



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I517850 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：099132288

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4164 (2006.01)

A61K31/4178 (2006.01)

C07D233/54 (2006.01)

C07D405/10 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2009/09/30 美國

61/247,206

(71)申請人：V T V 治療有限責任公司 (美國) VTV THERAPEUTICS LLC (US)

美國

(72)發明人：瓊斯 大衛 JONES, DAVID (US)；高威達 瑞朱 伯爾 GOWDA, RAJU BORE

(US)；謝榮源 XIE, RONGYUAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2009/0035302A1

WO 03/075921A2

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 63 頁

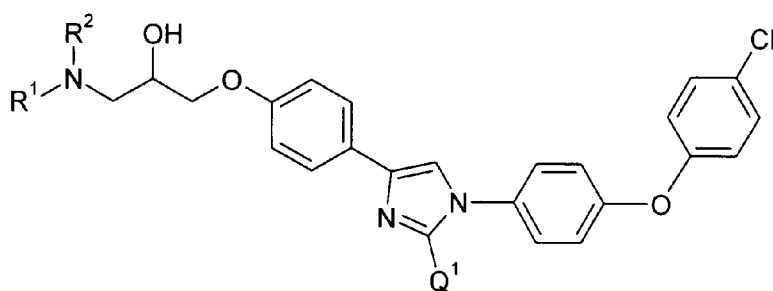
(54)名稱

經取代之咪唑衍生物及其使用方法

SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF

(57)摘要

本發明提供式(I)之咪唑衍生物及其醫藥上可接受之鹽。

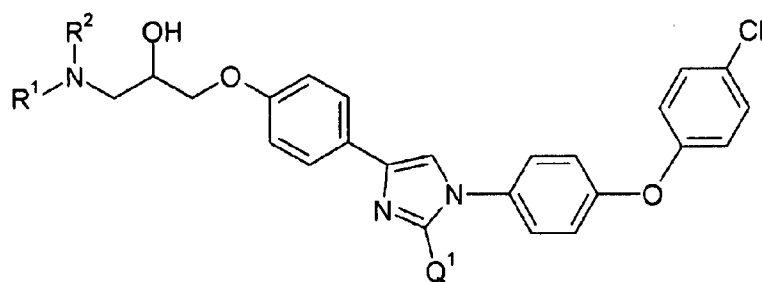


式 (I)

該等化合物可用於治療 RAGE 介導疾病，例如阿茲海默氏病 (Alzheimer's Disease)。

本發明另外係關於製備式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法、包含該等化合物之醫藥組合物、及該等化合物及/或醫藥組合物在治療 RAGE 介導疾病中之用途。

The present invention provides imidazole derivatives of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

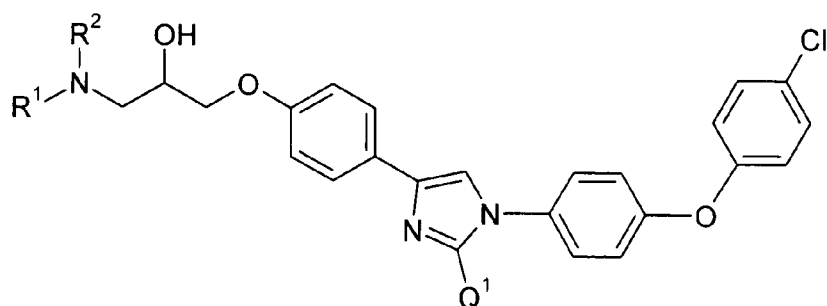


Formula (I)

These compounds are useful in the treatment of RAGE-mediated diseases such as Alzheimer's Disease.

The present invention further relates to methods for the preparation of compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and/or pharmaceutical compositions in treating RAGE-mediated diseases.

特徵化學式：



式 (I)

## 公告本

## 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： 99132288

※申請日： 99-09-23

※IPC 分類：C07D; A61K; A61P

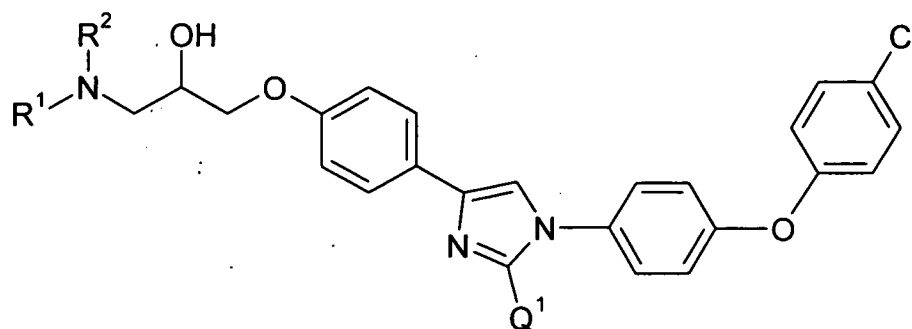
一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之咪唑衍生物及其使用方法

SUBSTITUTED IMIDAZOLE DERIVATIVES AND METHODS OF USE  
THEREOF

## 二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)之咪唑衍生物及其醫藥上可接受之鹽。



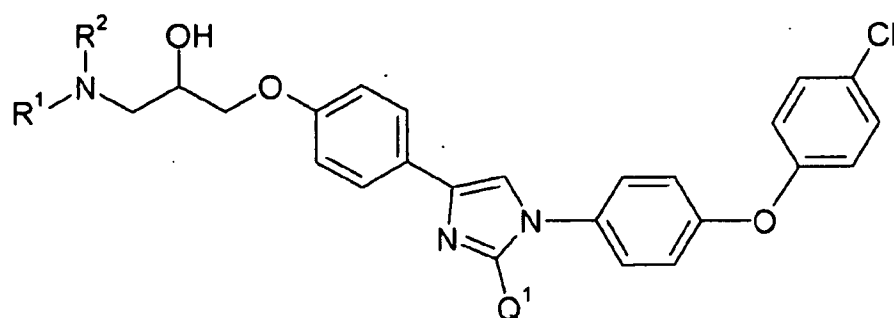
式(I)

該等化合物可用於治療RAGE介導疾病，例如阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)。

本發明另外係關於製備式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽之方法、包含該等化合物之醫藥組合物、及該等化合物及/或醫藥組合物在治療RAGE介導疾病中之用途。

### 三、英文發明摘要：

The present invention provides imidazole derivatives of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.



Formula (I)

These compounds are useful in the treatment of RAGE-mediated diseases such as Alzheimer's Disease.

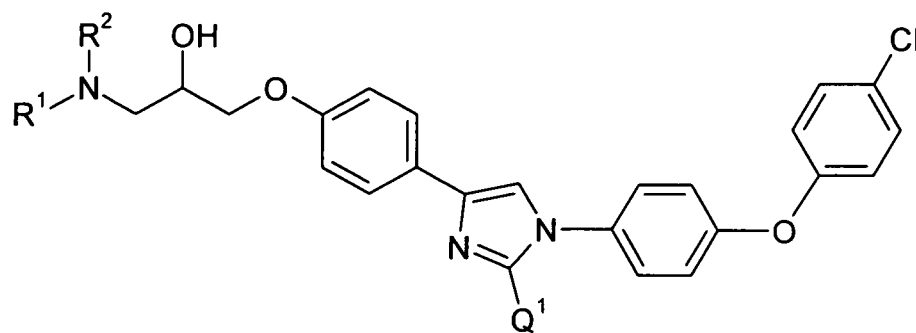
The present invention further relates to methods for the preparation of compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions comprising such compounds, and the use of such compounds and/or pharmaceutical compositions in treating RAGE-mediated diseases.

#### 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

#### 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 (I)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為高度糖基化終產物受體(RAGE)與其生理配體(例如高度糖基化終產物(AGE)、S100/鈣粒蛋白/EN-RAGE、 $\beta$ -澱粉樣蛋白、及兩性蛋白)之間之相互作用抑制劑之化合物，其用於治療RAGE介導疾病。

本申請案根據35 USC 119(e)主張優先於2009年9月30日申請之美國臨時專利申請案第61/247,206號，其全部內容全部併入本文中。

### 【先前技術】

高度糖基化終產物受體(RAGE)係細胞表面分子之免疫球蛋白超家族之成員。RAGE之細胞外(N末端)結構域包括三個免疫球蛋白型區域、一個V(可變)型結構域，之後為兩個C型(恆定)結構域(Neeper等人，J. Biol. Chem. 267:14998-15004 (1992))。細胞外結構域之後係單一跨膜結構域及多電荷短細胞溶質尾。可藉由蛋白酶解RAGE來分離N末端細胞外結構域以生成包括V及C結構域之可溶性RAGE (sRAGE)。

RAGE在大多數組織中表現，且尤其在胚胎發育期間存於皮質神經元中(Hori等人(1995))。亦在老化組織(Schleicher等人，J. Clin. Invest. 99 (3): 457-468 (1997))、以及糖尿病患者之視網膜、脈管系統及腎臟(Schmidt等人，Nature Med. 1:1002-1004 (1995))中發現RAGE含量增加。RAGE在不同組織及器官中之活化引發多種病理生理

性後果。RAGE參與多種病況，包括：急性及慢性炎症(Hofmann等人，Cell 97:889-901 (1999))、出現諸如血管通透性增強等糖尿病晚期併發症(Wautier等人，J. Clin. Invest. 97:238-243 (1996))、腎病變(Teillet等人，J. Am. Soc. Nephrol. 11:1488-1497 (2000))、動脈粥樣硬化(Vlassara等人，The Finnish Medical Society DUODECIM, Ann. Med. 28:419-426 (1996))、及視網膜病變(Hammes等人，Diabetologia 42:603-607 (1999))。RAGE亦參與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)(Yan等人，Nature 382: 685-691 (1996))、勃起功能障礙、及腫瘤侵襲及轉移(Taguchi等人，Nature 405: 354-357 (2000))。

高度糖基化終產物(AGE)參與多種病症，包括與糖尿病及正常衰老有關之併發症。將蛋白質或脂質與醛糖一起培養可引起非酶促糖基化，且使蛋白質上之胺基氧化形成Amadori加合物。加合物隨時間發生額外重排、脫水，且與其他蛋白質交聯而形成稱作AGE之複合物。促進形成AGE之因素包括蛋白質轉換延遲(例如：在澱粉樣變性中)、具有高離胺酸含量之高分子累積、及高血糖含量(例如：在糖尿病中)(Hori等人，J. Biol. Chem. 270: 25752-761, (1995))。

AGE對以下細胞上之細胞表面受體表現特異性且可飽和之結合：微脈管系統之內皮細胞、單核細胞及巨噬細胞、平滑肌細胞、間質細胞、及神經元。

除AGE外，其他化合物可結合RAGE並抑制生理配體與

RAGE之相互作用。在正常發育中，RAGE與兩性蛋白相互作用，兩性蛋白係在培養胚胎神經元中介導神經突生長之多肽(Hori等人，(1995))。亦已顯示RAGE可與EN-RAGE相互作用，EN-RAGE係與鈣粒蛋白具有顯著相似性之蛋白質(Hofmann等人(1999))。亦已顯示RAGE可與 $\beta$ -澱粉樣蛋白相互作用(Yan等人，Nature 389:689-695 (1997); Yan等人，Nature 382:685-691 (1996); Yan等人，Proc. Natl. Acad. Sci., 94:5296-5301 (1997))。

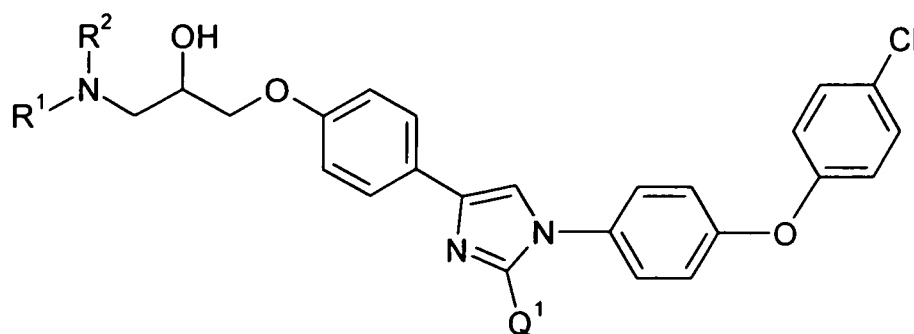
已顯示諸如AGE、S100/鈣粒蛋白/EN-RAGE、 $\beta$ -澱粉樣蛋白、CML(N $\epsilon$ -羧甲基離胺酸)及兩性蛋白等配體與RAGE之結合可改變多種基因之表現。舉例而言，在多種細胞類型中，RAGE與其配體之間之相互作用產生氧化性應激壓力，由此引起自由基敏感性轉錄因子NF- $\kappa$ B之活化，以及NF- $\kappa$ B調節之基因(例如細胞因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、及諸如此類)之活化。

此外，已顯示AGE及其他配體與RAGE之結合可活化若干種其他調節性路徑，例如彼等涉及p21ras、MAP激酶、ERK1及ERK2者。事實上，RAGE自身之轉錄至少部分受NF- $\kappa$ B調節。因此，配體結合引起之正向反饋迴路推動通常係有害的螺旋式上升。抑制生理配體與RAGE之結合可下調因AGE及上述其他RAGE配體濃度過高引起之病理生理性變化。

因此，業內需要研發可抑制生理配體與RAGE之結合之化合物。

## 【發明內容】

本發明係關於式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^1$ 及 $R^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、及 $-CH_2CH_2CH_3$ ；且

$Q^1$ 選自由以下組成之群： $-CH_2OCH_2CH_3$ 及 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 。

本發明亦提供製備式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法、包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物；及使用式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽來治療由RAGE介導之疾病之方法。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可用作高度糖基化終產物受體(RAGE)與諸如高度糖基化終產物(AGE)、S100/鈣粒蛋白/EN-RAGE、 $\beta$ -澱粉樣蛋白、及兩性蛋白等配體之相互作用之抑制劑。該等化合物亦可用於治療多種對抑制RAGE有反應之人類疾病或病況。該等疾病或病況包括(但不限於)急性及慢性炎症、出現諸如血管通透性增強等糖尿病晚期併發症、腎病變、動脈粥樣硬化、及視網膜病變、出現阿茲海默氏病及相關病症、勃起功能障礙、腫瘤

侵襲及轉移、及骨質疏鬆症。

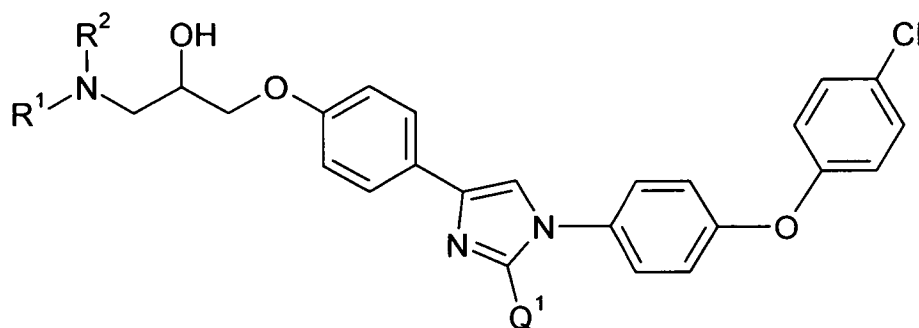
本發明範圍包括本文所述各態樣、實施例及優先選擇之組合。

### 【實施方式】

以下定義意欲闡明但不限制所定義術語。若所用特定術語在本文中未明確定義，則該術語不應視為不明確。相反，該等術語係以其普通平常之含義來使用。

如本文所用，所示各官能團應理解為在具有連字符之官能團處具有附接點。換言之，對於 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 而言，應理解附接點係最左側之 $\text{CH}_2$ 基團。

在第一實施例中，本發明包括式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

$\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且

$\text{Q}^1$ 選自由以下組成之群： $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在第二實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $\text{R}^1$ 係 $-\text{CH}_3$ 。

在第三實施例中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥上可

接受之鹽，其中  $R^1$  係  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在第四實施例中，本發明提供先前實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^2$  係  $-\text{CH}_3$ 。

在第五實施例中，本發明提供第一至第三實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $R^2$  係  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在第六實施例中，本發明提供先前實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $Q^1$  係  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

在第七實施例中，本發明提供第一至第五實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中  $Q^1$  係  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在第八實施例中，本發明提供第一至第七實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係游離胺。

在第九實施例中，本發明提供第一至第七實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係醫藥上可接受之鹽。

在第十實施例中，本發明提供第一至第七實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係鹽酸鹽。

在第十一實施例中，本發明提供第一至第十實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中基團  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NR}^1\text{R}^2$  呈 S 構型。

在第十二實施例中，本發明提供第一至第十實施例中任一實施例之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中基團  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NR}^1\text{R}^2$  呈 R 構型。

式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之具體實施例包括：

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；

(S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；及

(S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明另一態樣包括包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。

本發明一態樣包括治療 RAGE 介導疾病之方法，其包含

向個體投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。另一態樣包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造治療RAGE介導疾病之藥物。再一態樣包括式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療RAGE介導疾病。在一實施例中，該疾病係阿茲海默氏病。在一實施例中，該治療改變阿茲海默氏病之表像。在另一實施例中，該治療改良患有輕度至中度阿茲海默氏病之個體之認知功能。

本發明化合物之醫藥上可接受之鹽亦包括在本發明範圍內。本文所用術語「醫藥上可接受之鹽」係指式(I)化合物之非毒性鹽，其一般係藉由使式(I)化合物之游離鹼(即游離胺)與適宜有機或無機酸反應來製備，例如(但不限於)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、三氟乙酸鹽、三氯乙酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、丙酮酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽、苯甲酸鹽、肉桂酸鹽、甲碘化物、甲溴化物、甲氯化物、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苦味酸鹽及諸如此類；且該等酸包括與Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)第1-19頁中所列醫藥上可接受之鹽相關之酸。其他醫藥上不可接受之鹽亦可用於製備本發明化合物且該等化合物為本發明之另一態樣。

除非另有說明，否則本文所繪示結構亦意欲包括僅一或多個同位素富集原子之存在有所不同之化合物。舉例而言，具有本發明結構、只是氫原子經氘或氚替代或碳原子經富含 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -之碳原子替代之化合物涵蓋於本發明範

圍內。

式(I)化合物含有一個對掌性中心。本發明範圍包括立體異構體混合物以及純化對映異構體或富含對映異構體/非對映異構體之混合物。本發明範圍內亦包括由本發明化學式表示之化合物之個別異構體，以及其任一完全或部分平衡混合物。本發明亦包括由上述化學式表示之化合物之任一互變異構體。

本文闡述式(I)化合物或其具有潛在有用生物活性之醫藥上可接受之鹽之實例。使用下文實例部分中所述之分析以代表性式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽來確立式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽抑制RAGE與其生理配體之相互作用之能力。

本發明另外提供包含式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之醫藥組合物。本文所用術語「醫藥組合物」表示可經由(例如)經口、局部、非經腸、吸入式噴霧、或經直腸方式以含有習用非毒性載劑、稀釋劑、佐劑、媒劑及類似物之單位劑量調配物投與哺乳動物宿主之組合物。本文所用術語「非經腸」包括皮下注射、靜脈注射、肌內注射、腦池內注射、或輸注技術。

含有本發明化合物之醫藥組合物可呈適於經口使用之形式，例如錠劑、片劑、菱形錠劑、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑。欲經口使用之組合物可根據任一已知方法來製備，且該等組合物可含有一或多種選自由甜味劑、矯味劑、著色劑及防

腐劑組成之群之試劑以提供醫藥上美觀適口之製劑。錠劑可含有活性成份與適於製造錠劑且在醫藥上可接受之非毒性賦形劑之混合物。該等賦形劑可為(例如)惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑，例如玉米澱粉或藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石粉。錠劑可無包衣或其可藉由已知技術加包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收並由此提供持續較長時間之作用。舉例而言，可採用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時材料。其亦可藉由美國專利第4,356,108號、第4,166,452號、及第4,265,874號中所述之技術來加包衣，以形成受控釋放之滲透性治療錠劑。

經口使用調配物亦可呈硬明膠膠囊形式，其中活性成份與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可呈軟明膠膠囊形式，其中活性成份與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

水性懸浮液可含有活性化合物與適於製造水性懸浮液之賦形劑之混合物。該等賦形劑係懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、藻酸鈉、聚乙烯吡咯酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或潤濕劑可為諸如卵磷脂等天然存在之磷脂、或環氧烷與脂肪酸之縮合產物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或環氧乙烷與長鏈脂肪族醇之縮合產物(例如聚十七仲乙氧基鯨蠟醇)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之部分酯的縮合產物(例如聚氧乙烯

山梨糖醇單油酸酯)、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之部分酯的縮合產物(例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。水性懸浮液亦可含有一或多種著色劑、一或多種矯味劑及一或多種甜味劑,例如蔗糖或糖精。

可藉由使活性成份懸浮於諸如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油等植物油中或懸浮於諸如液體石蠟等礦物油中來調配油性懸浮液。油性懸浮液可含有增稠劑,例如蜂蠟、硬石蠟或十六烷醇。可添加甜味劑(例如上文所述之彼等)及矯味劑,以提供適口之口服製劑。該等組合物可藉由添加抗氧化劑(例如抗壞血酸)來保存。

適於藉由添加水製成水性懸浮液之可分散粉劑及顆粒可提供活性化合物與分散或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。合適之分散或潤濕劑及懸浮劑實例為上文已提及之彼等。亦可存在其他賦形劑,例如甜味劑、矯味劑及著色劑。

本發明醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)或其混合物。適宜乳化劑可為天然存在之樹膠(例如阿拉伯膠或黃耆膠)、天然存在之磷脂(例如大豆卵磷脂)及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或部分酯(例如山梨醇酐單油酸酯)、及該等部分酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑及矯味劑。

可使用甜味劑(例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)來調配糖漿及酏劑。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑以

及矯味劑及著色劑。醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油狀懸浮液形式。可根據已知方法使用上述合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配此懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於無毒性非經腸可接受稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇溶液。尤其可用之可接受媒劑及溶劑係水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等滲氯化鈉溶液。此外，可方便地採用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和固定油，且使用合成甘油單酯或甘油二酯。此外，在注射物中可使用諸如油酸等脂肪酸。

組合物亦可呈用於直腸投與本發明化合物之栓劑形式。該等組合物可藉由混合藥物與適宜無刺激賦形劑來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因而在直腸中會融化而釋放該藥物。該等材料包含(例如)可可脂及聚乙二醇。

對於局部使用，涵蓋使用含有本發明化合物之霜劑、軟膏劑、膠凍劑、溶液或懸浮液、洗劑、眼用軟膏劑及眼用或耳用滴劑、浸藥敷料及氣溶膠等。該等局部調配物可含有適宜習用添加劑，例如防腐劑、幫助藥物滲透之溶劑、以及軟膏劑及霜劑中之軟化劑。該等調配物亦可含有相容習用載劑，例如霜劑或軟膏劑基質及用於洗劑之乙醇或油醇。該等載劑可佔調配物之約0.1%至最高約99%。更通常而言，其最高可佔調配物之約80%。出於本申請案之目的，局部應用應包括口腔洗劑及漱口藥。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式投與，例如單層小囊泡、單層大囊泡及多層囊泡。可自多種磷脂形成脂質體。

本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。該等聚合物可包括經棕櫚醯殘基取代之聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙烯酸醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，本發明化合物可與一類可用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合，例如聚乳酸、聚 $\epsilon$ -己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

對於藉由吸入投與，本發明化合物可方便地以自加壓包裝或噴霧器呈送之氣溶膠噴霧形式來遞送，其中使用適宜推進劑，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、四氟乙烷、七氟丙烷、二氧化碳或其他適宜氣體。在加壓氣溶膠情況下，可藉由提供遞送計量量之閥門來確定劑量單位。用於吸入器或吹入器中之(例如)明膠膠囊及藥筒可調配為含有本發明化合物與適宜粉劑基質(例如乳糖或澱粉)之粉劑混合物。

拮抗RAGE與其生理配體之相互作用之化合物可能可用於治療對抑制RAGE受體有反應之疾病或病況。本發明提供治療方法，其包含：向個體投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在此態樣之一實施例中，本發明提供抑制RAGE與其生理配體之相互作用之方法。在此態樣之另一

實施例中，本發明提供治療選自由以下組成之群之疾病狀態之方法：急性及慢性炎症，包括皮膚炎症，例如乾癬、特應性皮炎、與器官、組織或細胞移植有關之炎症；及肺部炎症，包括哮喘及慢性阻塞性肺病；膿毒症、糖尿病、糖尿病相關併發症、腎衰竭、與糖尿病有關之血脂過多性動脈粥樣硬化、神經元細胞毒性、再狹窄、唐氏症候群(Down's syndrome)、與頭部創傷有關之癡呆、肌萎縮側索硬化、多發性硬化、澱粉樣變性、自身免疫疾病、傷口癒合、牙周病、神經病、神經元變性、血管通透性、腎病變、動脈粥樣硬化、視網膜病變、阿茲海默氏病、勃起功能障礙、腫瘤侵襲及/或轉移、及骨質疏鬆症，該方法包括向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

#### I. RAGE與糖尿病併發症

如上所述，本發明化合物可用於治療糖尿病併發症。已顯示，在炎症位點、在腎衰竭中、在高血糖症及與全身性或局部性氧化劑應激相關的其他病況存在下，最終導致形成高度糖化終產物(AGE)之高分子之非酶促糖基化有所增強(Dyer, D.等人，J. Clin. Invest., 91:2463-2469 (1993)；Reddy, S.等人，Biochem., 34:10872-10878 (1995)；Dyer, D.等人，J. Biol. Chem., 266:11654-11660 (1991)；Degenhardt, T.等人，Cell Mol. Biol., 44:1139-1145 (1998))。AGE在脈管系統中之積累可在局部發生，如在透析有關澱粉樣變性患者中在由AGE- $\beta$ 2-微球蛋白構成之關節澱粉樣蛋白中

(Miyata, T.等人, J. Clin. Invest., 92:1243-1252 (1993); Miyata, T.等人, J. Clin. Invest., 98:1088-1094 (1996)), 或一般如糖尿病患者之脈管系統及組織所例示(Schmidt, A-M.等人, Nature Med., 1:1002-1004 (1995))。AGE在糖尿病患者中隨時間進行性積累表明, 內源清除機制在AGE沈積位點處不能起到有效作用。該等積累AGE能藉由多種機制改變細胞特性。儘管RAGE在正常組織及脈管系統中以低含量表現, 但已顯示在受體配體積累之環境中RAGE出現上調(Li, J.等人, J. Biol. Chem., 272:16498-16506 (1997); Li, J.等人, J. Biol. Chem., 273:30870-30878 (1998); Tanaka, N.等人, J. Biol. Chem., 275:25781-25790(2000))。RAGE表現在糖尿病性脈管系統之內皮、平滑肌細胞及浸潤單核吞噬細胞中有所增加。同樣, 細胞培養研究已證實, AGE-RAGE相互作用造成在血管內穩態中極為重要之細胞特性變化。

## II. RAGE與澱粉樣變性中之細胞功能障礙

同樣如上所述, 本發明化合物可用於治療澱粉樣變性及/或阿茲海默氏病。RAGE似乎係結合 $\beta$ -摺疊纖維狀物質(不論亞單元組成如何(澱粉樣蛋白- $\beta$ 肽、 $A\beta$ 、澱粉不溶素、血清澱粉樣蛋白A、朊蛋白衍生肽))之細胞表面受體(Yan, S.-D.等人, Nature, 382:685-691 (1996); Yan, S-D.等人, Nat. Med., 6:643-651 (2000))。已顯示澱粉樣蛋白之沈積可導致RAGE之表現增強。舉例而言, 在阿茲海默氏病(AD)患者腦中, RAGE表現在神經元及神經膠質中有所提

高 (Yan, S. -D. 等人, Nature 382:685-691 (1996))。A $\beta$ 與 RAGE 之相互作用之後果在神經元與小神經膠質細胞中似乎顯著不同。小神經膠質細胞因 A $\beta$ -RAGE 相互作用而活化, 如運動性增強及細胞因子表現所反映, 而早期 RAGE 介導神經元活化隨後因細胞毒性而終止。RAGE 在 A $\beta$  細胞相互作用中之作用之其他證據在於, 在受體被封阻時, A $\beta$  誘導之大腦血管收縮及肽穿過血腦屏障到達腦實質之轉移受抑制 (Kumar, S. 等人, Neurosci. Program, 第 141 頁 (2000))。已顯示對 RAGE-澱粉樣蛋白相互作用之抑制可降低細胞 RAGE 及細胞應激指標之表現 (以及 NF- $\kappa$ B 活化) 並減少澱粉樣蛋白沈積 (Yan, S-D. 等人, Nat. Med., 6:643-651 (2000)), 從而表明 RAGE-澱粉樣蛋白相互作用在富含澱粉樣蛋白之環境中之細胞特性擾動 (甚至在早期) 以及在澱粉樣蛋白積累中之作用。

在使用阿茲海默氏病小鼠模型之其他研究中, 已顯示 RAGE 拮抗劑可逆轉斑塊形成及認知損失。在美國專利公開案第 US 2005/0026811 號中, 使用小分子 RAGE 拮抗劑來抑制阿茲海默氏病小鼠中之 A $\beta$  沈積之進展並減小已存在斑塊之體積 (US 2005/0026811, ¶¶ 581-586)。此外, 用該等小分子 RAGE 拮抗劑治療可改良該等阿茲海默氏病小鼠模型之認知 (US 2005/0026811, ¶¶ 587-590)。因此, 在阿茲海默氏病小鼠模型中, 彼等已出現 A $\beta$  斑塊及認知損失且經小分子 RAGE 拮抗劑治療之小鼠表現為與彼等未經小分子 RAGE 拮抗劑治療之阿茲海默氏病小鼠相比斑塊體積減小

且認知功能改良，從而表明RAGE拮抗劑化合物可延遲或減慢認知功能損失，或可改良患有阿茲海默型癡呆之個體之認知功能。

同樣，在細胞分析及動物研究二者中已顯示，RAGE介導循環A $\beta$ 穿過血腦屏障(BBB)之胞吞轉運作用。該增強之A $\beta$ 胞吞轉運作用引發神經元氧化劑應激及腦血流量持續降低。RAGE調節劑(例如，抗RAGE抗體或sRAGE)可抑制RAGE之效應(例如，參見Mackic等人，J. Clin. Invest., 102:734-743 (1998)；亦可參見Kumar等人，Neurosci., Program, 第141頁(2000))。該等發現可藉由其他研究來確認(例如，參見美國專利第6,825,164號，第17欄第48列至第18欄第43列；Deane等人，Nature Medicine, 9:907-913 (2003))。降低之腦灌注可促進缺血性損傷，其可與A $\beta$ 協同作用而加重癡呆。同樣，腦血流量不足可改變A $\beta$ 穿過血腦屏障運輸，由此降低A $\beta$ 清除率並促進A $\beta$ 在腦中之積累(參見Girouard及Iadecola, J. Appl. Physiol., 100, 328-335 (2006)，第332頁)。因此，藉由RAGE拮抗劑促進腦血流量增加可減少阿茲海默氏病之症狀或延遲該疾病之發作，或同時起兩種作用。舉例而言，RAGE拮抗劑可延遲或減緩認知功能之損失，或可改良患有阿茲海默型癡呆之個體之認知功能，或同時起兩種作用。

### III. RAGE與免疫/炎症反應之傳播

如上所述，本發明化合物可用於治療炎症。舉例而言，已顯示S100/鈣粒蛋白包含特徵在於藉由結合肽連接之兩

個EF手區之密切相關鈣結合多肽家族(Schafer, B.等人, TIBS, 21:134-140 (1996); Zimmer, D.等人, Brain Res. Bull., 37:417-429 (1995); Rammes, A.等人, J. Biol. Chem., 272:9496-9502 (1997); Luger, N.等人, Eur. J. Clin. Invest., 25:659-664 (1995))。儘管其缺少信號肽,但業內早已得知S100/鈣粒蛋白可到達細胞外隙中,尤其到達慢性免疫/炎症反應位點,如在囊性纖維化及類風濕性關節炎中。RAGE係多個S100/鈣粒蛋白家族成員之受體,其介導該等成員對諸如淋巴細胞及單核吞噬細胞等細胞之促炎症效應。同樣,對延遲型超敏反應、IL-10基因剔除小鼠之結腸炎、膠原誘發性關節炎、及實驗性自身免疫性腦炎模型之研究表明,RAGE-配體相互作用(可假定與S100/鈣粒蛋白之相互作用)在炎症性疾病(例如但不限於類風濕性關節炎及多發性硬化)中所涉及之炎症級聯中具有近端作用。

RAGE亦參與炎症性皮膚病,例如但不限於特應性皮炎、濕疹及乾癬。乾癬之特徵尤其在於發炎之瘙癢損傷。乾癬可伴隨有與類風濕性關節炎中所見症狀類似之關節病性症狀。有大量證據表明,乾癬係多基因自身免疫病症。乾癬性損傷富含細胞因子,尤其IL-1及IL-8,二者係潛在的促炎症介質。具體而言,IL-8係嗜中性粒細胞之趨化因子;亦已知嗜中性粒細胞可合成並分泌S100蛋白,該S100蛋白係RAGE之配體,其參與免疫及炎症反應之傳播。乾癬蛋白(S100A7)係S100基因家族之新成員,其係自乾癬性

皮膚分離之分泌蛋白。Semprini等人(Hum. Genet. 2002年10月, 111(4-5), 310-3)已顯示乾癬遺傳易感性與皮膚中獨特的S100蛋白過表現相關。因此, 預期RAGE調節劑可調節乾癬中之免疫反應。

#### IV. RAGE與兩性蛋白

如上所述, 本發明化合物可用於治療腫瘤及腫瘤轉移。舉例而言, 兩性蛋白係高遷移率族I非組蛋白染色體DNA結合蛋白(Rauvala, H.等人, J. Biol. Chem., 262:16625-16635 (1987); Parkikinen, J.等人, J. Biol. Chem. 268:19726-19738 (1993)), 已顯示其可與RAGE相互作用。已顯示兩性蛋白可促進神經突生長, 以及在纖維蛋白溶解系統中用作組裝蛋白酶複合體之表面(已知亦有助於細胞運動性)。另外, 已在原發性腫瘤模型(C6膠質瘤)、路易士(Lewis)肺轉移模型(Taguchi, A.等人, Nature 405:354-360 (2000))、及表現v-Ha-ras轉基因之小鼠自發產生之乳頭狀瘤(Leder, A.等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 87:9178-9182 (1990))中觀察到封阻RAGE之局部腫瘤生長抑制效應。

#### V. RAGE與呼吸性疾病

氣道炎症在哮喘之發病機制中具有重要作用。該炎症可顯著加重及增加哮喘嚴重性, 以及可產生哮喘持續狀態減退之主要因素。在哮喘之嚴重加劇中存在強機械異質性炎症反應, 其涉及嗜中性粒細胞及嗜酸性粒細胞積累及活化。嗜中性粒細胞係S100蛋白之重要來源, 該等S100蛋白係RAGE參與免疫反應及炎症傳播之之關鍵配體。因此,

預期 RAGE 調節劑在哮喘治療中可具有治療性價值。

此外，預期肺中由 S100 - RAGE 相互作用引發之免疫反應之傳播步驟可活化及/或募集炎症細胞，例如嗜中性粒細胞，其在諸如肺氣腫等慢性阻塞性肺病中係損害性蛋白酶之重要來源。因此，預期 RAGE 調節劑在慢性阻塞性肺病治療中具有一定潛力。

本文所用片語「治療有效量」應意指藥物或醫藥劑可在個體中引發期望治療反應之量。

在該等方法中，可影響治療有效量構成之因素包括(但不限於)個體體形大小及體重、治療劑之生物可降解性、治療劑之活性、影響區域大小、以及其生物利用度。該片語包括與未接受該量之相應個體相比，可改良治療、治癒、或改善副作用、或降低疾病或病症進展速率之量。

在一實施例中，本發明提供治療再狹窄之方法，其包含：向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，該個體患有糖尿病。

在一實施例中，本發明提供治療急性或慢性炎症之方法，其包含：向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

在一實施例中，本發明提供治療與頭部創傷有關之癱瘓之方法，其包含：向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，該個體之認知功能有所改良。在另一實施例中，該個體維持認知功能。在另一實施例中，該個體認知功能之損失速率有所減慢。

在一實施例中，本發明提供治療阿茲海默氏病之方法，其包含：向個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。對於阿茲海默氏病，相信本發明可用於改變潛在癡呆過程之病程。阿茲海默氏病可在特定限制內藉由NINCDS及DSM標準、簡易智能狀態檢查、及臨床癡呆評分表來診斷。本發明一態樣包括改良認知功能，其包含投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。認知功能可以業內已知之阿茲海默氏病評估量表之認知子量表(ADAS-cog)來評估，該子量表按照0至70級對認知功能進行評分，分數愈高表示認知損傷愈大。因此，分數降低表示認知改良。本發明一態樣包括向個體投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以降低有需要個體之ADAS-cog分數。此一個體可為患有阿茲海默型癡呆、輕度至中度阿茲海默氏病、或嚴重阿茲海默氏病之人類。

此外，阿茲海默氏病之進展亦可在人類中經由四個功能領域之檢查來評估：一般狀況、認知、行為、及日常生活活動。此一評估可使用基於臨床醫師面訪之印象變化(CIBIC或CIBIC+)來實施。本發明一態樣包括改良個體機能，其包含投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一實施例中，個體機能係一般狀況、認知、行為及日常生活活動中之一或多者。

在一實施例中，本發明提供改良糖尿病個體之傷口癒合之方法，其包含：向該個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，以相對於未經治療傷口提高個體

之傷口癒合速率。

在一實施例中，本發明提供在個體中治療與將器官、組織或複數個細胞自第一位點移植至第二位點有關之炎症之方法，其包含：向該個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，以在該個體中降低炎症。在一實施例中，第一及第二位點位於不同個體中。在另一實施例中，第一及第二位點位於相同個體中。在另一實施例中，所移植器官、細胞或組織包含胰腺、皮膚、肝臟、腎臟、心臟、骨髓、血液、骨、肌肉、動脈、靜脈、軟骨、甲狀腺、神經系統、或幹細胞之細胞或組織。

在另一實施例中，單獨或與一或多種已知治療劑組合使用至少一種式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本文所用片語「個體」係指患有一或多種上述疾病或疾病狀態或具有罹患該等疾病或疾病狀態之風險的哺乳動物個體，較佳為人類。

在本發明另一態樣中，本發明RAGE抑制劑可用於輔助治療或與其他已知治療劑之組合治療中。

下文係可與本發明RAGE抑制劑組合使用之佐劑及其他治療劑之不完全列表。

抗癌藥劑之藥理學分類：

1. 烷化劑：環磷醯胺、亞硝基脲、卡鉑(carboplatin)、順鉑、丙卡巴肼(procarbazine)
2. 抗生素：博來黴素(Bleomycin)、柔紅黴素(Daunorubicin)、多柔比星(Doxorubicin)

3. 抗代謝藥：氮甲喋呤、阿糖胞苷 (Cytarabine)、氟尿嘧啶
  4. 植物鹼：長春鹼 (Vinblastine)、長春新鹼 (Vincristine)、依託泊苷 (Etoposide)、紫杉醇 (Paclitaxel)
  5. 激素：他莫昔芬 (Tamoxifen)、乙酸奧曲肽 (Octreotide acetate)、非那雄胺 (Finasteride)、氟他胺 (Flutamide)
  6. 生物反應改變劑：干擾素、白介素、抗腫瘤抗體
- 類風濕性關節炎(炎症)治療藥物之藥理學分類

1. 鎮痛藥：阿司匹林 (Aspirin)
2. NSAID(非類固醇消炎藥)：布洛芬 (Ibuprofen)、萘普生 (Naproxen)、雙氯芬酸 (Diclofenac)
3. DMARD(依病調整性抗風濕藥)：氮甲喋呤、金製劑、羥氯喹 (hydroxychloroquine)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)
4. 生物反應改變劑、DMARD：依那西普 (Etanercept)、英利昔單抗 (Infliximab)、糖皮質激素

#### 糖尿病治療藥物之藥理學分類

1. 磺醯脲：甲苯磺丁脲 (Tolbutamide)、妥拉磺脲 (Tolazamide)、格列本脲 (Glyburide)、格列吡嗪 (Glipizide)
2. 雙胍：二甲雙胍 (Metformin)
3. 其他口服藥劑：阿卡波糖 (Acarbose)、曲格列酮 (Troglitazone)
4. 胰島素

# 阿茲海默氏病治療藥物之藥理學分類

1. 膽鹼酯酶抑制劑：他克林 (Tacrine)、多奈哌齊 (Donepezil)
2. 抗精神病藥：氟哌啶醇 (Haloperidol)、硫利達嗪 (Thioridazine)
3. 抗抑鬱藥：地昔帕明 (Desipramine)、氟西汀 (Fluoxetine)、曲唑酮 (Trazodone)、帕羅西汀 (Paroxetine)
4. 抗驚厥藥：卡馬西平 (Carbamazepine)、丙戊酸 (Valproic acid)。

在又一實施例中，本發明提供治療 RAGE 介導疾病之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽以及選自由以下組成之群之治療劑：烷化劑、抗代謝藥、植物鹼、抗生素、激素、生物反應改變劑、鎮痛藥、NSAID、DMARD、糖皮質激素、磺醯脲、雙胍、胰島素、膽鹼酯酶抑制劑、抗精神病藥、抗抑鬱藥、及抗驚厥藥。

在又一實施例中，本發明提供上文所述本發明醫藥組合物，其另外包含一或多種選自由以下組成之群之治療劑：烷化劑、抗代謝藥、植物鹼、抗生素、激素、生物反應改變劑、鎮痛藥、NSAID、DMARD、糖皮質激素、磺醯脲、雙胍、胰島素、膽鹼酯酶抑制劑、抗精神病藥、抗抑鬱藥、及抗驚厥藥。

該等其他治療劑可藉由與式 (I) 化合物或其醫藥上可接受

之鹽相同或不同之途徑來投與。倘若式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽係與另一治療劑組合使用，則該組合物可含有式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽以及其他治療劑。或者，倘若使用單獨劑量調配物，則可在基本相同之時間(例如同時)或在單獨錯開之時間(例如依序)投與式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽及一或多種其他治療劑。

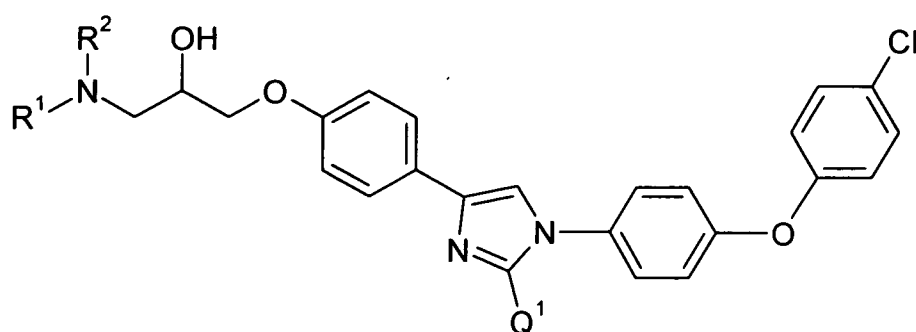
一般而言，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以約0.003至500 mg/kg所治療個體體重之劑量來投與。在一實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以介於約0.003與200 mg/kg體重/天之間之劑量範圍來投與。在一實施例中，式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽可以介於約0.1至100 mg/kg體重/天之間之劑量範圍來投與。活性成份可與載劑材料組合而產生單一劑量之量可隨欲治療主體及具體投與模式而變。舉例而言，意欲用於經口投與人類之調配物可含有1 mg至2克式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，且載劑材料之適宜便捷量可佔總組合物之約5%至95%。意欲用於局部投與皮膚之劑型可以0.1%至99%之化合物與局部賦形劑之比來製備。意欲用於吸入投與之劑型在適宜載劑中含有0.01至200 mg化合物以遞送化合物之吸入劑量。全身性遞送化合物之劑量單位形式一般可含有約5 mg至約500 mg之活性成份。此劑量可由臨床醫師根據所治療個體之具體臨床情況加以個性化。因此，應瞭解，任何特定個體之具體劑量可取決於多種因素，包括所用具體化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳

食、投與時間、投與途徑、排泄速率、藥物組合、影響區域大小及接受治療之特定疾病之嚴重度。

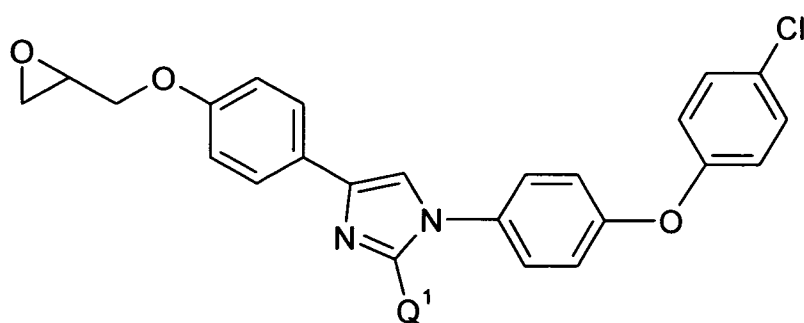
本發明化合物可藉由熟習此項技術者熟知之多種方法來製造，包括下文實例中所述之方法。

在另一態樣中，本發明亦提供合成可在本發明化合物製備中用作中間體之化合物之方法以及本發明化合物之製備方法。

在一實施例中，本發明提供合成式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法



其包含：混合式(X)化合物



式(X)

與具有式  $R^1R^2NH$  之胺，

其中

$R^1$ 及 $R^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且

$Q^1$ 選自由以下組成之群： $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在該合成方法之一實施例中， $R^1$ 與 $R^2$ 相同。

在該合成方法之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係 $-\text{CH}_3$ 。

在該合成方法之另一實施例中， $R^1$ 及 $R^2$ 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在該合成方法之另一實施例中， $Q^1$ 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

在該合成方法之另一實施例中， $Q^1$ 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在該合成方法之另一實施例中，式(X)化合物呈S構型。

在該合成方法之另一實施例中，式(X)化合物呈R構型。

在該合成方法之另一實施例中，在高於室溫之溫度下加熱

式(X)化合物與 $R^1R^2\text{NH}$ 之混合物。在又一實施例中，可用微波輻射來加熱該混合物。

在該合成方法之另一實施例中，在溶劑中混合式(X)化合物與 $R^1R^2\text{NH}$ 。溶劑可選自非質子溶劑。適宜非質子溶劑包括THF。

#### 實例

在並聯MUX<sup>TM</sup>系統上使用梯度洗脫來獲得LC-MS數據，其中運行四個Waters 1525二元HPLC幫浦，該系統配備有Mux-UV 2488多通道UV-Vis檢測器(在215及254 nm處記錄)及Leap Technologies HTS PAL自動取樣儀且使用Sepax GP-C18 4.6×50 mm管柱。可經三分鐘運行自25%溶液B(97.5%乙腈、2.5%水、0.05% TFA)及75%溶液A(97.5%水、2.5%乙腈、0.05% TFA)變至100%溶液B之梯度。該系

統與使用電噴霧離子化之 Waters Micromass ZQ 質譜儀相接。除非另外說明，否則所有 MS 數據皆係在正電模式下獲得。

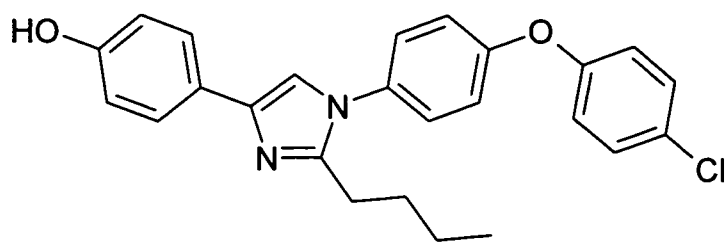
$^1\text{H}$  NMR 數據係使用 Varian 400 MHz 波譜儀來獲得。

實例中使用之縮寫如下所述：

|       |              |         |         |
|-------|--------------|---------|---------|
| d     | =天           | EtOAc   | =乙酸乙酯   |
| DCM   | =二氯甲烷        | g       | =克      |
| DMF   | =N, N-二甲基甲醯胺 | h       | =小時     |
| DMSO  | =二甲亞砜        | Hz      | =赫茲     |
| ELISA | =酶聯免疫吸附分析    | L       | =升      |
|       |              | LC      | =液相層析   |
| 醚     | =二乙醚         | M       | =莫耳     |
| m/z   | =質荷比         | N       | =正常     |
| MeOH  | =甲醇          | NMR     | =核磁共振波譜 |
| mg    | =毫克          | ppm     | =百萬分率   |
| min   | =分鐘          | rt 或 RT | =室溫     |
| mL    | =毫升          | TFA     | =三氟乙酸   |
| mM    | =毫莫耳濃度       | THF     | =四氫呋喃   |
| mmol  | =毫莫耳         | TLC     | =薄層層析   |
| mol   | =莫耳          |         |         |
| MS    | =質譜          |         |         |

中間體 A1

4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯酚



將三溴化吡啶鎘(33.6 g, 0.105 莫耳)添加至 4-乙醯基苯基乙酸酯(17.8 g, 0.1 莫耳)之二噁烷(100 mL)溶液中。將異質性混合物攪拌 5 小時。在反應過程期間，紅色強度降低且形成白色固體。用醚(200 mL)稀釋反應混合物並用水(3×100 mL)、鹽水(75 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並在真空中移除以獲得油狀期望產物，其在室溫下靜置後固化(26.0 g)。該產物未經進一步純化即用於下一轉換中。

將乙酸 4-(2-溴-乙醯基)-苯基酯(8.6 g, 33.6 mmol)之 DCM (20 mL)溶液添加至 4-(4-氯苯氧基)苯胺(6.4 g, 29.2 mmol)與 NaHCO<sub>3</sub>(4.2 g, 50 mmol)存於甲醇(100 mL)中之混合物中。在 1 h 後出現黃色沉澱之形成，但如 TLC 及 HPLC 二者所示反應仍未完成。將反應混合物進一步攪拌過夜。在真空中移除溶劑並將殘餘物添加至冰水(200 g)中。然後用更多水(100 mL)沖洗燒瓶。在 1 小時後，藉由過濾收集黃色固體並用水(200 mL)洗滌。移出過濾燒瓶中之濾液(水)並在真空中繼續保持 1 小時以移除大部分水。為進一步乾燥，用異戊醯基酯及未反應苯胺之醯胺來洗滌固體。

將乙酸 4-{2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺基]-乙醯基}-苯基酯(79.17 g, 200 mmol, 1.0 當量)存於二氯甲烷(800 mL)及

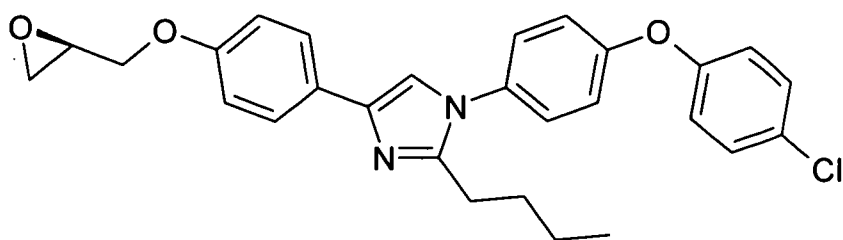
三乙胺(56 mL, 400 mmol, 2.0當量)中之溶液冷卻至約0°C並用戊醯氯(35.6 mL, 300 mmol, 1.5當量)處理。攪拌反應混合物且經24 h使其升溫至室溫。然後用額外三乙胺(28 mL, 200 mmol, 1.0當量)及戊醯氯(11.9 mL, 100 mmol, 0.5當量)進一步處理此反應混合物。藉由TLC及LC/MS對反應之分析顯示, 殘留一些起始材料, 但期望酮醯胺係主要產物。在真空中蒸發反應物, 再裝填乙酸乙酯並過濾。在真空中蒸發溶劑, 且隨後藉由快速管柱層析經矽膠(EtOAc/己烷, 約25%)純化殘餘物。使所得油溶於乙酸乙酯中, 用1 N HCl洗滌, 乾燥並在真空中蒸發。然後在下一轉換中原樣使用此材料。

在100-110°C下將乙酸4-(2-{[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-戊醯基-胺基}-乙醯基)-苯基酯(如上所述, 基於200 mmol)與乙酸銨(308 g, 4000 mmol, 20.0當量)存於乙酸(300 mL)中之混合物攪拌過夜。在反應完成後(如HPLC所示), 使混合物冷卻至60°C以下並傾倒在冰上。在攪拌後, 過濾固體, 用二乙醚(兩次)、乙酸乙酯(兩次)、醚(一次)洗滌並風乾, 產生約55.0 g (65.6%)呈精細灰白色固體形式之4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯酚。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

中間體A2

2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑

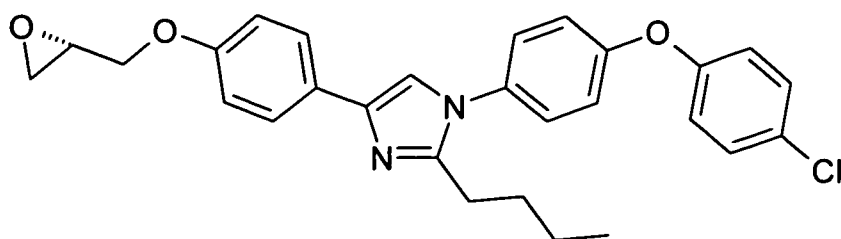


攪拌 4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯酚(0.42 g, 1.0 mmol, 1.0當量)與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.0 g, 3.0 mmol, 3.0當量)存於 DMF (3 mL)中之混合物並預加熱至  $80^\circ\text{C}$ 。然後用 (2R)-(-)-對甲苯磺酸縮水甘油酯(0.27 g, 1.2 mmol, 1.2當量)存於 1 mL DMF 中之溶液逐滴處理反應混合物，且在添加完成後於  $80^\circ\text{C}$  下進一步攪拌約 30-60 min。藉由 TLC 及 LC/MS 對反應之分析顯示，起始苯酚已耗盡且期望烷基化苯酚係主要產物。然後冷卻反應物並用 EtOAc 稀釋且用鹽水洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機相並在真空中蒸發。然後藉由快速管柱層析經矽膠(EtOAc/己烷，約 1:3)純化粗烷基化苯酚。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

中間體 A3

2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑

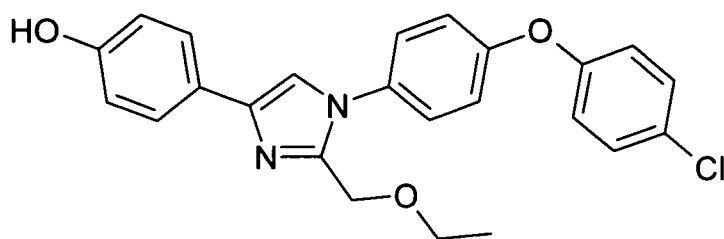


攪拌 4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯酚(0.42 g, 1.0 mmol, 1.0當量)與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.0 g, 3.0 mmol, 3.0當量)存於 DMF (3 mL)中之混合物且預加熱至  $80^\circ\text{C}$ 。然後用(2S)-(+)-對甲苯磺酸縮水甘油酯(0.27 g, 1.2 mmol, 1.2當量)存於 1 mL DMF中之溶液逐滴處理反應混合物，且在添加完成後於  $80^\circ\text{C}$  下進一步攪拌約 30-60 min。藉由 TLC 及 LC/MS 對反應之分析顯示，起始苯酚已耗盡且期望烷基化苯酚係主要產物。然後冷卻反應物並用 EtOAc 稀釋且用鹽水洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機相並在真空中蒸發。然後藉由快速管柱層析經矽膠(EtOAc/己烷，約 1:3)純化粗烷基化苯酚。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

中間體 B1

4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯酚



將三溴化吡啶鎘(33.6 g, 0.105莫耳)添加至4-乙醯基苯基乙酸酯(17.8 g, 0.1莫耳)之二噁烷(100 mL)溶液中。將異質性混合物攪拌5小時。在反應過程期間，紅色強度降低且形成白色固體。用醚(200 mL)稀釋反應混合物並用水(3×100 mL)、鹽水(75 mL)洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)並在真空中移除以獲得油狀期望產物，其在室溫下靜置後固化(26.0 g)。該產物未經進一步純化即用於下一轉換中。

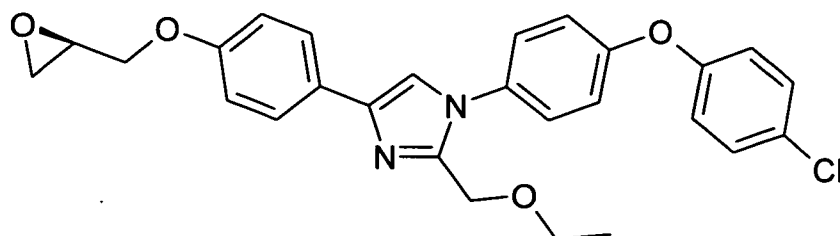
將乙酸4-(2-溴-乙醯基)-苯基酯(8.6 g, 33.6 mmol)之DCM(20 mL)溶液添加至4-(4-氯苯氧基)苯胺(6.4 g, 29.2 mmol)與NaHCO<sub>3</sub>(4.2 g, 50 mmol)存於甲醇(100 mL)中之混合物中。在1 h後出現黃色沉澱之形成，但如TLC及HPLC二者所示反應仍未完成。將反應混合物進一步攪拌過夜。在真空中移除溶劑並將殘餘物添加至冰水(200 g)中。然後用更多水(100 mL)沖洗燒瓶。在1小時後，藉由過濾收集黃色固體並用水(200 mL)洗滌。移出過濾燒瓶中之濾液(水)並在真空中繼續保持1小時以移除大部分水。為進一步乾燥，用異戊醯基酯及未反應苯胺之醯胺來洗滌固體。

使乙酸4-{2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基胺基]-乙醯基}-苯基酯(0.33 mmol, 1.0當量)之THF (3 mL)溶液冷卻至-78°C, 用乙氧基乙醯氯(0.33 mmol, 1.0當量)處理並攪拌約5 min。然後用吡啶(0.33 mmol, 1.0當量)逐滴處理此冷反應混合物並將其攪拌約1 h。藉由TLC及LC/MS對反應之分析顯示, 起始材料已耗盡且期望酮醯胺係主要產物。然後用Et<sub>2</sub>O稀釋反應物並用H<sub>2</sub>O洗滌, 經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相並在真空中蒸發, 且粗酮苯胺未經進一步純化即用於下一步驟中。

在100-110°C下加熱N-(4-氯苯氧基苯基)-N-(4-乙醯氧基苯甲醯基甲基)-正戊醯胺(0.1011 mol, 1.0當量)與乙酸鉍(175 g, 2.27 mol, 22.4當量)存於乙酸(150 mL)中之混合物。在反應如HPLC或TLC所示完成後, 使混合物冷卻至60°C以下並添加至冷水中。過濾固體, 用水及乙酸乙酯洗滌並風乾以產生期望4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯酚。

#### 中間體B2

1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑



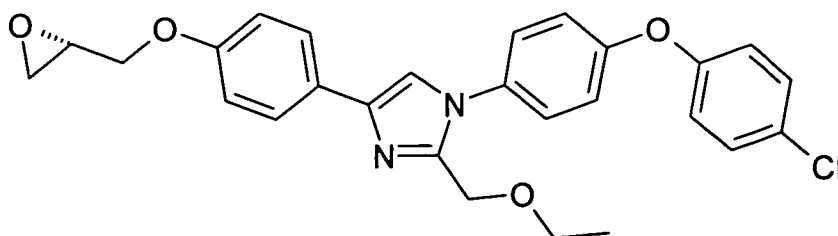
攪拌4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪

唑-4-基}-苯酚 (0.21 g, 0.5 mmol, 1.0當量) 與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.49 g, 1.5 mmol, 3.0當量) 存於 DMF (2 mL) 中之混合物且預加熱至  $80^\circ\text{C}$ 。然後用 (2R)-(-)-對甲苯磺酸縮水甘油酯 (0.17 g, 0.75 mmol, 1.5當量) 存於 1 mL DMF 中之溶液逐滴處理反應混合物，且在添加完成後於  $80^\circ\text{C}$  下進一步攪拌約 30 min。藉由 TLC 及 LC/MS 對反應之分析顯示，起始苯酚已耗盡且期望烷基化苯酚係主要產物。然後冷卻反應物並用 EtOAc 稀釋且用鹽水洗滌。經  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥有機相並在真空中蒸發。然後藉由快速管柱層析經矽膠 (EtOAc/己烷，約 1:3) 純化粗烷基化苯酚。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.21 (t, 3H)。

#### 中間體 B3

1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑



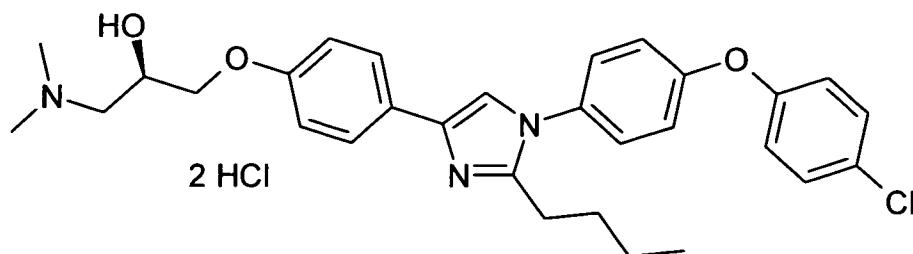
攪拌 4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯酚 (0.21 g, 0.5 mmol, 1.0當量) 與  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.49

g, 1.5 mmol, 3.0當量)存於DMF (2 mL)中之混合物且預加熱至80°C。然後用(2S)-(+)-對甲苯磺酸縮水甘油酯(0.17 g, 0.75 mmol, 1.5當量)存於1 mL DMF中之溶液逐滴處理反應混合物, 且在添加完成後於80°C下進一步攪拌約30 min。藉由TLC及LC/MS對反應之分析顯示, 起始苯酚已耗盡且期望烷基化苯酚係主要產物。然後冷卻反應物並用EtOAc稀釋且用鹽水洗滌。經Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥有機相並在真空中蒸發。然後藉由快速管柱層析經矽膠(EtOAc/己烷, 約1:3)純化粗烷基化苯酚。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.80-2.78 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 1

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在76°C下於微波反應器中將2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑(100

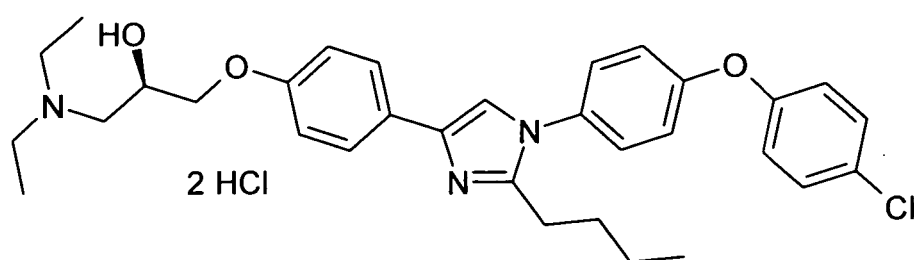
mg, 2.1 mmol, 來自中間體 A2) 存於 3 mL 二甲胺之 THF 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌 1 h。在完成後 (藉由 LC/MS 來測定), 在真空中蒸發反應物並藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至 96% EtOAc/(2M NH<sub>3</sub>/MeOH) 之梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.98-2.96 (m, 8H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

## 實例 2

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 76°C 下於微波反應器中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (100 mg, 2.1 mmol, 來自中間體 A2) 存於 1 mL 二乙胺及 2 mL THF 中之溶液攪拌 1 h。在完成後 (藉由 LC/MS 來測定), 在

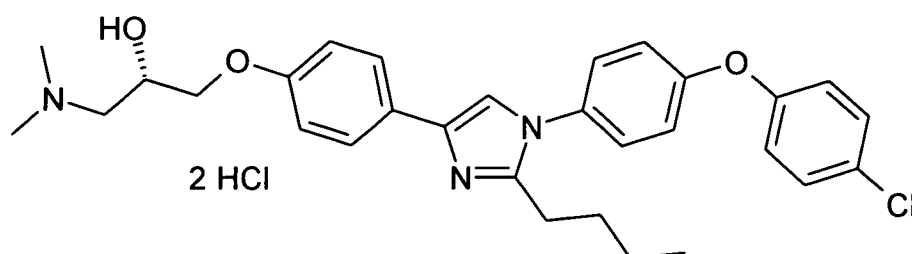
真空中蒸發反應物並藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至 96% EtOAc/(2M NH<sub>3</sub>/MeOH) 之梯度洗脫液來純化，從而獲得 (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.17-7.10 (m, 4H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.45-3.27 (m, 6H), 2.97 (t, 2H), 1.72 -1.64 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 8H), 0.89 (t, 3H)。

### 實例 3

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 76°C 下於微波反應器中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (來自中間體 A3) 存於 3 mL 二甲胺之 THF 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌 1 h。在完成後 (藉由 LC/MS 來測定)，在真空中蒸發反應物並藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至 96% EtOAc/(2M

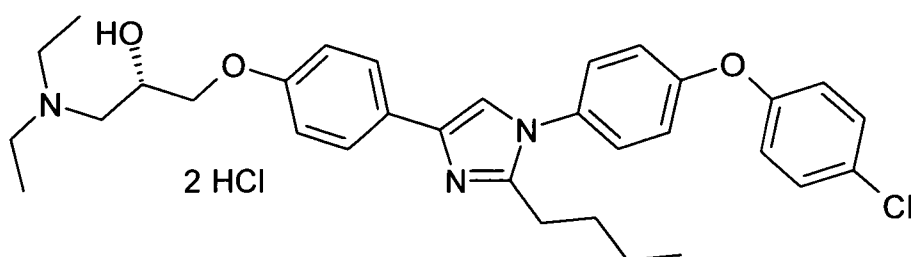
NH<sub>3</sub>/MeOH)之梯度洗脫液來純化，從而獲得(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於1 mL DCM及3 mL HCl/二噁烷(4.0 M)中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.38 (m, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.98-2.96 (m, 8H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

#### 實例 4

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在76°C下於微波反應器中將2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑(來自中間體A3)存於1 mL二乙胺及2 mL THF中之溶液攪拌1 h。在完成後(藉由LC/MS來測定)，在真空中蒸發反應物並藉由矽膠快速管柱層析使用EtOAc至96% EtOAc/(2M NH<sub>3</sub>/MeOH)之梯度洗脫液來純化，從而獲得(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二

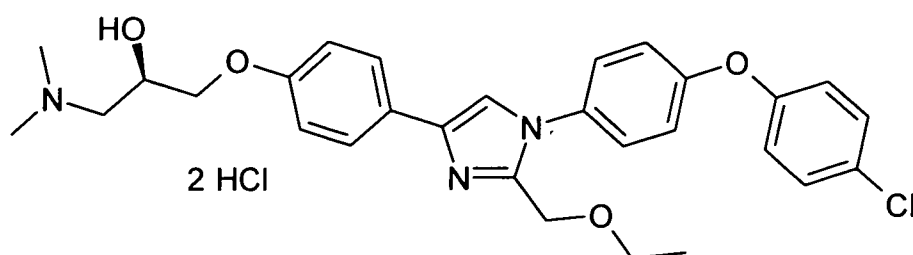
乙基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 2.96 (t, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 8H), 0.88 (t, 3H)。

#### 實例 5

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在  $60^\circ\text{C}$  下於具有特氟隆 (teflon) 蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (約 100 mg, 約 0.20 mmol, 來自中間體 B2) 存於 3 mL 二甲胺之 THF 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氬 / MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-

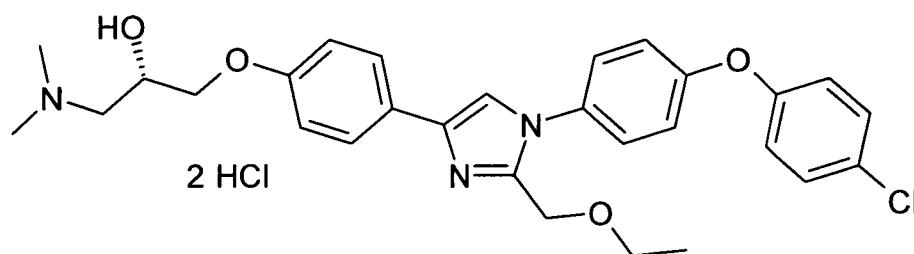
苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於 1 mL DCM及 3 mL HCl/二噁烷(4.0 M)中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H) 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 6

(S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



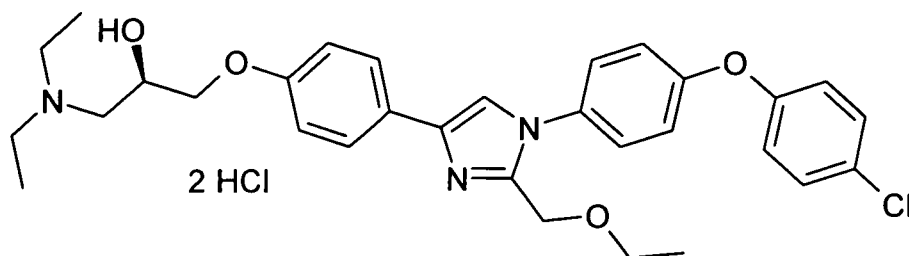
在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑(約 100 mg, 約 0.20 mmol, 來自中間體 B3)存於 3 mL 二甲胺之 THF 溶液(2 M)中之溶液攪拌過夜。在完成後(藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M)作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於1 mL DCM及3 mL HCl/二噁烷(4.0 M)中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.96 (s, 3H) 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 7

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在60°C下於具有特氟隆蓋之小瓶中將1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑(約100 mg, 約0.20 mmol, 來自中間體B2)存於1 mL二乙胺及2 mL THF中之溶液攪拌過夜。在完成後(藉由LC/MS測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用EtOAc至存於EtOAc中之4%氨/MeOH (2.0 M)作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於1 mL DCM及3 mL HCl/二噁烷(4.0 M)中並在真

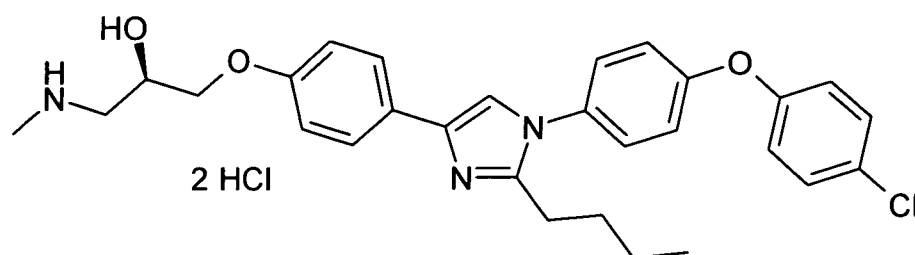


空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.62-3.56 (q, 2H), 3.41-3.24 (m, 6H), 1.36 (t, 6H), 1.19 (t, 3H)。

#### 實例 9

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



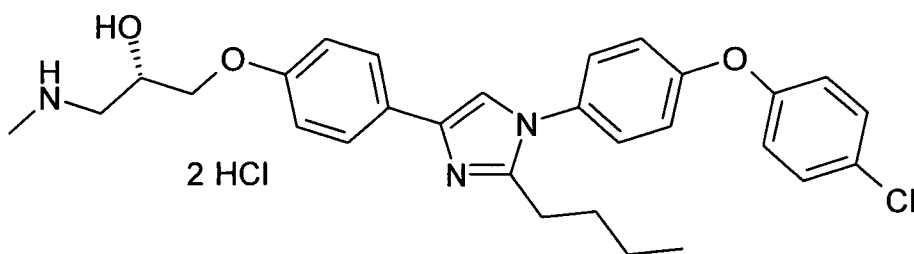
在  $60^\circ\text{C}$  下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 A2) 存於 4 mL 甲胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後(藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇。

藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 4H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

#### 實例 10

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在  $60^\circ\text{C}$  下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 A3) 存於 4 mL 甲胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後(藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇。

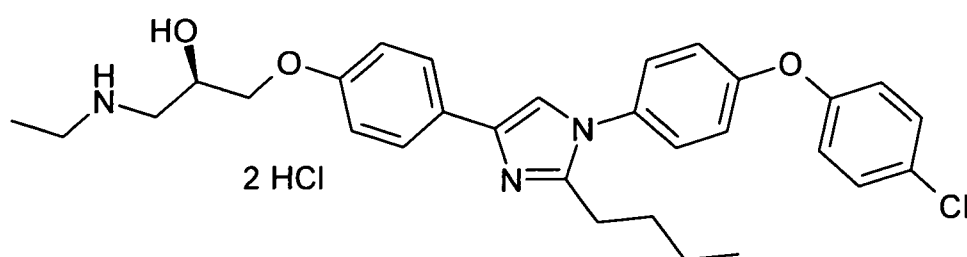
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (s, 1H), 7.73 (d,

2H), 7.61 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 4H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

# 實例 11

(R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60℃ 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 A2) 存於 4 mL 乙胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇。

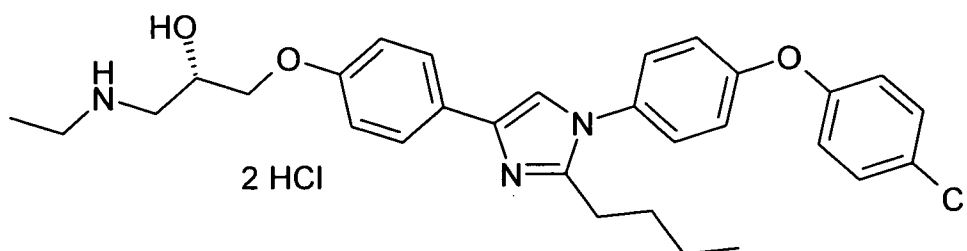
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.15-7.10 (m,

4H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 3H), 2.96 (t, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 5H), 0.88 (t, 3H)。

## 實例 12

(S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-  
苯氧基)-3-乙基氨基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 2-丁基-1-[4-(4-氯-  
苯氧基)-苯基]-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪  
唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 A3) 存於 4 mL 乙胺之  
MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS  
測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使  
用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗  
脫液來純化, 從而獲得 (S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧  
基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基氨基-丙-2-醇。

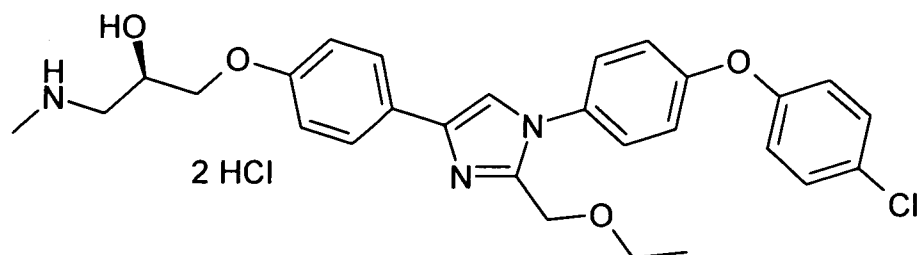
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真  
空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.90 (s, 1H), 7.73 (d,  
2H), 7.61 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m,  
4H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.34-3.28 (m,

1H), 3.18-3.11 (m, 3H), 2.96 (t, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 5H), 0.88 (t, 3H)。

### 實例 13

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 B2) 存於 4 mL 甲胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇。

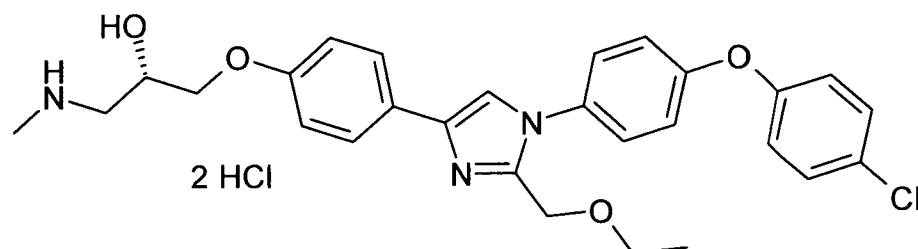
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H),

3.60 (q, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.19 (t, 3H)。

#### 實例 14

(S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 B3) 存於 4 mL 甲胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-甲基胺基-丙-2-醇。

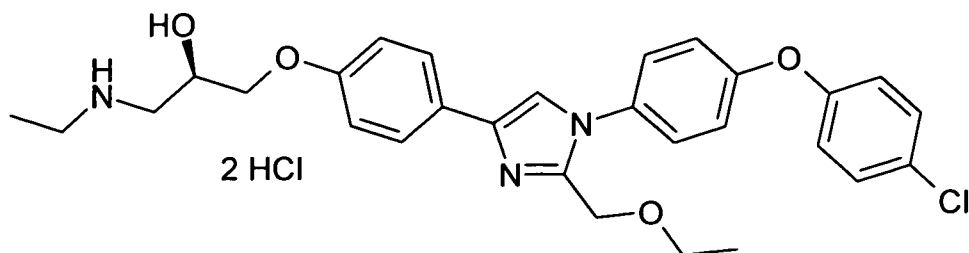
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H),

3.60 (q, 2H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 15

(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((R)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 B2) 存於 4 mL 乙胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇。

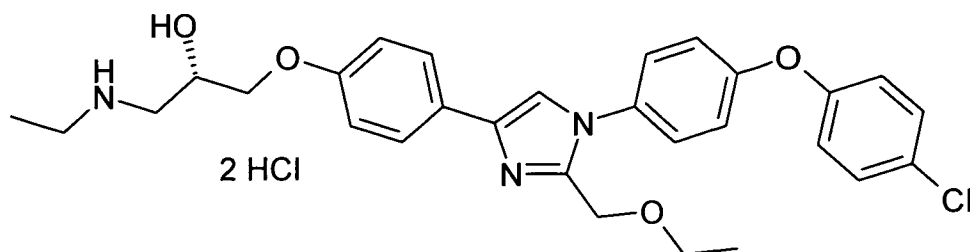
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.02 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H),

3.60 (q, 2H), 3.32-3.28 (m 1H), 3.19-3.11 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 16

(S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇二鹽酸鹽



在 60°C 下於具有特氟隆蓋之小瓶中將 1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-4-[4-((S)-1-環氧乙基甲氧基)-苯基]-1H-咪唑 (50 mg, 0.11 mmol, 來自中間體 B3) 存於 4 mL 乙胺之 MeOH 溶液 (2 M) 中之溶液攪拌過夜。在完成後 (藉由 LC/MS 測定), 在真空中乾燥反應物且藉由矽膠快速管柱層析使用 EtOAc 至存於 EtOAc 中之 4% 氨/MeOH (2.0 M) 作為梯度洗脫液來純化, 從而獲得 (S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-乙基胺基-丙-2-醇。

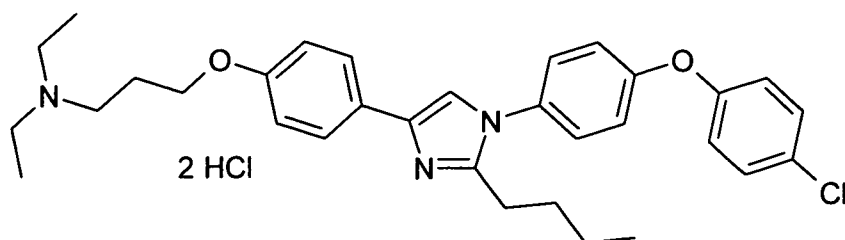
藉由溶於 1 mL DCM 及 3 mL HCl/二噁烷 (4.0 M) 中並在真空中移除溶劑來將所得游離鹼轉化為相應二鹽酸鹽。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H),

3.60 (q, 2H), 3.32-3.28 (m 1H), 3.19-3.11 (m, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.20 (t, 3H)。

#### 實例 Z

[3-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-丙基]-二乙基-胺二鹽酸鹽



實例 Z 可根據 PCT 公開案第 WO 2003/075921 號中實例 406 中所述之方法來製備。

#### 生物學分析

可使用以下分析方法來鑑別可用作生理 RAGE 配體(例如 S100b 及  $\beta$ -澱粉樣蛋白)與 RAGE 結合之抑制劑之式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

將存於 100 mM 碳酸氫鈉/碳酸鈉緩衝液 (pH 9.8) 中之 S100b、 $\beta$ -澱粉樣蛋白、或 CML (500 ng/100  $\mu$ L/孔) 裝載至 NUNC Maxisorp 平底 96 孔微量滴定板之孔上。在 4°C 下將板培育過夜。抽吸各孔且在 RT 下用 50 mM 含有 1% 牛血清白蛋白 (BSA) (300  $\mu$ L/孔) 之咪唑緩衝鹽水 (pH 7.2) (含有 5 mM  $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$ ) 處理 1 h。抽吸各孔。

將測試化合物溶於超純水中(濃度：10-100  $\mu$ M)。可使用 DMSO 作為共溶劑。向各孔中添加 25  $\mu$ L 測試化合物存於 4% DMSO 中之溶液以及 75  $\mu$ L sRAGE (6 nM FAC)，且在

37°C 下將樣品培育 1 h。用 155 mM NaCl (pH 7.2) 緩衝鹽水將各孔洗滌若干次且在每次洗滌之間浸泡數秒。

藉由將以下物質添加至 5 mL 含有 0.2% 牛血清白蛋白及 5 mM  $\text{CaCl}_2$  之 50 mM 咪唑緩衝鹽水 (pH 7.2) 中來實施非放射性檢測：

10  $\mu\text{L}$  生物素化山羊 F(ab')<sub>2</sub> 抗小鼠 IgG ( $8.0 \times 10^{-4}$  mg/ mL, FAC)、5  $\mu\text{L}$  Alk-phos- 抗生蛋白鏈菌素 ( $3 \times 10^{-3}$  mg/ mL FAC)、0.42  $\mu\text{L}$ /5 mL sRAGE 之單株抗體 (FAC  $6.0 \times 10^{-3}$  mg/ mL)。在 RT 下將混合物培育 30 分鐘。

將 100  $\mu\text{L}$  複合體添加至各孔中並在 rt 下繼續培育 1 h。用洗滌緩衝液將各孔洗滌若干次並在每次洗滌之間浸泡數秒。添加 100  $\mu\text{L}$  存於 1 M 二乙醇胺 (用 HCl 將 pH 調節至 9.8) 中之 1 mg/mL (pNPP)。在 rt 下於暗環境中顯色 30 min 至 1 h。用 10  $\mu\text{L}$  終止溶液 (0.5-1.0 N NaOH, 存於 50% 乙醇中) 終止反應且用微量板讀取器在 405 nm 下以分光光度法量測吸光度。

根據上述分析方法測試實例 1-16 (鹽酸鹽形式)，其中採用 S100b 或  $\beta$ -澱粉樣蛋白作為 RAGE 配體，且發現該等實例具有下文所示之 IC<sub>50</sub>。ELISA 分析中之 IC<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) 代表化合物抑制 50% 信號時之濃度。

| 實例 | IC <sub>50</sub> ( $\beta$ -澱粉樣蛋白)<br>( $\mu\text{M}$ ) | IC <sub>50</sub> (S100b)<br>( $\mu\text{M}$ ) |
|----|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1  | 0.85                                                    | 0.66                                          |
| 2  | 0.76                                                    | 0.55                                          |

|    |      |      |
|----|------|------|
| 3  | 0.80 | 0.84 |
| 4  | 0.65 | 0.54 |
| 5  | 1.02 | 0.71 |
| 6  | 0.78 | 0.77 |
| 7  | 1.17 | 1.05 |
| 8  | 1.26 | 0.80 |
| 9  | 1.59 | 1.13 |
| 10 | 1.32 | 1.14 |
| 11 | 1.02 | 0.81 |
| 12 | 1.19 | 0.98 |
| 13 | 2.16 | 4.61 |
| 14 | 2.37 | 4.56 |
| 15 | 2.47 | 3.14 |
| 16 | 1.55 | 3.13 |

### 藥代動力學

在大鼠中對各種化合物實施藥代動力學以在6小時時間點量測腦及血漿濃度。

藥代動力學方案之參數如下所述。

化合物之量：5 mg/kg

物種：大鼠；品系：Sprague Dawley；性別：雄性

投藥時平均體重：體重介於271克至423克範圍內

投藥時平均年齡：年齡介於9週至14週範圍內

飲食狀態：禁食過夜

每個時間點之動物數量(n)：2

投藥：經口(PO)

調配物：存於蒸餾水中之2% Tween 80

各調配物藉由經口管飼法投與一次。所有動物之劑量體積皆為5 mL/kg。根據最新體重計算並調整投與各動物之實際體積。

除終點血樣外，在1、2及4 h經由尾靜脈自各動物收集血樣(約300  $\mu$ L全血)。經由心臟穿刺收集終點血樣(6 h)。將所有樣品收集至含有肝素鋰之管(Multivette 600 LH-Gel, Sarstedt, Newton, NC, USA)中。在收集後，將管置於冰箱中(最長30分鐘)或直至在冷凍下(在2至8 $^{\circ}$ C下)以1500 g離心約15分鐘。然後根據96孔板血漿樣品地圖將所收集各血漿樣品轉移至96孔板上之1.2 mL聚丙烯管中並保持在冷凍器中。然後分析血漿樣品中之測試物質。

在指定時間點將動物無痛處死後立即收集腦樣品。用鹽水沖洗腦樣品，吸幹，並稱重。將腦樣品置於單獨容器中並保持在冷凍器中(-20 $^{\circ}$ C)。然後分析腦樣品中之測試物質。

在分析後，所有血漿結果皆以ng/mL來報告且腦樣品結果係以ng/g來報告。在下表中，「ND」代表未測得且「NA」代表不適用。

| 實例 | 腦<br>(ng/g) | 血漿<br>(ng/mL) | B/P<br>比率 | R <sup>1</sup>                   | R <sup>2</sup>                   | Q <sup>1</sup> | 構型 |
|----|-------------|---------------|-----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------|----|
| Z  | 697         | 92            | 7.7       | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 丁基             | NA |
| 1  | 626         | 18            | 34.1      | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 | 丁基             | R  |
| 2  | 718         | 24            | 30.6      | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 丁基             | R  |
| 3  | 1120        | 48            | 23.3      | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 | 丁基             | S  |
| 4  | 610         | 74            | 8.8       | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 丁基             | S  |

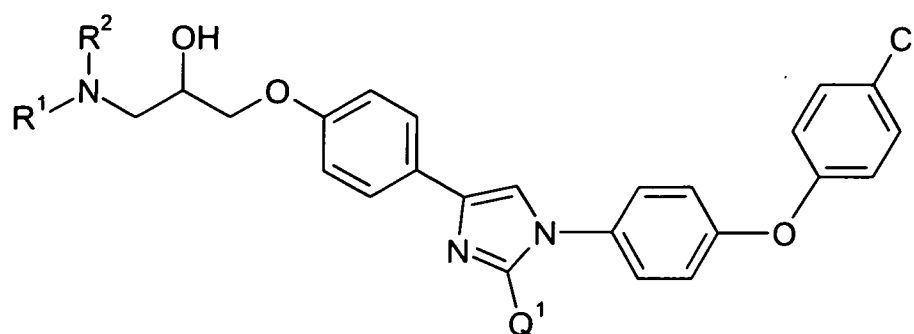
|    |      |     |      |                                  |                                  |       |   |
|----|------|-----|------|----------------------------------|----------------------------------|-------|---|
| 5  | 3325 | 200 | 16.7 | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | R |
| 6  | 3905 | 155 | 25.3 | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | S |
| 7  | 1385 | 153 | 9.1  | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | R |
| 8  | 2705 | 137 | 19.6 | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | S |
| 9  | 537  | 76  | 7.2  | H                                | -CH <sub>3</sub>                 | 丁基    | R |
| 10 | 212  | 74  | 2.9  | H                                | -CH <sub>3</sub>                 | 丁基    | S |
| 11 | 343  | 72  | 4.8  | H                                | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 丁基    | R |
| 12 | 540  | 124 | 4.5  | H                                | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 丁基    | S |
| 13 | ND   | ND  | ND   | H                                | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | R |
| 14 | ND   | ND  | ND   | H                                | -CH <sub>3</sub>                 | 乙氧基甲基 | S |
| 15 | ND   | ND  | ND   | H                                | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 乙氧基甲基 | R |
| 16 | ND   | ND  | ND   | H                                | -CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> | 乙氧基甲基 | S |

所觀察到之具體藥理學反應可隨以下因素而變且取決於以下因素：所選特定活性化合物或是否存在當前醫藥載劑，以及所用調配物類型及投與模式，且該等結果之預期變化或差異亦涵蓋於本發明之實踐中。

雖然已參照本發明某些較佳實施例對闡述並闡釋了本發明，但彼等熟習此項技術者應瞭解，可對本發明作出各種改變、修改及替換而並不背離本發明之精神及範疇。舉例而言，因針對RAGE介導疾病治療之哺乳動物之反應性存在差異，故可採用除本文所述較佳劑量以外之有效劑量。同樣，所觀察到之具體藥理反應可隨以下因素而變且取決於以下因素：所選特定活性化合物或是否存在當前醫藥載劑，以及所用調配物類型及投與模式，且該等結果之預期變化或差異亦涵蓋於本發明之目標及實踐中。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



式(I)

或其醫藥上可接受之鹽，其中

$R^1$ 及 $R^2$ 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；且

$Q^1$ 選自由以下組成之群： $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

2. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^1$ 係 $-\text{CH}_3$ 。
3. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^1$ 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
4. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係 $-\text{CH}_3$ 。
5. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $R^2$ 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。
6. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $Q^1$ 係 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。
7. 如請求項1之式(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中 $Q^1$ 係 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

8. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中該化合物係游離胺。
9. 如請求項1至7中任一項之化合物，其中該化合物係醫藥上可接受之鹽。
10. 如請求項9之化合物，其中該化合物係鹽酸鹽。
11. 如請求項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：
- (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；
- (R)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；
- (S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇；
- (S)-1-(4-{2-丁基-1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；
- (R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；及
- (S)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二乙基胺基-丙-2-醇；
- 或其醫藥上可接受之鹽。
12. 如請求項1之化合物，其中該化合物為(R)-1-(4-{1-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。
13. 如請求項1之化合物，其中該化合物為(S)-1-(4-{1-[4-(4-

氣-苯氧基)-苯基]-2-乙氧基甲基-1H-咪唑-4-基}-苯氧基)-3-二甲基胺基-丙-2-醇或其醫藥上可接受之鹽。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1、11、12及13中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

15. 一種如請求項1、11、12及13中任一項之化合物之用途，其用於製造供治療RAGE介導疾病之藥物，其中該RAGE介導疾病係選自由乾癬、特應性皮炎、與器官、組織或細胞移植有關之炎症、哮喘、慢性阻塞性肺病；膿毒症、糖尿病、腎衰竭、與糖尿病有關之血脂過多性動脈粥樣硬化、神經元細胞毒性、再狹窄、唐氏症候群(Down's syndrome)、與頭部創傷有關之癡呆、肌萎縮側索硬化、多發性硬化、澱粉樣變性、自身免疫疾病、傷口癒合、牙周病、神經病、神經元變性、血管通透性、腎病變、動脈粥樣硬化、視網膜病變、阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease)、勃起功能障礙、腫瘤侵襲、腫瘤轉移、及骨質疏鬆症所組成之群。

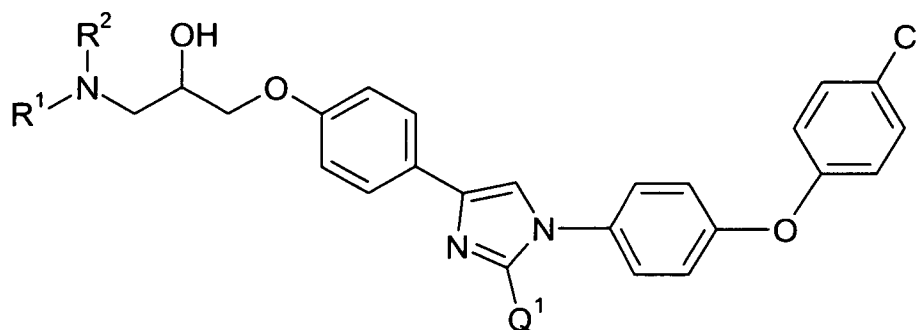
16. 如請求項15之用途，其中該RAGE介導疾病係阿茲海默氏病。

17. 如請求項1、11、12及13中任一項之化合物，其用於治療RAGE介導疾病，其中該RAGE介導疾病係選自由乾癬、特應性皮炎、與器官、組織或細胞移植有關之炎症、哮喘、慢性阻塞性肺病；膿毒症、糖尿病、腎衰竭、與糖尿病有關之血脂過多性動脈粥樣硬化、神經元細胞毒性、再狹窄、唐氏症候群、與頭部創傷有關之癡呆、肌萎縮側索硬化、多發性硬化、澱粉樣變性、自身

免疫疾病、傷口癒合、牙周病、神經病、神經元變性、血管通透性、腎病變、動脈粥樣硬化、視網膜病變、阿茲海默氏病、勃起功能障礙、腫瘤侵襲、腫瘤轉移、及骨質疏鬆症所組成之群。

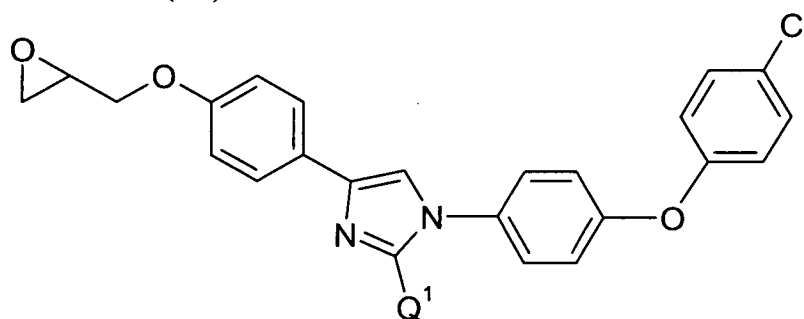
18. 如請求項 17 之化合物，其中該 RAGE 介導疾病係阿茲海默氏病。

19. 一種合成式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法



式 (I)

其包括：混合式 (X) 化合物



式 (X)

與具有式 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH 之胺，其中

R<sup>1</sup> 及 R<sup>2</sup> 獨立地選自由以下組成之群：-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；且

Q<sup>1</sup> 選自由以下組成之群：-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 及 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。