



(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 201031663 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21) 申請案號：099104180

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51) Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30) 優先權：2009/02/27 歐洲專利局 EP 09382025.6

(71) 申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72) 發明人：塔爾塔武利莫爾 瓊 TALTAVULL MOLL, JOAN (ES)；格拉西亞費雷爾 霍爾迪 GRACIA FERRER, JORDI (ES)；佩姬 聖卡娜 路易 米奎爾 PAGES SANTACANA, LLUIS MIQUEL (ES)

(74) 代理人：潘海濤；袁鐵生

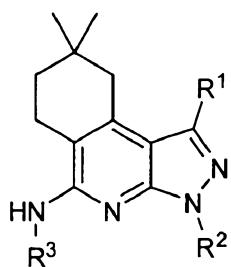
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 71 頁

(54) 名稱

新穎四氫吡唑並[3,4-c]異喹啉-5-胺衍生物

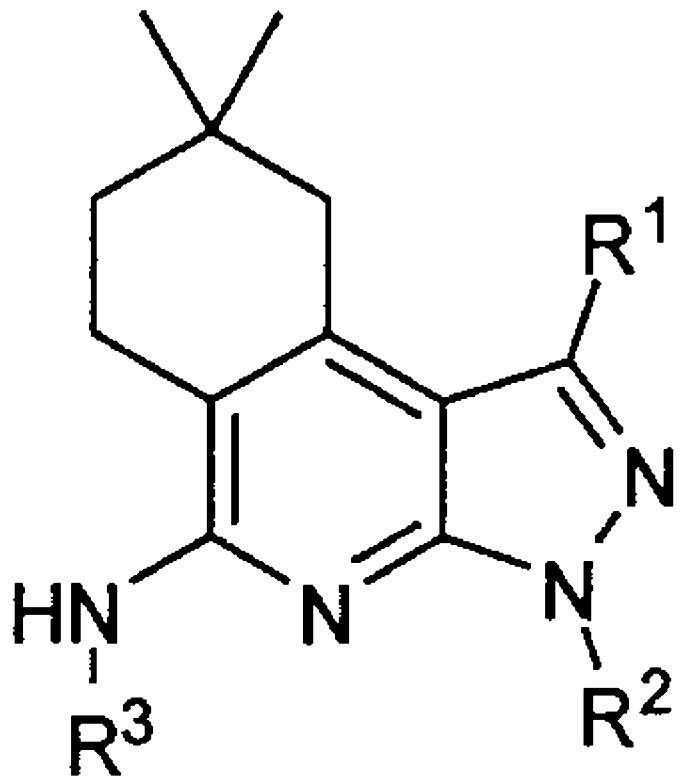
NEW TETRAHYDROPYRAZOLO[3,4-C]ISOQUINOLIN-5-AMINE DERIVATIVES

(57) 摘要



式 (I)

本發明揭露一種新穎四氫吡唑並[3,4-c]異喹啉-5-胺衍生物，其具有式(I)化學結構；以及其製備方法，包括其之醫藥組合物以及其作為磷酸二酯酶 IV (PDE4) 之抑制劑於療法中之用途。



式(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 201031663 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：099104180

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl. :

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4738(2006.01)

A61P11/06 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

A61P17/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/02/27 歐洲專利局 EP 09382025.6

(71)申請人：艾美羅有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72)發明人：塔爾塔武利莫爾 瓊 TALTAVULL MOLL, JOAN (ES)；格拉西亞費雷爾 霍爾迪 GRACIA FERRER, JORDI (ES)；佩姬 聖卡娜 路易 米奎爾 PAGES SANTACANA, LLUIS MIQUEL (ES)

(74)代理人：潘海濤；袁鐵生

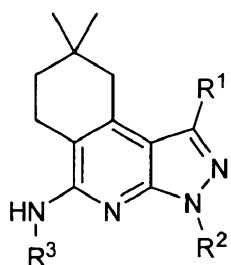
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 71 頁

(54)名稱

新穎四氫吡唑並[3,4-c]異喹啉-5-胺衍生物

NEW TETRAHYDROPYRAZOLO[3,4-C]ISOQUINOLIN-5-AMINE DERIVATIVES

(57)摘要



式 (I)

本發明揭露一種新穎四氫吡唑並[3,4-c]異喹啉-5-胺衍生物，其具有式(I)化學結構；以及其製備方法，包括其之醫藥組合物以及其作為磷酸二酯酶 IV (PDE4) 之抑制劑於療法中之用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於新穎治療上有效之四氫吡唑並[3,4-c]異噁啉-5-胺衍生物，其製備方法以及包括其之醫藥組合物。此等化合物是磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4；PDE4) 之有效以及選擇性抑制劑且因此適用於治療、預防或抑制已知易藉由抑制 PDE4 來改善之病理學病狀、疾病及病症。

【先前技術】

磷酸二酯酶 (phosphodiesterase；PDE) 包括負責使第二信使環狀單磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate；cAMP) 以及環狀單磷酸鳥苷 (cyclic guanosine monophosphate；cGMP) 水解以及去活化之酶的超家族。迄今為止已鑑別出 11 種不同 PDE 家族 (PDE1 至 PDE11)，其不同之處在於受質偏好、催化活性、對內源性活化劑以及抑制劑之敏感性以及編碼基因。

PDE4 同功酶 (isoenzyme) 家族對環狀 AMP 展現高親和力，但對環狀 GMP 具有弱親和力。由 PDE4 抑制引起之環狀 AMP 含量增加與各種發炎性以及免疫細胞中之細胞活化的抑制相關，所述細胞包含淋巴細胞 (lymphocyte)、巨噬細胞 (macrophage)、嗜鹼性球 (basophil)、嗜中性白血球 (neutrophil) 以及嗜伊紅血球 (eosinophil)。此外，PDE4 抑制可減少細胞激素腫瘤壞死因子 α (Tumor Necrosis Factor α ；TNF α) 之釋放。PDE4

之生物學描述於若干個最新評述中，例如 M. D. Houslay, P. Schafer, K. Y. Zhang, *Drug Discov Today* 2005, 10, 1503-19。

鑑於此等生理作用，近年來已揭露具有不同化學結構之 PDE4 抑制劑，其用於治療或預防慢性以及急性發炎性疾病以及其他已知易藉由抑制 PDE4 來改善之病理學病狀、疾病以及病症。例如參見 US 5449686、US 5710170、WO 98/45268、WO 99/06404、WO 01/57025、WO 01/57036、WO 01/46184、WO 97/05105、WO 96/40636、WO03/097613、US 5786354、US 5773467、US 5753666、US 5728712、US 5693659、US 5679696、US 5596013、US 5541219、US 5508300、US 5502072 或 H. J. Dyke 以及 J. G. Montana, *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1999, 8, 1301-1325。

少數具有選擇性抑制磷酸二酯酶 4 之能力的化合物正在積極開發中。此等化合物之實例是羅氟司特 (roflumilast)、GSK-256066、阿普司特 (apremilast)、替托司特 (tetomilast)、咯利普蘭 (rolipram)、MK-0873 以及奧格司特 (oglemilast)。

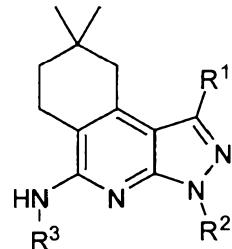
已知早期 PDE4 抑制劑（諸如咯利普蘭）之人類臨床開發已因在治療性血漿含量下出現諸如噁心以及嘔吐的副作用而受阻 (Curr. Pharm. Des. 2002, 8, 1255-96)。本發明中所述之化合物是降低嘔吐可能性之有效以及選擇性 PDE4 抑制劑。此性質使其適用於治療或預防病理學病狀或疾病，諸如呼吸道疾病、皮膚病、發炎性疾病、中樞或周邊神經系統疾病以及癌症。此等疾病包含（但不限於）

哮喘、慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease）、過敏性鼻炎（allergic rhinitis）、類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）、多發性硬化症（multiple sclerosis）、異位性皮膚炎（atopic dermatitis）、牛皮癬以及發炎性腸病（inflammatory bowel disease）。

諸如以下稱為本發明之化合物的 PDE4 抑制劑亦可與其他已知可有效治療此等疾病之藥物組合使用。舉例而言，其可與以下藥物組合使用：支氣管擴張劑（bronchodilator），諸如 β_2 -腎上腺素激導性促效劑（ β_2 -adrenergic agonist）、M3 蕁毒鹼受體之拮抗劑或結合 β_2 促效作用與 M3 拮抗作用之雙重作用分子（dual acting molecule）；抗過敏劑（anti-allergic），諸如抗組織胺劑（anti-histamine）、肥大細胞穩定劑（mast cell stabilizer）、CRTH 拮抗劑；消炎劑（anti-inflammatory agent），諸如皮質類固醇（corticosteroid）、LTD4 受體拮抗劑、白三烯合成抑制劑（leukotriene synthesis inhibitor）、COX 抑制劑以及 PDE 抑制劑；免疫抑制劑（immunosuppressive agent），諸如鈣調神經磷酸酶抑制劑（calcineurin inhibitor）、環孢素 A（cyclosporin A）、雷帕黴素（rapamycin）、T 細胞受體阻斷劑、B 細胞受體阻斷劑；以及/或抗感染劑（antiinfective），諸如抗生素（antibiotic）、抗黴劑（antimycotic）、抗病毒劑（antiviral agent）。

【發明內容】

因此，本發明提供式 I 化合物或其互變異構體，



式 (I)

其中：

- R¹ 是由羥基以及胺基所構成的族群中選出，
- R² 是由以下所構成的族群中選出：氫原子、直鏈或分支鏈 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)₍₀₋₄₎-C(O)NR^aR^b 基團、C₁₋₄ 烷基-C₅₋₁₀ 芳基、C₁₋₄ 烷基-5 至 10 員含 N 雜芳基、C₁₋₄ 烷基-5 至 10 員含 N 雜環基、礦醯基-C₅₋₁₀ 芳基、礦醯基-C₁₋₄ 烷基，

其中所述芳基、雜芳基以及雜環基視情況經一或多個由以下所構成的族群選出之取代基取代：C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羥基、鹵素原子、三氟甲基、羧基、C₁₋₄ 烷氧羰基、硫基-C₁₋₄ 烷基、礦醯基-C₁₋₄ 烷基、氰基、胺甲醯基、-NR^aR^b 基團以及-C(O)NR^aR^b 基團；且

其中 R^a 以及 R^b 獨立地表示氫原子或 C₁₋₄ 烷基；且

• R³ 是由 C₅₋₁₀ 芳基以及含有至少一個選自 N、S 以及 O 之雜原子的 5 至 10 員雜芳基所構成的族群中選出，其中所述芳基以及所述雜芳基視情況經一或多個選自鹵素原子、C₁₋₄ 烷基以及 C₁₋₄ 烷氧基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽或 N 氧化物。

本發明之其他目的在於提供用於治療易藉由抑制磷酸二酯酶 IV 來改善之病理學病狀或疾病的式 (I) 化合物，

所述病狀或疾病諸如哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、異位性皮膚炎、牛皮癬或發炎性腸病。

本發明亦針對：

- 一種醫藥組合物，其包括如上文所定義之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑；
- 如上文所定義之化合物的用途，其用於製造供治療如上文所定義之病理學病狀或疾病的藥劑；
- 一種治療罹患如上文所定義之病理學病狀或疾病之個體的方法，其包括向所述個體投與有效量之如上文所定義之化合物；以及
- 一種組合產物，其包括同時、分別或依序用於治療人體或動物體之 (i) 如技術方案 1 至 10 中任一項所述之化合物，以及 (ii) 一或多種由 β 2-腎上腺素激導性促效劑、抗膽鹼劑 (anti-cholinergic)、抗過敏劑、消炎劑、免疫抑制劑以及抗感染劑所構成的族群選出之活性成份。

如本文中所使用，術語 C_{1-4} 烷基包含具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基以及第三丁基。

如本文中所使用，術語 C_{1-4} 烷氧基包含各具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈含氧基團。實例包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基以及第三丁氧基。

如本文中所使用，術語 C_{1-4} 烷氧羰基包含式

-C(O)O(C₁₋₄ 烷基)之基團，其中所述 C₁₋₄ 烷基為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。實例包含甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、異丙氧羰基、正丁氧羰基、第二丁氧羰基以及第三丁氧羰基。

如本文中所使用，術語 C₅₋₁₀ 芳基通常包含 C_{5-C₁₀}、較佳 C_{6-C₁₀} 單環或多環芳基，諸如苯基、萘基、蒽基以及菲基。苯基為較佳。當所述 C₅₋₁₀ 芳基經取代時，其通常帶有 1、2 或 3 個可相同或不同之取代基。

如本文中所使用，術語 5 至 10 員雜芳基通常包含 5 至 10 員環系，其包括至少一個雜芳環且含有至少一個選自 O、S 以及 N 之雜原子。所述雜芳基為單環或兩個或兩個以上稠環，其中至少一個環含有雜原子。當所述 5 至 10 員雜芳基經取代時，其通常帶有 1、2 或 3 個可相同或不同之取代基。

較佳 5 至 10 員雜芳基為 5 至 6 員雜芳基。5 至 10 員雜芳基之實例包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噁嗪基、呋喃基、苯並呋喃基、噁二唑基、噁唑基、異噁唑基、苯並噁唑基、咪唑基、苯並咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯並噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、三唑基以及吡唑基。吡啶基尤為較佳。

如本文中所使用，術語 5 至 10 員含 N 雜芳基通常包含 5 至 10 員環系，其包括至少一個雜芳環且含有至少一個 N 原子。所述 5 至 10 員含 N 雜芳基為單環 (single

ring/monocyclic) 或兩個或兩個以上稠環(多環)，其中至少一個環含有 N 原子。

較佳 5 至 10 葉含 N 雜芳基為 5 至 6 葉含 N 雜芳基。5 至 10 葉含 N 雜芳基之實例包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基以及噁嗪基。吡啶基為較佳。

如本文中所使用，術語 5 至 10 葉含 N 雜環基通常包含非芳族、飽和或不飽和 C₅-C₁₀ 碳環系，諸如 5、6 或 7 葉基團，其中一個碳原子經 N 置換且視情況一或多個(例如 1、2、3 或 4 個，較佳為 1 或 2 個)其他碳原子經一或多個選自 N 以及 O(較佳 O)之其他雜原予置換。因此，較佳地，所述 5 至 10 葉含 N 雜環基通常含有 1 個氮原子以及 0 或 1 個氧原子。飽和雜環為較佳。

較佳 5 至 10 葉含 N 雜環基為 5 至 6 葉含 N 雜環基。實例包含氮雜環丁烷基 (azetidyl)、哌啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基以及吡唑啶基 (pirazolidinyl)。嗎啉基為較佳實例。

如本文中所使用，術語鹵素原子包含氯、氟、溴或碘原子，通常為氟、氯或溴原子。術語鹵基在用作字首時具有相同含義。

當 R² 表示 C₁₋₄ 烷基-C₅₋₁₀ 芳基、C₁₋₄ 烷基-5 至 10 葉含 N 雜芳基或 C₁₋₄ 烷基-5 至 10 葉含 N 雜環基時，應瞭解所述 C₁₋₄ 烷基較佳與如式 (I) 中所示之分子的氮原子鍵結。

當 R² 表示礦醯基-C₅₋₁₀ 芳基或礦醯基-C₁₋₄ 烷基時，應瞭解 S 原子較佳與如式 (I) 中所示之分子的氮原子鍵結。

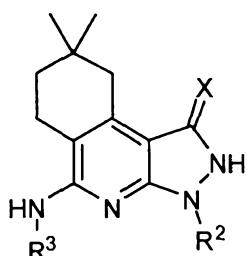
當 R^2 表示之芳基、雜芳基或雜環基經硫基- C_{1-4} 烷基或礦醯基- C_{1-4} 烷基取代時，應瞭解 S 原子較佳與芳基、雜芳基或雜環基鍵結。當 R^2 表示之芳基、雜芳基或雜環基經 C_{1-4} 烷氧羰基取代時，應瞭解所述烷氧羰基之羰基碳與芳基、雜芳基或雜環基鍵結。

如本文中所使用，術語醫藥學上可接受之鹽包含與醫藥學上可接受之酸或鹼形成的鹽。醫藥學上可接受之酸包含無機酸，例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸以及硝酸；以及有機酸，例如檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、抗壞血酸、草酸、丁二酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲礦酸、乙礦酸、苯礦酸、環己胺礦酸（cyclohexylsulfamic/cyclamic）或對甲苯礦酸。醫藥學上可接受之鹼包含鹼金屬（例如鈉或鉀）以及鹼土金屬（例如鈣或鎂）氫氧化物；以及有機鹼，例如烷基胺、芳基烷基胺以及雜環胺。

本發明之其他較佳鹽為四級銨化合物，其中陰離子 (X^-) 之當量與 N 原子之正電荷相關。 X^- 可為各種無機酸之陰離子，例如氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根；或有機酸之陰離子，例如乙酸根、順丁烯二酸根、反丁烯二酸根、檸檬酸根、草酸根、丁二酸根、酒石酸根、蘋果酸根、杏仁酸根、三氟乙酸根、甲礦酸根以及對甲苯礦酸根。 X^- 較佳為選自以下之陰離子：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、乙酸根、順丁烯二酸根、草酸根、丁二酸根或三氟乙酸根。更佳 X^- 為氯離子、

溴離子、三氟乙酸根或甲礦酸根。

本發明亦包含式(I)化合物之互變異構體。通常，此等互變異構體具有式(I')：



式(I')

其中X為O或NH。X較佳為O。

R¹通常表示羥基。

R²通常表示氫原子、C₁₋₄烷基-C₅₋₁₀芳基、C₁₋₄烷基-5至10員含N雜芳基、C₁₋₄烷基-5至10員含N雜環基，其中所述芳基、雜芳基以及雜環基視情況經一或兩個由C₁₋₄烷氧基、羧基、C₁₋₄烷氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基取代。R²較佳表示氫原子、C₁₋₄烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、C₁₋₄烷氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取代。R²更佳表示C₁₋₄烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、甲氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取代。

R³通常表示視情況經一或兩個選自氟原子、氯原子以及甲基之取代基取代的5至10員雜芳基。R³較佳表示視情況經一或兩個選自氯原子以及甲基之取代基取代的吡啶基。R³更佳表示經兩個氯原子取代之吡啶基。

在本發明之一較佳實施例中，R¹表示羥基；R²表示C₁₋₄烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、甲氧羰基、氰基

以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取代；且 R^3 表示經兩個氯原子取代之吡啶。

在本發明之另一較佳實施例中， R^1 表示羥基或胺基； R^2 表示氫原子，甲基， $-CH_2CONH_2$ 基團，吡啶-3-基-甲基，視情況經一個由甲氧基、羧基、甲氧羰基、胺甲醯基以及氰基所構成的族群選出之取代基取代的苯甲基，視情況經一個由氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基取代的 3-苯丙基，3-(N-嗎啉基)丙基或 3-(二甲基胺甲醯基)苯磺醯基；且 R^3 表示 3,5-二氯吡啶-4-基。

本發明之特定個別化合物包含：

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1-醇；

N^5 -(3,5-二氯吡啶-4-基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1,5-二胺；

3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基磺醯基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3-(3-甲氧基苯甲基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1-醇；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3,8,8-三甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1-醇；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲酸；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(吡啶-3-基甲基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1-醇；

2-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)乙醯胺；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲醯胺；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲酸；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲腈；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)甲基)苯甲醯胺；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(3-(N-嗎啉基)丙基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-1-醇；

3-(3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異喹啉-3-基)丙基)苯甲腈；

3-(3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基

-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)丙基)苯甲醯胺。

備受關注的是：

5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲醯胺；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲腈；

3-(3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基氨基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)丙基)苯甲醯胺。

根據另一實施例，本發明涵蓋醫藥組合物，其包括一或多種如上文所述之式(I)化合物與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑的混合物。

在又一實施例中，本發明涵蓋一種組合產物，其包括

同時、分開或依序用於治療人體或動物體之(i)如上文所述之式(I)化合物，以及(ii)另一選自以下之化合物：(a) β 2-腎上腺素激導性促效劑、(b) 抗膽鹼劑（諸如M3蕈毒鹼受體之拮抗劑）、(c) 消炎劑、(d) 抗過敏劑、(e) 免疫抑制劑以及(f) 抗感染劑。

根據又一實施例，本發明是針對如上文所述之式(I)化合物，其用於治療易藉由抑制磷酸二酯酶4來改善之病理學病狀或疾病；以及本發明之化合物的用途，其用於製造供治療或預防易藉由抑制磷酸二酯酶4來改善之病理學病狀或疾病的藥劑。其是使用式(I)化合物製造用於治療或預防如下病症之藥劑的較佳實施例，所述病症為哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、異位性皮膚炎、牛皮癬、發炎性腸病。

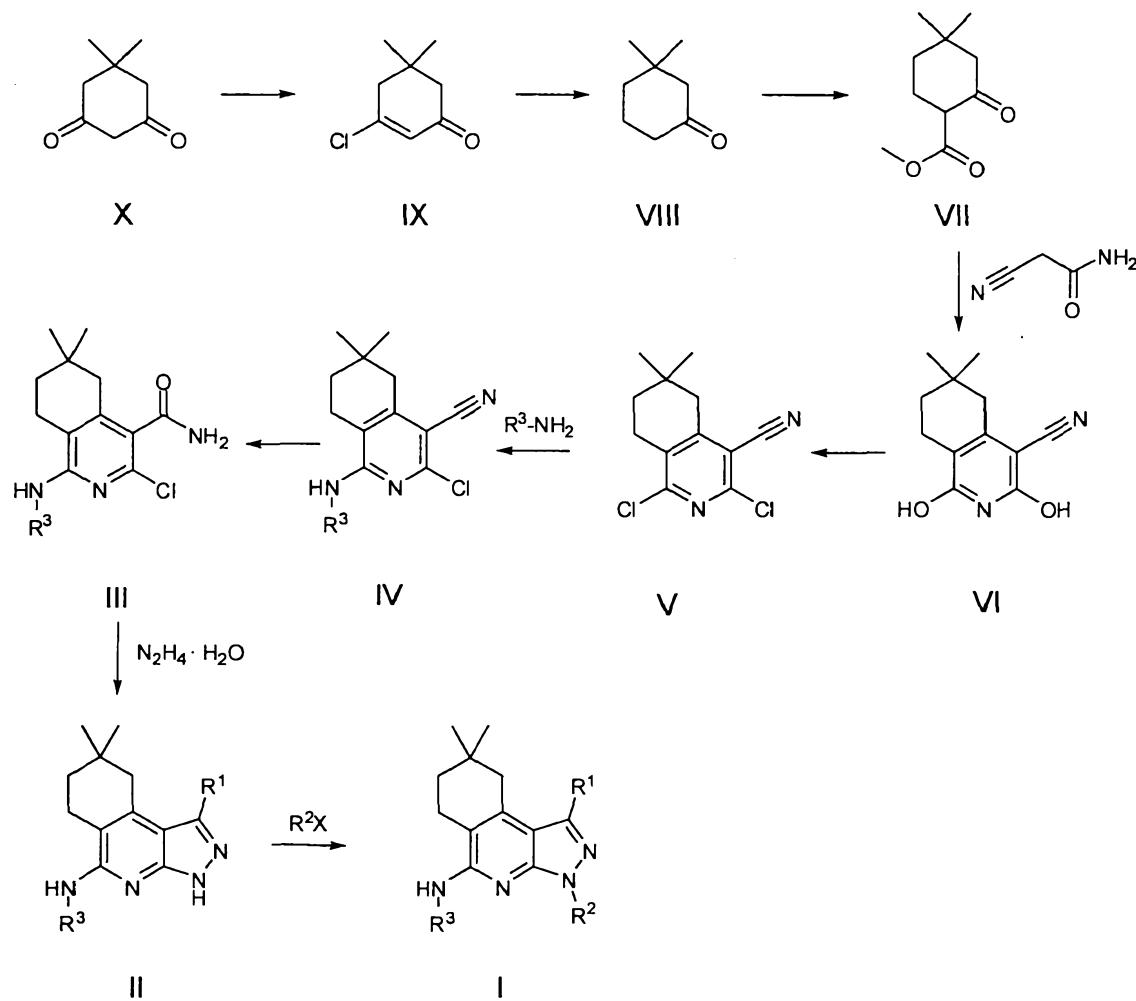
根據又一實施例，本發明涵蓋一種治療罹患易藉由抑制磷酸二酯酶4來改善之病理學病狀或疾病之個體的方法，所述方法包括向所述個體投與有效量之如上文所述之式(I)化合物。在一較佳實施例中，所述方法是用於治療罹患如下病理學病狀或疾病之個體，所述病狀或疾病為哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、異位性皮膚炎、牛皮癬、發炎性腸病。

本發明之化合物可藉由諸如以下流程中所說明之方法來製備。溶劑、溫度、壓力以及其他反應條件可易於由一般熟習此項技術者選擇。起始物質是市售的或可易於由一般熟習此項技術者使用已知方法來製備。對於下文所述

之所有流程以及化合物， R^1 以及 R^2 如對於通式 (I) 化合物所述。

通式(I)化合物可按照圖 1 中所示之合成流程來製備。

圖 1



根據 R.E. Mewshaw, *Tetrahedron Letters*, 1989, 30(29), 3753-6 或 H. Ohmori 等人, the *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1988, (13), 874-5 所述之方法，使市售中間物 X 與乙二醯氯在二甲基甲醯胺 (DMF) 存在下反應，得到 3-氯-5,5-二甲基環己-2-烯酮 IX。

如 F. Sondheimer 以及 W. Saul, *Canadian Journal of*

Chemistry, 1959, 37, 1870-80 或 U. Ghatak 等人, the *Journal of the American Chemical Society*, 1957, 79, 4487-91 所述, 使用如鉑之催化劑, 使中間物 **IX** 與氫氣於壓力下反應, 得到 3,3-二甲基環己酮 **VIII**。

隨後根據 D.L. Boger 以及 M.D. Mullican, *Journal of Organic Chemistry*, 1985, 50(11), 1904-11, 使中間物 **VIII** 與碳酸二甲酯在諸如氫化鈉之鹼存在下反應, 得到 1,3-二羰基衍生物 **VII**。

吡啶衍生物 **VI** 可藉由如 E. Wenkert 等人, *J.Am.Chem.Soc.*, 1965, 87, 5461 所述, 於回流條件下, 在氫氧化鉀存在下, 用氰基乙醯胺使中間物 **VII** 環化來製備。相同參考文獻適用於藉由在密封管中於 150-170°C 下在無溶劑之情況下與氯化磷反應來使 **VI** 轉化為 1,6-二氯吡啶衍生物 **V**。

中間物 **V** 轉化為 **IV** 在溶劑 (較佳為極性非質子性溶劑, 諸如 N,N-二甲基甲醯胺、二噁烷、丙酮或四氫呋喃) 中, 在強鹼 (諸如氫化鈉或第三丁醇鉀) 存在下且於 100 °C 至 150°C 之溫度下進行。在 R³-NH₂ 反應物中, R³ 如前文所定義。

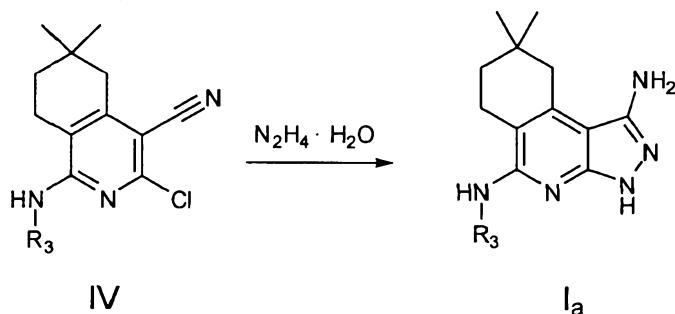
III 之相應衍生物可使用濃硫酸來製備, 得到所需最終中間物 **III**, 其不經進一步純化即可用於下一合成步驟中。如 E.G. Paronikyan 等人, the *Pharmaceutical Chemistry Journal* (*Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* 之譯文), 2001, 35(1), 8-10 關於類似化合物所述, 在諸如丁醇之溶劑中,

於加熱條件下，用肼使 III 環化，得到中間物 II。

化合物 I 可藉由使 II 與 R^2X (其中 R^2 如前文所定義且 X 為離去基，較佳為鹵素原子 (Br、Cl 或 I)，儘管諸如甲磺酸酯或甲苯磺酸酯之離去基亦適合) 反應來製備。所述反應在溶劑 (較佳為極性非質子性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺、二噁烷、丙酮或四氫呋喃) 中，在強鹼 (諸如氫化鈉或第三丁醇鉀) 存在下且於室溫至 100°C 範圍內之溫度下進行。

在 R^1 表示胺基之特定情況下，通式 (Ia) 化合物可按照圖 2 中所示之合成流程來製備。

圖 2



式 (Ia) 化合物可藉由按照如 E.G. Paronikyan 等人, the *Pharmaceutical Chemistry Journal* (*Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* 之譯文), 2001, 35(1), 8-10 關於類似化合物所述之相同程序，在如丁醇之溶劑中，於加熱條件下，用肼使中間物 IV 環化來製備。

在轉化在上文所述之方法的條件下易於發生化學反應或與所述方法不相容之基團的情況下，可根據標準規範使用習知保護基，例如參見 T. W. Greene 以及 P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Chemistry', 第 3 版, John

Wiley & Sons (1999)。在此情況下，脫除保護基可根據標準規範（參見上述參考文獻）在最後一步中進行，從而得到最終式 I 化合物。

由式 (V) 表示之本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽可為酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽之實例包含無機酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽；以及有機酸加成鹽，例如乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、乙二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、杏仁酸鹽、甲礦酸鹽以及對甲苯礦酸鹽。鹼加成鹽之實例包含無機鹽，例如鈉、鉀、鈣以及銨鹽；以及有機鹼金屬鹽，例如乙二胺、乙醇胺、N,N-二仲烷基乙醇胺、三乙醇胺以及鹼性胺基酸鹽。

由上述式 (I) 表示之本發明之化合物可包含對映異構體，此視其不對稱性或非對映異構體而定。單一異構體以及異構體混合物屬於本發明之範疇內。

【實施方式】

本發明之化合物以及其中所用之中間物的合成是由以下實例 (1-17) (包含製備實例 (製備 1 至 12)) 來說明，所述實例不以任何方式限制本發明之範疇。

在 Varian Gemini 200 光譜儀上記錄 ^1H 核磁共振光譜 (^1H Nuclear Magnetic Resonance Spectra)。

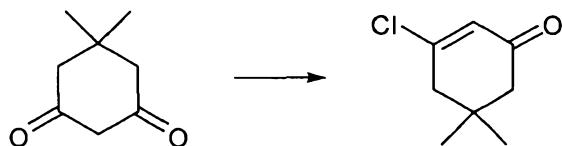
在使用 ESI 電離之 Micromass ZMD 質譜儀上記錄低解析度質譜 (Low Resolution Mass Spectra) (m/z)。

使用 Perkin Elmer DSC-7 設備記錄熔點。

使用裝備有對稱 C18 (2.1×10 毫米， 3.5 mM) 管柱之 Waters 2690 系統獲得層析分離物。移動相為甲酸 (0.4 毫升)、氨 (0.1 毫升)、甲醇 (500 毫升) 以及乙腈 (500 毫升) (B)，以及甲酸 (0.46 毫升)、氨 (0.115 毫升) 以及水 (1000 毫升) (A)：最初在 20 分鐘內是 0% 至 95% B，且隨後 4 分鐘是 95% B。兩次注射之間的重新平衡時間為 5 分鐘。流速為 0.4 毫升/分鐘。注射體積為 5 微升。在 210 nM 下收集二極體陣列層析圖。

製備實例

製備 1

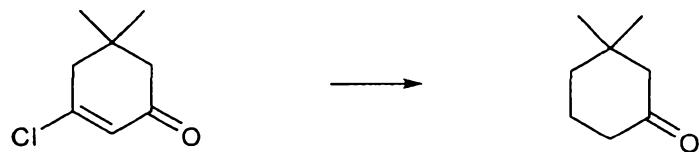


3-氯-5,5-二甲基環己-2-烯酮

將 5,5-二甲基環己-1,3-二酮 (20 公克，0.14 莫耳) 懸浮於甲苯 (75 毫升) 中。添加 5 滴 DMF 後，逐滴添加乙二醯氯 (15.75 毫升，0.18 莫耳)。將此混合物加熱至 85°C 歷時 2 小時。於減壓下蒸發溶劑後，獲得呈油狀物之所需最終化合物 (24 公克) 且其不經進一步純化即可用於以下步驟。

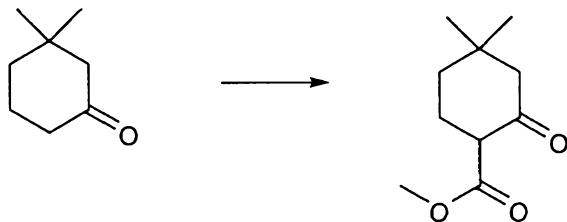
$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 1.09 (s, 6 H) 2.25 (s, 2 H) 2.56 (s, 2 H) 6.22 (s, 1 H)

製備 2

**3,3-二甲基環己酮**

將 3-氯-5,5-二甲基環己-2-烯酮（24 公克，0.15 莫耳，參見製備 1）懸浮於戊烷（200 毫升）中。添加三乙胺（26 毫升，0.19 莫耳）以及鈀（1.5 公克 Pd/C 10%，0.01 莫耳）。在 18 小時內於 35 磅/平方吋下使反應混合物氫化。照常處理後，藉由蒸餾純化後，獲得 11.8 公克最終產物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 6 H) 1.42 - 1.59 (m, 2 H) 1.73 - 1.94 (m, 2 H) 2.10 (s, 2 H) 2.22 (t, $J=7.03$ Hz, 2 H)

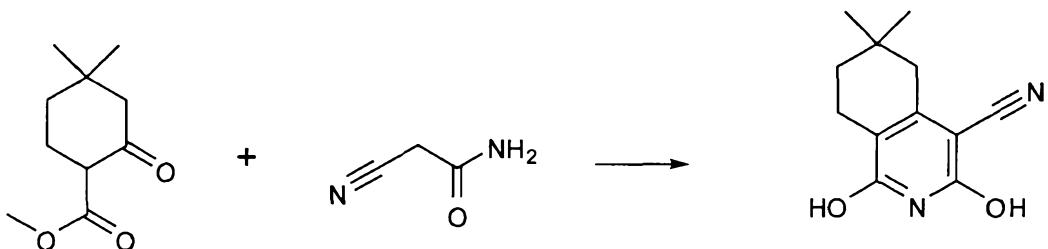
製備 3**4,4-二甲基-2-側氧基環己烷甲酸甲酯**

向氫化鈉（7.7 公克，0.19 莫耳）於 THF（200 毫升）中之混合物中添加碳酸二甲酯（39.5 毫升，0.47 莫耳）且加熱至回流。逐滴添加 3,3-二甲基環己酮（11.8 公克，0.09 莫耳，參見製備 2）之 THF（100 毫升）溶液且在攪拌下加熱 2 小時。冷卻直至室溫後，將反應混合物傾倒於氯化銨（300 毫升）之飽和溶液上且用乙醚萃取。照常處理後，獲得 17.9 公克呈油狀物之最終化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.87 - 1.00 (m, 6 H)

1.33 - 1.47 (m, 2 H) 1.57 - 1.75 (m, 1 H) 2.04 (s, 2 H) 2.15 - 2.30 (m, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 3 H)

製備 4

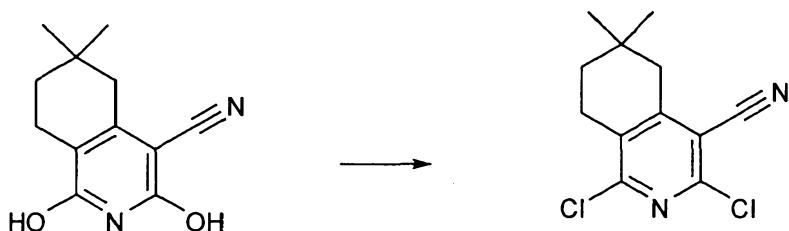


1,3-二羥基-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈

將 4,4-二甲基-2-側氧基環己烷甲酸甲酯（5.7 公克，30.9 毫莫耳，參見製備 3）溶解於甲醇（25 毫升）中且添加氰基乙醯胺（2.6 公克，30.9 毫莫耳）。逐滴添加氫氧化鉀（1.8 公克，32.4 毫莫耳）之甲醇（7 毫升）溶液。於室溫下攪拌混合物 30 分鐘且回流隔夜。一旦於室溫下後，過濾所形成之固體且用甲醇沖洗。將此固體懸浮於水中且用濃鹽酸酸化。於 90°C 下攪拌 3 小時後，過濾固體且用水洗滌。獲得 2.73 公克最終化合物。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (s, 6 H)
1.45 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H) 2.28 - 2.41 (m, 4 H)

製備 5



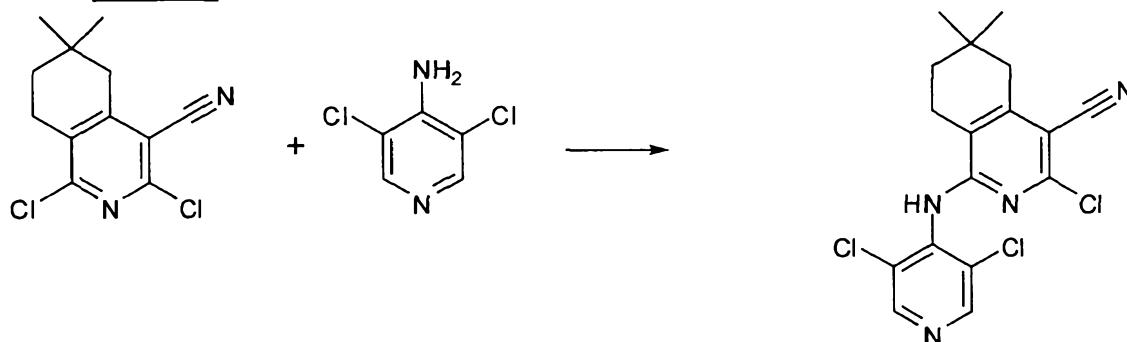
1,3-二氯-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈

在密封容器中於 170°C 下隔夜加熱 1,3-二羥基-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈（2.73 公克，12.51 毫莫耳，

參見製備 4) 以及氯化磷 (8 毫升, 12.5 毫莫耳)。一旦於室溫下後，將此混合物傾倒於 2 N NaOH/冰上，用乙酸乙酯萃取，經由硫酸鎂乾燥且於減壓下蒸發。獲得 1.72 公克呈固體狀之最終產物。

^1H NMR (400 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 1.03 (s, 6 H) 1.67 (t, *J*=6.85 Hz, 2 H) 2.74 (s, 2 H) 2.78 (t, *J*=6.65 Hz, 2 H)

製備 6



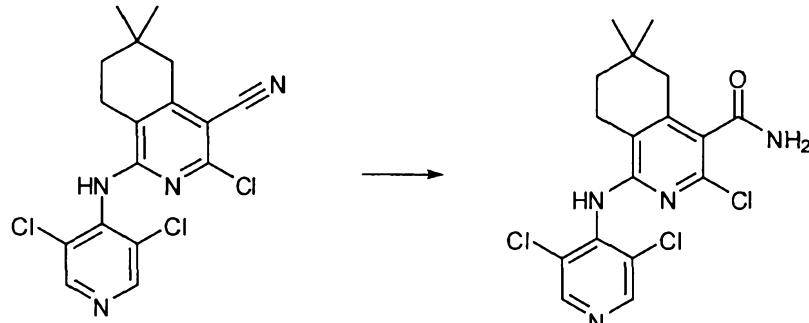
3-氯-1-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈

將 1,3-二氯-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈 (2.0 公克, 7.84 毫莫耳, 參見製備 5)、3,5-二氯吡啶-4-胺 (1.5 公克, 9.4 毫莫耳)、第三丁醇鉀 (1.76 公克, 15.7 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72 毫克, 0.08 毫莫耳) 以及氯化 1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑鎘 (67 毫克, 0.16 毫莫耳) 懸浮於二噁烷 (30 毫升) 中且用氬氣淨化系統。於 100°C 下加熱 2 小時後，將反應混合物傾倒於水上且用乙酸乙酯萃取。用 2 N HCl 酸化殘餘水相且用乙酸乙酯萃取。照常處理後，藉由急驟層析，用二氯甲烷/甲醇 98:2 溶離來純化粗殘餘物且分離得到 1.23 公克最終產物。產率 = 41%。

^1H NMR (200 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.7 (t,

$J=6.6$ Hz, 2 H) 2.6 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 2.7 (s, 2 H) 6.4 (s, 1 H)
8.5 (s, 2 H)

製備 7



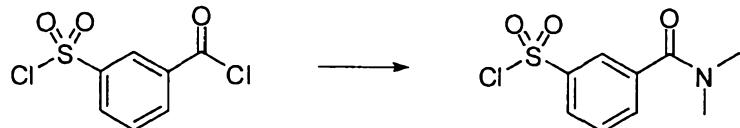
3-氯-1-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噃啉-4-甲醯胺

將 3-氯-1-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噃啉-4-甲腈（100 毫克，0.26 毫莫耳，參見製備 6）懸浮於濃硫酸（1 毫升）中且於 60°C 下加熱混合物。一旦反應結束後，將混合物傾倒於冰上，用氹鹼化且用氯仿萃取。照常處理後，獲得 62 毫克呈白色固體狀之所需最終產物，其不經進一步純化即可用於下一合成步驟。

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間：5.58

LRMS: m/z 399 (M^+)

製備 8



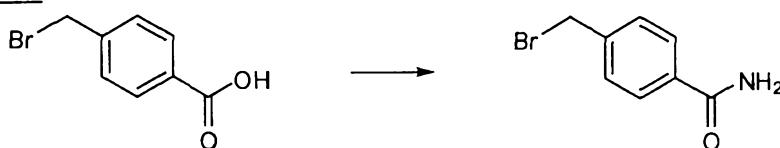
3-(二甲基胺甲醯基)苯-1-磺醯氯

將 3-(氯磺醯基)苯甲醯氯（5 公克，20.9 毫莫耳）之甲苯（50 毫升）溶液冷卻至 0°C 且在 45 分鐘內逐滴添加 2 M 二甲胺之 THF 溶液（20.9 毫升，41.8 毫莫耳）。一旦添

加結束後，於室溫下攪拌反應物隔夜。將反應混合物傾倒於水上，用水以及鹽水依次洗滌有機相，經由硫酸鎂乾燥，過濾且於減壓下蒸發溶劑。藉由急驟層析，用己烷/AcOEt 7:3 溶離來純化殘餘物，分離得到 2.8 公克呈油狀物之最終化合物。產率 = 55%。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ . ppm 3.0 (s, 3 H) 3.2 (s, 3 H) 7.7 (m, 1 H) 7.8 (m, 1 H) 8.1 (m, 2 H)

製備 9

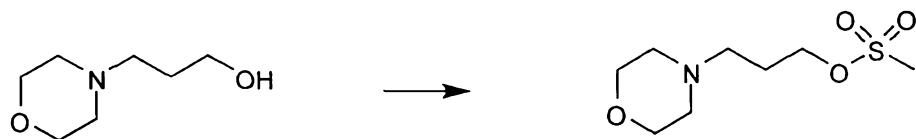


4-溴甲基苯甲醯胺

將 4-溴甲基苯甲酸 (100 毫克, 0.47 毫莫耳) 懸浮於乙酸乙酯中且添加亞硫醯氯 (51 微升, 0.70 毫莫耳)。於 75°C 下加熱此混合物 20 小時。接著將其冷卻至 0°C 且添加濃氨 (56.4 微升) 並在 20 分鐘內攪拌。添加水且接著經由 Celite® 過濾。用乙酸乙酯萃取此水相，用 2 N HCl、水以及鹽水洗滌，經由硫酸鎂乾燥，過濾且於減壓下蒸發溶劑。獲得 40 毫克呈固體狀之最終產物。

^1H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.68 - 4.98 (m, 2 H) 7.38 - 7.71 (m, 2 H) 7.78 - 8.16 (m, 2 H)

製備 10

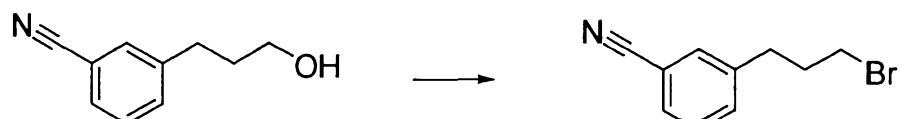


甲磺酸 3-(N-嗎啉基)丙酯

將 3-(N-嗎啉基)丙-1-醇（0.5 公克，3.44 毫莫耳）以及三乙胺（0.72 毫升，5.17 毫莫耳）溶解於二氯甲烷（10 毫升）中。逐滴添加氯化（0.40 毫升，5.17 毫莫耳）之二氯甲烷（5 毫升）溶液且於室溫下攪拌隔夜。照常處理後，獲得 0.7 公克呈油狀物之最終產物，其不經進一步純化即可用於下一合成步驟中。

^1H NMR (200 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 1.83 - 2.11 (m, 2 H)
2.35 - 2.59 (m, 4 H) 3.03 (s, 3 H) 3.47 - 3.67 (m, 2 H) 3.67 - 3.80 (m, 2 H) 4.17 - 4.44 (m, 4 H)

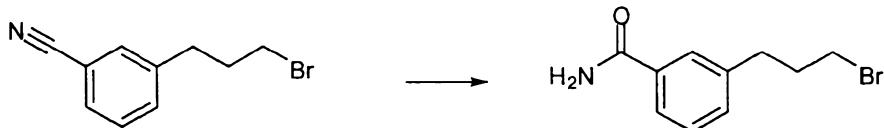
製備 11



3-(3-溴丙基)苯甲腈

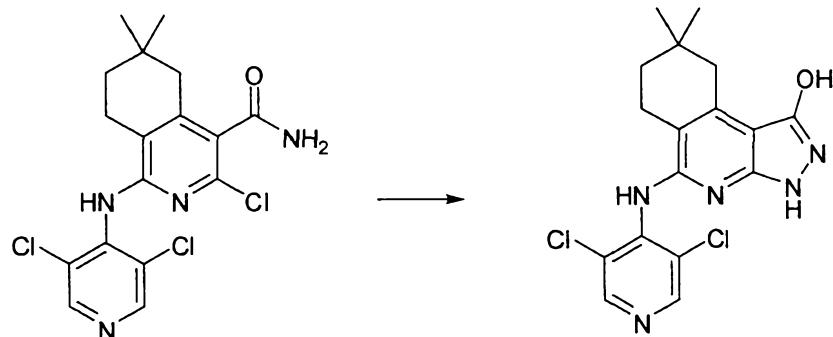
於 0°C 下冷卻三苯基膦（5.0 公克，19.1 毫莫耳）之乙腈（7 毫升）溶液且逐滴添加溶解於乙腈（14 毫升）中之溴（1 毫升，19.1 毫莫耳）。移除冰浴且一旦於室溫下後，逐滴添加溶解於乙腈（7 毫升）中之 3-(3-羥丙基)苯甲腈（2.8 公克，17.4 毫莫耳）。當添加結束時，將反應混合物加熱至 50°C 歷時 18 小時。蒸發溶劑，添加甲苯且接著於減壓下將其移除。將殘餘物懸浮於甲苯中，過濾且將液相蒸發至乾。經由二氧化矽路徑，用己烷/AcOEt (9:1) 溶離來純化油性殘餘物，獲得 2.23 公克最終化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氣仿-*d*) δ ppm 2.00 - 2.32 (m, 2 H)
2.84 (t, $J=7.42$ Hz, 2 H) 3.39 (t, $J=5.86$ Hz, 2 H) 7.29 - 7.70 (m, 4 H)

製備 12**3-(3-溴丙基)苯甲醯胺**

將 3-(3-溴丙基)苯甲腈 (2 公克, 8.92 毫莫耳) 以及碳酸氫鉀 (0.3 公克, 3 毫莫耳) 溶解於甲醇 (20 毫升) 中且接著添加過氧化氫 (2 公克, 17.8 毫莫耳)。於室溫下攪拌 45 分鐘後，添加碳酸鉀 (15 公克, 108.5 毫莫耳) 之甲醇 (20 毫升) 溶液且於室溫下攪拌隔夜。添加 40 毫升水且接著於 5°C 下靜置此反應混合物片刻。過濾半固體且藉由急驟層析，用己烷/AcOEt 2:1 溶離來純化，分離得到 0.56 公克呈固體狀之最終產物。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.96 - 2.24 (m, 2 H) 2.67 - 2.87 (m, 2 H) 3.52 (t, *J*=6.64 Hz, 2 H) 7.20 - 7.43 (m, 3 H) 7.63 - 7.76 (m, 2 H) 7.93 (s, 1 H)

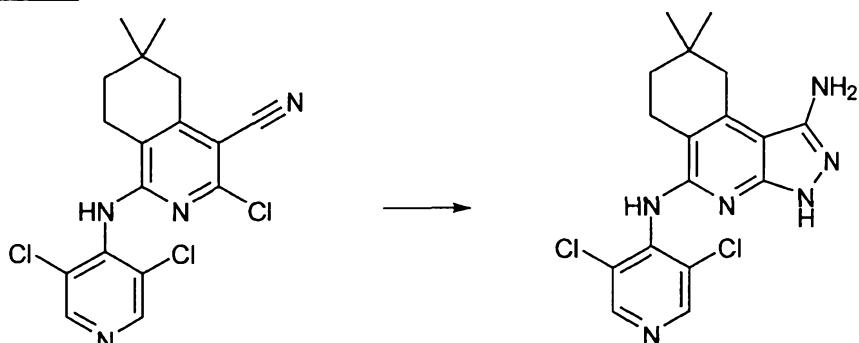
實例 1**5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-1-醇**

將 3-氯-1-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噃啉-4-甲醯胺 (62 毫克, 0.16 毫莫耳，參

見製備 7) 溶解於丁醇 (5 毫升) 中且添加單水合肼 (152 微升，3.10 毫莫耳)。隔夜加熱至回流後，再添加單水合肼 (0.5 毫升) 且再次加熱隔夜。蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於 2 N NaOH 中且用氯仿萃取。用 2 N HCl 中和水相且用氯仿萃取。照常處理後，藉由急驟層析，用 DCM/MeOH 95:5 溶離來純化殘餘物，得到 13 毫克呈白色固體狀之最終產物。

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (s, 6 H) 1.64 (s, 2 H) 2.50 (s, 2 H) 2.83 (s, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.65 (s, 2 H)

實例 2



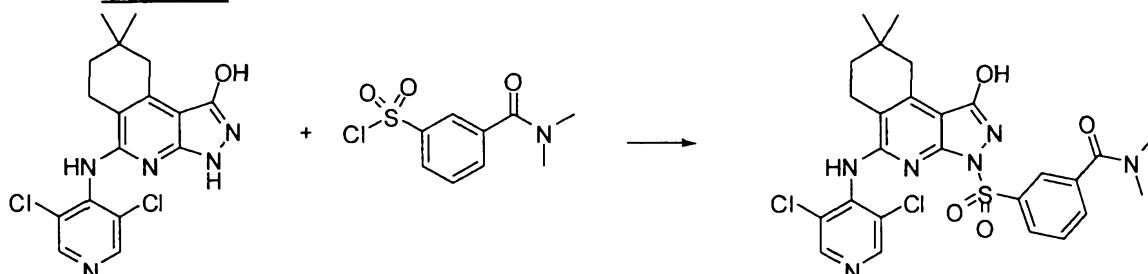
N⁵-(3,5-二氯吡啶-4-基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1,5-二胺

將 3-氯-1-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-6,6-二甲基-5,6,7,8-四氫異噁啉-4-甲腈 (100 毫克，0.26 毫莫耳，參見製備 6) 溶解於乙醇 (1 毫升) 中且添加單水合肼 (255 微升，5.23 毫莫耳)。隔夜加熱至回流後，於減壓下蒸發溶劑且將殘餘物懸浮於水中，過濾，用水以及乙醚洗滌且自乙醇再結晶。獲得 26 毫克最終產物。

¹H NMR (200 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.1 (s, 6 H) 1.8 (t,

J=6.8 Hz, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 2.9 (s, 2 H) 4.0 (s, 2 H) 6.4 (s, 1 H) 8.5 (s, 2 H) 8.9 (s, 1 H)

實例 3



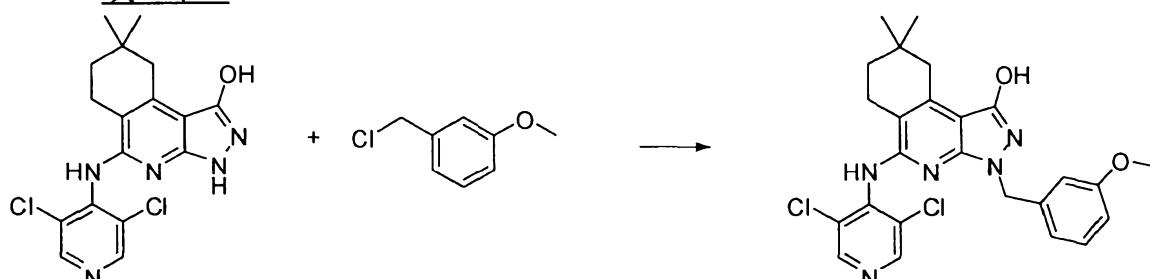
3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基磺醯基)-N,N-二甲基苯甲醯胺

將 5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇（50 毫克，0.13 毫莫耳，參見實例 1）溶解於氯仿（2 毫升）中。添加三乙胺（20 微升，0.14 毫莫耳）以及 3-(二甲基胺甲醯基)苯-1-磺醯氯（36 毫克，0.15 毫莫耳，參見製備 8）。於室溫下攪拌反應混合物 3 小時。照常處理後，藉由急驟層析，用己烷/AcOEt 3:7 溶離來純化殘餘物。獲得 10 毫克最終產物。

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間：8.67 分鐘

LRMS: *m/z* 589 (M^+)

實例 4



5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3-(3-甲氧基苯甲基)-8,8-

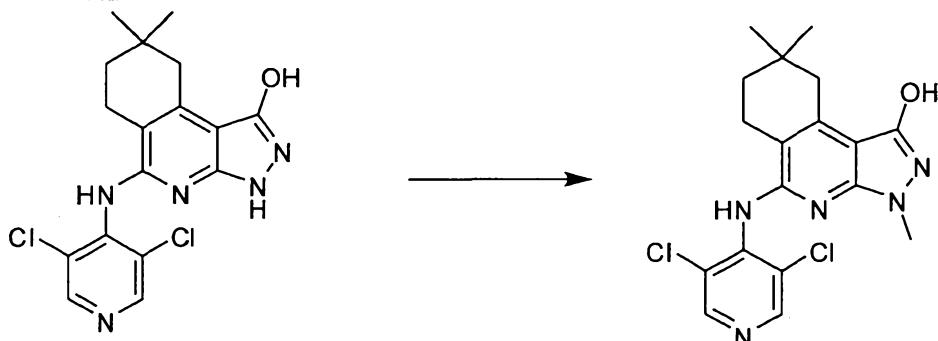
二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇

將 5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇（50 毫克，0.13 毫莫耳，參見實例 1）溶解於 DMF（2 毫升）中且添加氫化鈉（60% 己烷溶液，6.5 毫克，0.18 毫莫耳）。於氮氣下於室溫下攪拌此混合物 10 分鐘。接著添加溶解於 DMF（1 毫升）中之 3-甲氧基苄基氯（25 毫克，0.16 毫莫耳）且於室溫下攪拌混合物隔夜。用水稀釋反應混合物後，固體沈澱，過濾且自己醇再結晶，得到 4 毫克最終化合物。

HPLC/MS（15 分鐘）滯留時間：9.99 分鐘

LRMS: m/z 498 (M^+)

實例 5



5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3,8,8-三甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇

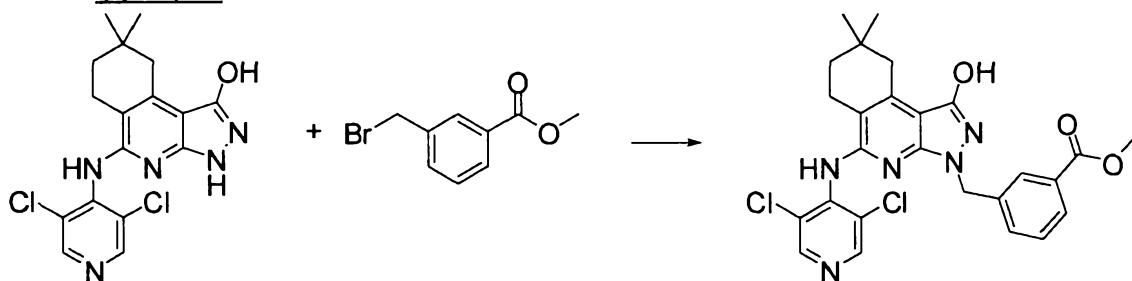
將 5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇（50 毫克，0.13 毫莫耳，參見實例 1）溶解於 DMF（1.5 毫升）中且於氮氣下添加氫化鈉（60% 己烷溶液，6.5 毫克，0.16 毫莫耳）。攪拌 10 分鐘後，添加碘甲烷（10 微升，0.16 毫莫耳）之 DMF（0.5 毫升）溶液且於室溫下攪拌混合物隔夜。照常處理後，藉

由層析來純化反應混合物，得到 14 毫克最終產物。

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間：7.93

LRMS: m/z 392 (M^+)

實例 6



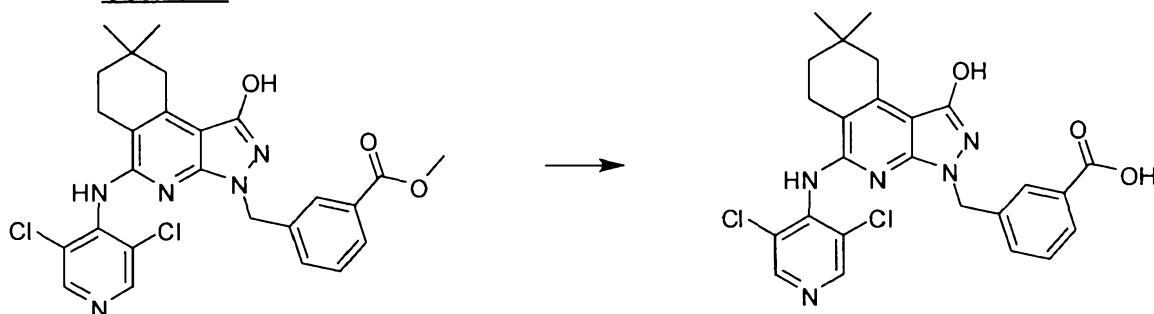
3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物 (100 毫克，0.26 毫莫耳) 與 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (73 毫克，0.32 毫莫耳) 反應，得到 97 毫克 (63%) 標題化合物。

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間 8.87 分鐘。

LRMS: m/z 595 (M^+)

實例 7



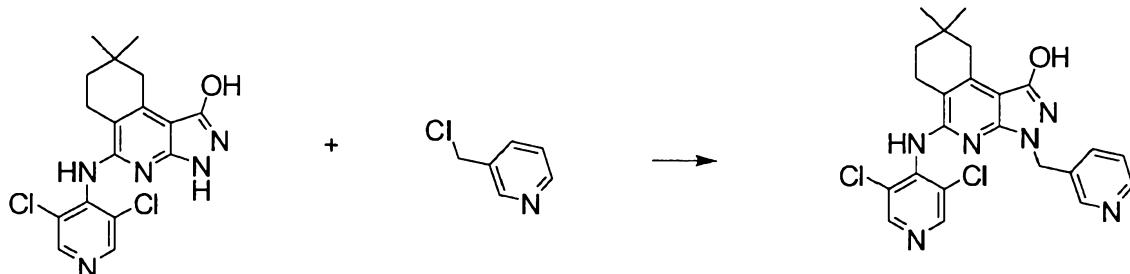
3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸

將 3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基

-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯（80 毫克，0.15 毫莫耳）溶解於 THF（2 毫升）中且添加氫氧化鋰（20 毫克，0.48 毫莫耳）之水（0.5 毫升）溶液。於室溫下攪拌反應混合物隔夜。於減壓下蒸發溶劑且將殘餘物懸浮於水中。用 2 N HCl 酸化直至 pH = 3 後，固體沈澱，過濾且用水以及乙醚洗滌。獲得 51 毫克最終產物。產率 = 65%。

● ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 (s, 6 H) 1.65 (s, 2 H) 2.65 (s, 2 H) 2.79 (s, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 7.36 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.79 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.65 (s, 2 H)

實例 8



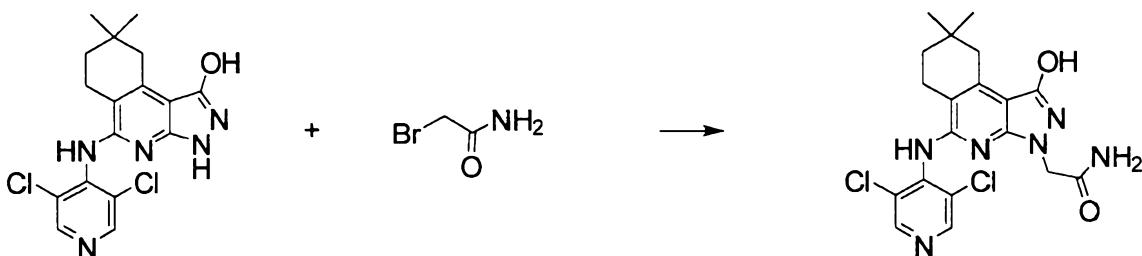
5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(吡啶-3-基甲基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-1-醇

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物（50 毫克，0.13 毫莫耳）與 3-氯甲基吡啶（21 毫克，0.16 毫莫耳）反應，得到 6 毫克（10%）標題化合物。

HPLC/MS（15 分鐘）滯留時間 7.35 分鐘。

LRMS: m/z 469 (M $^+$)

實例 9



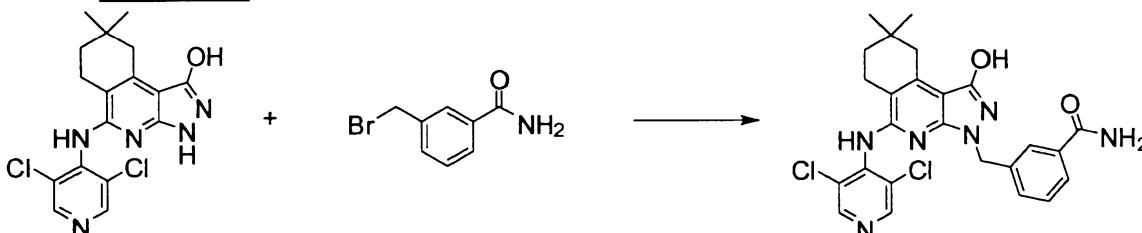
2-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)乙醯胺

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物(50 毫克，0.13 毫莫耳)與 3-溴乙醯胺(20 毫克，0.15 毫莫耳)反應，得到 8 毫克(14%)標題化合物。

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間 7.28 分鐘。

LRMS: m/z 435 (M^+)

實例 10



3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲醯胺

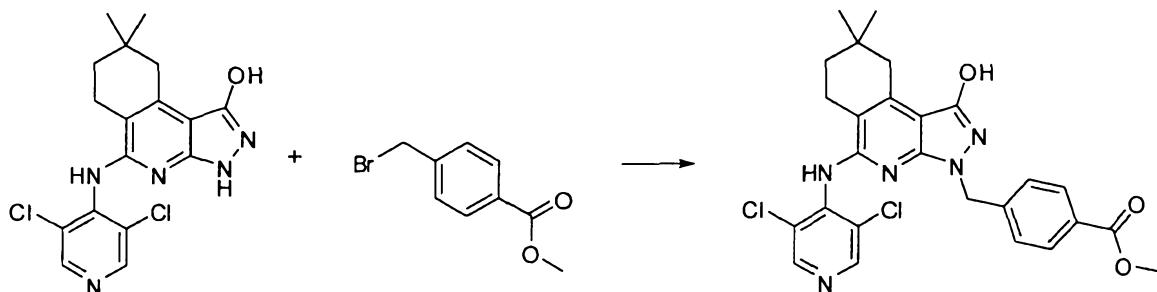
根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物(100 毫克，0.26 毫莫耳)與 3-(溴甲基)苯甲醯胺(73 毫克，0.32 毫莫耳)反應，得到 8 毫克(14%)標題化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.07 (s, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.63 - 1.84 (m, 2 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 3.00 (s, 2 H) 4.97 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.35 - 7.47 (m, 2 H) 7.69 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.56 (s, 2 H) 8.97 (s, 1 H)

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間 6.27 分鐘。

LRMS: m/z 511 (M $^+$)

實例 11



4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯

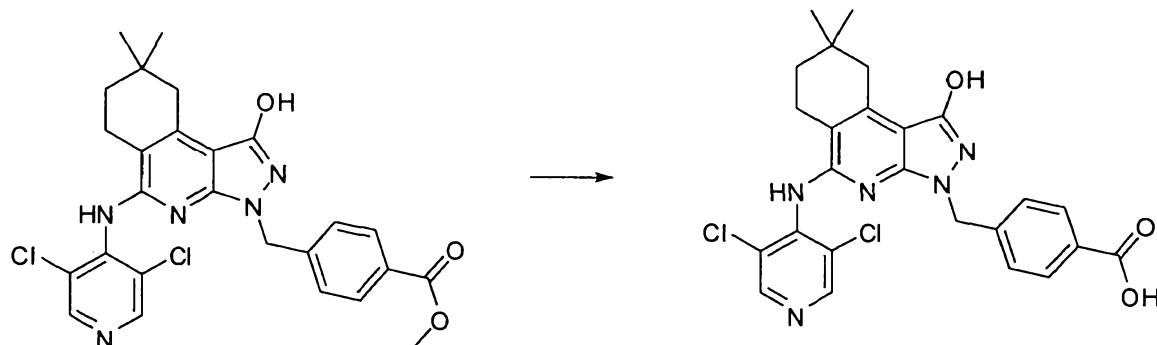
根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物 (100 毫克，0.26 毫莫耳) 與(溴甲基)苯甲酸甲酯 (73 毫克，0.32 毫莫耳) 反應，得到 41 毫克 (29%) 標題化合物。

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.00 (s, 6 H) 1.65 (m, 2 H) 2.65 (m, 2 H) 2.79 (s, 2 H) 3.85 (s, 3H) 4.94 (s, 2 H) 7.20 (d, $J=7.03$ Hz, 2 H) 7.85 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H) 8.30 (bs, 1 H) 8.65 (s, 2 H) 10.6 (bs, 1H).

HPLC/MS (9 分鐘) 滯留時間 6.88 分鐘。

LRMS: m/z 526 (M $^+$)

實例 12



4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸

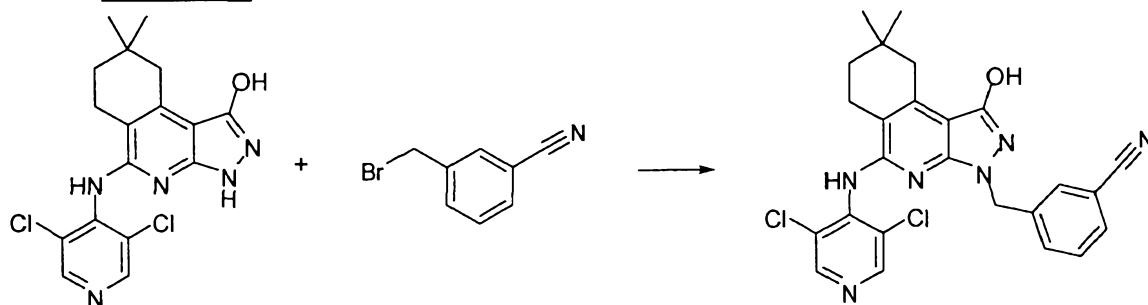
根據實例 7 中所述之方法，使實例 11 之標題化合物（40 毫克，0.08 毫莫耳）與氫氧化鋰（9.6 毫克，0.23 毫莫耳）反應，得到 38 毫克（98%）標題化合物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.00 (s, 6 H) 1.64 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H) 2.64 (t, *J*=6.26 Hz, 2 H) 2.79 (s, 2 H) 4.94 (s, 2 H) 7.15 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H) 7.81 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H) 8.33 (s, 1 H) 8.66 (s, 2 H)

HPLC/MS (15 分鐘) 滯留時間 8.26 分鐘。

LRMS: *m/z* 512 (M⁺)

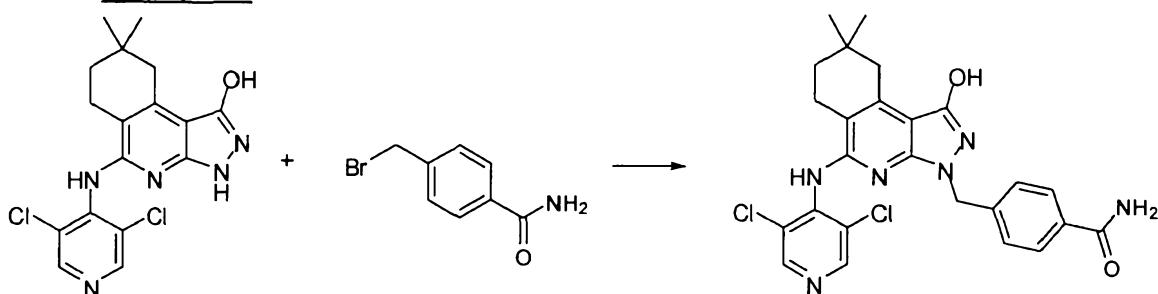
實例 13



3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲腈

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物（50 毫克，0.13 毫莫耳）與 3-(溴甲基)苯甲腈（31 毫克，0.16 毫莫耳）反應，得到 17 毫克（26%）標題化合物。

¹H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 0.92 - 1.19 (m, 6 H) 1.60 - 1.85 (m, 2 H) 2.58 - 2.79 (m, 2 H) 2.90 - 3.03 (m, 2 H) 5.08 (s, 2 H) 6.47 (s, 2 H) 7.42 - 7.65 (m, 4 H) 8.56 (s, 2 H)

實例 14

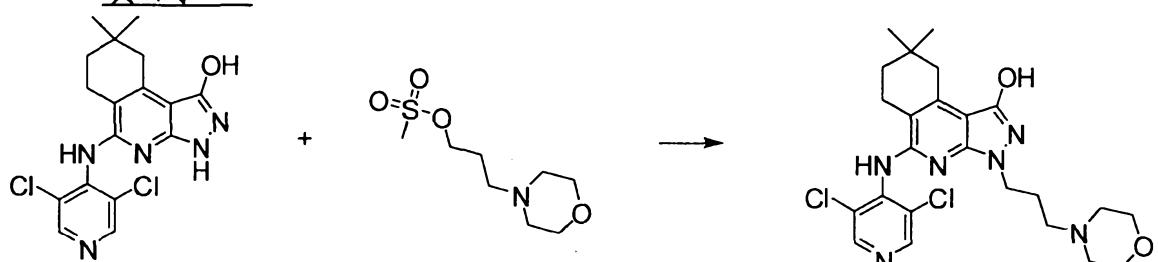
4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲醯胺

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物(50 毫克，0.13 毫莫耳)與 4-(溴甲基)苯甲醯胺(34 毫克，0.16 毫莫耳，參見製備 9)反應，得到 10 毫克(14%)標題化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.05 (s, 6 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 1.63 - 1.84 (m, 2 H) 2.62 - 2.77 (m, 2 H) 3.00 (s, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 7.15 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H) 7.81 (d, *J*=8.22 Hz, 2 H) 8.56 (s, 2 H) 8.97 (s, 1 H)

HPLC/MS (9 分鐘) 滯留時間 6.19 分鐘。

LRMS: *m/z* 511 (M $^+$)

實例 15

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(N-嗎啉丙基)-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-1-醇

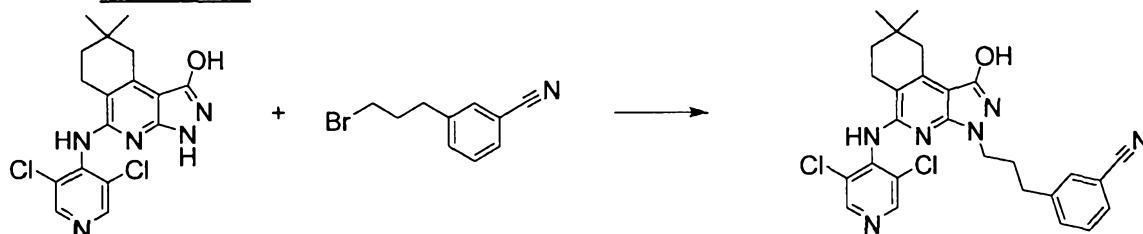
根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物(88 毫克，0.23 毫莫耳)與甲磺酸 3-(N-嗎啉基)丙酯(62 毫克，0.28 毫莫耳，參見製備 10)反應，得到 22 毫克(26%)標題化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.08 (s, 6 H) 1.25 (m, 2 H) 1.75 (t, 2 H) 2.00 (m, 2 H) 2.50 - 2.70 (m, 8 H) 2.95 (s, 2 H) 3.8 - 3.9 (m, 4 H) 6.47 (s, 1 H) 8.50 (s, 2 H)

HPLC/MS (30 分鐘) 滯留時間 9.36 分鐘。

LRMS: *m/z* 505 (M^+)

實例 16

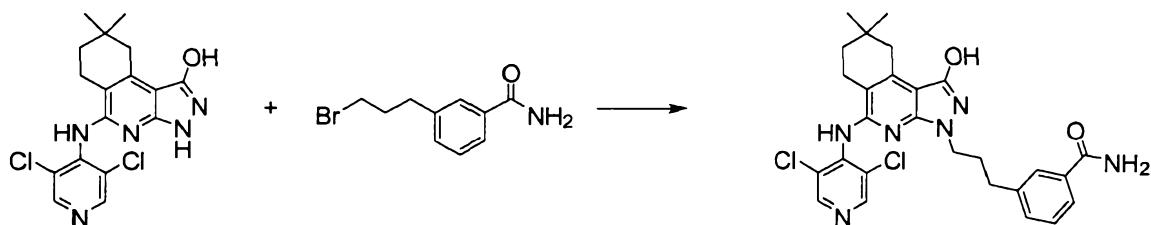


3-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-3-基)丙基)苯甲腈

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物(70 毫克，0.19 毫莫耳)與 3-(3-溴丙基)苯甲腈(50 毫克，0.22 毫莫耳，參見製備 11)反應，得到 42 毫克(44%)標題化合物。

^1H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.08 (s, 6 H) 1.75 (s, 2 H) 2.11 (s, 2 H) 2.42 - 2.77 (m, 4 H) 2.95 (s, 2 H) 3.79 - 4.12 (m, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.18 - 7.54 (m, 4 H) 8.50 (s, 2 H)

實例 17



3-(3-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)丙基)苯甲醯胺

根據實例 4 中所述之方法，使實例 1 之標題化合物（70 毫克，0.19 毫莫耳）與 3-(3-溴丙基)苯甲醯胺（54 毫克，0.22 毫莫耳，參見製備 12）反應，得到 55 毫克（55%）標題化合物。

¹H NMR (200 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 1.06 (s, 6 H) 1.56 - 1.80 (m, 2 H) 1.93 - 2.19 (m, 2 H) 2.38 - 2.76 (m, 4 H) 2.98 (s, 3 H) 3.88 (t, *J*=6.64 Hz, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.15 - 7.43 (m, 4 H) 7.55 - 7.71 (m, 2 H) 8.47 (s, 2 H)

藥理活性

PDE4 檢定程序

使用 [³H] cAMP 閃爍親近檢定 (Scintillation Proximity Assay ; SPA) (GE Healthcare) 量測磷酸二酯酶活性。將待測試之化合物以 1 mM 之原料濃度溶解於二甲亞砜 (DMSO) 中且用 50% DMSO 製備連續稀釋液以測定 IC₅₀。

於室溫下在 96 孔板 (Corning, Ref.3604) 中，在抑制劑存在或不存在下，在 0.1 毫升含有以下（最終濃度）之反應緩衝液中進行反應：50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM 乙二醇雙(2-胺基乙基醚)四乙酸

(EGTA)、30 nM [3H] cAMP (每孔約 150000 次衰變/分 (dpm))。藉由添加重組 PDE4 酶之酵母萃取物來起始反應。

於室溫下震盪各板 1 小時且藉由在硫酸鋅存在下添加 50 微升 (0.5 毫克/孔) SPA 砂酸鈣珠粒 (RPNQ 0150 ; GE Healthcare) 來終止培育。避光儲存各板隔夜且在 TRILUX 微量滴定板讀取器 (Perkin Elmer) 上讀數。

結果展示於表 1 中。

實例	IC_{50} (nM)
1	3.90
2	62.00
3	16.80
4	11.00
5	17.10
6	2.00
7	3.10
8	7.40
9	18.8
10	2.30
12	2.40
13	2.35
14	5.17
15	6.14
16	15.50
17	2.10

自表 1 可見，式 (I) 化合物是磷酸二酯酶 4 (PDE 4) 之極有效抑制劑。所述化合物亦能夠阻斷一些促發炎性細胞激素 (例如 TNF α) 之產生。

因此，其可用於治療過敏、發炎性以及免疫疾病，以

及阻斷促發炎性細胞激素或選擇性抑制 PDE 4 可能有利之疾病或病狀。此等疾病狀況包含哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、骨關節炎 (osteoarthritis)、骨質疏鬆症 (osteoporosis)、骨形成病症 (bone-formation disorder)、絲球體腎炎 (glomerulonephritis)、多發性硬化症、強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis)、格雷夫氏眼病 (Graves ophthalmopathy)、重症肌無力 (myasthenia gravis)、尿崩症 (diabetes insipidus)、移植排斥反應、腸胃障礙 (gastrointestinal disorder) (諸如大腸急躁病 (irritable bowel disease)、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis) 或克羅恩氏病 (Crohn disease))、敗血性休克 (septic shock)、成人呼吸窘迫症候群 (adult distress respiratory syndrome) 以及皮膚病 (諸如異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎 (contact dermatitis)、急性皮肌炎 (acute dermatomyositis) 以及牛皮癬)。其亦可用作腦血管功能之改良劑，以及用於治療其他中樞神經系統 (CNS) 相關疾病 (諸如癡呆、阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、抑鬱症)，以及用作益智劑 (nootropic agent)。

類似其他 PDE4 抑制劑 (參見以上參考文獻)，本發明之化合物亦可用於在預防性以及/或治癒性處理後阻斷由各種病原劑 (諸如消炎藥 (類固醇或非類固醇消炎劑)、壓力、氯、酒精以及濃酸) 誘發之糜爛以及潰瘍作用。

其可單獨用於或與抗酸劑以及/或抗分泌藥組合用於預防性以及/或治癒性處理腸胃病理，如藥物誘發性潰瘍

(drug-induced ulcer)、消化性潰瘍 (peptic ulcer)、幽門螺旋桿菌相關潰瘍 (H. Pylori-related ulcer)、食道炎 (esophagitis) 以及胃食道逆流疾病 (gastro-esophageal reflux disease)。

其亦可用於治療由如缺氧或產生過量自由基之條件對細胞或組織造成損傷的病理狀況。所述有益作用之實例為在冠狀動脈阻塞後保護心臟組織，或當將本發明之化合物添加至欲用於儲存移植器官或流體 (諸如血液或精子) 之保存液 (preserving solution) 中時，延長細胞以及組織壽命。其亦有利於組織修復以及創傷癒合。

本發明之化合物亦可與已知有效治療此等疾病之例如 (a) β 2 腎上腺素激導性促效劑、(b) 抗膽鹼劑、(c) 抗過敏劑、(d) 消炎劑、(e) 免疫抑制劑以及 (f) 抗感染劑之其他藥物組合使用而同時、分開或依序用於治療人體或動物體。

因此，本發明之另一實施例是式 (I) 化合物用於製造供治療或預防已知易藉由抑制 PDE4 來改善之病理學病狀、疾病以及病症之藥劑的用途，以及一種治療罹患易藉由抑制 PDE4 來改善之病理病狀或疾病之個體的方法，所述方法包括向所述個體投與有效量之式 (I) 化合物。

本發明亦提供醫藥組合物，其包括作為活性成份之至少一種式 (I) 之四氫吡唑並 [3,4-c] 異喹啉-5-胺衍生物或其醫藥學上可接受之鹽，以及醫藥學上可接受之賦形劑 (諸如載劑或稀釋劑)。所述活性成份可包括 0.001 重量 % 至 99

重量%、較佳 0.01 重量%至 90 重量%所述組合物，此視調配物之性質以及在施用之前是否作進一步稀釋而定。組合物較佳以適合於經口、吸入、局部、經鼻、直腸、經皮或可注射投與之形式構成。

與活性化合物或所述化合物之鹽混合形成本發明之組合物的醫藥學上可接受之賦形劑本身為熟知的且實際所用之賦形劑視所欲投與組合物之方法而定。

用於經口投與之組合物可採用錠劑、延遲型錠劑、舌下錠劑、膠囊、吸入型氣溶膠、吸入型溶液、乾粉吸入劑或液體製劑（諸如混合物、酏劑、糖漿或懸浮液）之形式，所有形式均含有本發明之化合物；所述製劑可藉由此項技術中熟知之方法來製備。

可用於製備組合物之稀釋劑包含與活性成份相容之液體以及固體稀釋劑，以及必要時選用之著色劑或調味劑。錠劑或膠囊宜含有介於 0.01-3000 毫克之間、更佳 0.5-1000 毫克活性成份或等量之其醫藥學上可接受之鹽。

適合於經口使用之液體組合物可呈溶液或懸浮液之形式。所述溶液可為活性化合物之可溶性鹽或其他衍生物之水溶液，例如與蔗糖形成糖漿。所述懸浮液可包括本發明之不溶性活性化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及水，以及懸浮劑或調味劑。

用於非經腸注射之組合物可由可溶性鹽製備，其可能為或不為凍乾形式且可溶解於無熱原水性介質或其他適當非經腸注射流體中。

用於局部投與之組合物可採用軟膏、乳膏或洗劑之形式，所有形式均含有本發明之化合物；所述製劑可藉由此項技術中熟知之方法來製備。

有效劑量通常為每日在 0.01-3000 毫克、更佳 0.5-1000 毫克範圍內之活性成份或等量之其醫藥學上可接受之鹽。每日劑量可以每日一或多次治療、較佳 1 至 4 次治療之形式投與。

醫藥調配物可適宜地以單位劑型提供且可藉由藥劑學技術中熟知之任何方法來製備。

適合於經口投與之本發明之調配物可以如下形式提供：不連續單位，諸如膠囊、扁囊劑（cachet）或錠劑，各含有預定量之活性成份；粉末或顆粒；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。活性成份亦可以大丸劑(bolus)、舐劑(electuary)或糊劑形式提供。

糖漿調配物一般將基本上由化合物或鹽於具有調味劑或著色劑之液體載劑（例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水）中之懸浮液或溶液組成。

當組合物呈錠劑之形式時，可使用通常用於製備固體調配物之任何醫藥載劑。所述載劑之實例包含硬脂酸鎂、滑石、明膠、阿拉伯膠(acacia)、硬脂酸、澱粉、乳糖以及蔗糖。

錠劑可藉由視情況與一或多種輔助成份一起壓縮或模製來製備。壓製錠劑可藉由在適合之機器中壓縮視情況

與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合之呈自由流動形式（諸如粉末或顆粒）的活性成份來製備。

模製錠劑可藉由在適合之機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物的混合物來製備。所述錠劑視情況可包覆包衣或經刻痕且可進行調配以提供活性成份在其中之緩慢或控制釋放。

當組合物呈膠囊之形式時，任何常規囊封均為適合的，例如在硬明膠膠囊中使用上述載劑。當組合物呈軟明膠膠囊之形式時，可考慮通常用於製備分散液或懸浮液之任何醫藥載劑，例如水性樹膠（aqueous gum）、纖維素、矽酸鹽或油類，且將其併入軟明膠膠囊中。

用於藉由吸入局部傳遞至肺之乾粉組合物可例如以例如明膠之膠囊以及藥筒（cartridge）或例如層壓鋁箔之發泡藥（blister）形式提供，以用於吸入器或吹入器中。調配物一般含有用於吸入本發明之化合物以及適合之粉末基質（載劑物質）（諸如乳糖或澱粉）之粉末混合物。較佳使用乳糖。每一膠囊或藥筒一般可含有介於 0.001-50 毫克之間、更佳 0.01-5 毫克活性成份或等量之其醫藥學上可接受之鹽。或者，活性成份可在無賦形劑之情況下提供。

調配物之包裝可適合於單位劑量或多劑量傳遞。在多劑量傳遞之情況下，調配物可預先計量或在使用時計量。因此，乾粉吸入器分為三組：(a) 單次劑量、(b) 多單位劑量以及 (c) 多劑量裝置。

對於第一類型之吸入器，單次劑量已由製造商稱量至小容器中，其主要是硬明膠膠囊。膠囊必須自獨立盒子或容器取得且插入吸入器之接收區中。接著，膠囊必須用針或切刀（cutting blade）打開或穿孔以允許在吸入期間一部分吸入空氣流穿過膠囊以帶走粉末或藉助於離心力經由此等開孔自膠囊排出粉末。吸入後，空膠囊必須再次自吸入器移除。插入以及移除膠囊通常需要拆開吸入器，此操作對於一些患者可能是困難及麻煩的。

與使用硬明膠膠囊來吸入粉末有關之其他缺點是（a）防止自周圍空氣吸收水分之能力弱、（b）關於在膠囊預先暴露於極端相對濕度（此會引起斷裂或凹痕（indenture））後打開或穿孔之問題以及（c）可能吸入膠囊片段。此外，對於多種膠囊吸入器，已報導不完全排出（例如 Nielsen 等人, 1997）。

如 WO 92/03175 中所述，一些膠囊吸入器具有倉匣（magazine），可自所述倉匣將個別膠囊轉移至接收室，在所述接收室中進行穿孔以及排空。其他膠囊吸入器具有的旋轉倉匣帶有可與空氣導管成一直線以排出劑量之膠囊室（例如 WO91/02558 以及 GB 2242134）。其包括多單位劑量吸入器以及發泡藥吸入器之類型，其在盤狀物或帶狀物上供應有限量之單位劑量。

與膠囊吸入器相比，發泡藥吸入器提供對藥劑之較好防潮保護。藉由在覆蓋物以及發泡箔上穿孔或藉由剝開覆蓋箔來獲得粉末。當使用發泡條狀物替代盤狀物時，可增

加劑量數目，但患者更換空條狀物是不方便的。因此，具有所併有之劑量系統的所述裝置通常是拋棄式的，其包含用於傳送條狀物且打開發泡袋之技術。

多劑量吸入器不含有預先量測數量之粉末調配物。其由相對大的容器以及必須由患者操作之劑量量測元件 (dose measuring principle) 組成。所述容器帶有藉由體積排量 (volumetric displacement) 個別地與粉末主體分離之多個劑量。存在多種劑量量測元件，包含可旋轉膜 (例如 EP0069715) 或盤狀物 (例如 GB 2041763；EP 0424790；DE 4239402 以及 EP 0674533)、可旋轉圓柱體 (例如 EP 0166294；GB 2165159 以及 WO 92/09322) 以及可旋轉錐台 (例如 WO 92/00771)，全部均具有必須填滿來自容器之粉末的空腔。其他多劑量裝置具有量測滑塊 (例如 US 5201308 以及 WO 97/00703) 或量測活塞，其具有局部或圓周凹槽以將一定體積之粉末自容器移動至傳遞室或空氣導管中 (例如 EP 0505321、WO 92/04068 以及 WO 92/04928)；或量測滑塊，諸如 Genuiar® (以前稱為 Novolizer SD2FL)，其在以下專利申請案中有描述：第 WO97/000703 號、第 WO03/000325 號以及第 WO03/061742 號。

可再現劑量量測是多劑量吸入器裝置之主要關注事項之一。

粉末調配物必須展現良好且穩定的流動性質，因為劑量量測杯或空腔之填充主要受地心引力之影響。

對於再裝載型單次劑量以及多單位劑量吸入器，劑量測量精確度以及再現性可由製造商確保。另一方面，多劑量吸入器可含有較高數目之劑量，然而一般可減少裝填劑量之處理次數。

因為多劑量裝置中之吸入空氣流通常徑直穿過劑量測空腔，且因為多劑量吸入器之大塊且剛性的劑量測系統不能由此吸入空氣流攪動，所以容易自空腔帶走粉末塊且在排出期間獲得極少去聚結。

因此，獨立崩解構件是必需的。然而，實際上，其不總是吸入器設計之一部分。由於多劑量裝置中高數目之劑量，故必須使空氣導管之內壁以及去聚結構件上的粉末黏著力最小且/或必須可能地定期清潔此等部件，而不影響裝置中之剩餘劑量。一些多劑量吸入器具有拋棄式藥物容器，其可在已服用規定數目劑量後進行更換（例如 WO 97/000703）。對於具有拋棄式藥物容器之所述半永久性多劑量吸入器，對防止藥物積累之要求甚至更嚴格。

除了經由乾粉吸入器施用，本發明之組合物可以氣溶膠形式投與，其經由氣體推進劑或藉助於所謂噴霧器來操作，藉此可在高壓下噴射藥理活性物質之溶液以致產生可吸入粒子之薄霧。此等噴霧器之優點在於可完全免去使用氣體推進劑。所述噴霧器為 Respimat®，其例如描述於 PCT 專利申請案第 WO 91/14468 以及 WO 97/12687 號中，本文參考其內容。

用於藉由吸入局部傳遞至肺之噴霧組合物可例如調

配為水性溶液或懸浮液或藉助於適合之液化推進劑自加壓包裝（諸如定劑量吸入器）傳遞之氣溶膠。適合於吸入之氣溶膠組合物可為懸浮液或溶液且一般含有活性成份以及適合之推進劑，諸如氟碳化合物或含氫之氯氟碳化合物或其混合物，尤其為氫氟烷，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷，尤其為 1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟-正丙烷或其混合物。二氧化碳或其他適合之氣體亦可用作推進劑。

氣溶膠組合物可無賦形劑或可視情況含有此項技術中熟知之其他調配物賦形劑，諸如界面活性劑（如油酸或卵磷脂）以及共溶劑（如乙醇）。加壓調配物一般將保存在用閥門（例如計量閥）封閉且與具備吸口之致動器配合的罐（例如鋁罐）中。

用於藉由吸入投與之藥劑適具有受控粒徑。用於吸入支氣管系統中之最佳粒徑通常為 1-10 微米，較佳為 2-5 微米。當吸入到達小氣管時，尺寸大於 20 微米之粒子一般過大。為達成此等粒徑，可藉由習知方法（例如藉由微粉化）來減小所產生之活性成份之粒子尺寸。所需部分可藉由空氣分級或過篩來分離出。所述粒子較佳將為結晶形式。

由於微粉化粉末之不良流動性以及極端聚結趨勢而難以達成其高劑量再現性。為改良乾粉組合物之效率，粒子在吸入器中時應較大，但在排出至呼吸道中時應較小。因此，一般使用諸如乳糖或葡萄糖之賦形劑。在本發明中，賦形劑之粒徑通常將比吸入之藥劑大得多。當賦形劑為乳

糖時，其通常將以經研磨之乳糖（較佳為結晶 α 單水合乳糖）形式提供。

加壓氣溶膠組合物一般將填充至裝備有閥門（尤其為計量閥）之罐中。罐可視情況塗有塑膠材料，例如如 W096/32150 中所述之氟碳聚合物。將罐與適合於頰內傳遞之致動器配合。

用於經鼻傳遞之典型組合物包含上述用於吸入之組合物且進一步包含呈存於惰性媒劑（諸如水）中之溶液或懸浮液形式的非加壓組合物，其視情況與可藉由鼻泵投與之習知賦形劑（諸如緩衝劑、抗微生物劑、張力調節劑以及黏度調節劑）組合。

典型經皮以及透皮調配物包括習知水性或非水性媒劑，例如乳膏、軟膏、洗劑或糊劑，或呈加藥硬膏劑、貼片或膜之形式。

組合物較佳呈單位劑型，例如錠劑、膠囊或計量式氣溶膠劑量以致患者可投與單次劑量。

當然，達成治療效果所需之各活性劑的量將隨特定活性、投藥途徑、所治療之個體以及所治療之特定病症或疾病而變化。

本發明之化合物、鹽以及/或醫藥組合物亦可與另一治療活性劑組合使用，例如 β_2 腎上腺素受體促效劑、抗膽鹼劑、抗過敏劑、消炎劑、免疫抑制劑或抗感染劑。

當然，達成治療效果所需之各活性劑的量將隨特定活性、投藥途徑、所治療之個體以及所治療之特定病症或疾

病而變化。

活性成份可每天投與 1 至 6 次，此足以展現所需活性。活性成份較佳每天投與一或兩次，最佳為每日一次。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合 β_2 促效劑的實例為硫酸特布他林（terbutaline sulphate）、反丁烯二酸福莫特羅（eformoterol fumarate）、反丁烯二酸福莫特羅（formoterol fumarate）、班布特羅（bambuterol）、鹽酸丙卡特羅（procaterol hydrochloride）、鹽酸斯本納特（sibenadet hydrochloride）、鹽酸馬布特羅（mabuterol hydrochloride）、硫酸沙丁胺醇（albuterol sulphate）、硫酸沙丁胺醇（salbutamol sulphate）、羥荼甲酸沙美特羅（salmeterol xinafoate）、鹽酸卡莫特羅（carmoterol hydrochloride）、鹽酸(R)-沙丁胺醇((R)-albuterol hydrochloride)、鹽酸左旋沙丁胺醇（Levalbuterol hydrochloride）；鹽酸左沙丁胺醇（Levosalbutamol hydrochloride）；鹽酸(-)-沙丁胺醇((-)-Salbutamol hydrochloride)、酒石酸(R,R)-福莫特羅((R,R)-Formoterol tartrate)；酒石酸阿福特羅(Arformoterol tartrate)、硫酸貝多拉君(Bedoradrine sulphate)、吲達卡特羅(Indacaterol)、鹽酸川丁特羅(Trantinterol hydrochloride)、AZD-3199、GSK-159802；GSK-597901、GSK-678007、GSK-642444；GSK-961081；AR-C98955AA、鹽酸米維特羅(Milveterol hydrochloride)、BI-1744-CL 以及 國際專利申請案第 WO2007/124898 號、第 WO2006/122788A1 號、第 WO2008/046598 號以及第

WO2008095720 號中所述之化合物。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合皮質類固醇以及糖皮質激素 (glucocorticoid) 的實例為潑尼龍 (prednisolone)、甲潑尼龍 (甲基 prednisolone)、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉 (dexamethasone cipecilate)、萘非可特 (naflocort)、地夫可特 (deflazacort)、乙酸齒潑尼松 (halopredone acetate)、布地奈德 (budesonide)、二丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、氫皮質酮 (hydrocortisone)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、氟輕松 (fluocinolone acetonide)、醋酸氟輕松 (fluocinonide)、特戊酸氯可托龍 (clocortolone pivalate)、醋丙甲潑尼龍 (甲基 prednisolone aceponate)、棕櫚酸地塞米松 (dexamethasone palmitoate)、替潑尼旦 (tipredane)、醋丙氫皮質酮 (hydrocortisone aceponate)、潑尼卡酯 (prednicarbate)、二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate)、齒米松 (halometasone)、礦庚甲潑尼龍 (甲基 prednisolone suleptanate)、糠酸莫美他松 (mometasone furoate)、利美索龍 (rimexolone)、法呢酸潑尼龍 (prednisolone farnesylate)、環索奈德 (ciclesonide)、丙酸布替可特 (butixocort propionate)、RPR-106541、丙酸地潑羅酮 (deprodone propionate)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、糠酸氟替卡松 (fluticasone furoate)、丙酸齒倍他索 (halobetasol propionate)、氯替潑諾 (loteprednol etabonate)、丁酸丙酸

倍他米松 (betamethasone butyrate propionate)、氟尼縮松 (flunisolide)、潑尼松 (prednisone)、地塞米松磷酸鈉 (dexamethasone sodium phosphate)、曲安西龍 (triamcinolone)、17-戊酸倍他米松 (betamethasone 17-valerate)、倍他米松 (betamethasone)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate)、乙酸氫皮質酮 (hydrocortisone acetate)、氫皮質酮丁二酸鈉 (hydrocortisone sodium succinate)、潑尼龍磷酸鈉 (prednisolone sodium phosphate) 以及丙丁酸氫皮質酮 (hydrocortisone probutate)。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合 M3 拮抗劑 (抗膽鹼劑) 的實例為噻托銨 (tiotropium) 鹽、奧托銨 (oxitropium) 鹽、氟托銨 (flutropium) 鹽、異丙托銨 (ipratropium) 鹽、格隆銨 (glycopyrronium) 鹽、曲司銨 (trospium) 鹽、瑞伐托酯 (revatropate)、艾帕托酯 (espatropate)、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎘雙環 [2.2.2]辛烷鹽 (尤其阿地銨 (aclidinium) 鹽，更佳為阿地溴銨 (aclidinium bromide))、1-(2-苯乙基)-3-(9H-基羧基)-1-氮鎘雙環 [2.2.2]辛烷鹽、2-側氨基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-3-甲酸內-8-甲基-8-氮雜雙環 [3.2.1]辛-3-基酯鹽 (DAU-5884)、3-(4-苯甲基哌嗪-1-基)-1-環丁基-1-羥基-1-苯基丙-2-酮 (NPC-14695)、N-[1-(6-胺基吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]-2(R)-[3,3-二氟-1(R)-環戊基]-2-羥基-2-苯基乙醯胺 (J-104135)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-[4(S)-甲基己基]

哌啶-4-基]-2-苯基乙醯胺 (J-106366)、2(R)-環戊基-2-羥基-N-[1-(4-甲基-3-戊烯基)-4-哌啶基]-2-苯基乙醯胺 (J-104129)、1-[4-(2-胺基乙基)哌啶-1-基]-2(R)-[3,3-二氟環戊-1(R)-基]-2-羥基-2-苯基乙-1-酮 (Banyu-280634)、N-[N-[2-[N-[1-(環己基甲基)哌啶-3(R)-基甲基]胺甲醯基]乙基]胺甲醯基甲基]-3,3,3-三苯基丙醯胺 (Banyu CPTP)、2(R)-環戊基-2-羥基-2-苯基乙酸 4-(3-氮雜雙環[3.1.0]己-3-基)-2-丁炔酯 (Ranbaxy 364057)、UCB-101333、默克公司 (Merck) 之 OrM3、7-內-(2-羥基-2,2-二苯基乙醯氧基)-9,9-二甲基-3-氧雜-9-氮鎘三環[3.3.1.0(2,4)]壬烷鹽、7-(2,2-二苯基丙醯氧基)-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎘三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷鹽、7-羥基-7,9,9-三甲基-3-氧雜-9-氮鎘三環[3.3.1.0*2,4*]壬烷 9-甲基-9H-茀-9-甲酸酯鹽，其全部均視情況呈其外消旋體、其對映異構體、其非對映異構體以及其混合物之形式，且視情況呈其藥理相容性酸加成鹽之形式。在所述鹽中，氯化物、溴化物、碘化物以及甲礦酸鹽為較佳。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合抗過敏劑的實例為抗組織胺劑 (例如美沙吡林 (Methapyrilene)、甲喹吩嗪 (Mequitazine)、鹽酸氮拉斯汀 (Azelastine hydrochloride)、阿伐斯丁 (Acrivastine)、反丁烯二酸氫依美斯汀 (Emedastine difumarate); 反丁烯二酸依美斯汀 (Emedastine fumarate)、洛拉他定 (Loratadine)、鹽酸賽庚啶 (Cyproheptadine hydrochloride)、鹽酸苯海拉明

(Diphenhydramine hydrochloride) 、鹽酸多塞平 (Doxepin hydrochloride) 、鹽酸普敏太定 (Promethazine hydrochloride) 、鹽酸左卡巴斯汀 (Levocabastine hydrochloride) 、地氯雷他定 (Desloratadine) 、桂利嗪 (Cinnarizine) 、鹽酸司他斯汀 (Setastine hydrochloride) 、咪唑斯汀 (Mizolastine) 、依巴斯汀 (Ebastine) 、鹽酸西替利嗪 (Cetirizine hydrochloride) 、鹽酸依匹斯汀 (Epinastine hydrochloride) 、鹽酸奧洛他定 (Olopatadine hydrochloride) 、苯磺酸貝他斯汀 (Bepotastine besilate) 、鹽酸曲普立定 (Triprolidine hydrochloride) 、反丁烯二酸盧帕他定 (Rupatadine fumarate) 、鹽酸菲索特非那定 (Fexofenadine hydrochloride) 、二鹽酸左西替利嗪 (Levocetirizine dihydrochloride) 、酮替芬 (Ketotifen) 、順丁烯二酸哌吡庚啶 (Azatadine maleate) 、順丁烯二酸二甲茚定 (Dimethindene maleate) 、反丁烯二酸氯馬斯汀 (Clemastine fumarate) 、阿卡他定 (Alcaftadine) 、比拉斯汀 (Bilastine) 、鹽酸伐匹他定 (Vapitadine hydrochloride) 、AZD-1744 、 GSK-1004723D 、 GSK-835726 、 SUN-1334H ）、 CRTH 拮抗劑（例如雷馬曲班（ Ramatroban ）、 AMG-009 、 OC-000459 ）或肥大細胞穩定劑（例如奈多羅米（ nedocromil ）、吡嘧司特鉀（ pemirolast potassium ）、色甘酸鈉（ chromoglycate sodium ）、甲磺司特（ suplatast tosilate ））。

其他可能組合包含例如包括 PDE4 抑制劑與另一消炎

劑之組合，所述消炎劑諸如非類固醇消炎藥（non-steroidal anti-inflammatory drug；NSAID），諸如白三烯（leukotriene）拮抗劑（例如異丁司特（Ibudilast）、水合普魯司特（Pranlukast hydrate）、紮魯司特（Zafirlukast）、孟魯司特（Montelukast）、泰魯司特（Tipelukast））、FLAP 抑制劑、脂肪加氧酶抑制劑、環加氧酶抑制劑（例如雙氯芬酸（diclofenac）、布洛芬（ibuprofen）、塞內昔布（celecoxib））；彈性蛋白酶抑制劑、Syk 激酶抑制劑、PI3K $\delta\gamma$ 抑制劑或另一 PDE 抑制劑（例如茶鹼（theophylline））。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合免疫抑制劑的實例為匹克莫司（picremolimus）、他克莫司（tacrolimus）、環孢黴素 A（cyclosporine A）、來氟米特（leflunomide）、甲胺喋呤（methotrexate）、抗 TNF 藥劑以及國際專利申請案第 WO2009021696 號以及第 WO2008/077639 號中所述之化合物。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合抗感染劑的實例為莫匹羅星（mupiricin）、瑞他莫林（retapamulin）、克黴唑（clotrimazole）、酮康唑（ketoconazole）以及特比萘芬（terbinafine）。

可與 PDE4 抑制劑組合之適合 Syk 激酶抑制劑的實例為佛伐替尼（fosfamatinib）（來自 Rigel）、R-348（來自 Rigel）、R-343（來自 Rigel）、R-112（來自 Rigel）、白皮杉醇（piceatannol）、2-(2-胺基乙胺基)-4-[3-(三氟甲基)苯基胺基]嘧啶-5-甲醯胺、R-091（來自 Rigel）、6-[5-氟

-2-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)嘧啶-4-基胺基]-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-吡啶並[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮苯磺酸酯(R-406,來自Rigel)、1-(2,4,6-三羥基苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮、N-[4-[6-(環丁基胺基)-9H-嘌呤-2-基胺基]苯基]-N-甲基乙醯胺(QAB-205,來自Novartis)、2-[7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑並[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]吡啶-3-甲醯胺二鹽酸鹽(BAY-61-3606,來自Bayer)以及AVE-0950(來自Sanofi-Aventis)。

可與PDE4抑制劑組合之適合PI3K $\delta\gamma$ 抑制劑的實例為2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-側氧基-8-(3-喹啉基)-2,3-二氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(BEZ-235,來自Novartis)、CAL-101(來自Calistoga Pharmaceuticals)以及N-乙基-N'-[3-(3,4,5-三甲氧基苯基胺基)吡啶並[2,3-b]吡嗪-6-基]硫脲(AEZS-126,來自Aeterna Zentaris)。

本發明之尤其較佳醫藥組合物包括式(I)之鹽以及治療有效量之一或多種由以下所構成的族群中選出之其他治療劑：糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸氟替卡松、戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、丙酸氟倍他索(clobetasol propionate)、噻托銨鹽、格隆銨(glycopyrronium)鹽、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯氧基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎘雙環[2.2.2]辛烷鹽(尤其阿地銨鹽，較佳為阿地溴銨)、1-(2-苯乙基)-3-(9H-9-基羧氧基)-1-氮鎘雙環[2.2.2]辛烷鹽、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、吲達卡特羅、卡莫

特羅 (carmoterol)、國際專利申請案第 WO2009/021696 號以及第 WO2008/077639 號中所述之化合物、美沙吡林、西替利嗪 (cetirizine)、洛拉他定、依巴斯汀、地氯雷他定、非索非那定 (fexofenadine)、氮拉斯汀 (azelastine)、左卡巴斯汀 (levocabastine)、奧洛他定 (olopatadine)、孟魯司特、匹克莫司、他克莫司、莫匹羅星、瑞他莫林、克黴唑、酮康唑、特比萘芬。

因此，在本發明之一態樣中，組合物包括式 (I) 化合物以及皮質類固醇。尤其較佳皮質類固醇為由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松、丙酸氟替卡松、戊酸倍他米松以及丙酸氟倍他索所構成的族群中選出之皮質類固醇。

在本發明之另一態樣中，組合物包括式 (I) 化合物以及抗膽鹼劑。尤其較佳抗膽鹼劑為由噻托銨鹽、格隆銨鹽、3-[2-羥基-2,2-雙(2-噻吩基)乙醯基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎘雙環[2.2.2]辛烷鹽以及 1-(2-苯乙基)-3-(9H- -9-基
羧基)-1-氮鎘雙環[2.2.2]辛烷鹽所構成的族群中選出之抗膽鹼劑。組合物可進一步包括由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松所構成的族群中選出之皮質類固醇。

在本發明之另一態樣中，組合物包括式 (I) 化合物以及合適之 β_2 促效劑。尤其較佳 β_2 促效劑為由福莫特羅、沙美特羅、吲達卡特羅、卡莫特羅以及國際專利申請案第 WO2007/124898 號、第 WO2006/122788A1 號、第

WO2008/046598 號以及第 WO2008095720 號中所述之化合物所構成的族群中選出之 β 2 促效劑。組合物可進一步包括由糠酸莫美他松、環索奈德、布地奈德、糠酸氟替卡松以及丙酸氟替卡松所構成的族群中選出之皮質類固醇。除本發明之鹽以及 β 2 促效劑外，組合物可進一步包括由噻托銨鹽、格隆銨鹽、3-[2-羥基-2,2-雙(2-塞吩基)乙醯基]-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓雙環[2.2.2]辛烷鹽以及 1-(2-苯乙基)-3-(9H-9-基羧基)-1-氮鎓雙環[2.2.2]辛烷鹽所構成的族群中選出之抗膽鹼劑。

本發明之式(I)化合物以及組合可用於治療呼吸、皮膚以及發炎性疾病，其中預期使用 PDE4 抑制劑具有有利作用，所述疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺病、過敏性鼻炎、類風濕性關節炎、多發性硬化症、異位性皮膚炎、牛皮癬、發炎性腸病。

組合中之活性化合物可在同一醫藥組合物中共同投與或在欲用於藉由相同或不同途徑分開、同時、伴隨或依序投與之不同組合物中投與。

預期所有活性劑均將同時或時間上極接近地投與。或者，一或兩種活性劑可在早上服用而其他活性劑在一天中稍晚的時候服用。或在另一方案中，一或兩種活性劑可每日服用兩次而其他活性劑每日服用一次，其與每日兩次給藥中之一次同時進行，或分開進行。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將同時服用。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將以混合物形式投與。

本發明之活性物質組合物較佳以利用吸入器（尤其乾粉吸入器）傳遞之吸入用組合物的形式投與；然而，任何其他形成之經鼻、局部、非經腸或經口施用均有可能。本文中，施用吸入型組合物體現較佳施用形式，尤其在阻塞性肺病之療法或哮喘治療中。

其他適用於本發明之活性鹽之調配物的載劑可見於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000 中。以下非限制性實例說明本發明之代表性醫藥組合物。

當使用活性劑之組合時，預期所有活性劑均將同時或時間上極接近地投與。或者，一或兩種活性劑可在上午服用而其他活性劑在一天中稍晚的時候服用。或在另一方案中，一或兩種活性劑可每日服用兩次而其他活性劑每日服用一次，其與每日兩次給藥中之一次同時進行，或分開進行。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將同時服用。較佳至少兩種且更佳所有活性劑將以混合物形式投與。

引用以下製劑形式作為調配物實例：

組合物實例 1

根據以下配方製備 50,000 個各含有 100 毫克 3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯（活性成份）之膠囊：

活性成份	5 公斤
單水合乳糖	10 公斤

膠態二氧化矽	0.1 公斤
玉米澱粉	1 公斤
硬脂酸鎂	0.2 公斤

程序

經由 60 節目篩將上述成份過篩，且裝載至合適之混合器中並填充至 50,000 個明膠膠囊中。

組合物實例 2

由以下配方製備 50,000 個各含有 50 毫克 3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯（活性成份）之錠劑：

活性成份	2.5 公斤
微晶纖維素	1.95 公斤
經噴霧乾燥之乳糖	9.95 公斤
羧甲基澱粉	0.4 公斤
硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.1 公斤
膠態二氧化矽	0.1 公斤

程序

使所有粉末均通過孔徑為 0.6 毫米之篩，隨後在合適之混合器中混合 20 分鐘且使用 9 毫米盤狀平坦的斜刃凸模 (bevelled punch) 壓縮為 300 毫克錠劑。所述錠劑之崩解時間為約 3 分鐘。

【圖式簡單說明】

無

201031663

【主要元件符號說明】

無

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： 99104180

C07D 47/04 (2006.01)

※申請日期： 99.2.10 ※IPC 分類：

A61K 31/4738 (2006.01)

一、發明名稱：

新穎四氫吡唑並[3,4-c]異噁啉-5-胺衍生物

A61P 11/06 (2006.01)

NEW TETRAHYDROPYRAZOLO [3,4-c] ISOQUINOLIN -5-AMINE

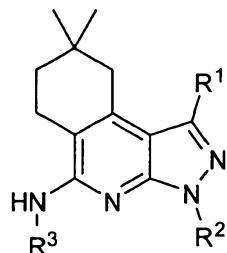
A61P 37/00 (2006.01)

DERIVATIVES

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

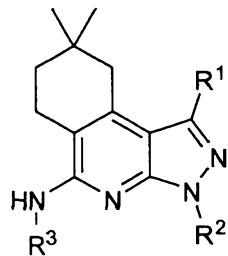
二、中文發明摘要：



式 (I)

本發明揭露一種新穎四氫吡唑並[3,4-c]異噁啉-5-胺衍生物，其具有式(I)化學結構；以及其製備方法，包括其之醫藥組合物以及其作為磷酸二酯酶 IV (PDE4) 之抑制劑於療法中之用途。

三、英文發明摘要：

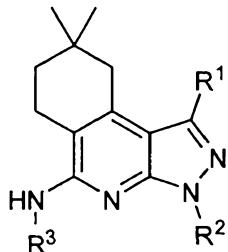


Formula (I)

New tetrahydropyrazolo [3,4-c] isoquinolin-5- amine derivatives having the chemical structure of formula (I) are disclosed; as well as process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of the phosphodiesterase IV (PDE4).

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其互變異構體，



式(I)

其中：

R^1 是由羥基以及胺基所構成的族群中選出，

R^2 是由以下所構成的族群中選出：氫原子、直鏈或分支鏈 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_{(0-4)}-C(O)NR^aR^b$ 基團、 C_{1-4} 烷基- C_{5-10} 芳基、 C_{1-4} 烷基-5至10員含N雜芳基、 C_{1-4} 烷基-5至10員含N雜環基、礦醯基- C_{5-10} 芳基、礦醯基- C_{1-4} 烷基，

其中所述芳基、雜芳基以及雜環基視情況經一或多個由以下所構成的族群選出之取代基取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥基、鹵素原子、三氟甲基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、硫基- C_{1-4} 烷基、礦醯基- C_{1-4} 烷基、氰基、胺甲醯基、 $-NR^aR^b$ 基團以及 $-C(O)NR^aR^b$ 基團；且

其中 R^a 以及 R^b 獨立地表示氫原子或 C_{1-4} 烷基，且

R^3 是由 C_{5-10} 芳基以及含有至少一個選自 N、S 以及 O 之雜原子的5至10員雜芳基所構成的族群中選出，其中所述芳基以及所述雜芳基視情況經一或多個選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷基以及 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代，

或其醫藥學上可接受之鹽或 N 氧化物。

2. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 R^1 表

示羥基。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物，其中 R^2 表示氫原子、 C_{1-4} 烷基- C_{5-10} 芳基、 C_{1-4} 烷基-5 至 10 員含 N 雜芳基、 C_{1-4} 烷基-5 至 10 員含 N 雜環基，其中所述芳基、雜芳基以及雜環基視情況經一或兩個由 C_{1-4} 烷氧基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基取代。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物，其中 R^2 表示氫原子、 C_{1-4} 烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取代。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之化合物，其中 R^2 表示 C_{1-4} 烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、甲氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取代。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述之化合物，其中 R^3 表示視情況經一或兩個選自氟原子、氯原子以及甲基之取代基取代的 5 至 10 員雜芳基。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之化合物，其中 R^3 表示經兩個氯原子取代之吡啶基。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述之化合物，其中：

R^1 表示羥基；

R^2 表示 C_{1-4} 烷基-苯基，其中所述苯基經由羧基、甲氧羰基、氰基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基單取

代；且

R^3 表示經兩個氯原子取代之吡啶基。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中

R^1 表示羥基或胺基；

R^2 表示氫原子，甲基， $-CH_2CONH_2$ ，吡啶-3-基-甲基，視情況經一個由甲氧基、羧基、甲氧羰基、胺甲醯基以及氟基所構成的族群選出之取代基取代的苯甲基，視情況經一個由氟基以及胺甲醯基所構成的族群選出之取代基取代的 3-苯丙基，3-(N-嗎啉基)丙基或 3-(二甲基胺甲醯基)苯磺醯基；

R^3 表示 3,5-二氯吡啶-4-基。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其為以下化合物之一：

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-1-醇；

N^5 -(3,5-二氯吡啶-4-基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-1,5-二胺；

3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羥基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-3-基磺醯基)-N,N-二甲基苯甲醯胺；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3-(3-甲氧基苯甲基)-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-1-醇；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-3,8,8-三甲基-6,7,8,9-四氫-3H-吡唑並[3,4-c]異噃啉-1-醇；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(吡啶-3-基甲基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-1-醇；

2-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)乙醯胺；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲醯胺；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸甲酯；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲酸；

3-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲腈；

4-((5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-3-基)甲基)苯甲醯胺；

5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-8,8-二甲基-3-(3-(N-嗎啉基)丙基)-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噠啉-1-醇；

3-(3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)丙基)苯甲腈；

3-(3-(5-(3,5-二氯吡啶-4-基胺基)-1-羟基-8,8-二甲基-6,7,8,9-四氢-3H-吡唑並[3,4-c]異噁啉-3-基)丙基)苯甲醯胺；

或其醫藥學上可接受之鹽或 N 氧化物。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物，其用於治療易藉由抑制磷酸二酯酶 IV 來改善之病理學病狀或疾病。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中所述病理學病狀或疾病是選自哮喘、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease)、過敏性鼻炎 (allergic rhinitis)、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、多發性硬化症 (multiple sclerosis)、異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、牛皮癬或發炎性腸病 (inflammatory bowel disease)。

13. 一種醫藥組合物，其包括如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物以及醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

14. 一種如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物的用途，其用於製造供治療如申請專利範圍第 11 項或第 12 項中所定義之病理學病狀或疾病的藥劑。

15. 一種治療罹患如申請專利範圍第 11 項或第 12 項中所定義之病理學病狀或疾病之個體的方法，其包括向所

述個體投與有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物。

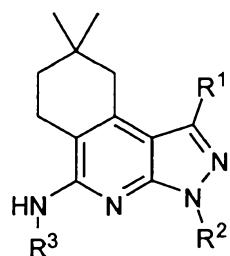
16. 一種組合產物，其包括同時、分別或依序用於治療人體或動物體之 (i) 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物，以及 (ii) 一或多種由 β_2 -腎上腺素激導性促效劑 (β_2 -adrenergic agonist)、抗膽鹼劑 (anti-cholinergic)、抗過敏劑 (anti-allergic agent)、消炎劑 (anti-inflammatory agent)、免疫抑制劑以及抗感染劑 (anti-infective agent) 所構成的族群選出之活性成份。

四、指定代表圖：

(一) 本案之指定代表圖：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：



式 (I)