



(21)申請案號：108107510

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07D209/48 (2006.01)

A61K31/4035(2006.01)

A61P1/12 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/07 美國

62/639,650

(71)申請人：瑞士商西建國際第二有限責任公司(美國) CELGENE INTERNATIONAL II SARL
(US)

美國

(72)發明人：貝克 威廉 R BAKER, WILLIAM R. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：43 項 圖式數：8 共 71 頁

(54)名稱

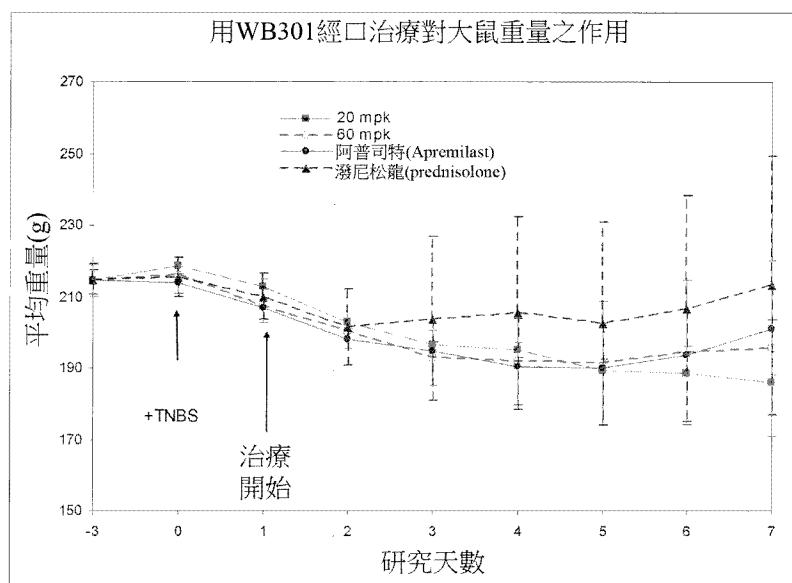
用於治療癌症、潰瘍性結腸炎及相關發炎疾病之異吲哚啉-1,3-二酮之組合物及方法及異吲哚前藥

(57)摘要

本文提供小分子異吲哚啉-1,3-二酮及異吲哚消炎抑制劑、尤其 PDE4 抑制劑之偶氮前藥，該等前藥可經口投與給有需要之個體，其中該等前藥在結腸中裂解且釋放該 PDE4 抑制劑。

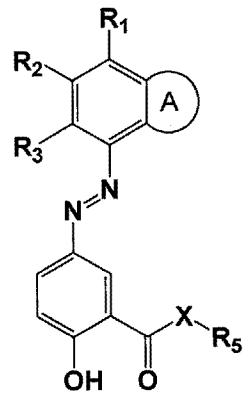
Provided herein are azo prodrugs of small-molecule isoindoline-1,3-diones and isoindoles anti-inflammatory inhibitors, in particular PDE4 inhibitors, which prodrugs can be administered orally to a subject in need thereof, whereby the prodrugs are cleaved in the colon and the PDE4 inhibitor released.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



IA

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症、潰瘍性結腸炎及相關發炎疾病之異吲哚啉-1,3-二酮之組合物及方法及異吲哚前藥

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS OF ISOINDOLINE-1,3-DIONE AND ISOINDOLE PRODRUGS USEFUL FOR TREATING CANCER, ULCERATIVE COLITIS AND RELATED INFLAMMATORY DISEASES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種新穎類別之IL-1 β 及TNF- α 之PDE4二苯甲酮抑制劑之消炎小分子前藥。此等新穎前藥藉由存在於大腸中之結腸細菌活化，由此在發炎疾病部位，亦即固有層釋放小分子消炎PDE4抑制劑與5-胺基柳酸。新穎前藥及方法提供癌症、斑塊型牛皮癬、牛皮癬性關節炎、發炎性腸病、克羅恩氏病(Crohn's disease)及潰瘍性結腸炎之有效儀器治療。

【先前技術】

【0002】 潰瘍性結腸炎(UC)係結腸之疾病，包括特徵性潰瘍或開放性瘡口，在美國每100,000個人有35至100個人出現。UC之特徵在於由經黏膜免疫系統之不適當活化引起之胃腸道之慢性復發性炎症。UC中存在之促炎與消炎細胞介素之間的不平衡導致正常組織完整性破壞(Papadakis KA, Targan SR, 「Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease」. Annual Rev. Med. 2000; 51: 289-98)。UC之治療通常涉及投與消炎藥以藉由抑制促炎細胞介素而遏止與疾病有

關之潛在炎症。一般採用來自四個獨特類別之藥物，其係：胺基柳酸酯、糖皮質激素、免疫調節劑及抗TNF生物製品。5-胺基柳酸及其偶氮前藥廣泛使用且安置為第一線治療。偶氮前藥之實例包含奧沙拉嗪(osalazine)、巴柳氮(balsalazide)及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)。批准全部三種此等前藥治療與潰瘍性結腸炎(UC)有關之炎症。(Kruis, W.; Schreiber, I.; Theuer, D.; Brandes, J. W.; Schütz, E.; Howaldt, S.; Krakamp, B.; Hämling, J.; Mönnikes, H.; Koop, I.; Stolte, M.; Pallant, D.; Ewald, U.. 「Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses」. Gut 2001, 49 (6): 783-789.)。偶氮前藥在藉由結腸中存在之腸道細菌活化(前藥還原)時有效釋放消炎藥5-胺基柳酸。在巴柳氮及柳氮磺胺吡啶之情況下，亦分別釋放非活性副產物3-(4-胺基-苯甲醯胺基)-丙酸及磺胺吡啶。柳氮磺胺吡啶之額外益處在於，其不經修飾即流經上胃腸道，直至其到達代謝其之結腸。因此，咸信柳氮磺胺吡啶之主要作用模式藉由腸內之表面投與實現。目前使用全身(潑尼松(prednisone))或表面(布地奈德(budesonide), Entocort)糖皮質激素以抑制UC中之炎症，且此等藥物極有效治療潛在炎症。令人遺憾的是，糖皮質激素療法具有嚴重副作用，包括下丘腦-垂體-腎上腺軸線功能障礙、骨質疏鬆、糖尿病、類固醇肌病及感染性及精神併發症，因此限制其尤其在老年患者中之廣泛使用。由於此等嚴重副作用，已研發經由直腸投與之局部製劑(栓劑)。通常保留諸如巯嘌呤、甲胺喋呤、硫唑嘌呤及環孢靈之免疫調節劑用於具有無反應疾病之患者且用於維持緩解。因此，免疫調節劑由於其嚴重免疫抑制作用而保留

為第二線治療選項。諸如阿達木單抗(Adalimumab, Humira)、賽利珠單抗(cerolizumab, Cimzia)、戈利木單抗(golimumab, Simponi)及英利昔單抗(infliximab, Remicade)之抗TNF生物製品靶向免疫反應之特定組分，亦即TNF α 及其受體。生物製品儘管有效誘導且維持緩解，但昂貴且需要非經腸投與。另外，此等藥物充分抑制免疫系統，以影響接受此療法之患者之細菌/病毒感染。

【0003】 UC不治療或無效治療可導致結腸癌，且在某些情況下，患者將需要結腸切除術，部分或整個移除大腸。此侵襲性手術程序必需遏止該疾病且同時有效，該程序使得患者不能自大便中移除水。現在明顯需要更新穎且更有效的UC儀器治療。

【0004】 磷酸二酯酶4 (PDE4)係較大PDE酶類家族之重要成員。PDE4係特異性環腺苷單磷酸酶(cAMP)，其使細胞中之cAMP轉化為AMP。因此，抑制cAMP轉化為AMP (抑制PDE4)使cAMP之細胞內含量升高，由此影響多個胞內信號傳導路徑(Odingo, J. O. Inhibitors of PDE4: a review of recent patent literature. *Exp. Opin. Ther. Pat.* **2005**, 15, 773-787)。cAMP升高之一種主要結果係阻斷腫瘤壞死因子- α (TNF- α)，發炎級聯反應中之一種關鍵細胞介素。TNF- α 含量升高已與多種發炎疾病，包括發炎性腸病，特定言之潰瘍性結腸炎有關。實際上，已表明PDE4抑制劑在UC動物模型中有功效(Loher等人, The specificity-type-4phosphodiesterase inhibitor mesopram alleviates experimental colitis in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 549-556; Maeda, T.等人 Effects of intravenous and oral administration of OPC-6535 in a rat model of 2,4,6-trinitro benzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis.

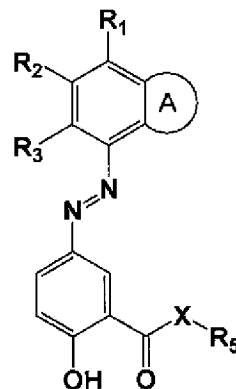
Gut 41 (增刊3), A112, 1997; Puig, J.等人 Curative effects of phosphodiesterase 4 inhibitors in dextra sulfate sodium-induced colitis in the rat Gastroenterology 114, G4357 1998; Videla, S.等人 Selective inhibition of phosphodiesterase type IV ameliorates chronic colitis and prevents intestinal fibrosis. Gastroenterology 114, G4542 1998。

【0005】 噁心及嘔吐似乎係與PDE4抑制劑有關之主要不良事件(AE)，因此此等AE可限制其治療IBD之用途或至少限制有效劑量從而使經口途徑效率低。克服此限制之可能策略係a)研發將PDE4抑制劑直接遞送至結腸固有層從而避免或吸收至門脈循環中之經口治療劑，及b)設計經歷廣泛首過代謝之PDE4抑制劑治療劑。

【0006】 對用有效的非或最小吸收之小分子PDE4抑制劑有效治療UC之需求目前仍未滿足。此外，將PDE4抑制劑直接表面遞送至結腸固有層係避免與全身傳遞及吸收有關之不良副作用的合理策略。

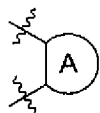
【發明內容】

【0007】 本發明提供一種式IA之化合物：



IA

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：



係視情況經取代之5或6員碳環、視情況經取代之5或6員雜環、

視情況經取代之5或6員芳基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

X係獨立地選自O、N-烷基或NH，

R₁、R₂及R₃各自獨立地係氫、氫、鹵基、烷基、烯基、烷氧基、鹵烷基、氰基、羥基、-NR₆R₇，

或R₁及R₂連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環，

或R₂及R₃連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

R₅係氫、烷氧基、烷基、烷氧基烷基，其中R₅視情況經-NH₂、-NR₆R₇、-CO₂H或-(CH₂CH₂O)_n-R₁₄取代，其中n = 1-20

R₆及R₇在每次出現時獨立地係氫、烷基、苯基、苯甲基，

或R₆或R₇中之一者係氫且另一者係-COR₁₃或-SO₂R₁₃，

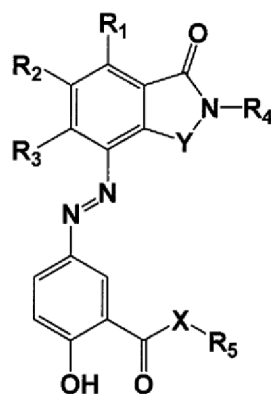
或R₆及R₇連同其所連接之氮原子一起形成包含選自由碳、氧、氮、硫及SO₂組成之群的部分之雜環或雜芳基環；

R₁₃係烷基、烯基、炔基、烷氧基、-NH₂或鹵烷基；

R₁₄係-H或烷基。

【0008】 在一個實施例中，化合物係式(I)化合物：

(I)



I

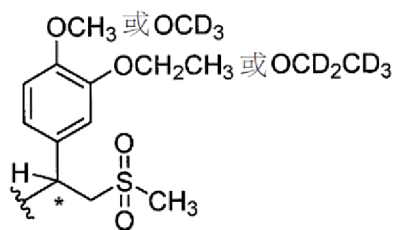
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：

X係O或NH；

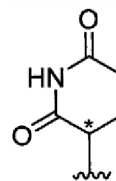
Y係CH₂或C=O；

R₁、R₂及R₃係氫或氘；

R₄係E或F



E

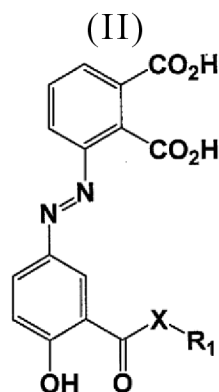


F

或

R⁵係氫、-CH₂CO₂H、-(CH₂CH₂O)_n-CH₃且n = 1-20。

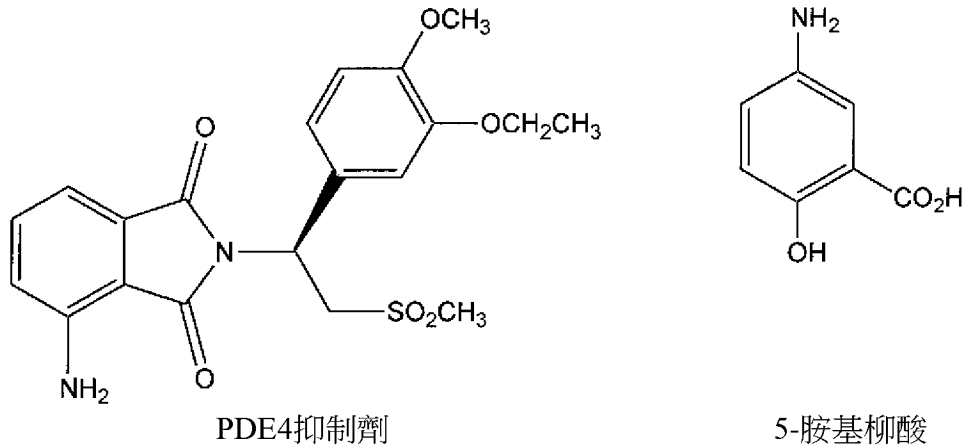
【0009】 在另一實施例中，本發明提供一種式(II)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：

X係O或NH；

R₁係氫、烷基、分支鏈烷基、第三丁基、-CH₂CO₂H、-CH₂CO₂CH₃、-(CH₂CH₂O)_n-CH₃且n = 1-2。本發明之一個目標係提供一種PDE4抑制劑之不吸收偶氮前藥，其將兩種抗炎治療劑PDE4抑制劑及5-胺基柳酸(5-ASA)遞送至結腸：



【0010】 本發明之第二目標係研發一種前藥，該前藥藉由改質前藥而保留於腸胃道中。

【0011】 因此，本文提供小分子異吡啶啉-1,3-二酮及異吡啶啉消炎抑制劑之偶氮前藥(US 8,853,175 B2、US 7,182,953 B2、US 7,325,355 B2、Hon-Wah Man等人 *J. Medicinal Chemistry*, 2009, 52, 1522-1524及相關參考文獻)。當此等新穎前藥經口投與結腸炎症模型中之實驗動物(大鼠)時，前藥發生裂解且釋放PDE4抑制劑與5-ASA。

【0012】 結腸炎之大鼠TNBS模型中所表明之活體內功效係PDE4抑制劑而非5-ASA之結果。5-胺基柳酸(5-ASA)在TNBS模型中無活性。此外，自偶氮前藥釋放之PDE4抑制劑集中於結腸組織(固有層)中。視所投與之藥物之量而定，現可將兩種消炎藥物以一個分子遞送至結腸。

【圖式簡單說明】

【0013】 本文所揭示之化合物之前述態樣及許多伴隨優點將變得更

加易於瞭解，此係由於當結合附圖時，參看以下詳細描述，該等態樣及優點變得更好理解。

圖1展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對體重之作用。

圖2展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸重量之作用。

圖3展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸長度之作用。

圖4展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸比率之作用。

圖5展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸參數之作用。

圖6展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對潰瘍長度之作用。

圖7展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸壁厚之作用。

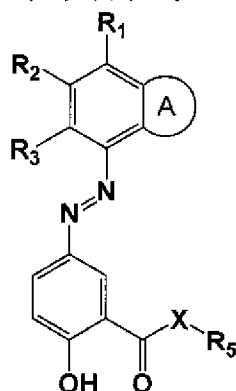
圖8展示在動物模式中相比於其他療法藉由根據一個實施例之前藥經口治療之後對結腸評分之作用。

【實施方式】

【0014】 以下描述提供特定詳述，以透徹理解本發明之實施例且能夠描述本發明之實施例。然而，熟習此項技術者將理解，可不使用此等詳述來實施本發明。在其他情況下，未展示或詳細地描述熟知結構及功能以避免不必要地混淆本發明之實施例之描述。

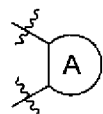
【0015】 鑒於本發明，本文所述之化合物可藉由一般熟習此項技術者組態以滿足所要求。一般而言，新本發明化合物提供癌症、發炎性腸病、克羅恩氏病、斑塊型牛皮癬、牛皮癬性關節炎及潰瘍性結腸炎治療之改良。

【0016】 一個實施例提供一種具有式IA之化合物：



IA

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：



係視情況經取代之5或6員碳環、視情況經取代之5或6員雜環、

視情況經取代之5或6員芳基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

X係獨立地選自O、N-烷基或NH

R₁、R₂及R₃各自獨立地係氫、氫、鹵基、烷基、烯基、烷氧基、鹵烷基、氰基、羥基、-NR₆R₇，

或R₁及R₂連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環，

或R₂及R₃連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

R_5 係氫、烷氧基、烷基、烷氧基烷基，其中 R_5 視情況經 $-NH_2$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-CO_2H$ 或 $-(CH_2CH_2O)_n-R_{14}$ 取代，其中 $n = 1-20$

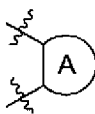
R_6 及 R_7 在每次出現時獨立地係氫、烷基、苯基、苯甲基，

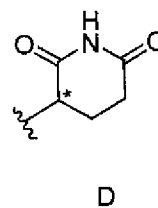
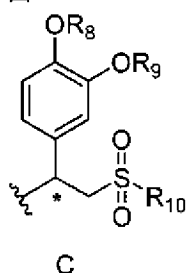
或 R_6 或 R_7 中之一者係氫且另一者係 $-COR_{13}$ 或 $-SO_2R_{13}$ ，

或 R_6 及 R_7 連同其所連接之氮原子一起形成包含選自由碳、氧、氮、硫及 SO_2 組成之群的部分之雜環或雜芳基環；

R_{13} 係烷基、烯基、炔基、烷氧基、 $-NH_2$ 或鹵烷基；及

R_{14} 係-H或烷基。

【0017】 在某些實施例中， 經一或多個 R_4 取代，其中 R_4 具有以下結構C或D中之一者：



其中：

標有*之碳原子係立體異構中心；

R_8 及 R_9 在每次出現時獨立地係氫、氟、烷基或氘烷基；

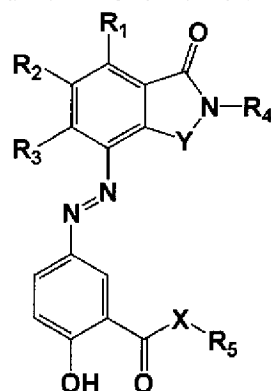
R_{10} 係羥基、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、芳基或 $-NR_{11}R_{12}$ ；

R_{11} 及 R_{12} 在每次出現時獨立地係氫、烷基、芳基或芳烷基，

或 R_{11} 或 R_{12} 中之一者係氫且另一者係 $-COR_{13}$ 或 $-SO_2R_{13}$ ，

或 R_{11} 及 R_{12} 連同其所連接之氮原子一起形成包含選自由碳、氧、氮、硫及 SO_2 組成之群的部分之雜環或雜芳基環。

【0018】 一個特定實施例提供式I化合物：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，

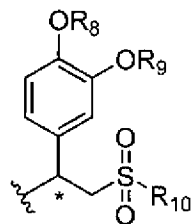
其中

X係獨立地選自O、N-烷基或NH；

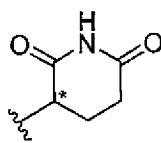
Y係CH₂或C=O；

R₁、R₂及R₃中之各者獨立於其他基團係氬、氫、鹵基、1至4個碳之烷基、1至4個碳之烷氧基、氰基、羥基或-NR₆R₇；或相鄰碳原子上之R₁、R₂、R₃中之任兩者連同伸苯基環或亞萘基；

R₄係藉由式C或D描繪之基團：



C



D

標有*之碳原子係立體異構中心；

R₈及R₉中之各者獨立於另一者係氬、氬、1至8個碳之烷基或1至8個碳之氬烷基；

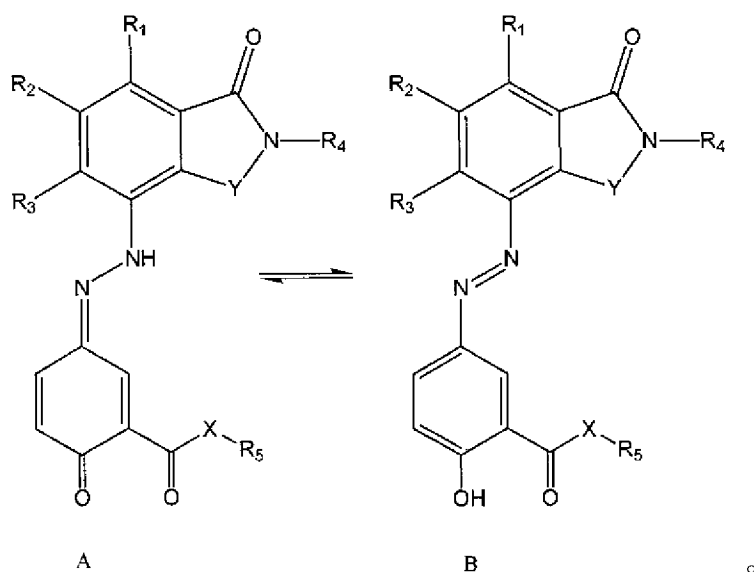
R₁₀係羥基、1至8個碳原子之烷基、環烷基、(CH₂)_n-環烷基、(CH₂)_n-苯基、苯基、苯甲基或NR₁₁R₁₂；

R_{11} 及 R_{12} 中之各者獨立於另一者係氫、1至8個碳之烷基、苯基或苯甲基，或 R_{11} 或 R_{12} 中之一者係氫且另一者係 $-COR_{13}$ 或 $-SO_2R_{13}$ ，或 R_{11} 及 R_{12} 連在一起形成4至7個原子之環，其佔據環之原子可為碳、氧、氮及硫及 SO_2 ；

R_5 獨立地選自由以下組成之群：氫、烷氧基、1至12個碳之烷基、烷氧基烷基、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ (其中 $n = 1-20$)、1至12個碳之烷基(其中末端碳經 $-NH_2$ 取代)、 $-NR_{13}R_{13}$ 、 $-CO_2H$ 、重複長度之 $-(CH_2CH_2O)_n-$ (其中 $n = 1-20$)；

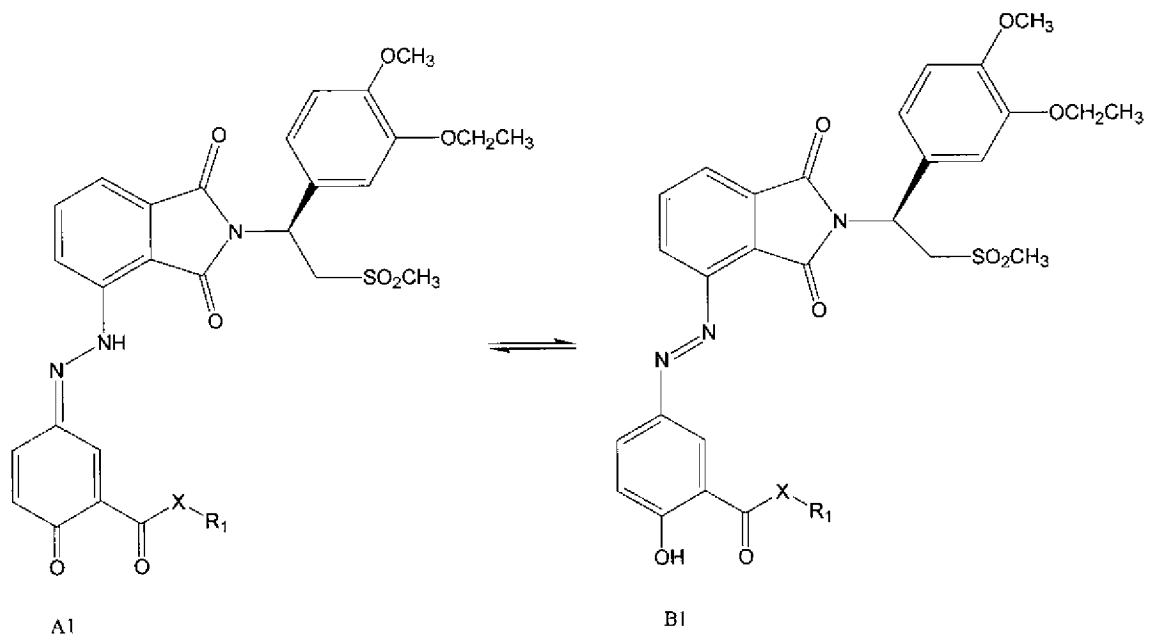
各 R_{13} 獨立地係烷基、烯基、炔基、烷氧基、 $-NH_2$ 或鹵烷基。

【0019】 在一些實施例中，式I範疇內之化合物具有以下互變異構體A及B：

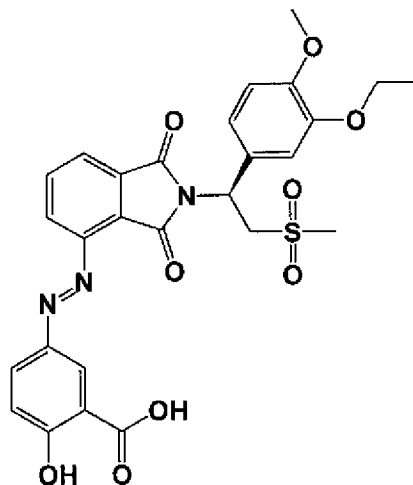


【0020】 在此類化合物係 $R_1 = R_2 = R_3 =$ 氫之彼等化合物之一些實施例中， R_4 係子結構D，Y係 $C=O$ 且X係O。在其他實施例中， R^5 係氫， R_8 係甲基， R_9 係乙基且 R_{10} 係甲基。

【0021】 在此類化合物係 $R_1 = R_2 = R_3 =$ 氫之彼等化合物之一些實施例中， R_4 係子結構D，Y係 CH_2 且X係O。在其他實施例中， R^5 係氫， R_8

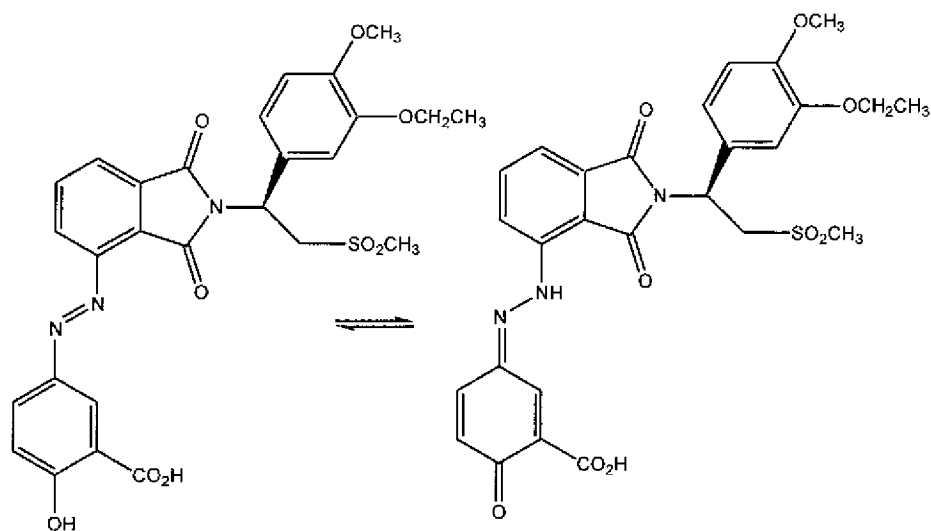


【0027】 在一些實施例中，化合物係：

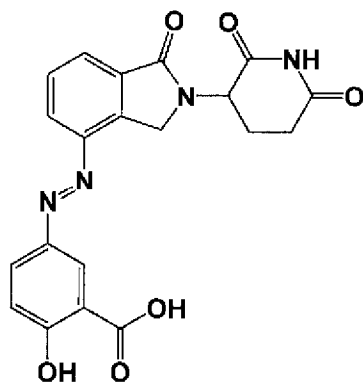


或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0028】 在一些實施例中，式I範疇內之化合物具有以下互變異構體：



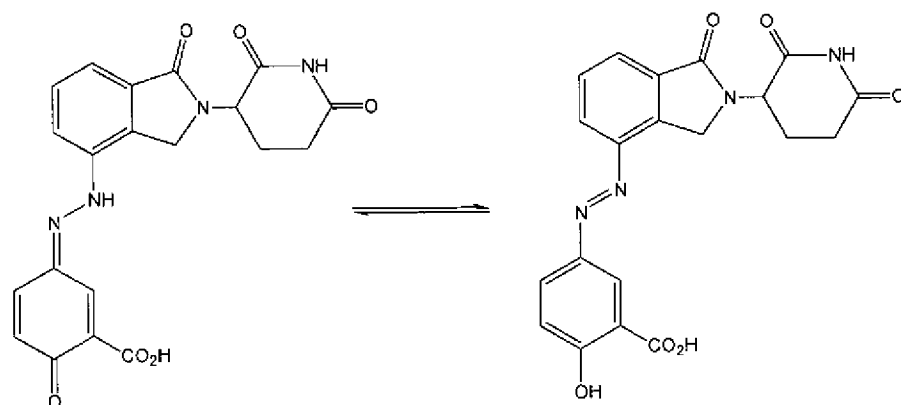
【0029】 在一些實施例中，化合物係：



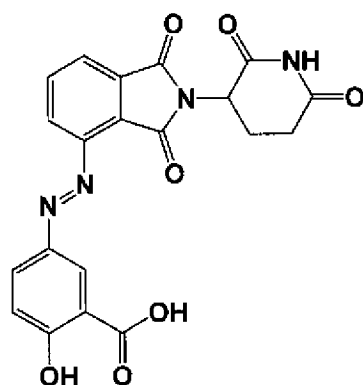
或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0030】 在一些實施例中，式I範疇內之化合物具有以下互變異構

體：

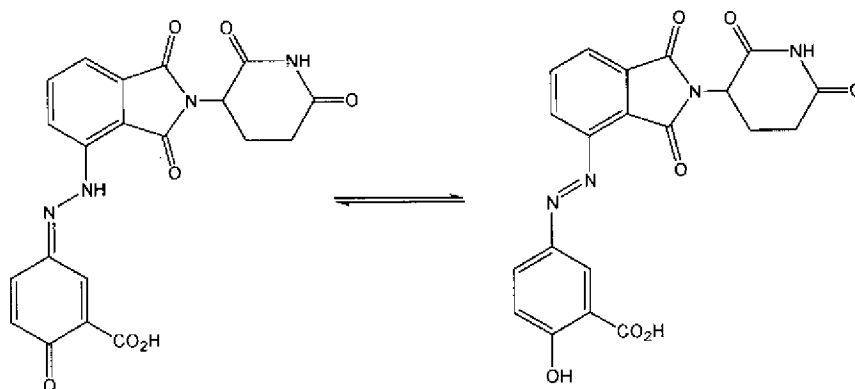


【0031】 在一些實施例中，化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【0032】 在一些實施例中，式I範疇內之化合物具有以下互變異構體：



【0033】 在另一態樣中，本文提供一種醫藥組合物，其包含如本文所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【0034】 在另一態樣中，本文提供一種如本文所揭示之化合物，其係用作藥物。

【0035】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療潰瘍性結腸炎之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg化合物。

【0036】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療斑塊型牛皮癬之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg化合物。

【0037】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療牛皮癬性關節炎之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg化合物。

【0038】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療癌症之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg。

【0039】 在一個實施例中，癌症係結腸直腸癌。

【0040】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療發炎性腸病之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg。

【0041】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療克羅恩氏病之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg。

【0042】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療癌症之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0043】 在一個實施例中，癌症係結腸直腸癌。

【0044】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療潰瘍性結腸炎之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0045】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療斑塊型牛皮癬之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0046】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療牛皮癬性關節炎之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0047】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療發炎性腸病之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0048】 在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體係用於治療克羅恩氏病之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的化合物。

【0049】 在一些實施例中，該方法包含藉由經口途徑每天一次投與化合物。

【0050】 在一些實施例中，該方法包含藉由經口途徑每天一次投與20 mg/kg或60 mg/kg之劑量的化合物。

【0051】 一般而言，一個實施例之技術教示可以與在本文提供之其他實施例中所揭示之技術教示組合。

【0052】 「互變異構體」係指由分子之一個原子向同一分子之另一原子的質子變換，例如如以上結構所示。實施例因此包括本發明化合物之互變異構體。

【0053】 本發明亦提供治療或改善潰瘍性結腸炎之方法，其包含向個體投與治療有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0054】 不受理論束縛，咸信在結腸中本發明之化合物發生代謝以產生胺基柳酸(5-ASA)及PDE4抑制劑，其各自係治療UC之治療劑。另外，因為本發明化合物咸信主要在結腸中發生代謝，所以5-ASA及PDE4

抑制劑並非全身性投與。相反地，將其局部遞送至需要治療之結腸，由此限制脫靶影響且使得劑量較低且安全性及功效改良。

【0055】 除非以下實例中清晰且明確修改或當意義之應用顯現無意義或基本上無意義之任何建構時，否則用於本發明中之定義及解釋意謂且意欲控制任何未來建構。在術語建構將顯現其無意義或基本上無意義之狀況下，定義應取自韋氏辭典(第3版本)或熟習此項技術者已知之辭典(諸如生物化學與分子生物學牛津辭典(the Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology)(Anthony Smith編, Oxford University Press, Oxford, 2004)。

【0056】 除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本文中(例如在以下實施例之上下文中)所用之術語「一(a/an)」、「該(the)」及類似術指示物應解釋為涵蓋單數與複數。本文中之值的範圍敘述僅意欲充當個別地提及屬於該範圍內之各單獨值的簡寫方法。除非本文中另外指明，否則將各個別值併入至本說明書中，該引用程度就如同其在本文中個別地敘述一般。除非本文另外指明或另外與上下文明顯矛盾，否則本文所述之所有方法均可以任何適合次序進行。使用本文所提供之任何及所有實例或示例性語言(例如「諸如」)僅意欲更好地闡明本發明，且並不對另外所主張之本發明之範疇造成限制。本說明書中之語言不應理解為指示任何未主張之要素對於實踐本發明而言必不可少。

【0057】 除非上下文另外清楚地要求，否則貫穿說明書及申請專利範圍，詞語『包含(comprise/comprising)』及其類似詞應以包括性意義解釋，而非排他性或窮盡性意義解釋；亦即，以「包括(但不限於)」之意義來解釋。

【0058】術語「由……組成」意謂主題具有至少90%、95%、97%、98%或99%之所述特徵或由其組成之組分。在另一實施例中，術語「由……組成」自任何隨後列舉範疇中排除除了對待實現之技術效果不必要之特徵或組分之外的任何其他特徵或組分。

【0059】如本文所用，術語「或」應解釋為包括性的「或」意指任一者或任何組合。因此，「A、B或C」意謂以下中之任一者：「A；B；C；A及B；A及C；B及C；A、B及C」。該定義之例外將僅在當元素、功能、步驟或行動之組合以一些方式固有地相互排斥時發生。

【0060】使用單數或複數之詞語亦分別包括複數及單數。另外，當用於本申請案中時，詞語「本文中」、「上文」及「下文」及具有相似意思之詞語應係指本申請案之整體而非本申請案之任何特定部分。

【0061】如本文所用，術語「個體(subject)」、「個體(individual)」或「患者」可互換使用，係指任何動物，包括哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、其他嚙齒動物、兔、犬、貓、鳥、豬、馬、家畜(例如豬、綿羊、山羊、牛)、靈長類動物或人類。在一個實施例中，個體係人類。在一個實施例中，個別係人類。在一個實施例中，患者係人類。

【0062】如此處所使用，「有需要」之個體係指具有待治療之病症或疾病或易患疾病或病症或另外具有顯現疾病或病症之風險的個體。

【0063】如此處所使用，術語「治療(treatment/treating)」意謂：抑制疾病進展；預防性用途，例如預防或限制易患疾病、病狀或病症或另外具有疾病、病狀或病症之風險但又不經歷或展示疾病之病理學或症狀的個體之疾病、病狀或病症之顯現；抑制疾病；例如抑制經歷或展示疾病、病狀或病症之病理學或症狀的個體之疾病、病狀或病症；改善所提及之疾

病病況，例如改善經歷或展示疾病、病狀或病症之病理學或症狀的個體之疾病、病狀或病症(亦即逆轉或改良病理學及/或症狀)，諸如減小疾病之嚴重程度；或引發所提及之生物效應。

【0064】 如本文所用，片語「治療有效量」係指在研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所探尋之組織、系統、動物、個體或人類中引發生物學或醫學反應之活性化合物或醫藥劑之量，其包括以下各者中之一或多者：(1)預防疾病；例如預防可易患疾病、病狀或病症但又不經歷或展示疾病之病理學或症狀的個體之疾病、病狀或病症；(2)抑制疾病；例如抑制經歷或展示疾病、病狀或病症之病理學或症狀的個體之疾病、病狀或病症；及(3)改善疾病；例如改善經歷或展示疾病、病狀或病症之病理學或症狀(亦即逆轉病理學及/或症狀)的個體之疾病、病狀或病症，諸如減小疾病之嚴重程度。

【0065】 本文所述之醫藥組合物一般包含本文所述之化合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑中之一或多者之組合。此類組合物實質上不含非醫藥學上可接受之組分，亦即含有量低於申請本申請案時美國法規要求所允許之非醫藥學上可接受之組分。在此態樣之一些實施例中，若化合物溶解或懸浮於水中，則組合物另外視情況包含其他醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。在一個實施例中，本文所述之醫藥組合物係固體醫藥組合物(例如錠劑、膠囊等)。

【0066】 此等組合物可以醫藥技術熟知之方式製備，且可藉由多種途徑投與，此根據需要局部或全身治療及所治療之區域而定。投與可為表面(包括眼用及黏膜，包括鼻內、陰道及直腸遞送)、肺(例如吸入或吹入粉末或氣霧劑，包括藉由霧化器；氣管內或鼻內、表皮及經皮)、經眼、

經口或非經腸。經眼傳遞方法可包括表面投與(滴眼劑)、結膜下、眼周或玻璃體內注射或藉由氣囊導管或以手術方式置放於結膜囊中之經眼插入物引入。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內(例如鞘內或室內)投與。非經腸投與可呈單次快速給藥形式，或可為例如連續灌注泵浦。用於表面投與之醫藥組合物及調配物可包括皮膚貼、軟膏、洗劑、乳膏、凝膠、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、散劑或油性基劑、增稠劑及其類似物可為必需或合需要的。

【0067】 此外，醫藥組合物可含有作為活性成分之上文所述化合物中之一或多者，以及一或多種醫藥學上可接受之載劑。製備本文所述之組合物時，通常將活性成分與賦形劑混合，藉由賦形劑稀釋或封閉於呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式之此類載體中。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料，其充當活性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁膠劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝散劑。

【0068】 在製備調配物時，在與其他成分組合之前，可將活性化合物研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則可將其研磨至小於200目之粒度。若活性化合物實質上水溶，則粒度可藉由研磨調節，以在調配物中提供實質上均一的分佈，例如約40目。

【0069】 適合的賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃蓍、明膠、矽

酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本文所述之組合物可經調配以便在藉由採用此項技術中已知之程序向患者投與之後提供活性成分之快速、持續或延時釋放。

【0070】 組合物可以單位劑型調配，各劑量含有約1至約3000 mg、或5至約100 mg、或約10至約30 mg之活性成分。術語「單位劑型」係指適合以單位劑量形式用於人類個體及其他哺乳動物之物理上不連續之單元，各單元含有經計算以產生所需治療作用的預定量之活性材料，其與適合的醫藥賦形劑結合。

【0071】 活性化合物可在寬劑量範圍內有效，且一般以醫藥學上有效量投與。在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體以1-3000 mg之劑量投與。在某些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體以1-3000 mg之劑量投與。在一其他實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體藉由經口途徑每天一次或兩次以1-3000 mg之劑量投與。在一些實施例中，如本文所提供之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體以以下劑量投與：5 mg/天、10 mg/天、15 mg/天、20 mg/天、25 mg/天、30 mg/天、35 mg/天、40 mg/天、45 mg/天、50 mg/天、55 mg/天、60 mg/天、65 mg/天、70 mg/天、75 mg/天、80 mg/天、85 mg/天、90 mg/天、95 mg/天或100 mg/天。然而，應理解，實際上投與之化合物量通常將由醫師根據相關情況來決定，該等相關情況包括待治療之病症、所選投與途徑、投與之實際化合物、個體患者之年齡、重量及反應、患者

症狀之嚴重性及其類似情況。

【0072】 為了製備固體組合物(諸如錠劑)，將主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本文所述化合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均勻組合物時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中，以便該組合物可容易地再分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著，此固體預調配再分為含有例如約0.1至約500 mg本文所述化合物之活性成分的上述類型的單位劑型。

【0073】 錠劑或丸劑可包覆包衣或以其他方式複合，以提供獲得長效益處之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量及外部劑量組分，後者呈包覆前者之包膜形式。兩種組分可由腸溶層隔開，該腸溶層用以防止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或釋放延遲。各種材料可用於此類腸溶性層或包衣，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

【0074】 用於經口或藉由注射投與的可以併入化合物及組合物的液體形式包括水溶液、適合的調味糖漿、水性或油性懸浮液及含有食用油(諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之調味乳劑，以及酞劑和類似醫藥媒劑。

【0075】 向患者投與的化合物或組合物之量將視所投與之物質、投與目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投與方式及其類似者而變化。在治療性應用中，可向已患有疾病之患者以足以治癒或至少部分地遏制疾病及其併發症之症狀的量投與組合物。有效劑量將視所治療之疾病病狀而定，以及由主治臨床醫師視諸如疾病嚴重性、患者之年齡、體重及一般條件及其類似者的因素而定。

【0076】 向患者投與之組合物可呈上文所描述之醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可封裝以按原樣使用或凍乾，經凍乾之製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之pH通常在3與11之間，更佳係5至9，且最佳係7至8。應理解，使用某些前述賦形劑、載劑或穩定劑將導致醫藥鹽形成。

【0077】 化合物之治療劑量可根據例如進行治療之特定用途、化合物之投與方式、個體之健康狀況及條件、及處方醫師之判斷而變化。醫藥組合物中本文所述化合物之比例或濃度可視多種因素而變化，包括劑量、化學特徵(例如疏水性)及投與途徑。舉例而言，本文所述化合物可以含有約0.1%至約10% w/v之化合物的水性生理緩衝溶液形式提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍係每天每公斤體重約1 µg至約1 g。在一些實施例中，劑量範圍係每天每公斤體重約0.01 mg至約100 mg。劑量很可能視諸如以下各者之變數而定：疾病或病症之類型及發展程度、特定患者之總體健康狀況、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方及其投與途徑。可自來源於活體外或動物模型測試系統之劑量反應曲線外推出有效劑量。

【0078】 本文所述化合物亦可與一或多種額外活性成分組合調配，該等額外活性成分可包括任何醫藥劑，諸如維生素B2、抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑、消炎劑及其類似物。

【0079】 本文所用之術語之前及/或之後可有單短劃「-」或雙短劃「=」以指示所提及之取代基與其母基團之間的鍵之鍵級；單短劃指示單鍵且雙短劃指示雙鍵。在不存在單短劃或雙短劃之情況下，應理解單鍵形成於取代基與其母基團之間；此外，除非短劃另外指示，否則意欲「左向右」讀取取代基。舉例而言，C₁-C₆烷氧基羰氧基及OC(O)C₁-C₆烷基指示

相同官能基；類似地，芳基烷基及烷芳基指示相同官能基。

【0080】「脞基」係指形式 $-(C=NR_a)NR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各自獨立地係H或 C_1 - C_6 烷基。

【0081】「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

【0082】「胺基甲磺」係指 $-S(O)_2NH_2$ 基團。

【0083】「羧基(carboxy/carboxyl)」係指 $-CO_2H$ 基團。

【0084】「氰基」係指 $-CN$ 基團。

【0085】「胍基」係指形式 $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 各自獨立地係H或 C_1 - C_6 烷基。

【0086】「羥基(Hydroxy/hydroxyl)」係指 $-OH$ 基團。

【0087】「亞胺基」係指 $=NH$ 取代基。

【0088】「硝基」係指 $-NO_2$ 基團。

【0089】「側氧基」係指 $=O$ 取代基。

【0090】「硫酮基」係指 $=S$ 取代基。

【0091】「烷基」係指僅由碳原子及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其係飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)，具有一至十二個碳原子(C_1 - C_{12} 烷基)、較佳一至八個碳原子(C_1 - C_8 烷基)或一至六個碳原子(C_1 - C_6 烷基)，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、五-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。烷基包括烯基(一或多個碳-碳雙鍵)及炔基(一或多個碳-碳參鍵，諸如乙炔基及其類似基團)。「脞基烷基」係指包含至少一

個脞基取代基之烷基。「胍基烷基」係指包含至少一個胍基取代基之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基、脞基烷基及/或胍基烷基視情況經取代。

【0092】 「氘烷基」係指經一或多個氘原子取代之烷基。

【0093】 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指使分子之其餘部分連接至基團之僅由碳及氫組成之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其係飽和或不飽和的(亦即含有一或多個雙鍵及/或參鍵)且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈經由單鍵或雙鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵或雙鍵連接至基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分之連接點及與基團之連接點可經由鏈內的一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另有特定說明，否則伸烷基鏈視情況經取代。

【0094】 「烷基環烷基」係指式- R_bR_d 之基團，其中 R_b 係如本文所定義之環烷基且 R_d 係如上文所定義之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基環烷基視情況經取代。

【0095】 「烷氧基」係指式- OR_a 之基團，其中 R_a 係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基。「脞基烷氧基」係指包含至少一個位於烷基上之脞基取代基的烷氧基。「胍基烷氧基」係指包含至少一個位於烷基上之胍基取代基的烷氧基。

【0096】 「烷基羰基胺基烷氧基」係指包含至少一個位於烷基上之烷基羰基胺基取代基的烷氧基。「雜環基烷氧基」係指包含至少一個位於烷基上之雜環基取代基的烷氧基。「雜芳基烷氧基」係指包含至少一個位於烷基上之雜芳基取代基之烷氧基。「胺基烷氧基」係指包含至少一個位

於烷基上之形式-NR_aR_b之取代基的烷氧基，其中R_a及R_b各自獨立地係H或C₁-C₆烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基、脞基烷氧基、胍基烷氧基、烷基羰基胺基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基及/或胺基烷氧基視情況經取代。

【0097】 「烷氧基烷基」係指式-R_bOR_a之基團，其中R_a係含有一至十二個碳原子之如上文所定義之烷基且R_b係含有一至十二個碳原子之如上文所定義之伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基烷基視情況經取代。

【0098】 「烷氧基羰基」係指式-C(=O)OR_a之基團，其中R_a係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷氧基羰基視情況經取代。

【0099】 「烷基磷醯基」係指式-P(=O)(R_a)之基團，其中各R_a獨立地係如上文所定義之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基磷醯基視情況經取代。

【0100】 「烷基磷醯基胺基」係指式-NR_bP(=O)(R_a)之基團，其中各R_a獨立地係如上所定義之烷基且R_b係H或如上所定義之烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基磷醯基胺基視情況經取代。

【0101】 「芳氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a係如本文所定義之芳基。除非本說明書中另有特定說明，否則芳氧基視情況經取代。

【0102】 「烷基胺基」指式-NHR_a或-NR_aR_a之基團，其中各R_a獨立地係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基。「鹵烷基胺基」係包含至少一個位於烷基上之鹵基取代基的烷基胺基。「羥基烷基胺基(hydroxylalkylaminy1)」係烷基上包含至少一個羥基取代基的烷基胺基。

「脒基烷基胺基」係包含至少一個位於烷基上之脒基取代基的烷基胺基。

「胍基烷基胺基」係包含至少一個位於烷基上之胍基取代基的烷基胺基。

除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基、鹵烷基胺基、羥基烷基胺基、脒基烷基胺基及/或胍基烷基胺基視情況經取代。

【0103】 「胺基烷基」係指包含至少一個胺基取代基(-NR_aR_b，其中R_a及R_b各自獨立地係H或C₁-C₆烷基)的烷基。胺基取代基可位於三級、二級或一級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷基視情況經取代。

【0104】 「胺基烷基胺基」係指式-NR_aR_b之基團，其中R_a係H或C₁-C₆烷基且R_b係胺基烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷基胺基視情況經取代。

【0105】 「胺基烷氧基」係指式-OR_aNH₂之基團，其中R_a係伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基烷氧基視情況經取代。

【0106】 「烷基胺基烷氧基」係指式-OR_aNR_bR_c之基團，其中R_a係伸烷基且R_b及R_c各自獨立地係H或C₁-C₆烷基，其限制條件為R_b或R_c中之一者係C₁-C₆烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基烷氧基視情況經取代。

【0107】 「烷基羰基胺基」係指式-NH(C=O)R_a之基團，其中R_a係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基羰基胺基視情況經取代。烯基羰基胺基係含有至少一個碳-碳雙鍵之烷基羰基胺基。烯基羰基胺基視情況經取代。

【0108】 「烷基羰基胺基烷氧基」係指式-OR_bNH(C=O)R_a之基團，其中各R_a係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基且R_b係伸烷

基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基羰基胺基烷基視情況經取代。

【0109】「烷基胺基烷基」係指包含至少一個烷基胺基取代基之烷基。烷基胺基取代基可位於三級、二級或一級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基烷基視情況經取代。

【0110】「胺基羰基」係指式- $C(=O)R_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地係H或烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基視情況經取代。

【0111】「烷基胺基羰基」係指式- $C(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地係H或烷基，限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者係烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則烷基胺基羰基視情況經取代。

【0112】「胺基羰基烷基」係指式- $R_cC(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地係H或烷基且 R_c 係伸烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基烷基視情況經取代。

【0113】「胺基羰基環烷基烷基」係指式- $R_cC(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地係H或烷基且 R_c 係環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則胺基羰基環烷基視情況經取代。

【0114】「芳基」係指包含3至18個碳原子及至少一個芳環之碳環系統基團。出於本發明之實施例之目的，芳基係單環、雙環、三環或四環的環系統，其可包括稠合或橋連環系統。芳基包括(但不限於)衍生自以下之芳基：乙烯合蔥、乙烯合萘、乙烯合菲、蔥、萹、苯、蒽、丙二烯合萘、萘、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、茛滿、茛、萘、萘、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯。除非本說明書中另有特定說明，

否則術語「芳基」或字首「芳-」(諸如「芳烷基」中)意欲包括視情況經取代之芳基。

【0115】 「芳烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳烷基視情況經取代。

【0116】 「芳基烷氧基」係指式- OR_b-R_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係一或多個如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基烷氧基視情況經取代。

【0117】 「芳基烷基胺基」係指式- $N(R_a)R_b-R_c$ 之基團，其中 R_a 係H或 C_1-C_6 烷基， R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係一或多個如上文所定義之芳基，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另有特定說明，否則芳基烷基胺基視情況經取代。

【0118】 「羧基烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之羧基。除非本說明書中另有特定說明，否則羧基烷基視情況經取代。

【0119】 「氰基烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之氰基。除非本說明書中另有特定說明，否則氰基烷基視情況經取代。

【0120】 「碳環(carbocyclic/carbocycle)」係指環系統，其中各環原子係碳。

【0121】 「環烷基」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環碳環基團，其可包括稠合或橋連環系統，具有三至十五個碳原子，較

佳具有三至十個碳原子，且其係飽和或不飽和的且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。單環基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基包括例如金剛烷基、降冰片烷基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基及其類似基團。「環烯基」係環內包含一或多個碳-碳雙鍵之環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基(或環烯基)視情況經取代。

【0122】 「氰基環烷基」係指式- R_b-R_c 之基團，其中 R_b 係環烷基且 R_c 係如上文所定義之氰基。除非本說明書中另有特定說明，否則氰基環烷基視情況經取代。

【0123】 「環烷基胺基羰基」係指式- $C(=O)NR_aR_b$ 之基團，其中 R_a 及 R_b 各自獨立地係H或環烷基，限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者係環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則正環烷基胺基羰基視情況經取代。

【0124】 「環烷基烷基」係指式- R_bR_d 之部分，其中 R_b 係如本文所定義之伸烷基鏈且 R_d 係如本文所定義之環烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則環烷基烷基視情況經取代。

【0125】 「稠合」係指本文所述之任何環結構與本發明化合物中現有之環結構稠合。當稠環係雜環基環或雜芳基環時，成為稠合雜環基環或稠合雜芳基環之一部分的現有環結構上之任何碳原子經氮原子置換。

【0126】 「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。

【0127】 「鹵烷基」係指經一或多個如上文所定義之鹵基取代之如上文所定義之烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基及其類似基團。「全鹵

烷基」係如上文所定義之烷基，其中各H原子經鹵素置換。除非本說明書中另有特定說明，否則鹵烷基視情況經取代。

【0128】 「鹵烷氧基」係指式-OR_a之基團，其中R_a係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的鹵烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則鹵烷氧基視情況經取代。

【0129】 「雜環基」或「雜環」係指具有一至十二個環碳原子(例如兩至十二個)及一至六個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子之穩定3至18員非芳族環基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基係單環、雙環、三環或四環環系統，其可包括稠合、螺環(「螺-雜環基」)及/或橋連環系統；且雜環基中之氮、碳或硫原子視情況經氧化；氮原子視情況經四級銨化；且雜環基係部分或完全飽和的。此類雜環基之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌嗪基、2-側氧基哌啉基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、哌啉基、哌嗪基、4-哌啉酮基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡啶基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。「雜環基氧基」係指經由氧鍵(-O-)鍵結至分子之其餘部分的雜環基。「雜環基胺基」係指經由氮鍵(-NR_a-，其中R_a係H或C₁-C₆烷基)鍵結至分子之其餘部分的雜環基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基、雜環基氧基及/或雜環基胺基視情況經取代。

【0130】 「N-雜環基」係指如本文所定義之雜環基，其含有至少一個氮且其中雜環基部分與分子之其餘部分之連接點係經由雜環基環中之氮

原子達成。除非本說明書中另有特定說明，否則*N*-雜環基視情況經取代。

【0131】「雜環基烷基」係指式- R_bR_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之雜環基，且若雜環基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷基視情況經取代。

【0132】「雜環基烷氧基」係指式- R_bR_c 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之雜環基，且若雜環基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷氧基視情況經取代。

【0133】「雜環基烷基胺基」係指式- $N(R_c)R_bR_c$ 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_c 係如上文所定義之雜環基，且若雜環基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基， R_c 係H或C₁-C₆烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜環基烷氧基視情況經取代。

【0134】「雜芳基」係指5員至14員環系統基團，其包含氮原子、一至十三個環碳原子、一至六個選自由氮、氧及硫組成之群的環雜原子及至少一個包含雜原子之芳環。出於本發明之實施例之目的，雜芳基可係單環、雙環、三環或四環的環系統，其可包括融合或橋連環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況四級銨化。實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并間二氧雜環戊烯基、苯并間二氧雜環己烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基

明，否則雜芳基烷氧基視情況經取代。

【0138】 「雜芳基烷基胺基」係指式- $\text{NR}_c\text{R}_b\text{R}_f$ 之基團，其中 R_b 係如上文所定義之伸烷基鏈且 R_f 係如上文所定義之雜芳基，且若雜芳基係含氮雜環基，則雜環基視情況在氮原子處連接至烷基，且 R_c 係H或 C_1 - C_6 烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則雜芳基烷氧基視情況經取代。

「羥基烷基」係指包含至少一個羥基取代基之烷基。 $-\text{OH}$ 取代基可位於一級、二級或三級碳上。除非本說明書中另有特定說明，否則羥基烷基視情況經取代。「羥基烷基胺基」係在一級、二級或三級碳上包含至少一個 $-\text{OH}$ 取代基之烷基胺基。除非本說明書中另有特定說明，否則羥基烷基胺基視情況經取代。

【0139】 「磷酸基」係指 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}_a)\text{R}_b$ 基團，其中 R_a 係 OH 、 O^- 或 OR_c 且 R_b 係 OH 、 O^- 、 OR_c 或另一磷酸基(例如以形成二磷酸基或三磷酸基)，其中 R_c 係反離子(例如 Na^+ 及其類似物)。

【0140】 「磷酸烷氧基」係指經如本文所定義之至少一個磷酸基取代之如本文所定義之烷氧基。除非本說明書中另有特定說明，否則磷酸烷氧基情況經取代。

【0141】 「硫烷基」係指式 $-\text{SR}_a$ 之基團，其中 R_a 係含有一至十二個碳原子之如上文所定義的烷基。除非本說明書中另有特定說明，否則硫烷基視情況經取代。

【0142】 如本文所使用之術語「經取代」意謂以上基團中之任一者(例如烷基、伸烷基、烷基環烷基、烷氧基、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基、脒基烷基氧基、胍基烷基氧基、烷基羰基胺基烷基氧基、雜環基烷氧基、雜芳基烷氧基、胺基烷氧基、烷氧基烷基、烷氧羰基、鹵烷基胺基、

$C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 置換。在前述內容中， R_g 及 R_h 相同或不同且獨立地係氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」進一步意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經由一鍵置換為胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。另外，上述取代基中之各者亦可視情況經以上取代基中之一或多者取代。

【0143】 「醫藥學上可接受之鹽」包括酸與鹼加成鹽。

【0144】 「醫藥學上可接受之酸加成鹽」係指保持游離鹼之生物有效性及特性的彼等鹽，其在生物學或其他方面無不良反應，且由以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲烷磺酸、黏液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺

酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物。

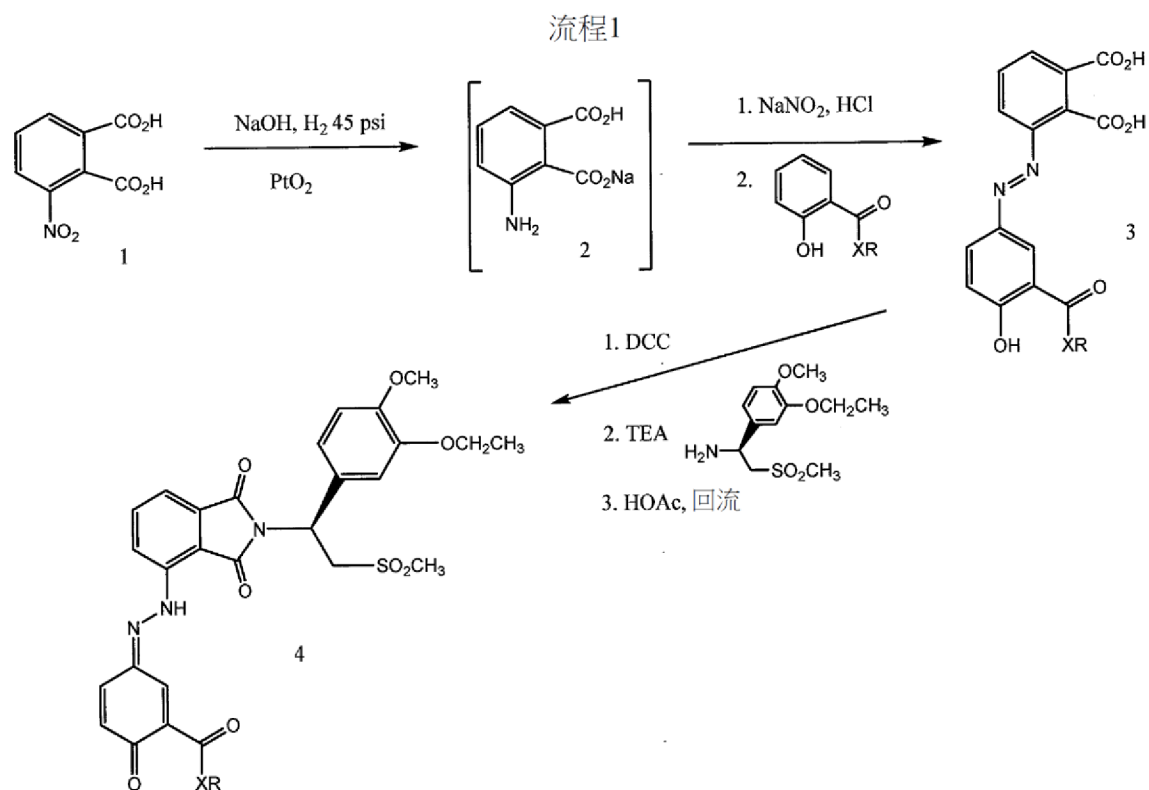
【0145】 「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」係指保留游離酸之生物有效性及特性，合乎生物學或其他方面需要之鹽。此等鹽由無機鹼或有機鹼與游離酸加成製備。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似鹽。較佳無機鹽係銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然產生經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇(deanol)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海卓胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苜蓿乙胺、苯乍生(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可豆鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、多元胺樹脂及其類似物。尤其較佳之有機鹼係異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

【0146】 在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽包括四級銨鹽，諸如四級胺烷基鹵化物鹽(例如溴化甲烷)。

【0147】

化合物合成

本文所揭示之化合物根據流程1中所示之方法合成。

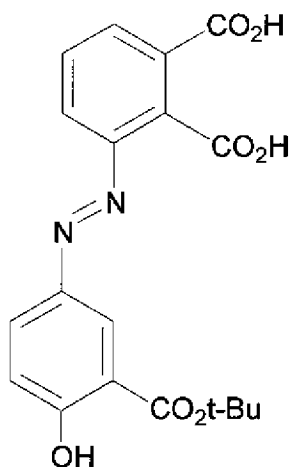


【0148】 在0至5°C下用於水溶劑混合物中之亞硝酸鈉及鹽酸處理3-氨基鄰苯二甲酸單鈉鹽(美國專利第3,951,943A號)長的時段得到呈橙色固體狀之3-重氮鄰苯二甲酸。在高pH值下，重氮鄰苯二甲酸與柳酸酯(X=O，R = 烷基)及醯胺衍生物(X = NH，R = 經取代之烷基或PEG側鏈)之縮合藉由在水溶劑(水、THF混合物)中之反應實現。此等程序產生所需重氮苯二甲酸3。側鏈苯甲胺經由由二酸3與二環己基碳化二亞胺(DCC)或DCC等效物之反應形成之環酸酐連接至重氮苯，環閉合且因此之鄰苯二甲醯亞胺形成由在回流溫度下在冰醋酸中加熱所得開環醯胺幾個小時而實現。在化合物3 (X = O，R = 第三丁基)之情況下，第三丁酯在回流乙酸中水解，得到羧酸(流程1)。

【0149】 不試圖在基本理解本發明之需要之外更詳細地展示本發明之結構性詳述，結合方案/圖式及/或實例之描述使熟習此項技術者明白實際上可實施本發明之若干形式。

實例

實例1



【0150】 遵循美國專利第3,951,943A號中所見之程序，將3-硝基鄰苯二甲酸(12.0 g, 56.84 mmol)溶解於43 ml 13%氫氧化鈉水溶液(於43 ml水中之5.59 g NaOH)中且用稀乙酸(於3.2 ml水中之5 ml冰醋酸)將溶液之pH值調節至8.2。向此溶液中添加氧化鉑(65 mg)，且使其在45 psi氫氣下氫化12小時。過濾出催化劑且在冰浴中冷卻所得鄰苯二甲酸3-胺基鈉溶液。

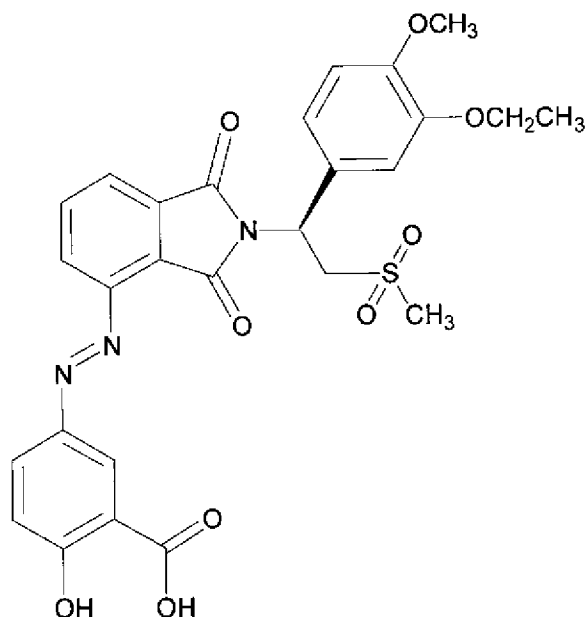
【0151】 在室溫下向粗鄰苯二甲酸3-胺基鈉(3)溶液中添加濃鹽酸(28.5 ml)且劇烈攪拌溶液20分鐘(最初澄清棕色溶液變為稠灰白色漿料)。向此溶液中逐滴添加亞硝酸鈉(4.0 g, 58.0 mmol)之冰冷水溶液(10 ml)。在0至5°C下攪拌所得混合物45分鐘。在各別燒瓶中，將柳酸第三丁酯(2, 11.0 g, 56.84 mmol)溶解於10%氫氧化鈉(75 ml)中且其隨反應進行而緩慢溶解，在劇烈攪拌下在冰浴中冷卻(部分可溶，形成一些白色漿料)。向此0至5°C攪拌之混合物中逐滴添加0至5°C之重氮鹽溶液，0至5°C，同時藉由視需要再添加10% NaOH溶液維持pH值高於7.0。在添加重氮鹽溶液完成之後，藉由添加冷10%氫氧化鈉(總計添加250 ml 10%氫氧化鈉)將pH值調節至10.5。在冰浴溫度下攪拌淡紅色澄清反應混合物3小時，且接

第 41 頁(發明說明書)

著使其升溫至室溫。在室溫下12小時之後，用冰醋酸將溶液酸化至pH 3.5，用5%甲醇於二氯甲烷(3×100 ml)中之溶液萃取，用水(250 ml)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且減壓濃縮，得到13.5 g亦含有未反應柳酸第三丁酯之粗產物。所需產物(化合物4)經矽膠管柱層析用二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷純化，得到淡黃橙色固體，7.6 g。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H)。MS: m/z = (陽離子) 408.9 (M + 23)⁺; (陰離子) 385.1 (M - H)。

【0152】

實例2 (WB301)



藉由在攪拌下逐漸升溫至50°C將實例1中製備之偶氮化合物(3.85 g，9.97 mmol)溶解於無水CH₂Cl₂/乙腈(1:1，70 ml)中，持續10分鐘。在冰浴0至5°C中使所得橙色溶液冷卻。向此冷溶液中逐份(3次)添加固體1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.48 g，12.96 mmol)且攪拌。HPLC分析指示反應在1小時內完成。向此溶液中依序添加固體(S)-1-(3-乙

氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲磺醯基)乙胺(4c Pharma Scientific, 2.48 g, 9.05 mmol)、於乙腈(5 ml)中之三乙胺(2.12 g, 20.9 mmol)。所得紅色溶液在0-5°C下攪拌1小時且接著在室溫下攪拌1小時。HPLC分析指示反應完成。減壓濃縮深紅色溶液且將殘餘物溶解於5%甲醇/二氯甲烷(125 ml)中，且用飽和氯化鈉溶液(100 ml)洗滌，且經MgSO₄乾燥，過濾且減壓濃縮。殘餘物用冰醋酸(50 ml)溶解且加熱(115-120°C)，持續2小時。

【0153】 使反應混合物冷卻至室溫且傾入水(250 ml)中。過濾橙色固體沈澱且用水(2×100 ml)洗滌。過濾之橙色固體經矽膠管柱使用5%甲醇/二氯甲烷純化，得到所需產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87-7.94 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.93, 7.05 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82-5.86 (m, 1H), 4.37, m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.02 (s, 3H) 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS: m/z = (陽離子) 590.3 (M + 23, Na), 612 (M+ 46, 2Na) (陰離子) 566.3 (M -H)。

【0154】

實例3

結腸炎之三硝基苯磺酸(TNBS)大鼠模型中PDE4抑制劑前藥之活體內功效

【0155】

材料：

1. Lutrol® E400 (Sigma, 目錄號06855, 批號BCBD5494V), 其儲存於室溫下。
2. 於澄清20 mL玻璃小瓶中之1.62 g來自實例2(WB301)之前藥, 批號2 (MW 587.12)(橙色材料), 其儲存於4至8°C下。

3. (-)核黃素(Sigma，目錄號R4500，批號WXBB4048V)，其儲存於-20℃下。

【0156】

動物：

接收38隻史泊格-多利大鼠(Sprague-Dawley rat)(Harlan Sprague-Dawley, Inc. 雄性, PO #599229, R #3450, 200-220 g)，進行個別檢查且於九個籠中各圈養四隻大鼠，且一個籠中含有兩隻大鼠。未觀察到疾病或窘迫之臨床症狀。將大鼠隔離置放，每天檢驗。出於鑑別目的對大鼠耳部開缺口(SOP 800)，稱重(結果)且基於平均體重分選成四個治療組，各組八隻大鼠。對大鼠進行個別檢查且認為不含疾病或窘迫之任何臨床症狀。在隔離期間未記錄到死亡。釋放大鼠進行常規培養。

【0157】

第-1天

對大鼠進行個別檢查且認為不含疾病或窘迫之任何臨床症狀。在隔離期間未記錄到死亡。

【0158】 16 mg/ml TNBS溶液藉由將2.729 ml苦味基磺酸溶液(1 M，FLU KA，目錄號92822，批號CDBB6609V)添加至22.271 ml去離子水(dH₂O)及25ml 100%乙醇(200標準酒精度，Sigma，目錄號E7023，批號SHBH3633V)中來製備。

【0159】

第0天

對大鼠稱重(結果)，麻醉(SOP1810)且1至4組直腸內滴注4 ml/kg TNBS溶液(64 mg/kg)，將肛門夾緊且使大鼠保持倒置一分鐘。

【0160】 在40°C水浴中在琥珀色玻璃瓶中藉由音波處理將400 mg(-)核黃素溶解於40 ml DMSO (Sigma, 目錄號D5879, 批號16K0127)中20分鐘, 之後儲存於室溫下隔夜, 以製備10 mg/ml黃色溶液。

【0161】 將135 mg NaOH (Fisher Scientific, 目錄號S320, 批號066620)溶解於100 ml dH₂O中以製備1.35 mg/ml溶液。將128.46 mg潑尼松龍(prednisolone) 21-半丁二酸鈉鹽(Sigma, 目錄號P4153, 批號BCBB6136V, 鹽因子1.339)溶解於9.59 ml(-)核黃素/DMSO中, 之後添加9.59 ml PEG400 (Sigma, 目錄號91893, 批號BCBB7720)。在音波處理下添加28.781 ml NaOH水溶液以製備用於第4組之2 mg/ml溶液。44 mg WB301在2.19 ml(-)核黃素/DMSO中渦動, 得到橙色溶液, 之後添加2.19 ml PEG400。在音波處理下添加6.621 ml NaOH水溶液以製備用於第1組之4 mg/ml溶液。132 mg WB301在2.19 ml(-)核黃素/DMSO中渦動, 得到橙色溶液, 之後添加2.19 ml PEG400。在音波處理下添加6.621 ml NaOH水溶液以製備用於第2組之12 mg/ml溶液。6.6 mg阿普司特(apremilast)在2.2 ml(-)核黃素/DMSO中渦動, 得到橙色溶液, 之後添加6.6 ml PEG400。添加2.2 ml dH₂O以製備用於第3組之0.6 mg/ml溶液。

【0162】

第1天

對大鼠進行稱重(結果)且如表1中開始5 ml/kg之每天經口(經口, SOP 1651)給藥。

表1：治療組

組	治療	劑量(mg/kg)
1	WB301	20
2	WB301	60
3	阿普司特	3
4	潑尼松龍	10

【0163】 在鋪墊中不存在糞便粒，指示結腸功能損失。

【0164】

第2至6天

對大鼠進行稱重(結果)且如上文所述每天對動物給藥。如上文所述每天新鮮製備WB301及阿普司特溶液。

【0165】 第3天：在第4組之籠中觀察到腹瀉。

【0166】 第4天：在第2組之籠中觀察到腹瀉。在第4組之籠中觀察到糞便粒，指示結腸功能正常。

【0167】

第7天

對大鼠稱重(結果)，麻醉，在腹部中製造中線切口且評估結腸之黏連及狹窄(結果)。移除結腸且記錄長度(結果)。在結腸之整個長度製造中線切口，移除內含物且記錄結腸重量及結腸壁厚(結果)。將一部分結腸保留於20體積10%中性緩衝福馬林中 (Richard-Allan Scientific，目錄號5701，批號378532，有效期2020年7月)。將屍體棄置。

【0168】 結腸評分參數

a)黏連：

- 1) 無= 0
- 2) 極少= 1
- 3) 涉及若干腸道= 2

b)狹窄：

- 1) 無= 0
- 2) 輕度= 1

3) 中度= 2

4) 嚴重，近端擴張= 3

c) 潰瘍：

1) 無= 0

2) 線性潰瘍 < 1 cm = 1

3) 兩個線性潰瘍 < 1 cm = 2

4) 更多潰瘍部位或一個較大的潰瘍= 3

d) 壁厚：

1) 小於1 mm = 0

2) 1-3 mm = 1

3) > 3 mm = 2

【0169】

疾病誘發：

在在經由直腸滴注64 mg/kg TNBS之後24小時經口給藥媒劑之大鼠中(第1組)，在研究過程中產生重量損失。在第7天，記錄相對於第0天有20%重量損失。在研究終止時，患病大鼠之平均結腸重量係 6.939 ± 0.715 g且平均結腸長度係 12.9 ± 0.7 cm。在患病大鼠中，涉及多個腸道及其他腹膜內器官之嚴重黏連、使得近端結腸擴張之嚴重狹窄、長度 6.5 ± 0.5 cm之潰瘍及 3.6 ± 0.3 mm之結腸壁厚組合得到 9.9 ± 0.4 之總結腸評分。

【0170】

結果：

1. 疾病及治療對大鼠重量(g)之作用：

組	大鼠	研究天數								
		-3	0	1	2	3	4	5	6	7
		重量(g)								
1	7	207	216	214	202	190	183	183	178	175
	13	211	214	207	191	184	180	175	170	162
	18	214	216	204	192	185	187	178	176	179
	24	218	217	205	203	200	200	201	205	212
	28	225	226	221	209	205	200	192	200	193
	30	218	225	224	222	220	226	201	200	193
	33	214	218	218	206	196	195	197	195	191
	36	211	218	209	199	193	190	186	184	183
2	2	214	217	206	205	199	192	196	207	220
	3	212	215	202	199	200	212	226	233	244
	14	215	214	213	204	197	200	191	193	187
	15	219	222	207	200	196	193	192	197	189
	21	208	208	203	195	184	179	182	184	178
	25	210	211	203	200	183	183	174	172	169
	26	220	220	213	206	200	200	199	199	196
	34	220	220	212	193	184	176	171	171	181
3	8	218	218	210	198	190	187	189	212	236
	10	212	213	213	203	200	200	200	202	210
	17	210	206	198	183	180	170	167	163	178
	19	219	220	214	203	198	188	182	176	178
	20	209	205	197	187	180	173	172	172	177
	22	220	217	214	205	198	187	185	186	179
	29	217	214	204	193	187	183	182	188	194
	35	213	217	206	214	225	234	244	250	256
4	1	213	222	218	215	234	240	242	242	252
	4	210	209	203	202	224	230	218	233	245
	5	213	213	206	189	181	182	182	177	181
	6	220	219	214	196	180	172	170	166	166
	12	217	219	214	212	230	238	241	245	257
	16	217	219	213	200	193	195	182	195	203
	27	219	216	212	211	205	200	203	216	222
	31	209	206	200	186	183	185	181	178	178

2. 疾病及治療對結腸長度、重量及潰瘍數目之作用：

組	大鼠	結腸重量(g)	結腸長度(cm)	比率(cm/g)	潰瘍數目
1	7	9.124	12.0	1.315	1
	13	7.629	10.0	1.311	1
	18	3.180	10.5	3.302	1
	24	4.920	11.0	2.236	1
	28	9.000	12.5	1.389	1
	30	8.300	11.0	1.325	1
	33	6.200	13.5	2.177	1
	36	4.862	11.0	2.262	1
2	2	2.551	15.0	5.880	1
	3	1.969	15.0	7.618	1

	14	6.164	14.5	2.352	1
	15	5.418	15.0	2.769	1
	21	9.037	14.0	1.549	1
	25	4.831	15.0	3.105	1
	26	4.140	15.0	3.623	1
	34	2.719	11.5	4.229	1
3	8	3.608	10.0	2.772	1
	10	7.577	15.5	2.046	1
	17	2.860	12.0	4.196	1
	19	3.000	11.5	3.833	1
	20	4.462	13.0	2.913	1
	22	9.199	15.0	1.631	1
	29	6.085	16.0	2.629	1
	35	1.550	12.0	7.742	1
4	1	1.182	16.5	13.959	1
	4	1.333	16.0	12.003	1
	5	3.273	14.0	4.277	1
	6	4.517	14.5	3.210	1
	12	1.477	16.0	10.833	1
	16	2.443	16.7	6.836	1
	27	1.974	14.8	7.497	1
	31	4.618	14.8	3.205	1

3. 疾病及治療對結腸參數之作用：

組	大鼠	黏連	狹窄	潰瘍，評分	結腸壁厚， 評分	潰瘍長度 (cm)	壁厚 (mm)	結腸評分
1	7	2	3	3	2	7.0	4.0	10
	13	2	3	3	2	6.0	3.7	10
	18	1	3	3	1	5.5	2.5	8
	24	1	2	3	1	6.0	2.5	7
	28	2	3	3	2	6.8	3.7	10
	30	2	3	3	2	6.5	4.0	10
	33	1	3	3	2	6.0	3.5	9
	36	1	3	3	2	6.3	3.2	9
2	2	0	1	3	1	3.5	2.0	5
	3	0	0	3	1	4.0	2.0	4
	14	2	3	3	1	6.0	2.0	9
	15	1	3	3	1	6.0	3.0	8
	21	2	3	3	2	6.5	4.0	10
	25	2	3	3	1	6.7	3.0	9
	26	2	3	3	1	6.5	2.0	9
	34	1	1	3	1	5.5	2.5	6
3	8	1	1	3	1	6.5	2.5	6
	10	2	3	3	2	6.5	3.5	10
	17	1	1	3	2	5.5	3.5	7
	19	1	1	3	2	6.0	3.7	7
	20	1	3	3	1	6.4	2.5	8
	22	2	3	3	2	8.0	4.0	10

	29	2	3	3	1	7.5	2.5	9
	35	0	0	3	1	4.0	1.5	4
4	1	0	0	1	1	0.5	1.0	2
	4	0	0	1	1	0.5	1.0	2
	5	1	0	3	1	4.0	2.5	5
	6	2	1	3	1	6.5	3.0	7
	12	0	0	1	1	0.5	1.0	2
	16	0	0	3	1	2.5	1.5	4
	27	0	0	3	1	3.0	1.0	4
	31	1	1	3	1	4.5	3.0	6

統計分析：

1. 疾病及治療對平均大鼠重量(g)之作用：

組	統計	研究天數								
		-3	0	1	2	3	4	5	6	7
1	平均值	215	219	213	203	197	195	189	189	186
	SD	6	4	8	10	12	14	10	13	15
2	平均值	215	216	207	200	193	192	191	195	196
	SD	5	5	5	5	8	12	17	20	25
3	平均值	215	214	207	198	195	190	190	194	201
	SD	4	6	7	10	15	20	24	28	30
4	平均值	215	215	210	201	204	205	202	207	213
	SD	4	6	6	11	23	27	28	32	36

【0171】 經口治療對大鼠重量之作用示於圖1中。

2. 疾病及治療對平均結腸長度、重量及潰瘍數目之作用：

組	統計	結腸重量(g)	結腸長度(cm)	比率(cm/g)	潰瘍數目
1	平均值	6.652	11.4	1.915	1
	SD	2.196	1.1	0.714	0
2	平均值	4.604	14.4	3.891	1
	SD	2.322	1.2	1.992	0
3	平均值	4.793	13.1	3.470	1
	SD	2.614	2.2	1.921	0
4	平均值	2.602	15.4	7.728	1
	SD	1.388	1.0	4.147	0

【0172】 各別經口治療對結腸重量之作用示於圖2中。

【0173】 各別經口治療對結腸長度之作用示於圖3中。

【0174】 各別經口治療對結腸比率之作用示於圖4中。

3. 疾病及治療對平均結腸參數之作用：

組	統計	黏連	狹窄	潰瘍， 評分	結腸壁 厚，評分	潰瘍長度 (cm)	壁厚 (mm)	結腸評分
1	平均值	1.5	2.9	3.0	1.8	6.3	3.4	9.1
	SD	0.5	0.4	0.0	0.5	0.5	0.6	1.1
2	平均值	1.3	2.1	3.0	1.1	5.6	2.6	7.5
	SD	0.9	1.2	0.0	0.4	1.2	0.7	2.2
3	平均值	1.3	1.9	3.0	1.5	6.3	3.0	7.6
	SD	0.7	1.2	0.0	0.5	1.2	0.8	2.1
4	平均值	0.5	0.3	2.3	1.0	2.8	1.8	4.0
	SD	0.8	0.5	1.0	0.0	2.2	0.9	1.9

【0175】 各別經口治療對結腸參數之作用示於圖5中。

【0176】 各別經口治療對潰瘍長度之作用示於圖6中。

【0177】 各別經口治療對結腸壁厚之作用示於圖7中。

【0178】 各別經口治療對結腸評分之作用示於圖8中。

結論

用WB301之治療性治療之作用(第1、2組)：

【0179】 在TNBS攻擊之後24小時開始，每天一次經口投與可溶性WB301，產生TNBS誘發之損傷的劑量依賴性減輕。在最低劑量(第1組，20 mg/kg或20 mpk)下，觀察到無明顯改善作用(15%重量損失；結腸評分 = 9.1)。在最高劑量(第2組，60 mg/kg或60 mpk)下，在第6天大鼠開始自TNBS誘發之重量損失恢復。在第4天開始在鋪墊中觀察到腹瀉，指示部分結腸功能。此治療方案亦產生宏觀疾病評分之改良，最終引起25%之總結腸評分減小(假設經媒劑治療之大鼠之結腸評分係10)。

【0180】

用阿普司特之治療性治療之作用(第3組)：

在TNBS攻擊之後24小時開始，每天經口投與3 mg/kg阿普司特(WO2009/120167)，第5天產生11%之體重損失。在第6天開始，用阿普司特治療之大鼠開始自TNBS誘發之重量損失恢復。此治療方案亦產生宏觀

疾病評分之改良，最終引起25%之總結腸評分減小(假設經媒劑治療之大鼠之結腸評分係10)。

【0181】

用潑尼松龍之治療性治療之作用(第4組)：

在TNBS攻擊之後24小時開始，每天經口投與10 mg/kg潑尼松龍，第4天產生9%之最初體重損失。在第5天開始，用潑尼松龍治療之大鼠開始自TNBS誘發之重量損失恢復。此恢復與鋪墊中糞便粒之存在有關，指示結腸功能恢復。此治療方案亦產生宏觀疾病評分之改良，最終引起60%之總結腸評分減小(假設經媒劑治療之大鼠之結腸評分係10)。



202000646

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療癌症、潰瘍性結腸炎及相關發炎疾病之異吲哚啉-1,3-二酮之組合物及方法及異吲哚前藥

【英文發明名稱】

METHODS AND COMPOSITIONS OF ISOINDOLINE-1,3-DIONE AND ISOINDOLE PRODRUGS USEFUL FOR TREATING CANCER, ULCERATIVE COLITIS AND RELATED INFLAMMATORY DISEASES

【中文】

本文提供小分子異吲哚啉-1,3-二酮及異吲哚消炎抑制劑、尤其PDE4抑制劑之偶氮前藥，該等前藥可經口投與給有需要之個體，其中該等前藥在結腸中裂解且釋放該PDE4抑制劑。

【英文】

Provided herein are azo prodrugs of small-molecule isoindoline-1,3-diones and isoindoles anti-inflammatory inhibitors, in particular PDE4 inhibitors, which prodrugs can be administered orally to a subject in need thereof, whereby the prodrugs are cleaved in the colon and the PDE4 inhibitor released.

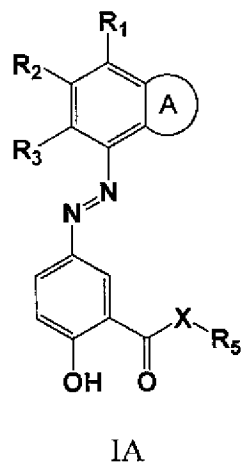
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

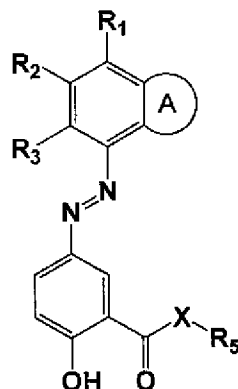
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

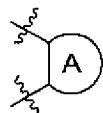
【第1項】

一種式IA化合物：



IA

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：



係視情況經取代之5或6員碳環、視情況經取代之5或6員雜環、

視情況經取代之5或6員芳基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

X係獨立地選自O、N-烷基或NH；

R₁、R₂及R₃各自獨立地係氫、氫、鹵基、烷基、烯基、烷氧基、鹵烷基、氰基、羥基、-NR₆R₇；

或R₁及R₂連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

或R₂及R₃連同其所連接之碳一起接合而形成視情況經取代之碳環、視情況經取代之芳基環、視情況經取代之雜環或視情況經取代之雜芳基環；

R₅係氫、烷氧基、烷基、烷氧基烷基，其中R₅視情況經-NH₂、-NR₆R₇、-CO₂H或-(CH₂CH₂O)_n-R₁₄取代，其中n = 1-20；

R_6 及 R_7 在每次出現時獨立地係氫、烷基、苯基、苯甲基；

或 R_6 或 R_7 中之一者係氫且另一者係 $-COR_{13}$ 或 $-SO_2R_{13}$ ；

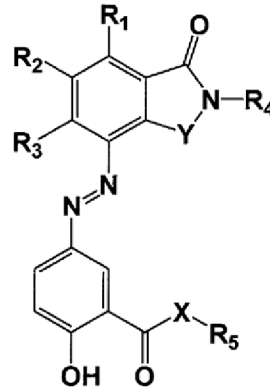
或 R_6 及 R_7 連同其所連接之氮原子一起形成包含選自由碳、氧、氮、硫及 SO_2 組成之群的部分之雜環或雜芳基環；

R_{13} 係烷基、烯基、炔基、烷氧基、 $-NH_2$ 或鹵烷基；及

R_{14} 係-H或烷基。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係式(I)化合物：



(I)

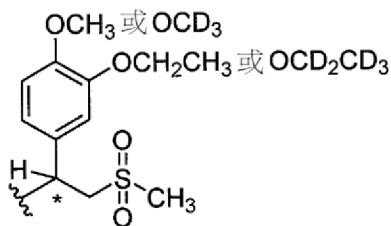
或其醫藥學上可接受之鹽或立體異構體，其中：

X係氧或NH；

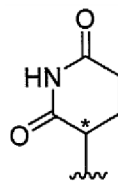
Y係 CH_2 或 $C=O$ ；

R_1 、 R_2 及 R_3 係氫或氬；

R_4 係E或F



E



F

或

R_5 係氫、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-CH_3$ 且 $n = 1-20$ 。

第2頁(發明申請專利範圍)

【第3項】

如請求項1或2之化合物，其中X = O。

【第4項】

如請求項3之化合物，其中R⁵係氫。

【第5項】

如請求項1或2之化合物，其中X係NH。

【第6項】

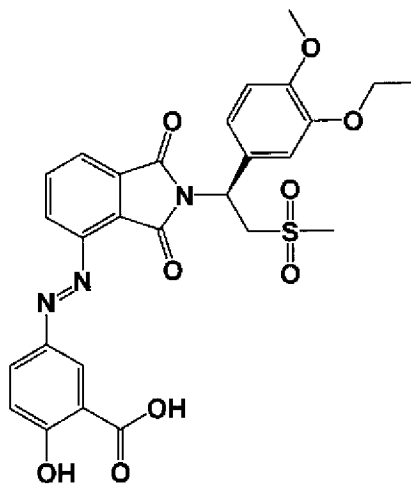
如請求項5之化合物，其中R⁵係氫。

【第7項】

如請求項5之化合物，其中R⁵係-(CH₂CH₂O)_n-CH₃且n = 1-10。

【第8項】

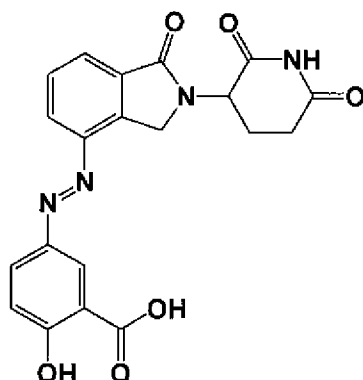
如請求項2之化合物，其中該化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【第9項】

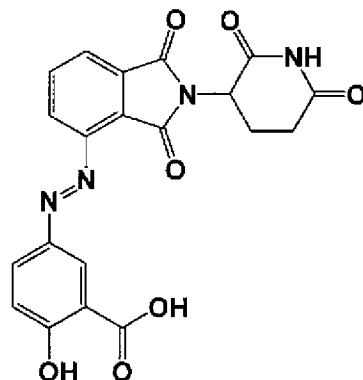
如請求項2之化合物，其中該化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【第10項】

如請求項2之化合物，其中該化合物係：



或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體。

【第11項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。

【第12項】

一種治療潰瘍性結腸炎之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第13項】

一種治療斑塊型牛皮癬之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第14項】

一種治療牛皮癬性關節炎之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第15項】

一種治療癌症之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第16項】

如請求項14之方法，其中該癌症係結腸直腸癌。

【第17項】

一種治療發炎性腸病之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第18項】

一種治療克羅恩氏病(Crohn's disease)之方法，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次給藥來投與1-3000 mg如請求項1至10中任一項之化合物。

【第19項】

一種治療潰瘍性結腸炎之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第20項】

一種治療斑塊型牛皮癬之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第21項】

一種治療牛皮癬性關節炎之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第22項】

一種治療癌症之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該癌症係結腸直腸癌。

【第24項】

一種治療發炎性腸病之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第25項】

一種治療克羅恩氏病之方法，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的如請求項1至10中任一項之化合物。

【第26項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其係用作藥物。

【第27項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療潰瘍性結腸炎之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg該化合物。

【第28項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療發炎性腸病之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg該化合物。

【第29項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療克羅恩氏病之方法

中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg該化合物。

【第30項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療斑塊型牛皮癬之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg該化合物。

【第31項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療牛皮癬性關節炎之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg該化合物。

【第32項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療癌症之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg。

【第33項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療結腸直腸癌之方法中，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次或兩次投與1-3000 mg。

【第34項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療癌症之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第35項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療結腸直腸癌之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第36項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療潰瘍性結腸炎之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第37項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療斑塊型牛皮癬之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第38項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療牛皮癬性關節炎之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第39項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療發炎性腸病之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第40項】

如請求項1至10中任一項之化合物，其用於治療克羅恩氏病之方法中，其中該方法包含投與1-3000 mg呈醫藥學上可接受之鹽的該化合物。

【第41項】

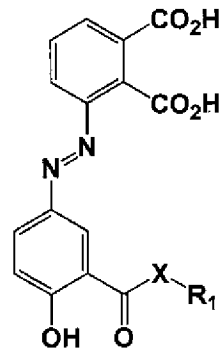
如請求項12至25中任一項之方法或如請求項27至40中任一項使用之化合物，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次投與該化合物。

【第42項】

如請求項12至25或41中任一項之方法或如請求項27至40中任一項使用之化合物，其中該方法包含藉由經口途徑每天一次投與20 mg/kg或60 mg/kg之劑量的該化合物。

【第43項】

一種式(II)化合物：



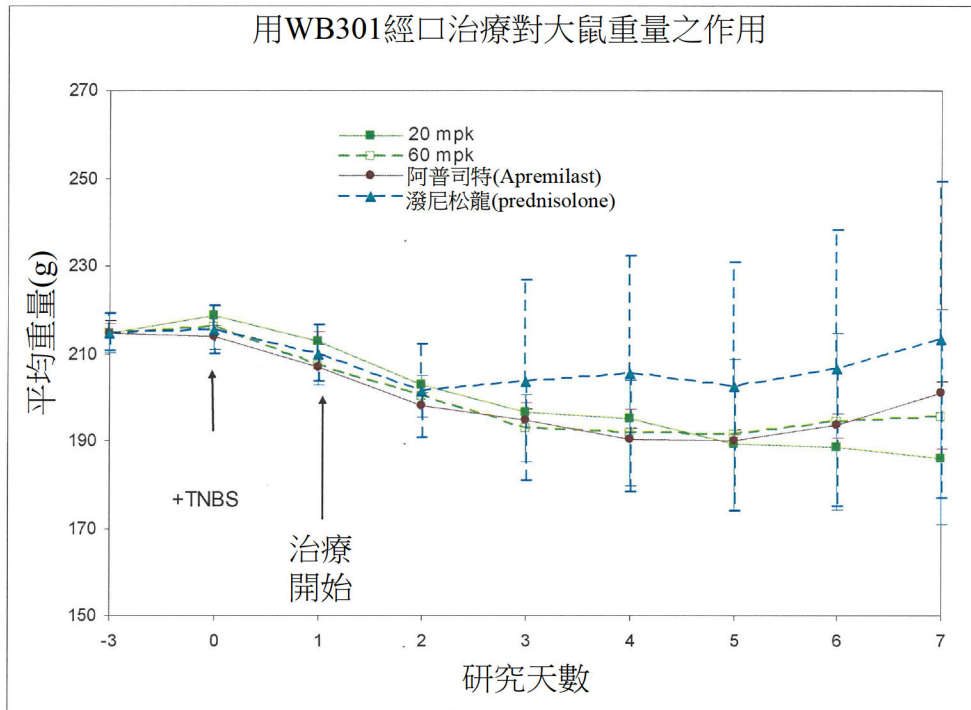
(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體或立體異構體，其中：

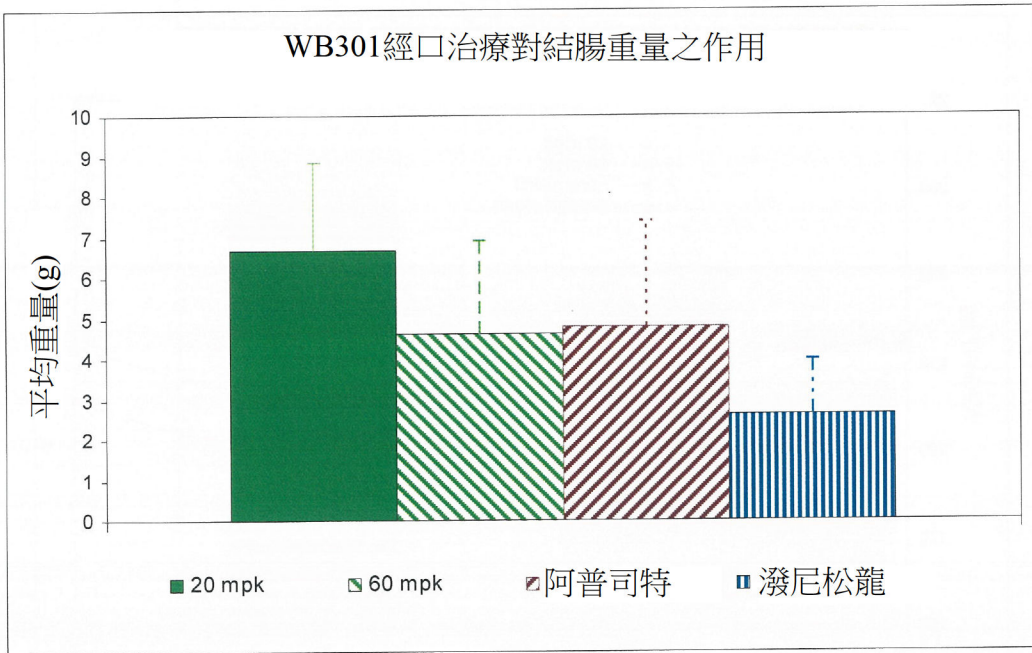
X係氧或NH；

R₁係氫、烷基、分支鏈烷基、第三丁基、-CH₂CO₂H、-CH₂CO₂CH₃、-(CH₂CH₂O)_n-CH₃且n = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。

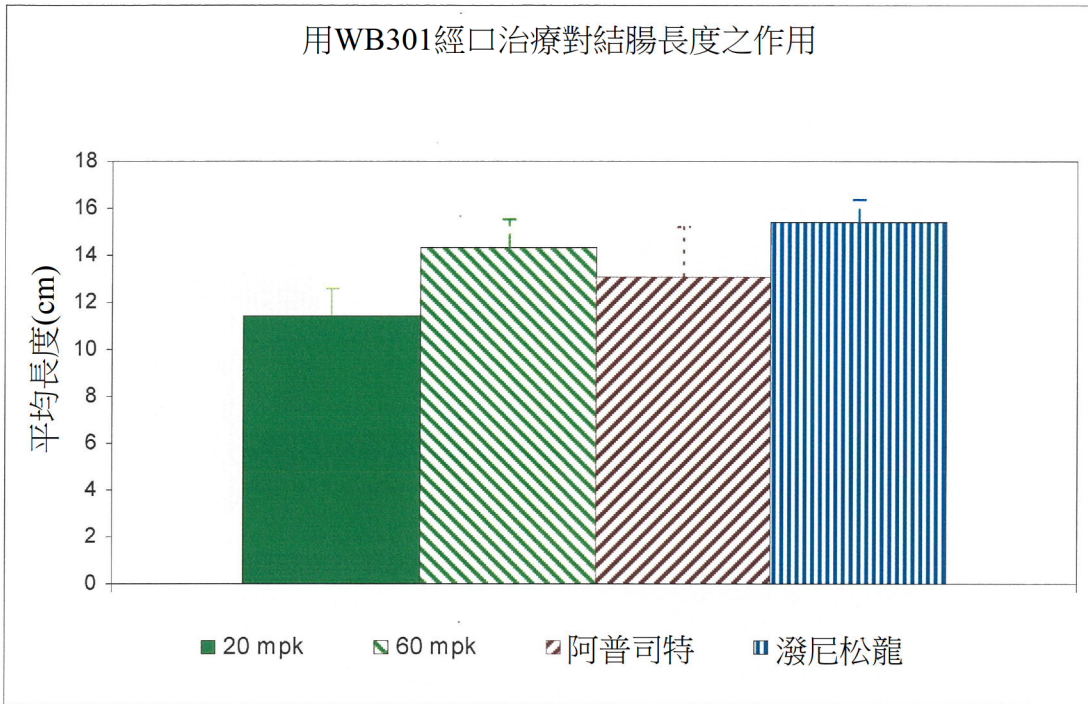
【發明圖式】



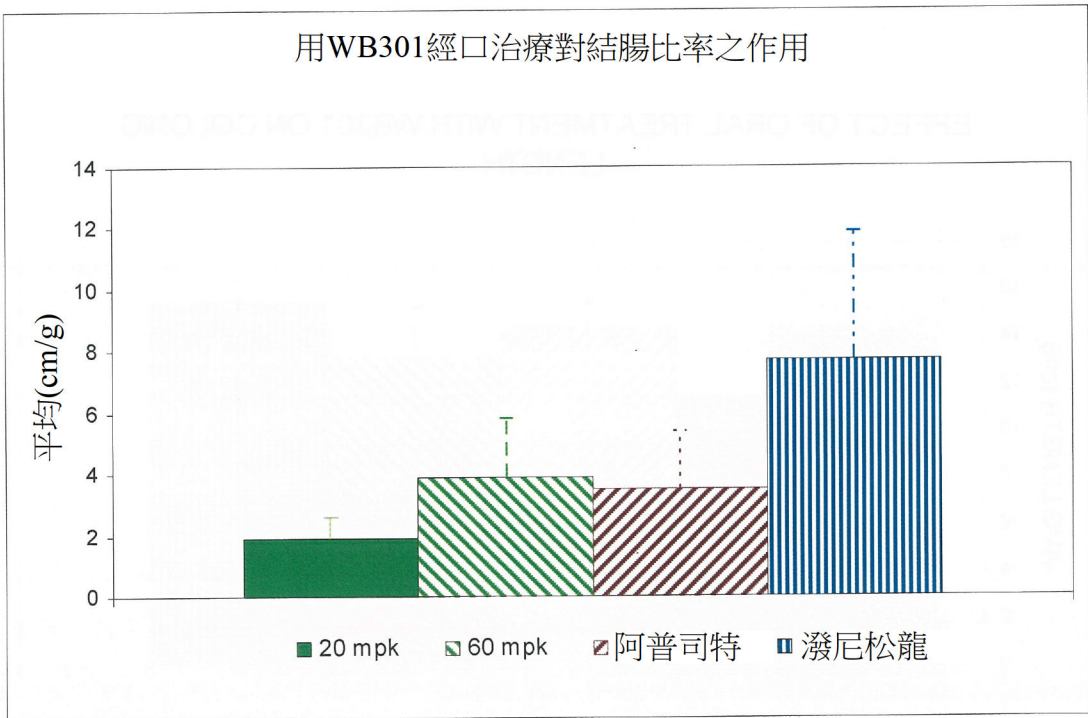
【圖1】



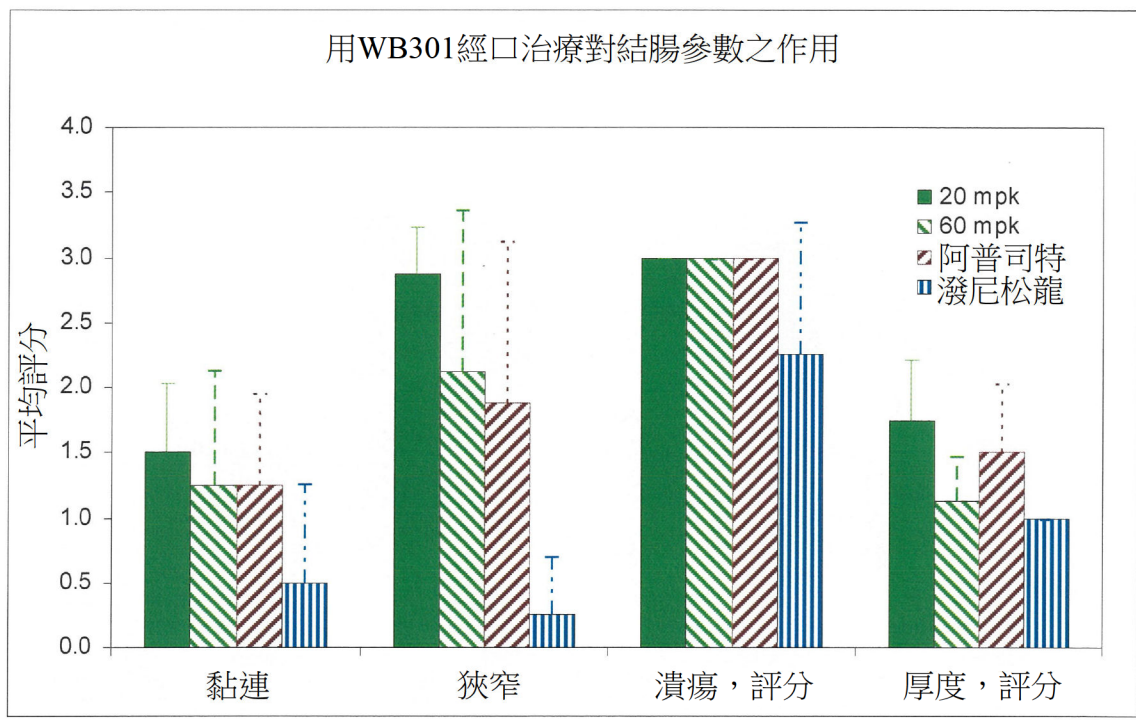
【圖2】



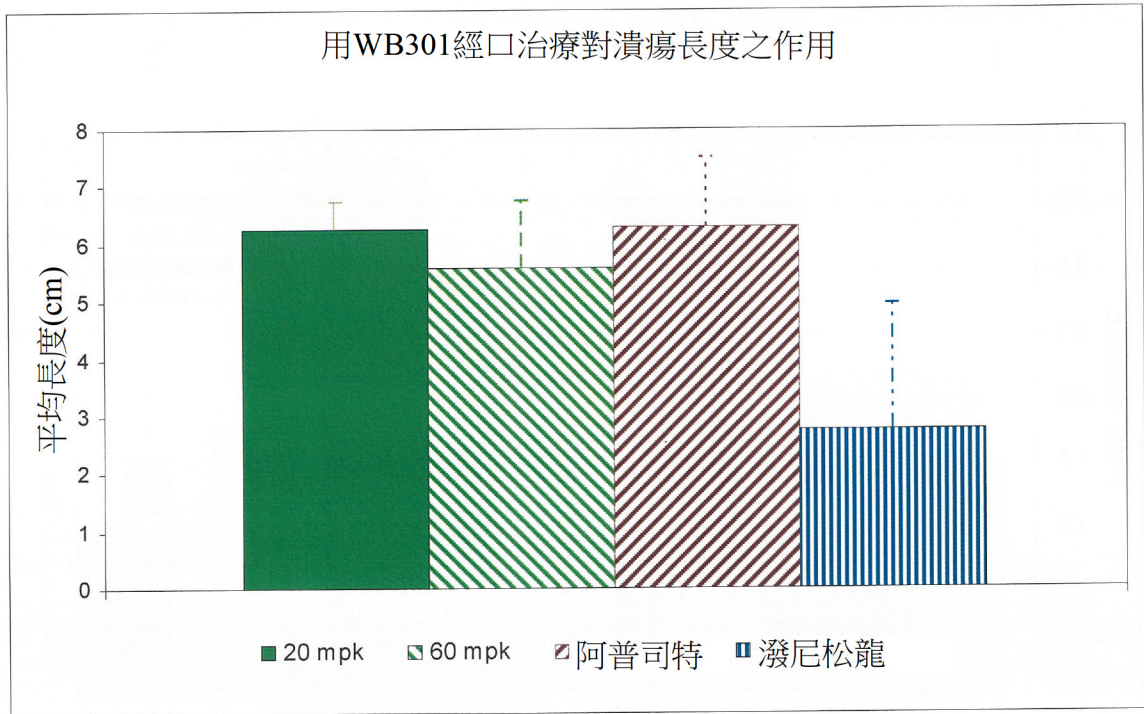
【圖3】



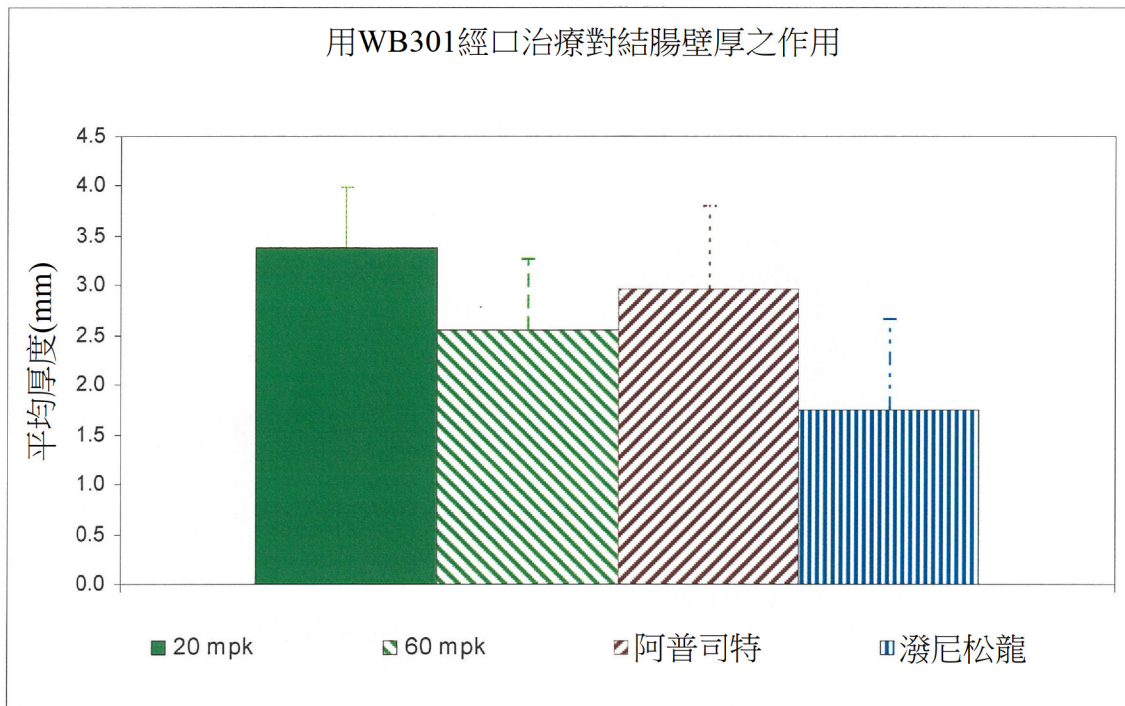
【圖4】



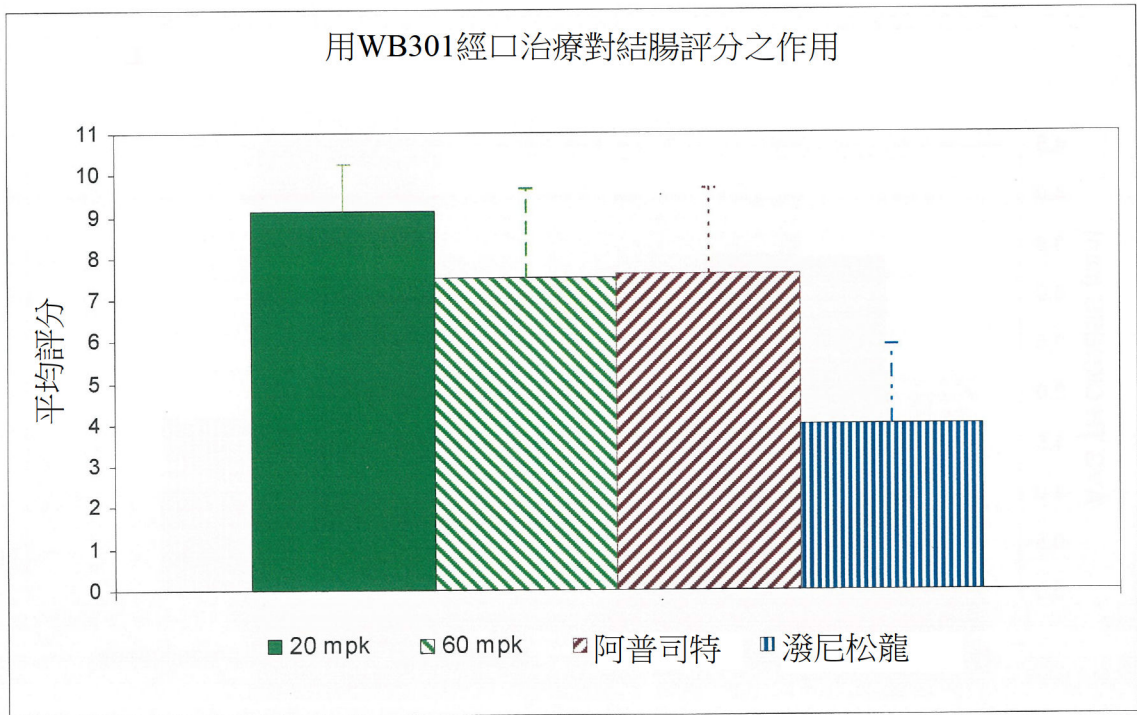
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【圖8】