烷胺代替(3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

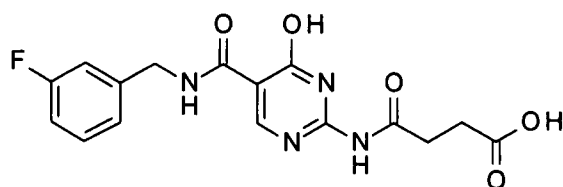
MS m/z : 413 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.35 (1H, brs), 7.66 (1H, s), 7.63-7.56 (3H, m), 4.59 (2H, d, J = 6 Hz), 2.75-2.67 (2H, m), 2.56-2.54 (2H, m).

【 0131 】

(實施例 12)

4-({5-[(3-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用(3-氟苯基)甲胺代替(3-苯基苯基)甲胺，而得到標的化合物。

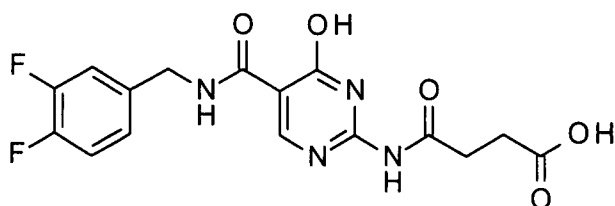
MS m/z : 363 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.35 (1H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 14 Hz, 7 Hz), 7.16-7.06 (3H, m), 4.52 (2H, d, J = 6 Hz), 2.73-2.69 (2H, m), 2.56-2.51 (2H, m).

【 0132 】

(實施例 13)

4-({5-[(3,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用 (3,4-二氟苯基)甲烷胺代替 (3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

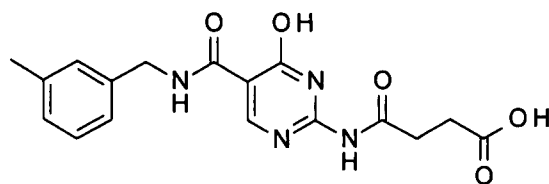
MS m/z : 381 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 8.34 (1H, brs), 7.41-7.34 (2H, m), 7.17-7.15 (1H, m), 4.48 (2H, d, J = 5 Hz), 2.73-2.69 (2H, m), 2.56-2.54 (2H, m).

【0133】

(實施例 14)

4-{[4-羥基-5-(*m*-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用 *m*-甲苯基甲烷胺代替 (3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

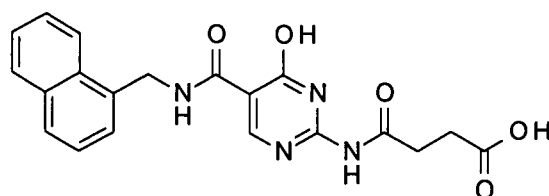
MS m/z : 359 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (1H, s), 7.22 (1H, t, J = 7 Hz), 7.11-7.06 (3H, m), 4.46 (2H, d, J = 5 Hz), 2.72-2.67 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.29 (3H, s).

【0134】

(實施例 15)

4-{[4-羥基-5-(1-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用 1-萘基甲烷胺代替 (3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

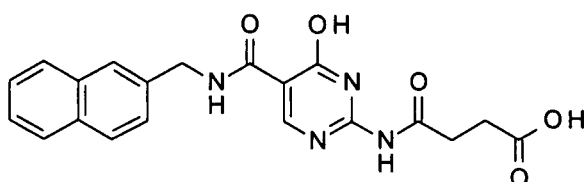
MS m/z : 395 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8.39 (1H, brs), 8.12 (1H, t, $J = 7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 7$ Hz, 2 Hz), 7.88 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.60-7.53 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 4.97 (2H, t, $J = 6$ Hz), 2.74-2.65 (2H, m), 2.55-2.51 (2H, m).

【 0135 】

(實施例 16)

4-({[4-羥基-5-(2-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸



以實施例 6 之方法為標準，使用 2-萘基甲烷胺代替 (3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

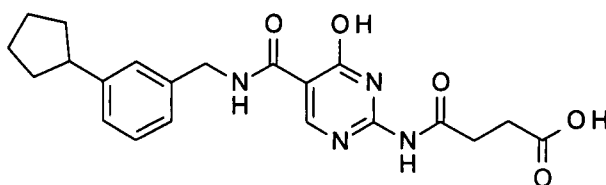
MS m/z : 395 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ : 8.40 (1H, brs), 7.90-7.87 (3H, m), 7.80 (1H, s), 7.52-7.47 (3H, m), 4.67 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.74-2.70 (2H, m), 2.56-2.51 (2H, m).

【 0136 】

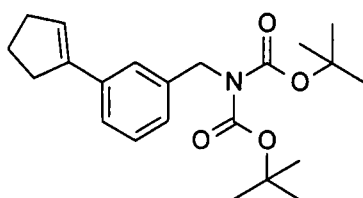
(實施例 17)

4-({5-[(3-環戊基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸



【0137】

(1)N-第三丁氧基羰基-N-{[3-(環戊烯-1-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯

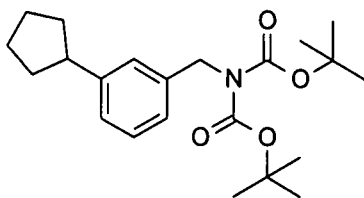


於甲苯(150 mL)、乙醇(100 mL)及水(100 mL)之混合溶劑中溶解 N-[(3-溴苯基)甲基]-N-第三丁氧基羰基胺基甲酸第三丁酯(5.40 g)，在室溫下加入 2-(環戊烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(3.26 g)、肆(三苯基膦)鈰錯合物(1.62 g)及碳酸鈉(4.45 g)後，加熱回流 19 小時。將反應液冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯，予以分液。以水洗淨有機層，於減壓下濃縮後，藉由以矽膠管柱層析法(MORITEX 公司、溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製所得到的殘留物，而得到標的化合物(4.92 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.25 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.14 (1H, d, $H = 8$ Hz), 6.19-6.13 (1H, m), 4.77 (2H, s), 2.73-2.65 (2H, m), 2.56-2.48 (2H, m), 2.05-1.96 (2H, m), 1.46 (18H, s).

【 0138 】

(2)N-第三丁氧基羰基-N-[(3-環戊基苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯

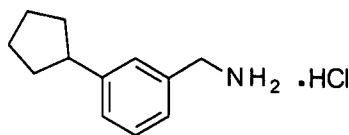


於乙酸乙酯 (150 mL) 中溶解 N-第三丁氧基羰基-N-{[3-(環戊烯-1-基)苯基]甲基}胺基甲酸第三丁酯 (4.92 g)，加入 10% 鈹碳 (0.50 g) 後，在氫氣環境下，於室溫下攪拌 2 小時。將反應液通過 Celite (矽藻土) 加以過濾。藉由於減壓下濃縮濾液，而得到標的化合物 (4.70 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.06 (4H, m), 4.76 (2H, s), 3.02-2.89 (1H, m), 2.10-1.99 (2H, m), 1.84-1.73 (2H, m), 1.73-1.62 (2H, m), 1.61-1.50 (2H, m), 1.45 (18H, s).

【 0139 】

(3)(3-環戊基苯基)甲烷胺鹽酸鹽



於 N-第三丁氧基羰基-N-[(3-環戊基苯基)甲基]胺基甲酸第三丁酯 (4.70 g) 中加入氯化氫/乙酸乙酯溶液 (4 M, 50 mL) 後，於室溫攪拌 2 小時。於減壓下濃縮反應液，加入乙醚 (200 mL)。過濾生成的懸浮液，藉由在減壓下予以乾燥過濾物，而得到標的化合物 (2.64 g)。

MS m/z : 176 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.29 (3H, brs), 7.39 (1H, s), 7.37-7.21 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.02-2.90 (1H, m), 2.07-1.95 (2H, m), 1.86-1.73 (2H, m), 1.72-1.60 (2H, m), 1.60-1.49 (2H, m).

【 0140 】

(4)-4-({5-[(3-環戊基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸

以實施例 6 之方法為標準，使用(3-環戊基苯基)甲烷胺鹽酸鹽代替(3-苯基苯基)甲烷胺，而得到標的化合物。

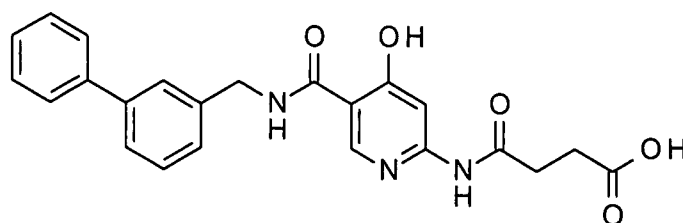
MS m/z : 413 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 8.35 (1H, brs), 7.24 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.47 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.97-2.91 (1H, m), 2.72-2.68 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.02-1.97 (2H, m), 1.79-1.72 (2H, m), 1.67-1.59 (2H, m), 1.54-1.47 (2H, m).

【 0141 】

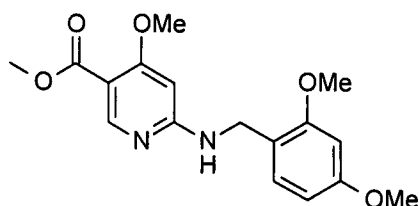
(實施例 18)

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基)-4-側氧基丁酸



【 0142 】

(1) 6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲酯

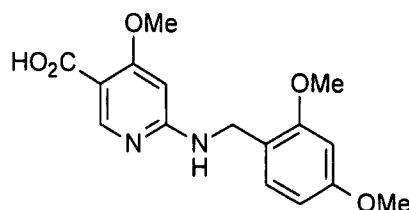


於 6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲酸甲基 (1.09 g) 之 N,N-二甲基乙醯胺溶液 (12 mL) 中，在室溫下加入 2,4-二甲氧基苄基胺 (1.35 g) 及碳酸鉀 (2.24 g)，於 120℃ 攪拌 19 小時。將反應液冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，予以過濾，並於減壓下濃縮。藉由以矽膠管柱層析法 (Biotage 公司、溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯) 精製所得到的殘留物，而得到標的化合物 (1.16 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.83 (1H, s), 5.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4.43 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s).

【 0143 】

(2) 6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-4-甲氧基吡啶-3-甲酸

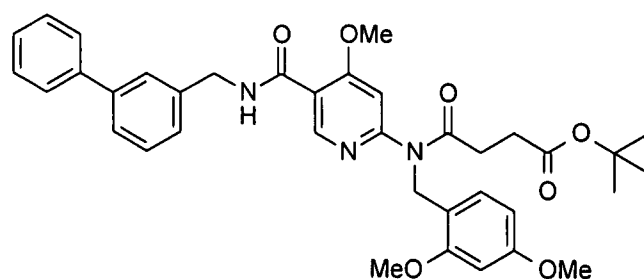


於四氫呋喃(10 mL)及甲醇(10 mL)之混合溶劑中溶解 6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-4-甲氧基吡啶-3-二甲酸甲酯(1.16 g)，在室溫下加入氫氧化鉀水溶液(1 M, 7 mL)。將反應液攪拌 15 小時後，於減壓下餾除有機溶劑。以水稀釋所得到的殘留物後，加入鹽酸(1 M, 7.5 mL)。過濾生成的懸浮液，過濾物以水洗淨，藉由在減壓下予以乾燥，而得到標的化合物(0.890 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.68 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.86 (1H, s), 4.45 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s).

【0144】

(3)4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-{4-甲氧基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基]-4-側氧基丁酸第三丁酯



於 6-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基胺基]-4-甲氧基吡啶-3-甲酸(382 mg)、3-苯基苄基胺(220 mg)及三乙胺基(0.67 mL)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液(4 mL)中，在室溫下加入 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲 六氟磷酸鹽(502 mg)，攪拌 18 小時。於反應液中加入飽和氯化銨水溶液及水，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨

有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，予以過濾，並於減壓下濃縮。於 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 中溶解所得到的殘留物及 4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸 (418 mg)，並在室溫下加入 N,N-二異丙基乙胺 (0.84 mL) 及 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽 (913 mg)，於 100°C 下攪拌 2 小時。追加 4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸 (418 mg)、N,N-二異丙基乙胺 (0.84 mL) 及 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽 (913 mg)，於 100°C 下攪拌 20 小時。進一步加入 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL)、4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸 (836 mg)、N,N-二異丙基乙胺 (0.84 mL) 及 2-(1H-7-吡啶并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽 (1830 mg)，於 100°C 下攪拌 24 小時。將反應液冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋後，以飽和氯化銨水溶液、水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，予以過濾，並於減壓下濃縮。藉由以矽膠管柱層析法 (Biotage 公司、溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯) 精製所得到的殘留物，而得到含有標的化合物之混合物 (345 mg)。

MS m/z : 640 ($M+H$)⁺.

【0145】

(4)-4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基)-4-側氧基丁酸

將含有 4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-{4-甲氧基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基]-4-側氧基丁酸第三丁酯之混合物 (345 mg) 之三氟乙酸溶液 (4 mL)

於室溫靜置 17 小時。於反應液中加入乙醚 (60 mL)。過濾生成的懸浮液，以乙醚洗淨過濾物，在減壓下予以乾燥。於所得到的殘留物中，在室溫下加入三溴化硼/二氯甲烷溶液 (1 M, 6 mL)，於 40℃ 下攪拌 6 小時。將反應液冷卻至室溫後，加入水。過濾生成的懸浮，以水及乙醚洗淨過濾物。所得到的殘留物於乙醇中懸浮，再以超音波浴槽震動 15 分鐘後，予以過濾。藉由在減壓下乾燥過濾物，而得到標的化合物 (56.7 mg)。

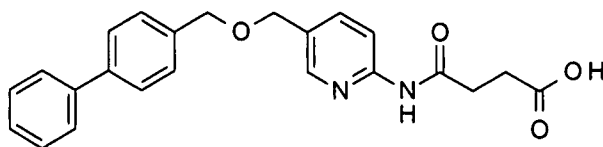
MS m/z : 420 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-D₆) δ : 8.34 (1H, d, J = 6 Hz), 7.64-7.54 (4H, m), 7.49-7.29 (5H, m), 5.95 (1H, s), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz), 2.66-2.62 (2H, m), 2.56-2.52 (2H, m).

【0146】

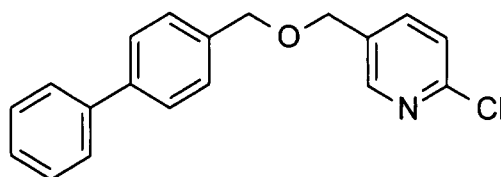
(實施例 19)

4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸



【0147】

(1)2-氯-5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]吡啶

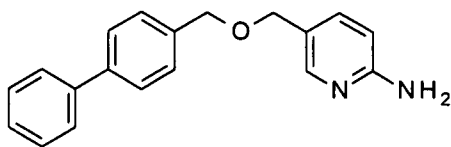


於(6-氯-3-吡啶基)甲醇(0.538 g)之四氫呋喃溶液(15 mL)中在 0℃下加入氫化鈉(63%油性、0.182 g)，於室溫攪拌 30 分鐘。於反應液中在室溫下加入 1-(溴甲基)-4-苯基苯(0.932 g)，於 50℃下攪拌 3 小時。將反應液冷卻至 0℃，加入飽和氯化銨水溶液，以二氯甲烷予以萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉乾燥後，予以過濾，並於減壓下濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(山善公司、溶出溶劑：己烷/乙酸乙酯)精製所得到的殘留物，而得到標的化合物(0.896 g)。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4 Hz), 7.65-7.54 (4H, m), 7.52-7.30 (5H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 4.62 (2H, s), 4.57 (2H, s).

【0148】

(2)5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]吡啶-2-胺



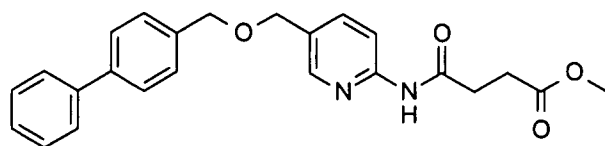
於 2-氯-5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]吡啶(0.206 g)之四氫呋喃溶液(10 mL)中，於室溫加入參(二亞苄基丙酮)二鈹(63 mg)與 2-(二環己基磷基)聯苯(48 mg)與雙(三甲基矽基)醯胺鋰/四氫呋喃溶液(1.0 M, 1.0 mL)，在氮氣環境下，加熱回流 22 小時。於反應液中加入鹽酸(2 M, 10 mL)，進一步攪拌 30 分鐘。將反應液冷卻至室溫，緩緩加入碳酸鈉後，加入水，並以二氯甲烷萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，並於

減壓下濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(山善公司、溶出溶劑：二氯甲烷/甲醇)精製所得到的殘留物，而得到標的化合物(0.189 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.63-7.57 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 7.47-7.40 (4H, m), 7.35 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.40 (2H, brs).

【0149】

(3)4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸甲酯



於 5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]吡啶-2-胺(0.189 g)之 N,N -二甲基甲醯胺溶液(6.0 mL)中，於室溫下加入 N,N -二異丙基乙胺(0.453 mL)、4-甲氧基-4-側氧基丁酸(0.174 g)及 2-(1H-7-吡嗪并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(0.376 g)，於 80°C 攪拌 2 小時。將反應液冷卻至室溫後，加入水，以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層，以無水硫酸鈉乾燥後，過濾，並於減壓下濃縮。藉由以矽膠管柱層析法(山善公司、溶出溶劑：二氯甲烷/乙酸乙酯)精製所得到的殘留物，而得到標的化合物(0.171 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.09 (1H, brs), 7.72 (1H, dd, $J = 8$

Hz, 4 Hz), 7.64-7.57 (4H, m), 7.48-7.41 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4.60 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.72 (3H, s), 2.80-2.69 (4H, m).

【 0150 】

(4)4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸

於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)之混合溶劑中溶解4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸甲酯(0.168 g)，於室溫下加入氫氧化鈉水溶液(1 M, 0.830 mL)，並攪拌 1 小時。於反應液中添加鹽酸(1 M, 0.830 mL)，於 0℃ 下攪拌。過濾生成的懸浮液，過濾物以水洗淨，藉由在減壓下乾燥，而得到標的化合物(0.150 g)。

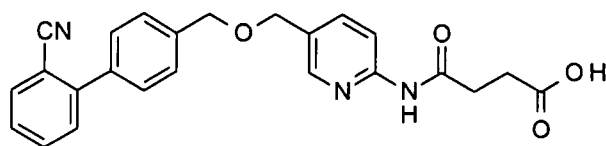
MS m/z : 389 (M-H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 12.13 (1H, s), 10.56 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J = 4$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 7.70-7.65 (4H, m), 7.51-7.43 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4.57 (2H, s), 4.53 (2H, s), 2.66-2.60 (2H, m), 2.53-2.47 (2H, m).

【 0151 】

(實施例 20)

4-[(5-{[4-(2-氰基苯基)苯基]甲氧基甲基}-2-吡啶基)胺基]-4-側氧基丁酸



以實施例 19 之方法為標準，使用 2-[4-(溴甲基)苯基]苯甲腈代替 1-(溴甲基)-4-苯基苯，而得到標的化合物。

MS m/z : 414 (M-H)⁺;

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 12.14 (1H, s), 10.57 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8 Hz, 4 Hz), 7.85-7.78 (2H, m), 7.63-7.50 (6H, m), 4.62 (2H, s), 4.56 (2H, s), 2.69-2.60 (2H, m), 2.54-2.48 (2H, m).

【 0152 】

(製劑例)

製劑例 1(注射劑)

將 1.5 重量%之實施例化合物於 10 容量%之丙二醇中攪拌，接著，以注射用水調整至一定容量後，滅菌作為注射劑。

【 0153 】

製劑例 2(硬膠囊劑)

混合 100 mg 之粉末狀之實施例化合物、128.7 mg 之乳糖、70 mg 之纖維素及 1.3 mg 之硬脂酸鎂，通過 60 網眼之篩網後，將所得到的粉末裝入 250 mg 之 3 號明膠膠囊，作為膠囊劑。

【 0154 】

製劑例 3(錠劑)

混合 100 mg 之粉末狀之實施例化合物、124 mg 之乳糖、25 mg 之纖維素及 1 mg 之硬脂酸鎂，藉由打錠機打錠，製成 1 錠 250 mg 之錠劑。此錠劑因應需要可施加糖衣。

【0155】

(試驗例)

本發明之化合物之藥理活性係藉由以下之試驗確認。

使用源自人類肝癌之 Hep3B 細胞株(ATCC, Manassas, VA)，評估被驗化合物之體外(in vitro)紅血球生成素(EPO)衍生活性。將 Hep3B 細胞在 10%FBS(胎牛血清)存在下、DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)中，於 37℃培養一晚(24-孔培養板、 1.0×10^5 細胞/孔)。替換成含有溶解於 0.5% DMSO (二甲亞砜)之被驗化合物(調製成濃度 $12.5 \mu\text{M}$)或溶劑對照(對照組：0.5% DMSO)之新鮮 DMEM(+10% FBS)後，於 37℃下培養 32 小時。回收培養上清後，使用人類 EPO 酵素結合免疫吸附分析法套組(human EPO ELISA kits)(StemCell Technologies)，定量培養上清中之 EPO 濃度。

【0156】使用各實施例化合物作為被驗化合物時之 EPO 濃度係以對照組中 EPO 濃度之倍數表示。結果顯示於表 1。本發明之化合物或其藥理上容許鹽係顯示優異之增強 EPO 產生活性，作為醫藥(尤其是用以預防或治療貧血之醫藥)是有用的。

(表 1)

實施例化合物號碼	EPO 濃度(倍)
對照組 (0.5% DMSO)	1
2	8
3	9
9	16
10	10
13	13

【 0157 】

[產業利用性]

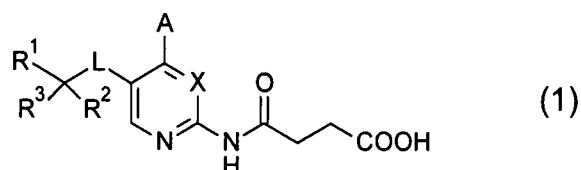
本發明之化合物或其藥理上容許鹽具有優異的增強 EPO 產生活性，對於起因於 EPO 低下之疾病等是有用的。具體而言，本發明之化合物或其藥理上容許鹽作為用以預防及/或治療貧血，較佳為腎性貧血、早產兒貧血、伴隨慢性疾病之貧血、伴隨癌化學療法之貧血、癌性貧血、炎症關聯性之貧血，或伴隨鬱血性心臟衰竭之貧血，更佳為伴隨慢性腎臟病之貧血之醫藥是有用的，亦可作為用以預防及/或治療缺血性腦疾病等之醫藥而使用。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種以通式(1)表示之化合物或其藥理上容許鹽，



[通式(1)中，

R¹ 表示可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族烴環基、或可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的芳香族雜環基；

取代基群組 α 表示包含鹵原子、C₁~C₄ 烷基、鹵化 C₁~C₄ 烷基、C₁~C₄ 烷氧基、C₃~C₆ 環烷基、或可經 R⁴ 取代之芳香族烴環基之群組；

R² 表示氫原子、C₁~C₄ 烷基、或 4~7 員雜環烷基；

R³ 表示氫原子、或 C₁~C₄ 烷基；

R⁴ 表示氰基、鹵原子、或 C₁~C₄ 烷氧基；

A 表示氫原子或羥基；

L 表示以式 -NHCO- 表示之基、或以式 -OCH₂- 表示之基；

X 表示氮原子、或以式 =CH- 表示之基]。

2. 如請求項 1 之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R¹ 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、或嗒嗪基。
3. 如請求項 1 之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R¹ 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、萘基、或吡啶基。

- 4.如請求項 1 之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R^1 為可具有 1 個或 2 個之獨立的選自取代基群組 α 之取代基的苯基、或吡啶基。
- 5.如請求項 1 至 4 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中取代基群組 α 為包含氟原子、氯原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、環戊基、或可經 R^4 取代之苯基之群組；
其中 R^4 為氰基或甲氧基。
- 6.如請求項 1 至 4 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中取代基群組 α 為包含氟原子、氯原子、三氟甲基、甲氧基、或可經 R^4 取代之苯基之群組；
其中 R^4 為甲氧基。
- 7.如請求項 1 至 6 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R^2 為氫原子、甲基、或四氫吡喃基。
- 8.如請求項 1 至 7 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 R^3 為氫原子或甲基。
- 9.如請求項 1 至 8 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 A 為羥基。
- 10.如請求項 1 至 9 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 L 為以式 -NHCO- 表示之基。
- 11.如請求項 1 至 10 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其中 X 為氮原子。
- 12.如請求項 1 中之化合物或其藥理上容許鹽，其係選自如下：

4-({5-[(2,4-二氯苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(2-氯-4-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(p-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(4-氟-3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[4-(2-氟基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(5-{[3-(2-氟基苯基)苯基]甲基胺甲醯基}-4-羥基嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{[(6-甲氧基吡啶-3-基)(四氫-2H-嘧喃-4-基)甲基]胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-({1-[6-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基]-1-甲基乙基}胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-[(4-羥基-5-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基胺甲醯基}嘧啶-2-基)胺基]-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3,4-二氟苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(m-甲苯基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(1-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-{[4-羥基-5-(2-萘基甲基胺甲醯基)嘧啶-2-基]胺基}-4-側氧基丁酸、

4-({5-[(3-環戊基苯基)甲基胺甲醯基]-4-羥基嘧啶-2-基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-({4-羥基-5-[(3-苯基苯基)甲基胺甲醯基]-2-吡啶基}胺基)-4-側氧基丁酸、

4-側氧基-4-({5-[(4-苯基苯基)甲氧基甲基]-2-吡啶基}胺基)丁酸、

4-[(5-{[4-(2-氰基苯基)苯基]甲氧基甲基}-2-吡啶基)胺基]-4-側氧基丁酸。

13.一種醫藥組成物，其含有如請求項 1 至 12 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽做為有效成分。

14.如請求項 13 之醫藥組成物，其係用以預防及/或治療貧血。

15.如請求項 13 之醫藥組成物，其係用於產生紅血球生成素。

16.一種如請求項 1 至 12 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之用途，其係用於製造醫藥。

- 17.如請求項 16 之用途，其中醫藥係用以預防及/或治療貧血之醫藥。
- 18.一種產生紅血球生成素的方法，其係對人類投予如請求項 1 至 12 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之藥理的有效量而成。
- 19.一種用以預防及/或治療疾病之方法，其係對人類投予如請求項 1 至 12 項之任一項之化合物或其藥理上容許鹽之藥理的有效量而成。
- 20.如請求項 19 之方法，其中疾病為貧血。
- 21.如請求項 1 至 12 之任一項之化合物或其藥理上容許鹽，其係在用以治療或預防疾病之方法中使用。
- 22.如請求項 21 之化合物或其藥理上容許鹽，其中疾病為貧血。