

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： 97126936

※ 申請日期： 97.7.16

※IPC 分類： C07D 491/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎多形體159

NEW POLYMORPHS 159

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

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 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊瓦諾娃 史凡特拉那 / IVANOVA, SVETLANA

2. 赫瑪林 馬汀 / HEMMERLING, MARTIN

3. 梅森迪斯-哈希馬 馬格利特 / MENSONIDES-HARSEMA, MARGUERITE

4. 休茲 哈坎 / SCHULZ, HAKAN

國 籍：(中文/英文)

1. 俄羅斯 / RUSSIA

2. 德國 / GERMANY

3. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

4. 瑞典 / SWEDEN

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. PCT/瑞典、 2007/07/17、 PCT/SE2007/000694

☐ 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。

4. 瑞典 / SWEDEN

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. PCT/瑞典、 2007/07/17、 PCT/SE2007/000694

☐ 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】

本發明係相關於一種多晶形化合物 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，或其氯化氫或氫氧化鈉鹽類，或是化合物 2-{2-氯-5-[[[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸。本發明更相關於一種包含該化合物之醫療組成物，以及使用該化合物於治療之用途。本發明亦相關於製備該化合物之方法。

化合物 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，或其氯化氫或氫氧化鈉鹽類，或是化合物 2-{2-氯-5-[[[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(此後稱之為“本發明化合物”)、其製備與醫藥用途，係詳細描述於專利申請案 WO2008/010765 中，其在此併入本案以作為參考資料。

20 【先前技術】

本發明化合物會抑制 CCR1 受體。

希望之作用於 CCR1 受體之藥物，其理想性質為具有高度藥效，如以其抑制 CCR1 受體活性之能力測定。同時，亦希望此藥物具有良好之選擇性與藥物動力學，以更進一步

增強藥效。例如，此類藥物較佳對於人類快速延遲性整流性相關基因(ether-a-go-go-related-gene)(hERG)-編碼之鉀離子通道的抑制活性較低。以此觀點，對於活體外hERG之結合活性低意謂著活體內的活性也較低。

- 5 在藥物形成方面，化合物形式是否可方便地操作與處理是相當重要的。此重要性不僅是就商業上可獲得之製造方法觀點，同時也就後續製造包含該活性化合物之醫藥組成物觀點而言。

此外，在藥物組成物之製造過程中，該藥物在投藥至
10 病患後仍為一可信賴、可重複，並具有穩定之血漿濃度特性乃相當重要。

此外，某些結晶型相當適用於某種投藥模式，如吸入，與其他方式相較。同時，某些結晶型之劑量範圍會與其他不同。

- 15 活性成分之化學穩定性、固體狀態穩定性與“儲存期”亦為非常重要之因素。藥物物質與包含其之組成物，較佳應可有效儲存一段可觀之時間，而不會明顯改變該活性成分之物理-化學特性(如其化學組成、密度、濕度與溶解度)。此外，提供一藥物形式，其為化學上盡量精純，亦為相當
20 重要。熟習此技術領域者應可瞭解到，一般而言，若藥物可立即獲得穩定形式，如一穩定之結晶形式，可提供優點，在容易操作、容易製備適當藥物組成方面，以及更可信賴之溶解度。

【發明內容】

在本發明之一實施例中，本發明化合物或其鹽類，具有結晶性質，如至少40%結晶、至少50%結晶、至少60%結晶、至少70%結晶，或至少80%結晶。結晶可以一般X-光繞射技術評估。

5 在本發明之另一實施例中，本發明化合物或其鹽類具有40%至100%，或50%至100%，或60%至100%，或70%至100%，或80%或至100%，或70%至99%，或80%至99%，或85%至99%，或90%至97%，或90%至96%，或90%至95%結晶。在一實施例中，該化合物為80%結晶。在另一實施例
10 中，該化合物為90%結晶。在另一實施例中，該化合物為92%結晶。在另一實施例中，該化合物為93%結晶。在另一實施例中，該化合物為94%結晶。在另一實施例中，該化合物為95%結晶。在另一實施例中，該化合物為96%結晶。在另一實施例中，該化合物為97%結晶。在另一實施例中，
15 該化合物為98%結晶。在另一實施例中，該化合物為99%結晶。在另一實施例中，該化合物為100%結晶。

本發明之一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基
20 丙酸，或其氯化氫或氫氧化鈉鹽類，或是化合物 2-{2-氯-5-[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，為實質上純之結晶形式。

另一實施例係相關於本發明之化合物，為90%結晶。

值得注意的是，當X-光粉末繞射尖峰表示於此(以 2θ 角表示)，錯誤幅度係符合United States Pharmacopeia關於X-光繞射之概要章節(USP941)-請見 United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test
 5 <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089)。

圖式簡單說明

第1圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式A之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。
 10

第2圖為2-{2-氯-5-{[(2*R*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸之R-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第3圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式B之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。
 15

第4圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式C之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。
 20

第5圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式D之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第6圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]

苯氧基}-2-甲基丙酸形式F之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第7圖為2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式G之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

5 第8圖為2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸氯化氫之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第9圖為2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸氫氧化鈉之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明之另一實施例係相關於化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2θ角)(形式A)：

- (1) 5.1、10.2與12.9，或
- (2) 5.1、8.9與13.2，或
- 20 (3) 8.9、10.2、12.9、15.1、17.0與21.2 或
- (4) 5.1、8.9、10.2、14.6、15.4、21.2與25.8或
- (5) 5.1、8.9、10.2、12.6、14.6、15.1與17.0或
- (6) 5.1、10.2、12.6、13.2、14.6、15.1、17.0、17.9、21.2與21.8或

(7) 5.1、8.9、10.2、12.6、13.2、14.6、14.9、16.4、
19.2、21.8與27.1或

(8) 5.1、8.9、10.2、12.6、12.9、13.2、14.6、14.9、15.1、
15.4、16.4、17.9、19.2、20.0、21.8與25.8。

5 本發明之另一實施例係相關於化合物 2-{2-氯
-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-
基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基
丙酸(形式A)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰
(表示為2 θ 角)：

10 (1) 10.2、15.4與17.0，或

(2) 10.2、15.4、17.0、20.0、21.2與27.1。

本發明之另一實施例係相關於化合物 2-{2-氯
-5-{[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-
基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基
15 丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2 θ
角)：

(1) 15.5、17.0、20.0與21.3，或

(2) 10.3、15.5、17.0、20.0、21.3與27.6。

本發明之一實施例係相關於化合物 2-{2-氯
20 -5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-
基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基
丙酸(形式B)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰
(表示為2 θ 角)：

(1) 7.6、8.6與18.4，或

(2) 5.6、7.6、8.6、13.3、17.0與18.4。

本發明之另一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2θ角)(形式C)：

- (1) 4.5、8.9 與12.8，或
- (2) 4.5、8.6 與10.6，或
- (3) 4.5、8.9、10.6、12.8、14.8與17.6或
- 10 (4) 8.6、8.9、12.8、13.9、15.7、16.6與18.8或
- (5) 4.5、8.6、8.9、10.6、13.9、15.7、16.0、16.6與17.9或
- (6) 4.5、8.9、10.6、12.8、13.9、14.8、15.7、17.6、18.8與20.0或
- (7) 4.5、8.6、8.9、10.6、12.8、13.9、15.7、16.0、16.6、17.9、18.8、20.0、20.9與21.2。
- 15

本發明之另一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式C)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2θ角)：

- (1) 8.6、8.9、10.6與17.6，或
- (2) 8.6、8.9、10.6、12.8、13.9、17.6、18.8與20.0。

本發明之另一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-

基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)(形式D)：

- (1) 5.4、12.3與21.3，或
- 5 (2) 5.4、12.3、16.9、19.2、19.5與21.3。
- (3) 5.4、9.8、12.3、13.6、16.9、19.2、19.5與21.3。

本發明之又一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)(形式F)：

- (1) 7.5、9.2與 10.7，或
- (2) 7.5、8.9 與 11.1，或
- (3) 7.5、8.9、9.2、11.1、12.2與16.3，或
- 15 (4) 8.9、9.2、10.7、11.1、11.7、12.2與15.1，或
- (5) 7.5、8.9、9.2、10.7、11.7、12.2、13.8、15.1、16.7與18.5或
- (6) 7.5、8.9、9.2、11.1、11.9、13.8、15.1、16.3、17.8、18.3、18.7 與20.9或
- 20 (7) 7.5、8.9、9.2、10.7、11.1、11.7、12.2、13.8、15.1、18.3、18.7、19.7、21.4、22.3與24.0或
- (8) 7.5、9.2、10.7、11.7、11.9、12.2、13.8、15.1、16.3、16.7、17.8、18.3、19.2、19.7、20.9、21.4與22.3。

本發明之又一實施例係相關於化合物 2-{2-氯

-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式F),其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2 θ 角):

- 5 (1) 7.5、11.7、13.8、18.3與21.4, 或
 (2) 7.5、9.2、11.7、11.9、13.8、15.1、16.7、17.8、18.3、
19.2、20.9、21.4與22.3。

本發明之一實施例係相關於化合物 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸,其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2 θ 角)(形式G):

- (1) 4.8、12.2與15.4, 或
 (2) 4.8、9.7與13.7, 或
15 (3) 9.7、13.7、14.5、15.6、17.1與20.3或
 (4) 4.8、13.7、14.5、15.4、16.3、17.1與20.3或
 (5) 4.8、9.7、13.7、14.5、15.6、16.3與19.7或
 (6) 9.7、12.2、13.7、14.5、15.6、16.3、19.4、20.3、
21.4與23.1或
20 (7) 9.7、13.7、14.5、15.6、16.3、19.7、20.3、20.8、
21.4、23.1與25.5或
 (8) 4.8、9.7、12.2、13.7、15.4、16.3、17.1、19.4、19.7、
20.3、20.8、21.4、23.1與25.5。

本發明之一實施例係相關於化合物 2-{2-氯

-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式G)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

- 5 (1) 9.7、15.6、17.1與21.4或
 (2) 9.7、15.4、15.6、16.3、17.1、19.4、19.7、20.3與
21.4。

另一實施例係相關於化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少
10 下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

- (1) 7.6、7.9、20.6、21.3與23.8，或
 (2) 9.7、13.7、14.5、16.2、16.4、19.6、20.6、21.3、
22.4、22.9與23.8，或
15 (3) 5.5、7.6、7.9、13.4、14.5、15.2、15.9、16.2、19.6、
20.6、21.3、22.4、22.9與23.8。

另一實施例係相關於化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少
20 下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

- (1) 7.6、20.6與22.9，或
 (2) 7.6、7.9、9.7、13.4、13.7、15.2、15.9、20.6、21.3、
22.4、22.9與23.8。

本發明之又一實施例係相關於化合物2-{2-氯

-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

- (1) 7.6、8.6與18.4，或
5 (2) 5.6、7.6、8.6、13.1、17.0與18.4。

另一實施例係相關於一種實質上純之化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，具有實質上等同於第1圖與第3圖至9圖所示之X-光粉末繞射圖樣。

方法

本發明化合物可以下列路徑製備，其類似於WO2004/005295，以及WO2008/010765中所描述者，尤其是範例5至14與17。

- 15 本發明之一實施例係相關於製備形式A多晶形之方法，包含下列步驟：

a) 化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，係攪拌於有機溶劑中，並加熱至
20 55至65°C間至少25至35分鐘，在連續攪拌下；

b) 加入水，歷時25至35分鐘，並繼續攪拌30分鐘；

c) 冷卻該混合物至室溫，並持續攪拌25至35分鐘；

d) 冷卻該混合物至0至4°C，並持續攪拌25至35分鐘，之後進行過濾；

e) 以1:1水/乙醇混合物清洗該混合物，之後於50至70°C乾燥。

在另一實施例中該有機溶劑為N-甲基-2-吡啶酮。

在又一實施例中該攪拌時間為30分鐘。

5 在又一實施例中該步驟a)、b)與e)之溫度為60°C。

另一實施例係相關於製備形式C多晶形之方法，包含上述a)至e)之步驟，之後：

f)微米化形式A，並溶於有機溶劑中，於25至35°C攪拌約24小時；

10 g)移出上清液，並將沈澱物於溫度約75至85°C間乾燥約24小時。

在一實施例中該溶劑為四氫呋喃。

在另一實施例中，步驟f)之溫度為30°C，步驟g)之溫度為80°C。

15 實驗室之濕度為至40至70%，於室溫下。

醫藥組成物

依據本發明之一實施例，係提供一種醫藥組成物，包含本發明之治療有效劑量之活性成分，或其醫藥上可接受之鹽類(亦稱之為活性成分或藥物)，與一或多種醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或惰性載劑結合。

20

本發明之活性成分可進行口服或非口服(例如，靜脈注射、皮下注射、肌肉注射或關節內)投藥，並利用常見之系統性劑量形式投藥，例如藥錠、膠囊、藥丸、粉末、水或油性溶液或懸液、乳液與無菌可注射水或油性溶液或懸

液。活性成分亦可局部投藥(例如，針對肺臟與/或氣管)並以溶液、懸液、氣膠與乾粉末形式之配方進行。這些劑量形式常包括一或更多醫藥上可接受成分，可選自於，舉例而言，佐劑、載劑、黏著劑、潤滑劑、稀釋劑、穩定劑、
5 緩衝試劑、乳化劑、黏度調節劑、界面活性劑、防腐劑、增味劑與增色劑。如熟習此技術領域者所知，最適當的活性成分投藥方法受多種因素影響。

本發明醫藥組成物之製備，係混合活性成分與醫藥上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。因此，本發明之更一觀點，
10 係提供一方法以製備醫藥組成物，其中包含混合式I化合物或其醫藥上可接受鹽類於一醫藥上可接受佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明之活性成分係經由溶液、懸液、氣膠或乾粉配方形式，經由吸入(例如，局部肺臟與/或氣管)投藥。可以
15 口服吸入或鼻內投藥。活性成分較佳以乾粉吸入器、壓力定量吸入器或霧化器投藥。

活性成分可用於混合一或更多醫藥上可接受添加物、稀釋劑或載劑。適用之稀釋劑或載劑之範例包括乳糖(例如，單水合物)、葡萄聚糖、甘露醇或葡萄糖。

20 定量吸入劑裝置可用於活性成分之投藥，係分散於適用之推進劑中並加或不加入其他賦形劑例如乙醇、界面活性劑、潤滑劑、抗氧化劑或穩定劑。適用之推進劑包括碳氫化合物、氟氣碳化合物與氫氟烷類(例如，七氟烷類)推進劑，或任何此類推進劑之混合物。較佳之推進劑為P134a

與P227，其中每一者可單獨或配合其他推進劑與/或界面活性劑與/或其他賦形劑使用。亦可使用霧化水性懸液、溶液，具備或不具備適當pH與/或張力調節，可作成單位劑量或多劑量配方。

- 5 乾粉吸入劑可用於活性成分之投藥，係單獨或結合醫藥上可接受載劑，後者之情況係做成細微之個別粉末或有條理之混合物形式。乾粉吸入劑可為單一劑量或多劑量，並可使用乾燥粉末或含粉末膠囊。

- 10 當活性成分以霧化劑形式投藥時，可配製成經霧化之水性懸液或溶液，具備或不具備適當pH與/或張力調節，可作成單位劑量或多劑量配方裝置。

定量吸入劑、霧化劑與乾粉吸入劑裝置為熟習此技術領域者所知，並有多種此類裝置可供使用。

- 15 在一實施例中，本發明係提供一醫藥產物，包含有本發明之化合物，配製為吸入投藥。

在本發明之一實施例中，本發明化合物係吸入投藥。

在本發明之一實施例中，本發明化合物係口服投藥。

醫學用途

- 20 本發明化合物具有藥物活性且為趨化受體(尤其是CCR1受體)活性之有效調節劑，可用於治療自體免疫、發炎反應、增生作用與高度增生性疾病及免疫相關疾病。

本發明之化合物或其醫藥上可接受鹽類，可用於以下之治療：

1. 呼吸道：氣管阻塞性疾病包括：氣喘，包括支氣管、

過敏、內在、外在、運動誘發性、藥物誘發性(包括阿斯匹靈與NSAID誘發性)與粉塵誘發性氣喘，週期性與持續性之嚴重性，以及呼吸道過度反應之其他原因；慢性阻塞性肺病(COPD)；支氣管炎，包括感染性與嗜伊紅性支氣管炎；

- 5 肺氣腫(emphysema)；支氣管擴張(bronchiectasis)；囊胞性纖維症(cystic fibrosis)；肉狀瘤病(sarcoidosis)；農夫肺(farmer's lung)與相關疾病；過敏性肺炎；肺纖維化，包括隱源性纖維性肺泡炎(cryptogenic fibrosing alveolitis)、特發性肺纖維化(idiopathic interstitial pneumonias)、纖維化併發
- 10 抗腫瘤治療及慢性感染，包括結核病與黴菌症(aspergillosis)及其他真菌感染；肺移植併發症；肺動脈血管與血栓失調，與肺動脈高血壓；抗組織活性，包括治療慢性咳嗽而產生的氣管發炎性與分泌性症狀，以及幻想性咳嗽(iatrogenic cough)；急性與慢性鼻炎(rhinitis)，包括藥物性鼻炎(rhinitis
- 15 medicamentosa)與血管運動性鼻炎(vasomotor rhinitis)；常年性與季節變應性鼻炎，包括神經性鼻炎(rhinitis nervosa)(枯草熱)；鼻息肉症(nasal polyposis)；急性病毒感染，包括常見感冒，以及呼吸道融合病毒、流感病毒、冠狀病毒(包括SARS)與腺病毒之感染；

- 20 2. 骨骼與關節：關節炎(arthritides)相關病症，包括骨關節炎/骨性關節病(osteoarthritis/osteoarthrosis)，原發性與次發性，舉例而言，先天性髖關節發育不良；頸部與腰部退化性脊椎炎(cervical and lumbar spondylitis)及後背與下背痛；類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)與成人斯蒂爾

病 (Still's disease)；血清陰性脊椎關節病 (seronegative spondyloarthropathies)，包括僵直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、銀屑病關節炎 (psoriatic arthritis)、反應性關節炎 (reactive arthritis) 與未分化型脊椎關節病變；膿毒性關節炎 (septic arthritis) 與其他感染相關性關節病，例如結核病，
 5 包括波特氏病 (Potts' disease) 與 Poncet's 症候；急性與慢性結晶誘發關節炎，包括尿酸痛風、焦磷酸鈣沈積症與肌腱磷灰鈣化、關節滑液囊炎；白塞氏病 (Behcet's disease)；原發型與次發型修格蘭氏症 (Sjogren's syndrome)；系統性硬
 10 皮病 (sclerosis) 與局限性硬皮症 (limited scleroderma)；系統性紅斑狼瘡 (systemic lupus erythematosus)、混合性結締組織疾病與未分化型結締組織疾病；炎性肌病 (inflammatory myopathies)，包括皮膚肌炎 (dermatomyositis) 與多發性肌炎 (polymyositis)；風濕性多肌痛 (polymyalgia rheumatica)；幼
 15 年型關節炎 (juvenile arthritis)，包括任何關節處之特發性關節炎與相關症狀，及風濕熱與其系統性併發症；血管炎 (vasculitides)，包括巨細胞動脈炎、高安氏動脈炎 (Takayasu's arteritis)、Churg-Strauss 綜合徵、結節性多動脈炎 (polyarteritis nodosa)、顯微鏡下型多動脈炎 (microscopic
 20 polyarteritis) 與病毒感染性血管炎、過敏反應、冷凝球蛋白 (cryoglobulins) 與 (paraproteins)；下背痛；家族性地中海發熱 (Familial Mediterranean fever)、毛疴魏症候群 (Muckle-Wells syndrome) 與家族性發熱 (Familial Hibernian Fever)、菊地氏病 (Kikuchi disease)；藥物誘發性關節疼痛、

肌腱炎(tendonitides)與肌病；

3. 因受傷[舉例而言，運動傷害]或疾病之疼痛與結締組織再造而肌肉骨骼失調：關節炎(舉例而言，類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風或結晶型關節病)、其他關節疾病(例如，頸椎間盤退化或顳頷關節退化)、骨骼再造病(例如，骨質疏鬆、柏哲德氏症(Paget's Disease)或骨頭壞死症)、多軟骨炎(polychondritis)、硬皮症(scleroderma)、混合型組織失調、脊柱關節病(spondyloarthropathies)或牙周病(例如，牙周炎)；

4. 皮膚：牛皮癬(psoriasis)、異位性皮炎(atopic dermatitis)、接觸性皮炎或其他濕疹性皮膚病(eczematous dermatoses)與遲緩型過敏反應；光接觸性皮炎(phyto- and photodermatitis)；脂溢性皮炎(seborrhoeic Dermatitis)、皰疹狀皮膚炎(dermatitis herpetiformis)、扁平苔癬(Lichen planus)、萎縮硬化性苔癬(lichen sclerosus et atrophica)、壞疽性膿皮病(pyoderma gangrenosum)、皮膚肉樣瘤(skin sarcoid)、盤狀紅斑狼瘡(discoid lupus erythematosus)、天皰瘡(pemphigus)、天皰瘡(pemphigoid)、表皮分解性水皰症(epidermolysis bullosa)、蕁麻疹(urticaria)、血管性水腫(angioedema)、血管炎(vasculitides)、中毒性紅腫(toxic erythemas)、皮膚嗜酸粒細胞增多症(cutaneous eosinophilias)、斑禿(alopecia areata)、雄性禿(male-pattern baldness)、史維特症候群(Sweet's syndrome)、韋伯-克里斯琴症候群(Weber-Christian syndrome)、多形性紅斑(erythema

multiforme)；蜂窩性組織炎(cellulites)，包括感染性與非感染性；脂膜炎(panniculitis)；皮膚淋巴瘤(cutaneous lymphomas)、非黑色素細胞瘤皮膚癌與其他分化不良之病變；藥物誘發性失調，包括固定型藥疹(fixed drug eruptions)；

5. 眼睛：眼瞼炎(blepharitis)；結膜炎(conjunctivitis)，包括常年性與春季型過敏性結膜炎(perennial and vernal allergic conjunctivitis)；虹膜炎(iritis)；前與後葡萄膜炎(anterior and posterior uveitis)；脈絡膜炎(choroiditis)；自體免疫性、退化性或發炎性失調以影響視網膜；眼球炎(ophthalmitis)，包括交感性眼炎(sympathetic ophthalmitis)；結節病(sarcoidosis)；感染，包括病毒性、真菌性與細菌性；

6. 胃腸道：念珠菌型舌炎(glossitis)、齦炎(gingivitis)、牙周炎(periodontitis)；食道炎(oesophagitis)，包括迴流性；乳糖耐受不良及嗜伊紅球性腸胃炎(eosinophilic gastro-enteritis)、肥大細胞增生症(mastocytosis)、克隆氏症(Crohn's disease)、結腸炎(colitis)，包括潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)、直腸炎(proctitis)、肛門瘙癢病(pruritus ani)；腹腔疾病(coeliac disease)、激躁性結腸症(irritable bowel syndrome)與食物過敏，可由腸部位處產生影響(舉例而言，偏頭痛、鼻炎或濕疹)；

7. 腹部：肝炎，包括自體免疫性、酒精性與病毒性；肝纖維化與肝硬化；膽囊炎(cholecystitis)；胰腺炎

(pancreatitis)，包括急性與慢性；

8. 泌尿生殖器：腎炎(nephritis)，包括間隙型與腎絲球腎炎型(interstitial and glomerulonephritis)；腎病症候群；膀胱炎(cystitis)，包括急性與慢性(間隙型)膀胱炎與胡樂氏潰瘍(Hunner's ulcer)；急性與慢性尿道炎(urethritis)、前列腺炎(prostatitis)、副睪丸炎(epididymitis)、卵巢炎(oophoritis)與輸卵管炎(salpingitis)；陰戶陰道炎(vulvo-vaginitis)；佩洛尼氏病(Peyronie's disease)；勃起功能障礙((erectile dysfunction)(包括雄性與雌性)；
9. 移植排斥：以下之急性與慢性情況，舉例而言，腎臟、心臟、肝臟、肺臟、骨髓、皮膚或眼角膜移植，或輸血；或宿主慢性排斥；
10. CNS：阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)與其他失智症，包括CJD與nvCJD；澱粉樣變病(amyloidosis)；多發性硬化症與其他去髓鞘徵候群(demyelinating syndromes)；腦血管動脈粥樣硬化與血管炎(cerebral atherosclerosis and vasculitis)；顳動脈炎(temporal arteritis)；重症肌無力(myasthenia gravis)；急性與慢性疼痛(急性、間歇性或持續性，無論中樞或週邊)，包括內臟性疼痛(visceral pain)、頭痛、偏頭痛、三叉神經痛(trigeminal neuralgia)、非典型顏面痛、關節或骨頭痛、癌症與腫瘤侵襲所引發疼痛、神經痛症候群，包括糖尿病、帶狀皰疹後與HIV-相關神經痛；中樞神經系統結節病(neurosarcoidosis)；中樞與週邊神經系統之惡性、感染性或自體免疫性併發症；

11. 其他自體免疫與過敏性失調，包括橋本氏甲狀腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病 (Graves' disease)、Addison's disease (愛迪生氏症)、糖尿病、自發性血小板缺乏紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、嗜酸性筋膜炎 (eosinophilic fasciitis)、高IgE症候群、抗磷脂質症；

12. 其他發炎性或免疫性組成之失調，包括先天免疫缺乏症候群 (AIDS)、麻風 (leprosy)、塞扎里症候群 (Sezary syndrome) 與副腫瘤症候群；

13. 心血管：動脈粥狀硬化 (atherosclerosis)，影響冠狀與週邊循環；心包膜炎 (pericarditis)；心肌炎 (myocarditis)、發炎性與自體免疫性心肌病，包括心肌肉瘤 (myocardial sarcoid)；缺血再灌注損傷 (ischaemic reperfusion injuries)；心內膜炎 (endocarditis)、心瓣膜炎 (valvulitis) 與主動脈炎 (aortitis)，包括感染型 (舉例而言，梅毒性)；血管炎 (vasculitides)；近端與週邊血管失調，包括靜脈炎 (phlebitis) 與血栓，包括深部靜脈栓塞與靜脈曲張 (varicose veins) 併發症；以及

14. 腫瘤學：常見癌症之治療，包括攝護腺、乳房、肺臟、卵巢、胰臟、腸與結腸、胃臟、皮膚與腦部腫瘤及影響骨髓 (包括，白血病) 及淋巴增生系統，例如霍奇金氏與非霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma) 之惡性疾病；包括轉移性疾病與腫瘤再發之預防與治療，及副腫瘤併發症。

此實施例之醫藥產物，如，可為包含第一與另一活性

成分混合物之醫藥組成物。此外，該醫藥產物可，如，包含該第一與另一活性成分於各自之製劑中，其適於同時、依序或單獨投至有需要之病患。此實施例之醫藥產物可用於治療呼吸道疾病如氣喘、COPD或鼻炎。

5 一實施例係相關於一種醫藥產物，包含有結合該第一活性成分，其為本發明化合物，如前面所述，以及至少一其他活性成分選自於：

- 磷酸二酯酶抑制劑；
- β 2-腎上腺素受體協同劑；
- 10 • 激酶功能抑制劑；
- 蛋白酶抑制劑；
- 類固醇糖皮質激素受體協同劑；
- 抗膽鹼激素藥劑；以及
- 非類固醇糖皮質激素受體協同劑。

15 依據本發明實施例，所使用磷酸二酯酶抑制劑醫藥產物之範例包括PDE4抑制劑，例如異構型PDE4D之抑制劑、PDE3抑制劑與PDE5抑制劑。化合物之範例包含如下：

(Z)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[4-(2-苄基氧基-5-甲氧基-2-吡啶基)丙烯腈、

20 N-[9- 胺基 -4- 氧基 -1- 苯基 -3,4,6,7- 四 氫 吡 咯 [3,2,1-jk][1,4] 苯 並 二 呋 庚 因 -3(R)- 基] 吡 啶 -3- 甲 醯 胺 (CI-1044)、

3-(苄氧基)-1-(4-氟苄基)-N-[3-(甲基磺醯基)苯基]-1H-吡啶-2-甲醯胺、

(1S-外)-5-[3-(雙環[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯基]
四氫-2(1H)-嘧啶酮 (Atizoram)、

N-(3,5,-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苄基)-5-羥基-1H-吡
啶-3-基]-2-氧基乙醯胺(AWD-12-281)、

- 5 β -[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二氫-1,3-二氧基
-2H-異吡啶-2-丙醯胺(CDC-801)、

N-[9-甲基-4-氧基-1-苯基-3,4,6,7-四氫吡咯
[3,2,1-jk][1,4]苯並二吡庚因-3(R)-基]吡啶-4-甲醯胺
(CI-1018)、

- 10 順-[4-氯-4-(3-環戊氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-羧酸
(Cilomilast)、

8-胺基-1,3-雙(環丙基甲基)黃質(Cipamfylline)、

N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉甲醯胺
(D-4418)、

- 15 5-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基苯亞甲基)-2-亞胺喹啉
-4-酮(Darbufelone)、

2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮
(Ibudilast)、

- 2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯並呋喃-6-基 甲磺酸酯
20 (Lirimilast)、

(-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基噁唑啉-2-酮
(Mesopram)、

(-)-順-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氫
-6-(4-二異丙基胺基羰基苯基)-苯並[c][1,6]萘叉

(Pumafentrine)、

3-(環丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氯甲氧基)苯醯胺(Roflumilast)、

Roflumilast之N-氧化物、

5 5,6-二乙氧基苯並[b]噻吩-2-羧酸(Tibenelast)、

2,3,6,7-四氫-2-(三甲基亞胺基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧啶o[6,1-a]異喹啉-4-酮(trequinsin)，以及

3-[[3-(環戊氧基)-4-甲氧基苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-胺(V-11294A)。

10 依據本發明實施例，所使用 β_2 -腎上腺素受體協同劑醫藥產物之範例包括異丙喘寧(metaproterenol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、歐布地羅(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)(例如，為磺酸鹽)、福莫替羅(formoterol)(例如，為富馬酸鹽)、沙美地羅

15 (salmeterol)(例如，為羥萘甲酸鹽)、特布他林(terbutaline)、歐西諾林(orcioprenaline)、必妥替羅(bitolterol)(例如，為甲磺醯鹽)、普布替羅(pirbuterol)或印達替羅(indacaterol)。本實施例之 β_2 -腎上腺素受體協同劑可為長效型 β_2 -協同劑，舉例而言，沙丁胺醇(salbutamol)(例如，為羥萘甲酸鹽)、福

20 莫替羅(formoterol)(例如，為富馬酸鹽)、巴布替羅(bambuterol)(例如，為氯化氫形式)、卡莫替羅(carmoterol)(TA 2005，化學式為2(1H)-喹啉酮、8-羥基-5-[1-羥基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-胺基]乙基]-單氯化氫，[R-(R*,R*)]，亦稱為 Chemical Abstract Service

Registry Number 137888-11-0，並揭示於美國專利號 4,579,854)、印達替羅(indacaterol)(CAS no 312753-06-3; QAB-149)、甲醯替苯胺衍生物，例如 3-(4-{[6-((2R)-2-[3-(甲醯基胺基)-4-羥基苯基]-2-羥基乙基} 5 胺基)己基]氧基}-丁基)-苯磺醯胺，如揭示於 WO 2002/76933、苯磺醯胺衍生物，例如，3-(4-{[6-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基-甲基)苯基]乙基}胺基)-己基]氧基}-丁基)苯磺醯胺，如揭示於 WO 2002/88167 者、芳基苯胺受體 10 協同劑，如揭示於 WO 2003/042164 與 WO 2005/025555 者、 吡啶衍生物，如揭示於 WO 2004/032921 與 US 2005/222144 者，以及化合物 GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、 GSK 642444 與 GSK 678007。

依據本發明實施例，所使用激酶功能抑制劑醫藥產物之範例包括 p38 激酶抑制劑與 IKK 抑制劑。

15 依據本發明實施例，所使用蛋白酶抑制劑醫藥產物之範例包括中性粒細胞彈性酶抑制劑或基質金屬蛋白酶如 MMP1、MMP2、MMP7、MMP8、MMP9、MMP12 及/或 MMP13 抑制劑。

類固醇糖皮質激素受體協同劑醫藥產物之範例包括布 20 地所奈(budesonide)、福地卡松(fluticasone)(例如，為丙醯酯)、莫美他松(mometasone)(例如，為糠酸酯類)、必羅美沙松(beclomethasone)(例如，為 17-丙酸鹽或 17,21-二丙酸酯)、環索耐得(ciclesonide)、氯替潑諾(loteprednol)(例如，為以它酸鹽(etabonate))、依替潑諾(etiprednol)(例如，

dicloacetate)、曲安西諾(triamcinolone)(例如,為acetonide)、
 福尼索德(flunisolide)、左替卡松(zoticasone)、福莫奈德
 (flumoxynide)、羅福奈德(rofleponide)、布替可特
 (butixocort)(例如,為丙酸酯)、潑尼索隆(prednisolone)、潑
 5 尼松(prednisone)、替潑旦(tipredane)、固醇酯類例如,6 α ,9 α -
 二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧
 基-雄烷-1,4-二烯-17 β -羧硫脒酸S-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -
 羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -丙醯氧基-雄烷-1,4-二烯--17 β -
 羧硫脒 S-(2-氧基-四氫-呋喃-3S-基)酯,以及6 α ,9 α -二氟
 10 -11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧
 基]-3-氧基-雄烷-1,4-二烯--17 β -羧硫脒 S-氟甲酯、固醇酯
 類,依據DE 4129535、固醇類,依據WO 2002/00679、WO
 2005/041980,或固醇類GSK 870086、GSK 685698 與GSK
 799943。

15 依據本發明實施例,所使用抗膽鹼激素藥劑醫藥產物
 之範例包括,舉例而言,蕁毒鹼(muscarinic)受體拮抗劑(舉
 例而言,M1、M2或M3拮抗劑,例如M3拮抗劑),舉例而言,
 異丙托品(ipratropium)(例如,為溴化物)、噻托品
 (tiotropium)(例如,為溴化物)、氧托品(oxitropium)(例如,
 20 為溴化物)、托特羅定(tolterodine)、哌崙西平(pirenzepine)、
 替崙西平(telenzepine)、格隆溴銨(glycopyrronium
 bromide)(例如R,R-格隆溴銨或R,S-與S,R-格隆溴銨混合
 物);米潘索鹽(mepensolate)(例如,為溴化物)、喹寧啉
 (quinuclidine)衍生物,例如3(R)-(2-羥基-2,2-二噻噁-2-基酯

酸基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-偶氮-雙環[2.2.2]辛烷溴化物，如揭示於US 2003/0055080者、喹寧啉(quinuclidine)衍生物，如揭示於WO 2003/087096與WO 2005/115467，以及DE 10050995者；或揭示於GSK 656398或GSK 961081者。

- 5 依據本發明實施例，所使用非類固醇糖皮質激素受體協同劑醫藥產物之範例包括WO2006/046916所揭示部分。

本發明之一實施例係提供本發明化合物，如前面所定義，以作為治療之用。

- 本發明之另一實施例係提供本發明化合物之用途，如
10 前面所定義，以製成一種藥劑用於治療人類疾病或病症，係有助於CCR1活性之調節。

本發明之更一實施例係提供本發明化合物之用途，如前面所定義以製備用於治療呼吸性疾病之藥物。

- 本發明之更一實施例係提供本發明化合物之用途，如
15 前面所定義以製備用於治療呼吸道疾病之藥物。

本發明之更一實施例係提供本發明化合物之用途，如前面所定義以製備用於治療發炎性疾病之藥物。

本發明之一實施例係提供本發明化合物之用途，如前面所定義以製備用於治療慢性阻塞性肺病(COPD)之藥物。

- 20 本發明之另一實施例係提供本發明化合物之用途，如前面所定義以製備用於治療氣喘之藥物。

本發明之更一實施例係提供一種方法，以治療患有或高風險罹患呼吸性疾病、呼吸道疾病、發炎性疾病、COPD與/或氣喘之病患，其中包含有投予該病患一治療有效量之

本發明化合物，係如前面所定義。

本發明之一實施例係提供上述之用途與方法，其中本發明化合物如上定義，係以吸入投藥。

本發明之一實施例係關於一藥劑以治療呼吸性疾病、
5 呼吸道疾病、發炎性疾病、COPD與/或氣喘，其包含本發明化合物作為活性試劑。

另一實施例係關於含有本發明化合物之醫藥組成物之用途，可治療呼吸性疾病、呼吸道疾病、發炎性疾病、COPD與/或氣喘。

10 於本說明書全文之中，除非特別明訂，“治療”一詞亦包括“預防”。“治療之”與“治療上”等詞可據此以為解釋。

於本說明書中，除非特別明訂，“抑制劑”與“拮抗劑”等詞意指一化合物可於任何情況下，可部分地或完全地阻斷由協同劑所產生之反應及傳導路徑。

15 “病症”一詞，除非特別明訂，意指與CCR1受體活性有關之任何症狀與疾病。

就上述治療用途而言，其投劑量因所使用化合物、投藥方式、所欲之治療及治療之病症而異。本發明化合物之每日投劑量範圍由0.1 $\mu\text{g/kg}$ 至30 mg/kg 。

20 本發明化合物可單獨使用，但一般而言以醫藥組成物形式投藥，其中本發明化合物(活性成分)係結合醫藥上可接受賦形劑、稀釋劑與/或載劑。依據投藥方式，本發明醫藥組成物較佳之情況為包含由0.01至100 %w (重量百分比)、更佳之情況為由0.01至80 %w、尤其更佳之情況為由0.05至

70 %w，且甚而更佳之情況為由0.05至50 %w之活性成分，其中所有的重量百分比係依據總組成量而定。

範例

本發明將以下列範例進行更詳盡之說明。

5 每一範例皆代表本發明特定並獨立之觀點。

係使用下列縮寫：

	APCI-MS	大氣壓力化學離子化質譜法；
	DBU	1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯
	DCM	二氯甲烷
10	DIEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙基胺；
	DME	1,2-二甲氧基乙烷；
	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺；
	DMSO	二甲基亞砷；
	HPLC	高表現度液相層析法；
15	LC/MS	液體管柱層析法/質譜；
	NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯酮
	PMB	<i>p</i> -甲氧基苄基
	PrCN	<i>n</i> -丁腈
	TBME	第三-丁基甲基醚
20	TFA	三氟醋酸；
	THF	四氫呋喃
	Rel vol	相對體積
	r.t.,	室溫或環境溫度，介於16至25°C
	eq.	當量

aq. 水性

vs. 相對於

一般方法

^1H NMR與 ^{13}C NMR光譜係紀錄於Varian *Inova* 400
 5 MHz或Varian *Mercury-VX* 300 MHz儀器。氯仿- d (δ_{H} 7.27 ppm)、二甲基亞砜- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm)、乙腈- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) 或甲醇- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm)之中央尖峰，係使用作為內參考值。快速層析法係使用矽膠管柱(0.040-0.063 mm, Merck)。
 除非另有指出，起始物質係為商業上可購得。所有溶劑與
 10 市售試劑皆為實驗級，一到貨便使用。

下列方法係用於LC/MS分析：

儀器Agilent 1100；管柱Waters Symmetry 2.1 × 30 mm；質譜PCI；流速0.7 ml/分鐘；波長254 nm；溶劑A: 水 + 0.1% TFA；溶劑B: 乙腈 + 0.1% TFA；梯度15-95%/B 2.7
 15 分鐘，95% B 0.3分鐘。

儀器Agilent 1100；管柱Hi Chrom Ace Phenyl 3.0 × 50 mm；質譜APCI；流速1.25 ml/分鐘；波長230 nm；溶劑A: 水 + 0.03% TFA；溶劑B: 乙腈 + 0.03% TFA；梯度5-95%/B 6分鐘，95% B 1.5分鐘。

20 下列方法係用於LC分析：

方法A. 儀器Agilent 1100；管柱: Kromasil C18 100 × 3 mm，5 μ 粒徑，溶劑A: 0.1%TFA/水，溶劑B: 0.08%TFA/乙腈 流速：1 ml/分鐘，梯度10-100% B，20分鐘, 100% B，1分鐘。吸收值係於220、254與280 nm測量。

方法B. 儀器 Agilent 1100 ; 管柱: XTerra C8 , 100 × 3 mm , 5 μ粒徑 , 溶劑A: 15 mM NH₃/水 , 溶劑B : 乙腈流速 : 1 ml/分鐘 , 梯度10-100% B , 20分鐘 , 100% B , 1分鐘。吸收度係於220、254與280 nm測量。

5 標準銅燈係用於X光測量。

下列中間物與起始物質可依據WO2004005295所描述之方法製備：

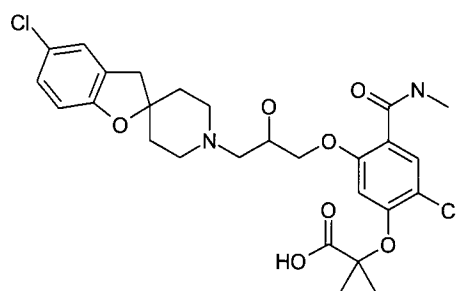
5-氯-3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]、

5-氯-2-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-甲基苯醯胺。

10 其他起始材料為商業上可購得或是其製備方法已公開。

範例1

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸TFA



15

步驟1: 5-氯-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-甲基-2-[(2S)-環氧乙-2-基甲氧基]苯醯胺

甲基5-氯-2-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]苯甲酸酯 (1.61 g, 5.0 mmol)懸浮於甲胺之乙醇溶液(33% wt., 25 ml), 於室溫下攪拌至隔日, 之後於60°C攪拌4 h, 形成溶液。溶劑真空移除, 得5-氯-2-羥基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-

甲基苯醯胺，為紅色粉末。此中間物溶於DMF (20 ml)中。
 該溶液係加入碳酸鉍(1.96 g, 6.0 mmol)與(2*S*)-環氧乙-2-基
 甲基3-硝基苯磺酸酯(1.30 g, 5.0 mmol)。懸浮液於室溫下攪
 拌至隔日。反應混合物係於乙酸乙酯與水中分層。有機層
 5 係以Na₂SO₄除水，及過濾。溶劑真空移除，得如標題化合物，
 為紅色固體(1.71 g, 91 %)。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21(s, 1H), 7.67 (d, J =
 4.4, NH), 7.37 (d, J=8.76, 2H), 6.92 (d, J=8.76, 2H), 6.58 (s,
 1H), 5.11 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.82
 10 (s, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.98 (d, J=4.9, 3H), 2.96-2.95 (m,
 1H), 2.82-2.79 (m, 1H) ;

APCI-MS: m/z 378 (MH⁺)。

步驟2: 5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡
 啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-羥基-*N*-甲基苯醯胺

15 5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶] (172 mg, 0.77
 mmol)，與5-氯-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-*N*-甲基-2-[(2*S*)-環
 氧乙-2-基甲氧基]苯醯胺(290 mg, 0.77 mmol)之乙醇溶液
 (10 ml)之混合物，係於80°C攪拌至隔日。乙醇之後真空移
 除。殘餘物回溶至二氯甲烷中(5 ml)。加入TFA(95 %, 2.5
 20 ml)，溶液於室溫下攪拌2h。揮發物真空移除，殘餘物經
 HPLC純化，得如標題化合物，為TFA鹽類(382 mg, 72 %)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.05 (d, J=4.6, NH),
 7.73 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.82-6.78 (m,
 1H), 6.73 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (m, 2H),

3.45-3.40 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 5H), 2.81 (d, J=4.8, 3H), 2.18-2.08 (m, 4H); APCI-MS: m/z 481 (MH⁺)。

步驟3: 乙基 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]

5 苯氧基}-2-甲基丙酸酯

在5-氯-2-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-羥基-N-甲基苯醯胺，TFA鹽(WO 2008/010765範例4，步驟2，67 mg, 0.112 mmol)之DMF(1 ml)攪拌溶液中，加入碳酸鉍(92 mg, 0.281 mmol)與
10 乙基2-溴-2-甲基丙酸酯(24 mg, 0.123 mmol)。於45°C攪拌至隔日後，加入另一部份之乙基2-溴-2-甲基丙酸酯(24 mg, 0.123 mmol)。反應混合物繼續攪拌4h。反應混合物於乙酸乙酯與水中分層。有機層以濃鹽水清洗，並以硫酸鈉乾燥。溶劑揮發後，產物以HPLC分離，得如標題化合物，經
15 APCI-MS(m/z 595 (MH⁺))鑑定，為無色固體(TFA鹽，68 mg，86 %)。

步驟4: 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸

20 乙基2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸酯(33 mg, 55 μmol)之二噁烷(2 ml)溶液中係加入aq. NaOH(55 μl)與水(0.5 ml)。混合物於80°C攪拌30分鐘。之後以濃HCl (2 M, 200 μl)酸化並濃縮。產物以

HPLC分離，得如標題化合物，為無色油狀物(TFA鹽，17 mg, 45 %)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 13.41 (br.s, 1H), 9.60 – 9.35 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 4.00 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.62 – 3.15(m, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.82 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.50 (m, 4H), 1.60 (s, 6H); APCI-MS: m/z 567 (MH^+)。

試驗結果：IC₅₀(μM) 0.001057

10 範例2, R-鏡像物

2-{2-氯-5-[[[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸

本化合物係依據範例1中所述之相同方法製備，但使用 5-氯-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-N-甲基-2-[(2R)-環氧乙-2-基甲氧基]苯醯胺。

APCI-MS： m/z 567 (MH^+)

繞射圖顯示於第2圖。

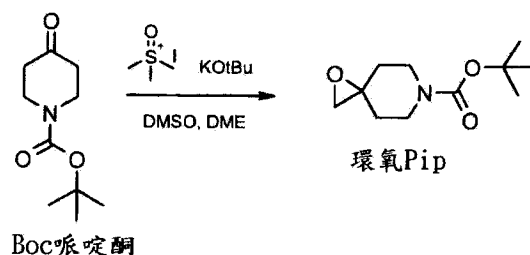
試驗結果：IC₅₀(μM) 0.01099。

20 範例3

2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-3H-螺[1-苯並咪喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸

方法1

步驟1: 1-噁-6-吡-螺[2.5]辛烷-6-羧酸第三-丁酯



加入4-氧基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯之DMSO溶液至三
 甲基碘化砒與第三-丁氧基鉀(Corey-Chaykovsky試劑)之
 5 DMSO製備溶液中，得環氧基-哌啶。

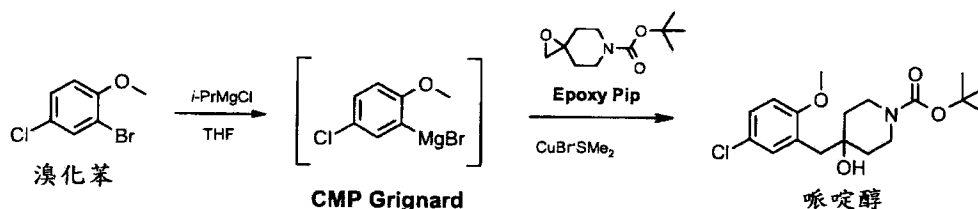
第三-丁氧基鉀(660 g, 5.89 mol)與DMSO(5.5 L)係注入
 一反應瓶中，混合物攪拌冷卻至約20°C。三甲基碘化砒(1.24
 kg, 5.63 mol)係部分加入，歷時15-20分鐘，維持反應溫度
 介於20至25°C間。添加完成後，混合物維持於此溫度，直
 10 至獲得黃色溶液(1-1.5 h)。DME (1.5 L) 加入反應瓶中，溶
 液冷卻至0-5°C。預冷之4-氧基-哌啶-1-羧酸第三-丁酯溶液
 (1 kg, 5.02 mol)之DME (1.5 L)與DMSO (500 ml)混合物，係
 轉移至反應混合物中，歷時約45分鐘，維持反應溫度於0至
 5°C之間。添加完成後，反應混合物繼續維持於此溫度1-1.5
 15 h。TBME (4 L)加入反應混合物中，之後加入水(6 L)，歷時
 30-40分鐘，維持反應溫度於0至10°C間，之後於此溫度下
 繼續攪拌15-20分鐘。各相分離，水層以TBME萃取(2 x 4
 L)。合併之有機層係以水清洗(2 x 6 L)，以硫酸鈉乾燥、過
 濾，固體以TBME清洗(500 ml)。合併之濾液係於低於45 °C
 20 真空濃縮至小體積(1.5 kg)。TBME(20 L) 加入濃縮液中，
 溶劑係於低於45°C蒸餾移除，呈小體積(約1.3 kg)。THF (10

L)加入濃縮液中，溶液蒸餾移除，留下1-噁-6-吡-螺[2.5]辛烷-6-羧酸第三-丁酯之THF溶液，1.8 kg，51.2% w/w，0.92 kg，內含重量，86%產率。

$^1\text{H NMR}$ (399.824 MHz, CDCl_3) δ 3.78 - 3.65 (m, 2H),
 5 3.43 (ddd, $J = 13.3, 9.5, 3.7$ Hz, 2H), 2.69 (s, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 11H)。

APCI-MS: m/z 114 ($\text{MH}^+ - (\text{CH}_3)_3\text{OCO}$)。

步驟2：4-(5-氯-2-甲氧基苄基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三-丁酯



10 2-溴-4-氯苄甲醚係以溶於THF之異丙基氯化鎂處理，
 原位產生Grignard試劑。加入催化量之溴化亞銅(I)二甲基硫
 錯合物(CuBr.SMe_2)，與1-噁-6-吡-螺[2.5]辛烷-6-羧酸第三-
 丁酯之THF溶液，以產生希望之哌啶醇。

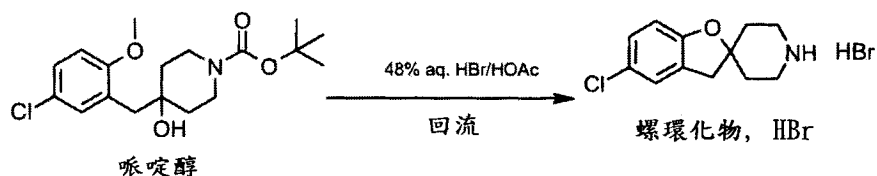
異丙基氯化鎂之THF (2 M, 2.96 kg, 3036 ml, 6.07 mol)
 15 溶液係加入攪拌之2-溴-4-氯-1-甲氧基苄 (1.26 kg, 5.69
 mol)之THF (5.5 kg)溶液中，於溫度介於15至25°C間，並於
 此溫度下持續攪拌6 - 8 h。亞銅(I)溴二甲基硫錯合物(8.8 g,
 42.8 mmol)係加入反應混合物中，並繼續於17至20°C間攪拌
 10分鐘。1-噁-6-吡-螺[2.5]辛烷-6-羧酸第三-丁酯之THF溶
 20 液(3.1 kg，39% w/w，1.21 kg 內含重量，5.67 mol) 係加入
 反應中，歷時20分鐘，維持反應溫度於15至20°C間，之後
 加入更多THF (2.3 kg)。於20至25°C間攪拌10 - 12 h後，反

應混合物冷卻至5至10°C間，係加入水(97 ml)與THF (220 g)之混合物，歷時20分鐘，之後加入以乙酸乙酯(8 kg)與氯化銨(1.72 kg)之水溶液(9.68 kg)。反應混合物回溫至25至30°C間，並於此溫度下攪拌約20分鐘。各層分離，水層以乙酸乙酯(8 kg)萃取，合併之有機層以水清洗二次(2 × 6 kg)。有機層於40 - 45°C真空濃縮至2-3 L總體積，之後加入庚烷(8 kg)至溶液中，歷時30分鐘。冷卻至室溫後，繼續冷卻至0-5°C，並維持於此溫度，固體經過濾收集，以乙酸乙酯與庚烷(1:5, 1.4 kg)混合物清洗，之後以庚烷(1.5 kg)清洗，之後乾燥，得4-(5-氯-2-甲氧基苄基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三-丁酯，為固體，1.65 kg(82%)。

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.71 (m, 5H), 3.11 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.80 (br s, 2H), 2.46 (s, exch D₂O, 1H), 1.60 - 1.42 (m, 11H)

APCI-MS: *m/z* 256/258 (MH⁺ - (CH₃)₃OCO)。

步驟3: 5-氯-3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]，氫溴酸鹽



5-氯-2-甲氧基苄基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三-丁酯係於氫溴酸與醋酸中回流加熱24 h，形成5-氯螺哌啶之氫溴酸鹽。

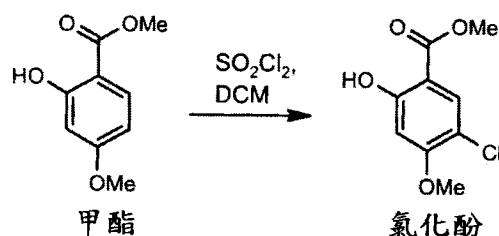
氫溴酸水溶液(48% w/w, 62 ml)係滴加入攪拌中之4-(5-氯-2-甲氧基苄基)-4-羥基哌啶-1-羧酸第三-丁酯(20 g,

56 mmol)與醋酸(40 ml)混合物，歷時40分鐘，於溫度40至50°C之間。於此溫度下繼續攪拌30-40分鐘，至添加完成。反應混合物加熱至回流6至8 h，直至HPLC分析顯示反應完成。冷卻至20至30°C間，乙醇(60 ml)係注入反應中，並持續於20至25°C間攪拌20分鐘。冷卻至-10至-15°C間，並攪拌30分鐘，固體產物經過濾收集、以乙醇(2 × 20 ml)清洗並乾燥，得5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]，氫溴酸鹽，為灰白色固體，13.5 g (79%)。合併之濾液係真空濃縮至體積40 ml，之後加入乙醇(20 ml)，混合物冷卻至-5至-10°C間。固體產物係過濾收集，並以乙醇清洗(2 × 10 ml)。乾燥後，更多之5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]，氫溴酸鹽1.4 g (8.2%)係獲得。

¹H NMR (399.826 MHz, D₆-DMSO) δ 8.57 (br s, 2 H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 4H)。

APCI-MS: *m/z* 224/226 (MH⁺)

步驟4：5-氯-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯

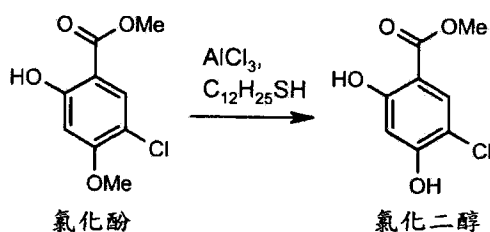


硫醯氯(274.8 g, 2.0 mol)係注入攪拌中之2-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(308.2 g, 1.7 mol)之二氯甲烷溶液中(3.18 L)，維持於25至30°C。攪拌6h，起始材料量維持於HPLC面

積之2.3%。加入醋酸(203 g, 3.4 mol)於反應混合物中，之後加入水(750 ml)。有機相分離出，之後溶劑於大氣壓力下蒸餾移除，同時並加入甲醇維持反應體積一定，直至頂部溫度達到60°C。加入總體積3.5 L之甲醇。產物懸浮液係冷卻至0至5°C，之後固體經過濾收集，以甲醇清洗(2 × 200 ml)，並於50-60°C 真空乾燥。粗固體(342 g)重新攪拌於甲醇中(3.4 L)，之後過濾收集，並於50-60°C 真空乾燥，得5-氯-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯，為固體(316.6 g, 86.5%)。

¹H NMR (399.824 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H)

步驟5: 5-氯-2,4-二羥基苯甲酸甲酯

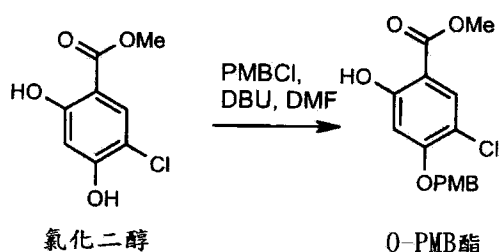


氯化鋁(531 g, 4.0 mol)與甲苯(3.45 L)係注入反應瓶中並攪拌。係加入十二烷硫醇(966 g, 4.8 mol)，歷時25分鐘，混合物攪拌得一溶液，之後加熱至40至50°C。5-氯-2-羥基-4-甲氧基苯甲酸甲酯(345.0 g, 1.6 mol)之甲苯溶液(3.45L)之後於40至50°C 加熱2 h。添加後，反應混合物於此溫度繼續維持2 h，當小於1.0%之起始物質維持。反應以緩慢部分添加入水(520 ml)而中止(放熱)，之後注入更多水(3.45 L)，產生二澄清相。有機相分離出，並於40至50°C 過濾。預先將溶劑替換為庚烷，在55°C 減壓環境下，所產生之懸浮液

經冷卻。固體經過濾收集，以庚烷清洗，並真空乾燥，得5-氯-2,4-二羥基苯甲酸甲酯(281.3 g, 87.3%)。

^1H NMR (399.826 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 11.29 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。

5 步驟6: 5-氯-2-羥基-4-(4-甲氧基苄基氧基)苯甲酸甲酯



4-甲氧基苄基氯(37.3 g, 238 mmol)係加至攪拌中之5-氯-2,4-二羥基苯甲酸甲酯 (45.0 g, 222 mmol)與DBU (37.8 g, 248 mmol)之DMF (450 ml)懸浮液中，歷時3h，於25℃，
 10 並加以攪拌。反應之後加熱至65℃，並維持1h。冷卻至20℃後，加入水(495 ml)，產物經過濾收集，以水清洗(2 × 50 ml)，之後以乙腈清洗(2 × 50 ml)，之後於50℃真空乾燥。粗產物(53.5 g, 75%)係懸浮於乙腈(250 ml)，加熱至回流並維持15分鐘，之後冷卻至40℃並維持1h。固體經過濾收集，以
 15 乙腈清洗(2 × 25 ml)，之後於50℃真空乾燥，得5-氯-2-羥基-4-(4-甲氧基苄基氧基)苯甲酸甲酯，為固體42.9 g (60%)。

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

20 APCI-MS (-ve): m/z 321 [$\text{M}(-\text{H})$] $^-$

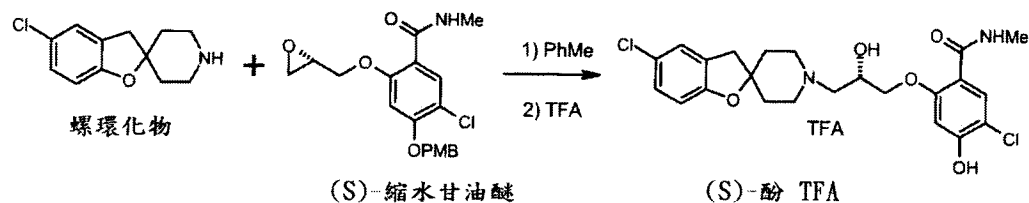
步驟7: 5-氯-2-羥基-4-(4-甲氧基苄基氧基)-*N*-甲基苯醯胺

3-硝基苯磺酸(*S*)-1-環氧乙基甲酯之丁腈溶液(0.317 kg
 之28.2 % w/w溶液, 89.4 g內含重量, 345 mmol, 1.1 eq)係
 以丁腈(0.238 kg)稀釋, 並攪拌冷卻至7°C。加入5-氯-2-羥
 基-4-(4-甲氧基苄基氧基)-*N*-甲基苯醯胺(100 g, 0.311 mmol,
 5 1.0 eq), 之後加入碳酸鉍(25.3 g, 77.7 mmol), 混合物加熱
 至55°C。另二部分之碳酸鉍(每一者皆為25.3 g, 77.7 mmol)
 係加入反應混合物中, 在維持於55°C, 30分鐘後, 在每一
 次添加前反應混合物冷卻至7°C。1 h 40分鐘後, 加入更多
 碳酸鉍(25.3 g, 77.7 mmol)至反應混合物中, 添加1 h後, 最
 10 終部分之碳酸鉍 (50.7 g 156 mmol)係於55°C加入反應混合
 物中。反應完成後, 加入水(1 kg), 反應混合物冷卻至7°C。
 攪拌1 h後, 固體產物經過濾收集, 以水 (150 ml)與甲醇(100
 ml)清洗, 之後於45°C真空乾燥, 得5-氯-4-(4-甲氧基苄基氧
 基)-*N*-甲基-2-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)苯醯胺, 為白色固
 15 體, 93.6 g (79.7%)。

¹H NMR (399.826 MHz, D₆-DMSO) δ 8.01 - 7.93 (m,
 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98
 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.5, 2.6 Hz,
 1H), 4.12 (dd, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 - 3.44
 20 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H),
 2.78 - 2.74 (m, 1H).

APCI-MS: *m/z* 378/380 (MH⁺)

步驟9: 5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-
 基)-2-羥基丙基]氧基}-4-羥基-*N*-甲基苯醯胺, 三氟醋酸鹽



- 5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]，氫溴酸鹽(步驟3; 42.85 g, 141 mmol)之甲苯(440 ml)懸浮液係與氫氧化銨溶液(28% w/w, 55 ml)攪拌30分鐘。混合物之後過濾移出少量
- 5 之固體，各層分離。水相以甲苯萃取(220 ml)，與第一次分離之有機層合併，得5-氯螺[3*H*-苯並呋喃-2,4'-吡啶]之甲苯溶液。在此溶液中加入5-氯-4-(4-甲氧基苄基氧基)-*N*-甲基-2-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)苯醯胺(步驟8; 50 g, 132 mmol)，混合物於80°C加熱22 h。混濁溶液係於80°C過濾，
- 10 之後冷卻至室溫，得5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-(*p*-甲氧基苄基氧基)-*N*-甲基苯醯胺，為甲苯懸浮液。

- 在此懸浮液中加入三氟醋酸(220 g, 1.93 mol)，於溫度20至25°C之間，並攪拌。在此溫度下攪拌3 h，混合物真空
- 15 濃縮，直至殘餘物維持約200 ml。加入異丙醇(150 ml)，溶劑蒸餾移除，直至殘餘物體積為200 ml。此操作再重複一次。加入甲醇(200 ml)，溶劑於大氣壓力下蒸餾移除，直至200 ml之蒸餾液被移除。殘餘物溶解，過濾移除，濾液在大氣壓力下蒸餾，以異丙醇(300 ml)取代被蒸餾的溶劑。懸
- 20 浮液以冰水浴冷卻，之後固體產物經過濾收集，以異丙醇清洗(2 × 50 ml)，之後於50°C真空乾燥，得5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥

基丙基]氧基}-4-羥基-*N*-甲基苯醯胺，三氟醋酸鹽，為灰白色粉末，66.1 g (84% ，2階段)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz): δ 8.05 (d, $J=4.6$, NH), 7.73 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 5H), 2.81 (d, $J=4.8$, 3H), 2.18-2.08 (m, 4H); APCI-MS: m/z 481 (MH^+)。

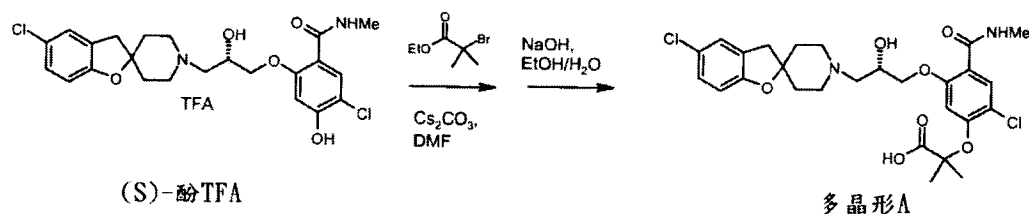
APCI-MS: m/z 481/483/485 (MH^+)。

中間產物PMB-保護化合物每一樣本之光譜資料：

$^1\text{H NMR}$ (399.826 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.27 (s, exch D_2O , 1H), 5.23 (s, 2H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 4H)。殘餘訊號與DMSO一致，位於2.5 ppm。

APCI-MS: m/z 601/603/605(MH^+)

步驟10：2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羧基]苯氧基}-2-甲基丙酸



方法1

5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-羥基-*N*-甲基苯醯胺 TFA (135.5 g)，係置於2 L外衣包覆管中，並依序以碳酸鉍(3.0 eq)、乙基-2-溴化異丁酸酯(3.0 eq)與DMF (675 ml)處理。混合物加
 5 熱至60°C，並於此溫度下攪拌至隔日。混合物冷卻至20°C，以水處理(1.0 L)，之後以乙酸乙酯萃取(1 × 600 ml與1 × 400 ml)。乙酸乙酯萃取物係合併並揮發至乾燥，得橘色油狀物(221.07 g)。殘餘物回溶於乙醇中(675 ml)，並以氫氧化鈉溶液(27.2 g於270 ml水中)處理，並攪拌。30分鐘後，溶劑
 10 蒸發，殘餘物以醋酸銨(140 g)水溶液(1.35 L)處理。所得之漿液攪拌至隔日，之後過濾。濾餅於60°C以水(1 × 135 ml與1 × 540 ml)、乙醇(270 ml)、TBME (135 ml)攪拌清洗，並以乙醇(1 L)處理18 h，之後過濾。濾餅以乙醇(135 ml)清洗。固體於50°C真空烘箱中乾燥，得如標題兩性離子，為
 15 多晶形A(102.3 g；80%，2步驟)

¹H-NMR (D₆-DMSO, 400 MHz): δ 13.41 (br s, 1H), 9.60 - 9.35 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.40 (br.s, 1H), 4.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H),
 20 3.62 - 3.15(m, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.82 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 2.50 (m, 4H), 1.60 (s, 6H) ;

APCI-MS: *m/z* 567 (MH⁺)。

中間產物酯類每一樣本之光譜資料：

¹H NMR (399.826 MHz, D₆-DMSO) δ 8.27 (m, 1H),

7.85 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H),
 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.26 (m, exch D₂O,
 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 3H), 3.92 (dd,
 $J = 9.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H),
 5 1.87 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 14.9$ Hz, 3H)。
 其餘訊號與DMSO訊號部分重疊。

APCI-MS: m/z 595/597/599 (MH^+)

方法2

5-氯-2-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-
 10 基)-2-羥基丙基]氧基}-4-羥基-*N*-甲基苯醯胺，三氟醋酸鹽
 (25.0 g, 42.0 mmol)之NMP溶液(67 ml)係加入攪拌中之碳
 酸銨(41.0 g, 126 mmol)之NMP懸浮液(67 ml)，歷時45分
 鐘，並維持此混合物溫度低於30°C，之後以NMP線性潤洗
 (4 ml)。之後將乙基2-溴異丁酸酯(24.6 g, 126 mmol)加入反
 15 應混合物中，歷時45分鐘，之後NMP線性潤洗(4 ml)。反應
 混合物加熱至70°C，並於此溫度下攪拌11.5 h。冷卻至室溫
 後，混合物以TBME (50 ml)稀釋，之後加入水(175 ml)，歷
 時約1 h (放熱添加)。注入更多之TBME (105 ml)，混合物攪
 拌約30分鐘，之後靜置分層。水層以TBME (2 × 70 ml)萃
 20 取，合併之有機層濃縮至體積約90 ml。加入乙醇(110 ml)，
 蒸發將體積降低至90 ml。注入更多的乙醇(110 ml)，再次
 蒸發將體積降至90 ml，得2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺
 [1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基
 胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸以酯，為乙醇溶液，總重量

為81.31 g。

2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯之乙醇溶液(952 g總重量，內含重量
5 366.2 g，614 mmol)，係以乙醇(1.09 L)稀釋，並回溫至44℃，並攪拌。於此溶液中加入氫氧化鈉(73.8 g, 1.85 mol)之水溶液(732 ml)，歷時30分鐘。維持於40-45℃，2.5h，溶液中倒出聚合性副產物，並過濾。檸檬酸(101 g)之水溶液(1.46 L)係加入該濾液中，歷時1 h 50分鐘。固體經過濾收集，以
10 水(1.5 L)、乙醇 (1.5 L，之後375 ml)清洗，並於65℃真空烘箱中乾燥，得粗產物2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，為淡黃色固體，重量為301.63 g (86%)。

15 2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸 (9.0 g)之NMP(54 ml)粗漿液，係攪拌加熱至80℃，以溶解該固體，之後冷卻至約65℃。注入乙醇(333 ml)，歷時35分鐘，維持反應溫度介於60至70℃間，其可導
20 致產物結晶。在此溫度下繼續30分鐘後，該漿液係冷卻至約10至15℃間，歷時1 hr，之後維持於此溫度約30分鐘。固體經過濾收集，以乙醇清洗(45 ml)，在濾紙上乾燥，之後於60℃。真空烘箱中乾燥。得2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲

基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，為白色固體，重量為5.49g (61%)。

所得固體(5g)係攪拌於NMP(50 ml)中，並加熱至60℃，並維持於60至65℃間30分鐘，並攪拌。注入水(50 ml)至所得溶液中，歷時35分鐘，維持溫度於60至65℃間，其導致產物結晶。於此溫度繼續30分鐘後，該漿液冷卻至室溫，之後維持於此溫度30分鐘。混合物繼續冷卻至0至4℃間，並維持30分鐘。固體過濾收集，以水(25 ml)、乙醇(25 ml)清洗，於濾紙上乾燥，之後於60℃真空烘箱中乾燥。得2-{2-氯-5-[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，為白色固體(多晶形A)，重量為4.82 g (96%)。

如標題化合物具有至少下列特徵性X-光粉末繞射(XRPD)尖峰(表示為2θ角)(錯誤幅度係符合United States Pharmacopeia 關於X-光繞射之概要章節 (USP941) - 請見United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089))：

- (1) 5.1、10.2與12.9，或
- (2) 5.1、8.9與13.2，或
- (3) 8.9、10.2、12.9、15.1、17.0與21.2或
- (4) 5.1、8.9、10.2、14.6、15.4、21.2與25.8或
- (5) 5.1、8.9、10.2、12.6、14.6、15.1與17.0或

(6) 5.1、10.2、12.6、13.2、14.6、15.1、17.0、17.9、
21.2與21.8或

(7) 5.1、8.9、10.2、12.6、13.2、14.6、14.9、16.4、
19.2、21.8與27.1或

5 (8) 5.1、8.9、10.2、12.6、12.9、13.2、14.6、14.9、15.1、
15.4、16.4、17.9、19.2、20.0、21.8與25.8。

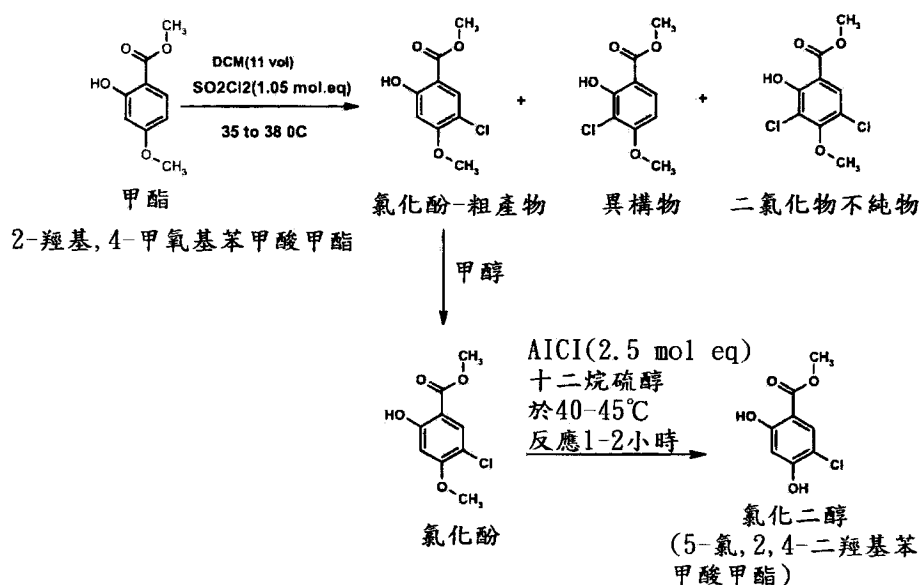
繞射圖如第1圖所示。

範例4

10 2-{2-氯-5-[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸

製備氯化二醇(5-氯-2,4-二羥基苯甲酸甲酯)

合成流程：



15 步驟a) 製備氯化酚

在甲酯(10.0g, 1.0 mol.eq)之DCM (110.0 ml, 11.0
rel.vol)溶液中滴加入硫醯氯(9.07g 8.89@100%, 1.20

mol.eq) , 歷時15分鐘。將反應混合物回流(39°C)直至反應完全(約17hrs)。冷卻反應至25°C , 並加入水(50.0ml, 5.0 rel.vol)。分離出二氯甲烷層, 並將其置於真空下揮發至乾燥(80-100 mbr), 於30-35°C。將氯化酚粗產物混合於甲醇
 5 中(40.0ml 4.0 rel.vol), 移除形成之異構物與二氯化物不純物。過濾並以甲醇清洗餅狀物(10.0ml, 1.0 rel.vol)。真空乾燥該產物(80-100 mbr), 於40°C, 直至達到重量恆定。以HPLC確認純度: 99.7%, 異構物: 0.3%(HPLC面積%)。產率: 84%。熔點: 130.8-132.1°C。

10 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5 10.93(s, 1H), 7.81(s, 1H), 6.50(s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92(s, 3H)。

步驟b) 製備氯化二醇:

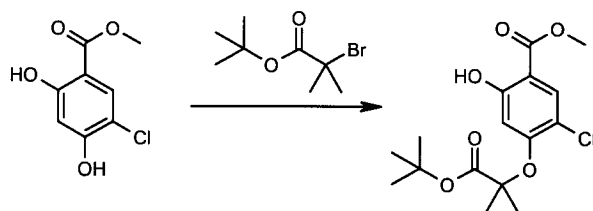
注入無水氯化鋁(153.87g 1.154 mol.eq)至R.B錐形瓶中。注入甲苯(1000.0 ml, 10.0 rel.vol), 於25至27°C, 並
 15 攪拌均勻。反應物成懸浮狀。緩慢注入十二烷硫醇(327.0ml, .6156 mol.eq)。反應物變成澄清溶液。將反應物溫度升高至40-50°C。溶解氯化酚(100.0 g, 0.4616mol, 1.0 mol.eq)於甲苯中(1000.0ml, 10.0 rel.vol), 並緩慢加至反應混合物中。於40-50°C攪拌反應混合物60-90分鐘。以HPLC監
 20 測反應。反應於50°C注入水(1.5 rel.vol) (放熱反應添加步驟), 待反應完全。同樣的, 加入水(10.0 rel. vol.), 並於40-45°C攪拌30分鐘。轉移該熱反應混合物(40至50°C)至單獨漏斗中。自40-45°C之反應混合物中分離出熱有機層(經由冷卻形成固體沈澱物)。於50-55°C減壓(150mbr)濃縮該有機層至~

10 rel. vol。於50℃緩慢注入含有氯化二醇之正庚烷(10.0 rel.vol)。冷卻內容物至30℃。沈澱出白色固體。攪拌30分鐘。之後，冷卻該混合物至0-5℃。攪拌30分鐘。以Buckner漏斗過濾固體，並抽吸乾燥。於45至50℃真空下乾燥該物質
 5 (150mbr)，直至內容物重量恆定。HPLC: 99.6%, (HPLC面積%)。產率：85.6 %。熔點：116.8-118.2℃。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): 5 10.84(s, 1H), 7.82(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.08(s, 1H), 3.93(s, 3H)。

步驟1. 4-(1-第三-丁氧基羰基-1-甲基乙氧基)-5-氯-2-羥基

10 苯甲酸甲酯

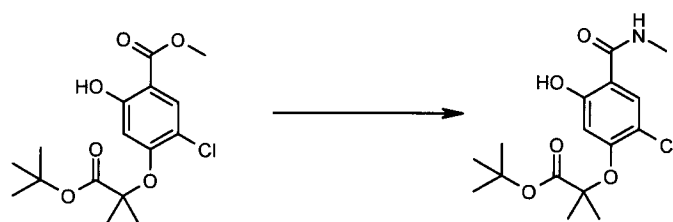


在5-氯-2,4-二羥基苯甲酸甲酯(10.2 g, 10.0 g，於100% w/w，0.0493 mol，1.0 mol當量)之*N*-甲基吡咯酮(40 ml, 4.0 相對體積)溶液中，攪拌加入碳酸鉀(17.40 g, 17.05 g於100%
 15 w/w，0.1233 mol，2.5莫耳當量)。加入一部份2-溴-2-甲基-丙酸第三-丁酯(67.42 g, 66.07 g，於100% w/w，0.2961 mol，6.0 mol當量)，之後加入四丁基溴化銨(3.25 g, 3.18 g，於100% w/w，0.0098 moles, 0.2 mol當量)。反應溫度係提高至60-65℃，並維持於此溫度16 h。完成後，反應混合物冷卻
 20 至30-35℃。不溶之鉀鹽係經由矽藻土(Celite)過濾移除，並以*N*-甲基吡咯酮清洗(20 ml, 2.0 rel vol)。合併濾液之pH 值係調整至約4，使用稀釋之HCl溶液，之後加入水 (100 ml,

10.0 rel vol)。溶液以二氯甲烷萃取(100 ml, 10 rel vol)，有機層以水清洗(150 ml, 15.0 rel vol)，之後於35°C 真空下蒸發乾燥。過量之2-溴-2-甲基-丙酸第三-丁酯與2-甲基丙烯酸第三-丁酯副產物，係於高度真空下移除(20-25 mbar)，於60 -
 5 65°C 約1小時。得4-(1-第三-丁氧基羰基-1-甲基乙氧基)-5-氯-2-羥基苯甲酸甲酯，為油狀物，重量為16.0 g (72.2% 產率)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)。

步驟2. 2-(2-氯-5-羥基-4-甲基氨基甲醯基苯氧基)-2-甲基丙
 10 酸第三-丁酯

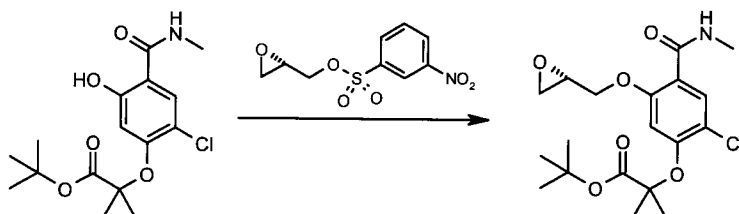


在甲基胺水溶液中(40% w/w, 12.6 rel vol)加入4-(1-第三-丁氧基羰基-1-甲基乙氧基)-5-氯-2-羥基苯甲酸甲酯(16.0 g, 12.27 g於100%, 0.035 mol, 1.0 mol當量)，混合
 15 物於25至30°C 攪拌1-2h。反應完成後，反應混合物經矽藻土床過濾，分離出某些不溶物。矽藻土床以水清洗(32 ml, 2.60 rel vol)，合併之濾液於30-35°C 真空下除氣(150 mbar)。所得之溶液係以水稀釋(240 ml, 19.56 rel vol)，溶液之pH 調整至7.5，使用10% w/w氫氯酸溶液。所得懸浮液係
 20 於25-30°C 攪拌1至2 h。懸浮固體經過濾收集，以水清洗(32 ml, 2.0 rel vol)，之後於40-45°C 真空乾燥(80-100 mbar)，得

2-(2-氯-5-羥基-4-甲基氨基甲醯基苯氧基)-2-甲基丙酸第三-丁酯，重量8.0 g (65.5%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 12.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.15 (br s, 1H), 2.98 (d, 3H), 1.65 (s, 6H),
5 1.45 (s, 9H)

步驟3. 2-[2-氯-4-甲基氨基甲醯基-5-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)苯氧基]-2-甲基丙酸第三-丁酯

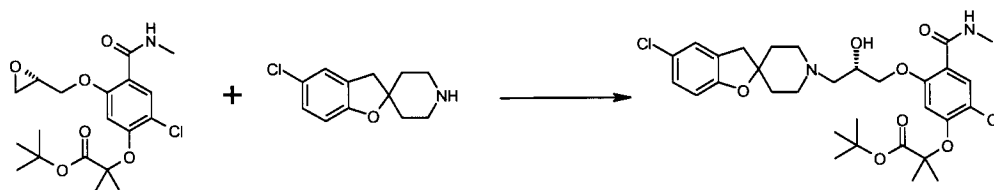


2-(2-氯-5-羥基-4-甲基氨基甲醯基苯氧基)-2-甲基丙酸
10 第三-丁酯(5.0 g, 0.0145 mol, 1.0 mol eq)係溶於乙腈中(40 ml, 8.0 rel vol)，並加入碳酸鉍(5.21 g, 5.18 g at 100%, 0.0159 mol, 1.10 mol eq)。3-硝基苯磺酸(*S*)-1-環氧乙基甲酯之丁腈溶液 (30.7% w/w, 12.89 g, 3.95 g於100% w/w, 0.0152 mol, 1.05 mol eq)，係以乙腈稀釋(20 ml, 4.0 rel
15 vol)，並加至反應混合物中。反應混合物加熱至45-50°C，並於此溫度維持4 h。反應混合物冷卻至20至25°C，加入乙腈(5.0 ml, 1.0 rel vol) 與水(60 ml, 12.0 rel vol)。反應混合物於20至25°C攪拌12 h。反應混合物之後更冷卻至5°C，之後固體產物經過濾收集，並以水清洗 (20 ml, 4.0 rel vol)。
20 粗產物溶於40°C 甲苯中(20 ml, 4.0 rel vol)，之後溶液真空 (200 mbar)濃縮至3.0倍相對體積，於約50°C。濃縮液冷卻

至20至25℃，並攪拌約3 h。固體產物經過濾收集，並於40-45℃真空乾燥，得2-[2-氯-4-甲基胺基甲醯基-5-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)-苯氧基]-2-甲基丙酸第三-丁酯，重量為3.8 g(65.4%)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H), 7.71-7.69 (寬峰 d 1H), 6.60 (s, 1H), 4.39-4.33 (d, 1H), 4.00-3.92 (dd, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.97-2.96 (d, 3H), 2.94-2.90 (1H, 重疊), 2.83-2.79 (m, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.43 (s, 9H)。

步驟4. 2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸第三-丁酯

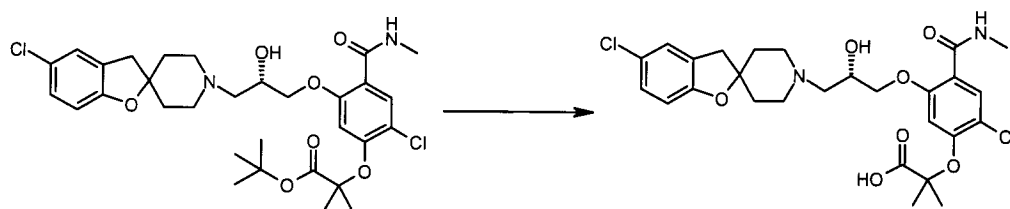


5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]，氫溴酸鹽(3.2 g, 0.0105 mol, 1.05 mol eq)與碳酸鉀(1.52 g, 0.011 mol, 1.10 mol eq)之乙醇(40 ml, 10.0 rel vol)混合物，係於室溫下攪拌30分鐘。係加入2-[2-氯-4-甲基胺基甲醯基-5-((*S*)-1-環氧乙基甲氧基)苯氧基]-2-甲基丙酸第三-丁酯 (4.0 g, 0.010 mol, 1.0 mol eq)，反應溫度升高至48-50℃，並維持8 - 9 h。反應混合物冷卻至20-25℃，加入水(24 ml, 6.0 rel vol)，並繼續攪拌1 h。沈澱之固體經過濾收集，並以水清洗(8.0 ml, 2.0 rel vol)。固體係溶於乙酸乙酯中(30 ml, 7.5 rel vol)，所得溶液以水清洗(30 ml, 7.5 rel vol)，之後於40-45℃真空蒸發

至乾燥(100 mbar)。 *n*-庚烷(20 ml, 5.0 rel vol)係加至殘餘物中，漿液攪拌30分鐘。固體經過濾收集，之後於40-45°C 真空下乾燥(150毫巴)，得2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸第三-丁酯，重量為4.5 g (72.1%)。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (s, 1H), 8.14-8.11 (寬峰 d, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.70-6.65 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.12-4.08(d, 2H), 3.90-3.82 (m, 1H), 2.99-2.76 (m, 7H), 2.66-2.51 (m, 4H), 2.04-1.78 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.44 (s, 9H)。

步驟5. 2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸



三氯醋酸(2.0 ml, 2.0 rel vol)係於25至30°C加入攪拌中之2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸第三-丁酯(1.0 g, 0.0016 mol, 1.0 mol eq)之甲苯(6.0 ml, 6.0 rel vol)懸浮液，得澄清之溶液，並持續攪拌12 h。反應混合物係於40°C減壓蒸發至乾燥(10 mbar)，膠狀殘餘物溶解至水中(10 ml, 10.0 rel vol)。係加入醋酸銨(3.0 g, 0.0389 mol, 24.32 mol eq, 3.0 rel wt)之水溶液(15 ml,

15 rel vol), 濃稠之懸浮液係攪拌1至2 h。水曾倒出, 並加入異丙醇(20 ml, 20.0 rel vol)至懸浮液中, 混合物攪拌30分鐘。固體經過濾收集, 並於40°C 真空(150 mbar)下乾燥, 得2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸, 重量為0.83 g (91.2%)。

ACPI-MS: m/z 567 (MH⁺)。

範例5 形式B, S-鏡像物

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸

將2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸, 形式A(300 mg)溶解於氯仿(200 mL)中, 於30°C攪拌3小時。溶劑於20°C揮發, 得白色固體, 中度結晶, 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸, 形式B。

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸, 形式B具有至少下列特徵性X-光粉末繞射(XRPD)尖峰(表示為2θ角)(錯誤幅度係符合United States Pharmacopeia 關於X-光繞射之概要章節 (USP941) - 請見United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction,

General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089)) :

5.6、7.6、8.6、13.1、17.0、18.4。

5 繞射圖顯示於第3圖。

範例6 形式C, S-鏡像物

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸 形式C

10 方法A：

將 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式A(微米化，310 mg)溶解於THF(無水，200 mL)中，於30°C攪拌24小時。產生白色乳狀懸浮液。

15 該物質於室溫下沈澱24小時。上清液移除，沈澱物真空乾燥(油壓幫浦)，於80°C乾燥24小時，移除殘餘之THF，產生 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式C。

20 方法B：

將等量之 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式A、形式C與形式D(每者皆1 mg)，懸浮於二氯甲烷中(0.65 ml)。混合物於35°C搖晃2天，

產生 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸，形式C。

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 5 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸形式C，具有至少下列特徵性X-光粉末繞射
 (XRPD)尖峰(表示為2θ角)(錯誤幅度係符合United States
 Pharmacopeia 關於X-光繞射之概要章節 (USP941)-請見
 United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction,
 10 General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed.
 Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention;
 2002:2088-2089))：

- (1) 4.5、8.9 與12.8，或
- (2) 4.5、8.6 與10.6，或
- 15 (3) 4.5、8.9、10.6、12.8、14.8與17.6或
- (4) 8.6、8.9、12.8、13.9、15.7、16.6與18.8或
- (5) 4.5、8.6、8.9、10.6、13.9、15.7、16.0、16.6與17.9或
- (6) 4.5、8.9、10.6、12.8、13.9、14.8、15.7、17.6、18.8
 與20.0或
- 20 (7) 4.5、8.6、8.9、10.6、12.8、13.9、15.7、16.0、16.6、
 17.9、18.8、20.0、20.9與21.2。

繞射圖顯示於第4圖。

範例7 形式D, S-鏡像物

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌

啉]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式D

加熱 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啉]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式B至140°C，在氮氣環境下，得2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啉]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式D。

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啉]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式D具有至少下列特徵性X-光粉末繞射(XRPD)尖峰(表示為2θ角)(錯誤幅度係符合United States Pharmacopeia 關於X-光繞射之概要章節(USP941)-請見United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089))：

5.4、9.8、12.3、13.6、16.9、19.2、19.5與21.3。

繞射圖顯示於第5圖。

20 範例8 形式F, S-鏡像物

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啉]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式F

方法A

2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸形式A、形式C與形式D (分別為37、71與41
 mg)係懸浮於甲醇中(4.0 ml)。漿液於35°C攪拌4天。固體材
 5 料係以離心分離(8000rpm, 30分鐘, 22°C), 並真空乾燥
 18h, 得2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃
 -2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯
 氧基}-2-甲基丙酸, 形式F。

方法B

10 2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸, 形式A (658 mg)懸浮於甲醇(20 ml)。該懸
 浮液係加熱至60°C, 並攪拌18h。溫度調整至35°C, 之後加
 入5 mg -{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 15 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸, 形式F作為晶種。懸浮液置於35°C, 並攪
 拌72h。固體物質經離心分離, 並於40°C真空乾燥24 h, 得
 2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌
 啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 20 基}-2-甲基丙酸, 形式F。

2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
 哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
 基}-2-甲基丙酸, 形式F具有至少下列特徵性X-光粉末繞射
 (XRPD)尖峰(以2θ角表示)(誤差值符合 United States

Pharmacopeia X-光繞射之一般章節(USP941) - 請見United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention;

5 2002:2088-2089) :

(1) 7.5、9.2與10.7，或

(2) 7.5、8.9與11.1，或

(3) 7.5、8.9、9.2、11.1、12.2與16.3或

(4) 8.9、9.2、10.7、11.1、11.7、12.2與15.1或

10 (5) 7.5、8.9、9.2、10.7、11.7、12.2、13.8、15.1、16.7
與18.5或

(6) 7.5、8.9、9.2、11.1、11.9、13.8、15.1、16.3、17.8、
18.3、18.7與20.9或

(7) 7.5、8.9、9.2、10.7、11.1、11.7、12.2、13.8、15.1、
15 18.3、18.7、19.7、21.4、22.3與24.0或

(8) 7.5、9.2、10.7、11.7、11.9、12.2、13.8、15.1、
16.3、16.7、17.8、18.3、19.2、19.7、20.9、21.4與22.3。

繞射圖如第6圖所示。

範例9 形式G, S-鏡像物

20 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧
基}-2-甲基丙酸形式G

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-
哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧

基}-2-甲基丙酸形式A，於氮氣流下乾燥1h，得2-{2-氯-5-{[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式G。

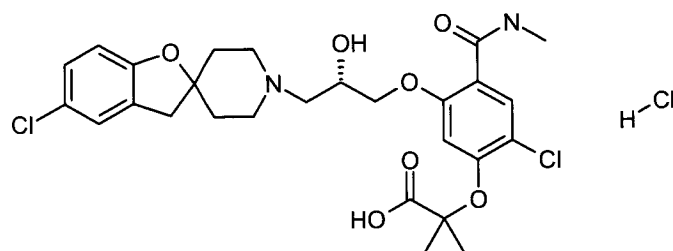
- 5 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，形式G具有至少下列特徵性X-光粉末繞射(XRPD)尖峰(以2θ角表示)(誤差值符合United States Pharmacopeia X-光繞射之一般章節(USP941) - 請見
- 10 United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089)：

- (1) 4.8、12.2與15.4，或
- 15 (2) 4.8、9.7與13.7，或
- (3) 9.7、13.7、14.5、15.6、17.1與20.3或
- (4) 4.8、13.7、14.5、15.4、16.3、17.1與20.3或
- (5) 4.8、9.7、13.7、14.5、15.6、16.3與19.7或
- (6) 9.7、12.2、13.7、14.5、15.6、16.3、19.4、20.3、
- 20 21.4與23.1或
- (7) 9.7、13.7、14.5、15.6、16.3、19.7、20.3、20.8、21.4、23.1與25.5或
- (8) 4.8、9.7、12.2、13.7、15.4、16.3、17.1、19.4、19.7、20.3、20.8、21.4、23.1與25.5。

繞射圖如第7圖所示。

範例10

2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸氯化氫



2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(二甲基氨基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(264 mg, 0.5 mmol)係溶於1 M氫氯酸(1.0 ml)之乙腈(1 ml)混合物中。加入水(2 ml)，得黏稠之沈澱物。加入更多的乙腈，直至獲得溶液。溶液以水稀釋(2 ml)，並靜置於通風櫃中，以緩慢蒸發掉乙腈。如標題產物沈澱出，為白色固體(241 mg, 80%)。

¹H NMR (299.945 MHz, cd₃od) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.11 (dd, *J* = 7.5, 4.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.34 - 2.13 (m, 4H), 1.66 (s, 6H)

APCI-MS *m/z* 567/569 (MH⁺)

氯分析：莫耳比例鹼/氯1/1

如標題化合物具有至少下列特徵性X-光粉末繞射

(XRPD) 尖峰 (以 2θ 角表示) (誤差值符合 United States Pharmacopeia X-光繞射之一般章節 (USP941)-請見 United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002: 2088-2089) :

(1) 7.6、7.9、20.6、21.3與23.8，或

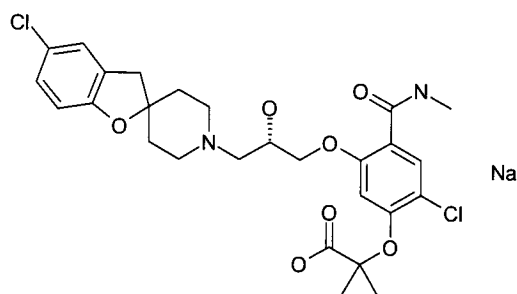
(2) 9.7、13.7、14.5、16.2、16.4、19.6、20.6、21.3、22.4、22.9與23.8，或

(3) 5.5、7.6、7.9、13.4、14.5、15.2、15.9、16.2、19.6、20.6、21.3、22.4、22.9與23.8。

繞射圖顯示於第8圖。

範例11

2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸氫氧化鈉



2-{2-氯-5-[[[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基]-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(770 mg)於70℃下溶於EtOH (680 ml)。
NaOH (40 mg)溶於水中(5 ml)。將NaOH水溶液(1.7 ml)加入

2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸溶液中(170 ml)。利用過濾法收集沈澱物。

APCI-MS: m/z 567 (MH^+)。

- 5 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式G，具備至少下列特徵性X-光粉末繞射(XRPD)尖峰(以 2θ 角度表示)(誤差值符合United States Pharmacopeia X-光繞射之一般章節(USP941)-請見United States Pharmacopeia Convention. X-Ray Diffraction, General Test <941>. *United States Pharmacopeia*, 25th ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention; 2002:2088-2089)：

(1) 7.6、8.6與18.4，或

- 15 (2) 5.6, 7.6, 8.6, 13.1, 17.0, 18.4。

繞射圖顯示於第9圖。

範例12

人類CCR1結合分析

細胞膜

- 20 HEK293細胞，購自ECACC，係穩定表達重組人類CCR1(HEK-CCR1)並用於製備含CCR1細胞膜。該細胞膜係保存於 -70°C 。每一批次細胞膜濃度係調整為含有10%之33 pM [^{125}I] MIP-1 α 特定結合能力。

結合分析

將HEK-CCR1細胞膜稀釋於100 μL 之pH 7.4分析緩衝液中((137 mM NaCl (Merck, Cat No 1.06404)、5.7 mM葡萄糖(Sigma, Cat No G5400)、2.7 mM KCl (Sigma, Cat No P-9333)、0.36 mM $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ (Merck, Cat No 1.06346)、10 mM HEPES (Sigma, Cat No H3375)、0.1% (w/v)明膠(Sigma, Cat No G2625))，並以17500單位/L 桿菌素(Bacitracin)(Sigma, Cat No B1025)加入96孔濾盤(0.45 μm 不透明Millipore cat no MHVB N4550)之每孔內。將溶於10% DMSO之12 μL 待測化合物加入分析溶液中，使最終化合物濃度達到 $1 \times 10^{-5.5}$ - $1 \times 10^{-9.5}$ M。其中幾個培養孔內加入12 μL 未標定人類重組MIP-1 α (270-LD-050, R&D Systems, Oxford, UK)與10% DMSO，使分析液內最終濃度成為10 nM (不含化合物)並作為非特異性結合控制組(NSB)。有些培養孔內加入12 μL 分析液與10% DMSO (不含化合物)以偵測最大結合能力(B0)。

12 μL [^{125}I] MIP-1 α 以分析液稀釋成每孔最終濃度33 pM，並加入所有培養孔內。培養盤上蓋後培養於室溫下1.5 h。培養後，培養液以真空吸除(MultiScreen Resist Vacuum Manifold system, Millipore)並以200 μl 分析液清洗一次。清洗後，所有培養孔內加入50 μL 閃爍液(OptiPhase “Supermix”, Wallac Oy, Turko, Finland)。經結合 [^{125}I] MIP-1 α 係利用Wallac Trilux 1450 MicroBeta計數器測量。視窗設定：低5-高1020，1-分鐘計數/孔。

計算置換百分比與 IC_{50}

利用以下方程式計算置換百分比。

置換百分比 = $1 - ((\text{cpm待測物} - \text{cpm NSB}) / (\text{cpm B0} - \text{cpm NSB}))$ ，其中：

5 cpm 待測物 = 含細胞膜、化合物與 [^{125}I]MIP-1 α 之培養孔平均cpm；

NSB = 含細胞膜、MIP-1 α 與 [^{125}I] MIP-1 α 之培養孔平均cpm (非特異性結合)；

B0 = 含細胞膜、分析液與 [^{125}I] MIP-1 α 之培養孔平均cpm (最大結合)。

10 該化合物產生50%置換率(IC₅₀)之莫耳濃度，係使用Excel-基礎程式XLfit (2.0.9版本)，使資料符合4-參數運算函數而得。

範例13

人類CCR3結合試驗

15 細胞膜

CHO-K1細胞購自ATCC，係穩定表達重組人類CCR3 (CHO-CCR3)並用於製備含CCR3之細胞膜。細胞膜保存於-70℃。採取一細胞膜濃度，其中相較於 [^3H]-4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)-1'-[4-(甲基磺基)苯醯基]-1,4'-雙哌啶之總放射活性，具有約10%特異性結合力。

結合試驗

將 [^3H]-4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)-1'-[4-(甲基磺基)苯醯基]-1,4'-雙哌啶(20 μL ，最終濃度2 nM，事先以分析液稀釋20 μM 之貯存液)及載劑(20 μL ，含10% (v/v) DMSO之分

析液：以決定總結合能力(B0))、1,4'-雙哌啶、4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)-1'-[4-(甲基磺基)苯醯基] (20 μ L，濃度100 μ M並溶於含10% (v/v) DMSO之分析液：以決定非特異性結合作用(NSB))或適當受測化合物溶液(20 μ L，溶於含10% (v/v) DMSO之分析液)加入U型底盤之96-孔培養盤各孔中。細胞膜事先以分析液稀釋(160 μ L)並加入，每孔之總培養體積200 μ L。

培養盤密封後，於室溫下培養2 h。培養盤隨後以GF/B濾盤過濾，其事先以培養盤塗佈溶液浸泡1 h，並使用96-孔培養盤Tomtec細胞收集器。於4°C下以清洗液(200 μ L)清洗四次，以移除未結合之放射活性。培養盤於50°C下乾燥至少2 h或室溫下乾燥隔夜。過濾培養盤以Packard培養盤密封器(隨培養盤提供)由底部進行密封，且每孔內加入MicroScint-O (50 μ L)。密封培養盤(TopSeal A)後，利用閃爍計數器(TopCount, Packard BioScience)測量濾膜結合之放射活性，係採用1分鐘計數法。

計算置換百分比與 IC_{50}

使 $[^3H]$ 4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧基)-1'-[4-(甲基磺基)苯醯基]-1,4'-雙哌啶產生特異性結合(B0-NSB)之50%置換率(IC_{50})時之受測化合物濃度，係使用GraphPad Prism[®]，使資料符合4-參數運算函數而得，該函數為：

$$E = \beta + \frac{\alpha[B]^m}{[B]^m + IC_{50}^m}$$

其中E與[B]分別為 $[^3H]$ 4-(2,4-二氯-3-甲基苯氧

基)-1'-[4-(甲基磺基)苯基]-1,4'-雙哌啶特定結合作用與拮抗劑濃度； α 、 β 、 IC_{50} 與 m 則分別為漸近線、基線、位點與斜率參數。所導出之 IC_{50} 值可轉換為負對數值(pIC_{50})，並利用Cheng-Prusoff公式校正後取得 pKi 值，以算出敘述統計值(平均值 $\pm$ SEM)。

範例14

hERG-編碼之鉀離子通道結合分析

本分析完整詳述於WO2005037052之範例2，係測定待測化合物結合至人類快速延遲性整流性相關基因(ether-a-go-go-related-gene)(hERG)-編碼之鉀離子通道的能力。本分析包含以下步驟：a)於存在或不存在待測化合物情況下，靜置表達 I_{KR} 通道之HEK 293細胞膜，於經輻射標定之3,7-雙[2-(4-硝基[3,5- 3H]苯基)乙基]-3,7-二吡雙環[3.3.1]壬烷存在下；b)於存在或不存在待測化合物情況下，定量具特異性結合作用之經標定化合物；c)以待測化合物計算經標定化合物結合作用之抑制情況。測定尾電流(tail current)流動親和力之類似方法已由Finlayson, K.等人所描述[Eur. J. Pharmacol. 2001, 412, 203與Eur. J. Pharmacol. 2001, 430, 147]。

範例15

hERG-編碼之鉀離子通道抑制作用分析

本分析係測定待測化合物抑制尾電流通過人類快速延遲性整流性相關基因(ether-a-go-go-related-gene)(hERG)-編碼之鉀離子通道的能力。

- 將表達hERG-所編碼通道蛋白之人類胚胎腎臟(HEK)細胞培養於Minimum Essential Medium Eagle (EMEM; Sigma-Aldrich 編號 M2279)培養基，內含10%胎牛血清(Labtech International；產品號碼4-101-500)、10% M1無血清補充物(Egg Technologies；產品號碼70916)與0.4 mg/ml Geneticin G418 (Sigma-Aldrich；號碼G7034)。在每次實驗前一或二天，利用標準組織培養法以Accutase (TCS Biologicals)將細胞脫離組織培養瓶表面。隨後將其分配於內含蓋玻片之12孔培養盤內並各加入2 ml生長培養基。
- 10 針對每一細胞實驗，室溫(~20°C)下，將含有細胞之蓋玻片置於Perspex反應槽底部，內含洗滌液(如下表所示)。此反應槽係固定於一倒置之相位差顯微鏡平台上。蓋玻片置於反應槽後，隨即由一直衝式貯存槽以~ 2 ml/min速率將洗滌液灌流至反應槽內2 min。隨後停止灌流。
- 15 由高硼矽玻璃管(borosilicate glass tubing)製成之毛細管微電擊(patch pipette)(GC120F, Harvard Apparatus)係利用P-97拉針儀(micropipette puller)(Sutter Instrument Co.)並填滿注射液(請見如下)。注射針以銀/氯化銀金屬線連接至電極膜片鉗放大器(Axopatch 200B, Axon Instruments)探
- 20 頭。探頭底部連接至接地極。內含由0.85%氯化鈉配製之3%瓊脂所包埋之銀/氯化銀金屬線。

細胞以電極膜片鉗技術結合全細胞離心法紀錄。在“break-in”之後，其電位維持在-80 mV (由放大器控制)並適度調整電阻與電容(capacitance)，利用電生理軟體

(Clampex, Axon Instruments)設定維持電位(-80 mV)並傳送電流程序。此程序每15秒鐘進行一次，內含1 s內到達+40 mV後1 s返回-50 mV等步驟。每一加壓流程的電流反應利用放大器於1 kHz 進行低通濾波。隨後可於線上取得濾波訊號，係利用類比數位轉換器將放大器產生之類比訊號數位化。類比訊號隨後由Clampex軟體(Axon Instruments)接收。於維持電位與到達+40 mV期間，於1 kHz時取其電流。其後之電壓流程中，取樣率調整至5 kHz。

洗滌液與注射液之成分、pH與滲透壓顯示如下。

鹽類	注射液(mM)	洗滌液(mM)
NaCl	-	137
KCl	130	4
MgCl ₂	1	1
CaCl ₂	-	1.8
HEPES	10	10
葡萄糖	-	10
Na ₂ ATP	5	-
EGTA	5	-

10

參數	注射液	洗滌液
pH	7.18 - 7.22	7.40
pH調整液	1 M KOH	1 M NaOH
滲透壓(mOsm)	275 - 285	285 - 295

由+40 mV至-50 mV之後，hERG-編碼之鉀離子通道尾電流振幅以Clampex軟體(Axon Instruments)進行連線紀錄。於尾電流振幅穩定後，將含待測化合物載劑之洗滌液覆於細胞。載劑之投入對於尾電流振幅不產生明顯影響，隨後進行化合物之累積濃度效應曲線實驗。

待測化合物各濃度效應之量化係利用所給定濃度產生的尾電流振幅加以計算，並以相對於載劑之百分比表示。

待測化合物效用(IC₅₀)之決定係利用標準數據擬合軟體套件將濃度-效應之百分比抑制值擬合至四參數Hill方程式。若最高測試濃度之抑制百分比未大於50%，則視為不具功效值，且該濃度之百分比抑制值標示於括號中。

【圖式簡單說明】

第1圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式A之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第2圖為2-{2-氯-5-{[(2*R*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸之R-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第3圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式B之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第4圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式C之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第5圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸形式D之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第6圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]

苯氧基}-2-甲基丙酸形式F之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第7圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]

苯氧基}-2-甲基丙酸形式G之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

- 5 第8圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸氯化氫之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

第9圖為2-{2-氯-5-{[(2*S*)-3-(5-氯-1'*H*,3*H*-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧

- 10 基}-2-甲基丙酸氫氧化鈉之S-鏡像物之X-光粉末繞射圖。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係相關於一種多晶形化合物 2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，或其氯化氫或氫氧化鈉鹽類，或是化合物 2-{2-氯-5-{[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-哌啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸。本發明更相關於一種包含該化合物之醫療組成物，以及使用該化合物於治療之用途。本發明亦相關於製備該化合物之方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to new polymorphs of compounds 2-{2-Chloro-5-{[(2S)-3-(5-chloro-1'H,3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-2-hydroxypropyl]oxy}-4-[(methylamino)carbonyl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid, and the hydrochloride and sodium hydroxide salts thereof, and compound 2-{2-Chloro-5-{[(2R)-3-(5-chloro-1'H,3H-spiro[1-benzofuran-2,4'-piperidin]-1'-yl)-2-hydroxypropyl]oxy}-4-[(methylamino)carbonyl]phenoxy}-2-methylpropanoic acid. The invention further relates to pharmaceutical composition containing said compounds and to the use of said compounds in therapy. The present invention also relates to processes for the preparation of said compounds.

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，或其氯化氫或氫氧化鈉鹽類，或是化合物2-{2-氯-5-{[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，為實質上純之結晶形式。
2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為90%之結晶。
3. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式A)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2 θ 角)：
 - (1) 10.2、15.4與17.0，或
 - (2) 10.2、15.4、17.0、20.0、21.2與27.1。
4. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2R)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為2 θ 角)：
 - (1) 15.5、17.0、20.0與21.3，或
 - (2) 10.3、15.5、17.0、20.0、21.3與27.6。
5. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式B)，其具有至少下列特

徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 7.6、8.6與18.4，或

(2) 5.6、7.6、8.6、13.3、17.0與18.4。

6. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式C)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 8.6、8.9、10.6與17.6，或

(2) 8.6、8.9、10.6、12.8、13.9、17.6、18.8與20.0。

7. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)(形式D)：

(1) 5.4、12.3與21.3，或

(2) 5.4、9.8、12.3、13.6、16.9、19.2、19.5與21.3。

8. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式F)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 7.5、11.7、13.8、18.3與21.4，或

(2) 7.5、9.2、11.7、11.9、13.8、15.1、16.7、17.8、18.3、19.2、20.9、21.4與22.3。

9. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)

羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸(形式G)，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 9.7、15.6、17.1與21.4或

(2) 9.7、15.4、15.6、16.3、17.1、19.4、19.7、20.3與21.4。

10. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 7.6、20.6與22.9，或

(2) 7.6、7.9、9.7、13.4、13.7、15.2、15.9、20.6、21.3、22.4、22.9與23.8。

11. 一種化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，其具有至少下列特徵性X-光粉末繞射尖峰(表示為 2θ 角)：

(1) 7.6、8.6與18.4，或

(2) 5.6、7.6、8.6、13.1、17.0與18.4。

12. 一種實質上純之如申請專利範圍第1至11項中任一項之化合物，具有實質上等同於第1圖至第9圖所示之X-光粉末繞射圖樣。

13. 一種醫藥組成物，包含如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，與醫藥上可接受之佐劑、稀釋劑及/或載劑結合。

14. 一種醫藥產物，包含如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物與至少一其他活性成分之結合，該活性成分係選自於：

- 磷酸二酯酶抑制劑；
- β 2-腎上腺素受體協同劑；
- 激酶功能抑制劑；
- 蛋白酶抑制劑；
- 類固醇糖皮質激素受體協同劑；
- 抗膽鹼激素試劑；以及
- 非類固醇糖皮質激素受體協同劑。

15. 一種醫藥裝置，包含如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，或如申請專利範圍第13或14項之組成物。

16. 如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物，係用於治療用途。

17. 一種如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物之用途，用於製造治療呼吸疾病之藥物。

18. 一種如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物之用途，用於製造治療呼吸道疾病、發炎疾病、COPD及/或氣喘之藥物。

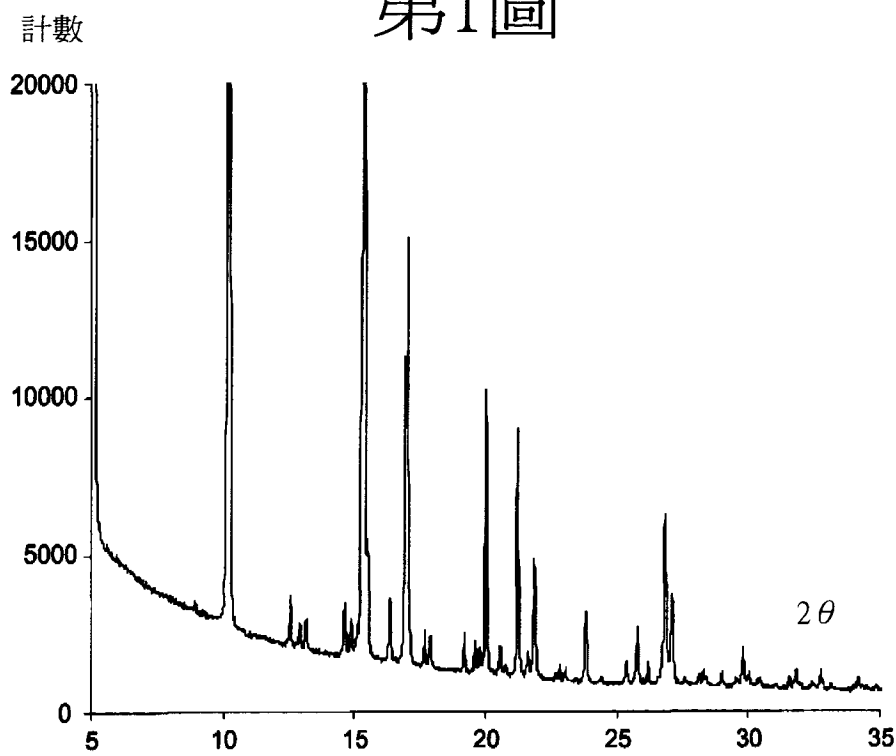
19. 一種治療患有或可能患有呼吸道疾病、發炎疾病、COPD及/或氣喘之病患之方法，其包含投以該病患治療有效劑量之如申請專利範圍第1至12項中任一項之化合物。

20. 如申請專利範圍第19項之方法，其中本發明之化合物，如申請專利範圍第1至12項中任一項所述，係以吸入投藥。

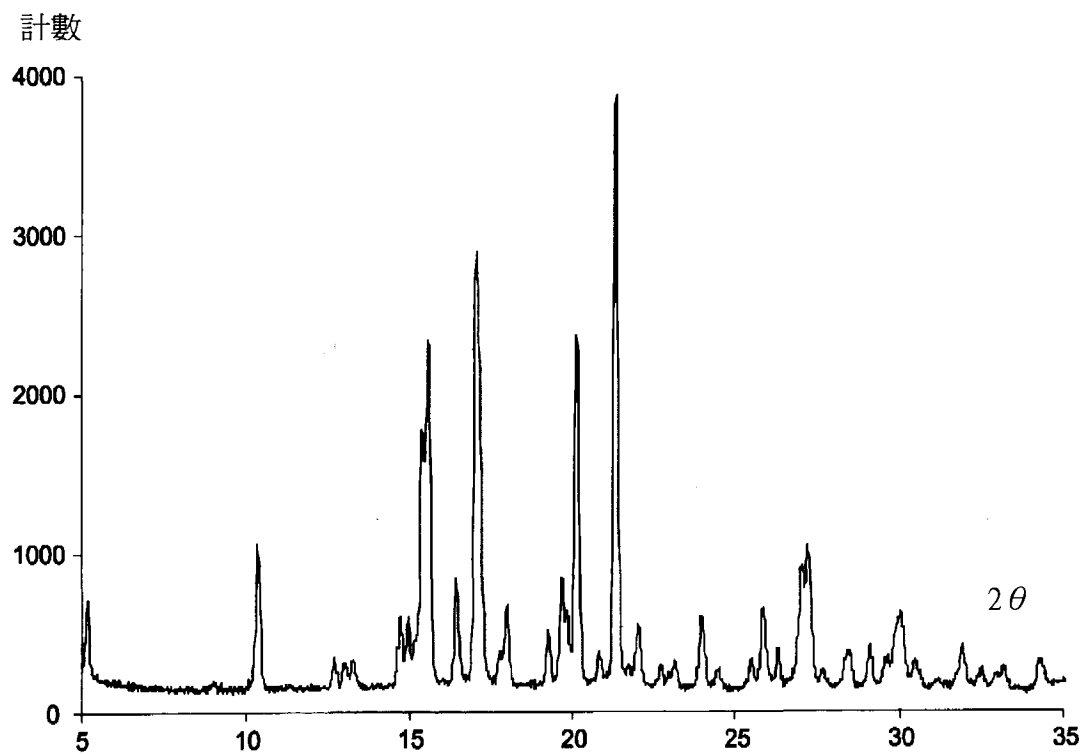
21. 一種製備如申請專利範圍第3項之多晶形形式A之方法，包含下列步驟：

- a) 化合物2-{2-氯-5-{[(2S)-3-(5-氯-1'H,3H-螺[1-苯並呋喃-2,4'-吡啶]-1'-基)-2-羥基丙基]氧基}-4-[(甲基胺基)羰基]苯氧基}-2-甲基丙酸，係攪拌於有機溶劑中，並在連續攪拌下加熱至55至65°C間，至少25至35分鐘；
- b) 加入水，歷時25至35分鐘，並持續攪拌30分鐘；
- c) 冷卻該混合物至室溫，並持續攪拌25至35分鐘；
- d) 冷卻該混合物至0至4°C，並持續攪拌25至35分鐘，之後進行過濾；
- e) 以1:1水/乙醇混合物清洗該混合物，之後於50至70°C乾燥。

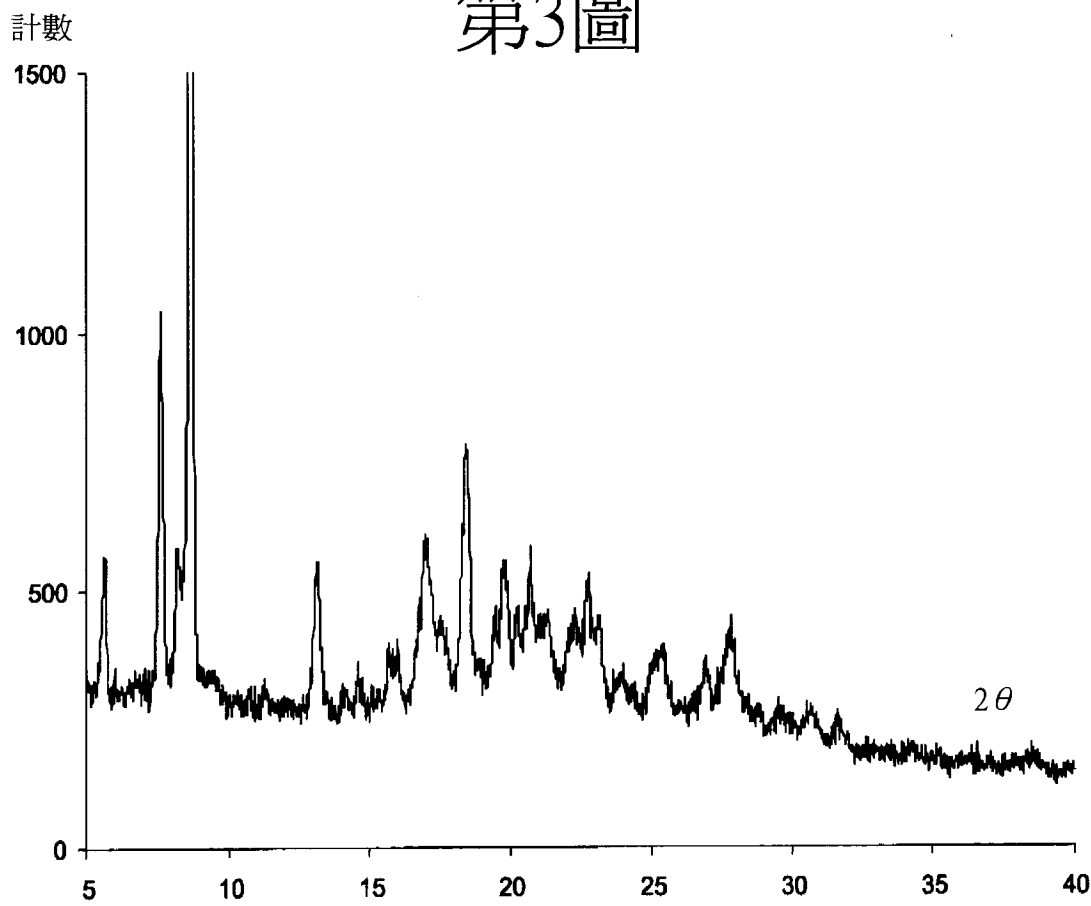
第1圖



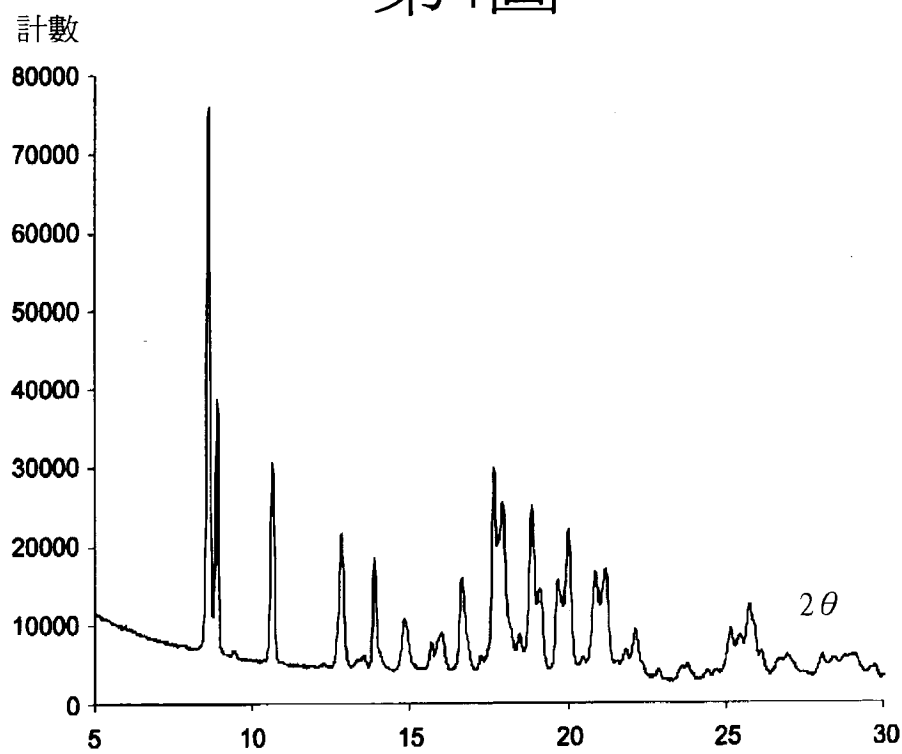
第2圖



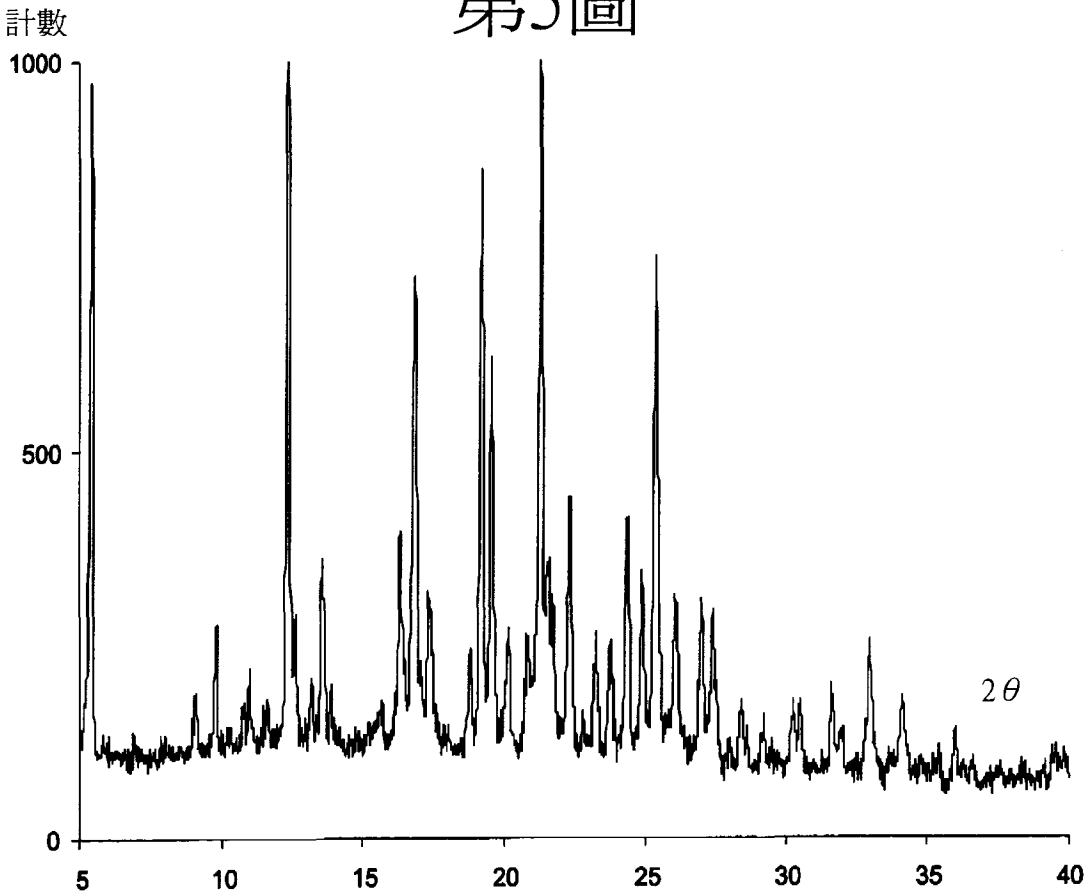
第3圖



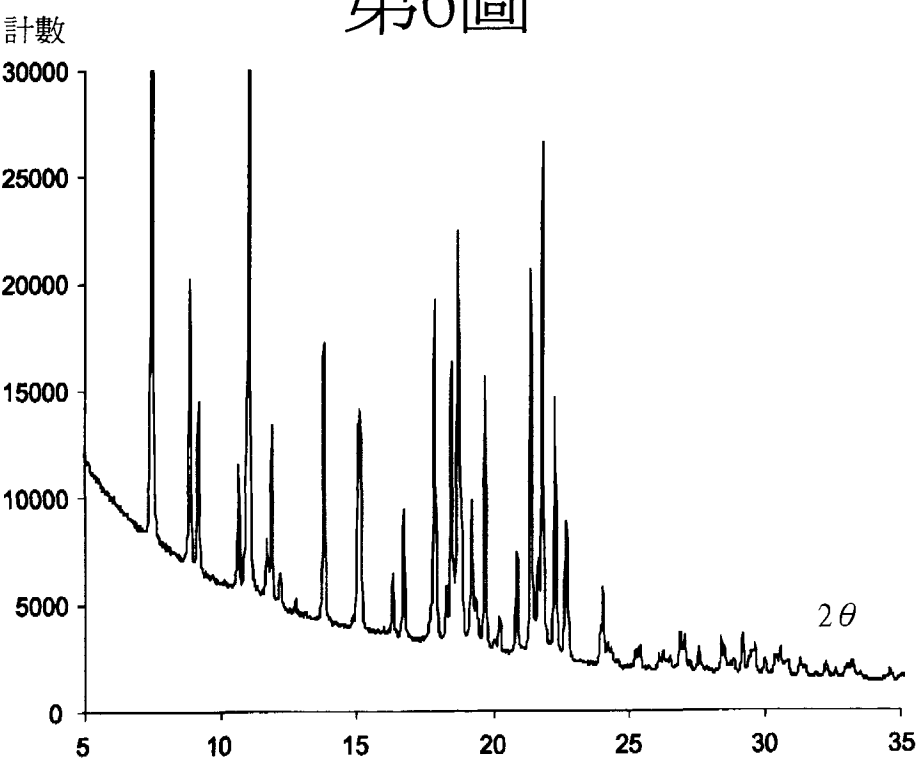
第4圖



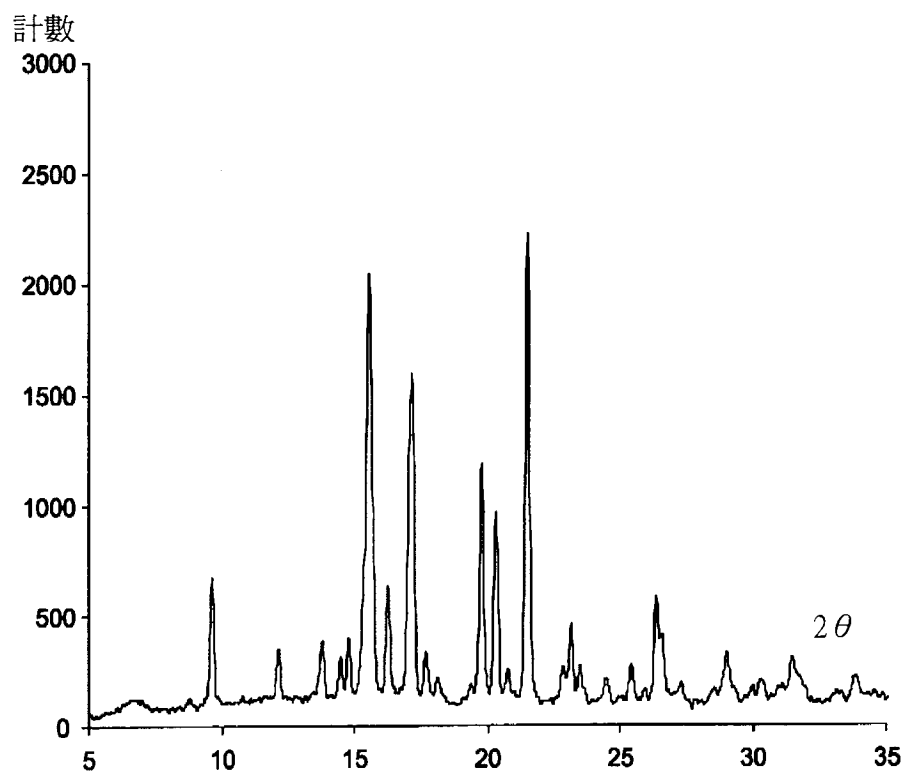
第5圖



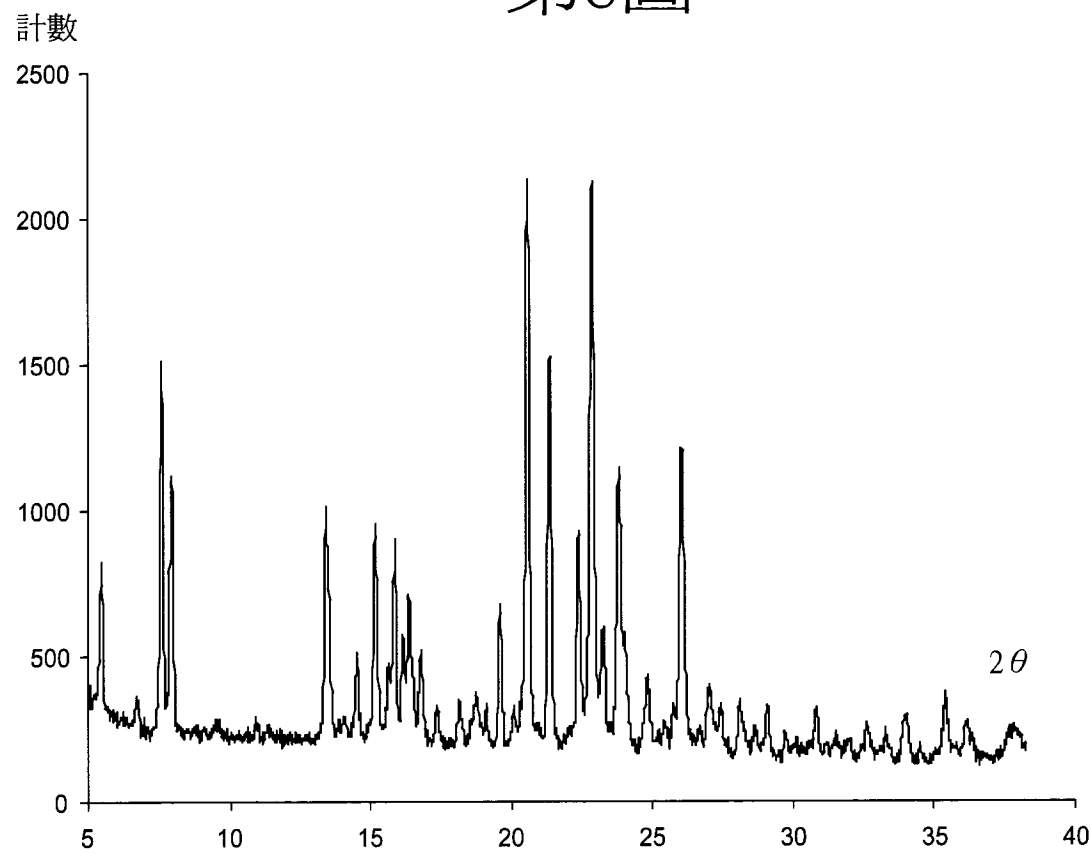
第6圖



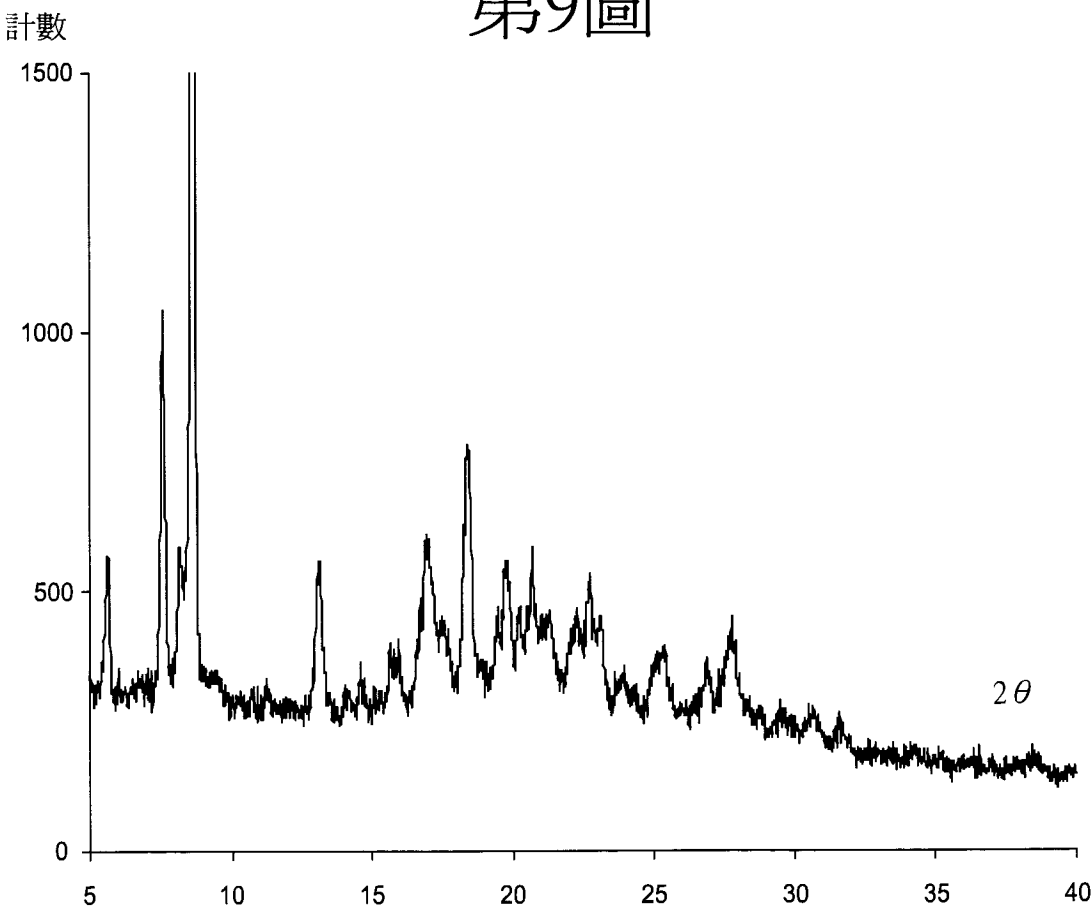
第7圖



第8圖



第9圖



七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)