



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201121957 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：099139607

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 17 日

(51) Int. Cl. :

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2009/11/18

美國

61/262,263

(71) 申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72) 發明人：康丁 路易士 大衛 CANTIN, LOUIS-DAVID (CA)；陸學宏 LUO, XUEHONG

(CA)；湯馬士茲沃斯基 米羅斯洛 傑斯 TOMASZEWSKI, MIROSLAW JERZY

(CA)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 62 頁

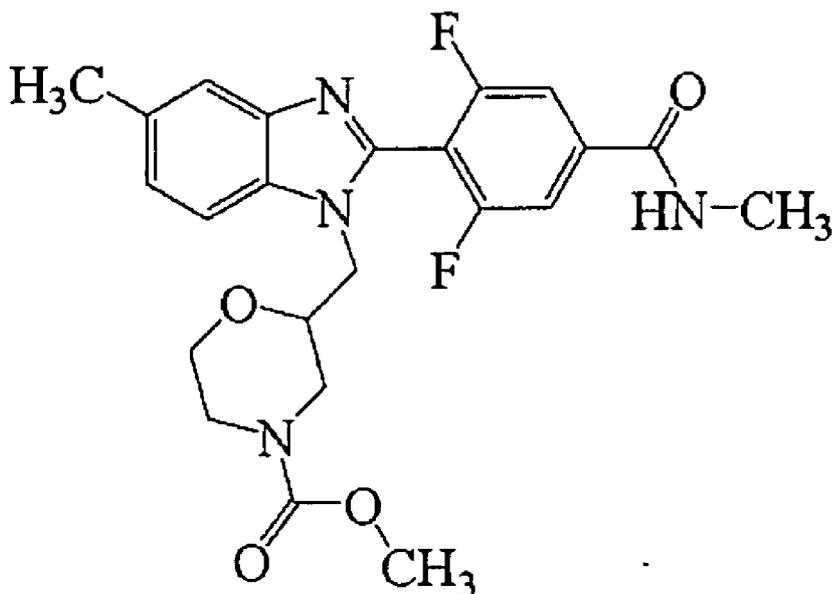
(54) 名稱

苯并咪唑化合物及其用途

BENZOIMIDAZOLE COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57) 摘要

概言之，本發明係關於經取代之苯并咪唑化合物，具體而言 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯及其鹽。本發明亦係關於包含該化合物之醫藥組合物及套組、該化合物之用途(例如，包括治療方法及藥劑製備)、製備該化合物之方法、及該等方法中所用之中間體。



(I)



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201121957 A1

(43) 公開日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：099139607

(22) 申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 17 日

(51) Int. Cl. :

C07D413/06 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P13/10 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

(30) 優先權：2009/11/18

美國

61/262,263

(71) 申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72) 發明人：康丁 路易士 大衛 CANTIN, LOUIS-DAVID (CA)；陸學宏 LUO, XUEHONG

(CA)；湯馬士茲沃斯基 米羅斯洛 傑斯 TOMASZEWSKI, MIROSLAW JERZY

(CA)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 62 頁

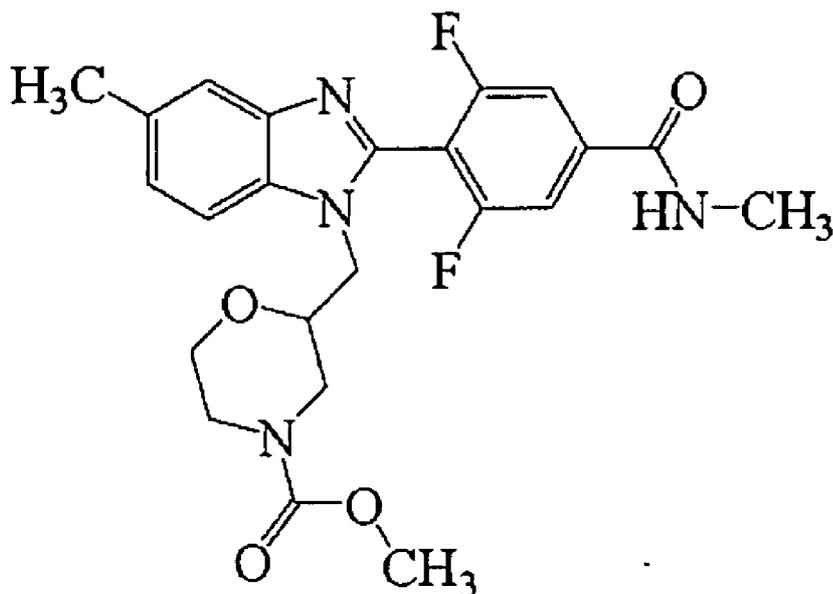
(54) 名稱

苯并咪唑化合物及其用途

BENZOIMIDAZOLE COMPOUNDS AND USES THEREOF

(57) 摘要

概言之，本發明係關於經取代之苯并咪唑化合物，具體而言 2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯及其鹽。本發明亦係關於包含該化合物之醫藥組合物及套組、該化合物之用途(例如，包括治療方法及藥劑製備)、製備該化合物之方法、及該等方法中所用之中間體。



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

概言之，本發明係關於經取代之苯并咪唑化合物、具體而言2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯及其鹽。本發明亦係關於包含該化合物之醫藥組合物及套組、該化合物之用途(例如，包括治療方法及藥劑製備)、製備該化合物之方法、及該等方法中所用之中間體。

本專利主張美國臨時專利申請案第61/262,263號(2009年11月18日申請)之優先權。以上專利申請案之整個上下文皆以引用方式併入本專利中。

【先前技術】

P2X嘌呤受體係由細胞外三磷酸腺苷(ATP)活化之離子通道的家族。嘌呤受體已參與多種生物功能，尤其彼等與疼痛敏感性有關者。P2X3受體亞單位係此家族之成員。其最初係選殖自大鼠背根神經節。Chen等人，Nature，第377卷，第428-431頁(1995)。現在已知大鼠及人類P2X3二者之核苷酸及胺基酸序列。Lewis等人，Nature，第377卷，第432-435頁(1995)；及Garcia-Guzman等人，Brain Res. Mol. Brain Res.，第47卷，第59-66頁(1997)。

據報導，P2X3參與控制膀胱體積反射之傳入途徑。因此，抑制P2X3可具有治療尿儲存及排泄之病症(例如膀胱過度活動症)之治療潛能。Cockayne等人，Nature，第407卷，第1011-1015頁(2000)。

P2X3亦在傷害性小直徑感覺神經元(即，由疼痛或損傷刺激之神經元)上選擇性表現，此與在疼痛敏感性中之作用一致。且已報告阻斷P2X3受體在慢性炎症性及神經性疼痛之動物模型中具有鎮痛性。Jarvis等人，PNAS, 99, 17179-17184 (2002)。因此，據信降低P2X3含量或活性之方法可用於調節遭受疼痛之個體的疼痛感。

亦已論述可使用具有P2X3活性之化合物治療之各種其他病症。參見，例如，WO2008/136756。

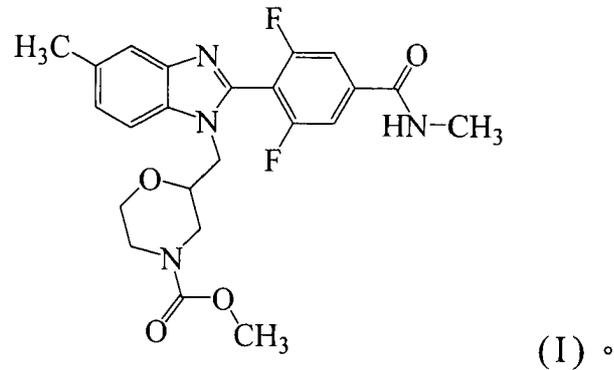
P2X3亦能夠與P2X2形成P2X2/3異源二聚體，P2X2係P2X嘌呤配體門控離子通道家族之另一成員。P2X2/3在感覺神經元末端(中樞及周圍)上高度表現。Chen等人，Nature，第377卷，第428-431頁(1995)。最近研究結果亦表明，P2X2/3主要在膀胱感覺神經元中表現(超過P2X3)，且可能在膀胱填充及傷害感受之感測中起作用。Zhong等人，Neuroscience，第120卷，第667-675頁(2003)。

鑒於上文所述，需要新的P2X3及/或P2X2/3受體配體、尤其拮抗劑，其可有用且安全地治療各種與P2X3及/或P2X2/3有關之病症。

【發明內容】

本發明尤其包含苯并咪唑化合物、使用苯并咪唑化合物之治療方法(例如，使用苯并咪唑治療各種病症並作為藥理學工具)、使用苯并咪唑化合物製備藥劑、包含苯并咪唑化合物之組合物(例如，醫藥組合物)、製造苯并咪唑化合物之方法、及該等製造方法中所用之中間體。

簡言之，本發明部分係關於式I化合物或其鹽。式I對應於：



本發明亦部分係關於包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。一般而言，該組合物額外包含醫藥上可接受之情性成份(在本專利中，情性成份有時籠統地識別為「載劑、稀釋劑或賦形劑」)。組合物可進一步包含一或多種其他成份。舉例而言，組合物可進一步包含一或多種額外載劑、稀釋劑、及/或賦形劑。組合物亦(或另一選擇為)可包含一或多種額外活性成份。舉例而言，該組合物可包含式I化合物之一種以上鹽。組合物亦可(例如，或者或另外)包含一或多種除式I化合物或其鹽以外之活性成份。

本發明亦部分係關於包含式I化合物或其鹽之套組。

本發明亦部分係關於用作藥劑之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦部分係關於式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製備醫藥組合物(或「藥劑」)。一般而言，該組合物額外包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。組合物可進一步包含一或多種其他成份。舉例而

言，組合物可進一步包含一或多種額外載劑、稀釋劑、及/或賦形劑。組合物亦(或另一選擇為)可包含一或多種額外活性成份。舉例而言，該組合物可包含式I化合物之一種以上鹽。組合物亦可(例如，或者或另外)包含一或多種除式I化合物或其鹽以外之活性成份。

在一些實施例中，該藥劑可用於治療動物(例如人類)之與P2X3活性(尤其過度活性)相關的病況。

在一些實施例中，該藥劑可用於治療動物(例如人類)之與P2X2/3活性(尤其過度活性)相關的病況。

在一些實施例中，該藥劑可用於治療動物(例如人類)之疼痛。

在一些實施例中，該藥劑可用於治療動物(例如人類)之泌尿道病症。

本發明亦部分係關於治療需要該治療之動物(例如人類)之病症的方法。該等方法包含向動物投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。該等方法涵蓋單獨投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。同時，其亦涵蓋投與其他成份。舉例而言，通常可將式I化合物或其醫藥上可接受之鹽作為醫藥組合物之部分投與，該醫藥組合物亦包含一或多種載劑、稀釋劑或賦形劑。式I化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可與一或多種額外活性成份一起投與。舉例而言，可投與式I化合物之一種以上醫藥上可接受之鹽。或者或另外，可投與除式I化合物或其醫藥上可接受之鹽以外的一或多種活性成份。

在一些實施例中，病症包含與P2X3活性(尤其過度活性)相關之病症。

在一些實施例中，病症包含與P2X2/3活性(尤其過度活性)相關之病症。

在一些實施例中，病症包含疼痛。

在一些實施例中，病症包含泌尿道病症。

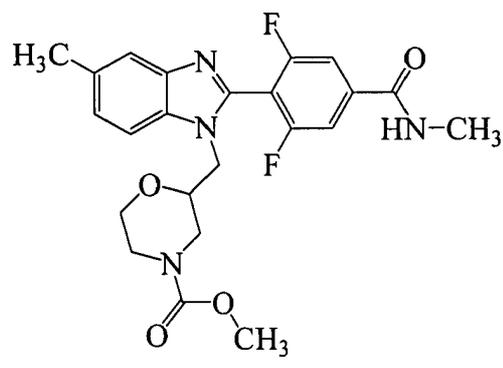
一般而言，當投與式I化合物或其鹽作為唯一活性成份以治療靶定病症時，式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之投與量可治療有效地治療動物之靶定病症。相反，當組合投與式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種其他活性成份時，式I化合物或其鹽之量及其他活性成份之量一起治療有效地治療哺乳動物之靶定病症。

熟習此項技術者根據閱讀本說明書可明瞭本發明之其他益處。

【實施方式】

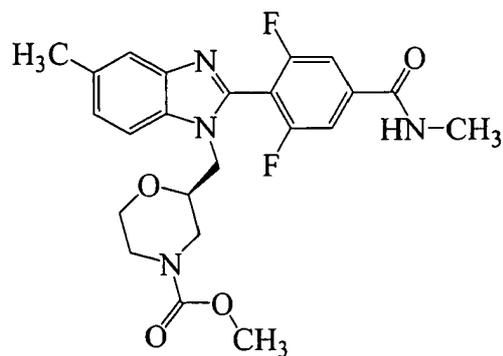
闡釋性實施例之此說明僅意欲使其他熟習此項技術者熟悉本發明、其原理及其實際應用，以使其他熟習此項技術者可以最適合於特定應用要求之多種形式修改並應用本發明。此說明及其具體實例儘管指示本發明之實施例，但僅意欲用於闡釋目的。因此，本發明並不限於本說明書中所述闡釋性實施例，且可以各種方式修改。

如上文所述，本發明部分係關於式I化合物或其鹽。式I對應於：



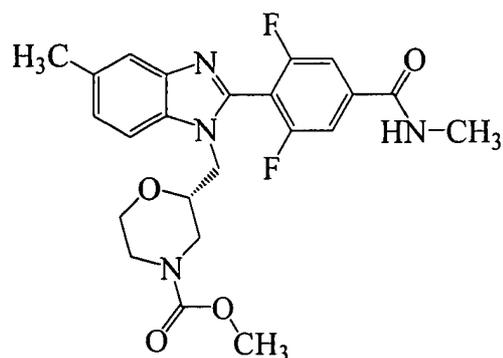
(I)。

此化合物包含對掌性碳。式I意欲涵蓋對應於結構之對掌性異構體、以及對掌性異構體之任一混合物。該等異構體之混合物可為(例如)外消旋混合物，即其中約50%化合物係呈S異構體形式且約50%混合物係呈R異構體形式的混合物。S對映異構體(即(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯)之結構對應於式(II)：



(II)。

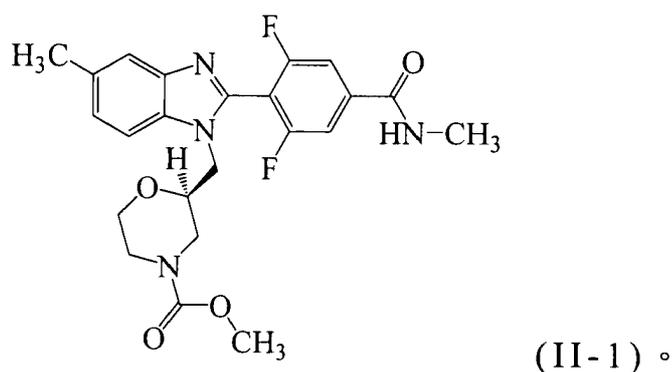
且R對映異構體(即，(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯)之結構對應於式(III)：



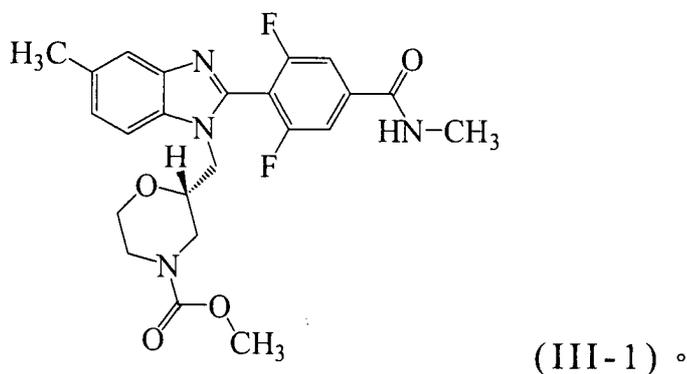
(III)。

在一些實施例中，式(I)之單一對掌性異構體係藉由使用(例如)對掌性層析分離將其自異構體(例如外消旋異構體)混合物分離出而獲得。在其他實施例中，單一對掌性異構體係經由自(例如)對掌性起始材料直接合成獲得。後者闡釋於下文實例中。

在式II及III之每一者中，用黑色楔形或虛楔形繪示對掌性碳之取代基中之一者的方向。指向相反方向之取代基係氫。此記法與習用有機化學命名規則一致。因而，或者，式II可如式II-1中所繪示：



類似地，或者，式III可如式III-1中所繪示：



涵蓋之式I化合物之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽二者。鹽可由於一或多種其化學或物理性質(例如，在不同溫度及濕度中穩定、或在水、油或其他溶劑中之合意溶解度)

而有利。在一些情況下，可使用鹽幫助分離或純化化合物。在一些實施例中(尤其若鹽意欲投與動物，或係用於製備意欲投與動物之化合物或鹽的試劑)，該鹽係醫藥上可接受的。

一般而言，可使用各種無機酸或有機酸製備酸加成鹽。該等鹽通常可藉由(例如)使用業內已知之各種方法混合化合物與酸(例如，化學計量量之酸)來形成。此混合可在水、有機溶劑(例如，醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)或水性/有機混合物中發生。通常可用於形成酸加成鹽之無機酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、碳酸、硫酸及磷酸。有機酸之實例包括(例如)脂族酸、環脂族酸、芳香族酸、芳脂族酸、雜環酸、羧酸及硫酸類有機酸。有機鹽之具體實例包括膽酸鹽、山梨酸酯、月桂酸鹽、乙酸鹽、三氟乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、乙醇酸鹽、葡萄糖酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸(及其衍生物，例如二苯甲醯基酒石酸鹽)、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、丙酮酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、苯甲酸鹽、鄰氨基苯甲酸、甲磺酸鹽、硬脂酸鹽、水楊酸鹽、對羥基苯甲酸鹽、苯基乙酸鹽、扁桃酸鹽(及其衍生物)、恩貝酸鹽(embonate)(雙羥萘酸鹽)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、泛酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、磺胺酸鹽、環己基胺基磺酸鹽、海藻酸、 β -羥基丁酸、半乳糖二酸鹽、半乳糖醛酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊

烷丙酸鹽、十二烷基硫酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、菸鹼酸鹽、2-萘磺酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、3-苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、及十一烷酸鹽。在一些實施例中，鹽包含鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽。

式I化合物及其鹽意欲涵蓋可形成之任一互變異構體。「互變異構體」係由氫原子遷移產生之以平衡狀態存在的任一其他結構異構體，例如醯胺-胺基酸互變異構現象。

預計式I化合物或其鹽之胺可形成N-氧化物。式I化合物及其鹽意欲涵蓋該N-氧化物。N-氧化物通常可藉由用諸如過氧化氫或高酸(例如，過氧羧酸)等氧化劑處理胺而形成。參見，例如，Jerry March之Advanced Organic Chemistry，第4版，Wiley Interscience。N-氧化物亦可藉由使胺與間-氯過氧苯甲酸(MCPBA)(例如)在諸如二氯甲烷等惰性溶劑中反應而製得。參見L. W. Deady, Syn.Comm., 7, 第509-514頁(1977)。

預計於某些溫度下在某些溶劑中式I化合物或其鹽可形成可分離滯轉異構體。式I化合物及其鹽意欲涵蓋任何該等滯轉異構體。滯轉異構體通常可使用(例如)對掌性LC得以分離。

式I化合物及其鹽意欲涵蓋式I化合物或其鹽之任何經同位素標記之(或「經放射性標記之」)衍生物。該衍生物係

式I化合物或其鹽之衍生物，其中一或多個原子由原子量或質量數不同於自然界中通常所發現的原子量或質量數之原子替代。可納入之放射性核素的實例包括 ^2H (對於氘，亦寫成「D」)、 ^3H (對於氚，亦寫成「T」)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 及 ^{18}F 。所用放射性核素將端視該放射性標記之衍生物的具體應用而定。舉例而言，對於活體外受體標記及競爭分析而言， ^3H 或 ^{14}C 經常有用。對於放射性-成像應用而言， ^{11}C 或 ^{18}F 經常有用。在一些實施例中，放射性核素係 ^3H 。在一些實施例中，放射性核素係 ^{14}C 。在一些實施例中，放射性核素係 ^{11}C 。且在一些實施例中，放射性核素係 ^{18}F 。

式I化合物及其鹽意欲涵蓋式I化合物及其鹽之所有固態形式。式I化合物及其鹽亦意欲涵蓋式I化合物及其鹽之所有溶劑化(例如，水合)及非溶劑化形式。

式I化合物及其鹽亦意欲涵蓋偶合配偶體，其中式I化合物或其鹽藉由(例如)化學偶合至該化合物或鹽或與其物理結合而連接至偶合配偶體。偶合配偶體之實例包括標記或報告分子、支撐基質、載劑或運輸分子、效應子、藥物、抗體或抑制劑。偶合配偶體可經由化合物上之適當官能團(例如羥基、羧基或胺基)共價連接至式I化合物或其鹽。其他衍生物包括用脂質體調配式I化合物或其鹽。

本發明部分提供治療動物、尤其哺乳動物之各種病症的方法。哺乳動物包括(例如)人類。哺乳動物亦包括(例如)伴侶動物(例如，狗、貓及馬)、家畜類動物(例如，牛及

豬)、實驗室動物(例如,小鼠及大鼠)、及野生、動物園及馬戲團動物(例如,熊、獅子、虎、猿及猴等)。

如下文實例6中所示,已觀察到式I化合物之對掌性異構體可調節P2X3且尤其用作抗P2X3之拮抗劑。因此,據信式I化合物及其鹽可用於調節P2X3及/或P2X2/3以治療由P2X3及/或P2X2/3調節(或以其他方式與其相關)之各種病況。據信式I化合物及其鹽呈現一或多個以下特徵:合意的功效、合意的效能、合意的存架穩定性、合意的對大範圍患者之耐受性及合意的安全性。

據信式I化合物或其鹽可用於治療(例如)疼痛。該疼痛可為(例如)慢性疼痛、神經性疼痛、急性疼痛、背痛、癌症疼痛、由類風濕性關節炎造成之疼痛、偏頭痛及內臟痛。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療泌尿道病症。該等病症包括(例如)膀胱過度運動症(亦稱作尿失禁)、骨盆超敏反應及尿道炎。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療胃腸道病症。該等病症包括(例如)便秘及功能性胃腸病症(例如,刺激性腸症候群或功能性消化不良)。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療癌症。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療心血管病症或用於心肌梗塞後之心臟保護。

預計式I化合物或其鹽亦可作為免疫調節劑尤其用於治療自身免疫性疾病(例如,關節炎);用於皮膚移植、器官移植、或類似手術需要;用於膠原疾病;用於過敏症;或

用作抗腫瘤或抗病毒劑。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療多發性硬化、帕金森氏病(Parkinson's disease)及亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療抑鬱症、焦慮症、應激相關性障礙(例如，創傷後應激性障礙、恐慌症、社交恐懼症或強迫症)、早洩、精神病、創傷性大腦損傷、中風、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、脊髓損傷、藥物成癮(例如，酒精、菸鹼、阿片樣物質或其他藥物濫用之治療)、或交感神經系統病症(例如高血壓)。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療腹瀉。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療肺部病症，例如咳嗽或肺水腫。

預計式I化合物或其鹽亦可用於治療(例如)存在或暗含大麻素受體衰退或功能障礙之疾病。舉例而言，此可涉及在診斷技術及成像應用(例如正電子發射斷層攝影術(PET))中使用經同位素標記形式之式I化合物或其鹽。

預計式I化合物或其醫藥上可接受之鹽可經口、經頰內、經陰道、經直腸、經由吸入、經由吹入、經鼻內、經舌下、局部或非經腸(例如，肌內、皮下、腹膜腔內、胸腔內、靜脈內、硬膜外、鞘內、腦室內、或藉由注射至關節中)來投與。

在一些實施例中，經口投與式I化合物或其鹽。

在一些實施例中，靜脈內投與式I化合物或其鹽。

在一些實施例中，肌內投與式I化合物或其鹽。

在一些實施例中，式I化合物或其鹽用於製備藥劑(即，醫藥組合物)。一般而言，醫藥組合物包含治療有效量之化合物或鹽。包含式I化合物或其鹽之醫藥組合物可廣泛地變化。儘管預計式I化合物或其鹽可本身投與(即，無任一其他活性或非活性成份)，但醫藥組合物通常替代包含一或多種額外活性成份及/或惰性成份。本發明醫藥組合物中存在之惰性成份有時統稱作「載劑、稀釋劑及賦形劑」。製備醫藥組合物之方法及載劑、稀釋劑及賦形劑之用途已為業內所熟知。參見，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA，第15版，1975。

包含式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物可廣泛地變化。舉例而言，預計組合物可調配用於多種適宜投與途徑及方式，包括經口、經直腸、經鼻內、局部、經頰內、經舌下、經陰道、吸入、吹入或非經腸投與。預計該等組合物可呈(例如)固體、水性或油性溶液、懸浮液、乳液、乳霜、軟膏、薄霧、凝膠、鼻噴霧劑、栓劑、精細粉劑、及用於吸入之氣溶膠或噴霧劑形式。在一些實施例中，組合物包含可經口投與之固體或液體劑型。

固體形式組合物可包括(例如)粉劑、錠劑、可分散之顆粒、膠囊、藥丸及栓劑。固體載劑可包含一或多種物質。該等物質通常為惰性。載劑亦可用作(例如)稀釋劑、矯味劑、增溶劑、潤滑劑、防腐劑、穩定劑、懸浮劑、黏合劑

或崩解劑。其亦可用作(例如)囊封材料。經常適宜之載劑的實例包括醫藥級甘露醇、乳糖、碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、乳糖、糖(例如,葡萄糖及蔗糖)、果膠、糊精、澱粉、磺著膠、纖維素、纖維素衍生物(例如,甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉)、糖精鈉、低熔點蠟及可可脂。

在粉劑中,載劑通常係與精細活性組份混合之精細固體。在錠劑中,該活性組份通常與具有期望黏合性質之載劑以適宜比例混合並壓製為期望形狀及尺寸。

對於製備栓劑組合物而言,通常首先將低熔點蠟(例如,脂肪酸甘油酯與可可脂之混合物)融化,之後藉由(例如)攪拌使活性成份分散於其中。隨後,將該融化之均勻混合物傾倒至適宜尺寸之模具中,並使其冷卻並固化。可存於栓劑組合物中之無刺激賦形劑的實例包括(例如)可可脂、甘油明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇的混合物、及聚乙二醇之脂肪酸酯。

液體組合物可藉由(例如)將式I化合物或其鹽溶解或分散於諸如水、水/丙二醇溶液、右旋糖鹽水溶液、甘油或乙醇等載劑中來製備。在一些實施例中,用於經口投與之水溶液可藉由利用增溶劑(例如聚乙二醇)將式I化合物或其鹽溶解於水中來製備。舉例而言,亦可添加著色劑、矯味劑、穩定劑及增稠劑。在一些實施例中,經口使用之水性懸浮液可藉由將呈精細形式之式I化合物或其鹽與黏性材料(例如,一或多種天然合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉或其他懸浮液)一起溶解於水中來製得。

若需要，液體組合物亦可含有其他無毒性輔助惰性成份，例如，潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑及諸如此類，例如乙酸鈉、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸鈉、山梨醇酐單月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯等。該等組合物亦可含有其他成份，例如，一或多種醫藥佐劑。

在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05%至約99%(以重量計)之式I化合物或其鹽。在一些該等實施例中，舉例而言，醫藥組合物包含約0.10%至約50%(以重量計)之式I化合物或其鹽。

在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05%至約99%(以重量計)之S異構體(即，式II化合物)或其鹽。在一些該等實施例中，舉例而言，醫藥組合物包含約0.10%至約50%(以重量計)之S異構體或其鹽。

在一些實施例中，醫藥組合物包含約0.05%至約99%(以重量計)之R異構體(即，式III化合物)或其鹽。在一些該等實施例中，舉例而言，醫藥組合物包含約0.10%至約50%(以重量計)之R異構體或其鹽。

在一些實施例中，製備其中至少約50%(以重量計)組合物係S異構體或其鹽的組合物。在一些該等實施例中，濃度大於約70%(以重量計)、大於約85%(以重量計)、大於約90%(以重量計)、大於約95%(以重量計)、大於約98%(以重量計)、大於約99%(以重量計)或大於約99.5%(以重量計)。該組合物可為(例如)醫藥組合物或用於製備醫藥組合物之組合物(例如，在投與之前(例如)分散於載劑、稀釋劑或賦

形劑中之組合物)。

在一些實施例中，製備其中至少約50%(以重量計)組合物係R異構體或其鹽的組合物。在一些該等實施例中，濃度大於約70%(以重量計)、大於約85%(以重量計)、大於約90%(以重量計)、大於約95%(以重量計)、大於約98%(以重量計)、大於約99%(以重量計)或大於約99.5%(以重量計)。該組合物可為(例如)醫藥組合物或用於製備醫藥組合物之組合物(例如，在投與之前(例如)分散於載劑、稀釋劑或賦形劑中之組合物)。

在一些實施例中，本發明醫藥組合物中S異構體(或其鹽)與R異構體(或其鹽)之比係約1:1，即該組合物包含外消旋混合物。

在一些實施例中，本發明醫藥組合物中S異構體(或其鹽)與式I之R異構體(或其鹽)之莫耳比大於約70:30。在一些該等實施例中，該比率大於約85:15、大於約90:10、大於約95:5、大於約98:2、大於約99:1、或大於約99.5:0.5。

在一些實施例中，本發明醫藥組合物中R異構體(或其鹽)與式I之S異構體(或其鹽)之莫耳比大於約70:30。在一些該等實施例中，該比率大於約85:15、大於約90:10、大於約95:5、大於約98:2、大於約99:1、或大於約99.5:0.5。

當式I化合物或其鹽作為單一療法用於治療病症時，「治療有效量」係足以減少或完全減輕病症之症狀或其他有害效應；治癒該病症；逆轉、完全停止、或減慢病症進程；降低病症變壞之風險；或延遲或降低病症發作之風險的

量。

最佳投與劑量及頻率將取決於所治療之特定病況及其嚴重程度；患者之物種；特定患者之年齡、體型及體重、飲食及一般身體狀況；腦/體重比；患者正服用之其他藥劑；投與途徑；調配物；及醫師(在人類患者背景下)、獸醫(在非人類患者背景下)及其他熟習此項技術者已知之各種其他因素。

預計在一些實施例中，式I化合物或其鹽之最佳量係至少約10 pg/kg體重/天。在一些實施例中，最佳量不大於約100 mg/kg體重/天。在一些實施例中，最佳量係約10 pg/kg至約100 mg/kg體重/天。在一些實施例中，最佳量係約0.01 mg/kg至約10 mg/kg體重/天。在一些實施例中，最佳量係約2 mg/kg至約20 mg/kg體重/天。在一些實施例中，最佳量係約2.5 mg/kg至約8 mg/kg體重/天。在又一些實施例中，最佳量係約0.8 mg/kg至約2.5 mg/kg體重/天。

預計該醫藥組合物可呈一或多個單位劑型。因此，可將該組合物分成含有適當量活性組份之單位劑量。該單位劑型本身可為(例如)膠囊、丸劑或錠劑，或其可係適當量之任何該等劑型形成之包裝形式。或者，單位劑型可為包裝製劑，該包裝含有分散量之組合物，例如在小瓶或安瓿中之包裝錠劑、膠囊或粉劑。單位劑型可藉由(例如)醫藥領域中熟知之各種方法製備。

預計可每日給予一次劑量或投與分割之劑量，例如，每天2至4次。在一些實施例中，通常藉由使用可接受之醫藥

操作法，使約5 mg至約250 mg/劑量單位與(例如)一或多種惰性或活性成份化合，將劑量調配成口服劑型。

在一些實施例中，式I化合物或其鹽可與一或多種其他醫藥活性化合物併行、同時、依序或分開投與。在一些該等實施例中，該(等)其他醫藥活性化合物係選自以下：

- (i) 抗抑鬱劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：
- 阿戈美拉汀(agomelatine)、阿米替林(amitriptyline)、阿莫沙平(amoxapine)、安非他酮(bupropion)、西酞普蘭(citalopram)、氯米帕明(clomipramine)、地昔帕明(desipramine)、多塞平(doxepin)、杜洛西汀(duloxetine)、艾紫索南(elzasonan)、依他普侖(escitalopram)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(floxetine)、吉哌隆(gepirone)、米帕明(imipramine)、伊沙匹隆(ipsapirone)、馬普替林(maprotiline)、米氮平(mirtazepine)、去甲替林(nortriptyline)、奈法唑酮(nefazodone)、帕羅西汀(paroxetine)、苯乙肼(phenelzine)、普羅替林(protriptyline)、雷美爾通(ramelteon)、瑞波西汀(reboxetine)、羅巴佐坦(robalzotan)、司來吉蘭(selegiline)、舍曲林(sertraline)、西布曲明(sibutramine)、硫尼索西汀(thionisoxetine)、環苯丙胺(tranylcypromaine)、曲唑酮(trazodone)、曲米帕明(trimipramine)、文拉法辛(venlafaxine)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

(ii) 抗精神病劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：喹硫平(quetiapine)及其醫藥活性異構體及代謝產物；及氨磺必利(amisulpride)、阿立哌唑(aripiprazole)、阿塞那平(asenapine)、苯并異西地爾(benzisoxidil)、聯苯蘆諾(bifeprunox)、卡馬西平(carbamazepine)、氯氮平(clozapine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、地苯紮平(debenzapine)、二苯紮平(dibenzapine)、雙丙戊酸鈉(divalproex)、達哌啶醇(droperidol)、杜洛西汀(duloxetine)、左旋佐匹克隆(eszopiclone)、氟奮乃靜(fluphenazine)、氟哌啶醇(haloperidol)、伊洛培酮(iloperidone)、拉莫三嗪(lamotrigine)、鋰、洛沙平(loxapine)、美索達嗪(mesoridazine)、嗎節酮(molindone)、奧氮平(olanzapine)、帕潘立酮(paliperidone)、哌拉平(perlapine)、奮乃靜(perphenazine)、吩噻嗪(phenothiazine)、苯基丁基六氫吡啶、匹莫齊特(pimozide)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、利培酮(risperidone)、舍吡啶(sertindole)、舒必利(sulpiride)、舒普羅酮(suproclone)、舒立克隆(suriclone)、硫利達嗪(thioridazine)、替沃噻噸(thiothixene)、三氟拉嗪(trifluoperazine)、曲美托嗪(trimetozine)、丙戊酸鹽、丙戊酸、佐匹克隆(zopiclone)、佐替平(zotepine)、齊拉西酮(ziprasidone)及其等效物。

- (iii) 抗焦慮劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：
阿奈螺酮(alnespirone)、阿紮哌隆類(azapirones)、地西洋類(benzodiazepines)、巴比妥類(barbiturates)，
例如，阿地唑侖(adinazolam)、阿普唑侖(alprazolam)、巴利西洋(balezepam)、苯他西洋(bentazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴替唑侖(brotizolam)、丁螺環酮(buspirone)、氯硝西洋(clonazepam)、氯卓酸鉀(clorazepate)、氯氮卓(chlordiazepoxide)、環丙西洋(cyprazepam)、地西洋(diazepam)、苯海拉明(diphenhydramine)、艾司唑侖(estazolam)、非諾班(fenobam)、氯硝西洋(flunitrazepam)、氟西洋(flurazepam)、膾西洋(fosazepam)、勞拉西洋 lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、甲丙氨酯(meprobamate)、咪達唑侖(midazolam)、硝西洋(nitrazepam)、奧沙西洋(oxazepam)、普拉西洋(prazepam)、誇西洋(quazepam)、瑞氣西洋(reclazepam)、舒立克隆(suriclone)、曲卡唑酯(tracazolate)、曲卡唑酯(trepipam)、替馬西洋(temazepam)、三唑侖(triazolam)、烏達西洋(uldazepam)、唑拉西洋(zolazepam)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。
- (iv) 抗痙攣劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：
卡馬西平、奧卡西平(oxcarbazepine)、丙戊酸鹽、

拉莫三嗪(lamotrogine)、加巴噴丁(gabapentin)、托吡酯(topiramate)、苯妥英(phenytoin)、乙琥胺(ethoxuximide)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

(v) 阿茲海默氏症治療劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：多奈哌齊(donepezil)、加蘭他敏(galantamine)、美金剛(memantine)、里斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrine)及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

(vi) 帕金森氏症治療劑及用於治療錐體束外症狀之藥劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：左旋多巴(levodopa)、卡比多巴(carbidopa)、金剛烷胺(amantadine)、普拉克索(pramipexole)、羅匹尼羅(ropinirole)、硫丙麥角林(pergolide)、卡麥角林(cabergoline)、阿樸嗎啡(apomorphine)、溴隱亭(bromocriptine)、MAOB抑制劑(例如，司來吉蘭(selegeline)及雷沙吉蘭(rasagiline))、COMT抑制劑(例如，恩他卡朋(entacapone)及托卡朋(tolcapone))、 α -2抑制劑、抗膽鹼能劑(例如，苯紮托品(benzotropine)、比哌立登(biperiden)、奧芬那君(orphenadrine)、丙環定(procyclidine)及苯海索(trihexyphenidyl))、多巴胺再吸收抑制劑、NMDA拮抗劑、菸鹼激動劑、多巴胺激動劑、及神經元一氧化氮合酶抑制劑、及其等效物及醫藥活性異構體

及代謝產物。

- (vii) 中風治療劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：阿昔單抗(abciximab)、激活酶、地舒芬通鈉(disufenton sodium)、胞磷膽鹼(citicoline)、克羅奈汀(crobenetine)、去氫普酶(desmoteplase)、瑞匹諾坦(repinotan)、曲索羅地(traxoprodil)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。
- (viii) 尿失禁治療劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：達非那新(darafenacin)、雙環維林(dicyclomine)、黃酮哌酯(flavoxate)、米帕明(imipramine)、地昔帕明(desipramine)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙哌凡林(propiverine)、溴丙胺太林(propantheline)、羅巴佐坦(robalzotan)、索利那新(solifenacin)、阿夫唑嗪(alfazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、托特羅定(tolterodine)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。
- (ix) 失眠治療劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：阿洛巴比妥(allobarbital)、阿洛米酮(alonimid)、異戊巴比妥(amobarbital)、苯佐他明(benzoctamine)、仲丁巴比妥(butabarbital)、卡普脲(capuride)、氯醛(chloral)、氯哌嗪酮(cloperidone)、氯乙雙酯(clorethate)、環庚吡奎醇(dexclamol)、艾司唑倫、艾司佐匹克隆(eszopiclone)、乙氯維諾(ethchlorvynol)、依託咪酯(etomidate)、氟西洋、

格魯米特 (glutethimide)、哈拉西洋 (halazepam)、羥嗪 (hydroxyzine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑素 (melatonin)、甲苯比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪達氟 (midaflur)、咪達唑侖 (midazolam)、尼索氨酯 (nisobamate)、帕戈隆 (pagoclone)、戊巴比妥 (pentobarbital)、哌拉平、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚 (propofol)、誇西洋、雷美爾通、咯來米特 (roletamide)、舒普羅酮、替馬西洋、三唑侖、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、紮來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (zolpidem)、佐匹克隆、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

- (x) 情緒穩定劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：卡馬西平、雙丙戊酸鈉、加巴噴丁、拉莫三嗪、鋰、奧氮平、喹硫平、丙戊酸鹽、丙戊酸、維拉帕米 (verapamil)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。
- (xi) 用於治療肥胖症之藥劑，例如，奧利斯特 (orlistat)、西布曲明、利莫那班 (rimonabant)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。
- (xii) 用於治療 ADHD 之藥劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：安非他命 (amphetamine)、甲基安非他命 (methamphetamine)、右苯丙胺 (dextroamphetamine)、阿托西汀 (atomoxetine)、哌甲酯 (methylphenidate)、

右哌甲酯 (dexmethylphenidate)、莫達非尼 (modafinil)、及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

- (xiii) 用於治療藥物濫用病症、依賴及戒斷之藥劑，預計其包括(例如)以下中之一或多者：菸鹼替代治療劑(例如，樹膠、貼劑及鼻噴霧劑)；菸鹼能受體激動劑、部分激動劑及拮抗劑(例如，伐尼克蘭 (varenicline))；阿坎酸(acomprosate)；安非他酮；可樂定(clonidine)；雙硫侖(disulfiram)；美沙酮(methadone)；納洛酮(naloxone)；納曲酮(naltrexone)；及其等效物及醫藥活性異構體及代謝產物。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含非典型抗精神病劑。非典型抗精神病劑包括(例如)奧氮平(商品名為 Zyprexa)、阿立哌唑(商品名為 Abilify)、利培酮(商品名為 Risperdal)、喹硫平(商品名為 Seroquel)、氯氮平(商品名為 Clozaril)、齊拉西酮(商品名為 Geodon)及奧氮平/氟西汀(商品名為 Symbyax)。

在一些實施例中，其他醫藥活性成份包含選擇性羥色胺再吸收抑制劑(或「羥色胺特異性再吸收抑制劑」或「SSRI」)。該等藥劑包括(例如)氟西汀(商品名為(例如) Prozac)、帕羅西汀(商品名為(例如) Paxil)、西酞普蘭(商品名為(例如) Celexa)、達泊西汀(dapoxetine)、松葉菊鹼(mesembrine)、依他普侖(excitalopram)(商品名為(例

如)Lexapro)、氟伏沙明(商品名為(例如)Luvox)、齊美定(zimelidine)(商品名為(例如)Zelmid)、及舍曲林(商品名為(例如)Zoloft)。

在一些實施例中，式I化合物或其鹽作為與放射性療法之組合療法的一部分投與。

在一些實施例中，式I化合物或其鹽作為與化學療法之組合療法投與。此化學療法可包括一種或多種以下類別之抗腫瘤劑：

- (i) 抗增生/抗贅瘤藥物，預計其包括(例如)烷基化劑，例如，順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)、及亞硝基脲類；抗代謝物類，例如，吉西他濱(gemcitabine)及抗葉酸製劑(例如，氟嘧啶類(如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)及替加氟(tegafur))、雷替曲塞(raltitrexed)、胺甲蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷及羥基脲)；抗腫瘤抗生素，例如，蔥環類抗生素(例如阿黴素(adriamycin)、博來黴素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、絲裂黴素(mitomycin)-C、放線菌素(dactinomycin)及光輝黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑，例如，長春花

生物鹼類(例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)、紫杉烷(例如紫杉酚及紫杉德(taxotere))、及 polo 激酶抑制劑；及拓撲異構酶抑制劑，例如，表鬼白毒素(epipodophyllotoxin)(例如依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide))、安吡啶(amsacrine)、托泊替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin)。

(ii) 細胞生長抑制劑，預計其包括(例如)抗雌激素類(例如，他莫西芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及碘氧芬(iodoxifene))；抗雄激素類(例如，比卡魯胺(bicalutamide)、氟利坦(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate))；LHRH拮抗劑；LHRH激動劑(例如，戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))；孕激素類(例如，乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))；芳香酶抑制劑(例如，阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氣唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))；及5 α -還原酶抑制劑(例如非那雄胺(finasteride))。

(iii) 抗侵襲劑，預計其包括(例如)c-*Src*激酶家族抑制劑，例如4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧基苯胺基)-7-[2-

(4-甲基六氫吡嗪-1-基)乙氧基]-5-四氫吡喃-4-基氧基喹啉 (AZD0530, 國際專利公開申請案 WO01/94341)、N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羥基乙基)六氫吡嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲醯胺(達沙替尼(dasatinib), BMS-354825, J. Med. Chem., 第47卷, 第6658-6661頁(2004))、及波舒替尼(bosutinib) (SKI-606); 金屬蛋白酶抑制劑, 例如馬立馬司他(marimastat); 尿激酶纖維溶酶原活化劑受體功能之抑制劑; 及抗類肝素酶之抗體。

- (iv) 生長因子功能之抑制劑, 預計其包括(例如)生長因子抗體; 生長因子受體抗體, 例如抗-erbB2抗體曲司佐單抗(trastuzumab) (Herceptin™)、抗-EGFR抗體帕尼單抗(panitumumab)、抗-erbB1抗體西土西單抗(cetuximab) (Erbix, C225)、及由Stern等人之 *Critical reviews in oncology/haematology*, 第54卷, 第11-29頁(2005)中所揭示生長因子或生長因子受體抗體; 酪胺酸激酶抑制劑, 例如表皮生長因子家族抑制劑(例如, EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑, 如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉并丙氧基)噻唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib), ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)噻唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib), OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉并丙氧基)-噻唑啉-4-胺

(CI 1033))及 erbB2酪胺酸激酶抑制劑(例如，拉帕替尼(lapatinib))；肝細胞生長因子家族抑制劑；胰島素生長因子家族抑制劑；血小板衍生生長因子家族抑制劑，例如伊馬替尼(imatinib)及尼洛替尼(nilotinib)(AMN107)；絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑，例如 Ras/Raf信號傳導抑制劑(例如，法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑，如索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、替匹法尼(tipifarnib)(R115777)、及氯那法尼(lonafarnib)(SCH66336))；經由MEK及/或AKT激酶之細胞信號傳導的抑制劑；c-kit抑制劑；abl激酶抑制劑、PI3激酶抑制劑；Plt3激酶抑制劑；CSF-1R激酶抑制劑；IGF受體(胰島素樣生長因子)激酶抑制劑；aurora激酶抑制劑，例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及AX39459；及細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑，例如CDK2及CDK4抑制劑。

- (v) 抗血管生成劑，預計其包括(例如)彼等抑制血管內皮生長因子之效應者，例如抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)及VEGF受體酪胺酸激酶抑制劑(例如，凡德他尼(vandetanib)(ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787)、舒尼替尼(sunitinib)(SU11248)、阿昔替尼(axitinib)(AG-013736)、帕唑帕尼(pazopanib)

(GW 786034)、及4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啉-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171, 國際專利公開申請案WO 00/47212中之實例240); 揭示於國際專利公開申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中之化合物; 及藉由其他機制工作之化合物, 例如利諾胺(linomide)、整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能之抑制劑、及血管抑制素。

- (vi) 血管損傷劑, 預計其包括(例如)康布瑞塔卡汀(combretastatin) A4及揭示於國際專利公開申請案WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中之化合物。
- (vii) 內皮縮血管肽受體拮抗劑, 預計其包括(例如)齊泊騰坦(zibotentan) (ZD4054)及阿曲生坦(atrasentan)。
- (viii) 反義治療劑, 預計其包括(例如)彼等引導至上文所列舉靶標者, 例如ISIS 2503(抗-ras反義劑)。
- (ix) 用於基因療法之藥劑, 預計其包括(例如)替代諸如異常p53、BRCA1或BRCA2等異常基因之方法; 諸如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶者等GDEPT(基因定向性酶前藥療法)方法; 及可提高患者對化學療法或放射性療法之耐受性的方法(例如多耐藥性基因療法)。
- (x) 用於免疫療法之藥劑, 預計其包括(例如)可提高患

者腫瘤細胞之免疫原性之離體及活體內方法，例如用細胞因子(例如介白素2、介白素4或粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子)轉染；降低T-細胞無反應性之方法；使用經轉染之免疫細胞(例如經細胞因子轉染之樹突狀細胞)的方法；使用經細胞因子轉染腫瘤細胞系之方法；及使用抗獨特型抗體之方法。

預計式I化合物或其鹽亦可在全身麻醉或監測麻醉護理中用作鎮痛劑。經常使用具有不同性質之藥劑組合來達成維持麻醉狀態(例如，記憶缺失、痛覺缺失、肌肉鬆弛及鎮靜)所需效應平衡。該組合可包括(例如)一或多種吸入麻醉劑、安眠藥、抗焦慮劑、神經肌肉阻斷劑及/或阿片樣物質。

在其中使用組合療法之一些實施例中，式I化合物或其鹽之量及其他醫藥活性劑之量(在組合時)可治療有效地治療動物患者之靶定病症。在此上下文中，若組合量在組合時足以減少或完全減輕病症之症狀或其他有害效應；治癒該病症；逆轉、完全停止、或減慢病症進程；降低病症變壞之風險；或延遲或降低病症發作之風險，則該組合量係「治療有效量」。通常，該等量可由熟習此項技術者藉由(例如)以本發明中針對式I化合物或其鹽所述之劑量範圍及其他醫藥活性化合物之經批准或以其他方式公開之劑量範圍開始來測定。

當用於組合療法時，預計可以單一組合物、完全分開組合物或其組合形式投與式I化合物或其鹽及其他活性成

份。亦預計活性成份可並行、同時、依序或分開投與。組合療法之特定組成及投藥頻率將取決於多種因素，包括(例如)投與途徑、所治療病況、患者之物種、在組合成單一組合物時活性成份之間之任何潛在相互作用、活性成份在投與動物患者時其之間之任何相互作用、及醫師(在人類患者背景下)、獸醫(在非人類患者背景下)及其他熟習此項技術者已知之各種其他因素。

本發明亦部分係關於包含式I化合物或其鹽之套組。在一些實施例中，該套組進一步包含一或多種額外組份，例如：(a)用於投與式I化合物或其鹽之裝置；(b)用於投與式I化合物或其鹽之說明；(c)載劑、稀釋劑、或賦形劑(例如，再懸浮劑)；及(d)額外活性成份，其可呈與式I化合物或其鹽相同及/或不同之劑型。在一些實施例中(尤其在該套組意欲用於向動物患者投與式I化合物或其鹽時)，該鹽係醫藥上可接受之鹽。

實例

以下實例僅闡釋本發明之實施例，且不會以任何方式限制本揭示內容之剩餘部分。

在以下實例中之一一些情況下，化合物結構與化合物名稱相關。一般而言，該等名稱係使用ISIS/Draw或ChemDraw 9.0.7內之AutoNom 2000根據結構產生。AutoNom (Automatic Nomenclature)及ChemDraw含有按下按鈕即可為所繪製結構指定系統性IUPAC(國際純粹與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry))化

學名稱的程式。然而，在一些情況下，人工修訂化學名稱以確保與IUPAC命名約定相符。若化合物之結構與名稱之間存在任何差別，除非上下文另外指明，否則應根據結構識別化合物。

化合物製備

下文實例1至5闡釋式I化合物或其鹽之製備及用於製備該等化合物之中間體。期望熟習有機合成技術者在僅閱讀該等實例或組合業內一般知識後可按需要適應並應用該等方法。業內之一般知識包括(例如)：

- A) 用於使用保護基團之習用程序及適宜保護基團之實例均闡述於(例如)Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York (1999)中。
- B) 論述各種有機合成反應之參考文獻包括有機化學教科書，例如，Advanced Organic Chemistry, March，第4版，McGraw Hill (1992)；及Organic Synthesis, Smith, McGraw Hill, (1994)。其亦包括(例如)R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations，第2版，Wiley-VCH: New York (1999)；F.A. Carey; R.J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry，第2版，Plenum Press: New York (1984)；L.S. Hegedus, Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules，第2版，University Science Books: Mill Valley, CA (1994)；L. A. Paquette(編輯)，The

Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley: New York (1994); A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn, CW. Rees(編輯), Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Pergamon Press: Oxford, UK (1995); G. Wilkinson; F.G A. Stone; E.W. Abel(編輯), Comprehensive Organometallic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1982); B.M. Trost; I. Fleming, Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon Press: Oxford, UK (1991); A.R. Katritzky, CW. Rees(編輯), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press: Oxford, UK (1984); A.R. Katritzky; CW. Rees, E.F.V. Scriven(編輯), Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Pergamon Press: Oxford, UK (1996); C. Hansen; P.G. Sammes; J.B. Taylor(編輯), Comprehensive Medicinal Chemistry: Pergamon Press: Oxford, UK (1990)。另外，合成方法及相關主題之再發參考包括：Organic Reactions, John Wiley: New York; Organic Syntheses; John Wiley: New York; The Total Synthesis of Natural Products, John Wiley: New York; The Organic Chemistry of Drug Synthesis, John Wiley: New York; Annual Reports in Organic Synthesis, Academic Press: San Diego CA; 及 Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme: Stuttgart, Germany。

- C) 論述雜環化學之參考文獻包括(例如)Heterocyclic Chemistry, J.A. Joule, K. Mills, G.F. Smith, 第3版, Cheapman and Hall, 第189-225頁(1995); 及 Heterocyclic Chemistry, T.L. Gilchrist, 第2版, Longman Scientific and Technical, 第248-282頁(1992)。
- D) 合成轉化之資料庫, 包括化學文摘(Cheical Abstracts), 其可使用CAS Online或SciFinder搜索; 及Handbuch der Organischen Chemie (Beilstein), 其可使用SpotFire搜索。

以下化合物製備實例中之所有起始材料均有市售或於文獻中有所闡述。經由注射器或套管轉移空氣及濕氣敏感液體及溶液, 並經由橡膠隔膜引入反應容器中。市售級試劑及溶劑未經進一步純化即使用。術語「在減壓下濃縮」及「在減壓下蒸發」或「在真空中濃縮」係指於約15 mm Hg下使用Buchi旋轉蒸發器。

於指定溫度下在推薦微波管中在CEM Discover LabMate上或在Biotage Initiator System上實施微波加熱。

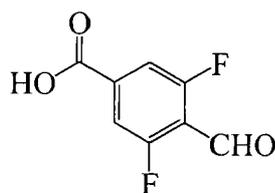
在文中指明, 使用32微米至63微米、60 Å預先填充矽膠柱(在Biotage或ISCO系統上)、或玻璃管柱及空氣壓力實施管柱層析(急驟層析)。使用Waters X-bridge Prep C₁₈ OBD(管柱尺寸: 30×50 mm; 粒徑: 5 μm; 流動相A: 水10 mM NH₄HCO₃ (pH 10)或具有0.1% TFA之水; 及流動相B: MeCN)實施製備型HPLC或LCMS(高pH或低pH)。

使用配備有以陽或陰離子模式作業之電噴射離子源(ES)的Single-Quad質譜儀或配置有以陽及陰離子模式作業之大氣壓化學電離(APCI)的Triple-Quad質譜儀記錄質譜。質譜儀在 m/z 100-1000之間掃描，掃描時間為0.3秒。

在Varian NMR光譜計上於300 MHz、400 MHz下或另一選擇為在Bruker Avance 500 NMR光譜計上於500 MHz下記錄 ^1H NMR譜。

除非另外指明，否則在具有Agilent MSD-TOF質譜儀及Agilent 1100二極體陣列檢測器之Agilent 1100 HPLC上使用Zorbax C-18管柱(管柱尺寸：30×4.6 mm；粒徑：1.8 μm ，梯度：在4.5 min內5-95% B；流速：3.5 mL/min；溫度：70°C，洗脫液A：存於 H_2O 中之0.05% TFA；及洗脫液B：存於 CH_3CN 中之0.05% TFA)實施HRMS分析。

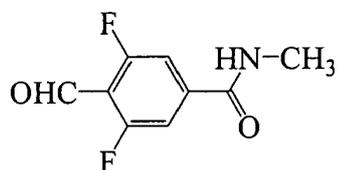
實例 1. 3,5-二氟-4-甲醯基苯甲酸之製備



於室溫下向3,5-二氟苯甲酸(291 g, 1.84 mol)存於2-甲基四氫呋喃(4.35 L)中之溶液中添加TMEDA (604 mL, 4.03 mol)。將所得溶液冷卻至-78°C。其後，逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M，存於己烷中)(1.77 L, 4.43 mol)，期間將混合物之溫度保持低於-65°C。隨後將混合物於-78°C下攪拌1.5 hr。以將溫度維持於低於-65°C之速率逐滴添加無水 MeOCHO (239 mL, 3.88 mol)。於室溫下使所得溶液升

溫，且隨後維持室溫，同時攪拌18 hr。隨後將混合物冷卻至0°C至5°C，且用6 M HCl水溶液(2.2 L, 13.2 mol)驟冷過量鹼。隨後分離各相，將水層用2-甲基四氫呋喃(3×500 mL)萃取3次。用飽和鹽水洗滌合併之有機相，經MgSO₄乾燥、過濾並在真空下濃縮。於回流下將殘餘物溶解於乙酸乙酯(350 mL)中，並冷卻至室溫。隨後添加己烷(480 mL)，且將所得混合物進一步冷卻至-15°C。藉由過濾收集固體，用己烷沖洗，且在機械真空下乾燥，從而形成固體狀標題化合物(122 g, 35%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.70 (m, 2 H), 10.23 (s, 1 H); MS m/z 187.17 [M+H]⁺ (ESI)。

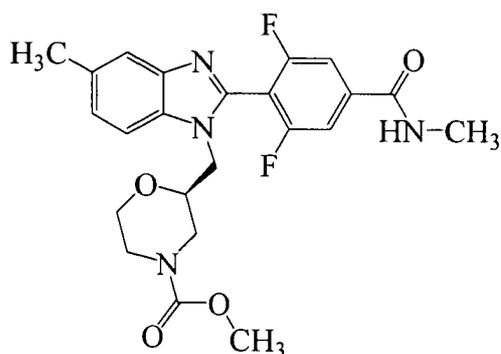
實例 2. 3,5-二氟-4-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺之製備



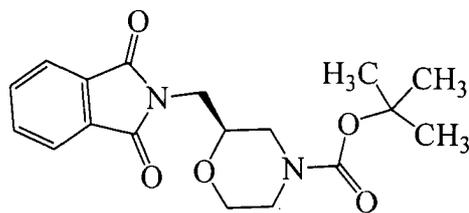
以使混合物不超過10°C內溫之速率向3,5-二氟-4-甲醯基苯甲酸(120 g, 645 mmol)存於二氯甲烷(1.5 L)及N,N-二甲基甲醯胺(2.0 g, 27 mmol)中之冰冷溶液中逐滴添加草醯氯(90 g, 709 mmol)。將所得混合物於相同溫度下攪拌0.5 hr，升溫至室溫，並再攪拌1.5 hr。隨後將溶液冷卻至0°C，且以使混合物不超過7°C內溫之速率逐滴添加甲基胺水溶液(40%, 168 mL, 1.94 mol)。其後，用HCl水溶液(2 M, 335 mL, 670 mmol)驟冷混合物並升溫至室溫。分離有機層，用鹽水(500 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在真

空下濃縮。將所得殘餘固體溶於MTBE (500 mL)中，且將所得混合物加熱至回流溫度保持0.5 hr，冷卻至室溫，並攪拌18 hr。其後，將混合物冷卻至0°C，過濾，用戊烷沖洗，並在真空下乾燥，從而形成固體狀標題化合物(103 g, 80%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.03 (d, J=4.86 Hz, 3 H), 6.37 (br s, 1 H), 7.36-7.42 (m, 2 H), 10.36 (s, 1 H); MS m/z 200.06 [M+H]⁺ (ESI)。

實例3. (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯之製備



部分A. (S)-2-((1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備

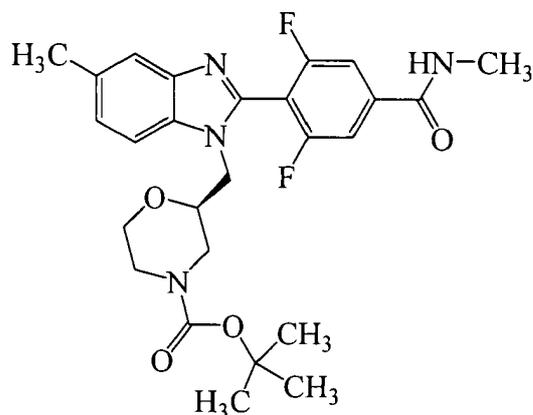


於3°C下在N₂下將(R)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之混合物(750 g, 3.45 mol)與三乙胺(577 mL, 4.14 mol)及甲苯(6000 mL)一起攪拌。經2.5 hr添加甲烷磺醯氯(321 mL, 4.14 mol)，保持溫度低於15°C。在添加完成時，將溫

度升至35°C，並添加水(2000 mL)。將各相混合10 min且隨後使其沉降。取出水相並添加水(1500 mL)。將各相再混合10 min，且隨後移出水相。向容器中添加甲苯(4000 mL)，且於50°C下在減壓下移出2000 mL餾出物。隨後將溫度降至20°C，並添加鄰苯二甲醯亞胺鉀(864 g, 4.66 mol)及溴化四丁基銨(111 g, 0.35 mol)。將混合物於108°C下攪拌4 hr，且隨後冷卻至20°C。添加水(1000 mL)及5% NaOH水溶液(2500 mL)。將所得混合物攪拌10 min。隨後使各相沉降，且移出水相。添加水(2000 mL)，且將所得混合物再攪拌10 min。隨後移出水相。於60°C至85°C範圍內之溫度下在減壓下移出總共7 L餾出物。將容器冷卻至65°C，並添加庚烷(3000 mL)。將溫度進一步降低至25°C，且將該溶液用標題化合物之結晶試樣種晶。將混合物攪拌1 hr直至結晶正良好進行為止。在添加庚烷(2500 mL)後，將混合物冷卻至10°C且隨後再攪拌24 hr。其後，過濾混合物，且將固體用800 mL存於庚烷中之10%甲苯冷溶液洗滌並於45°C下在機械真空烘箱下乾燥16 hr，從而產生固體狀(S)-2-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(614 g, 51%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 2.69 (br. s., 1 H), 2.92 (br. s., 1 H), 3.37 (td, J=11.51, 2.76 Hz, 1 H), 3.60 (dd, J=13.75, 4.53 Hz, 1 H), 3.63-4.01 (m, 5 H), 7.66 (dd, J=5.32, 3.03 Hz, 2 H), 7.79 (dd, J=5.04, 3.07 Hz, 2 H)。

部分B. (S)-2-((2-(2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲

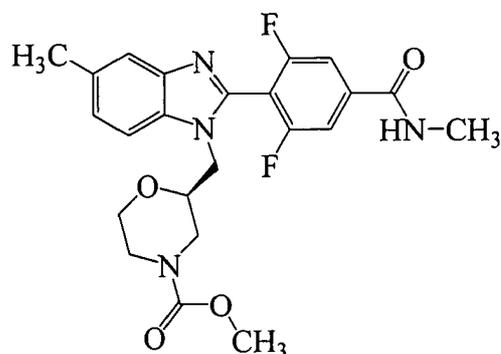
基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



於 40°C 下在 N₂ 下將 (S)-2-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 (50 g, 144.35 mmol)、乙醇胺 (43.7 mL, 721.76 mmol) 及 2-甲基四氫呋喃 (250 mL) 之混合物攪拌 6 hr。其後，將溫度降低至 25°C。隨後，繼續再攪拌 16 hr。添加存於水 (250 mL) 中之 5% NaOH 溶液，之後添加 2-甲基四氫呋喃 (200 mL)。將混合物攪拌 10 min，且隨後使其沉降。移出水相並用 2-甲基四氫呋喃 (250 mL) 萃取。合併有機物並用水 (100 mL) 與鹽水 (100 mL) 之混合物洗滌。在減壓下濃縮所得混合物，且隨後添加二甲亞砷 (110 mL)、碳酸鈣 (12.51 g, 125.03 mmol) 及 4-氟-3-硝基甲苯 (15.37 mL, 125.03 mmol)。在 110°C 下將混合物攪拌 20 hr 後，將其冷卻至 47°C 並添加亞硫酸氫鈉 (65.3 g, 375.09 mmol)、3,5-二氟-4-甲醯基-N-甲基苯甲醯胺 (24.9 g, 125.03 mmol) 及乙醇 (330 mL)。隨後將混合物於 80°C 下攪拌 26 hr，並冷卻至 35°C。經矽藻土過濾混合物並用乙醇 (50 mL) 洗滌兩次。在減壓下濃縮濾液，且將所得溶液裝

回反應器中。添加EtOAc (250 mL)及水(150 mL)，並將混合物攪拌5 min。隨後分離各相。用EtOAc (200 mL)萃取水相，且用水(75 mL)及鹽水(75 mL)之混合物洗滌合併之有機相。將有機相轉移至圓底燒瓶並在減壓下濃縮形成發泡體，又將其於45°C下在機械真空下乾燥，從而產生標題化合物(58.4 g, 117 mmol, 81%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.39 (s, 9 H), 2.38 (t, J=11.59 Hz, 1 H), 2.50-2.57 (m, 3 H), 2.72 (d, J=10.01 Hz, 1 H), 3.00 (d, J=4.65 Hz, 3 H), 3.23 (br. s., 1 H), 3.49-3.82 (m, 4 H), 3.82-4.15 (m, 2 H), 7.23 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.36-7.49 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 8.96-9.06 (m, 1 H)。

部分 C. (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯之製備

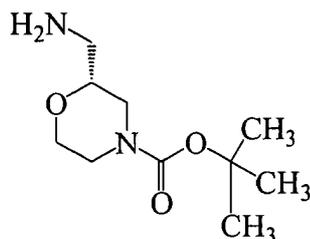


在添加HCl (4.0 N水溶液)(300 mL, 1200 mmol)時，於20°C下攪拌(S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(58.3 g, 116.5 mmol)及MeOH (65 mL)之混合物。將所得混合物攪拌6 hr，且隨後添加二氯甲烷(300 mL)。混合各相達5 min且隨後使其沉降。移出有機相，並添加二氯甲烷

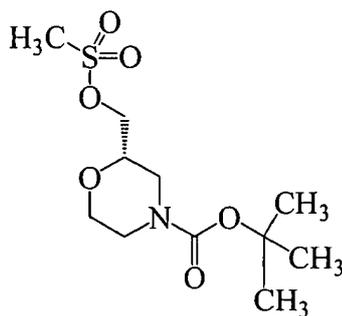
(600 mL)。在經 20 min 添加 25% NaOH 水溶液 (300 mL) 時，於 15°C 下攪拌混合物，同時將溫度維持低於 25°C 下。使各相沉降，並移出水相並用二氯甲烷 (300 mL) 萃取。在減壓下將合併之有機相濃縮至 750 mL 之體積。將所得混合物冷卻至 5°C，並添加二異丙基乙基胺 (20.3 mL, 116.38 mmol)。其後，經 10 min 添加氯甲酸甲酯 (9.9 mL, 128.02 mmol)，保持溫度低於 15°C。20 min 後，藉由添加水 (200 mL) 驟冷混合物。於 20°C 下攪拌混合物。隨後使各相沉降，且移出水層。在減壓下濃縮有機相，並添加 MeOH (400 mL)。於 40°C 下攪拌混合物，同時添加水 (500 mL) 直至形成渾濁混合物為止。將混合物加熱至 60°C 且隨後冷卻至 43°C，此時添加標題產物之晶種。隨後將溫度降至 36°C，且將混合物攪拌 16 hr。隨後將溫度降低 20°C，且繼續再攪拌 16 hr。藉由過濾回收固體，用 MeOH/水之 1:9 溶液 (50 mL) 洗滌，並於 45°C 下在機械真空中乾燥 16 hr，從而提供 (S)-2-((2-(2,6-二氯-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯 (33.9 g, 63%)。¹H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.47 (br. s., 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.79 (br. s., 1 H), 3.02 (d, J=4.65 Hz, 3 H), 3.25 (br. s., 1 H), 3.53-3.86 (m, 6 H), 3.87-4.15 (m, 3 H), 7.24 (d, J=8.12 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.51 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 8.73 (br. s., 1 H)。在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流動相：0-95% B；A：H₂O 與存於 5% CH₃CN 中之 10 mM NH₄OAc，

B:CH₃CN ; 運行 9 min ; X-Bridge C18 ; 管柱尺寸 : 3.00×100 mm ; 且粒徑 : 3.5 μm)分析產物。R_t=4.03 min. MS (ESI) m/z計算值 C₂₄H₂₄F₂N₄O₄ 459.48 [M+H]⁺, 實驗值 459.2。

實例 4. (R)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



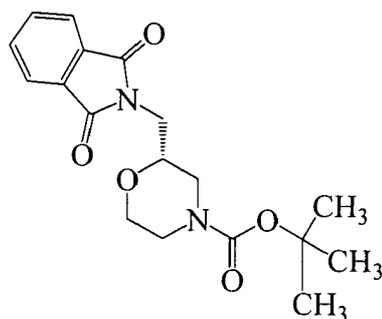
部分 A. (S)-2-((甲基磺醯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



於 0°C 下向 (S)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 (28 g, 0.13 mmol) 存於 CH₂Cl₂ (172 mL) 及三乙胺 (23.4 mL, 0.17 mol) 中之溶液中添加甲烷磺醯氯 (12 mL, 0.15 mol)。於 0°C 至室溫之溫度下經 1.5 hr 攪拌所得混合物。隨後用水 (35 mL) 稀釋混合物，並分離各相。用 CH₂Cl₂ (3×20 mL) 萃取水層。將合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，在矽膠墊上過濾，將其用 CH₂Cl₂ 沖洗。在減壓下將濾液濃縮成油狀標題產物 (37.7 g, 99%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.55 (s, 9 H), 2.77-2.91 (m, 1 H), 2.97-3.09 (m, 1 H),

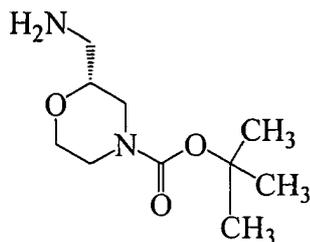
3.14-3.15 (m, 3 H), 3.57-3.67 (m, 1 H), 3.73-3.81 (m, 1 H), 3.85-4.10 (m, 3 H), 4.31 (d, $J=4.79$ Hz, 2 H)。

部分 B. (R)-2-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



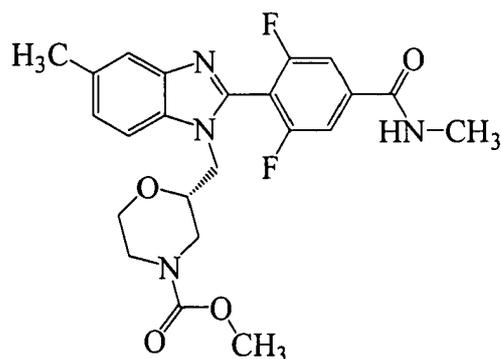
向(S)-2-((甲基磺醯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 (37.7 g, 0.13 mmol)存於DMF (256 mL)中之溶液中添加鄰苯二甲醯亞胺鉀(28.4 g 0.15 mol)。將所得混合物於110°C至115°C下攪拌16 hr，且隨後冷卻至室溫並傾倒至水(500 mL)中。用CH₂Cl₂ (3×250 mL)萃取水層。隨後用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物稀釋於己烷(200 mL)中且隨後劇烈攪拌，同時緩慢添加Et₂O (100 mL)。油變成固體，將其於Buchner漏斗上過濾。用己烷洗滌濾餅並在減壓下乾燥。濃縮母液，且藉由矽膠急驟層析(10-60% EtOAc，存於己烷中)純化粗殘餘物，從而產生第二固體產物。合併兩種固體以提供標題化合物(38.9 g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 2.68-2.82 (m, 1 H), 2.91-3.04 (m, 1 H), 3.44 (dt, $J=11.45, 2.81$ Hz, 1 H), 3.63-3.79 (m, 3 H), 3.82-4.03 (m, 3 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 7.84-7.88 (m, 2 H)。

部分 C. (R)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備

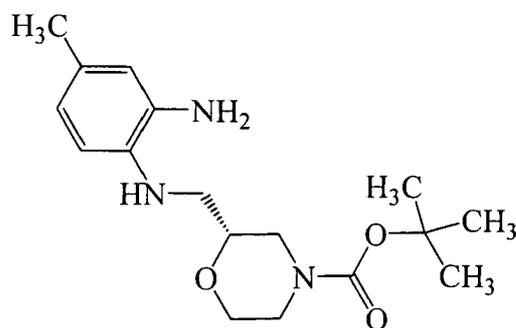


於室溫下將(R)-2-((1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(37.9 g, 0.11 mol)存於乙醇胺(250 mL)中之溶液攪拌16 hr。其後，將混合物傾倒至水(500 mL)中。用EtOAc (3×250 mL)萃取水層，且隨後將合併之有機層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析(100% EtOAc，隨後存於CH₂Cl₂中之0-10% MeOH(具有1% NH₄OH))純化殘餘物，從而提供油狀標題化合物(17.2 g, 73%)。HRMS (ESI) m/z計算值C₁₀H₂₀N₂O₃ 217.15 [M+H]⁺，實驗值217.28。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.28 (s, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 2.56-2.70 (m, 1 H), 2.73-2.76 (m, 2 H), 2.85-2.98 (m, 1 H), 3.30-3.39 (m, 1 H), 3.52 (td, J=11.61, 2.82 Hz, 1 H), 3.78-3.95 (m, 3 H)。

實例 5. (R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯之製備

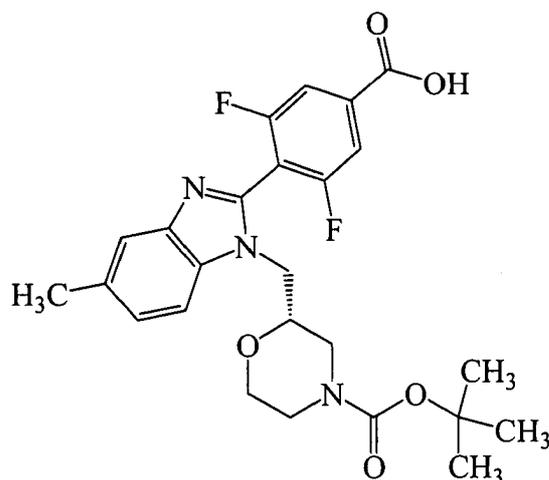


部分 A. (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



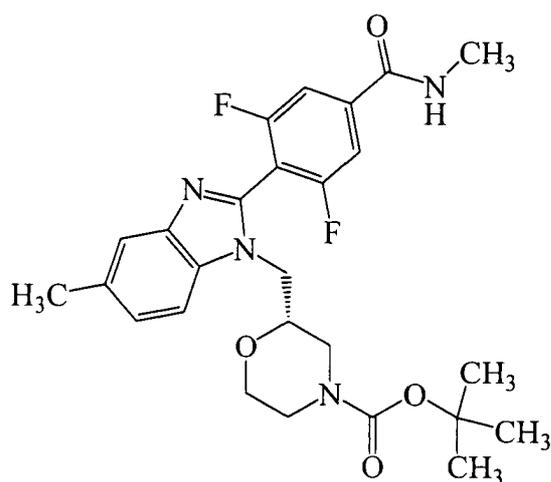
於 140°C 下在微波反應器中將 (R)-2-(氨基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯 (0.715 g, 3.31 mmol)、DIPEA (0.577 mL, 3.31 mmol) 及 1-氟-4-甲基-2-硝基苯 (0.513 g, 3.31 mmol) 存於 MeOH (14 mL) 中之混合物加熱 30 min 且隨後冷卻至室溫。添加乙酸 (1.9 mL, 33.1 mmol)，之後添加鋅 (2.162 g, 33.1 mmol)。將所得混合物於室溫下攪拌 90 min 以獲得 (R)-2-((2-氨基-4-甲基苯基氨基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯產物 (1.06 g)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流動相：5-95% B:A:H₂O 與 10 mM NH₄CO₃ 及 0.375% NH₄OH v/v；B:CH₃CN；運行 2.25 min；X-Bridge C18；管柱尺寸：2.1×30 mm；且粒徑：5 μm) 分析產物。MS m/z 322.4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.80 min。

部分 B. (R)-4-(1-((4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸之製備



於室溫下將(R)-2-((2-胺基-4-甲基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(600 mg, 1.87 mmol)、3,5-二氟-4-甲醯基苯甲酸(347 mg, 1.87 mmol)及乙酸(0.534 ml, 9.33 mmol)存於甲醇(15.0 ml)中之混合物攪拌1.5 hr。隨後於減壓下濃縮混合物，且藉由矽膠急驟層析用EtOAc及庚烷之混合物洗脫純化殘餘物，從而獲得油狀(R)-4-(1-((4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸(750 mg, 82%)。在分析型HPLC MS上使用高pH梯度方法(流動相：5-95% B:A:H₂O與10 mM NH₄CO₃及0.375% NH₄OH v/v；B:CH₃CN；運行2.25 min；X-Bridge C18；管柱尺寸：2.1×30 mm；粒徑：5 μm)對油進行分析。MS m/z 488.4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.56 min。

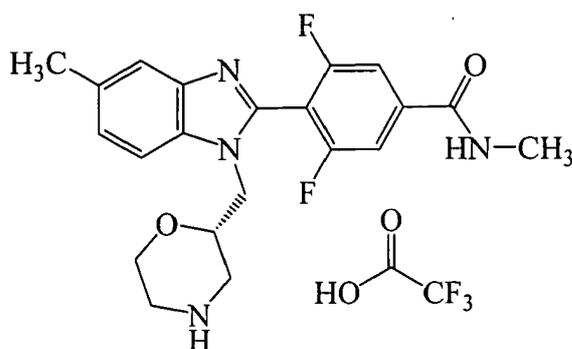
部分C. (R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯之製備



在 N_2 下向存於 DMF (30.00 mL) 中之 DMT-MM (408 mg, 1.69 mmol) 中添加 (R)-4-(1-((4-(第三丁氧基羰基)嗎啉-2-基)甲基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3,5-二氟苯甲酸 (750 mg, 1.54 mmol)。將所得懸浮液攪拌 30 min。其後，添加存於絕對乙醇 (0.458 mL, 1.69 mmol) 中之甲基胺 33% (以重量計) 溶液，且將混合物攪拌 3 hr。隨後在減壓下濃縮混合物，且將所得殘餘物溶解於 EtOAc 中並依序用水及鹽水洗滌。經 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾並在減壓下濃縮。在製備型 HPLC MS 上使用短高 pH 淺梯度方法 (流動相：30-50% B:A:H₂O 與 10 mM NH_4CO_3 及 0.375% NH_4OH v/v；B:CH₃CN；運行 10 min；XBridge Prep C18 OBD, Waters 反相管柱；管柱尺寸：30×50 mm；且粒徑：5 μ m) 純化粗物質。此產生油狀 (S)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯，其未經進一步純化 (1.4 g, >100% 產率) 即用於下一步驟中。在分析型 HPLC MS 上使用高 pH 梯度方法 (流動相：5-95% B:A:H₂O 與 10 mM NH_4CO_3 及 0.375% NH_4OH v/v；B:CH₃CN；運行 2.25 min；X-Bridge C18；管柱尺

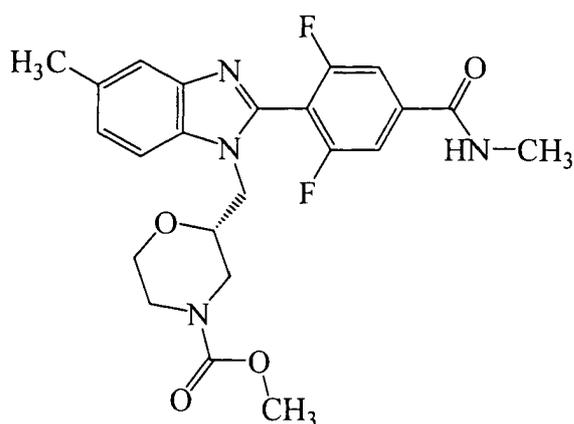
寸：2.1×30 mm，粒徑：5 μm)對油進行分析。MS m/z 501.4 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.85 min。

部分 D. (S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(嗎啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽之製備



將(R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁基酯(770 mg, 1.54 mmol)溶解於DCM (10.0 mL)中。其後，於0°C下向混合物中添加TFA (2.00 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌1 hr，且隨後在減壓下濃縮。粗製(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(嗎啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽產物未經進一步純化即用於下一步驟中(790 mg)。在分析型HPLC MS上使用高pH梯度方法(流動相：5-95% B:A:H₂O與10 mM NH₄CO₃及0.375% NH₄OH v/v；B:CH₃CN；運行2.25 min；X-Bridge C18；管柱尺寸：2.1×30 mm；粒徑：5 μm)對其進行分析。MS m/z 401.3 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.37 min。

部分 E. (R)-2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯之製備。



於室溫下將(S)-3,5-二氟-N-甲基-4-(5-甲基-1-(嗎啉-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲醯胺三氟乙酸鹽(150 mg, 0.37 mmol)、氯甲酸甲酯(0.058 mL, 0.75 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(0.072 mL, 0.41 mmol)存於DCM (10.00 mL)中之混合物攪拌30 min。隨後在減壓下濃縮混合物，且在製備型HPLC MS上使用短高pH淺梯度方法(流動相：30-50% B；A：H₂O與10 mM NH₄CO₃及0.375% NH₄OH v/v；B:CH₃CN；運行10 min；XBridge Prep C18 OBD，Waters反相管柱；管柱尺寸：30x50 mm；粒徑：5 μm)純化殘餘物。此產生固體狀(R)-2-((2-((2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯(41.7 mg，24%產率)。在分析型HPLC MS上使用高pH梯度方法(流動相：5-95% B:A:H₂O與10 mM NH₄CO₃及0.375% NH₄OH v/v；B:CH₃CN；運行2.25 min；X-Bridge C18；管柱尺寸：2.1x30 mm；且粒徑：5 μm)分析固體。MS m/z 459.3 [M+H]⁺ (ESI), R_t 1.58 min。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 2.54 (dd, J=4.49, 3.71 Hz, 1 H) 2.69 - 2.84 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.25 (td, J=11.91, 2.73

Hz, 1 H), 3.55 - 3.64 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.74 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 3.96 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J=15.23, 7.42 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J=15.23, 3.12 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.58 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.59 Hz, 2 H)。HRMS m/z 計算值 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ 459.1838 [M+H]⁺, 實驗值 459.1849。

實例 6. 化合物作為人類 P2X3 受體之拮抗劑之活體外生物評估

分析本發明化合物作為胞內鈣增加之抑制劑之拮抗劑性質，該胞內鈣增加係由在 RLE 細胞(大鼠肝內皮，ATCC)中表現之 hP2X3(人類嘌呤激導性 P2X 受體亞型 3，純系 A 之登錄號為 AB016608 及純系 B 之登錄號為 NM_002559)所誘發。使 RLE/hP2X3 細胞在補充有 10% 胎牛血清 (Wisent, 090850)、2 mM L-麩醯胺酸 (Wisent, 609-065-EL)、及 600 μ g/mL 遺傳黴素 G-418 (Wisent, 61234) 之 William 培養基 1X (Gibco, 12551-032) 中在潮濕培育箱 (5% CO₂ 及 37°C) 中生長。

方法 1. 在一種分析法中，在實驗之前 24 hr，以適於獲得期望最終融合之密度，使用平鋪於 384 孔板中且穩定表現 hP2X3 之低溫保存之 RLE 細胞，於 FDSS7000 (Hamamatsu) 上進行 Fluo-4 分析法。在用 Fluo-4 處理細胞分析板並實施後續培育、之後洗滌步驟後，進行雙重添加。第一次添加包括添加於含 2 mM CaCl₂ 之 HBSS 緩衝液中稀釋之測試化合物，預培育 20 min 之後，進行第二次添加。第二次添加

包括 2 μM ATP。經過 3 min 時間後，用 FDSS7000 量測鈣移動，且讀取螢光計數用於分析。此產生 pIC_{50} ，在 Activity base 中，用 ExcelFit 進行計算。亦可測定 Hill 係數及抑制 %。

方法 2. 在另一分析法中，在穩定表現 hP2X3 之 RLE 細胞上使用類似於方法 1 之程序。然而，在此方法中，改用 α, β 亞甲基-ATP (Sigma M6517) 替代 ATP 作為 hP2X3 激動劑。

方法 3. 在第三分析法中，將表現 hP2X3 之細胞維持於培養物中且在實驗之前一天，在塗佈聚離胺酸之黑色 384 孔板 (Becton/Dickinson, 356663) 上，將細胞依 8000 個細胞 / 孔，以 50 μL / 孔平鋪於無遺傳黴素之 William 培養基中，且隨後置於培育箱中達 24 hr。在實驗當天，如下製備細胞及測試化合物。對於化合物而言，將濃度高於所期望最終濃度 4 倍之 α, β -亞甲基-ATP (500 nM，最終濃度) 及參考化合物 (包括 10 個稀釋度範圍，相差三倍) 稀釋於 hP2X3 分析緩衝液 (125 mM 氯化膽鹼、5 mM 葡萄糖、0.2 g/L BSA、25 mM Hepes、5 mM KCl、1 mM MgCl_2 、1.5 mM CaCl_2 ，pH 7.4) 中或另一選擇為稀釋於大鼠 P2X3 及大鼠 P2X2/3 分析緩衝液 (HBSS：125 mM NaCl、5 mM 葡萄糖、0.2 g/L BSA、25 mM Hepes、5 mM KCl、1 mM MgCl_2 、1.5 mM CaCl_2 ，pH 7.4) 中。在製備該等化合物後，藉由倒置自細胞板移出培養基。使用 Multidrop (Labsystems) 向每一孔中添加含有 4 μM 鈣指示劑染料 FLUO-4 AM (分子探針 F14202) 之 30 μL 分析緩衝液的上樣溶液。隨後於室溫下將細胞板培育 30 min

至 40 min 以使染料裝載於細胞中。藉由使用 Skatron Embla (Molecular Devices) 在分析緩衝液中將細胞洗滌四次、且在每一孔中留下 25 μL 分析緩衝液來終止培育。隨後將細胞板轉移至 FLIPR。藉由量測基線螢光讀數達 10 秒、之後添加 12.5 μL 化合物並資料採樣達總共 280 秒開始實驗。藉由添加 12.5 μL 參考激動劑 (500 nM α, β -亞甲基-ATP) 或緩衝液、產生 50 μL 之最終分析體積、及資料採樣達額外 280 秒來終止實驗。在整個實驗期間，藉由 FLIPR 在寬 CCD 相機上使用發射波長為 520-545 nm 之濾波器讀取螢光發射。此產生 pIC_{50} ，在 Activity base 中用 ExcelFit 對其進行計算。亦可測定 Hill 係數及抑制 %。

使用上述方法獲得之 IC_{50} 示於表 1 中。

表 1

針對實例 3 及 5 之化合物觀察之 IC_{50}

實例	人類 P2X3 IC_{50} (μM) 方法 1	人類 P2X3 IC_{50} (μM) 方法 2	人類 P2X3 IC_{50} (μM) 方法 3
3	0.007	0.014	0.016
5			0.016

除非另外指明，否則在閱讀本發明時，使用以下定義：

本發明中所用化學命名法通常遵循 Nomenclature of Organic Chemistry 之部分 A、B、C、D、E、F 及 H，Pergamon Press, Oxford, 1979 中所述實例及規則。

「醫藥上可接受」用於將部分(例如，鹽、劑型、載劑、稀釋劑、或賦形劑)表徵為適於根據合理醫學判斷使

用。一般而言，醫藥上可接受之部分具有超過該部分可具有之任何有害作用之一或多個益處。有害作用可包括(例如)過度毒性、刺激性、過敏反應及其他問題及併發症。

「d」意指雙峰。

「DCM」意指二氯甲烷。

「dd」意指雙峰之雙峰。

「DMEA」意指二甲基乙基胺。

「DMF」意指N,N-二甲基甲醯胺。

「DMSO-d₆」意指二甲亞砜-d₆。

「DMT-MM」意指氯化4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎘鹽。

「ESI」意指電噴霧離子化。

「Et」意指乙基。

「EtOAc」意指乙酸乙酯。

「EtOH」意指乙醇。

「Ex」意指實例。

「g」意指克。

「hr」意指一或多個小時。

「¹H NMR」意指質子核磁共振。

「HPLC」意指高效液相層析。

「HRMS」意指高解析度質譜。

「L」意指升。

「LCMS」意指液相層析/質譜。

「m」意指多重峰。

- 「M」意指莫耳。
- 「mL」意指毫升。
- 「Me」意指甲基。
- 「MeCN」意指乙腈。
- 「MeOH」意指甲醇。
- 「mg」意指毫克。
- 「MHz」意指兆赫茲。
- 「min」意指一或多分鐘。
- 「mmol」意指毫莫耳。
- 「mol」意指莫耳。
- 「MS」意指質譜。
- 「MTBE」意指甲基第三丁基醚。
- 「N」意指正常。
- 「ppm」意指百萬份數。
- 「Pr」意指丙基。
- 「q」意指四重峰。
- 「qt」意指五重峰。
- 「R_t」意指保留時間(HPLC)。
- 「s」意指單峰。
- 「SFC」意指超臨界流體層析。
- 「t」意指三重峰。
- 「TFA」意指三氟乙酸。
- 「TLC」意指薄層層析。
- 「TMEDA」意指N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺。

「UV」意指紫外線。

「vol」意指體積。

以單數提及時亦可包括複數。舉例而言，「一」(「a」及「an」)可指一個或一個以上。

本發明(包括申請專利範圍)中之詞語「包含」(「comprise」、「comprises」及「comprising」)應理解為包括性而非排他性。此解釋意欲與根據美國專利法給出該等詞語之解釋相同。

闡釋性實施例之以上說明僅意欲使其他熟習此項技術者熟悉本發明、其原理及其實際應用，以使其他熟習此項技術者可以最適合於特定應用要求的多種形式修改並應用本發明。因此，本發明並不限於以上實施例，且可以各種方式修改。

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： 99139607

※申請日： 99.11.17

※IPC 分類：~~C07D~~A61K 3/5377

C07D^{413/06} (2006.01)

A61P^{13/10} (2006.01)

A61P^{29/00} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并咪唑化合物及其用途

BENZOIMIDAZOLE COMPOUNDS AND USES THEREOF

二、中文發明摘要：

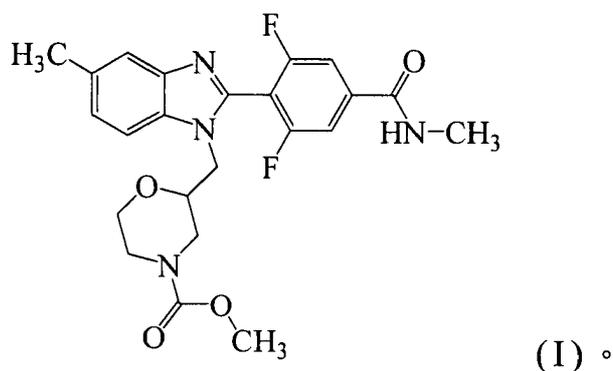
概言之，本發明係關於經取代之苯并咪唑化合物，具體而言2-((2-(2,6-二氟-4-(甲基胺甲醯基)苯基)-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯及其鹽。本發明亦係關於包含該化合物之醫藥組合物及套組、該化合物之用途(例如，包括治療方法及藥劑製備)、製備該化合物之方法、及該等方法中所用之中間體。

三、英文發明摘要：

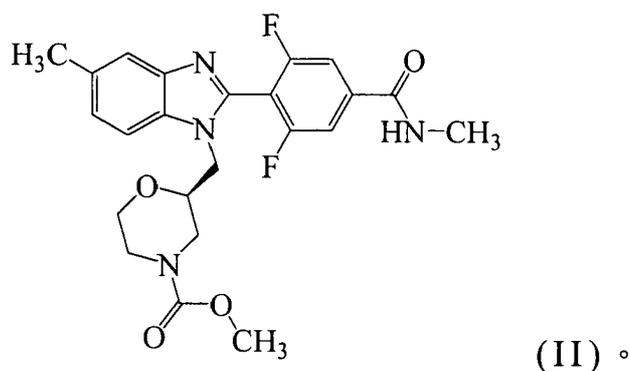
This invention generally relates to substituted benzoimidazole compounds, particularly methyl 2-((2-(2,6-difluoro-4-(methylcarbamoyl)phenyl)-5-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)morpholine-4-carboxylate and salts thereof. This invention also relates to pharmaceutical compositions and kits comprising such a compound, uses of such a compound (including, for example, treatment methods and medicament preparations), processes for making such a compound, and intermediates used in such processes.

七、申請專利範圍：

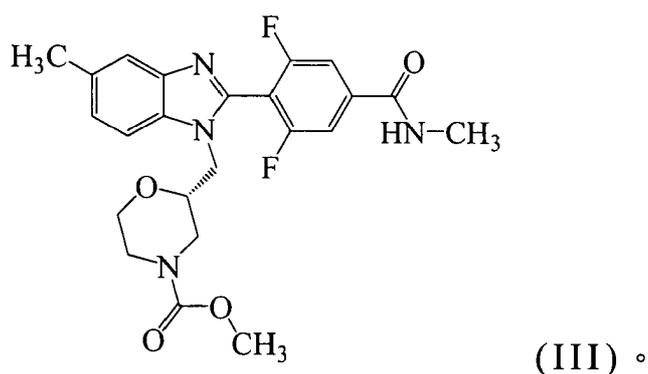
1. 一種式I化合物或其鹽，其中該式I化合物對應於：



2. 如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物對應於式II：



3. 如請求項1之化合物或其鹽，其中該化合物對應於式III：



4. 一種醫藥組合物，其中該組合物包含：

如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽；及

載劑、稀釋劑或賦形劑。

5. 一種套組，其中該套組包含：
如請求項1至3中任一項之化合物或鹽；及
用於向動物患者投與該化合物或鹽之裝置；用於向動物患者投與該化合物或鹽之說明書；載劑、稀釋劑或賦形劑；或除了該化合物或鹽以外之醫藥活性成份。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用作藥劑。
7. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療動物與P2X3活性相關之病況的藥劑。
8. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療動物與P2X2/3活性相關之病況的藥劑。
9. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療動物疼痛的藥劑。
10. 一種如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽的用途，其用於製造用於治療動物泌尿道病症的藥劑。
11. 如請求項7至10中任一項之用途，其中該動物係哺乳動物。
12. 如請求項11之用途，其中該哺乳動物係人類。
13. 一種為需要該治療之動物治療與P2X3活性相關之病症的方法，其中該方法包括向該動物投與治療有效量的如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

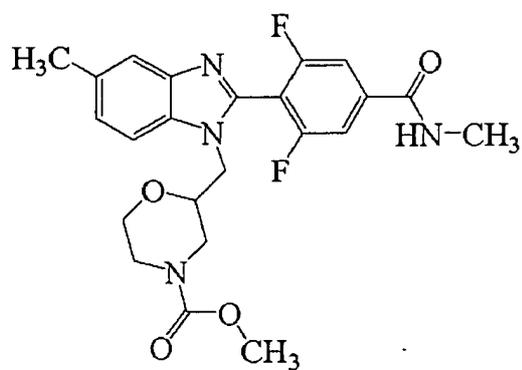
14. 一種為需要該治療之動物治療與P2X2/3活性相關之病症的方法，其中該方法包括向該動物投與治療有效量的如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
15. 一種為需要該治療之動物治療疼痛之方法，其中該方法包括向該動物投與治療有效量的如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
16. 一種為需要該治療之動物治療泌尿道病症之方法，其中該方法包括向該動物投與治療有效量的如請求項1至3中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。
17. 如請求項16之方法，其中該泌尿道病症包含膀胱過度活動症。
18. 如請求項13至17中任一項之方法，其中該動物係哺乳動物。
19. 如請求項18之方法，其中該哺乳動物係人類。

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：



(I)