

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96 111 805

A61K 31/45>3

※ 申請日期：96. 4. 3

※IPC 分類：

A61K 31/4>6

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 417/12

藥劑

A61P 19/02

MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

亞斯特拉塞奈卡公司 / ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

羅森達爾 安娜-雷娜 / ROSENDAHL, ANNA-LENA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典索德塔吉 SE-151 85

SE-151 85 Sodertalje, Sweden

國 籍：(中文/英文)

瑞典 / SWEDEN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 可漢 那拉 / KHAN, ZARA

2. 尼德漢 毛瑞斯 / NEEDHAM, MAURICE

3. 鈕漢 彼得 / NEWHAM, PETER

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 / ENGLAND

2. 英國 / ENGLAND

3. 英國 / ENGLAND

四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/04/06、 60/790,303

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關具有藥學活性可用作為骨關節炎或骨關節病治療上之化學激素受體(例如CCR3)活性及H1拮抗劑
5 活性調節劑之哌啶衍生物。本發明亦係關於特定哌啶衍生物之特定鹽。

【先前技術】

組織胺是一種鹼性胺，亦即2-(4-咪唑基)-乙基胺，組織胺係經由組胺酸藉組胺酸去羧基酶所形成。組織胺出現於
10 身體之大部分組織，但以高濃度存在於肺臟、皮膚及胃腸道。於細胞層面，諸如肥大細胞及嗜鹼性細胞等發炎細胞儲存大量組織胺。已知肥大細胞及嗜鹼性細胞的顆粒崩解，隨後釋放出組織胺為負責過敏過程之臨床表徵的基礎機轉。組織胺係經由於特定組織胺G蛋白偶合受體之作用而
15 發揮功效，組織胺G蛋白偶合受體有四大類型H1、H2、H3及H4。組織胺H1拮抗劑包含用於治療過敏病症諸如鼻炎及蕁麻疹病人之最大類藥物。H1拮抗劑可用於例如藉阻斷組織胺於微血管後微靜脈平滑肌的作用，來控制過敏反應，
20 劑也可產生對組織胺於c型痛覺神經纖維上H1受體的阻斷作用，導致搔癢和打噴嚏的減少。

化學激素屬於趨化性的細胞激素，係由寬廣多種可誘捕巨噬細胞、T細胞、嗜伊紅細胞、嗜鹼性細胞及嗜中性細胞至發炎部位的寬廣多種細胞，同時也於免疫系統細胞的

成熟扮演某種角色。化學激素於多種疾病及病症包括氣喘及過敏病以及自體免疫病諸如類風濕性關節炎及動脈粥狀硬化上之免疫反應和發炎反應上扮演重要角色。此等小型分泌分子屬於一個成長中的8-14 kDa蛋白質超族，係以有保留性4半胱胺酸部分為其特徵。化學激素超族可再分成有特徵性結構部分的兩大族群，亦即Cys-X-Cys (C-X-C或 α)及Cys-Cys (C-C或 β)家族。兩大家族可基於單一胺基酸插入於NH-近端成對半胱胺酸殘基間以及基於序列類似性加以區別。

10 C-X-C化學激素包括數種強力之嗜中性細胞之化學誘引劑及活化劑，諸如介白素-8 (IL-8)及嗜中性細胞活化胜肽2 (NAP-2)。

C-C化學激素包括強力單核細胞及淋巴細胞之化學誘引劑，但非嗜中性細胞的化學誘引劑，諸如人單核細胞趨化蛋白質1-3 (MCP-1、MCP-2及MCP-3)、RANTES (調節活化、正常T表現及分泌)、伊歐塔素(eotaxins)及巨噬細胞發炎蛋白質1 α 及1 β (MIP-1 α 及MIP-1 β)。

研究證實化學激素的作用係由G蛋白偶合受體之操作所媒介，其中包括標示為CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、20 CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3及CXCR4之受體。

具有化學激素受體媒介活性及H1拮抗劑活性之具有藥學活性之N-(2-羥基丙-1-基)哌啶衍生物係揭示於WO2005/073192。

骨關節炎(OA)屬於一類影響滑膜關節之慢性、疼痛、病廢性疾病，骨關節炎的特徵為骨關節軟骨的基質成分退化，伴隨著製造前發炎細胞激素(Pelletier等人，Rheum Dis Clin North Am 19 (1993)，pp. 545-568)。介白素(IL-1) β 寬
5 廣被接受為於骨關節炎的病理生理上扮演某種角色的前發炎細胞激素中之一者(Dinarello，介白素-1，Ann N Y Acad Sci 546 (1988)，pp. 122-132)。於軟骨細胞中出現的分解代謝事件包括積體金屬蛋白酶(MMP)基因的向上調節，可誘導之氧化氮合成酶(iNOS)(Stadler等人，J Immunol 147
10 (1991)，pp. 3915-3920)、環氧合酶-2 (COX-2)(Morisset等人，J Rheumatol 25 (1998)，pp. 1146-1153)及微粒體前列腺素E合成酶-1 (mPGEs1)之基因的向上調節，以及氧化氮(NO)及前列腺素E₂ (PGE₂)的釋放(Stichtenoth等人，J Immunol 167 (2001)，pp. 469-474)。伴隨有軟骨細胞合成代謝活性的
15 延遲，結果導致蛋白質聚糖和軟骨合成的下降(Benton及Tyler，Biochem Biophys Res Commun 154 (1988)，pp. 421-428，及Coll Relat Res 8 (1988)，pp. 393-405)。

晚近研究顯示多種G蛋白偶合受體(GPCR)及其配體於骨關節炎軟骨或於分離自此種組織之一次軟骨細胞呈現變
20 更的表現模式(Alaeddine等人2001，關節風濕病2001，44 (7) 1633-1642，Tetlow及Woolley，Inflamm. Res 54，suppl 1 (2005) S74-S75)。

本發明係基於發現H1R受體及化學激素CCR3受體以升高濃度於骨關節炎軟骨表現，其配體係以高濃度存在於骨

關節炎滑膜流體中。

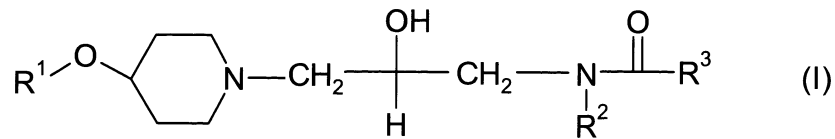
發現於一次軟骨細胞中，組織胺係透過H1R調節PGE2、IL-6及IL-8之表現。組織胺以劑量相依性方式誘導PGE2從人軟骨細胞的一次培養中釋放，發現可提高COX-2 mRNA，組織胺及IL-1協力發揮作用來調節於一次軟骨細胞中以及骨關節炎外植體軟骨中的PEG2的表現。一般將骨關節炎歸類為非發炎性關節病。但較為晚近的臨床研究證實放射性攝影的骨關節炎與發炎間有高度關聯(D'Agostino等人，Ann Rheum Dis 64 (2005)，pp1703-1709)，關聯有發炎變化及滑膜炎，且有骨關節炎結構改變的進行(Ayral等人，骨關節炎Cart 13 (2005)，pp361-367)。如此，組織胺驅動發炎媒介物質IL-6、IL8及PGE2表現的增加，於骨關節炎疾病進行上扮演一種樞紐角色。PGE2除了係作為關鍵性發炎媒介物質的角色之外，PGE2也涉及骨關節疼痛，已經有明確文獻記載PGE2可作為周邊痛覺終端的敏化劑，組織胺刺激關節一次感覺的向中樞傳入，也促成於骨關節炎中觀察到機械式痛覺過敏。

【發明內容】

發明人也發現CCR3配體、伊歐塔素-2可提高多種軟骨分解性基質金屬蛋白酶的表現，及提高得自人關節軟體外植體之ADAMTS4之表現。

如此，了解CCR3及H1R媒介之功效組合的抑制，可提供用於治療骨關節炎病人之徵狀及症狀以及疾病進行的強而力的治療辦法。

如此，本發明提供式(I)化合物之用法：



其中：

R^1 為視需要可經以鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基
5 取代之苯基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；及

R^3 為具有計算得之pKa或測量得之pKa為1.0至8.0之具有NH或OH之基團；

或其藥學上可接受之鹽；

10 該用法係用於製造骨關節炎或骨關節病治療用之藥劑。

須了解除非另行指示，否則處理係指治療或預防。

式(I)化合物係揭示於WO2005/073192(公告日2005年8月15日)。式(I)化合物之pKa係根據WO2005/073192所述方法
15 計算或測量。

若干式(I)化合物可呈不同異構型存在(諸如對映異構物、非對映異構物、幾何對映異構物或互變異構物)。本發明涵蓋全部此等異構物及其各種比例之混合物之使用。

適當鹽包括酸加成鹽類諸如氫氯酸鹽、二氫氯酸鹽、
20 氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、乙酸鹽、二乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。酸加成鹽類之額外實例包括：硫酸氫鹽、苯磺酸鹽(besylate)、丙酮酸鹽、丁二酸鹽、

乙烷磺酸鹽、丙二酸鹽、羥甲酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、
 菸鹼酸鹽、糖精酸鹽、己二酸鹽、甲酸鹽、乙醇酸鹽、L-
 乳酸鹽、D-乳酸鹽、天冬酸鹽、蘋果酸鹽、L-酒石酸鹽、
 D-酒石酸鹽、硬脂酸鹽、2-糠酸鹽、3-糠酸鹽、萘二磺酸鹽
 5 (萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、乙烷二磺酸鹽
 (乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、羥乙磺酸
 鹽(2-羥基乙基磺酸鹽)、2-三甲基磺酸鹽及2-萘磺酸鹽。鹽
 類也包括金屬鹽，諸如鹼金屬鹽(如鈉鹽或鉀鹽)或鹼土金屬
 鹽(如鎂鹽或鈣鹽)。

10 式(I)化合物可呈溶劑合物(諸如水合物)存在，本發明涵
 蓋全部此等溶劑之使用。

鹵素例如為氟或氯。

烷基及烷基部分為直鏈或分支鏈，例如為甲基、乙基、
 正丙基、異丙基或第三丁基。

15 環烷基為單環，例如為環丙基、環戊基或環己基。

鹵烷基為帶有一個或多個(例如1至6個)鹵素(諸如氯原
 子或氟原子)之烷基，例如為 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5 。

氟烷基為帶有一個或多個(例如1至6個)氟原子之烷
 基，例如為 CH_2F 、 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5 。

20 於一個態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中
 R^1 為視需要可經以鹵素、氰基或 C_{1-4} 烷基取代之苯基。

於另一態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中
 R^1 為經以一、二或三個：鹵素1(諸如氟或氯)、氰基或 C_{1-4}
 烷基(諸如甲基)取代之苯基； R^1 為經以一、二或三個：氟、

氣、甲基或氰基取代之苯基。於另一個態樣中， R^1 為經以一、二或三個(諸如二或三個)：氟、氯、氰基或甲基(諸如氣、氰基或甲基)取代之苯基。 R^1 為例如3,4-二氯苯基、2-甲基-3-氯-4-氰基苯基、2-甲基-4-氯苯基、3-甲基-2,4-二氯
5 苯基、2-甲基-3,4-二氯苯基、3-氯-4-氰基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氯苯基或4-氯苯基(諸如2-甲基-4-氯苯基、3-甲基-2,4-二氯苯基、2-甲基-3,4-二氯苯基、3-氯-4-氰基苯基、
3,4-二氯苯基、3-氯-4-氯苯基或4-氯苯基)。於又另一態樣中， R^1 為3,4-二氯苯基或3-氯-4-氰基苯基。

10 於本發明之又另一態樣中， R^1 為經以一個或多個氯或甲基取代且視需要進一步經以氟取代之苯基。例如 R^1 為2-甲基-4-氯苯基、3-甲基-2,4-二氯苯基、2-甲基-3,4-二氯苯基、3-氯-4-氯苯基、4-氯苯基或3,4-二氯苯基。

於本發明之另一態樣中， R^1 為3,4-二氯苯基、2-甲基-4-
15 氯苯基、3-甲基-2,4-二氯苯基、2-甲基-3,4-二氯苯基或2-甲基-3-氯-4-氰基苯基。

於又另一態樣中，本發明提供式(I)化合物，其中 R^2 為氫或 C_{1-4} 烷基(諸如甲基)之用法。

於本發明之又另一態樣中， R^2 為氫。

20 R^3 之酸性NH(亦即具有經計算或測量之pKa為1.0至8.0之NH)可為環之一部分，或可為芳基環或雜環基環上之取代基之部分。 R^3 之酸性OH(亦即具有經計算或測量之pKa為1.0至8.0之OH)可為芳基環或雜環基環取代基或取代基之一部分(諸如於羧酸基中之OH)。如此，例如 R^3 之酸性OH可為羧

酸或羥基芳香族雜環基(諸如羥基吡啶,可互變異構成為吡啶酮)之酸性酚之一部分。

芳基包括視需要可經取代之苯基及萘基。

雜環基為視需要可經取代之芳香族或非芳香族5員環或6員環,視需要可包含至少一個選自於包含氮、氧及硫之組成之組群之雜原子;或其N-氧化物、或其S-氧化物或其S-二氧化物。雜環基例如為呋喃基、噻吩基(也稱作為硫苯基)、吡咯基、2,5-二氫吡咯基、噻唑基(例如於2-酮基-2,3-二氫-1,3-噻唑基中之噻唑基)、異噻唑基、吡唑基、嘮唑基、異嘮唑基、咪唑基、三唑基(例如於1H-1,2,3-三唑基中之三唑基)、吡啶基(例如於6-酮基-1,6-二氫-吡啶基中之吡啶基)或嘧啶基。

於本發明之一個態樣中, R^3 之酸性NH為經適當取代之環之一部分(例如吡咯基、2,5-二氫吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、嘮唑基、異嘮唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基或嘧啶基環之一部分)或為經適當取代之芳基(例如苯基或萘基)環,或經適當取代之雜環基(例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、2,5-二氫吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、嘮唑基、異嘮唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基或嘧啶基)環上之取代基之一部分。

於本發明之另一態樣中, R^3 之酸性OH為經適當取代之芳基(例如苯基或萘基)環,或於經適當取代之雜環基(例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、2,5-二氫吡咯基、噻唑基、異噻唑基、吡唑基、嘮唑基、異嘮唑基、咪唑基、三唑基、吡

啉基或嘓啉基)環上之取代基或取代基之一部分(諸如羧酸基中之OH)。如此，例如R³之酸性OH可為羧酸或經適當取代之羥基芳香族雜環基(例如羥基吡啉或互變異構成為吡啉酮)中之酸性酚(經取代或未經取代)之一部分。經適當取代之羥基芳香族雜環基之進一步實例為羥基喹啉類、羥基異喹啉類及羥基苯并咪唑類。

於本發明之一個態樣中，當R³之酸性NH為經適當取代之環之一部分時，例如為2-酮基-噻唑-5-基、2-酮基-嘓唑-5-基、2-酮基-咪唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、4-酮基-1H-1,4-二氫吡啉-3-基、2,6-二酮基-1H-1,2,3,6-四氫嘓啉-4-基、6-酮基-1H-1,6-二氫吡啉-3-基或2H-四唑-5-基等環之一部分。

於本發明之另一態樣中，當R³之酸性NH為經適當取代之環之一部分時，例如可為2-酮基-噻唑-5-基、1H-1,2,3-三唑-4-基或6-酮基-1H-1,6-二氫吡啉-3-基等環之一部分。

於本發明之又一態樣中，當R³之酸性NH為取代基之一部分時，例如為NHS(O)₂(C₁₋₄烷基)之一部分。

於另一態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中R³為具有經計算或經測定之pKa為3至6.5之NH或OH之基團。

於又另一態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中R³為具有經計算或經測定之pKa為1.0至8.0(例如3至6.5)之NH或OH之基團，基團R³例如為

- 於4位置有適當電子撤出取代基{諸如C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅)、芳基(例如4-氟苯基)、雜環基(例

如吡啶基)或基團 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 之2-酮基-噻唑-5-基；

- 於4位置有適當電子撤出取代基{諸如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)或 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 之2-酮基-噻唑-5-基；

5 • 於5位置有適當取代基{諸如 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3 或 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)、 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)、 $\text{S}-\text{R}^4$ (其中 R^4 為 C_{1-4} 烷基[例如 CH_3]、 C_{1-4} 氟烷基[例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5]或 C_{3-6} 環烷基[例如環丙基])、 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、芳

10 基(例如4-氟苯基)、雜環基(例如吡啶基)或基團 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 之1H-1,2,3-三唑-4-基；

- 於2位置有適當電子撤出取代基{例如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 或 C_2F_5)}之4-酮基-1H-1,4-二氫吡啶-3-基；

15 • 於3位置有一個適當取代基{諸如 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3)、 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)或 $\text{CH}_2(\text{C}_{1-3}\text{氟烷基})$ (例如 CH_2CF_3)}且視需要可取代於一個或多個其它環位置之2,6-二酮基-1H-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基；

20 • 於2位置及/或5位置具有適當電子撤出取代基{諸如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)、氰基或苯基}及於一個或多個其它環位置視需要可經取代之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基；

- 於環氮上有 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 以及於一個或多個其它環位置視需要可經取代之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基；

- 2H-四唑-5-基；

• 於視需要可經取代之苯基、視需要可經取代之 CH_2O 苯基、視需要可經取代之萘基環或視需要可經取代之醯化(諸如以 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 醯化)之二氫異喹啉基環上之 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 基團；或

- 5 • 於視需要可經取代之芳香族雜環基環(例如吡啶基、嘧啶基或噻唑基)上之 $\text{NHS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ (例如 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$)基團；

或若屬可能，其互變異構物。

- 於本發明之一個態樣中，醯化(諸如以 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 醯化)之二氫異喹啉基於7位置載有 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 基團。
- 10

於又另一態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中 R^3 為具有經計算或經測定之 pK_a 為1.0至8.0(例如3至6.5)之 NH 或 OH 之基團，基團 R^3 例如為

- 15 • 於4位置有適當電子撤出取代基{諸如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)、芳基(例如4-氟苯基)、雜環基(例如吡啶基)或基團 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ }之2-酮基-噻唑-5-基；

- 於4位置有適當電子撤出取代基{諸如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)或 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ }之2-酮基-噻
- 20 唑-5-基；

• 於5位置有適當取代基{諸如 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3)、 C_{3-6} 環烷基(例如環丙基)、 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)、 $\text{S}-\text{R}^4$ (其中 R^4 為 C_{1-4} 烷基[例如 CH_3]、 C_{1-4} 氟烷基[例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5]或 C_{3-6} 環烷基[例如環丙基])、

NHS(O)₂(C₁₋₄烷基)、芳基(例如4-氟苯基)、雜環基(例如吡啶基)或基團CH₂S(O)₂(C₁₋₄烷基)}之1H-1,2,3-三唑-4-基；

- 於2位置有適當電子撤出取代基{例如C₁₋₄氟烷基(例如CF₃或C₂F₅)}之4-酮基-1H-1,4-二氫吡啶-3-基；

5 • 於3位置有一個適當取代基{諸如C₁₋₄烷基(例如CH₃)、C₃₋₆環烷基(例如環丙基)或CH₂(C₁₋₃氟烷基)(例如CH₂CF₃)}之2,6-二酮基-1H-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基；

- 於2位置或5位置具有適當電子撤出取代基{諸如C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅)或氰基}及於其它位置視

10 需要可經取代之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基；

- 2H-四唑-5-基；

- 於視需要可經取代之苯基環或萘基環上之CO₂H基團；或

15 • 於視需要可經取代之芳香族雜環基環(例如吡啶基、嘧啶基或噻唑基)上之NHS(O)₂(C₁₋₄烷基)(例如NHS(O)₂CH₃)基團；

或若屬可能，其互變異構物。

如前文指示R³中之雜環基環可視需要經取代時，視需要可經以例如一系列基團取代：氟、氯、溴、C₁₋₄烷基(例如
20 甲基)、C₃₋₆環烷基(例如環丙基)、C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅)、S-R⁴(其中R⁴為C₁₋₄烷基[例如CH₃]、C₁₋₄氟烷基[例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅]或C₃₋₆環烷基[例如環丙基]、氰基、S(O)₂(C₁₋₄烷基)(例如S(O)₂CH₃)或S(O)₂NH(C₁₋₄烷基)(例如S(O)₂NHCH₃)。

於前文指示當 R^3 中之苯基環或萘基環視需要可經取代時，視需要可經以例如鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)、 OCF_3 、 SCF_3 、硝基、 $S(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(O)_2NH(C_{1-4}$ 5 烷基)、 $S(O)_2N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)取代。

於本發明之一個態樣中， R^3 為：

- 於4位置有 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)之2-酮基-噻唑-5-基；
- 10 • 於5位置有適當取代基{諸如 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3)或 $S-R^4$ (其中 R^4 為 C_{1-4} 氟烷基[例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5])}之1H-1,2,3-三唑-4基；
- 於3位置有適當取代基{諸如 C_{1-4} 烷基(例如 CH_3)或 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)}之2,6-二酮基
- 15 -1H-1,2,3,6-四氫嘧啶-4基；
- 於2位置或5位置具有適當電子撤出取代基{諸如 C_{1-4} 氟烷基(例如 CF_3 、 CH_2CF_3 或 C_2F_5)或氰基}及於其它位置視需要可經取代之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基；
- 於視需要可經取代之萘基環上之 CO_2H 基團；或
- 20 • 於視需要可經取代之芳香族雜環基環(例如吡啶基、嘧啶基或噻唑基)上之 $NHS(O)_2(C_{1-4}$ 烷基)(例如 $NHS(O)_2CH_3$)基團；

或若屬可能，其互變異構物；任選的取代基係如前文定義。

於又另一個態樣中，本發明提供式(I)化合物之用途，

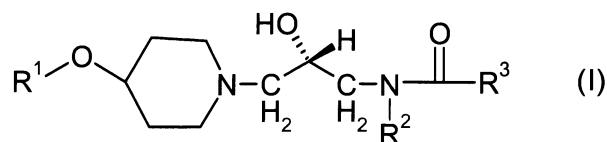
其中R³為：

- 於4位置有適當電子撤出取代基{諸如C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅)、苯基(例如4-氟苯基)或雜環基(例如吡啶基)}之2-酮基-噻唑-5-基；
- 5 • 於5位置有適當取代基{諸如C₁₋₄烷基(例如CH₃或CH(CH₃)₂)、C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、H₂CF₃或C₂F₅)、S-R⁴(其中R⁴為C₁₋₄烷基[例如CH₃]或C₁₋₄氟烷基[例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅])、N(C₁₋₄烷基)S(O)₂(C₁₋₄烷基)或苯基(例如4-氟苯基)}之1H-1,2,3-三唑-4基；
- 10 • 於2位置或5位置有C₁₋₄氟烷基(例如CF₃、CH₂CF₃或C₂F₅)或氰基之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基。

於另一態樣中，本發明提供一種式(I)化合物其中R³為：

- 於4位置有CF₃或C₂F₅之2-酮基-噻唑-5-基；
- 於5位置有CF₃、C₂F₅、SCF₃、SCH₂CF₃或SC₂F₅(例如
- 15 CF₃或SCH₂CF₃)之1H-1,2,3-三唑-4-基；或
- 於2位置有CF₃或C₂F₅之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基。

於又另一態樣中，本發明提供式(I)化合物之用法，其中2-羥基具有下式立體化學：



20

於又另一態樣中，本發明提供N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(其為式(I)化合物之藥學上可接受

之鹽形式之一個實例)。於又另一個態樣中，本發明提供 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽。

- 5 於又另一個態樣中，本發明提供一種製備 N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽之方法，包含於周圍溫度(例如 0-35°C)，於適當溶劑(諸如脂肪族醇，例如甲醇)，以苯磺酸處理 N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-
10 羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺。

式(I)化合物可藉例如 WO 2005/073192 所述方法或類似 WO 2005/073192 所述方法製備。此等方法之中間物例如可經由 WO 2005/073192 所述方法或類似 WO 2005/073192 所述方法製備。

- 15 於又一態樣中，本發明提供根據本發明使用之一種化合物，該化合物為：

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

- N-{(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥
20 基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

5-溴-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺；

N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-N-甲基-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

5 N-{(2S)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-N-甲基-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-(五氟乙基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

10 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

5-氟基-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

15 5-氟基-N-{(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

5-氟基-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-苯基-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

20 5-氟基-N-{(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-苯基-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

5-氟基-N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(三氟甲基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙

基}-2,6-二酮基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-羧
醯胺；

5-氟基-2-環丙基-N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)-1-哌
啉基]-2-羥基丙基]-1,6-二氫-6-酮基-3-吡啶羧醯胺；

- 5 5-氟基-2-環丙基-N-[(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧
基)-1-哌啉基]-2-羥基丙基]-1,6-二氫-6-酮基-3-吡啶羧醯
胺；

N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
基]-6-[(甲基磺醯基)胺基]-4-(三氟甲基)菸鹼醯胺；

- 10 N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
基]-5-[(2,2,2-三氟乙基)硫基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

4-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
基}胺基)-羧基]-1-萘甲酸；

- N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
15 基]-2-[(甲基磺醯基)胺基]-4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-5-羧醯
胺；

N-[(2R)-3-[4-(4-氯-2-甲基苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基
丙基]-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噁唑-5-羧醯胺；

- [5-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
20 基}胺基)-羧基]-2-酮基-4-(三氟甲基)吡啶-1(2H)-基]乙酸；

N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥
基丙基]-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噁唑-5-羧醯胺；

N-[(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啉-1-基]-2-羥基丙
基]-4-(4-氟苯基)-2-酮基-2,3-二氫-1,3-噁唑-5-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

5 N-{(2S)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

N-{(2S)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-N-甲基-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

10 N-{(2R)-3-[4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-異丙基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

15 N-{(2S)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-異丙基-N-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

20 N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2-酮基-4-吡啶-2-基-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(五氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺；

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-5-(甲硫基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

5 N-((2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)-5-[甲基(甲基磺醯基)胺基]-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

N-((2R)-3-[4-(3-氯-4-氟基-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)-2-酮基-4-(三氟甲基)-2,3-二氫-1,3-噻唑-5-羧醯胺；

10 N-((2R)-3-[4-(3-氯-4-氟基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-羧醯胺；

2-氯-5-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)羰基]苯甲酸；

4-氯-3-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)羰基]苯甲酸；

4-氯-3-[2-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)-2-酮基乙氧基]苯甲酸；

{2-氯-5-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)羰基]苯氧基}乙酸；

20 3-[2-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)-2-酮基乙氧基]苯甲酸；或

{3-(((2R)-3-[4-(3,4-二氯-2-甲基苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基)胺基)羰基]苯氧基}乙酸；

或其藥學上可接受之鹽。

於又一態樣中，本發明提供N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺，或其藥學上可接受之鹽(例如苯磺酸鹽)用於製造骨關節炎或骨關節病治療用藥劑之用途。

- 5 本發明也提供N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)用於治療或預防。

本發明進一步提供N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)用於製造下列
10 CCR3媒介疾病之治療用藥劑之用途(諸如：

- (1) (呼吸道)阻塞性疾病包括：慢性阻塞性肺疾(COPD)(諸如不可逆性COPD)；氣喘{諸如支氣管氣喘、過敏性氣喘、內因性、外因性或塵蟎性氣喘，特別為慢性或
15 不可逆性氣喘(例如遲發性氣喘或呼吸道反應性過高)}；支氣管炎{諸如嗜伊紅血球支氣管炎}；急性、過敏性、萎縮性鼻炎或慢性鼻炎包括乾酪樣鼻炎、增生性鼻炎、膿性鼻炎、乾性鼻炎或藥物性鼻炎；膜性鼻炎包括浮膜性、纖維性或假膜性鼻炎或腺病性鼻炎；季節性鼻炎包括神經性鼻
20 炎(乾草熱)或血管運動神經性鼻炎；肉狀瘤病；農夫肺及相關疾病；鼻息肉病；肺纖維化；特應性間質性肺炎、止咳活性、治療因呼吸道發炎病情相關的慢性咳嗽或醫源性誘發咳嗽之治療。

- (2) (骨骼及關節)風濕性、感染性或自體免疫性關節

炎；血清陰性椎骨關節病(諸如僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎或雷特氏病(Reiter's)；貝歇特氏病(Behcet's)；修格連氏症候群(Sjogren's)；或系統性硬化；或

(3) (皮膚和眼睛)乾癬、異位性皮炎、接觸性皮炎或其
5 它濕疹性皮炎、脂漏性皮炎、扁平苔蘚、天皰瘡、大泡性天皰瘡、大泡性表皮鬆解、蕁麻疹、成血管層、紅斑性血管炎、皮膚嗜伊紅血球增多症、葡萄膜炎、簇狀禿髮或春季型結膜炎；

可用於溫血動物諸如人類)。

10 於另一態樣中，本發明提供一種治療CCR3媒介之疾病之方法，包含對病人投予治療有效量之N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)。

於又一態樣中，N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-
15 羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)可用於治療氣喘{諸如支氣管氣喘、過敏性氣喘、內因性、外因性或塵蟎性氣喘，特別為慢性或不可逆性氣喘(例如遲發性氣喘或呼吸道反應性過高)}；或鼻炎{包括急性、過敏性、萎縮性或慢性鼻
20 炎諸如乾酪樣鼻炎、增生性鼻炎、膿性鼻炎、乾性鼻炎或藥物性鼻炎；膜性鼻炎包括浮膜性、纖維性或假膜性鼻炎或腺病性鼻炎；季節性鼻炎包括神經性鼻炎(乾草熱)或血管運動神經性鼻炎}。

於又另一態樣中，N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-

基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧
醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)可用於治療氣喘。

本發明也提供N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-
羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之
5 苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)用於製造氣喘或鼻炎治
療用藥劑之用途。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽具有作為化學激素
受體(例如CCR3)受體活性調節劑之活性，也可作為H1拮抗
劑，可用於治療與骨節炎或骨關節病相關聯之關節炎，包
10 括原發性及繼發性，例如先天性髖關節發育不良繼發之骨
節炎或骨關節病。

根據本發明之又一特徵，提供一種式(I)化合物或其藥
學上可接受之鹽用於溫血動物(諸如人類)之骨關節炎或骨
關節病之治療方法。

15 於本發明之另一態樣中，提供一種於有需要治療之溫
血動物諸如人類治療骨關節炎或骨關節病之方法，包含對
該動物投予有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

為了使用式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽(活性成分)
用於溫血動物諸如人類之治療用途，該成分通常係根據標
20 準製藥規範調配為藥學組成物。

本發明也提供一種組成物包含N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧
基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲
基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)混合
載劑、稀釋劑或輔劑。

依據投藥模式而定，藥學組成物例如包含0.05至99%w (重量百分比)，例如由0.05至80%w，例如由0.10至70%w，例如由0.10至50%w活性成分，全部重量百分比係以總組成物為基準。

- 5 藥學組成物可以欲治療之疾病之標準方式投予，例如藉局部投藥(例如投予肺臟及/或呼吸道或皮膚)、口服、經直腸或經腸道外投藥(例如關節內)投予。供此等目的使用，式(I)化合物可利用技藝界已知之手段例如調配成噴霧劑、乾粉調配劑、錠劑、膠囊劑、糖漿劑、散劑、粒劑、水性
- 10 或油性溶液劑或懸浮液劑、(脂質)乳液劑、可分散散劑、栓劑、軟膏劑、乳膏劑、滴劑及無菌注射用水性或油性溶液劑或懸浮液劑。

適當藥學組成物為適合以單位劑型經口投藥之組成物，例如含有0.1毫克至1克活性成分之錠劑或膠囊劑。

- 15 另外，藥學組成物為適合供靜脈、皮下或肌肉注射之組成物。另外，藥學組成物適合供關節內投藥。

- 各個病人例如可接受0.01毫克/千克至100毫克/千克例如0.1毫克/千克至20毫克/千克之關節內、靜脈、皮下或肌肉注射劑量，組成物每日投藥1至4次。關節內、靜脈、皮下或肌肉劑量可利用大劑量注射投藥。另外，關節內劑量
- 20 或靜脈劑量可利用經一段時間輸注投藥。另外，各個病人可接受約略等於每日腸道外劑量之每日口服劑量，組成物每日投予1至4次。

本發明進一步係關於組合治療或組成物，其中式(I)化

合物或其藥學上可接受之鹽或包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽之藥學組成物係同時(可能於同一個組成物內)或循序與骨關節炎或骨關節病之治療用藥一起投予。

特別，式(I)化合物可與組織胺1型受體拮抗劑諸如賽提
 5 利辛(cetirizine)、洛拉塔定(loratadine)、德羅塔定
 (desloratadine)、菲索芬納定(fexofenadine)、亞特米左
 (astemizole)、亞利維汀(acrivistine)、特芬納定
 (terfenadine)、普羅美沙辛(promethazine)、賽可利辛
 (cyclizine)、米左拉汀(mizolastine)、亞奇拉汀(azelastine)
 10 或克芬尼拉明(chlorpheniramine)；經口、經局部或經腸道
 外(例如關節內)施用。

現在將藉下列非限制性實例舉例說明本發明，其中除非另行陳述，否則使用下列縮寫：

DMEM為組織培養基杜別克改性鷹式培養基

15 PSG為青黴素(penicilin)、鏈黴素(streptomycin)及L-麩
 胺之組合

FCS為胎牛血清

NEAA為非必需胺基酸

圖式簡單說明

20 第1圖顯示當相較於自對照樣本所測量得的基準線濃
 度，全劑量之德羅塔定顯著抑制IL-6的釋放。

第2圖顯示，於離體人類軟骨細胞中PGE2(n=6)的釋放
 係反應於下列藥劑：組織胺；組織胺及H1R選擇性拮抗劑
 德羅塔定(10nM)；與組織胺及H1R選擇性拮抗劑賽提利辛

(100nM)。

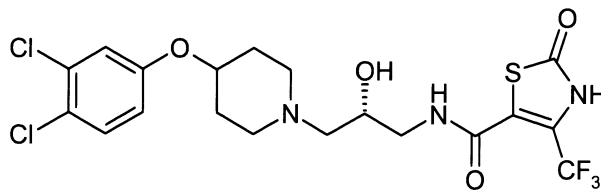
第3圖顯示關於反應於範例1之化合物之mRNA表現中，於某個範圍捐贈者之外植體軟骨中IL-6與IL-8 mRNA之表現。

5 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

實例1

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺苯磺酸鹽



10

步驟1：N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺

2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧酸乙酯(85.252克)溶解於亞磺醯氯(500毫升)之溶液回流加熱隔夜。溶液冷卻至室溫，於減壓下濃縮，殘餘亞磺醯氯與甲苯(2×100毫升)共沸蒸餾。殘餘物溶解於無水四氫呋喃(250毫升)，所得溶液以3小時時間逐滴添加至(2R)-1-胺基-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]丙-2-醇(127.7克)及三乙基胺(111.5毫升)於四氫呋喃(1250毫升)之懸浮液。黃色混合物於室溫攪拌隔夜，溶液於減壓下濃縮留下黃色膠狀物(313克)。膠狀物溶解於水(pH 7-8)，以稀鹽酸酸化至pH 1-2。固體以乙酸乙酯(2升+500毫升)萃取，添加氯化鈉至水層來鹽析出其餘有機

15

20

物。組合有機萃取物經脫水(硫酸鈉)，於減壓下濃縮及真空乾燥42小時，留下黃色泡沫體(217克)。

MS (APCI-ve) 512/514 [M-H]⁻

¹H NMR δ (CD₃OD) 2.00 – 2.40 (4H, m), 3.19 (2H, m),
5 3.40 (2H, m), 3.20 – 3.60 (4H, m), 4.16 – 4.24 (1H, m), 4.65
- 4.85 (1H, m), 6.98 (1H, dd), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, d)。

步驟2：N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺苯磺酸鹽

10 得自(前述)步驟1之黃色泡沫體溶解於甲醇(400毫升)及以苯磺酸(63.27克)處理，於室溫攪拌2小時。過濾及於減壓下濃縮，留下黃色泡沫體(297克)。溶解於熱乙酸乙酯(約800毫升)，讓其冷卻至室溫。所得懸浮液於室溫攪拌72小時，過濾，以乙酸乙酯(500毫升)洗滌，風乾，及於40°C烤
15 爐中真空乾燥，留下白色粉末(177.5克)。

元素分析：C: 44.32%(44.65); H: 3.86%(3.90); N: 6.38%(6.25);

S: 9.66%(9.53)

MS (APCI-ve) 512/514 [M-H]⁻

20 ¹H NMR δ (d₆-DMSO) 1.88 - 2.26 (4H, m), 3.11 (2H, m), 3.24 – 3.32 (2H, m), 2.86 - 3.46 (4H, m), 4.02 – 4.10 (1H, m), 4.64 – 4.72 (1H, m), 7.02 (1H, dd), 7.24 – 7.30 (4H, m), 7.50 (1H, d), 7.60 – 7.64 (2H, m), 8.37 (1H, s)。

實例2

N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-6-酮基-2-(五氟乙基)-1,6-二氫吡啶-3-羧醯胺 (WO 2005/073192之實例35)之活性之特徵化。

方法

5 (i)由骨關節炎軟骨分離人關節軟骨細胞(HAC)供組織胺刺激之用

HAC係分離自關節置換術時取出之骨關節炎組織之軟骨。軟骨於2毫克/毫升軟骨酶中，於DMEM + 10% FCS + PSG於37°C以振搖培養隔夜。所得細胞懸浮液經過濾去除
10 未消化的軟骨，細胞於1200 rpm離心10分鐘。細胞再懸浮於DMEM加10% FCS PSG/NEAA/富吉宗(fungizone)/健他黴素(gentamycin)，以約 5×10^6 接種於T-75，生長至融合。隨後細胞以約10,000細胞/孔接種於96孔孔板用於使用組織胺刺激。第一繼代培養之HAC重複試驗3孔單獨以DMEM
15 (10%或0% FCS)(對照組)，或DMEM (10%或0% FCS)加組織胺(10 nM至1 mM劑量範圍)處理。細胞於37°C培養24小時，經過調理的培養基經收穫，藉酶聯結免疫吸附檢定分析(ELISA)檢定分析PGE2、MMP或細胞激素的製造。此外，於含1% β -巰基乙醇之奎爾隼(Qiagen)RLT緩衝液內收穫細
20 胞接受RNA分析。

用於某些實驗，細胞於組合組織胺刺激之前先與特定拮抗劑共同培養20分鐘。

(ii)人軟骨外植體之化學激素刺激

外植體之製備

人骨關節炎軟骨係於全膝關節置換手術中獲得。由股骨髁和脛骨高原區獲得全深度軟骨切片，使用5毫米直徑KAI無菌皮膚生檢沖頭移出外植體圓錠。於切除之後，外植體全部匯聚於培養皿中。對各個條件，16個外植體隨機取自培養皿，於聚丙烯96孔板中，以不含酚紅之杜別克改性鷹式培養基(DMEM；吉伯克(Gibco)，紐約，大島)，150微克/毫升健他黴素，1.5微克/毫升富吉宗及100單位/毫升青黴素，100微克/毫升鏈黴素及L-麩胺中培養。

經過初期48小時的刺激前休止期後，添加實驗試劑24、48或96小時。於添加化學激素前，外植體與適當濃度之單獨化合物或DMSO作為對照組共同培養20分鐘。隨後軟骨以載媒劑對照組(加DMSO)；化學激素(30-300奈克/毫升)加DMSO；或化學激素(30奈克/毫升)加實例1化合物處理。經過調理的培養基於刺激後的24、48或96小時收集，於分析前儲存於-20°C。也收集軟骨外植體，於RNA萃取之前於液態氮中簡短冷凍。

由軟骨外植體萃取RNA

各條件包含16個軟骨外植體圓錠，於液態氮中簡短冷凍之前經過匯集。匯集的樣本於液態氮下研磨成為細粉，然後再度懸浮於聚丙烯歐克利(Oakridge)管中之10毫升柴左(trizol)，根據製造商之方案萃取RNA。RNA丸粒再懸浮於約500微升不含RNase及DNase之水中，然後與1.75毫升奎爾隼RTL組合。進一步如製造商之協定所述，RNA以奎爾隼RNEasy迷你管柱(奎爾隼型號#74104)純化，包括於管

柱DNA消化。藉此種程序所得之RNA使用亞吉蘭(Agilent)生物分析器技術根據製造商的指示分析，來測定其數量及品質。

基因表現分析：使用低密度陣列(Q-PCR)之96及48基因指紋

- 5 有與骨關節炎相關之96或48基因(藉亞芙美翠斯(Affymetrix)微陣列分析骨關節炎關節軟骨來識別)之低密度基因陣列[定量聚合酶連鎖反應(Q-PCR)方法]用來單獨或與實例1化合物組合，檢定分析使用化學技術伊歐塔素-2或RANTES處理人類患病軟骨外植體的功效。基因表現變化係以對標準未患病基因：GAPDH所規度化之倍數變化而報告。
- 10

(iii)組織胺誘發鼠膝關節關節炎的反應之活體內功能證實

- 假設由於脫序的肥大細胞或關節軟骨重新合成組織胺所釋放的組織胺誘導於COX-2 mRNA表現中H1相依性增高，以及於滑膜纖維母細胞及關節軟骨細胞之PGE2合成的升高。為了評估組織胺於關節的病理過程所扮演的角色，發展出小鼠藥效學研究模型來調查研究使用測微計測量關節內注射(IAI)組織胺對關節腫脹的功效，以及測定得自滑膜膝關節灌洗之PGE2濃度及/或IL-6濃度。
- 15

- 20 C57B16成小鼠於關節內注射組織胺(5微莫耳)之前1小時給予載媒劑或試驗化合物。於使用艾索富蘭(isoflurane)吸入麻醉劑下，將6微升組織胺/食鹽水懸浮液注射於膝關節腔內誘生腫脹。於1、6、12、24、36及48小時藉測微計測量來定量關節的腫脹情況。取樣末端滑膜流體膝關節灌

洗液，測定得自滑膜膝關節灌洗液的流體中之發炎媒介物質IL-6之濃度。

結果

組織胺誘發關節水腫

- 5 於鼠關節炎膝關節研究中，關節內注射組織胺，造成關節水腫比載媒劑對照組動物增加5倍。此種腫大幾乎可以德羅塔定治療(5.1毫克/千克)處理來完全消除。

組織胺誘生關節灌洗液中的IL-6

- 10 於多種病理情況包括發炎中觀察到IL-6濃度的升高。藉組織胺注射誘導關節腫脹，結果導致IL-6釋放入滑膜液中的增加大於60%。全劑量德羅塔定顯著抑制IL-6的釋放，可媲美對對照樣本(第1圖)所測量得的基準線濃度。

此等結果共同顯示組織胺誘發關節腫脹的改善係與滑膜液的IL-6蛋白質濃度降至接近基準線濃度有交互關係。

- 15 基於此項基礎，藉此方式限制IL-6表現能力取作為化合物控制關節腫脹的潛在活性的指標。

(iii)於離體人關節軟骨細胞組織胺誘生反應之試管試驗功能證實

- 20 先前報告組織胺可誘導由一次軟骨細胞釋放PGE₂的增加(Tetlow & Woolley 2004)。於發明人之研究中，發明人觀察到組織胺誘導PGE₂釋放有劑量相依性增高(n=6)(第2圖)，以及於離體人軟骨細胞中誘導Cox2 mRNA表現程度的增高。此等對組織胺的反應受到H₁R選擇性拮抗劑德羅塔定(10nM)及賽提利辛(100nM)的抑制(第2圖)，顯示組織胺

刺激由離體人軟骨細胞釋放疼痛媒介物質PGE2，可藉H1R拮抗劑加以緩和。

於人關節軟骨細胞/軟骨中CCR3媒介之反應之試管試驗功能證實

5 CCR3配體由於增加MMP，且刺激蛋白質聚糖的耗損，調節軟骨完好性的能力，因而涉及骨關節炎的病因(Alaaedine等人2001；Hsu等人2004)。經由分析於此系統中所見回應於以CCR3配體刺激觀察得之基因表現變化，來調查研究CCR3於人軟骨外植體培養中扮演的功能角色。回應

10 於伊歐塔素2刺激人外植體軟骨(捐贈者KM 014_04)，觀察到前發炎細胞激素IL-6 (14倍)及IL-8 (11倍)表現增高。重要地，CCR3配體向上調節金屬蛋白酶MMP1 (8.8倍)、MMP2 (4倍)及MMP13 (×3.5倍)，內生性MMP抑制劑，TIMP 1、2或3的表現並無伴隨的改變。也觀察到凝集素酶

15 (aggrecanases)的表現增高，ADAMTS4 (3.6倍)以及ADAMTS5 (6倍)。最後，一種推定涉及骨關節炎的基質礦物化過程的蛋白質周骨素(periostin)中等升高(2倍)。此等基因表現的變化可由Q-PCR分析及ELISA獲得證實。ADAMTS4、MMP13、IL-6、IL-8及MMP2 mRNA的表現係

20 於得自某個範圍捐贈者之外植體軟骨中檢查，於大部分的骨關節炎捐贈者觀察到mRNA回應於CCR3配體反應增高大於2倍，該反應增高可藉實例1化合物於3×pA2，n=3抑制(第3圖)。{第3圖中右手線圖為y軸(線圖的標頭IL6)表示IL6/GAPDH之比。}

實例3

第II期，經隨機分辨的雙盲時有安慰劑對照的平行組多中心調查研究用來調查研究式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽以錠劑劑型每日一次口服連續4週，對有膝關節骨關節炎的病人之臨床標記的影響、膠原蛋白週轉率生物標記的影響、安全性及耐藥性。

研究的目的是經由評估於WOMAC小規模研究中於基準線的變化(疼痛、僵硬、及理學功能)，以及醫生和病人對疾病的全面性評估，來評估式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽的臨床功效，且與安慰劑做比較。一次膠原蛋白週轉率生物標記規劃為CTX-II、PIIANP及uGGP (Glc-Gal-PYD)。

式(I)化合物例如為N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽(例如其(2R)對映異構物)。

• WOMAC指標(WOMACTM 3.1指標)為使用24問題組的官方評分系統。更多資訊請參考 www.womac.org/womac/index.htm。

• CTX-II為藉MMP裂解II型膠原蛋白所產生之II型膠原蛋白新生-抗原決定部位。CTX-II為軟骨分解的標記。

• PIIANP為第II型膠原前膠原蛋白 α 鏈。PIIANP為膠原合成的標記。

• uGGP為得自膠原C或N端胜肽(telopeptides)之2-羥基-離胺酸殘基與得自膠原的 α 螺旋之糖基化羥基離胺酸之熟成產物。其為滑膜發炎的標記。

• 錠劑劑型包含式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽、微晶纖維素、甘露糖醇、乙醇酸澱粉鈉、羥基丙基纖維素及硬脂基反丁烯二酸鈉。

【圖式簡單說明】

5 第1圖顯示當相較於自對照樣本所測量得的基準線濃度，全劑量之德羅塔定顯著抑制IL-6的釋放。

第2圖顯示，於離體人類軟骨細胞中PGE₂(n=6)的釋放係反應於下列藥劑：組織胺；組織胺及H₁R選擇性拮抗劑德羅塔定(10nM)；與組織胺及H₁R選擇性拮抗劑賽提利辛
10 (100nM)。

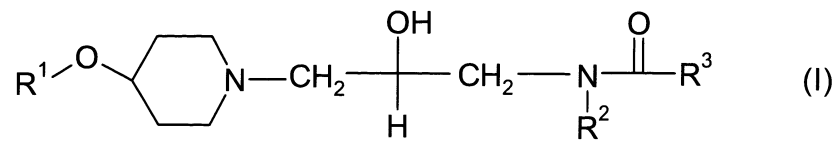
第3圖顯示關於反應於範例1之化合物之mRNA表現中，於某個範圍捐贈者之外植體軟骨中IL-6與IL-8 mRNA之表現。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

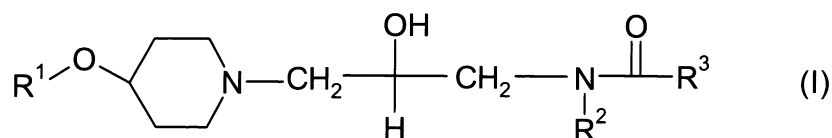
一種式(I)化合物之用法：



其中：R¹為視需要可經以鹵素、氰基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基取代之苯基；R²為氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基；及R³為具有計算得之pKa或測量得之pKa為1.0至8.0之具有NH或OH之基團；或其藥學上可接受之鹽；該用法係用於製造骨關節炎或骨關節病治療用之藥劑。本發明亦係關於N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽，其製造方法及其用於治療(例如用於治療CCR3媒介之疾病狀態)之用途。

六、英文發明摘要：

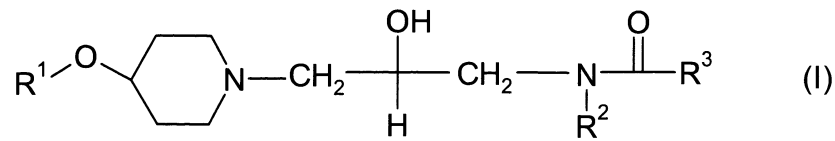
Use of a compound of formula (I):



wherein: R¹ is phenyl optionally substituted by halogen, cyano, C₁₋₄ alkyl or C₁₋₄ haloalkyl; R² is hydrogen, C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl; and R³ is a group having an NH or OH that has a calculated or measured pKa of 1.0 to 8.0; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; in the manufacture of a medicament for use in the treatment of osteoarthritis or osteoarthrosis. The invention also concerns the benzenesulfonate salt of N-{3-[4-(3,4-dichlorophenoxy)piperidin-1-yl]-2-hydroxypropyl}-2,3-dihydro-2-oxo-4-(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide, a process for making it, and its use in therapy (for example in treating CCR3 mediated disease states).

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物之用法：



其中：

5 R^1 為視需要可經以鹵素、氰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 鹵烷基取代之苯基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；及

R^3 為具有計算得之 pKa 或測量得之 pKa 為 1.0 至 8.0 之具有 NH 或 OH 之基團；

10 或其藥學上可接受之鹽；

該用法係用於製造骨關節炎或骨關節病治療用之藥劑。

2. 如申請專利範圍第 1 項之用法，其中 R^1 為經以一、二或三個：鹵素、氰基或 C_{1-4} 烷基取代之苯基。

15 3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之用法，其中 R^2 為氫。

4. 如前述申請專利範圍各項中任一項之用法，其中 R^3 之酸性 NH 為環之一部分，或為芳基環或雜環基環上取代基之一部分。

5. 如前述申請專利範圍各項中任一項之用法，其中 R^3 為：

20 • 於 4 位置有一適當電子撤出取代基之 2-酮基-噻唑-5-基；

• 於 4 位置有一適當電子撤出取代基之 2-酮基-噁唑-5-基；

- 於5位置有一適當取代基之1H-1,2,3-三唑-4-基；
- 於2位置有一適當電子撤出取代基之4-酮基-1H-1,4-二氫吡啶-3-基；

5 • 於3位置有一適當取代基且於一個或多個其它環位置視需要可經取代之2,6-二酮基-1H-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基；

- 於2位置及/或5位置有一適當電子撤出取代基且於一個或多個其它環位置視需要可經取代之6-酮基-1H-二氫吡啶-3-基；

10 • 於環氮上有 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 以及於一個或多個其它環位置視需要可經取代之6-酮基-1H-1,6-二氫吡啶-3-基；

- 2H-四唑-5-基；

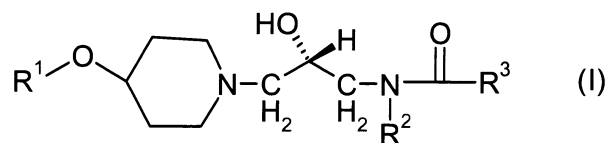
15 • 於視需要可經取代之苯基環、視需要可經取代之 CH_2O 苯基環、視需要可經取代之萘基環上之 CO_2H 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 基團；或

 • 於視需要可經取代之芳香族雜環基環上之 $\text{NHS(O)}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 基團；

 或若屬可能其互變異構物。

6. 如前述申請專利範圍各項中任一項之用法，其中該2-羥基具有立體化學：

20



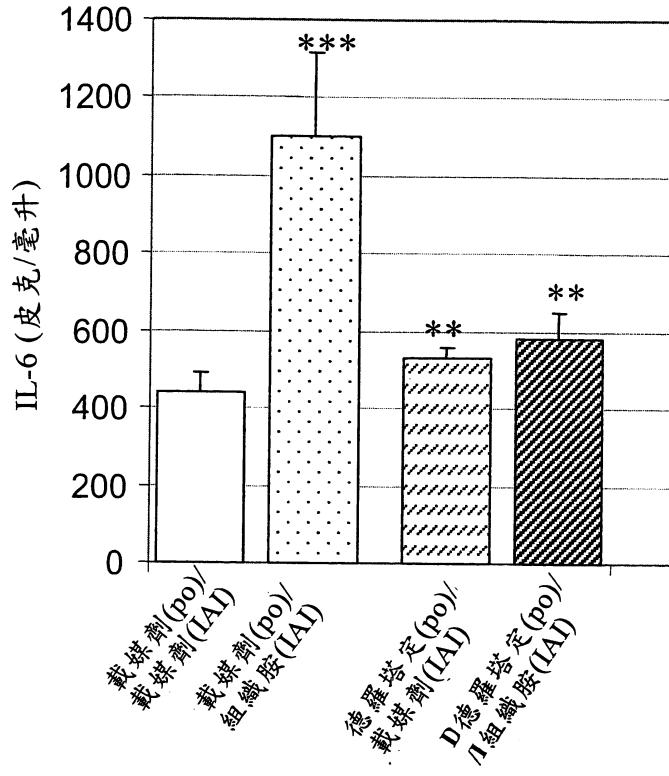
7. 一種如前述申請專利範圍各項中任一項定義之式(I)化合物組合組織胺1型受體拮抗劑用於製造骨關節炎或骨

關節病治療用藥之用途。

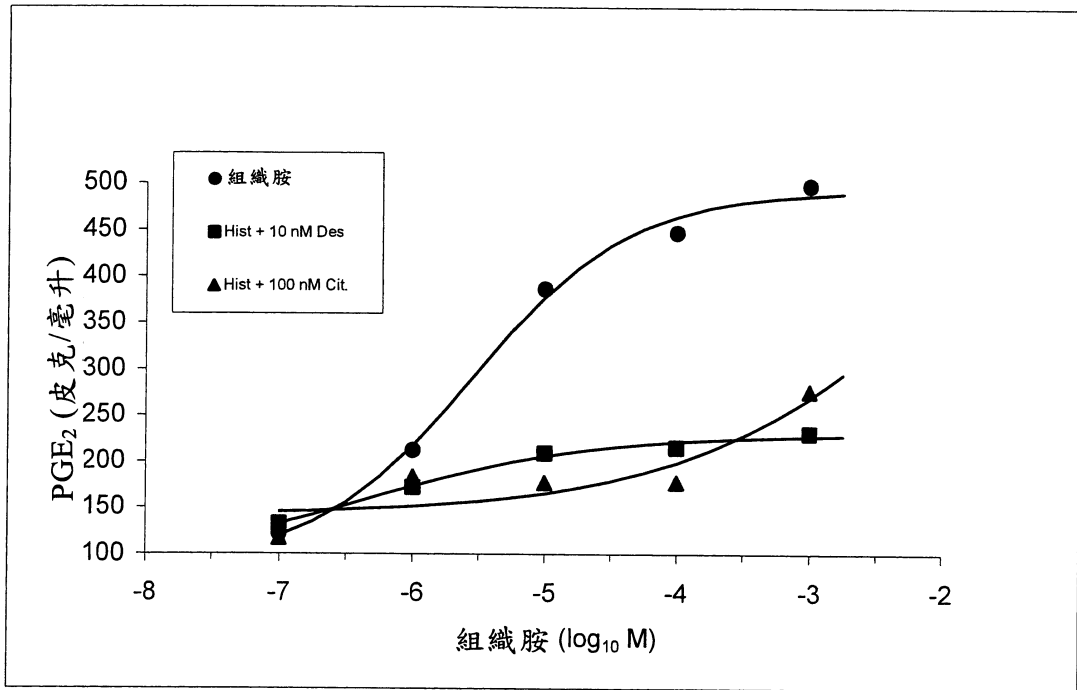
8. 一種於需要此種治療之溫血動物諸如人類治療骨關節炎或骨關節病之方法，包含對該動物投予有效量之如申請專利範圍第1項定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，包含投予有效量之式(I)化合物組合有效量之組織胺1型受體拮抗劑。
10. 一種N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽。
11. 一種N-{(2R)-3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺之苯磺酸鹽。
12. 一種製備如申請專利範圍第10或11項之化合物之方法，該方法包含以苯磺酸，於適當溶劑，於周圍溫度處理呈外消旋形式，或呈(2R)對映異構物之N-{3-[4-(3,4-二氯苯氧基)哌啶-1-基]-2-羥基丙基}-2,3-二氫-2-酮基-4-(三氟甲基)-5-噻唑羧醯胺。
13. 一種組成物，包含如申請專利範圍第10或11項之化合物混合載劑、稀釋劑或輔劑。
14. 如申請專利範圍第10或11項之化合物，其係用於治療或預防。
15. 如申請專利範圍第10或11項之化合物用於製造CCR3媒介之疾病之藥物之用途。

16. 一種治療CCR3媒介之疾病之方法，包含對病人投予治療有效量之如申請專利範圍第10或11項之化合物。

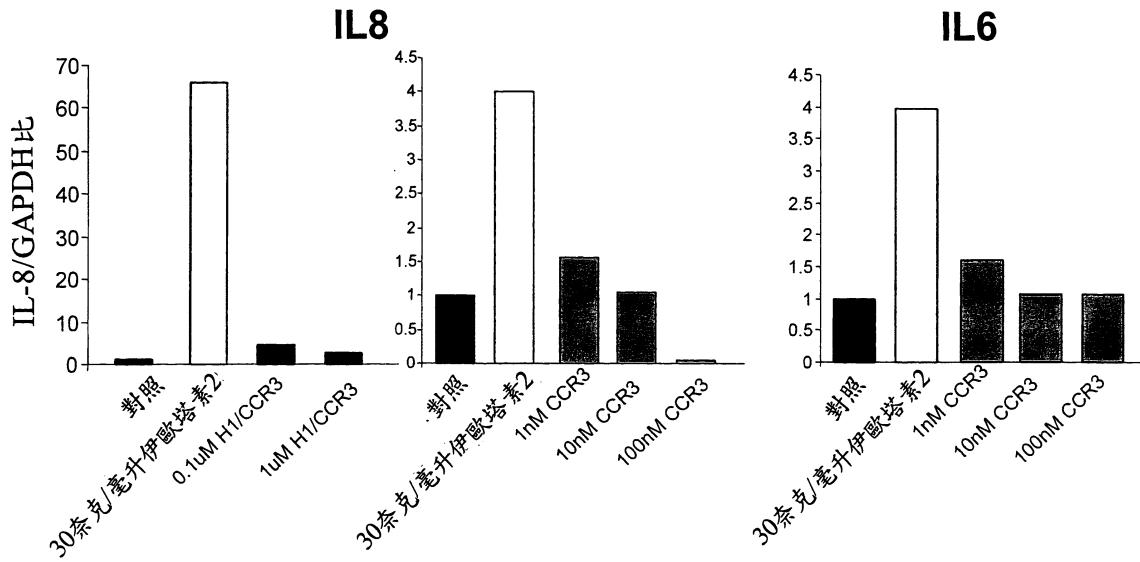
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

發明專利說明書

96.8.31

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96111805

※ 申請日期：96.4.3

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

藥劑

MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

亞斯特拉塞奈卡公司 / ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

羅森達爾 安娜-雷娜 / ROSENDAHL, ANNA-LENA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典索德塔吉 SE-151 85

SE-151 85 Sodertalje, Sweden

國 籍：(中文/英文)

瑞典 / SWEDEN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 可漢 那拉 / KHAN, ZARA
2. 尼德漢 毛瑞斯 / NEEDHAM, MAURICE
3. 鈕漢 彼得 / NEWHAM, PETER
4. 凱吉 彼得 / CAGE, PETER
5. 費伯 馬可 / FURBER, MARK

國 籍：(中文/英文)

- 1.-5. 英國 / ENGLAND