

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：96(22377)

A61K 31/495 (2006.01)

※ 申請日期：96.6.21

※IPC 分類：C07D 241/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 11/06 (2006.01)

IL-8 受體拮抗劑

A61P 11/00 (2006.01)

IL-8 RECEPTOR ANTAGONIST

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商史密斯克萊美占公司

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

☐ 指定 為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

紀彼得/GIDDINGS, PETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國賓州費城郵政信箱 7929 號法蘭克林廣場 1 號

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 彼得森/BUSCH-PETERSEN, JAKOB

2. 古德曼/GOODMAN, RICHARD M.

3. 布洛克/BROOK, CHRISTOPHER S.

4. 偉德華/WEBB, EDWARD C.

國 籍：(中文/英文)

1. 為丹麥/DENMARK

2.-4. 均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國；西元 2006 年 6 月 23 日；60/805,626

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯甲
 5 苯磺酸鹽、含有此化合物之醫藥組成物及其於治療 IL-8、
 GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 及 ENA-78 所介導疾病之用
 途。

【先前技術】

10 白介素-8(IL-8)有許多不同的應用名稱，例如嗜中性細胞誘引劑/活化蛋白-1(NAP-1)、單核細胞衍生的嗜中性細胞趨化因子(MDNCF)、嗜中性細胞活化因子(NAF)及 T-細胞淋
 巴細胞趨化因子。白介素-8 為一種嗜中性細胞、嗜鹼性細胞
 及 T-細胞亞群之誘引劑。其係由包括巨噬細胞、纖維母細
 15 胞、內皮細胞及上皮細胞之大部分的有核細胞暴露於 TNF、
 IL-1 α 、IL-1 β 或 LPS 時及由當嗜中性細胞本身暴露於 LPS
 或趨化因子(例如 FMLP)時所產生。

GRO α 、GRO β 、GRO γ 及 NAP-2 亦屬於趨化激素 α 家族。
 如同 IL-8，這些化學激素亦具有不同的名稱。例如 GRO α 、
 20 β 、 γ 分別係指 MGSA α 、 β 、 γ (黑色素瘤生長刺激活性)。直
 接在 CXC 模體前具有 ELR 模體(motif)之所有的 α -家族之趨
 化激素係與 IL-8 B 受體(CXCR2)結合。

IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 及 ENA-78 在活
 體外刺激許多功能。其所有皆顯示對嗜中性細胞具有化學誘

隱性，而同時 IL-8 及 GRO β 展現 T-淋巴細胞及嗜鹼性細胞趨化活性。此外，IL-8 可引發正常及異常個體之嗜鹼性細胞釋放組胺酸。此外，GRO- α 及 IL-8 可引發嗜中性細胞釋放溶酶體酵素及呼吸爆發。IL-8 亦顯示可在無 de novo 蛋白合成下增加於嗜中性細胞之 Mac-1(CD 11 b/CD 18)的表面表現。此有助於增加嗜中性細胞與血管內皮細胞之黏附。許多已知的疾病特徵為大量的嗜中性細胞浸潤。因為 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 及 NAP-2 促進了嗜中性細胞之堆積及活化，所以這些趨化激素已意味著包括牛皮癬及類風濕性關節炎之廣範圍的急性及慢性發炎疾病。此外，ELR 趨化激素(該等包含在 CXC 模體前之胺基酸 ELR 模體)亦意味著抗血管生成。

在活體外，藉由活化及結合至 IL-8 受體(最顯著地為 IL-8R 受體(CXCR2))，IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 及 NAP-2 引發嗜中性細胞形狀改變、化學趨向性、顆粒釋放及呼吸爆發。開發針對此受體家族成員之非胜肽小分子拮抗劑已有先例。因此，IL-8 受體代表著一開發新穎抗發炎劑之有希望的目標。

在此領域中，仍有需要能與 CXCR1 及/或 CXCR2 受體結合之治療、化合物。因此，受體結合抑制劑之化合物，係有利於與 IL-8 產量增加有關之症狀(造成嗜中性細胞之化學趨向性及 T-細胞亞群進入發炎位置)。此等化合物係揭示於 WO 2004/039775、美國專利第 6,180,675 號及美國專利第 6,500,863 號中。

【發明內容】

本發明係關於4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲
5 苯磺酸鹽(本發明化合物)及包含本發明化合物及醫藥上可接受載劑或稀釋劑之組成物。

本發明係關於包含本發明化合物及一或多種另外的治療成份之組合物。

本發明進一步係關於治療趨化激素所介導疾病之方法，其中該趨化激素係與IL-8 α 或 β 受體結合，且其方法包括
10 投予一有效量之本發明化合物。

本發明亦關於於有此需要之哺乳動物中(特別是人類)抑制IL-8與其受體結合之方法，其包括包括投予一有效量之本發明化合物。

本發明之詳細說明

15 本發明係關於4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲
20 苯磺酸鹽(本發明化合物)及包含本發明化合物及醫藥上可接受載劑或稀釋劑之組成物。

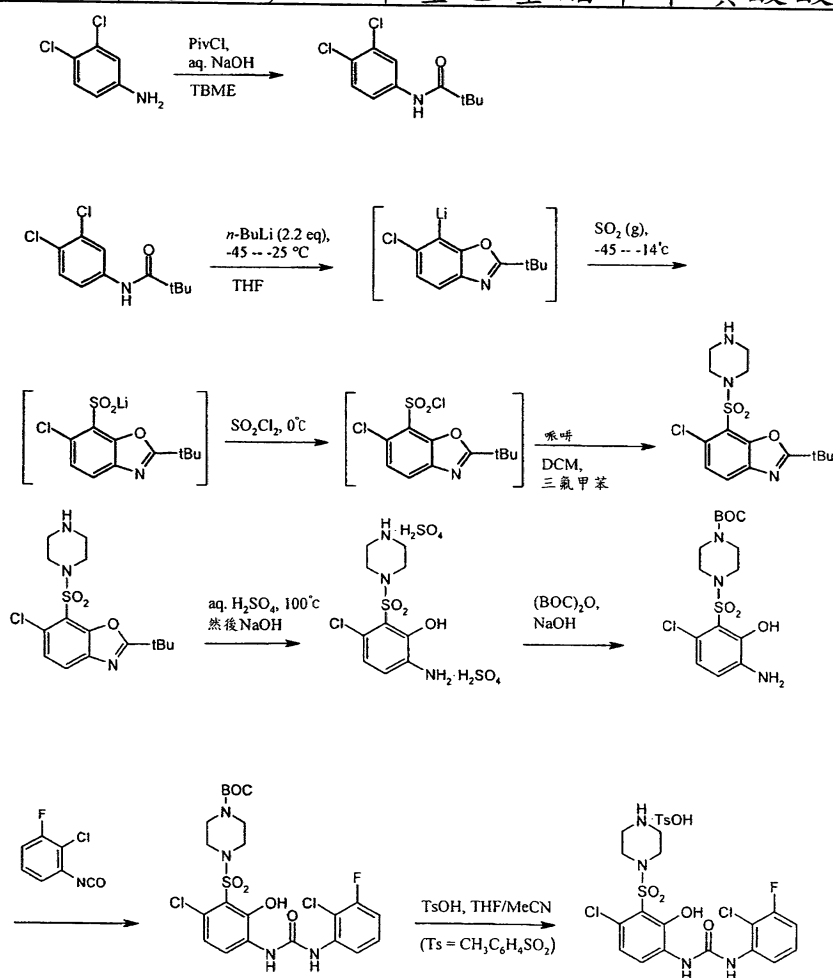
本發明亦關於包含本發明化合物及一或多種另外的治療成份之組合物。

本發明進一步係關於治療趨化激素所介導疾病之方法，其中該趨化激素係與IL-8 α 或 β 受體結合，且其方法包括
投予一有效量之本發明化合物。

本發明亦關於於有此需要之哺乳動物中(特別是人類)抑制 IL-8與其受體結合之方法，其包括包括投予一有效量之本發明化合物。

製備方法

4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 甲苯磺酸



N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基丙醯胺

將3,4-二氯苯胺(100 g)溶於四丁基甲基胺(TBME)(660 ml.)並冷卻至10-15°C。加入氫氧化鈉(94 g的30%水溶液)並

以機械攪拌器劇烈攪拌溶液。以將內部溫度保持在35°C以下之速度加入三甲基乙醯氯(84 mL)。當添加完成後(10-15分鐘)，將混合物保持在30-35°C約30分鐘，然後於30-40分鐘內冷卻至0-5°C。將反應混合物保持在0-5°C達1小時，然後過濾，先以90:10水/甲醇(400 mL)過濾然後以水(600 mL)過濾。於50-55°C真空下乾燥得到灰白色結晶之產物。得到127 g之產量。

6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-7-(1-哌啶基磺醯基)-1,3-苯并呋唑

將 N-(3,4-二氯苯基)-2,2-二甲基丙醯胺(50 g)之四氫呋喃(300 mL)溶液於惰性氮氣壓下冷卻至-50- -40°C。以將溶液溫度保持在-45- -30°C 間之速度加入 N-丁基鋰(2.5M 己烷溶液, 179 mL)(約 15-30 分鐘添加時間)。將溶液保持在約-35 - -25°C 直到 HPLC 顯示起初的反應已完成。然後將溶液再冷卻至-45- -40°C，並於溶液中通入二氧化硫(~16.9 g)，將內部溫度保持在約-14°C 以下，直到溶液成酸性。當反應完成後，將混合物加溫至-10 - 0°C。由-2 - 3°C 開始，然後於 5-15 分鐘期間逐滴將磺醯氯(25.2 mL)加至四氫呋喃溶液中，並將溫度保持在 22°C 以下。5 分鐘後，以 HPLC 確認反應完成，同時將溶液溫度保持在約 10-15°C。減壓下將混合物進行溶劑交換成 α,α,α -三氟甲苯。過濾、真空下進行部份濃縮 (至~100 mL)，接著加入二氯甲烷(350 mL)。於周圍溫度下於此混合物中逐滴加入哌啶(61.2 g)之二氯甲烷(625 mL)溶液，將溶液之內部溫度保持在 15-27°C(2 小時添加時間)。將反應保持在

20-24°C 直到反應完成。將混合物以去離子水(200 mL)清洗，濃縮有機層，接著加入庚烷(450 mL)。過濾分離出產物(70.5 g)，以庚烷(50-100 mL)清洗並於 50-55°C 之真空下乾燥。

5

6-胺基-3-氯-2-(1-哌啶基磺醯基)酚二硫酸鹽

將 6-氯-2-(1,1-二甲基乙基)-7-(1-哌啶基磺醯基)-1,3-苯并呋唑(30 g)加到~16%(重量/重量之水溶液)硫酸(300 mL)。將所生成的混合物於 99-103°C 加熱回流~6 小時。反應完成後，將溶液冷卻至 40-50°C，然後於減壓下濃縮至~60 mL。加入乙腈(225 mL)並將生成的懸浮液於 20-25°C 攪拌約 1 小時。過濾分離出產物，以乙腈(135 mL)清洗並於 45-50°C 之真空下乾燥。得到 33.34 g 之產量。

10

15

4-[(3-胺基-6-氯-2-羥基苯基)磺醯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

將 6-胺基-3-氯-2-(1-哌啶基磺醯基)酚二硫酸鹽(20 g)加到去離子水(200 mL)中。加入 50%氫氧化鈉水溶液(~6.35 mL)將所生成溶液的 pH 值調整至 6.5-7.0，同時將內部溫度保持在 20-30°C 間。然後加入二碳酸二第三丁酯(8.9 g)之乙酸乙酯溶液(80 mL + 20 mL 清洗)。加入 50%氫氧化鈉水溶液(2.45 mL)將所生成溶液的 pH 值調整至 6.8-7.0，同時將內部溫度保持在 20-30°C 間。反應完成後，將反應溶液過濾移除此小量的沉澱。將二層濾液分離並以乙酸乙酯(140 mL)萃取水

20

層。將組合的乙酸乙酯層以水(40 mL)清洗並濃酸至 100 mL。加入庚烷(100 mL)並將生成的懸浮液濃縮至 60 mL。將此步驟重複一次。然後加入庚烷(140 mL)並將生成的懸浮液於 20-25°C 攪拌約 1 小時。過濾分離出產物，以庚烷(80 mL)清洗並於 40-45°C 之真空下乾燥。得到 15.3 g 之產量。

4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯

將 4-[(3-胺基-6-氯-2-羥基苯基)磺醯基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(10 g)加到二甲基甲醯胺(20 mL)及乙腈(80 mL)中。加入 2-氯-3-氟苯基異氰酸酯(4.77 g)同時將內部溫度保持在 20-30°C 間，接著以 10 mL 乙腈清洗。將生成的混合物於 20-25°C 攪拌約 2 小時。待反應完成後，加入甲醇(50 mL)。將生成的懸浮液於 20-25°C 攪拌約 10 分鐘。加入去離子水(150 mL)並將生成的懸浮液於 20-25°C 攪拌約 1 小時。過濾分離出產物，以去離子水(100 mL)及甲醇(15-20 mL)清洗然後於 45-50°C 之真空下乾燥。得到 14.15g 之產量。

4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽

將 4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(50 g)溶於四氫呋喃(THF, 200 mL)及加熱至 33-37°C 並保持在 33-37°C。在另一反應器中製備乙腈(250 mL)、THF (50 mL)及對甲苯磺

酸單水合物(43.9 g)之溶液。將生成的溶液加熱至 33-37°C 並保持在 33-37°C。將對甲苯磺酸溶液過濾並轉置於含有 4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯及 THF 之反應器中，同時將溫度保持在 33-37°C。當起始物質耗完後，將微粒化之產物晶種(0.5 g)置於最少量的乙腈(5 mL)中。然後將反應混合物於約 40 分鐘期間加熱至 53-57°C，並保持在此溫度至少約 4 小時。將反應冷卻至 0-5°C，過濾分離出產物，以乙腈(250 mL)清洗並於 55-60°C 之真空下乾燥。得到 52.24 g 之產量。

4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽(另一種製備)

將 4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯(500 g)裝入反應器 1 中，接著加入乙腈(CAN, 3750 mL)及四氫呋喃(THF, 1250 mL)。然後將溶液加熱至 60-65°C，一但觀察到澄清溶液，進行澄清過濾至反應器 2 中。於反應器 1 中加入對甲苯磺酸單水合物(TsOH•H₂O, 439 g)接著加入 ACN (750 mL)及 THF (250 mL)。將混合物加熱至 40-45°C，一但觀察到澄清溶液，進行澄清過濾，將溶液加至反應器 2 中(含有起始物質之溶液)並將反應器 2 之溫度保持在 50-60°C。將混合物加熱回流並保持在 70-80°C 直到反應完成。以常壓蒸餾移除~3500 mL 的溶劑。然後於反應器裝中入 2.5 L 水接著裝入 4 L ACN，並將溫度調整至 70-80°C。觀察到溶解後，將生成的

溶液冷卻至 64-68°C。5-10 分鐘後，將磨碎的產物晶種(5 g)加到最少量的乙腈中並保持在 64-68°C 下一小時。於 2 小時期間將混合物冷卻至 0-5°C 並在過濾分離產物之前保持在 0-5°C 達約 30 分鐘。以 2.5L 的乙腈清洗固體產物並於 50-60°C 之真空下乾燥。得到 480 g 之產量。

治療方法

本發明係用於製造供預防上或治療上治療人類或哺乳動物由此等與 IL-8 α 或 β 受體(亦指第 I 型或第 II 型受體)結合之哺乳動物細胞(例如，但不限於單核細胞及/或巨噬細胞)，產生過量的或不規則的 IL-8 細胞激素(cytokine)或其他趨化激素所加劇或造成之任何疾病狀態之醫藥品。

因此，本發明係提供一種治療趨化激素所介導疾病之方法，其中該趨化激素係與 IL-8 α 或 β 受體結合，其方法包括投予一有效量之本發明化合物。特而言之，該趨化激素為 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78。

本發明化合物係以有效抑制細胞激素功能，特別是 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 功能之量給藥，而使其在生物上下調至生理功能之正常量，或在某些情況下係下調至正常以下之量，因而減緩疾病狀態。例如，在本發明內文中，不正常的 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 之量構成了：(i)游離 IL-8 之量大於或等於每毫升(mL)1 皮克(pictogram)；(ii)任何與 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 有關之細胞高於正常生理

量；或(iii)細胞或組織中 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 之存在高於基本量，其中分別產生 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78。

有許多其中IL-8產生過量或不規則與加遽及/或造成疾病有關聯之疾病狀態。趨化激素所介導之疾病包括牛皮癬、異位性皮膚炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、氣喘、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫症候群、發炎性腸道疾病、克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、中風、敗血性休克、內毒素休克、格蘭氏陰性菌敗血症、毒性休克症候群、心臟及腎臟再灌注損傷、腎絲球腎炎、血栓、移植物抗宿主反應、阿茲海默症、移植排斥、瘧疾、再狹窄、血管新生、動脈硬化、骨質疏鬆症、牙齦炎、病毒性病例如鼻病毒或不欲的造血幹細胞釋放。

這些疾病主要的特徵為大量的嗜中性細胞浸潤、T-細胞浸潤或新血管生長，並與IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 產生增加有關，其造成嗜中性細胞之化學趨向進入發炎位置或內皮細胞之方向性生長。對照其他發炎性細胞激素(IL-1、TNF及IL-6)，IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78 具有獨特的促進嗜中性細胞化學趨向、酵素釋放(包括但不限於彈力蛋白酶釋放以及超氧化物產生和活化)之特性。 α -趨化激素，但特別是IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78，經由IL-8第I或II型受體作用，可藉由促進內皮細胞之方向性生長促進腫瘤之新生血管。因此，抑制IL-8引發化學趨向或活化，能直接降低嗜中性細胞浸潤。

最近的證據亦顯示趨化激素在治療 HIV 感染上之角色，Littleman 等人, Nature 381, pp. 661 (1996)及 Koup 等人, Nature 381, pp. 667 (1996)。

目前的證據亦指出IL-8抑制劑於治療動脈硬化上之用途。首要的參考文獻，Boisvert等人, J. Clin. Invest., 1998, 101:353-363顯示，經由骨髓移植，其在幹細胞上(因此，係在單核細胞/巨噬細胞)缺乏IL-8受體，導致LDL受體缺陷小鼠之動脈硬化斑塊之發展降低。

本發明亦提供一種治療 CNS 損傷之方法。此治療係於急性發作時提供，以及供該等易受傷之個體預防損傷。

CNS損傷如本文之定義包括開放或穿透性頭部創傷，例如手術所引起的，或閉合性頭部創傷損害，例如頭部區域損傷所引起。缺血性中風(特別是腦區域)亦包括在此定義中。

缺血性中風可定義為由特定腦區域血液供應不足所產生之局部神經學病症，通常是栓塞、血栓或局部動脈粥樣硬化封閉血管之結果。發炎性細胞激素之角色已浮現出且本發明提供潛在治療這些損傷之方法。僅有相當少的治療可用於類似此等之急性損傷。

TNF- α 為一種帶有包括內皮性白血球黏附分子表現之前發炎作用之細胞激素。白血球浸潤至缺血性腦部位且因此抑制或降低TNF量之化合物能用於治療缺血性腦損傷。參見Liu等人, Stroke, Vol. 25., No. 7, pp. 1481-88 (1994)，該揭示文係以引用的方式併入本文中。

閉合性腦損傷模式及以混合5-LO/CO藥劑之治療係揭示

於 Shohami 等人, J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, Vol. 3, No. 2, pp. 99-107 (1992)。已發現降低水腫形成之治療可促進該等經治療的動物之功能性效果。

5 本發明化合物係以有效抑制IL-8、結合至IL-8 α 或 β 受體之量給藥，避免與這些受體結合，例如由降低嗜中性細胞化學趨向及活化得到證實。本發明化合物為IL-8結合抑制劑之發現係基於本發明化合物於分析中之效用。

如文中所用，術語「IL-8介導之疾病或疾病狀態」係指其中IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2或ENA-78藉由產生IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2或ENA-78本身或藉由IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2或ENA-78造成另外的單核細胞激素釋放扮演角色之任何及所有疾病狀態。其中，例如IL-1為主要組份及因回應IL-8使其產生和作用加劇或產生之疾病狀態因此可視為由IL-8所介導之疾病。

15 如文中所用，術語「趨化激素介導之疾病或疾病狀態」係指，其中與IL-8 α 或 β 受體結合之趨化激素扮演一個角色之任何或所有疾病狀態，例如但不限於IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2或ENA-78。其可包括其中IL-8藉由產生IL-8本身或藉由造成另外的單核細胞激素釋放(例如但不限於IL-1、IL-6或TNF)扮演角色之疾病狀態。其中，例如IL-1為
20 主要組份及因回應IL-8使其產生和作用加劇或分泌之疾病狀態因此可視為由IL-8所介導之疾病。

如文中所用，術語「細胞激素」係指任何影響細胞功能之所分泌的多肽且為在免疫、發炎或造血反應間調節細胞交

互作用之分子。無論其係由哪個細胞產生，細胞激素包括但不限於單核細胞激素及淋巴細胞激素。例如，單核細胞激素一般係指由單核細胞(例如巨噬細胞及/或單核細胞)產生或分泌。然而許多其他細胞亦產生細胞激素，例如天然殺手細胞、嗜鹼性細胞、嗜中性細胞、內皮細胞、腦星狀膠質細胞、骨髓間質細胞、表皮角化細胞及B-淋巴細胞。淋巴細胞激素一般係由淋巴細胞所產生。細胞激素之實例包括但不限於白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、腫瘤壞死因子 α (TNF- α)及腫瘤壞死因子 β (TNF- β)。

如文中所用，術語「趨化激素」係指任何影響細胞功能之所分泌的多肽且為在免疫、發炎或造血反應間調節細胞交互作用之分子，與上述術語「細胞激素」相類似。趨化激素主要係經由細胞跨膜所分泌並造成特定白血球細胞和白血球、嗜中性細胞、單核細胞、巨噬細胞、T-細胞、B-細胞、內皮細胞及平滑肌細胞之化學趨向性及活化。趨化激素之實例包括但不限於 IL-8、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、NAP-2 或 ENA-78、IP-10、MIP-1 α 、MIP- β 、PF4 及 MCP1、2 和 3。

為了將本發明化合物用於治療中，一般係根據標準的醫藥施行將其調配成醫藥組成物。因此，本發明亦關於包含一有效、無毒量之本發明化合物和醫藥上可接受載劑或稀釋劑之醫藥組成物。

本發明化合物及併入彼等之醫藥組成物可以任何習用於藥物投予之路徑，例如口服、局部、非經腸或以吸入方便地給藥。本發明化合物可藉由以本發明化合物與標準醫藥載

劑根據習用製程所製備之習用劑型來給藥。本發明化合物亦可藉由與已知的第二治療活性化合物組合之習用劑型來給藥。如適合所欲之製備物，這些製程可包括混合、造粒及打壓或溶解成份。應了解，醫藥上可接受載劑或稀釋劑之形式和特性係視與其組合之活性成份之量、投藥路徑及其他熟知之變數而定。載劑在與調配物之其他成份相容之觀念下必須為可接受的且對其接受者為無害的。

所用的醫藥載劑可為例如，固體或液體。固體載劑之例示有乳糖、白土(terra alba)、蔗糖、滑石、明膠、洋菜膠、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及其類似物。液體載劑之例示有糖漿、花生油、橄欖油、水及其類似物。同樣的，載劑或稀釋劑可包括本項技術中熟知之時間延遲物質，例如單獨或與蠟混合之單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

可使用廣泛各種醫藥形式。因此，若使用固體載劑時，製備物可製成錠、以粉末或小顆粒形式置於硬式明膠膠囊或以片劑或菱錠劑之形式。固體載劑之量可廣泛地變化，但較佳地係從約25 mg至約1 g。當使用液體載劑時，製備物可為糖漿、乳化液、軟式明膠膠囊、無菌可注射液體例如安瓶或非水性液體懸浮液。

本發明化合物可局部給藥，亦即以非全身性給藥。其包括將本發明化合物外用於表皮或鼻腔及將此化合物灌注於耳部、眼部及鼻部，如此化合物無法顯著的進入血流中。相反地，全身性給藥係指口服、靜脈、腹腔內及肌肉內給藥。

適合局部給藥之調配物包括適合經由皮膚滲透之液

體、半液體調配物，例如搽劑、乳液、乳霜、軟膏或糊漿，以及適合眼部、耳部或鼻部給藥之滴劑。用於局部給藥之活性成份可包括從0.001%至10%重量/重量，例如1%至2%重量比之調配物。然而其可包含多至10%重量/重量，但較佳地將包含低於5%重量/重量，更佳地從0.1%至1%重量/重量之調配物。

本發明之乳液包括適合用於皮膚或眼部者。眼部乳液可包括一無菌水性溶液視需要含有殺菌劑並可由該等類似製備滴劑之方法來製備。用於皮膚之乳液或搽劑亦可包括加速乾燥及使皮膚涼爽之試劑，例如酒精或丙酮，以及保濕劑例如甘油或油脂如蓖麻油或花生油。

本發明之乳霜、軟膏或糊漿為供外用之活性化合物之半固體調配物。其可在適合機械知輔助下以油性或非油性基底，單獨將活性成份混成細粉或粉末形式或溶液形式或水性或非水性液體之懸浮液。該基底可包含碳水化合物，例如硬性、軟性或液體石蠟、甘油、蜜蠟、金屬皂；膠水；天然油脂例如杏仁油、玉米油、花生油、蓖麻油或橄欖油；木脂或其衍生物或脂肪酸例如硬脂酸或油酸與醇類例如丙二醇或大粒凝膠。調配物可併入任何適合的界面活性劑，如陰離子、陽離子或非離子界面活性劑例如山梨醇酯或其聚氧乙烯衍生物。懸浮劑例如天然膠、纖維素衍生物或無機物質如矽質氧化矽並亦可包括其他成份例如羊毛脂。

本發明之滴劑可包含無菌水性或油性溶液並可藉由將活性成份溶解於適合的殺細菌劑及/或殺真菌劑及/或任何其

他適合的防腐劑，較佳地係包含一界面活性劑之水性溶液中來製備。然後可將所生成的溶液過濾澄清，轉置於適合的容器中，然後蜜蜂並以殺菌釜或維持在98-100°C殺菌半小時。另外，溶液可藉由過濾殺菌並以無菌操作轉置於容器中。適合包含於滴劑中之殺細菌劑及殺真菌劑之實例有硝酸苯汞或醋酸苯汞(0.002%)、氯化苯二甲烴銨(0.01%)及醋酸氯己定(chlorhexidine acetate)(0.01%)。適合製備油性溶液之溶劑包括甘油、稀酒精及丙二醇。

本發明化合物可以非經腸給藥，即以靜脈、肌肉內、皮軌、鼻內、直腸內、陰道內或腹腔內給藥。一般而言以皮下及肌肉內形式之非經腸給藥為較佳。此等給藥之適合的劑型可由習用的技術來製備。本發明化合物亦可由吸入來給藥，亦即由鼻內和口部吸入給藥。此等給藥之適合的劑型例如噴霧調配物或定量吸入器，可藉由習用技術來製備。

就揭示於本文中用於本發明化合物之所有方法，每日口服劑量療法較佳地係從約0.01至約80 mg/kg之總體重。每日非經腸劑量療法係約0.01至約80 mg/kg之總體重。每日局部劑量療法較佳地係從約0.1至約150 mg/kg，每日投予一至四次，較佳地二或三次。每日吸收入劑量療法較佳地係從每日約0.01至約1mg/kg。熟習本項技術者亦應了解，本發明化合物個體劑量之最適量及間隔應由所欲治療症狀之性質及範圍、形式、路徑和投予的部位以及所欲治療之特定病患而定，且此最適量可由習用技術來決定。熟習本項技術者亦應了解，治療的最佳方式，亦即在一定的天數中，每日給予本

發明化合物之劑量數目可由熟習本項技術者使用習用的治療測試試驗之方法來確定。

組合物：

5 本發明化合物及本發明之醫藥調配物可包括或與一或多種其他治療劑組合使用，例如選自抗發炎劑、抗膽鹼劑(特別是 $M_1/M_2/M_3$ 受體拮抗劑)、 β_2 -腎上腺素受體促進劑、抗感染劑例如抗生素、抗病毒劑或抗組織胺。因此在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物或本發明化合物之生理功能衍生物與一或多種治療劑，例如，選自抗發炎劑例如皮質類固醇或NSAID、抗膽鹼劑、 β_2 -腎上腺素受體促進劑、抗感染劑例如抗生素或抗病毒劑或抗組織胺之組合物。一本發明之實施例涵蓋了包括本發明化合物或其生理功能衍生物與 β_2 -腎上腺素受體促進劑及/或抗膽鹼劑、及/或PDE-4抑制劑、及/或抗組織胺之組合物。

熟習本項技術者應了解，若適當，可使用其他治療成份之鹽類形式，例如鹼金屬鹽或胺鹽，或前藥或為酯類例如低碳烷基酯，或為溶劑化物例如水合物，以使治療成份之活性及/或穩定性及/或物理特性例如溶解度最適化。應了解，若適當，可使用純光學形式之治療成份。

在一實施例中，本發明係涵蓋包括本發明化合物與 β_2 -腎上腺素受體促進劑之組合物。 β_2 -腎上腺素受體促進劑之實例包括沙美特羅(salmeterol)(其可為外消旋物或單一鏡像異構物例如R-鏡像異構物)、沙丁胺醇(salbutamol)(其可為外消

旋物或單一鏡像構物例如 R-鏡像異構物)、福莫特羅
 (formoterol)(其可為外消旋物或單一鏡像構物例如 R,R-非對
 映異構物)、沙甲胺醇(salmefamol)、非諾特羅(fenoterol)、卡
 莫特羅(carmoterol)、依坦特羅(etanterol)、那明特羅
 5 (naminterol)、克崙特羅(clenbuterol、吡布特羅(pirbuterol)、
 flerbuterol、瑞普特羅(reproterol)、班布特羅(bambuterol)、
 因達特羅(indacaterol)、特布他林(terbutaline)及其鹽類,例如
 沙美特羅之羥萘甲酸(1-羥基-2-萘羧酸)鹽、硫酸鹽或沙丁胺
 醇之游離鹼或福莫特羅之延胡索酸鹽。在一實施例中, β_2 -
 10 腎上腺素受體促進劑為長效之 β_2 -腎上腺素受體促進劑,例如
 提供有效支氣管舒張達約12小時或更長之化合物。其他 β_2 -
 腎上腺素受體促進劑係包括描述於 WO2002/066422、
 WO2002/070490、WO2002/076933、WO2003/024439、
 WO2003/072539、WO2003/091204、WO2004/016578、
 15 WO2004/022547、WO2004/037807、WO2004/037773、
 WO2004/037768、WO2004/039762、WO2004/039766、
 WO2001/42193及WO2003/042160中之化合物。

β_2 -腎上腺素受體促進劑之另外的實例包括：

3-(4-{{6-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基]乙基}胺
 20 基)己基]氧基}丁基)苯磺醯胺；

3-(3-{{7-((2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-羥基甲基)苯基]乙基}-胺
 基)庚基]氧基}丙基)苯磺醯胺；

4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苯甲基)氧基]乙氧基}己基)胺
 基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚}；

4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚；

N-[2-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[2-4-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]苯基]乙基]胺基]乙基]苯基]甲磺胺；

5 N-2{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)胺基]乙基}-2-羥基-2-(8-羥基-2(1H)-喹啉酮-5-基)乙基胺；及

4-[(R)-2-(2-{4-[4-(2-胺基-2-甲基-丙氧基)-苯基胺基]-苯基}-乙基胺基)-1-羥基-乙基]-8-羥基-1H-喹啉-2-酮。

β_2 -腎上腺素受體促進劑可與選自硫酸、鹽酸、延胡索酸、羥基苯甲酸(例如1-或3-羥基-2-苯甲酸)、肉桂酸、經取代肉桂酸、三苯基醋酸、胺基磺酸、胺基苯磺酸、苯丙烯酸、苯甲酸、4-甲氧基苯甲酸、2-或4-羥基苯甲酸、4-氯苯甲酸及4-苯基苯甲酸之醫藥上可接受酸形成鹽類形式。

適合的抗發炎劑包括皮質類固醇。可用於與本發明化合物組合之皮質類固醇之實例有該等口服及吸入之皮質類固醇及其具有抗發炎活性之前藥。

實例包括甲基潑尼松龍、潑尼松龍(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松丙酸鹽(fluticasone propionate)、6 α ,9 α -二氟-11(3-羥基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫磺酸S-氟甲基酯、6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-雄-1,4-二烯-17(3-甲硫磺酸S-氟甲基酯(氟替卡松糠酸酯)、6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -丙磺基氧基-雄-1,4-二烯-17[3-甲硫磺酸S-(2-氧基-四氫-呋喃

-3S-基)酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-氟基甲基酯及6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基環丙基羰基)氧基-3-氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-

5 氟基甲基酯、倍氯米松(beclo methasone)酯(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布地奈德(budesonide)、氟尼縮鬆(flunisolide)、莫美他松(mometasone)酯(例如莫美他松糠酸酯)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、羅氟奈德(rofleponide)、環索奈德(ciclesonide)(16 α ,17-[[(R) -環己基伸

10 甲基]雙(氧基)]-11 β ,21-二羥基-孕-1,4-二烯-3,20-二酮)、布替可特丙酸酯、RPR-106541及ST-126。在一實施例中，皮質類固醇包括氟地卡松丙酸酯(fluticasone propionate)、6 α ,9 α -二

15 氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-氟基甲基酯、6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-雄-1,4-二烯-17(3-甲硫醯酸S-氟基甲基酯、6 α ,9 α -二氟-11(3-羥基-16 α -甲基-3-氧基-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-氟基甲基酯及6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(1-甲基環丙基羰基)氧基-3-氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-氟基甲基酯。在一實施例中，該皮質類固醇為

20 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧基-雄-1,4-二烯-17 β -甲硫醯酸S-氟基甲基酯。

皮質類固醇之實例亦包括該等描述於WO2002/088167、WO2002/100879、WO2002/12265、

WO2002/12266 、 WO2005/005451 、 WO2005/005452 、
WO2006/072599及WO2006/072600者。

對交替活化之轉錄抑制可具有選擇性且其可用於組合
治療之具有糖皮質激素促進作用之非類固醇化合物包括該
等下列公開專利申請案及專利所涵蓋之化合物：
WO2003/082827 、 WO1998/54159 、 WO2004/005229 、
WO2004/009017 、 WO2004/018429 、 WO2003/104195 、
WO2003/082787 、 WO2003/082280 、 WO2003/059899 、
WO2003/101932 、 WO2002/02565 、 WO2001/16128 、
WO2000/66590 、 WO2003/086294 、 WO2004/026248 、
WO2003/061651 、 WO2003/08277 、 WO2006/000401 、
WO2006/000398及WO2006/015870。

對交替活化之轉錄抑制可具有選擇性且其可用於組合
治療之具有糖皮質激素促進作用之非類固醇化合物包括該
等下列專利所涵蓋之化合物： WO2003/082827 、
WO1998/54159 、 WO2004/005229 、 WO2004/009017 、
WO2004/018429 、 WO2003/104195 、 WO2003/082787 、
WO2003/082280 、 WO2003/059899 、 WO2003/101932 、
WO2002/02565 、 WO2001/16128 、 WO2000/66590 、
WO2003/086294 、 WO2004/026248 、 WO2003/061651 及
WO2003/08277。

抗發炎劑之實例包括非類固醇抗發炎藥劑(NSAID)。

NSAID之實例包括色甘酸鈉(sodium cromoglycate)、尼
多考米鈉(nedocromil sodium)、磷二酯酶(PDE)抑制劑(例

如，茶鹼(theophylline)、PDE4抑制劑或混合PDE3/PDE4抑制劑)、白三烯(leukotriene)拮抗劑、白三烯合成抑制劑(例如孟魯司特(montelukast))、iNOS抑制劑、胰蛋白酶及彈力蛋白酶抑制劑、 β -整合素拮抗劑及腺苷受體促進劑或拮抗劑(例如腺苷2a促進劑)、細胞激素拮抗劑(例如趨化激素拮抗劑，例如CCR3拮抗劑)或細胞激素合成抑制劑或5-脂氧化酶抑制劑。在一實施例中，本發明係涵蓋口服給藥之iNOS(誘生性一氧化氮合成酶)抑制劑。iNOS抑制劑之實例包括該等揭示於WO1993/13055、WO1998/30537、WO2002/50021、WO1995/34534及WO1999/62875中之化合物。CCR3抑制劑之實例包括揭示於WO2002/26722之化合物。

在一實施例中，本發明係提供本發明化合物與磷酸二酯酶4(PDE4)抑制劑組合之用途，例如適用於吸入之調配物之情況。用於本發明此方面之PDE4抑制劑可為任何已知或已發現作為PDE4抑制劑之化合物，例如作為PDE4B及/或PDE4D之抑制劑。

PDE4抑制化合物包括順式-4-氰基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-羧酸、2-碳甲氧基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-酮及順式-[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己-1-醇]。又，順式-4-氰基-4-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]環己-1-羧酸(亦稱為西洛司特(cilomilast))及其鹽類、酯類、前藥或物理形式係描述於美國專利 5,552,438 中。

其他 PDE4 抑制化合物包括 Elbion (Hofgen, N.等人,

15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98 ; CAS reference No. 247584020-9)之 AWD-12-281 (N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-1-[4-氟苯基]甲基]-5-羥基- α -氧基-1H-吡啶-3-乙醯胺);稱為 NCS-613 (INSERM)之 9-苯甲基腺嘌呤衍生物; Chiroscience 及 Schering-Plough 公司之 D-4418; Pfizer 公司稱為 CI-1018 (PD-168787)之苯并二氫呋 PDE4 抑制劑; Kyowa Hakko 於 WO99/16766 所揭示之苯并間二氧雜戊烯衍生物; Kyowa Hakko 公司之 K-34; Napp (Landells, L.J. 等人, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393) 之 V-11294A; 羅氟司特 (roflumilast)(3-(環丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲醯胺)(參見 Byk Gulden Lomberg 之 EP 0 706 513 B1, 例如參見其實例 5); Byk-Gulden 公司之吡啶酮(phthalazinone)(W01999/47505); 譜馬分曲 (Pumafentrine), (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[c][1,6]噻啶-6-基]-N,N-二異丙基苯甲醯胺, 其為 Byk-Gulden 公司, 目前為 Altana 所製備及公開之混合的 PDE3/PDE4 抑制劑; Almirall-Prodesfarma 所開發之阿羅茶鹼(arofylline); Vernalis 公司之 VM554/UM565; 或 T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. 等人, J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162)及 T2585。

另外的 PDE4 抑制化合物係揭示於 Glaxo Group Limited 公司名下之公開國際專利申請案 WO2004/024728、WO2004/056823、WO2004/103998(例如文中所揭示之實例

399 或 544) 、 WO2005/058892 、 WO2005/090348 、
WO2005/090353 及 WO2005/090354 。

抗膽鹼劑之實例為該等作為蕁毒鹼受體(muscarinic
receptor)拮抗劑之化合物，特別是該等 M₁ 或 M₃ 受體拮抗
劑、M₁/M₃ 或 M₂/M₃ 雙重拮抗劑或 M₁/M₂/M₃ 受體泛拮抗劑。
經由吸入給藥之例示化合物包括異丙托品(ipratropium)(例如
溴化物，CAS 22254-24-6，以 Atrovent 名稱銷售)、氧托鉍
(oxitropium)(例如溴化物，CAS 30286-75-0)及噻托鉍
(tiotropium)(例如，溴化物，CAS 136310-93-5，以 Spiriva 名
稱銷售)。又較佳的有瑞伐托酯(revatropate)(例如，為氫溴酸
鹽，CAS 262586-79-8)及 LAS-34273 係揭示於 W02001/04118
中。口服給藥之例示化合物包括哌崙西平(pirenzepine)(CAS
28797-61-7)、達非那新(darifenacin)(以 Enablex 名稱銷售之
CAS 133099-04-4 或 CAS 133099-07-7 氫溴酸鹽)、奧昔布寧
(oxybutynin)(CAS 5633-20-5，以 ditropan 名稱銷售)、特羅地
林(terodiline)(CAS 15793-40-5)、托特羅定(tolterodine)(CAS
124937-51-5 或 CAS 124937-52-6 酒石酸鹽，以 Detrol 名稱
銷售)、奧替鉍(otilonium)(例如，為溴化物，CAS 26095-59-0，
以 Spasmomen 名稱銷售)、曲司氯鉍(trospium chloride)(CAS
10405-02-4)及素立芬新(solifenacin)(CAS 242478-37-1 或
CAS 242478-38-2 琥珀酸鹽，亦稱為 YM-905 並以 Vesicare
名稱販售)。

另外的化合物係揭示於 WO 2005/037280 、 WO
2005/046586 及 WO 2005/104745 中。本發明組合物包括(但

不限於)：

(3-內)-3-(2,2-二-2-噻吩基乙烯基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子二環[3.2.1]辛烷碘；

(3-內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子二環[3.2.1]辛烷溴；

4-[羥基(二苯基)甲基]-1-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-1-氮陽離子二環[2.2.2]辛烷溴；及

(1R,5S)-3-(2-氰基-2,2-二苯基乙基)-8-甲基-8-{2-[(苯基甲基)氧基]乙基}-8-氮陽離子二環[3.2.1]辛烷溴。

其他抗膽鹼劑包括揭示於美國專利申請案 60/487981 之化合物，其係在本發明施行需要之範圍內以引用的方式併入本文中。此等包括，例如：

(內)-3-(2-甲氧基-2,2-二-硫苯-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈；

(內)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-二環[3.2.1]辛烷；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷溴；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇；

N-苯甲基-3-((內)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二

苯基-丙醯胺；

(內)-3-(2-胺甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

1-苯甲基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

1-乙基-3-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯甲醯胺；

3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二-噻吩-2-基-丙腈；

(內)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺；

[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

N-[3-((內)-8-甲基-8-氮雜-二環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲磺醯胺；及/或

(內)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷溴。

另外的化合物包括：

(內)-3-(2-甲氧基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

(內)-3-(2-氰基-2,2-聯苯-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

5 (內)-3-(2-氰基-2,2-聯苯-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷溴；

(內)-3-(2-胺甲醯基-2,2-聯苯-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；

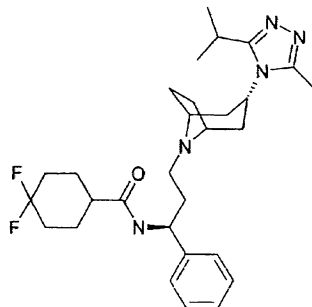
10 (內)-3-(2-氰基-2,2-二-噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷碘；及/或

(內)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮陽離子-二環[3.2.1]辛烷溴。

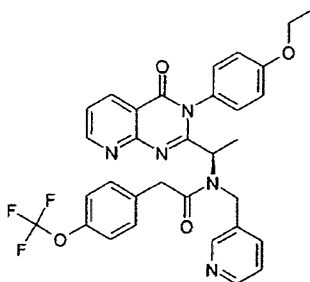
在一實施例中，本發明係提供包含本發明化合物與 H1 拮抗劑之組合物。H1 拮抗劑之實例包括(但不限於)amelexanox、阿斯咪唑(astemizole)、阿扎他定(azatadine)、
 15 氮唑斯汀(azelastine)、阿伐斯汀(acrivastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、西替利嗪(cetirizine)、左西替利嗪(levocetirizine)、乙氟利嗪(efletirizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克利嗪(cyclizine)、
 20 卡瑞斯汀(carebastine)、賽庚啉(cyproheptadine)、卡比沙明(carbinoxamine)、去羧乙氧基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)、多西拉敏(doxylamine)、二甲節定(dimethindene)、依巴斯汀(ebastine)、依匹斯汀(epinastine)、乙氟利嗪(efletirizine)、非索非那定

(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、酮替芬(ketotifen)、氯雷他定(loratadine)、左卡巴斯汀(levocabastine)、咪唑斯汀(mizolastine)、美喹他嗪(mequitazine)、米安色林(mianserin)、諾柏斯汀(noberastine)、美克洛嗪(mecclizine)、諾司咪唑(norastemizole)、奧洛他定(olopatadine)、哌香豆司特(picumast)、吡拉明(pyrilamine)、異丙嗪(promethazine)、特非那丁(terfenadine)、曲吡那敏(tripelennamine)、替美斯汀(temelastine)、阿利馬嗪(trimeprazine)及曲普利啶(triprolidine)，特別是西替利嗪、左西替利嗪、乙氟利嗪及非索非那定。在另一實施例中，本發明係提供包含本發明化合物與 H3 拮抗劑(及/或反向促進劑)之組合物。H3 拮抗劑之實例包括，例如該等揭示於 WO2004/035556 及 WO2006/045416 中之化合物。可用於與本發明化合物組合之其他組胺酸受體拮抗劑包括 H4 受體之拮抗劑(及/或反向促進劑)，例如揭示於 Jablonowski 等人, J. Med. Chem. 46:3957-3960 (2003) 中之化合物。

在一實施例中，本發明係提供包含本發明化合物與 CCR5 受體拮抗劑，例如 4,4-二氟-N-((1S)-3-{3-[3-甲基-5-(1-甲基乙基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-8-氮雜二環[3.2.1]辛-8-基}-1-苯基丙基)環己甲醯胺之組合物：



在一實施例中，本發明係提供包含本發明化合物與 CXCR3 受體拮抗劑，例如 N-((1R)-1-{3-[4-(乙基氧基)苯基]-4-氧基-3,4-二氫吡啶[2,3-d]嘓啶-2-基}乙基)-N-(3-吡啶基甲基)-2-{4-[(三氟甲基)氧基]苯基}乙醯胺：



因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與 PDE4 抑制劑之組合物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與 β 2-腎上腺素促進劑之組合物。

10 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與皮質類固醇之組合物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與非類固醇GR促進劑之組合物。

15 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與抗膽鹼劑之組合物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與抗組織胺之組合物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與 PDE4抑制劑及 β 2-腎上腺素促進劑之組合物。

20 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與抗膽鹼劑及PDE4抑制劑之組合物。

上述所指之組合物可以醫藥調配物存在使用，且包含如上述定義之組合物與醫藥上可接受稀釋劑或載劑之醫藥調配物品係代表本發明之另一方面。

5 此等組合之各別的化合物可連續或同時以分開或組合的醫藥調配物來給藥。在一實施例中，各別的化合物係同時以組合的調配物給藥。已知治療劑之適合劑量熟習本項技術者應能容易地了解。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與另外的治療活性劑之醫藥組成物。

10 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與PDE4抑制劑之醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與 β 2-腎上腺素促進劑之醫藥組成物。

15 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與皮質類固醇之醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與非類固醇GR促進劑之醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與抗膽鹼劑之醫藥組成物。

20 因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與抗組織胺之醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與CXCR3受體拮抗劑之醫藥組成物。

因此，在另一方面，本發明係提供包含本發明化合物與

CCR5受體拮抗劑之醫藥組成物。

現在係藉由參照下列生物實例來描述本發明，其僅為說明而不應視為本發明範圍之限制。

【實施方式】

以下列活體外分析測定本發明之IL-8及GRO- α 趨化激素抑制效用：

● 受體結合分析：

10 $[^{125}\text{I}]$ IL-8(人類重組)係得自GE Healthcare公司，具有專一活性2000 Ci/mmol。所有其他的化學藥品為分析等級。將高效之重組的人類CXCR1(IL-8 α 型)及CXCR2(IL-8 β 型)受體各別表現於如前述之非黏附中鼠倉鼠卵巢(CHO)細胞(Holmes, 等人, Science, 1991, 253, 1278)。根據前面所述之方法，Haour, 等人, J. Biol. Chem., 249 pp 2195-2205 (1974))
15 製備膜，該文獻係在製備本發明所需之範圍內以引用的方式併入本文中，但是均質緩衝液係修改為40mM Tris-HCL (pH 7.5)、1mM MgSO₄、0.5 mM EGTA (乙二醇-雙(2-胺基乙基醚)-N,N,N',N'-四-乙酸)、1mM PMSF(α -甲苯磺醯氟)、2.5
20 mg/L亮抑酶肽(leupeptin)及0.1 mg/ml抑肽酶(aprotinin)。將細胞均質化並以2,000 rpm離心10分鐘。將上清液以100,000 x g離心1小時。將上清液倒出並將膜儲存於-80°C。使用BioRad試劑根據製造商之方法使用牛血清球蛋白(BSA)為標準，測定膜蛋白之濃度。

所有IL-8結合係使用閃爍親近分析(SPA)，使用麥胚凝集素微珠於96-孔盤的形式中進行。將膜CHO-CXCR1或CHO-CXCR2以微珠於之結合緩衝液中預培養30分鐘，而4°C的緩衝液含有20 mM 1.3-雙[(三羥甲基)甲基氨基]丙烷(Bis-Trispropane)緩衝液、pH 8.0含有1 mM MgSO₄、0.1 mM EDTA及25 mM NaCl。將化合物於DMSO中以20X最終稀釋倍數稀釋(最終化合物濃度介於1 nM至30 uM間及最終DMSO濃度5%)。分析係於96-孔盤(optiplate 96, Packard)於室溫下，於具有膜及0.04% CHAPS(3-[(3-氯鹽胺基丙基)二甲基胺基]-1-丙磺酸酯、0.0025% BSA及0.23 nM [¹²⁵I] IL-8之0.1 ml結合緩衝液中進行。將測定盤於平台上震盪1小時，在培養終了時將測定盤以2,000 rpm離心5分鐘並於Top Count計數器上計數。重組的IL-8 R α 、CXCR1或第I型受體在本文中亦指非允許受體，而重組的IL-8 R β 、CXCR2或第II型受體亦指允許受體。

在此分析中，若其具有<30 uM之IC₅₀值，則此化合物係視為具活性。在本分析中，本發明化合物預計其試驗活性IC₅₀值約13 nM。

化學趨向性分析：

進行嗜中性細胞化學趨向性分析。原代人類嗜中性細胞係由周圍全血中使用非連續梯度離心、葡聚糖沉降及低滲溶離作用所分離出。將化學誘引物IL-8 (CXCL8)或GRO- α (CXCL 1)置於96多孔室之底室中(ChemoTx System, Neuro

Probe, Gaithersburg, MD)。所用的促進劑濃度為EC80濃度。將二室以5 μ m聚碳酸酯膜隔開。將試驗化合物以細胞預培養之後置於過濾器上方。

化學趨向性係於濕化培養器中於37°C以5% CO₂處理45分鐘。在培養終了期間，將膜移除並將底室遷移的細胞轉置於96孔盤。使用發光細胞活性分析(Celltiter-Glo, Promega, Madison, WI)測量這些細胞。各樣本係以二重複進行試驗且各化合物至少重複三次。正性對照細胞為無添加化合物之細胞並代表最大化學趨向反應。負性對照(未經刺激)為添加至底室無趨化激素。正向對照及負性對照間之差異代表細胞之化學趨向活性。

若其具有<5 μ M之IC₅₀值，則此化合物係視為具活性。

CD11b人類全血分析：

於人類全血中試驗化合物其抑制GRO α -引發整合素CD11b於嗜中性細胞之表現。

使用蝴蝶線及含有0.2 ml作用肝素鈉之10 ml注射器取出血液(9 ml)。將血液保持在37°C直到於下列步驟5中至於冰上為止。然後將化合物儲存溶液稀釋12倍，最大最終濃度120 μ M。然後於媒劑中進行半對數連續稀釋。然後將十微升的化合物稀釋液或媒劑加到適合的12x75聚丙烯試管中。於每支試管加入一百微升的全血並於37°C水浴中培養10分鐘，開始時及在5分鐘時攪動(溫和)。將GRO α 儲存液以1:166.66於0.1% BSA-DPBS中稀釋至120 nM之"12x"濃度，並將10 μ l的

GRO α 稀釋液或0.1%BSA-DPBS加到適合的試管中，使最終的GRO α 濃度等於10 nM。將試管於37°C培養10分鐘同時再5分鐘時以手緩和震動。然後將樣本置於冰上並加入250 ul冰冷的CellFix作用稀釋液，接著於冰上培養一分鐘。於GRO α 培養期間藉由加入適合的抗體準備1.5 ml Eppendorf試管。除了加入同型對照中加入10 ul的IgG2a-FITC取代CD11b外，於每支試管加入10 ul的CD11b-FITC及5 ul的CD16-PE。另外取各試管50 ul的固定血液加到適合的Eppendorf試管。然後將樣本於黑暗中4°C下培養20分鐘。將加入500 ul冷的DPBS之血液/抗體混合物加到適當標明的12x75聚苯乙烯試管。將生成的混合物保持在冰上。加入LDS儲存液(10 ul)並將混合物於4°C培養10分鐘，之後進行流動分析。將樣本保持在黑暗的環境中。在將樣品收集在流式細胞儀時，於添加LDS時搖晃，使所有的樣本在添加LDS後跑動~10-20分鐘。

使用中度流速收集流體及增加的FL3閾值，以使用LDS訊消除分析中紅血球。使用位標定的樣本及單色樣本適當地設定顏色補償，以減少LDS流至PE及PE流至FITC及FITC流至PE。就BD LSR細胞儀，LDS=FL3、PE=FL2、FITC=FL1。最少收集2000-3000群集，其滿足粒細胞之SSC及FSC設門，且用FL2訊號時為CD16正性。

穩定表現CXCR2及G α 16之CHO-K1細胞中之鈣活動性:

穩定表現CXCR2及G α 16之CHO-K1細胞置於DMEM/F12 (HAM's)1:1、w/ 10% FCS (熱滅性)、w/2 mM L-

麩醯胺酸、w/ 0.4 mg/ml G418中，同時於5% CO₂培養箱中維持在37°C，生長至80%之覆蓋率。分析前二十四小時，收集細胞並以每孔40,000細胞置於96孔、黑壁、透明底之盤中(Packard View)及放回CO₂培養箱中。分析當天，將化合物連續於100% DMSO 中稀釋至300X所欲之分析濃度。由生長培養基抽出細胞及以100 ul的承載培養基(EMEM帶有Earl's鹽w/L-麩醯胺酸、0.1% BSA(Seriologicals公司之Bovuminar Cohen Fraction V)、4 uM Fluo-4-乙醯氧基甲基酯螢光指示器染劑(Fluo-4 AM, Molecular Probes公司)及2.5 mM丙磺舒(probenecid))取代，並於37°C之CO₂培養箱中培養1小時。將承載培養基抽出並以帶有Earl's鹽w/L-Glutamine、0.1%吉利丁(gelatin)及2.5 mM丙磺舒之100 uL的EMEM取代，另再培養10分鐘。將300X於DMSO連續稀釋之化合物轉置於含有297微米KRH(120 mM NaCl、4.6mM KCl、1.03 mM KH₂PO₄、25 mM NaHCO₃、1.0mM CaCl₂、1.1 mM MgCl₂、11 mM葡萄糖、20 mM HEPES (pH 7.4))w/2.5 mM丙磺舒及0.1%吉利丁(化合物目前為3X)之96孔盤中。由培養基抽出細胞，以及將細胞以KRH w/2.5 mM丙磺舒、w/0.1%吉利丁清洗3次。將帶有0.1%吉利丁之KRH (100 ul) w/2.5 mM丙磺舒加到孔槽中，然後再將50 ul溶於KRH w/2.5 mM丙磺舒及0.1%吉利丁之3X化合物加到孔槽中(化合物目前為1 X)並於37°C之CO₂培養箱中培養10分鐘。將測定盤置於FLIPR (Fluorometric Imaging盤式判讀機, Molecular Devices公司, Sunnyvale CA)如前述進行分析(Sarau等人, 1999)。測定各種濃度之化合物

由1.0 nM IL-8，CXCR2之EC₈₀濃度引起之最大人類IL-8引發Ca²⁺活動之百分比，並計算抑制50%由1.0 nM IL-8引起的最大反應時之試驗化合物濃度係為IC₅₀。在此分析中，若其具有<10 uM之IC₅₀值，則此化合物係視為具活性。

5

口服給劑大鼠後試中性細胞CD11b刺激

10

15

20

口服給予路易斯(Lewis)大鼠(250-300 gm)本發明化合物或媒劑，一小時後將其以CO₂窒息殺死。以心臟穿刺抽出大鼠全血3 ml置於含有100 µl的0.25 M EDTA (GIBCO, Grand Island, NY)的注射器中。於10 µM之Kreb's/0.1 % BSA (KBSA)中重建大鼠CXCL2 (PeproTech, Rocky Hill, NJ)儲存液。將儲存液稀釋至"11x"，用於DPBS (GIBCO)之最大濃度，以及連續地於KBSAIDPBS媒劑稀釋。將10 µl適當濃度之本發明化合物(1.2–100 nM)或媒劑加到12x75 mm聚丙稀試管中，接著加入100 µl的全血。將試管於37°C浴中培養30分鐘，期間每10分鐘以手輕輕搖晃。然後將樣本置於冰上10分鐘，接著加入10 µl的抗-大鼠-CD11b-FITC或FITC-標定小鼠IgG2a 同型對照(二者皆得自Antigenix America, Huntington Station, NY)並於冰上培養30分鐘。於立即劇烈旋動下加入FACS解離濃液(Becton dickinson, San Jose, CA)、1 ml的1X，接著在溶液加到最後的樣本後另再旋動。將樣本於室溫下培養10分鐘以及將白血球以~300 x g形成小團並以DPBS清洗。將細胞再懸浮於650 µl的1%三聚甲醛中。FACS解離溶液沒有完全解離大鼠紅血球。因此，就流式細胞分析，係將3.5 µl的1.67 mg/ml

LDS-751(Exciton, Dayton, OH)之乙醇溶液(過飽和;以離心澄清)於流式分析的1-2分鐘內加到各樣本中,以排出任何殘餘的紅血球。使用CellQuest軟體及LSR流式細胞儀(Becton-dickinson)收集樣本數據,以低流速,藉由增加FL3閾值消除LDS-751負性紅血球,然後將嗜中性細胞群族留在側散射及前散射圖區。然後藉由以CellQuest軟體分析,測量此群族之FL1(綠色FITC螢光,與CD11b含量直接相關)的平均通道螢光。

在此分析中,本發明化合物係試驗給予路易斯大鼠10 mg/kg劑量後,抑制全血嗜中性細胞CD11b表現活性。本發明化合物CXCL2濃度反應曲線之EC50明顯地由媒劑治療大鼠之4.7 nM (1.9-7.4; 95% C.I.)移動至12.3 nM (10.0-14.7), ($p < 0.001$, $n = 6$ 每群族)。

上述說明充分揭示了本發明,包括其較佳實施例。本文中特別揭示之實施例的修正與改進係在下列申請專利範圍之範疇中。無需進一步詳細闡述,咸信熟習本項技術者,使用前述之描述,能可完全地利用本發明。因此,文中之實例僅作為說明用而非在任何方面限制本發明之範圍。其中聲請獨立特性及特許權之本發明實施例係如下所定義。

五、中文發明摘要：

本發明係關於用於治療由趨化激素白介素-8(IL-8)所介導之疾病之新穎的化合物及其組成物。

5

六、英文發明摘要：

This invention relates to a novel compound and compositions thereof, useful in the treatment of disease states mediated by the chemokine, Interleukin-8 (IL-8).

15

十、申請專利範圍：

1. 一種4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽。
2. 一種包含4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽及醫藥上可接受載劑或稀釋劑之醫藥組成物。
3. 一種4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸，係用作活性治療物質。
4. 一種4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽，係用治療趨化激素所介導之疾病，其中該趨化激素係於哺乳動物中與IL-8 α 或 β 受體結合。
5. 一種4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽，係用於治療由下列組成之群中選出之疾病：氣喘、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫症候群。
6. 一種4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯苯磺酸鹽於製造供用於治療趨化激素所介導疾病之醫藥品之用途。
7. 一種治療趨化激素所介導疾病之醫藥組成物，其中在

哺乳動物中該趨化激素係與IL-8 α 或 β 受體結合，而該組成物係包括一有效量之4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽。

8. 如申請專利範圍第7項之醫藥組成物，其中該哺乳動物係患有氣喘、慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫症候群。
9. 如申請專利範圍第8項之醫藥組成物，其中該哺乳動物係患有慢性阻塞性肺疾病。
10. 一種包含4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽及一或多種另外其他治療成份之醫藥組合物。
11. 如申請專利範圍第10項之組合物，其中該另外的治療成份為CXCR3受體拮抗劑或CCR5受體拮抗劑。
12. 一種合成4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯甲苯磺酸鹽之方法，係包含下列步驟：
 - a) 將乙腈與對甲苯磺酸單水合物組合；
 - b) 將步驟a)之產物加到溶於四氫呋喃之4-{[6-氯-3-({[(2-氯-3-氟苯基)胺基]羰基}胺基)-2-羥基苯基]磺醯基}-1-哌啶羧酸1,1-二甲基乙基酯中；及
 - c) 將在步驟b)中所得到的產物以乙腈處理。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

15

無

20

25