



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I374878B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：098125265

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D213/75 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/28 美國

61/084,095

2009/07/20 美國

12/505,932

(71)申請人：輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：路克爾 保羅 文森 RUCKER, PAUL VINCENT (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2003/0120081A1

WO 2004/005229A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 0 頁

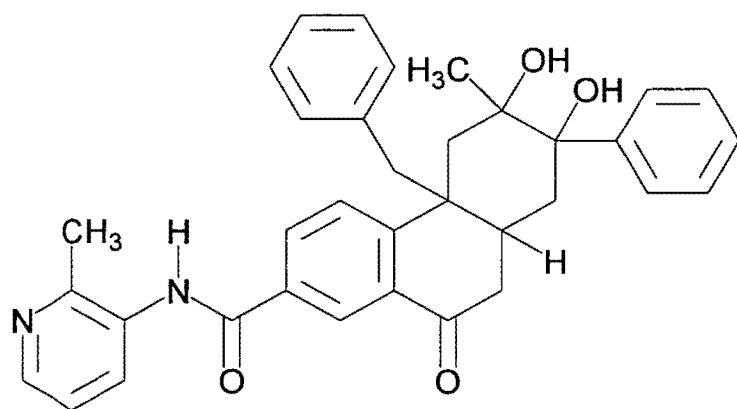
(54)名稱

菲酮 (PHENANTHRENONE) 化合物、組合物及方法

PHENANTHRENONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57)摘要

本發明係關於式 I 之化合物：



(I)

或其鹽，其係糖皮質激素受體之調節劑。本發明之化合物及鹽可用於治療由糖皮質激素受體活性調介之病狀。

The present invention is directed to compounds of Formula I:



or salt thereof, which are modulators of the glucocorticoid receptor. The compounds and salts of the invention are useful in the treatment of conditions mediated by glucocorticoid receptor activity.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明包含糖皮質激素受體調節劑化合物。本發明亦包含組合物及使用化合物及組合物之方法。

【先前技術】

糖皮質激素受體調節劑係用於治療各種病狀之糖皮質激素受體配體，此乃因其具有強效的抗炎活性、抗增殖活性及免疫調節活性。J. Miner等人，Expert Opin. Investig. Drugs (2005) 14(12):1527-1545。

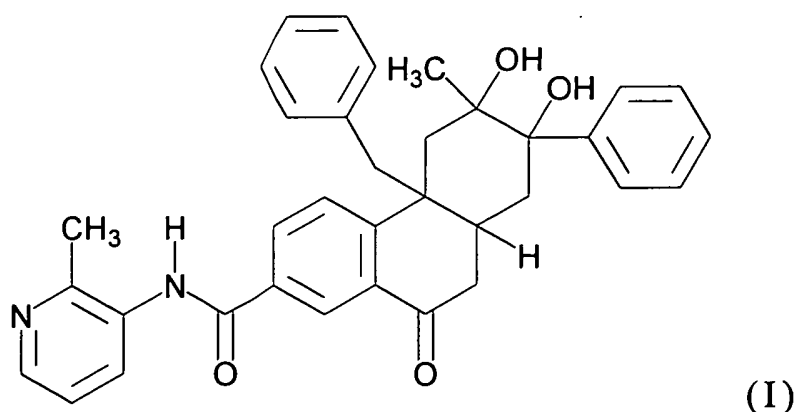
糖皮質激素受體調節劑之實例包含地塞米松 (dexamethasone)、潑尼松 (prednisone)、潑尼松龍 (prednisolone)、RU-486，且如 WO 2000/66522 及 WO 2004/005229 中所述。

使用糖皮質激素受體調節劑進行治療通常具有副作用，例如骨丟失及骨質疏鬆。

確定靈驗、有效且副作用較少之糖皮質激素受體調節劑能滿足醫療需要。

【發明內容】

本發明係關於式I之化合物：



或其鹽。本發明包含化合物4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦係關於包括治療有效量之式I之化合物及醫藥上可接受之載劑的組合物。本發明亦提供使糖皮質激素受體與式I之化合物接觸之方法。本發明另外提供藉由向個體投與式I之化合物來治療個體中由糖皮質激素受體活性調介之病狀的方法。

【實施方式】

本文之此詳細闡述僅意欲使其他熟習此項技術者熟悉本發明、其原理及其實際應用，以使其他熟習此項技術者可以最適用於特定應用要求的多種形式來修改及應用本發明。該等發明因此並不限於本說明書中所述之實施例，且可有所變化。

A. 定義

對於下列所定義之術語，應用該等定義，除非申請專利範圍內或此說明書中其他處給出不同之定義。

術語「載劑」描述醫藥組合物或調配物中除活性醫藥化合物外之成份。載劑可為醫藥上可接受之材料或媒劑或一種或多種材料及/或媒劑之組合。實例包含液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑、共溶劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑、潤濕劑、崩解劑、黏合劑、懸浮劑、表面活性劑、潤濕劑、膨脹劑、聚合物、助流劑、著色劑、矯味劑、甜味劑、潤滑劑、保濕劑及壓片或密封材料。

片語「接觸糖皮質激素受體」意指與糖皮質激素受體進行活體內、離體、或活體外接觸，且包含向具有糖皮質激素受體之個體投與本發明之化合物或鹽，以及(例如)將本發明之化合物或鹽納入含有具有糖皮質激素受體之細胞、未純化或經純化製劑的試樣中。舉例而言，接觸包含化合物及受體發生相互作用，例如結合。

片語「炎症相關性病狀」包含關節炎、纖維肌痛、強直性脊椎炎、乾癬、系統性紅斑狼瘡、痛風、未分化性脊椎關節病、青少年型脊椎關節炎、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、刺激性腸症候群、炎症性腸病及與上述病狀相關之疼痛。關節炎之具體實例包含類風濕性關節炎、骨關節炎、反應性關節炎、感染性關節炎、牛皮癬關節炎、多關節炎、幼年型關節炎、幼年型類風濕關節炎、幼年型反應性關節炎及幼年型牛皮癬關節炎。

術語「調節」或「調節劑」包含拮抗劑、激動劑、部分拮抗劑、部分激動劑、或其以各比率混合之混合物。

術語「個體」係指任何動物(包含哺乳動物)，例如小鼠、大鼠、其他齧齒類、兔、狗、貓、豬、牛、羊、馬、靈長類、或人類。

術語「治療」(「treating」及相應術語「treat」與「treatment」)包含對個體進行姑息性治療、恢復性治療及預防性(「防護性」)治療。術語「姑息性治療」係指在未治癒病狀之情況下可減輕或降低個體病狀之效應或強度的治療。術語「預防性治療」(及相應術語「防護性治

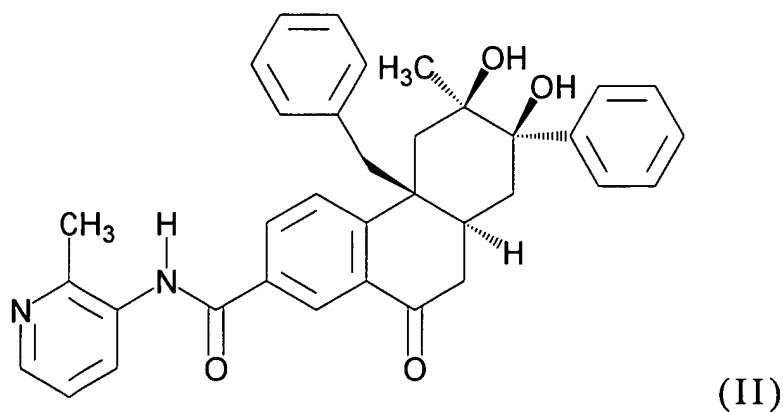
療」)係指可預防個體出現病狀的治療。術語「恢復性治療」(「根治性」)係指可阻止個體之病狀進展、減少病狀之病理表現或完全消除病狀的治療。可使用治療有效量之可引起組織、系統或個體之生物或醫學反應的化合物、鹽或組合物來實施治療，該生物或醫學反應係諸如患者、研究者、醫生、獸醫或臨床醫師等個體所尋求者。

術語「醫藥有效」或「治療有效」係指足以提供如上所述有效治療之本發明化合物或其鹽的量。應理解，在化合物或鹽與另一藥劑組合投與時，包括醫藥或治療有效量之量可為較單獨使用時為小之化合物或鹽的量。

B. 化合物

本發明提供式I之三環化合物。該等化合物係用作糖皮質激素受體調節劑。

本發明亦包括式II之化合物：



或其鹽。

本發明包含化合物 4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。本發明亦包含化合物

(4bR,6R,7R,8aS)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物之醫藥上可接受之鹽包含其酸加成鹽及鹼性鹽(包含雙鹽)。在一實施例中，本發明包含式I之化合物之氫氯酸鹽。在另一實施例中，本發明包含式I之化合物之鈣鹽。在另一實施例中，本發明包含式I之化合物之鈉鹽。

醫藥上可接受之酸加成鹽係由可形成無毒鹽之酸形成。實例包含乙酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽及三氟乙酸鹽。醫藥上可接受之鹼性鹽係由可形成無毒鹽之鹼形成。實例包含鋁鹽、精胺酸鹽、苺星鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二醇胺鹽、甘胺酸鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡甲胺鹽、醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺丁三醇鹽及鋅鹽。

關於適宜鹽之綜述參見Stahl及Wermuth之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

鹽可藉由將本發明化合物之溶液與期望酸或鹼(視需要)一起混合來容易地製備。可將鹽自溶液中沉澱出來且藉由過濾收集或可藉由蒸發掉溶劑回收。鹽之電離度可在完全電離至幾乎無電離之間變化。

本發明之化合物可作為前藥投與。因此，某些衍生物本身可稍有或不具有藥理活性，但當將其投與至身體內部或表面上時可藉由(例如)水解解離轉化成具有期望活性之本發明化合物。該等衍生物稱作'前藥'。有關前藥用途的其他資訊可參見'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第14卷, ACS Symposium Series(T Higuchi及W Stella)與'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987(E B Roche編輯, American Pharmaceutical Association)。

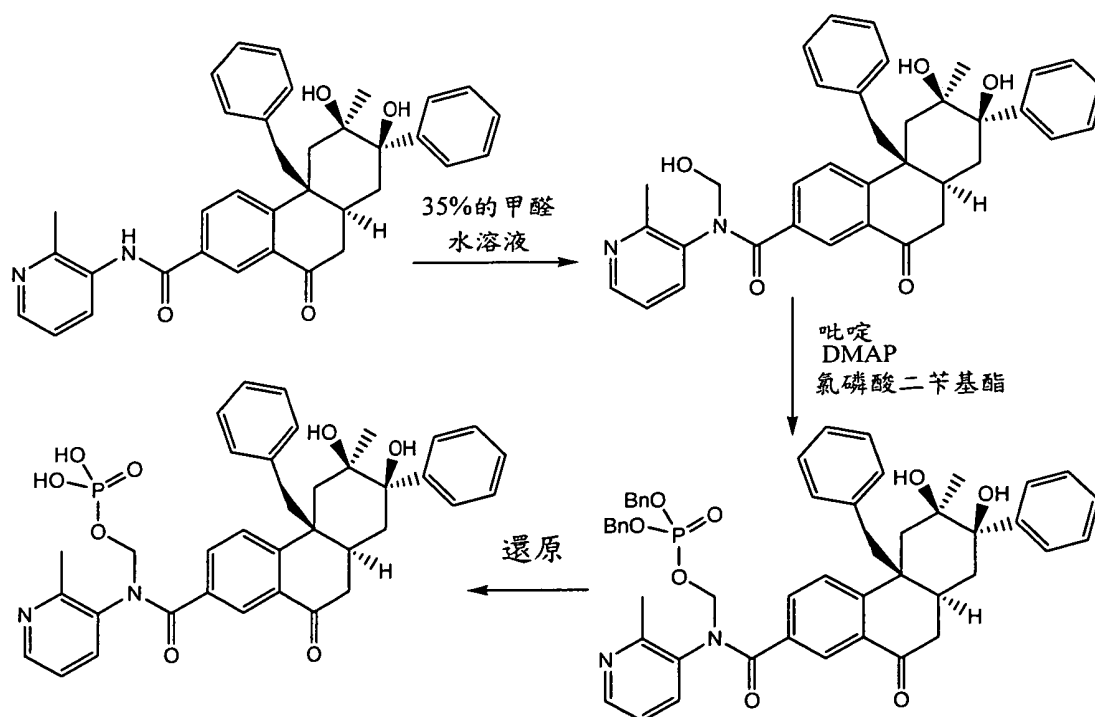
舉例而言，前藥可藉由使用彼等熟習此項技術者所已知之某些部分(例如，H Bundgaard之「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)中所述之'前體部分')代替本發明化合物中存在之適宜官能團來產生。

該等前藥之一些實例包含：

(i)在化合物含有醇官能團(-OH)時，包含其醚，例如，使用(C₁-C₆)烷醯氧基甲基代替氫；且

(ii) 在化合物含有二級胺基官能團時，包含其醯胺，例如，使用(C₁-C₁₀)烷醯基代替氫。

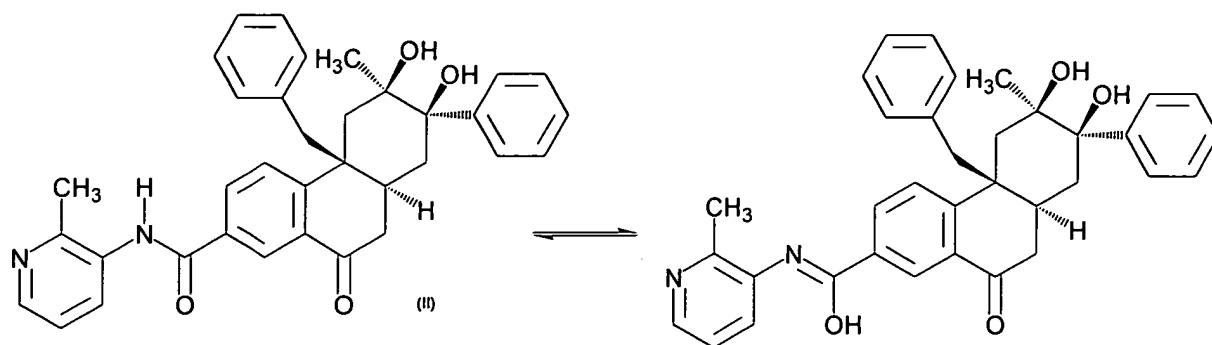
本發明化合物之磷酸鹽形式可藉由先前技術中已知之方法來製備，例如彼等揭示於 WO 2008/070149、WO 2008/064274 及 WO 2006/078846 中者。化合物 (4a-苄基-2,3-二羥基-3-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-9-側氧基-2-苯基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-7-甲醯胺基) 甲基磷酸二氫鹽及立體異構體 ((2R,3R,4aR,10aS)-4a-苄基-2,3-二羥基-3-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-9-側氧基-2-苯基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-7-甲醯胺基) 甲基磷酸二氫鹽可藉由以下反應圖製備：



最後，本發明之某些化合物本身可用作本發明其他化合物的前藥。舉例而言，式 I 或 II 之某些化合物可視為式 I 或 II 所涵蓋之其他化合物的前藥。

所有同分異構體 (例如，立體異構體、幾何 (順/反或 Z/E) 異構體及互變異構形式的化合物或鹽) 皆包含於本發明範

圍中，包含具有一類以上同分異構現象之化合物或鹽、及其一或多種之混合物。舉例而言，下式描繪式II之化合物及互變異構體。



亦包含者係酸加成鹽或鹼式鹽，其中抗衡離子具光學活性(例如，D-乳酸鹽或L-離胺酸)，或具外消旋性(例如，DL-酒石酸鹽或DL-精胺酸)。

同分異構體可藉由彼等熟習此項技術者所習知之習用技術進行分離。

本發明包含同位素標記的本發明化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數但原子量或質量數與在自然界中通常發現之原子量或質量數不同之原子代替。

同位素標記的本發明化合物通常可藉由彼等熟習此項技術者所習知之習用技術來製備、或可藉由與彼等闡述於隨附實例及製備方法中者相類似的方法使用適宜同位素標記試劑代替先前採用的非標記試劑來製備。

為治療下文所提及之病狀，可投與本發明之化合物。亦可使用本發明化合物之鹽。

C.組合物

本發明之化合物或鹽可為組合物之一部分。組合物亦可包含一或多種本發明之化合物或鹽。組合物亦可包含對映體過量的一或多種本發明化合物。其他藥理活性物質及載劑可包含於組合物中。

一實施例係包括式I之化合物或其鹽之組合物。另一實施例係包括式I之化合物或其鹽及載劑之組合物。

例如，載劑可為賦形劑。賦形劑之選擇在很大程度上取決於諸如以下因素：投與之具體方式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型之性質。

組合物可為固體、液體、或二者皆可，且可與化合物一起調配成單位劑量組合物(例如，錠劑)，該單位劑量組合物可含有0.05重量%至95重量%之活性化合物。本發明之化合物或鹽可與適宜聚合物或其他藥物載劑相偶聯。

D. 方法

本發明包含使糖皮質激素受體與本發明之化合物或鹽接觸的方法。

本發明亦包含治療個體中由糖皮質激素受體活性調介之病狀的方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

由糖皮質激素受體活性調介之病狀包含：

a)內分泌紊亂，例如原發性及繼發性腎上腺皮質功能不全、先天性腎上腺增生、非化膿性甲狀腺炎、及與癌症相關之高鈣血症；

b)風濕病，例如牛皮癬關節炎、類風濕性關節炎(包含幼年型類風濕性關節炎)、強直性脊椎炎、急性及亞急性

滑囊炎、急性非特異性腱鞘炎、急性痛風性關節炎、創傷後骨關節炎、骨關節炎之滑膜炎、及上髌炎；

c) 膠原病，例如系統性紅斑狼瘡及急性風濕性心臟炎；

d) 皮膚病，例如天皰瘡、大皰疹樣皮膚炎、嚴重多形性紅斑(史蒂文斯-約翰遜症候群(Stevens-Johnson syndrome))、剝脫性皮膚炎、蕁樣真菌病、乾癬及脂溢性皮膚炎；

e) 過敏性狀態，例如季節性或常年性過敏、過敏性鼻炎、支氣管哮喘、接觸性皮膚炎、特應性皮膚炎、血清病及藥物超敏反應；

f) 眼部疾病及病狀，例如過敏性角膜邊緣潰瘍、眼部帶狀皰疹、前端炎症、擴散性後葡萄膜炎及脈絡膜炎、慢性葡萄膜炎、交感性眼炎、過敏性結膜炎、角膜炎、脈絡膜視網膜炎、視神經炎、虹膜炎及虹膜睫狀體炎；

g) 呼吸性疾病，例如症狀性結節病、呂弗勒症候群(Loeffler's syndrome)、鉍中毒、暴發性或播散性肺結核及吸入性肺炎；

h) 血液病，例如特發性血小板減少性紫癜、繼發性血小板減少症、獲得性(自身免疫性)溶血性貧血、幼紅細胞減少症(紅血細胞貧血(Red Blood Cell anemia))及先聽性(紅血球)再生不良性貧血；

i) 腫瘤病，例如白血病及淋巴瘤；

j) 水腫狀態，例如在沒有尿毒癥之情況下，在特髮型或由紅斑狼瘡所致之腎病症候群中誘發多尿或蛋白尿釋放；

k) 腸胃病，例如潰瘍性結腸炎、侷限性腸炎、炎症性腸

病、克隆氏病、胃炎、刺激性腸症候群；

l) 混雜病狀，例如結核性腦膜炎及旋毛蟲病；及

m) 神經病狀，例如阿爾茨海默氏病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、亨庭頓氏病 (Huntington's disease)、肌萎縮側索硬化、脊髓損傷、精神嚴重抑鬱症、及周圍神經病變。

由糖皮質激素受體活性調介之病狀亦包含移植排斥(例如，腎、肝、肺、心、胰(例如島細胞)、骨髓、角質層、小腸、皮膚異體移植物、皮膚自體移植物(例如燒傷治療中所採用者)、心臟瓣膜異種移植物、血清病及移植物對抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，例如類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、多發性硬化、I型及II型糖尿病、幼年型糖尿病、肥胖症、哮喘、炎症性腸病(例如克隆氏病及潰瘍性結腸炎)、壞疽性膿皮病、狼瘡(全身性紅斑性狼瘡)、重症肌無力、乾癬、皮膚炎、皮炎、濕疹、皮脂溢、肺炎、眼部葡萄膜炎、肝炎、格雷夫斯氏病 (Grave's disease)、橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、自身免疫性甲狀腺炎、貝切特氏或薛格連氏症候群 (Behcet's or Sjorgen's syndrome)(乾眼/口)、惡性或免疫溶血性貧血、動脈粥樣硬化、阿狄森氏病 (Addison's disease)(腎上腺之自身免疫性疾病)、特發性腎上腺機能不全、自身免疫性多腺疾病(亦稱作自身免疫性多腺症候群)、腎小球腎炎、硬皮病、硬斑病、扁平苔癬、白斑(皮膚脫色)、斑禿、自身免疫性脫髮、自身免疫性垂體功能減退症、格-巴氏症

候群(Guillain-Barre syndrome)及肺泡炎；T-細胞介導的過敏性疾病，包含接觸性過敏、遲髮型過敏、接觸性皮膚炎(包含由毒藤產生者)、蕁麻疹、皮膚過敏、呼吸性過敏(花粉症、過敏性鼻炎)及麩質敏感性腸病(腹腔疾病)；炎症性疾病，例如，骨關節炎、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫症候群、賽雜瑞氏症候群(Sezary's syndrome)及具有炎症性及/或增殖性之血管疾病，例如再狹窄、狹窄及動脈粥樣硬化。

由糖皮質激素受體活性調介之病狀亦包含：

a)任何類型、病源學或發病機理之哮喘，尤其係選自由以下組成之群之成員的哮喘：特應性哮喘、非特應性哮喘、過敏性哮喘、特應性支氣管性IgE介導的哮喘、支氣管哮喘、特發性哮喘、真哮喘、由病理生理學紊亂所致之內源性哮喘、由環境因子所致之外源性哮喘、未知或隱性原因之特發性哮喘、非特應性哮喘、支氣管性哮喘、肺氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、變應原誘發性哮喘、冷空氣誘發性哮喘、職業性哮喘、由細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性哮喘、非過敏性哮喘、初始哮喘、喘鳴型嬰兒症候群及支氣管炎(bronchiolitis)；

b)慢性或急性支氣管收縮、慢性支氣管炎、小氣道阻塞及肺氣腫；

c)任何類型、病源學或發病機理之阻塞性或炎症性氣道疾病，尤其係選自由下列組成之群之成員的阻塞性或炎症性氣道疾病：慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性阻塞性肺病

(COPD)、包含慢性枝氣管炎之COPD、與COPD相關或不相關性肺氣腫或呼吸困難、特徵在於不可逆之進行性氣道阻塞之COPD、成人型呼吸窘迫症候群(ARDS)、由其他藥物治療所致之氣道超敏反應加重及與肺動脈高血壓症相關之氣道疾病；

d)任何類型、病源學或發病機理之枝氣管炎，尤其係選自由下列組成之群之成員之枝氣管炎：急性枝氣管炎、急性喉氣管枝氣管炎、花生仁吸入性枝氣管炎、卡他性(catarrhal)枝氣管炎、克魯布性(croupus)枝氣管炎、乾性枝氣管炎、傳染性哮喘性枝氣管炎、增生性枝氣管炎、葡萄球菌性或鏈球菌性枝氣管炎及肺泡性枝氣管炎、急性肺損傷；及

e)任何類型、病源學或發病機理之枝氣管擴張症，尤其係選自由以下組成之群之成員的枝氣管擴張症：柱狀枝氣管擴張症、袋狀枝氣管擴張症(sacculated bronchiectasis)、梭狀枝氣管擴張症、細枝氣管擴張症、囊狀枝氣管擴張症(cystic bronchiectasis)、乾性枝氣管擴張症及濾泡性枝氣管擴張症。

另一實施例包含本發明之化合物或鹽在用於治療以下疾病中的用途：任何類型、病源學或發病機理之阻塞性或炎症性氣道疾病，尤其係選自由下列組成之群之成員的阻塞性或炎症性氣道疾病：慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、包含慢性枝氣管炎之COPD、與COPD相關或不相關性肺氣腫或呼吸困難、特徵在於不可逆之進行性

氣道阻塞之COPD、成人型呼吸窘迫症候群(ARDS)、由其他藥物治療所致之氣道超敏反應加重及與肺動脈高血壓症相關之氣道疾病，或任何類型、病源學或發病機理之哮喘，尤其係選自由以下組成之群之成員的哮喘：特應性哮喘、非特應性哮喘、過敏性哮喘、特應性支氣管性IgE介導的哮喘、支氣管哮喘、特發性哮喘、真哮喘、由病理生理學紊亂所致之內源性哮喘、由環境因子所致之外源性哮喘、未知或隱性原因之特發性哮喘、非特應性哮喘、支氣管性哮喘、肺氣腫性哮喘、運動誘發性哮喘、變應原誘發性哮喘、冷空氣誘發性哮喘、職業性哮喘、由細菌、真菌、原生動物或病毒感染所致之感染性哮喘、非過敏性哮喘、初始哮喘、喘鳴型嬰兒症候群及支氣管炎。

本發明包含治療個體之炎症相關性病狀的方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含治療個體中諸如下述病狀之方法：哮喘、皮膚炎、炎症性腸病、阿爾茨海默氏病、精神嚴重抑鬱症、神經病變、移植排斥、多發性硬化、慢性葡萄膜炎、或慢性阻塞性肺病，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含治療個體類風濕性關節炎的方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

類風濕性關節炎係視為可產生發炎關節之慢性自身免疫性及炎症性疾病，該等發炎關節最後會腫脹、變得疼痛且關節之軟骨、骨及韌帶發生退化。類風濕性關節炎最終使關節發生變形、不穩定及僵硬且在關節內出現疤痕。關節

以較高的可變速率惡化。許多因素(包含遺傳體質)可影響疾病模式。類風濕性關節炎患者可具有輕度病程、偶然發作且伴有較長的不發病好轉期、或穩定進行性疾病(其可係慢性的或快速的)。類風濕性關節炎可突然開始，且許多關節同時變得發炎。更通常地，其緩緩開始，並逐漸影響不同的關節。通常，發炎具有對稱性，其中身體兩側之關節均受到影響。通常，手指、腳趾、手、腳、腕、肘及踝中之小關節首先變得發炎，然後為膝及臀部。

與類風濕性關節炎有關之疼痛通常係軀體傷害性關節疼痛。腫脹之腕可使神經收縮且因腕道症候群而導致麻木或麻刺感。在受影響的膝後面可形成囊腫，其可破裂並由此在小腿中引起疼痛及腫脹。

本發明包含治療個體皮膚炎之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含治療個體慢性阻塞性肺病之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含治療個體哮喘之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含治療個體阿爾茨海默氏病之方法，其包括向個體投與本發明之化合物或鹽。

本發明包含減輕與糖皮質激素受體調節相關之副作用的方法，其包括向個體投與式I之化合物。

本發明包含減輕與潑尼松龍治療相關之副作用的方法，其包括向個體投與式I之化合物。

本發明進一步包括藉由向患有上述病狀、疾病及病症之個體或易患此一病狀之個體投與一或多種本發明之化合物或鹽來治療該個體之方法。

在一實施例中，上述治療係預防性治療。

在另一實施例中，上述治療係姑息性治療。

在另一實施例中，上述治療係恢復性治療。

E.劑量及投與

為選擇最適宜之劑型及投與途徑來治療預定適應症，可評價本發明之化合物或鹽的生物醫藥性質，例如溶解性及溶液穩定性(在不同pH下)及滲透性。

本發明之化合物或鹽的口服投與劑量介於0.1 mg至100 mg之間，且吸入投與劑量在2 mg或更小之範圍內。劑量可以單一劑量或兩次或更多次分次劑量投與，且可在本文給出之典型範圍之外。

劑量係基於平均體重為約60 kg至70 kg之人類個體。投藥及投藥方案取決於個體及可影響投藥之多種條件(年齡、性別、體重等)。醫師或其他醫學專業人員能夠容易地確定用於體重超出此範圍之個體(例如嬰兒及老年人)的劑量。

口服投與

本發明之化合物及其鹽可口服投與。口服投與可涉及吞嚥(以便化合物或鹽進入胃腸道)、及/或口腔、舌、或舌下投與(藉此，化合物或鹽直接自口腔進入血流)。

適於口服投與之調配物包含固體、半固體及液體系統

(例如，錠劑)；含有多顆粒或奈米顆粒、液體、或粉劑之軟質或硬質膠囊；菱形錠劑(包含填充有液體者)；咀嚼錠；凝膠劑；快速釋放劑型；薄膜；陰道錠；噴霧劑；及口腔/黏膜黏貼片。另外，本發明之化合物或鹽可於經噴霧乾燥之分散體形式投與。

液體調配物包含懸浮液、溶液、糖漿劑及酏劑。該等調配物可作為軟質或硬質膠囊(例如，由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)內的填充劑使用且通常包括載劑(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素、或適宜油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。液體調配物亦可藉由(例如)對藥袋中之固體實施復原來製得。

本發明之化合物及其鹽亦可用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如彼等闡述於Liang及Chen之Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986(2001)中者。

對於錠劑劑型而言，端視劑量而定，藥物可佔該劑型之1重量%至80重量%，更通常佔該劑型之5重量%至60重量%。除藥物外，錠劑通常含有崩解劑。崩解劑之實例包含羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、克洛帕維酮(crospovidone)、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預膠凝澱粉及藻酸鈉。一般而言，崩解劑佔劑型之1重量%至25重量%、較佳5重量%至20重量%。黏合劑通常用於賦予錠劑調配物黏著特性。適宜黏合劑包含微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然及合成樹膠、

聚乙烯吡咯啉酮、預膠凝澱粉、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素。錠劑亦可含有稀釋劑，例如乳糖(單水合物、經噴霧乾燥之單水合物、無水物及諸如此類)、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉及二水合磷酸氫鈣。錠劑亦可視需要包括表面活性劑(例如月桂基硫酸鈉及聚山梨醇酯80)及助流劑(例如二氧化矽及滑石粉)。若存在，則表面活性劑可佔錠劑之0.2重量%至5重量%，且助流劑可佔錠劑之0.2重量%至1重量%。

錠劑通常亦含有潤滑劑，例如，硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉之混合物。潤滑劑通常佔錠劑之0.25重量%至10重量%、較佳0.5重量%至3重量%。

其他可能的成份包含抗氧化劑、著色劑、矯味劑、防腐劑及遮味劑。

例示性錠劑含有至多約80重量%之藥物、約10重量%至約90重量%之黏合劑、約0重量%至約85重量%之稀釋劑、約2重量%至約10重量%之崩解劑、及約0.25重量%至約10重量%之潤滑劑。

口服投與之固體調配物可調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

適用於本發明目的之以改良方式釋放調配物闡述於美國專利第6,106,864號中。其他適宜釋放技術(例如高能分散液及滲透性及經塗覆顆粒)之詳細資料參見Verma等人之

Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, (2001)。

口服投與之劑量範圍亦包含 0.1 mg 至 80 mg、15 mg 至 80 mg、0.1 mg 至 25 mg。

非經腸投與

本發明之化合物或鹽亦可直接投與至血流、肌肉、或內部器官中。實例 2 可投與至血流中。適於非經腸投與之方式包含靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑囊腔內及皮下投與。適用於非經腸投與之裝置包含針式(包含微型針)注射器、無針式注射器及輸注技術。非經腸調配物通常係水溶液，其可含有賦形劑(例如鹽、碳水化合物)及緩衝劑(較佳至 3 至 9 之 pH)，但對於某些應用而言，可能更適合將其調配為無菌非水性溶液或乾燥形式以與適宜媒劑(例如無菌、無致熱源的水)組合使用。

非經腸調配物在無菌條件下之製備(例如藉由冷凍乾燥法)可容易地使用彼等熟習此項技術者所熟知的標準醫藥技術達成。

用於製備非經腸溶液之本發明化合物及其鹽之溶解性可藉由使用適宜調配技術(例如納入增溶劑)來增加。

非經腸投與之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。因此，本發明之化合物可調配成懸浮液或固體、半固體、或觸變液體，進而以植入的儲積物形式投與來提供活性化合

物之改良釋放。該等調配物之實例包含藥物塗覆支架及包括載有藥物之聚(dl-乳酸-共乙醇酸)(PGLA)微球體之半固體及懸浮液。

局部投與

本發明之化合物或鹽亦可經局部、皮(內)、或經皮投與至皮膚或黏膜。實例1可投與至皮膚。用於此目的之典型調配物包含凝膠、水凝膠、洗劑、溶液、乳霜、軟膏、撒施粉、敷料、發泡體、膜劑、皮膚貼片、糯米紙囊劑、植入物、海綿、纖維、繃帶及微型乳劑。亦可使用脂質體。典型載劑包含乙醇、水、礦物油、液體凡士林、白色凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可納入增滲劑-參見(例如)J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin及Morgan, 1999年10月)。

其他局部投與方式包含藉由電穿孔、離子電滲法、聲透法、超音促滲法及微型針或無針(例如, Powderject™、Bioject™等)注射來遞送。

局部投與之調配物可經調配而能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

吸入/鼻內投與

本發明之化合物或鹽亦可經鼻內投與或藉由吸入投與, 該等投與之典型形式為: 來自乾粉吸入器之乾燥粉劑(或單獨的, 作為混合物(例如, 與乳糖的乾燥摻合物), 或作為混合之組份顆粒(例如, 與磷脂(如磷脂醯膽鹼)混合)),

作為來自加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(較佳係使用電流體動力之霧化器以生成細霧)、或噴霧器之噴霧劑(其中使用或未使用適宜推進劑，例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)，或作為滴鼻劑。對於鼻內應用而言，粉劑可包括生物黏附劑，例如，脫乙酰殼多糖或環糊精。

加壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器含有本發明之化合物之溶液或懸浮液，其包括(例如)乙醇、乙醇水溶液、或用於活性物質分散、增溶或延長釋放的適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及視需要之表面活性劑(例如三油酸山梨坦、油酸、或寡聚乳酸)。

在乾燥粉劑或懸浮液調配物中使用之前，將該藥品微米尺寸化至適於藉由吸入遞送之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任一適宜粉末化方法(例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、超臨界流體處理)來形成奈米粒子、高壓均化、或噴霧乾燥而達成。

用於吸入器或吹藥器中之膠囊(例如，藉由明膠或羥丙基甲基纖維素製成者)、泡罩及藥筒可經調配而含有本發明化合物之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)及性能改良劑(例如L-白胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水的或呈單水合物形式，較佳為後者。其他適宜賦形劑包含葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

適用於使用電流體動力學之霧化器中的適宜溶液調配物

可包括本發明之化合物、丙二醇、無菌水、乙醇及氯化鈉。可用於代替丙二醇之替代性溶劑包含甘油及聚乙二醇。

吸入/鼻內投與之調配物可使用(例如)PGLA調配成能直接釋放及/或以改良方式釋放。以改良方式釋放調配物包含延時釋放、持續釋放、脈動釋放、受控釋放、靶向釋放及程式性釋放。

當使用乾粉吸入劑及氣溶膠時，劑量單位藉助可遞送計量數量之閥來確定。本發明單位通常經佈置而投與計量劑量或「噴霧(puff)」，其可以單一劑量投與或更通常在一天中以分次劑量投與。

吸入投與之劑量範圍為2 mg至更少量或1 mg至更少量。

組合

本發明之化合物或鹽可與一或多種其他治療劑(例如藥物)組合投與。本發明之化合物或其鹽可與一或多種其他治療劑同時或非同時投與。

舉例而言，「組合」包含：向個體同時投與本發明之化合物或鹽與治療劑之此組合，此時該等組份在一起調配成單一劑型，實質上同時向該個體釋放該等組份；向需要治療之個體實質上同時投與本發明之化合物或鹽與治療劑之組合，此時該等組份彼此分別調配成單獨的劑型，其實質上同時由該個體服用，藉此該等組份實質上同時向該個體釋放；向個體依序投與本發明之化合物或鹽與治療劑之組合，此時該等組份彼此分別調配成單獨的劑型，其在連續

時間內由該個體服用，且在每次投與期間有明顯的時間間隔，藉此該等組份在實質上不同時間內向該個體釋放；及向個體依序投與本發明之化合物或鹽與治療劑之此組合，此時該等組份在一起調配成單一劑型，以受控方式釋放該等組份，藉此在相同及/或不同時間內由該個體同時、連續及/或重複投與，其中每一部分可由相同或不同途徑投與。

舉例而言，本發明之化合物或鹽可與其他抗炎藥一起部分地或完全地組合使用。可與本文所述之化合物及鹽組合使用之藥劑的實例包含TNF- α 抑制劑、COX-2抑制劑、5-脂氧酶抑制劑、白三烯類受體拮抗劑、PDE4抑制劑、抗組胺藥H₁抑制劑、胃保護性H₂受體拮抗劑、胰島素樣生長因子型(IGF-1)模擬物、基質金屬蛋白酶抑制劑、非類固醇抗炎藥、p38抑制劑、P2X₇抑制劑、 α 2 Δ 抑制劑、抗病毒藥劑及WO 2004/005229之第32-38頁中所述之其他藥劑。

F.在製備組合物或藥物中的用途

在一實施例中，本發明包括用於治療由糖皮質激素受體活性調介之病狀且包括本發明之化合物或鹽之組合物或藥物的製備方法。

在另一實施例中，本發明包括本發明之一或多種化合物或鹽在製備用於以下疾病之組合物或藥物中的用途：炎症、炎症相關性病狀、類風濕性關節炎、皮膚炎、阿爾茨海默氏病。

本發明亦包含本發明之一或多種化合物或鹽在製備用於

治療方法部分中詳細闡述之一或多種病狀之組合物或藥物中的用途。

G.反應圖

本發明化合物可使用一般合成反應圖及下文詳細闡述之實驗程序中所闡釋之方法來製備。本文合成方法之反應係在熟悉有機合成者可易於選擇之適宜溶劑中實施，該等適宜溶劑通常係在實施該反應之溫度下基本上與起始材料(反應物)、中間體或產物不發生反應的任一溶劑。給定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中實施。端視具體反應步驟，可對具體反應步驟之適宜溶劑進行選擇。

本發明化合物之製備可涉及各種化學基團之保護及去保護。對保護及去保護之需要以及對適當保護基團之選擇可由熟習此項技術者容易地確定。保護基團之化學性質可參見(例如)T.W. Greene及 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley & Sons, 公司, New York (1999), 其全部內容以引用方式併入本文中。

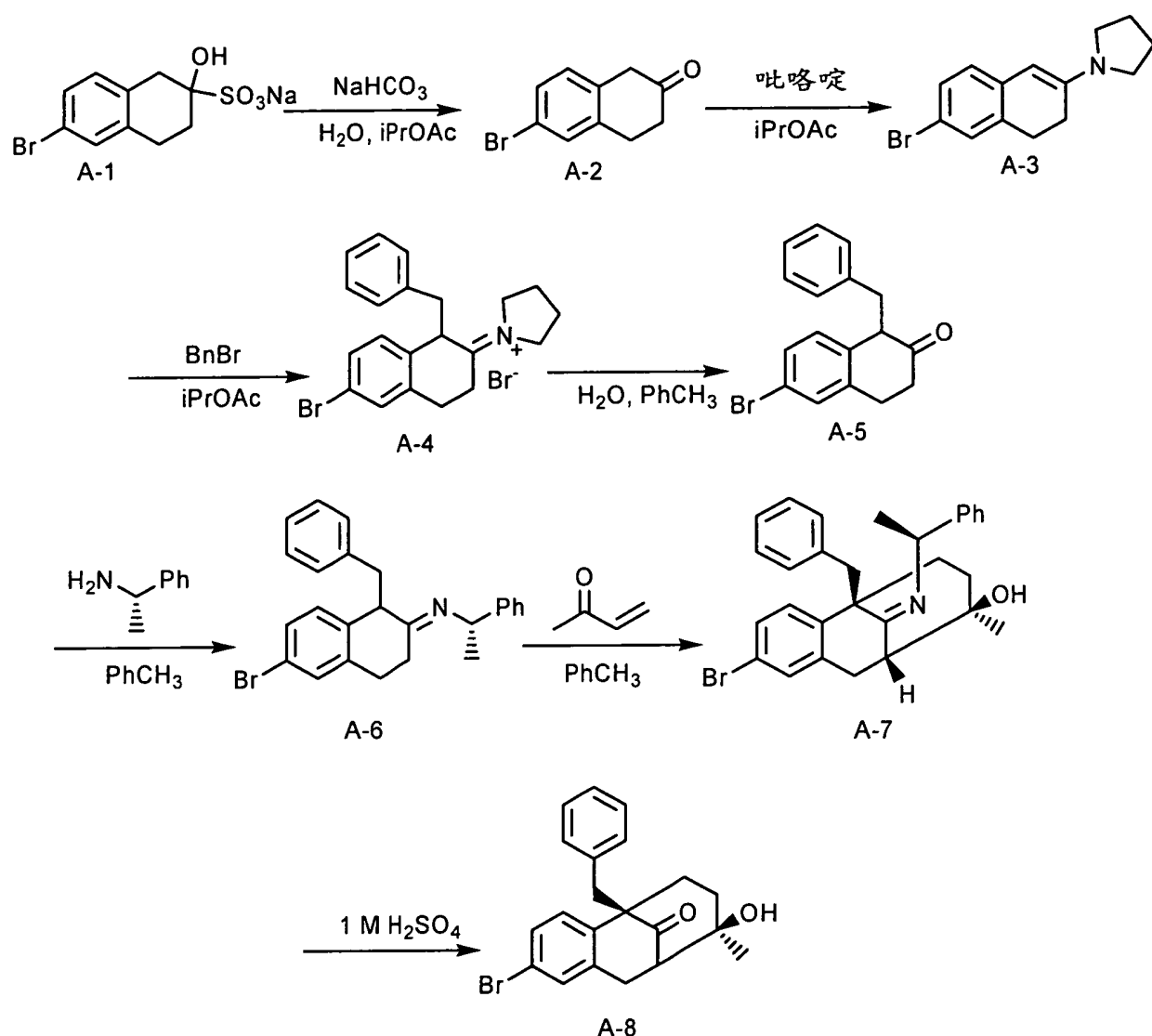
反應可根據所屬領域中已知的任一適宜方法加以監控。舉例而言，可藉由光譜法(例如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如UV-可見光)、或質譜法)或藉由層析法(例如高效液相層析法(HPLC)或薄層層析法)監測產物形成。

本文所用之起始材料係自市場購得或可藉由常用合成方法來製備。

展示一般合成反應圖係用於闡釋目的且並非意欲加以限

制。

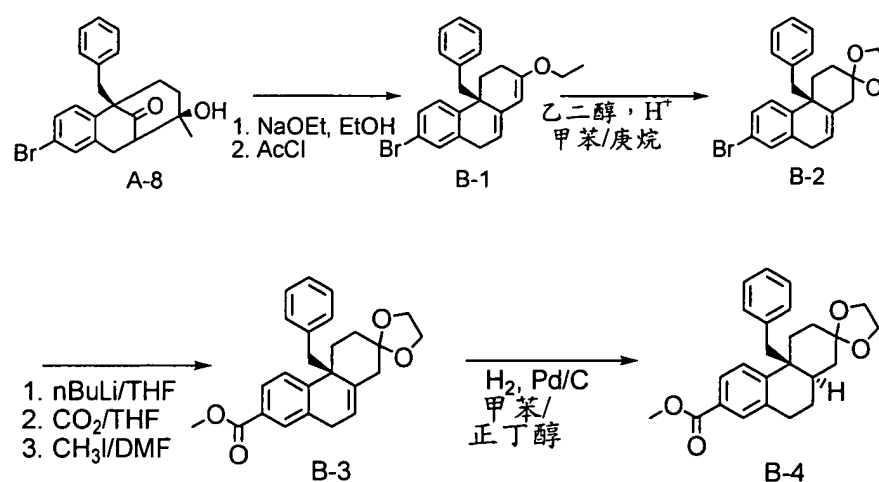
反應圖 A



使用反應圖 A 中闡述之中方案 (其通常揭示於 WO 00/66522 中) 來製備式 A-8 之 1(R)-苄基-5-溴-9(S)-氫-10(R) 羥基-10(R)-甲基-三環[7.3.1.0^{2,7}]十三-2,4,6-三烯-13-酮。Ph 表示苯基。Bn 表示苄基。可購得化合物 A-1 (例如, (Sanmar, Vuf, Kingchem))。化合物 A-2: 6-溴-3,4-二氫-2(1H)-萘酮 (Chem. Abstr. Reg. 第 4133-35-1 號) 可如 Org. Syn. 1971, 51, 109-112 中所述進行製備。化合物 A-3:

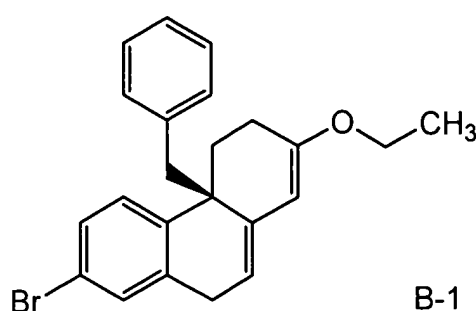
1-(6-溴-1,2,3,4-四氫-2-萘基)-吡咯啉(Chem. Abst. Reg.第863925-40-0號)如 WO 2007/105053(McHardy 等人)中所述。化合物 A-4: 1-[6-溴-3,4-二氫-1-(苯基甲基)-2-(1H)-亞萘基]-吡咯啉鎘溴化物(Chem. Abstr. Reg.第418772-22-2號)亦闡述於美國專利第2002/0107235號(Liu等人)及美國專利第6,852,719號(Liu等人)中。

反應圖 B



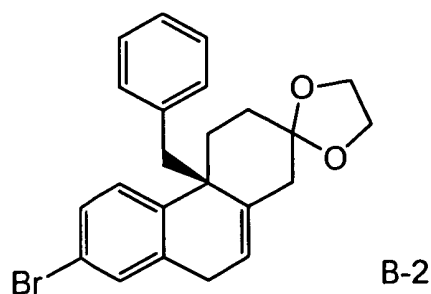
化合物 B-1: 7-溴-2-乙氧基-3,4,4a,9-四氫-4a-(苯基甲基)-(4aS)-菲可如歐洲專利申請案 EP 1201649 及 EP 1201660(二者均頒予Liu等人)及 EP 1201665(Murry等人)中所述進行製備。

製備 1: (S)-4a-苄基-7-溴-2-乙氧基-3,4,4a,9-四氫菲



在環境溫度下將起始材料 A-8(450 g ; 1.17 莫耳)溶於乙醇(4.5 L)中。添加存於乙醇中之 21% 乙醇鈉(44 mL ; 0.12 莫耳)且將混合物加熱至回流保持 3 小時。起始材料 A-8 耗盡後，立即將反應混合物冷卻至 -25°C。向混合物中緩慢添加乙醯氯(250 mL ; 3.51 莫耳)同時將溫度維持在接近 -25°C。添加完成後，將混合物升溫至 0°C 且保持於此溫度下直至中間體烯酮耗盡。混合物此時為漿液。向混合物中添加存於乙醇中之 21% 乙醇鈉(1.31 L ; 3.51 莫耳)同時將溫度維持於 -5°C 與 5°C 之間。若混合物並非鹼性，則再次添加乙醇鈉。將混合物溫度升至 25°C 且然後使用水(5.9 L)稀釋。過濾該混合物，且使用水(3 X)洗滌固體。獲得灰棕色固體狀標題化合物(440 g ; 85 面積%)。¹H NMR (DMSO) δ ppm: 1.27 (t, 3H), 1.65 (dt, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.21 (dd, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.85 (q, 2H), 5.45 (m, 2H), 6.44 (d, 2H), 6.98 (t, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H)。

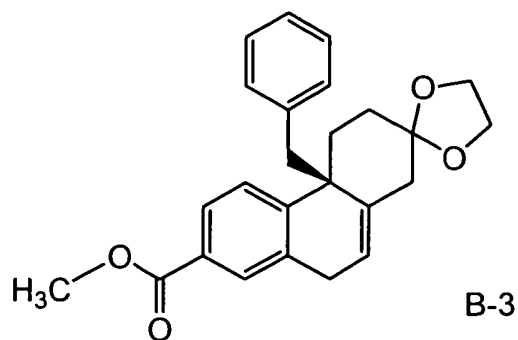
製備 2 : (S)-4 α -苄基-7-溴-2,2-(1,2-伸乙基二氧基)-1,2,3,4,4 α ,9-六氫菲



將 (S)-4 α -苄基-7-溴-2-乙氧基-3,4,4 α ,9-四氫菲(1270 g ;

3.2莫耳；85面積%，其可如製備1中所述進行製備)溶於甲苯(6.45 L)中。添加乙二醇(898 mL；16.1莫耳)及對-甲苯磺酸(6.1 g；0.03莫耳)且將反應物加熱至回流。自混合物中蒸餾掉溶劑(1 L)且替代為新鮮甲苯(1 L)。重複此蒸餾過程兩次以上。再次添加對-甲苯磺酸(6.1 g)，每次添加新鮮甲苯。在反應期間，隨著底物轉化成產物，形成兩種中間體(由LC檢測)。反應終點係兩種中間體與產物間之平衡點。到達終點後，立即將混合物冷卻至環境溫度。使用0.5 M NaOH (2 L)洗滌混合物。迅速分離各相且兩相皆為深色並具有小渾濁層。用水(2 L)洗滌該混合物。相分離極緩慢。藉由共沸蒸餾乾燥混合物。向混合物中添加甲醇(4 L)且自混合物中蒸餾出溶劑(4 L)。重複甲醇添加及溶劑蒸餾兩次以上。向混合物中添加甲醇且數分鐘後出現沉澱。再次向混合物中添加甲醇(4 L)且然後對其實施回流。30分鐘後，將混合物冷卻至0°C。過濾混合物且使用經冷凍之甲醇(2×2 L)洗滌固體。在65°C下於真空烘箱中乾燥固體。獲得灰棕色固體狀標題化合物(882 g；98面積%)。¹H NMR (DMSO) δ ppm: 1.71 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.31 (dd, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.86 (m, 4H), 5.45 (m, 1H), 6.50 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H)。

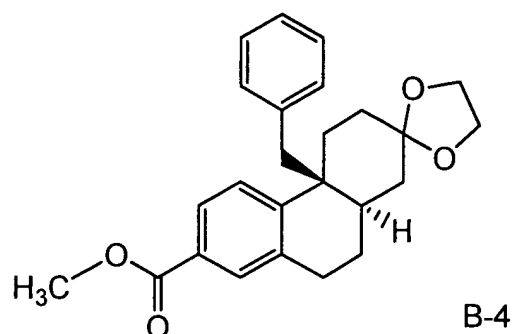
製備3：(S)-4β-苄基-7,7-(1,2-伸乙基二氧基)-4β,5,6,7,8,10-六氫菲-2-甲酸甲酯



將 (S)-4 α -苄基-7-溴-2,2-(1,2-伸乙基二氧基)-1,2,3,4,4 α ,9-六氫菲 (719 g; 1.75 莫耳, 其可如製備 2 中所述進行製備) 溶於四氫呋喃 (7.19 L) 中且冷卻至 -70°C 。以一定速率添加存於己烷中之 1.6 M 正丁基鋰 (2270 mL; 2.27 莫耳) 以便將溫度維持在低於 -60°C 。在該添加後將混合物再保持 15 分鐘。添加二氧化碳 (108 g; 2.45 莫耳) 同時維持溫度低於 -60°C 。在添加後將混合物再保持 15 分鐘。將混合物升溫至環境溫度。在大氣壓下自混合物中蒸餾溶劑 (7 L)。向混合物中添加 DMF (7 L)。將混合物冷卻至環境溫度。添加碘代甲烷 (152 mL; 2.45 莫耳) 且保持混合物直至反應完成 (約 1 小時)。將混合物加熱至 70°C 且藉由將壓力逐漸降至 70 mmHg 來蒸餾溶劑。蒸餾停止後, 立即將混合物冷卻至室溫。向混合物中緩慢添加水 (6.5 L) 以沉澱出產物。過濾混合物且使用水 (3 X) 洗滌固體。在過濾器上乾燥固體。獲得灰棕色固體狀粗製產物 (736 g; 74 面積%)。藉由層析法純化產物。通過層析回收 463 g 產物。通過正庚烷 (6130 mL) 分離此材料。回收 394 g 標題化合物。藉由層析自母液中再次回收 70 g 標題化合物。 ^1H NMR (DMSO) δ ppm: 1.74 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.33 (dd, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.72 (d,

1H), 2.79 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 3.40 (d, 1H), 3.87 (m, 7H), 5.49 (m, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H)。

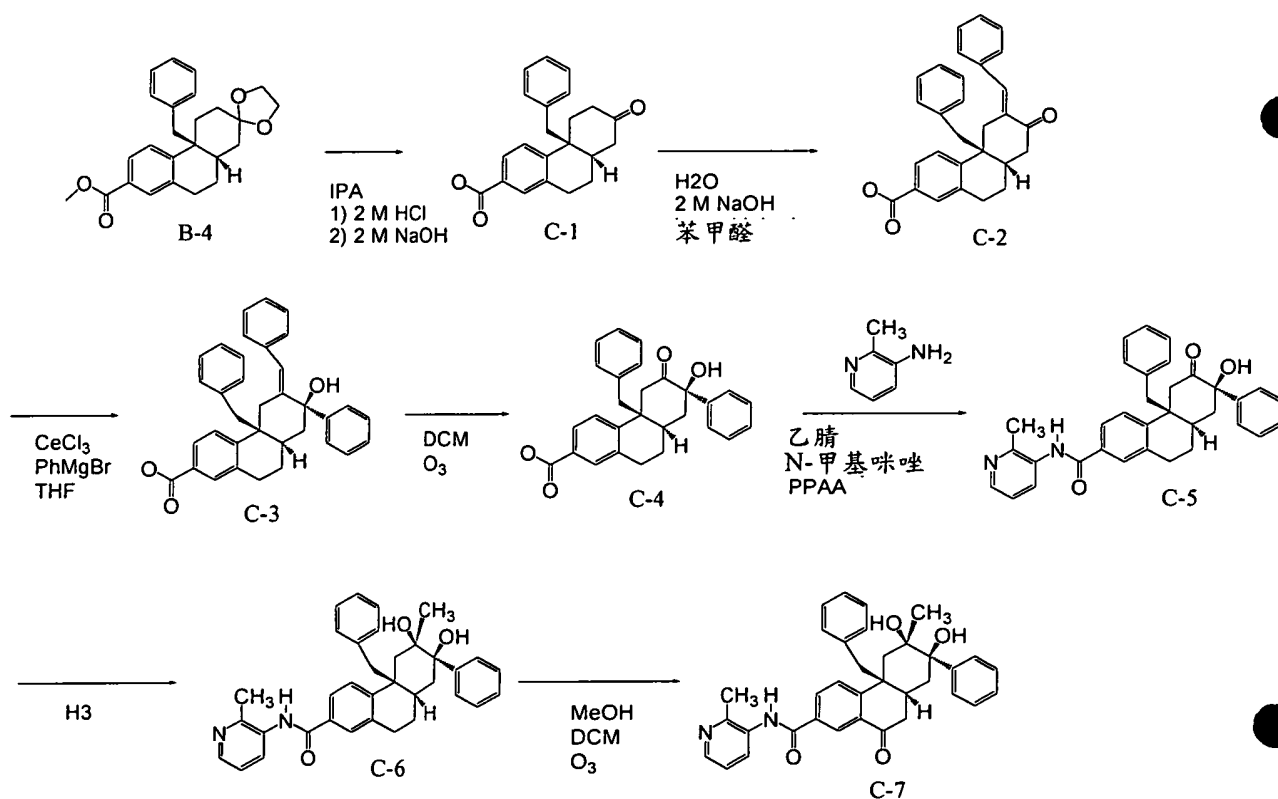
製備 4：(4 β S,8 α R)-4 β -苄基-7,7-(1,2-伸乙基二氧基)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-八氫菲-2-甲酸甲酯



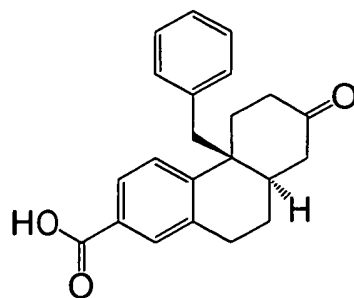
在高壓釜中將(S)-4 β -苄基-7,7-(1,2-伸乙基二氧基)-4 β ,5,6,7,8,10-六氫菲-2-甲酸甲酯(201 g; 0.515莫耳，其可如製備3中所述進行製備)及50 ml乙二醇溶於甲苯(2.0 L)中。向此混合物中添加10克5% Pd/C(乾觸媒)。然後密封高壓釜且使用氮氣(三個循環)隨後使用氫氣(三個循環)進行吹掃。在80 psig壓力及50°C溫度下實施反應18小時。藉由HPLC分析完成情況及選擇性(典型選擇性為：95:5(反式：順式))。經由Celite®過濾懸浮液以去除觸媒且在50°C下於真空中將甲苯溶液濃縮至約200 ml。在保持於50°C下時，添加1 L 1-丁醇且將溶液加熱至60°C直至澄清。冷卻後，藉由真空過濾分離所得固體狀標題化合物(196克；97%；反式：順式為95.75：4.24)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.79 (bs, 1H, Ar-H), 7.47 (d, J=9 Hz, 1H, Ar-H), 7.13-7.05 (cm, 3H, Ar-H), 6.56-6.53 (cm, 2H, Ar-H), 6.43 (d, J=9

Hz, 1H, Ar-H), 4.04-3.93 (cm, 4H, 2-CH₂), 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.08-3.03 (cm, 3H, CH₂, CH-H), 2.63 (d, J=15 Hz, CH-H), 2.22-1.72 (cm, 8H, 4-CH₂), 1.57 (cm, 1H, CH-H); ¹³CNMR (CDCl₃, δ): 167.7, 149.2, 137.7, 136.4, 131.1, 130.5, 127.8, 127.7, 127.4, 126.3, 125.5, 108.9, 64.6, 64.5, 52.1, 40.5, 39.8, 38.3, 35.8, 31.6, 30.3, 27.9, 24.6。

反應圖 C

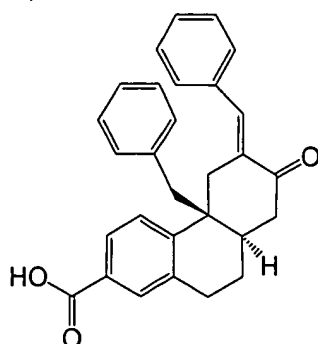


製備 5：(4bS,8aR)-4b-苄基-7-側氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸



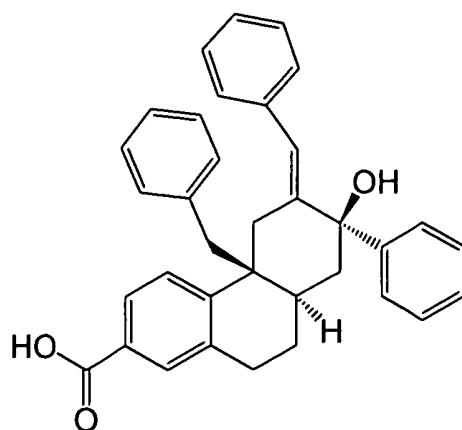
將 (4 β S,8 α R)-4 β -苄基-7,7-(1,2-仲乙基二氧基)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-八氫菲-2-甲酸甲酯 (10 g, 25.5 mmol)、IPA (75 mL) 及 2 M HCl 水溶液 (25 mL, 51.0 mmol) 一起混合且加熱至回流。混合物在加熱期間變得均勻。將混合物保持在回流下直至縮酮發生水解 (約 30-45 min)。停止反應，同時剩餘約 3% 的縮酮。向混合物中添加 2.5 M NaOH (40 mL, 101.9 mmol) 且繼續加熱。將混合物保持在回流下直至酯發生水解 (約 30 min)。添加 2 M HCl 水溶液 (40 mL) 且將混合物冷卻至 40°C。隨著酸的添加形成兩種液相。添加晶種以開始結晶。在開始結晶 30 分鐘後，再次添加 2 M HCl 水溶液 (40 mL)。將混合物冷卻至 20°C 且保持 60 分鐘。過濾混合物，且用水洗滌固體。在 70°C 下於真空烘箱中乾燥固體。獲得淡黃色固體 (7.86 g, 產率為 92%)。¹H NMR (DMSO): δ 1.50 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.20 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.65 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.00 (m, 3H), 4.30 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)。

製備 6: (4 β R,6E,8 α R)-4 β -苄基-6-亞苄基-7-側氧基-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-八氫菲-2-甲酸



將 (4bS,8aR)-4b-苄基-7-側氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸 (6.5 g, 19.44 mmol) 懸浮於水 (65 mL) 中。添加 2.5 M NaOH (11.7 mL, 29.16 mmol) 隨後添加苯甲醛 (2.16 mL, 21.38 mmol)。經一定時間 (在 50°C 下經 4 小時或在 25°C 下過夜) 混合物變得均勻。在剩餘小於 2% 之 (4bS,8aR)-4b-苄基-7-側氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸 (製備 5) 時，反應視為已完成。若混合物已不在 25°C 下，則將其冷卻至 25°C。向混合物中添加 EtOAc (65 mL) 隨後添加 2 M HCl 水溶液 (29 mL)。結晶通常在酸添加期間或其後不久出現。將混合物攪拌 60 分鐘。添加庚烷 (65 mL) 且將混合物再攪拌 60 分鐘。無需擔心水相之分離；過濾整個混合物且使用水隨後使用庚烷洗滌固體。獲得淡黃色固體 (6.55 g, 產率為 80%)。¹H NMR (DMSO): δ 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.65 (d, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.50 (d, 1H), 6.15 (d, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.70 (t, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.70 (d, 2H), 12.75 (s, 1H)。

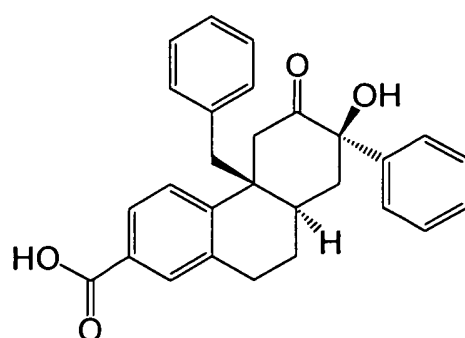
製備 7: (4bR,6E,7S,8aR)-4b-苄基-6-亞苄基-7-羥基-7-苄基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸



在 50°C 下將氯化銻(III)(5.00 g, 20.29 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中混合16小時。使用JKEM從內部監控反應溫度。將所得白色乳狀溶液冷卻至-75°C並劇烈攪拌。在維持溫度低於-70°C下，經15分鐘向冷漿液中逐滴添加苄基溴化鎂(1.0 M，存於THF中，19.1 mmol)。將溶液在-73°C下保持15分鐘，且在維持反應溫度低於-70°C下，經20分鐘逐滴添加存於四氫呋喃(40 mL)中之(4bR,6E,8aR)-4b-苄基-6-亞苄基-7-側氧基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸(3.5 g, 8.311 mmol)溶液。獲得HPLC/MS且顯示剩餘起始材料。將反應物再混合3小時，並獲得HPLC/MS且起始材料有剩餘。經10分鐘另外添加2 mL苄基溴化鎂溶液(2.0 mmol)且獲得HPLC/MS。經10分鐘另外添加1 mL苄基溴化鎂溶液(1.0 mmol)且獲得HPLC/MS。將溶液在-73°C下混合30分鐘並將其升溫至10°C且然後冷卻至0°C。在維持溫度低於10°C下，藉由逐滴添加飽和KHSO₄水溶液來終止反應。總共添加50 mL飽和溶液。在溶液中形成固體且藉由真空過濾去除。使用四氫呋喃(40 mL)及水(40 mL)洗滌濾餅。添加乙酸乙酯(100毫升)且分離各層。使用飽和氯化銨(100 mL)洗滌有機層，藉由硫酸鈉進行乾燥，且在減壓下去除溶劑。藉由HPLC/MS檢驗水層且其中不含任何產物。使殘餘物吸收於甲醇(15 mL)中並添加水。溶液變渾濁且最終形成沉澱。添加少量甲醇及水以改善沉澱之品質及數量。藉由真空過濾收集固體且將其風乾約2小時。獲得3.4克淺黃色固體狀標題化合物，產率為81%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1 H, s), 7.44-7.56 (7 H, m), 7.34-7.39 (2 H, m), 7.30 (2 H, t, J=7.7 Hz), 7.12-7.22 (2 H, m), 6.78 (1 H, t, J=7.4 Hz), 6.50 (2 H, t, J=7.8 Hz), 6.12 (1 H, d, J=8.3 Hz), 5.86 (2 H, d, J=7.3 Hz), 5.44 (1 H, s), 3.61 (1 H, d, J=14.2 Hz), 2.96 (1 H, dd, J=17.6, 7.9 Hz), 2.80-2.91 (1 H, m), 2.66-2.74 (1 H, m), 2.50-2.65 (2 H, m), 2.08 (1 H, t, J=13.3 Hz), 1.82-1.93 (1 H, m, J=13.2 Hz), 1.75-1.82 (1 H, m), 1.59-1.74 (2 H, m); LC/MS, t_r=3.77 分鐘 (5% 至 95% 之 乙腈 / 水, 經 5 分鐘, 1 ml/min, 254 nm, 50°C)。

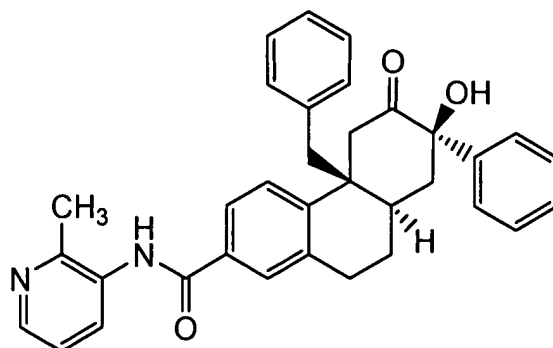
製備 8 : (4bR,7R,8aR)-4b- 苄基 -7 羥基 -6- 側氧基 -7- 苯基 -4b,5,6,7,8,8a,9,10- 八氫菲 -2- 甲酸



將 (4bR,6E,7S,8aR)-4b- 苄基 -6- 亞苄基 -7 羥基 -7- 苯基 -4b,5,6,7,8,8a,9,10- 八氫菲 -2- 甲酸 (37.7 克, 75.7 mmol) 溶於 1200 mL 二氯甲烷中。將反應物冷卻至 -78°C 且使氮氣鼓泡經過反應混合物 15 分鐘。然後使臭氧鼓泡經過混合物且出現微藍色。使臭氧持續鼓泡經過反應物 3 小時。在 1 小時時獲得 HPLC/MS 且起始材料有剩餘。繼續添加臭氧。在 2 小時時獲得 HPLC/MS 且起始材料有剩餘。繼續添加臭

氧。在3小時時獲得HPLC/MS。起始材料之消耗未改變。停止添加臭氧且使氮氣鼓泡經過反應物直至藍色消散。添加二甲硫醚(20 mL)及甲醇(20 mL)且將反應升溫至室溫。在減壓下去除溶劑且將所得稠油狀物溶於乙酸乙酯(100 mL)中。向溶液中添加庚烷(100 mL)且搖動混合物。所得溶液稍顯渾濁。將溶液在不混合之情況下於室溫下儲存過夜。形成白色晶體。收集5.7克晶體，獲得HPLC/MS及 ^1H NMR。自母液中去除溶劑。獲得44克橘黃色油狀物。獲得HPLC/MS。使用製備型反相層析純化母液以另外獲得22g 標題化合物(總共回收27.5 g，產率為85%)。MH⁺[m/z] 501 M+Na [m/z] 523； ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.00 (s, 4 H) 2.10-2.21 (m, 3 H) 2.51 (q, 3 H) 2.73-2.85 (m, 4 H) 2.96-3.10 (m, 3 H) 6.15 (dd, 1 H) 6.60 (dd, 2 H) 7.09-7.15 (m, 3 H) 7.25 (d, 1 H) 7.30 (d, 1 H) 7.34-7.40 (m, 4 H) 7.69 (s, 1 H)。

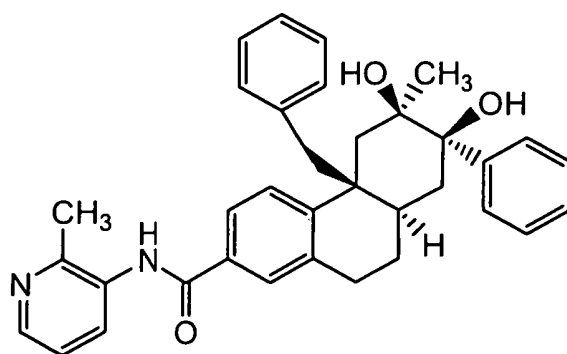
製備9：(4bR,7R,8aR)-4b-苄基-7-羥基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-6-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺



將(4bR,7R,8aR)-4b-苄基-7-羥基-6-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲酸(21 g, 49.2 mmol)、3-胺基-2-

甲基吡啶(5.8 g, 52.2 mmol)及1-甲基咪唑(20 mL, 246.2 mmol)溶於無水乙腈(105 mL)中。緩慢添加1-丙烷膦酸環酐(50 wt%, 存於乙酸乙酯中)(47 mL, 78.8 mmol)以控制輕度放熱。在25℃下攪拌混合物直至反應完成(小於1小時)。向混合物中添加乙酸乙酯(86 mL)。使用水(4×100 mL)洗滌混合物。使用MgSO₄乾燥有機相且將其濃縮至乾燥狀態。獲得淺黃色發泡體狀標題產物(22.3g, 產率為89%)。¹H NMR (DMSO): δ 1.95 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (m, 3H), 3.0 (d, 1H), 3.05 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.15 (d 1H), 6.60 (m, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.85 (s, 1H)。

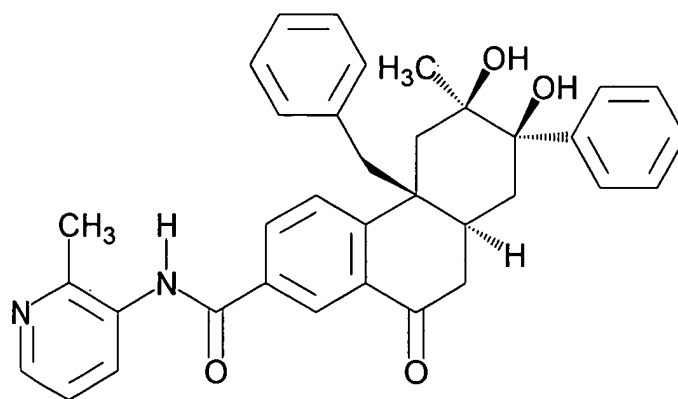
製備 10：(4bR,6R,7R,8aR)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺



向經火焰乾燥之50 mL圓底燒瓶中添加存於THF(5 mL)中之(4bR,7R,8aR)-4b-苄基-7羥基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-6-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺(0.28 g, 0.54 mmol)。將溶液在冰/丙酮浴中冷卻至-17℃。向反

應物中添加 MeLi*LiBr (0.1 mL)。1小時後，LCMS顯示起始材料仍有剩餘，因此再添加 0.15 mL。將反應物經 2 小時攪拌至室溫。自 HPLC 可知，剩餘 2.5% 之起始材料。向反應物中緩慢添加 NH₄Cl 且觀察到排氣。使用乙腈及水將反應物稀釋至 125 mL。藉由反相層析純化反應物然後凍乾。將所得乾燥粉末再次溶於乙腈及水中且添加兩滴濃 HCl。將溶液凍乾至乾燥狀態。此可獲得 HCl 鹽形式之標題產物 (231.4 mg)(產率為 73%)。LRMS ES⁺ 533.1 1H NMR (300 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 1.23-1.28 (m, 3 H) 1.53-1.62 (m, 1 H) 1.90-2.20 (m, 3 H) 2.70-2.74 (m, 3 H) 2.84 (d, J=14.90 Hz, 1 H) 2.92-3.22 (m, 2 H) 3.28-3.40 (m, 4 H) 3.91 (d, J=12.08 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=8.26 Hz, 2 H) 6.84-6.92 (m, 2 H) 6.99-7.10 (m, 3 H) 7.13-7.29 (m, 3 H) 7.45 (dd, J=8.15, 1.91 Hz, 1 H) 7.56-7.65 (m, 2 H) 7.77 (d, J=1.81 Hz, 1 H) 7.88 (dd, J=8.26, 5.84 Hz, 1 H) 8.51-8.63 (m, 2 H)。

實例 1：(4bR,6R,7R,8aS)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺



在室溫下將試樣固體(4bR,6R,7R,8aR)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-7-苄基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺(2200 mg, 4.130 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)與甲醇(100 mL)之溶液中。使用10 mL存於MeOH中之2 N HCl溶液處理該所得溶液，且將其另外攪拌10分鐘。此時，目測檢查反應液以確保所有固體皆溶解且然後將其冷卻至-78℃。使用穩定臭氧流(5 cc流速，使用Azcozon生成器(AZCO Industries有限公司，RMU16-8型，且O₂壓力設置為30 psi)產生)處理冷卻之溶液。在穩定流入臭氧5小時後，反應接近完成而獲得期望標題化合物，藉由LCMS進行分析(M+H LRMS 547.2 amu)。溶液呈現深藍色。使用氮氣沖洗冷反應液5分鐘以驅散大部分臭氧，且反應物顯示藍色顯著減少。此時，以並不使內部反應溫度升至高於-70℃之方式添加20 mL二甲硫醚。隨後去除冷卻浴且使反應物自動升溫至室溫(1小時)，並在此溫度下另外維持3小時。此時，將反應液濃縮至殘餘物狀態並溶於25 mL THF中，且然後對所得THF溶液直接實施C-18反相層析(運行15分鐘梯度，5%乙腈流動相至95%乙腈流動相及水)。經由交換樹脂(StratoSphere SPE, PL-HCO₃ MP樹脂，產品編號為3540-C603)過濾所得標題化合物以去除任何TFA鹽並提供標題產物作為其母體化合物。藉由下列程序使所得固體結晶：使用MeOH (7 mL)將固體製成漿液，1小時後收集固體且使用額外之2 mL MeOH進行洗滌以提供1802 mg標題化合物(79%)。分析數據如下：¹H NMR (500 MHz,

D₆ DMSO) δ ppm 1.18 (s, 3 H) 1.51 (dd, $J=12.66, 1.96$ Hz, 1 H) 1.99 (d, $J=14.96$ Hz, 1 H) 2.40 (dd, $J=18.88, 4.85$ Hz, 1 H) 2.43-2.49 (m, 1 H) 2.49 (br. s., 3 H) 2.56 (t, $J=12.82$ Hz, 1 H) 2.61 (d, $J=12.53$ Hz, 1 H) 2.75 (d, $J=15.12$ Hz, 1 H) 2.92 (dd, $J=18.59, 12.74$ Hz, 1 H) 4.05 (d, $J=12.45$ Hz, 1 H) 6.65 (d, $J=8.27$ Hz, 1 H) 6.79 (dd, $J=7.69, 1.59$ Hz, 2 H) 7.05-7.13 (m, 3 H) 7.15-7.21 (m, 1 H) 7.25 (t, $J=7.69$ Hz, 2 H) 7.49 (dd, $J=7.94, 5.10$ Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=7.44, 1.25$ Hz, 2 H) 7.87 (dd, $J=8.23, 2.13$ Hz, 1 H) 8.01 (dd, $J=7.78, 1.00$ Hz, 1 H) 8.46 (dd, $J=5.01, 1.50$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=2.09$ Hz, 1 H) 10.18-10.58 (m, 1 H, NH)。端視DMSO之水含量，在4.78及5.44 ppm處可發現兩個OH質子。HRMS m/z 547.2619 ($C_{35}H_{35}N_2O_4$ ：對於 $M+H$ 之計算值，547.2591)。

I. 生物數據

脂多糖(LPS)誘導之人類全血

將來自人類供體之靜脈血(以10 ml等分試樣形式)收集在含有肝素鈉之試管(BD Vacutainer，Becton Dickinson及公司，Franklin Lakes, NY)中。以180 μ l/孔將血液添加至無菌聚苯乙烯圓底96孔組織培養板(Corning Costar)中。將血液置於具有5% CO_2 之潮濕之37°C培育箱中同時製備化合物(接近60分鐘)。

自存於二甲亞砜(DMSO, Sigma-Aldrich)中之10 mM原液製備化合物。在DMSO中稀釋母料化合物以獲得適宜起始

濃度，然後在DMSO中連續稀釋至1/3(亦即，15 μ l化合物+30 μ l DMSO)，隨後在媒劑溶液(存於磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco之磷酸鹽緩衝鹽水，不含氯化鈣及氯化鎂，Invitrogen公司，Carlsbad CA)中之2% DMSO)中將每一連續稀釋液稀釋至1/167。按一式三份將化合物或媒劑添加至呈10 μ l等分試樣之血液中，省去外側孔以將可能之邊緣效應降至最低。在分析中，每一化合物的最終最高濃度介於3 μ M至0.3 μ M之間。在分析中，最終DMSO濃度為0.1%。將含有試樣之板輕輕渦旋混合並重新放回培育箱中。將LPS母料(大腸桿菌血清型0111:B4，Sigma-Aldrich，在-20°C下儲存，呈存於RPMI中之100 μ g/ml等分試樣形式)在RPMI中稀釋至1/50以製備工作原液。培育60分鐘後，將10 μ l所製備之LPS工作母料添加至血液中至最終濃度為100 ng/ml。使用含有RPMI培養基但不含LPS之孔作為陰性對照。再次將板輕輕渦旋混合且將板培育過夜22小時。培育後，以1500 $\times$ g將血液離心5分鐘且取出血漿在-20°C下凍乾或用於細胞因子釋放之分析。

細胞因子釋放之量測及分析

使用 Meso Scale 分析套組 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD, U.S.A.)量測IL-1 β 、IFN γ 及TNF α 蛋白質含量。使試劑到達室溫。使用150 μ l Meso Scale Block B稀釋劑封阻Meso Scale板，在室溫下輕微搖動60分鐘。使用洗滌緩衝液(PBS, Invitrogen公司，含有0.05% Tween-20, Sigma-Aldrich)將板洗滌3次。以1/5連續稀釋之方式在人類

血漿/血清分析稀釋劑中製備用以獲得標準曲線之校準液以達成介於50000 pg/ml至3.2 pg/ml之間之最終濃度。以10-20 µl/孔添加試樣且以20 µl/孔添加校準液，然後將其在室溫下於輕微搖動下培育2小時。使用洗滌緩衝液將板再次洗滌3次。在人類血漿/血清抗體稀釋劑中將檢測抗體稀釋至1 µg/ml且以20 µl/孔添加至板中。如上所述將板培育2小時並再次洗滌。使用mqH₂O將讀取緩衝液T(4×)稀釋(1:1)至2×濃度且向每一孔添加150 µl。在SECTOR顯像儀6000 (Meso Scale Discovery)上對板進行讀數以產生原始信號值。

將各試樣信號值與陽性及陰性對照(分別為含有LPS之經媒劑處理的血液及不含LPS之經媒劑處理的血液)對比以得到%抑制。計算每一供體之三個值的平均值。計算3個或4個供體之值的平均值且使用Microsoft Excel應用程式之LabStats plug-in中的4參數擬合曲線進行繪圖。

自Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO)獲得潑尼松龍。

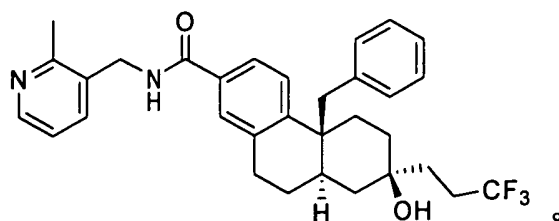
表1.潑尼松龍抑制之平均值

濃度(nM)	IFN γ (%抑制)	TNF α (%抑制)	IL-1 β (%抑制)
1000	96.41887	90.42849	91.81285
333.3333	94.80171	86.9239	87.6417
111.1111	85.21585	67.08184	61.87842
37.03704	70.72071	49.23688	36.70005
12.34568	34.71695	19.56738	7.168145
4.115226	25.24299	8.949503	0.83998
1.371742	9.7537	6.36281	-1.2607
0.457247	1.188799	2.756104	-0.57073

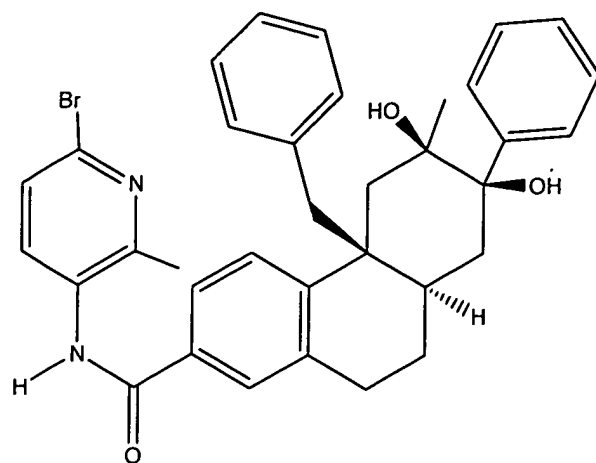
表 2. 實例 1 抑制之平均值

濃度(nM)	IFN γ (%抑制)	TNF α (%抑制)	IL-1 β (%抑制)
300	72.90548	42.80632	38.01507
100	72.50547	42.18648	37.61988
33.33333	66.18697	30.67716	26.41755
11.11111	50.99181	18.11116	15.35196
3.703704	26.94135	7.08568	5.139857
1.234568	18.37372	0.8113	1.175317
0.411523	15.63071	-3.618	-1.0797
0.137174	-3.92851	0.604014	-0.93988

對比物 A 係 (4 β S,7S,8 α R)-4 β -苄基-7-羥基-N-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-4 β ,5,6,7,8,8 α ,9,10-八氫菲-2-甲醯胺，其合成如 WO 00/66522(Dow 等人)之第 241 頁之第 771C-3 號實例所述，且具有下列結構：

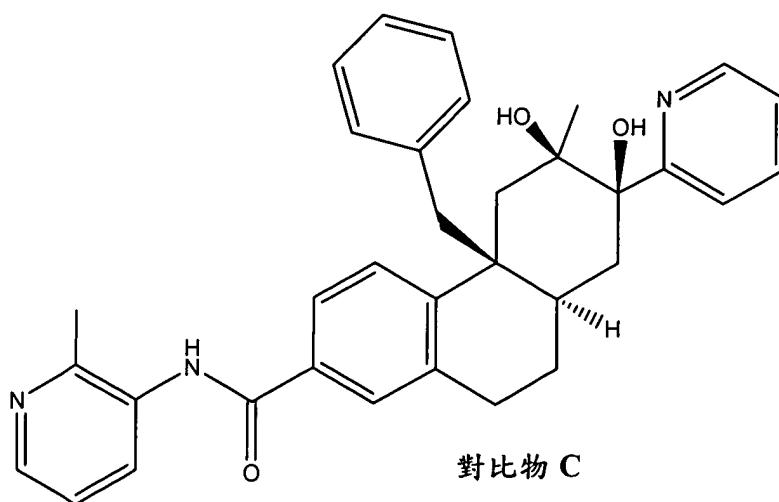


下列對比化合物：對比物 B、C 及 D 可藉由本文所述之方法、業內已知之彼等方法及下文反應圖 D 來製備。



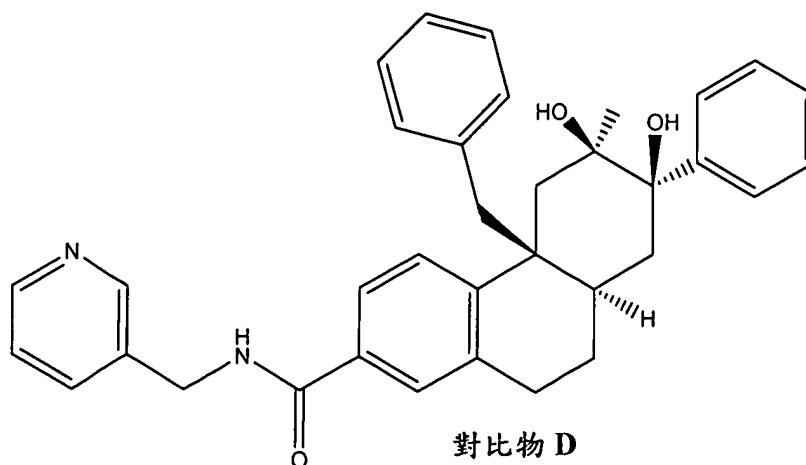
對比物 B

(4bR,6R,7R,8aR)-4b-苄基-N-(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)-6,7-二羥基-6-甲基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺



對比物 C

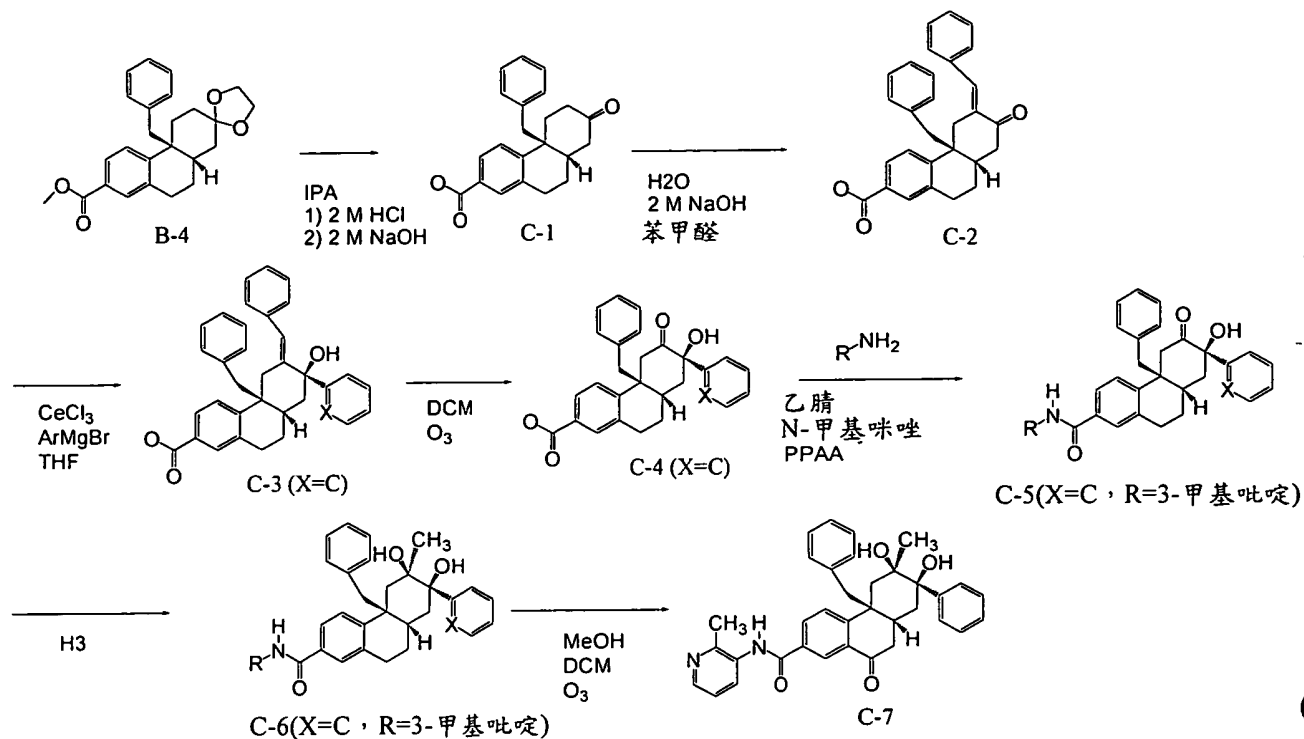
(4bR,6R,7R,8aR)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(吡啶-2-基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺



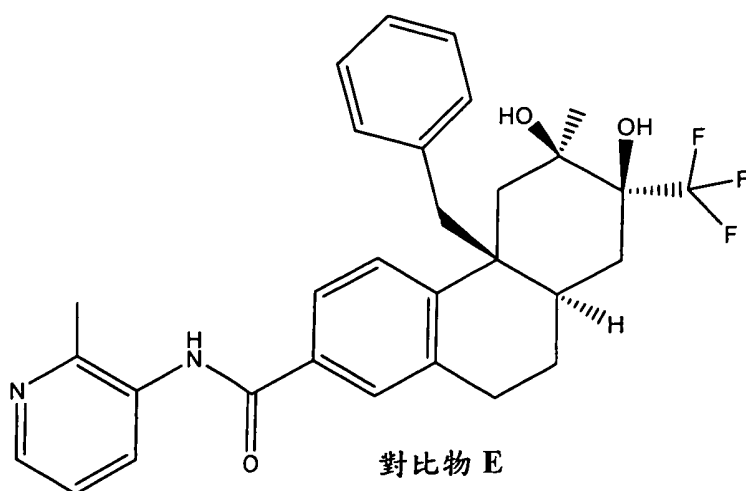
對比物 D

(4bR,6R,7R,8aR)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-7-苯基-N-(吡啶-3-基甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺

反應圖 D

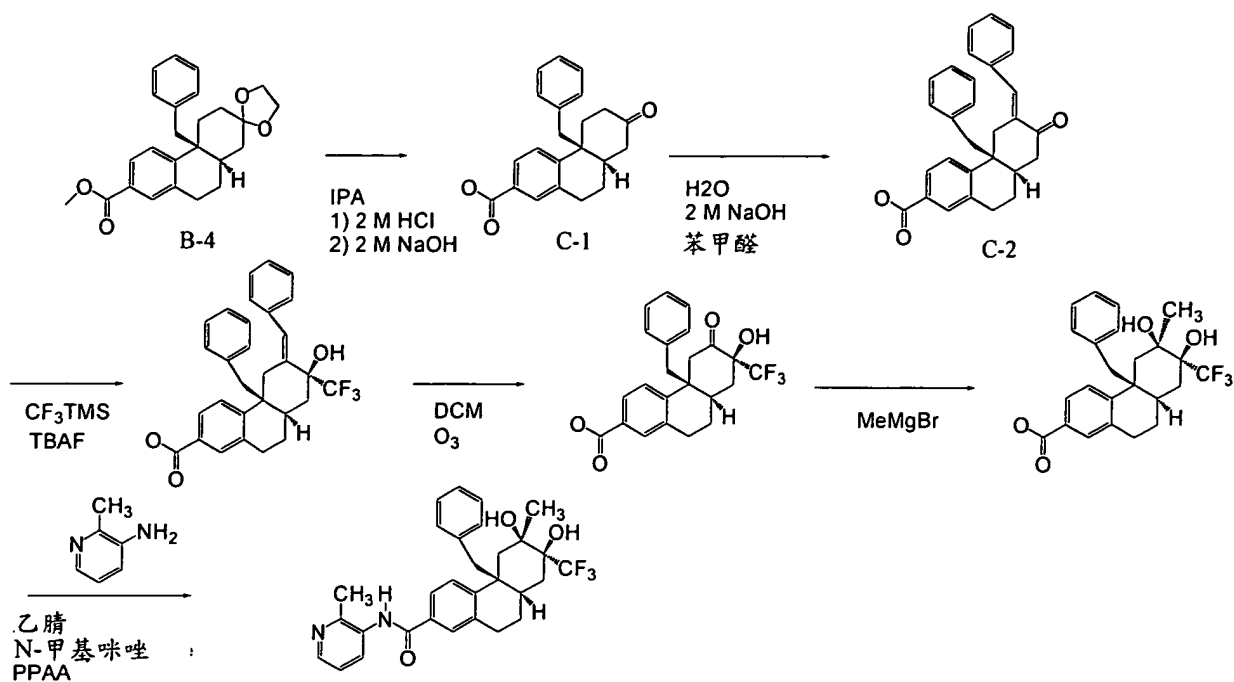


下列對比化合物：對比物E可藉由業內已知之一般方法及下文反應圖E來製備。

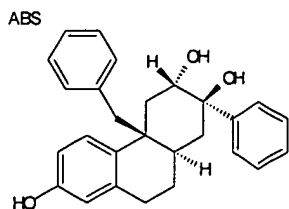


(4bR,6R,7S,8aR)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺

反應圖 E



對比物 F 係 (2R,3S,4aR,10aR)-4a-苄基-2-苯基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-2,3,7-三醇，其合成如國際申請案 WO 2004/005229(Chantigny 等人)之第 106 頁之實例 30 所述，且具有下列結構：



對比物 G 係 (2R,3S,4aR,10aR)-4a-苄基-7(2-甲基吡啶-3-基甲氧基)-2-苯基-1,2,3,4,4a,9,10,10a-八氫菲-2,3-二醇，其合成如國際申請案 WO 2004/005229(Chantigny 等人)之第 107 頁之實例 32 所述，且具有下列結構：

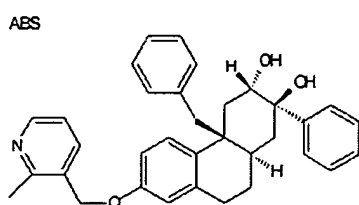


表 3. 對比物 A 抑制之平均值

濃度(nM)	IFN γ (%抑制)	TNF α (%抑制)	IL-1 β (%抑制)	IL-6 (%抑制)
3000	28.02163	-3.03631	16.37219	-1.97032
1000	16.52981	-5.43701	14.96801	-0.88954
333.3333	-6.31952	-4.61436	12.23526	-2.8341
111.1111	8.737671	-3.82374	8.59594	-3.49518
37.03704	-9.80677	-4.19291	17.27236	-3.52461
12.34568	0.016012	0.030908	22.84851	-1.12581
4.115226	-1.69672	-0.86051	22.01534	-4.3436
1.371742	18.09167	18.1316	31.97474	1.459164

表 4. 對比物 F 抑制之平均值

濃度(nM)	IFN γ (%抑制)	TNF α (%抑制)	IL-1 β (%抑制)
3000	21.95778	3.808591	3.308508
1000	14.6234	4.138398	0.21981
333.3333	-3.30077	-3.43225	-2.45189
111.1111	-4.60435	-6.35337	-4.59067
37.03704	-13.3589	-4.22595	-6.15082
12.34568	-8.35374	-6.79409	-5.49194
4.115226	-15.284	-8.12294	-6.1571
1.371742	-12.4462	-2.51053	-4.16143

表 5. 對比物 G 抑制之平均值

濃度(nM)	IFN γ (%抑制)	TNF α (%抑制)	IL-1 β (%抑制)
3000	41.3796	16.28448	15.47551
1000	13.20202	-8.47459	-1.19319
333.3333	2.019883	-13.7986	-6.75215
111.1111	2.655063	-8.76041	-5.37397
37.03704	-2.5794	-13.8733	-7.35195
12.34568	-9.15435	-14.0438	-7.52021
4.115226	12.82205	-2.89901	-2.63902
1.371742	16.69609	3.216606	-0.11505

實例 1、對比物 F、對比物 G 及潑尼松龍皆係糖皮質激素受體之配體，然而，每一者在抑制來自離體經 LPS 刺激之人類全血之細胞因子時皆呈現不同特徵。潑尼松龍 (GR 之完全激動劑) 顯示完全抑制 IFN γ 、TNF α 及 IL-1 β 。實例 1 亦以濃度依賴性方式抑制細胞因子釋放。作為部分激動劑 / 拮抗劑，實例 1 顯示抑制程度不如潑尼松龍。另外，針對實例 1 所觀測之抑制程度在所觀測之細胞因子之間有所不同，亦即，IFN γ =73%，TNF α =43%，且 IL-1 β =38%。與實例 1 相比，對比物 F 及對比物 G 並不顯著抑制 TNF α 或 IL-1 β (在 3000 nM 下小於 20%) 且對 IFN γ 顯示低得多的有效抑制 (在 3000 nM 下分別僅為 22% 或 41% 抑制)。因此，儘管實例 1、對比物 F、對比物 G 及潑尼松龍結合相同受體，但其顯示顯著不同的活性。

活體內數據

小鼠膠原誘導性關節炎(mCIA)

小鼠膠原誘導性關節炎係類風濕性關節炎之常用長期臨床前模型，其中在使用II型膠原免疫後出現關節腫脹及骨破壞。先前發現，發病率及嚴重程度之降低在臨床環境中可分別預測疾病改良及病徵與症狀之減輕。

在治療性mCIA模型中，經由LPS刺激可同步誘導發病率及嚴重程度。在第0天，使用100 µg牛II型膠原(bCII)對雄性DBA/J小鼠實施免疫。在第28天使所有小鼠皆接受20 µg LPS之腹腔腔內注射且容許到第34天發生疾病。在第34天，所有小鼠皆患有疾病(發病率=100%)，且平均嚴重程度分值为7。在第34天開始以治療模式投與化合物且持續至第49天。藉由量測發病率降低(亦即，疾病之消退)及爪腫脹嚴重程度隨時間之降低來比較不同治療。

28天小鼠副作用模型

根據實驗動物管理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)之導則並根據實驗動物福利(laboratory animal welfare)之NIH導則，使用重27-29克之10-12週齡雌性Swiss Webster小鼠(Taconic, Germantown, NY, U.S.A.)。使小鼠適應Pfizer動物設施3-7天然後進行研究。藉由口服管飼投與潑尼松龍及DAGR化合物且總共持續28天。每一治療組通常含有8-10只小鼠。為確定研究之投藥方案，實施試驗藥效動力學時程實驗來量化在單一ED₈₀劑量(根據急性LPS內毒素血症小鼠模型確定)後之

TNF α 阻抑。為在24小時時間內顯著阻抑TNF α ，經測定潑尼松龍需要b.i.d.投藥。DAGR化合物所需之劑量頻率有所不同。

在每一實驗之第一天及最後一天量測體重。在投藥約3周後，獲取血液試樣用於穩態藥代動力學分析。為評價化合物對於LPS誘導之TNF- α 的效應，在第28天最後一次劑量後2.5 hr，使所有小鼠皆接受LPS (*Salmonella Typhosa*, Sigma, St. Louis, L-7895)之腹腔內注射。在投與LPS 90分鐘後，宰殺小鼠。使用Linco多重分析(St. Charles, MO)及Luminex 100 (Austin, TX)分析血清試樣之骨鈣素及TNF α 。以1:20稀釋試樣且根據製造商說明實施分析。骨鈣素標準品係單獨購自Biomedical Technologies公司(Stoughton, MA)。量測血清胰島素以評價化合物對胰島素抗性之效應。根據製造商方案使用來自Alpco Diagnostics (Salem, NH)之UltraSensitive小鼠EIA套組量測胰島素。

皮質骨組織計量學

在小鼠於每一研究之存活期間，使小鼠在第1天及第26天接受兩次溶於2%碳酸氫鈉中之螢光染料鈣黃綠素(C-0875; Sigma-Aldrich; 20 mg/kg; 200 μ L/小鼠)的IP注射，以供進行骨組織計量學量測。螢光染料標記納入骨鹽中且容許量測骨形成速率。在組織收穫期間，切除左脛骨且清洗以用於皮質組織計量學量測。去除所有皮膚及肌肉後，將脛骨置於70%乙醇(4°C)中於黑暗中保持至少24小時。

使用經磨橫截面切片進行皮質骨之組織計量學分析¹。

使用配備有金剛石晶圓刀片之低速鋸(Isomet, Buehler, Lake Bluff, IL)切割骨。去除靠近脛骨-腓骨連結處每一脛骨之端部且切割75 mm之橫截面。使用毛玻璃板及軟木塞，將切片研磨至約25 mm直至透明且所有標誌在螢光顯微鏡下皆可辨識為止。使用下列溶液對切片實施至少2分鐘脫水，各溶液係：1) 70%乙醇、2) 95%乙醇、3) 100%乙醇、4) 50/50乙醇/二甲苯及5)二甲苯(兩次)(Sigma, St. Louis, 534056)。使用Eukitt Quick封固劑(Eukitt Quick Mounting Medium)(Sigma, St. Louis, 03989)封固切片且蓋上蓋玻片。使用Osteomeasure骨分析程式(Osteomeasure Bone Analysis Program) (Decatur, Georgia)，藉由除追蹤骨之內周邊及外周邊亦追蹤第一及第二螢光標記來計算骨形成速率。藉由下列等式來計算骨形成速率：(標記間寬度/標記間隔)*(經標記周長/骨周長)。在每一研究中，對每一治療組，量測至少5個試樣。

製備用於PK分析及LC/MS/MS系統之標準品及試樣

量測所有血清試樣中之皮質酮、潑尼松龍、及化合物的含量。在來自存於DMSO中之母料的對照小鼠血清中製備下列標準品：5 µg/mL、2.5 µg/mL、1.25 µg/mL、0.3125 µg/mL、0.078 µg/mL、0.0195 µg/mL、0.00488 µg/mL、0.00122 µg/mL、0.00305 µg/mL、0.000076 µg/mL。將30 µL血清試樣(未知試樣及標準血清試樣)轉移至新96孔板中。添加乙腈(170 µl，含有1 µM甲苯磺丁脲作為內部標準物)以沉澱血清並提供內部標準物以進行MS/MS分析。

在 4000 rpm、25°C 下將板離心 5 min。轉移 90 μ L 上清液用於注射且在 LC/MS/MS 系統中注入 5 μ L 用於分析。將低於定量限值 (LOQ) 的濃度報告為零 (0) 且用於評價平均濃度及估算 AUC。使用線性梯形法來確定自時間 0 至最終定量濃度之時間 (t) 之濃度-時間曲線下面積 [AUC(0-t)]。

統計學評價

使用數據之 4-參數邏輯擬合獲得各參數之 ED₅₀ 及 ED₈₀ 值。對於每一實驗/劑量組，藉由計算每一小鼠值偏離其組平均值之標準偏差數值且然後除以該組標準偏差來檢測離群值。在該計算中所用之平均值及標準偏差省略了所檢驗之值，以便在其為離群值時不產生影響。若所檢驗之值比平均值大 2.5 倍標準偏差，則在其餘計算中不使用該值。

然後使用媒劑及 10 mpk 潑尼松對照組之平均值計算每一動物之抑制百分比值。然後使用每一組之曲線下面積平均值將各小鼠抑制百分比值擬合至 4-參數邏輯模型中。因全部 4 個參數皆係估算所得且下平臺並不固定於 0% 及上平臺並不固定於 100%，故藉由使用逆校準公式計算響應等於 50% 或 80% 時之 ED₅₀ 及 ED₈₀ 值。符號「nd」意指未測定。

清 TNF α 來分別預測骨形成及抗炎功效。

離解指數係基於下列準則：

- 1)離解要求在炎症及副作用生物標記[例如骨鈣素(OC)、胰島素、或骨形成速率]之間具有劑量餘量，且使用骨鈣素抑制(OC)作為副作用實例藉由下式來定義：

$$DI = \frac{\text{副作用終點}}{\text{抗炎性終點}}$$

舉例而言：

$$DI = \frac{\text{骨鈣素抑制(OC) ED}_{50}(\text{或EAUC}_{50})}{\text{TNF}\alpha\text{抑制(TNF}\alpha\text{)ED}_{50}(\text{或EAUC}_{50})}$$

2)化合物之DI可視為與針對其臨床對比物潑尼松龍所觀測者相關。經校正或標準化之DI定義為化合物DI除以潑尼松龍DI。

離解指數

化合物名稱	OC/TNF (ED ₅₀ 劑量)	OC/TNF (ED ₈₀ 劑量)	BFR/TNF (ED ₅₀ 劑量)	BFR/TNF (ED ₈₀ 劑量)	胰島素/TNF (ED ₅₀ 劑量)	胰島素/TNF (ED ₈₀ 劑量)
實例1	2.8	3.2	4.1	7.9	44.1	5.5
對比物 B	2.5	2.2	nd	nd	12.5	16.8
對比物 C	1.2	>2	1.2	0.8	>6.5	>2
對比物 D	>5.3	>4.1	3.1	>4.1	>5.3	>4.1
對比物 E	<0.8	<1	<0.3	<0.3	無法計算	無法計算

經校正之離解指數

化合物 名稱	OC/TNF (ED ₅₀ 劑量)	OC/TNF (ED ₈₀ 劑量)	BFR/TNF (ED ₅₀ 劑量)	BFR/TNF (ED ₈₀ 劑量)	胰島素/TNF (ED ₅₀ 劑量)	胰島素/TNF (ED ₈₀ 劑量)
實例1	3.1	1.6	5.1	6.1	4.8	11.1
對比物 B	2.8	1.1	nd	nd	1.4	3.5
對比物 C	1.3	>2	1.5	0.6	>0.7	>0.4
對比物 D	>5.9	>2.1	3.9	>3.2	>0.6	>0.9
對比物 E	<0.9	<0.5	<0.4	<0.2	無法計算	無法計算

發明專利說明書

公告本

(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：98 1252 65

C07D 213/75 (2006.01)

※申請日：98. 7. 27

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/44 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

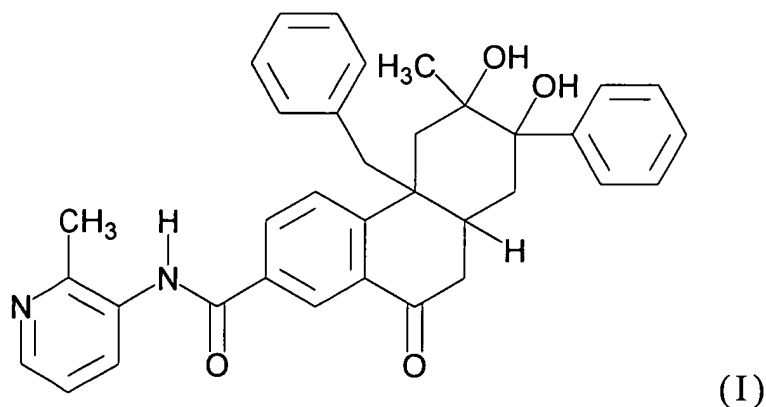
A61P 29/00 (2006.01)

菲酮(PHENANTHRENONE)化合物、組合物及方法

PHENANTHRENONE COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

二、中文發明摘要：

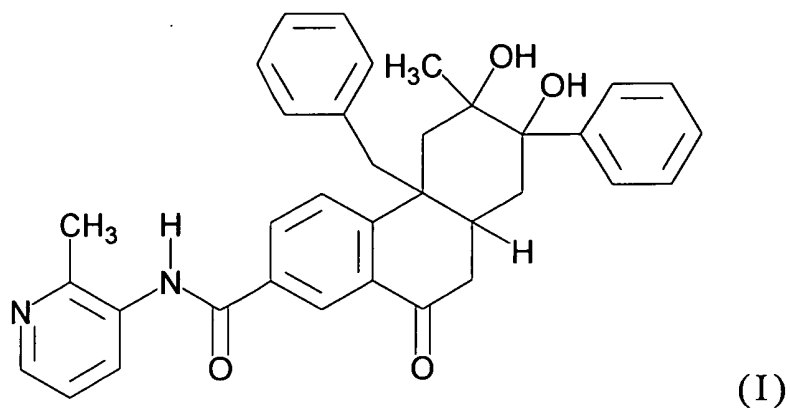
本發明係關於式I之化合物：



或其鹽，其係糖皮質激素受體之調節劑。本發明之化合物及鹽可用於治療由糖皮質激素受體活性調介之病狀。

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to compounds of Formula I:



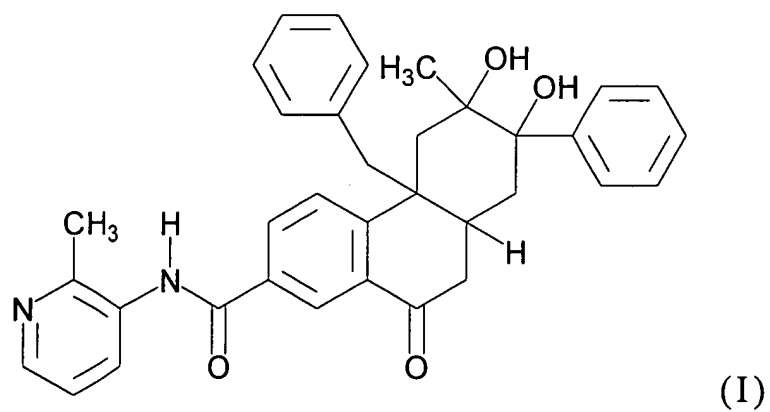
or salt thereof, which are modulators of the glucocorticoid receptor. The compounds and salts of the invention are useful in the treatment of conditions mediated by glucocorticoid receptor activity.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(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：



101. 年 5 月 31 日修正替換頁

第 098125265 號專利申請案
中文說明書替換頁(101 年 5 月)

化合物 名稱	治療性 mCIA (ED ₅₀ 劑量)	治療性 mCIA (ED ₈₀ 劑量)	TNF α 抑制 (ED ₅₀ 劑量)	TNF α 抑制 (ED ₈₀ 劑量)	骨鈣素 抑制 (ED ₅₀ 劑量)	骨鈣素 抑制 (ED ₈₀ 劑量)
實例1	0.3	1.61	0.029	0.11	0.081	0.35
對比物 B	nd	nd	0.083	0.45	0.21	0.97
對比物 C	0.8	2.9	3.08	9.87	3.68	>20
對比物 D	nd	nd	11.40	14.48	>60	>60
對比物 E	0.13	1.15	>1	>1	0.78	>1

化合物 名稱	骨生成速率 (BFR) (ED ₅₀ 劑量)	骨生成速率 (BFR) (ED ₈₀ 劑量)	胰島素 (ED ₅₀ 劑量)	胰島素 (ED ₈₀ 劑量)
實例1	0.12	0.87	1.28	5.89
對比物B	nd	nd	1.04	7.58
對比物C	3.72	7.88	>20	>20
對比物D	35.86	>60	>60	>60
對比物E	0.28	0.33	>1	>1

離解指數

選擇離解指數(DI)作為衡量指標從抗炎功效及副作用生物標記方面來量化化合物之離解相對於潑尼松龍之離解。使用可用於早期臨床發展之臨床相關性生物標記來計算離解指數。在臨床上接受可使用血清骨鈣素及LPS誘導之血

年 月 日修正本
101. 5. 31

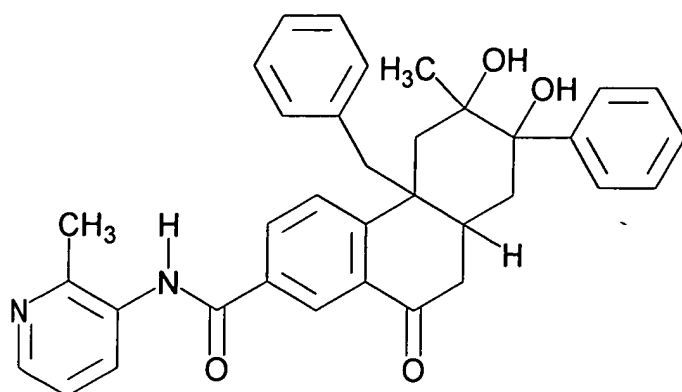
第 098125265 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本(101 年 5 月)

七、申請專利範圍：

公告本

1. 一種式 I 之化合物：



(I)

或其鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中該化合物係 (4bR,6R,7R,8aS)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺；或其醫藥上可接受之鹽。
3. 一種如請求項 2 之化合物的鈣鹽。
4. 一種如請求項 2 之化合物的鈉鹽。
5. 一種組合物，其包括如請求項 1 之化合物或其鹽及醫藥上可接受之載劑。
6. 如請求項 5 之組合物，其包括醫藥有效量之 (4bR,6R,7R,8aS)-4b-苄基-6,7-二羥基-6-甲基-N-(2-甲基吡啶-3-基)-10-側氧基-7-苯基-4b,5,6,7,8,8a,9,10-八氫菲-2-甲醯胺、或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑。
7. 一種活體外方法，其包括使糖皮質激素受體與如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽接觸。
8. 一種如請求項 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽在製備

藥物中的用途，該藥物係用於治療個體之由糖皮質激素受體活性調介的病狀。

9. 如請求項8之用途，其中該病狀係炎症相關性病狀。
10. 如請求項8之用途，其中該病狀係哮喘、皮膚炎、炎症性腸病、移植排斥、多發性硬化、慢性葡萄膜炎、或慢性阻塞性肺病。
11. 如請求項8之用途，其中該病狀係類風濕性關節炎。
12. 如請求項8之用途，其中該病狀係皮膚炎。
13. 如請求項8之用途，其中該病狀係哮喘。
14. 如請求項8之用途，其中該病狀係炎症性腸病。
15. 一種如請求項1之化合物在製備藥物中的用途，該藥物係用於減輕與糖皮質激素受體激動劑相關之副作用。