

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： 96112790

C07D 401/04

※ 申請日期： 96 4 12

※IPC 分類：

C07D 239/47

C07D 405/04

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 403/04

作為前列腺素 D2 受體拮抗劑之 2,6-經取代-4-單取代之胺基嘧啶

2,6-SUBSTITUTED-4-MONOSUBSTITUTED AMINO-PYRIMIDINE AS

PROSTAGLANDIN D2 RECEPTOR ANTAGONISTS

A61K 31/506

A61P 37/08

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史戴非/STEFANY, DAVID

2. 哈里斯/HARRIS, KEITH JOHN

3. 提摩西/GILLESPIE, TIMOTHY A.

4. 查理斯/GARDNER, CHARLES J.

5. 喬亞格/AGUIAR, JOACY C.

國 籍：(中文/英文)

1.及 3.-4.均為美國/U.S.A.

2.為英國/U.K.

5.為巴西/BRAZIL

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 4 月 12 日；60/744,676

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

1.及 3.-4.均為美國/U.S.A.

2.為英國/U.K.

5.為巴西/BRAZIL

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 4 月 12 日；60/744,676

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對 2,6-取代-4-單取代的胺基嘧啶化合物、它們的製備過程、含有這些化合物的醫藥組合物，以及它們在治療某些可藉由抑制前列腺素 D2 受體而調節的疾病方面的醫藥用途。

【先前技術】

本發明之背景

對過敏性鼻炎、支氣管哮喘、過敏性結膜炎及遺傳過敏性皮炎患者進行局部變應原激發後顯示，在鼻腔及支氣管的灌洗液、眼淚及皮膚腔液中，前列腺素 D2 (PGD2) 水平迅速升高。PGD2 有許多致炎作用，比如增加結膜和皮膚的血管滲透性，增加鼻腔氣道阻力、氣道收縮以及嗜酸細胞對結膜和氣管的浸潤。

PGD2 是花生四烯酸的主要環氧化酶產物，是在免疫激發下從肥大細胞中產生的。[Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE (用抗 IgE 藥物激活大鼠及人類肥大細胞後前列腺素 D2 的產生), *J. Immunol* 129, 1627-1631, 1982]。激活的肥大細胞是 PGD2 的主要來源，是在哮喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、過敏性皮炎等疾病中推動過敏反應的關鍵因素之一。[Brightling CE,

Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma (肥大細胞在哮喘中的作用新解), *Clin Exp Allergy* **33**, 550-556, 2003]。

PGD2 的許多作用都是藉由其對 D 類前列腺素 (DP) 受體的作用介導的，D 類前列腺素受體是表達在上皮細胞及平滑肌上的一種 G 蛋白偶聯受體。

長期以來，在哮喘研究方面，呼吸上皮細胞被認為是推動疾病發展的炎性細胞因子和趨化因子的主要來源 [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma (支氣管上皮細胞作為哮喘中氣道變應原致敏及重建的關鍵調節因子), *Am J Respir Crit Care Med.* **162**, 113-117, 2000]。在哮喘的實驗小鼠模式中，受到抗原激發時，DP 受體在氣道上皮細胞上大幅上調 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic Asthma (前列腺素 D2 作為過敏性哮喘的一種媒介), *Science* **287**, 2013-2017, 2000]。在基因剔除小鼠中，由於缺乏 DP 受體，氣道高反應性和慢性炎症都顯著減少 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y,

Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic Asthma (前列腺素 D2 作為過敏性哮喘的一種媒介), *Science* **287**, 2013-2017, 2000]；氣道高反應性和慢性炎症是人類哮喘的兩個基本特徵。

DP 受體還被認為與人類的過敏性鼻炎有關；過敏性鼻炎是一種常見的過敏性疾病，以打噴嚏、瘙癢、鼻漏及鼻塞等症狀為特徵。對鼻子局部施用 PGD2，可引起鼻塞，其嚴重程度與劑量有關 [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy (有鼻過敏症和無鼻過敏症的成人志願者對組胺、乙醯甲基膽鹼、緩激肽和前列腺素鼻內劑量-反應激發的生理性反應), *J Allergy Clin Immunol.* **86**(6 Pt 1), 924-35, 1990]。

在豚鼠的實驗性哮喘模式中，DP 受體拮抗劑已顯示能減少氣道發炎。[Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist (新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對過敏性炎症的預防作用), *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]。因此，PGD2 似乎作用於 DP 受體，並在誘發過敏性哮喘的某些關鍵特徵中起著重要作用。

DP 拮抗劑已顯示能在多個物種中有效緩解過敏性鼻炎症狀，尤其是，已顯示能抑制由抗原引發的鼻塞，這是過敏性鼻炎最明顯的症狀 [Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W. , Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis (一種 DP 受體拮抗劑在過敏性鼻炎的綿羊及豚鼠模式中的研究) , *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003 ; 以及 Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H , Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist (新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對變應性炎症的預防) . *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001] 。

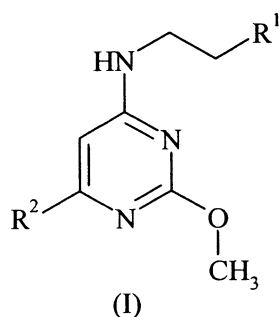
DP 受體拮抗劑在過敏性結膜炎和過敏性皮炎的實驗模式中也是有效的 [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751 (新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對變應性炎症的預防作用) . *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001 ; 以及 Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonist (發現一

種新型有效、選擇性及口服生效的前列腺素 D₂ 受體拮抗劑), *Bioorg. & Med. Chem.* 12, 5361-5378, 2004]。

【發明內容】

本發明之概述

本發明係針對一種結構式為(I)的化合物：



其中：

R¹ 是 2,4-二氯苯基或 4-三氟甲氧基苯基，且

當 R¹ 是 2,4-二氯苯基時，R² 就是 3-羧基吡咯烷基、3,5-二(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基、3-胺基哌啶-1-基、4-胺基哌啶-1-基、4-乙醯胺-哌啶-1-基、1-甲基-2-羧基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基、3-(1-叔丁基磺醯基胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-二甲基胺基磺醯基胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-硫代嗎啉-4-基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-二甲基胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-羧基哌啶-1-基、3-甲基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、3-乙基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、3-叔丁基磺醯基胺基羰基哌啶-1-

基、3-三氟甲基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、3-[(1H-四唑-5-基)-胺基羰基]-哌啶-1-基、3-胺基羰基哌啶-1-基、3-二甲基胺基羰基哌啶-1-基、3-二甲基胺基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基，或 2-羧基-2,3-二氫-苯并呋喃-5-基，以及

當 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基時， R^2 就是 3-(1-甲基-1-羧基-乙基)-哌啶基、3-羧基哌啶基、3-甲基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、5-羧基噻吩-2-基，

或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。

本發明的另一個方面是一種醫藥組合物，其包含藥學有效量的一種或多種本發明之化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，與一種藥學上可接受的載體混合。

本發明的另一方面是治療患有由 PGD2 介導的疾病之患者之方法，其藉由給患者施用療效量的本發明的化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。這些疾病包括但不限於過敏性疾病(如過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、遺傳過敏性皮炎、支氣管哮喘和食物過敏)、全身性肥大細胞增多症、伴隨全身性肥大細胞活化的各種疾病、過敏反應休克、支氣管狹

窄、支氣管炎、蕁麻疹、濕疹、伴隨瘙癢的各種疾病(如遺傳過敏性皮炎和蕁麻疹)、以伴隨瘙癢的行為(如搔癢和打擊)作為次要原因而引起的各種疾病(如白內障、視網膜脫離、發炎、感染和睡眠障礙)、發炎、慢性阻塞性肺炎、缺血性再灌注損傷、腦血管意外、慢性類風濕性關節炎、胸膜炎、潰瘍性結腸炎等。

本發明之詳細說明

各術語之定義

如上文所用以及貫穿本發明之說明，下列各種術語，應理解為具有以下含義，除非另有說明：

「本發明之化合物」及其相當的表述，意為包括如本文所述的結構式為(I)的化合物。該表述包括其藥學上可接受的鹽、溶劑化物（例如水合物）、前體藥物，以及該前體藥物的藥學上可接受的鹽、溶劑化物和水合物，視上下文而定。類似地，當提及中間體時，無論是否就其本身提出專利權要求，均意為包括它們的鹽和溶劑化物，視上下文而定。

「患者」包括人和其他哺乳動物。

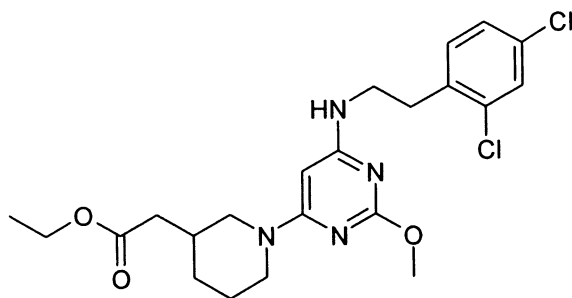
「藥學上可接受的鹽」是指本發明之化合物的非毒性的、無機酸和有機酸加成鹽，以及鹼加成鹽。這些鹽可在該化合物的最終分離和純化階段當場製備。

「藥學有效量」意為能產生本文所述的理想治療效果(如消除過敏或消炎效果)的一種或數種本發明之化合物的劑量。

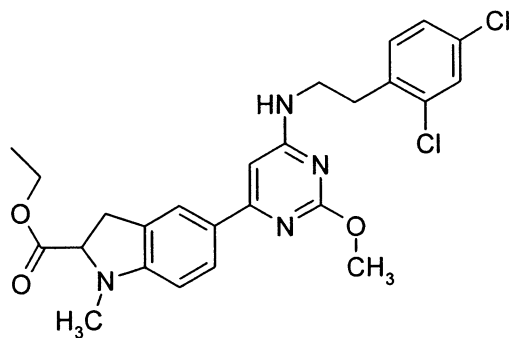
本文中所述的「藥學上可接受的前體藥物」，係指本發明之化合物的這樣一些前體藥物：在合理的醫學判斷範圍內，對於那些易出現過度的毒性、刺激和過敏性反應的患者，它們適合於與身體組織接觸的用途，且具有一個合理的受益/風險比；而且，它們在本發明之化合物預定的用途方面是有效的。「前體藥物」係指那些在生物體內轉化（例如在血液中水解）而生成本發明之母體化合物的化合物。在生物體內能以代謝方式裂解而迅速轉化的官能團可形成一類能與本發明之化合物的羧基反應的基團。它們包括但不限於下列基團：烷醯基（例如乙醯基、丙醯基、丁醯基等），未取代的和取代的芳醯基（例如苄醯基和取代的苄醯基），烷氧基羰基（例如乙氧基羰基），三烷基甲矽烷基（例如三甲基甲矽烷基和三乙基甲矽烷基），以及與二羧酸（例如丁二醯基）形成的單酯。由於本發明之化合物中能以代謝方式裂解的基團很容易在生物體內裂解，故含有這類基團的化合物可像前體藥物那樣起作用。含有能以代謝方式裂解基團之化合物的優點在於，由於該以代謝方式裂解基團之存在，提高了母體化合物的溶解性和/或吸收速率，故可顯示出更好的生物效應，因此，這類化合物可像前體藥物那樣起作用。以下文獻提供了詳盡的討論：Design of Prodrugs（前體藥物的設計），H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985)；方法 in Enzymology（酶化學之方法），K. Widder et al, Ed., Academic Press, 42, 309-396（1985）；A Textbook of Drug Design and

Development(藥物設計和研發教科書), Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, ed., Chapter 5; Design and Applications of Prodrugs (前體藥物的設計和應用) 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews (先進給藥方式評述), H. Bundgaard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya et al, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems (用作新型給藥系統的前體藥物), T. Higuchi and V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, 以及 Bioreversible Carriers in Drug Design (藥物設計中的生物可逆性載體), E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 以上均作為參考文獻引述在此。

「酯類前體藥」意為一種可在生物體內藉由新陳代謝(例如藉由水解)轉化為結構式為本發明之化合物的化合物。例如，一種含有羥基的本發明之化合物的酯，可在生物體內藉由水解轉化為母體分子。或者，一種含有羧基的本發明之化合物的酯，可在生物體內藉由水解轉化為母體分子。代表性的酯類前體藥為：



(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
嘧啶-3-基)-乙酸乙酯；以及



5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-
甲基-2,3-二氫-1H-吲哚-2-羧酸乙酯。

適宜的含有羥基的本發明之化合物的酯包括：例如乙
酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、
水楊酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富馬酸酯、馬來酸酯、甲
叉-雙-β-羥基苯甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙基磺酸酯，二對
甲苯醯基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯，苯磺酸酯，對
甲苯磺酸酯，環己基胺基磺酸酯和奎尼酸酯。

適宜的含有羧基的本發明之化合物的酯包括：例如 F.
J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, page 379 一文所
述的那些酯。

一類尤其有用的含有羥基的本發明之化合物的酯，可
從 Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, pages
2503-2507 一文所述的那些羧基形成，並包括取代的(胺基

甲基)苯甲酸酯，例如二烷基胺基甲基苯甲酸酯(其中那兩個烷基可連接在一起和/或間隔一個氧原子或一個任意取代的氮原子，例如烷基化氮原子)；尤其是(嗎啉代甲基)苯甲酸酯，例如 3-或 4-(嗎啉代甲基)苯甲酸酯；以及(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯，例如 3-或 4-(4-烷基哌嗪-1-基)苯甲酸酯。

「溶劑化物」意指本發明之化合物與一個或數個溶劑分子的物理性締合。這種物理性締合包括氫鍵鍵合。在某些情況下，例如當結晶固體的晶格內含有一個或數個溶劑分子時，溶劑化物可以被分離。「溶劑化物」包括溶液相和不溶性溶劑化物。代表性的溶劑化物包括水合物、乙醇鹽和甲醇鹽。

本發明之某些化合物是鹼性的，而且這些化合物以其游離鹼的形式或以其藥學上可接受的酸式加成鹽的形式存在時是很有用的。

酸式加成鹽是更便於使用的形式；實際上，以鹽的形式使用在本質上相當於以游離鹼的形式使用。最佳的用於製備酸式加成鹽的酸是這樣的酸，當它們與游離鹼結合時，將形成藥學上可接受的鹽，換言之，在藥用劑量條件下該鹽的陰離子對患者無毒性，使得該游離鹼內在有益的抑制作用不會因陰離子的副作用而受到損害。雖然上述鹼性化合物之藥學上可接受的鹽是首選的，但所有的酸式加成鹽作為游離鹼形式的來源都是有用的，即使是某種特定的鹽本身只是作為中間產品，例如，當僅僅是出於純化和

鑑別的目的而製備該鹽時，或當使用該鹽作為中間體以離子交換步驟製備一種藥學上可接受的鹽時。尤其是，酸式加成鹽的製備，可藉由讓游離鹼形式的純化後化合物與適當的有機或無機酸分別反應、然後分離所形成的鹽來實現。屬於本發明範圍內的藥學上可接受的鹽包括從無機酸和有機酸衍生的各種鹽。代表性的酸式加成鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、奎尼酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚酸鹽、乳糖酸鹽、胺基磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、丙酸鹽、亞甲基-雙- β -羥基苯甲酸鹽、龍膽酸鹽、羥乙基磺酸鹽、二對甲苯醯基酒石酸鹽、乙基磺酸鹽、苯磺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽和月桂基磺酸鹽。參閱 S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," (藥用鹽類) *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977)，此文係作為參考文獻引述在此。

當本發明之化合物被一個酸性基團取代時，可形成鹼式加成鹽，而且該鹽是更便於使用的形式；實際上，以鹽的形式使用在本質上相當於以游離酸的形式使用。最佳的用於製備鹼式加成鹽的鹼是這樣的鹼，當它們與游離酸結合時，將形成藥學上可接受的鹽，換言之，在藥用劑量條件下該鹽的陽離子對患者無毒性，使得該游離鹼內在有益的抑制作用不會因陽離子的副作用而受到損害。鹼式加成

鹽的製備，可藉由讓游離酸形式的純化後化合物與從鹼金屬鹽和鹼土金屬鹽衍生的適當的有機鹼或無機鹼分別反應、然後分離所形成的鹽來實現。鹼式加成鹽包括藥學上可接受的金屬鹽和胺鹽。適當的金屬鹽包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鉍鹽、鋅鹽、鎂鹽以及鋁鹽。首選的鹽為鈉鹽和鉀鹽。適當的無機鹼式加成鹽是從金屬的鹼製備的，該金屬的鹼包括氫化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鋁、氫氧化鋰、氫氧化鎂、氫氧化鋅等。適當的胺的鹼式加成鹽是從某些胺製得的，這些胺具有足夠的鹼性以形成一種穩定的鹽，最佳的是醫藥化學中經常使用的那些胺，由於它們具有適合於醫學用途的低毒性和可接受性。氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、賴胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因、N-苯甲基苯乙基胺、二乙基胺、哌嗪、三(羥基甲基)胺基甲烷、四甲基氫氧化銨、三乙基胺、二苯甲胺、苯丙胺、二氫松香胺、N-乙基哌啶、苯甲胺、四甲基銨、四乙基銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙基胺、基本的胺基酸如賴胺酸和精胺酸，以及二環己基胺。

本發明之化合物的鹽不但其本身作為活性化合物是很有用的，從純化該化合物的目的而言，它們也是很有用的，例如，以熟悉本領域的人士眾所周知的技術，利用該鹽、副產物和/或初始材料與母體化合物之間在溶解性上的差別可純化該化合物。

應該意識到，本發明之化合物可能含有不對稱中心。

這些不對稱中心可以分別是 R 構型或 S 構型。對於熟悉本領域的人士顯而易見的是，本發明之某些化合物也可顯示幾何異構現象。應該理解，本發明的範圍包括上述本發明之化合物的各種幾何異構體和立體異構體及其混合物，包括外消旋混合物。這樣的異構體可藉由應用或改進已知的方法如層析技術和重結晶技術，從它們的混合物中分離出來，或者也可從與其中間體對應的異構體分別製備。此外，在本發明之化合物可能存在互變異構體的情況下，本發明意在包括該化合物所有的互變異構體。

本發明之具體實施例

本發明的一個具體實施例是一種結構式為(I)的化合物，它是：

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲基嘧啶-4-基}-吡咯烷-3-羧酸，

2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸，

2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇，

[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

[6-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-

基}-哌啶-4-基)-乙醯胺，

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-
甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸，

2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-
5 甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺
基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
10 苯基)-異丁醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺，

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
15 哌啶-3-基)-乙酸，

1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-哌啶-3-羧酸，

N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶
-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺，

20 N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺，

乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶
-4-基}-哌啶-3-羧基)-醯胺，

2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲

氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-醯胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-C,C,C-三氟-甲磺醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸二甲基醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺，

5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧酸，或

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸，

或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。

本發明另一個具體實施例是結構式為(I)的化合物或它的一種酯類前體藥物，它是：

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-吡咯烷-3-羧酸，

2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶

-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸，

2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇，

[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

[6-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-乙醯胺，

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-2-羧酸，

2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-異丁醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺，

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸，

1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-哌啶-3-羧酸，

N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-甲磺酰胺，

5 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-2-羧酸乙酯，

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸乙酯，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-甲磺酰胺，

10 乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-酰胺，

2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-酰胺，

15 N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-C,C,C-三氟-甲磺酰胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-酰胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酰胺，

20 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸二甲基酰胺，

N,N-二甲基酰胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酰胺，

5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-

基}-噻吩-2-羧酸，或

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-

基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸，

或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。

5

本發明之化合物以及用於其製備的中間體和初始材料係按照 IUPAC 命名規則命名，其中特性基團作為主要基團而引述的優先次序遞減如下：酸、酯、醯胺等。但是應該理解，對於同時以結構式和命名名稱提到的某一特定化合物，如果其結構式和命名名稱互相不一致，則以結構式為準。

10

本發明之化合物展示了前列腺素 D2 受體拮抗活性，可作為藥理學活性藥劑使用。因此，它們被納入醫藥組合物並用於治療患有某些醫學症狀的患者。

15

根據文獻和下文中藥理學試驗部分所述的試驗，本發明範圍內的化合物是前列腺素 D2 受體的拮抗劑，而且這些試驗結果據信與人和其它哺乳動物體內的藥理學活性相關。因此，在一個進一步的實施例中，本發明提供了本發明之化合物和含有本發明之化合物的醫藥組合物，用於為那些患有或易患可通過施用 PGD2 拮抗劑而獲改善的疾病的患者治療。例如，本發明的化合物可用於治療各種各樣由 PGD2 介導的疾病，包括但不限於過敏性疾病(如過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、遺傳過敏性皮炎、支氣管哮喘和食物過敏)、全身性肥大細胞增多症、伴隨全身性肥大

20

細胞活化的各種疾病、過敏反應休克、支氣管狹窄、支氣管炎、蕁麻疹、濕疹、伴隨瘙癢的各種疾病(如遺傳過敏性皮炎和蕁麻疹)、以伴隨瘙癢的行為(如搔癢和打擊)作為次要原因而引起的各種疾病(如白內障、視網膜脫離、發炎、感染和睡眠障礙)、發炎、慢性阻塞性肺炎、缺血性再灌注損傷、腦血管意外、慢性類風濕性關節炎、胸膜炎、潰瘍性結腸炎等等。

本發明之化合物在涉及使用至少一種下列藥物進行綜合治療的治療過程中也是有用的：

- (i) 抗組胺，例如非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratadine)和西替利嗪(cetirizine)，用於治療過敏性鼻炎；
- (ii) 白三烯拮抗劑，例如孟魯司特(montelukast)和紮魯司特(zafirlukast)，用於治療過敏性鼻炎、COPD、過敏性皮炎、過敏性結膜炎等。請參考 WO 01/78697 A2 的申請專利範圍部分；
- (iii) β 促效劑，例如舒喘寧(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)和特布他林(terbutaline)，用於治療哮喘、COPD、過敏性皮炎、過敏性結膜炎等；
- (iv) 抗組胺，例如非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratadine)和西替利嗪(cetirizine)、用於治療哮喘、COPD、過敏性皮炎、過敏性結膜炎等；
- (v) PDE4 (磷酸二酯酶 4) 抑制劑，例如羅氟司特(roflumilast)和西洛司特(cilomilast)，用於治療哮喘、

COPD、過敏性皮炎、過敏性結膜炎等；或

(vi) TP（血栓烷 A2 受體）或 CrTh2（表達在 Th2 細胞上的化學引誘物受體-同源分子）拮抗劑，例如雷馬曲班 (Ramatrobran) (BAY-u3405)，用於治療 COPD、過敏性皮炎、過敏性結膜炎等。

本發明之治療方法的一個首選實施例是過敏性鼻炎的治療。

本發明之治療方法的另一首選實施例是支氣管哮喘的治療。

依照本發明之另一特點，提供了一種方法，可用於治療患有或易患某些症狀（例如上文所述的一些病症），但經過服用前列腺素 D2 受體拮抗劑可獲得改善的人類或動物患者。該方法包括給患者服用療效量的本發明之化合物或含有本發明之化合物的醫藥組合物。「有效量」旨在說明作為一種前列腺素 D2 受體拮抗劑起作用、從而產生預期療效的本發明之化合物的量。

本文中提及的治療應被理解為包括預防性治療和確診症狀的治療。

本發明在其範圍內還包括各種醫藥組合物，其包含至少一種本發明之化合物與一種藥學上可接受的載體混合。

實際上，本發明之化合物可以藥學上可接受的劑型，藉由局部性或全身性給藥方式施用於人和其它動物，包括口服、吸入、直腸、鼻腔、口腔、舌下、陰道、結腸、注

射（包括皮下、肌內、靜脈、皮內、鞘內和硬膜外）、腦池內，以及腹腔內給藥。應該理解，首選的途徑可隨受藥者的身體狀況而變化。

「藥學上可接受的劑型」係指本發明之化合物的劑型，包括，例如片劑、糖衣丸、粉劑、酏劑、糖漿、包括懸浮液在內的液體製劑、噴霧劑、吸入片劑、錠劑、乳液、溶液、顆粒、膠囊和栓劑，以及用於注射的液體製劑，包括脂質體製劑。其技術和配方通常可在雷氏藥學大全（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition）中找到。

本發明之一個特別方面提供了一種以醫藥組合物形式給藥的依照本發明的化合物。依照本發明的醫藥組合物由本發明之化合物和藥學上可接受的載體組成。

取決於給藥方式和劑型，藥學上可接受的載體包括至少一種以下的助劑：藥學上可接受的載體、稀釋劑、包衣、佐劑、賦形劑或媒劑，如防腐劑、填充劑、崩散劑、潤濕劑、乳化劑、乳液穩定劑、懸浮劑、等滲劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、著色劑、抗菌劑、抗真菌劑、其它治療劑、潤滑劑、吸附延緩或促進劑、以及分配劑。

代表性的懸浮劑包括乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和失水山梨糖醇酯、微晶纖維素，偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂和黃芪膠，或這些助劑的混合物。

代表性的預防微生物作用的抗菌劑和抗真菌劑包括對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。

代表性的等滲劑包括糖、氯化鈉等。

代表性的用於延緩吸收的吸附延緩劑包括單硬脂酸鋁和明膠。

5 代表性的用於增加吸收的吸附促進劑包括二甲基亞碲和相關類似物。

代表性的稀釋劑、溶劑、媒劑、增溶劑、乳化劑和乳液穩定劑包括水、氯仿、蔗糖、乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、四氫糠醇、苯甲酸苯甲酯、多元醇、丙二醇、1,3-丁二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲醯胺、
10 Tween® 60, Span® 60, 鯨蠟醇/硬脂醇混合物、肉豆蔻醇、單硬脂酸甘油酯和月桂烷基硫酸鈉、失水山梨糖醇脂肪酸酯、植物油（如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）以及可注射的有機酯如油酸乙酯等，或這些助劑的適當混合物。

15 代表性的賦形劑包括乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣和磷酸二鈣。

代表性的崩散劑包括澱粉、藻酸以及某些絡合的矽酸鹽類。

20 代表性的潤滑劑包括硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉、滑石粉，以及高分子量聚乙二醇。

藥學上可接受的載體的選擇通常取決於活性化合物的化學性質（如可溶性）、給藥的特定方式和用藥過程中須遵守的規定。

適合於口服的本發明之醫藥組合物可製成獨立的單

元如固體劑型，如每劑含有預定劑量活性成分的膠囊、扁膠囊或片劑，或粉末或顆粒；也可製成液體劑型如溶液或水基或非水基懸浮液，或者水包油乳液或油包水乳液。活性成分也可製成大丸劑、藥糖劑或糊劑。

5 「固體劑型」意指本發明之化合物的劑型是固態形式，例如膠囊、片劑、丸劑、粉末、糖衣丸或顆粒。這種固體劑型中，本發明之化合物與至少一種常用的惰性賦形劑（或載體）混合，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣或（a）填充劑或增量劑，例如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和矽酸，（b）粘合劑，例如羧甲基纖維素、藻酸鹽類、明膠、聚乙炔吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯樹膠，（c）保濕劑，例如甘油，（d）崩散劑，例如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯粉或木薯澱粉、藻酸、某些絡合的矽酸鹽類和 Na_2CO_3 ，（e）溶液阻滯劑，例如石蠟，（f）吸收促進劑，例如季銨化合物，
10 （g）潤濕劑，例如鯨蠟醇和單硬脂酸甘油酯，（h）吸附劑，例如高嶺土和膨潤土，（i）潤滑劑，例如滑石粉、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉，（j）遮光劑，（k）緩衝劑，以及可在腸道某一部分以緩釋方式釋放本發明之化合物的藥物。

20 片劑可以壓製或模製的方式製備，還可含有一種或多種輔助成分。壓製片劑可藉由將活性成分以散粒形式如粉末或顆粒，任選地與粘合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、表面活性劑或分散劑混合，再在適當的機器中壓製而成。賦形劑如乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣，崩散

劑如澱粉、藻酸以及某些與硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石粉等潤滑劑相結合的複雜矽酸鹽類都可以使用。用惰性液體稀釋劑潤濕的粉末狀化合物的混合物可在適當的機器中模製而製成模製片劑。片劑可任選地包覆或刻痕，也可配製成使所含活性成分得以緩慢或控制性釋放。

固體醫藥組合物也可作為軟膠囊和硬膠囊的填充劑，以乳糖、牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等為賦形劑。

如果需要，並為了更均勻的分佈，化合物可用微膠囊密封或附著於一種緩釋或靶向給藥體系，例如生物相容的、可生物降解的聚合物基質（如聚 d,l-乳酸/聚甘醇酸共聚物）、脂質體和微球體，並藉由一種被稱為皮下或肌內貯庫的技術進行皮下注射或肌內注射，使該化合物在兩周或更長時間內得以持續地緩釋。該化合物可以各種方式消毒，例如，用除菌過濾器過濾，或將除菌劑加入無菌固體醫藥組合物，在使用時再溶於無菌水或其它無菌注射介質。

「液體劑型」意指欲給患者服用的活性化合物是處於液態，例如藥學上可接受的濁液、溶液、懸浮液、糖漿劑和酏劑。除活性化合物之外，液體劑型可含有本領域中常用的惰性稀釋劑，例如溶劑、增溶劑和乳化劑等。

當使用水基懸浮液時，它們可含有乳化劑或促進懸浮的試劑。

適合於局部給藥的醫藥組合物意指以適合於患者局部使用的形式而存在的調配物。可將此調配物配製成本領

域內眾所周知的局部使用的軟膏、油膏、粉劑、噴霧劑和吸入劑、凝膠劑（水基或醇基）、乳膏；或者，加入一種基質以貼片形式敷用，使得化合物可經由皮膚障礙控制性釋放。當配製成軟膏時，活性成分可與石蠟或水溶性軟膏基質一起使用。或者，活性成分可以水包油乳膏基質配製成乳膏。適合於在眼部局部給藥的調配物包括滴眼劑，其中活性成分係溶解或懸浮於一種適當的載體中，尤其是該活性成分的水性溶劑。適合於在口腔局部給藥的調配物包括調味基質中含有活性成分的錠劑，該基質通常是蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠；還包括惰性基質中含有活性成分的芳香錠劑，該惰性基質的例子為明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠；還包括在適當液體載體中含有活性成分的漱口劑。

乳液狀醫藥組合物的油相可以已知的方式由已知的成分組成。雖然該相可僅由乳化劑組成，但它最好含有由至少一種乳化劑與一種脂肪或油，或與脂肪和油兩者所組成的混合物。在一個首選實施例中，親水乳化劑與作為穩定劑的親脂乳化劑一起使用。該乳化劑單獨或與穩定劑一起構成乳化蠟，與油和脂肪一起則構成乳化軟膏基質，其形成乳膏調配物的油性分散相。

如果需要，乳膏基質的水相可包括例如至少 30% w/w 的多元醇，即含有兩個或兩個以上羥基的醇，如丙二醇、丁二醇-1,3、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇（包括 PEG 400）及其混合物。可取的是，局部應用的調配物應含有一種促進吸收或促進活性成分穿透皮膚或其它受影

響部位的化合物。

適合於某醫藥組合物的油類或脂肪的選擇是基於能否獲得所需的性質。因此，乳膏最佳的應是非油脂、不著色及容易洗去的產品，並具有適當的稠度以避免從軟管或其它容器中滲漏出來。直鏈或支鏈、一元或二元的烷基酯如二豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸丁酯、棕櫚酸-2-乙基己酯或被稱為 Crodamol CAP 的支鏈酯混合物均可以使用。取決於所需的性質，可以單獨使用或結合使用這些助劑。或者，也可使用高熔點脂質如白色軟石蠟和/或液體石蠟或其它礦物油。

適合於直腸或陰道給藥的醫藥組合物，意指以適合於患者經由直腸或陰道使用的形式而存在的調配物，並且含有至少一種本發明之化合物。栓劑是這種調配物的一種首選形式，可將本發明之化合物與適當的無刺激性賦形劑或載體如可可脂、聚乙二醇或某種栓劑用蠟混合的方式來製備。這些載體在常溫下是固體但在體溫時為液體，因此可在直腸或陰道腔中融化並釋放活性組分。

以注射方式給藥的醫藥組合物可經由肌肉、靜脈內、腹腔內和/或皮下進行注射。本發明之醫藥組合物可配製在液體溶液中，尤其是生理上相容的緩衝液如 Hank 溶液或 Ringer 溶液中。此外，該醫藥組合物可配製成固態形式並在使用之前再重新溶解或懸浮。凍乾的形式也包括在內。此調配物是無菌的，且包括乳液、懸浮液、含水與無水注射溶液，可含有懸浮劑和增稠劑以及抗氧化劑、緩衝

液、抑菌劑，以及使該調配物與預期受藥者的血液等滲，並調節至適當 pH 值的溶質。

適合於經鼻腔或吸入途徑給藥的本發明之醫藥組合物，意指以適合於患者經鼻腔或吸入途徑使用的形式而存在的醫藥組合物。此醫藥組合物可含有粉末狀載體，其粒徑為例如 1 至 500 微米的範圍（包括 20 和 500 微米之間的範圍，以 5 微米為增量，例如 30 微米、35 微米等）。其載體為液體的適當醫藥組合物，例如作為鼻腔噴劑或滴劑而給藥的醫藥組合物，包括活性成分的水溶液或油溶液。適合於以氣霧劑方式給藥的醫藥組合物可按照傳統的方法製備，並可與其它治療劑一起給藥。對用於吸入給藥治療的本發明之醫藥組合物，計量藥劑吸入器是很有用的。

本發明之醫藥組合物所含活性成分的實際劑量水平可以改變，以便確定活性成分的有效量，使得患者對某種特定的醫藥組合物和給藥方法產生理想的治療反應。因此，為任何特定患者選擇的劑量水平取決於所希望的治療作用等各種因素，取決於給藥途徑，取決於所希望的治療持續時間、疾病的病因和嚴重性，患者的病情、體重、性別、飲食和年齡，每種活性成分的類型和效價、吸收、代謝和/或排泄的速率及其它因素。

患者每日單次或分次服用的本發明之化合物的日總劑量可以是，例如，每天按每公斤體重計約 0.001 至 100 mg/kg，更佳的是 0.01 至 10 mg/kg。例如，一個成年人每日按每公斤體重計的吸入劑量通常是約 0.01 至 100

mg/kg，更佳的是約 0.01 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的口服劑量是約 0.01 至 100 mg/kg，更佳的是約 0.1 至 70 mg/kg；尤佳的是 0.5 至 10 mg/kg；每日按每公斤體重計的靜脈內給藥劑量是約 0.01 至 50 mg/kg，更佳的是 0.01 至 10 mg/kg。醫藥組合物中活性組分的百分比可以改變，但它仍應構成一定的比例，以獲得某一適當的劑量。單位劑量醫藥組合物的含量可以是每日劑量的一部分，由若干單位劑量組成每日劑量。顯然，幾種形式的單位劑量可以幾乎同時給藥。為了獲得理想的治療作用，可以根據需要而儘量頻繁地施用某一劑量。某些患者可能會對較高或較低的劑量迅速地作出反應，也可能會發現低得多的劑量已足以維持。對於另一些患者，按照每個具體患者的生理要求，可能有必要進行每日 1 至 4 劑的長期治療。自不待言，對於另一些患者，將有必要每日只開不超過一劑或兩劑的藥。

該調配物可用藥劑學領域中眾所周知的任何方法製備成單位劑量形式。這些方法包括將活性成分與由一種或多種輔助成分構成的載體相結合的步驟。通常，這些調配物將活性組分與液體載體或磨得很細的固體載體或這兩者一起均勻和密切地結合，然後，若有必要，使產品成形。

這些調配物可置於單位劑量或多劑量容器內，例如密封的安瓿劑和帶膠塞的管形瓶，並可在凍乾條件下保存，只需在使用之前加入無菌液體載體如注射用水。即時準備的注射溶液和懸浮液可從前述的那類無菌粉末、顆粒和片

劑製備。

本發明之化合物可藉由應用或改進已知的方法來製備，所謂已知的方法是指此前使用的方法或文獻中敘述的方法，例如 R.C. Larock 在 Comprehensive Organic Transformations (VCH publishers, 1989)中所述的那些方法。

依照本發明之另一個特點，本發明之化合物的酸式加成鹽可藉由應用或改進已知的方法藉由游離鹼與適當的酸進行反應來製備。例如，本發明之化合物的酸式加成鹽可藉由以下任一步驟製備：或者是將該游離鹼溶於水或醇的水溶液，或其它含有適當酸的適當溶劑，並藉由蒸發該溶液而分離出該鹽；或者是讓該游離鹼在一種有機溶劑中與酸反應，在此情況下可直接分離出該鹽或可藉由濃縮該溶液而獲得該鹽。

本發明之化合物的酸式加成鹽可藉由應用或改進已知的方法從鹽再生。例如，藉由用一種鹼例如碳酸氫鈉水溶液或氨水溶液處理，本發明之母體化合物可從它們的酸式加成鹽再生。

本發明之化合物可藉由應用或改進已知的方法從它們的鹼式加成鹽再生。例如，藉由用一種酸例如鹽酸處理，本發明之母體化合物可從它們的鹼式加成鹽再生。

在本發明之製備過程中，本發明之化合物可以溶劑化物(例如水合物)的形式很方便地製備或形成。藉由使用有機溶劑例如二噁烷、四氫呋喃或甲醇，從水與有機溶劑的

混合物中重結晶的方式，可很方便地製備本發明之化合物的水合物。

依照本發明之另一個特點，本發明之化合物鹼式加成鹽可藉由應用或改進已知的方法藉由游離酸與適當的鹼進行反應來製備。例如，本發明之化合物的鹼式加成鹽可藉由以下任一步驟製備：或者是將該游離酸溶於水或醇的水溶液，或其它含有適當鹼的適當溶劑，並藉由蒸發該溶液而分離出該鹽；或者是讓該游離酸在一種有機溶劑中與鹼反應，在此情況下可直接分離出該鹽或可藉由濃縮該溶液而獲得該鹽。

初始材料和中間體可藉由本申請書中所述的方法或改進已知的方法來製備。

通過審視以下實例，本發明之化合物、它們的方法或製備、以及它們的生物活性將顯得更加明顯。這些實例只是作為例證而提出的，而且不應被認為是限制本發明的範圍。本發明之化合物係通過以下分析方法鑑定。

測定保留時間(R_T)和相關的質量離子的高壓液相層析-質譜(LCMS)實驗是採用以下方法之一進行的。

質譜(MS)是用 Micromass LCT 質譜儀記錄的。此方法的原理是正電噴灑離子化，掃描質量 m/z 為 100 至 1000。液相層析是在 Hewlett Packard 1100 系列二元泵及脫氣器上進行的；固定相：phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4.0 mm 柱，流動相：A = 0.1% 甲酸(FA)水溶液，B = 0.1% 甲酸乙腈溶液。注入體積為 5 μ L，用 CTC Analytical 公司

的 PAL 系統注入。流量為 1 mL/分鐘。梯度為 3 分鐘內從 10% B 增至 90% B，2 分鐘內從 90% B 增至 100% B。輔助檢測器為：Hewlett Packard 1100 系列 UV 檢測器，波長 = 220 nm 以及 Sedere SEDEX 75 蒸發光散射檢測器 (ELS)，溫度 = 46°C，氮壓 = 4 巴。

300MHz ^1H 核磁共振光譜(NMR)係用配有 ASW 5mm 探頭的 Varian Mercury (300 MHz)型光譜儀於環境溫度下記錄。在 NMR 中，化學位移(δ)參照作為內標的四甲基矽烷(TMS)以 ppm 為單位表示。

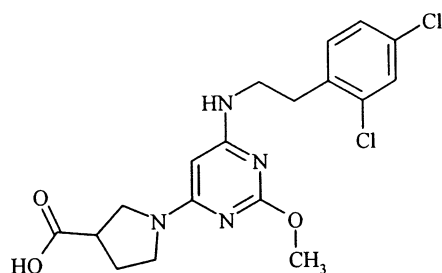
在以下實例和製備法中，以及本申請書的其餘部分，所用的術語將具有以下含意：“kg”係指千克，“g”係指克，“mg”係指毫克，“ μg ”係指微克，“mol”係指摩爾，“mmol”係指毫摩爾，“M”係指摩爾/升，“mM”係指毫摩爾/升，“ μM ”係指微摩爾/升，“nM”係指納摩爾/升，“L”係指升，“mL”或“ml”係指毫升，“ μL ”係指微升，“°C”係指攝氏溫度，“mp”或“m.p.”係指熔點，“bp”或“b.p.”係指沸點，“mm of Hg”係指以毫米汞柱計的壓力，“cm”係指釐米，“nm”係指納米，“abs.”係指絕對的，“conc.”係指濃縮的，“c”係指以克/毫升計的濃度，“rt”係指室溫，“TLC”係指薄層層析，“HPLC”係指高效液相層析，“i.p.”係指腹腔內的，“i.v.”係指靜脈內的，“s”= 單峰，“d”= 雙峰；“t”= 三重峰；“q”= 四重峰；“m”= 多重峰，“dd”= 雙重雙峰；“br”= 寬峰，“LC”= 液相層析，“MS”= 質譜法，“ESI/MS”= 電噴霧電離/質譜法，“ R_T ”= 保留時間，“M”= 分子離子，

“PSI” = 磅/平方英寸，“DMSO” = 二甲基亞砜，“DMF” =
 N,N-二甲基甲醯胺，“CDI” = 1,1'-羰基二咪唑，“DCM”或
 “CH₂Cl₂” = 二氯甲烷，“HCl” = 鹽酸，“SPA” = 閃爍標記
 測定法，“ATTC” = 美國菌種保藏中心，“FBS” = 胎牛血
 5 清，“MEM” = 最低基本培養基，“CPM” = 每分鐘計數，
 “EtOAc” = 乙酸乙酯，“PBS” = 磷酸鹽緩衝鹽水，“TMD”
 = 跨膜區，“IBMX” = 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤，“cAMP” =
 環腺苷單磷酸鹽。“IUPAC” = 國際純粹及應用化學聯合
 會，“MHz” = 兆赫，“PEG” = 聚乙二醇，“MeOH” = 甲
 10 醇，“N” = 當量，“THF” = 四氫呋喃，“h” = 小時，“min”
 = 分鐘，“MeNH₂” = 甲胺，“N₂” = 氮氣，“O.D.” = 外徑，
 “MeCN”或“CH₃CN” = 乙腈，“Et₂O” = 乙醚，“Prep LC” =
 製備型“快速”液相層析，“SPE” = 固相抽提，“K₂CO₃” =
 碳酸鉀，“Na₂CO₃” = 碳酸鈉，“pmol” = 微微摩爾，「庚
 15 烷」 = 正庚烷，“HMBA-AM”樹脂 = 4-羥基甲基苯甲酸
 胺基甲基樹脂，“PdCl₂(dppf)₂” = 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂
 鐵-二氯化鈹(II)DCM 絡合物，“~” = 大約，以及“IC₅₀” =
 在人類 LS174 T 細胞的 SPA cAMP 分析中，產生 50% 抑制
 的化合物濃度。

【實施方式】

實例 1：

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲基嘧啶-4-基}-吡咯
 烷-3-羧酸

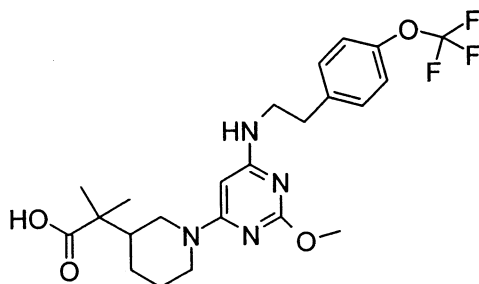


步驟 1：將 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶(0.7 g)、2-(2,4-二氯苯基)-乙胺(0.74 g)和 Na_2CO_3 (0.88 g)的 EtOH (25 mL) 溶液於 80°C 加熱 3 小時並倒入水(400 mL)中。將生成的固體過濾並用空氣乾燥，即得 6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺。

步驟 2：在一試管中將 (6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(300 mg)、3-吡咯烷羧酸鹽(341 mg)、 K_2CO_3 (373 mg)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(5 mL) 合併。將該試管封住並加熱至 140°C 且攪拌 16 小時。任該混合物冷卻至常溫，以水(60 mL)稀釋並用 3M HCl 酸化，用乙酸乙酯(60 mL)萃取三遍。將有機萃取液合併且以硫酸鎂乾燥、濃縮，並以矽膠層析純化(40 g)，以 0 至 20% MeOH 的二氯甲烷溶液洗脫，即得 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲基嘧啶-4-基}-吡咯烷-3-羧酸(190 mg)為一固體。LCMS $R_T = 2.22$ 分鐘，MS：411 (M+H)。 ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.57 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.77 (1H, s); 5.01 (1H, s); 3.72 (3H, s); 3.5 (6H, m); 3.12 (1H, m); 2.91 (2H, t); 2.09 (2H, m)。IC₅₀ = 9 nM。

實例 2：

2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基氨基]-嘓啉-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸



步驟 1：將吡啶-3-基乙酸乙酯(12.6 g)和鉍-氧化鋁(12.6 g)在乙醇(200 mL)中的混合物置於帕爾搖動器上，於 60°C 和 60 PSI 搖動 16 小時。使懸浮液通過矽藻土填料過濾。用乙醇洗滌該填料，將濾液濃縮至約 50 mL 體積並添加水(600 mL)。用 EtOAc (3 X 100 mL)萃取該溶液。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發。將殘餘物溶於 THF (150 mL)並添加三乙胺(10.7 mL)。將該溶液冷卻至 0°C 並滴加苄基氯甲酸酯(11 mL)。於 0°C 攪拌該溶液兩小時。將該溶液濃縮至約 50 mL 體積並添加水(600 mL)。用 EtOAc (2 X 150 mL)萃取該溶液。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發，即得 3-乙氧基羰基甲基哌啶-1-羧酸苄基酯(21.5 g)。該產物未經進一步純化即用於下一步驟。MS：306 (M+H)； ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.3 (m, 5H)；5.05 (s, 2H)；3.8-4.1 (m, 4H)；2.5-2.6 (m, 1H)；1.5-1.7

(m, 4H); 1-1.4 (m, 4H)。

步驟 2：於-78°C 在一段 10 分鐘時間內向 1M 叔丁醇鉀在 THF (200 mL) 中的懸浮液滴加 3-乙氧基羰基甲基哌啶-1-羧酸苄基酯(21.5 g)的 THF (25 mL) 溶液。一次性加入
5 甲基碘(6.85 mL)。該懸浮液於-78°C 攪拌 1 小時，於-40°C 攪拌 1 小時，並任其升溫過夜至室溫。將該懸浮液倒入水(800 mL)中並用 EtOAc (2 x 150 mL) 萃取。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發。以矽膠層析純化殘餘物，以 100 % 庚烷至 30 % EtOAc 的庚
10 烷溶液洗脫，即得 3-(1-乙氧基羰基-1-甲基乙基)-哌啶-1-羧酸苄基酯(151.1 g)。MS: 334 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.3 (m, 5H); 5.05 (s, 2H); 3.8-4.1 (q, 2H); 2.5-2.6 (m, 1H); 1.5-1.7 (m, 4H); 1-1.4 (m, 4H); 1 (s, 6H)。

15 步驟 3：將 3-(1-乙氧基羰基-1-甲基乙基)-哌啶-1-羧酸苄基酯(3.3 g)和 10 % 鈹-碳(500 mg)在冰醋酸(2 mL) / 甲醇(200 mL)中的懸浮液置於帕爾搖動器上於室溫和 50 PSI 搖動 90 分鐘。使該懸浮液通過矽藻土填料過濾。用甲醇洗滌該填料，並將濾液濃縮至約 50 mL 體積。將該甲醇溶
20 液用 THF (50 mL) 和 2N 氫氧化鉀水溶液(50 mL)稀釋。於室溫攪拌該溶液 16 小時，並真空濃縮至 70-80 mL 體積。將該溶液冷卻至 5°C 並濃縮，緩慢地加入 HCl 水溶液(8.5 mL)。用 EtOAc (3 X 100 mL) 萃取該溶液。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發，即

得 2-甲基-2-哌啶-3-基丙酸 (1.1 g)。該產物未經進一步純化即用於下一步驟。MS : 172 (M+H) ; ^1H NMR (300 MHz , DMSO- d_6) δ 2.5 (m , 1H) ; 1.5-1.7 (m , 4H) ; 1-1.4 (m , 5H) ; 1 (s , 6H)。

5

步驟 4 :

方法 A : 用氫氣飽和(4-三氟甲氧基苯基)-乙腈(5.05 g)的 MeOH (75 mL) 溶液，並用雷尼鎳(Raney nickel)的水(2 mL , 50%)溶液處理。將該懸浮液置於帕爾搖動器上於 50 PSI 和 50°C 搖動 3 小時，並通過矽藻土過濾。將濾液蒸發並將殘餘油在水和乙酸乙酯之間分配。將有機相以硫酸鈉乾燥、過濾和蒸發。將殘餘物溶於 MeOH 並用濃鹽酸(1 mL)處理。將該溶液在真空中蒸發至固體，該產物用乙醚研磨並用空氣乾燥，即得 2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙胺鹽酸鹽 (5.15 g)。MS : 206 (M+H) , ^1H NMR (CDCl_3) : δ 8.2 (2H , m) ; 7.4 (2H , d , J = 5 Hz) ; 7.3 (2H , d , J = 5 Hz) ; 3-3.1 (2H , m) ; 2.9-3 (2H , m)。

10

15

方法 B : 用乙酸銨(1.01 g)處理 4-三氟甲氧基苯甲醛(1 g)和硝基甲烷(0.96 g)的乙酸(10.6 mL)溶液，並微波加熱至 150 °C 達 15 分鐘。以水稀釋該反應混合物，並用 DCM (50 mL) 萃取三遍。依次用 2 N 氫氧化鈉、水和鹽水洗滌合併的萃取液，以硫酸鈉乾燥後濃縮。以矽膠層析處理殘餘物，即得 4-三氟甲氧基-(2-硝基乙烯基)-苯(1.23 g)為一固體。將一部份 4-三氟甲氧基-(2-硝基乙烯基)-苯(0.504 g)

20

用氫氣瓶氫氣、含有濃鹽酸(0.27 mL)的 10% Pd/C (115 mg) 的 MeOH (22 mL)溶液於室溫下氫化 15 小時。將該混合物過濾，將濾液濃縮至固態並用 Et₂O 洗滌，即得 2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙胺鹽酸鹽(0.3 g)為一固體。LC/MS：MS：206 (M+H)。

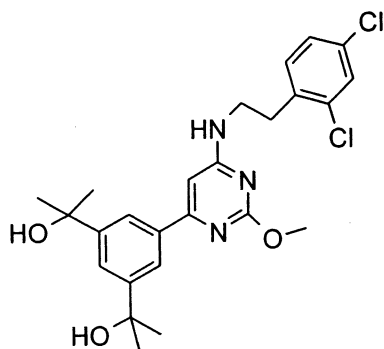
步驟 5：以與實例 1 之步驟 1 類似的方式進行，但使用 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶(0.39 g)、2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙胺鹽酸鹽(0.38)和碳酸氫鈉(0.74 g)，即得 (6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基]-胺(0.61 g)。MS：360 (M+H)，¹H NMR (CDCl₃)：δ 7.4 (2H，d，J=7 Hz)；7.3 (2H，d，J=7 Hz)；6.2 (1H，s)；3.8 (3H，s)；3.5-3.6 (2H，m)；2.8 (2H，t)。

步驟 6：將 2-甲基-2-哌啶-3-基丙酸(0.6 g)、(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基]-胺(0.46 g)和 K₂CO₃ (0.46 g)的 1-甲基吡咯烷-2-酮(10 mL)溶液於 140°C 加熱 16 小時。將該溶液冷卻並倒入水(200 mL)中。用冰醋酸將該水溶液酸化至 pH ~ 6，並用 EtOAc (3 X 100 mL)萃取。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中蒸發。矽膠層析純化殘餘物，以 5% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脫，即得 2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸(105 mg)。MS：483 (M+H)；¹H NMR (300 MHz，DMSO-d₆) δ 7.45 (d，J=3，2H)；7.3 (d，J=3，2H)；5.5 (s，1H)；3.95 (s，3H)；3.6 (m，2H)；2.9 (t，2H)；2.7 (m，1H)；1.7-1.9

(m, 4H); 1.3-1.4 (m, 3H); 1.1 (d, J=3, 6H)。IC₅₀ = 2 nM。

實例 3：

2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇



步驟 1：將二甲基-5-溴鄰苯二甲酸(5 g)的 THF (250 mL)溶液冷卻至 -78°C，在維持溫度低於 -70°C 的同時滴加 3 M 甲基溴化鎂的乙醚(36.6 mL)溶液。於 -78°C 攪拌該溶液 2 小時並任其升溫過夜至室溫。將該溶液用乙醚(300 mL)稀釋並冷卻至 0°C。滴加 1 N HCl (100 mL)水溶液。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na₂SO₄)、過濾並在真空中蒸發。以矽膠層析純化殘餘物，以 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-[3-溴-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇(4.1 g)。MS：272 (M+H)；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.5 (s, 1H)；7.4 (s, 2H)；5.15 (s, 2H)；1.4 (s, 12H)。

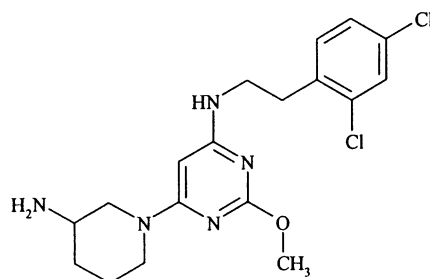
步驟 2：將 2-[3-溴-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇(1.08 g)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']二[[1,3,2]-二氧

硼雜環戊烷基](1.12 g)、乙酸鉀(0.78 g)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (42 mg)懸浮在 DMSO (20 mL)中並除氣 20 分鐘。將該懸浮液於 90°C 加熱 16 小時。將該溶液倒入水(300 mL)中並用 EtOAc (2 X 150 mL)萃取。將合併後有機層用鹽水洗滌、乾燥(Na_2SO_4)、過濾並在真空中蒸發。以矽膠層析純化殘餘物，以 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-丙-2-醇(0.9 g)。MS: 285 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.5 (s, 1H); 7.2 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 1.6 (s, 12H); 1.4 (s, 12H)。

步驟 3: 將 2-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼雜環戊烷-2-基)-苯基]-丙-2-醇(0.35 g)、(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(0.2 g)、碳酸鉍(0.58 g)和四(三苯基磷)鉀(0) (41 mg)在 20 mL 水/80 mL 二甲氧基乙烷中的溶液除氣 20 分鐘，並於 90°C 加熱 16 小時。在真空中蒸發該溶液。以層析法純化殘餘物，以 70 % EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇(0.44 g)。MS: 491 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.9 (s, 2H), 7.8 (s, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.2-7.3 (m, 2H); 6.5 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 3.85 (m, 2H); 3.1 (t, 2H); 1.6 (s, 12H)。IC₅₀ = 730 nM。

實例 4:

[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺



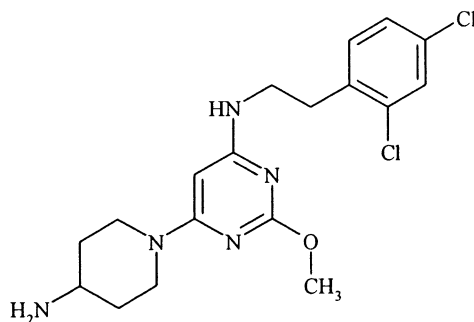
步驟 1：以與實例 1 之步驟 2 類似的方式進行，但以 3-N-Boc-胺基哌啶(450 mg)代替 3-吡咯烷羧酸鹽酸鹽，並以快速柱矽膠層析(40 g)處理反應產物，以 20 至 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-胺基甲酸叔丁酯(281 mg)。¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.57 (1H, s); 7.36 (2H, s); 6.9 (2H, m); 5.29 (1H, s); 4 (2H, m); 3.71 (3H, s); 3.41 (5H, m); 2.91 (2H, t); 2.65 (2H, m); 1.82 (1H, s); 1.63 (1H, s); 1.39 (9H, s)。

步驟 2：用三氟乙酸(4mL)處理(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-胺基甲酸叔丁酯(234 mg)的二氯甲烷(4 mL)溶液。於常溫攪拌該混合物 3 小時並真空濃縮。將殘餘物溶於飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)並用乙酸乙酯(25 mL)萃取兩遍。將有機萃取液合併，用鹽水(20 mL)洗滌，並以硫酸鎂乾燥、濃縮，再以矽膠層析純化(12 g)，以 0 至 10% MeOH 的二氯甲烷溶液

洗脫，即得 [6-(3-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺 (157 mg) 為一固體。LCMS $R_T = 1.77$ 分鐘，MS：396 (M+H)。 ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]： δ 7.59 (1H, s)；7.36 (2H, s)；6.86 (2H, m)；5.93 (1H, b)；5.29 (1H, s)；4.16 (2H, d)；3.82 (2H, d)；3.73 (3H, s)；3.41 (4H, m)；2.91 (4H, m)；1.91 (1H, m)；1.69 (1H, m)；1.41 (2H, m)；1.23 (1H, s)。IC₅₀ = 985 nM。

實例 5：

(a) [6-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺

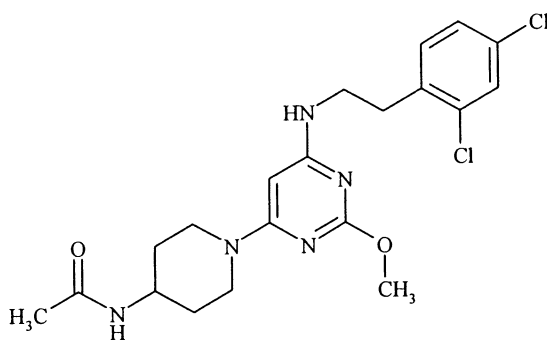


步驟 1：以與實例 1 之步驟 2 類似的方式進行，但以 4-N-Boc-氨基哌啶 (450 mg) 代替 3-吡咯烷羧酸鹽酸鹽，並以快速柱矽膠層析 (40 g) 處理反應產物，以 0 至 40% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 (1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯 (320

mg)。

步驟 2：用三乙基矽烷(194 μ L)處理((1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-胺基甲酸叔丁酯(300 mg)的 DCM (5 mL)溶液，再添加三氟乙酸(106 μ L)。於常溫攪拌該混合物 20 小時並真空濃縮。將殘餘物溶於飽和碳酸氫鈉溶液(30 mL)並用乙酸乙酯(30 mL)萃取兩遍。將有機萃取液合併，用鹽水(20 mL)洗滌，並以硫酸鎂乾燥後濃縮，即得[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(230 mg)為一固體。

(b) N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-乙醯胺

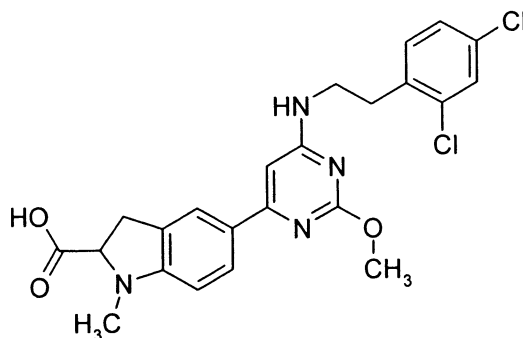


將乙醯氯(41 μ L, 0.58 mmol)加入[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(190 mg)、三乙胺(134 μ L, 0.96 mmol)以及 N,N-二甲基胺基吡啶(6 mg)在四氫呋喃(6 mL)中的混合物。將反應混合物攪

拌 17 小時，加水(20 mL)終止反應並用乙酸乙酯(25 mL)萃取兩遍。將有機萃取液合併，以硫酸鎂乾燥、濃縮，並以矽膠層析純化(12 g)，以 0 至 12% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脫，即得 N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-4-基)-乙醯胺(48 mg)為一固體。LCMS R_T = 1.9 分鐘，MS：438 (M+H)。¹H NMR [300 MHz，(CD₃)₂SO]：δ 7.81 (1H，d)；7.59 (1H，s)；7.36 (2H，s)；6.79 (2H，m)；5.31 (1H，s)；4.07 (2H，m)；3.78 (1H，d)；3.71 (3H，s)；3.41 (2H，m)；2.91 (4H，m)；1.78 (3H，s)；1.73 (1H，m)；1.25 (4H，m)。IC₅₀ = 26 nM。

實例 6：

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸



步驟 1：向乙基-5-溴吡啶-2-羧酸鹽(2.5 g)與 DMF (20 mL)的混合物加入 60% NaH (485 mg)的 DMF (10 mL)溶液。將生成的混合物攪拌 15 分鐘並用注射針筒注入碘甲

烷(0.638 mL)。將該反應混合物於常溫攪拌 20 小時。加水
 (200 mL)並用乙酸乙酯(100 mL)萃取該混合物兩遍。將有
 機萃取液合併，用水洗滌三遍(3 x 50 mL)，用鹽水洗滌一
 遍(50 mL)，並以硫酸鎂乾燥、濃縮，即得 5-溴-1-甲基-1H-
 5 吡啶-2-羧酸乙酯(1.28 g)為一固體。¹H NMR [300 MHz,
 CDCl₃] : δ 7.79 (1H, d); 7.41 (1H, dd); 7.27 (1H, t);
 7.2 (1H, s); 4.39 (2H, q); 4.05 (3H, s); 1.41 (3H, t)。

步驟 2：於 0°C 向 5-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯
 (1.28 g)的三氟乙酸(10 mL)溶液加入氰基氫硼化鈉(680
 10 mg)。任該反應混合物升溫至常溫，攪拌 20 小時並用水(100
 mL)終止反應。用 NaOH 鹼化該混合物，並用 Et₂O (3 x 50
 mL)萃取。將有機萃取液合併，用鹽水(30 mL)洗滌，以硫
 酸鎂乾燥、濃縮，並以矽膠層析純化(34 g)，以 0 至 25%
 乙酸乙酯的庚烷溶液洗脫，即得 5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1H-
 15 吡啶-2-羧酸乙酯(800 mg)為一固體。¹H NMR [300 MHz,
 CDCl₃] : δ 7.19 (1H, d); 7.21 (1H, s); 6.34 (1H, d); 4.25
 (2H, qd); 4.06 (1H, t); 3.21 (2H, m); 2.82 (3H, s); 1.30
 (3H, t)。

步驟 3：將 5-溴-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯
 (800 mg)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.5 g)、乙酸鉀(1.47 g)以及
 20 PdCl₂(dppf)₂ (139 mg)在二甲基亞碸(10 mL)中的混合物用
 氮氣鼓泡除氣 5 分鐘。於 90°C 加熱該混合物 4 小時。冷
 卻該反應混合物，用水(75 mL)和乙酸乙酯(100 mL)稀釋，
 並在脫色炭中攪拌。使該兩相混合物通過矽藻土過濾並用

EtOAc (50 mL)萃取濾液兩遍。將有機萃取液合併，用水(50 mL)洗滌三遍，用鹽水(30 mL)洗滌一遍，以硫酸鎂乾燥、濃縮，並以矽膠層析純化(34 g)，以 0 至 20%乙酸乙酯的庚烷溶液洗脫，即得 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧
 5 硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(903 mg)為一固體。¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.39 (1H, d); 7.28 (1H, s); 6.46 (1H, d); 4.18 (3H, m); 3.3 (1H, d); 2.97 (1H, m); 2.79 (3H, s); 1.24 (12H, s); 1.22 (3H, t)。

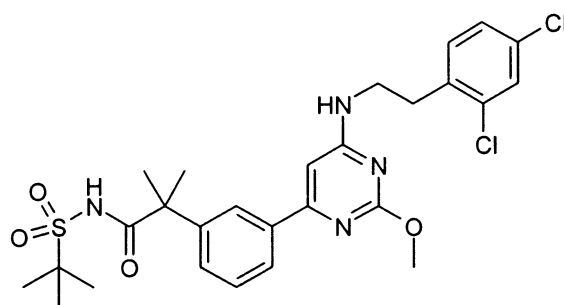
10 步驟 4：將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(200 mg)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(300 mg)、Cs₂CO₃ (390 mg)以及四(三苯基膦)鈀(35 mg)在水(0.4 mL)和乙二醇二甲醚(1.6 mL)中的混合物用氮氣鼓泡除氣
 15 5 分鐘，並於 90°C 加熱 19 小時。冷卻該反應混合物，以水稀釋(50 mL)並用乙酸乙酯(50 mL)萃取兩遍。將有機萃取液合併，以硫酸鎂乾燥，濃縮，並以矽膠層析純化(40 g)，以 0 至 40%乙酸乙酯的庚烷溶液洗脫，即得
 20 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(110 mg)為一固體。LCMS R_T = 5.57 分鐘，MS: 501 (M+H)。¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]: δ 7.72 (2H, m); 7.59 (1H, s); 7.37 (3H, s); 6.54 (1H, d); 6.42(1H, s); 4.30 (1H, m); 4.17 (2H, qd); 3.84 (3H, s); 3.54 (2H, b); 3.41 (1H, m); 3.06 (1H,

m); 2.97 (2H, t); 2.83 (3H, s); 1.23 (3H, t)。

步驟 5：將氫氧化鋰一水合物(1.28 mmol)加入攪拌中的 5- $\{6-[2-(2,4\text{-二氯苯基})\text{-乙基胺基}]\text{-2-甲氧基嘧啶-4-基}\}$ -1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(0.43 mmol)的 MeOH/H₂O (10 mL, 9:1)溶液。於室溫攪拌該反應混合物過夜。以水稀釋該反應物並在真空中除去揮發物。用 Et₂O 萃取水基殘餘物一遍，酸化(1N, HCl)至 pH 4，並用乙酸乙酯萃取兩遍。將合併後有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮，即得 5- $\{6-[2-(2,4\text{-二氯苯基})\text{-乙基胺基}]\text{-2-甲氧基嘧啶-4-基}\}$ -1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸。

實例 7：

(a) 2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺



步驟 1：在一段 15 分鐘的時間內於 0°C 向 LDA 的 THF/正庚烷/乙基苯(1.8 M, 17 mL)溶液滴加 2-(3-溴-苯基)-丙酸(3 g)的 THF(5 mL)溶液。將該混合物攪拌 1 小時，再在

一段 10 分鐘的時間內滴加甲基碘(4.93 g)的 THF (5 mL) 溶液。將該反應混合物攪拌 15 小時，用 2N 鹽酸終止反應，真空濃縮，並用乙醚(150 mL)稀釋。用 2N 鹽酸洗滌乙醚層，並用 2N 氫氧化鈉(50 mL)萃取三遍。將合併後氫氧化鈉層用 6 N 鹽酸酸化至 pH ~ 1 並用乙醚(75 mL)萃取三遍。用鹽水洗滌合併後有機層，以硫酸鈉乾燥後濃縮，即得 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸 為一固體(3.08 g)。該產物未經進一步純化即可使用。LC/MS：243 (M+H)。

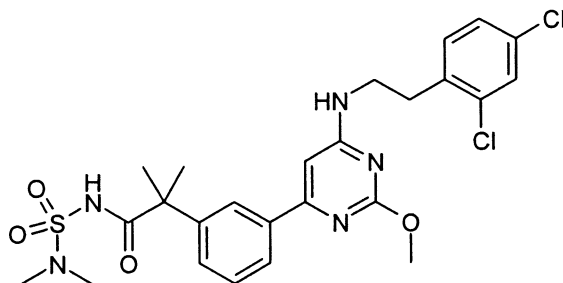
步驟 2：於 -78°C 向 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸(2.18 mmol)的無水乙醚(20 mL)溶液滴加叔丁基鋰(1.7 M 戊烷溶液，5.4 mL，9.16 mmol)，將此混合物攪拌 30 分鐘並用硼酸三丁酯(2.34 mL，8.72 mmol)處理。任該反應混合物升溫至常溫，攪拌 15 小時，用乙醚稀釋，並用 1 M H₃PO₄ 終止反應。攪拌 30 分鐘之後將乙醚層分離並用 2 N 氫氧化鈉水溶液(3 x 20 mL)萃取。將合併後氫氧化鈉萃取液用 6 N 鹽酸酸化至 pH ~ 1 並用乙醚(50 mL)萃取三遍。將合併有機萃取液用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥後濃縮，即得 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸。該產物未經進一步純化即可使用。

步驟 3：將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(0.51 mmol)和 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸(0.61 mmol)在 MeCN (2.5 mL)和 Na₂CO₃ 水溶液(0.4 M，2.5 mL)中的溶液用氮氣除氣 5 分鐘，再加入四(三苯基磷)鈹(0) (29.5 mg)。將反應容器密封並於 130 °C 微波加熱 30

分鐘。向該反應混合物加入 2 mL 水，用 2 N 鹽酸水溶液將 pH 調節至~ 7，並將此混合物用 EtOAc (30 mL) 萃取三遍。將合併後萃取液用鹽水洗滌，以硫酸鈉乾燥後濃縮。以矽膠層析處理生成的油，以 0 至 7% MeOH 的 DCM 溶液洗脫，即得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸 (205 mg) 為一固體。LC/MS: $R_T = 2.39$ 分鐘，MS: 460.2 (M+H)。 ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 12.38 (1H, s), 7.36 – 8 (7H, m), 6.58 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.58 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.54 (6H, s)。

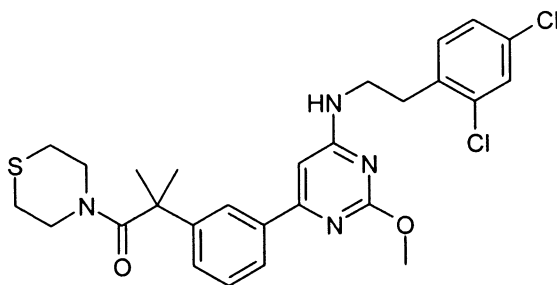
步驟 4: 在氮氣氣氛中將 N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳醯二亞胺鹽酸鹽 (0.23 mmol) 加入攪拌中的冰冷的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸 (0.22 mmol)、叔丁基磺醯胺 (0.23 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.22 mmol) 在乾燥 DCM 中的溶液。移去冰浴並於 60°C 將該反應混合物攪拌過夜。減壓除去揮發物，將殘餘物溶於乙酸乙酯，用 0.1 N HCl、鹽水和水洗滌，以硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮。以層析法 (SiO_2 填充柱) 純化粗制殘餘物，以 EtOAc / DCM 洗脫，即得 2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺 (25 mg)。LCMS: $R_T = 2.67$ 分鐘，MS: 579, 581 (M+H)。 $\text{IC}_{50} = 2$ nM。

(b) N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺



以與實例 7(a)之步驟 4 類似的方式進行 4，但以 N,N-二甲基磺醯胺代替叔丁基磺醯胺，即得 N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺 (185 mg)。LCMS: $R_T = 2.26$ 分鐘，MS: 566, 568 (M+H)。

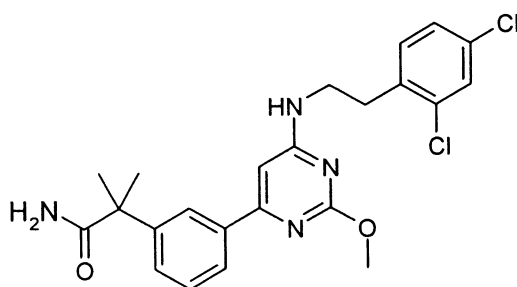
(c) 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮



以與實例 7(a)之步驟 4 類似的方式進行 4，但以硫代嗎啉代替叔丁基磺醯胺，即得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-

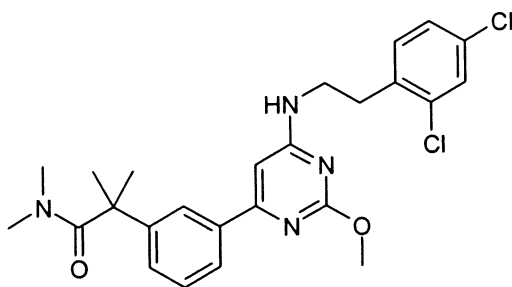
乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮(120 mg)。LCMS： $R_T = 2.68$ 分鐘，MS：545，547 (M+H)。IC₅₀ = 383 nM

5 (d) 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-異丁醯胺



10 以與實例 7(a)之步驟 4 類似的方式進行 4，但以碳酸氫銨代替叔丁基磺醯胺，即得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-異丁醯胺(120 mg)。LCMS： $R_T = 2.01$ 分鐘，MS：459，461 (M+H)。

15 (e) 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺

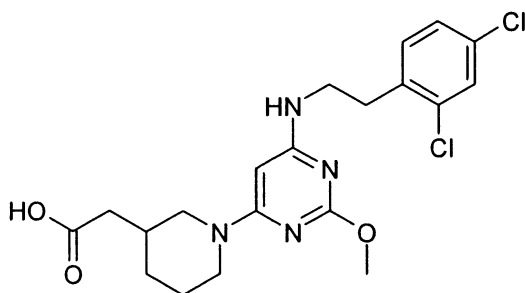


以與實例 7(a)之步驟 4 類似的方式進行，但以二甲胺代替叔丁基磺醯胺，即得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺 (186 mg)。LCMS: $R_T = 2.44$ 分鐘，MS: 487, 489 (M+H)。

5

實例 8：

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸



10

步驟 1：將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(3 mmol)、哌啶乙酸乙酯(7.5 mmol)和 K_2CO_3 (9 mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(10 mL)溶液於 $145^\circ C$ 攪拌過夜。將反應物冷卻至室溫，以水稀釋(60 mL)並用 DCM 萃取兩遍。在激烈攪拌的同時，用 1N 鹽酸將水層緩慢地酸化至 pH 4，再繼續攪拌 1.5 小時。以吸濾法過濾形成的沉澱並用空氣乾燥，即得 (1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸乙酯 (1.42 g)。LCMS: $R_T = 2.35$ 分鐘，MS: 467, 469 (M+H)。

15

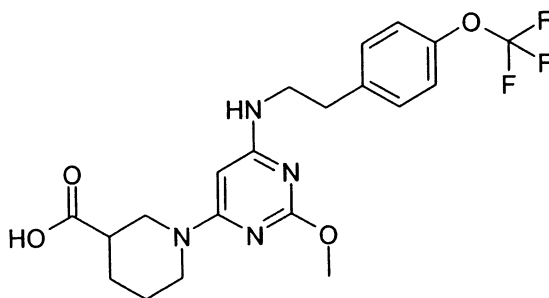
20

步驟 2：將氫氧化鋰一水合物(54 mg)加入攪拌中的

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
 嘧啶-3-基)-乙酸乙酯(0.2 g)的 MeOH/H₂O (10 mL, 9:1)
 溶液。將反應混合物於室溫攪拌過夜。以水稀釋該反應物
 並在真空中除去揮發物。將該水基殘餘物用 Et₂O 萃取一
 遍，酸化(1N, HCl)至 pH 4，並用乙酸乙酯萃取兩遍。將
 合併後有機層乾燥(MgSO₄)並真空濃縮，即得
(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
嘧啶-3-基)-乙酸(180 mg)。LCMS: R_T = 2.08 分鐘，MS:
 439, 441 (M+H)。IC₅₀ = 0.5 nM。

實例 9：

1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-
基}-嘧啶-3-羧酸



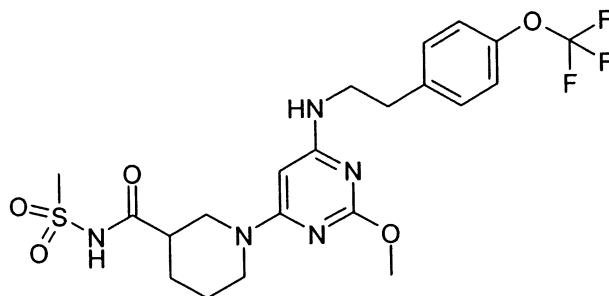
將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-
 乙基]-胺(1 g)、嘧啶酸(0.93 g)和 K₂CO₃ (1.19 g)的 1-甲基
 -2-吡咯烷酮(10 mL)溶液於 145°C 攪拌過夜。將該反應物
 冷卻至室溫，以水稀釋(60 mL)並用二氯甲烷萃取兩遍。
 在激烈攪拌的同時，用 1N 鹽酸將水層緩慢地酸化至 pH

4，再繼續攪拌 1.5 小時。以吸濾法過濾形成的沉澱並用空氣乾燥，即得 1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸 為粉末狀 (0.99 g)。LCMS：R_T = 2.07 分鐘，MS：441 (M+H)。IC₅₀ = 9 nM。

5

實例 10：

N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺



10

在 N₂ 氣氛中將 N-(3-二甲基胺基丙基)-N-乙基碳醯二亞胺鹽酸鹽 (68 mg) 加入攪拌中的冰冷的 1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸 (150 mg)、甲磺醯胺 (48.6 mg) 和 4-二甲基胺基吡啶 (50 mg) 在乾燥 DCM 中的溶液。移去冰浴並將該反應混合物攪拌過夜，同時任其升溫至室溫。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於乙酸乙酯，用 0.1N HCl、鹽水和水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾和濃縮。以層析法 (SiO₂ 填充柱) 純化殘餘物，以 EtOAc / DCM 洗脫，即得 N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲

15

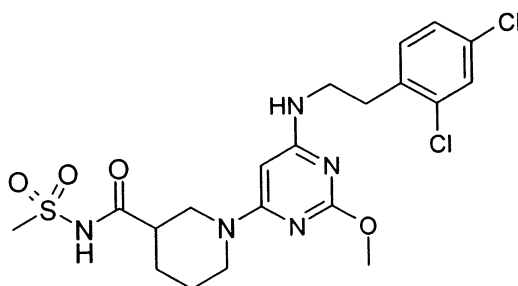
20

磺醯胺 (65 mg)。LCMS: $R_T = 2.09$ 分鐘, MS: 518 (M+H)。

$IC_{50} = 22$ nM。

實例 11:

(a) N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺

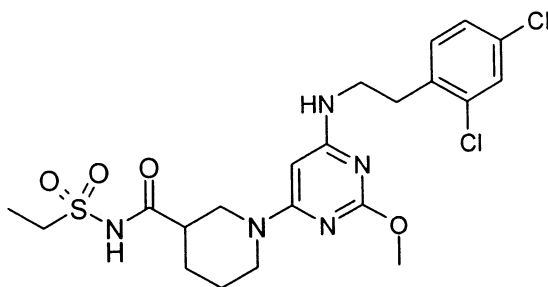


步驟 1: 在一試管中將 (6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺 (200 mg)、哌啶酸 (194 mg)、 K_2CO_3 (249 mg) 和 1-甲基-2-吡咯烷酮 (2.5 mL) 合併。將該試管封住並加熱至 $140^\circ C$ 且攪拌 16 小時。任該混合物冷卻至常溫, 靜置 12 小時, 以水 (20 mL) 稀釋並用 3M HCl 水溶液酸化。形成沉澱, 以過濾收集並在高真空條件下乾燥, 即得 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸 (121 mg) 為一固體。LCMS $R_T = 2.15$ 分鐘, MS: 425 (M+H)。

步驟 2: 在 N_2 氣氛中將 N-(3-二甲基胺基丙基)-N-乙基碳醯二亞胺鹽酸鹽 (71 mg) 加入攪拌中的冰冷的 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌

啉-3-羧酸(150 mg)、甲磺醯胺(43.6 mg)和 4-二甲基胺基吡啉(52 mg)在乾燥二氯甲烷中的溶液。移去冰浴並將反應混合物於室溫攪拌過夜。真空濃縮該混合物。將殘餘物溶於乙酸乙酯，分別用 0.1N HCl、鹽水和水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾和濃縮。以層析法(SiO₂ 填充柱)純化粗制物，以 EtOAc / DCM 洗脫，即得 N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啉-3-羧基)-甲磺醯胺(145 mg)。LCMS: R_T = 1.88 分鐘，MS: 502, 504 (M+H)。IC₅₀ = 1 nM。

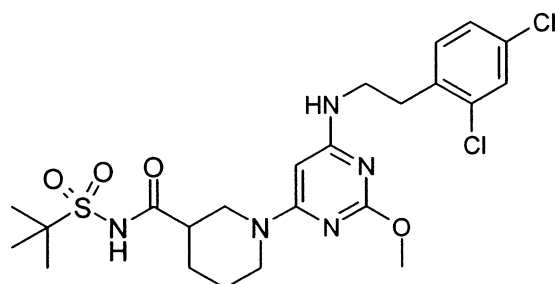
(b) 乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啉-3-羧基)-醯胺



以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行，但用乙磺醯胺代替甲磺醯胺，即得 乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啉-3-羧基)-醯胺(125 mg)。LCMS: R_T = 2.12 分鐘，MS: 516, 518 (M+H)。

(c) 2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-

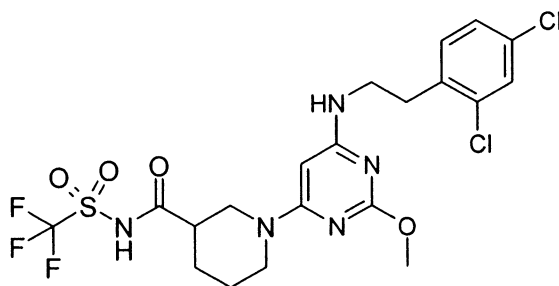
甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-醯胺



以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行，但以叔丁基磺醯胺代替甲磺醯胺，即得 2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-醯胺 (132 mg)。LCMS：R_T = 2.2 分鐘，MS：544，546 (M+H)。

10

(d) N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-C,C,C-三氟-甲磺醯胺

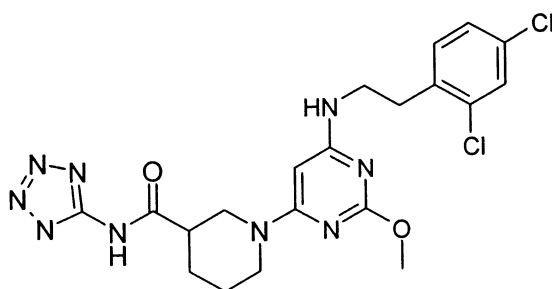


15

以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行，但以三氟甲基磺醯胺代替甲磺醯胺，即得 N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-C,C,C-

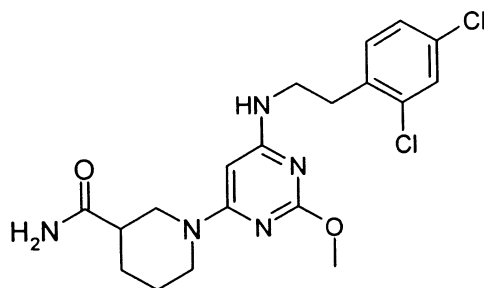
三氟-甲磺醯胺(257 mg)。LCMS: $R_T = 2.3$ 分鐘, MS: 556, 558 (M+H)。IC₅₀ = 18 nM。

(e) 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-醯胺



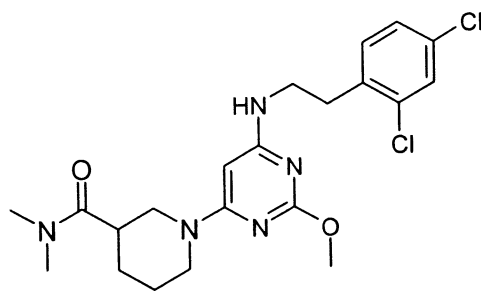
以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行, 但以 1H-四唑-5-胺代替甲磺醯胺, 即得 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-醯胺(15 mg)。LCMS: $R_T = 1.81$ 分鐘, MS: 492, 494 (M+H)。IC₅₀ = 4.4 nM。

(f) 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺



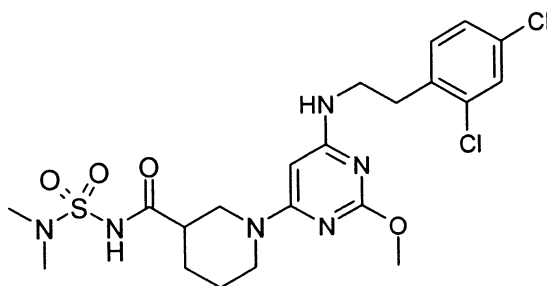
在 N₂ 氣氛中將 N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳醯二
 亞胺鹽酸鹽(0.23 mmol)加入攪拌中的冰冷的 1-{6-[2-(2,4-
 二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸
 (0.22 mmol)、乙磺醯胺(0.23 mmol)以及 4-二甲基氨基吡啶
 (0.22 mmol)在乾燥二氯甲烷中的溶液。移去冰浴並於 60°C
 將該反應混合物攪拌過夜。真空濃縮該混合物。將殘餘物
 溶於乙酸乙酯，分別用 0.1N HCl、鹽水和水洗滌，乾燥
 (Na₂SO₄)，過濾並在減壓下濃縮。以層析法(SiO₂ 填充柱)
 純化粗制殘餘物，以 EtOAc/DCM 洗脫，即得 1-{6-[2-(2,4-
 二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺
 (75 mgs)。LCMS: R_T = 1.77 分鐘，MS: 424, 426 (M+H)。

(g) 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基氨基]-2-甲氧基嘧啶-4-
 基}-哌啶-3-羧酸二甲基醯胺



以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行，但以二甲
 胺代替甲磺醯胺，即得 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺
 基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸二甲基醯胺(65
 mg)。LCMS: R_T = 1.88 分鐘，MS: 452, 454 (M+H)。

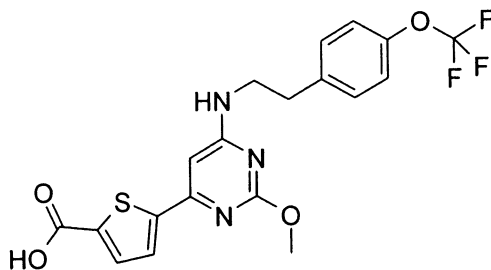
(h) N,N-二甲基醯胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺



以與實例 11(a)之步驟 2 類似的方式進行，但以 N,N-二甲基磺醯胺代替甲磺醯胺，即得 N,N-二甲基醯胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺 (241 mgs)。LCMS: $R_T = 2.5$ 分鐘，MS: 531, 533 (M+H)。IC₅₀ = 14 nM。

實例 12：

5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧酸



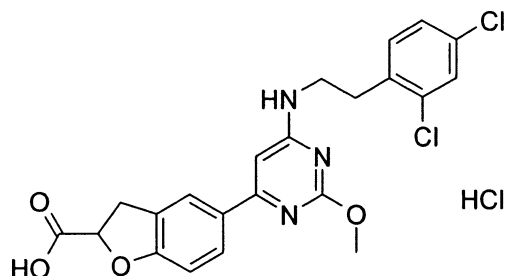
步驟 1：將 5-(二羥基氧硼基)-2-噻吩羧酸(527 mg)和

2,2-二甲基丙-1,3-二醇(361 mg)於室溫在 THF (10 mL)中攪拌 19 小時並真空濃縮，即得 5-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼雜環己烷-2-基)-噻吩-2-羧酸(748 mg)為一固體。LCMS: $R_T = 1.15$ 分鐘; $^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 13.15 (1H, s); 7.7 (1H, m); 7.45 (1H, m); 3.75 (4H, s); 0.95 (6H, s)。

步驟 2: 將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基]-胺(267 mg)、5-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼雜環己烷-2-基)-噻吩-2-羧酸(277 mg)、氟化銫(351 mg)以及四(三苯基磷)鈾(71 mg)在水(1.6 mL)和乙二醇二甲醚(6.4 mL)中的混合物用氮氣鼓泡除氣 5 分鐘，並於 85°C 加熱 16 小時。冷卻該反應混合物，以水(150 mL)和鹽水(25 mL)稀釋，用 EtOAc (100 mL)萃取兩遍並真空濃縮萃取液。以矽膠(10 g)快速柱層析處理殘餘物，以 0 至 5% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脫。用 DCM (5 mL)和乙醚(5 mL)研磨生成的晶狀固體並乾燥，即得 5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧酸(42 mg)為一固體。MS: 440; LCMS: $R_T = 3.48$ 分鐘; $^1\text{H NMR}$ [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 7.7 (3H, m); 7.35 (2H, m); 7.25 (2H, m), 6.6 (1H, s); 3.85 (3H, s); 2.55 (2H, m); 1.9 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)。IC₅₀ = 2 nM。

實例 13:

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-

基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸鹽酸鹽

步驟 1：向 2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(510 mg)的冰醋酸(4 mL)溶液滴加溴(497 mg)。16 小時之後，用水(100 mL)和亞硫酸氫鈉(1 g)終止反應並用 EtOAc (100 mL)萃取兩遍。真空濃縮萃取液並在高真空條件下乾燥，即得 5-溴-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(811 mg)為一固體。MS：241 (M+H)，¹H NMR [300 MHz, (CD₃)₂SO]：δ 13.05 (1H, s)；7.4 (1H, s)；7.25 (1H, d)；6.8 (1H, m)；5.25 (1H, q)，3.55 (1H, dd)；3.25 (1H, m)。

步驟 2：將 5-溴-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(0.74 g)、雙聯頻哪醇硼酸酯(1.51 g)、乙酸鉀(1.47 g, 15 mmol)以及 PdCl₂(dppf)₂ (115 mg, 0.14 mmol)在二甲基亞砜(10 mL)中的混合物用氮氣鼓泡除氣 5 分鐘。於 90°C 加熱該混合物 16 小時。冷卻該反應混合物，以水(200 mL)和鹽水(25 mL)稀釋，並通過矽藻土過濾，再加水(200 mL)和 EtOAc (200 mL)。用 EtOAc (200 mL)萃取濾液兩遍並真空濃縮萃取液。以矽膠(4 g)快速柱層析處理殘餘物，以 80 至 100% EtOAc 的庚烷溶液洗脫，即得 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二

氧硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸 (715 mg) 為油狀產物。MS: 289 (M-H), ^1H NMR [300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: δ 13.05 (1H, s); 7.5 (2H, m); 6.8 (1H, m); 5.2 (1H, m); 3.6 (1H, m); 3.3 (1H, m); 1.05 (12H, s)。

5 步驟 3: 將(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺(212 mg)、5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼雜環戊烷-2-基)-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸(124 mg)、碳酸鉍(414 mg)以及四(三苯基膦)鉀(49 mg)在水(1.2 mL)和乙二醇二甲醚(4.8 mL)中的混合物用氮氣鼓泡除氣 5 分鐘並於
10 70°C 加熱 64 小時。冷卻該反應混合物，以水(150 mL)和鹽水(25 mL)稀釋，用 EtOAc (150 mL)萃取兩遍，並真空濃縮萃取液。以矽膠(4 g)快速柱層析處理殘餘物，以 0 至 25% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脫，即得 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-
15 羧酸 (80 mg) 為油狀產物。MS: 460; LCMS: $R_T = 2.81$ 分鐘。

20 步驟 4: 將部份 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸以矽膠(5 g)快速柱層析處理，以 0 至 25% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脫。將該產物溶於 MeOH，用 0.5 M 氯化氫的 MeOH 溶液處理並真空濃縮。將該產物溶於 THF (3 mL)並加入乙醚(10 mL)。取出沉澱並乾燥，即得 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸鹽
酸鹽 (20 mg) 為一固體。LCMS: $R_T = 2.79$ 分鐘; MS: 460。

$IC_{50} = 2 \text{ nM}$ 。

藥理學試驗

在人類 DP 功能分析中，評估了本發明之化合物的抑制作用。採用了 cAMP 分析，並使用表達內源性 DP 受體的人類細胞係 LS174T。此方案與以前所敘述的方案類似 [Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells(人類前列腺素 DP 受體在 LS174T 細胞內刺激粘蛋白分泌), *Br J Pharmacol.* 131(8): 1537-45 (2000)]。

人類 LS174.T 細胞內 SPA cAMP 分析方案

材料

- PGD2 (Cayman 化學品目錄號 12010)
- IBMX (Sigma 目錄號 5879)
- cAMP SPA 直接篩選分析系統(Amersham 代號 RPA 559)
- 96 孔細胞培養板(Wallac 目錄號 1450-516)
- Wallac 1450 Microplate Trilux 閃爍計數器(PerkinElmer)
- 培養板密封器
- Eppendorf 管
- Dulbecco 磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (Invitrogen 目錄號 14040-133)
- 蒸餾水

- 渦流器
- 磁性攪拌器和攪棒

試劑製備：

5 所有試劑在重新組合之前其溫度均應與室溫平衡。

1X 分析緩衝液

將瓶內的內容物轉移至一 500 mL 量筒，用蒸餾水反覆淋洗。用蒸餾水將最終體積調節至 500 mL 並充分混合。

10

溶解試劑 1 與 2

將溶解試劑 1 和 2 分別溶於 200 mL 分析緩衝液。在室溫下放置 20 分鐘使其溶解。

15

SPA 抗兔微珠

在該瓶內加入 30 mL 溶解緩衝液 2。緩緩地振搖該瓶 5 分鐘。

抗血清

20

在每個小瓶內加入 15 mL 溶解緩衝液 2，並緩緩地混合直至內容物完全溶解。

示蹤劑(I^{125} -cAMP)

在每個小瓶內加入 14 mL 溶解緩衝液 2，並緩緩地混

合直至內容物完全溶解。

製備免疫試劑

- 1) 在瓶內加入等量的示蹤劑、抗血清和 SPA 抗兔試劑，
5 確保所製備混合物能滿足所需數量的培養孔(150 μ L/
孔)。
- 2) 充分地混合。
- 3) 此免疫試劑溶液應在每次分析前即時製備，而且不得再
次使用。

10

標準液

- 1) 加入 1 mL 溶解緩衝液 1，並緩緩地混合直至內容物完
全溶解。
- 2) 最終溶液中 cAM 的濃度為 512 pmol/mL。
- 15 3) 取 7 支聚丙烯管或聚苯乙烯管並標以 0.2 pmol、0.4
pmol、0.8 pmol、1.6 pmol、3.2 pmol、6.4 pmol 以及 12.8
pmol。
- 4) 吸取 500 μ L 溶解緩衝液 1 移入所有各管。
- 5) 吸取 500 μ L 標準儲備液(512 pmol/mL)移入 12.8 pmol
20 管，並充分混合。從 12.8 pmol 管轉移 500 μ L 至 6.4 pmol
管，並充分混合。在其餘管中相繼重覆這一雙倍稀釋操
作。
- 6) 取每種連續稀釋液 50 μ L 一式兩份配以標準儲備液將生
成 8 種標準濃度的 cAMP，其濃度範圍為 0.2-25.6 pmol。

化合物稀釋緩衝液

取 50 μL 的 1 mM IBMX 加入 100 mL PBS 內，使最終濃度為 100 μM ，並於 30°C 以聲波處理 20 分鐘。

5

PGD2 製備

取 1 mg PGD2 (FW, 352.5) 溶解於 284 μL DMSO，以製備 10 mM 儲備液並儲存於 20°C。在每次分析前，應即時製備。取 3 μL 10 mM 儲備液加入 20 mL DMSO，充分混合，並取 10 mL 轉移至 40 mL PBS 內。

10

化合物稀釋

化合物的稀釋是在 Biomex 2000 (Beckman) 上進行的，採用方法 1_cAMP DP 11 點。

從 10 mM 儲備化合物培養板分別轉移每種化合物 5 μL 至 96 孔培養板的各孔內，如下表所示。

15

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	參考											

除了第 7 列注入 28 μL DMSO 以外，培養板其餘孔內均注入 45 μL DMSO。完全吸盡第 1 列，並將 12 μL 平行地轉移至第 7 列。以轉移 5 μL 至 45 μL DMSO 的方式，從第 1 列至第 6 列以及從第 7 列至第 11 列進行 1：10 連續稀釋，以製備以下濃度：

第一塊培養板	最終濃度
第 12 列	0
第 11 列	0.03 μM
第 10 列	0.3 μM
第 9 列	3 μM
第 8 列	0.03 mM
第 7 列	0.3 mM
第 6 列	0.01 μM
第 5 列	0.1 μM
第 4 列	1 μM
第 3 列	0.01 mM
第 2 列	0.1 mM
第 1 列	1 mM

將 247.5 μL 化合物稀釋緩衝液注入一塊新的 96 孔培養板。從上述培養板將 2.5 μL 連續稀釋的化合物轉移至這一新的培養板(1：100 稀釋比)，如下表所示：

第一塊培養板	第二塊培養板	最終濃度
第 12 列	第 1 列	0
第 6 列	第 2 列	0.1 nM
第 11 列	第 3 列	0.3 nM
第 5 列	第 4 列	1 nM
第 10 列	第 5 列	3 nM
第 4 列	第 6 列	0.01 μ M
第 9 列	第 7 列	0.03 μ M
第 3 列	第 8 列	0.1 μ M
第 8 列	第 9 列	0.3 μ M
第 2 列	第 10 列	1 μ M
第 7 列	第 11 列	3 μ M
第 1 列	第 12 列	10 μ M

細胞生長

1. LS174 T 總是在 MEM (ATCC 目錄號 30-2003)、10% FBS (ATCC 目錄號 30-2020) 以及 2 mM L-穀氨醯胺中於 37°C 和 5% CO₂ 的條件下生長。
2. 在 37°C 水浴中加熱 0.05% 胰蛋白和 Versine (Invitrogen 目錄號 25300-054)。
3. 除去細胞的生長培養基。在 T165 燒瓶中用 4 mL 胰蛋白洗滌細胞兩次，然後在 37°C 和 5% CO₂ 的條件下培養 3 分鐘。

4. 加入 10 mL 培養基並完全吸盡，以分離細胞並進行細胞計數。
5. 使細胞密度增至 2.25×10^5 細胞/mL，並於分析前一天在 96 孔培養板上接種 200 μ L 細胞/孔(45,000 細胞/孔)。

5

分析步驟

第 1 天

在 96 孔培養板上於 200 μ L 培養基內接種 45,000 細胞/孔。將該細胞培養板在 37°C、5% CO₂ 以及 95%濕度的條件下培養過夜。

10

第 2 天

1. 進行化合物稀釋。
2. 製備分析緩衝液、溶解緩衝液 1 和 2、PGD₂ 以及標準液。
3. 採用 Zymark Sciclone-ALH/FD 方案 cAMP DP，從細胞中吸取培養基並加入 100 μ L 化合物溶液。
4. 在 37°C、5% CO₂ 以及 95% 濕度的條件下培養細胞 15 分鐘。
5. 採用 Zymark 方案 cAMP DP PGD₂，在每孔內加入 5 μ L 300 nM PGD₂ (20X 15 nM 最終濃度)，並在 37°C、5% CO₂ 以及 95% 濕度的條件下再培養細胞 15 分鐘。
6. 採用 Zymark 方案 cAMP DP 溶解，從細胞中吸取培養基並加入 50 μ L 溶解緩衝液 1，並在室溫下培養，同時

15

20

振搖 30 分鐘。

7. 在所有孔內加入 150 μL 免疫試劑(總體積為 200 μL /孔)。
8. 密封該培養板並振搖 2 分鐘，在 Wallac 微量滴定盤 μ 閃爍計數器的腔內放置 16 小時。

第 3 天

在 1450 Trilux 閃爍計數器內統計 [^{125}I] cAMP 的量為時 2 分鐘。

數據處理

建立 cAMP 相對於 CPM 的標準曲線

表 1. 標準液典型分析數據

cAMP (pmol/mL)	CPM		平均 CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

從 cAMP 相對於 CPM 的標準曲線算出每份未知試樣的 cAMP 濃度(pmol/mL)。使用以下公式計算抑制率%：

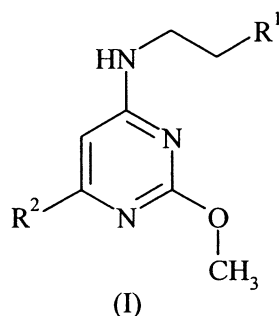
$$\text{抑制率}\% = \frac{(\text{對照物}pmol - \text{試樣}pmol) \times 100}{\text{對照物}pmol(\text{細胞} + \text{僅}PGD2)}$$

5

本發明可以其它某些特殊形式實施而不背離其精神或基本特徵。

五、中文發明摘要：

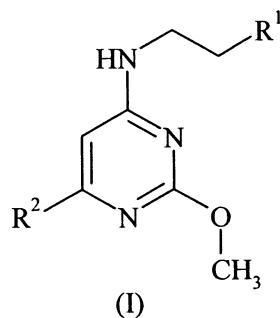
本發明係針對一種結構式為(I)的化合物



(其中 R^1 和 R^2 如本文所定義)，或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物；一種醫藥組合物，其包含藥學有效量的一種或多種本發明之化合物與一種藥學上可接受的載體混合；一種治療患有 PGD2 介導的疾病之患者之方法，其藉由給患者施用藥學有效量的本發明之化合物。這些疾病包括但不限於過敏性疾病（如過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、遺傳過敏性皮炎、支氣管哮喘和食物過敏）、全身性肥大細胞增多症、伴隨全身性肥大細胞活化的各種疾病、過敏反應休克、支氣管狹窄、支氣管炎、蕁麻疹、濕疹、伴隨瘙癢的各種疾病（如遺傳過敏性皮炎和蕁麻疹）、以伴隨瘙癢的行為（如搔癢和打擊）作為次要原因而引起的各種疾病（如白內障、視網膜脫離、發炎、感染和睡眠障礙）、發炎、慢性阻塞性肺炎、缺血性再灌注損傷、腦血管意外、慢性類風濕性關節炎、胸膜炎、潰瘍性結腸炎等。

六、英文發明摘要：

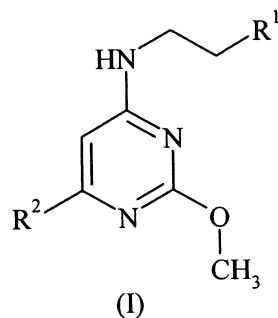
The present invention is directed to a compound of formula (I),



wherein R¹ and R² are as defined herein, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, or solvate thereof, a pharmaceutically acceptable prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate of the prodrug, a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically effective amount of one or more compounds of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier, a method of treating a patient suffering from a PGD2-mediated disorder including, but not limited to, allergic disease (such as allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, atopic dermatitis, bronchial asthma and food allergy), systemic mastocytosis, disorders accompanied by systemic mast cell activation, anaphylaxis shock, bronchoconstriction, bronchitis, urticaria, eczema, diseases accompanied by itch (such as atopic dermatitis and urticaria), diseases (such as cataract, retinal detachment, inflammation, infection and sleeping disorders) which are generated secondarily as a result of behavior accompanied by itch (such as scratching and beating), inflammation, chronic obstructive pulmonary diseases, ischemic reperfusion injury, cerebrovascular accident, chronic rheumatoid arthritis, pleurisy, ulcerative colitis and the like by administering to said patient a pharmaceutically effective amount of a compound of the invention.

十、申請專利範圍：

1. 一種結構式為(I)的化合物：



其中：

R^1 是 2,4-二氯苯基或 4-三氟甲氧基苯基，且

當 R^1 是 2,4-二氯苯基時， R^2 是 3-羧基吡咯烷基、3,5-二
 -(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基、3-胺基哌啶-1-基、4-胺
 基哌啶-1-基、4-乙醯胺-哌啶-1-基、1-甲基-2-羧基
 -2,3-二氫-1H-吡啶-5-基、3-(1-叔丁基磺醯基胺基羰
 基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-二甲基胺基磺醯基胺基羰
 基-1-甲基乙基)-苯基、3-(1-硫代嗎啉-4-基羰基-1-
 甲基乙基)-苯基、3-(1-胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、
 3-(1-二甲基胺基羰基-1-甲基乙基)-苯基、3-羧甲基哌
 啶-1-基、3-甲基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、3-乙基
 磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、3-叔丁基磺醯基胺基羰
 基哌啶-1-基、3-三氟甲基磺醯基胺基羰基哌啶-1-基、
 3-[(1H-四唑-5-基)-胺基羰基]-哌啶-1-基、3-胺基羰
 基哌啶-1-基、3-二甲基胺基羰基哌啶-1-基、3-二甲基

胺基磺醯基胺基羧基哌啶-1-基，或 2-羧基-2,3-二氫-
 苯并呋喃-5-基，且

當 R^1 是 4-三氟甲氧基苯基時， R^2 是 3-(1-甲基-1-羧基-
 乙基)-哌啶基、3-羧基哌啶基、3-甲基磺醯基胺基羧
 基哌啶-1-基、5-羧基噻吩-2-基，

或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上
 可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的
 鹽、水合物或溶劑化物。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，它是：

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-吡
 咯烷-3-羧酸，

2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧
 啶-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸，

2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
 基}-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇，

[6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯
 苯基)-乙基]-胺，

[6-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯
 苯基)-乙基]-胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
 基}-哌啶-4-基)-乙醯胺，

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
 基}-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸，

2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-

甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基
胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
5 基}-苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-苯基)-異丁醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺，

10 (1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
哌啶-3-基)-乙酸，

1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶
-4-基}-哌啶-3-羧酸，

15 N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧
啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺，

乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶
-4-基}-哌啶-3-羧基)-醯胺，

20 2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲
氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-醯胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-哌啶-3-羧基)-C,C,C-三氟-甲磺醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-

哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-

哌啶-3-羧醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-

5 哌啶-3-羧酸二甲基醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺，

5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-噻吩-2-羧酸，或

10 5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或酯類前體藥物，它是：

15 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-吡咯烷-3-羧酸，

2-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-2-甲基丙酸，

2-[3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-5-(1-羥基-1-甲基乙基)-苯基]-丙-2-醇，

20 [6-(3-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

[6-(4-胺基哌啶-1-基)-2-甲氧基嘧啶-4-基]-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基]-胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-

基}-哌啶-4-基)-乙醯胺，

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸，

2-甲基丙-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸[2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙醯基]-醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基-1-硫代嗎啉-4-基丙-1-酮，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-異丁醯胺，

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-N,N-二甲基異丁醯胺，

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸，

1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧酸，

N-(1-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧基)-甲磺醯胺，

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-1-甲基-2,3-二氫-1H-吡啶-2-羧酸乙酯，

(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-基)-乙酸乙酯，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-

基}-哌啶-3-羰基)-甲磺醯胺，

乙磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-醯胺，

2-甲基丙-2-磺酸(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲
5 氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羰基)-醯胺，

N-(1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-哌啶-3-羰基)-C,C,C-三氟-甲磺醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
哌啶-3-羧酸(1H-四唑-5-基)-醯胺，

10 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
哌啶-3-羧醯胺，

1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-
哌啶-3-羧酸二甲基醯胺，

N,N-二甲基醯胺-2-磺酸 1-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺
15 基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-哌啶-3-羧醯胺，

5-{2-甲氧基-6-[2-(4-三氟甲氧基苯基)-乙基胺基]-嘧啶
-4-基}-噻吩-2-羧酸，或

5-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-
基}-2,3-二氫-苯并呋喃-2-羧酸，

20 或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。

4. 一種醫藥組合物，其包含藥學有效量的如申請專利範圍
第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物
或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥
物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，與一種藥

學上可接受的載體混合。

5. 一種用於治療需要治療的患者中下列疾病的醫藥組合物：過敏性疾病、全身性肥大細胞增多症、伴隨全身性肥大細胞活化的疾病、過敏反應休克、支氣管狹窄、支氣管炎、蕁麻疹、濕疹、伴隨瘙癢的疾病、以伴隨瘙癢的行為作為次要原因而引起的疾病、發炎、慢性阻塞性肺炎、缺血性再灌注損傷、腦血管意外、慢性類風濕性關節炎、胸膜炎或潰瘍性結腸炎，其包含藥學有效量的如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物。
5
10
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中以伴隨瘙癢的行為作為次要原因而引起的疾病是白內障、視網膜脫離、發炎、感染或睡眠障礙。
15
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中的過敏性疾病是過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、遺傳過敏性皮炎、支氣管哮喘或食物過敏。
8. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中伴隨瘙癢的疾病是遺傳過敏性皮炎或蕁麻疹。
20
9. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其中以伴隨瘙癢的行為作為次要原因而引起的疾病是白內障、視網膜脫離、發炎、感染或睡眠障礙。
10. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其用於治療

11. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其用於治療過敏性鼻炎。

12. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其用於治療過敏性皮炎。

5 13. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其用於治療過敏性結膜炎。

14. 如申請專利範圍第 5 項所述之醫藥組合物，其用於治療慢性阻塞性肺炎。

10 15. 一種醫藥組合物，其包含藥學有效量的如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，其藥學上可接受的前體藥物，或該前體藥物的藥學上可接受的鹽、水合物或溶劑化物，以及一種選自包括抗組胺劑、白三烯拮抗劑、 β 促效劑、PDE4 抑制劑、TP 拮抗劑和 CrTh2 拮抗劑的化合物，與一種藥學上可接受的載體混合。

15 16. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組合物，其中的抗組胺劑是非索非那定(fexofenadine)、氯雷他定(loratadine)或西替利嗪(cetirizine)；白三烯拮抗劑是孟魯司特(montelukast)或紫魯司特(zafirulast)； β 促效劑是舒喘寧(albuterol)、沙丁胺醇(salbuterol)或特布他林(terbutaline)；PDE4 抑制劑是羅氟司特(roflumilast)和西洛司特(cilomilast)；TP 拮抗劑是雷馬曲班(Ramatrobran)；CrTh2 拮抗劑也是雷馬曲班(Ramatrobran)。

20

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

