



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I377200B1

(45)公告日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：098130011

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 09 月 04 日

(51)Int. Cl. : C07D249/12 (2006.01)

A61K31/4196 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/04 美國

61/094,388

2009/05/20 美國

61/180,110

(71)申請人：亞德生化公司 (美國) ARDEA BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：甘尼克 亞思彌爾 GUNIC, ESMIR (US)；葛瑞特 珍 路克 GIRARDET, JEAN-LUC (FR)；維尼爾 尚 米歇爾 VERNIER, JEAN-MICHEL (FR)；泰德 瑪汀娜 E TEDDER, MARTINA E. (DE)；帕斯那 大衛 A PAISNER, DAVID A. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2007/140002A2

審查人員：陶楷韻

申請專利範圍項數：37 項 圖式數：0 共 229 頁

(54)名稱

化合物，組合物及使用彼等以調節尿酸含量之方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USING SAME FOR MODULATING URIC ACID LEVELS

(57)摘要

本文中所述者為可用於調節血液尿酸含量之化合物，含有彼等之配方，及製造與使用彼等之方法。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物係用於治療或預防與尿酸之迷行含量有關聯之病症。

Described herein are compounds useful in the modulation of blood uric acid levels, formulations containing them and methods of making and using them. In some embodiments, the compounds described herein are used in the treatment or prevention of disorders related to aberrant levels of uric acid.

六、發明說明：

前後參照

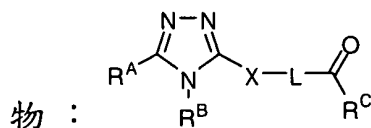
本申請案係主張2008年9月4日提出申請之美國臨時申請案號61/094,388與2009年5月20日提出申請之美國臨時申請案號61/180,110之權益，此兩者均以其全文併於本文供參考。

【先前技術】

迷行尿酸含量係關於數種病症，包括但不限於痛風、痛風性關節炎、炎性關節炎、腎臟病、腎石病(腎石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中之沉積、尿石病(結石在尿道中之形成)、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積、Lesch-Nyhan徵候簇及Kelley-Seegmiller徵候簇。

【發明內容】

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為式(I)化合物：



其中：

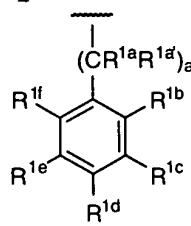
X為O或S；

L為 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-$ ；其中x為0或1；y為0或1；

z為0或1； $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 及 $R^{z'}$ 係各獨立為H、F、Cl、Br、I或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或 R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經

取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

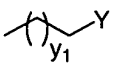
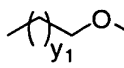
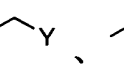
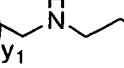
R^A 為 H、Cl、Br、I、 NH_2 、甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之正-丙基、視情況經取代之異-丙基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

R^B 為 ，其中 a 為 0, 1 或 2； R^{1a} 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基； $R^{1a'}$ 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或 R^{1a} 與 $R^{1a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3-, 4-, 5- 或 6-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

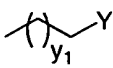
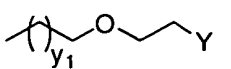
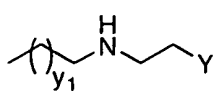
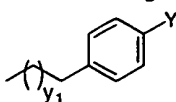
R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；或 R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c} 與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 H、

F、Cl、Br、I、CF₃、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'、S(O)₂NR'R"、芳基、雜環基或雜芳基；其中R'為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；R"為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或R'與R"和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-, 5-或6-員雜環；

R^C為胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、OR^{2a}、SR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}或其組合，其中；R^{2a}為經取代之C₁-C₄烷基、視情況經取代之C₅-C₁₀烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或R^{2a}為藥學上可接受之陽離子；或R^{2a}為-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c}；R^{3a}為氫、視情況經取代之C₁-C₁₀烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或R^{3a}為-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}；R^{4a}為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；且R^{4b}為氫、視情況經取代之烷基、

視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；或 R^{4b} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ，其中 R^{5a} 與 R^{5b} 係各獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、經取代之 $-L-C_1-C_3$ 烷基、視情況經取代之 $-L-C_4-C_9$ 烷基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 烯基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 炔基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 雜烷基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 環烷基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 環烯基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 雜環烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、視情況經取代之 $-L$ -二- (C_1-C_4) 烷基胺、視情況經取代之 $-L-C_5-C_7$ 芳基、視情況經取代之 $-L-C_5-C_7$ 雜芳基、、、 或 ； R^{5c}

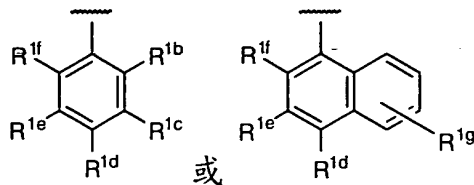
為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、經取代之 $-L-C_1-C_3$ 烷基、視情況經取代之 $-L-C_4-C_9$ 烷基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 烯基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 炔基、視情況經取代之 $-L-C_2-C_5$ 雜烷基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 環烷基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 環烯基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 雜環烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、

視情況經取代之-L-二(C₁-C₄)烷基胺、視情況經取代之-L-C₅-C₇芳基、視情況經取代之-L-C₅-C₇雜芳基、、、或；其中L為鍵結、-C(O)-、-S(O)或-S(O)₂；y₁為0, 1, 2或3；Y為OH、OMe、COOH、SO₃H、OSO₃H、OS(O)₂NH₂、P(O)(OH)₂、OP(O)(OH)₂、OP(O)(OH)(O-C₁₋₄烷基)或NY²Y³Y⁴；其中Y²與Y³係各獨立為氫或甲基；或Y²與Y³係和彼等所連接之氮一起採用，以形成五或六員環，其視情況含有氧原子或第二個氮原子；且Y⁴為電子對或氧原子；m為1, 2, 3, 4；n為0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9或10。

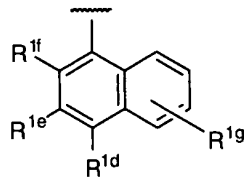
在一些具體實施例中，X為O。在一些具體實施例中，X為S。在一些具體實施例中，x為1，y為0，且z為0。在一些具體實施例中，X為S，x為1，y為0，且z為0。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}為H、F或甲基。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}均為H。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}均為F。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}均為甲基。在一些具體實施例中，x為1，y為0，z為0，R^x為H，且R^{x'}為H。在一些具體實施例中，x為1，y為0，z為0，R^x為F，且R^{x'}為F。在一些具體實施例中，x為1，y為0，z為0，R^x為甲基，且R^{x'}為甲基。在一些具體實施例中，X為S，x為1，y為0，z為0，且R^x與R^{x'}均為H或均為F。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}，或R^y與R^{y'}，或R^z與R^{z'}，或R^x與R^y，或R^y與R^z，或R^x與R^z，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之

芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環。在一些具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環。在一些具體實施例中， R^A 為 H。在一些具體實施例中， R^A 為 Br。在一些具體實施例中，a 為 0。在一些具體實施例中， R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c} 與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環。在

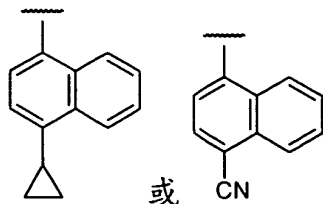
一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族5-、6-或7-員環。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族6-員環。



在一些具體實施例中， R^B 為
 其中 R^{1g} 為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基、甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中 R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基、甲基或苯基； R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基、甲基或苯基；或 R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-、5-或6-員雜環。



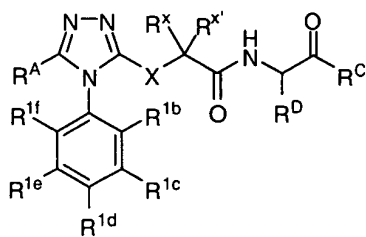
在一些具體實施例中， R^B 為
 在一些具體實施例中， R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 為H。在一些具體實施例中， R^{1d} 為CN、烷基或環烷基。在一些具體實施例中， R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 為H，且 R^{1d} 為CN、烷基或環烷基。在一些具體實施例中， R^{1e} 、 R^{1f} 及 R^{1g} 為H，且 R^{1d} 為CN或環丙基。在一些具體實施



例中， R^B 為  或 。

在一些具體實施例中， X 為 S ， x 為 1， y 為 0， z 為 0，且 R^x 與 $R^{x'}$ 均為 H 或均為 F 。在一些具體實施例中， R^C 為胺基酸、二肽、三肽。在一些具體實施例中， R^C 為胺基酸或二肽。在一些具體實施例中， R^C 為甘胺酸、丙胺酸或纈胺酸。在一些具體實施例中， R^C 為二肽，包括甘胺酸、丙胺酸或纈胺酸。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為式 (I-A) 化合物：



其中：

X 為 O 或 S ；

R^A 為 H 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之正-丙基、視情況經取代之異-丙基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 CN 、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；或 R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c}

與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；

R^C 為胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 OR^{2a} 、 SR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 或其組合，其中；

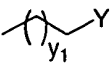
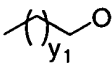
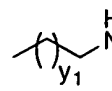
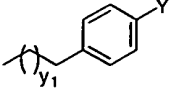
R^{2a} 為經取代之氫、視情況經取代之 C_1 - C_{10} 烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取

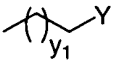
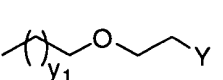
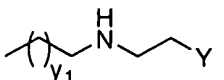
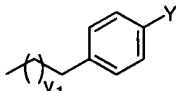
代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或 R^{2a} 為藥學上可接受之陽離子；或 R^{2a} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_m R^{5c}$ ；

R^{3a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_{10} 烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或 R^{3a} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ；

R^{4a} 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；且 R^{4b} 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；或 R^{4b} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ，其中

R^{5a} 與 R^{5b} 係各獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、-L-OH、-L-SH、-L-NH₂、經取代之 -L- C_1 - C_3 烷基、視情況經取代之 -L- C_4 - C_9 烷基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 烯基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 炔基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 雜烷基、視情況經取代之 -L- C_3 - C_7 環烷基、視情況經取代之 L- C_3 - C_7 環烯基、視情況經取代之 -L- C_3 - C_7 雜環烷基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 烷基胺、視情況經取代之 -L-二-(C_1 - C_4) 烷基胺、視情況經取代之 -L- C_5 - C_7 芳基、視情況經取代之 -L- C_5 - C_7 雜

芳基、、、 或  ;

R^{5c} 為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、經取代之 $-L-C_1-C_3$ 烷基、視情況經取代之 $-L-C_4-C_9$ 烷基、視情況經取代之 $L-C_2-C_5$ 烯基、視情況經取代之 $L-C_2-C_5$ 炔基、視情況經取代之 $L-C_2-C_5$ 雜烷基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 環烷基、視情況經取代之 $L-C_3-C_7$ 環烯基、視情況經取代之 $-L-C_3-C_7$ 雜環烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 鹵烷基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、視情況經取代之 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、視情況經取代之 $-L$ -二 (C_1-C_4) 烷基胺、視情況經取代之 $-L-C_5-C_7$ 芳基、視情況經取代之 $-L-C_5-C_7$ 雜芳基、、、 或  ; 其中

L 為鍵結、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)$ 或 $-S(O)_2$;

y_1 為 0, 1, 2 或 3 ;

Y 為 OH 、 OMe 、 $COOH$ 、 SO_3H 、 OSO_3H 、 $OS(O)_2NH_2$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OH)(O-C_{1-4} \text{ 烷基})$ 或 $NY^2Y^3Y^4$; 其中 Y^2 與 Y^3 係各獨立為氫或甲基 ; 或 Y^2 與 Y^3 係和彼等所連接之氮一起採用，以形成五或六員環，其視情況含有氧原子或第二個氮原子 ; 且 Y^4 為電子對或氧原子 ;

m 為 1, 2, 3, 4 ;

n 為 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 ; 且

R^D為天然或非天然胺基酸殘基。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種抑制 URAT-1 輸送子之方法，其包括使 URAT-1 輸送子與本文中所揭示之化合物或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物接觸。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在需要經降低尿酸含量之病患之一或多種組織或器官中降低尿酸含量之方法，其包括對該病患投予尿酸含量降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，需要經降低尿酸含量之病患具有特徵為異常高含量之尿酸在該病患之一或多種組織或器官中之病症。在一些具體實施例中，此病症之特徵為尿酸之過度生產、尿酸之低排泄、腫瘤溶解、血液病症或其組合。在一些具體實施例中，血液病症為紅血球增多症或髓樣化生。在一些具體實施例中，需要經降低尿酸含量之病患係患有痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan 徵候簇、Kelley-Seegmiller 徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。在一些具體實施例中，組織或器官為血液。在一些具體實施例中，血液尿酸含量係經降低達至少約 1 毫克/公合。在一些具體實施例中，血液尿酸含量係經降低達至少約 2 毫克/公合。在一些具體實施例中，尿酸含量係

在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約10%。在一些具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約25%。在一些具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約50%。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患之一或多種組織或器官中降低尿酸含量之方法，其包括對該病患投予尿酸含量降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，其中在尿酸含量上之降低會造成降低高血壓或心血管事件。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中降低尿酸生產，增加尿酸排泄或兩者之方法，其包括對該病患投予本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種治療患有特徵為尿酸之異常組織或器官含量之症狀之病患之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，症狀之特徵為尿酸之低組織含量。在一些具體實施例中，症狀之特徵為尿酸之高組織含量。在一些具體實施例中，症狀係選自痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸

血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan 徵候簇、Kelley-Seegmiller 徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。在一些具體實施例中，症狀為痛風。在一些具體實施例中，症狀為關節發炎。在一些具體實施例中，關節發炎係因尿酸結晶在關節中之沉積所造成。在一些具體實施例中，尿酸結晶係被沉積在關節流體(滑液)或關節內襯(滑膜內襯)中。在一些具體實施例中，此方法進一步包括投予有效治療症狀之藥劑。在一些具體實施例中，該藥劑係有效降低尿酸之組織含量。在一些具體實施例中，藥劑為非類固醇消炎藥物(NSAID)、秋水仙素、皮質類固醇、親腎上腺皮質激素(ACTH)、羧苯磺胺(probenecid)、沙芬吡宗(sulfinpyrazone)或異噻呤醇。在一些具體實施例中，藥劑為異噻呤醇。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中治療或預防血尿酸過高之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在處於發展其特徵為尿酸之異常組織含量之症狀之經增加危險下之病患中，預防該症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前



體藥物。在一些具體實施例中，症狀係選自痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中治療痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中治療痛風之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，此方法進一步包括投予有效治療痛風之藥劑。在一些具體實施例中，藥劑為異嘌呤醇。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中預防形成或降低鬆石/痛風石之大小之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在病患中治療次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶 (HPRT) 缺乏之方法，其包括對該病患投予本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種醫藥組合物，其包含：本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；異嘌呤醇；及視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種醫藥組合物，其包含：本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；至少一種藥劑，選自下列組成之組群：非類固醇消炎藥物 (NSAID)、異丁苯丙酸 (ibuprofen)、那丙新 (naproxen)、秋水仙素、羧苯磺胺 (probenecid) 及沙芬吡宗 (sulfapyrazone)；及視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

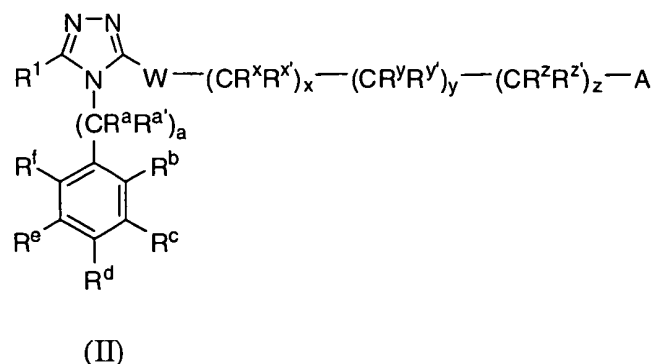
在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為可用於治療水腫與高血壓之醫藥組合物，其亦保持尿酸含量在預處理含量下或造成尿酸含量上之降低，該組合物包含：至少一種抗高血壓劑；尿酸含量保持或降低量之式 (I) 化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；及視情況選用之一或多

種藥學上可接受之載劑。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為可用於治療癌症之醫藥組合物，其亦保持尿酸含量在預處理含量下或造成尿酸含量上之降低，該組合物包含：至少一種抗癌劑；尿酸含量保持或降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；及視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為可用於降低化學療法在癌症病患中之副作用之醫藥組合物，其包含：尿酸含量保持或降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；及視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明係提供式(II)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



其中：

W 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(視情況經取代之烷基)、

CH_2 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2NH ；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、
 NO_2 、 NH_2 、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)、 SO_2CH_3 、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 CO_2 -烷基、視情況經取代之烷基、
 視情況經取代之烯基、視情況經取代之烷氧基、視情
 況經取代之 S-烷基、視情況經取代之環烷基、視情況
 經取代之雜環、視情況經取代之芳基或視情況經取代
 之雜芳基；

a 為 0, 1 或 2；

R^a 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；

$\text{R}^{a'}$ 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^a 與 $\text{R}^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代
 之 3-, 4-, 5- 或 6-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及
 S 之雜原子；

R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 及 R^f 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、
 CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、
 OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、
 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$
 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、
 環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、

環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取

代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；或

R^b 與 R^c ，或 R^c 與 R^d ，或 R^d 與 R^e ，或 R^e 與 R^f ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^z 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或

7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子；

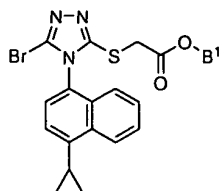
A為H、C(O)O-B¹或C(O)NH-B²；其中

B¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或藥學上可接受之陽離子；

B²為H或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且其中

所有烷基、伸烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團可視情況進一步經取代；

且其條件是，化合物不為



在一些具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物。

在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受鹽。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受溶劑合物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受多晶型物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受酯類。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受互變異構物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II)化合物之藥學上可接受前體藥物。

在一些具體實施例中，W為CH₂、CH₂O、CH₂S或CH₂NH。

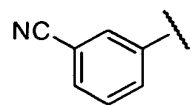
在進一步或其他具體實施例中，W為CH₂。在進一步或其他具體實施例中，W為CH₂O。在進一步或其他具體實施例

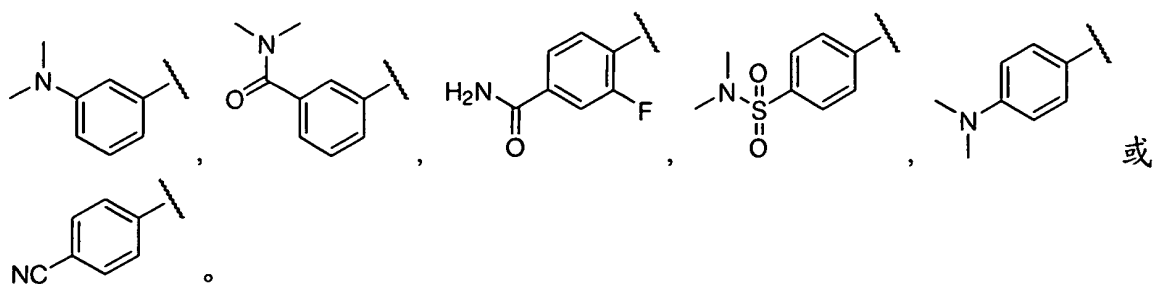


中，W 為 CH_2S 。在進一步或其他具體實施例中，W 為 CH_2NH 。在其他具體實施例中，W 為 O、S、 S(O) 、 S(O)_2 、NH、N(視情況經取代之烷基)。在進一步或其他具體實施例中，W 為 O、S 或 NH。在進一步或其他具體實施例中，W 為 S、 S(O) 、 S(O)_2 。在進一步或其他具體實施例中，W 為 O。在進一步或其他具體實施例中，W 為 S。在進一步或其他具體實施例中，W 為 NH。

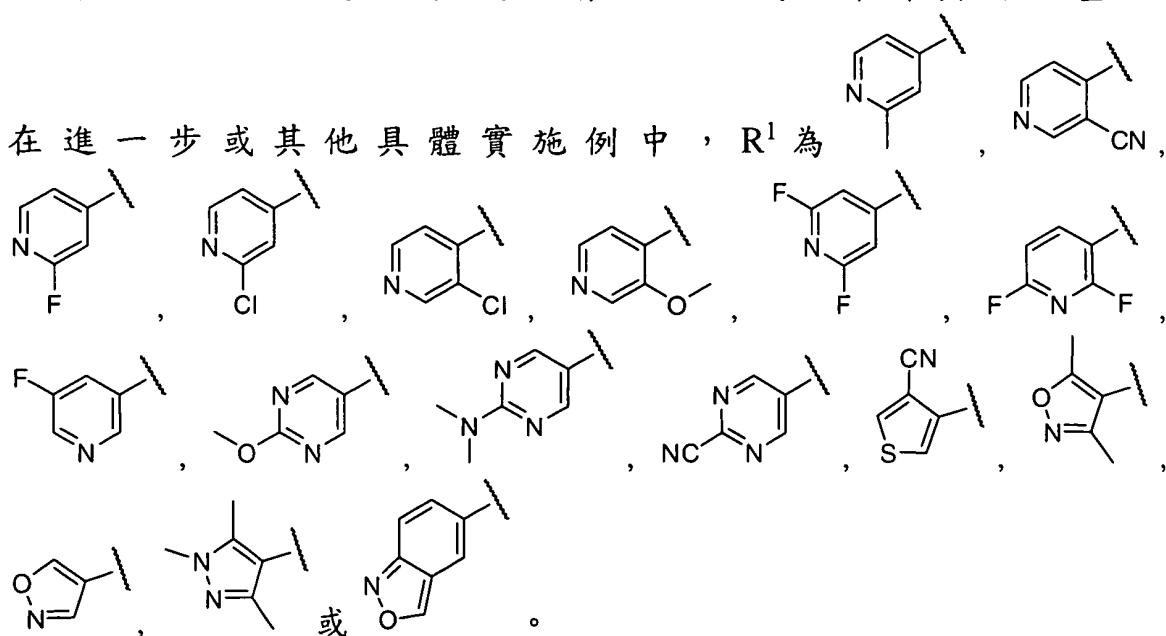
在一些具體實施例中， R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 或 CO_2 -烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 H。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 Cl 或 Br。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 Br。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 CH_2F 、 CF_2H 或 CF_3 。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 CN、OH 或 NO_2 。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 NH_2 、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 SO_2NHCH_3 。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為 COOH 或 CO_2 -烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之烷基或烯基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之烷氧基或視情況經取代之 S-烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之環烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之雜環。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代

之芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之苯基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之萘基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之烷基或烯基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之烷氧基或經取代之S-烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之環烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之雜環。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之苯基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之萘基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 CH_2 、 CH_3 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為





在進一步或其他具體實施例中，R¹為視情況經取代之吡啶基、視情況經取代之嘧啶基、視情況經取代之噻唑基、視情況經取代之呋喃基、視情況經取代之硫苯基、視情況經取代之吡唑基、視情況經取代之喹唑基、視情況經取代之異喹唑基、視情況經取代之吲哚基、視情況經取代之異吲哚基、視情況經取代之吡嗪基、視情況經取代之苯并呋喃基、視情況經取代之苯并硫苯基、視情況經取代之吲唑基、視情況經取代之苯并噻唑基、視情況經取代之嘌呤基、視情況經取代之喹啉基或視情況經取代之苯并異喹唑基。



在一些具體實施例中，W為S，且R¹為H、F、Cl、Br、CH₂F、CF₂H、CF₃、NH₂、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中，W為O；且

R^1 為 H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基。在進一步或其他具體實施例中，W 為 S；且 R^1 為 Br。

在一些具體實施例中，a 為 0。在進一步或其他具體實施例中，a 為 1。在進一步或其他具體實施例中，a 為 2。在進一步或其他具體實施例中，a 為 0 或 1。在進一步或其他具體實施例中，a 為 1， R^a 為 H，且 $R^{a'}$ 為 H。

在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3-、4-、5- 或 6-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3-、4-、5- 或 6-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成未經取代之 3-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 4-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成未經取代之 4-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 5-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子

一起形成經取代之5-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成未經取代之5-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之6-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成經取代之6-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成未經取代之6-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-, 4-, 5-或6-員環，包含1個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-, 4-, 5-或6-員環，包含1個氧原子。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-, 4-, 5-或6-員環，包含1個氮原子。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-, 4-, 5-或6-員環，包含1個硫原子。在進一步或其他具體實施例中， R^a 與 $R^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3-, 4-, 5-或6-員環，包含2個選自O、N及S之雜原子。

在一些具體實施例中，W為S， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基，且a為0。在一些具體實施例中，W為O， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基，且a為0。在進一步或其他具

體實施例中，W為S， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基，且a為1。在進一步或其他具體實施例中，W為S， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、視情況經取代之苯基或視情況經取代之雜芳基，a為1， R^a 為H，且 $R^{a'}$ 為H。

在一些具體實施例中，A為H。在一些具體實施例中，A為 $C(O)O-B^1$ 。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)OH$ 。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)O$ -視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)O$ -視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)O$ -視情況經取代之 C_{1-2} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)O$ -經取代之 C_{1-2} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)O-C_{1-2}$ 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為羧酸根陰離子，伴隨著藥學上可接受之陽離子。在一些具體實施例中，A為 $C(O)NH-B^2$ 。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH_2$ 。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH$ -視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH$ -視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH$ -視情況經取代之 C_{1-2} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH$ -經取代之 C_{1-2} 烷基。在進一步或其他具體實施例中，A為 $C(O)NH-C_{1-2}$ 烷基。

在一些具體實施例中，x為0。在進一步或其他具體實施例中，x為1。在進一步或其他具體實施例中，y為0。在進

一步或其他具體實施例中， y 為 1。在進一步或其他具體實施例中， z 為 0。在進一步或其他具體實施例中， z 為 1。在一些具體實施例中， x 為 0， y 為 0，且 z 為 0。在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 0，且 z 為 0。在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 1，且 z 為 0。在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 1，且 z 為 1。

在進一步或其他具體實施例中， z 為 0，且 A 為 $C(O)O-B^1$ 。在進一步或其他具體實施例中， z 為 0， A 為 $C(O)O-B^1$ ，且 B^1 為 H 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0，且 A 為 $C(O)O-B^1$ 。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0， A 為 $C(O)O-B^1$ ，且 B^1 為 H 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， x 為 1，且 R^x 不為 H。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 不為 H。在進一步或其他具體實施例中， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 不為 H。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 不為 H。在進一步或其他具體實施例中， x 為 1，且 R^x 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， x 為 1，且 R^x 為甲基。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 為甲基。在進一步或其他具體實施

例中， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 為甲基。在進一步或其他具體實施例中， A 為 $C(O)O-B^1$ ， x 為 1，且 R^x 與 $R^{x'}$ 為甲基。

在一些具體實施例中， z 為 0，且 A 為 H 。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0，且 A 為 H 。在進一步或其他具體實施例中， R^x 不為 H 。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 不為 H 。

在進一步或其他具體實施例中， R^x 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0， A 為 H ，且 R^x 不為 H 。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0， A 為 H ，且 R^x 與 $R^{x'}$ 不為 H 。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0， A 為 H ，且 R^x 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， y 為 0， z 為 0， A 為 H ，且 R^x 與 $R^{x'}$ 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在一些具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H 。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 及 $R^{z'}$ 之至少一個不為 H 。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 及 $R^{z'}$ 之至少兩個不為 H 。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 與 $R^{z'}$ 之至少一個為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 與 $R^{z'}$ 之至少一個為經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 與 $R^{z'}$ 之至少一個為 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x ， $R^{x'}$ ， R^y ， $R^{y'}$ ， R^z 與 $R^{z'}$ 之至少一個為視情況經取代之甲基。在進一步或其他

具體實施例中， $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 與 $R^{z'}$ 之至少一個為經取代之甲基。在進一步或其他具體實施例中， $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 與 $R^{z'}$ 之至少一個為甲基。在進一步或其他具體實施例中， $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 與 $R^{z'}$ 之至少一個為視情況經取代之乙基。在進一步或其他具體實施例中， $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 與 $R^{z'}$ 之至少一個為經取代之乙基。在進一步或其他具體實施例中， $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 與 $R^{z'}$ 之至少一個為乙基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為視情況經取代之甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為經取代之甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為視情況經取代之乙基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為經取代之乙基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 為乙基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 為視情況經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 為經取代之 C_{1-3} 烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 為 C_{1-3} 烷基。在一些具體實施例中， x, y 及 z 係各為1，且 $R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 及 $R^{z'}$ 係各為H。

在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經

稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中, R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子, 且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中, R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子, 且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中, R^z 與 $R^{z'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子, 且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中, R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子, 且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環, 視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中, R^y 與 R^z 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環, 視情況包含1

或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-、6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^z 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-、6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。

在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中，該環為3-員環。在進一步或其他具體實施例中，該環為4-員環。在進一步或其他具體實施例中，該環為5-員環。在進一步或其他具體實施例中，該環為6-員環。在進一步或其他具體實施例中，該環為7-員環。在進一步或其他具體實施例中，該環不包含任何雜原子。在進一步或其他具體實施例中，該環包含1個雜原子。在進一步或其他具體實施例中，該環包含1個氧原子。在進一步或其他具體實施例中，該環包含1個硫原子。在進一步或其他具體實施例中，該環包含1個氮原子。在進一步或其他具體實施例中，該環包含2個雜原子。在進一步或其他具體實施例中，該環係為未經取代。在進一步或其他具體實施例中，該環包含至少一個取代基。在進一步或其他具體實施例中，該環包

含至少兩個取代基。在進一步或其他具體實施例中，該環包含至少三個取代基。在進一步或其他具體實施例中，該環為非芳族。在進一步或其他具體實施例中，該環為芳族。

在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3-6員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族4員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族5員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族6員環。在進一步或其他具體實施例中， R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3-6員環。在進一步或其他具體實施例中， R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3員環。在進一步或其他具體實施例中， R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族4員環。在進一步或其他具體實施例中， R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族5員環。在進一步或其他具體實施例中， R^y 與 $R^{y'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族6員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3-6員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情

況經取代之非芳族3員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族4員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族5員環。在進一步或其他具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族6員環。

在一些具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 係各獨立為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中 R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基或環丙基甲基； R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、苯基或環丙基甲基；或 R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4、5-或6-員雜環。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 之至少一個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 之兩個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 之三個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 之至少一個為H。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 之至少一個為H，且至少一個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^b , R^c ,

R^d , R^e 及 R^f 係各獨立為 H、Cl、 CF_3 、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、 OR' 或 CO_2H 。

在進一步或其他具體實施例中， R^d 不為 H。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為烷基、環烷基或環丙基甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為甲基或乙基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為環烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為環丙基、環丁基或環戊基。

在一些具體實施例中， R^b 與 R^c ，或 R^c 與 R^d ，或 R^d 與 R^e ，或 R^e 與 R^f ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基。

在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、

烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基。

在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。

在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族7-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之芳族5-, 6-或7-員環。在一些具體實施例

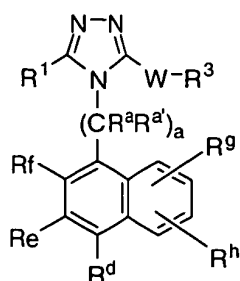
中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之芳族5-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之芳族6-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之芳族7-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之非芳族5-, 6- 或7-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之非芳族5-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之非芳族6-員環。在一些具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成經取代之非芳族7-員環。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，包含1個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6- 或7-員環，包含1個氧原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，包含1個硫原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，包含1個氮原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，包含2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個

碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1個氮原子。在進一步或其他具體實施例中， R^b 與 R^c 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，視情況包含1個氮原子。在一些具體實施例中， R^c 與 R^d 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基。

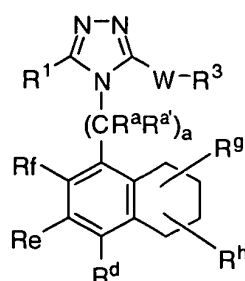
在進一步或其他具體實施例中， R^c 與 R^d 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或

7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在進一步或其他具體實施例中， R^c 與 R^d 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族6-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。

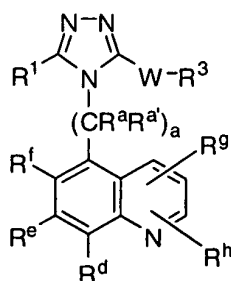
本發明之另一方面係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



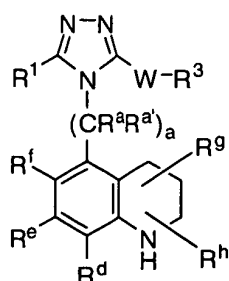
(II-A)



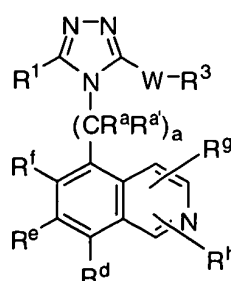
(II-B)



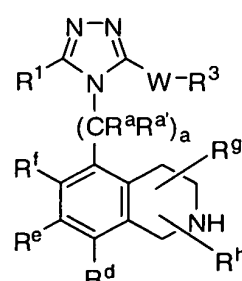
(II-C)



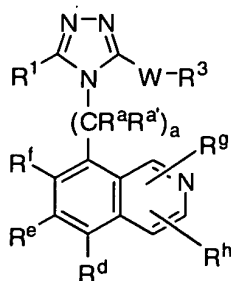
(II-D)



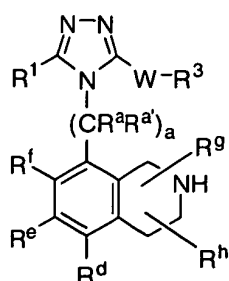
(II-E)



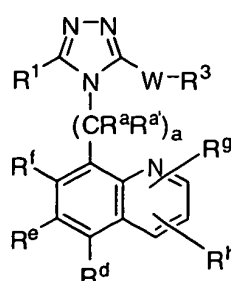
(II-F)



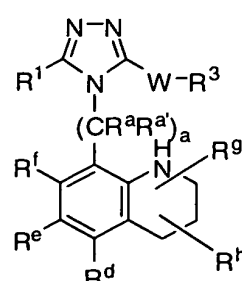
(II-G)



(II-H)



(II-I)



(II-J)

其中：

W 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(視情況經取代之烷基)、

CH_2 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2NH ；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、
 NO_2 、 NH_2 、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)、 SO_2CH_3 、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 CO_2 -烷基、視情況經取代之烷基、
 視情況經取代之烯基、視情況經取代之烷氧基、視情
 況經取代之 S-烷基、視情況經取代之環烷基、視情況
 經取代之雜環、視情況經取代之芳基或視情況經取代
 之雜芳基；

a 為 0, 1 或 2；

R^a 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；

$\text{R}^{a'}$ 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^a 與 $\text{R}^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成 3-, 4-, 5- 或 6-員
 環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、
 CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、
 OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、
 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、
 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中
 R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、
 環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；
 R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、
 環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-, 5-或6-員雜環；

R^3 為 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-A$ ；其中

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

$R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6-或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

A 為 H、 $C(O)O-B^1$ 或 $C(O)NH-B^2$ ；其中

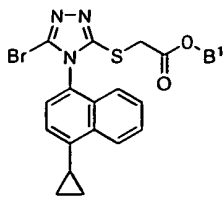
B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；

B^2 為 H 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且其中

所有烷基、伸烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團可視情況進一步經取代；

且其條件是，化合物不為





在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之新陳代謝產物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受鹽。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受溶劑合物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受多晶型物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受酯類。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受互變異構物。在進一步或其他具體實施例中，本發明係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物之藥學上可接受前體藥物。

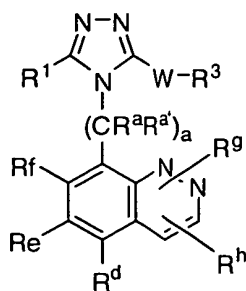
在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-A)化合物。在

一些具體實施例中，本發明係提供式(II-B)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-C)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-D)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-E)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-F)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-G)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-H)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-I)化合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-J)化合物。

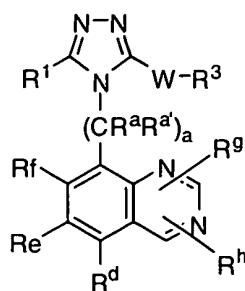
在進一步或其他具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 係各獨立為H、Cl、 CF_3 、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、 OR' 或 CO_2H 。在一些具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 之至少一個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 之兩個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 之三個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 之至少一個為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d , R^e , R^f , R^g 及 R^h 之至少一個為H，且至少一個不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d 不為H。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為視情況經取代之烷基、環烷基或環丙基甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為經取代之烷基、環烷基或環丙基甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為烷基、環烷基或環丙基甲基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為甲基或乙基。在進一步或其他具體實施例

中， R^d 為環烷基。在進一步或其他具體實施例中， R^d 為環丙基、環丁基或環戊基。

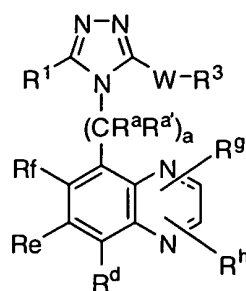
本發明之另一方面係提供式(IIK)、(IIL)、(IIM)、(IIN)、(IIO)或(IIP)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



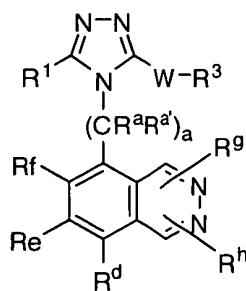
(II-K)



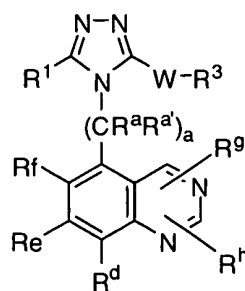
(II-L)



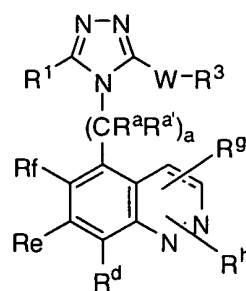
(II-M)



(II-N)



(II-O)



(II-P)

其中：

R^g 與 R^h 係各獨立為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-

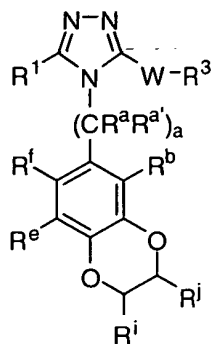
丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、
環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取
代之飽和或不飽和4-, 5-或6-員雜環。

在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-K)、(II-L)、
(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物。在一些具體實施例中，
本發明係提供式(II-K)、(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)
化合物之新陳代謝產物。在一些具體實施例中，本發明係
提供式(II-K)、(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥
學上可接受鹽。在一些具體實施例中，本發明係提供式
(II-K)、(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥學上可
接受溶劑合物。在一些具體實施例中，本發明係提供式
(II-K)、(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥學上可
接受多晶型物。在一些具體實施例中，本發明係提供式
(II-K)、(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥學上可
接受酯類。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-K)、
(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥學上可接受互
變異構物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-K)、
(II-L)、(II-M)、(II-N)、(II-O)或(II-P)化合物之藥學上可接受前
體藥物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-K)化合
物。在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-L)化合物。
在一些具體實施例中，本發明係提供式(II-M)化合物。在一
些具體實施例中，本發明係提供式(II-N)化合物。在一些具
體實施例中，本發明係提供式(II-O)化合物。在一些具體實

施例中，本發明係提供式(II-P)化合物。

在其他具體實施例中，本發明係提供式(II-Q)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



(II-Q)

其中：

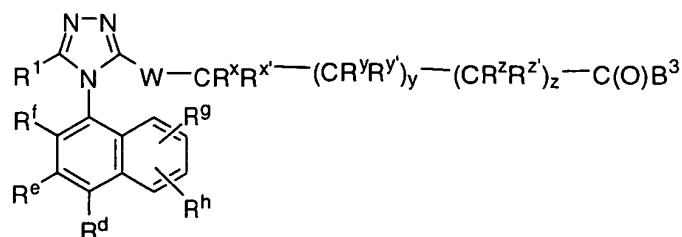
R^i 與 R^j 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環。

在進一步或其他具體實施例中，W為O或S。在進一步或其他具體實施例中，W為S。在進一步或其他具體實施例中， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、 CH_3 或視情況經取代之苯基。在進一步或其他具體實施例中，a為0。在進一步或其他具體實施例中， R^a 為H，且 $R^{a'}$ 為H。在進一步或其他具體實施例中，W為O或S； R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 、 CH_3 或視情況經取代之苯基；且a為0。在某些具體實施例中，於本文中所提供者為下式化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



其中：

W為O或S；

R^1 為H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{S-烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

R^e 、 R^f 、 R^g 及 R^h 係各獨立為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 CN 、甲基、乙基、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 OH 、 OCH_3 或 OCH_2CH_3 ；

R^d 為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、
OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、
 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$
或 $S(O)_2NR'R''$ ；

R' 與 R'' 為視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜芳基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^z 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I 或 C_{1-3} 烷基；或

R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，
或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯，或於活體內經生物代謝成 OH 或 O- 之基團（意即羧酸之前體藥物）；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之

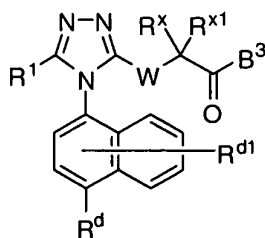
陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，若 R^{d-h} 係全為 H，則 R^1 不為 H、Me、Et、二取代之苯基或 4-吡啶基。在某些具體實施例中，若 R^d 為 NMe_2 ，且 R^{e-h} 係全為 H，則 R^1 不為未經取代之苯基。

在特殊具體實施例中， R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基； R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或 R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環。

在特殊具體實施例中，本文中所提供者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W 為 O 或 S；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-CO_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-4}

烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} S-烷基、 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

R^d 為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、芳基、雜芳基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHR' 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 SO_3R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或 R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4、5-或6-員環；

R^x 與 $R^{x'}$ 係各獨立為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；或

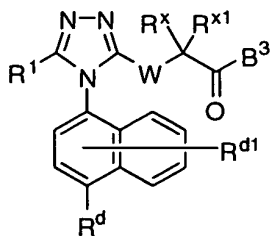
R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

在一些特殊具體實施例中，本文中所提供者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，
其中：

W 為 O 或 S；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{S-烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

R^d 為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、

$S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或 R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員環；

R^x 為 F、Cl、Br、I 或鹵烷基；

$R^{x'}$ 係獨立為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；且

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

本發明之另一方面係提供一種在需要經降低尿酸含量之

病患之一或多種組織或器官中降低尿酸含量之方法，其包括對該病患投予尿酸含量降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，病患具有特徵為異常高含量之尿酸在病患之一或多種組織或器官中之病症。

在進一步或其他具體實施例中，此病症之特徵為尿酸之過度生產、尿酸之低排泄、腫瘤溶解、血液病症或其組合。在進一步或其他具體實施例中，血液病症為紅血球增多症或髓樣化生。在進一步或其他具體實施例中，需要經降低血清尿酸含量之病患係患有痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約1%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約2%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約5%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約10%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約12%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病

患之一或多種組織或器官中經降低達至少約15%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約20%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約25%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約30%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約40%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約50%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約60%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約70%。在進一步或其他具體實施例中，尿酸含量係在病患之一或多種組織或器官中經降低達至少約75%。

在進一步或其他具體實施例中，組織或器官為血液。在進一步或其他具體實施例中，血液尿酸含量係經降低達至少約0.5毫克/公合。在進一步或其他具體實施例中，血液尿酸含量係經降低達至少約1毫克/公合。在進一步或其他具體實施例中，血液尿酸含量係經降低達至少約2毫克/公合。

在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種新陳代謝產物。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接

受鹽。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接受溶劑合物。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接受多晶型物。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接受酯類。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接受互變異構物。在進一步或其他具體實施例中，係投予本文中所揭示化合物之一或多種藥學上可接受前體藥物。

本發明之又再另一方面係提供一種在病患中降低尿酸生產，增加尿酸排泄或兩者之方法，其包括對該病患投予本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

本發明之另一方面係提供一種在病患中治療或預防血尿酸過高之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，其中該量係有效降低尿酸之含量。

本發明之另一方面係提供一種治療患有特徵為尿酸之異常組織或器官含量之症狀之病患之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，症狀之特徵為尿酸之低組織含量。在進一步或其他具體實施例中，症狀之特

徵為尿酸之高組織含量。在進一步或其他具體實施例中，症狀係選自痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。在進一步或其他具體實施例中，症狀為痛風。在進一步或其他具體實施例中，症狀為關節發炎。在進一步或其他具體實施例中，關節發炎係因尿酸結晶在關節中之沉積所造成。在進一步或其他具體實施例中，尿酸結晶係被沉積在關節流體(滑液)或關節內襯(滑膜內襯)中。在其他具體實施例中，此方法進一步包括投予有效治療症狀之藥劑。在進一步或其他具體實施例中，藥劑係有效降低尿酸之組織含量。在進一步或其他具體實施例中，藥劑為非類固醇消炎藥物(NSAID)、秋水仙素、皮質類固醇、親腎上腺皮質激素(ACTH)、羧苯磺胺(probenecid)、沙芬吡宗(sulfinpyrazone)或異噻呤醇。在進一步或其他具體實施例中，藥劑為異噻呤醇。

本發明之又再另一方面係提供一種在處於發展其特徵為尿酸之異常組織含量之症狀之經增加危險下之病患中，預防該症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，症狀係選自痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟

疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病。

本發明之另一方面係提供一種在病患中治療痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

本發明之另一方面係提供一種在病患中治療痛風之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。在一些具體實施例中，此方法進一步包括投予有效治療痛風之藥劑。在進一步或其他具體實施例中，藥劑為異噻呤醇。

本發明之另一方面係提供一種在病患中預防形成或降低鬆石/痛風石之大小之方法，其包括對該病患投予有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

本發明之另一方面係提供一種在病患之一或多種組織或器官中降低尿酸含量之方法，其包括對該病患投予尿酸含

量降低量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，其中在尿酸含量上之降低會造成降低高血壓或心血管事件。

本發明之另一方面係提供一種在病患中治療次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶 (HPRT) 缺乏之方法，其包括對該病患投予本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

本發明之其他方面係提供可用於降低尿酸含量之醫藥組合物，其包含：

- i) 足量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，以降低尿酸含量；與
- ii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明之其他方面係提供可用於降低高血壓或心血管事件之醫藥組合物，其包含：

- i) 足量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，以降低尿酸含量；與
- ii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明之其他方面係提供一種醫藥組合物，其包含：

- i) 本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或

前體藥物；

ii) 異噻呤醇；及

iii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明之其他方面係提供可用於治療水腫與高血壓之醫藥組合物，其亦保持尿酸含量在預處理含量下或造成尿酸含量上之降低，該組合物包含：

i) 抗高血壓劑；

ii) 尿酸含量保持或降低量之式(II)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；及

iii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明之其他方面係提供可用於治療癌症之醫藥組合物，其亦保持尿酸含量在預處理含量下或造成尿酸含量上之降低，該組合物包含：

i) 抗癌劑；

ii) 尿酸含量保持或降低量之式(II)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；及

iii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑。

本發明之其他方面係提供可用於降低化學療法在癌症病患中之副作用之醫藥組合物，該組合物包含：

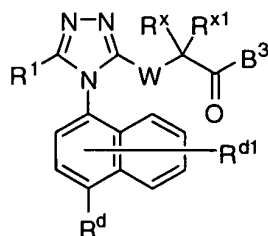
i) 尿酸含量保持或降低量之式(II)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物；與

ii) 視情況選用之一或多種藥學上可接受之載劑；

其中該副作用係關於經提高之尿酸含量。

本發明係提供在病患中調節尿酸含量之方法，其包括對該病患投予有效含量調節量之本文中所揭示之化合物。本發明亦提供關於在病患中治療尿酸新陳代謝作用及所形成病痛之病症之醫藥組合物與方法，譬如痛風、痛風性關節炎、炎性關節炎、腎臟病、腎石病(腎石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中之沉積、尿石病(結石在尿道中之形成)、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積、Lesch-Nyhan 徵候簇及/或 Kelley-Seegmiller 徵候簇。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W 為 O 或 S；

R¹ 為 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-₄ 烷基)、-N(C₁-₄ 烷基)(C₁-₄ 烷基)、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-CO₂-C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烯基、C₁-₄ 烷氧基、C₁-₄ S-烷基、C₃-₆ 環烷基、視情況經取代之 C₁-₆ 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經

取代之5或6員雜芳基；

R^d 為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、芳基、雜芳基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHR' 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 SO_3R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4、5-或6-員環；

R^x 與 $R^{x'}$ 係各獨立為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況

經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'或S(O)₂NR'R"；或

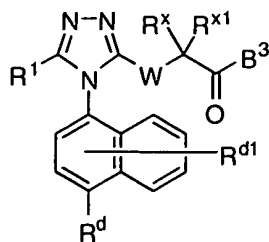
R^x與R^{x'}和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子；B³為OB¹、NB²₂，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各B²係獨立為H或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W為S。在一些具體實施例中，W為O。在一些具體實施例中，B³為OB¹。在一些具體實施例中，B¹為鹼(alkali)土金屬陽離子或鹼(alkaline)土金屬陽離子。在一些具體實施例中，B³為NB²₂。任何前述技術方案之化合物，其中B³為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中，R^x與R^{x'}係獨立為H、F、CF₃或甲基。在一些具體實施例中，R^x為F，且R^{x1}為F。在一些具體實施例中，R¹為H、F、Cl、Br、CH₂F、CF₂H、CF₃、NH₂或CH₃。在一些具體實施例中，R¹為Br。在一些具體實施例中，R^d為H、F、Cl、Br、I、CF₃或CN。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W 為 O 或 S；

R¹ 為 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄S-烷基、C₃₋₆ 環烷基、視情況經取代之 C₁₋₆ 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^d 為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NO₂、NH₂、NHR'、NR'R''、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R''、SO₃H、SO₃R'、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR' 或 S(O)₂NR'R''；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔

基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'或S(O)₂NR'R"；

各R'係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各R"係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-, 5-或6-員環；

R^x為F、Cl、Br、I或C₁-C₃氟烷基；

R^x'係獨立為H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'或S(O)₂NR'R"；且

B³為OB¹、NB²₂，或胺基酸殘基或其烷基酯；

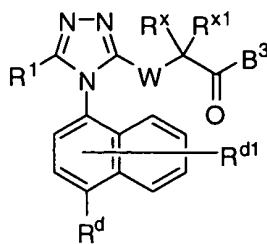
B¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或藥學上可接受之陽離

子；且

各 B^2 係獨立為H或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W為S。在一些具體實施例中，W為O。在一些具體實施例中， B^3 為 OB^1 。在一些具體實施例中， B^1 為鹼(alkali)土金屬陽離子或鹼(alkaline)土金屬陽離子。在一些具體實施例中， B^3 為 NB^2_2 。任何前述技術方案之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 係獨立為H、F、甲基或 CF_3 。在一些具體實施例中， R^x 為F，且 R^{x1} 為F。在一些具體實施例中， R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 或 CH_3 。在一些具體實施例中， R^1 為Br。在一些具體實施例中， R^d 為F、Cl、Br、I、 CF_3 或CN。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W為O或S；

R^1 為鹵基或鹵烷基；

R^d 為H；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視

情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員環；

R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 係各獨立為 H 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；或

R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之

非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W 為 S。在一些具體實施例中，W 為 O。在一些具體實施例中， B^3 為 OB^1 。在一些具體實施例中， B^1 為鹼 (alkali) 土金屬陽離子或鹼 (alkaline) 土金屬陽離子。在一些具體實施例中， B^3 為 NB^2_2 。在一些具體實施例中， B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中， R^x 與 R^{x1} 係獨立為 H、F、 CF_3 或甲基。在一些具體實施例中， R^x 為甲基，且 R^{x1} 為甲基。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種治療痛風之方法，其包括對有需要之個體投予治療上有效量之本文中所揭示之化合物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在個體中治療血尿酸過高之方法，其中包括對有需要之個體投予治療上有效量之本文中所揭示之化合物。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之本文中所揭示之化合物，與藥學上可接受之賦形劑。在一些具體實施例中，化合物之治療上有效量係為治療上有效治療痛風之量。

本文所述任何化合物之藥學上可接受鹽係包括苺星

(benzathine)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅、苄苯乙胺、氯苄咪唑、二乙基寧(diethylunine)、六氫吡啶、丁三醇胺、鋇及銻鹽。在一些具體實施例中，本文中所述任何化合物之B¹為苄星(benzathine)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、甲基葡胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉、鋅、苄苯乙胺、氯苄咪唑、二乙基寧(diethylunine)、六氫吡啶、丁三醇胺、鋇或銻陽離子。

發明詳述

本發明之新穎特徵係特別敘述於隨文所附之請求項中。本發明之特徵與優點之更良好地瞭解可參考所提出其中利用本發明原理之說明性具體實施例之下文詳細說明而獲得。

雖然本發明之較佳具體實施例已於本文中顯示與描述，但此種具體實施例僅藉由實例方式提供。對本文中所述之本發明具體實施例之不同替代方式可被採用於實施本發明。所意欲的是，下述請求項係定義本發明之範圍，且在此等請求項範圍內之方法與結構及其等效事物係藉以被涵蓋。

於本文中使用的段落標題僅供建構目的，而非欲被解釋為限制所述之主題事項。在本申請案中所引用之所有文件或部份文件，包括而不限於專利、專利申請案、論文、書籍、手冊及論述，係據此特別併於本文供參考，以供本文所陳述之目的。

方法：迷行尿酸含量

本發明亦提供可用於與迷行尿酸含量有關聯之疾病或疾病之方法。此方法包括對具有迷行含量之尿酸之病患投予有效量之如本文中所述之組合物，以恢復尿酸含量至可接受之含量或非迷行含量。本發明亦提供可在需要經降低尿酸含量之病患之一或多種組織或器官中用於降低尿酸含量之方法，其包括對該病患投予尿酸含量降低量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在病患中用於降低尿酸生產，增加尿酸排泄或兩者之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在病患中用於治療或預防血尿酸過高之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可用於治療患有特徵為尿酸之異常組織或器官含量之症狀之病患之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可用於治療患有痛風、反覆痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病之病患之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在處於發展其特徵為尿酸之異常組織含量之症狀之經增加危險下之病患中，用於預防該症狀之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在病患中用於治療痛風、反覆痛風發作、痛

風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠狀心臟疾病、Lesch-Nyhan 徵候簇、Kelley-Seegmiller 徵候簇、腎臟病、腎石、腎力衰竭、關節發炎、關節炎、尿石病、鉛中毒、副甲狀腺機能亢進、牛皮癬或肉狀瘤病之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在病患中用於治療痛風之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。本發明亦提供可在病患中用於預防形成或降低鬆石/痛風石之大小之方法，其包括對該病患投予有效量之如本文中所述之組合物。

特定化學術語

除非另有定義，否則於本文中所使用之所有技術與科學術語均具有如熟諳所請求主題事項所歸屬之技藝者一般所明瞭之相同意義。在有多個關於本文術語之定義之情況中，在此段落中者係佔優勢。在參考 URL 或其他此種鑒別器或網址之情況下，應明瞭的是，此種鑒別器可改變，且在網際網路上之特定資訊可變化無常，但相當資訊可藉由搜尋網際網路或其他適當參考來源而發現。其參考資料係証實此種資訊之有效性與公開傳播。

應明瞭的是，前文一般說明及下文詳細說明係僅為舉例與解釋，而並非所請求之任何主題事項之限制。在本申請案中，單數之使用係包括複數，除非另有特別敘述。必須指出的是，當於本專利說明書及隨文所附之請求項中使用時，單數形式"一種"、"一個"及"該"係包括複數指示物，除非內文另有清楚指述。亦應注意的是，"或"之使用係意

謂"及/或"，除非另有述及。再者，"包括(including)"一詞，以及其他形式譬如"包含(include)"、"加入(includes)"及"被包含(included)"之使用，並未受到限制。

標準化學術語之定義係參閱參考著作，包括 Carey 與 Sundberg "高等有機化學第4版" 第A (2000) 與B (2001) 卷，Plenum 出版社，New York。除非另有指出，否則係採用質譜、NMR、HPLC、IR 及 UV/Vis 光譜學與藥理學之習用方法。

在取代基係藉由其從左邊書寫至右邊之習用化學式所指定之情況下，其同樣地涵蓋由於將結構從右邊書寫至左邊所造成之化學上相同取代基。作為非限制性實例， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 係相當於 $-\text{OCH}_2-$ 。

除非另有指明，否則一般化學術語之使用，譬如惟不限於"烷基"、"胺"、"芳基"，係相當於其視情況經取代之形式。例如，於本文中使用的"烷基"係包括視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，本文所提出之化合物具有一或多個立體中心。在一些具體實施例中，各中心係以R或S組態或其組合存在。在一些具體實施例中，本文所提出之化合物具有一或多個雙鍵。在一些具體實施例中，各雙鍵係以E(反式)或Z(順式)組態或其組合存在。一種特定立體異構物、區域異構物、非對映異構物、對掌異構物或差向立體異構物之呈現，應明瞭係包括所有可能之立體異構物、區域異構物、非對映異構物、對掌異構物或差向立體異構物，及其混合物。因此，本文所提出之化合物包括所有個別組

態之立體異構物、區域異構性、非對映異構、對掌異構及差向立體異構形式，以及其相應之混合物。關於使一個特定立體中心反轉或保留不變之技術，及關於解析立體異構物之混合物者，可參閱例如 Furniss 等人(編著)，VOGEL 氏實用有機化學百科全書補充第5版，Longman 科學與技術公司，Essex, 1991, 809-816；與 Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

於本文中使用之"部份基團"、"化學部份基團"、"基團"及"化學基團"術語，係指分子之特定鏈段或官能基。化學部份基團經常被認為是被包埋在或經附加至分子之化學個體。

於本文中使用之"反應物"一詞係指用以產生共價鏈結之親核劑或親電子劑。

"鍵結"或"單鍵"術語係指當藉由該鍵結接合之原子被認為是較大亞結構之一部份時，在兩個原子或兩個部份基團間之化學鍵。

"選用"或"視情況"術語係意謂隨後所述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。例如，"視情況經取代之烷基"係意謂"烷基"或"經取代之烷基"。再者，視情況經取代之基團係意謂未經取代(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、完全取代(例如 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$)、經單取代(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)或在完全取代與經單取代中間任何位置之程度下經取代(例如 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ 等)。關於含有一或多個取代基之任何基團，此種基團並非意欲引進立體上不實用及/或合成上不可

行之任何取代或取代型式(例如,經取代之烷基包括視情況經取代之環烷基,其依次係被定義為包括視情況經取代之烷基,無限地可能)。因此,一般應明瞭任何所述取代基具有最高分子量為約1,000道爾吞,而更典型上為至高約500道爾吞(除非是在其中巨分子取代基係明顯地意欲之情況中,例如多肽、多醣、聚乙二醇、DNA、RNA等)。“經取代”基團係視情況以下述作為非限制性實例,被烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、烷基雜芳基、烷基環烷基、烷基環烯基、烷基雜環基、烷基芳基、環烷基烷基、環烯基烷基、雜環基烷基、芳烷基、雜芳烷基、雜芳烷基、雜烷基雜環基、雜烷基芳基、環雜烷基雜烷基、環烯基雜烷基、雜環基雜烷基、芳基雜烷基、雜芳基雜烷基、雜芳基雜烷基、鹵基、CN、NO₂、NR₂、OR、SR、C(O)R、CO₂R、CONR₂、SO₃R、S(O)₂R、S(O)₂NR₂或其類似基團取代,其中各R係獨立為烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、環烷基、環烯基、雜環基、芳基、雜芳基或其類似基團,或其中在相同原子上之兩個R基團一起採用,形成3-10員雜環。

於本文中使用的C₁-C_x,包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。僅舉例言之,稱為“C₁-C₄”之基團係表示有一至四個碳原子在此部份基團中,意即含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子之基團,範圍C₁-C₂與C₁-C₃也一樣。因此,僅舉例言之,“C₁-C₄烷基”表示有一至四個碳原子在烷基中,意即烷基係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異

丁基、第二-丁基及第三-丁基之中。無論其何時在本文中出現，數字範圍，譬如"1至10"，係指在特定範圍中之各整數；例如，"1至10個碳原子"係意謂1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子、6個碳原子、7個碳原子、8個碳原子、9個碳原子或10個碳原子。

於本文中使用的"低碳"一詞，且併用術語，譬如烷基、烯基或炔基(意即"低碳烷基"、"低碳烯基"或"低碳炔基")，係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分枝鏈飽和烴單基團，具有一至約六個碳原子，更佳為一至三個碳原子。實例包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、第三-戊基及己基。

於本文中使用的"烴"一詞，單獨或併用，係指僅含有碳與氫原子之化合物或化學基團。

於本文中使用的"雜原子"或"雜"術語，單獨或併用，係指碳或氫以外之原子。雜原子包括但不限於氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫，但不限於此等原子。在兩個或多個雜原子係存在之情況下，於一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子係與各另一個相同。在兩個或多個雜原子係存在之情況下，於一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子係與

其他不同。

於本文中使用的"烷基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分枝鏈飽和烴單基團，具有一至約十個碳原子，更佳為一至六個碳原子。實例包括但不限於甲基、乙基、正-丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、異戊基、新戊基、第三-戊基及己基，及較長烷基，譬如庚基、辛基等。無論其在本文中何時出現，數字範圍譬如" C_1-C_6 烷基"或" C_{1-6} 烷基"係意謂：在一些具體實施例中，烷基係由1個碳原子所組成；在一些具體實施例中，為2個碳原子；在一些具體實施例中，為3個碳原子；在一些具體實施例中，為4個碳原子；在一些具體實施例中，為5個碳原子；在一些具體實施例中，為6個碳原子。本發明定義亦涵蓋其中未指定數字範圍之"烷基"一詞之出現。在某些情況中，本文所述之"烷基"包括線性與分枝狀烷基、飽和與不飽和烷基及環狀與非環狀烷基。

於本文中使用的"伸烷基"一詞，單獨或併用，係指衍生自上文定義之單基團烷基之雙基。實例包括但不限於亞甲基($-CH_2-$)、伸乙基($-CH_2CH_2-$)、伸丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、異伸丙基($-CH(CH_3)CH_2-$)等。

於本文中使用的"烯基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分枝鏈烴單基團，具有一或多個碳-碳雙鍵，且具有二至約十個碳原子，更佳為二至約六個碳原子。此基團可環繞雙鍵呈順式或反式構形，且應明瞭係包括兩種異構物。實例包括但不限於乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、異丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。無論其何時在本文中出現，數字範圍，譬如"C₂-C₆烯基"或"C₂₋₆烯基"，係意謂：在一些具體實施例中，烯基係由2個碳原子所組成；在一些具體實施例中，為3個碳原子；在一些具體實施例中，為4個碳原子；在一些具體實施例中，為5個碳原子；在一些具體實施例中，為6個碳原子。本發明定義亦涵蓋其中未指定數字範圍之"烯基"一詞之出現。

於本文中使用的"伸烯基"一詞，單獨或併用，係指衍生自上文定義之單基團烯基之雙基。實例包括但不限於伸乙烯基(-CH=CH-)、伸丙烯基異構物(例如 -CH₂CH=CH- 與 -C(CH₃)=CH-)等。

於本文中使用的"炔基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分枝鏈烴單基團，具有一或多個碳-碳參鍵，且具有二至約十個碳原子，更佳為二至約六個碳原子。實例包括但不限於乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。無論其何時在本文中出現，數字範圍，譬如"C₂-C₆炔基"或"C₂₋₆炔基"，係意謂：在一些具體實施例中，炔基係由2個碳原子所組成；在一些具體實施

例中，為3個碳原子；在一些具體實施例中，為4個碳原子；在一些具體實施例中，為5個碳原子；在一些具體實施例中，為6個碳原子。本發明定義亦涵蓋其中未指定數字範圍之"炔基"一詞之出現。

於本文中使用的"伸炔基"一詞，單獨或併用，係指衍生自上文定義之單基團炔基之雙基。實例包括但不限於伸乙炔基 ($-C\equiv C-$)、伸炔丙基 ($-\text{CH}_2-C\equiv C-$) 等。

於本文中使用的"脂族"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之直鏈或分枝鏈、非環狀、飽和、部份不飽和或完全不飽和非芳族烴。因此，此術語係總稱地包括烷基、烯基及炔基。

於本文中使用的"雜烷基"、"雜烯基"及"雜炔基"術語，單獨或併用，係個別指視情況經取代之如上述之烷基、烯基及炔基結構，其中一或多個骨架鏈碳原子(及任何有關聯之氫原子，按適當方式)係各獨立被雜原子(意即碳以外之原子，譬如惟不限於氧、氮、硫、矽、磷、錫或其組合)或雜原子基團譬如惟不限於 $-O-O-$ 、 $-S-S-$ 、 $-O-S-$ 、 $-S-O-$ 、 $=N-N=$ 、 $-N=N-$ 、 $-N=N-NH-$ 、 $-P(O)_2-$ 、 $-O-P(O)_2-$ 、 $-P(O)_2-O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SnH_2-$ 等置換。

於本文中使用的"鹵烷基"、"鹵烯基"及"鹵炔基"術語，單獨或併用，係個別指視情況經取代之如上文定義之烷基、烯基及炔基，其中一或多個氫原子係被氟、氯、溴或碘原子或其組合置換。在一些具體實施例中，兩個或多個氫原子係被與各另一個相同之鹵原子置換(例如二氟甲

基)；在其他具體實施例中，兩個或多個氫原子係被不全部與彼此相同之鹵原子置換(例如1-氟基-1-氟基-1-碘基乙基)。鹵烷基之非限制性實例為氟基甲基與溴基乙基。鹵烯基之非限制性實例為溴基乙烯基。鹵炔基之非限制性實例為氟基乙炔基。

於本文中使用的"全鹵"一詞，單獨或併用，係指其中所有氫原子係被氟、氯、溴、碘或其組合置換之基團。因此，作為非限制性實例，"全鹵烷基"一詞係指如本文定義之烷基，其中所有H原子已被氟、氯、溴或碘或其組合取代。全鹵烷基之非限制性實例為溴基、氟基、氟基甲基。全鹵烯基之非限制性實例為三氯乙烯基。全鹵炔基之非限制性實例為三溴基丙炔基。

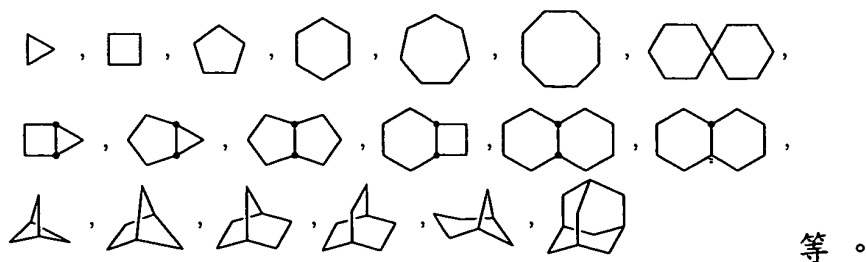
於本文中使用的"碳鏈"一詞，單獨或併用，係指任何烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基或雜炔基，其係為線性、環狀或其任何組合。若該鏈為鏈結之一部份，且該鏈結包含一或多個環作為核心主鏈之一部份，則對計算鏈長之目的而言，該"鏈"僅包含構成特定環之底部或頂部而非兩者之碳原子，且在環之頂部與底部於長度上並未相等之情況下，較短距離係被使用於決定鏈長。若該鏈含有雜原子作為主鏈之一部份，則此等原子並未被計算作為碳鏈長度之一部份。

於本文中使用的"環(cycle)"、"環狀"、"環(ring)"及"員環"術語，單獨或併用，係指任何以共價方式閉合之結構，包括如本文中所述之脂環族、雜環族、芳族、雜芳族及多環

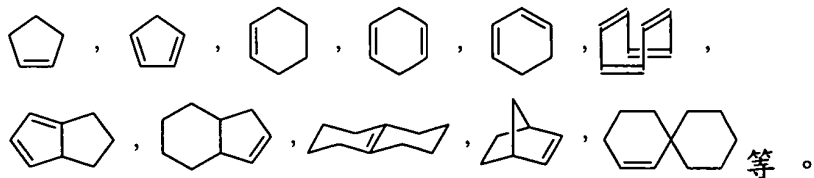
狀稠合或非稠合環系統。在一些具體實施例中，環係視情況經取代。在一些具體實施例中，環係形成稠合環系統之一部份。"員"一詞係意欲表示構成環之骨架原子之數目。因此，僅舉例言之，環己烷、吡啶、哌喃及嘧啶為六員環，而環戊烷、吡咯、四氫呋喃及噻吩為五員環。

於本文中使用的"稠合"一詞，單獨或併用，係指其中兩個或多個環共用一或多個鍵結之環狀結構。

於本文中使用的"環烷基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之飽和烴單基團環，含有三至約十五個環碳原子或三至約十個環碳原子。在一些具體實施例中，該化合物包含其他非環碳原子作為取代基(例如甲基環丙基)。無論其在本文中何時出現，數字範圍譬如" C_3 - C_6 環烷基"或" C_{3-6} 環烷基"係意謂：在一些具體實施例中，環烷基係由3個碳原子所組成(例如環丙基)；在一些具體實施例中，為4個碳原子(例如環丁基)；在一些具體實施例中，為5個碳原子(例如環戊基)；在一些具體實施例中，為6個碳原子(例如環庚)。本發明定義亦涵蓋其中未指定數字範圍之"環烷基"一詞之出現。再者，此術語包括稠合、非稠合、橋接及螺基團。稠合環烷基係含有二至四個稠合環，其中連接環為環烷基環，而其他個別環為脂環族、雜環族、芳族、雜芳族或其任何組合。實例包括但不限於環丙基、環戊基、環己基、十氫萘基及雙環并[2.2.1]庚基，及金剛烷基環系統。說明例包括但不限於下列部份基團：



於本文中使用的"環烯基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之烴非芳族單基團環，具有一或多個碳-碳雙鍵，及三至約二十個環碳原子、三至約十二個環碳原子或三至約十個環碳原子。此術語包括稠合、非稠合、橋接及螺基團。稠合環烯基係含有二至四個稠合環，其中連接環為環烯基環，而其他個別環為脂環族、雜環族、芳族、雜芳族或其任何組合。在一些具體實施例中，稠合環系統係越過作為碳-碳單鍵或碳-碳雙鍵之鍵結被稠合。環烯基之實例包括但不限於環己烯基、環戊二烯基及雙環并[2.2.1]庚-2-烯環系統。說明例包括但不限於下列部份基團：

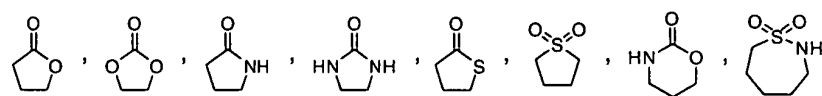
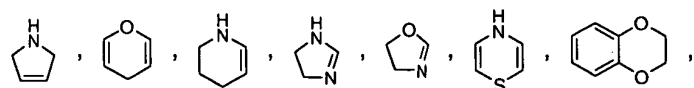
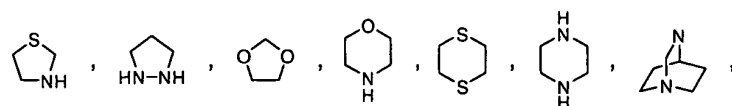
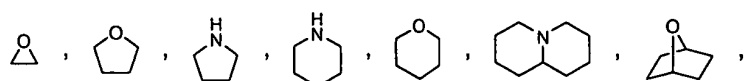


於本文中使用的"脂環基"或"脂環族"術語，單獨或併用，係指視情況經取代之飽和、部份不飽和或完全不飽和非芳族烴環系統，含有三至約二十個環碳原子、三至約十二個環碳原子或三至約十個環碳原子。因此，該術語係總稱地包括環烷基與環烯基。

於本文中使用的"非芳族雜環基"與"雜脂環基"術語，單獨或併用，係指視情況經取代之飽和、部份不飽和或完全不飽和非芳族環單基團，含有三至約二十個環原子，其中

一或多個環原子為碳以外之原子，獨立選自氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫之中，但不限於此等原子。在兩個或多個雜原子係存在於該環中之情況下，在一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子係與各另一個相同；在一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子之一部份或全部係與其他不同。此術語包括稠合、非稠合、橋接及螺基團。稠合非芳族雜環基含有二至四個稠合環，其中連接環為非芳族雜環，而其他個別環為脂環族、雜環族、芳族、雜芳族或其任何組合。稠合環系統係越過單鍵或雙鍵以及越過作為碳-碳、碳-雜原子或雜原子-雜原子之鍵結被稠合。此術語亦包括具有三至約十二個骨架環原子之基團，以及具有三至約十個骨架環原子者。在一些具體實施例中，非芳族雜環族亞單位之連接至其母分子係經由雜原子；在一些具體實施例中，經由碳原子。在一些具體實施例中，其他取代係經由雜原子或碳原子。作為非限制性實例，四氫咪唑非芳族雜環係經由其N原子(四氫咪唑-1-基或四氫咪唑-3-基)或任何其碳原子(四氫咪唑-2-基、四氫咪唑-4-基或四氫咪唑-5-基)連接至母分子。在某些具體實施例中，非芳族雜環含有一或多個羰基或硫代羰基，例如含有酮基-與硫基之基團。實例包括但不限於四氫吡咯基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫硫代吡喃基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、硫氧陸園基、六氫吡嗪基、一氫四園基、環氧丙烷基、環硫丙烷基、高六氫吡啶基、氧七園基、硫七園基、氧氮七園烯基、二氮七園

烯基、硫氮七圓烯基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-二氫吡咯基、3-二氫吡咯基、二氫吡啶基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二氧陸圓基、1,3-二氧伍圓基、二氫吡啶基、二硫陸圓基、二硫伍圓基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、四氫吡啶基、二氫咪啶基、四氫咪啶基、3-氮雙環并[3.1.0]己烷基、3-氮雙環并[4.1.0]庚烷基、3H-吡啶基及喹啉基。亦被稱為非芳族雜環之雜環烷基之說明例，包括：



等。此術語亦包括碳水化合物之所有環形式，包括但不限於單醣、雙醣及寡醣。

於本文中使用之"芳族"一詞，係指平面狀、環狀或多環狀環部份基團，具有去定域化之 π -電子系統，含有 $4n+2\pi$ 個電子，其中 n 為整數。在一些具體實施例中，芳族環係由五個原子所形成；在一些具體實施例中，為六個原子；在一些具體實施例中，為七個原子；在一些具體實施例中，為八個原子；在一些具體實施例中，為九個原子；在一些具體實施例中，為超過九個原子。芳族化合物係視情況經取代，且為單環狀或稠合環多環狀。芳族一詞涵蓋所有含碳環(例如苯基)及含有一或多個雜原子之環(例如吡啶)兩

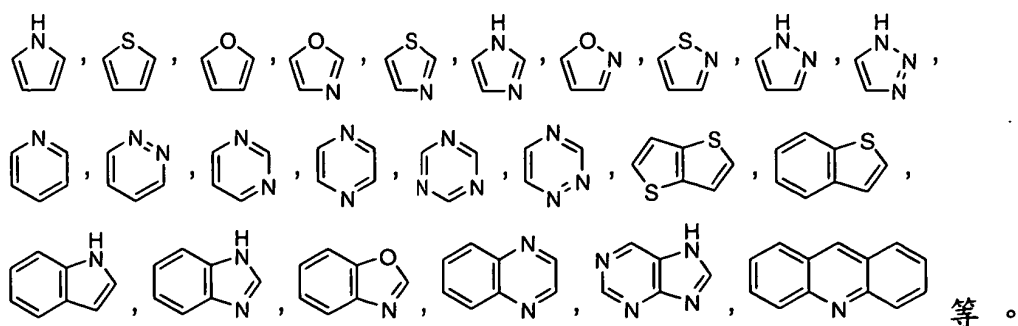
者。

於本文中使用的"芳基"一詞，單獨或併用，係指六至約二十個環碳原子之視情況經取代之芳族烴基，且包括稠合與非稠合芳基環。稠合芳基環基團含有二至四個稠合環，其中連接環為芳基環，而其他個別環為脂環族、雜環族、芳族、雜芳族或其任何組合。再者，芳基一詞包括含有六至約十二個環碳原子之稠合與非稠合環，以及含有六至約十個環碳原子者。單環芳基之非限制性實例包括苯基；稠合環芳基，包括萘基、菲基、蒽基、萘基；及非稠合雙芳基，包括聯苯基。

於本文中使用的"伸芳基"一詞，單獨或併用，係指衍生自上文定義之單基團芳基之雙基。實例包括但不限於1,2-伸苯基、1,3-伸苯基、1,4-伸苯基、1,2-伸萘基等。

於本文中使用的"雜芳基"一詞，單獨或併用，係指視情況經取代之芳族單基團，含有約五至約二十個骨架環原子，其中一或多個環原子為雜原子，獨立選自氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫之中，但不限於此等原子，且其附帶條件是，該基團之環未含有兩個相鄰O或S原子。在兩個或多個雜原子係存在於該環中之情況下，在一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子係與各另一個相同；在一些具體實施例中，該兩個或多個雜原子之一部份或全部係與其他不同。雜芳基一詞包括視情況經取代之稠合與非稠合雜芳基，具有至少一個雜原子。雜芳基一詞亦包括具有五至約十二個骨架環原子之稠合與非稠合雜芳基，以及具有五至約十個

骨架環原子者。在一些具體實施例中，結合至雜芳基係經由碳原子；在一些具體實施例中，經由雜原子。因此，作為非限制性實例，咪唑係經由任何其碳原子(咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)或其氮原子(咪唑-1-基或咪唑-3-基)連接至母分子。再者，於一些具體實施例中，雜芳基係經由任何或所有其碳原子及/或任何或所有其雜原子被取代。稠合雜芳基含有二至四個稠合環，其中連接環為雜芳族環。在一些具體實施例中，其他個別環為脂環族、雜環族、芳族、雜芳族或其任何組合。單環雜芳基之非限制性實例包括吡啶基；稠合環雜芳基，包括苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基；及非稠合雙雜芳基，包括聯吡啶基。雜芳基之其他實例係包括而不限於呋喃基、噻吩基、呋唑基、吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并硫苯基、苯并呋二唑基、苯并三唑基、咪唑基、吡啶基、異呋唑基、異噻啉基、吡嗪基、異噻唑基、異吡啶基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基等，及其氧化物，例如吡啶基-N-氧化物。雜芳基之說明例包括下列部份基團：



於本文中使用的"伸雜芳基"一詞，單獨或併用，係指衍生自上文定義之單基團雜芳基之雙基。實例包括但不限於吡啶基與嘧啶基。

於本文中使用的"雜環基"一詞，單獨或併用，係總稱地指雜脂環基與雜芳基。於本文中，無論何時顯示雜環中之碳原子數(例如 C_1 - C_6 雜環)，至少一個非碳原子(雜原子)必須存在於該環中。譬如" C_1 - C_6 雜環"之指稱係僅指在環中之碳原子數，而並未指稱在環中之原子總數。譬如"4-6員雜環"之指稱係指被包含在環中之原子總數(意即四、五或六員環，其中至少一個原子為碳原子，至少一個原子為雜原子，而其餘二至四個原子為碳原子或雜原子)。關於具有兩個或多個雜原子之雜環，在一些具體實施例中，此兩個或多個雜原子為相同；在一些具體實施例中，其係彼此不同。在一些具體實施例中，雜環係經取代。非芳族雜環族基團包括僅具有三個原子在環中之基團，然而芳族雜環狀基團必須具有至少五個原子在環中。在一些具體實施例中，結合(意即連接至母分子或進一步取代)至雜環係經由雜原子；在一些具體實施例中，經由碳原子。

於本文中使用的"碳環基"一詞，單獨或併用，係總稱地指脂環基與芳基；意即所有碳，以共價方式閉合之環結構。在一些具體實施例中，碳環基為飽和、部份不飽和、完全不飽和或芳族。在一些具體實施例中，碳環族環係由三個碳原子所形成；在一些具體實施例中，為四個碳原子；在一些具體實施例中，為五個碳原子；在一些具體實施例中，

為六個碳原子；在一些具體實施例中，為七個碳原子；在一些具體實施例中，為八個碳原子；在一些具體實施例中，為九個碳原子；在一些具體實施例中，為超過九個碳原子。碳環係視情況經取代。此術語係區別碳環族與雜環狀環，其中環主鏈含有至少一個不同於碳之原子。

於本文中使用的"鹵素"、"鹵基"或"鹵化物"術語，單獨或併用，係指氟基、氯基、溴基及碘基。

於本文中使用的"羥基"一詞，單獨或併用，係指單基團-OH。

於本文中使用的"氰基"一詞，單獨或併用，係指單基團-CN。

於本文中使用的"氰基甲基"一詞，單獨或併用，係指單基團-CH₂CN。

於本文中使用的"硝基"一詞，單獨或併用，係指單基團-NO₂。

於本文中使用的"氧基"一詞，單獨或併用，係指雙基-O-。

於本文中使用的"酮基"一詞，單獨或併用，係指雙基=O。

於本文中使用的"羰基"一詞，單獨或併用，係指雙基-C(=O)-，其亦被書寫為-C(O)-。

於本文中使用的"羧"或"羧基"術語，單獨或併用，係指部份基團-C(O)OH，其係替代地被書寫為-COOH。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，單獨或併用，係指烷基醚基團，-O-烷基，包括基團-O-脂族與-O-碳環基，其中烷基、脂族及碳環基係視情況經取代，且其中術語烷基、脂族及

碳環基均如本文定義。烷氧基之非限制性實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基等。

於本文中使用的"亞磺醯基"一詞，單獨或併用，係指雙基 $-S(=O)-$ 。

於本文中使用的"磺醯基"一詞，單獨或併用，係指雙基 $-S(=O)_2-$ 。

於本文中使用的"磺醯胺"、"磺醯胺基(sulfonamido)"及"磺醯胺基(sulfonamidyl)"術語，單獨或併用，係指雙基 $-S(=O)_2-NH-$ 與 $-NH-S(=O)_2-$ 。

於本文中使用的"磺胺醯胺"、"磺胺醯胺基(sulfamido)"及"磺胺醯胺基(sulfamidyl)"術語，單獨或併用，係指雙基 $-NH-S(=O)_2-NH-$ 。

應明瞭的是，在其中兩個或多個基團係連續使用以定義經連接至結構之取代基之情況中，第一個被命名之基團係被認為是末端，而最後一個被命名之基團係被認為是連接至討論中之結構。因此，例如，基團芳烷基係藉由烷基連接至討論中之結構。

特定醫藥術語

於本文中使用的"病患"、"患者"或"個體"術語關於患有疾病之個體，且涵蓋哺乳動物與非哺乳動物。哺乳動物為哺乳動物種類之任何成員，包括但不限於人類，非人類靈長類動物，譬如黑猩猩，及其他無尾猿與猴子物種；農場動物，譬如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家畜，譬如兔子、

狗及貓；實驗室動物，包括齧齒動物，譬如大白鼠、老鼠及天竺鼠等。非哺乳動物之實例包括但不限於鳥類、魚等。在本文中所提供之方法與組合物之一些具體實施例中，病患為哺乳動物。在較佳具體實施例中，病患為人類。此等術語皆不應被解釋為需要管理或醫學專業(例如醫師、護士、醫師助理、看護兵、醫院工作者等)。

於本文中使用的"治療"、"進行治療"或"治療作業"術語及其他語法上等效事物，係包括減輕、消除或改善疾病或症狀徵候，預防其他病徵，改善或預防病徵所從屬之代謝原因，抑制疾病或症狀，例如遏制疾病或症狀之發展，減輕疾病或症狀，造成疾病或症狀之退化，舒解因疾病或症狀所造成之狀況，或停止疾病或症狀之徵候，且係意欲包括預防。此等術語進一步包括達成治療利益及/或預防利益。所謂治療利益係意指被治療從屬疾病之根除或改善。而且，治療利益係伴隨著根除或改善與其從屬疾病有關聯之一或多種生理病徵而達成，以致儘管在一些具體實施例中，病患仍然患有其從屬之疾病，仍在該病患中發現改善。關於預防利益，組合物係被投予處於發展特定疾病危險下之病患，或報告疾病之一或多種生理病徵之病患，即使此疾病之診斷尚未施行亦然。

於本文中使用的"投予"、"用藥"、"投藥"等術語，係指用以使得化合物或組合物能夠傳輸至生物作用之所要位置之方法。此等方法包括但不限於口腔途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜腔內、肌內、血

管內或灌注)、局部及直腸投藥。在較佳具體實施例中，本文中所述之化合物與組合物係以經口方式投予。

於本文中使用之"有效量"、"治療上有效量"或"藥學上有效量"術語係指至少一種被投予藥劑或化合物之足量，其會減輕被治療疾病或症狀之一或多種病徵達某種程度。在一些具體實施例中，其結果係為降低及/或減輕疾病之跡象、病徵或原因，或任何其他所要生物系統之變更。例如，關於治療用途之"有效量"係為包含如本文所揭示所需要化合物之組合物以提供臨床上疾病之顯著降低之量。在一些具體實施例中，"有效"量係因個體不同而異。在一些具體實施例中，適當"有效"量係使用任何適當技術(例如劑量逐步修正研究)測定。

於本文中使用之"可接受"一詞，針對配方、組合物或成份，係意謂對被治療個體之一般健康狀態未具有持久不利作用。

於本文中使用之"藥學上可接受"一詞，係指一種物質，譬如載劑或稀釋劑，其不會消除本文中所揭示化合物之生物學活性或性質，且係為相對較無毒性(意即，當此物質係被投予個體時，其不會造成不期望之生物學作用，或以有害方式與其中組合物所包含之任何成份交互作用)。

於本文中使用之"前體藥物"一詞，係指藥物先質，其在投予病患及後續吸收之後，係經由某種過程譬如藉由代謝途徑之轉化，而被轉化成活性或更活性物種。因此，此術語係涵蓋化合物之任何衍生物，其在投予接受者時，係能

夠直接或間接地提供本發明之化合物，或其醫藥活性新陳代謝產物或殘留物。一些前體藥物具有化學基團，存在於前體藥物上，其使得藥物較不具活性及/或賦予藥物溶解度或某種其他性質。一旦該化學基團已自前體藥物分裂及/或改質，即產生活性藥物。特別有利之衍生物或前體藥物，係為當此種化合物被投予病患時，會增加本發明化合物之生物利用率者(例如藉由允許經口投予之化合物更易於被吸收至血液中)，或其會加強母體化合物傳輸至生物隔室(例如腦部或淋巴系統)。

於本文中使用的"藥學上可接受之鹽"一詞，係指會保留特定化合物之自由態酸與鹼之生物有效性，且並非在生物學上或在其他方面是不期望之鹽。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物具有酸性或鹼性基團，因此與任何多種無機或有機鹼類及無機與有機酸類反應，以形成藥學上可接受之鹽。在一些具體實施例中，此等鹽係在本發明化合物之最後單離與純化期間當場製成，或藉由個別地使經純化之化合物，以其自由態鹼形式，與適當有機或無機酸反應，及單離經如此形成之鹽。

於本文中使用的"醫藥組合物"一詞，係指生物活性化合物，視情況與至少一種藥學上可接受之化學成份混合，譬如惟不限於載劑、安定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、賦形劑等。

於本文中使用的"載劑"一詞，係指相對較無毒性之化學化合物或藥劑，其有助於化合物之摻入至細胞或組織中。



於本文中使用的"醫藥組合"、"投予另一種療法"、"投予另一種治療劑"等術語，係指由於混合或合併一種以上活性成份所形成之醫藥療法，且包括本文中所揭示化合物或組合物之固定與非固定組合兩者。"固定組合"一詞係意謂至少一種本文中所述之化合物與至少一種共藥劑均同時以單一實體或劑量之形式投予病患。"非固定組合"一詞係意謂至少一種本文中所述之化合物與至少一種共藥劑係以個別實體，同時、共同或相繼地投予病患，伴隨著可改變之插入時間限制，其中此種投藥係在病患之身體中提供有效含量之兩種或多種化合物。此等亦適用於雞尾酒療法，例如投予三種或更多種活性成份。

於本文中使用的"共同投藥"、"合併投藥"術語，及其語法上等效事物或其類似意義，係意欲涵蓋經選擇之治療劑對單一病患之投藥，且係意欲包括治療服用法，其中藥劑係藉由相同或不同投藥途徑，或在相同或不同時間下投予。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物係與其他藥劑共同投藥。此等術語係涵蓋兩種或多種藥劑對動物之投藥，以致藥劑及/或其新陳代謝產物兩者係同時存在於動物中。其包括在個別組合物中之同時投藥，於不同時間下，在個別組合物中之投藥，及/或在其中兩種藥劑係存在之組合物中之投藥。因此，在一些具體實施例中，本發明化合物與其他藥劑係以單一組合物投予。在一些具體實施例中，本發明化合物與其他藥劑係被混合在組合物中。

於本文中使用的"新陳代謝產物"一詞，係指化合物之衍

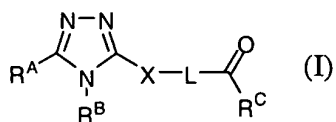
生物，其當該化合物經生物代謝時形成。

於本文中使用的"活性新陳代謝產物"一詞，係指化合物之生物活性衍生物，其當該化合物經生物代謝時形成。

於本文中使用的"經生物代謝"一詞，係指過程之總和(包括但不限於水解反應與藉由酵素所催化之反應)，特定物質係藉以被生物體改變。在一些具體實施例中，酵素係產生對化合物之結構變更。例如，細胞色素P450係催化多種氧化與還原反應，而腺苷二磷酸葡萄糖苷酸基轉移酶係催化經活化醛糖酸分子之轉移至芳族醇類、脂族醇類、羧酸類、胺類及自由態氫硫基。關於新陳代謝作用之進一步訊息係參閱治療學之藥理學基礎，第9版，McGraw-Hill (1996)。

化合物

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為式(I)化合物：



其中

X 為 O 或 S；

L 為 $-(\text{CR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{x}'})_{\text{x}}-(\text{CR}^{\text{y}}\text{R}^{\text{y}'})_{\text{y}}-(\text{CR}^{\text{z}}\text{R}^{\text{z}'})_{\text{z}}-$ ；其中

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

R^{x} 、 $\text{R}^{\text{x}'}$ 、 R^{y} 、 $\text{R}^{\text{y}'}$ 、 R^{z} 及 $\text{R}^{\text{z}'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

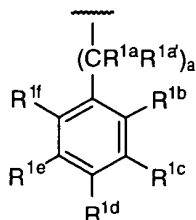
R^{x} 與 $\text{R}^{\text{x}'}$ ，或 R^{y} 與 $\text{R}^{\text{y}'}$ ，或 R^{z} 與 $\text{R}^{\text{z}'}$ ，或 R^{x} 與 R^{y} ，或 R^{y} 與 R^{z} ，



或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

R^A 為 H、Cl、Br、I、 NH_2 、甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之正-丙基、視情況經取代之異-丙基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

R^B 為



a 為 0, 1 或 2；

R^{1a} 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；

$R^{1a'}$ 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^{1a} 與 $R^{1a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3-, 4-, 5- 或 6-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；或

R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c} 與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼

等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'、S(O)₂NR'R"、芳基、雜環基或雜芳基；

其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R" 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R" 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；

R^C 為胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、OR^{2a}、SR^{3a}、NR^{4a}R^{4b} 或其組合，其中；

R^{2a} 為經取代之 C₁-C₄ 烷基、視情況經取代之 C₅-C₁₀ 烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情

況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

R^{2a} 為藥學上可接受之陽離子；或

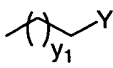
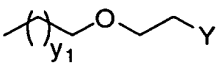
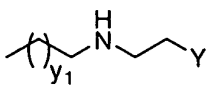
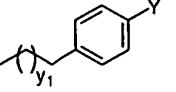
R^{2a} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_m R^{5c}$ ；

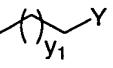
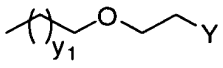
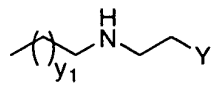
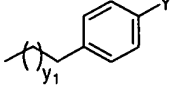
R^{3a} 為氫、視情況經取代之 C_1 - C_{10} 烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或
 R^{3a} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ；

R^{4a} 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；且
 R^{4b} 為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；或

R^{4b} 為 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ，其中

R^{5a} 與 R^{5b} 係各獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、-L-OH、-L-SH、-L-NH₂、經取代之 -L- C_1 - C_3 烷基、視情況經取代之 -L- C_4 - C_9 烷基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 烯基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 炔基、視情況經取代之 L- C_2 - C_5 雜烷基、視情況經取代之 -L- C_3 - C_7 環烷基、視情況經取代之 L- C_3 - C_7 環烯基、視情況經取代之 -L- C_3 - C_7 雜環烷基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 鹵烷基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 烷氧基、視情況經取代之 -L- C_1 - C_4 烷基胺、視情況經取代之 -L-二

-(C₁-C₄)烷基胺、視情況經取代之-L-C₅-C₇芳基、視情況經取代之-L-C₅-C₇雜芳基、、、
或；

R^{5c}為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、-L-OH、-L-SH、-L-NH₂、經取代之-L-C₁-C₃烷基、視情況經取代之-L-C₄-C₉烷基、視情況經取代之L-C₂-C₅烯基、視情況經取代之L-C₂-C₅炔基、視情況經取代之L-C₂-C₅雜烷基、視情況經取代之-L-C₃-C₇環烷基、視情況經取代之L-C₃-C₇環烯基、視情況經取代之-L-C₃-C₇雜環烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄鹵烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷氧基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷基胺、視情況經取代之-L-二(C₁-C₄)烷基胺、視情況經取代之-L-C₅-C₇芳基、視情況經取代之-L-C₅-C₇雜芳基、、、
或；

其中L為鍵結、-C(O)-、-S(O)或-S(O)₂；

y₁為0, 1, 2或3；

Y為OH、OMe、COOH、SO₃H、OSO₃H、OS(O)₂NH₂、P(O)(OH)₂、OP(O)(OH)₂、OP(O)(OH)(O-C₁₋₄烷基)或NY²Y³Y⁴；

其中

Y²與Y³係各獨立為氫或甲基；或

Y²與Y³係和彼等所連接之氮一起採用，以形成五



或六員環，其視情況含有氧原子或第二個氮原子；

且

Y^4 為電子對或氧原子；

m 為 1, 2, 3, 4；

n 為 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10；

或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、互變異構物或前體藥物。

在一些具體實施例中， X 為 O 。在一些具體實施例中， X 為 S 。

在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 0，且 z 為 0。

在一些具體實施例中， X 為 S ， x 為 1， y 為 0，且 z 為 0。

在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 為 H 、 F 或甲基。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 均為 H 。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 均為 F 。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 均為甲基。

在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 0， z 為 0， R^x 為 H ，且 $R^{x'}$ 為 H 。

在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 0， z 為 0， R^x 為 F ，且 $R^{x'}$ 為 F 。

在一些具體實施例中， x 為 1， y 為 0， z 為 0， R^x 為甲基，且 $R^{x'}$ 為甲基。

在一些具體實施例中， X 為 S ， x 為 1， y 為 0， z 為 0，且 R^x 與 $R^{x'}$ 均為 H 或均為 F 。

在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子

一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6- 或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環。在一些具體實施例中， R^x 與 R^y 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族3-7員環。

在一些具體實施例中， R^A 為H。在一些具體實施例中， R^A 為Br。

在一些具體實施例中， a 為0。

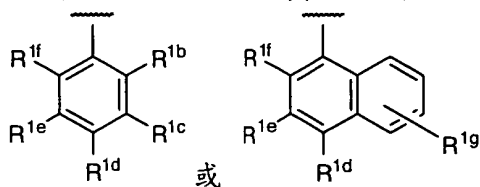
在一些具體實施例中， R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基。

在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c} 與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6- 或7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至1或2個其他視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6- 或7-員



環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族5-, 6-或7-員環。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族5-, 6-或7-員環。在一些具體實施例中， R^{1b} 與 R^{1c} 和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族6-員環。

在一些具體實施例中， R^B 為



其中

R^{1g} 為H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基、環丙基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；

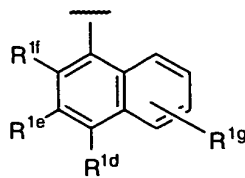
其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代

之飽和或不飽和4-, 5- 或6-員雜環。

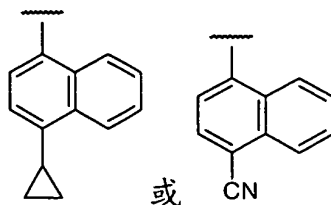


在一些具體實施例中， R^B 為

在一些具體實施例中， R^{1e} , R^{1f} 及 R^{1g} 為 H。

在一些具體實施例中， R^{1d} 為 CN、烷基或環烷基。

在一些具體實施例中， R^{1e} , R^{1f} 及 R^{1g} 為 H，且 R^{1d} 為 CN、烷基或環烷基。在一些具體實施例中， R^{1e} , R^{1f} 及 R^{1g} 為 H，且 R^{1d} 為 CN 或環丙基。

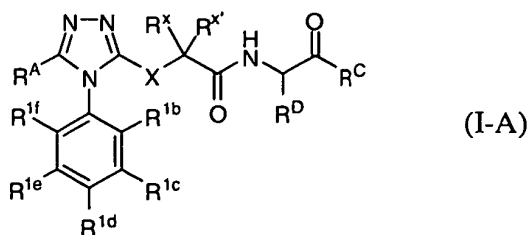


在一些具體實施例中， R^B 為 或 。

在一些具體實施例中，X 為 S，x 為 1，y 為 0，z 為 0，且 R^x 與 $R^{x'}$ 均為 H 或均為 F。

在一些具體實施例中， R^C 為胺基酸、二肽、三肽。在一些具體實施例中， R^C 為胺基酸或二肽。在一些具體實施例中， R^C 為甘胺酸、丙胺酸或纈胺酸。在一些具體實施例中， R^C 為二肽，包括甘胺酸、丙胺酸或纈胺酸。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為式 (I-A) 化合物：



其中



X 為 O 或 S；

R^A 為 H、Cl、Br、I、 NH_2 、甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、視情況經取代之甲基、視情況經取代之乙基、視情況經取代之正-丙基、視情況經取代之異-丙基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ； R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 及 R^{1f} 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''SO_3H$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；或

R^{1b} 與 R^{1c} ，或 R^{1c} 與 R^{1d} ，或 R^{1d} 與 R^{1e} ，或 R^{1e} 與 R^{1f} ，和彼等所連接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 5-、6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-、6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用取代基係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；

其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、

第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-, 5-或6-員雜環；

R^C為胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、OR^{2a}、SR^{3a}、NR^{4a}R^{4b}或其組合，其中；

R^{2a}為經取代之氫、視情況經取代之C₁-C₁₀烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；或

R^{2a}為藥學上可接受之陽離子；或

R^{2a}為 $-\text{[C(R}^{5a}\text{)(R}^{5b}\text{)]}_m\text{R}^{5c}$ ；

R^{3a}為氫、視情況經取代之C₁-C₁₀烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基；或

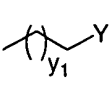
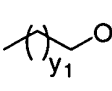
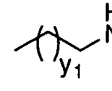
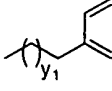
R^{3a}為 $-\text{[C(R}^{5a}\text{)(R}^{5b}\text{)]}_n\text{R}^{5c}$ ；

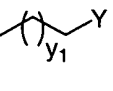
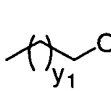
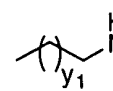
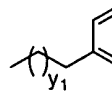
R^{4a}為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；且
R^{4b}為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之雜環烷基；或

R^{4b}為 $-\text{[C(R}^{5a}\text{)(R}^{5b}\text{)]}_n\text{R}^{5c}$ ，其中

R^{5a}與R^{5b}係各獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、



二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、-L-OH、-L-SH、-L-NH₂、經取代之-L-C₁-C₃烷基、視情況經取代之-L-C₄-C₉烷基、視情況經取代之L-C₂-C₅烯基、視情況經取代之L-C₂-C₅炔基、視情況經取代之L-C₂-C₅雜烷基、視情況經取代之-L-C₃-C₇環烷基、視情況經取代之L-C₃-C₇環烯基、視情況經取代之-L-C₃-C₇雜環烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄鹵烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷氧基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷基胺、視情況經取代之-L-二-(C₁-C₄)烷基胺、視情況經取代之-L-C₅-C₇芳基、視情況經取代之-L-C₅-C₇雜芳基、、、或；

R^{5c}為氫、鹵素、氰基、硝基、胺基酸、二肽、三肽、四肽、多肽、脂質、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、-L-OH、-L-SH、-L-NH₂、經取代之-L-C₁-C₃烷基、視情況經取代之-L-C₄-C₉烷基、視情況經取代之L-C₂-C₅烯基、視情況經取代之L-C₂-C₅炔基、視情況經取代之L-C₂-C₅雜烷基、視情況經取代之-L-C₃-C₇環烷基、視情況經取代之L-C₃-C₇環烯基、視情況經取代之-L-C₃-C₇雜環烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄鹵烷基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷氧基、視情況經取代之-L-C₁-C₄烷基胺、視情況經取代之-L-二(C₁-C₄)烷基胺、視情況經取代之-L-C₅-C₇芳基、視情況經取代之-L-C₅-C₇雜芳基、、、或；

其中 L 為鍵結、-C(O)-、-S(O) 或 -S(O)₂；

y₁ 為 0, 1, 2 或 3；

Y 為 OH、OMe、COOH、SO₃H、OSO₃H、OS(O)₂NH₂、
P(O)(OH)₂、OP(O)(OH)₂、OP(O)(OH)(O-C₁₋₄ 烷基) 或 NY²Y³Y⁴

；其中

Y² 與 Y³ 係各獨立為氫或甲基；或

Y² 與 Y³ 係和彼等所連接之氮一起採用，以形成五或六
員環，其視情況含有氧原子或第二個氮原子；且

Y⁴ 為電子對或氧原子；

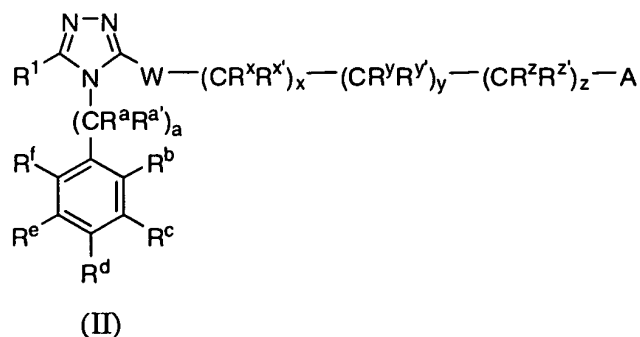
m 為 1, 2, 3, 4；

n 為 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10；

R^D 為天然或非天然胺基酸殘基；

或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、酯、
互變異構物或前體藥物。

於本文中所揭示者為式 (II) 化合物，或其新陳代謝產物、
藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構
物或前體藥物：



其中：

W 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(視情況經取代之烷基)、

CH_2 、 CH_2O 、 CH_2S 或 CH_2NH ；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、CN、OH、
 NO_2 、 NH_2 、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)、 SO_2CH_3 、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHCH_3 、 CO_2 -烷基、視情況經取代之烷基、
 視情況經取代之烯基、視情況經取代之烷氧基、視情
 況經取代之 S-烷基、視情況經取代之環烷基、視情況
 經取代之雜環、視情況經取代之芳基或視情況經取代
 之雜芳基；

a 為 0, 1 或 2；

R^a 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；

$\text{R}^{a'}$ 為 H 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^a 與 $\text{R}^{a'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代
 之 3-, 4-, 5- 或 6-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及
 S 之雜原子；

R^b , R^c , R^d , R^e 及 R^f 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、
 CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、
 OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、
 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$
 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、
 環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-
 丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、

環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取

代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；或

R^b 與 R^c ，或 R^c 與 R^d ，或 R^d 與 R^e ，或 R^e 與 R^f ，和彼等所連

接之兩個碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非

芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S

之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其

他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情

況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；且其中選用

取代基係各獨立為 F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、

環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、

SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、

$CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、

$S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

R^x 、 $R^{x'}$ 、 R^y 、 $R^{y'}$ 、 R^z 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br 或視情

況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，

或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經

取代之芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選

自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合

至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或

7-員環，視情況包含1或2個選自O、N及S之雜原子；

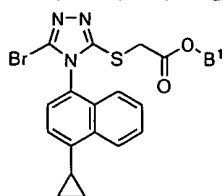
A為H、C(O)O-B¹或C(O)NH-B²；其中

B¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或藥學上可接受之陽離子；

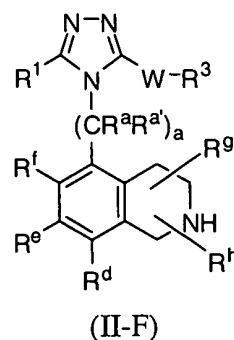
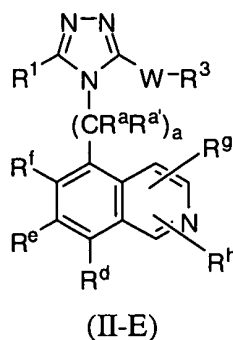
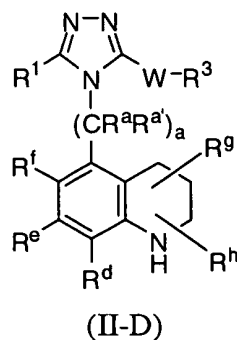
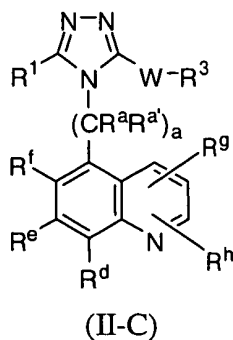
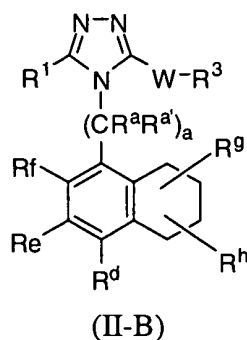
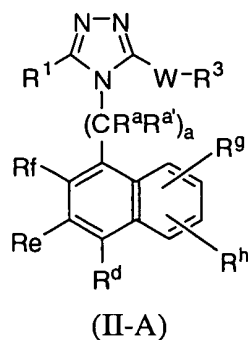
B²為H或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且其中

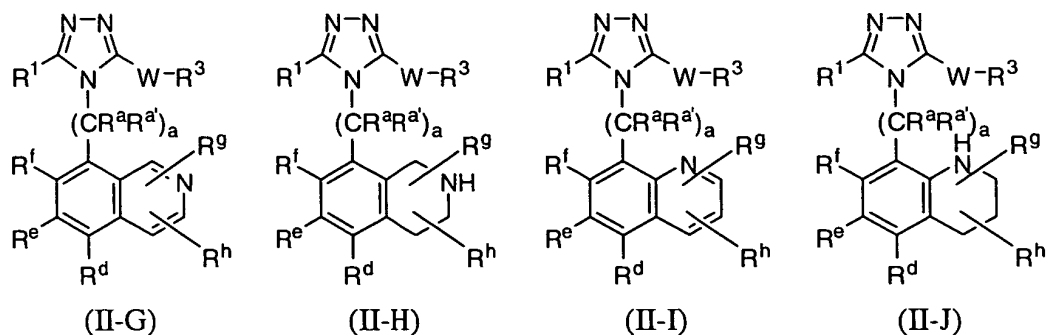
所有烷基、伸烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部份基團可視情況進一步經取代；

且其條件是，化合物不為



本發明之另一方面係提供式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-G)、(II-H)、(II-I)或(II-J)化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：





其中：

W 為 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(視情況經取代之烷基)、
CH₂、CH₂O、CH₂S 或 CH₂NH；

R¹ 為 H、F、Cl、Br、I、CH₂F、CF₂H、CF₃、CN、OH、
NO₂、NH₂、NH(烷基)或 N(烷基)(烷基)、SO₂CH₃、
SO₂NH₂、SO₂NHCH₃、CO₂-烷基、視情況經取代之烷基、
視情況經取代之烯基、視情況經取代之烷氧基、視情
況經取代之 S-烷基、視情況經取代之環烷基、視情況
經取代之雜環、視情況經取代之芳基或視情況經取代
之雜芳基；

a 為 0, 1 或 2；

R^a 為 H 或視情況經取代之 C₁₋₃ 烷基；

R^{a'} 為 H 或視情況經取代之 C₁₋₃ 烷基；或

R^a 與 R^{a'} 和彼等所連接之碳原子一起形成 3-, 4-, 5- 或 6-員
環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

R^d, R^e, R^f, R^g 及 R^h 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、CF₃、
CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、NH₂、NHR'、NR'R''、
OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、
CONHR'、CONR'R''、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'

、 $S(O)_2NR'R''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環；

R^3 為 $-(CR^xR^{x'})_x-(CR^yR^{y'})_y-(CR^zR^{z'})_z-A$ ；其中

x 為 0 或 1；

y 為 0 或 1；

z 為 0 或 1；

$R^x, R^{x'}, R^y, R^{y'}, R^z$ 及 $R^{z'}$ 係各獨立為 H、F、Cl、Br 或視情況經取代之 C_{1-3} 烷基；或

R^x 與 $R^{x'}$ ，或 R^y 與 $R^{y'}$ ，或 R^z 與 $R^{z'}$ ，或 R^x 與 R^y ，或 R^y 與 R^z ，或 R^x 與 R^z ，和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之芳族或非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子，且其中該環可視情況經稠合至 1 或 2 個其他視情況經取代之芳族或非芳族 5-, 6- 或 7-員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

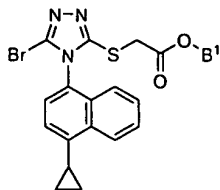
A 為 H、 $C(O)O-B^1$ 或 $C(O)NH-B^2$ ；其中

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受

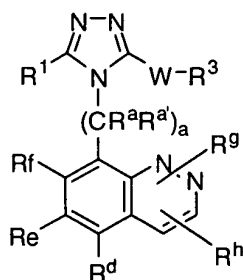
之陽離子；

B^2 為 H 或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且其中
所有烷基、伸烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基部分
基團可視情況進一步經取代；

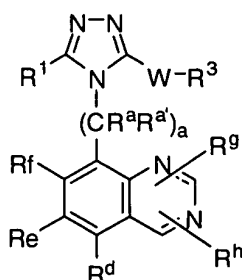
且其條件是，化合物不為



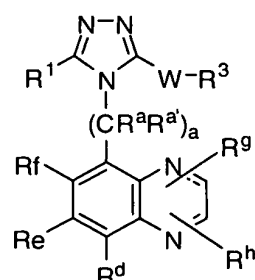
本發明之另一方面係提供式 (IIK)、(IIL)、(IIM)、(IIN)、(IIO)
或 (IIP) 化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、
溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



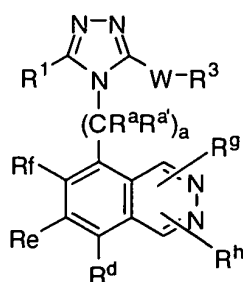
(II-K)



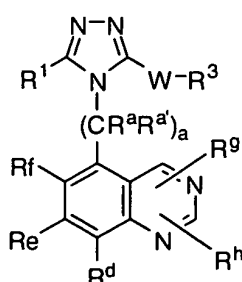
(II-L)



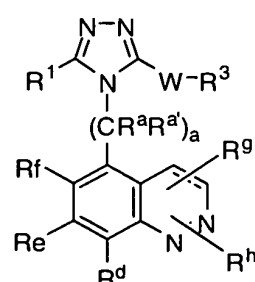
(II-M)



(II-N)



(II-O)



(II-P)

其中：

R^g 與 R^h 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、CN、烷基、
環烷基、環丙基甲基、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、
SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、

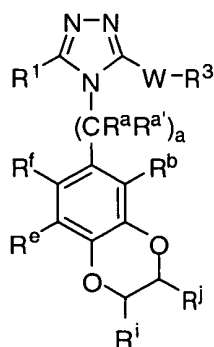
CONR'R"、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R" 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R" 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環。

在其他具體實施例中，本發明係提供式 (II-Q) 化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物：



(II-Q)

其中：

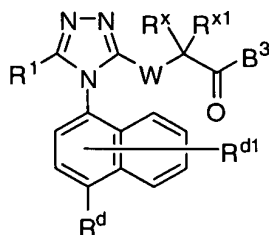
Rⁱ 與 R^j 係各獨立為 H、F、Cl、Br、I、CF₃、CN、烷基、環烷基、環丙基甲基、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、芳基、雜環基或雜芳基；其中

R' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

R'' 為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員雜環。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，其中：

W 為 O 或 S；

R¹ 為 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃、-CN、-OH、-NO₂、-NH₂、-NH(C₁-₄ 烷基)、-N(C₁-₄ 烷基)(C₁-₄ 烷基)、-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-CO₂-C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烷基、C₁-₄ 烯基、C₁-₄ 烷氧基、C₁-₄ S-烷基、C₃-₆ 環烷基、視情況經取代之 C₁-₆ 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之 5 或 6 員雜芳基；

Rᵈ 為 F、Cl、Br、I、CF₃、芳基、雜芳基、CN、NO₂、NH₂、NHR'、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、



CONHR'、CONR'R"、SO₃H、SO₃R'、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR' 或 S(O)₂NR'R"；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR' 或 S(O)₂NR'R"；

各R'係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各R"係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和4-, 5- 或6-員環；

R^x與R^{x'}係各獨立為H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、

CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；或

R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

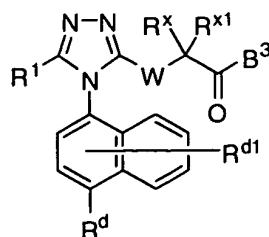
B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W 為 S。在一些具體實施例中，W 為 O。在一些具體實施例中， B^3 為 OB^1 。在一些具體實施例中， B^1 為鹼(alkali)土金屬陽離子或鹼(alkaline)土金屬陽離子。在一些具體實施例中， B^3 為 NB^2_2 。任何前述技術方案之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中， R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 係獨立為 H、F、 CF_3 或甲基。在一些具體實施例中， R^x 為 F，且 R^{x1} 為 F。在一些具體實施例中， R^1 為 H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 或 CH_3 。在一些具體實施例中， R^1 為 Br。在一些具體實施例中， R^d 為 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 或 CN。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W 為 O 或 S；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{S-烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{環烷基}$ 、視情況經取代之 C_{1-6} 雜環烷基、視情況經取代之苯基或視情況經取代之5或6員雜芳基；

R^d 為 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{SO}_3\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、OH、 OR' 、

SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、
SO₃H、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'或S(O)₂NR'R"；

各R'係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、
異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊
基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各R"係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、
異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊
基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R'與R"係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽
和或不飽和4-, 5-或6-員環；

R^x為F、Cl、Br、I或C₁-C₃氟烷基；

R^{x'}係獨立為H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯
基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情
況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取
代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜
環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵
基、CN、NH₂、NHR'、NR'R"、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、
CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R"、SO₃H、S(O)₂R'、
S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'或S(O)₂NR'R"；且

B³為OB¹、NB²₂，或胺基酸殘基或其烷基酯；

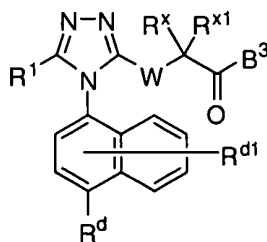
B¹為H、視情況經取代之C₁₋₆烷基或藥學上可接受之陽離
子；且

各B²係獨立為H或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W為S。在一些具體實施例中，W

為 O。在一些具體實施例中， B^3 為 OB^1 。在一些具體實施例中， B^1 為鹼 (alkali) 土金屬陽離子或鹼 (alkaline) 土金屬陽離子。在一些具體實施例中， B^3 為 NB^2_2 。任何前述技術方案之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中， R^x 與 $R^{x'}$ 係獨立為 H、F、甲基或 CF_3 。在一些具體實施例中， R^x 為 F，且 $R^{x'}$ 為 F。在一些具體實施例中， R^1 為 H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 或 CH_3 。在一些具體實施例中， R^1 為 Br。在一些具體實施例中， R^d 為 F、Cl、Br、I、 CF_3 或 CN。

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為具有下列結構之化合物：



或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物，

其中：

W 為 O 或 S；

R^1 為鹵基或鹵烷基；

R^d 為 H；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視

情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基、第二-丁基、第三-丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成視情況經取代之飽和或不飽和 4-, 5- 或 6-員環；

R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 係各獨立為 H 、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜烯基、視情況經取代之雜炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、鹵基、 CN 、 NH_2 、 NHR' 、 $\text{NR}'\text{R}''$ 、 OH 、 OR' 、 SH 、 SR' 、 $\text{C(O)R}'$ 、 CO_2H 、 COOR' 、 CONH_2 、 CONHR' 、 $\text{CONR}'\text{R}''$ 、 SO_3H 、 $\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NHR}'$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；或

R^x 與 $\text{R}^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成視情況經取代之非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O 、 N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 或胺基酸殘基，或其烷基酯；

B^1 為 H、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H 或視情況經取代之烷基。

在一些具體實施例中，W 為 S。在一些具體實施例中，W 為 O。在一些具體實施例中， B^3 為 OB^1 。在一些具體實施例中， B^1 為鹼 (alkali) 土金屬陽離子或鹼 (alkaline) 土金屬陽離子。在一些具體實施例中， B^3 為 NB^2_2 。在一些具體實施例中， B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。在一些具體實施例中， R^x 與 R^{x1} 係獨立為 H、F、 CF_3 或甲基。在一些具體實施例中， R^x 為甲基，且 R^{x1} 為甲基。

合成程序

於另一方面，係提供關於合成本文中所揭示化合物之方法。於本文中所揭示之化合物係藉下文所述之任何方法製成。下文程序與實例係意欲說明此等方法。既非該程序亦非該實例應被解釋為以任何方式限制本發明。於本文中所揭示之化合物亦使用標準合成技術或使用此種方法，且併用本文所述之方法合成。

在一些具體實施例中，用於合成如本文中所述化合物之起始物質係得自商業來源，譬如 Aldrich 化學公司 (Milwaukee, Wis.)、Sigma 化學公司 (St. Louis, Mo.)。在一些具體實施例中，起始物質係經合成。

於本文中所揭示之化合物及具有不同取代基之其他相關化合物係使用任何適當技術合成，例如在 March, 高等有機化學第 4 版 (Wiley 1992)；Carey 與 Sundberg, 高等有機化學第 4

版，第 A 與 B 卷 (Plenum 2000, 2001) 及 Green 與 Wuts, 有機合成之保護基第 3 版 (Wiley 1999) (其全部均關於此種揭示內容併入供參考) 中所述。在如本文所提供之化學式中所發現之各種部份基團係使用任何適當方法獲得。下文合成方法係充作關於合成本文中所揭示化合物之指引。

共價鏈結經由親電子劑與親核劑之反應之形成

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係使用不同親電子劑或親核劑改質，以形成新官能基或取代基。下表標題"共價鏈結及其先質之實例"係列出共價鏈結與先質官能基之經選擇實例。先質官能基係以親電子性基團與親核性基團顯示。

共價鏈結產物	親電子劑	親核劑
羧醯胺類	活化酯類	胺類/苯胺類
羧醯胺類	醯基疊氮化物	胺類/苯胺類
羧醯胺類	醯基鹵化物	胺類/苯胺類
酯類	醯基鹵化物	醇類/酚類
酯類	醯基腈類	醇類/酚類
羧醯胺類	醯基腈類	胺類/苯胺類
亞胺	醛類	胺類/苯胺類
胺類	醛類或酮類	胺類
胺類	醛類或酮類	胺基胺類
烷基胺類	烷基鹵化物	胺類/苯胺類
酯類	烷基鹵化物	羧酸類
硫醚類	烷基鹵化物	硫醇類
醚類	烷基鹵化物	醇類/酚類
硫醚類	烷基磺酸酯類	硫醇類
酯類	烷基磺酸酯類	羧酸類

醚類	烷基磺酸酯類	醇類/酚類
酯類	酞類	醇類/酚類
羧醯胺類	酞類	胺類/苯胺類
硫醚類	芳基鹵化物	硫醇類
芳基胺類	芳基鹵化物	胺類
硫醚類	氮丙啶類	硫醇類
二羥基硼烷酯類	二羥基硼烷化物	二醇類
羧醯胺類	羧酸類	胺類/苯胺類
酯類	羧酸類	醇類
胍類	醯胍類	羧酸類
N-醯基脲類或酞類	碳化二亞胺類	羧酸類
酯類	重氮基烷類	羧酸類
硫醚類	環氧化物	硫醇類
硫醚類	鹵基乙醯胺類	硫醇類
胺三吡類	鹵基三吡類	胺類/苯胺類
三吡基醚類	鹵基三吡類	醇類/酚類
脘類	醯亞胺基酯類	胺類/苯胺類
脲類	異氰酸酯類	胺類/苯胺類
胺基甲酸酯類	異氰酸酯類	醇類/酚類
硫脲類	異硫氰酸酯類	胺類/苯胺類
硫醚類	順丁烯二醯亞胺類	硫醇類
亞磷酸酯類	磷醯胺酸酯類	醇類
矽烷基醚類	矽烷基鹵化物	醇類
烷基胺類	磺酸酯類	胺類/苯胺類
硫醚類	磺酸酯類	硫醇類
酯類	磺酸酯類	羧酸類
醚類	磺酸酯類	醇類
磺醯胺類	磺醯基鹵化物	胺類/苯胺類
磺酸酯類	磺醯基鹵化物	酚類/醇類

共價鏈結及其先質之實例

保護基之利用

在一些具體實施例中，必須保護反應性官能基，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，在此等為最後產物中所需要之情況下，以避免其不期望之參與反應。保護基係用以阻斷一些或全部反應性部份基團，且防止此種基團參與化學反應，直到保護基被移除為止。各保護基較佳係可藉由不同方式移除。在完全不同反應條件下分裂之保護基係具備差別移除之要求條件。在一些具體實施例中，保護基係藉由酸、鹼、氫解作用或其組合移除。在一些具體實施例中，一些基團，譬如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三-丁基二甲基矽烷基，係為酸不安定，且係在以 Cbz 基團（其可藉由氫解作用移除）與 Fmoc 基團（其係為鹼不安定）保護之胺基存在下，用以保護羧基與羥基反應性部份基團。於一些具體實施例中，羧酸與羥基反應性部份基團係以鹼不安定基團阻斷，譬如但不限於甲基、乙基及乙醯基，於胺類存在下，該胺類係以酸不安定基團譬如胺基甲酸第三-丁酯，或以胺基甲酸酯類阻斷，後者係為酸與鹼均安定，但可以水解方式移除。

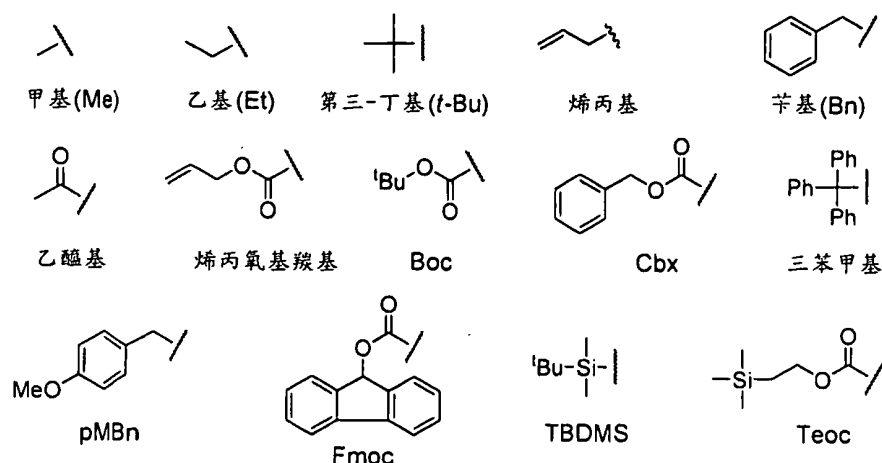
在一些具體實施例中，羧酸與羥基反應性部份基團係以水解方式可移除之保護基阻斷，譬如苄基。在一些具體實施例中，能夠與酸類氫鍵結合之胺基係以鹼不安定基團譬如 Fmoc 阻斷。在一些具體實施例中，羧酸反應性部份基團係藉由轉化成單純酯化合物而被保護，如本文所舉例。在

一些具體實施例中，羧酸反應性部份基團係以氧化方式-可移除之保護基阻斷，譬如2,4-二甲氧基苄基，然而共同存在之胺基係被氟化物不安定之矽烷基胺基甲酸酯類阻斷。

在一些具體實施例中，烯丙基阻斷基團係使用於酸-與鹼-保護基存在下，因前者係為安定的。在一些具體實施例中，烯丙基阻斷基團係接著被金屬或 π -酸觸媒移除。例如，經烯丙基-阻斷之羧酸係於酸不安定性胺基甲酸第三-丁酯或鹼不安定醋酸鹽胺保護基存在下，以Pd-催化之反應去除保護。

在一些具體實施例中，保護基為化合物或中間物所連接之樹脂。在某些情況中，只要殘基被連接至樹脂，該官能基即被阻斷且不能反應。一旦自樹脂釋出，官能基即可用以反應。

在一些具體實施例中，保護基為：



其他保護基，加上可應用於產生保護基及其移除之技術之詳細說明，係被描述於Greene與Wuts，有機合成之保護基，第3版，John Wiley & Sons, New York, NY, 1999，與Kocienski，保護基，Thieme Verlag, New York, NY, 1994中，其係針對此種揭示內

容併於本文供參考。

其他形式

異構物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以幾何異構物存在。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係具有一或多個雙鍵。本文所提出之化合物包括所有順式、反式、同側、對側、反式 (entgegen) (E) 及順式 (zusammen) (Z) 異構物，以及其相應之混合物。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以互變異構物存在。本文中所揭示之化合物包括本文中所述化學式內之所有可能互變異構物。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物具有一或多個對掌中心。在一些具體實施例中，各中心係以 R 或 S 組態存在。本文中所揭示之化合物包括所有非對映異構、對掌異構及差向立體異構形式，以及其相應之混合物。於本文中所提供之化合物與方法之其他具體實施例中，由於單一製備步驟、組合或相互轉化所形成之對掌異構物及 / 或非對映異構物之混合物，可用於本文所述之應用。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係被製成其個別立體異構物，其方式是使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應，以形成非對映異構物化合物對，分離此非對映異構物及回收光學上純對掌異構物。在一些具體實施例中，對掌異構物之解析係使用本文中所揭示化合物之共價非對映異構衍生物進行。在一些具體實施例中，



對掌異構物之解析係使用可解離複合物(例如結晶性非對映異構鹽)進行。在某些情況中，非對映異構物具有不同物理性質(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)。在一些具體實施例中，非對映異構物係利用此等相異性分離。在一些具體實施例中，非對映異構物係藉由對掌性層析，或較佳為藉由以溶解度上之差異為基礎之分離/解析技術分離。接著回收光學上純對掌異構物，伴隨著解析劑，藉任何不會造成消旋作用之實用方法。

經標識之化合物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以其同位素方式標識之形式存在。本發明係提供藉由投予此種以同位素方式標識之化合物治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種同位素方式標識之化合物，以治療疾病之方法。因此，式I化合物亦包括以同位素方式標識之化合物，其係與本文所述者相同，惟以下事實除外，一或多個原子係被一個具有原子質量或質量數不同於通常在天然上所發現之原子質量或質量數之原子所置換。與本文中所揭示之方法或化合物一起使用之同位素，包括但不限於包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯化物之同位素，譬如個別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。於本文中所揭示之化合物及其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、酯、前體藥物、溶劑合物、水合物或衍生物，其含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素，係在本發明之範圍內。某些以同位素

方式標識之化合物，例如放射性同位素譬如 ^3H 與 ^{14}C 係被併入其中者，可用於藥物及/或受質組織分佈檢測中。經氘化，意即 ^3H ，與碳-14，意即 ^{14}C 同位素，係為特佳，因其易於製備與可偵測性。在一些具體實施例中，係利用以重質同位素(例如氘，意即 ^2H)之取代，使用本文中所揭示之方法或化合物。在某些情況中，以重質同位素之取代係提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量。在一些具體實施例中，化合物，其藥學上可接受之鹽、酯、前體藥物、溶劑合物、水合物或衍生物，係以同位素方式標識，其方式是以本文中所揭示之任何程序，以易於取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

在一些具體實施例中，於本文所述之化合物係藉由其他方式標識，包括但不限於利用發色團或螢光部份基團、生物發光標識或化學發光標識。

新陳代謝產物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以新陳代謝產物存在。本發明係提供藉由投予此種新陳代謝產物治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種新陳代謝產物以治療疾病之方法。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係藉由多種代謝機制被生物代謝，譬如水解作用、氧化作用、糖原酵解、磷醯化作用、烷基化作用、脫鹵素作用或其組合。

藥學上可接受之鹽



在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以藥學上可接受之鹽存在。本發明係提供藉由投予此種藥學上可接受之鹽治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種藥學上可接受之鹽以治療疾病之方法。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物具有酸性或鹼性基團。在一些具體實施例中，具有酸性或鹼性基團之本文中所揭示之化合物係與任何多種無機或有機鹼類及無機與有機酸類反應，以形成藥學上可接受之鹽。在一些具體實施例中，鹽係在本發明化合物之最後單離與純化期間當場製成，或經由個別地使呈其自由態形式之經純化合物與適當酸或鹼反應，及單離如此形成之鹽。

藥學上可接受鹽之實例包括經由本文中所揭示之化合物與礦酸、有機酸或無機鹼反應而製成之鹽，此種鹽包括醋酸鹽、丙烯酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、酸性硫酸鹽、酸性亞硫酸鹽、溴化物、丁酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、己酸鹽、辛酸鹽、氯基苯甲酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、癸酸鹽、二葡萄糖酸鹽、二氫磷酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、羥基苯甲酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、碘化物、異丁酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、

甲烷磺酸鹽、苯乙醇酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、單氫磷酸鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基醋酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基醋酸鹽、苯基丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、柳酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、磺酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及二甲苯磺酸鹽。

再者，於本文中所揭示之化合物係視情況被製成藥學上可接受之鹽，其係經由使化合物之自由態鹼形式與藥學上可接受之無機或有機酸反應而形成，該酸包括但不限於無機酸類，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；與有機酸類，譬如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、Q-甲苯磺酸、酒石酸、三氟醋酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸及黏康酸。其他酸類，譬如草酸，雖然本身並非藥學上可接受的，但係視情況被採用於製備可作為中間物使用之鹽，以獲得本

發明化合物及其藥學上可接受之酸加成鹽。

在一些具體實施例中，包含自由態酸基團之本文中所揭示之化合物係與適當鹼，譬如藥學上可接受金屬陽離子之氫氧化物、碳酸鹽、重碳酸鹽、硫酸鹽，與氨，或與藥學上可接受之有機一級、二級或三級胺反應。代表性鹼金屬或鹼土鹽包括鋰、鈉、鉀、鈣、鎂及鋁鹽等。鹼之說明例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、膽鹼氫氧化物、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。可用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺類，包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、六氫吡啶等。應明瞭的是，於本文中所揭示之化合物亦包括其含有之任何鹼性含氮基團之四級化作用。在一些具體實施例中，水或油可溶性或可分散性產物係藉由此種四級化作用獲得。於本文中所揭示之化合物係視情況被製成藥學上可接受之鹽，其當存在於母體化合物中之酸性質子係被金屬離子置換，例如鹼金屬離子、鹼土離子或鋁離子；或與有機鹼配位時形成。在一些具體實施例中，鹼加成鹽亦經由使本文中所揭示化合物之自由態酸形式與藥學上可接受之無機或有機鹼反應而製成，該鹼包括但不限於有機鹼，譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、丁三醇胺、N-甲基葡萄糖胺等，與無機鹼，譬如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉等。此外，所揭示化合物之鹽形式係視情況使用起始物質或中間物之鹽製成。

溶劑合物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以溶

劑合物存在。本發明係提供藉由投予此種溶劑合物治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種溶劑合物以治療疾病之方法。

在某些情況中，溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑量。在一些具體實施例中，溶劑合物係在以藥學上可接受之溶劑譬如水、乙醇等之結晶化作用程序期間形成。當溶劑為水時，係形成水合物，或當溶劑為醇時，係形成醇化物。在一些具體實施例中，於本文中所揭示化合物之溶劑合物係在本文所述方法期間製成或形成。僅舉例言之，於本文中所揭示化合物之水合物係合宜地自含水/有機溶劑混合物，藉再結晶製成，使用有機溶劑，包括但不限於二氧陸圓、四氫呋喃或甲醇。在一些具體實施例中，本文中所提供之化合物係以未溶劑化合以及溶劑化合形式存在。一般而言，對本文中所提供化合物與方法之目的而言，溶劑化合形式係被認為相當於未溶劑化合形式。

多晶型物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以多晶型物存在。本發明提供藉由投予此種多晶型物治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種多晶型物以治療疾病之方法。

因此，於本文中所揭示之化合物包括所有結晶形式，稱為多晶型物。多晶型物包括化合物之相同元素組成之不同晶體堆積排列。在某些情況中，多晶型物具有不同X-射線繞射圖樣、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光



學與電性質、安定性及溶解度。在某些情況中，改變再結晶作用溶劑、結晶化作用之速率、儲存溫度或其組合，會造成單晶形式占優勢。

前體藥物

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係以前體藥物存在。本發明係提供藉由投予此種前體藥物治療疾病之方法。本發明係進一步提供藉由以醫藥組合物投予此種前體藥物以治療疾病之方法。

於本文中使用之"前體藥物"，係為藥物先質，其在投予病患且接著吸收後，係經由某種過程被轉化成活性或更活性物種，譬如藉由代謝途徑之轉化。一些前體藥物具有化學基團存在於前體藥物上，這使得藥物較不活性，及/或賦予藥物溶解度或某種其他性質。一旦化學基團已自前體藥物分裂及/或改質，即產生活性藥物。

在某些情況中，前體藥物是有用的，因其比母體藥物更易於投藥。在某些情況中，前體藥物係藉口服投藥而為生物可利用，然而母體則否。在一些具體實施例中，前體藥物在醫藥組合物中具有經改良之溶解度，勝過母體藥物。前體藥物之實例而非限制，係為如本文中所述之化合物，其係以酯("前體藥物")投予，以幫助傳送越過細胞膜，於此處之水溶解度係不利於移動性，但其接著係以代謝方式被水解成羧酸，為活性實體，一旦在細胞內部，於此處之水溶解度係為有利的。前體藥物之另一項實例可為經結合至酸基之短肽(聚胺基酸)，其中肽係經生物代謝，以顯現出

活性部份基團。

各種形式之前體藥物係包括例如在 Bundgaard, "前體藥物之設計與應用" 在藥物設計與發展之教科書中, Krosgaard-Larsen 與 Bundgaard 編著, 1991, 第5章, 113-191 中所發現者, 其係針對此種揭示內容併於本文供參考。

在一些具體實施例中, 前體藥物係被設計成可逆藥物衍生物, 供使用作為改質劑, 以加強藥物輸送至位置專一組織。前體藥物之設計迄今已增加治療化合物之有效水溶解度, 以瞄準其中水為主要溶劑之區域。

此外, 於本文中所揭示化合物之前體藥物衍生物係藉由譬如在 Saulnier 等人, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985) 中所述之方法製成。僅舉例言之, 適當前體藥物係經由使未經衍化之化合物與適當胺甲醯基化劑反應而製成, 譬如但不限於碳氯酸 1,1-醯氧基烷酯、碳酸對-硝基苯酯或其類似物。於本文中所揭示化合物之前體藥物形式, 其中前體藥物係在活體內經生物代謝, 以產生如本文所提出之衍生物, 其係被包含在請求項之範圍內。在一些具體實施例中, 一些本文所述之化合物係為另一種衍生物或活性化化合物之前體藥物。

在一些具體實施例中, 前體藥物包括其中胺基酸殘基或兩個或多個(例如二、三或四個)胺基酸殘基之多肽鏈係以共價方式經過醯胺或酯鍵接合至本發明化合物之自由態胺基、羥基或羧酸基之化合物。胺基酸殘基包括但不限於 20 種天然生成之胺基酸, 且亦包括 4-羥脯胺酸、羥離胺酸、

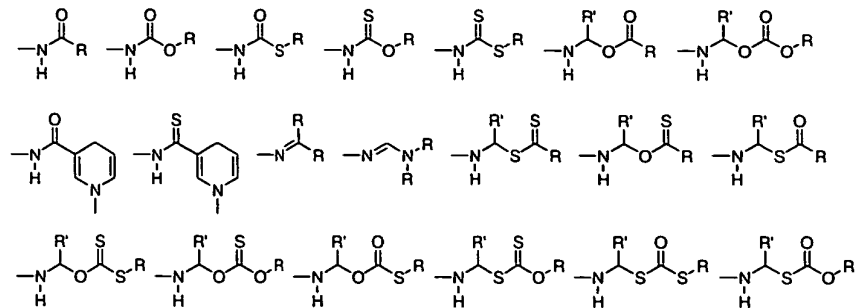


鎖鏈素、異鎖鏈素、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、色圖林(cirtulline)、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸砒。在其他具體實施例中，前體藥物包括其中核酸殘基或兩個或多個(例如二、三或四個)核酸殘基之寡核苷酸係以共價方式接合至本發明化合物之化合物。

本文中所揭示化合物之藥學上可接受前體藥物亦包括但不限於酯類、碳酸酯類、硫代碳酸酯類、N-鹽基衍生物、N-鹽氧基烷基衍生物、三級胺類之四級衍生物、N-Mannich鹼、Schiff氏鹼、胺基酸共軛物、磷酸酯類、金屬鹽及磺酸酯類。在一些具體實施例中，具有自由態胺基、鹽胺基、羥基或羧基之化合物係被轉化成前體藥物。例如，自由態羧基係被衍化成鹽胺類或烷基酯類。在一些具體實施例中，此前體藥物部份基團係併入包括但不限於醚、胺及羧酸官能基之基團。

羥基前體藥物包括酯類，譬如惟不限於鹽氧基烷基(例如鹽氧基甲基、鹽氧基乙基)酯類、烷氧羰基氧基烷基酯類、烷基酯類、芳基酯類、磷酸酯類、磺酸酯類、硫酸酯類及含有二硫化物之酯類；醚類、鹽胺類、胺基甲酸酯類、半琥珀酸酯類、二甲胺基醋酸酯類及磷鹽基氧基甲氧基羰基化物，如在已發展之藥物傳輸回顧1996, 19, 115中所概述者。

胺衍生之前體藥物包括但不限於下列基團與基團之組合：



以及磺醯胺類與膦醯胺類。

於某些情況中，在任何芳族環部份上之位置，係容易接受各種代謝反應。在一些具體實施例中，併入適當取代基於芳族環結構上，係減少、降至最低或排除此代謝途徑。

藥物動力學

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約10小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約9小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約8小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約7小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約6小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約5小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約4小時。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時至約3小時。

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物具有活體內半生期為約2小時，約3小時，約4小時，約5小時，約6小時，約7小時，約8小時，約9小時，約10小時，約12小時，

約 24 小時，約 2 天，約 3 天，約 4 天，約 5 天，約 6 天，或約 7 天。

在一些具體實施例中，本文中所揭示之化合物具有活體內半生期為約 2.1 小時，約 2.2 小時，約 2.3 小時，約 2.4 小時，約 2.5 小時，約 2.6 小時，約 2.7 小時，約 2.8 小時，約 2.9 小時，約 3.1 小時，約 3.2 小時，約 3.3 小時，約 3.4 小時，約 3.5 小時，約 3.6 小時，約 3.7 小時，約 3.8 小時，約 3.9 小時。

醫藥組合物

本文中所述者為醫藥組合物。進一步於本文中所述者為本文中所揭示之化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療與組織中之迷行尿酸含量有關聯之病症。在一些具體實施例中，醫藥組合物包含有效量之本文中所揭示之化合物，或其藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之 N-氧化物、醫藥活性新陳代謝產物、藥學上可接受之前體藥物或藥學上可接受之溶劑合物。在一些具體實施例中，醫藥組合物包含有效量之本文中所揭示之化合物，或其新陳代謝產物、藥學上可接受之鹽、酯、前體藥物、溶劑合物、水合物或衍生物，及至少一種藥學上可接受之載劑。

在一些具體實施例中，醫藥組合物係用於治療本文中所揭示之疾病。

在一些具體實施例中，醫藥組合物係用於治療哺乳動物中之疾病。在一些具體實施例中，醫藥組合物係用於治療人類中之疾病。

配方

本文中所述之化合物或組合物係單獨或併用藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑，根據標準醫藥實務，於醫藥組合物中投藥。本文中所述化合物或組合物之投藥係藉使得化合物能夠傳輸至作用位置之任何方法達成。此等方法包括惟不限於經由腸途徑(包括口腔、胃或十二指腸餵食管件，直腸栓劑及直腸灌腸劑)、非經腸途徑(注射或灌注，包括動脈內、心內、皮內、十二指腸內、髓內、肌內、骨內、腹膜腔內、鞘內、血管內、靜脈內、玻璃狀體內、硬膜外及皮下)傳輸，吸入、經皮、經黏膜、舌下、面頰及局部(包括皮上、真皮、灌腸劑、眼藥水、滴耳液、鼻內、陰道)投藥。在一些具體實施例中，最適合途徑係依接受者之症狀與病症而定。僅舉例言之，於本文中所揭示之化合物係以局部方式投予需要治療之區域，藉由手術期間之局部灌注，局部塗敷(例如作成乳膏或軟膏)、注射(例如直接進入患部組織或器官之位置中)、導管或植入物。

在一些具體實施例中，適於口服投藥之配方係以不連續單位呈現，譬如膠囊、扁囊劑或片劑，各含有預定量之本文中所揭示之化合物或組合物；作成粉末或顆粒；作成在水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或作成油在水中型液體乳化液或水在油中型液體乳化液。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係以大丸劑、舔劑或糊劑呈現。

供口服投藥之醫藥製劑包括片劑、溶液、懸浮液、由明膠製成之推送配合膠囊，以及由明膠與增塑劑(譬如甘油或



花楸醇)製成之軟性密封膠囊。在一些具體實施例中，染料或色素係被添加至口服劑型中，以供識別或特徵表現出不同劑量。

在一些具體實施例中，片劑係藉由壓縮或模製，視情況使用一或多種輔助成份製成。在一些具體實施例中，壓縮片劑係經由在適當機器中壓縮呈自由流動形式之本文中所揭示之化合物或組合物，譬如粉末或顆粒，視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑用表面活性或分散劑混合而製成。在一些具體實施例中，模製片劑係經由在適當機器中，模製已使用惰性液體稀釋劑濕潤之粉末狀化合物之混合物而製成。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之片劑係經塗覆或刻劃。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之片劑係經調配，以於其中提供本文中所揭示化合物或組合物之緩慢或受控釋出。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之片劑進一步包含賦形劑。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之片劑進一步包含惰性稀釋劑，譬如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化與崩解劑，譬如微晶性纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉、玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠、聚乙基-四氫吡咯酮或阿拉伯膠，及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。在一些具體實施例中，包含本文中所揭示化合物之組合物係進一步包含增甜劑、矯味劑、著色劑或防腐劑。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成硬明膠膠囊。在一些具體實施例中，於本文

中所揭示之化合物或組合物係與惰性固體稀釋劑混合，例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土。

在一些具體實施例中，推送配合膠囊含有本文中所揭示之化合物或組合物，與填料(例如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及/或潤滑劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及視情況選用之安定劑)混合。

在一些具體實施例中，軟膠囊包含本文中所揭示之化合物或組合物，經溶解或懸浮於適當液體中，譬如脂肪油類、液態石蠟或液態聚乙二醇。在一些具體實施例中，係添加安定劑。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係與水溶性載體，譬如聚乙二醇或油媒質，例如花生油、液態石蠟或橄欖油混合。

在一些具體實施例中，糖衣錠核芯係具有適當塗層。在一些具體實施例中，係使用濃糖溶液。在一些具體實施例中，糖溶液包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烷基四氫吡咯酮、聚羧乙烯凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適當有機溶劑或溶劑混合物。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成含水懸浮液。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物進一步包含懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙甲基-纖維素、海藻酸鈉、聚乙烷基-四氫吡咯酮、西黃蓍樹膠及阿拉伯膠；或分散或潤濕劑(例如天然生成之磷脂，例如卵磷脂，或氧化烯與脂肪酸類之縮合產物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或環氧乙

烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七烯氧基鯨蠟醇，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇之部份酯類之縮合產物，譬如聚氧化乙烯單油酸花楸醇酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸類與己糖醇酐類之部份酯類之縮合產物，例如聚乙烯單油酸花楸聚糖酯。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物進一步包含防腐劑，例如對-羥基苯甲酸乙酯或正-丙酯；著色劑；矯味劑；增甜劑，譬如蔗糖、糖精或天冬醯苯丙胺酸甲酯；或其組合。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成油性懸浮液。在一些具體實施例中，油性懸浮液係經由使本文中所揭示之化合物或組合物懸浮於植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油中，或於礦油譬如液態石蠟中調配而成。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之組合物或化合物進一步包含增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之組合物或化合物進一步包含增甜劑、矯味劑或其組合。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之組合物或化合物進一步包含抗氧化劑，譬如丁基化羥甲苯醚或 α -生育酚。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成油在水中型乳化液。在一些具體實施例中，油相為植物油，例如橄欖油或花生油，或礦油，例如液態石蠟或其混合物。在一些具體實施例中，油在水中型乳化液包含乳化劑。在一些具體實施例中，乳化劑為天然生成之磷脂，例如大豆卵磷脂，及衍生自脂肪酸類與己糖醇酐

類之酯類或部份酯類，例如單油酸花楸聚糖酯，及該部份酯類與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧化乙烯單油酸花楸聚糖酯。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之組合物進一步包含增甜劑、矯味劑、防腐劑或抗氧化劑。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之組合物或化合物係被調配成糖漿或醃劑。在一些具體實施例中，糖漿或醃劑進一步包含增甜劑，例如甘油、丙二醇、花楸醇或蔗糖。在一些具體實施例中，糖漿或醃劑進一步包含和潤劑、防腐劑、矯味劑、著色劑及抗氧化劑或其組合。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係經調配供非經腸投藥(例如藉由大丸劑注射或連續灌注)。在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係包含懸浮劑(脂肪油類，譬如芝麻油，或合成脂肪酸酯類，譬如油酸乙酯或三酸甘油酯，或微脂粒)、增稠劑(例如羧甲基纖維素鈉、花楸醇或葡聚糖)、安定劑、分散劑或其組合。在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方進一步包含抗氧化劑、緩衝劑、制菌劑、使得該配方與血液等滲之溶質或其組合。在一些具體實施例中，供注射用之配方進一步包含防腐劑。

在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方為水溶液。在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係包含水、林格氏溶液或等滲氯化鈉溶液。

在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係呈油在水中型微乳化液形式，其中於本文中所揭示之化合物或組

合物係溶於油相中。在一些具體實施例中，油相係包含大豆油與卵磷脂之混合物。在一些具體實施例中，油相係被引進水與甘油混合物中，並處理，以形成微乳化液。

在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係藉由局部大丸劑注射而被投予至病患之血流中。在一些具體實施例中，係利用連續靜脈內傳輸裝置。此種裝置之實例為 Deltec CADD-PLUSTM 5400 型靜脈內泵。

在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係被呈現於單位劑量或多劑量容器中，例如密封安瓿瓶與小玻瓶。在一些具體實施例中，供非經腸投藥用之配方係以粉末形式儲存，或被儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件中，在使用之前，只需要添加無菌液體載劑，例如鹽水或無菌、不含熱原之水。在一些具體實施例中，關於非經腸投予臨時注射溶液與懸浮液之配方係製自前文所述種類之無菌粉末、顆粒及片劑。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成積貯製劑。在一些具體實施例中，積貯製劑係藉由植入(例如以皮下方式或肌內方式)或藉由肌內注射投予。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係與任何適當聚合性或疏水性物質(例如在可接受油中之乳化液)、離子交換樹脂一起調配。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係被調配成節制性地可溶之衍生物，例如作成節制性可溶鹽。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合

物係經調配供面頰或舌下投藥。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係呈片劑、錠劑、軟錠劑或凝膠形式。在一些具體實施例中，供面頰或舌下投藥用之配方進一步包含矯味劑(例如蔗糖、阿拉伯膠或西黃蓍樹膠)。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係經調配供直腸投藥(例如作成栓劑或保留灌腸劑)。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成栓劑。在一些具體實施例中，直腸配方係包含無刺激性賦形劑，其在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體。在一些具體實施例中，直腸配方係包含可可豆脂、甘油化明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇之脂肪酸酯類之混合物。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係以局部方式投予，意即藉由非系統投藥。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被投予至表皮或面頰腔。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係被調配成凝膠、擦劑、洗劑、乳膏、軟膏、糊劑或溶液(例如作成適合投予眼睛、耳朵或鼻子之滴劑)。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係佔局部配方之約0.001%至10% w/w。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係佔局部配方之約1%至2%重量比。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係佔局部配方之約10% w/w; 較佳係低於5% w/w; 更佳為0.1%至1% w/w。

在一些具體實施例中，供藉吸入投藥之醫藥配方係自吹入器、霧化罐加壓包裝或傳輸氣溶膠噴霧之其他裝置傳輸。在一些具體實施例中，加壓包裝係包含適當推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷或二氧化碳)。在一些具體實施例中，供投予可吸入配方之裝置係包含計量器。在一些具體實施例中，供藉吸入投藥之醫藥配方係呈乾粉組合物形式，例如化合物與適當粉末基料(譬如乳糖或澱粉)之粉末混合物。在一些具體實施例中，粉末組合物係以單位劑型，以例如膠囊、藥筒、明膠或氣泡包裝呈現，粉末係自其藉助於吸入器或吹入器投予。

應明瞭的是，關於討論中之配方類型，除了上文特別提及之成份以外，本文所述之化合物與組合物可包含其他習用於此項技藝中之藥劑，例如適於口服投藥者可包含矯味劑。

劑量

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為治療其特徵為組織中之迷行尿酸含量之病症之方法。在一些具體實施例中，該方法係涉及以有效量投予本文中所揭示之組合物或配方。在一些具體實施例中，該方法係涉及以治療上有效量投予本文中所揭示之組合物或配方。

於本文中所揭示之化合物、組合物或配方之有效量首先係依被治療之哺乳動物而定。在其中本文中所揭示之化合物、組合物或配方係被投予人類之情況中，日服劑量通常係由指定醫師決定，其中劑量一般係根據個別病患之年

齡、性別、飲食、體重、一般健康狀態及回應，病患病徵之嚴重性、被治療之正確適應徵或症狀、被治療之適應徵或症狀之嚴重性、投藥時間、投藥途徑、組合物之配置、排泄速率、藥物組合及指定醫師之判斷而改變。在一些具體實施例中，治療係以較少劑量起始，其係低於最適宜劑量；然後，藉由少量，增加劑量，直到在此等狀況下達到最適宜效果為止。在一些具體實施例中，係將總日服劑量區分，並分次投藥。於本文中所揭示化合物、組合物或配方之投藥量與頻率，及若適用之其他治療劑及/或療法，係根據負責臨床師之判斷作調整。

在一些具體實施例中，劑量係在每天約0.001毫克/公斤體重至約100毫克/公斤體重之間(以單一或分離劑量投藥)，更佳為每天至少約0.1毫克/公斤體重。在一些具體實施例中，劑量為每天約0.01毫克/公斤體重至每天約7000毫克/公斤體重之化合物，且較佳係包括例如每天約0.05毫克/公斤體重至每天約2500毫克/公斤體重。在一些具體實施例中，劑量為每天約0.1毫克/公斤體重至每天1000毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約500毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約250毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約100毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約50毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約20毫克/公斤體重，每天約1毫克/公斤體重至每天約10毫克/公斤體重，根據特定應用而定。在一些具體實施例中，劑量為約1毫克/公斤體重至約5毫克/公斤



體重。在一些具體實施例中，劑量為約2毫克/公斤體重至約4毫克/公斤體重。在一些具體實施例中，劑量為約3毫克/公斤體重。於一些情況中，低於前述所提及之範圍下限之劑量程度可能較為適當，而在其他情況中，可採用又較大劑量，而不會造成任何有害副作用，例如藉由將此種較大劑量區分成數份小劑量，供整天投藥用。所投予量將依所使用化合物之特定 IC_{50} 值而改變。在其中化合物不為單獨療法之組合應用中，可投予較少量之化合物，而仍然具有治療或預防作用。

在某些具體實施例中，本文中所述之化合物(例如式(I)或式(II)化合物)在顯示迷行尿酸含量之個體血液/血清中有效降低尿酸含量之劑量為至少100毫克本文中所示之化合物，至少200毫克本文中所示之化合物，至少300毫克本文中所示之化合物，至少400毫克本文中所示之化合物，至少500毫克本文中所示之化合物，至少600毫克本文中所示之化合物，至少700毫克本文中所示之化合物，至少800毫克本文中所示之化合物，至少900毫克本文中所示之化合物或至少1克本文中所示之化合物。

在某些具體實施例中，本文中所述化合物之劑量係被投予有需要之個體，一天一次、一天兩次、一天三次、一天四次或任何其他頻率，以負責醫師之判斷為基礎。在一些具體實施例中，劑量係在用餐之前投予。於一些情況中，劑量係在用餐之後投予。在一些具體實施例中，係投予劑量而無需食物。

在其中個體之症狀並未改善之情況中，於醫生之判斷下，本文中所揭示之化合物係視情況以慢性方式投予，意即，歷經長期時間，包括在個體生命之整個延續時間，以改善或以其他方式控制或限制個體之疾病或症狀之病徵。

在其中個體之狀態確實改善之情況中，於醫生之判斷下，本文中所揭示之化合物係視情況連續地給予；或者，所投予藥物之劑量係暫時被降低或暫時被中止，歷經某一時間長度(意即"藥物停止期")。藥物停止期之長度視情況係在2天與1年之間改變，僅舉例言之，係包括2天，3天，4天，5天，6天，7天，10天，12天，15天，20天，28天，35天，50天，70天，100天，120天，150天，180天，200天，250天，280天，300天，320天，350天，或365天。在藥物停止期期間之劑量降低係包括10%-100%，僅舉例言之，係包括10%，15%，20%，25%，30%，35%，40%，45%，50%，55%，60%，65%，70%，75%，80%，85%，90%，95%，或100%。

一旦已發生個體疾病之改善，若必要則投予維持劑量。接著，劑量或投藥頻率或兩者係被降低，作為病徵之函數，至經改善之疾病、病症或症狀係被保持之程度。在一些具體實施例中，於病徵之任何復發時，病患需要以長期為基礎之間歇性治療。

組合療法

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係以單獨療法投予。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物係與另一種活性劑一起合併投予。



在一些具體實施例中，於本文中所揭示化合物之治療有效性係藉由投予佐劑而被增強。在一些具體實施例中，由個體所經歷之利益係藉由投予本文中所揭示之化合物或組合物與另一種治療劑而被增加。在一些具體實施例中，於本文中所揭示化合物之治療有效性係藉由投予物理療法、精神療法、放射療法、施用壓縮至患病區域、休息、改變飲食等而被增強。

僅舉例言之，在治療痛風時，本文中所揭示化合物之治療有效性係經由亦提供病患關於痛風之另一種治療劑而被增加。或僅舉例言之，若病患在接受本文中所揭示化合物之一時所經歷副作用之一為噁心，則抗噁心劑係與該化合物一起合併投予。

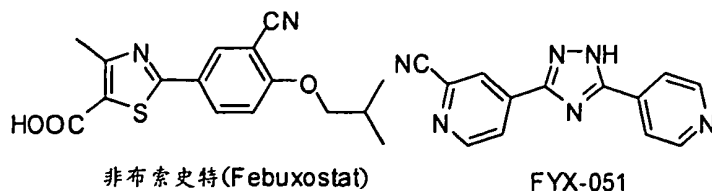
在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物並未在與該另一種治療劑相同之醫藥組合物中投藥。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係藉由與該另一種治療劑不同之途徑投予。例如，於本文中所揭示之化合物或組合物係以經口方式投予，而該另一種治療劑係以靜脈內方式投予。

在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物或組合物及另一種治療劑(或另一種療法)係共同地(例如同時、基本上同時或在相同治療擬案內)、相繼地投予，或個別地服用。

化合物及其他治療劑之特定選擇係依負責醫師之診斷，及其判斷個體之症狀，以及適當治療擬案而定。在一些具

體實施例中，其他藥劑為 URAT 1 抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤脫氫酶、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑、嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制劑、尿酸輸送子抑制劑、葡萄糖輸送子 (GLUT) 抑制劑、GLUT-9 抑制劑、溶質載體族群 2 (經促進之葡萄糖輸送子)、成員 9 (SLC2A9) 抑制劑、有機陰離子輸送子 (OAT) 抑制劑、OAT-4 抑制劑或其組合。於某些情況中，URAT 1 係為會媒介尿酸鹽輸送之離子交換劑。於某些情況中，URAT 1 係在近基小導管中媒介尿酸鹽輸送。於某些情況中，URAT 1 係在近基小導管中，以尿酸鹽交換乳酸鹽與菸鹼酸鹽。於某些情況中，黃嘌呤氧化酶會使次黃嘌呤氧化成黃嘌呤，及進一步成為尿酸。於某些情況中，黃嘌呤脫氫酶會催化黃嘌呤、 NAD^+ 及 H_2O 之轉化成尿酸鹽、 NADH 及 H^+ 。在一些具體實施例中，其他藥劑為異嘌呤醇、非布索史特 (febuxostat) (2-(3-氟基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸)、FYX-051 (4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲脞)、羧苯磺胺 (probenecid)、沙芬吡宗 (sulfipyrazone)、苯并溴阿酮 (benzbromarone)、乙醯胺吩 (acetaminophen)、類固醇、非類固醇消炎藥物 (NSAID)、親腎上腺皮質激素 (ACTH)、秋水仙素、葡糖類皮質激素、雄性激素、cox-2 抑制劑、PPAR 催動劑、那丙新 (naproxen)、謝維拉體 (sevelamer)、希布特麥 (sibutmaine)、卓葛塔宗 (troglitazone)、普羅葛塔宗 (proglitazone)、另一種尿酸降低劑、若沙坦 (losartan)、纖維酸、碘苯呋酮、謝利西列特 (salisylate)、安洛地平 (amlodipine)、維生素 C 或其組合。





疾病

本文中所述者為在患有疾病之個體中治療該疾病之方法，其包括對該個體投予有效量之組合物，其包含本文中所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

亦於本文中所述者為在有發展出疾病危險之個體中預防或延遲該疾病展開之方法，其包括對該個體投予預防或延遲該疾病展開之有效量之組合物，其包含本文中所揭示之化合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構物或前體藥物。

進一步於本文中所述者為在人類或其他哺乳動物中預防或治療其中迷行含量之尿酸係扮演一項角色之任何疾病或病症之方法，包括而不限於：血尿酸過高、痛風、痛風性關節炎、炎性關節炎、腎臟病、腎石病(腎石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中之沉積、尿石病(結石在尿道中之形成)、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、痛風展開、砂石性痛風、腎力衰竭或其組合。於本文中所揭示之方法係延伸至此種用途，及化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療此種疾病或病症。再者，於本文中所揭示之方法係延伸至對人類投予有效量之本文中所揭示化合物，以治療任何此種疾病或

病症。

能夠根據本發明方法，以本文中所述之化合物或該化合物之藥學上可接受之鹽、酯、前體藥物、溶劑合物、水合物或衍生物治療之個體，係包括例如已被診斷為具有痛風、痛風性關節炎、炎性關節炎、腎臟病、腎石病(腎石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中之沉積、尿石病(結石在尿道中之形成)、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積、Lesch-Nyhan徵候簇、Kelley-Seegmiller徵候簇、痛風展開、砂石性痛風、腎力衰竭或其組合之個體。

在一些具體實施例中，具有迷行尿酸含量之個體係被投予一數量足以調節迷行尿酸含量(例如至醫學上可接受之含量)之至少一種本文中所揭示之化合物。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係顯示迷行尿酸含量，其中在血液中之尿酸含量係超過醫學上所接受之範圍(意即血尿酸過高)。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係顯示迷行尿酸含量，其中在血液中之尿酸含量對於女性個體係超過360微莫耳/升(6毫克/公合)，或對於男性個體係超過400微莫耳/升(6.8毫克/公合)。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係顯示迷行尿酸含量，其中在尿液中之尿酸含量係超過醫學上所接受之範圍(意即高尿酸尿)。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係顯示迷行尿酸含量，其中在尿液中之尿酸含量係超過800毫克/天(在男性個體中)及大於750毫克/天(在女性個體中)。



在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有心血管病症。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有動脈瘤；絞痛；動脈粥瘤硬化；中風；腦血管疾病；鬱血性心衰竭；冠狀動脈疾病；及/或心肌梗塞。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)顯示(a) c-反應性蛋白質(CRP)含量高於約3.0毫克/升；(b)高半胱胺酸含量高於約15.9毫莫耳/升；(c) LDL含量高於約160毫克/公合；(d) HDL含量低於約40毫克/公合；及/或(e)血清肌酸酐含量高於約1.5毫克/公合。

在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有糖尿病。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有第I型糖尿病。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有第II型糖尿病。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有胰臟中之蘭氏小島之 β 細胞損失。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有胰島素抗藥性及/或降低之胰島素敏感性。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)顯示(a)斷食血漿葡萄糖含量 ≥ 126 毫克/公合；(b)於葡萄糖容許度試驗後兩小時之

血漿葡萄糖含量 ≥ 200 毫克/公合；及/或(c)高血糖與偶然血漿葡萄糖含量 ≥ 200 毫克/公合(11.1 毫莫耳/升)之病徵。

在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有代謝徵候簇。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有(a)糖尿病、減弱之葡萄糖容許度、減弱之斷食葡萄糖及/或胰島素抗藥性，(b)以下之至少兩種，(i)血壓： $\geq 140/90$ 毫米 Hg；(ii)脂血症障礙：三酸甘油酯(TG)： ≥ 1.695 毫莫耳/升，與高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C) ≤ 0.9 毫莫耳/升(男性)， ≤ 1.0 毫莫耳/升(女性)；(iii)中樞肥胖：腰部：髖部比例 >0.90 (男性)； >0.85 (女性)，及/或身體質量指數 >30 公斤/平方米；及(iv)微蛋白尿：尿白蛋白排泄比例 ≥ 20 毫克/分鐘，或白蛋白：肌酸酐比例 ≥ 30 毫克/克。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有胰島素抗藥性(意即斷食胰島素值在非糖尿病個體中之上方 25%)，與(b)以下之至少兩種，(i)中樞肥胖：腰圍 ≥ 94 公分(男性)， ≥ 80 公分(女性)；(ii)脂血症障礙：TG ≥ 2.0 毫莫耳/升，及/或 HDL-C < 1.0 毫莫耳/升，或經治療關於脂血症障礙；(iii)高血壓：血壓 $\geq 140/90$ 毫米 Hg，或抗高血壓藥療法；及(iv)斷食血漿葡萄糖 ≥ 6.1 毫莫耳/升。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)顯示以下之至少三種，(a)高腰圍：男性 ≥ 40 英吋(男性)與 ≥ 35 英吋(女性)；(b)高三酸甘油酯： ≥ 150 毫克/公合；(c)降低之

HDL： <40 毫克/公合(男性)與 <50 毫克/公合(女性)；(d) 高血壓： $\geq 130/85$ 毫米 Hg，或使用高血壓之藥療法；及(e) 高斷食葡萄糖： ≥ 100 毫克/公合(5.6 毫莫耳/升)，或使用高血糖之藥療法。

在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)患有腎臟病或腎力衰竭。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)顯示少尿症(降低之尿液生產。在一些具體實施例中，以本文中所揭示化合物治療之個體係(1)顯示迷行尿酸含量，與(2)每天產生小於400 毫升尿液(成人)，產生小於0.5 毫升/公斤/小時之尿液(兒童)，或產生小於1 毫升/公斤/小時之尿液(嬰兒)。

尿酸

在某些具體實施例中，於本文中所揭示者為一種在有需要個體之組織中降低尿酸含量之方法。

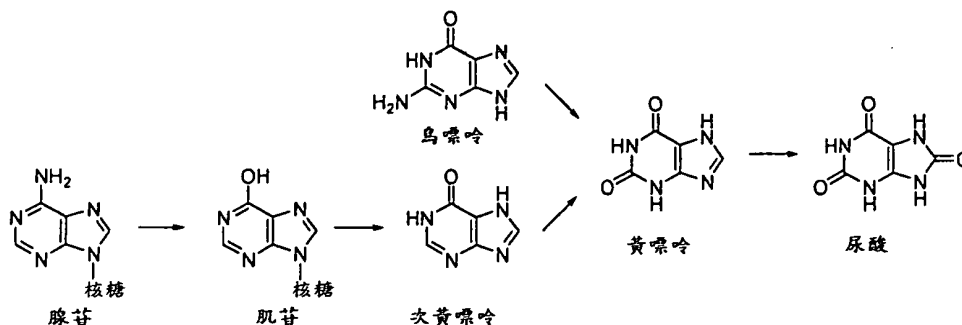
在一些具體實施例中，該方法係在有需要個體之血液/血清中降低尿酸含量。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係在有需要之個體中降低尿酸含量，距投予化合物之前，在個體之血液/血清中之尿酸含量，達約110 微莫耳/升至約140 微莫耳/升。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係在有需要之個體中降低尿酸含量，距投予化合物之前，在個體之血液/血清中之尿酸含量，達約120 微莫耳/升至約130 微莫耳/升。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係在有需要之個體中降低尿酸含

量，距投予化合物之前，在個體之血液/血清中之尿酸含量，達約125微莫耳/升至約135微莫耳/升。

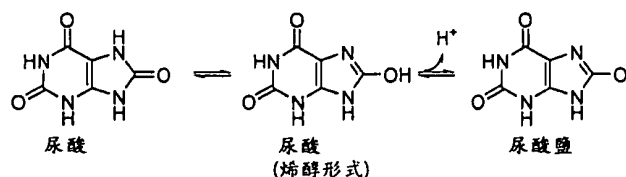
在一些具體實施例中，該方法係在有需要個體之血液/血清中降低尿酸含量。在一些具體實施例中，於本文中所揭示之化合物係在有需要之個體中降低尿酸含量達約25微莫耳/升，約30微莫耳/升，約40微莫耳/升，約50微莫耳/升，約60微莫耳/升，約70微莫耳/升，約75微莫耳/升，約80微莫耳/升，約85微莫耳/升，約90微莫耳/升，約95微莫耳/升，約100微莫耳/升，約105微莫耳/升，約110微莫耳/升，約115微莫耳/升，約120微莫耳/升，約125微莫耳/升，約130微莫耳/升，約135微莫耳/升，約140微莫耳/升，約145微莫耳/升，約150微莫耳/升，約155微莫耳/升，約160微莫耳/升，約165微莫耳/升，約170微莫耳/升，約175微莫耳/升，約180微莫耳/升，約185微莫耳/升，約190微莫耳/升，約195微莫耳/升，約200微莫耳/升，約205微莫耳/升，約210微莫耳/升，約215微莫耳/升，約220微莫耳/升，約225微莫耳/升，約230微莫耳/升，約235微莫耳/升，約240微莫耳/升，約245微莫耳/升，或約250微莫耳/升，相較於投予化合物之前，在個體之血液/血清中之尿酸含量。

在某些情況中，衍生自食物或組織轉換(細胞核苷酸進行連續轉換)之嘌呤(意即腺嘌呤、鳥嘌呤)係在人類中被分解代謝成其最後氧化作用產物，尿酸。在某些情況中，鳥嘌呤係被氧化成黃嘌呤，其係依次藉由黃嘌呤氧化酶之作用進一步被氧化成尿酸；腺苷係被轉化成肌苷，其係進一步

被氧化成次黃嘌呤。在某些情況中，黃嘌呤氧化酶會使次黃嘌呤氧化成黃嘌呤，及進一步成為尿酸。在某些情況中，作為逆轉過程之一部份，酵素次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HGPRT)會回收鳥嘌呤與次黃嘌呤。



在某些情況中，尿酸之酮基形式係與烯醇形式呈平衡，該烯醇形式係在生理pH下失去質子，以形成尿酸根。在某些情況中(例如於血清條件(pH 7.40, 37°C)下)，約98%尿酸係被離子化成尿酸單鈉鹽。在某些情況中，尿酸鹽為強還原劑與有效抗氧化劑。於人類中，約一半之血漿抗氧化劑容量係來自尿酸。



在某些情況中，大部份尿酸係溶解於血液中，且送至腎臟，其係於此處藉由血管球過濾與管狀分泌而被排泄。在某些情況中，實質部份之尿酸係藉由腎小管被再吸收。尿酸輸送系統之獨特特徵之一為雖然管狀功能之淨活性為尿酸之再吸收作用，但該分子係在其通過腎元期間被分泌與再吸收。在某些情況中，再吸收作用係於近基小導管之S1與S3節段中占優勢，而分泌係於S2節段中占優勢。在某些

情況中，二方向性輸送會造成抑制尿酸輸送之藥物會降低而非增加尿酸之排泄，危害到其治療實用性。在某些情況中，於人類成人中之正常尿酸含量(5.1 ± 0.93 毫克/公合)係接近尿酸鹽溶解度之極限(~ 7 毫克/公合，在 37°C 下)，其會產生精緻生理尿酸鹽平衡。在某些情況中，關於女性之正常尿酸範圍係低於男性範圍大約 1 毫克/公合。

血尿酸過高

在某些情況中，血尿酸過高之特徵為高於尿酸之正常血液含量，持續歷經長期時間。在某些情況中，增加之血液尿酸鹽含量可歸因於增強之尿酸生產($\sim 10\text{-}20\%$)及/或降低之尿酸腎排泄($\sim 80\text{-}90\%$)。在某些情況中，血尿酸過高之原因可包括：

- 肥胖/體重增加
- 過度酒精使用
- 過度飲食嘌呤攝取(食物，譬如貝殼類動物、魚卵、扇貝、豌豆扁豆、豆及紅肉，特別是內臟-腦部、腎臟、肚子、肝臟)
- 某些藥物，包括低劑量阿斯匹靈、利尿劑、菸鹼酸、環孢質、吡咩醯胺、乙杉布醇(ethambutol)、一些高血壓藥物及一些癌症化學治療劑、免疫壓抑與細胞毒劑
- 特定疾病狀態，特別是與高細胞轉換速率有關聯者(譬如惡性病、白血病、淋巴瘤或牛皮癬)，且亦包括高血壓、血紅素病症、溶血性貧血、鎌狀細胞貧血病、各種腎病、骨髓增生與淋巴增生病症、副甲狀腺機能亢

進、腎病、與胰島素抗藥性有關聯之症狀及糖尿病，以及在移植物接受者中，及可能之心臟疾病

- 遺傳酵素缺陷
- 異常腎功能(例如增加之ATP轉換、降低之血管球尿酸鹽過濾)
- 曝露至鉛(鉛中毒或"鉛痛風")

在某些情況中，血尿酸過高可為無徵候，惟伴隨著下列症狀：痛風、痛風性關節炎、在尿道中之尿酸石(尿石病)、尿酸在組織中之沉積(痛風石)、尿酸在腎臟中之沉積(尿酸腎病)，及減弱之腎功能，可能導致慢性與急性腎衰竭。

痛風

普及率

痛風之發生率已於過去二十年間增加，且在美國係影響多達2.7%之年齡20歲與較年長之人口，總計超過510萬位美國成人。痛風係較常見於男性中，勝過女性(3.8%或340萬位男性對1.6%或170萬位女性)，典型上係影響40多歲與50多歲之男性(惟痛風發作可在青春期之後發生，其係發現尿酸含量上之增加)。發現在1990至1999年時期中，於痛風普及率上之增加，每1000位中從2.9位至5.2位，其中大部份增加係發生在超過65歲者之中。痛風發作係較常見於斷經後之女性中。在某些情況中，痛風為關節炎之最常見形式之一，構成全部關節炎病例之大約5%。在某些情況中，腎力衰竭與尿石病係發生於10-18%之患有痛風個體中，且為因該疾病之發病與死亡之共同來源。

主要原因

在大部份情況中，痛風係與血尿酸過高有關聯。在某些情況中，患有痛風之個體係比非痛風個體排泄大約40%較少尿酸，對於任何特定血漿尿酸鹽濃度。在某些情況中，尿酸鹽含量係增加，直到抵達飽和點為止。在某些情況中，尿酸鹽晶體之沉澱作用係發生於當抵達飽和點時。在某些情況中，此等硬化結晶沉積物(痛風石)係於關節與皮膚中形成，造成關節發炎(關節炎)。在某些情況中，沉積物係於關節流體(滑液)及/或關節內襯(滑膜內襯)中製成。關於此等沉積物之常見區域為大腳趾、腳部、踝部及手部(較不常見區域包括耳朵與眼睛)。在某些情況中，受感染關節附近之皮膚會變成紅色與光亮，其中受感染區域係觸痛且接觸疼痛。在某些情況中，痛風發作係於頻率上增加。在某些情況中，未經治療之急性痛風發作會導致永久關節傷害與病廢。在某些情況中，尿酸鹽之組織沉積會導致：急性炎性關節炎、慢性關節炎、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積及尿石病。在某些情況中，痛風性關節炎之發生率係在具有血清尿酸鹽含量為7至8.9毫克/公合之個體中增加5倍，而在具有含量>9毫克/公合(530微莫耳/升)之個體中高達50倍。在某些情況中，患有痛風之個體會發展腎機能不全與末期腎病(意即"痛風性腎病")。在某些情況中，痛風性腎病之特徵為慢性組織間隙腎病，其係藉由尿酸單鈉之髓質沉積而被促進。

在某些情況中，痛風包括急性、單關節、炎性關節炎之



疼痛發作，尿酸鹽晶體在關節中之沉積、尿酸鹽晶體在腎主質中之沉積、尿石病(結石在尿道中之形成)及腎石病(腎石之形成)。在某些情況中，續發性痛風係發生於患有癌症之個體，特別是白血病，及患有其他血液病症(例如紅血球增多症、髓樣化生等)者之中。

病徵

在某些情況中，痛風之發作係極迅速地發展，第一次發作經常發生於夜晚。在某些情況中，病徵包括關節區域中之突然嚴重關節疼痛與極端觸痛、關節腫脹及關節附近之光亮紅色或紫色皮膚。在某些情況中，發作係極少持續5-10天，於偶發事件之間未具有病徵。在某些情況中，發作變得較頻繁，且持續更久，尤其是若病症未被控制時。在某些情況中，偶發事件會傷害受感染關節，而造成僵硬、腫脹、受限動作及/或持續溫和至中等疼痛。

治療

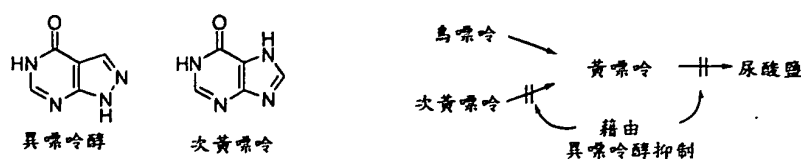
在某些情況中，痛風係藉由降低尿酸之生產而被治療。在某些情況中，痛風係藉由增加尿酸之排泄而被治療。在某些情況中，痛風係藉由URAT 1、黃嘌呤氧化酶、黃嘌呤脫氫酶、黃嘌呤氧化還原酶、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制劑、尿酸輸送子(URAT)抑制劑、葡萄糖輸送子(GLUT)抑制劑、GLUT-9抑制劑、溶質載體族群2(促進之葡萄糖輸送子)、成員9(SLC2A9)抑制劑、有機陰離子輸送子(OAT)抑制劑、OAT-4抑制劑或其組合治療。一般而言，痛風治療之目標係為i)降低急性發作之疼痛、腫脹及延續時間，與ii)預防

未來發作及關節傷害。在某些情況中，痛風發作係成功地使用治療之組合進行治療。在某些情況中，痛風為關節炎之最可治療形式之一。

i) 治療痛風發作. 在某些情況中，伴隨著痛風急性發作之疼痛與腫脹可以藥物譬如乙醯胺吩 (acetaminophen)、類固醇、非類固醇消炎藥物 (NSAID)、親腎上腺皮質激素 (ACTH) 或秋水仙素尋求解決。在某些情況中，適當藥物係於 12 至 24 小時內控制痛風，且治療係於數天後停止。在某些情況中，使用藥物，搭配休息、增加之流體攝取、冰敷、受感染區域之抬高及 / 或保護。在某些情況中，前文所提及之治療不會預防反覆發作，且其不會影響從屬之異常尿酸新陳代謝作用之病症。

ii) 預防未來發作. 在某些情況中，降低血清尿酸含量低於飽和含量係為預防進一步痛風發作之目標。在一些情況中，此係藉由降低尿酸生產 (例如異噻呤醇)，或以促尿酸排泄劑 (例如羧苯磺胺 (probenecid)、沙芬吡宗 (sulfipyrazone)、苯并溴阿酮 (benzbromarone)) 增加尿酸排泄而達成。

在某些情況中，異噻呤醇會抑制尿酸形成，造成血清與尿之尿酸含量兩者上之降低，且於 2 至 3 個月後變成完全有效。



在某些情況中，異噻呤醇為次黃嘌呤之結構類似物 (僅於位置 7 與 8 處之碳與氮原子之轉位上不同)，其會抑制黃嘌呤

呤氧化酶之作用，該氧化酶係為負責次黃嘌呤之轉化成黃
 嘌呤，及黃嘌呤成為尿酸之酵素。在某些情況中，其係被
 生物代謝成其相應之黃嘌呤類似物，別嘌呤二醇(氧基嘌
 呤)，其亦為黃嘌呤氧化酶之抑制劑。在某些情況中，別嘌
 呤二醇，雖然在抑制黃嘌呤氧化酶上較有效，但較不為藥
 學上可接受，此係由於低口服生物利用率所致。在某些情
 況中，由於過敏性、骨髓抑制、肝炎及脈管炎所致之致命
 反應已隨著異嘌呤醇經報告。在某些情況中，副作用之發
 生率可合計為以該藥物治療之全部個體之20%。自從引進
 異嘌呤醇起，關於尿酸新陳代謝作用病症之治療於接著二
 十年中未曾被顯著地發展。

在某些情況中，促尿酸排泄劑(例如羧苯磺胺(probenecid)、
 沙芬吡宗(sulfinpyrazone)及苯并溴阿酮(benzbromarone))係增加
 尿酸排泄。在某些情況中，羧苯磺胺(probenecid)會藉由腎小
 管造成尿酸分泌上之增加，且當以慢性方式使用時，會使
 尿酸鹽之身體儲存器活動。在某些情況中，25-50%以羧苯
 磺胺(probenecid)治療之個體未能達成血清尿酸含量之降低
 <6毫克/公合。在某些情況中，對羧苯磺胺(probenecid)之不
 敏感性係由於藥物不耐性、共同柳酸鹽攝食及腎損害所造
 成。在某些情況中，三分之一個體會發展對羧苯磺胺
 (probenecid)之不耐性。在某些情況中，促尿酸排泄劑之投藥
 亦會造成尿石、胃腸阻塞、黃疸及貧血。

鉛中毒或"鉛痛風"

在某些情況中，過度曝露至鉛(鉛中毒或鉛中毒現象)會

造成"鉛痛風"，其係為鉛所引致之血尿酸過高，此係由於造成降低尿酸腎排泄之管狀尿酸鹽輸送之鉛抑制所造成。在某些情況中，超過50%患有鉛腎病之個體係患有痛風。在某些情況中，鉛痛風之急性發作係比大腳趾較頻繁地發生於膝部中。在某些情況中，腎病於鉛痛風中係比在原發性痛風中更頻繁且更嚴重。在某些情況中，治療包括使個體排除進一步曝露至鉛，使用螯合劑以移除鉛，及控制急性痛風性關節炎與高尿酸血症。在某些情況中，鉛痛風之特徵為比原發性痛風較不頻繁發作。在某些情況中，鉛有關聯之痛風係發生於斷經前女性中，其係為在非鉛有關聯之痛風中之一種不尋常事件。

Lesch-Nyhan 徵候簇

在某些情況中，Lesch-Nyhan 徵候簇 (LNS 或 Nyhan 氏徵候簇) 會影響 100,000 位存活出生者中之約一位。在某些情況中，LNS 係因酵素次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖基轉移酶 (HGPRT) 之基因缺陷所造成。在某些情況中，LNS 為 X-連結之隱性疾病。在某些情況中，LNS 係於出生時存在男嬰中。在某些情況中，此病症會導致嚴重痛風、不良肌肉控制及溫和精神遲延，其係出現於生命之第一年中。在某些情況中，該病症亦會造成自殘行為(例如唇與手指咬傷、頭部猛敲)，開始於生命之第二年中。在某些情況中，此病症亦會造成關節中之似痛風腫脹與嚴重腎臟問題。在某些情況中，此病症會導致神經病徵候，包括面部歪扭、不隨意痛苦及臂與腿之反覆性動作，類似亨丁頓氏病中所見及者。關於具

有 LNS 之個體之預後係為不良。在某些情況中，具有 LNS 之未經治療個體之預期壽限係小於約 5 年。在某些情況中，具有 LNS 之經治療個體之預期壽限係大於約 40 歲。

血尿酸過高及其他疾病

在某些情況中，血尿酸過高係被發現於具有心血管疾病 (CVD) 及 / 或腎病之個體中。在某些情況中，血尿酸過高係被發現於具有前高血壓、高血壓、增加之近基鈉再吸收作用、微蛋白尿、蛋白尿、腎臟病、肥胖、血三酸甘油酯過多、低的高密度脂蛋白膽固醇、胰島素過多、高勒帕茄鹼病、低脂結合素病、末梢頸動脈與冠狀動脈疾病、動脈粥瘤硬化、鬱血性心衰竭、中風、腫瘤溶解徵候簇、內皮機能障礙、氧化性壓力、高腎造素含量、高內皮膚含量及 / 或高 C-反應性蛋白質含量之個體中。在某些情況中，血尿酸過高係被發現於具有肥胖 (例如中樞肥胖)、高血壓、血脂肪過多及 / 或減弱之斷食葡萄糖之個體中。在某些情況中，血尿酸過高係被發現於具有代謝徵候簇之個體中。在某些情況中，痛風性關節炎為增加之急性心肌梗塞危險之表徵。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物對個體之投藥，可用於降低與連結至血尿酸過高之疾病或症狀有關聯之臨床事件之可能性，包括但不限於前高血壓、高血壓、增加之近基鈉再吸收作用、微蛋白尿、蛋白尿、腎臟病、肥胖、血三酸甘油酯過多、低的高密度脂蛋白膽固醇、胰島素過多、高勒帕茄鹼病、低脂結合素病、末梢頸動脈與冠狀動脈疾病、動脈粥瘤硬化、鬱血性心衰竭、中風、

腫瘤溶解徵候簇、內皮機能障礙、氧化性壓力、高腎浩素含量、高內皮膚含量及/或高C-反應性蛋白質含量。

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物係被投予個體，其患有需要以利尿劑治療之疾病或症狀。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物係被投予個體，其患有需要以利尿劑治療之疾病或症狀，其中利尿劑會造成尿酸鹽之腎滯留。在一些具體實施例中，疾病或症狀為鬱血性心衰竭或自發性高血壓。

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物對個體之投藥，可用於改善能動性或改善生命品質。

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物對個體之投藥，可用於治療或降低癌症治療之副作用。

在一些具體實施例中，本文中所述之化合物對個體之投藥，可用於降低順氯胺鉑之腎臟毒性。

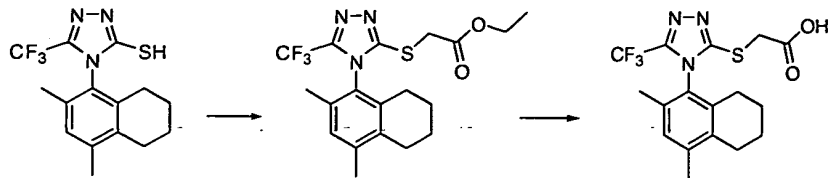
【實施方式】

實例

下文提供之實例與製備係進一步說明並列舉本發明化合物及製備此種化合物之方法。應明瞭的是，本發明之範圍並不以任何方式受限於下述實例與製備之範圍。於下述實例中，除非另有指明，否則具有單一對掌中心之分子係以外消旋混合物存在。除非另有指明，否則具有兩個或多個對掌中心之分子係以非對映異構物之外消旋混合物存在。單一對掌異構物/非對映異構物可藉由熟諳此藝者已知之方法獲得。

I 化學合成

實例 1A：2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸

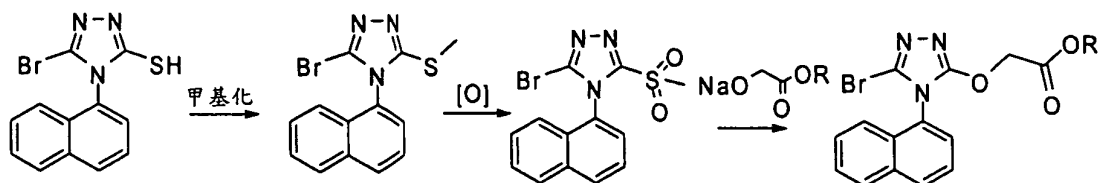


步驟 A：於 4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2 克，0.611 毫莫耳) 在 THF (2.44 毫升) 中之溶液內，添加 2-溴基醋酸乙酯 (68 微升，0.611 毫莫耳) 與碳酸鉀 (0.17 克，1.22 毫莫耳)，並將混合物在 60°C 下加熱 18 小時。使混合物濃縮，添加 2-溴基醋酸乙酯 (68 微升，0.611 毫莫耳) 與 DMF (1.2 毫升)，且將混合物在 60°C 下加熱 24 小時。添加水 (40 毫升)，並以醋酸乙酯 (2x40 毫升) 萃取混合物。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉由 SGC 純化 (0-50% 醋酸乙酯 / 己烷)，而得 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯，為透明油 (0.137 克，54%)。

步驟 B：將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液，0.436 毫升，0.436 毫莫耳) 添加至 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯 (0.09 克，0.218 毫莫耳) 在 THF / 甲醇 / 水 (3/3/1，1.5 毫升) 中之溶液內，並在室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物濃縮，以 HCl (1M 水溶液，4 毫升) 酸化，且以醋酸乙酯 (2x3 毫升) 萃取。使合併之有機物質萃液濃縮，而得 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸，為灰白色泡沫物 (0.082 克，

98%)。

實例 1B：



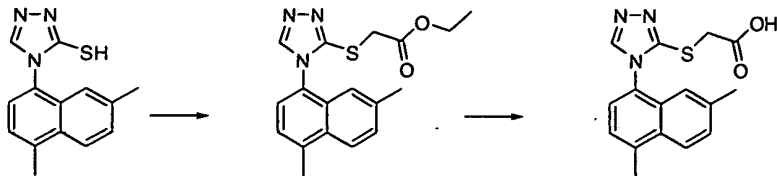
步驟1：使硫基三唑化合物溶於DMF (0.5M最後濃度)中，冷卻至0°C，並添加碳酸鉀(1當量)。在攪拌5分鐘後，添加碘化甲烷(1.0當量)，且將反應物攪拌，直到薄層層析法顯示無起始物質殘留為止。然後，使反應混合物在減壓下濃縮，並將殘留物在飽和NaHCO₃與醋酸乙酯之間萃取。將粗產物使用於步驟2。

步驟2：使甲基硫醚化合物溶於無水乙醇(0.2M最後濃度)中。添加鉬酸銨四水合物((NH₄)₆Mo₇O₂₄•4H₂O) 0.3當量)與過氧化氫(10當量之30%水溶液)，並將反應混合物於室溫下攪拌，直到無起始物質殘留為止。然後，使反應混合物在減壓下濃縮，且將殘留物在水與醋酸乙酯之間萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥，及藉層析純化，而得甲基磺產物。

步驟3：使甲基磺化合物溶於DMF (0.5M最後濃度)中，冷卻至0°C，並添加氫化鈉(1當量)。在攪拌5分鐘後，添加乙醇酸甲酯(1.0當量)，且將反應物攪拌，直到薄層層析法顯示無起始物質殘留為止。以飽和NaHCO₃使反應混合物淬滅，使所形成之混合物在減壓下濃縮。將殘留物以醋酸乙酯萃取，並使合併之有機萃液脫水乾燥，濃縮，及藉層析純化。

類似合成方法係視情況用以製備具有不同萘基及/或噻唑基取代基之其他化合物。

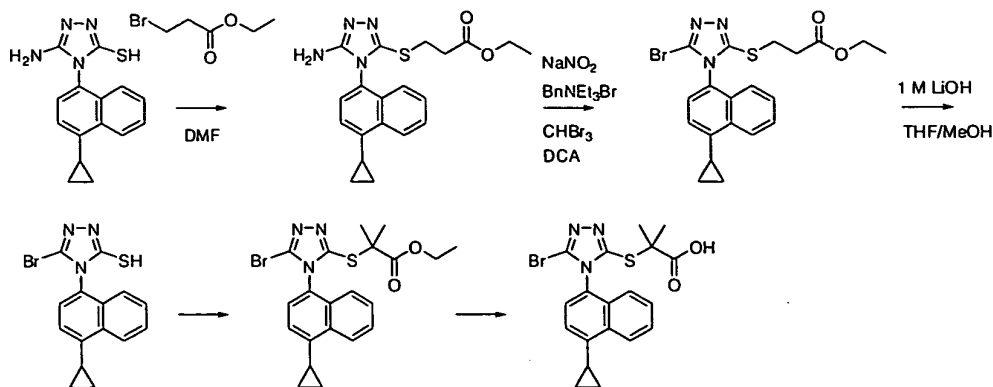
實例 2：2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸



步驟 A：於 4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2 克，0.783 毫莫耳) 在 THF (3.1 毫升) 中之溶液內，添加 2-溴基醋酸乙酯 (87 微升，0.783 毫莫耳) 與碳酸鉀 (0.216 克，1.57 毫莫耳)，然後加熱至 60°C，歷經 1 小時。添加另外之 DMF (1 毫升)，並將混合物在 60°C 下加熱 18 小時。添加水 (3 毫升)，且將混合物以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)，而得 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯，為透明油 (0.231 克，86%)。

步驟 B：將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液，0.88 毫升，0.488 毫莫耳) 添加至 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯 (0.15 克，0.44 毫莫耳) 在 THF/乙醇/水 (1:1:1，7 毫升) 中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。然後，使粗製反應混合物濃縮，以 HCl (1M，3 毫升) 酸化，且以醋酸乙酯 (3x5 毫升) 萃取。使合併之有機物質萃液濃縮，而得 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸，為灰白色固體 (0.129 克，94%)。

實例 3：2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A：於 5-胺基-4-(4-環丙基-苯-1-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇 (0.35 克，1.239 毫莫耳) 在 DMF (2.5 毫升) 中之溶液內，添加 3-溴-丙酸乙酯 (158 微升，224 毫克；1.239 毫莫耳)，並加熱至 60°C，歷經 20 小時。使反應混合物濃縮，且與乙醚一起音振數次，傾析乙醚層。將所形成之淡黃色油置於高真空下，而得粗製 3-(5-胺基-4-(4-環丙基-苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯，為淡褐色油性泡沫物，將其直接使用於下一步驟 (0.409 克，87%)。

步驟 B：使丙酸 3-(5-胺基-4-(4-環丙基-苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)酯 (200 毫克，0.523 毫莫耳)、亞硝酸鈉 (361 毫克，5.233 毫莫耳，10 當量) 及苄基三乙基溴化銨 (427 毫克，1.570 毫莫耳，3 當量) 懸浮於溴仿 (3 毫升) 中，並於室溫下攪拌 ~30 分鐘。然後添加二氯醋酸 (86 微升，135 毫克；1.047 毫莫耳，2 當量)，且將混合物在室溫下攪拌過夜，以箔覆蓋燒瓶，以隔離光線。添加水 (5 毫升)，並再持續攪拌 30 分鐘。接著，將反應混合物轉移至分液漏斗，且添加另外之水與二氯甲烷。收集有機層，並將水層以二氯甲烷洗滌 (2x)。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉急驟式管柱層析純化 (6:4 己烷/醋酸乙酯)，獲得 3-(5-溴基-4-(4-環丙基

萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯，為淡褐色油(111毫克，47.6%)。

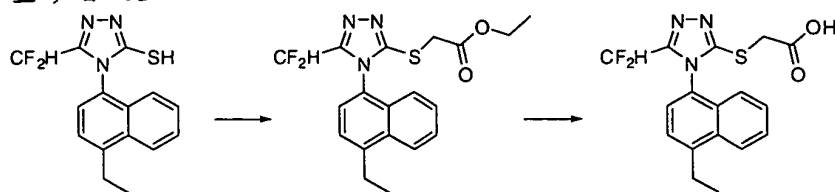
步驟C：將氫氧化鋰水溶液(1M，437微升，0.437毫莫耳，3當量)添加至3-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯(65毫克，0.146毫莫耳)在THF(1.5毫升)與甲醇(1毫升)中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌~2小時，並添加HCl(1N，584微升，0.584毫莫耳，4當量)。使混合物濃縮，添加少量水，音振，及藉過濾單離灰白色固體。將經單離之物質置於少量甲醇中，再一次音振，然後過濾，獲得5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇，為灰白色固體(39毫克，78%)。

步驟D：將5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(50毫克，0.144毫莫耳)、2-溴基-2-甲基丙酸乙酯(22微升，0.144毫莫耳)及二異丙基乙胺(76微升，0.433毫莫耳)在DMF(1毫升)中之溶液加熱至60°C，歷經20小時。然後，使混合物濃縮，在乙醚中音振，直到完全溶解為止，並以1N HCl洗滌。將混合物以乙醚(2x5毫升)萃取，且使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯，為褐色油(60毫克，91%)。

步驟E：將氫氧化鋰溶液(1M水溶液，358微升，0.358毫莫耳，3當量)添加至2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(55毫克，0.119毫莫耳)在THF(1毫升)與甲醇(0.5毫升)中之溶液內，並將混合物在室溫下攪

拌2小時。然後，使粗製反應混合物濃縮，以HCl (1N) 酸化，且音振，以使固體破碎。過濾，獲得2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸，為灰白色固體(39毫克，76%)。

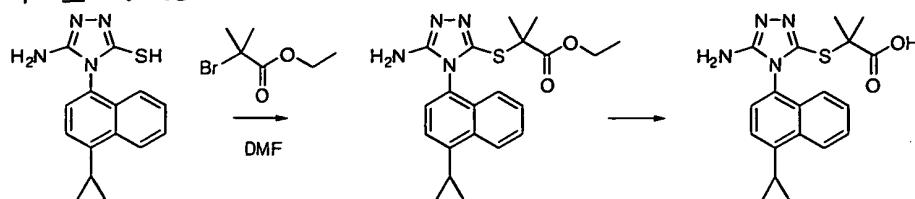
實例4：2-(5-(二氟甲基)-4-(4-乙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸



步驟A：將三乙胺(0.11毫升，0.786毫莫耳)與2-溴基醋酸乙酯(80微升，0.72毫莫耳)添加至5-(二氟甲基)-4-(4-乙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(0.2克，0.655毫莫耳)在二氯甲烷(2.6毫升)中之經攪拌溶液內，並持續攪拌2小時。使粗製反應混合物藉由SGC純化(0-50% EtOAc/己烷)，而得2-(5-(二氟甲基)-4-(4-乙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯，為灰白色固體(0.246克，96%)。

步驟B：將氫氧化鋰溶液(1M水溶液，0.77毫升，0.77毫莫耳)添加至2-(5-(二氟甲基)-4-(4-乙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯(0.15克，0.38毫莫耳)在THF/水(3:1，1.5毫升)中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌8小時。然後，使粗製反應混合物濃縮，且以HCl (1N，3毫升)酸化，及以醋酸乙酯(3x2毫升)萃取。使合併之有機萃液濃縮，而得2-(5-(二氟甲基)-4-(4-乙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸，為灰白色泡沫物(0.136克，99%)。

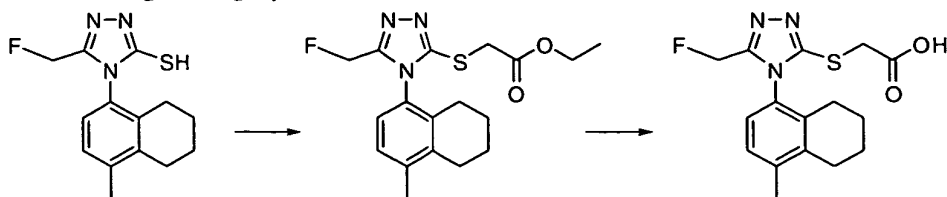
實例 5: 2-(5-胺基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A: 將 2-溴基-2-甲基丙酸乙酯 (184 微升, 1.239 毫莫耳) 添加至 5-胺基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.35 克, 1.239 毫莫耳) 在 DMF (2.5 毫升) 中之溶液內, 並在 60°C 下加熱 20 小時, 於此段時間後, 添加碘化鉀之少數晶體, 且將混合物於 70°C 下再加熱 24 小時。然後, 使溫度增加至 90°C, 並將混合物再加熱 6 天。使混合物冷卻至室溫, 濃縮, 及溶於二氯甲烷中。添加三乙胺與水, 並分離液層。以二氯甲烷萃取 (2x) 水層, 且使合併之有機萃液以 NaSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 濃縮, 及藉管柱層析純化 (醋酸乙酯), 而得 2-(5-胺基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯, 為黃褐色固體 (0.134 克, 27%)。

步驟 B: 將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液, 0.757 毫升, 0.757 毫莫耳) 添加至 2-(5-胺基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (100 毫克, 0.252 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 與甲醇 (1 毫升) 中之溶液內, 並將混合物於室溫下攪拌 20 小時。以 HCl (1N, 1 毫升) 使粗製反應混合物酸化, 且音振, 以使固體破碎, 接著, 將其藉過濾單離, 獲得 2-(5-胺基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸, 為白色固體 (69 毫克, 74%)。

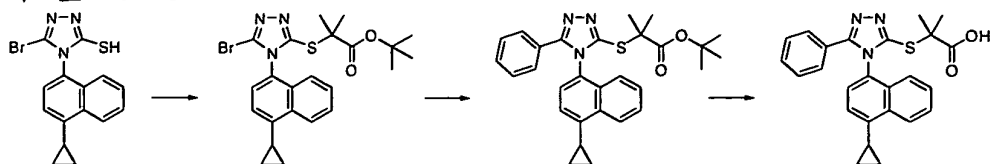
實例 6：2-(5-(氟基甲基)-4-(4-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸



步驟 A：將三乙胺 (0.087 毫升，0.623 毫莫耳) 與 2-溴基醋酸乙酯 (63 微升，0.571 毫莫耳) 添加至 5-(氟基甲基)-4-(4-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.144 克，0.519 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2.1 毫升) 中之溶液內，並於室溫下攪拌 2 小時。使粗製反應混合物藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)，而得 2-(5-(氟基甲基)-4-(4-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯，為灰白色固體 (0.168 克，89%)。

步驟 B：將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液，0.59 毫升，0.59 毫莫耳) 添加至 2-(5-(氟基甲基)-4-(4-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸乙酯 (107 毫克，0.294 毫莫耳) 在 THF/水 (3/1，1.2 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物濃縮，以 HCl (1N，3 毫升) 酸化，且以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 2-(5-(氟基甲基)-4-(4-甲基-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸。

實例 7：2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸



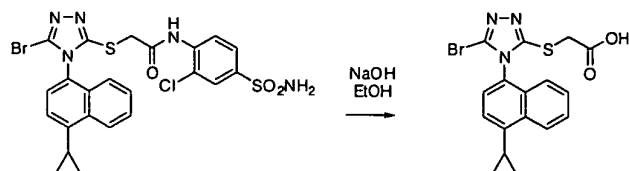
步驟 A：將 5-溴基 -4-(4-環丙基萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-硫醇 (按上述製成；500 毫克，1.444 毫莫耳) 與 2-溴基 -2-甲基丙酸第三 -丁酯 (270 微升，1.444 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (755 微升，4.332 毫莫耳) 在 DMF (3 毫升) 中之溶液，於 60°C 下加熱 20 小時。然後，使混合物濃縮，添加乙醚 (15 毫升)，音振，直到所有固體溶解為止，以 HCl (1N，10 毫升) 洗滌，並以乙醚 (2x15 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 2-(5-溴基 -4-(4-環丙基萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基硫基)-2-甲基丙酸第三 -丁酯，為淡褐色泡沫物 (532 毫克，75% 產率)。

步驟 B：將碳酸鈉水溶液 (1M，614 微升，0.614 毫莫耳) 添加至 2-(5-溴基 -4-(4-環丙基萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基硫基)-2-甲基丙酸第三 -丁酯 (60 毫克，0.123 毫莫耳)、苯基二羥基硼烷 (17 毫克，0.135 毫莫耳) 及 Pd(PPh₃)₄ (28 毫克，0.024 毫莫耳) 在甲苯 (2 毫升) 與 THF (1 毫升) 中之溶液內。使混合物於氮氣下起泡 5 分鐘，接著在氮氣下加熱至 90°C，歷經 20 小時。於冷卻至室溫後，添加水 (20 毫升)，並以二氯甲烷 (2x20 毫升) 萃取水層。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉管柱層析純化 (40% EtOAc/ 己烷)，獲得 2-(4-(4-環丙基萘 -1-基)-5-苯基 -4H-1,2,4-三唑 -3-基硫基)-2-甲基丙酸第三 -丁酯，為褐色油 (44 毫克，73%)。

步驟 C：將三氟醋酸 (0.5 毫升) 添加至 2-(4-(4-環丙基萘 -1-基)-5-苯基 -4H-1,2,4-三唑 -3-基硫基)-2-甲基丙酸第三 -丁酯 (25 毫克，0.051 毫莫耳) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中之溶液內，並將

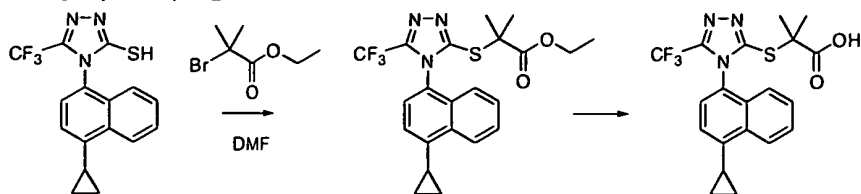
混合物於室溫下攪拌 20 小時。然後，使混合物濃縮，溶於醋酸乙酯 (5 毫升) 中，且以水 (2x5 毫升) 洗滌。將合併之水層以醋酸乙酯 (5 毫升) 洗滌，並使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉管柱層析純化 (1% AcOH/40% EtOAc/己烷)，獲得 2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸，為褐色糊劑 (14 毫克，64%)。

實例 8：2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸



將氫氧化鈉溶液 (2M 水溶液，33.7 毫升，67 毫莫耳，2 當量) 添加至 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-(2-氯基-4-胺磺醯基苯基)乙醯胺 (藉由先前發表之程序製成；20 克，34 毫莫耳) 在乙醇 (200 毫升) 中之懸浮液內，並將混合物於回流下加熱 4 小時。添加炭 (10 克)，將混合物於室溫下攪拌 12 小時，且藉過濾移除炭。將此炭以乙醇洗滌數次，然後，使濾液濃縮。添加水 (200 毫升)，接著濃縮至約三分之一體積，以移除所有乙醇。添加水 (200 毫升) 與醋酸乙酯 (250 毫升)，將混合物激烈攪拌 15 分鐘，並移除有機層。使水層冷卻至 0°C，且經由以 HCl (1N) 處理而酸化，造成混濁油狀沉澱物之形成。將混合物以醋酸乙酯萃取 (3x)，並使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸，為灰白色固體 (11.2 克，82%)。

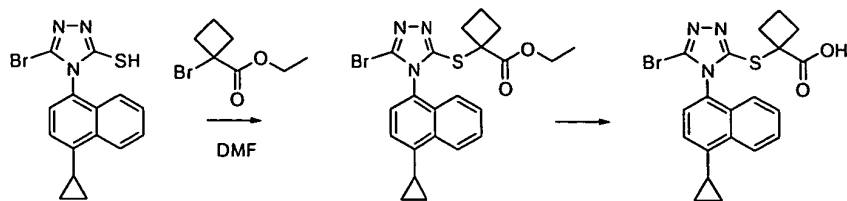
實例 9：2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A：將 2-溴基-2-甲基丙酸乙酯 (89 微升，0.596 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (0.31 毫升，1.789 毫莫耳) 添加至 4-(4-環丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2 克，0.596 毫莫耳) 在 DMF (1.2 毫升) 中之溶液內，並將混合物在 60°C 下加熱 20 小時。使混合物濃縮，以 HCl (1M 水溶液，2 毫升) 酸化，且以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及藉管柱層析純化 (0-25% EtOAc/己烷)，以提供 2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯，為透明油 (0.1 克，37%)。

步驟 B：將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液，0.67 毫升，0.67 毫莫耳) 添加至 2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (0.1 克，0.22 毫莫耳) 在 THF (0.88 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物濃縮；添加水 (100 毫升)，然後以醋酸乙酯 (2 x 40 毫升) 洗滌。以 HCl (1N 水溶液，10 毫升) 使水層酸化，且以醋酸乙酯 (30 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得 2-(4-(4-環丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸，為灰白色固體 (49 毫克，53%)。

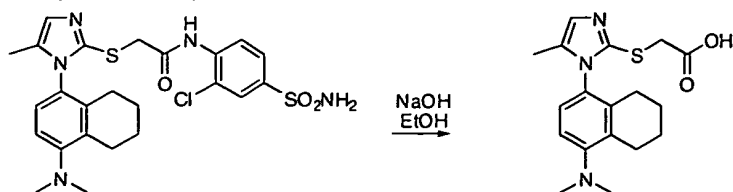
實例 10：1-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)環丁烷羧酸



步驟 A：將 5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (100 毫克，0.289 毫莫耳)、1-溴基環丁烷羧酸乙酯 (47 微升，0.289 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (151 微升，0.866 毫莫耳) 在 DMF (1 毫升) 中之溶液，於 60°C 下加熱 4 天。在冷卻至室溫後，使混合物濃縮，並於二氯甲烷 (15 毫升) 與 HCl (1N 水溶液，15 毫升) 之間作分液處理。將水層以二氯甲烷 (2x15 毫升) 萃取，且使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，及藉管柱層析純化 (40% EtOAc/ 己烷)，以提供 1-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)環丁烷羧酸乙酯，為淡黃色黏性泡沫物 (75 毫克，55% 產率)。

步驟 B：將氫氧化鋰溶液 (1M 水溶液，0.387 毫升，0.387 毫莫耳，3 當量) 添加至 1-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)環丁烷羧酸乙酯 (61 毫克，0.129 毫莫耳) 在 THF/ 甲醇 (2/1，3 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。以 HCl (1N 水溶液，0.645 毫升，0.645 毫莫耳，5 當量) 使混合物酸化，濃縮，添加水 (10 毫升)，且以乙醚 (2x15 毫升) 萃取。使合併之有機萃液以氯化鈣脫水乾燥，及濃縮，而得 1-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)環丁烷羧酸，為灰白色固體 (43 毫克，75%)。

實例 11：2-(1-(4-(二甲胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)醋酸

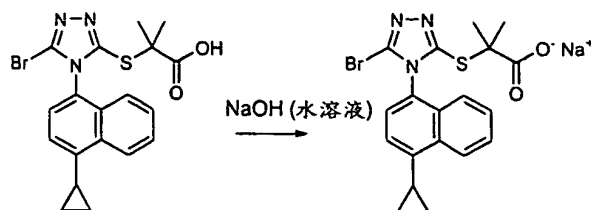


將氫氧化鈉水溶液(1M，120微升，120微莫耳，2當量)添加至N-(2-氯基-4-胺磺基苯基)-2-(1-(4-(二甲胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)乙醯胺(藉由先前發表之程序製成；32毫克，60微莫耳)在乙醇(2毫升)中之懸浮液內，並將混合物在60°C下加熱4小時。使混合物冷卻至室溫，然後濃縮。添加水(5毫升)，接著濃縮至約三分之一體積，以移除所有乙醇。添加水(5毫升)與醋酸乙酯(5毫升)，將混合物激烈攪拌15分鐘，及移除有機層。重複此方法三次。使水層冷卻至0°C，且經由以HCl(1N)處理而酸化至pH6。將混合物以醋酸乙酯萃取(3x)，並使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得2-(4-(4-(二甲胺基)-5,6,7,8-四氫萘-1-基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸，為白色固體(17.5毫克，84%)。

實例 12-92

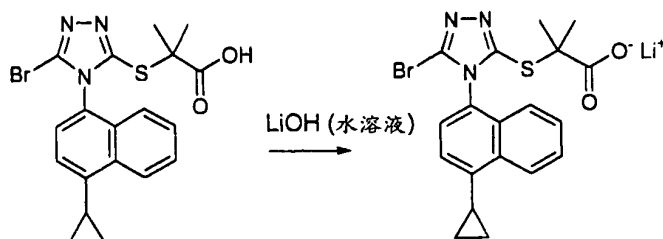
化合物 12-92 係根據類似實例 1-11 中所述之擬案製成。關於此等化合物之分析數據係示於實例 123 中之表內。

實例 93：2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鈉



於 10°C 下，將氫氧化鈉水溶液 (1M, 1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基 -4-(4-環丙基 萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基 硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鈉鹽。

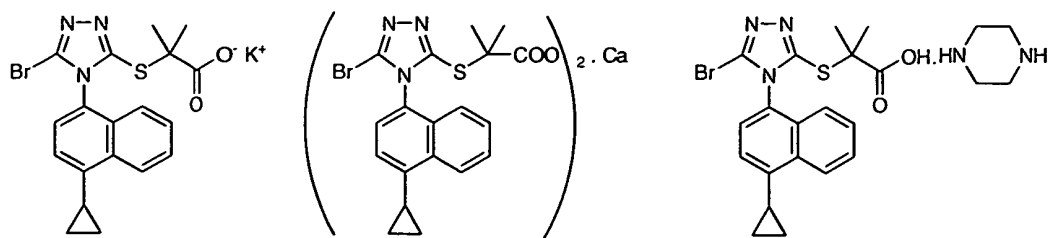
實例 94：2-(5-溴基 -4-(4-環丙基 萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基 硫基)-2-甲基丙酸鈉



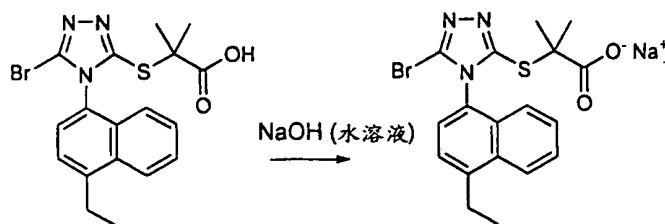
於 10°C 下，將氫氧化鋰水溶液 (1M, 1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基 -4-(4-環丙基 萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基 硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鋰鹽。

實例 95：2-(5-溴基 -4-(4-環丙基 萘 -1-基)-4H-1,2,4-三唑 -3-基 硫基)-2-甲基丙酸鹽

根據實例 93 與 94 中所述之方法，製成其他藥學上可接受之鹽，譬如鉀、鈣或六氫吡啶鹽。

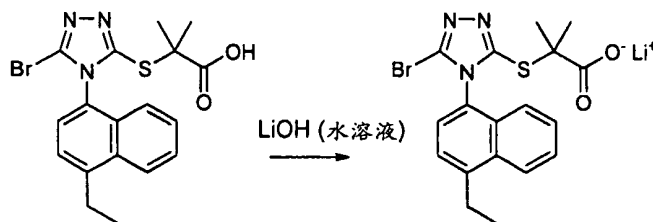


實例 96：2-(5-溴基-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鈉



於 10°C 下，將氫氧化鈉水溶液 (1M，1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鈉鹽。

實例 97：2-(5-溴基-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鋰

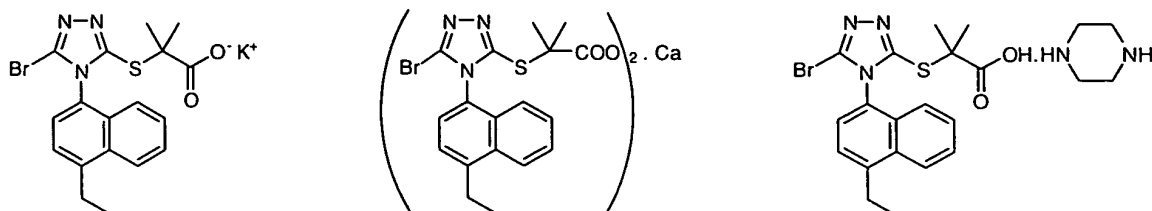


於 10°C 下，將氫氧化鋰水溶液 (1M，1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鋰鹽。

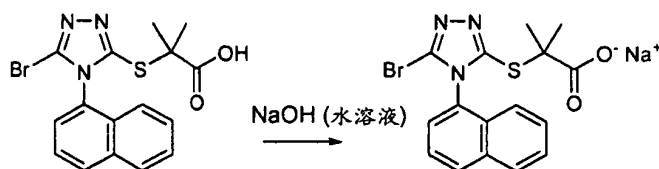
實例 98：2-(5-溴基-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-

甲基丙酸鹽

根據實例 96 與 97 中所述之方法，製成其他藥學上可接受之鹽，譬如鉀、鈣或六氫吡啶鹽。

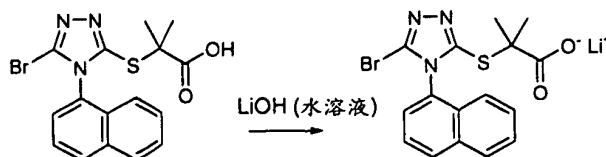


實例 99A：2-(5-溴基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鈉



於 10°C 下，將氫氧化鈉水溶液 (1M, 1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鈉鹽。

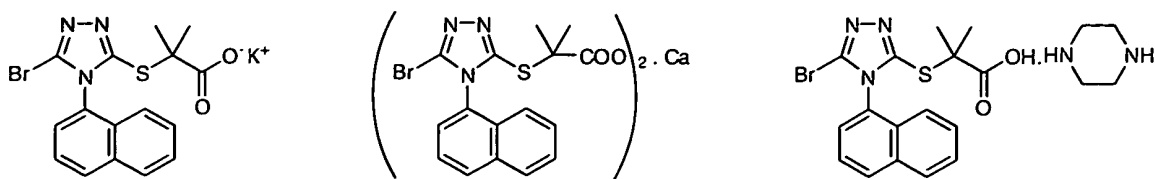
實例 99B：2-(5-溴基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鋰



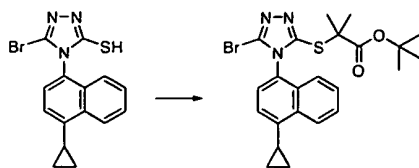
於 10°C 下，將氫氧化鋰水溶液 (1M, 1 當量) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (1 當量) 在乙醇中之溶液內，歷經 5 分鐘，並將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將溶劑於真空中移除至乾涸，以提供鋰鹽。

實例 100：2-(5-溴基-4-(萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸鹽

根據實例 99A 與 99B 中所述之方法，製成其他藥學上可接受之鹽，譬如鉀、鈣或六氫吡啶鹽。

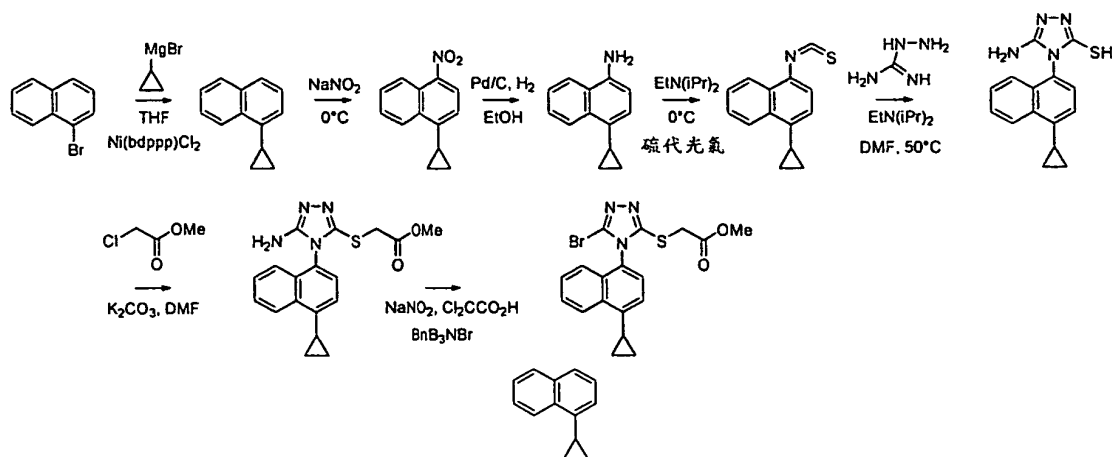


實例 101：2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸第三-丁酯



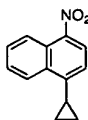
將 5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(按上述製成；500 毫克，1.444 毫莫耳)與 2-溴基-2-甲基丙酸第三-丁酯(270 微升，1.444 毫莫耳)及二異丙基乙胺(755 微升，4.332 毫莫耳)在 DMF (3 毫升)中之溶液，於 60°C 下加熱 20 小時。然後，使混合物濃縮，添加乙醚(15 毫升)，並使混合物音振，直到所有固體溶解為止。接著，將溶液以 HCl (1N，10 毫升)洗滌，且以乙醚(2x15 毫升)萃取。使合併之有機萃液以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得 2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸第三-丁酯，為淡褐色泡沫物(532 毫克，75% 產率)。

實例 102：2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯



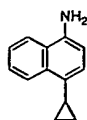
1-環丙基萆

將環丙基溴化鎂(150毫升，0.5M，在四氫呋喃中)慢慢添加至1-溴萆(10克，50毫莫耳)與[1,3-雙(二苯基膦基)丙烷]二氯鎳(II)在四氫呋喃(10毫升)中，已於0°C下攪拌之溶液內，並將反應混合物在室溫下攪拌16小時。於減壓下移除溶劑，且添加醋酸乙酯與氯化銨水溶液。於萃取後，使有機層以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，而產生1-環丙基萆(6.4克，76%)。



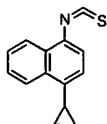
1-環丙基-4-硝基萆

將亞硝酸鈉(30毫升)慢慢添加(在2小時內)至已在0°C下攪拌之1-環丙基萆(6.4克，38毫莫耳)中。將反應混合物在0°C下攪拌額外30分鐘，然後慢慢倒入冰中。添加水，接著為醋酸乙酯。於萃取後，將有機層以氫氧化鈉水溶液(1%)與水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化，而產生1-環丙基-4-硝基萆(5.2克，64%)。



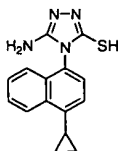
1-氨基-4-環丙基萘

將 1-環丙基-4-硝基萘 (5 克, 23 毫莫耳) 在乙醇 (200 毫升) 中之溶液, 於 Pd/C (10% 淨值, 1.8 克) 存在下, 在氫下攪拌。使反應混合物振盪過夜, 於矽藻土上過濾, 及在減壓下濃縮。使殘留物藉矽膠層析純化, 而產生 1-氨基-4-環丙基萘 (3.1 克, 73%)。



1-環丙基-4-異硫氰基萘

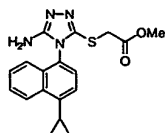
於 0°C 下, 將硫代光氣 (1.1 克, 9.7 毫莫耳) 添加至 1-氨基-4-環丙基萘 (1.8 克, 9.7 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (2 當量) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之經攪拌溶液內。將反應混合物在 0°C 下攪拌 5 分鐘, 然後添加 HCl 水溶液 (1% 溶液)。分離有機層, 以鹽水洗滌, 以硫酸鈉脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下移除溶劑。添加己烷, 並過濾所形成之沉澱物。蒸發溶劑, 而產生 1-環丙基-4-異硫氰基萘 (1.88 克, 86%)。



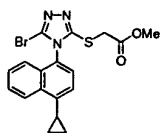
5-氨基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

將胺基胍鹽酸鹽 (3.18 克, 29 毫莫耳)、1-環丙基-4-異硫氰基萘 (3.24 克, 14 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (3 當量) 在 DMF (20 毫升) 中之混合物, 於 50°C 下攪拌 15 小時。在減壓下移除溶劑, 添加甲苯, 並再一次蒸發溶劑。添加氫氧化鈉溶液 (2M,

30 毫升)，且將反應混合物在 50°C 下加熱 60 小時。過濾反應混合物，且以 HCl 水溶液 (2M) 使濾液中中和。使混合物再過濾，及在減壓下移除溶劑。使殘留物藉矽膠層析純化，而產生 5-胺基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (2.0 克，49%)。



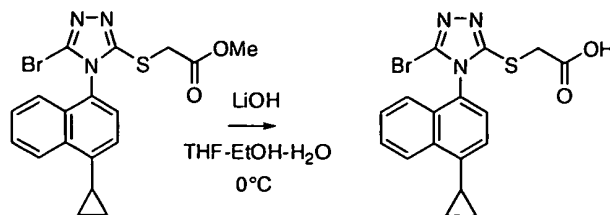
2-(5-胺基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯
於室溫下，將 2-氯基醋酸甲酯 (0.73 毫升，8.3 毫莫耳) 逐滴添加至 5-胺基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (2.24 克，7.9 毫莫耳) 與碳酸鉀 (1.21 克，8.7 毫莫耳) 在 DMF (40 毫升) 中之懸浮液內，歷經 5 分鐘。將反應物在室溫下攪拌 24 小時，並慢慢地倒入經攪拌冰冷水溶液中。藉真空過濾收集黃褐色沉澱物，且於 P₂O₅ 存在下，在高真空下，於 50°C 下乾燥 16 小時，而產生 2-(5-胺基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯 (2.24 克，80%)。



2-(5-溴基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯
將亞硝酸鈉 (2.76 克，40 毫莫耳) 添加至 2-(5-胺基-4-(1-環丙基萆-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯 (0.71 克，2 毫莫耳) 與苄基三乙基氯化銨 (1.63 克，6 毫莫耳) 在溴仿 (10 毫升) 中之溶液內。然後添加二氯醋酸 (0.33 毫升，4 毫莫耳)，並將反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。將混合物直接裝填至 7 英吋矽膠管柱上，以二氯甲烷 (DCM) 填充。首先，使管柱以

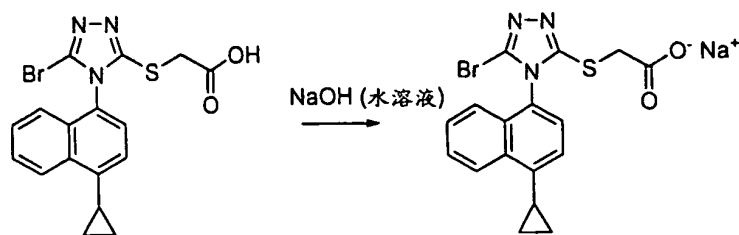
DCM 溶離，直到所有溴仿流出為止，接著以丙酮/DCM (5:95) 溶離，獲得 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯(713 毫克，85%)。

實例 103: 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸



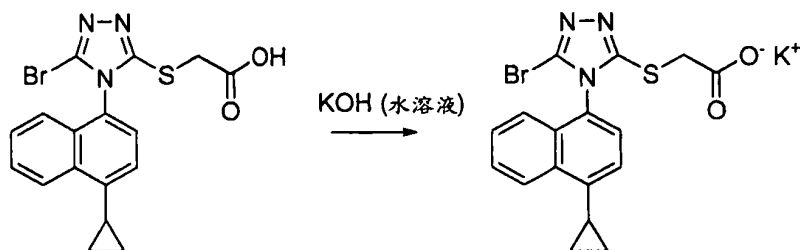
於 0°C 下，將氫氧化鋰(98 毫克，4.1 毫莫耳)在水(10 毫升)中之溶液逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸甲酯(按上文實例 1 中所述製成；1.14 克，2.7 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)與 THF (10 毫升)中之溶液內，歷經 5 分鐘。將混合物於 0°C 下再攪拌 45 分鐘，然後在 0°C 下，藉由添加 0.5N HCl 溶液中中和至 pH 7。使所形成之混合物在真空中濃縮至其原先體積之 1/5，接著以水(~20 毫升)稀釋，並藉由添加 0.5N HCl 酸化至 pH 2-3，以產生黏性固體。(若產物在酸化作用期間以油狀物析出，則建議以 DCM 萃取)。藉真空過濾收集黃褐色固體，且於 P₂O₅ 存在下，在高真空下，於 50°C 下乾燥 16 小時，而產生 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸(1.02 克，93%)。

實例 104: 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸鈉



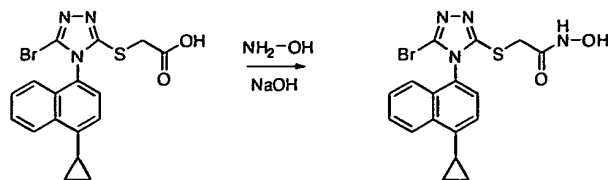
於 10°C 下，將氫氧化鈉水溶液 (1M，2.0 毫升，2.0 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (810 毫克，2.0 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液內，歷經 5 分鐘。將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將揮發性溶劑在真空中移除至乾涸，以提供 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸鈉，為固體 (850 毫克，100%)。

實例 105：2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸鉀



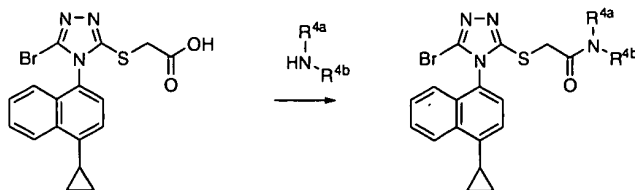
於 10°C 下，將氫氧化鉀水溶液 (1M，2.0 毫升，2.0 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (810 毫克，2.0 毫莫耳) 在乙醇 (10 毫升) 中之溶液內，歷經 5 分鐘。將混合物於 10°C 下再攪拌 10 分鐘。將揮發性溶劑在真空中移除至乾涸，以提供 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸鉀，為固體 (884 毫克，100%)。

實例 106：2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-羥基乙醯胺



將 2-(5-溴基-4-(1-環丙基苯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (1.0 毫莫耳) 在 THF (2 毫升) 與 甲醇 (2 毫升) 中之溶液添加至氫氧化鈉 (5 毫莫耳) 與 50% 羥胺水溶液 (2 毫升) 之溶液中。在室溫下攪拌 1 小時後，添加水 (4 毫升)，並在真空中移除揮發性溶劑。然後，藉由添加 HCl (1N) 使溶液中和至 pH 7-8，且藉過濾單離所形成之沉澱物，以提供 2-(5-溴基-4-(1-環丙基苯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-羥基乙醯胺。

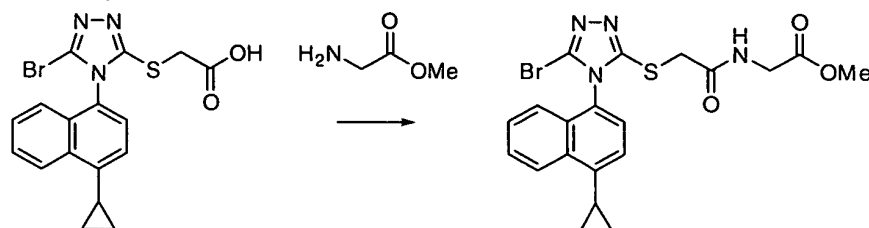
實例 107：2-(5-溴基-4-(1-環丙基苯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N(R^{4a} , R^{4b})-乙醯胺



於 0°C 下，將氯化磷醯 (2.6 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(1-環丙基苯-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (2.2 毫莫耳) 與胺 ($\text{HNR}^{4a}\text{R}^{4b}$; 2.2 毫莫耳) 在吡啶 (22 毫升) 中之溶液內，歷經 5 分鐘。將混合物於 0°C 下再攪拌 1 小時，然後，藉由添加水 (1 毫升) 使反應淬滅。於真空中移除揮發性溶劑，並添加 DCM (200 毫升)。將有機相以水 (1x50 毫升)、飽和碳酸鈉溶液 (1x50 毫升) 及鹽水 (1x50 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，及濃縮至乾涸。添加乙醇與水，以產生固體，將其藉過濾收集。另外之產物係藉由濾液以 DCM 之萃取而回收。使合併之產物濃縮，乾燥，及藉管柱層析純化 (丙酮/DCM 溶離

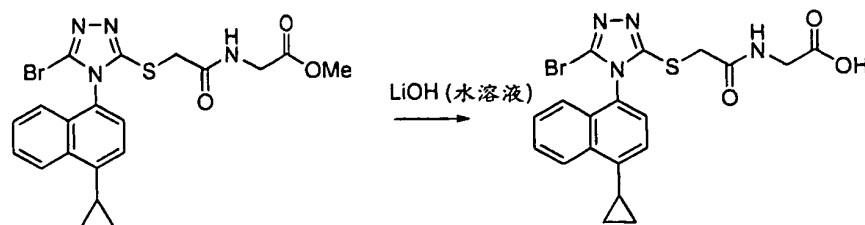
劑)，以提供 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N(R^{4a},R^{4b})-乙醯胺。

實例 108：2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)醋酸



將甘胺酸乙酯鹽酸鹽 (0.21 克，1.48 毫莫耳)、1-乙基-3-(3,3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (0.36 克，1.86 毫莫耳)、1-羥基-7-氮苯并三唑 (0.25 克，1.86 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.43 毫升，3.71 毫莫耳，3.0 當量) 添加至 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (0.5 克，1.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (6.18 毫升) 中之溶液內，並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)，獲得 2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)醋酸。

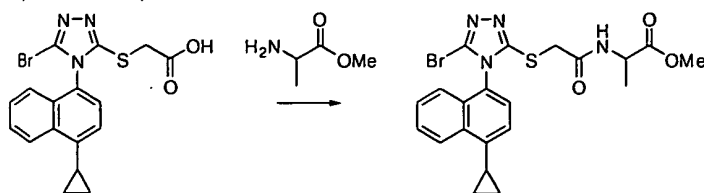
實例 109：2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)醋酸



將氫氧化鋰水溶液 (1M，0.8 毫升，0.8 毫莫耳) 添加至 2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)醋酸乙酯 (0.4 毫莫耳) 在 3:1 THF/H₂O (1.6 毫升) 中之溶液內，並將混合物於室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物濃縮，

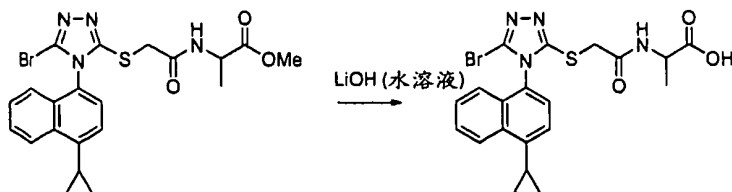
且以 HCl 水溶液 (1M, 1.2 毫升) 酸化, 然後以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (硫酸鈉), 過濾, 及濃縮, 以提供 2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)醋酸。

實例 110: 2-(2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)丙酸甲酯



將丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.48 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.86 毫莫耳)、1-羥基-7-氮苯并三唑 (1.86 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.43 毫升, 3.71 毫莫耳) 添加至 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (0.5 克, 1.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (6.18 毫升) 中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌 18 小時, 然後藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)。

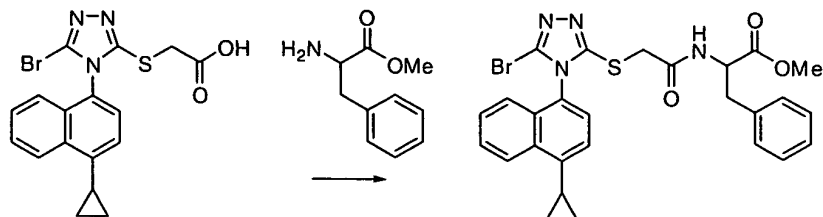
實例 111: 2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)丙酸



將氫氧化鋰水溶液 (1M, 0.8 毫升, 0.8 毫莫耳) 添加至 2-(2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)丙酸甲酯 (0.4 毫莫耳) 在 3:1 THF/H₂O (1.6 毫升) 中之溶液內, 並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物濃縮,

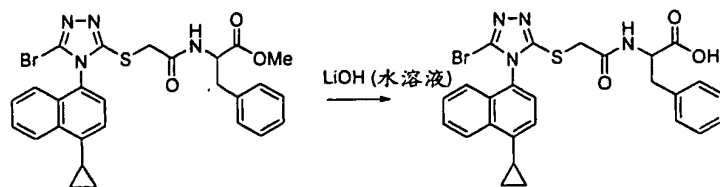
且以 HCl 水溶液 (1M, 1.2 毫升) 酸化, 然後以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (硫酸鈉), 過濾, 及濃縮, 以提供所要之產物。

實例 112: 2-(2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-苯基丙酸甲酯



將苯丙胺酸甲酯鹽酸鹽 (1.48 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.86 毫莫耳)、1-羥基-7-氮苯并三唑 (1.86 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.43 毫升, 3.71 毫莫耳) 添加至 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (0.5 克, 1.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (6.18 毫升) 中之溶液內。將混合物於室溫下攪拌 18 小時, 然後藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)。

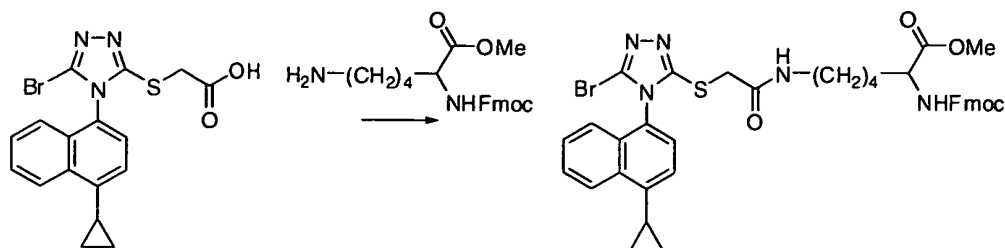
實例 113: 2-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-苯基丙酸



將氫氧化鋰水溶液 (1M, 0.8 毫升, 0.8 毫莫耳) 添加至 2-(2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-苯基丙酸甲酯 (0.4 毫莫耳) 在 3:1 THF/H₂O (1.6 毫升) 中之溶液內, 並將混合物在室溫下攪拌 18 小時。使粗製反應混合物

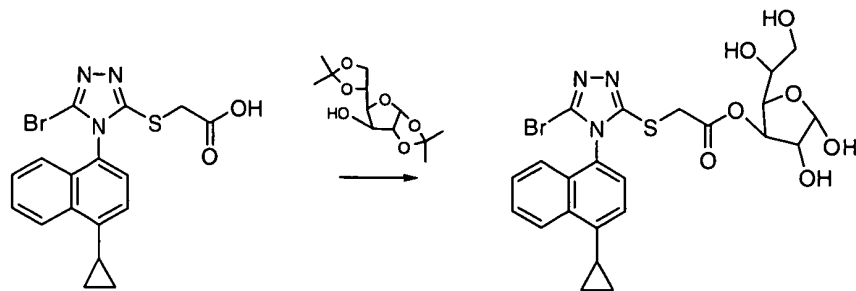
濃縮，且以 HCl 水溶液 (1M, 1.2 毫升) 酸化然後以醋酸乙酯 (3x3 毫升) 萃取。使合併之有機萃液脫水乾燥 (硫酸鈉)，過濾，及濃縮，以提供所要之產物。

實例 114： 2-(((9H-第-9-基)甲氧基)羰基胺基)-6-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)己酸甲酯



將 2-(((9H-第-9-基)甲氧基)羰基胺基)-6-胺基己酸甲酯 (N- α -Fmoc-離胺酸 (NH₂)-OMe, 1.48 毫莫耳)、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽 (1.86 毫莫耳)、1-羥基-7-氮苯并三唑 (1.86 毫莫耳) 及 2,6-二甲基吡啶 (0.43 毫升, 3.71 毫莫耳) 添加至 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (0.5 克, 1.24 毫莫耳) 在二氯甲烷 (6.18 毫升) 中之溶液內。將混合物在室溫下攪拌 18 小時，然後藉由 SGC 純化 (0-100% EtOAc/己烷)。

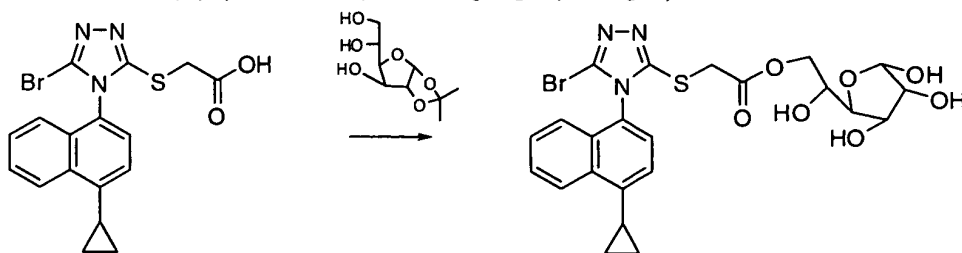
實例 115： 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 2-(1,2-二羥基乙基)-4,5-二羥基四氫呋喃-3-基酯



於 0°C 下，將氯化磷醯 (2.4 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 (810 毫克, 2.0

毫莫耳)在吡啶(20毫升)中之溶液內，歷經5分鐘。將混合物於0°C下再攪拌1小時，然後逐滴添加1,2:5,6-二-O-亞異丙基-D-呋喃型葡萄糖(320毫克，2.0毫莫耳)在吡啶(5毫升)中之溶液，歷經5分鐘。將混合物於0°C下再攪拌1小時，且在20°C下1小時，接著藉由添加水(1毫升)使反應淬滅。於真空中移除揮發性溶劑，並添加DCM(200毫升)。將有機相以水(1x50毫升)、飽和碳酸鈉溶液(1x50毫升)及鹽水(1x50毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮至乾涸。添加乙醇與水，以產生固體，將其藉過濾收集。另外之產物係藉由濾液以DCM之萃取而回收。使合併之產物濃縮，乾燥，及藉管柱層析純化(丙酮/DCM溶離劑)。使合併之固體溶於醋酸(25毫升)與水(5毫升)中，將混合物在60°C下加熱3小時。於真空中移除揮發性溶劑。添加乙醇與水，以產生固體，將其藉過濾收集。

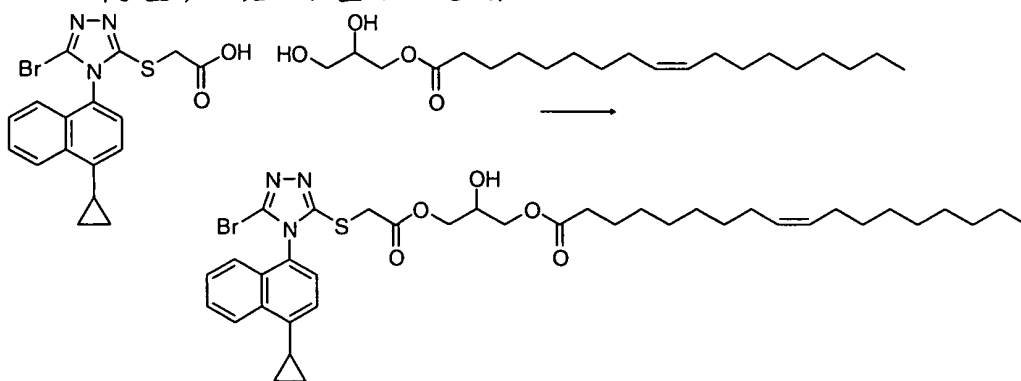
實例 116: 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 2-羥基-2-(3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)乙酯



於0°C下，將氯化磷鹽(2.4毫莫耳)逐滴添加至2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸(810毫克，2.0毫莫耳)在吡啶(20毫升)中之溶液內，歷經5分鐘。將混合物於0°C下再攪拌1小時，然後，逐滴添加已溶於吡啶(5毫升)中之1,2-O-亞異丙基-D-呋喃型葡萄糖(440毫克，2.0毫莫

耳)，歷經5分鐘。將混合物於0℃下再攪拌3小時，並在20℃下1小時，接著藉由添加水(1毫升)使反應淬滅。於真空中移除揮發性溶劑，且添加DCM(200毫升)。將有機相以水(1x50毫升)、飽和碳酸鈉溶液(1x50毫升)及鹽水(1x50毫升)洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，及濃縮至乾涸。添加乙醇與水，以產生固體，將其藉過濾收集。另外之產物係藉由濾液以DCM之萃取而回收。使合併之產物濃縮，乾燥，及藉管柱層析純化(丙酮/DCM溶離劑)。使合併之固體溶於醋酸(25毫升)與水(5毫升)中，將混合物在60℃下加熱3小時。於真空中移除揮發性溶劑。添加乙醇與水，以產生固體，將其藉過濾收集。

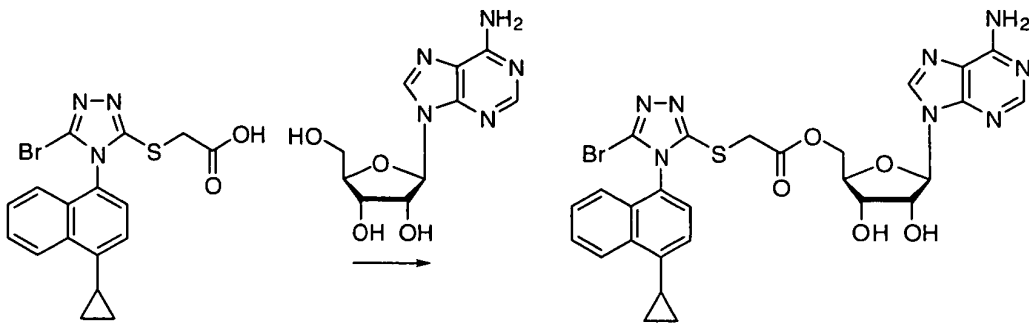
實例 117：3-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯氧基)-2-羥丙基油酸酯



於0℃下，將氯化磷鹽(2.4毫莫耳)逐滴添加至2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸(810毫克，2.0毫莫耳)在吡啶(20毫升)中之溶液內，歷經5分鐘。將混合物於0℃下再攪拌1小時，然後逐滴添加已溶於吡啶(5毫升)中之單油酸甘油酯(715毫克，2.0毫莫耳)，歷經5分鐘。將混合物於0℃下再攪拌3小時，並在20℃下1小時，接著藉由

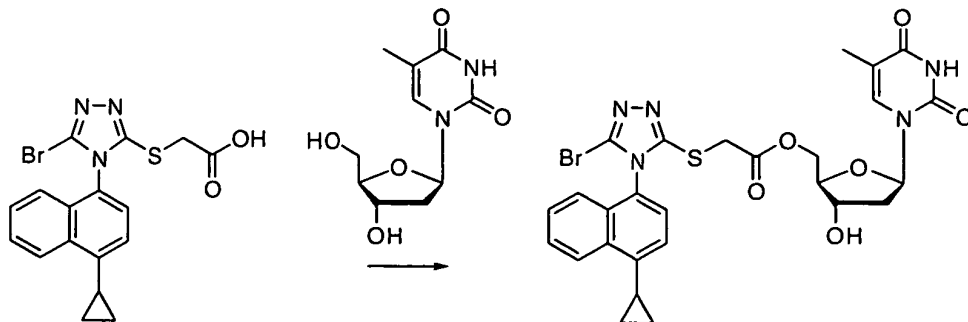
添加水(1毫升)使反應淬滅。於真空中移除揮發性溶劑，且添加DCM (200毫升)。將有機相以水(1x50毫升)、飽和碳酸鈉溶液(1x50毫升)及鹽水(1x50毫升)洗滌，以 Na_2SO_4 脫水乾燥，濃縮至乾涸，及藉管柱層析純化(丙酮/DCM溶離劑)，以提供3-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯氧基)-2-羥丙基油酸酯。

實例 118: 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸((2R,3S,4R,5R)-5-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基)甲酯



標題氧基核糖核苷化合物係根據上文所示之合成圖式製成。可採用保護基，且可以或可以不在合成結束時被移除。

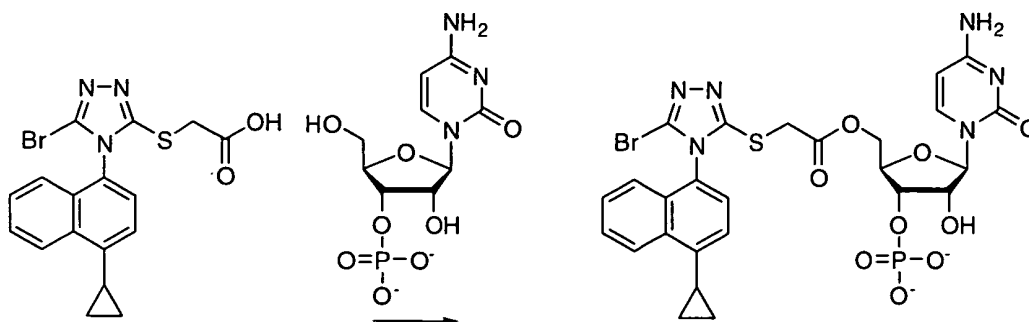
實例 119: 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸((2R,3S,5R)-3-羥基-5-(5-甲基-2,4-二酮基-3,4-二氫嘓啶-1(2H)-基)四氫呋喃-2-基)甲酯



標題脫氧核糖核苷化合物係根據上文所示之合成圖式

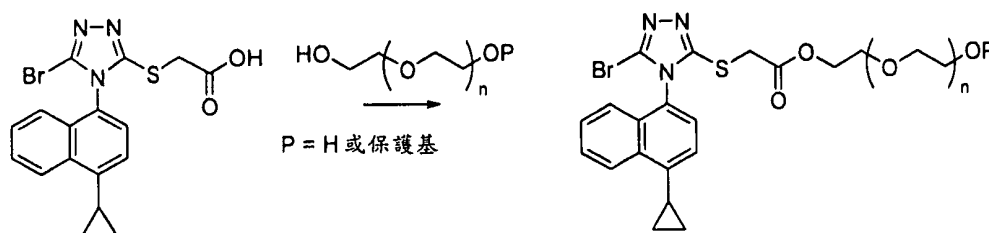
製成。可採用保護基，且可以或可以不在合成結束時被移除。

實例 120: 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-2-酮基嘓啉-1(2H)-基)-4-羥基-3-(膦酸基氧基)四氫呋喃-2-基)甲酯



標題氧基核糖核苷酸化合物係根據上文所示之合成圖式製成。可採用保護基，且可以或可以不在合成結束時被移除。

實例 121: 2-(5-溴基-4-(1-環丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸 - PEG 共軛物



標題 PEG-共軛物係根據上文所示之合成圖式製成。可採用保護基，且可以或可以不在合成結束時被移除。

實例 122: 醋酸 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)酯 - 自由態酸、鈉及六氫吡咩鹽之溶解度

於 Eppendorf 小玻璃瓶中之 1.00 毫升 (或 0.50 毫升) 試驗溶劑內，添加不同重量之醋酸 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)酯 (為自由態酸、鈉及六氫吡咩鹽)，且記錄

重量。當其顯示已達到飽和點時，停止添加，並使Eppendorf小玻瓶在1000rpm之恒定速度下，於22°C下振盪24小時。然後，使管件在10-15,000rpm下離心5分鐘，及確認沉澱作用。將試樣以乙腈/水(1/1)(或異丙醇對己烷)稀釋，並藉由HPLC對已知標準進行分析。其結果係顯示於下表中。

溶劑	溶解度(毫克/毫升)		
	自由態酸	Na鹽	六氫吡咩鹽
DMSO	>122.9	>136	~54
丙酮		7.9	0.26
水(pH 4.85)		49.2	
PEG-400		1.2	2.4
IPA	>102.1	6.4	1.6
EtOAc		2.1	0.055
乙腈	~47.6		
甲醇	>130.9		
己烷	~18.4		
二氯甲烷	>215.3		
乙醇			9.1

II 生物學評估

實例 123：尿酸攝取檢測

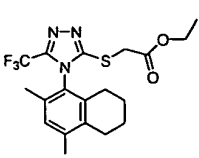
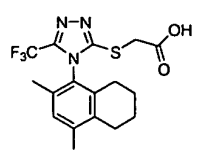
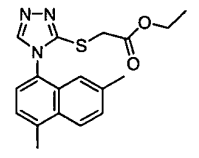
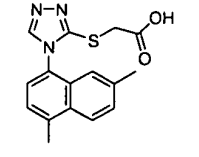
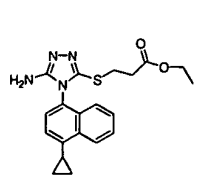
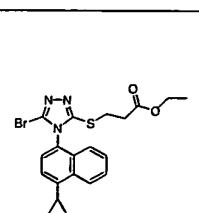
表現hURAT1輸送子之安定細胞系之產生：使用Not I限制位置，使全長人類URAT1基因(SLC22A12)自質粒pCMV6-XL5(Origene)次代無性繁殖至真核細胞表現質粒pCMV6/Neo(Origene)中。基因定序係確認hURAT1之順序，如基因銀行(Genbank)(收受#NM_144585.2)中所概述。將HEK293人類胚胎腎臟細胞(ATCC#CRL-1573)於5% CO₂及95%空氣之大氣中，在

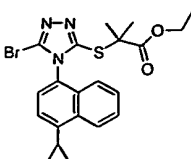
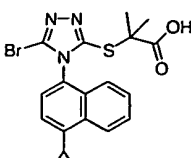
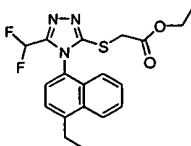
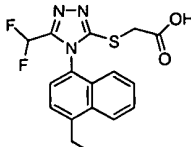
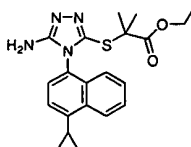
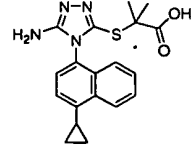
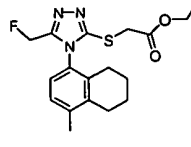
如由 ATCC 所述之 EMEM 組織培養基中繁殖。HEK293 細胞以 pCMV6/Neo/URAT1 構造物之轉移感染係按製造者所述，使用 L2000 轉移感染試劑 (Invitrogen) 進行。於 24 小時後，將經轉染之細胞分開至 10 公分組織培養板中，並生長 1 天，之後將培養基在 0.5 毫克/毫升最後濃度下，以含有 G418 (Gibco) 之新生長培養基置換。於大約 8 天後，選擇抗藥性菌落，然後測試關於 ^{14}C -尿酸輸送活性。將 HEK293/urat1 細胞在每井 75,000 個細胞之密度下，覆蓋於聚-D-離胺酸塗覆之 96-井板上。

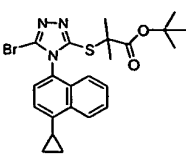
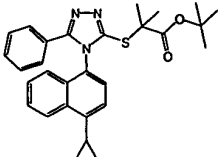
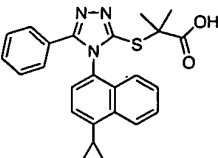
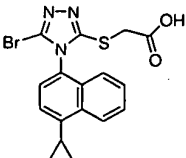
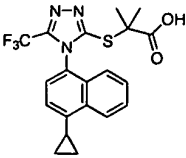
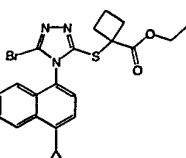
使細胞在培養器中，於 37°C 下生長過夜 (20-26 小時)。使板回復至室溫，並將培養基以 250 微升洗滌緩衝劑 (125 mM 葡萄糖酸鈉, 10 mM Hepes pH 7.3) 之一份洗液洗除。將化合物或媒劑添加於具有 C^{14} 尿酸之檢測緩衝液中，以提供 $40\text{ }\mu\text{M}$ 尿酸之最後濃度，具有比活性為 54 mCi/毫莫耳。檢測緩衝液為 125mM 葡萄糖酸鈉, 4.8mM 葡萄糖酸鉀, 1.2mM 單鹽基性磷酸鉀, 1.2mM 硫酸鎂, 1.3mM 葡萄糖酸鈣, 5.6mM 葡萄糖, 25mM HEPES, pH 7.3。使板在室溫下培養 10 分鐘，然後以 50 微升洗滌緩衝劑洗滌 3 次，並以 250 微升洗滌緩衝劑 3 次。添加 Microscint 20 閃爍流體，並將板在 45°C 下培養過夜，以達成平衡。接著，將板於 TopCount 板讀取器上讀取，並產生 EC50 值 (參閱 Enomoto 等人, *Nature*, **2002**, 417, 447-451，與 Anzai 等人, *J. Biol. Chem.*, **2004**, 279, 45942-45950)。

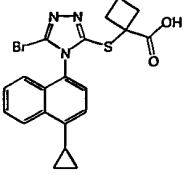
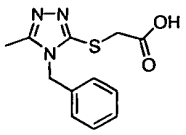
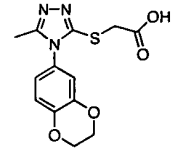
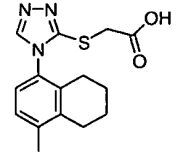
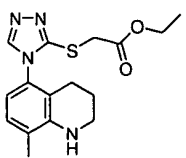
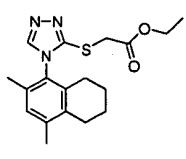
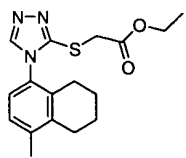
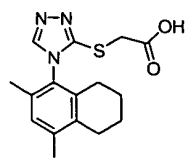
如本文中所述製成之化合物係根據上述程序檢驗，並產生 EC_{50} 值。下表係摘錄化合物在尿酸攝取檢測中之活性，其中 A 表示 1 nM 至 $1\text{ }\mu\text{M}$ 之 EC_{50} ；B 表示 $1\text{ }\mu\text{M}$ 至 $30\text{ }\mu\text{M}$ 之

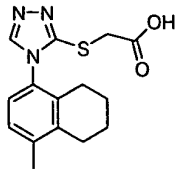
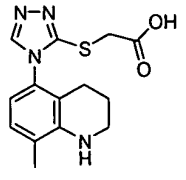
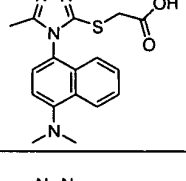
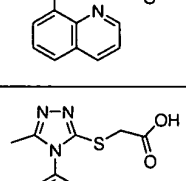
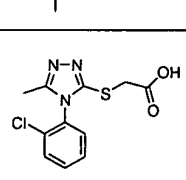
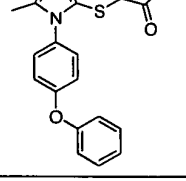
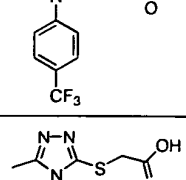
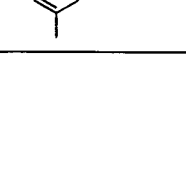
EC₅₀；及 C 表示大於 30 μ M 之 EC₅₀ (N/A 係意謂數據不可取得)。

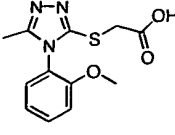
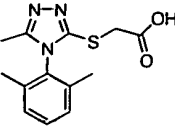
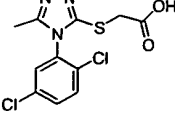
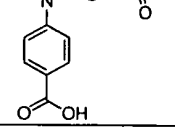
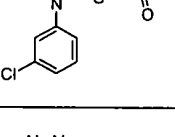
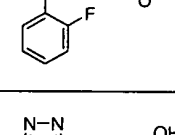
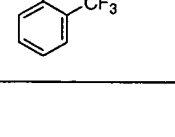
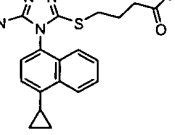
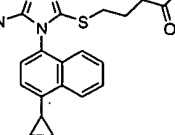
結構	NMR 化學位移	MS	活性 (EC ₅₀)
	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.33 (t, J=7.15 Hz, 3H) 1.64-1.93 (m, 4H) 2.25 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.52-2.68 (m, 3H) 2.76-2.87 (m, 1H) 4.29 (q, J=7.26 Hz, 2H) 4.35-4.59 (m, 2H) 7.30 (s, 1H)	質量 實測值： 414.05 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.51-1.65 (m, 1H) 1.65-1.83 (m, 3H) 2.21 (s, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.34-2.47 (m, 1H) 2.60 (t, J=5.91 Hz, 2H) 2.80-2.93 (m, 1H) 4.38-4.56 (m, 2H) 7.07 (s, 1H) 12.97 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值： 386.04 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (t, 3H) 2.45 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 4.03-4.15 (m, 4H) 6.99 (s, 1H) 7.45-7.53 (m, 2H) 7.56 (dd, J=8.71, 1.66 Hz, 1H) 8.11 (d, J=8.50 Hz, 1H) 8.90 (s, 1H)	質量 實測值： 342.04 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.45 (s, 3H) 2.75 (s, 3H) 4.03 (d, J=3.32 Hz, 2H) 7.00 (s, 1H) 7.44-7.53 (m, 2H) 7.56 (dd, J=8.71, 1.66 Hz, 1H) 8.11 (d, J=8.71 Hz, 1H) 8.88 (s, 1H) 12.94 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值： 314.04 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80-0.93 (m, 2H) 1.11-1.22 (m, 5H) 2.54-2.61 (m, 2H) 2.70-2.79 (m, 2H) 3.14-3.23 (m, 2H) 3.98-4.08 (m, 2H) 7.46 (d, J=7.26 Hz, 1H) 7.56 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.69 (td, J=7.62, 1.14 Hz, 1H) 7.74-7.82 (m, 2H) 8.27 (寬廣 s., 2H) 8.60 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值： 383.07 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80-0.92 (m, 2H) 1.07-1.23 (m, 5H) 2.54-2.62 (m, 1H) 2.77 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.28 (td, J=6.89, 2.38 Hz, 2H) 4.03 (q, J=7.05 Hz, 2H) 7.15 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.62-7.71 (m, 2H) 7.75 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.59 (d, 1H)	質量 實測值： 445.98 (M+1)	B

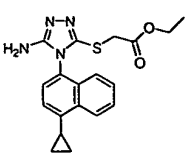
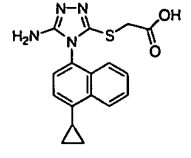
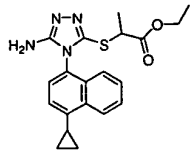
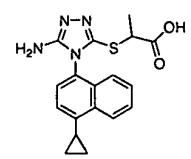
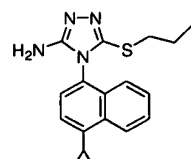
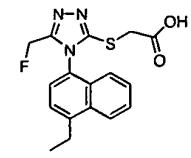
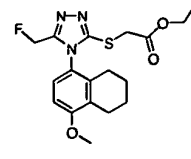
	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2H) 1.18-1.24 (m, 5H) 1.61 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 2.42-2.52 (m, 1H) 4.06-4.14 (m, 2H) 7.15 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.28-7.35 (m, 1H) 7.40 (dd, J=7.67, 0.83 Hz, 1H) 7.59 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1H) 7.69 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 460.04 (M+1)	A
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80-1.00 (m, 2H) 1.13-1.23 (m, 2H) 1.50 (s, 3H) 1.54 (s, 3H) 2.55-2.65 (m, 1H) 7.05 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.45 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.59 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.67 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1H) 7.76 (ddd, J=8.40, 7.05, 1.14 Hz, 1H) 8.60 (d, J=8.50 Hz, 1H) 12.97-13.15 (m, 1H)	質量 實測值 : 432.00 (M+1)	A
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, J=7.15 Hz, 3H) 1.37-1.45 (m, 3H) 3.23 (q, J=7.46 Hz, 2H) 4.08-4.18 (m, 4H) 7.06-7.36 (m, 2H) 7.60-7.76 (m, 4H) 8.30 (d, 1H)	質量 實測值 : 392.05 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.41 (t, J=7.57 Hz, 3H) 3.23 (q, J=7.60 Hz, 2H) 4.09 (s, 2H) 7.07-7.36 (m, 2H) 7.53-7.80 (m, 4H) 8.29 (d, J=8.29 Hz, 1H) 13.03 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 364.04 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.82-0.96 (m, 2H) 1.10 (t, J=7.15 Hz, 3H) 1.21 (dq, J=8.47, 1.67 Hz, 2H) 1.50 (s, 3H) 1.53 (s, 3H) 2.41-2.50 (m, 1H) 3.90 (q, J=7.26 Hz, 2H) 4.30 (s, 2H) 7.31-7.44 (m, 3H) 7.60 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1H) 7.69 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.57 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 397.11 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.76-0.96 (m, 2H) 1.12-1.21 (m, 2H) 1.33 (s, 3H) 1.38 (s, 3H) 2.56-2.60 (m, 1H) 5.84 (s, 2H) 7.04 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.35-7.45 (m, 2H) 7.58-7.65 (m, 1H) 7.67-7.74 (m, 1H) 8.56 (d, J=8.29 Hz, 1H) 12.80 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 369.10 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.20 (t, 3H) 1.59-1.71 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.08-2.19 (m, 1H) 2.24-2.36 (m, 4H) 2.65-2.72 (m, 2H) 4.08-4.21 (m, 4H) 5.23 (d, J=1.45 Hz, 1H) 5.35 (d, J=1.24 Hz, 1H) 7.11 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.25 (d, J=7.88 Hz, 1H)	質量 實測值 : 364.11 (M+1)	B

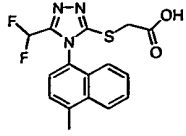
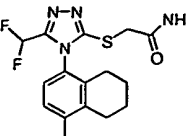
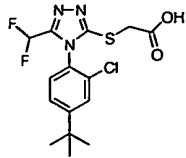
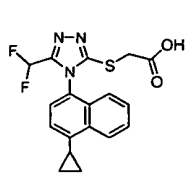
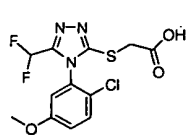
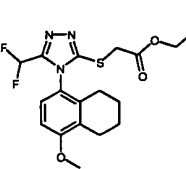
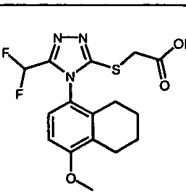
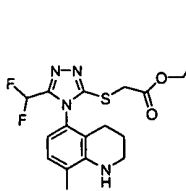
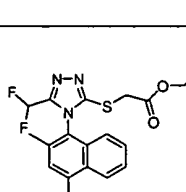
	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.88-0.94 (m, 2H) 1.17-1.24 (m, 2H) 1.44 (s, 9H) 1.61 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 2.42-2.51 (m, 1H) 7.17 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.28-7.42 (m, 2H) 7.58 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1H) 7.68 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.57 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 488.05 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.84-0.94 (m, 2H) 1.16-1.23 (m, 2H) 1.43-1.49 (m, 9H) 1.63 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 2.46 (tt, J=8.45, 5.55 Hz, 1H) 7.11-7.19 (m, 2H) 7.21-7.33 (m, 4H) 7.35-7.40 (m, 2H) 7.51 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1H) 7.64 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.54 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 486.20 (M+1)	N/A
	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.87-0.96 (m, 2H) 1.18-1.25 (m, 2H) 1.65 (s, 3H) 1.68 (s, 3H) 2.48 (tt, J=8.45, 5.44 Hz, 1H) 7.17-7.23 (m, 2H) 7.25-7.36 (m, 4H) 7.37-7.42 (m, 2H) 7.58 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1H) 7.66-7.71 (m, 1H) 8.59 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 430.11 (M+1)	N/A
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.84-0.91 (m, 2H) 1.12-1.19 (m, 2H) 2.54-2.61 (m, 1H) 3.99 (d, J=1.45 Hz, 2H) 7.16 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.59-7.70 (m, 2H) 7.75 (td, J=7.62, 1.14 Hz, 1H) 8.59 (d, J=8.50 Hz, 1H) 12.94 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 404.5 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.88-0.93 (m, 2H) 1.15-1.21 (m, 2H) 1.60 (s, 3H) 1.62 (s, 3H) 2.55-2.64 (m, 1H) 7.09 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.05 Hz, 1H) 7.63-7.73 (m, 2H) 7.73-7.79 (m, 1H) 8.60 (d, J=8.29 Hz, 1H) 13.17 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 422.10 (M+1)	A
	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.88-0.95 (m, 2H) 1.18-1.27 (m, 5H) 1.95-2.20 (m, 2H) 2.25-2.42 (m, 2H) 2.43-2.52 (m, 1H) 2.75-2.87 (m, 2H) 4.11-4.18 (m, 2H) 7.21 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.33-7.38 (m, 1H) 7.38-7.43 (m, 1H) 7.61 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1H) 7.70 (ddd, J=8.40, 7.05, 1.14 Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 472.03 (M+1)	N/A

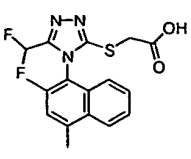
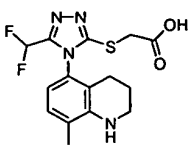
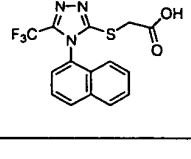
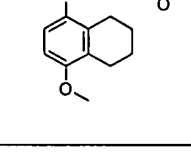
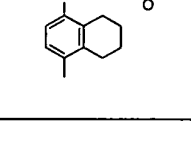
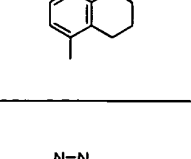
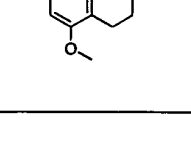
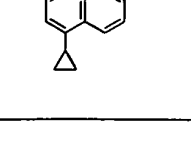
	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.86-0.94 (m, 2H) 1.17-1.27 (m, 5H) 1.92-2.04 (m, 1H) 2.05-2.15 (m, 1H) 2.15-2.26 (m, 1H) 2.31-2.42 (m, 1H) 2.55 (tt, J=8.37, 5.42 Hz, 1H) 2.69-2.81 (m, 2H) 3.64 (q, J=7.05 Hz, 2H) 7.14 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.45-7.52 (m, 2H) 7.64 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1H) 7.73 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.65 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測値 : 444.02 (M+1)	N/A
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.28 (寛廣 s., 3H) 5.19 (寛廣 s., 2H) 7.13 (d, J=5.60 Hz, 2H) 7.25-7.45 (m, 3H)	質量 實測値 : 264.03 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.16 (s, 3H) 3.59 (s, 2H) 4.34 (s, 4H) 6.87 (dd, J=8.50, 2.49 Hz, 1H) 7.00 (d, J=2.28 Hz, 1H) 7.04 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測値 : 307.96 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.55-1.86 (m, 4H) 2.28 (s, 3H) 2.67 (t, J=6.32 Hz, 2H) 4.01 (d, J=5.80 Hz, 2H) 7.07 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.20 (d, J=8.09 Hz, 1H) 8.70 (s, 1H) 12.92 (寛廣 s., 1H)	質量 實測値 : 305.05 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H) 1.74 (寛廣 s., 2H) 2.09 (s, 3H) 2.18-2.28 (寛廣 s., 2H) 3.34 (s, 2H) 3.95-4.21 (m, 4H) 5.53 (寛廣 s., 1H) 6.38 (d, J=7.67 Hz, 1H) 6.96 (d, J=7.88 Hz, 1H) 8.67 (s, 1H)	質量 實測値 : 333.13 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (t, J=7.05 Hz, 3H) 1.53-1.80 (m, 4H) 1.89 (s, 3H) 2.11-2.21 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.59-2.65 (m, 2H) 4.06-4.19 (m, 4H) 7.11 (s, 1H) 8.65 (s, 1H)	質量 實測値 : 346.09 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.19 (t, J=7.15 Hz, 3H) 1.66 (寛廣 s., 2H) 1.72-1.86 (m, 2H) 2.28 (s, 3H) 2.67 (t, J=6.22 Hz, 2H) 3.99-4.18 (m, 4H) 7.07 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.20 (d, J=7.88 Hz, 1H) 8.70 (s, 1H)	質量 實測値 : 332.12 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.59-1.78 (m, 4H) 1.89 (s, 3H) 2.17 (t, J=6.12 Hz, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.58-2.65 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 7.11 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 12.92 (寛廣 s., 1H)	質量 實測値 : 318.08 (M+1)	C

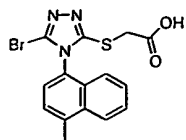
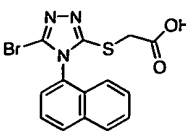
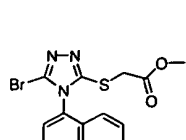
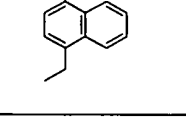
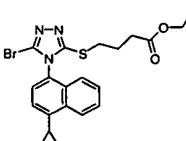
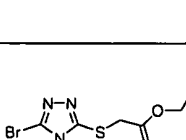
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59-1.82 (m, 4H) 2.22-2.30 (m, 5H) 2.67 (t, $J=6.32$ Hz, 2H) 4.01 (d, $J=5.80$ Hz, 2H) 7.07 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.20 (d, $J=8.09$ Hz, 1H) 8.70 (s, 1H) 12.92 (寬廣 s., 1H)	質量 實測値 : 304.05 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 (寬廣 s., 2H) 2.09 (s, 3H) 2.24 (寬廣 s., 2H) 3.35 (s, 2H) 4.01 (d, $J=3.32$ Hz, 2H) 5.53 (寬廣 s., 1H) 6.38 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 6.95 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 8.66 (s, 1H) 12.90 (寬廣 s., 1H)	質量 實測値 : 305.06 (M+1)	C
	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.02 (s, 3H) 2.62 (s, 6H) 3.58 (s, 2H) 6.98 (m, 1H) 7.18 (m, 1H) 7.42-7.64 (m, 3H) 8.23 (m, 1H)	質量 實測値 : 343.16 (M+1)	C
	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.02 (s, 3H) 3.52 (m, 2H) 7.60-7.92 (m, 3H) 8.22 (d, 1H) 8.56 (d, 1H) 8.84 (d, 1H)	質量 實測値 : 301.10 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.92 (寬廣 s., 2H) 2.18 (s, 3H) 2.25-2.37 (m, 6H) 7.15 (d, $J=7.26$ Hz, 1H) 7.22 (寬廣 s., 1H) 7.35 (d, $J=6.84$ Hz, 1H)	質量 實測値 : 278.07 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.92 (s, 2H) 2.15 (s, 3H) 7.58-7.72 (m, 3H) 7.78-7.84 (m, 1H)	質量 實測値 : 284.00 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (s, 3H) 3.75 (寬廣 s., 2H) 7.16 (t, $J=8.09$ Hz, 4H) 7.25 (t, $J=7.36$ Hz, 1H) 7.41-7.53 (m, 4H)	質量 實測値 : 342.04 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.08 (s, 3H) 3.80 (寬廣 s., 1H) 7.69 (寬廣 s., 1H) 7.83-7.91 (m, 1H) 7.95 (d, $J=6.22$ Hz, 1H) 8.04 (d, $J=7.67$ Hz, 1H)	質量 實測値 : 317.95 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.94 (寬廣 s., 3H) 2.07 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 7.14-7.24 (m, 2H) 7.30 (s, 1H)	質量 實測値 : 278.07 (M+1)	C

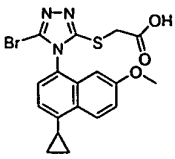
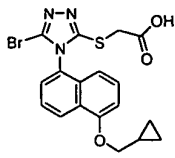
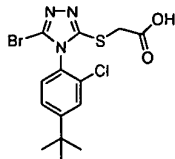
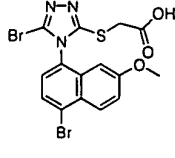
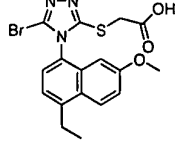
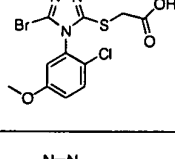
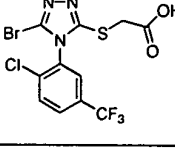
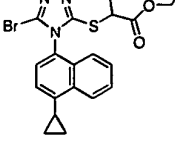
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (s, 3H) 3.57 (d, $J=3.11$ Hz, 2H) 3.80 (s, 3H) 7.13 (td, $J=7.62, 1.14$ Hz, 1H) 7.30 (d, $J=8.29$ Hz, 1H) 7.35 (dd, $J=7.67, 1.66$ Hz, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H)	質量 實測値 : 280.02 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.93 (s, 6H) 2.05 (s, 3H) 3.70 (寬廣 s., 2H) 7.28-7.34 (m, 2H) 7.36-7.42 (m, 1H)	質量 實測値 : 278.07 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.14 (s, 3H) 3.64 (寬廣 s., 2H) 7.72-7.78 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 7.93 (d, $J=2.49$ Hz, 1H)	質量 實測値 : 317.95 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.61 (s, 2H) 7.28 (d, $J=8.29$ Hz, 2H) 8.00 (d, $J=8.50$ Hz, 2H)	質量 實測値 : 293.99 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (s, 3H) 3.61 (s, 1H) 7.47 (dt, $J=7.41, 1.68$ Hz, 1H) 7.58-7.72 (m, 3H)	質量 實測値 : 283.94 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.16 (s, 3H) 3.63 (d, $J=2.70$ Hz, 2H) 7.45 (td, $J=7.62, 1.14$ Hz, 1H) 7.53-7.71 (m, 3H)	質量 實測値 : 268.01 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.07 (s, 3H) 3.63 (寬廣 s., 2H) 7.67 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.83-7.91 (m, 1H) 7.91-7.98 (m, 1H) 8.04 (d, $J=7.88$ Hz, 1H)	質量 實測値 : 318.02 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.76-0.94 (m, 2H) 1.08-1.22 (m, 5H) 1.81-1.95 (m, 2H) 2.32 (t, 2H) 2.53-2.63 (m, 3H) 3.05 (t, $J=7.05$ Hz, 2H) 4.03 (q, $J=7.12$ Hz, 2H) 7.46 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 7.54 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.70 (ddd, $J=8.29, 6.95, 1.14$ Hz, 1H) 7.74-7.82 (m, 2H) 8.26 (寬廣 s., 2H) 8.61 (d, $J=8.29$ Hz, 1H)	質量 實測値 : 397.11 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 (dd, 2H) 1.15 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 1.60-1.81 (m, 2H) 2.19 (t, $J=7.15$ Hz, 2H) 2.65-2.88 (m, 2H) 5.79 (寬廣 s., 2H) 7.19 (d, $J=8.29$ Hz, 1H) 7.34-7.54 (m, 2H) 7.56-7.79 (m, 2H) 8.55 (d, $J=8.29$ Hz, 1H) 12.08 (寬廣 s., 1H)	質量 實測値 : 369.04 (M+1)	B

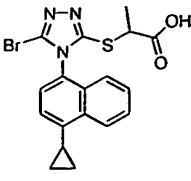
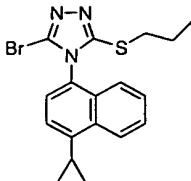
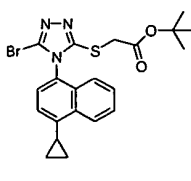
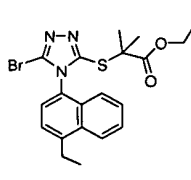
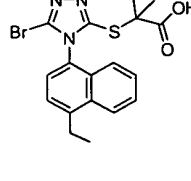
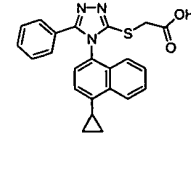
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.79-0.95 (m, 2H) 1.12-1.24 (m, 5H) 2.54-2.64 (m, 1H) 4.01 (d, J=1.45 Hz, 2H) 4.07-4.17 (m, 2H) 7.48 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.53 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.72 (td, J=7.62, 1.14 Hz, 1H) 7.76-7.83 (m, 2H) 8.34 (寬廣 s., 2H) 8.62 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 369.10 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.78-0.92 (m, 2H) 1.16 (dd, J=8.50, 2.07 Hz, 2H) 2.54-2.59 (m, 1H) 3.71 (s, 2H) 5.75 (s, 2H) 7.23 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.38-7.44 (m, 1H) 7.46-7.52 (m, 1H) 7.60-7.67 (m, 1H) 7.72 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.56 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 341.03 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80-0.96 (m, 2H) 1.08-1.24 (m, 5H) 1.39-1.49 (m, 3H) 2.56-2.64 (m, 1H) 4.00-4.13 (m, 2H) 4.22 (dq, J=16.35, 7.20 Hz, 1H) 7.44-7.56 (m, 2H) 7.66-7.82 (m, 3H) 8.26 (寬廣 s., 2H) 8.62 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 383.07 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.80-0.93 (m, 2H) 1.14-1.22 (m, 2H) 1.35 (t, J=7.46 Hz, 3H) 2.55-2.62 (m, 1H) 3.83-3.99 (m, 1H) 6.39 (寬廣 s., 2H) 7.25 (t, J=7.57 Hz, 1H) 7.43 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.55 (dd, J=7.67, 2.28 Hz, 1H) 7.61-7.68 (m, 1H) 7.70-7.77 (m, 1H) 8.58 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 355.07 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿 -d) δ ppm 0.81-0.97 (m, 5H) 1.14-1.25 (m, 2H) 1.60-1.77 (m, 2H) 2.46 (tt, J=8.45, 5.55 Hz, 1H) 3.01 (t, J=7.26 Hz, 2H) 4.11 (s, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 7.46 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.58-7.65 (m, 1H) 7.70 (ddd, J=8.45, 6.89, 1.45 Hz, 1H) 8.58 (d, J=7.88 Hz, 1H)	質量 實測值 : 325.24 (M+1)	C
	¹ H NMR (300 MHz, 氣仿 -d) δ ppm 1.23 (t, 3H) 3.20 (q, 2H) 4.03 (m, 2H) 5.01-5.43 (m, 2H) 7.07-7.65 (m, 4H) 8.02-8.22 (m, 2H)	質量 實測值 : 346.0 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.21 (t, 3H) 1.59-1.77 (m, 4H) 2.06-2.16 (m, 1H) 2.22-2.32 (m, 1H) 2.61-2.68 (m, 2H) 3.88 (s, 1H) 4.08-4.21 (m, 4H) 5.23 (s, 1H) 5.35 (s, 1H) 7.01 (d, J=8.71 Hz, 1H) 7.22 (d, J=8.71 Hz, 1H)	質量 實測值 : 380.11 (M+1)	B

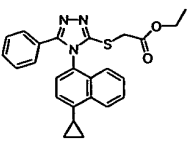
	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.02 (s, 2H) 6.95-7.38 (m, 1H) 7.50-8.21 (m, 5H)	質量 實測値 : 350.0 (M+1)	B
	^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50-1.82 (m, 4H) 2.18-2.35 (m, 4H) 2.64 (s, 3H) 7.02-7.71 (m, 4H)	質量 實測値 : 353.1 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.43 (s, 9H) 3.32-3.36 (m, 1H) 3.98-4.21 (m, 2H) 6.81-7.10 (m, 1H) 7.52-7.58 (m, 1H) 7.60-7.67 (m, 1H) 7.74 (s, 1H)	質量 實測値 : 375.99 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.85-0.94 (m, 2H) 1.16-1.26 (m, 2H) 2.02 (s, 1H) 2.48-2.59 (m, 1H) 4.06 (寬廣 s., 2H) 6.70-7.03 (m, 1H) 7.22 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.45 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.54-7.66 (m, 2H) 7.68-7.75 (m, 1H) 8.63 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測値 : 376.06 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.88 (s, 3H) 4.02-4.23 (m, 2H) 6.83-7.13 (m, 1H) 7.21-7.28 (m, 2H) 7.58-7.64 (m, 1H)	質量 實測値 : 349.94 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (t, 3H) 1.61-1.77 (m, 4H) 2.11 (dt, J=16.90, 6.17 Hz, 1H) 2.23-2.33 (m, 1H) 2.64 (t, J=6.12 Hz, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.10-4.24 (m, 4H) 7.00 (d, 1H) 7.04-7.33 (m, 2H)	質量 實測値 : 398.06 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.59-1.76 (m, 4H) 2.05-2.15 (m, 1H) 2.22-2.34 (m, 1H) 2.64 (t, J=5.80 Hz, 2H) 3.88 (s, 3H) 4.11 (d, J=7.26 Hz, 2H) 7.00 (d, 1H) 7.04-7.33 (m, 2H) 13.02 (寬廣 s., 1H)	質量 實測値 : 370.05 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, 3H) 1.68-1.80 (m, 2H) 2.04-2.16 (m, 4H) 2.20-2.31 (m, 1H) 3.26 (t, J=5.29 Hz, 2H) 4.09-4.23 (m, 4H) 5.57 (寬廣 s., 1H) 6.43 (d, J=7.88 Hz, 1H) 6.99 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.02-7.31 (m, 1H)	質量 實測値 : 383.07 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.77 (s, 3H) 4.10- 4.26 (m, 4H) 7.00 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.08- 7.38 (m, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.58-7.72 (m, 2H) 8.14-8.20 (m, 1H)	質量 實測値 : 392.05 (M+1)	C

	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.15 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 4.02-4.20 (m, 2H) 7.00 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.09-7.37 (m, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.58-7.71 (m, 2H) 8.16 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 13.03 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 364.04 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.66-1.78 (m, 2H) 2.03-2.15 (m, 4H) 2.19- 2.31 (m, 1H) 3.26 (t, $J=5.29$ Hz, 2H) 4.10 (d, $J=5.39$ Hz, 2H) 5.56 (寬廣 s., 1H) 6.43 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 6.99 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.01-7.31 (m, 1H) 12.96 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 355.00 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.04 (s, 2H) 7.19 (d, 1H) 6.95-7.38 (m, 1H) 7.50-8.21 (m, 5H)	質量 實測值 : 353.9 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.21 (t, $J=7.05$ Hz, 3H) 1.61-1.77 (m, 4H) 2.08 (dt, $J=16.64, 5.99$ Hz, 1H) 2.27-2.37 (m, 1H) 2.64 (t, $J=6.12$ Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.10-4.28 (m, 4H) 7.03 (d, $J=8.71$ Hz, 1H) 7.37 (d, $J=8.71$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 416.08 (M+1)	C
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17-1.25 (m, 3H) 1.60-1.72 (m, 2H) 1.78 (五重峰, $J=6.12$ Hz, 2H) 2.05-2.16 (m, 1H) 2.28-2.40 (m, 4H) 2.69 (t, $J=6.32$ Hz, 2H) 4.12-4.29 (m, 4H) 7.22-7.30 (m, 2H)	質量 實測值 : 400.08 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60-1.72 (m, 2H) 1.78 (五重峰, $J=6.01$ Hz, 2H) 2.10 (dt, $J=16.74, 5.93$ Hz, 1H) 2.26-2.40 (m, 4H) 2.69 (t, $J=6.22$ Hz, 2H) 4.08-4.23 (m, 2H) 7.21-7.29 (m, 2H) 13.09 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 372.01 (M+1)	A
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.57-1.77 (m, 4H) 2.01-2.14 (m, 1H) 2.25- 2.38 (m, 1H) 2.64 (t, $J=6.12$ Hz, 2H) 3.35 (s, 3H) 4.07-4.23 (m, 2H) 7.02 (d, $J=8.91$ Hz, 1H) 7.36 (d, $J=8.50$ Hz, 1H) 13.08 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 388.00 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84-0.91 (m, 2H) 1.12-1.19 (m, 2H) 2.53- 2.61 (m, 1H) 3.64 (s, 3H) 4.06 (d, $J=3.73$ Hz, 2H) 7.15 (d, $J=8.09$ Hz, 1H) 7.45 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 7.61-7.71 (m, 2H) 7.75 (td, $J=7.62, 1.14$ Hz, 1H) 8.59 (d, $J=8.29$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 418.2 (M+1)	B

	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (s, 3H) 3.84 (s, 2H) 7.12 (d, 1H) 7.52-7.78 (m, 4H) 8.21 (d, 2H)	質量 實測值 : 377.8 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.77 (d, J=2.49 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.61-7.72 (m, 2H) 7.75 (d, J=4.77 Hz, 2H) 8.15-8.20 (m, 1H) 8.26 (t, 1H)	質量 實測值 : 363.91 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.48 (t, J=7.46 Hz, 3H) 3.24 (q, J=7.60 Hz, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.08 (d, J=6.43 Hz, 2H) 7.25-7.28 (m, 1H) 7.39-7.44 (m, 1H) 7.50 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.60 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1H) 7.64-7.70 (m, 1H) 8.21 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 405.95 (M+1)	A
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 (t, J=7.57 Hz, 3H) 3.22 (q, J=7.46 Hz, 2H) 4.01 (d, J=1.66 Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.58-7.77 (m, 4H) 8.30 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 391.92 (M+1)	A
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.82-0.93 (m, 2H) 1.10-1.24 (m, 5H) 1.89 (五重峰, J=7.15 Hz, 2H) 2.32 (t, J=7.36 Hz, 2H) 2.54-2.62 (m, 1H) 3.01-3.18 (m, 2H) 3.96-4.09 (m, 2H) 7.13 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.44 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.62-7.70 (m, 2H) 7.72-7.79 (m, 1H) 8.59 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值 : 460.01 (M+1)	B
	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81-0.93 (m, 2H) 1.10-1.24 (m, 5H) 2.58 (tt, J=8.42, 5.47 Hz, 1H) 3.98-4.16 (m, 4H) 7.17 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.46 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.62-7.72 (m, 2H) 7.77 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1H) 8.61 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值 : 431.96 (M+1)	A
	$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.83-0.90 (m, 2H) 1.12-1.19 (m, 2H) 1.84 (五重峰, J=7.14 Hz, 2H) 2.24 (t, J=7.27 Hz, 2H) 2.53-2.58 (m, 1H) 3.03-3.14 (m, 2H) 7.11 (d, J=8.30 Hz, 1H) 7.42 (d, J=7.53 Hz, 1H) 7.61-7.67 (m, 2H) 7.73 (t, J=7.66 Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.56 Hz, 1H) 12.09 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值 : 431.96 (M+1)	A

	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.83-0.91 (m, 2H) 1.16-1.24 (m, 2H) 2.02 (s, 2H) 2.43-2.55 (m, 1H) 3.83 (s, 3H) 6.47 (d, $J=2.49$ Hz, 1H) 7.29 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 7.35 (dd, $J=9.33, 2.49$ Hz, 1H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 8.53 (d, $J=9.33$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 433.96 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.45-0.54 (m, 2H) 0.69-0.78 (m, 2H) 1.42-1.53 (m, 1H) 4.03 (寬廣 s., 2H) 4.11 (d, $J=6.84$ Hz, 2H) 6.75 (d, $J=8.50$ Hz, 1H) 7.04 (d, $J=7.67$ Hz, 1H) 7.51 (t, $J=8.19$ Hz, 1H) 7.62-7.71 (m, 2H) 8.61 (dd, $J=7.26, 2.07$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 433.96 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.43 (s, 9H) 4.91 (s, 3H) 7.53 (d, $J=8.29$ Hz, 1H) 7.66 (dd, $J=8.29, 2.07$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J=2.07$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 403.95 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.87 (s, 3H) 3.92-4.16 (m, 2H) 6.54 (d, $J=2.49$ Hz, 1H) 7.44 (dd, $J=9.33, 2.28$ Hz, 1H) 7.53 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 7.89 (d, $J=7.88$ Hz, 1H) 8.33 (d, $J=9.33$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 471.78 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.45 (t, $J=7.46$ Hz, 3H) 3.22 (q, $J=7.60$ Hz, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.89-4.14 (m, 2H) 6.49 (d, $J=2.49$ Hz, 1H) 7.33 (dd, $J=9.33, 2.49$ Hz, 1H) 7.38-7.46 (m, 1H) 7.47-7.54 (m, 1H) 8.20 (d, $J=9.33$ Hz, 1H)	質量 實測值 : 421.95 (M+1)	B
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.02 (s, 3H) 3.89 (s, 2H) 7.22-7.28 (m, 2H) 7.59-7.65 (m, 1H)	質量 實測值 : 377.90 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 3.89 (s, 2H) 7.22-7.28 (m, 2H) 7.59-7.64 (m, 1H)	質量 實測值 : 415.90 (M+1)	C
	^1H NMR (400 MHz, 氣仿 -d) δ ppm 0.85-0.96 (m, 2H) 1.16-1.31 (m, 5H) 1.54-1.71 (m, 3H) 2.47 (tt, $J=8.50, 5.49$ Hz, 1H) 4.09-4.23 (m, 2H) 4.53 (qd, $J=7.22, 4.66$ Hz, 1H) 7.24 (t, $J=7.15$ Hz, 1H) 7.32-7.43 (m, 2H) 7.57-7.65 (m, 1H) 7.66-7.74 (m, 1H) 8.54-8.61 (m, 1H)	質量 實測值 : 446.00 (M+1)	B

	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.88-0.96 (m, 2H) 1.19-1.26 (m, 2H) 1.51-1.62 (m, 3H) 2.48 (tt, J=8.47, 5.42 Hz, 1H) 4.35 (dq, J=14.67, 7.27 Hz, 1H) 7.23 (dd, J=11.20, 8.29 Hz, 1H) 7.35-7.44 (m, 2H) 7.64 (m, J=8.40, 6.95, 1.45, 1.45 Hz, 1H) 7.69-7.77 (m, 1H) 8.60 (dd, J=8.29, 5.60 Hz, 1H)	質量 實測值： 417.97 (M+1)	A
	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 0.87-1.01 (m, 5H) 1.15-1.25 (m, 2H) 1.76 (六重峰, J=7.34 Hz, 2H) 2.42-2.52 (m, 1H) 3.20 (t, J=7.26 Hz, 2H) 7.22-7.31 (m, 1H) 7.32-7.37 (m, 1H) 7.38-7.44 (m, 1H) 7.61 (ddd, J=8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1H) 7.70 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.58 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值： 388.00 (M+1)	B
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.87-0.94 (m, 2H) 1.15-1.21 (m, 2H) 1.41 (s, 9H) 2.55-2.63 (m, 1H) 3.93 (d, J=2.70 Hz, 2H) 7.18 (d, J=8.09 Hz, 1H) 7.47 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.66 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.68-7.72 (m, 1H) 7.78 (ddd, J=8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1H) 8.62 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值： 460.01 (M+1)	C
	¹ H NMR (400 MHz, 氣仿-d) δ ppm 1.22 (t, J=7.15 Hz, 3H) 1.50 (t, J=7.46 Hz, 3H) 1.62 (s, 3H) 1.66 (s, 3H) 3.25 (q, J=7.53 Hz, 2H) 4.06-4.14 (m, 2H) 7.16 (d, J=8.50 Hz, 1H) 7.36 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.57 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1H) 7.66 (ddd, J=8.45, 7.00, 1.35 Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.50 Hz, 1H)	質量 實測值： 448.02 (M+1)	A
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.37-1.44 (m, 3H) 1.50 (s, 3H) 1.54 (s, 3H) 3.22 (qd, J=7.43, 4.04 Hz, 2H) 7.04 (d, J=7.67 Hz, 1H) 7.58-7.67 (m, 3H) 7.68-7.75 (m, 1H) 8.29 (d, J=8.29 Hz, 1H) 13.09 (寬廣 s., 1H)	質量 實測值： 419.99 (M+1)	A
	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.77-0.96 (m, 2H) 1.08-1.21 (m, 2H) 2.55-2.61 (m, 1H) 4.05 (s, 2H) 7.19 (d, J=7.88 Hz, 1H) 7.21-7.27 (m, 2H) 7.27-7.37 (m, 5H) 7.41 (d, J=7.05 Hz, 1H) 7.59 (ddd, J=8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1H) 7.65-7.74 (m, 1H) 8.55 (d, J=8.50 Hz, 1H) 12.96 (s, 1H)	質量 實測值： 402.04 (M+1)	B

	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.74-0.96 (m, 2H) 1.09-1.24 (m, 5H) 2.54-2.61 (m, 1H) 4.05-4.17 (m, 4H) 7.18 (d, J=8.29 Hz, 1H) 7.21-7.28 (m, 2H) 7.28-7.36 (m, 3H) 7.41 (d, J=7.46 Hz, 1H) 7.60 (td, J=7.62, 0.93 Hz, 1H) 7.65-7.75 (m, 2H) 8.56 (d, J=8.29 Hz, 1H)	質量 實測值： 430.11 (M+1)	B
---	--	-------------------------------	---

實例 124：活體外代謝安定性

活體外代謝安定性係在大白鼠與人類肝臟微粒體 (RLM/HLM) 中評估。培養混合器係含有下列：1 uM 待測化合物，1 毫克/毫升 HLM/RLM，在 pH 7.4 下之 100mM 磷酸鉀緩衝劑，1mM NADPH 及 5mM MgCl₂。將此混合物預培養 3 分鐘，然後在 37°C 下 30 分鐘培養。反應係藉由添加 NADPH 起始，且藉由添加等體積之具有內標準物之乙腈終止。未具有 NADPH 之培養試樣係作為對照試樣使用。於渦旋及離心分離後，將上層清液注射至 LC-MS/MS 中，以供定量。

2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸係根據此程序檢驗，且其結果係示於下表中。

化合物	肝臟微粒體安定性%殘留	
	人類	大白鼠
2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸	97±2%	98±0.1%

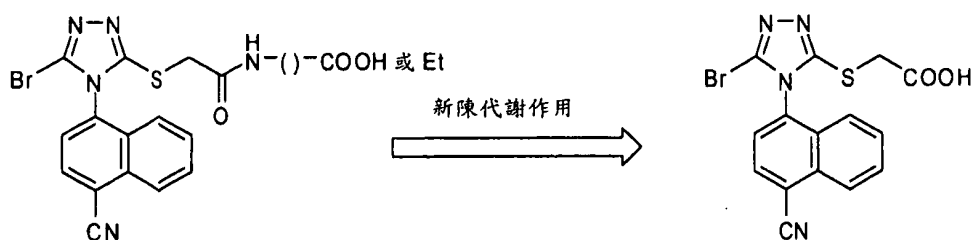
III 活體內測試

實例 125：在大白鼠中之經口服藥

按實例 1、3、7、8 及 9 中所述製成之化合物係經口服投予雄性史泊格多利 (Sprague-Dawley) 大白鼠 (250 克；每試驗組 3 隻動物)。使待測化合物溶於氫氧化鈉水溶液 (0.2N) 中，以磷酸鹽緩衝之鹽水致使達到濃度為 0.6 毫克/毫升之體積，

且在3毫克/公斤(5毫升/公斤)之濃度下經口服投予動物。血漿試樣係在首次劑量後之0.25、0.5、1、3、6、12及24小時下移除，且分析關於化合物與可能新陳代謝產物之存在。亦收集尿液試樣，並分析關於母體化合物及/或新陳代謝產物。

應注意的是於一些情況中，2-(5-溴基-4-(4-氰基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸為被胺基酸殘基或其烷基酯(意即酸COOH或其烷基酯COOR，其中R為烷基)取代之化合物或被至少一個羧酸或其烷基酯(意即酸COOH或其烷基酯COOR，其中R為烷基)取代之胺基烷基之可能活體內新陳代謝產物。



實例 126：活體內降低尿酸活性

本文中所述化合物之降低尿酸活性係在健康成年男性人類自願者中，於多重上升劑量、雙盲、安慰劑控制之研究中証實，如下述。

此研究係順從 Helsinki 聲明之現行版本及關於良好臨床實務指引之 ICH 註釋 (CPMP/ICH/135/95) 進行。

16 位健康男性個體，年齡 18-45 歲(內含)，具有身體質量指數 (BMI) 在 18-30 公斤/平方米(內含)內，已提供簽署之告知同意書，非吸煙者歷經至少 6 個月，在篩選前未使用任何藥物治療歷經 2 週(對於酵索引致藥物為 2 個月)，惟偶爾之

乙醯胺吩 (acetaminophen) 除外。個體係被限制在臨床位置上，於劑量投藥前一天開始，直到第17天最後劑量投藥後72小時為止，並於第21±1天返回供追蹤探訪。

進行此項研究，使用(4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸，鉀鹽)，於2號明膠膠囊中，以100-毫克固體粉末提供。配合之安慰劑膠囊係以2號明膠膠囊提供。當被投予活性個體時，係使個體隨機接受相同數目之安慰劑膠囊。

膠囊(活性或安慰劑)係於標準早餐(早晨服藥)與晚餐(夜晚服藥)後30分鐘，以經口方式與240毫升水一起投予，歷經14天。

16位個體(每劑量組8位個體[6位活性與2位安慰劑])。

- a. 第1組：安慰劑
- b. 第2組：300毫克(3 x 100-毫克膠囊)實例1每日兩次
- c. 第3組：500毫克(5 x 100-毫克膠囊)實例1每日兩次

血液係於第0、3、7、14天及在追蹤評估時自個體收集。血清尿酸含量係使用標準自動化程序度量。其結果係示於下表中(尿酸含量以微莫耳/升表示)。

尿酸 (微莫耳/升)	分析 時間點	平均	95% C.I. <a>	S.E.	S.D.	中間值	最小值	最大值
安慰劑 (n=4)	第3天	14.5726	(-66.36491 ; 95.51011)	25.43248	50.86496	9.5168	-39.257	78.514
	第7天	2.0818	(-52.72848 ; 56.89208)	17.22269	34.44537	5.9480	-38.067	34.498
	第14天	14.2752	(-60.30917 ; 88.85957)	23.43618	46.87235	16.3570	-35.093	59.480
	追蹤評估	-22.6024	(-64.91525 ; 19.71045)	13.29570	26.59140	-26.7660	-48.179	11.301

300毫克 (n=6)	第3天	-100.3229	(-137.35391 ; -63.29195)	14.40568	35.28657	-101.4134	-137.399	-58.885
	第7天	-126.2959	(-181.13450 ; -71.45723)	21.33316	52.25536	-119.8522	-203.422	-68.402
	第14天	-121.2401	(-188.47405 ; -54.00608)	26.15516	64.06680	-104.9822	-201.637	-60.075
	追蹤評估	-2.2801	(-81.47624 ; 76.91610)	30.80866	75.46549	0.8922	-114.796	77.919
500毫克 (n=6)	第3天	-118.7617	(-171.20777 ; -66.31569)	20.40240	49.97547	-112.1198	-179.630	-47.584
	第7天	-127.6837	(-172.68132 ; -82.68615)	17.50482	42.87789	-144.2390	-168.923	-59.480
	第14天	-111.8224	(-161.47549 ; -62.16931)	19.31590	47.31409	-124.9080	-167.139	-33.309
	追蹤評估	27.2617	(-24.73034 ; 79.25368)	20.22578	49.54283	27.3608	-54.722	98.142

實例 127：比較 4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸對吲哚美薩辛 (Indomethacin) 之功效之人類臨床試驗

設計

此係為雙盲、平行組群、多中心、隨機、5-天研究。

終點

主要功效終點為：

a. 疼痛之個別評估。

次要功效終點為：

a. 研究關節之觸痛；

b. 研究關節之腫脹；及

c. 由於缺少功效所致之個體停止之比例。

治療服用法

將個體隨機分成兩個組群：對照組 (n=100) 與實驗組 (n=100)。

對照組係被投予吲哚美薩辛 (Indomethacin) (75 毫克) 持續釋出膠囊 (每日 2 次)，歷經總共兩週。

實驗組係被投予 4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸，鉀鹽，於 2 號明膠膠囊中，以 100-毫克固體粉末提供，歷經總共兩週。

加入標準

男性或女性

≥ 18 歲

根據關於原發性痛風之急性關節炎分類之 1980 ARA 標準，被診斷患有痛風。

在隨機分配前 <48 小時，歷經臨床上診斷痛風之急性發作。

評分總和 5，橫越關於疼痛 (0- 至 4-Likert 尺度)、觸痛 (0- 至 3-點尺度) 及腫脹 [0- 至 3-點尺度] 之 3 個病徵問題，其中疼痛評分為至少中等 (意即 2、3 或 4，在 0- 至 4-Likert 尺度上)。

具懷孕可能性之女性個體必須有陰性懷孕試驗。

具懷孕可能性之女性個體必須不生育或在避孕中。

統計操作法

主要分析係以距基線之變化為基礎，在疼痛之個別評估中，計算自回應之平均，在研究第 2 至 5 天，使用意圖治療途徑。所有個別功效變數 (惟被定義為比例之終點除外) 係藉由 ANCOVA 評估 (模式包括關於研究位置、層 [單關節對多關節急性痛風]、基線協變量及治療組之觀點)，在與治療無 2-因子交互作用之前。治療組之可比較性係藉由關於成

對方式治療差異之95%可信度間隔評估。關於疼痛之個別評估之95%可信度間隔必須完全落在可比較性範圍內(意即 ± 0.5 Likert單位)。將被定義為比例之終點，使用Fisher氏精確試驗，在組群之間比較。正規性與均一性之假設係個別藉由Shapiro-Wilk統計學與Levene氏試驗評估。若發現顯著交互作用($p \leq 0.050$)，則交互作用之性質係經評估，且進行進一步探究分析。

實例 128：在經治療關於高血壓之個體中，比較4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸之功效之人類臨床試驗

假說

噻唑化物所引致之血尿酸過高會降低噻唑化物在控制BP上之功效，導致內皮機能障礙，及增加胰島素抗藥性與減弱之葡萄糖容許度之發生。

研究設計

此項研究為8週延續時間之隨機、雙盲、安慰劑控制之臨床試驗，其中總共220位具有未經治療階段I高血壓之非裔美國人個體係經登記、隨機分配及治療，如下述：

實驗組係接受氯噻酮(25毫克/天)與氯化鉀(40毫當量/天)，歷經4週。然後，將其隨機加入4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸，鉀鹽化合物(300毫克/天)或安慰劑。

4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸之劑量係被調整，以達成血清尿酸含量

在4與5.5毫克/公合之間。所有個體係接受低鈉膳食。

終點

主要終點為在收縮BP上之降低。

次要終點係度量在內皮功能、移動性血壓、身體組成、系統發炎、代謝參數、氧化劑壓力及腎血液動力學上之改變。

加入標準：

非裔美國人(包括出生於加勒比海、非洲、加拿大等之黑人個體)

男性或女性

18歲或較年長

未以任何抗高血壓劑治療，具有平均靜坐門診BP在140/90與159/99毫米Hg之間

隨機點尿液蛋白質/肌酸酐比例小於0.5(約等於500毫克/天之24小時尿蛋白質排泄)

所計算之MDRD GFR大於或等於60毫升/分鐘/1.73/平方米

在研究登錄之前，無異噻呤醇或羧苯磺胺(probenecid)攝取，歷經至少一個月

排除標準

- 癌症或加速高血壓之病史
- 所確認之總白血球計數低於2,500個/立方毫米，貧血或血小板減少症
- 已知之肝病病史
- 已知之高血壓續發性原因

- 已知之糖尿病存在或斷食血糖大於或等於126毫克/公合
- 心臟衰竭、急性心肌梗塞或中風之病史，或服用關於心血管適應徵，而非關於降低血壓之 β 阻斷劑或鈣通道阻斷劑
- 需要醫療介入之異常EKG
- 腎主質疾病之臨床或腎切片檢查或証據之病史
- 在研究登錄之2週內急性痛風發作
- 在過去2年中之藥物濫用病史，包括麻醉藥、古柯鹼或酒精(多於21杯/週)
- 臂圍大於52公分，其係排除以"大腿"BP環帶之度量
- 在研究期間懷孕或計劃變成懷孕，或餵奶
- 不順應、未能順應研究要求條件之病史，或目前正參與另一項研究者
- 在獲得篩選實驗室數據之前並未斷食。若參與者顯然未曾斷食，則吾人將排除具有偶然血糖含量大於或等於200毫克/公合之個體。在斷食血糖超過126毫克/公合之情況中，將再確認後續天中所獲得之血糖度量值，根據美國糖尿病協會標準

實例 129：關於血尿酸過高或高尿酸尿之人類臨床試驗

研究設計

此項研究為4週延續時間之隨機、雙盲、安慰劑控制之臨床試驗，其中總共100位具有動脈粥瘤硬化之個體係經登記、隨機分配及治療，如下述：

實驗組係接受4-(2-(5-溴基-4-(4-環丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑

-3-基硫基)乙醯胺基)-3-氯苯甲酸，鉀鹽(300毫克/天)。對照組係接受阿托瓦制菌素(atorvastatin)(每日80-毫克)。

關於加入之主要標準

- 男性與女性個體
- 在30-75歲之間
- 在主要心臟血管中至少一個阻塞，藉由目視評估，具有至少20%管腔直徑變窄。
- 關於IVUS訊問之"標的血管"，具有不超過50%管腔變窄在整個節段中，其係為最小30毫米長度("標的節段")。標的血管不得已接受先前介入，亦不得在基線導管插入術之時間下已為關於介入之候選者。
- 若個體正服用抗高血脂藥物，則於4-至10-週洗除期之後，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)在125與210毫克/公合之間。
- 在血液中之尿酸含量對於女性個體超過360微莫耳/升(6毫克/公合)，或對於男性個體400微莫耳/升(6.8毫克/公合)；或在尿液中之尿酸含量超過800毫克/天(在男性個體中)及大於750毫克/天(在女性個體中)。

終點

主要功效參數為尿酸含量之修復至醫學上可接受之含量。

次要終點為：

- a. 在TPV上之改變
- b. 在百分比斑點PPV上之改變

實例 130：

將 2-(5-溴基-4-(4-環丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)醋酸投予 12 位健康被實驗者，如下述：

- a. 100 毫克，斷食狀態 (4 位被實驗者)
- b. 100 毫克，進食狀態 (4 位被實驗者)
- c. 200 毫克，斷食狀態 (4 位被實驗者)

本文中所述之實例與具體實施例係僅供說明目的用，而對熟諳此藝者由然心生之各種修正或改變，係欲被包含在本申請案及隨文所附請求項範圍之精神與條款內。

發明專利說明書

公告本

(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：9813001/

※申請日：

※IPC 分類：~~C07D~~; ~~A61K~~; ~~A61P~~98.9.4
一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

化合物，組合物及使用彼等以調節尿酸含量之方法

COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USING SAME
FOR MODULATING URIC ACID LEVELS

二、中文發明摘要：

本文中所述者為可用於調節血液尿酸含量之化合物，含有彼等之配方，及製造與使用彼等之方法。在一些具體實施例中，本文中所述之化合物係用於治療或預防與尿酸之迷行含量有關聯之病症。

三、英文發明摘要：

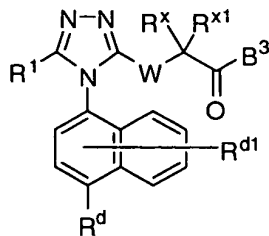
Described herein are compounds useful in the modulation of blood uric acid levels, formulations containing them and methods of making and using them. In some embodiments, the compounds described herein are used in the treatment or prevention of disorders related to aberrant levels of uric acid.

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：

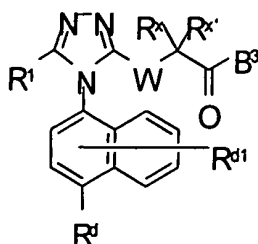


七、申請專利範圍：

公告本

101年09月05日修正
對線頁(本)

1. 一種具有下列結構之化合物，



或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，

其中

W 為 O 或 S；

R¹ 為 H、F、Cl、Br、I、-CH₂F、-CF₂H、-CF₃、-CN、-OH、
-NO₂、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(C₁₋₄ 烷基)、
-SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-SO₂NHCH₃、-CO₂-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷
基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ S-烷基、C₃₋₆ 環烷基、
C₁₋₆ 雜環烷基、經取代之 C₁₋₆ 雜環烷基、苯基、經取代
之苯基、5 或 6 員雜芳基或經取代之 5 或 6 員雜芳基；

R^d 為 F、Cl、Br、I、CF₃、芳基、雜芳基、CN、NO₂、NH₂、
NHR'、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、CO₂H、COOR'、CONH₂、
CONHR'、CONR'R''、SO₃H、SO₃R'、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、
S(O)₂NHR' 或 S(O)₂NR'R''；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆
炔基、C₁₋₆ 雜烷基、C₂₋₆ 雜烯基、C₂₋₆ 雜炔基、C₃₋₁₀ 環
烷基、C₃₋₁₀ 環烯基、C₁₋₆ 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、
CN、NH₂、NHR'、NR'R''、OH、OR'、SH、SR'、C(O)R'、
CO₂H、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R''、SO₃H、S(O)₂R'、

$S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成飽和或不飽和 4、5 或 6 員環或經取代之飽和或不飽和 4、5 或 6 員環；

R^x 與 $R^{x'}$ 係各獨立為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 雜烯基、 C_{2-6} 雜炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{1-6} 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；或

R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成非芳族 3-7 員環或經取代之非芳族 3-7 員環，視情況包含 1 或 2 個選自 O、N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

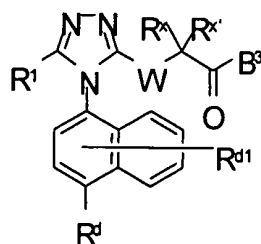
B^1 為 H、 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H、 C_{1-6} 烷基或經取代之 C_{1-6} 烷基。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 W 為 S。

3. 如請求項 1 之化合物，其中 W 為 O。

4. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 B^3 為 OB^1 。
5. 如請求項4之化合物，其中 B^1 為鹼金屬陽離子或鹼土金屬陽離子。
6. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 B^3 為 NB^2_2 。
7. 如請求項1至3中任一項之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。
8. 如請求項1之化合物，其中 R^x 與 $R^{x'}$ 係獨立為H、F、 CF_3 或甲基。
9. 如請求項1之化合物，其中 R^x 為F，且 $R^{x'}$ 為F。
10. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 或 CH_3 。
11. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為Br。
12. 如請求項1之化合物，其中 R^d 為F、Cl、Br、I、 CF_3 或CN。
13. 一種具有下列結構之化合物，



或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，

其中

W 為 O 或 S；

R^1 為 H、F、Cl、Br、I、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、
 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、
 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-CO_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷}$

基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} S-烷基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 雜環烷基、經取代之 C_{1-6} 雜環烷基、苯基、經取代之苯基、5或6員雜芳基或經取代之5或6員雜芳基；

R^d 為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 雜烯基、 C_{2-6} 雜炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{1-6} 雜環基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、鹵基、CN、 NO_2 、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 SO_3R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 雜烯基、 C_{2-6} 雜炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{1-6} 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成飽和或不飽和4、5或6員環或經取代之飽和或不飽和4、5或6員環；

R^x 為 F、Cl、Br、I 或 C_1 - C_3 氟烷基；

$R^{x'}$ 係獨立為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 雜烷基、 C_2 - C_6 雜烯基、 C_2 - C_6 雜炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_3 - C_{10} 環烯基、 C_1 - C_6 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；且

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、 C_1 - C_6 烷基、經取代之 C_1 - C_6 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H、 C_1 - C_6 烷基或經取代之 C_1 - C_6 烷基。

14. 如請求項 13 之化合物，其中 W 為 S。

15. 如請求項 13 之化合物，其中 W 為 O。

16. 如請求項 13 至 15 中任一項之化合物，其中 B^3 為 OB^1 。

17. 如請求項 16 之化合物，其中 B^1 為鹼金屬陽離子或鹼土金屬陽離子。

18. 如請求項 13 至 15 中任一項之化合物，其中 B^3 為 NB^2_2 。

19. 如請求項 13 至 15 中任一項之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。

20. 如請求項 13 之化合物，其中 R^x 與 $R^{x'}$ 係獨立為 H、F、甲基或 CF_3 。

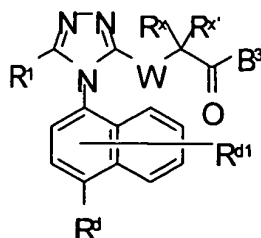
21. 如請求項 13 之化合物，其中 R^x 為 F，且 $R^{x'}$ 為 F。

22. 如請求項 13 之化合物，其中 R^1 為 H、F、Cl、Br、 CH_2F 、 CF_2H 、 CF_3 、 NH_2 或 CH_3 。

23. 如請求項 13 之化合物，其中 R^1 為 Br。

24. 如請求項 13 之化合物，其中 R^d 為 F、Cl、Br、I、 CF_3 或 CN。

25. 一種具有下列結構之化合物，



或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，

其中

W 為 O 或 S；

R^1 為鹵基；

R^d 為 H；

R^{d1} 為零至四個取代基，獨立選 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 雜烯基、 C_{2-6} 雜炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{1-6} 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；

各 R' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；

各 R'' 係獨立為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丙基甲基或苯基；或

R' 與 R'' 係和彼等所連接之原子一起形成飽和或不飽和

4、5或6員環或經取代之飽和或不飽和4、5或6員環；

R^x 與 $R^{x'}$ 係各獨立為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 雜烷基、 C_{2-6} 雜烯基、 C_{2-6} 雜炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烯基、 C_{1-6} 雜環基、芳基、雜芳基、鹵基、CN、 NH_2 、 NHR' 、 $NR'R''$ 、OH、 OR' 、SH、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'R''$ 、 SO_3H 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 或 $S(O)_2NR'R''$ ；或

R^x 與 $R^{x'}$ 和彼等所連接之碳原子一起形成非芳族3-7員環或經取代之非芳族3-7員環，視情況包含1或2個選自 O、N 及 S 之雜原子；

B^3 為 OB^1 、 NB^2_2 ，或胺基酸殘基或其烷基酯；

B^1 為 H、 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基或藥學上可接受之陽離子；且

各 B^2 係獨立為 H、 C_{1-6} 烷基或經取代之 C_{1-6} 烷基。

26. 如請求項25之化合物，其中 W 為 S。

27. 如請求項25之化合物，其中 W 為 O。

28. 如請求項25至27中任一項之化合物，其中 B^3 為 OB^1 。

29. 如請求項28之化合物，其中 B^1 為鹼金屬陽離子或鹼土金屬陽離子。

30. 如請求項25至27中任一項之化合物，其中 B^3 為 NB^2_2 。

31. 如請求項25至27中任一項之化合物，其中 B^3 為胺基酸殘基或其低碳烷基酯。

32. 如請求項25之化合物，其中 R^x 與 $R^{x'}$ 係獨立為 H、F、 CF_3

或甲基。

33. 如請求項25之化合物，其中 R^x 為甲基，且 $R^{x'}$ 為甲基。
34. 以如請求項1至33中任一項之化合物製備用於治療痛風之藥物的用途。
35. 以如請求項1至33中任一項之化合物製備用於治療血尿酸過高之藥物的用途。
36. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項1至33中任一項之化合物，及藥學上可接受之賦形劑。
37. 如請求項36之醫藥組合物，其中化合物之治療上有效量係為治療上有效治療痛風之量。