



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200916440

(43) 公開日：中華民國98(2009)年4月16日

(21) 申請案號：097130008

(22) 申請日：中華民國97(2008)年8月7日

(51) Int. Cl. : **C07D213/61 (2006.01)**
A61P11/00 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

(30) 優先權主張：2007/08/08

歐洲專利局

07114019.8

(71) 申請人： 吉斯藥品公司 CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
義大利

(72) 發明人： 默里齊歐 戴爾卡尼爾 DELCANALE MAURIZIO；葛布雷列 阿瑪里 AMARI
GABRIELE；伊麗貝塔 亞曼尼 ARMANI ELISABETTA

(72) 代理人： 賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 72 頁

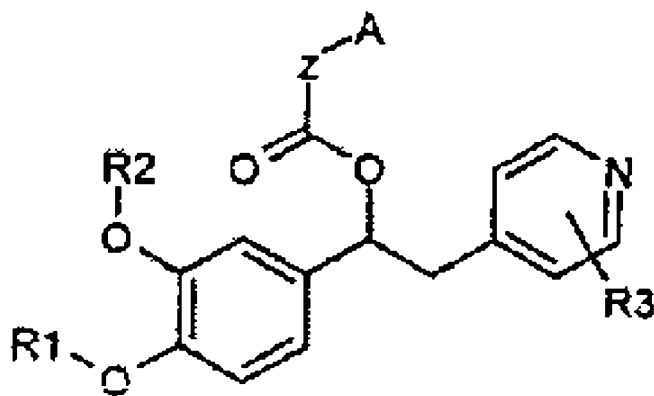
(54) 名稱

作為磷酸二酯酶抑制劑之 1-苯基-2-吡啶烷基醚衍生物

DERIVATIVES OF 1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL ALCOHOLS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係關於磷酸二酯酶4(PDE4)酵素抑制劑。特定言之，本發明係關於屬於1-苯基-2-吡啶烷基醇之衍生物之化合物、此等化合物之製備方法、含有此等化合物之組成物及其治療用途。



(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：200916440

(43) 公開日：中華民國98(2009)年4月16日

(21) 申請案號：097130008

(22) 申請日：中華民國97(2008)年8月7日

(51) Int. Cl. : **C07D213/61 (2006.01)**
A61P11/00 (2006.01)

A61K31/44 (2006.01)

(30) 優先權主張：2007/08/08

歐洲專利局

07114019.8

(71) 申請人： 吉斯藥品公司 CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
義大利

(72) 發明人： 默里齊歐 戴爾卡尼爾 DELCANALE MAURIZIO；葛布雷列 阿瑪里 AMARI
GABRIELE；伊麗貝塔 亞曼尼 ARMANI ELISABETTA

(72) 代理人： 賴經臣；宿希成

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 72 頁

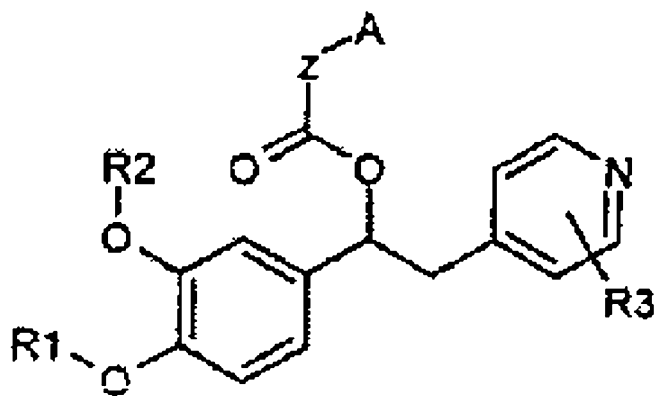
(54) 名稱

作為磷酸二酯酶抑制劑之 1-苯基-2-吡啶烷基醚衍生物

DERIVATIVES OF 1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL ALCOHOLS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

(57) 摘要

本發明係關於磷酸二酯酶4(PDE4)酵素抑制劑。特定言之，本發明係關於屬於1-苯基-2-吡啶烷基醇之衍生物之化合物、此等化合物之製備方法、含有此等化合物之組成物及其治療用途。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關磷酸二酯酶 4 (PDE4) 酵素之抑制劑。特定言之，本發明係關於屬於 1-苯基-2-吡啶烷基醇之衍生物之化合物、此等化合物之製備方法、含有此等化合物之組成物及其治療用途。

【先前技術】

呼吸道阻塞係為多種嚴重呼吸道疾病包括氣喘及慢性阻塞性肺疾(COPD)之特徵。導致呼吸道阻塞之事件包括呼吸道壁水腫、黏液產量增加及發炎。

呼吸道疾病諸如氣喘及 COPD 之治療用藥目前係經由吸入投予。吸入投藥途徑優於系統性投藥途徑之優點之一為可將藥物直接遞送於作用部位，避免任何系統性副作用，如此導致更為快速的臨床反應及更高治療比。

吸入性皮質類固醇為氣喘之目前首選的維持治療，且用於急性症狀的緩解可合併使用支氣管擴張劑 β_2 促效劑，二者構成目前該疾病治療上的基石。目前 COPD 的處理大半為根據症狀以吸入性抗膽鹼激性劑及吸入性 β_2 腎上腺受體激動劑利用支氣管擴張治療。但皮質類固醇用於 COPD 時係無法如同用於氣喘減低發炎反應。

另一類已經就其抗炎效果用於發炎性呼吸道疾病諸如氣喘及 COPD 的治療上廣為人研究的治療劑以酵素磷酸二酯酶(PDE)抑制劑為代表，特別為磷酸二酯酶第 4 型(後文稱作為 PDE4)抑制劑。

先前技術已經揭示多種用作為 PDE4 抑制劑之化合物。但數種第

一代 PDE4 抑制劑諸如洛利普蘭 (rolipram) 及皮拉米萊 (piclamilast) 之用途係受到非期望之副作用所限。該等副作用包括由於作用於中樞神經系統之 PDE4 造成噁心及嘔吐；以及由於對腸道壁細胞中 PDE4 之作用而導致胃酸分泌。

該等副作用之起因已經廣泛研究。

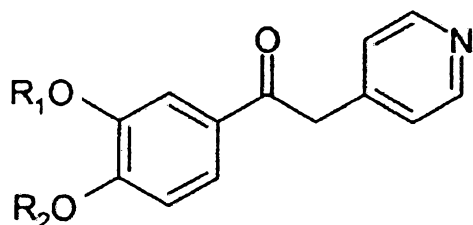
發現 PDE4 係以兩種表示不同組態的分別形式存在，被設計成為高親和力洛利普蘭結合位置或 HPDE4，特別係存在於中樞神經系統及體壁細胞；以及低親和力洛利普蘭結合位置或 LPDE4 (Jacobitz, S 等人 Mol. Pharmacol, 1996, 50, 891-899)，出現於免疫細胞及發炎細胞。雖然兩種形式皆具有催化活性，但其對抑制劑之敏感度有別。特別對 LPDE4 具有較高度親和力之化合物顯然較不容易誘發副作用，諸如噁心、嘔吐及增加胃酸分泌。

LPDE4 靶定作用之效果係導致對第二代 PDE4 抑制劑諸如西洛米萊 (cilomilast) 及洛路米萊 (roflumilast) 之選擇性略為改良。但此等化合物仍然不具有對 LPDE4 之良好選擇性。

其他作為 PDE4 抑制劑之化合物類別已經揭示於先前技術。

舉例言之，EP 1634606 揭示其中之酮衍生物，例如苯并呋喃或 1,3-苯并二呋啶衍生物。

WO 9402465 揭示其中係如下通式之酮衍生物等



其中 R_1 為低碳烷基及 R_2 為烷基、烯基、環烷基、環烷基、環烯基、環硫烷基或環硫烯基。

Celltech Therapeutics 之 WO 9535281 係有關經三取代之苯基衍生物。

二案皆未述及有關使用 HPDE4 抑制作用相關之副作用問題，也未報告有關對 HPDE4 及 LPDE4 之親和力資料。

因此，雖然至目前為止已經揭示數種 PDE4 抑制劑，但仍然需要有更有效且耐受性更佳的化合物。

特別，提供更具選擇性化合物係非常有利的，例如相對於對 HPDE4 之親和力，具有對 LPDE4 更高的親和力俾便衰減或避開與其抑制相關之副作用。

本發明經由提供對 LPDE4 具有改良之選擇性之 PDE4 抑制劑而解決此等問題。

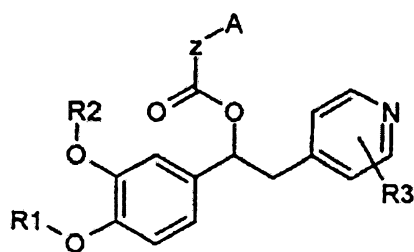
實際上，目前已發現提供帶有可與 PDE4 之活性位置交互作用之額外部分的一種 PDE4 抑制劑，其係改良對 LPDE4 抑制劑之選擇性。

本發明之 PDE4 抑制劑當吸入性投予時可有效發揮功效，且其特徵在於肺臟中之持續性良好及系統性作用時間短。

【發明內容】

本發明係針對作為磷酸二酯酶 4 (PDE4) 酵素抑制劑之化合物、該等化合物之製備方法、含有該等化合物之組成物及其治療用途。

特別，本發明係針對通式(I)之 1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物



(I)

其中：

Z 係選自於由下列所組成之組群

$(\text{CH}_2)_m$ 其中 $m=0$ 、1 或 2；

$(\text{CH}_2)_n\text{O}$ 其中 $n=1$ 、2 或 3；

$\text{O}(\text{CH}_2)_p$ 其中 $p=0$ 、1、2 或 3；

CH_2SO_2 ；

CHNR_6 ；

CH_2NR_6 ；

NR_6 其中 R_6 為 H 或線性或分支 (C_1 - C_4) 烷基；

OCOR_4R_5 ；及

CR_4R_5 其中

R_4 分別係選自 H 或線性或分支 (C_1 - C_4) 烷基，較佳為甲基，視需要可經以 (C_1 - C_4) 環烷基取代及

R_5 分別係選自於下列所組成之組群

-線性或分支 (C_1 - C_4) 烷基，較佳為甲基；

-苯基；

-苄基；

$-\text{NH}_2$ ；及

-HNCOR'，其中 R' 為線性或分支(C₁-C₄)烷基，較佳為第三丁基；

R₁ 及 R₂ 為相異或相同，且分別係選自於由下列所組成之組群

-H；

-線性或分支(C₁-C₆)烷基，視需要可經以選自於(C₃-C₇)環烷基或(C₅-C₇)環烯基之一個或多個取代基取代；

-(C₃-C₇)環烷基；

-(C₅-C₇)環烯基；

-線性或分支(C₂-C₆)烯基；及

-線性或分支(C₂-C₆)炔基；

R₃ 為分別選自於由 H、CN、NO₂、CF₃ 及鹵原子中之一個或多個取代基；

A 為環系，其為單環系環或雙環系環，可為飽和、部分不飽和或不飽和，諸如芳基、(C₃-C₈)環烷基或雜芳基，該環系 A 含有 5 至 10 個環原子，其中至少一個環原子為雜原子(例如 N、S 或 O)，其中於 A 環系上之任選的取代基 R_x 可為一個或多個，可相同或相異，且分別係選自於由下列所組成之組群：

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支(C₁-C₆)烷基；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支(C₂-C₆)烯基；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支

(C₂-C₆)炔基；

-(C₅-C₇)環烯基；

-苯基；

-(C₃-C₇)雜環烷基；

-OR₇ 其中 R₇ 係選自於由下列所組成之組群

-H；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；

-(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₇)雜環烷基；

-CO(C₁-C₆)烷基；

-COO(C₁-C₆)烷基；

-苯基；

-苄基；

-(C₁-C₁₀)烷基-NR₈R₉ 其中 R₈ 及 R₉ 分別係選自於由 H、線性或分支

(C₁-C₆)烷基所組成之組群，且與其鏈接之氮原子形成飽和、部

分飽和或不飽和環，較佳 NR₈R₉ 係鏈接至(C₁-C₁₀)烷基形成例如

飽和、部分飽和或不飽和哌啶環、吡啶環、咪唑環，其中此等

環視需要可經以(C₁-C₄)烷基取代；及

-鹵原子；

-CN；

-NO₂；

-NR₁₀R₁₁ 其中 R₁₀ 及 R₁₁ 為相異或相同，且分別係選自於由下列所

組成之組群

-H；

-線性或分支(C₁-C₆)烷基，視需要可經以苯基或(C₃-C₇)環烷基取代；

-COC₆H₅；

-CO-(C₁-C₄)烷基；

-COO-(C₁-C₄)烷基；

-CONH-(C₁-C₆)烷基-R₁₂，其中 R₁₂ 係選自於由下列所組成之組群

-H；

-(C₁-C₄)烷基；

-OR₄R₅；及

-CONH(C₁-C₄)烷基-N(C₁-C₄)烷基；

或其可與其鏈結之氮原子形成飽和環或部分飽和環，較佳為哌啶環；

-(C₁-C₄)烷基-NR₁₀R₁₁；

-COR₁₂ 其中 R₁₂ 為苯基或線性或分支(C₁-C₆)烷基；

-酮基；

-HNSO₂R₁₃ 其中 R₁₃ 為(C₁-C₄)烷基或苯基視需要可經以鹵原子或經以(C₁-C₄)烷基取代；

-SO₂R₁₄ 其中 R₁₄ 為(C₁-C₄)烷基、OH 或 NR₁₀R₁₁ 其中 R₁₀ 及 R₁₁ 係如前文定義；

-SOR₁₅ 其中 R₁₅ 為苯基或(C₁-C₄)烷基；

-SR₁₆ 其中 R₁₆ 為 H、苯基或(C₁-C₄)烷基；

-COOR₁₇ 其中 R₁₇ 為 H、(C₁-C₄)烷基、苯基或苄基；及

-(CH₂)_qOR₁₈，其中 q=1、2、3 或 4 及 R₁₈ 為 H 或(C₁-C₄)環烷基；

及其醫藥上可接受之鹽及於其吡啶環上之 N 氧化物。

本發明也涵蓋其醫藥上可接受之鹽及/或溶劑合物。

本發明進一步係有關於吡啶環上之相對應之 N 氧化物。

本發明進一步包含一種製備通式(I)化合物之方法。

本發明也提供單獨通式(I)化合物或與一種或多種醫藥上可接受之載劑混合所組成之醫藥組成物。

於又一態樣中，本發明提供通式(I)化合物作為藥物之用途。

於又一態樣中，本發明提供通式(I)化合物用於製造藥物之用途。

特別本發明提供通式(I)化合物用於特徵為磷酸二酯酶 4 (PDE4) 活性過高之任何疾病及/或期望抑制 PDE4 活性之任何疾病之預防及/或治療。

特別，通式(I)化合物單獨或與其它活性成分組合可投予特徵為呼吸道阻塞之呼吸道疾病，諸如氣喘及 COPD 之預防及/或治療。

於又一態樣中，本發明提供通式(I)化合物用於製備以非期望的發炎性免疫反應為特徵或相關聯，或由 TNF- α 及 PDE4 過度分泌所誘生的或相關聯的發炎性疾病、病症或症狀之預防及/或治療用藥物之用途。

此外，本發明提供一種治療及/或預防其中需要 PDE4 抑制之任

何疾病之方法，該方法包含對有需要該治療之病人投予治療有效量之通式(I)化合物。

(定義)

如此處使用「鹵原子」一詞包括氟、氯、溴及碘，較佳為氯。

如此處使用「線性或分支(C₁-C_x)烷基」其中 x 為大於 1 之整數所示，係指其中組成碳原子數目係於 1 至 x 之範圍之直鏈及分支烷基。特別烷基為甲基、乙基、正丙基、異丙基及第三丁基。

於該等基團中，一個或多個氫原子視需要可為鹵原子，較佳為氯或氟所置換。

衍生之所示「(C₂-C₆)烯基」及「(C₂-C₆)炔基」係以類似方式解譯。

如此處使用「(C₃-C_x)環烷基」所示，此處 x 為大於 3 之整數，係指含有 3 個至 x 個環碳原子之環狀非芳香族烴基。實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

於該等基團中，一個或多個氫原子視需要可由鹵原子、較佳為氯或氟取代。

如此處使用「(C₃-C₇)雜環烷基」所示係指視需要可經以一個或多個(C₁-C₄)烷基取代之含有一個或多個雜原子(例如 N、S 或 O)之環狀非芳香族烴基。

衍生之所示「(C₁-C_x)環烷氧基」係以類似方式解譯。

衍生之所示「(C₅-C_x)環烯基」，此處 x 為大於 5 之整數，係以類似方式解譯。

如此處使用「環系」所示係指可為飽和、部分不飽和或不飽和之單環或雙環環系，諸如芳基、(C₃-C₈)環烷基或含 5 至 10 個環原子其中至少一個環原子為雜原子(例如 N、S 或 O)之雜芳基。

適當單環系之實例包括苯基、吡啶基、哌啶基、哌啶基、咪啉基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、二噁吡、咪唑及咪唑啉。

適當二環系之實例包括萘基、喹啉基、異喹啉基、茛菪基、芴基、苯并咪唑基、苯并咪唑啉基、黃嘌呤基及其部分氫化或全部氫化衍生物。

【實施方式】

本發明係針對一類用作為磷酸二酯酶 4 (PDE4) 酵素抑制劑之化合物。

該類化合物抑制環狀核苷酸特別為環狀腺苷單磷酸(cAMP)轉換成為其無活性 5' -單核苷酸形式。

於呼吸道中，對環狀核苷酸特別為 cAMP 之胞內濃度升高之生理反應，導致免疫細胞及前發炎細胞諸如肥大細胞、巨噬細胞、T 細胞、嗜伊紅球及嗜中性球之活性受抑制，結果導致發炎媒介物質的釋放減少，該等發炎媒介物質包括細胞激素類諸如 IL-1、IL-3 及腫瘤壞死因子- α (TNF- α)。

其亦導致呼吸道平滑肌鬆弛及水腫減輕。

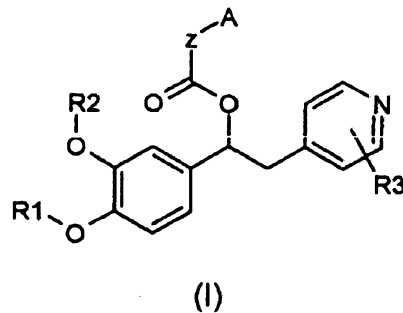
先前已經識出 PDE4 之催化位置：主要包含存在有兩個凹槽次級結構諸如 S₀ 及 S₁ 之疏水區，及含有金屬離子 Zn²⁺ 及 Mg²⁺ 之親水區，

其又包含環繞金屬離子展開的凹槽次級結構 S_2 及由該疏水性凹槽中央分支約 90 度之凹槽次級結構 S_3 。

大部分先前技術化合物設有一個可與疏水區凹槽次級結構 S_0 及 S_1 交互作用之部分，諸如經取代之兒茶酚基；及有另一個與 S_2 凹槽次級結構之金屬離子間接交互作用之部分，例如雜環諸如吡啶或吡咯啶。

本發明係針對下述化合物，該化合物係設計成可藉經取代之兒茶酚部分維持與凹槽次級結構 S_0 及 S_1 之交互作用，以及藉吡啶環維持於金屬離子區交互作用，此點係類似其它已知之 PDE4 抑制劑，但差異在於存在有可與凹槽次級結構 S_3 建立額外交互作用之額外基團。

特別，本發明係關於通式(I) 1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物



藥學上可接受之鹽包括經由作為鹼之主要化合物與無機酸或有機酸反應形成鹽所得者，例如鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、甲磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、草酸鹽、順丁烯二酸鹽、丁二酸鹽及檸檬酸鹽。

熟諳技藝人士顯然易知通式(I)化合物可含有非對稱中心。因此本發明也包括其光學立體異構物及其混合物。

當根據本發明之化合物具有至少一個非對稱中心時，如此可呈

對映異構物存在。當根據本發明之化合物擁有兩個或多個非對稱中心時，可額外呈非對映異構物存在。須了解全部此等異構物及其呈任一種比例之混合物係涵蓋於本發明之範圍。

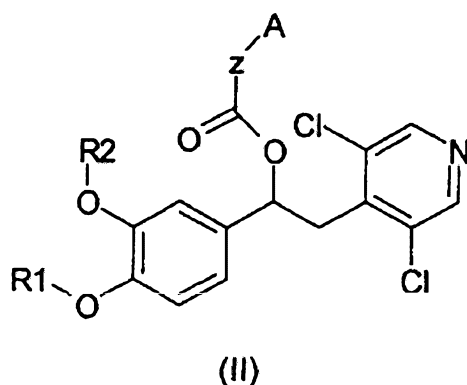
通式(I)化合物顯示試管內對 PDE4 酶之抑制活性係於 nM 之範圍，顯然當經由氣管內投予 COPD 動物研究模型時於肺臟具有良好活性。

於某些情況下，也具有於肺臟之維持濃度，但未見任何可檢測得之血漿濃度，此乃系統性作用時間短的指標。

此等化合物對 LPDE4 比較對 HPDE4 具有出乎意外的高選擇性之一項解釋為其皆具有一個特徵部分，可經由 A 取代基而嵌合入 PDE4 酵素之催化位置之 S_3 凹槽次級結構。

由實施例 13 報告之結果可知，本發明之代表性化合物對 LPDE4 之選擇性確實為對 HPDE4 之 1319 倍。

通式(I)化合物之較佳組群為其中根據通式(II)，2-吡啶基環於 3 及 5 位置經以兩個氯原子取代者



其中 R_1 、 R_2 、Z 及 A 係如前文定義。

較佳當 R_1 或 R_2 為 H 時，於兒茶酚基上之另一個取代基非為 H。

較佳 R_1 及 R_2 皆非為 H。

更佳通式(II)化合物之第一組群為其中：

R_1 及 R_2 係如前文定義；

Z 為 $(CH_2)_n$ 其中 n 為 0；及

A 係如前文定義。

更佳之第二組群為其中：

R_1 及 R_2 係如前文定義；

Z 為 CHR_5 其中 R_5 為線性或分支(C_1-C_4)烷基，較佳為甲基；及

A 係如前文定義。

更佳化合物之第三組群為其中：

R_1 及 R_2 係如前文定義；

Z 為 CR_4R_5 其中 R_4 及 R_5 皆為線性或分支(C_1-C_4)烷基，且與其鏈接之碳原子形成一個具有 3、4、5 或 6 個碳原子，較佳具有 3 個碳原子之環；以及

A 係如前文定義。

於較佳具體例中之一者，A 為經取代及 R_x 係選自於由線性或分支(C_1-C_6)烷基、線性或分支(C_2-C_6)烯基、線性或分支(C_2-C_6)炔基或 OR_7 ，其中 R_7 係如前文定義所組成之組群。

於另一個較佳具體例中，A 為經取代及 R_x 為可改良整個分子之水中溶解度之基團，諸如 $NR_{10}R_{11}$ 或 $HNSO_2R_{13}$ ，其中 R_{10} 、 R_{11} 及 R_{13} 係如前文定義。

於本發明之特定具體例中，當 A 為雜芳基環時，該環較佳係選

自於由吡咯、吡啶、咪喃、噻吩、咪唑、嘧啶、異嘧啶、噻唑、吡啶、嘧啶、吡啶及咪喃、咪唑、咪唑啉所組成之組群，及更佳為吡啶。

根據較佳具體例，本發明提供如下報告之化合物：

| 化合物 | 化學名 |
|-----|--|
| 1 | 2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 2 | 苯基乙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 3 | 1-苯基-環丙羧酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 4 | 3,4-二甲氧基-苯甲酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 5 | (S)-第三丁氧基羰基胺基-苯基乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 6 | (R)-第三丁氧基羰基胺基-苯基乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 7 | (S)-胺基-苯基-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|---|
| 8 | (R)-胺基-苯基-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 9 | 2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 11 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 12 | 2-(4-異丁基-苯基)丙酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 13 | 2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 14 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 15 | 2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 16 | 2-(4-胺基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 17 | 2-(4-甲磺醯胺基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 25 | 4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 1-(3-環丙基-甲氧基 |

| | |
|----|--|
| | -4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 26 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 27 | 4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 28 | 異菸鹼酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 29 | 菸鹼酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 30 | 4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯甲酸 1-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 31 | 1-(2-{4-[1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙氧基羰基]-苯氧基}-乙基)-1-甲基-哌啶鎊 |
| 32 | 4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 33 | 4-二氟甲氧基-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 |

| | |
|----|--|
| | 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 34 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 35 | 4-(3,4,5-三乙醯氧基-6-乙醯氧基甲基-四氫-吡喃-2-基氧基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 36 | 3-環丙基甲氧基-4-(2-吡啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 37 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 38 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 39 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 40 | 4-胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 41 | 2-(4-胺基-苯基)-丙酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|--|
| 42 | 4-胺基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 43 | 4-二甲基胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 44 | 對苯胺甲酸單-[1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙基]酯 |
| 45 | 3-二甲基胺基-4-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 46 | 4-咪唑-1-基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 47 | 4-二甲基胺基甲基-苯甲酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 48 | 1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 49 | 4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 50 | 3-(環丙基甲基-甲基-胺基)-4-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|---|
| 51 | 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-7-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 52 | 1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 53 | 喹啉-3-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 54 | (1,3-二甲基-2,6-二酮基-1,2,3,6-四氫-嘌呤-7-基)-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 55 | 十六烷酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 56 | 戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 58 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 59 | 4-(3-環丙基甲氧基-脲基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|---|
| 60 | 喹啉-8-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 61 | 3-環丙基甲氧基-4-二甲基胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 62 | 4-[3-(2-甲氧基-乙基)-脲基]-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 63 | 1,3-二甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 64 | 2-(2-氟-聯苯-4-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 65 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 66 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 67 | 2-(6-二甲基胺基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|--|
| 68 | 2-(6-二甲基胺基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 69 | 3-環丙基甲氧基-4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 70 | 4-(3,7,12-三羥基-10,13-二甲基-十六氫-環戊[a]菲-17-基)-戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 71 | 4-(3,7,12-三羥基-10,13-二甲基-十六氫-環戊[a]菲-17-基)-戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 72 | 乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 73 | 苯基乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 74 | 丁酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 75 | 4-苯基-丁酸 1-(3-環丙基甲氧基-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 76 | 4-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-脲基]-苯甲酸 1-(3-環丙 |

| | |
|----|---|
| | 基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 77 | 6-二甲基胺基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 78 | 乙醯氧基-苯基-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 79 | 1-(3-甲磺醯胺基-4-甲氧基-苯基)-環丙烷-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 80 | 1-[3-(環丙基甲基-甲基-胺基)-4-甲氧基-苯基]-環丙烷羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 81 | 氧基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 82 | 2,3-二氫-苯并[1,4]二𨔵啉-6-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 83 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(2,2-二氯-苯并[1,3]二𨔵啉-5-基)乙酯 |
| 84 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 2-(3,5-二氯- |

| | |
|----|--|
| | 吡啶-4-基)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𧄀啉-6-基)乙酯 |
| 85 | 3,4,5-三乙氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 86 | 4-氟-3-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 87 | 1-甲氧基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 88 | 3,4,5-三氟-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 89 | 2-(2-氟-聯苯-4-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 90 | 2-酮基-噻唑啶-4-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 91 | 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]𧄀啉-7-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 92 | 1-環丙基甲基-3-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 93 | 1-(3',4'-二氯-2-氟-聯苯-4-基)-環丙烷羧酸 1-(3- |

| | |
|-----|---|
| | 環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 94 | 2,3-二氯-苯并[1,4]二𧄀啉-6-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 95 | 6-二甲基胺基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 96 | 1-環丙基甲基-1H-吡啶-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 97 | 4,7,7-三甲基-3-酮基-2-𧄀-二環[2.2.1]庚-1-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 98 | 2-苄氧基-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 99 | (3,4-二甲氧基-苯基硫烷基)-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 100 | 4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 101 | 4-[9-(4-乙基-苯氧基)-壬氧基]-苯甲酸 1-(3-環丙基 |

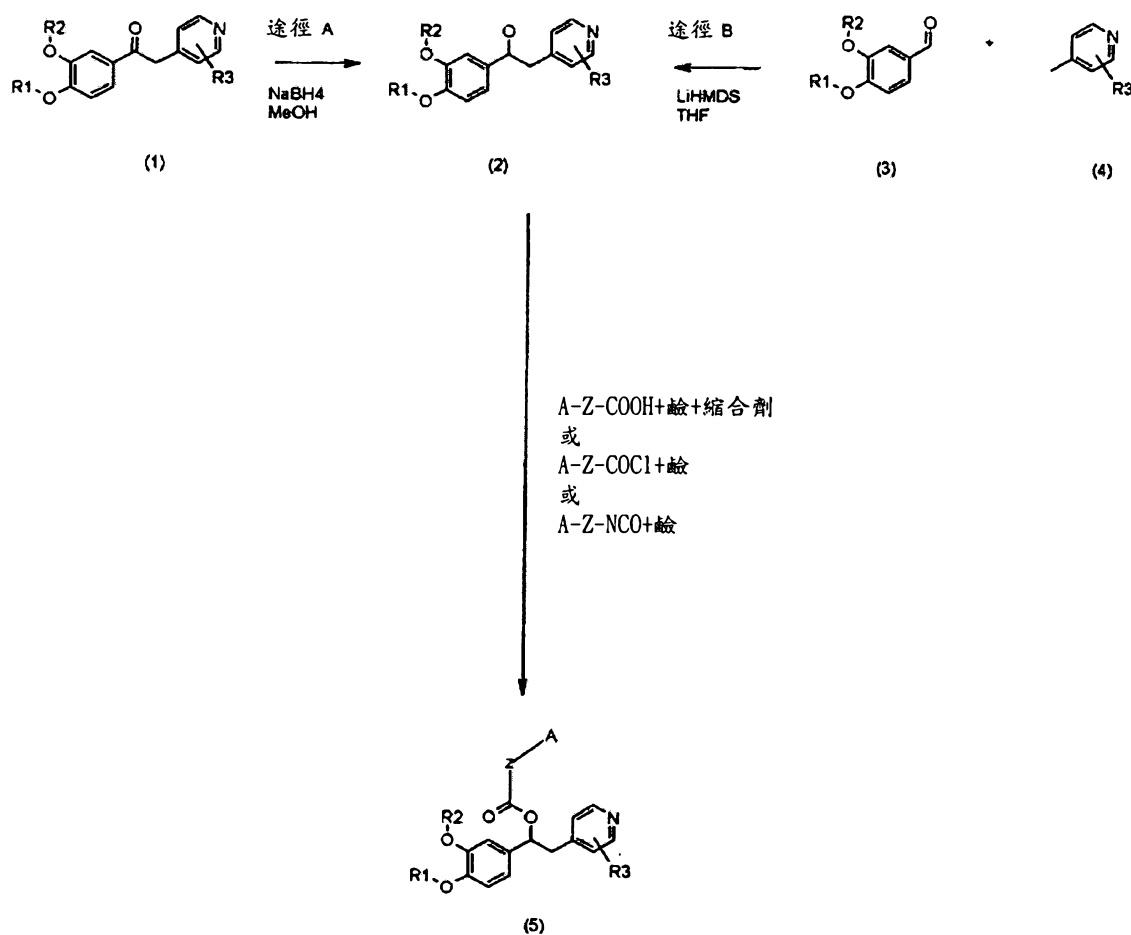
| |
|--------------------------------------|
| 甲氧基-4-(二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
|--------------------------------------|

較佳本發明化合物之特徵為經由其 IC_{50} 測定得知，具有對 LPDE4 之選擇性高於對 HPDE4 之選擇性。

於 LPDE4 之情況下， IC_{50} 為如 Cortijo J et al Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568 所述，評估 IC_{50} 為可產生抑制 50% cAMP 消失之試驗化合物之莫耳濃度；而於 HPDE4 之情況下，如 Duplantier AJ et al J Med Chem 1996; 39: 120-125 所述，評估 IC_{50} 為可產生抑制 50% $[H^3]$ 洛利普蘭結合作用之試驗化合物之莫耳濃度。

較佳本發明化合物之 HPDE4/LPDE4 之 IC_{50} 比係高於 5，較佳高於 10，更佳高於 20，及又更佳高於 100。

通式(I)化合物習知可根據技藝界揭示之方法製備。可使用之若干方法說明如下，報告於如下反應式中且不可視為限制可用於製備本發明化合物之合成方法之範圍。



舉例言之，根據本發明之特定具體例(反應式)，通式(5)化合物可根據一種方法製備，該方法包含下列步驟：

第1步驟-還原通式(1)乙酮衍生物，獲得通式(2)乙醇衍生物(途徑 A)。

該反應可經由使用硼氫化鈉(NaBH₄)於溶劑諸如甲醇，於室溫於氮氣氣體下進行。

第2步驟-添加式 AZCOOH 之適當酸至通式(2)醇衍生物溶液，獲得通式(5)化合物。

該反應係於適當強鹼諸如二異丙基醯胺鋰(LDA)、NaH、二甲基胺基吡啶(DMAP)存在下，以及於縮合劑諸如 1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]甲二醯亞胺鹽酸鹽(EDC)及 N-羥基苯并三唑(HOBT)存在

下，於溶劑諸如二氯甲烷於氮氣氣體下進行。可使用其它溶劑，諸如二甲基甲醯胺(DMF)、四氫呋喃(THF)、氯仿、二噁啉及任何其它技藝界人士已知之非質子性溶劑。於特定具體例中，反應也可於無溶劑存在下進行。

於羧酸 A-Z-COOH 具有反應性基團例如羥基、羧基、硫基或胺基之情況下，需要藉保護基諸如第三丁氧基羰基、苄基、苄氧基羰基、甲基、三甲基矽烷基等保護，且於合成之某個步驟，經由去保護而再度獲得自由態反應性基團；然後已去保護之基團可與適當反應劑例如烷化劑、醯化劑、磺化劑等反應。

官能基之保護及去保護係說明於「Protective Groups in Organic Chemistry」第三版，T. W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)及「Protecting Groups」, P. J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994)。

通式(5)化合物之製備方法可經由將通式 A-Z-COCl 之適當醯基氯或通式 A-Z-NCO 之適當異氰酸酯添加至通式(2)醇衍生物溶液，使用化學計算量或催化量之適當鹼根據熟諳技藝人士眾所周知之程序製備。

通式(2)之醇衍生物另外可經由式(3)苄醛與式(4)甲基吡啶衍生物(途徑 B)使用貳(三甲基矽烷基)-醯胺鋰(LiHMDS)或類似之強鹼及溶劑諸如四氫呋喃(THF)或其它非質子性溶劑反應而製備。

通式(3)及(4)中間物為市面上可購得或可根據參考文獻可得且為熟諳技藝人士眾所周知之方法製備。

通式(5)化合物之 2-吡啶基環上之 N-氧化物可根據參考文獻可得且為熟諳技藝人士眾所周知之方法製備。例如其製法係經由將通式(5)化合物溶解於二氯甲烷或氯仿，然後添加氧化劑諸如間氯過苯甲酸(mCPBA)至所得溶液。其它可使用之氧化劑為過氧化氫、過苯甲酸及過乙酸。

用於該等化合物中 A 為經以對氧化敏感之官能基取代之環，當對應之 N-氧化物另外可經由於途徑 A 之第 2 個步驟之前進行氧化步驟而製備。

本發明提供通式(I)化合物混合一種或多種醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物，例如述於 Remington' s Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N. Y., U. S. A. 。

本發明化合物之投予可根據病人需要而達成，例如經口、經鼻、經腸道外(皮下、靜脈、肌肉、胸骨內及藉輸注投予)、藉吸入、經直腸、經陰道、局部外用、局部、經皮、及經眼球投予。多種固體口服劑型可用於投予本發明化合物包括錠劑、軟膠囊劑、膠囊劑、橢圓片劑、粒劑、口含錠及散劑等固體劑型。本發明化合物可單獨投予或組合技藝界已知之多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑(諸如蔗糖、甘露糖醇、乳糖、澱粉)及賦形劑投予，包括但非限於懸浮劑，增溶劑、緩衝劑、黏結劑、崩散劑、保藏劑、著色劑、矯味劑、潤滑劑等。定時釋放膠囊劑、錠劑及膠漿劑用於投予本發明之化合物亦屬較佳。

多種液體口服劑型也可用於投予本發明化合物，包括水性溶液

劑及非水性溶液劑、乳液、懸浮液、糖漿及醃劑。此等劑型也可含有技藝界已知之適當惰性稀釋劑，諸如水及技藝界已知之賦形劑諸如保藏劑、濕潤劑、甜味劑、矯味劑以及用於乳化及/或懸浮本發明化合物之作用劑。本發明化合物例如可呈等張無菌溶液劑劑型靜脈注射。其它製劑亦屬可能。

用於經直腸投予本發明化合物之栓劑可經由混合本發明化合物之適當賦形劑諸如可可脂、水楊酸酯類及聚乙二醇類而製備。

經陰道藥用之調配物可呈乳膏、膠漿、糊劑、發泡劑、或噴霧劑調配物劑型，其除了活性成分之外，含有諸如技藝界已知之適當載劑。

用於經局部投藥，醫藥組成物可呈乳膏劑、軟膏劑、擦劑、洗劑、乳液、懸浮液、膠漿、溶液、糊劑、散劑、噴霧劑及適合用於投予皮膚、眼、耳或鼻之滴劑等劑型。局部投藥也涉及透過諸如經皮貼片等手段而經皮投予。

用於呼吸道疾病之治療，根據本發明之化合物較佳係藉吸入投予。

吸入式製劑包括吸入式散劑、含推進劑之計量式噴霧劑或不含推進劑之吸入式調配物。

用於呈乾燥散劑投予，可利用先前已知之單劑式吸入器或多劑式吸入器。於該種情況下，散劑可填充於明膠、塑膠或其它膠囊、卡匣或泡胞罩杯包裝或填充於貯器內。

稀釋劑或載劑通常為無毒且對本發明呈化學惰性，例如乳糖劑

或任何其它適合用於改良可吸入分量之添加劑皆可添加至本發明之粉狀化合物。

含有推進劑氣體諸如氫氟烷類之吸入式噴霧劑可含有呈溶液形式或分散形式之本發明化合物。藉推進劑推進之調配物也含有其它成分諸如助溶劑，安定劑及任選地其它賦形劑。

包含本發明化合物之不含推進劑之吸入式調配物可呈於水性介質、醇系介質或水醇介質之溶液或懸浮液形式，可藉熟諳技藝人士已知之噴射霧化器或超音波霧化器或藉軟霧噴霧器諸如 Respimat® 遞送。

本發明化合物可調配作為唯一活性劑，或組合其它醫藥上活性劑投予，包括目前用於治療呼吸道病症之醫藥活性劑，例如 β_2 -促效劑、皮質類固醇及抗膽鹼激性劑或抗蕁毒鹼劑。

本發明化合物之劑量取決於多項因數包括欲治療之特定疾病、症狀嚴重程度、投藥途徑、投藥間隔頻率所使用之特定化合物，化合物之功效、毒理數據、及化合物之藥動學數據資料。

較佳，通式(I)化合物例如可以劑量 0.001 至 1000 毫克/日，較佳為 0.1 至 500 毫克/日投予。

當藉吸入途徑投予時，通式(I)化合物之劑量較佳為 0.01 至 20 毫克/日，較佳為 0.1 至 10 毫克/日。

較佳單獨通式(I)化合物或組合其它活性成分可投予用於任何阻塞性呼吸道疾病諸如氣喘、慢性支氣管炎及慢性阻塞性肺疾 (COPD) 之預防及/或治療。

但通式(I)化合物可用於預防及/或治療任何需要抑制PDE4之疾病。該等疾病包括：過敏疾病狀態諸如異位性皮膚炎、蕁麻疹、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、春季型結膜炎、嗜伊紅性肉芽腫、乾癬、炎性關節炎、類風濕性關節炎、敗血性休克、潰瘍性大腸炎、克隆氏病、心肌及腦之再灌流傷害、慢性腎小球性腎炎、內毒性休克、囊性纖維維化、動脈再狹窄、動脈粥狀硬化、角化症、類風濕性脊柱炎、骨關節炎、胃灼熱、糖尿病、塵肺病、毒性及過敏性接觸性濕疹、異位性濕疹、脂漏性濕疹、單純苔癬、曬傷、會陰部搔癢、斑禿、肥厚性瘢痕、盤狀紅斑性狼瘡、系統性紅斑性狼瘡、濾泡性及廣面積性膿皮病、內生性瘰癧及外生性瘰癧、酒渣鼻、貝歇特氏病(Beghet' s disease)、過敏性紫癍、腎炎、炎性腸病、白血病、多發性硬化、胃腸病、自體免疫病等。

該等疾病也包括神經病症及精神病症諸如阿茲海默氏病、多發性硬化、脊萎縮性脊側索硬化(ALS)、多重系統萎縮(MSA)、精神分裂症、帕金森氏病、杭丁頓氏病、皮克氏病、憂鬱症、中風、及脊索受傷。

現在將藉下列非限制性實施例進一步說明本發明。

[實施例]

[實施例 1]

3,5-二氯-4-甲基吡啶(反應式之中間物(4))之製備

二異丙基胺(70 毫升, 500 毫莫耳)溶解於無水四氫呋喃(THF)(500 毫升), 溶液冷卻至 -10°C 及於攪拌下逐滴添加丁基鋰(2.5N

於己烷，210 毫升，525 毫莫耳)。30 分鐘後，溶液冷卻至 -20°C 及逐滴加入 3,5-二氯吡啶(66.6 克，450 毫莫耳)於四氫呋喃(200 毫升)。溶液於 -10°C 攪拌 30 分鐘，冷卻至 -70°C 及逐滴添加碘甲烷(50 毫升，1.6 莫耳)於四氫呋喃(100 毫升)。讓反應混合物溫熱至室溫，以水(100 毫升)淬熄及以乙醚(3x100 毫升)萃取；組合有機層以硫酸鈉(5 克)脫水及蒸發至乾。粗產物由水性乙醇結晶，然後由己烷結晶，獲得 3,5-二氯-4-甲基吡啶(49.9 克，306 毫莫耳，68%產率)呈白色固體。

MS/ESI⁺ 162-164-166 m/z [MH]⁺。

[實施例 2]

2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酮(反應式之中間物(1)之製備)

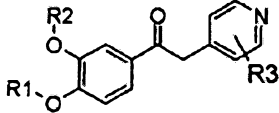
3,5-二氯-4-甲基-吡啶(2.06 克，12.7 毫莫耳)於無水四氫呋喃(30 毫升)之溶液冷卻至 -78°C ，然後於攪拌下逐滴添加 1.8M 二異丙基醯胺鋰於四氫呋喃之溶液(7.4 毫升，13.3 毫莫耳)，溫度維持低於 -70°C 。所得溶液攪拌 30 分鐘，然後逐滴加入 3,4-二甲氧基-苯甲醯氯(2.55 克，12.7 毫莫耳)於無水四氫呋喃(20 毫升)之溶液，溫度維持低於 -70°C 。攪拌 15 分鐘後，添加冰(20 克)，接著又添加 500 毫升水。混合物以乙酸乙酯(2x50 毫升)萃取，組合有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下蒸發獲得油，油藉急速層析術純化(洗提劑：乙酸乙酯/石油醚由 10/90 至 30/70 v:v)。

獲得 2.1 克(6.4 毫莫耳，52%產率)標題化合物呈白色固體。

MS/ESI⁺ 326-328-330 m/z [MH]⁺; ¹H NMR (CDCl₃ 調校於 7.26 ppm) 3.91 及 3.95 (2s, 6H), 4.62 (s, 2H), 6.91-6.95 (d, 1H), 7.53-7.54 (d, 1H), 7.67-7.75 (dd, 1H), 8.49 (s, 2H).

下列中間物係使用該途徑之適當溶劑製備：

[表 1]

|  | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|--|
| 中間物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 分析 |
| 1 | Me | 環戊基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 326-328-330[MH] ⁺ |
| 1a | Me | 環丙基甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 366-368-370[MH] ⁺ |
| 1b | 二氟甲基 | 環丙基甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 402-404-406[MH] ⁺ |
| 1c | 二氟甲基 | 二氟甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 398-400-402[MH] ⁺ |
| 1d | 二氟甲基 | Me | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 362-366-368[MH] ⁺ |
| 1e | 二氟甲基 | 環戊基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 416-418-420[MH] ⁺ |

[實施例 3]

2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙醇(反應式之中間物(2)之製備)

(途徑 A)

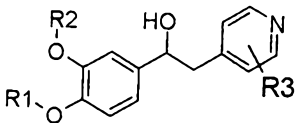
硼氫化鈉 NaBH₄(45.2 毫克, 2.5 當量)於室溫於氮氣氣體下添加至 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙醇(150 毫克, 1 當量)於甲醇(5 毫升)之懸浮液。混合物於室溫攪拌隔夜, 然後反應以水淬熄及以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物於矽氧凝膠上以由石油醚/乙酸乙酯 9/1 v/v

至石油醚/乙酸乙酯 7/3 v/v 之梯度洗提，藉急速層析術純化，獲得 75 毫克標題化合物(50%產率)。

MS/ESI⁺ 328-330-332[MH]⁺。

下列中間物係使用該途徑以適當溶劑製備：

[表 2]

|  | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|--|
| 中間物 | R ₁ | R ₂ | R ₃ | 分析 |
| 2 | Me | 環戊基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 328-330-332[MH] ⁺ |
| 2a | Me | 環丙基甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 368-370-372[MH] ⁺ |
| 2b | 二氟甲基 | 環丙基甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 404-406-408[MH] ⁺ |
| 2c | 二氟甲基 | 二氟甲基 | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 400-402-404[MH] ⁺ |
| 2d | 二氟甲基 | Me | 3,5-二氯 | MS/ESI ⁺ 364-368-370[MH] ⁺ |

[實施例 4]

2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙醇(反應式之中間物(2)之製備)

(途徑 B)

3,5-二氯-4-甲基吡啶(500 毫克, 1 當量)於氮氣氣體下於-60°C 溶解於無水 THF (2 毫升)。經注射器逐滴添加 LiN(TMS)₂ (1.0M 於 THF, 3.38 毫升, 1.1 當量), 維持溫度低於-55°C。混合物轉成黃色, 於-60°C 攪拌約 30 分鐘。然後經注射器逐滴添加 3,4-二甲氧基苯醛(513 毫克, 1 當量)於無水 THF (2 毫升)之溶液, 維持溫

度低於 -55°C 。於添加後，混合物徐緩溫熱至室溫，及於室溫攪拌約 2 小時。然後以水淬熄及以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物以乙醚濕磨，及過濾獲得 741 毫克標題化合物，呈白色固體(73%產率)。MS/ESI⁺ 328-330-332 [MH]⁺。

[實施例 5]

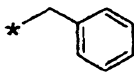
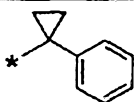
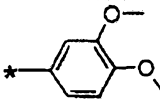
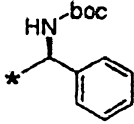
(S)-2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯(化合物 1)之製備

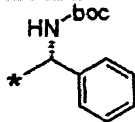
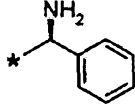
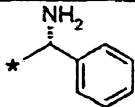
(1-乙基-3-[3-二甲基胺基丙基]甲二醯二亞胺鹽酸鹽)(EDC.HCl) (345 毫克, 3 當量)於室溫於氮氣氣體下添加至 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙醇(200 毫克, 1 當量), (S)-2-(4-異丁基-苯基)-丙酸(148 毫克, 1.2 當量)及 4-二甲基胺基吡啶(DMAP) (37 毫克, 0.5 當量)於無水二氯甲烷(8 毫升)之溶液。混合物於室溫攪拌隔夜，然後以飽和氯化銨(20 毫升)處理，及以乙酸乙酯(2×20 毫升)萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物於二氧化矽凝膠上以梯度洗提(由石油醚/乙酸乙酯 9/1 v/v 至石油醚/乙酸乙酯 7/3 v/v)藉急速層析術純化，獲得 259 毫克純化合物。

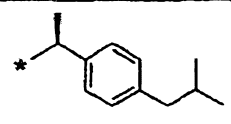
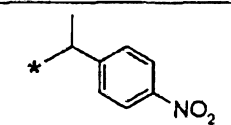
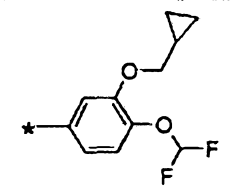
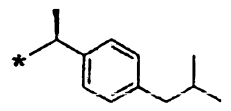
下列化合物係使用該途徑以適當反應劑製備：

[表 3]

| 化合物 | R ₁ | R ₂ | Z-A | 分析 |
|-----|----------------|----------------|-----|--|
| 1 | Me | Me | | MS/ESI ⁺ 516-518-520 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm, 非鏡像異構物之混合) δ: 8.47 及 8.31(s*, 1H); 7.05(m*, 4H); 6.96-6.63(m*, 3H); 6.10(m*, 1H); 3.89 及 3.86 (s*, 3H); 3.86 及 3.70(s*, 3H); 3.69-3.49(m*, 2H); 3.24(m*, 1H); 2.48 及 2.46(d*, 2H); 1.88(m*, 1H); 1.39(d*, 3H); 0.94 及 0.92(d*, 3H). |

| | | | | |
|---|------------------|------------|---|---|
| 2 | Me | Me |  | MS/ESI ⁺ 446-448-450 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.42(s*, 2H); 7.26(m*, 3H); 7.17(m*, 2H); 6.89(dd*, 1H); 6.82(d*, 1H); 6.79(d*, 1H); 6.14(dd*, 1H); 3.89(s*, 3H); 3.80(s*, 3H); 3.61(dd*, 1H); 3.58 及 3.55(ABq, 2H); 3.29(dd*, 1H). |
| 3 | Me | Me |  | MS/ESI ⁺ 472-474-476 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.45(s*, 2H); 7.34-7.26(m*, 5H); 6.79(m*, 2H); 6.68(m*, 1H); 6.15(dd*, 1H); 3.89(s*, 3H); 3.80(s*, 3H); 3.49(dd*, 1H); 3.15(dd*, 1H); 1.54(m*, 1H); 1.43(m*, 1H); 1.22(m*, 1H); 1.10(m*, 1H). |
| 4 | Me | Me |  | MS/ESI ⁺ 492-494-496 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.47(s*, 1H); 7.72(dd*, 1H); 7.54(d*, 1H); 7.04(dd*, 1H); 7.01(d*, 1H); 6.89(d*, 1H); 6.88(d*, 1H); 6.34(dd*, 1H); 3.95(s*, 3H); 3.93(s*, 3H); 3.91(s*, 3H); 3.89(s*, 3H); 3.82(dd*, 1H); 3.41(dd*, 1H). |
| 5 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.21(s*, 2H), 7.36-7.22(m*, 3H), 7.16(m*, 3H), 7.00(m*, 2H), 6.65(dd*, 1H), 6.09(dd*, 1H), 5.31(br* s*, 2H), 3.93(d*, 2H), 3.54 (dd*, 1H), 3.17(dd*, 1H), 1.40(s*, 9H), 1.30(m*, 1H); 0.68(m*, 2H), 0.42(m*, 2H). |

| | | | | |
|---|------------------|------------|---|--|
| 6 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 637-639-641 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.21(s*, 2H), 7.36- 7.22(m*, 3H), 7.16(m*, 3H), 7.00(m*, 2H), 6.65(dd*, 1H), 6.09(dd*, 1H), 5.31(br* s*, 2H), 3.93(d*, 2H), 3.54 (dd*, 1H), 3.17(dd*, 1H), 1.40(s*, 9H), 1.30(m*, 1H); 0.68(m*, 2H), 0.42(m*, 2H). |
| 7 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm, 非鏡像異構物之混合) δ: 8.49 及 8.19(s* 2H); 7.40-7.22(m*, 3H); 7.17(m*, 2H); 6.97(m*, 2H); 6.63 及 6.57(dd*, 1H); 6.53(m*, 1H); 6.08 及 6.04(dd*, 1H); 3.90(d*, 2H); 3.64-3.44(m*, 2H); 3.24 及 3.13(dd*, 1H); 1.22(m*, 1H); 0.66(m*, 2H); 0.36(m*, 2H). |
| 8 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 537-539-541 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.25 (s*, 2 H), 7.35 - 7.22 (m*, 3 H), 7.18 (m*, 3 H), 6.99 (dd*, 1 H), 6.94 (d*, 1 H), 6.64 (dd*, 1 H), 6.10 (dd*, 1 H), 4.52 (s*, 1 H), 3.87 (m*, 2 H), 3.55 (dd*, 1 H), 3.13 (dd*, 1 H), 1.74 (br* s*, 2 H), 1.30 (m*, 1 H), 0.69 (m*, 2 H), 0.40 (m*, 2 H) |

| | | | | |
|----|------------------|------------|---|--|
| 9 | Me | 環戊基 |  | MS/ESI ⁺ 570-572-574 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm) δ: 8.46(s*, 2H), 7.04(m*, 4H), 6.72(d*, 1H), 6.71(d*, 1H), 6.67(dd*, 1H), 6.06(dd*, 1H), 4.60(m*, 1H), 3.82(s*, 3H), 3.65(q*, 1H), 3.56(dd*, 1H), 3.26(dd*, 1H), 2.45(d*, 2H), 1.95-1.75(m*, 7H), 1.70-1.54(m*, 2H), 1.39(d*, 3H), 0.91(d*, 6H) 及 8.30(s*, 2H), 7.04(m*, 4H), 6.89(dd*, 1H), 6.88(d*, 1H), 6.82(d*, 1H), 6.10(dd*, 1H), 4.75(m*, 1H), 3.85(s*, 3H), 3.63(q*, 1H), 3.56(dd*, 1H), 3.19(dd*, 1H), 2.47(d*, 2H), 1.95-1.75(m*, 7H), 1.70-1.54(m*, 2H), 1.38(d*, 3H), 0.93(d*, 6H). |
| 10 | Me | Me |  | MS/ESI ⁺ 505-507-509 [MH] ⁺ |
| 11 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 644-646-648 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26 ppm): 8.48(s*, 2H); 7.66(dd*, 1H); 7.58(d*, 1H); 7.21(d*, 1H); 7.19(d*, 1H); 7.08(dd*, 1H); 7.04(dd*, 1H); 6.72(dd*, 1H); 6.63(dd*, 1H); 6.30(dd*, 1H); 3.92(d*, 2H); 3.90(d*, 2H); 3.73(dd*, 1H); 3.39(dd*, 1H); 1.29(m*, 2H); 0.68(m*, 4H); 0.38(m*, 4H). |
| 12 | CHF ₂ | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI ⁺ 593-595-597 [MH] ⁺ |

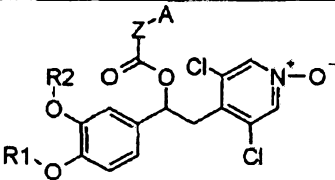
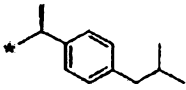
[實施例 6]

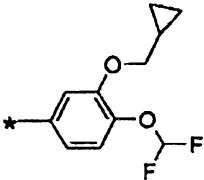
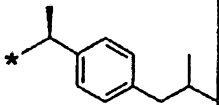
(S)-2-(4-異丁基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯(化合物 13)之製備

化合物 1 (51.5 毫克, 0.1 毫莫耳) 溶解於二氯甲烷(1 毫升)。
 添加間氯過苯甲酸(mCPBA, 15 毫克, 0.12 毫莫耳), 所得溶液於
 室溫攪拌 2 小時。然後混合物以二氯甲烷(5 毫升)稀釋及以 1N 氫
 氧化鈉(5 毫升)萃取。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產
 物藉製備性 HPLC 純化, 獲得 37 毫克標題化合物。

下列化合物係遵照相同程序使用適當反應劑製備:

[表 4]

|  | | | | |
|---|----------------|----------------|---|--|
| 化合物 | R ₁ | R ₂ | Z-A | 分析 |
| 13 | Me | Me |  | MS/ESI ⁺ 532-534-536 [MH] ⁺ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ 調校於 7.26ppm, 非鏡像異構物之混合), δ: 8.11 及 7.89 (s*, 2 H), 6.97 - 7.10 (m*, 4 H), 6.79 - 6.94 及 6.53 - 6.76 (m*, 3 H), 5.96 及 6.05 (dd*, 1 H), 3.82 及 3.82(s*, 3 H), 3.67 及 3.82(s*, 3 H), 3.60 (m*, 1 H), 3.41 及 3.46(dd*, 1 H), 3.08 及 3.17(dd*, 1 H), 2.43 及 2.49 (d*, 2 H), 1.74 - 1.93 (m*, 1 H), 1.36 及 1.39(d*, 3 H), 0.88 及 0.90 (d*, 6 H) |

| | | | | |
|----|----------|------------|--|---|
| 14 | CHF 2 | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI+ 660-662-664 [MH] +; 1H NMR (CDCl3 調校 於 7.26 ppm): 8.25 (s*, 2 H), 7.65 (dd*, 1 H), 7.57 (d*, 1 H), 7.22 (d*, 1 H), 7.21 (d*, 1 H), 7.01 - 7.10 (m*, 2 H), 6.73 (t*, 1 H), 6.63 (t*, 1 H), 6.29 (dd*, 1 H), 3.92 (d*, 2 H), 3.91 (d*, 2 H), 3.73 (dd*, 1 H), 3.36 (dd*, 1 H), 1.18 - 1.43 (m*, 2 H), 0.56 - 0.77 (m*, 4 H), 0.23 - 0.50 (m*, 4 H) |
| 15 | CHF 2 | 環丙基- 甲基 |  | MS/ESI+ 609-611-613 [MH] + |

下列化合物係以類似先前各實施例所述方法，以適當選用反應劑及根據先前說明之大致合成方法而製備：

| 化合物 | 化學名 |
|-----|---|
| 26 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 27 | 4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 28 | 異菸鹼酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|---|
| 29 | 菸鹼酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 30 | 4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯甲酸 1-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 31 | 1-(2-{4-[1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-乙氧基羰基]-苯氧基}-乙基)-1-甲基-哌啶鎗 |
| 32 | 4-(2-咪啉-4-基-乙氧基)-苯甲酸環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 33 | 4-二氟甲氧基-3-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 34 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 35 | 4-(3,4,5-三乙醯氧基-6-乙醯氧基甲基-四氫-哌喃-2-基氧基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 36 | 3-環丙基甲氧基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 |

| | |
|----|---|
| | 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 37 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 38 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯 |
| 39 | 2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 40 | 4-胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 41 | 2-(4-胺基-苯基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 42 | 4-胺基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 43 | 4-二甲基胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 44 | 對苯胺甲酸單-[1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙基]酯 |
| 45 | 3-二甲基胺基-4-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶 |

| | |
|----|--|
| | -4-基)乙酯 |
| 46 | 4-咪唑-1-基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 47 | 4-二甲基胺基甲基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 48 | 1-甲基-1H-咪唑-4-羧酸 1-(3-環丙基-甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 49 | 4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 50 | 3-(環丙基甲基-甲基-胺基)-4-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 51 | 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]嘓啉-7-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 52 | 1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |

| | |
|----|---|
| 53 | 喹啉-3-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 54 | (1,3-二甲基-2,6-二酮基-1,2,3,6-四氫-嘌呤-7-基)-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 55 | 十六烷酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 56 | 戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 58 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 59 | 4-(3-環丙基甲基-脲基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 60 | 喹啉-8-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 61 | 3-環丙基甲氧基-4-二甲基胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 62 | 4-[3-(2-甲氧基-乙基)-脲基]-苯甲酸 1-(3-環丙基 |

| | |
|----|--|
| | 甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 63 | 1,3-二甲基-2-酮基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 64 | 2-(2-氟-聯苯-4-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二 氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基) 乙酯 |
| 65 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基 甲氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基) 乙酯 |
| 66 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基 甲氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶 -4-基)乙酯 |
| 67 | 2-(6-二甲基胺基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧 基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶 -4-基)乙酯 |
| 68 | 2-(6-二甲基胺基-萘-2-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧 基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶 -4-基)乙酯 |
| 69 | 3-環丙基甲氧基-4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基 |

| | |
|----|---|
| | 甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 70 | 4-(3,7,12-三羥基-10,13-二甲基-十六氫-環戊-[a]菲-17-基)-戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 71 | 4-(3,7,12-三羥基-10,13-二甲基-十六氫-環戊-[a]菲-17-基)-戊酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 72 | 乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 73 | 苯基-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 74 | 丁酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 75 | 4-苯基-丁酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 76 | 4-[3-(2-二甲基胺基-乙基)-脲基]-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 77 | 6-二甲基胺基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基) |

| | |
|----|---|
| | 乙酯 |
| 78 | 乙醯氧基-苯基-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 79 | 1-(3-甲磺醯胺基-4-甲氧基-苯基)-環丙烷-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 80 | 1-[3-(環丙基甲基-甲基-胺基)-4-甲氧基-苯基]-環丙烷羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 81 | 氧基-苯甲酸 1-(3-環戊氧基-4-甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 82 | 2,3-二氫-苯并[1,4]二𨞰-6-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 83 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(2,2-二氯-苯并[1,3]二𨞰-5-基)乙酯 |
| 84 | 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𨞰-6-基)乙酯 |
| 85 | 3,4,5-三乙氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟 |

| | |
|----|--|
| | 甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 86 | 4-氟-3-甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 87 | 1-甲氧基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 88 | 3,4,5-三氟-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 89 | 2-(2-氟-聯苯-4-基)-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 90 | 2-酮基-噻唑啶-4-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 91 | 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁吡-7-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯 |
| 92 | 1-環丙基甲基-3-甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 93 | 1-(3',4'-二氯-2-氟-聯苯-4-基)-環丙烷羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5- |

| | |
|-----|---|
| | 二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 94 | 2,3-二氫-苯并[1,4]二噁吡-6-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 95 | 6-二甲基胺基-萘-2-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-吡啶-4-基)乙酯 |
| 96 | 1-環丙基甲基-1H-吡啶-5-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 97 | 4,7,7-三甲基-3-酮基-2-噁-二環[2.2.1]庚-1-羧酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 98 | 2-苄氧基-丙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 99 | (3,4-二甲氧基-苯基硫烷基)-乙酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯 |
| 100 | 4-甲磺醯胺基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-吡啶-4-基)乙酯 |
| 101 | 4-[9-(4-乙基-苯氧基)-壬氧基]-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氣-吡啶 |

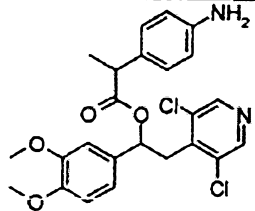
-4-基)乙酯

[實施例 7]

2-(4-氨基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯(化合物 16)之製備

化合物 10 (50 毫克, 0.1 毫莫耳)溶解於二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)。添加氯化錫($\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 113 毫克, 0.5 毫莫耳), 所得混合物於室溫攪拌 17 小時。然後混合物以水(15 毫升)稀釋及以乙醚(2x30 毫升)萃取。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物藉製備性 HPLC 純化, 獲得 10 毫克標題化合物。

[表 5]

| 化合物 | 結構式 | 分析 |
|-----|---|---|
| 16 |  | <p>MS/ESI⁺ 475-477-479 [MH]⁺;</p> <p>¹H NMR (CDCl₃ 調校於 7.26 ppm, 非鏡像異構物之混合), δ: 8.31 及 8.47(s*, 2H); 6.58 及 6.90 (m*, 6H); 6.76(m*, 1H); 6.05 及 6.11(dd*, 1H); 3.87 及 3.89 (s*, 3H); 3.72 及 3.87 (s*, 3H); 3.58(m*, 2H); 3.18 及 3.26(dd*, 1H); 1.33 及 1.34(d*, 3H).</p> |

[實施例 8]

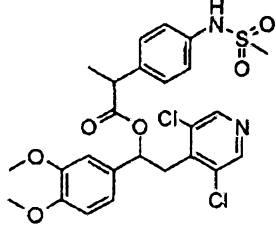
2-(4-甲磺醯胺基-苯基)-丙酸 2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)乙酯(化合物 17)之製備

化合物 16 (26 毫克, 0.05 毫莫耳)於氮氣氣體下溶解於無水二氯甲烷(10 毫升)。溶液冷卻至 0°C 及加入三乙基胺(0.009 毫升,

200916440

0.066 毫莫耳)及甲磺醯氯(0.0052 毫升, 0.06 毫莫耳)。然後讓混合物於室溫反應 17 小時。然後反應混合物以水(15 毫升)稀釋及以乙酸乙酯(2×30 毫升)萃取。有機相以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物藉製備性 HPLC 純化, 獲得 10 毫克標題化合物呈非鏡像異構物之混合物。

[表 6]

| 化合物 | 結構式 | 分析 |
|-----|---|---|
| 17 |  | <p>MS/ESI⁺ 553-555-557 [MH]⁺;</p> <p>1H NMR (CDCl₃ 調校於 7.26 ppm, 非鏡像異構物之混合), ppm 8.28 (s*, 2H) 7.06 - 7.12 (m*, 4 H) 6.97 (dd*, 1 H) 6.89 (d*, 1 H) 6.87 (d*, 1 H) 6.43 (br. s., 1 H) 6.12 (dd*, 1 H) 3.90 (s*, 6 H) 3.59 - 3.70 (m*, 2 H) 3.19 (dd*, 1 H) 3.08 (s*, 3 H) 1.36 (d*, 3 H)</p> <p>及</p> <p>1H NMR (300 MHz, 氯仿 - d) ppm 8.47 (s*, 2 H), 7.05 - 7.21 (m*, 4 H), 6.74 - 6.79 (m*, 2 H), 6.64 - 6.70 (m*, 1 H), 6.30 - 6.38 (m*, 1 H), 6.03 - 6.18 (m*, 1 H), 3.87 (s*, 3 H), 3.77 (s*, 3 H), 3.51 - 3.64 (m*, 2 H), 3.27 (dd*, 1 H), 3.02 (s*, 3 H), 1.34 - 1.41 (d*, 3 H)</p> |

[實施例 9]

1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯(化合物 18)之製備

中間物 2b (100 毫克, 0.25 毫莫耳)溶解於氯仿(3 毫升)。

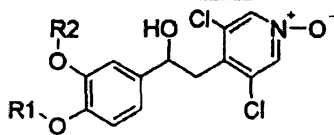
加入間氯過苯甲酸(mCPBA, 80 毫克, 0.46 毫莫耳)及所得溶液於 0°C 維持隔夜。

然後混合物以氯仿(5 毫升)稀釋, 及以 1N 氫氧化鈉(5 毫升)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水, 及蒸發去除溶劑。

粗產物藉以乙醇結晶而純化。白色固體經過濾出及以石油醚洗滌, 獲得 70 毫克標題化合物。

下列化合物係使用適當反應劑遵照相同程序製備：

[表 7]

|  | | | |
|---|----------------|----------------|---|
| 化合物 | R ₁ | R ₂ | 分析 |
| 18 | 二氟甲基 | 環丙基甲基 | MS/ESI ⁺ 420-422-424 [MH] ⁺ |
| 19 | Me | 環丙基甲基 | MS/ESI ⁺ 384-386-388 [MH] ⁺ |
| 20 | Me | 環戊基 | MS/ESI ⁺ 398-400-402 [MH] ⁺ |
| 21 | 二氟甲基 | 二氟甲基 | MS/ESI ⁺ 416-418-420 [MH] ⁺ |
| 22 | 二氟甲基 | Me | MS/ESI ⁺ 380-382-384 [MH] ⁺ |
| 23 | 二氟甲基 | 環戊基 | MS/ESI ⁺ 434-436-438 [MH] ⁺ |
| 24 | Me | Me | MS/ESI ⁺ 344-346-348 [MH] ⁺ |

[實施例 10]

4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯鹽酸鹽(化合物 25)之製備

(1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]甲二醯二亞胺鹽酸鹽)(EDC.HCl) (55 毫克, 當量)於室溫於氮氣氣體下添加至化合物 18 (60 毫克, 0.14 毫莫耳), 4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯甲酸(81 毫克, 0.28 當量)及 4-二甲基氨基吡啶(DMAP) (37 毫克, 0.5 當量)於無水 DMF (4 毫升)之溶液。混合物於室溫攪拌隔夜, 然後以飽和氯化銨溶液(20 毫升)處理及以乙酸乙酯(2x20 毫升)萃取。組合有機層以硫酸鈉脫水及蒸發去除溶劑。粗產物藉製備性 HPLC 純化。油性殘餘物溶解於乙酸乙酯(2 毫升)及添加微過量之 1M 無水鹽酸於乙酸乙酯溶液。於蒸發去除溶劑後, 殘餘物由甲醇/乙醚結

晶獲得 14 毫克鹽酸鹽。

[表 8]

| 化合物 | R ₁ | R ₂ | Z-A | 分析 |
|-----|------------------|----------------|-----|--|
| 25 | CHF ₂ | 環丙基-甲基 | | MS/ESI ⁺ 651-653-655 [MH] ⁺ 1H NMR (CD ₃ OD 調校於 3.31 ppm) ppm 0.33-0.40 (m, 2H), 0.57-0.64 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.80-2.01 (m, 6H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.42-3.82 (m, 6H), 3.91-3.94 (d, 2H), 4.44-4.49 (t, 2H), 6.31-6.37 (m, 1H), 6.37-7.13 (t, 1H, CHF ₂), 7.08-7.17 (m, 5H), 7.99-8.05 (m, 2H), 8.42 (s, 2H). |

(說明)

*NMR

s=單峰

d=雙峰

t=三峰

q=四峰

dd=雙峰之雙峰

m=多峰

br=寬

ESI=電噴灑

(本發明化合物之藥理活性)

[實施例 11]

測定試管內不含細胞之檢定分析中 PDE4 抑制活性

U937 人類單核細胞株作為 PDE4 酶之來源。細胞經培養、收穫及上清液部分大致上為 Torphy TJ et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 ; 263 : 1195-1205 所述製備。

藉檢定分析 cAMP 由培養混合物中消失，測定於細胞上清液之 PDE4 活性。於終體積 200 微升，於 $1.6 \mu\text{M}$ cAMP 存在下，使用或未使用試驗化合物(50 微升)，50 微升細胞上清液於 30°C 培養 30 分鐘。

試驗化合物濃度係於 10^{-12}M 至 10^{-6}M 之範圍。藉加熱鈍化(於 100°C 2.5 分鐘)終止反應，及殘餘 cAMP 使用基於電化學發光(ECL)免疫檢定分析測定。

結果以可產生 50% cAMP 抑制消失(IC_{50})之試驗化合物之莫耳濃度之平均值 $\pm 95\%$ 信度極限報告於實施例 12 之表 9。

假設於無抑制劑存在下 cAMP 消失為 100%及於熱鈍化樣本中之 cAMP 消失為 0%，計算 PDE4 活性之抑制百分比。

本發明之代表性試驗化合物之全部 IC_{50} 值係小於 $0.2 \mu\text{M}$ 。

[實施例 12]

測定試管內周邊血液單核細胞(PBMC)檢定分析中 PDE4 抑制活性藉 PDE4 抑制劑對周邊血液單核細胞(PBMC)中之脂多醣(LPS)誘導腫瘤壞死因子- α (TNF- α) 釋放已知發揮抑制活性之檢定分析係根據前述方法進行(Hatzelmann A et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001 ; 297:267-279 ; Draheim R et al J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004 ; 308 : 555-563)。

低溫保存之人類 PBMC (100 微升/孔)於有或無(50 微升)由 10^{-12} M 至 10^{-6} M 濃度範圍之試驗化合物存在下,於 96 孔孔板(10^5 細胞/孔)培養 30 分鐘。隨後添加 LPS (3 奈克/毫升)。

於 37°C, 於濕化孵育器內於 95%空氣及 5%二氧化碳之氣體下孵育 18 小時後, 收集培養基及藉 ELISA 測定 TNF- α 。

結果, 以可產生 LPS 誘導 TNF- α 釋放之 50%抑制之試驗化合物濃度(IC₅₀)之平均值 \pm 95%信度極限表示且報告於表 9。

假設於無抑制劑化合物存在下, LPS 誘導 TNF- α 製造為 100%, 及於無 LPS 存在下 PBMC 之基本 TNF- α 製造為 0%, 以 TNF- α 釋放之抑制百分比計算試驗化合物之功效。

[表 9-試管內本發明之代表性化合物之 PDE4 抑制活性]

| 化合物 | IC50 無細胞(nM) | IC50 PBMCS(nM) |
|-----|--------------|----------------|
| 1 | 118 | 69 |
| 2 | - | 89 |
| 3 | 118 | 52 |
| 4 | 3.4 | 34.2 |
| 6 | 9 | 95 |
| 7 | 7 | 99 |
| 8 | 22 | - |
| 9 | 22 | 85 |
| 11 | 12 | 51 |
| 12 | 12 | 456 |
| 13 | 1.5 | 13 |
| 14 | 0.2 | 2 |
| 15 | 8.6 | 15 |
| 16 | 6.3 | 36 |

[實施例 13]

抑制低度親和力 LPDE4 之能力相對於競爭高度親和力 HPDE4 之能力之評估

對 LPDE4 及 HPDE4 之親和力係如先前分別說明於 Cortijo J et al Br J Pharmacol 1993, 108: 562-568 及 Duplantier AJ et al J Med Chem 1996; 39: 120-125 之方法評估。

試驗化合物濃度係於 $10^{-12}M$ 至 $10^{-5}M$ 之範圍。

以 IC_{50} 表示之結果報告於表 10。

於 LPDE4 之情況下， IC_{50} 為可產生 cAMP 消失之 50% 抑制之試驗化合物之莫耳濃度；於 HPDE4 之情況下， IC_{50} 為可產生 $[H^3]$ 洛利普蘭之結合 50% 抑制之試驗化合物之莫耳濃度。

結果指示本發明化合物可以次奈莫耳濃度之親和力抑制 LPDE4，且對 LPDE4 相對於對 HPDE4 具有顯著更高選擇性。

[表 10-本發明之代表性化合物之活性數據]

| 化合物 | HPDE4 IC ₅₀ (nM) | LPDE4 IC ₅₀ (nM) | HPDE4/LPDE4 |
|-----|-----------------------------|-----------------------------|-------------|
| 14 | 13.9 | 0.0881 | 158 |
| 15 | 2.17 | 0.169 | 273 |
| 20 | 299 | 0.759 | 394 |
| 9 | 399 | 0.738 | 541 |
| 11 | 153 | 0.116 | 1319 |

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97130008

C07D 213/61 (2006.01)

※申請日：97/08/07

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/44 (2006.01)

作為磷酸二酯酶抑制劑之 1-苯基-2-吡啶烷基醇衍生物
DERIVATIVES OF 1-PHENYL-2-PYRIDINYL ALKYL
ALCOHOLS AS PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

A61P 11/00 (2006.01)

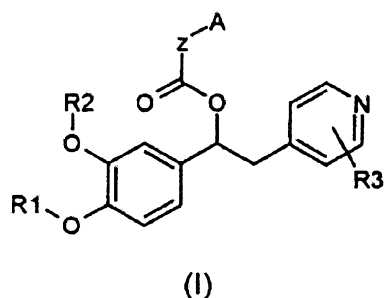
本發明係關於磷酸二酯酶 4 (PDE4) 酵素抑制劑。特定言之，
本發明係關於屬於 1-苯基-2-吡啶烷基醇之衍生物之化合物、
此等化合物之製備方法、含有此等化合物之組成物及其治療用
途。

三、英文發明摘要：

The invention relates to inhibitors of the phosphodiesterase 4 (PDE4) enzyme. More particularly, the invention relates to compounds that are derivatives of 1-phenyl-2-pyridinyl alkyl alcohols, methods of preparing such compounds, compositions containing them and therapeutic use thereof.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)化合物



及其醫藥上可接受之鹽及於其吡啶環上之 N 氧化物，
其中，

Z 係選自於由下列所組成之組群：

$(\text{CH}_2)_m$ ，其中 $m=0$ 、1 或 2；

$(\text{CH}_2)_n\text{O}$ ，其中 $n=1$ 、2 或 3；

$\text{O}(\text{CH}_2)_p$ ，其中 $p=0$ 、1、2 或 3；

CH_2SO_2 ；

CHNR_6 ；

CH_2NR_6 ；

NR_6 ，其中 R_6 為 H 或線性或分支 (C_1 - C_4) 烷基；

OCOR_4R_5 ；及

CR_4R_5 ，其中

R_4 係分別選自 H 或線性或分支 (C_1 - C_4) 烷基，較佳為甲基，視需要可經以 (C_1 - C_4) 環烷基取代，及

R_5 係分別選自於下列所組成之組群：

- 線性或分支(C_1-C_4)烷基，較佳為甲基；
- 苯基；
- 苄基；
- NH_2 ；及
- $HNCOOR'$ ，其中 R' 為線性或分支(C_1-C_4)烷基，較佳為第三丁基；

R_1 及 R_2 為相異或相同且係分別選自於由下列所組成之組群：

- H；
- 線性或分支(C_1-C_6)烷基，視需要可經以選自於(C_3-C_7)環烷基或(C_5-C_7)環烯基之一個或多個取代基取代；
- (C_3-C_7)環烷基；
- (C_5-C_7)環烯基；
- 線性或分支(C_2-C_6)烯基；及
- 線性或分支(C_2-C_6)炔基；

R_3 為分別選自於由 H、CN、 NO_2 、 CF_3 及鹵原子中之一個或多個取代基；

A 為環系，其為單環系環或雙環系環，可為飽和、部分不飽和或不飽和，諸如芳基、(C_3-C_8)環烷基或雜芳基，該環系 A 含有 5 至 10 個環原子，其中至少一個環原子為雜原子(例如 N、S 或 O)，其中於 A 環系上之任選的取代基 R_x 可為一個或多個，可相同或相異，且係分別選自於由下列所組成之組群：

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支(C₁-C₆)烷基；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支(C₂-C₆)烯基；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之線性或分支(C₂-C₆)炔基；

-(C₅-C₇)環烯基；

-苯基；

-(C₃-C₇)雜環烷基；

-OR₇其中 R₇係選自於由下列所組成之組群：

-H；

-視需要可經以一個或多個(C₃-C₇)環烷基取代之(C₁-C₁₀)烷基；

-(C₃-C₇)環烷基；

-(C₁-C₄)伸烷基-(C₃-C₇)雜環烷基；

-CO(C₁-C₆)烷基；

-COO(C₁-C₆)烷基；

-苯基；

-苄基；

-(C₁-C₁₀)烷基-NR₈R₉，其中 R₈及 R₉係分別選自於由 H、線性或分支(C₁-C₆)烷基所組成之組群，且與其鏈接之氮原子形成飽和、部分飽和或不飽和環，較佳 NR₈R₉係鏈接至(C₁-C₁₀)烷基形成例如飽和、部分飽和或不飽和吡啶環、嘔咩環、咪唑環，

其中此等環視需要可經以(C₁-C₄)烷基取代；及

-鹵原子；

-CN；

-NO₂；

-NR₁₀R₁₁，其中 R₁₀ 及 R₁₁ 為相異或相同且係分別選自於由下列所組成之組群

-H；

-線性或分支(C₁-C₆)烷基，視需要可經以苯基或(C₃-C₇)環烷基取代；

-COC₆H₅；

-CO-(C₁-C₄)烷基；

-COO-(C₁-C₄)烷基；

-CONH-(C₁-C₆)烷基-R₁₂，其中 R₁₂ 係選自於由下列所組成之組群：

-H；

-(C₁-C₄)烷基；

-OR₄R₅；及

-CONH(C₁-C₄)烷基-N(C₁-C₄)烷基；

或其可與其鏈結之氮原子形成飽和環或部分飽和環，較佳為哌啶環；

-(C₁-C₄)烷基-NR₁₀R₁₁；

-COR₁₂，其中 R₁₂ 為苯基或線性或分支(C₁-C₆)烷基；

-酮基；

-HNSO₂R₁₃，其中 R₁₃ 為視需要可經以鹵原子或經以(C₁-C₄)烷基取代之(C₁-C₄)烷基或苯基；

-SO₂R₁₄，其中 R₁₄ 為(C₁-C₄)烷基、OH 或 NR₁₀R₁₁，其中 R₁₀ 及 R₁₁ 係如前文定義；

-SOR₁₅，其中 R₁₅ 為苯基或(C₁-C₄)烷基；

-SR₁₆，其中 R₁₆ 為 H、苯基或(C₁-C₄)烷基；

-COOR₁₇，其中 R₁₇ 為 H、(C₁-C₄)烷基、苯基或苄基；及

-(CH₂)_qOR₁₈，其中 q=1、2、3 或 4 及 R₁₈ 為 H 或(C₁-C₄)環烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，A 為視需要可經以一個或多個 R_x 基取代之苯基。

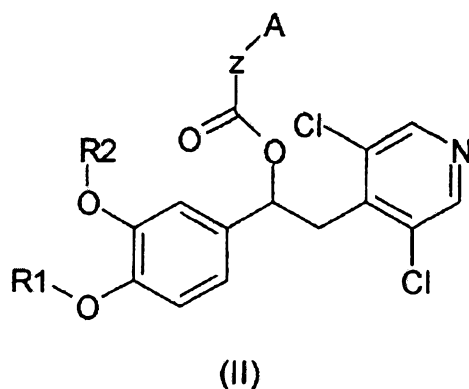
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，A 為視需要可經以一個或多個 R_x 基取代之雜芳基環。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中，A 為選自於由吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、咪唑、呋喃、異呋喃、噻吩、吡啶、嘧啶、吡嗪、嗒嗪及哌喃所組成之組群之雜芳基環。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之化合物，其中，R₃ 為鹵原子。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中，R₃ 為氯。

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，具有通式(II)



8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中，Z 為 $(\text{CH}_2)_m$ 而 m 等於 0。

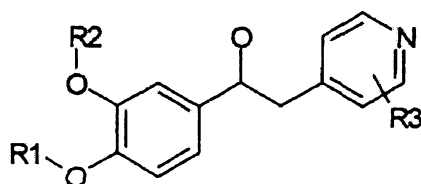
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其為 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-1-氧基-吡啶-4-基)乙酯(化合物 14)。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其為 3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯甲酸 1-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3,5-二氯-吡啶-4-基)乙酯(化合物 11)。

11. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中，Z 為 CHR_5 ，此處 R_5 為線性或分支 C_1 - C_4 烷基，較佳為甲基。

12. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中，Z 為 CR_4R_5 ，此處 R_4 及 R_5 二者皆為線性或分支 C_1 - C_4 烷基，且與其所鏈接之碳原子形成一個含 3、4、5 或 6 個碳原子之環，較佳為含 3 個碳原子之環。

13. 一種製備申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之方法，包含將式 AZCOOH 酸或式 AZCOCl 醯氯或式 AZNCO 異氰酸酯，其中 A 及 Z 係如前文定義，添加至通式(2)之醇衍生物之溶液



(2)

其中 R₁、R₂ 及 R₃ 係如前文定義。

14. 一種醫藥組成物，包含申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物作為活性成分，混合一種或多種醫藥上可接受之載劑及/或賦形劑。

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其適合藉吸入投藥。

16. 如申請專利範圍第 14 或 15 項之醫藥組成物，其中，該組成物進一步包含選自於 β_2 促效劑、皮質類固醇及抗膽鹼激性劑或抗蕁毒鹼劑之類別之額外活性成分。

17. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用作為藥物。

18. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用於製造藥物。

19. 一種申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物之用途，其係用於製造預防及/或治療以磷酸二酯酶 4 (PDE4) 活性過高為特徵及/或其中期望抑制 PDE4 活性之任一種疾病之藥物。

20. 如申請專利範圍第 19 項之用途，其中，該疾病為以氣道阻塞為特徵之呼吸道疾病。

21. 如申請專利範圍第 20 項之用途，其中，該疾病係選自於由氣喘或慢性支氣管炎或慢性阻塞性肺疾所組成之組群。

22. 一種治療炎性疾病、病症或症狀之方法，其係以非期望之炎性免疫反應為特徵或相關聯，或由 TNF- α 及 PDE4 過度分泌所誘發或相關聯，包含對有需要之個體投予治療有效量之申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項之化合物。

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：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

