



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200932229

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 8 月 1 日

(21)申請案號：097146304

(22)申請日： 中華民國97(2008)年11月28日

(51)Int. Cl. : **A61K31/4709 (2006.01)**
A61P1/00 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/11/30

美國

60/991,265

(71)申請人： 亞斯特拉塞奈卡公司 ASTRAZENECA AB
瑞典

(72)發明人： 古爾 塞門 D GUILE, SIMON DAVID；湯普森 托比 THOMPSON, TOBY

(72)代理人： 惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 7 項 圖式數： 0 共 49 頁

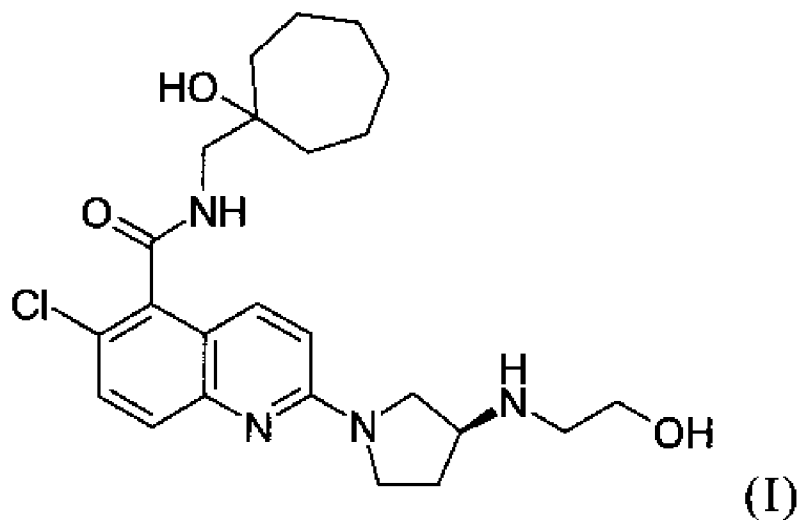
(54)名稱

喹啉衍生物 0 5 7

QUINOLINE DERIVATIVES 057

(57)摘要

本發明提供如在本專利說明書內所定義之式(I)化合物、其製法、含其之藥學組成物、用於製備該藥學組成物之方法、及其在治療上之用途。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200932229

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 8 月 1 日

(21)申請案號：097146304

(22)申請日： 中華民國97(2008)年11月28日

(51)Int. Cl. : **A61K31/4709 (2006.01)**
A61P1/00 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

(30)優先權主張： 2007/11/30

美國

60/991,265

(71)申請人： 亞斯特拉塞奈卡公司 ASTRAZENECA AB
瑞典

(72)發明人： 古爾 塞門 D GUILE, SIMON DAVID；湯普森 托比 THOMPSON, TOBY

(72)代理人： 惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 7 項 圖式數： 0 共 49 頁

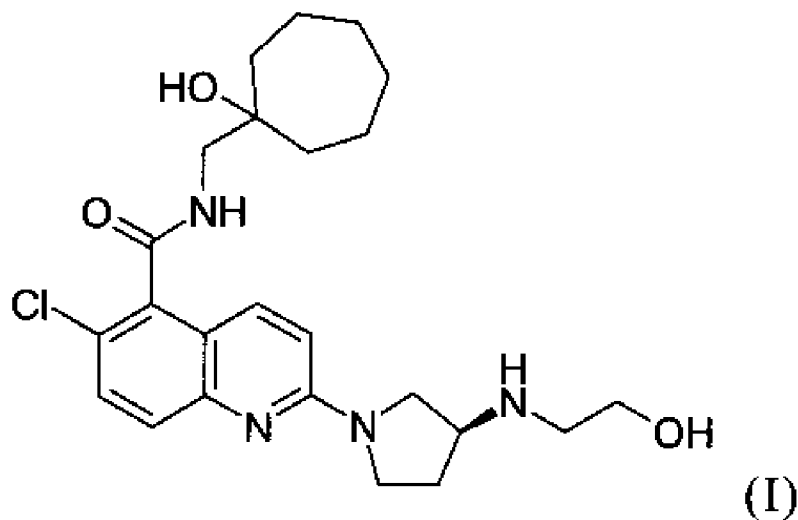
(54)名稱

喹啉衍生物 0 5 7

QUINOLINE DERIVATIVES 057

(57)摘要

本發明提供如在本專利說明書內所定義之式(I)化合物、其製法、含其之藥學組成物、用於製備該藥學組成物之方法、及其在治療上之用途。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於噻啉衍生物、其製法、其在治療上之
5 用途，含其之藥學組成物及用於製備藥學組成物之方法。

【先前技術】

發明背景

P2X₇受體(先前稱為P2Z受體)，其係為配體-門控
(ligand-gated)離子通道，存在於多種細胞類型上，已知這
10 些細胞大部份涉及炎性/免疫病程。更明確地，這些細胞為
巨噬細胞、肥大細胞及淋巴細胞(T及B)。該P2X₇受體藉細
胞外核苷酸，特別為腺苷三磷酸，而發生之活化作用可導
致介百素-1 β (IL-1 β)釋放及巨細胞形成(巨噬細胞/小神經
膠質細胞)、去粒化作用(肥大細胞)及增生(T細胞)與細胞凋
15 亡及L-選擇素(selectin)脫落(淋巴細胞)。P2X₇受體亦位於抗
原提呈細胞(APC)、角質細胞、唾液腺泡細胞(腮腺細胞)、
肝細胞及腎小球環間膜細胞上。較佳製備能有效作為可用
以治療炎性、免疫或心血管疾病、及該P2X₇受體可在其中
起作用之病因之P2X₇受體拮抗劑的化合物。

20 可作為P2X₇受體拮抗劑的藥物之一重要性質為其具有
高效力。而且，此等藥物亦較佳具有可進一步增強藥物有
效性之良好選擇性及藥物動力性。作為一實例，此等藥物
最好對人類醚阿哥哥(ether-a-go-go)關聯性基因(hERG)編
碼之鉀通道顯示低活性。關於這方面，活體外抗hERG結合

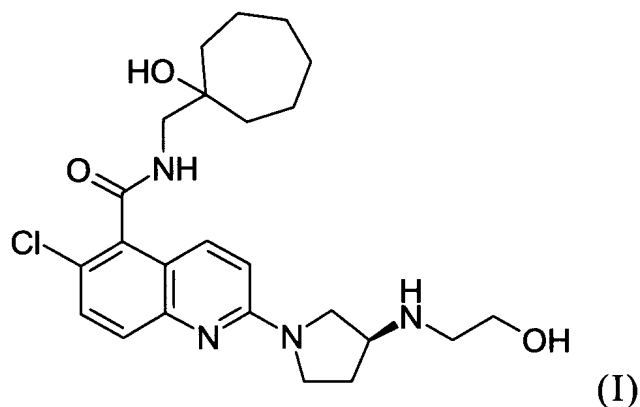
性之低活性表示活體內低活性。

自 WO2003/080579、WO2004/106305、WO2005/009968
及 WO2006/059945 得悉含喹啉基之 P2X₇ 拮抗劑。現在已非
可預期地發現通常涵蓋在 WO 2004/106305 中所述之化合物
5 種類內之一化合物具有有利的藥學性質。例如除了具有高
效力外，本發明該化合物顯示抗 hERG 結合性之很低活性，
因此可增強其作為藥物之合適性。

【發明內容】

發明概要

10 根據本發明，因此係提供式(I)化合物



或其藥學上可接受鹽。

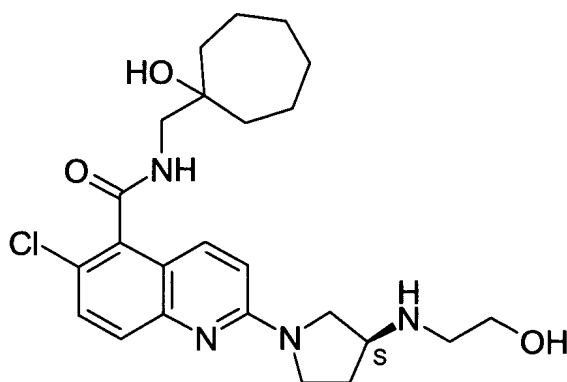
應瞭解本發明該化合物可以呈溶劑化(例如水合)形式
以及非溶劑化形式存在。亦應瞭解本發明涵蓋所有此等溶
劑化形式。
15

本發明該化合物具有高 P2X₇ 拮抗劑活性。此外，其對
人類醚阿哥哥關聯性基因(hERG)編碼之鉀通道具很低活
性，因此就安全界限而言很有利。

該式(I)化合物之藥學上可接受鹽包括，但不限於酸加

成鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、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、甲磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

5 本發明該化合物於其吡咯啶基環之第3位置(亦即於-NHCH₂CH₂OH取代基所直接連接之碳原子)包含一對掌性中心。在本發明中，如藉the Cahn-Ingold-Prelog系統所指定或如下式(I)結構中所示，於本對掌性中心之立體化學構型為(S)。



10 為了避免疑惑，本發明該(S)立體異構物可以與(R)立體異構物呈混合物形式存在。例如該(S)立體異構物可以與該(R)立體異構物呈1：1混合物形式存在。

在一實施例中，本發明提供光學上純的式(I)化合物。就本專利說明書而言，該名詞“光學上純的”係根據鏡像異構物過量(ee)而定義，自各該鏡像異構物存在量與這些存在量之總數的差異比(以百分比表示)可計算該出鏡像異構物過量。為闡明起見，含95%一鏡像異構物及5%另一鏡像異構物之製劑具有90%之鏡像異構物過量[亦即(95-5)/(95+5)×100]。根據本發明之光學上純的化合物具有

至少90%之e.e.。在本發明之一實施例中，光學上純的化合物具有至少95%之e.e.。在本發明之另一實施例中，光學上純的化合物具有至少98%之e.e.。

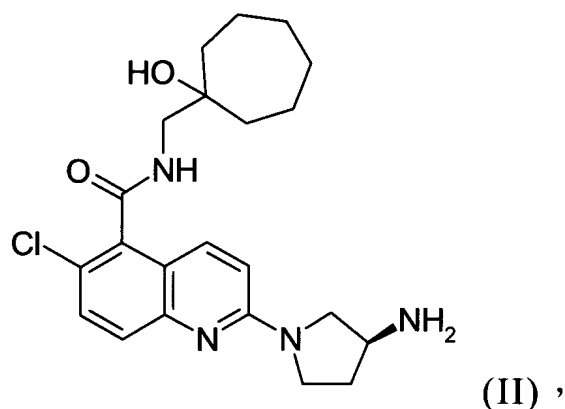
如藉ACD Labs(Toronto, Canada)之IUPAC命名套裝軟體所規定，該式(I)化合物之化學名稱爲6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺。

在本發明一實施例中，係提供一種化合物，其係為：6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺或其藥學上可接受鹽。

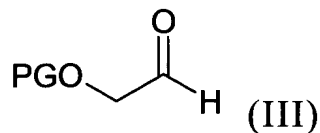
在本發明一實施例中，係提供一種化合物，其係為：6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺水合物。

本發明進一步提供一種用於製備如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽之方法，其包括：

(a)在還原胺化條件下，使式(II)化合物



與式(III)化合物



其中PG代表保護基團(例如甲矽烷基保護基團，諸如三乙基甲矽烷基、第三-丁基二甲基甲矽烷基；苄醚，諸如苄基、對-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基；及酯保護基團，諸如

乙酸酯及苯甲酸酯)，

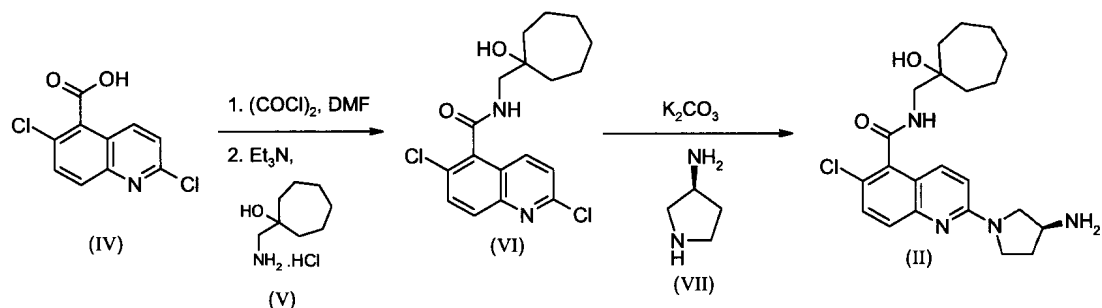
進行反應並可選擇性形成該化合物之藥學上可接受鹽。

可在合適還原劑，諸如氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉或硼氫化鈉存在下，在極性有機溶劑(諸如甲醇、乙醇、二氯甲烷或N-甲基吡咯啶單獨或與乙酸一起)中進行該

(II)及(III)之反應。最好於自0°C至100°C範圍內之溫度下，例如於25°C下進行該反應。

式(III)化合物係市售、在文獻中係已知或可藉熟悉本項技藝者使用已知技術而製成。

式(II)化合物之製法如圖解1所述。



圖解1

於室溫下在二氯甲烷中，藉以草醯氯及二甲基甲醯胺處置而使2,6-二氯喹啉-5-羧酸(WO2004/106305)轉化成對應醯氯。然後添加該醯氯至1-(胺基甲基)-氯庚醇(V)(W.C.

Vincek, C.S. Aldrich, R.T. Borchardt and G.L. Grunewald, J.

Med. Chem., 1981, 21(1), 7-12)在二氯甲烷中之溶液內以轉化成醃胺(VI)。然後在碳酸鉀存在下，在回流乙腈中使醃胺(VI)與(S)-3-胺基吡啶(VII)(Alfa Aesar, 99% ee)反應以得到胺(II)。

5 熟悉本項技藝者應瞭解在本發明該等方法中，在該等起始試劑或中間產物化合物中之特定官能基，諸如羥基、羧基或胺基需要經保護基團保護。因此，式(I)化合物之製法可包括於一特定階段下經一或多種保護基團保護及/或
10 移除該一或多種保護基團。官能基之該保護作用及脫除保護作用描述在以下參考文獻中：‘Protective Groups in Organic Synthesis’，第2版，T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 及 ‘Protecting Groups’, P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994)。可使用習知方法使上述之式(I)化合物轉化成藥學上可接受鹽。

15 本發明該化合物具有有益效力、選擇性及藥物動力學性質。例如本發明該化合物對人類醚阿哥哥關聯性基因(hERG)編碼之鉀通道具低親和力。關於這方面，與該經hERG編碼之鉀通道交互作用且因此藉 K^+ 外排物而恢復負細胞電位之藥物可延長QT間期，因而導致後天性長QT症候
20 群(LQT)[M. C. Sanguinetti, C Jiang, M. E. Curran, M. T. Keating, Cell 1995, 81, 299-307; 及K. Finlayson等人, Eur. J. Pharm. 2004, 500, 129-142]。因此，其會誘發潛在致命性心律不整，亦即多型性心室頻脈(torsade de points)(TdP)[W. Haferkamp等人, Eur. Heart J. 2000, 21, 1216-1331]。若非計

劃用於心血管用途，對心通道且特別為該hERG通道無影響之新化學實體因此可得到改良的安全特性，因此其治療及調節效用優於具有QT延長作用之藥物。Kiss等人(Assay Drug Dev. Technol. 2003, 1,127-135)描述評估化合物抑制離子通道活性，諸如hERG之能力的方法。Springthorpe and Strandlund (WO 2005037052)描述評估化合物結合IKr鉀(hERG)之能力的方法。

如藉藥物動力學參數所測定，根據本發明之該化合物亦顯示合適的口服生物可用率。本發明該化合物亦顯示低血漿蛋白質結合性。本發明該化合物在活體外磷脂解作用篩中亦顯示低活性。

本發明該化合物或其藥學上可接受鹽可有效地用以治療以下病症：

1. 呼吸道：氣道之阻塞性疾病，其包括：氣喘，其包括支氣管、過敏性、內因性、外因性、運動誘發性、藥物誘發性(其包括阿斯匹靈(aspirin)及NSAID誘發性)及塵埃誘發性氣喘，其等兼具間歇性及持續性且全部具嚴重性、及氣道過度反應性之其它病因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，其包括感染性及嗜伊紅性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張症；纖維囊泡症；肉狀瘤病；農民肺及相關疾病；過敏性肺炎；肺纖維變性，其包括隱原性纖維性肺泡炎、特發性間質性肺炎、抗腫瘤治療物併發之纖維變性、及慢性感染，其包括結核病與麴菌病及其它真菌感染；肺移植之併發症；肺血管分佈之血管炎性及血栓性病變、及肺動

脈血壓過高；止咳活性，其包括與氣道之炎性及分泌病症有關之慢性咳嗽、及醫生疏失所造成之咳嗽；急性及慢性鼻炎，其包括藥物性鼻炎、及血管運動性鼻炎；常年性及季節性過敏性鼻炎，其包括神經性鼻炎(花粉熱)；鼻息肉病；

5 急性病毒感染，其包括普通感冒、及由呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠狀病毒(其包括SARS)及腺病毒所引起之感染；

2. 骨及關節：與，例如先天髖發育不全原發性及繼發性骨關節炎/骨關節病有關或包括其等之關節炎；頸及腰脊椎炎、及下背部及頸部痛；類風濕性關節炎及史提爾氏症(Still's disease)；血清反應陰性的脊椎關節疾病，其包括僵直性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、反應性關節炎及未分化型脊椎關節疾病；敗血性關節炎及其它感染關聯性關節病與骨疾，諸如結核病，其包括波特氏症(Potts' disease)及龐塞氏症候群(Poncet's syndrome)；急性及慢性晶體誘發性滑膜炎，其包括尿酸鹽型痛風、焦磷酸鈣沈積症、鈣磷灰石關

10 聯性腱、黏液囊及滑膜炎症；貝賽特氏症(Behcet's disease)；原發性及繼發性索格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)；全身性硬化症及局限性硬皮病；全身性紅斑性狼瘡、混合型結締組織病、及未分化型結締組織病；炎性

15 肌病，其包括皮肌炎及多肌炎；風濕性多肌痛；幼年型關節炎，其包括任何關節分佈之自發性炎性關節炎及相關症候群、與風濕熱及其全身性併發症；血管炎，其包括巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、邱-史特勞斯(Churg-Strauss)症候群、結節性多動脈炎、微細多動脈

20

炎、及與病毒感染、過敏性反應、冷凝球蛋白、及異常蛋白質(paraprotein)有關之血管病；下背痛；家族性地中海熱、莫可-威爾斯氏症候群(Muckle-Wells syndrome)、及家族性愛爾蘭熱(Familial Hibernian Fever)、菊地氏症(Kikuchi disease)；藥物誘發型關節痛、腱炎、及肌病；

3.由於損傷[例如運動損傷]或疾病引起之肌與骨的疼痛及結締組織重修復：關節炎(例如類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風或晶體性關節病)、其它關節病(諸如椎間盤變性或顳骨與下頷的關節變性)、骨重修復病(諸如骨疏鬆病、潘吉德氏症(Paget's disease)或骨壞死)、多軟骨炎、硬皮病、混合型結締組織病症、脊椎關節病或牙周病(諸如牙周炎)；

4.皮膚：牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎或其它濕疹性皮膚病、及遲發型過敏反應；植物性-及光照性皮膚炎；皮脂漏皮膚炎、疱疹性皮膚炎、扁平苔癬、硬化萎縮性苔癬、壞疽性膿皮病、皮膚肉狀瘤、盤狀紅斑性狼瘡、天疱瘡、類天疱瘡、大泡性表皮鬆懈、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、毒物性紅斑、皮膚嗜伊紅白球增多、簇圓禿、雄性型禿頭、史威特氏症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-克里斯琴(Weber-Christian)症候群、多形紅斑；感染性及非感染性蜂窩組織炎；脂層炎；皮膚淋巴瘤、非黑色瘤皮膚癌及其它發育不全的病灶；藥物誘發型病症，其包括固定型藥疹；

5.眼睛：瞼炎；結膜炎，其包括常年及春季過敏性結膜炎；虹膜炎；前及後葡萄膜炎；脈絡膜炎；自體免疫；

會危及網膜之退化性或炎性病變；眼炎，其包括交感性眼炎；肉狀瘤病；感染症，其包括病毒、真菌、及細菌感染；

5 6.胃腸道：舌炎、齦炎、牙周炎；食道炎，其包括回流；嗜伊紅型胃腸炎、著色性蕁麻疹、克隆氏症(Crohn's disease)、結腸炎，其包括潰瘍性結腸炎、直腸炎、肛門搔癢；腹疾、大腸激躁症、及可具有遠離腸之作用的食物關聯性過敏(例如偏頭痛、鼻炎或濕疹)；

10 7.腹部的疾病：肝炎，其包括自體免疫、酒精性及病毒性肝炎；肝纖維變性及肝硬化；膽囊炎；急性及慢性胰臟炎；

15 8.生殖泌尿疾病：腎炎，其包括間質性及腎絲球腎炎；腎病症候群；膀胱炎，其包括急性與慢性(間質性)膀胱炎及哈納氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性及慢性尿道炎、攝護腺炎、副睪炎、卵巢炎及輸卵管炎；女陰陰道炎；佩洛尼氏症(Peyronie's disease)；男性及女性勃起機能障礙；

9.同種異體移植物排斥：例如腎、心臟、肝、肺、骨髓、皮膚或角膜移植後或輸血後之急性與慢性同種異體移植物排斥；或慢性移植物對抗宿主疾病；

20 10.CNS：阿滋海默氏症(Alzheimer's disease)及其它癡呆症，其包括CJD及nvCJD；澱粉樣變性病；多發性硬化及其它髓鞘脫失症候群；大腦動脈粥瘤硬化及血管炎；顱動脈炎；重肌無力症；急性與慢性痛(不論是中樞或末梢源之急性、間歇性或持續性痛)，其包括內臟痛、頭痛、偏頭痛、三叉神經痛、非典型臉部痛、關節及骨痛、癌及腫瘤侵襲

引起的疼痛、神經病痛症候群，其包括糖尿病、疱疹後、及HIV-關聯性神經病變；神經肉狀瘤病；惡性、感染性或自體免疫病程之中樞及末梢神經系統併發症；

5 11.其它自體免疫及過敏性病，其包括橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫司氏症 (Graves' disease)、愛迪生氏症 (Addison's disease)、糖尿病、自發性血小板減性紫斑症、嗜伊紅性肌膜炎、高-IgE症候群、抗磷脂症候群；

10 12.其它具有炎性或免疫組元之病症；其包括後天性免疫缺乏症候群(AIDS)、麻瘋、西澤萊(Sezary)症候群、及副癌症候群；

15 13.心血管疾病：動脈粥瘤硬化，其可影響冠狀及末梢循環；心包炎；心肌炎，炎性及自體免疫心肌病，其包括心肌肉狀瘤；缺血性再灌注損傷；心內膜炎、心瓣炎、及主動脈炎，其包括感染性(例如梅毒性)主動脈炎；血管炎；近側及末梢靜脈之病症，其包括靜脈炎及血栓形成，其包括深靜脈血栓形成與靜脈曲張併發症；

20 14.腫瘤學：一般癌症之治療，該等一般癌症包括攝護腺瘤、乳瘤、肺癌、卵巢瘤、胰瘤、腸瘤、結腸瘤、胃瘤、皮膚瘤、腦瘤及危及骨髓(其包括白血病)及淋巴增生之惡性腫瘤，諸如霍吉金氏及非霍吉金氏淋巴瘤(Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma)；其包括轉移性疾病及腫瘤復發、與副癌症候群之預防及治療；及

15.胃腸道：腹疾、直腸炎、嗜伊紅性胃腸炎、著色性

蕁麻疹、克隆氏症、潰瘍性結腸炎、微細結腸炎、不定型結腸炎、大腸激躁症、大腸激躁症候群、非炎症性腹瀉、具有遠離腸之作用的食物關聯性過敏，例如偏頭痛、鼻炎及濕疹。

5 因此，本發明提供適用於治療之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明另一方面係提供如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用於治療之藥物的用途。

就本專利說明書而言，除非另有特別指定，該名詞“治療”亦包括“預防”。該等名詞“治療性”及“治療上”應該相應地經推斷。

本發明另一方面係提供用於治療類風濕性關節炎之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

15 本發明另一方面係提供如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療類風濕性關節炎之藥物的用途。

本發明另一方面係提供用於治療氣喘或慢性阻塞性肺病之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

20 本發明另一方面係提供如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用以治療氣喘或慢性阻塞性肺病之藥物的用途。

本發明另一方面係提供用於治療炎症性腸病或克隆氏症之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明另一方面係提供如上文定義之式(I)化合物或其

藥學上可接受鹽在製備用以治療炎症性腸病或克隆氏症之藥物的用途。

5 本發明亦提供一種治療類風濕性關節炎之方法，其包括對患者投與治療上有效量之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明亦提供一種治療阻塞性氣道疾病(例如氣喘或COPD)之方法，其包括對患者投與治療上有效量之如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

10 本發明亦提供一種治療炎症性腸病或克隆氏症之方法，其包括對患者投與治療上有效量之如上文定義的式(I)化合物或其藥學上可接受鹽。

為了使用本發明化合物或其藥學上可接受鹽以治療性處置溫血動物，諸如人類，通常根據標準藥學實務將該成份調配成藥學組成物。

15 因此，本發明另一方面係提供一種藥學組成物，其包含式(I)化合物或其藥學上可接受鹽(活性成份)、及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。本發明又另一方面係提供一種製備該組成物之方法，其包括混合活性成分與藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。根據投藥方式，該藥學組成物可，
20 例如包含自0.05至99w%(重量%)，諸如自0.05至80w%，例如自0.10至70w%，諸如自0.10至50w%活性成份，所有重量%係以總組成物為基準計。

可以以適用於該病症(其較佳，藉例如局部(諸如用於肺及/或氣道或皮膚)、口服、直腸或非經腸投藥而進行治療)

之標準方式投與本發明該等藥學組成物。就這些目的而言，可藉本項技藝中已知之方法而將本發明該等化合物調配成以下形式：例如氣溶膠、乾散劑調配物、錠劑、膠囊、糖漿、散劑、顆粒、水性或油性溶液或懸浮液、(脂質)乳液、
5 可分散散劑、栓劑、軟膏、乳劑、滴劑及無菌注射水性或油性溶液或懸浮液。

本發明之合適藥學組成物為適於以單位劑型口服之組成物，例如含有介於0.1毫克與1克間之活性成份的錠劑或膠囊。

10 在另一方面中，本發明之藥學組成物為適於靜脈內、皮下或肌內注射之組成物。各患者可接受，例如 0.01 毫克公斤^{-1} 至 100 毫克公斤^{-1} ，例如在 0.1 毫克公斤^{-1} 至 20 毫克公斤^{-1} 範圍內之本發明該化合物的靜脈內、皮下或肌內注射劑量，該組成物之投與頻率為每日1至4次。可藉團式注射而提供該靜
15 脈內、皮下及肌內劑量。或者，可在一般時間內藉連續輸注而提供該靜脈內劑量。或者，各患者可接受約等於每日非經腸劑量之每日口服劑量，該組成物之投與頻率為每天1至4次。

本發明進一步係有關於合併治療物，其中係與具有另一治療劑或藥劑群之合併製劑同時或相繼投與本發明化合物或其藥學上可接受鹽、或含本發明化合物之藥學組成物或調配物以治療上述病症中之一或多種。
20

更詳細地，就炎症性疾病，諸如(但不限於)類風濕性關節炎、骨關節炎、氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病

(COPD)、牛皮癬、及炎症性腸病之治療而言，本發明該等化合物可以與下述藥劑併用。

可抑制氧化氮施體之環氧合酶(CINOD)；腎上腺促糖皮質激素(不論藉局部、口服、肌內、靜脈內或關節內方式而投藥)；阿美蘇喋呤(methotrexate)；雷夫米德(leflunomide)；羥基氯喹(hydroxychloroquine)；d-青黴胺；金諾芬(auranofin)或其它非經腸或口服金製劑；止痛劑；雙酯瑞因(diacerein)；關節內治療物，諸如透明質酸衍生物；及營養補充物，諸如葡萄糖胺。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與細胞激素或具有細胞激素機能之促效劑或拮抗劑(其包括可在細胞激素傳訊路徑上作用之藥劑，諸如SOCS系統之調節劑)，其包括 α -、 β -、及 γ -干擾素；似胰島素生長因子I型(IGF-1)之組合。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與具有趨化激素受體機能之調節劑的組合，該調節劑為，諸如以下之拮抗劑：CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10及CCR11(就C-C族而言)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4及CXCR5(就C-X-C族而言)及CX₃CR1(就C-X₃-C族而言)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與基質金屬蛋白酶(MMP)之抑制劑的組合，該等MMP為基質溶素(stromelysin)、膠原酶、明膠酶、以及聚蛋白多醣酶(aggrecanase)；特別為膠原酶-1(MMP-1)、膠原酶

-2(MMP-8)、膠原酶-3(MMP-13)、基質溶素-1(MMP-3)、基質溶素-2(MMP-10)、及基質溶素-3(MMP-11)與MMP-12其包括諸如脫氧土黴素(doxycycline)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述之組合：白三烯素生物合成抑制劑、5-脂肪
 5 氧合酶(5-LO)抑制劑或5-脂肪氧合酶活化蛋白質(FLAP)拮抗劑，諸如齊留通(zileuton)、ABT-761、芬留通(fenleuton)、替波札啉(tepoxalin)、Abbott-79175、Abbott-85761)、N-(5-經取代)-噻吩-2-烷基磺醯胺、2,6-二-第三-丁基酚脞、甲氧
 10 基四氫哌喃(諸如Zeneca ZD-2138)、化合物SB-210661、經吡啶基取代之2-氰基萘化合物(諸如L-739,010)、2-氰基喹啉化合物(諸如L-746,530)、或吲哚或喹啉化合物，諸如MK-591、MK-886、及BAY×1005。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與適於選自以下所組成之群組之白三烯素(LT)、B4、
 15 LTC4、LTD4、及LTE4的受體拮抗劑之組合：啡噻吡-3-1s，諸如L-651,392；甲脒基化合物，諸如CGS-25019c；苯并噁拉敏(benzoxalamine)，諸如翁塔唑拉(ontazolast)；苯羧醯亞胺醯胺，諸如BIIL 284/260；及化合物，諸如札非留卡
 20 (zafirlukast)、阿魯卡(ablukast)、蒙特魯卡(montelukast)、普倫魯卡(pranlukast)、波魯卡(verlukast)(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、依拉魯卡(iralukast)(CGP 45715A)、及BAY×7195。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可

接受鹽與以下抑制劑之組合：磷酸二酯酶(PDE)抑制劑，諸如甲基黃嘌呤素，其包括茶鹼及胺基非林(aminophylline)；選擇性PDE同功酶抑制劑，其包括PDE4抑制劑、變異體PDE4D之抑制劑或PDE5之抑制劑。

- 5 本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與組織胺1型受體拮抗劑之組合，該拮抗劑為，諸如西替利啉(cetirizine)、羅拉塔啉(loratadine)、迪斯羅拉塔啉(desloratadine)、飛索芬那啉(fexofenadine)、阿克利伐亭(acrivastine)、特芬那啉(terfenadine)、阿司咪唑
- 10 (astemizole)、阿吉拉斯亭(azelastine)、左卡巴斯亭(levocabastine)、氯芬拉胺(chlorpheniramine)、異丙啉(promethazine)、賽克利啉(cyclizine)或米卓斯亭(mizolastine)；該組合可口服、局部或非經腸投與。

- 本發明亦進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與質子泵抑制劑(諸如奧美拉唑(omeprazole))或胃保護性組織胺2型受體拮抗劑之組合。
- 15

 本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與組織胺4型受體之拮抗劑的組合。

- 本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與 α -1/ α -2腎上腺素能受體促效劑血管緊縮擬交感神經藥劑之組合，該擬交感神經藥劑為，諸如丙基海西尊(propylhexedrine)、苯基腎上腺素(phenylephrine)、苯基丙醇胺、麻黃素(ephedrine)、擬麻黃素、拿法唑啉(naphazoline)鹽酸鹽、奧昔美唑啉(oxymetazoline)鹽酸鹽、四氫唑啉
- 20

(tetrahydrozoline)鹽酸鹽、賽咯唑啉(xylometazoline)鹽酸鹽、曲馬唑啉(tramazoline)鹽酸鹽或乙基正腎上腺素鹽酸鹽。

本發明又進一步係0有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與抗膽素激導性藥劑之組合，該抗膽素激導性藥劑包括毒蕈鹼受體(M1, M2及M3)拮抗劑，諸如阿托品(atropine)、海歐辛(hyoscine)、葡萄糖吡咯醯(glycopyrrolate)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、噻托溴銨(tiotropium bromide)、氧托溴銨(oxitropium bromide)、匹倫吉品(pirenzepine)或特能吉品(telenzepine)。

10 本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述 β -腎上腺素能受體促效劑(其包括 β 受體亞型1-4)之組合：諸如異丙去甲腎上腺素(isoprenaline)、沙布塔莫(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布塔林(terbutaline)、歐西普那林(orciprenaline)、必妥特羅(bitolterol)甲磺酸鹽、或吡布特羅(pirbuterol)或其對掌性鏡像異構物。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與色酮，諸如色甘酸二鈉(sodium cromoglycate)或奈多羅米(nedocromil)鈉之組合。

20 本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述腎上腺促糖皮質激素之組合：諸如氟尼索里德(flunisolide)、安西諾隆(triamcinolone)縮丙酮化物、貝克羅美松(beclomethasone)二丙酸鹽、布地松耐德(budesonide)、氟替卡松(fluticasone)丙酸鹽、賽里松耐德

(ciclesonide)或莫美塔松(mometasone)糠酸鹽。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與可調節核激素受體(諸如PPAR)之組合。

5 本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與免疫球蛋白(Ig)或Ig製劑或可調節Ig機能之拮抗劑或抗體，諸如抗-IgE(例如歐馬達里朱麻(omalizumab))的組合。

10 本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與另一種全身性或局部性投與之消炎劑，諸如沙利竇邁(thalidomide)或其衍生物、類視黃酸(retinoid)、二羥基蔥酚(dithranol)或鈣泊三醇(calcipotriol)的組合。

15 本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述藥劑之組合：胺基柳酸酯及磺胺吡啶，諸如舒沙拉吡(sulfasalazine)、美沙拉吡(mesalazine)、巴沙拉吉德(balsalazide)、及歐沙拉吡(olsalazine)；及免疫調節劑，諸如硫嘌呤；與皮質類固醇，諸如布地松耐德之組合。

20 本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述藥劑之組合：抗細菌劑，諸如青黴素衍生物、四環素、大環內酯、 β -內醯胺、氟喹啉酮、甲硝唑(metronidazole)、吸入性胺基糖苷；抗病毒劑，其包括無環鳥苷(acyclovir)、方西可威(famciclovir)、貝拉可威(valaciclovir)、剛西可威(ganciclovir)、西度福威(cidofovir)。金剛烷胺(amantadine)、雷門塔啉(rimantadine)、雷巴威林(ribavirin)、札那瑪威(zanamavir)及歐色塔瑪威(oseltamavir)；蛋白酶抑制劑，諸如英第納比

(indinavir)、內飛納比(nelfinavir)、雷托納比(ritonavir)、及沙喹納比(saquinavir)；核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如去羥肌苷(didanosine)、拉美芙錠(lamivudine)、史泰富錠(stavudine)、札西他賓(zalcitabine)或齊多芙錠(zidovudine)；或非核苷逆轉錄酶抑制劑，諸如內維品(nevirapine)或依發倫滋(efavirenz)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或藥學上可接受鹽與下述藥劑之組合：心血管藥劑，諸如鈣通道阻斷劑、 β -腎上腺素能受體阻斷劑、血管緊縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊縮素-2受體拮抗劑；降脂劑，諸如司他汀(statin)或纖維酸鹽衍生物；血細胞形態之調節劑，諸如己酮可可鹼(pentoxifylline)；溶血栓劑或抗凝血劑，諸如血小板凝聚抑制劑。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述藥劑之組合：CNS藥劑，諸如抗抑鬱劑(諸如舍曲林(sertraline))、抗帕金森氏症之藥物(諸如迪普雷尼(deprenyl)；L-多巴(dopa)；羅匹尼羅(ropinirole)；普拉派唑(pramipexole)；MAOB抑制劑，諸如色里幾(selegine)及拉沙幾啉(rasagiline)；comP抑制劑，諸如塔斯莫(tasmar)；A-2抑制劑；多巴胺再吸收抑制劑；NMDA拮抗劑；菸鹼促效劑；多巴胺促效劑或神經元氧化氮合成酶抑制劑)或抗愛滋海默氏症之藥物，諸如道佩吉(donepezil)、利伐替敏(rivastigmine)、四氫胺基吡啶(tacrine)、COX-2抑制劑、丙戊茶鹼(propentofylline)或美雀方納特(metrifonate)。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述用於治療急性或慢性痛之藥劑的組合：諸如中樞性或末梢性作用之止痛劑(例如鴉片樣物質或其衍生物)、卡巴叮呼(carbamazepine)、苯妥因(phenytoin)、丙基成酸鈉(sodium valproate)、阿米替啉(amitryptiline)或其它抗抑鬱劑群、帕西塔莫(paracetamol)或非類固醇消炎劑。

本發明進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與非經腸或局部性投與之局部止痛劑，諸如利諾卡因(lignocaine)或其衍生物之組合。

10 本發明化合物或其藥學上可接受鹽亦可與抗骨疏鬆病之藥劑，其包括激素藥劑，諸如拉羅西芬(raloxifene)或雙膦酸鹽，諸如阿能卓特(alendronate)一起使用。

本發明又進一步係有關於本發明化合物或其藥學上可接受鹽與下述藥劑之組合：(i)類胰蛋白酶抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介百素轉化酶(ICE)抑制劑；(iv)IMPDH抑制劑；(v)黏連分子抑制劑，其包括VLA-4拮抗劑；(vi)組織蛋白酶(cathepsin)；(vii)激酶抑制劑，諸如酪胺酸激酶之抑制劑(諸如Btk、Itk、Jak3或MAP，例如吉替尼(Gefitinib)或依瑪替尼(Imatinib)甲磺酸鹽)、絲胺酸/蘇胺酸激酶(諸如MAP激酶之抑制劑，諸如p38、JNK、蛋白質激酶A、B或C、或IKK)、或涉及細胞循環調節之激酶(諸如週期素依存性激酶)；(viii)葡萄糖-6-磷酸脫氫酶抑制劑；(ix)激肽-B1或激肽-B2-受體拮抗劑；(x)抗痛風劑，例如秋水仙鹼(colchicine)；(xi)黃嘌呤氧化酶抑制劑，例如異嘌呤醇；

15
20

(xii)尿酸促排劑，例如普羅本西德(probenecid)、磺吡酮(sulfapyrazone)或苯溴瑪酮(benzbromarone)；(xiii)生長激素促分泌素；(xiv)轉形生長因子(TGF β)；(xv)血小板衍生之生長因子(PDGF)；(xvi)纖維組織母細胞生長因子，例如

5 鹼性纖維組織母細胞生長因子(bFGF)；(xvii)辣椒鹼(capsaicin)乳劑；(xviii)心動促速素(tachykinin)NK1或NK3受體拮抗劑，諸如NKP-608C、SB-233412(特內坦(talnetant))或D-4418；(xix)彈性蛋白酶抑制劑，諸如UT-77或ZD-0892；(xx)誘發性氧化氮合成酶(iNOS)抑制劑；(xxi)在

10 TH2細胞上表現之化學誘質受體-同源性分子(諸如CRTH2拮抗劑)；(xxii)P38之抑制劑；(xxiii)調節類鐸(Toll-like)受體(TLR)之機能的藥劑；(xxiv)調節另一嘌呤能受體之活性的藥劑；或(xxv)轉錄因子活化作用之抑制劑，諸如NFkB、API或STATS。

15 本發明化合物或其藥學上可接受鹽亦可以與用於治療癌之現有治療劑併用，例如合適藥劑包括：

(i)如用於醫藥腫瘤學中之抗增生/抗腫瘤發生之藥物或其組成物，諸如烷化劑(例如順鉑 cis-platin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥、美發能(melphalan)、苯丁

20 酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)或亞硝基脲)；抗代謝產物劑(例如抗葉酸素，諸如似氟嘧啶5-氟尿嘧啶或替加氟(tegafur)、拉替雀西(raltitrexed)、阿美蘇喋呤、阿拉伯糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲、傑西塔賓(gemcitabine)或太平洋紫杉醇(paclitaxel))；抗腫瘤抗生素

(例如蒽環類抗生素(anthracycline)，諸如亞德利亞黴素(adriamycin)、布雷黴素(bleomycin)、小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、泛艾黴素(epirubicin)、泛達黴素(idarubicin)、絲製黴素(mitomycin)-C、放線菌素(dactinomycin)或光神黴素(mithramycin)；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)，諸如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)或溫諾賓(vinorelbine)、或紫杉酚(taxoid)或剋癌易(taxotere)；或拓模異構酶抑制劑(例如表鬼白素素(epipodophyllotoxin)，諸如鬼白乙叉甙(etoposide)、鬼白噻吩苷(teniposide)、安吡啶(amsacrine)、拓模替肯(topotecan)或喜樹鹼(camptothecin))；

(ii)細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如泰莫西芬(tamoxifen)、托米芬(toremifene)、拉羅西芬、卓羅西芬(droloxifene)或碘西芬(iodoxifene))、雌激素受體下調劑(例如夫貝斯尊(fulvestrant)、抗雄激素(例如必卡鹽胺(bicalutamide)、氟他鹽胺(flutamide)、尼魯特鹽胺(nilutamide)或氟羥烯孕酮(cyproterone)乙酸鹽)、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮普瑞林(leuprorelin)或布舍瑞林(buserelin)、黃體內泌素(progestogen)(例如甲地孕酮(megestrol)乙酸鹽、芳香酶抑制劑(例如阿那斯唑(anastrozole)、雷托唑(letrozole)、帕拉唑(vorazole)或依美斯坦(exemestane))或 5α -還原酶之抑制劑，諸如4-氮類固醇化合物(finasteride)；

(iii)可抑制癌細胞胞侵襲之藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如瑪麗瑪斯特(marimastat)、或尿激酶胞漿素原活化劑受體機能之抑制劑)；

(iv)生長因子機能之抑制劑，例如：生長因子抗體(例如抗-erbb2抗體曲妥朱單(trastuzumab)、或抗-erbb1抗體塞突西單(cetuximab[C225])、法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、表皮生長因子族之抑制劑(例如EGFR族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氯苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉飛替尼，AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(俄羅替尼(erlotinib)，OSI-774)或6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氯苯基)-7-(3-嗎啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033))、血小板衍生之生長因子族的抑制劑、或肝細胞生長因子族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑，諸如可抑制血管內皮生長因子之作用的藥劑(例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝戈西朱單(bevacizumab)、揭示在WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中之化合物)、或可藉另一機制而作用之化合物(如里諾米德(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 機能之抑制劑、或血管生成抑制素(angiostatin))；

(vi)血管損害劑，諸如康布雷司他汀(combretastatin)A4、或揭示在WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中之化合物；

(vii)用於反訊息治療法之藥劑，例如可針對上述標靶之藥

劑，諸如ISIS 2503、抗-ras反訊息藥劑；

- (viii)用於基因療法之藥劑，例如可取代異常基因，諸如異常p53或異常BRCA1或BRCA2之方法、GDEPT(基因定向之酶前藥治療法)方法，諸如使用胞核嘧啶去胺酶、胸腺核苷激酶或細菌硝基還原酶之方法、及增加患者對化學療法或放射療法之耐受性的方法，諸如多重抗藥性基因療法；或
- 5 (ix)用於免疫療法之藥劑，例如可增加患者腫瘤細胞之免疫原性的方法，諸如以細胞激素，諸如介百素2、介百素4或粒性細胞-巨噬細胞集落刺激因子以進行轉移感染之方法、可降低T-細胞缺乏應性之方法、使用經轉移感染之免疫細胞，諸如經細胞激素轉移感染之樹枝狀細胞的方法、使用經細胞激素轉移感染之腫瘤細胞株的方法及使用抗遺傳型抗體之方法。
- 10

【實施方式】

- 15 較佳實施例之詳細說明

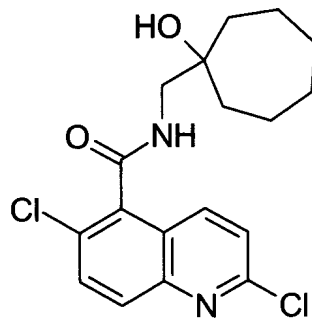
本發明現在藉參考以下闡明性實例而進一步解釋。在該實例中，係於300或400MHz之質子頻率下，在Varian Unity分光計上測定NMR光譜。在Agilent 1100 MSD G1946D分光計或Hewlett Packard HP1100 MSD G1946A分光計上測定MS光譜。使用Waters Symmetry[®]或Xterra[®]柱以0.1%水性三

20 氟乙酸：乙腈、0.1%氨水：乙腈或0.1%乙酸銨：乙腈作為稀釋劑進行製備性HPLC分離。在CEM Discover單一模式微波器內進行微波反應。化合物及中間產物係藉ACD Labs(Toronto, Canada)提供之IUPAC命名套裝軟體而命名。

實例1

6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺

a) 2,6-二氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺



5

於室溫在氮氣下分3份以2小時一滴滴添加二甲基甲醯胺(0.13毫升)及草醯氯(36.2毫升)至2,6-二氯喹啉-5-羧酸(40.0克)在二氯甲烷(600毫升)中之攪拌溶液內(WO2004/106305, 實例76, 步驟b)。然後於室溫下攪拌該混合物, 費時18小時。真空濃縮該混合物, 添加二氯甲烷(400毫升)並於0°C下以15分鐘一滴滴添加該混合物至1-(胺基甲基)環庚醇鹽酸鹽(32.7克)及三乙胺(69.1毫升)在二氯甲烷(600毫升)中之溶液內(W.C. Vincek, C.S. Aldrich, R.T. Borchardt and G.L. Grunewald, J. Med. Chem., 1981, 21(1), 7-12)。攪拌該混合物, 費時1小時, 然後添加水(400毫升)。在真空下過濾該混合物並連續以水(2×400毫升)、乙腈(400毫升)及二乙醚(400毫升)清洗固體, 然後真空乾燥以得到如無色固體之副標題產物(59.0克)。

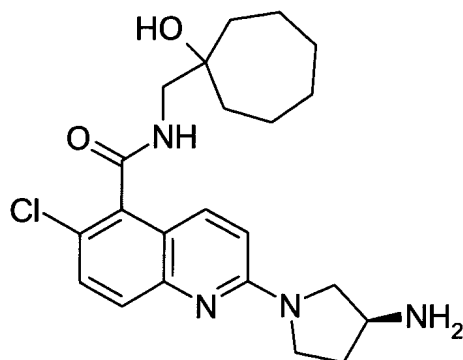
m/z 367 (M+H, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (1H, d)、7.99 (1H, d)、

20

7.70 (1H, d)、7.47 (1H, d)、6.52-6.42 (1H, m)、3.59 (2H, d)、
1.87-1.44 (12H, m)。

b) 2-[(3*S*)-3-氨基吡咯啉-1-基]-6-氯-*N*-[(1-羥環庚基)甲基]-
喹啉-5-羧醯胺



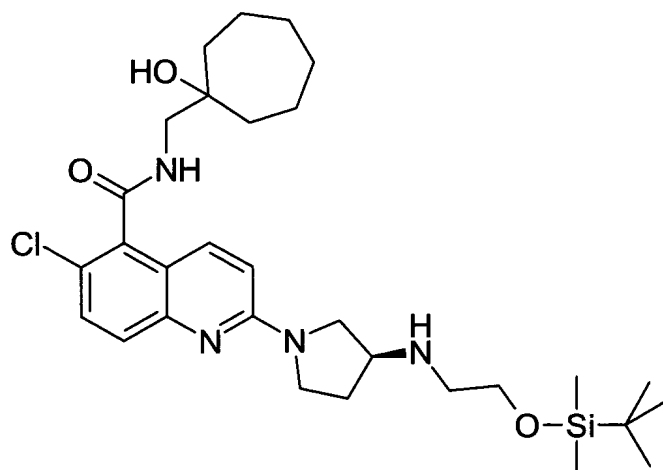
5

於82°C在氮氣氛下，在攪拌下加熱2,6-二氯-*N*-[(1-羥環
庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺(100克)、碳酸鉀(83克)、(3*S*)-3-氨
基吡咯啉(Alfa Aesar, 99% ee)(41毫升)及乙腈(1升)之混合
物，費時8小時。然後使該混合物冷卻至室溫，倒入水(3.3
10 升)中並攪拌該混合物，費時1小時，然後過濾並經水(2×300
毫升)、乙腈(200毫升)清洗，然後真空乾燥以得到如淺黃色
固體(94.0克)之副標題產物。

m/z 417 ($M+H$, 100%)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (1H, d)、7.58 (1H, d)、
15 7.36 (1H, d)、6.69 (1H, d)、6.64 (1H, t)、3.86-3.68 (3H, m)、
3.67-3.58 (1H, m)、3.53 (2H, d)、3.36-3.27 (1H, m)、2.52-2.33
(1H, m)、2.30-2.16 (1H, m)、1.94-1.18 (13H, m)。

c) 2-[(3*S*)-3-[(2-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)
氨基]吡咯啉-1-基]-6-氯-*N*-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧
20 醯胺



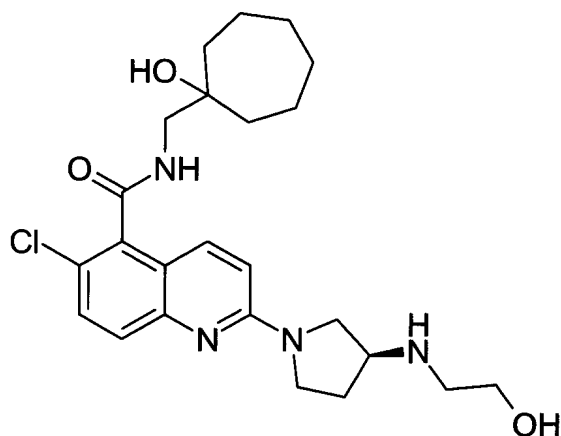
使2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-6-氯-*N*-[(1-羥環庚基)甲基]-喹啉-5-羧醯胺(17.6克)懸浮在二氯甲烷(300毫升)中並在氮氣份下添加分子篩(17.6克)，在攪拌下以5分鐘一滴滴
 5 添加[[1,1-二甲基乙基)-二甲基甲矽烷基]-氧基]乙醛(7.2毫升)並於室溫下攪拌該混合物，費時6小時。以一份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(17.9克)並再於室溫下攪拌該混合物，費時17小時，然後添加水(10毫升)，並於室溫下攪拌該混合物，費時30分鐘，在氧化矽上真空濃縮並藉驟層柱式層析
 10 法(SiO_2 ，使用1：2：97-1：8：91 7M NH_3 在甲醇：甲醇：二氯甲烷中之溶液作為梯度溶析)而純化以得到如無色固體(16.0克)之副標題產物。藉驟層柱式層析法(SiO_2 ，使用1：2：97-1：8：91 7M NH_3 在甲醇：甲醇：二氯甲烷中之溶液作為梯度溶析)而再純化不純溶離份以得到第二批副標題
 15 產物(2.8克)。

m/z 575 ($M+H$, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.40 (1H, t)、7.77 (1H, d)、7.53-7.39 (2H, m)、6.91 (1H, d)、4.17 (1H, s)、3.78-3.00 (9H,

m)、2.64 (2H, t)、2.14-2.00 (1H, m)、1.83-1.72 (1H, m)、1.70-1.26 (12H, m)、0.81 (9H, d)、0.00 (6H, s)。

d) 6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3*S*)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺



5

在可維持在30℃以下之內溫下，以10分鐘一滴滴添加氯化氫(50毫升，在二噁烷中4M)至2-[(3*S*)-3-[(2-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基]乙基)胺基]吡咯啉-1-基]-6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺(26.0克)在四氫呋喃(125毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌該混合物。費時2.5小時，然後真空濃縮。使粗產物再溶於MeOH(30毫升)中並藉層析法(SiO₂，使用1：4：95-1：10：89 7M NH₃在甲醇：甲醇：二氯甲烷中之溶液作為梯度溶析)而純化。真空濃縮純溶離份(20.1克)，然後在乙腈：甲醇(99：1，400毫升總體積)內漿化18小時，然後過濾並經乙腈(30毫升)清洗。真空乾燥該固體以得到如無色固體(18.5克)之標題化合物。

熔點 = 138-140℃

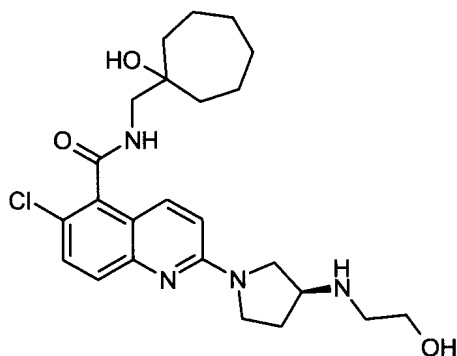
m/z 461 (M+H, 100%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.44 (1H, t)、7.81 (1H, d)、7.52

(1H, d)、7.48 (1H, d)、6.94 (1H, d)、3.73-3.27 (9H, m)、2.63 (2H, td)、2.15-2.05 (1H, m)、1.86-1.77 (1H, m)、1.73-1.31 (12H, m)。

實例2

- 5 **6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺水合物**



用於實例2之通用條件：在Bruker Avance 360MHz、
Bruker Avance 400MHz或Bruker DPX250 250MHz分光計上
10 測定NMR光譜。

a) 1-[(三甲基甲矽烷基)氧基]環庚烷甲腈

將環庚酮(1001.0克)及碘化鋅(10.0克)裝入反應容器
內。以5等份裝入三甲基甲矽烷基氰化物(1311毫升)並維持
溫度於20°C至25°C下，且攪拌該反應混合物，費時2小時以
15 得到如淺黃色油(2049.0克)之標題化合物。

^1H NMR δ_{CDCl_3} 1.91-1.82 (2H, m)、1.75-1.64 (2H, m)、1.53-1.26 (8H, m)、0.00 (9H, s)。

b) 1-(胺基甲基)環庚醇

將1-[(三甲基甲矽烷基)氧基]環庚烷甲腈(737.5克)在四
20 氫呋喃(738毫升)中之溶液裝入含1莫耳濃度氫化鋁鋰在四

氫呋喃(4980毫升)中之溶液及四氫呋喃(369毫升)之容器內
 並維持溫度於55°C至60°C下。裝入四氫呋喃(738毫升)並於
 60至65°C下攪拌該反應混合物，費時3小時。使該反應混合
 物冷卻到10至15°C並添加水(193毫升)、預混氫氧化鈉溶液
 5 [水(389毫升)、氫氧化鈉(69克)]、四氫呋喃(738毫升)及水
 (193毫升)並維持溫度於15°C至25°C下。攪拌該混合物，費
 時70分鐘並過濾。以四氫呋喃(1476毫升)清洗濾餅共兩次。
 合併濾液及洗液並添加入反應容器內，且於65°C至70°C下
 濃縮至約1480毫升。將該混合物冷卻到15°C至25°C並移至
 10 含有四氫呋喃(369毫升)之容器內以得到在四氫呋喃(1613
 毫升)中呈無色溶液之標題化合物(381克)。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{CDCl}_3}$ 4.61 (2H, s)、2.44 (2H, s)、1.63-1.15 (12H, m)。

c) 1-(胺基甲基)環庚醇鹽酸鹽

將乙醯氯(264毫升)及四氫呋喃(191毫升)裝入含有2-丙
 15 醇(1143毫升)之容器內並維持溫度於10°C至15°C下。添加
 1-(胺基甲基)環庚醇(381克)在四氫呋喃(1613毫升)中之溶
 液及四氫呋喃(381毫升)並維持溫度於10°C至15°C下。攪拌
 該反應混合物，費時50分鐘並過濾。以預混四氫呋喃/2-丙
 醇[四氫呋喃(267毫升)、2-丙醇(114毫升)]、及四氫呋喃
 20 (1905毫升)清洗濾餅。於40°C下乾燥該濾餅，費時23小時以
 得到如無色固體(464克)之標題化合物。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{CD}_3\text{OD}}$ 4.97 (3H, s)、2.91 (2H, s)、1.80-1.48 (12H, m)。

d) 2,6-二氯-N-((1-羥環庚基)甲基)喹啉-5-羧醯胺

將亞硫醯氯(249毫升)及甲苯(276毫升)裝入含有2,6-二

氯喹啉-5-羧酸(276.0克)及甲苯(2760毫升)之容器內。於80
 °C至85°C下攪拌該反應混合物，費時3小時。於30°C至40°C
 下將該反應混合物濃縮至約1380毫升。添加甲苯(2760毫升)
 並於30°C至40°C下將該混合物濃縮至約1380毫升。添加甲
 5 苯(828毫升)並於0°C至10°C下添加該所形成溶液及甲苯
 (276毫升)入含有1-(胺基甲基)環庚醇鹽酸鹽(205克)、三乙
 胺(491毫升)及甲苯(1930毫升)之反應容器內。於0°C至5°C
 下攪拌該反應混合物，費時1小時，然後於20°C至25°C下攪
 拌2小時。添加水(2200毫升)並攪拌該混合物，費時40分鐘
 10 且過濾。以水(1100毫升)清洗濾餅共兩次，然後以甲苯(1380
 毫升)、水(1100毫升)及甲苯(1380毫升)清洗。於40°C下乾燥
 該濾餅，費時41小時以得到如近純白色固體(375.76克)之標
 題化合物。¹H NMR δ_{DMSO} 8.65 (1H, t)、8.24 (1H, d)、8.01
 (, 1H, d)、7.89 (1H, d)、7.72 (1H, d)、4.27 (1H, s)、3.36
 15 (2H, d)、1.74-1.32 (12H, m)。

**e) 2-[(3*S*)-3-胺基吡咯啉-1-基]-6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-
 喹啉-5-羧醯胺**

將(S)-3-胺基吡咯啉(96毫升)及乙腈(300毫升)裝入含
 有2,6-二氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺(300.0
 20 克)、碳酸鉀(249.0克)及乙腈(2400毫升)之容器內。在回流
 下加熱該反應混合物，費時20小時。於20°C至25°C下添加
 水(6900毫升)。攪拌該混合物，費時95分鐘並過濾。以水
 (1200毫升)及乙腈(1200毫升)清洗濾餅。於40°C下乾燥該濾
 餅，費時48小時以得到如黃色固體(283克)之標題化合物。

^1H NMR δ_{DMSO} 8.45 (1H, t)、7.82 (1H, d)、7.56-7.46 (2H, m)、6.95 (1H, d)、4.21 (1H, s)、3.71-3.48 (4H, m)、3.36-3.23 (3H, m)、2.15-2.06 (1H, m)、1.83-1.32 (13H, m)。

f) 2-[(3S)-3-[(2-[[第三-丁基(二甲基)甲矽烷]氧基]乙基)胺基]吡咯啉-1-基]-6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺

於15°C至25°C下添加[(1,1-二甲基乙基)-二甲基甲矽烷基]-氧基]乙醛(66.3g)及四氫呋喃(150毫升)入含有2-[(3S)-3-胺基吡咯啉-1-基]-6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-喹啉-5-羧醯胺(158.7克)、硫酸鎂(75.0克)、三乙醯氧基硼氫化鈉(175.5克)及四氫呋喃(1350毫升)之容器內。攪拌該反應混合物，費時20小時並添加預混碳酸氫鈉溶液[水(730毫升)、碳酸氫鈉(72.2克)]。添加混合型庚烷(150毫升)並攪拌該混合物，費時90分鐘，並分離各層。將有機層再裝入具有預混碳酸氫鈉溶液[水(730.3毫升)、碳酸氫鈉(72.2克)]之容器內且攪拌30分鐘，然後分離各該層。以水(750毫升)清洗該有機層並再裝入反應容器內。添加四氫呋喃(1500毫升)並於40°C至45°C下將該混合物濃縮至約1500毫升。添加四氫呋喃(1500毫升)並於40°C至45°C下將該混合物濃縮至約1500毫升並過濾。以四氫呋喃(150毫升)清洗濾餅且合併濾液及洗液並添加入反應容器內。添加庚烷(1500毫升)並於40°C至50°C下將該混合物濃縮至約1500毫升。添加庚烷(1500毫升)並於40°C至50°C下將該混合物濃縮至約1500毫升。使該混合物冷卻到15°C至20°C，攪拌75分鐘並過濾。以庚烷(300毫升)清洗該濾餅並在濾器上乾燥以得到如淺黃色固體

(182.8克)之粗製標題化合物。

添加該粗製標題產物(170克)至含有甲醇(170毫升)及2-丙醇(510毫升)之反應容器內。將該混合物溫熱到40°C至45°C並攪拌40分鐘。使該混合物冷卻到18°C至23°C並攪拌2.5
5 小時。使該混合物冷卻到0至5°C，攪拌1小時並過濾。以預混甲醇/2-丙醇[甲醇(85毫升)、2-丙醇(255毫升)]清洗該濾餅並於40°C下乾燥以得到如近純白色固體(124克)之標題化合物。

¹H NMR δ_{DMSO} 8.40 (1H, t)、7.77 (1H, d)、7.53-7.39 (2H, m)、6.91 (1H, d)、4.17 (1H, s)、3.78-3.00 (9H, m)、2.64 (2H, t)、2.14-2.00 (1H, m)、1.83-1.72 (1H, m)、1.70-1.26 (12H, m)、0.81 (9H, d)、0.00 (6H, s)。
10

g)6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]-2-[(3S)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基]喹啉-5-羧醯胺水合物

於20°C至30°C下，添加預混鹽酸溶液[cHCl(516.0克)、
15 水(4813毫升)]入含有2-[(3S)-3-[(2-[[第三丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)胺基]吡咯啉-1-基]-6-氯-N-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺(525.0克)及甲苯(5250毫升)之反應容器內。於25°C至30°C下攪拌該反應混合物，費時20小時並過濾。以水(525毫升)清洗濾餅。合併濾液及洗液並分離
20 各層。以甲苯(2625毫升)清洗水性層，並裝入反應容器內。於25°C至30°C下添加預混碳酸氫鉀溶液[水(1803毫升)、碳酸氫鉀(601.3克)]及正-丁醇(5250毫升)並攪拌所形成混合物，費時67分鐘。分離各該相並以正-丁醇(2625毫升)萃取該水性相。合併該等合併丁醇相並經水(2600.0毫升)清洗共

4次。於此時，使該丁醇溶液與得自具相同規模之反應的丁醇溶液合併。過濾該溶液並以正-丁醇(1050毫升)清洗濾餅。合併濾液及洗液並於40°C至50°C下濃縮至約9.5公升。

5 添加正-丁醇(1050毫升)並於40°C至50°C下濃縮至約9.5升。添加正-丁醇(1050毫升)並於40°C至50°C下濃縮至約10.5升。添加正-丁醇(1050毫升)並於40°C至50°C下濃縮至約10.5升。添加正-丁醇(1050毫升)並於40°C至50°C下濃縮至約10.5升。於40°C至50°C下將該混合物濃縮至約5.3升。

10 於40°C至50°C下維持該混合物，費時61小時並於40°C至50°C下添加混合型庚烷(5250毫升)。於40°C至50°C下攪拌該混合物，費時60分鐘，於20至25°C下攪拌92分鐘並過濾。以預混庚烷及正-丁醇[庚烷(2100毫升)、正-丁醇(2100毫升)]清洗濾餅。於40°C下乾燥該濾餅，費時30小時，於60°C下乾燥24小時，於65°C下乾燥19小時並於80°C下乾燥9小時以
15 得到如近純白色固體(524.4克)之標題化合物。

$^1\text{H NMR } \delta_{\text{dmsO}}$ 8.44 (1H, t)、7.81 (1H, d)、7.52 (1H, d)、7.48 (1H, d)、6.94 (1H, d)、3.73-3.27 (9H, m)、2.63 (2H, td)、2.15-2.05 (1H, m)、1.86-1.77 (1H, m)、1.73-1.31 (12H, m)。

為了獲得一致的水合形式，如下進一步處理所獲得該
20 2-{(3*S*)-3-[(2-{[第三-丁基(二甲基)甲矽烷基]氧基}乙基)胺基]吡咯啉-1-基}-6-氯-*N*-[(1-羥環庚基)甲基]喹啉-5-羧醯胺。將6-氯-*N*-[(1-羥環庚基)甲基]-2-{(3*S*)-3-[(2-羥乙基)胺基]-吡咯啉-1-基}喹啉-5-羧醯胺(40克，1wt)、甲苯(7.0體積，280毫升)及水(11.2毫升，7.0當量)裝入赫史特合金

(hastelloy)容器內並將該等內容物加熱到45至50℃，然後於該溫度下攪拌22小時。接著以1小時使該混合物冷卻到18至23℃，然後再於18至23℃下使其熟化1小時，接著在氮氣流及真空下過濾，費時6分鐘。以甲苯(80毫升，2.0體積)及水
 5 (3.2毫升，0.8體積)之混合物清洗濾餅並於氮氣流下在濾器上乾燥30分鐘，然後移除。離析如淺黃色固體(46.7克，117%回收率)之產物。於18至23℃在真空下乾燥一部份濕材料(35.2克)。費時72小時以得到30.2克標題化合物(100%回收率，按比例)。

10 藥理分析

P2X₇檢定

已知特定化合物，諸如苯甲醯苯甲醯基腺苷三磷酸鹽(bbATP)為可影響細胞膜內之細孔形成的P2X₇受體之促效劑(Drug Development Research (1996), 37(3), p.126)。因此，當在溴化乙錠(其係為螢光DNA探查劑)存在下使用
 15 bbATP活化該受體時，可發現細胞內DNA結合性溴化乙錠之螢光增加。該螢光之增加可作為P2X₇受體活化作用之量度，因此可定量一化合物對該P2X₇受體之影響。

使用此種方法，可測試本發明該化合物對於該P2X₇受體之拮抗劑活性。因此，在96井平底微量滴定盤內進行該
 20 試驗，其中各該井裝填250微升試驗溶液，該試驗溶液包含200微升具有含 10^{-4} M溴化乙錠之THP-1細胞懸浮液(2.5×10^6 個細胞/毫升)、25微升含 10^{-5} M bbATP之高鉀緩衝劑溶液，及25微升含濃度典型上自30 μ M至0.001 μ M之試驗化合物的

高鉀緩衝劑溶液。以塑膠薄片覆蓋該盤並於37°C下培育1小時。然後在Perkin-Elmer螢光平板讀數器內於激發光譜520奈米、發射光譜595奈米、縫隙寬度：Ex 15奈米，Em 20奈米下進行該盤之讀數。為了進行比較，分別在該試驗中使用bbATP(其係為P2X₇受體促效劑)及5-磷酸吡咯醛(其係為(P2X₇受體拮抗劑)作為對照物。自所獲得之讀數計算pIC₅₀值，本數值為使該bbATP促效劑活性減少50%所需之該試驗化合物濃度之負對數。

hERG結合實驗程序

根據WO2005/037052中所述之程度進行hERG檢定。以濾器清洗形式，藉放射性配體3,7-雙[2-(4-硝基[3,5-³H]苯基)乙基]-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷對可表現hERG之HEK(人類胚胎腎)細胞膜的競爭結合性而測定化合物對藉該人類醚阿哥哥關聯性基因(hERG)而編碼之離子通道亞單位的親和力(pIC₅₀)。

使用具有該等試驗化合物，1nM最終濃度之放射性配體3,7-雙[2-(4-硝基[3,5-³H]苯基)乙基]-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷、及檢定緩衝劑(10mM HEPES、130mM NaCl、5mM KCl、1mM EGTA、0.8mM MgCl₂，pH 7.4)之連續稀釋液，於室溫下培育膜，費時3小時。該檢定係在1%(v/v)二甲基亞砒存在下，在200微升之最終體積內進行。藉在10μM阿司咪唑(astemizole)存在下，測定3,7-雙[2-(4-硝基[3,5-³H]苯基)乙基]-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷之結合性而測定非專一結合性。在本培育期間，係將GF/B濾板浸在塗

覆溶液(0.3%(v/v)聚乙二亞胺及0.2%(w/v)BSA)中。培育後，使用Tomtec採集器在經預塗之GF/B濾板上採集檢定板。

測定該 pIC_{50} ，該 pIC_{50} 之定義為使3,7-雙[2-(4-硝基[3,5- 3H]苯基)乙基]-3,7-二氮雜雙環[3.3.1]壬烷結合性減少50%所需之該化合物濃度之負對數。一“低於”之數值表示於所述濃度下之小於50%抑制作用，其係為所測試之最高濃度。

P2X₇檢定及hERG結合實驗程序之結果

本發明該化合物顯示很高P2X₇拮抗劑活性，其 pIC_{50} 數值為8.4。而且，該化合物顯示特別低的hERG活性，於所測試之最高濃度下，抑制作用低於50%。表1表示本發明該化合物及WO 2004/106305(實例29、36、44及50)中所例示之比較化合物的P2X₇ pIC_{50} 值及hERG pIC_{50} 值。

表1

實例編號	P2X ₇ pIC_{50}	hERG pIC_{50}	P2X ₇ : hERG 比率
1	8.4	<4	>20,000
29 WO 2004/106305	7.2	4.5	502
36 WO 2004/106305	8.2	5.1	1258
44 WO 2004/106305	7.9	4.9	1000
50 WO 2004/106305	7.5	4.9	398

根據本發明之該化合物可顯示於5nM或更低之濃度下的P2X₇ IC₅₀值。而且，其活性並不足以顯示於100 μ M濃度下之hERG的IC₅₀。因此，本發明該化合物之P2X₇ : hERG親和力的比率大於20,000。WO 2004/106305之實例29、36、44及50的該等比較化合物分別於32 μ M、8 μ M、3 μ M及13 μ M之濃度下顯示hERG IC₅₀且需要63nM、6nM、13nM及32nM

之濃度才能顯示P2X₇ IC₅₀。因此，其等之P2X₇：hERG親和力比率分別恰好為502、1258、1000及398。

生體可率-大鼠PK

藥物動力學參數及概念係用於DMPK中以描述化合物在人體內之演化。化合物之分佈及排泄係以血漿濃度-時間分析圖表示。藉合適給藥、取樣及分析，可測定主要參數(清除率、體積、半衰期、生體可用率等)。

試驗化合物典型上係以在DMA中之3毫克/公斤(1毫升/公斤)之劑量以靜脈給藥之方法對雄性史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)之右側尾靜脈投藥。以在0.5%羥丙基甲基纖維素(HPMC, w/v)/0.1% Tween 80(v/v)之水溶液之5毫克/公斤(2毫升/公斤)的劑量以口服方式對大鼠投藥。IV投藥後，在第2、4、8、15、30、60、120、180、300、420、720及1440分鐘時自該左側尾靜脈採集血液試樣(200微升)並於口服後，在第0、20、40、60、120、180、300、420、720及1440分鐘時採集血液試樣(200微升)。藉離心法而製備血漿。

為了測定試驗化合物之血漿含量，添加50微升甲醇至50微升各該試驗試樣內，並添加40微升甲醇至50微升整份之含10微升用以產生校準線及QCs之具有真實標準之尖峰的對照血漿內。最後，添加100微升含化學上類似之內標準的甲醇至各試樣、標準及QC以得到200微升之最終體積。然後徹底混合所有血漿試樣並置於-20℃下，費時至少1小時，接著進行離心處理。合適的選擇性且靈敏性方法業經

將錐電壓及碰撞能量最佳化而產生後，藉HPLC-MSMS而分析所形成上澄清液。

在 WinNonLin® 中使用非分室分析以自濃度-時間導出藥物動力學參數。使用以下方程式

$$5 \quad F = AUC_{PO} * Dose_{IV} / AUC_{IV} * Dose_{PO} \text{ 以計算生體可用率。}$$

根據本發明之該化合物顯示以下藥物動力學資料：大鼠口服(po)生體可用率=14%

活體外磷脂解作用實驗程序

藉可表示磷脂質在原發性大鼠肝細胞中之蓄積之活體
10 外螢光檢定法而測定化合物誘發磷脂解作用之效果評估。
藉2-階段膠原酶消化法而自漢威斯塔(Han Wistar)大鼠離析肝細胞。然後在經膠原塗覆之96井平皿上之威廉氏E培養基(William's E medium)內接種該等肝細胞。使該等細胞黏著1
15 小時，然後以250微克·毫升⁻¹膠原在Hepatozyme細胞培養基內之溶液取代該等培養基。

然後以欲在第24小時經改變之該培養基培養細胞，費時48小時。離析後第48小時，將該培養基改換成經螢光磷脂N-(6-四甲基玫瑰紅硫胺甲鹽基)-1,2-二軟脂鹽基-sn-甘油-3-磷酸乙醇胺(DHPE-TRITC)(5微克·毫升⁻¹)補充之
20 Hepatozyme。於此時，以在具有0.4%二甲基亞砷之最終濃度的連續稀釋液中之濃度範圍添加試驗化合物至該等肝細胞。

再培育該等細胞，費時24小時，然後藉添加含核染劑Hoechst 33342之磷酸鹽緩衝鹽液(PBS)(最終濃度2μM)及聚甲醛溶液(最終濃度4%)而固定該等細胞。於室溫下維持該

等平皿，費時30分鐘，然後在PBS溶液中經清洗3次。

接著使用自動化顯微鏡平台(GE In Cell Analyser 3000)獲得該等肝細胞之影像。然後使用影像分析演算法以評估細胞存活率及在活肝細胞內之該DHPE-TRITC標記之蓄積。然後將使用試驗化合物所觀測之定量性蓄積歸一化至0至1之系列，其中0代表僅接觸媒劑之細胞中所觀測之蓄積，而1代表接觸10 μ M阿米達酮(amiodarone)之細胞。報告對於該試驗化合物之劑量反應(其中細胞存活率>50%)的最大蓄積，因為於該劑量下可觀測該最大蓄積。亦報告導致>50%細胞毒性之最低劑量。各該細胞中之毒性被認為是密集性點狀形態之核標記的變化。

已知可發現磷脂解作用之該濃度與磷脂解作用之活體內發生率呈逆相關性(David K Monteith, Ryan E Morgan & Bartley Halstead (2006) "In vitro assays and biomarkers for drug-induced phospholipidosis". Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, vol.2 (5), pp687-696)。

本發明該化合物於71 μ M之最高蓄積濃度下顯示0.9之最高蓄積(相對於10 μ M阿米達酮對照物)。而且，其顯示198 μ M之最低毒性濃度。相較之下，WO2004/106305之實例44於8 μ M之最高蓄積濃度下顯示0.6之最高蓄積及23 μ M之最低毒性濃度。

血漿蛋白質結合性之測定

於37°C下藉在人類血漿與水性緩衝劑間之化合物的平衡滲析並藉HPLC-MS/MS而測定該化合物在該血漿與緩衝

劑內之濃度而測定血漿蛋白質結合程度。

藉經水沖洗，繼而浸泡在滲析緩衝劑內費時至少1小時而製備滲析細胞(截留分子量5000)。該滲析緩衝劑為等滲緩衝鹽液(pH7.4)。製備0.5mM濃度之化合物在二甲基亞砷中之儲備溶液。

以10微升DMSO對各毫升血漿之比率添加該化合物之儲備DMSO溶液至該血漿。其可得到1% DMSO在血漿中之溶液，其中各化合物之濃度為5 μ M。

然後製備滲析細胞，且該細胞之一半裝填750微升滲透緩衝劑而該細胞之另一半裝填750微升化合物之血漿溶液。一旦製成時，將該等細胞密封並於37 $^{\circ}$ C下置於培養器箱內。然後旋轉這些細胞，費時至少4小時以使其平衡。

平衡後，移除500微升該等緩衝劑試樣並連同100微升血漿(在6倍稀釋血漿中之試樣)添加至HPLC小玻璃瓶內，且移除100微升該等血漿試樣並連同500微升滲析緩衝劑(在6倍稀釋血漿中之試樣)添加至HPLC小玻璃瓶內。

然後使用HPLC-MS/MS分析該等試樣。藉按順序注射濃度為0.013 μ M、0.05 μ M、0.25 μ M及1.25 μ M之具有6倍稀釋血漿之該等儲備溶液的稀釋液，繼而先後注射該緩衝劑試樣及血漿試樣而獲得4點校準曲線。

計算

使用MassLynx第4.1版軟體(由Waters/Micromass創造)以測定化合物在該等試樣中之濃度，該軟體可自動預測校準曲線並以內插法計算化合物在該等分析物中之濃度。使

用下述方程式自所測定濃度測定血漿蛋白質結合性，其係以血漿中該化合物結合百分率(結合%)表示：

$$\text{結合}\% = 100 - 100 \left(\frac{1.05(6 * \text{血漿濃度} - 1.2 * \text{緩衝劑濃度})}{1.05(6 * \text{血漿濃度} - 1.2 * \text{緩衝劑濃度}) + 1.2 * \text{緩衝劑濃度}} \right)$$

5 本發明該化合物顯示70%之人類血漿蛋白質結合性(結合%)。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97146304

A61K 31/4709 (2006.01)

※ 申請日：97.11.28

※IPC 分類：C07D 401/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 1/00 (2006.01)

喹啉衍生物057/QUINOLINE DERIVATIVES 057

二、中文發明摘要：

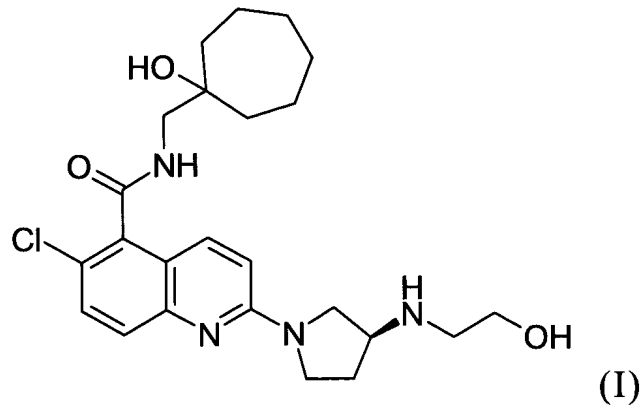
本發明提供如在本專利說明書內所定義之式(I)化合物、其製法、含其之藥學組成物、用於製備該藥學組成物之方法、及其在治療上之用途。

三、英文發明摘要：

The invention provides a compound of formula (I) as defined in the specification, a process for its preparation, pharmaceutical compositions containing it, a process for preparing the pharmaceutical composition, and its use in therapy.

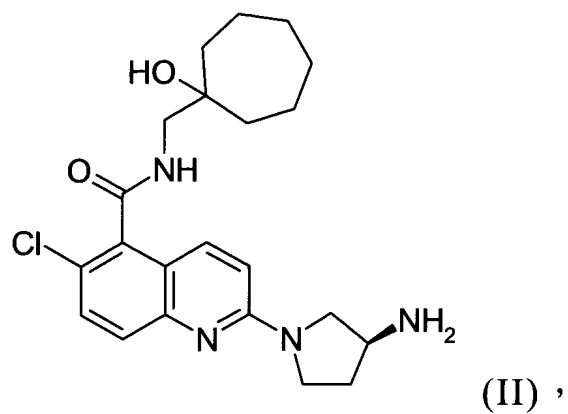
七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物

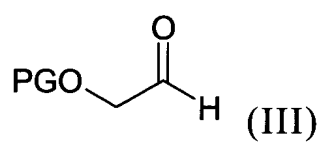


或其藥學上可接受鹽。

- 5 2. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽、及藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。
3. 一種用於製備如申請專利範圍第2項之藥學組成物的方法，其包括混合申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽、與藥學上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。
- 10 4. 一種如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽，其係用於治療。
5. 一種如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用於治療類風濕性關節炎之藥物的用途。
- 15 6. 一種如申請專利範圍第1項之式(I)化合物或其藥學上可接受鹽在製備用於治療炎症性腸病或克隆氏症之藥物的用途。
7. 一種製備如申請專利範圍第1項之式(I)化合物的方法，其包括在還原胺化條件下，使式(II)化合物



與式(III)化合物



其中PG代表保護基團，

5 進行反應並可選擇性形成該化合物之藥學上可接受鹽。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：