



(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 201118070 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099134093

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*C07D211/06 (2006.01)*

*C07D413/12 (2006.01)*

*A61K31/435 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/10/07 美國

61/249,270

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)  
美國

(72)發明人：海尼詩 約翰 HYNES, JOHN (US)；卡特 珀希 H CARTER, PERCY H. (US)；柯  
尼里斯 林頓 A M CORNELIUS, LYNDON A. M. (AG)；狄哈 T G 慕瑞  
DHAR, T. G. MURALI (US)；鄧希亞 約翰 V DUNCIA, JOHN V. (US)；奈爾 沙  
堤西 NAIR, SATHEESH (IN)；桑塔拉 喬瑟夫 B SANTELLA, JOSEPH B. (US)；  
沃利爾 賈亞庫瑪 S WARRIER, JAYAKUMAR S. (IN)；吳紅 WU, HONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 84 頁

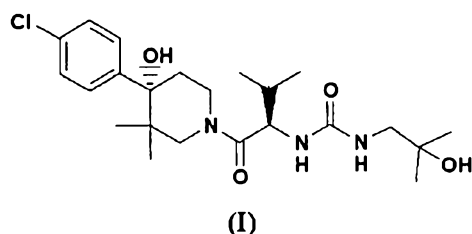
(54)名稱

作為趨化因子受體活性調節劑之六氫吡啶基衍生物之前藥

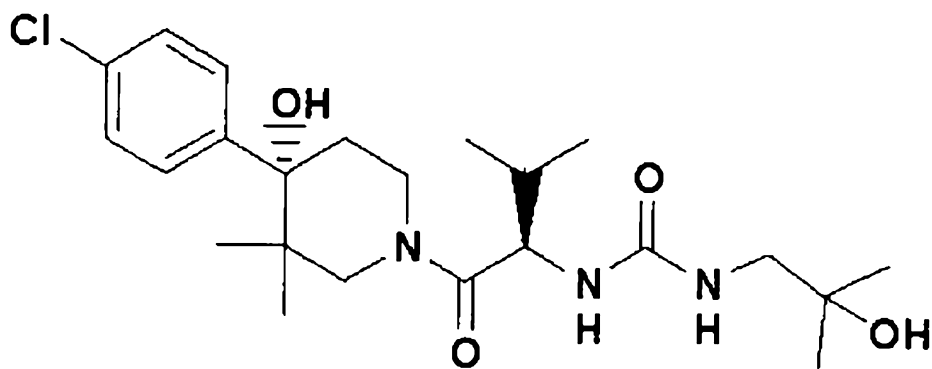
PRODRUGS OF A PIPERIDINYL DERIVATIVE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR  
ACTIVITY

(57)摘要

本申請案闡述式(I)化合物之前藥：



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。另外，本文揭示使用本發明前藥化合物來治療及預防炎症疾病(例如哮喘)及過敏性疾病、以及自體免疫性病況(例如類風濕性關節炎)之方法。



(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201118070 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099134093

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*C07D211/06 (2006.01)*

*C07D413/12 (2006.01)*

*A61K31/435 (2006.01)*

*A61K31/5377(2006.01)*

*A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2009/10/07 美國

61/249,270

(71)申請人：必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)  
美國

(72)發明人：海尼詩 約翰 HYNES, JOHN (US)；卡特 珀希 H CARTER, PERCY H. (US)；柯  
尼里斯 林頓 A M CORNELIUS, LYNDON A. M. (AG)；狄哈 T G 慕瑞  
DHAR, T. G. MURALI (US)；鄧希亞 約翰 V DUNCIA, JOHN V. (US)；奈爾 沙  
堤西 NAIR, SATHEESH (IN)；桑塔拉 喬瑟夫 B SANTELLA, JOSEPH B. (US)；  
沃利爾 賈亞庫瑪 S WARRIER, JAYAKUMAR S. (IN)；吳紅 WU, HONG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 84 頁

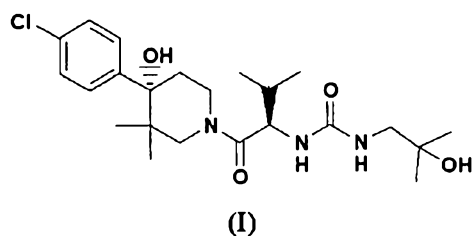
(54)名稱

作為趨化因子受體活性調節劑之六氫吡啶基衍生物之前藥

PRODRUGS OF A PIPERIDINYL DERIVATIVE AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTOR  
ACTIVITY

(57)摘要

本申請案闡述式(I)化合物之前藥：



或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。另外，本文揭示使用本發明前藥化合物來治療及預防炎症疾病(例如哮喘)及過敏性疾病、以及自體免疫性病況(例如類風濕性關節炎)之方法。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明概言之係關於趨化因子受體活性之六氫吡啶基調節劑之前藥、含有其之醫藥組合物、及使用其作為藥劑來治療及預防炎性疾病、過敏性及自體免疫性疾病、且尤其類風濕性關節炎及移植排斥之方法。

### 【先前技術】

趨化因子係分子量為6-15 kDa之趨化性細胞因子，其由各種細胞釋放以吸引及活化尤其單核細胞、巨噬細胞、T及B淋巴細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞及嗜中性粒細胞等細胞類型。端視胺基酸序列中之前兩個半胱胺酸係由單一胺基酸分開(CXC)抑或相鄰(CC)，主要存在CXC及CC兩類趨化因子。CXC趨化因子(例如介白素-8(IL-8)、嗜中性粒細胞-活化蛋白-2(NAP-2)及黑素瘤生長刺激性活性蛋白(MGSA))主要對嗜中性粒細胞及T淋巴細胞具有趨化性，而CC趨化因子(例如RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、單核細胞趨化性蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、及MCP-5)及嗜伊紅趨化因子(嗜伊紅趨化因子-1及嗜伊紅趨化因子-2))尤其對於巨噬細胞、T淋巴細胞、嗜酸性粒細胞、樹突狀細胞、及嗜鹼性粒細胞等細胞類型具有趨化性。

趨化因子結合屬於G-蛋白偶合性7跨膜結構域蛋白家族之特異性細胞表面受體，該等受體稱作「趨化因子受體」。結合同源配體後，趨化因子受體經由相關三聚G蛋

白來轉導細胞內信號，從而尤其引起以下反應：細胞內鈣濃度迅速增加，細胞形狀發生變化，細胞黏附分子之表現有所增加，脫粒，及促進細胞遷移。存在至少10種結合或響應CC趨化因子之人類趨化因子受體，其具有下列特徵模式：CCR-1(或「CKR-1」或「CC-CKR-1」)[MIP-1 $\alpha$ 、MCP-3、MCP-4、RANTES]、CCR-2A及CCR-2B(或「CKR-2A」/「CKR-2B」或「CC-CKR-2A」/「CC-CKR-2B」)[MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、MCP-5]；CCR-3(或「CKR-3」或「CC-CKR-3」)[嗜伊紅趨化因子-1、嗜伊紅趨化因子-2、RANTES、MCP-3、MCP-4]；CCR-4(或「CKR-4」或「CC-CKR-4」)[TARC、MDC]；CCR-5(或「CKR-5」或「CC-CKR-5」)[MIP-1 $\alpha$ 、RANTES、MIP-1 $\beta$ ]；CCR-6(或「CKR-6」或「CC-CKR-6」)[LARC]；CCR-7(或「CKR-7」或「CC-CKR-7」)[ELC]；CCR-8(或「CKR-8」或「CC-CKR-8」)[I-309]；CCR-10(或「CKR-10」或「CC-CKR-10」)[MCP-1、MCP-3]；及CCR-11[MCP-1、MCP-2、及MCP-4]。

除哺乳動物趨化因子受體外，哺乳動物巨細胞病毒、疱疹病毒及痘病毒已顯示可在受感染細胞中表現具有趨化因子受體結合性質之蛋白質。人類CC趨化因子(例如RANTES及MCP-3)可導致鈣經由該等編碼病毒之受體快速轉移。受體表現可藉由破壞正常免疫系統監視及感染反應而引起感染。此外，人類趨化因子受體(例如CXCR4、CCR2、CCR3、CCR5及CCR8)可用作共受體以使微生物如

同(例如)人類免疫缺陷病毒(HIV)一樣感染哺乳動物細胞。

趨化因子及其同源受體與炎性、感染性及免疫調節性病  
症及疾病(包含哮喘)及過敏性疾病以及自體免疫性病況(例  
如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)之重要調節劑有關(參  
見：Carter, P.H., *Current Opinion in Chemical Biology* 2002, 6, 510；Trivedi等人，*Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191；Saunders等人，*Drug Disc. Today* 1999, 4, 80；Premack等人，*Nature Medicine* 1996, 2, 1174)。舉例  
而言，趨化因子巨噬細胞炎性蛋白-1(MIP-1 $\alpha$ )及其受體CC  
趨化因子受體1(CCR-1)在將白細胞吸引至炎症位點及隨後  
活化該等細胞中發揮著重要作用。在趨化因子MIP-1 $\alpha$ 結合  
至CCR-1時，其會誘導細胞內鈣濃度快速增加、細胞黏附  
分子之表現有所增加、細胞脫粒、並促進白細胞遷移。

此外，人們已根據經驗來證實MIP-1 $\alpha$ 在人類中之趨化性  
性質。在皮內注射MIP-1 $\alpha$ 時，人類個體之白細胞快速且顯  
著流向注射位點(Brummet, M.E., *J. Immun.* 2000, 164, 3392-3401)。

藉由使用經遺傳改造小鼠實施之實驗來證實MIP-  
1 $\alpha$ /CCR-1相互作用之重要性。MIP-1 $\alpha$  -/-小鼠具有正常之  
白細胞數量，但在免疫激發後不能向病毒炎症位點補充單  
核細胞。最近，MIP-1 $\alpha$  -/-小鼠顯示可抵抗膠原抗體誘導  
之關節炎。同樣，CCR-1 -/-小鼠在經MIP-1 $\alpha$ 活體內激發時  
不能補充嗜中性粒細胞；另外，CCR-1裸小鼠之外周血嗜  
中性粒細胞不能因應MIP-1 $\alpha$ 而發生遷移，由此證實了MIP-

1 $\alpha$ /CCR-1相互作用之特異性。應注意MIP-1 $\alpha$  -/-及CCR-1 -/-動物之生存能力及一般性正常健康情況，此乃因MIP-1 $\alpha$ /CCR-1相互作用之破壞不會誘導生理學危機。總而言之，藉由該等數據推斷出，阻斷MIP-1 $\alpha$ 作用之分子可用於治療諸多炎性及自體免疫性病症。此假設現已在諸多如下文所述之不同動物疾病模型中得以驗證。

已知MIP-1 $\alpha$ 在患有類風濕性關節炎之患者之滑液及血液中有所增加。另外，若干研究已證實MIP-1 $\alpha$ /CCR1相互作用之拮抗作用在治療類風濕性關節炎中之潛在治療價值。

亦應注意，CCR-1亦係趨化因子RANTES、MCP-3、HCC-1、Lkn-1/HCC-2、HCC-4、及MPIF-1之受體(Carter, P.H., Curr. Opin Chem. Bio. 2002, 6, 510-525)。因假設本文所述式(I)之新穎化合物藉由結合至CCR-1受體來拮抗MIP-1 $\alpha$ ，故可能此化合物亦係由CCR-1調介之上述配體作用的有效拮抗劑。因此，在本文中提及「MIP-1 $\alpha$ 之拮抗作用」時，應假定其等效於「CCR-1之趨化因子刺激的拮抗作用」。

最近，許多團體已闡述研發MIP-1 $\alpha$ 之小分子拮抗劑(參見：Carson, K.G.等人，Ann. Reports Med. Chem. 2004, 39, 149-158)。

### 【發明內容】

因此，本發明提供MIP-1 $\alpha$ 或CCR-1受體活性之拮抗劑或部分激動劑/拮抗劑之前藥、或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及

治療有效量本發明化合物之前藥或其醫藥上可接受之鹽形式。

本發明提供治療類風濕性關節炎及移植排斥之方法，其包括向需要該治療之患者投與治療有效量之一或多種本發明化合物之前藥或其醫藥上可接受之鹽形式。

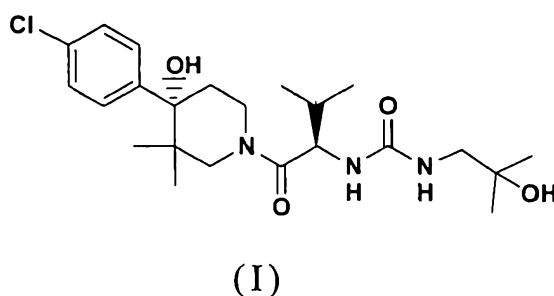
本發明提供治療炎症性疾病之方法，其包括向需要該治療之患者投與治療有效量之一或多種本發明化合物之前藥或其醫藥上可接受之鹽形式。

本發明提供用於療法之六氫吡啶基衍生物之前藥。

本發明提供六氫吡啶基衍生物之前藥在製備用於治療炎症性疾病之藥劑中的用途。

### 【實施方式】

在一實施例中，本發明提供式(I)之新穎化合物之前藥：



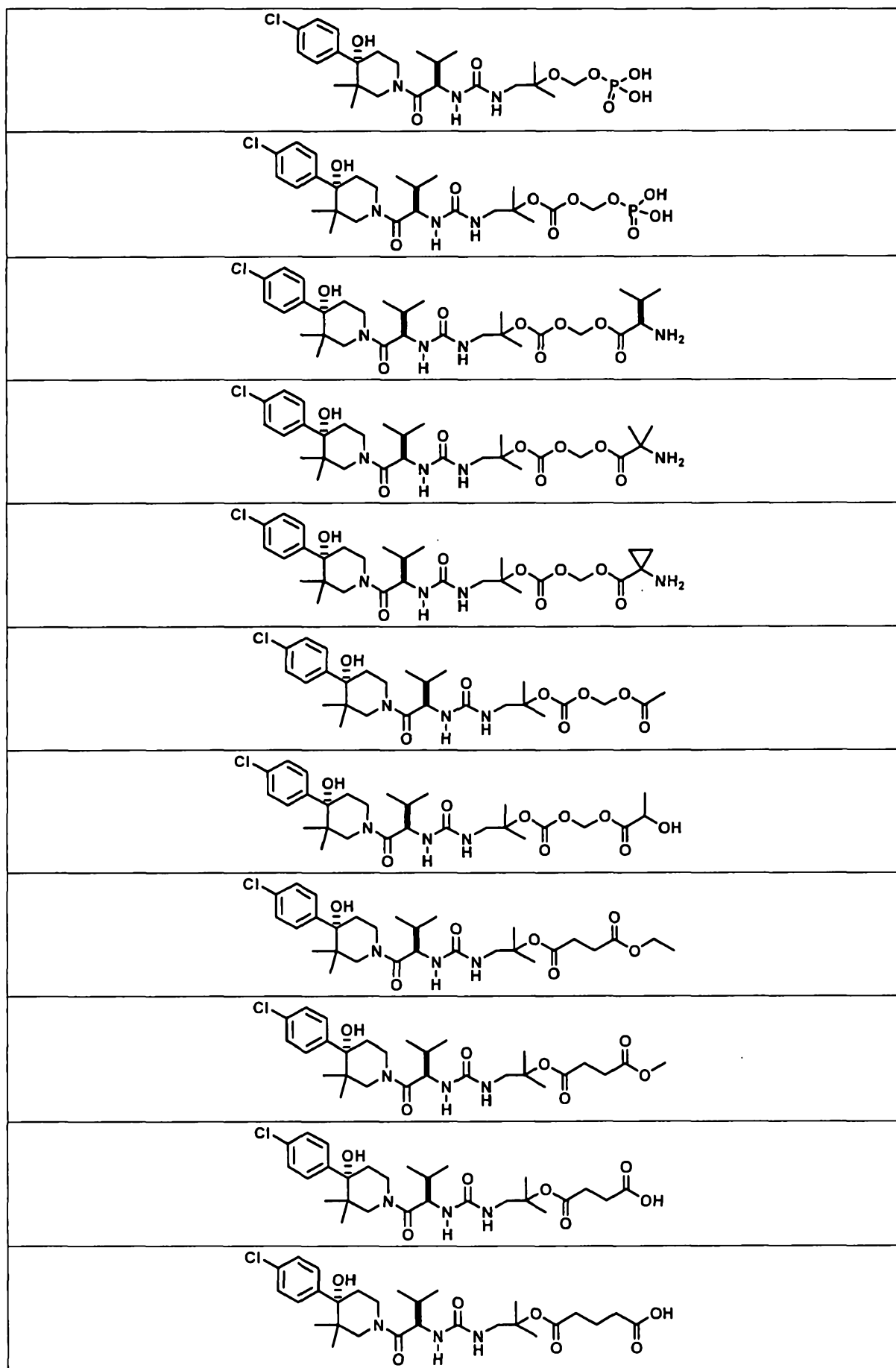
或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。

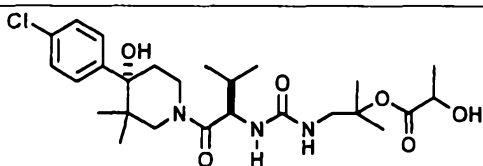
本發明提供六氫吡啶基化合物之前藥，該等前藥與已知之CCR-1活性抑制劑相比具有意想不到之有利特徵，例如，闡述於申請案US2007/0208056 A1中之六氫吡啶基衍生物，該申請案係在2007年9月6日公開且受讓於申請者。

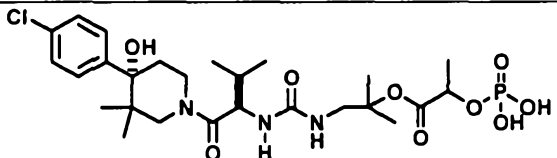
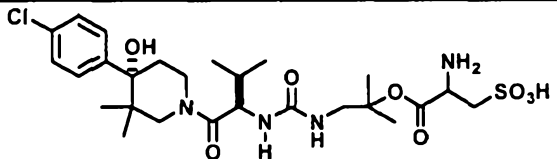
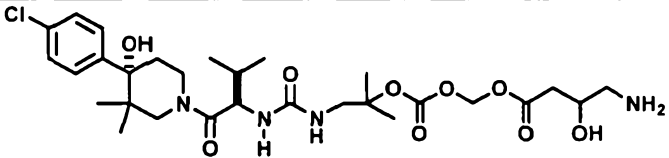
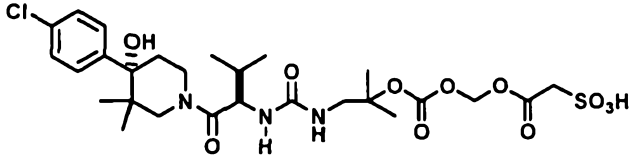
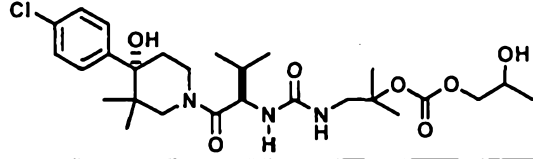
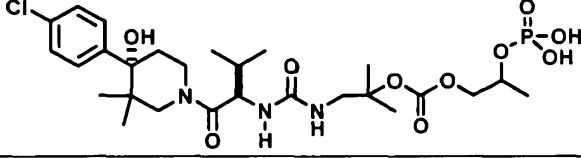
製備該等前藥以提供出於藥物調配及儲存目的具有改進

之滲透性、溶解性及/或穩定性之化合物。

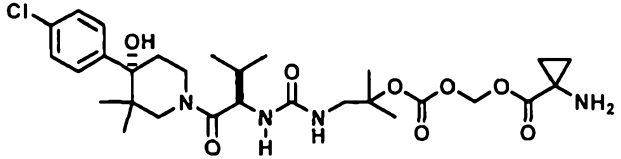
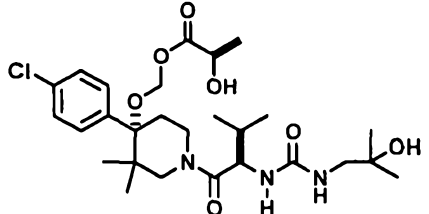
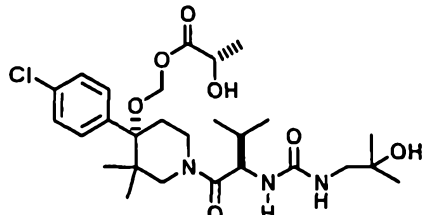
該等前藥或其醫藥上可接受之鹽具有下列結構：

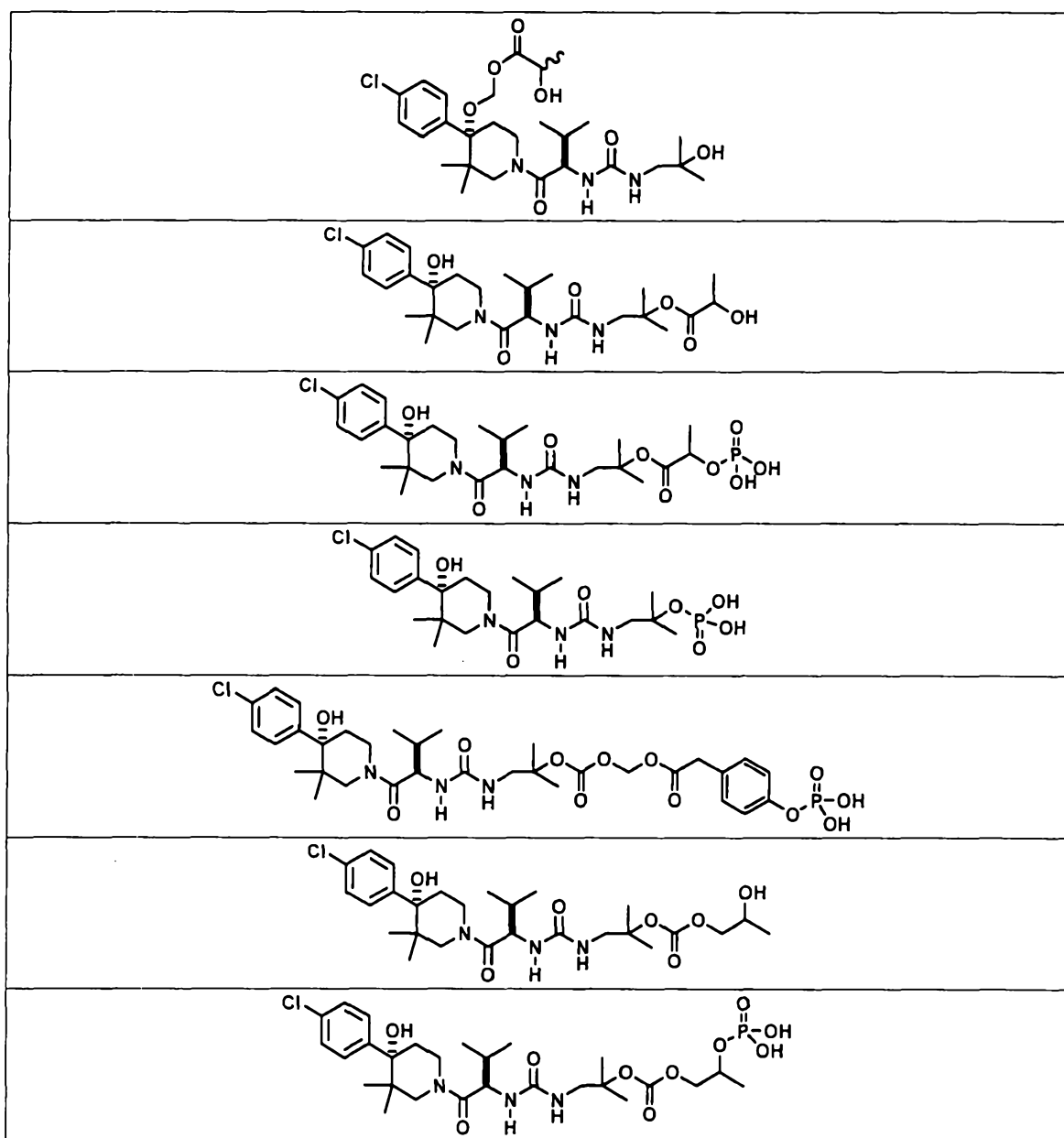





較佳之本發明化合物包含



在另一實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於調節趨化因子或趨化因子受體活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於調節CCR-1受體活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種

式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於調節由CCR-1受體調介之MIP-1 $\alpha$ 、MCP-3、MCP-4、RANTES活性、較佳調節MIP-1 $\alpha$ 活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥，其中該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病(Crohn's disease)、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理-或化學誘導性腦外傷、神經性疼痛、炎性腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、結直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化、及其他癌症，較佳係克羅恩氏病、牛皮癬、炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在另一實施例中，本發明係關於治療炎性疾病之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療炎症性腸病之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療克羅恩氏病之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療牛皮癬之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療全身性紅斑狼瘡之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療多發性硬化之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療類風濕性關節炎之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療牛皮癬關節炎之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療多發性骨髓瘤之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療過敏(例如，眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療肝細胞癌之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療骨質疏鬆症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療腎纖維化之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於治療炎性疾病(例如，至少部分地由CCR-1介導之炎性疾病)之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於調節CCR1活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量之一或多種式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於一或多種式(I)化合物之前藥在製備用於治療病症之藥劑中的用途，該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理-或

化學誘導性腦外傷、神經性疼痛、炎性腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、結直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化、及其他癌症，較佳係克羅恩氏病、牛皮癬、炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在另一實施例中，本發明係關於一或多種用於療法之式(I)化合物之前藥。

在另一實施例中，本發明係關於包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於調節趨化因子或趨化因子受體活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於調節CCR-1受體活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在又一實施例中，本發明係關於調節由CCR-1受體誘導之MIP-1 $\alpha$ 、MCP-3、MCP-4、RANTES活性、較佳調節MIP-1 $\alpha$ 活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效

量包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於治療病症之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物，其中該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理-或化學誘導性腦外傷、神經性疼痛、炎症腸病、肺炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、結直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化、及其他癌症，較佳係克羅恩氏病、牛皮癬、炎症腸病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在再一實施例中，本發明係關於治療炎症性疾病、較佳地至少部分地由CCR-1介導之炎症性疾病之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於調節CCR-1活性之方法，其包括向有需要之患者投與治療有效量包括一或多種

式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物。

在另一實施例中，本發明係關於包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物在製備用於治療病症之藥劑中的用途，該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理-或化學誘導性腦外傷、神經性疼痛、炎性腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、牛皮癬關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、結直腸癌、骨質疏鬆症、腎纖維化、及其他癌症，較佳係克羅恩氏病、牛皮癬、炎性腸病、全身性紅斑狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、多發性骨髓瘤、過敏(例如，眼結膜中之皮膚及肥大細胞脫粒)、肝細胞癌、骨質疏鬆症及腎纖維化。

在另一實施例中，本發明係關於包括一或多種式(I)化合物之前藥及一或多種活性成份之醫藥組合物在療法中的用途。

本發明可以其他具體形式體現，此並不背離其精神或基本特徵。本發明亦涵蓋本文所述本發明替代性態樣之所有組合。應理解，本發明之任一及所有實施例可結合任一其他實施例來闡述本發明之額外實施例。另外，實施例之任

一要素可與任一實施例之任一及所有其他要素加以組合來闡述額外實施例。

### 定義

本文所述化合物可具有不對稱中心。可以光學活性或外消旋形式來分離含有不對稱取代原子之本發明化合物。業內已熟知如何製備光學活性形式，例如藉由拆分外消旋形式或藉由自光學活性起始材料合成來製備。本文所述化合物中亦可存在烯烴之多種幾何異構體、C=N雙鍵、及諸如此類，且所有該等穩定異構體皆涵蓋於本發明中。本發明化合物之順式及反式幾何異構體在本發明中有所闡述且可分離成異構體混合物或單獨之異構體形式。除非明確指出具體立體化學或異構體形式，否則意欲涵蓋結構之所有對掌性、非對映異構、外消旋形式及所有幾何異構形式。

式I化合物之一種對映異構體可顯示優於其他異構體之活性。因此，所有立體化學皆視為本發明之一部分。在需要時，可藉由使用對掌性管柱之HPLC或藉由使用熟習此項技術者習知之拆分劑之拆分來分離外消旋材料。

本文所用片語「醫藥上可接受之」係指彼等化合物、材料、組合物、及/或劑型在合理之醫學判斷範圍內適用於與人類及動物組織接觸而不產生過量毒性、刺激、過敏性反應、或其他問題或併發症，且具有相稱之合理效益/風險比。

本文所用「醫藥上可接受之鹽」係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物藉由形成其酸或鹼式鹽而改性。醫

藥上可接受之鹽之實例包括但不限於鹼性殘基(例如胺)之無機酸鹽或有機酸鹽、酸性殘基(例如羧酸)之鹼性鹽或有機鹽、及諸如此類。醫藥上可接受之鹽包括使用(例如)無毒無機酸或有機酸所形成之母體化合物之習用無毒鹽或四級銨鹽。舉例而言，該等習用無毒鹽包含衍生自無機酸之彼等鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、胺基磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽及諸如此類；及自有機酸製備之鹽，例如乙酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、羥乙酸鹽、硬脂酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、雙羥萘甲酸鹽、馬來酸鹽、羥基馬來酸鹽、苯乙酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、對胺基苯磺酸鹽、2-乙醯氧基苯甲酸鹽、富馬酸鹽、甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙烷二磺酸鹽、草酸鹽、羥乙磺酸鹽、及諸如此類。

本發明之醫藥上可接受之鹽可藉由習用化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物來合成。通常，可藉由在水或有機溶劑、或二者之混合物中，使該等化合物之游離酸或鹼形式與化學計量之適宜鹼或酸反應，來製備該等鹽；通常以諸如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質較佳。適宜鹽之列表可參見Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版，Mack Publishing公司，Easton, PA, 1985，第1418頁，其揭示內容以引用方式併入本文中。

該等參考文獻以引用方式併入本文中。

此外，在製備式I化合物後，最好進行分離及純化，以獲得式I化合物之重量含量等於或大於99%之組合物(「實

質上純」之化合物I)，然後如本文所述使用或調配。該等「實質上純」之式I化合物亦可作為本發明之一部分涵蓋於本文中。

本發明涵蓋本發明化合物之所有立體異構體，其係呈混合物形式或呈純淨形式或呈實質上純之形式。本發明化合物可在包含任一R取代基在內之任一碳原子處具有不對稱中心及/或表現多態性。因此，式I化合物可以對映異構體或非對映異構體或其混合物之形式存在。製備方法可利用外消旋物、對映異構體或非對映異構體作為起始材料。在製備非對映異構體或對映異構體產物時，可藉由諸如層析或分段結晶等習用方法來將其分離。

「穩定化合物」及「穩定結構」意欲表示化合物足夠堅固從而能以具有可用純度之活性形式自反應混合物中分離並能調配成有效治療劑。本發明意欲體現穩定化合物。

「治療有效量」意欲包含僅本發明化合物之量、或所主張化合物組合之量、或本發明化合物與可有效抑制MIP-1 $\alpha$ 或可有效治療或預防炎性病徵之其他活性成份之組合的量。

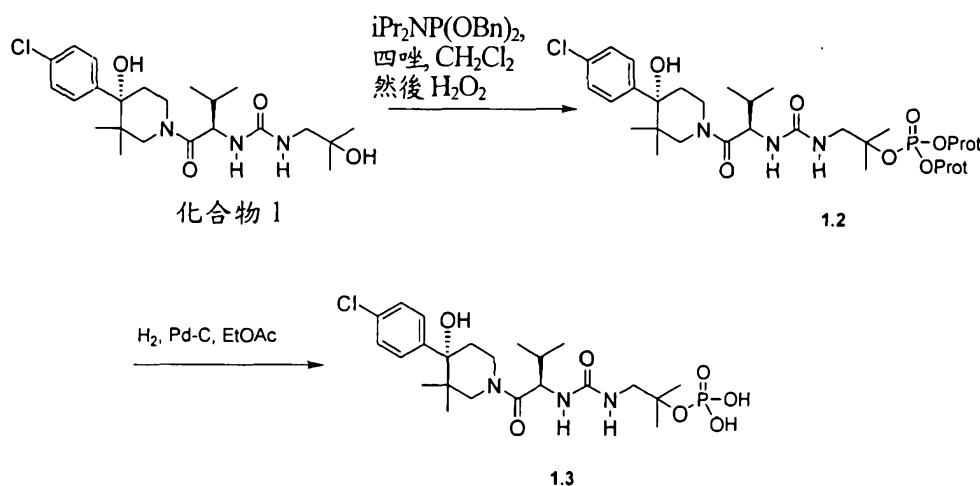
本文所用「治療(treating或treatment)」涵蓋哺乳動物(尤其人類)中之疾病狀態之治療，且包含：(a)在哺乳動物中、特定而言在該哺乳動物易患有疾病狀態但尚未診斷出患有該疾病狀態時預防該疾病狀態發生；(b)抑制該疾病狀態，即阻止其發展；及/或(c)減緩該疾病狀態，即使該疾病狀態減退。

## 合成

如下列實例、反應圖及其闡述、以及熟習此項技術者可使用之相關文獻程序中所示來製備本發明化合物。該等反應之實例性試劑及程序示於下文中。

式 1.3 之化合物可根據反應圖 1 中所列示之方法製得。自化合物 1 開始，與適當磷酸化試劑進行反應，隨後使用(例如)過氧化氫實施氧化，然後可提供經保護之磷酸酯化合物 1.2。可用於此轉化之保護基團係(例如)烯丙基及苄基，且應理解，熟習有機合成技術者能夠在此過程中利用其他保護基團。去除保護基團可提供式 1.3 之化合物。

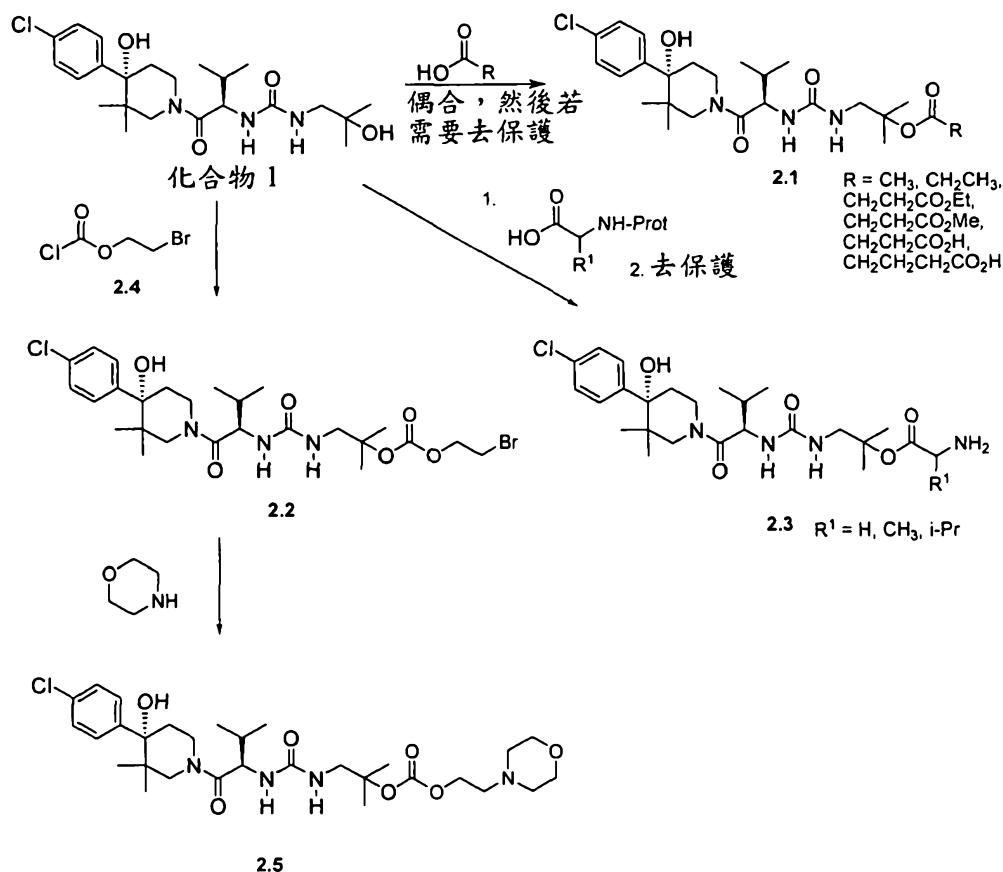
反應圖 1



式 2.1、2.3 及 2.4 之化合物可根據反應圖 2 中所列示之方法製得。使化合物 1 與各種羧酸、酐或醯氯偶合可提供通式 2.1 之化合物，該等化合物可能需要進一步經由水解成最終類似物來進行修飾。對經保護之胺基酸衍生物實施標準偶合，隨後使用標準方法對胺基實施去保護，可提供式 2.3 之化合物。使化合物 1 與官能化氯甲酸鹽(例如 2.4)進行

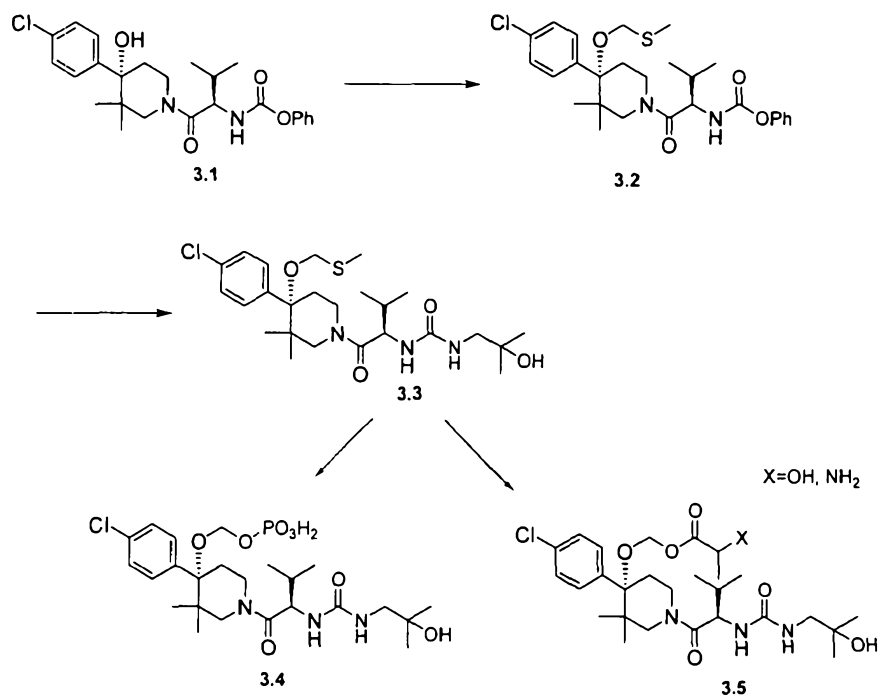
反應可提供化合物 2.2，可使化合物 2.2 進一步與諸如嗎啉等親核試劑反應以提供化合物 2.5。

### 反應圖 2



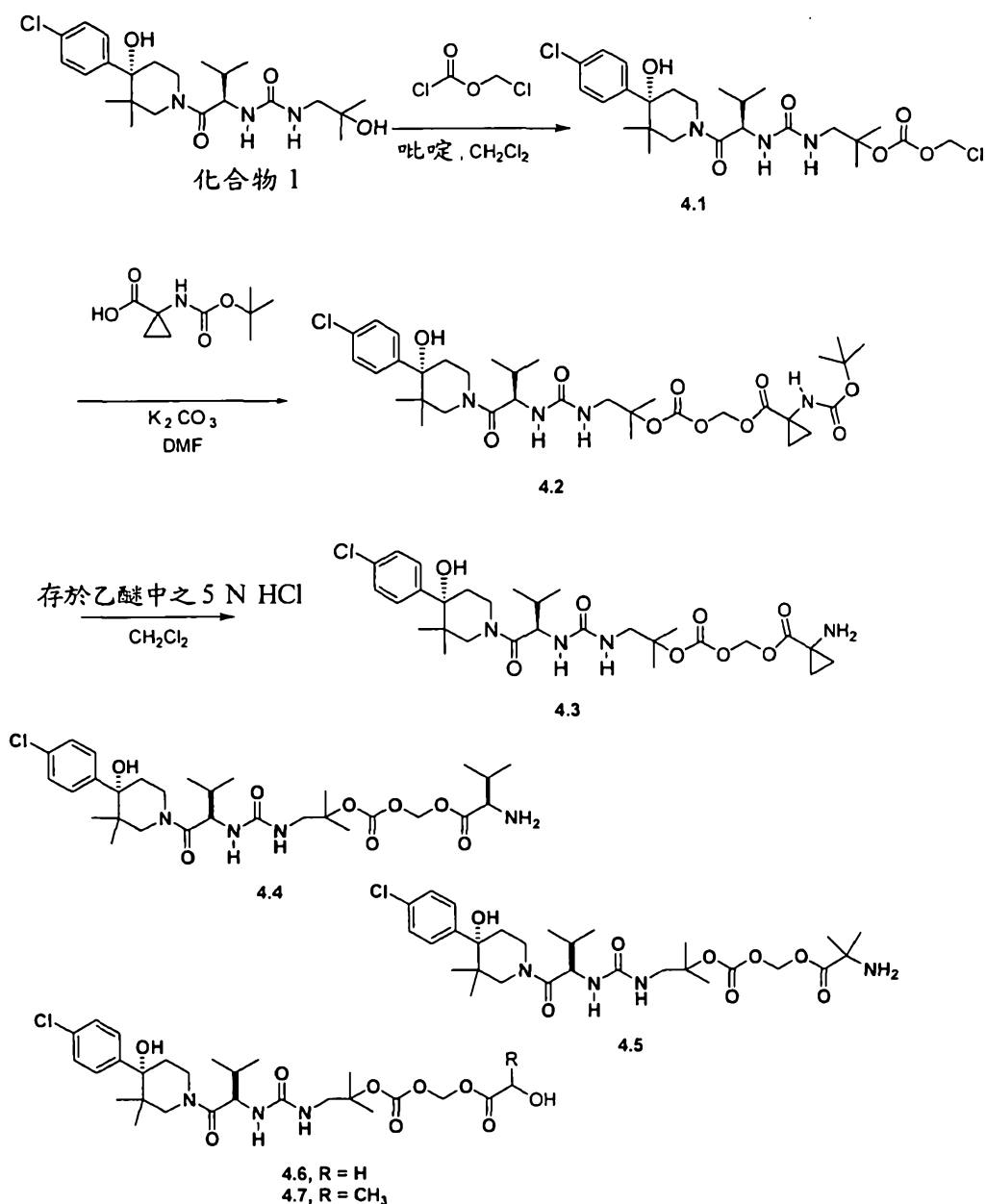
一般結構 3.4 及 3.5 之化合物可根據反應圖 3 中所列示之方法製得。可藉由使化合物 3.1 與 DMSO 及乙酸酐反應來製備甲硫基甲醚 3.1。使化合物 3.3 與適當活化試劑 (例如 NBS 或  $\text{CuBr}_2$ ) 反應隨後與親核試劑 (例如磷酸或乳酸或胺基酸之鹽) 反應可提供化合物 3.4 及 3.5。

反應圖 3



式 4.3 之化合物可根據反應圖 4 中所列示之方法製得。使化合物 1 與氯甲酸氯甲酯在諸如吡啶等鹼存在下於適當溶劑中反應可提供化合物 4.1。使 4.1 與經保護之胺基酸衍生物在諸如  $\text{K}_2\text{CO}_3$  等鹼存在下反應可提供 4.2。對胺基酸組份實施去保護可提供化合物 4.3。可根據此方法製得之化合物亦示於反應圖 4 中。

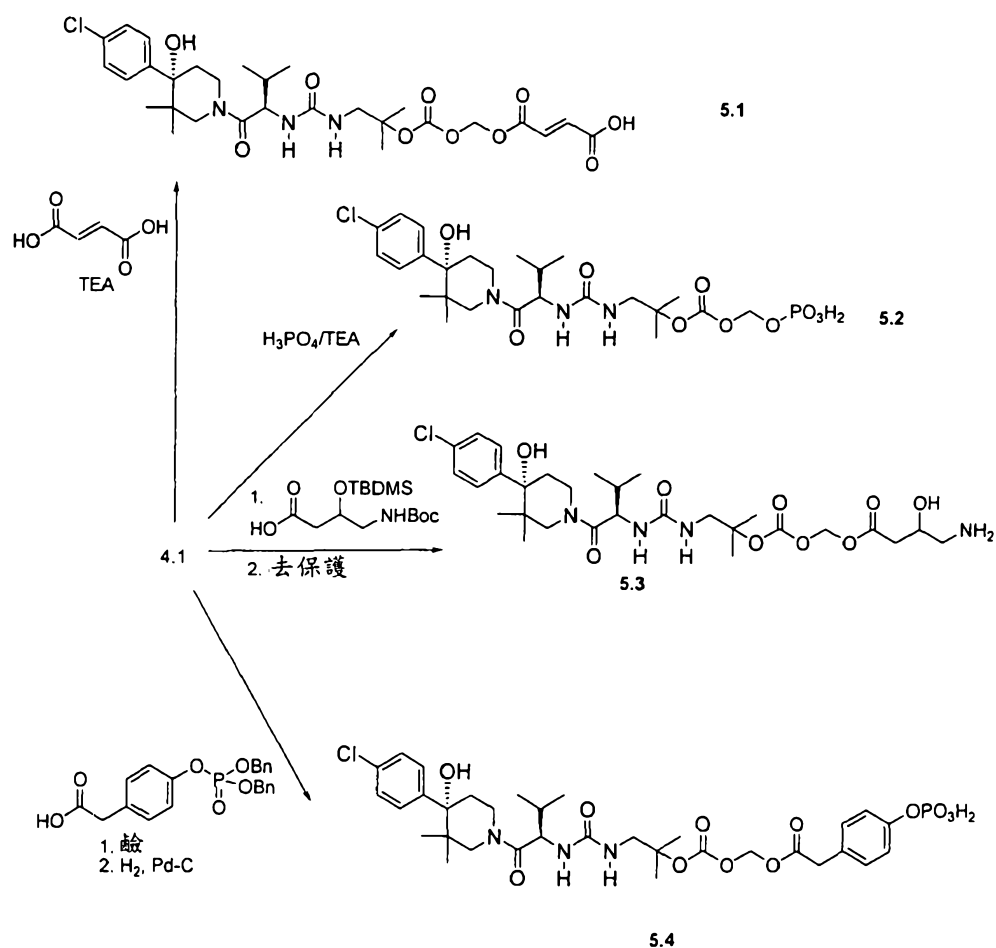
## 反應圖 4



可使用化合物 4.1 作為中間體來製備如反應圖 5 中所示之各種額外前藥類似物。舉例而言，使 4.1 與富馬酸在諸如 TEA 等鹼存在下反應可提供化合物 5.1。此外，直接與磷酸及 TEA 反應可提供 5.2。式 5.3 之化合物可藉由以下方式製得：使 4.1 與經適當保護及官能化之羧酸在鹼存在下反應，繼而可實施去保護以展現化合物 5.3。此外，式 5.4 之

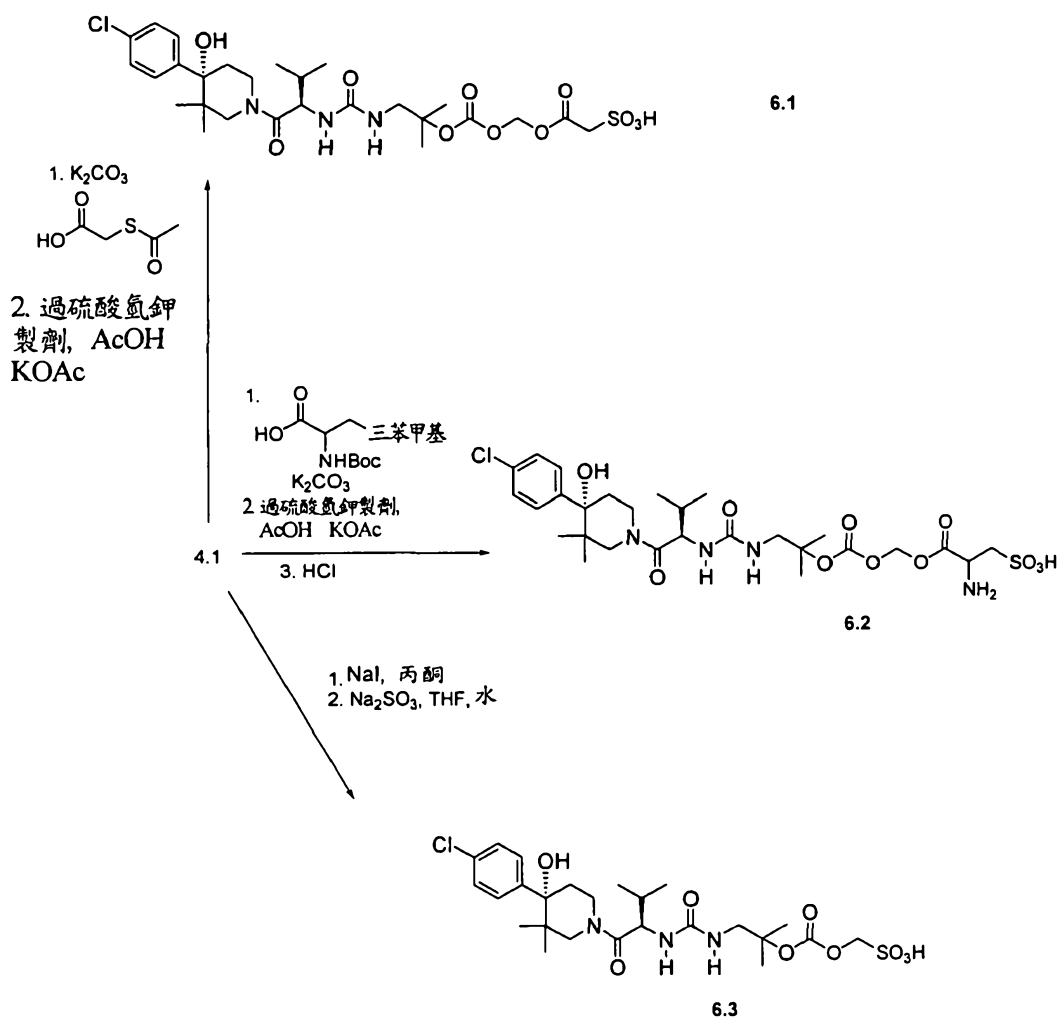
化合物可藉由以下方式製得：使經適當官能化之苯基乙酸與化合物4.1反應，然後經由氫化使磷酸酯去除掩蔽，以展示化合物5.4。

反應圖5



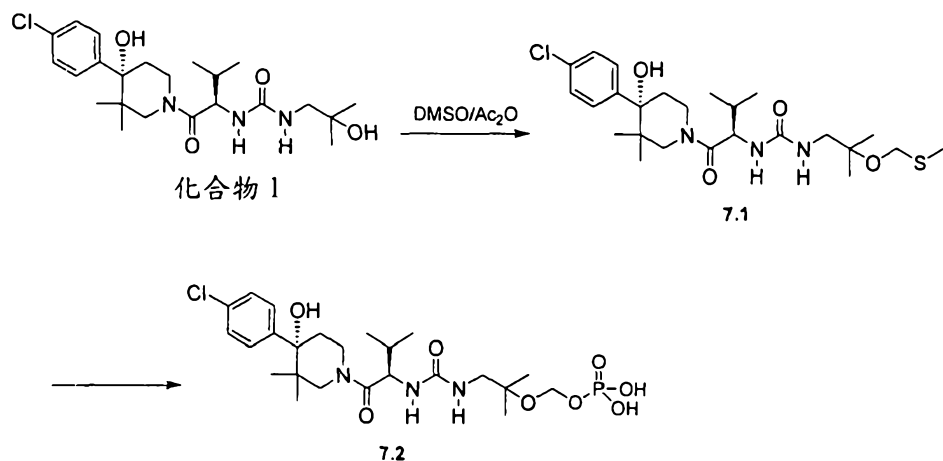
亦可利用化合物4.1來製備額外化合物(例如反應圖6中所示之類似物)。使用酸直接置換氯化物隨後對硫部分實施氧化及去保護可提供化合物6.1及6.2。使用NaI將氯化物4.1轉化成反應性更強之碘化物隨後與 $\text{Na}_2\text{SO}_3$ 反應可提供化合物6.3。

## 反應圖 6



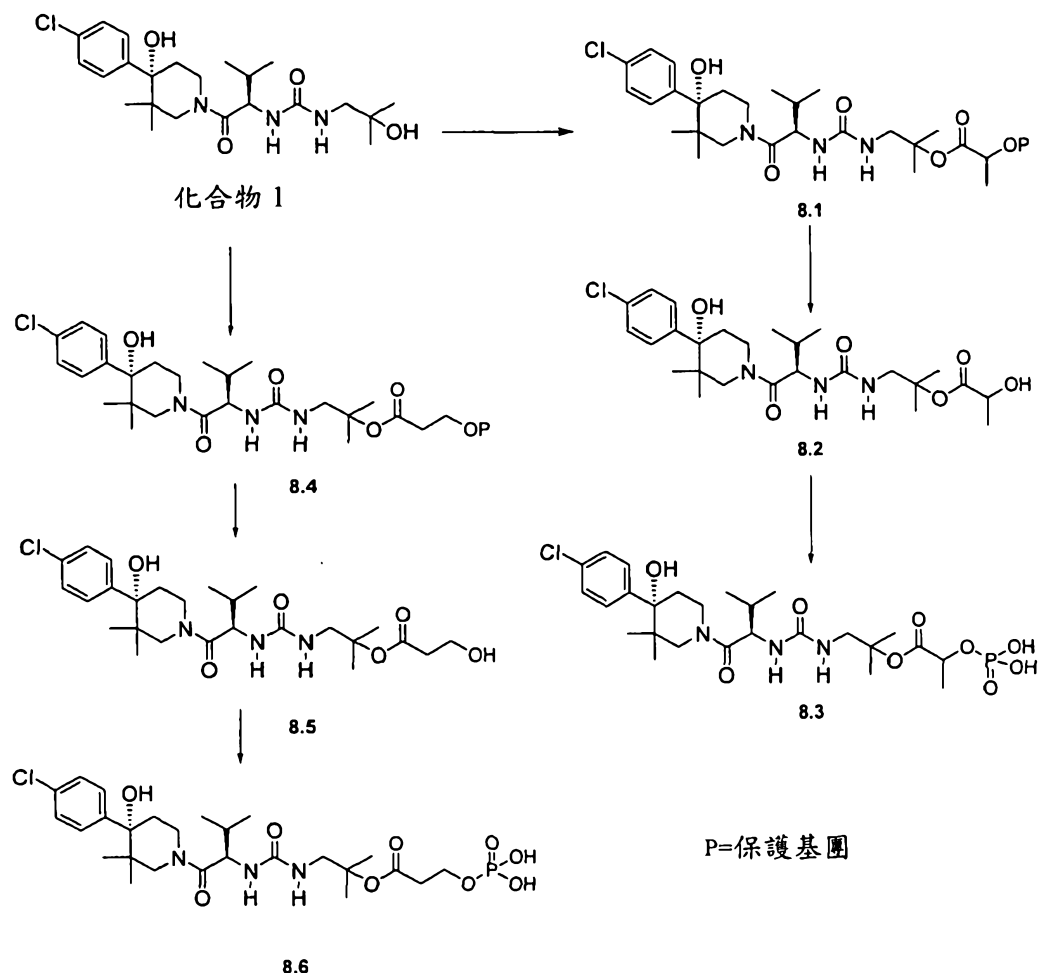
此外，式 7.2 之化合物可藉由以下方式製得：使化合物 1 與乙酸酐及 DMSO 反應以得到甲硫基甲醚 7.1，繼而可使甲硫基甲醚 7.1 與諸如 NBS 或 NIS 等活化劑反應，隨後與磷酸及鹼反應以提供 7.2。

反應圖 7



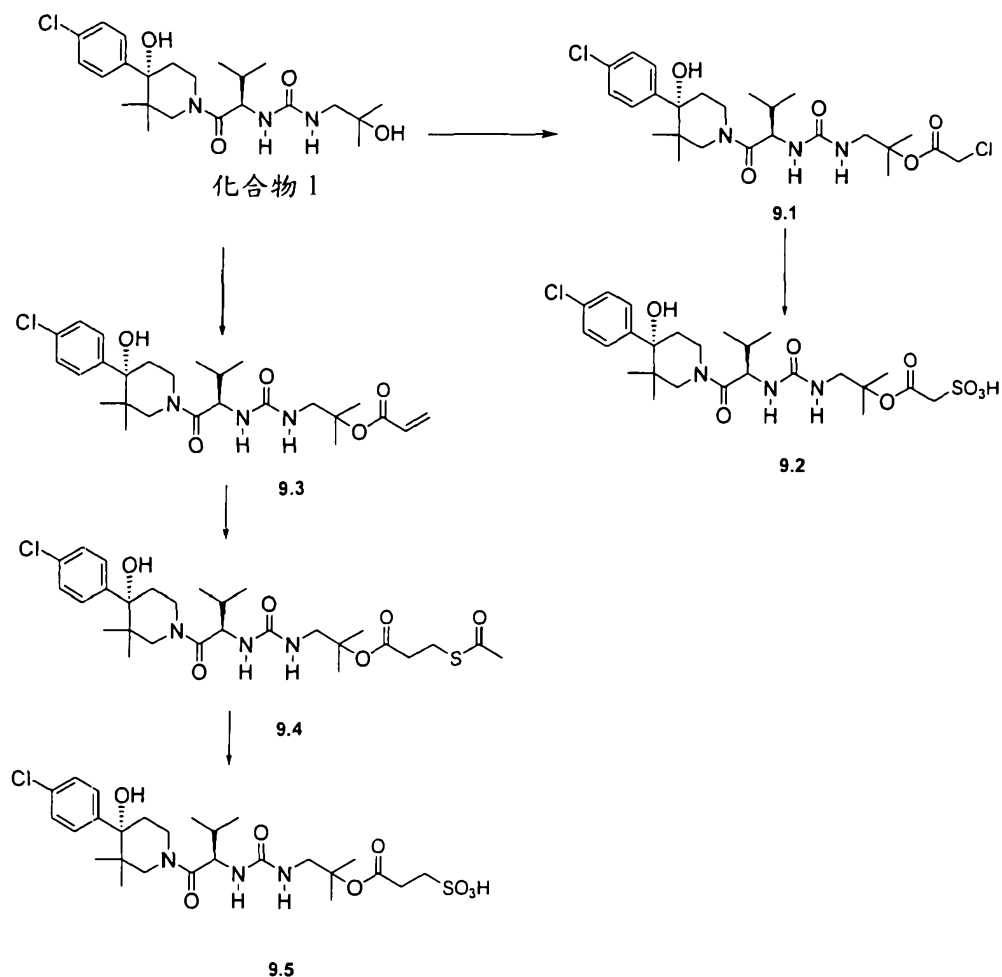
化合物 1 之額外前藥可根據反應圖 8 中所列示之方法製得。使用偶合劑使化合物 1 與經保護之乳酸衍生物(例如苄基乳酸)反應可形成酯 8.1。去除保護基團隨後在二級醇上形成磷酸酯可分別提供醇 8.2 及磷酸酯 8.3。類似地，可使化合物 1 與經保護之羧基酸(例如 3-O-苄基丙酸)反應以提供酯 8.4。使用標準條件對醇 8.5 實施去保護並轉化成磷酸酯後，可獲得化合物 8.6。

反應圖 8



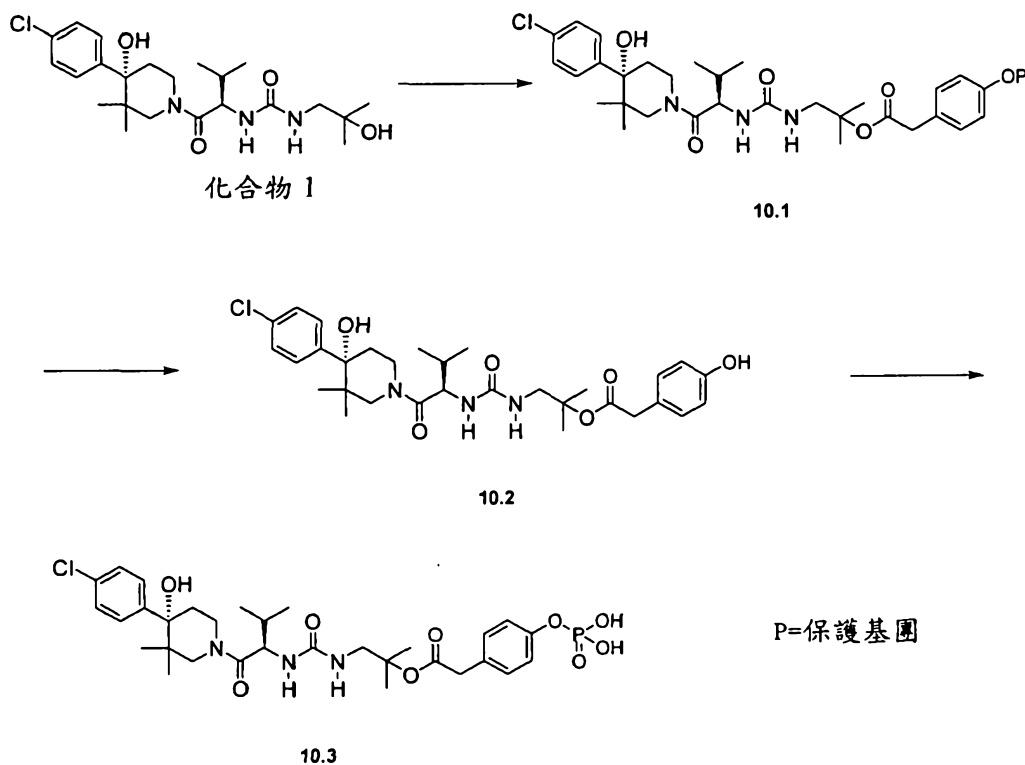
化合物 1 之衍生自磺酸之前藥可根據反應圖 9 中所列示之方法製得。使化合物 1 與氯乙醯氯在諸如吡啶等鹼存在下反應可提供 9.2。與  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  在適當溶劑中反應可提供磺酸衍生物 9.2。式 9.5 之前藥可藉由首先使反應化合物 1 與丙烯醯氯反應以提供 9.3 來製得。使 9.3 與硫親核試劑(例如硫代乙酸)反應可提供化合物 9.4，可使用標準方法( $\text{KOAc}$ 、 $\text{AcOH}$ 、過硫酸氫鉀製劑)將化合物 9.4 轉化成磺酸。

## 反應圖 9



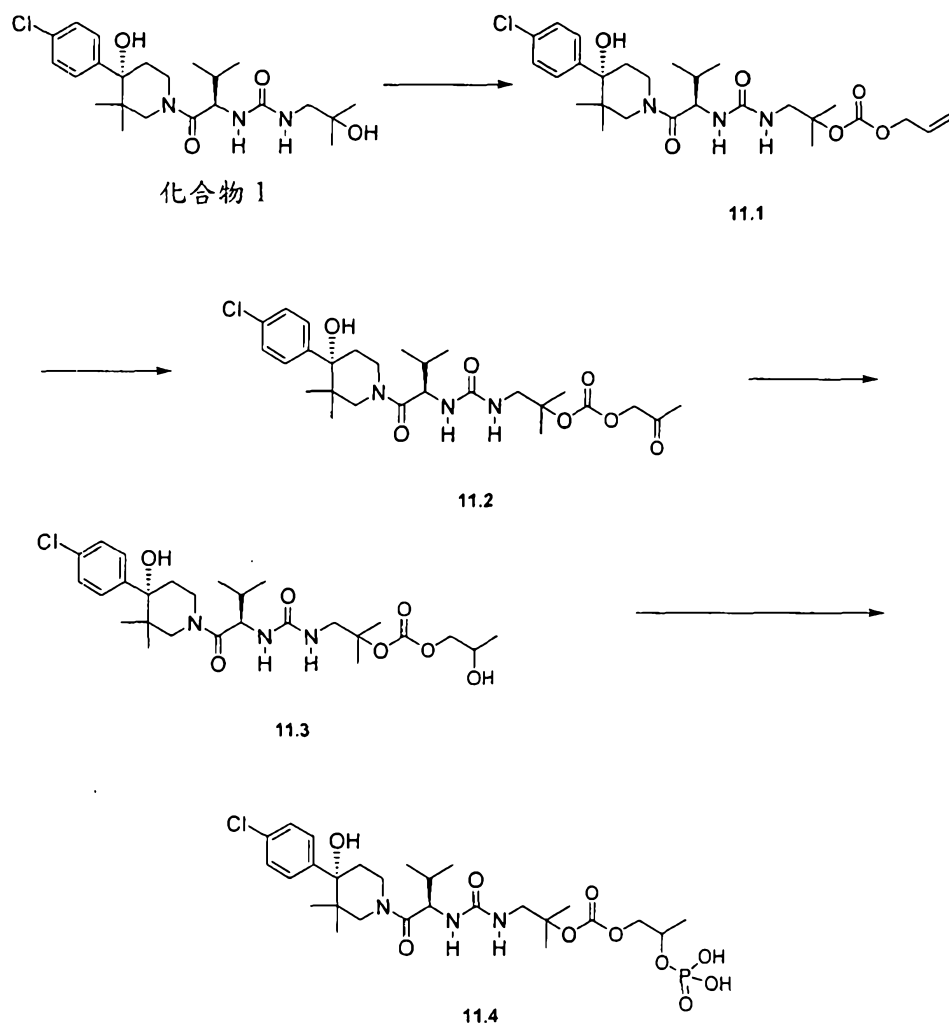
額外前藥類似物可根據反應圖10中所列示之方法製得。使化合物1與經適當保護之4-羥基苯基乙酸衍生物反應可提供化合物10.1。去除保護基團可提供酚類化合物10.2，可使用與前文所述方法相似之方法將10.2轉化成磷酸酯。

反應圖 10



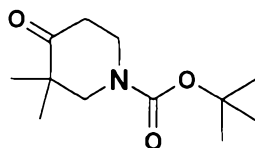
化合物 1 之額外碳酸酯衍生前藥可根據反應圖 11 中所列示之方法製得。使化合物 1 與氯甲酸烯丙基酯在鹼存在下反應可提供化合物 11.1，然後可使用已知方法(例如，PdCl<sub>2</sub>、CuCl<sub>2</sub>、THF、水)將化合物 11.1 轉化成酮 11.2。然後可將酮還原成醇 11.3，醇 11.3 經由兩個額外步驟(磷酸化及去保護)可提供磷酸酯前藥 11.4。

## 反應圖 11



## 實例 1

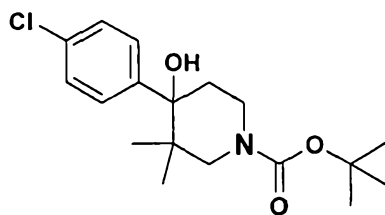
步驟1： 3,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯



將存於 THF(1000 mL)中之 4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(52.47 g, 263 mmol)的溶液冷卻至 0°C，並在 5 分鐘間隔下使用氫化鈉(存於礦物油中之 60%懸浮液)(22.12 g, 553 mmol)分 4 等份進行處理。將所得懸浮液在 0°C 下攪拌

45分鐘(「min.」)，且然後藉由逐滴添加碘甲烷(41.2 ml, 658 mmol)進行處理。將混合物攪拌1小時(「h」或「hr」)，且然後使其達到室溫(「rt」)。去除冰浴90分鐘後，觀察到快速放熱(20-40°C，在3分鐘內)及氣體劇烈逸出。更換冰浴，且將混合物攪拌過夜，此時混合物緩慢升溫至室溫。使用飽和氯化銨(200 mL)終止反應，然後使用足量水處理以溶解已沉澱之鹽。分離各層且在真空中濃縮有機相。使用乙酸乙酯萃取水相，且將此萃取物與來自第一有機相之殘餘物合併。使用500 ml乙酸乙酯稀釋所得溶液，且使用水將混合物洗滌2次(「x」)、使用鹽水洗滌一次，藉由硫酸鈉乾燥且然後在真空中濃縮以得到在靜置後固化之黏性油狀物。將固化餅溶於100 mL沸騰己烷中，且將所得溶液冷卻至室溫並將其靜置過夜。此後，藉由過濾收集已沉澱之晶體，使用少量冰冷己烷沖洗，並乾燥以得到標題化合物粉末(19.5 g, 86 mmol, 產率為32.6%)。MS (ES+)=172, 154。

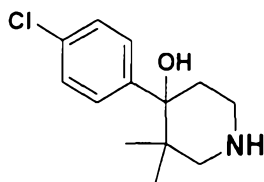
**步驟2：(±)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯**



將存於無水 THF(1000 mL)中之4-溴氯苯(136.6 g, 0.71 mol)的溶液冷卻至-78°C，且然後使用存於己烷中之1.6 M 正-丁基鋰溶液(466 mL, 0.75 mol)在使內部溫度維持於低

於-60℃之速率下逐滴處理。將所得混合物在-78℃下攪拌1.5小時，在此期間觀察到沉澱物。使用存於無水THF(400 mL)中之3,3-二甲基-4-側氧基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(73.7 g, 0.32 mol)的溶液在使內部溫度維持於低於-60℃之速率下逐滴處理所得懸浮液。將混合物在-78℃下攪拌2小時，在此期間觀察到澄清溶液。使用飽和氯化銨(300 mL)將反應混合物驟冷且使所得混合物達到室溫。分離水層及有機層，且在真空中濃縮有機相以得到殘餘物。使用乙酸乙酯(300 mL)萃取水相2次。將合併之萃取物添加至來自初始有機相之殘餘物中，且使用乙酸乙酯將所得混合物稀釋至1200 mL。使用水(300 mL)將所得溶液洗滌2次、使用鹽水洗滌一次，藉由硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到殘餘物。使用沸騰己烷(300 mL)溶解殘餘物，且將所得懸浮液冷卻至室溫。在指定溫度下，藉由過濾收集白色固體，且使用己烷洗滌2次，且然後風乾以得到標題化合物粉末(93.7 g，產率為85%)。

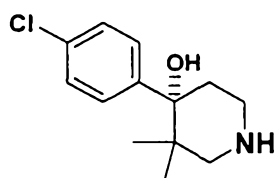
**步驟3：(±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇**



使用存於二噁烷中之4 M HCl溶液(275 mL, 1.1 mol)處理存於二噁烷(100 mL)中之(±)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-甲酸第三丁基酯(93.7 g, 0.276 mol)的溶液。將所得混合物在室溫下攪拌4小時。此後，在真空中

濃縮混合物，且然後藉由二氯甲烷(200 mL)濃縮3次以去除殘餘HCl。在1 M NaOH(500 mL)中攪拌所得殘餘物，且使用500 mL乙酸乙酯將所得懸浮液萃取4次。使用鹽水洗滌合併之有機相，藉由硫酸鈉乾燥，並在真空中濃縮以得到固體形式之標題化合物(66.8 g，定量產率)。

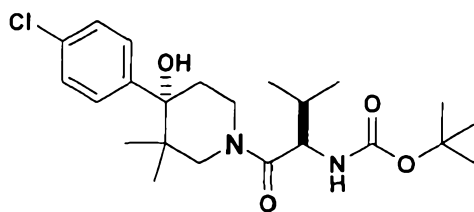
**步驟4： (S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇**



將存於MEK(3.22 L)中之(±)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇(175 g)及L-酒石酸(0.9當量)的懸浮液加熱至回流。在指定溫度下，添加水(100 mL)以達成溶液。將所得溶液在回流下加熱1 h且然後冷卻至室溫並攪拌48 h。此後，過濾所得漿液且在真空中乾燥所收集之固體以得到123.4克酒石酸鹽。將此材料與具有相同規模之另一批次進行合併且將合併之固體懸浮於MEK(2.55 L)及水(0.25 L)中。將所得溶液加熱至回流並添加額外水(0.2 L)以溶解混合物。將溶液在回流下加熱2 h且然後冷卻至室溫，藉此攪拌一週。此時段結束後，藉由過濾收集所得固體並乾燥以得到219 g鹽。將鹽分成兩等份。將每一部分懸浮於水(2 L)中且然後添加50% NaOH以沉澱六氫吡啶之游離鹼。過濾並乾燥後，分離出126.3 g標題化合物(產率約為72%，純度>99%)。

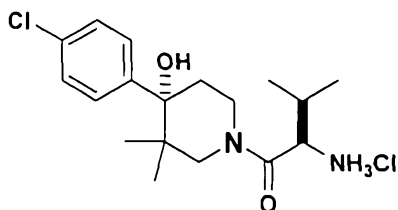
**步驟5： (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫**

## 吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸第三丁基酯



向 3 L 三頸圓底 (「RB」) 燒瓶中添加 (R)-2-(第三-丁氧基羰基胺基)-3-甲基丁酸 (39.8 g, 183 mmol)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 L)、(S)-4-(4-氯苯基)-3,3-二甲基六氫吡啶-4-醇 (40.0 g, 167 mmol)、EDC (70.4 g, 367 mmol)、及 HOBt (56.2 g, 416 mmol)。添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。此後，添加三乙胺 (TEA, 93 mL, 668 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 20 h。此時段完成後，使用  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3×300 mL，注意：真空過濾第一  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  洗滌物且使用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  反萃取所得濾液)、1N HCl (3×300 mL)、水 (400 mL) 及鹽水 (300 mL) 洗滌反應混合物。藉由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥所得溶液並濃縮至半固體 (106 g，理論產量為 73.2 g)。該半固體未經進一步純化即在下一步驟中進行反應。

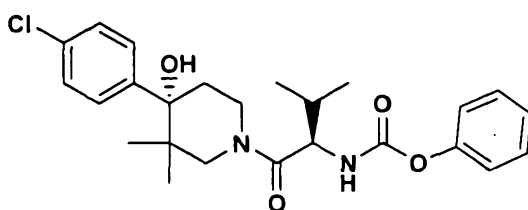
步驟 6：(R)-2-胺基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮，HCl



向 1000 mL RB 燒瓶中添加 (R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺

基甲酸第三丁基酯(65 g, 148 mmol)及氯化氫(存於二噁烷中之4 M HCl, 720 mL, 2880 mmol)。添加完成後，將反應混合物在室溫下攪拌2.5 h。此後，濃縮反應混合物以得到凝膠。將該凝膠與甲醇(8×100 mL)且然後CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7×100 mL)共蒸發以得到固體(初始重量為57 g, HCl鹽)。

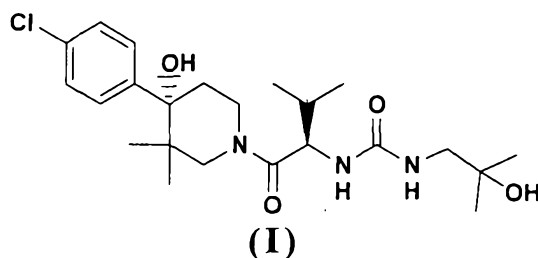
步驟7：(R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸苯基酯



在兩個單獨燒瓶中實施胺基甲酸酯之合成。本文所揭示之量係用於在兩個燒瓶中實施實驗之總量。將(R)-2-胺基-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基丁-1-酮，HCl(20 g, 53.3 mmol)及DIPEA(18.61 mL, 107 mmol)在室溫及攪拌下於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)中混合，且然後經由加料漏斗逐滴添加存於10 mL二氯甲烷中之氯甲酸苯基酯(6.71 mL, 53.3 mmol)。添加完成後，將反應混合物攪拌1小時。此後，添加額外之0.2當量DIPEA隨後添加存於二氯甲烷中之氯甲酸苯基酯溶液。分離有機層及水層。使用1 N HCl、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液、及鹽水洗滌有機層；乾燥且然後剝離以得到油狀物。在攪拌及室溫下向該油狀物中添加25 mL MeCN。添加完成後，在攪拌10 min後形成固體。添加乙醚(50 mL)且將所得混合物攪拌5分鐘。此後，添加額外乙醚(25 mL)且繼續攪拌15分鐘。此時段完

成後，藉由過濾收集所得固體且然後使用乙醚沖洗以得到13克粗製固體，該粗製固體未經進一步純化即使用。濃縮濾液以得到殘餘物。藉由矽膠(9:1至3:1至1:1之己烷/EtOAc至100% EtOAc)純化殘餘物以得到額外6.72 g之產物6.72 g(總質量產量為19.7 g，產率為81%)。

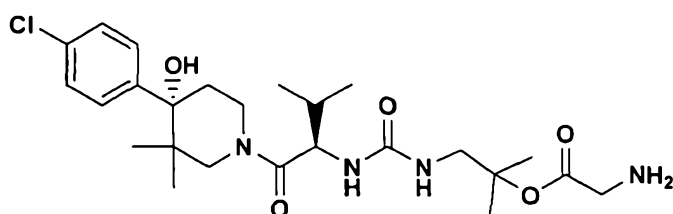
#### 步驟8：式I化合物



在氮氣氛下，將(R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基胺基甲酸苯基酯(16.0 g, 34.9 mmol)、1-胺基-2-甲基丙-2-醇(3.42 g, 38.3 mmol)及DIPEA(6.70 mL, 38.3 mmol)在室溫及攪拌下於MeCN(30 mL)中混合。將所得懸浮液加熱至回流，在此期間懸浮液變成無色溶液。在回流下攪拌約20分鐘後，沉澱出固體。在回流下攪拌1.5 h後，添加20 ml乙腈及另一0.1當量之1-胺基-2-甲基丙-2-醇及DIPEA。將反應混合物再攪拌1.5 h。此後，將反應混合物自加熱狀態中取出並冷卻至室溫。冷卻至室溫時，添加水以沉澱產物(約240 mL)且將所得自由流動之懸浮液攪拌過夜。此時段完成後，藉由過濾收集所得固體，使用水沖洗2次且然後在高真空下乾燥6小時以得到15.4克固體。將該等固體(及額外約1克試驗性批料)在室溫及攪拌下於50 mL丙酮中製成漿液，且然

後添加3倍體積之水(150 mL)。將自由流動之懸浮液攪拌過夜。此後，藉由過濾收集所得固體，使用水沖洗兩次且然後乾燥48 h以得到15.2克固體形式之式I化合物。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>, 旋轉異構體) δ ppm 7.47 (dd, J=15.4, 8.8 Hz, 4H), 7.31 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 4H), 4.71 (dd, J=12.1, 6.1 Hz, 2H), 4.54 (ddd, J=12.9, 2.5, 2.2 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.48 (dd, J=12.9, 1.4 Hz, 1H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 4H), 2.70 (td, J=13.6, 4.7 Hz, 1H), 2.61 (td, J=13.5, 5.0 Hz, 1H), 2.09 (dq, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.95 (dq, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.60 (ddd, J=13.9, 2.5, 2.3 Hz, 1H), 1.51 (ddd, J=14.2, 2.6, 2.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 6H), 1.14 (d, J=1.7 Hz, 6H), 1.05 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 173.6, 173.3, 161.1, 160.8, 144.8, 144.6, 133.82 (2 C, s), 130.2 (4 C, s), 128.3 (4 C, s), 76.0, 76.0, 71.7, 71.7, 55.9, 55.2, 55.1, 51.8 (2 C, s), 51.1, 43.0, 40.4, 39.9, 39.3, 34.8, 33.7, 33.1, 32.4, 27.2 (2 C, s), 27.1 (2 C, s), 23.1, 22.8, 21.4, 21.1, 20.3, 19.8, 17.9, 17.7, m/z: 454.2 [M+]<sup>+</sup>。

#### 步驟9：實例1



使用 DCC(182 mg, 0.881 mmol)處理化合物 1(200 mg, 0.441 mmol)、2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)乙酸(262 mg, 0.881 mmol)、及 DMAP(10.76 mg, 0.088 mmol)之溶液，且將混合物在室溫下攪拌 7 小時。LC/MS 分析顯示僅約 50% 之起始材料發生轉化，且顯示存在實質量自胺基酸之自偶合產生之酐。使用額外之 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)乙酸(262 mg, 0.881 mmol)及 DCC(182 mg, 0.881 mmol)處理混合物，然後在室溫下攪拌過夜。

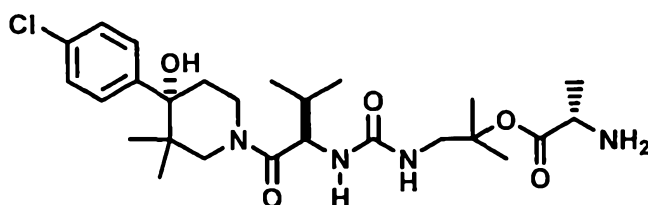
過濾混合物，且藉由 24 g 矽膠管柱(使用乙酸乙酯/己烷梯度以 40 mL/分鐘進行洗脫)純化濾液以得到含有一些未確認雜質之膜。藉由 24 g 矽膠管柱(使用 4% 然後 10% 之甲醇/二氯甲烷以 40 mL/分鐘進行洗脫)再次純化材料以得到無色膜形式之 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)乙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(197 mg, 0.261 mmol, 產率為 59.2%)。MS (ES<sup>+</sup>)=733.3 (M+H)<sup>+</sup>。

使用 DBU(7.40  $\mu$ L, 0.049 mmol)處理存於無水 THF(3 mL)中之 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)乙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(180 mg, 0.245 mmol)及 1-辛硫醇(0.426 mL, 2.455 mmol)的溶液，且將混合物在室溫下攪拌過夜。

使用氮氣流蒸發溶劑，且藉由 12 g 矽膠管柱(使用甲醇/

二氯甲烷梯度以 30 mL/min 進行洗脫) 純化殘餘物以得到無色玻璃狀之 2-胺基乙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯 (105 mg, 0.205 mmol, 產率為 84%)。MS (ES<sup>+</sup>) = 511.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 2



使用存於 DCM (2 mL) 中之 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (229 mg, 1.110 mmol) 的溶液處理存於 DCM (5 mL) 中之化合物 1 (200 mg, 0.396 mmol)、BOC-L-丙胺酸 (188 mg, 0.991 mmol)、4-(二甲基胺基)吡啶 (121 mg, 0.991 mmol) 的溶液，且將混合物在室溫下攪拌 24 h。過濾反應液以去除 N,N'-二環己基脲且在旋轉蒸發儀上濃縮濾液。將殘餘物溶於 EtOAc (15 mL) 中，冷卻至 0°C 且過濾掉額外之 N,N'-二環己基脲。使用 1 M KHSO<sub>4</sub> (3 次)、水及 5% NaHCO<sub>3</sub> (3 次) 洗滌濾液，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並濃縮。藉由使用 12 g 矽膠芯柱且使用 0-75% EtOAc/己烷洗脫之急驟層析來純化粗產物以得到固體形式之 (S)-2-(第三-丁氧基羧基胺基)丙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯 (160 mg, 0.256 mmol, 產率為 64.5%)。

使用存於二噁烷中之 4 M 鹽酸 (4 mL, 16.00 mmol) 處理存

於 DCM(0.5 mL)中之(S)-2-(第三-丁氧基羰基氨基)丙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(160 mg, 0.256 mmol)的溶液並在室溫下攪拌。10 min後，LC-MS顯示，起始材料>95%被消耗，且含有六氫吡啶鹽胺鍵裂解產生之副產物( $m/z=240$ )，該副產物亦以約10%之產率形成。將反應液逐滴添加至飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(35 mL)中且使用DCM(3×50 mL)萃取混合物。使用鹽水洗滌萃取物，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並藉由使用0-70% A/B洗脫之中壓C18層析(13 g 芯柱)純化粗產物。

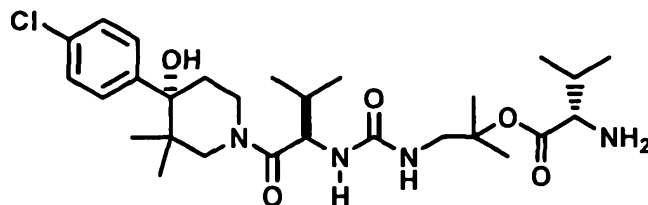
流速： 30 mL/min

流動相： A：10% MeOH-90%水-0.1% TFA

B：90% MeOH-10%水-0.1% TFA

彙集含有產物之部分，在旋轉蒸發儀上濃縮以去除大部分甲醇溶劑，使用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液將殘餘物處理至pH為8並使用DCM萃取。使用鹽水洗滌萃取物，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並在旋轉蒸發儀上濃縮以得到白色半結晶固體產物。將該固體溶於乙腈/水(2 mL/8 mL)中且冷凍並凍乾渾濁溶液以得到固體形式之(S)-2-氨基丙酸 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(65 mg, 0.121 mmol, 產率為47.4%)。

### 實例 3



使用存於DCM(2 mL)中之N,N'-二環己基碳化二亞胺(246 mg, 1.193 mmol)的溶液處理存於DCM(5 mL)中之化合物1 (215 mg, 0.426 mmol)、BOC-L-纈胺酸(231 mg, 1.066 mmol)及4-(二甲基氨基)吡啶(130 mg, 1.066 mmol)的溶液，且將混合物在室溫下攪拌48 h。過濾反應液以去除N,N-二環己基脲且在旋轉蒸發儀上濃縮濾液。將殘餘物溶於EtOAc(15 mL)中，冷卻至0℃且過濾掉額外N,N-二環己基脲。使用1 M KHSO<sub>4</sub> (3次)、水及5% NaHCO<sub>3</sub> (3次)洗滌濾液，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並濃縮。藉由使用12 g矽膠芯柱且使用0-75% EtOAc/己烷洗脫之急驟層析純化粗產物以得到固體形式之期望產物(S)-2-(第三-丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(170 mg, 0.260 mmol, 產率為61.1%)。

使用存於二噁烷中之4 M鹽酸(4 mL, 16.00 mmol)處理存於DCM(0.5 mL)中之(S)-2-(第三-丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(170 mg, 0.260 mmol)的溶液並在室溫下攪拌。10 min後，LC-MS顯示起始材料消耗>95%以上。

將反應液逐滴添加至飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(35 mL)中且使用

DCM(3×50 mL)萃取混合物。使用鹽水洗滌萃取物，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並藉由使用0-70% A/B洗脫之中壓C18層析(13 g 芯柱)純化粗產物。

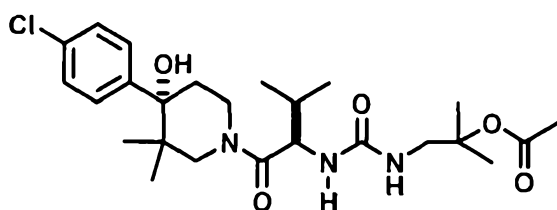
流速： 30 mL/min

流動相： A：10% MeOH-90%水-0.1% TFA

B：90% MeOH-10%水-0.1% TFA

彙集含有產物之部分，在旋轉蒸發儀上濃縮以去除大部分甲醇溶劑，使用飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液將殘餘物處理至pH為8並使用DCM萃取。使用鹽水洗滌萃取物，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在旋轉蒸發儀上濃縮以得到半結晶固體產物。將該固體溶於乙腈/水(2 mL/8 mL)中且冷凍並凍乾渾濁溶液以得到固體形式之(S)-2-胺基-3-甲基丁酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(55 mg, 0.097 mmol, 產率為37.4%)。

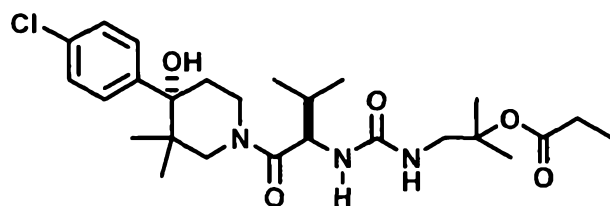
#### 實例 4



將化合物1(100 mg, 0.220 mmol)、DCM(10 mL)、乙酸酐(0.104 mL, 1.101 mmol)、三乙胺(0.061 mL, 0.441 mmol)及4-二甲基胺基吡啶(5.38 mg, 0.044 mmol)之溶液在加塞燒瓶中攪拌48 h。LCMS顯示期望產物中具有剩餘之20%起始材料。使用DCM(25 mL)稀釋混合物，使用pH 4乙酸鹽緩

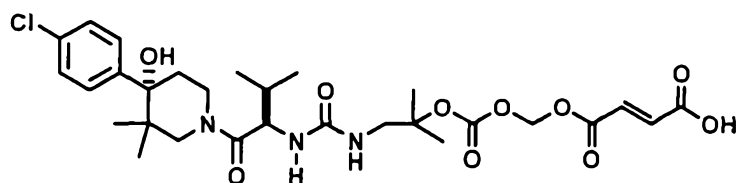
衝液(5 mL)及鹽水洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )並在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由使用12 g矽膠芯柱且使用0-100% EtOAC/己烷洗脫之急驟層析(藉由鉬酸鈾觀察TLC)純化粗產物。彙集含有產物之部分並在旋轉蒸發儀上濃縮以得到固體。將該固體溶於10%乙腈水溶液中並凍乾以得到非晶型固體形式之乙酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(65 mg, 0.128 mmol, 產率為58.3%)。

#### 實例 5



將化合物1(100 mg, 0.220 mmol)、丙酸酐(0.282 mL, 2.203 mmol)、DMAP(53.8 mg, 0.441 mmol)及DCM(5 mL)之溶液在室溫下攪拌24 h且然後在旋轉蒸發儀上濃縮。藉由使用13 g ISCO芯柱及使用0-80%梯度MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ 經10 min洗脫之中壓C18層析純化粗產物。彙集含有產物之部分，濃縮並凍乾以得到固體形式之丙酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(90 mg, 0.173 mmol, 產率為79%)。

#### 實例 6



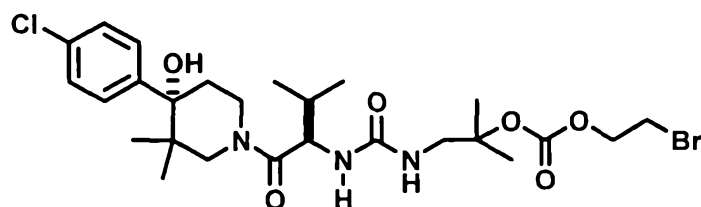
在室溫下經 3 min 之時間，向存於 DCM (3 mL) 中之化合物 1 (0.215 g, 0.474 mmol) 中添加吡啶 (0.192 mL, 2.368 mmol)，隨後逐滴添加氯甲酸氯甲酯 (0.084 mL, 0.947 mmol)。在氯甲酸氯甲酯之添加鄰近結束時，初始非均相混合物變得均勻。在室溫下將內容物攪拌 1 h，此時 LCMS (Luna 3u C18 4.6×30 mm；溶劑 A=10% MeOH、90% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA，溶劑 B=90% MeOH、10% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA) 顯示存在具有期望質量之主峰。濃縮反應混合物，將殘餘物溶於 MeOH (1.5 mL) 中並經受製備型 HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 30×100 mm；8 min 梯度；溶劑 A=10% MeOH、90% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA，溶劑 B=90% MeOH、10% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA)。收集期望部分，濃縮並分配於 DCM (10 mL) 與鹽水 (10 mL) 之間。分離 DCM 層，藉由硫酸鈉乾燥並濃縮以得到碳酸氯甲基酯 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯 (0.19 g, 0.348 mmol，產率為 73.4%)。

在室溫下向存於 DMF (2 mL) 中之碳酸氯甲基酯 1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯 (0.19 g, 0.348 mmol) 中依序添加三乙胺 (0.048 mL, 0.348 mmol) 及

富馬酸(0.020 g, 0.174 mmol)。將內容物在70°C(油浴溫度)下加熱20 h。將反應混合物冷卻至室溫並經受製備型HPLC(Phenomex Luna AXIA 30×100 mm; 10 min梯度; 溶劑A=10% CH<sub>3</sub>CN、90% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA, 溶劑B=90% CH<sub>3</sub>CN、10% H<sub>2</sub>O、0.1% TFA)。收集期望部分並濃縮。將殘餘物分配於DCM(20 mL)與鹽水(10 mL)之間。藉由硫酸鈉乾燥DCM層並濃縮以得到(R,E)-3-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-羰基)-2,8,8-三甲基-5,10,14-三側氧基-9,11,13-三氧雜-4,6-二氮雜十七碳15-烯-17-酸(0.022 g, 0.035 mmol, 產率為10.11%)。

將所獲得之半固體溶於MeOH(0.2 mL)及水(1.5 mL)中並過夜凍乾成固體。分析RP-HPLC:  $t_R$ =3.40 min(YMC S5 Combi ODS 4.6×50 mm; 4 min梯度; 溶劑A=10% MeOH、90% H<sub>2</sub>O、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 溶劑B=90% MeOH、10% H<sub>2</sub>O、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>。純度: >96%。MS (ESI)  $m/z$  626.20 (M+H)<sup>+</sup>。

### 實例 7

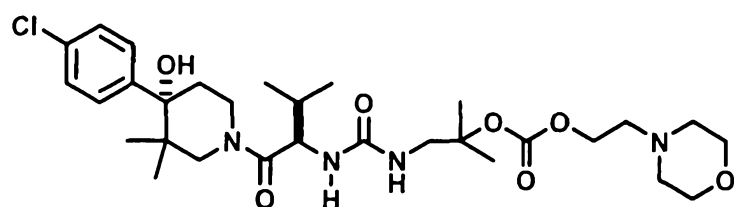


#### 步驟 1:

在0°C下向存於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL)中之化合物1中添加吡啶(0.534 mL, 6.61 mmol), 隨後添加氯甲酸2-溴乙酯(413 mg, 1.982 mmol)。將反應液緩慢升溫至室溫並攪拌4 h。濃縮

反應液並分配於EA(40 mL)與水(20 mL)之間。分離各層且使用0.5 N HCl、稀NaHCO<sub>3</sub>水溶液、然後鹽水進一步洗滌EA層。乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)EA層，過濾並濃縮。經由急驟層析在SiO<sub>2</sub> (25%-50% EA/庚烷至100% EA)上純化產物並乾燥以提供固體形式之碳酸2-溴乙基酯1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(790 mg, 1.267 mmol, 產率為96%)。

HPLC純度：97%，室溫4.00 min；LCMS: 606.3 (M<sup>+</sup>)。



## 步驟2：

向存於DMF(3 mL)中之碳酸2-溴乙基酯1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(780 mg, 1.289 mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (356 mg, 2.58 mmol)的溶液中添加嗎啉且將反應液在室溫下攪拌過夜。在高真空下乾燥粗產物過夜後，經由管柱層析(50% EA/庚烷至100% EA至5% MeOH/EA)純化殘餘玻璃狀物，以提供發泡體形式之碳酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯2-嗎啉基乙酯(620 mg, 1.014 mmol, 產率為79%)。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 旋轉異構體) δ 7.40-7.24 (m, 4H),

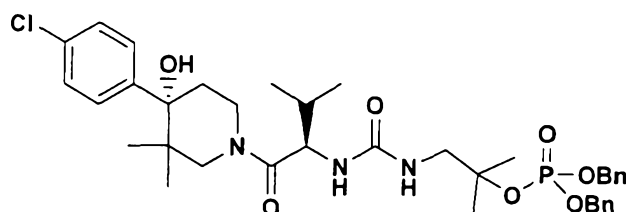
5.44 (dd,  $J=21.9, 8.8$  Hz, 1H), 5.13 (dt,  $J=21.1, 5.7$  Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (br d, 0.5H), 4.20 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.95 (m, 0.5H), 3.71 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 3H), 3.15 (dt,  $J=13.1, 2.6$  Hz, 0.5H), 3.05 (d,  $J=12.7$  Hz, 0.5H), 2.64 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J=4.4$  Hz, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 6H), 1.06 (d,  $J=6.6$  Hz, 1.5H), 0.97-0.76 (m, 10.5H)。HPLC純度： $>99\%$ ，室溫 3.23 min(Chromalith Speedrod, C18,  $4.6 \times 50$  mm, 10% MeOH/水至 90% MeOH/水，具有 0.2%  $H_3PO_4$ ，4 min梯度，4 mL/min)。LCMS: 611.38 ( $M^+$ )。

#### 鹽酸鹽之形成：

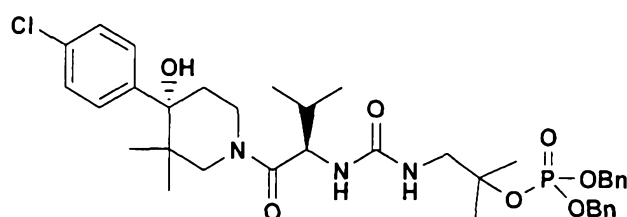
向存於EA(4 mL)中之碳酸1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯2-嗎啉基乙酯(222 mg, 0.363 mmol)的溶液中添加存於二噁烷中之HCl(0.086 mL, 0.345 mmol)。對混合物簡單地進行超音波處理直至溶液中形成輕霧，然後快速攪拌過夜。過濾固體並乾燥以提供220 mg固體。 $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz, 旋轉異構體)  $\delta$  7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 6.44 (m, 0.5H), 6.20 (m, 0.5H), 5.09 (s, 0.7H), 4.58 (m, 0.7H), 4.39 (m, 2H), 3.94 (M, 4H), 3.73 (t,  $J=11.9$  Hz, 2H), 3.43-2.89 (m, 18H), 1.52-1.32 (m, 8H), 0.2 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 0.82 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H), 0.79 (d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 0.69 (m, 3H), 0.61 (m, 4H)。HPLC純度： $>99\%$ ，室溫 3.25 min(Chromalith Speedrod, C18,  $4.6 \times 50$

mm，10% MeOH/水至90% MeOH/水，具有0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>，4 min梯度，4 mL/min)。

### 實例 8



在25℃及攪拌下於氮氣下將1-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)脲(化合物1，300 mg，0.661 mmol)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)中，然後添加二苄基二異丙基胺基磷(456 mg，1.322 mmol)，隨後添加1H-四唑(93 mg，1.322 mmol)。反應液含有一些在數分鐘後會溶解之固體。添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.020 mL，0.661 mmol)並攪拌數小時。然後使用10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>、1 N HCl、及鹽水洗滌反應液。藉由硫酸鈉乾燥有機層並濃縮以得到560 mg玻璃狀物，藉由矽膠在3:1至1:1之己烷/EtOAc至100% EtOAc至9:1二氯甲烷/甲醇中純化以得到玻璃狀產物磷酸二苄基酯1-(3-((R)-1-((S)-4-(4-氯苯基)-4-羥基-3,3-二甲基六氫吡啶-1-基)-3-甲基-1-側氧基丁-2-基)脲基)-2-甲基丙-2-基酯(460 mg，0.644 mmol，產率為97%)。

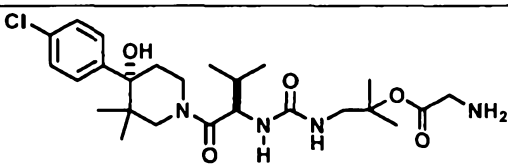
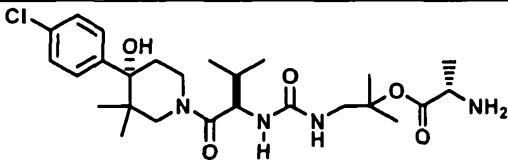
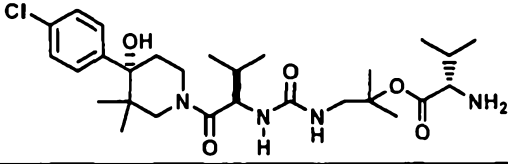
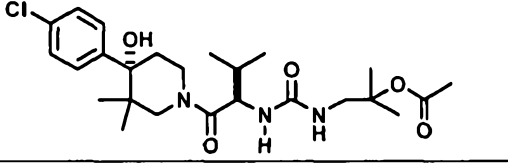
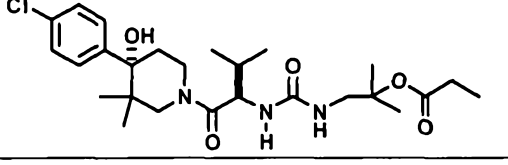


## 用途

通常，式(I)化合物之前藥已顯示可作為趨化因子受體活性之調節劑。藉由展現作為趨化因子受體活性調節劑之活性，預計化合物可用於治療與趨化因子及其同源受體有關之人類疾病。

製備本發明前藥以提供優於化合物I之改進之溶解性及穩定性性質，如下表I中所示。化合物1在pH 6.6緩衝液中之溶解度為0.047 mg/mL，如藉由上文所列示之方法所測定。根據上述分析中所列示之方法，化學穩定性半衰期在pH 1時為30 h且在pH 7.4時大於22 h。對於表1，水中穩定性半衰期係指前藥向化合物1之轉化。

表 1

實驗編號	前藥結構	水溶性， mg/mL (pH)	水中穩定性半 衰期(pH 1 / 7.4) Hr
1		1.1 (6.5)	159 / 86
2		未測試	未測試
3		>0.6 (6.5)	237 / >22
4		0.03 (6.5)	29 / >22
5		0.04 (6.5)	25 ? >22

6		2.2 (6.5)	61 / 49
7		0.34 (6.5)	85 / 131
8		>7.2 (7.4)	32 /
9		1.6 (6.5)	25 / 72
10		未測試	<1 /
11		未測試	107 / 0.3
12			82 / 0.3
13		未測定	10.1 / 0.25
14		0.18 (7.4)	49 / 107
15		0.022 (7.4)	>22 / >22
16		未測定	不穩定

17		<0.007 (7.4)	>22 / >22
18		0.059 (7.4)	>22 / >22
19		0.08 (6.5)	>22 / >22
20		0.317 (6.5)	>22 / >22
21		>16 (7.4)	>22 / >22
22		>7 (6.5)	44 / >22
23		>0.3 (6.5)	25 / 23
24		1.1 (6.5)	77 / >22
25		>0.32 (7.4)	16.6 / 73
26		未測試	未測試

27		0.5 (6.5)	36 / >22
28		7.1 (6.5)	1.4 / >22
29		4.8 (6.5)	81 / >22
30		0.31 (6.5)	33 / >22h
31		>3.3 (6.5)	61 / >22
32		1.12 (6.5)	>22 / >22
33		>1.6 (6.5)	>22 / >22
34		>0.18 (6.5)	47 / >22
35		0.18 (6.5)	100 / 30.3
36		>1.2 (6.5)	97 / >22h

## 熱動力學平衡水溶性分析

### 標準物製備

藉由精確稱取 0.5-0.7 mg 存於 5 ml 甲醇中之試樣來製備校準標準物。若材料並不完全溶於甲醇中，則使用諸如 DMSO 等其他溶劑或混合溶劑。

\*校準標準物通常係在分析開始前即刻現製備。應使用兩點校準曲線來確定最終溶液之濃度。對標準溶液實施連續稀釋。

### 測試試樣之製備

藉由向 1 打蘭(dram)瓶中之剩餘材料部分(約 1 mg/1 ml)中添加工 1.0 ml 適當水性溶劑來製備最終飽和溶液。對溶液實施超音波處理並渦旋約 30 秒。將試樣溶液置於盤旋器中，該盤旋器在室溫下將試樣溶液連續攪動 15-24 小時。然後將最終飽和溶液轉移至 1.5 ml 埃彭道夫(Eppendorf)管中並在 10000 rpm 下離心約 2 min。將來自飽和溶液之上清液在並不過濾之情形下轉移至玻璃 HPLC 瓶中，此乃因 1.5 mL 體積不足以填滿注射器式過濾器。此試樣製備程序消除了非特異性結合對過濾裝置之影響。

### LC 量化：

藉由 HPLC 使用 UV/Vis 二極體陣列或可變波長檢測來分析標準物及試樣。典型量化波長為 210 或 254 nm；檢測波長可單獨設置以優化靈敏度。除 UV 檢測外，推薦質譜檢測(若可行)以證實對目標 HPLC-UV 峰之識別。

若 HPLC-UV 峰偏離標準校準曲線之線性部分，則稀釋測

試水溶液。若需要，則典型稀釋包含 100  $\mu$ l/900  $\mu$ l (X10) 或 500  $\mu$ l/500  $\mu$ l (2X)。

### 試劑

採用 HPLC 級溶劑。

### 溶液穩定性分析

乙腈原液：藉由在 5 mL 容量瓶中將 1.5-2.0 mg 精確稱取之化合物溶於 5.0 mL 乙腈中來製備前藥之乙腈原液。

pH 7.4 緩衝液工作溶液：藉由在 20 mL 閃爍瓶中將 1.5 mL 乙腈原液添加至 3.5 mL 穩定性緩衝液中來製備藥物之 pH 7.4 緩衝液工作溶液，充分混合。使用 3 mL 注射器，取出約 3 mL 溶液並使用 Gelman 0.45  $\mu$ m 注射器式過濾器過濾至清潔之 1.5 mL LC 瓶中。此經過濾溶液將用於評價在整個研究過程期間之前藥降解。目標濃度：90-120  $\mu$ g/mL (70% 水：30% 乙腈)。

pH 1.0 酸性工作溶液：藉由在 20 mL 閃爍瓶中將 1.5 mL 乙腈原液添加至 3.5 mL 穩定性緩衝液中來製備藥物之 pH 1.0 工作溶液，充分混合。使用 3 mL 注射器，取出約 3 mL 溶液並使用 Gelman 0.45  $\mu$ m 注射器式過濾器過濾至清潔之 1.5 mL LC 瓶中。此經過濾溶液將用於評價在整個研究過程期間之前藥降解。目標濃度：90-120  $\mu$ g/mL (70% 水：30% 乙腈)。

實施上述試樣製備程序後，製備用於各 pH 條件之單一試樣 (n=1)。然後將試樣置於維持於 37°C 下之 HPLC 自動取樣器中且經 24 hr 時間分析試樣。報告相對於初始峰面積 (t=0h) 之剩餘藥物 (%)。在可計算轉化成母體之半衰期之情

形下，獲得  $t_{1/2}$ 。藉由最終時間點試樣之 LCMS 及 HPLC 分析來證實自前藥至母體之轉化。

典型 LC 參數如下所示：

HPLC 系統：HP1100 系列，Hewlett Packard.，Heated 自動取樣器

分析管柱：Synergi 4u Hydro C18, 4.6 mm × 5.0 cm, Phenomenex  
管柱溫度：40°C  
自動取樣器溫度：37°C  
流速：1.0 mL/min  
注射體積：10 µL  
流動相：A：乙腈  
B：0.1% 磷酸水溶液  
運行時間：14.0 分鐘

典型 LCMS 參數如下所示：

LC-MS 系統：Surveyor HPLC 系統，ThermoFinnigan LCQ Deca XP Max (Ion trap)

分析管柱：Synergi 4u Hydro C18, 4.6 mm × 5.0 cm, Phenomenex  
管柱溫度：40°C  
自動取樣器溫度：22°C  
流速：1.0 mL/min  
注射體積：5 µL  
流動相：A：95% 乙腈/5% 20 mM 乙酸銨  
B：5% 乙腈/95% 20 mM 乙酸銨

#### LCQ 參數

鞘流速：81.64  
Aux/Sweep 流速：19.01  
電流 (uA)：10.89  
電壓 (kV)：5.00  
毛細管 ©：348.10  
毛細管電壓 (V)：30.44

哺乳動物趨化因子受體提供干擾或促進哺乳動物(例如人類)中之免疫細胞功能之目標。出於治療目的，抑制或促進趨化因子受體功能之化合物尤其可用於調節免疫細胞功能。

因此，本發明係關於一或多種式(I)化合物之前藥，該等前藥據信可用於預防及/或治療各種炎性、感染性、及免疫調節性病症及疾病(包含哮喘)及過敏性疾病、病原微生物(藉由定義其包含病毒)感染、以及自體免疫性病況(例如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)。

舉例而言，可投與抑制一或多種哺乳動物趨化因子受體(例如，人類趨化因子受體)功能之本發明化合物以抑制(即，減輕或預防)炎症或感染性疾病。因此，可抑制一或多種炎性過程，例如白細胞遷移、黏附、趨化性、胞吐作用(例如，酵素、組胺之胞吐作用)、或炎性介體釋放。

類似地，投與促進一或多種哺乳動物趨化因子受體(例如，人類趨化因子)功能之本發明化合物以刺激(誘導或增強)免疫或炎性反應(例如白細胞遷移、黏附、趨化性、胞吐作用(例如，酵素、組胺之胞吐作用)、或炎性介體釋放)，從而有利地刺激炎性過程。舉例而言，可補充嗜酸性粒細胞以抵抗寄生蟲感染。此外，若預期遞送足量化合物會經由誘導趨化因子受體內在化而造成細胞上受體表現損失或以誤導細胞遷移之方式遞送化合物，則本發明亦可涵蓋使用促進一或多種哺乳動物趨化因子受體功能之化合物來治療上述炎性、過敏性及自體免疫性疾病。

除靈長類(例如人類)外，可根據本發明方法來治療各種其他哺乳動物。舉例而言，可治療之哺乳動物包含但不限於牛、羊、山羊、馬、狗、貓、豚鼠、大鼠或其他牛類、綿羊、馬類、犬類、貓類、齧齒類動物或鼠類物種。然而，該方法亦可應用於其他物種中，例如鳥類物種。在上述方法中治療之個體係哺乳動物(雄性或雌性)，其中期望對趨化因子受體活性進行調節。本文所用「調節」意欲涵蓋拮抗作用、激動作用、部分拮抗作用及/或部分激動作用。

可使用趨化因子受體功能抑制劑治療之人類或其他物種之疾病或病狀包含但不限於：炎性或過敏性疾病及病狀，包含呼吸過敏性疾病，例如哮喘、過敏性鼻炎、過敏性肺病、過敏性肺炎、嗜酸性蜂窩織炎(例如，韋爾氏症候群(Well's syndrome))、嗜酸性肺炎(例如，呂弗勒氏症候群(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性肺炎)、嗜酸性筋膜炎(例如，舒爾曼氏症候群(Shulman's syndrome))、遲髮型過敏、間質性肺病(ILD)(例如，特發性肺纖維化、或與類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、強直性脊柱炎、全身性硬化症、薛格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、多肌炎或皮肌炎有關之ILD)；全身性過敏或過敏性反應、藥物過敏(例如，對青黴素、頭孢菌素過敏)、因攝入經污染色胺酸引起之嗜酸細胞增多性肌痛症候群、蟲螫過敏；自體免疫性疾病，例如類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、多發性硬化、全身性紅斑狼瘡、重症肌無力、青少年糖尿病；腎小

球腎炎、自體免疫性甲狀腺炎、貝赫切特氏病(Behcet's disease)；移植排斥(例如，移植中)，包含同種異體移植排斥或移植物抗宿主病；炎性腸病，例如克羅恩氏病及潰瘍性結腸炎；脊椎關節病；硬皮病；牛皮癬(包含T-細胞介導之牛皮癬)及炎性皮膚病，例如皮炎、濕疹、特應性皮炎、過敏性接觸性皮炎、蕁麻疹；血管炎(例如，引起壞死血管炎、皮膚血管炎、及過敏性血管炎)；嗜酸性肌炎、嗜酸性筋膜炎；具有皮膚或器官白血病細胞浸潤之癌症。可治療欲抑制不期望炎性反應之其他疾病或病狀，其包含但不限於再灌注損傷、動脈粥樣硬化、某些血液惡性腫瘤、由細胞因子誘導之毒性(例如，敗血性休克、內毒素性休克)、多肌炎、皮肌炎。可使用趨化因子受體功能抑制劑治療之人類或其他物種的感染性疾病或病狀包含但不限於HIV。

可使用趨化因子受體功能調節劑治療之人類或其他物種之疾病或病狀包含但不限於：免疫抑制，例如患有免疫缺陷症候群(例如AIDS或其他病毒感染)之個體之免疫抑制、經受可造成免疫抑制之放射療法、化學療法、自體免疫性疾病之療法或藥物療法(例如，血脂類固醇療法)之個體的免疫抑制；由受體功能先天性缺陷或其他原因引起之免疫抑制；及感染疾病，例如寄生蟲病，其包含但不限於蠕蟲感染，例如線蟲(蛔蟲)(鞭蟲病、蟯蟲病、蛔蟲病、鉤蟲病、類圓線蟲病、旋毛蟲病、絲蟲病)、吸蟲(肝蛭)(血吸蟲病、華支睪吸蟲病)、條蟲(cestode)(條蟲(tape worm))

(棘球蚴病、條蟲病、囊蟲病)、內臟蟲、內臟幼蟲偏頭痛(例如, 弓蛔蟲屬(*Toxocara*))、嗜酸性胃腸炎(例如, 異尖線蟲屬(*Anisaki* sp.))、鼠海豚線蟲屬(*Phocanema* sp.))、皮膚幼蟲偏頭痛(巴西鉤蟲(*Ancylostoma braziliense*))、犬鉤蟲(*Ancylostoma caninum*))。因此, 本發明化合物可用於預防及治療各種炎性、感染性及免疫調節性病症及疾病。

此外, 若預期遞送足量化合物會經由誘導趨化因子受體內在化而造成細胞上受體表現損失或以誤導細胞遷移之方式遞送化合物, 則本發明亦可涵蓋使用趨化因子受體功能促進劑來治療上述炎性、過敏性及自體免疫性疾病。

在另一態樣中, 本發明可用於評價G蛋白偶合受體之假定特異性激動劑或拮抗劑。本發明係關於一或多種式(I)化合物之前藥在製備調節趨化因子受體活性之化合物及實施關於該等化合物之篩選分析中的用途。另外, 本發明化合物可用於(例如)藉由競爭抑制來確立或確定其他化合物與趨化因子受體之結合位點, 或在分析中用作參考來比較其已知活性與具有未知活性之化合物。在研究新分析或方案時, 本發明化合物可用於測試其功效。特定而言, 該等化合物可提供於(例如)用於涉及上述疾病之醫藥研究的商業套組中。本發明化合物亦可用於評價趨化因子受體之假定特異性調節劑。此外, 可利用本發明化合物藉由以下方式來檢驗並非視為趨化因子受體之G蛋白偶合受體的特異性: 用作並不結合之化合物實例或在該等受體上活化且可幫助界定相互作用之特異性位點之化合物的結構變體。

使用式(I)化合物之前藥來治療或預防選自以下之病症：

類風濕性關節炎、骨關節炎、敗血性休克、動脈粥樣硬化、動脈瘤、發燒、心血管效應、血液動力學休克、膿毒症症候群、急性缺血再灌注損傷、瘧疾、克羅恩氏病、炎症性腸病、分支桿菌感染、髓膜炎、牛皮癬、充血性心臟衰竭、纖維變性疾病、惡病質、移植排斥、自體免疫性疾病、皮膚炎性疾病、多發性硬化、輻射損傷、高氧牙槽損傷、HIV、HIV癡呆、非胰島素依賴型糖尿病、哮喘、過敏性鼻炎、特應性皮炎、特發性肺纖維化、大皰性類天皰瘡、蠕蟲寄生蟲感染、過敏性結腸炎、濕疹、結膜炎、移植、家族性嗜酸細胞增多症、嗜酸性蜂窩織炎、嗜酸性肺炎、嗜酸性筋膜炎、嗜酸性胃腸炎、藥物誘導性嗜酸粒細胞增多、囊性纖維化、丘-施二氏症候群(Churg-Strauss syndrome)、淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、結腸癌、費爾蒂氏症候群(Felty's syndrome)、肉瘤樣病、葡萄膜炎、阿爾茨海默氏病(Alzheimer)、腎小球腎炎、及全身性紅斑狼瘡。

在另一態樣中，使用式(I)化合物之前藥來治療或預防選自以下之炎症病症：類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、炎症性腸病、牛皮癬、充血性心臟衰竭、多發性硬化、自體免疫性疾病、皮膚炎性疾病。

在另一態樣中，使用化合物前藥來治療或預防選自類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病、炎

性腸病、及多發性硬化之炎性病症。

藉由組合本發明化合物與已知用於該等用途之其他化合物來闡釋用以預防及治療炎性、感染性及免疫調節性病徵及疾病(包含哮喘)及過敏性疾病以及自體免疫性病況(例如類風濕性關節炎及動脈粥樣硬化)、及彼等上述病況之組合療法。舉例而言，在治療或預防炎症中，本發明化合物可結合抗炎劑或鎮痛劑一起使用，例如，鴉片激動劑、脂氧合酶抑制劑、環氧合酶-2抑制劑、介白素抑制劑(例如介白素-1抑制劑)、腫瘤壞死因子抑制劑、NMDA拮抗劑、一氧化氮抑制劑或一氧化氮合成抑制劑、非類固醇抗炎劑、磷酸二酯酶抑制劑、或細胞因子抑制抗炎劑(例如以下化合物：對乙醯胺基酚、阿斯匹林(aspirin)、可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮咯酸(ketorolac)、嗎啡、萘普生(naproxen)、非納西汀(phenacetin)、吡羅昔康(piroxicam)、類固醇鎮痛劑、舒芬太尼(sufentanyl)、蘇林酸(sunlindac)、干擾素 $\alpha$ 及諸如此類)。類似地，本發明化合物可與以下物質一起投與：止痛劑；增效劑，例如咖啡因、H<sub>2</sub>拮抗劑、西甲矽油(simethicone)、氫氧化鋁或氫氧化鎂；減充血劑，例如去氧腎上腺素、苯丙醇胺、偽麻黃鹼(pseudoephedrine)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、腎上腺素、萘甲唑啉(naphazoline)、賽洛唑啉(xylometazoline)、丙己君(propylhexedrine)、或左旋去氧麻黃鹼；及止咳藥，例如可待因、氫可酮(hydrocodone)、卡拉美芬(caramiphen)、噴托維林

(carbetapentane)、或右美沙芬(dextramethorphan)；利尿藥；及鎮靜或非鎮靜抗組胺藥。同樣，本發明化合物可與用於治療/預防/抑制或改善本發明化合物有用之疾病或病狀之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由其常用途徑及用量與本發明化合物同時或依序投與。當本發明化合物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用除本發明化合物外含有該等其他藥物之醫藥組合物。因此，本發明醫藥組合物包含彼等除本發明化合物外亦含有一或多種其他活性成份之組合物。

可與本發明化合物組合分開或在相同醫藥組合物中投與之其他活性成份的實例包含但不限於：(a)整聯蛋白拮抗劑，例如彼等用於選擇素、ICAM及VLA-4者；(b)類固醇，例如倍氯米松(beclomethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫化可的松(hydrocortisone)；(c)免疫抑制劑，例如環孢素、他克莫司(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)及其他FK-506型免疫抑制劑；(d)抗組胺藥(H1-組胺拮抗劑)，例如溴苯那敏(bromopheniramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、曲普利啶(triprolidine)、氯馬斯汀(clemastine)、苯海拉明(diphenhydramine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、曲吡那敏(tripelennamine)、羥嗪、甲地嗪(methdilazine)、異丙嗪(promethazine)、阿利馬嗪(trimeprazine)、阿紮他定(azatadine)、賽庚啶(cyproheptadine)、

安他唑啉(antazoline)、非尼拉敏(pheniramine)、美吡拉敏(pyrilamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)、氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、非索非那定(fexofenadine)、去羧乙基氯雷他定(descarboethoxyloratadine)及諸如此類；(e)非類固醇平喘藥，例如b2-激動劑(特布他林(terbutaline)、奧西那林(metaproterenol)、非諾特羅(fenoterol)、異他林(isoetharine)、沙丁胺醇(albuterol)、比托特羅(bitolterol)及吡布特羅(pirbuterol))、茶鹼(theophylline)、色甘酸鈉(cromolyn sodium)、阿托品(atropine)、異丙托溴銨(ipratropium bromide)、白三烯拮抗劑(紮魯司特(zafirlukast)、孟魯司特(montelukast)、普侖司特(pranlukast)、伊拉司特(iralukast)、泊比司特(pobilukast)、SKB-102,203)、白三烯生物合成抑制劑(齊留通(zileuton)、BAY-1005)；(f)非類固醇抗炎劑(NSAID)，例如丙酸衍生物(阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生、奧沙普秦(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫噁洛芬(tioxaprofen))、乙酸衍生物(吲哚美辛、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸

(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奧平酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(氟芬那酸(flufenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumnic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))、聯苯甲酸衍生物(二氟尼柳(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))、昔康(oxicam)(伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))、水楊酸鹽(乙醯水楊酸、柳氮磺吡啶(sulfasalazine))及吡唑啉酮(pyrazolone)(阿紫丙宗(apazone)、苯紫哌啉酮(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、保泰松(phenylbutazone))；(g)環氧合酶-2(COX-2)抑制劑；(h)磷酸二酯酶IV型(PDE-IV)抑制劑；(i)其他趨化因子受體拮抗劑；(j)降膽固醇劑，例如HMG-COA還原酶抑制劑(洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)及其他他汀)、多價螯合劑(考來烯胺(cholestyramine)及考來替泊(colestipol))、菸酸、非諾貝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非貝齊(gemfibrozil)、氯貝丁酯(clofibrat)、非諾貝特(fenofibrate)及苯紫貝特(benzafibrate))及普羅布考(probucol)；(k)抗糖尿病劑，例如胰島素、磺醯脲、雙胍(二甲雙胍(metformin))、 $\alpha$ -葡糖

苷酶抑制劑(糖祿(acarbose))及格列酮(glitazone)(曲格列酮(troglitazone)及吡格列酮(pioglitazone))；(l)干擾素(干擾素 $\alpha$ -2a、干擾素-2B、干擾素 $\alpha$ -N3、干擾素 $\beta$ -1a、干擾素 $\beta$ -1b、干擾素 $\gamma$ -1b)製劑；(m)抗病毒化合物，例如依法韋侖(efavirenz)、奈韋拉平(nevirapine)、英地綱韋(indinavir)、更昔洛韋(ganciclovir)、拉米夫定(lamivudine)、泛昔洛韋(famciclovir)、及紮昔他賓(zalcitabine)；(n)其他化合物，例如5-胺基水楊酸及其煎藥、抗代謝物(例如硫唑嘌呤(azathioprine)及6-巰嘌呤)及細胞毒性癌症化學治療劑。可改變本發明化合物與第二活性成份之重量比且應端視每一成份之有效劑量而定。

通常，應使用每一成份之有效劑量。因此，舉例而言，當組合本發明化合物與NSAID時，本發明化合物與NSAID之重量比通常介於約1000:1至約1:1000、或約200:1至約1:200之間。本發明化合物與其他活性成份之組合通常亦應在上述範圍內，但在每一情形下，應使用每一活性成份之有效劑量。

將化合物以治療有效量投與哺乳動物。「治療有效量」意指在單獨或與額外治療劑組合投與哺乳動物時可有效預防或改善血栓栓塞性疾病病狀或該疾病進展的化合物量。

#### 劑量及調配

本發明化合物可以諸如以下口服劑型投與：錠劑、膠囊(各包含持續釋放或定時釋放調配物)、丸劑、粉劑、顆粒、酏劑、酹劑、懸浮液、糖漿、及乳液。其亦可以靜脈

內(推注或輸注)、腹膜腔內、皮下、或肌內之形式投與，其皆使用彼等熟習醫藥技術者所熟知之劑型。可單獨投與，但通常使用基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑投與。

當然，本發明化合物之劑量方案端視已知因素而有所變化，例如特定試劑之藥效動力學特性及其投與模式及途徑；受試者之物種、年齡、性別、健康狀況、醫學病狀、及重量；症狀之性質及程度；同時治療之種類；治療頻率；投與途徑、患者之腎及肝功能、及期望效應。醫師或獸醫可確定及開出預防、抵製、或阻止血栓栓塞性病症之進展所需藥物之有效量。

根據一般導則，在用於所示效應時，各活性成份之日口服劑量介於約0.001-1000 mg/kg體重/天之間，或介於約0.01-100 mg/kg體重/天之間，或介於約1.0-20 mg/kg/天之間。在以恆定速率輸注期間，靜脈內劑量介於約1 mg/kg/分鐘至約10 mg/kg/分鐘之間。本發明化合物可以單一日劑量投與，或可以每日兩次、三次、或四次之分開劑量投與總日劑量。

本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑、或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片投與。在以經皮遞送系統形式投與時，在整個劑量方案期間當然應連續而非間斷性地投與劑量。

化合物通常係以與適宜醫藥稀釋劑、賦形劑、或載劑(在本文中統稱為醫藥載劑)之混合物形式投與，該等醫藥

載劑係針對預期投與形式(即，口服錠劑、膠囊、酏劑、糖漿及諸如此類)進行適當地選擇且符合習用醫藥實踐。

舉例而言，對於錠劑或膠囊形式之口服投與而言，活性藥物組份可與口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑進行組合，例如乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纖維素、硬脂酸鎂、磷酸二鈣、硫酸鈣、甘露醇、山梨醇及諸如此類；對於液體形式之口服投與而言，口服藥物組份可與任一口服、無毒、醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水、及諸如此類)進行組合。另外，在期望或需要時，適宜黏合劑、潤滑劑、崩解劑、及著色劑亦可納入混合物中。適宜黏合劑包含澱粉、明膠、天然糖(例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(例如阿拉伯膠、黃耆膠、或藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟、及諸如此類。用於該等劑型中之潤滑劑包含油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、及諸如此類。崩解劑包含(不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠、及諸如此類。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式投與，例如小單室囊泡、大單室囊泡、及多室囊泡。脂質體可自各種磷脂形成，例如膽固醇、硬脂胺、或磷脂醯膽鹼。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包含聚乙炔基吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯醯胺-苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或經棕櫚醯殘基取代之聚環氧乙烷-聚離胺酸。另

外，本發明化合物可與用於達成控制釋放藥物之生物可降解聚合物種類偶合，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸及聚乙醇酸之共聚物、聚胺基己酸己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚丙烯酸氰基酯、及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

適於投與之劑型(醫藥組合物)可含有約1毫克至約100毫克活性成份/劑量單位。在該等醫藥組合物中，以組合物之總重計，活性成份之存在量通常為約0.5重量%至95重量%。

明膠膠囊可含有活性成份及粉末化載劑，例如乳糖、澱粉、纖維素衍生物、硬脂酸鎂、硬脂酸、及諸如此類。可使用相似稀釋劑來製備經壓製錠劑。可將錠劑及膠囊製成持續釋放產物以經數小時時間連續釋放醫藥。可對經壓製錠劑實施糖包覆或膜包覆以掩蔽任何不良氣味並保護錠劑免受大氣影響，或實施腸包覆以在胃腸道中選擇性地崩解。

用於口服投與之液體劑型可含有著色劑及矯味劑以增加患者接受性。

通常，水、適宜油、鹽水、水性右旋糖(葡萄糖)、及相關糖溶液及二醇(例如聚丙二醇或聚乙二醇)係用於非經腸溶液之適宜載劑。用於非經腸投與之溶液可含有活性成份之水溶性鹽、適宜穩定劑、及(若需要)緩衝液物質。諸如亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、或抗壞血酸等抗氧化劑(單獨或組合)係適宜穩定劑。亦使用檸檬酸及其鹽及EDTA鈉。此外，非經腸溶液可含有防腐劑，例如苯紫氯銨、對羥基苯

甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯、及氯丁醇。

適宜醫藥載劑闡述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司中，該文獻係此領域中之標準參考文獻文件。

用於投與本發明化合物之代表性有用醫藥劑型可闡釋如下：

#### 膠囊

可藉由填充標準之兩片硬質明膠膠囊來製備大量單位膠囊，每片硬質明膠膠囊含有100毫克粉末化活性成份、150毫克乳糖、50毫克纖維素、及6毫克硬脂酸鎂。

#### 軟質明膠膠囊

可製備存於可消化油(例如大豆油、棉籽油或橄欖油)中之活性成份的混合物，且藉助正排量幫浦注射至明膠中以形成含有100毫克活性成份之軟質明膠膠囊。應洗滌膠囊並乾燥。

#### 錠劑

可藉由習用程序來製備錠劑，從而使劑量單位係100毫克活性成份、0.2毫克膠體二氧化矽、5毫克硬脂酸鎂、275毫克微晶纖維素、11毫克澱粉及98.8毫克乳糖。可施加適當塗層以增加適口性或延遲吸收。

#### 可注射劑型

適於藉由注射投與之非經腸組合物可藉由在10體積%之聚丙二醇及水中攪拌1.5重量%之活性成份製得。應使溶液與氯化鈉等滲並進行滅菌。

## 懸浮液

可製備用於口服投與之如下水性懸浮液：每5 mL含有100 mg活性成份細粉、200 mg羧甲基纖維素鈉、5 mg苯甲酸鈉、1.0 g山梨醇溶液(U.S.P.)、及0.025 mL香草醛。

若本發明化合物與其他抗凝劑組合使用，則舉例而言，日劑量可為每公斤患者體重使用約0.1-100毫克本發明化合物及約1-7.5毫克第二抗凝劑。對於錠劑劑型，本發明化合物之存在量通常可為約5-10毫克/劑量單位，且第二抗凝劑之量為約1-5毫克/劑量單位。

在兩種或更多種上述第二治療劑與本發明化合物一起投與時，根據在組合投與時治療劑之加成性或協同效應，典型日劑量及典型劑型中各組份之量通常可低於單獨投與該藥劑時之常用劑量。特定而言，在以單一劑量單位形式提供時，組合之活性成份之間可能存在化學相互作用。出於此原因，在本發明化合物與第二治療試劑組合於單一劑量單位中時，其應經調配使得儘管活性成份組合於單一劑量單位中但仍將活性成份之間之物理接觸降至最低(即減少)。舉例而言，可對一種活性成份包覆腸衣。藉由對其中一種活性成份包覆腸衣，不僅可將所組合活性成份間之接觸降至最低，且亦可能控制其中一種組份在胃腸道中釋放，而另一種組份則不在胃中釋放，而是在腸中釋放。其中一種活性成份亦可包覆如下材料：其可影響在整個胃腸道中之持續釋放且亦用於將所組合活性成份間之物理接觸降至最低。此外，可另外對持續釋放之組份包覆腸衣，從

而僅在腸中釋放此組份。另一方式涉及調配組合產品，其中一種組份包覆有持續及/或腸釋放聚合物，且另一組份亦包覆有聚合物(例如低黏度等級之羥丙基甲基纖維素(HPMC)或業內已知之其他適當材料)，從而進一步分離活性組份。聚合物塗層用於形成防止與另一組份相互作用之額外障壁。

藉助本揭示內容，彼等熟習此項技術者將易於明瞭可將本發明組合產品中各組份(以單一劑型投與抑或在相同時間藉由相同方式以單獨形式投與)間之接觸降至最低的該等以及其他形式。

儘管已參照本發明之具體實施例詳細闡述了本發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在本文中作出各種改變及修改，此並不背離其精神及範圍。

# 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：99134093

※申請日：99.10.6

※IPC 分類：C07D

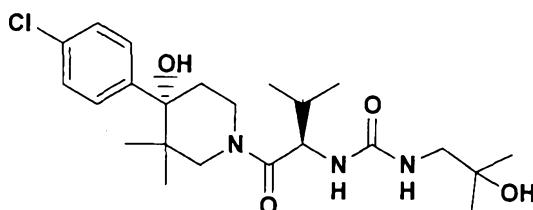
一、發明名稱：(中文/英文)

作為趨化因子受體活性調節劑之六氫吡啶基衍生物之前藥

PRODRUGS OF A PIPERIDINYL DERIVATIVE AS MODULATORS OF  
CHEMOKINE RECEPTOR ACTIVITY

## 二、中文發明摘要：

本申請案闡述式(I)化合物之前藥：

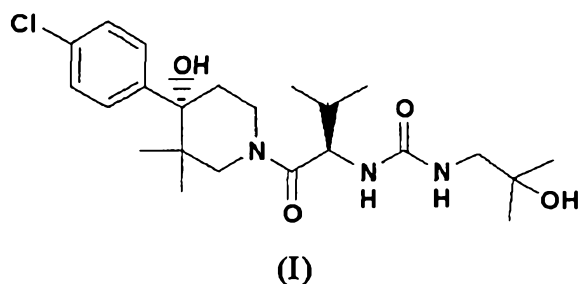


(I)

或其立體異構體或醫藥上可接受之鹽。另外，本文揭示使用本發明前藥化合物來治療及預防炎症性疾病(例如哮喘)及過敏性疾病、以及自體免疫性病況(例如類風濕性關節炎)之方法。

### 三、英文發明摘要：

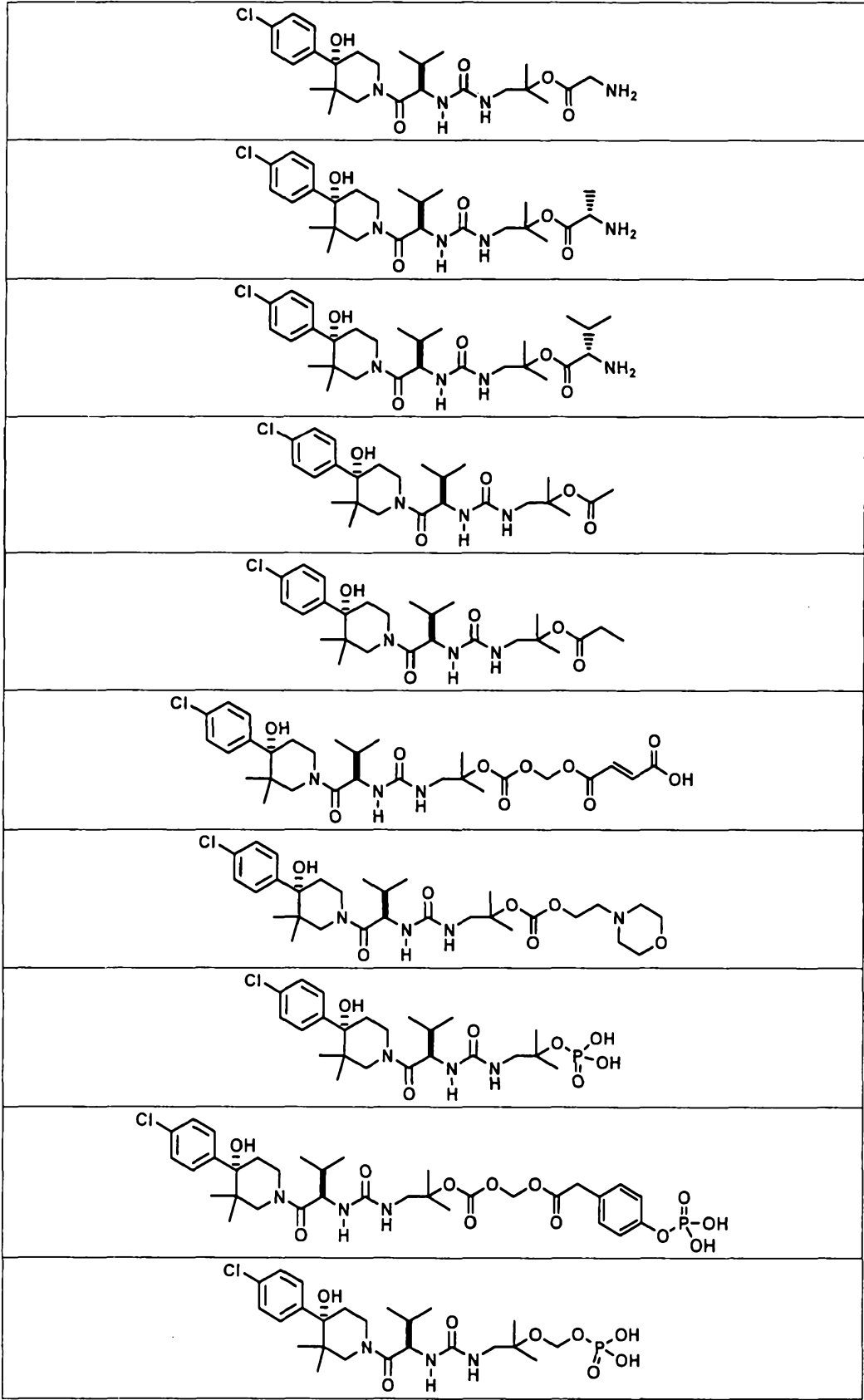
The present application describes prodrugs of the compound of formula (I):

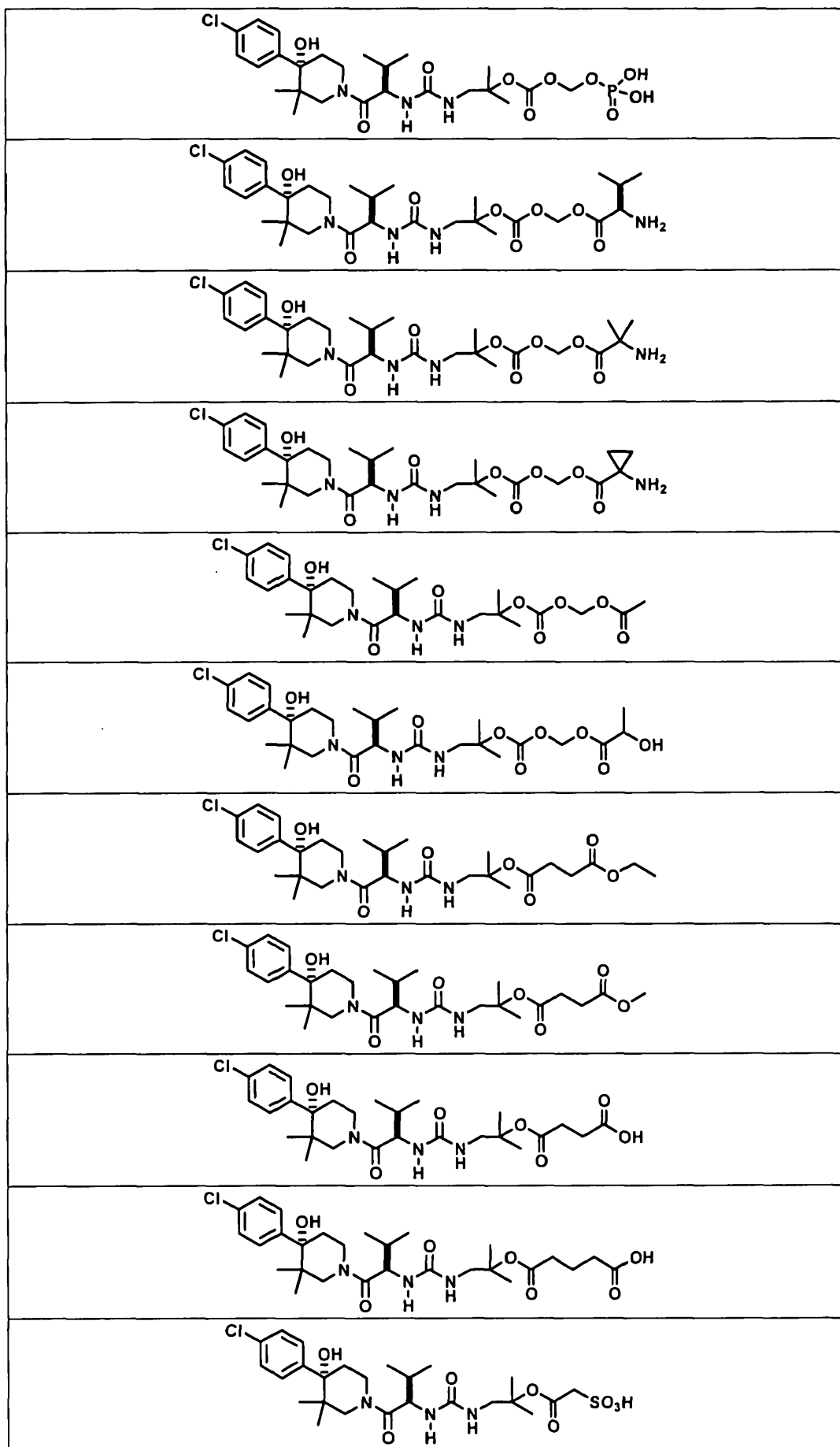


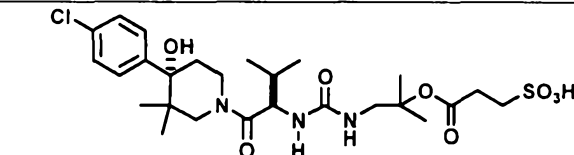
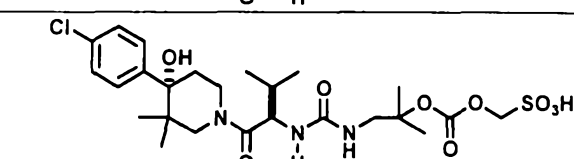
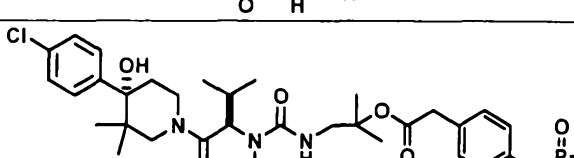
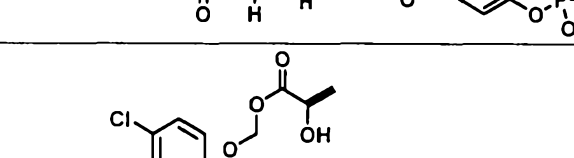
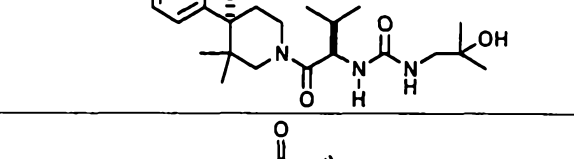
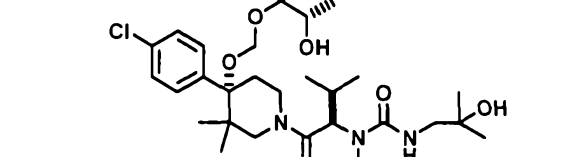
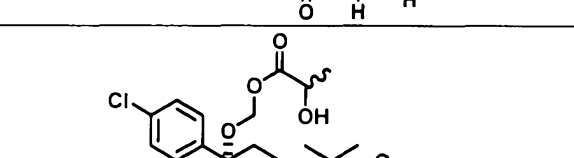
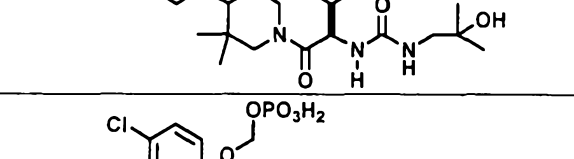
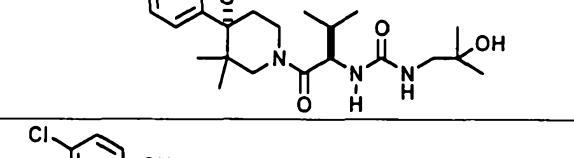
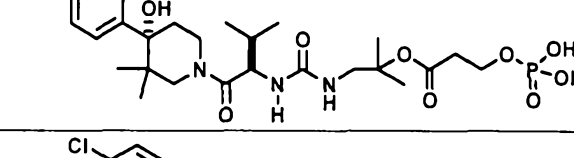
or stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof . In addition, methods of treating and preventing inflammatory diseases such as asthma and allergic diseases, as well as autoimmune pathologies such as rheumatoid arthritis using the prodrug compounds of the invention are disclosed.

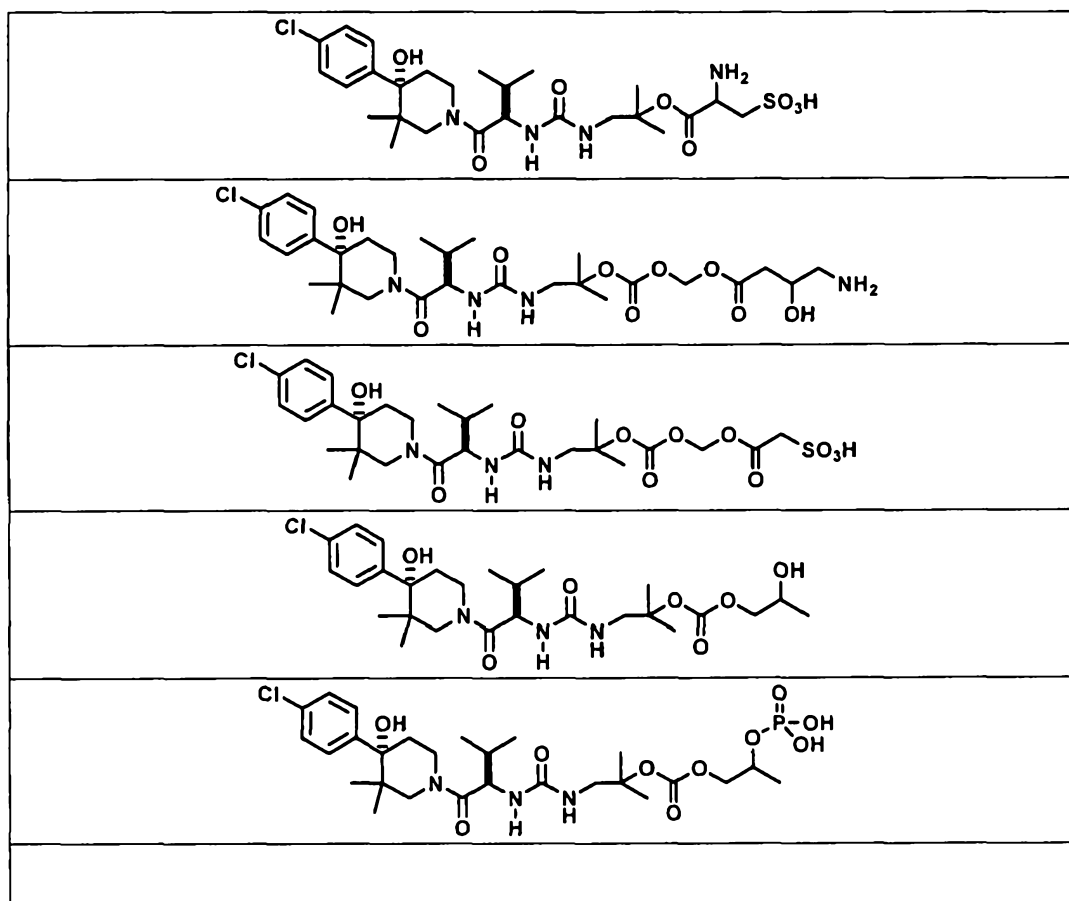
七、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



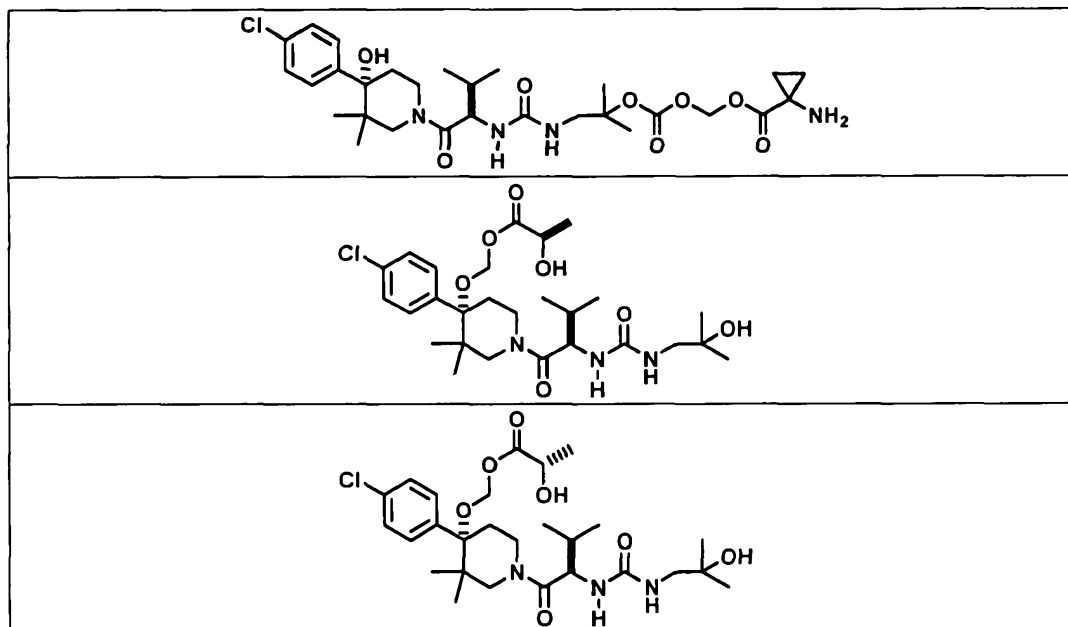


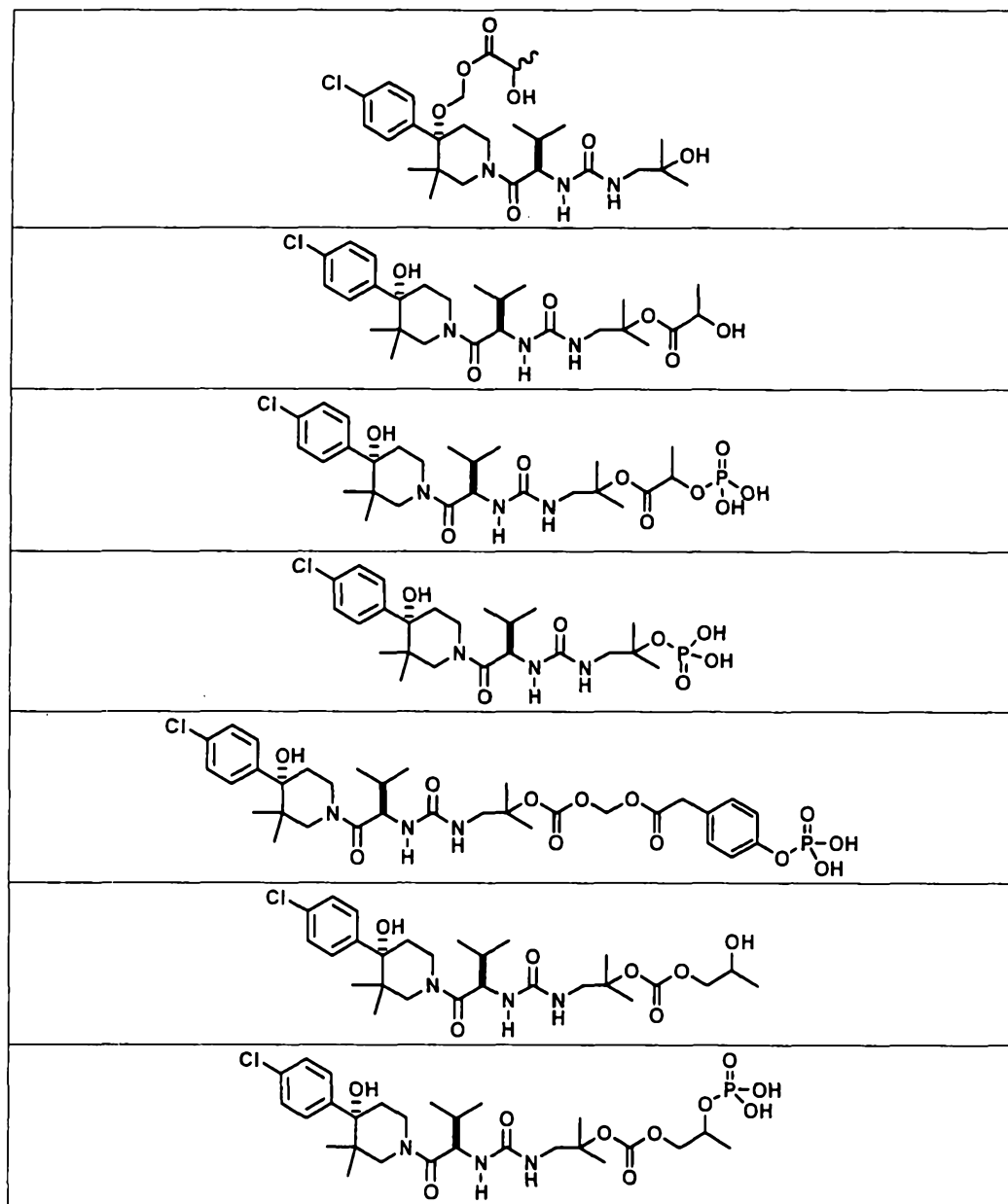













或其醫藥上可接受之鹽形式。

2. 一種下式之化合物，





或其醫藥上可接受之鹽形式。

3. 一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1之一種或多種化合物。
4. 一種醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑及治療有效量之如請求項2之一種或多種化合物。
5. 一種如請求項1之一種或多種化合物之用途，其係用以製備用於調節趨化因子或趨化因子受體活性之藥劑。
6. 如請求項5之用途，其中該趨化因子或趨化因子受體活

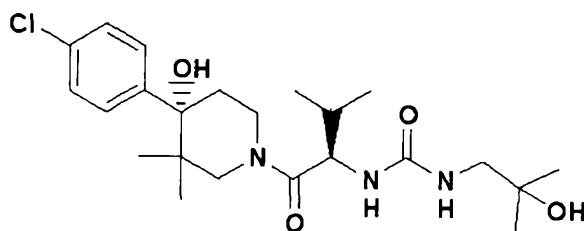
性係CCR-1或CCR-1受體活性。

7. 一種如請求項1之一種或多種化合物之用途，其係用以製備用於治療病症之藥劑；其中該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病(Crohn's disease)、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘導的腦外傷、神經性疼痛、炎性腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、多發性骨髓瘤、結直腸癌、肝細胞癌及其他癌症。
8. 一種如請求項1之一種或多種化合物之用途，其係用以製備用於治療炎性疾病之藥劑。
9. 一種製備藥劑之方法，該藥劑係用於治療骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘導的腦外傷、神經性疼痛、炎性腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、及類風濕性關節炎，該方法包括調配如請求項1之一種或多種化合物。
10. 一種如請求項1之一種或多種化合物之用途，其係用以製備用於治療需要治療之患者之藥劑。

11. 一種如請求項3之組合物之用途，其係用以製備用於治療下列病症之藥劑，其中該病症選自骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理或化學誘導的腦外傷、神經性疼痛、炎症腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、類風濕性關節炎、再狹窄、器官移植、多發性骨髓瘤、結直腸癌、肝細胞癌及其他癌症。
12. 一種如請求項3之組合物之用途，其係用以製備用於治療炎症性疾病之藥劑。
13. 一種製備藥劑之方法，該藥劑用於治療以下疾病：骨關節炎、動脈瘤、發燒、心血管效應、克羅恩氏病、充血性心臟衰竭、自體免疫性疾病、HIV感染、HIV相關性癡呆、牛皮癬、特發性肺纖維化、移植動脈硬化、物理-或化學誘導性腦外傷、神經性疼痛、炎症腸病、肺泡炎、潰瘍性結腸炎、全身性紅斑狼瘡、腎中毒血清腎炎、腎小球腎炎、哮喘、多發性硬化、動脈粥樣硬化、及類風濕性關節炎，該方法包括將如請求項3之組合物調配成適用之醫藥劑型。
14. 一種如請求項3之組合物之用途，其係用以製備用於治療需要治療之患者之藥劑。

**四、指定代表圖：**

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

**五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

(I)