



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215391 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100124056

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/47 (2006.01)*

A61P17/02 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/08 美國

61/362,320

(71)申請人：惠氏有限責任公司(美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：貝諾塔 羅納 查爾斯 BERNOTAS, RONALD CHARLES (US)；奈波 桑尼爾 NAGPAL, SUNIL (US)；辛豪斯 羅伯 SINGHAUS, ROBERT (US)；湯普森 凱薩琳 THOMPSON, CATHERINE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 64 頁

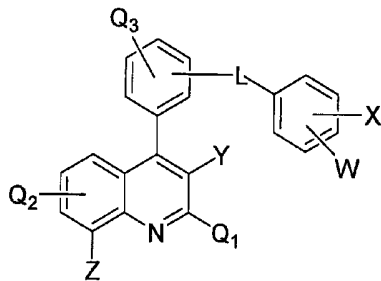
(54)名稱

用於治療皮膚病症之新穎喹啉酯

NOVEL QUINOLINE ESTERS USEFUL FOR TREATING SKIN DISORDERS

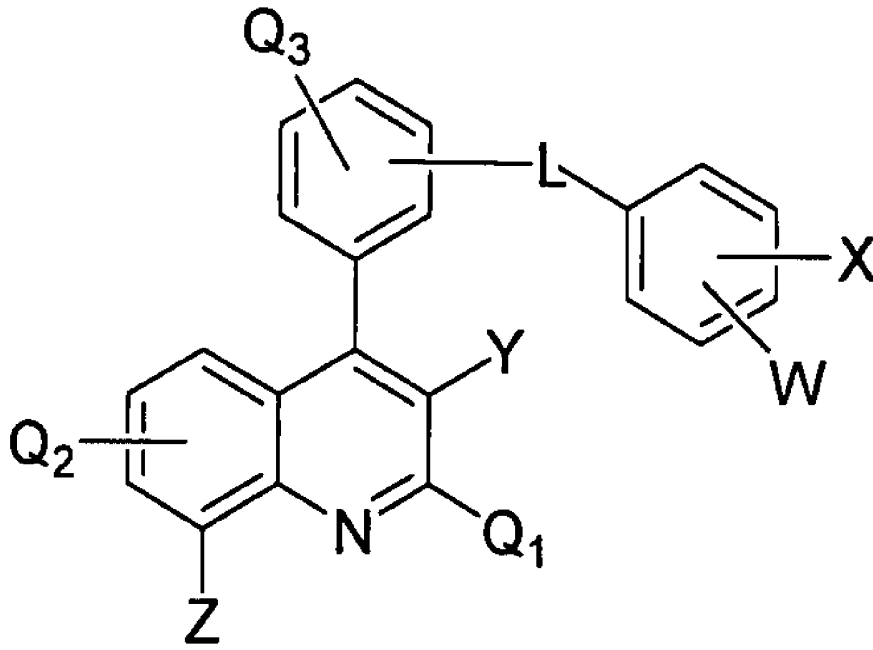
(57)摘要

本發明揭示式(I)之喹啉酯：



(I)

其可用作肝臟 X 受體(LXR)調節劑。本發明亦揭示含有式(I)喹啉酯之醫藥組合物及式(I)喹啉酯於安全治療多種皮膚病症之用途。本發明另外描述製備及使用喹啉酯之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215391 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100124056

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 07 日

(51)Int. Cl. : A61K31/47 (2006.01)

A61P17/02 (2006.01)

A61P17/04 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/08 美國

61/362,320

(71)申請人：惠氏有限責任公司(美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：貝諾塔 羅納 查爾斯 BERNOTAS, RONALD CHARLES (US)；奈波 桑尼爾 NAGPAL, SUNIL (US)；辛豪斯 羅伯 SINGHAUS, ROBERT (US)；湯普森 凱薩琳 THOMPSON, CATHERINE (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 64 頁

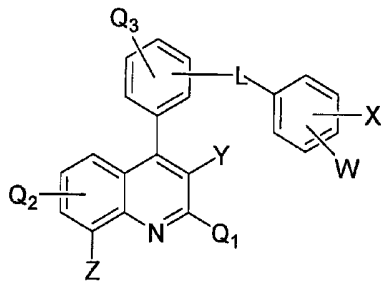
(54)名稱

用於治療皮膚病症之新穎喹啉酯

NOVEL QUINOLINE ESTERS USEFUL FOR TREATING SKIN DISORDERS

(57)摘要

本發明揭示式(I)之喹啉酯：



(I)

其可用作肝臟 X 受體(LXR)調節劑。本發明亦揭示含有式(I)喹啉酯之醫藥組合物及式(I)喹啉酯於安全治療多種皮膚病症之用途。本發明另外描述製備及使用喹啉酯之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種可有效用作肝臟X受體(LXR)調節劑之喹啉酯。本發明亦係關於一種包含LXR調節劑之組合物，及製備此等化合物之方法。本發明另外係關於一種喹啉酯於安全治療多種皮膚疾病及病症中之用途。

【先前技術】

皮膚由於皮膚疾病、環境濫用(風、空調、中央供熱)或正常的老化過程(慢性老化)而退化，其可藉由使皮膚曝露於太陽下(光老化)而加速。近年來，對於治療皮膚疾病之更安全且無毒藥物之需求已大大增加。

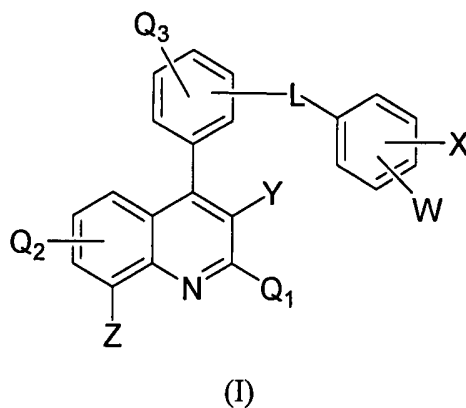
肝臟X受體(LXR)(最初自肝臟確定為孤兒受體)係核激素受體超家族之成員，且係在皮膚中(例如，在角質細胞及粒細胞中)表現。LXR係經配體激活之轉錄因子且作為與類視色素X受體(RXR)之專性雜二聚物結合至DNA。經膽固醇(內源性配體)激活之LXR顯示強力的活體外及活體內消炎特性。局部施用LXR配體抑制接觸性(噁唑酮誘發)及刺激性(TPA-誘發)皮炎之小鼠模型中之炎症。最近，已報導(例如WO 98/32444)LXR α 受體激活劑在恢復皮膚障壁功能、誘導分化及抑制增殖中具有治療應用。

因為此活性，已提出並研究多種具有LXR調節劑活性之化合物作為可能的藥物。然而在實踐中，由於多種副作用，其等在臨床上尚不可接受。根據本發明，一種具有LXR調節活性之喹啉酯之新穎子類適用於治療多種皮膚疾

病及病症，而不造成不可接受之副作用。吾人之方法利用已知之「軟藥」概念(N. S. Bodor, 美國專利6610675)。「軟藥」係生物活性化合物(藥物)，其結構上可類似於已知活性藥物(軟性類似物)，或可係完全新穎之結構類型，但其特徵為在其實現治療作用之後，活體內破壞(代謝)成無毒部份。

【發明內容】

本發明提供一種式(I)化合物：



或其醫藥上可接受的鹽；其中

Z係鹵素或烷基；其中各烷基係視需要經鹵素取代；

Y係H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、CN；其中各烷基或芳基係視需要經烷基或芳基取代；

Q₁、Q₂、Q₃各獨立地為H、鹵素、烷基、或芳基；其中各烷基或芳基係視需要經烷基或芳基取代；

L係OC(O)、C(O)O、CH₂C(O)O、OC(O)CH₂；

W係H、鹵素或烷基；

X係H、烷基、S(O)_nR₁、SO₂NR₂R₃、CONR₄R₅、C(R₆)₂OR₇、CN；其中各烷基、S(O)_nR₁、SO₂NR₂R₃、

CONR₄R₅、或C(R₆)₂OR₇係視需要經烷基、SO₂烷基或SO₂芳基、或SO₂雜芳基取代；其中

R₁係烷基、芳基、雜芳基或環烷基；

R₂及R₃各獨立地為H、烷基或雜芳基；

R₄及R₅各獨立地為H或烷基；

R₆及R₇各獨立地為H或烷基；且

n係1或2。

本發明亦提供一種包含有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物。

本發明亦提供一種治療患者之皮膚病症之方法，其包括對有此需要之患者投與有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽或包含有效量之式(I)化合物之醫藥組合物。

在另一實施例中，該皮膚病症係選自由牛皮癬、異位性皮膚炎、皮膚創傷、皮膚老化、光老化及起皺紋組成之群。

在其他實施例中，該皮膚病症之療法另外包括投與其他治療劑。

【實施方式】

本發明係關於一種可有效用作肝臟X受體(LXR)調節劑之式(I)喹啉酯。本發明亦係關於一種包含LXR調節劑之組合物，及製備此等化合物之方法。本發明喹啉酯及其多晶型、溶劑化物、酯、互變異構體、非對映體、對映體、醫藥上可接受的鹽或前藥顯示於安全治療多種皮膚疾病及病

症中之效用。

定義

在詳細描述本發明之前，應瞭解本發明不限於特定的組合物或製程步驟，因為其本身可變化。應注意，除非文中另外明確指出，否則本說明書及隨附申請專利範圍中所使用之單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「一種化合物」包括複數種化合物。

除非另外定義，否則本文使用之所有技術及科學術語具有與本發明相關技術領域中之一般技藝者通常所理解之相同含義。針對如本文所述之本發明之目的，定義下列術語。

除非另外說明，否則本文所使用之術語「烷基」(無論單獨使用或作為取代基之部份使用)係指具有1至20個碳原子或此範圍內之任何數目碳原子(例如1至6個碳原子或1至4個碳原子)之飽和直鏈或分支碳鏈。指定數目之碳原子(例如C₁₋₆)應獨立地指示烷基部份中之碳原子數或較大的含烷基之取代基之烷基部份。烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、及類似物。在如此表示時，烷基可視需要經取代。在具有多個烷基之取代基(如N(C₁₋₆烷基)₂)中，該等烷基可係相同或不同。

除非另外說明，否則本文所使用之術語「烷氧基」係指式為-O烷基之基團。指定數目之碳原子(例如-OC₁₋₆)應獨

立地指示烷氧基中之碳原子數。烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、及類似物。在如此表示時，烷氧基可視需要經取代。

本文使用之術語「烯基」及「炔基」(無論單獨使用或作為取代基之部份使用)係指具有至少一個碳碳雙鍵(「烯基」)或至少一個碳碳三鍵(「炔基」)之具有2個或更多個碳原子，較佳2至20個碳原子之直鏈或分支碳鏈。在如此表示時，烯基及炔基可視需要經取代。烯基之非限制性實例包括乙烯基、3-丙烯基、1-丙烯基(亦稱為2-甲基乙烯基)、異丙烯基(亦稱為2-甲基乙烯-2-基)、丁烯-4-基、及類似物。炔基之非限制性實例包括乙炔基、丙-2-炔基(亦稱為炔丙基)、丙炔-1-基、及2-甲基-己-4-炔-1-基。

本文所使用之術語「環烷基」(無論係單獨使用或作為另一基團之部份使用)係指(例如)具有3至14個環碳原子(例如，3至7或3至6個環碳原子)，且視需要含有一或多個(例如，1、2、或3個)雙鍵或三鍵之非芳族烴環，其包括環化烷基、烯基、或炔基。環烷基可係單環(例如環己基)或多環(例如，含有稠合、橋連、及/或螺環系統者)，其中碳原子係位於該環系統之內部或外部。該環烷基之任何適宜的環位置可共價連接至確定的化學結構。在如此表示時，環烷基環可視需要經取代。環烷基之非限制性實例包括：環丙基、環丙烯基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛

基、十氫萘基、八氫并環戊二烯基、八氫-1*H*-茛基、3*a*,4,5,6,7,7*a*-六氫-3*H*-茛-4-基、十氫萸基；二環[6.2.0]癸基、十氫萘基、及十二氫-1*H*-萸基。術語「環烷基」亦包括雙環烴環之碳環，其非限制性實例包括二環-[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[3.1.1]庚基、1,3-二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、二環[2.2.2]辛基、及二環[3.3.3]十一烷基。

「鹵烷基」意欲包括經一或多個鹵原子取代之具有指定數量碳原子之分支鏈及直鏈飽和脂族烴基。本文使用之鹵素係指F、Cl、Br及I。鹵烷基包括全鹵烷基，其中烷基中之所有氫已經鹵素置換(例如，-CF₃、-CF₂CF₃)。該等鹵素可係相同(例如，CHF₂、-CF₃)或不同(例如，CF₂Cl)。在如此表示時，鹵烷基可視需要經一或多個除鹵素以外之取代基取代。鹵烷基之實例包括(但不限於)氟甲基、二氯乙基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、及五氯乙基。

術語「芳基」(無論單獨使用或作為另一基團之部份使用)在本文中係定義為6個碳原子之芳族單環或10至14個碳原子之芳族多環。芳基包括(但不限於)例如苯基或萘基(例如，萘-1-基或萘-2-基)。在如此表示時，芳基可視需要經一或多個取代基取代。芳基亦包括(但不限於)例如與一或多個飽和或部份飽和碳環稠合之苯基或萘基環(例如，二環[4.2.0]八-1,3,5-三烯基、二氫茛基)，其可在該芳族及/或飽和或部份飽和環之一或多個碳原子處經取代。

術語「雜環烷基」(無論單獨使用或作為另一基團之部份使用)在本文中係定義為具有一或多個環(例如，1、2或3

個環)且具有3至20個原子(例如,3至10個原子、3至6個原子)之基團,其中至少一個環中之至少一個原子係選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之雜原子,且其中包括該雜原子之環係非芳族。在包括2個或更多個稠合環之雜環基中,不含雜原子之環可係芳基(例如,吡啶基、四氫喹啉基、色滿基)。示例性雜環烷基具有3至14個環原子,其中1至5個係獨立地選自氮(N)、氧(O)、或硫(S)之雜原子。雜環烷基中之一或多個N或S原子可經氧化(例如, $N \rightarrow O^-$ 、 $S(O)$ 、 SO_2)。在如此表示時,雜環烷基可視需要經取代。

單環雜環烷基之非限制性實例包括(例如):二氫雜環丙烯基、氮丙啶基、尿唑基、氮呔基、吡唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、噁噻唑啉酮基、噁唑啉酮基、乙內醯脲基、四氫呋喃基、吡咯啉基、嗎啉基、哌嗪基、哌啉基、二氫哌喃基、四氫哌喃基、哌啉-2-酮基(戊內醯胺)、2,3,4,5-四氫-1*H*-氮呔基、2,3-二氫-1*H*-吡啶、及1,2,3,4-四氫喹啉。具有2個或更多個環之雜環基之非限制性實例包括(例如):六氫-1*H*-吡咯嗪基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-1*H*-苯并[d]咪唑基、3a,4,5,6,7,7a-六氫-1*H*-吡啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基、色滿基、異色滿基、吡啶基、異吡啶基、及十氫-1*H*-環辛烷[b]吡咯基。

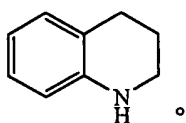
術語「雜芳基」(無論係單獨使用或作為另一基團之部份使用)在本文中係定義為具有5至20個原子(例如,5至10個原子、5至6個原子)之單環或稠合環系統,其中至少一

個環中之至少一個原子係選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之雜原子，且另外其中至少一個包括雜原子之環係芳族。在包括2個或更多個稠合環之雜芳基中，不含雜原子之環可係碳環(例如，6,7-二氫-5*H*-環戊嘧啶)或芳基(例如，苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基)。示例性雜芳基具有5至14個環原子且含有1至5個獨立地選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之環雜原子。雜芳基中之一或多個N或S原子可經氧化(例如，N→O⁺、S(O)、SO₂)。在如此表示時，雜芳基可經取代。單環雜芳基環之非限制性實例包括(例如)：1,2,3,4-四唑基、[1,2,3]三唑基、[1,2,4]三唑基、三嗪基、噻唑基、1*H*-咪唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、及吡啶基。含有2個或更多個稠合環之雜芳基環之非限制性實例包括：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吡啶基、茶啉基、啡啶基、7*H*-嘌呤基、9*H*-嘌呤基、5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶基、7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、2-苯基苯并[*d*]噻唑基、1*H*-吲哚基、4,5,6,7-四氫-1-*H*-吲哚基、喹噁啉基、5-甲基喹噁啉基、喹唑啉基、喹啉基、及異喹啉基。

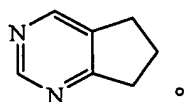
如上所述之雜芳基之一非限制性實例係C₁-C₅雜芳基，其係具有1至5個碳環原子及至少一個為獨立地選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之雜原子之其他環原子(較佳係1至4個為雜原子之其他環原子)的單環芳族環。C₁-C₅雜芳基之實例包括(但不限於)例如三嗪基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、咪唑-1-基、1*H*-咪唑-2-基、1*H*-咪唑-4-基、異噁唑啉-5-

基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、及吡啶-4-基。

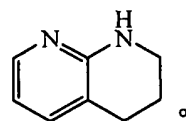
就本發明之目的而言，包含單個雜原子之稠合環基、螺環、雙環及類似物將被視為屬於對應於含該雜原子之環的環家族。例如，就本發明之目的而言，具有下式之1,2,3,4-四氫喹啉係被視為雜環烷基：



就本發明之目的而言，具有下式之6,7-二氫-5H-環戊嘧啶係被視為雜芳基：



當稠合環單元之飽和環及芳基環中均含有雜原子時，該芳基環將起主導作用並決定該環所屬之種類。例如，就本發明之目的而言，具有下式之1,2,3,4-四氫-[1,8]萘啶係被視為雜芳基：



術語「伸雜芳基」(無論單獨使用或作為另一基團之部份使用)在本文中係定義為具有5至20個原子(例如，5至10個原子、5至6個原子)之二價單環或稠合環系統，其中至少一個環中之至少一個原子係選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之雜原子，且其中另外至少一個包括雜原子之環係芳族。在包括2個或更多個稠合環之伸雜芳基中，不含雜原子之

環可係碳環(例如, 6,7-二氫-5*H*-伸環戊嘧啶基)或芳基(例如, 伸苯并呋喃基、伸苯并噻吩基、伸吡啶基)。示例性伸雜芳基具有5至14個環原子且含有1至5個獨立地選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之環雜原子。伸雜芳基中之一或多個N或S原子可經氧化(例如, N→O⁻、S(O)、SO₂)。在如此表示時, 伸雜芳基可經取代。單環伸雜芳基之非限制性實例包括(例如): 1,2,3,4-伸四唑基、[1,2,3]伸三唑基、[1,2,4]伸三唑基、伸三嗪基、伸噻唑基、1*H*-伸咪唑基、伸噁唑基、伸呋喃基、伸噻吩基、伸嘧啶基、及伸吡啶基。含有2個或更多個稠合環之伸雜芳基環之非限制性實例包括: 伸苯并呋喃基、伸苯并噻吩基、伸苯并噁唑基、伸苯并噻唑基、伸苯并三唑基、伸吡啶基、伸嘧啶基、伸啡啶基、7*H*-伸嘌呤基、9*H*-伸嘌呤基、5*H*-伸吡咯并[3,2-*d*]嘧啶基、7*H*-伸吡咯并[2,3-*d*]嘧啶基、伸吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、伸2-苯基苯并[*d*]噻唑基、1*H*-伸吡啶基、4,5,6,7-四氫-1-*H*-伸吡啶基、伸喹啉基、伸5-甲基喹啉基、伸喹啉基、伸喹啉基、及伸異喹啉基。

如上所述之伸雜芳基之一非限制性實例係C₁-C₅伸雜芳基, 其係具有1至5個碳環原子及至少一個為獨立地選自氮(N)、氧(O)、及硫(S)之雜原子之其他環原子(較佳係1至4個為雜原子之其他環原子)之單環芳族環。C₁-C₅伸雜芳基之實例包括(但不限於)例如伸三嗪基、伸噻唑-2-基、伸噻唑-4-基、伸咪唑-1-基、1*H*-伸咪唑-2-基、1*H*-伸咪唑-4-基、伸異噁唑啉-5-基、伸呋喃-2-基、伸呋喃-3-基、伸噻

吩-2-基、伸噻吩-4-基、伸嘧啶-2-基、伸嘧啶-4-基、伸嘧啶-5-基、伸吡啶-2-基、伸吡啶-3-基、及伸吡啶-4-基。

術語「碳環」係指含有3至14個碳環原子之飽和環、部份飽和環、或芳族環。碳環可係單環、雙環或三環。碳環通常含有3至10個碳環原子且係單環或雙環。

術語「雜環」係指含有3至14個環原子之飽和環、部份飽和環、或芳族環，其中至少一個環原子係氧、氮、或硫雜原子。雜環可係單環、雙環或三環。雜環通常含有3至10個環原子且係單環或雙環。

術語「胺基」係指 $-\text{NH}_2$ 。

術語「烷胺基」係指 $-\text{N}(\text{H})$ 烷基。烷胺基取代基之實例包括甲胺基、乙胺基、及丙胺基。

術語「二烷基胺基」係指 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ ，其中該兩個烷基可係相同或不同。二烷基胺基取代基之實例包括二甲基胺基、二乙基胺基、乙基甲基胺基、及二丙基胺基。

術語「鹵素」係指氟(其可描述為 $-\text{F}$)、氯(其可描述為 $-\text{Cl}$)、溴(其可描述為 $-\text{Br}$)、或碘(其可描述為 $-\text{I}$)。

術語「疊氮」係指 $-\text{N}_3$ 。

本文所使用之術語「治療」係指部份或完全緩解、抑制、改善及/或減輕患者疑似罹患之病症。

本文使用之「治療上有效」係指引起所需生物活性或作用之物質或含量。

除另外指明以外，術語「個體」或「患者」可交換使用且係指諸如人類患者及非人類靈長類、及實驗動物(如

兔、大鼠及小鼠)及其他動物之哺乳動物。因此，本文使用之術語「個體」或「患者」意指任何可對其投與本發明化合物之患者或個體。在本發明之一示例性實施例中，使用已接受之篩選方法來確定欲根據本發明方法治療之受試患者，以確定與目標或可疑疾病或病症相關之風險因素或確定在個體中存在之疾病或病症之狀況。此等篩選方法包括(但不限於)習知診斷檢查以確定可能與目標或可疑疾病或病症相關之風險因素。此等或其他常規方法允許臨床醫師選擇需要使用本發明方法及化合物治療之患者。

整篇說明書中使用術語「經取代」。術語「經取代」在本文中係定義為其中一或多個(例如1至10個)氫原子經下文所定義之取代基置換之基團(無論係非環狀或環狀)。取代基包括彼等可一次置換單個基團之一或兩個氫原子者，且亦包括彼等可置換兩個相鄰碳上之兩個氫原子以形成該取代基者。例如，置換單個氫原子之取代基包括(例如)鹵素、羥基、及類似物。兩個氫原子置換包括羰基、肟基、及類似物。置換來自相鄰碳原子之兩個氫原子之取代基包括(例如)環氧基及類似物。當一基團被描述為「經取代」時，可如上所述置換其任何數量之氫原子。例如，二氟甲基係經取代之C₁烷基；三氟甲基係經取代之C₁烷基；4-羥苯基係經取代之芳基環；(N,N-二甲基-5-胺基)辛基係經取代之C₈烷基；3-胍基丙基係經取代之C₃烷基；及2-羧基吡啶基係經取代之雜芳基。

在本說明書中之多處，化合物之取代基係以群組或範圍

揭示。特定言之，希望該描述包括此等群組及範圍之各成員及每個個別子組合。例如，特定言之，術語「C₁₋₆烷基」意欲個別地揭示C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、及C₅-C₆烷基。

本文所述之化合物可含有不對稱原子(亦稱為對掌性中心)，且某些化合物可含有一或多個不對稱原子或中心，其因此可產生光學異構體(對映體)及非對映體。本發明教示及本文所揭示之化合物包括此等對映體及非對映體，及外消旋及離析之純對映體型R及S立體異構體，及R及S立體異構體之其他混合物及其醫藥上可接受的鹽。可藉由熟習此項技術者已知之標準步驟(其包括(但不限於)例如對掌性層析、非對映體鹽形成、動態離析、及不對稱合成)，獲得呈純化形式之光學異構體。本發明亦包括含有烯基之式(I)化合物(例如烯烴及亞胺)之順式及反式或E/Z異構體。亦應瞭解，本發明包括所有可能之區域異構體及其混合物，其可藉由熟習此項技術者已知之標準分離步驟(包括(但不限於)管柱層析、薄層層析、及高效液相層析)以純化形式獲得。

本文使用之術語「肝臟X受體(LXR)」係指LXR α 及LXR β 、及其變體、異型物、及活性片段。LXR β 可在各處表現，而LXR α 之表現係限於肝臟、腎臟、腸、脾、脂肪組織、巨噬細胞、骨骼肌及如本文所說明之皮膚中。LXR α 序列之代表性GenBank®登記號包括以下各項：人類

(智人 (*Homo sapiens*), Q13133)、小鼠 (小家鼠 (*Mus musculus*), Q9Z0Y9)、大鼠 (大家鼠 (*Rattus norvegicus*), Q62685)、牛 (家牛 (*Bos taurus*), Q5E9B6)、豬 (野豬 (*Sus scrofa*), AAY43056)、雞 (紅原雞 (*Gallus gallus*), AAM90897)。LXR β 之代表性GenBank®登記號包括以下各項：人類 (智人 (*Homo sapiens*), P55055)、小鼠 (小家鼠 (*Mus musculus*), Q60644)、大鼠 (大家鼠 (*Rattus norvegicus*), Q62755)、牛 (家牛 (*Bos taurus*), Q5BIS6)。

本文使用之術語「哺乳動物」係指人類、非人類靈長類、犬、貓、牛、羊、豬、鼠、或其他獸醫或實驗室哺乳動物。熟習此項技術者瞭解降低一種哺乳動物之疾病嚴重度之療法預示該療法在另一種哺乳動物上之效果。

本文使用之術語「調節」係指包括根據目標分子降低或增加活性或表現。例如，如果TIMP1調節劑之存在導致TIMP1表現增加或降低，則該TIMP1調節劑被視為調節TIMP1之表現。術語「皮膚老化」包括源自固有時序老化之病症(例如，表情紋加深、皮膚厚度減小、無彈性、及/或無疵光滑表面)、彼等源自光老化者(例如，深層皺紋、黃色及皮質皮膚、皮膚硬化、彈性組織變性、粗糙、色素沉著異常(老年斑)及/或斑點皮膚)、及彼等源自由類固醇引起之皮膚變薄。

較佳的化合物將係具有LXR α 及/或LXR β 調節劑活性之LXR調節劑。術語「LXR調節劑」包括LXR α 及/或LXR β 激動劑、拮抗劑及組織選擇性LXR調節劑、及引起皮膚細胞

中之LXR之表現及/或蛋白質濃度之其他作用劑。可用於本發明之LXR調節劑包括喹啉化合物。

本文使用之術語「其他治療劑」係指任何已使用、目前使用、或已知適用於治療本發明所涵蓋之疾病或病症之治療劑。

本文使用之術語「前藥」係指母體「藥物」分子之醫藥上無活性的衍生物，其需要在目標生理系統內生物轉化(例如自發性或酶促性)，以釋放或將前藥轉換成活性藥物。前藥係被設計成克服與安定性、毒性、缺乏特異性、或有限生物利用率相關之問題。示例性前藥包含活性藥物分子本身及化學遮蔽基(例如，可逆地抑制該藥物之活性之基團)。某些較佳的前藥係具有在代謝條件下可清除基團之化合物之變體或衍生物。當示例性前藥在生理條件下經歷溶劑分解、或經歷酶降解或其他生物化學轉變(例如磷酸化、氫化、脫氫化、糖基化)時，其在活體內或活體外變成醫藥活性。前藥經常提供溶解度、組織相容性、或在哺乳動物有機體中延遲釋放之優點。(參見(例如)，Bundgard, *Design of Prodrugs*, 第7至9頁、第21至24頁，Elsevier, Amsterdam (1985)；及 Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 第352至401頁，Academic Press, San Diego, CA (1992))。常見的前藥包括酸衍生物，如藉由使母體酸與適宜的醇(例如，低碳數烷醇)反應製得之酯、藉由使母體酸化合物與胺反應製得之醯胺、或反應形成醯化鹼衍生物(例如，低碳數烷醯

胺)之鹼性基。

本文所使用之術語「醫藥上可接受的鹽」係指目標動物(例如哺乳動物)生理上耐受之本發明化合物之任何鹽(例如藉由與酸或鹼反應獲得)。本發明化合物之鹽可衍生自無機或有機酸及鹼。酸之實例包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水楊酸、琥珀酸、甲苯對磺酸、酒石酸、醋酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、磺酸、萘-2-磺酸、苯磺酸，及類似物。

鹼之實例包括(但不限於)鹼金屬(例如鈉)氫氧化物、鹼土金屬(例如鎂)氫氧化物、氫，及式 NW_4^+ 之化合物(其中W係 C_{1-4} 烷基)，及類似物。

鹽之實例包括(但不限於)：醋酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽(palmoate)、果膠酯酸鹽(pectinate)、過硫酸鹽、苯丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽，及類似物。鹽之其他實例包括本發明化合物之陰離子與適宜陽離子(如 Na^+ 、 NH_4^+ 、及 NW_4^+ (其中W係 C_{1-4} 烷基))化合，及類似

物。對於治療用途而言，預期本發明化合物之鹽為醫藥上可接受。然而，非醫藥上可接受之酸及鹼鹽亦可用於例如製備或純化醫藥上可接受之化合物。

本文所使用之術語「治療上有效量」係指治療劑足以改善病症之一或多種症狀、或防止病症惡化、或導致該病症消退之量。例如，就治療哮喘而言，治療上有效量較佳係指治療劑增加尖峰空氣流量達至少5%、較佳至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、或至少100%之量。

可將本文所述之化合物以視需要含有習知醫藥上可接受的無毒載劑、佐劑及介質之劑量單位調配物形式局部投與給人類及其他動物。局部投藥亦可包括使用經皮投藥，如經皮貼片或離子電泳裝置。

調配方法係技術界已熟知且揭示於(例如)Remington：*The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第21版(2005)中，該文獻以引用的方式併入本文中。

用於本發明之醫藥組合物可呈無菌無熱原液體溶液或懸浮液、包衣膠囊、栓劑、凍乾粉劑、經皮貼片形式或其他技術界已知的形式。

載劑及劑型之選擇將隨待投與組合物之特定病症而變化。外用/局部投與之不同類型製劑之實例包括藥膏、洗

劑、膏糊、乳霜、凝膠、粉劑、滴劑、噴劑、溶液、吸入劑、貼片、栓劑、保留灌腸劑、可咀嚼或可吸吮錠劑或丸劑及氣溶膠。例如，藥膏及乳霜可用水性或油性基質及添加適宜的增稠劑及/或膠凝劑及/或二醇來調配。因此，該基質可包括(例如)水及/或油，如液體石蠟或植物油(如花生油或蓖麻油)；或二醇溶劑，如丙二醇或1,3-丁二醇。可根據該基質之性質使用之增稠劑包括軟石蠟、硬脂酸鋁、鯨蠟硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、氫化羊毛脂及蜂蠟及/或單硬脂酸甘油酯及/或非離子型乳化劑。

類固醇在藥膏或乳霜中之溶解度可由併入芳族醇(如苯甲醇、苯乙醇或苯氧乙醇)增強。

洗劑可用水性或油性基質調配，且一般亦將包括以下之一或多者：即乳化劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、溶劑、著色劑及香料。粉劑可藉助任何適宜粉末基質(例如滑石粉、乳糖或澱粉)形成。滴劑可用水性基質調配，亦包含一或多種分散劑、懸浮劑或增溶劑等。噴霧組合物可以例如使用適宜推進劑(例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)調配成氣溶膠。

根據本發明之組合物中活性成份之比例將隨所使用之精確化合物、所製得之調配物類型及欲投與該組合物之特定病症而變化。調配物一般將含有約0.0001至約5.0重量%之式(I)化合物。局部用製劑一般將含有0.0001至2.5%，較佳0.01至0.5%，且將每天投與一次，或視需要投與。此外，一般而言，可將本發明化合物併入實質上調配成目前可用

類型之含有已知糖皮質類固醇組合物之局部用及其他局部區域用組合物中，該等化合物之劑量係與已知高活性劑(如甲基強的松龍(prednisolone)乙酸鹽及倍氯米松(beclomethasone)二丙酸鹽)大約相同(或在本發明之最有效化合物之情況下，成比例降低)或比已知較低活性劑(如氫化可的松(hydrocortisone))低很多。

可與載劑材料組合產生單劑型之活性成份之量將根據治療主體及特定投藥方式變化。然而，應瞭解，針對任何特定個體之特定劑量將取決於多種因素，包括所使用之特定化合物之活性、年齡、體重、健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄率、藥物組合、及接受治療之特定疾病之嚴重度。針對特定情況之治療上有效量可輕易由常規實驗確定，且係在一般臨床醫師之技術及判斷能力範圍內。

在本發明之另一態樣中，提供一種包括一或多種本發明化合物之套組。代表性套組包括本文所述之化合物(例如式I喹啉酯)及包裝插頁或其他標籤，其包括藉由投與有效量之本發明化合物治療皮膚病症之指示。

在本發明之另一態樣中，提供一種包括一或多種本發明化合物之套組。代表性套組包括本文所述之化合物(例如式I喹啉酯)及包裝插頁或其他標籤，其包括藉由投與有效量之本發明化合物治療皮膚細胞病症之指示。

本文使用之短語「醫藥上可接受的載劑」意指醫藥上可接受物質、組合物或介質，如液體或固體填充劑、稀釋

劑、賦形劑、溶劑或密封劑，其等涉及自一器官或身體之部份運送或運輸標的藥劑至另一器官或身體之部份。各載劑必須係「可接受」，意即與該調配物之其他成份可相容且對患者無害。可用作醫藥上可接受的載劑之物質之某些實例包括：(1)糖類，如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及醋酸纖維素；(4)粉狀黃耆膠；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石粉；(8)賦形劑，如可可黃油及栓劑蠟；(9)油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇類，如丙二醇；(11)多元醇，如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；(12)酯類，如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)藻酸；(16)無熱原水；(17)等滲鹽水；(18)林格氏(Ringer's)溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝液；及(21)用於醫藥調配物中之其他無毒可相容物質。生理上可接受的載劑不會對有機體產生顯著刺激且不會消除所投與之化合物之生物活性及特性。

「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以進一步促進化合物之投與之惰性物質。賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種類型之糖類及澱粉、纖維素衍生物、明膠、植物油及聚乙二醇。

「醫藥上有效量」意指可提供治療及/或預防效果之含量。當然，將根據與疾病有關之特定情況(包括(例如)所投與之特定化合物、投藥途徑、待治療之病症、及待治療之

個體)來確定根據本發明投與之化合物之特定劑量，以獲得治療及/或預防效果。典型的日劑量(以單次或多次劑量投與)將含有約0.01 mg/kg至約50至100 mg/kg體重之本發明活性化合物之劑量濃度。較佳的日劑量一般將係約0.05 mg/kg至約20 mg/kg，且理想係約0.1 mg/kg至約10 mg/kg。諸如清除率、半衰期及最大耐受劑量(MTD)之因素尚待測定，但熟悉此項技藝者可使用標準步驟測定此等參數。

本文使用之術語「IC₅₀」係指在測定回應之分析中達到最大回應之50%抑制的特定測試化合物之含量、濃度或劑量。該值取決於所使用之分析。

本文使用之術語「軟藥」係指生物活性化合物(藥物)，其結構上可類似於已知活性藥物(軟性類似物)，或可係完全新穎之結構類型，但其特徵皆為在其實現治療作用之後可預測之活體內破壞(代謝)成無毒部份。該等軟藥之代謝處置以可預測之方式及可控速率發生。

軟藥設計代表一種旨在藉由將代謝考量納入藥物設計過程中，設計具有增加治療指數之更安全藥物之新方法。其等被設計成迅速代謝成無活性種類，且因此簡化前者之轉化-分佈-活性特徵。因此，軟藥係藉由在分子中建立(除活性以外)其中分子將在發揮其生物作用後失活及解毒之最期望的方式而獲得之新穎治療劑。所需活性一般係局部性，且在作用部位附近施用或投與該軟藥。因此，在大多數情況下，其產生局部醫藥活性，但是其遠離該部位之分

佈導致迅速代謝失活，其避免任何類型之非所需醫藥活性或毒性。

軟藥設計之主要優點包括：

a)藉由使非所需之全身性副作用最小化且消除反應性毒性中間體，提高治療指數；

b)藉由提供容易使用之代謝降解途徑，避免非局部性或長期毒性；

c)藉由避免形成多種活性種類，簡化活性/分佈特徵；

d)藉由避免需要競爭可飽和之高度使用型酶系統之代謝途徑，消除所謂之「藥物相互作用」。

本發明軟藥係式(I)喹啉酯，其在局部投與時具有活性，且隨後在穿過皮膚時水解成在吸收至血漿中時不造成嚴重的有害影響之代謝物。

在某些實施例中，Z係鹵素。

在某些實施例中，Z係CF₃。

在某些實施例中，Y係烷基。

在某些實施例中，Y係芳基。

在某些實施例中，Y係CN。

在某些實施例中，Q₁係H。

在某些實施例中，Q₂係H。

在某些實施例中，Q₃係H。

在某些實施例中，Q₃係鹵素。

在某些實施例中，L係OC(O)。

在某些實施例中，L係C(O)O。

在某些實施例中，W係H。

在某些實施例中，W係鹵素。

在某些實施例中，W係烷基。

在某些實施例中，X係SO₂Me。

在某些實施例中，X係SO₂Et。

在某些實施例中，X係SO₂NMe₂。

在某些實施例中，X係SO₂NHMe。

在某些實施例中，X係視需要經烷基、SO₂烷基或SO₂芳基、或SO₂雜芳基取代之烷基。

在某些實施例中，X係SO₂雜芳基。

在某些實施例中，該化合物包括：

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

4-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(乙磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

4-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]-苯甲酸3-(甲磺醯基)苯酯；

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[8-氯-3-(1-甲基乙基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-甲基喹啉-4-基)苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸4-氯-3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-乙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]
苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]
苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-氟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]
苯酯；

3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹
啉-4-基]苯酯；

3-(乙磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]
苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹
啉-4-基]苯酯；

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-
4-基]苯酯；

4-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]
苯酯；

5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲
基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苄基喹啉-4-基)苯酯；

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苄基喹啉-4-基)苯酯；

3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)
苯酯；

4-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)
苯酯；

3-[(甲磺醯基)甲基]-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(嗎啉-4-基磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；及

2-甲基-5-(嗎啉-4-基-磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；或

其醫藥上可接受的鹽。

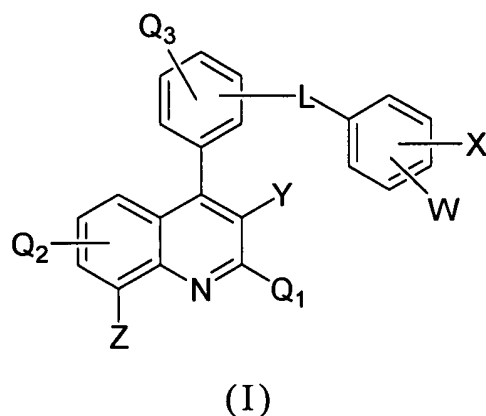
在另一實施例中，提供一種包含式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑之醫藥組合物。

在又一實施例中，提供一種治療患者之皮膚病症之方法，其包括對有此需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽或醫藥組合物。

在某些實施例中，該皮膚病症係選自由牛皮癬、異位性皮膚炎、皮膚創傷、皮膚老化、光老化及起皺紋組成之群。

在其他實施例中，皮膚病症之療法另外包括投與其他治療劑。

本發明肝臟X受體(LXR)調節劑係喹啉酯，且包括所有具有式(I)之化合物之對映體及非對映體形式及其鹽。



可根據本文所概述之步驟，自市售之起始材料、文獻資料中已知之化合物、或容易製得之中間體，藉由使用熟習此項技術者已知之標準合成方法及步驟，製備本發明化合物。用於製備有機分子及官能基轉變及操作之標準合成方法及步驟可容易自相關科學文獻或自本領域中之標準教科書中獲得。應瞭解，除非另外規定，否則在提供典型或較佳製程條件(即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)時，亦可使用其他製程條件。最佳反應條件可隨所使用之特定反應物或溶劑而變化。熟習此項技術者將瞭解，為優化本文所述之化合物之形成，可改變所提供之合成步驟之性質及順序。

可根據技術界已知之任何適宜方法，監測本文所述之製程。例如，可藉由諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度法(例如，UV可見光)、質譜法之光譜法，或藉由諸如高效液相層析法(HPLC)、氣相層析法(GC)、凝膠滲透層析法(GPC)、或薄層層析法(TLC)之層析法，監測產物形成。

製備該等化合物可包括多種化學基團之保護及去保護。

保護基化學可見於(例如)Greene等人, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版(John Wiley & Sons, 2007)中, 該文獻之全部揭示內容以引用的方式併入本文中供所有目的之參考。

可於熟習此項技術者可容易選擇之適宜溶劑中進行本文所述之反應或製程。適宜溶劑在進行該等反應之溫度(即, 溶劑凍結溫度至溶劑沸點溫度範圍內之溫度)下與反應物、中間體、及/或產物通常係實質上不反應。可於一種溶劑或多於一種溶劑之混合物中進行特定反應。根據特定反應步驟, 可選擇適用於特定反應步驟之溶劑。

可藉由技術界已知之方法製備本發明化合物。製備本發明化合物時所使用之反應物可購得或可藉由文獻資料中所述之標準步驟製得。例如, 可根據以下合成方案中所述之方法, 製備本發明化合物。

本發明之描述使用熟習此項技術者已熟知之多種縮寫詞, 其包括以下各項:

aq.: 水溶液

CH₃CN: 乙腈

DDC: 二環己基碳化二亞胺

DCM: 二氯甲烷

DMF: N,N-二甲基甲醯胺

DMAP: 4-二甲基胺基吡啶

DMSO: 二甲基亞砜

EDC: 1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺

EtOAc：乙酸乙酯

EtOH：乙醇

GC：氣相層析

HCl：鹽酸

HOAc：乙酸

HPLC：高效液相層析

K₂CO₃：碳酸鉀

MeOH：甲醇

MgSO₄：硫酸鎂

NaI：碘化鈉

TEA：三乙胺

TFA：三氟乙酸

THF：四氫呋喃

TLC：薄層層析

TMS：三甲基矽烷基

合成步驟

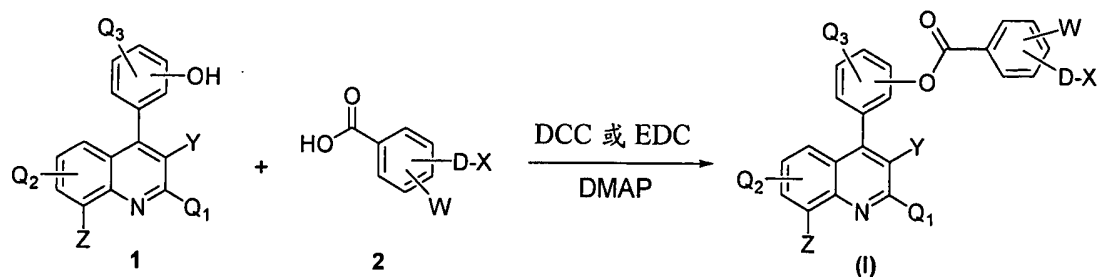
製備本發明化合物時所用之反應物可購得或可藉由文獻資料中所述之標準步驟製得。根據本發明，藉由以下一般方案，製備該種類之化合物。

製備本發明中間體及化合物之一般合成方案

根據方案1，可藉由使式(1)化合物與式(2)苯甲酸在標準偶聯(酯形成)條件下反應來製備該式(I)化合物。例如，使用二環己基碳化二亞胺(DCC)或1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺(EDC)使該酸活化，後者通常係在4-二甲

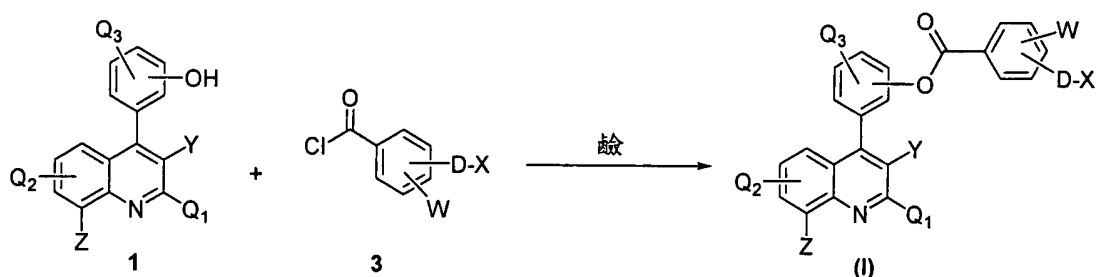
基胺基吡啶之存在下進行(參見(例如): Dhaon M. K.、Olsen R. K.、Ramasamy K., *Journal of Organic Chemistry*, 47, 1962 (1982))。

方案 1.



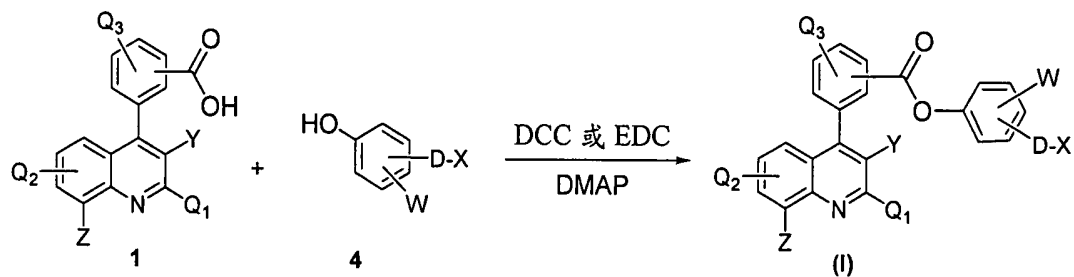
或者，如方案 2 中所示，可藉由使式 3 醯基氯與式 1 酚在鹼(通常係三乙胺或二異丙基乙胺)之存在下，於溶劑(如二氯甲烷)中反應來製備式 I 化合物。

方案 2.



根據方案 3，可藉由使式 1 化合物與式 4 化合物以實質上與方案 1 中所使用者相同之方式偶聯，製備某些其中酯羰基係鍵結至 4-苯基喹啉之式 (I) 化合物。

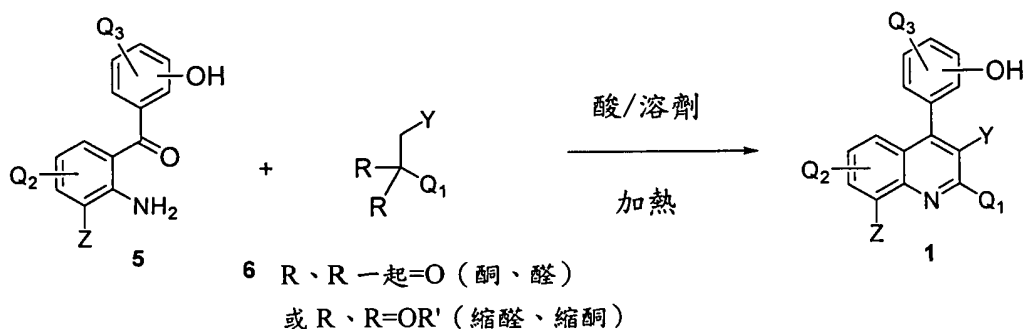
方案 3.



可藉由熟習此項技術者已知之方法製備式 1 化合物。例

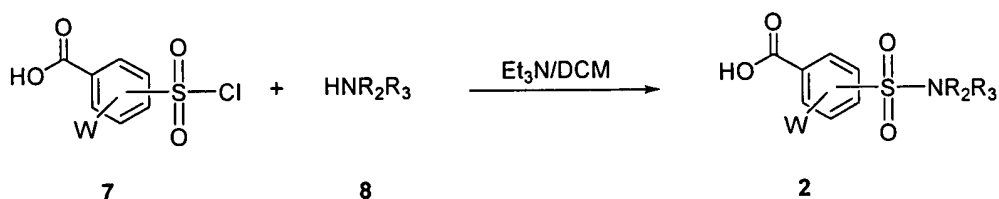
如，化合物1之若干製法係描述於US..及US.. 中。一種方法包括於適當的溶劑及強酸組合中，藉由在適當溫度(通常係80至120°C)下加熱，使式5胺基二苯甲酮化合物與式6醛或酮之混合物進行Friedlander反應。此等酸與溶劑之組合之實例係含於甲苯中之苯磺酸、含於乙酸中之硫酸、及類似物。對於如上方案中之反應而言，如果在反應期間保護式1化合物上之敏感性或反應性基團，例如可以甲基醚(甲氧基)基團形式保護酚，則可進行去保護步驟以移除該保護基。

方案4.



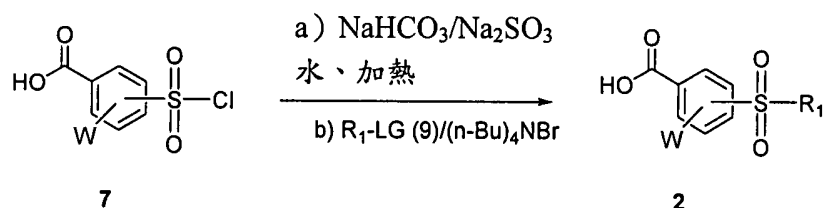
式2化合物可購得(例如，3-甲磺醯基苯甲酸)或可藉由熟習此項技術者已知之多種方法製得。例如，如方案5中所示，式7化合物與式8胺在溶劑(如二氯甲烷、四氫呋喃(THF)、及類似物)中，於三級有機胺(如三乙胺)之存在下反應，獲得其中D=鍵且X=SO₂NR₂R₃之式2化合物。

方案5.



如方案6中所示，可藉由將磺醯氯還原成亞磺酸鹽，通常藉由在90至100°C下加熱碳酸氫鈉與亞硫酸鈉在水中之混合物，自式7化合物製備其中D=鍵且X=SO₂R₁之式2化合物。藉由式9化合物(R₁-LG)(其中LG係離去基(如溴離子、碘離子、或磺酸根))，使該亞磺酸鹽原位烷基化。典型的烷基化劑包括甲基碘、乙基碘、苜基溴、及類似物。一般係在相轉移觸媒(如溴化四丁基銨)之存在下，於高溫(最高達100°C，但是低於該烷基化劑之沸點)下進行此等烷基化作用。

方案6.



如方案7中及WO2007/091140 A1之實例102至105中所述，可藉由使用氯磺酸使苯甲酸磺醯化來製備式7化合物。

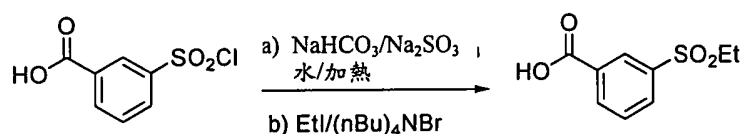
實例

以下非限制性實例係僅為說明本發明而提供。熟習此項技術者將瞭解，有諸多等效物及變化未經示例，但其仍形成本發明教示之部份。

以下內容描述本發明之代表性化合物之製法。描述為均質之化合物經利用254 nm UV檢測之分析性逆相層析分析法測定，具有90%或更高之純度(不含對映體)。熔點係記錄為未經校正之攝氏度。質譜數據係記錄為質量對電荷比

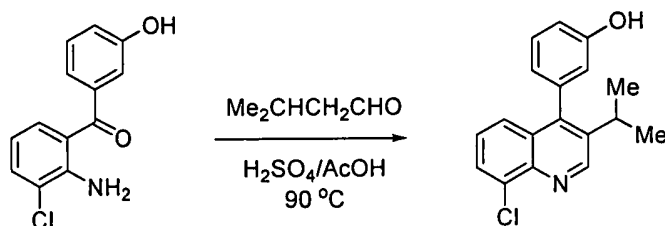
m/z ；且對於高解析度質譜數據而言，記錄中性式M之計算質量及實驗實測質量 $[M+H]^+$ 。

實例 1



步驟 1：3-(乙磺醯基)苯甲酸

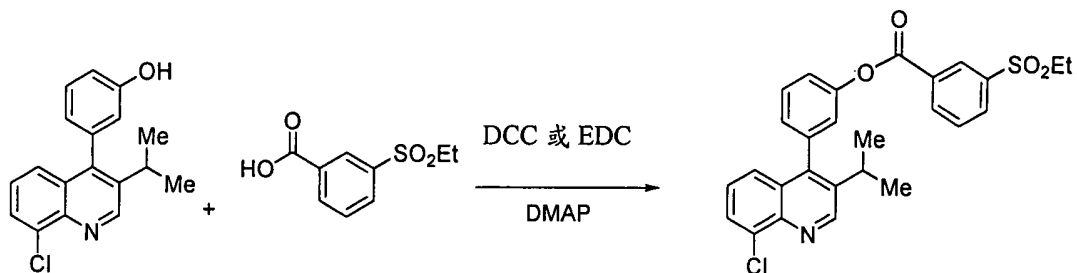
在 90°C 下，將含於水 (40 mL) 中之 3-(氯磺醯基)苯甲酸 (2.20 g, 10.0 mmol)、Na₂SO₃ (2.34 g, 18.5 mmol)、及 NaHCO₃ (2.52 g, 30.0 mmol) 之攪拌混合物加熱 1 h。冷卻該反應，用乙基碘 (3.45 mL, 50 mmol) 及溴化四丁基銨 (100 mg) 處理，並在 80°C 下加熱過夜。然後，冷卻該反應，用 DCM (2×10 mL) 萃取以移除過量的乙基碘，且然後用 2 M 鹽酸水溶液處理，直至獲得 pH~2。吸濾所得之固體，用水清洗並真空乾燥，以獲得呈灰白色固體之標題化合物 (0.99 g)。MS(ESI) m/z 213.0。



步驟 2：3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酚

在 90°C 下，將含於冰乙酸 (20 mL) 中之 (2-氨基-3-氯苯基)(3-羥苯基)甲酮 (2.48 g, 10.0 mmol)、氫化肉桂醛 (2.58 g, 30.0 mmol)、及濃硫酸 (20 mg) 之攪拌混合物加熱 48 h。將冷卻之反應緩慢倒入 NaHCO₃ (36 g) 與水 (50 mL) 之攪拌混合物中。用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取該混合物，並在

真空中濃縮經乾燥 (MgSO_4) 之萃取物。藉由以 0:100 至 35:65 E:H 梯度洗脫之層析法純化該殘留物，以獲得固化油。用 10:90 E:H 研磨並真空乾燥，其獲得呈淺黃色固體之標題化合物 (2.00 g, 67%)。



步驟 3：3-(乙磺醯基)苯甲酸 3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

利用含於 DCM 中之 1.0 M 二環己基二醯亞胺 (0.35 mL, 0.35 mmol) 處理 0°C 下之含於 DCM (3.0 mL) 中之 3-(乙磺醯基)苯甲酸 (75 mg, 0.35 mmol)、3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉 (89 mg, 0.30 mmol)、及 DMAP (20 mg) 之攪拌混合物。使該反應升溫至周圍溫度。18 h 後，用水 (5 mL) 處理該反應，用 DCM 萃取，並經由 Celite[®] 墊過濾合併之萃取物。乾燥 (MgSO_4) 該濾液，在真空中濃縮，且然後藉由以 30:70 至 70:30 E:H 梯度洗脫之層析法純化。藉由以 0:100 至 100:0 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 洗脫之逆相層析法進一步純化該產物，以移除微量二環己基脲，此獲得呈極淺黃色固體之標題化合物 (104 mg)。MS (ESI) m/z 494.1；HRMS： $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClNO}_4\text{S} + \text{H}^+$ 計算值，494.1187；實測值 (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$ Obs'd)，494.1194。

實例 2

步驟1：2-甲基-5-(甲磺醯基)苯甲酸

除使用5-(氯磺醯基)-2-甲基苯甲酸及甲基碘作為反應物且在35°C下進行烷基化以外，如實例1之步驟1中所述製備標題化合物。以0:100至10:90乙醇:乙酸乙酯洗脫之層析獲得呈白色固體之標題化合物。MS(ESI) m/z 213.0。

步驟2：2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

除使用2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸以外，如實例1之步驟3中所述製備該標題化合物，以獲得呈灰白色固體之標題化合物(105 mg)。MS(ESI) m/z 494.1；HRMS： $C_{27}H_{24}ClNO_4S + H^+$ 計算值，494.1187；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，494.1190。

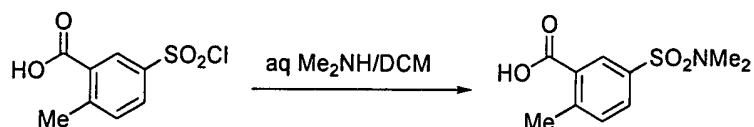
實例3**4-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯**

除使用4-(甲磺醯基)-苯甲酸以外，如實例1之步驟3中所述進行製備，以獲得呈淺黃色固體之標題化合物(70 mg)。MS(ESI) m/z 480.1；HRMS： $C_{26}H_{22}ClNO_4S + H^+$ 計算值，480.1031；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，480.1035。

實例4**2-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯**

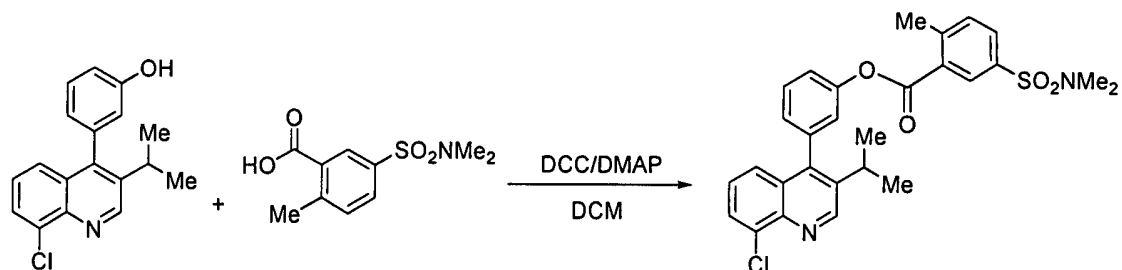
除使用2-(甲磺醯基)-苯甲酸以外，如實例1之步驟3中所述進行製備，以獲得呈淺黃色固體之標題化合物(10 mg)。MS(ESI) m/z 480.1；HRMS： $C_{26}H_{22}ClNO_4S + H^+$ 計算值，480.10318；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，480.1037。

實例 5



步驟 1：5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸

用 40% 二乙胺水溶液 (2.0 mL) 緩慢處理含於 DCM (10 mL) 中之 5-(氯磺醯基)-2-甲基苯甲酸 (1.17 g, 5.00 mmol) 之強力攪拌混合物。在置於周圍溫度下 18 h 後，添加鹽水 (5 mL) 並分離該等層。用 DCM (20 mL) 進一步萃取水層，乾燥 (MgSO₄) 合併之萃取出物，並在真空中濃縮。藉由以 50:50 至 100:0 E:H 梯度洗脫之層析法純化所得之固體，以獲得呈灰白色固體之標題化合物 (0.67 g)。MS(ESI) *m/z* 213.0。MS(ESI) *m/z* 244.1；HRMS：C₁₀H₁₃NO₄S + H⁺ 計算值，244.06380；實測值 (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 244.0638。



步驟 2：2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸 3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基) 苯酯

除使用 5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸以外，如實例 1 之步驟 3 中所述製備該標題化合物，以獲得呈白色固體之標題化合物 (128 mg)。MS(ESI) *m/z* 523.2；HRMS：C₂₈H₂₇ClN₂O₄S + H⁺ 計算值，523.1453；實測值 (ESI, [M+H]⁺ Obs'd), 523.1462。

實例 6

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚(如 WO 2008049047 A2中所述而製備)作為基質以外，如實例1之步驟3中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得白色固體(131 mg)。MS(ESI) m/z 528.1；HRMS：C₂₈H₂₄F₃NO₄S + H⁺計算值，528.1451；實測值(ESI，[M+H]⁺ Obs'd)，528.1451。

實例 7

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，如實例2之步驟2中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得白色固體(109 mg)。MS(ESI) m/z 528.1；HRMS：C₂₈H₂₄F₃NO₄S + H⁺計算值，528.1451；實測值(ESI，[M+H]⁺ Obs'd)，528.1454。

實例 8

4-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

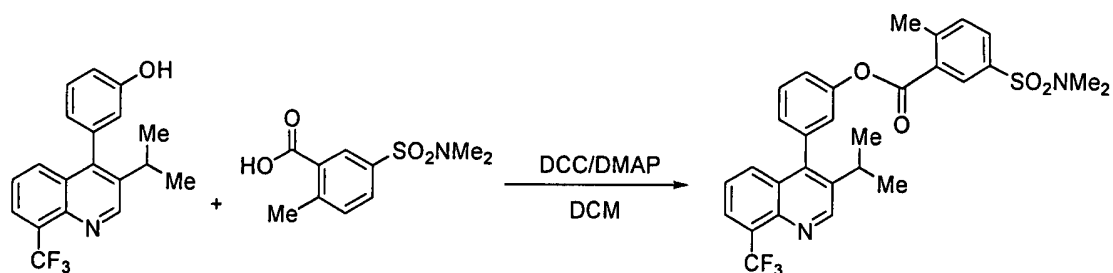
除使用3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，如實例3中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得白色固體(98 mg)。MS(ESI) m/z 514.1；HRMS：C₂₇H₂₂F₃NO₄S + H⁺計算值，514.1294；實測值(ESI，[M+H]⁺ Obs'd)，514.1297。

實例 9

2-(甲磺醯基)-苯甲酸 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，如實例 4 中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得白色固體 (99 mg)。MS(ESI) m/z 514.2；HRMS： $C_{27}H_{22}F_3NO_4S + H^+$ 計算值，514.1294；實測值(ESI, $[M+H]^+$ Obs'd)，514.1308。

實例 10



5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基-苯甲酸 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，如實例 5 中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得呈白色固體之標題化合物 (139 mg)。MS(ESI) m/z 557.2；HRMS： $C_{29}H_{27}F_3N_2O_4S + H^+$ 計算值，557.1716；實測值(ESI, $[M+H]^+$ Obs'd)，557.1717。

實例 11

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

用亞硫醯氯 (0.40 mL) 處理在氮氣下含於 1,2-二氯乙烷 (5.0 mL) 中之 3-(甲磺醯基)苯甲酸 (200 mg, 1.00 mmol) 之

攪拌混合物，且然後在80°C下加熱2 h。稍冷卻該反應，且在氮氣流下濃縮，以移除溶劑及過量亞硫醯氯，以獲得白色固體。添加二氯甲烷(10 mL)，接著添加4-(3-羥苯基)-3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉(303 mg, 1.00 mmol)。攪拌過夜之後，用飽和NaHCO₃水溶液(5 mL)清洗該反應，乾燥(MgSO₄)，並在真空中濃縮。以0:100至40:60 E:H洗脫之層析自泡沫獲得呈白色固體之標題化合物(372 mg)。MS(ESI) *m/z* 486.1；HRMS：C₂₅H₁₈F₃NO₄S + H⁺計算值，486.0981；實測值(ESI, [M+H]⁺ Obs'd)，486.0982。

實例 12

步驟 1：3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯甲酸

使含於二噁烷(15 ml)及水(5 ml)中之4-溴-3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉(1.00 g, 3.45 mmol)、3-羧基苯硼酸(0.686 g, 4.14 mmol)、肆(三苯基磷)-鈹(0.199 g, 0.172 mmol)及碳酸鈉(1.096 g, 10.34 mmol)之混合物回流過夜。冷卻該反應，並用2N HCl中和。隨後，用乙酸乙酯萃取該混合物。在MgSO₄上乾燥合併之有機物並濃縮。以0:100至5:95 MeOH:DCM梯度洗脫之層析獲得呈黃色固體之標題化合物(0.818 g, 72%)。MS(ESI) *m/z* 332.1；HRMS：C₁₈H₁₂F₃NO₂ + H⁺計算值，332.08929；實測值(ESI, [M+H]⁺ Obs'd)，332.0894。

步驟 2：3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]-苯甲酸3-(甲磺醯基)苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯甲酸作為待

轉化成醯基氯之基質及3-(甲磺醯基)苯酚作為另一反應物以外，基本上如實例11中所述製備該標題化合物，以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 486.1；HRMS： $C_{25}H_{18}F_3NO_4S + H^+$ 計算值，486.0981；實測值(ESI, $[M+H]^+$ Obs'd)，486.0984。

實例13

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

在20°C下，用1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(80 mg, 0.45 mmol)處理含於DMF(1.5 mL)中之2-氯-5-(甲磺醯基)苯甲酸(75.5 mg, 0.33 mmol)、3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉(89 mg, 0.30 mmol)、及DMAP(3.6 mg, 0.03 mmol)之攪拌混合物。攪拌過夜之後，用水(10 mL)處理該反應，用乙酸乙酯(2×10 mL)萃取，且乾燥(MgSO₄)該萃取物並在真空中濃縮。藉由以0:100至50:50 E:H梯度洗脫之層析法進行純化，以自泡沫獲得呈極淺黃色固體之標題化合物(67 mg)。MS(ESI) m/z 514.1；HRMS： $C_{26}H_{21}Cl_2NO_4S + H^+$ 計算值，514.0641；實測值(ESI, $[M+H]^+$ Obs'd)，514.0640。

實例14

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，如實例13中所述製備該標題化合物，以自泡沫獲得白色固體(76 mg)。MS(ESI) m/z 548.1；HRMS：

$C_{27}H_{21}ClF_3NO_4S + H^+$ 計算值，548.0905；實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 548.0899。

實例 15

3-(甲磺醯基)-苯甲酸 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基] 苯酯

用 3-(甲磺醯基)苯甲醯氯 (131 mg, 0.60 mmol) 處理在氮氣下含於 DCM (3.0 mL) 中之 3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基] 苯酚 (99 mg, 0.30 mmol) 及 4-甲基嗎啉 (91 mg, 0.90 mmol) 之攪拌混合物，且隨後在 35°C 下加熱 21 h。冷卻該反應，用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (5 mL) 處理，用 DCM (2×3 mL) 萃取。乾燥 ($MgSO_4$) 合併之萃取物，在真空中濃縮，並藉由以 0:100 至 50:50 E:H 梯度洗脫之層析法純化該殘留物。自泡沫獲得呈白色固體之標題化合物 (84 mg)。MS (ESI) m/z 514.1；HRMS: $C_{27}H_{22}F_3NO_4S + H^+$ 計算值，514.1294；實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 514.1297。

實例 16

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[8-氯-3-(1-甲基乙基)喹啉-4-基] 苯酯

在 20°C 下，用 3-(甲磺醯基)苯甲醯氯 (60 mg, 0.30 mmol) 處理含於 DCM (2.0 mL) 中之 3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基) 喹啉 (89 mg, 0.30 mmol) 及三乙胺 (0.20 mL) 之攪拌混合物。攪拌過夜之後，用 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) 處理該反應，並用 DCM (2×5 mL) 萃取。乾燥 ($MgSO_4$) 該萃取物，並在真空中濃縮。藉由以 0:100 至 50:50 E:H 梯度洗脫之層析法進行純化，以自泡沫獲得呈灰白色固體之標題化合物

(50 mg)。MS(ESI) m/z 480.1；HRMS： $C_{26}H_{22}ClNO_4S + H^+$ 計算值，480.1031；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，480.1036。

實例 17

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-甲基喹啉-4-基)苯酯

除使用8-氯-4-(3-羥苯基)-3-甲基喹啉作為基質以外，基本上如實例16中所述製備該標題化合物，以獲得淺黃色固體。MS(ESI) m/z 452.1；HRMS： $C_{24}H_{18}ClNO_4S + H^+$ 計算值，452.0718；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，452.0724。

實例 18

3-(甲磺醯基)苯甲酸4-氯-3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用4-氯-3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外，基本上如實例16中所述製備該標題化合物，以獲得黏性白色固體。

MS(ESI) m/z 506.1；HRMS： $C_{24}H_{15}ClF_3NO_4S + H^+$ 計算值，506.0435；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，506.0443。

實例 19

步驟1：3-[3-乙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚

使含於甲苯(3 mL)中之[2-氨基-3-(三氟甲基)苯基](3-羥苯基)甲酮(0.200 g，0.711 mmol)、丁醛(0.191 mL，2.133 mmol)、及苯磺酸(0.337 g，2.133 mmol)之混合物回流過夜。在氮氣流下濃縮該反應，並溶於乙酸乙酯中，並依次用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及水清洗。在真空中濃縮之後，藉由以0:100至25:75 E:H梯度洗脫之層析法純化該殘留物，以獲得呈褐色固體之標題化合物(0.166 g，74%)。MS(ESI)

m/z 318.1; HRMS: $C_{18}H_{14}F_3NO + H^+$ 計算值, 318.1100; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 318.1107。

步驟 2: 3-(甲磺醯基)-苯甲酸 3-[3-乙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-乙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外, 基本上如實例 13 中所述製備該標題化合物, 以獲得淺黃色固體。MS(ESI) m/z 500.1; HRMS: $C_{26}H_{20}F_3NO_4S + H^+$ 計算值, 500.11379; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 500.1139。

實例 20

步驟 1: 3-[3-丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚

除使用戊醛作為醛基質以外, 如實例 19 之步驟 1 中所述製備該標題化合物, 以獲得褐色固體。MS(ESI) m/z 332.1; HRMS: $C_{19}H_{16}F_3NO + H^+$ 計算值, 332.1257; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 332.1260。

步驟 2: 3-(甲磺醯基)-苯甲酸 3-[3-丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[(8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外, 如實例 19 之步驟 2 中所述進行製備, 以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 514.1; HRMS: $C_{27}H_{22}F_3NO_4S + H^+$ 計算值, 514.12944; 實測值 (ESI, $[M+H]^+$ Obs'd), 514.1292。

實例 21

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[(8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質以外,

如實例 19 之步驟 2 中所述進行製備，以獲得黃色固體。
MS(ESI) m/z 472.1；HRMS： $C_{24}H_{16}F_3NO_4S + H^+$ 計算值，
472.08249；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，472.0826。

實例 22

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[3-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質
以外，如實例 19 之步驟 2 中所述進行製備，以獲得淺黃色
固體。MS(ESI) m/z 548.1；HRMS： $C_{30}H_{20}F_3NO_4S + H^+$ 計
算值，548.1138；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，548.1139。

實例 23

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質
以外，如實例 19 之步驟 2 中所述進行製備，以獲得茶色固
體。MS(ESI) m/z 562.1；HRMS： $C_{31}H_{22}F_3NO_4S + H^+$ 計
算值，562.1294；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，562.1293。

實例 24

3-(甲磺醯基)苯甲酸 3-[3-氟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用 3-[3-氟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚作為基質
以外，如實例 19 之步驟 2 中所述進行製備，以獲得灰白色
固體。MS(ESI) m/z 497.1；HRMS： $C_{25}H_{15}F_3N_2O_4S + H^+$ 計
算值，497.0777；實測值(ESI， $[M+H]^+$ Obs'd)，497.0775。

實例 25

3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸 3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-
4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 515.1；

實例26

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及3-(乙磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 500.1；

實例27

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及2-甲基-5-(甲磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 500.1；

實例28

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及2-氯-5-(甲磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 520.1；

實例29

4-(甲磺醯基)苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及4-(甲磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，

以獲得白色固體。MS(ESI) m/z 486.1；

實例 30

5-(二甲基胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯

除使用3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酚及2-(甲磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以自玻璃體獲得白色固體。MS(ESI) m/z 529.1；

實例 31

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苯基喹啉-4-基)苯酯

除使用3-[8-氯-3-苯基喹啉-4-基]苯酚及2-(甲磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得極淺黃色固體。MS(ESI) m/z 514.1；

實例 32

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苯基喹啉-4-基)苯酯

除使用3-[8-氯-3-苯基喹啉-4-基]苯酚及3-(乙磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得極淺黃色固體。MS(ESI) m/z 528.1；

實例 33

步驟1：3-(二甲基胺磺醯基)苯甲酸

除使用3-(氯磺醯基)苯甲醯氯及二甲胺作為基質以外，基本上如實例5之步驟1中所述製備該標題化合物，以獲得灰白色固體。MS(ESI) m/z 252.0；HRMS：C₉H₁₁NO₄S + Na⁺計算值，252.03010；實測值(ESI, [M+Na]⁺ Obs'd)，252.0297。

CL-131210-2, L42142-37-1

步驟2：3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

除使用3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及3-(二甲基胺磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得灰白色固體。MS(ESI) m/z 509.1；

實例34

步驟1：4-(二甲基胺磺醯基)苯甲酸

除使用4-(氯磺醯基)苯甲醯氯及二甲胺作為基質以外，基本上如實例5之步驟1中所述製備該標題化合物，以獲得灰白色固體。MS(ESI) m/z 228.0；HRMS：C₉H₁₁NO₄S + H⁺ 計算值，230.04815；實測值(ESI, [M+H]⁺ Obs'd)，230.0484。

CL-131211-2, L42142-37-2

步驟2：4-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

除使用3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及4-(二甲基胺磺醯基)苯甲酸作為基質以外，如實例13中所述進行製備，以獲得灰白色固體。MS(ESI) m/z 509.1；

實例35

步驟1：3-[(甲磺醯基)甲基]苯甲酸甲酯

在20°C下，攪拌含於二甲基甲醯胺(10 mL)及水(5 mL)中之3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(2.29 g, 10.0 mmol)及甲基亞磺酸鈉(1.25 g, 85%純度，以85%計為10.0 mmol)之混合物18

h。用水(30 mL)稀釋該反應，且吸濾所得之固體，用水清洗，並在真空下乾燥，以獲得呈白色固體之標題化合物(2.06 g)。

MS(ESI) m/z 246.1；HRMS：C₁₀H₁₂O₄S + Na⁺計算值，251.03485；實測值(ESI，[M+Na]⁺)，251.0350。

步驟2：3-[(甲磺醯基)甲基]苯甲酸

在20°C下，攪拌含於二噁烷(10 mL)中之3-[(甲磺醯基)甲基]苯甲酸甲酯(1.79 g，8.00 mmol)及1.0 M氫氧化鋰水溶液(10 mL，10.0 mmol)之混合物21 h，隨後用2.0 M鹽酸水溶液處理，直至pH為約2。添加額外的水(10 mL)，且吸濾白色沉澱，用水清洗，且在真空下乾燥，以獲得呈白色固體之標題化合物(1.51 g)。

步驟3：3-[(甲磺醯基)甲基]-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

使用3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及3-[(甲磺醯基)甲基]苯甲酸作為基質，如實例13中所述進行製備，以獲得灰白色固體。

實例36

步驟1：3-(甲基胺磺醯基)苯甲酸

除使用3-(氯磺醯基)苯甲醯氯及甲胺(40%水溶液)作為基質以外，如實例5之步驟1中所述製備該標題化合物，以獲得灰白色固體。

步驟2：3-(甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

使用 3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及 3-(甲基胺磺醯基)苯甲酸作為基質，如實例 13 中所述進行製備，以獲得灰白色固體。

實例 37

步驟 1：3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯甲酸

除使用 3-(氯磺醯基)苯甲酸及嗎啉作為基質以外，如實例 5 之步驟 1 中所述製備該標題化合物，以獲得灰白色固體。

MS(ESI) m/z 272.1；HRMS：C₁₁H₁₃NO₅S + H⁺ 計算值，272.05872；實測值(ESI, [M+H]⁺ Obs'd)，272.0592。

步驟 2：3-(嗎啉-4-基磺醯基)-苯甲酸 3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

使用 3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及 3-(嗎啉-4-基磺醯基)苯甲酸作為基質，如實例 13 中所述進行製備，以獲得灰白色固體。

實例 38

步驟 1：2-甲基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)苯甲酸

除使用 5-(氯磺醯基)-2-甲基苯甲酸及嗎啉作為基質以外，如實例 5 之步驟 1 中所述製備該標題化合物，以獲得灰白色固體。MS(ESI) m/z 286.1；HRMS：C₁₂H₁₅NO₅S + H⁺ 計算值，286.07437；實測值(ESI, [M+H]⁺ Obs'd)，286.0744。

步驟 2：2-甲基-5-(嗎啉-4-基磺醯基)-苯甲酸 3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯

使用 3-(2-丙基)-8-氯-4-(3-羥苯基)喹啉及 2-甲基-5-(嗎

啉-4-基磺醯基)苯甲酸作為基質，如實例13中所述進行製備，以獲得灰白色固體。

生物測試步驟之簡要描述及結果之匯總

人類LXR β 之配體結合測試步驟

藉由以下步驟顯示本發明之代表性化合物配體結合至人類LXR β 。

材料及方法：

緩衝液：100 mM KCl、100 mM TRIS(在+4°C下，pH為7.4)、8.6%甘油、0.1 mM PMSF*、2 mM MTG*、0.2% CHAPS (*未在清洗緩衝液中使用)

示蹤物：³H T0901317

受體來源：自表現生物素化hLXR β 之細胞萃取之大腸桿菌(*E. coli*)。在與上述緩衝液類似，但具有50 mM TRIS之緩衝液中進行萃取。

第1天

用清洗緩衝液清洗鏈黴抗生物素蛋白及塗層閃光板。

稀釋受體萃取物，以獲得B_{max}~4000 cpm，並添加至孔中。

將該等板包裹在鋁箔中，並將其儲存於+4°C下過夜。

第2天

製造測試配體在DMSO中之稀釋系列。

製造放射性示蹤物在緩衝液中之5 nM溶液。

將250 μ L稀釋示蹤物與5 μ L來自稀釋系列之各濃度之測試配體混合。

清洗經受體塗覆之閃光板。

將 200 μ L/孔之配體/放射性同位素標記混合物添加至經受體塗覆之閃光板中。

將該等板包裹在鋁箔中，並在 +4°C 下培養過夜。

第3天

抽吸各孔，且清洗該等閃光板。密封該板。

測量板中之殘留放射性。

結果：

在 LXR β 配體結合分析中，本發明之代表性化合物具有 0.001 至 20 μ M 範圍內之活性 (IC₅₀ 值)。

生物數據匯總：

實例號	hLXRb 結合 IC ₅₀ (μ M)	hLXRa 結合 IC ₅₀ (μ M)	藉由 LXR 之基因調節 EC ₅₀ ABCG1 (nM)	
			人類包皮纖維母 細胞 (無血清)	KERTr (無血清)
1	0.0037	0.0162	59	0.76
2	0.0037	0.0117	33	1.46
3	0.017	0.057	45	1.18
4	> 1	> 1		
5	0.025	0.053	50	1.62
6	0.0040	0.0163	37	1.48
7	0.0030	0.0092	23	3.34
8	0.0125	0.054	38	1.9
9	0.112	0.256		
10	0.024	0.064	58	0.53
11	0.0035	0.0133	105	73
12	0.154	0.544		
13	0.0034	0.0090		
14	0.0041	0.017		
15	0.0017	0.0035	41	5.2
16	0.0022	0.0044		

17	0.0037	0.017		
18	0.0138	0.122		
19	0.0022	0.0040	36	12.5
20	0.0020	0.0029	11	4.49
21	0.020	0.120	634	384
22	0.0023	0.0039	9.9	9.15
23	0.0027	0.0058	16	25
24	0.033	0.090		
25	0.014	0.058	250	42
26	0.0086	0.052	250	250
27	0.035	0.140	25	99
28	0.019	0.105	67	214
29	0.034	0.154	250	167
30	0.235	0.445	162	137
31	0.0026	0.0030	0.98	2.76
32	0.0030	0.0079	6.8	2.86
33	0.0047	0.0150	55	8.3
34	0.064	0.188	78	1.38
35	0.0056	0.0087	11	0.53
36	0.0042	0.0092	8.0	0.4
37	0.069	0.202	60	2.42
38	0.506	0.664	44	0.62

在不偏離本發明教示之精神及基本特徵的情況下，熟習此項技術者將瞭解本文所述內容之變化、改良及其他實施。因此，本發明教示之範圍不意欲由以上說明性描述所限定，而是由以下申請專利範圍所限定，且在該等申請專利範圍之等效含義及範圍內之所有變化係意欲涵蓋於其中。

本說明書中所描述或引用之各出版物(包括(但不限於)專利案、專利申請案、書籍、技術論文、商業性出版物及期刊論文)係以全文引用的方式併入本文中且供所有目的之參考。

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：100124056

※申請日：100.7.7

※IPC 分類：~~C07D; A61K; A61P~~

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療皮膚病症之新穎喹啉酯

NOVEL QUINOLINE ESTERS USEFUL FOR TREATING SKIN DISORDERS

A61K 31/47 (2006.01)

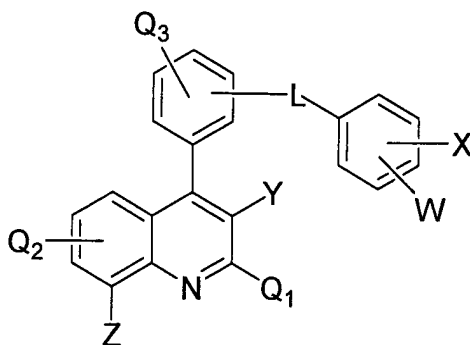
A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

○ 二、中文發明摘要：

本發明揭示式(I)之喹啉酯：

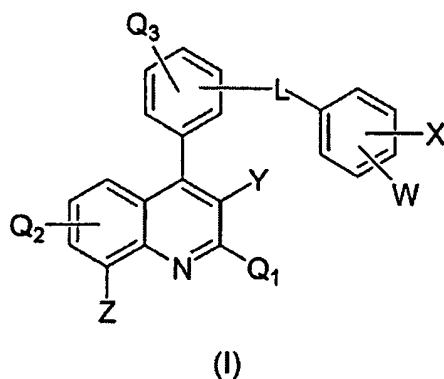
A61P 17/00 (2006.01)



其可用作肝臟X受體(LXR)調節劑。本發明亦揭示含有式(I)喹啉酯之醫藥組合物及式(I)喹啉酯於安全治療多種皮膚病症之用途。本發明另外描述製備及使用喹啉酯之方法。

三、英文發明摘要：

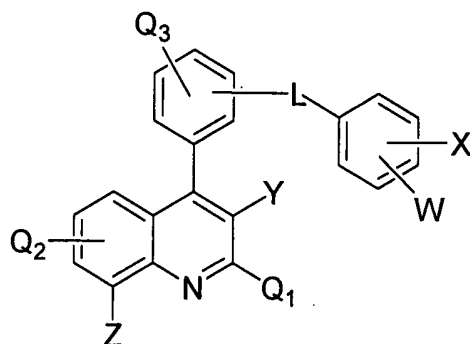
Disclosed are quinoline esters of Formula (I):



which are useful as Liver X receptors (LXR) modulators. Pharmaceutical compositions containing quinoline esters of Formula (I) and the use of quinoline esters of Formula (I) in the safe treatment of various skin disorders are also disclosed. Methods for preparing and using quinoline esters are further described.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



(I)

或其醫藥上可接受的鹽，其中

Z係鹵素或烷基；其中各烷基視需要經鹵素取代；

Y係H、烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、CN；其中各烷基或芳基視需要經烷基或芳基取代；

Q₁、Q₂、Q₃各獨立地為H、鹵素、烷基、或芳基；其中各烷基或芳基視需要經烷基或芳基取代；

L係OC(O)、C(O)O、CH₂C(O)O、OC(O)CH₂；

W係H、鹵素或烷基；

X係H、烷基、S(O)_nR₁、SO₂NR₂R₃、CONR₄R₅、C(R₆)₂OR₇、CN；其中各烷基、S(O)_nR₁、SO₂NR₂R₃、CONR₄R₅或C(R₆)₂OR₇視需要經烷基、SO₂烷基或SO₂芳基、或SO₂雜芳基取代；其中

R₁係烷基、芳基、雜芳基或環烷基；

R₂及R₃各獨立地為H、烷基或雜芳基；

R₄及R₅各獨立地為H或烷基；

R₆及R₇各獨立地為H或烷基；及

n係1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中Z係鹵素。
3. 如請求項1或2之化合物，其中Z係CF₃。
4. 如請求項1之化合物，其中Y係烷基。
5. 如請求項1之化合物，其中Y係芳基。
6. 如請求項1之化合物，其中Y係CN。
7. 如請求項1之化合物，其中Q₁係H。
8. 如請求項1之化合物，其中Q₂係H。
9. 如請求項1之化合物，其中Q₃係H。
10. 如請求項1之化合物，其中Q₃係鹵素。
11. 如請求項1之化合物，其中L係OC(O)。
12. 如請求項1之化合物，其中L係C(O)O。
13. 如請求項1之化合物，其中W係H。
14. 如請求項1之化合物，其中W係鹵素。
15. 如請求項1之化合物，其中W係烷基。
16. 如請求項1之化合物，其中X係SO₂Me。
17. 如請求項1之化合物，其中X係SO₂Et。
18. 如請求項1之化合物，其中X係SO₂NMe₂。
19. 如請求項1之化合物，其中X係SO₂NHMe。
20. 如請求項1之化合物，其中X係視需要經烷基、SO₂烷基或SO₂芳基或SO₂雜芳基取代之烷基。
21. 如請求項1之化合物，其中X係SO₂雜芳基。
22. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自由以下組成之群：

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

4-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(乙磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

4-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

5-(二甲基-胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸3-[3-異丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]-苯甲酸3-(甲磺醯基)苯酯；

2-氯-5-(甲磺酰基)-苯甲酸3-(8-氯-3-异丙基喹啉-4-基)苯酯；

2-氯-5-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-异丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-异丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[8-氯-3-(1-甲基乙基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)苯甲酸3-(8-氯-3-甲基喹啉-4-基)苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸4-氯-3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-乙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)苯甲酸3-[8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺酰基)-苯甲酸3-[3-氰基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(二甲基胺磺酰基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(乙磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-甲基-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

2-氯-5-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

4-(甲磺醯基)-苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

5-(二甲基-胺磺醯基)-2-甲基苯甲酸3-[3-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯酯；

3-(甲磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苯基喹啉-4-基)苯酯；

3-(乙磺醯基)苯甲酸3-(8-氯-3-苯基喹啉-4-基)苯酯；

3-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

4-(二甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-[(甲磺醯基)甲基]-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(甲基胺磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；

3-(嗎啉-4-基磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；及

2-甲基-5-(嗎啉-4-基-磺醯基)-苯甲酸3-(8-氯-3-異丙基喹啉-4-基)苯酯；或

其醫藥上可接受的鹽。

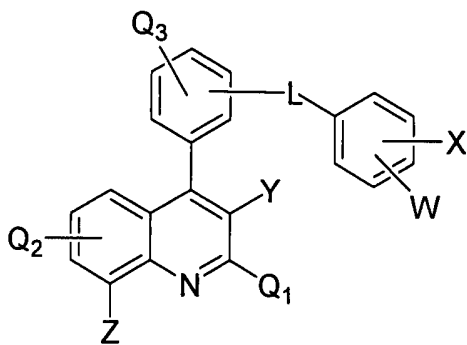
23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽及醫藥上可接受的載劑。
24. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽或如請求項23之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療患者之皮膚病症之藥物。
25. 如請求項24之用途，其中該皮膚病症係選自由牛皮癬、異位性皮膚炎、皮膚創傷、皮膚老化、光老化及起皺紋組成之群。
26. 如請求項24之用途，其中該藥物係與其他治療劑組合使用。

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)