

# 發明專利說明書 200400823

(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： P2106782

※ 申請日期： P2.3.26

※IPC 分類： A61K31/53755  
C07D 265/30

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

PETER JOHN GIDDINGS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE,

GREENFORD MIDDLESEX, UB6 ONN, UNITED KINGDOM

國籍：(中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

參、發明人：(共 15 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 瑞秋 安 安克里夫  
RACHAEL ANN ANCLIFF
2. 卡洛琳 瑪麗 庫克  
CAROLINE MARY COOK
3. 柯林 大衛 艾爾德  
COLIN DAVID ELDRED
4. 保羅 馬汀 高爾  
PAUL MARTIN GORE
5. 李 安德魯 哈理森  
LEE ANDREW HARRISON
6. 馬汀 亞利斯塔 海耶斯  
MARTIN ALISTAIR HAYES
7. 西蒙 汀比 何德森  
SIMON TEANBY HODGSON
8. 鄧肯 布魯斯 傑德  
DUNCAN BRUCE JUDD
9. 蘇珊 艾蓮 奇林  
SUZANNE ELAINE KEELING
10. 筱 昆 勒威爾  
XIAO QING LEWELL
11. 蓋爾 米爾斯  
GAIL MILLS
12. 葛瑞米 麥可 羅伯森  
GRAEME MICHAEL ROBERTSON
13. 史蒂芬 史瓦森  
STEPHEN SWANSON
14. 安德魯 約翰 渥克  
ANDREW JOHN WALKER
15. 馬克 威金森  
MARK WILKINSON

**住居所地址：**(中文/英文)

1.-15.均英國赫佛雪郡史蒂芬奈吉市崗奈爾斯林路葛蘭素史密斯克  
林公司

GLAXOSMITHKLINE, GUNNELS WOOD ROAD,  
STEVENAGE, HERTFORDSHIRE, SG1 2NY, UNITED  
KINGDOM

**國 籍：**(中文/英文)

1.-15.均英國 UNITED KINGDOM

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

**本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1.英國；2002年03月28日；0207449.0

2.

3.

4.

5.

**主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.英國；2002年03月28日；0207449.0

2.

3.

4.

5.

**主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

**主張專利法第二十六條微生物：**

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎化合物，該化合物之製備方法，含該化合物之醫藥組合物及其在醫療方面之應用。

### 【先前技術】

炎症為對於組織損傷或微生物入侵之主要回應，其特徵在於白血球粘附於內皮、滲出並在組織內活化。白血球之活化可導致毒性氧物質(例如超氧化物陰離子)之生成，並釋放出顆粒狀產物(例如過氧化物酶和蛋白酶)。循環白血球包括中性粒細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞、單核細胞及淋巴細胞。不同形式之炎症涉及不同種類之浸潤性白血球，特定模式受組織內粘附分子、細胞因子及趨化因子之表現狀況調節。

白血球之主要功能乃使生物體抵禦微生物(例如細菌及寄生蟲)之入侵。一旦組織受到損傷或感染後，將發生一系列變化，使得白血球自循環中局部募集並進入受損之組織。控制白血球之募集，以使異物或死亡之細胞受到有序破壞或吞噬，繼而修復組織及消退炎性浸潤。然而，在慢性炎症狀態中，白血球之募集常常不適當，故炎症之消退無法受到適當之控制，且炎症反應將引起組織之破壞。

愈來愈多之證據證明，以哮喘為特徵之支氣管炎症代表細胞媒介之免疫性疾病之一特定形式，其中細胞激素產物，例如輔助性T-2淋巴細胞球(Th2)所釋放之IL-4及IL-5，將協調粒細胞(尤其指嗜酸性粒細胞，嗜鹼性粒細胞次之)之聚

集及活化。藉由具細胞毒性之鹼性蛋白質、發炎媒介物原質及氧自由基之釋放，嗜酸性粒細胞將產生粘膜損傷，並激發支氣管過度敏感反應之機制。故，就哮喘病而言，阻斷Th2細胞與嗜酸性粒細胞之募集及活化可具有抗炎症之特性。此外，嗜酸性粒細胞還與其他類型之疾病，例如鼻炎、濕疹、過敏性腸道綜合症及寄生蟲感染有關。

趨化因子係一大族小型蛋白質，其參與白血球之運輸和募集(參見Luster, *New Eng. J. Med.*, 338, 436-445 (1998))。該等物質可由多種細胞釋放，其用於吸引或活化各種類型之細胞，包括嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞、嗜中性粒細胞、巨噬細胞、T淋巴細胞和B淋巴細胞。依據靠近趨化因子蛋白質胺基終端之兩個保留半胱胺酸殘基間之間隔之不同，趨化因子主要分為兩族群：CXC-( $\alpha$ )及CC-( $\beta$ )趨化因子。趨化因子與特異性細胞表面受體結合，該等受體屬於G蛋白偶聯型七跨膜區蛋白質之族群(參見Luster, 1998)。趨化因子受體之活化將導致多種反應，其中包括細胞內鈣濃度之增加、細胞形狀之變化、細胞粘附分子表現之增加、細胞去顆粒及細胞遷移之增強(趨化性)。

迄今為止，吾人已鑑定出多個CC型趨化因子之受體。對本發明而言特別重要之受體係CC型趨化因子受體-3(CCR-3)，其主要在嗜酸性粒細胞上表現，且在嗜鹼性粒細胞、肥大細胞和Th2細胞上亦有表現。吾人習知，作用於CCR-3之趨化因子，例如RANTES、MCP-3及MCP-4，可募集和活化嗜酸性粒細胞。吾人尤感興趣者乃為趨化激素

(eotaxin)及趨化激素-2，其與CCR-3之結合具有特異性。CCR-3趨化因子之位置及功能顯示其對過敏性疾病(例如哮喘病)之進展有重要作用。故，CCR-3在所有涉及炎症性過敏反應之主要細胞類型上皆被特異性地表現。作用於CCR-3之趨化因子係回應炎症性刺激而產生，其作用在於將該等類型之細胞聚集到炎症部位，並在該部位將其活化(例如參見Griffiths等人之*J. Exp. Med.*, 179, 881-887 (1994)，Lloyd等人之*J. Exp. Med.*, 191, 265-273 (2000))。此外，抗CCR-3之單株抗體能完全抑制趨化激素與嗜酸性粒細胞之相互作用(參見Heath, H.等人之*J. Clin. Invest.* 99(2), 178-184 (1997))，同時在哮喘病動物模型中，CCR-3特異性趨化因子(即趨化激素)之抗體，對支氣管超敏反應和肺部嗜酸性粒細胞增多症均有降低作用(Gonzalo等人之*J. Exp. Med.*, 188, 157-167 (1998))。故，多個證據證明，CCR-3受體之拮抗劑極有可能對某一範圍之炎症狀況具有治療作用。

除在炎症性疾病方面之重要作用外，趨化因子及其受體在感染性疾病方面亦有重要作用。哺乳動物巨細胞病毒、皰疹病毒及水痘病毒均表現趨化因子受體之同系物，其可被人類CC型趨化因子例如RANTES及MCP-3受體活化(參見Wells及Schwartz之*Curr. Opin. Biotech.*, 8, 741-748, 1997)。此外，人類之趨化因子受體，例如CXCR-4、CCR-5及CCR-3，可作為由微生物(例如人類免疫缺陷病毒(HIV))引起之哺乳動物細胞感染之共同受體。故此，趨化因子受體之拮抗劑(包括CCR-3拮抗劑)可用於阻斷HIV對CCR-3表現細胞之

感染，或防止病毒(例如巨細胞病毒)對免疫細胞回應之操縱。

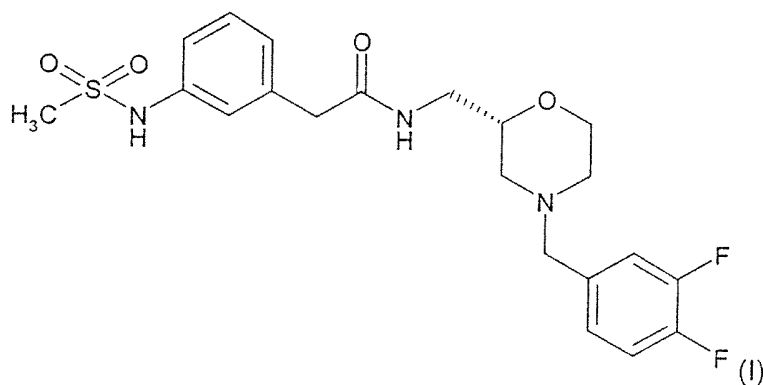
國際專利申請案第 WO 01/24786 號公開公報 (Shionogi & Co. Ltd.) 揭示用於治療糖尿病之某些芳基或雜芳基衍生物。WO 00/69830 號案公開公報 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies) 揭示用於生物篩選之某些二氮雜環系化合物以及含有該類化合物之多類物質。WO 00/18767 號公開公報 (Neurogen Corporation) 揭示某些作為多巴胺 D4 受體拮抗劑之特定六氫吡啶衍生物。第 6,031,097 號美國專利及第 WO 99/21848 號公開公報 (Neurogen Corporation) 揭示作為多巴胺受體之配位體之某些胺基異喹啉衍生物。WO 99/06384 號公開公報 (Recordati Industria Chimica) 揭示用於治療下尿路之神經肌肉功能障礙之六氫吡啶衍生物。WO 98/56771 號公開公報 (Schering Aktiengesellschaft) 揭示某些作為抗炎症藥劑之六氫吡啶衍生物。WO 97/47601 號公開公報 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.) 揭示某些作為多巴胺 D 受體阻斷劑之稠合雜環化合物。WO 96/39386 號公開公報 (Schering Corporation) 揭示某些作為神經激肽拮抗劑之六氫吡啶衍生物。WO 96/02534 號公開公報 (Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH) 揭示某些用於控制螺旋體細菌之六氫吡啶硫代吡啶。WO 95/32196 號公開公報 (Merck Sharp & Dohme Limited) 揭示某些用作 5-HT<sub>1D</sub>- $\alpha$  拮抗劑之六氫吡啶、六氫吡啶及四氫吡啶衍生物。第 5,389,635 號美國專利 (E.I. Du Pont de Nemours and Company) 揭示某些用

作血管緊張素II拮抗劑之經取代咪唑(imadazoles)。歐洲專利申請案第0 306 440號公開公報(Schering Aktiengesellschaft)揭示某些用作心血管藥劑之咪唑。

### 【發明內容】

吾人現已發現一作為CCR-3拮抗劑之新穎化合物。該化合物能阻斷嗜酸性粒細胞之移行/趨化，故具有抗炎症特性。該化合物因而具有潛在之醫藥價值，尤其可防止涉及此等細胞類型之某些疾病中由嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞和Th2細胞所致之組織損傷，該等疾病尤其指過敏疾病，其包括(但不限於)支氣管哮喘、過敏性鼻炎及異位性皮炎。

故而，依據本發明之一方面，其將提供式(I)化合物及其之鹽及媒合物：



其化學名稱為：N-{[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)嗎啉基-2-基]甲基}-2-{3-[(甲磺醯基)胺基]苯基}乙醯胺。

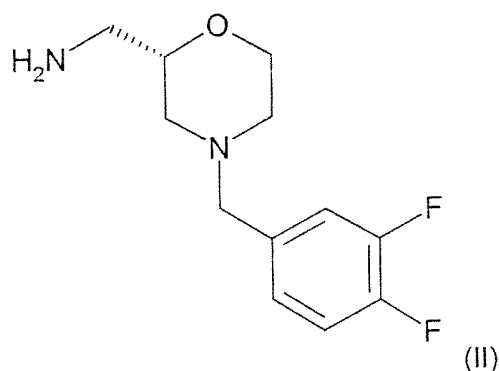
式(I)化合物之適當之鹽包括其生理上可接受之鹽以及生理上不可接受、但係製備式(I)化合物及其生理上可接受之鹽所用之鹽。若適當，酸加成鹽可藉由無機酸或有機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、

琥珀酸、乳酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、1-羧-2-萘酸、雙羧萘酸、甲磺酸、甲酸及三氟乙酸)製備而得。

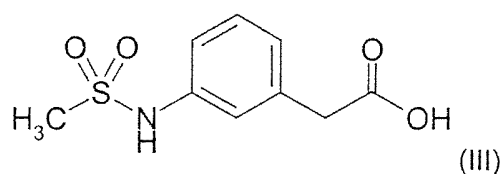
媒合物之實例包括水合物。

式(I)化合物及其之鹽與媒合物可採用下文所述之方法製備，此將構成本發明之另一方面。

依據本發明，式(I)化合物之製備方法包含將式(II)之化合物或其鹽：



與式(III)化合物：



偶合，其後，如需要，可選擇實施下列之一或多個步驟：

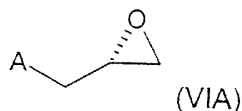
- (i) 去除保護基團，以及
- (ii) 製備所形成化合物之適當鹽或媒合物。

式(II)與(III)化合物之偶合係於適當溶劑(例如極性有機溶劑，諸如N,N-二甲基甲醯胺)中，於存在適當之脫水劑(諸如碳化二亞胺類試劑，例如1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽等)，以及視情況可存在適當之活化劑



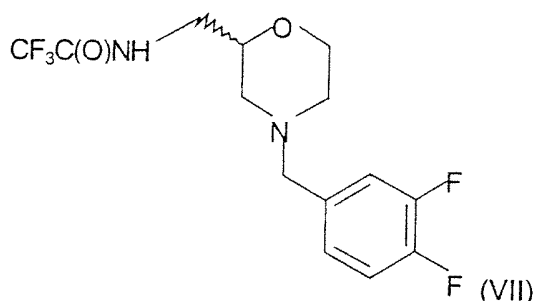
然後離析生成之式(IIR)化合物之對映異構體；

反應(b)：將上文定義之式(V)化合物與式(VIA)化合物：



反應(其中，A為上文定義之式(VI)化合物之受保護基團)，繼而去掉受保護之胺基，生成式(II)化合物。

反應(c)：將式(VII)之化合物



水解，然後離析生成之式(IIR)化合物之對映異構體。

在反應(a)及反應(b)中，式(V)之化合物與式(VI)或(VIA)化合物進行反應時之中間體二元醇(IIBR)及(IIB)之環化一般在下述 Mitsunobu 條件下進行：

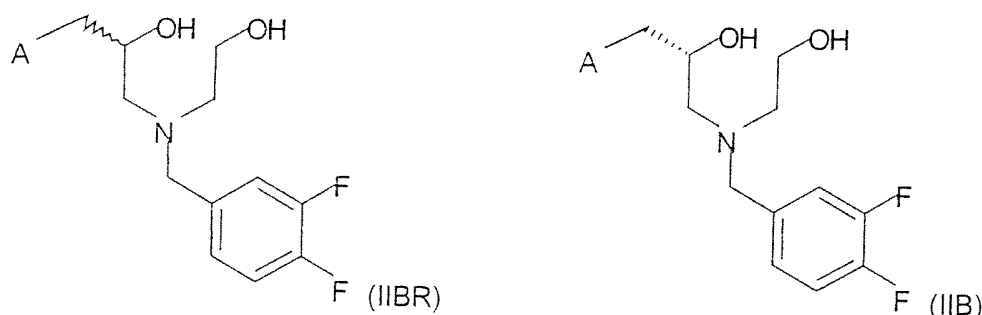
一般而言，將式(V)化合物與式(VI)或(VIA)化合物之混合物溶解在適當溶劑(例如四氫呋喃)中，並在適當之溫度下(一般為溶劑之回流溫度)及惰性蒙氣(一般為氮氣)中攪拌20-24小時。繼而再加入溶劑，將混合物冷卻(以冷卻至0-5°C宜)。加入適當膦類化合物(以三苯基膦為宜)，將混合物攪拌至使固體全部溶解。將適當偶氮化合物(以偶氮二甲酸二異丙酯為宜)經一段時間(以10-15分鐘為宜)加入，同時使溫度保持低於7°C。將該混合物靜置一段時間(以2-3小時為

宜)後，將其加熱至一定溫度(以20-25°C為宜)。然後將其再靜置一段時間(以4-6小時為宜)後，再加入膦及偶氮化合物。然後將其再靜置一段時間(以20-24小時為宜)後，將反應混合物濃縮至接近乾燥。加入適當之醇(以丙-2-醇為宜)並濃縮。繼而重覆加入醇及濃縮之步驟。然後再加入醇，並將該混合物加熱，以加熱至65與75°C之間為宜。經一段時間(以20-45分鐘為宜)後，將生成之糊狀物冷卻，以冷卻至20-25°C為宜，並將其靜置一段時間(以1.5-3小時為宜)，然後將產物過濾分離。用大量醇洗滌濾床，並在35-45°C及真空條件下將其乾燥，分別形成受保護之式(IIR)或式(II)化合物。

一般而言，去除產物中保護基團之方法如下：將式(IIR)化合物與式(II)化合物之受保護形式之糊狀物溶解在適當極性溶劑(例如水)中，將其加熱至提高之溫度(以70-75°C為宜)，然後逐滴加入濃無機酸(以濃硫酸為宜)。將混合物加熱至提高之溫度(以溶劑之回流溫度為宜)，並保持一段時間(以20-24小時為宜)，繼而將反應混合物冷卻至20-25°C，並用適當的非極性溶劑(例如二氯甲烷)處理。逐滴加入鹼液(以0.880氨溶液為宜)，並將溫度保持於20-25°C之間。加入另外的非極性溶劑，隨後分離出水相，並再用非極性溶劑萃取。用水洗滌合併之有機相並將其蒸發至乾。將殘留物再溶解，並將非極性溶劑蒸乾，以得到式(IIR)或式(II)化合物。

上述式(IIR)與式(II)之化合物之受保護形式之製備方法

亦可以兩個階段進行，其中將式(IIBR)或式(IIB)之中間化合物分別分離：



(其中，A如在上文式(VI)及式(VIA)中定義者)。

一般言之，將式(V)之化合物與式(VI)或(VIA)之化合物之混合物溶解在適當溶劑(例如四氫呋喃)中，於適當溫度(一般為溶劑之回流溫度)及惰性蒙氣(宜為氮氣)下攪拌一定時間(宜為20-24小時)。再加入式(V)化合物，並將混合物加熱至適當之溫度(一般為溶劑之回流溫度)，然後在惰性蒙氣(宜為氮氣)下保持一段時間(宜為3-6小時)。將反應混合物冷卻，以冷卻至20-25°C為宜，並用適當之共溶劑(例如二異丙醚)使混合物沉澱。式(IIBR)或式(IIB)化合物然後分別藉由過濾，加入另外之共溶劑洗滌並在真空條件下乾燥而分離。

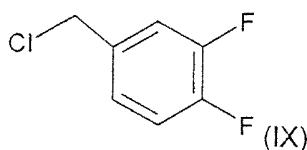
然後，式(IIR)或式(II)化合物之受保護形式可藉由式(IIBR)或式(IIB)之化合物製得，其製備之條件與上文所述之式(V)化合物與式(VI)或(VIA)化合物之反應所需之條件相似，唯在加入膦與偶氮類化合物之前省略回流步驟。

一般而言，反應(c)係如下述進行：將式(VII)之化合物攪拌溶解在適當溶劑(例如甲醇與水之混合液)中，並加入適當鹼(例如碳酸鉀)。將該混合物在適當溫度(例如20-25°C)下攪

拌一段適當時間(例如16-20小時)。繼而在真空中蒸發以去除有機溶劑。此後加入水，並用適當有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取該混合物。隨後，將合併之有機相用水與飽和氯化鈉水溶液洗滌，並用適當乾燥劑乾燥(例如硫酸鈉)、過濾並在真空下蒸乾有機溶劑。然後用急驟層析法純化粗產物。

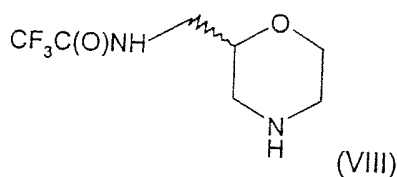
式(II)之化合物自外消旋產物(即，式(IIR)之化合物)中之離析可藉由熟悉此項技藝者所熟知之方法實施，例如可藉由製備用對掌性高效液相層析法(對掌性HPLC)或非對映異構鹽之分段結晶法實施。

式(V)化合物可藉由式(IX)化合物：



與乙醇胺反應而製得。該反應宜在提高之溫度(例如40-60°C)及不存在溶劑之條件下進行。

式(VII)化合物可藉由式(VIII)化合物：



與3,4-二氟苄基氯之反應而製得。

一般而言，式(VIII)之化合物與3,4-二氟苄基氯之反應在適當溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺)中及惰性蒙氣下(一般為氮氣)、且加入適當鹼(例如碳酸鉀)以及適當活化劑(例如碘化鈉)之條件下進行。然後，在適當溫度(例如20-25°C)下攪

拌該混合物，並保持一段適當之時間(例如16-20小時)，隨後，在真空條件下除去揮發性組分。

式(VIII)化合物可藉由使用溶解在適當有機溶劑(例如乙醚)中之 $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟乙酸乙酯溶液處理溶解在適當有機溶劑(例如甲醇)中之嗎啉-2-基甲基胺溶液而製得。然後，在適當之溫度(例如溫度範圍為20-25°C)下將該混合物攪拌20-40分鐘，繼而在真空條件下去除揮發性組分。然後，將殘留物溶解於適當之有機溶劑(例如甲醇)中，並在真空條件下除去揮發性組分。

式(IV)與(VI)之化合物均為市售化合物，或者可利用類似吾人熟知之方法，例如在合成方法之標準參考書(諸逐如J. March, *Advanced Organic Chemistry*(高等有機化學)，第三版(1985)，Wiley Interscience)中揭示之方法而製備。

式(II)、(IIBR)、(IIB)及(V)之化合物被認為係新穎化合物。

所以本發明提供一種式(II)之化合物。

又提供一種式(IIBR)之化合物。

再提供一種式(IIB)之化合物。

亦提供一種式(V)之化合物。

上述反應中之適當保護基團為此項技藝中常用之基團。形成及去除此類保護基團之方法為適用於受保護分子之習知方法，例如合成方法之標準參考書(例如P J Kocienski, *Protecting Groups*(保護基團)，(1994)，Thieme)中所論及之方法。

對於前述反應或方法中之任一反應或方法而言，均可採用習知之加熱或冷卻方法，例如電熱板或冰/鹽水浴。視情況，亦可採用習用之純化方法，例如可使用結晶法或管柱層析法。

式(I)化合物之鹽及媒合物可從式(I)化合物或其適當鹽或媒合物製備並採用習知方法分離得到。

本發明之化合物可藉由以下分析方法進行活體外生物活性試驗：

#### (a) CCR-3結合分析

新穎化合物對CCR-3之親和性藉CCR-3競爭性結合SPA(閃爍近似分析)方法進行評估。自穩定表現CCR-3之K562細胞製備之膜(2.5微克/孔)與0.25毫克/孔之麥胚芽凝集素SPA小球狀體(Amersham)混合，在4°C下於結合緩衝液(HEPES：50毫莫耳/升；CaCl<sub>2</sub>：1毫莫耳/升；MgCl<sub>2</sub>：5毫莫耳/升；0.5%BSA)中培養1.5小時。培養後加入20 pM之[<sup>125</sup>I]趨化激素(Amersham)及遞增濃度(介於1 pM與30 μM之間)之本發明化合物，並在96孔板中於22°C下培養2小時，然後在Microbeta盤計數器上計數。總分析體積為100微升。將競爭結合性數據與四參數邏輯公式擬合，並藉此進行數據分析。數據以至少兩次試驗所得之pIC<sub>50</sub>平均值([<sup>125</sup>I])趨化激素結合受到50%抑制時化合物濃度之負對數)表示。

#### (b) 嗜酸性粒細胞趨化性分析

該化合物藉由其對嗜酸性粒細胞趨化性之抑制作用來評價。嗜酸性粒細胞藉由採用前述之Miltenyi細胞分離管柱及

磁性超級 Macs 磁鐵之標準 CD16 細胞耗竭從人體周圍循環血液純化，(Motegi & Kita, 1998; J. Immunology. 161: 4340-6)。將細胞再懸浮於 RPMI 1640/10% FCS 溶液中，並在 37°C 下與鈣黃綠素-AM (Calcein-AM) (分子探針) 一起培養 30 分鐘。經培養後，將嗜酸性粒細胞在 400 g 下離心 5 分鐘並再懸浮於 RPMI/FCS 溶液中，且其濃度為 2.2 百萬/毫升。然後，於存在遞增濃度 (介於 1 pM 與 30 μM 之間) 之本發明化合物下於 37°C 培養 30 分鐘。為了控制回應，僅使用 RPMI/FCS 培養細胞。將激動劑趨化激素 (EC<sub>80</sub> 濃度) 加入 96 孔趨化盤 (5 微米濾孔: Receptor Technologies) 之下室中。將嗜酸性粒細胞 (50 微升，濃度為 2 百萬/毫升細胞) 加入過濾盤上室中，於 37°C 下培養 45 分鐘。去除留在趨化濾器上部之細胞，以及移行之嗜酸性粒性球之數目藉由在螢光板讀數計上讀取而定量。本發明之化合物對嗜酸性粒細胞趨化性之抑制作用曲線藉由將數據用四參數邏輯公式擬合而進行分析。函數 pK<sub>i</sub> 值 (fpK<sub>i</sub>) 利用下列公式 (Lazareno & Birdsall, 1995. Br. J. Pharmacol 109: 1110-9) 計算得出：

$$fpK_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[激動劑]}{EC_{50}}}$$

本發明之化合物藉由 CCR-3 之結合及/或嗜酸性粒細胞趨化性分析 (分析 (a) 及 (b)) 進行試驗。本發明之化合物藉由 CCR-3 結合分析法進行試驗時，其 pIC<sub>50</sub> 值為 8.0。本發明之化合物藉由嗜酸性粒細胞趨化因子分析進行試驗時，其 fpK<sub>i</sub>

值為 8.4。

本發明之化合物能發揮潛在有效抗炎症作用之疾病狀況之實例包括：呼吸道疾病，例如支氣管炎(包括慢性支氣管炎)、氣管擴張、哮喘(包括過敏原誘導之氣喘反應)、慢性阻塞性肺病(COPD)、囊腫性纖維化症、鼻竇炎及鼻炎。

胃腸道疾病亦包括在內，例如腸道炎症性疾病，包括炎症性腸病(例如 Crohn 病或潰瘍性結腸炎)以及因暴露於放射性物質或過敏原而誘發之炎症性腸病。

另一方面，本發明之化合物可用於治療腎炎、皮膚疾病(例如乾癬、濕疹、過敏性皮炎及超敏反應)以及有發炎現象之中樞神經系統疾病(例如阿茲海默症、腦膜炎、多發性硬化)、HIV 及 AIDS 癡呆。

本發明之化合物還可用於治療鼻息肉、結膜炎或瘙癢症。

本發明之化合物可發揮潛在有效作用之疾病狀況之其他例子包括心血管疾病，例如動脈粥狀硬化、周圍血管疾病及特發性嗜酸性粒細胞增多症候群。

本發明之化合物可用作免疫抑制劑，並因此業已用於治療自身免疫性疾病，例如同種異體移植後之組織排斥、類風濕性關節炎及糖尿病。本發明之化合物亦可用於抑制癌症轉移，其可治療之主要疾病包括：哮喘病、COPD 及季節性及常年性鼻炎引起之上呼吸道炎症性疾病。

熟知此項技藝者應瞭解，本文中所謂之「治療」擴展至預防性治療以及已發疾病之治療。

如前文所述，式(I)化合物可用作治療藥劑。

故，本發明之另一方面係提供式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物在做為活性治療藥劑上之用途。

故，本發明之另一方面係提供式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物在治療炎性狀況(例如哮喘病或鼻炎)上之用途。

依據本發明之另一方面，其提供式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物在製備治療炎性狀況(例如哮喘病或鼻炎)之藥物上之用途。

本發明之另一方面係提供一種治療人或動物之炎性狀況(例如哮喘病或鼻炎)之方法，該方法包括投與有效劑量之式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物。

本發明之化合物可製成任何方便服用形式之製劑。

故，本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包括式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物，以及視情況一種或多種生理上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明還提供一種製備該等醫藥組合物之方法，其包含式(I)化合物或其生理上可接受之鹽或媒合物以及一種或多種生理上可接受之稀釋劑或載劑。

本發明之化合物可製成，例如供口服、吸入、經鼻內、口含、經腸道外或直腸給藥之組合物，以供口服之組合物為較佳。

供口服之錠劑或膠囊可含有習用賦形劑(例如黏合劑，諸如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇、西黃耆膠、澱粉糊、纖維素或聚乙烯吡咯烷酮)、填料(例如乳糖、微晶纖維素、

糖、玉米澱粉、磷酸鈣或山梨醇)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石粉、聚乙二醇或氧化矽)、崩散劑(例如馬鈴薯澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、澱粉乙醇酸鈉)或濕潤劑(例如十二烷基硫酸鈉)。錠劑可採用熟悉此項技藝者所熟知之方法包覆。

口服液態製劑可採用，例如水性或油性懸浮液、溶液、乳液、糖漿或酏劑等形式，或可製成乾品在使用前與水或其他適當媒劑配合。此等液態製劑可含有習用添加劑，例如懸浮劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、葡萄糖/糖漿、明膠、羥甲基纖維素、羧甲基纖維素、硬脂酸鋁凝膠或氫化食用脂肪等)、乳化劑(例如卵磷脂、山梨醇酐單油酸酯或阿拉伯膠)、非水性媒劑(其可包括食用油，例如杏仁油、精煉椰子油、油酯、丙二醇或乙醇)或保存劑(例如：對羥基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)。視情況，製劑中亦可含有緩衝鹽、調味劑、色素及/或甜味劑(例如甘露醇)。

對於口含形式之給藥，可依據習用方法製成錠劑或含錠之形式。

本發明之化合物亦可製成栓劑，例如其中可含有習用栓劑基劑，例如可可脂或其他甘油酯。

本發明之化合物亦可被調配成供藉由濃注或連續輸注經腸道外投與，且可以單位劑型(例如安甌、小瓶、小體積輸注器或預充式注射器)，或在加有保存劑之多劑容器中之形式呈現。組合物可採用在水性或非水性媒劑中之溶液、懸浮液或乳液形式，且可含有調配助劑，例如抗氧化劑、緩

衝劑、抗菌劑及/或滲透壓調節劑。另一方面，活性成分可採用粉劑形式，其於使用前用適當之媒劑(例如無菌、不含熱原之水)調配成製劑。乾燥固體製劑可藉由將無菌之粉劑以無菌之方式充填入無菌之容器或將無菌之溶液以無菌之方式充入無菌之容器並經凍乾製備而得。

本發明之化合物及醫藥組合物亦可與其他治療劑，例如抗組胺劑、抗膽鹼激導劑、抗炎劑例如腎上腺皮質類固醇[例如丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、呋喃甲酸莫米松(mometasone furoate)、丙炎松(triamcinolone acetonide)、布地奈德(budesonide)]或其他非類固醇類抗炎症藥劑(NSAID)(例如色甘酸鈉、奈多羅米鈉、PDE-4抑制劑、白三烯拮抗劑、iNOS抑制劑、類胰蛋白酶及彈性蛋白酶抑制劑、 $\beta$ -2整合蛋白( $\beta$ -2 integrin)拮抗劑及腺嘌呤核苷2a激動劑)、或 $\beta$ 腎上腺素[例如沙莫特羅(salmeterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、非諾特羅(fenoterol)、間羥第三丁基腎上腺素(terbutaline)及其鹽]、或抗感染藥(例如抗菌藥及抗病毒藥劑)配合使用。應瞭解，當本發明之化合物與其他通常藉由吸入或經鼻投與之藥劑配合使用時，生成之醫藥組合物可以採用吸入或經鼻途徑投藥。

本發明化合物之常用劑量為，例如0.001至500毫克/公斤體重，較佳為0.01至500毫克/公斤體重，更佳為0.01至100毫克/公斤體重，服藥頻次可為例如每日1至4次。確切劑量當然將取決於所治療之病症、病人之年齡及狀況以及所選

之特殊投藥途徑。

在本說明書及下文之申請專利範圍中，除非上下文另有規定，否則，術語「包含」應理解為暗指包括所述之成分或步驟或成分群組，但並不表示不包括其他成分或步驟或成分群組。

### 【實施方式】

#### 詳細實驗方法

##### 液相層析質譜(LC/MS)系統

採用以下(LC/MS)系統：

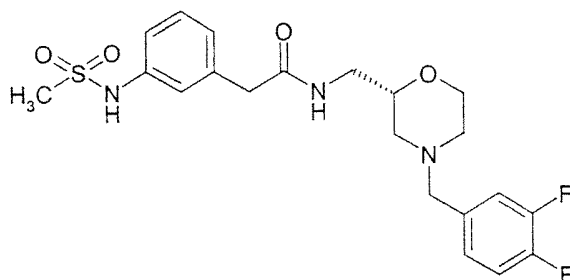
3微米ABZ+PLUS(3.3釐米×4.6毫米，內徑)之管柱，以下述溶液洗脫：A—0.1% v/v之甲酸+0.077% w/v之乙酸銨水溶液；B—95：5(乙腈：水)+0.05% v/v之甲酸，流速為3毫升/分鐘。採用下列梯度模式：100% A，0.7分鐘；A+B之混合物，梯度為0-100% B，3.5分鐘完成；在100% B溶劑中保持1.1分鐘；重新用100% A溶劑，0.2分鐘。

##### 固相提取(離子交換)

「SCX」係指Isolute Flash SCX-2磺酸固相萃取管柱。

所有溫度之單位均為°C。

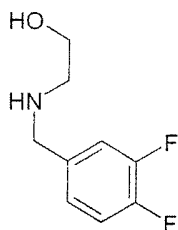
實例1：N-{[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)嗎啉-2-基]甲基}-2-{3-[(甲磺醯基)胺基]苯基}乙醯胺



在 22°C 條件下，於業已攪拌均勻之 化合物 4 (0.0242 克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 之溶液中，加入 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.0304 克)、1-羥基苯并三唑 (0.0171 克) 及 化合物 3 (0.0243 克) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (1 毫升) 之溶液。在該混合物中加入 N,N-二異丙基乙胺 (0.0368 毫升)，然後於 22°C 下攪拌 18 小時。隨後使該混合物通過一預先經甲醇處理之 2 g SCX 離子交換管柱 (IST Isolute Flash SCX-2)。該交換管柱用甲醇及 10% 0.880 氬之甲醇溶液洗脫。將最初分離出之氬部分真空蒸發，其殘留物用 Biotage™ 矽膠急驟層析法進一步純化，其中用 200:8:1 之二氯甲烷/乙醇/0.880 氬溶液洗脫。將所需之各部份合併且在真空中蒸乾溶劑，得到無色玻璃狀之標題化合物 (0.0353 克)。

LC/MS:  $R_t = 2.16$  分鐘,  $m/z$  454  $[MH^+]$

化合物 1: 2-(3,4-二氟苄胺基)-乙醇

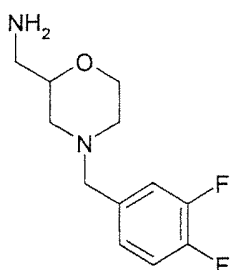


在 40°C 條件下，將 4-氯甲基-1,2-二氟苯 (90.0 克) (Fluorochem chemicals/Journal of Organic Chemistry, 1961, (26), 2353-2355) 逐滴加入乙醇胺 (325.8 毫升) 中，在氮蒙氣下攪拌並冷卻以維持反應溫度。繼而將混合物加熱至約 50°C 並攪拌 3 小時，然後冷卻至室溫。隨後將混合物在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間分溶。分離各相，進一步

用飽和碳酸氫鈉水溶液(100毫升)洗滌有機相。然後用一份乙酸乙酯(100毫升)進一步萃取合併之水相，將合併之有機相用水(2×500毫升)及飽和氯化鈉水溶液洗滌。將該有機相真空濃縮，並隨後加入甲苯繼續濃縮，以得到白色固體狀之標題化合物(92.5克)。

質譜  $m/z$  188  $[MH^+]$

化合物 2：[4-(3,4-二氟苄基)嗎啉-2-基]甲胺

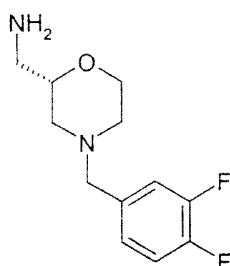


在 80-90°C 及氮蒙氣下，經 50 分鐘將 2-(環氧乙-2-基甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(166.8 克)分次加入業已攪拌均勻之化合物 1(128.12 克)中。將該混合物在 80-90°C 下進一步攪拌 3 小時，繼而經 40 分鐘滴加濃硫酸(200 毫升)。然後將該混合物加熱至 150°C 並攪拌過夜。待其冷卻至室溫後，用乙酸乙酯(2×400 毫升)洗滌該混合物。將水相冷卻至 10°C，並經 30 分鐘小心加入飽和氯化鈉水溶液(400 毫升)。隨後在水相中再加入飽和氯化鈉水溶液(400 毫升)，並用多份乙酸乙酯(3×500 毫升)洗滌該混合物。將所述水相冷卻至 10°C，用 10N 之氫氧化鈉水溶液將其 pH 值調到 12-13。然後用乙酸乙酯(3×500 毫升)萃取該混合物，並使合併之有機相通過「Hyflo」過濾助劑而過濾。隨後用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌合併之有機萃取物。對該有機相實施真空濃縮，並在

加入甲苯(3×150毫升)後繼續濃縮(×3)，得到琥珀油狀之標題化合物(94克)。

質譜 m/z 243 [MH<sup>+</sup>]

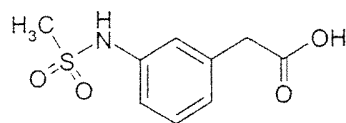
化合物3：1-[(2S)-4-(3,4-二氟苄基)嗎啉-2-基]甲胺



使用預製之對掌性-HPLC將化合物2(4.5克)(外消旋混合物)離析為單一對映異構體。使用2"×22釐米 Chiralpak AD 20 μm管柱及Merck自組裝DAC系統進行分離，其中用95:5:0.1(體積比)之庚烷：無水乙醇：二乙胺溶液洗脫(流速為50毫升/分鐘，洗脫40分鐘，UV220納米波長檢測)；載入樣品之製備：將300毫克樣品溶解在無水乙醇：系統洗脫劑為1:1(體積比)之溶液10毫升中。在真空條件下自所需之洗出份中去除溶劑，使產物在二氯甲烷與2N鹽酸中分溶，然後分離各相，並用2 N鹽酸(×2)溶液進一步洗滌所分離之有機相。加入固體碳酸鉀以將合併之水相萃取物之pH值調到12，並在該溶液中加入固體氯化鈉至達到飽和。用二氯甲烷(×3)萃取所得之溶液，繼而用水洗滌合併之有機萃取液，隨後用硫酸鎂進行乾燥、實施過濾並真空除去溶劑，得到黃色油狀之標題化合物(1.84克)。

製備用HPLC保留時間為28.5分鐘。

化合物4：3-[(甲磺醯基)胺基]苯乙酸

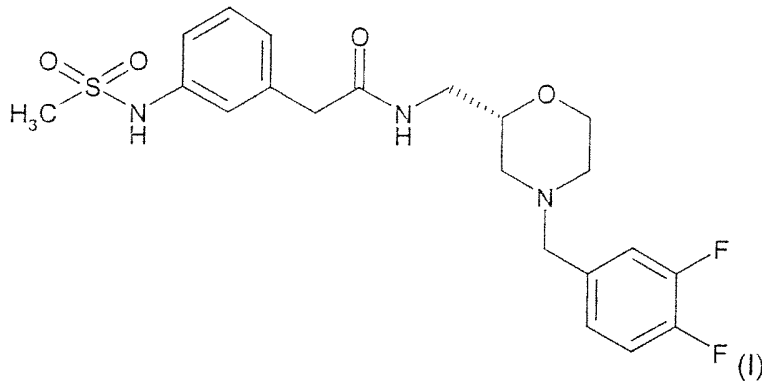


在溶解於去離子水(36毫升)中之3-氨基苯乙酸(3.2克)及碳酸鈉(5.44克)溶液中，於攪拌下加入甲磺醯氯(1.7毫升)。將該混合物加熱至85°C，並同時攪拌4小時，隨後，將其冷卻至室溫，並用濃鹽酸酸化至使其pH值為2，然後使之在冰箱中保持4°C靜置過夜。隨後過濾出固體沉澱物，並用水和乙醚洗滌，將合併之濾液及洗液真空蒸乾。然後使所得之殘留物溶於熱水中，並在冰箱中保持4°C靜置過夜使其結晶。過濾所得之晶體，並用少量之冷水洗滌，然後在真空條件下實施乾燥，將得到無色晶體狀之標題化合物(0.417克)。

LC/MS：R<sub>t</sub> = 2.00分鐘，m/z 228 [MH<sup>-</sup>]，m/z 247 [MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

## 伍、中文發明摘要：

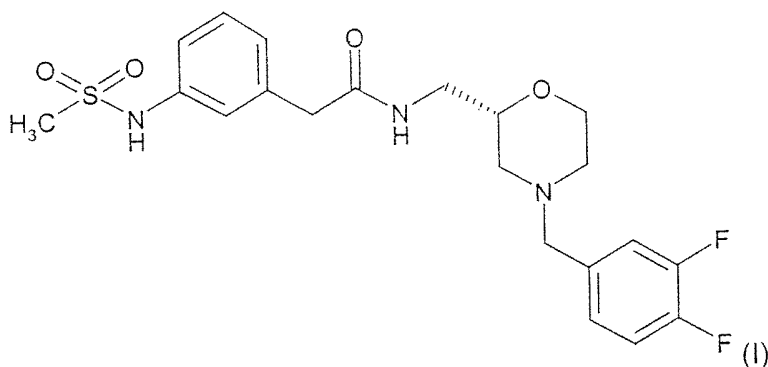
本發明係關於式(I)化合物：



(其化學名稱為3-(((2S)-4-(3,4-二氯苄基)嗎啉基-2-基]甲基)胺基)羰基]胺基}甲基)-N-乙基苯甲醯胺)及其之鹽及媒合物；該化合物之製備方法，含該化合物之醫藥製劑及其在醫藥方面之應用。

## 陸、英文發明摘要：

Compound of formula (I):



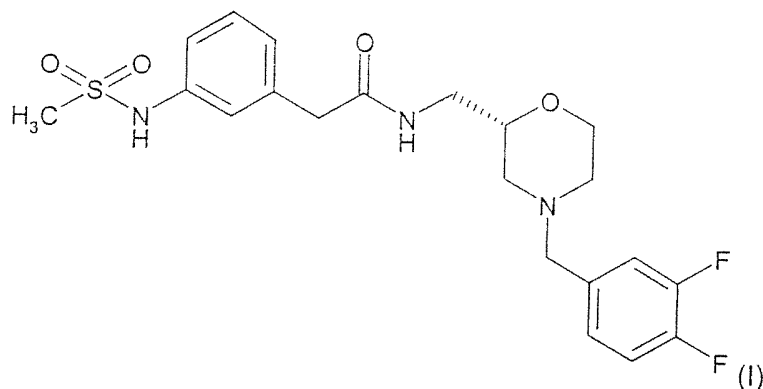
which is;

3-((((2S)-4-(3,4-dichlorobenzyl)morpholin-2-yl)methyl)amino)carbonyl]-  
-amino)methyl)-N-ethylbenzamide;

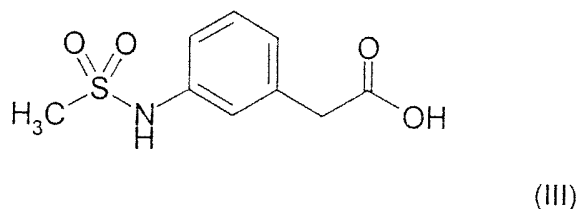
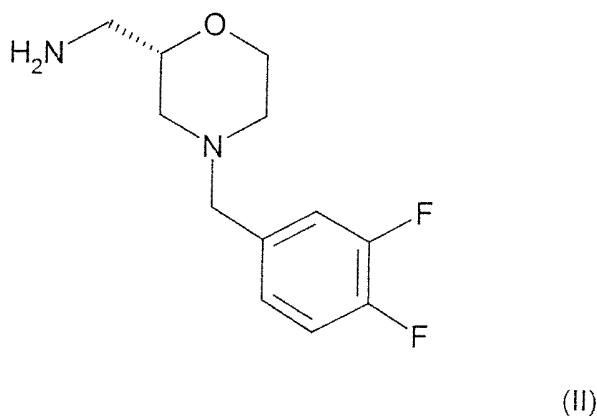
and salts and solvates thereof, a process for its preparation, pharmaceutical formulations containing it and its use in therapy.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物及其之鹽及媒合物：

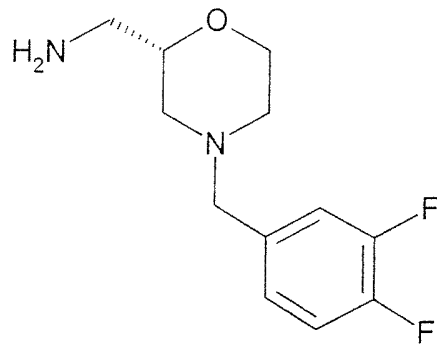


2. 一種製備式(I)化合物及其之鹽及媒合物之方法，該方法包括將式(II)化合物或其鹽與式(III)化合物偶合：

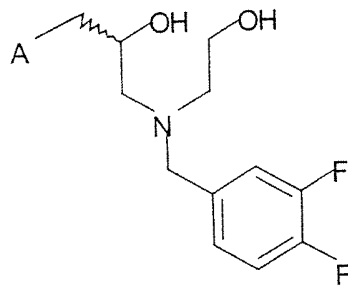


3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其被用作治療劑。
4. 一種用於治療患有或易患炎症性疾病之人或動物之醫藥組合物，其包括有效劑量之申請專利範圍第1項之化合物。

5. 一種醫藥組合物，其包含申請專利範圍第1項之化合物及其生理上可接受之載劑。
6. 一種式(II)化合物：

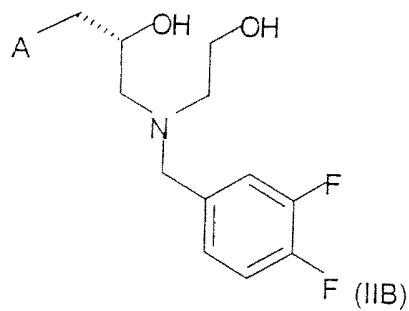


7. 一種式(IIBR)化合物：



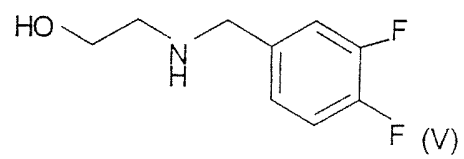
(其中 A 為受保護之胺基基團)。

8. 一種式(IIB)化合物：



(其中 A 為受保護之胺基基團)。

9. 一種式(V)化合物：



**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**