



(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 I433838 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：098120298

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl. : C07D211/22 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61P37/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P19/00 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/06/25 美國

61/075,394

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：桑塔拉 喬瑟夫 B SANTELLA, JOSEPH B. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/092681A2

審查人員：鄒恩崙

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 0 頁

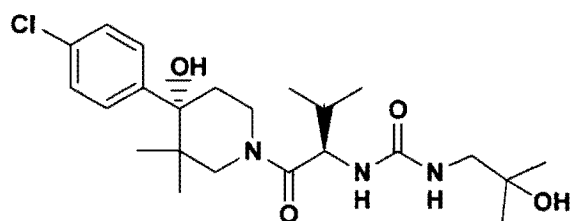
(54)名稱

作為趨化因子受體活性調節劑之六氫吡啶衍生物

PIPERIDINYL DERIVATIVE AS A MODULATOR OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

(57)摘要

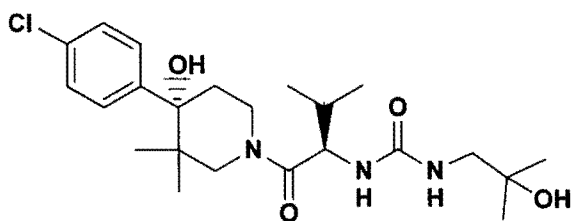
本申請案描述一種式(I)化合物：



(I)

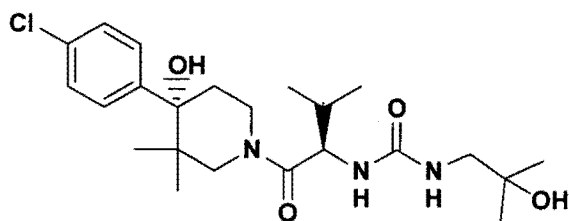
或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。此外，揭示一種使用本發明之化合物治療及預防諸如哮喘之發炎性疾病及過敏性疾病，以及諸如類風濕性關節炎及關節僵硬之自體免疫病變的方法。

The present application describes the compound of formula (I):



(I)

or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof. In addition, methods of treating and preventing inflammatory diseases such as asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and arthrosclerosis using the compound of the invention are disclosed.



(I)

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：98/20298

※申請日：98.6.17

※IPC 分類：~~C07D~~; ~~A61K~~; ~~A61P~~

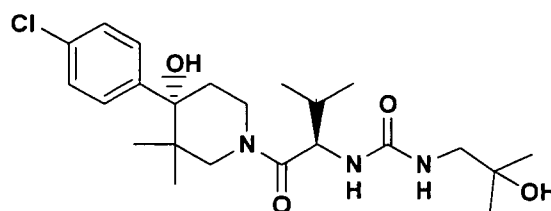
一、發明名稱：(中文/英文)

作為趨化因子受體活性調節劑之六氫吡啶衍生物

PIPERIDINYL DERIVATIVE AS A MODULATOR OF CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

二、中文發明摘要：

本申請案描述一種式(I)化合物：

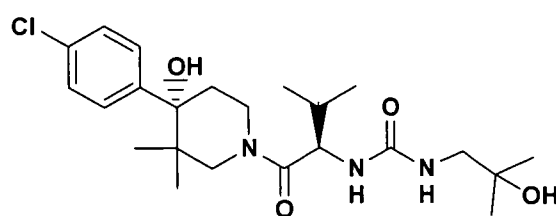


(I)

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。此外，揭示一種使用本發明之化合物治療及預防諸如哮喘之發炎性疾病及過敏性疾病，以及諸如類風濕性關節炎及關節僵硬之自體免疫病變的方法。

三、英文發明摘要：

The present application describes the compound of formula (I):



(I)

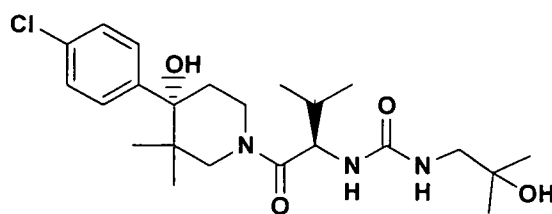
or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof . In addition, methods of treating and preventing inflammatory diseases such as asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis and arthrosclerosis using the compound of the invention are disclosed.

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：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體上係關於趨化因子受體活性之六氫吡啶調節劑、含有其之醫藥組合物，及將其用作治療及預防發炎性疾病、過敏性及自體免疫疾病，及詳言之，類風濕性關節炎及移植排斥反應之藥劑的方法。

【先前技術】

趨化因子為分子量為6至15 kDa之趨化性細胞因子，其由多種細胞釋放以吸引及激活(除其他細胞類型以外)單核細胞、巨噬細胞、T型及B型淋巴細胞、嗜伊紅血球、嗜鹼性細胞及嗜中性白血球。視胺基酸序列中之最先兩個半胱胺酸由單一胺基酸分離(CXC)還是為鄰近的(CC)而定，存在兩種主要類別趨化因子，CXC及CC。諸如介白素-8(IL-8)、嗜中性白血球-激活蛋白-2(NAP-2)及黑素瘤生長刺激活性蛋白(MGSA)的CXC趨化因子主要對於嗜中性白血球及T型淋巴細胞為趨化性的，而諸如RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 、單核細胞趨化性蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4及MCP-5)及嗜酸性粒細胞趨化因子(-1型及-2型)的CC趨化因子對於(在其他細胞類型當中)巨噬細胞、T型淋巴細胞、嗜伊紅血球、樹突狀細胞及嗜鹼性細胞為趨化性的。

趨化因子結合屬於G蛋白偶合七跨膜域蛋白之家族的特異性細胞表面受體，該等受體稱為「趨化因子受體」。趨化因子受體在結合其同源配位體之後，經由相關聯之三聚

G蛋白轉導細胞內信號，從而導致以下反應：細胞內鈣濃度之快速增加、細胞形狀之改變、細胞黏附分子之表現增加、去顆粒作用及細胞遷移之促進。至少存在十種人類趨化因子受體，其結合具有以下特徵模式之CC趨化因子或對其作出反應：CCR-1(或「CKR-1」或「CC-CKR-1」)[MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES] CCR-2A及CCR-2B(或「CKR-2A」/「CKR-2B」或「CC-CKR-2A」/「CC-CKR-2B」)[MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5]；CCR-3(或「CKR-3」或「CC-CKR-3」)[嗜酸性粒細胞趨化因子-1、嗜酸性粒細胞趨化因子-2、RANTES、MCP-3、MCP-4]；CCR-4(或「CKR-4」或「CC-CKR-4」)[TARC、MDC]；CCR-5(或「CKR-5」或「CC-CKR-5」)[MIP-1 α 、RANTES、MIP-1 β]；CCR-6(或「CKR-6」或「CC-CKR-6」)[LARC]；CCR-7(或「CKR-7」或「CC-CKR-7」)[ELC]；CCR-8(或「CKR-8」或「CC-CKR-8」)[I-309]；CCR-10(或「CKR-10」或「CC-CKR-10」)[MCP-1、MCP-3]；及CCR-11 [MCP-1、MCP-2及MCP-4]。

除哺乳動物趨化因子受體外，哺乳動物細胞巨大病毒、疱疹病毒及痘病毒已經展示來表現(在受感染之細胞中)具有趨化因子受體之結合性質的蛋白質。諸如RANTES及MCP-3之人類CC趨化因子可經由此等病毒編碼之受體而造成鈣的快速活化作用。受體表現可藉由允許摧毀正常免疫系統監控及對感染作出反應而容許感染。另外，諸如CXCR4、CCR2、CCR3、CCR5及CCR8之人類趨化因子受

體可充當藉由與(例如)人類免疫缺陷病毒(HIV)一樣之微生物感染哺乳動物細胞的協同受體。

趨化因子及其同源受體已意味著為發炎性、感染性及免疫調節病症及疾病的重要介體，該等病症及疾病包括哮喘及過敏性疾病，以及諸如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化之自體免疫病變(在以下內容中回顧：Carter, P.H., *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 第510頁；Trivedi等人，*Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 第191頁；Saunders等人，*Drug Disc. Today* 1999, 4, 第80頁；Premack等人，*Nature Medicine* 1996, 2, 第1174頁)。舉例而言，趨化因子巨噬細胞發炎性蛋白-1(MIP-1 α)及其受體CC趨化因子受體1(CCR-1)起到將白血球吸引至發炎位點及隨後激活此等細胞的關鍵作用。當趨化因子MIP-1 α 結合至CCR-1時，其誘發細胞內鈣濃度之快速增大、細胞黏著分子的表現增加、細胞去顆粒化，及白血球遷移之促進。

此外，已藉由實驗展現人類中之MIP-1 α 之趨化性性質。人類個體(當以MIP-1 α 皮內注射時)經受白血球至注射位點的快速及大量流入(Brummet, M.E., *J. Immun.* 2000, 164, 第3392至3401頁)。

藉由以基因改造小鼠進行實驗來展現MIP-1 α /CCR-1相互作用之重要性。MIP-1 α -/-小鼠具有正常數目之白血球，但不能夠將單核細胞補充至在免疫挑戰之後的病理性炎症的位點中。近來，MIP-1 α -/-小鼠經展示對膠原蛋白抗體誘發性關節炎有抵抗性。同樣地，CCR-1/-小鼠不能

夠在活體內以MIP-1 α 挑戰之情況下補充嗜中性白血球；此外，CCR-1缺失小鼠之末梢血液嗜中性白血球不回應於MIP-1 α 而遷移，藉以展現MIP-1 α /CCR-1相互作用之特異性。MIP-1 α -/-動物及CCR-1/-動物之生存力及大體上正常健康狀況為有價值的，在於MIP-1 α /CCR-1相互作用之瓦解未誘發生理危機。一併考慮，此等資料使吾人得出以下結論，阻礙MIP-1 α 之活動的分子將適用於治療多種發炎性及自體免疫病症。此假設現已在多種不同動物疾病模型中得以驗證，如下文中所描述。

已知MIP-1 α 在具有類風濕性關節炎之患者的滑液及血液中升高。此外，若干研究已展現MIP-1 α /CCR1相互作用之拮抗作用在治療類風濕性關節炎中的潛在治療價值。

亦應注意，CCR-1亦為趨化因子RANTES、MCP-3、HCC-1、Lkn-1/HCC-2、HCC-4及MPIF-1的受體(Carter, P.H., *Curr. Opin Chem. Bio.* 2002, 6, 第510至525頁)。由於假設本文中所描述之具有式(I)的新穎化合物藉由結合至CCR-1受體而拮抗MIP-1 α ，因此可能此化合物亦為CCR-1介導之上述配位體之活動的有效拮抗劑。因此，當本文中提及「MIP-1 α 之拮抗作用」時，應假設此等效於「CCR-1之趨化因子刺激的拮抗作用」。

近來，多個群體已描述MIP-1 α 之小分子拮抗劑的開發(在以下內容中回顧：Carson, K.G.等人，*Ann. Reports Med. Chem.* 2004, 39, 第149至158頁)。

【發明內容】

因此，本發明提供MIP-1 α 或CCR-1受體活性之拮抗劑或部分促效劑/拮抗劑，或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽型。

本發明提供一種治療類風濕性關節炎及移植排斥反應之方法，其包含將治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽型投與需要該治療的主體。

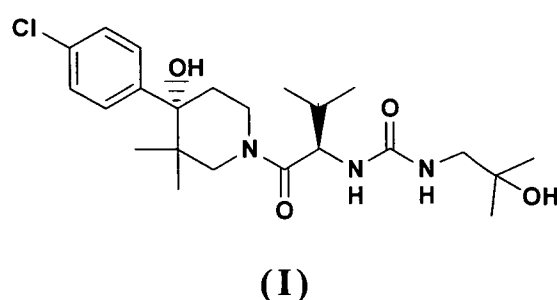
本發明提供一種治療發炎性疾病之方法，其包含將治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽型投與需要該治療的主體。

本發明提供用於治療之六氫吡啶衍生物。

本發明提供六氫吡啶衍生物的用途，其用於製造用以治療發炎性疾病的藥物。

【實施方式】

在一實施例中，本發明提供式(I)之新穎化合物：



或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

本發明提供與CCR-1活性之已知抑制劑相比具有出乎意料之有利概況的六氫吡啶化合物，(例如)申請案第US2007/0208056 A1號中所描述之六氫吡啶衍生物，該案

於2007年9月6日公開且已讓與給申請人。更佳地，該化合物顯示具有最小藥物藥物相互作用之優越安全概況及使其為臨床開發之具有吸引力的候選者的其他性質。因此，係此等出乎意料之性質單獨及/或組合地使式(I)化合物有希望用作藥劑。

在另一實施例中，本發明係針對一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節趨化因子或趨化因子受體活性之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節CCR-1受體活性之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節由CCR-1受體介導之MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES活性(較佳地，調節MIP-1 α 活性)之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之具有式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療病症的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物，其中該病症係選自：骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管作用、克羅恩氏病(Crohn's disease)、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身

性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、結腸直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化，及其他癌症，較佳地，克羅恩氏病、牛皮癬、發炎性腸道疾病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療發炎性疾病的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療發炎性腸道疾病的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療克羅恩氏病的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療牛皮癬的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療全身性紅斑性狼瘡症的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療多發性硬化症的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療類風濕性關節炎的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療牛皮癬性關節炎的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療多發性骨髓瘤的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療肝細胞癌的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療骨質疏鬆症的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療腎纖維化的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療發炎性疾病(例如，至少部分地由CCR-1介導之發炎性疾病)的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節CCR1活性之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種式(I)化合物的用途，其用於製備用以治療病症的藥物，該病症係選自：骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管作用、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、結腸直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化，及其他癌症，較佳地，克羅恩氏病、牛皮癬、發炎性腸道疾病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在另一實施例中，本發明係針對一種用於治療中之式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種包含式(I)化合物及

一或多種活性成份的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節趨化因子或趨化因子受體活性之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種調節CCR-1受體活性之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物。

在又一實施例中，本發明係針對一種調節由CCR-1受體介導之MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES活性(較佳地，調節MIP-1 α 活性)之方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係針對一種治療病症的方法，其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物，其中該病症係選自：骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管作用、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆

粒化)、肝細胞癌、結腸直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化, 及其他癌症, 較佳地, 克羅恩氏病、牛皮癬、發炎性腸道疾病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如, 皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在又一實施例中, 本發明係針對一種治療發炎性疾病(較佳地, 至少部分地由CCR-1介導之發炎性疾病)的方法, 其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物。

在另一實施例中, 本發明係針對一種調節CCR-1活性之方法, 其包含對有需要之患者投與治療有效量之包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物。

在另一實施例中, 本發明係針對一種包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物的用途, 其用於製備用以治療病症的藥物, 該病症係選自: 骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管作用、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如, 皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、

結腸直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化，及其他癌症，較佳地，克羅恩氏病、牛皮癬、發炎性腸道疾病、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，皮膚及眼結膜中之肥大細胞去顆粒化)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在再一實施例中，本發明係針對一種包含式(I)化合物及一或多種活性成份的醫藥組合物的用途，其用於治療中。

本發明可在不脫離其精神或必要屬性之情況下以其他特定形式體現。本發明亦涵蓋本文中所註明之本發明之替代態樣的所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可結合任何其他實施例考慮以描述本發明之額外實施例。此外，實施例之任何要素可與來自該等實施例中之任一者之任何及所有其他要素組合以描述額外實施例。

定義

本文中所描述之化合物可具有不對稱中心。本發明之含有經不對稱取代之原子的化合物可呈光學活性或外消旋形式分離。此項技術中熟知如何製備光學活性形式，諸如藉由外消旋形式之拆分或藉由自光學活性起始物質合成來製備。烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構體亦可存在於本文中所描述之化合物中，且所有該等穩定異構體係涵蓋於本發明中。本發明之化合物的順式及反式幾何異構體經描述且可呈異構體之混合物或呈分離異構形式分離。除非特定指示特定立體化學或異構形式，否則應包括該結構之所有對掌性、非對映異構體、外消旋形式及所有幾何

異構形式。

式I之化合物的一種對映異構體可能顯示優於另一種之活性。因此，所有立體化學均視為本發明之一部分。如一般熟習此項技術者所知，需要時，外消旋物質可由使用對掌性管柱進行HPLC或使用拆分劑進行拆分來分離。

短語「醫藥學上可接受之」在本文中意指在合理醫學判斷之範疇內適用於接觸人類及動物之組織而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，且具有合理之利益/風險比率之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受之鹽」意指所揭示之化合物的衍生物，其中母體化合物係藉由製造其酸性鹽或鹼性鹽而改質。醫藥學上可接受之鹽的實例包括(但不限於)具有鹼性殘基(諸如，胺)之無機或有機酸性鹽；具有酸性殘基(諸如，羧酸)之鹼性或有機鹽；及其類似物。醫藥學上可接受之鹽包括(例如)由母體化合物自無毒無機或有機酸形成之習知無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習知無毒鹽包括衍生自以下無機酸之鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸及其類似物；及自以下有機酸所製備之鹽，諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萆酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸及其類似物。

本發明之醫藥學上可接受的鹽可藉由習知化學方法，自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。大體而言，可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之量的適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中或在二者之混合物中反應，製備該等鹽；大體而言，以如：醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈之非水性介質較佳。合適鹽之列表可見於揭示內容在此以引用之方式併入的 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 17 版，Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985，第 1418 頁中。該等參考文獻以引用之方式併入本文中。

此外，式 I 化合物在其製備後較佳進行分離且純化以獲得含有等於或大於 99 重量 % 之式 I 化合物（「大體上純之」化合物 I）的組合物，其接著如本文中所描述使用或調配。該等「大體上純之」式 I 化合物亦作為本發明之部分而涵蓋於本文中。

涵蓋呈混合物或純形式或大體上純形式之本發明之化合物的所有立體異構體。本發明之化合物可在包括 R 取代基中之任一者的碳原子中之任一者處具有不對稱中心及/或顯示多態現象。因此，式 I 化合物可以對映異構體或非對映異構體形式或以其混合物形式存在。製備方法可利用外消旋體、對映異構體或非對映異構體作為起始物質。當製備非對映異構體或對映異構體產物時，其可藉由（例如）層析或分步結晶之習知方法來分離。

「穩定化合物」及「穩定結構」意謂指示化合物足夠穩

固以經受得住自反應混合物分離至適用純度及調配成有效治療劑。本發明意欲包含穩定化合物。

「治療有效量」意欲包括有效抑制MIP-1 α 或有效治療或預防發炎性病徵之單獨的本發明化合物的量，或所主張之化合物之組合的量，或本發明化合物與其他活性成份組合的量。

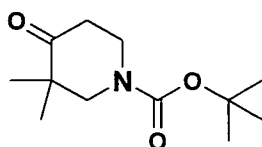
如本文中所使用，「治療」涵蓋對於哺乳動物，尤其為人類之疾病狀態的治療，且包括：(a)預防疾病狀態在哺乳動物中出現，詳言之，當該哺乳動物偏向於疾病狀態但尚未診斷為具有疾病狀態；(b)抑制疾病狀態，亦即，遏止其發展；及/或(c)緩解疾病狀態，亦即，使疾病狀態衰退。

合成

如以下實例、反應方案及其描述，以及可由熟習此項技術者使用之相關文獻程序中所展示來製備式I化合物。此等反應之例示性試劑及程序在下文中出現。

實例

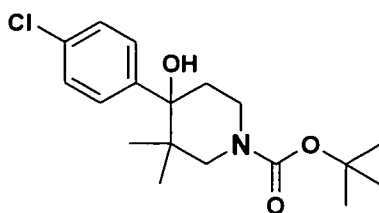
步驟1：3,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將THF(1000 mL)中之4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(52.47 g, 263毫莫耳)溶液冷卻至0°C且以4等份之氫化鈉(礦物油中之60%懸浮液)(22.12 g, 553毫莫耳)按5分鐘間隔來處理。將所得懸浮液在0°C下攪拌45分鐘(「min.」)，且接著藉由滴加碘甲烷(41.2 ml, 658毫莫耳)來處理。

將該混合物攪拌1小時(「h」或「hr」)，且接著使其達到室溫(「rt」)。在移除冰浴之後的90分鐘，觀測到快速放熱(3分鐘內，20至40°C)及劇烈氣體逸出。冰浴被替代，且隨著該混合物慢慢溫至室溫，使該混合物隔夜攪拌。反應藉由飽和氯化銨(200 mL)來中止，接著藉由足夠的水來處理以溶解已沈澱之鹽。將各層分離且在真空中濃縮有機相。以乙酸乙酯來萃取水相，將此萃取物與來自第一有機相之殘餘物組合。所得溶液以500 mL乙酸乙酯來稀釋，且該混合物用水洗滌2次(「x」)，用鹽水洗滌一次，經硫酸鈉乾燥，且接著在真空中濃縮以產生黏性油，其在靜置後即凝固。將凝固餅溶解於100 mL之沸騰的己烷中，且使所得溶液冷卻至室溫，將其靜置隔夜。此時間之後，已沈澱之晶體藉由過濾來收集，以少量冰冷己烷來沖洗，且經乾燥以產生粉末形式之標題化合物(19.5 g，86毫莫耳，32.6%產率)。MS (ES+)=172, 154。

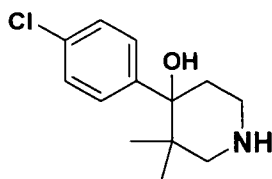
步驟2：(±)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯



將無水THF(1000 mL)中之4-溴氯苯(136.6 g，0.71莫耳)溶液冷卻至-78°C，且接著以己烷(466 mL，0.75莫耳)中之1.6 M正丁基鋰溶液以將內部溫度維持在-60°C以下之速率來進行滴式處理。將所得混合物在-78°C下攪拌1.5小時，

在此期間，觀測到沈澱。將所得懸浮液以無水 THF(400 mL)中之 3,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(73.7 g, 0.32 莫耳)溶液以將內部溫度維持在 -60°C 以下之速率來進行滴式處理。將該混合物在 -78°C 下攪拌 2 小時，在此期間，觀測到澄清溶液。反應混合物係藉由飽和氯化銨(300 mL)來中止，且使該所得混合物達到室溫。分離水層與有機層，且在真空中濃縮有機相以產生殘餘物。用乙酸乙酯(300 mL)萃取水相 2 x。將經合併之萃取物添加至來自初始有機相之殘餘物，且用乙酸乙酯將所得混合物稀釋至 1200 mL。所得溶液用水(300 mL)洗滌 2 x，用鹽水洗滌一次，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮以產生殘餘物。用沸騰的己烷(300 mL)分解該殘餘物，且將所得懸浮液冷卻至室溫。一旦處於規定溫度下，藉由過濾來收集白色固體，且用己烷洗滌 2 x，且接著經空氣乾燥以產生粉末形式之標題化合物(93.7 g, 85%產率)。

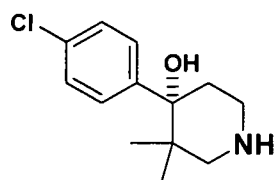
步驟 3：(±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇



將二噁烷(100 mL)中之(±)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁酯(93.7 g, 0.276 莫耳)溶液用二噁烷(275 mL, 1.1 莫耳)中之 4 M HCl 溶液來處理。將所得混合物於室溫下攪拌 4 小時。在此時間之後，在真空中濃縮混合物，且接著自二氯甲烷(200 mL)濃縮 3 x 以移除殘餘

HCl。將所得殘餘物在 1 M NaOH(500 mL)中攪拌，且用 500 mL之乙酸乙酯將所得懸浮液萃取 4 x。用鹽水洗滌經合併之有機相，經硫酸鈉乾燥，且在真空中濃縮以產生固體形式之標題化合物(66.8 g，定量產率)。

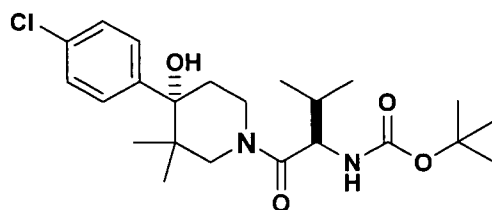
步驟4：(S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇



將 MEK(3.22 L)中之(±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇(175 g)及L-酒石酸(0.9當量)的懸浮液加熱至回流。一旦處於規定溫度下，即添加水(100 mL)以獲得溶液。將所得溶液回流加熱 1 h，且接著使該溶液冷卻至室溫，此時將其攪拌 48 h。在此時間之後，過濾所得漿料，且將收集到之固體在真空下乾燥以產生 123.4 公克之酒石酸鹽。此物質與具有相同規模之另一運行產量合併，且將經合併之固體懸浮於 MEK(2.55 L)及水(0.25 L)中。將所得溶液加熱至回流，且又添加水(0.2 L)以溶解該混合物。將該溶液回流加熱 2 h，且接著使該溶液冷卻至室溫，經週末將其攪拌。在此週期結束時，藉由過濾來收集所得固體且乾燥產生 219 g 之鹽。將該鹽分為兩等份。每一份在水(2L)中懸浮且接著添加 50% NaOH 以使六氫吡啶的游離鹼沈澱。在過濾及乾燥之後，分離出 126.3 g 之標題化合物(約 72% 產率，>99% ee)。

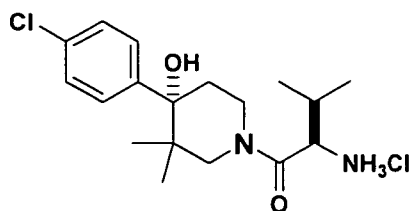
步驟5：(R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡

啉-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯



將(R)-2-(第三丁氧基羰胺基)-3-甲基丁酸(39.8 g, 183毫莫耳)、CH₂Cl₂(1.6 L)、(S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇(40.0 g, 167毫莫耳)、EDC(70.4 g, 367毫莫耳)及HOBt(56.2 g, 416毫莫耳)添加至三頸式圓底(「RB」)燒瓶。在完成添加後，將反應混合物在rt下攪拌30 min.。在此時間之後，添加三乙胺(TEA, 93 mL, 668毫莫耳)。將所得混合物於室溫下攪拌20 h。在此週期結束時，用Na₂CO₃(3×300 mL, 註：第一Na₂CO₃洗液進行真空過濾且用CH₂Cl₂反萃取所得濾液)、1 N HCl(3×300 mL)、水(400 mL)及鹽水(300 mL)來洗滌反應混合物。所得溶液經Na₂SO₄乾燥且經濃縮成半固體(106 g, 理論產量為73.2 g)。將該半固體在下一步驟中在未經進一步純化之情況下進行反應。

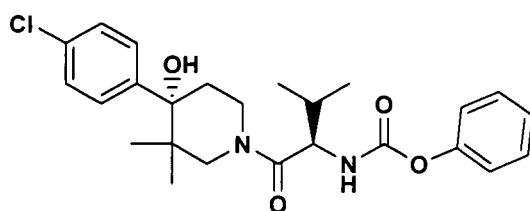
步驟6：(R)-2-胺基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮鹽酸鹽



將(R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁酯(65 g,

148毫莫耳)及鹽酸(二噁烷中之4 M HCl, 720 mL, 2880毫莫耳)添加至1000 mL RB燒瓶。在完成添加後, 將反應混合物在rt下攪拌2.5 h。在此時間之後, 濃縮反應混合物以產生凝膠。用甲醇(8×100 mL)及接著用CH₂Cl₂ (7×100mL)來共同蒸發該凝膠以產生固體(初始重量57 g, 鹽酸鹽)。

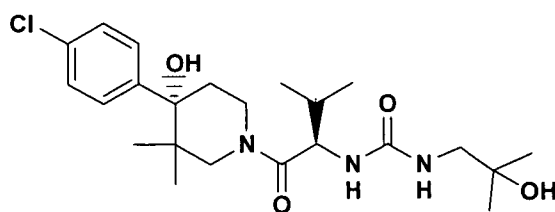
步驟7: (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸苯酯



在兩個獨立燒瓶中進行胺基甲酸酯合成。本文中所揭示之量為用以在兩個燒瓶中進行實驗的總量。(R)-2-胺基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮鹽酸鹽(20 g, 53.3毫莫耳)及DIPEA(18.61 mL, 107毫莫耳)在rt下係藉由攪拌而混合於CH₂Cl₂(15 mL)中, 且接著經由加料漏斗滴加在10 mL之二氯甲烷中的氯甲酸苯酯(6.71 mL, 53.3毫莫耳)。在完成添加後, 將反應混合物攪拌一小時。在此時間之後, 添加0.2當量的DIPEA, 隨後添加在二氯甲烷中之氯甲酸苯酯溶液。分離有機層與水層。有機層用1 N HCl、飽和NaHCO₃水溶液及鹽水來洗滌; 經乾燥及接著剝離以給出油。將25 mL之MeCN伴隨在rt下攪拌而添加至該油。在完成添加後, 在攪拌10 min.之後固體形成。添加乙醚(50 mL)且將所得混合物攪拌5分鐘。在此時間之後, 又添加乙醚(25 mL)且繼續攪拌15分

鐘。在此週期之結束時，所得固體藉由過濾來收集且接著用乙醚來沖洗以給出在未經進一步純化之情況下使用的13公克的粗固體。濾液經濃縮以產生殘餘物。該殘餘物在矽膠(9:1至3:1至1:1己烷/EtOAc至100% EtOAc)上經純化以給出額外6.72 g之產物6.72 g(總質量產量19.7 g，81%產率)。

步驟8：式I化合物



(I)

在氮氣氛圍下，將(R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸苯酯(16.0 g, 34.9毫莫耳)、1-胺基-2-甲基丙-2-醇(3.42 g, 38.3毫莫耳)與DIPEA(6.70 mL, 38.3毫莫耳)在rt下藉由攪拌而混合於MeCN(30 mL)中。將所得懸浮液加熱至回流，在此時間期間，該懸浮液變成無色溶液。在回流攪拌約20分鐘之後，固體沈澱。在回流攪拌1.5 h之後，添加20 ml之乙腈及另一0.1當量之1-胺基-2-甲基丙-2-醇及DIPEA。將反應混合物再攪拌1.5 h。在此時間之後，使反應混合物不再加熱及使其冷卻至rt。在冷卻至rt的同時，添加水以沈澱產物(約240 mL)且將所得之自由流動懸浮液隔夜攪拌。在此週期之結束時，所得固體藉由過濾來收集，用水沖洗2次，且接著在高度真空下乾燥6小時以給出15.4公克之固體。此等固體(及額外約1公克之試點批次)在

50 mL之丙酮中在rt下藉由攪拌而調成漿，且接著添加該體積之水3次(150 mL)。隔夜攪拌自由流動之懸浮液。在此時間之後，藉由過濾來收集所得固體，用水沖洗兩次，且接著乾燥48 h以給出15.2公克固體形式之式I化合物。¹H NMR(500 MHz, 甲醇-d₄, 旋轉異構體) δ ppm 7.47 (dd, *J*=15.4, 8.8 Hz, 4 H), 7.31 (dd, *J*=8.5, 5.2 Hz, 4 H), 4.71 (dd, *J*=12.1, 6.1 Hz, 2 H), 4.54 (ddd, *J*=12.9, 2.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.98-4.08 (m, 2 H), 3.58-3.68 (m, 2 H), 3.48 (dd, *J*=12.9, 1.4 Hz, 1 H), 3.13-3.21 (m, 2 H), 3.06-3.14 (m, 4 H), 2.70 (td, *J*=13.6, 4.7 Hz, 1 H), 2.61 (td, *J*=13.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.09 (dq, *J*=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 1.95 (dq, *J*=13.3, 6.7 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, *J*=13.9, 2.5, 2.3 Hz, 1 H), 1.51 (ddd, *J*=14.2, 2.6, 2.5 Hz, 1 H), 1.16 (s, 6 H), 1.14 (d, *J*=1.7 Hz, 6 H), 1.05 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.91 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H)。¹³C NMR(126 MHz, 甲醇-d₄)δ ppm 173.6, 173.3, 161.1, 160.8, 144.8, 144.6, 133.82(2 C, s), 130.2 (4 C, s), 128.3 (4 C, s), 76.0, 76.0, 71.7, 71.7, 55.9, 55.2, 55.1, 51.8 (2 C, s), 51.1, 43.0, 40.4, 39.9, 39.3, 34.8, 33.7, 33.1, 32.4, 27.2 (2 C, s), 27.1 (2 C, s), 23.1, 22.8, 21.4, 21.1, 20.3, 19.8, 17.9, 17.7, *m/z*: 454.2 [M+]⁺。

效用

大體而言，式(I)化合物已經展示為趨化因子受體活性的

調節劑。藉由將活性顯示為趨化因子受體活性的調節劑，預期式(I)化合物適用於治療與趨化因子及其同源受體相關聯之人類疾病。

比較藥理特徵

在下文中呈現比較實例1與可見於US2007/0208056A1(對應於WO 2007/092681)中之化合物之藥理特徵的檢定及資料。

已將本發明化合物(化合物1)與已發現適用於CCR-1活性之抑制劑及發現特別有利之其他化合物進行比較。舉例而言，優於該等化合物之驚人的優勢在下文中展示於表1及表2中。

人類CCR1 THP-1結合檢定

對於放射性配位體競爭研究，將最終濃度為 1×10^5 之THP-1單核細胞性白血病細胞與40 μ L之檢定緩衝液(無酚紅之RPMI 1640、50 mM HEPES、5 mM $MgCl_2$ 、1 mM $CaCl_2$ 、0.1% BSA)中之100 μ g的LS WGA PS珠粒(Amersham，目錄號：RPNQ 0260)組合。將THP-1細胞/珠粒混合物以3倍連續稀釋而添加至含有測試化合物之384孔檢定板(PerkinElmer，目錄號：6007899)的每一孔，其中最終濃度在8 μ M至0.14 nM的範圍內。將20 μ L檢定緩衝液中之最終濃度為0.1 nM的 $[^{125}I]$ -MIP-1 α (PerkinElmer，目錄號NEX298)添加至反應。將未經標記之MIP-1 α 過量地添加至一些孔以測定非特異性結合。將密封之檢定板在室溫下培育12 h，接著由LEADseekerTM分析。

將一定範圍濃度之測試化合物的競爭資料繪圖為在測試化合物不存在之情況下特異性結合之放射性配位體的抑制百分比(總信號之百分比)。在校正非特異性結合之後，測定 IC_{50} 值。 IC_{50} 值定義為將 $[^{125}I]$ -MIP-1 α 特異性結合減少50%所需之測試化合物的濃度，且使用四參數邏輯方程式來計算以擬合正規化資料。藉由將Cheng-Prusoff方程式應用於 IC_{50} 值來測定 K_i 值，其中 $K_i = IC_{50} / (1 + \text{配位體濃度} / K_d)$ 。THP-1細胞中之 $[^{125}I]$ -MIP-1 α 的 K_d 為0.1 nM。每一實驗均一式兩份運行。

hERG膜片箝制(Patch Clamp)檢定

全細胞膜片箝制係用以直接量測穩定地表現經選殖hERG鉀通道 α 次單位的HEK-293細胞中之hERG曳尾電流。藉由量測峰值曳尾電流之抑制來計算化合物的作用。在室溫下使用具有pH 7.4之水性緩衝液來進行實驗。檢定緩衝液中不存在蛋白質。所報導之測試濃度為標稱之游離藥物濃度。

鈉及L型鈣通道檢定

全細胞膜片箝制係用以直接量測表現人類心臟鈉通道(SCN5A)的HEK-293細胞中之內部鈉電流。在存在藥物之情況下達到穩態效應之後，由以1 Hz及4 Hz之頻率進行刺激來分析與速率之相關性。使用呈pH 7.4之水性緩衝液在室溫下進行實驗。緩衝液中不存在蛋白質且經報導之藥物濃度為標稱之游離藥物濃度。評估測試物品直至10 μ M(無蛋白質之緩衝液)。由以1 Hz及4 Hz之頻率進行刺激來分析

抑制的與速率之相關性。

除與L型鈣通道相互作用的可能性外，全細胞膜片箝制係用以直接量測穩定地表現經選殖人類心臟L型Ca通道($\alpha 1C$)及其 β 次單位的HEK-293細胞中之內部鈣電流。藉由量測峰值電流之抑制來計算化合物的效應。使用呈pH 7.4之水性緩衝液在室溫下進行實驗。緩衝液中不存在蛋白質且所報導之藥物濃度為標稱之游離藥物濃度。

麻醉兔的心電圖

對麻醉兔進行測試化合物的劑量反應研究以分析在細胞離子通道檢定中所建立的心臟電生理學概況。

對異丙酚芬太尼(propofol-fentanyl)麻醉閉胸公兔執行實驗。在研究期間分別使用PoNeMah系統及Prucka電生理學記錄系統來連續監測及記錄體表心電圖(ECG)及心臟內希氏束(His-bundle)電圖。在研究當日，以30 mg/mL之劑量濃度在PEG400：乙醇：水(1:1:1)的媒劑中製備測試化合物。經由灌注泵以3、10及30 mg/kg之遞增劑量而經5分鐘以靜脈內方式給出測試化合物($n=3$)或媒劑($n=3$)。劑量之間的間隔為10分鐘，從而允許5分鐘測試劑灌注及5分鐘中止期。在基線(藥物灌注前)時及在每一灌注剛好結束時對血液取樣。對於30 mg/kg劑量，在灌注結束後10、20及30分鐘時採集額外血液樣本。

在血液取樣時，自1分鐘ECG記錄期來平均PR間隔、QRS持續時間及QT間隔。使用Fridericia(QT_{cf})及Van der Water(QT_{cv})式兩者來校正QT間隔的心率作用。由來自希

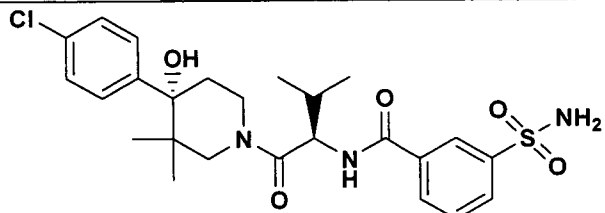
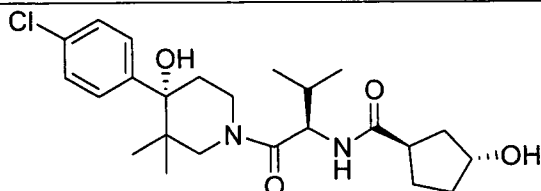
氏束電圖之手動量測來分析分別表示房室結(A-V node)傳導及His-Purkinje傳導的AH間隔及HV間隔。將資料表示為PR、QRS、AH及HV間隔之藥物前基線的變化百分比(平均值 $\pm$ SEM)以及QTc間隔之藥物灌注前基線的 Δ 變化(平均值 $\pm$ SEM)。基於在該模型之情況下的經驗，認為PR、QRS及AH間隔中之 $\geq 10\%$ 的變化，及HV間隔中之20%的變化，以及QTc間隔中之 >10 ms的變化為顯著的。

如下文中表1中所展示，活體內資料展現化合物I之優越安全概況。詳言之，雖然與其他化合物相比展示較低活體外Ki，但化合物I在兔中亦具有10 mg/kg之無觀測到效應之濃度(NOEL)。雖然實例491之化合物具有類似的NOEL，但其相對於化合物I具有較高的絕對QT延長以及循環藥物的較低的游離部分。

表1：活體外及活體內心血管安全概況

活體外EP作用	化合物I	實例491*	實例572*
CCR1 Ki (nM)	0.7	2.1	1.5
hERG, 抑制% @ 30 μ M	29%	27%	32%
Na, 抑制%	12% @ 10 μ M	13% @ 10 μ M	25% @ 10 μ M
Ca, 抑制%	29% @ 30 μ M	22% @ 10 μ M	19% @ 30 μ M
蛋白質結合 人類	81% (兔87%)	95% (兔94%)	84% (兔87%)
活體內EP作用			
QTcf, Δ	12 ms	17 ms	22 ms
QT作用 劑量 Cmax：所有藥物/游離藥物	30 mg/kg 202/26 μ M	30 mg/kg 138.5/5.5 μ M	10 mg/kg 48.6/6.3 μ M
NOEL劑量， Cmax：所有藥物/游離藥物	10 mg/kg 65.2/8.5 μ M	10 mg/kg 77/3.1 μ M	未識別 <10 mg/kg <48.6/6.3 μ M

(*)-來自 US2007/0208056 之實例如下文中所展示：

實例491	
實例572	

PXR轉錄活化(Transactivation)檢定

所使用之細胞培養基為DMEM。脂染胺(Lipofectamine) 2000、PBS、熱失活胎牛血清(FBS)、胰蛋白酶-EDTA (0.25%) 及盤尼西林-鏈黴素(penicillin-streptomycin)係購自 GIBCO/Invitrogen(Carlsbad, CA)。經木炭/葡聚糖處理之胎牛血清(FBS)係購自 Hyclone(Logan, UT)。自 ATCC (Manassas, VA)獲得 HepG2 細胞。在 Bristol-Myers Squibb 處產生人類 PXR-pcDNA3 及含有 CYP3A4 啟動子之螢光素酶報導體 (CYP3A-Luc)。白色組織培養(TC)-表面 384 孔板係購自 Perkin Elmer(Boston, MA)。螢光素酶受質(Steady-Glo)係購自 Promega(Madison, WI)。對照化合物利福平(rifampicin)、美服培酮(mifepristone)及苯磺喹酮(sulfinpyrazone)係購自 Sigma(St. Louis, MO)。

在 T175 燒瓶中使用含有 10% FBS 之 DMEM 進行 HepG2 細胞之培養。轉染混合物含有 1 µg/mL PXR-pcDNA3 質體 DNA、20 µg/mL Cyp3A-Luc 質體 DNA、90 µL/mL 脂染胺 (Lipofectamine)2000 及無血清培養基。在室溫下培育 20 分

鐘之後，將轉染混合物(每燒瓶1 mL)施加於新鮮培養基(每燒瓶20 mL)中之細胞，且在37°C (5% CO₂)下隔夜培育燒瓶。

用PBS洗滌每一燒瓶中之細胞且添加2 mL胰蛋白酶-EDTA(0.25%)且在37°C、5% CO₂下培育五分鐘。接著用力敲打燒瓶以散開細胞聚集體。在添加8 mL含有經5%木炭/葡聚糖處理之FBS的DMEM之後，將全部混合物轉移至錐形管。細胞接著以1000 rpm離心5分鐘。細胞離心塊再懸浮於凍存培養基(含有20%血清及10% DMSO之DMEM)中，至最終計數約 7×10^6 個細胞/mL。將細胞懸浮液等分至15 mL聚丙烯管中，每管5 mL。細胞置於經苯乙烯發泡體(Styrofoam)絕緣之容器中，在-80°C下隔夜而慢慢凍結。在24小時之後將小瓶移至超冷(-140°C)冷凍器，供長期儲存。

將含有冷凍保存之細胞的小瓶在溫水浴中快速解凍五分鐘。在50 mL錐形瓶中彙聚細胞並稀釋至50 mL。經解凍之細胞以1500 rpm離心5分鐘以收集細胞，且捨棄上清液。細胞接著再次懸浮於新鮮培養基II(含有5%經木炭/葡聚糖處理之FBS、1%盤尼西林/鏈黴素、100 μ M非必要胺基酸、1 mM丙酮酸鈉，及2 mM L-麩胺醯胺之DMEM)中，使用Guava細胞計數器來計數，且在相同培養基中稀釋至 1.6×10^5 個細胞/ml。

將50微升細胞混合物添加至白色組織培養處理之384孔板第1至23行中的各孔，該等板含有0.25 μ L溶解於100%

DMSO中的測試化合物。將50微升培養基II添加至第24行的孔。該等板在37°C (5% CO₂)下培育24小時，接著將5 µL之Alamar Blue試劑(Trek Diagnostics，目錄號00-100)添加至每一孔。接著將板在37°C、5% CO₂下又培育兩小時，且接著在室溫下培育一小時。在激發光525/發射光(Em)598處讀出螢光。在量測螢光之後，將25 µL之螢光素酶受質(Steady-Glo，Promega)添加至每一孔。將該等板在室溫下培育15分鐘，之後在PheraStar(BMG Labtech)板讀取器上讀取發光度。

將一種熟知之PXR促效劑，利福平(10 µM)，包括於每一板中作為內部標準物及陽性對照組。接著數據以相對於對照組之百分比表示(CTRL%)，其中對照組信號為來自10 µM利福平之信號且空白信號為來自DMSO媒劑之信號。

$\%CTRL = ((\text{化合物信號} - \text{空白組信號}) / (\text{對照組信號} - \text{空白組信號})) * 100$

以十種濃度(2.5 nM至50 µM，1：3連續稀釋)測試化合物。檢定結果報導為EC₅₀，觀測到50%之最大反應的化合物濃度，及報導為YMAXOBS，對於彼化合物所觀測到之最大反應(最高CTRL%)。EC₅₀定義為對應於得自擬合20點曲線(如使用四參數邏輯回歸模型來確定)之半最大反應的濃度。另外，亦可將化合物報導為EC₂₀或EC₆₀。

HepG2細胞毒性檢定之資料分析

以十種濃度(2.5 nM至50 µM，1：3連續稀釋)測試化合物。將檢定結果報導為IC₅₀，其定義為對應於如得自使用

四參數邏輯回歸模型來確定之擬合20點曲線之50%抑制的濃度。

活體外代謝檢定

檢定條件A：

測試化合物以100%DMSO中之3.5 mM儲備溶液形式而得到。化合物經稀釋以產生含有1.4% DMSO之50 μ M乙腈(ACN)溶液，其接著用作100 $\times$ 儲備以與微粒體一起培育。每一化合物一式兩份在代謝穩定性-人類、大鼠及小鼠檢定組之三種物種中的每一者中或在代謝穩定性-狗組或代謝穩定性-猴組中之個別物種中獨立測試。化合物溶液、NADPH溶液及肝微粒體溶液以三步驟合併以用於培育：

152 μ L之肝微粒體懸浮液(100 mM NaP_i 中之1.1 mg/mL的蛋白質濃度、pH 7.4、6.6 mM MgCl_2 緩衝液)在37 $^{\circ}\text{C}$ 下預加溫。

- 1) 將1.7 μ L之50 μ M化合物(98.6% ACN，1.4% DMSO)添加至相同管且在37 $^{\circ}\text{C}$ 下預培育5分鐘。
- 2) 藉由將17 μ L之經預加溫的10 mM NADPH溶液添加至100 mM NaP_i (pH 7.4)中來起始反應。
- 3) 將反應組份充分混合，且將75 μ L立即轉移至150 μ l中止/停止溶液(零時間點， T_0)中。反應在37 $^{\circ}\text{C}$ 下培育10分鐘，且接著又將75 μ L等分試樣轉移至150 μ l中止溶液中。含有100 μ M DMN(注射品質控制之UV標準)之乙腈用作中止溶液以終止代謝反應。
- 4) 經中止之混合物在Allegra X-12離心機，SX4750轉子

(Beckman Coulter公司，Fullerton，CA)中以1500 rpm (約500 X g)離心15分鐘以將變性微粒體製成球狀。接著將體積為90 µL之含有母體化合物及其代謝物之混合物的上清液萃取物轉移至獨立96孔板用於UV-LC/MS-MS分析以測定該混合物中剩餘之母體化合物的百分比。

5)

代謝穩定性檢定-反應組份	
反應組份	代謝穩定性檢定中之最終濃度
化合物(受質)	0.5 µM
NaPi緩衝液，pH 7.4	100 mM
DMSO	0.014%
乙腈	0.986%
微粒體(人類、大鼠、小鼠)(BD/Gentest)	1 mg/mL蛋白質
NADPH	1.0 mM
MgCl ₂	6.66 mM
37°C培育時間	0分鐘及10分鐘
中止/停止溶液(ACN+100 µM DMN)	150 µL
反應樣本	75 µL
變性微粒體之沈積	15分鐘
對上清液之UV-LC/MS分析	0.17 µM

檢定條件B：

測試化合物以存於DMSO中之20 mM形式得到。化合物經稀釋以產生含有1.5% DMSO之300 µM乙腈(ACN)溶液，其接著用作100×儲備以與微粒體一起培育。每一化合物一式兩份在代謝穩定性-人類、大鼠、小鼠檢定組之三種物種中的每一者中或在代謝穩定性-狗組或代謝穩定性-猴組

中之個別物種中獨立測試。化合物溶液、NADPH溶液及肝微粒體溶液以三步驟合併以用於培育：

1. 將450 μL 之肝微粒體懸浮液(100 mM NaPi中之1 mg/mL的蛋白質濃度、pH 7.4、6.6 mM MgCl_2 緩衝液)在37°C下預加溫。
2. 將5 μL 之300 μM 化合物(98.5% CAN，1.5% DMSO)添加至相同管。
3. 藉由將50 μL 之經預加溫的5 mM NADPH溶液添加至100 mM NaPi(pH 7.4)中來起始反應。

將反應組份充分混合，且對於0分鐘時間點將150 μL 立即移動至中止/停止溶液。反應在37°C下培育10分鐘，且接著又將150 μL 自培育移除。經移除之等分試樣與300 μL ACN合併，其含有100 μM 作為偵測用UV標準之DMN。

反應組份	代謝穩定性檢定中之最終濃度
化合物(受質)	3 μM
NaPi緩衝液，pH 7.4	100 mM
DMSO	0.015%
ACN	0.985%
微粒體(人類、大鼠、小鼠)(BD/Gentest)	1 mg/ml蛋白質
NADPH	0.5 mM
MgCl_2	6.66 mM
37°C培育時間	0分鐘及10分鐘
中止/停止溶液(ACN+100 μM DMN)	300 μL
反應樣本	150 μL
變性微粒體之沈積	15分鐘
對上清液之UV-LC/MS分析	1.0 μM

將經中止之混合物在Allegra X-12離心機，SX4750轉子(Beckman Coulter公司，Fullerton，CA)中以1500 rpm(約

500 X g)離心15分鐘以將變性微粒體製成球狀。接著將體積為110 µl之含有母體化合物及其代謝物之混合物的上清液萃取物轉移至獨立96孔板用於UV-LC/MS-MS分析以測定該混合物中剩餘之母體化合物的百分比。

如下文中表2中所展示，化合物I亦可經由2個關鍵參數(PXR轉錄活化及人類肝微粒體穩定性)而明確加以區分。

PXR轉錄活化預測可能的藥物藥物相互作用。若化合物活化此受體，則其他藥物可比正常情況更快地代謝，從而導致較低的藥物濃度及降低的功效。此明顯為正考慮開發之化合物的不期望的特徵。

活體外篩選(in vitro screen)指示，化合物I相對於所列出之化合物中之除一者外的所有者而言並非此受體之重要活化劑。

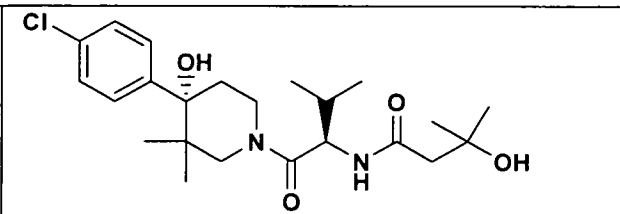
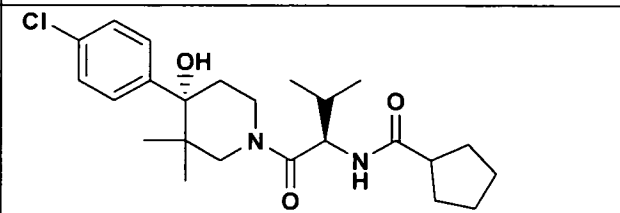
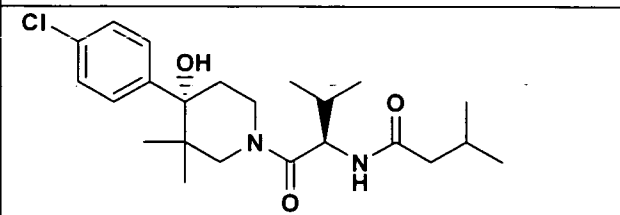
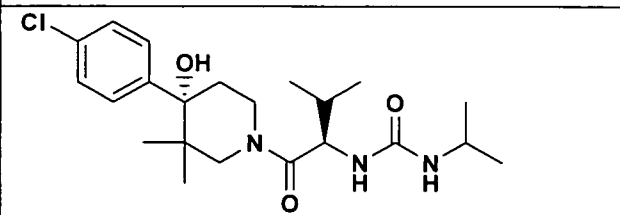
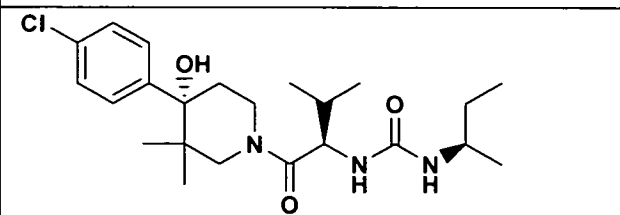
最終，在人類肝微粒體穩定性檢定中測試該等化合物，該檢定為化合物之活體內清除的良好預測器。為了開發目的，丟棄在小於70%之情況下的化合物不再進一步考慮。

因此，低風險之PXR轉錄活化連同100%之留在人類肝微粒體代謝檢定中的化合物的組合展示化合物I具有當與其他已知及結構類似之CCR-1拮抗劑相比時之優越的藥理特徵。

表 2：PXR/Cyp 3A4誘發可能性及代謝穩定性-活體外：

實例#*	CCR1 K _i (nM)	PXR EC ₅₀ (μM)	人類肝微粒體代謝剩餘% (檢定條件)
化合物I	0.7	>25	100% (B)
#1356	3.7	1.83	100% (A)/100% (B)
#1083	2.6	1.9 (EC ₂₀)	13% (A)
#460	0.7	0.53	47% (A)/16% (B)
#466	2.6	1.12 (EC ₆₀)	67% (A)/33% (B)
#850	0.5	10.2 (EC ₆₀)	99% (A)
#897	2.1	>50 (EC ₆₀)	59% (A)

(*)-來自 US2007/0208056之實例如下文中所展示：

實例1356	
實例460	
實例466	
實例850	
實例897	

哺乳動物趨化因子受體提供用於干擾或促進諸如人類之

哺乳動物之免疫細胞功能的標靶。抑制或促進趨化因子受體功能之化合物特別適用於為了治療目的來調節免疫細胞功能。

因此，本發明係針對式(I)化合物，咸信其適用於預防及/或治療多種發炎性、感染性及免疫調節病症及疾病，該等病症及疾病包括哮喘及過敏性疾病、由病原微生物(其按定義包括病毒)造成之感染，以及諸如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化之自體免疫病變。

舉例而言，抑制哺乳動物趨化因子受體(例如，人類趨化因子受體)之一或多種功能的本發明化合物可經投與以抑制(亦即，減輕或預防)發炎性或感染性疾病。結果，諸如白血球移行、黏著、趨化性、胞泄作用(例如，關於酶類、組織胺)或發炎性介體釋放之一或多種發炎性過程得以抑制。

類似地，促進哺乳動物趨化因子受體(例如，人類趨化因子)的一或多種功能之本發明化合物係經投與以刺激(誘發或增強)諸如白血球移行、黏著、趨化性、胞泄作用(例如，關於酶類、組織胺)或發炎性介體釋放之免疫或發炎性反應，從而產生對發炎性過程的有益刺激。舉例而言，嗜伊紅血球可經補充以對抗寄生蟲感染。此外，若吾人預期經由誘發趨化因子受體內化作用來遞送足以造成細胞上之受體表現喪失的化合物或以導致細胞遷移之方向錯誤的方式遞送化合物，則對於促進哺乳動物趨化因子受體之一或多種功能的本發明化合物，亦可預期對上述發炎性、過

敏性及自體免疫疾病之治療。

除諸如人類之靈長類動物外，多種其他哺乳動物亦可根據本發明之方法來治療。舉例而言，可治療包括(但不限於)牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、天竺鼠、大鼠或其他牛類、羊類、馬類、犬類、貓科類、齧齒動物類或鼠科物種的哺乳動物。然而，該方法亦可在諸如禽類物種之其他物種中實踐。以上文中之方法治療的個體為哺乳動物，雄性或雌性，其中需要調節其趨化因子受體活性。如本文中所使用之「調節」意欲涵蓋拮抗作用、促效作用、部分拮抗作用及/或部分促效作用

可以趨化因子受體功能之抑制劑治療之人類或其他物種的疾病或病狀包括(但不限於)：發炎性或過敏性疾病及病狀，包括呼吸過敏性疾病，諸如哮喘、過敏性鼻炎、超敏性肺病、超敏性肺炎、嗜伊紅血球性蜂巢組織炎(例如，威爾氏症候群(Well's syndrome))、嗜伊紅血球性肺炎(例如，洛福勒氏症候群(Loeffler's syndrome)、慢性嗜伊紅血球性肺炎)、嗜伊紅血球性筋膜炎(例如休曼氏症候群(Shulman's syndrome))、遲發型超敏、間質性肺病(ILD)(例如，特發性肺纖維化，或與類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、強直性脊椎炎、全身性硬化症、史格倫氏症候群(Sjogren's syndrome)、多發性肌炎或皮肌炎相關聯的ILD)；全身性過敏反應或超敏反應、藥物過敏(例如，對盤尼西林、頭孢菌素類(cephalosporins)過敏)、歸因於污染色胺酸攝入之嗜伊紅血球增多-肌痛症候群、昆蟲螫

咬過敏；自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑性狼瘡症、重症肌無力、幼發型糖尿病；絲球體腎炎、自體免疫甲狀腺炎、貝西氏疾病(Behcet's disease)、移植排斥反應(例如，在移植中)，包括同種異體移植排斥反應或移植物抗宿主疾病；發炎性腸道疾病，諸如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎；脊椎關節病；硬皮病；牛皮癬(包括T細胞介導牛皮癬)及發炎性皮膚病，諸如皮膚炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸性皮膚炎、風疹塊；血管炎(例如，壞死性、皮膚及超敏性血管炎)；嗜伊紅血球性肌炎、嗜伊紅血球性筋膜炎；由於皮膚或器官之白血球浸潤產生的癌症。可治療其他疾病或病狀(其中，不良發炎性反應得以抑制)，包括(但不限於)：再灌注損傷、動脈粥樣硬化、特定血液科惡性疾病、細胞激素誘發毒性(例如，敗血性休克、內毒素休克)、多發性肌炎、皮肌炎。可以趨化因子受體功能之抑制劑治療之人類或其他物種的感染性疾病或病狀包括(但不限於)HIV。

可以趨化因子受體功能之促進劑治療之人類或其他物種的疾病或病狀包括(但不限於)：免疫抑制，諸如具有免疫缺陷症候群(諸如AIDS或其他病毒感染)之個體身上的免疫抑制，經受造成免疫抑制之輻射療法、化學療法、自體免疫疾病療法或藥物療法(例如，皮質類固醇療法)之個人身上的免疫抑制；歸因於受體功能中之先天性缺陷或其他原因的免疫抑制；及諸如寄生蟲疾病之感染性疾病，包括

(但不限於)蠕蟲感染，諸如線蟲(nematode)(線蟲(round worm))；(鞭蟲症(Trichuriasis)、蟯蟲病(Enterobiasis)、蛔蟲症(Ascariasis)、鉤蟲病(Hookworm)、桿線蟲病(Strongyloidiasis)、旋毛蟲病(Trichinosis)、絲蟲病(filariasis))；吸蟲(trematode)(吸蟲(fluke))(血吸蟲病(Schistosomiasis)、中華肝吸蟲病(Clonorchiasis))、條蟲(cestode)(條蟲(tape worm))(包蟲病(Echinococcosis)、牛帶條蟲病(Taeniasis saginata)、囊蟲病(Cysticercosis))；內臟蟲、內臟幼蟲偏頭痛(例如，蛔蟲屬(*Toxocara*))、嗜伊紅血球性胃腸炎(例如，胃線蟲屬(*Anisaki* sp.)、海豹線蟲屬(*Phocanema* sp.))、皮膚幼蟲偏頭痛(巴西鉤蟲(*Ancylostoma braziliense*)、犬鉤蟲(*Ancylostoma caninum*))。本發明之化合物因此適用於預防及治療多種發炎性、感染性及免疫調節病症及疾病。

此外，若吾人預期經由誘發趨化因子受體內化作用來遞送足以造成細胞上之受體表現喪失的化合物或以導致細胞遷移之方向錯誤的方式遞送化合物，則對於趨化因子受體功能之促進劑，亦可預期對上述發炎性、過敏性及自體免疫疾病之治療。

在另一態樣中，本發明可用以評估G蛋白偶合受體之假定的特異性促效劑或拮抗劑。本發明係針對式(I)化合物的用途，其用於準備及執行調節趨化因子受體之活性之化合物的篩選檢定。此外，本發明之化合物適用於(例如)藉由競爭抑制或作為檢定中之參考而將其已知活性與具有未知

活性之化合物比較來建立或判定其他化合物對趨化因子受體的結合位點。當開發新的檢定或方案時，根據本發明之化合物可用以測試其效力。特定言之，該化合物可提供於商業套組中(例如)以用於涉及上述疾病之醫藥學研究。本發明化合物亦適用於評估趨化因子受體之假定的特異性調節劑。此外，吾人可利用本發明化合物以藉由用作不結合之化合物的實例或用作對此等受體(其可有助於界定相互作用之特異性位點)具有活性之化合物的結構變異體來檢查不被認為是趨化因子受體之G蛋白偶合受體的特異性。

式(I)化合物用以治療或預防多種病症，該等病症選自：類風濕性關節炎、骨關節炎、敗血性休克、動脈粥樣硬化、動脈瘤、發燒、心血管作用、血液動力學休克(haemodynamic shock)、膿毒症候群、缺血後再灌注損傷、瘧疾、克羅恩氏病、發炎性腸道疾病、分支桿菌感染、腦膜炎、牛皮癬、充血性心臟衰竭、纖維化疾病、惡病質、移植排斥反應、自體免疫疾病、皮膚發炎性疾病、多發性硬化症、輻射損傷、高氧肺泡損傷(hyperoxic alveolar injury)、HIV、HIV癡呆、非胰島素依賴性糖尿病、哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、特發性肺纖維化、大皰性天疱瘡、蠕蟲寄生性感染、過敏性結腸炎、濕疹、結膜炎、移植、家族性嗜伊紅血球增多、嗜伊紅血球性蜂巢組織炎、嗜伊紅血球性肺炎、嗜伊紅血球性筋膜炎、嗜伊紅血球性胃腸炎、藥物誘發性嗜伊紅血球增多、囊腫性纖維化、徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss

syndrome)、淋巴瘤、霍奇金氏疾病(Hodgkin's disease)、結腸癌、菲爾特氏症候群(Felty's syndrome)、類肉瘤病、葡萄膜炎、阿茲海默症、絲球體腎炎，及全身性紅斑性狼瘡症。

在另一態樣中，式(I)化合物用以治療或預防多種發炎性病變，該等病變選自：類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、動脈瘤、發燒、心血管作用、克羅恩氏病、發炎性腸道疾病、牛皮癬、充血性心臟衰竭、多發性硬化症、自體免疫疾病、皮膚發炎性疾病。

在另一態樣中，該化合物用以治療或預防多種發炎性病變，該等病變選自：類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病、發炎性腸道疾病，及多發性硬化症。

用以預防及治療發炎性、感染性及免疫調節病變及疾病(包括哮喘及過敏性疾病)，以及自體免疫病變(諸如，類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)，及上文中所註明之彼等病變的組合療法藉由本發明化合物與已知用於該等效用之其他化合物的組合而得以說明。舉例而言，在治療或預防發炎時，本發明化合物可結合以下藥劑來使用，諸如鴉片促效劑之消炎或止痛劑、脂肪加氧酶抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、諸如介白素-1抑制劑之介白素抑制劑、腫瘤壞死因子抑制劑、NMDA拮抗劑、抑制劑或氧化氮或氧化氮合成之抑制劑、非類固醇消炎劑、磷酸二酯酶抑制劑、或細胞激素抑制消炎劑，(例如)與以下化合物一起使用，該化合

物諸如乙醯胺苯酚、阿司匹靈(aspirin)、可待因、芬太尼(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸(ketorolac)、嗎啡鹼(morphine)、萘普生(naproxen)、乙醯氧乙苯胺、吡羅昔康(piroxicam)、類固醇止痛藥、舒芬太尼(sufentanyl)、蘇林酸(sulindac)、干擾素 α 及其類似物。類似地，本發明化合物可與以下藥劑一起投與：疼痛舒解劑；增效劑，諸如咖啡鹼、H₂-拮抗劑、聚二甲矽氧烷、氫氧化鋁或氫氧化鎂；解充血劑，諸如苯腎上腺素、苯丙醇胺、偽麻黃鹼(pseudophedrine)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、艾非夫瑞(ephedrine)、萘唑啉、賽洛唑啉、環己丙甲胺或左旋脫氧麻黃素(levodesoxy-ephedrine)；及止咳劑，諸如可待因、氫可酮(hydrocodone)、卡拉美芬(caramiphen)、噴托維林(carbetapentane)或右美沙芬(dextromethorphan)；利尿劑；及鎮靜性或非鎮靜性抗組織胺劑。同樣地，式(I)化合物可與用於治療/預防/抑制或改善疾病或病狀(本發明之化合物對其有用)的其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由通常所使用之途徑且因此以通常所使用之量與本發明之化合物同時或依次投與。當式(I)化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用除式(I)化合物外亦含有該等其他藥物的醫藥組合物。因此，本發明之醫藥組合物包括除式(I)化合物外亦含有一或多種其他活性成份的組合物。

可與單獨或在相同醫藥組合物中投與之本發明化合物組合之其他活性成份的實例包括(但不限於)：(a)整合素拮抗劑，諸如選擇素、ICAM及VLA-4之拮抗劑；(b)類固醇，

諸如倍氯米松(beclomethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫皮質酮；(c)免疫抑制劑，諸如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)及其他FK-506型免疫抑制劑；(d)抗組織胺(H1-組織胺拮抗劑)，諸如溴芬尼拉明(bromopheniramine)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、右氯芬尼拉明(dexchlorpheniramine)、曲普利啉(triprolidine)、克雷滿汀(clemastine)、雙苯羥基胺(diphenhydramine)、雙苯拉林(diphenylpyraline)、曲吡那明(tripelennamine)、羥嗪(hydroxyzine)、甲吡吩嗪(methdilazine)、異丙嗪(promethazine)、異丁嗪(trimeprazine)、阿紮他啉(azatadine)、塞庚啉(cyproheptadine)、安塔洛林(antazoline)、芬尼拉明(pheniramine)、吡拉明(pyrilamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)、洛拉他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、非索芬那定(fexofenadine)、脫羧氯雷他定(descarboethoxyloratadine)及其類似物；(e)非類固醇止喘藥，諸如b2促效劑(特布他林(terbutaline)、異丙喘寧(metaproterenol)、非諾特羅(fenoterol)、異他林(isoetharine)、舒坦寧(albuteral)、比托特羅(bitolterol)及吡布特羅(pirbuterol))、茶鹼、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、阿托品(atropine)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、白細胞三烯拮抗劑(紮魯司特(zafirlukast)、孟魯司特(montelukast)、普魯司特(pranlukast)、伊拉魯司特(iralukast)、泊比魯司特(pobilukast)、SKB-

102,203)、白細胞三烯生物合成抑制劑(齊留通(zileuton)、BAY-1005)；(f)非類固醇消炎劑(NSAID)，諸如丙酸衍生物(阿明洛芬(alminoprofen)、苯惡洛芬(benxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮基洛芬(ketoprofen)、米洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、奧沙普嗪(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫惡洛芬(tioxaprofen))、乙酸衍生物(吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奧克斯吡酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)、及佐美酸(zomepirac))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(氟芬那酸(flufenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid)、聯苯基甲酸(biphenylcarboxylic acid)衍生物(二氟尼柳(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))、昔康(oxicam)(伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))、水楊酸鹽(salicylate)(乙醯柳酸、柳氮磺胺吡

啉)及二氫吡唑酮(阿紫丙宗(apazone)、苺哌立隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone))；(g)環加氧酶-2(COX-2)抑制劑；(h)磷酸二酯酶IV型(PDE-IV)之抑制劑；(i)趨化因子受體之其他拮抗劑；(j)降膽固醇藥劑，諸如HMG-COA還原酶抑制劑(洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)及其他抑制素)、錯隔劑(消膽胺及考來替潑(colestipol))、菸鹼酸(nicotonic acid)、非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非羅齊(gemfibrozil)、氯貝特(clofibrat)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紫貝特(benzafibrate))及普羅布可(probucol)；(k)抗糖尿劑，諸如胰島素、磺醯脲(sulfonylurea)、雙胍(二甲雙胍)、 α -葡糖苷酶抑制劑(糖祿)及格列酮(glitazone)(曲格列酮(troglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))；(l)干擾素製劑(干擾素 α -2a、干擾素-2B、干擾素 α -N3、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、干擾素 γ -1b)；(m)抗病毒化合物，諸如依非韋倫(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、印第那韋(indinavir)、更昔洛韋(ganciclovir)、拉米夫定(lamivudine)、泛昔洛韋(famciclovir)及紫西他濱(zalcitabine)；(n)其他化合物，諸如5-胺基柳酸及其前藥、諸如硫唑嘌呤及6-硫醇嘌呤之抗代謝物，及細胞毒素癌(cytotoxic cancer)化學療劑。式(I)化合物與第二活性成份之重量比可變化且將視每一成份之有效劑量而定。

大體而言，將使用每一者之有效劑量。因此，舉例而言，當式(I)化合物與NSAID組合時，本發明之化合物與NSAID之重量比將通常在約1000：1至約1：1000之範圍內，或在約200：1至約1：200之範圍內。式(I)化合物與其他活性成份之組合亦將通常在上述範圍內，但在每一狀況下，應使用每一活性成份之有效劑量。

將該化合物以治療有效量投與哺乳動物。「治療有效量」意謂當單獨或與額外治療劑組合投與哺乳動物時將有效地預防或改善血栓栓塞性病況或疾病進程之式I化合物的量。

劑量及調配物

本發明之化合物可以口服劑型投與，該等口服劑型諸如錠劑、膠囊(其中之每一者包括連續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉末、顆粒、酏劑、酹劑、懸浮液、糖漿及乳液。其亦可以靜脈內(大丸劑或灌注)、腹膜內、皮下或肌肉內形式投與，所有形式均使用一般熟習藥物學技術者熟知的劑型。其可單獨投與，但一般將連同基於選定之投藥途徑及標準醫藥實務所選擇之醫藥載劑一起投與。

當然，本發明之化合物的給藥方案將視已知因素而變化，諸如特定藥劑之藥物動力學特徵及其投藥模式及途徑；接受者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學條件及體重；症狀之性質及程度；並行治療之種類；治療頻率；投藥途徑；患者之腎及肝功能；及所要作用。醫師或獸醫師可確定及規定預防、抵抗或遏止血栓栓塞性病況之進展

所需之藥物的有效量。

作為一般指導，當用於所指示之作用時，每一活性成份之日口服劑量將在每日約0.001至1000毫克/公斤體重之間，或在每日約0.01至100毫克/公斤體重之間，或者在約1.0至20毫克/公斤/日之間的範圍內。靜脈內注射時，劑量在恆定速率灌注期間將在約1至約10毫克/公斤/分鐘的範圍內。本發明之化合物可以單次日劑量來投與，或總日劑量可以每日兩次、三次或四次之分劑量投與。

本發明之化合物可以鼻內形式經由局部使用合適之鼻內媒劑、或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片來投與。當以經皮遞送系統之形式投與時，劑量投藥在整個給藥方案中當然將為連續而非間歇的。

化合物通常與關於所欲之投藥形式(亦即，口服錠劑、膠囊、酏劑、糖漿及其類似物)及與習知醫藥實務相一致而合適選擇之合適的醫藥稀釋劑、賦形劑或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)混合投與。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投藥，活性藥物組份可與以下口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合：該等惰性載劑諸如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露糖醇、山梨糖醇及其類似物；對於以液體形式經口投藥，口服藥物組份可與以下任何口服、無毒、醫藥學上可接受之惰性載劑組合：該等惰性載劑諸如乙醇、甘油、水及其類似物。此外，在需要或必需時，亦可將合適之黏合劑、潤滑劑、崩

解劑及著色劑併入混合物中。合適之黏合劑包括：澱粉；明膠；天然糖，諸如葡萄糖或 β -乳糖；玉米甜味劑；天然膠及合成膠，諸如阿拉伯膠、黃蓍膠或海藻酸鈉；羧甲基纖維素；聚乙二醇；蠟；及其類似物。用於此等劑型中之潤滑劑包括：油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及其類似物。崩解劑包括(但不限於)：澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及其類似物。

本發明之化合物亦可以脂質體遞送系統之形式來投與，諸如單層小微脂粒、單層大微脂粒及多層微脂粒。脂質體可由諸如膽固醇、硬脂醯胺(stearylamine)或磷脂醯膽鹼之多種磷脂形成。

本發明之化合物亦可與作為靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括：聚乙烯吡咯啉酮、哌喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚，或聚氧化乙烯-經軟脂醯基殘基取代之聚離胺酸。此外，本發明之化合物可與以下適用於達成藥物之受控釋放的一類生物可降解聚合物偶合：(例如)聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯，及水凝膠之交聯或兩性嵌段共聚物。

適用於投與之劑型(醫藥組合物)每劑量單位可含有約1毫克至約100毫克之活性成份。在此等醫藥組合物中，活性成份將一般以組合物之總重量計約0.5重量%至95重量%之量存在。

明膠膠囊可含有活性成份及諸如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸及其類似物之粉末載劑。可使用類似稀釋劑以製造壓製錠劑。錠劑及膠囊兩者可製造為持續釋放產物以提供藥物經數小時之週期的連續釋放。壓縮錠劑可包糖衣或包膜衣以掩蓋任何令人不快之味道及保護錠劑免受大氣損害或包腸衣以用於在胃腸道中選擇性崩解。

經口投與之液體劑型可含有著色劑及調味劑以增加患者接受度。

大體而言，水、合適之油、生理食鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)及相關糖溶液及二醇(諸如丙二醇或聚乙二醇)為非經腸溶液之合適載劑。用於非經腸投與之溶液可含有活性成份之水可溶性鹽、合適之穩定劑，及(若必要)緩衝物質。單獨或組合之諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉或抗壞血酸之抗氧化劑為合適之穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及乙二胺四乙酸(EDTA)鈉。此外，非經腸溶液可含有防腐劑，諸如氯化苯甲煙銨、對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯，及氯丁醇。

合適之醫藥載劑描述於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company(此領域中之標準參考文本)中。

可如下說明用於投與本發明之化合物的代表性有效醫藥劑型：

膠囊

可藉由填充標準的兩件硬明膠膠囊來製備大量單位膠囊，每一膠囊具有100毫克之粉末活性成份、150毫克之乳糖、50毫克之纖維素及6毫克之硬脂酸鎂。

軟明膠膠囊

可製備消化油(諸如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之活性成份的混合物，且藉由正排量泵而經注射至明膠中以形成含有100毫克之活性成份的軟明膠膠囊。應將膠囊洗滌並乾燥。

錠劑

可由習知程序來製備錠劑，以使得劑量單位為100毫克之活性成份、0.2毫克之膠狀二氧化矽、5毫克之硬脂酸鎂、275毫克之微晶纖維素、11毫克之澱粉及98.8毫克之乳糖。適當的藥物覆衣可用以增強適口性或延遲吸收。

可注射液

可藉由在10體積%丙二醇及水中攪拌1.5重量%活性成份來製備適用於藉由注射來投與的非經腸組合物。溶液應藉由氯化鈉而使得為等張的及殺菌的。

懸浮液

水性懸浮液可製備用於口服投與，以使得每一5 mL含有100毫克之細分散的活性成份、200毫克之羧甲基纖維素鈉、5毫克之苯甲酸钠、1.0公克之山梨糖醇溶液(U.S.P.)，及0.025毫升之香蘭素。

舉例而言，若將本發明之化合物與其他抗凝血劑組合，則日劑量可為每公斤患者體重約0.1至100毫克之式I化合物

及約1至7.5毫克之第二抗凝血劑。對於錠劑劑型，本發明化合物一般可以每劑量單位約5至10毫克之量存在，且第二抗凝血劑為每劑量單位約1至5毫克之量。

若將前述第二治療劑中之兩者或兩者以上連同式I化合物一起投與，則鑒於當組合投與時治療劑之加合或協同作用，一般在典型日劑量及典型劑型中每一組份的量可能相對於單獨投與時之藥劑的常用劑量而得以減少。特定言之，當作為單次劑量單位提供時，在經組合之活性成份之間存在可能的化學相互作用。出於此原因，當式I化合物及第二治療劑組合為單次劑量單位時，其經調配以使得儘管將活性成份組合為單次劑量單位，但使活性成份之間的實體接觸降至最低(亦即，減少)。舉例而言，一活性成份可包腸衣。藉由對活性成份中之一者包腸衣，有可能不僅使經組合之活性成份之間的接觸降至最低，而且亦有可能控制此等組份中之一者在胃腸道中的釋放以使得此等組份中之一者並不在胃中釋放而是在腸中釋放。活性成份中之一者亦可藉由影響整個胃腸管道中之持續釋放的物質來塗覆且亦用以使經組合之活性成份之間的實體接觸降至最低。此外，持續釋放之組份可另外包腸衣以使得此組份之釋放僅在腸中出現。又一方法將涉及組合產物的調配，其中一組份經持續及/或腸釋放聚合物塗覆，且另一組份亦經聚合物(諸如，低黏度級別之羥丙基甲基纖維素(HPMC)或此項技術中已知之其他適當物質)塗覆以便進一步分離活性組份。聚合物塗覆用以形成與另一組份之相互作用的

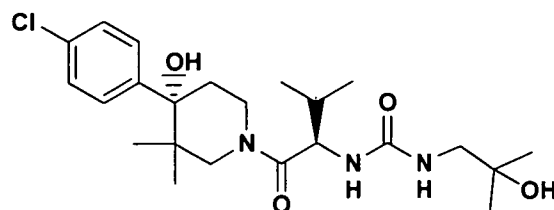
額外障壁。

使本發明之組合產物的組份(無論是以單次劑型投與還是以獨立形式但以相同方式同時投與)之間的接觸降至最低的此等以及其他方式對熟習此項技術者而言一旦擁有本揭示案即為顯而易見的。

雖然本發明已參考其特定實施例詳細地描述，但在不脫離其精神及範疇之情況下在其中進行各種改變及修改對熟習此項技術者將為顯而易見的。

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



(I)

或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量的如請求項1之化合物。
3. 一種如請求項1之化合物的用途，其用於製造用以調節趨化因子或趨化因子受體活性之藥物。
4. 如請求項3之用途，其中該趨化因子或趨化因子受體活性為CCR-1或CCR-1受體活性。
5. 一種如請求項1之化合物的用途，其用於製造用以治療病症之藥物，其中該病症係選自：骨關節炎、動脈瘤、發燒、克羅恩氏病(Crohn's disease)、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌及肝細胞癌。
6. 一種如請求項1之化合物的用途，其用於製造用以治療發炎性疾病之藥物。

7. 一種如請求項1之化合物的用途，其用於製造用以治療由CCR-1介導之發炎性疾病之藥物。
8. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以調節趨化因子或趨化因子受體活性之藥物。
9. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以調節CCR-1受體活性之藥物。
10. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以調節由CCR-1受體介導之MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES活性。
11. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以治療病症之藥物，其中該病症係選自：骨關節炎、動脈瘤、發燒、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫疾病、HIV感染、HIV相關聯之癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘發性腦損傷、神經痛、發炎性腸道疾病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑性狼瘡症、腎毒血清性腎炎、絲球體腎炎、哮喘、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、結腸直腸癌及肝細胞癌。
12. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以治療發炎性疾病之藥物。
13. 一種如請求項2之組合物的用途，其用於製造用以調節CCR-1活性之藥物。