

發明專利說明書

200415143

(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：92132307

※申請日期：92-11-18

※IPC 分類：

C07D211/88
C07C229/34

壹、發明名稱：(中文/英文)

使用方法及含(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之組合物

METHODS OF USING AND COMPOSITIONS COMPRISING

(-)-3-(3,4-DIMETHOXY-PHENYL)-3-(1-OXO-1,3-DIHYDRO-ISOINDOL-2-YL)-PROPIONAMIDE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商西建公司

CELGENE CORPORATION

代表人：(中文/英文)

索羅 J 貝瑞爾

BARER, SOL J.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州華倫市保得霍路 7 號

7 POWDER HORN DRIVE WARREN, NJ 07059, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 喬治 W. 莫勒

GEORGE W. MULLER

2. 陳 謝秋 羅巨

ROGER SHEN-CHU CHEN

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐澤西州布力具瓦特市威米爾街 250 號

250 WINDMILL COURT BRIDGEWATER, NJ 08807, U.S.A.

2. 美國紐澤西州艾迪森市克利司丁街 100 號

100 CHRISTIE STREET EDISON, NJ 08820, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國 2002/11/18 60/427,380

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002/11/18 60/427,380

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

本申請案係請求 2002 年 11 月 18 日提出申請之美國臨時申請案編號 60/427,380 之權益，其全文係併於本文供參考。

【發明所屬之技術領域】

1. 發明範圍

本發明係關於使用方法及包含對掌異構上純 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之醫藥組合物。更特定言之，本發明係針對藉由 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之投藥以抑制腫瘤壞死因子 α (TNF- α) 產生及 / 或磷酸二酯酶類型 4 (PDE4) 活性。可使用於本發明方法與組合物中之化合物，能夠治療或預防癌症、炎性與自身免疫疾病與病症。於一項具體實施例中，本發明係針對合併使用 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺與第二種活性劑，以預防或治療癌症、炎性或自身免疫疾病或病症。

【先前技術】

2. 發明背景

腫瘤壞死因子 α (TNF- α) 為一種細胞活素，其主要是藉由單核吞噬細胞釋出，以回應免疫刺激子。TNF- α 能夠加強大部份細胞過程，譬如分化、反射增進、增生及蛋白分解性降解。在低含量下，TNF- α 係給予保護，以抵抗感染劑、腫瘤及組織傷害。但是，TNF- α 亦在許多疾病中具有角色。當投予哺乳動物譬如人類時，TNF- α 會造成發炎、發熱、心與血管作用、出血、凝血及類似在急性感染與休克狀態期間

所見及之急性期回應，或使其惡化。經加強或未經調節之TNF- α 生產，係牽連多種疾病與醫療症狀，例如癌症，譬如固態腫瘤及帶有血液之腫瘤；心臟疾病，譬如鬱血性心衰竭；以及病毒、基因、炎性、過敏性及自身免疫疾病。

T-細胞為一種白血球，其在免疫回應中係扮演一項重要角色，且幫助保護身體免於病毒與細菌感染。減少T-細胞含量係強烈地助長HIV病患不能夠對抗感染，且異常低T-細胞含量在許多其他免疫不全徵候簇中，包括DiGeorge徵候簇，及在某些形式之癌症中，譬如T-細胞淋巴瘤，係為顯著的。

癌症為一種特別蹂躪性疾病，而在血液TNF- α 含量上之增加，係與癌症之危險及其擴展有關聯。於正常情況下，在健康被實驗者中，癌細胞未能在循環系統中存活，其原因之一是血管之內襯係充作腫瘤細胞外滲之障壁。但是，增加細胞活素含量已於活體外被証實會實質上增加癌細胞黏連至內皮。一種解釋是細胞活素，譬如TNF- α ，會刺激被稱為ELAM-1(內皮白血球黏連分子)之細胞表面受體之生物合成與表現。ELAM-1為依賴鈣之細胞黏連受體族群之一員，該受體被稱為LEC-CAM，其包括LECAM-1與GMP-140。在炎性回應期間，於內皮細胞上之ELAM-1係充作白血球之"導航受體"。於內皮細胞上之ELAM-1經証實會媒介增加結腸癌細胞黏連至以細胞活素處理之內皮(Rice等人, 1989, *Science* 246: 1303-1306)。

炎性疾病，譬如關節炎、相關之關節炎症狀(例如骨關節炎與風濕性關節炎)、炎性腸疾病、敗血病、牛皮癬、慢性

阻塞肺病及慢性炎性肺病，亦為盛行且成為問題之病痛。TNF- α 與PDE4在炎性回應中係扮演一項中樞角色，且其拮抗劑之投藥會在炎性疾病之動物模式中阻斷慢性與急性回應。

經加強或未經調節之TNF- α 生產係與病毒、基因、炎性、過敏性及自身免疫疾病有關聯。此種疾病之實例包括但不限於：HIV；肝炎；成人呼吸困難徵候簇；骨質耗損疾病；慢性阻塞肺病；慢性肺炎疾病；皮炎；膽囊纖維變性；敗血性休克；敗血病；內毒素休克；血液流動性休克；敗血病徵候簇；絕血再灌注後之傷害；腦膜炎；牛皮癬；纖維變性疾病；惡病質；移植物排斥；自身免疫疾病；風濕性脊椎炎；關節炎症狀，譬如風濕性關節炎與骨關節炎；骨質疏鬆症；炎性腸疾病；克隆氏病；潰瘍性結腸炎；多發性硬化；系統紅斑狼瘡；麻風(例如ENL)；輻射傷害；氣喘；及氧過多肺胞傷害。Tracey等人,1987,*Nature* 330: 662-664，與Hinshaw等人,1990,*Circ. Shock* 30: 279-292(內毒素休克)；Dezube等人,1990,*Lancet*, 335: 662(惡病質)；Millar等人,1989,*Lancet* 2: 712-714，與Ferrai-Baliviera等人,1989,*Arch. Surg.* 124: 1400-1405(成人呼吸困難徵候簇)；Bertolini等人,1986,*Nature* 319: 516-518, Johnson等人,1989, *內分泌學* 124: 1424-1427, Holler等人,1990, *血液* 75: 1011-1016及Grau等人,1989,*N. Engl. J. Med.* 320: 1586-1591(骨質耗損疾病)；Pignet等人,1990,*Nature* 344: 245-247, Bissonnette等人,1989, *發炎* 13: 329-339及Baughman等人,1990,*J. Lab. Clin. Med.* 115: 36-42(慢性肺炎疾病)；Elliot等人,1995,*Int. J. Pharmac.* 17: 141-145(風濕性關節炎)；von Dulleman等人,1995, *胃腸病學*, 109

: 129-135 (克隆氏病) ; Duh 等人, 1989, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86 : 5974-5978, Poll 等人, 1990, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87: 782-785, Monto 等人, 1990, *血液* 79 : 2670, Clouse 等人, 1989, *J. Immunol.* 142, 431-438, Poll 等人, 1992, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197, Poli 等人 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87 : 782-784, Folks 等人, 1989, *PNAS* 86 : 2365-2368 (HIV 及由於 HIV 所造成之機會性感染)。

腺苷 3',5'-環狀單磷酸鹽 (cAMP) 亦在許多疾病與症狀中扮演一項角色，譬如但不限於呼吸疾病、氣喘及發炎 (Lowe 與 Cheng, 未來藥物, 17(9), 799-807, 1992)。已証實炎性白血球中 cAMP 之升高會抑制其活化作用及接著釋出炎性介體，包括 TNF- α 與核因子 κ B (NF- κ B)。增加 cAMP 含量亦會導致氣道平滑肌之鬆弛。

咸信 cAMP 失活之主要細胞機制為 cAMP 藉由被稱為環核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 之同功酶族群之崩解 (Beavo 與 Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, 11, 150-155, 1990)。有十一種已知之 PDE 族群成員。應明瞭的是，抑制 PDE 類型 IV (PDE4)，在抑制炎性所媒介釋出及氣道平滑肌鬆弛兩者上是特別有效的 (Verghese 等人, *藥理學與實驗治療學期刊*, 272(3), 1313-1320, 1995；與 Torphy, *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 157, 351-70, 1998)。因此，專一性地抑制 PDE4 之化合物，會抑制發炎，且幫助氣道平滑肌之鬆弛，具有最少不想要之副作用，譬如心與血管或破壞血小板作用。

因此，可阻斷某些細胞活素包括 TNF- α 之活性或抑制其生產之化合物，可用於治療與預防各種疾病。參閱，例如

Lowe, 1998 *Exp. Opin. Ther. Patents* 8 : 1309-1332 。一種此類化合物係為外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，其係為揭示於美國專利 5,698,579; 5,877,200; 6,075,041 ; 6,200,987 中，以及於 Muller 等人，*醫藥化學期刊*, 39(17), 3238-3240, 1996 中，及於 Muller 等人，*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 2669-2674, 1998 中之化合物種類之一，其每一件均併於本文供參考。雖然此外消旋物提供許多優點，但對於更有效地、更具選擇性地顯示此種所要藥理學性質，且可能未具有不想要或毒性影響之化合物之發現與發展係持續著。

【發明內容】

3. 發明摘述

本發明係涵蓋治療與預防疾病與病症之方法，其係利用 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之對掌異構上純式，於本文中稱為 "(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺"，以及其藥學上可接受之多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物。本發明進一步涵蓋 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之前體藥物，及 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之活性新陳代謝產物，以及其在本文中所揭示方法與組合物中之用途。本發明方法可用以治療或預防疾病、病症或其病徵，同時減少或避免伴隨著調制 TNF- α 或抑制 PDE4 之已知化合物之不利作用。

本發明之一項具體實施例包括降低細胞活素及其先質在哺乳動物中含量之方法，其方式是投予對掌異構上純 (-)-3-(3,4-

二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺。

本發明之一種方法係為治療或預防藉由抑制 TNF- α 在哺乳動物中生產所改善之疾病或病症之方法，其包括對有需要之病患投予有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺。此種疾病或病症，包括但不限於脊髓發育不良徵候簇；骨髓增生徵候簇；疼痛徵候簇；斑點變性；癌症，譬如固態腫瘤，包括但不限於乳房、結腸、直腸、結腸直腸、前列腺、腎或神經膠質瘤，血液與骨髓之癌症，譬如但不限於多發性骨髓瘤及急性與慢性白血病(例如淋巴胚細胞、骨髓性、淋巴球及骨髓細胞白血病)；炎性與自身免疫疾病或病症，包括但不限於風濕性關節炎、克隆氏病、口瘡潰瘍、麻風結節性紅斑(ENL)、惡病質、敗血性休克、移植物對宿主疾病、氣喘、炎性腸疾病(IBM)、AIDS、急性呼吸困難徵候簇(ARDS)、慢性阻塞肺病、皮炎及牛皮癬。

對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺，以及其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物，亦可使用於治療與預防心臟疾病，譬如但不限於鬱血性心衰竭、心肌病、肺水腫、內毒素所媒介之敗血性休克、急性病毒心肌炎、心臟同種移植排斥及心肌梗塞。

另一項具體實施例係涵蓋對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(

例如水合物)及籠合物，治療或預防藉由抑制PDE4所改善之疾病或病症之用途。例如，本發明之化合物或組合物可用以治療或預防病毒、基因、炎性、過敏性及自身免疫疾病。此種疾病之實例包括但不限於：HIV；肝炎；呼吸疾病；成人呼吸困難徵候簇；骨質耗損疾病；慢性阻塞肺病；慢性肺炎疾病；皮炎；膽囊纖維變性；敗血性休克；敗血病；內毒素休克；血液流動性休克；敗血病徵候簇；絕血再灌注後之傷害；腦膜炎；牛皮癬；纖維變性疾病；惡病質；移植物排斥，包括移植物對宿主疾病；自身免疫疾病；風濕性脊椎炎；關節炎症狀，譬如風濕性關節炎與骨關節炎；骨質疏鬆症；炎性腸疾病；克隆氏病；潰瘍性結腸炎；多發性硬化；系統紅斑狼瘡；ENL；輻射傷害；氣喘；及氧過多肺胞傷害。

對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺，以及其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物，亦被使用於治療或預防細菌感染或細菌感染病徵之方法中，包括但不限於瘧疾、分枝桿菌感染及由於HIV所造成之機會性感染。

本發明進一步涵蓋使用對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺且併用一或多種其他治療劑之方法，依欲被治療之疾病或病症而定，如更詳細地於下文所述者。

本發明進一步涵蓋醫藥組合物與單一單位劑量形式，其包

含對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺，以及其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物。

本發明亦包括套件，其包含單位劑量形式之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺，或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物。

本發明特別關於3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之(-)對掌異構物。當與外消旋3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺比較時，咸認此化合物具有不同藥理學特性(例如功效與不利作用)及其他利益。特定言之，當與外消旋3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺比較時，咸認(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺係在病患中引致較少或較不嚴重之不利作用。

本發明亦涵蓋製造對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之方法，其包括使3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸甲酯與對掌性胺基酸接觸；使(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸甲酯之對掌性胺基酸鹽與二氯甲烷及四氫呋喃或其他適當溶劑，在足以單離(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸或其鹽之條件下接觸；使(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸與苯二甲酸二羧醛接觸；及使(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙酸與活

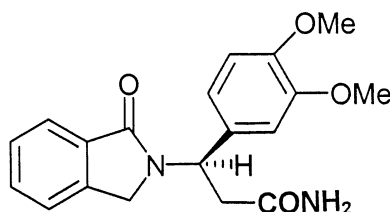
化劑，接著與 NH_3 氣體接觸。

本發明進一步涵蓋(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯之對掌性鹽。

3.1 定義

於本文中使用之"化合物A"一詞，係指對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，當管柱為150毫米x4.6毫米Daicel Chiralpak AD管柱，溶離劑為20：80 IPA：己烷，且觀察波長為240毫微米時，其係在約18.5分鐘下脫離HPLC管柱。(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之 ^1H NMR光譜，係實質上如下： δ (DMSO- d_6)：7.44-7.69 (m, 5H), 6.86-6.94 (m, 4H), 5.75 (appt. t, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.82-3.01 (m, 2H). (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之 ^{13}C NMR光譜，係實質上如下： δ (DMSO- d_6)：171.27, 166.83, 148.66, 148.18, 141.69, 132.29, 131.25, 127.81, 123.42, 122.78, 119.11, 111.73, 111.07, 55.48, 51.45, 46.25, 37.93. 溶於甲醇中之(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，係在(-)方向上旋轉平面偏極光。

咸認(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係為(R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，其具有下列結構：



於本文中使用的"病患"一詞，係指哺乳動物，特別是人類。

於本文中使用的"藥學上可接受之鹽"一詞，係指製自藥學上可接受之無毒酸或鹼之鹽，包括無機酸與鹼，及有機酸與鹼。對本發明化合物之適當藥學上可接受之鹼加成鹽，包括製自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅之金屬鹽，或製自離胺酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺(N-甲基葡萄糖胺)及普魯卡因之有機鹽。適當無毒酸包括但不限於無機與有機酸，譬如醋酸、海藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯磺酸、甲酸、反丁烯二酸、呋喃甲酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、黏酸、硝酸、雙羥萆酸、泛酸、苯基醋酸、磷酸、丙酸、柳酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸及對-甲苯磺酸。特定無毒酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲烷磺酸。因此，特定鹽之實例包括鹽酸鹽與甲烷磺酸鹽。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否則"前體藥物"一詞係意謂化合物之衍生物，其可在生物學條件(活體外或活體內)下水解、氧化或以其他方式反應，以提供該化合物。前體藥物之實例包括但不限於(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之衍生物，其包含生物可水解部份基團，譬如生物可水解醯胺類、生物可水解酯類、生物可水解胺基甲酸酯類、生物可水解碳酸酯類、生物可

水解脲類及生物可水解磷酸鹽類似物。前體藥物典型上可使用習知方法製備，譬如在 *Burger* 氏醫藥化學與藥物發現, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 編著, 第5版, 1995)，與前體藥物之設計 (H. Bundgaard 編著, Elsevier, New York, 1985) 中所述者。(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之前體藥物，並未包括外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否則"生物可水解醯胺"、"生物可水解酯"、"生物可水解胺基甲酸酯"、"生物可水解碳酸酯"、"生物可水解脲"、"生物可水解磷酸鹽"術語，係個別意謂化合物之醯胺、酯、胺基甲酸酯、碳酸酯、脲或磷酸鹽，其無論是：1) 不會干擾化合物之生物學活性，但可賦予該化合物活體內有利性質，譬如吸收、作用期或作用之展開；或2) 為生物學上不活性，但在活體內被轉化成生物活性化合物。生物可水解酯類之實例包括但不限於低碳烷基酯類、低碳醯氧基烷基酯類(譬如乙醯氧基甲基、乙醯氧基乙基、胺基羧基氧基甲基、三甲基乙醯基氧基甲基及三甲基乙醯基氧基乙基酯類)、內酯基酯類(譬如酞基與硫基酞基酯類)、低碳烷氧基醯氧基烷基酯類(譬如甲氧羰基氧基甲基、乙氧羰基氧基乙基及異丙氧羰基氧基乙基酯類)、烷氧烷基酯類、膽鹼酯類及醯基胺基烷基酯類(譬如乙醯胺基甲基酯類)。生物可水解醯胺類之實例包括但不限於低碳烷基醯胺類、 α -胺基酸醯胺類、烷氧基醯基醯胺類及烷胺基烷羧基醯胺類。生物可水解胺基甲酸酯類之

實例包括但不限於低碳烷基胺類、經取代之乙二胺類、胺基酸類、羥烷基胺類、雜環族與雜芳族胺類及聚醚胺類。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否則"立體異構上純"一詞，係意謂一種組合物，其包含化合物之一種立體異構物，且實質上不含該化合物之其他立體異構物。例如，具有一個對掌中心之化合物之立體異構上純組合物，係實質上不含該化合物之相反對掌異構物。具有兩個對掌中心之化合物之立體異構上純組合物，係實質上不含該化合物之其他非對映異構物。典型立體異構上純化合物係包含大於約80重量%該化合物之一種立體異構物，及低於約20重量%該化合物之其他立體異構物，更佳係大於約90重量%該化合物之一種立體異構物，及低於約10重量%該化合物之其他立體異構物，又更佳係大於約95重量%該化合物之一種立體異構物，及低於約5重量%該化合物之其他立體異構物，且最佳係大於約97重量%該化合物之一種立體異構物，及低於約3重量%該化合物之其他立體異構物。

在本發明之特殊具體實施例中，"(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之新陳代謝產物"一詞，並未涵蓋未具有立體中心之化合物。在其他具體實施例中，此術語僅涵蓋(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之對掌異構上純新陳代謝產物。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否則"對掌異構上純"一詞，係意謂具有一個對掌中心之化合物之立體異構上純組合物。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否则"伴随著用以抑制TNF- α 生产之化合物之不利作用"係包括但不限于胃肠、肾与肝毒性，白血球减少，增加流血时间，此係由於例如血小板减少症所致，妊娠之延长、恶心、呕吐、倦睡、衰弱、眩晕、锥体外病徵、静坐不能、心与血管失调、男性性机能障碍及提高血清肝酶含量。"胃肠毒性"一词包括但不限于胃肠溃疡及糜烂。"肾毒性"一词包括但不限于譬如乳头坏死与慢性组织间隙肾炎之症状。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否则"伴随著作为PDE4抑制剂使用之化合物之不利作用"係包括但不限于恶心、呕吐、胃肠不适、腹泻及脉管炎。

當於本文中使用时，且除非另有指出，否则"伴随著外消旋3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺之不利作用"係包括但不限于腹痛。當於本文中使用时，且除非另有指出，否则"减少或避免不利作用"与"降低或避免不利作用"之术语，係意谓一或多种如本文中定义不利作用之严重性之降低。

應注意的是，在所描绘结构与该结构所予名称之间若有差异，则所描绘结构係给予较重份量。此外，若一结构或一部份结构之立体化学并未以例如粗体或虚线显示，则此结构或此部份结构係欲被解释为涵盖其所有立体异构物。

4. 發明詳述

本發明係涵蓋新穎使用方法，及包含对掌异构上纯(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺之组合

物，當與外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺比較時，咸認其具有增加之功效及 / 或整體更良好之治療形態。例如，本發明係涵蓋 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之活體外與活體內用途，及 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之摻入醫藥組合物與單一單位劑量形式中，可用於治療與預防多種疾病與病症。特定疾病與病症係藉由降低 TNF- α 含量及 / 或抑制 PDE4 而被改善。本發明之特定方法係減少或避免伴隨著用以抑制 TNF- α 生產之化合物之不利作用。本發明之其他特定方法係減少或避免伴隨著作為 PDE4 抑制劑使用之化合物之不利作用。又其他特定方法係減少或避免伴隨著外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之不利作用。

本發明之方法包括治療與預防疾病與病症包括但不限於固態腫瘤癌症、帶有血液之癌症、炎症性疾病及自身免疫疾病之方法。

本發明之醫藥與劑量形式，其包含對掌異構上純 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物，係被本發明所涵蓋，並可使用於其方法中。

在未受理論限制下，(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺可抑制哺乳動物細胞中之 TNF- α 生產。因此，本發明之第一個具體實施例係關於抑制 TNF- α 生

產之方法，其包括使會顯示異常TNF- α 生產之細胞與有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)及籠合物接觸。在一特定具體實施例中，本發明係關於抑制TNF- α 生產之方法，其包括使會顯示異常TNF- α 生產之哺乳動物細胞與有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物接觸。

本發明亦關於治療或預防藉由降低病患中之TNF- α 含量所改善之疾病或病症之方法，其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。藉由降低TNF- α 含量所改善之疾病或病症，包括但不限於糖尿病患者之視網膜病、早產之視網膜病、角膜移植排斥、新血管青光眼、後晶狀體纖維組織形成、增生性玻璃體視網膜病、沙眼、近視、眼凹陷、流行性角膜結膜炎、異位角膜炎、上緣角膜炎、翼狀乾性角膜炎、乾性角膜結膜炎、酒渣鼻、phlyctenulosis、梅毒、脂質變性、細菌潰瘍、真菌潰瘍、單純疱疹感染、帶狀疱疹感染、原生動物感染、卡波西氏肉瘤、Mooren潰瘍、Terrien氏邊緣變性、邊緣角質層分離、風濕性關節炎、

系統性狼瘡、多動脈炎、創傷、Wegeners 肉狀瘤病、鞏膜炎、Steven's Johnson 疾病、periphigoid 放射狀角膜切開術、鎌狀細胞貧血病、肉狀瘤、彈性纖維假黃瘤、柏哲德氏病、靜脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈阻塞疾病、慢性葡萄膜炎、慢性玻璃體炎、Lyme 氏疾病、Eales 氏疾病、Bechet 氏病、視網膜炎、脈絡膜炎、假設眼睛組織漿菌病、Bests 疾病、Stargarts 疾病、睫狀環炎、慢性視網膜脫落、黏性過大徵候簇、毒漿體病、硬化性膽管炎、皮膚發紅、內毒血症、毒性休克徵候簇、骨關節炎、逆轉錄酶病毒複製、虛損、腦膜炎、矽石所引致之纖維變性、石棉所引致之纖維變性、獸醫病症、惡性病症有關聯之血鈣過高症、中風、循環性休克、齒周膜炎、齒齦炎、巨紅血球性貧血、反拗貧血及 5q-徵候簇。

本發明之進一步具體實施例係關於治療或預防癌症之方法，該癌症包括但不限於在病患中之固態腫瘤、帶有血液之腫瘤及多發性骨髓瘤，其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物；特定言之，其中病患係為哺乳動物。

於另一項具體實施例中，本發明係關於抑制 PDE4 活性之方法，其包括使 PDE4 與有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上

可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物接觸。

於另一項具體實施例中，本發明係關於控制細胞中 cAMP 含量之方法，其包括使該細胞與有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物接觸。於本文中使用之"控制 cAMP 含量"一詞，係包括預防與降低腺苷 3',5'-環狀單磷酸鹽(cAMP)在細胞中之崩解速率，或增加腺苷 3',5'-環狀單磷酸鹽存在於細胞中之量，較佳為哺乳動物細胞，更佳為人類細胞。在一特定方法中，當和在未曾與本發明化合物接觸之可比擬細胞中之速率比較時，cAMP 崩解之速率係被降低達約 10、25、50 或 100 百分比。

本發明之進一步具體實施例係關於在病患中治療或預防藉由抑制 PDE4 所改善之疾病或病症之方法，其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。藉由抑制 PDE4 所改善之病症，包括但不限於呼吸疾病、氣喘、發炎(例如由於再灌注所致之發炎)、慢性或急性阻塞肺病、慢性或急性肺炎疾病、炎性腸疾病、克隆氏病、Bechet 氏疾病或結腸炎。

本發明之進一步具體實施例係關於在病患中治療或預防氣

喘、發炎(例如接觸性皮膚炎、異位性皮炎、牛皮癬、風濕性關節炎、骨關節炎、炎性皮膚病、由於再灌注所致之發炎)、慢性或急性阻塞肺病、慢性或肺炎疾病、炎性腸疾病、克隆氏病、Bechet氏疾病及結腸炎之方法，其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物；特定言之，其中病患係為哺乳動物。

本發明之另一項具體實施例係涵蓋治療、處理或預防脊髓發育不良徵候簇(MDS)之方法，其包括對需要此種治療、處理或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。本發明之進一步具體實施例係涵蓋利用此化合物且併用目前用以治療、預防或處理MDS之習用療法，譬如造血生長因子、細胞活素、癌症化學治療劑、幹細胞移植及其他移植。

本發明之另一項具體實施例係涵蓋治療、處理或預防骨髓增生疾病(MPD)之方法，其包括對需要此種治療、處理或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。本發明之進一步具

體實施例係涵蓋利用此化合物且併用目前用以治療、預防或處理MPD之習用療法，譬如但不限於羥基脲、安那瑞利得(anagrelide)、干擾素、激酶抑制劑、癌症化學治療劑、幹細胞移植及其他移植。

本發明亦涵蓋治療、預防或處理疼痛之方法，包括但不限於複合區域性疼痛徵候簇與纖維肌痛，其包括對需要此種治療、預防或處理之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。於另一項具體實施例中，投藥係在針對降低或避免疼痛病徵之手術或物理療法之前、期間或之後，該病徵包括但不限於在病患中之複合區域性疼痛徵候簇與纖維肌痛。

本發明亦涵蓋治療、預防或處理斑點變性(例如與老化有關聯之斑點變性)之方法，其包括對需要此種治療、預防或處理之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物。本發明之又另一項具體實施例係涵蓋治療或處理斑點變性之方法，其包括對有需要之病患投予有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、立體異構物、籠合物或前體藥物，且併用目前用以治療或處理斑點變性之習用療

法，譬如但不限於手術介入(例如雷射光凝聚療法與光動態療法)。

在本發明之特定方法中，(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物，係補助地與至少一種其他治療劑一起投藥。其他治療劑之實例包括但不限於抗癌藥物、消炎劑、生物製品、IMiDsTM、抗組織胺類、抗生素、抗病毒劑、GM-CSF、IL-2、NSAID、類固醇及解除充血劑。更明確言之，本發明係涵蓋合併使用(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺與酞胺哌啶酮，4-(胺基)-2-(2,6-二酮基-(3-六氫吡啶基))-異吲哚啉-1,3-二酮(ActimidTM)，3-(4-胺基-1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-六氫吡啶-2,6-二酮(RevimidTM)或JNK抑制劑，如更詳細地在下文中所討論者。

4.1 合成與製備

外消旋3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係容易地根據美國專利案號5,698,579中之方法製成，其全文係併於本文供參考。

(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺可藉由此項技藝中已知之技術，單離自外消旋化合物。實例包括但不限於對掌性鹽之形成，及對掌性或高性能液相層析法"HPLC"之利用，以及對掌性鹽之形成與結晶化作用。參閱，例如 Jacques, J. 等人，對掌異構物、外消旋物及解析(Wiley-Interscience, New York, 1981)； Wilen, S. H. 等人，*Tetrahedron* 33：

2725 (1977); Eliel, E. L., 碳化合物之立體化學 (McGraw-Hill, NY, 1962) ; Wilen, S. H., 解析劑與光學解析之表第 268 頁 (E.L. Eliel 編著, Notre Dame 大學出版社, Notre Dame, IN, 1972) ; 有機化合物之立體化學, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen 及 Lewis N. Manda (1994 John Wiley & Sons 公司), 及立體選擇性合成實用途徑, Mihaly Nogradi (1995 VCH 出版公司, NY, NY)。

(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺亦可製自 (R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙酸, 其係得自例如 (R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙酸與苯二甲酸二羧酐, 在醋酸中 (參閱, 例如本文實例 2)。

4.2 治療與預防之方法

本發明係涵蓋治療與預防藉由降低病患中之 TNF- α 含量所改善之疾病或病症之方法, 其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之對掌異構上純 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物 (例如水合物) 或籠合物。藉由降低 TNF- α 含量所改善之疾病或病症, 包括但不限於:

脊髓發育不良徵候簇、骨髓增生徵候簇、疼痛 (例如複合區域性疼痛徵候簇與纖維肌痛) 及斑點變性;

心臟疾病, 譬如鬱血性心衰竭、心肌病、肺水腫、內毒素所媒介之敗血性休克、急性病毒心肌炎、心臟同種移植排斥及心肌梗塞;

固態腫瘤, 包括但不限於肉瘤、癌瘤、纖維肉瘤、黏液肉

瘤、脂肉瘤、軟骨內瘤、成骨質肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤汶氏瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、胰癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、囊腺癌、髓質癌、支氣管原癌、腎細胞癌、肝細胞瘤、膽管癌、絨毛膜癌、生殖細胞瘤、胚胎癌、Wilm氏腫瘤、子宮頸癌、睪丸腫瘤、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠質瘤、星細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、卡波西氏肉瘤、松果腺瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡樹突膠質瘤、腦脊髓膜瘤、黑色素瘤、神經胚細胞瘤及視網膜胚細胞瘤；

帶有血液之腫瘤，包括但不限於急性淋巴胚細胞白血病(ALL)、急性淋巴胚細胞B-細胞白血病、急性淋巴胚細胞T-細胞白血病、急性骨髓胚細胞白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病(APL)、急性單核胚白血病、急性紅白血病、急性巨核胚細胞白血病、急性骨髓單核血球白血病、急性非淋巴球白血病、急性未分化白血病、慢性骨髓細胞白血病(CML)、慢性淋巴球白血病(CLL)、有毛細胞白血病、多發性骨髓瘤，及急性與慢性白血病，例如淋巴胚細胞、骨髓性、淋巴球及骨髓細胞白血病；及

糖尿病患者之視網膜病、早產之視網膜病、角膜移植排斥、新血管青光眼、後晶狀體纖維組織形成、增生性玻璃體視網膜病、沙眼、近視、眼凹陷、流行性角膜結膜炎、異

位角膜炎、上緣角膜炎、翼狀乾性角膜炎、乾性角膜結膜炎、酒渣鼻、phlyctenulosis、梅毒、脂質變性、細菌潰瘍、真菌潰瘍、單純疱疹感染、帶狀疱疹感染、原生動物感染、卡波西氏肉瘤、Mooren潰瘍、Terrien氏邊緣變性、邊緣角質層分離、風濕性關節炎、系統性狼瘡、多動脈炎、創傷、Wegeners肉狀瘤病、鞏膜炎、Steven's Johnson疾病、periphigoid放射狀角膜切開術、鎌狀細胞貧血病、肉狀瘤、彈性纖維假黃瘤、柏哲德氏病、靜脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈阻塞疾病、慢性葡萄膜炎、慢性玻璃體炎、Lyme氏疾病、Eales疾病、Bechet氏疾病、視網膜炎、脈絡膜炎、假設眼睛組織漿菌病、Bests疾病、Stargarts疾病、睫狀環炎、慢性視網膜脫落、黏性過大徵候簇、毒漿體病、硬化性膽管炎、皮膚發紅、內毒血症、毒性休克徵候簇、骨關節炎、逆轉錄酶病毒複製、虛損、腦膜炎、矽石所引致之纖維變性、石棉所引致之纖維變性、獸醫病症、惡性病症有關聯之血鈣過高症、中風、循環性休克、齒周膜炎、齒齦炎、巨紅血球性貧血、反拗貧血及5q-徵候簇。

本發明之特定方法進一步包括投予另一種治療劑(意即不為(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之治療劑)。其他治療劑之實例包括但不限於抗癌藥物，譬如但不限於：烷基化劑、氮芥末類、一氮參園類、甲基三聚氰胺類、烷基磺酸鹽、亞硝基脲類、三氮烯類、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物、長春花植物鹼、表鬼白脂素、抗生素、拓撲異構酶抑制劑、JNK (C-Jun 激酶) 抑

制劑、IMiDsTM(Celgene 公司, N.J.) 及抗癌疫苗。特定 JNK 抑制劑係揭示於美國專利申請案 09/642,557, 09/910,950, 10/414,839, 10/004,645 及 10/071,390 中，其全文均併於本文供參考。特定 IMiDsTM係揭示於於 2003 年 5 月 15 日提出申請之美國專利申請案 10/438,213，以及美國專利案號 6,281,230, 5,635,517, 5,798,368, 6,395,754, 5,955,476, 6,403,613, 6,380,239 及 6,458,810 中，其全文均併於本文供參考。

特定之其他治療劑包括但不限於：阿西文辛(acivicin)；阿可拉紅菌素(aclarubicin)；阿可達唑(acodazole)鹽酸鹽；山油柑鹼；阿多傑利辛(adozelesin)；阿迪斯白血球素(aldesleukin)；阿催塔胺(altretamine)；二霉素；阿美坦酮(ametrantrone)醋酸鹽；胺基導眠能；阿姆薩素(amsacrine)；安那史唑(anastrozole)；安刷霉素(anthramycin)；天冬醯胺酶；阿斯伯林(asperlin)；ActimidTM(4-(胺基)-2-(2,6-二酮基-(3-六氫吡啶基))-異吲哚啉-1,3-二酮)；氮西替定(azacitidine)；阿皆帖巴(azetepa)；含固氮霉素；貝替制酶素(batimastat)；苯并地巴(benzodepa)；二卡如醯胺(bicalutamide)；雙安催(bisantrene)鹽酸鹽；雙那非得(bisnafide)二甲烷磺酸鹽；必皆列辛(bizelesin)；博來霉素硫酸鹽；布瑞奎那(brequinar)鈉；布羅吡胺(bropiramine)；白血福恩(busulfan)；卡提諾霉素(cactinomycin)；二甲羰酮；卡拉謝醯胺(caracemide)；卡貝提莫(carbetimer)；碳氯胺鉑；亞硝基脲氮芥；卡紅菌素(carubicin)鹽酸鹽；卡皆列辛(carzelesin)；謝迪吩果(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅里霉素；順氯胺鉑；克拉利賓(cladribine)；克利斯那托(crisnatol)甲烷磺酸鹽；環磷醯胺；阿糖胞苷；氮

烯咪胺；達克汀霉素；道諾紅菌素鹽酸鹽；得西塔賓(decitabine)；多索馬胺鉑(dexormaplatin)；迪札烏嘌呤(dezaguanine)；迪札烏嘌呤(dezaguanine)甲烷磺酸鹽；迪阿濟醌(diaziquone)；多謝他索(docetaxel)；多克索紅菌素；多克索紅菌素鹽酸鹽；卓洛西吩(droloxifene)；卓洛西吩(droloxifene)檸檬酸鹽；卓莫史坦酮(Dromostanolone)丙酸鹽；迪烏偶氮霉素(duazomycin)；伊達催克沙特(edatrexate)；艾弗洛尼辛(eflornithine)鹽酸鹽；約薩米如辛(elsamitrucin)；恩若胺鉑(enloplatin)；恩普洛美特(enpromate)；表普比啉(epipropidine)；表紅菌素鹽酸鹽；阿布羅唑(erbulozole)；ErbituxTM，約索紅菌素(esorubicin)鹽酸鹽；雌氮芥(estrामustine)；雌氮芥(estrामustine)磷酸鈉；安他尼達唑(etanidazole)；衣托糖苷(etoposide)；衣托糖苷(etoposide)磷酸鹽；衣托普林(etoprine)；發德羅唑(fadrozole)鹽酸鹽；發雜拉賓(fazarabine)；吩瑞亭奈德(fenretinide)；5-氟脫氧尿苷；弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽；氟脲嘧啶；弗洛西塔賓(flurocitabine)；弗斯奎酮(fosquidone)；弗三約辛(fostriecin)鈉；真西塔賓(gemcitabine)；真西塔賓(gemcitabine)鹽酸鹽；羥基脲；依達紅菌素鹽酸鹽；依發斯醯胺(ifosfamide)；依莫弗素(ilmofosine)；間白血球活素II(包括重組間白血球活素II或rIL2)、干擾素 α -2a；干擾素 α -2b；干擾素 α -n1；干擾素 α -n3；干擾素 β -Ia；干擾素 γ -Ib；衣普氣胺鉑(iproplatin)；伊利諾提肯(irinotecan)鹽酸鹽；蘭瑞歐太得(lanreotide)醋酸鹽；列特羅唑(letrozole)；留普內酯(leuprolide)醋酸鹽；利洛唑(liarozole)鹽酸鹽；羅美催索(lometrexol)鈉；環己亞硝脲；洛索山酮(losoxantrone)鹽酸鹽；馬索普洛可(masoprocol)；美坦生；氮芥

鹽酸鹽；甲地孕酮醋酸鹽；甲連孕酮(melengestrol)醋酸鹽；苯丙胺酸氮芥；門諾加利(menogaril)；巯基嘌呤；胺甲喋呤；胺甲喋呤鈉；美托普林(metoprine)；雙二甲磷醯胺乙酯；米亭多醯胺(mitindomide)；絲裂卡辛(mitocarcin)；絲裂可洛林(mitocromin)；絲裂吉林(mitogillin)；絲裂麻辛(mitomalcin)；絲裂霉素；絲裂史伯(mitosper)；米托坦；絲裂黃酮(mitoxantrone)鹽酸鹽；霉菌酚酸；諾可達唑(nocodazole)；諾加拉霉素；歐馬胺鉑(ormaplatin)；歐西蘇蘭(oxisuran)；培克里他索(paclitaxel)；佩加斯巴酶(pegaspargase)；佩里霉素；五氮芥；佩普羅霉素(peplomycin)硫酸鹽；伯弗斯發醯胺(perfosfamide)；雙溴丙基哌吡；哌醯硫烷；皮若山酮(piroxantrone)鹽酸鹽；普利卡霉素；普羅美斯坦(plomestane)；波非莫(porfimer)鈉；甲基絲裂霉素；潑尼氮芥(prednimustine)；鹽酸甲基苄肼；嘌呤霉素；嘌呤霉素鹽酸鹽；吡唑呋喃菌素；RevimidTM(3-(4-胺基-1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-六氫吡啶-2,6-二酮)；利玻普林(riboprine)；洛葛列醯胺(rogletimide)；沙吩果(safingol)；沙吩果鹽酸鹽；賽氮芥(semustine)；二甲二苯四氮烯；史巴弗賽特(sparfosate)鈉；稀疏霉素；螺鍺鹽酸鹽；螺氮芥(spiromustine)；螺胺鉑(spiroplatin)；鏈黑菌素；鏈霉亞硝基素；速洛非諾(sulofenur)；塔利索霉素(talisomycin)；提可加蘭(tecogalan)鈉；提佳弗(tegafur)；提洛山酮(teloxantrone)鹽酸鹽；提莫波吩(temoporphin)；天尼替；提洛西隆(teroxirone)；羣丸內脂；酞胺哌啶酮；噻米普林(thiamiprine)；巯基鳥嘌呤；噻替哌(thiotepa)；提偶氮呋林(tiazofurin)；提拉巴胺(tirapazamine)；托里米吩(toremifene)檸檬酸鹽；催史托隆(trestolone)醋酸鹽

；三西利賓 (tricitabine) 磷酸鹽；胺三甲喋呤 (trimetrexate)；胺三甲喋呤 (trimetrexate) 醛糖酸鹽；三普托瑞林 (triptorelin)；圖布羅唑 (tubulozole) 鹽酸鹽；尿嘧啶芥；尿烷亞胺；發普瑞太 (vaptan)；維替波芬 (verteporfin)；長春花鹼硫酸鹽；長春新鹼硫酸鹽；長春花素；長春花素硫酸鹽；長春比啉 (vinorelbine) 硫酸鹽；長春甘胺酸酯 (vinorelbine) 硫酸鹽；環氧長春鹼硫酸鹽；威諾賓 (vinorelbine) 酒石酸鹽；異長春鹼硫酸鹽；長春唑利啉 (vinorelbine) 硫酸鹽；波羅唑 (vorozole)；間尼胺鉑 (irinotecan)；吉諾制菌素；及唑紅菌素 (zoledronic acid) 鹽酸鹽。

其他抗癌藥物包括但不限於：20-表-1,25 二羥維生素 D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿必拉特酮 (abiraterone)；阿可拉紅菌素 (acliarubicin)；醯基弗烯；阿迭西片醇 (adecyphenol)；阿多傑利辛 (adozelesin)；阿迪斯白血球素 (aldesleukin)；ALL-TK 拮抗劑；阿催塔胺 (altretamine)；恩巴氮芥 (ambamustine)；醯胺基；亞米弗斯亭 (amifostine)；胺基乙醯丙酸；阿姆紅菌素 (amrubicin)；阿姆薩素 (amsacrine)；安那瑞利得 (anagrelide)；安那史唑 (anastrozole)；穿心蓮內酯；血管生成抑制劑，包括抗體；拮抗劑 D；拮抗劑 G；安塔瑞利斯 (antarelix)；抗背側化形態發生蛋白質-1；抗雄激素物質，前列腺腫瘤；抗雌激素；抗新伯拉斯東 (antineoplaston)；反有意義寡核苷酸；阿菲地可林 (aphidicolin) 甘胺酸鹽；細胞凋零基因調制劑；細胞凋零調節劑；無嘌呤核酸；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺基酶；阿蘇拉可林 (asulacrine)；阿塔美斯坦 (atamestane)；阿三氮芥 (atrimustine)；阿克西那制菌素 (axinastatin) 1；阿克西那制菌素 (axinastatin) 2；阿克西那制

菌素 (axinastatin) 3 ; 氮謝特隆 (azasetron) ; 氮毒素 ; 氮酪胺酸 ;
 漿果赤霉素 III 衍生物 ; 巴蘭醇 (balanol) ; 貝替制酶素 (batimastat)
 ; BCR/ABL 拮抗劑 ; 苯并二氫吡吩 ; 苯甲醯基星形孢素 ; β
 內醯胺衍生物 ; β -阿列辛 (alethine) ; β 可列霉素 (betaclamycin) B
 ; 樺木醇酸 ; bFGF 抑制劑 ; 二卡如醯胺 (bicalutamide) ; 雙安催
 (bisantrene) ; 雙氮丙啶基精胺 ; 雙那非得 (bisnafide) ; 雙催提梟
 (bistratene) ; 必皆列辛 (bizelesin) ; 布瑞弗列特 (breflate) ; 布羅吡
 胺 (bropirimine) ; 布多提坦 (budotitane) ; 丁噁寧磺醯胺
 (buthionine sulfoximine) ; 鈣波三醇 (calcipotriol) ; 鈣磷汀 (calphostin) C
 ; 喜樹鹼衍生物 ; 卡那利伯斯 (canarypox) IL-2 ; 卡配西塔賓
 (capecitabine) ; 羧醯胺-胺基-三唑 ; 羧基醯胺三唑 ; CaRest M3 ;
 CARN 700 ; 軟骨衍生之抑制劑 ; 卡皆列辛 (carzelesin) ; 酪蛋白
 激酶抑制劑 (ICOS) ; 卡斯坦精胺 (castanospermine) ; 塞可洛品 B ;
 西左釋放素 (cetorelix) ; 二氫吡吩 ; 氯基喹啉磺醯胺 ; 西卡
 普斯特 (cicaprost) ; 順式-吡啶 ; 克拉利賓 (cladribine) ; 可洛米吩
 (clomifene) 類似物 ; 克羅三馬唑 (clotrimazole) ; 可利斯霉素
 (collismycin) ; 可利斯霉素 (collismycin) B ; 風車子制菌素 A4 ; 風
 車子制菌素類似物 ; 可那基寧 (conagenin) ; 可蘭貝西定
 (crambescidin) 816 ; 克利斯那托 (crisnatol) ; 隱藻素 8 ; 隱藻素衍生
 物 ; 苦拉辛 (curacin) A ; 環戊噁醯 ; 環普拉坦 (cycloplatam) ; 西
 佩霉素 (cypemycin) ; 阿糖胞苷歐可弗斯特 (ocfosfate) ; 溶細胞因
 子 ; 細胞制菌素 ; 達可利西馬 (dacliximab) ; 得西塔賓 (Decitabine)
 ; 脫氫迪蘭寧 (didemnin) Bb ; 迪斯若瑞林 (deslorelin) ; 地塞米松
 ; 得西磷醯胺 (dexifosfamide) ; 得拉唑山 (dexrazoxane) ; 得維拉巴

密 (dexverapamil)；迪阿濟醌 (diaziquone)；迪蘭寧 (didemnin) B；迪
 多克斯 (didox)；二乙基正精胺；二氫-5-氮胞苷；二氫紅豆杉
 醇, 9-；二氧霉素；二苯基螺氮芥；多謝他索 (docetaxel)；廿二
 烷醇；多拉西從 (dolasetron)；多西弗利叮 (doxifluridine)；卓洛西
 吩 (droloxifene)；卓那賓諾 (dronabinol)；都卡霉素 (duocarmycin) SA
 ；阿貝西連 (ebselen)；也可氮芥 (ecomustine)；艾迪弗辛 (edelfosine)
 ；艾卓可羅伯 (edrecolomab)；艾弗洛尼辛 (eflornithine)；欖香烯
 ；艾米提弗 (emitefur)；表紅菌素；約利史特來 (epristeride)；雌
 氮芥 (estramustine) 類似物；雌激素催動劑；雌激素拮抗劑；安
 他尼達唑 (etanidazole)；衣托糖苷 (etoposide) 磷酸鹽；約克美斯
 烷 (exemestane)；發德羅唑 (fadrozole)；發雜拉賓 (fazarabine)；吩瑞
 亭奈德 (fenretinide)；非葛拉亭 (filgrastim)；菲那史替來 (finasteride)
 ；黃酮吡啶醇；弗列吉史汀 (flezelastine)；弗史特隆 (fluasterone)
 ；弗達拉賓 (fludarabine)；氟基道諾如尼辛 (daunorubicin) 鹽酸鹽
 ；發吩尼美斯 (forfenimex)；弗美斯烷 (formestane)；弗三約辛
 (fostriecin)；弗提氮芥 (fotemustine)；釐提沙啡啉 (texaphyrin)；硝酸
 鎔；加洛西塔賓 (galocitabine)；甘尼瑞利斯 (ganirelix)；明膠酶抑
 制劑；真西塔賓 (gemcitabine)；谷胱甘肽抑制劑；庚蘇汎 (hepsulfam)
 ；遺傳素；六亞甲基雙乙醯胺；金絲桃蒽酮；愛邦宗 (ibandronic)
 酸；依達紅菌素；愛多西吩 (idoxifene)；愛卓滿酮 (idramantone)
 ；依莫弗素 (ilmofosine)；衣洛馬制菌素 (ilomastat)；咪唑吡啶酮
 ；依米奎莫得 (imiquimod)；免疫刺激肽；似胰島素生長因子-1
 受體抑制劑；干擾素催動劑；干擾素；間白血球活素；愛
 歐苯胍 (iobenguane)；碘基多克索紅菌素；愛波明醇 (ipomeanol)

；愛洛普拉特 (iroplact)；俄索葛拉定 (irsogladine)；異苯加唑 (isobenzazole)；異高哈利康今 (isohomohalicondrin) B；愛塔西從 (itasetron)；加普拉金來 (jasplakinolide)；卡哈拉來得 (kahalalide) F；拉美拉林 (lamellarin)-N 三醋酸鹽；蘭瑞歐太得 (lanreotide)；列因那霉素 (leinamycin)；列諾拉斯亭 (lenograstim)；香菇糖硫酸鹽；列普托制菌素 (leptolstatin)；列特羅唑 (letrozole)；白血病抑制因子；白血球 α -干擾素；留普內酯 (leuprolide)+雌激素+黃體酮；留普瑞林 (leuprorelin)；左旋四咪唑；利洛唑 (liarozole)；線性聚胺類似物；親脂性雙糖肽；親脂性鉑化合物；利索可林醯胺 (lissoclinamide) 7；羅巴鉑胺 (lobaplatin)；蚯蚓磷脂；羅美催素 (lometrexol)；洛尼達胺 (lonidamine)；洛索山酮 (losoxantrone)；洛伐制菌素 (lovastatin)；洛索利賓 (loxoribine)；留托提肯 (lurtotecan)；鐳提沙啡啉 (texaphyrin)；來索非林 (lysofylline)；溶解肽；美坦新 (maitansine)；甘露制菌素；馬利制酶素 (marimastat)；馬索普洛可 (masoprocol)；馬斯平 (maspin)；間質溶素抑制劑；間質金屬蛋白酶抑制劑；門諾加利 (menogaril)；莫巴酮 (merbarone)；美特瑞林 (meterelin)；甲硫胺酸酶；胃復安 (metoclopramide)；MIF 抑制劑；米非普利史東 (mifepristone)；米提弗辛 (miltefosine)；米利莫斯亭 (mirimostim)；不匹配雙股 RNA；絲裂胍脒 (mitoguazone)；絲裂乳酸萘酚 (mitolactol)；絲裂霉素類似物；絲裂那伐 (mitonafide)；絲裂毒素成纖維細胞生長因子-沙孢素 (saporin)；絲裂黃酮 (mitoxantrone)；莫發洛亭 (mofarotene)；莫葛拉莫亭 (molgramostim)；單株抗體，人類絨毛膜促性腺激素；單磷醯基脂質+分枝桿菌細胞壁 sk；莫皮達莫 (mopidamol)；多重抗藥性基因抑制劑

；多重腫瘤抑制劑 1-為基礎之療法；芥末抗癌劑；麥卡過氧化物 (mycaperoxide) B；分枝桿菌細胞壁萃取物；麥利波隆 (myriaporone)；N-乙醯基二那林 (acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那發瑞林 (nafarelin)；那葛瑞提普 (nagrestip)；那諾松 (naloxone) + 戊唑星 (pentazocine)；那巴文 (napavin)；那夫特平 (naphterpin)；那托拉斯亭 (nartograstim)；臬達鉑胺 (nedaplatin)；內莫紅菌素 (nemorubicin)；臬利宗 (neridronic) 酸；中性內肽酶；尼如醯胺 (nilutamide)；尼沙霉素 (nisamycin)；氧化氮調劑；氧化氮抗氧化劑；尼出林 (nitrullyn)；O6-苄基鳥嘌呤；八瑞歐肽 (octreotide)；歐吉西酮 (okicenone)；寡核苷酸；翁那普利史東 (onapristone)；翁丹西從 (ondansetron)；澳拉辛 (oracin)；口服細胞活素誘發物；歐馬胺鉑 (ormaplatin)；歐沙特酮 (osaterone)；草酸鉑；氧幽諾霉素 (oxaunomycin)；培克里他索 (paclitaxel)；培克里他索 (paclitaxel) 類似物；培克里他索 (paclitaxel) 衍生物；巴老胺 (palauamine)；棕櫚醯基利坐素 (rhizoxin)；帕米宗 (pamidronic) 酸；巴那西三醇 (panaxytriol)；巴諾米吩 (panomifene)；巴拉菌素 (parabactin)；帕拈利普汀 (pazelliptine)；佩加斯巴酶 (pegaspargase)；配爾地辛 (peldesine)；五糖多硫酸鹽鈉；戊托制菌素 (pentostatin)；片特羅唑 (pentrozole)；伯弗玻隆 (perflubron)；伯弗斯發醯胺 (perfosfamide)；培利基 (perillyl) 醇；吩吡霉素 (phenazinomycin)；醋酸苯酯；磷酸酶抑制劑；皮西班牙尼 (picibanil)；氫氯化毛果芸香鹼；皮拉紅菌素 (pirarubicin)；皮利催新 (piritrexim)；普拉西汀 (placetin) A；普拉西汀 (placetin) B；血纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑；鉑複合物；鉑化合物；鉑-三胺複合物；波非莫 (porfimer) 鈉；甲基絲裂霉

素；潑尼松；丙基雙-吡啶酮；前列腺素J2；蛋白體抑制劑；蛋白質A為基礎之免疫調劑；蛋白質激酶C抑制劑微阿加爾(microalgal)；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；羥基茜草素；吡唑并吡啶；吡啶氧基化血紅素聚氧化乙烯共軛物；raf拮抗劑；瑞提崔斯得(raltitrexed)；拉莫西從(ramosetron)；ras法呢基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；瑞提利汀(retelliptine)去甲基化；銻Re 186乙底宗酸鹽(etidronate)；利坐素(rhizoxin)；核糖酵素；RII瑞亭醯胺(retinamide)；洛葛列醯胺(rogletimide)；洛西圖激素(rohitukine)；羅莫太得(romurtide)；洛奎尼美斯(roquinimex)；如必金酮(rubiginone) B1；如玻西爾(ruboxyl)；沙吩果(safingol)；沙因托平(saintopin)；SarCNU；沙可植醇(sarcophytol)；沙葛拉莫斯亭(sargramostim)；Sdi 1擬似物；賽氮芥(semustine)；衰老衍生抑制劑1；有意義寡核苷酸；訊息轉導抑制劑；訊息轉導調劑；單鏈抗原結合蛋白質；西坐非蘭(sizofiran)；索布唑山(sobuzoxane)；硼卡普特酸鈉(borocaptate)；苯基醋酸鈉；索維醇(solverol)；促生長因子結合蛋白質；索能明(sonermin)；史巴發席克酸(sparfosicacid)；史比卡霉素(spicamycin) D；螺氮芥(spiromustine)；脾片亭(splenopentin)；史豐吉制菌素(spongistatin) 1；角鯊胺；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；史替皮醯胺(stipiamide)；基質溶素抑制劑；硫吩諾辛(sulfinosine)；超活性影響血管腸肽拮抗劑；蘇拉迪斯塔(suradista)；蘇拉明；史萬松寧(swainsonine)；合成葡萄糖胺聚糖；塔利氮芥(tallimustine)；他摩西吩(tamoxifen)甲碘化物；道羅氮芥(tauromustine)；塔雜若

汀 (tazarotene)；提可加蘭 (tecogalan) 鈉；提佳弗 (tegafur)；碲吡錠；調聚酶抑制劑；提莫波吩 (temoporfin)；天莫洛醯胺 (temozolomide)；天尼苳；四氯癸氧化物；四唑明 (tetrazomine)；唐松草胞生素；硫可拉林 (coraline)；血栓造血素；血栓造血素擬似物；席嗎發辛 (thymalfasin)；胸腺造血素受體催動劑；胸腺三南 (thymotrinan)；促甲狀腺激素；錫乙基本羥基茜草素；提拉巴胺 (tirapazamine)；二環戊二烯鈦二氯化物；托普仙亭 (topsentin)；托里米吩 (toremifene)；托替波騰 (totipotent) 幹細胞因子；轉譯抑制劑；崔替諾因 (tretinoin)；三乙醯基脲嘧啶核苷；三西利賓 (tricitiribine)；胺三甲喋呤 (trimetrexate)；三普托瑞林 (triptorelin)；搓比西從 (tropisetron)；圖洛史得來 (turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；提發史亭 (tyrphostins)；UBC 抑制劑；由苳尼梅斯 (ubenimex)；泌尿生殖器竇房結衍生之生長抑制因子；尿酸酶受體拮抗劑；發普瑞太 (vapreotide)；發利歐林 (variolin) B；載體系統，紅血球基因療法；維拉瑞索 (velaresol)；維拉胺 (veramine)；勃定斯 (verdins)；維替波吩 (verteporfin)；威諾賓 (vinorelbine)；溫沙亭 (vinxaltine)；維他克辛 (vitaxin)；波羅唑 (vorozole)；占諾特隆 (zanoterone)；間尼胺鉑 (zeniplatin)；吉拉可伯 (zilascorb)；及吉諾制菌素史替馬拉莫 (stimalamer)。

本發明進一步涵蓋在病患中治療或預防藉由抑制 PDE4 所改善疾病或病症之方法，其包括對需要此種治療或預防之病患投予治療上或預防上有效量之 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水

合物)或籠合物。

藉由抑制 PDE4 所改善之病症包括但不限於氣喘、發炎、慢性或急性阻塞肺病、慢性或急性肺炎疾病、炎性腸疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、Bechet 氏疾病、HSP 及由於再灌注所致之發炎。

本發明之特定方法可包括投予另一種治療劑，譬如但不限於消炎藥物、抗組織胺類及解除充血劑。此種其他治療劑之實例包括但不限於：抗組織胺類，包括但不限於乙醇胺、乙二胺類、六氫吡啶類及酚噻啶類；消炎藥物；非類固醇消炎藥物 (NSAID)，包括但不限於柳酸鹽類、乙醯胺吩 (acetaminophen)、吲哚美薩辛 (indomethacin)、沙林達克 (sulindac)、依托多拉克 (etodolac)、滅酸酯類、四苯醯吡咯乙酸 (tolmetin)、酮洛拉克 (ketorolac)、二可吩拿克 (diclofenac)、異丁苯丙酸 (ibuprofen)、那丙新 (naproxen)、菲諾丙吩 (fenoprofen)、酮基丙吩 (ketoprofen)、氟雙丙吩、噁普羅辛 (oxaprozin)、吡氧胺 (piroxicam)、美氧胺 (meloxicam)、吡唑并衍生物；特定環氧化酶-2 抑制劑，包括但不限於塞拉庫西比 (celecoxib)、羅費庫西比 (rofecoxib) 及維德庫西比 (valdecoxib)；改善疾病之抗風濕藥物，包括但不限於胺甲喋呤、蘇發沙拉辛 (sulfasalazine) 及可注射金；免疫抑制劑，包括但不限於列弗諾麥得 (leflunomide)、皮美洛利馬 (pimecrolimus)、硝基咪唑硫嘌呤、環孢素、青霉胺及 6-巰基嘌呤；局部類視色素，包括但不限於塔羅若汀 (tazarotene)；維生素 D 類似物，包括但不限於波三烯鈣 (calcipotriene)；生物消炎劑，包括但不限於恩塔臬西伯 (etanercept)、因弗利西馬

(infiximab)、安那金拉(anakinra)、也發利祖馬(efalizumab)及歐馬利祖馬(omalizumab)； β -2腎上腺素能受體催動劑，包括但不限於舒喘寧(albuterol)與沙美特醇(salmeterol)；抗膽鹼能藥物，包括但不限於依普拉搓品(ipratropium)；類固醇，包括但不限於皮質類固醇，與腎上腺皮質類固醇，譬如潑尼松、甲基潑尼松、氫基可體松、布蝶松化物、 β -美塞松及地塞米松；及組合療法，包括但不限於 β -2腎上腺素能催動劑加上類固醇或 β -2腎上腺素能催動劑加上抗膽鹼能藥物。

本發明之活性化合物(例如(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺)可用於治療或預防廣範圍之疾病與症狀。但是，本發明特定活性成份在疾病或症狀之急性或慢性處理中之預防或治療劑量之程度，將會隨著疾病或症狀之性質與嚴重性及藉以投予活性成份之途徑而改變。此劑量及或許是劑量頻率，亦將根據個別病患之年齡、體重及回應而改變。適當服藥使用法可容易地由熟諳此藝者由於此種因素之考量作選擇。於本發明之一項具體實施例中，對於本文中所述症狀之建議日服劑量範圍，係為每天約1毫克至約10,000毫克，以一天一次單一劑量或較佳為在一整天中以分離劑量給予。日服劑量可以相等分離劑量每日兩次投予。特定日服劑量範圍係為每天約1毫克至約5,000毫克，每天約10毫克至約2,500毫克，每天約100毫克至約800毫克，每天約100毫克至約1,200毫克，或每天約25毫克至約2,500毫克。在處理病患時，此療法應在較低劑量下起始，或許約1毫克至約25毫克，而若必要則增加至高達每天

約 200 毫克至約 1,200 毫克，以無論是單一劑量或分離劑量，依病患之總體回應而定。

在一些情況中，可能必須使用本文中所揭示範圍外之活性成份劑量，其係為一般熟諳此項技藝者所明瞭。臨床家或治療醫師將配合個別病患之回應，知道如何及何時中斷、調整或終止治療。

於本文中使用的"治療上有效量"、"預防上有效量"及"治療上或預防上有效量"之措辭，係涵蓋上述劑量與服用頻率時間表。不同之治療上有效量可施用於不同疾病與症狀，其係容易地為一般熟諳此藝者所已知。同樣地，足以治療或預防此種病症，但不足以造成或足以減少伴隨著習用療法之不利作用之量，亦被上述劑量及服用頻率時間表所涵蓋。

4.3 醫藥組合物

包含對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物之醫藥組合物與單一單位劑量形式，亦被本發明所涵蓋。本發明之個別劑量形式可適用於口服、黏膜(包括直腸、鼻或陰道)、非經腸(包括皮下、肌內、大丸劑注射、動脈內或靜脈內)、舌下、經皮、面頰或局部投藥。

本發明之典型醫藥組合物與劑量形式係包含對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型

物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物，及一或多種藥學上可接受之賦形劑。一種特定醫藥組合物係包含對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物，及至少一種其他治療劑。其他治療劑之實例包括但不限於抗癌藥物與消炎治療劑，包括但不限於上文在段落4.2中所列示者。

本發明之單一單位劑量形式係適用於口服、黏膜(例如鼻、舌下、陰道、面頰或直腸)、非經腸(例如皮下、靜脈內、大丸劑注射、肌內或動脈內)、局部(例如眼藥水或其他眼用溶液)或經皮投予病患。劑量形式之實例包括但不限於：片劑；小藥囊；膠囊，譬如軟彈性明膠膠囊；扁囊劑；錠劑；糖錠；分散液；栓劑；眼藥水；軟膏；泥敷劑(粥劑)；糊劑；粉末；敷料；乳膏；石膏；溶液；貼藥；氣溶膠(例如鼻噴霧劑或吸入器)；凝膠；適用於口腔或黏膜投予病患之液體劑量形式，包括懸浮液(例如水性或非水性液體懸浮液、油在水中型乳化液或水在油中型液體乳化液)、溶液及酏劑；適合非經腸投予病患之液體劑量形式；及無菌固體(例如結晶性或非晶質固體)，其可被重配以提供適合非經腸投予病患之液體劑量形式。

本發明劑量形式之組合物、形狀及類型，典型上係依其用途而改變。例如，在發炎或相關病症之急性治療中使用之劑量形式，比在相同疾病之慢性治療中使用之劑量形式，可含有較大量之一或多種其所包含之活性成份。同樣地，

非經腸劑量形式，比用以治療相同疾病或病症之口服劑量形式，可含有較少量之一或多種其所包含之活性成份。其中被本發明所涵蓋之特定劑量形式將會彼此改變之此等及其他方式，均將為熟諳此藝者所立即明瞭。參閱，例如 *Remington 氏醫藥科學*, 第 18 版, Mack 出版 (Easton, PA)(1990)。

典型醫藥組合物與劑量形式係包含一或多種載劑或賦形劑。適當賦形劑係為熟諳製藥學技藝者所習知，且適當賦形劑之非限制性實例係提供於本文中。特定賦形劑是否適合摻入醫藥組合物或劑量形式中，係依此項技藝中所習知之多種因素而定，包括但不限於其中劑量形式將被投予病患之方式。例如，口服劑量形式，譬如片劑，可含有不適合使用於非經腸劑量形式中之賦形劑。特定賦形劑之適合性亦可依劑量形式中之特定活性成份而定。

本發明之不含乳糖組合物可包含此項技藝中所習知之賦形劑，且係列示於例如美國藥典 (USP) SP (XXI)/NF (XVI) 中。一般而言，不含乳糖之組合物係以藥學上可相容且藥學上可接受之量，包含活性成份、黏合劑 / 填料及潤滑劑。較佳不含乳糖劑量形式係包含活性成份、微晶性纖維素、預膠化澱粉及硬脂酸鎂。

本發明進一步涵蓋包含活性成份之無水醫藥組合物與劑量形式，因為水可促進一些化合物之降解。例如，添加水(例如 5%) 係廣泛地被醫藥技藝所接受，作為模擬長期儲存之一種方式，以測定一些特性，譬如配方隨著時間之存放期或安定性。參閱，例如 Jens T. Carstensen, *藥物安定性：原理與實*

務, 第 2 版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第 379-80 頁。事實上, 水與熱會加速一些化合物之分解。因此, 水對於配方之作用可具有很大重要性, 因為水份及 / 或濕度經常在配方之製造、處理、包裝、儲存、運輸及使用期間遭遇到。

本發明之無水醫藥組合物與劑量形式可使用無水或含有低水份之成份及低水份或低濕度條件製備。包含乳糖且至少一種活性成份包含一級或二級胺之醫藥組合物與劑量形式, 若預期在製造、包裝及 / 或儲存期間, 會與水份及 / 或濕度實質接觸, 則較佳係為無水。

無水醫藥組合物應在致使其無水性質被保持下製備與儲存。因此, 無水組合物較佳係使用已知會防止曝露至水之材料包裝, 以致使其可被包含在適當調配套件中。適當包裝材料之實例, 包括但不限於不透氣密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小玻璃瓶)、氣泡包裝及片條包裝。

本發明進一步涵蓋包含一或多種使活性成份將藉以分解之速率降低之化合物之醫藥組合物與劑量形式。此種化合物, 在本文中係被稱為"安定劑", 其包括但不限於抗氧化劑, 譬如抗壞血酸、pH 緩衝劑或鹽緩衝劑。

類似賦形劑之量與類型, 活性成份在劑量形式中之量與特定類型, 可以不同, 依一些因素而定, 譬如但不限於其藉以投予病患之途徑。但是, 本發明之典型劑量形式係包含(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物(例如水合物)或籠合物, 具有 1 毫克、5 毫

克、10 毫克、50 毫克、75 毫克、100 毫克、250 毫克、500 毫克及 750 毫克之活性成份。更明確言之，本發明係涵蓋呈此等單位劑量之固體口服劑量形式。同樣地，呈類似單位劑量之固體可注射(視情況經凍乾)劑量形式，係被涵蓋在本發明中。

4.3.1 口服劑量形式

適於口服投藥之本發明醫藥組合物，可以分立劑量形式呈現，譬如但不限於片劑(例如可咀嚼片劑)、小藥囊、膠囊及液體(例如經矯味糖漿)。此種劑量形式含有預定量之活性成份，並可藉由熟諳此藝者所習知之製藥學方法製備。一般性地參閱 *Remington 氏醫藥科學*，第 18 版，Mack 出版(Easton, PA)(1990)。

本發明之典型口服劑量形式係根據習用醫藥摻配技術，經由將活性成份與至少一種賦形劑合併成密切互混物而製成。賦形劑可採取極多種形式，依投藥所要之製劑形式而定。例如，適用於口服液體或氣溶膠劑量形式之賦形劑，包括但不限於水、二醇類、油類、醇類、矯味劑、防腐劑及著色劑。適用於固體口服劑量形式(例如粉末、片劑、膠囊及小藥囊)之賦形劑實例，包括但不限於澱粉、糖類、微晶性纖維素、稀釋劑、粒化劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑。

由於片劑與膠囊易於投藥，故其係代表最有利之口服劑量單位形式，於此種情況中係採用固體賦形劑。若需要，可藉標準水性或非水性技術塗覆片劑。此種劑量形式可藉任何製藥學方法製備。一般而言，醫藥組合物與劑量形式係

藉由均勻且密切地混合活性成份與液體載劑、細分固體載劑或兩者，然後若必要則使產物成形為所要之表現形式而製成。

例如，片劑可藉由壓縮或模製製成。壓縮片劑可藉由在適當機器中壓縮呈自由流動形式之活性成份，譬如粉末或顆粒，視情況與賦形劑混合而製成。模製片劑可藉由在適當機器中模製已使用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物而製成。

可用於本發明之口服劑量形式中之賦形劑實例，包括但不限於黏合劑、填料、崩解劑及潤滑劑。適用於醫藥組合物與劑量形式中之黏合劑包括但不限於玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或其他澱粉、明膠，天然與合成膠質，譬如阿拉伯膠、海藻酸鈉、海藻酸、其他海藻酸鹽、粉末狀西黃蓍樹膠、瓜爾膠、纖維素及其衍生物(例如乙基纖維素、醋酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉)、聚乙烷基四氫吡咯酮、甲基纖維素、預膠化澱粉、羥丙甲基纖維素(例如編號2208, 2906, 2910)、微晶性纖維素及其混合物。

適用於本文所揭示之醫藥組合物與劑量形式中之填料實例，包括但不限於滑石、碳酸鈣(例如顆粒或粉末)、微晶性纖維素、粉末狀纖維素、右旋糖水合物、高嶺土、甘露醇、矽酸、花楸醇、澱粉、預膠化澱粉及其混合物。在本發明醫藥組合物中之黏合劑或填料，典型上係以醫藥組合物或劑量形式之約50至約99重量百分比存在。

微晶性纖維素之適當形式包括但不限於以 AVICEL-PH-101、

AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 銷售之物質(可得自 FMC 公司,美國黏液部門,Avicel 銷售部,Marcus Hook, PA),及其混合物。特定黏合劑為微晶性纖維素與羧甲基纖維素鈉之混合物,以 AVICEL RC-581 銷售。適當無水或低水份賦形劑或添加劑包括 AVICEL-PH-103TM與澱粉 1500 LM。

崩解劑係被使用於本發明之組合物中,以提供當曝露至含水環境時會崩解之片劑。含有過多崩解劑之片劑可在儲存中崩解,而含有太少者可能不會在所要之速率下或在所要之條件下崩解。因此,應使用既不會過多亦不會太少,以致不會不利地改變活性成份釋出之足量崩解劑,以形成本發明之固體口服劑量形式。所使用崩解劑之量係以配方之類型為基礎作改變,且係為一般熟諳此項技藝者易於辨別的。典型醫藥組合物包含約 0.5 至約 15 重量百分比之崩解劑,特別是約 1 至約 5 重量百分比之崩解劑。

可用於本發明之醫藥組合物與劑量形式中之崩解劑,包括但不限於瓊脂、海藻酸、碳酸鈣、微晶性纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯波威酮、波拉可利林(polacrillin)鉀、澱粉羧基乙酸鈉、馬鈴薯或木薯澱粉、預膠化澱粉、其他澱粉、黏土、其他藻膠、其他纖維素、樹膠及其混合物。

可用於本發明之醫藥組合物與劑量形式中之潤滑劑,包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、礦油、輕質礦油、甘油、花楸醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇類、硬脂酸、月桂基硫酸鈉、滑石、氫化植物油(例如、花生油、棉籽油、葵花油、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、瓊脂及其混合物。其他潤滑劑包括例如膠態矽膠 (AEROSIL 200, 由 W. R. Grace 公司 (Baltimore, MD) 製造)、合成矽石之凝聚氣溶膠 (由 Degussa 公司 (Plano, TX) 銷售)、CAB-O-SIL (熱解二氧化矽產物, 由 Cabot 公司 (Boston, MA) 銷售) 及其混合物。若有使用, 則潤滑劑典型上係以低於其所摻入之醫藥組合物或劑量形式之約 1 重量百分比之量使用。

4.3.2 受控 / 延遲釋出劑量形式

本發明之活性成份可藉由一般熟諳此項技藝者所習知之受控釋出方式或藉由傳輸裝置投予。實例包括但不限於在以下美國專利案號中所述者: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 及 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 以及 5,733,566, 其每一件均併於本文供參考。此種劑量形式可用以提供一或多種活性成份之緩慢或受控釋出, 使用例如羥丙甲基纖維素、其他聚合體基質、凝膠、可滲透薄膜、滲透系統、多層塗層、微粒子、微脂粒、微球體或其組合, 以不同比例提供所要之釋出形態。一般熟諳此藝者所已知之適當受控釋出配方, 包括本文所述者, 可容易地經選擇, 以與本發明之活性成份一起使用。因此, 本發明係涵蓋適於口服投藥之單一單位劑量形式, 譬如但不限於適合受控釋出之片劑、膠囊、凝膠蓋狀物及小藥囊。

所有受控釋出之醫藥產物均具有改良藥物治療之共同目的, 以勝過藉由其未經控制之相對物所達成者。理想上, 在醫藥治療中使用經最適宜設計之受控釋出製劑, 其特徵在

於採用最少藥物，以在最少量之時間內，治療或控制該症狀。受控釋出配方之優點包括延長藥物之活性，降低服藥頻率及增加病患順應性。此外，受控釋出配方可用以影響作用之展開時間，或其他特徵，譬如藥物之血液含量，且因此可影響副(例如不利)作用之發生。

大部份受控釋出配方係經設計，以在最初釋出一數量之藥物(活性成份)，其會立刻產生所要之治療效果，及逐漸且不斷地釋出其他量之藥物，以保持此治療或預防作用之程度，歷經長期時間。為在體中保持此恒定藥物含量，藥物必須在替代藥物被生物代謝及自身體排泄量之速率下，自劑量形式中釋出。活性成份之受控釋出可藉由各種條件刺激，包括但不限於pH、溫度、酵素、水或其他生理學條件或化合物。

4.3.3 非經腸劑量形式

非經腸劑量形式可藉由各種途徑投予病患包括但不限於皮下、靜脈內(包括大丸劑注射)、肌內及動脈內。由於其投藥典型上係旁通病患抵抗污染物之自然防禦，故非經腸劑量形式較佳係為無菌或能夠在對病患投藥之前被滅菌。非經腸劑量形式之實例，包括但不限於預備供注射之溶液、預備被溶解或懸浮於注射用藥學上可接受之媒劑中之乾燥產物、預備供注射之懸浮液及乳化液。

可用以提供本發明非經腸劑量形式之適當媒劑，係為熟諳此藝者所習知。實例包括但不限於：注射用水，美國藥典；水性媒劑，譬如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液

、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液及經乳酸化之林格氏注射液；水可溶混媒劑，譬如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，譬如但不限於玉米油、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。

會增加一或多種於本文中所揭示活性成份溶解度之化合物，亦可被摻入本發明之非經腸劑量形式中。

4.3.4 經皮、局部及黏膜劑量形式

本發明之經皮、局部及黏膜劑量形式，包括但不限於眼用溶液、噴霧劑、氣溶膠、乳膏、洗劑、軟膏、凝膠、溶液、乳化液、懸浮液或熟諳此藝者已知之其他形式。參閱，例如 *Remington 氏醫藥科學*，第 16 版與第 18 版，Mack 出版 (Easton, PA)(1980 & 1990)；與 *醫藥劑量形式簡介*，第 4 版，Lea & Febiger, Philadelphia (1985)。適用於治療口腔內黏膜組織之劑量形式，可被調配成漱口水或口服凝膠。再者，經皮劑量形式係包括"儲器類型"或"基質類型"貼藥，其可被塗敷至皮膚並穿戴著，歷經一段特定時間，以允許浸透所要之量活性成份。

可用以提供被本發明所涵蓋之經皮、局部及黏膜劑量形式之適當賦形劑(例如載劑與稀釋劑)及其他物質，係為熟諳醫藥技藝者所習知，且係依特定醫藥組合物或劑量形式將被施用之特定組織而定。將該事實牢記在心，典型賦形劑包括但不限於水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3-二醇、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、礦油及其混合物

，以形成洗劑、酊劑、乳膏、乳化液、凝膠或軟膏，其係為無毒性且藥學上可接受的。若需要，亦可將潤濕劑或保濕劑添加至醫藥組合物與劑量形式中。此種其他成份之實例，係為此項技藝中所習知。參閱，例如 *Remington* 氏醫藥科學，第16版與第18版，Mack 出版 (Easton, PA)(1980 & 1990)。

依欲被治療之特定組織而定，其他成份可在以本發明之活性成份治療之前、搭配或之後使用。例如，可使用浸透增強劑以幫助傳輸活性成份至組織。適當浸透增強劑包括但不限於：丙酮；各種醇類，譬如乙醇、油基及四氫呋喃基；烷基亞砷類，譬如二甲亞砷；二甲基乙醯胺；二甲基甲醯胺；聚乙二醇；四氫吡咯酮類，譬如聚乙烯基四氫吡咯酮；Kollidon 等級（波威酮(Povidone)、聚乙烯酮(Polyvidone)）；尿素；及各種水溶性或不溶性糖酯類，譬如 Tween 80（聚花楸酸酯 80）與 Span 60（單硬脂酸花楸聚糖酯）。

醫藥組合物或劑量形式或該醫藥組合物或劑量形式所施用組織之 pH 值，亦可經調整以改進一或多種活性成份之傳輸。同樣地，溶劑載劑之極性、其離子強度或滲透性可經調整以改進傳輸。亦可將譬如硬脂酸鹽之化合物添加至醫藥組合物或劑量形式中，以有利地改變一或多種活性成份之親水性或親脂性，以改進傳輸。關於此點，硬脂酸鹽可充作調配用之脂質媒劑，作為乳化劑或界面活性劑，及作為傳輸加強或穿透加強劑。活性成份之不同鹽、水合物或溶劑合物，可用以進一步調整所形成組合物之性質。

4.3.5 套件

典型上，本發明之活性成份較佳並非同時或藉由相同投藥途徑投予病患。因此，本發明係涵蓋套件，當由醫療執業醫師使用時，其可簡化適當量活性成份對病患之投藥。

本發明之典型套件係包含單位劑量形式之(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物(例如水合物)、籠合物、多晶型物或其前體藥物，及單位劑量形式之第二種活性劑。第二種活性劑之實例包括但不限於上文段落4.2中所列示者。

本發明之套件可進一步包含用以投予活性成份之裝置。此種裝置之實例包括但不限於注射器、滴注袋、貼藥及吸入器。

本發明之套件可進一步包含藥學上可接受之媒劑，其可用以投予一或多種活性成份。例如，若活性成份係以必須被重配以供非經腸投藥之固體形式提供，則此套件可包含適當媒劑之密封容器，活性成份可溶解於其中，以形成適用於非經腸投藥之不含微粒子之無菌溶液。藥學上可接受媒劑之實例包括但不限於：注射用水，美國藥典；水性媒劑，譬如但不限於氯化鈉注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖與氯化鈉注射液及經乳酸化之林格氏注射液；水可溶混媒劑，譬如但不限於乙醇、聚乙二醇及聚丙二醇；及非水性媒劑，譬如但不限於玉米油、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。

【實施方式】

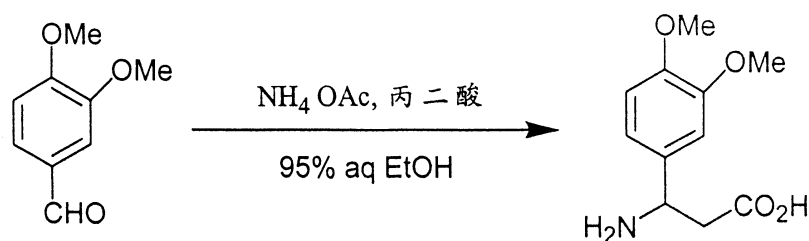
5. 實例

5.1 實例 1：外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之合成

於 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)丙酸 (917 毫克, 2.70 毫莫耳) 在 15 毫升四氫呋喃中之經攪拌溶液內, 在氮氣下添加羰基二咪唑 (438 毫克, 2.70 毫莫耳) 與 4-N,N-二甲胺基吡啶 [DMAP] 之少數晶體。將反應混合物攪拌 1.5 小時, 然後添加 0.25 毫升 15N 氫氧化銨。20 分鐘後, 使反應混合物在真空中濃縮, 並將殘留物在水中配成漿液。將所形成之固體藉過濾分離, 並在真空中乾燥, 而得 0.58 克 (80%) 粗產物, 為灰白色粉末。粗產物並未立即自水沉澱。產物係於靜置數天時, 自水溶液結晶析出, 在醚洗滌後, 獲得 0.26 克 (22%) 3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-酮基異二氫吡啶-2-基)丙醯胺, 為白色針狀物: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 250 MHz) 7.8-7.4 (m, 5H), 7.1-6.85 (m, 4H), 5.76 (m, 1H), 4.57 (d, 17.6 Hz, 1H), 4.15 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.1-2.8 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$), 171.2, 166.8, 148.6, 148.1, 141.6, 132.2, 132.2, 131.2, 127.8, 123.4, 122.7, 119.0, 111.6, 111.0, 55.4, 51.4, 46.2, 37.9; 對 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 之分析計算值: 理論值 C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23. 實測值: C, 66.74; H, 5.88; N, 8.02.

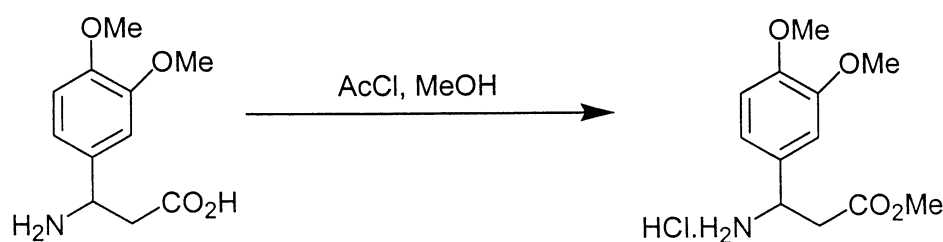
5.2 實例 2：(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺之合成

3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸之製備



在裝有機械攪拌器與溫度計之2升3-頸圓底燒瓶中添加3,4-二甲氧基苯甲醛(194.5克, 1.17莫耳)、醋酸銨(180.4克, 2.34莫耳)及600毫升95%乙醇水溶液。將此經攪拌漿液加熱至45°C, 產生褐色溶液, 於其中添加丙二酸(121.8克, 1.17莫耳)。將所形成之濃稠漿液加熱至回流, 並於回流下保持16小時。然後使此經攪拌混合物冷卻至環境溫度。過濾此漿液, 並將濾餅以300毫升冷(~5°C)乙醇洗滌。使固體在真空中, 於60°C下乾燥至恒重, 獲得147.6克(56%產率)產物, 為白色粉末。

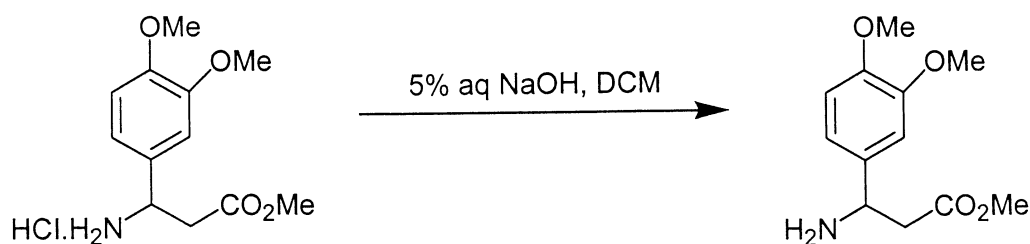
3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽之製備



在裝有機械攪拌器、溫度計及滴液漏斗之2升3-頸圓底燒瓶中添加3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸(129.8克, 0.576莫耳)與780毫升甲醇。使此經攪拌漿液冷卻至0°C, 並添加氯化乙醯, 歷經20分鐘, 同時使反應溫度保持在0°C與4°C之間。在0°C下持續攪拌20分鐘, 並於環境溫度下過夜。使反應混合物濃縮成約2份體積, 於其中添加520毫升甲基第三-丁基醚(MTBE)。將所形成之漿液於環境溫度下攪拌2小時。然後過濾此漿液, 並將濾餅以MTBE(260毫升)洗滌。使固體在真空中, 於55°C下乾燥至恒重, 獲得145.8克(92%產率)產物, 為白色結晶性固體。HPLC(10/90 CH₃CN/0.1% H₃PO₄水溶液, Waters

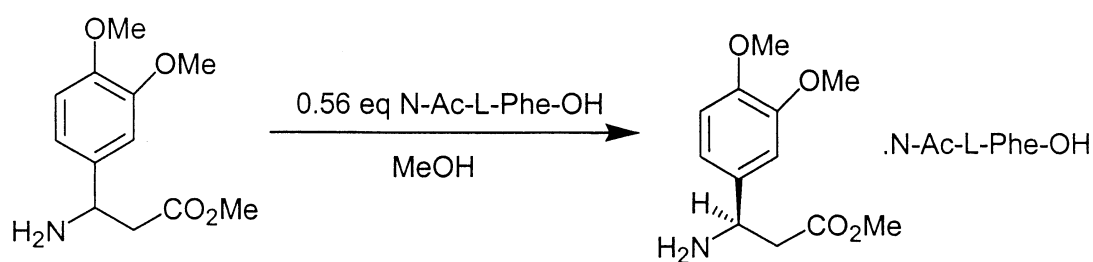
Nova-Pak C18 管柱, 3.9 x 150 毫米, 4 微米, 1.0 毫升 / 分鐘, 210 毫微米) : RT 4.63 分鐘 (>99.0% , 面積比) 。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.71 (br s, 3H), 7.31 (d, 1H), 6.93-7.04 (m, 2H), 4.51 (appt. t, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.15-3.24 (dd, 1H), 2.94-3.04 (dd, 1H).

3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯之製備



在裝有機械攪拌器、溫度計及滴液漏斗之 2 升 3-頸圓底燒瓶中，添加 3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯鹽酸鹽 (118.8 克, 0.431 莫耳) 與 720 毫升二氯甲烷。使此經攪拌漿液冷卻至 0°C ，並添加 5% NaOH 水溶液 (至 pH 11-13, ~350 毫升)，歷經 25 分鐘，同時使反應溫度保持在 0°C 與 4°C 之間。在添加 NaOH 水溶液完成後，持續攪拌 5 分鐘。分離有機層，並將含水部份以二氯甲烷萃取 (360 毫升 x 2)。將二氯甲烷部份合併，並以水洗滌 (360 毫升 x 2)。使二氯甲烷溶液在旋轉蒸發器上濃縮，同時保持浴溫低於 25°C ，產生 107.3 克 (104% 產率) 粗產物，為無色油，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.81-6.93 (m, 3H), 4.38 (appt. t, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 1.72 (br s, 2H). $^1\text{H NMR}$ 顯示約 3% (重量比) 二氯甲烷。

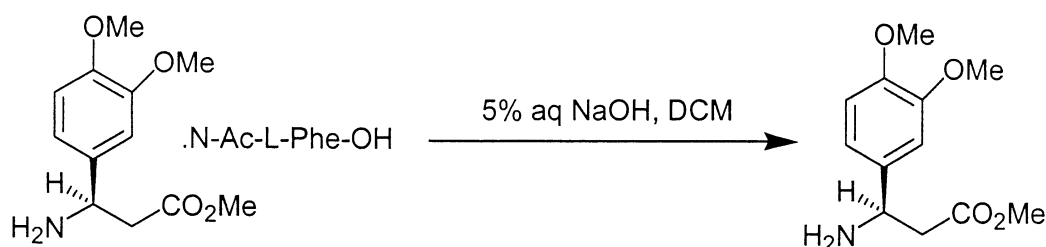
(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯 N-乙醯基-L-苯丙胺酸鹽之製備



在裝有機械攪拌器、溫度計、冷凝器及滴液漏斗之5升3-頸圓底燒瓶中，添加3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯(120.6克，0.490莫耳)與甲醇(1.2升)。攪拌此混合物，並在此經攪拌溶液中添加N-乙醯基-1-苯丙胺酸(57.4克，0.277莫耳)在甲醇(600毫升)中之溶液，歷經10分鐘。將此混合物於環境溫度下攪拌3小時。然後，將此經攪拌漿液加熱至回流，並於回流下保持1小時。使此混合物冷卻至環境溫度，並於環境溫度下再持續攪拌30分鐘。過濾漿液，並將濾餅以甲醇(360毫升)沖洗。使固體風乾，然後在真空中，於50℃下乾燥至恒重，獲得77.4克(68%產率)(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯N-乙醯基-1-苯丙胺酸鹽(93.0% ee)。對掌性HPLC(10/90 MeOH / HClO₄水溶液 @ pH 1.0, Daicel Crownpak CR (+) 管柱，4 x 150 毫米，5 微米，0.7 毫升 / 分鐘，240 毫微米)：23.2 分鐘(R-異構物，96.5%，面積比)，28.5 分鐘(S-異構物，3.5%，面積比)。HPLC(20/80 CH₃ CN/0.1% H₃ PO₄水溶液，Waters, Nova-Pak C18 管柱，3.9 x 150 毫米，4 微米，1.0 毫升 / 分鐘，210 毫微米)：RT1.83 分鐘(57.1%，面積比)，3.72 分鐘(42.9%，面積比)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ：7.91 (d, 1H), 7.13-7.27 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.00-3.07 (dd, 1H), 2.61-2.86 (m, 3H), 1.75 (s, 3H)。使母液於旋轉蒸發器上濃縮，及進一步在真空

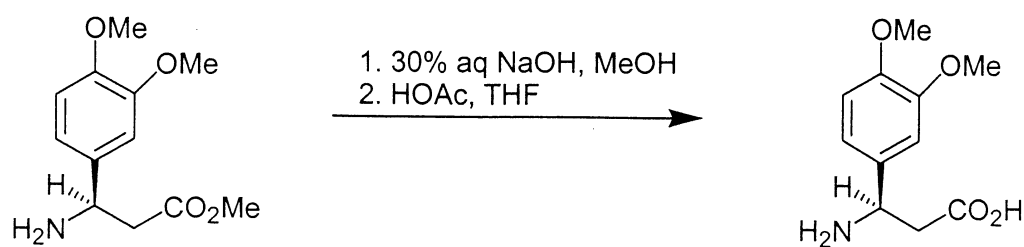
中，於 55°C 下乾燥至恒重 (137.3 克)。如此獲得之固體含有大部份之 (S)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯 (56% ee)。

(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯之產生



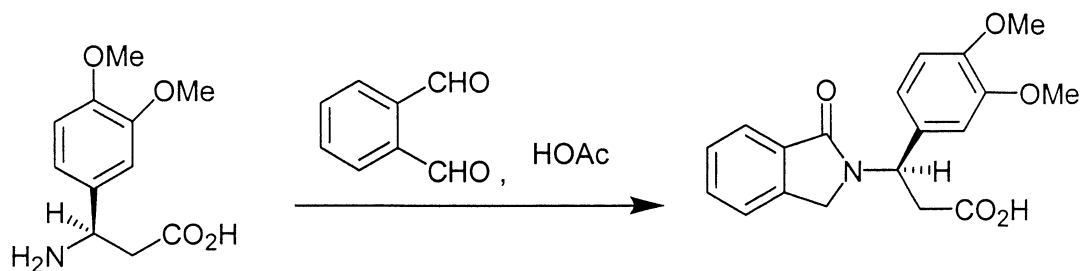
在裝有機械攪拌器、溫度計及滴液漏斗之 2 升 3-頸圓底燒瓶中，添加 (R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯 N-乙醯基-1-苯丙胺酸鹽 (77.4 克，0.173 莫耳)、二氯甲烷 (460 毫升) 及市區自來水 (230 毫升)。使此經攪拌漿液冷卻至 0°C，並添加 5% NaOH 水溶液 (至 pH 11-13，145 毫升)，歷經 25 分鐘。在添加期間，使反應溫度保持在 ~0°C 下。於添加 NaOH 水溶液後，持續攪拌 5 分鐘。分離有機層，並將含水部份以二氯甲烷萃取 (230 毫升 x 2)。將二氯甲烷部份合併，並以水洗滌 (230 毫升 x 2)。使二氯甲烷溶液在旋轉蒸發器上濃縮，同時保持浴溫低於 25°C，產生 44.4 克 (107% 產率) (R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯，為無色油。將粗製自由態鹼使用於下一步驟，無需進一步純化。HPLC (10/90 CH₃ CN/0.1% H₃ PO₄ 水溶液, Waters, Nova-Pak C18 管柱, 3.9 x 150 毫米, 4 微米, 1.0 毫升 / 分鐘, 210 毫微米) : RT 4.44 分鐘 (>99.0%，面積比)。¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.80-6.92 (m, 3H), 4.38 (appt. t, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.65 (d, 2H), 1.83 (s, 2H).

(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸之合成



在裝有機械攪拌器、溫度計及滴液漏斗之1升3-頸圓底燒瓶中，添加得自前述階段之(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯(44.1克，0.173莫耳)及甲醇(220毫升)。於此經攪拌溶液中添加30% NaOH水溶液(37毫升)，歷經15分鐘，同時保持反應溫度低於25°C。然後，將所形成之混合物於環境溫度下攪拌5小時。使反應混合物於旋轉蒸發器上濃縮，其中浴溫經控制低於30°C，產生濃稠油。收集約110毫升餾出物。於所形成之混合物中添加四氫呋喃(THF)(440毫升)，接著逐滴添加45毫升醋酸，並保持反應溫度低於25°C。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌1.5小時。過濾漿液，並將濾餅以THF(180毫升)洗滌。使固體在真空中，於55°C下乾燥過夜，獲得58.0克(149%產率)白色粗製(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸，使用之而無需進一步純化。HPLC (10/90 CH₃ CN/0.1% H₃ PO₄ 水溶液, Waters, Nova-Pak C18 管柱, 3.9 x 150 毫米, 4 微米, 1.0 毫升 / 分鐘, 210 毫微米) : RT 2.35 分鐘(>99.0% , 面積比)。¹H NMR (D₂O) δ : 6.82-6.89 (m, 3H), 4.40 (appt. t, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.54-2.75 (m, 2H).

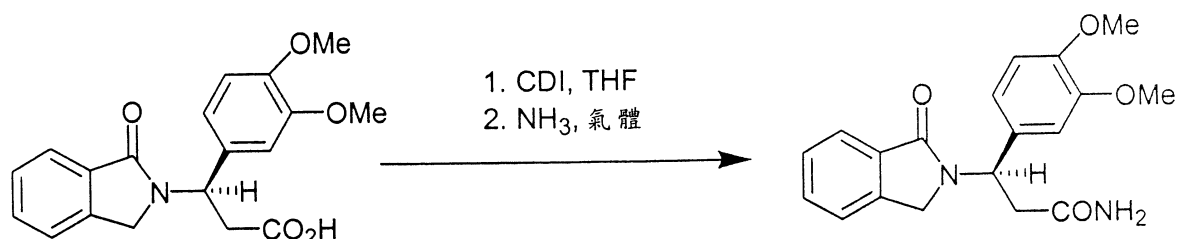
(R)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)丙酸之合成



在裝有機械攪拌器、溫度計及冷凝器之2升3-頸圓底燒瓶中，添加(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸(58.0克，0.173莫耳)、苯二甲酸二羧醛(24.8克，0.185莫耳)及440毫升醋酸。將此漿液於環境溫度下攪拌2小時，產生淡褐色溶液。將此經攪拌溶液加熱至回流，並在回流下保持30分鐘。使反應混合物濃縮成濃稠油。收集約350毫升餾出物。將所形成之混合物以市區自來水(100毫升)稀釋，接著添加MTBE(220毫升)及另一份市區自來水(340毫升)。將所形成之漿液於環境溫度下激烈攪拌2小時。過濾漿液，並將濾餅以市區自來水(90毫升)及MTBE(90毫升x2)洗滌。使固體風乾，然後在真空中，於55°C下乾燥至恒重，獲得52.5克灰白色(R)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)丙酸[整體89%產率，(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯N-乙醯基-1-苯丙胺酸鹽]。HPLC(45/55 CH₃CN/0.1% H₃PO₄水溶液，Waters, Nova-Pak C18管柱，3.9 x 150毫米，4微米，1.0毫升/分鐘，210毫微米)：RT 1.85分鐘(>99.0%，面積比)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ：12.36(s, 1H), 7.45-7.70(m, 4H), 6.92-6.98(m, 3H), 5.71(appt. t, 1H), 4.51(d, 1H), 4.12(d, 1H), 3.74(s, 3H), 3.73(s, 3H), 3.04-3.21(m, 2H)。

(-)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之製備

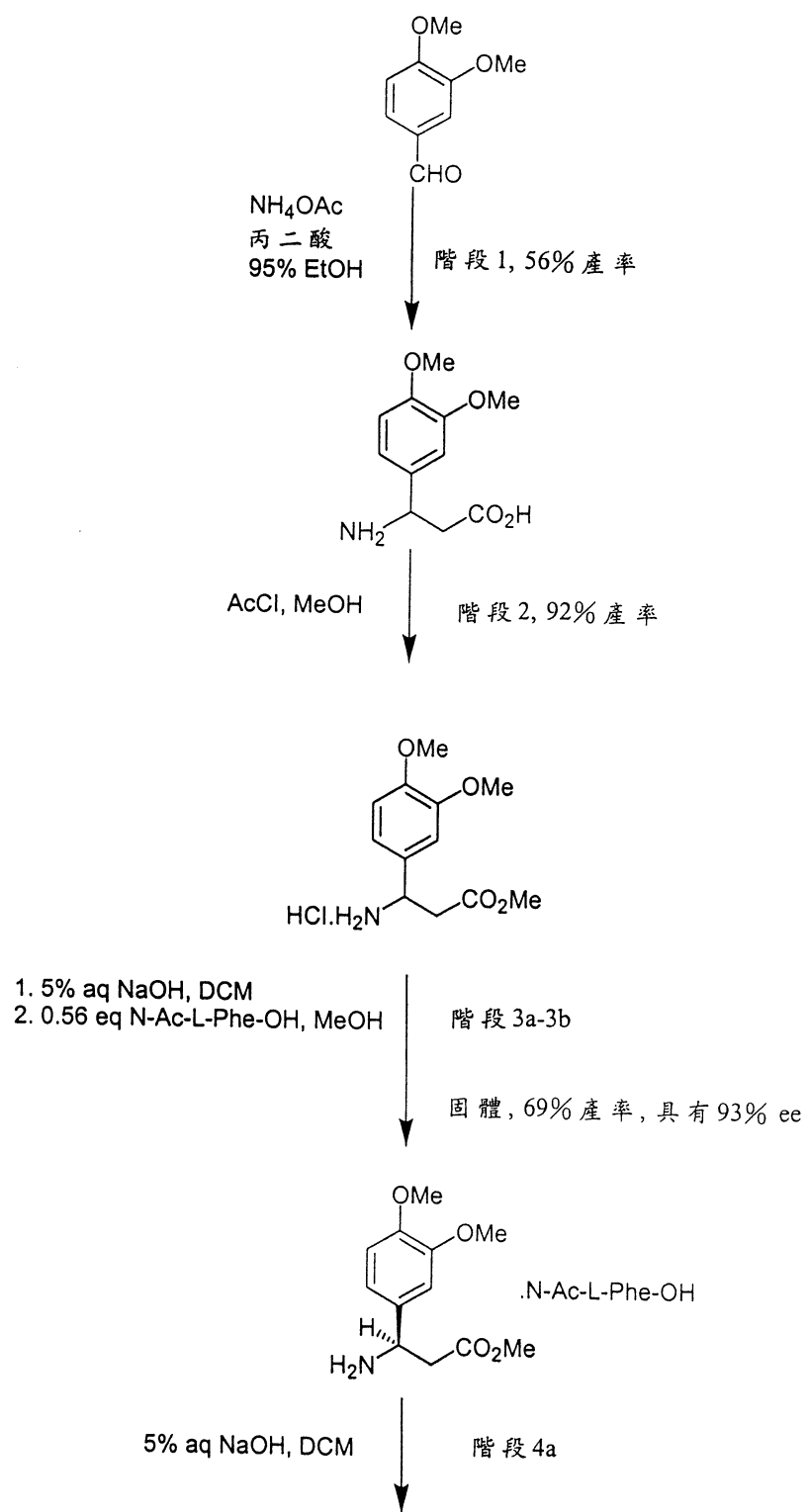
在未受理論限制下，假設(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙酸係為(R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙酸，此步驟係表示如下：

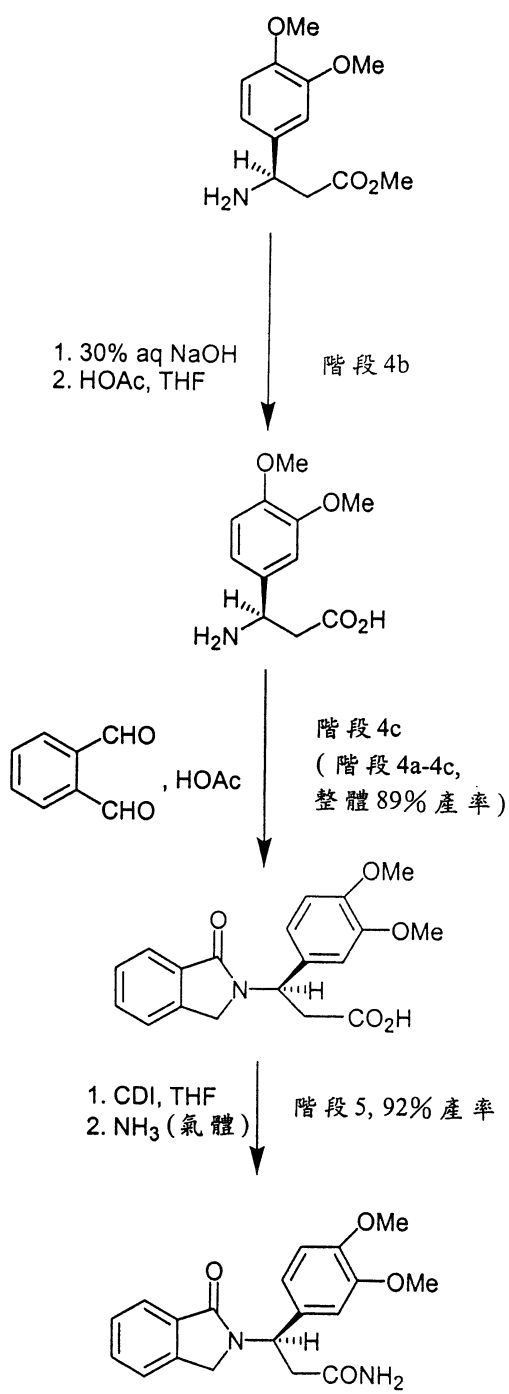


在裝有機械攪拌器與溫度計之1升3-頸圓底燒瓶中，添加(R)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙酸(32.6克，0.096莫耳)、THF(320毫升)及CDI(23.2克，0.143莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌3小時。將氣態NH₃慢慢地引進反應容器中，歷經30分鐘，同時保持反應溫度低於25℃。將所形成之漿液於環境溫度下再攪拌2小時。使混合物濃縮，以產生約250毫升餾出物，然後添加蒸餾水(320毫升)，及再一次濃縮以產生另一部份之餾出物(約100毫升)。然後過濾漿液，並將濾餅以蒸餾水洗滌(130毫升x3)。使固體風乾，然後在真空中，於55℃下乾燥至恒重，獲得30.0克(92%產率)(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺(96.4% ee)。對掌性HPLC(20/80 IPA / 己烷，Daicel Chiralpak AD管柱，4.6 x 150毫米，1.0毫升 / 分鐘，240毫微米)：18.45分鐘(R-異構物，91.7%，面積比)，23.77分鐘(S-異構物，1.7%，面積比)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ：7.44-7.69(m, 5H)，6.86-6.94(m, 4H)，5.75(appt.t1H)，4.56(d, 1H)，4.15(d, 1H)，3.74(s, 3H)，3.72(s, 3H)，2.82-3.01(m, 2H)。 ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ：171.27, 166.83, 148.66,

148.18, 141.69, 132.29, 131.25, 127.81, 123.42, 122.78, 119.11, 111.73, 111.07, 55.48, 51.45, 46.25, 37.93. 對 $C_{19}H_{20}N_2O_4$ 之分析計算值：C, 67.05；H, 5.92；N, 8.23. 實測值：C, 66.93；H, 5.88；N, 8.16.

假設 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係為 (R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，關於製備 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之典型反應圖式，係示於下文：





(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰胺

5.3 實例 3：(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異 吡啶-2-基)-丙醯胺之 TNF- α 抑制

LPS-所引致之 TNF- α 生產

脂多糖 (LPS) 為藉由革蘭陰性細菌譬如大腸桿菌所產生之內毒素，該細菌會引致產生許多預發炎細胞活素，包括 TNF- α 。在末梢血液單核細胞 (PBMC) 中，回應 LPS 所產生之 TNF- α 係衍生自單細胞，其包含全部 PBMC 之大約 5-20%。測試化合物抑制 LPS-所引致之 TNF- α 自人類 PBMC 生產之能力，如先前所述 (Muller 等人, 1996, *J. Med Chem.* 39: 3238)。來自正常供應者之 PBMC，係藉由 Ficoll Hypaque (Pharmacia, Piscataway, NJ, USA) 密度離心獲得。將細胞在 RPMI (生命技術, Grand Island, NY, USA) 中培養，其中補充 10% AB $\pm$ 人類血清 (Gemini 生物產品, Woodland, CA, USA)、2 mM L-麩醯胺、100 U / 毫升青霉素及 100 微克 / 毫升鏈霉素 (生命技術)。

將 PBMC (2×10^5 個細胞) 以一式三份覆蓋在 96-井平底 Costar 組織培養板 (Corning, NY, USA) 中。將細胞以 LPS (Sigma, St. Louis, MO, USA) 在 100 毫微克 / 毫升下，於化合物不存在或存在下進行刺激。使化合物 (Celgene 公司, Warren, NJ, USA) 溶於 DMSO (Sigma) 中，而進一步稀釋係在即將使用之前，於培養基中進行。在所有試樣中之最後 DMSO 濃度為 0.25%。在 LPS 刺激之前 1 小時，將化合物添加至細胞。將細胞在 37°C 下，於 5% CO₂ 中培養 18-20 小時，然後收集上層清液，以培養基稀釋，及藉由 ELISA (Endogen, Boston, MA, USA) 檢測 TNF- α 含量。

(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯

胺獲得 TNF- α IC₅₀ 為 3 μ M，化合物 B 獲得 TNF- α IC₅₀ 為 100 μ M，而外消旋物獲得 TNF- α IC₅₀ 為 21 μ M。

IL-1 β -所引致之 TNF- α 生產

在炎症疾病過程期間，TNF- α 生產係經常藉由細胞活素 IL-1 β ，而非藉由細菌衍生之 LPS 刺激。測試化合物抑制 IL-1 β -所引致之 TNF- α 自人類 PBMC 生產之能力，如上文關於 LPS-所引致之 TNF- α 生產所述，惟 PBMC 係藉由在 Ficoll-Paque Plus (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ, USA) 上離心分離，單離自來源白血球單位 (Sera-Tec 生物製劑, North Brunswick, NJ, USA)，在 3×10^5 個細胞 / 井下，覆蓋在 96-井組織培養板上，於 RPMI-1640 培養基 (BioWhittaker, Walkersville, Maryland, USA) 中，其中含有 10% 熱失活牛胎兒血清 (Hyclone)、2 mM L-麩醯胺、100 U / 毫升青霉素及 100 毫克 / 毫升鏈霉素 (完全培養基)，在 10, 2, 0.4, 0.08, 0.016, 0.0032, 0.00064 及 0 μ M 下，重複在最後 DMSO 濃度為 0.1% 下，於 37°C 下，在潮濕培養器中，於 5% CO₂ 下，以化合物預處理 1 小時，然後以 50 毫微克 / 毫升重組人類 IL-10 (Endogen) 刺激 18 小時。(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺獲得 TNF- α IC₅₀ 為 16 μ M，化合物 B 獲得 TNF- α IC₅₀ 為 86 μ M，及外消旋物獲得 TNF- α IC₅₀ 為 16 μ M。

5.4 實例 4：(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之 PDE4 抑制

PDE4 酵素係藉由凝膠過濾層析法，純化自 U937 人類單核血球細胞，如先前所述 (Muller 等人, 1998, *Bioorg. & Med Chem. Lett* 8 : 2669-2674)。磷酸二酯酶反應係在 50 mM Tris HCl, pH 7.5, 5 mM

MgCl₂, 1 μ M cAMP, 10 nM [³11]-cAMP 中，於 30°C 下進行 30 分鐘，藉由煮沸終止，以 1 毫克 / 毫升蛇毒液處理，並使用 AG-1XS 離子交換樹脂 (BioRad) 分離，如 (Muller 等人, 1998, *Bioorg. & Med Chem. Lett* 8: 2669-2674) 所述。反應係消耗低於 15% 可採用之受質。其結果係示於表 I 中。

表 I. PDE4 抑制

PDE 抑制	化合物 A*	化合物 B**	外消旋化合物
PDE4 IC ₅₀ (得自 U937 細胞) (μ M)	4.4	67	15

*化合物 A 為 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺。

**化合物 B 為 (+)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，其係藉解析獲得。

5.5 實例 5: (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之 PDE 選擇性

化合物對特定 PDE 之專一性係藉由在單一濃度 (100 μ M) 下，針對牛 PDE1，來自人類血小板之人類 PDE2、PDE3 及 PDE5 進行測試作評估 (Hidaka 與 Asano 1976, *Biochem. Biophys. Acta* 429: 485，及 Nichol森 等人, 1991, *Trends Pharmacol. Sci.* 12: 19)。其結果係示於表 II 中。

表 II. PDE 選擇性

	化合物 A*	化合物 B**	外消旋化合物
PDE1 (% 抑制，在 100 μ M 下)	-1%	47%	20%
PDE2 (% 抑制，在 100 μ M 下)	6%	22%	ND
PDE3 (% 抑制，在 100 μ M 下)	48%	50%	51%
PDE5 (% 抑制，在 100 μ M 下)	5%	5%	14%

PDE 專一性比，得自上文數據(*倍)			
PDE1/PDE4	>33	~1	>4.8
PDE2/PDE4	>33	>1	ND
PDE3/PDE4	~33	~1	~4.8
PDE5/PDE4	>33	>1	>4.8

* 化合物 A 為 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺。

** 化合物 B 為 (+)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，其係藉由解析獲得。

5.6 實例 6：藥物動力學數據

如圖 1 中所示，平均 (±SD) 血漿濃度-時間分佈形態，係在雌性大白鼠中，以單一化合物服藥，口服投予 80 毫克 / 公斤之 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺與外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺後，觀察 24 小時。表 III 提出在投藥之後 0.5 小時、1 小時、2 小時、4 小時、7 小時、10 小時及 24 小時下所取得之血漿濃度數據 (毫微克 / 毫升)、 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC。

表 III. 血漿濃度 (毫微克 / 毫升)、 C_{max} 、 T_{max} 及 AUC

血漿濃度 (毫微克 / 毫升)	外消旋 化合物	SD	SD	化合物 A*	SD
0 小時	0	0	0	0	0
0.5 小時	3900	2000	600	6400	1500
1 小時	4600	2100	74	7302	2740
2 小時	4120	1330	174	8127	2551
4 小時	2982	850	79	5693	1213
7 小時	2521	310	9	3394	1211
10 小時	2056	1054	143	2621	756
24 小時	9.2	8.7	0	23	45
C_{max} (毫微克 / 毫升)	4910	1939	438	8161	2544

T_{max} (小時)	2.0	1.4	0.87	1.6	0.75
AUC (毫微克 • 小時 / 毫升)	44189	5960	966	67719	13979

*化合物 A 為 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺。

5.7 實例 7：200 毫克口服劑量形式

表 IV 係說明批料配方與單一劑量配方，以提供 200 毫克 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺單一劑量單位，意即約 40 重量%，在例如 #0 號膠囊中。

表 IV. 200 毫克膠囊之配方

物質	重量 %	量 (毫克 / 片劑)	量 (公斤 / 批料)
化合物 A	40.0%	200 毫克	16.80 公斤
預凝膠化玉米澱粉, NF5	9.5%	297.5 毫克	24.99 公斤
硬脂酸鎂	0.5%	2.5 毫克	0.21 公斤
總計	100.0%	500 毫克	42.00 公斤

使預凝膠化玉米澱粉 (SPRESS B-820) 與 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺成份通過 710 微米篩網，然後裝填至具有折流板插入物之擴散混合器中，並摻合 15 分鐘。使硬脂酸鎂通過 210 微米篩網，並添加至擴散混合器中。然後，使用 Dosator 型膠囊裝填機，將摻合物封裝在 #0 號膠囊中，每膠囊 500 毫克 (8400 膠囊批次大小)。

5.8 實例 8：100 毫克口服劑量形式

表 V 係說明含有 100 毫克 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之批料配方與單一劑量單位配方。

表 V. 100 毫克片劑之配方

物質	重量 %	量 (毫克 / 片劑)	量 (公斤 / 批料)
化合物 A	40%	100.00	20.00
微晶性纖維素, NF	53.5%	133.75	26.75
Pluronic F-68 界面 活性劑	4.0%	10.00	2.00
交聯羧甲基纖維 素鈉 A 型, NF	2.0%	5.00	1.00
硬脂酸鎂, NF	0.5%	1.25	0.25
總計	100.0%	250.00 毫克	50.00 公斤

使微晶性纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺成份通過 #30 網目篩網 (約 430 微米至約 655 微米)。使 Pluronic F-68[®] (由 JRH 生物科技公司 (Lenexa, KS) 製造) 界面活性劑通過 #20 網目篩網 (約 457 微米至約 1041 微米)。將 Pluronic F-68[®] 界面活性劑與 0.5 公斤交聯羧甲基纖維素鈉裝填至 16 夸特雙殼翻滾摻合器中，並混合約 5 分鐘。然後，將混合物轉移至 3 立方呎雙殼翻滾摻合器中，於其中添加微晶性纖維素，並摻合約 5 分鐘。添加 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，並再摻合 25 分鐘。使此預摻合物通過滾筒壓緊器，其具有擊鎚磨機，連結在滾筒壓緊器之排放處，並向後移回翻滾摻合器。將其餘交聯羧甲基纖維素鈉與硬脂酸鎂添加至翻滾摻合器，並摻合約 3 分鐘。將最後混合物在旋轉壓片機上壓縮，每片劑具有 250 毫克 (200,000 片劑批次大小)。

5.9 實例 9：氣溶膠劑量形式

經由將 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-

基)-丙醯胺與 12.6 公斤部份之三氯基單氟甲烷，在裝有高剪切混合器之密封不銹鋼容器中合併，以製備濃縮物。混合係進行約 20 分鐘。然後，在密封容器中，藉由將濃縮物與其餘推進劑合併在整體產物槽桶中，製備整體懸浮液，該槽桶係經溫度控制至 21°C 到 27°C，及經壓力控制至 2.8 到 4.0 巴。具有計量閥之 17 毫升氣溶膠容器，係經設計以提供 100 次吸入本發明之組合物。各容器具有下列物質：

溴化依普拉嗒品 (ipratropium bromide)	0.0021 公斤
化合物 A	0.0120 公斤
三氯基單氟甲烷	1.6939 克
二氯二氟甲烷	3.7028 克
二氯四氟乙烷	1.5766 克
總計	7.0000 克

雖然本發明已針對特定具體實施例加以說明，但熟諳此藝者將顯而易見的是，各種改變與修正可在未偏離如申請專利範圍中所定義之本發明精神與範圍下施行。此種修正亦意欲落在隨文所附申請專利範圍之範疇內。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示在雌性大白鼠中，以單一化合物服藥，投予羧甲基纖維素(CMC)水溶液中之 80 毫克 / 公斤之(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺與外消旋 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺後之平均(±SD)血漿濃度-時間分佈形態(參閱實例 6)。

伍、中文發明摘要：

本發明係討論對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，其前體藥物、新陳代謝產物、多晶型物、鹽、溶劑合物及籠合物。亦揭示治療及／或預防各種疾病與病症之方法，該疾病譬如藉由降低TNF- α 含量或抑制PDE4而被改善者。

陸、英文發明摘要：

Enantiomerically pure (-)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-3-(1-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide, prodrugs, metabolites, polymorphs, salts, solvates, and clathrates thereof are discussed. Methods of treating and/or preventing various diseases and disorders, such as those ameliorated by the reduction of levels of TNF- α or the inhibition of PDE4, are also disclosed.

拾、申請專利範圍：

1. 一種用於抑制藉由細胞產生之TNF- α 生產之醫藥組合物，其包含有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
2. 一種用於抑制PDE4活性之醫藥組合物，其包含有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中細胞為哺乳動物細胞。
4. 根據申請專利範圍第3項之醫藥組合物，其中細胞為人類細胞。
5. 一種用於治療或預防藉由降低TNF- α 在病患中含量所改善疾病或病症之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
6. 一種用於治療或預防癌症之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
7. 根據申請專利範圍第5或6項之醫藥組合物，其進一步包含治療上或預防上有效量之烷基化劑、氮芥、JNK抑制劑、抗生素、抗腫瘤劑、一氮參園、甲基三聚氰胺烷基磺

酸鹽、亞硝基脲、三氮烯、葉酸類似物、嘧啶類似物、嘌呤類似物、長春花生物鹼、表鬼臼脂素、類固醇、拓撲異構酶抑制劑或抗癌疫苗。

8. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中疾病或病症為糖尿病患者之視網膜病、早產之視網膜病、角膜移植排斥、新血管青光眼、後晶狀體纖維組織形成、增生性玻璃體視網膜病、沙眼、近視、眼凹陷、流行性角膜結膜炎、異位角膜炎、上緣角膜炎、翼狀乾性角膜炎、乾性角膜結膜炎、酒渣鼻、phlyctenulosis、梅毒、脂質變性、細菌潰瘍、真菌潰瘍、單純疱疹感染、帶狀疱疹感染、原生動物感染、卡波西氏肉瘤、Mooren潰瘍、Terrien氏邊緣變性、邊緣角質層分離、風濕性關節炎、系統性狼瘡、多動脈炎、創傷、Wegeners肉狀瘤病、鞏膜炎、Steven's Johnson疾病、periphigoid放射狀角膜切開術、鐮狀細胞貧血病、肉狀瘤、彈性纖維假黃瘤、柏哲德氏病、靜脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈阻塞疾病、慢性葡萄膜炎、慢性玻璃體炎、Lyme氏疾病、Eales疾病、Bechet氏疾病、視網膜炎、脈絡膜炎、假設眼睛組織漿菌病、Bests疾病、Stargarts疾病、睫狀環炎、慢性視網膜脫落、黏性過大徵候簇、毒漿體病、硬化性膽管炎、皮膚發紅、內毒血症、毒性休克徵候簇、骨關節炎、逆轉錄酶病毒複製、虛損、腦膜炎、矽石所引致之纖維變性、石棉所引致之纖維變性、獸醫病症、惡性病有相關聯之血鈣過高症、中風、循環性休克、齒周膜炎、齒齦炎、巨紅血球性貧

血、反拗貧血或5q-徵候簇。

9. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中癌症為固態腫瘤或帶有血液之腫瘤。
10. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中癌症為多發性骨髓瘤、急性白血病、淋巴胚細胞白血病、骨髓性白血病、淋巴球白血病或骨髓細胞白血病。
11. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中固態腫瘤為乳房、結腸、直腸、結腸直腸、腎臟或神經膠質瘤之腫瘤。
12. 根據申請專利範圍第5或6項之醫藥組合物，其中病患為哺乳動物。
13. 根據申請專利範圍第5或6項之醫藥組合物，其中對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係以非經腸方式、經皮方式、黏膜方式、經鼻方式、面頰方式、舌下方式、局部方式或經口方式投藥。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約1毫克至約5,000毫克。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約10毫克至約2,500毫克。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約100毫克至約1,200毫克。
17. 一種用於治療或預防藉由抑制病患中之PDE4所改善疾病或病症之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異

吡啶-2-基)丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

18. 一種用於控制細胞中 cAMP 含量之醫藥組合物，其包含對掌異構上純 (-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
19. 一種用於治療或預防以下病症之醫藥組合物，抑鬱、氣喘、發炎、炎性皮膚病、牛皮癬、異位性皮炎、接觸性皮炎、風濕性關節炎、骨關節炎、慢性阻塞肺病、慢性肺炎疾病、炎性腸疾病、克隆氏病、Bechet 氏疾病、結腸炎、慢性枝氣管炎、過敏性鼻炎、關節炎、關節發炎、潰瘍性結腸炎、異位濕疹、中風、骨質耗損疾病、多發性硬化、蕁麻疹、過敏性結合膜炎、春季結合膜炎、眼睛發炎、眼睛中之過敏性回應、嗜伊紅肉芽瘤、痛風性關節炎、關節炎症狀、成人呼吸困難徵候簇、尿崩症、角化病、大腦衰老、多梗塞癡呆症、老年癡呆症、與巴金森氏病有關聯之記憶力減弱、心動停止、間歇性跛行、風濕性脊椎炎、骨關節炎、敗血病、敗血性休克、內毒素休克、革蘭陰性敗血病、毒性休克徵候簇、急性呼吸困難徵候簇、腦型瘧、矽土沉著病、肺結節病、再灌注損傷、移植物對宿主反應、同種移植排斥、感染有關聯之發熱、肌痛、瘧疾、HIV、AIDS、ARC、惡病質、癥瘕形成、癥痕組織形成、熱病、全身性紅斑狼瘡、第 1 型糖尿病、擬過敏性紫癍病腎炎、慢性絲球體性腎炎、白血病、遲發運動困難、酵母感染、真菌感染、需要胃保護之症狀或與刺激或疼痛有關聯之神經原炎性疾病，

- 其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
20. 一種用於治療或預防病患中脊髓發育不良徵候簇之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
21. 一種用於治療或預防病患中骨髓增生疾病之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
22. 一種用於治療或預防病患中疼痛之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
23. 一種用於治療或預防病患中斑點變性之醫藥組合物，其包含治療上或預防上有效量之對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
24. 根據申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組合物，其進一步包含治療上或預防上有效量之抗組織胺藥、消炎藥物、非類固醇消炎藥物、類固醇、抗癌劑、造血生長因子、細胞活素、幹細胞移植或激酶抑制劑。
25. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中疾病或病

症為呼吸疾病、氣喘、過敏性鼻炎、發炎或慢性肺炎疾病。

26. 根據申請專利範圍第17項之醫藥組合物，其中疾病或病症為慢性阻塞肺病。

27. 根據申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組合物，其中病患為哺乳動物。

28. 根據申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組合物，其中對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係以非經腸方式、經皮方式、黏膜方式、經鼻方式、面頰方式、舌下方式、局部方式或經口方式投藥。

29. 根據申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約1毫克至約5,000毫克。

30. 根據申請專利範圍第29項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約10毫克至約2,500毫克。

31. 根據申請專利範圍第30項之醫藥組合物，其中治療上或預防上有效量係為每天約100毫克至約1,200毫克。

32. 根據申請專利範圍第17至23項中任一項之醫藥組合物，其中對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺係一天投予兩次。

33. 一種醫藥組合物，其包含對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺或其藥學上可接受之新陳代謝產物、多晶型物、鹽或溶劑合物，及藥

學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。

34. 根據申請專利範圍第33項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係適合非經腸、經皮、黏膜、鼻、面頰、舌下、局部或口服投予病患。
35. 一種對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺，實質上不含其(+)異構物，或其藥學上可接受之鹽或溶劑合物。
36. 根據申請專利範圍第35項之對掌異構上純鹽，其係為對掌性胺基酸鹽。
37. 根據申請專利範圍第36項之對掌異構上純鹽，其中對掌性胺基酸為丙胺酸、精胺酸、天冬素、天門冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、鳥胺酸、4-胺基丁酸、2-胺基異丁酸、3-胺基丙酸、正白胺酸、正纈胺酸、羥脯胺酸、肌胺酸、瓜胺酸、磺基丙胺酸、第三-丁基甘胺酸、第三-丁基丙胺酸、苯基甘胺酸、環己基丙胺酸、N-乙醯基-苯丙胺酸或N-乙醯基-白胺酸之L異構物。
38. 一種製造對掌異構上純(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之方法，其包括：
 - (a) 使(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基-苯基)丙酸與苯二甲酸二羧醛，在足以形成(R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)丙酸之條件下接觸；及
 - (b) 使(R)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)

丙酸在足以形成(-)-3-(3,4-二甲氧基-苯基)-3-(1-氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基)-丙醯胺之條件下還原。

39. 根據申請專利範圍第38項之方法，其中係使(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯之對掌性胺基酸鹽與亞甲基氯及四氫呋喃，在足以形成(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸之條件下接觸。
40. 根據申請專利範圍第39項之方法，其中係使3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯與對掌性胺基酸，在足以形成(R)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯之對掌性胺基酸鹽之條件下接觸。
41. 根據申請專利範圍第39或40項之方法，其中對掌性胺基酸為丙胺酸、精胺酸、天冬素、天門冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、鳥胺酸、4-胺基丁酸、2-胺基異丁酸、3-胺基丙酸、正白胺酸、正纈胺酸、羥脯胺酸、肌胺酸、瓜胺酸、磺基丙胺酸、第三-丁基甘胺酸、第三-丁基丙胺酸、苯基甘胺酸、環己基丙胺酸、N-乙醯基-苯丙胺酸或N-乙醯基-白胺酸之L異構物。
42. 根據申請專利範圍第41項之方法，其中對掌性胺基酸鹽為N-乙醯基-1-苯丙胺酸。
43. 一種(-)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸甲酯之對掌異構上純鹽。
44. 根據申請專利範圍第43項之對掌異構上純鹽，其係為對

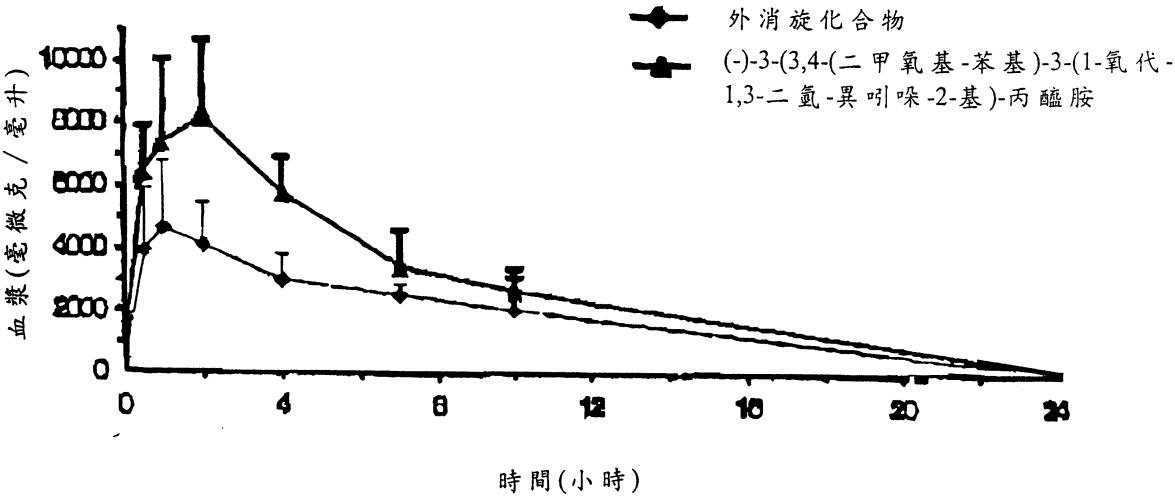
掌性胺基酸鹽。

45. 根據申請專利範圍第44項之對掌異構上純鹽，其中對掌性胺基酸為丙胺酸、精胺酸、天冬素、天門冬胺酸、半胱胺酸、麩醯胺、麩胺酸、甘胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸、鳥胺酸、4-胺基丁酸、2-胺基異丁酸、3-胺基丙酸、正白胺酸、正纈胺酸、羥脯胺酸、肌胺酸、瓜胺酸、磺基丙胺酸、第三-丁基甘胺酸、第三-丁基丙胺酸、苯基甘胺酸、環己基丙胺酸、N-乙醯基-苯丙胺酸或N-乙醯基-白胺酸之L異構物。

46. 一種(-)-3-胺基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯N-乙醯基-1-苯丙胺酸鹽。

拾壹、圖式：

圖 1



柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無元件代表符號)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

