



(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 201625618 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21) 申請案號：104112831

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 22 日

(51) Int. Cl. :

*C07D473/06 (2006.01)**C07D473/08 (2006.01)**A61K31/522 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P25/02 (2006.01)**A61P17/00 (2006.01)**A61P11/14 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/04/23 美國

61/983,223

2014/05/01 美國

61/987,272

(71) 申請人：海卓勒生物科學公司 (美國) HYDRA BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72) 發明人：利帕 布拉斯 S LIPPA, BLAISE S. (US)；吳新源 WU, XINYUAN (CN)；黎坤益

LI, QINGYI (CN)；容那 伊瓦那 WRONA, IWONA (US)；傑克森 安卓 J

JACKSON, ANDREW J. (US)；陳納德 伯特朗德 CHENARD, BERTRAND

(US)；劉 克里斯多夫 M LIU, CHRISTOPHER M. (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：23 共 187 頁

(54) 名稱

抑制瞬時受體電位 A1 離子通道

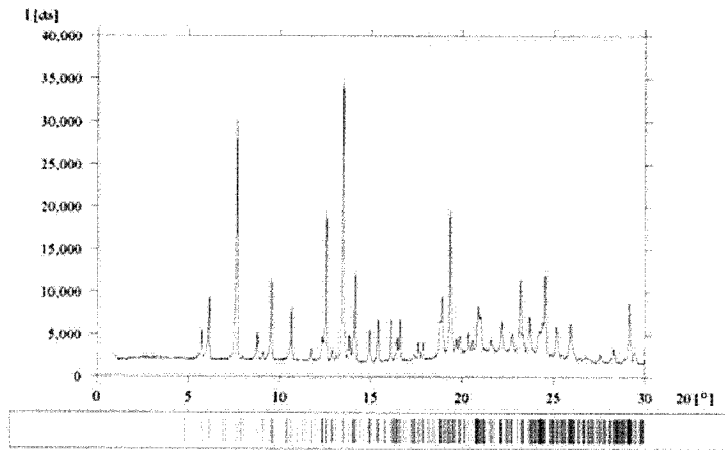
INHIBITING THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL A1 ION CHANNEL

(57) 摘要

本發明關於式(I)之醫藥化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組成物，以及使用其治療疼痛、呼吸病狀以及抑制瞬時受體電位 A1 離子通道(TRPA1)之方法。

The present invention relates to pharmaceutical compounds of the Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, and methods of their use for the treatment of pain, respiratory conditions, as well as inhibiting the Transient Receptor Potential A1 ion channel (TRPA1).

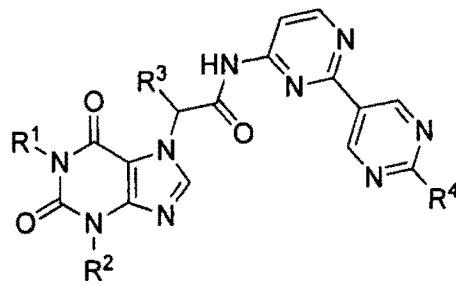
指定代表圖：



布拉菲類型	簡單單斜
a [Å]	15.527
b [Å]	22.996
c [Å]	18.504
α [°]	90
β [°]	96.47
γ [°]	90
體積[埃/晶胞]	6,564.9
手性內含物?	手性
消失標記	P 1 2 ₁ 1
空間群	P2 ₁ (4)

圖 1

特徵化學式：



式 (I)

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)

抑制瞬時受體電位 A1 離子通道

INHIBITING THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL A1 ION
CHANNEL

【優先權之主張】

【0001】 本申請案主張 2014 年 4 月 23 日申請之美國臨時申請案第 61/983,223 號及 2014 年 5 月 1 日申請之美國臨時申請案第 61/987,272 號的優先權，兩者均以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明涉及用於治療疼痛、肺部病狀以及抑制瞬時受體電位 A1 離子通道 (TRPA1) 之醫藥化合物、組成物及方法。

【先前技術】

【0003】 瞬時受體電位 A1 (本文中「TRPA1」) 為一種與人類的疼痛感覺有關之非選擇性陽離子通道。TRPA1 在感覺神經元中發現且充當幫助將有害化學物質、組織破壞及發炎之偵測與疼痛相關聯的偵測器。感信 TRPA1 之活化藉由誘發感受傷害性神經元之放電且驅動脊髓中之中樞致敏來引起疼痛。TRPA1 刺激亦可增加感覺神經元之放電，引起諸如 NK-A、P 物質及 CGRP 之誘發血管擴張及幫助募集免疫細胞之促炎性神經肽釋放。在發炎期間產生之多種內源性反應性化合物使 TRPA1 活化，包括在脂質體過氧化期間釋放之 4-羥基壬烯醛；藉由 COX 酶合成之環戊烷前列腺素；藉由氧化應激產生之過氧化氫。TRPA1 活化亦使 TRPA1 對寒冷敏感。此外，

TRPA1 中之功能獲得性突變引起家族性間歇性疼痛症候群；患有此病狀之患者具有可由寒冷觸發之間歇性疼痛。因此，認為 TRPA1 在與神經破壞有關之疼痛、冷超敏及發炎性疼痛中起一定作用。

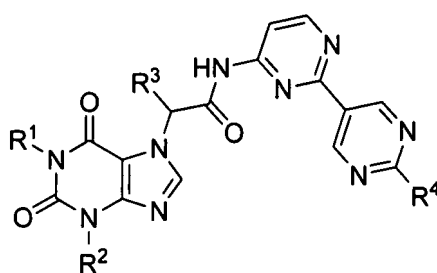
【0004】 抑制 TRPA1 離子通道之化合物可適用於例如治療藉由抑制 TRPA1 離子通道而改善、消除或預防的病狀。舉例而言，抑制 TRPA1 之醫藥組成物可用於治療疼痛。已展示 TRPA1 之抑制（例如藉由遺傳切除及化學性拮抗）減少小鼠及大鼠中之疼痛行為。缺乏功能 TRPA1 之基因剔除小鼠對包括 AITC、福馬林、丙烯醛、4-羥基壬烯醛之 TRPA1 活化劑之感受傷害性反應降低，且此外，回應於發炎性介體緩激肽之熱及機械超敏反應大大減少（例如 Kwan, K. Y.等人 *Neuron* 2006, 50, 277-289；Bautista, D. M.等人 *Cell* 2006, 124, 1269-1282）。在動物疼痛模型中，基因特異性反義對 TRPA1 表現之下調預防及逆轉由發炎及神經損傷誘發之冷痛敏（參見例如 Obata, K. 等人, *J Clin Invest* (2005) 115, 2393-2401；Jordt, S. E.等人, *Nature* (2004), 427, 260-265；Katsura, H.等人, *Explor Neurol* (2006), 200, 112-123）。TRPA1 抑制劑化合物在多種啮齒動物疼痛模型中有效。TRPA1 抑制劑已展示在不改變未處理動物中之正常寒冷感覺下在完全弗氏佐劑（Complete Freund's Adjuvant）誘發之發炎後減少機械超敏反應及冷超敏，且亦在大鼠單碘乙酸鹽骨關節炎模型中改善功能（參見例如 Materazzi, S 等人, *Eur J Physiol* (2012), 463(4):561-9；Wei H 等人, *Anesthesiology* 2012, 117(1):137-48；Koivisto, A 等人, *Pharmacol Res* (2012), 65(1):149-58）。TRPA1 抑制劑化合物已證實減少注射 AITC（氮芥油）、福馬林、桂皮醛、丙烯醛及其他 TRPA1 活化劑之啮齒動物中之疼痛行為。TRPA1 抑制劑化合物亦已證實在啮齒動物模型中針對手

術後疼痛的功效（參見例如 Wei 等人, *Anesthesiology* (2012), 117(1):137-48）；化學療法誘發之周圍神經病（參見例如 Trevisan 等人, *Cancer Res* (2013) 73(10):3120-31）及疼痛性糖尿病神經病變（參見例如 Koivisto 等人, *Pharmacol Res* (2011) 65:149-158）。

【發明內容】

【0005】 本文所描述之化合物可用於治療其中抑制 TRPA1 離子通道為有益之病症，例如治療疼痛。在一些具體實例中，本文所描述之化合物具有優於此項技術中抑制 TRPA1 之其他化合物的特性。舉例而言，在一些具體實例中，本文所描述之化合物在不升高肝毒性之血清生物標記物下抑制 TRPA1 離子通道。在一些具體實例中，如本文所描述之化合物，例如式 (I) 化合物，相對於此項技術中抑制 TRPA1 之其他化合物，具有所需水溶性（包括具有適合於調配用於靜脈內投予之醫藥組成物之水溶性的化合物）。

【0006】 本文描述一種式 (I) 化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中以上每一變數如本文，例如以下實施方式中所描述。

【0007】 本文亦描述經純化之醫藥製劑及醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物或其醫藥鹽。

【0008】 本文所描述之化合物及組成物可用於治療個體之各種病症。舉例而言，本文描述治療方法，諸如治療個體之 TRPA1 介導之病症的方法，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本文亦描述治療個體之疼痛的方法，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。示例性疼痛類型包括神經性病變疼痛，例如疼痛性糖尿病神經病變、化學療法誘發之周圍神經病、下背痛、三叉神經痛、帶狀疱疹後神經痛、坐骨神經痛及複雜區域疼痛症候群；發炎性疼痛，例如由類風濕性關節炎、骨關節炎、顛下頷病症引起；PDN 或 CIPN；內臟疼痛，例如由胰臟炎、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、子宮內膜異位、骨盆疼痛及絞痛引起；選自以下之群的疼痛：癌症痛、灼傷痛、口腔痛、擠壓及損傷誘發之疼痛、切口痛、骨痛、鎌狀細胞疾病疼痛、肌肉纖維疼痛及肌肉骨骼痛；或由痛覺過敏或異常疼痛引起之疼痛。

【0009】 在一些具體實例中，該等方法包括治療個體之發炎性疾病，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一些具體實例中，該等方法包括治療個體之神經病，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些具體實例中，神經病由糖尿病、化學損傷、化學療法及或外傷引起。

【0011】 在一些具體實例中，該等方法包括治療個體之皮膚學病症，該方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。示例性皮膚學病症包括異位性皮膚炎、急性搔癢病、牛皮癬、蕁麻疹、濕疹、汗皰性濕疹、口腔潰瘍及尿布疹。

【0012】 在一些具體實例中，該等方法包括治療個體之肺部病狀，該

方法包含投予有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽。示例性肺部病狀包括諸如慢性阻塞性肺病之阻塞性疾病。其他示例性肺部病狀包括哮喘及咳嗽。

【0013】 此外，如本文所描述之化合物，例如式 (I) 化合物，適用於製造調配用於經口投予之醫藥組成物。在一些具體實例中，本文所描述之化合物可調配成用於靜脈內投予之組成物。在具體實例中，本文所描述之化合物或組成物可用於治療疼痛。

【0014】 如本文所描述之化合物，例如式 (I) 化合物，可包括具有一或多個手性中心之分子。舉例而言，除非另有說明，否則式 (I) 組成物可含有各種量之式 (Ia)、(Ib)、(IIa) 及 (IIb) 之立體異構體。在一個具體實例中，包含式 (Ia) 或 (IIa) 化合物之組成物較佳含有治療有效量之具有式 (Ia) 或 (IIa) 中指示之立體化學的化合物（例如相對於式 (Ib) 或 (IIb) 之對應立體異構體，對映異構體過量或非對映異構體過量之式 (Ia) 或 (IIa) 之特定異構體）。在一個具體實例中，包含式 (I) 化合物之組成物含有治療有效量之具有式 (Ib) 或 (IIb) 中指示之立體化學的化合物（例如相對於式 (Ia) 之對應立體異構體，對映異構體過量或非對映異構體過量之式 (Ib) 或 (IIb) 之特定異構體）。

【0015】 此外，式 (I) 化合物可包括式 (I) 中存在之原子之一或多種同位素。舉例而言，式 (I) 化合物可包括：其中 H（或氫）經氫之任何同位素形式，包括 ^1H 、 ^2H 或 D（氘）及 ^3H （氚）置換的化合物；其中 C 經碳之任何同位素形式，包括 ^{12}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 置換的化合物；其中 O 經氧之任何同位素形式，包括 ^{16}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O 置換的化合物；其中 N 經氮之任何同位

素形式，包括 ^{13}N 、 ^{14}N 及 ^{15}N 置換的化合物；其中 P 經磷之任何同位素形式，包括 ^{31}P 及 ^{32}P 置換的化合物；其中 S 經硫之任何同位素形式，包括 ^{32}S 及 ^{35}S 置換的化合物；其中 F 經氟之任何同位素形式，包括 ^{19}F 及 ^{18}F 置換的化合物；及其類似物。在一個具體實例中，由式 (I) 表示之化合物包含其中原子呈天然存在之豐度的異構體。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖 1 為描繪在乙醇中之漿液處理之後化合物 2 之固體結晶形態之 X 射線粉末繞射 (XRPD) 圖案的譜圖。

圖 2 為描繪在 97%乙醇/3%水中漿液處理及真空乾燥 (-80°C ，一天) 之後化合物 2 之無水固體結晶形態 (形態 B) 之 X 射線粉末繞射圖案的譜圖。

圖 3 為描繪化合物 2 之無水固體結晶形態 (形態 B) 上差示掃描熱量測定 (DSC) 分析之結果的圖。

圖 4 為描繪化合物 2 之無水固體結晶形態 (形態 B) 上熱解重量分析 (TGA) 之結果的圖。

圖 5 為描繪化合物 2 之無水固體結晶形態 (形態 B) 上動態蒸汽吸附 (DVS) 分析之結果的圖。

圖 6 為描繪在微米尺寸至小於 10 微米之 d_{90} 值之前 (淺灰跡線) 及之後 (深灰跡線) 化合物 2 之無水固體結晶形態 (形態 B) 的 XRPD 分析之重疊結果的譜圖。

圖 7 為描繪在大鼠中 CFA 誘發之冷痛敏模型中經口投予之變化劑量之化合物 2 之影響的圖。

圖 8 為描繪在經口投予化合物 2 後福馬林介導之疼痛行為之持續時間的圖。化合物 2 在福馬林注射之前 15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、6 小時或 24 小時給予以評估由治療提供之益處的持久性。

圖 9 為描繪化合物 2（在本文中亦稱作實施例 2）之 CYP450 反應表型分析之示例性特徵的圖。

圖 10 為描繪在 2.00 至 8.00 之 pH 值範圍內化合物 2 之微粉化調配物之溶解性的圖。

圖 11 為描繪在大鼠、狗或猴模型中在投予 10 mg/kg 口服劑量之後化合物 2（亦即實施例 2）之血漿含量的圖。

圖 12 為描繪在進食及禁食猴中膠囊及懸浮液調配物中之化合物 2（亦即實施例 2）之藥物動力學特徵的比較的圖。

圖 13 為描繪在 CFA 模型中在低劑量經口投予之化合物 2（亦即實施例 2）後觀測到之鎮痛作用的圖。

圖 14 為描繪在福馬林模型中經口投予化合物 2（亦即實施例 2）後觀測到之劑量反應的圖。

圖 15 為描繪在福馬林模型中在數劑經靜脈內投予之化合物 1（亦即實施例 1）下所觀測到之功效的圖表。

圖 16 為描繪在經過敏原激發之綿羊中在投予化合物 2 之後肺阻力（早期及晚期哮喘反應）之改變的圖。

圖 17 為描繪在過敏性哮喘之綿羊模型中化合物 2（亦即實施例 2）對呼吸道高反應性之量測的作用的圖。

圖 18 為描繪米格魯犬（beagle dog）中在接受歷時 5 日每日一次經口給

予化合物 2 之前及之後肝毒性之血清生物標記物的圖。

圖 19 為描繪米格魯犬中在接受歷時 5 日每日一次經口給予化合物 2 之後第 5 日對照與化合物 2 (經口投予) 之間的肝毒性之血清生物標記物之改變的圖。

圖 20 為描繪史泊格多利大鼠 (sprague-dawley rat) 中在接受歷時 28 日每日一次經口給予化合物 2 之後肝毒性之血清生物標記物之改變的圖。

圖 21 為描繪史泊格多利大鼠中在接受歷時 28 日每日一次經口給予化合物 2 之後第 28 日對照與化合物 2 (經口投予) 之間的肝毒性之血清生物標記物之改變的圖。

圖 22 為描繪食蟹獼猴 (cynomolgus monkey) 中在接受歷時 28 日每日一次經口給予化合物 2 之後肝毒性之血清生物標記物的圖。

圖 23 為描繪食蟹獼猴中在接受歷時 28 日每日一次經口給予化合物 2 之後第 28 日對照與化合物 2 (經口投予) 之間的肝毒性之血清生物標記物之改變的圖。

【實施方式】

定義

【0017】 本發明之應用不限於本文所描述之方法及組成物的細節。此外，本文中所使用之措詞及術語出於描述之目的且不應視為限制性。

【0018】 如本文所使用，冠詞「一 (a 及 an)」指該冠詞之一個或一個以上 (例如至少一個) 文法對象。

【0019】 「約 (About)」及「大致 (approximately)」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。示例性誤差程度

在指定值或值範圍之 20 百分比 (%) 之內，通常在 10% 內，且更通常在 5% 內。

【0020】 如本文所使用，化合物或組合有效治療病症（例如如本文所描述之病症）之量、「治療有效量（therapeutically effective amount）」、「有效量（effective amount）」或「有效過程（effective course）」指化合物或組合在單一或多個劑量投予個體時有效治療個體或治癒、緩解、減輕或改善患有病症（例如如本文所描述之病症）之個體超出在不存在此類治療下所預期效果的量。

【0021】 如本文中所以使用，術語「醫藥學上可接受（pharmaceutically acceptable）」指可連同本文所描述之化合物（例如式 (I) 化合物）投予個體且不破壞其藥理學活性並在以足以傳遞治療量之化合物的劑量投予時無毒性的化合物或載劑（例如賦形劑）。

【0022】 如上文所述，本發明化合物之某些具體實例可含有鹼性官能基，諸如胺基或烷胺基，且因此能夠與醫藥學上可接受之酸形成醫藥學上可接受之鹽。就此而言，術語「醫藥學上可接受之鹽（pharmaceutically acceptable salts）」指本文所揭示之化合物的相對無毒之無機及有機酸加成鹽。此等鹽可在本發明化合物最終分離及純化期間當場製備，或藉由分開使呈自由鹼形式之經純化之本發明化合物與適合的有機或無機酸反應且分離由此形成之鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、萘二甲酸鹽、甲磺酸鹽、

葡萄糖酸鹽、乳糖酸鹽及月桂基磺酸鹽及其類似物。(參見例如 Berge 等人 (1977) 「Pharmaceutical Salts」, *J Pharm Sci* 66:1-19.)

【0023】 在其他情況下,本文所揭示之化合物可含有一或多種酸性官能基,且因此能夠與醫藥學上可接受之鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在此等情況下術語「醫藥學上可接受之鹽」指本文所揭示之化合物的相對無毒的無機及有機鹼加成鹽。此等鹽同樣可在化合物之最終分離及純化期間當場製備,或藉由分開使呈自由酸形式之經純化之化合物與適合的鹼(諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、氨或醫藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應來製備。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽及其類似鹽。適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌吡及其類似物。

【0024】 如本文所使用,術語「治療(treat 或 treatment)」指化合物單獨或與另一藥劑組合施加或投予個體,例如患有病症(例如如本文所描述之病症)、具有病症症狀或傾向於患病之個體,目的為治癒、醫治、緩解、減輕、改變、補救、改進、改善或影響該病症。

【0025】 如本文所使用,術語「個體(subject)」意欲包括人類及非人類動物。示例性人類個體包括患有病症,例如本文所描述之病症的人類個體。本發明之術語「非人類動物(non-human animals)」包括所有脊椎動物,例如非哺乳動物(諸如雞、兩棲動物、爬行動物)及哺乳動物,諸如非人類靈長類動物、家養及/或農業上有用動物,例如綿羊、狗、貓、牛、豬等。

【0026】 術語「拮抗劑 (antagonist)」與「抑制劑 (inhibitor)」可互換使用，指減少或遏制生物活性，以便抑制諸如 TRPA1 之離子通道之活性的藥劑。TRPA1 抑制劑包括具有本文所揭示之結構及/或功能特性之任何組合的抑制劑。

【0027】 關於抑制或治療之本發明方法，例如 TRPA1 拮抗劑之「有效量 (effective amount)」指製劑中拮抗劑在作為所需給藥方案之一部分施加時產生所需臨床或功能結果之量。不受理論束縛，用於本發明方法之 TRPA1 拮抗劑之有效量包括有效降低 TRPA1 通道之一或多種試管內或活體內功能的 TRPA1 拮抗劑之量。示例性功能包括（但不限於）膜極化（例如拮抗劑可防止細胞去極化）、離子流、細胞中之離子濃度、向外電流及向內電流。拮抗 TRPA1 功能之化合物包括拮抗 TRPA1 之試管內或活體內功能活性之化合物。當特定功能活性僅僅在試管內分析中容易觀測到時，在該試管內分析中化合物抑制 TRPA1 功能之能力充當化合物活性之合理代表。在某些具體實例中，有效量為足以抑制 TRPA1 介導之電流的量及/或足以抑制 TRPA1 介導之離子流的量。

【0028】 如本文所使用，術語「水合物 (hydrate)」指藉由水與母體化合物聯合所形成之化合物。

【0029】 術語「預防 (preventing)」在關於諸如局部復發（例如疼痛）之病狀、諸如癌症之疾病、諸如心臟衰竭之複雜症候群或任何其他醫學病狀使用時，為此項技術中充分瞭解，且包括投予相對於未接受組成物之個體，降低個體中醫學病狀之症狀的頻率或延遲其發作的組成物。因此，預防癌症包括例如相對於未經治療之對照群體，減少接受預防性治療之患者

群體中可偵測癌性生長之數目；及/或相對於未經治療之對照群體，延緩經治療之群體中可偵測癌性生長之出現，例如達統計學上及/或臨床上顯著量。預防感染包括例如相對於未經治療之對照群體，減少經治療之群體中感染診斷之數目；及/或相對於未經治療之對照群體，延緩經治療之群體中感染症狀之發作。預防疼痛包括例如相對於未經治療之對照群體，降低經治療之群體中個體所經歷之疼痛感覺的程度，或者，延緩該等疼痛感覺。

【0030】 術語「前藥 (prodrug)」意欲涵蓋在生理條件下轉化為本發明之治療活性劑的化合物。用於製造前藥之一常見方法為包括在生理條件下水解，從而顯出所需分子之選擇部分。在其他具體實例中，前藥藉由宿主動物中之酶活性轉化。

【0031】 如本文所使用，術語「溶劑合物 (solvate)」指藉由溶合作用形成之化合物（例如藉由溶劑分子與溶質之分子或離子組合而形成的化合物）。

【0032】 術語「TRPA1」、「TRPA1 蛋白質 (TRPA1 protein)」及「TRPA1 通道 (TRPA1 channel)」可在整個申請案中互換使用。此等術語指包含 WO 2007/073505 之 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 中所闡述之胺基酸序列的離子通道（例如多肽）或同等多肽或其功能生物活性片段。在某些具體實例中，術語指包含 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 中所闡述之胺基酸序列的多肽，由其組成或基本上由其組成。TRPA1 包括如下多肽，其保留 TRPA1 功能且包含 (i) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 中所闡述之胺基酸序列全部或一部分；(ii) SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 中所闡述之胺基酸序列，具有 1 至約 2、3、5、7、

10、15、20、30、50、75 或超過 75 個保守胺基酸取代；(iii) 與 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 至少 70%、75%、80%、90%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致的胺基酸序列；以及 (iv) 其功能片段。本發明之多肽亦包括 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 3 或 SEQ ID NO: 5 之同源物，例如直系同源物及旁系同源物。

【0033】 組成物之「對映異構體過量 (enantiomeric excess)」或「對映異構體過量% (% enantiomeric excess)」可使用以下所示之等式計算。在以下所示之實例中，組成物含有 90% 一種對映異構體，例如 S 對映異構體，及 10% 其他對映異構體，亦即 R 對映異構體。

$$ee = (90-10)/100 = 80\%$$

因此，含有 90% 一種對映異構體及 10% 其他對映異構體之組成物稱為具有 80% 對映異構體過量。

【0034】 組成物之「非對映異構體過量 (diastereomeric excess)」或「非對映異構體過量% (% diastereomeric excess)」可使用以下所示之等式計算。在以下所示之實例中，組成物含有 90% 一種非對映異構體及 10% 另一對映異構體。

$$de = (90-10)/100 = 80\%$$

因此，含有 90% 一種非對映異構體及 10% 其他非對映異構體之組成物稱為具有 80% 非對映異構體過量。

化學定義

【0035】 在本發明書中各個位置處，本發明之化合物的取代基以群組或範圍形式揭示。特別期望本發明包括該等群組及範圍之成員中的每個個

別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆烷基 (C₁₋₆ alkyl)」尤其意欲個別地揭示甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基及 C₆烷基。

【0036】 對於其中變數出現超過一次之本發明化合物，各變數可為選自定義該變數之馬庫什群組的不同部分。舉例而言，在描述具有兩個同時存在於相同化合物上的 R 基團之結構下，兩個 R 基團可表示選自針對 R 定義之馬庫什群組的不同部分。

【0037】 此外應瞭解，為清楚起見而在分開實施例之上下文中所描述的本發明之某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。相反，為了簡便起見而描述於單個實施例之上下文中之本發明的各種特徵亦可分開或以任何適合的子組合形式提供。

【0038】 除非另有說明，否則如本文所使用，「烷基 (alkyl)」本身或作為另一取代基之一部分，意謂直鏈或分支鏈，且可具有視情況指示之碳原子數目（亦即 C₁-C₆意謂一至六個碳）。飽和烴基之實例包括（但不限於）諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、異戊基、例如正戊基之同系物及異構體、正己基及其類似基團之基團。

【0039】 如本文所使用，「伸烷基 (alkylene)」指二價烷基，例如-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- 及 -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

【0040】 如本文所使用，「烯基 (alkenyl)」可為含有至少一個雙鍵且具有二至六個碳原子（亦即 C₂-C₆烯基）之直鏈或分支鏈烴鏈。烯基之實例包括（但不限於）諸如乙烯基（亦即乙炔基）、丙-1-烯基（亦即烯丙基）、

丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團之基團。

【0041】 如本文所使用，「烷氧基 (alkoxy)」可為具有一個至六個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基 (亦即 C₁-C₆ 烷氧基)。烷氧基之實例包括 (但不限於) 諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基或己氧基及其類似基團之基團。

【0042】 如本文所使用，「炔基 (alkynyl)」可為含有至少一個參鍵，具有二至六個碳原子之直鏈或分支鏈炔鏈 (亦即 C₂-C₆ 炔基)。炔基之實例包括 (但不限於) 諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團之基團。

【0043】 如本文所使用，「胺基 (amino)」或「胺 (amine)」指-NH₂ 基團。

【0044】 如本文所使用，「芳基 (aryl)」指多不飽和芳族烴部分，其可為單環或多環 (例如 1 至 2 個環)，稠合在一起或共價鍵聯，具有六至十二個碳原子 (亦即 C₆-C₁₂ 芳基)。芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基及 4-聯苯基。

【0045】 如本文所使用，「環烷基 (cycloalkyl)」指僅僅含有碳及氫且可為飽和或部分不飽和之單環或多環基團。環烷基包括具有 3 至 10 個環原子之基團 (亦即 C₃-C₁₀ 環烷基)。環烷基之實例包括 (但不限於) 諸如環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基 (cycloheptyl)、環辛基、環壬基、環癸基、降冰片烷基及類似基團之基團。

【0046】 除非另有說明，否則如本文所使用，「鹵基 (halo)」或「鹵素 (halogen)」獨自或作為另一取代基之一部分，意謂氟、氯、溴或碘原子。

吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吡啶基及類似基團。

【0050】 如本文所使用，「雜環基 (heterocyclyl)」或「雜環烷基 (heterocycloalkyl)」可為穩定的 3 員至 18 員非芳族單環、二環或三環雜環基團，其包含二至十二個碳原子及一至六個選自氮、氧及硫之雜原子。雜環烷基之實例包括 (但不限於) 諸如二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、氮雜環丁烷基、吡咯啉基、吡唑啉基、噁唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基及其類似基團之基團。

【0051】 如本文所使用，「羥基 (hydroxy 或 hydroxyl)」指-OH。

【0052】 如本文所使用，「氰基 (cyano)」指-CN。

【0053】 如本文所使用，「硝基 (nitro)」指-NO₂。

【0054】 如本文所使用，涵蓋術語「經取代 (substituted)」以包括有機化合物之所有可容許取代基。在一廣泛態樣中，可容許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基 (例如烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基，其中任一者可本身進一步經取代)，以及鹵素、羰基 (例如醛、酮、酯、羧基或甲醯基)、硫羰基 (例如硫酯、硫代羧酸酯或硫代甲酸酯)、胺基 (例如

-N(R^b)(R^c), 其中各 R^b 及 R^c 獨立地為 H 或 C₁-C₆ 烷基)、氰基、硝基、-SO₂N(R^b)(R^c)、-SOR^d 及 S(O)₂R^d, 其中各 R^b、R^c 及 R^d 獨立地為 H 或 C₁-C₆ 烷基。例示性取代基包括例如上文所描述之彼等取代基。可容許取代基對於適當有機化合物可為一或多個及相同或不同。出於本發明之目的, 諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文所描述之滿足雜原子價數之有機化合物的任何可容許取代基。本發明並不意欲以任何方式受有機化合物之可容許取代基限制。

【0055】 應瞭解「取代 (substitution)」或「經取代 (substituted with)」包括暗含的限制條件, 即此類取代符合經取代原子及取代基之允許價數, 及取代產生穩定化合物, 例如化合物不會自發地諸如藉由重排、環化、消除等進行轉變。

【0056】 縮寫 Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Ms 分別表示甲基、乙基、苯基、三氟甲烷磺醯基、九氟丁烷磺醯基、對甲苯磺醯基及甲烷磺醯基。一般技術之有機化學家利用的縮寫之更全面清單呈現在 *the Journal of Organic Chemistry* 每一卷之第一期中; 此清單通常呈現於標題為標準縮寫清單之表中。該等清單中含有之縮寫及由一般技術有機化學家使用之所有縮寫以引用的方式併入本文中。

【0057】 上述化合物之涵蓋同等物包括以其他方式對應於其且具有與其相同的一般特性 (例如抑制 TRPA1 活性之能力) 的化合物, 其中製造不會不利地影響化合物功效之取代基之一或多種簡單變體。一般而言, 本發明之化合物可藉由如例如下文描述之一般反應方案中所說明之方法或藉由其修改, 使用可容易獲得之起始物質、試劑及習知合成程序來製備。在

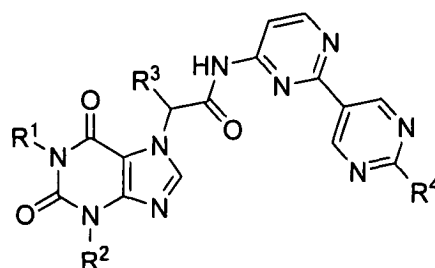
此等反應中，亦可利用本身已知但此處未提及之變體。

【0058】 出於本發明之目的，根據元素週期表，CAS 版, Handbook of Chemistry and Physics, 第 67 版, 1986-87, 內封鑑別化學元素。亦出於本發明之目的，涵蓋術語「烴 (hydrocarbon)」以包括具有至少一個氫原子及一個碳原子之所有可容許化合物。在一廣泛態樣中，可容許烴包括可經取代或未經取代之非環狀及環狀、分支鏈及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族有機化合物。

化合物

【0059】 本文描述可用於治療其中抑制 TRPA1 有益之病症的化合物。此類病症在本文中予以描述。

【0060】 化合物包括式 (I) 化合物：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷

基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R^6 基團取代；

R^5 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R^6 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

【0061】 在一些具體實例中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。在一些具體實例中， R^1 為 H。

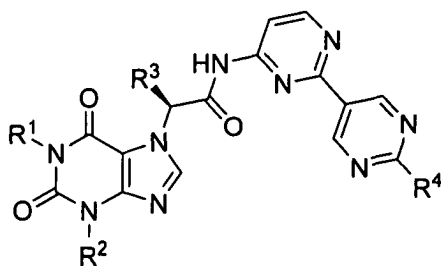
【0062】 在一些具體實例中， R^2 為 H 或 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 、- CD_3 或- CHF_2 。

【0063】 在一些具體實例中， R^1 及 R^2 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。在一些具體實例中， R^1 及 R^2 各獨立地為- CH_3 且 R^3 為 H。

【0064】 在一些具體實例中， R^3 為 H。在一些具體實例中， R^3 為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。

【0065】 在一些具體實例中， R^1 及 R^2 及 R^3 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。

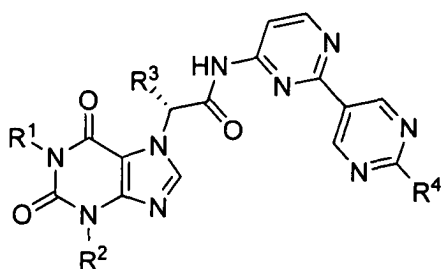
【0066】 在一些具體實例中，式 (I) 化合物為式 (Ia) 化合物：



式 (Ia)。

【0067】 在一些具體實例中， R^1 及 R^2 及 R^3 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。

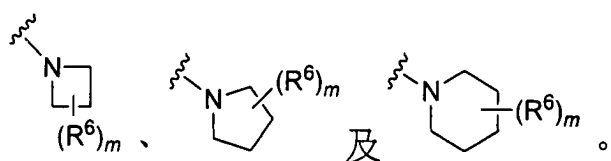
【0068】 在一些具體實例中，申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物為式 (Ib) 化合物：



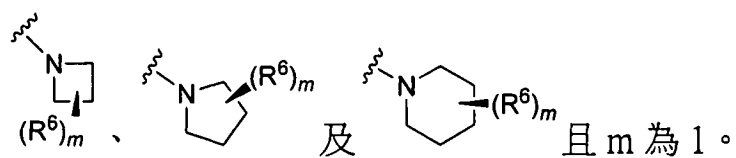
式 (Ib)。

【0069】 在一些具體實例中， R^1 及 R^2 及 R^3 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基，例如- CH_3 。

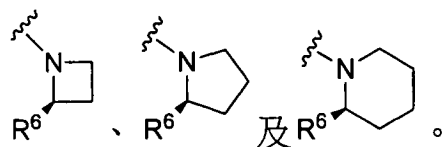
【0070】 在一些具體實例中， R^4 為雜環基，例如 4 員至 8 員環。在一些具體實例中，雜環基經由氮原子鍵聯。在一些具體實例中， R^4 為經取代之雜環基。在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



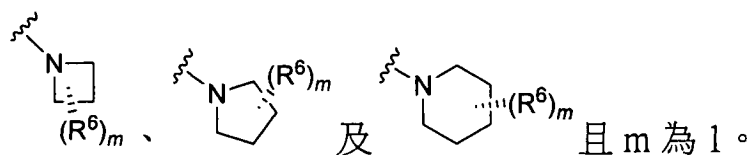
【0071】 在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



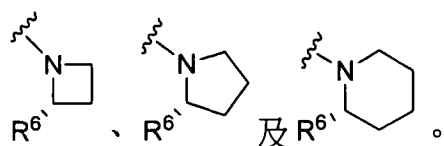
【0072】 在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



【0073】 在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



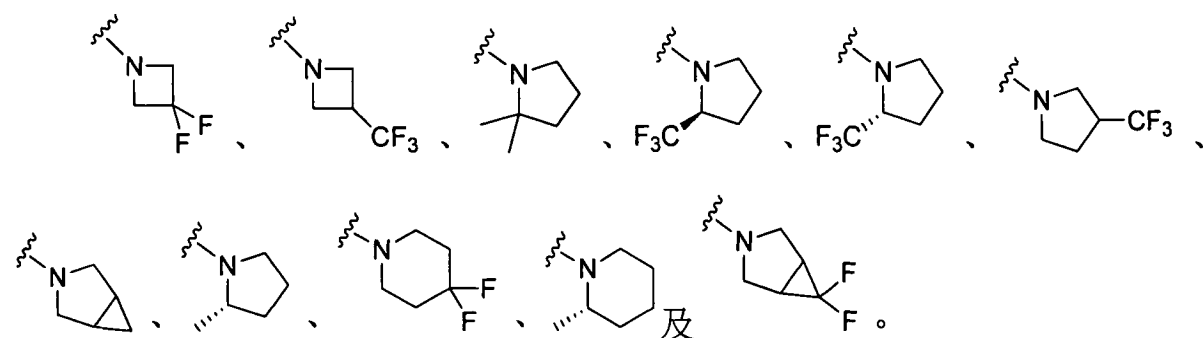
【0074】 在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



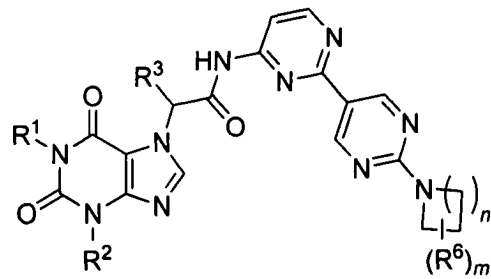
【0075】 在一些具體實例中， m 為 0。在一些具體實例中， m 為 1。

【0076】 在一些具體實例中， R^6 為烷基、鹵烷基或氰基，例如烷基或鹵烷基，諸如- CF_3 。

【0077】 在一些具體實例中， R^4 選自以下之群：



【0078】 在一些具體實例中，式 (I) 化合物具有式 (II)：



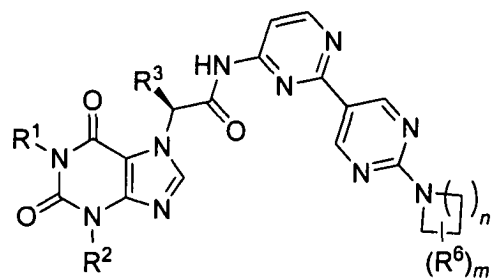
式 (II)

其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

在一些具體實例中，式 (I) 化合物具有式 (IIa)：



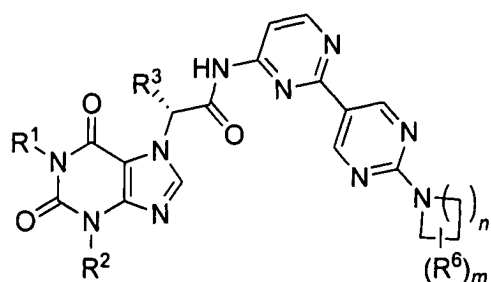
式 (IIa)

其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

【0079】 在一些具體實例中，式 (I) 化合物具有式 (IIb)：



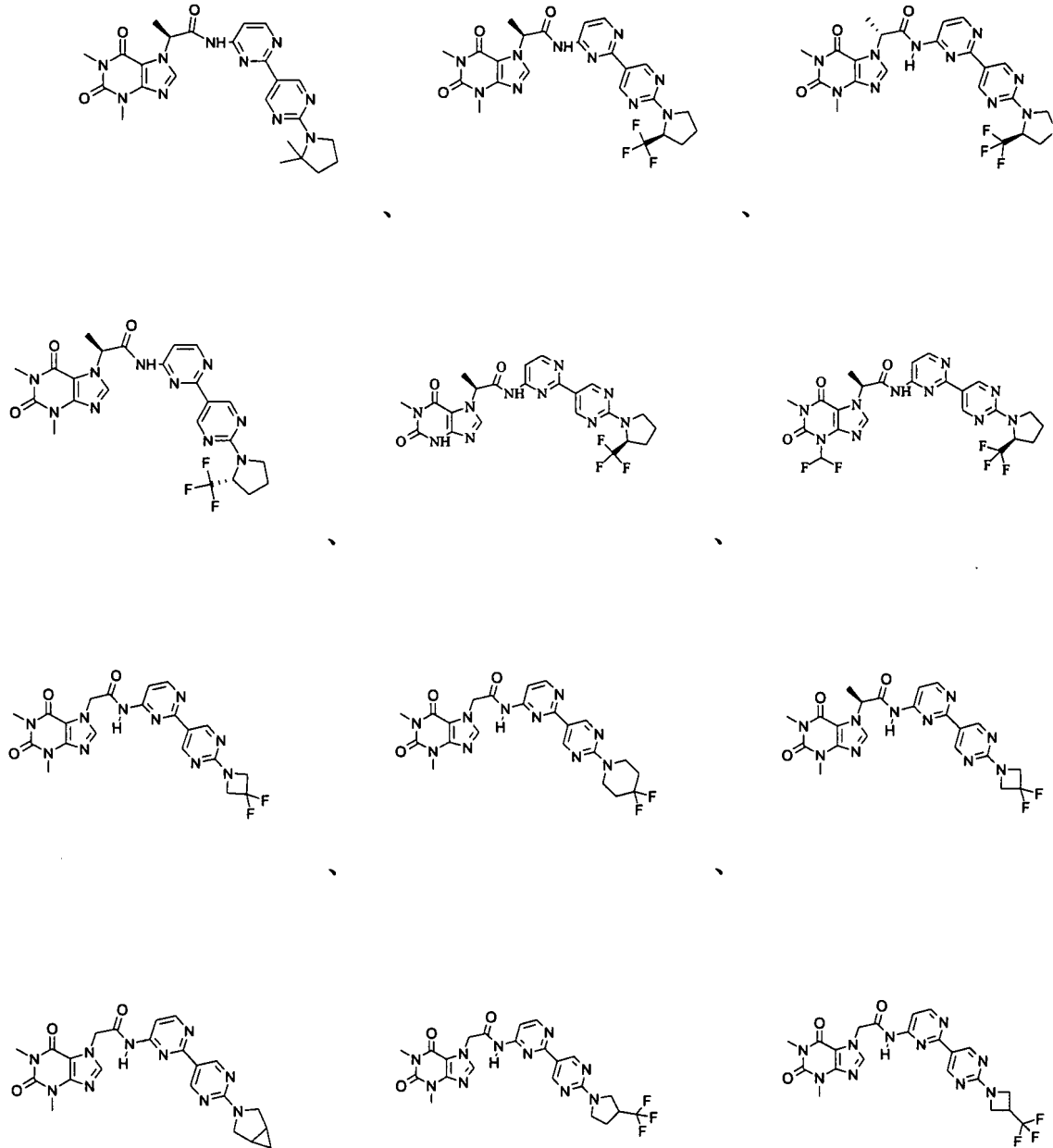
式 (IIb)

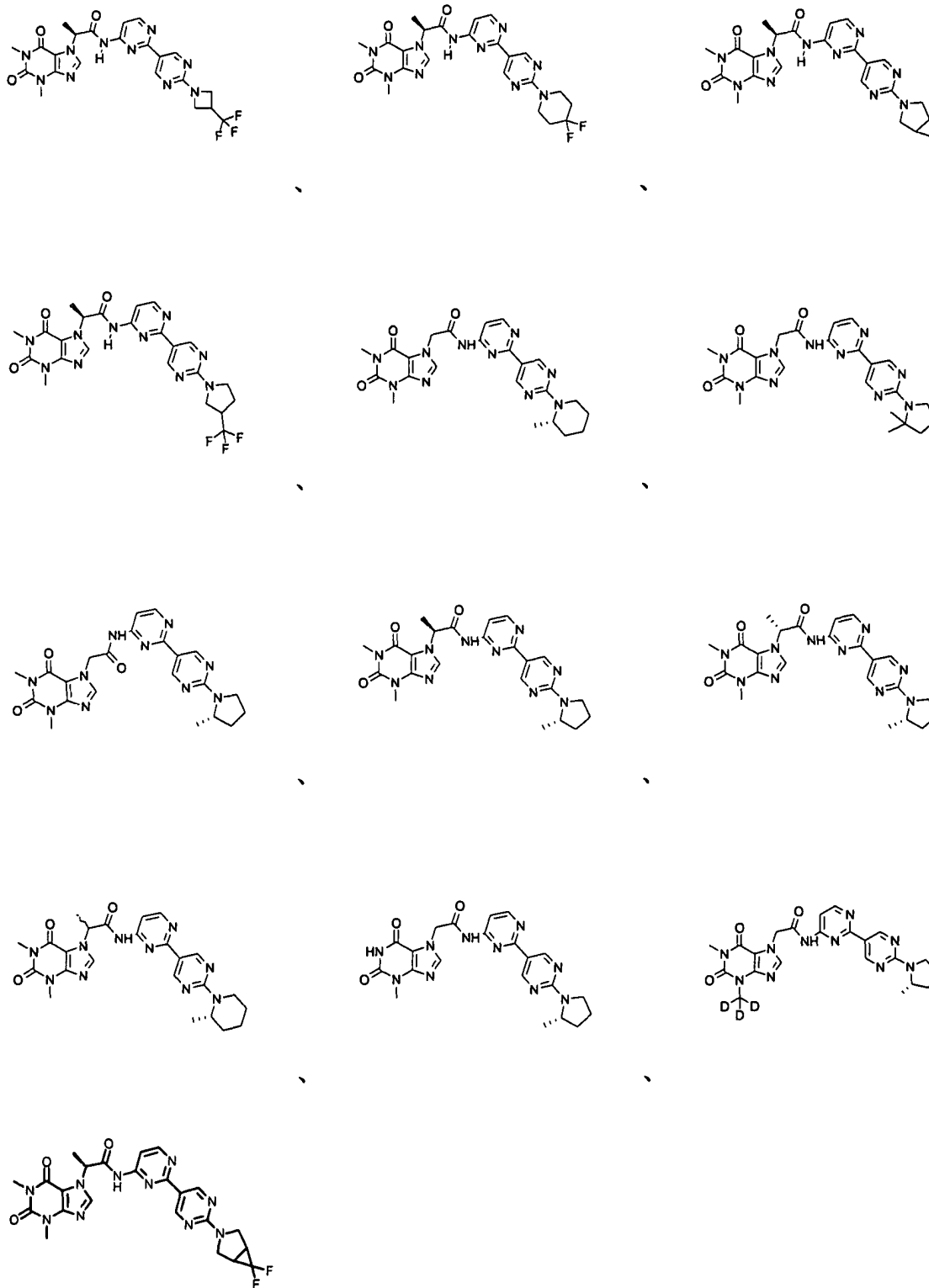
其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

【0080】 在一些具體實例中，化合物選自以下之群：





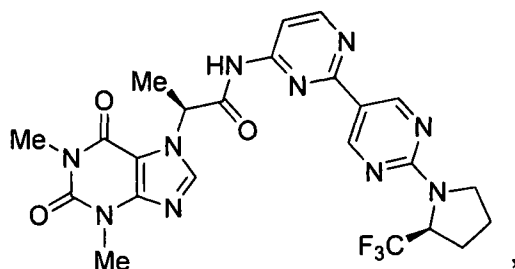
及

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0081】 在一些具體實例中，在用適合溶劑(例如乙醇、水或其組合)進行漿液處理後產生式(I)化合物之固體結晶形態。在一些具體實例中，

在用適合溶劑（例如乙醇、水或其組合）進行漿液處理，接著額外處理（例如真空處理，例如-80°C一天）後產生式（I）化合物之固體結晶形態（例如無水固體結晶形態）。

【0082】 在一些具體實例中，式（I）化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽，在本文中稱作化合物 2、實施例 2 或實施例 2 之化合物。

【0083】 在一些具體實例中，在用適合溶劑（例如乙醇、水或其組合）進行漿液處理後產生化合物 2 之固體結晶形態（例如形態 A）。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如形態 A）具有在以下角中之一或多者包含特徵峰（根據 2θ 表示）的 X 射線粉末繞射圖：約 7.67°、約 12.52°、約 13.49° 及約 19.31°。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如形態 A）具有如圖 1 中所示之特徵峰。

【0084】 在一些具體實例中，在用適合溶劑（例如乙醇、水或其組合）進行漿液處理，接著額外處理（例如真空處理，例如-80°C一天）後產生化合物 2 之固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，形態 B）具有在以下角中之一或多者包含特徵峰（根據 2θ 表示）的 X 射線粉末繞射圖：約 9.78°、約 12.98°、約 19.20° 及約 19.67°。在一

些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，形態 B）具有如圖 2 中所示之特徵峰。

【0085】 在一些具體實例中，化合物 2 之固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有大於或等於約 100°C 之熔點。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有大於或等於約 125°C、約 150°C、約 175°C 或約 180°C 之熔點。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有在約 180°C 至約 205°C 範圍內之熔點。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有在約 190°C 至約 200°C 範圍內之熔點。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有在約 190°C 至約 196°C 範圍內之熔點。在一些具體實例中，化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有如圖 3 中所示之差示掃描熱量測定跡線。

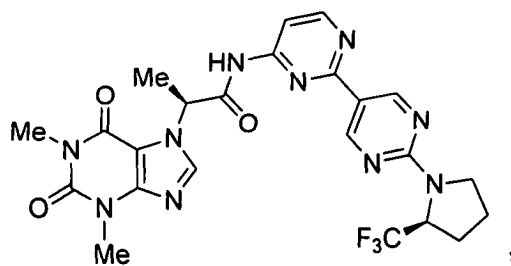
【0086】 在一些具體實例中，在用適合溶劑（例如乙醇、水或其組合）進行漿液處理，接著額外處理（例如真空處理，例如 -80°C 一天）後產生化合物 2 之固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B），其中化合物 2 之該固體結晶形態（例如化合物 2 之無水固體結晶形態，例如形態 B）具有大於或等於約 150°C 之熔點及在以下角中之一或多者包含特徵峰（根據 2θ 表示）的 X 射線粉末繞射圖：約 9.78°、約 12.98°、約 19.20° 及約 19.67°。在一些具體實例中，在用適合溶劑（例如乙醇、水或其組合）進行漿液處理，接著額外處理（例如真空處理，例如 -80°C 一天）後產生化

合物 2 之固體結晶形態(例如化合物 2 之無水固體結晶形態,例如形態 B),其中化合物 2 之該固體結晶形態(例如化合物 2 之無水固體結晶形態,例如形態 B)具有在 185°C 至約 205°C 範圍內之熔點及在以下角中之一或多者包含特徵峰(根據 2θ 表示)的 X 射線粉末繞射圖:約 9.78°、約 12.98°、約 19.20°及約 19.67°。

【0087】 本發明之某些具體實例包含含有式 (I) 化合物之經純化之醫藥製劑。在一些具體實例中,醫藥製劑包含一種非對映異構體相對於另一非對映異構體大於或等於約 55%(例如約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、約 99%或約 99.5%)的非對映異構體過量。在一些具體實例中,醫藥製劑包含一種非對映異構體相對於另一非對映異構體大於或等於約 95%之非對映異構體過量。在一些具體實例中,醫藥製劑包含一種非對映異構體相對於另一非對映異構體大於或等於約 99%之非對映異構體過量。

【0088】 在一些具體實例中,醫藥製劑包含小於或等於約 10%水分含量(例如水含量)。在一些具體實例中,醫藥組成物包含小於或等於約 9%、約 8%、約 7%、約 6%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、約 1%、約 0.5%、約 0.1%、約 0.05%、約 0.01%或約 0.001%水分含量(例如水含量)。在一些具體實例中,醫藥製劑實質上不含水分(例如水)。

【0089】 在一些具體實例中,醫藥製劑包含式 (I) 化合物,其中化合物為:



或其醫藥學上可接受之鹽，在本文中稱作化合物 2、實施例 2 或實施例 2 之化合物。

【0090】 在一些具體實例中，醫藥製劑包含式 (I) 化合物，其中該化合物為化合物 2 或其醫藥學上可接受之鹽，且製劑具有大於或等於約 99% 之化合物 2 的非對映異構體過量。在一些具體實例中，醫藥製劑包含式 (I) 化合物，其中該化合物為化合物 2 或其醫藥學上可接受之鹽，且製劑具有小於或等於約 0.1% 之水分含量（例如水含量）。在一些具體實例中，醫藥製劑包含式 (I) 化合物，其中該化合物為化合物 2 或其醫藥學上可接受之鹽，且製劑具有大於或等於約 99% 之化合物 2 的非對映異構體過量及小於或等於約 0.1% 之水分含量（例如水含量）。

【0091】 在一些具體實例中，醫藥製劑包含化合物 2 之固體結晶形態（例如形態 A），其具有在以下角中之一或多者包含特徵峰（根據 2θ 表示）的 X 射線粉末繞射圖：約 7.67° 、約 12.52° 、約 13.49° 及約 19.31° ，且製劑具有大於或等於約 99% 之化合物 2 的非對映異構體過量及小於或等於約 0.1% 之水分含量（例如水含量）。

【0092】 在一些具體實例中，醫藥製劑包含化合物 2 之固體結晶形態（例如形態 B），其具有在 185°C 至約 205°C 範圍內的熔點及在以下角中之一或多者包含特徵峰（根據 2θ 表示）的 X 射線粉末繞射圖：約 9.78° 、約 12.98° 、

約 19.20°及約 19.67°，且製劑具有大於或等於約 99%之化合物 2 的非對映異構體過量及小於或等於約 0.1%之水分含量（例如水含量）。

【0093】 式 (I) 化合物包括具有適合於經口或非經腸（例如靜脈內）投予之水溶性，從而或因此治療本文所描述之病症，例如治療疼痛的分子。在一些具體實例中，化合物調配成適合於經口投予之組成物。本文所描述之式 (I) 化合物抑制 TRPA1 離子通道之效能使用實施例 33 之方法量測。**表 14** 揭示示例性化合物之 TRPA1 抑制試管內效能（藉由實施例 33 之方法量測）。

【0094】 較佳式 (I) 化合物包括以藉由實施例 32 之方法獲得的小於約 100 nM（較佳小於約 75 nM，更佳小於約 25 nM）之 IC₅₀ 值抑制 TRPA1 離子通道之化合物。

【0095】 式 (I) 化合物可抑制 TRPA1 離子通道。在一些具體實例中，式 (I) 化合物可作為經口或非經腸（例如靜脈內）醫藥組成物之一部分投予，從而以治療有效方式治療本文所描述之病症（例如疼痛）。

【0096】 本文所揭示之某些化合物可呈特定幾何或立體異構形式存在。本發明涵蓋在本發明範疇內之所有此類化合物，包括順式及反式異構體、*R* 及 *S*-對映異構體、非對映異構體、(d)-異構體、(l)-異構體、其外消旋混合物及其其他其混合物。舉例而言，若一個手性中心存在於分子中，則本發明包括外消旋混合物、對映異構性增濃混合物及實質上對映異構性或非對映異構性純化合物。組成物可含有例如超過 50%、超過 60%、超過 70%、超過 80%、超過 90%、超過 95%或超過 99%單一對映異構體或非對映異構體。其他不對稱碳原子可存在於諸如烷基之取代基中。所有此類異構體以及其

混合物意欲包括於本發明中。

【0097】 本文所描述之化合物亦可在構成此類化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。舉例而言，化合物可經諸如氘 (^3H)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C) 之放射性同位素進行放射性標記。本文所揭示之化合物之所有同位素變體無論是否具放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。舉例而言，氘化化合物及併入 ^{13}C 之化合物意欲涵蓋於本發明之範疇內。

【0098】 某些本文所揭示之化合物可呈未溶劑化形式以及溶劑化形式（包括水合形式）存在。一般而言，溶劑化形式等同於未溶劑化形式且涵蓋於本發明之範疇內。本文所揭示之某些化合物可呈多晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式皆同等用於本發明涵蓋之用途且意欲在本發明之範疇內。

醫藥組成物

【0099】 含有本文所描述之化合物（諸如式 (I) 化合物）或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物可用於治療或改善個體（例如人類及動物）之本文所描述之病症，例如對抑制 TRPA1 離子通道有反應之病症。

【0100】 醫藥組成物中式 (I) 化合物之量及濃度以及投予個體之醫藥組成物之量可基於臨床上相關之因素，諸如個體之醫學上相關特徵（例如年齡、體重、性別、其他醫學病狀及其類似因素）、醫藥組成物中化合物之溶解性、化合物之效能及活性以及醫藥組成物之投予方式來選擇。關於投予途徑及劑量方案的進一步資訊，讀者參考 Comprehensive Medicinal Chemistry 第 5 卷第 25.3 章 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990。

【0101】 雖然本文所揭示之化合物可單獨投予，但該化合物較佳呈醫藥調配物投予，其中該化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合。本文所揭示之化合物可用人類或獸醫學之任何便利之方式調配以投予。在某些具體實例中，醫藥製劑中包括之化合物可本身為活性的，或可為例如能夠在生理環境下轉化成活性化合物之前藥。

【0102】 片語「醫藥學上可接受 (pharmaceutically acceptable)」在本文中用於指在合理醫學判斷範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症、與合理益處/風險比相匹配之彼等化合物、物質、組成物及/或劑型。

【0103】 醫藥學上可接受之載劑之實例包括：(1) 糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；(4) 粉末狀黃耆膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，諸如可可豆油及栓劑蠟；(9) 油類，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10) 二醇類，諸如丙二醇；(11) 多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12) 酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15) 褐藻酸；(16) 無熱原質水；(17) 等張生理食鹽水；(18) 林格氏溶液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) 磷酸鹽緩衝溶液；(21) 環糊精，諸如 Captisol®；以及 (22) 其他用於醫藥調配物中之無毒相容物質。

【0104】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉

及其類似物；(2) 油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血基棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯 (BHA)、丁基化羥基甲苯 (BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 α -生育酚及其類似物；及(3) 金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸 (EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0105】 固體劑型 (例如膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、粒劑及其類似物) 可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下任一者：(1) 填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2) 黏合劑，諸如羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3) 保濕劑，諸如丙三醇；(4) 崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉；(5) 溶液延遲劑，諸如石蠟；(6) 吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7) 潤濕劑，諸如鯨蠟醇及丙三醇單硬脂酸酯；(8) 吸附劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9) 潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；以及 (10) 著色劑。

【0106】 液體劑型可包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酞劑。除活性成分之外，液體劑型可含有常用於此項技術中之惰性稀釋劑 (諸如水或其他溶劑)、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油 (尤其為棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫呋喃醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯及其混合物。

【0107】 除活性化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧

化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍膠及其混合物。

【0108】 除活性化合物之外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0109】 除活性化合物之外，散劑及噴霧劑可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴及揮發性未經取代之烴，諸如丁烷及丙烷。

【0110】 調配物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。可與載劑物質組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之宿主、特定投藥模式而定。可與載劑物質組合以產生單一劑型的活性成分之量一般為產生治療作用之化合物的量。一般而言，在 100% 中，此量將在約 1% 至約 99%、較佳約 5% 至約 70%、最佳約 10% 至約 30% 之活性成分範圍內。

【0111】 本發明之醫藥組成物之錠劑及其他固體劑型（諸如糖衣藥丸、膠囊、丸劑及粒劑）可視情況經刻痕或製備成具有包衣及殼層，諸如腸溶衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素以提供所要釋放特徵、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入滅菌劑來滅菌，呈臨用前可溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中之無菌固體組成物形式。此等組成物亦可視情況含有遮光劑且可為視情況以延遲方式僅僅或較佳將活性成分釋放於胃腸

道某一部分中之組成物。可使用之包埋組成物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可呈適當時與一或多種上述賦形劑一起之微囊封形式。

【0112】 用於局部或經皮投予本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可能需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0113】 本文所揭示之調配物可經由裝置傳遞。示例性裝置包括（但不限於）導管、線、支架或其他腔內裝置。其他示例性傳遞裝置亦包括貼片、繃帶、牙托或牙齒設備。經皮貼片具有提供本文所揭示之化合物向身體之控制傳遞之額外優勢。可藉由將化合物溶解或分散於適當介質中來製造此類劑型。亦可使用吸收增強劑來增加化合物通過皮膚之通量。此流動速率可藉由提供速率控制膜或使化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0114】 本發明之範疇內亦涵蓋眼用調配物、眼膏、滴劑、溶液及其類似物。

【0115】 在一些情況下，為延長藥物作用，需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形態而定。或者，非經腸投予之藥物形式藉由將藥物溶解或懸浮於油性媒劑中來實現延遲吸收。

【0116】 可注射積存形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之可生物降解聚合物中形成主題化合物之微膠囊基質而製造。視藥物與聚合物之比率

及所用特定聚合物之性質而定，可控制藥物釋放之速率。其他可生物降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。可注射積存調配物亦藉由將藥物截留於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0117】 當本文所揭示之化合物作為藥劑投予人類及動物時，其可憑本身給出或作為含有例如 0.1%至 99.5%（更佳 0.5%至 90%）活性成分與醫藥學上可接受之載劑組合的醫藥組成物給出。

【0118】 調配物可局部、經口、經皮、經直腸、經陰道、非經腸、鼻內、肺內、眼內、靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊膜內、眼窩內、心臟內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊膜下、蛛網腹下、脊髓內、胸骨內或藉由吸入來投予。

【0119】 一個特定具體實例為用於經口投予之止咳組成物，其包含以 1 微莫耳或低於 1 微莫耳之 IC_{50} 抑制 TRPA1 介導之電流的藥劑及經口可接受之醫藥載劑，呈水基液體或可溶於口腔中之固體形式，選自由以下組成之群：糖漿、酞劑、懸浮液、噴霧、口含錠、咀嚼口含錠、散劑及咀嚼錠劑。此類止咳組成物可包括一或多種用於治療咳嗽、過敏或哮喘症狀之其他藥劑，選自由以下組成之群：抗組織胺、5-脂肪加氧酶抑制劑、白三烯抑制劑、H3 抑制劑、 β -腎上腺素激導性受體促效劑、黃嘌呤衍生物、 α -腎上腺素激導性受體促效劑、肥大細胞穩定劑、祛痰劑以及 NK1、NK2 及 NK3 速激肽受體拮抗劑。

【0120】 再一具體實例為定劑量氣溶膠分配器，其含有用於經肺或經鼻傳遞之氣溶膠醫藥組成物，該醫藥組成物包含以 1 微莫耳或低於 1 微莫耳之 IC_{50} 抑制 TRPA1 介導之電流的藥劑。舉例而言，其可為定劑量吸入器、

乾粉吸入器或噴氣式噴霧器。

劑量

【0121】 本發明之醫藥組成物中活性成分之實際劑量可變化以獲得針對特定患者、組成物及投藥模式，有效實現所需治療反應而對患者無毒性的活性成分之量。

【0122】 所選劑量將視多種因素而定，包括所用之特定本文所揭示化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投予途徑、投予時間、所用特定化合物之排泄速率、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質、所治療患者之年齡、性別、體重、狀態、整體健康及先前病史以及醫學技術中熟知之類似因素。

【0123】 一般技術之醫師或獸醫可容易判定及規定所需醫藥組成物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所需治療效應所需劑量之水準的醫藥組成物中所用之本發明化合物之劑量開始，且逐漸增加劑量直至實現所需作用。

【0124】 一般而言，本發明化合物之適合日劑量為有效產生治療作用之最低劑量的化合物量。此類有效劑量將一般視上述因素而定。一般而言，本文所描述之化合物對於個體之靜脈內、腦室內、鞘內及皮下劑量將在每日每公斤體重約 0.0001 至約 100 mg 範圍內。舉例而言，劑量可為 1 至 50、1-25 或 5-10 mg/kg。一般而言，對於個體，本文所描述之化合物之口服劑量將在約 1 至約 1,000 毫克/天（例如約 5 至約 500 毫克/天）範圍內。

【0125】 必要時，活性化合物之有效日劑量可以 2 劑、3 劑、4 劑、5 劑、6 劑或大於 6 劑亞劑量投予，此等亞劑量視情況呈單位劑量形式在一天

內以適當時間間隔投予。

治療方法

【0126】 本文所描述之化合物可用於治療或預防本文所描述之病症。舉例而言，本文提供具有 TRPA1 抑制活性之化合物，其用於預防、治療或緩解與 TRPA1 相關之疾病或病狀之症狀。可投予式 (I) 化合物或含有一或多種式 (I) 化合物之醫藥組成物以治療本文所描述之病症、病狀或疾病，諸如藉由抑制 TRPA1 可治療之病症、病狀或疾病。舉例而言，包含式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物適用作圍手術期鎮痛劑，例如作為類鴉片鎮痛劑之佐劑，管理輕度至中度急性術後疼痛及管理中度至嚴重急性疼痛。包含治療有效劑量之式 (I) 化合物的醫藥組成物可以臨床上安全及有效方式投予患者以治療疼痛，包括包含式 (I) 化合物之醫藥組成物的一或多次分開投予。其他示例性方法包括治療周圍糖尿病神經病變 (PDN) 及化學療法誘發之周圍神經病 (CIPN)。舉例而言，包含治療有效劑量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組成物可在一或多天之治療過程期間每日多次 (例如每日兩次) 投予 (例如經靜脈內) 有需要之個體以治療個體之疼痛。包含式 (I) 化合物之醫藥組成物亦可用於治療或改善肺部病狀，諸如阻塞性疾病，例如慢性阻塞性肺病 (COPD)、哮喘 (例如寒冷誘發之哮喘、運動誘發之哮喘、過敏誘發之哮喘及職業性哮喘) 及咳嗽。

【0127】 熟習與 TRPA1 受體介導相關之疾病治療者將能夠自下文中呈現之測試結果確定式 (I) 化合物之治療有效量。一般而言，本發明化合物之適合日劑量為能夠產生治療作用之最低劑量的化合物量。此類有效劑

量將一般視各種因素而定。一般而言，對於患者，本發明化合物之經口、舌下、直腸、靜脈內、局部、經皮、吸入及腦室內劑量將在每日每公斤體重約 0.0001 至約 100 mg 範圍內。舉例而言，劑量可為 1 至 50、1-25 或 5-10 mg/kg。預期例如治療有效劑量將為每公斤體重約 0.001 mg/kg 至約 50 mg/kg，更佳每公斤待治療之患者體重約 0.01 mg/kg 至約 10 mg/kg。在一天內以適當時間間隔呈兩劑或超過兩劑亞劑量形式投予治療有效劑量可為適當的。該等亞劑量可調配為單位劑型，例如每一單位劑型各含有約 0.1 mg 至約 1000 mg，更尤其約 1 至約 500 mg 活性成分。

【0128】 投藥之準確劑量及頻率視所用的特定式 (I) 化合物、所治療之特定病狀、所治療之病狀的嚴重程度、特定患者之年齡、體重及整個身體條件以及患者可服用之其他藥物而定，如熟習此項技術者所熟知。此外，該「治療有效量」可視所治療患者之反應及/或規定本發明化合物之醫師之評估而降低或增加。因此，上文提及之有效日量範圍僅僅為指南。一般技術之醫師或獸醫可容易判定及規定所需醫藥組成物之有效量。

【0129】 以下提供適於本文所描述之化合物或組成物治療的示例性病症。

疼痛

【0130】 適用於調節 TRPA1 之式 (I) 化合物可用於調配適於治療及/或預防哺乳動物、尤其人類之疼痛的鎮痛藥劑。在許多病理性病狀，包括組織損傷、發炎及代謝應激期間，產生 TRPA1 之內源性活化劑。可投予本發明之化合物及醫藥組成物以治療由 TRPA1 活化產生之疼痛，包括神經性病變疼痛。相關神經性病變疼痛病狀包括（但不限於）疼痛性糖尿病神經

病變、化學療法誘發之周圍神經病、下背痛、三叉神經痛、帶狀疱疹後神經痛、坐骨神經痛及複雜區域疼痛症候群。

【0131】 本文所提供之組成物及方法亦可與發炎及發炎性疼痛之治療中之治療結合使用。此類病症包括類風濕性關節炎、骨關節炎、顛下頷病症。在一些具體實例中，本文所提供之組成物及方法可用於治療頭痛，例如偏頭痛。

【0132】 所揭示之化合物亦可用於治療內臟疼痛及發炎。相關疾病包括胰臟炎、發炎性腸病、結腸炎、克羅恩氏病、子宮內膜異位、骨盆疼痛及絞痛。

【0133】 本文所揭示之化合物可用於的其他示例性疼痛適應症包括顛下頷病症、癌症痛（由基礎疾病或治療引起）、灼傷痛、口腔痛、由癌症治療引起之口腔痛、擠壓及損傷誘發之疼痛、切口痛、骨痛、鎌狀細胞疾病疼痛、肌肉纖維疼痛及肌肉骨骼痛。TRPA1 已展示在癌症相關疼痛（參見例如 Trevisan 等人, *Cancer Res* (2013) 73(10):3120-3131）；手術後疼痛（參見例如 Wei 等人, *Anesthesiology* (2012) 117:137-148）；病理性疼痛（參見例如 Chen 等人, *Pain* (2011) 152:2549-2556）；以及與化學損傷有關之疼痛（參見例如 Macpherson 等人, *J Neurosci* (2007) 27(42):11412-11415）中起一定作用。

【0134】 痛覺過敏（例如機械性痛覺過敏、寒冷性痛覺過敏）或增加之對疼痛之敏感性（例如急性、慢性）。多種化學物質敏感性為與暴露於化學物質相關的病症，其具有多器官症狀，包括呼吸系統症狀及頭痛。

【0135】 異常疼痛（例如皮膚異常疼痛，例如頭、頭外）為由通常不引起疼痛之刺激（例如溫度或身體刺激）引起的疼痛，且與痛覺過敏不同，

痛覺過敏一般指對通常疼痛之刺激的極度放大反應。

偏頭痛

【0136】 適用於調節 TRPA1 之式 (I) 化合物可用於調配適於治療及/或預防哺乳動物、尤其人類之偏頭痛的藥劑。暴露於 TRPA1 活化劑已展示觸發敏感性群體之偏頭痛。此類活化劑包括（但不限於）傘形酮、硝化甘油、香菸煙霧及甲醛。因此，本發明之 TRPA1 拮抗劑代表用於治療慢性與急性偏頭痛之重要可能治療劑。

發炎疾病及病症

【0137】 本文所提供之組成物及方法亦可與發炎疾病之治療結合使用。此等疾病包括（但不限於）哮喘、慢性阻塞性肺病、類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性腸病、絲球體腎炎、神經發炎性疾病（諸如多發性硬化症）及免疫系統病症。TRPA1 已展示在胰臟疼痛及發炎中起一定作用（參見例如 Schwartz 等人, *Gastroenterology* (2011) 140(4):1283-1291）。

【0138】 周圍神經病，例如糖尿病神經病變（例如疼痛性糖尿病神經病變）為一種涉及神經元與發炎性組分之特定病狀。不受機械論束縛，本發明之 TRPA1 拮抗劑可用於治療周圍神經病，包括（但不限於）糖尿病神經病變。除其用於治療周圍神經病（例如減少發炎）之外，本發明之抑制劑亦可用於減少與周圍神經病相關之疼痛。TRPA1 已展示在神經病及神經性病變疼痛中起一定作用（參見例如 Wei 等人, *Anesthesiology* (2009) 111:147-54；Koivisto 等人, *Pharmacol Res* (2011) 65:149-158）。

【0139】 當神經元興奮過度導致觸發發炎之肽釋放時，常常發生神經性發炎。此等肽包括 P 物質及 CGRP。阻斷 TRPA1 將降低神經元活性，且

因此可阻斷神經性發炎。舉例而言，呼吸道中之神經性發炎可引起哮喘及過敏性鼻炎症狀，且硬腦膜中之神經性發炎亦可介導偏頭痛。

胰臟炎

【0140】 胰臟炎為胰臟發炎。胰臟為在胃後面且靠近十二指腸之巨大腺體。通常，消化酶直至到達小腸才具有活性，在小腸中其開始消化食物。當若此等酶在胰臟內具有活性，則其開始「消化」胰臟本身。TRPA1 已展示在胰臟疼痛及發炎中起一定作用(參見例如 Schwartz 等人, *Gastroenterology* (2011) 140(4):1283-1291)。

【0141】 急性胰臟炎通常由膽石或由酒精濫用引起，不過不排除其他。急性胰臟炎通常以上腹部中的疼痛開始，可持續幾天。疼痛可為嚴重的且可變恆定。疼痛可與腹部分離，或其可到達背面及其他區域。有時，且對於一些患者而言，疼痛為突然且劇烈的。其他時間或對於其他患者而言，疼痛以輕度疼痛開始，其在進食之後加劇。急性胰臟炎患者常常看起來且感覺非常不健康。其他症狀可包括膨脹及觸痛腹、噁心、嘔吐、發熱及脈博快速。急性胰臟炎之嚴重情況可引起脫水及低血壓，且甚至可引起器官衰竭、內部出血或死亡。

【0142】 在急性胰臟炎發作期間，澱粉酶及脂肪酶之血液含量常常增加至少 3 倍。葡萄糖、鈣、鎂、鈉、鉀及碳酸氫鹽之血液含量亦可改變。

【0143】 當前治療視發病之嚴重程度而定。治療一般經設計以支撐至關重要之身體功能、管理疼痛及預防併發症。雖然急性胰臟炎典型地在幾天內消退，但在發病期間常常需要管理疼痛。本文所揭示之化合物可用於減輕與急性胰臟炎相關之疼痛。

【0144】 若胰臟損傷繼續，則可發展慢性胰臟炎。當消化酶侵襲及破壞胰臟及附近組織，引起結疤及疼痛時，發生慢性胰臟炎。慢性胰臟炎可由酒精中毒或由阻斷、受損或變窄之胰臟導管引起。另外，遺傳因素似乎影響該疾病，且在某些情況下，存在不可鑑別之病因（所謂特發性胰臟炎）。

【0145】 大部分患有慢性胰臟炎之人具有腹痛。當進食或飲用時疼痛可加劇，擴散至背面，或變得恆定及失能。其他症狀包括噁心、嘔吐、體重減輕及脂肪糞。

【0146】 減輕疼痛為治療慢性胰臟炎之第一步。一旦已管理疼痛，即可實施高碳水化合物及低脂肪飲食計劃。胰臟酶可用於幫助補償自受傷胰臟減少之酶產生。有時需要胰島素或其他藥物來控制血糖。

【0147】 雖然疼痛典型地使用藥物療法管理，但手術可為減輕疼痛所需。手術可為必須的以排乾擴大的胰臟管道或甚至移除嚴重受傷胰臟之一部分。

【0148】 疼痛時常伴隨慢性胰臟炎存在。舉例而言，疼痛存在於大約75%酒精性慢性胰臟炎患者，50%晚發型特發性慢性胰臟炎患者及100%早發型特發性慢性胰臟炎患者中（DiMagno, *Gastroenterology* (1999) 116(5):1252-1257）。

【0149】 少數具有疼痛之患者具有容易可鑑別的病變，該等病變相對容易以手術方式或以內窺鏡檢查法治療。在其他患者中，常常認為疼痛由多種原因引起，包括胰臟內壓力升高、缺血及纖維化。然而，不受理論束縛，此等現象很可能並非疼痛之根本原因。實際上，疼痛可由對神經束膜之破壞及隨後神經暴露於介體及發炎產物而誘發的神經元敏化背景引起。

【0150】 鑒於有效疼痛管理在慢性胰臟炎患者中之重要性，用於治療疼痛症狀之其他療法為重要及適用的。本文所揭示之化合物可用於管理與慢性胰臟炎相關之疼痛；其可單獨使用或作為整個治療性治療計劃之一部分使用以管理慢性胰臟炎患者。舉例而言，化合物可與胰臟酶及/或胰島素一起，作為經設計以管理慢性胰臟炎患者之治療方案之一部分投予。

【0151】 癌症治療不僅僅疼痛，而且其甚至可對健康組織有毒性。一些化學治療劑可引起疼痛性神經病。因此，本文所揭示之化合物可代表一種用於治療與引起神經病之癌症治療相關之疼痛及/或發炎的重要可能治療劑。

【0152】 前列腺素之一主要功能為保護胃黏膜。此功能中包括調節人類胃細胞中之細胞內鈣含量，其在細胞增殖中發揮關鍵作用。因此，藉由非類固醇消炎藥 (NSAID) 抑制前列腺素可抑制胃細胞中之鈣內流 (Kokoska 等人 (1998) *Surgery* (St Louis) 124(2):429-437)。最有效地減輕發炎之 NSAID 亦產生最大的腸胃破壞 (Canadian Family Physician, 1998 年 1 月 5 日, 第 101 頁)。因此，獨立地調節特定細胞類型中之鈣通道的能力可有助於緩解消炎療法之此類副作用。或者或另外，本文所揭示之 TRPA1 抑制化合物之投予可與 NSAID 組合使用，因此使用減少之 NSAID 給藥來促進疼痛減輕。

【0153】 TRPA1 可介導慢性胰臟炎中正在進行之傷痛刺激；且可與胰臟炎中急性發炎轉變至慢性發炎及痛覺過敏有關。TRPA1 亦可介導例如鼻及口腔黏膜及呼吸道內層中之刺激及灼燒。

神經病

【0154】 因為 TRPA1 過度活性可引起有毒的鈣超載，所以 TRPA1 拮

抗劑亦可用於預防與糖尿病、化學損傷、化學療法、藥品（諸如斯達汀（statin））、HIV/AIDS、法布里病（Fabry's disease）、維生素缺乏、遺傳性多發性神經病（諸如馬里耶-恰克杜斯病（Marie-Charcot Tooth disease））及外傷相關之神經病。諸如肌肉萎縮性側索硬化之周圍神經退化性疾病亦可用 TRPA1 拮抗劑治療。

肺部疾病及咳嗽

【0155】 本文所提供之組成物及方法亦可與包括（但不限於）如下疾病之肺病之治療結合使用：哮喘（包括運動誘發之哮喘、異位性哮喘、過敏性哮喘）、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺氣腫、囊腫性纖維化、支氣管擴張、細支氣管炎、過敏性支氣管與肺麩黴病、阻塞性細支氣管炎（爆米花工人肺）、因暴露於化學物質（包括暴露於丁二酮、甲醛及其他刺激物）而引起之疾病。此等病狀亦包括肺結核、限制性肺病（包括石棉沉著病）、放射性纖維化、過敏性肺炎、嬰兒呼吸窘迫症候群、特發性肺部纖維化、特發性間質性肺炎、類肉瘤病、嗜酸性肺炎、肺淋巴管平滑肌增生症、肺部蘭格汗氏細胞組織細胞增多病（pulmonary Langerhan's cell histiocytosis）及肺泡蛋白沈積症；呼吸道感染，包括上呼吸道感染（例如感冒、竇炎、扁桃腺炎、咽炎及喉炎）及下呼吸道感染（例如肺炎）；呼吸道腫瘤，無論惡性（例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞未分化性瘤、類癌瘤、間皮瘤、肺轉移性癌症、轉移性生殖細胞癌、轉移性腎細胞癌）還是良性（例如肺部錯構瘤、先天性畸形，諸如肺隔離症及先天性囊性腺瘤樣畸形（CCAM））；胸膜腔疾病（例如膿胸及間皮瘤）；以及肺部血管疾病，例如肺栓塞，諸如血栓栓塞及空氣栓塞（醫源性）、肺部動脈高血壓、

肺水腫、肺部出血、肺中毛細管發炎及破壞（導致血液漏泄至肺泡）。可治療之其他病狀包括影響呼吸機制之病症（例如阻塞性睡眠呼吸暫停、中樞型睡眠呼吸暫停、古力安-巴利症候群（Guillan-Barre syndrome）及重症肌無力）。

【0156】 本發明之化合物亦可用於治療、減少或預防咳嗽（產生或未產生痰）、與哮喘相關之咳嗽、與流感相關之咳嗽、咳出血（咳血）、未知病因之咳嗽、過敏誘發之咳嗽及因暴露於化學物質引起之咳嗽。

皮膚學病症

【0157】 引起瘙癢之大量試劑直接或經由活化與 TRPA1 下游偶合之受體而使 TRPA1 活化。本文所提供之組成物及方法亦可與瘙癢之治療結合使用。適應症包括（但不限於）由暴露於外源性化學物質（例如接觸性皮炎、毒葛）而觸發之病狀、由包括淋巴瘤之癌症引起之瘙癢、由藥物（諸如氯奎寧）引起之瘙癢、由反應性藥物代謝物引起之瘙癢或由乾燥皮膚引起之瘙癢。

【0158】 其他示例性適應症包括異位性皮炎、牛皮癬、蕁麻疹、濕疹、汗皰性濕疹、口腔潰瘍、尿布疹。

瘙癢

【0159】 瘙癢或急性瘙癢症在藉由例如警示環境中之有害試劑來提供重要保護功能的同時，亦可為例如伴隨許多皮膚、全身性及神經系統病症之一種致衰弱病狀。一些形式之瘙癢藉由組織胺信號傳導介導，因而可用例如抗組織胺治療。然而，大部分病理生理學瘙癢病狀對抗組織胺劑治療不敏感。可投予本發明之化合物及醫藥組成物來治療瘙癢。

【0160】 異位性皮膚炎 (AD) 為皮膚之一種慢性瘙癢及發炎性病徵。嚴重 AD 患者可發展哮喘及過敏性鼻炎，亦稱為過敏進行曲。皮膚疹及瘙癢症可與特應性疾病相關。例如 AD 及牛皮癬中之慢性瘙癢包括病理生理學標誌，諸如頑固抓撓、由例如濕疹、腎臟衰竭、肝硬化、神經系統病徵、一些癌症引起之廣泛表皮增生。

【0161】 過敏性接觸性皮炎為一種與發炎及持久性瘙癢症相關之常見皮膚學疾病。

【0162】 如本文所揭示之方法可抑制皮膚水腫、角質細胞增生、神經生長、白細胞浸潤及抗組胺劑抵抗型抓撓行為。如本文所揭示之方法可抑制對例如外源性刺激劑，例如半抗原、噁唑酮、漆酚（例如來自毒葛）的過敏性反應。

疾病及損傷模型

【0163】 拮抗 TRPA1 功能之化合物可用於預防及治療以上損傷、疾病、病徵或病狀中之任一者。除此等化合物之活性的試管內分析之外，其功效亦可在一或多種動物模型中容易測試。存在許多用於研究疼痛之動物模型。各種模型使用各種試劑或程序模擬由損傷、疾病或其他病狀產生之疼痛（參見例如 Blackburn-Munro (2004) *Trends in Pharmacol Sci* (2004) 25:299-305（例如表 1、3 或 4））。接著可觀測激發動物之行為特徵。可減少動物之疼痛的化合物或程序可藉由觀測在測試化合物或程序存在下對比其缺乏下激發動物之行為特徵而容易測試。

【0164】 用於研究慢性疼痛之示例性行為測試包括自發疼痛、異常疼痛及痛覺過敏之測試。同上。為評估自發性疼痛，可觀測姿勢、步態、疼

痛反應徵象（例如舔爪、過度刷拭、過度探索行為、保護受傷身體部位及自殘）。為量測誘發之疼痛，可在暴露於熱（例如熱損傷模型）後檢驗行為反應。

【0165】 疼痛之示例性動物模型包括（但不限於）特雷維桑模型（Trevisan model）及 Koivisto 參考文獻中所述之模型，包括鏈佐黴素誘發之疼痛性糖尿病神經病變、硼替佐米（bortezomib）誘發之周圍神經病及奧沙利鉑（oxaliplatin）誘發之周圍神經病；鐘氏模型（Chung model）、保留性神經損傷模型、卡拉膠誘發之痛覺過敏模型、弗氏完全佐劑誘發之痛覺過敏模型、熱損傷模型、福馬林模型及班尼特模型（Bennett Model）。

【0166】 在特雷維桑參考文獻中，化學療法誘發之周圍神經病模型包含小鼠中藉由用硼替佐米或奧沙利鉑治療所引發之 CIPN 表現型的誘發（Trevisan 等人, *Cancer Res* (2013) 73: 3120-3131）。用 TRPA1 抑制劑治療動物可使用諸如馮弗雷頭髮測試（Von Frey hair test）、熱板測試、寒冷模擬、化學物質痛覺過敏或轉桿測試之多種感受傷害性測試中之任一者評估。

【0167】 Koivisto 參考文獻中周圍糖尿病神經病變（PDN）之模型包含在大鼠中用鏈佐黴素誘發糖尿病（DM）及評估由 TRPA1 促效劑之足蹠注射所誘發之軸突反射（Koivisto 等人, *Pharmacol Res* (2011) 65:149-158）。可針對皮膚軸突反射之 DM 誘發之衰減的減少，評估用抑制 TRPA1 之化合物治療。

【0168】 神經性病變疼痛之鐘氏（Chung）模型（無發炎）包含結紮一或多個脊神經（參見例如 Chung 等人 *Methods Mol Med* (2004) 99: 35-45；Kim 及 Chung, *Pain* (1992) 50: 355-363）。脊神經之結紮導致動物中多種行為

改變，包括熱痛覺過敏、冷異常疼痛及持續疼痛。拮抗 TRPA1 之化合物可投予經結紮之動物以評估與在不存在化合物下所觀測到之情況相比，其是否減輕此等結紮誘發之行為改變。

【0169】 卡拉膠誘發之痛覺過敏及弗氏完全佐劑 (CFA) 誘發之痛覺過敏為發炎性疼痛模型 (參見例如 Walker 等人 *J Pharmacol Exp Ther* (2003) 304:56-62; McGaraughty 等人 *Br J Pharmacol* (2003) 140:1381-1388; Honore 等人 *J Pharmacol Exp Ther* (2005) 314:410-421)。拮抗 TRPA1 之化合物可投予經角叉菜膠或 CFA 激發之動物以評估與在不存在化合物下所觀測到之情況相比，其是否減輕冷、機械或熱超敏反應。此外，亦可在此等模型中評估化合物拮抗 TRPA1 功能以減輕冷及/或機械超敏反應之能力。典型地，威信角叉菜膠誘發之痛覺過敏模型模擬急性發炎性疼痛且威信 CFA 模型模擬慢性疼痛及慢性發炎性疼痛。

【0170】 發炎性疼痛之示例性模型包括足蹠緩激肽注射之大鼠模型。簡言之，在 Hargreave 設備上評估動物之基礎熱敏感性。隨後全身性投予 TRPA1 阻斷劑。隨後將緩激肽注射至腳爪且使痛覺過敏出現。隨後在隨後幾個小時內的多個時間點量測熱逃逸等待時間 (Chuang 等人, 2001; Vale 等人, 2004)。

【0171】 發炎常常為疼痛的一個重要促成因子。因而，鑑別用作消炎劑之化合物為適用的。許多減少神經活性之化合物亦防止神經性發炎。為直接量測發炎，可使用器官充滿度量測器評估大鼠爪之體積。在進行基線量測之後，可將角叉菜膠注射至爪且可在已用媒劑或藥物治療之動物中在數小時過程內監測體積。減少爪腫脹之藥物視為消炎。

【0172】 偏頭痛導致嚴重疼痛及無法完成正常任務。存在偏頭痛之若干模型，包括大鼠神經性發炎模型（參見例如 Buzzi 等人 *Br J Pharmacol* (1990) 99:202-206）及伯斯坦模型（Burstein Model）（參見例如 Strassman 等人, *Nature* (1996) 384: 560-564）。

【0173】 班尼特模型（Bennett model）使用爪之長期缺血來反映慢性疼痛（參見例如 Xanthos 等人 *J Pain* (2004) 5: S1）。此提供一種慢性疼痛之動物模型，該慢性疼痛包括術後疼痛、複雜區域疼痛症候群及反射性交感神經失養症。長期缺血誘發動物之行為改變，包括對機械刺激之痛覺過敏、對寒冷之敏感性、疼痛行為（例如爪震盪、舔舐及/或照護）及痛覺過敏。拮抗 TRPA1 之化合物可投予激發動物以評估與在不存在化合物下所觀測到之情況相比，其是否減輕任何或所有此等行為。可在熱損傷或 UV 灼傷模型中進行類似實驗，該等模型可用於模擬術後疼痛。

【0174】 神性病變疼痛之其他模型包括基於脊髓損傷之中樞型疼痛模型。慢性疼痛藉由誘發脊髓損傷，例如藉由在脊髓之手術暴露區域上掉落砝碼來產生（例如砝碼掉落模型）。脊髓損傷可另外藉由擠壓或壓縮脊髓，藉由傳遞神經毒素、使用光化學物質或藉由將脊髓切成對半來誘發。

【0175】 神性病變疼痛之其他模型包括周圍神經損傷模型。示例性模型包括（但不限於）神經瘤模型、班尼特模型、賽爾脫茲模型（Seltzer model）、鐘氏模型（在 L5 或 L5/L6 結紮）、坐骨神經冷凍損傷模型、低位尾幹切斷模型及坐骨神經發炎性神經炎模型。同上。

【0176】 亦可利用與特定疾病相關之神經性病變疼痛的示例性模型。糖尿病及帶狀疱疹為常常伴有神經性病變疼痛之兩種疾病。甚至在急

性帶狀疱疹發作後，一些患者繼續遭受疱疹後遺神經痛且經歷持續數年之持久性疼痛。可在疱疹後遺神經痛模型（PHN）中研究由帶狀疱疹及/或疱疹後遺神經痛引起之神經性病變疼痛。可在糖尿病小鼠模型以及化學誘發之糖尿病神經病變模型中研究糖尿病神經病變。

【0177】 如上所概述，癌症痛可具有大量原因中之任一者，且存在許多動物模型來檢查與例如化學治療劑或腫瘤浸潤有關之癌症痛。毒素相關之癌症痛之示例性模型包括長春新鹼（vincristine）誘發之周圍神經病模型、紫杉醇（taxol）誘發之周圍神經病模型及順鉑（cisplatin）誘發之周圍神經病模型。由腫瘤浸潤引起之癌症痛的一個示例性模型為癌症侵入疼痛模型（CIP）。同上。

【0178】 初級及轉移性骨骼癌症與巨大疼痛相關。存在若干骨癌疼痛模型，包括小鼠股骨癌疼痛模型（FBC）、小鼠跟骨癌疼痛模型（CBC）及大鼠脛骨癌模型（TBC）。同上。

【0179】 疼痛之另一模型為福馬林模型。類似於角叉菜膠及 CFA 模型，福馬林模型包含皮內或腹膜內注射刺激物至動物。37% 甲醛溶液之福馬林注射液為皮內腳爪注射之最常用試劑（福馬林測試）。注射 0.5% 至 15% 福馬林溶液（通常約 3.5%）至前爪或後爪之背側或足底表面在注射之後約 60 分鐘產生強度增加及強度降低之兩階段疼痛反應。典型反應包括爪抬起、舔舐、輕咬或搖晃。此等反應視為感受傷害性的。反應之初始階段（亦稱為早期階段）持續 3 至 5 分鐘，可能歸因於疼痛感受器之直接化學刺激。隨後為 10 至 15 分鐘，在此期間動物幾乎不顯示暗示傷痛刺激之行為。此反應之第二階段（亦稱為晚期階段）開始於福馬林注射之後約 15 至 20 分鐘，

且持續 20 至 40 分鐘，最初感受傷害性行為之次數與頻率均上升，到達峰值，隨後下降。此等感受傷害性行為之強度取決於所用福馬林之濃度。第二階段包含敏化期，在此期間出現發炎現象。對福馬林注射起反應之兩個階段使得福馬林模型成為適於研究感受傷害性及急性發炎性疼痛之模型。在一些方面，其亦可模擬神經性病變疼痛。

【0180】 除以上慢性疼痛模型中之任一者之外，可在一或多種急性疼痛模型中測試拮抗 TRPA1 功能之化合物（參見例如 Valenzano 等人 (2005) *Neuropharmacology* 48:658-672）。無論化合物是在慢性疼痛模型、急性疼痛模型還是兩者中測試，此等研究均典型地（不過不排除其他）例如在小鼠、大鼠或天竺鼠中進行。另外，可在提供疼痛試管內分析之各種細胞系中測試化合物。

【0181】 許多尋求疼痛治療之個體遭受內臟疼痛。內臟疼痛之動物模型包括發炎性子宮疼痛之大鼠模型（參見例如 Wesselmann 等人, *Pain* (1997) 73:309-317）、注射氫芥油至胃腸道以模擬大腸急躁症（參見例如 Kimball 等人, (2005) *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 288(6):G1266-73）、注射氫芥油至膀胱以模擬膀胱過動症或膀胱炎（參見例如 Riazimand (2004), *BJU Int* 94:158-163）。TRPA1 化合物之效用可藉由翻騰、腸胃發炎或膀胱興奮性減少來評估。

【0182】 為測試 TRPA1 拮抗劑治療咳嗽之功效，可容易進行使用有意識之天竺鼠咳嗽模型的實驗（參見例如 Tanaka 及 Maruyama (2003) *J Pharmacol Sci* 93:465-470；McLeod 等人 (2001) *Br J Pharmacol* 132:1175-1178）。簡言之，天竺鼠充當適用之動物咳嗽模型，因為不同於其他嚙

齒動物，諸如小鼠及大鼠，天竺鼠實際上會咳嗽。此外，根據咳嗽動物之姿勢、行為及外觀，天竺鼠咳嗽似乎模擬人類咳嗽。

【0183】 為誘發咳嗽，使有意識之天竺鼠暴露於誘發試劑，諸如檸檬酸或辣椒鹼。動物之反應藉由計數咳嗽數目來量測。例如抑制 TRPA1 之化合物的咳嗽抑制劑之效用可藉由投予試劑且評估試劑減少由暴露於檸檬酸、辣椒鹼或其他類似咳嗽誘發劑所引起之咳嗽次數的能力來量測。以此方式，可容易評估及鑑別用於治療咳嗽之 TRPA1 抑制劑。

【0184】 其他咳嗽模型亦可包括無意識之天竺鼠模型（參見例如 Rouget 等人 (2004) *Br J Pharmacol* 141: 1077-1083）。任一以上模型均適用於其他能夠咳嗽之動物。示例性其他能夠咳嗽之動物包括貓及狗。

【0185】 本發明之化合物可在多個哮喘模型中測試。一個實例為哮喘之鼠類卵白蛋白模型（參見例如 Caceres AI 等人, *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2009) 106(22):9099-104）。在此模型中，經 2 週，注射卵白蛋白至腹膜內腔若干次。有時在第三週，用鼻內卵白蛋白（呼吸道高反應性）激發動物且可量測發炎及發炎性細胞因子。在模型之激發階段期間給予化合物。如 Caceres 等人報導，Trpa1 基因剔除小鼠可取代以上模型。

【0186】 大型動物哮喘模型之一個實例，如 Abraham, W.M. 等人中所述之有意識之過敏性綿羊模型，可用於評估化合物對抗原誘發之晚期哮喘反應之作用（Abraham WM., *Am J Respir Crit Care Med* (2000) 162(2):603-11）。簡言之，基線呼吸道反應藉由在霧化投予豬蛔蟲提取物誘發哮喘之前在有意識之綿羊中進行體積描記來量測。在捕捉基線讀數之後，用霧化劑量之豬蛔蟲激發動物。抗原敏感性藉由自基線之肺部流動阻力減少來測定。一

旦動物顯示抗原敏感性，即可投予測試化合物且捕捉其他肺部流動阻力讀數以評估呼吸道反應之改變。有時亦使用馬及米格魯犬中之模型。

【0187】 其他模型可包括棕色挪威大鼠模型（Brown Norway rat model）及 C57BL/6J 小鼠模型，如 Raemdonck 等人中所述（Raemdonck K 等人, *Thorax* (2012) 1 月;67(1):19-25）。簡言之，棕色挪威大鼠及 C57BL/6J 小鼠可用氣溶膠傳遞之卵白蛋白敏化及激發。一旦藉由如全身體積描記讀數所量測，肺功能降低證實敏感性，可投予本發明之化合物。亦可存在呼吸窘迫之視覺及聽覺徵象，包括喘鳴。

皮炎

【0188】 當前存在皮膚疾病之多個小鼠模型。舉例而言，Liu 等人描述多個啞唑酮及漆酚誘發之接觸性皮炎模型(參見例如 Liu B 等人, *FASEB J.* (2013) 27(9):3549-63)。簡言之，Trpa1 基因剔除小鼠接受啞唑酮或漆酚之局部投予以誘發皮炎及瘙癢反應。表皮層厚度亦可藉由對耳朵打孔及與未經處理耳朵比較，量測激發區域來量測。活體內治療化合物可藉由在啞唑酮或漆酚處理之前或之後投予化合物至動物來測定。藉由位於觀測室上方之視訊攝影機記錄抓撓行為。在三十分鐘過程期間，對處理組不知情之觀測者記錄動物抓撓所耗費之時間。

【0189】 乾燥皮膚引發之瘙癢的一個替代性小鼠模型包含投予丙酮、醚及水至小鼠，如 Wilson 等人所報導（Wilson SR 等人, *J Neurosci* (2013) 33(22):9283-94）。在此模型中，將待處理之區域刮毛且小鼠每日在待觀測之區域上，例如頰部或尾側背面接受丙酮及醚之局部投予兩次。治療化合物之活體內功效可藉由在丙酮及醚投予之前或之後投予化合物至動物來測

定。藉由攝影機記錄抓撓行為，歷時 20 分鐘，且藉由對處理組不知情之觀測者定量。

【0190】 此外，瘙癢症可藉由直接注射造成瘙癢之試劑來誘發。此等試劑之實例可見於 Akayimo 及 Carstens, 2013 中。一些實例為：氯奎寧 (chloroquine) (Wilson 等人, 2011)、膽酸、TSLP (Wilson 等人, 2013) 及 IL-31 (Cevikbas 等人, 2014)。典型地，在界定時期內之抓撓發作藉由對處理組不知情之觀測者記錄。

【0191】 存在許多啮齒動物失禁模型。此等包括藉由神經破壞、尿道衝擊及發炎誘發之失禁模型。尿道衝擊之模型包括大鼠膀胱流出梗阻模型 (參見例如 Pandita, RK 及 Andersson KE. *J Urol* (1999) 162: 943-948)。發炎性模型包括氮芥油注射至膀胱。

【0192】 為測試 TRPA1 抑制劑化合物在治療失禁中之效用，可在手術部分膀胱出口梗阻 (BOO) 後向大鼠投予變化濃度之化合物 (例如低、中及高濃度)。變化劑量之 TRPA1 抑制化合物之功效可與對照，單獨投予之賦形劑 (假對照) 比較。功效可進一步與投予陽性對照，諸如阿托品 (atropine) 之大鼠比較。預期阿托品在 BOO 模型中部分膀胱出口梗阻後減少膀胱過度活性。注意，當在 BOO 模型中測試化合物時，化合物可直接投予膀胱或尿道 (例如藉由導管) 或化合物可全身性投予 (例如經口、靜脈內、腹膜內等)。

【0193】 近來已描述胰腺炎疼痛之若干大鼠模型 (Lu, 2003, *Anesthesiology* 98(3):734-740; Winston 等人, (2003) *Journal of Pain* 4(6): 329-337)。Lu 等人藉由在大鼠中全身傳遞二氯化二丁基錫來誘發胰臟炎。

大鼠展示在 7 天時期期間在馮弗雷長絲刺激腹部之後縮回事件增加且在熱刺激之後縮回等待時間減少。在此等動物中誘發之疼痛狀態特徵亦在於脊髓中 P 物質之含量增加 (Lu 等人, 2003)。為測試 TRPA1 抑制劑在此模型中之功效, TRPA1 抑制劑可在二氯化二丁基錫傳遞之後或與其同時投予。對照動物可投予載劑或已知之疼痛舒解劑。可量測疼痛標誌。TRPA1 抑制劑之功效可藉由將在接受 TRPA1 抑制劑之動物中觀測到之疼痛標誌與未接受 TRPA1 抑制劑之動物比較來評估。另外, TRPA1 抑制劑之功效可與已知疼痛藥劑之功效比較。

【0194】 亦藉由用全身性 L-精胺酸投予誘發胰臟炎, 來展示馮弗雷長絲測試作為量測感受傷害性行為之方式的功效 (Winston 等人, 2003)。TRPA1 抑制劑之功效可類似地在藉由全身性 L-精胺酸投予誘發胰臟炎之後測試。

【0195】 Lu 等人亦描述經由將導管留置在蘇醒及自由移動之大鼠中, 使用胰臟之急性有害刺激, 進行之胰臟疼痛的直接行為分析。此等分析包括回應於胰臟內緩激肽輸注之穿籠、直立及後肢伸展。單獨 D-APV (NMDA 受體拮抗劑) 或嗎啡之鞘內投予部分減少此模型中之內臟疼痛行為。兩者組合減少疼痛行為至基線。TRPA1 抑制劑之功效可類似地在此系統中測試。

【0196】 任一以上動物模型可用於評估 TRPA1 抑制劑治療與胰臟炎相關之疼痛的功效。功效可與未處理或安慰劑對照比較。或者或另外, 功效可與一或多種已知疼痛減輕藥劑相比來評估。

實施例

通用程序

【0197】 所有反應均在惰性氛圍、一般氮氣下進行。所有非水性反應均使用無水溶劑進行。所有反應均用磁性攪拌棒或用頂置式機械攪拌來攪拌。所有飽和萃取溶液均假設為水性（例如飽和 NH_4Cl ）。所有乾燥劑均無水。用乾燥劑乾燥有機溶液暗示該乾燥劑藉由過濾自有機溶液移除。層析法指矽膠管柱層析法。製備型薄層層析法（TLC）在矽膠盤上進行。反應混合物之濃縮暗示在減壓及使用旋轉蒸發儀下濃縮。最終產物之乾燥暗示在高度真空條件下乾燥。音波處理暗示使用超音波浴。所有 $^1\text{H-NMR}$ 資料均在 400 MHz 下獲得。除非另外指明，否則質譜以陽性離子模式獲得，且作為質子化物質 MH^+ 報導。

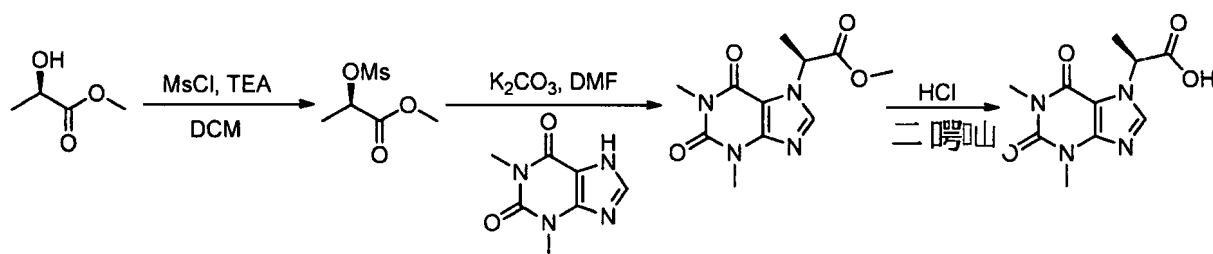
縮寫

DCM	二氯甲烷
DIC	N,N'-二異丙基碳化二亞胺
DIPEA	N,N'-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲胺基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺
EA	乙酸乙酯
醚	乙醚
h	小時
HOAc	乙酸
HOAT	1-羥基-7-氮雜苯并三唑

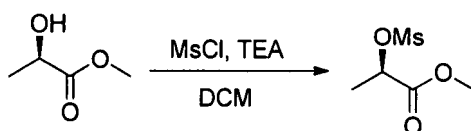
LAH	氫化鋰鋁
MeOH	甲醇
min	分鐘
n-BuLi	正丁基鋰
NMP	N-甲基吡咯啉酮
Pd/C	鈀/活性碳，一般 10%鈀負載
PE	石油醚
RT	室溫
TBAI	碘化四丁基銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TLC	薄層層析法
THF	四氫呋喃

製備合成中間物

製備 1 (2S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘔呤-7(2H)-基)丙酸

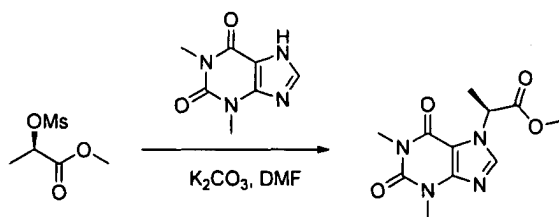


步驟 1 (R)-2-(甲基磺醯基氧基)丙酸甲酯



【0198】 使(R)-2-羥基丙酸甲酯 (30 g, 0.28 mol) 及 TEA (80 mL, 0.56 mol) 於 DCM (300 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且在 0°C 下經 1 小時逐滴添加 甲烷磺醯氯 (33.6 mL, 0.42 mol)。將混合物在 10-20°C 下攪拌 1.5 小時。用 冰水 (100 mL) 使所得混合物中止。分離有機層，用水 (2×50 mL) 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮，得到呈磚紅色油狀之粗產物(R)-2-(甲基磺醯基 氧基)丙酸甲酯 (50 g, 95.2%)，其未經純化即使用。

步驟 2 (2S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘓呤-7(2H)- 基)丙酸甲酯



【0199】 在 18°C 下向 1,3-二甲基-3,4,5,7-四氫-1H-嘓呤-2,6-二酮 (112 g, 0.62 mol) 及 K₂CO₃ (171 g, 1.24 mol, 2 當量) 於 DMF (2.2 L) 中之懸 浮液添加(R)-2-(甲基磺醯基氧基)丙酸甲酯 (226 g, 1.24 mol)。將混合物在 18°C 下攪拌隔夜；接著用飽和 NH₄Cl (2 L) 使其中止。將所得混合物用 DCM (3×1 L) 萃取。合併之有機相用水 (5×500 mL) 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水 且濃縮。使殘餘物溶於 DCM 且用 6N HCl (2×200 mL) 萃取。將合併之水相 用 DCM (2×50 mL) 反萃取。合併之有機相經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮，得到呈 淺棕色油狀之所需產物 (65 g, 39.3%)，其未經進一步純化即使用。MH⁺ 267。

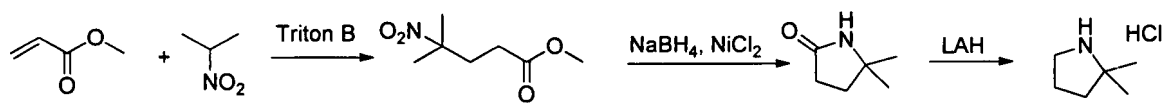
步驟 3 (2S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘓呤-7(2H)- 基)丙酸



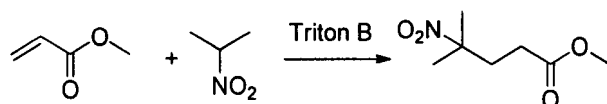
【0200】 向(2S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘌呤-7(2H)-基)丙酸甲酯 (39 g, 145 mmol) 於二噁山 (400 mL) 中之溶液添加 6N HCl (200 mL)。使混合物回流 3 小時，冷卻至室溫且接著濃縮以移除二噁山及大部分水相。將殘餘物在水 (70 mL) 中濕磨且過濾。固體藉由過濾來收集，得到標題化合物 (17.3 g, ee : 99%*)。將濾液濃縮至乾且殘餘物藉由層析法，用 DCM/MeOH (40/1 至 15/1) 洗提來純化，得到額外產物 (3.2 g, ee : 95%*)。總產率為 55.1%。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 5.47 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H)。MH⁺ 253。

*手性 HPLC 細節：Chiralcel AD 管柱，250×4.6 mm，10 μm。移動相：己烷 (0.1% TFA) / IPA (0.1% TFA) 70/30。

製備 2 5,5-二甲基吡咯啉-2-酮鹽酸鹽



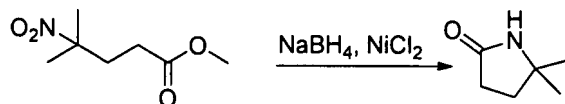
步驟 1 4-甲基-4-硝基戊酸甲酯



【0201】 向 2-硝基丙烷 (5.06 g, 56.84 mmol) 於二噁山 (3 mL) 中之溶液添加 Triton B (0.55 mL, 40%水溶液)。使反應物升溫至 70°C 且逐滴添加丙烯酸甲酯 (4.78 g, 55.58 mmol)。添加後，將反應物在 100°C 下加熱 4

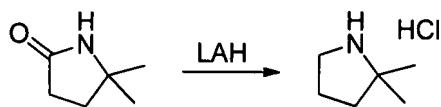
小時。使反應物冷卻至室溫，添加 1N HCl (2 mL)，使所得混合物分配於 EA 與水之間。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈油狀之粗產物 (10 g, 100%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 3.68 (s, 3H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.60 (s, 6H)。

步驟 2 5,5-二甲基吡咯啉-2-酮



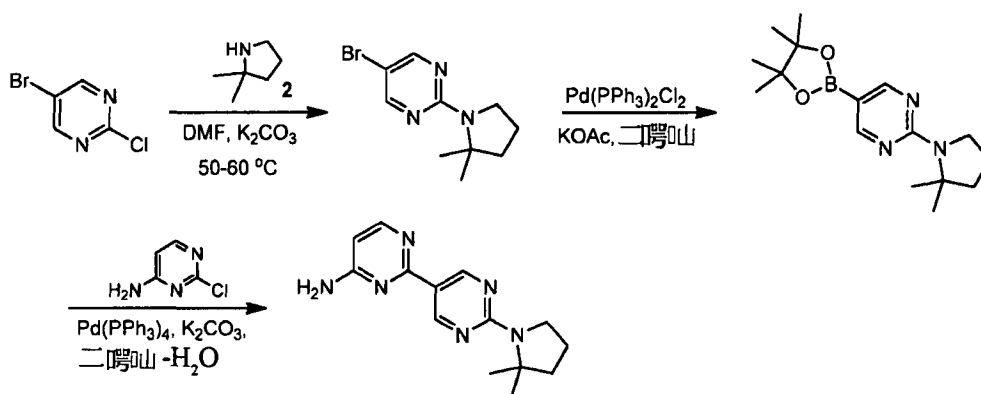
【0202】 向 NiCl₂ 六水合物 (0.67 g, 2.86 mmol) 於 MeOH (30 mL) 中之溶液中逐份添加 NaBH₄ (0.33 g, 8.57 mmol)。對反應物進行音波處理，歷時 0.5 小時；接著逐滴添加 4-甲基-4-硝基戊酸甲酯 (1.0 g, 5.77 mmol)。逐份添加另外的 NaBH₄ (0.66 g, 17.14 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜。混合物經矽藻土過濾且將濾液濃縮至四分之一體積。殘餘物分配於 DCM 與飽和 NaHCO₃ 之間。將有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈油狀之粗產物 (0.35 g, 53.7%)。MH⁺ 114。

步驟 3 5,5-二甲基吡咯啉-2-酮鹽酸鹽

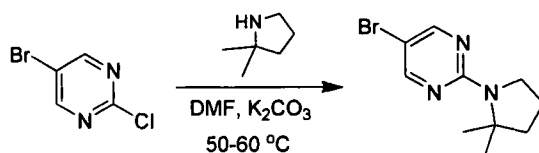


【0203】 向 LAH (121 mg, 3.18 mmol) 於 THF (8 mL) 中之懸浮液添加 5,5-二甲基吡咯啉-2-酮 (0.3 g, 2.65 mmol) 且將反應物在 60°C 下加熱隔夜。使反應物冷卻至 0°C 且先後用水 (0.2 mL) 與 15% NaOH (0.2 mL) 小心中止。混合物經矽藻土過濾。將濃鹽酸鹽添加至濾液。濃縮此混合物，得到呈白色固體狀之粗產物 (0.2 g, 75.5%)，其未經純化即使用。MH⁺ 100。

製備 3 2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺

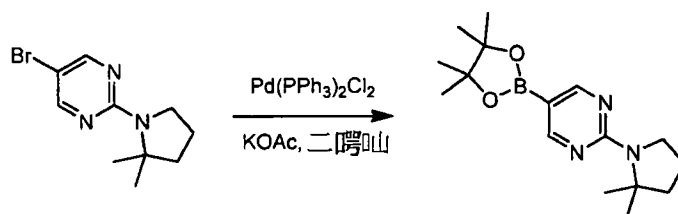


步驟 1 5-溴-2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)嘧啶



【0204】 在室溫下向 5-溴-2-氯嘧啶 (2.3 g, 11.9 mmol) 及 K_2CO_3 (6.6 g, 47.6 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液添加 2,2-二甲基吡咯啉 (2.26 g, 16.7 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之溶液。將所得反應混合物在 50°C 下攪拌 2 天。在攪拌下將反應物傾倒至冰水中。收集沈澱，得到呈淺黃色固體狀之粗 5-溴-2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)嘧啶 (2.3 g, 76.6%)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟中。MH⁺ 256。

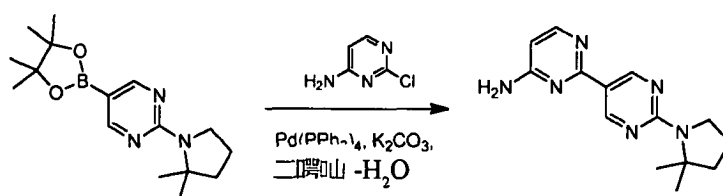
步驟 2 2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶



【0205】 向 5-溴-2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)嘧啶 (17.6 g, 68.9 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼 (24.5 g, 96.5 mmol) 及 KOAc (13.5 g, 0.14 mol) 於 1,4-二噁山 (320 mL) 中之混合物添加 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2.4 g, 3.45 mmol)。將混合

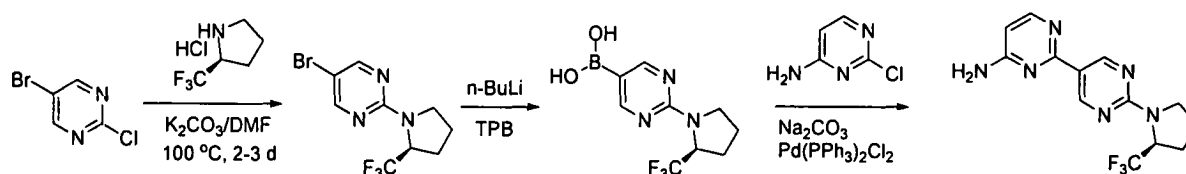
物在 80°C 下攪拌 20 小時。使反應物冷卻至室溫，傾倒至冰水中，且用 EA (4x200 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，濃縮，得到深色殘餘物。殘餘物藉由層析法，用 PE/EA (40:1) 洗提來純化，得到呈黃色固體狀之 2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶 (11.5 g, 兩步 49%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.55 (s, 6H), 1.33 (s, 12H)。

步驟 3 2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺

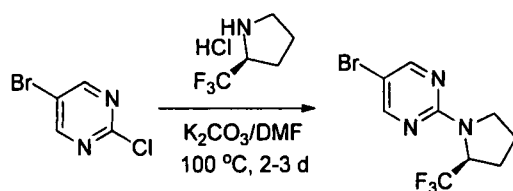


【0206】 向 2-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)嘧啶 (9.5 g, 31 mmol) 於 1,4-二噁山 (140 mL) 中之混合物添加 4-胺基-2-氯嘧啶 (4.5 g, 34.5 mmol) 及 2M K₂CO₃ (20.4 mL, 40.7 mmol)。將橙色混合物用 N₂ 脫氣；接著添加 Pd(PPh₃)₄ (3.65 g, 3.1 mmol)。將反應物在 80°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，傾倒至水中且用 EtOAc (3x150 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮。殘餘物藉由層析法，用 PE:EA (1:1) 洗提來純化，得到呈黃色固體狀之化合物 2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (8.96 g, >100%)。MH+ 271。

製備 4 (S)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺

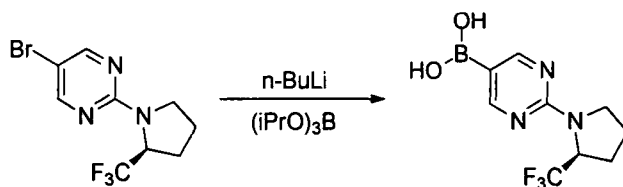


步驟 1 (S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶



【0207】 將(S)-2-(三氟甲基)吡咯啉鹽酸鹽 (40 g, 0.23 mol)、 K_2CO_3 (94.6 g, 0.68 mol) 及 5-溴-2-氯嘧啶 (48 g, 0.25 mol) 於 DMF (200 mL) 中之混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌 24 小時。接著添加 N_1, N_2 -二甲基乙-1,2-二胺 (4 mL) 且將反應物再攪拌 2 小時以消耗過量 5-溴-2-氯嘧啶。用水 (400 mL) 使反應中止，且用 EA (3×500 mL) 萃取。將合併之有機相用 10% LiCl 水溶液洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法，用 PE:EA (50:1) 洗提來純化，得到呈白色固體狀之(S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶 (50 g, 74%)。 1H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.54 (s, 2H), 4.90-4.94 (m, 2H), 3.56-3.58 (m, 2H), 2.02-2.16 (m, 4H)。MH⁺ 296。

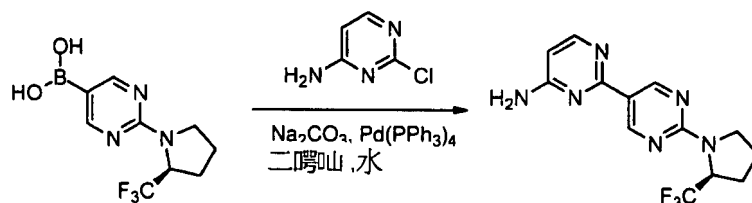
步驟 2 (S)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基硼酸



【0208】 使(S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶 (50 g, 0.17 mol) 及硼酸三異丙酯 (44.4 g, 0.23 mol) 於 THF (400 mL) 中之溶液冷卻至 $-78^\circ C$ 且逐滴添加 n-BuLi (105 mL, 2.4 M 己烷溶液)。將反應物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 2 小時。用水 (150 mL) 使反應中止且升溫至室溫。將反應物濃縮以留下水相。將水相用醚 (2×50 mL) 萃取以移除雜質 (水層中之產物)。用 6 N HCl 將 pH 值調至 5 且接著將其用 EA (3×100 mL) 萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之(S)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-

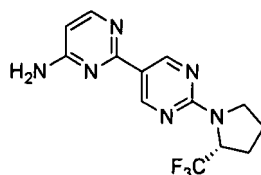
基硼酸 (45 g, 定量產率)。MH⁺ 262。

步驟 3 (S)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺



【0209】 向(S)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基硼酸 (9.5 g, 36.4 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 (4.3 g, 33.1 mmol) 及 Na₂CO₃ (7.0 g, 66.2 mmol) 於二噁山 (105 mL) 及水 (35 mL) 中之混合物添加 Pd(PPh₃)₄ (3.8 mg, 3.31 mmol)。用氮氣使混合物脫氣且接著在 110°C 下攪拌 3 小時。冷卻反應且經矽藻土過濾。濾液分配於 EA (300 mL) 與水 (150 mL) 之間。將有機相用鹽水 (100 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法，用 DCM/MeOH (100:1 至 80:1 至 70:1) 洗提來純化，得到呈白色固體狀之 (S)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺 (8 g, 78%)。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.16 (s, 2H), 8.13-8.14 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.34-6.35 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 4H)。MH⁺ 311。

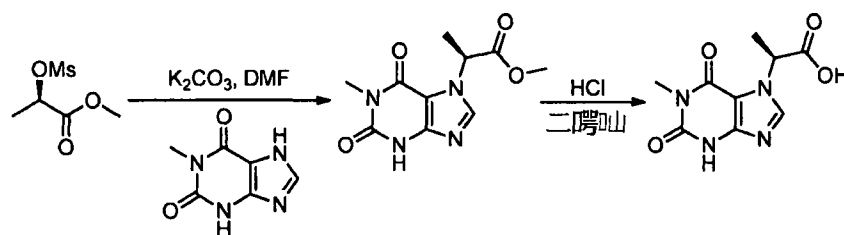
製備 5 (R)-2-(2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺



【0210】 標題化合物使用製備 4 之方法來製備。MH⁺ 311

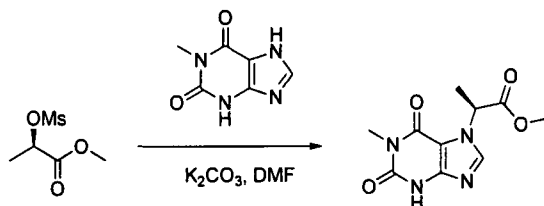
製備 6 (2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘔吟-7(2H)-基)

丙酸



步驟 1 (2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘌呤-7(2H)-基)

丙酸甲酯



【0211】 在 50°C 下向 1-甲基-3,4,5,7-四氫-1H-嘌呤-2,6-二酮 (6.904 g, 41.5 mmol) 及 K_2CO_3 (5.734 g, 41.5 mmol) 於 DMF (150 mL) 中之懸浮液添加 (R)-2-(甲基磺醯基氧基)丙酸甲酯 (5.818 g, 32.0 mmol)。將反應物在 50°C 下攪拌隔夜，接著用飽和 NH_4Cl (2 L) 中止。將所得混合物用 EA (3×200 mL) 萃取。將合併之有機相用水 (5×500 mL) 及鹽水洗滌。有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法 (0-3% MeOH:DCM) 來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物 (1.649 g, 20%)。MH⁺ 253。

步驟 2 (2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘌呤-7(2H)-基)

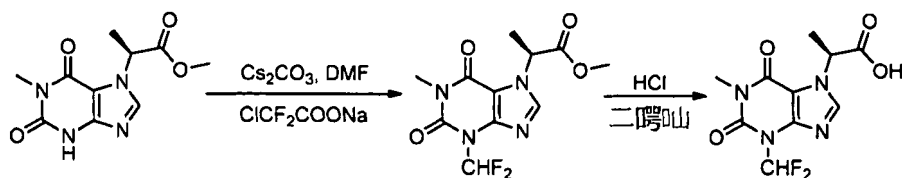
丙酸



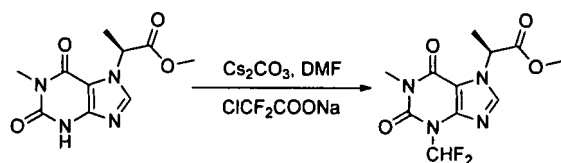
【0212】 向 (2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘌呤-7(2H)-基)丙酸甲酯 (96.9 mg, 0.38 mmol) 於二噁山 (3 mL) 中之混合物添加 6N HCl (2 mL)。使反應物回流 3 小時，冷卻至室溫且濃縮，得到白色固體產物 (92

mg, 100%); MH^+ 239。

製備 7 (S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔呤-7(6H)-基)丙酸

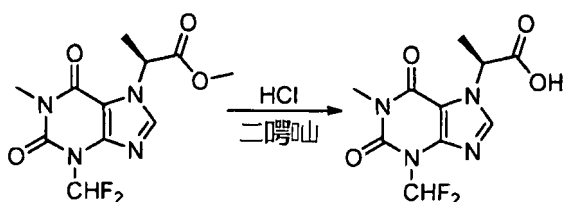


步驟 1 (S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔呤-7(6H)-基)丙酸甲酯：



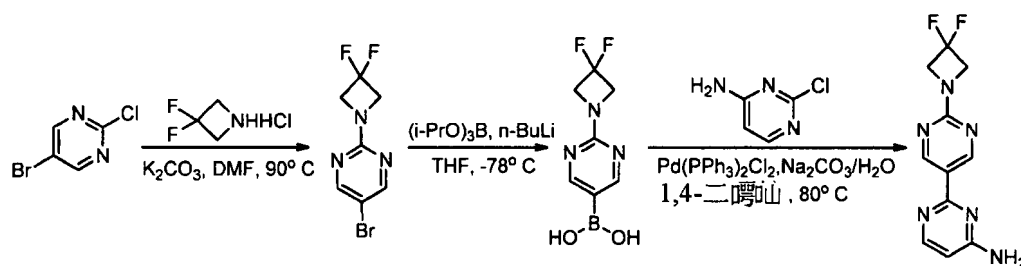
【0213】 在室溫下向(2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘔呤-7(2H)-基)丙酸甲酯 (600 mg, 2.38 mmol) 於 DMF (2 ml) 中之溶液添加 2-氯-2,2-二氟乙酸鈉 (508 mg, 3.33 mmol), 接著添加 Cs_2CO_3 (229 mg, 3.81 mmol)。將反應物在 $60^\circ C$ 下加熱 12 小時。使反應物冷卻至室溫, 用冷水稀釋且用 EA 萃取兩次。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 $MgSO_4$ 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法, 用 MeOH:DCM (0-3%) 洗提來純化, 得到呈無色油狀之(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔呤-7(6H)-基)丙酸甲酯 (164 mg, 23%)。 MH^+ 303。

步驟 2 (S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔呤-7(6H)-基)丙酸

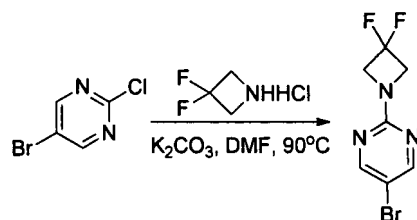


【0214】 向(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔啶-7(6H)-基)丙酸甲酯 (64 mg, 0.21 mmol) 於二噁山 (1 mL) 中之混合物添加 6N HCl (1 mL)。使反應物回流 3 小時，冷卻至室溫且接著濃縮。收集沈澱，得到白色固體產物 (61 mg, 100%)。MH⁺ 289。

製備 8 2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘔啶]-4-胺

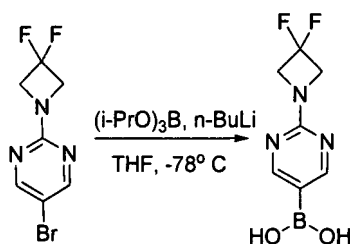


步驟 1 5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘔啶



【0215】 向密封管饋入 5-溴-2-氯嘔啶 (450 mg, 2.3 mmol)、3,3-二氟氮雜環丁烷鹽酸鹽 (275.1 mg, 2.1 mmol)、K₂CO₃ (589.3 mg, 4.3 mmol) 及 DMF (3 mL)。將管密封且在 130°C 下攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且傾倒至水 (4 mL) 中。固體藉由過濾來收集且乾燥，得到呈白色固體狀之 5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘔啶 (300 mg, 51.4%)。MH⁺ 250。

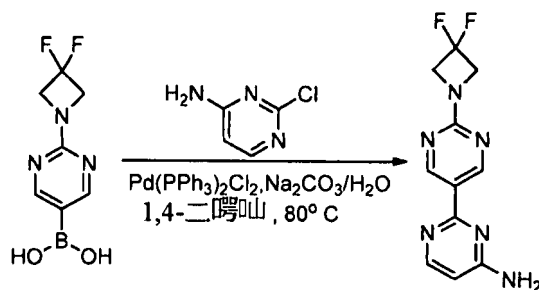
步驟 2 (2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘔啶-5-基)硼酸



【0216】 在-78°C 下向 5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘔啶 (300

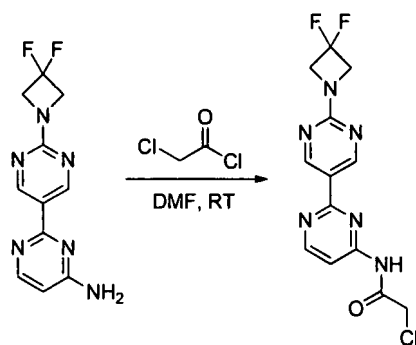
mg, 1.2 mmol) 及硼酸三異丙酯 (0.4 mL, 1.8 mmol) 於 THF (6 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (0.6 mL, 2.4 M 己烷溶液, 1.5 mmol)。將混合物在 -78 °C 下攪拌 2 小時。用水使反應中止且升溫至室溫。將溶劑濃縮且將剩餘水層用醚 (2×10 mL) 萃取。用 1N HCl 將水層調至 pH 6 且用 EA (3×10 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 脫水, 且濃縮, 得到呈白色固體狀之產物 (170 mg, 65.6%)。MH⁺ 216。

步驟 3 2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺



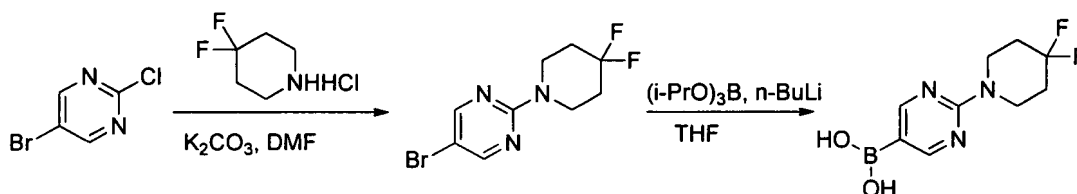
【0217】 用氫氣使(2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)硼酸 (170.0 mg, 0.8 mmol)、4-胺基-2-氯嘧啶 (102.4 mg, 0.8 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (56.2 mg, 0.08 mmol) 及 Na₂CO₃ (167.5 mg, 1.6 mmol) 於 1,4-二噁山 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物脫氣且在 90°C 下攪拌隔夜。使所得混合物冷卻至室溫且傾倒至 EA 中。將有機相分離, 用水及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮。殘餘物溶於醚中。不溶殘餘物藉由過濾來移除且濃縮濾液, 得到呈白色固體狀之 2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (130 mg, 62.3%)。MH⁺ 265。

製備 9 2-氯-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺

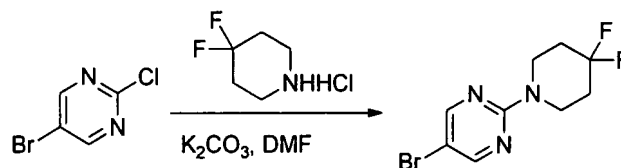


【0218】 在 0°C 下向 2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (60 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.03 mL, 0.34 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時且接著其傾倒至 EA 中。將此有機相用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-氯-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (50 mg, 64.7%)。MH⁺ 341。

製備 10 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸

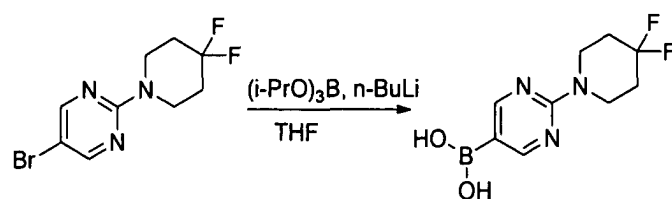


步驟 1 5-溴-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶



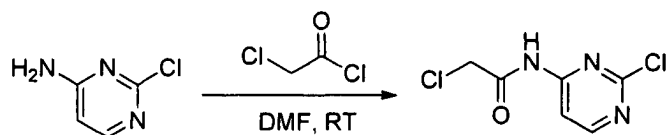
【0219】 向密封管饋入 5-溴-2-氯嘧啶 (633.3 mg, 3.3 mmol)、4,4-二氟哌啶鹽酸鹽 (472.8 mg, 3.0 mmol)、K₂CO₃ (829.3 mg, 6.0 mmol) 及 DMF (4 mL)。將管密封且在 130°C 下攪拌 2 小時；接著使其冷卻至室溫且傾倒至水 (5 mL) 中。收集固體沈澱且乾燥，得到呈白色固體狀之 5-溴-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶 (640 mg, 77%)。MH⁺ 278。

步驟 2 (2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘓啶-5-基)硼酸



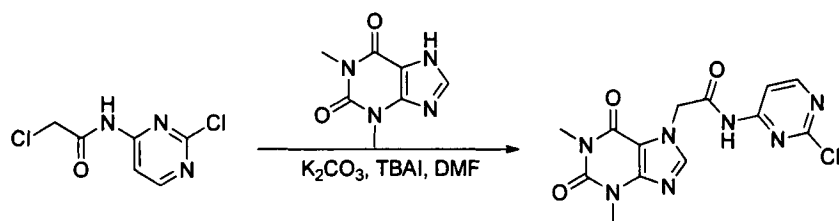
【0220】 在 -78°C 下向 5-溴-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘓啶 (640 mg, 2.3 mmol) 及硼酸三異丙酯 (0.8 mL, 3.5 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (2 mL, 2.4 M 己烷溶液, 1.5 mmol)。將混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時。用水使此反應中止且升溫至室溫。濃縮反應物且將殘餘水性混合物用醚 (2×10 mL) 萃取。用 1N HCl 將水相調至 pH 6 且用 EA (3×10 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 且濃縮, 得到呈白色固體狀之(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘓啶-5-基)硼酸 (420 mg, 74.8%)。MH⁺ 244。

製備 11 2-氯-N-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯胺



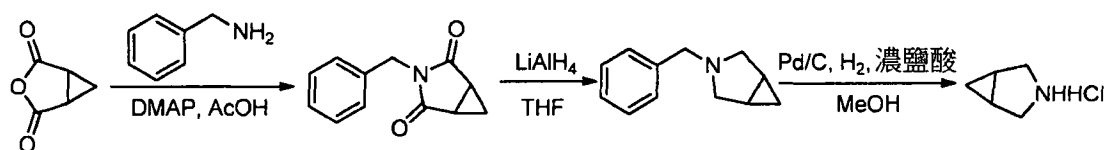
【0221】 在 0°C 下向 4-胺基-2-氯嘓啶 (2.0 g, 15.4 mmol) 及 DMF (25 mL) 之混合物逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.03 mL, 0.34 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜且接著其傾倒至 EA 中。將有機相用水及鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 脫水, 且濃縮。將殘餘物用 DCM 濕磨且收集固體, 得到呈黃色固體狀之 2-氯-N-(2-氯嘓啶-4-基)乙醯胺 (1.3 g, 20.5%)。MH⁺ 206。

製備 12 N-(2-氯嘓啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘓啶-7(6H)-基)乙醯胺

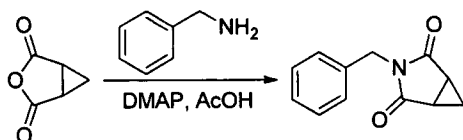


【0222】 將 2-氯-N-(2-氯嘧啶-4-基)乙醯胺 (1.1 g, 5.4 mmol)、1,3-二甲基-1H-噁吟-2,6(3H,7H)-二酮 (966.3 mg, 5.4 mmol)、 K_2CO_3 (1.1 g, 8.1 mmol) 及 TBAI (198.2 mg, 0.5 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌 10 分鐘。使反應物冷卻至室溫且接著用 EA 稀釋。將所得混合物用水、飽和 NH_4Cl 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物自 DCM 再結晶，得到呈白色固體狀之 N-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吟-7(6H)-基)-乙醯胺 (1.3 g, 69.4%)。 MH^+ 350。

製備 13 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽

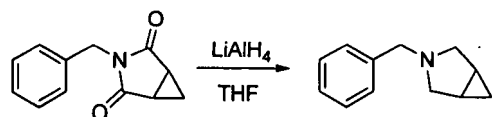


步驟 1 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2,4-二酮



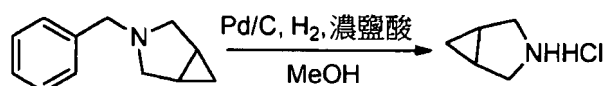
【0223】 向 3-氧雜雙環[3.1.0]己-2,4-二酮 (2.3 g, 20.5 mmol) 於 AcOH (30 mL) 中之混合物添加 DMAP (150 mg) 及苯甲基胺 (2.2 mL, 20.5 mmol)。將混合物在 $100^\circ C$ 下攪拌 40 小時；接著冷卻至室溫。濃縮反應物且殘餘物溶於 EA 中。將有機相用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物經由層析法，用 PE:EA (8:1 至 5:1) 洗提來純化，得到呈白色固體狀之 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2,4-二酮 (3.7 g, 89.6%)。 MH^+ 202。

步驟 2 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



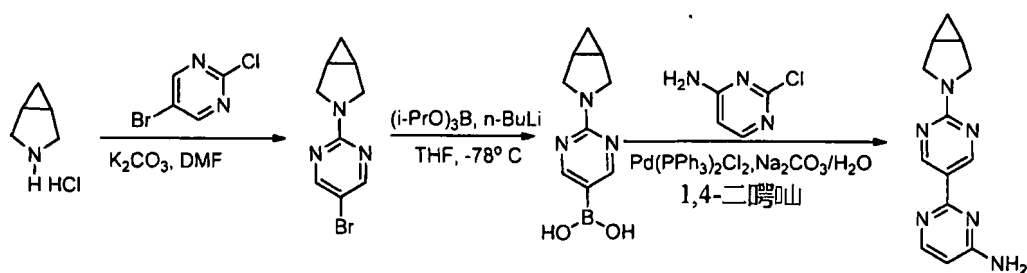
【0224】 向 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己-2,4-二酮 (2.0 g, 10.0 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液添加 LAH (1.5 g, 40.0 mmol)。將所得混合物在回流下加熱 4 小時且接著使其冷卻至 0°C。小心用飽和 NH₄Cl 使冷反應混合物中止且接著過濾其。濃縮濾液，得到呈透明油狀之標題化合物 (1.5 g, 86.7%)。MH⁺ 174。

步驟 3 3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽

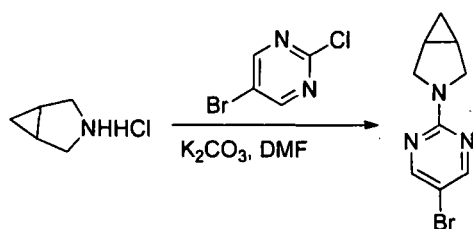


【0225】 將 3-苯甲基-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (1.3 g, 7.5 mmol)、10% Pd/C (130 mg) 及濃鹽酸 (0.63 mL, 7.5 mmol) 於 MeOH (20 mL) 中之混合物在室溫下在氫氣 (氣球) 氛圍下攪拌 18 小時。反應物經矽藻土過濾且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之標題化合物 (850 mg, 95%)。MH⁺ 84

製備 14 2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺

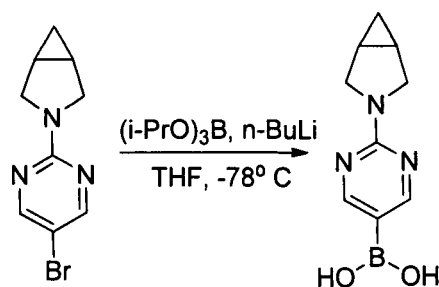


步驟 1 3-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



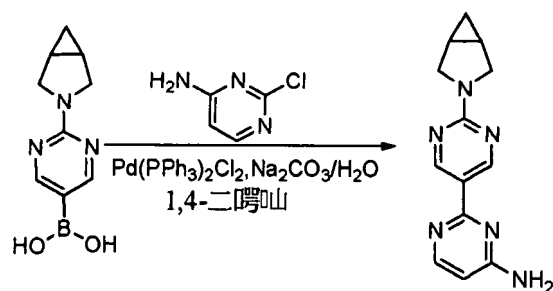
【0226】 向密封管饋入 5-溴-2-氯嘧啶 (671.7 mg, 3.5 mmol)、3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽 (416.7 mg, 3.5 mmol)、 K_2CO_3 (967.5 mg, 7.0 mmol) 及 DMF (4 mL)。將管密封且在 $130^\circ C$ 下攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且傾倒至冷水 (4 mL) 中。收集所形成之固體且乾燥，得到呈白色固體狀之 3-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (480 mg, 57.4%)。MH⁺ 240。

步驟 2 (2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-5-基)硼酸



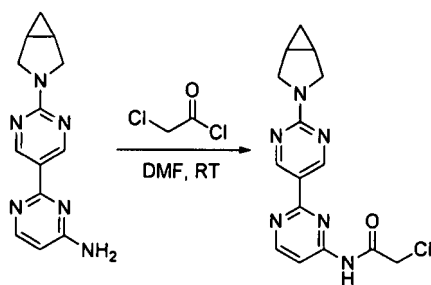
【0227】 在 $-78^\circ C$ 下向 3-(5-溴嘧啶-2-基)-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (480 mg, 2.0 mmol) 及硼酸三異丙酯 (0.7 mL, 3.0 mmol) 於 THF (6 mL) 中之溶液逐滴添加 $n-BuLi$ (1.1 mL, 2.4 M 己烷溶液, 2.6 mmol)。將反應物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 2 小時且接著用水使其中止且升溫至室溫。濃縮反應物且將水性殘餘物用醚 (2x20 mL) 萃取。將水層分離，用 1N HCl 調至 pH 6 且用 EA (3x20 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (200 mg, 48.5%)。MH⁺ 206。

步驟 3 2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺



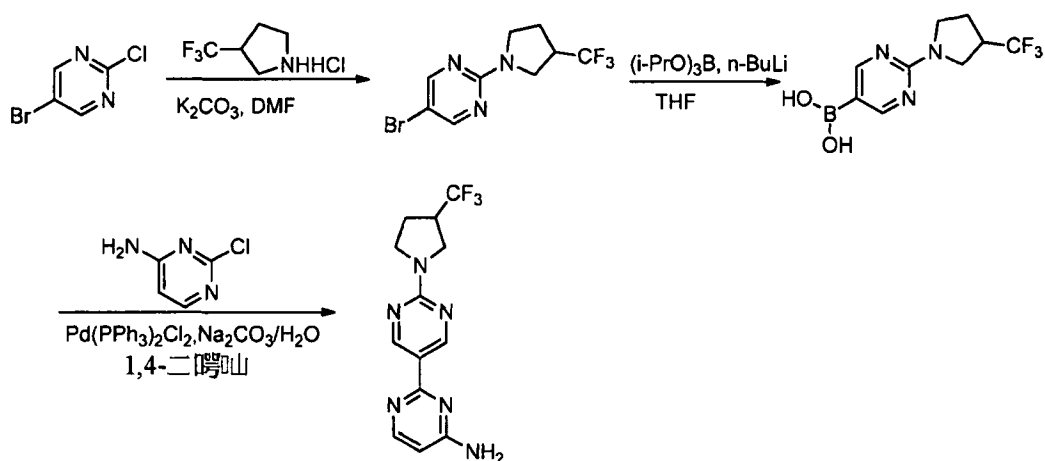
【0228】 用氫氣使(2-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-5-基)硼酸 (150.0 mg, 1.2 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 (237.9 mg, 1.2 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (86.0 mg, 0.1 mmol) 及 Na₂CO₃ (245.9 mg, 2.3 mmol) 於 1,4-二噁山 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物脫氣且在 80°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且傾倒至 EA 中。將有機相分離，用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮。殘餘物溶於醚中。不溶殘餘物藉由過濾來移除且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之 2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (100 mg, 33.8%)。MH⁺ 255。

製備 15 N-(2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-氯乙醯胺

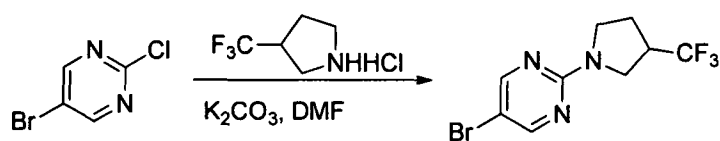


【0229】 在 0°C 下向 2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (40 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.02 mL, 0.3 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時，接著傾倒至 EA 中。將有機層用水及鹽水萃取，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈黃色固體狀之 N-(2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-氯乙醯胺 (50 mg, 96.2%)。MH⁺ 329。

製備 16 2'-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺

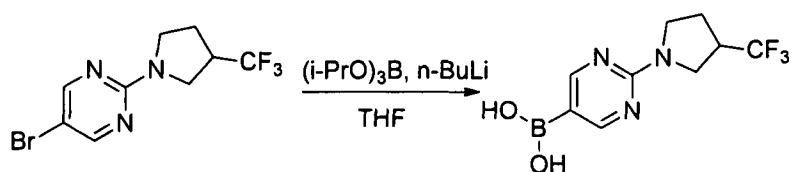


步驟 1 5-溴-2-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶



【0230】 向密封管饋入 5-溴-2-氯嘧啶 (441.4 mg, 2.3 mmol)、3-(三氟甲基)吡咯啉鹽酸鹽 (402.6 mg, 2.1 mmol)、 K_2CO_3 (635.8 mg, 4.6 mmol) 及 DMF (3 mL)。將管密封且在 $130^\circ C$ 下攪拌 2 小時；接著其傾倒至水 (4 mL) 中。收集固體且乾燥，得到呈白色固體狀之 5-溴-2-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)嘧啶 (500 mg, 73.7%)。MH⁺ 296。

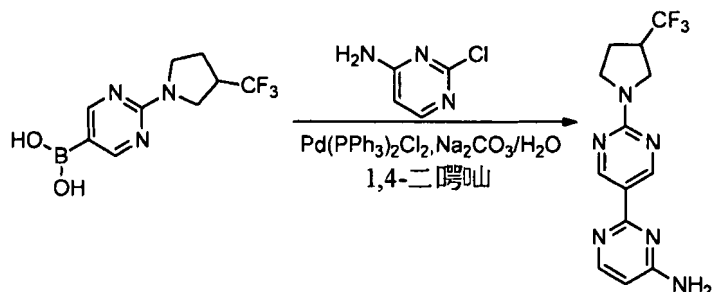
步驟 2 (2-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)硼酸



【0231】 在 $-78^\circ C$ 下向 5-溴-2-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶 (500 mg, 1.7 mmol) 及硼酸三異丙酯 (0.6 mL, 2.5 mmol) 於 THF (6 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (0.9 mL, 2.4 M 己烷溶液, 2.2 mmol)。將混合物在 $-78^\circ C$ 下攪拌 2 小時，接著用水中止且升溫至室溫。濃縮反應物且將水性殘餘物用醚 (2x20 mL) 萃取。用 1N HCl 將水層調至 pH 6 且用 EA (3x20 mL) 萃

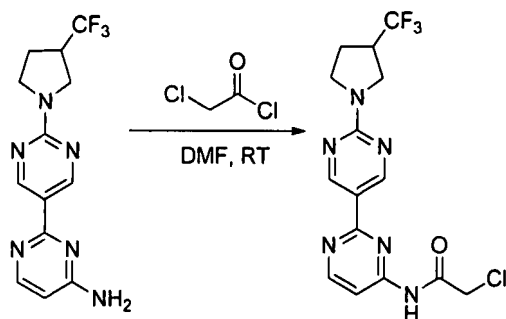
取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (320 mg, 72.3%)。MH⁺ 260。

步驟 3 2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺



【0232】 用氫氣使(2-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基)硼酸 (320.0 mg, 1.2 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 (158.1 mg, 1.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (86.0 mg, 0.1 mmol) 及 Na_2CO_3 (260.0 mg, 2.5 mmol) 於 1,4-二噁山 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物脫氣且在 90°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且傾倒至 EA 中。將有機相用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物溶於醚中。不溶殘餘物藉由過濾來移除且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之 2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (200 mg, 52.6%)。MH⁺ 311。

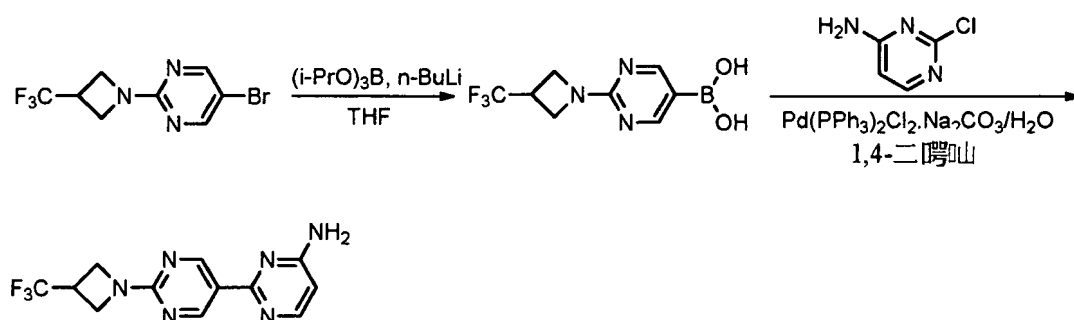
製備 17 2-氯-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺



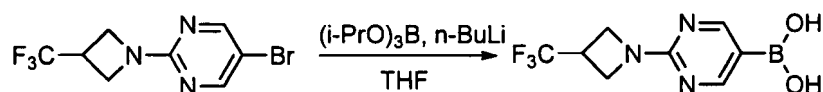
【0233】 在 0°C 下向 2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (93 mg, 0.3 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.04 mL,

0.45 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 2 小時，接著傾倒至 EA 中。將有機相用水及鹽水萃取，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-氯-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (100 mg, 86.4%)。MH⁺ 387。

製備 18 2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺

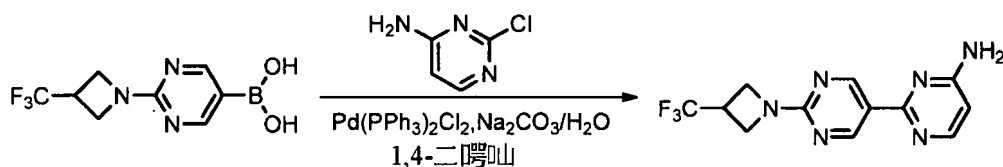


步驟 1 2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基硼酸



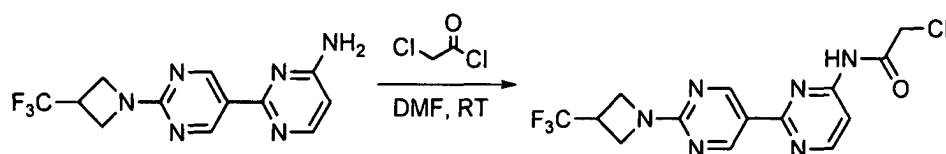
【0234】 在-78°C下向 5-溴-2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶(550 mg, 1.95 mmol) 及硼酸三異丙酯 (383 mg, 2.74 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (1.1 mL, 2.4 M 己烷溶液)。將反應物在-78°C下攪拌 2 小時。用水 (5 mL) 使反應中止且升溫至室溫。濃縮反應物且將水性殘餘物用醚 (2×2 mL) 萃取。用 1N HCl 將水層調至 pH 5 且用 EA (3×5 mL) 萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮，得到呈灰白色固體狀之 2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基硼酸 (450 mg, 93.7%)。MH⁺ 248。

步驟 2 2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺



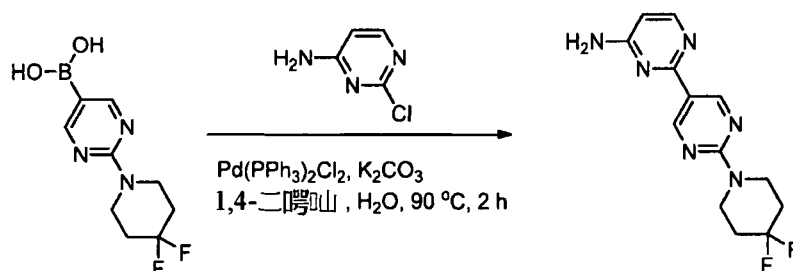
【0235】 向 2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基硼酸 (450 mg, 1.82 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 (213 mg, 1.65 mmol) 及飽和 Na_2CO_3 (2.5 mL) 於二噁山 (10 mL) 中之混合物添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (58 mg, 0.08 mmol) 且用氮氣脫氣三次。將反應物在 90°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且經矽藻土過濾。將濾液用 EA (2x4 mL) 萃取。合併之有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物經由層析法，用 PE:丙酮 (3:1) 洗提來純化，得到呈白色固體狀之 2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺 (350 mg, 71.4%)。 MH^+ 297。

製備 19 2-氯-N-(2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-基)乙醯胺



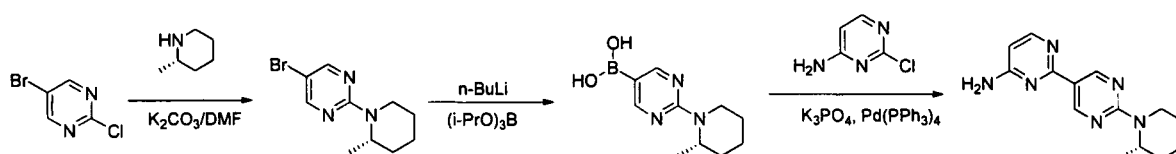
【0236】 在 0°C 下向 2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.34 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.045 mL, 0.51 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時，接著傾倒至 EA 中。將有機相用水及鹽水萃取，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈黃色油狀之 2-氯-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (70 mg, 56%)。 MH^+ 373.1。

製備 20 2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺

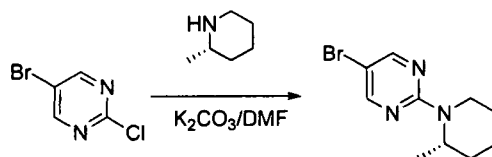


【0237】 用氮氣使(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)咪啶-5-基)硼酸(142 mg, 0.58 mmol)、2-氯咪啶-4-胺(68.5 mg, 0.53 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(37.3 mg, 0.05 mmol)、K₂CO₃(146.8 mg, 1.06 mmol)、1,4-二噁山(3 mL)及水(0.5 mL)之混合物脫氣且在90°C下攪拌2小時。使所得混合物冷卻至室溫且傾倒至EA中。將有機層分離,用水及鹽水洗滌,經無水Na₂SO₄脫水且濃縮。殘餘物用管柱層析法,用DCM/MeOH(50:1)洗提來純化,得到呈白色固體狀之2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-[2,5'-聯咪啶]-4-胺(15 mg, 10%)。MH⁺ 293。

製備 21 (S)-2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯咪啶-4-胺



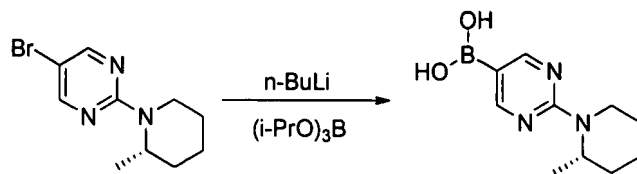
步驟 1 (S)-5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基)咪啶



【0238】 向5-溴-2-氯咪啶(1.41 g, 7.35 mmol)於DMF(20 mL)中之溶液添加(S)-2-甲基哌啶(800 mg, 8.08 mmol)及K₂CO₃(1.52 g, 11.03 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。將反應物傾倒至冰水中且用EA(3×20 mL)萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌,經Na₂SO₄脫水,且濃縮。殘餘物藉由層析法,用PE:EA(80:1)洗提來純化,得到呈白色固體狀之標題化合

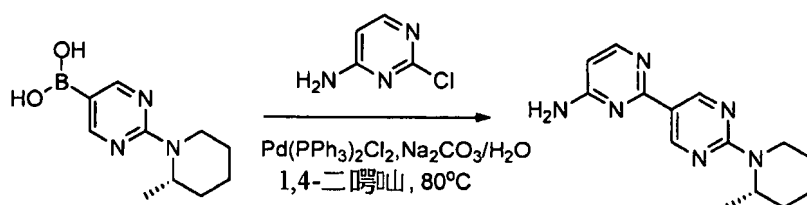
物 (1.07 g, 56.9%)。MH⁺ 240。

步驟 2 (S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基硼酸

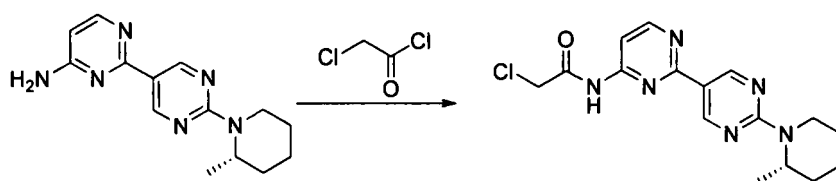


【0239】 在-70°C下向(S)-5-溴-2-(2-甲基哌啶-1-基)嘧啶 (1.07 g, 4.2 mmol) 及硼酸三異丙酯 (1.1 g, 5.87 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (5.25 mL, 1.6 M 己烷溶液, 8.4 mmol)。將反應物在-70°C下攪拌 3 小時, 接著用水中止。濃縮反應物且將水性殘餘物用醚 (2×20 mL) 萃取。將水相用 1N HCl 調至 pH 6 且用 EA (3×20 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄脫水, 且濃縮, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (900 mg, 96%), 其未經純化直接使用。MH⁺ 222。

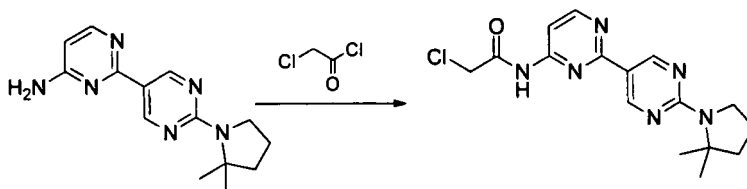
步驟 3 (S)-2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺



【0240】 用氫氣使(S)-2-(2-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基硼酸 (752 mg, 3.4 mmol)、4-胺基-2-氯嘧啶 (400 mg, 3.09 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (216.0 mg, 0.3 mmol) 及 Na₂CO₃ (655 mg, 6.18 mmol) 於 1,4-二噁山 (10 mL) 及水 (2.5 mL) 中之混合物脫氣且在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且分配於 EA (20 mL) 與水 (15 mL) 之間。將有機相用水及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄脫水且濃縮。殘餘物溶於醚中。不溶殘餘物藉由過濾來移除且濃縮濾液, 得到呈白色固體狀之(S)-2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (682 mg, 81.8%)。

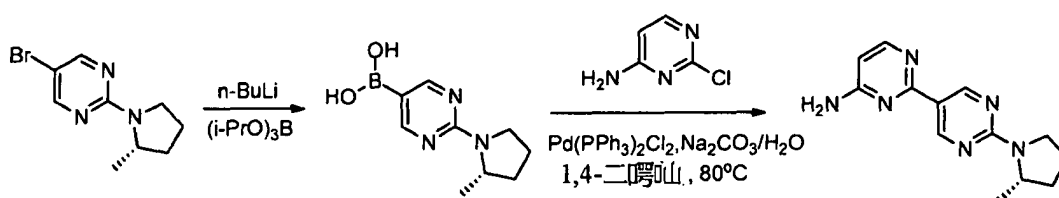
MH⁺ 271。**製備 22 (S)-2-氯-N-(2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺**

【0241】 在 0°C 下向(S)-2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (400 mg, 1.48 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (0.17 mL, 2.24 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜，接著傾倒至冰水中且用 EA (3×20 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈黃色漿狀之所需產物 (510 mg, 99%)。MH⁺ 347。

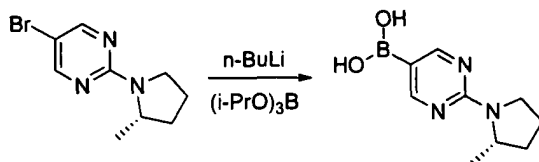
製備 23 2-氯-N-(2'-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (LJ-262-64)

【0242】 在 0°C 下向 2'-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (400 mg, 1.48 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (251 mg, 2.22 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，反應混合物分配於 EA 與水之間。將有機相用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈黃色固體狀之 2-氯-N-(2'-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (500 mg, 97.4%)。MH⁺ 347。

製備 24 (S)-2'-(2-甲基吡咯啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺

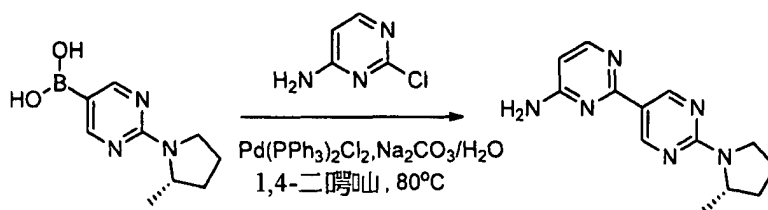


步驟 1 (S)-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基硼酸



【0243】 在 -70°C 下向(S)-5-溴-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶 (7 g, 30.8 mmol, 使用 WO2013/023102 中所述之方法製備) 及硼酸三異丙酯 (8.12 g, 43.2 mmol) 於 THF (70 mL) 中之溶液逐滴添加 n-BuLi (28.9 mL, 1.6 M 己烷溶液, 46.3 mmol)。將反應物在 -70°C 下攪拌 3 小時；接著用水使其中止。濃縮反應物且將水性殘餘物用醚 (2×20 mL) 萃取。將水層用 1N HCl 調至 pH 6 且用 EA (3×20 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈白色固體狀之標題化合物 (4.8 g, 75.3%)。MH⁺ 208。

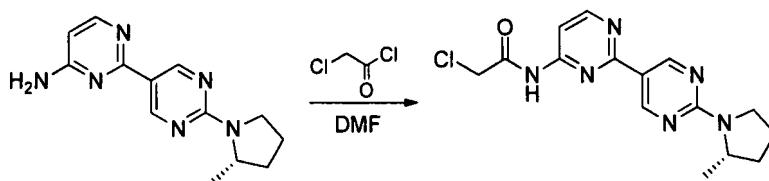
步驟 2 (S)-2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺



【0244】 用氬氣使(S)-2-(2-甲基吡咯啉-1-基)嘧啶-5-基硼酸 (2.53 g, 12.23 mmol)、4-胺基-2-氯嘧啶 (1.44 g, 11.12 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (432.0 mg, 0.6 mmol) 及 Na_2CO_3 (2.35 g, 22.24 mmol) 於 1,4-二噁山 (40 mL) 及水 (10 mL) 中之混合物脫氣且在 80°C 下攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且傾倒至 EA 中。將有機相用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。使殘餘物溶於醚。不溶殘餘物藉由過濾來移除且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之(S)-2'-(2-

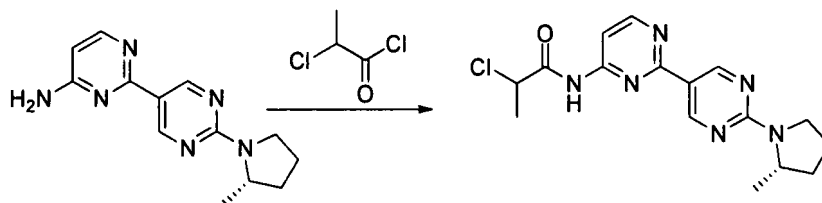
甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (1.5 g, 54%)。MH⁺ 257。

製備 25 (S)-2-氯-N-(2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺



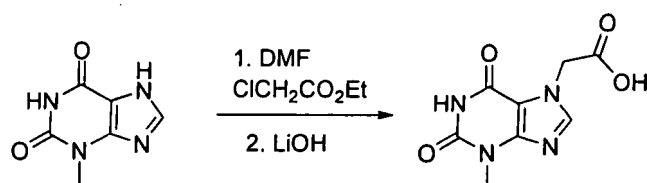
【0245】 在 0°C 下向(S)-2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (256 mg, 1 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯乙醯氯 (170 mg, 1.5 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，反應混合物分配於 EA 與水之間。將有機層用水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮，得到呈黃色固體狀之(S)-2-氯-N-(2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (280 mg, 84.1%)。MH⁺ 333。

製備 26 2-氯-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



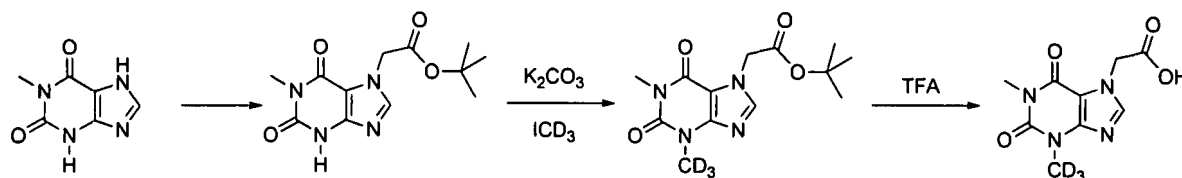
【0246】 在 0°C 下向(S)-2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (800 mg, 3.12 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液逐滴添加 2-氯丙醯氯 (0.33 mL, 3.43 mmol)。將反應物在室溫下攪拌隔夜。將反應物傾倒至冰水中且用 EA (3x20 mL) 萃取。將合併之有機相用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮。粗產物藉由層析法，用 PE:EA (5:1) 洗提來純化，得到呈黏性油狀之 2-氯-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺 (600 mg, 56%)。MH⁺ 347。

製備 27 2-(3-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘍呤-7(6H)-基)乙酸

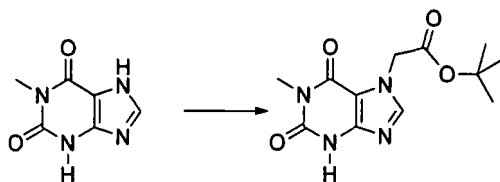


【0247】 將 3-甲基-1H-噁呤-2,6(3H,7H)-二酮 (15 g, 90 mmol)、 K_2CO_3 (13.73 g, 99 mmol)、DMF (451 mL) 及 2-氯乙酸乙酯 (9.62 mL, 90 mmol) 之混合物在 $90^\circ C$ 下加熱 0.5 小時。使反應物冷卻至室溫且添加水 (450 mL)。向攪拌溶液添加含 LiOH (4.32 g, 181 mmol) 之水 (100 mL)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時。用 6N HCl 將反應物調至 pH 4。收集所形成之沈澱且乾燥，得到呈白色粉末狀之 2-(3-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁呤-7(6H)-基)乙酸 (18,670 g, 92%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.51 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H)。

製備 28 2-(1-甲基-3-甲基- d_3 -2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁呤-7(6H)-基)乙酸



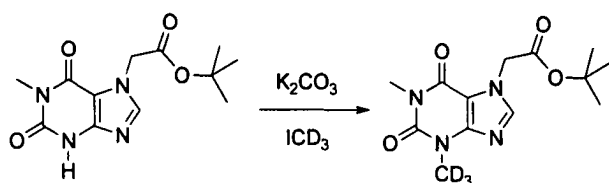
步驟 1 2-(1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁呤-7(6H)-基)乙酸第三丁酯



【0248】 向 1-甲基黃噁呤 (9.049 g, 54.4 mmol) 及碳酸鉀 (8.258 g, 59.8 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液逐滴添加 2-溴乙酸第三丁酯 (8.03 mL, 54.4 mmol)。將反應物在 $90^\circ C$ 下攪拌 1 小時且冷卻至室溫。混合物傾倒至水

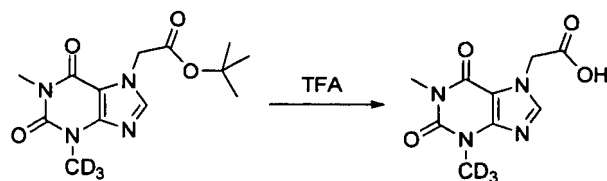
中且用 HCl (6N, 水溶液) 酸化至 pH 4。接著將混合物用 EA (200 mL×3) 萃取。將合併之有機層用水 (200 mL) 洗滌, 經 Na₂SO₄ 脫水且真空濃縮。粗產物藉由層析法, 用 MeOH:DCM (2 : 100) 洗提來純化, 得到呈黃色固體狀之 2-(1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸第三丁酯 (6.539 g, 43%)。MH⁺ 281。

步驟 2 2-(1-甲基-3-甲基-d₃-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸第三丁酯



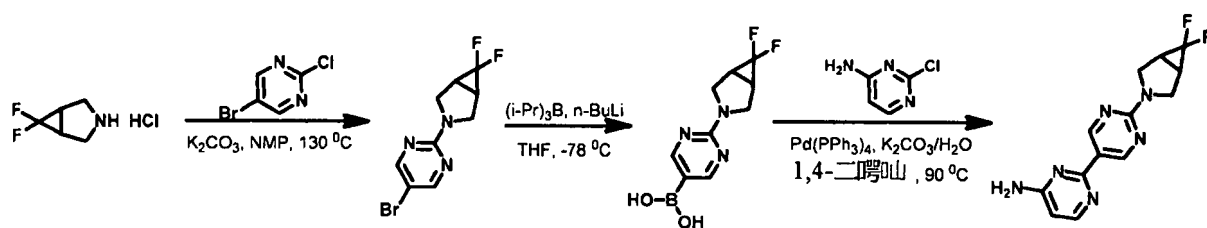
【0249】 在室溫下向 2-(1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸第三丁酯 (1.158 g, 4.13 mmol) 於 DMF (20.66 mL) 中之溶液添加 K₂CO₃ (0.857 g, 6.20 mmol) 及碘甲烷-D₃ (0.334 mL, 5.37 mmol)。將反應物在 65°C 下加熱 2 小時。添加另外的碘甲烷-D₃ (0.2 當量) 且再持續加熱 1 小時。使反應物冷卻至室溫, 用水稀釋且用 EA 萃取三次。將合併之有機相用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法 (0-100% EA:己烷) 來純化, 得到 2-(1-甲基-3-甲基-d₃-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸第三丁酯 (1.35 g, 不純)。MH⁺ 298。不純產物在未經進一步純化下即使用。

步驟 3 2-(1-甲基-3-甲基-d₃-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸

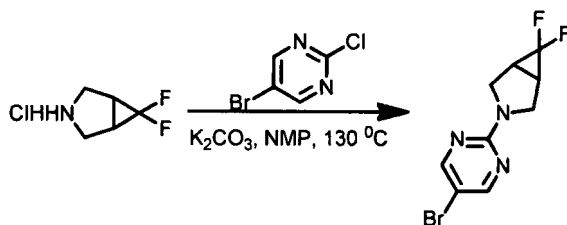


【0250】 將 2-(1-甲基-3-甲基-d3-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)乙酸第三丁酯 (1.35 g, 4.54 mmol) 於 DCM (27.2 mL) 中之溶液用 TFA (18.16 mL) 處理。將反應物在室溫下攪拌 2 小時。反應物濃縮成油狀物，其未經純化即使用。MH⁺ 242。

製備 29 2'-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘔啶]-4-胺

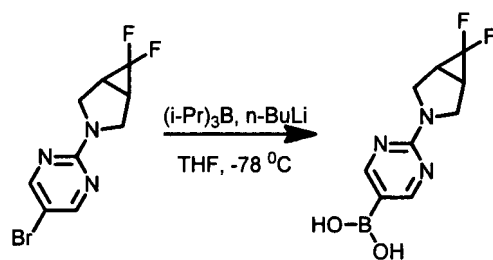


步驟 1 3-(5-溴嘔啶-2-基)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷



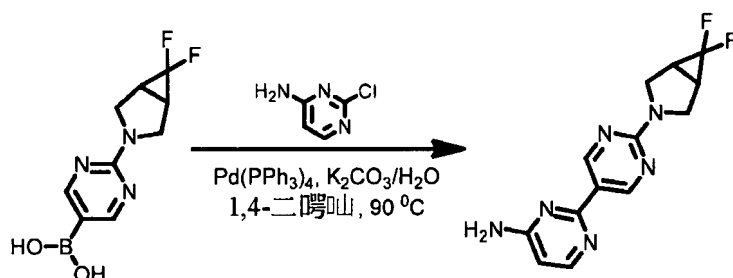
【0251】 向密封管饋入 5-溴-2-氯嘔啶 (748.5 mg, 3.9 mmol)、6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷鹽酸鹽 (604.6 mg, 3.9 mmol)、K₂CO₃ (1.1 g, 7.8 mmol) 及 NMP (3 mL)。將混合物在 130 °C 下攪拌 3 小時；接著使其冷卻至室溫且傾倒至水 (4 mL) 中。固體藉由過濾來收集且真空乾燥，得到呈白色固體狀之 3-(5-溴嘔啶-2-基)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (1.0 g, 93.2% 產率)。MH⁺ 276。

步驟 2 (2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘔啶-5-基)硼酸



【0252】 在-78°C下向 3-(5-溴嘧啶-2-基)-6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己烷 (1.1 g, 4.1 mmol) 及 $(i\text{-PrO})_3\text{B}$ (1.4 mL, 6.2 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (3.9 mL, 1.6 M 己烷溶液, 6.2 mmol)。將反應物在 -78°C 下攪拌 2 小時；接著用水使其中止且升溫至室溫。將溶劑在減壓下移除且水層用醚 (2×50 mL) 洗滌。接著將水層用 1N HCl 調至 pH 6 且用 EA (3×50 mL) 萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮，得到呈白色固體狀之 2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-5-基)硼酸 (700 mg, 72.6%產率)。

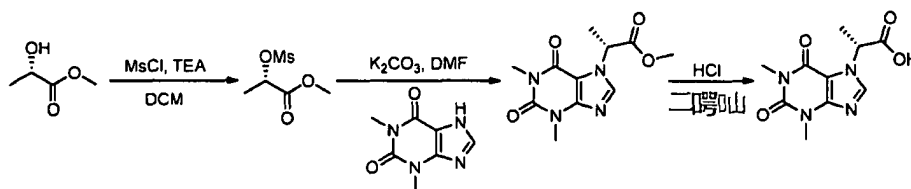
步驟 3 2'-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺



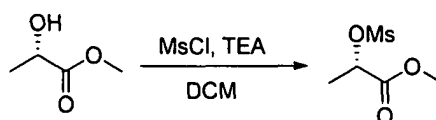
【0253】 用 N_2 將 2-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-5-基)硼酸 (241.0 mg, 1.0 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 (129.0 mg, 1.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol) 及 K_2CO_3 (276.4 mg, 2.0 mmol) 於 1,4-二噁山 (5 mL) 及水 (1 mL) 中之混合物脫氣且淨化三次。將反應物在攪拌下在 90°C 下加熱 3 小時。使所得混合物冷卻至室溫且傾倒至 EA 中。將有機相分離，用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物使用層析法，用 DCM:MeOH (50:1)

洗提來純化，得到呈白色固體狀之 2'-(6,6-二氟-3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (210 mg, 72.3%產率)。MH⁺ 291。

製備 30 (2R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘓呤-7(2H)-基)丙酸

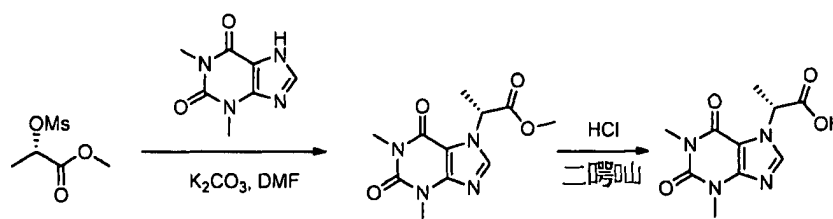


步驟 1 (S)-2-(甲基磺醯基氧基)丙酸甲酯



【0254】 使(S)-2-羥基丙酸甲酯 (12.379 g, 119 mol) 及 TEA (17.4 mL, 125 mol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液冷卻至 0°C 且在 0°C 下經 1 小時逐滴添加甲烷磺醯氯 (12.4 mL, 125 mol)。將混合物在 20°C 下攪拌 1.5 小時。用冰水 (100 mL) 使所得混合物中止。分離有機層，用水 (2×50 mL) 及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮，得到呈棕色油狀之粗產物(S)-2-(甲基磺醯基氧基)丙酸甲酯 (20.940 g, 97%)，其無經純化即使用。

步驟 2 (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘓呤-7(6H)-基)丙酸

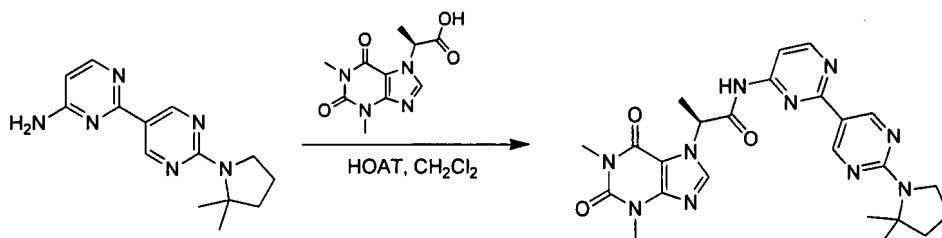


【0255】 在室溫下向 1,3-二甲基-3,4,5,7-四氫-1H-嘓呤-2,6-二酮 (4.588 g, 25.5 mol) 及 K₂CO₃ (7.038 g, 51 mol, 2 當量) 於 DMF (500 mL) 中之

懸浮液添加(s)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸甲酯 (6.953 g, 38.2 mol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜，接著用飽和 NH_4Cl 中止。將所得混合物用 DCM (3x300 mL) 萃取。將合併之有機相用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。棕色油狀殘餘物 (8.633 g) 溶於二噁山 (10 mL) 中。向溶液添加 6N HCl (10 mL 水溶液)。使混合物回流 2 小時，冷卻至室溫且接著濃縮以移除二噁山及大部分水相。殘餘物使用層析法，用 MeOH/DCM (0-10%) 洗提來純化，得到呈白色固體狀之(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (6.015 g, 93.6%產率)。

合成式 (I) 化合物

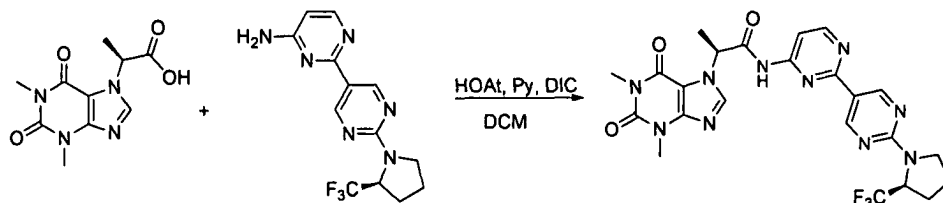
實施例 1 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0256】 在室溫下向 2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (4.2 g, 15.5 mmol) 及(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (3.56 g, 14.1 mmol) 於 DCM (72 mL) 中之混合物添加 HOAT (1.92 g, 14.1 mmol)。使反應物冷卻至 0°C 且添加吡啶 (2.23 g, 28.2 mmol) 及 DIC (2.67 g, 21.2 mmol)。使反應物升溫至 $25-28^\circ\text{C}$ 且攪拌隔夜。用 0.5 N HCl 使反應混合物中止。將混合物逐滴添加至正己烷且收集所形成之沈澱且用 MeOH 洗滌，得到(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-(2,2-二甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺 (3 g, 19%)。 ^1H

NMR (CDCl₃) δ 9.78 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.83 (q, J = 7.2 Hz 1H), 3.77 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.96 (m, 7H), 1.60 (s, 6H)。

實施例 2 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺(化合物 2)

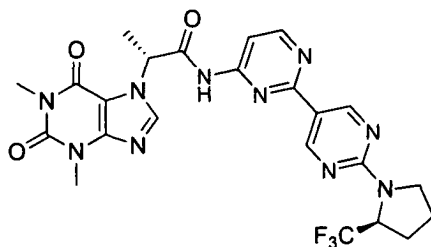


【0257】 在室溫下向(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (2.44 g, 9.67 mmol) 及(S)-2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (3.3 g, 10.6 mmol) 於 DCM (48 mL) 中之混合物添加 HOAT (1.3 g, 9.67 mmol)。使混合物冷卻至 0°C。經 30 分鐘逐滴添加吡啶 (1.5 g, 19.3 mmol)，接著逐滴添加 DIC (1.8 g, 14.5 mmol)。將反應物在 35°C 下攪拌 16 小時；接著其用 DCM (100 mL) 稀釋。將混合物用飽和 NH₄Cl (50 mL，預冷卻至 0°C) 及鹽水萃取，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮。殘餘物藉由層析法，首先用 EA:PE (3:2) 洗提且接著用 DCM:MeOH (30:1) 洗提來純化且接著用 EtOH 再結晶，得到呈白色固體狀之標題化合物 (4.5 g, 78%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.66 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (q, J = 7.2 Hz 1H), 5.12 (t, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。MH⁺ 545。非對映異構體過量 (de) : 99%*。

【0258】 *手性 HPLC 方法條件：管柱：CHIRALPAK IB，150×4.6 mm，

5 μm ；移動相：A：己烷（HPLC 級別）；B：EtOH（HPLC 級別）；流速：0.8 mL/min；梯度：30% B，25 分鐘。結果：所需非對映異構體(S)之滯留時間為 14.16 min，其他異構體(R)為 9.66 min。

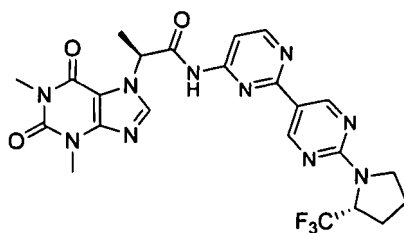
實施例 3 (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0259】 將來自實施例 2 之在 EtOH 中再結晶之後的母液濃縮。殘餘物進行手性製備型 HPLC 純化，得到呈白色固體狀之(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.48 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz 1H), 5.13 (t, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MH⁺ 545。De：99%*。

【0260】 *手性 HPLC 方法條件：管柱：CHIRALPAK IB，150x4.6 mm，5 μm ；移動相：A：己烷（HPLC 級別）；B：EtOH（HPLC 級別）；流速：0.8 mL/min；梯度：30% B，25 分鐘。

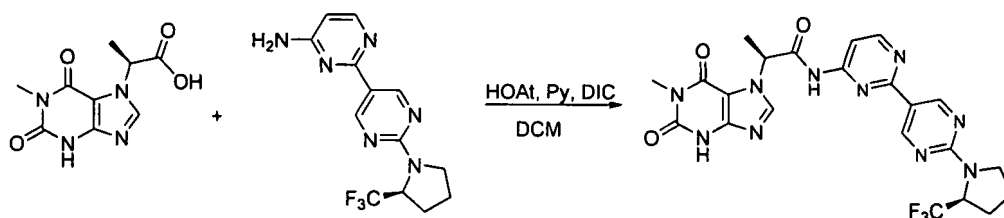
實施例 4 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((R)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0261】 標題化合物使用實施例 2 之方法製備，得到白色固體。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (q, *J* = 7.2 Hz 1H), 5.14 (t, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H) • MH⁺ 545 • de 98%*

【0262】 *手性 HPLC 方法條件：管柱：CHIRALPAK IB，150×4.6 mm，5 μ m；移動相：A：己烷（HPLC 級別）；B：EtOH（HPLC 級別）；流速：0.8 mL/min；梯度：30% B，25 分鐘。

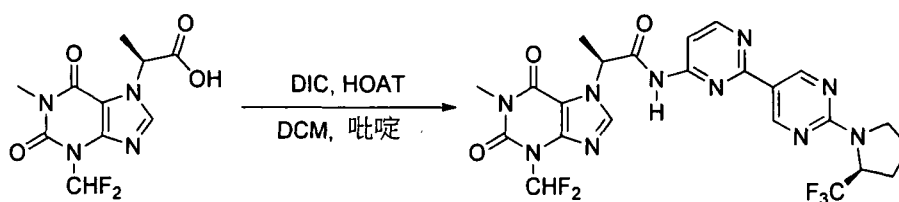
實施例 5 (S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0263】 在室溫下向(2S)-2-(1-甲基-2,6-二側氧基-3,4,5,6-四氫-1H-嘌呤-7(2H)-基)丙酸(90.4 mg, 0.38 mmol)及(S)-2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺(119 mg, 0.38 mmol)於DCM(2 mL)中之混合物添加HOAT(104 mg, 0.76 mmol)。使反應物冷卻至0°C。逐滴添加吡啶(91 mg, 1.15 mmol)，接著逐滴添加DIC(97 mg, 0.77 mmol)。將反應物在20°C下攪拌16小時；接著其用DCM(10 mL)稀釋。將混合物用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，經Na₂SO₄脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法，用DCM:MeOH(30:1)洗

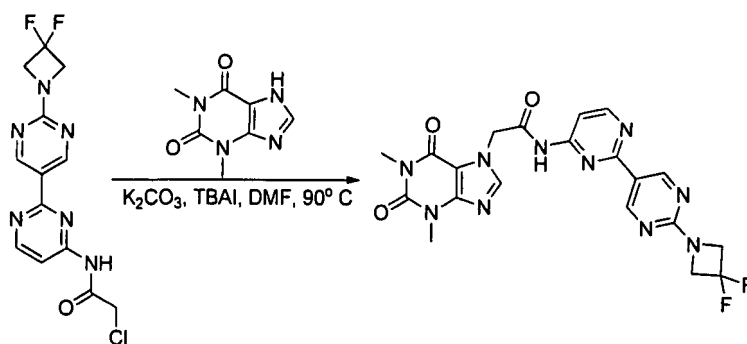
提來純化，得到呈白色固體狀之標題化合物(83 g, 41%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆)
 δ 11.94 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H),
 7.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.78 (q, *J* = 7.2 Hz 1H), 5.14 (t, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.12 (s,
 3H), 2.20 (m, 4H), 1.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MH⁺ 531。

實施例 6 (S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤
 -7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



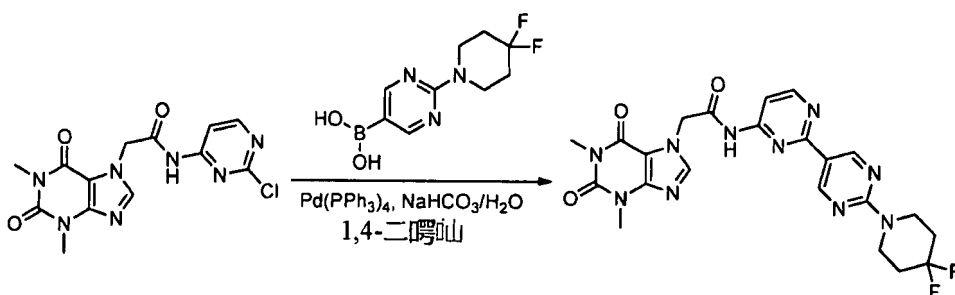
【0264】 在室溫下向(S)-2-(3-(二氟甲基)-1-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二
 氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸(61 mg, 0.21 mmol)及(S)-2'-2-(三氟甲基)吡咯啶
 -1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺(310 mg, 0.21 mmol)於DCM(1 mL)中之混合物添
 加HOAT(57 mg, 0.42 mmol)。使混合物冷卻至0°C。逐滴添加吡啶(50 mg,
 0.63 mmol)，接著逐滴添加DIC(53 mg, 0.42 mmol)。將反應物在20°C下攪
 拌16小時，接著其用DCM(10 mL)稀釋。將混合物用飽和NH₄Cl及鹽水洗滌，
 經Na₂SO₄脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法，用DCM:MeOH(30:1)
 洗提來純化，得到呈白色固體狀之產物(45.6 mg, 37%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆)
 δ 11.49 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),
 5.82 (q, *J* = 8 Hz 1H), 5.14 (t, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.22 (m, 4H), 1.87 (d,
J = 8 Hz, 3H)。MH⁺ 581。

實施例 7 N-(2'-((3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二
 甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙醯胺



【0265】 將 2-氯-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (50.0 mg, 0.1 mmol)、 K_2CO_3 (41.5 mg, 0.3 mmol)、1,3-二甲基-1H-嘧啶-2,6(3H,7H)-二酮 (26.5 mg, 0.1 mmol) 及 TBAI (5.6 mg, 0.01 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且用 EA 稀釋。將有機相用水、飽和 NH_4Cl 溶液及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 30:1) 來純化，得到呈白色固體狀之 N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶-7(6H)-基)乙醯胺 (4.0 mg, 5.6%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.60 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)。 MH^+ 485.1。

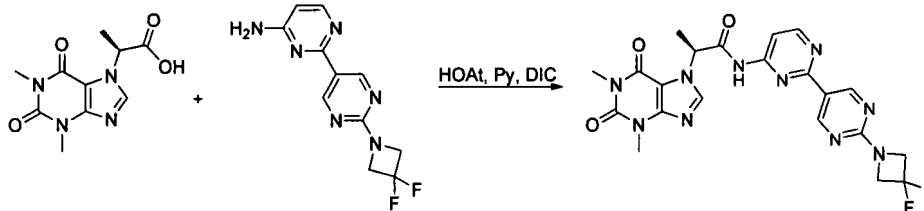
實施例 8 N-(2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶-7(6H)-基)乙醯胺



【0266】 用氮氣使 N-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘧啶-7(6H)-基)乙醯胺 (87.3 mg, 0.3 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (28.9 mg, 0.03

mmol)、(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(66.9 mg, 0.3 mmol)及 NaHCO₃ (21.0 mg, 0.3 mmol) 於 1,4-二噁山 (3 mL) 及水 (0.5 mL) 中之混合物脫氣且在 90°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且用 EA 稀釋。將有機相分離, 用水及鹽水洗滌, 經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 30:1) 來純化, 得到呈白色固體狀之 N-(2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙醯胺 (8.0 mg, 6.2%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.44 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.06 (dd, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 4H)。MH⁺ 513.1。

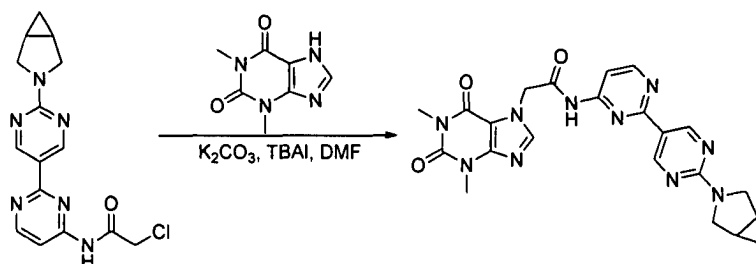
實施例 9 (S)-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙醯胺



【0267】 在室溫下向(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (57 mg, 0.23 mmol) 及 2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (50 mg, 0.19 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之混合物添加 HOAT (31 mg, 0.23 mmol)。使反應物冷卻至 0°C, 接著緩慢逐滴添加吡啶 (30 mg, 0.38 mmol), 接著逐滴添加 DIC (36 g, 0.29 mmol)。使反應物升溫至室溫且接著升溫至 30°C 且攪拌 18 小時。將反應物先後用水與飽和 NH₄Cl 萃取。有機相經 Na₂SO₄ 脫水, 且濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC (DCM/MeOH = 30:1) 來純化, 得到呈白色固體狀之(S)-N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶

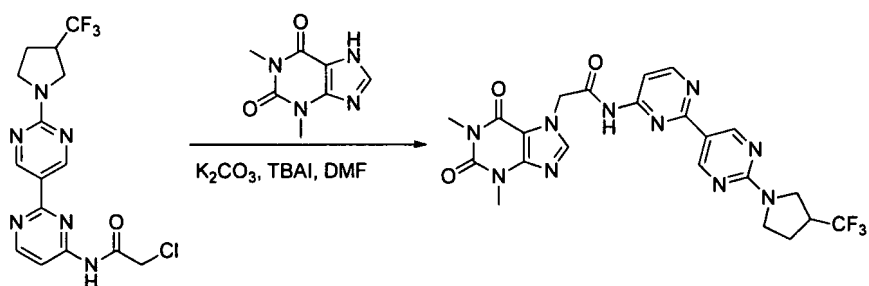
-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙醯胺 (10 mg, 9%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.51 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 5.81 (q, 1H), 4.60 (t, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.81 (d, 3H)。MH⁺ 499。

實施例 10 N-(2'-(3-氮雜雙環 [3.1.0] 己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙醯胺



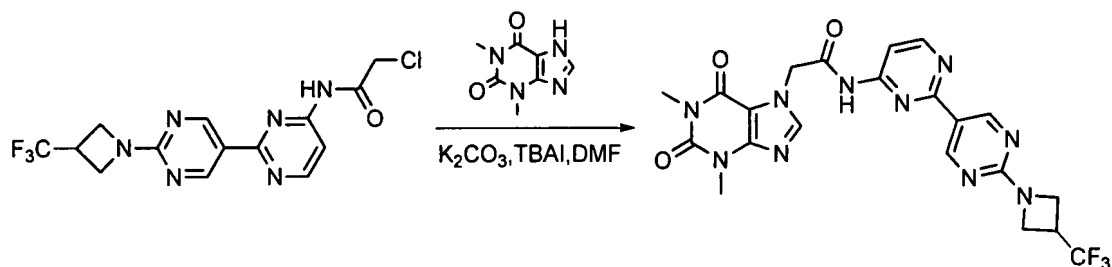
【0268】 將 N-(2'-(3-氮雜雙環 [3.1.0] 己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-氯乙醯胺 (50.0 mg, 0.16 mmol)、K₂CO₃ (44.3 mg, 0.32 mmol)、1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (28.0 mg, 0.16 mmol) 及 TBAI (5.9 mg, 0.02 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且用 EA 稀釋。將有機相用水、飽和 NH₄Cl 及鹽水萃取，經 Na₂SO₄ 脫水，且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 25:1) 來純化，得到呈白色固體狀之 N-(2'-(3-氮雜雙環 [3.1.0] 己-3-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙醯胺 (2.0 mg, 2.9%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.41 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.68 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 0.82 (m, 3H), 0.18 (s, 1H)。MH⁺ 475。

實施例 11 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)



【0269】 將 2-氯-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (100.0 mg, 0.26 mmol)、 K_2CO_3 (53.7 mg, 0.39 mmol)、1,3-二甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮 (46.6 mg, 0.26 mmol) 及 TBAI (9.7 mg, 0.03 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之混合物在 $90^\circ C$ 下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫且用 EA 稀釋。將有機相用水、飽和 NH_4Cl 及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水，且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (DCM/MeOH = 30:1) 來純化，得到呈白色固體狀之 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-喋呤-7(6H)-基)-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (4.0 mg, 2.9%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.70 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.7, 8.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 12.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)。 MH^+ 531。

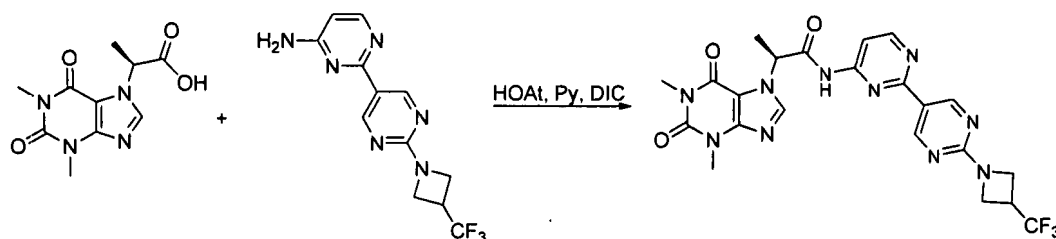
實施例 12 N-(2'-(3,3-二氟氮雜環丁烷-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-喋呤-7(6H)-基)乙醯胺



【0270】 將 2-氯-N-(2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧

啉-4-基)乙醯胺 (70 mg, 0.19 mmol)、 K_2CO_3 (51.9 mg, 0.38 mmol)、1,3-二甲基-1H-嘔吟-2,6(3H,7H)-二酮 (34.2 mg, 0.19 mmol) 及 TBAI (11.2 mg, 0.019 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。使反應物冷卻至室溫且用 EA 稀釋。將有機相用水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。粗產物用 MeOH 濕磨，過濾且乾燥，得到呈白色固體狀之標題化合物 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘔吟-7-基)-N-(2-(2-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)嘧啶-5-基)嘧啶-4-基)乙醯胺 (7.0 mg, 5.6%)。 1H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 2H), 8.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.39-4.44 (m, 2H), 4.12 - 4.17 (m, 2H), 3.76 - 3.78 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。MH⁺ 517。

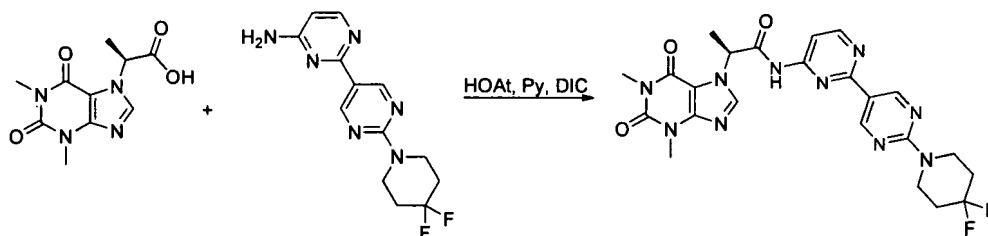
實施例 13 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



【0271】 在室溫下向(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)丙酸 (85 mg, 0.34 mmol) 及 2'-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (100 mg, 0.34 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之混合物添加 HOAT (46 mg, 0.34 mmol)。使反應物冷卻至 0°C。依序逐滴緩慢添加吡啶 (54 mg, 0.68 mmol) 及 DIC (64 mg, 0.51 mmol)。使反應物升溫至 30°C 且攪拌 18 小時。將反應物用水 (5 mL) 及飽和 NH_4Cl (5 mL) 洗滌。有機相經 Na_2SO_4 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法，用 PE:EA (1:1) 洗提來純化，得到呈白

色固體狀之(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(3-(三氟甲基)氮雜環丁烷-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺 (60 mg, 33.3%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.49 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.81 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.13-4.17 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H), MH⁺ 531。

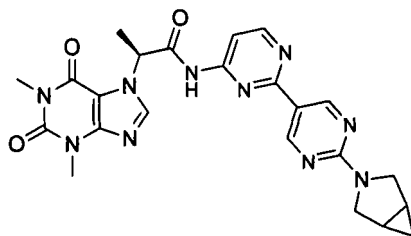
實施例 14 (S)-N-(2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)丙醯胺



【0272】 在室溫下向(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)丙酸 (50 mg, 0.2 mmol) 及 2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-胺 (58 mg, 0.2 mmol) 於 DCM (3 mL) 中之溶液添加 HOAT (27 mg, 0.2 mmol)。使反應物冷卻至 0°C。依序緩慢逐滴添加吡啶 (32 mg, 0.4 mmol) 及接著 DIC (38 mg, 0.3 mmol)。使反應物升溫至 30°C, 歷時 18 小時。將反應物用水 (5 mL) 及飽和 NH₄Cl (5 mL) 萃取。有機相經 Na₂SO₄ 脫水且濃縮。殘餘物經由製備型 TLC, 用 PE:EtOAc (1:1) 洗提來純化, 得到呈白色固體狀之(S)-N-(2'-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)丙醯胺 (15 mg, 14.3%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 2H), 8.70 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.01-2.10 (m,

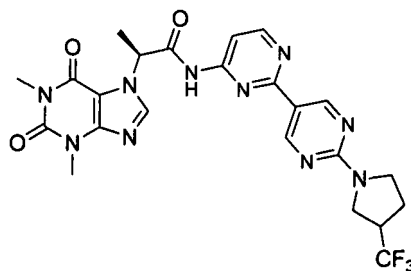
4H), 1.87(d, $J = 6.8$ Hz, 3H) • MH^+ 527.2 •

實施例 15 (2S)-N-(2'-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)丙醯胺



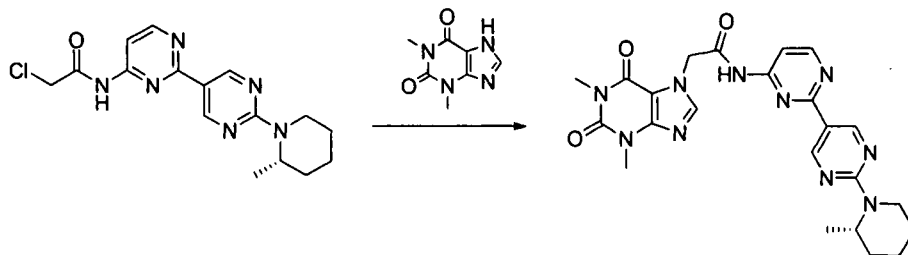
【0273】 標題化合物根據實施例 14 之方法製備，產率為 20.7%，呈白色固體狀。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.81 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.70 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.75-0.80 (m, 1H), 0.15-0.18 (m, 1H) • MH^+ 489 •

實施例 16 (2S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(3-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



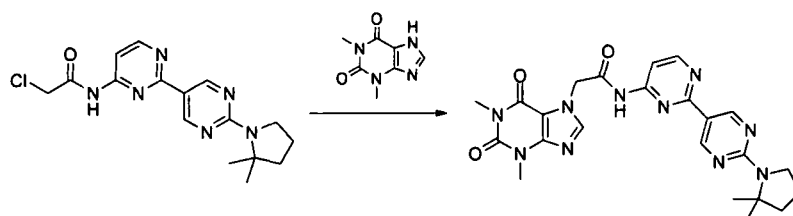
【0274】 標題化合物根據實施例 14 之方法製備，產率為 39.1%，呈白色固體狀。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.69 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 2H), 2.12-2.17 (m, 1H), 1.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) • MH^+ 545.2 •

實施例 17 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺



【0275】 向 1,3-二甲基-1H-嘔吟-2,6(3H,7H)-二酮 (208 mg, 1.16 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液添加 K_2CO_3 (320 mg, 2.32 mmol) 及 (S)-2-氯-N-(2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺 (400 mg, 1.16 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時；接著傾倒至冰水中。收集固體沈澱且用 MeOH 濕磨，得到呈白色固體狀之 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(2-甲基哌啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺 (220 mg, 45.5%)。 1H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.12-5.14 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 1.57-1.75 (m, 5H), 1.22-1.40 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 8$ Hz, 3H)。MH⁺ 491。

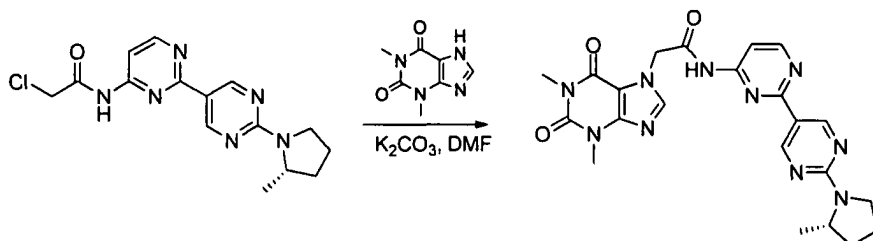
實施例 18 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-(2,2-二甲基吡咯啶-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺



【0276】 標題化合物使用實施例 17 之方法製備，產率為 43.1%，呈白色固體狀。 1H NMR (CDCl₃) δ 9.59 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz,

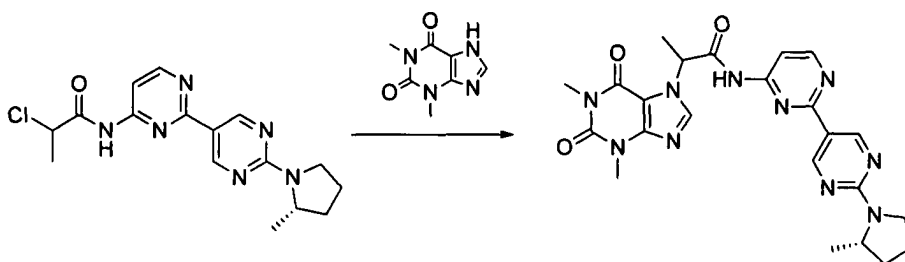
1H), 7.77 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.94-1.98 (m, 4H), 1.604 (s, 6H) • MH^+ 491 •

實施例 19 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-(2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙醯胺



【0277】 標題化合物使用實施例 17 之方法製備，產率為 46.7%，呈白色固體狀。 1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.71-2.11 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) • MH^+ 477 •

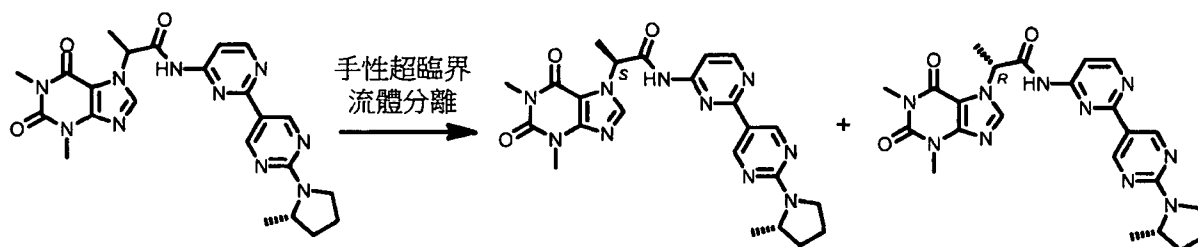
實施例 20 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



【0278】 向 1,3-二甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (312 mg, 1.73 mmol) 於 DMF (8 mL) 中之溶液添加 K_2CO_3 (477 mg, 3.46 mmol)、2-氯-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺 (600 mg, 1.73 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 1 小時；接著傾倒至冰水中。收集固體沈澱且用 MeOH 洗滌，得到呈白色固體狀之 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-

基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺 (130 mg, 16%)。
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.43 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.67 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.53-3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.71-2.19 (m, 7H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。
 MH⁺ 491。

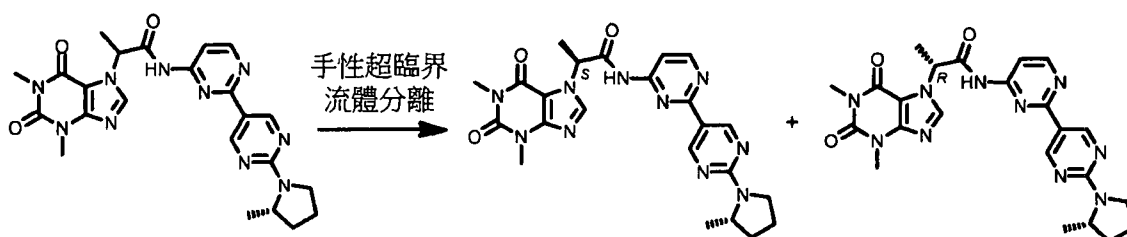
實施例 21 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘍呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0279】 來自實施例 20 之非對映異構體產物混合物藉由超臨界流體層析法，使用手性管柱*來分離，得到呈無色液體狀之(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘍呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺 (滯留時間 6.0 min)。
 MH⁺ 491。

【0280】 *手性 HPLC 分離條件：2.1×25.0 cm ChiralPak IC，來自 Chiral Technologies (West Chester, PA)，50%超臨界二氧化碳及 50% DCM:己烷:異丙醇之 2:1:1 混合物，流動速率 80 mL/min。

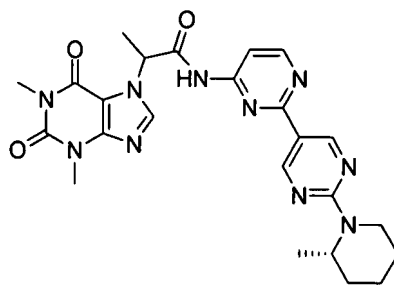
實施例 22 (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘍呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0281】 來自實施例 20 之非對映異構體產物混合物藉由超臨界流體層析法，使用手性管柱*來分離，得到呈無色液體狀之(R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-喋呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺（滯留時間 4.8 min）。MH⁺ 491。

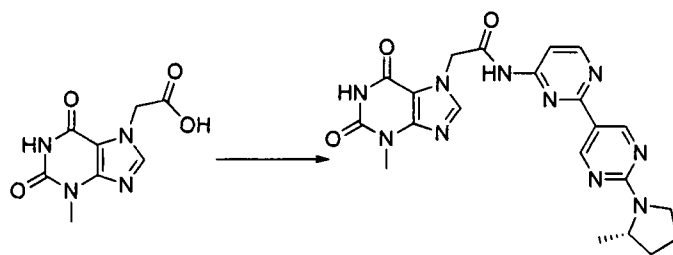
【0282】 *手性 HPLC 分離條件：2.1×25.0 cm ChiralPak IC，來自 Chiral Technologies (West Chester, PA)，50%超臨界二氧化碳及 50% DCM:己烷:異丙醇之 2:1:1 混合物，流動速率 80 mL/min。

實施例 23 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-喋呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



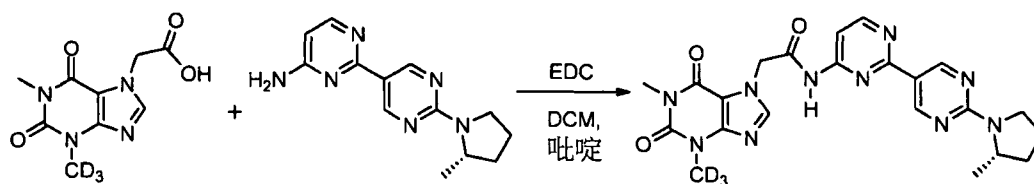
【0283】 標題產物使用製備 26 及實施例 20 之方法製備，產率為 28.3%，呈白色固體狀。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) 7.79 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.48-1.78 (m, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)•MH⁺ 505。

實施例 24 (S)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-喋呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺



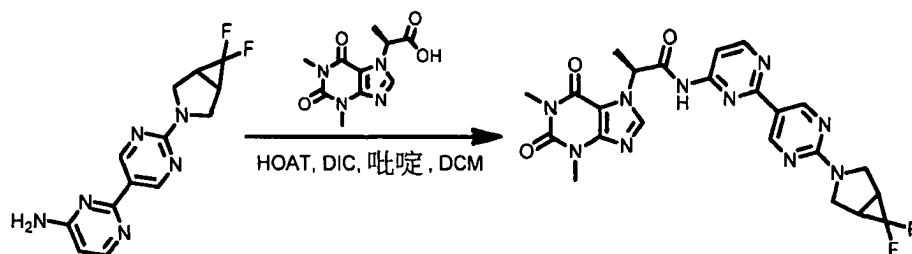
【0284】 將(S)-2'-((2-甲基吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)乙酰胺 (249 mg, 0.971 mmol)、2-(3-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吟-7(6H)-基)乙酸 (436 mg, 1.943 mmol) 及 EDC (745 mg, 3.89 mmol) 添加至吡啶 (2.43 mL)。將反應物在室溫下攪拌 2 天。濃縮反應物且殘餘物藉由層析法來純化，得到呈無色液體狀之(S)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吟-7(6H)-基)-N-(2'-((2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺 (50 mg, 11%)。MH⁺ 463。

實施例 25 N-{2-[2-((2S)-2-甲基吡咯啉基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基}-2-(1-甲基-3-甲基-d3-2,6-二側氧基(1,3,7-三氫噁吟-7-基))乙醯胺



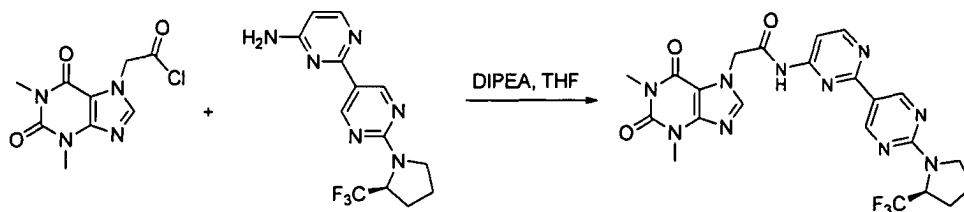
【0285】 在室溫下 2-(1-甲基-3-甲基-d3-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吟-7(6H)-基)乙酸 (0.200 g, 0.829 mmol)、(S)-2'-((2-甲基吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙酰胺 (0.213 g, 0.829 mmol) 及 EDC (0.318 g, 1.658 mmol) 之混合物溶於吡啶 (4.15 mL) 中。將反應物攪拌隔夜且接著用水稀釋。反應物用 EA 萃取三次。有機相經 MgSO₄ 脫水且濃縮。殘餘物藉由層析法來純化，得到呈無色液體狀之 N-{2-[2-((2S)-2-甲基吡咯啉基)嘧啶-5-基]嘧啶-4-基}-2-(1-甲基-3-甲基-d3-2,6-二側氧基(1,3,7-三氫噁吟-7-基))乙醯胺 (66.1 mg 17%)。MH⁺ 480。

實施例 26 ((2S)-N-(2-(2-(3-氨基雜雙環[3.1.0]己-3-基)嘧啶-5-基)噻唑-4-基)-2-(3-甲基-2,6-二側氧基-1-(2-側氧基丁基)-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙醯胺



【0286】 標題化合物使用實施例 14 之方法製備，產率為 8%，呈白色固體狀。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.47 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.69 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。MH⁺ 525。

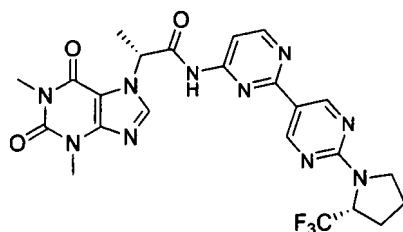
實施例 27 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)乙醯胺



【0287】 在 0°C 下向 2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)乙醯氯 (250 mg, 0.97 mmol) 及 (S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (332 mg, 1.07 mmol) 於 THF (10 mL) 中之混合物添加 DIPEA (0.509 mL, 2.92 mmol)。將反應物在室溫下攪拌 18 小時，接著回流 24 小時。使混合物冷卻至室溫，用水 (75 mL) 稀釋且用 EA (50 mL×3) 萃取。合併之有機層經 MgSO₄ 脫水且濃縮。殘餘物藉由製備型 TLC (用 100%

EA 洗提) 來純化, 得到呈白色固體狀之標題化合物 (17 mg, 3.3%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.6 (brd s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.61 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.96-7.8 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.22-5.06 (m, 3H), 5.12 (t, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 2H)。MH⁺ 531。

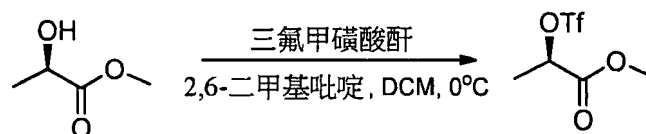
實施例 28 (R)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((R)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺



【0288】 標題化合物使用實施例 2 之方法製備, 得到呈白色固體狀之標題化合物。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (t, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H)。MH⁺ 545

實施例 29 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-基)丙醯胺之製程規模合成

步驟 1 (R)-2-(((三氟甲基)磺醯基)氧基)丙酸甲酯

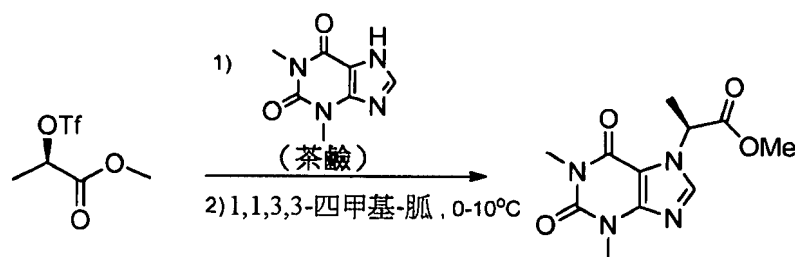


【0289】 在氮氣氛圍下向 50 L 反應器饋入二氯甲烷 (30 L) 且攪拌。添加(R)-乳酸甲酯 (1.44 kg, 13.83 mol), 接著添加 2,6-二甲基吡啶 (1.56 kg,

14.56 mol)。使用乾冰/丙酮浴，使攪拌混合物冷卻至-5 至 5°C。使用蠕動泵，向反應器小心地饋入三氟甲烷磺酸酐 (3.9 kg, 13.83 mol)，同時維持內部溫度在-5 與 5°C 之間。此添加需要超過 1 小時。在添加完成之後，將反應物再攪拌 1 小時，同時維持溫度在 0 與 5°C 之間。用去離子水 (10 L) 小心使反應中止且再繼續劇烈攪拌 1 分鐘。停止攪拌且使各相分開。將含有產物之底部 (二氯甲烷) 層轉移至容納容器，同時用丙酮 (2×10 L) 且接著二氯甲烷 (2×10 L) 連續清洗反應器。中間物三氟甲磺酸鹽未經純化直接使用。

步驟 2 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)

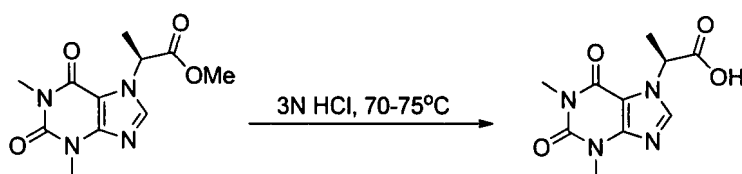
丙酸甲酯



【0290】 R-2-(((三氟甲基)磺酰基)-氧基)丙酸甲酯之二氯甲烷產物溶液回饋入乾淨的 50 L 反應器且混合物置於氮氣氛圍下。在攪拌下，使用乾冰/丙酮浴使混合物冷卻至 0 至 5°C。在冷卻期間將茶鹼 (2.0 kg, 11.1 mol) 饋入反應器。將 1,1,3,3-四甲基胍 (1.34 kg, 11.66 mol) 經由蠕動泵緩慢添加至反應器，同時維持內部溫度低於 10°C。在添加完成之後，將反應物攪拌至少 1 小時，同時維持反應溫度在 0 至 10°C 下。在 30 分鐘之後獲取之等分試樣藉由 HPLC 測試且證實反應完成。將冰冷 0.2N HCl (10 L) 添加至反應器以中止反應。劇烈攪拌混合物 1-2 分鐘。停止攪拌且使各相分開。將底部二氯甲烷產物層轉移至容納容器。移除且丟棄上部水層。底部二氯甲烷層

反添加至反應器且在劇烈攪拌下將其用 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 L) 萃取，歷時 1-2 分鐘。停止攪拌且使各相分開。將底部產物層轉移至容納容器。移除且丟棄上部水層。底部二氯甲烷層反添加至反應器。添加去離子水 (10 L) 至反應器。將混合物劇烈攪拌 1 分鐘。停止攪拌且使各相分開。將底部產物層轉移至容納容器。移除且丟棄上部水層。將含二氯甲烷產物之溶液轉移至旋轉式蒸發器且在真空下濃縮 (浴溫 30-40°C)，直至大部分二氯甲烷蒸餾掉，留下呈深色黏性漿狀之粗(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸甲酯。樣品之 HPLC 分析證實產物及其純度。

步驟 3 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸

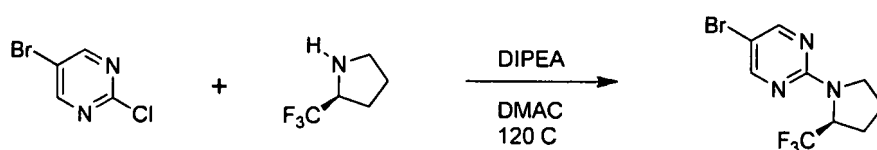


【0291】 將(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸甲酯 (7.16 kg，來自步驟 1a/1b 之兩批料的粗漿狀物) 轉移至旋轉式蒸發球。施加真空且在 30-40°C 浴溫下使球旋轉直至不再餾出二氯甲烷。分開製備 3N HCl 水溶液 (32 L，4.5 當量，基於 4 Kg 茶鹼)。將來自旋轉式蒸發球之殘餘物轉移至 50 L 反應器。將球用少部分 3N HCl 沖洗以移除所有粗酯且轉移至反應器。將剩餘 3N HCl 饋入反應器。將反應混合物在 70-75°C 下加熱至少 16 小時。16 小時之反應狀態藉由小等分試樣之 HPLC 分析檢查。當與酸產物比較，酯量小於 10%時，認為反應完成。在攪拌下使混合物冷卻至室溫，歷時至少 16 小時。將產物收集在布赫納漏斗 (Buchner funnel) 上且固體用冰冷去離子水 (2x2 L) 洗滌。固體在真空漏斗上乾燥隔夜，直

至其變成自由流動固體 (2.95 Kg)。針對 HPLC，粗產物為 93.8% 純。

【0292】 將一部分粗(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (1 kg) 饋入 22 L 反應器。將去離子水 (9 L, 9 體積) 添加至反應器且開始攪拌。將漿液加熱至 95°C 且保持在該溫度下，直至所有固體均溶解。將 40 g (4 重量%) Norite[®] 活性碳於 250 mL 去離子水中之漿液添加至熱混合物且在 90-95°C 下繼續攪拌 1 小時。將熱混合物小心地自 22 L 容器經由含有玻璃微纖維濾紙之過濾漏斗轉移至乾淨的 50 L 反應器。此過程用 1 Kg 粗酸再重複兩次，每次過濾至相同 50 L 反應器。在攪拌下使反應器冷卻至 30°C 以下。過濾固體且將產物用冰冷去離子水 (2x2 L) 洗滌。產物在過濾漏斗上乾燥至少 12 小時，隨後其轉移至真空烘箱且乾燥至恆重，得到(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸 (2.25 Kg)。藉由 HPLC，純化產物為 99.31% 純且藉由手性 HPLC，具有 100% 之對映異構體純度。基於茶鹼起始物質之純(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)丙酸的總產率為 42.4%。

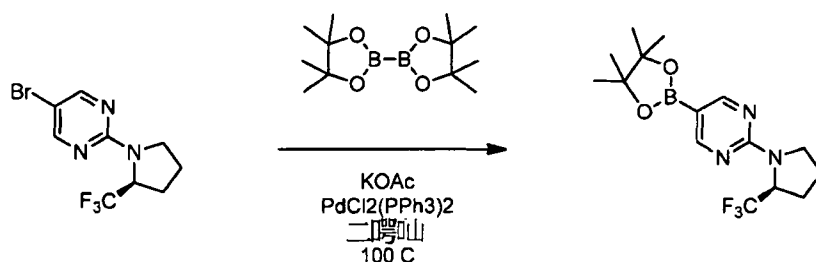
步驟 4 (S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘧啶



【0293】 向裝備有機械攪拌、回流冷凝器、氮氣入口、熱電偶及外部加熱套之反應容器中饋入(S)-2-三氟甲基吡咯啉 (1598 g, 11.49 mol)、5-溴-2-氯嘧啶 (2000 g, 10.34 mol) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (9 L)。使攪拌混合物升溫至 50°C。當混合物變成溶液時，添加二異丙基乙胺 (1633 g, 12.64 mol) 且反應溫度增加至 120°C。攪拌反應物 24-48 小時，直至反應藉由 HPLC 完

成。反應物冷卻至不小於 70°C 且將內含物轉移至含有水 (90 L) 之第二攪拌容器。攪拌此混合物且使其冷卻至 20°C。使混合物進一步冷卻至 5 至 10°C 且保持在此溫度下 2 小時。固體產物藉由過濾來收集且用冷水 (3x5 L) 洗滌。產物在 50°C 下真空乾燥至恆重，得到呈淡棕色固體狀之(S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶 (2898 g, 94.6%)，藉由 HPLC，為約 99% 純。

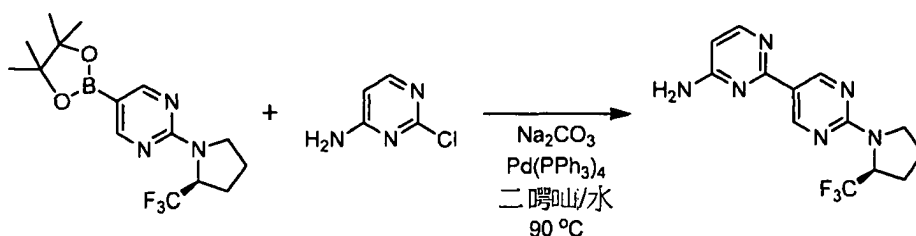
步驟 5 (S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶



【0294】 向裝備有機械攪拌、回流冷凝器、氮氣入口、熱電偶及外部加熱套之反應容器饋入二噁山 (8 L) 且開始平緩攪拌。向反應物饋入(S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶 (1600 g, 5.40 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (2058 g, 8.11 mol) 及乙酸鉀 (1059 g, 10.81 mol)。添加另外的二噁山 (17 L) 且氮氣鼓泡通過該混合物。將氯化雙-(三苯基膦)鈀催化劑 (113.7 g, 0.161 mol) 添加至反應物。加熱反應物，氮氣仍然鼓泡通過混合物。當反應溫度達到 50°C 時，氮氣不再鼓泡通過混合物。然而，維持氮氣氛圍，經由冷凝器排氣。反應溫度增加至 95 至 100°C 且維持在此溫度下，直至反應物藉由 HPLC 完成，16-24 小時。反應物冷卻至不小於 60°C，且經由蠕動泵轉移至含有 38 體積水之反應器。用 0.25 至 1.50

體積二噶山沖洗轉移管。適當時添加另外的水至反應器以促進產物結晶。使混合物冷卻至 $10\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，且保持至少 1 小時。將產物收集在布赫納漏斗中且用冷水 (3×2 體積) 洗滌。產物在 $50\text{-}60^{\circ}\text{C}$ 下真空乾燥，直至實現恆重。獲得 1964 g 呈淡棕色固體狀之(S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶。此含有 12.7%水且藉由 HPLC，大約 96%純。產率評估為 1715g，91.4%。該物質在不移除殘餘水下適於進一步反應。

步驟 6 (S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺

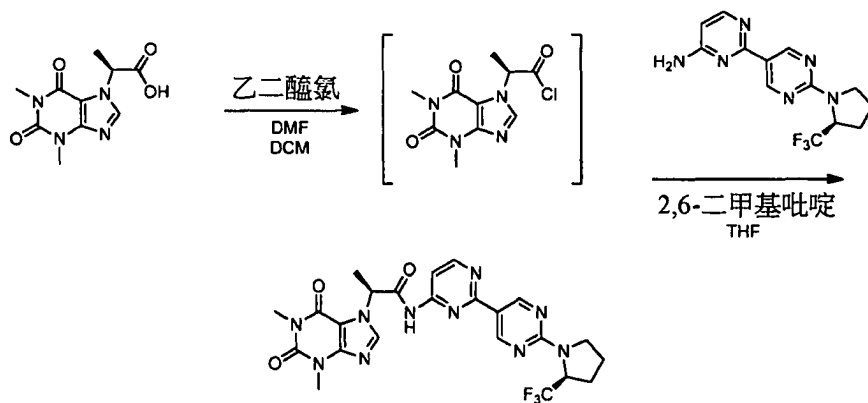


【0295】 分析來自步驟 4 之濕(S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶 (1964 g) 的水含量，且因此調整化學計算量 (1715 g，5.0 mol)。將二噶山 (16 L) 添加至裝備有加熱套、熱電偶控制器、氮氣入口、機械攪拌器及回流冷凝器之反應容器。將化合物(S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼戊環-2-基)-2-(2-(三氟甲基)吡咯啶-1-基)嘧啶 (校正至 1715 g，5.0 mol)、4-胺基-2-氯嘧啶 (648 g，5 mol) 及碳酸鈉 (962 g，9.08 mol) 饋入反應容器。添加另外的二噶山 (8 L)。氮氣鼓泡通過溶液，歷時約 30-60 分鐘，經由冷凝器排氣。添加四(三苯基膦)鈦 (230 g，0.2 mol)，且用二噶山 (1 L) 將殘餘催化劑沖洗至反應容器。開始加熱，且繼續氮氣鼓泡，直至混合物達到約 50°C 。此時，氮氣管縮回至溶液表面以上，但維持氮氣氛圍，經由冷凝器排氣。溫度增加至 $85\text{-}90^{\circ}\text{C}$ 。維持反應

溫度，直至反應完成（1-4 小時），如 HPLC 所確定。反應物冷卻至不小於 60°C，且添加水（18 L），同時維持溫度。反應混合物經由 GF-B 玻璃纖維紙熱過濾至濾瓶中。在升溫同時將濾液轉移至反應器[視需要用 1:1 二噁山/水（0.5 至 3 L）沖洗]，其中反應器護套溫度設定成 45°C。將水（36 L）添加至反應器。在添加期間維持溫度。混合物緩慢冷卻至 5±5°C。按需要添加另外之水至反應器以最大化結晶。溫度保持在 5±5°C 下至少 2 小時。將產物收集在布赫納漏斗中且用冷水（3×3.5 L）洗滌。將產物在 50-60°C 下真空乾燥，直至實現恆重，得到呈灰白色固體之(S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺（1073 g，70%）。

【0296】 將一部分此粗產物（754 g，2.43 mol）用 3N HCl（15 L）形成漿液且過濾，以移除雜質。將酸性溶液用 MTBE（4 L）及庚烷（4 L）萃取。此等有機萃取物丟棄至廢液管。將酸性溶液用 50%氫氧化鈉鹼化至 pH 9-10。冷卻混合物，且沈澱藉由過濾來收集。將固體用冷水洗滌且真空乾燥，得到灰白色固體，695 g，92%回收率。此物質中之殘餘鈣為 782 ppm。此產物由 50%乙腈水溶液（8 L）再結晶。冷卻混合物，且藉由過濾來收集產物，用冷溶劑沖洗且真空乾燥，得到 401.7 g（初始 754 g 之 53%）灰白色固體，現具有 181 ppm 殘餘鈣。此灰白色固體溶於 THF 中且用鈣清除劑 SiliCycle® SiliaMetS® 硫醇樹脂（25 g）處理。移除溶劑，得到呈白色固體之(S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺（390 g，97%回收率），藉由 HPLC，其超過 97%純，且具有小於 10 ppm 殘餘鈣。

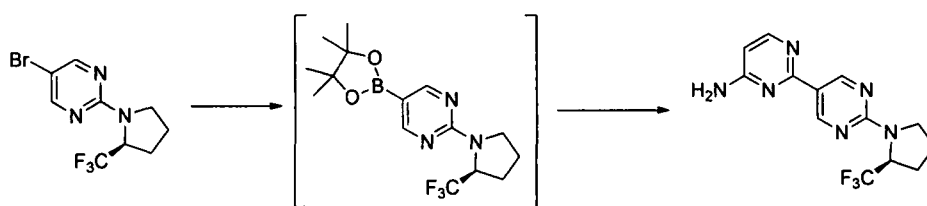
步驟 7 (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘌呤-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺



【0297】 向具有攪拌器、氮氣入口及冷凝器之 100 L 反應器添加二氯甲烷 (20 L)、(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吩-7(6H)-基)丙酸 (1.0 kg, 3.96 mol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (14.5 mL, 0.2 mol)。添加另外的二氯甲烷 (10 L) 且使攪拌混合物冷卻至 10-15°C。緩慢添加乙二醯氯 (1.51 kg, 11.9 mol) 同時維持溫度低於 25°C。將反應物在 25°C 下攪拌 30-60 分鐘。將溶劑自反應物在真空下及氮氣滲出下蒸餾，且視需要，反應器護套溫度增加至 35°C。添加另外的二氯甲烷 (20 L) 且再次自反應物蒸餾溶劑。重複二氯甲烷之添加及蒸餾。添加四氫吡喃 (10 L) 且此產生白色至米色漿液。向反應物添加(S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (1.07 kg, 3.45 mol) 且添加容器用四氫吡喃 (1.5 L) 沖洗至反應混合物。反應物冷卻至 ≤0°C 且添加 2,6-二甲基吡啶 (0.964 L, 8.28 mol)，維持反應溫度低於 5°C。將反應物在約 0°C 下攪拌，直至藉由 HPLC，認為其完成 (約 2% (S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺剩餘)。在約 14 小時之後，反應物小心地用 0.2 N HCl (40 L) 及水 (20 L) 中止，同時維持反應溫度低於 15°C。收集固體產物且用去離子水洗滌兩次。將固體在 50-60°C 下真空乾燥至恆重，得到 1,473 g (78%) (S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-噁吩-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘧啶-4-基)丙醯胺。此產

物與 1,435 g 來自類似反應之產物合併且由 2%乙醇水溶液 (86.8 L) 再結晶，得到 2,250 g 呈灰白色固體狀之經純化之(S)-2-(1,3-二甲基-2,6-二側氧基-2,3-二氫-1H-嘔吟-7(6H)-基)-N-(2'-((S)-2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-2,5'-聯嘓啉-4-基)丙醯胺。

實施例 30 自 (S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘓啉之 (S)-2'-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘓啉]-4-胺的套疊合成



【0298】 向饋有二噶山 (17.25 L) 之反應容器添加(S)-5-溴-2-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)嘓啉 (1500 g, 5.066 mol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼戊環) (1937 g, 7.628 mol) 及乙酸鉀 (998 g, 10.17 mol)。添加另外的二噶山 (6.25 L) 且在平緩攪拌下氮氣鼓泡通過混合物，歷時 30 至 60 分鐘。在二噶山沖洗 (0.5 L) 下，添加氯化雙-(三苯基膦)鈀催化劑 (107 g, 0.152 mol)，且反應物加熱至 50°C。此時，氮氣不再鼓泡通過混合物，不過維持氮氣氛圍，經由冷凝器排氣。反應溫度進一步增加至 95 至 100°C 且維持在此溫度下，直至如藉由 HPLC 分析指示，反應完成 (約 24 小時)。

【0299】 隨後反應物冷卻至 60°C 且添加 4-胺基-2-嘓啉 (623 g, 4.81 mol)、碳酸鈉 (975 g, 9.2 mol) 及水 (7.5 L)。氮氣鼓泡通過溶液，歷時約 30-60 分鐘，經由冷凝器排氣。添加四(三苯基膦)鈀 (129 g, 0.11 mol)，且用二噶山 (0.5 L) 將殘餘催化劑沖洗至反應容器中。重新開始加熱，且繼續氮氣鼓泡，直至混合物達到約 50°C。此時，氮氣管縮回至溶液表面以上，

但維持氮氣氛圍，經由冷凝器排氣。溫度增加至 85-90°C 且維持直至如藉由 HPLC 確定，反應完成 (1-24 小時)。在冷卻至不低於 60°C 之後，添加水 (15 L)，同時維持溫度且反應混合物經由 GF-B 玻璃纖維紙過濾至濾瓶中。在升溫同時將濾液轉移至反應器[視需要用 1:1 二噁山/水 (0.5 至 3 L) 沖洗]，其中反應器護套溫度設定成 45°C。添加水 (42 L) 至反應器，且使混合物緩慢冷卻至 5±5°C。按需要添加另外的水至反應器以最大化結晶，且溫度保持在 5±5°C 下，歷時至少 2 小時。隨後將產物收集在布赫納漏斗中，用冷水 (3×3.5 L) 洗滌，隨後在 50-60°C 下真空乾燥，直至實現恆重，得到呈灰白色固體之(S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺 (1266 g, 70%)。如實施例 29 (步驟 7) 中所述，純化此產物，產生具有如所述之類似純度的(S)-2'-(2-(三氟甲基)吡咯啉-1-基)-[2,5'-聯嘧啶]-4-胺。

本發明化合物之特性化

【0300】 本發明之化合物在本文中藉由其相應實施例編號來提及。舉例而言，藉由實施例 1 中所描述之方法產生的化合物可稱為「實施例 1 之化合物」、「實施例 1」或「化合物 1」。所有三種名稱在本文中可互換使用。

實施例 31 自式 (I) 化合物之漿液處理獲得之固體結晶形態的特性化

【0301】 某些本發明之化合物在溶劑或溶劑組合 (例如水、乙醇或其組合) 中進行漿液處理之後產生溶劑合物結晶形態。舉例而言，當在室溫下在乙醇或含有高達 3% 水之水性乙醇混合物中形成漿液時，化合物 2 產生溶劑合物結晶形態，本文中稱為形態 A。自漿液獲得之固體晶體產物使用 X 射線粉末繞射 (XRPD) 指示以界定單位晶胞 (圖 1)。觀測到之 XRPD 峰列

於以下表 1 中。

表 1 自獲自乙醇漿液之化合物 2 之固體結晶形態 (形態 A) 觀測到之 X

射線粉末繞射峰

2θ	d 空間 (Å)	強度 (%)	2θ	d 空間 (Å)	強度 (%)
5.71 ± 0.20	15.452 ± 0.540	16	19.69 ± 0.20	4.505 ± 0.045	13
6.13 ± 0.20	14.396 ± 0.469	27	19.88 ± 0.20	4.463 ± 0.044	14
7.67 ± 0.20	11.515 ± 0.300	86	20.33 ± 0.20	4.366 ± 0.043	15
8.75 ± 0.20	10.094 ± 0.230	15	20.55 ± 0.20	4.318 ± 0.042	13
9.05 ± 0.20	9.763 ± 0.215	8	20.86 ± 0.20	4.255 ± 0.040	24
9.58 ± 0.20	9.229 ± 0.192	33	20.97 ± 0.20	4.232 ± 0.040	21
10.62 ± 0.20	8.325 ± 0.156	23	21.60 ± 0.20	4.111 ± 0.038	13
11.73 ± 0.20	7.536 ± 0.128	10	22.17 ± 0.20	4.007 ± 0.036	19
12.31 ± 0.20	7.183 ± 0.116	13	22.72 ± 0.20	3.911 ± 0.034	15
12.52 ± 0.20	7.067 ± 0.112	56	23.04 ± 0.20	3.857 ± 0.033	14
12.91 ± 0.20	6.851 ± 0.106	9	23.18 ± 0.20	3.834 ± 0.033	33
13.12 ± 0.20	6.744 ± 0.102	7	23.32 ± 0.20	3.811 ± 0.032	15
13.49 ± 0.20	6.559 ± 0.097	100	23.69 ± 0.20	3.752 ± 0.031	20
13.81 ± 0.20	6.408 ± 0.092	14	24.21 ± 0.20	3.673 ± 0.030	16
14.12 ± 0.20	6.268 ± 0.088	36	24.39 ± 0.20	3.646 ± 0.029	18
14.95 ± 0.20	5.921 ± 0.079	17	24.51 ± 0.20	3.629 ± 0.029	36
15.40 ± 0.20	5.747 ± 0.074	19	25.15 ± 0.20	3.538 ± 0.028	17
16.10 ± 0.20	5.501 ± 0.068	19	25.92 ± 0.20	3.434 ± 0.026	18
16.44 ± 0.20	5.388 ± 0.065	13	26.77 ± 0.20	3.327 ± 0.024	7
16.60 ± 0.20	5.336 ± 0.064	19	27.55 ± 0.20	3.235 ± 0.023	8
17.36 ± 0.20	5.105 ± 0.058	8	28.29 ± 0.20	3.152 ± 0.022	10
17.59 ± 0.20	5.038 ± 0.057	12	28.85 ± 0.20	3.092 ± 0.021	7
17.85 ± 0.20	4.964 ± 0.055	12	29.13 ± 0.20	3.063 ± 0.021	25
18.90 ± 0.20	4.692 ± 0.049	28	29.42 ± 0.20	3.033 ± 0.020	8
19.31 ± 0.20	4.593 ± 0.047	55	30.16 ± 0.20	2.961 ± 0.019	12

【0302】 自漿液處理獲得之式 (I) 化合物之晶體的乾燥能夠產生替代多晶型物。舉例而言，真空處理 (-80°C 一天) 自在 97% 乙醇/3% 水中漿液處理獲得之化合物 2 之晶體產生一種穩定的無水固體結晶形態，在本文中稱作形態 B。此所產生之結晶形態使用多種方法特性化，包括 XRPD、偏光顯微術、差示掃描熱量測定 (DSC)、熱解重量分析 (TGA) 及動態蒸汽吸附 (DVS) 以及 DVS 後 XRPD。

【0303】 圖 2 展示化合物 2 之無水固體結晶形態之樣品的 XRPD 圖，且所觀測到之峰列於以下表 2 中。此樣品之成功索引指示其由單一結晶相構成。在此固體結晶形態儲存在周圍條件下達三個月之後，樣品再次經受 XRPD 分析。所得 XRPD 圖案與圖 2 中所示之初始索引圖案匹配。

表 2 自來自乙醇漿液之化合物 2 之無水固體結晶形態（形態 B）觀測到之 X 射線粉末繞射峰

2θ	d 空間 (Å)	強度 (%)	2θ	d 空間 (Å)	強度 (%)
5.70 ± 0.20	15.496 ± 0.543	35	17.65 ± 0.20	5.020 ± 0.056	18
7.86 ± 0.20	11.242 ± 0.286	11	17.88 ± 0.20	4.957 ± 0.055	16
8.20 ± 0.20	10.769 ± 0.262	24	18.10 ± 0.20	4.898 ± 0.054	14
9.41 ± 0.20	9.394 ± 0.199	14	18.84 ± 0.20	4.707 ± 0.050	12
9.78 ± 0.20	9.033 ± 0.184	55	19.20 ± 0.20	4.619 ± 0.048	61
10.21 ± 0.20	8.654 ± 0.169	8	19.67 ± 0.20	4.509 ± 0.045	65
10.98 ± 0.20	8.049 ± 0.146	25	20.58 ± 0.20	4.312 ± 0.041	10
11.45 ± 0.20	7.721 ± 0.134	17	21.16 ± 0.20	4.196 ± 0.039	10
11.75 ± 0.20	7.528 ± 0.128	21	22.03 ± 0.20	4.031 ± 0.036	8
12.54 ± 0.20	7.053 ± 0.112	25	23.04 ± 0.20	3.857 ± 0.033	14
12.98 ± 0.20	6.813 ± 0.105	100	23.42 ± 0.20	3.795 ± 0.032	19
13.71 ± 0.20	6.453 ± 0.094	10	24.49 ± 0.20	3.633 ± 0.029	31
14.31 ± 0.20	6.184 ± 0.086	29	25.00 ± 0.20	3.558 ± 0.028	11
14.80 ± 0.20	5.982 ± 0.080	22	26.16 ± 0.20	3.403 ± 0.026	10
15.72 ± 0.20	5.632 ± 0.071	21	27.09 ± 0.20	3.289 ± 0.024	13
15.97 ± 0.20	5.544 ± 0.069	10	28.04 ± 0.20	3.180 ± 0.022	9
16.40 ± 0.20	5.400 ± 0.065	13	28.83 ± 0.20	3.094 ± 0.021	17
16.90 ± 0.20	5.243 ± 0.062	13	29.74 ± 0.20	3.002 ± 0.020	24
17.32 ± 0.20	5.116 ± 0.059	15	30.01 ± 0.20	2.975 ± 0.019	19

【0304】 亦在化合物 2 之無水固體結晶形態（形態 B）上進行差示掃描熱量測定（DSC）及熱解重量分析（TGA）；所得數據展示於圖 3 及圖 4 中。DSC 展示較小寬吸熱，其中峰值在 48.5°C 下最大，其常常表明揮發事件；然而，TGA 中不存在對應重量減輕事件。在 48.5°C 下之寬吸熱可指示在儲存期間樣品中存在吸收水，與水分吸附（DVS）數據一致。DSC 亦展示寬吸熱，具有 185.4°C 之計算開始，其很可能對應於熔融事件，且與 0.1

重量%之較小 TGA 重量減輕一致，表明樣品可能含有少量未鑑別之揮發性組分。

【0305】 亦進行化合物 2 之無水固體結晶形態（形態 B）之動態蒸汽吸附（DVS）分析。所得等溫線描繪於圖 5 中，且展示在 5%相對濕度（RH）下平衡下減輕 0.2 重量%，接著 2.7 重量%之可逆吸附/解吸附，具有可忽略的遲滯。基於此現象，形態 B 似乎為可變水合物，其中水含量將視周圍相對濕度而定。綜合而言，XRPD、DSC、TGA 及 DVS 數據均符合形態 B 為晶體可變水合物質，其在乾燥時變成無水。

【0306】 自乙醇或水性乙醇混合物獲得之化合物 2 之晶體形成長的薄針狀物。此類晶體物質之 XRPD 圖案常常藉由偏好取向現象而複雜化，偏好取向現象由主要在二維上配向之晶體產生。因此，自再結晶樣品獲得之式（I）化合物，例如化合物 2 之 XRPD 圖案看起來與自上述漿液實驗獲得之圖案不同。已知粒徑減少可減小偏好取向假像之量值。圖 6 展示在微粉化至小於 10 微米之 d_{90} 值之前（淺灰色跡線）及之後（深灰色跡線），由乙醇再結晶且乾燥獲得之化合物 2 之固體結晶形態（形態 B）的 XRPD 圖案之實例。

實施例 32. 量測式（I）化合物之動力學溶解性

【0307】 使用以引用的方式併入本文中且下文描述之 Kerns, E.H., *J Pharm Sci* (2001) 90:1838-1858 中概述之程序測試式（I）化合物之溶解性。式（I）化合物之溶解性資料藉由此方法獲得且包括於表 3 中。使用 HPLC 類型執行層析資料。所用管柱為 Xbridge Shield RP18，具有以下管柱尺寸：4.6x30 mm, 3.5 μ m。移動相由含有以 0.1%(v/v) 添加之三氟乙酸的去離子水(MPA)

及 HPLC 級別乙腈 (MPB) 組成。移動相流速為 2.5 mL/min，其中管柱及取樣在環境溫度下操作。UV 偵測設定成 280 nm。對於所有用於溶解性測定之樣品，所用移動相梯度如表 4 中所示。

表 3 所選式 (I) 化合物之示例性溶解性：

實例編號	pH 4.0 溶解性 (µg/mL)	pH 7.4 溶解性 (µg/mL)	pH 9.0 溶解性 (µg/mL)
1	4	3	2
2	85	71	69
17	11	12	9
23	20	31	14
25	45	29	11
22	50	89	70
18	51	41	17
21	34	20	10.5
19	6	10	3.5

【0308】 藉由外加式(I)化合物之儲備溶液至緩衝溶液，以%v/v = 1/19 (亦即 10 µL 儲備溶液至 190 µL 緩衝劑) 製備用於分析式 (I) 化合物之樣品。製備三種緩衝溶液系統：pH 4.0，由含 50 mM 乙酸鈉的 5%右旋糖之水溶液製備；pH 7.4，由含 75 mM 磷酸鈉的 1:1 比率之殺菌注射用水與 5%右旋糖之水溶液製備；及 pH 9.0，由含 50 mM 碳酸氫鈉的 1:2 比率之殺菌注射用水與 5%右旋糖之水溶液製備。將樣品在微量盤式震盪器上在 300 rpm 下在環境溫度下培育 24 小時。培育之後，使樣品在環境溫度下在 13k rpm 下離心五分鐘。提取所得上清液用於 HPLC 分析。

表 4 用於溶解性測定之移動相梯度

時間 (分鐘)	% MPA	% MPB	% MPC
0.00	70	20	10
1.08	0	90	10
1.20	0	90	10
1.21	70	20	10
1.50	70	20	10

【0309】 舉例而言，本發明之化合物可允許可接受水準之藥物達到治

療目標。

【0310】 化合物 2 之微粉化調配物之溶解性使用 pH 2.2 至 8.64 之 McIlvain 檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝配方 (0.2M Na_2HPO_4 及 0.1M 檸檬酸) 進一步評估。攪拌樣品 30 小時且取樣、離心及藉由 UPLC 分析。在 pH 8.6 及 3.1 下見到最高溶解性，同時 pH 值之作用有限，在 0.2 至 1.3 mg/mL 範圍內。結果展示於圖 10 中。

【0311】 亦在禁食狀態之模擬腸液 (FaSSIF) 分析中測定溶解性。簡言之，將化合物 2 添加至 FaSSIF 培養基 (膽汁鹽、NaOH (0.420 g)、 NaH_2PO_4 (3.438 g)、NaCl (6.186 g)，pH 至 6.5，在 25°C 下，且達 1L 體積) 中，攪拌 30 小時且取樣、離心及藉由 UPLC 分析。測得 FaSSIF 模型中之溶解性為 1.19 mg/mL。

【0312】 在模擬腸胃液 (SGF) (在 25°C 下 0.1N HCl) 中進一步評估溶解性。簡言之，攪拌化合物 30 小時且取樣、離心及藉由 UPLC 分析。發現 SGF 中之溶解性為 1.05 mg/ml。來自此等研究之結果指示化合物 2 之溶解性不顯著視培養基之 pH 值而定，但基於膽汁鹽之存在，溶解性可有一些增加。

【0313】 亦測試本發明之化合物在正常林格氏溶液中之溶解性。簡言之，藉由使標準範圍體積之 10 mM 化合物之 DMSO 儲備液溶解於正常林格氏溶液 (145 mM NaCl、4.5 mM KCl、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、10 mM HEPES、10 mM 葡萄糖；pH 7.4，在室溫下) 中來測定化合物溶解性。在渦旋及在室溫下培育 40 分鐘後，過濾溶液，用乙腈中止，且藉由液相層析法來分析。藉由與標準曲線比較來確定溶解限度。測得溶解限度超過 31.3 μM 。若測試

之最後 2 個稀釋液之間觀測到之增加超過 2 倍，則溶解性報導為「超過」。

表 5 展示測試化合物所實現之值。

表 5 式 (I) 化合物在正常林格氏溶液中之溶解性

實例編號	溶解性 (nM)
1	>14300
2	~32400
4	>31300
5	4370
6	~23000
13	>77600
15	16300
19	>18200
16	>47000
26	>15100

【0314】 使用平衡透析方法測試化合物 2 與人類、大鼠、狗及食蟹獼猴血漿蛋白質之結合。在此方法下，藉由跨越半透膜透析，將自由化合物與蛋白質結合之化合物分離。在 1 μ M 濃度下，化合物 2 證實 98.5% 結合於人類、95.3% 結合於大鼠、94.5% 結合於狗且 98.0% 結合於食蟹獼猴血漿蛋白質 (表 6)。

【0315】 測試 1 μ M 濃度之蛋白質結合。將彙集之人類、食蟹獼猴、狗及大鼠 K2EDTA 血漿解凍且在 4°C 下在 2000 x g 下離心 10 分鐘，以移除微粒；上清液頂部之任何脂質亦可藉由抽吸移除。在使用之前，使血漿升溫至 37°C，歷時 10 分鐘。將測試化合物外加至聚丙烯盤中之 2 ml 血漿中至 1 μ M 最終濃度。將一式三份 400 μ l 外加血漿之等分試樣轉移至 Thermo RED 透析單元且針對 600 μ l PBS 緩衝液透析。使用 Boeckel Jitterbug 130000 在平緩震盪下在 37°C 下培育 RED 裝置；培養盤亦避光。在透析 6 小時之後，從 RED 盤移除一式三份 50 μ l 等分試樣，適當時與 PBS 緩衝液或空白血漿

進行基質匹配，且用 4 體積含有內標之 ACN 中止。隨後在 4°C 下使提取之樣品在 2000 x g 下離心 5 分鐘。移除上清液 (50 μ l) 且用 100 μ l 水稀釋，隨後進行 LC/MS/MS 生物分析。

表 6 化合物 2 及華法林 (warfarin) 與血漿蛋白質結合之比較

化合物 ID	物種	結合之平均% \pm SD
化合物 2	人類	98.5 \pm 0.1
化合物 2	史泊格多利大鼠	95.3 \pm 0.8
化合物 2	米格魯犬	94.5 \pm 0.5
化合物 2	食蟹獼猴	98.0 \pm 0.1
對照		
華法林	人類	99.1 \pm 0.2
華法林	史泊格多利大鼠	99.1 \pm 0.1
華法林	米格魯犬	93.5 \pm 0.4
華法林	食蟹獼猴	98.9 \pm 0.3

【0316】 亦研究在白蛋白及血漿存在下 IC₅₀ 阻斷之改變。假定藥物之藥理學作用與未結合之血漿含量相關，此稱為「自由藥物假設」。此研究之目標為評估在生理學上相關濃度之白蛋白及血漿存在下化合物 2 阻斷人類 TRPA1 (hTRPA1) 之 IC₅₀ 的改變 (參見表 7)。歸因於技術問題，使用 TRPA1 之人類形式評估所有物種中之蛋白質結合。採用如 del Camino, D. 等人 *J Neurosci* 74 (2010) 30:15165 中所述之全細胞膜片鉗技術量測在來自各種物種之 1% (w/v) 血清白蛋白或 25% (v/v) 血漿，包括人類血漿 (h 血漿)、人類血清白蛋白 (HSA)、大鼠血漿 (r 血漿)、大鼠血清白蛋白 (RSA)、狗血漿及綿羊血清白蛋白 (綿羊 SA) 存在下藉由異硫氰酸烯丙酯 (AITC) (氮芥油中之活性成分) 活化時穿過 hTRPA1 之電流。化合物 2 自 DMSO 中之 10 mM 儲備液次稀釋至 DMSO 中之 10 及 100 μ M，隨後在林格氏溶液中稀釋至表 7 及表 8 中所提及之濃度。

【0317】 隨後化合物 2 之引入產生 hTRPA1 之劑量依賴性及可逆阻

斷。在 25% (v/v) 人類血漿 (hPlasma) 存在下，hTRPA1 電流以 95 ± 2 nM 之 IC_{50} 阻斷，此 IC_{50} 是在不存在血清下之 IC_{50} 的 14 倍 (參見表 8)。在大鼠血漿 (r 血漿) 及大鼠血清白蛋白 (RSA) 存在下對 hTRPA1 進行之實驗分別產生 68 ± 8 nM 及 95 ± 9 nM 之化合物 2 阻斷效能，表明蛋白質結合程度類似於在人類血漿下觀測到之程度。化合物 2 阻斷之 IC_{50} 在狗血漿存在下略高 (221 ± 54 nM)。在 1% (w/v) 綿羊血清白蛋白 (綿羊 SA) 存在下，hTRPA1 電流以 70 ± 10 nM 之 IC_{50} 阻斷。化合物 2 阻斷與清除時逆轉均在 2-3 分鐘內完成。此等實驗表明化合物 2 將在比預先鑑別之化合物低的血漿含量下發揮藥理作用，因為更多自由藥物可用於與目標相互作用。

【0318】 基於在血漿存在下觀測到之 IC_{50} 改變，可推斷化合物 2 在測試之四個物種中顯示在 90%-97% 範圍內之與血漿蛋白質顯著結合。此表示對過去類似效能之化合物的改善。

表 7 白蛋白及血漿中之化合物 2 hTRPA1 IC_{50} 測定

測試	離子通道	測試濃度 (nm)	n	電流活化	IC_{50} (nM)	改變倍數
IC_{50} + h 血漿	hTRPA1	32、100、320	3	20 μ M AITC	95 ± 2	14X
IC_{50} + r 血漿	hTRPA1	32、100、320、1000	4	20 μ M AITC	68 ± 8	10X
IC_{50} + RSA	hTRPA1	32、100、320	3	20 μ M AITC	95 ± 9	14X
IC_{50} + 狗血漿	hTRPA1	32、100、320、1000、3200	4	20 μ M AITC	221 ± 54	32X
IC_{50} + 綿羊 SA	hTRPA1	32、100、320	3	20 μ M AITC	70 ± 10	10X

表 8 來自各種哺乳動物來源之 hTRPA1 的化合物 2 IC_{50} 測定

測試	離子通道	物種	測試濃度 (nm)	電流活化	n	IC_{50} 內向電流 (nM)
IC_{50}	hTRPA1	人類	1、3.2、10、32、100	10 μ M AITC	13	6.9 ± 3.1
IC_{50}	rTRPA1	大鼠	10、32、100	10 μ M AITC	3	22.9 ± 4.6
IC_{50}	dogTRPA1	狗	3.2、10、32、100	10 μ M AITC	4	23.5 ± 6.4
IC_{50}	mTRPA1	小鼠	10、32、100、320	10 μ M AITC	3	26.6 ± 3.3
IC_{50}	sheepTRPA1	綿羊	1000、3200、10000	20 μ M AITC	3	3280 ± 640

代謝穩定性

【0319】 式 (I) 化合物之代謝穩定性藉由標準肝微粒體分析測定。簡言之，代謝穩定性藉由添加溶解於 DMSO 中之待測試之化合物至人類、狗或大鼠肝微粒體來測試。用 1 μ M 起始濃度之測試化合物進行分析。在 37 $^{\circ}$ C 下藉由添加菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH) 再生組分使反應開始，此時在冰冷乙腈/甲醇/水溶液中使等分試樣很快中止。將反應混合物在震盪器上在 37 $^{\circ}$ C 下培育，且在 7、15、30 及 60 分鐘獲取另外的等分試樣。在中止及離心後，在 HPLC/MS/MS 上分析樣品。結果展示於以下表 9、表 10 及表 11 中。

表 9 人類肝微粒體中化合物之半衰期及肝清除率

化合物	人類肝微粒體半衰期 (min)	人類肝微粒體肝清除率 (mL/min/kg)
1	9	16
2	43	8
4	19.8	
5	37.8	
6	27.4	
8	38.4	
13	>60	
15	88.8	
17	8	16
18	12	15
19	50	9
21	30	10.5
22	26	12
23	4	18
25	43	8
16	52.4	
26	>120	

表 10 狗肝微粒體中化合物之半衰期及肝清除率

化合物	雌性半衰期 (min)	雄性半衰期 (min)	兩種性別半衰期 (min)	雌性肝清除率 (mL/min/kg)	雄性肝清除率 (mL/min/kg)	肝清除率 (mL/min/kg)
1	18	10		18	22	
2	22.9		22.9			
5			>120			
19			44			11
21	66			8		

表 11 人類肝微粒體中化合物之半衰期及肝清除率

化合物	雌性半衰期 (min)	雄性半衰期 (min)	兩種性別半衰期 (min)	雌性肝清除率 (mL/min/kg)	雄性肝清除率 (mL/min/kg)	肝清除率 (mL/min/kg)
1	46	22	39.2	20	29	
2		786.6667	>60		2	
4			72.6			
5			113			
6			118			
8			115			
13			60			
15			72.7			
17						22
18			21.8			24
19		36	63.8		25	
21		16			34	11

生體可用率

【0320】 大鼠中之早期生體可用率研究用本發明之化合物之溶液進行。化合物呈於適當賦形劑中之溶液經由經口投予來傳遞。示例調配物包括（但不限於）：4% DMSO、10% Solutol HS-15 及 86%水或 4% DMSO、5% Tween、25% Cremophor EL。目標濃度典型地為 1 mg/mL，且經由經口管飼投予未禁食大鼠。絕對生體可用率為劑量校正之非靜脈內曲線下面積（AUC）除以劑量校正之靜脈內 AUC。用於計算藉由經口途徑（PO）投予之藥物的 F 之式在下文中給出：

$$\%F = \text{AUC PO} \times \text{劑量 IV} / \text{AUC IV} \times \text{劑量 PO}$$

【0321】 大鼠對測試之化合物的相應生體可用率展示於表 12 中。

表 12 化合物在未禁食大鼠中之生體可用率

化合物	大鼠%F
1	46
2	100
4	100
15	35
19	77

【0322】 在大鼠、狗（米格魯犬）及食蟹獼猴中用微粉化化合物 2 進行另外的研究。動物接受 10 mg/kg 劑量口服劑量之調配為於含 0.5% 甲基纖維素之水中之懸浮液形式的化合物，以 1 mg/mL 之目標濃度注射，且在大鼠或禁食狗中藉由經口管飼及在禁食食蟹獼猴中經由經口傳遞來投予 10 mL/kg 之劑量體積。此等研究中大鼠之 %F 為 85%，狗為 36%，且猴為 19%。圖 11 描繪此等物種之藥物動力學特徵。

【0323】 進行若干活體內研究以將化合物 2 之生體可用率特性化。在史泊格多利大鼠中，在一系列實驗中比較 10 mg/kg 與 1000 mg/kg 單一口服劑量之化合物 2。用於此等研究之化合物 2 自乙醇再結晶且微粉化。基於曲線下面積（AUC）及最大血漿濃度（ C_{max} ）之暴露隨著劑量高達 1000 mg/kg 而增加。

【0324】 在狗（米格魯犬）中進行三項研究。在一項研究中，藉由管飼向三隻禁食狗投予 10 mg/kg 微粉化化合物 2 之懸浮液。在給藥之前及投予後 0.25、0.50、1、2、4、6、8、12 及 24 小時自此等狗收集血液樣品。藉由 LC/MS/MS 分析血液樣品以確定化合物 2 之血漿含量。在隨後研究中，在 10、100、300、600 或 1000 mg/kg 劑量下單一口服劑量微粉化化合物 2 之懸浮液（自乙醇再結晶）投予禁食狗後測定藥物動力學（PK）參數。在給

藥之前及在給藥後 0.5、1、2、4、8、12、24 及 48 小時獲取血液樣品，且分析以確定化合物 2 之血漿含量。基於 AUC 及 C_{max} 之暴露隨著劑量高達 600 mg/kg 而增加。

【0325】 在禁食食蟹獼猴中進行三項研究以確定化合物 2 之懸浮液調配物之 PK 特徵及生體可用率。藉由經口管飼向三隻猴投予含有 10 mg/kg 微粉化化合物 2 之懸浮液。在給藥之前及在給藥後 0.25、0.50、1、2、4、6、12 及 24 小時使猴出血。藉由 LC/MS/MS 測定化合物 2 血漿含量。進行另外的研究以評估在呈口服懸浮液形式投予禁食猴之更高劑量之化合物 2 下的 PK 特徵。在給藥之前及給藥後長達 24 小時收集血液樣品。自給予 300 mg/kg 化合物 2 之猴收集另外的 48 小時血液樣品。藉由 LC/MS/MS 測定化合物 2 之血漿含量。基於 AUC 及 C_{max} 之暴露隨著劑量高達 1000 mg/kg 而增加。

【0326】 進行另一研究以比較化合物 2 之膠囊及懸浮液調配物之 PK 參數。所有猴均給予 250 mg 化合物 2。兩組給予膠囊調配物：一組禁食且使一組隨意取食。接受懸浮液調配物之動物使用鼻胃管給藥且禁食。如以下圖 12 中見到及表 13 中概述，與懸浮液比較，膠囊調配物似乎引起生體可用率增加，不過數值差異很小。當在禁食與進食猴中比較膠囊調配物之 PK 特徵時，化合物 2 膠囊之生體可用率在數值上大於禁食猴。

表 13 化合物 2 之 PK 參數的比較：膠囊及懸浮液調配物

化合物 2 劑量 (mg)	化合物 2 調配物 (fasting/fed)	F (%)
250	懸浮液 (禁食)	7.8
250	膠囊 (禁食)	13
250	膠囊 (進食)	10

實施例 33 用於量測 TRPA1 離子通道之抑制的方法

【0327】 式 (I) 化合物抑制 TRPA1 通道，如藉由使用 del Camino 等

人, *J Neurosci* (2010) 30(45):15165-15174 中概述之程序 (以引用的方式併入本文中且如下概述) 量測人類 TRPA1 之試管內抑制所示, 提供於表 14 中所示之資料表中。藉由此方法, 針對所指示之式 (I) 化合物, 獲得 TRPA1 抑制之資料, 其中相關資料包括於以下表 14 中。使用 EPC-9 及 EPC-10 放大器及 Patchmaster 軟體 (HEKA) 記錄全細胞組態中之所有電流。膜片電極具有 1.5-3 M 之電阻且補償高達 75% 之串聯電阻。標準電極溶液由 140 mM CsAsp、10 mM EGTA、10 mM HEPES、2.27 mM、20 MgCl₂、1.91 mM CaCl₂ 及高達 0.3 mM Na₂GTP 組成, 其中 pH 值用 CsOH 調整至 7.2。此外, 可使用含有 145 mM CsCl、10 mM HEPES、10 mM EGTA 及高達 0.3 mM Na₂GTP 及 1 mM MgCl₂ 之溶液 (pH 值用 CsOH 調整至 7.2)。標準浴液含有 150 mM NaCl、10 mM HEPES、10 mM 葡萄糖、4.5 mM KCl、1 mM EGTA、3 mM MgCl₂, 其中 pH 值用 NaOH 調整至 7.4。在一些情況下, 添加 2 mM CaCl₂ 代替 EGTA 且 MgCl₂ 之濃度減少至 1 mM。

【0328】 藉由在 -60 mV 下連續記錄或藉由每 4 s 自 0 mV 之保持電位施加斜坡電壓來收集資料。在 400 Hz 下收集連續記錄且在 10 Hz 下用數位方式離線過濾來呈現。在 400 ms 之過程中施加 -100 mV 至 100 mV 斜坡電壓, 且在 10 kHz 下收集資料且在 302.9 kHz 下過濾。分別自 -80 及 80 mV 之斜坡分析內向及外向電流。不使用液體接界電位校正。

【0329】 使用重力給料的連續焦點灌注系統切換溶液。為實現快速溫度改變, 同時採用兩種溫度控制及灌注系統。對於大於或等於 22°C 之溫度, 使用 Warner Instruments 雙極性溫度控制器 (TC-344B) 及內嵌加熱器 (SHM-8)。對於低於 22°C 之溫度, 使用 Warner Instruments 溫度控制器

(CL-100)及熱冷卻模塊(TCM-1)。使用熱敏電阻(Warner Instruments, TA-29)確認溫度，其中記錄細胞之溫度經評估在報導之溫度的 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 內。

【0330】 表 14 展示自上述試管內分析獲得之資料，其中「A」值表示小於 25 nM 之 IC_{50} 值；「B」值表示包括 25 及 75 nM 且在 25 與 75 nM 之間的 IC_{50} 值；「C」值表示包括 76 及 100 nM 且在 76 與 100 nM 之間的 IC_{50} 值；且「D」值表示超過 100 nM 之 IC_{50} 值。使用上述試管內分析評估全細胞膜片組態中式 (I) 化合物針對人類 TRPA1 (「hTRPA1」) 之拮抗作用。測試之電流活化為 10 μM AITC，且測試濃度介於 1 微莫耳與 100 奈莫耳之間。

表 14. 式 (I) 化合物針對人類 TRPA1 之拮抗作用

化合物	hTRPA1 IC_{50} (nM)	化合物	hTRPA1 IC_{50} (nM)	化合物	hTRPA1 IC_{50} (nM)
1	A	10	C	19	C
2	A	11	D	21	B
3	D	12	D	22	D
4	A	13	B	23	B
5	D	14	C	24	D
6	B	15	B	25	D
7	D	16	B	26	A
8	B	17	B		
9	D	18	A		

實施例 34 對冷超敏反應之作用

【0331】 本發明之具體實例可有效地治療發炎性疼痛。藉由 CFA 誘發之疼痛測試方法測試化合物 2。化合物 2 調配為 4% DMSO、10% Solutol、86% DWI pH 5.9 中之澄清溶液用於經口投予 (PO)。

【0332】 簡言之，藉由向右後側爪投予 0.1 mL 弗氏完全佐劑 (CFA) 使爪對寒冷溫度敏感 (異常疼痛)。三天後，與其未注射之正常左後側爪比較，記錄抬起其注射 CFA 之爪所花費之時間。將動物置於冷盤表面 (1°C)

上且在動物藉由畏縮或自盤抬起其爪（爪縮回等待時間或 PWL）來顯示不適時操作員停止測試。為避免組織破壞，最大截止時間為 5 分鐘。異常疼痛之動物（對於注射 CFA 之後爪，前三個疼痛行為之平均 PWL<150 秒；正常與注射 CFA 之爪之間的差異 \geq 50%）包括於研究中且隨後隨機化在處理組中。第二天，在不知情條件下向動物給藥。在處理前 1-2 小時的時間後，再次獲取給藥後 PWL 讀數。藉由將藥物處理動物中之 PWL 與接受媒劑之彼等動物比較，評估藥物處理之功效。

【0333】 如圖 7 及表 15 中所示，在 0.3 至 10 mg/kg 之口服劑量之後化合物 2 減輕冷超敏反應。陽性比較物質 TRPA1 拮抗劑化合物 A 亦在經由足蹠注射傳遞之 150 mg/kg 之更高劑量下減弱冷超敏反應。重要的是，與投予前基線量測比較，經口傳遞之媒劑（4% DMSO、10% Solutol、86% DWI）對爪縮回等待時間不起作用。

表 15 在變化口服劑量下化合物 2 減弱冷超敏反應

化合物 2 劑量	處理前 PWL (秒)	處理後 PWL (秒)
媒劑 PO (n=10)	104.5	136.1
0.3 mpk PO (n=10)	104.0	197.7
1 mpk PO (n=10)	103.7	243.0
3 mpk PO (n=10)	103.9	249.6
10 mpk PO (n=10)	104.0	237.3
化合物 A, 150 mpk IP (n=10)	104.2	213.2

【0334】 表 16 概述化合物 2 之化合物及化合物 A 的平均血漿含量。在整個測試之劑量範圍中觀測到大致與劑量成比例的化合物 2 之化合物的暴露。化合物 2 之血漿結合減少指示個體對化合物 2 之化合物的生體可用率相較於化合物 A 提高。

表 16 化合物 2 之化合物及化合物 A 的血漿含量

處理組	劑量 (mg/kg)	途徑	血漿 (ng/mL)
化合物 2	0.3	PO	70 ± 11
化合物 2	1	PO	265 ± 56
化合物 2	3	PO	800 ± 160
化合物 2	10	PO	2780 ± 425
化合物 A	150	IP	7830 ± 3970

【0335】 媒劑組與處理組之間的行為無差異 (參見表 17)。然而，在用陽性比較物質化合物 A 處理之 5/10 動物中注意到嗜睡/緩慢移動，證實化合物 2 之化合物不誘發顯著鎮靜作用。

表 17 在投予化合物 2 後檢查動物行為

處理組	劑量 (mg/kg)	途徑	具有低活性/緩慢移動或直接嗜睡之動物數目*
媒劑	-	PO	2/10
化合物 2	0.3	PO	1/10
化合物 2	1	PO	1/10
化合物 2	3	PO	2/10
化合物 2	10	PO	2/10
化合物 A	150	IP	5/10

【0336】 亦使用所揭示之方法測試化合物 4。化合物 4 調配為 0.5% 甲基纖維素中之懸浮液且以表 18 中指示之劑量投予。

表 18 在變化口服劑量下化合物 4 減弱冷超敏反應

處理	處理前 PWL (秒)	處理後 PWL (秒)	PWL 改變 (秒)
媒劑, PO (n=10)	101.9	100.6	-1.3
化合物 4 1 mg/kg, PO (n=10)	101.7	250.3	148.6
化合物 4 3 mg/kg, PO (n=10)	101.1	242.1	140.9
化合物 4 10 mg/kg, PO (n=10)	101.5	234.1	132.6
化合物 A 150 mg/kg, IP (n=8)	104.9	210.8	105.9

【0337】 在另一研究中，測試本發明之化合物在低劑量下治療發炎性疼痛之功效。使用以上揭示之方法，給予在 0.1 至 1 mg/kg PO 範圍之化合物 2。亦在 150 mg/kg IP 劑量下測試陽性比較物質 TRPA1 拮抗劑化合物 A。化合物 2 調配為 4% DMSO、10% Solutol、86% DWI pH 5.9 中之澄清溶液，以

在 10 ml/kg 之劑量體積下經口投予 (PO)。使用 20 規格 1½" 經口管飼針及 5 cc 注射器實現經口藥物傳遞。在測試之前 2 小時，進食大鼠接受 0.03、0.1、0.3 或 1 mg/kg 化合物 2 之單一經口管飼或媒劑。

【0338】 如表 19 及圖 13 中所見，當在 0.1、0.3 及 1 mg/kg PO 下給藥時化合物 2 展示 CFA 誘發之冷超敏反應的顯著逆轉，如藉由量測爪縮回等待時間所分析。0.03 mg/kg 劑量不發揮統計顯著作用。當在 150 mg/kg IP 下給藥時，陽性比較物質原型 TRPA1 拮抗劑化合物 A 亦展示冷超敏反應之顯著逆轉。

表 19 化合物 2 對 CFA 誘發之冷超敏反應的逆轉

劑量	PWL 改變 (秒)	SEM
媒劑 PO (n=10)	1.6	15.7
化合物 2, 0.03 mpk PO (n=10)	14.8	12.2
化合物 2, 0.1 mpk PO (n=10)	43.1	16.4
化合物 2, 0.3 mpk PO (n=11)	74.1	18.1
化合物 2, 1 mpk PO (n=11)	104.8	24.7
化合物 A, 150 mpk IP (n=10)	135.8	16.6

【0339】 概言之，此等研究表明本發明之化合物在經口投予之後能夠有效治療發炎性疼痛。

實施例 35 福馬林模型

【0340】 在由 Dubuisson 等人, *Pain* (1977) 12 月; 4(2):161-74 報導之福馬林誘發之疼痛測試中測試化合物 2。Dubuisson 等人描述一種用於評估大鼠及貓中之疼痛及鎮痛的方法。簡言之，將稀福馬林 (50 µL 3% 福馬林) 注射至大鼠後爪之足蹠表面。使動物迅速回到觀測場所 (標準塑膠玻璃大鼠籠)，此時經培訓之觀測者在兩個不同階段記錄動物顯示疼痛行為 (畏縮、舔舐、咬經注射之爪/腿) 所花費的時間。認為初始階段 (階段 I: 0-5 min)

具有視福馬林對傳入纖維之直接活化及功能 TRPA1 而定的重要組分 (McNamara 等人, 2007)。負責計數特定研究中疼痛行為之個體對處理組不知情。

【0341】 研究者在大鼠中之福馬林模型中研究 1、3 及 10 mg/kg 之化合物 2 經口投予對疼痛行為的作用。化合物 2 製備為 4% DMSO、10% Solutol HS15、86% WFI 中之溶液。在足蹠福馬林之前一小時，向動物經口給予媒劑 (4% DMSO、10% Solutol、86% WFI) 或 1、3 或 10 mg/kg 化合物 2。圖 14 展示在頭兩分鐘中觀測到之疼痛行為的持續時間 (左) 或在整個研究期間之疼痛行為的持續時間；五分鐘 (右)。(每組 n=8) (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** $p < 0.001$: 單尾 T 檢驗)

【0342】 如表 20 及圖 14 中所見，在 3 及 10 mg/kg 下化合物 2 之經口投予顯著減少福馬林模型之階段 1 中的感受傷害性反應。與經媒劑處理之動物比較，經 1 mg/kg 化合物 2 處理之動物使足蹠福馬林之後 0-2 分鐘的疼痛行為之持續時間減少約 14%，不過此減少非統計學上顯著。與經媒劑處理之動物比較，在 3 及 10 mg/kg PO 劑量下，化合物 2 使 0-2 分鐘福馬林誘發之疼痛行為分別顯著減少約 72%及約 89%。

【0343】 在福馬林投予後之 0-5 分鐘，在化合物 2 下亦觀測到疼痛行為之持續時間類似減少。在 1 mg/kg PO 下，化合物 2 使疼痛行為減少約 14%，但與經媒劑處理之動物比較，未達到統計學顯著。在 3 及 10 mg/kg PO 下，化合物 2 分別使福馬林誘發之疼痛行為的持續時間顯著減少約 46%及約 60%。

表 20 使用福馬林模型經口投予之化合物 2 之劑量反應

劑量	持續時間 (秒)	
	0-2 min	0-5 min
媒劑 PO (n=8)	84.50	182.00
化合物 2, 1 mpk PO (n=8)	73.00	157.38
化合物 2, 3 mpk PO (n=8)	23.25	99.00
化合物 2, 10 mpk PO (n=8)	9.25	73.50

【0344】 在福馬林投予後之 0-5 分鐘，在化合物 1 下亦觀測到疼痛行為之持續時間類似減少。在 1 mg/kg 及 3 mg/kg 經靜脈內傳遞至大鼠下，化合物 1 使福馬林誘發之疼痛行為的持續時間減少，如表 21 及圖 15 中所示。

表 21 使用福馬林模型經靜脈內投予之化合物 1 之劑量反應

劑量	持續時間 (秒)	
	0-2 min	0-5 min
媒劑 (n=8)	71.00	160.75
化合物 1, 1 mg/kg IV (n=8)	35.50	153.25
化合物 1, 3 mg/kg IV (n=8)	6.25	111.25

【0345】 在福馬林投予後之 0-5 分鐘，在化合物 4 下亦觀測到疼痛行為之持續時間類似減少。使用上文關於福馬林分析所述之方法，化合物 4 調配為 4% DMSO、5% Tween-80、20% Cremophor EL 及 71% WFI 中之溶液且藉由經口管飼投予大鼠。化合物 4 使福馬林誘發之疼痛行為之持續時間減少，如表 22 中所示。

表 22 使用福馬林模型經口投予之化合物 4 之劑量反應

劑量	持續時間 (秒)	
	0-2 min	0-5 min
媒劑, PO (n=8)	91.50	237.25
化合物 4, 1 mpk PO (n=8)	76.13	197.88
化合物 4, 3 mpk PO (n=8)	45.25	175.88
化合物 4, 10 mpk PO (n=8)	47.13	191.00

【0346】 使用上文關於福馬林分析所述之方法，化合物 4 調配為 0.5% 甲基纖維素中之懸浮液且藉由經口管飼投予大鼠。化合物 4 使福馬林誘發

之疼痛行為之持續時間減少，如表 23 中所示。

表 23 使用福馬林模型經口投予之化合物 4 之劑量反應

劑量	持續時間 (秒)	
	0-2 min	0-5 min
媒劑, PO (n=8)	94.25	192.75
化合物 4, 1 mpk PO (n=8)	80.38	186.25
化合物 4, 3 mpk PO (n=8)	51.13	163.25
化合物 4, 10 mpk PO (n=8)	38.13	144.25

【0347】 亦研究反應之持久性。化合物 2 製備為 4% DMSO、10% Solutol HS15 及 86% WFI 中之溶液。將大鼠用 10 mg/kg 口服劑量之化合物 2 或媒劑(PO)處理。圖 8 展示在注射福馬林之前 30 分鐘至 6 小時用 10 mg/kg PO 化合物 2 之經口給予調配物預處理顯著減少福馬林介導之疼痛行為的持續時間。

【0348】 與經媒劑處理之動物比較，用 10 mg/kg PO 口服化合物 2 預處理 15 分鐘至 6 小時使在注射福馬林之後 0-2 分鐘福馬林誘發之疼痛行為之持續時間減少約 30-87%，其中在 2 小時預處理組中觀測到疼痛行為之最大程度減少，如表 24 中所示。

表 24 使用福馬林模型在經口投予化合物 2 後疼痛反應之持續時間

劑量	持續時間 (秒)	
	0-2 min	0-5 min
媒劑 PO (n=8)	89.63	179.73
15 Min (n=8)	82.50	185.43
30 Min (n=8)	62.50	181.40
1 Hr (n=8)	14.50	146.14
2 Hr (n=8)	12.00	118.10
4 Hr (n=8)	19.00	135.84
6 Hr (n=8)	22.75	156.61
24 Hr (n=8)	96.63	197.15

【0349】 根據 Abraham, W.M *Pulm Pharmacol Ther* (2008) 21:743-754 中揭示之方法，亦在過敏性支氣管收縮及呼吸道高反應性之綿羊模型中測試

化合物 2。經豬蛔蟲激發之過敏性綿羊展示肺部抗性 (RL) 之實質雙相增加。頭四個小時視為早期哮喘反應 (EAR)；接下來四個小時 (4-8 小時) 視為晚期哮喘反應 (LAR)。為評估呼吸道反應 (AHR)，自劑量反應曲線計算使肺部抗性比緩衝液後值增加 400% (PC 400) 之呼吸單元中之累積碳醯膽鹼劑量。一個呼吸單元定義為 1% w/v 碳醯膽鹼溶液之一次呼吸。在開始給藥 1-3 天之前獲得激發前 PC 400。

【0350】 化合物 2 調配為懸浮於 0.5% 甲基纖維素中之微粉化散劑，濃度為 6 mg/mL，且在 30 mg/kg 劑量下一天一次在每日相同大致時間經口投予，歷時 4 天。每日經口給予綿羊 30 mg/kg 化合物 2，歷時四天。在化合物 2 最終給藥之後兩小時，綿羊經受過敏原 (蛔蟲) 激發。各綿羊受限於俯臥位置，且將其頭部固定，隨後鼻腔通道局部麻醉。氣囊導管經由一個鼻孔推進至下部食道。將各綿羊經由另一個鼻孔插上有囊氣管內管。分別使用氣管內管及氣囊導管測定氣管及肋板壓力。使用差壓傳感器導管系統量測經肺壓力，亦即氣管與肋板壓力之間的差異。藉由將氣管內管之末端連接至呼吸速度描記器來測定 R_L 。自五至十次呼吸收集資料至計算機且用於計算 R_L 。來自在化合物 2 處理開始前經蛔蟲激發之相同綿羊之資料用於建立基線值。對照及藥物試驗之監測條件一致。

【0351】 在激發當日及化合物 2 最終給藥之後兩小時，使用噴霧器產生豬蛔蟲之氣溶膠 (每毫升 82,000 個蛋白質氮單元) 且使用 Harvard 呼吸器傳遞至綿羊。激發之前一小時、蛔蟲激發之後即刻以及此後每小時共八個小時測定 R_L 。至 4 小時之激發視為 EAR，而 4 至 8 小時視為 LAR。

【0352】 綿羊亦用氣溶膠化碳醯膽鹼激發，碳醯膽鹼為對 AHR 具有

負面影響之膽鹼激導性促效劑。在蛔蟲激發之後 24 小時在無化合物 2 給藥下（歷史基線）或在投予化合物 2 之最終劑量之後 24 小時進行使 RL 增加 400%（PC400）的呼吸單元中碳醯膽鹼濃度測定。

【0353】 圖 16 展示在基線（對照）水準下且在經化合物 2（30 mg/kg）處理之後綿羊之抗原誘發之反應。化合物 2 不影響峰值早期呼吸道反應。然而，其顯著減輕晚期呼吸道反應（85%保護）。在對照試驗中，平均晚期呼吸道反應為 $126 \pm 4.7\%$ ，而在處理試驗中，平均 LAR 僅僅為 $19 \pm 2.3\%$ （ $P=0.002$ ）。

【0354】 圖 17 進一步展示化合物 2（30 mg/kg）對 PC400 之作用，PC400 為表示誘發肺抗性增加 400%之碳醯膽鹼濃度的呼吸道高反應性之量測。

【0355】 概言之，經化合物 2 處理減少呼吸道高反應性至類似於在未受豬蛔蟲激發之綿羊中觀測到之水準的水準。

實施例 36 醫藥特徵

【0356】 本發明之化合物可不具有顯著藥物/藥物相互作用，使得較佳投予服用多種藥物之患者。

【0357】 評估化合物 2 抑制人類 CYP450 酶之能力。在標準 P450 Cyp 抑制發光分析中測試化合物 1 及化合物 2。結果展示於下表 25 中

表 25 化合物 1 及 2 對 CYP450 酶之抑制

化合物	CYP 1A2：% 抑制	CYP 2C19：抑 制%	CYP 2C9：抑 制%	CYP 2D6：抑制 %	CYP 3A4： 抑制%
1	4.2	45.9	71.4	9	26.9
2	0.299	29.1	39.6	6.3	2.7

【0358】 化合物 2 實現在 10 μM 下針對七種測試之同工酶，人類 CYP450 酶高達 37%之最大阻斷；此等值表明計算之 IC_{50} 值將 $>10 \mu\text{M}$ （表 26）。

【0359】 化合物 2 之 CYP450 反應表型分析藉由將測試物品與人類肝微粒體在選擇性 CYP450 抑制劑存在及不存在下一起培育來進行。除了酮康唑，代謝半衰期未受任一 CYP450 抑制劑顯著影響，表明化合物 2 之試管內代謝主要涉及 CYP3A4 同工酶（圖 9）。

表 26 在 10 μ M 下化合物 2 及適當參考化合物對 CYP450 之抑制

化合物 ID	CYP450 同工酶	CYP450 受質	在 10 μ M 下平均抑制%
化合物 2	1A2	非那西汀 (Phenacetin)	9.0
化合物 2	2B6	丁胺苯丙酮 (Bupropion)	15.1
化合物 2	2C8	阿莫地喹 (Amodiaquine)	3.2
化合物 2	2C9	雙氯芬酸 (Diclofenac)	22.0
化合物 2	2C19	美芬妥英 (Mephenytoin)	37.1
化合物 2	2D6	右甲嗎喃 (Dextromethorphan)	9.5
化合物 2	3A4	咪達唑侖 (Midazolam)	0.0
化合物 2	3A4	睪固酮 (Testosterone)	2.8
對照：			
氟伏沙明 (Fluvoxamine)	1A2	非那西汀	96.6
噻氯匹定 (Ticlopidine)	2B6	丁胺苯丙酮	98.2
槲皮素 (Quercetin)	2C8	阿莫地喹	61.5
磺胺苯吡唑 (Sulfaphenazole)	2C9	雙氯芬酸	95.3
奧美拉唑 (Omeprazole)	2C19	美芬妥英	68.2
奎尼丁 (Quinidine) *	2D6	右甲嗎喃	55.8
酮康唑 (Ketoconazole)	3A4	咪達唑侖	99.2
酮康唑	3A4	睪固酮	98.8

*1 μ M 分析濃度

實施例 37 狗中肝毒性安全性特徵

【0360】 藉由管飼，將媒劑（含 0.5% 甲基纖維素[400 cp]之去離子水）中之化合物 2 每日一次經口投予 3 組非天然雄性及雌性米格魯犬，連續五日。各組接受一個劑量。每組之劑量為 300、600 及 1000 mg/kg。並行對照組接受類似方案之媒劑。所有組之劑量體積均為 10 ml/kg。肝臟毒性經由表示肝毒性或膽管損傷的丙胺酸轉胺酶[ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]、鹼性磷

酸酶[ALP]及 γ -麩胺醯基轉移酶[GGT]之血清生物標記物量測。表 27 展示在狗中在所指示之各劑量下化合物 2 不使血清生物標記物升高且包括 300 mg/kg 之劑量。

表 27 米格魯犬中化合物 2 之肝毒性安全性特徵

血清生物標記物	0 mg/kg (U/L)	30 mg/kg (U/L)	100 mg/kg (U/L)	300 mg/kg (U/L)
ALP d-5	93.0	93.0	120.0	118.0
ALP d5	102.0	143.0	141.0	101.0
ALT d-5	24.0	19.0	21.0	28.0
ALT d5	21.0	20.0	19.0	21.0
AST d-5	23.0	20.0	20.0	22.0
AST d5	30.0	22.0	21.0	22.0
GGT d-5	0.0	0.0	0.0	0.0
GGT d5	0.0	0.0	0.5	0.0
n	1	2	2	2

【0361】 圖 18 進一步說明化合物 2 不使血清生物標記物含量顯著升高超過正常範圍。圖 19 說明化合物 2 不使血清生物標記物含量顯著升高超過基線量測值，如藉由與媒劑之差異%所證實。

實施例 38 大鼠中肝毒性安全性特徵

【0362】 藉由管飼，將媒劑（0.5%甲基纖維素[400 cp]）中之化合物 2 每日一次經口投予來自 Charles River Laboratories 之 3 組史泊格多利大鼠，連續至少 28 日。每組接受一個劑量。各組之劑量為 30、100 及 300 毫克/公斤/日。並行對照組接受類似方案之媒劑。所有組之劑量體積均為 10 ml/kg。肝臟毒性經由表示肝毒性或膽管損傷的丙胺酸轉胺酶[ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]、鹼性磷酸酶[ALP]及 γ -麩胺醯基轉移酶[GGT]之血清生物標記物量測。表 28 展示在大鼠中在所指示之各劑量下化合物 2 不使血清生物標記物升高且包括 300 mg/kg 之劑量。

表 28 大鼠中化合物 2 之肝毒性安全性特徵

血清生物標記物	化合物 2 之劑量 (U/L)			
	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300mg/kg
ALP d28	186.0	168.0	185.0	163.0
ALT d28	36.0	33.0	34.0	43.0
AST d28	116.0	98.0	100.0	115.0
GGT d28	0.0	0.0	0.0	0.0
n	10.0	10.0	10.0	10.0

【0363】 圖 20 進一步說明化合物 2 不使含量顯著升高超過正常範圍。圖 21 說明化合物 2 不使含量顯著升高超過基線量測值，如藉由與媒劑之差異%所證實。

實施例 39 猴中肝毒性安全性特徵

【0364】 經由鼻胃管插管，將媒劑（0.5%甲基纖維素，400 cp）中之化合物 2 每日一次投予 4 組食蟹獼猴，連續 28 或 29 日。每組接受一個劑量。各組之劑量為 10、30、100 及 300 毫克/公斤/日。並行對照組接受類似方案之媒劑。所有組之劑量體積均為 10 ml/kg。肝臟毒性經由表示肝毒性或膽管損傷的丙胺酸轉胺酶[ALT]、天冬胺酸轉胺酶[AST]、鹼性磷酸酶[ALP]及 γ -麩胺醯基轉移酶[GGT]之血清生物標記物量測。表 29 展示在大鼠中在所指示之各劑量下化合物 2 不使血清生物標記物升高且包括 300 mg/kg 之劑量。

表 29 食蟹獼猴中化合物 2 之肝毒性安全性特徵

血清生物標記物	化合物 2 劑量 (U/L)				
	0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100mg/kg	300 mg/kg
ALP d28	565.0	744.0	461.0	532.0	441.0
ALT d28	59.0	87.0	50.0	61.0	67.0
AST d28	80.0	126.0	72.0	70.0	134.0
GGT d28	67.6	64.0	49.0	53.7	54.8
n	5.0	3.0	3.0	3.0	5.0

【0365】 圖 22 進一步說明化合物 2 不使含量顯著升高超過正常範圍。圖 23 說明化合物 2 不使含量顯著升高超過基線量測值，如藉由與媒劑

之差異%所證實。

同等物

【0366】 本文所引用之每一專利、專利申請案及公開案之揭示內容皆以全文引用的方式併入本文中。雖然已參考特定態樣揭示本發明，但顯而易見熟習此項技術者可在不悖離本發明之真實精神及範疇的情況下設計本發明之其他態樣及變化。隨附申請專利範圍意欲理解為包括所有此類態樣及同等變化。

【0367】 稱為以引用的方式全部或部分併入本文中之任何專利、公開案或其他揭示內容僅僅在併入之內容不與本發明中所闡述之現有定義、陳述或其他揭示內容矛盾的程度上併入本文中。因而且在所需程度上，如本文中明確闡述之揭示內容取代以引用的方式併入本文中之任何矛盾內容。

【0368】 雖然本發明已參考其較佳具體實例特定展示及描述，但熟習此項技術者應瞭解，在不悖離由隨附申請專利範圍涵蓋的本發明之範疇之情況下，可在其中進行形式及細節之各種改變。

【符號說明】

無

201625618

發明摘要

※ 申請案號：104112831

※ 申請日：104.4.22.

※IPC 分類：

C07D473/06 (2006.01)

C07D473/08 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P29/60 (2006.01)

A61P25/02 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

A61P11/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

抑制瞬時受體電位 A1 離子通道

INHIBITING THE TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL A1 ION
CHANNEL

【中文】

本發明關於式 (I) 之醫藥化合物或其醫藥學上可接受之鹽或組成物，以及使用其治療疼痛、呼吸病狀以及抑制瞬時受體電位 A1 離子通道 (TRPA1) 之方法。

【英文】

The present invention relates to pharmaceutical compounds of the Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof, and methods of their use for the treatment of pain, respiratory conditions, as well as inhibiting the Transient Receptor Potential A1 ion channel (TRPA1).

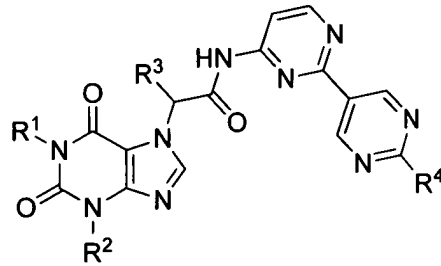
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

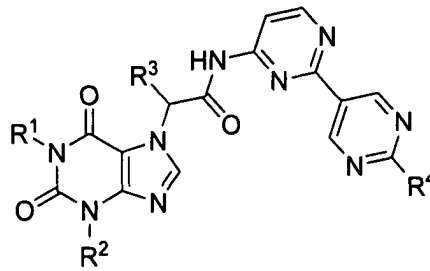
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式 (I)

申請專利範圍

1. 一種式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

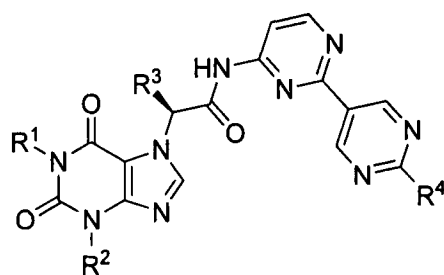
R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基 (thioyl)、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R⁶ 基團取代；

R⁵ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基 (phosphonate)、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；

且

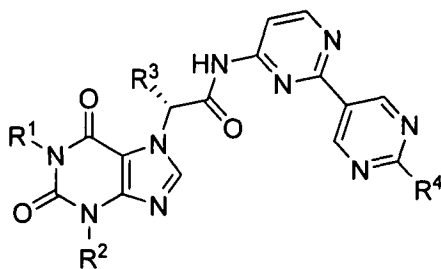
R⁶ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基 (phosphate)、磷酸酯基、亞磷酸酯基 (phosphinate)、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛 (aldehyde)、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 C₁-C₆ 烷基。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 -CH₃。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為 H。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為 H。
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 為 C₁-C₆ 烷基。
7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^2 為 -CH₃、-CD₃ 或 -CHF₂。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 各獨立地為 C₁-C₆ 烷基。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 各獨立地為 -CH₃。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 及 R^2 各獨立地為 -CH₃ 且 R^3 為 H。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為 H。
12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為 C₁-C₆ 烷基。
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R^3 為 -CH₃。
14. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 C₁-C₆ 烷基。
15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 -CH₃。
16. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中該化合物具有式 (Ia)：



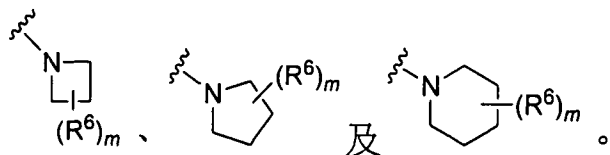
式 (Ia)。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基。
18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 $-CH_3$ 。
19. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中該化合物具有式 (Ib)：

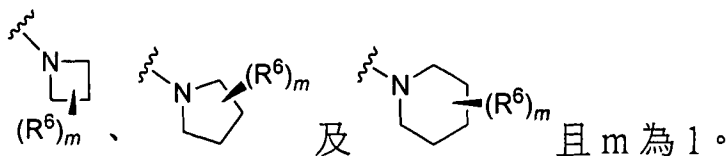


式 (Ib)。

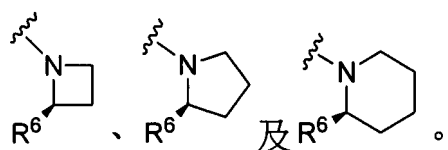
20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 C_1 - C_6 烷基。
21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中 R^1 、 R^2 及 R^3 各獨立地為 $-CH_3$ 。
22. 如申請專利範圍第 1 項至第 21 項中任一項之化合物，其中 R^4 為雜環基。
23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中該雜環基為 4 員至 8 員環。
24. 如申請專利範圍第 23 項之化合物，其中該雜環基經由氮原子鍵聯。
25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 R^4 為經取代之雜環基。
26. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



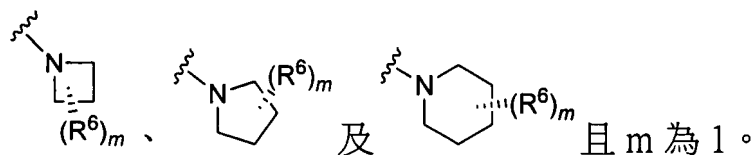
27. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



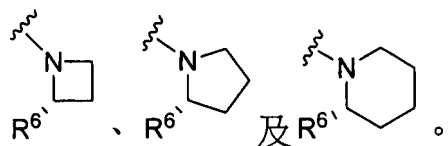
28. 如申請專利範圍第 27 項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



29. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



30. 如申請專利範圍第 29 項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



31. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 m 為 1。

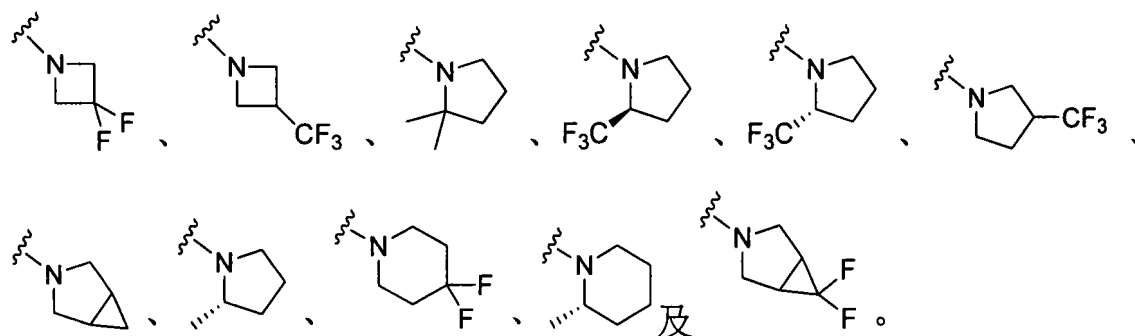
32. 如申請專利範圍第 26 項之化合物，其中 m 為 0。

33. 如申請專利範圍第 26 項至第 31 項中任一項之化合物，其中 R^6 為烷基、鹵烷基或氰基。

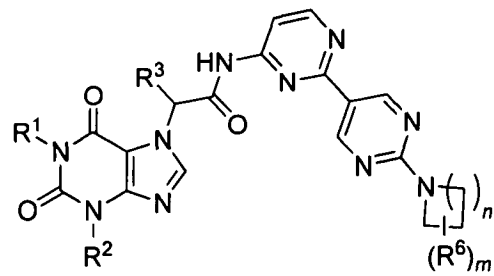
34. 如申請專利範圍第 33 項之化合物，其中 R^6 為烷基或鹵烷基。

35. 如申請專利範圍第 34 項之化合物，其中 R^6 為 $-CF_3$ 。

36. 如申請專利範圍第 22 項至第 35 項中任一項之化合物，其中 R^4 選自以下之群：



37. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該式 (I) 化合物具有式 (II)：



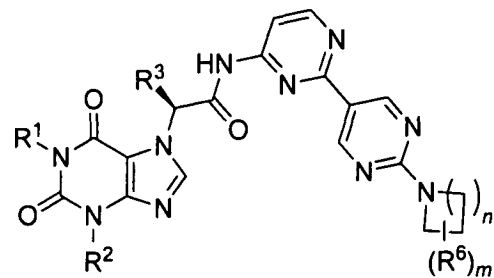
式 (II)

其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中該式 (I) 化合物具有式 (IIa)：



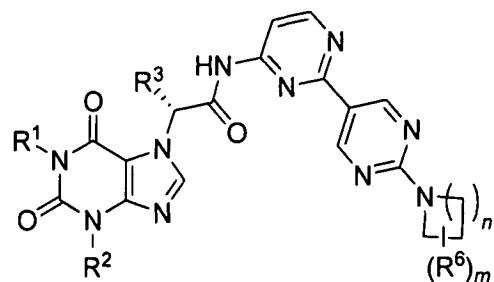
式 (IIa)

其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

39. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中該式 (I) 化合物具有式 (IIb)：



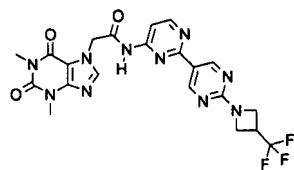
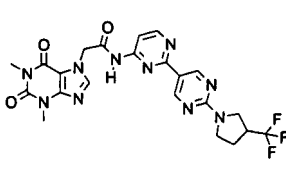
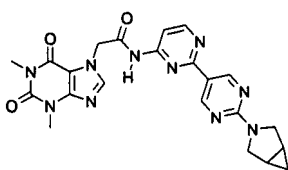
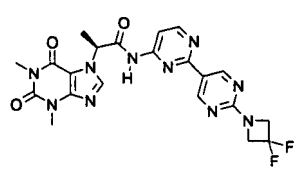
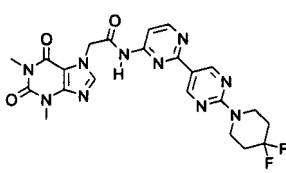
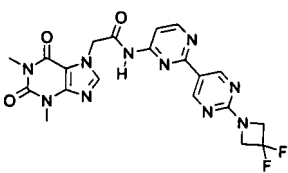
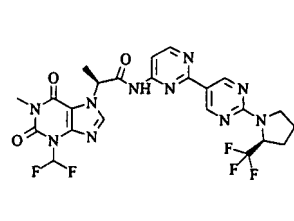
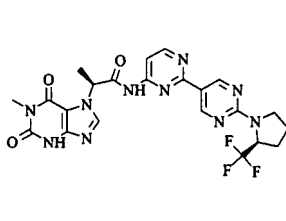
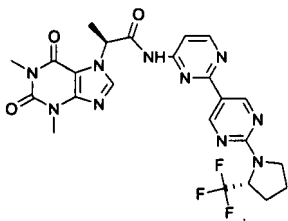
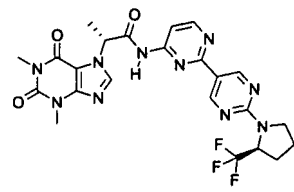
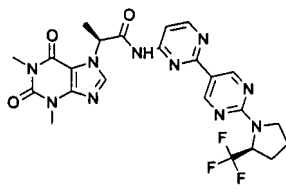
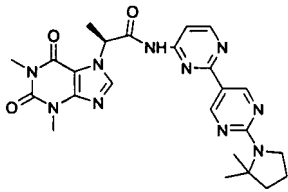
式 (IIb)

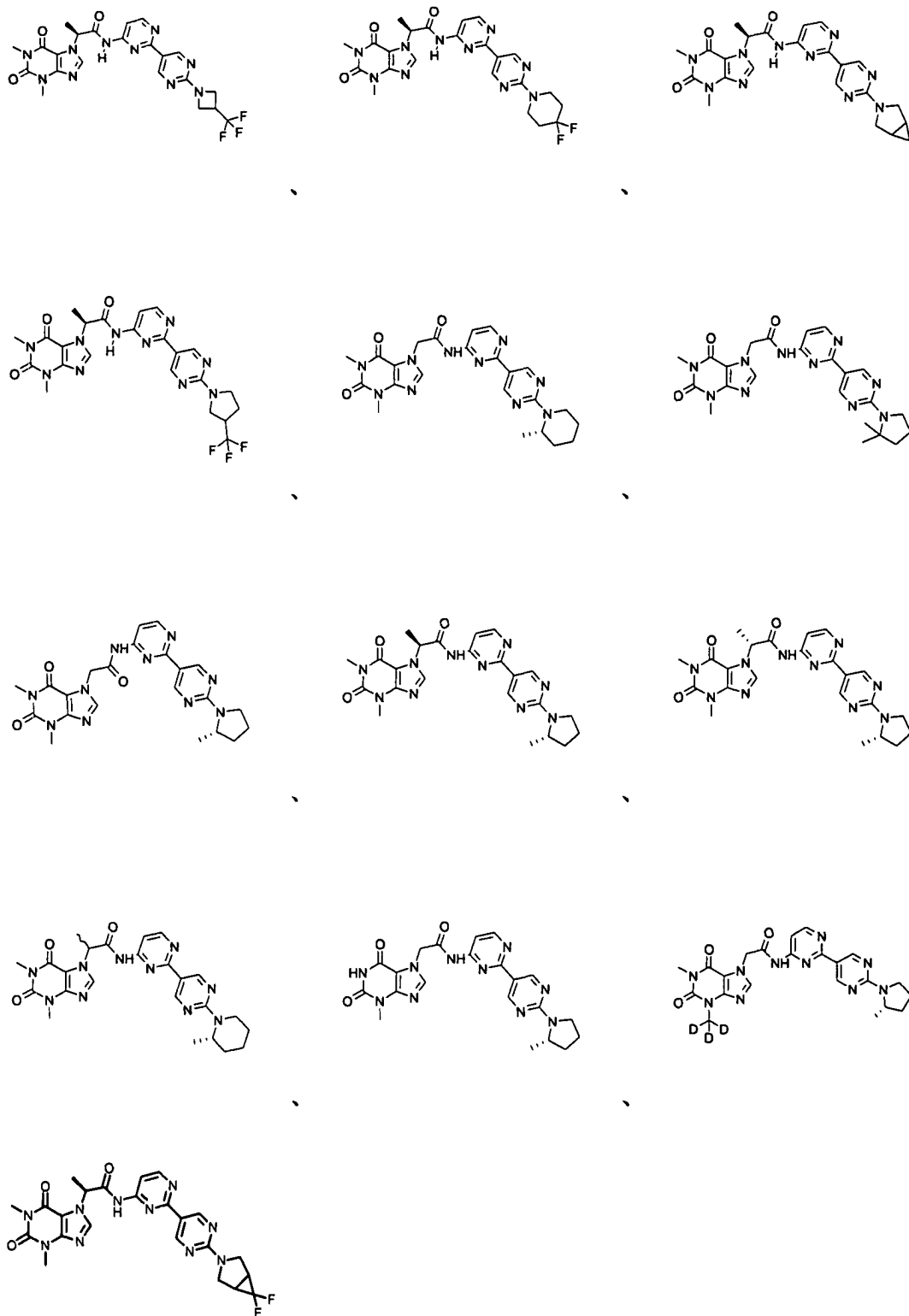
其中：

n 為 0 至 4 之整數；且

m 選自 0 至 4 之整數。

40. 如申請專利範圍第 1 項至第 39 項中任一項之化合物，其中該化合物選自以下之群：

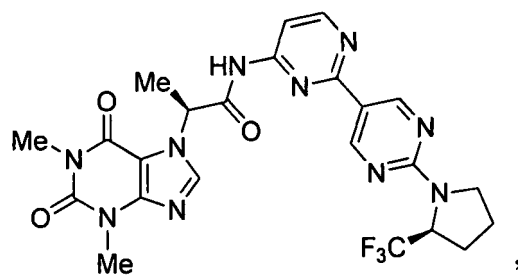




及

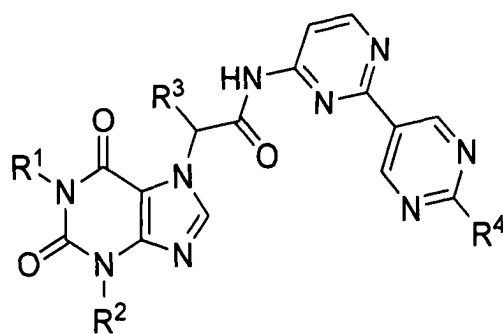
或其醫藥學上可接受之鹽。

41. 如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

42. 如申請專利範圍第 41 項之化合物，其中該化合物之固體結晶形態具有在約 7.67° 、約 12.52° 、約 13.49° 及約 19.31° 包含根據 2θ 表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
43. 如申請專利範圍第 41 項之化合物，其中該化合物之固體結晶形態具有在約 9.78° 、約 12.98° 、約 19.20° 及約 19.67° 包含根據 2θ 表示之特徵峰的 X 射線粉末繞射圖。
44. 如申請專利範圍第 41 項及第 43 項中任一項之化合物，其中該固體結晶形態具有大於或等於約 150°C 之熔點。
45. 如申請專利範圍第 41 項及第 43 項中任一項之化合物，其中該固體結晶形態具有在約 180°C 至約 205°C 範圍內之熔點。
46. 如申請專利範圍第 41 項及第 43 項中任一項之化合物，其中該固體結晶形態具有在約 190°C 至約 200°C 範圍內之熔點。
47. 一種經純化之醫藥製劑，其包含式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

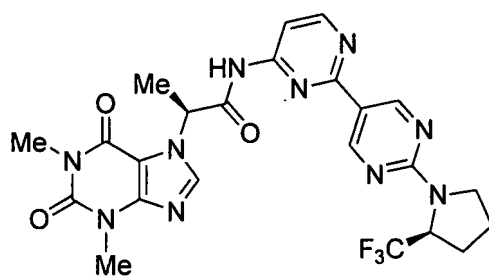
R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R⁶ 基團取代；

R⁵ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

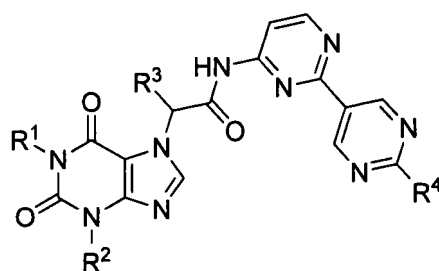
R⁶ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、磷醯基、亞磷醯基、羰基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

48. 如申請專利範圍第 47 項之製劑，其中該化合物為：



或其醫藥學上可接受之鹽。

49. 如申請專利範圍第 47 項至第 48 項之製劑，其中該製劑包含大於或等於約 99% 之非對映異構體過量。
50. 如申請專利範圍第 47 項至第 49 項中任一項之製劑，其中該製劑具有小於或等於約 0.1% 之水分含量。
51. 一種醫藥組成物，其包含式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

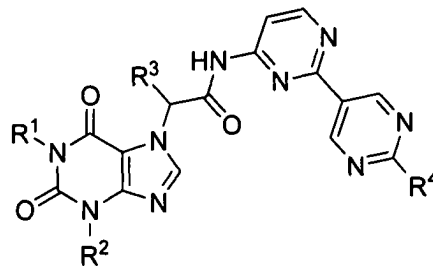
R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個

R⁶基團取代；

R⁵獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R⁶獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

52. 一種用於治療個體之 TRPA1 介導之病症的組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

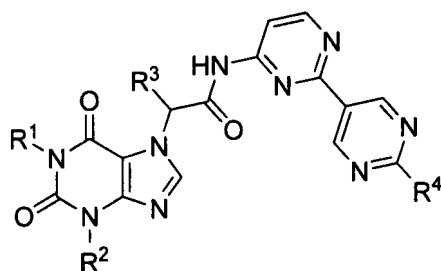
R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、磺醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個

R⁶ 基團取代；

R^5 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、經基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R^6 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、經基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

53. 一種用於治療個體之疼痛之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R^1 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6 炔基；

R^2 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6 炔基，視情況經一或多個 R^5 基團取代；

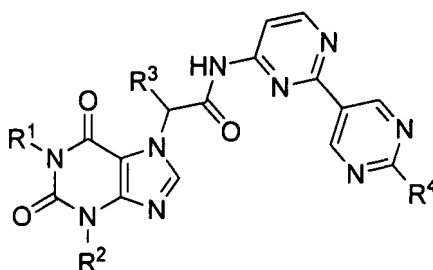
R^3 為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基或 C_1 - C_6 炔基；

R^4 為鹵基、經基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、磺醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R^6 基團取代；

R⁵獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R⁶獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

54. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛為神經性病變疼痛。
55. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛為發炎性疼痛。
56. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛為 PDN 或 CIPN。
57. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛為內臟疼痛。
58. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛選自以下之群：癌症痛、灼傷痛、口腔痛、擠壓及損傷誘發之疼痛、切口痛、骨痛、鐮狀細胞疾病疼痛、肌肉纖維疼痛及肌肉骨骼痛。
59. 如申請專利範圍第 53 項之組成物，其中該疼痛來自痛覺過敏或異常疼痛 (allodynia)。
60. 一種用於治療個體之發炎性疾病之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R^1 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基；

R^2 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基，視情況經一或多個 R^5 基團取代；

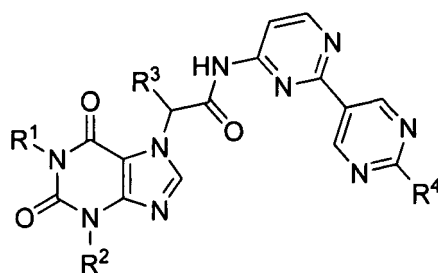
R^3 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基；

R^4 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R^6 基團取代；

R^5 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R^6 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

61. 一種用於治療個體之神經病之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R^1 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基；

R^2 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基，視情況經一或多個 R^5 基團取代；

R^3 為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基或 C_1-C_6 炔基；

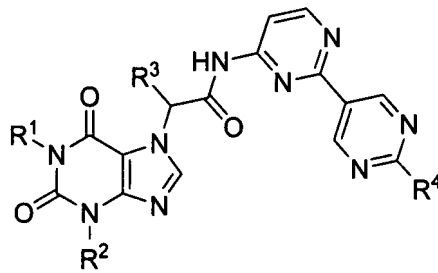
R^4 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R^6 基團取代；

R^5 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R^6 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

62. 如申請專利範圍第 61 項之組成物，其中該神經病來自糖尿病、化學損傷、化學療法及或外傷。

63. 一種用於治療個體之皮膚學病症之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R⁶ 基團取代；

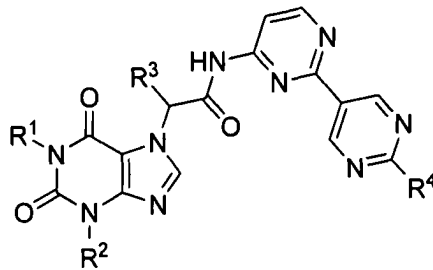
R⁵ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R⁶ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羧基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

64. 如申請專利範圍第 63 項之組成物，其中該皮膚學病症選自異位性皮膚炎、急性瘙癢症、牛皮癬、蕁麻疹、濕疹、汗皰性濕疹 (dyshidrotic

eczema)、口腔潰瘍及尿布疹。

65. 一種用於治療個體之肺部疾病之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

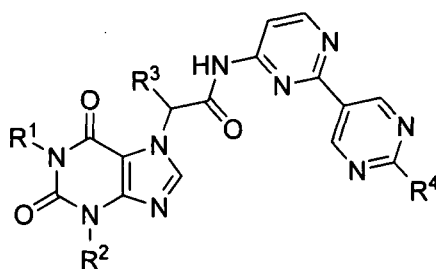
R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R⁶ 基團取代；

R⁵ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、磷酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R⁶ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、磷醯基、亞磷醯基、羰基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、

芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

66. 如申請專利範圍第 65 項之組成物，其中該肺部疾病為阻塞性疾病。
67. 如申請專利範圍第 65 項之組成物，其中該肺部疾病為慢性阻塞性肺病或哮喘。
68. 一種用於治療個體之咳嗽之組成物，該組成物包含有效量之式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



式 (I)

其中：

R¹ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R² 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基，視情況經一或多個 R⁵ 基團取代；

R³ 為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基或 C₁-C₆ 炔基；

R⁴ 為鹵基、羥基、烷氧基、硫醇、烷基硫基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、烷基醯胺基、二烷基醯胺基、硫醯基、磺醯基、環基、雜環基、芳基或雜芳基，視情況在一或多個位置經 1-4 個 R⁶ 基團取代；

R⁵ 獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、羥基、胺基、醯胺基、膦酸酯基、羧基、醚、烷基硫基、鹵烷基及氰基；且

R⁶獨立地為 H、鹵素、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、經基、胺基、硝基、硫氫基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、麟酸酯基、亞麟酸酯基、羰基、羧基、矽基、醚、烷基硫基、磺醯基、酮、醛、酯、雜環、芳族或雜芳族環、鹵烷基及氰基。

69. 如申請專利範圍第 68 項之組成物，其中該咳嗽為過敏誘發之咳嗽。

