

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96124777

※申請日期：96年07月06日

※IPC分類：

一、發明名稱：

(中) 新穎之噻嗪化合物及彼之用途

(英) Novel pyridazine compound and use thereof

C07D ⁴⁸⁷/₀₄ (2006.01)

A61K ³¹/₄₃₇ (2006.01)

A61K ³¹/₄₁₈₈ (2006.01)

A61P ³¹/₁₂ 2006.01)

A61P ³¹/₁₄ (2006.01)

二、申請人：(共 3 人)

1. 姓 名：(中) 吉李德科學股份有限公司

(英) GILEAD SCIENCES, INC.

代表人：(中) 1. 馬克 伯斯

(英) 1. BOSSE, MARK L.

地 址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路三三三號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

2. 姓 名：(中) K U 魯汶研究發展公司

(英) K.U. LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT

代表人：(中) 1. 保羅 凡度 2. 派翠克 柴爾汀

(英) 1. VAN DUN, PAUL 2. CHALTIN, PATRICK

地 址：(中) 比利時魯汶班尼德街五十九號葛露班吉夫

(英) Groot Begijnhof, Benedenstraat 59, B-3000 Leuven, Belgium

國籍：(中英) 比利時 BELGIUM

3. 姓 名：(中) 吉哈德 普史汀格

(英) PUERSTINGER, GERHARD

代表人：(中)

(英)

地 址：(中) 奧地利伊格斯貝德豪斯街十之四號

(英) Badhausstrasse 10/4, A-6080 Igls, Austria

國籍：(中英) 奧地利 AUSTRIA

三、發明人：(共 6 人)

1. 姓 名：(中) 史帝文 邦迪

(英) BONDY, STEVEN S.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 泰倫斯 達爾
(英) DAHL, TERRENCE C.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 大衛 歐
(英) OARE, DAVID A.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

4. 姓 名：(中) 雷薩 歐里亞
(英) OLIYAI, REZA

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 謝浚銘
(英) TSE, WINSTON C.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓 名：(中) 凡德 尼爾
(英) ZIA, VAHID

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

●四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | | |
|-------|--------------|--------------|--|
| 1. 美國 | ； 2006/07/07 | ； 60/819,289 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 美國 | ； 2006/07/21 | ； 60/832,403 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 美國 | ； 2006/07/24 | ； 60/832,769 | ☒ 有主張優先權 |

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

2. 姓 名：(中) 泰倫斯 達爾
(英) DAHL, TERRENCE C.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

3. 姓 名：(中) 大衛 歐
(英) OARE, DAVID A.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

4. 姓 名：(中) 雷薩 歐里亞
(英) OLIYAI, REZA

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

5. 姓 名：(中) 謝浚銘
(英) TSE, WINSTON C.

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

6. 姓 名：(中) 凡德 尼爾
(英) ZIA, VAHID

國 籍：(中) 美國
(英) U.S.A.

●四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- | | | |
|-------|---------------------------|--|
| 1. 美國 | ； 2006/07/07 ； 60/819,289 | ☒ 有主張優先權 |
| 2. 美國 | ； 2006/07/21 ； 60/832,403 | ☒ 有主張優先權 |
| 3. 美國 | ； 2006/07/24 ； 60/832,769 | ☒ 有主張優先權 |

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於新穎之噻嗪化合物及其用途。

【先前技術】

C 型肝炎病毒為黃病毒科 (Flaviviridae) 家族中一種有被膜、單股、正意義之 RNA 病毒。HCV 主要係在肝臟的肝細胞中複製。血液循環中之 HCV 顆粒會與肝細胞表面的受體結合且隨後進入該細胞中。一旦進入肝細胞中，HCV 即會利用所需的細胞內機制來完成其自身的複製。Lindenbach, B. Nature 436 (7053) : 932-8 (2005)。HCV 基因組經轉譯而製造出單獨一個約 3011 個胺基酸之蛋白質。然後這條“聚蛋白質”會被病毒蛋白酶及細胞蛋白酶分解而產生三種結構（與病毒粒子-結合的）蛋白質及七種非結構（NS）蛋白質。

HCV 編碼兩種蛋白酶：NS2 半胱胺酸自解蛋白酶（autoprotease）及 NS3-4A 絲胺酸蛋白酶。該等 NS 蛋白質會結合病毒基因組來形成 RNA 複製複合體，其能與重組之細胞膜結合。RNA 複製作用係透過病毒 RNA-依賴型 RNA 聚合酶 NS5B 來進行，該聚合酶能製造負鏈 RNA 中間體。而後把該負鏈 RNA 當作模板來製造新穎的正鏈病毒基因組。新生的基因組可被轉譯、再複製或被包裹到新的病毒顆粒中。據推測新的病毒顆粒會進入分泌途徑且於細胞表面釋出。

HCV 具有極高複製率，於受感染個體每天可製造約一兆個顆粒。由於 HCV RNA 聚合酶缺乏校對能力，所以 HCV 還具有極高突變率，此因素有助於彼逃避宿主的免疫反應。

基於 HCV 分離物之基因差異，C 型肝炎病毒被分成六種基因型（1-6）且各基因型還有數種亞型。亞型基於彼之基因歧異度再被分成數個準株種（quasispecies）。全世界 HCV 基因型之優勢及分佈皆有所不同。舉例來說，於北美洲，以基因型 1a 最具優勢，其次依序為 1b、2a、2b 及 3a 型。於歐洲，基因型 1b 最具優勢，其次依序為 2a、2b、2c 及 3a 型。非洲幾乎全都是第 4 及 5 型基因型。基因型在臨床上很重要且能決定干擾素-為主治療之有效反應及此等治療所需之時間長短。干擾素-為主之治療對基因型第 1 及 4 型較其他基因型（2、3、5 及 6 型）的效果差。標準干擾素-為主之治療對基因型第 1 及 4 型之治療時間為 48 週，而對基因型第 2 及 3 型的治療可於 24 週內完成。

世界衛生組織推測全世界有 1.7-2 億人（全世界人口之 3%）長期感染 HCV。這群人中約有 75% 血漿長期感染了可偵測之 HCV RNA。此等長期帶原者有發展成肝硬化及／或肝癌之風險。於追蹤 7-16 年之研究中，有 7-16% 患者發展成肝硬化，0.7-1.3% 則轉成肝細胞癌及 1.3-3.7% 死於肝臟-相關疾病。

至今唯一的治療策略為單獨使用干擾素 α -2（或其聚

乙 烯 二 醇 化 形 式) 或 再 合 併 使 用 三 氮 唑 核 (ribavirin) 來 治 療 。 然 而 , 其 僅 對 約 40% 患 者 長 期 有 效 且 該 治 療 伴 有 嚴 重 副 作 用 。 因 此 極 需 要 有 效 且 具 選 擇 性 之 HCV 抑 制 劑 。

相 關 揭 示 包 括 美 國 專 利 第 4,914,108、4,988,707、4,990,518、5,137,896、5,208,242、5,227,384、5,302,601、5,374,638、5,405,964、5,438,063、5,486,525、6,479,508 號 , 及 美 國 專 利 公 開 案 第 US2003/0108862 A1 號 , 加 拿 大 專 利 第 2423800 A1 號 , 德 國 專 利 第 4211474 A1、4236026、4309969、4318813 號 , 歐 洲 專 利 第 EP 0 138 552 A2、EP 0 706 795 A2、EP 1 132 381 A1 號 , 英 國 專 利 第 2158440 A 號、PCT 專 利 公 告 第 WO 00/20416、WO 00/39127、WO 00/40583、WO 03/007945 A1、WO 03/010140 A2、WO 03/010141 A2、WO 93/02080、WO 93/14072、WO 96/11192、WO 96/12703、WO 99/27929、PCT-US2004/43112、PCT-BE2003/000117、PCT-US2005/26606 ; Akamatsu 等 人 , “New Efficient Route for Solid-Phase Synthesis of Benzimidazole Derivates”, 4:475-483 , J. COMB.CHEM., 2002 ; Baginski SG 等 人 , Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000 Jul 5:97 (14): 7981-6 ; Cleve 等 人 , “Derivate des Imidazo[4.5-b]-und Imidazo[4.5-c]pyridins”, 747:158-171,JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMICA, 1971 ; Kiyama 等 人 , “Synthesis and Evaluation of Novel

Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists:

Imidazo[4,5-c]pyridine Derivatives with an Aromatic Substituent", 43 (3) :450-60, CHEM PHARM BULL, 1995

; Mederski 等人, "Synthesis and Structural Assignment of Some N-substituted Imidazopyridine Derivatives", 48 (48)

:10549-58, TETRAHEDRON, 1992; Yutilov 等人, 23 (1) :

56-9, KHIMIKOFARMATSEVTICHESKII ZHURNAL, 1989

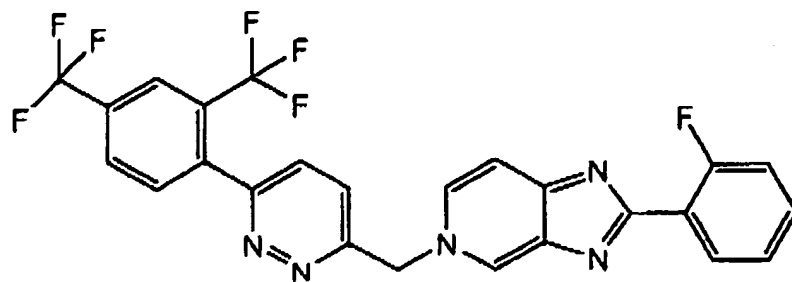
。此外，還可參考 WO 05/063744。

人們需要具有所需抗-HCV 治療及／或預防特性之化合物，該等特性包括高效益、選擇性及口服生體可利用性（適合每日投藥 1 到 2 次）、低毒性（包括於 hERG 片鉗檢定具可接受之效能、無肺滲透性水腫及對 QT 間隔沒有影響）、僅有極小或無代謝活化作用／麩胱甘肽加成物形成、沒有基因毒性的跡象、低代謝轉換率及低血漿廓清性、對 HCV 基因型（特別是 1a 及 1b、2、3 及 4 型）有廣效性、能有效對抗 HCV 耐性突變（於臨床測試中與其他非核苷 NS5B 抑制劑之耐性特徵僅有有限的重疊），及與其他 HCV 治療劑如甘擾素及三氮唑核苷具相容性。此等安全性特徵應能容許至少 1 年之長期投藥。

【發明內容】

發明簡述

爲了達到本發明之前述目標，提供式（1）之化合物：

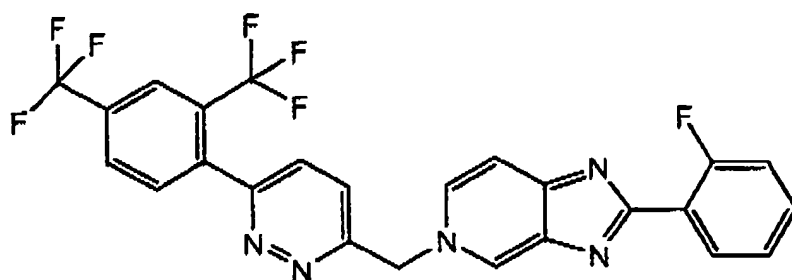


(1)

及其鹽及溶劑化物。IUPAC：5 - ([6 - [2,4 - 二 (三
 氟 甲 基) 苯 基] 噻 嗪 - 3 - 基] 甲 基) - 2 - (2 - 氟 苯 基)
 - 5H - 咪 唑 并 [4,5 - c] 吡 啶 。 CAS：5H - 咪 唑 并 [4,5 - c] 吡 啶
 ， 5 - [[6 - [2,4 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 噻 嗪 - 3 - 基] 甲 基
] - 2 - (2 - 氟 苯 基) 。

化 合 物 (1) 可 用 於 HCV 感 染 之 治 療 或 預 防 法 中 ， 其
 包 含 把 治 療 或 預 防 劑 量 之 化 合 物 (1) 投 予 給 個 體 。 另 一
 具 體 例 為 化 合 物 (1) 於 製 造 供 預 防 或 治 療 哺 乳 動 物 (尤
 其 是 人) 之 HCV 感 染 的 藥 劑 上 之 用 途 。

本 發 明 之 另 一 具 體 例 為 製 備 式 (1) 化 合 物 之 方 法 ：



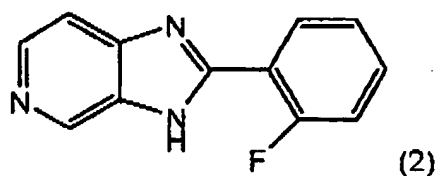
(1)

其 包 含 ： (a) 令 5 - [6 - 氯 - 噻 嗪 - 3 - 基 甲 基] - 2
 - (2 - 氟 苯 基) - 5H - 咪 唑 并 [4,5 - c] 吡 啶 與 2,4 - 二 (

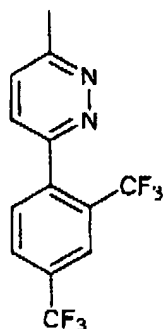
(5)

三氟甲基) 苯基硼酸於結構為 $R^1OR^2O(R^4O)_aR^3$ (其中各個 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別選自 C_1-C_6 烷基且 a 為 0 或 1) 之溶劑的存在下反應，及 (b) 回收該化合物 (1)。

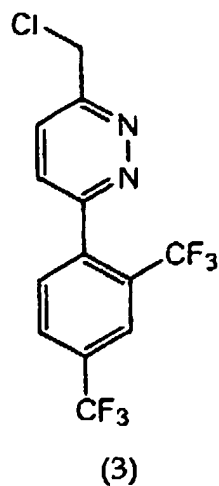
於製備化合物 (1) 之另一具體例中，所提供之方法包括提供中間體 (2)



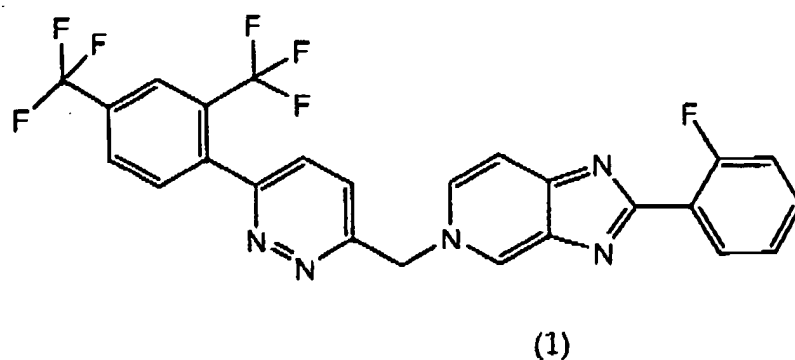
令 2,4-二(三氟甲基) 苯基硼酸與 3-氯-6-甲基噻嗪偶合以製備化合物 (2a)



令化合物 (2a) 與氯化劑反應以產製烷化劑 (3)



及於鹼性條件下利用烷化劑 (3) 烷化中間體 (2) 以生成化合物 (1)



該烷化劑 (3) 係新的化合物且屬本發明之一部份，當同一化合物具有甲基取代而非氦甲基時，或以溴、氟或碘替代氯時，亦屬本發明之一部份。

本發明之另一具體例係關於含有至少一種藥學上可接受之賦形劑及式 (1) 化合物之藥學組成物。於一具體例中係把式 (1) 化合物與有機酸調合在一起且任意地調製成藥學劑型如膠囊。於另一具體例中，式 (1) 化合物被微粒化且調製成懸浮液。

本發明之式（1）化合物或其藥學組成物可用來治療或預防 C 型肝炎。

發明詳細說明

本發明之治療性化合物可以治療有效量（即 HCV-抑制量或 HCV-複製抑制量）用任何此技術習知的方式如口服、經鼻、皮下、肌肉內、皮內、靜脈內、動脈內、非經腸或藉導管插入來投予給哺乳動物個體（包括人類）。該治療有效量被認為能確保藥物於血漿達到約 100 nM 濃度（為蛋白質調整 EC90 之三倍）。此濃度一般預期可用約 0.5-約 5 mg/kg，典型地約 0.7 到 2.2 mg/kg，更常見地為約 1.2 mg/kg 人類體重之份量口服投藥來提供。

本發明化合物之最適劑量將視此技術人士習知的多種因素而定，其包括於既定調製劑中該化合物之生體可利用率、該化合物於個體之代謝及分佈、個體為禁食或餵食狀態、調製劑中載體及賦形劑之選用，及其他因素等。典型地，適當的投藥方式係以前-臨床及臨床背景來決定，且為熟悉此技術之人士所習知。本發明化合物之治療有效量的投予任意地可為每天分成數個次單位來提供，或者每日投藥或者間隔 1 日以上來投藥，將視感染特性、患者一般情況及本發明化合物之調製劑而定。一般而言，該化合物係每日投藥兩次。

本發明化合物可與能有效治療 HCV 感染之其他化學劑劑一起使用。他們任意地可於一療程中分開投藥或者與

化合物 (1) 整併在單一劑型如錠劑、iv 溶液或膠囊中。此等其他的化學劑包括例如干擾素- α 、三氮唑核及／或述於 EP1162196、WO 03/010141、WO 03/007945、WO 00/204425 及／或 WO 03/010140 (及其他於此等專利家族中提及) 之化合物。於療程中可與本發明化合物一起投藥之其他化學劑包括現在正在進行臨床實驗之化合物，尤其是 HCV 蛋白酶抑制劑如 VX-950 (Vertex Pharmaceuticals)、SCH 5030347 (Schering Plough) 及 BILN-2061 (Boehringer Ingelheim)、核苷類 HCV 抑制劑如 NM283、NM107 (來自 Indenix／Novartis 兩者) 及 R1626 (Hoffmann-LaRoche)，以及非核苷類 HCV 抑制劑包括 HCV-086 及 -796 (ViroPharma／Wyeth)。可使用尋常份量之輔助性抗病毒劑，不過如果本發明化合物與該輔助性化合物之效能具有加成性，那麼任意地各活性劑的份量可等量減少，若該等化學劑具有加乘作用，則用量可以減少得更多。不過，一般地該等化學劑係於單一組合組成物中以常見的活性份量來使用。

當共-投藥劑與本發明之化合物具化學相容性且意圖以同樣途徑投藥時通常會把該等共投藥劑與本發明化合物調製成單一組成物。若非如此，那麼任意地可用含有兩種藥劑且各自位於個別容器或隔間內之醫學套組或包裝品來提供。

本發明化合物可呈游離鹼或鹽類形式提供。典型地該等鹽類係把有機及／或無機酸加到游離鹼上製得。其

實例包括 (1) 無機酸如氫鹵酸像是氫氯酸及氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及磺胺酸；或 (2) 有機酸如乙酸、丙酸、羥基乙酸、苯甲酸、2-羥基丙酸、2-氧丙酸、乳酸、富馬酸、酒石酸、丙酮酸、馬來酸、丙二酸、蘋果酸、柳酸 (如 2-羥基苯甲酸)、對-胺基柳酸、2-羥乙磺酸、乳糖酸、琥珀酸、草酸及檸檬酸；有機磺酸類如甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、C1-C6 烷基磺酸、及環己烷磺胺酸。典型的鹽類為氯化物、硫酸鹽、硫酸氫鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙磺酸鹽、磷酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸、丙二酸鹽、及/或富馬酸鹽。於本發明範圍中還包括本發明化合物與一或多種蛋白質內之胺基酸所形成的鹽類。較佳地該酸性的對偶離子係生理上無害且無毒的或者為藥學上可接受的，不過如果鹽類係用來當作製備化合物類的中間體，那麼是否有毒就沒有關係。通常化合物 (1) 係以游離鹼的形式投藥，不過也能使用適當的鹽類如甲磺酸 (甲烷磺酸) 鹽及鹽酸鹽。

本發明化合物還包括與該等化合物或其鹽類形成之溶劑化物如水合物、醇化物等。

本發明之藥學性化合物任意地可與習知藥學載體及賦形劑 (其將依一般實務選用) 調製在一起。錠劑可含有賦形劑、流動劑、填料、結合劑等。水性調製劑係以無菌形式製得，且當意圖用口服投藥以外的方式遞送時一般會具等張性。調製劑任意地可含有賦形劑如述於 "Handbook of

Pharmaceutical Excipients” (2005) 之賦形劑且可包括抗壞血酸及其他抗氧化劑、螯合劑如 EDTA、碳水化合物如糊精、羥烷基纖維素、羥烷基甲基纖維素及／或有機酸如油酸或硬脂酸等。

在此使用時，術語“藥學上可接受之載體”意指能與該活性成份調配在一起、用以促進其製備及／或施用或散佈到欲治療部位之任何材料或物質。用於本發明組成物之適當的藥學載體為熟悉此技術者所習知。他們包括添加劑如濕化劑、分散劑、黏合劑、乳化劑、溶劑、流動劑、塗覆劑、抗菌劑及抗真菌劑（如苯酚、山梨酸、氯丁醇）及等張劑（如糖類或氯化鈉），不過正如同藥學實務要求地，他們需對哺乳動物無毒。

本發明之藥學組成物可用任何習知方式製備，如以單一步驟或多個步驟把該等活性成份與所選用之載體材料均質混合、塗覆及／或研磨該等活性成份，且若適合，還可含有其他添加劑如界面活性劑。含有本發明化合物且被調製成微球體（通常直徑為約 1 到 10 μm ）之組成物可用於釋控或長效型調製劑。

於任一調製劑中，化合物（1）可被磨製成細分形式，典型地平均粒度係在約 1-20 微米的範圍。實施例 1b 之產物為結晶針狀且結晶大小範圍典型為約 25-40 微米。任意地此結晶可用 Jet mill-00 研磨機以約 60-80 psi 微粒化處理以得到約 3-4 微米大小且表面積約 7-8 平方公尺/g 之顆粒。然而，該起始結晶的大小將因批次不同而有所不同

且微粒化程度能透過選擇來決定。據此，微粒化之化合物（1）在接受在此所述之範例步驟之微粒化過程處理後係簡單地定義成結晶或非晶形化合物（1）。所得顆粒的粒度或表面積並不重要。微粒化化合物（1）會被懸浮在水溶液中，任意地可使用下文進一步說明之懸浮劑、乳化劑及／或界面活性劑來輔助。

典型地，該藥學調製劑為化合物（1）的溶解形式，其中該化合物（1）係被溶解在適當的溶劑、溶解劑或其組合中。溶解於有機溶劑內之化合物（1）可用來作為製造結晶化合物（1）之中間體，不過典型地係被溶在用於治療性或預防性投藥之藥學上可接受之賦形劑中。

可作為藥學製劑之化合物（1）的適當溶液包括水以及不同有機酸（典型地為 C2 - C24 有機酸），通常為脂肪酸如癸酸、油酸、月桂酸、己酸、棕櫚酸及／或肉豆蔻酸。該等脂肪酸類任意地可為飽和或不飽和，或其混合物。此外，可補充地或取代該等有機酸地使用聚乙二醇（PEGs）及／或短鏈、中鏈或長鏈之單-、二或三甘油酯。任意地亦可以同樣形式來使用聚乙烯二醇化之短鏈、中鏈或長鏈脂肪酸。

最常見的有機酸為酸性由羧基 -COOH 提供之羧酸。在此使用時，含有 OSO_3H 基團之磺酸屬強酸。大致上，較佳的酸宜含有親脂性主體。以一元-或二元羧酸為宜。

任意地適當的界面活性劑可用於本發明任一調製劑（任一或多種如下化學劑，典型地不論何者皆可）。此等化

學劑亦以乳膠劑或乳化劑爲人所知，且可用於本發明之藥學組成物中。他們爲具有適當乳化、分散及／或濕化特性之非離子、陽離子及／或陰離子物質。適當的陰離子界面活性劑包括水溶性皂類及水溶性界面活性劑。適當的皂類爲高級（ C_{10} - C_{22} ）脂肪酸之鹼金屬或鹼土金屬鹽類、無取代或取代之銨鹽，如油酸或硬脂酸或來自椰子油或獸脂油之天然脂肪酸混合物之鈉鹽或鉀鹽。合成性界面活性劑包括聚丙烯酸之鈉鹽或鈣鹽；脂肪磺酸酯及硫酸酯；磺酸化苯并咪唑衍生物及烷芳基磺酸酯。脂肪磺酸酯或硫酸鹽通常爲鹼金屬及鹼土金屬鹽類、無取代銨鹽或以 8 到 22 個碳原子之烷基或醯基取代之銨鹽的形式，如木質磺酸或十二烷基磺酸或得自天然脂肪酸類之脂肪醇硫酸酯類混合物之鈣鹽或鈉鹽、硫酸或磺酸酯類之鹼金屬或鹼土金屬鹽類（如硫酸月桂酯鈉）及磺酸類脂肪醇／環氧乙烯加成物。適當的磺酸化苯并咪唑衍生物較佳地含有 8 到 22 個碳原子。烷芳基磺酸鹽的實例有十二烷基苯磺酸或二丁基-萘磺酸或萘-磺酸／甲醛縮合產物之鈉、鈣或醇胺鹽類。同樣適用的還有對應的磷酸鹽類如磷酸酯的鹽類及對壬基苯酚與乙烯及／或環氧丙烯之加成物，或磷脂質類。用於此目的之適當磷脂質有腦磷脂或卵磷脂型之天然（來自動物或植物細胞）或合成的磷脂質類，例如磷脂醯基乙醇胺、磷脂醯基絲胺酸、磷脂醯基甘胺酸、脫脂酸卵磷脂、心肌磷脂質、二辛基磷脂醯基-膽鹼、二棕櫚醯基磷脂醯基-膽鹼及其混合物。含有此等化學劑之水性乳液亦屬本發明之

範圍。

適當的非離子性界面活性劑包括烷基苯酚類、脂肪醇類、脂肪酸類、分子內含有至少 12 個碳原子之脂族胺類或醯胺類、烷芳烯磺酸酯及二烷基硫琥珀酸酯類之聚乙氧化及聚丙氧化衍生物，如脂族及環脂族醇類、飽和及不飽和脂肪酸及烷基苯酚類之聚二醇醚衍生物，該等衍生物較佳地含有 3 到 10 個二醇醚基團且於該（脂族）烴部份有 8 到 20 個碳原子且於烷基苯酚的烷基部份有 6 到 18 個碳原子。更合適的非離子界面活性劑有聚環氧乙烯與聚丙二醇、乙二胺基聚丙二醇（烷基鏈內含有 1 到 10 個碳原子）之水溶性加成物，該加成物含有 20 到 250 個乙二醇醚基團及／或 10 到 100 個丙二醇醚基團。此等化合物於每個丙二醇單元中通常含有 1 到 5 個乙二醇單元。非離子界面活性劑之代表性實例為壬基苯酚-聚乙氧基乙醇、蓖麻油聚二醇醚、聚丙烯／聚環氧乙烯加成物、三丁基苯氧基多乙氧基乙醇、聚乙二醇及辛苯氧基多乙氧基乙醇。聚乙烯山梨聚糖之脂肪酸酯類（如聚氧乙烯山梨聚糖三油酸酯）、甘油、山梨聚糖、蔗糖及五赤藻糖醇亦為適當的非離子界面活性劑。

適當的陽離子界面活性劑包括四級銨鹽，尤其是鹵化物，具有 4 個烴基團任意地以鹵素、苯基、取代之苯基或烴基取代；舉例來說含有至少一個 C8-C22 烷基基團（如鯨蠟基、月桂基、棕櫚基、肉豆蔻基及油醯基）作為 N-取代基之四級銨鹽，且以無取代或鹵化之低級烷基、苯甲

基及／或羥基-低級烷基作更進一步的取代。

可用於此目的之界面活性劑之更詳細的說明見於“McCUTCHEON'S Detergents and Emulsifiers Annual” (MC Publishing Corp., Ridgewood, New Jersey, 1981), “Tensid-Taschenbuch”, 2nd ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) 及 “Encyclopaedia of Surfactants”, (Chemical Publishing Co., New York, 1981)。

本發明化合物可用任何適合欲治療病況之途徑如經口、直腸、鼻、局部（包括眼、頰及舌下）、陰道及非經腸（包括皮下、肌肉內、靜脈內、皮內、氣管內及硬腦膜上）投藥。投藥之較佳途徑將視例如接受者之狀況而異，不過一般為口服。

本發明化合物之口服投藥用調製劑通常係以各別分離之單位存在，如各含有既定份量之膠囊、藥囊或錠劑；粉末或顆粒形式；於水性液體或非水性液體之溶液或懸浮液；或水包油之液態乳液或油包水之液態乳液。本發明化合物任意地係以大丸藥、舐劑或糊劑存在。

錠劑任意地可與一或多種輔助成份一起壓製或模製形成。壓縮錠劑係於適當機器中把自由流動形式之本發明化合物（如粉末或顆粒），任意地與結合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、保存劑、界面活性劑及／或分散劑混合在一起壓製而成。模製錠劑典型地係於適當機器中把用惰性液體稀釋劑濕化之粉末狀化合物的混合物加以模製而成。該等錠劑任意地可加上包衣或刻痕且可被調製成能緩緩地或調控

地釋放出其內的活性成份。

該等調製劑任意地可被製成局部用軟膏或乳膏，其所含活性成份之份量為例如 0.075 到 20% w/w（包括活性成份範圍在 0.1% 到 20% 之間且以 0.1% w/w 漸增如 0.6% w/w、0.7% w/w 等等），較佳地為 0.2 到 15% w/w 且最佳地為 0.5 到 10% w/w。當化合物被調製在軟膏內時，該化合物係與石蠟系或水-可溶混性軟膏基底混合。另一選擇地，該化合物可與水包油之乳膏基底一起調製成乳膏。若有需要，該乳膏基底的水相可包括例如至少 30% w/w 多元醇，如具有兩或多個羥基之醇類如丙二醇、丁烷 1,3-二醇，甘露醇、山梨糖醇、甘油及聚乙二醇（包括 PEG400）及其混合物。該局部調製劑較佳地可包含能增進活性成份吸收或促進其穿透皮膚或其他受感染部位之化合物。此等皮膚穿透增強劑之實例包括二甲基亞砷及相關類似物。

本發明乳液之油相係由習知成份用習知方式組成。雖然此油相可僅含乳化劑（此外亦以乳膠劑為人所知），不過較佳地宜含有至少一種乳化劑與脂肪或油類或脂肪及油類兩者所組成的混合物。任意地，可同時包括親水性乳化劑及用來當作安定劑之親脂性乳化劑。同樣地最好同時含有油及脂肪。該（一或多種）乳化劑以及安定劑（可有／無）構成所謂的乳化蠟質，且該蠟質與該油及脂肪構成所謂的乳化性軟膏基底，其可成為乳膏調製劑之油性分散相。

適合調製劑之適當油類或脂肪的選擇係基於何者能提供所需的修飾性質而定。因此乳膏任意地應為具有適當黏稠度之不油膩、不沾黏且可清洗掉之產物以避免藥物從軟管或其他容器中滲露出來。可使用直鏈或分支、一元或二元烷基酯類如二-異肥酸酯、硬脂酸異鯨蠟酯、椰子油脂肪酸之丙二醇二酯、肉豆蔻酸異丙酯、油酸癸酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丁酯、棕櫚酸 2-乙基己酯或習知的 Crodamol CAP 之分支酯類的混合物，以後三者為較佳酯類。視所須性質而定，此等物質可單獨使用或組合使用。另一選擇地，亦可使用高熔點脂質如白色軟石蠟及／或液體石蠟或其他礦物油類。

可用於眼睛局部投藥之調製劑還包括眼藥水，其活性成份係溶解或懸浮在適當載體，尤其是該活性成份之水性溶劑中。任意地此等調製劑內之活性成份之濃度為 0.5 到 20%，較有利地為 0.5 到 10%，特佳地為約 1.5% w/w。

口內局部投藥之調製劑包括糖錠（其含有活性成份於已調味基底，通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃蓍膠）；軟糖（pastille）（其含有活性成份於惰性基底如明膠及甘油酯，或蔗糖及阿拉伯膠）；及漱口水（其含有活性成份於適當液體載劑）。

直腸投藥用之調製劑可為含有例如可可脂或柳酸酯之適當基底的栓劑。適用於經鼻投藥之調製劑，其固體載體包括粒度範圍為例如 20 到 500 微米（包括粒度範圍為 20 到 500 微米，其能以 5 微米漸增，例如為 30 微米、35 微

米等等)之粗粉末,其可藉氣溶膠或粉末吸入器(其具有多種實例)投藥。載體為液體之適當調製劑(例如鼻噴劑或鼻滴劑)包括了該等活性成份之水性或油性溶液。

用於陰道投藥之調製劑可為含有活性成份以及此技術習知之適當載劑之子宮托、棉墊、乳膏、凝膠劑、糊劑、泡沫劑或噴劑調製劑。

非經腸投藥之調製劑包括水性及非水性無菌注射溶液,其可含有抗氧化劑、緩衝液、制菌劑及可令調製劑與目標接受者之血液等張之溶劑;含有懸浮劑及增稠劑之水性及非水性之無菌懸浮液。該等調製劑可置於含有單一劑量或多劑量之容器(如密封安瓶及小管)內,可用凍乾(冷凍乾燥)狀態儲存,其僅需在使用前加入無菌液體載劑如注射用水即可。即用型注射溶液及懸浮液可從先前所述之該類無菌粉末、顆粒及錠劑來製得。

本發明化合物任意地可被調製成釋控組成物,其化合物的釋放被調控及調節使得人們無需頻繁地投藥或者改善本發明化合物之藥物動力學或毒性特性。釋控組成物可用習知方法製備,許多此等方法涉及把活性化合物與一或多種聚合物載體如聚酯、聚胺基酸、聚乙烯基吡咯啶酮、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、甲基纖維素、羧甲基纖維素及/或硫酸魚精蛋白酯調合在一起。藥物釋放的速率及作用時間長短任意地係藉著把活性成份合併到聚合性物質(如水凝膠、聚酸、羥甲基纖維素、聚甲基丙烯酸甲酯及其他上述的聚合物)之顆粒如微膠囊中來控制。同樣適用的還有

膠體藥物遞送系統如脂質體、微球體、微乳液、奈米顆粒、奈米膠囊等。視投藥途徑而定，該等藥學組成物如錠劑可能會需要保護性塗層。

參考如下實施例能更充份地瞭解本發明，該等實施例僅係用來舉例而非限制本發明在申請專利範圍內主張之權利範圍。

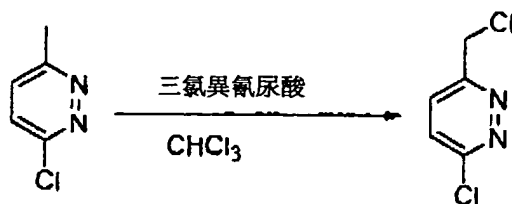
【實施方式】

實施例 1a

5 - ({ 6 - [2,4 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 噻 嗪 - 3 - 基 } 甲 基) - 2 - (2 - 氟 苯 基) - 5H - 咪 唑 并 [4,5 - c] 吡 啶 之 合 成

於此方法中，發現到二甲氧乙烷或其相關溶劑（皆具有通式 $R^1OR^2O(R^4O)_aOR^3$ 之結構，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各選自 C_1 - C_6 烷基且 a 為 0 或 1）較習知的溶劑 DMF 更有利。典型地，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各選自 C_1 - C_2 烷基且 a 通常為 0。 C_1 - C_6 烷基包括含有 1 到 6 個碳原子之全飽和一級、二級或三級烴基團且因此包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基等。

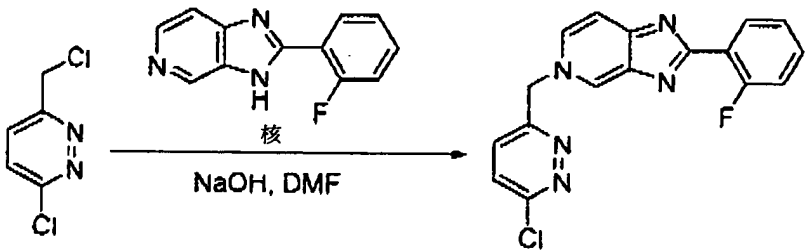
步驟 1



化 合 物	MW	份 量	毫 莫 耳 數	當 量 數
SM	128.56	5 g	38.9	1
TCCA	232.41	3.62 g	15.6	0.4
CHCl ₃		130 ml		

於市售的起始材料（SM）於 CHCl₃ 之溶液中於 60℃ 加入三氯異氰尿酸（TCCA）。然後將溶液攪拌 1.5 小時，冷卻且用 HiFlo-Celite 過濾。濾液於真空濃縮且烘乾。產量為 5.037 g。

步 驟 2

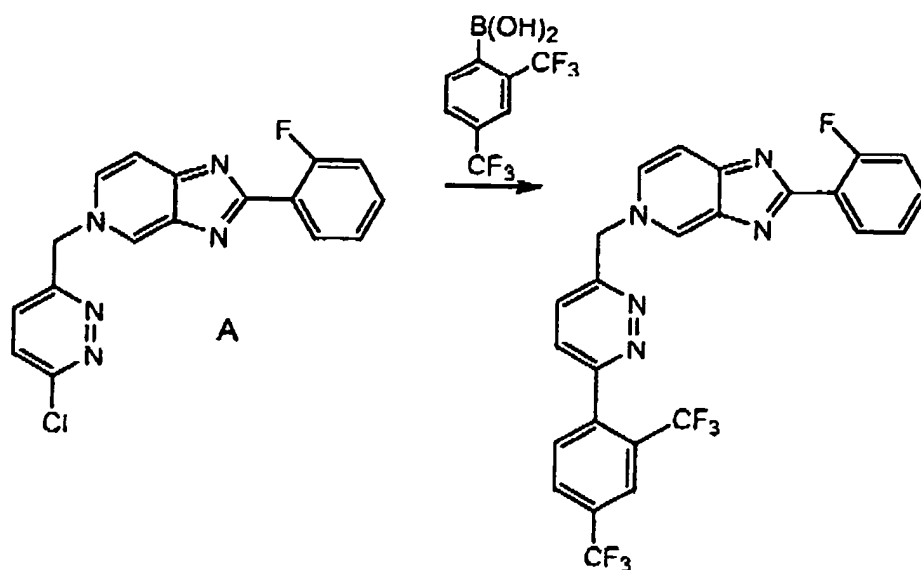


化 合 物	MW	份 量	毫 莫 耳 數	當 量 數
S.M.	163	5.073 g	31.12	1
核	213.2	6.635 g	31.12	1
NaOH(10%)	40	1.245 g	31.12	1
DMF		320 ml		

於核（如文獻所述、於 DMF（二甲基甲醯胺）中製得）溶液中加入 NaOH。然後把用於此步驟（來自步驟 1）之 SM 溶解在 DMF（20 ml）且緩緩地加到該溶液內。讓反應攪拌 3 小時，用水稀釋及用 EtOAc 萃取。有機層

以 Na_2SO_4 脫水。除去溶劑且產物用 DCM (二氯甲烷) 再結晶。產量為 5.7 g。

步驟 3



化合物	MW	份量	莫耳數	當量數
A	453.79	95 mg	0.209	1
DME	500 μl			
2N 碳酸鈉水溶液		313 μl	0.626	3
2,4-二 CF_3 -苯基硼酸	257.93	80.9 mg	0.313	1.5
$\text{Pd(PPh}_3)_4$	1155	12 mg	0.0104	0.05

把化合物 A 溶解在二甲氧乙烷 (DME)。於此溶液中加入 2,4-二 (三氟甲基) 苯基硼酸及 2N 碳酸鈉水溶液。於所產生的兩相混合物中加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 且將反應置於 80°C 下加熱 72 小時。讓反應冷卻到室溫且用塞里塑料過濾且該塞里塑料用 EtOAc 清洗。濾液於真空濃縮。殘物用 6 g 二氧化矽純化且用 MeOH/ CH_2Cl_2 洗脫化合物。

如此得到的化合物已被 $\text{PPh}_3(\text{O})$ 污染。所以產物需用 1 mm Chromatotron 板以 0 到 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 於 1% 步驟再純化。合併純化之餾份且於真空濃縮，然後於高度真空乾燥 12 小時。得到 11.8 mg 游離鹼狀態之化合物 (1) 且無 PPh_3 污染。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD)

6.20 (s, 2)

7.32 (m, 3)

7.52 (m, 1)

7.78 (d, 1)

7.89 (d, 1)

7.95 (s, 2)

8.15 (m, 3)

8.35 (d, 1)

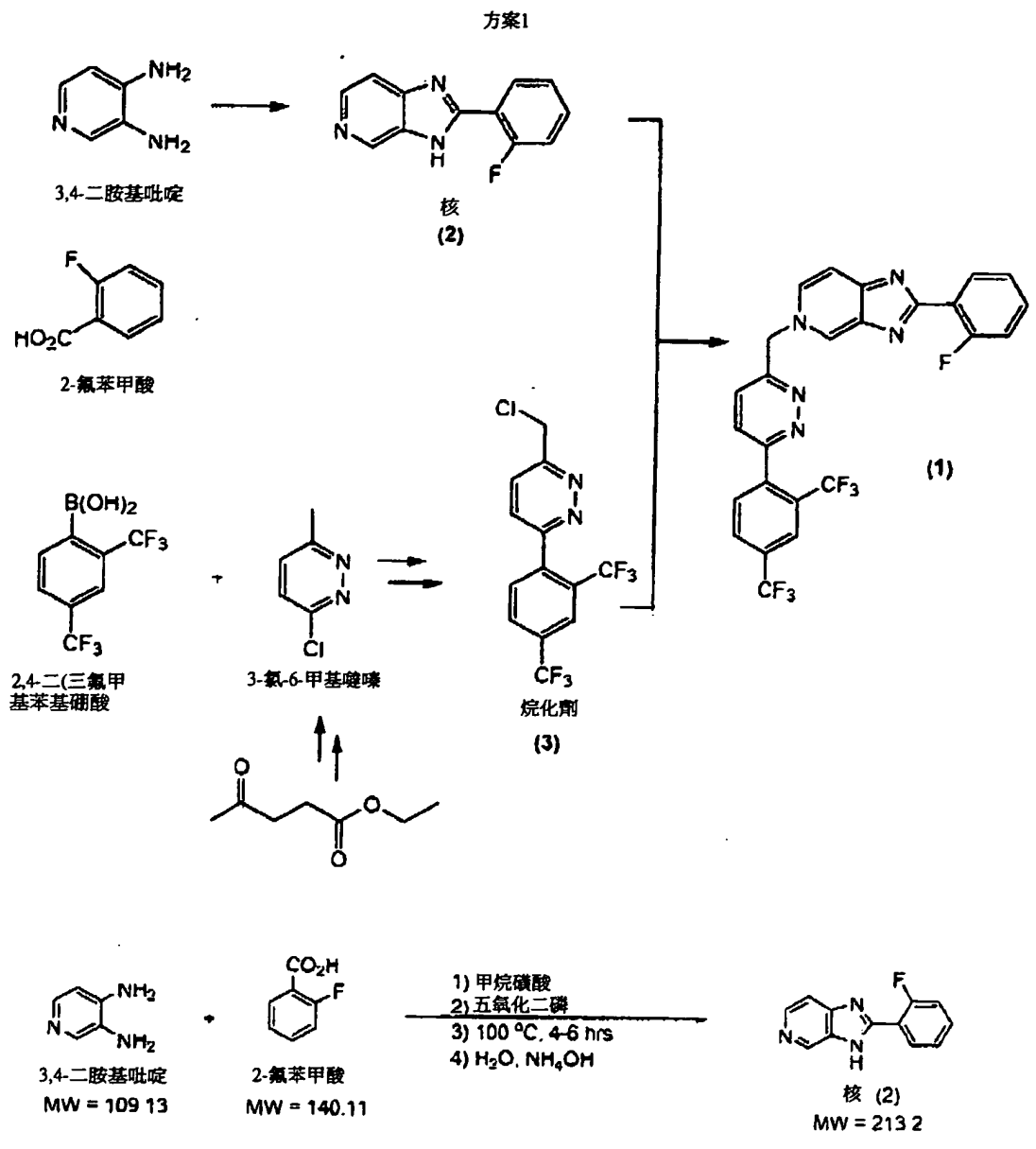
9.12 (s, 1)

LC/MS $\text{M}+\text{H}=518$

實施例 1b

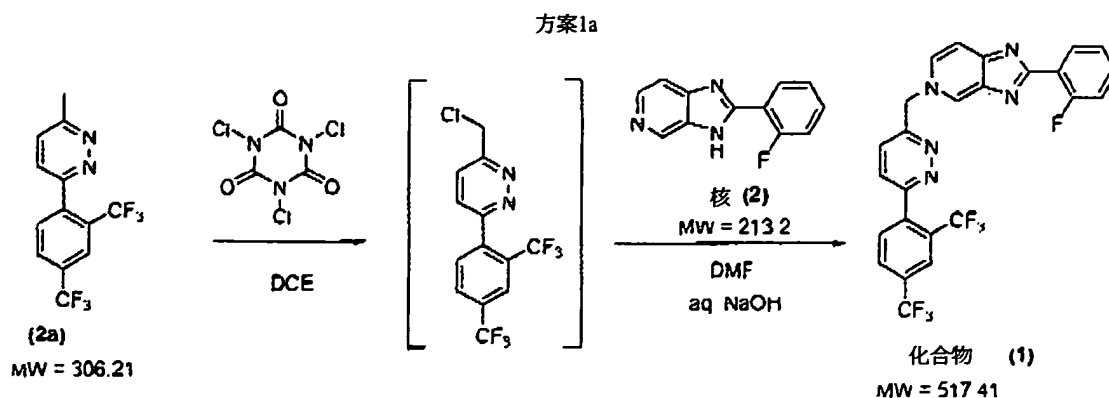
5 - ({ 6 - [2,4 - 二 (三 氟 甲 基) 苯 基] 噻 嗪 - 3 - 基 } 甲 基) - 2 - (2 - 氟 苯 基) - 5H - 咪 唑 并 [4,5 - c] 吡 啶 之 合 成

此實施例係採用以下方案來製造化合物 (1) 的另一種製法。



把反應器維持在 $T \leq 50^{\circ}\text{C}$ 下活性冷卻且把甲烷磺酸加到置於該反應器之 2-氟苯甲酸中。然後把 3,4-二胺基吡啶分數份加到維持在 $T \leq 35^{\circ}\text{C}$ 之冷卻漿液內。然後把反應器之內容物加熱到 50°C 。把五氧化二磷一口氣全部加進去。然後反應以 $90-110^{\circ}\text{C}$ 加熱至少 3 小時。採取反應樣本，用 HPLC 分析以檢測反應是否完成。反應完成後，把反應冷卻到室溫且把水分成數份緩緩地加入以淬熄該反應。然後反應用水稀釋。濾除不溶物。把濾液 pH 值用氫氧化銨調整成 5.5-5.8。讓反應自種晶且置於室溫下 4 小時以讓顆粒形成。然後把 pH 值用氫氧化銨再調整成 8.0-9.3。漿液置於室溫下至少 2 小時。過濾分離出固體且用水、然後用 IPE 清洗。濾餅置於真空於不超過 60°C 下乾燥直到僅剩下 $\leq 1\%$ 水為止。乾燥產物為核 (2)。

材料總結	分子量	重量比率	莫耳比率
3,4-二胺基吡啶	109.13	1.0	1.0
2-氟苯甲酸	140.11	1.4	1.1
甲烷磺酸	96.1	7.0	8.0
五氧化二磷	141.94	1.3	1.0
水	18.02	4.0	---
異丙醚	102.17	5.0	---
氫氧化銨	35.09	-1.0	---



把化合物 (2a) 於 1,2-二氯乙烷之溶液加熱到 40-45℃。加入三氯異氰尿酸且混合物以 60-70℃ 加熱至少 2 小時。採取反應樣本，用 HPLC 分析以檢測反應是否完成。反應完成後，把反應冷卻到室溫。加入塞里塑料以吸收不溶物，然後濾除固體。濾液用 0.5N 氫氧化鈉溶液清洗。將有機層濃縮使得可攪拌體積減至最少，且用 DMF 置換。加入核 (2) 及 10% 氫氧化鈉水溶液。反應於室溫下攪拌至少 8 小時。採取反應樣本，用 HPLC 分析以檢測反應是否完成。反應完成後，再加入 10% 添加量之 10% 氫氧化鈉溶液。然後把反應混合物加到水中以分離粗產物。放置至少 1 小時任顆粒形成，分離出固體且用水及異丙醚清洗。加入醋酸乙酯且回流 (內溫 T 為 70-77℃) 1-5 小時以溶解產物，然後以 4-8 小時的時間緩慢冷卻到 18-23℃。於 18-23℃ 下攪動反應器內容物達 8-20 小時，並藉由過濾收集固體且經醋酸乙酯沖洗。排放出低熔點 (即，DSC 約 220℃) 非晶形化合物 (1)。以回流 (內溫 T 為 70-77℃) 溫度加熱 1-5 小時促使非晶形化合物 (1) 溶解。

於醋酸乙酯。藉由凍乾移除水來把含水量控制在約 0.2%（使用醋酸乙酯時含水量的上限為約 0.6 重量%；含水量達約 0.9 重量%時，非晶形物質會再沉澱且無法獲得結晶）。以 4-8 小時的時間讓反應器內容物緩緩冷卻到 18-23℃，然後於 18-23℃ 下攪 8-20 小時並過濾收集固體。固體用醋酸乙酯沖洗且於真空不超過 60℃ 下乾燥而製得乾燥的結晶化合物（1）。

材料一覽表	分子量	重量比率	莫耳比率
3-氫-6-甲基噻嗪	128.56	1.0	1.0
2,4-二(三氟甲基)苯基硼酸	257.93	4.0	2.0
X-Phos	476.72	0.18	0.05
醋酸鈮	224.49	0.04	0.025
1,2-二甲氧乙烷	90.12	16.7	---
碳酸鉀	138.21	2.15	2.0
水	18.02	7.8	---
碘化銅	190.45	0.037	0.025
塞里塑料	---	0.25	---
庚烷	100.2	22.4	---

核磁共振（¹H-、¹³C-及 ¹⁹F-NMR）光譜

化合物（1）之核磁共振（NMR）光譜係與假設的結構一致。化合物（1）於 DMSO-d₆ 之 ¹³C-、¹⁹F-及 ¹H-NMR 光譜係使用 Varian UnityInova-400 FT-NMR 光譜計測量。光譜示於下表。該 NMR 化學位移係使用 2D 相關實驗（COSY、HSQC、HMBC 及 HSQCTOCSY）來建立。

化合物 (1) 參考標準之 ^1H 及 ^{13}C -NMR 化學位移

原子	$\delta\text{C/ppm(DMSO-d}_6\text{)}$	$\delta\text{F/ppm(DMSO-d}_6\text{)}$	$\delta\text{H/ppm(DMSO-d}_6\text{)}$
1A	140.16		
2A	128.32(q ^a , $J_{\text{CF}}=32\text{ Hz}$)		
3A	123.61, m		8.24(m, 1 H)
4A	130.27(q, $J_{\text{CF}}=34\text{ Hz}$)		
5A	129.54(q, $J_{\text{CF}}=3\text{ Hz}$)		8.22(m, 1 H)
6A	133.36		7.88(m, 1 H)
7A	123.20(q, $J_{\text{CF}}=273\text{ Hz}$)	-56.4 ^b	
8A	123.02(q, $J_{\text{CF}}=275\text{ Hz}$)	-62.0 ^b	
1B	158.76		
2B	128.16		8.01(d, 1 H, $J=8.4\text{ Hz}$)
3B	126.20		7.95(d, 1 H, $J=8.8\text{ Hz}$)
4B	157.70		
5B	60.49		6.17(s, 2 H)
2C	131.86		8.31(m, 1 H)
3C	112.63		7.86(m, 1 H)
4C	155.44		
6C	168.11(d, $J_{\text{CF}}=6\text{ Hz}$)		
8C	145.08		
9C	133.06		9.25(s, 1 H)
1D	123.11(d, $J_{\text{CF}}=10\text{ Hz}$)		
2D	160.46(d, $J_{\text{CF}}=254\text{ Hz}$)	-111.7	
3D	116.59(d, $J_{\text{CF}}=22\text{ Hz}$)		7.29(m, 1 H)
4D	130.84(d, $J_{\text{CF}}=8\text{ Hz}$)		7.46(m, 1 H)
5D	124.13(d, $J_{\text{CF}}=4\text{ Hz}$)		7.31(m, 1 H)
6D	131.72(d, $J_{\text{CF}}=2\text{ Hz}$)		8.35(m, 1 H)

a. 多重性，s：單線，d：雙線，q：四重線，m：多重線

b. 可互換訊號

示差掃描熱析法

依實施例 1a（研究批次 6）及 1b（剩餘樣本）方法製得之化合物（1）樣本係使用示差掃描熱析法（DSC）裝置（DSC2010，由 TA 儀器公司（TA instruments Corporation）製造），於氮氣氛、樣本重 5 ± 1 mg，溫度上升速度：每分鐘 1°C 、每分鐘 5°C 或每分鐘 10°C ，於開放式鋁盤上用錮標準物作為參考來測量。測定所得 DSC 曲線之吸熱峰的焓值、外插起始溫度及頂點溫度。

從代表性化合物（1）批次得到之 DSC 結果總結於表 1。當實施例 1b 方法製得之結晶化合物（1）用 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 進行 DSC 掃描時，該吸熱峰之焓值為約 $81\text{ J/g}\pm1\text{ J/g}$ ，且外插起始溫度為 $233.2^{\circ}\text{C}\pm2.0^{\circ}\text{C}$ 。該吸熱峰之頂點為 $233.9^{\circ}\text{C}\pm3.0^{\circ}\text{C}$ 。

表 1 化合物（1）批次得到之實例 DSC 植

	10°C/min 掃描		1°C/min 掃描		
	峰起始處	主峰	峰起始處	主峰	焓值(J/g)
化合物(1)標準物	235.8	237.2	233.7	234.6	89.5
化合物(1)-A-1	n/a	n/a	234.8	234.0	-
化合物(1)-B-1 Crop1	235.2	237.4	231.6	232.2	78.5
化合物(1)-B-1 Crop2	236.1	238.5	234.3	235.6	80.9
**研究批次 6	220.2	221.3	懸宕	懸宕	39.1

註：除了焓值外，單位都是 $^{\circ}\text{C}$

** 批次 6 係以 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 掃描

X-光粉末繞射測定法

以方法 1a 及 1b 製得的樣本係依先前接受之同樣條件來分析，唯在分析前先用刮勺攪拌。把樣本固定在鋁質小室中，使用 X-光粉末繞射儀（XRD-6000，Shimadzu Lab X，由 Shimadzu Corporation 製造，X-光光源：Cu-K α 1 射線，管電壓：35 kV，管電流：40 mA，掃描速度：每分鐘 2 度，連續掃描模式，採樣階距：0.02°，掃描範圍：4-35°， β -軸旋轉速率：60 rpm）進行測量。

以 X-光粉末繞射儀測定來自實施例 1 方法之非微粒化、囊狀化合物（1）結晶，其 X-光粉末繞射型式之特徵繞射峰之繞射角 2θ （°）為 13.46、15.59、16.90、17.48、23.05 及 30.15（第 1 圖）。應注意地，於此實施例測試之化合物（1）的非-微粒化“高熔融”235℃熔融囊狀結晶形式會由於較佳取向及粒度而受到某些影響。因此，第 1 圖應僅視為舉例用的，因為變更結晶大小及取向會改變曲線圖中峰值的大小強度。此外，上述繞射角 2θ （°）之繞射峰值可因測量儀器或測量條件等而顯示出些許測量誤差。典型地，該測量誤差係在約 ± 0.3 的範圍。Shimadzu XRD-6000 的規格則為 ± 0.04 。此外，由於產物及實驗差異，可預期到峰的位置也會有所不同，因此此等數值必需視為約略值。

依實施例 1a 方法製得（或方法 1b 再漿液化步驟前製得）之產物 220℃“低熔融”固態化合物（1）所得到的繞射型式與非晶形材料相符（第 2 圖）。

方法 1b 之產物為基本上不含非晶形化合物之結晶化合物 (1)。其於示差掃描熱析法 (DSC) 輪廓圖中係在約 235°C 表現出開始吸熱。其還展現出約 81 J/g (42 KJ/莫耳) $\pm$ 1 J/g 之約略熱融合值 (ΔH_f)。結晶化合物 (1) 可藉由把反應產物置於實質上無水之結晶溶劑 (如前文所述) 再漿液化來形成且基本上不含有非晶形化合物 (1)。該結晶溶劑可為任何化合物 (1) 能溶解之溶劑或共溶劑混合物。適當的溶劑包括醋酸異丙酯 / 醋酸乙酯共溶劑，或單獨只用醋酸乙酯。

實質上無水之溶劑係定義成含水量夠低之溶劑，其含水量低得足以使得方法 1b 產生之化合物 (1) 組成物含有結晶化合物 (1) 且於該產物組成物中任何其他形式之化合物 (1) (包括非晶形化合物 (1)) 佔所有形式之化合物 (1) 之總量係低於約 40%，通常是低於約 30、20、10、5、3、2 或 1 重量%。

一般而言，實質上無水之溶劑在結晶溶劑中含有低於約 0.5 重量%到 0.6 重量%之水，不過所能容許之含水量將視方法之目標而異。例如，如果所需產物可允許含有較高比率之非晶形化合物 (1) 時則可存在較多水。所能容許之水量的決定及選擇皆在熟悉此技術者技藝的範圍內且將因多種因素而定，包括溶劑本質及本體、吸收水份之化學劑之存在、反應溫度及其他條件等。

實施例 1b 之化合物 (1) 典型地顯現出 0.7 微克/ml 之固有溶解度、pKa 值 5.8、log P 值 2.8；於 pH 2 時其幾

何平均（3 批次）pH 值溶解度數據為 458 微克/ml 及於 pH 7.3 時其幾何平均（3 批次）pH 值溶解度數據為 0.7 微克/ml。於模擬之腸液中（禁食時：pH 6.4，0.75 mM 卵磷脂，3 mM 牛磺膽酸鈉，270 mOsmol；餵食時：pH 5.0，3.75 mM 卵磷脂，15 mM 牛磺膽酸鈉，635 mOsmol）其幾何平均（3 批次）溶解度為 19.1 微克/ml（禁食）及 122 微克/ml（餵食）。

測量參數因批次而異，所以除了分子量以外的所有前述參數應僅視為約略值。

用酸類滴定顯示甲磺酸（>20 mg/ml）較氯化物（約 0.6 mg/ml）或硫酸鹽（約 0.5 mg/ml）對偶離子有更高溶解度。

實施例 2

化合物（1）之調製劑

化合物（1）之調和物係以重量對重量為基礎製備以達到 10% w/w 活性。為了製得 12 kg 溶液，以下列出 20 mg 及 40 mg 之化合物（1）膠囊之示範性定量組成。

20 mg 及 40 mg 之化合物 (1) 膠囊之定量組成

成份	% w/w	膠囊單位配方 (mg/單位)		compendial 參考	功能
		20 mg	40 mg		
化合物 1	10.00	20.0	40.0	無	活性成份
油酸	84.55	169.1	338.2	NF	溶劑
聚山梨糖醇酯 80	5.00	10.0	20.0	NF	界面活性劑
二丁羥基甲苯(BHT)	0.10	0.2	0.4	NF	抗氧化劑
丁基羥基甲氧苯(BHA)	0.35	0.7	1.4	NF	抗氧化劑
膠囊密封溶液 ^a					膠囊密封劑
乙醇	--- ^b	--- ^b	--- ^b	USP	---
純水	--- ^b	--- ^b	--- ^b	USP	---
膠囊殼, 尺寸 0 號 Licaps™ 白色透明	N/A	各一	各一	無	膠囊殼
總量	100.00	200.0	400.0		

^a 組成物為 1 : 1 w/w 乙醇 : 水溶液

^b 於膠囊密封步驟中會被除去

- 容器 / 器皿 : 12 kg 不鏽鋼
- 依序秤取如下物質 :
- 0.012 kg 二丁羥基甲苯 (0.10 %)
- 0.035 kg 丁基羥基甲氧苯 (0.35 %)
- 1.2 kg 化合物 (1) 游離鹼 (10 %)
- 0.6 kg 山梨糖醇酯 80 (5 %) 秤過重
- 10.153 kg 油酸 (相當於 84.55 g (84.55 %))

20 mg 或 40 mg 之化合物 (1) 膠囊係透過一系列單

元加工步驟來製造。把化合物（1）藥物、油酸、聚山梨糖醇酯 80、二丁羥基甲苯（BHT）及丁基羥基甲氧苯（BHA）混合，直到形成溶液為止。把溶液裝填到 2-片式硬明膠囊。閉合的膠囊而後用氫醇溶液（其於密封步驟中會被揮發掉）密封。密封膠囊先通過真空滲漏測試，然後包裝。

另一種調和物

式（1）化合物任意地可用如下化學劑調製成溶解化形式：

- 脂肪酸（短鏈、中鏈和長鏈以及飽和和不飽和），典型地為 C4-C22 脂肪酸。典型的脂肪酸有月桂酸、癸酸或油酸。

- 醇類如乙醇、苯甲醇、甘油、聚乙二醇 200、聚乙二醇 300、聚乙二醇 400。

- 界面活性劑包括離子及非離子界面活性劑。非離子界面活性劑之實例為聚氧乙烯山梨聚糖之脂肪酸酯類、山梨聚糖脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯甘油氧基硬脂酸酯、聚乙二醇 60、氫化蓖麻油，及／或氧化乙烯及氧化丙烯嵌段共聚物。

- 抗氧化劑例如丁基羥基甲氧苯（BHA）、二丁羥基甲苯（BHT）、維生素 E，及／或維生素 E PEG1000 琥珀酸酯以獲得化學安定性。

- 黏度誘生劑（二氧化矽、聚乙二醇類、氧化鈦等）

- 及以上混合物。

膠囊化可用軟彈性明膠或硬明膠或硬羥丙基甲基纖維素膠囊來進行。液態調製劑（溶液或包入膠囊之溶液）提供較佳的口服生體可利用率。

膠囊裝填

軟彈性明膠囊之組成物及製劑為此技術所習知。該組成物典型地含有 30-50 重量 % 明膠、10-40 % 塑化劑或塑化劑混合物及約 25-40 重量 % 水。塑化劑可為甘油酯、山梨糖醇或山梨糖醇衍生物、丙二醇等或其組合。

可用不同方法來製造及填充該等軟彈性明膠囊如旋轉機、封口膠機或 accogel 機等。硬明膠或 HPMC 可購自 Capsugel, Greenwood, S.C. 及其他供應商。膠囊可用人工或膠囊充填機來裝填。

調製劑的製備

一般來說，本發明組成物可用如下方式製備。將該等成份置於適當器皿中用高架攪拌機攪拌（該混合槽可充入氮氣）。於室溫混入藥學上可接受之脂肪酸及藥學上可接受之抗氧化劑（若需要可將溶液加熱到適當溫度，例如若使用月桂酸，可加熱到約 45℃ 到來使脂肪酸液化）。加入式（1）化合物且攪拌到溶解為止。攪拌並加入藥學上

可接受之界面活性劑。把適當重量之所得混合物裝填到硬明膠囊中。

更多調製劑組成

式(1)化合物	8.0
PEG 400	82.8
EtOH	9.2
總量	100.0

式(1)化合物	8.0
EtOH	11.0
PG	7.4
Maisine 35-1	36.8
Cremophor RH40	36.8
總量	100.0

式(1)化合物	8.0
油酸	92.0
總量	100.0

式 (1)化 合 物	8.0
油 酸	73.6
EtOH	9.2
Tween 20	9.2
總 量	100.0

式 (1)化 合 物	8.00 %
油 酸	87.40 %
Tween 80	4.60 %
總 量	100.0 %

式 (1)化 合 物	20.00 %
油 酸	80.00 %
總 量	100.0 %

式 (1)化 合 物	20.00 %
油 酸	76.00 %
Tween 80	4.00 %
總 量	100.0 %

式(1)化合物	8.00
油酸	86.47%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	0.92%
BHT	0.01%
總量	100.0%

式(1)化合物	8.00
油酸	85.55%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	1.84%
BHT	0.01%
總量	100.0%

式(1)化合物	8.00
油酸	85.55%
Tween 80	4.60%
Aerosil 200	1.84%
BHT	0.01%
總量	100.0%

式 (1) 化合物	10.00
油 酸	84.55 %
Tween 80	5.00 %
BHA	0.35 %
BHT	0.1 %
總 量	100.0 %

實施例 2a

化合物 (1) 之微粒化調製劑

把微粒化藥物 (噴磨機用 60-80 psi 運轉 ; 平均粒度 3-4 微米 , 約 7-8 立方公尺 / 公克) 與乳糖、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉、硫酸月桂酯鈉、酒石酸及羥丙基纖維素乾混合。混合物藉由噴出混合溶液來造粒。顆粒於流化床乾燥。乾燥顆粒藉由通過研磨機而製成所需尺寸, 然後與額外的微晶纖維素及交聯羧甲纖維素鈉混合在一起。粉末混合物藉著加入硬脂酸鎂潤滑且然後使用旋轉式壓錠機壓製成錠。接著於錠劑上塗覆薄膜。

下表係把含有 40 mg 化合物 (1) 之不同調製劑於犬隻 (以相當於約 4 mg/kg 投藥) 測試後所得結果之一覽表。此表顯示出已溶解化合物 (1) 之調製劑的優越效能。

活體內數據一覽表

劑型	加工法	配方	藥物載量 (%)	C _{max} (μM)	AUC ₂₄ (μM hr)	F (%)	RSD (%)
固體	粉末充填 ^a	PIC	50	0.7	2.9	8	52
溶解化	液體充填	癸酸	20	4.8	25	79	17
		月桂酸	20	2.6	14.3	44	29
		油酸	8	3.8	23	67	27
			20	2.1	14	44	56
			25	7.9	42	125	24
固體	高剪切 ^a	僅 SLS	20	0.4	4.4	13	85
		SLS & 酒石酸	20	0.4	2.7	8	82
		SLS & 酒石酸 ^b	20	0.9	6.9	20	67
	流化床 ^a	SLS & 酒石酸	20	0.3	4.4	14	77

^a 使用微粒化 API

^b 對犬隻投藥時係與五胃泌素一起投予以降低胃 pH 值

實施例 3

化合物（1）之抗病毒活性

本發明化合物顯示出對抗基因型 1a 及 1b 之抗-HCV 複製子活性（該檢定述於 WO 05/063744）、極低的細胞毒性（>50,000 nM 於 Huh-7、HepG2 及 MT4 細胞），及高度有利的選擇性指數。基本上該化合物對基因型 2a 的活性較差。

化合物（1）抗 HCV 基因型 1b 及 1a 複製子之活性

把 HCV 基因型 1b（Con-1/lucneo）及 1a（H77/neo）之複製子細胞與系列稀釋之化合物（1）2'-C-甲基腺苷（

2'CM₆A) 或 IFN α 於有或無 40 mg/ml 人類血清白蛋白 (HSA) 下一起培育 3 天。培育後，經治療之細胞內的複製子 RNA 含量可用螢光酶報導檢定 (1b 複製子) 或定量即時 PCR 檢定 (1a 複製子) 來測定且數據位點會被用來計算該等抑制劑之 EC₅₀ 值 (50% 有效抑制濃度)。化合物 (1) 顯示出能同時抑制劑基因型 1b 及基因型 1a 複製子且 EC₅₀ 值分別為 0.6 及 3.6 nM (表 1)。於存在人類血清白蛋白時，該化合物 (1) 之 EC₅₀ 值會增加到 11 nM。

表 A：化合物 (1) 抗 HCV 基因型 1b 及 1a 複製子之活性

化合物	EC ₅₀ [nM] ^a		
	HCV 1b-lucneo	HCV 1b-lucneo 40 mg/ml. HSA	HCV-1a
1	0.6±0.28	11	3.6±1.4
2'CM ₆ A	175±70	250	170
IFN- α	2IU/ml	n.d.	n.d.

n.d., 未測定；HSA, 人類血清白蛋白

^a EC₅₀ 平均值及標準差係以至少 4 個獨立實驗的結果來決定

化合物 (1) 抗 HCV 基因型 1a 複製子及病毒之活性

化合物 (1) 對 HCV 基因型 2a 之抗病毒活性係於基因型 2a 病毒長期感染之細胞以及複製次基因組 2a 複製子之細胞內測試。含有長期複製 HCV 基因組 2a (J6/JFh-Rluc) 病毒或次基因組複製子之 Huh-7 細胞於無人類血清白蛋白下與化合物 (1) 或 2'CM₆A 一起培養 3 天。培養

後，分別使用 Promega 螢光酶檢定及新穎的時間-分解螢光檢定來測定含 2a-病毒細胞內之螢光酶含量及含 2a-複製子細胞內之 HCV NS3 蛋白酶活性。

化合物（1）之抗病毒活性於 HCV-2a 慢性感染細胞培養模式（ $EC_{50}=2.9\mu M$ ）及 2a 次基因組複製子模式（ $EC_{50}=21.9\mu M$ ）比複製 HCV-1b 次基因組複製子之 Huh-7 細胞（ $EC_{50}=0.0006\mu M$ ）顯著減少（表 2）。總括來說，此等結果建議化合物（1）抗 HCV 基因型 2a 之效能低落可能是由於 HCV 基因型第 1 型及基因型第 2 型間之基因類型的差異所致。

表 B：化合物（1）抗 HCV 基因型 1b 及 2a 之活性

化合物	EC ₅₀ [nM] ^a		
	HCV 1b-lucneo (次基因組複製子)	HCV 2a (次基因組複製子)	HCV-2a (報導病毒)
1	0.6±0.28	21898±18972	2900±1250
2'CMeA	175±70	1610±1099	194±26
IFN-α	2 IU/ml	n.d.	1.2 IU/ml.

n.d.，未測定；HSA，人類血清白蛋白

^a EC₅₀ 平均值及標準差係以至少 4 個獨立實驗的結果來決定

於包括含有 HCV-複製子之細胞株（Huh-7，SL3 及 MH4）和未含有複製子之細胞株（HepG2，MT4）之多種細胞類型，使用 CellTiter-Glo 發光細胞存活性檢定（

Promega) 來評估化合物 (1) 之細胞毒性。即使以最高濃度 (50 μM) 測試時都沒有觀察到對任何細胞株產生有毒影響 (表 C)。此等結果, 搭配其對 HCV-1b 及 HCV-1a 複製子之有效抗病毒活性 (EC₅₀=0.62-3.6 nM), 顯示出化合物 (1) 之高度選擇性指數 (CC₅₀/EC₅₀> 13,000-80,000)。

表 C：化合物 (1) 對含有 HCV 複製子之細胞株的細胞毒性

化合物	CC ₅₀ [μM] ^a				
	Huh-7 lucneo ^b	SL3 ^b	MH4 ^b	HepG2	MT4
1	>50	>50	>50	>50	>50
2'CMeA	7.2±6	3.9	16	24.3±2.1	3.5±1.9

n.d., 未測定; HSA, 人類血清白蛋白

^a EC₅₀ 平均值及標準差係以至少 4 個獨立實驗的結果來決定

^b 含 HCV-複製子之細胞株

化合物 (1) 與 IFN 於活體外共用時之抗-HCV 活性

乙烯二醇化干擾素-α (PEG-INF-α) 併用三氮唑核為目前對 HCV 感染患者之標準療法。化合物 (1) 及 IFN-α 併用之活體外研究係於複製子細胞內進行。數據係使用 Prichard 及 Shipman 開發之 MacSynergy 模板來分析。此等研究之結果顯示化合物 (1) 及 IFN-α 有加成性交互作用。

實施例 4

化合物（1）於 HCV 基因型第 1 型-感染個體之首次人體實驗第 1 期中的抗病毒、藥物動力學及安全性數據

設計隨機、雙盲、安慰劑對照實驗以評估單劑量（A 部份）及多劑量（B 部份）化合物（1）（油酸溶液，如上）對於被 HCV 基因型第 1 型（GT-1）長期感染但無失償性肝硬化之個體之安全性／耐受性、藥物動力學及抗病毒活性。目標個體年齡在 18-60 歲之間、對 HCV 治療不排斥且大致上健康良好。

在已完成的 A 部份，五個連續組（每組 6 人）隨機地（5：1）接受單一漸增劑量之化合物 1（40 mg、120 mg、240 mg、240 mg-及食物，或 480 mg）或安慰劑。於正在進行之 B 部份，五個連續組（每組 12 人）隨機地（10：2）接受漸增多劑量之化合物 1（40 mg BID，120 mg BID，240 mg QD，240 mg BID）或安慰劑，為期 8 天。

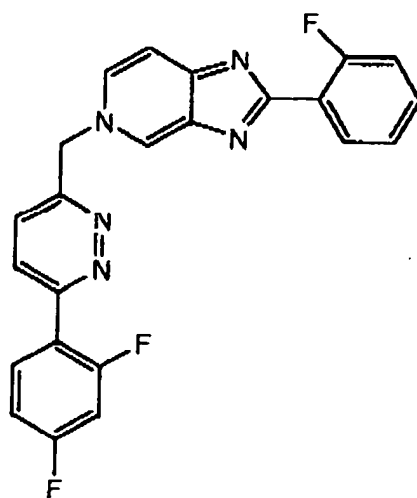
於 A 部份所納入之 31 名個體之平均年齡為 43.6 歲，主要為男性（20/31），高加索人（25/31）且已被 HCV 基因型 -1a（24）或 1b（6）感染。中間值（範圍）基線 HCV 病毒載量為 6.6 Log¹⁰RNA IU/ml（5.2-7.3）。單一劑量之化合物（1）可被人體良好耐受，並沒有嚴重或治療-限制性副作用（AEs）被報導。最常見的 AE 為頭痛。所有 AE 的嚴重性皆為輕度的，只有一人有中度頭痛。並沒有 3 級或 4 級治療引發之實驗異常。

整個群組中化合物（1）之血漿半衰期中間值為 10 到 15 小時。當化合物（1）與高脂肪飲食一起投予時，其系統性曝露量增加為約 2 倍。在禁食狀態以 240 mg 劑量投藥時化合物（1）之 24 小時濃度平均值為該蛋白質結合調整之活體外 HCV GT-1b 複製子 EC_{50} 值的約 7 倍。可於單一劑量曝露後 24 小時見到最大抗病毒效果，整個群組之中間值衰退到 0.46 到 1.49 Log^{10} HCV RNA IU/ml 之範圍。在曝露於單一劑量後，所有化合物（1）接受者之個體 HCV RNA 衰退到範圍為 0.19 到 2.54 log^{10} IU/ml。

此為化合物（1）抗病毒活性之首次臨床效果展示。單一劑量地曝露於化合物（1）可被人體良好地耐受，並顯示出有利的 PK 特性及有效抗病毒活性。

實施例 5

把化合物（1）之抗-HCV 複製子活性與先前技術（WO 05/063744）之式（4）化合物的活性作比較，



(4)

出乎意外地化合物 (1) 之效能約為該式 (4) 化合物之 330 倍。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示從實施例 1b 方法製得之結晶化合物 (1) 參考標準物得到的 X-光粉末繞射型式；

第 2 圖顯示從實施例 1a 方法製得、研究批次第 6 號之非晶形化合物 (1) 得到的 X-光粉末繞射型式；

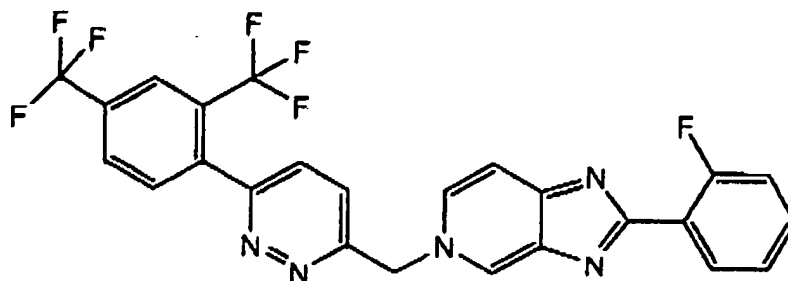
第 3 圖顯示從實施例 1b 方法製得之結晶化合物 (1) 參考標準物於 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 掃描得到的 DSC 溫度記錄圖；

第 4 圖顯示從實施例 1a 方法製得、研究批次第 6 號之非晶形化合物 (1) 於 $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 掃描得到的 DSC 溫度記錄圖。

五、中文發明摘要

發明名稱：新穎之噻嗪化合物及彼之用途

本發明提供式 (1) 化合物及其鹽和溶劑化物以治療或預防 C 型肝炎病毒感染。



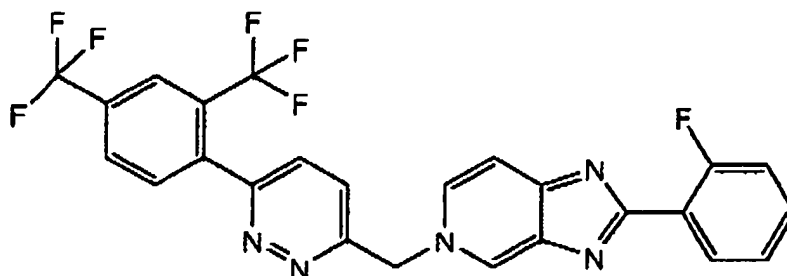
(1)

本發明提供製備及調製該化合物 (1) 之方法。

六、英文發明摘要

發明名稱：NOVEL PYRIDAZINE COMPOUND AND USE THEREOF

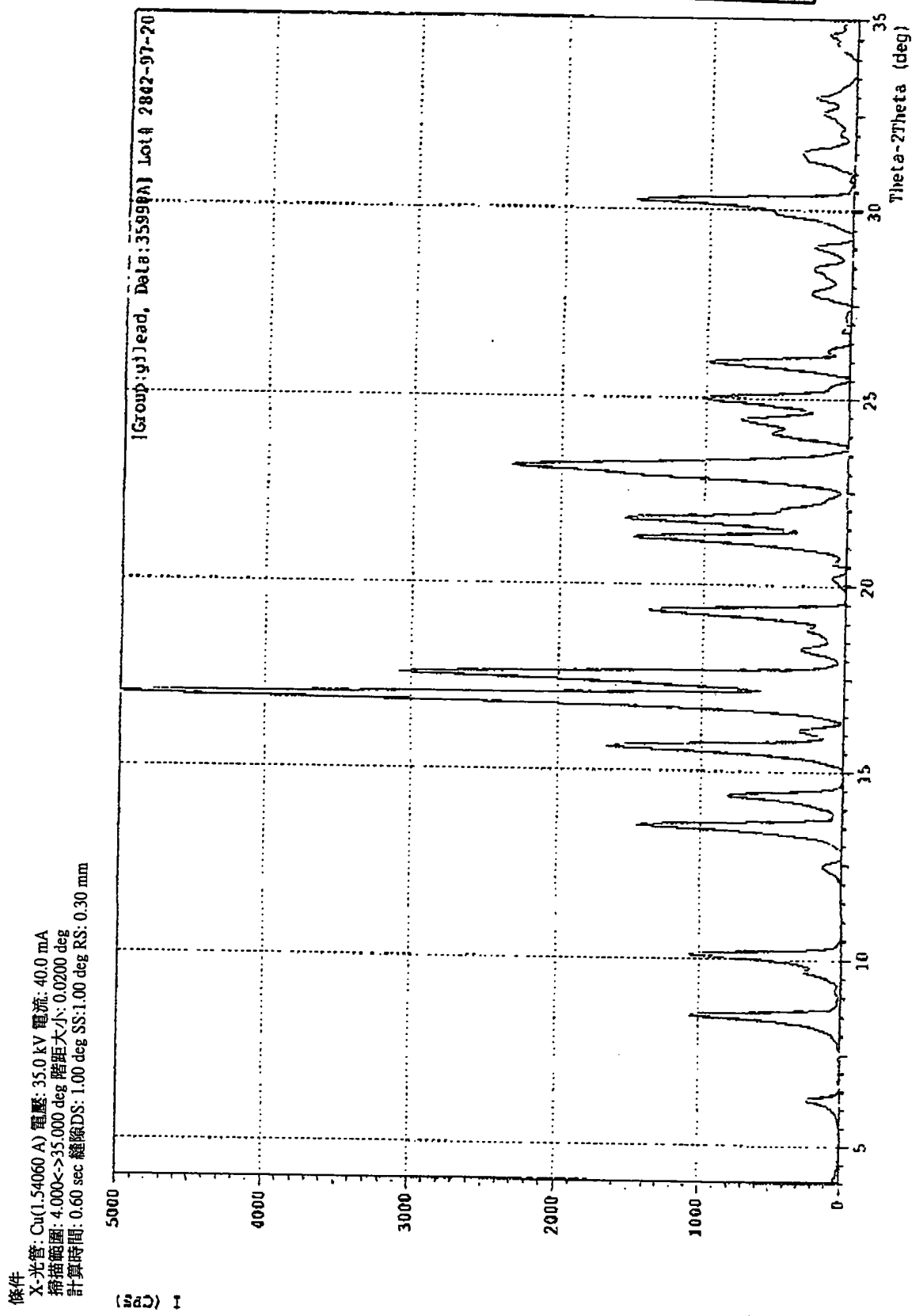
A compound of formula (1) and its salts and solvates are provided for the treatment or prophylaxis of hepatitis C virus infections



(1)

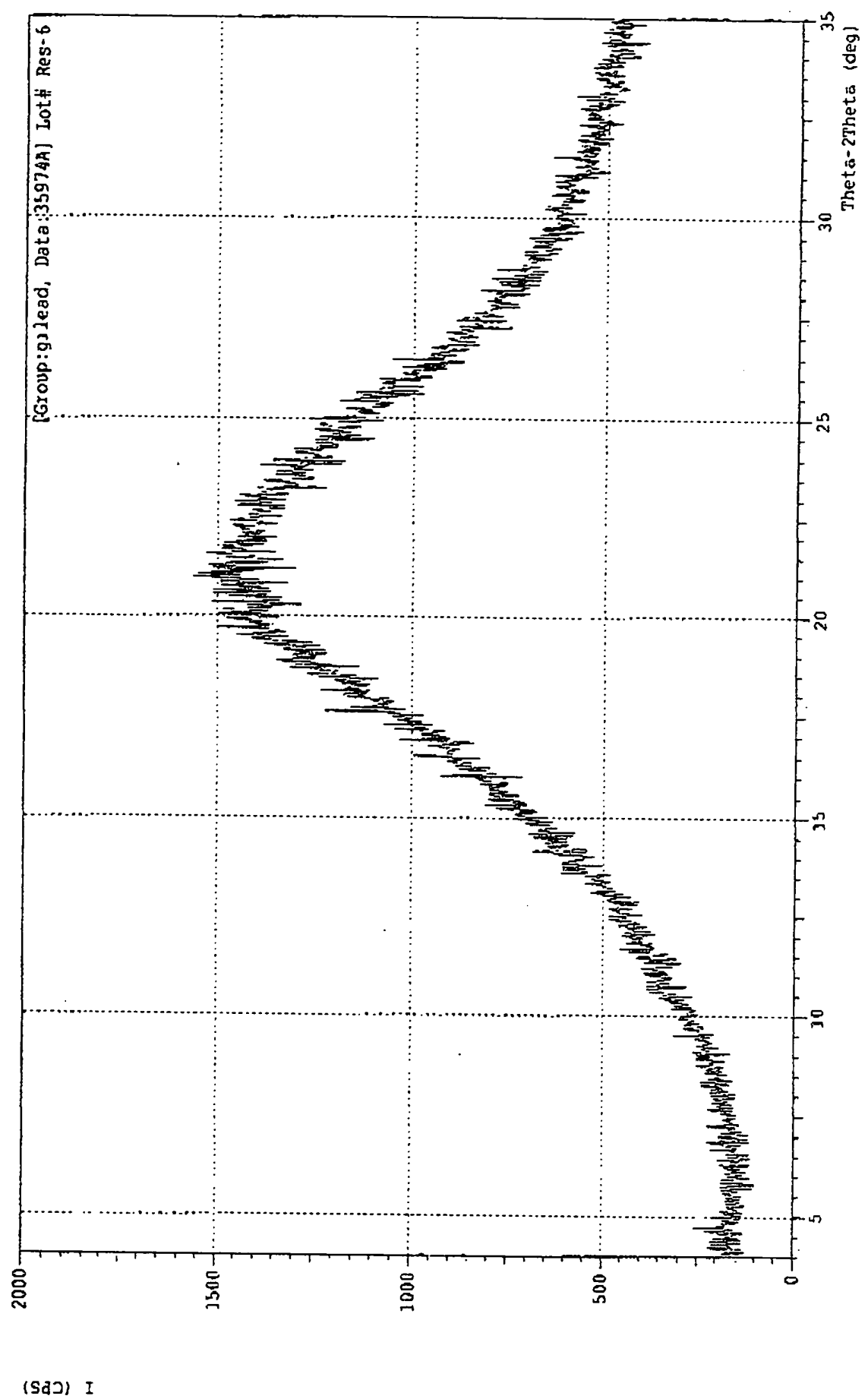
Methods of making and formulating compound (1) are provided.

第1圖



第2圖

條件
X-光管: Cu(1.54060 Å) 電壓: 35.0 kV 電流: 40.0 mA
掃描範圍: 4.000°~35.000° 2θ 步距大小: 0.0200°
計算時間: 0.60 sec 縫隙DS: 1.00° 2θ RS: 0.30 mm

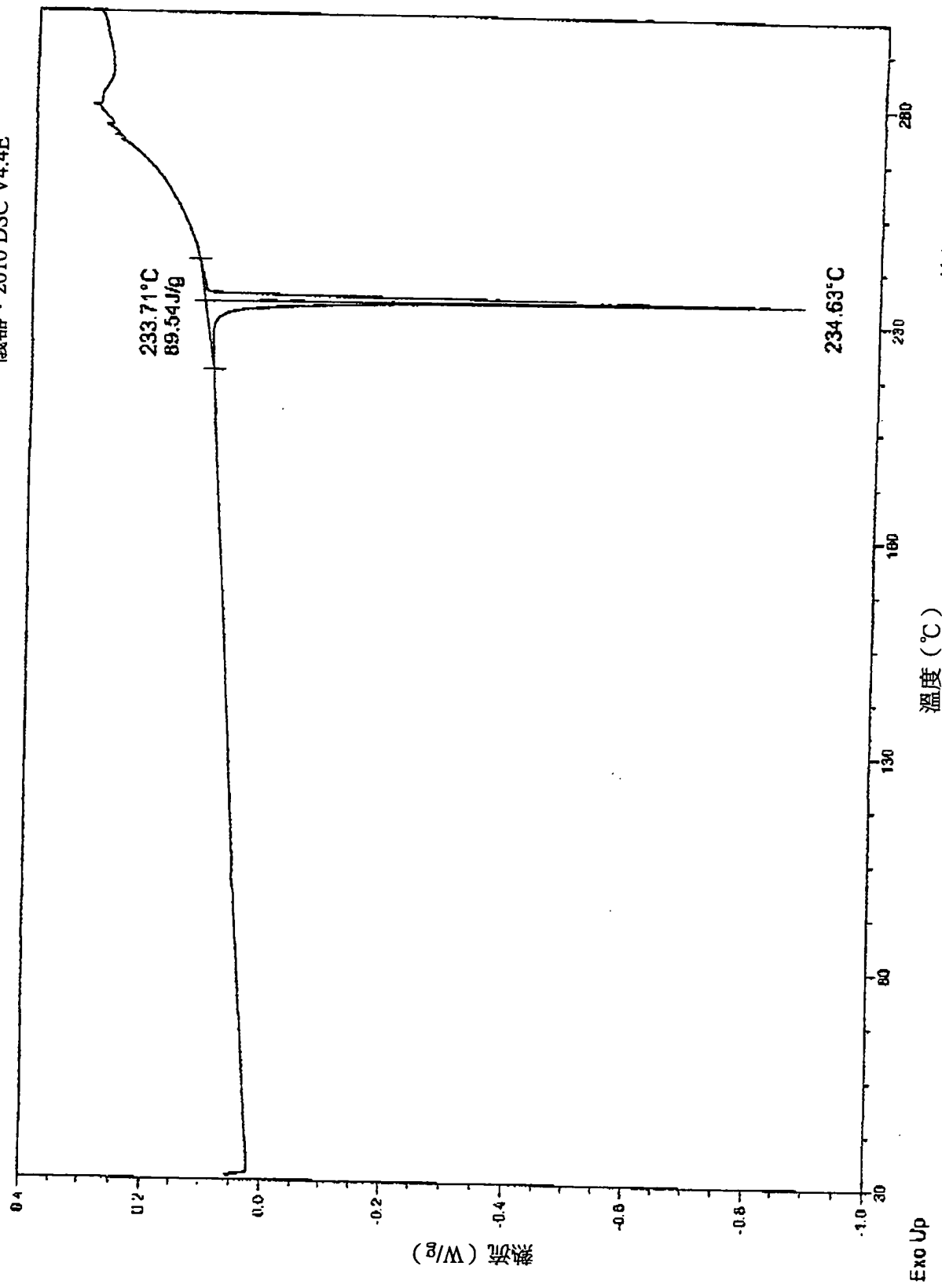


第3圖

尺寸 : 4.3860 mg
方法 : 30-300C@1deg/min

DSC

儀器 : 2010 DSC V4.4E



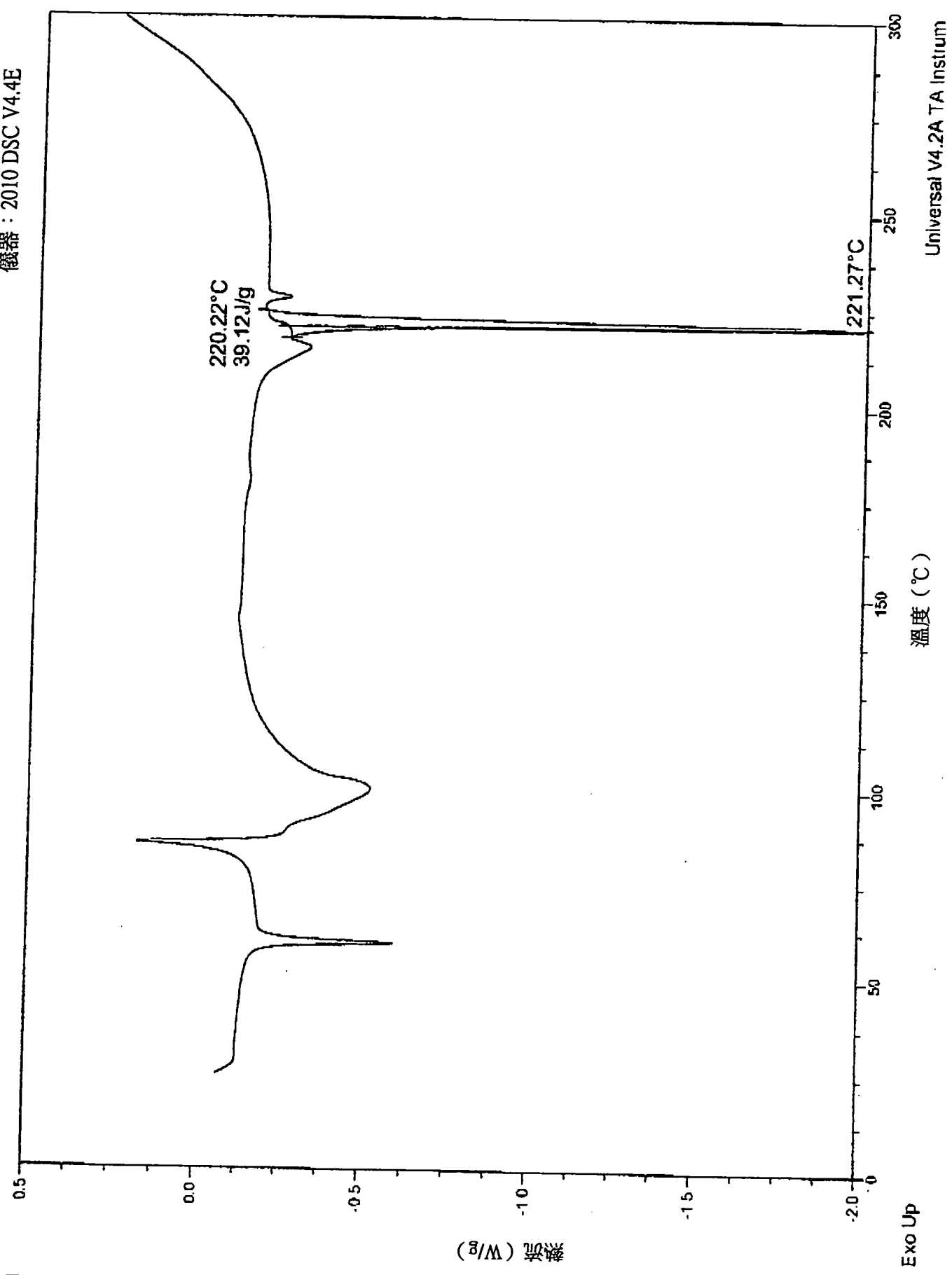
Universal V4.2A TA Instruments

尺寸 : 4.0430 mg
方法 : 5 C/min至300

DSC

儀器 : 2010 DSC V4.4E

第4圖

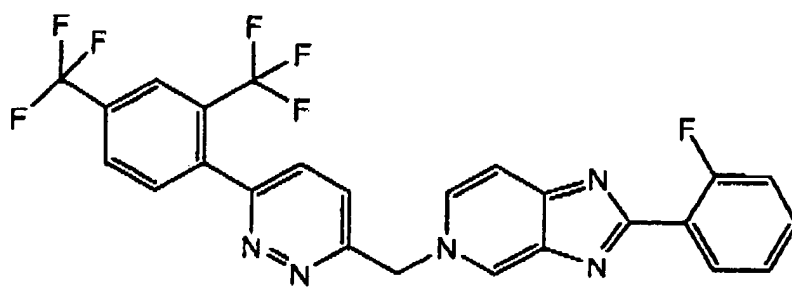


七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：第 (2) 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 (1)



(1)

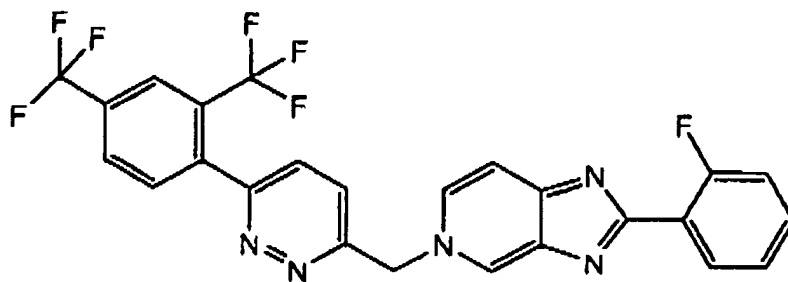
十、申請專利範圍

附件 2： 第 96124777 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍替換本

民國 98 年 4 月 28 日修正

1. 一種製備式 (1) 化合物之方法：



(1)

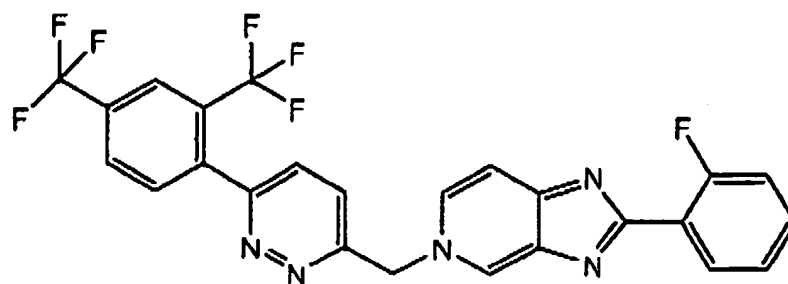
其包含 (a) 令 5-[6-氟-噻嗪-3-基甲基]-2-(2-氟-苯基)-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶與 2,4-二(三氟甲基)苯基硼酸於結構為 $R^1OR^2O(R^4O)_aR^3$ (其中各個 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別選自 C_1 - C_6 烷基且 a 為 0 或 1) 之溶劑的存在下反應，及 (b) 回收該化合物 (1)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 a 為 0。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中該溶劑為二甲氧乙烷。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 a 為 1。

5. 一種式 (1) 化合物：



(1)

及其鹽和溶劑化物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係呈游離鹼。
7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其已經微粒化。
8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係呈懸浮液。
9. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係於水性基質中。
10. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係呈溶液。
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其係於含有 C4-C22 脂肪酸之溶液中。
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該脂肪酸為油酸或月桂酸。
13. 一種組成物，其包含申請專利範圍第 5 項之化合物及藥學上可接受之賦形劑。
14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，其中該賦形劑為 C4-C22 脂肪酸。
15. 如申請專利範圍第 14 項之組成物，其為水溶液

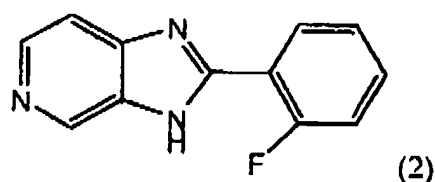
且其中該脂肪酸為油酸。

16. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係作為藥物

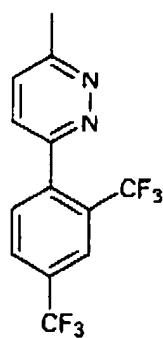
17. 一種申請專利範圍第 5 項之化合物於製造供預防或治療哺乳動物之 HCV 感染的藥劑上之用途。

18. 如申請專利範圍第 17 項之用途，其中該哺乳動物為人。

19. 一種製備化合物 (1) 之方法，其包含提供中間體 (2)

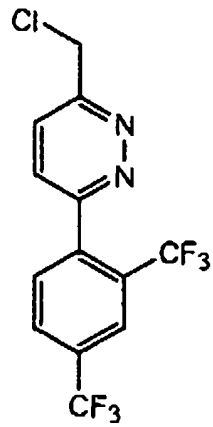


令 2,4-二(三氟甲基)苯基硼酸與 3-氯-6-甲基噻嗪偶合以產製化合物 (2a)



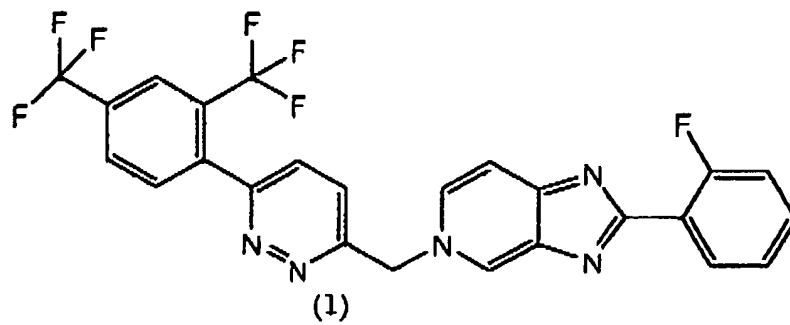
(2a)

令化合物 (2a) 與氯化劑反應以產製烷化劑 (3)



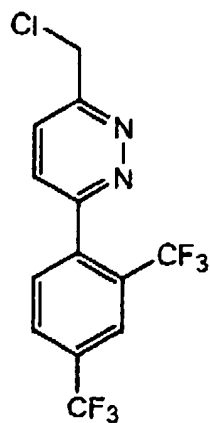
(3)

且利用烷化劑 (3) 並於鹼性條件下烷化中間體 (2) 以生成化合物 (1)



(1)

20. 一種式 (3) 化合物：



(3)

及其經甲基而非氯甲基取代之類似物，以及其經溴、氟或碘替代氯取代之類似物。