



(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 201302732 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100131608

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

B01D15/38 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/01 美國

61/379,286

2010/09/01 美國

61/379,280

(71)申請人：安比特生物科學公司 (美國) AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：哈勒達 馬克 W HOLLADAY, MARK W. (US)；西堤 艾杜托 SETTI, EDUARDO
(AR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：8 共 184 頁

(54)名稱

光學活性吡唑基胺基喹啉及其醫藥組合物及使用方法

AN OPTICALLY ACTIVE PYRAZOLYLAMINOQUINAZOLINE, AND PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本文提供光學活性吡唑基胺基喹啉及其醫藥組合物。本文亦提供治療、預防或改善 JAK 介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法。本文進一步提供治療、預防或改善增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀的方法。





(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 201302732 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100131608

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

B01D15/38 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/09/01 美國

61/379,286

2010/09/01 美國

61/379,280

(71)申請人：安比特生物科學公司 (美國) AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：哈勒達 馬克 W HOLLADAY, MARK W. (US)；西堤 艾杜托 SETTI, EDUARDO

(AR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：8 共 184 頁

(54)名稱

光學活性吡唑基胺基喹啉及其醫藥組合物及使用方法

AN OPTICALLY ACTIVE PYRAZOLYLAMINOQUINAZOLINE, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本文提供光學活性吡唑基胺基喹啉及其醫藥組合物。本文亦提供治療、預防或改善 JAK 介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法。本文進一步提供治療、預防或改善增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀的方法。



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：100131608

※ 申請日：100.9.01

※IPC 分類：C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
B01D 15/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

光學活性吡唑基胺基喹唑啉及其醫藥組合物及使用方法

AN OPTICALLY ACTIVE PYRAZOLYLAMINOQUINAZOLINE, AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE
THEREOF

二、中文發明摘要：

本文提供光學活性吡唑基胺基喹唑啉及其醫藥組合物。
本文亦提供治療、預防或改善JAK介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法。本文進一步提供治療、預防或改善增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀的方法。

三、英文發明摘要：

Provided herein is an optically active pyrazolylaminoquinazoline, and pharmaceutical compositions thereof. Also provided herein is a method for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a JAK-mediated condition, disorder, or disease. Further provided herein is a method for treating, preventing, or ameliorating one or more symptoms of a proliferative disease, inflammatory disease, or renal disease.

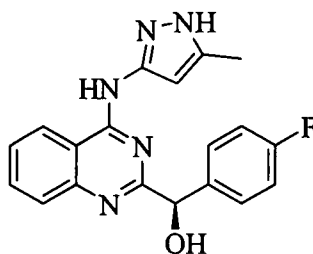
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (3) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文提供光學活性吡唑基胺基喹唑啉及其醫藥組合物。本文亦提供治療、預防或改善JAK介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法。本文進一步提供治療、預防或改善增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀的方法。

本申請案主張2010年9月1日提出申請之美國臨時申請案第61/379,286號及2010年9月1日提出申請之第61/379,280號的優先權，每一者之揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中。

【先前技術】

JAK激酶家族係細胞質蛋白激酶家族，其包括成員JAK1、JAK2、JAK3及TYK2。募集JAK激酶之生長因子或細胞因子受體包含干擾素受體、介白素受體(用於細胞因子IL-2至IL-7、IL-9至IL-13、IL-15、IL-23之受體)、各種激素受體(紅細胞生成素(Epo)受體、血小板生成素(Tpo)受體、瘦素受體、胰島素受體、催乳素(PRL)受體、粒細胞集落刺激因子(G-CSF)受體、生長激素受體、受體蛋白酪氨酸激酶(例如EGFR及PDGFR))及用於其他生長因子(白血病抑制因子(LIF)、製瘤素M (OSM)、IFN $\alpha/\beta/\gamma$ 、粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)、睫狀神經營養因子(CNTF)及促心肌素-1 (CT-1))之受體。參見Rane及Reddy, *Oncogene* 2000, 19, 5662-5679。

磷酸化受體用作含有與JAK相互作用之信號傳導分子之其他SH-2結構域的停泊位點，例如轉錄因子之STAT家族、Src激酶家族、MAP激酶、PI3激酶及蛋白質酪胺酸磷酸酶(Rane及Reddy, Oncogene 2000, 19, 5662-5679)。潛在細胞質轉錄因子之家族STAT係JAK之表徵最充分的下游受質。STAT蛋白經由其SH2結構域結合至磷酸化細胞因子受體以由JAK磷酸化，此使得其發生二聚化、釋放、並最終移位至其活化基因轉錄之細胞核。迄今已鑑別之各個STAT成員係STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5(包含TAT5a及STAT5b)及STAT6。

因JAK激酶可經由該等受體發揮重要之信號傳導作用，故脂肪代謝病症、生長病症及免疫系統病症皆係潛在之治療靶。

JAK激酶及JAK2突變與骨髓增殖病症、癌症(包含血源性腫瘤及實體腫瘤)有關。實例性病症包含慢性髓樣白血病(CML)、真性紅細胞增多症(PV)、自發性血小板增多(ET)、原發性骨髓纖維化(PMF)、慢性嗜酸性白血病(CEL)、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)及全身性肥大細胞增多症(SM)。據信，骨髓增殖病症源於JAK本身之獲得功能之突變或源於致癌蛋白BCR-ABL(其特異性活化JAK2路徑)之活化。若干文獻報導闡述JAK2突變在各種病症中之作用。參見Samanta等人，Cancer Res. 2006, 66, 6468-6472；Sawyers等人，Cell 1992, 70, 901-910；Tefferi, N. Eng. J. Med. 2007, 356, 444-445；Baxter等人，Lancet

2005, 365, 1054-1056 ; Jones等人 , Blood 2005, 106, 2162-2168 ; Levine等人 , Blood 2006, 107, 4139-4141 ; Campbell等人 , Blood 2006, 107, 2098-2100 ; Scott等人 , N. Eng. J. Med. 2007, 356, 459-468 ; Mercher等人 , Blood 2006, 108, 2770-2778 ; Lacronique等人 , Science 1997, 278, 1309-1312 ; Lacronique等人 , Blood 2000, 95, 2535-2540 ; Griesinger等人 , Genes Chromosomes Cancer 2005, 44, 329-333 ; Bousquet等人 , Oncogene 2005, 24, 7248-7252 ; Schwaller等人 , Mol. Cell. 2000 6, 693-704 ; 及 Zhao等人 , EMBO 2002, 21, 2159-2167 。

文獻顯示 , JAK亦可用作前列腺癌(包含抗雄激素前列腺癌)之靶。參見Barton等人 , Mol. Canc. Ther. 2004, 3, 11-20 、 Blume-Jensen等人 , Nature 2001, 411, 355-356 、 Bromberg, J. Clin. Invest. 2002, 109, 1139-1142及Rane, Oncogene 2000, 19, 5662-5679。作為細胞因子信號傳導路徑之顯著調節劑 , JAK可視為發炎及移植排斥之治療靶。參見Borie等人 , Transplantation 2005, 79, 791-801 ; 及 Milici等人 , Arthritis Research 2008, 10, 1-9 。

對於歸因於JAK信號傳導之失調之多種疾病 , 當前正研發JAK之許多小分子抑制劑。處於臨床前研發中之化合物之實例包含TG101209 (TargeGen)、且在臨床研究中正研究之化合物之實例包含INCB018424 (Incyte)、XL019 (Exelixis)及TG101348 (TargeGen)。參見Pardanani等人 , Leukemia 2007, 21, 1658-1668 ; 及 Pardanaei, Leukemia

2008, 22, 23-20。

然而，業內需要用作用於治療應用中之JAK激酶抑制劑的化合物。

【發明內容】

在一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供醫藥組合物，其包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及醫藥載劑、賦形劑或稀釋劑。

在某些實施例中，本文進一步提供治療、預防或改善個體之增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供治療、預防或改善個體之JAK介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供抑制細胞生長之方法，其包括使該細胞與光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-

3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在一實施例中，本文提供抑制個體中之細胞生長之方法，其包括向該個體投與有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供調節JAK激酶之活性之方法，其包括使JAK激酶與光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在一實施例中，本文提供調節個體中JAK激酶之活性之方法，其包括向該個體投與有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供預防、治療或改善個體之腺苷A₃受體介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供預防、治療或改善個體之青光眼或眼高血壓之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投

與治療有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在一實施例中，本文提供調節腺苷A₃受體之活性之方法，其包括使腺苷A₃受體與有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在一實施例中，本文提供下調腺苷A₃受體之活性之方法，其包括使腺苷A₃受體與有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在一實施例中，本文提供製備光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥的方法，其包括使用對掌性層析拆分外消旋(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

在一實施例中，本文提供製備光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥的方法，其包括在對掌性觸媒存在下氫化(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟。在某些實施例中，對掌性觸媒係[(S)-P-Phos RuCl₂

(S)-DAIPEN]。

【實施方式】

下文將定義諸多術語以助於理解本文所述之揭示內容。

通常，本文所用之命名及本文所述有機化學、醫藥化學、物理化學、生物化學、生物學、藥理學及其他學科中之實驗室程序已為業內所熟知且普遍採用。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有與熟習本揭示內容所屬技術者通常所理解含義相同之含義。

術語「腫瘤」(tumor、neoplasm)及「腫瘤病症或疾病」在本文中可互換使用，且意欲係指在多細胞有機體中對該等多細胞有機體產生危害(亦即，不適或降低預期壽命)之一或多種細胞亞組的不期望細胞增殖。在某些實施例中，腫瘤可為良性(非侵襲性)或惡性(侵襲性)。

術語「癌症」意欲係指惡性腫瘤，其特徵在於不受控之細胞增殖，其中細胞已失去其原本操控細胞生長速率之正常調節控制。該等失調之分裂細胞可在整個機體內擴散並在稱為「轉移」之過程中侵入正常組織中。

術語「個體」係指動物，包含但不限於靈長類動物(例如，人類)、牛、豬、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠或小鼠。術語「個體」與「患者」在本文中可互換使用，其指(例如)哺乳動物個體，例如人類個體，在一實施例中係人類。

術語「治療(treat、treating及treatment)」意欲包含減輕或消除病症、疾病或病狀或與該病症、疾病或病狀有關之

一或多種症狀；或減輕或根除該病症、疾病或病狀本身之病因。

術語「預防(prevent、preventing及prevention)」意欲包含延遲及/或阻止病症、疾病或病狀及/或其伴隨症狀之發作；使個體不得病症、疾病或病狀；或降低個體得病症、疾病或病狀之風險的方法。

術語「接觸」(contacting或contact)意欲係指使治療劑與細胞或組織集合在一起從而因該接觸而發生生理學及/或化學效應。接觸可在活體外、離體或在活體內發生。在一實施例中，使治療劑與細胞在細胞培養物中(在活體外)接觸以測定治療劑對於細胞之效應。在另一實施例中，治療劑與細胞或組織之接觸包含將治療劑投與具有擬接觸細胞或組織之個體中。

術語「治療有效量」意欲包含當投與時足以防止所治療病症、疾病或病狀之一或多種症狀發生或使其減輕至一定程度之化合物的量。術語「治療有效量」亦係指足以引發研究人員、獸醫、醫生或臨床醫師所尋求之生物分子(例如，蛋白質、酶、RNA或DNA)、細胞、組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之化合物的量。

術語「IC₅₀」或「EC₅₀」係指在量測生物或醫學反應之分析中抑制50%之最大反應所需之化合物的量、濃度或劑量。

術語「醫藥上可接受之載劑」、「醫藥上可接受之賦形劑」、「生理學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之

賦形劑」係指醫藥上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、溶劑或囊封材料。在一實施例中，各組份在以下意義上係「醫藥上可接受的」：與醫藥調配物之其他成份相容，且適用於與人類及動物之組織或器官接觸而不會產生過度毒性、刺激、過敏反應、免疫原性或其他問題或併發症，與合理之效益/風險比相稱。參見，Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第21版，Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005；Handbook of Pharmaceutical Excipients，第6版，Rowe等人編輯，The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009；Handbook of Pharmaceutical Additives，第3版，Ash及Ash編輯，Gower Publishing Company: 2007；及 Pharmaceutical Preformulation and Formulation，第2版，Gibson編輯，CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009。

術語「約」或「近似地」意指熟習此項技術者所測定之特定值的可接受誤差，其部分取決於該值之量測或測定方式。在某些實施例中，術語「約」或「近似地」意指在1、2、3或4個標準偏差內。在某些實施例中，術語「約」或「近似地」意指在給定值或範圍之50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%內。

術語「活性成份」及「活性物質」係指單獨或與一或多種醫藥上可接受之賦形劑組合投與個體以治療、預防或改

善病狀、病症或疾病之一或多種症狀的化合物。本文所用之「活性成份」及「活性物質」可為本文所述化合物之光學活性異構體。

術語「藥物」、「治療劑」及「化學治療劑」係指投與個體以治療、預防或改善病狀、病症或疾病之一或多種症狀的化合物或其醫藥組合物。

術語「溶劑合物」係指藉由一或多個溶質分子(例如，本文所提供化合物)與一或多個溶劑分子(其以化學計量或非化學計量量存在)形成的複合物或聚集體。適宜溶劑包含但不限於水、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇及乙酸。在某些實施例中，溶劑係醫藥上可接受的。在一實施例中，複合物或聚集體呈結晶形式。在另一實施例中，複合物或聚集體呈非結晶形式。當溶劑為水時，溶劑合物係水合物。水合物之實例包含但不限於半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、四水合物及五水合物。

當用於生物材料(例如核酸分子、多肽、宿主細胞及諸如此類)時，術語「天然存在」或「幼稚」係指自然界中發現而非由人類製造之材料。類似地，「非天然存在」或「非幼稚」係指未在自然界中發現或經人類結構修飾或合成之材料。

術語「JAK」或「只是另一激酶(Just Another Kinase)」係指詹納斯氏(Janus)激酶或其變體，包含但不限於詹納斯氏激酶1 (JAK1)、詹納斯氏激酶2 (JAK2)、詹納斯氏激酶3 (JAK3)及酪胺酸激酶2 (TYK2)。JAK變體包含與幼稚JAK

實質上同源之蛋白質，亦即，與幼稚JAK之胺基酸序列相比具有一或多個天然或非天然存在之胺基酸缺失、插入或取代之蛋白質(例如，JAK衍生物、同源物及片段)。JAK變體之胺基酸序列與幼稚JAK至少約80%一致、至少約90%一致或至少約95%一致。

術語「JAK介導之病狀、病症或疾病」及「藉由JAK介導之病狀、病症或疾病」係指特徵在於異常或失調(例如，大於正常)JAK活性之病狀、病症或疾病。異常JAK功能活性可源於細胞中之JAK過度表現、通常並不表現JAK之細胞中之JAK表現或歸因於(例如)藉由JAK突變引起之持續性活化之失調。JAK介導之病狀、病症或疾病可能完全或部分由不適當的JAK活性介導。特定而言，JAK介導之病狀、病症或疾病係調節JAK活性對潛在之病狀、病症或疾病有一定效應者，例如，JAK抑制劑使至少一些所治療患者有一定改善。

術語「腺苷A₃受體」或「A3AR」係指幼稚腺苷A₃受體或其變體。A3AR變體包含與幼稚A3AR實質上同源之蛋白質，亦即，與幼稚A3AR之胺基酸序列相比具有一或多個天然或非天然存在之胺基酸缺失、插入或取代之蛋白質(例如，A3AR衍生物、同源物及片段)。A3AR變體之胺基酸序列與幼稚A3AR至少約80%一致，至少約90%一致，或至少約95%一致。

術語「腺苷A₃介導之病狀、病症或疾病」及「藉由A3AR介導之病狀、病症或疾病」係指特徵在於異常或失

調(例如，大於正常)A3AR活性之病狀、病症或疾病。異常A3AR功能活性可源於細胞中之A3AR過度表現、通常並不表現A3AR之細胞中之A3AR表現或歸因於(例如)藉由A3AR突變引起之持續性活化之失調。A3AR介導之病狀、病症或疾病可能完全或部分由不適當的A3AR活性介導。特定而言，A3AR介導之病狀、病症或疾病係調節A3AR活性對潛在之病狀、病症或疾病有一定效應者，例如，A3AR拮抗劑使至少一些所治療患者有一定改善。

術語「光學活性」及「對映異構體活性」係指具有以下對映異構體過量之分子集合：不小於約10%、不小於約20%、不小於約30%、不小於約40%、不小於約50%、不小於約60%、不小於約70%、不小於約80%、不小於約90%、不小於約91%、不小於約92%、不小於約93%、不小於約94%、不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約99%、不小於約99.5%、不小於約99.8%或不小於約99.9%。在某些實施例中，光學或對映異構體活性化合物之對映異構體過量不小於約90%、不小於約95%、不小於約98%或不小於約99%。

在闡述光學活性化合物時，使用字首R及S來表示分子之對掌性中心絕對組態。使用(+)及(-)來表示化合物之旋光度，亦即，由光學活性化合物旋轉偏振光平面之方向。(-)字首表示化合物係左旋的，亦即，化合物向左或以逆時針方向旋轉偏振光平面。(+)字首表示化合物係右旋的，亦即，化合物向右或以順時針方向旋轉偏振光平面。然而，

旋光度之符號(+)及(-)與分子之絕對組態R及S無關。

術語「光學純」及「對映異構體純」係指分子集合，其對映異構體過量(ee)不小於約80%、不小於約90%、不小於約91%、不小於約92%、不小於約93%、不小於約94%、不小於約95%、不小於約96%、不小於約97%、不小於約98%、不小於約99%、不小於約99.5%、不小於約99.8%或不小於約99.9%。在某些實施例中，光學或對映異構體純化合物之對映異構體過量不小於約90%、不小於約95%、不小於約98%或不小於約99%。可藉由熟習此項技術者使用之任一標準方法來測定化合物之對映異構體過量，包含但不限於使用光學活性固定相之對掌性光學層析(氣相層析、高效液相層析及薄層層析)、同位素稀釋、電泳、熱量測定法、旋光測定法、使用對掌性衍生之NMR拆分方法及使用對掌性溶劑化劑或對掌性位移試劑之NMR方法。

術語「實質上純」及「實質上均質」意指足夠均質以表現為不含可易於檢測之雜質，如藉由熟習此項技術者所使用之標準分析方法所測定，包含但不限於薄層層析(TLC)、凝膠電泳、高效液相層析(HPLC)、氣相層析(GC)、核磁共振(NMR)及質譜(MS)；或意指足夠純從而進一步純化不會可檢測地改變物質之物理、化學、生物及/或藥理學性質，例如酶及生物活性。在某些實施例中，「實質上純」或「實質上均質」係指如下分子集合：其中至少約50%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%或至少約99.5重量%之分

子係化合物之單一立體異構體，如藉由標準分析方法所測定。

術語「同位素變體」係指在構成該等化合物之一或多個原子處含有異常比例之同位素的化合物。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」含有異常比例之一或多種同位素，包含但不限於氫 (^1H)、氘 (^2H)、氚 (^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、氟-18 (^{18}F)、磷-31 (^{31}P)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-35 (^{35}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-36 (^{36}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-127 (^{127}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」係呈穩定形式，亦即非放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」含有異常比例之一或多種同位素，包含但不限於：氫 (^1H)、氘 (^2H)、碳-12 (^{12}C)、碳-13 (^{13}C)、氮-14 (^{14}N)、氮-15 (^{15}N)、氧-16 (^{16}O)、氧-17 (^{17}O)、氧-18 (^{18}O)、氟-17 (^{17}F)、磷-31 (^{31}P)、硫-32 (^{32}S)、硫-33 (^{33}S)、硫-34 (^{34}S)、硫-36 (^{36}S)、氯-35 (^{35}Cl)、氯-37 (^{37}Cl)、溴-79 (^{79}Br)、溴-81 (^{81}Br)及碘-127 (^{127}I)。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」係呈不穩定形式，亦即放射性。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」含有異常比例之

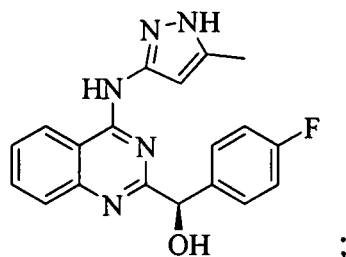
一或多種同位素，包含但不限於：氫(^3H)、碳-11 (^{11}C)、碳-14 (^{14}C)、氮-13 (^{13}N)、氧-14 (^{14}O)、氧-15 (^{15}O)、氟-18 (^{18}F)、磷-32 (^{32}P)、磷-33 (^{33}P)、硫-35 (^{35}S)、氯-36 (^{36}Cl)、碘-123 (^{123}I)、碘-125 (^{125}I)、碘-129 (^{129}I)及碘-131 (^{131}I)。應理解，在本文所提供之化合物中，若根據熟習此項技術者之判斷可行，則任一氫可為(例如) ^2H ，或任一碳可為 ^{13}C (作為實例)，或任一氮可為 ^{15}N (作為實例)，且任一氧可為 ^{18}O 。在某些實施例中，化合物之「同位素變體」含有異常比例之氫。

片語「其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥」與片語「其中所提及化合物之同位素變體或其中所提及化合物之醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或前藥或其中所提及化合物之同位素變體」具有相同含義。

如本文所使用，除非另有所述，否則關於任一保護基團、胺基酸及其他化合物之縮寫與其一般用法或公認縮寫(包含J. Org. Chem. 2007, 72, 23A-24A中發現之縮寫或由IUPAC-IUB生化命名委員會(Commission on Biochemical Nomenclature)確立之縮寫(Biochem.1972, 11, 942-944))一致。

光學活性吡唑基胺基喹唑啉

在一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，其具有式I之結構：



(I)

或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。藉由旋光度分析測得(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇係(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之(-)異構體。

式I化合物之相應外消旋混合物經鑑別可作為JAK激酶抑制劑。式I化合物之相應外消旋混合物可根據2010年2月26日提出申請之美國申請案第12/714,323號(現公開為US 2010/0317659, 其揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中)製得。

在一實施例中, 光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇實質上不含(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在另一實施例中, 光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約10%之對映異構體過量。在另一實施例中, 光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約20%之對映異構體過量。在另一實施例中, 光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約20%之對映異構體過量。在另一實施例中, 光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約20%之對映異構體過量。

啉-2-基)甲醇具有不小於約30%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約40%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約50%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約60%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約70%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約80%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約90%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約91%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約92%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約93%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇具有不小於約94%之對映

異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約95%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約96%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約97%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約98%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.1%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.2%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.3%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.4%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.5%之對映異構體過量。在另一實施例中，光

學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.6%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.7%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.8%之對映異構體過量。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不小於約99.9%之對映異構體過量。

在一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之比旋光度不大於約-0.5、不大於約-1、不大於約-1.5、不大於約-2、不大於約-2.5、不大於約-3、不大於約-3.5、不大於約-4、不大於約-4.5或不大於約5。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-0.5之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-1之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-1.5之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-2之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-2.5之比旋光

度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-3之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-3.5之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-4之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-4.5之比旋光度。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有不大於約-5之比旋光度。在某些實施例中，根據USP XXXI (2003)中之方法781來測定式I化合物之比旋光度。在某些實施例中，根據USP XXXI (2003)中之方法781在甲醇中測定式I化合物之比旋光度。在某些實施例中，根據USP XXXI (2003)中之方法781在約22°C之溫度下測定式I化合物之比旋光度。

在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約80重量%之(R)-異構體及不大於約20重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約90重量%之(R)-異構體及不大於約10重量%之(S)-異構體。在某

些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約91重量%之(R)-異構體及不大於約9重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約92重量%之(R)-異構體及不大於約8重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約93重量%之(R)-異構體及不大於約7重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約94重量%之(R)-異構體及不大於約6重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約95重量%之(R)-異構體及不大於約5重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約96重量%之(R)-異構體及不大於約4重量%之(S)-異構體。在某

些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約97重量%之(R)-異構體及不大於約3重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約98重量%之(R)-異構體及不大於約2重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約99重量%之(R)-異構體及不大於約1重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約99.5重量%之(R)-異構體及不大於約0.5重量%之(S)-異構體。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇含有(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之不小於約99.9重量%之(R)-異構體及不大於約0.1重量%之(S)-異構體。

在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇為實質上純。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約50重量%、至少約

70重量%、至少約80重量%、至少約90重量%、至少約95重量%、至少約98重量%、至少約99重量%或至少約99.5重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約50重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約70重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約80重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約90重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約95重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約98重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約99重量%之純度。在某些實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇具有至少約99.5重量%之純度。

在一實施例中，式I化合物係JAK激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK1激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK2激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK3激酶之調節劑。在某些實施例中，

式I化合物係TYK2激酶之調節劑。

在某些實施例中，式I化合物係JAK2激酶之選擇性調節劑。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於JAK3激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物與JAK3激酶結合之解離常數(K_d)係與JAK2激酶結合之解離常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約75倍或約100倍。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於JAK1激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物與JAK1激酶結合之解離常數(K_d)係與JAK2激酶結合之解離常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍或約50倍。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於TYK2激酶之調節劑。在某些實施例中，式I化合物與TYK2激酶結合之解離常數(K_d)係與JAK2激酶結合之解離常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍或約50倍。

在另一實施例中，式I化合物係JAK激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK1激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK2激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物係JAK3激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物係TYK2激酶之抑制劑。

在某些實施例中，式I化合物係JAK2激酶之選擇性抑制劑。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於JAK3激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物抑

制JAK3激酶之抑制常數(K_i)係抑制JAK2激酶之抑制常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍、約50倍、約75倍或約100倍。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於JAK1激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物抑制JAK1激酶之抑制常數(K_i)係抑制JAK2激酶之抑制常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍或約50倍。在某些實施例中，式I化合物係對JAK2激酶之選擇性高於TYK2激酶之抑制劑。在某些實施例中，式I化合物抑制TYK2激酶之抑制常數(K_i)係抑制JAK2激酶之抑制常數之至少約2倍、至少約3倍、約5倍、約10倍、約20倍、約25倍或約50倍。

在一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

在另一實施例中，本文提供(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之光學活性同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在某些實施例中，本文提供光學活性氘化(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。先前已使用某些種類之藥物證實，治療劑之同位素富集(例如氘化)可改良藥物代謝動力學(「PK」)、藥效動力學(「PD」)及/或毒性特徵。參見(例如)Lijinsky等人，Food Cosmet. Toxicol., 1982, 20, 393；Lijinsky等人，J. Nat. Cancer Inst. 1982, 69, 1127；Mangold等人，Mutation Res.1994, 308, 33；

Gordon等人，Drug Metab. Dispos. 1987, 15, 589；Zello等人，Metabolism 1994, 43, 487；Gately等人，J. Nucl. Med. 1986, 27, 388；及Wade, Chem. Biol. Interact. 1999, 117, 191。可使用藥物之同位素富集來(例如)(1) 減小或消除不期望代謝物，(2) 增加母體藥物之半衰期，(3) 降低達成期望效應所需之劑量數量，(4) 降低達成期望效應所需之劑量量，(5) 增加活性代謝物之形成(若形成)，及/或(6) 降低特定組織中有害代謝物之產生及/或產生用於組合療法之更有效藥物及/或更安全藥物(不論是否有意使用組合療法)。

在另一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。

適用於製備醫藥上可接受之鹽的酸包含但不限於乙酸、2,2-二氯乙酸、醯化胺基酸、己二酸、藻酸、抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟腦酸、樟腦磺酸、(-)-(1R)-樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、檸檬酸、環拉酸、環己烷胺基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基-乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡糖醛酸、L-麩胺酸、 α -酮戊二酸、羥基乙酸、馬尿酸、氫溴酸、鹽酸、氫碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、(-)-L-蘋果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、茶-2-磺酸、茶-

1,5-二磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、巴莫酸、高氯酸、磷酸、L-焦麩胺酸、糖酸、水楊酸、4-胺基-水楊酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、十一烯酸及戊酸。

在一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽係鹽酸鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽係氫溴酸鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽係樟腦磺酸鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽係R-樟腦磺酸鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。在另一實施例中，光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之鹽係S-樟腦磺酸鹽或其醫藥上可接受之溶劑合物或水合物。

在另一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之溶劑合物。

在另一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-

(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之水合物。

在另一實施例中，本文提供光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之醫藥上可接受之前藥。前藥係母體化合物(例如，式I化合物)之功能衍生物，且可易於在活體內轉化成母體化合物。通常使用前藥，此乃因在一些情況下其可能較母體化合物更容易投與。舉例而言，前藥可藉由經口投與供生物利用，而母體化合物則不行。前藥在醫藥組合物中亦可具有優於母體化合物之增強之溶解性。前藥可藉由多種機制轉化成母體藥物，包含酶過程及代謝水解。參見Harper, Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294；Morozowich等人，Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs；Roche編輯，APHA Acad. Pharm. Sci.: 1977；Gangwar等人，Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421；Bundgaard, Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39；Farquhar等人，J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324-325；Wernuth in Drug Design: Fact or Fantasy；Jolles等人編輯；Academic Press: London, 1984；第47-72頁；Design of Prodrugs；Bundgaard等人編輯；Elsevier: 1985；Fleisher等人，Methods Enzymol. 1985, 112, 360-381；Stella等人，Drugs 1985, 29, 455-473；Bioreversible Carriers in Drug Design, Theory and Application；Roche編輯；APHA Acad. Pharm. Sci.: 1987；Bundgaard, Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96；Waller等人，Br. J. Clin. Pharmac. 1989,

28, 497-507 ; Balant 等 人 , Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53 ; Freeman等 人 , J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 875-877 ; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38 ; Nathwani and Wood, Drugs 1993, 45, 866-94 ; Friis及 Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49-59 ; Fleisher 等 人 , Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130 ; Sinhababu及 Thakker, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241-273 ; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131-148 ; Gagnault 等 人 , Pract. Med. Chem. 1996, 671-696 ; Browne, Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12 ; Valentino及 Borchardt, Drug Discovery Today 1997, 2, 148-155 ; Pauletti 等 人 , Adv. Drug. Delivery Rev. 1997, 27, 235-256 ; Mizen 等 人 , Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365 ; Wiebe及 Knaus, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63-80 ; Tan 等 人 , Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117-151 ; Balimane及 Sinko, Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209 ; Wang 等 人 , Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287 ; Han 等 人 , AAPS Pharmsci. 2000, 2, 1-11 ; Asgharnejad in Transport Processes in Pharmaceutical Systems ; Amidon 等 人 編輯 ; Marcell Dekker: 2000 ; 第 185-218 頁 ; Sinha 等 人 , Pharm. Res. 2001, 18, 557-564 ; Anand 等 人 , Expert Opin. Biol. Ther. 2002, 2, 607-620 ; Rao, Resonace 2003, 19-27 ; Sloan 等 人 , Med. Res. Rev. 2003, 23, 763-793 ; Patterson 等 人 ,

Curr. Pharm. Des. 2003, 9, 2131-2154 ; Hu, IDrugs 2004, 7, 736-742 ; Robinson 等人 , Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2004, 101, 14527-14532 ; Erion 等人 , J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 312, 554-560 ; Fang 等人 , Curr. Drug Discov. Technol. 2006, 3, 211-224 ; Stanczak 等人 , Pharmacol. Rep. 2006, 58, 599-613 ; Sloan 等人 , Pharm. Res. 2006, 23, 2729-2747 ; Stella 等人 , Adv. Drug Deliv. Rev. 2007, 59, 677-694 ; Gomes 等人 , Molecules 2007, 12, 2484-2506 ; Krafz 等人 , ChemMedChem 2008, 3, 20-53 ; Rautio 等人 , AAPS J. 2008, 10, 92-102 ; Rautio 等人 , Nat. Rev. Drug. Discov. 2008, 7, 255-270 ; Pavan 等人 , Molecules, 2008, 13, 1035-1065 ; Sandros 等人 , Molecules 2008, 13, 1156-1178 ; Singh 等人 , Curr. Med. Chem. 2008, 15, 1802-1826 ; Onishi 等人 , Molecules, 2008, 13, 2136-2155 ; Huttunen 等人 , Curr. Med. Chem. 2008, 15, 2346-2365 ; 及 Serafin 等人 , Mini Rev. Med. Chem. 2009, 9, 481-497 。

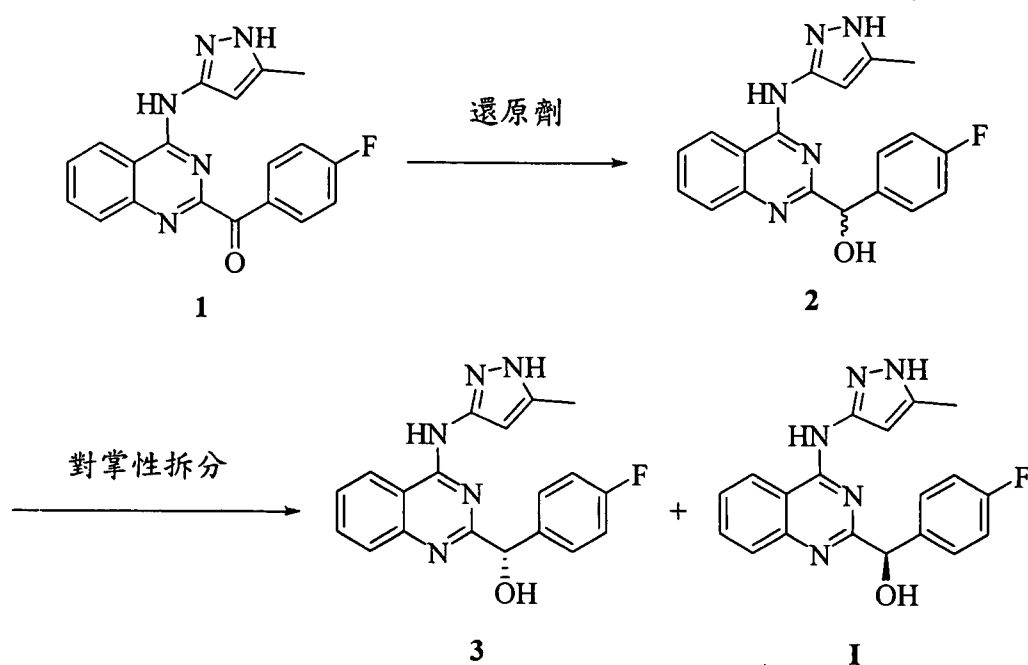
除非指明特定之結構異構體，否則本發明所提供化合物意欲涵蓋所有可能之結構異構體。倘若結構異構體可互換，則化合物可以單一互變異構體或互變異構體之混合物形式存在。在含有(例如)亞胺基、酮基或肟基之化合物中此可採取質子互變異構形式；或在含有芳族部分之化合物中可採取所謂的價互變異構形式。因而斷定，單一化合物可表現不止一種類型之異構現象。

合成方法

可藉由熟習此項技術者已知之任一方法來製備、分離或獲得本文所提供之式I化合物，包含但不限於自適宜光學純前體之合成、自非對掌性起始材料之不對稱合成或外消旋或對映異構體混合物之拆分(例如，對掌性層析、重結晶、拆分、非對映異構體鹽形成或衍生成非對映異構體化合物且隨後進行分離)。

在一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括使用對掌性層析拆分外消旋(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲醇。在某些實施例中，如反應圖I中所展示，使用對掌性管柱分離兩種個別對映異構體，其中固定相係經對掌性選擇劑(例如參-(3,5-二甲基苯基)胺甲醯基纖維素)塗覆之矽膠。

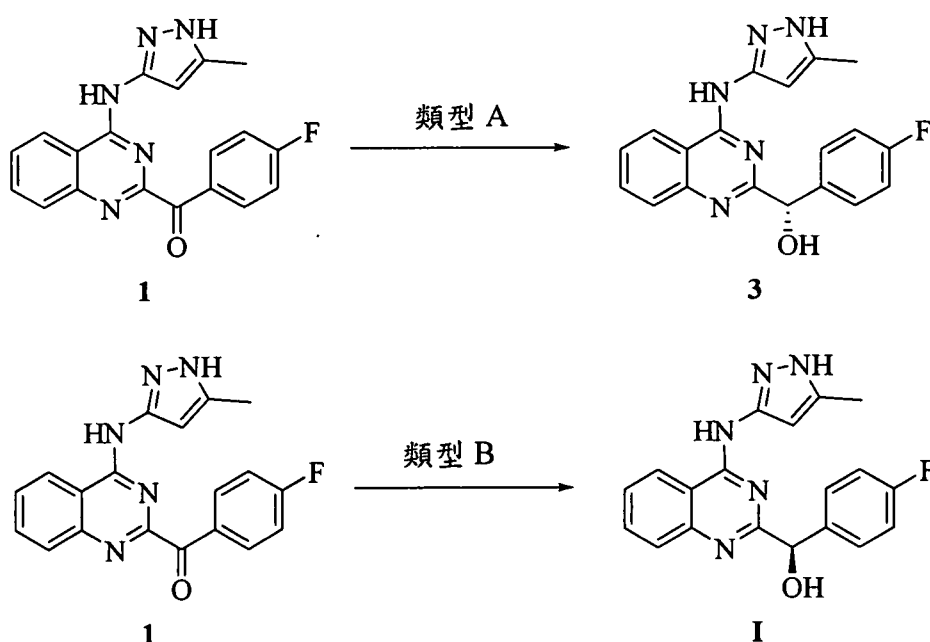
反應圖 I



在另一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括使用氫在對掌性觸媒存在下還原非對掌性酮1之步

驟。如反應圖II中所展示，使用「類型A」或「類型B」之對掌性還原系統將酮1主要還原成單一對映異構體產物，其中類型A及類型B之彼此不同之處僅在於具有相反對掌性之對掌性輔助劑。在某些實施例中，對掌性觸媒係[(S)-P-Phos RuCl₂ (S)-DAIPEN]。

反應圖 II



在某些實施例中，在異丙醇溶劑中在對掌性觸媒存在下還原非對掌性酮1。在某些實施例中，在異丙醇及水之混合物溶劑中在對掌性觸媒存在下還原非對掌性酮1。在某些實施例中，以1:1、8:1或9:1之比率使用異丙醇及水。在一實施例中，使用DMSO作為反應中之共溶劑。在一實施例中，基於異丙醇及水混合物之總量，使用10%、20%或30%之DMSO。在某些實施例中，以1:1:1、4:4:0.5、8:1:1、47:47:6、41:58:1、44:50:6或18:79:3之比率使用異丙醇、DMSO及水。在某些實施例中，以41:58:1之比率使

用異丙醇、DMSO及水。在某些實施例中，以1:1之比率使用異丙醇及DMSO。在某些實施例中，在諸如氫氧化鉀、第三丁醇鉀及其他鹼等鹼存在下實施還原。在某些實施例中，使用2-15 Mol%之鹼，在一實施例中，使用2 Mol%、5 Mol%、10 Mol%、12.5 Mol%或15 Mol%之鹼。在某些實施例中，在40-80°C之溫度下實施還原，在一實施例中，溫度為40°C、50°C、60°C、70°C或80°C。在某些實施例中，在70°C之溫度下實施還原。在某些實施例中，在4巴至30巴之壓力下實施還原，在一實施例中，壓力為4巴、5巴、10巴、15巴、20巴、25巴或30巴。在某些實施例中，在4巴之壓力下實施還原。在某些實施例中，反應中之觸媒載量為100/1、250/1、500/1、1000/1、2000/1、3000/1、4000/1、5000/1、7000/1、10,000/1或20,000/1。在某些實施例中，反應中之觸媒載量為2000/1或4000/1。

在另一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括使用酮還原酶(例如，醇去氫酶)還原非對掌性酮1之步驟。參見Moore等人，*Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1412-1419；Daussmann等人，*Engineering in Life Sciences* 2006, 6, 125-129；Schlummer及Stolle，*Specialty Chemicals Magazine* 2008, 28, 48-49；Osswald等人，*Chimica Oggi* 2007, 25(增刊)，16-18；及Kambourakis及Rozzell，*PharmaChem* 2006, 5(9), 2-5。

在另一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括使用還原試劑(例如，硼烷或硼氫化物試劑)在對掌性

觸媒存在下還原非對掌性酮1之步驟。在某些實施例中，還原劑係硼烷或硼氫化物試劑。在某些實施例中，對掌性觸媒係對掌性噁唑硼啶。參見Cory等人，Tetrahedron Letters 1996, 37, 5675；及Cho, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 443。

在另一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括經由不對稱矽氫化還原非對掌性酮1之步驟。參見美國申請公開案第2008/0269490號，其揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中。

在另一實施例中，本文提供製備式I化合物之方法，其包括經由藉由銨錯合物催化之轉移氫化還原非對掌性酮1之步驟。參見Malacea等人，Coordination Chemistry Reviews 2010, 254, 729-752。

在合成本文所提供之式I化合物中所使用之起始材料市面有售或可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。舉例而言，可根據2010年2月26日提出申請之美國申請案第12/714,323號(其揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中)中所述之方法來製備酮1。

醫藥組合物

在一實施例中，本文提供醫藥組合物，其包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及醫藥上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑或其混合物。

在另一實施例中，本文提供醫藥組合物，其包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥及PEG 400及水。在某些實施例中，PEG 400與水之重量比率為3:1。在某些實施例中，醫藥組合物係用於靜脈內投與。

適宜賦形劑已為彼等熟習此項技術者所熟知，且本文提供適宜賦形劑之非限制性實例。特定賦形劑是否適於納入醫藥組合物或劑型中端視業內熟知之許多因素而定，包含但不限於投與方法。舉例而言，口服劑型(例如錠劑)可含有不適用於非經腸劑型之賦形劑。特定賦形劑之適宜性亦可端視劑型中之具體活性成份而定。舉例而言，可藉由一些賦形劑(例如乳糖)或暴露於水中來加速一些活性成份之分解。包括一級或二級胺之活性成份尤其易於發生該加速分解。因此，本文提供含有極少(若存在)乳糖或其他單糖或雙糖之醫藥組合物及劑型。本文所用之術語「無乳糖」意指所存在乳糖(若存在)之量不足以實質上增加活性成份之降解速率。在一實施例中，無乳糖之組合物包含本文所提供活性成份、黏合劑/填充劑及潤滑劑。在另一實施例中，無乳糖之劑型包含活性成份、微晶纖維素、預糊化澱粉及硬脂酸鎂。

本文所提供之光學活性式I化合物可單獨或與一或多種本文所提供之其他化合物組合投與。可將包括本文所提供式I活性化合物之醫藥組合物調配為各種劑型用於經口、

非經腸及局部投與。亦可將醫藥組合物調配為改良釋放劑型，包含延遲-、延緩-、延長-、持續-、間斷-、受控-、加速-、快速-、靶向-、程式化-釋放劑型及胃滯留劑型。該等劑型可按照彼等熟習此項技術者所習知之習用方法及技術來製備（參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述；Modified-Release Drug Delivery Technology，第2版；Rathbone 等人編輯；Marcel Dekker 公司：New York, NY, 2008）。

在一實施例中，以用於經口投與之劑型提供醫藥組合物，該等醫藥組合物包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，及一或多種醫藥上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑。

在另一實施例中，以用於非經腸投與之劑型提供醫藥組合物，該等醫藥組合物包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，及一或多種醫藥上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑。

在另一實施例中，以用於局部投與之劑型提供醫藥組合物，該等醫藥組合物包括光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥，

及一或多種醫藥上可接受之媒劑、載劑、稀釋劑或賦形劑。在某些實施例中，局部投與係經鼻、經呼吸道或經肺投與。

本文所提供之醫藥組合物可呈單位劑型或多次劑型來提供。本文所用之單位劑型係指業內已知適於投與人類及動物個體且單獨包裝之物理離散單位。每一單位劑量含有足以產生期望治療效應之預定量的活性成份以及所需醫藥載劑或賦形劑。單位劑型之實例包含安瓿(ampoule)、注射器及單獨包裝之錠劑及膠囊。單位劑型可分數份投與或多次投與。多次劑型係複數份之相同單位劑型，其包裝於單一容器中以供呈分開之單位劑型投與。多次劑型之實例包含小藥瓶、成瓶錠劑或膠囊或品脫瓶或加侖瓶。

本文所提供醫藥組合物可一次投與或以一定時間間隔多次投與。應理解，準確劑量及治療持續時間可根據所治療患者之年齡、體重及健康狀況而變化，且可根據經驗使用已知測試方案來確定，或藉由活體內或活體外測試或診斷數據之外推來確定。進一步應理解，對於任一特定個體而言，具體劑量方案應根據個體需要及調配物投與者或調配物投與監督者之專業判斷來隨時間進行調整。

在某些實施例中，本文提供醫藥組合物各含有約0.1 mg至約2,000 mg、約10 mg至約1,000 mg、約20 mg至約500 mg或約25 mg至約250 mg之本文所提供之式I光學活性化合物。在某些實施例中，本文所提供醫藥劑量單位形式中每劑量單位形式含有約1 mg至約2,000 mg、約10 mg至約

1,000 mg、約 20 mg至約 500 mg或約 25 mg至約 250 mg之本文所提供之式I光學活性化合物。在某些實施例中，醫藥劑量單位形式含有約 10 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 50 mg、約 100 mg、約 250 mg、約 500 mg、約 1,000 mg或約 2,000 mg之本文所提供之式I光學活性化合物。

在某些實施例中，將本文所提供醫藥組合物與不損害期望治療作用之一或多種其他活性成份共調配，或與補充期望作用之物質共調配。

A. 經口投與

用於經口投與之本文所提供醫藥組合物可以固體、半固體或液體劑型來提供。本文所用之經口投與亦包含經頰、經舌及舌下投與。適宜口服劑型包含但不限於錠劑、口崩片(fastmelt)、咀嚼錠劑、膠囊、丸劑、條形劑(strip)、口含錠、菱形錠劑、軟錠劑、扁囊劑、片劑、含藥口香糖、整裝粉劑、泡騰或非泡騰粉劑或粒劑、口腔噴霧劑(oral mist)、溶液、乳液、懸浮液、糯米紙囊劑、噴灑劑、酏劑及糖漿。除活性成份外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑，包含但不限於黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、矯味劑、乳化劑、懸浮及分散劑、防腐劑、溶劑、非水性液體、有機酸及二氧化碳來源。

黏合劑或製粒劑賦予錠劑黏著性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適宜黏合劑或製粒劑包含但不限於澱粉，例如玉

米澱粉、馬鈴薯澱粉及預糊化澱粉(例如 STARCH 1500)；明膠；糖類，例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜及乳糖；天然及合成樹膠，例如阿拉伯膠、藻酸、藻酸鹽、角叉菜提取物、潘瓦爾膠(panwar gum)、印度膠(ghatti gum)、依沙貝果(isabgol)殼膠黏劑、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、矽酸鎂鋁(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、粉狀黃蓍膠及瓜爾膠；纖維素，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，例如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC公司，Marcus Hook, PA)；及其混合物。適宜填充劑包含但不限於滑石粉、碳酸鈣、微晶纖維素、粉狀纖維素、右旋糖類(dextrate)、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預糊化澱粉及其混合物。本文所提供醫藥組合物中之黏合劑或填充劑之量根據調配物之類型而變化，且彼等熟習此項技術者可容易地確認。本文所提供醫藥組合物中可存在約50重量%至約99重量%之黏合劑或填充劑。

適宜稀釋劑包含但不限於磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、乾澱粉及糖粉。某些稀釋劑(例如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖及肌醇)在以足量存在時可賦予一些壓縮錠劑以容許在口中藉由咀嚼而崩解之性質。該等壓縮錠劑可用作

咀嚼錠劑。本文所提供醫藥組合物中之稀釋劑之量根據調配物之類型而變，且彼等熟習此項技術者可容易地確認。

適宜崩解劑包含但不限於瓊脂；膨潤土；纖維素，例如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木質產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；藻酸；樹膠，例如瓜爾膠及矽酸鎂鋁HV；柑橘果肉；交聯纖維素，例如交聯羧甲基纖維素；交聯聚合物，例如交聯聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，例如羥基乙酸澱粉鈉；聚克立林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉及預糊化澱粉；黏土；藻膠；及其混合物。本文所提供醫藥組合物中之崩解劑之量根據調配物之類型而變，且彼等熟習此項技術者可容易地確認。本文所提供醫藥組合物中之崩解劑之量根據調配物之類型而變，且熟習此項技術者可容易地確認。本文所提供醫藥組合物可含有約0.5重量%至約15重量%或約1重量%至約5重量%崩解劑。

適宜潤滑劑包含但不限於硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕礦物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇類，例如甘油山萘酸酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；十二烷基硫酸鈉；滑石粉；氫化植物油，包含花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松子；二氧化矽或矽膠，例如AEROSIL[®] 200(W.R. Grace公司，Baltimore, MD)及CAB-O-SIL[®](Cabot公司，Boston, MA)；及其混合物。本文所提供醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%之

潤滑劑。

適宜助流劑包含但不限於膠狀二氧化矽、CAB-O-SIL[®](Cabot公司, Boston, MA)及無石棉滑石粉。適宜著色劑包含但不限於任一種經批准鑒定之水溶性FD&C染料及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性FD&C染料及色澱及其混合物。色澱係藉由將水溶性染料吸附至重金屬之水合氧化物上而產生染料之不溶性形式之組合。適宜矯味劑包含但不限於自植物(例如果實)提取之天然矯味劑及產生令人愉快之味覺之化合物之合成摻合物(例如薄荷及水楊酸甲酯)。適宜甜味劑包含但不限於蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油及人工甜味劑, 例如糖精及阿司帕坦(aspartame)。適宜乳化劑包含但不限於明膠、阿拉伯膠、黃蓍膠、膨潤土及表面活性劑, 例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(TWEEN[®] 20)、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯 80(TWEEN[®] 80)及三乙醇胺油酸酯。適宜懸浮及分散劑包含但不限於羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、矽酸鎂鋁、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適宜防腐劑包含但不限於甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇類。適宜潤濕劑包含但不限於丙二醇單硬脂酸酯、山梨醇酐單油酸酯、二甘醇單月桂酸酯及聚氧乙烯月桂基醚。適宜溶劑包含但不限於甘油、山梨醇、乙醇及糖漿。乳液中採用之適宜非水性液體包含但不限於礦物油及棉籽油。適宜有機酸包含但不限於檸檬酸及酒石酸。適宜二氧化碳來源包含但

不限於碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應理解，許多載劑及賦形劑即使在相同調配物中亦可起複數種功能。

本文所提供經口投與用醫藥組合物可以以下形式來提供：壓縮錠劑、模印錠劑、咀嚼菱形錠劑、速溶錠劑、多重壓縮錠劑或腸溶包衣錠劑、糖衣錠劑或薄膜衣錠劑。腸溶錠劑係壓縮錠劑，其經抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解之物質塗覆，由此保護活性成份免受胃中酸性環境之侵蝕。腸溶包衣包含但不限於脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、胺化蟲膠及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。糖衣錠劑係由糖衣包圍之壓縮錠劑，糖衣可有益於隱藏令人不愉快之味道或氣味及防止錠劑氧化。薄膜衣錠劑係壓縮錠劑，其經水溶性材料之薄層或薄膜覆蓋。薄膜衣包含但不限於羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。薄膜衣賦予與糖衣相同之一般特性。多重壓縮錠劑係藉由一個以上壓縮循環製成之壓縮錠劑，包含多層錠劑及壓製包衣錠劑或乾壓包衣錠劑。

錠劑劑型可自呈粉狀、結晶或粒狀形式之活性成份製備，該活性成份係單獨使用或與一或多種本文所述載劑或賦形劑組合，包含黏合劑、崩解劑、受控釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑及/或著色劑。矯味劑及甜味劑尤其可用於形成咀嚼錠劑及菱形錠劑。

本文所提供經口投與用醫藥組合物可以軟質或硬質膠囊形式來提供，其可由明膠、甲基纖維素、澱粉或藻酸鈣製

備。硬質明膠膠囊(亦稱為乾填充膠囊(DFC))係由兩部分組成，一部分套在另一部分上，由此完全封閉活性成份。軟質彈性膠囊(SEC)係軟球形外殼，例如明膠外殼，其藉由添加甘油、山梨醇或類似多元醇而塑化。軟質明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適宜防腐劑係彼等本文所述者，包含對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。可將本文所提供之液體、半固體及固體劑型囊封於膠囊中。適宜液體及半固體劑型包含存於碳酸丙二酯、植物油或甘油三酯中之溶液及懸浮液。含有該等溶液之膠囊可如美國專利第 4,328,245 號、第 4,409,239 號及第 4,410,545 號中所述來製備。亦可根據彼等熟習此項技術者習知之方法來塗覆膠囊以改變或維持活性成份之溶解。

本文所提供經口投與用醫藥組合物可以液體及半固體劑型來提供，包含乳液、溶液、懸浮液、醃劑及糖漿。乳液為兩相系統，其中一種液體以小球體形式遍佈分散於另一種液體中，其可為水包油或油包水。乳液可包含醫藥上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包含醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包含醫藥上可接受之縮醛，例如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛縮二乙醇；及具有一或多個羥基之水可混溶溶劑，例如丙二醇及乙醇。醃劑係澄清的甜味化水醇性溶液。糖漿係諸如蔗糖等糖之濃縮水溶液，且亦可含有防腐劑。對於液體劑型而言，例如，存於聚乙二醇中之溶液可經足量醫藥上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以便於量測

後投與。

其他可用液體及半固體劑型包含但不限於彼等含有本文所提供活性成份及二烷基化單-或聚-伸烷基二醇者，該二烷基化單-或聚-伸烷基二醇包含1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550及750係指聚乙二醇之近似平均分子量。該等調配物可進一步包括一或多種抗氧化劑，例如丁羥甲苯(BHT)、丁羥茴醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維他命E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯及二硫代胺基甲酸鹽。

本文所提供經口投與用醫藥組合物亦可以脂質體、膠粒、微球體或奈米系統形式來提供。膠粒劑型可根據美國專利第6,350,458號中所述來製備。

本文所提供經口投與用醫藥組合物可以能重構成液體劑型之非泡騰或泡騰粒劑及粉劑形式來提供。用於非泡騰粒劑或粉劑之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包含稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用於泡騰粒劑或粉劑中之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

著色劑及矯味劑可用於所有上述劑型中。

本文所提供經口投與用醫藥組合物可調配成直接或改良釋放劑型，包含延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-及程式化-釋放形式。

B. 非經腸投與

本文所提供醫藥組合物可以非經腸方式藉由注射、輸注或植入投與以供局部或全身性投與。本文所用非經腸投與包含靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑囊腔內、膀胱內及皮下投與。

可以適於非經腸投與之任何劑型調配本文所提供非經腸投與用醫藥組合物，包含溶液、懸浮液、乳液、膠粒、脂質體、微球體、奈米系統及適於在注射前於液體中形成溶液或懸浮液之固體形式。該等劑型可根據彼等熟習藥物科學技術者已知之習用方法來製備(參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述)。

意欲用於非經腸投與之醫藥組合物可包含一或多種醫藥上可接受之載劑及賦形劑，包含但不限於水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、促溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、掩蔽劑或螯合劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調節劑及惰性氣體。

適宜水性媒劑包含但不限於水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。適宜非水性媒劑包含但不限於植物源不揮發油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生

油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油及椰子油之中鏈甘油三酯及棕櫚籽油。適宜水可混溶媒劑包含但不限於乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯啉酮、N,N-二甲基乙醯胺及二甲基亞碸。

適宜抗微生物劑或防腐劑包含但不限於酚類、甲酚類、汞製劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)(例如苄索氯銨(benzethonium chloride))、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯及山梨酸。適宜等滲劑包含但不限於氯化鈉、甘油及右旋糖。適宜緩衝劑包含但不限於磷酸鹽及檸檬酸鹽。適宜抗氧化劑係彼等本文所述者，包含亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜局部麻醉劑包含但不限於鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)。適宜懸浮及分散劑係彼等本文所述者，包含羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素及聚乙烯吡咯啉酮。適宜乳化劑係彼等本文所述者，包含聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯80及三乙醇胺油酸酯。適宜掩蔽劑或螯合劑包含但不限於EDTA。適宜pH調節劑包含但不限於氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸及乳酸。適宜錯合劑包含但不限於環糊精類，包含 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺丁基醚- β -環糊精及磺丁基醚-7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

當本文所提供醫藥組合物係經調配以用於多劑量投與

時，多劑量非經腸調配物必須含有細菌抑制濃度或真菌抑制濃度之抗微生物劑。如業內已知及實踐，所有非經腸調配物必須為無菌的。

在一實施例中，非經腸投與用醫藥組合物係以即用無菌溶液形式來提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以可在使用前用媒劑重構成之無菌乾燥可溶產物形式來提供，包含凍乾粉劑及皮下注射錠劑。在再一實施例中，醫藥組合物係以即用無菌懸浮液形式來提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以可在使用前用媒劑重構成之無菌乾燥不可溶產物形式來提供。在又一實施例中，醫藥組合物係以即用無菌乳液形式來提供。

本文所提供非經腸投與用醫藥組合物可調配成直接或改良釋放劑型，包含延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-及程式化-釋放形式。

可將本文所提供非經腸投與用醫藥組合物調配成懸浮液、固體、半固體或觸變液體以供作為植入儲積物來投與。在一實施例中，將本文所提供醫藥組合物分散於固體內基質中，該固體內基質由外層聚合物膜包圍，該膜在體液中不溶但允許醫藥組合物中之活性成份擴散通過。

適宜內基質包含但不限於聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、聚矽氧碳酸酯共聚物、親水聚合物

(例如丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之水凝膠)、膠原、交聯聚乙烯醇及交聯且部分水解之聚乙酸乙烯酯。

適宜外層聚合膜包含但不限於聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸乙二酯離子聚合物、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部投與

可將本文所提供醫藥組合物局部投與皮膚、孔口或黏膜。本文所用之局部投與包含經真皮(內)、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸道及經直腸投與。

可以適於局部投與以達成局部或全身性效應之任何劑型調配本文所提供醫藥組合物，包含乳液、溶液、懸浮液、乳膏、凝膠、水凝膠、軟膏、撒粉劑、敷料、酏劑、洗劑、懸浮液、酏劑、膏、發泡體、薄膜、氣溶膠、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶及皮膚貼劑。本文所提供醫藥組合物之局部調配物亦可包括脂質體、膠粒、微球體、奈米系統及其混合物。

適用於本文所提供局部調配物之醫藥上可接受之載劑及賦形劑包含但不限於水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒

劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、促溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、掩蔽劑或螯合劑、滲透促進劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑及惰性氣體。

亦可藉由以下方式局部投與醫藥組合物：電穿孔、離子導入法、超音波導入法、超音促滲或微型針或無針注射，例如 POWDERJECT™(Chiron 公司，Emeryville, CA) 及 BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies公司，Tualatin, OR)。

本文所提供醫藥組合物可以軟膏、乳膏及凝膠形式來提供。適宜軟膏媒劑包含油狀或烴類媒劑，包含豬油、安息香化豬油、橄欖油、棉籽油及其他油、白礦脂；可乳化或吸收性媒劑，例如親水礦脂、硫酸羥基硬脂精及無水羊毛脂；水可去除媒劑，例如親水軟膏；水溶性軟膏媒劑，包含不同分子量之聚乙二醇；乳液媒劑，亦即油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包含鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂及硬脂酸(參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述)。該等媒劑係軟化劑，但通常需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適宜乳膏基質可為水包油或油包水。適宜乳膏媒劑可為水可洗媒劑，且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為「內部」相，其一般包括礦脂及脂肪醇，例如鯨蠟醇或硬脂醇。水相之體積通常(但不一定)大於油相，且通常含有

保濕劑。乳膏調配物中之乳化劑可為非離子型、陰離子型、陽離子型或兩性表面活性劑。

凝膠為半固體懸浮液型系統。單相凝膠含有實質上均勻分佈於整個液體載劑中之有機大分子。適宜膠凝劑包含但不限於交聯丙烯酸聚合物，例如卡波姆(carbomer)、羧基聚烯烴及CARBOPOL®；親水聚合物，例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物及聚乙烯醇；纖維質聚合物，例如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素及甲基纖維素；樹膠，例如黃蓍膠及黃原膠；藻酸鈉；及明膠。為製備均勻凝膠，可添加諸如醇或甘油等分散劑，或可藉由研磨、機械混合及/或攪拌來分散膠凝劑。

本文所提供醫藥組合物可以經直腸、經尿道、經陰道或經陰道周圍方式使用以下形式來投與：栓劑、陰道環、探條、泥罨劑或泥敷劑、膏、粉劑、敷料、乳膏、硬膏劑、避孕劑、軟膏、溶液、乳液、懸浮液、陰道塞、凝膠、發泡體、噴霧劑或灌腸劑。該等劑型可使用以下文獻中所述之習用製程來製造：Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述。

直腸、尿道及陰道栓劑係插入身體孔口之固體，其在常溫下為固態但在體溫下熔化或軟化以在孔口內釋放活性成份。用於直腸及陰道栓劑之醫藥上可接受之載劑包含基質或媒劑，例如硬化劑，其在與本文所提供醫藥組合物一起調配時可使熔點接近體溫；及本文所述抗氧化劑，包含亞

硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜媒劑包含但不限於可可脂(可可油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙烯二醇)、鯨蠟、石蠟、黃白色蠟及脂肪酸單-、二-及三甘油酯之適宜混合物及水凝膠，例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙基酯及聚丙烯酸。亦可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮或模塑來製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2 g至約3 g。

本文所提供醫藥組合物可以以下形式經眼投與：溶液、懸浮液、軟膏、乳液、凝膠形成溶液、溶液用粉劑、凝膠、眼插入物及植入體。

本文所提供醫藥組合物可以鼻內方式或藉由吸入投與呼吸道。醫藥組合物可以遞送用氣溶膠或溶液形式使用以下裝置單獨提供或與適宜推進劑(例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合來提供：增壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(例如使用電流體動力以產生細霧之霧化器)或噴霧器。醫藥組合物亦可以吹藥用乾粉劑形式單獨提供或與惰性載劑(例如乳糖或磷脂)及滴鼻劑組合提供。對於鼻內應用，粉劑可包括生物黏著劑，包含殼聚糖或環糊精。

用於增壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴霧器之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液或用於分散、增溶或延續釋放本文所提供活性成份之適宜替代劑、作為溶劑之推進劑及/或表面活性劑(例如三油酸山梨坦、油酸或寡聚乳酸)。

可將本文所提供醫藥組合物微粒化為適於吸入遞送之尺寸，例如約50微米或更小，或約10微米或更小。具有該等尺寸之顆粒可使用彼等熟習此項技術者已知之粉碎方法來製備，例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米顆粒之超臨界流體處理、高壓勻漿或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹藥器中之膠囊、泡罩及藥筒可經調配而含有本文所提供醫藥組合物之粉末混合物；適宜粉末基質，例如乳糖或澱粉；及性能改良劑，例如L-白胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂。乳糖可為無水乳糖或呈單水合物形式。其他適宜賦形劑或載劑包含但不限於右旋糖酐、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文所提供用於吸入/鼻內投與之醫藥組合物可進一步包含適宜矯味劑(例如薄荷腦及左薄荷腦)或/或甜味劑(例如糖精及糖精鈉)。

本文所提供用於局部投與之醫藥組合物可經調配以直接釋放或改良釋放，包含延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-及程式化釋放。

D. 改良釋放

可將本文所提供醫藥組合物調配成改良釋放劑型。本文所用之術語「改良釋放」係指在藉由相同途徑投與時活性成份之釋放速率或位置與直接釋放劑型不同之劑型。改良釋放劑型包含但不限於延遲-、延續-、延長-、持續-、間斷-、受控-、加速-及快速-、靶向-、程式化-釋放及胃滯留劑型。呈改良釋放劑型之醫藥組合物可使用彼等熟習此項

技術者習知之各種改良釋放裝置及方法來製備，包含但不限於基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多顆粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶包衣、多層包衣、微球體、脂質體及其組合。活性成份之釋放速率亦可藉由改變活性成份之粒徑及多態性來改變。

改良釋放之實例包含但不限於彼等闡述於以下文件中者：美國專利中第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號、第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號、第5,639,480號、第5,733,566號、第5,739,108號、第5,891,474號、第5,922,356號、第5,958,458號、第5,972,891號、第5,980,945號、第5,993,855號、第6,045,830號、第6,087,324號、第6,113,943號、第6,197,350號、第6,248,363號、第6,264,970號、第6,267,981號、第6,270,798號、第6,375,987號、第6,376,461號、第6,419,961號、第6,589,548號、第6,613,358號、第6,623,756號、第6,699,500號、第6,793,936號、第6,827,947號、第6,902,742號、第6,958,161號、第7,255,876號、第7,416,738號、第7,427,414號、第7,485,322號；Bussemer等人，Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 2001, 18, 433-458；Modified-Release Drug Delivery Technology，第2版；Rathbone等人編輯；Marcel Dekker AG: 2005；Maroni等人，Expert. Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 855-871；Shi等人，Expert Opin. Drug Deliv. 2005, 2, 1039-1058；

Polymers in Drug Delivery ; Ijeoma等人編輯 ; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2006 ; Badawy等人 , J. Pharm. Sci. 2007, 9, 948-959 ; Modified-Release Drug Delivery Technology , 如上所述 ; Conway, Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2008, 2, 1-8 ; Gazzaniga等人 , Eur. J. Pharm. Biopharm. 2008, 68, 11-18 ; Nagarwal等人 , Curr. Drug Deliv. 2008, 5, 282-289 ; Gallardo等人 , Pharm. Dev. Technol. 2008, 13, 413-423 ; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 635-638 ; Chrzanowski, AAPS PharmSciTech. 2008, 9, 639-645 ; Kalantzi等人 , Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 49-63 ; Saigal等人 , Recent Pat. Drug Deliv. Formul. 2009, 3, 64-70 ; 及 Roy等人 , J. Control Release 2009, 134, 74-80 。

1. 基質控制釋放裝置

呈改良釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可使用彼等熟習此項技術者習知之基質控制釋放裝置來製造。參見 Takada等人 , Encyclopedia of Controlled Drug Delivery ; Mathiowitz編輯 ; Wiley: 1999 ; 第2卷。

在某些實施例中，呈改良釋放劑型之本文所提供醫藥組合物係使用可蝕基質裝置來調配，其係水可膨脹、可蝕或可溶聚合物，包含但不限於合成聚合物及天然存在之聚合物及衍生物，例如多糖及蛋白質。

可用於形成可蝕基質之材料包含但不限於殼多糖、脫乙酰殼多糖、右旋糖酐及支鏈澱粉；瓊脂樹膠、阿拉伯樹

膠、刺梧桐樹膠、刺槐豆膠、黃耆膠、角叉菜膠、印度樹膠、瓜爾膠、黃原膠及硬葡聚糖；澱粉，例如糊精及麥芽糖糊精；親水膠體，例如果膠；磷脂，例如卵磷脂；藻酸鹽；丙二醇藻酸酯；明膠；膠原；纖維質，例如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羥丙基甲基乙酸偏苯三酸纖維素(HPMCAT)及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙烯醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®], Rohm America公司, Piscataway, NJ)；聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)；聚交酯；L-麩胺酸及L-麩胺酸乙酯之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥丁酸；及其他丙烯酸衍生物，例如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基胺基乙基)酯及(三甲基胺基乙基)甲基丙烯酸鹽之均聚物及共聚物。

在某些實施例中，本文所提供醫藥組合物係與不可蝕基質裝置一起調配。將活性成份溶解或分散於惰性基質中，且在投與後主要藉由穿過惰性基質擴散而立即釋放。適於用作不可蝕基質裝置之材料包含但不限於不溶性塑膠，例如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、

聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、與乙酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、二氯亞乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸乙二酯離子聚合物、丁基橡膠、環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷及聚矽氧碳酸酯共聚物；親水聚合物，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聯聚維酮及交聯且部分水解之聚乙酸乙烯酯；及脂肪族化合物，例如巴西棕櫚蠟、微晶蠟及甘油三酯。

在基質控制釋放系統中，可經由(例如)以下因素來控制期望之釋放動力學：所用聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成份之粒徑、活性成份與聚合物之比率及組合物中之其他賦形劑或載劑。

呈改良釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可藉由彼等熟習此項技術者習知之方法來製備，包含直接壓縮、乾法或濕法製粒後壓縮及熔體製粒後壓縮。

2. 滲透控制釋放裝置

呈改良釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置來製造，包含但不限於單室系統、二室系統、不對稱膜技術(AMT)及擠出核心系統(ECS)。通常，該等裝置具有至少兩個組件：(a) 含有活性成份之核心；及(b)

具有至少一個遞送口之半通透性膜，其囊封該核心。半通透性膜控制水自應用水性環境流入核心，從而經由遞送口藉由擠出使藥物釋放。

除活性成份外，滲透裝置之核心視需要包含滲透劑，其產生將水自應用環境輸送至裝置核心中之驅動力。一類滲透劑係水可膨脹親水聚合物，其亦稱為「滲透聚合物」及「水凝膠」。作為滲透劑之適宜水可膨脹親水聚合物包含但不限於親水乙烯基及丙烯酸聚合物、諸如藻酸鈣等多糖、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙基酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯)酸、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙醇醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙烯酯等疏水單體之PVA/PVP共聚物、含有大型PEO嵌段之親水聚胺基甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、黃原膠及羥基乙酸澱粉鈉。

另一類滲透劑係滲透壓調節物質(osmogen)，其能夠吸收水來影響周圍包衣障壁兩側之滲透壓梯度。適宜滲透壓調節物質包含但不限於無機鹽，例如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀及硫酸鈉；糖類，例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山

梨醇、蔗糖、海藻糖及木糖醇；有機酸，例如抗壞血酸、苯甲酸、富馬酸、檸檬酸、馬來酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、麩胺酸、對甲苯磺酸、琥珀酸及酒石酸；尿素；及其混合物。

具有不同溶解速率之滲透劑可用於影響最初自劑型遞送活性成份之速率。舉例而言，非晶形糖（例如 MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE)）可用於在最初幾小時內提供較快遞送以促進產生期望治療效應，且在延長時間內使剩餘量逐漸持續釋放以維持期望程度之治療效應或預防效應。在此情形下，以此一速率釋放活性成份以補充經代謝及排泄之活性成份之量。

核心亦可包含眾多種本文所述之其他賦形劑及載劑以增強劑型之性能或促進穩定性或處理。

用於形成半通透性膜之材料包含各種等級之丙烯酸系物、乙烯類、醚類、聚醯胺類、聚酯類及纖維質衍生物，其在生理相關pH下為水通透性及水不溶性，或易於因化學改變（例如交聯）而具有水不溶性。用於形成包衣之適宜聚合物之實例包含塑化、非塑化及強化乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基甲酸CA、琥珀酸CA、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、二甲胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、瓊脂乙酸酯、直鏈澱粉三乙酸酯、 β -葡聚糖乙酸酯、 β -葡聚糖三乙酸

酯、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸及酯及聚-(甲基丙烯)酸及酯及其共聚物、澱粉、右旋糖酐、糊精、脫乙醯殼多糖、膠原、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半通透性膜亦可為疏水微孔膜，其中該等孔實質上經氣體填充且未經水性介質潤濕但對水蒸氣具有通透性，如美國專利第5,798,119號中所揭示。該疏水但水蒸氣可通透之膜通常由疏水聚合物構成，例如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚二氟亞乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟及合成蠟。

半通透性膜上之遞送口可在塗覆後藉由機械或雷射鑽孔來形成。遞送口亦可藉由水溶性材料塞之侵蝕或藉由核心凹陷處之膜上較薄部分之破裂而原位形成。此外，遞送口可在塗覆過程期間形成，如在美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示類型之不對稱膜包衣情形下。

所釋放活性成份之總量及釋放速率實質上可經由半通透性膜之厚度及孔隙率、核心之組成及遞送口之數量、尺寸及位置來調節。

滲透控制釋放劑型中之醫藥組合物可進一步包括本文所述之其他習用賦形劑或載劑以促進調配物之性能或處理。

滲透控制釋放劑型可根據彼等熟習此項技術者習知之習用方法及技術來製備。參見 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，如上所述；Santus 及 Baker，J. Controlled Release 1995, 35, 1-21；Verma 等人，Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708；及 Verma 等人，J. Controlled Release 2002, 79, 7-27)。

在某些實施例中，本文所提供醫藥組合物係調配成 AMT 控制釋放劑型，其包括包復核心之不對稱滲透膜，該核心包括活性成份及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑。參見美國專利第 5,612,059 號及國際專利申請公開案第 WO 2002/17918 號。AMT 控制釋放劑型可根據彼等熟習此項技術者習知之習用方法及技術來製備，包含直接壓縮、乾法製粒、濕法製粒及浸塗法。

在某些實施例中，本文所提供醫藥組合物係調配成 ESC 控制釋放劑型，其包括包復核心之滲透膜，該核心包括活性成份、羥乙基纖維素及其他醫藥上可接受之賦形劑或載劑。

3. 多顆粒控制釋放裝置

呈改良釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可藉由多顆粒控制釋放裝置來製造，其包括眾多顆粒、粒劑或片劑，其直徑範圍為約 10 μm 至約 3 mm、約 50 μm 至約 2.5 mm 或約 100 μm 至約 1 mm。此等多顆粒可藉由彼等熟習此項技術者已知之過程來製造，包含濕法及乾法製粒、擠出/滾圓、碾壓、熔體凍結，及藉由噴塗種核。例如，參見

Multiparticulate Oral Drug Delivery ; Ghebre-Sellassie 編輯 ; Marcel Dekker: 1994 ; 及 Pharmaceutical Pelletization Technology ; Ghebre-Sellassie 編輯 ; Marcel Dekker: 1989 。

可將本文所述其他賦形劑或載劑與醫藥組合物摻和在一起以幫助處理及形成多顆粒。所得顆粒可自身構成多顆粒裝置或可經不同薄膜形成材料塗覆，例如腸溶聚合物、水可膨脹及水溶性聚合物。可將多顆粒進一步處理為膠囊或錠劑。

4. 靶向遞送

本文所提供醫藥組合物亦可經調配以靶向欲治療個體身體之特定組織、受體或其他區域，包含基於脂質體、重密封紅細胞及抗體之遞送系統。實例包含但不限於彼等揭示於美國專利第 5,709,874 號、第 5,759,542 號、第 5,840,674 號、第 5,900,252 號、第 5,972,366 號、第 5,985,307 號、第 6,004,534 號、第 6,039,975 號、第 6,048,736 號、第 6,060,082 號、第 6,071,495 號、第 6,120,751 號、第 6,131,570 號、第 6,139,865 號、第 6,253,872 號、第 6,271,359 號、第 6,274,552 號、第 6,316,652 號及第 7,169,410 號中者。

應用方法

在一實施例中，本文提供治療、預防或改善個體之增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素

變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善個體之增殖性疾病、發炎性疾病或腎病之方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，增殖性疾病係骨髓增殖病症，包含但不限於真性紅細胞增多症(PCV)、自發性血小板增多(ET)、原發性骨髓纖維化(PMF)、慢性嗜酸性白血病(CEL)、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、全身性肥大細胞增多症(SM)及特發性骨髓纖維化(IMF)。在某些實施例中，增殖性疾病係白血病，包含但不限於髓樣白血病、慢性髓樣白血病(CML)、伊馬替尼(imatinib)抗性CML、急性髓樣白血病(AML)及急性巨核母細胞白血病(AMKL)。在某些實施例中，增殖性疾病係淋巴組織增殖疾病，包含但不限於骨髓瘤。在某些實施例中，增殖性疾病係癌症，包含但不限於頭頸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、腦癌、胰腺癌及腎癌。在某些實施例中，發炎性疾病或病症包含但不限於免疫功能障礙、免疫缺陷、免疫調節、自體免疫性疾病、組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病、多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、牛皮癬、過敏性鼻炎、發炎性胃病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆

症、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)及乾眼症候群(或乾燥性角膜結膜炎(KCS))。在某些實施例中，腎病係糖尿病神經病變。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善個體之JAK介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善個體之JAK介導之病狀、病症或疾病之方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，JAK介導之病狀、病症或疾病係骨髓增殖病症，包含但不限於真性紅細胞增多症(PCV)、自發性血小板增多(ET)、原發性骨髓纖維化(PMF)、慢性嗜酸性白血病(CEL)、慢性髓單核細胞性白血病(CMML)、全身性肥大細胞增多症(SM)及特發性骨髓纖維化(IMF)。在某些實施例中，JAK介導之病狀、病症或疾病係白血病，包含但不限於髓樣白血病、慢性髓樣白血病(CML)、伊馬替尼抗性CML、急性髓樣白血病(AML)及急性巨核母細胞白血病(AMKL)。在某些實施例中，JAK介導之病狀、病症或疾病係淋巴組織增殖疾病，包含但不限於骨髓瘤。在某

些實施例中，JAK介導之病狀、病症或疾病係癌症，包含但不限於頭頸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、腦癌、胰腺癌及腎癌。在某些實施例中，JAK介導之病狀、病症或疾病係發炎性疾病或病症，包含但不限於免疫功能障礙、免疫缺陷、免疫調節、自體免疫性疾病、組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病、多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、牛皮癬、過敏性鼻炎、發炎性胃病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)及乾眼症候群(或乾燥性角膜結膜炎(KCS))。

在某些實施例中，增殖性疾病或JAK介導之病狀、病症或疾病係選自骨髓增殖病症，包含但不限於真性紅細胞增多症(PCV)、自發性血小板增多、特發性骨髓纖維化(IMF)及嗜酸細胞增多症候群(HES)；白血病，包含但不限於髓樣白血病、慢性髓樣白血病(CML)、伊馬替尼抗性CML、急性髓樣白血病(AML)、急性成淋巴細胞白血病(ALL)及急性巨核母細胞白血病(AMKL)；淋巴細胞增殖性疾病，包含但不限於骨髓瘤；癌症，包含但不限於頭頸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、腦癌、胰腺癌、胃癌、甲狀腺癌、腎癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、卡斯爾曼氏病(Castleman's disease)及黑素瘤。在某些實施例中，發炎性疾病或JAK介導之病狀、病症或疾病係選自但不限於與免疫功能障礙、免疫缺陷或免疫調節相關之疾

病，包含但不限於組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病、糖尿病神經病變、自體免疫性疾病、多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、牛皮癬、過敏性鼻炎、異位性皮炎、重症肌無力、發炎性胃病、克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)、結膜炎、乾眼症候群(或乾燥性角膜結膜炎(KCS))、葡萄膜炎、虹膜炎、鞏膜炎、鼻炎、竇炎、支氣管炎、心肌炎、局部缺血再灌注損傷、全身性發炎性反應症候群(SIRS)及敗血病。在某些實施例中，腎病或JAK介導之病狀、病症或疾病包含糖尿病神經病變。

在某些實施例中，JAK介導之疾病及病症包含但不限於再狹窄、纖維化及硬皮病。在某些實施例中，JAK介導之疾病包含但不限於病毒疾病，例如愛潑斯坦巴爾病毒(Epstein Barr virus)(EBV)、肝炎(B型肝炎或C型肝炎)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、1型人類T-淋巴病毒(HTLV-1)、水痘帶狀皰疹病毒及人類乳頭瘤病毒(HPV)。

在某些實施例中，以介於約0.01 mg/kg至約1,000 mg/kg、約0.1 mg/kg至約500 mg/kg、約0.1 mg/kg至約250 mg/kg或約0.1 mg/kg至約100 mg/kg之間之量向個體投與本文所提供之式I化合物。

在某些實施例中，以介於約0.01 mg/kg/日至約1,000 mg/kg/日、約0.1 mg/kg/日至約500 mg/kg/日、約0.1 mg/kg/日至約250 mg/kg/日或約0.1 mg/kg/日至約100

mg/kg/日之間之量向個體投與本文所提供之式I化合物。在某些實施例中，以下列量向個體投與本文所提供之式I化合物：約1 mg/kg/日、約2 mg/kg/日、約3 mg/kg/日、約4 mg/kg/日、約5 mg/kg/日、約6 mg/kg/日、約7 mg/kg/日、約8 mg/kg/日、約9 mg/kg/日、約10 mg/kg/日、約15 mg/kg/日、約20 mg/kg/日、約25 mg/kg/日、約30 mg/kg/日、約35 mg/kg/日、約40 mg/kg/日、約50 mg/kg/日、約60 mg/kg/日、約70 mg/kg/日、約75 mg/kg/日、約80 mg/kg/日、約90 mg/kg/日、約100 mg/kg/日、約105 mg/kg/日、約120 mg/kg/日、約130 mg/kg/日、約140 mg/kg/日、約150 mg/kg/日、約160 mg/kg/日、約170 mg/kg/日、約180 mg/kg/日、約190 mg/kg/日、約200 mg/kg/日、約300 mg/kg/日、約400 mg/kg/日、約500 mg/kg/日、約600 mg/kg/日、約700 mg/kg/日、約750 mg/kg/日、約800 mg/kg/日、約900 mg/kg/日或約1,000 mg/kg/日。

本文所提供之式I化合物之投與劑量亦可以除單位「mg/kg/日」外的單位表示。舉例而言，用於非經腸投與之劑量可以mg/m²/日來表示。在給定個體之高度或重量或二者時，熟習此項技術者易於瞭解如何將劑量自mg/kg/日轉變至mg/m²/日(參見www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。舉例而言，對於65 kg人類，1 mg/kg/日之劑量約等於38 mg/m²/日。

端視擬治療疾病及個體之健康狀況，可藉由經口、非經

腸(例如，肌內、腹膜腔內、靜脈內、CIV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部(例如，經皮或局部)投與途徑來投與本文所提供之式I化合物。可將本文所提供之式I化合物單獨或與醫藥上可接受之賦形劑、載劑、佐劑及媒劑一起調配成適於每一投與途徑之適宜劑量單位。

本文所提供之式I化合物可以單一劑量(例如，單一濃注射或口服錠劑或丸劑)或隨時間(例如，隨時間連續輸注或隨時間以分開之濃注射劑量)形式遞送。

可以以下形式投與本文所提供之式I化合物：每日一次(QD)；或分成多個日劑量，例如每日兩次(BID)、每日三次(TID)及每日四次(QID)。此外，可以連續(亦即，每日)或間歇方式投與。本文所用之術語「間歇」或「間歇地」意指以規則或不規則間隔停止及開始。舉例而言，間歇投與本文所提供之式I化合物係每週投與一至六天、循環投與(例如，在二至八個連續週內每日投與，然後係至多1週之無投與停藥期)或隔日投與。

在某些實施例中，本文所提供之式I化合物之投與頻率介於每天一次劑量至約每個月一次劑量之間。在某些實施例中，以以下方式來投與本文所提供之式I化合物：每日一次、每日兩次、每日三次、每日四次、每隔一日一次、每週兩次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次。在一實施例中，每日一次投與本文所提供之式I化合物。在另一實施例中，每日兩次投與本文所提供之式I

化合物。在另一實施例中，每日三次投與本文所提供之式I化合物。在另一實施例中，每日四次投與本文所提供之式I化合物。

在某些實施例中，個體係哺乳動物。在某些實施例中，哺乳動物係人類。

在一實施例中，增殖性疾病係腫瘤。在另一實施例中，增殖性疾病係實體腫瘤。在某些實施例中，實體腫瘤係晚期實體腫瘤。在某些實施例中，實體腫瘤係轉移性實體腫瘤。在另一實施例中，增殖性疾病係癌症。在另一實施例中，增殖性疾病係晚期癌症。在某些實施例中，實體腫瘤係轉移性癌症。

在某些實施例中，可使用本文所提供方法治療之癌症包含但不限於(1)白血病，包含但不限於急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性髓細胞白血病(例如成髓細胞白血病、前髓細胞性白血病、髓單核細胞性白血病、單核細胞白血病、紅白血病及骨髓發育不良症候群或其症狀(例如貧血、血小板減少、中性粒細胞減少、血球減少或全血細胞減少症))、難治性貧血(RA)、環形鐵粒幼細胞性難治性貧血(RARS)、過量芽細胞難治性貧血(RAEB)、轉化中之RAEB(RAEB-T)、白血病前期及慢性髓單核細胞性白血病(CMML)；(2)慢性白血病，包含但不限於慢性髓細胞(粒細胞)白血病、慢性淋巴細胞白血病及毛細胞白血病；(3)真性紅細胞增多症；(4)淋巴瘤，包含但不限於何傑金氏病(Hodgkin's disease)及非何傑金氏病(non-Hodgkin's disease)；

(5)多發性骨髓瘤，包含但不限于鬱積型多發性骨髓瘤、非分泌骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、血漿細胞白血症、單發性漿細胞瘤及髓外漿細胞瘤；(6)瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)；(7)未定性之單株丙種球蛋白病；(8)良性單株丙種球蛋白病；(9)重鏈病；(10)骨及結締組織肉瘤，包含但不限于骨肉瘤(bone sarcoma、osteosarcoma)、軟骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、惡性巨細胞瘤、骨纖維肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、軟組織肉瘤、血管肉瘤(angiosarcoma、hemangiosarcoma)、纖維肉瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、轉移性癌、神經鞘瘤、橫紋肌肉瘤及滑膜肉瘤；(11)腦癌、包含但不限于膠質瘤、星形細胞瘤、腦幹膠質瘤、室管膜瘤、少突神經膠質瘤、非神經膠質瘤、聽神經瘤、顱咽管瘤、髓母細胞瘤、腦膜瘤、松果體細胞瘤、松果體母細胞瘤及原發性腦淋巴瘤；(12)乳癌，包含但不限于腺癌、小葉(小細胞)癌、導管內癌、髓狀乳癌、黏液性乳癌、管狀乳癌、乳突狀乳癌、原發性癌、佩吉特氏病(Paget's disease)及發炎性乳癌；(13)腎上腺癌，包含但不限于嗜鉻細胞瘤及腎上腺皮質癌；(14)甲狀腺癌，包含但不限于乳突狀或濾泡性甲狀腺癌、髓狀甲狀腺癌及未分化甲狀腺癌；(15)胰腺癌，包含但不限于胰島素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、胰腺瘤、促生長素抑制素分泌型腫瘤及類癌或胰島細胞瘤；(16)垂體癌症，包含但限於庫欣氏病(Cushing's disease)、催乳素分泌型腫瘤、肢端肥大症及

尿崩症；(17)眼癌，包含但不限于眼部黑素瘤(例如虹膜黑素瘤、脈絡膜黑素瘤及睫狀體黑素瘤)及視網膜母細胞瘤；(18)陰道癌，包含但不限于鱗狀細胞癌、腺癌及黑素瘤；(19)外陰癌，包含但不限于鱗狀細胞癌、黑素瘤、腺癌、基質細胞癌、肉瘤及佩吉特氏病；(20)宮頸癌，包含但不限于鱗狀細胞癌及腺癌；(21)子宮癌，包含但不限于子宮內膜癌及子宮肉瘤；(22)卵巢癌，包含但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、胚細胞瘤及間質腫瘤；(23)食管癌，包含但不限于鱗癌、腺癌、腺樣囊性癌、黏液表皮樣癌、腺鱗狀癌、肉瘤、黑素瘤、漿細胞瘤、疣狀癌及燕麥細胞(小細胞)癌；(24)胃癌，包含但不限于腺癌、真菌樣生長(息肉樣)型癌、潰瘍型癌、淺表擴展型癌、擴散擴展型癌、惡性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤及癌肉瘤；(25)結腸癌；(26)直腸癌；(27)肝癌，包含但不限于肝細胞癌及肝胚細胞瘤；(28)膽囊癌，包含但不限于腺癌；(29)膽管上皮癌，包含但不限于乳突狀癌、結節性癌及擴散性癌；(30)肺癌，包含但不限于非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌(表皮樣癌)、腺癌、大細胞癌及小細胞肺癌；(31)睪丸癌，包含但不限于生殖細胞瘤、精原細胞瘤、未分化型癌、經典(典型)癌、生殖細胞癌、非精原細胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤及絨毛膜癌(卵黃囊瘤)；(32)前列腺癌，包含但不限于腺癌、平滑肌肉瘤及橫紋肌肉瘤；(33)陰莖癌；(34)口癌，包含但不限于鱗狀細胞癌；(35)基質癌；(36)涎腺癌，包含但不限于腺癌、黏液表皮樣癌及腺樣囊狀癌；

(37)口咽癌，包含但不限于鳞状细胞癌及疣状癌；(38)皮膚癌，包含但不限于基質細胞癌、鳞状細胞癌及黑素瘤、淺表擴展黑素瘤、結節性黑素瘤、小痣型惡性黑素瘤及肢端著色斑性黑素瘤；(39)腎癌，包含但不限于腎細胞癌、腺癌、腎上腺樣瘤、纖維肉瘤及移行細胞癌(腎盂及/或子宮)；(40)爾姆斯氏瘤(Wilms' tumor)；(41)膀胱癌，包含但不限于移行細胞癌、鳞状細胞癌、腺癌及癌肉瘤；及其他癌症，包含但不限于黏液肉瘤、成骨性肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、間皮瘤、滑膜瘤、血管母細胞瘤、上皮癌、囊腺癌、枝氣管原癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳突狀癌及乳突狀腺癌(參見Fishman等人，1985, Medicine，第2版，J.B. Lippincott公司，Philadelphia及Murphy等人，1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., 公司，美國)。

在某些實施例中，可使用本文所提供方法治療之癌症包含但不限于膀胱癌、乳癌、宮頸癌、結腸癌(例如，結直腸癌)、子宮內膜癌、食管癌、胃癌、膠質瘤(例如，膠質母細胞瘤)、頭頸癌、肝癌、肺癌(例如，小細胞及非小細胞肺癌)、黑素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤(例如，骨肉瘤)、皮膚癌(例如，鳞状細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

在某些實施例中，可使用本文所提供方法治療之癌症包含但不限于膀胱癌、乳癌、宮頸癌、結腸癌(例如，結直

腸癌)、子宮內膜癌、胃癌、膠質瘤(例如, 膠質母細胞瘤)、頭頸癌、肝癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌及前列腺癌。

在某些實施例中, 癌症係頭頸癌。在某些實施例中, 癌症係肺癌。在某些實施例中, 癌症係肺腺癌。在某些實施例中, 癌症係食管或上GI癌。

在某些實施例中, 使用本文所提供方法中之一者治療之個體並未使用抗癌療法進行治療。在某些實施例中, 使用本文所提供方法中之一者治療之個體已使用抗癌療法進行治療。

本文所提供方法涵蓋治療任何患者年齡之個體, 儘管一些疾病或病症在某些年齡群中較常見。本文進一步提供治療已經受外科手術以試圖治療所論述疾病或病狀之個體、以及未經受外科手術者的方法。因患有癌症之個體具有多種多樣之臨床表現及不同臨床結果, 故給予特定個體之治療可端視其預後而有所變化。

在某些實施例中, 在本文所提供之每一方法中, 將式I化合物與第二治療劑組合或組合使用。本文所用之術語「組合」包含使用一種以上療法(例如, 一或多種預防及/或治療劑)。然而, 術語「組合」之使用並不限制向患有病狀、病症或疾病之個體投與療法(例如, 預防及/或治療劑)之次序。第一療法(例如, 預防或治療劑, 例如本文所提供化合物)可在向個體投與第二療法(例如, 預防或治療劑)之前(例如, 5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小

時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週之前)、與其同時或之後(例如,5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1小時、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12小時之後)投與。本文亦涵蓋三聯療法。

本文所用之術語「協同」包含本文所提供式I化合物與另一療法(例如,預防或治療劑)之組合,該另一療法已經或當前正用於預防、治療或管控病狀、病症或疾病,其比療法之加和效應更有效。療法組合(例如,預防或治療劑之組合)之協同效應允許使用一或多種療法之較低劑量及/或以較小頻率向患有病狀、病症或疾病之個體投與該等療法。採用療法(例如預防或治療劑)之較低劑量及/或以較小頻率投與該療法之能力會降低與投與個體該療法相關之毒性,而不會降低該療法預防、治療或管控病狀、病症或疾病之效能。此外,協同效應可使藥劑在預防、治療或管控病狀、病症或疾病方面之效能得以改良。最後,療法之組合(例如,預防或治療劑之組合)之協同效應可避免或減少與單獨使用每一療法相關之有害或不期望副作用。

本文所提供之式I化合物可與另一治療劑組合或交替投與。在組合療法中,一起投與有效劑量之兩種或更多種藥劑,而在交替或依序步驟療法中,連續或依序投與有效劑量之每一藥劑。給予劑量將端視藥物之吸收、滅活及排泄

速率以及彼等熟習此項技術者習知之其他因素而定。應注意，劑量值亦隨欲緩解病狀之嚴重程度而變。應進一步理解，對於任一特定個體而言，具體劑量方案及排程應根據個體需要及組合物投與者或組合物投與監督者之專業判斷來隨時間進行調整。

在某些實施例中，第二治療劑係化學治療劑、抗增殖劑、抗發炎劑、免疫調節劑或免疫抑制劑。在一實施例中，第二治療劑係抗癌劑。在一實施例中，抗癌劑係抗代謝物，包含但不限於阿糖胞苷(cytarabine)(亦稱為胞嘧啶阿糖核苷(cytosine arabinoside)或 Ara-C)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、HDAC(高劑量阿糖胞苷)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、胺甲喋呤(methotrexate)及培美曲塞(pemetrexed)。在另一實施例中，抗癌劑係抗微管劑，包含但不限於長春花生物鹼(vinca alkaloid)(例如，長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞濱(vinorelbine))及紫杉烷(taxane)(例如，紫杉酚(paclitaxel)、結合白蛋白之紫杉酚(ABRAXANE[®])及多西紫杉醇(docetaxel))。在另一實施例中，抗癌劑係烷基化劑，包含但不限於白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氟達拉濱、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、美法倫(melphalan)及亞硝基脲(nitrosourea)(例如，雙氯乙基亞硝基脲、羥基脲(hydroxyurea)、卡莫司汀及洛莫司汀

(lomustine))。在另一實施例中，抗癌劑係鉑藥劑，包含但不限於卡鉑(carboplatin)、CI-973、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及沙鉑(satraplatin)(JM-216)。在另一實施例中，抗癌劑係蒽環抗生素(anthracycline)，包含但不限於阿黴素(adriamycin)、柔紅黴素(daunorubicin)及多柔比星(doxorubicin)。在另一實施例中，抗癌劑係抗腫瘤抗生素，包含但不限於阿黴素、博來黴素(bleomycin)、道諾黴素(daunomycin)(亦稱為柔紅黴素)、多柔比星、伊達比星(idarubicin)及絲裂黴素(mitomycin)。在另一實施例中，抗癌劑係拓撲異構酶抑制劑，包含但不限於喜樹鹼(camptothecin)、依託泊甙(etoposide)、伊立替康(irinotecan)及托泊替坎(topotecan)。在另一實施例中，抗癌劑係激酶抑制劑，包含但不限於埃羅替尼(erlotinib)及伊馬替尼。在另一實施例中，抗癌劑係核苷，包含但不限於吉西他濱。在另一實施例中，抗癌劑係血管生成抑制劑，包含但不限於SUTENT[®]、索拉非尼(sorafenib)及貝伐單抗(bevacizumab)。在另一實施例中，抗癌劑係細胞毒性劑，包含但不限於磷酸雌二醇氮芥(estramustine phosphate)及潑尼氮芥(prednimustine)。在另一實施例中，抗癌劑係激素或激素激動劑、拮抗劑、部分激動劑或部分拮抗劑。在另一實施例中，抗癌劑選自由以下組成之群：酶(天門冬醯胺酶)、激素(他莫昔芬(tamoxifen)、亮丙瑞林(leuprolide)、氟他胺(flutamide)及甲地孕酮(megestrol))、羥基脲(hydroxyurea)、干擾素及奧利默森(oblimersen)。在

另一實施例中，抗癌劑係單株抗體，包含但不限於貝伐單抗(bevacizumab)及西妥昔單抗(cetuximab)。關於最新癌症療法之更全面論述參見<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>中之FDA批准之腫瘤性藥物列表及The Merck Manual，第17版，1999，其全部內容以引用方式併入本文中。

在另一實施例中，第二治療劑係抗發炎劑，包含但不限於胺甲喋呤、基質金屬蛋白酶抑制劑、促發炎細胞因子(例如，抗TNF分子、TNF可溶性受體及IL1)之抑制劑、非類固醇抗發炎藥(NSAID)、前列腺素合酶抑制劑(例如，水楊酸膽鹼鎂及雙水楊酯)、COX-1及/或COX-2抑制劑及糖皮質激素受體激動劑(例如，皮質類固醇、甲基強的松(methylprednisone)、潑尼松(prednisone)及可的松(cortisone))。

本文所提供之式I化合物之投與途徑獨立於第二療法之投與途徑。在一實施例中，經口投與本文所提供之式I化合物。在另一實施例中，經靜脈內投與本文所提供之式I化合物。因此，根據該等實施例，經口或經靜脈內投與本文所提供之式I化合物，且第二療法可經口、非經腸、腹腔內、靜脈內、動脈內、經皮、經舌下、肌內、直腸、經頰、鼻內、脂質體、經由吸入、經肺、陰道、眼內、藉由導管或支架局部遞送、皮下、脂肪內、關節內、鞘內或以緩釋劑型投與。在一實施例中，藉由相同投與模式(經口或藉由靜脈內)來投與本文所提供之式I化合物及第二療

法。在另一實施例中，藉由一種投與模式(例如，經口)來投與本文所提供之式I化合物，而藉由另一投與模式(例如，藉由靜脈內)來投與第二藥劑(抗癌劑)。

本文所提供之化合物或組合物或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物可與上述藥劑中之一或多者同時、在其投與前或在其投與後投與。

可與本文所提供化合物組合使用之其他療法或抗癌劑包含外科手術、放射療法、內分泌療法、生物反應調節劑(例如，干擾素、介白素及腫瘤壞死因子(TNF))、過熱及冷凍療法及減弱任一副作用之藥劑(例如，止吐藥)。

在另一實施例中，本文提供抑制細胞生長之方法，其包括使該細胞與有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。

在另一實施例中，本文提供抑制個體之細胞生長之方法，其包括向該個體投與有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，細胞係哺乳動物細胞。在某些實施例中，哺乳動物係人類細胞。在某些實施例中，細胞係腫瘤細胞。在某些實施例中，細胞係哺乳動物腫瘤細胞。在某些實施例中，細胞係人類腫瘤細胞。在某些實施例中，細胞係癌細胞。在某些實施例中，細胞係哺乳動物癌細胞。

在某些實施例中，細胞係人類癌細胞。

在某些實施例中，可使用本文所提供方法治療之癌細胞包含但不限於以下癌症之細胞：膀胱癌、乳癌、宮頸癌、結腸癌(例如，結直腸癌)、子宮內膜癌、食管癌、胃癌、膠質瘤(例如，膠質母細胞瘤)、頭頸癌、肝癌、肺癌(例如，小細胞及非小細胞肺癌)、黑素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤(例如，骨肉瘤)、皮膚癌(例如，鱗狀細胞癌)、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌及子宮癌。

在某些實施例中，細胞係以下癌症之細胞：膀胱癌、乳癌、宮頸癌、結腸癌(例如，結直腸癌)、子宮內膜癌、胃癌、膠質瘤(例如，膠質母細胞瘤)、頭頸癌、肝癌、非小細胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

可藉由(例如)對與目標化合物接觸之細胞之數量進行計數、比較該細胞之細胞增殖與未與化合物接觸之原本相同細胞之細胞增殖或測定包含彼等細胞之腫瘤之尺寸來計量細胞生長的抑制。細胞數量、以及細胞尺寸可易於使用業內已知之任一方法(例如，台盼藍排除(trypan blue exclusion)及細胞計數、量測在細胞之新生DNA中納入之³H-胸苷)進行評價。

在另一實施例中，本文提供調節JAK激酶之活性之方法，其包括使該JAK激酶與光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接

觸。在某些實施例中，本文提供抑制JAK激酶之活性之方法，其包括使該JAK激酶與光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥接觸。在某些實施例中，JAK激酶係持續性活化。在某些實施例中，JAK激酶發生突變。

在另一實施例中，本文提供調節個體中JAK激酶之活性之方法，其包括向該個體投與有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在某些實施例中，本文提供抑制個體中JAK激酶之活性之方法，其包括向該個體投與有效量之光學活性(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。在某些實施例中，JAK激酶係持續性活化。在某些實施例中，JAK激酶發生突變。

在一實施例中，本文提供預防、治療或改善個體之腺苷A₃介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀的方法，其包括向該個體投與治療有效量之光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。

在某些實施例中，腺苷A₃介導之病狀、病症或疾病包含但不限於骨髓增殖病症，例如真性紅細胞增多症(PCV)、自發性血小板增多及特發性骨髓纖維化(IMF)；白血病，

例如髓樣白血病(包含慢性髓樣白血病(CML)、伊馬替尼抗性形式之CML、急性髓樣白血病(AML)及AML之亞型)、急性巨核母細胞白血病(AMKL)；淋巴細胞增殖性疾病，例如骨髓瘤；癌，包含頭頸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、腦癌、胰腺癌及腎癌；及與以下有關之發炎性疾病或病症：免疫功能障礙、免疫缺陷、免疫調節、自體免疫性疾病、組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病(包含糖尿病神經病變)、多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、牛皮癬、過敏性鼻炎、發炎性胃病(包含克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎(UC))、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)及乾眼症候群(或乾燥性角膜結膜炎(KCS))。

在某些實施例中，本文提供使用所揭示化合物及其組合物或醫藥上可接受之鹽、溶劑合物或水合物來治療、預防或改善選自以下之疾病或病症的方法：骨髓增殖病症，例如真性紅細胞增多症(PCV)、自發性血小板增多及特發性骨髓纖維化(IMF)及嗜酸細胞增多症候群(HES)；白血病，例如髓樣白血病(包含慢性髓樣白血病(CML)、伊馬替尼抗性形式之CML、急性髓樣白血病(AML)、急性成淋巴細胞白血病(ALL)及AML之亞型)、急性巨核母細胞白血病(AMKL)；淋巴細胞增殖性疾病，例如骨髓瘤；癌，包含頭頸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、黑素瘤、肺癌、腦癌、胰腺癌、胃癌、甲狀腺癌、腎癌、卡波西氏肉瘤、卡

斯爾曼氏病、黑素瘤；及與免疫功能障礙、免疫缺陷或免疫調節有關之發炎性疾病或病症，例如組織移植排斥、移植物抗宿主病、傷口癒合、腎病；自體免疫性疾病，例如多發性硬化、甲狀腺炎、1型糖尿病、結節病、牛皮癬、過敏性鼻炎、異位性皮炎、重症肌無力、發炎性胃病(包含克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎(UC))、全身性紅斑性狼瘡(SLE)、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、骨質疏鬆症、哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)、眼之發炎性疾病(包含結膜炎、葡萄膜炎、虹膜炎、鞏膜炎)、呼吸道之發炎性疾病(包含上呼吸道之發炎性疾病，例如鼻炎及竇炎；及下呼吸道之發炎性疾病，包含支氣管炎)；發炎性肌病，例如心肌炎、其他發炎性疾病(例如與發炎性局部缺血性事件有關之局部缺血再灌注損傷，例如中風或心臟停搏)及其他發炎性病狀(例如全身性發炎性反應症候群(SIRS)及敗血病)。

在某些實施例中，腺苷A₃介導之疾病及病症包含再狹窄、纖維化及硬皮病。在某些實施例中，腺苷A₃介導之疾病包含病毒疾病，例如愛潑斯坦巴爾病毒(EBV)、肝炎(B型肝炎或C型肝炎)、人類免疫缺陷病毒(HIV)、1型人類T-淋巴病毒(HTLV-1)、水痘帶狀皰疹病毒及人類乳頭瘤病毒(HPV)。

在某些實施例中，腺苷A₃介導之病狀、病症或疾病係心血管疾病，包含但不限於缺血性心臟病。在某些實施例中，腺苷A₃介導之病狀、病症或疾病係肺損傷。在某些實

施例中，腺苷 A₃ 介導之病狀、病症或疾病係腎衰竭。在某些實施例中，腺苷 A₃ 介導之病狀、病症或疾病係眼病，包含但不限於青光眼及眼高血壓。在某些實施例中，腺苷 A₃ 介導之病狀、病症或疾病係青光眼或眼高血壓。

本文所提供式 I 化合物亦可使用彼等熟習此項技術者熟知之包裝材料以製品形式提供。例如，參見美國專利第 5,323,907 號；第 5,052,558 號；及第 5,033,252 號。醫藥包裝材料之實例包含但不限於泡罩包裝、瓶子、管、吸入器、幫浦、袋子、小瓶、容器、注射器及適於所選調配物及擬定投與及治療方式之任何包裝材料。

本文亦提供套組，當從業醫師使用時其可簡化合適量之活性成份至個體之投與。在某些實施例中，本文所提供套組包含容器及本文所提供之式 I 化合物之劑型。

在某些實施例中，在套組之一或多個容器中，包含含有本文所提供之式 I 化合物之劑型的容器。

本文所提供套組可進一步包含用以投與活性成份之裝置。該等裝置之實例包含但不限於注射器、無針注射器、滴袋、貼片及吸入器。本文所提供套組亦可包含用於投與活性成份之避孕套。

本文所提供套組可進一步包含可用於投與一或多種活性成份之醫藥上可接受之媒劑。舉例而言，若活性成份以須經重構以用於非經腸投與之固體形式提供，則該套組可包括適宜媒劑之密封容器，可將活性成份溶解於其中以形成適於非經腸投與之無微粒無菌溶液。醫藥上可接受之媒劑

之實例包含但不限於：水性媒劑，包含但不限於USP注射用水、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringer's Injection)、右旋糖注射液、右旋糖及氯化鈉注射液及乳酸化林格氏注射液；水可混溶媒劑，包含但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，包含但不限於玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯及苯甲酸苄酯。

生物活性之評估

可使用標準生理學、藥理學及生物化學程序來測定式I化合物針對JAK激酶(包含野生型及突變體JAK激酶)之生物活性。該等分析包含(例如)生物化學分析，例如結合分析(參見Fabian等人，Nature Biotechnology 2005, 23,329-336)、放射性納入分析、以及各種基於細胞之分析。

實例性基於細胞之分析包含(例如)藉由ELISA來量測STAT5磷酸化；或藉由(例如)以下方式來量測白血病細胞系(例如TF-1或HEL-2)中之增殖：BrdU納入、螢光染色或藉由轉錄因子STAT5活化之報導子分析。用於該等分析中之細胞包含具有野生JAK(例如TF-1)或突變JAK(例如細胞系HEL-2)之細胞，該等細胞表現攜帶V617F突變之持續性活性JAK2。適宜細胞包含彼等經由細胞培養衍生自患者試樣者以及使用常規分子生物技術(例如，逆轉錄病毒轉導、轉染、突變誘發等)衍生之細胞。

藉由以下非限制性實例來進一步理解本發明。

實例

如本文所使用，不管是否具體定義特定縮寫，該等過程、反應圖及實例中所用之符號及慣例應與彼等用於當前科學文獻中者保持一致，例如，Journal of the American Chemical Society或Journal of Biological Chemistry。亦參見J. Org. Chem., 2007, 72(1), 23A-24A。具體而言(但並非加以限制)，可在實例及通篇說明書中使用以下縮寫：g(克)；mg(毫克)；mL(毫升)； μ L(微升)；L(升)；mM(毫莫耳)； μ M(微莫耳)；Hz(赫茲)；MHz(兆赫茲)；mmol(毫莫耳)；eq.(當量)；hr或hrs(小時)；min(分鐘)；psi(磅/平方英吋)；MS(質譜)；NMR(核磁共振)；ESI(電噴射離子化)；EI(電子離子化)；HPLC(高效液相層析或高壓液相層析)；ACN(乙腈)；CDCl₃(氘化氯仿)；DCM(二氯甲烷)；DMF(N,N-二甲基甲醯胺)；DMSO(二甲基亞砜)；DMSO-d₆(氘化二甲基亞砜)；EtOAc(乙酸乙酯)；Et₂O(二乙醚)；EtOH(乙醇)；MeOH(甲醇)；iPrOH(異丙醇)；tBuOH(第三丁醇)；PE(石油醚)；THF(四氫呋喃)；DIPEA(N,N-二異丙基乙胺)；TEA(三乙胺)；HOAc(乙酸)；TFA(三氟乙酸)；Me(甲基)；Et(乙基)；iPr(異丙基)；tBu(第三丁基)；Boc(第三丁氧基羰基)；Bn(苄基)；Ph(苯基)；DAIPEN(1,1-雙(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,2-丁烷二胺)；P-Phos(2,2',6,6'-四甲氧基-4,4'-雙(二(3,5-二甲苯基)膦基)-3,3'-二吡啶)；及FBS(胎牛血清)。

在下文實例中，對映異構體(1)係指(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇且對映異構

體(2)係指(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

在下文某些實例中，可修改經闡述用於製備4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之一種對映異構體之合成程序以用於藉由替換對掌性觸媒來製備另一對映異構體。舉例而言，用於使用[(S)-P-Phos RuCl₂(S)-DAIPEN]觸媒製備(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之程序可類似地用於使用[(R)-P-Phos RuCl₂(R)-DAIPEN]觸媒製備(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

通常，在Bruker Avance 300 MHz NMR波譜儀上記錄質子核磁共振(¹HNMR)光譜。以相對於四甲基矽烷之百萬分率(δ)低磁場來報告化學位移。除非另有所述，否則以電噴射離子化(ESI)質譜來獲得低解析度質譜(MS)，其係使用反相條件(乙腈/水，0.05%乙酸)記錄於Shimadzu HPLC/MS儀器上。除非另有所述，否則使用Phenomenex Lux Cellulose-2管柱(使用7:3己烷/EtOH洗脫)實施對掌性HPLC分析。

對於所有以下實例，可利用彼等熟習此項技術者已知之標準處理及純化方法。除非另有所述，否則所有溫度皆以°C(攝氏度)表示。除非另有注明，否則所有反應均在室溫下實施。本文之合成方法意欲經由使用具體實例來例示可應用之化學方法，且不指示本發明之範圍。

實例1

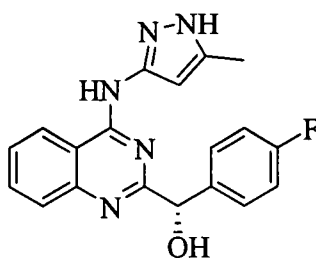
4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲
醇之對映異構體之分離

藉由對掌性LC使用 REGISCELLTM管柱(25 cm×4.6 mm, 5微米)(Regis Technologies公司, Morton Grove, IL)來分離外消旋4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之兩個對映異構體。外消旋試樣之濃度為500 ng/mL。使用己烷/異丙醇(85:15)在1.75 mL/min之流速及環境溫度下經9.5 min藉由監測350/332 Da母質量/片段質量轉變來實施等濃度分離。

如圖1中所展示, S-對映異構體(第一洗脫峰)具有6.03分鐘之保留時間且峰面積為49.8%, 且R-對映異構體(第二洗脫峰)具有7.16分鐘之保留時間且峰面積為50.2%。

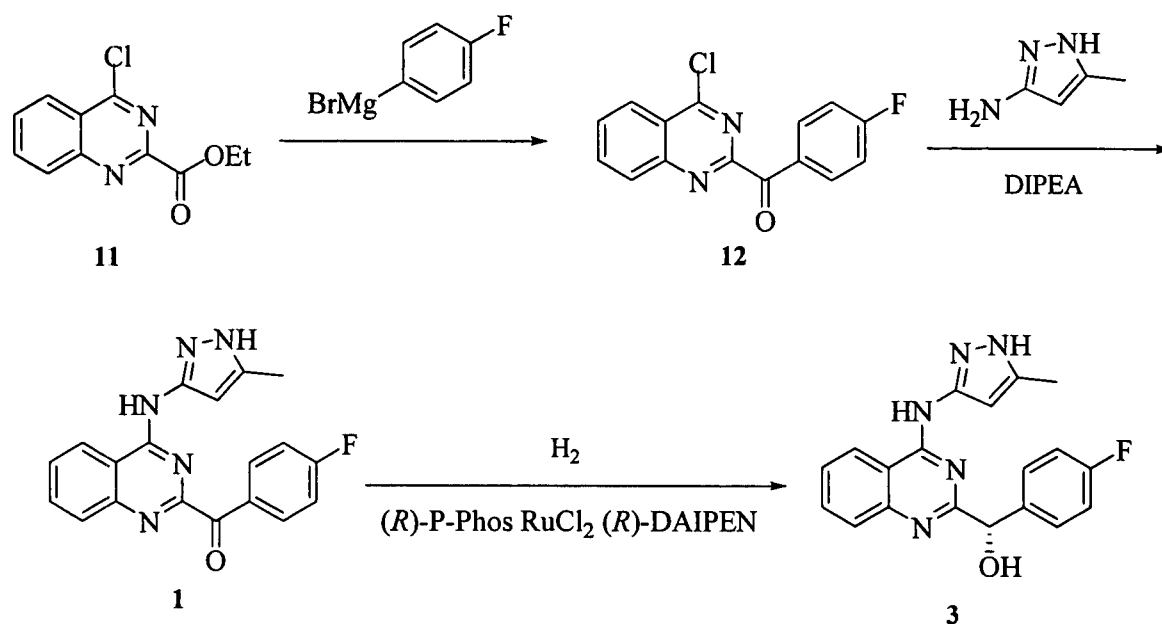
實例2

(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之製備



如反應圖1中所展示來製備(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

反應圖 1



步驟A. (4-氯喹唑啉-2-基)(4-氟苯基)甲酮12之製備。在 -40°C 下，向存於 THF (6 mL) 中之 4-氯喹唑啉-2-甲酸乙酯 11 (0.6 g, 2.53 mmol) 之溶液中逐滴添加存於 THF 中之 4-氟苯基溴化鎂溶液 (1 M, 3 mL, 3.0 mmol, 1.2 當量)。將反應混合物在 -40°C 下攪拌 4 hr。藉由添加 0.5 N HCl (5 mL) 來終止反應且使用 EtOAc (2×10 mL) 萃取混合物。使用鹽水洗滌合併之有機層，藉由 MgSO_4 乾燥，並濃縮。藉由使用 EtOAc/己烷洗脫之矽膠層析純化粗產物以提供淺黃色固體化合物 12 (440 mg, 60%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 8.42 (d, 1H)；LC-MS (ESI) m/z : 287 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

步驟B. (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮1之製備。在室溫下，向 DMF (3 mL) 中之化合物 12 (84 mg, 0.30 mmol) 之溶液中添加 DIPEA (0.103 mL, 0.6

mmol)及5-甲基-1H-吡唑-3-胺(88 mg, 0.9 mmol)。將反應混合物於40°C下加熱過夜。添加水，且藉由過濾收集黃色沉澱物並使用水洗滌。藉由使用DCM/MeOH洗脫之矽膠層析純化固體以得到化合物1(30 mg, 29%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.9-7.7 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.74 (d, 1H), 10.66 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); LC-MS (ESI) m/z: 348 (M+H)⁺。

步驟C. (S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇3之製備。在室溫下，使化合物1 (418 mg, 1.2 mmol)及[(R)-P-Phos RuCl₂(R)-DAIPEN](5.4 mg, 0.0048 mmol)之攪拌混合物經受5個用氮加壓至40 psi且然後減壓之循環。然後添加存於9:1 i-PrOH/H₂O (4 mL)中之KOtBu/tBuOH (1 M, 14.4 μL, 0.0144 mmol)，且使混合物經受5個用氮加壓至40 psi且然後減壓之循環。然後使攪拌混合物經受10個用氮加壓至435 psi且然後減壓之循環。然後在氮(435 psi)及50°C下將混合物以900 rpm攪拌18 hr。使混合物冷卻至室溫並仔細排氣。添加MeOH (8 mL)，且藉由使用存於0.1% HOAc水溶液中CH₃CN梯度洗脫之對掌性HPLC及LCMS (Phenomenex Luna C18)分析試樣(0.2 mL)。以類似方式將上述程序再運行12次。合併符合所需規範(對映異構體過量>98%、>95%)之試樣並經由矽藻土(celite)過濾，使用MeOH洗滌。將濾液濃縮至乾燥並在高真空下進一步乾燥過夜以提供灰白色固體化合物3 (4.48 g,

12.8 mmol)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (br s, 1H), 10.38 (br s, 1H), 8.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70-7.98 (m, 2H), 7.45-7.64 (m, 3H), 7.06-7.24 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 350(M+H)⁺。對掌性HPLC分析顯示早期洗脫對映異構體具有96.7%之對映異構體過量。

根據USP XXXI(2003)中之方法781使用利用此程序大規模製得之試樣來測定(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之光學活性。發現試樣具有約+4.976之比旋光度([α]_D²²)。

實例3

(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽之製備

向存於1:1 CH₃CN/H₂O (100 mL)中之(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(4.33 g)之懸浮液中添加1 N HCl(15.5 mL, 15.5 mmol)。將溶液冷凍並凍乾以提供4.9 g固體形式之(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.61 (br s., 1H), 12.16 (br s., 1H), 8.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.02-8.13 (m, 1H), 7.73-7.88 (m, 1H), 7.55-7.70 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H, 由H₂O峰遮蔽), 2.26 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 350(M+H)⁺。對掌性HPLC分析顯示HCl鹽具有約100%之對映異構體過量。

實例 4

(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之合成之放大

在室溫下，使(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮(16.66 g, 48 mmol)及[(R)-P-Phos RuCl₂(R)-DAIPEN](217 mg, 0.192 mmol)之攪拌混合物經受5個用氮加壓至40 psi隨後減壓之循環。然後添加存於9:1 i-PrOH/H₂O (4 mL)中之1 M KOtBu/tBuOH (576 μ L, 0.0576 mmol)，且使混合物經受5個用氮加壓至40 psi隨後減壓之循環。然後使攪拌混合物經受10個用氮加壓至435 psi隨後減壓之循環。然後以900 rpm在氮(435 psi)及40°C下將混合物攪拌18 hr。將混合物冷卻至室溫且然後仔細排氣。藉由過濾收集所得沉澱物並使用冷MeOH (100 mL)洗滌以提供白色固體形式之(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(13.8 g)。對掌性HPLC表明早期洗脫對映異構體具有>99%之對映異構體過量。

以96 mmol規模重複運行上述程序以提供30.5 g白色固體形式之(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，其對掌性HPLC表明早期洗脫對映異構體具有>99%之對映異構體過量。

實例 5

(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇R-(-)-樟腦磺酸鹽之製備

根據針對(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)

喹唑啉-2-基)甲醇所述之程序來合成(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇I，只是在酮還原期間使用[(S)-P-Phos RuCl₂(S)-DAIPEN]代替[(R)-P-Phos RuCl₂(R)-DAIPEN]。根據USP XXXI(2003)中之方法781來測定(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之光學活性。發現(R)-異構體具有約-4.688之比旋光度($[\alpha]_D^{22}$)。

向存於(10 mL)中之(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(100 mg, 0.29 mmol)中添加存於(10 mL)中之R-(-)-樟腦磺酸(67 mg, 0.29 mmol)之溶液。使用EtOAc(約50 mL)稀釋均質溶液並濃縮至黏性殘餘物。向存於EtOAc中之殘餘物(約5 mL)中添加二乙醚直至溶液變渾濁為止，且將混合物在室溫下靜置同時不時地刮擦及攪動。24 hr後，形成黃色固體。在冰上冷卻混合物且藉由過濾收集固體，使用冷二乙醚洗滌以提供黃色固體形式之(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇R-(-)-樟腦磺酸鹽(133 mg, 80%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.35 (br s, 1H), 12.59 (br s, 1H), 12.08 (br s, 1H), 8.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.99-8.13 (m, 1H), 7.79 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.51-7.68 (m, 2H), 7.18-7.35 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 2.86 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.60-2.77 (m, 1H), 2.36 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.05 (s, 3H),

0.74 (s, 3H)。

藉由單晶X射線來分析所得鹽且絕對組態經測定為R(圖2)。

實例 6

R對映異構體之X射線晶體結構分析

根據實例5，在[(S)-P-Phos RuCl₂(S)-DAIPEN]存在下實施(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之對掌性還原。將固體產物(4.58 g, 13 mmol)溶於1:1 CH₃CN/H₂O (100 mL)中並使用1 N HCl(16 mL, 16 mmol)進行處理。將溶液冷凍並凍乾以提供固體鹽酸鹽。鹽酸鹽之對掌性HPLC分析(使用85:15己烷/異丙醇洗脫之RegisCell管柱)表明早期洗脫對映異構體與後期洗脫對映異構體之比率為2:98。在異丙醇、乙醇、及HCl水溶液之混合物中使鹽酸鹽之試樣結晶以提供黃色晶體。黃色晶體之X射線結晶學分析顯示質子化(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之結構。黃色晶體之分離試樣之對掌性HPLC分析(使用85:15己烷/異丙醇洗脫之RegisCell管柱)表明早期洗脫對映異構體與後期洗脫對映異構體之比率為4:96。存在優勢證據支持後期洗脫異構體具有(R)絕對組態之結論。

實例 7

測定JAK激酶抑制劑之結合常數(K_d)之競爭結合分析

本文所使用之競爭結合分析係如Fabian等人，Nature Biotechnology 2005, 23,329-336中所述來研發、驗證及實

施。激酶係以T7噬菌體之融合物形式來產生(參見Fabian等人或WO04/015142)，或另一選擇為，激酶係在HEK-293細胞中表現且隨後經PCR檢測用DNA標記(參見WO08/005310)。對於結合分析，使用生物素化親和配體將經抗生蛋白鏈菌素塗覆之磁性珠粒在室溫下處理30 min以生成親和樹脂。使用過量生物素封阻配體化珠粒並使用封阻緩衝液(SeaBlock (Pierce), 1% BSA, 0.05% Tween 20, 1 mM DTT)洗滌以去除未結合配體並減少非特異性結合。藉由在1 x結合緩衝液(20% SeaBlock, 0.17×PBS, 0.05% Tween 20, 6 mM DTT)中組合激酶、配體化親和珠粒及測試化合物來集合結合反應。將測試化合物製成存於DMSO中之100 x儲備液並迅速稀釋至水性環境中。將DMSO添加至缺少測試化合物之對照分析中。在聚丙稀384孔板中以34 μ L之最終體積實施初級篩選相互作用，而在聚苯乙烯96孔板中以135 μ L之最終體積實施 K_d 測定。將分析板在室溫下振盪培育1 hr(對於此時間長至足以使結合反應達到平衡)，且使用洗滌緩衝液(1×PBS, 0.05% Tween 20)徹底洗滌親和珠粒以去除未結合蛋白。然後將珠粒再懸浮於洗脫緩衝液(1×PBS、0.05% Tween 20、2 μ M非生物素化親和配體)中並在室溫下振盪培育30 min。藉由定量PCR量測洗脫物中之激酶濃度。針對每一化合物單獨測試每一激酶。使用11個連續三倍稀釋液測定 K_d 。化合物之選擇性分值係化合物針對一組酶之選擇性的定量量度，其可藉由使對化合物滿足設定標準(舉例而言，結合常數為100 nM或更小)之酶數

除以所測試酶之總數來計算。舉例而言，藉由使化合物在某一濃度(例如，10 μM)下顯示90%或更大抑制(與缺少抑制劑之陰性對照(僅DMSO)相比)之激酶數除以所測試不同激酶數(不包含突變體變體，通常係359種或386種激酶)來計算每一化合物的激酶選擇性分值S10。

(R)- (4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之K_d值匯總於表1中。

表 1

化合物	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
外消旋物	6	0.3	10.5	1.8
(S)(+)	2.5	0.18	5	1.6
(R)(-)	15	0.5	21	8.8

實例 8

基於csTF-1細胞之報導子分析

csTF-1細胞係源於人類紅白血病細胞系，該人類紅白血病細胞系之生長取決於GM-CSF且具有完整GM-CSFR/JAK2/STAT5路徑。細胞系含有穩定整合之β-內醯胺酶報導子基因，該穩定整合之β-內醯胺酶報導子基因處於藉由活化轉錄因子STAT5識別之調節因子1(irf 1)反應元件的控制下。使用分析培養基(97% OPTIMEM/ 0.5% 已透析FBS/0.1 mM非必需胺基酸/1 mM丙酮酸鈉/青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin))洗滌csTF-1細胞(Invitrogen K1219)並以5×10⁵個細胞/mL接種至T150燒瓶中之相同培養基中。培育16 hr後，以2×10⁵個細胞/孔及50 μL體積將細胞接種至

Costar之透明底部96孔分析板中。向分析板中添加化合物之連續稀釋液，其中最終DMSO濃度為0.5%且最終GM-CSF濃度為2 ng/mL，且然後將分析板在30°C及5% CO₂下培育4 hr。使分析板達到室溫，然後根據製造商方案(Invitrogen，目錄編號K1085)添加受質混合物。將含有受質混合物之分析板在室溫下於黑暗中培育2 hr。使用409 nm激發波長及460 nm發射波長(對於藍色螢光)以及409 nm激發波長及530 nm發射波長(對於綠色螢光)利用Spectra Max Gemini EM量測藍色及綠色螢光。在此細胞系中，外消旋物抑制經GM-CSF刺激之報導子活性且EC₅₀為70 nM。個別對映異構體抑制經GM-CSF刺激之報導子活性且(S)(+)及(R)(-)之EC₅₀分別為38 nM及75 nM。

實例 9

TEL-JAK細胞分析

為比較化合物針對每一JAK家族成員之細胞活性，製備外源性表現處於持續性活化狀態之四種JAK蛋白中之每一者的Ba/F3細胞系。此係藉由使蛋白質TEL之二聚合結構域與個別JAK蛋白之激酶結構域融合來達成。在表現時，該等融合蛋白發生二聚合，從而引起其相關激酶結構域之交叉活化，此端視特定激酶尤其使得STAT蛋白中之STAT5發生磷酸化。藉由重組融合蛋白基因之逆轉錄病毒轉導及每一所得細胞系之隨後單一細胞選殖來產生每一細胞系。

為測定化合物之細胞抗JAK活性，測定每一細胞系中持續性STAT5磷酸化之抑制性。將細胞維持於RPMI

1640(Thermo Scientific)+10% FBS(具有0.5 µg/mL嘌呤黴素(puromycin)(Clontech))中以維持融合蛋白基因之表現。分析時，洗滌細胞並再懸浮於培養基+ 0.5% FBS(無嘌呤黴素)中，並以1E5個細胞/孔平鋪於U形底96孔分析板(BD Biosciences)中。將經過連續稀釋之化合物添加至細胞中並在37°C下培育2 hr。然後使用冷PBS洗滌細胞並使用50 µL/孔之冰冷裂解緩衝液(Cell Signaling Technology)(含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑混合劑(Roche Applied Science))裂解15 min。根據製造商說明書，使用磷酸-STAT5a,b套組(Meso Scale Discovery(MSD))測定，評估裂解液中磷酸化STAT5含量。簡言之，使用3% 封阻劑A之MSD洗滌緩衝液(TBS+0.02% Tween 20)溶液封阻分析板1 hr，並在BioTek ELx405分析板洗滌器上洗滌。以25 µL/孔添加細胞裂解液並在室溫下培育2 hr。洗滌分析板並以25 µL/孔添加含有SULFO-TAG抗總STAT5a,b抗體之檢測溶液。培育1 hr後，洗滌分析板且添加150 µL/孔之MSD讀數緩衝液，然後在Sector Imager 6000儀器(MSD)上對分析板進行讀數。

實例 10

腺苷A₃受體放射性配體結合分析

腺苷A₃受體(亦稱為A₃AR或ADORA3)係G蛋白偶聯受體(GPCR)。根據闡述於Jacobson等人，Neuropharmacology 1997, 36, 1157-1165中之程序，在腺苷A₃受體GTPγS結合分析中，以拮抗劑模式於表現人類腺苷A₃受體之人類CHO-K1細胞中測試外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-

3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。分析中DMSO之最終濃度為約0.4%。在30°C下於培育緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT及1 mM EDTA)中，以一式兩份培育1 μM、0.1 μM及10 nM化合物30 min。藉由相對於2-Cl-IB-MECA反應所測定之[³⁵S]GTPγS結合量進行定量分析。經測定，外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇針對腺苷A₃之IC₅₀為62.9 nM。

實例 11

腺苷A₃受體放射性配體結合分析

根據闡述於Olah等人，Mol. Pharmacol. 1994, 45, 978-982及Salvatore等人，Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1993, 90, 10365-10369中之程序，在放射性配體結合分析中，於表現人類腺苷A₃受體之人類重組CHO-K1細胞中測試(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在25°C下於25 mM HEPES (pH 7.4)、5 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、0.1% BSA中，在0.5 nM [¹²⁵I] AB-MECA存在下，以一式兩份，在指定化合物濃度範圍下培育1 h。在1 μM IB-MECA存在下測定非特異性結合。使用Cheng及Prusoff公式(Cheng等人，Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108)、化合物之觀察IC₅₀、分析中所使用放射性配體之濃度及放射性配體之歷史K_d來計算K_i值。結果匯總於表2中。

表 2

化合物	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	希爾係數 (Hill Coefficient)
(S)(+)	1.55	1.42	0.811
(R)(-)	28	25.8	1.14

實例 12

腺苷 A3 受體拮抗劑之基於細胞之分析

為測定化合物對於腺苷 A₃ 受體之拮抗劑活性，DiscoverRx 使用兩種分析。PathHunter β-抑制蛋白分析利用與 β-半乳糖苷酶 (β-Gal) 互補之酶片段作為功能報導子來監測重組標記 GPCR 之活化。對於 β-抑制蛋白分析，根據標準程序來生長表現 ADORA3 之人類 PathHunter 細胞系並在分析之前維持於選擇性生長培養基中。在 5000 個細胞/孔之密度下以 20 μL 之總體積將細胞接種於 384 孔微量分析板中，且在添加化合物之前使其黏附並恢復過夜。在剖析初期實施 2-Cl-IB-MECA 激動劑劑量曲線以測定用於下列拮抗劑化合物測試之 EC₈₀ 值。對於拮抗劑測定，將細胞與 (R)- 或 (S)- (4-氟苯基) (4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 胺基) 喹唑啉-2-基) 甲醇拮抗劑或外消旋拮抗劑一起預培育 (在 37°C 下將 5 μL 5X 化合物添加至細胞中並保持 30 min)，隨後在 EC₈₀ 濃度下實施 2-Cl-IB-MECA 激動劑激發 (在 37°C 下與 5 μL 6X EC₈₀ 激動劑一起培育 90 min)。藉由在室溫下經 1 hr 添加 15 μL PathHunter 檢測試劑混合劑來生成分析信號。使用用於化學發光信號檢測之 Perkin Elmer Envision 儀器

對微量分析板進行讀取。使用下式計算抑制百分比：抑制
 $\% = 100\% \times (1 - (\text{測試試樣之平均RLU} - \text{媒劑對照之平均RLU}) / (\text{EC}_{80}\text{對照之平均RLU} - \text{媒劑對照之平均RLU}))$ 。經計
 算，(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑
 啉-2-基)甲醇具有212.5 nM之 IC_{50} 。(S)-(4-氟苯基)(4-((5-
 甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇經計算具有
 28.5 nM之 IC_{50} 且外消旋混合物經計算具有26.2 nM之 IC_{50} 。

實例 13

磷酸二酯酶PDE4之抑制

根據闡述於Cortijo等人，Br. J. Pharmacol. 1993, 108, 562-568及Nicholson等人，Trends Pharmacol. Sci. 1991, 12, 19-27中之程序，在磷酸二酯酶PDE4抑制分析中測試外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在此分析中使用人類U937細胞。分析中DMSO之最終濃度為約1%。在培育緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl_2)中，將分析物在25℃下預培育15 min且然後在25℃下培育20 min。藉由量測 $[\text{}^3\text{H}]$ 腺苷之量來量化分析。經測定，外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇針對磷酸二酯酶PDE4之 IC_{50} 為2.53 μM 。

實例 14

磷酸二酯酶PDE5之抑制

根據闡述於Hidaka及Asano，Biochem. Biophys. Acta 1976, 429, 485-497及Nicholson等人，Trends Pharmacol.

Sci. 1991, 12, 19-27中之程序，在磷酸二酯酶PDE5抑制分析中測試外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在此分析中使用人類血小板。分析中DMSO之最終濃度為約1%。在培育緩衝液(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM MgCl₂)中，將分析物在25℃下預培育15 min且然後在25℃下培育20 min。藉由量測[³H]鳥苷之量來量化分析。經測定，外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇針對磷酸二酯酶PDE5之IC₅₀為9.34 μM。

實例 15

褪黑激素MT之放射性配體結合分析

根據闡述於Beresford等人，Biochem. Pharmacol. 1998, 56, 1167-1174中之程序，在褪黑激素MT之GTPγS結合分析中測試外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。在此分析中使用中國倉鼠卵巢之人類CHO-K1細胞。分析中DMSO之最終濃度為約0.4%。在培育緩衝液(20 mM HEPES (pH 7.4)、100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、1 mM DTT及1 mM EDTA)中，將分析混合物在30℃下培育30 min。藉由量測相對於2-碘褪黑激素反應結合之[³⁵S]GTPγS之量來量化分析。經測定，外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇針對褪黑激素之IC₅₀為9.75 μM。

實例 16

大鼠中(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-

2-基)甲醇鹽酸鹽及其R-對映異構體及S-對映異構體之藥物
代謝動力學研究

經靜脈內或經口向雄性斯普拉-道來氏大鼠(Sprague-Dawley rat)投用(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其R-對映異構體或S-對映異構體。經24小時時程收集血樣以用於測定藥物代謝動力學參數。

在遞送後及進入研究前，將自Charles River (Hollister, CA)獲得之預插入導管(頸靜脈)之雄性斯普拉-道來氏大鼠(230-300 g)在Ambit動物飼養所(San Diego, CA)中適應至少三天。在投藥前將大鼠禁食過夜。兩隻大鼠接受單一1 mg/kg靜脈內(IV)濃注劑量之測試化合物(調配於3:1 PEG 400:水中)，且三隻大鼠接受10 mg/kg口服管飼(PO)劑量之測試化合物(調配於Pharmatek 6號(Pharmatek Laboratories 公司，San Diego, CA)中)。在投藥後之指定時間點(5 min(僅靜脈內)、15 min、30 min、1 hr、2 hr、4 hr、6 hr及24 hr)將血樣(約1.0 mL)收集至含有K₃EDTA之管中。將收集之試樣置於濕冰/冰塊上並在15 min內針對血漿進行處理。對於每一試樣，分離血漿並在約-20°C下冷凍儲存直至分析為止。

使用5體積含有內部標準(25 ng/mL N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹唑啉-4-胺)之乙腈提取血樣、校準物及品質控制標準(50 µL)，並使用LC-MS/MS(Sciex 4000 Qtrap)在Regis RegisCell 5 µm管柱(4.6×250 mm)(使用己烷/異丙醇(85:15))以1.75 mL/min之流

速經 9.5 min 等濃度洗脫) 上進行分析，並監測 350/332 Da 母質量/片段質量轉變。單獨整合每一對映異構體之峰面積以量化 R-對映異構體及 S-對映異構體含量，而將兩個峰整合至一起作為單一整體來量化外消旋化合物之含量。

然後使用無房室模型及使用 WinNonlin 軟體 (v5.2, Pharsight 公司, Mountain View, CA) 之線性梯形估計方法自正規化 LC-MS/MS 峰面積來計算藥物代謝動力學參數。

投與外消旋化合物後，測定外消旋 (4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽之藥物代謝動力學性質。亦測定外消旋化合物中兩種對映異構體之藥物代謝動力學性質。結果匯總於表 3 中。對於外消旋化合物之經口投與，外消旋化合物具有 2.1 μM 之 C_{max} 、8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.2 hr 之半衰期 ($t_{1/2}$)。外消旋化合物中之 S-異構體具有 0.49 μM 之 C_{max} 、1.84 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.4 hr 之 $t_{1/2}$ ，且 R-異構體具有 1.66 μM 之 C_{max} 、6.50 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.2 hr 之 $t_{1/2}$ 。對於外消旋化合物之靜脈內投與，外消旋化合物具有 37.27 mL/min/kg 之清除率 (Cl)、2.88 L/kg 之分佈體積 (Vd)、1.29 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 0.9 hr 之半衰期。外消旋化合物中之 S-異構體具有 0.38 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 0.5 hr 之半衰期，而 R-異構體具有 0.88 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.0 hr 之半衰期。

投與 S-異構體後，測定 (S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽之藥物代謝動力學性質。結果匯總於表 4 中。對於 S-異構體之經口投與，S-

異構體具有 $1.03 \mu\text{M}$ 之 C_{max} 、 $2.20 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.1 hr 之 $t_{1/2}$ 。對於 S-異構體之靜脈內投與，S-異構體具有 40.55 mL/min/kg 之清除率、 2.10 L/kg 之分佈體積 (V_d)、 $1.18 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 0.6 hr 之 $t_{1/2}$ 。

投與 R-異構體後，測定 (R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹啉-2-基)甲醇鹽酸鹽之藥物代謝動力學性質。結果匯總於表 4 中。對於 R-異構體之經口投與，而 R-異構體具有 $3.01 \mu\text{M}$ 之 C_{max} 、 $10.90 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.3 hr 之 $t_{1/2}$ 。對於 R-異構體之靜脈內投與，R-異構體具有 21.17 mL/min/kg 之清除率、 2.86 L/kg 之分佈體積 (V_d)、 $2.29 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及 1.6 hr 之 $t_{1/2}$ 。

表 3. 外消旋化合物之藥物代謝動力學參數

途徑	劑量 (mg/kg)	分析物	觀察之Cl (mL/min/kg)	Cmax (µM)	Tmax (hrs)	觀察之Vz (L/kg)	AUCall (hr·µM)	觀察之 AUCINF (hr·µM)	HL_Lambda_z (hrs)
靜脈內	1	外消旋物	37.27			2.88	1.25	1.29	0.9
		S-異構體	NA			NA	0.36	0.38	0.5
		R-異構體	NA			NA	0.83	0.88	1.0
經口	10	外消旋物		2.10	2.0		8.06	8.52	1.2
		S-異構體		0.49	1.5		1.71	1.84	1.4
		R-異構體		1.66	2.0		6.19	6.50	1.2

表 4. R-異構體及 S-異構體之藥物代謝動力學參數

所投與 化合物	途徑	劑量 (mg/kg)	分析物	觀察之Cl (mL/min/kg)	Cmax (µM)	Tmax (hrs)	觀察 之 Vz (L/kg)	AUCall (hr·µM)	觀察之 AUCINF (hr·µM)	HL_Lambda_z (hrs)
R-異構體	靜脈內	1	S-異構體	40.55			2.10	1.15	1.18	0.6
S-異構體	靜脈內	1	R-異構體	21.17			2.86	1.67	2.29	1.6
R-異構體	經口	10	S-異構體		1.03	0.8		2.13	2.20	1.1
S-異構體	經口	10	R-異構體		3.01	2.0		10.36	10.90	1.3

使用5體積含有內部標準(25 ng/mL N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)喹唑啉-4-胺)之乙腈提取血樣、校準物及品質控制標準(75 μ L)，並使用LC-MS/MS (Sciex 4000 Qtrap)在Regis RegisCell 5 μ m管柱(4.6 $\times$ 250 mm)(使用己烷/異丙醇(85:15)以1.75 mL/min之流速經9.5 min等濃度洗脫)上進行分析，並監測350/332 Da母質量/片段質量轉變。單獨整合每一對映異構體之峰面積以量化R-對映異構體及S-對映異構體含量，而將兩個峰整合至一起作為單一整體來量化外消旋化合物之含量。

然後使用無房室模型及使用WinNonlin軟體(v5.2, Pharsight公司，Mountain View, CA)之線性梯形估計方法自正規化LC-MS/MS峰面積來計算藥物代謝動力學參數。測定外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽及其對映異構體之藥物代謝動力學性質。結果匯總於表5中。

對於外消旋化合物之靜脈內投與，外消旋化合物具有21.27 mL/min/kg之清除率(Cl)、5.41 L/kg之分佈體積(V_d)及2.9 hr之半衰期($t_{1/2}$)。對於外消旋化合物之經口投與，外消旋化合物具有5.76 μ M之 C_{max} 及46.92 μ M $\cdot$ hr之 $AUC_{0-\infty}$ 。外消旋化合物之生物可用性經計算>100%，此可指示非線性藥物代謝動力學。

對於S-異構體之靜脈內投與，S-異構體具有46.49 mL/min/kg之清除率(Cl)、8.77 L/kg之分佈體積(V_d)及2.3 hr之半衰期($t_{1/2}$)。對於S-異構體之經口投與，S-異構體具

有 $1.89 \mu\text{M}$ 之 C_{max} 及 $9.93 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。S-異構體之生物可用性經計算為 89%。對於 R-異構體之靜脈內投與，R-異構體具有 15.17 mL/min/kg 之清除率 (Cl)、 7.09 L/kg 之分佈體積 (V_d) 及 4.3 hr 之半衰期 ($t_{1/2}$)。對於 R-異構體之經口投與，R-異構體具有 $8.11 \mu\text{M}$ 之 C_{max} 及 $83.07 \mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 之 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 。R-異構體之生物可用性經計算 $>100\%$ 。

表 5. 外消旋化合物及其 R-異構體及 S-異構體之藥物代謝動力學參數

所投與 化合物	途徑	劑量 (mg/kg)	觀察之Cl (mL/min/kg)	Cmax (μM)	Tmax (hrs)	觀察之Vz (L/kg)	AUCall (hr·μM)	觀察之 AUCINF (hr·μM)	HL_Lambda_z (hrs)
外消旋物	靜脈內	1	21.27			5.41	2.19	2.24	2.9
S-異構體			46.49			8.77	1.02	1.05	2.3
R-異構體			15.17			7.09	3.52	3.58	4.3
外消旋物	經口	10		5.76	3.3		46.20	46.92	3.5
S-異構體				1.89	2.7		9.66	9.93	4.7
R-異構體				8.11	2.0		82.77	83.07	2.7

實例 17

猴中(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇鹽酸鹽及其R-對映異構體及S-對映異構體之藥物

代謝動力學研究

以單一交叉設計經口或經靜脈內向雄性食蟹猴投用(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其R-對映異構體或S-對映異構體。經24小時時程收集血漿以用於測定藥物代謝動力學參數。

將三隻雄性食蟹猴禁食過夜並在投藥後禁食4小時。在投藥前服用兩個100 μ L等份之每一投藥調配物。向三隻猴給予單一管飼劑量之10 mg/kg測試化合物，隨後使用管飼管實施約10.0 mL自來水沖洗。在1週清除期後，使三隻猴中之兩隻在周邊靜脈中接受單一靜脈內濃注劑量之1 mg/kg測試化合物，隨後實施約1.0 mL之鹽水沖洗。在指定時間點(5 min(僅靜脈內)、15 min、30 min、1 hr、2 hr、4 hr、6 hr及24 hr)將血樣(約1.0 mL)收集至含有K₃EDTA之管中。將收集之試樣置於濕冰/冰塊上並在15 min內針對血漿進行處理。對於每一試樣，分離血漿並在約-20°C下冷凍儲存直至在乾冰上輸送用於分析為止。

在投用外消旋化合物、R-異構體或S-異構體後，使用對掌性分析測定血漿中每一個別對映異構體之含量。結果匯總於表6中。投與外消旋化合物後，R-異構體係用於經口及靜脈內途徑之主要物質。R-異構體可解釋對於外消旋化合物測定之C_{max}及AUC值之85%以上。

在經口或經靜脈內投與R-異構體後，極少S-異構體存在於血漿中，相對於R-異構體之AUC僅為約6%，其中之一些可解釋在R-異構體調配物中存在雜質形式之S-異構體(約3%)。

表 6. 外消旋化合物及其 R-異構體及 S-異構體之藥物代謝動力學參數(對掌性分析)

所投與 化合物	途徑	劑量 (mg/kg)	分析物	觀察之Cl (mL/min/kg)	Cmax (µM)	Tmax (hrs)	觀察之 Vz (L/kg)	AUCall (hr·µM)	觀察之 AUCINF (hr·µM)	HL_Lambda_z (hrs)
外消旋物	靜脈內	1	外消旋物	21.27			5.41	2.19	2.24	2.9
			S-異構體	NA			NA	0.63	0.64	3.6
			R-異構體	NA			NA	1.58	1.59	3.8
S-異構體	靜脈內	1	S-異構體	46.49			8.77	1.02	1.05	2.3
			R-異構體	NA			NA	0.17	0.32	NA
R-異構體	靜脈內	1	R-異構體	15.17			7.09	3.52	3.58	4.3
			S-異構體	NA			NA	0.22	0.39	NA
外消旋物	經口	10	外消旋物		5.76	3.3		46.20	46.92	3.5
			S-異構體		0.63	4.0		4.90	5.06	4.6
			R-異構體		4.98	3.3		39.97	40.53	3.4
S-異構體	經口	10	S-異構體		1.89	2.7		9.66	9.93	4.7
			R-異構體		1.38	2.7		7.58	7.97	7.4
R-異構體	經口	10	R-異構體		8.11	2.0		82.77	83.07	2.7
			S-異構體		0.42	4.7		5.02	5.17	3

經口投與S-異構體後，兩種對映異構體以幾乎相等之比例存在於血漿中，且具有相似之AUC及C_{max}值。顯而易見，R-異構體係以雜質形式(約2%)存在於S-異構體調配物中，但此雜質含量不能解釋此觀察。

實例 18

CYP450抑制

針對下列同型異構體評估(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之R對映異構體及S對映異構體抑制細胞色素P450(CYP)之常見藥物代謝同型異構體的能力：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及CYP3A4。一式兩份使用8種測試化合物濃度(最終DMSO濃度為0.20%)將化合物與人類肝微粒體(0.25或0.50 mg/mL)及NADPH (1 mM)在CYP同型異構體特異性探究受質(非那西丁(phenacetin)、安非他酮(bupropion)、紫杉醇(taxol)、雙氯芬酸(diclofenac)、美芬妥英(mephenytoin)、右美沙芬(dextromethorphan)、睪酮(testosterone))存在下在K_m及37°C下一起培育10-20分鐘。與測試化合物一起篩選選擇性CYP同型異構體抑制劑(呋拉茶鹼(furafulline)、噻氯匹定(ticlopidine)、槲皮素(quercetin)、磺胺苯吡唑(sulfaphenazole)、噻氯匹定(ticlopidine)、奎尼丁(quinidine)、酮康唑(ketoconazole))作為陽性對照。IC₅₀值之匯總呈現於表7中。

表 7

CYP同型異構體	IC ₅₀ (μM)		
	外消旋物	S對映異構體	R對映異構體
1A2	<0.31	<0.31	1.7
2B6	>40	>40	>40
2C8	23.1	22.7	26.9
2C9	17.4	24.6	15.2
2C19	14.7	15.9	11.8
2D6	>40	>40	>40
3A4	10.9	10.5	14.8

實例 19

小鼠 TELJAK 小鼠模型中之活體內效能研究

實施此效能研究以測定(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之R對映異構體及S對映異構體對於腫瘤進展及存活率之效應。在此Jak2依賴性鼠科腫瘤學模型中，使用BaF3/TEL-JAK細胞對SCID小鼠進行接種以產生高周邊腫瘤負荷，如藉由白細胞計數及巨脾所量測，其中至端點(致死)之中值時間為11天。

在第0天使用5e5個BaF3/TEL-JAK細胞經由尾靜脈對CB17 SCID小鼠(Harlan實驗室)進行接種。在動物中建立細胞，且在第3天如下所述開始投藥：向第一組中投與(每日兩次)50 μL媒劑(Pharmatek 6號)，在Pharmatek 6號中製備外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇並分別以120 mg/kg/日、40 mg/kg/日及10 mg/kg/日投與(皆係每日兩次)第二、第三及第四組，以120

mg/kg/日、40 mg/kg/日及10 mg/kg/日將在 Pharmatek 6號中製得之(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇投與(皆係每日兩次)第五、第六及第七組，且以120 mg/kg/日、40 mg/kg/日及10 mg/kg/日將在 Pharmatek 6號中製得之(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇投與(皆係每日兩次)第八、第九及第十組。每一治療組(16只動物/組)皆在兩週時期內接受每日兩次之投藥。13只動物之未治療組用作對照。圖4展示(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇與外消旋物相比之卡-梅氏存活率分析(Kaplan Meier survival analysis)的結果。圖5展示(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇與外消旋物相比之卡-梅氏存活率分析的結果。每一化合物相對於媒劑治療動物之壽命增加之百分比(ILS%)展示於表8中。

表 8

化合物	ILS%		
	10 mg/kg/日	40 mg/kg/日	120 mg/kg/日
外消旋物	9	36	86
S-對映異構體	9	32	80
R-對映異構體	9	36	75

實例 20

外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之階段I臨床研究

在志願者中於雙盲、安慰劑對照、三部分研究中實施外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇HBr鹽之階段I臨床研究，其中在第一部分中，個體接受介於60-750 mg/日之外消旋物間之單一口服劑量，其中在第二部分中，個體在14天內連續接受介於240-720 mg/日之外消旋物間之QD劑量，且在第二部分研究之一組中，個體在14天內連續接受360 mg外消旋物之BID劑量(總共720 mg/日)，且其中在第三部分中，研究在單一劑量後之隨機、開放標記、兩序列、兩時段交叉食物效應。對於研究之所有部分，評估血漿及(第一及第二部分)尿中外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇(包含其R對映異構體及S對映異構體之對掌性分析)之PK參數。自血漿濃度數據計算下列PK參數：自時間0至最終定量濃度之時間之血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\tau}$)、自時間0至無窮大之血漿濃度-時間下曲線面積($AUC_{0-\infty}$)、最大觀察血漿濃度(C_{max})、達到 C_{max} 之時間(t_{max})、末端消除速率常數(λ_z)、末端半衰期($t_{1/2}$)、血管外投與後之表觀清除率(CL/F)及在末期期間血管外投與後之表觀分佈體積(V_z/F)。對於尿收集數據，計算下列參數：自時間0至48小時在尿中排泄之藥物總量(Ae_{0-48})及在尿中排泄之藥物比例(Fe)。亦設計研究來評價單一及多個口服劑量之外消旋(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇對於人類個體之安全性、耐受性及藥效動力學效應。藥效動力學效應係基於在使用細胞因子信號傳導經由JAK2及

JAK1離體刺激後對於STAT磷酸化程度之量測。亦僅在研究之第二部分實施流式細胞術以測定藉由細胞型特異性細胞表面標記鑑別之細胞亞組的流行性。

實例 21

觸媒篩選及優化

在各種條件下實施(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之若干不對稱轉移氫化及氫化反應以在具有高對映異構體選擇性(例如，>95%對映異構體過量)之所需轉換下獲得完全轉化。使用正相Phenomenex Lux 5 μ Cellulose -2管柱(使用EtOH/己烷(30/70)洗脫)測定產物之轉化率及對掌性純度。亦藉由反相C-18及LCMS來驗證轉化數據。在下文之實例中，「受質」及「酮」係指(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮，且「醇」係指(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。可藉由彼等熟習此項技術者已知之方法來製備受質，包含闡述於本文中其他處及美國公開案第US 2010/0317659號(其揭示內容之全部內容以引用方式併入本文中)中之方法。

使用下列分析方法來測定(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)-甲酮之氫化的轉化% (HPLC)：
管柱：Phenomenex Luna C-18 (2) 100A, 150×4.6 mm, 5 μ ；溫度：30°C；流動相A：MeCN，及流動相B：H₂O+0.1% AcOH；流速：1 mL/min；UV檢測：254 nm；注射體積：5 μ L；試樣溶劑：MeOH。所用溶劑程式匯總於表9

中。醇及酮之保留時間 $t_{\text{醇}}$ 及 $t_{\text{酮}}$ 分別為 8.6 min 及 11.8 min。

表 9

時間(min)	溶劑A (%)	溶劑B (%)
0	10	90
2.5	10	90
14.5	95	5
16.0	95	5
16.5	10	90

使用下列分析方法用於氫化產物之對掌性純度測定 (HPLC)：管柱：Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 – 250 mm $\times$ 4.6 mm；溫度：40 $^{\circ}$ C；溶劑系統：70%己烷、30% EtOH；流速：1 mL/min；UV檢測：254 nm；注射體積：5 μ L；試樣溶劑：EtOH；及運行時間：20 min。胺基醇 (t_1 及 t_2)及酮之保留時間分別為 5.4 min、14.4 min及 6.6 min。

A. 鈦催化轉移氫化之篩選

以 50/1 之基質與觸媒莫耳比率 (S/C) 於 DMF 及 DCE 中使用 HCOOH/Et₃N (10 當量) 如下所述篩選使用觸媒 [(S,S)-MsDPEN RuCl (對-異丙基甲苯)] (Noyori 等人，Org. Biomol. Chem., 2006, 4, 393；Wills 等人，Tetra. Asymm., 1999, 10, 2045) 及 [(R,R)-Teth-TsDPEN RuCl] (Wills 等人，J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318) 之轉移氫化：在 Radley 旋轉盤反應器中，將 87 mg 受質 (0.25 mmol)、2 mol% 觸媒 (0.05 mmol) 及 10 當量 HCOOH/Et₃ 在 50 $^{\circ}$ C 下於 3 mL 溶劑中加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果提



供於表 10 中。

表 10

條目	溶劑	HCOOH/Et ₃ N	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
(S,S)-Ms						
1	DMF	5:2	98	0	2	ND
2	DCE	5:2	98	0	2	ND
3	DMF	1:1	35	65	0	36(1)
4	DCE	1:1	84	16	0	40(2)
(R,R)-Teth-Ts						
5	DMF	5:2	100	0	0	ND
6	DCE	5:2	95	2	3	ND
7	DMF	1:1	60	39	0	50(1)
8	DCE	1:1	47	53	0	20(2)

B. 溶劑篩選

在各種溶劑中以 S/C 50/1之載量、在 50℃ 下使用兩種不同 H 源(10 當量)進一步使用 [(S,S)-MsDPEN RuCl(對-異丙基 甲苯)]進行篩選。如下所述實施各反應：在 Radley 旋轉盤反應器中，將 87 mg 受質 (0.25 mmol)、2 mol% 觸媒 (0.05 mmol) 及 10 當量 HCOOH/Et₃N 在 50℃ 下於 3 mL 溶劑中加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 11 中。

表 11

條目	溶劑	H 源	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量 (%)
1	DCE	Et ₃ N/HCOOH (1:1)	82	18	0	ND

條目	溶劑	H源	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量 (%)
2	MeOH	Et ₃ N/HCOOH (1:1)	30	56	12	35 (1)
3	THF	Et ₃ N/HCOOH (1:1)	6	94	0	43 (1)
4	EtOAc	Et ₃ N/HCOOH (1:1)	84	16	0	40 (1)
5	DCE	2M NaCOOH	98	2	0	ND
6	MeOH	2M NaCOOH	74	26	0	54 (1)
7	THF	2M NaCOOH	73	27	0	52 (1)
8	EtOAc	2M NaCOOH	87	13	0	ND

C. 使用原位觸媒之篩選

使用原位形成之觸媒以 S/C 50/1 於 THF 中在 50℃ 下使用 1:1 HCOOH/Et₃N(10 當量)如下所述來進一步篩選轉移氫化：在 Radley 旋轉盤反應器中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、2 mol% 觸媒 (0.05 mmol) 及 10 當量 HCOOH/Et₃N 在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化% 及對映異構體過量%。結果呈現於表 12 中。

表 12

前體	配體	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量 (%)
[RuCl ₂ (苯)] ₂	(R,R)-TsDPEN	79	21	0	14(2)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-TsDPEN	34	66	0	54(2)
[RuCl ₂ (三甲基苯)] ₂	(R,R)-TsDPEN	74	26	0	54(2)

前體	配體	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量 (%)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-1NphDPEN	47	53	0	40(2)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-4ClPhDPEN	38	62	0	50(2)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-4MeOPhDPEN	44	56	0	54(2)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-BuDPEN	71	29	0	52(2)
[RuCl ₂ (對-異丙基甲苯)] ₂	(R,R)-TsDACH	9	91	0	78(2)

D. 鏈轉移氫化觸媒

使用鏈轉移氫化觸媒以 S/C 50/1 之載量在 THF 中如下所述來實施其他轉移氫化反應：在 Radley 旋轉盤反應器中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、2 mol% 觸媒 (0.05 mmol) 及 10 當量 HCOOH/Et₃N 在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表 13 中。

表 13

條目	觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體 過量(%)
1	[(R,R)-TethTsDPEN RuCl]	67	33	0	64(2)
2	[(R,R)-TethMsDPEN RuCl]	41	59	0	59(2)
3	[(S,S)-TethTsDPEN RuCl]	49	51	0	61(1)

E. 鈦觸媒之篩選

以 50/1 之觸媒載量在 MeOH 中於 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中使用下列反應條件篩選所選鈦觸媒：將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol) 及 2 mol% 觸媒 (0.005 mmol) 在 65℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 14 中。

表 14

條目	觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體 過量(%)
1	[(S)-XylPPhos RuCl ₂](DMF) _n	86	12	2	33(1)
2	[(S)-TolBINAP RuCl ₂](DMF) _n	94	6	0	ND
3	[(R)-MeBoPhoz RuCl ₂](DMF) _n	91	9	0	Rac.
4	[(R)-XylPhanephos RuCl ₂](DMF) _n	1	99	0	6(1)
5	[(R)-H ₈ -BINAM-P RuCl ₂](DMF) _n	92	8	0	ND
6	[(S)-BINAP RuCl ₂ (MeCN) ₂]	93	7	0	ND
7	[(S)-TethTsDPEN RuCl]	11	89	0	59(1)
8	[(R,R)-TsDPEN Ru(對-異丙基 甲苯)]OTf	98	2	0	ND

F. 鉬觸媒之篩選

以 50/1 之觸媒載量在 MeOH 及 30 巴 H₂ 中於 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中使用下列反應條件篩選鉬觸媒：將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol) 及 2 mol% 觸媒 (0.005 mmol) 在 65℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 15 中。

表 15

觸媒	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過量 (%)
[(S)-TolBINAP Rh (COD)]BF ₄	7	90	3	80(2)
[(S)-PPhos Rh (COD)]BF ₄	54	46	0	50(2)
[(S)-Phanephos Rh (COD)]BF ₄	100	0	0	-
[(R)-BINAM-P Rh (COD)]BF ₄	96	4	0	ND
[(S)-MeBoPhoz Rh (COD)]OTf	0	100	0	60(1)
[(S _a ,R _c)-(1Nph)-Quinaphos Rh (COD)]BF ₄	95	5	0	ND
[(S)-TCFP Rh (COD)]BF ₄	0	100	0	68(1)
[(S,S)-Norphos Rh (COD)]BF ₄	96	4	0	-
[(R,R)-BDPP Rh (COD)]BF ₄	1	99	0	Rac.
[(S,S)-Chiraphos Rh (COD)]BF ₄	98	2	0	ND
[(R,R)-DIOP Rh (COD)]BF ₄	99	1	0	ND
[(S,S,R,R)-Tangphos Rh (COD)]BF ₄	3	97	0	93(1)
[(S,S)-MeBPE Rh (COD)]BF ₄	1	99	0	58(1)
[(S,S)-PhBPE Rh (COD)]BF ₄	0	100	0	85(1)
[CatASium M(S)Rh (COD)]BF ₄	25	75	0	20(2)
[CatASium MNN(R)Rh (COD)]BF ₄	2	98	0	37(1)
[(R)-MeBoPhoz Rh (COD)]BF ₄	95	5	0	ND
[(S)-BINAP Rh (COD)]BF ₄	8	92	0	77(2)
[(S)-TolPPhos Rh (COD)]BF ₄	16	84	0	81(2)
[(S)-XylPhanephos Rh (COD)]BF ₄	0	100	0	7(2)

G. 使用 BoPhoz 配體之觸媒篩選

在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，在 30 巴 H₂ 下，使用 BoPhoz 配體及 [RH(COD)₂]₂BF₄ 在 MeOH 或 THF 中以 S/C 100/1 之觸媒載量使用下列反應條件實施觸媒篩選：將 3

mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol) 及 1 mol% 觸媒 (0.0025 mmol) 在 65°C 下加熱 18 hr。在所有該等情形下，在觸媒形成期間因溶解性問題而皆存在受質 (亦即，不能製備儲備溶液用於後續添加)。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 16 中。

表 16

溶劑	配體	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
MeOH	(R)-MeBoPhoz	2	98	0	40(2)
	(R)-BnBoPhoz	0	100	0	40(2)
	(R)-苯乙基胺 (R)-BoPhoz	0	100	0	10(2)
	(S)-萘乙基胺 (R)-BoPhoz	0	100	0	7(2)
THF	(R)-MeBoPhoz	13	97	0	33(2)
	(R)-BnBoPhoz	12	88	0	66(2)
	(R)-苯乙基胺 (R)-BoPhoz	2	98	0	27(2)
	(S)-萘乙基胺 (R)-BoPhoz	0	100	0	10(2)

H. THF 中之銨觸媒

在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 反應器中使用下列反應條件來使用在觸媒載量 S/C 50/1 及 30 巴 H₂ 下 THF 中之某些銨觸媒：將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol) 及 2 mol% 觸媒 (0.005 mmol) 在 65°C 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 17 中。

表 17

觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量 (%)
[(S)-MeBoPhoz Rh (COD)]Otf	92	3	0	ND
[(S)-TCFP Rh (COD)]BF ₄	75	5	0	ND
[(S,S)-PhBPE Rh (COD)]BF ₄	66	34	0	53(2)
[(S,S,R,R)-Tangphos Rh (COD)]BF ₄	1	99	0	23(1)

I. 鈦 Noyori型觸媒

使用 Noyori 型雙膦鈦二胺觸媒 (Noyori 等人，Angew. Chem. Int. 版，1998，37，1703；Noyori 等人，Angew. Chem. Int. 版，2001，40，1) 在 IPA、1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (20%) 中在 50/1 之觸媒載量及 30 巴 H₂ 下於 BIOTAGE ENDEAVORTM 中使用下列反應條件實施篩選：將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、2 mol% 觸媒 (0.005 mmol) 及 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (20%) 在 65℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 18 中。

表 18

觸媒	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過量 (%)
[(R)-XylPPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	29	71	0	82(1)
[(S)-XylPPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	35	65	0	85(2)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	0	100	0	79(1)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	0	100	0	85(2)
[(R)-XylPPhos RuCl ₂ (R,R)-DPEN]	97	1	2	ND

觸媒	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過量 (%)
[(R)-XylPPhos RuCl ₂ (S,S)-DPEN]	87	9	4	ND
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-DPEN]	78	22	0	64(1)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-DPEN]	25	74	1	78(1)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	2	98	0	74(2)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	1	99	0	78(1)
[(R)-BINAP RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	7	93	0	68(1)
[(S)-BINAP RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	12	88	0	59(2)
[(S)-XylBINAP RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	13	87	0	40(2)
[(R)-BINAP RuCl ₂ (R,R)-DPEN]	94	6	0	ND
[(R)-XylBINAP RuCl ₂ (R,R)-DPEN]	98	2	0	ND
[(S)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-DACH]	79	21	0	52(1)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-DPPN]	54	46	0	78(1)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (S,S)-DPPN]	58	42	0	67(1)
[(R)-BINAP RuCl ₂ (S,S)-Damtar]	87	13	0	54(1)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-Damtar]	76	24	0	25(2)
[(R)-XylPPhos RuCl ₂ (ampy)]	91	9	0	ND
[(R)-PPhos RuCl ₂ (ampy)]	75	25	0	4(1)
[(R)-MeBoPhoz RuCl ₂ (ampy)]	84	16	0	75(1)
[(S)-Phanephos RuCl ₂ (ampy)]	63	37	0	16(2)
[(R)-TolBINAP RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	2	98	0	60(1)
[(S)-BINAP RuCl ₂ Me ₂ EN]	85	15	0	Rac.
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R,R)-DCEN]	53	47	0	74(1)
[(R)-XylPPhos RuCl ₂ (R,R)-DCEN]	98	2	0	ND
[(R)-TolPPhos RuCl ₂ (R,R)-DCEN]	87	12	0	60(1)
[(R)-BINAP RuCl ₂ (PPh ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)]	0	100	0	76(1)
[(R)-BINAP RuCl (R,R)-DACH]BF ₄	0	100	0	7(2)
[(R)-FerroPHOX RuCl ₂ (PPh ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)]	91	9	0	ND

J. 溶劑篩選

使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 在各種溶劑及 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (20%) 中在 S/C 100/1 及 30 巴 H₂ 下如下所述來實施篩選：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、1 mol% 觸媒 (0.0025 mmol) 及 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (20%)，在 65°C 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 19 中。

表 19

溶劑	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
MeOH	0	100	0	62(2)
EtOH	0	100	0	55(2)
IPA	0	100	0	68(2)
MeOH/tBuOH (1:1)	0	100	0	71(2)
MeOH/THF (1:1)	0	100	0	57(2)
EtOH/THF (1:1)	0	100	0	60(2)
IPA/THF (1:1)	0	100	0	60(2)
THF	5	95	0	42(2)

K. 產物穩定性

使用來自表 18 之兩個反應 (條目 3 及 4) 測定反應介質內隨時間變化之關於對掌性中心差向異構化的產物穩定性或選擇性損失。將自天然蒸發獲得之殘餘物再溶於 IPA 中並經 24 hr 加熱至 70°C。結果呈現於表 20 中。

表 20

終點	+在70℃下於IPA中保持24小時
79%對映異構體過量(1)	78%對映異構體過量(1)
85%對映異構體過量(2)	85%對映異構體過量(2)

L. 使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 之優化

根據先前使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 獲得之結果，如下所述，以觸媒載量 S/C 100/1，在 IPA 中，使用 5-100% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 50-65℃ 及 10-30 巴 H₂ 下實施對溫度、壓力及鹼濃度之篩選：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、1 mol% 觸媒 (0.0025 mmol) 及 5-100% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 65℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 21 中。

表 21

溫度 (℃)	壓力 (巴H ₂)	鹼 (%)	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過量 (%)
50	10	20	13	87	0	90(2)
50	30	20	2	98	0	91(2)
65	10	20	0	100	0	75(2)
65	30	20	0	100	0	85(2)
65	30	5	0	100	0	77(2)
65	30	10	0	100	0	70(2)
65	30	25	0	100	0	68(2)
65	30	100	2	98	0	57(2)

M. 溫度篩選



如下所述，以 S/C 100/1 在 IPA 中，使用 5% 或 10% 1 M KotBu 之 tBuOH 溶液，及 30 巴下來實施一系列反應以測定關於溫度之反應限制：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、1 mol% 觸媒 (0.0025 mmol) 及 5% 或 10% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 25-50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 22 中。

表 22

溫度(℃)	鹼(%)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
25	10	99	1	0	ND
25	5	98	2	0	ND
30	10	96	4	0	ND
30	5	94	6	0	ND
40	10	71	29	0	87(2)
40	5	62	38	0	92(2)
50	10	2	98	0	91(2)
50	5	1	99	0	94(2)

N. 鹼篩選

以 S/C 100/1 在 IPA 中，使用 0-5% 1 M KotBu 之 tBuOH 溶液，及 30 巴 H₂ 中來研究反應中鹼之作用。亦使用 10% 之溶劑添加劑甲苯及 H₂O 實施反應(條目 6 及 7，表 23)。如下所述來實施反應：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、1 mol% 觸媒 (0.0025 mmol) 及 0% 或 5% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於

表 23 中。

表 23

鹼(%)	溶劑添加劑	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
0	-	100	0	-	-
1	-	2	98	0	94.5(2)
2	-	2	98	0	94.0(2)
3	-	1	99	0	93.8(2)
4	-	1	99	0	94.0(2)
5	甲苯(10%)	2	98	0	92.5(2)
5	H ₂ O (10%)	0	100	0	93.0(2)

然後合併來自條目 2-7 之試樣並蒸發至乾燥，且藉由 HPLC 再分析所得固體。此證實，所報告之結果係精確的，尤其係關於轉化率之結果(分離固體：1% SM，99% 產物，且具有 93.5% 對映異構體過量]。

O. 觸媒載量及鹼濃度之篩選

使用 PPhos RuCl₂ DAIPEN 以各種觸媒載量在 IPA 中，使用 1-5% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，及 30 巴 H₂ 中實施一系列反應。如下所述來實施反應：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 3 mL 溶劑、87 mg 受質 (0.25 mmol)、0.4 mol% 至 1 mol% 觸媒及 1-5% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 24 中。

表 24

載量	B/C	鹼(%) [M]	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
100	5	5 [0.0042]	1	99	0	93.5(2)

載量	B/C	鹼(%) [M]	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
150	7.5	5 [0.0042]	3	97	0	93.4(2)
200	10	5 [0.0042]	4	96	0	93.2(2)
250	12.5	5 [0.0042]	59	41	0	93.0(2)
100	3	3 [0.0025]	2	98	0	94.0(2)
150	3	2 [0.0016]	5	95	0	94.2(2)
200	3	1.5 [0.00125]	3	97	0	94.2(2)
250	3	1.2 [0.001]	2	98	0	94.5(2)

P. 受質濃度之篩選

使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 以 250/1 之觸媒載量在 IPA 中，使用 0.8% 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，及 30 巴 H₂ 中來研究受質濃度。如下所述來實施反應：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 4 mL 溶劑、0.2 mmol 至 1.2 mmol 受質、0.4 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 25 中。

表 25

濃度(M) [g/L]	B/C	鹼(M)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
0.05 [17]	3	0.0006	71	29	0	95.0(2)
0.1 [34]	3	0.0012	6	94	0	94.7(2)
0.2 [68]	3	0.0024	7	93	0	94.2(2)
0.3 [102]	3	0.0036	29	71	0	94.1(2)
0.05 [17] 10% H ₂ O	3	0.0006	0	100	0	94.0(2)
0.1 [34] 10% H ₂ O	3	0.0012	0	100	0	94.0(2)



濃度(M) [g/L]	B/C	鹼(M)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
0.2 [68] 10% H ₂ O	3	0.0024	1.5	98.5	0	95.3(2)
0.3 [102] 10% H ₂ O	3	0.0036	2	98	0	95.9(2)

Q. 觸媒載量

使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 以 S/C 500/1 及 1000/1 之觸媒載量在 IPA/H₂O (9:1) 及相對於觸媒之 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液及 30 巴 H₂ 中來實施若干反應。如下所述來實施反應：在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中，將 4 mL 溶劑、0.2 mmol 至 1.2 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 50℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化% 及對映異構體過量%。結果呈現於表 26 中。

表 26

濃度(M) [g/L]	載量	鹼(M)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
0.3 [104]	500	0.0018	4	96	0	96.0(2)
0.3 [104]	1000	0.0009	6	94	0	96.2(2)
0.5 [174]	500	0.003	4	96	0	94.8(2)
0.5 [174]	1000	0.0015	24	76	0	94.7(2)

R. 使用觸媒載量 500/1 之反應

在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中使用 [PPhos RuCl₂ DAIPEN] 之所有不同異構體，以 S/C 500/1 之觸媒載量在 IPA/H₂O (9:1) 及相對於觸媒之 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液及 30 巴 H₂ 中實施反應以測定該等異構體使用新批次起始材料時的性能。如下所述來實施反應：在 BIOTAGE

ENDEAVOR™中，將4 mL溶劑、1.2 mmol受質、0.2 mol%觸媒及3當量1 M KOtBu之tBuOH溶液(基於觸媒)在50℃下加熱18 hr。藉由HPLC來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表27中。

表 27

觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	50	50	0	94.6(2)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	5	96	0	95.0(2)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	36	64	0	95.0(1)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	4	96	0	95.0(1)

S. 使用觸媒載量250/1之反應

使用420 mg (1.2 mmol)受質在4 mL IPA/H₂O (9:1)中以S/C 250/1之觸媒載量使用相對於觸媒之3當量1 M KOtBu之tBuOH溶液及30巴H₂來實施一系列平行反應。如下所述來實施反應：在BIOTAGE ENDEAVOR™中，將4 mL溶劑、1.2 mmol受質、0.4 mol%觸媒及3當量1 M KOtBu之tBuOH溶液(基於觸媒)在50℃下加熱18 hr。藉由HPLC來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表28中。

表 28

觸媒	平行 反應	分離 產量(g)	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過 量(%)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)- DAIPEN]	14	5.0	6.2	93.8	0	95.7(2)
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R)- DAIPEN]	13	4.4	1.6	98.4	0	96.7(1)

觸媒	平行 反應	分離 產量(g)	酮 %	醇 %	雜質 %	對映異構體過 量(%)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)- DAIPEN]	17	5.5	1.5	98.5	0	96.5(2)

單獨分析各小瓶之轉化率及選擇性，然後加以組合以得到最終材料。在所有情形中，使用 MeOH 作為洗滌溶劑以確保用於固體分析及轉移之最大溶解。

T. 在 25 mL Parr 器皿中之反應

a). 使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 之反應

在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 以 S/C 500/1 或 1000/1 在 IPA/H₂O (9:1) 及相對於觸媒之 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液及 30 巴 H₂ 中實施兩個反應。如下所述來實施反應：將 4 mL 溶劑、0.2-1.2 mmol 受質、0.4 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 50°C 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 29 中。

表 29

濃度(M) [g/L]	載量	鹼(M)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
0.3 [104]	500	0.0018	7	93	0	87.7(2)
0.3 [104]	1000	0.0009	16	84	0	87.7(2)

觀察到一些選擇性損失，此可能係由在自 BIOTAGE ENDEAVORTM 移動至 Parr 器皿時因反應器設計差異產生之內部溫度調節差異所致。使用獨立 Parr 高壓滅菌器實施其他實驗以用於放大及優化。

b). 使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 之反應

在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 以 S/C 500/1 或 1000/1 在 IPA/H₂O (9:1) 及 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (0.0036M) 及 30 巴 H₂ 中實施一系列反應。如下所述來實施反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 0.0036 M 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 40℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 30 中。

表 30

載量	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
1000	70	1.6	98.4	0	92.7(2)
	重結晶	0.68	99.32	0	98.9(2)
500	18	3	97	0	91.9(2)
250	4	28	72	0	92.6(2)
250	24	2	98	0	92.8(2)
	重結晶	0.86	99.14	0	97.6(2)

在兩個實驗中，嘗試使粗製材料重結晶。藉由旋轉蒸發去除溶劑，然後在回流下添加純 IPA 直至不再有固體剩餘為止 (約 35 mL/g)。

c). 使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液之反應

在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 以 S/C 250/1-1000/1 在 IPA/H₂O (1:1) 中及相對於觸媒之 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液及 30 巴 H₂ 中實施反應。如下所述來實施反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量相對於觸媒之 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液在 40℃ 下

加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體超量%。
結果呈現於表 31 中。

表 31

載量	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
1000	18	5	95	0	95.1(2)
	重結晶	3.5	96.5	0	98.1(2)
500	18	5	95	0	95.0(2)
250	18	5	95	0	95.0(2)

d). 溫度篩選

在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O (9:1) 及相對於觸媒之 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液及 30 巴 H₂ 中實施一系列反應。如下所述來實施反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量相對於觸媒之 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液在 30-40°C 下加熱 18-70 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表 32 中。

表 32

溫度(°C)	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
40	24	2	98	0	92.8(2)
	重結晶	0.86	99.14	0	97.6(2)
35	24	3	97	0	92.9(2)
30	70	3	97	0	94.2(2)
	重結晶	0.94	99.06	0	97.9(2)

e). 在 100 mL Parr 器皿中之反應

在 100 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-

DAIPEN]以 S/C 250/1及 1000/1在 IPA/H₂O (9:1)及相對於觸媒之 3當量 1 M KOtBu之 tBuOH溶液及 30巴 H₂中實施反應。如下所述來實施反應：將 40 mL溶劑、12 mmol受質、0.1 mol%觸媒及 3當量相對於觸媒之 1 M KOtBu之 tBuOH溶液在 40℃下加熱 18 hr。藉由 HPLC來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表 33 中。

表 33

溫度(℃)	載量/時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
40	250/18	3	97	0	96.5(2)
	重結晶	1.52	98.48	0	98.5(2)
40	1000/70	12	88	0	97.9(2)

f). Parr器皿中之壓力篩選

在 25 mL Parr器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN]以 S/C 250/1在 IPA/H₂O (9:1)及 3當量相對於觸媒之 1 M KOtBu之 tBuOH溶液及 5-30巴 H₂中來實施反應。如下所述來實施反應：將 8 mL溶劑、2.4 mmol受質、0.1 mol%觸媒及 3當量相對於觸媒之 1 M KOtBu之 tBuOH溶液在 40℃下加熱 24 hr。將所有反應吹掃至個別反應之壓力值。藉由 HPLC來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 34 中。

表 34

壓力(巴H ₂)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
30	2	98	0	92.8(2)
重結晶	0.86	99.14	0	97.6(2)

壓力(巴H ₂)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
20	3	97	0	93.2(2)
10	4	96	0	93.9(2)
5	38	62	0	92.9(2)

g). Parr器皿中之其他加熱時間之篩選

在 25 mL Parr器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O (9:1) 中，使用 3 當量相對於觸媒之 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液，在 40℃、及 30 巴 H₂ 下來實施反應，其中加熱 18 hr 且再加熱 6 hr。如下所述來實施反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 40℃ 下加熱 18 hr。在 60℃ 下再加熱 6 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 35 中。

表 35

額外加熱 (6 hr 時期)	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
60℃	24	2	98	0	92.8(2)
	18+6	1.12	98.88	0	92.0(2)
	重結晶	0.72	99.38	0	97.9(2)
3 當量鹼	18+6	1.81	98.19	0	94.2(2)

h). 在 Parr器皿中以 S/C 1000/1 之額外加熱時間

在 25 mL Parr器皿中使用 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 以 S/C 1000/1 在 IPA/H₂O (1:1) 及 3 當量相對於觸媒之 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液中來實施反應，其中在 40℃、及 30 巴 H₂ 下加熱 18 hr，且在 60℃ 下再加熱 6 hr。如下所述來實施

反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 40℃ 下加熱 18 hr。在 60℃ 下再加熱 6 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 36 中。

表 36

額外加熱 (6 hr 時期)	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
60℃	18	5	95	0	95.1(2)
	18+6	7	93	0	94.0(2)
3 當量鹼	18+6	3	97	0	90.8(2)

i). 在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 觸媒之篩選

在 25 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O(9:1 或 1:1) 及 3 當量 1 M KOtBu 中如下所述來實施反應：將 8 mL 溶劑、2.4 mmol 受質、0.1 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 30-35℃ 及 30 巴 H₂ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表 37 中。

表 37

溶劑	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
IPA/H ₂ O (9:1)	18	5	95	0	95.2(1)
IPA/H ₂ O (1:1)	18	2	98	0	93.8(1)

j). 在 100 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 觸媒之篩選

在 100 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O(9:1 或 1:1) 及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液中如下所述來實施反應：將 40 mL 溶劑、12 mmol 受質、0.4 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 40°C 及 30 巴 H₂ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 38 中。

表 38

溶劑	時間(hr)	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
IPA/H ₂ O (9:1)	18	6	94	0	93.6(1)
IPA/H ₂ O (1:1)	18	2	98	0	94.0(1)

k). 在 300 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 及 [(R)-PPhosRuCl₂(R)-DAIPEN] 之篩選

在 300 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 及 [(R)-PPhosRuCl₂(R)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O (9:1) 及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液中如下所述來實施反應：將 160 mL 溶劑、48 mmol 受質、0.4 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 40°C 及 30 巴 H₂ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體過量%。結果呈現於表 39 中。

表 39

觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	0.65	99.35	0	95.1(2)
白色固體	0.62	99.38	0	99.0(2)
深褐色溶液	0	100	0	66(2)

觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
分離產率：14.0 g, 83.5%				
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	1.60	98.4	0	96.0(1)
灰白色固體	1.35	98.65	0	>99(1)
深褐色溶液	0	100	0	72(1)
分離產率：14.0 g, 83.5%				

1). 在 600 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 及 [(R)-PPhosRuCl₂(R)-DAIPEN] 之篩選

在 600 mL Parr 器皿中使用 [(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN] 及 [(R)-PPhosRuCl₂(R)-DAIPEN] 以 S/C 250/1 在 IPA/H₂O (9:1) 及 3 當量相對於觸媒之 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液中在 40℃、及 30 巴 H₂ 下經 18 hr 加熱來實施反應。如下所述來實施反應：將 320 mL 溶劑、96 mmol 受質、0.4 mol% 觸媒及 3 當量 1 M KOtBu 之 tBuOH 溶液 (基於觸媒) 在 40℃ 下加熱 18 hr。藉由 HPLC 來測定轉化%及對映異構體超量%。結果呈現於表 40 中。

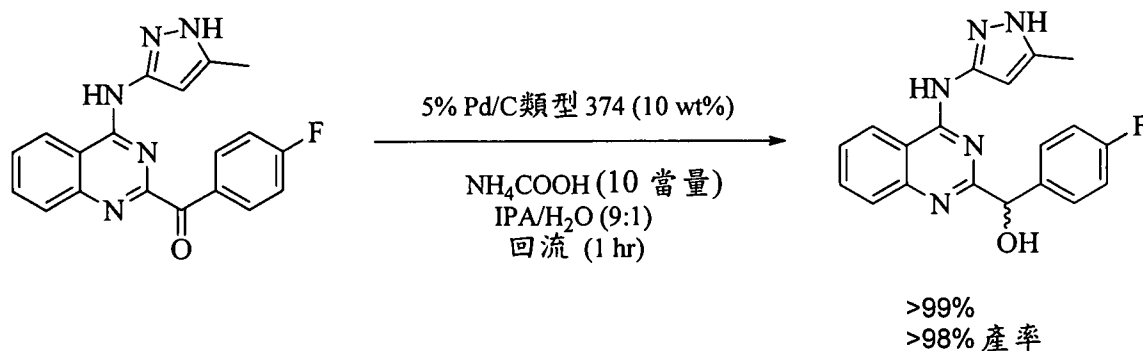
表 40

觸媒	酮%	醇%	雜質%	對映異構體過量(%)
[(S)-PPhos RuCl ₂ (S)-DAIPEN]	1.88	98.12	0	95.6(2)
白色固體	1.75	98.25	0	99.4(2)
深褐色溶液	0	100	0	67(2)
分離產率：29.5 g, 88%				
[(R)-PPhos RuCl ₂ (R)-DAIPEN]	1.5	98.5	0	96.1(1)
灰白色固體	1.32	98.68	0	>99(1)
深褐色溶液	0	100	0	68(1)
分離產率：30.5 g, 91%				

實例 22

非對掌性還原

在此反應中，使用非均相 Pd/C 觸媒實施 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之催化非對掌性還原以在轉移氫化條件下操作。



在回流下使用 10 wt% 之 5% Pd/C 類型 374 在 IPA/H₂O (9:1) 中使用 NH₄COOH (10 當量) 經 1 hr 來實施反應。1 hr 後之反應取樣顯示完全轉化，然後在仍保持較熱下過濾反應液以有效去除觸媒，且使用 H₂O 使產物自濾液發生沉澱。分離產物係白色固體，且具有 >99% 之轉化率及 >98% 之分離產率。

實例 23

基於實例 20 中所述之篩選反應，選擇下列條件以適用於基準。

A. 基準程序

使用 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮 (1.67 g, 4.8 mmol)、(R)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN (5.4 mg, S/C 1,000/1) 及 i-PrOH-H₂O 溶液 (9:1 v/v, 16 mL) 裝填 Parr 器皿。密封器皿並藉由填充至 3 巴保持 1 min 且然後

通風來使用 N_2 進行吹掃，在攪拌 (1500 rpm) 下進一步吹掃 5 次。添加存於 i-PrOH- H_2O (9:1 v/v, 1 mL) 中之 t-BuOK/t-BuOH 溶液 (1 M, 14 μ L)，且根據先前順序使用 N_2 吹掃反應。然後藉由填充至 30 巴保持 1 min 並通風來使用 N_2 吹掃器皿，在攪拌 (1500 rpm) 下進一步吹掃 5 次。然後將反應加熱至 40°C 並在此溫度及壓力下維持 16 hr。

首先測試基準反應條件，下文給出反應程序之細節。然後比較諸多實驗變化形式並分析反應轉化率。使用 THF 稀釋粗製反應漿液以獲得用於分析之均質溶液。

下表 41 提供用於篩選 (R)-PPhos $RuCl_2$ (R)-DAIPEN 或 (S)-PPhos $RuCl_2$ (S)-DAIPEN 前觸媒之條件的數據。

B. 增加溶解度之條件之篩選

改變下列條件以試圖增加受質之溶解度：增加反應溫度 (40°C 對 60°C)、增加反應體積、調節溶劑系統以改良溶解度及間歇性地振盪反應器。反應條件及結果匯總於表 42 中。在表 42 中應注意：a. 以產物對起始材料之峰面積 % 來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm}) \times 100$ ，峰面積係在 210 nm 下如同在 254 nm 下一般使用 HPLC 分析 (反相方法) 獲得；b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰；c. 將存於 i-PrOH- H_2O (9:1 v/v, 1 mL) 及 t-BuOK/t-BuOH 中之 (R)-PPhos $RuCl_2$ (R)-DAIPEN 溶液在 N_2 下加熱至 50°C 並保持 10 min，然後添加至反應中；d. 相對於觸媒之當量；e. 壓力在反應過程中

因 H_2 消耗而減小；f. 試樣取自反應漿液；且 g. 相對於受質之 mol%。

在下表 43 中更詳細地給出自反應器各個位置之反應取樣之結果。在表 43 中應注意：a. 以產物對起始材料之峰面積%來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm})\times 100$ ，峰面積係在 210 nm 下如同在 254 nm 下一般使用 HPLC 分析(反相方法)獲得；b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰；將存於 i-PrOH- H_2O (9:1 v/v, 1 mL) 及 t-BuOK/t-BuOH 中之 (R)-PPhos $RuCl_2$ (R)-DAIPEN 溶液在 N_2 下加熱至 $50^\circ C$ 保持 10 min，然後添加至反應中；d. 相對於觸媒之當量。

C. 氫壓力

實施實驗來證實壓力(5巴及30巴)及觸媒載量(2,000/1、4,000/1、5,000/1及10,000/1)對於轉化率及選擇性之效應。在下表 44 中給出結果。在表 44 中應注意：a. 以產物對起始材料之峰面積%來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm})\times 100$ ，峰面積係在 210 nm 下如同在 254 nm 下一般使用 HPLC 分析(反相方法)獲得；b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰；將存於 i-PrOH- H_2O (9:1 v/v, 1 mL) 及 t-BuOK/t-BuOH 中之 (R)-PPhos $RuCl_2$ (R)-DAIPEN 溶液在 N_2 下加熱至 $50^\circ C$ 保持 10 min，然後添加至反應中；d. 相對於觸媒之當量；

e. 壓力在反應過程中因 H_2 消耗而減小；f. 試樣取自反應漿液；且 g. 相對於受質之 mol%。

D. 混合效率

在反應優化過程中，據觀察，反應器皿內擋板長度之微小差異會改變混合效率。轉化率端視擋板位置之所觀察差異表明，需要有效攪拌以獲得較高轉化率。結果提供於表 45 中。

E. 共溶劑之效應

比較共溶劑以藉由較高受質溶解度來增加反應性。為進行比較，選擇使用標準溶劑混合物 (IPA- H_2O , 9:1) 得到較低轉化率之條件。將反應混合物加熱至 $60^\circ C$ 保持 16 hr 並使用 4000/1 S/C 之觸媒載量。在下表 45 中給出結果。

在表 45 中應注意：a. 以產物對起始材料之峰面積 % 來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm}) \times 100$ ，峰面積係在 210 nm 下如同在 254 nm 下一般使用 HPLC 分析 (反相方法) 獲得；b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰；c. 因受質溶解度較差，故 HPLC 試樣取自呈 THF 懸浮液形式之粗製反應混合物；d. 對映異構體過量係自分離固體之 HPLC 來量測；e. 可用氫在初始 16 hr 內耗盡，之後將壓力重設至 5 巴並再保持 24 hr；f. 經由滴管獲得氫源；g. 經由流量計獲得氫供應；h. L/S 表示使用較長或較短擋板。

10% 及 20% DMSO (v/v) 共溶劑之氫吸收對比展示於圖 6 中。

表41

條目	方法變化	觸媒	載量 (S/C)	添加劑 (當量)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%) ^a	對映異構 體過量 (%) ^b
1	無	(R,R)	1000	-	16	40	30	0.28	84.7	>94.4
2	IPA-H ₂ O (1:1)	(R,R)	1000	-	16	40	30	0.28	83.6	-
3	增加濃度	(R,R)	1000	-	16	40	30	0.53	85.5	-
4	弱鹼	(R,R)	1000	HCOONa (10%)	16	40	30	0.28	4.4	-
5	預活化觸媒 (0.3% t-BuOK)	(R,R)	1000	-	64	40	30	0.28	89.9	>91.8
6	預活化觸媒 (0.6% t-BuOK)	(R,R)	1000	-	64	40	30	0.28	90.0	>95.4

a. 以產物對起始材料之峰面積%來計算轉化率，(prod/prod+sm)×100，峰面積係在 210 nm下如同在 254 nm下一般使用 HPLC 分析(反相方法)獲得。

b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差。



表 42

條目	方法變化	規模 (g)	觸媒	載量 (S/C)	添加劑 (當量)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%) ^a	對映異 構體過 量(%) ^b
1	無	1.67	(R,R)	1000	-	16	40	30	0.3	84.7	>94.4(1)
增加溫度(60°C)											
2	60°C 3當量t-BuOK ^d	1.67	(R,R)	1000	-	16	60	30	0.3	96.0	>93.6(1)
3	60°C，弱鹼	1.67	(R,R)	1000	-	16	60	30	0.3	23.8	-
4	60°C 6當量t-BuOK ^d	3.34	(R,R)	2000	HCOONa (10%) ^g	16	60	30	0.6	91.2	>93.2(1)
5	60°C 6當量t-BuOK ^d	3.34	(R,R)	2000	(R)- DAIPEN(1當 量) ^d	16	60	30	0.6	90.3	>95.2(1)
增加器皿使用率(約70%)											
6	60°C 6當量t-BuOK ^d	6.68	(S,S)	2000	-	64	60	30 ^e	0.6	98.0	99.2(2)
7	60°C 6當量t-BuOK ^d	6.68	(S,S)	4000	-	64	60	30	0.6	98.9	96.8(2)

條目	方法變化	規模(g)	觸媒	載量(S/C)	添加劑(當量)	時間(hr)	溫度(°C)	H ₂ (巴)	溶劑(濃度/M)	轉化率(%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
8	60°C 6當量t-BuOK ^d	6.68	(S,S)	2000	-	16	60	30 ^e	0.6	97.8	97.3(2)
9	60°C 6當量t-BuOK ^d	6.68	(S,S)	2000	-	16	40	30 ^e	0.6	38.4 ^f	

表 43

條目	方法變化	規模(g)	觸媒	載量(S/C)	試樣位置	轉化率(%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
標準器皿使用率(約35%)							
1	預活化觸媒，60°C，0.3 M，64 hrs	1.67	(R,R)	1000	全部	89.9	>91.8(1)
2					容器底部	97.9	-
3					容器頂部	ND	-
4	60°C(3當量t-BuOK) ^d ，0.3 M，16 hrs	1.67	(R,R)	1000	全部	96.0	>93.6(1)
5					容器底部	98.2	-
6					容器頂部	96.0	-
7	60°C(6當量t-BuOK) ^d ，0.6 M，16	3.34	(R,R)	2000	全部	91.2	>93.2

條目	方法變化	規模(g)	觸媒	載量(S/C)	試樣位置	轉化率 (%) ^a	對映異構 體過量 (%) ^b
8	hrs				容器底部	96.2	-
9					容器頂部	41.7	-
10	60°C(6當量t-BuOK) ^d , 0.6 M, 16 hrs (R)-DAIPEN, 1當量 ^d	3.34	(R,R)	2000	全部	90.3	>95.2(1)
11					容器底部	91.8	-
12					容器頂部	38.4	-
增加器皿使用率(約70%)							
13	60°C(6當量t-BuOK) ^d , 0.6 M, 64 hrs	6.68	(S,S)	2000	全部	98.0	99.2(2)
14					容器底部	98.1	-
15					容器頂部	99.5	-
16	60°C(6當量t-BuOK) ^d , 0.6 M, 64 hrs	6.68	(S,S)	4000	全部	98.9	96.8(2)
17					容器底部	99.0	-
18					容器頂部	96.9	-
19	60°C(6當量t-BuOK) ^d , 0.6 M, 16 hrs	6.68	(S,S)	2000	全部	97.8	97.3(2)
20					容器底部	97.8	-
21					容器頂部	97.9	-

表 44

條目	方法變化	規模 (g)	觸媒	載量 (S/C)	添加劑 (當量)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%) ^a	對映異構體 過量(%) ^b
1	60°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	4000	-	64	60	30	0.6	98.9	96.8(2)
2	60°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	4000	-	16	60	30 ^e	0.6	98.8	96.4(2)
3	70°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	10000	-	16	70	30 ^e	0.6	91.8	94.8(2)
4	60°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	2000	-	16	60	5	0.6	94.9	96.2(2)
5	70°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	2000	-	16	70	5	0.6	98.7	96.0(2)
6	70°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	4000	-	16	70	5	0.6	97.8	94.9(2)
7	80°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	5000	-	16	80	5	0.6	99.1	94.2(2)
8	70°C (6當量t-BuOK) ^d	6.68	(S,S)	10000	-	88	70	5	0.6	99.7	95.4(2)



表 45

條目	規模 (g)	觸媒	載量 (S/C)	溶劑1 (v%)	溶劑2 (v%)	溶劑3 (v%)	擋板 (L/S) ^h	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化 率 (%) ^a	對映異 構體過 量(%) ^b
1	6.68	(S,S)	4000	IPA (90)	H ₂ O (10)	-	L	16	60 ^f	5	0.6	38.5 ^c	-
2	6.68	(S,S)	4000	IPA (80)	H ₂ O (10)	THF (10)	S	16	60 ^f	5	0.6	15.8 ^c	-
3	6.68	(S,S)	4000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	L	16	60 ^f	5	0.6	90.1	98.9(2) ^d
4	6.68	(S,S)	4000	IPA (90)		DMSO (10)	S	16	60 ^g	5	0.6	19.7 ^c	-
5	6.68	(S,S)	4000	IPA (70)	H ₂ O (10)	DMSO (20)	L	40 ^e	60 ^f	5	0.6	99.6 ^e	96.0(2)
6	6.68	(S,S)	4000	IPA (70)	H ₂ O (10)	DMSO (20)	L	16	60 ^f	5	0.6	98.9	96.6(2)
7	6.68	(S,S)	4000	IPA (80)	H ₂ O (10)	MeOH (10)	L	16	60 ^g	5	0.6	36.8 ^c	-
8	6.68	(S,S)	4000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	S	16	60 ^g	5	0.6	50.6 ^c	-
9	6.68	(S,S)	4000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	L	16	60 ^g	5	0.6	85.0	-



F. 溶解度研究

藉由向諸多溶劑中添加少量(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮直至維持懸浮固體為止來實施溶解度測試。基於作為共溶劑在反應中之適應性來選擇用於此研究之諸多溶劑。在下表46中給出結果。

表 46

條目	溶劑	溶解度(mg/mL)	溫度(°C)
1	DMSO	12-149	20
2	THF	<17	20
3	IPA-H ₂ O (9:1)	<7	20
4	EtOAc	<6	20
5	PhMe	<9	20

G. 減小之觸媒載量(50 mL Parr)

在 50 mL Parr 器皿中嘗試進一步減小觸媒載量。使用 20,000/1 S/C 之觸媒載量以及 30 巴壓力。表 47 中包含 10,000/1 S/C 載量下之先前結果以用於比較。在表 47 中應注意：a. 以產物對起始材料之峰面積 % 來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm})\times 100$ ，峰面積係在 210 nm 下如同在 254 nm 下一般使用 HPLC 分析(反相方法)獲得；b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰；c. 因受質溶解度較差，故 HPLC 試樣取自呈 THF 懸浮液形式之粗製反應混合物；d. 對映異構體過量係自分離固體之 HPLC 量測；e. 可用氫在初始 16

hr內耗盡，之後將壓力重設至5巴並再保持24 hr；f.經由滴管獲得氫源；g.經由流量計獲得氫供應；h. L/S表示使用較長或較短擋板。

H. 反應處理方法

在上述篩選實驗過程中，在使用THF稀釋並加熱以溶解所有固體後分析粗製反應。對諸多反應實施代表性處理及分離程序。首先在減壓下去除溶劑並在9:1或1:1 i-PrOH:H₂O混合物中獲取粗製固體，然後將漿液加熱至60-70°C，隨後冷卻至室溫並過濾。結果提供於表48中。在表48中應注意：a.以產物對起始材料之峰面積%來計算轉化率， $(\text{prod}/\text{prod}+\text{sm})\times 100$ ，峰面積係在210 nm下如同在254 nm下一般使用HPLC分析(反相方法)獲得；b.不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰。

I. 在300 mL Parr反應器中放大反應

在300 mL Parr反應器中放大反應。出現各種機械問題，且因此結果並不完全具有代表性。在解決機械問題後，實施另一實驗。儘管獲得改良結果，但與50 mL Parr器皿中之先前結果相比，產物對映異構體過量仍相對較低。並不使用此器皿實施其他實驗，此乃因在較大600 mL Parr器皿中獲得較佳結果。

J. 在600 mL Parr反應器中放大反應

使用利用DMSO (10% v/v)作為共溶劑之反應條件，此乃

因先前已證實反應速率之益處。使 600 mL Parr 器皿配備有
用於有效攪拌之 intermig 葉輪。

觸媒載量 4,000/1 S/C：總反應時間為 22 小時，此乃因吸
收曲線在約 20 hr 後變得平坦，如圖 7 中所見。在分離產物
中觀察到僅少量酮。分離產物具有良好對映異構體純度
(99.1% 之對映異構體過量)。分離產率 89% 與在 50 mL 及 300
mL 器皿中之較小規模中獲得之結果相當。結果提供於表
49 中。

表 47

條目	規模 (g)	觸媒	載量 (S/C)	溶劑1 (v%)	溶劑2 (v%)	溶劑3 (v%)	擋板 (L/S) ^h	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度 /M)	轉化率 (%) ^a	對映異構 體過量 (%) ^b
1	6.68	(S,S)	10000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	S	64	60	5 ^g	0.6	58.1 ^c	-
2	6.68	(S,S)	10000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	L	64	70	5 ^f	0.6	99.6	95.0(2)
3	6.68	(S,S)	20000	IPA (80)	H ₂ O (10)	DMSO (10)	L	48	70	30 ^f	0.6	99.8	97.2(2)

表 48

條目	反應試樣	規模 (g)	分離溶劑	分離質量(g)	產率 (%)	HPLC產物 (%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
無DMSO共溶劑							
1	反應混合物(THF溶液)	6.68	-	-	-	98.9	96.8(2)
2	分離之固體	-	i-PrOH/H ₂ O (9:1, 30 mL)	5.75	85.6	99.3	98.3(2)
3	反應混合物(THF溶液)	6.68	-	-	-	97.8	97.3(2)

條目	反應試樣	規模 (g)	分離溶劑	分離質量(g)	產率 (%)	HPLC產物 (%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
4	分離之固體	-	i-PrOH/H ₂ O (1:1, 45 mL)	5.75	85.6	98.1	98.1(2)
DMSO共溶劑，10% (v/v)							
5	反應混合物(THF溶液)	6.68	-	-	-	90.1	-
6	分離之固體	-	i-PrOH/H ₂ O (1:1, 45 mL)	5.95	88.6	92.3	98.9(2)
7	反應混合物(THF溶液)	6.68	-	-	-	99.6	95.0(2)
8	分離之固體	-	i-PrOH/H ₂ O (9:1, 30 mL)	5.50	81.9	99.8	98.8(2)
DMSO共溶劑，20% (v/v)							
9	反應混合物(THF溶液)	6.68	-	-	-	99.4	94.2(2)
10	分離之固體	-	i-PrOH/H ₂ O (1:1, 45 mL)	5.96	88.7	99.8	97.2(2)

表 49

條目	規模 (g)	觸媒	載量 (S/C)	共溶劑 (v%)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	分離產率 (%)	產物 (%) ^a	對映異 構體過 量(%) ^b
1	80.16	(S,S)	4000	DMSO (10)	22	70	5 ^f	89.0	99.5	99.1(2)
2	80.16	(S,S)	10000	DMSO (10)	112	70	5 ^f	88.8	96.6	98.6(2)

a. 以產物對起始材料之峰面積%來計算轉化率，(prod/prod+sm)×100，峰面積係在210 nm下

如同在254 nm下一般使用HPLC分析(反相方法)獲得。

b. 不完全轉化導致第一對映異構體與起始材料部分重疊，從而使對映異構體過量之量測產生一定誤差，括號中之數字表示主峰：1=早期洗脫峰，2=晚期洗脫峰。

c. 因受質溶解度較差，故HPLC試樣取自呈THF懸浮液形式之粗製反應混合物。

d. 對映異構體過量係自分離固體之HPLC量測。

e. 可用氫在初始16 hr內耗盡，之後將壓力重設至5巴並再保持24 hr。

f. 經由滴管獲得氫源。

g. 經由流量計獲得氫供應。

h. 將試樣乾燥至持續恆定質量，故產率可能變得較低。

觸媒載量 10,000/1 S/C：亦嘗試使用此器皿來實施使用減小觸媒載量之反應。使用 DMSO (10% v/v) 共溶劑。需要相對較長反應時間直至氫吸收變平坦為止 (112 hr，參見圖 8)。使用該等條件在較小規模 (50 mL Parr) 上獲得較短反應時間，此可能係由器皿混合效率之差異所致。分離產物含有少量酮 (3.4%，HPLC)，但以良好對映異構體過量 (98.6%) 分離產物。結果提供於表 49 中。

K. 釐含量

與觸媒載量相比來分析釐含量。與觸媒載量相比之最大估計釐含量及實際結果展示於表 50 中。

表 50

條目	載量(S/C)	最大Ru含量(ppm) ^a	實際Ru含量(ppm)
1	2000	150	30
2	4000	75	3
3	4000	75	6
4	5000	60	8
5	4000	75	2
6	10000	30	2
7	10000	30	<1
8	20000	15	<1

a. 基於初始觸媒載量及自產物之 0% 釐去除進行估計

實例 24

600 mL Parr 器皿中之實例性放大反應

向 600 mL Parr 器皿中裝填 (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮 (80.16 g, 231 mmol)、(S)-

PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN (65.3 mg, S/C 4,000/1)、i-PrOH-H₂O溶液(9:1 v/v, 324 mL)及DMSO (36 mL)。密封器皿並藉由填充至3巴保持1 min且然後通風來使用N₂進行吹掃，在攪拌(1500 rpm)下進一步吹掃5次。添加存於i-PrOH-H₂O (9:1 v/v, 10 mL)中之t-BuOK/t-BuOH溶液(1 M, 348 μL)，且根據先前順序使用N₂吹掃反應。然後藉由填充至5巴保持2 min並通風來使用H₂吹掃器皿，在攪拌(1500 rpm)下進一步吹掃3次。然後將反應加熱至70°C並在此溫度及壓力下維持指定時間。

將器皿冷卻至室溫，然後使用氮吹掃。使用H₂O (260 mL)稀釋反應漿液並過濾。使用i-PrOH-H₂O (1:1 v/v) (2×100 mL)洗滌固體並在高真空下乾燥直至達到恆定質量為止。反應產生71.75 g產物且分離產率為89.0%。HPLC分析顯示99.5%之產物及0.5%之起始材料。99.1%之產物對映異構體過量支持後期洗脫對映異構體。

實例 25

以S/C 500/1及2000/1之觸媒載量對兩批(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹啉-2-基)甲酮關於轉化率進行篩選。批料1含有約15莫耳%Et(i-Pr)₂N、Hunig鹼及2莫耳% AcOEt。批料2含有約11莫耳% (3% w/w) AcOEt。在BIOTAGE ENDEAVORTM反應器中使用1.13 g受質、0.3 mol% t-BuOK在IPA/H₂O/DMSO (8:1:1, v/v/v)中在70°C及5巴氮下經16 hr來實施反應。使用觸媒[(S)-PPhosRuCl₂(S)-DAIPEN]及[(R)-PPhosRuCl₂(R)-DAIPEN]之各種批料。

批料1在兩種載量下完全轉化。批料2在S/C 500/1下完全轉化，但在S/C 2000/1下無轉化。添加15 mol%胺鹼使得批料2之轉化率略有增加。在將回收之未反應材料再用於反應中時，獲得改良之轉化率。

該等反應之結果表明，純化起始材料並添加鹼可解決批料2之不良反應性。

批料2使用三種基本純化程序(表51，條目5-7)。在下文實例中使用表51之第2行中之受質編號來表示所使用之受質批料。

表 51

批料編號	受質編號	作用(通常在5 g受質中實施)
1	1	無
2	2	無
2	3	自先前反應回收材料
2	4	在真空中乾燥
2	5	在IPA (70 mL)中回流，在冷卻後過濾
2	6	在IPA/H ₂ O (9/1) (70 mL)中回流，使用水(70 mL)稀釋，在冷卻後過濾
2	7	懸浮於IPA/H ₂ O (9/1) (30 mL)、DIPEA(增加1 mol%)中 將混合物在70°C下攪拌1 hr，使用水(30 mL)稀釋，在冷卻後過濾

a. 反應之均質性

在70°C下測試起始材料、產物及其混合物之溶解度。該等實驗之目的在於探詢溶解試劑並產生均質反應混合物所需之DMSO的最大量。一個管含有起始材料，第二個管含

有起始材料與產物之混合物(1/1)以模擬反應完成一半時之情形，且第三管含有產物。在5 mL IPA/DMSO/水 (8/1/1) 中開始實驗，其中混合物在70℃下皆不溶。然後逐滴添加DMSO直至可達到完全溶解為止。發現在添加額外之5 mL DMSO後，產物達到完全溶解，而起始材料及產物之混合物可在添加7 mL DMSO後溶解。在該等條件下，起始材料仍部分地不溶。使用此實驗來測定產生均質反應混合物(同時保持IPA及水之原始量)之DMSO的所需量。1.113 g材料在70℃下之溶解度測試結果提供於表52中。

在表52中，酮係指(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮且醇係指(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或(S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

表 52

條目	受質組成	IPA (mL)	水(mL)	DMSO (mL)	結果
1	酮	4	0.5	0.5	不溶
2	酮/醇(1/1)	4	0.5	0.5	不溶
3	醇	4	0.5	0.5	不溶
4	酮	4	0.5	5.5	不溶
5	酮/醇(1/1)	4	0.5	5.5	不溶
6	醇	4	0.5	5.5	溶解
7	酮	4	0.5	7.5	不溶
8	酮/醇(1/1)	4	0.5	7.5	溶解
9	醇	4	0.5	7.5	溶解

b. 純化受質之反應性

在Endeavor中以[(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN]之2000/1觸媒載量使用不同量之t-BuOK(以存於t-BuOH中之t-BuOK之1 M溶液形式使用)來運行純化受質之反應。以3.33 mmol規模使用2000/1之觸媒載量在5 mL IPA/DMSO/水(8/1/1)中在5巴H₂及70℃下經16 hr來實施反應。發現純化較佳。鹼及純化之效應之結果提供於表53中。如實例25之表51中所述來獲得在此實驗中使用之受質。

表 53

條目	t-BuOK (mol%)	受質	轉化率(%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
1	0.3	1	99+	ND
2	0.3	2	0	ND
3	1	2	18	ND
4	2.5	2	34	ND
5	1	3	93	99
6	2.5	3	96	99
7	1	4	21	ND
8	2.5	4	57	ND
9	5	4	94	99+
10	1	5	91	ND
11	2.5	5	97	ND
12	0.3	6	55	ND
13	1	6	97	ND
14	2.5	6	95	99+
15	5	6	98	99+
16	0.3	7	75	ND
17	1	7	96	ND

條目	t-BuOK (mol%)	受質	轉化率(%) ^a	對映異構體過量(%) ^b
18	2.5	7	97	99+
19	5	7	98	99+

實例 26

在 BIOTAGE ENDEAVOR™ 反應器中之反應 (3.33 mmol 規模)

向 BIOTAGE ENDEAVOR™ 小瓶中裝填受質 (1.113 g, 3.33 mmol)。連續添加 IPA (1 mL)、DMSO (0.5 mL) 及水 (0.5 mmol)。將小瓶置於 BIOTAGE ENDEAVOR™ 中且藉由加壓至 3 巴並釋放壓力來使用氮吹掃系統。將 3 mL 觸媒儲備溶液 (藉由將 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] (5.4 mg, 0.005 mmol) 溶於 IPA (12 mL) 中並添加 t-BuOK 之 t-BuOH 溶液 (通常為 666 mL, 5 mol%) 來製備) 注入各 BIOTAGE ENDEAVOR™ 反應器中，且使用氮 (5 x) 及氫 (5 x) 吹掃反應混合物。將反應混合物在 4-5 巴 (參見表 54) 及 70°C 下攪拌 16 hr。將反應混合物冷卻、減壓，且將反應小瓶之內容物轉移至具有 70 mL THF 之 100 mL Erlenmeyer 燒瓶中。此通常產生澄清黃色溶液。在一些情形下，獲得具有未溶固體之橙色溶液，此表明低/不完全轉化。獲取試樣且藉由 HPLC 來測定反應轉化率及對映異構體過量。結果提供於表 54 中。如實例 25 之表 51 中所述來獲得在此實驗中所使用之受質。

實例 27

A. Parr 高壓滅菌反應 (20 mmol 規模)

向Parr高壓滅菌器中裝填受質(6.68 g, 20 mmol)並封閉。經由注射口連續添加IPA (12 mL)、DMSO (3 mL)及水(3 mmol) (使用氮(5 x)吹掃高壓滅菌器)。添加藉由以下方式製得之觸媒溶液：將[(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN]或[(R)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] (5.4 mg, 0.005 mmol)溶於IPA (11 mL)中並添加 t-BuOK之 t-BuOH溶液(通常為1 mL, 5 mol%)。使用氮(5 x)及氫(5 x)吹掃反應器。將反應混合物在5巴及70°C下攪拌16 hr。將反應混合物冷卻、減壓，且將反應器之內容物轉移至含有30 mL水之100 mL Erlenmeyer燒瓶中。過濾掉沉澱物，使用IPA/水(15 mL, 9/1)洗滌並在真空中乾燥以得到相應醇。製備試樣且藉由HPLC來測定反應轉化率及對映異構體過量。結果提供於下表55中。如實例25之表51中所述來獲得在此實驗中所使用之受質。

B. Parr高壓滅菌反應(10 mmol規模)-均質系統

向Parr高壓滅菌器中裝填受質(3.34 g, 10 mmol)並封閉。經由注射口連續添加IPA (7 mL)、DMSO (14 mL)及水(2 mL)(使用氮吹掃高壓滅菌器至少5次)。添加7 mL藉由以下方式製得之觸媒溶液：將[(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN]或[(R)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] (5.4 mg, 0.005 mmol)溶於IPA (13 mL)中並添加 t-BuOK之 t-BuOH溶液(1 mL, 5 mol%)。使用氮(5 x)及氫(5 x)吹掃反應器。將反應混合物在4巴及70°C下攪拌16 hr。將反應混合物冷卻並減壓。獲取試樣且藉由HPLC來測定反應轉化率及對映異構體過

量。在劇烈攪拌下將反應器之內容物逐滴添加至含有 30 mL 水之 100 mL Erlenmeyer 燒瓶中。立即形成稠白色沉澱物。過濾掉沉澱物，使用水 (15 mL) 洗滌並在真空中乾燥以得到相應醇。結果提供於下表 55 中。如實例 25 之表 51 中所述來獲得在此實驗中所使用之受質。

實例 28

4 巴下之放大反應

在 70°C 及 4 巴 H₂ 下，使用與實例 27B 中所述相似之程序實施使用 10 g (4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮及 [(S)-PPhos RuCl₂ (S)-DAIPEN] 或 [(R)-PPhos RuCl₂ (R)-DAIPEN] 來製備 (R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇及 (S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇的放大反應。下表 56 及 57 匯總了程序及結果。在下表 56 及 57 中，R-對映異構體係指 (R)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇，且 S-對映異構體係指 (S)-(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。

對於表 53 中之後三個條目，使用下列程序進行處理。在攪拌及 0-5°C 下，將最終反應物質溶液投放至 IPA/水混合物中以使產物沉澱。在經 10 微米過濾後，使用 IPA 及水洗滌濕產物。根據分析數據，母液通常含有約 10% 材料且在洗滌液中含有約 1% 材料。在 50°C 下乾燥。

乙磺酸鹽之形成

使用表 56 中後三個條目之產物來形成乙磺酸鹽。在表 57

中所述之條件下使用1當量 EtSO_3H 量來進行所有乙磺酸鹽形成反應，反應時間為30 min(在回流下)且將物質冷卻至 5°C 以用於產物分離。

* * * * *

提供上文所述實例以為彼等熟習此項技術者提供完整之本發明及如何實施及利用所主張實施例之說明，且並不意欲限制本文所揭示之範圍。對熟習此項技術者而言顯而易見之修改意欲包括於以下申請專利範圍之範圍內。本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案均以引用方式併入本文中，其併入程度如同明確地及單獨地指出將每一該出版物、專利或專利申請案以引用方式併入一般。

表 54

條目	tBuOK (mol%)	受質	溶劑	載量 (S/C)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%)	對映異構體 過量(%)
1	1	3	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	93	99
2	2.5	3	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	96	99
3	1	2	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	18	ND
4	1	4	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	21	ND
5	1	5	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	91	ND
6	2.5	2	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	34	ND
7	2.5	4	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	57	ND
8	2.5	5	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	97	ND

條目	tBuOK (mol%)	受質	溶劑	載量 (S/C)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%)	對映異構體 過量(%)
9	0.3	6	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	55	ND
10	1	6	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	97	99+
11	2.5	6	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	95	99+
12	5	6	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	98	99+
13	5	4	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	94	99+
14	0.3	7	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	75	ND
15	1	7	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	96	ND
16	2.5	7	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	97	99+
17	5	7	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	98	99+

條目	tBuOK (mol%)	受質	溶劑	載量 (S/C)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度/M)	轉化率 (%)	對映異構體 過量(%)
18	0.3	1+EtoAc (10 mol%)	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	5	0.6	98	ND
19	5	4	IPA/DMSO/水 4/4/0.5	2000	16	70	5	0.3	定量	ND
20	5	2	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	4	0.6	97	99+
21	5	2	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	4	0.6	98	99+
22	5	2	IPA/DMSO/水 8/1/1	2000	16	70	4	0.6	98	99+
23	5	2	IPA/DMSO 4/4	2000	16	70	4	0.3	定量	99+

表 55

條目	規模 (g)	觸媒 (R/S)	tBuOK (mol%)	溶劑	受質	載量 (S/C)	時間 (hr)	溫度 (°C)	H ₂ (巴)	溶劑 (濃度 /M)	轉化率 (%)	對映異構體 過量(%)
1	6.68	(S/S)	0.3	IPA/DMSO/水 8/1/1	1	4000	16	70	5	0.6	定量	99+
2 ^a	6.68	(S/S)	0.3	IPA/DMSO/水 8/1/1	1	4000	16	70	5	0.6	定量	99+
3 ^a	6.68	(R/R)	0.3	IPA/DMSO/水 8/1/1	1	4000	16	70	5	0.6	97	99+
4	6.68	(S/S)	10	IPA/DMSO/水 8/1/1	2	4000	16	70	5	0.6	94	99+
5	3.34	(S/S)	5	IPA/DMSO/水 47/47/6	2	4000	16	70	4	0.3	定量.	>99
6 ^a	3.34	(R/R)	5	IPA/DMSO 50/50	2	4000	16	70	4	0.3	定量.	>84
7 ^a	3.34	(R/R)	5	IPA/DMSO/水 47/47/6	2	4000	16	70	4	0.3	定量.	97
8	3.34	(R/R)	5		2	4000	16	70	4	0.3	定量.	97

a. 緩慢攪拌(約 200 rpm)。所有其他反應皆在 >1200 rpm 下攪拌。

表 56

觸媒	溶劑混合物 (w/w)			鹼		觸媒量	攪拌 速度 (rpm)	IPC		
	IPA	DMSO	水	類型	量 (M)			時間 (hr)	至S-對映異構體 或R-對映異構體 之轉化率	對映異構 體過量 (%)
S	44%	50%	6%	tBuOK	5%	4000	600	20.5	65%	98.7
S	18%	79%	3%		5%	4000	1200	50.5	17%	-
					10%	2000		+20	98.7%	98*
S	34%	66%	0%		5%	4000		23	44.2%	92.3
					12.5%	2000		+66	98.1%	46.4
S	41%	58%	1%	KOH	5%	2000		20	99.4%	95.6
S	41%	58%	1%	KOH	5%	3000		22	99.7%	-
R	41%	58%	1%	KOH	5%	4000		23.5	ND	-

表 57

起始材料	醇/對映異構體比率 (v/v)	額外 DMSO	結晶溫度 (°C)	5°C 下之攪拌 時間	所用反溶劑 (溶劑/對映異構體， w/w)	固體之洗滌	產率
S-對映異構體	10:1	-	約66	1 hr	-	冷乙醇	72.0%
S-對映異構體	10:1	5%	約40	1 hr	乙酸乙酯 (5:1)	冷異丙醇	84.2%
S-對映異構體	20:1*	5%	< 5	16 hr	乙酸乙酯 (5:1)		約55%
R-對映異構體	10:1	-	約78	約1.5 hr	-		ND

* 在 78°C 下蒸除一半量乙醇(90 g)，此乃因產物在 5°C 下並不沉澱

【圖式簡單說明】

圖 1 繪示用於拆分(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之兩個對映異構體之 LC 層析圖，其係藉由對掌性高壓液相層析在 RegisCell 對掌性管柱上使用 85:15 己烷/異丙醇洗脫來獲得。

圖 2 繪示光學活性 (R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇 (R)-(-)-樟腦磺酸鹽之 X 射線晶體結構。

圖 3 繪示光學活性 (R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之 X 射線晶體結構。

圖 4 圖解說明與外消旋物相比 (R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之卡-梅氏存活率分析的結果。

圖 5 圖解說明與外消旋物相比 (S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇之卡-梅氏存活率分析的結果。

圖 6 提供氫化(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之氫吸收的對比，該氫化係使用 10% 及 20% DMSO (v/v) 共溶劑及異丙醇在 60°C、5 巴氫壓力及 4000/1 S/C 之觸媒載量下進行。

圖 7 提供相對於氫化(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之時間的氫吸收，該氫化係使用 10% DMSO (v/v) 共溶劑及異丙醇在 70°C、5 巴氫壓力及 4000/1 S/C 之觸媒載量下進行。

圖 8 提供相對於氫化(4-氟苯基)(4-(5-甲基-4H-吡唑-3-基氨基)喹唑啉-2-基)甲酮之時間的氫吸收，該氫化係使用 10% DMSO (v/v) 共溶劑及異丙醇在 70°C、5 巴氫壓力及 10,000/1 S/C 之觸媒載量下進行。

七、申請專利範圍：

1. 一種光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥。
2. 如請求項1之化合物，其中該化合物係鹽。
3. 如請求項2之化合物，其中該鹽係鹽酸鹽。
4. 如請求項2之化合物，其中該鹽係乙磺酸鹽。
5. 如請求項1之化合物，其具有不小於約10%之對映異構體過量。
6. 如請求項5之化合物，其具有不小於約95%之對映異構體過量。
7. 如請求項1之化合物，其中該化合物係實質上純化合物。
8. 如請求項7之化合物，其中該化合物具有至少約50%之純度。
9. 如請求項7之化合物，其中該化合物具有至少約90%之純度。
10. 如請求項9之化合物，其中該化合物選擇性抑制JAK2。
11. 如請求項10之化合物，其中該化合物比JAK3優先選擇性抑制JAK2。
12. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1之化合物，及醫藥上可接受之賦形劑。
13. 如請求項12之醫藥組合物，其中該組合物經調配用於經口、經鼻、經枝氣管或局部投與。

14. 如請求項12之醫藥組合物，其中將該組合物調配為單一劑型。
15. 如請求項12之醫藥組合物，其中將該組合物調配為口服、非經腸、經鼻、經呼吸道、經肺或靜脈內劑型。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該口服劑型係錠劑或膠囊。
17. 如請求項12之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之賦形劑係PEG 400。
18. 如請求項12之醫藥組合物，其中該醫藥上可接受之賦形劑係水。
19. 如請求項17之醫藥組合物，其中該組合物係調配用於靜脈內投與。
20. 一種治療、預防或改善個體之增殖性疾病之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投與如請求項1之化合物。
21. 如請求項20之方法，其中該增殖性疾病係癌症。
22. 如請求項20之方法，其中該增殖性疾病係白血病。
23. 如請求項20之方法，其中該增殖性疾病係發炎性疾病。
24. 一種治療、預防或改善個體之JAK介導之病狀、病症或疾病之一或多種症狀之方法，其包括向該個體投與如請求項1之化合物。
25. 如請求項24之方法，其中該JAK介導之病狀、病症或疾病係癌症。
26. 如請求項24之方法，其中該JAK介導之病狀、病症或疾病係白血病。

27. 如請求項24之方法，其中該JAK介導之病狀、病症或疾病係發炎性疾病。
28. 一種抑制細胞生長之方法，其包括使該細胞與如請求項1之化合物接觸。
29. 如請求項28之方法，其中該細胞係癌細胞。
30. 一種調節JAK激酶之活性之方法，其包括使該激酶與如請求項1之化合物接觸。
31. 如請求項30之方法，其中該激酶係持續性活化。
32. 一種製備光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之方法，其包括使用對掌性層析法拆分外消旋(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲醇。
33. 一種製備光學活性(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基)喹唑啉-2-基)甲醇或其同位素變體；或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物或前藥之方法，其包括在對掌性觸媒存在下氫化(4-氟苯基)(4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基胺基)喹唑啉-2-基)甲酮之步驟。
34. 如請求項33之方法，其中該對掌性觸媒係[(S)-P-Phos RuCl₂ (S)-DAIPEN]。

八、圖式：

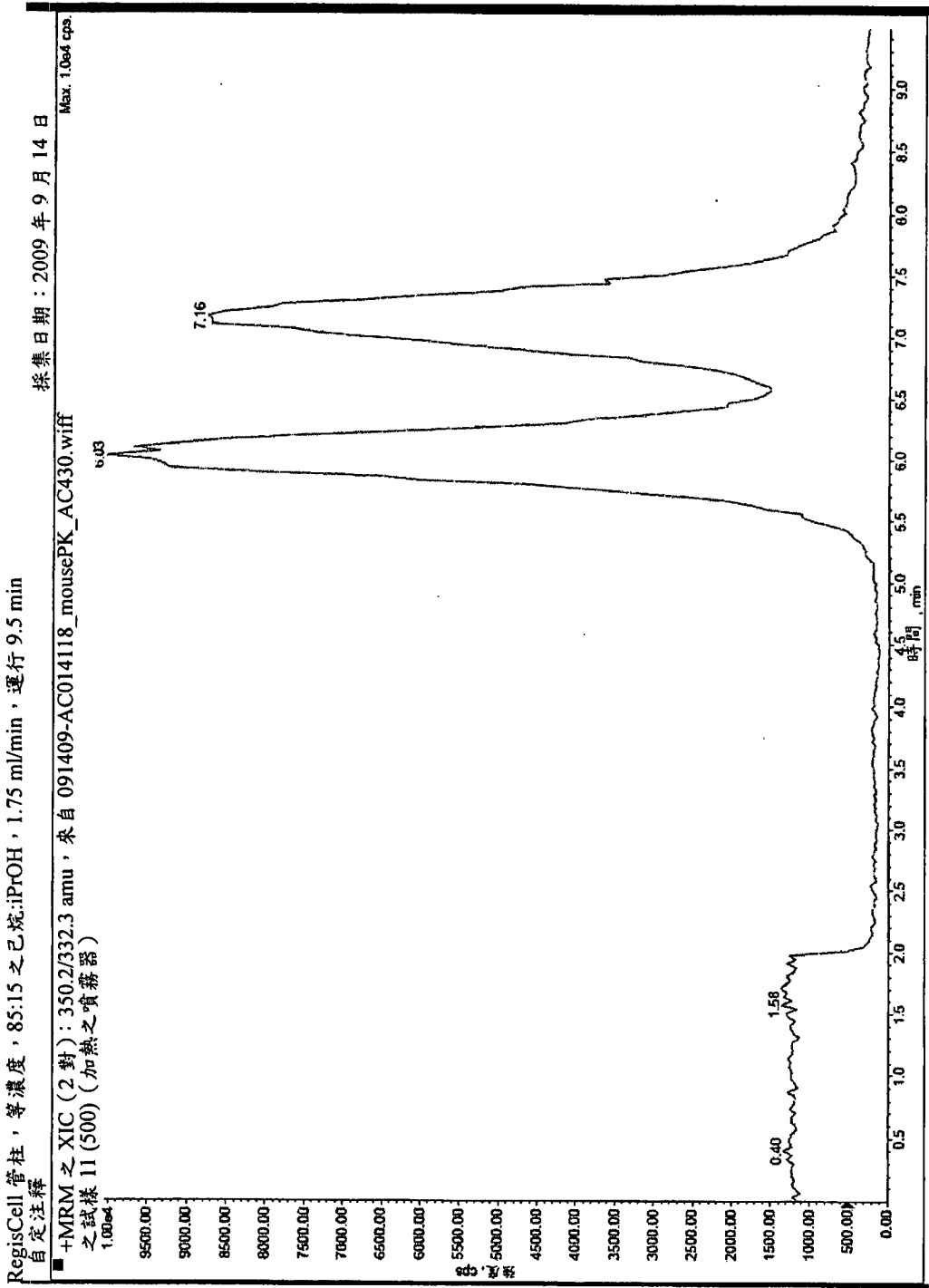


圖 1

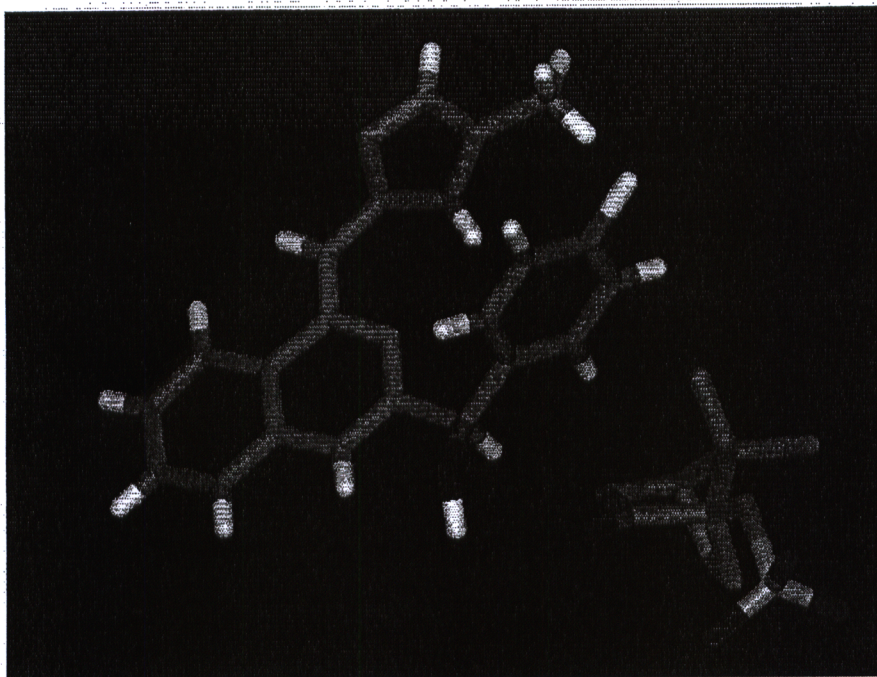


圖 2

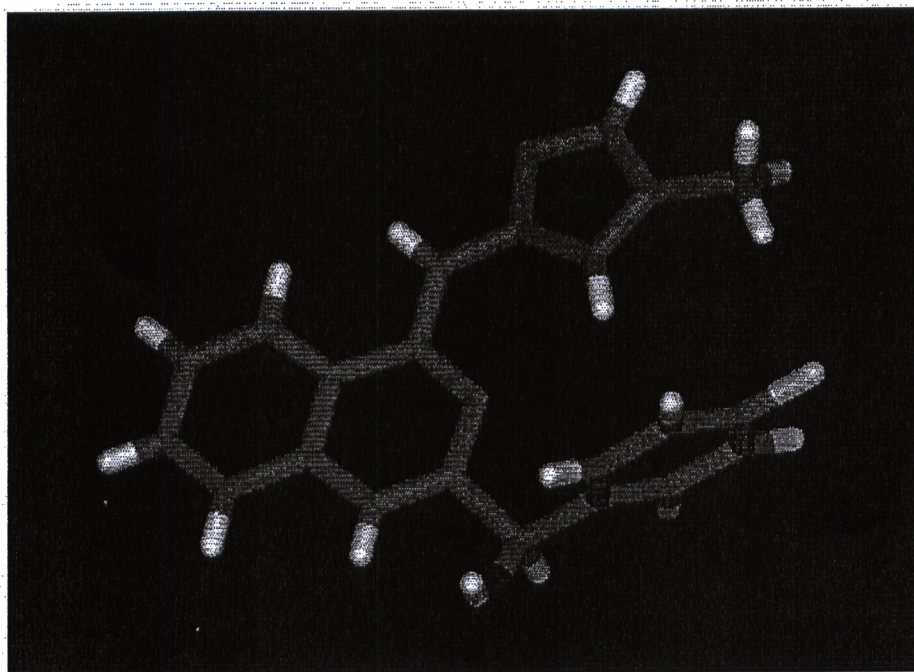


圖 3

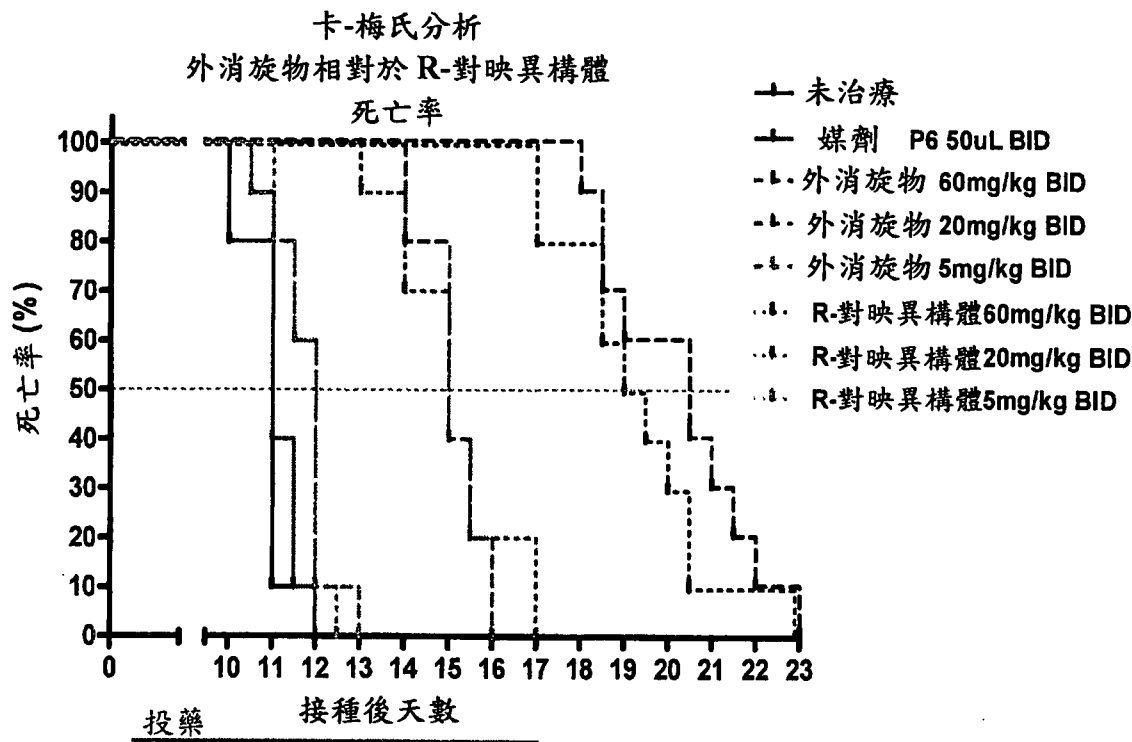


圖 4

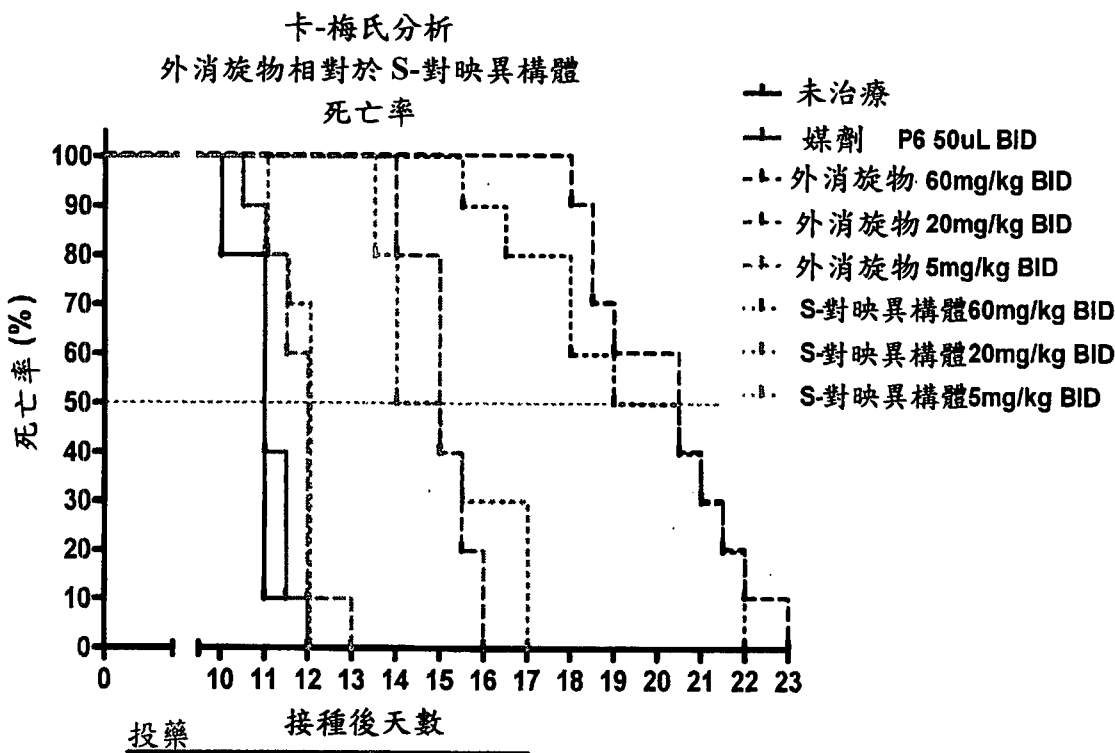


圖 5

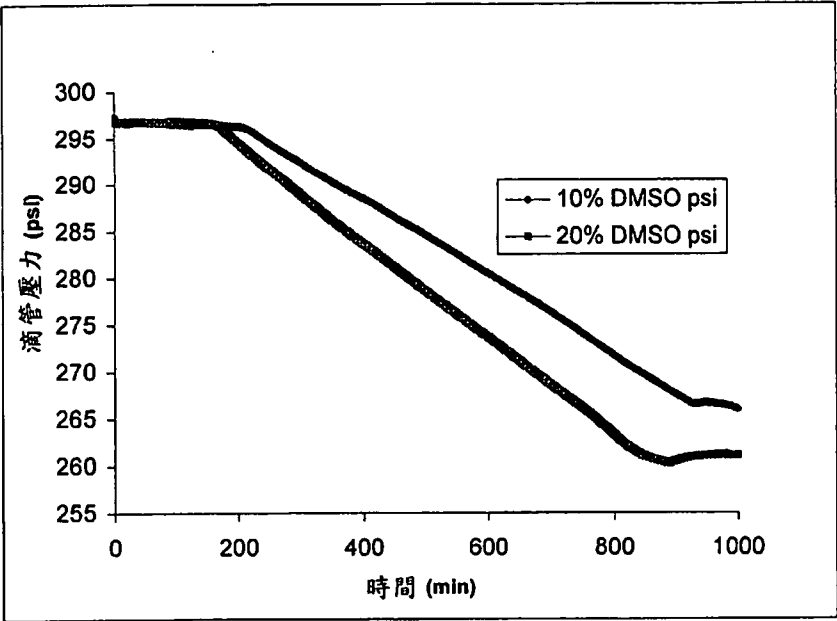


圖 6

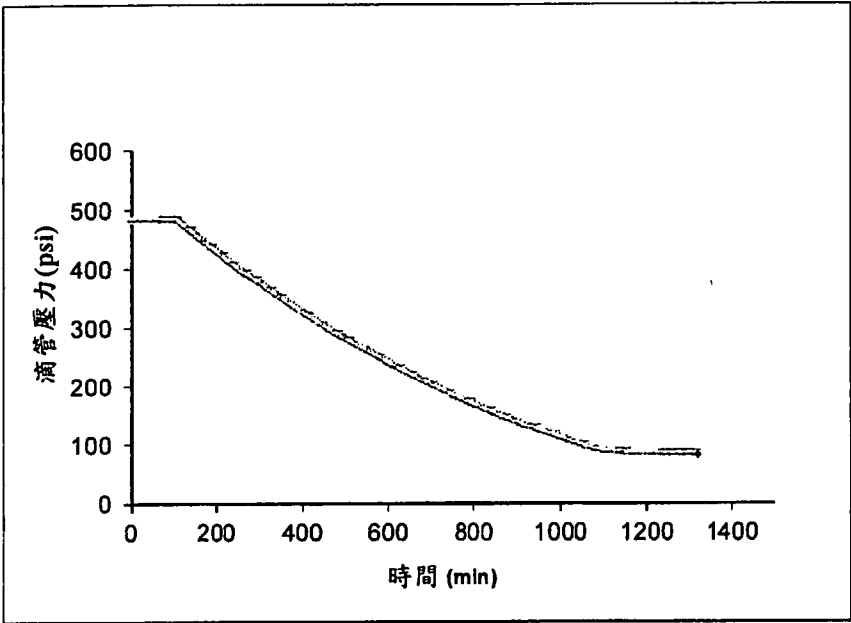


圖 7

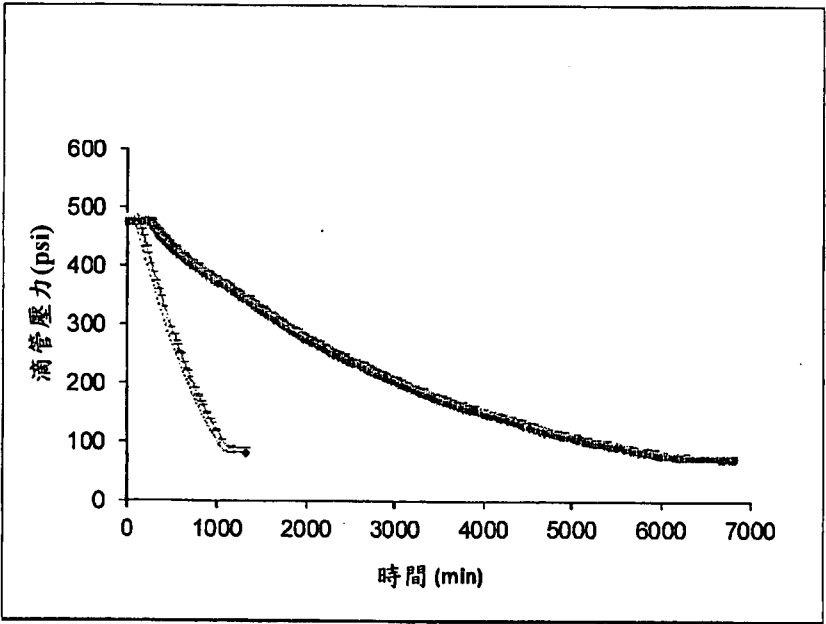


圖 8