

申請日期	90 年 10 月 24 日
案 號	90126313
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 迪根哈德 馬克斯 Marx, Degenhard (5) 史蒂芬 席蘭尼 Szelenyi, Stefan (6) 希迪高德 柯斯 Kuss, Hildegard
	國 籍	(4) 德國雷道夫塞爾菲頓街六號 Fichtenstraße 6, 78315 Radolfzell, Germany
	住、居所	(5) 德國史契威格翰道街三十二號 Handelstraße 32, 90571 Schwaig, Germany  (6) 德國德勒斯登凱勒街六號 Kieler Straße 6, 01109 Dresden, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

申請日期	90 年 10 月 24 日
案 號	90126313
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(7) 艾莫紐 波利默帕羅斯 Polymeropoulos, Emmanuel
	國 籍	(7) 德國法蘭克福畢索芬街六十號 Beethovenstraße 60, 60325 Frankfurt, Germany
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

德國	2000年10月27日	100 53 275.6	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權
美國	2000年10月30日	60 244,812	<input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

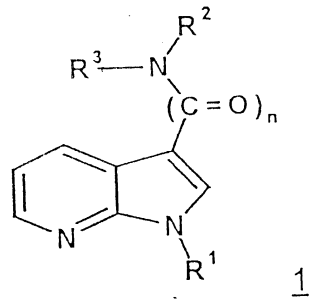
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 1 )

技術範圍

本發明係關於通式 1 之經取代的 7 - 氮雜吲哚類



其製法，含這些化合物之醫藥製劑，以及是磷酸二酯酶 4 之抑制劑的這些化合物作為活性成份用於治療疾病之藥學用途，其係經由本發明化合物在免疫競爭細胞（例如巨噬細胞及淋巴細胞）中抑制磷酸二酯酶 4 活性而作用。

先期技藝

經由遞質活化細胞膜之受體，可導致活化”第二個信使”系統，腺苷酸環化酶可從 A M P 及 G M P 合成活性環族 A M P ( c A M P ) 或環族 G M P ( c G M P )，這些導致例如平滑肌細胞鬆弛或在發炎細胞中抑制釋出或合成介體，”第二個信使” c A M P 及 c G M P 經由磷酸二酯酶 ( P D E ) 分解，至今已知有 11 類的 P D E 酶 ( P D E 1 至 P D E 11 )，其係不同在酶解物特異性 ( c A M P 、 c G M P 或兩者 ) 及對其他酶解物之依賴性 ( 例如鈣調素 )，這些同功酶在體內有不同的功能且不同地顯現在各型細胞內 ( Beavo, J.A., M. Conti and R.J. Heaslip, Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 2 )

Pharmacol. 1994, 46:399-405; Hall, I.P., Isoenzyme selective phosphodiesterase inhibitors: potential clinical uses, Br. J. clin. Pharmacol. 1993, 35:1-7) , 不同 P D E 同功酶之抑制作用導致在細胞內累積可醫療使用之 c A M P 及 / 或 c G M P ( Torphy, T.J., G.P. Livi, S.B. Christensen, Novel Phosphodiesterase Inhibitors for the Therapy of Asthma, Drug News and Perspectives 1993, 6:203-214) 。

在對於過敏性發炎重要的細胞 ( 淋巴細胞、肥大細胞、嗜酸性紅白血球、粒性細胞、巨噬細胞 ) 中，顯著的 P D E 同功酶是第 4 型 ( Torphy, J.T. and B.J. Undem, Phosphodiesterase inhibitors: new opportunities for the treatment of asthma. Thorax 1991, 46:512-523 ) ，經由合適的抑制劑抑制 P D E 4 因此視為用於治療多種過敏引起的疾病之重要開端 ( Schudt, Ch., G. Dent and K. Rabe, Phosphodiesterase Inhibitors, Academic Press London 1996 ) 。

磷酸二酯酶 4 抑制劑之一個重要性質是抑制從發炎細胞釋出腫瘤壞死因子  $\alpha$  ( T N F  $\alpha$  ) ， T N F  $\alpha$  是一種重要的前發炎性細胞活素，其影響多種生物過程，例如 T N F  $\alpha$  是從活化的巨噬細胞、活化的 T 淋巴細胞、肥大細胞、嗜鹼性白血球、纖維組織母細胞、內皮細胞及腦部星形細胞釋出，由於其釋出破壞不同組織的遞質，其對嗜中性細胞、嗜酸性紅白血球、纖維組織母細胞及內皮細胞有自身活化效應，在單核細胞、巨噬細胞及 T 淋巴細胞中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 3 )

， T N F  $\alpha$  產生增加製造其他前發炎性細胞活素例如 G M - C S F ( 粒性細胞 - 巨噬細胞群落刺激因子 ) 或白介素 - 8 ， 因為其促進發炎及分解效應， T N F  $\alpha$  在多種疾病中扮演關鍵角色， 例如呼吸道發炎、關節發炎、內毒素休克、組織排斥、A I D S 及多種其他免疫學疾病， 據此， 磷酸二酯酶 4 抑制劑也合適用於治療與 T N F  $\alpha$  相關的疾病。

慢性阻塞性肺病 ( C O P D ) 廣泛分佈於眾多人口且有重大的經濟重要性， 例如 C O P D 疾病在已開發國家全部疾病的費用中佔約 1 0 至 1 5 % 且在美國約 2 5 % 的所有死亡是其所造成 ( Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998 ) ， 但是在死亡時， 大部分的病人是大於 5 5 歲 ( Nolte, D.: Chronic Bronchitis-a National Disease of Multifactorial Origin. Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 260-267, 1994 ) ， W H O 估計在下 2 0 年內， C O P D 將是第三個最常見的死因。

慢性阻塞性肺病 ( C O P D ) 之徵候群是結合不同慢性支氣管炎之徵候群與有痰性咳嗽及肺功能持續且非逆性惡化 ( 尤其是呼氣 ) 之徵候群， 此疾病之過程是偶發性且經常有細菌感染之併發症 ( Rennard, S.I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl. 235S-241S, 1998 ) ， 在此疾病之過程中， 肺功能穩定地降低， 肺持續變成氣腫且病

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明 ( 4 )

人有明顯的呼氣困難，此即並明顯地破壞病人之生活品質（呼吸縮短、低運動耐受性）且大幅縮短其預期壽命，除了環境因子以外，主要風險因子是抽煙（Kummer, F.: Asthma and COPD, Atemw.-Lungenkrkh. 20 (5), 299-302, 1994; Rennard S.I.: COPD: Overview of definitions, Epidemiology, and factors influencing its development. Chest, 113 (4) Suppl., 235S-2441S, 1998），且男性因此感染通常超過女性，因為習慣改變且女性抽煙人數增加，此情形在未來將會改變。

目前治療是只針對改善徵狀，沒有介入疾病發展之原因，較長作用性 $\beta$ 刺激劑（例如 Salmeterol）之使用，可能結合毒蕈鹼能拮抗劑（例如 Ipratropium）可經由支氣管擴張而改善肺功能且例行性地使用（Norman, P.: COPD: New developments and therapeutic opportunities, Drug News Perspect. 11 (7), 431-437, 1998），必須用抗生素治療之細菌感染，在COPD事件中扮演重要的角色（Wilson, R.: The role of infections in COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 242S-248S, 1998, Grossman, R.F.: The value of antibiotics and the outcomes of antibiotic therapy in exacerbations of COPD, Chest, 113 (4) Suppl., 249S-255S, 1998），此疾病之治療仍未滿意，尤其是關於持續性降低肺功能，攻擊發炎遞質、蛋白酶或黏附分子之新治療趨勢可能會非常有效（Barnes, P.J.: Chronic obstructive disease: new opportunities for drug development, TiPS 10 (19), 415-423, 1998）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(5)

與此疾病併發的細菌感染無關，主要經由嗜中性粒性細胞之慢性發炎見於支氣管內，此外，經由嗜中性粒性細胞釋出的遞質及酶，與在呼吸道中發現的結構變化（氣腫）相關，因此抑制嗜中性粒性細胞之活性是預防或延遲發生COPD（肺功能參數惡化）之合理起點，用於活化粒性細胞之重要刺激是前發炎性細胞活素TNF $\alpha$ （腫瘤壞死因子），例如已知TNF $\alpha$ 刺激經由嗜中性粒性細胞形成的自由態氧游離基（Jersmann, H.P.A., D.A. Rathjen and A. Ferrante: Enhancement of LPS-induced neutrophil oxygen radical production by TNF $\alpha$ , Infection and Immunity, 4, 1744-1747, 1998），PDE 4抑制劑可以非常有效地抑制從多種細胞釋出TNF $\alpha$ 且因此可壓制嗜中性粒性細胞之活性，非特異性的PDE抑制劑己酮可可鹼可以抑制氧游離基之形成以及嗜中性粒性細胞之吞噬能力（Wenisch, C., K. Zedtwitz-Liebenstein, B. Parschalk and W. Graninger: Effect of pentoxifylline in vitro on neutrophil reactive oxygen production and phagocytic ability, assessed by flow cytometry, Clin. Drug Invest., 13(2): 99-104, 1997）。

已知有不同的PDE 4抑制劑，這些主要是黃嘌呤衍生物、洛利普（rolipram）同系物或尼特奎宗（nitraquazone）衍生物（Karlsson, J.A. and D. Aldos, Phosphodiesterase 4 Inhibitors for the treatment of asthma, Exp. Opin. Ther. Patents 1997, 7: 989-1003），至今，尚未能將任何這些化合物帶到臨床應用之階段，必須注意已知的

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

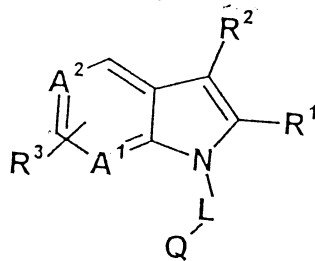


## 五、發明說明(6)

P D E 4 抑制劑也有不同的副作用，例如噁心及嘔吐，至今尚未能適當地抑制這些副作用，基於此理由，需要尋找較佳醫療效應之新穎 P D E 4 抑制劑。

使用 7 - 氮雜吡啶類供發展新的活性成份用於不同的病症，至今只在相當少的情形中陳述。

日本專利 JP 10120681 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 揭示下式之 5 - 及 7 - 氮雜吡啶類



其中  $R^1$  可代表氫或短鏈烷基， $R^2$  可代表氫、鹵基、短鏈烷基、環烷基、烷基羰基或烷醯基， $R^3$  代表烷醯基、經保護之羧酸基、氰基或經取代之胺基甲醯基，L 代表短鏈伸烷基橋，Q 代表經取代之芳基及雜環基，至於  $A^1$  及  $A^2$ ，一個代表氮且另一個是 C H，這些化合物不同於本發明化合物，特別是關於取代基  $R^2$  及  $R^3$  且部份是關於  $R^1$  及  $A^2$ ，揭示的化合物宣稱可作為 c G M P 特異性磷酸二酯酶 (P D E 5) 之抑制劑，列出多種心臟循環疾病、支氣管炎、氣喘、鼻炎、陽痿、糖尿病併發症及青光眼為其適用範圍。

L.N. Yakhontov, S.S. Liberman, D.M. Krasnokutskaya et al. 在 Khim.-Farm. Zh. 8 (11), 1974, 5-9 中揭示多種 3 - 胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

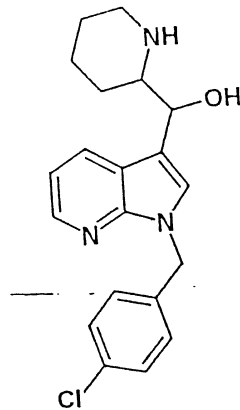
裝

訂

### 五、發明說明 ( 7 )

烷基 - 4 - 氮雜吡啶類及 3 - 胺基烷基 - 7 - 氮雜吡啶類之合成，揭示 3 - ( 2 - 胺基乙基 ) - 7 - 氮雜吡啶類具有抑鬱或抗抑鬱效應，指出 3 - 胺基甲基 - 7 - 氮雜吡啶類具有降血壓效應。

A.J. Verbiscar 在 J. Med. Chem. 15 (2), 1972, 149-152 揭示具有抗瘧疾效應之下式化合物



在英國專利 1141949 ( Sterling Drug Inc. ) 揭示從對應的 2 - 或 3 - 氰基烷基 - 7 - 氮雜吡啶類合成多種 2 - ( 咪唑啉 - 2 - 基 ) - 烷基 - 7 - 氮雜吡啶類或 3 - ( 咪唑啉 - 2 - 基 ) - 烷基 - 7 - 氮雜吡啶類且使用這些化合物作為血管收縮劑。

先前尙未知使用 7 - 氮雜吡啶類作為 P D E 4 之抑制劑。

#### 發明說明

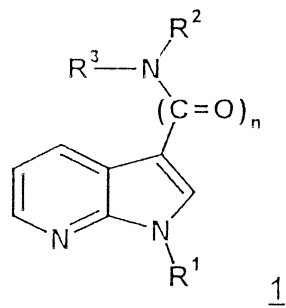
本發明係關於通式 1 之經取代 7 - 氮雜吡啶類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 8 )



其中

n 可為 1 或 2 且

R<sup>1</sup> 代表

- C<sub>1</sub> 至 - C<sub>10</sub> 直鏈或支鏈烷基、視需要經 - O H、  
 - S H、- N H<sub>2</sub>、- N H C<sub>1</sub> 至 - N H C<sub>6</sub> 烷基、- N ( C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> - 烷基 )<sub>2</sub>、- N H C<sub>6</sub> 至 - N H C<sub>14</sub> 芳基、- N ( C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基 )<sub>2</sub>、- N ( C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基 ) ( C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基 )、- N O<sub>2</sub>、- C N、- F、- C l、- B r、  
 - I、- O - C<sub>1</sub> 至 - O - C<sub>6</sub> 烷基、- O - C<sub>6</sub> 至 - O - C<sub>14</sub> 芳基、- S - C<sub>1</sub> 至 - S - C<sub>6</sub> 烷基、- S - C<sub>6</sub> 至 - S - C<sub>14</sub> 芳基、- S O<sub>3</sub> H、- S O<sub>2</sub> C<sub>1</sub> 至 - S O<sub>2</sub> C<sub>6</sub> 烷基、- S O<sub>2</sub> C<sub>6</sub> 至 - S O<sub>2</sub> C<sub>14</sub> 芳基、- O S O<sub>2</sub> C<sub>1</sub> 至 - O S O<sub>2</sub> C<sub>6</sub> 烷基、- O S O<sub>2</sub> C<sub>6</sub> 至 - O S O<sub>2</sub> C<sub>14</sub> 芳基、  
 - C O O H、- ( C O ) C<sub>1</sub> 至 - ( C O ) C<sub>5</sub> 烷基、含 3 至 14 個環員之單 -、二 - 或三環飽和或單不飽和或多不飽和的碳環基、含 5 至 15 個環員及較宜是 N、O 及 S 之 1 至 6 個雜原子之單 -、二 - 或三環飽和或單不飽和或多不飽和的雜環基取代一或多次，C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基及碳環與雜環取代基本身可經 R<sup>4</sup> 單取代或多取代，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(9)

- C<sub>2</sub> 至 C<sub>10</sub> 烯基，單不飽和或多不飽和，直鏈或支鏈，視需要經 -OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NH C<sub>1</sub> 至 -NH C<sub>6</sub> 烷基、-N (C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> - 烷基)<sub>2</sub>、-NH C<sub>6</sub> 至 -NH C<sub>14</sub> 芳基、-N (C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基)<sub>2</sub>、-N (C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基) (C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基)、-NO<sub>2</sub>、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-O-C<sub>1</sub> 至 -O-C<sub>6</sub> 烷基、-O-C<sub>6</sub> 至 -O-C<sub>14</sub> 芳基、-S-C<sub>1</sub> 至 -S-C<sub>6</sub> 烷基、-S-C<sub>6</sub> 至 -S-C<sub>14</sub> 芳基、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> 至 -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub> 至 -SO<sub>2</sub>C<sub>14</sub> 芳基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1</sub> 至 -OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub> 烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub> 至 -OSO<sub>2</sub>C<sub>14</sub> 芳基、-COOH、-(CO)C<sub>1</sub> 至 -(CO)C<sub>5</sub> 烷基、含 3 至 14 個環員之單-、二-或三環飽和或單不飽和或多不飽和的碳環基、含 5 至 15 個環員及較宜是 N、O 及 S 之 1 至 6 個雜原子之單-、二-或三環飽和或單不飽和或多不飽和的雜環基單取代或多取代，C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基及碳環與雜環取代基本身可經 R<sup>4</sup> 單取代或多取代，

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 可相同或不同，兩者中只有一個代表氫，而且 R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 可代表

-C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基，視需要經 -OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、-NH C<sub>1</sub> 至 -NH C<sub>6</sub> 烷基、-N (C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> - 烷基)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-F、-Cl、-Br、-I、-O-C<sub>1</sub> 至 -O-C<sub>6</sub> 烷基、-苯基、-吡啶基單取代或多取代，

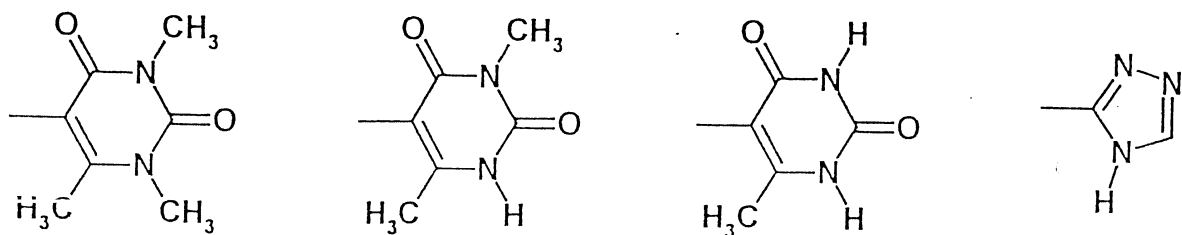
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

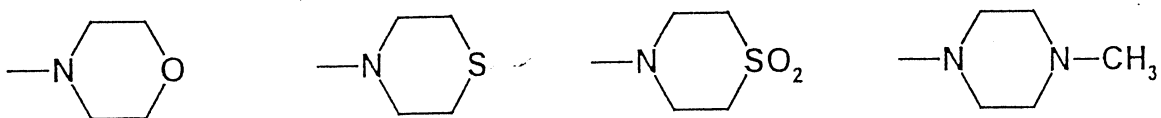
## 五、發明說明 ( 10 )

— 苯基，視需要經 —OH、—SH、—NH<sub>2</sub>、—NH C<sub>1</sub> 至 —NH C<sub>3</sub> 烷基、—N ( C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> — 烷基 )<sub>2</sub>、—N O<sub>2</sub>、—CN、—COOH、—COOC<sub>1</sub> 至 —COOC<sub>3</sub> 烷基、—F、—Cl、—Br、—O—C<sub>1</sub> 至 —O—C<sub>3</sub> 烷基、—S—C<sub>1</sub> 至 —S—C<sub>3</sub> 烷基單取代或多取代，

— 吡啶基，視需要經 —NO<sub>2</sub>、—CN、—COOH、—COOC<sub>1</sub> 至 —COOC<sub>3</sub> 烷基、—Cl、—Br、—O—C<sub>1</sub> 至 —O—C<sub>3</sub> 烷基、—S—C<sub>1</sub> 至 —S—C<sub>3</sub> 烷基單取代或多取代，



— NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 基一起可代表



R<sup>4</sup> 代表

—H、—OH、—SH、—NH<sub>2</sub>、—NH C<sub>1</sub> 至 —NH C<sub>6</sub> 烷基、—N ( C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> — 烷基 )<sub>2</sub>、—NH C<sub>6</sub> 至 —NH C<sub>14</sub> 芳基、—N ( C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基 )<sub>2</sub>、—N ( C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基 ) ( C<sub>6</sub> 至 C<sub>14</sub> 芳基 )、—NHCO C<sub>1</sub> 至 —NHCO C<sub>6</sub> 烷基、—NO<sub>2</sub>、—CN、—COOH、—COOC<sub>1</sub> 至 —COOC<sub>6</sub> 烷基、—(CO) C<sub>1</sub> 至 —(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

C O ) C<sub>6</sub> 烷基、- ( C S ) C<sub>1</sub> 至 - ( C S ) C<sub>6</sub> 烷基、  
 - F、- C l、- B r、- I、- O - C<sub>1</sub> 至 - O - C<sub>6</sub> 烷  
 基、- O - C<sub>6</sub> 至 - O - C<sub>14</sub> 芳基、- S - C<sub>1</sub> 至  
 - S - C<sub>6</sub> 烷基、- S - C<sub>6</sub> 至 - S - C<sub>14</sub> 芳基、  
 - S O C<sub>1</sub> 至 - S O C<sub>6</sub> 烷基、- S O<sub>2</sub> C<sub>1</sub> 至 - S O<sub>2</sub> C<sub>6</sub>  
 烷基。

在本發明式 1 之 7 - 氮雜吡啶類中，R<sup>1</sup> 基較宜是 C<sub>1</sub>  
 至 C<sub>10</sub> 烷基，此基可以是直鏈、支鏈或環狀，且較宜是直  
 鏈，尤其較宜是含 1 至 6 個且更宜是含 1 至 4 個碳原子之  
 烷基，在更佳的具體實施例中，R<sup>1</sup> 是 C<sub>2</sub> 至 C<sub>10</sub> 烯基，較  
 宜是 C<sub>2</sub> 至 C<sub>6</sub>，且最宜是 C<sub>2</sub> 至 C<sub>4</sub> 烯基，此烯基可以是單  
 一或多不飽和，例如二不飽和或三不飽和，此烯基可以是  
 直鏈、支鏈或環狀烴基，尤其較宜是 R<sup>1</sup> 基，其中烷基或烯  
 基是單或多取代，例如二取代、三取代、四取代或五取代  
 ，在特佳的具體實施例中，R<sup>1</sup> 基是經取代之 C<sub>1</sub> 烷基（也  
 就是甲基），在上述 R<sup>1</sup> 基之烷基或烯基之取代基中，特別  
 較佳的取代基是 - O H、- F、- C l、- B r、- I、  
 - C<sub>1</sub> 至 C<sub>4</sub> 烷氧基，其他較佳的取代基是其中視需要存在的  
 的烷基含 1 至 4 個碳原子且視需要存在的芳基含 6 至 10  
 個碳原子，在碳環中較宜是苯基，尤其是經取代之苯基，  
 其較宜經 - F、- C l、- B r、- I、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基  
 或烴基取代，較佳的雜環是含至少一個選自 N、O 或 S 之  
 雜原子，特別較佳的雜環是吡啶基及異噁唑基，尤其是 3  
 ，5 - 二甲基異噁唑基，縮合羧酸取代基之實例是萘基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

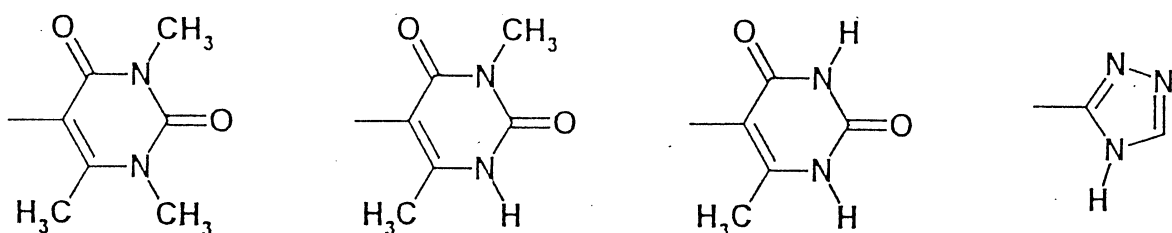
訂

## 五、發明說明 ( 12 )

在特別較佳的具體實施例中， $R^1$ 是含環烴基之基例如環丙基甲基、直鏈烴基例如正己基、經烷氧基取代之直鏈烴基例如2-甲氧基乙基、支鏈烴基例如異丁基、不飽和的烴基例如2-甲基丙烯-3-基或含芳基之烴基，該基可視需要經取代，例如4-氟苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、4-氯苄基、4-甲基苄基、3-羥基苄基或4-羥基苄基，含雜芳基之基例如4-吡啶基甲基或3,5-二甲基異吲唑-4-甲基或縮合芳族烴基之基例如1-萘基甲基。

在一個較佳的具體實施例中，在氮原子上的取代基， $R^2$ 及 $R^3$ 可以是視需要經取代之 $C_1$ 至 $C_5$ 烷基，較宜是 $C_1$ 至 $C_3$ 且特別較宜是 $C_1$ 烷基（也就是甲基）。

其中一個 $R^2$ 及/或 $R^3$ 基較宜代表含雜芳族烴基之基例如4-吡啶基甲基，在此該雜芳族烴基還可經取代，較宜經鹵基取代，例如3,5-二氯-4-吡啶基，在另一個較佳具體實施例中， $R^2$ 及/或 $R^3$ 是嗎福啉基，更佳的 $R^2$ 及 $R^3$ 基是含芳族烴基其較宜經取代，尤其是經鹵基或羧基取代，例如2,6-二氯苯基、4-羧基本基、4-乙酯基苯基、3,4-二甲氧基苯基，在更佳的具體實施例中， $R^2$ 及 $R^3$ 都是甲氧基乙基，在另一個較佳的具體實施例中， $R^2$ 或 $R^3$ 代表下式之基



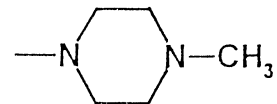
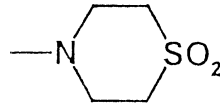
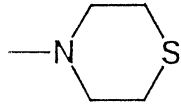
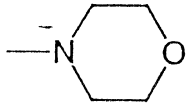
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 13 )

或  $-N R^2 R^3$  基一起代表



而且，本發明還關於式 1 化合物之生理上可耐受之鹽類。

生理上可耐受之鹽類是得自慣用方法經由用無機或有機酸將鹼中和或用無機或有機鹼將酸中和，無機酸是氫氯酸、硫酸、磷酸或氫溴酸，有機酸是例如羧酸、磺酸，例如可考慮醋酸、酒石酸、乳酸、丙酸、乙醇酸、丙二酸、馬來酸、富馬酸、丹寧酸、琥珀酸、藻朊酸、苯甲酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、檸檬酸、蘋果酸、水楊酸、3-胺基水楊酸、抗壞血酸、雙羧萘酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、草酸、胺基酸類、甲烷磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、乙烷-1, 2-二磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸或萘-2-磺酸，無機鹼是氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨，有機鹼是胺類較宜是三級胺類，例如可考慮三甲胺、三乙胺、吡啶、N, N-二甲基苯胺、喹啉、異喹啉、 $\alpha$ -皮考啉、 $\beta$ -皮考啉、 $\gamma$ -皮考啉、喹哪啶或嘧啶。

而且，式 1 化合物之生理上可耐受之鹽類可得自在已知的方法下用四級化劑轉化含三級胺基之衍生物成為對應的四級銨鹽，四級化劑是烷基鹵化物例如甲基碘、乙基溴及正丙基氯，但是也可考慮芳基烷基鹵化物例如苄基氯或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 14 )

2 - 苯基乙基溴。

而且，含不對稱碳原子之式 1 化合物，本發明係關於 D 形式、L 形式及 D，L 混合物，以及在數個不對稱碳原子之情形下，也包括非對掌異構物形式，對於含不對稱碳原子且經常得到為外消旋異構物之式 1 化合物，可在已知方法下分離成光學活性異構物，例如用光學活性酸，但是也可在開始時使用光活性起始物質，然後得到對應的光學活性或非對掌異構性化合物作為最終產物。

發現本發明化合物具有重要藥理性質，其可在醫療中使用，本發明化合物是釋出 T N F  $\alpha$  之抑制劑。

這些化合物因此可用於抑制釋出 T N F  $\alpha$ 。

因此本發明之主題是式 1 化合物及其鹽類，以及含這些化合物或其鹽類之醫藥製劑，其可用於治療其中抑制 T N F  $\alpha$  有效之疾病，這些疾病包括例如關節發炎，包括關節炎及類風溼性關節炎，以及其他關節炎疾病例如類風溼性脊椎炎及骨關節炎，其他可能的應用是治療患有骨質疏鬆症、敗血症、敗血性休克、格蘭陰性敗血症、毒性休克徵候群、呼吸窘迫徵候群、氣喘或其他慢性肺病、骨吸除病或移植排斥反應或其他自發免疫性疾病例如紅斑狼瘡、多發性硬化症、血管球性腎炎、葡萄膜炎、與胰島素相關的糖尿病及慢性脫髓鞘。

此外，本發明化合物也可用於治療感染，例如病毒感染及寄生蟲感染，例如用於治療瘧疾、利什曼原蟲症、感染引起的發燒、感染引起的肌肉痛、A I D S 及惡病質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 15 )

本發明化合物是磷酸二酯酶 4 之抑制劑。

本發明化合物因此可用於抑制磷酸二酯酶 4。

因此本發明之主題是式 1 化合物及其鹽類，以及含這些化合物或其鹽類之醫藥製劑，其可用於治療抑制磷酸二酯酶 4 有效之疾病。

據此，本發明化合物可作為支氣管擴張劑使用及用於預防氣喘，而且式 1 化合物是嗜酸性紅白血球聚集以及其活性之抑制劑，據此，本發明化合物也可用在其中嗜酸性紅白血球參與之疾病情形，這些疾病包括例如呼吸道之發炎疾病例如支氣管氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、溼疹、過敏性血管炎、經由嗜酸性紅白血球引起的發炎例如嗜酸性紅白血球性肋膜炎、嗜酸性紅白血球性肺炎及 P I E 徵候群（肺滲入嗜酸性紅白血球）、蕁麻疹、潰瘍性腸炎、Crohn 氏症及增生性皮膚病例如牛皮癬及角化病。

本發明之一個主題是式 1 化合物及其鹽類可抑制試管內 T N F  $\alpha$  之釋出及在大田鼠活體內經 L P S - 引發的肺嗜中性細胞滲入，這些藥理重要性質之發現證實式 1 化合物及其鹽類以及含這些化合物及其鹽類之製劑可醫療性地用於治療慢性阻塞性肺病。

而且，本發明化合物具有神經保護性質且可用於治療其中神經保護有效之疾病，此種疾病是例如癡呆症（阿爾茲海默氏症）、記憶喪失、巴金森氏症、抑鬱症、中風及間歇性跛行。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

本發明化合物之其他可能應用是用於預防及治療前列腺疾病，例如良性前列腺增生、排尿頻率增加、夜尿症，以及治療尿失禁、尿結石引發的絞痛、及男性及女性性功能障礙。

最後，本發明化合物也可在重複使用止痛藥時，用於抑制產生對醫療藥劑例如嗎啡之依賴性，以及當這些止痛藥重複使用時產生降低耐受性。

對於製備醫療藥劑，是使用有效劑量之本發明化合物及其鹽類以及慣用的輔劑、載劑及添加劑。

活性成份之劑量可根據用藥方式、病人年齡、體重、需治療的疾病之本質及嚴重性與類似因子而變化。

每日劑量可作為一次取用之單一給藥量用藥，或分成每天二或多次給藥量且通常含量是 0 . 0 0 1 至 1 0 0 毫克。

較佳的應用方式是口服、不經腸道、靜脈、經皮、局部、吸入及鼻內製劑。

可以使用一般的藥劑形式之製劑，例如片劑、包衣片劑、膠囊劑、可分散的粉劑、粒劑、水溶液、水性或油性懸浮液、漿劑、溶液或滴劑。

固體形式之醫療藥劑可含惰性成份及載劑，例如碳酸鈣、磷酸鈣、磷酸鈉、乳糖、澱粉、甘露醇、藻酸鹽、瓜膠、瓊脂、硬脂酸鎂或鋁、甲基纖維素、滑石、高分散性矽石、矽酮油、高分子量脂肪酸（例如硬脂酸）、明膠、瓊脂、植物或動物脂肪及油與固體高分子量聚合物（例如

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

聚乙二醇)；合適用於口服用藥之製劑，可視需要含其他調味劑及／或甜化劑。

液體形式之醫療藥劑可以殺菌及／或可視需要含輔劑例如防腐劑、安定劑、溼化劑、穿透劑、乳化劑、分散劑、溶解劑、鹽類、糖類或糖醇以控制滲透壓或用於緩衝目的及／或黏性調節劑。

此類添加劑是例如酒石酸鹽及檸檬酸鹽緩衝劑、乙醇、複合劑(例如乙二胺四醋酸及其無毒的鹽類)，對於控制黏性，可以考慮高分子量聚合物，例如液體聚環氧乙烷、微晶纖維素例如羧甲基纖維素、聚乙烯吡咯酮、葡聚糖或明膠，固體載劑物質是例如澱粉、乳糖、甘露醇、甲基纖維素、滑石、高分散性矽石、高分子量脂肪酸(例如硬脂酸)、明膠、瓊脂、磷酸鈣、硬脂酸鎂、植物或動物脂肪及固體高分子量聚合物例如聚乙二醇。

用於不經腸道或局部應用之油性懸浮液可含植物、合成或半合成油類，例如液體脂肪酸酯類，其在各情形下於脂肪酸鏈中含 8 至 22 個碳原子，例如棕櫚酸、月桂酸、十三烷酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、肉豆蔻酸、二十二烷酸、十五烷酸、亞油酸、反油酸、巴西酸、芥酸或油酸，用含 1 至 6 個碳原子之單元或三元醇酯化，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇或其異構物、乙二醇或甘油，此種脂肪酸酯類是例如一般商業化的米格醇類(miglyols)、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、硬脂酸異丙酯、PEG 6-癸酸、飽和脂肪醇類之辛酸／癸酸酯類、聚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 18 )

氧乙烯三油酸甘油酯、油酸乙酯、蠟質脂肪酯類例如合成鴨屁股腺脂肪、椰子油脂肪酸之異丙酯、油酸油酯、油酸癸酯、乳酸乙酯、酞酸二丁酯、己二酸二異丙酯、多元醇類之脂肪酸酯等，同樣合適的是不同黏性之矽酮油或脂肪醇例如異十三烷醇、2-辛基十二烷醇、鯨蠟基硬脂醇或油醇、脂肪酸例如油酸，而且也可使用植物油例如蓖麻油、杏仁油、橄欖油、芝麻油、棉花子油、花生油或大豆油。

至於溶劑、膠形成劑及溶解劑，可以考慮水或可與水混合的溶劑，例如醇類，例如乙醇或異丙醇、苄醇、2-辛基十二烷醇、聚乙二醇、酞酸鹽類、己二酸鹽類、丙二醇、甘油、二丙二醇、三丙二醇、蠟、甲基纖維素、纖維素、酯類、嗎福啉、二噶烷、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、環己酮等。

至於膜形成劑，可以使用纖維素醚類，其可在水及有機溶劑中溶解或膨脹，例如羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素或可溶解的澱粉。

也可能是膠形成及膜形成劑之混合形式，其中，在此是使用離子性巨分子，例如可以使用羧基甲基纖維素鈉、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸及其鹽類、膠澱粉半乙醇酸鈉、藻朊酸或藻朊酸丙二醇酯之鈉鹽、阿拉伯膠、西黃蓍膠、瓜耳膠或鹿角菜膠。

可以使用下列其他調製助劑：甘油、不同黏性之石蠟、三乙醇胺、骨膠原、尿膜素、諾凡地酸 ( novantisol acid

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 19 )

), 使用的表面活性劑、乳化劑或溼化劑是例如硫酸月桂酯鈉、脂肪醇醚硫酸鹽、N-月桂基-β-亞胺基二丙酸鈉、聚乙氧基化的蓖麻油或單油酸山梨聚糖酯、單硬脂酸山梨聚糖酯、聚山梨酸酯(例如 Tween)、鯨蠟醇、卵磷脂、甘油、單硬脂酸鹽、聚氧乙烯硬脂酸鹽、烷基酚聚乙二醇醚、鯨蠟基三甲基氯化銨或單烷基或二烷基聚乙二醇醚原磷酸單乙醇胺鹽類。

製備所要的組成物時也可能需要安定劑例如蒙特莫里(montmorillonite)或膠性矽石用於安定乳液或用於防止活性物質分解, 例如抗氧化劑例如生育酚或丁基羥基茴香醚, 或防腐劑例如對羥基苯甲酸酯。

用於不經腸道用藥之製劑也可存在為獨立的給藥單元形式, 例如甌或小瓶, 較宜使用活性成份之溶液, 尤其是水溶液, 且特別是等滲性溶液, 但是也可使用懸浮液, 這些注射形式可製成最終使用的製劑或直接在使用前經由將活性化合物例如冷凍乾燥物, 視需要與其他固體載劑物質, 混合所要的溶劑或懸浮劑而製備。

鼻內製劑可存在為水性或油性溶液或水性或油性懸浮液, 其也可存在為冷凍乾燥物, 使用前用合適的溶劑或懸浮劑製備。

製造、填入容器及密封製劑是在慣用抗菌及無菌情形下進行。

本發明還關於本發明化合物之製法, 根據本發明, 可合成通式 1 化合物, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  具有上述之定義

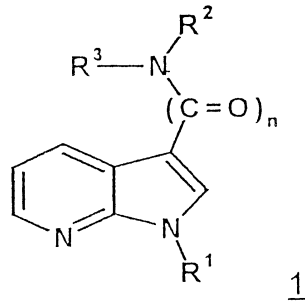
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

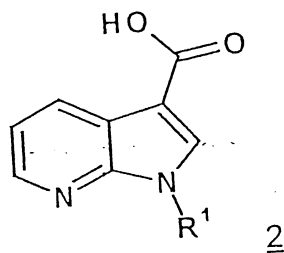
訂

## 五、發明說明 ( 20 )

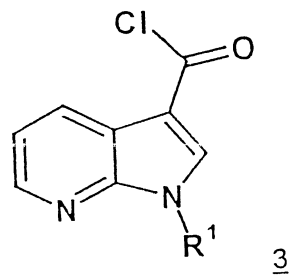
且  $n = 1$



其中式 2 之 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧酸，其中  $R^1$  具有相同之定義



在已知方法下用醯基氯較宜用亞硫醯基氯或草醯基氯先轉化成類似的式 3 之 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧醯基

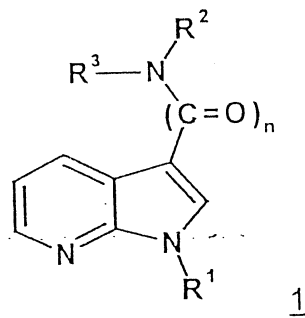


隨後，經由與一級或二級胺反應，將式 3 之 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧醯基轉化成通式 1 之本發明化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  具有上述之定義且  $n = 1$ ，此反應有利於在輔助鹼存在下進行，至於輔助鹼，可以使用過量作為反應物

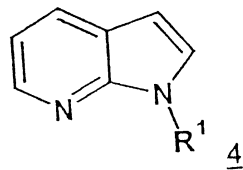
## 五、發明說明 ( 21 )

使用的三級胺，較宜是吡啶或三乙胺，以及無機鹼，較宜是鹼金屬氫氧化物或鹼金屬氫化物。

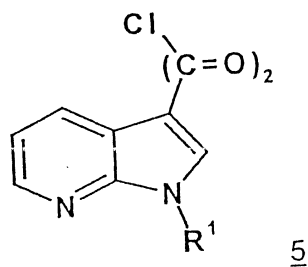
根據本發明，可合成通式 1 化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  具有上述之定義且  $n = 2$



其中式 4 之 7 - 氮雜吲哚類，其中  $R^1$  具有相同之定義



在已知方法下用草酰氯先轉化成類似的式 5 之 7 - 氮雜 - 3 - 基乙醛酸氯。



隨後，經由與一級或二級胺反應，從式 5 之 7 - 氮雜 - 3 - 基乙醛酸氯形成通式 1 之本發明化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  具有上述之定義且  $n = 2$ ，此反應有利於在輔助鹼存在下進行，至於輔助鹼，可以使用過量作為反應物使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 22 )

用的三級胺，較宜是吡啶或三乙胺，以及無機鹼，較宜是鹼金屬氫氧化物或鹼金屬氯化物。

## 實例

用於合成  $n = 1$  之式 1 化合物之方法實例

實例 1 : N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺

將 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸 ( 1 . 8 7 克 , 8 . 6 毫莫耳 ) 懸浮在 1 5 毫升二氯甲烷 , 用水冷卻 , 加入 1 . 8 毫升草醯氯 ( 1 7 . 4 毫莫耳 ) , 將反應混合物攪拌 8 小時 , 此時產生 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧醯氯結晶 , 將其分離並溶解在 1 8 毫升四氫呋喃 ( T H F ) 。

將氫化鈉 ( 6 0 % , 1 . 1 4 克 ) 懸浮在 2 1 毫升 T H F , 在約 1 0 ° C 攪拌 , 逐滴加入 0 . 9 3 克 4 - 胺基甲基吡啶 ( 8 . 6 毫莫耳 ) 在 2 1 毫升 T H F 之溶液 , 經約 1 5 分鐘後 , 將先前製備的 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧醯氯溶液逐滴添加至反應混合物 , 隨後整體迴流 3 小時 , 冷卻後 , 將反應混合物與 3 6 毫升醋酸乙酯及 3 6 毫升水混合 , 將液層分離並將有機層用水清洗 , 將溶劑蒸餾去除並使殘留物從乙醇再結晶。

產量 : 1 . 3 克 ( 5 0 % 理論值 )

熔點 : 1 8 7 - 1 8 9 ° C

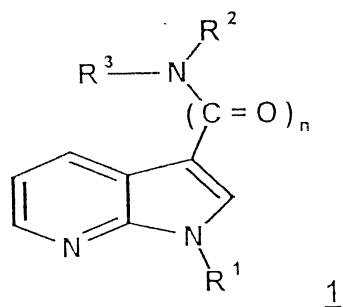
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 23 )

使用上述合成方法，可以合成多種  $n = 1$  之其他式 1 化合物，其中列出下列作為實例：



實例	R <sup>1</sup>	-NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	n	熔點〔°C〕
1	環丙基甲基-	4-吡啶基甲基胺基-	1	187-189 乙醇
2	異丁基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	168-170 乙醇
3	正己基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	136-137 甲醇
4	環丙基甲基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	186-187 乙醇
5	4-氟苄基-	4-吡啶基甲基胺基-	1	189-191 乙醇
6	4-氟苄基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	232-233 乙醇
7	4-甲氧基-苄基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	193-195 乙醇
8	4-氟苄基-	4-吡啶基胺基-	1	192-194 甲醇
9	4-氟苄基-	嗎福啉基-	1	182-184 乙醇
10	2-甲基丙烯-3-基-	2,6-二氯苄基胺基-	1	171-174 乙醇
11	4-吡啶基甲基-	3,5-二氯-4-吡啶基胺基-	1	190-192 甲醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 24 )

用於合成  $n = 2$  之式 1 化合物之方法實例

實例 1 2 : N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - [ 1 - ( 3 - 甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ] - 乙醛酸醯胺

將 1 - ( 3 - 甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 ( 3 . 7 5 克 , 1 5 毫莫耳 ) 溶解在 1 5 毫升第三丁基甲基醚 , 在 0 °C 及攪拌下 , 逐滴加入 1 . 5 4 毫升草醯氯 ( 1 8 毫莫耳 ) 在 1 0 毫升第三丁基甲基醚之溶液 , 隨後將混合物迴流 2 小時 , 然後在真空下將溶劑蒸餾去除 , 得到 1 - ( 3 - 甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 - 乙醛酸氯之固體殘留物 , 將其懸浮在 1 5 毫升四氫呋喃 ( T H F ) 。

在 2 克氫化鈉於 2 0 毫升 T H F 之懸浮液中 , 在 - 5 °C 逐滴加入 2 . 4 克 4 - 胺基 - 3 , 5 - 二氯吡啶 ( 1 5 毫莫耳 ) 在 3 0 毫升 T H F 之溶液 , 將混合物保持在 2 0 °C 攪拌 1 小時 , 隨後在約 0 °C 逐滴加入先前製備的 1 - ( 3 - 甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 - 乙醛酸氯懸浮液 , 最後將反應混合物迴流 4 小時 , 然後在真空下將溶劑去除 , 將殘留物與 5 0 毫升醋酸乙酯及 5 0 毫升水攪拌 , 將液層分離並將有機層用水清洗 , 在真空將溶劑蒸餾去除並使殘留物從異丙醇再結晶。

產量 : 3 . 5 克 ( 5 1 . 5 % 理論值 )

熔點 : 1 6 5 - 1 6 7 °C

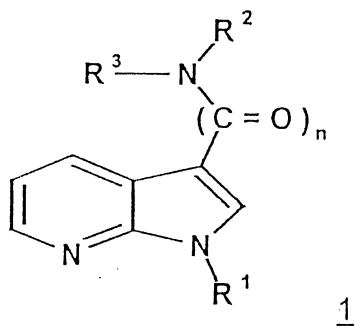
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 25 )

使用上述合成方法，可以合成多種  $n = 2$  之其他式 1 化合物，其中列出下列作為實例：



實例	R <sup>1</sup>	-NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	n	熔點 [°C]
1 2	甲氧基苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶 基胺基-	2	165-167 異丙醇
1 3	4-氟苄基-	4-吡啶基胺基- x HCl	2	275-278分解 DMF
1 4	4-氟苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶 基胺基-	2	201-202 乙醇
1 5	4-氯苄基-	4-吡啶基胺基- x HCl	2	280-283分解 DMF
1 6	4-氯苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶 基胺基-	2	205-207 乙醇
1 7	4-甲氧基苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶 基胺基-	2	165-167 乙醇
1 8	4-氯苄基-	2, 6-二氯苄基胺基-	2	166-168 乙醇
1 9	4-氟苄基-	4-羧基苄基胺基-	2	279-282 異丙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 26 )

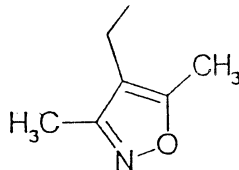
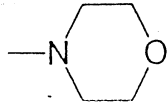
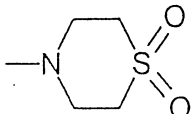
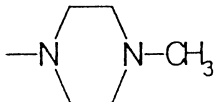
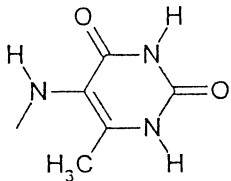
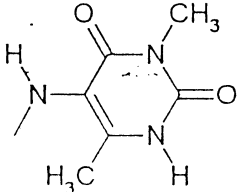
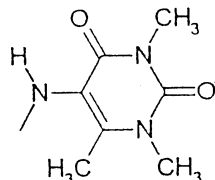
20	4-氟苄基-	4-乙酯基苯基胺基-	2	209-211 乙醇
21	4-氟苄基-	3, 4-二甲氧基苯基胺基-	2	173-176 乙醇
22	4-甲氧基苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	176-178 乙醇
23	4-經基苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	140-142 乙醇
24	4-經基苄基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	241-244 乙醇
25	環丙基甲基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	215-218 乙醇
26	正己基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	165-167 乙醇
27	異丁基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	152-154 甲醇
28	2-甲基-丙烯-3-基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	114-116 甲醇
29	2-甲氧基乙基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	166-168 甲醇
30	1-萘基甲基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	181-183 乙醇
31	4-吡啶基甲基-	3, 5-二氯-4-吡啶基胺基-	2	199-201 乙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 27 )

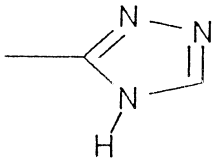
32		4-吡啶基甲基胺基-	2	196-198 乙醇
33	4-氟苄基-	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3)_2$	2	63-66 甲醇
34	4-氟苄基-		2	184-185 乙醇
35	4-氟苄基-		2	188-191 乙醇
36	4-氟苄基-		2	179-181 甲醇
37	4-氟苄基-		2	297-300分解 DMF
38	4-氟苄基-		2	310-313 DMF
39	4-氟苄基-		2	160-162 丙酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 28 )

40	4-氟苄基-		2	312-315分解 DMF
----	--------	---	---	------------------

本發明化合物是磷酸二酯酶 4 與 T N F  $\alpha$  釋出之強烈抑制劑，在活體內證實有醫療用途，例如經由抑制氣喘末期反應（嗜酸性紅血球增多）及經由活化敏化的 Brown Norway Rats 由過敏原引發的血管穿透性之效應。

抑制磷酸二酯酶

在從人類多形核淋巴細胞（P M N L）之酶製劑中測定 P D E 4 活性並用 P D E 從人類血小板測定 P D E 2、3 及 5 活性，用檸檬酸鹽將人血抗凝固化，在室溫及 700 x g 離心 20 分鐘，將上清液中富含血小板之血漿從紅血球及白血球分離，經由超音波將血小板溶解並用在 P D E 3 及 P D E 5 測試法，為了測定 P D E 2 活性，在陰離子交換樹脂上經由 N a C l 梯度純化細胞溶質血小板部份並得到 P D E 2 峰值用於測試法，經由隨後的葡聚糖沈澱作用，及經由使用 Ficoll-Paque 梯度離心，分離用於 P D E 4 測定之 P M N L s，細胞經清洗兩次後，在 4 °C 經由加入 10 毫升低滲性緩衝液（155 毫莫耳濃度 N H 4 C l、10 毫莫耳濃度 N a H C O 3、0.1 毫莫耳濃度 E D T A，p H = 7.4）在 6 分鐘內將仍然存在的紅血球溶解，仍然完整的 P M N L s 用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 29 )

P B S 清洗兩次並用超音波溶解，在 4 °C 及 4 8 , 0 0 0 x g 離心 1 小時的上清液含 P D E 4 之細胞溶質部份且用於 P D E 4 測量。

使用部份改變經由 Thompson et al. 揭示之方法 ( Thompson, W.J. and M.M. Appleman, Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme, Adv. Cycl. Nucl. Res. 1979, 10, 69-92 ) 測定磷酸二酯酶活性，反應混合物含 5 0 毫莫耳濃度三羥甲基甲胺鹽酸鹽 ( p H 7 . 4 ) 、 5 毫莫耳濃度氯化鎂、不同濃度之抑制劑、對應的酶製劑及用於測試個別同功酶所需的其他成份 ( 見下文 ) ，經由加入酶作用物、 0 . 5 微莫耳濃度之 [ <sup>3</sup> H ] - c A M P 或 [ <sup>3</sup> H ] - c G M P ( 每次測試約 6 0 0 0 C P M ) 開始反應，最終體積是 1 0 0 毫升，測試物質在 D M S O 中混合成儲備溶液，P D E 活性不會經由 1 % v / v 之此 D M S O 濃度影響，經由加入酶作用物開始反應後，將樣本在 3 7 °C 培養 3 0 分鐘，經由在 1 1 0 °C 將試管加熱 2 分鐘使反應停止，樣本在冰中保持 1 0 分鐘，加入 3 0 微升 5 ' - 核苷酸酶 ( 1 毫克 / 毫升，從 *Crotalus adamanteus* 之毒蛇懸浮液 ) 後在 3 7 °C 培養 1 0 分鐘，將樣本放在冰上，各情形中加入 4 0 0 微升之 Dowex、水及乙醇 ( 1 + 1 + 1 ) 混合物，充分混合並在冰上再度培養 1 5 分鐘，將反應容器在 3 0 0 0 x g 離心 2 0 分鐘，將等分試樣之上清液 ( 2 0 0 微升 ) 直接轉移至閃爍容器，加入 3 毫升閃爍劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



### 五、發明說明 ( 30 )

後，在  $\beta$  計數器上測量樣本。

使用 [  $^3\text{H}$  ] - c A M P 作為酶作用物用於測定 P D E 4、3 及 2 之活性並使用 [  $^3\text{H}$  ] - c G M P 作為酶作用物用於測定 P D E 5 之活性，在各情形下非專一性之酶活性是在用於測試 P D E 4 之 1 0 0 微莫耳濃度 R o l i p r a m 存在下及在於測試 P D E 3 及 5 之 1 0 0 微莫耳濃度 I B M X 存在下測定並從測試值扣除，P D E 3 測試法之培養製劑含 1 0 微莫耳濃度 Rolipram 以便抑制經由 P D E 4 之可能污染，用 Amersham Company 之 S P A 測試法測試 P D E 2，此測試法是在 P D E 2 之活化劑（5 微莫耳濃度之 c G M P）存在下進行。

對於本發明化合物，測出對於磷酸二酯酶抑制作用之  $\text{I C}_{50}$  值範圍是從  $10^{-9}$  至  $10^{-5}$  莫耳濃度，對於 P D E 2、3 及 5 之選擇性因素達到 1 0 0 至 1 0, 0 0 0。

舉例而言，選擇的實例之 P D E 4 抑制結果總結於下表：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 31 )

實例	P D E 4 之抑制作用 I C <sub>50</sub> [ 微莫耳 / 升 ]
1	0 . 7 1 0
2	1 . 4 0 0
1 2	0 . 0 0 5
1 3	0 . 0 5 8
1 4	0 . 0 0 4
1 5	0 . 0 3 1
1 6	0 . 0 0 2
1 7	0 . 0 0 8
1 8	0 . 0 3 1
2 2	0 . 0 0 2
2 3	0 . 0 0 1
2 4	0 . 0 0 3
2 5	0 . 0 0 4
2 6	0 . 0 2 1
2 7	0 . 0 0 2
2 8	0 . 0 0 3
3 2	0 . 1 1 3
3 7	0 . 9 8 7

抑制從鼻息肉細胞釋出 T N F  $\alpha$

實驗安排主要是對應於 Campbell, A.M. and J. Bousquet

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 32 )

揭示之方法 ( Anti-allergic activity of H1-blockers, Int. Arch. Allergy Immunol., 1993, 101, 308-310 ) , 鼻息肉形成起始物質 ( 從病人之物質 , 其經進行手術治療 ) 。

用 R P M I 1 6 4 0 清洗組織且隨後用蛋白酶 ( 2 . 0 毫克 / 毫升 ) 、 膠原酶 ( 1 . 5 毫克 / 毫升 ) 、 透明質酸酶 ( 0 . 7 5 毫克 / 毫升 ) 、 及 D N A s e ( 0 . 0 5 毫克 / 毫升 ) 在 3 7 ° C 消化 2 小時 ( 1 克組織及 4 毫升 R P M I 1 6 4 0 與酶 ) , 將上皮細胞、單核細胞、巨噬細胞、淋巴細胞、纖維組織母細胞及粒性細胞混合物之所得的細胞過濾並經由在培養溶液中重複離心而清洗, 經由添加人類 I g E 而被動敏化, 並將細胞懸浮液在 R P M I 1 6 4 0 中調整至濃度為 2 百萬細胞 / 毫升 ( 補充抗生素、1 0 % 牛犢血清、2 毫莫耳濃度穀醯胺酸及 2 5 毫莫耳濃度 H e p e s ) , 將此懸浮液分配在六槽細胞培養皿內 ( 1 毫升 / 槽 ) , 將細胞與測試物質在不同最終濃度下預先培養 3 0 分鐘, 且隨後經由添加抗 - I g E ( 7 . 2 微克 / 毫升 ) 刺激而釋出 T N F  $\alpha$  , 約 1 8 小時後釋出至培養介質達最大量, 在此期間, 將細胞在 3 7 ° C 及 5 % 二氧化碳中培養, 經由離心 ( 在 4 0 0 0 r p m 經 5 分鐘 ) 回收培養介質 ( 上清液 ) 並保存在 - 7 0 ° C 直到測試細胞活素, 用所謂的三明治 ELISAs ( 基礎物質 Pharmingen ) 測定上清液中的 T N F  $\alpha$  , 可測出細胞活素濃度範圍是從 3 0 至 1 0 0 0 微克 / 毫升。

未經抗 I g E 刺激的細胞, 幾乎不會產生任何

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 33 )

T N F  $\alpha$  , 反之, 經刺激的細胞分泌大量 T N F  $\alpha$  , 其可在劑量函數下例如經由 P D E 4 抑制劑降低, 從在不同濃度測試的物質之抑制百分比 ( 用抗 I g E 刺激, 經由細胞釋出的 T N F  $\alpha$  = 1 0 0 % ) , 計算 I C <sub>50</sub> ( 在 5 0 % 抑制之濃度 ) , 對於本發明化合物, 測出的 I C <sub>50</sub> 值範圍是從 1 0 <sup>-7</sup> 至 1 0 <sup>-5</sup> 莫耳濃度。

舉例而言, 選擇的實例之 T N F  $\alpha$  釋出之抑制結果總結於下表:

實例	T N F $\alpha$ 釋出之抑制作用	
	濃度	抑制作用 [ % ]
1 4	0 . 3 微莫耳 / 升	9 2
1 6	1 . 0 微莫耳 / 升	9 0
1 7	1 . 0 微莫耳 / 升	9 1
2 7	1 . 0 微莫耳 / 升	9 1

使用活化敏化的 Brown Norway 大田鼠在吸入性卵白蛋白激發後 4 8 小時之末期嗜酸性紅血球增多之抑制作用

在對卵白蛋白 ( O V A ) 活化敏化之雄性 Brown Norway 大田鼠 ( 2 0 0 - 2 5 0 克 ) 測試本發明化合物之肺嗜酸性紅血球滲入之抑制作用, 每隻動物在第 1、1 4 及 2 1 天皮下注射 1 0 微克 O V A 與 2 0 毫克作為輔劑之氫氧化鋁在 0 . 5 毫升生理鹽溶液中的懸浮液而將大田鼠敏化, 此外, 每隻動物同時在腹膜內注射 0 . 2 5 毫升之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 34 )

Bordetella 百日咳疫苗稀釋液，在實驗之第 28 天，將動物個別放在連接至頭 - 鼻暴露裝置之打開的 1 升 Plexiglas 盒中，使動物暴露至 1.0% 卵白蛋白懸浮液（過敏原激發）之氣溶膠，經由用壓縮空氣（0.2 MPa）操作之霧化器（Bird Micronebulizer, Palm Springs CA, USA）產生氣溶膠，暴露時間是 1 小時，正常對照組也用 0.9% 鹽溶液之氣溶膠霧化 1 小時。

過敏原激發 48 小時後，有大量嗜酸性紅血球性粒性細胞移動至動物肺內，此時，用過量的胺基甲酸乙酯（腹膜內，1.5 克 / 公斤體重）將動物麻醉，並用 3 x 4 毫升 Hank 氏平衡溶液進行支氣管肺泡灌洗（BAL），隨後用自動細胞區分儀（Bayer Diagnostics Technicon H1E）測定合併 BAL 液體之總細胞數及嗜酸性紅血球性粒性細胞數，對於各隻動物，在子子魚 / 動物：EOS / 微升 x 回收 BAL（毫升）= EOS / 動物中計算 BAL 中的嗜酸性紅血球（EOS），對於各測試，進行兩個對照組（用生理鹽溶液霧化及用 OVA 溶液霧化），用作用物處理的實驗組之嗜酸性紅血球增多之抑制百分比是根據下式計算：

$$\{((OVAC - SC) - (OVAD - SC)) / (OVAC - SC)\} \times 100\% = \text{抑制}\%$$

（SC = 用 0.9% 鹽溶液激發之經媒劑處理之對照組；OVAC = 用 1% 卵白蛋白懸浮液激發之經媒劑處理之對照組；OVAD = 用 1% 卵白蛋白懸浮液激發之經作

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 35 )

用物處理之實驗組 )

在過敏原激發前 2 小時，以 1 0 % 聚乙二醇 3 0 0 及 0 . 5 % 5 - 羥基乙基纖維素之懸浮液經腹膜內或口服使用測試物，根據測試物之應用方式用媒劑處理對照組。

本發明化合物經腹膜內應用 1 0 毫克 / 公斤後，可抑制 3 0 % 至 1 0 0 % 之末期嗜酸性紅血球增多，口服應用 3 0 毫克 / 公斤後可抑制 3 0 % 至 7 5 % 。

根據本發明之化合物特別合適用於製造藥劑供治療與嗜酸性紅血球作用相關的疾病。

舉例而言，選擇的實例之嗜酸性紅血球增多之抑制結果總結於下表：

實例	嗜酸性紅血球增多之抑制作用	
	給藥量 / 應用	抑制作用 [ % ]
1 4	1 0 毫克 / 公斤腹膜內	6 2
	1 0 毫克 / 公斤口服	5 9
1 6	1 0 毫克 / 公斤腹膜內	1 0 0
	1 0 毫克 / 公斤口服	7 0
1 7	1 0 毫克 / 公斤腹膜內	7 5
	1 0 毫克 / 公斤口服	3 2
2 7	1 0 毫克 / 公斤腹膜內	5 0
	1 0 毫克 / 公斤口服	7 0

在 Lewis 大田鼠中由脂多糖 ( L P S ) 引發的肺嗜中性白

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 36 )

血球增多之抑制作用

在雄性 Lewis 大田鼠 ( 2 5 0 - 3 5 0 克 ) 測試本發明化合物之嗜中性白血球滲入之抑制作用，實驗當天將動物個別放在連接至頭 - 鼻暴露裝置之打開的 1 升 Plexiglas 盒中，使動物暴露至在 P B S 中的脂多糖懸浮液 ( 1 0 0 微克 L P S / 毫升之 0 . 1 % 羥基胺溶液 ) ( L P S 激發 ) ，經由用壓縮空氣 ( 0 . 2 M P a ) 操作之霧化器 ( Bird Micronebulizer, Palm Springs CA, USA ) 霧化 L P S / 羥基胺氣溶膠，暴露時間是 4 0 分鐘，正常對照組也用在 P B S 中的 0 . 1 % 羥基胺溶液之氣溶膠霧化 4 0 分鐘。

L P S 激發 6 小時後，有大量嗜中性白血球粒性細胞移動至動物肺內，此時，用過量的胺基甲酸乙酯 ( 腹膜內， 1 . 5 克 / 公斤體重 ) 將動物麻醉，並用 3 x 4 毫升 Hank 氏平衡溶液進行支氣管肺泡灌洗 ( B A L ) ，隨後用自動細胞區分儀 ( Bayer Diagnostics Technicon H1E ) 測定合併 B A L 液體之總細胞數及嗜中性白血球粒性細胞數，對於各隻動物，在子子魚 / 動物 : NEUTRO / 微升 x 回收 B A L ( 毫升 ) = NEUTRO / 動物中計算 B A L 中的嗜中性白血球 ( NEUTRO ) 。

對於各測試，進行兩個對照組 ( 用在 P B S 中的 0 . 1 % 羥基胺溶液霧化及用 1 0 0 微克 L P S / 毫升在 P B S 中的 0 . 1 % 羥基胺溶液霧化 ) ，用作用物處理的實驗組之嗜中性白血球增多之抑制百分比是根據下式計算

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 37 )

:

$$\{((LPSC - SC) - (LPD - SC)) / (LPSC - SC)\} \times 100\% = \text{抑制}\%$$

(SC = 用 0.1% 羥基胺溶液激發之經媒劑處理之對照組；LPSC = 用 LPS (100 微克 / 毫升 0.1% 羥基胺溶液) 激發之經媒劑處理之對照組；LPD = 用 LPS (100 微克 / 毫升 0.1% 羥基胺溶液) 激發之經作用物處理之實驗組)

在 LPS 激發前 2 小時，以 10% 聚乙二醇 300 及 0.5% 5-羥基乙基纖維素之懸浮液經口服使用測試物，根據測試物之應用方式用媒劑處理對照組。

本發明化合物經口服應用 1 毫克 / 公斤後，可抑制 40% 至 90% 之嗜中性白血球增多，據此，特別合適用於製造藥劑供治療與嗜中性白血球作用相關的疾病。

舉例而言，選擇的實例之嗜中性白血球增多之抑制結果總結於下表：

實例	嗜中性白血球增多之抑制作用	
	給藥量 / 應用	抑制作用 [ % ]
1 4	1 毫克 / 公斤口服	8 0
2 2	1 毫克 / 公斤口服	6 4
2 7	1 毫克 / 公斤口服	5 2



四、中文發明摘要(發明之名稱：新穎之 7 - 氮雜吡啶類，其作為磷酸二酯酶 4 之抑制劑的用途，及其製法)

本發明係關於新穎之 7 - 氮雜吡啶類，其作為磷酸二酯酶 4 之抑制劑的用途，及其製法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：)

NEW 7-AZAINDOLES, THEIR USE AS INHIBITORS OF  
PHOSPHODIESTERASE 4, AND A METHOD FOR SYNTHESIZING THEM

The invention relates to new 7-azaindoles, their use as inhibitors of phosphodiesterase 4 and to methods for their synthesis.

訂

線

公告

附件：第 90126313 號專利申請案中文說明書修正頁  
 民國 94 年 8 月 29 日修正

1262920

申請日期	90 年 10 月 24 日
案 號	90126313
類 別	Comp 41/60, 26J/32, 279/12, 24/64, A61K 31/225, 31/426, 31/436, 31/40, A61P 1/60

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	新穎之 7-氮雜吲哚類，其作為磷酸二酯酶 4 之抑制劑的用途，及其製法
	英 文	New 7-azaindoles, their use as inhibitors of phosphodiesterase 4, and a method for synthesizing them
二、發明 創作人	姓 名	(1) 諾伯特 霍夫岡 Hofgen, Norbert (2) 憂特 伊格蘭 Egerland, Ute (3) 湯姆斯 柯諾巴哈 Kronbach, Thomas
	國 籍	(1) 德國歐登多-歐利拉胡芬維格路一號 Hufenweg 1, D-01458 Ottendorf-Okrilla, Germany
	住、居所	(2) 德國瑞德布麥格戴倫能街一號 Magdalenenstrasse 1, D-01445 Radebeul, Germany  (3) 德國瑞德布艾伯街三 b 號 Elbstraße 3b, D-01445 Radebeul, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾爾比恩股份有限公司 elbion AG
	國 籍	(1) 德國
	住、居所 (事務所)	(1) 德國瑞德布曼斯諾街一九一號 Meissner Str. 191, 01445 Radebeul, Germany
	代 表 人 姓 名	(1) 邦德 凱斯勒 Kastler, Bernd

裝 訂 線

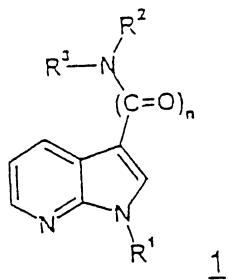
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍<sub>1</sub>

附件 2A： 第 90126313 號專利申請案  
中文申請專利範圍替換本

民國 95 年 3 月 3 日修正

1. 一種通式 1 之化合物或其生理上可耐受之鹽類



其中

n 可為 1 或 2 且

R<sup>1</sup> 代表

- C<sub>1</sub> 至 - C<sub>10</sub> 直鏈或支鏈烷基，其可視需要經 C<sub>3</sub> 至 C<sub>6</sub> 環烷基、苯基（其中該苯基可經鹵素、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基或 OH 取代）、C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基、萘基、吡啶基或異噁唑基（其中該異噁唑基可經 C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷基取代）取代，或 R<sup>1</sup> 為 C<sub>2</sub> 至 C<sub>10</sub> 烯基；

R<sup>2</sup> 及 R<sup>3</sup> 中一者為氫，另一者為：

(a) - C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基，未經取代或經 - O - C<sub>1</sub> 至 - O - C<sub>6</sub> 烷基、- 苯基、- 吡啶基單取代或多取代，

(b) - 苯基，未經取代或經 - OH、- SH、- NH<sub>2</sub>、- NH C<sub>1</sub> 至 - NH C<sub>3</sub> 烷基、- N (C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> - 烷基)<sub>2</sub>、- NO<sub>2</sub>、- CN、- COOH、

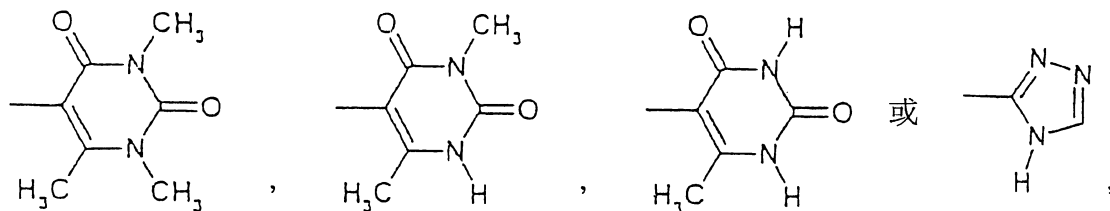
六、申請專利範圍 2

-COOC<sub>1</sub> 至 -COOC<sub>3</sub> 烷基、-F、-Cl、-Br、  
-O-C<sub>1</sub> 至 -O-C<sub>3</sub> 烷基、-S-C<sub>1</sub> 至 -S-C<sub>3</sub> 烷  
基單取代或多取代，

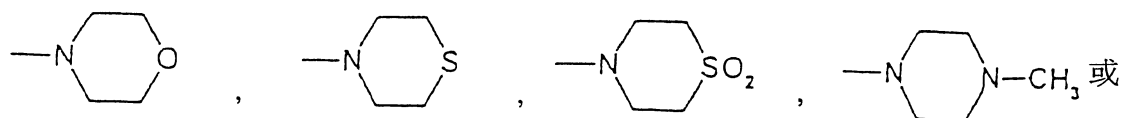
(c) -吡啶基，未經取代或經 -Cl、-Br 單取  
代或多取代，

或

(d)



而且，-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> 基可代表



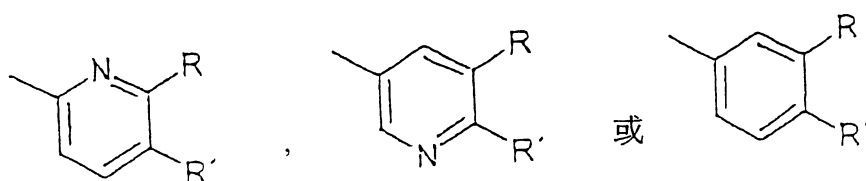
-N(C<sub>2</sub> 至 C<sub>6</sub> 伸烷基 - C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基)<sub>2</sub>，

唯其先決條件為當 n = 1 時，R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> 不同時  
具有如下定義：

R<sub>1</sub> = -C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基，

R<sub>2</sub> = -H 或 -C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 烷基且

R<sub>3</sub> =



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 六、申請專利範圍3

其中 R, R' 各獨立為 -C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷硫基、-C<sub>1</sub> 至 C<sub>6</sub> 烷氧基、羥基、鹵素、硝基、氰基、-NR''<sub>2</sub>、  
-COOR''

或

R'' = -H 或 -C<sub>1</sub> 至 C<sub>3</sub> 烷基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受之鹽類，其中鹼是用無機或有機酸中和化，或酸是用無機或有機鹼中和化，或三級胺類四級化成四級銨鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受之鹽類，其含一個不對稱碳原子而為 D 形式、L 形式或 D, L 混合物形式，或在數個不對稱碳原子之情形下為非對掌異構物形式。

4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受之鹽類，其中 n = 1，且其係選自下列化合物：

N - (4 - 吡啶基甲基) - 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧酸醯胺，

N - (3, 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基) - 1 - 異丁基 - 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧酸醯胺，

N - (3, 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基) - 1 - 己基 - 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧酸醯胺，

N - (3, 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基) - 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吲哚 - 3 - 羧酸醯胺，

## 六、申請專利範圍 4

N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7  
- 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺，

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - 1 - ( 4 - 氟  
苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺，

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - 1 - ( 4 - 甲  
氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺，

N - ( 4 - 吡啶基甲基 ) - 1 - ( 4 - 氯苄基 ) - 7  
- 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺，

1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯替  
嗎啉，

N - ( 2 , 6 - 二氯苄基 ) - 1 - ( 2 - 甲基丙烯 -  
3 - 基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺，

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - 1 - ( 4 - 吡  
啶基甲基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 羧酸醯胺。

5 . 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之通式 1  
之化合物或其生理上可耐受之鹽類，其具有  $n = 2$  且係選  
自下列化合物：

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 3 -  
甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺，

N - ( 4 - 吡啶基 ) - ( 1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7 -  
氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺鹽酸鹽，

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 4 -  
氟苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺，

N - ( 4 - 吡啶基 ) - ( 1 - ( 4 - 氯苄基 ) - 7 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍5

氮雜吡啶 - 3 - 基) - 乙醛酸醯胺鹽酸鹽,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 4 - 氯苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 4 - 甲氧基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 2 , 6 - 二氯苄基 ) - ( 1 - ( 4 - 氯苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 4 - 羧基本基 ) - ( 1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 4 - 乙酯基苄基 ) - ( 1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 4 - 二甲氧基苄基 ) - ( 1 - ( 4 - 氟苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 4 - 甲基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 4 - 羥基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - ( 3 - 羥基苄基 ) - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - 環丙基甲基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - 己基 - 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 基 ) - 乙醛酸醯胺,

N - ( 3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基 ) - ( 1 - 異丁基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍6

— 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 5 — 二氯吡啶 — 4 — 基 ) — ( 1 — ( 2 — 甲基丙烯 — 3 — 基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 5 — 二氯吡啶 — 4 — 基 ) — ( 1 — ( 2 — 甲氧基乙基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 5 — 二氯吡啶 — 4 — 基 ) — ( 1 — ( 1 — 萘基甲基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 5 — 二氯吡啶 — 4 — 基 ) — ( 1 — ( 4 — 吡啶基甲基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 5 — 二氯吡啶 — 4 — 基 ) — ( 1 — ( 3 , 5 — 二甲基異噁唑 — 4 — 基甲基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N , N — 雙 ( 2 — 甲氧基乙基 ) — ( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯替嗎啉，

( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸 ( S , S — 二酮基 — 硫醯替嗎啉 ) ，

( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸 ( 4 — 甲替哌嗪 ) ，

N — ( 6 — 甲基月桂 — 5 — 基 ) — ( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 3 , 6 — 二甲基月桂 — 5 — 基 ) — ( 1 — ( 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 六、申請專利範圍7

— 氟苄基) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基) — 乙醛酸醯胺，

N — ( 1 , 3 , 6 — 三甲基月桂 — 5 — 基 ) — ( 1 —  
( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺  
，

N — ( 1 , 2 , 4 — 4 H — 三唑 — 3 — 基 ) — ( 1 —  
( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺  
。

6 . 根據申請專利範圍第 5 項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類，其為 N — ( 3 , 5 — 二氮吡啶 — 4 — 基 ) — [ ( 1 — ( 4 — 氟苄基 ) — 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 基 ) — 乙醛酸醯胺。

7 . 一種合成根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類之方法，其中  $n = 1$ ，此方法中 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 羧酸經由醯基氯轉化成同系物 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 羧醯氯，且隨後經由與一級或二級胺類反應，轉化成  $n = 1$  之通式 1 化合物。

8 . 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中是使用亞硫醯氯或草醯氯作為合成 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 羧醯氯之醯基氯。

9 . 根據申請專利範圍第 7 或 8 項之方法，其中 7 — 氮雜吡啶 — 3 — 羧醯氯與一級或二級胺類在輔助鹼存在下反應，較宜在過量作為反應物使用之三級胺例如吡啶或三乙胺存在下，以及在無機鹼較宜是鹼金屬氫氧化物或鹼金屬氫化物存在下進行。

## 六、申請專利範圍 8

1 0 . 一種合成根據申請專利範圍第 1 至 3 及 5 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類之方法，其中  $n = 2$ ，此方法中 7 - 氮雜吡啶類與草烯氯反應而轉化成同系物 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 乙醛酸氯，且隨後經由與一級或二級胺類反應，轉化成  $n = 2$  之式 1 化合物。

1 1 . 根據申請專利範圍第 1 0 項之方法，其中 7 - 氮雜吡啶 - 3 - 乙醛酸氯與一級或二級胺類在輔助鹼存在下反應，較宜在過量作為反應物使用之三級胺例如吡啶或三乙胺存在下，以及在無機鹼較宜是鹼金屬氫氧化物或鹼金屬氫化物存在下進行。

1 2 . 一種用於治療其中抑制 T N F  $\alpha$  有醫療效應之疾病之藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類作為醫療活性成份。

1 3 . 一種用於治療其中抑制磷酸二酯酶 4 有醫療效應之疾病之藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類作為醫療活性成份。

1 4 . 一種用於治療與嗜酸性紅血球相關之疾病之藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類作為醫療活性成份。

1 5 . 一種用於治療與嗜中性白血球相關之疾病之藥學組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 六、申請專利範圍9

之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類作為醫療活性成份。

16. 根據申請專利範圍第 12 至 15 項中任一項之藥學組成物，其可用於治療其中抑制 T N F  $\alpha$  有醫療效應之疾病，尤其是關節發炎、關節炎、類風溼性關節炎、關節炎疾病、類風溼性脊椎炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、敗血症、敗血性休克、格蘭陰性敗血症、毒性休克徵候群、呼吸窘迫徵候群、氣喘、慢性肺病、骨吸除病、移植排斥反應、自發免疫性疾病、紅斑狼瘡、多發性硬化症、血管球形腎炎、葡萄膜炎、與胰島素相關的糖尿病、慢性脫髓鞘、病毒疾病、病毒感染、寄生蟲感染、瘧疾、利什曼原蟲症、感染引起的發燒、感染引起的肌肉痛、A I D S、惡病質、可經由抑制磷酸二酯酶 4 治療之疾病、氣喘、嗜酸性紅白血球參與之疾病、支氣管氣喘、過敏性鼻炎、過敏性結膜炎、異位性皮膚炎、溼疹、過敏性血管炎、經由嗜酸性紅白血球引起的發炎、嗜酸性紅白血球性肋膜炎、嗜酸性紅白血球性肺炎、P I E 徵候群、蕁麻疹、潰瘍性腸炎、Crohn 氏症、增生性皮膚病、牛皮癬、角化病、慢性阻塞性肺病、可經由神經保護而治療之疾病、癡呆症、阿爾茲海默氏症、記憶喪失、巴金森氏症、抑鬱症、中風、間歇性跛行、前列腺疾病、良性前列腺增生、排尿頻率增加、夜尿症、尿失禁、尿結石引發的絞痛、男性及女性性功能障礙以及支氣管擴大，用於抑制產生藥物依賴性及用於降低產生耐藥性之藥學組成物，其包含根據申請專利範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

## 六、申請專利範圍10

第 1 至 6 項中任一項之通式 1 之化合物或其生理上可耐受的鹽類作為醫療活性成份。

1 7 . 根據申請專利範圍第 1 2 至 1 5 項中任一項之藥學組成物，其還含有生理上可耐受之載劑或稀釋劑或輔劑。

1 8 . 根據申請專利範圍第 1 6 項之藥學組成物，其還含有生理上可耐受之載劑或稀釋劑或輔劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線