陳明夏

申請日期	89 8 18
案號	89109388
類別	C07D 401/00, 403/04, 409/14 A61K 31/4427, 31/506, A61P 29/00

（以上各欄由本局填註）

公告本
A4
C4

發明 新型 專利說明書

一、發明 ~~新型~~ 名稱	中文	經取代之3-吡啶基-4-芳基吡咯類及相關之治療與預防方法
	英文	Substituted 3-pyridyl-4-arylpyrroles, and related therapeutic and prophylactic methods
二、發明 ~~創作~~ 人	姓名	卜傑斯 James L. Bullington
	國籍	美國籍
	住、居所	美國紐澤西州漢頓湖市威亞街21號 21 Wesleyan Drive, Hamilton Square, NJ 08690, USA
三、申請人	姓名（名稱）	美商奧素一麥尼爾醫藥公司 Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
	國籍	美國
	住、居所（事務所）	美國紐澤西州瑞坦公路二0二號 Rt. 202, P.O. Box 300, Raritan, NJ U.S.A.
	代表人姓名	哈強生 (John W. Harbour)

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

美　國（地區）　申請專利，申請日期：　西元一九九九年五月十四日　案號：　60/134,139　，☑有　□無主張優先權

有關微生物已寄存於：　，寄存日期：　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（　1）

發明領域

本發明係關於一種新穎的經取代之 3-吡啶基-4-芳基吡咯類及其在治療及預防上的用途。適用此類化合物進行治療及/或預防之病症包括：發炎症及愛滋病相關病症。

發明背景

TNF-α及 p38-的相關病症

發炎性細胞分裂素如 TNF-α係藉由激酶產生。該激酶包括：細胞分裂素抑制抗發炎的藥物結合蛋白質(CSBP)/p38 激酶、屬於絲氨酸-蘇氨酸蛋白質激酶之有絲分裂原活化的蛋白質(MAP)激酶家族。發炎性的細胞分裂素在許多發炎性病症(1)、神經變性病症(10)、及愛滋病相關病症(11-14)中扮演著相當重要的角色。雖然激酶(如 p38)的確切運作機制仍不明，不過，p38 涉及 TNF-α產生及與 TNF-α受體相關的信號反應(6)。

本文中大部分係針對發炎性病症，而關節炎是發炎性病症的主要案例。關節炎影響到百萬人以上之病患，可發生在人體身上之任何關節。在受到影響之關節上，其症狀介於輕微疼痛及發炎或至於嚴重及衰弱性疼痛及發炎。雖然此病症主要與老人相關，但並不僅限於成人。

大部分的類風濕性關節炎之一般治療包含使用非類固醇的抗發炎性藥物(NSAID's)來減輕症狀。雖然目前已廣泛的使用 NSAID'S，然而仍有許多病患不能承受長期治療病症下所需的投用劑量。此外，NSAID's 僅能治療病症之症

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 2 ）

狀而無法根治。

其它藥品如：胺基甲基葉酸、金鹽、D-青黴胺及潑尼松係經常用於對 NSAID'S 無效之病人。此類藥品亦有相當的毒性，其作用機制仍為未知。TNF-α單株抗體及介白素 1β(IL-1β)受體拮抗劑在小規模人類臨床測試中已顯示能降低類風濕性關節炎之症狀(2)。

除了使用以蛋白質為主的治療之外，能抑制細胞分裂素產生的小分子藥劑亦在動物的類風濕性關節炎模式中展現活性(3)。其中一種小分子藥劑(SIB 203580)經證實在脂多糖(LPS)刺激的人類單核白血球細胞株中能有效的降低 TNF-α及 IL-1β之產生，IC_{50} 值為 50 至 100 毫微莫耳濃度(4)。

除了活體外測試的結果之外，SIB 203580 亦已展示抑制老鼠及小鼠的發炎性細胞分裂素之產生，IC_{50} 值為 15 至 25 毫克/公斤(5)。SB 203580 經抑制 CSBP/p38 激酶之活性(IC_{50} 值為 200 毫微莫耳濃度)能降低發炎性細胞分裂素之產生(6)。由於 SIB 203580 在動物模式中具有口服活性及藥效，研究人員建議具有該活性表現形式之化合物有潛力作為治療類風濕性關節炎之化合物(5)。

吡啶基吡咯及其類似物亦經製作為細胞分裂素抑制劑及胰高血糖激素拮抗劑(7)，尤其是 IL-1β、TNF-α及其它細胞分裂素之抑制劑。芳基吡咯類(8)及三芳基吡咯類(9)亦經製作為細胞分裂素之抑制劑。

最近發現 CSBP/p38 所扮演的角色涉及各種神經變性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 3 ）

及愛滋病相關的病症。關於神經變性的病症，不論細胞存活或進行神經程式的細胞死亡或程式致死，p38 均扮演決定性之角色(10，11)。

從愛滋病、Kaposi's 肉瘤相關的皰疹病毒 HHV8 中發現彼可編碼一種 G 蛋白質耦合的受體，其可活化 p38。因此假設此種活化作用可促進腫瘤發生及血管生成作用導致 Kaposi's 肉瘤(12)。

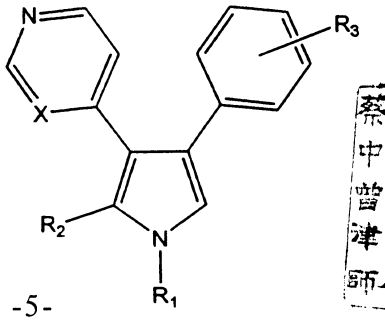
在與愛滋病相關的研究中發現 SIV 感染 CCR_5^+人類 T 細胞株後會引發 p38 快速活化，顯示 p38 在病毒感染的早期扮演重要的角色(13)。此外，p38 抑制劑已顯示能經由 TNF-α 依存的方法阻塞人類免疫不全病毒在活體外之複製(14)。

缺乏臨床上有效的藥劑

一般而言，關節炎(尤其是類風濕性關節炎)及其它發炎性及愛滋病相關病症的患者均遭遇嚴重返復的折磨。因此極須要小分子藥劑治療此類病症。然而目前缺乏此類人類臨床上有效的藥劑。

發明概要

本發明提供一種具有以下結構之化合物：



專利代理人 蔡中曾 津師

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 4 ）

或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

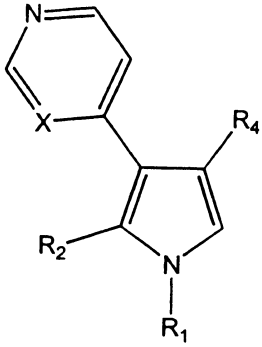
(a) R_1 係選自：(i)氫、(ii)C_{1-5} 烷基、(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基、(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑，(v)苯基，(vi)苯基，其係獨立經一個或多個 C_{1-5} 烷基、胺基、經取代之胺基、硝基、腈及碸取代，以及(vii)吡啶；

(b) R_2 係選自：(i)氫、(ii)$(CH_2)_3OH$、(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基苯基、以及(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑；

(c) R_3 為一種或多種獨立選自下列的取代基：氫、鹵素、甲氧基、硝基、三氟甲基、羥基、二甲基胺基及甲基亞碸；以及

(d) X 為 C 或 N。

本發明亦提供具有以下結構之第二種化合物：



專利代理人 蔡中曾 印

或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

(a) R_1 係選自：(i)氫，(ii)C_{1-5} 烷基，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基，(iv)選自：噻唑烷、六氫吡

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 5 ）

啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系，(v)苯基，(vi)苯基，其係獨立經一個或多個 C_{1-5} 烷基、胺基、經取代之胺基、硝基、腈及碸取代，以及(vii)吡啶；

(b) R_2 係選自：(i)氫，(ii)$(CH_2)_3OH$，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基苯基，以及(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑；

(c) R_4 為經取代之或未經取代之雜環系，其係選自：吡啶、嘧啶、呋喃或噻吩；及

(d) X 為 C 或 N。

本發明進一步提供醫藥組合物，其中包括一種本發明化合物及醫藥學上可接受的載體。

本發明更提供病患一種可在適當的細胞中降低 TNF-α 產生及/或 p38 活性以改善病症之方法，其中包含對病患投用治療上有效劑量的本發明醫藥組合物。

最後，本發明提供病患一種預防發炎反應的方法，其中包括在預期會產生發炎性反應之前或之後對病患投用預防性有效量的本發明醫藥組合物。

發明之詳細說明

本發明提供新穎的經取代之 3-吡啶基-4-芳基吡咯類。此類化合物在改善病症上具有令人驚異的效用，能降低 TNF-α 產生及/或 p38 活性，因此可用於治療發炎性的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

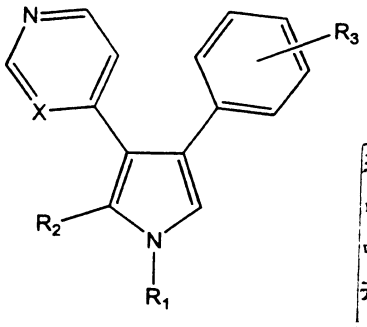
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 6 ）

病症，如類風濕性關節炎，與 AIDS 相關的病症。

特定言之，本發明提供具有以下結構之第一種化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

(a) R_1，其係選自：(i)氫，(ii)C_{1-5} 烷基，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基，(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑，(v)苯基，(vi)苯基，其係獨立經一個或多個 C_{1-5} 烷基、胺基、經取代之胺基、硝基、腈及碸取代，以及(vii)吡啶；

(b) R_2，其係選自：(i)氫，(ii)$(CH_2)_3OH$，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基苯基，以及(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑；

(c) R_3 為一種或多種獨立選自下列的取代基：氫、鹵素、甲氧基、硝基、三氟甲基、羥基、二甲基胺基及甲基亞碸；以及

(d) X 為 C 或 N。

專利代理人

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 7 ）

第一化合物的具體實施例之一為：

(a) R_1 係選自：(i)氫，(ii)C_{1-5} 烷基，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基，(iv)含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系，其係選自：六氫吡啶、嗎福啉、吡咯啶，(v)經取代之苯基，取代基係選自：胺基、經取代之胺基、硝基、及腈；

(b) R_2 係選自：氫及$(CH_2)_3$ 苯基；

(c) R_3 係選自：鹵素、硝基、三氟甲基；以及

(d) X 為 C。

較佳的具體實施例中，第一化合物係選自表 1 中之化合物群。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 10）

基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑，(v)苯基，(vi)苯基，其係獨立經一個或多個 C_{1-5} 烷基、胺基取代、經取代之胺基、硝基、腈及碸，以及(vii)吡啶；

(b) R_2 係選自：(i)氫，(ii)$(CH_2)_3OH$，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基苯基，以及(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷基雜環系：噻唑烷、六氫吡啶、嗎福啉、哌嗪、硫嗎福啉、吡咯啶、噻吩、吡咯及咪唑；

(c) R_4 為經取代之或未經取代之雜環系，其係選自：吡啶、嘧啶、呋喃或噻吩；及

(d) X 為 C 或 N。

第二化合物之具體實施例之一為：

(a) R_1 係選自：(i)C_{1-5} 烷基，(ii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基雜環胺基，(iv)苯基，及(v)獨立經一個或多個胺基、經取代之胺基、硝基或腈取代之苯基；

(b) R_2 係選自：氫及$(CH_2)_3$ 苯基；以及

(c) X 為 C。

本發明化合物可經分離以及為不含鹽類之形式。彼亦可經分離及為醫藥學上可接受的鹽類形式。該鹽類之實施例，包括：溴化氫、碘化氫、氯化氫、過氯酸、硫酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲烷磺酸、氫乙烷磺酸、苯磺酸、草酸、棕櫚酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷氨磺酸及葡糖二

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 11）

酸。

本發明並提供一種醫藥組合物，其中包括一種本發明化合物及醫藥學上可接受的載體。

醫藥學上可接受的載體係為熟悉此技藝的專業人士所熟知，包括(但非限於)約 0.01 至約 0.1 莫耳濃度，較佳者為 0.05 莫耳濃度磷酸鹽緩衝溶液或 0.8%生理食鹽水。該醫藥學上可接受的載體可為水溶性或非水溶性溶液、懸浮液及乳狀液。非水溶性溶劑之實施例為：丙二醇、聚乙二醇、植物油，如橄欖油、及可注射之有機酯類，如油酸乙酯。水溶性載體包括：水、乙醇、醇系的/水溶液、甘油、乳狀液或懸浮液，其中包括生理食鹽水及緩衝液。口服的載體可為：酏劑、糖漿、膠囊、藥片 及其類似者。有代表性的固體載體為惰性物質，如：乳糖、澱粉、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、二磷酸鈣、甘露糖醇及其類似者。非經腸的載體包括氯化鈉溶液、林格氏葡萄糖、葡萄糖及氯化鈉、乳酸化之林格氏液以及固定的油類。靜脈內的載體包括液體及營養素補充劑、電解質補充劑如林格氏葡萄糖及其類似者。亦可使用防腐劑及其它添加劑，例如：抗微生物劑、抗氧化劑、熬合劑、惰性氣體及其類似者。所有之載體視須要可與崩解劑、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、結合劑及其類似物，使用技藝上已知的慣常技藝混合。

本發明更進一步的提供病患在適當的細胞中降低 TNF-α 產生及/或 p38 活性以改善病症之方法，其中包含

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 12）

對病患投用治療上有效劑量的本發明醫藥組合物。

具體實施例之一中，病症為發炎性的病症。另一具體實施例中，病症為愛滋病相關的病症。本發明醫藥組合物可治療之病症之實施例包括(而非限制)：類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、骨關節炎、過敏性的炎症、牙周的病症、發炎性的腸道病症、敗血症的休克、胰島素依存的糖尿病、非胰島素依存的糖尿病、精神萎頓、肺部的纖維變性、肌肉無力、局部性迴腸炎、肝炎、初級膽管硬化、急性的胰臟炎、同種異體移植之排斥、神經膠母細胞瘤、禿全身的紅斑性狼瘡、腎炎、Guillain-Barre 症候群、病毒的心肌炎、簇圓禿、牛皮癬、局部缺血、充血性心臟衰竭、再狹窄症、動脈粥瘤硬化,類免疫不全病毒之複製、人類免疫不全病毒感染耗盡 T-細胞、神經炎症引發的認知不足、多發性硬化、中風、神經性的疼痛、人類免疫不全病毒癡呆症及老年癡呆症。病症較佳的具體實施例為類風濕性關節炎。

本文之"患者"包括(而未限制)在適當的細胞中降低 TNF-α 產生及/或 p38 活性改善病症之任何動物或人為修飾的動物。較佳的具體實施例中患者係指人類。

本文之"適當的細胞"包括，例如分泌或能分泌 TNF-α 之細胞，及 p38 已活化的細胞。適當細胞的特定實施例包括(而未限制)：單核白血球、巨噬細胞、T 淋巴細胞、纖維母細胞、有樹突的細胞、蘭氏(Langerhans)細胞、庫伯(Kuppfer)細胞及星形神經膠質細胞。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 13）

投用本發明醫藥組合物可使用熟悉此技藝的專業人士已知的任何各種方法進行。本發明化合物可，例如：靜脈內的、肌肉內的、口服的及皮下的投用。在較佳的具體實施例中本發明醫藥組合物係口服投用。此外，可在適當期間內對患者進行多重劑量投藥。該投藥療程可依據例行方法加以測定。

本文之醫藥組合物的"有效治療劑量"係指足以停止、逆轉或降低病症進展之劑量。醫藥組合物之"有效預防劑量"係指足以預防病症(即排除)改善及/或延緩病症發生之劑量。決定本發明醫藥組合物有效治療及預防劑量之方法為已知的技藝。對人類投用之醫藥組合物之有效劑量，例如，可測定計算自動物研究之結果。

具體實施例之一中，治療及/或預防的有效劑量係指能充分傳送本發明醫藥組合物以約 0.05 毫克/公斤之體重至約 200 毫克/公斤之體重之劑量。另一具體實施例中，治療及/或預防的有效劑量係指充分的傳送本發明醫藥組合物約 0.5 毫克/公斤之體重至約 50 毫克/公斤之體重之劑量。更明確的說，具體實施例之一中，每日口服的劑量介於約 0.05 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤。另一具體實施例中，每日口服的劑量介於約 0.05 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤，進一步的具體實施例中，每日約 0.05 毫克/公斤至約 20 毫克/公斤。尚有另一具體實施例中，灌入劑量介於約 1.0 微克/公斤/分鐘至約 1 .0 x 10^4 微克/公斤/分鐘之抑制劑，混合醫藥上的載體之期間介於約數分鐘至約數天。進

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 14）

一步的具體實施例中，塗覆的投用本發明化合物可合併醫藥上的載體，藥物/載體之比例為約 0.001 至約 0.1。

本發明更進一步的對患者提供預防發炎性反應的方法，其中包括在引起發炎性的反應之前或之後，對患者投用有效預防量之本發明醫藥組合物。較佳的具體實施例中，病症為昆蟲叮或動物咬。

本文中，以下的化學術語與前文相同：用於化學取代基時"獨立"意指超過一個取代基時，取代基可相同或不同；"烷基"意指直鏈的、環及分枝鏈的烷基；"烷氧基"意指 O-烷基；"鹵素"意指氟、氯、溴或碘；"Ph" 意指苯基；"TCA" 意指三氯乙酸；"FCS" 意指胎牛血清；"RPMI"意指來自 Roswell Park Memorial Institute 之培養液 (Sigma cat # R0833)。

本發明將可用以下的實驗細節作較佳之瞭解，但熟悉此技藝的專業人士將可了解此僅用以說明本發明以下之申請專利範圍。此外，此申請案中引用各種文獻。其揭示文在此併入參考文獻，以對本發明技藝作更完全之描述。

實驗的細節

1.一般的合成程序

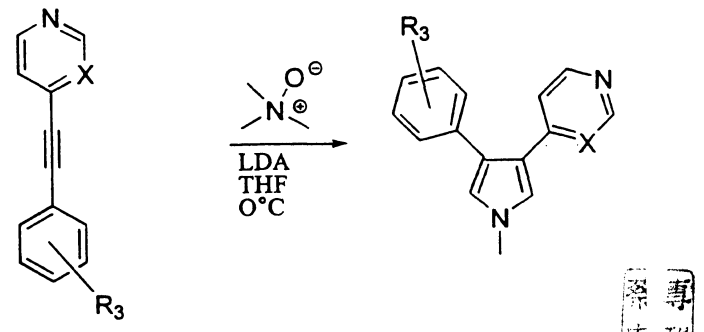
本發明代表性之化合物可依據以下記述的一般合成的方法以及以下一般的合成圖解加以說明。一些圖解之產物可作為產生一種以上之本發明化合物之中間物。那些案例中，選擇用於產生本發明後續化合物的中間物為那些熟悉

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 15）

此技藝的專業人士所熟知。

流程 1



1a　　1b

專利代理人 陳中曾 陳中曾

流程 1 可用於產生本發明之化合物，其中 R_1 為甲基。化合物 1a(如 1,2-二取代之炔屬烴)可作為流程 1 之起始材料。1,2-二經取代之炔屬烴可依下列已知的方法製備。本發明化合物之取代基 X 及 R_3 由化合物 1a 決定。化合物 1a 可與三甲基胺-N-氧化物合併，溶於無水的溶劑，如 THF，並冷卻至 0℃。加入鹼(如二異丙基醯胺鋰)，在 0℃下攪拌反應 1 小時以生成產物 1b 化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

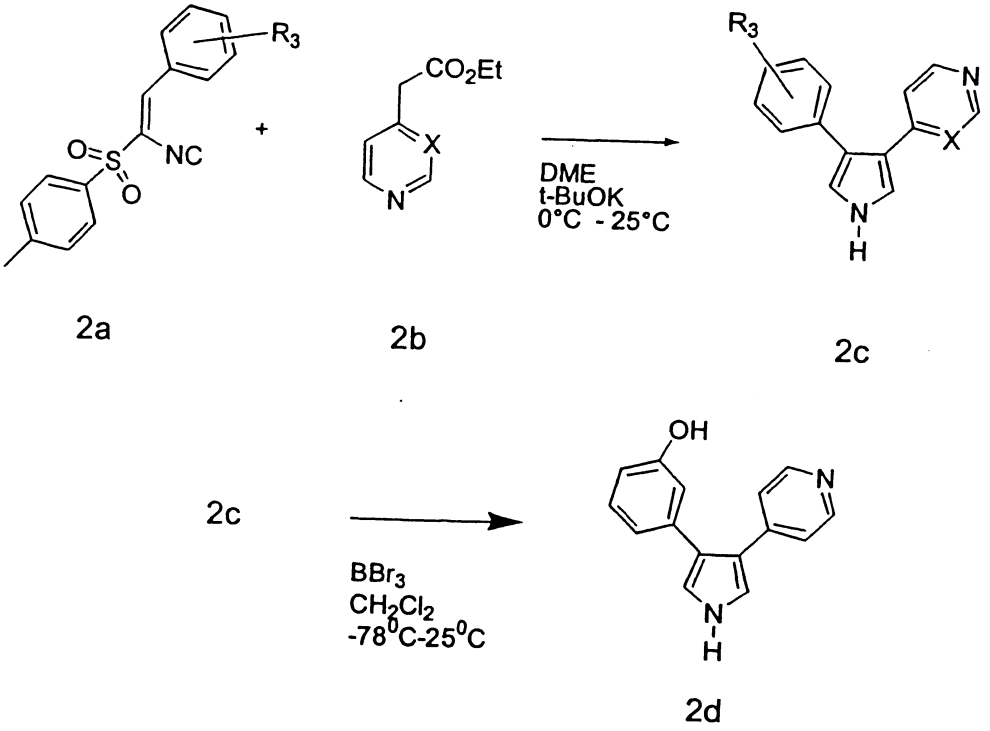
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（16）

流程 2



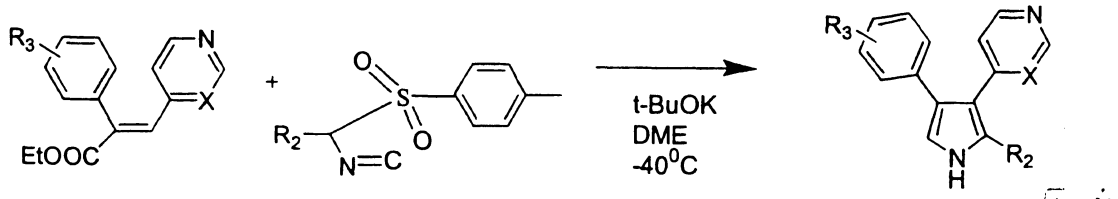
流程 2 可用於製備本發明之化合物，其中 R_1 為氫。化合物 2a(1-[(1-異氰基-2-(3-甲氧基苯基)乙烯基)磺醯基]-4-甲基苯之類)可作為流程 2 之起始材料。化合物 2a 可依下列已知的方法製備。本發明化合物之取代基 R_3 一般而言由化合物 2a 中乙炔基上苯基之取代基決定；X 原子係由化合物 2b 中之乙酸酯基之雜芳香族取代基決定。將化合物 2a 溶於無水之溶劑，如乙二醇二甲醚，在 0℃下逐滴加入化合物 2b(如 4-吡啶基乙酸乙酯)、鹼(如：第三-丁氧化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 17）

鉀)、及無水溶劑(如乙二醇二甲醚)之混合物中。於添加完全之後，反應加熱至 25℃並攪拌 3 小時以生成中間物化合物 2c。當 R_3 為甲氧基時，中間物化合物 2c 可用去甲基劑(如 BBr_3)在惰性溶劑(如 CH_2Cl_2)中、-78℃下處理以生成化合物 2d。

流程 3



3a　　3b　　3c

流程 3 可用於生產本發明之化合物，其中 R_1 為氫且 R_2 為經取代或未經取代。化合物 3a(二芳基經取代 α,β-未飽和之酯類)可作為流程 3 之起始材料。此類型之化合物可依下列已知的步驟製備。化合物 3b 可為其它之起始材料(經取代之甲苯磺醯基甲基腈(tosMIC)衍生物)，可依下列已知的方法製備。

例如，化合物 3a 可為 4-氟-α-[(4 吡啶基)亞甲基]苯乙酸乙酯，化合物 3b 可為 1-(4-甲苯基磺醯基)-1-(3-苯基丙基)甲基腈。將化合物 3a 及化合物 3b 溶於無水的溶劑

專利代理人 蔡中曾律師

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

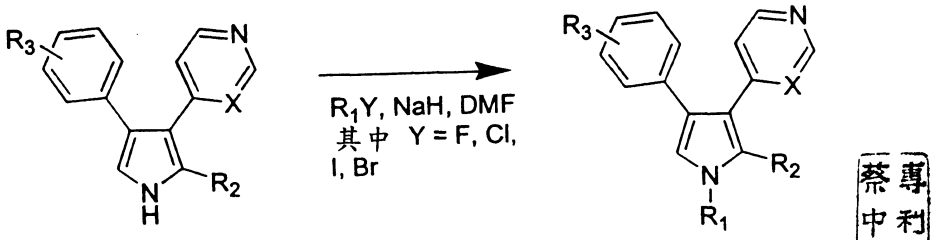
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 18）

(如乙二醇乙醚)，在-40℃下逐加入鹼(如第三丁氧化鉀)及無水溶劑(如乙二醇乙醚)之混合物中。在-40℃下繼續攪拌1 小時後回溫至-20℃。據此，成的化合物 3c 為 4-(4-氟苯基)-2-(3 苯基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯(化合物 27)。

如展示於流程 4，化合物 2c 及化合物 3c 可作為中間物以形成本發明其它之化合物。

流程 4



流程 4 可用於產生本發明之化合物，其中 R_1 係經取代。在-40℃下將中間物化合物 2c 或化合物 3c 逐份加入鹼(如氫化鈉)及溶劑(如二甲基甲醯胺)之混合物中。於添加完全之後，反應在-40℃下攪拌額外的 15 分鐘，接著逐份加入烷基化劑，如 4-(2-氯乙基)嗎福啉氯化氫。反應加熱至 60℃16 小時後冷卻至 25℃產生化合物 4a。

專利代理人 蔡中曾律師

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

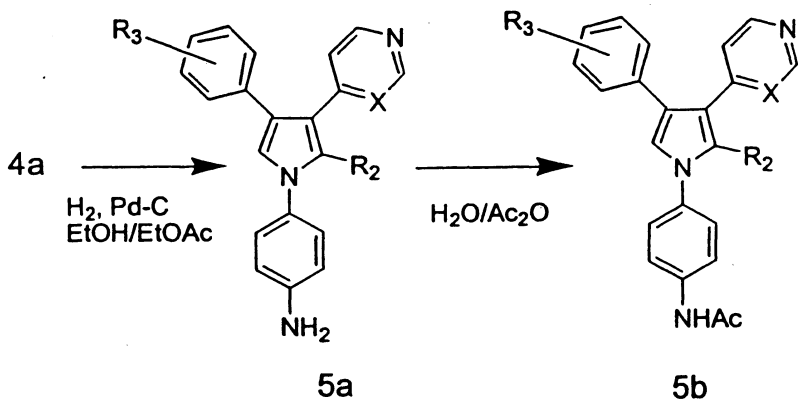
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（19）

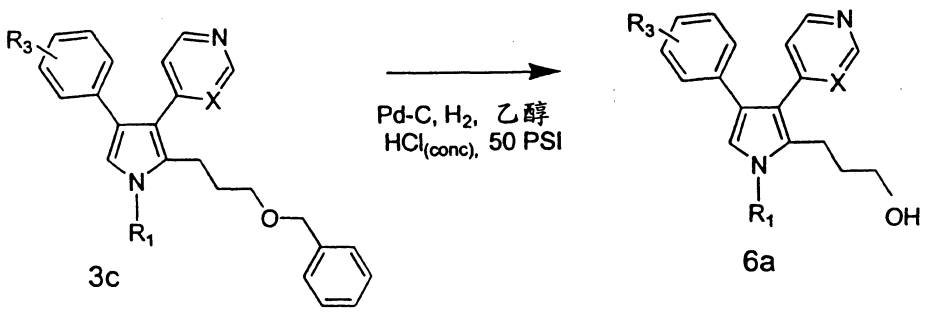
流程 5



5a　　5b

流程 5 可用於產生本發明之化合物，其中 R_1 係經取代。當 R_1 為 4-硝基苯基，中間物化合物 4a 可使用催化劑(如鈀/碳)在溶劑(如乙酸乙酯)中還原以生成化合物 5a。胺化合物 5a 可用醯化劑(如乙酸酐)，在溶劑(如水)中處理，以生成產物化合物 5b。

流程 6



3c　　6a

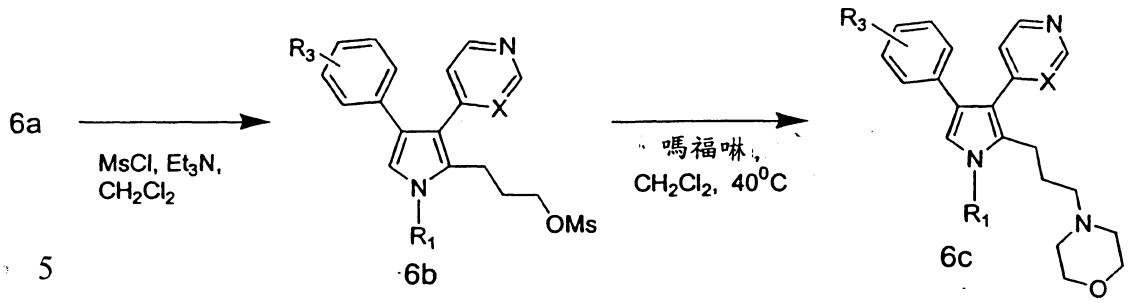
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝　訂　線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 20）



流程 6 可用於產生本發明之化合物，其中 R_2 為含雜原子之烷基鏈。將中間物化合物 3c 置於還原條件下使用催化劑(如鈀/碳)在內含催化量的酸(如濃鹽酸)之溶劑(如乙醇)中反應以生成化合物 6a。醇化合物 6a 可用磺化劑(如甲磺醯氯)在鹼(如三乙胺)存在下於溶劑(如 CH_2Cl_2)中處理，以生成中間物化合物 6b。然後化合物 6b 可與親核劑(如嗎福啉)於溶劑(如 CH_2Cl_2)中加熱以生成化合物 6c。

II.合成特定的化合物

本發明代表性的特定化合物可用以下的實施例製備。本發明並無意最適化此類反應之產率。基於以下說明，熟悉此技藝的專業人士將可經一般改變反應時間、溫度、溶劑及/或試藥以增加產率。

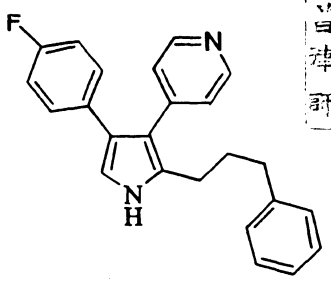
特定合成之產物可作為中間物產生一種以上之本發明化合物。那些案例中，熟悉此技藝的專業人士可選擇中間物用於產生本發明之化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 22）

滴加入冷卻的(0℃) 4-吡啶基乙酸乙酯(9.0 克，0.545 莫耳)及第三-丁氧化鉀(7.1 克，0.0633 莫耳)之無水的 DME(100 毫升)混合物中。於添加完成之後，反應加熱至 25℃，攪拌 3 小時。然後將反應物倒至冰水(1200 毫升)，用 CH_2Cl_2 萃取(3 X 500 毫升)。合併有機層用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，在真空下揮發以生成固體。然後此固體用乙醚碾製，過濾以生成 3.0 克的純 3-(3-甲氧基苯基)-4-(4-吡啶基)吡咯。濾液在真空下再次揮發，然後用 CH_2Cl_2 及乙醚之 50/50 混合物碾製以生成另外 1.5 克的純產物。最後濾液在真空下揮發，SiO_2 純化，乙酸乙酯溶析以生成另外 0.5 克的純產物，合併之產率為 70%。^1H NMR (DMSO-d6) δ 11.38(1 H, br s, NH), 8.37(2H, d, J = 6.1), 7.24-7.17(4H, m), 7.O_2-7.00(1 H, m), 6.80-6.77(3H, m), 3.68(3H, s)。

化合物 27



專利代理人 蔡中曾律師

4-(4-氟苯基)-2-(3-苯基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

將 1-(4-甲苯基磺醯基)-1-(3-苯基丙基)甲基肼(10.9 克，0.0346 莫耳)及 4-氟-α-[(4-吡啶基)亞甲基]苯乙酸乙

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

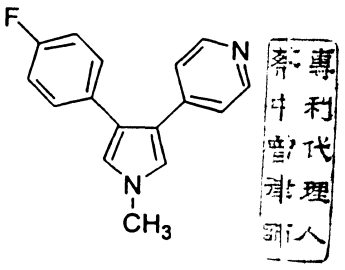
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 23）

酯(9.4 克，0.0346 莫耳)溶於無水之 DME(250 毫升)，逐滴加入冷卻的(-40℃)第三-丁氧化鉀(9.5 克，0.0847 莫耳)之無水的 DME(50 毫升)混合物中。將混合物攪拌 1 小時使溫度升至-20℃。將混合物倒至 H_2O(1800 毫升)並用 CH_2Cl_2 萃取(3 X 500 毫升)。合併有機層，Na_2SO_4 乾燥，在真空下揮發以生成固體。固體用乙腈碾製產生純化合物 27(6.0 g，49%產率)。^1H NMR(DMSO-d6) δ 11.17(1 H, s, NH), 8.38(2H, d, J = 5.8 Hz), 7.27-6.92(12H, m), 2.61-2.51(4H, m), 1.931.83(2H, m)。

化合物 28



專利代理人

1-甲基-3-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡咯

將 4-[(4-氟苯基)乙炔基]吡啶(2.0 克，0.0101 莫耳)及三甲基胺-N 氧化物(1.0 克，0.0133 莫耳)溶於無水之 THF(200 毫升)，冷卻至 0℃。加入二異丙基醯胺鋰(1.5M 之 THF，14 毫升)，反應在 0℃下攪拌 1 小時。然後在反應中加入 H_2O(20 毫升)終止反應，用 CH_2Cl_2 萃取(2X100 毫升)。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，在真空下揮發以生成油狀物。經 SiO_2 純化用 EtOAc 溶析得到 0.356 克(14%產率)之

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

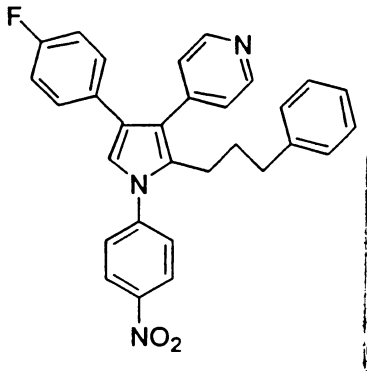
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 24）

化合物 28。^{1}H NMR(CDC13) δ 8.41(2H, d, J=5.4 Hz), 7.19(2H, dd, J = 5.7, 6.0 Hz), 7.11(2H, d, J = 5.4 Hz), 6.99(2H, dd, J=8.7, 8.5 Hz), 6.87(1 H, d, J = 2.1 Hz), 6.69(1 H, d, J = 2.4 Hz), 3.71(3H, s)。

化合物 30



專利代理人 蔡中曾律師

4-(4-氟苯基)-1-(4-硝基苯基)-2-(3-苯基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

將氫化鈉(60%之礦物油，0.80 克，0.0209 莫耳)用己烷清洗三次，然後溶於 DMF(15 毫升)。然後在 0℃、攪拌下逐份加入化合物 27(6.0 克，0.01683 莫耳)。於添加完全之後，反應在 0℃下攪拌額外的 15 分鐘，接著逐滴加入 4-氟硝基苯(2.4 克，0.170 莫耳)。反應在 0℃下攪拌一小時後加熱回溫至 25℃。將反應倒至 1.5 升之水並用 CH_2Cl_2 萃取(3 X 500 毫升)。合併有機層，用水(4 X 500 毫升)清洗，Na_2SO_4 乾燥。在真空下揮發得到黃色固體，用乙腈碾製，過濾在空氣下乾燥以生成 6.6 g(82.5 %產率)之純化合

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

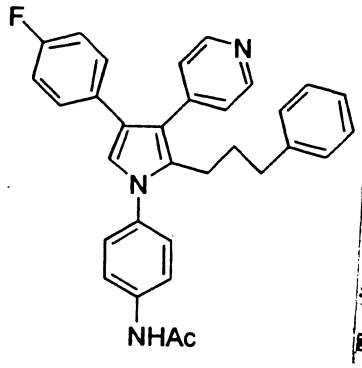
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 25 ）

物 30。^{1}HNMR($CDCl_3$) δ 8.52(2H, d, J = 5.8 Hz), 8.26(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.46(2H, d, J = 8.9 Hz), 7.16-7.13(3H, m), 7.09-7.03(4H, m), 6.95-6.82(5H, m)2.73-2.67(2H, m), 2.35-2.32(2H, m), 1.53-1.43(2H, m)。

化合物 31



專利代理人 蔡中豐 謝厚

1-(4-乙醯胺基苯基)-4-(4-氟苯基)-2-(3-苯基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

將化合物 32(0.85 克，0.0019 莫耳)在乙酸酐(20 毫升)及 H_2O(50 毫升)中攪拌 16 小時。溶液用乙酸乙酯(100 毫升)萃取，依序用 H_2O(3 X 50 毫升)、飽和碳酸氫鈉(3 X 50 毫升)清洗，然後再用 H_2O(2 X 50 毫升) 清洗一次。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，在真空下揮發以生成化合物 31(0.89 克，96%產率)之分離的油狀物。^{1}H NMR(CDCI,) δ 8.41(2H, d, J = 5.6 Hz), 8.05(1 H, s), 7.73(2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28(2H, d, J = 8.7 Hz), 7.17-7.04(7H, m), 6.91-6.85(4H, m), 6.79(1 H,

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

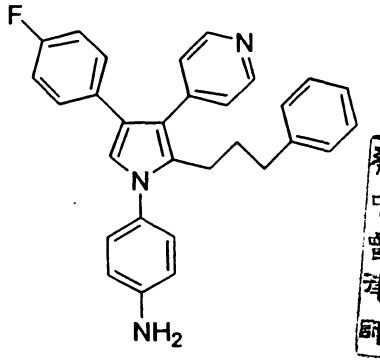
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 26）

s), 2.66-2.61(2H, m), 2.35-2.30(2H, m), 2.22(3H, s), 1.59-1.51(2H, m)。

化合物 32



專利代理人

1-(4-胺基苯基)-4-(4-氟苯基)-2-(3-苯基丙基-3-(4-吡啶基)吡咯

將化合物 30(6.6 克，0.0138 莫耳)懸浮於乙醇(200 毫升)及乙酸乙酯(50 毫升)並置於 Parr 氫產生器在 50 PSI 之還原條件下 16 小時。經由寅式鹽過濾混合物，在真空下揮發以生成油狀物。用乙腈碾製此油狀物，過濾生成的固體得到 3.2 g 的化合物 32。在真空下揮發濾液，用 SiO_2 純化 50%乙酸乙酯之己烷溶析生成額外的 1.75 g 的產物。(合併之產率為 79 %)。^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.44(2H, d, J = 5.9 Hz), 7.22-6.71(16H, m), 3.85(2H, s), 2.63-2.57(2H, m), 2.38-2.33(2H, m), 1.6H.49(2H, m)。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

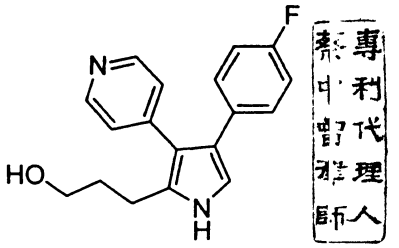
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 27 ）

化合物 46

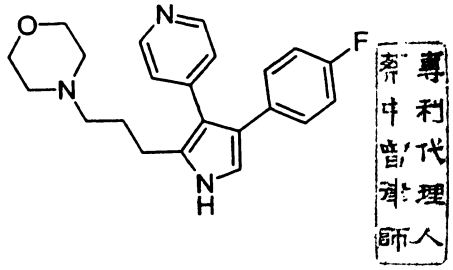


專利代理人 齊中智雅師

4-(4-氟苯基)-2-(3-羥基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

將內含濃縮 HCl(0.2 毫升) 2-(3-苄氧基丙基)-4-(4-氟苯基)-3-(4-吡啶基)吡咯(0.95 克，0.0025 莫耳)之乙醇(125 毫升)溶液加入 Pd/碳(0.2 克)中。此混合物置於 Parr 氫產生器在 50 PSI 之氫氣壓下 16 小時。經由寅式鹽過濾混合物，生成的溶液中加入三乙胺(0.5 毫升)，接著在真空下揮發以生成固體。固體用乙酸乙酯(100 毫升)萃取，用水(3 X 50 毫升)清洗。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，在真空下揮發以生成淡黃色固體(0.7 克，96%產率)。^{1}H NMR(DMSO-d6) δ 11.10(1 H, s, NH), 8.44(2H, d), 7.05(6H, m), 6.91(1 H, d), 4.53(1 H, br s, OH), 3.49(2H, br s), 2.64(2H, t), 1.72(2H, m)。

化合物 47



專利代理人 齊中智雅師

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

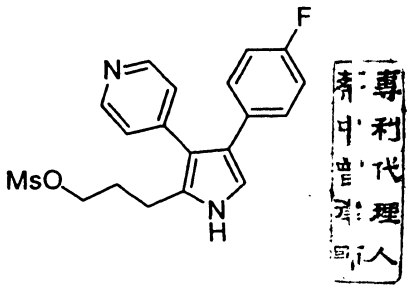
本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 28）

4-(4-氟苯基)-2-(3-嗎福啉基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

4-(4-氟苯基)-2-(3-甲磺醯基氧基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯(0.25 克，0.0007 莫耳)在 CH_2Cl_2(50 毫升)中與嗎福啉(0.25 毫升)回流 16 小時。冷卻溶液，用 CH_2Cl_2(100 毫升)稀釋，然後用 H_2O(3 X 50 毫升)清洗。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，在真空中揮發以生成油狀物。此油狀物經 SiO_2 純化 10% MeOH 之 CH_2Cl_2 溶析以生成 4-(4-氟苯基)-2-(3-嗎福啉基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯之分離的固體(0.088 克，36 % 產率)。^1H NMR(DMSO-d6) δ 11.12(1 H, s, NH), 8.42(2H, d), 7.05(6H, m), 6.95(1 H, d), 3.55(4H, t), 2.62(2H, t), 2.29(6H, m), 1.71(2H, m)。

化合物 48



4-(4-氟苯基)-2-(3-甲磺醯基氧基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯

將 4-(4-氟苯基)-2-(3-羥基丙基)-3-(4-吡啶基)吡咯(0.55g,0.0019 莫耳)與三乙胺(0.52 毫升，0.0037 莫耳)之 CH_2Cl_2(50 毫升)合併，冷卻至 10℃。逐滴加入甲烷磺醯基氯(0.16 毫升，0.0020 莫耳)，將生成的混合物加熱至室溫。將此混合物用 CH_2Cl_2(50 毫升)稀釋，用水(30 毫升)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格(210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 29）

清洗。有機層用 Na_2SO_4 乾燥，在真空下揮發以生成油狀物。將此油狀物溶於 EtOAc，經 SiO_2(20 毫升)流床純化，用 EtOAc 溶析。在真空下揮發溶劑得到黃色固體(0.63 克，91 %產率)。^{1}H NMR(DMSO-d6) δ 11.25(1 H, s, NH), 8.45(2H, d), 7.09(6H, m), 6.94(1 H, d), 4.19(2H, t), 3.17(3H, s), 2.71(2H, t), 1.98(2H, m)。

III.生物測定及活性

A.活體外 p38 抑制作用之酵素測定

將純化的重組 p38(於大腸桿菌中表現之 6xHis-p38)溶液(38 微升)、髓燐脂鹼性的蛋白質受質(依經驗測定)、及酸鹼度 7.5 之緩衝溶液 (Hepes：25 毫莫耳濃度，$MgCl_2$：10 毫莫耳濃度, $MnCl_2$：110 毫莫耳濃度)加入 92 孔之 96-孔圓底聚丙烯板中。酵素用量依經驗以線性的測定範圍及可接受的信號雜訊比例加測定。其他孔洞則作為控制組("CTRL")及背景組("BKG")。CTRL 之製備含酵素、受質緩衝溶液及 2% DMSO，BKG 之製備含受質緩衝溶液及 2% DMSO。

將測試化合物之 DMSO 溶液(12 微升)加入測試孔中。將化合物稀釋 125 微莫耳濃度之 10% DMSO/H_2O，在 25 微莫耳濃度下測定，最終 DMSO 濃度為 2%。所有孔洞中加入 ATP/^{33}PATP 溶液(10 微升，其中內含 50 微莫耳濃度未標記之 ATP 及 1 微居里 ^{33}P-ATP)，混合添加完成之後，在 30℃下反應 30 分鐘。各孔中加入冰冷的 50 %

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

A5
B5

四、中文發明摘要（發明之名稱：　經取代之3-吡啶基-4-芳基吡咯類及相關之治療與預防方法）

本發明提供新穎的經取代之3-吡啶基-4-芳基吡咯類，及包括彼之醫藥組合物，其係藉由在適當的細胞中降低TNF-α產生及/或p38活性以改善病症。本發明亦提供使用本發明醫藥組合物的治療及預防方法。

英文發明摘要（發明之名稱：Substituted 3-pyridyl-4-arylpyrroles, and related therapeutic and prophylactic methods）

This invention provides novel substituted 3-pyridyl-4- arylpyrroles, and pharmaceutical compositions comprising same, useful for treating disorders ameliorated by reducing TNF-α production and/or p38 activity in appropriate cells. This invention also provides therapeutic and prophylactic methods using the instant pharmaceutical compositions.

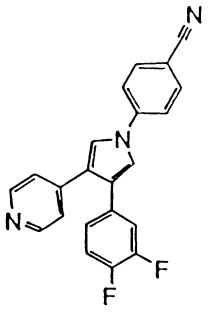
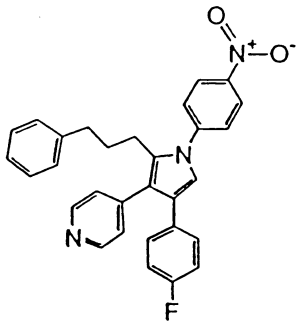
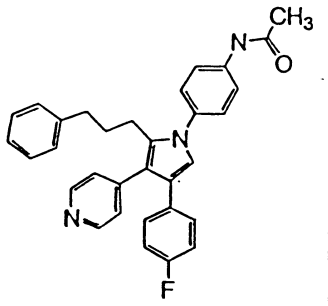
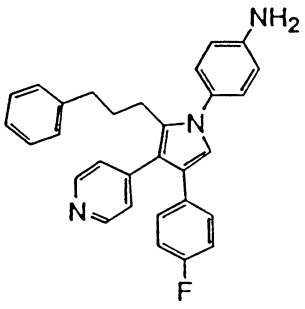
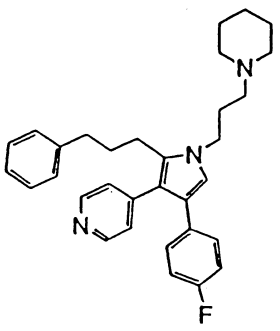
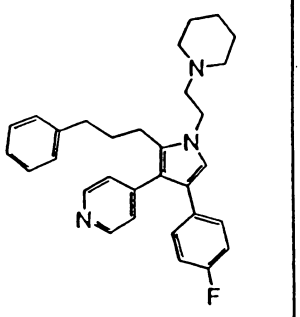
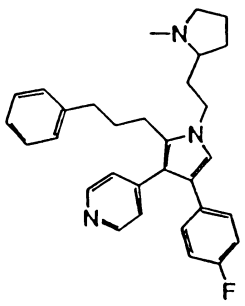
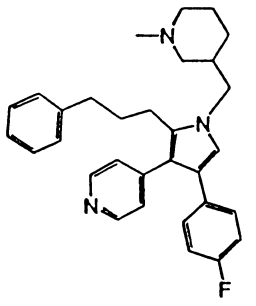
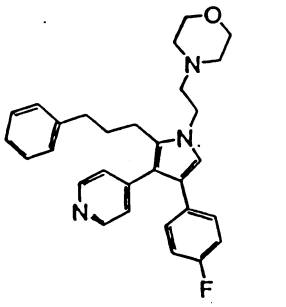
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

表 1

		
化合物 4	化合物 30	化合物 31
		
化合物 32	化合物 39	化合物 40
		
化合物 41	化合物 42	化合物 43

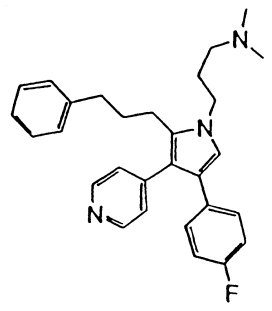
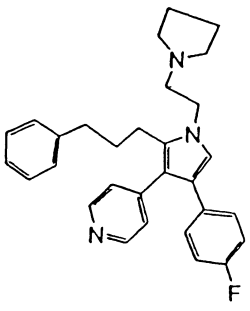
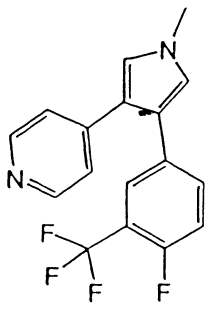
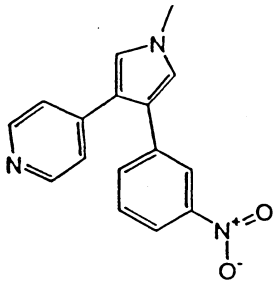
煩請委員明示，本案修正後是否變更原實質內容

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

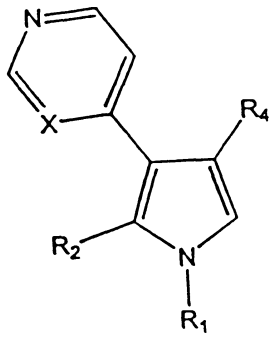
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐） 89261A 接

五、發明說明（9）

		
化合物 44	化合物 45	化合物 7
		
化合物 11		

本發明亦提供具有以下結構之第二種化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

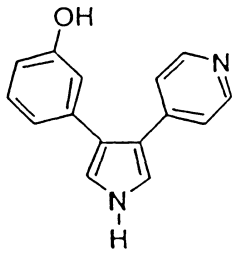
(a) R_1 係選自：(i)氫，(ii)C_{1-5} 烷基，(iii)經取代之或未經取代之 C_{1-5} 烷基胺基，(iv)選自下列之含 N 之 C_{1-5} 烷

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（21）

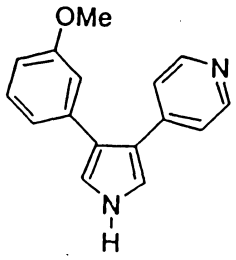
化合物 12



3-(3-羥基苯基)-4-(4-吡啶基)吡咯溴化氫

將化合物 13(0.15 克，0.006 莫耳)溶於 CH_2Cl_2(50 毫升)並冷卻至-78℃。將混合物攪拌 16 小時，溫度加熱至 25℃。反應中加入 MeOH(20 毫升)終止反應，揮發至固體。固體用乙醚碾製，過濾以生成化合物 12(0. 15 克，79%產率)。^{1}H NMR(DMSO-d6) δ 11.91(1 H, s, NH), 9.47(1 H, br s, OH), 8.66(2H, d, J = 8.6), 7.86-7.86(3H, m), 7.25-7.14(1 H, m), 7.06(1 H, s), 6.80-6.66(3H, m)。

化合物 13



3-(3-甲氧基苯基)-4-(4-吡啶基)吡咯

將 1-[(1-異氰基-2-(3-甲氧基苯基)乙烯基)磺醯基]-4-甲基苯(9.0 g、0.0285 莫耳)溶於無水的 DME(200 毫升)，逐

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（30）

TCA/10 毫莫耳濃度磷酸鈉(60 微升)，平板保持在冰中 15 分鐘。將各孔中之內含物轉移至 96 孔之過濾平板(Millipore, MultiScreen-DP)，將過濾平板置於真空中濾架上濾除廢物收集平板。各孔用 10% TCA/10 毫莫耳濃度磷酸鈉(200 微升)在真空下清洗五次。加入 MicroScint-20 閃爍劑，平板用 Topseal-S 片密封，用 Packard TopCount 閃爍計數器，使用色彩消光校正過之 ^{32}P 液體程式計數，輸出值為色彩消光校正後之 cpm。各測試化合物之% 抑制展示於表 2，係以以下之公式計算：

% 抑制= [1-(樣品-BKG)/(CTRL-BKG)] x 100。

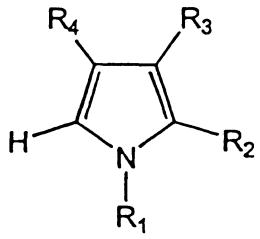


表 2

Cpd.	R_1	R_2	R_3	R_4	% p38 抑制@ 10 微莫耳濃度(μM)
28	H	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	49
30	4-NO_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	-F-Ph	67
31	4-NHAc-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	38
32	4-NH_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	51

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（31）

雖然化合物最初在 20 微莫耳濃度下測試，此化合物亦在此濃度上下 4 倍之間進行測試。此外，一些化合物之 IC_{50} 係使用 Deltagraph 4-參數曲線適插之程式計算。

B.活體外全細胞 TNF-α 抑制之測定

將用抗凝血之肝素處理之新鮮的靜脈血液用等體積之磷酸鹽緩衝的生理食鹽水("PBS")稀釋，置於滅菌之管或其它容器中。將一份 (30 毫升)此混合物轉移至離心管，鋪上 Ficoll-Hypaque(15 毫升)。在 400 x g、在室溫下，離心 30 分鐘(未用剎車)。用移液管移除單核細胞條帶以上大約 1/2 至 2/3 的血小板層。使用移液管小心移除大部份之單核細胞 層，此類 PBMC 用 PBS 稀釋在 600 x g 下離心 15 分鐘。生成的 PBMC 用另一部分 PBS 清洗，在 400 x g、室溫下離心 10 分鐘。回收之顆粒用低內毒素 RPMI / 1 % FCS 之培養液稀釋，得到之細胞濃度為 0.5-2.0 X 10^6 PMBC/毫升。移除小體積之懸浮液在血球計上計數，其他的製備物在 200 x g、室溫下離心分鐘。回收沈澱的 PMBC，再懸浮於 RPMI / 1 % FCS 至 1.67 x 10^6/毫升之濃度。

進行測定時，將 PBMC 懸浮液(180 微升)轉移至二重複孔洞之 96 孔平底部微量滴定盤，在 37℃下反應 1 h。將測試化合物(10 微升：製備成所欲求之最終濃度的 20 x)溶液加入各孔中，平板在 37℃下反應 1 h。加入 LPS 之 RPMl /1 % FCS(200 毫微克/毫升)溶液(10 微升)，在 37℃

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（32）

下反應過夜。自各孔移除上清液(100 微升)，用 RPMl / 1% FCS(400 微升)稀釋。樣品使用商業 ELISA 組套(Genzyme)分析 TNF-α。

本發明選擇之化合物列於表 3。測試化合物抑制 TNF-α 產生之能力。各化合物 IC_{50} 毫微莫耳濃度之結果列於下表。

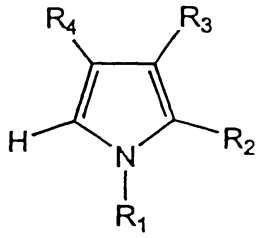


表 3

Cpd.	R_1	R_2	R_3	R_4	TNF-α IC_{50} 毫微莫耳濃度	圖
12	H	H	4-吡啶	3-OH-Ph	300	2
13	H	H	4-吡啶	3-OCH_3-Ph	55	2
27	H	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	3,5	3
28	CH_3	H	4-吡啶	4-F-Ph	200	1
30	4-NO_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	15	4
31	4-NHAc-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	5	5
32	4-NH_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	8	5
46	H	$(CH_2)_3$-OH	4-吡啶	4-F-Ph	544	6
47	H	$(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$	4-吡啶	4-F-Ph	177	6

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

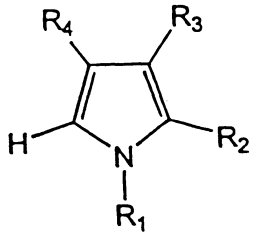
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（33）

C.活體中測定齧齒動物抑制 TNF-α之產生

以下活體中齧齒動物之測定說明本發明化合物抑制 LPS-引發的 TNF-α產生之能力。將老鼠(BALB / cJ 雌性，Jackson Laboratories)或老鼠(路易士雄性，Charles River)在口服劑量 5-10 毫升/公斤，5-50 毫克/公斤，之試化合物之前禁食 30 分鐘。於投藥三十分鐘之後，將動物從腹腔內注入 1 毫克/公斤 LPS，並放回籠中 1h。動物用 CO_2 麻醉，以心臟穿刺殺死，收集全部血液(0.1-0.7 毫升)。血液凝塊後將血清轉移至離心管。離心此樣品，收集血清，分批在-80℃下冷凍。樣品用商業 ELISA 測試 TNF-α(Endogen 測試老鼠之 TNF-α以及 Biosource 測試老鼠之 TNF-α)。選擇之本發明化合物，活體中測試結果列於表 4。在老鼠中化合物抑制 TNF-α產生之能力用 25 毫克/公斤下之%抑制數據表示。



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
裝 訂 線
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（34）

表 4

Cpd.	R_1	R_2	R_3	R_4	TNF-α % 抑制老鼠
27	H	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	10
30	4-NO_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	53
47	H	$(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$	4-吡啶	4-F-Ph	77

選擇之本發明化合物，活體中測試結果列於表 5。在老鼠中化合物抑制 TNF-α 產生之能力用 15 毫克/公斤下之 % 抑制數據表示。

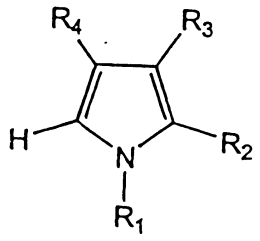


表 5

Cpd.	R_1	R_2	R_3	R_4	TNF-A %抑制老鼠
27	H	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	10
30	4-NO_2-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	47
31	4-NHAc-Ph	$(CH_2)_3$-Ph	4-吡啶	4-F-Ph	48

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（35）

參考文獻

1. C. Dinarello, et al., Inflammatory Cytokines： Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor as Effector Molecules in Autoimmune Diseases, Curr. Opin. ImmunoL 1991, 3,941-48.
2. M. J. Elliot, et al., Treatment of Rheumatoid Arthritis with Chimeric Monoclonal Antibodies to Tumor Necrosis Factor a, Arthritis Rheum.1993, 36, 1681-90.
3. J. C. Boehm, et al., 1-Substituted 4-Aryl-5-pyridinylimidazoles： A New Class of Cytokine Suppressive Drugs with Low 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase Inhibitory Potency, J. Med. Chem., 1996, 39, 3929-37.
4. International Publication No. WO 93/14081.
5. A. M. Badger, et al., Pharmacological Profile of SB 203580, A Selective Inhibitor of Cytokine Suppressive Binding Protein p38 Kinase, in Animal Models of Arthritis, Bone Resorption, Endotoxin Sh□k and Immune Function, The Journal of Phannacology and Experimental Therapeutics、1996, 279, 1453-61.
6. D. Griswold, et al., Pharmacology of Cytokine Suppressive Anti-Inflammatory Drug Binding Protein (CSBP), A Novel Stress-Induced Kinase, Phannacology Communications, 1996, 7, 323-29.
7. U.S. Patent No. 5,776,954.
8. International Publication No. WO 97/05877.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

五、發明說明（36）

9. International Publication No. WO 97/05878.

10. Davis, Roger J., et al., Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP Kinase on Apoptosis, Science, 1995, 270(5240), 1326-31.

11. Heidenreich, Kim A., et al., Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase by Insulin in Cultured Fetal Neurons, J. BW Chem., 1996, 271(17), 9891-4.

12. Arvanitakis, L., et al., G-Protein-Cou pled Receptor of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus is a Viral Oncogene and Angiogenesis Activator, Nature, 1998, 391(6662), 86-89.

13. Pitha, Paula M., et al., Early Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase, Extracellular Signal-Regulated Kinase, p38 MitogenActivated Protein Kinase, and c-Jun N-terminal Kinase in Response to Binding of Simian Immunodeficiency Virus to Jurkat T Cells Expressing CCR5 Receptor, Virolog, 1998, 252(l), 210-217.

14. Bukrinsky, M., The Critical Role of p38 MAP Kinase in T Cell HIV-1 Replication, MoL Med., 1997, 3(5), 339-346.

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

A8
B8
C8
D8

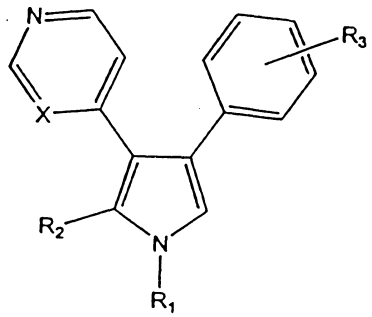
公告本

修正
年 月 日
補充

六、申請專利範圍

專利申請案第 89109388 號
ROC Patent Appln.No. 89109388
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
(民國 92 年 8 月 1 日送呈)
(Submitted on August 1, 2003)

1. 一種具有以下結構之化合物：



或其醫藥學上可接受的鹽類，其中：

(a) R_1 為氫，C_{1-5} 烷基或經胺基、硝基或 C_{1-5} 烷醯基胺基取代之苯基；

(b) R_2 為氫、羥基 C_{1-8} 烷基、苯基 C_{1-8} 烷基、C_{1-8} 烷基碸基 C_{1-6} 烷基或嗎福啉-4-基 C_{1-5} 烷基；

(c) R_3 為鹵素、C_{1-4} 烷氧基或羥基；以及

(d) X 為 CH。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

(a) R_1 為氫，C_{1-5} 烷基或經胺基、硝基或 C_{1-5} 烷醯基胺基取代之苯基；

(b) R_2 為氫或$(CH_2)_3$ 苯基；

(c) R_3 為鹵素；以及

(d) X 為 CH。

煩請委員明示，本案修正後是否變更實質內容

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

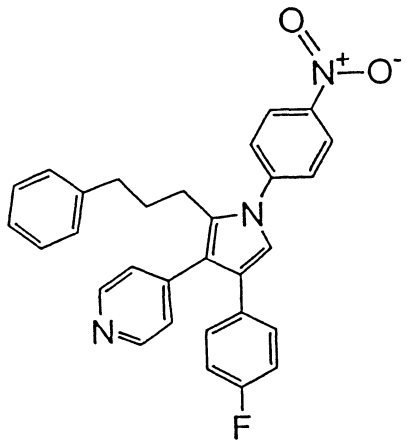
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

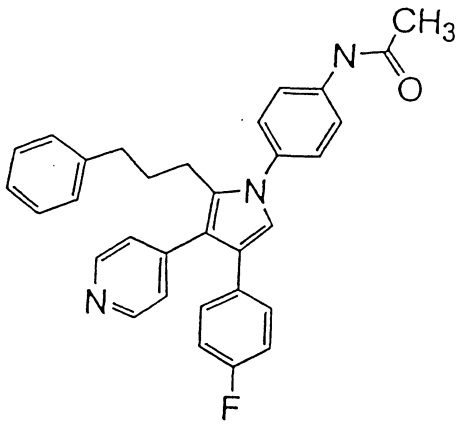
89261B 接

六、申請專利範圍

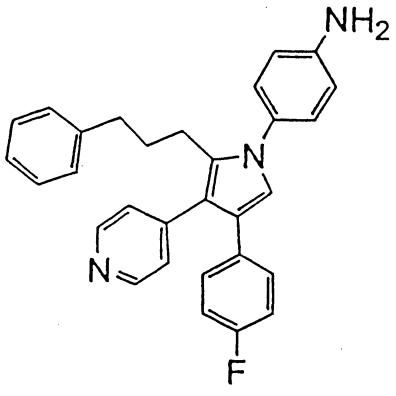
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係具下列結構者：



4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係具下列結構者：



5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係具下列結構者：



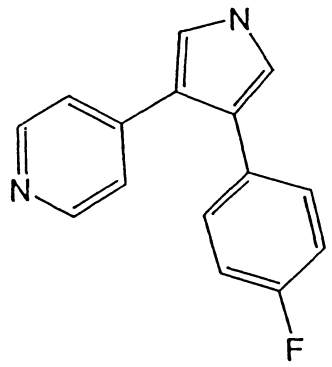
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係具下列結構者：



7. 一種治療患者病症之醫藥組合物，其係在適當的細胞中經由降低 TNF-α之產生及/或 p38 之活性以減輕病症，其係包含一有效治療劑量之如申請專利範圍第 1 項之化合物為活性成分及一醫藥上可接受之載體。

8. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組合物，其中之病症為發炎性的病症。

9. 如申請專利範圍第 7 項之醫藥組合物，其中之病症係選自：類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、骨關節炎、過敏性的炎症、牙周的病症、發炎性的腸道病症、敗血症的休克、胰島素依存的糖尿病、非胰島素依存的糖尿病、精神萎頓、肺部的纖維變性、肌肉無力、局部性迴腸炎、肝炎、初級膽管硬化、急性的胰臟炎、同種異體移植 排斥、神經膠母細胞瘤、簇圓禿、牛皮癬、局部缺血、充血的心臟衰竭、再狹窄症、動脈粥瘤硬化、全身的紅斑性狼瘡、腎炎、Guillain-Barre 症

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）

六、申請專利範圍

候群、病毒的心肌炎、人類免疫不全病毒 複製、人類免疫不全病毒 感染之 T-細胞耗盡、神經炎症引發的認知不足、多發性硬化、中風、神經性的疼痛、FIN 癡呆症及老年癡呆症。

10. 如申請專利範圍第 9 項之醫藥組合物，其中之病症為類風濕性關節炎。

11. 一種在患者產生發炎性的反應事件之前或之後預防患者發炎性反應的醫藥組合物，其包含一有效預防量之如申請專利範圍第 1 項之化合物為活性成分及一醫藥上可接受之載體。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組合物，其中事件係為昆蟲及動物叮咬。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4 規格（210 x 297 公釐）