



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201211018 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100120935

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D213/02 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/16 美國

61/355,491

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

美國

(72)發明人：歐克 莎密迪 OUK, SAMEDY (KH)；維尼爾 珍 麥可 VERNIER, JEAN-MICHEL

(FR)；古尼克 艾斯米爾 GUNIC, ESMIR (US)；陳熾煦 CHEN, CHIXU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 147 頁

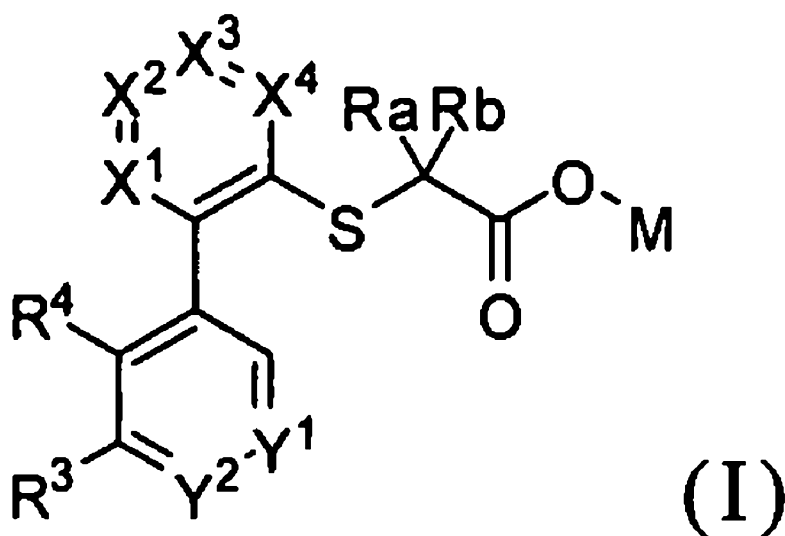
(54)名稱

硫乙酸酯 / 鹽組合物及其使用方法

THIOACETATE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本文描述適用於調節血液尿酸含量之化合物、含有該等化合物之調配物及其使用方法。在一些實施例中，本文所述之化合物係用於治療或預防與尿酸含量異常相關之病症。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201211018 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：100120935

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D213/02 (2006.01)

A61K31/435 (2006.01)

A61K31/4709 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2010/06/16 美國

61/355,491

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

美國

(72)發明人：歐克 莎密迪 OUK, SAMEDY (KH)；維尼爾 珍 麥可 VERNIER, JEAN-MICHEL

(FR)；古尼克 艾斯米爾 GUNIC, ESMIR (US)；陳熾熙 CHEN, CHIXU (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 147 頁

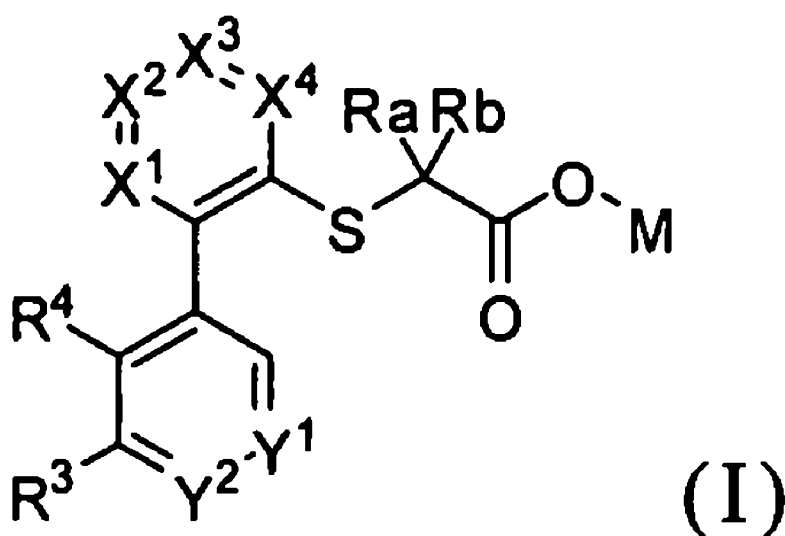
(54)名稱

硫乙酸酯 / 鹽組合物及其使用方法

THIOACETATE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本文描述適用於調節血液尿酸含量之化合物、含有該等化合物之調配物及其使用方法。在一些實施例中，本文所述之化合物係用於治療或預防與尿酸含量異常相關之病症。



六、發明說明：

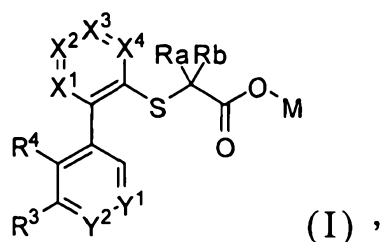
本申請案主張2010年6月16日申請之美國臨時申請案61/355,491之優先權，該臨時申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

尿酸為黃嘌呤氧化之結果。尿酸代謝病症包括(但不限於)紅細胞增多症、骨髓細胞化生、痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、勒-奈二氏症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、凱-賽二氏症候群(Kelley-Seegmiller syndrome)、腎病、腎結石、腎衰竭、關節發炎、關節炎、尿石症、鉛中毒、副甲狀腺亢進症、牛皮癬或類肉瘤病。

【發明內容】

在某些實施例中，本文提供調節有需要個體之血清尿酸含量(sUA)或治療有需要個體之痛風或高尿酸血症之方法及組合物。在一些實施例中，該等組合物包含且該等方法包含向有需要之個體投與有效量之式I化合物：



其中：

R^a 及 R^b 係選自H、鹵素、 C_1 至 C_6 烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S

之雜原子的3員、4員、5員或6員環；

M為H、C₁₋₃烷基或醫藥學上可接受之陽離子；

X¹為N、CH、C(鹵素)或C(C₁-C₄烷基)；

X²為N或CH；

X³為N、CH、C(鹵素)或C(C₁-C₄烷基)；

X⁴為N或CH；其中X¹、X²、X³或X⁴中之至少一者為N；

Y¹為N或CR¹；

Y²為N或CR²；

R¹為H、CF₃、CH₃、OCH₃、F或Cl；

R²為H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環

丁基、CF₃、OH、OCH₃、乙氧基、SH、SCH₃、SCH₂CH₃、

CH₂OH、C(CH₃)₂OH、Cl、F、CN、COOH、COOR^{2'}、

CONH₂、CONHR^{2'}或SO₂NH₂；其中R^{2'}為H或C₁₋₃烷基；

R³為H、鹵素、-CN、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基；且

R⁴為H、鹵素、-CN、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷氧基；或

R³及R⁴與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視情

況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的5員或6員環，

其中該5員或6員環可為飽和環、不飽和環或芳族環；

且其限制條件為：

若X²及X⁴皆為N，則X¹不可為C(鹵素)；或

若X²及X⁴皆為N，則R⁴不可為Cl；或

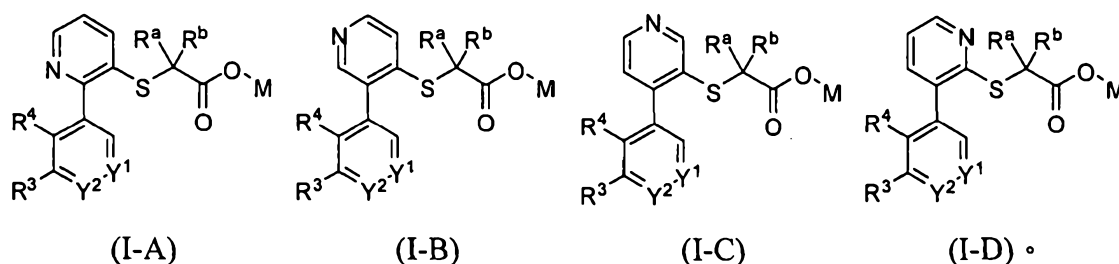
若X²及X⁴皆為N，則Y²不可為C-Cl；

若X¹及X²皆為N，則X³不可為C-Cl；

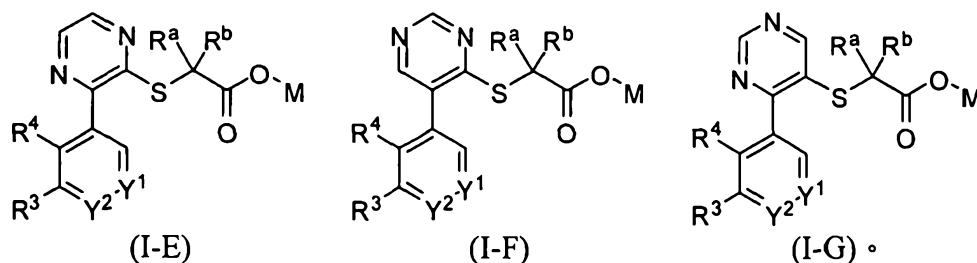
且其限制條件為式(I)化合物不為1-(3-(4-腈基苯基)吡啶-4-

基硫基)環丙烷甲酸。

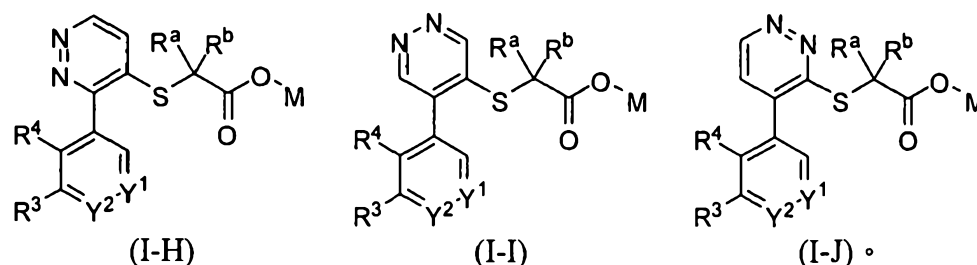
在某些實施例中，提供一種式(I)化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為N。本文中所提供之某些特定實施例描述式(I-A)、(I-B)、(I-C)或(I-D)之化合物：



在一些實施例中，提供一種式(I)化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之兩者為N。本文中所提供之某些特定實施例描述式(I-E)、(I-F)或(I-G)之化合物：



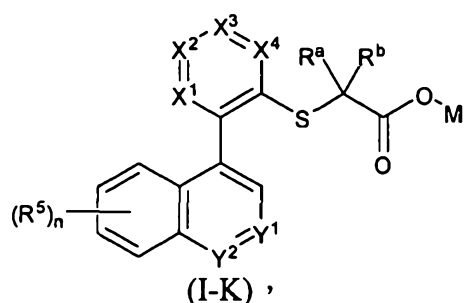
本文中所提供之其他特定實施例描述式(I-H)、(I-I)或(I-J)之化合物：



在本文中之一些實施例中，提供一種式(I)化合物，其中 R^3 為H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F或Cl；且 R^4 為H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F或Cl。在某些特定實施例中， R^3 及 R^4 皆為H。

本文中所提供之一些實施例描述一種式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的5員或6員環，其中該5員或6員環可為飽和環、不飽和環或芳族環。

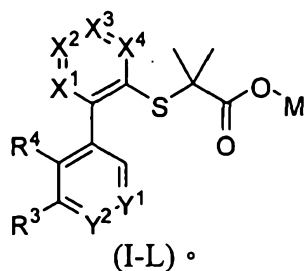
本文中所提供之某些實施例描述一種式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之6員芳族環。本文中所提供之某些特定實施例描述一種式(I-K)之化合物：



其中 n 為1、2、3或4；且

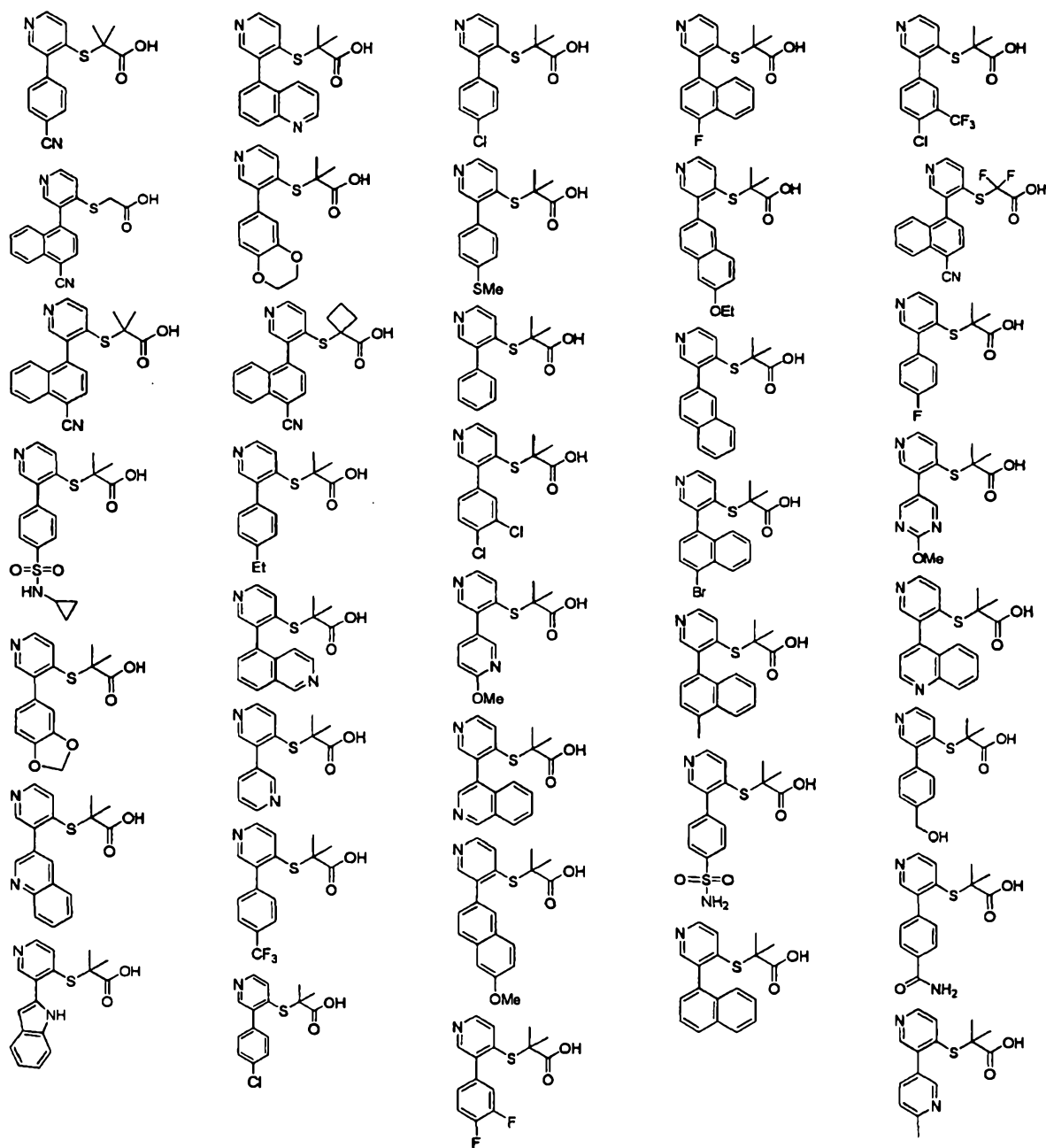
各 R^5 係獨立地選自H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、 CF_3 、OH、 OCH_3 、乙氧基、SH、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $C(CH_3)_2OH$ 、Cl、F、CN、COOH、 $COOR^{5'}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{5'}$ 或 SO_2NH_2 ；其中 $R^{5'}$ 為H或 C_{1-3} 烷基。

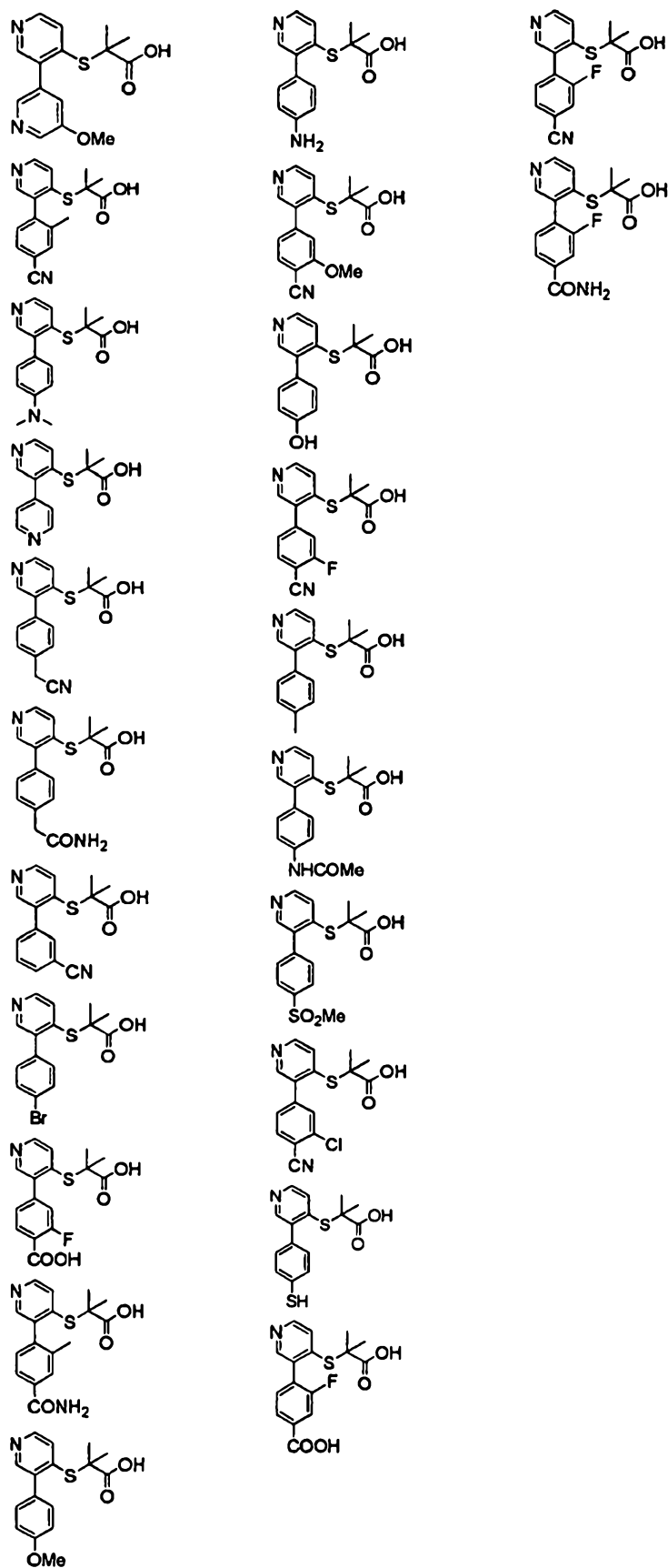
在某些實施例中，本文提供一種式(I)化合物，其中 R^a 為H或 CH_3 ；且 R^b 為H或 CH_3 。在特定實施例中， R^a 及 R^b 皆為 CH_3 。本文中所提供之某些特定實施例描述一種式(I-L)之化合物：



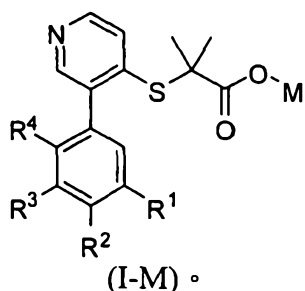
在另外的或其他實施例中， X^1 為CH； X^2 為N； X^3 為CH；且 X^4 為CH。在另外的或其他實施例中， Y^1 為 CR^1 ；且 Y^2 為 CR^2 。

本文中所提供之某些特定實施例描述一種式(I-B)之化合物，其係選自由以下組成之群：





本文中所提供之其他特定實施例描述一種式(I-M)之化合物：



在某些特定實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 皆為H。

在一些實施例中，本文提供一種式(I)化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員或6員環。在某些實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員或6員環。在某些特定實施例中， R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員環。

在某些實施例中，本文提供一種式(I)化合物，其中M為H。在一些實施例中，本文提供一種式(I)化合物，其中M為 C_1 - C_3 烷基。在其他實施例中，本文提供一種式(I)化合物，其中M為醫藥學上可接受之陽離子。在特定實施例中，醫藥學上可接受之陽離子為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 NH_4^+ 、四甲銨、四乙銨、甲胺基、二甲胺基、三甲胺基或三乙胺基。

在一些實施例中，本文亦提供降低人類之血清尿酸含量的方法，其包含向人類投與有效量之式(I)化合物。本文提供之其他實施例描述治療患有痛風之人類的高尿酸血症之

方法，其包含向人類投與有效量之式(I)化合物。本文提供之一些實施例描述治療人類之高尿酸血症之方法，其包含向人類投與有效量之式(I)化合物。本文提供之某些實施例描述治療人類之痛風之方法，其包含向人類投與有效量之式(I)化合物。

在某些實施例中，本文亦提供治療或預防個體之以組織或器官尿酸含量異常為特徵之病狀的方法，其包含向個體投與有效量之式(I)化合物。在特定實施例中，病狀為痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、勒-奈二氏症候群、凱-賽二氏症候群、腎病、腎結石、腎衰竭、關節發炎、關節炎、尿石症、鉛中毒、副甲狀腺亢進症、牛皮癬、類肉瘤病、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HPRT)缺乏症或其組合。在某些特定實施例中，病狀為痛風。

在一些實施例中，所述任何方法進一步包含投與有效治療痛風之第二藥劑。在某些實施例中，第二藥劑為URAT 1抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤去氫酶、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。在某些特定實施例中，第二藥劑為別嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat)、FYX-051或其組合。

【實施方式】

本發明之新穎特徵將詳細闡述於隨附申請專利範圍中。本發明之特徵及優點將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例之以下實施方式獲得更佳理解。

儘管本文中已展示及描述本發明之較佳實施例，但熟習此項技術者應明瞭該等實施例僅以實例方式提供。在不悖離本發明之情況下，熟習此項技術者現將進行多種變更、變化及替代。應瞭解本文中所描述之本發明實施例之各種替代方案可用於實施本發明。希望以下申請專利範圍界定本發明之範疇且由此涵蓋該等技術方案及其等效物範疇內之方法及結構。

本文所用之章節標題僅出於組織目的且不應解釋為限制所述標的物。

某些化學術語

除非另有定義，否則本文中所有技術及科學術語具有與熟習所主張標的物所屬之技術者通常所理解相同之含義。在本文之術語存在複數個定義之情況下，以本章節中的定義為準。

應瞭解，以上一般性描述及以下詳細描述僅具例示性及說明性且不限制所主張之任何標的物。在本申請案中，除非另外特別說明，否則單數之使用包括複數。須注意，除非上下文明確另外指出，否則如說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。亦應注意，除非另有說明，否則「或」之使用意謂「及/或」。此外，術語「包括(including)」以及其他形式(諸如「包括(include)」、「包括(includes)」及「包括(included)」)之使用不具有限制性。

標準化學術語之定義可見於參考著作中，包括 Carey 及

Sundberg 「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版」第A卷(2000)及第B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另有說明，否則使用此項技術技能範圍內質譜分析、NMR、HPLC、IR及UV/Vis光譜法及藥理學之習知方法。除非提供具體定義，否則本文使用之命名為標準定義。化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及傳遞及個體之治療可使用標準技術。反應及純化技術可例如使用製造商說明書之套組執行或如此項技術中通常完成或如本文中所描述來執行。上述技術及程序一般可藉由此項技術中熟知及如本說明書通篇引用及論述的各種通用及更特定參考文獻中所述的習知方法來執行。在本說明書中，基團及其取代基可由熟習此領域者選擇以提供穩定的部分及化合物。

當取代基團由自左至右書寫的其習知化學式表示時，其同樣涵蓋由自右至左之結構書寫得到的化學上相同之取代基。作為一非限制性實例， $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等效於 $-\text{OCH}_2-$ 。

除非另有說明，否則使用通用化學術語(諸如(但不限於)「烷基」、「胺」、「芳基」)等效於其視情況經取代之形式。舉例而言，如本文中所用之「烷基」包括視情況經取代之烷基。

在一些實施例中，本文提供之化合物具有一或多個立體中心。在一些實施例中，立體中心呈R構型、S構型或其組合。在一些實施例中，本文提供之化合物具有一或多個雙鍵。在一些實施例中，本文提供之化合物具有一或多個雙鍵，其中各雙鍵以E(反式)或Z(順式)構型或其組合形式存

在。呈示一特定立體異構體、區位異構體、非對映異構體、對映異構體或差向異構體應理解為包括所有可能的立體異構體、區位異構體、非對映異構體、對映異構體或差向異構體及其混合物。因此，本文提供之化合物包括所有各別構型立體異構、區位異構、非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其相應混合物。用於使特定立體中心反轉或保持不變的技術及用於解析立體異構體之混合物的技術見於例如 Furniss 等人(編)，VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 第5版，Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816；及 Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128 中。

如本文中所用之術語「部分」、「化學部分」、「基團」及「化學基團」係指分子之特定區段或官能基。化學部分通常識別為嵌入分子中或附接於分子上的化學實體。

如本文中所用之術語「反應物」係指用於產生共價鍵聯之親核試劑或親電子試劑。

術語「鍵」或「單鍵」係指兩個原子之間或兩個部分(當由該鍵連接之原子視為較大子結構之一部分時)之間的化學鍵。

術語「視情況選用」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及其不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之烷基」意謂如下所定義之「烷基」或「經取代之烷基」。此外，視情況經取代之基團可未經取代(例如

-CH₂CH₃)、經完全取代(例如 -CF₂CF₃)、經單取代(例如 -CH₂CH₂F)或以經完全取代與經單取代之間的任何程度取代(例如 -CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。熟習此項技術者應瞭解，關於含有一或多個取代基之任何基團，該等基團不欲引入任何在空間上不切實際及/或在合成上不可行的取代或取代型(例如，經取代之烷基包括視情況經取代之環烷基，視情況經取代之環烷基又定義為包括視情況經取代之烷基，如此可能無限循環)。因此，任何所述取代基一般應理解為具有約1,000道爾頓(dalton)且更通常至多約500道爾頓之最大分子量(但明顯需要巨分子取代基之情況除外，例如多肽、多醣、聚乙二醇、DNA、RNA及其類似物)。

在某些非限制性實例中，「視情況經取代」指示該基團視情況經以下取代：烷基、環烷基、碳環基、雜環基、雜烷基、雜烯基、雜炔基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烯基、巰基、鹵基、胺基、胺基酸、稠合環烷基、螺環烷基、稠合雜芳基、稠合芳基、磺醯基、磺醯胺、亞磺醯基、膦酸酯、羧酸、醯胺基、醚、酯、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基或其組合。在特定情形中，指定為「視情況經取代」之基團指示該基團視情況經以下取代：氫、羥基、硝基、氰基、甲硫醇、硫醇、疊氮基、甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、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、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基、庚基、辛基、乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基 $[-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2]$ 、丁烯基、1,3-丁二烯基、乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基、氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1-氯-1-氟-1-碘乙基、氟乙基、溴乙基、氯乙基、碘乙基、氟丙基、溴丙基、氯丙基、碘丙基、氟乙烯基、氯乙烯基、溴乙烯基、碘乙烯基、氟乙炔基、氯乙炔基、溴乙炔基、碘乙炔基、三氟乙烯基、三氯乙烯基、三溴乙烯基、三氟丙炔基、三氯丙炔基、三溴丙炔基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、螺環丙基、螺環丁基、螺環戊基、吡啶基、哌喃基、四氫呋喃基、硫呋喃基、氮丙啶基、環氧乙烷基、噁吡丙啶基、二環氧乙烷基、氮雜環丁烷基、噁唑基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、吡咯啶基、氧雜環戊基、硫噻基、噁唑啶基、噻唑啶基、十氫萘基、雙環[2.2.1]庚基、金剛烷基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫氧雜環己基(thioxanyl)、哌嗪基、高哌啶基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二

噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊環基、二氫哌喃基、二氫噻吩基、二氫呋喃基、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、喹啉基、環己烯基、環戊二烯基、雙環[2.2.1]庚-2-烯、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、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯基、苯甲基、啡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、咪唑基、吲哚基、異噁唑基、異喹啉基、吲哚嗪基、異噻唑基、異吲哚基噁二唑基、吲唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡嗪基、吡唑基、嘌呤基、酞嗪基、喋啶基、喹啉基、喹唑啉基、喹啉基、三唑基、四唑基、噻唑基、三嗪基、噻二唑基、吡啶基-N-氧化物、甲基磺醯基、乙基磺醯基、胺基磺醯基、三氟甲基磺醯基、次膦酸、羧酸、醯胺基、胺基、甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺、胺基乙基二甲胺、胺基乙基二乙胺、甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯或其組合。

如本文中所用， C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 $C_1-C_3 \dots C_1-C_x$ 。僅舉例而言，指定為「 C_1-C_4 」之基團指示在該部分中存在一至四個碳原子，亦即基團含有1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子或4個碳原子以及範圍 C_1-C_2 與 C_1-C_3 。因此，僅舉例而言，「 C_1-C_4 烷基」指示在烷基中存在一至四個碳原子，亦即烷基係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁

基、異丁基、第二丁基及第三丁基。每當在本文中出現時，諸如「1至10」之數值範圍係指指定範圍內之各整數；例如，「1至10個碳原子」意謂該基團可具有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。

如本文中與諸如烷基、烯基或炔基之術語組合使用之術語「低碳」(亦即「低碳烷基」、「低碳烯基」或「低碳炔基」)係指具有1至約6個碳原子、更佳1至3個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈飽和單價烴基。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。

如本文中單獨或組合使用的術語「烴」係指僅含有碳及氫原子之化合物或化學基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「雜原子」或「雜」係指除碳或氫以外之原子。雜原子可獨立地選自氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫，但不限於此等原子。在存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可

彼此相同或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或全部可各自與其他雜原子不同。

如本文中單獨或組合使用之術語「烷基」係指具有1至約10個碳原子、更佳1至6個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈飽和單價烴基。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，諸如庚基、辛基及其類似基團。每當在本文中出現時，諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁₋₆烷基」之數值範圍意謂該烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本文之定義亦涵蓋出現未指明數值範圍的術語「烷基」。

如本文中單獨或組合使用的術語「伸烷基」係指衍生自上文定義之單價烷基的雙價基團。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、伸異丙基(-CH(CH₃)CH₂-)及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有2至約10個碳原子、更佳2至約6個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈單價

烴基。該基團關於雙鍵可為順式或反式構形，且應理解為包括兩種異構體。實例包括(但不限於)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、異丙烯基[$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。每當在本文中出現時，諸如「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基」或「 C_{2-6} 烯基」之數值範圍意謂該烯基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本文之定義亦涵蓋出現未指明數值範圍的術語「烯基」。

如本文中單獨或組合使用的術語「伸烯基」係指衍生自上文定義之單價烯基的雙價基團。實例包括(但不限於)伸乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)、伸丙烯基異構體(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 及 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$)及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵且具有2至約10個碳原子、更佳2至約6個碳原子的視情況經取代之直鏈或視情況經取代之分支鏈單價烴基。實例包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基及其類似基團。每當在本文中出現時，諸如「 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基」或「 C_{2-6} 炔基」之數值範圍意謂該炔基可由2個碳原子、3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，但本文之定義亦涵蓋出現未指明數值範圍的術語「炔基」。

如本文中單獨或組合使用的術語「伸炔基」係指衍生自上文定義之單價炔基的雙價基團。實例包括(但不限於)伸乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、伸炔丙基($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$)及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「脂族」係指視情況經取代之直鏈或分支鏈、非環狀、飽和、部分不飽和或完全不飽和非芳族烴。因此，該術語包括烷基、烯基及炔基全體。

如本文中單獨或組合使用的術語「雜烷基」、「雜烯基」及「雜炔基」係指分別如上所述的視情況經取代之烷基、烯基及炔基結構，其中一或多個主幹鏈碳原子(及適當時任何相關氫原子)各自獨立地經雜原子(亦即除碳以外之原子，諸如(但不限於)氧、氮、硫、矽、磷、錫或其組合)或雜原子團(諸如(但不限於)-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-、-SnH₂-及其類似基團)置換。

如本文中單獨或組合使用之術語「鹵烷基」、「鹵烯基」及「鹵炔基」係指分別如上所定義之視情況經取代之烷基、烯基及炔基，其中一或多個氫原子經氟、氯、溴或碘原子或其組合置換。在一些實施例中，兩個或兩個以上氫原子可經彼此相同之鹵素原子置換(例如二氟甲基)；在其他實施例中，兩個或兩個以上氫原子可經彼此完全不同之鹵素原子置換(例如1-氯-1-氟-1-碘乙基)。鹵烷基之非限制性實例為氟甲基及溴乙基。鹵烯基之非限制性實例為溴乙烯基。鹵炔基之非限制性實例為氯乙炔基。

如本文中單獨或組合使用之術語「全鹵基」係指所有氫原子經氟、氯、溴、碘或其組合置換的基團。因此，作為一非限制性實例，術語「全鹵烷基」係指所有H原子已經

氟、氯、溴或碘或其組合置換的如本文所定義之烷基。全鹵烷基之一非限制性實例為溴、氯、氟甲基。全鹵烯基之一非限制性實例為三氯乙烯基。全鹵炔基之一非限制性實例為三溴丙炔基。

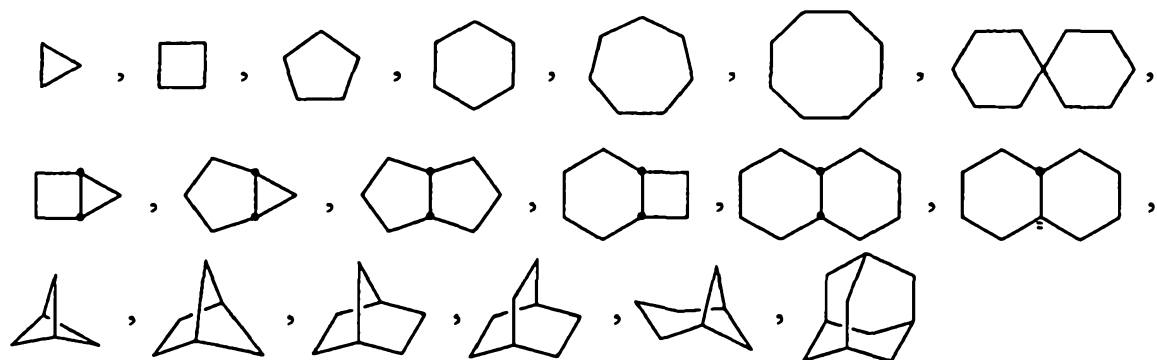
如本文中單獨或組合使用之術語「碳鏈」係指為直鏈、環狀或其任何組合的任何烷基、烯基、炔基、雜烷基、雜烯基或雜炔基。若該鏈為連接基團之一部分且該連接基團包含一或多個環作為核心主鏈之一部分，則出於計算鏈長度之目的，「鏈」僅包括構成指定環之底部或頂部而非底部與頂部兩者的彼等碳原子，且若環之頂部與底部在長度上不相等，則在確定鏈長度時將使用較短距離。若該鏈含有雜原子作為主鏈之一部分，則彼等原子不計算作為碳鏈長度之一部分。

如本文中單獨或組合使用之術語「環」、「環狀」及「員環」係指任何共價封閉結構，包括如本文中所述之脂環、雜環、芳族、雜芳族及多環稠合或非稠合環系統。環可視情況經取代。環可形成稠合環系統之一部分。術語「員」意欲表示構成環的主幹原子之數目。因此，僅舉例而言，環己烷、吡啶、哌喃及嘧啶為六員環且環戊烷、吡咯、四氫呋喃及噻吩為五員環。

如本文中單獨或組合使用的術語「稠合」係指兩個或兩個以上環共用一或多個鍵之環狀結構。

如本文中單獨或組合使用之術語「環烷基」係指含有3至約15個環碳原子或3至約10個環碳原子但可包括額外非

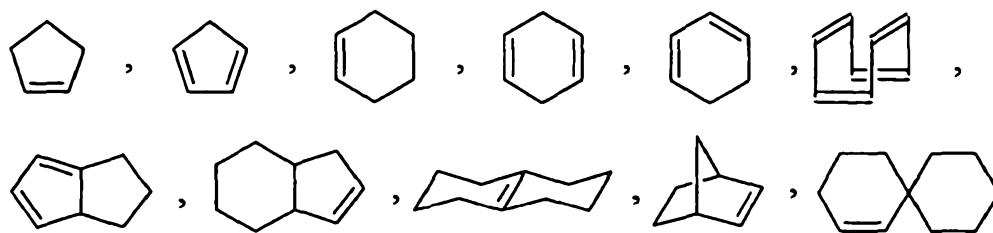
環碳原子作為取代基(例如甲基環丙基)的視情況經取代之飽和單價烴基環。每當在本文中出現時，諸如「C₃-C₆環烷基」或「C₃₋₆環烷基」之數值範圍意謂該環烷基可由3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子或6個碳原子組成，亦即為環丙基、環丁基、環戊基或環庚基，但本文之定義亦涵蓋出現未指明數值範圍的術語「環烷基」。該術語包括稠合、非稠合、橋聯及螺基團。稠合環烷基可含有2至4個稠合環，其中連接的環為環烷基環且其他個別環可為脂環、雜環、芳族、雜芳族或其任何組合。實例包括(但不限於)環丙基、環戊基、環己基、十氫萘基及雙環[2.2.1]庚基及金剛烷基環系統。說明性實例包括(但不限於)以下部分：



及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「環烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵且具有3至約20個環碳原子、3至約12個環碳原子或3至約10個環碳原子的視情況經取代之非單價芳族烴環。該術語包括稠合、非稠合、橋聯及螺基團。稠合環烯基可含有2至4個稠合環，其中連接的環為環烯基環且其他個別環可為脂環、雜環、芳族、雜芳族或其任何組合。稠合環系統可在作為碳-碳單鍵或碳-碳雙鍵之鍵上稠

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[2.2.1]庚-2-烯環系統。說明性實例包括(但不限於)以下部分：

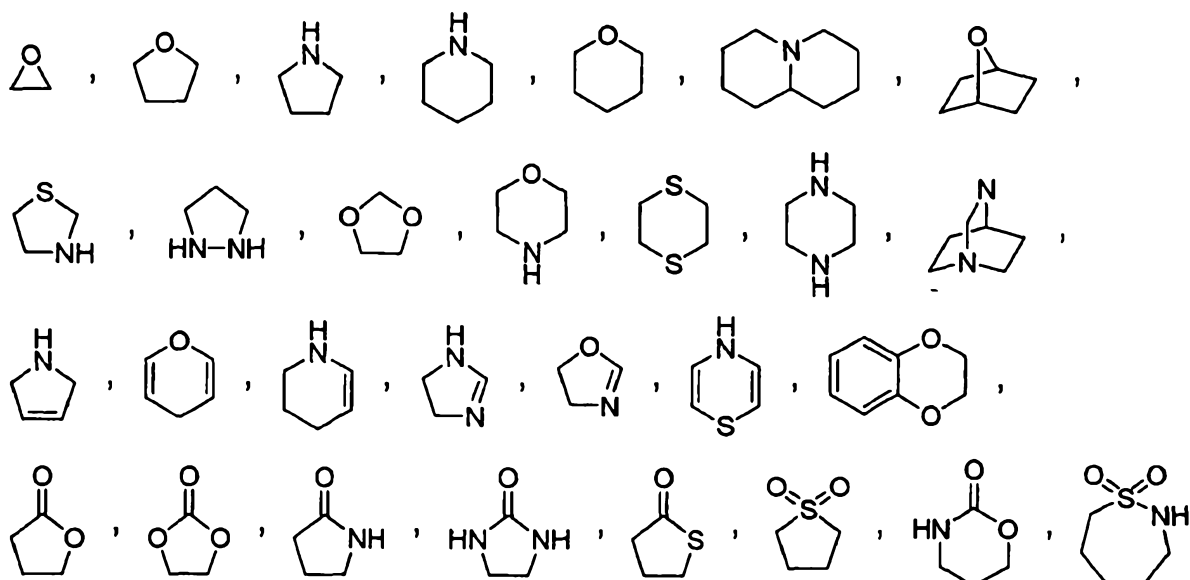


及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「脂環基」或「脂環」係指含有3至約20個環碳原子、3至約12個環碳原子或3至約10個環碳原子的視情況經取代之飽和、部分不飽和或完全不飽和非芳族烴環系統。因此，該等術語包括環烷基及環烯基全體。

如本文中單獨或組合使用之術語「非芳族雜環基」及「雜脂環基」係指含有3至約20個環碳原子的視情況經取代之飽和、部分不飽和或完全不飽和單價非芳族環，其中一或多個環原子為除碳以外之原子，獨立地選自氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫，但不限於此等原子。在環中存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可彼此相同，或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或全部可各自與其他不同。該等術語包括稠合、非稠合、橋聯及螺基團。稠合非芳族雜環基可含有2至4個稠合環，其中連接環為非芳族雜環且其他個別環可為脂環、雜環、芳族、雜芳族或其任何組合。稠合環系統可在單鍵或雙鍵上

稠合以及在碳-碳鍵、碳-雜原子鍵或雜原子-雜原子鍵上稠合。該等術語亦包括具有3至約12個主幹環原子以及具有3至約10個主幹環原子的基團。非芳族雜環次單元可經由雜原子或碳原子連接至其母體分子。同樣，可經由雜原子或碳原子進行額外取代。作為一非限制性實例，咪唑啉非芳族雜環可經由其任一N原子(咪唑啉-1-基或咪唑啉-3-基)或其任何碳原子(咪唑啉-2-基、咪唑啉-4-基或咪唑啉-5-基)連接至母體分子。在某些實施例中，非芳族雜環含有一或多個羰基或硫羰基，諸如含有側氧基之基團及含有硫基之基團。實例包括(但不限於)吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫哌喃基、二氫哌喃基、四氫硫哌喃基、哌啉基、嗎啉基、硫嗎啉基、硫氧雜環己基、哌嗪基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、高哌啉基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、噁氮呋基、二氮呋基、噻氮呋基、1,2,3,6-四氫吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊環基、吡啶啉基、二噻烷基、二硫噻基、二氮哌喃基、二氮噻吩基、二氫呋喃基、吡啶啉基、咪啶啉基、咪啶啉基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、3-氮雜雙環[4.1.0]庚基、3H-吲哚基及喹啉基。雜環烷基(亦稱為非芳族雜環)之說明性實例包括：



及其類似基團。該等術語亦包括碳水化合物之所有環形式，包括(但不限於)單糖、雙糖及寡糖。

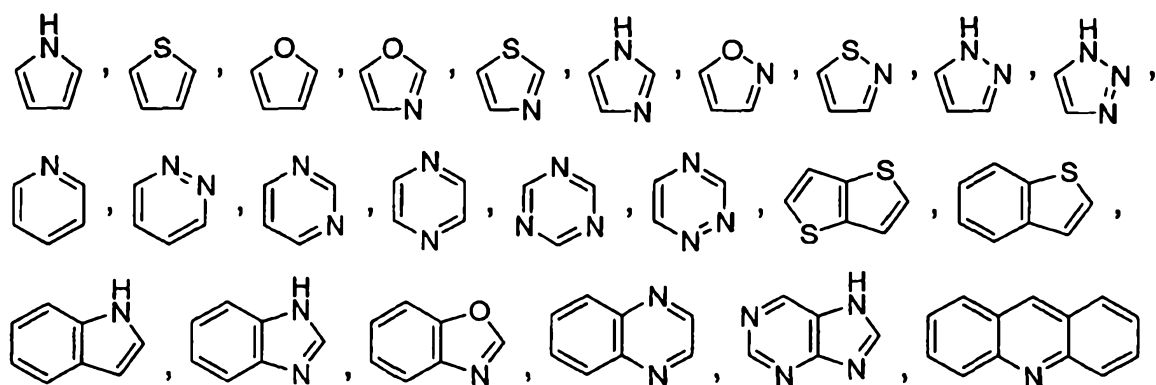
如本文中所用之術語「芳族」係指具有含有 $4n+2$ 個 π 電子(其中 n 為整數)之非定域 π 電子系統的平面、環狀或多環狀環部分。芳族環可由五個、六個、七個、八個、九個或九個以上原子形成。芳族可視情況經取代且可為單環或稠合環之多環。術語芳族涵蓋全含碳環(例如苯基)及含有一或多個雜原子之環(例如吡啶)。

如本文中單獨或組合使用之術語「芳基」係指具有6至約20個環碳原子之視情況經取代之芳族烴基，且包括稠合及非稠合芳環。稠合芳環基團含有2至4個稠合環，其中連接環為芳環，且其他個別環可為脂環、雜環、芳族、雜芳族或其任何組合。此外，術語芳基包括含有6至約12個環碳原子以及含有6至約10個環碳原子之稠合及非稠合環。單環芳基之一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；且非稠合聯芳基包括聯苯。

如本文中單獨或組合使用之術語「伸芳基」係指衍生自上文定義之單價芳基的雙價基團。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-伸萘基及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用之術語「雜芳基」係指含有約5至約20個主幹環原子之視情況經取代之單價芳族基團，其中一或多個環原子為獨立地選自氧、氮、硫、磷、矽、硒及錫之雜原子，但不限於此等原子，且其限制條件為該基團之環不含兩個相鄰O或S原子。在環中存在兩個或兩個以上雜原子之實施例中，該兩個或兩個以上雜原子可彼此相同，或該兩個或兩個以上雜原子中之一些或全部可各自與其他不同。術語雜芳基包括具有至少一個雜原子之視情況經取代之稠合及非稠合雜芳基。術語雜芳基亦包括具有5至約12個主幹環原子以及具有5至約10個主幹環原子之稠合及非稠合雜芳基。可經由碳原子或雜原子鍵結至雜芳基。因此，作為一非限制性實例，咪唑基可經由其碳原子(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)中之任一者連接至母體分子。同樣，雜芳基可經由其任何或所有碳原子及/或其任何或所有雜原子進一步經取代。稠合雜芳基可含有2至4個稠合環，其中連接環為雜芳族環且其他個別環可為脂環、雜環、芳族、雜芳族或其任何組合。單環雜芳基之一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；且非稠合聯雜芳基包括聯吡啶基。雜芳基之其他實例包括

(但不限於)呋喃基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、啡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、咪唑基、吡啶基、異噁唑基、異噻啉基、吡啶嗪基、異噻唑基、異吡啶基噁二唑基、吡啶基、吡啶基、噻嗪基、噻啶基、吡啶基、吡咯基、吡嗪基、吡唑基、噻吩基、酞嗪基、噻啶基、噻啉基、噻啉基、三唑基、四唑基、噻唑基、三嗪基、噻二唑基及其類似基團及其氧化物，諸如吡啶基-N-氧化物。雜芳基之說明性實例包括以下部分：



及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用的術語「伸雜芳基」係指衍生自上文定義之單價雜芳基的雙價基團。實例包括(但不限於)吡啶基及噻啶基。

如本文中單獨或組合使用的術語「雜環基」係指雜脂環基及雜芳基全體。在本文中，每當指示雜環中的碳原子數目(例如 C_1 - C_6 雜環)時，環中必須存在至少一個非碳原子(雜原子)。諸如「 C_1 - C_6 雜環」之名稱僅指環中的碳原子數

目且並非指環中的原子總數。諸如「4-6員雜環」之名稱係指環中含有的原子總數(亦即4、5或6員環，其中至少一個原子為碳原子，至少一個原子為雜原子且其餘2至4個原子為碳原子或雜原子)。對於具有兩個或兩個以上雜原子之雜環，彼等兩個或兩個以上雜原子可彼此相同或不同。雜環可視情況經取代。非芳族雜環基包括在環中僅具有3個原子之基團，而芳族雜環基在環中必須具有至少5個原子。鍵結(亦即連接至母體分子或進一步取代)至雜環可經由雜原子或碳原子。

如本文中單獨或組合使用之術語「碳環基」係指脂環基及芳基全體；亦即全碳共價封閉環狀結構，其可為飽和、部分不飽和、完全不飽和或芳族結構。碳環可由3、4、5、6、7、8、9或9個以上碳原子形成。碳環可視情況經取代。該術語將碳環與環主鏈含有至少一個不同於碳之原子的雜環區分開。

如本文中單獨或組合使用之術語「鹵素」、「鹵基」或「鹵化物」係指氟、氯、溴及碘。

如本文中單獨或組合使用的術語「羥基」係指單價-OH。

如本文中單獨或組合使用的術語「氰基」係指單價-CN。

如本文中單獨或組合使用的術語「氰基甲基」係指單價-CH₂CN。

如本文中單獨或組合使用的術語「硝基」係指單價-NO₂。

如本文中單獨或組合使用的術語「氧基」係指雙基-O-。

如本文中單獨或組合使用的術語「側氧基」係指雙基

=O。

如本文中單獨或組合使用的術語「羰基」係指雙基-C(=O)-，其亦可寫作-C(O)-。

如本文中單獨或組合使用的術語「羧基」係指部分-C(O)OH，其亦可寫作-COOH。

如本文中單獨或組合使用之術語「烷氧基」係指烷基醚基團，-O-烷基，包括基團-O-脂族基及-O-碳環基，其中烷基、脂族基及碳環基可視情況經取代，且其中術語烷基、脂族基及碳環基如本文中所定義。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、第三丁氧基及其類似基團。

如本文中單獨或組合使用的術語「亞磺醯基」係指雙基-S(=O)-。

如本文中單獨或組合使用的術語「磺醯基」係指雙基-S(=O)₂-。

如本文中單獨或組合使用的術語「磺醯胺」及「磺醯胺基」係指雙基-S(=O)₂-NH-及-NH-S(=O)₂-。

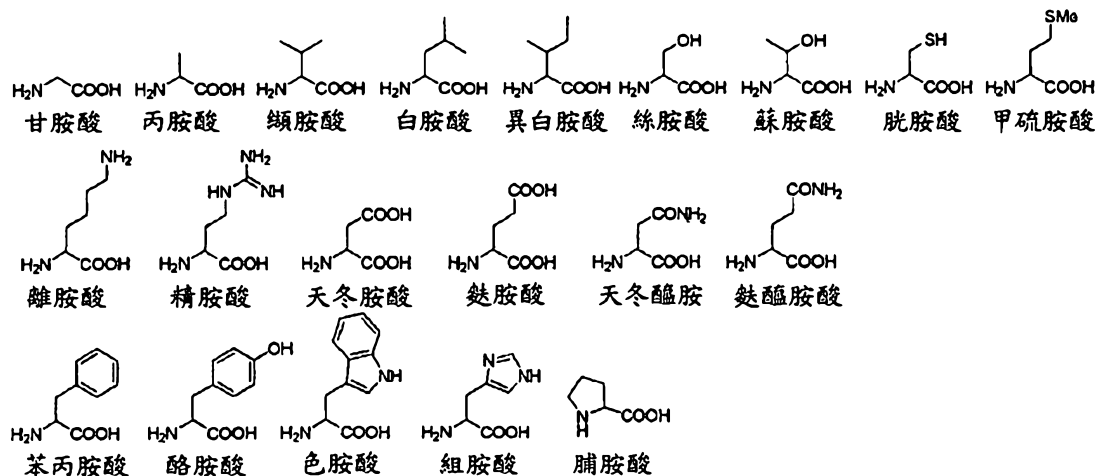
如本文中單獨或組合使用的術語「胺基磺醯胺」及「胺基磺醯胺基」係指雙基-NH-S(=O)₂-NH-。

應瞭解在依次使用兩個或兩個以上基團來定義連接至結構的取代基之情形中，首先提及之基團視為末端且最後提及之基團視為連接至所討論的結構。因此，舉例而言，基團芳基烷基經由烷基連接至所討論的結構。

如本文中所用之術語「胺基酸」係指由胺基、羧基、H

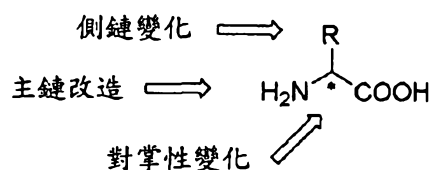
原子及獨特R基團(或側鏈)組成的基團或化合物。「胺基酸」包括 α -胺基酸、 β -胺基酸、 δ -胺基酸及 γ -胺基酸。 α -胺基酸由胺基、羧基、H原子及鍵結至 α -碳原子的獨特R基團組成。「胺基酸」包括天然胺基酸、非天然胺基酸、胺基酸類似物、胺基酸模擬物及其類似物。

在一態樣中，術語「胺基酸」係指天然產生之20種胺基酸(亦即 α -胺基酸)中之一者，如下所示。胺基酸由胺基、羧基、H原子及獨特R基團(或側鏈)組成，所有均鍵結至 α -碳原子。由於在 α -碳原子上含有三個不同基團，所以胺基酸含有對掌性中心，且因此可以2種光學活性對映異構體D-及L-形式中之任一者存在。所發現之天然產生之酸為其L-衍生物。



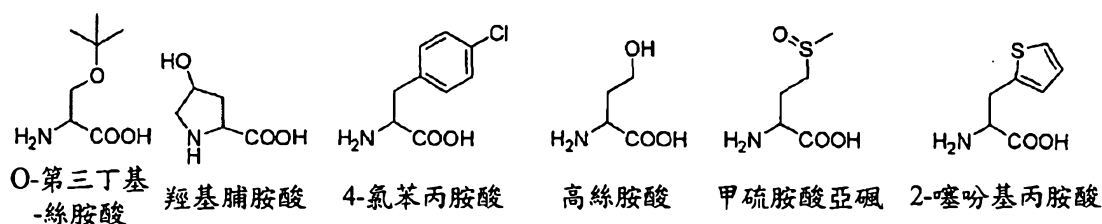
在另一態樣中，胺基酸為「非天然胺基酸」、「胺基酸類似物」、「胺基酸模擬物」。如本文中所用之「非天然胺基酸」、「胺基酸類似物」、「胺基酸模擬型」及其類似物係指並非20種天然胺基酸中之一者的胺基酸。此等術語係指基本胺基酸分子已以一定方式修飾之胺基酸。該等修飾包括

(但不限於)側鏈變化；胺基-CH-羧基主鏈上之取代或改造；D-對映異構體；其組合及其類似修飾。

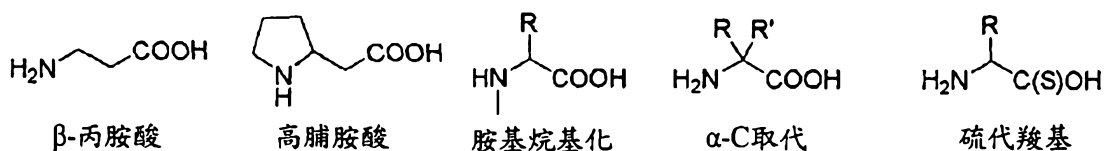


此等術語亦包括(但不限於)天然存在但並不天然地合併至正生長之多肽鏈中的胺基酸，諸如(但不限於)N-乙醯基葡糖胺基-L-絲胺酸、N-乙醯基葡糖胺基-L-蘇胺酸、O-磷酸酪胺酸及其類似物。此外，此等術語亦包括(但不限於)並不天然存在且可以合成方式獲得或可藉由修飾天然、天然產生之胺基酸或非天然胺基酸獲得的胺基酸。

側鏈變化之說明性實例包括(但不限於)O-第三丁基-絲胺酸、羥基脯胺酸、4-氯苯丙胺酸、高絲胺酸、甲硫胺酸亞砷、噻吩基丙胺酸及其類似物。

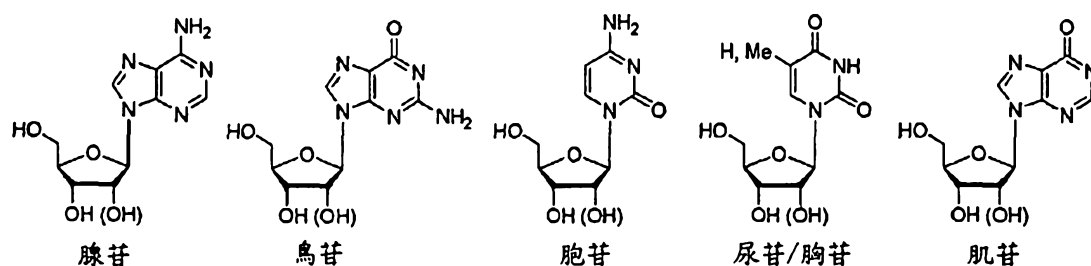


主鏈改造之說明性實例包括(但不限於) β -胺基酸(諸如 β -丙胺酸)、高脯胺酸、胺基烷基化、 α -碳原子上之取代、硫代羧基及其類似物。



肽可為天然或非天然的，且由連接在一起之胺基酸組成。如本文中所用之術語「天然肽」、「天然多肽」、「天然蛋白質」及其類似物係指由共價肽鍵連接的天然胺基酸殘基之聚合物，且包括任何長度之胺基酸鏈，包括全長蛋白質。如本文中所用之術語「非天然肽」、「肽模擬物」、「肽類似物」、「非天然多肽」、「非天然蛋白質」及其類似物係指任何長度之胺基酸殘基聚合物，包括全長蛋白質，其中一或多個胺基酸為非天然胺基酸，及/或其中一或多個胺基酸由除天然肽鍵以外之化學方式連接。可用作天然肽鍵之替代物的連接基團之說明性實例包括(但不限於)伸乙基(-CH₂-CH₂-)、伸乙炔基(-CH=CH-)、酮基亞甲基(-C(=O)CH₂-或-CH₂C(=O)-)、胺基亞甲基(-CH₂-NH-或-NH-CH₂-)、亞甲基醚(-CH₂-O-或-O-CH₂-)、硫醚(-CH₂-S-或-S-CH₂-)、硫代醯胺(-C(=S)NH-或-NH-C(=S)-)、酯(-C(=O)O-或O-C(=O)-)、四唑、噻唑及其類似物。

「核苷」為由核鹼基(通常簡稱為鹼基)結合至核糖或去氧核糖組成的糖基胺。核苷可為天然核苷或非天然核苷。如本文中所用之術語「天然核苷」係指結合至核糖或去氧核糖的核鹼基。此等核苷之實例包括胞苷、尿苷、腺苷、鳥苷、胸苷及肌苷。



如本文中所用之術語「非天然核苷」、「核苷類似物」及其類似物係指不為該6種核苷中之一者的核苷。此等術語係指基本核苷分子已以一定方式修飾之核苷。該等修飾包括(但不限於)鹼基修飾、糖修飾、鹼基與糖之間的鍵聯之改造、使用替代立體化學；其組合及其類似修飾。

如本文中所用之術語「核苷酸」、「聚核苷酸」、「寡核苷酸」、「核酸」、「核酸聚合物」及其類似物係指呈單股或雙股形式的去氧核糖核苷酸、去氧核糖核苷、核糖核苷或核糖核苷酸及其聚合物，包括(但不限於)：(i)與參考核酸具有類似結合性質且以類似於天然產生之核苷酸的方式代謝的天然核苷酸類似物；(ii)寡核苷酸類似物，包括(但不限於)PNA(肽核酸)、用於反義技術中的DNA類似物(硫代磷酸酯、胺基磷酸酯及其類似物)。

如本文中所用之術語「脂質」係指天然產生之任何脂溶性(親脂性)分子，諸如脂肪、油、蠟、膽固醇、固醇、脂溶性維生素(諸如維生素A、D、E及K)、單酸甘油酯、二酸甘油酯、磷脂、脂肪酸、脂肪酸酯及其類似物。脂質可為天然或非天然的。在一態樣中，脂質為脂肪酸。脂肪酸為飽和或不飽和的。飽和脂肪酸包括(但不限於)月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、花生酸。不飽和脂肪酸包括(但不限於)棕櫚油酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、花生四烯酸。

「磷脂」為一種類型之兩性脂質。磷脂為一類脂質且含有甘油主鏈，其中甘油主鏈之2個羥基經脂肪酸(飽和、不

飽和、天然、非天然)酯化，且第三羥基用於與磷酸形成磷酸酯。所得磷脂酸之磷酸酯部分進一步經乙醇胺、膽鹼或絲胺酸酯化。磷脂為天然或非天然的。天然磷脂包括(但不限於)縮醛磷脂、心磷脂、二棕櫚醯磷脂醯膽鹼、甘油磷脂、甘油磷酸、卵磷脂、溶血磷脂酸、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯肌醇、磷脂醯肌醇(3,4)-雙磷酸酯、磷脂醯肌醇(3,4,5)-三磷酸酯、磷脂醯肌醇(3,5)-雙磷酸酯、磷脂醯肌醇(4,5)-雙磷酸酯、磷脂醯肌醇3-磷酸酯、磷脂醯肌醇4-磷酸酯、磷脂醯肌醇磷酸酯、磷脂醯肌醇甘露糖、磷脂醯絲胺酸、血小板活化因子、鞘磷脂、鞘胺醇磷脂。「非天然磷脂」含有二酸甘油酯、磷酸酯基及簡單但天然產生之有機分子，諸如膽鹼。

如本文中所用之「糖苷」係指包含任何親水性糖(例如蔗糖、麥芽糖、葡萄糖、葡糖醛酸及其類似物)之基團。糖苷為經由糖苷鍵鍵結的任何糖基團。糖苷包括天然糖苷及非天然糖苷。糖苷包括不對稱碳且以L-形式或D-形式存在。天然糖苷優先以D-形式存在。糖苷包括單糖、雙糖及多糖。單糖之實例包括(但不限於)丙糖(例如甘油醛、二羥基丙酮)、丁糖(例如赤藻糖、異赤藻糖、赤藻酮糖)、戊糖(例如阿拉伯糖、來蘇糖、核糖、去氧核糖、木糖、核酮糖、木酮糖)、己糖(阿洛糖、阿卓糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、艾杜糖、甘露糖、塔羅糖、果糖、阿洛酮糖、山梨糖、塔格糖)、庚糖(甘露庚酮糖、景天庚酮糖)；辛糖(例如辛酮糖、2-酮基-3-去氧-甘露-辛酸酯)、壬糖(例如斯

洛糖(sialose))。雙醣包括(但不限於)蔗糖、乳糖、麥芽糖、海藻糖、纖維二糖、麴二糖、黑麴黴糖、異麥芽糖、 β,β -海藻糖、槐二糖、海帶二糖、龍膽二糖、松二糖、麥芽酮糖、巴拉金糖、龍膽二酮糖(gentiobiulose)、甘露二糖、蜜二糖、車前二糖、芸香糖、芸香酮糖(rutinulose)、木二糖。多醣包括聚糖。氮糖亦包括在術語「醣甘」內。

術語「聚乙二醇」係指線性或分支聚合聚醚多醇。

某些醫藥術語

術語「患者」、「個體(subject)」或「個體(individual)」可互換使用。如本文中所用，其係指罹患病症之個體及其類似物，涵蓋哺乳動物及非哺乳動物。該等術語不需要個體處於醫學專家之護理及/或管理下。哺乳動物為哺乳動物綱中的任何成員，包括(但不限於)人類；非人類靈長類動物，諸如黑猩猩、及其他猿及猴物種；農畜，諸如牛、馬、綿羊、山羊、豬；家養動物，諸如兔、狗及貓；實驗動物，包括齧齒動物，諸如大鼠、小鼠及天竺鼠；及其類似物。非哺乳動物之實例包括(但不限於)鳥、魚及其類似物。在本文提供之方法及組合物之一些實施例中，個體為哺乳動物。在較佳實施例中，個體為人類。

如本文中所用之術語「治療」及其他語法等效物包括減輕、減退或緩解疾病或病狀或其一或多種症狀，預防額外症狀，緩解或預防症狀之潛在代謝原因，抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀之發展，緩解疾病或病狀，使疾病或病狀消退，緩解由疾病或病狀引起之病狀或終止疾病

或病狀之症狀，且意欲包括預防。該等術語進一步包括達成治療益處及/或預防益處。治療益處意謂根除或緩解所治療之潛在病症。再者，治療益處經由根除或緩解一或多個與潛在病症相關之生理症狀而達成，由此觀察到個體之改善，但個體仍被潛在病症所煩擾。為獲得預防益處，向處於發展特定疾病之風險中的個體或向報導疾病之一或多種生理症狀但未診斷為該疾病之個體投與組合物。

如本文中所用之術語「投與」、「投藥」及其類似術語係指可用於將化合物或組合物傳遞至所要生物作用部位的方法。此等方法包括(但不限於)經口途徑、十二指腸內途徑、非經腸注射(包括靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內、血管內或輸注)、局部及直腸投藥。熟習此項技術者熟悉可用於本文中所述之化合物及方法的投藥技術。在較佳實施例中，經口投與本文中所述之化合物及組合物。

如本文中所用之術語「有效量」、「治療有效量」或「醫藥有效量」係指將在一定程度上緩解所治療疾病或病狀之一或多種症狀的至少一種所投與藥劑或化合物之足夠量。結果可為疾病之症候、症狀或病因減少及/或減輕，或生物系統之任何其他所要變化。舉例而言，用於治療用途之「有效量」為包含如本文所揭示化合物之組合物提供疾病之臨床顯著減輕所需要的量。適當「有效」量在個體與個體之間可能不同。在任何個別情況下，適當「有效」量皆可使用諸如劑量遞增研究之技術來確定。

如本文中關於調配物、組合物或成分所用之術語「可接

受」意謂對所治療個體之一般健康狀況不產生持續有害作用。

如本文中所用之術語「醫藥上可接受」係指不會消除本文所述化合物之生物活性或性質且相對無毒之物質(諸如載劑或稀釋劑)，亦即，可向個體投與該物質而不會導致不良生物效應或不會與含有其之組合物中的任何組分以有害方式相互作用。

如本文中所用之術語「前藥」係指在投與個體且隨後吸收後經由某一過程(諸如藉由代謝途徑轉化)而轉化為活性或活性更強之物質的藥物前驅體。因此，該術語涵蓋在投與接受者時能夠直接或間接提供本發明化合物或其醫藥活性代謝物或殘餘物的化合物之任何衍生物。一些前藥在前藥上存在使其活性較低及/或賦予藥物溶解性或一些其他性質的化學基團。前藥之化學基團裂解及/或改質後，產生活性藥物。前藥通常因其在某些情形下可能比母體藥物更易於投與而有益。其可藉由例如經口投藥而具有生物可用性，而母體藥物則不行。尤其有利之衍生物或前藥為當向個體投與本發明化合物時增強該等化合物之生物可用性(例如藉由允許經口投與之化合物更易於吸收至血液中)或增強母體化合物向生物代謝區(例如腦或淋巴系統)之傳遞者。

如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留指定化合物之游離酸及鹼的生物有效性且在生物學上或其他方面並非不合需要之鹽。本文中所述之化合物可具有酸

性或鹼性基團且因此可與許多無機或有機鹼及無機與有機酸中之任一者反應形成醫藥學上可接受之鹽。此等鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備，或藉由使呈游離鹼形式的經純化化合物分別與合適有機或無機酸反應且分離由此形成的鹽來製備。

如本文中所用之術語「醫藥組合物」係指視情況與至少一種醫藥學上可接受之化學組分(諸如(但不限於)載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑、賦形劑及其類似物)混合的生物活性化合物。

如本文中所用之術語「載劑」係指促進化合物併入細胞或組織中的相對無毒之化合物或藥劑。

如本文中所用之術語「醫藥組合」、「投與另一療法」、「投與另一治療劑」及其類似術語係指由混合或組合一種以上活性成分得到的醫藥療法，且包括該等活性成分之固定及非固定組合。術語「固定組合」意謂至少一種本文所述之化合物及至少一種輔劑同時以單一實體或劑量形式投與個體。術語「非固定組合」意謂至少一種本文所述之化合物及至少一種輔劑以各別實體形式同時、並行或以可變間隔時限依序投與個體，其中該投藥提供兩種或兩種以上化合物在個體體內之有效含量。此等組合亦適用於混合療法，例如投與三種或三種以上活性成分。

如本文中所用之術語「共投與」、「組合投與」及其語法等效物或其類似術語意欲涵蓋向單一個體投與所選治療劑，且意欲包括藥劑藉由相同或不同投藥途徑或在相同或

不同時間投與的治療方案。在一些實施例中，本文所述之化合物將與其他藥劑共投與。此等術語涵蓋向動物投與兩種或兩種以上藥劑以使該等藥劑及/或其代謝物同時存在於動物體內。其包括以各別組合物同時投與，以各別組合物在不同時間投與及/或以同時存在該等藥劑之組合物投與。因此，在一些實施例中，本發明化合物及其他藥劑以單一組合物投與。在一些實施例中，本發明化合物及其他藥劑混合於組合物中。

如本文中所用之術語「代謝物」係指當化合物代謝時形成的化合物之衍生物。

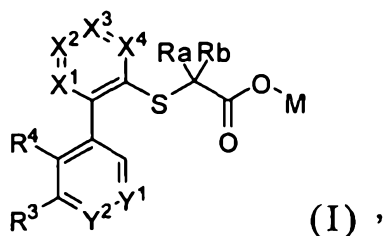
如本文中所用之術語「活性代謝物」係指當化合物代謝時形成的化合物之生物活性衍生物。

如本文中所用之術語「代謝」係指生物體改變特定物質之過程(包括(但不限於)水解反應及由酶催化之反應)的總和。因此，酶可使化合物產生特定結構變化。舉例而言，細胞色素P450催化多種氧化及還原反應，而尿苷二磷酸葡糖醛酸轉移酶催化經活化之葡糖醛酸分子轉移至芳族醇、脂族醇、羧酸、胺及游離巰基上。關於代謝之其他資訊可自 The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版, McGraw-Hill (1996)獲得。

化合物

本文描述式I化合物、其代謝物、醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構體或前藥。

一實施例提供一種式(I)化合物：



其中：

R^a 及 R^b 係選自H、鹵素、 C_1 至 C_6 烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員或6員環；

M為H、 C_{1-3} 烷基或醫藥學上可接受之陽離子；

X^1 為N、CH、C(鹵素)或C(C_1 - C_4 烷基)；

X^2 為N或CH；

X^3 為N、CH、C(鹵素)或C(C_1 - C_4 烷基)；

X^4 為N或CH；其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之至少一者為N；

Y^1 為N或 CR^1 ；

Y^2 為N或 CR^2 ；

R^1 為H、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、F或Cl；

R^2 為H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、 CF_3 、OH、 OCH_3 、乙氧基、SH、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $C(CH_3)_2OH$ 、Cl、F、CN、COOH、 $COOR^{2'}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{2'}$ 或 SO_2NH_2 ；其中 $R^{2'}$ 為H或 C_{1-3} 烷基；

R^3 為H、鹵素、-CN、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基；且

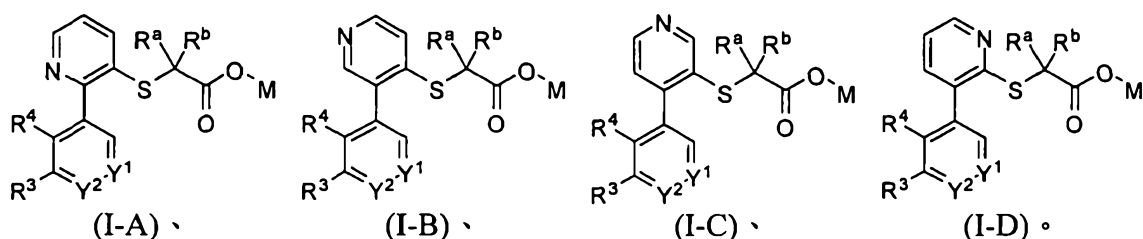
R^4 為H、鹵素、-CN、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基；或

R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視

情況含有一或兩個選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員或 6 員環，其中該 5 員或 6 員環可為飽和環、不飽和環或芳族環。

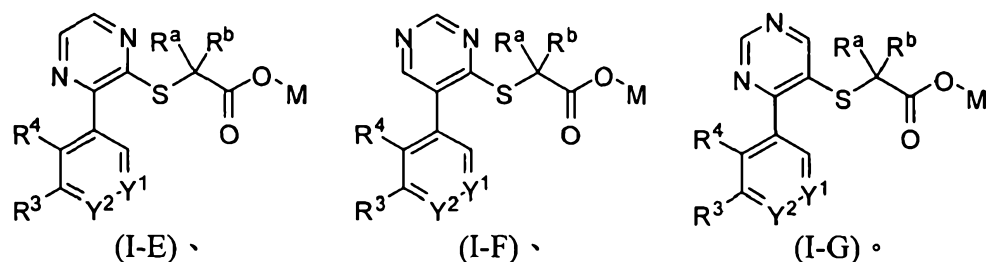
另一實施例提供一種式 (I) 化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為 N。

另一實施例提供一種式 (I) 化合物，其具有式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 或 (I-D) 之結構：

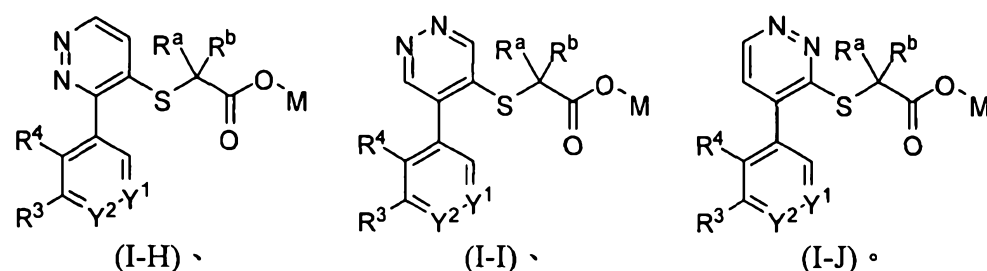


另一實施例提供一種式 (I) 化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之兩者為 N。

另一實施例提供一種式 (I) 化合物，其具有式 (I-E)、(I-F) 或 (I-G) 之結構：



另一實施例提供一種式 (I) 化合物，其具有式 (I-H)、(I-I) 或 (I-J) 之結構：



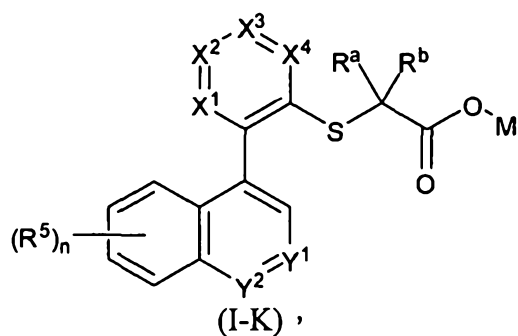
另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^3 為H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F或Cl；且 R^4 為H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F或Cl。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 皆為H。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的5員或6員環，其中該5員或6員環可為飽和環、不飽和環或芳族環。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之6員芳族環。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其具有式(I-K)之結構：



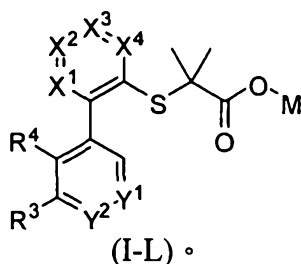
其中n為1、2、3或4；且

各 R^5 係獨立地選自H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、 CF_3 、OH、 OCH_3 、乙氧基、SH、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $C(CH_3)_2OH$ 、Cl、F、CN、COOH、 $COOR^{5'}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{5'}$ 或 SO_2NH_2 ；其中 $R^{5'}$ 為H或 C_{1-3} 烷基。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^a 為H或 CH_3 ；
且 R^b 為H或 CH_3 。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^a 及 R^b 皆為 CH_3 。

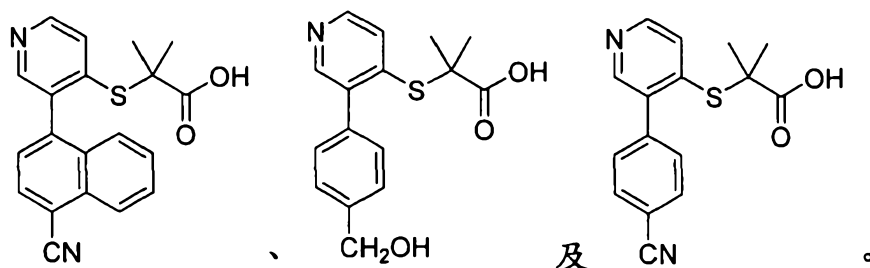
另一實施例提供一種式(I)化合物，其具有式(I-L)之結構：



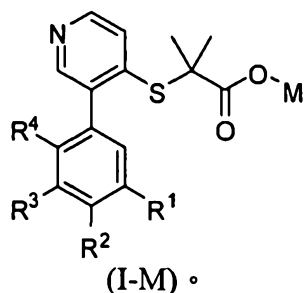
另一實施例提供一種式(I-L)之化合物，其中 X^1 為CH；
 X^2 為N； X^3 為CH；且 X^4 為CH。

另一實施例提供一種式(I-L)之化合物，其中 Y^1 為 CR^1 ；
且 Y^2 為 CR^2 。

另一實施例提供一種式(I-L)之化合物，其係選自：



另一實施例提供一種式(I)化合物，其具有式(I-M)之結構：



另一實施例提供一種式(I-M)之化合物，其中 R^1 、 R^3 及 R^4 皆為H。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員或6員環。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員或6員環。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員環。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中M為H。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中M為 C_1 - C_3 烷基。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中M為醫藥學上可接受之陽離子。

另一實施例提供一種式(I)化合物，其中醫藥學上可接受之陽離子為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 NH_4^+ 、四甲銨、四乙銨、甲胺基、二甲胺基、三甲胺基或三乙胺基。

合成程序

在另一態樣中，提供合成本文所述之化合物的方法。在一些實施例中，本文所述之化合物可藉由下文描述之方法

製備。以下程序及實例意欲說明彼等方法。程序及實例均不應視為以任何方式限制本發明。在一些實施例中，本文所述之化合物藉由任何合適方法合成。

在一些實施例中，用於合成如本文所述之化合物的起始物質係自商業來源獲得，諸如 Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, Wis.)、Sigma Chemical Co.(St. Louis, Mo.)。在一些實施例中，用於合成如本文所述之化合物的起始物質使用在例如以下文獻中所述之技術及物質來合成：March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版，(Wiley 1992)；Carey及 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第4版，第A卷及第B卷(Plenum 2000, 2001)；及 Green 及 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 第3版，(Wiley 1999)(所有文獻之揭示內容均以引用的方式併入本文中)。在一些實施例中，利用以下合成方法。

藉由親電子試劑與親核試劑之反應形成共價鍵

本文所述之化合物可使用各種親電子試劑或親核試劑形成新官能基或取代基而改質。標題為「共價鍵及其前驅體之實例」之下表列舉所產生的共價鍵及前驅體官能基之所選實例且可用作對可利用的多種親電子試劑及親核試劑組合之指導。前驅體官能基顯示為親電子基團及親核基團。

共價鍵及其前驅體之實例

共價鍵	親電子試劑	親核試劑
羧醯胺	活化酯	胺/苯胺
羧醯胺	醯基疊氮	胺/苯胺

共價鍵	親電子試劑	親核試劑
羧醯胺	醯基鹵化物	胺/苯胺
酯	醯基鹵化物	醇/酚
酯	醯基腈	醇/酚
羧醯胺	醯基腈	胺/苯胺
亞胺	醛	胺/苯胺
脞	醛或酮	脞
脞	醛或酮	羥基胺
烷基胺	烷基鹵化物	胺/苯胺
酯	烷基鹵化物	羧酸
硫醚	烷基鹵化物	硫醇
醚	烷基鹵化物	醇/酚
硫醚	磺酸烷酯	硫醇
酯	磺酸烷酯	羧酸
醚	磺酸烷酯	醇/酚
酯	酸酐	醇/酚
羧醯胺	酸酐	胺/苯胺
硫酚	芳基鹵化物	硫醇
芳基胺	芳基鹵化物	胺
硫醚	氮丙啶	硫醇
酮酸酯	酮酸酯	二醇
羧醯胺	羧酸	胺/苯胺
酯	羧酸	醇
脞	醯脞	羧酸
N-醯基脞或酸酐	碳化二亞胺	羧酸
酯	重氮烷烴	羧酸
硫醚	環氧化物	硫醇
硫醚	鹵基乙醯胺	硫醇
鉍三嗪	鹵基三嗪	胺/苯胺
三嗪基醚	鹵基三嗪	醇/酚
脞	亞胺基酯	胺/苯胺
脞	異氰酸酯	胺/苯胺
胺基甲酸酯	異氰酸酯	醇/酚
硫脞	異硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	順丁烯二醯亞胺	硫醇
亞磷酸酯	胺基磷酸酯	醇
矽烷基醚	矽烷基鹵化物	醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺醯胺	磺醯基鹵化物	胺/苯胺
磺酸酯	磺醯基鹵化物	酚/醇

保護基之使用

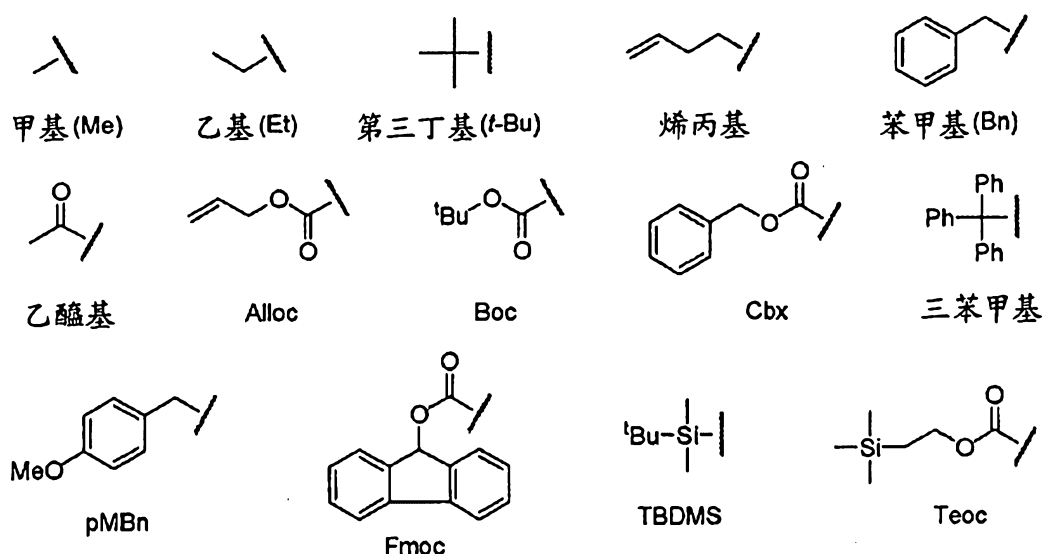
在本文所述之反應之一些實施例中，必需保護以下反應性官能基以避免其不當參與反應，例如羥基、胺基、亞胺基、硫基或羧基，其中此等官能基為最終產物所需。保護基用於阻斷一些或所有反應性部分且防止該等基團參與化學反應直至移除保護基。較佳各保護基可藉由不同方式移除。在完全不同反應條件下裂解的保護基滿足差別移除之要求。保護基可藉由酸、鹼及氫解移除。諸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、縮醛及第三丁基二甲基矽烷基之基團具酸不穩定性，且在一些實施例中，在經Cbz基團(其可藉由氫解移除)及Fmoc基團(其具鹼不穩定性)保護之胺基存在下用於保護羧基及羥基反應性部分。在一些實施例中，羧酸及羥基反應性部分在經酸不穩定性基團(諸如第三丁基胺基甲酸酯基)或經對酸及鹼均穩定但可水解移除的胺基甲酸酯基阻斷之胺存在下用以下鹼不穩定性基團阻斷，諸如(但不限於)甲基、乙基及乙醯基。

在一些實施例中，羧酸及羥基反應性部分亦用水解可移除保護基(諸如苯甲基)阻斷，而能夠與酸形成氫鍵之胺基用鹼不穩定性基團(諸如Fmoc)阻斷。在一些實施例中，羧酸反應性部分藉由轉化為本文所例示之簡單酯化合物而加以保護，或其用氧化可移除之保護基(諸如2,4-二甲氧基苯甲基)阻斷，而共存胺基用氟化物不穩定性矽烷基胺基甲酸酯阻斷。

烯丙基阻斷基團因此在酸及鹼保護基存在下適用，此係

因為前者為穩定的且可隨後由金屬或 π 酸催化劑移除。舉例而言，烯丙基阻斷之羧酸可在酸不穩定性第三丁基胺基甲酸酯或鹼不穩定性乙酸酯胺保護基存在下利用Pd催化反應脫除保護基。在一些實施例中，本文所揭示之化合物或其中間物形式連接至樹脂。只要殘基連接至樹脂，則官能基即被阻斷且不能反應。一旦自樹脂釋放，則官能基即可用於反應。

在一些實施例中，保護基團或阻斷基團係選自：



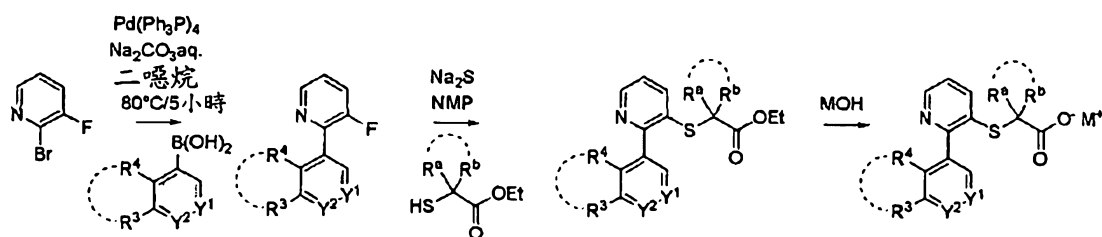
其他保護基以及適用於產生保護基及其移除的技術之詳細描述在以下文獻中描述：Greene及Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 及 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 該等文獻之揭示內容以引用的方式併入本文中。

製備式I化合物

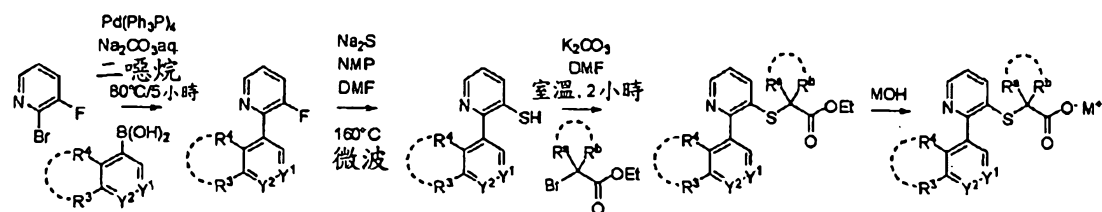
本文描述製備式I化合物之方法。在一些實施例中，根

據以下描述之程序進行本發明化合物之合成。一般而言，硫代乙酸側鏈經由親核取代反應連接且聯芳基鍵藉由酮酸與芳基溴化物之Pd(0)介導偶合來建構。所得聯芳基化合物可經由標準技術加工為所需式(I)化合物。流程I-A-a至流程I-H-a說明一些預期合成方法，但不應視為限制適用於製備式I化合物之合成方法的範疇。

流程 I-A-a：

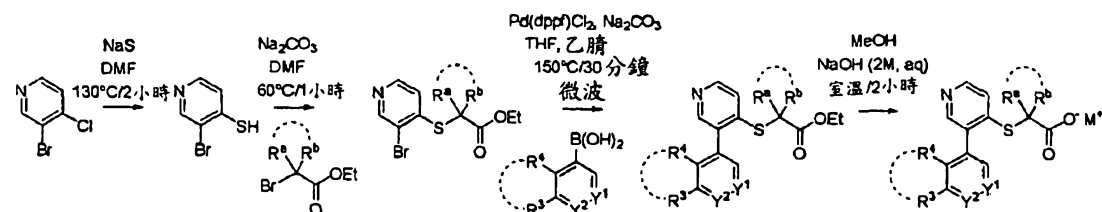


流程 I-A-b：

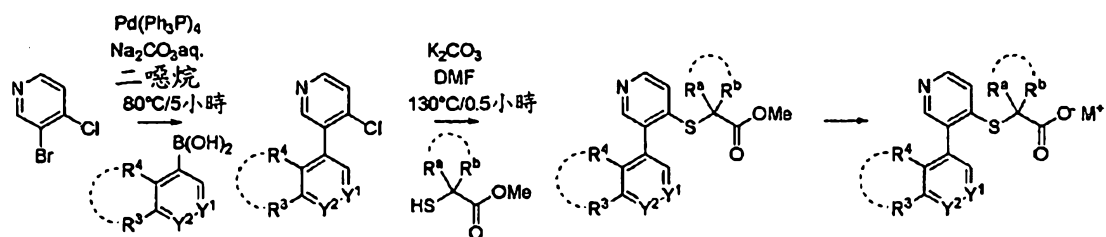


可使用類似技術合成如下所示之吡啶衍生物。

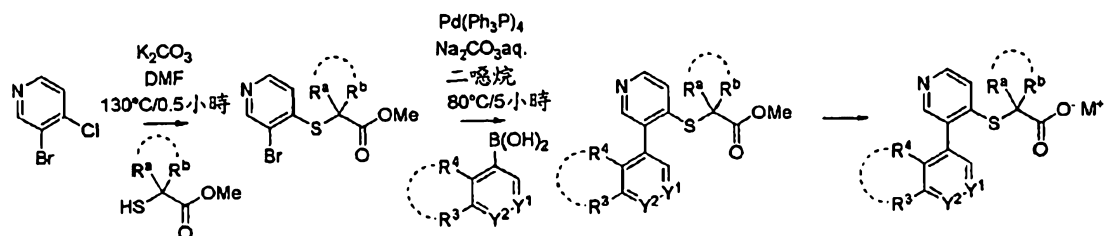
流程 I-B-a：



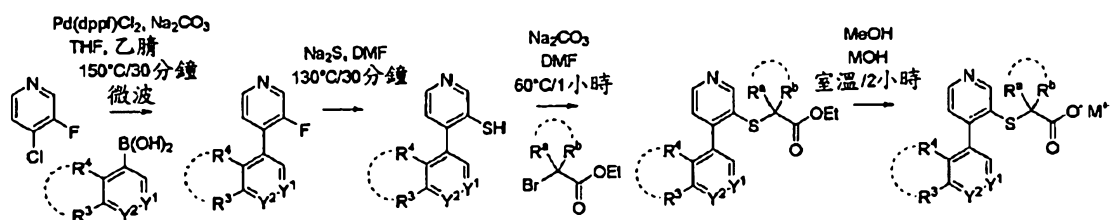
流程 I-B-b：



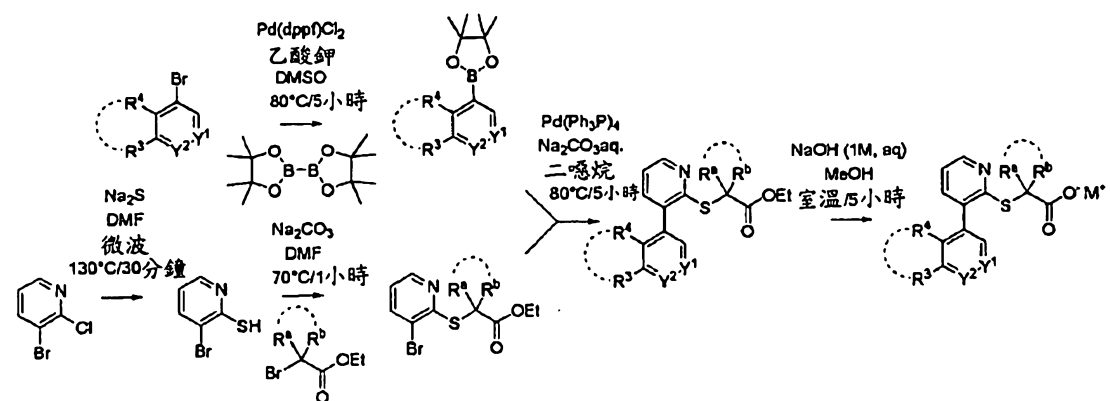
流程 I-B-c :



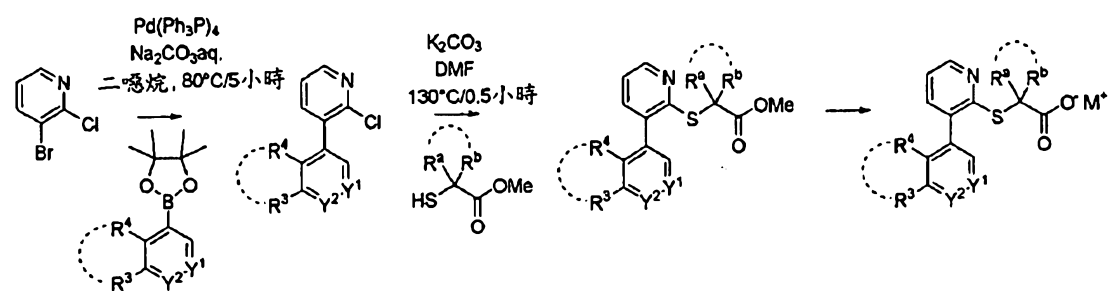
流程 I-C :



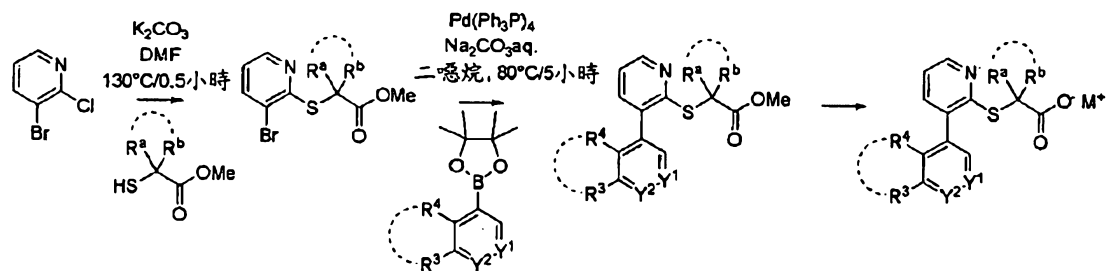
流程 I-D-a :



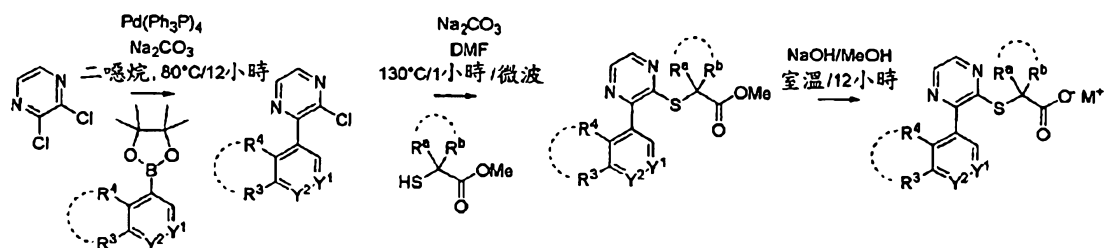
流程 I-D-b :



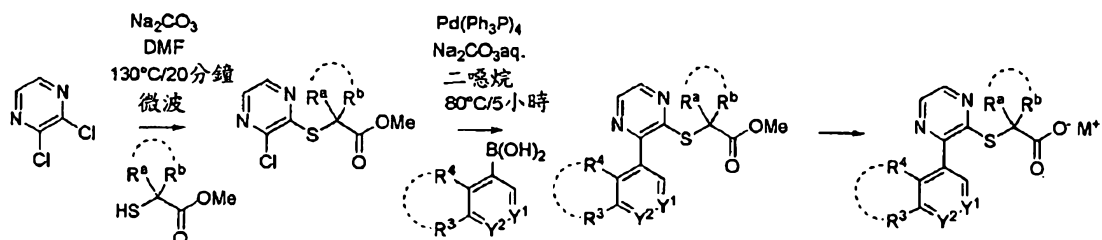
流程 I-D-c :



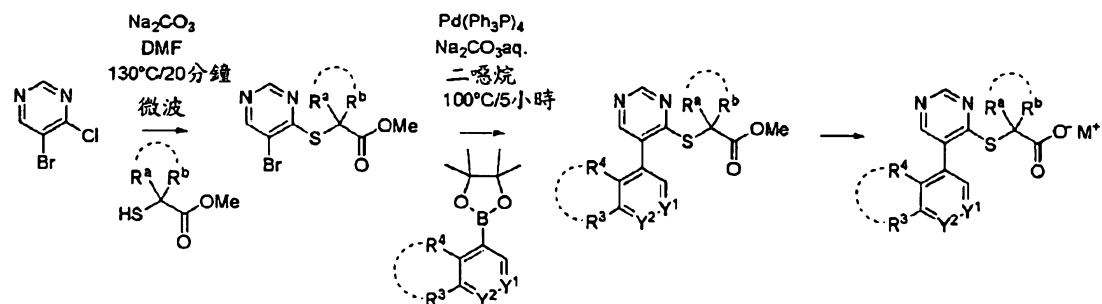
流程 I-E-a :



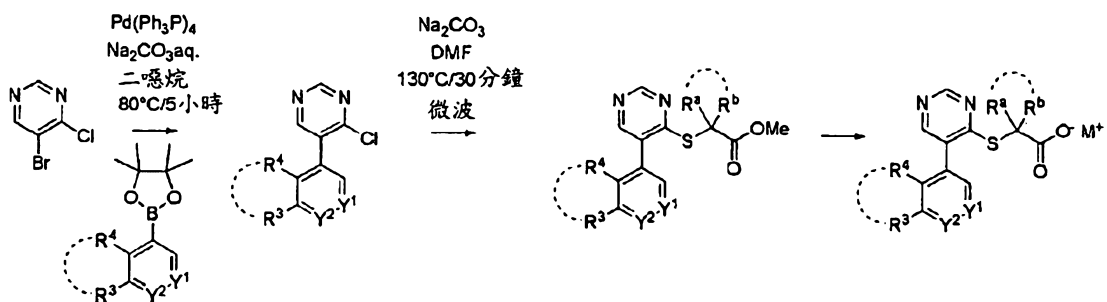
流程 I-E-b :



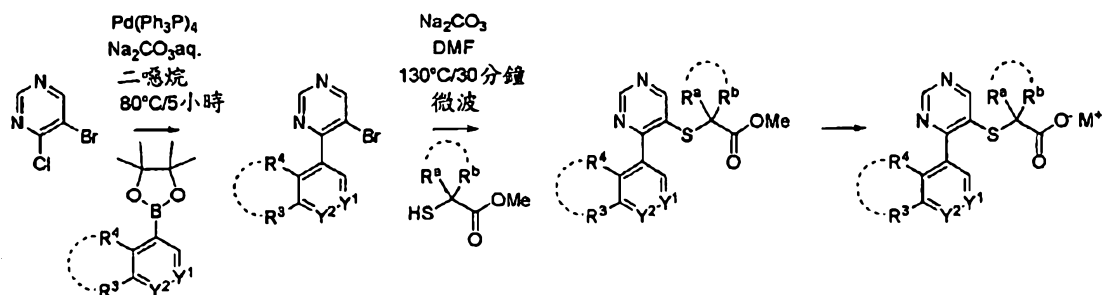
流程 I-F-a :



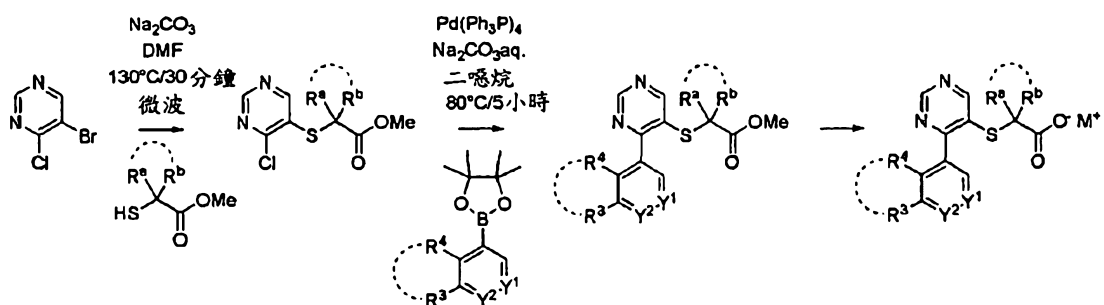
流程 I-F-b :



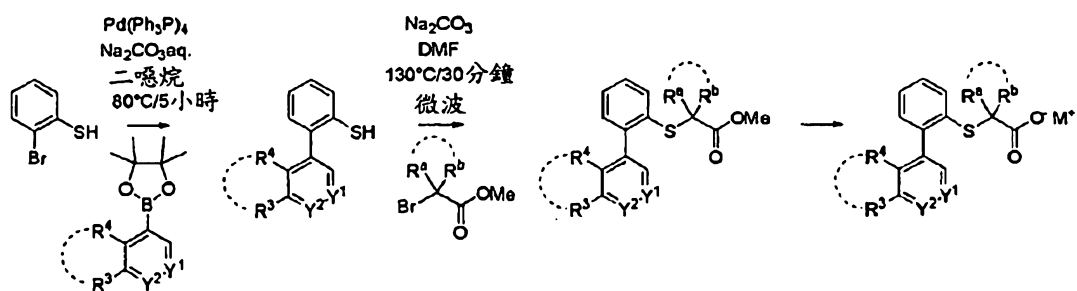
流程 I-G-a :



流程 I-G-b :



流程 I-H-a :



本文中所揭示化合物的其他形式之化合物

異構體

在一些實施例中，本文所述之化合物以幾何異構體形式存在。在一些實施例中，本文所述之化合物具有一或多個雙鍵。本文提供之化合物包括所有順式、反式、同側、對側、E型(E)及Z型(Z)異構體以及其相應混合物。在一些情況下，化合物以互變異構體形式存在。本文所述之化合物

包括在本文所述之式內的所有可能的互變異構體。在一些情況下，本文所述之化合物具有一或多個對掌性中心且各中心以R構型或S構型存在。本文所述之化合物包括所有非對映異構、對映異構及差向異構形式以及其相應混合物。在本文提供之化合物及方法之其他實施例中，由單一製備步驟、組合或相互轉化得到的對映異構體及/或非對映異構體之混合物適用於本文所述之應用。在一些實施例中，本文所述之化合物藉由使化合物之外消旋混合物與光學活性解析劑反應形成一對非對映異構化合物、分離非對映異構體且回收光學純對映異構體而製備為其個別立體異構體。在一些實施例中，可分離之錯合物較佳(例如結晶非對映異構鹽)。在一些實施例中，非對映異構體具有不同的物理性質(例如熔點、沸點、溶解度、反應性等)且利用此等差異進行分離。在一些實施例中，非對映異構體藉由對掌性層析法或較佳藉由基於溶解度差異之分離/解析技術來分離。在一些實施例中，則藉由不會引起外消旋的任何實用方式回收光學純對映異構體以及解析劑。

標記化合物

在一些實施例中，本文所述之化合物以其同位素標記形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與該等同位素標記之化合物治療疾病之方法。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與該等同位素標記之化合物治療疾病之方法。因此，在一些實施例中，本文所揭示之化合物包括同位素標記之化合

物，除其中一或多個原子經具有與在自然界中通常發現之原子質量或質量數不同之原子質量或質量數的原子置換外，其與本文所述化合物相同。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素及/或其他原子之其他同位素的本文所述之化合物及其代謝物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物在本發明之範疇內。某些同位素標記之化合物，例如併有諸如 ^3H 及 ^{14}C 之放射性同位素者，適用於藥物及/或受質組織分佈檢定中。氚化(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)同位素由於其容易製備及可偵測性而尤其較佳。此外，以重同位素(諸如氘，亦即 ^2H)取代產生由較高代謝穩定性引起的某些治療優勢，例如活體內半衰期增加或劑量需求減少。在一些實施例中，同位素標記之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物藉由任何合適方法製備。

在一些實施例中，本文所述之化合物藉由其他方式標記，包括(但不限於)使用發色團或螢光部分、生物發光標記或化學發光標記。

醫藥學上可接受之鹽

在一些實施例中，本文所述之化合物以其醫藥學上可接受之鹽形式存在。在一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由投與該等醫藥學上可接受之鹽治療疾病之方法。在

一些實施例中，本文所揭示之方法包括藉由以醫藥組合物形式投與該等醫藥學上可接受之鹽治療疾病之方法。

在一些實施例中，本文所述之化合物具有酸性或鹼性基團，且因此與許多種無機或有機鹼及無機與有機酸中之任一者反應形成醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此等鹽在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備或藉由分別使呈游離形式之經純化化合物與合適酸或鹼反應，且分離由此形成的鹽來製備。

醫藥學上可接受之鹽之實例包括藉由使本文所述之化合物與無機、有機酸或無機鹼反應製備的鹽，該等鹽包括乙酸鹽、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、硫酸氫鹽、亞硫酸氫鹽、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、磷酸二氫鹽、二硝基苯甲酸鹽、十二烷基硫酸鹽、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、杏仁酸鹽、偏磷酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、磷酸單氫鹽、1-萘磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特

戊酸鹽、丙酸鹽、焦硫酸鹽、焦磷酸鹽、丙炔酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丁酸鹽、丙烷磺酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、丁二酸鹽、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。

此外，本文所述之化合物可藉由游離鹼形式之化合物與醫藥學上可接受之無機或有機酸反應，製成醫藥學上可接受之鹽，該等醫藥學上可接受之無機或有機酸包括(但不限於)無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸及其類似物；及有機酸，諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、Q-甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、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-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、第三丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸及黏康酸。在一些實施例中，諸如草酸之其他酸雖然本身並非醫藥學上可接受，但可用於製備適用作獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽的中間物之鹽。

在一些實施例中，包含游離酸基團的本文所述之化合物與以下反應：合適鹼，諸如醫藥學上可接受之金屬陽離子

之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸鹽；或醫藥學上可接受之有機一級胺、二級胺或三級胺。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽及其類似物。鹼之說明性實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化膽鹼、碳酸鈉、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及其類似物。

適用於形成鹼加成鹽之代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及其類似物。應瞭解，本文所述之化合物亦包括其所含有的任何鹼性含氮基團之四級銨化。在一些實施例中，藉由該四級銨化獲得水溶性或油溶性或可分散性產物。本文所述之化合物可製備為當存在於母體化合物中之酸性質子經金屬離子(例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子)置換；或與有機鹼配位時形成的醫藥學上可接受之鹽。鹼加成鹽亦可藉由使本文所述化合物之游離酸形式與醫藥學上可接受之無機或有機鹼反應來製備，包括(但不限於)有機鹼，諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基葡糖胺及其類似物；及無機鹼，諸如氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及其類似物。此外，所揭示化合物之鹽形式可使用起始物質或中間物之鹽來製備。

溶劑合物

在一些實施例中，本文所述之化合物以溶劑合物形式存在。本發明提供藉由投與該等溶劑合物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與該等溶劑合物來治療疾病之方法。

溶劑合物含有化學計量或非化學計量之量的溶劑，且在一些實施例中，在利用醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)進行之結晶過程期間形成。當溶劑為水時形成水合物，或當溶劑為醇時形成醇化物。本文所述化合物之溶劑合物可便利地在本文所述之製程期間製備或形成。僅舉例而言，本文所述化合物之水合物可便利地使用包括(但不限於)二噁烷、四氫呋喃或甲醇之有機溶劑，藉由自水性/有機溶劑混合物再結晶來製備。此外，本文提供之化合物可以非溶劑化以及溶劑化形式存在。一般而言，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑化形式視為等效於非溶劑化形式。

多晶型物

在一些實施例中，本文所述之化合物以多晶型物形式存在。本發明提供藉由投與該等多晶型物來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與該等多晶型物來治療疾病之方法。

因此，本文所述之化合物包括其所有結晶形式，稱為多晶型物。多晶型物包括化合物之具有相同元素組成之不同晶體堆積排列。在某些情況下，多晶型物具有不同X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學及電學性質、穩定性及溶解度。在某些情況下，諸如再結晶溶劑、結晶速率及儲存溫度之各種因素使單一晶體形式佔優勢。

前藥

在一些實施例中，本文所述之化合物以前藥形式存在。本發明提供藉由投與該等前藥來治療疾病之方法。本發明進一步提供藉由以醫藥組合物形式投與該等前藥來治療疾病之方法。

前藥一般為藥物前驅體，其在投與個體且隨後吸收後經由某一過程轉化(諸如藉由代謝途徑轉化)為活性或活性更強之物質。一些前藥在前藥上具有使其活性較低及/或賦予藥物溶解性或一些其他性質的化學基團。前藥之化學基團一旦裂解及/或改質後，即產生活性藥物。前藥因在一些情況下比母體藥物更易於投與而通常為適用的。其例如藉由經口投與而可為生物所利用，而母體藥物則不能。在某些情況下，前藥在醫藥組合物中亦具有比母體藥物改良之溶解度。前藥之一實例將為(但不限於)如本文所述之化合物，其以酯形式(「前藥」)投與以促進輸送跨過細胞膜(其中水溶性對移動不利)，但其隨後一旦在水溶性有利的細胞內部則代謝水解成羧酸(活性實體)。前藥之另一實例可為與酸基團鍵結之短肽(聚胺基酸)，其中該肽經代謝以顯露活性部分。(參見例如Bundgaard, 「Design and Application of Prodrugs」, *A Textbook of Drug Design and Development*, Krosgaard-Larsen及Bundgaard編，1991，第5章，113-191，其以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，前藥設計成可逆性藥物衍生物，以供用作提高藥物向位點特異性組織輸送之調節劑。迄今前藥之設計係為了提高靶向水為主要溶劑之區域的治療化合物

之有效水溶性。

另外，本文所述化合物之前藥衍生物可藉由本文所述或此項技術中以其他方式已知之方法製備(關於更多細節，請參見Saulnier等人，*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1994, 4, 1985)。僅舉例而言，適當前藥可藉由使未衍生化化合物與合適胺基甲醯化試劑(諸如(但不限於)氯甲酸1,1-醯氧基烷基酯、碳酸對硝基苯酯或其類似物)反應製備。本文所述化合物之前藥形式(其中前藥在活體內代謝產生如本文所述之衍生物)包括於申請專利範圍之範疇內。實際上，一些本文所述之化合物為另一衍生物或活性化合物之前藥。

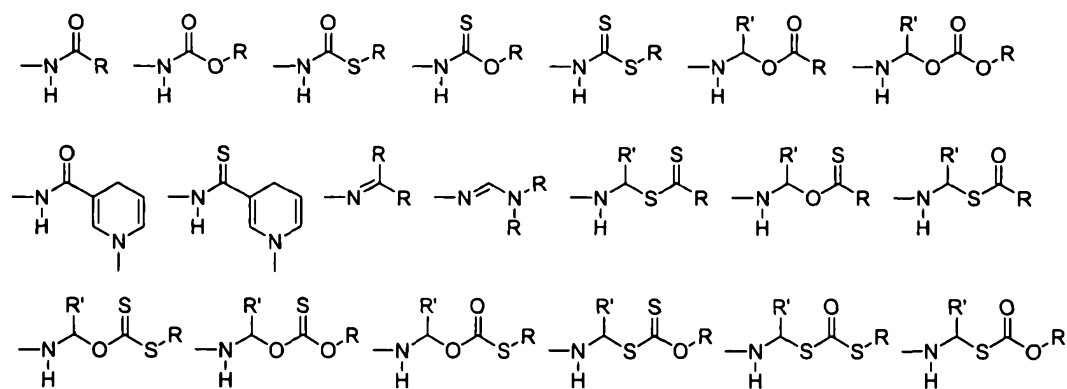
在一些實施例中，前藥包括胺基酸殘基或具有兩個或兩個以上(例如2、3或4個)胺基酸殘基之多肽鏈經由醯胺酯鍵共價連接至本發明化合物之游離胺基、羥基或羧酸基團的化合物。胺基酸殘基包括(但不限於)20種天然產生之胺基酸且亦包括4-羥基脯氨酸、羥基離胺酸、鎖鏈賴胺酸(demosine)、異鎖鏈賴胺酸、3-甲基組胺酸、正纈胺酸、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、高半胱胺酸、高絲胺酸、鳥胺酸及甲硫胺酸。在其他實施例中，前藥包括核酸殘基或具有兩個或兩個以上(例如2、3或4個)核酸殘基之寡核苷酸共價連接至本發明化合物之化合物。

本文所述化合物之醫藥學上可接受之前藥亦包括(但不限於)酯、碳酸酯、硫碳酸酯、N-醯基衍生物、N-醯氧基烷基衍生物、三級胺之四級衍生物、N-曼尼希(Mannich)

鹼、席夫(Schiff)鹼、胺基酸結合物、磷酸酯、金屬鹽及磺酸酯。具有游離胺基、醯胺基、羥基或羧基之化合物可轉化為前藥。例如，游離羧基可衍生為醯胺或烷基酯。在某些情況下，所有此等前藥部分併有包括(但不限於)醚、胺及羧酸官能基之基團。

羥基前藥包括酯，諸如(但不限於)醯氧基烷基(例如醯氧基甲基、醯氧基乙基)酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯及含有二硫化物之酯；醚、醯胺、胺基甲酸酯、半丁二酸酯、二甲基胺基乙酸酯及磷醯基氧基甲氧基羰基，如 *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115 中所概述。

胺衍生之前藥包括(但不限於)以下基團及基團之組合：



以及磺醯胺及磷醯胺。

在某些情況下，任何芳族環部分上之位點易於進行各種代謝反應，因此芳族環結構上併入適當取代基可減少、最小化或消除此代謝途徑。

醫藥組合物

本文描述醫藥組合物。在一些實施例中，醫藥組合物包

含有效量之式I化合物或其代謝物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物。在一些實施例中，醫藥組合物包含有效量之式I化合物或其代謝物、醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物及至少一種醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物係用於治療病症。在一些實施例中，醫藥組合物係用於治療哺乳動物之病症。在一些實施例中，醫藥組合物係用於治療人類之病症。

投藥方式

在一些實施例中，本文所述之化合物及組合物單獨或與醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑在醫藥組合物中組合投與。本文所述化合物及組合物之投與可藉由能使化合物傳遞至作用部位的任何方法實施。此等方法包括(但不限於)經由腸途徑(包括經口、胃或十二指腸進料管、直腸栓劑及直腸灌腸劑)、非經腸途徑(注射或輸注，包括動脈內、心內、皮內、十二指腸內、髓內、肌肉內、骨內、腹膜內、鞘內、血管內、靜脈內、玻璃體內、硬膜外及皮下)、吸入、經皮、經黏膜、舌下、頰內及局部(包括表皮外、真皮、灌腸劑、滴眼劑、滴耳劑、鼻內、陰道)投與來傳遞，但最合適途徑可視例如接受者之病狀及病症而定。僅舉例而言，本文所述之化合物可局部投與至需要治療之區域，藉由例如在手術期間進行局部輸注、局部施用(諸如乳膏或軟膏)、注射、導管或植入物，該植入物由例如多孔、非多孔或凝膠狀材料製成，包括膜，諸如矽橡膠

(sialastic)膜，或纖維。亦可藉由直接注射於患病組織或器官之部位進行投與。

在一些實施例中，適於經口投與之調配物以如下形式提供：個別單元，諸如各自含有預定量活性成分之膠囊、扁膠劑或錠劑；散劑或顆粒劑；於水性液體或非水性液體中之溶液或懸浮液；或水包油液體乳液或油包水液體乳液。在一些實施例中，活性成分以大丸劑、舐劑或糊劑形式提供。

可經口使用之醫藥製劑包括錠劑、由明膠製成之配合插入型膠囊以及由明膠及增塑劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成之軟密封膠囊。錠劑可藉由視情況與一或多種附屬成分一起壓製或模製來製造。可藉由在合適機器中壓製視情況與黏合劑、惰性稀釋劑或潤滑劑、表面活性劑或分散劑混合之呈諸如粉末或顆粒之自由流動形式之活性成分來製備壓製錠劑。可藉由在合適機器中模製經惰性液體稀釋劑潤濕之粉末狀化合物之混合物來製備模製錠劑。在一些實施例中，錠劑經塗佈或刻痕且經調配以便提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。用於經口投與之所有調配物應為適於該投藥之劑量。配合插入型膠囊可含有活性成分與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑及視情況選用之穩定劑的混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之合適液體中。在一些實施例中，添加穩定劑。糖衣藥丸核心具有合適包衣。出於此目的，可使用濃縮糖

溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及合適有機溶劑或溶劑混合物。染料或顏料可添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以供標識或表徵活性化合物劑量之不同組合。

在一些實施例中，醫藥製劑經調配以便藉由注射，例如藉由快速注射或連續輸注來非經腸投與。用於注射之調配物可以具有所添加防腐劑之單位劑型(例如於安瓿或多劑量容器中)提供。組合物可採用諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑之調配劑。調配物可於單位劑量或多劑量容器(例如密封安瓿及小瓶)中提供且可以粉末形式或在冷凍乾燥(凍乾)條件下儲存，其僅需要在臨使用前添加無菌液體載劑，例如鹽水或無菌無熱原質水。臨時注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌粉末、顆粒及錠劑製備。

用於非經腸投與之調配物包括活性化合物之水性及非水性(油性)無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與預定接受者之血液等張的溶質；以及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮液。合適的親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或三酸甘油酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液亦可含有合適穩定劑或增加化合物之溶解度以允許製備高濃度溶液之藥

劑。

醫藥製劑亦可調配為儲積式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌內)或藉由肌肉內注射投與。因此，例如，化合物可與適合聚合或疏水性物質(例如以可接受油中之乳液形式)或離子交換樹脂一起調配，或調配為微溶衍生物，例如調配為微溶鹽。

對於頰內或舌下投與，組合物可採取以習知方式調配的錠劑、口含劑、片劑或凝膠之形式。該等組合物可包含於調味基質(諸如蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠)中之活性成分。

醫藥製劑亦可調配為直腸組合物，諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有諸如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯之習知栓劑基質。

醫藥製劑可局部投與，亦即非全身性投與。此包括將本發明化合物外部施用於表皮或口腔及將該種化合物滴入耳、眼及鼻中，以使化合物不明顯進入血流中。相比之下，全身性投與係指經口、靜脈內、腹膜內及肌肉內投與。

適於局部投與之醫藥製劑包括適於穿過皮膚滲透至發炎部位之液體或半液體製劑，諸如凝膠、擦劑、洗劑、乳膏、軟膏或糊劑、及適於投與眼、耳或鼻之滴劑。用於局部投與時，活性成分可佔調配物之0.001%至10% w/w，例如1重量%至2重量%。然而，其可佔調配物之多達10% w/w，但較佳佔調配物之小於5% w/w，更佳0.1%至1% w/w。

用於藉由吸入投與之醫藥製劑宜自吹入器、噴霧器加壓包裝或傳遞氣霧劑噴霧之其他合宜方式傳遞。加壓包裝可包含合適推進劑，諸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體。在加壓氣霧劑之情況下，劑量單位可藉由提供一閥門以傳遞經計量之量來確定。或者，對於藉由吸入或吹入投與而言，醫藥製劑可採取乾燥粉末組合物形式，例如化合物與合適粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。粉末組合物可以單位劑型提供，例如膠囊、藥筒、明膠或發泡包裝，粉末可藉助於吸入器或吹入器自其投與。

應瞭解，除上文特別提及之成分外，本文所述之化合物及組合物亦可包括在關於所討論調配物之類型的技術中習知之其他藥劑，例如適於經口投與之化合物及組合物可包括調味劑。

調配物

本文所述之化合物或組合物可在微脂粒(諸如脂質體)中傳遞。本文所述之化合物及醫藥組合物亦可在控制釋放系統中傳遞，或控制釋放系統可置於治療目標附近。在一實施例中，可使用泵。

本文所述之醫藥組合物亦可含有呈以下適於經口使用形式之活性成分，例如錠劑、糖衣錠、口含劑、水性或油性懸浮液、可分散性散劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或酏劑。意欲經口使用之組合物視情況根據已知方法製備，且該等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群

的藥劑：甜味劑、調味劑、著色劑及防腐劑，以便提供醫藥學上精緻及適口的製劑。錠劑含有活性成分與適於製造錠劑的醫藥學上可接受之無毒賦形劑之混合物。舉例而言，此等賦形劑可為：惰性稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；成粒劑及崩解劑，例如微晶纖維素、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、聚乙烯吡咯啉酮或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可未經包衣包覆或藉由已知技術包覆包衣以遮蔽藥物味道或延遲胃腸道中之崩解及吸收，且藉此在較長時期內提供持續作用。舉例而言，適當時可使用水溶性味道遮蔽物質，諸如羥丙基甲基纖維素或羥丙基纖維素，或時間延遲物質，諸如乙基纖維素或乙酸丁酸纖維素。供經口使用之調配物亦可以硬明膠膠囊形式提供，其中活性成分與例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土之惰性固體稀釋劑混合；或以軟明膠膠囊形式提供，其中活性成分與諸如聚乙二醇之水溶性載劑或例如花生油、液體石蠟或橄欖油之油性介質混合。

水性懸浮液含有活性物質與適於製造水性懸浮液之賦形劑之混合物。該等賦形劑為：懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃蓍膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑，可為天然產生之磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七伸乙基-氧基十六醇

(heptadecaethylene-oxycetanol)，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或環氧乙烷與衍生自脂肪酸與己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑(例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯)、一或多種著色劑、一或多種調味劑及一或多種甜味劑(諸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜糖(aspartame))。

合適醫藥載劑包括惰性稀釋劑或填充劑、水及各種有機溶劑。必要時，醫藥組合物可含有其他成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似物。因此，對於經口投與，含有諸如檸檬酸之各種賦形劑之錠劑可連同諸如澱粉、海藻酸及某些錯合矽酸鹽之各種崩解劑及與諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠之黏合劑一起使用。另外，諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石之潤滑劑通常適用於錠劑目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬填充明膠膠囊使用。因此，較佳物質包括乳糖(lactose/milk sugar)及高分子量聚乙二醇。當希望水性懸浮液或酏劑用於經口投與時，其中的活性化合物可與各種甜味劑或調味劑、著色物質或染料及必要時乳化劑或懸浮劑以及諸如水、乙醇、丙二醇、甘油或其組合之稀釋劑組合。

油性懸浮液可藉由使活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟

或鯨蠟醇。可添加諸如上文所述之甜味劑及調味劑來提供適口之口服製劑。可藉由添加抗氧化劑(諸如丁基化羥基大茴香醚或 α -生育酚)來保藏此等組合物。

適於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散性散劑及顆粒劑提供活性成分與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑之混合物。合適的分散劑或潤濕劑及懸浮劑由上文已提及之彼等物質例示說明。亦可存在例如甜味劑、調味劑及著色劑之其他賦形劑。可藉由添加抗氧化劑(諸如抗壞血酸)來保藏此等組合物。

醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油(例如橄欖油或花生油)或礦物油(例如液體石蠟)，或其混合物。合適乳化劑可為天然產生之磷脂(例如大豆卵磷脂)及衍生自脂肪酸及己糖醇酐之酯或偏酯(例如脫水山梨糖醇單油酸酯)及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物(例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯)。乳液亦可含有甜味劑、調味劑、防腐劑及抗氧化劑。

糖漿及醃劑可用例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑調配。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及著色劑以及抗氧化劑。

醫藥組合物可呈無菌可注射水溶液形式。可採用之可接受媒劑及溶劑包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。無菌可注射製劑亦可為活性成分溶解於油相中之無菌可注射水包油微乳液。舉例而言，可首先將活性成分溶解於大豆油與卵磷脂之混合物中。接著將油性溶

液引入水與甘油之混合物中且進行處理以形成微乳液。可注射溶液或微乳液可藉由局部快速注射引入個體之血流中。或者，宜以維持本發明化合物之恆定循環濃度的方式投與溶液或微乳液。為維持該種恆定濃度，可利用連續靜脈內傳遞裝置。該種裝置之一實例為 Deltec CADD-PLUS™ 5400型靜脈內泵。醫藥組合物可呈用於肌肉內及皮下投與之無菌可注射水性或油性懸浮液之形式。此懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之彼等合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如1,3-丁二醇中之溶液。此外，無菌不揮發性油習用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可使用任何無刺激性不揮發性油，包括合成單酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

醫藥組合物亦可以用於直腸投與藥物之栓劑形式投與。可藉由將活性成分與合適非刺激性賦形劑混合來製備此等組合物，該非刺激性賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融從而釋放藥物。該等物質包括可可脂、甘油化明膠、氫化植物油、不同分子量之聚乙二醇的混合物及聚乙二醇之脂肪酸酯。

對於局部使用，可使用含有本發明之化合物或組合物的乳膏、軟膏、油膏、溶液或懸浮液等。如本文中所用，局部施用可包括漱口劑及漱口水。

醫藥組合物可經由局部使用合適鼻內媒劑及傳遞裝置以

鼻內形式投與，或經由經皮途徑使用經皮皮膚貼片投與。對於以經皮傳遞系統形式投與，在整個給藥方案期間，劑量投與當然為連續的而非間歇性的。

調配物宜以單位劑型提供且可由製藥技術中熟知之任何方法製備。所有方法包括使本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥或溶劑合物(「活性成分」)與構成一種或多種輔助成分之載劑締合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或上述兩者均一旦密切地締合且需要時接著使產物成形為所要調配物來製備該等調配物。

劑型

該醫藥組合物例如可呈適於經口投與之形式，如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液；適於非經腸注射之形式，如無菌溶液、懸浮液或乳液；適於局部投與之形式，如軟膏或乳膏；或適於直腸投與之形式，如栓劑。醫藥組合物可呈適於單次投與精確劑量之單位劑型。醫藥組合物可包括習知醫藥載劑或賦形劑及作為活性成分的本發明化合物。另外，醫藥組合物可包括其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑等。

例示性非經腸投藥形式包括活性化合物於無菌水溶液(例如丙二醇或右旋糖水溶液)中之溶液或懸浮液。必要時，該等劑型可經適當緩衝。

劑量

所投與醫藥組合物之量首先將視所治療之哺乳動物而

定。在醫藥組合物投與人類個體之情況下，日劑量通常將由開處方醫師確定，其中劑量一般根據以下因素變化：個體之年齡、性別、飲食、體重、一般健康狀況及反應、個體症狀之嚴重性、所治療之確切適應症或病狀、所治療適應症或病狀之嚴重性、投藥時間、投藥途徑、組合物配置、排出率、藥物組合及開處方醫師之判斷。同時，投藥途徑可視病狀及其嚴重性而變化。醫藥組合物較佳呈單位劑型。呈該形式之製劑再分成含有適量(例如有效量)活性組分的單位劑量以達成所需目的。確定特定情況下之適當劑量在此項技術之技能範圍內。一般而言，治療以小於化合物最佳劑量的較小劑量開始。此後，以小增量增加劑量直至達到該等情況下之最佳效果。為方便起見，可將總日劑量進行劃分且在一天當中按需逐份投與。投與本文所述之化合物及(若適用)其他治療劑及/或療法之量及頻率將根據主治臨床醫師(內科醫師)考慮諸如上述因素後的判斷來調節。因此，醫藥組合物之投與量可廣泛變化。每天的投與量可在每公斤體重約0.001 mg與每公斤體重約100 mg之間(以單次或分次劑量投與)，更佳為每天每公斤體重至少約0.1 mg。特定治療劑量可包括例如約0.01 mg至約7000 mg化合物，且較佳包括例如約0.05 mg至約2500 mg。單位劑量製劑中活性化合物之量可根據特定應用在約0.1 mg至1000 mg、較佳約1 mg至300 mg、更佳10 mg至200 mg之間變化或調整。在一些情況下，低於上述範圍之下限的劑量濃度可能遠遠足夠，而在其他狀況下可能在不引起任何有

害副作用下採用較大劑量，例如藉由將該等較大劑量分成若干小劑量，以供在一天內投與。投與量將視所用化合物之特定 IC_{50} 值而變化。在該化合物不為唯一療法之組合應用中，可投與較少量之化合物且仍具有治療或預防作用。

組合療法

本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構體或前藥可以單一療法投與。本文所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構體或前藥亦可與另一或多種療法組合投與。

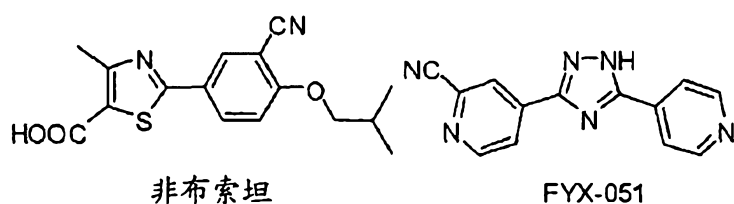
舉例而言，一種本文所述化合物的治療有效性可藉由投與佐劑而提高(亦即佐劑本身可能僅具有最小治療益處，但與另一治療劑組合時，對個體之總體治療益處得到提高)。或者，僅舉例而言，個體體驗到的益處可藉由投與一種本文所述化合物與亦具有治療益處之另一治療劑(亦包括治療方案)而提高。僅舉例而言，在涉及投與一種本文所述化合物的痛風治療中，可藉由亦向個體提供痛風之另一治療劑獲得增加之治療益處。或者，僅舉例而言，若個體在接受一種本文所述化合物時所體驗到的副作用之一為噁心，則投與抗噁心劑與該化合物之組合可為適當的。或者，其他療法可包括(但不限於)物理療法、精神療法、放射療法、敷布施用於患病區域、休息、改變飲食及其類似療法。不管所治療之疾病、病症或病狀如何，個體所體驗到的總體益處可為兩種療法或治療劑之相加益處或者個

體可能體驗到協同益處。

在本文所述之化合物與其他治療劑組合投與之情況下，本文所述之化合物不必與其他治療劑在同一醫藥組合物中投與，且可因不同物理及化學特徵而藉由不同途徑投與。舉例而言，化合物/組合物可經口投與以產生及維持其良好血液含量，而其他治療劑可靜脈內投與。因此，本文所述之化合物可與其他治療劑並行(例如同時、基本上同時或在同一治療方案內)、連續投與或分開給藥。初始投藥可根據此項技術中已知之既定方案進行，且接著基於所觀察到之效果，熟練臨床醫師可對劑量、投藥方式及投藥時間進行修改。

化合物及其他治療劑之具體選擇將視主治醫師之診斷及其對個體病狀之判斷及適當治療方案而定。在一些實施例中，其他藥劑為URAT 1抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤去氫酶、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制劑、尿酸轉運體抑制劑、葡萄糖轉運體(GLUT)抑制劑、GLUT-9抑制劑、溶質載運蛋白家族2(促進型葡萄糖轉運體)成員9(SLC2A9)抑制劑、有機陰離子轉運體(OAT)抑制劑、OAT-4抑制劑或其組合。在某些情況下，URAT 1為介導尿酸鹽轉運之離子交換劑。在某些情況下，URAT I介導近端小管中之尿酸鹽轉運。在某些情況下，URAT I將在近端小管中之尿酸鹽交換為乳酸鹽及菸鹼酸鹽。在某些情況下，黃嘌呤氧化酶將次黃嘌呤氧化為黃嘌呤，且進一步氧化為尿酸。在某些情況下，黃嘌呤去氫

酶催化黃嘌呤、 NAD^+ 及 H_2O 轉化為尿酸鹽、 NADH 及 H^+ 。在一些實施例中，其他藥劑為別嘌呤醇、非布索坦(2-(3-氰基-4-異丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸)、FYX-051(4-(5-吡啶-4-yl-1*H*-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)、乙醯胺苯酚(acetaminophen)、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、促腎上腺皮質激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、秋水仙素(colchicine)、糖皮質激素、雄激素、cox-2抑制劑、PPAR促效劑、萘普生(naproxen)、司維拉姆(sevelamer)、諾美婷(sibutmaine)、曲格列酮(troglitazone)、吡格列酮(proglitazone)、另一尿酸降低劑、氯沙坦(losartan)、纖維酸(fibric acid)、苯碘達隆(benziodarone)、水楊酸鹽(salisylate)、氨氯地平(anlodipine)、維生素C或其組合。



疾病

本文描述治療罹患疾病之個體的該疾病之方法，其包含向該個體投與有效量之組合物，該組合物包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構體或前藥。

本文亦描述預防或延遲處於發展疾病之風險中的個體之

該疾病之發作的方法，其包含向該個體投與有效預防或延遲該疾病發作之量的組合物，該組合物包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、多晶型物、酯、互變異構體或前藥。

本文進一步描述用於預防或治療人類或其他哺乳動物中尿酸含量異常發揮作用之以下任何疾病或病症的方法，包括(但不限於)：高尿酸血症、痛風、痛風性關節炎、發炎性關節炎、腎病、腎石病(腎結石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中沈積、尿石症(結石在泌尿道中形成)、尿酸鹽晶體在腎實質中沈積、勒-奈二氏症候群、凱-賽二氏症候群、痛風發作、痛風石性痛風、腎衰竭或其組合。本文所揭示之方法延及該種用途及化合物用於製造用於治療該等疾病或病症之藥劑的用途。此外，本文所揭示之方法延及向人類投與有效量之本文所揭示之化合物以便治療任何該等疾病或病症。

可根據本發明方法用本文所述之化合物或該化合物之醫藥學上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物治療的個體包括例如已診斷為患有痛風、痛風性關節炎、發炎性關節炎、腎病、腎石病(腎結石)、關節發炎、尿酸鹽晶體在關節中沈積、尿石症(結石在泌尿道中形成)、尿酸鹽晶體在腎實質中沈積、勒-奈二氏症候群、凱-賽二氏症候群、痛風發作、痛風石性痛風、腎衰竭或其組合之個體。

在一些實施例中，向具有異常尿酸含量之個體投與足以

調節異常尿酸含量(例如至醫學上可接受之含量)之量的至少一種本文所揭示之化合物。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體顯示異常尿酸含量，其中血液中的尿酸含量超過醫學上接受之範圍(亦即高尿酸血症)。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體顯示異常尿酸含量，其中血液中的尿酸含量在女性個體中超過 $360\text{ }\mu\text{mol/L}$ (6 mg/dL) 或在男性個體中超過 $400\text{ }\mu\text{mol/L}$ (6.8 mg/dL)。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體顯示異常尿酸含量，其中尿中的尿酸含量超過醫學上接受之範圍(亦即高尿酸尿症)。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體顯示異常尿酸含量，其中尿中的尿酸含量超過每天 800 mg (在男性個體中) 及大於每天 750 mg/天 (在女性個體中)。

在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患心血管病症。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患動脈瘤、心絞痛、動脈粥樣硬化、中風、腦血管疾病、充血性心臟衰竭、冠狀動脈病及/或心肌梗塞。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)顯示(a)c反應性蛋白(CRP)含量高於約 3.0 mg/L ；(b)高半胱胺酸含量高於約 $15,9\text{ mmol/L}$ ；(c)LDL含量高於約 160 mg/dL ；(d)HDL含量低於約 40 mg/dL ；及/或(e)血清肌酐含量高於約 1.5 mg/dL 。

在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患糖尿病。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患I型糖尿病。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患II型糖尿病。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患胰腺中蘭格漢氏細胞(Langerhans)胰島之 β 細胞減少。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患胰島素抗性及/或胰島素敏感性降低。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)顯示(a)空腹血漿葡萄糖含量 ≥ 126 mg/dL；(b)葡萄糖耐量測試之後2小時血漿葡萄糖含量 ≥ 200 mg/dL；及/或(c)高血糖症之症狀及隨機血漿葡萄糖含量(casual plasma glucose level) ≥ 200 mg/dL(11.1 mmol/l)。

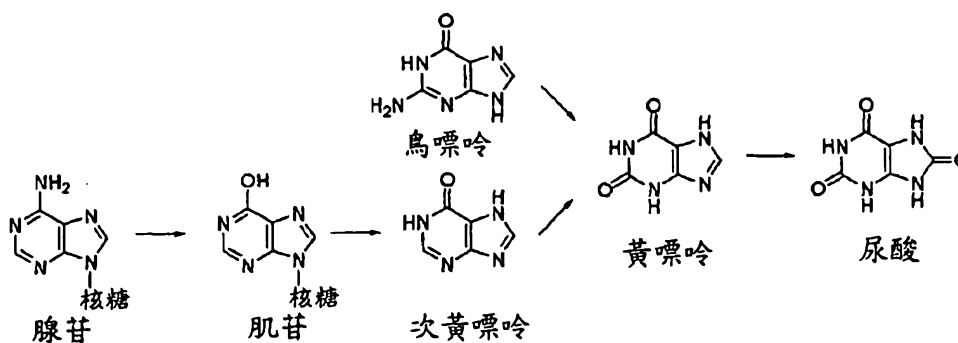
在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患代謝症候群。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患(a)糖尿病、葡萄糖耐受性異常、空腹血糖異常及/或胰島素抗性，(b)以下中之至少兩者：(i)血壓： $\geq 140/90$ mmHg；(ii)血脂異常：三酸甘油酯(TG)： ≥ 1.695 mmol/L且高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C) ≤ 0.9 mmol/L(男性)， ≤ 1.0 mmol/L(女性)；(iii)中心型肥胖：腰：臀比 >0.90 (男性)； >0.85 (女性)，及/或身體質量指數 >30

kg/m²；及(iv)微量白蛋白尿：泌尿白蛋白排出率 ≥ 20 mg/min或白蛋白:肌酐比率 ≥ 30 mg/g。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患胰島素抗性(亦即非糖尿病個體中的空腹胰島素值之前25%)及(b)以下中之至少兩者：(i)中心型肥胖：腰圍 ≥ 94 cm(男性)， ≥ 80 cm(女性)；(ii)血脂異常：TG ≥ 2.0 mmol/L及/或HDL-C < 1.0 mmol/L或因血脂異常而接受治療；(iii)高血壓：血壓 $\geq 140/90$ mmHg或抗高血壓藥物治療；及(iv)空腹血漿葡萄糖 ≥ 6.1 mmol/L。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)顯示以下中之至少三者：(a)腰圍增加：男性 ≥ 40 吋(男性)及 ≥ 35 吋(女性)；(b)三酸甘油酯增加： ≥ 150 mg/dL；(c)HDL減少： < 40 mg/dL(男性)及 < 50 mg/dL(女性)；(d)血壓升高： $\geq 130/85$ mmHg或使用高血壓藥物治療；及(e)空腹葡萄糖含量升高： ≥ 100 mg/dL(5.6 mmol/L)或使用高血糖症藥物治療。

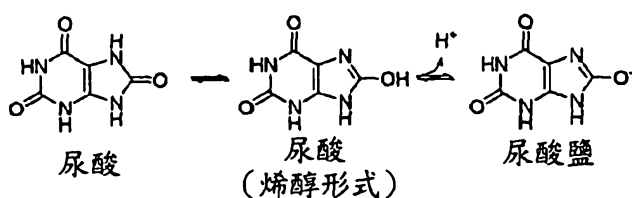
在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)罹患腎病或腎衰竭。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)顯示乏尿症(尿產生減少)。在一些實施例中，用本文所揭示之化合物治療的個體(1)顯示異常尿酸含量，及(2)每天尿產生量低於400 mL(成年人)，尿產生量低於0.5 mL/kg/h(兒童)，或尿產生量低於1 mL/kg/h(嬰兒)。

尿酸

在某些情況下，來源於食物或組織轉換(細胞核苷酸經歷連續轉換)的嘌呤(腺嘌呤、鳥嘌呤)在人類中代謝成為其最終氧化產物尿酸。在某些情況下，鳥嘌呤氧化為黃嘌呤，其在黃嘌呤氧化酶作用下又進一步氧化為尿酸；腺苷轉化為肌苷，其進一步氧化為次黃嘌呤。在某些情況下，黃嘌呤氧化酶將次黃嘌呤氧化為黃嘌呤，且進一步氧化為尿酸。在某些情況下，作為反向過程之一部分，酶次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HGPRT)救助鳥嘌呤及次黃嘌呤。



在某些情況下，尿酸之酮形式與烯醇形式平衡，烯醇形式在生理pH值下丟失一個質子形成尿酸鹽。在某些情況下，(例如在血清條件(pH 7.40, 37°C)下)，約98%之尿酸離子化為尿酸單鈉鹽。在某些情況下，尿酸鹽為強還原劑及有效的抗氧化劑。在人類中，血漿中大致的一半抗氧化能力來自尿酸。



在某些情況下，大部分尿酸溶解於血液中且傳遞至腎，在腎中尿酸藉由腎小球過濾及腎小管分泌而排出。在某些情況下，實質部分之尿酸由腎小管再吸收。尿酸轉運系統之一特別特徵在於儘管腎小管功能之淨活動為尿酸再吸收，但分子在其通過腎元期間同時分泌及再吸收。在某些情況下，再吸收在近端小管之S1及S3區段中佔優勢且分泌在S2區段中佔優勢。在某些情況下，雙向轉運使得抑制尿酸轉運之藥物減少而非增加尿酸之排出，從而降低其治療效用。在某些情況下，成年人類中的正常尿酸含量(5.1 ± 0.93 mg/dL)接近尿酸鹽溶解度之極限值(在 37°C 下為約7 mg/dL)，其產生精妙的生理性尿酸鹽平衡。在某些情況下，女性的正常尿酸範圍為約1 mg/dL，低於男性範圍。

高尿酸血症

在某些情況下，高尿酸血症以持續長時間血液尿酸含量高於正常含量為特徵。在某些情況下，血液尿酸鹽含量增加可歸因於尿酸產生增加(約10-20%)及/或尿酸之腎排出減少(約80-90%)。在某些情況下，高尿酸血症之病因可包括：

- 肥胖症/體重增加
- 酒精過量使用
- 飲食嘌呤攝入過量(食物，諸如貝類、魚卵、扇貝、金麥豌豆(peas lentils)、蠶豆及紅肉，尤其內臟-腦、腎、胃、肝)
- 某些藥物，包括低劑量阿斯匹林(aspirin)、利尿劑、

菸鹼酸、環孢靈(cyclosporine)、吡嗪醯胺(pyrazinamide)、乙胺丁醇(ethambutol)、一些高血壓藥物及一些癌症化學療法、免疫抑制劑及細胞毒性劑

- 特定疾病病況，尤其與高細胞轉換率相關之疾病病況(諸如惡性疾病、白血病、淋巴瘤或牛皮癬)，且亦包括高血壓、血色素病症、溶血性貧血、鐮狀細胞性貧血、各種腎病變、脊髓增生性病變及淋巴增生性病變、副甲狀腺亢進症、腎病、與胰島素抗性及糖尿病相關之病狀、及移植接受者中之病狀，及可能包括心臟病

- 遺傳性酶缺陷
- 腎功能異常(例如 ATP 轉換增加，腎小球尿酸鹽過濾減少)
- 暴露於鉛(鉛中毒或「鉛中毒性痛風」)。

在某些情況下，高尿酸血症可能無症狀，但與以下病狀有關：

- 痛風
- 痛風性關節炎
- 泌尿道中的尿酸結石(尿石症)
- 尿酸在軟組織中之沈積(痛風石(tophi))
- 尿酸在腎中之沈積(尿酸腎病變)
- 腎功能受損，可能引起慢性及急性腎功能衰竭

痛風

發病率

痛風之發病率比過去的二十年有所增加且在美國，影響

多達20歲及20歲以上人群的2.7%，總共有510餘萬美國成年人患病。痛風在男性中比在女性中更常見(3.8%或340萬男性對比1.6%或170萬女性)，男性通常在40多歲及50多歲時發病(但痛風發作可能在青春期中出現，能觀察到尿酸含量增加)。據觀察痛風之發病率在1990至1999期間自千分之2.9增至千分之5.2，大多數增加出現在65歲之後的人群中。痛風發作在女性絕經期之後更常見。在某些情況下，痛風為關節炎之一種最常見形式，佔所有關節炎病例之約5%。在某些情況下，腎衰竭及尿石症出現在10-18%患有痛風之個體中且為該疾病之發病及死亡的常見原因。

主要病因

在大多數情況下，痛風與高尿酸血症有關。在某些情況下，在任何指定血漿尿酸鹽濃度下，罹患痛風之個體比無痛風個體少排出約40%的尿酸。在某些情況下，尿酸鹽含量增加直至達到飽和點。在某些情況下，當達到飽和點時，出現尿酸鹽晶體沈澱。在某些情況下，此等硬化的結晶沈積物(痛風石)在關節及皮膚中形成，造成關節發炎(關節炎)。在某些情況下，在關節液(滑液)中及/或關節滑膜(滑液膜)中形成沈積物。此等沈積物之常見區域為大腳趾、腳、踝及手(較少見區域包括耳及眼)。在某些情況下，患病關節周圍的皮膚變紅且發亮，患病區域柔軟且觸痛。在某些情況下，痛風發作之頻率增加。在某些情況下，未經治療之急性痛風發作導致永久性關節損傷及殘廢。在某些情況下，尿酸鹽之組織沈積導致：急性發炎性

關節炎、慢性關節炎、尿酸鹽晶體在腎實質中沈積及尿石症。在某些情況下，痛風性關節炎之發病率在血清尿酸鹽含量為 7 至 8.9 mg/dL 之個體中增加 5 倍且在含量 >9 mg/dL (530 μ mol/L) 之個體中增加高達 50 倍。在某些情況下，患有痛風之個體發生腎機能不全及末期腎病 (亦即「痛風性腎病變」)。在某些情況下，痛風性腎病變之特徵在於慢性間質性腎病變，其係由尿酸單鈉在髓質中沈積而促發。

在某些情況下，痛風包括急性單關節發炎性關節炎之疼痛性發作、尿酸鹽晶體在關節中沈積、尿酸鹽晶體在腎實質中沈積、尿石症 (結石在泌尿道中形成) 及腎石病 (腎結石形成)。在某些情況下，繼發性痛風在患有癌症，尤其白血病之個體中發生，及在患有其他血液病症 (例如紅血球增多症、骨髓細胞化生等等) 之個體中發生。

症狀

在某些情況下，痛風發作發生極快，首次發作常常在夜晚出現。在某些情況下，症狀包括突發性嚴重關節疼痛及關節區域極度柔軟、關節腫脹及關節周圍皮膚顏色發亮發紅或發紫。在某些情況下，發作極少持續 5-10 天，在發作之間無症狀。在某些情況下，發作變得更頻繁且可持續較長時間，當病症未加以控制時尤其如此。在某些情況下，發作損害患病關節，導致僵硬、腫脹、運動受限及/或持續性輕度至中度疼痛。

治療

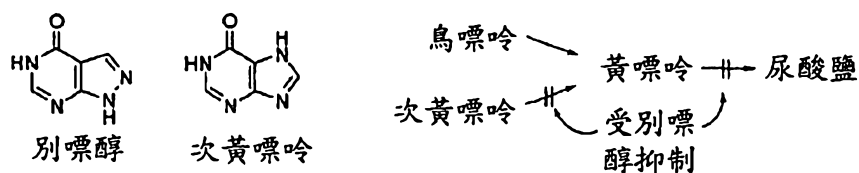
在某些情況下，藉由使尿酸產生減少來治療痛風。在某些情況下，藉由使尿酸排出增加來治療痛風。在某些情況下，利用以下藥物來治療痛風：URAT 1、黃嘌呤氧化酶、黃嘌呤去氫酶、黃嘌呤氧化還原酶、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)抑制劑、尿酸轉運體(URAT)抑制劑、葡萄糖轉運體(GLUT)抑制劑、GLUT-9抑制劑、溶質載運蛋白家族2(促進型葡萄糖轉運體)成員9(SLC2A9)抑制劑、有機陰離子轉運體(OAT)抑制劑、OAT-4抑制劑或其組合。一般而言，痛風治療之目標為i)減少急性發作之疼痛、腫脹及持續時間，及ii)預防以後發作及關節損傷。在某些情況下，使用治療組合成功地治療痛風發作。在某些情況下，痛風為關節炎之一種最可治療形式。

i)治療痛風發作。在某些情況下，與痛風急性發作相關之疼痛及腫脹可用以下藥物處理：諸如乙醯胺苯酚、類固醇、非類固醇消炎藥(NSAID)、促腎上腺皮質激素(ACTH)或秋水仙素。在某些情況下，適當藥物使痛風在12至24小時內得到控制且在幾天之後停止治療。在某些情況下，藥物與休息、流體攝取增加、冰敷、抬高及/或保護患病區域聯合使用。在某些情況下，上述治療並不預防復發性發作且其不影響異常尿酸代謝之潛在病症。

ii)預防以後發作。在某些情況下，使血清尿酸含量降至飽和含量以下為預防痛風再次發作之目標。在一些情況下，此目標藉由減少尿酸產生(例如別嘌呤醇)或用排尿酸劑(例如丙磺舒、磺吡酮、苯溴馬隆)增加尿酸排出來實

現。

在某些情況下，別嘌呤醇抑制尿酸形成，使血清及尿的尿酸含量均降低且在2至3個月以後變得十分有效。



在某些情況下，別嘌呤醇為次黃嘌呤之結構類似物(不同之處僅在於位置7及8處的碳與氮原子之換位)，其抑制黃嘌呤氧化酶之作用，黃嘌呤氧化酶為負責次黃嘌呤轉化為黃嘌呤及黃嘌呤轉化為尿酸的酶。在某些情況下，其代謝成為相應的黃嘌呤類似物別黃嘌呤(alloxanthine)(氧嘌呤醇(oxypurinol))，其亦為黃嘌呤氧化酶抑制劑。在某些情況下，別黃嘌呤儘管在抑制黃嘌呤氧化酶上更有效，但因口服生物可用性較低而在醫藥學上不太接受。在某些情況下，已有關於使用別嘌呤醇而產生歸因於過敏、骨髓抑制、肝炎及血管炎之致命反應的報導。在某些情況下，副作用之總發生率可為用該藥物治療之所有個體的20%。在引入別嘌呤醇之後的20年中，尿酸代謝病症之治療沒有明顯發展。

在某些情況下，排尿酸劑(例如丙磺舒、磺吡酮及苯溴馬隆)增加尿酸排出。在某些情況下，丙磺舒使腎小管之尿酸分泌增加，且當長期使用時，動員尿酸鹽之體內儲存。在某些情況下，25-50%用丙磺舒治療的個體未能實現

血清尿酸含量降至 $<6\text{ mg/dL}$ 。在某些情況下，對丙磺舒的不敏感係由藥物不耐性、伴隨的水楊酸鹽攝取及腎損傷引起。在某些情況下，三分之一個體發生對丙磺舒不耐受。在某些情況下，投與排尿酸劑亦導致尿結石、胃腸道阻塞、黃疸及貧血。

鉛中毒或「鉛中毒性痛風」

在某些情況下，過度暴露於鉛(鉛中毒)導致「鉛中毒性痛風」，一種鉛誘發之高尿酸血症，原因在於鉛抑制腎小管尿酸鹽輸送，使得尿酸之腎排出減少。在某些情況下，超過50%罹患鉛腎病變之個體患有痛風。在某些情況下，鉛中毒性痛風之急性發作在膝中比在大腳趾中更常出現。在某些情況下，腎病在鉛中毒性痛風中比在原發性痛風中更常見且更嚴重。在某些情況下，治療由使個體避免進一步暴露於鉛、使用螯合劑移除鉛及控制急性痛風性關節炎及高尿酸血症組成。在某些情況下，鉛中毒性痛風之特徵在於其發作頻率比原發性痛風低。在某些情況下，鉛相關性痛風出現在停經前女性中，其較少出現非鉛相關性痛風。

勒-奈二氏症候群

在某些情況下，勒-奈二氏症候群(LNS或奈氏症候群)在十萬出生人群中約有一例患病。在某些情況下，LNS由酶次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HGPRT)之遺傳性缺乏造成。在某些情況下，LNS為X連鎖隱性疾病。在某些情況下，LNS存在於新生男嬰中。在某些情況下，該病症導致

嚴重痛風、不良肌肉控制及中度智力遲鈍，其在出生後的第一年中出現。在某些情況下，該病症亦導致在出生第二年開始出現自殘行為(例如咬唇及手指、重擊頭部)。在某些情況下，該病症亦在關節中導致痛風樣腫脹及嚴重腎問題。在某些情況下，該病症導致神經學症狀，包括扮鬼臉、非自主扭動及類似於亨庭頓氏病(Huntington's disease)中所見的手臂及腿之重複運動。患有LNS之個體的預後不良。在某些情況下，未經治療的患有LNS之個體的預期壽命少於約5年。在某些情況下，經治療的患有LNS之個體的預期壽命大於約40歲。

高尿酸血症及其他疾病

在某些情況下，高尿酸血症見於患有心血管疾病(CVD)及/或腎病之個體中。在某些情況下，高尿酸血症見於出現以下情況之個體中：高血壓前期、高血壓、近端鈉再吸收增加、微量白蛋白尿、蛋白尿、腎病、肥胖症、高三酸甘油酯血症、低高密度脂蛋白膽固醇、高胰島素血症、高瘦體素血症(hyperleptinemia)、低脂聯素血症(hypoadiponectinemia)、周邊動脈、頸動脈及冠狀動脈病、動脈粥樣硬化、充血性心臟衰竭、中風、腫瘤溶解症候群、內皮功能障礙、氧化應激、腎素含量升高、內皮素含量升高及/或C反應性蛋白含量升高。在某些情況下，高尿酸血症見於患有肥胖症(例如中心型肥胖)、高血壓、高脂質血症及/或空腹血糖異常之個體中。在某些情況下，高尿酸血症見於患有代謝症候群之個體中。在某些情況

下，痛風性關節炎指示急性心肌梗塞之風險增加。在一些實施例中，向個體投與本文所述之化合物適用於降低與同高尿酸血症有關之疾病或病狀相關的臨床事件之可能性，該疾病或病狀包括(但不限於)：高血壓前期、高血壓、近端鈉再吸收增加、微量白蛋白尿、蛋白尿、腎病、肥胖症、高三酸甘油酯血症、低高密度脂蛋白膽固醇、高胰島素血症、高瘦體素血症、低脂聯素血症、周邊動脈、頸動脈及冠狀動脈病、動脈粥樣硬化、充血性心臟衰竭、中風、腫瘤溶解症候群、內皮功能障礙、氧化應激、腎素含量升高、內皮素含量升高及/或C-反應性蛋白含量升高。

一實施例提供治療或預防以個體的組織或器官尿酸含量異常為特徵的病狀之方法，包含向該個體投與有效量之式(I)化合物。另一實施例提供方法，其中病狀為痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、勒-奈二氏症候群、凱-賽二氏症候群、腎病、腎結石、腎衰竭、關節發炎、關節炎、尿石症、鉛中毒、副甲狀腺亢進症、牛皮癬、類肉瘤病、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HPRT)缺乏症或其組合。另一實施例提供方法，其中病狀為痛風。

另一實施例提供進一步包含投與有效治療痛風之第二藥劑的方法。另一實施例提供方法，其中第二藥劑為URAT 1抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤去氫酶、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。另一實施例提供方法，其中第二藥劑為別嘌呤醇、非布索坦、FYX-051或其組合。

在一些實施例中，向罹患需要用利尿劑化合物治療之疾病或病狀的個體投與本文所述之化合物。在一些實施例中，向罹患需要用利尿劑化合物治療之疾病或病狀之個體投與本文所述之化合物，其中該利尿劑造成尿酸鹽之腎滯留。在一些實施例中，該疾病或病狀為充血性心臟衰竭或原發性高血壓。

在一些實施例中，向個體投與本文所述之化合物適用於改善運動性或改善生活品質。

在一些實施例中，向個體投與本文所述之化合物適用於治療或減少癌症治療之副作用。

在一些實施例中，向個體投與本文所述之化合物適用於降低順鉑之腎毒性。

套組

本文所述之化合物、組合物及方法提供用於治療諸如本文所述之病症之套組。此等套組包含在容器中的本文所述之化合物或組合物且視情況包含教示根據本文所述之各種方法及方式使用套組之說明書。該等套組亦可包括資訊，諸如科學參考文獻、藥品說明材料、臨床試驗結果及/或此等資訊之概述及其類似資訊，其指示或確定組合物之活性及/或優點，及/或其描述適用於健康護理提供者之給藥、投藥、副作用、藥物相互作用或其他資訊。此類資訊可基於各種研究之結果，例如，使用涉及活體內模型之實驗動物的研究及基於人類臨床試驗的研究。本文所述之套組可提供、銷售及/或推廣至健康提供

者，包括醫師、護士、藥劑師、配方官員(formulary official)及其類似人員。在一些實施例中，套組亦可直接銷售給消費者。

本文所述之化合物可用於診斷及用作研究試劑。舉例而言，本文所述之化合物單獨或與其他化合物組合可用作說明在細胞及組織內表現的基因之表現模式的差示及/或組合分析中之工具。作為一非限制性實例，將經一或多種化合物處理之細胞或組織內之表現模式與未經化合物處理之對照細胞或組織進行比較且分析所產生之模式的差示基因表現量，此係因為該等模式係關於例如所研究基因的疾病相關性(disease association)、信號傳導路徑、細胞定位(cellular localization)、表現量、大小、結構或功能。可在影響表現模式之其他化合物存在或不存在下對受刺激或未受刺激細胞進行此等分析。

除適用於人類治療外，本發明之化合物及調配物亦適用於伴侶動物、外來動物及農畜，包括哺乳動物、齧齒動物及其類似物的獸醫學治療。更佳動物包括馬、狗及貓。

以下所提供之實例及製備進一步闡明並例示本發明之化合物及製備該等化合物之方法。應瞭解，本發明之範疇不以任何方式限於以下實例及製備之範疇。在以下實例中，除非另有說明，否則具有單對掌性中心之分子以外消旋混合物形式存在。除非另有說明，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心之彼等分子以非對映異構體之外消旋混合物形

式存在。單一對映異構體/非對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法獲得。

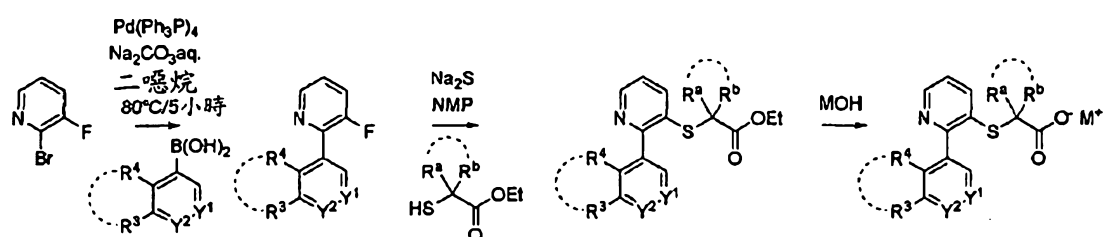
實例

I. 化學合成

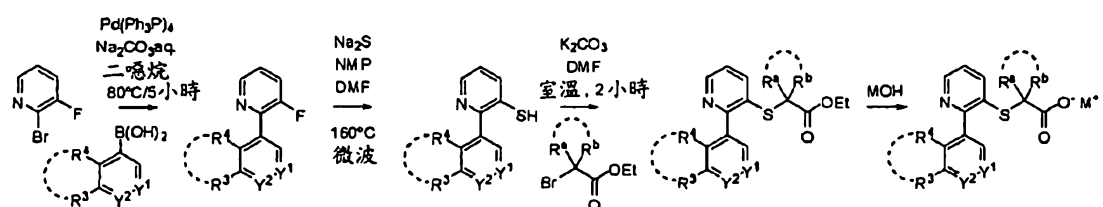
實例 1：製備式 (I-A) 之化合物

式 (I-A) 之化合物可根據以下所示通用流程來製備：

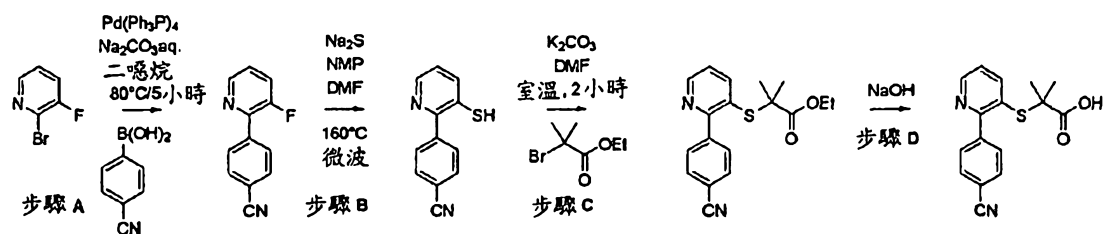
流程 I-A-a：



流程 I-A-b：



實例 1A：2-(3-(4-氯基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A：4-(3-氯吡啶-2-基)苯甲腈

將 2-溴-3-氯吡啶 (1.05 g, 6.0 mmol)、4-氯基苯基硼酸 (0.882 g, 6.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.138 g, 0.12 mmol) 及

碳酸鈉水溶液(2 M, 6 mL)於二噁烷(6 mL)中之混合物脫氣15分鐘。密封混合物，加熱至80°C維持12小時，用水洗滌且用乙酸乙酯萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，濃縮且藉由層析純化，得到4-(3-氟吡啶-2-基)苯甲腈(1.16 g, 89%)。

步驟B：4-(3-巰基吡啶-2-基)苯甲腈

在微波照射下，將4-(3-氟吡啶-2-基)苯甲腈(0.198 g, 1.0 mmol)、Na₂S(0.39 g, 5 mmol)、N-甲基嗎啉(0.5 mL)及DMF(2 mL)之混合物加熱至160°C維持30分鐘。在反應完成後，用水洗滌混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由層析純化，得到4-(3-巰基吡啶-2-基)苯甲腈(0.18 g, 85%)。

步驟C：2-(2-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯

在室溫下攪拌4-(3-巰基吡啶-2-基)苯甲腈(0.18 g, 0.85 mmol)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯(0.195 g, 1 mmol)及K₂CO₃(0.138 g, 1.0 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物2小時。在反應完成後，用水洗滌反應混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層經MgSO₄乾燥，濃縮且藉由層析純化，得到2-(2-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(0.137 g, 49%)。

步驟D：2-(2-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸

在60°C下，攪拌2-(2-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(0.137 g, 0.42 mmol)、氫氧化鈉水溶液

(1 M, 1 mL)及甲醇(2 mL)之混合物12小時。濃縮反應混合物以移除甲醇，酸化且過濾，得到呈白色粉末狀之2-(2-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸(0.121 g, 96%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C) 12.72 (bs, COOH), 8.71 ((d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.04 (dd, $J=6.4$, 3.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H)。

m/z ($M+1$) 298.99

實例 1B-1V

根據實例 1A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
1B	
1C	
1D	

1E	
1F	
1G	
1H	

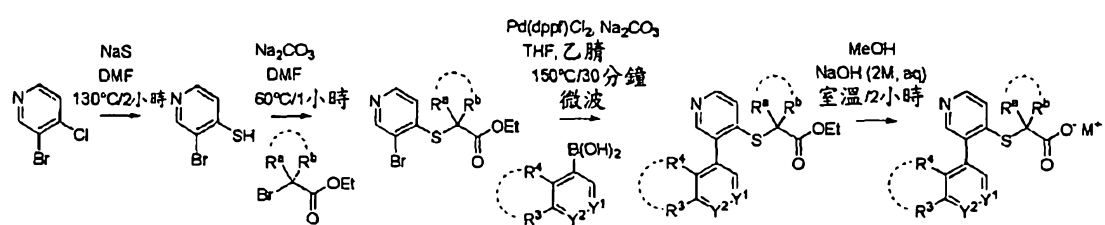
1I	
1J	
1K	
1L	
1M	
1N	
1O	
1P	

1Q	
1R	
1S	
1T	
1U	
1V	
1W	

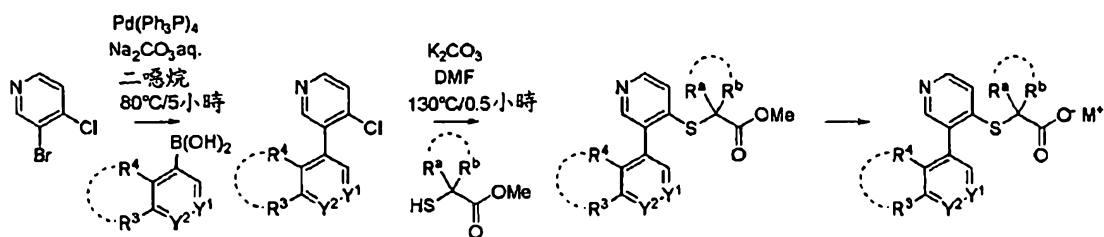
實例 2：製備式(I-B)之化合物

式(I-B)之化合物可根據以下所示通用流程來製備：

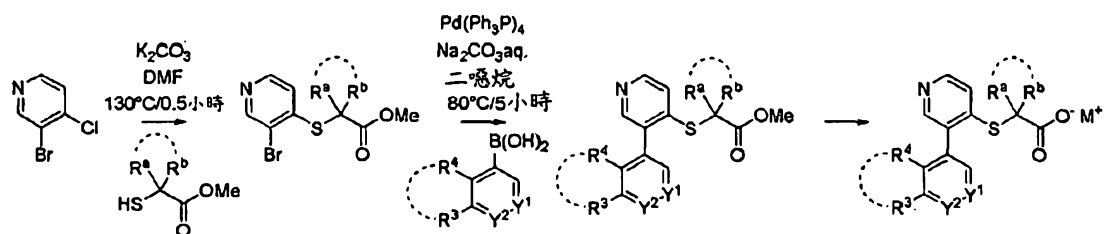
流程 I-B-a：



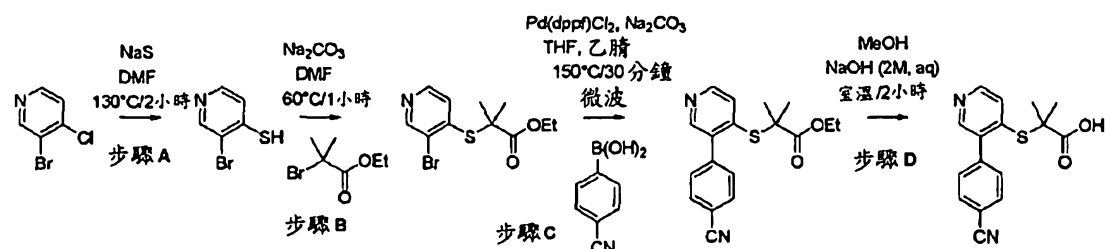
流程 I-B-b :



流程 I-B-c :



實例 2A : 2-(3-(4-氯基苯基)吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A : 3-溴吡啶-4-硫醇

在 130°C 下，攪拌 3-溴-4-氯吡啶 (10.0 g, 52 mmol) 及硫化鈉 (12.2 g, 156 mmol) 於 DMF (100 mL) 中之混合物 2 小時。在冰水浴中冷卻反應物的同時，在劇烈攪拌下逐滴添加 HCl 水溶液 (6 N, 45 mL)。在水浴 (80°C) 上使用旋轉蒸發濃縮所得黃色糊狀物至乾燥。用甲醇 (4×50 mL) 萃取所得黃色固體，且濃縮合併之萃取物，得到黃色固體 (9.5 g, 96%)。

步驟 B : 2-(3-溴吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯

在 60°C 下，攪拌 3-溴吡啶-4-硫醇(步驟 A，4.75 g，25 mmol)、2-溴異丁酸乙酯(9.75 g，50 mmol)及碳酸鈉(7.95 g，75 mmol)於 DMF(50 mL)中之混合物 1 小時。反應混合物在水(100 mL)與乙酸乙酯(100 mL)之間分配。用水(2×100 mL)及飽和氯化鈉(100 mL)洗滌有機層。用乙酸乙酯(2×100 mL)反萃取水性洗滌液。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由正相層析(含 0-25% 乙酸乙酯之己烷之梯度)純化，得到呈淺黃色油狀之 2-(3-溴吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(6.6 g，88%)。

步驟 C：2-(3-(4-氟基苯基)吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯向 4-氟基苯基酮酸(49 mg，0.33 mmol)及 Pd(dppf)Cl₂(9 mg，5%mol)之混合物中添加新純化之 2-(3-溴吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(步驟 B，67 mg，0.22 mmol)於 THF(1 mL)、乙腈(0.5 mL)及碳酸鈉(1 M 水溶液，0.5 mL)中之溶液。藉由氮氣鼓泡 1 分鐘使所得混合物脫氣，且隨後在微波照射下加熱至 150°C 維持 30 分鐘。將混合物裝載至 5 g ISCO 裝載濾筒上，且在 12 g ISCO 管柱上用含 0-100% 乙酸乙酯之己烷之梯度溶離，得到 2-(3-(4-氟基苯基)吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(0.049 g，70%)。

步驟 D：2-(3-(4-氟基苯基)吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸向 2-(3-(4-氟基苯基)吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(步驟 C，49 mg，0.15 mmol)中添加甲醇(0.8 mL)及氫氧化鈉(2 M 水溶液，0.8 mL)。在環境溫度下攪拌所得混合物 2 小時。藉由旋轉蒸發縮減體積(約 0.8 mL)。向殘餘物中添加

HCl(6 N水溶液)，攪拌直至pH值達到6，導致形成白色沈澱物，藉由過濾分離該沈澱物。用水(6×1 mL)洗滌固體，風乾1小時且在真空下乾燥(P₂O₅)隔夜，得到白色粉末(28 mg，64%)。

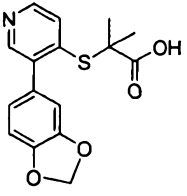
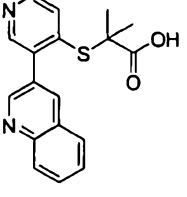
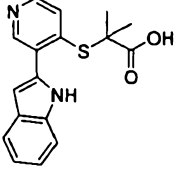
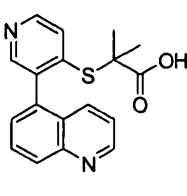
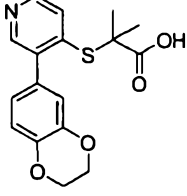
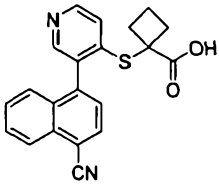
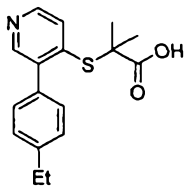
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.46 (s, 6 H) 7.44 (d, *J*=5.39 Hz, 1 H) 7.60-7.70 (m, 2 H) 7.98 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 8.44 (s, 1 H) 8.56 (d, *J*=5.18 Hz, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H)。

MS (m/z), M+1, 299。

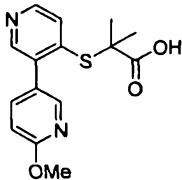
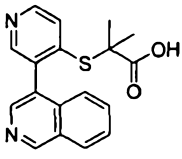
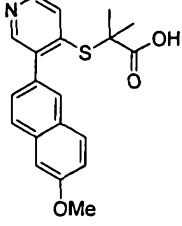
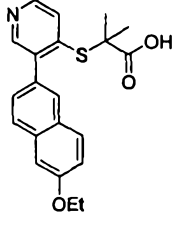
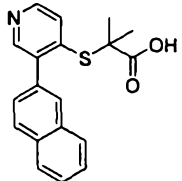
實例 2B-2JJJ

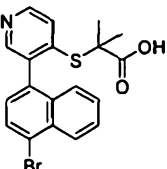
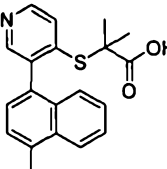
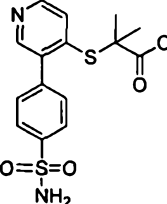
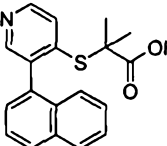
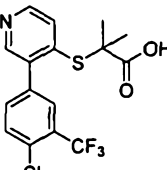
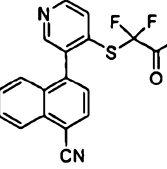
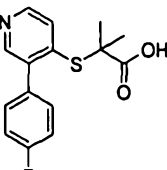
根據實例 2A 中所述之程序製備下表中之化合物。

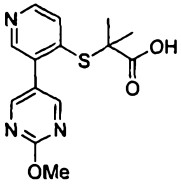
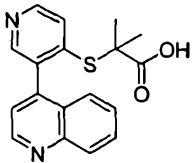
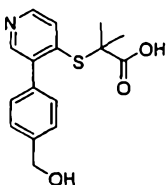
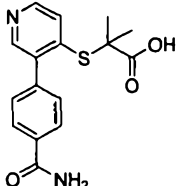
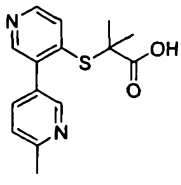
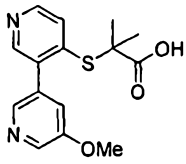
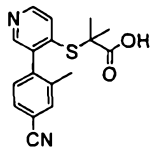
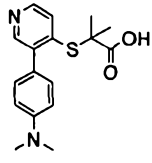
實例	結構	¹ H NMR δ ppm (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	MS (m/z) M+1
2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25°C) 8.77 (d, <i>J</i> =3.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H)。	321.07
2C		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , 25°C) 13.22 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.02 (dd, <i>J</i> =7.2, 7.2 Hz, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> =7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。	349.14
2D		0.37 - 0.49 (m, 2 H) 0.49 - 0.60 (m, 2 H) 1.50 (s, 6 H) 2.12 - 2.27 (m, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 2 H) 7.93 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =5.39 Hz, 1 H)	393

2E		1.58 (s, 6 H) 4.32 (s, 3 H) 6.82 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 1 H) 7.41 - 7.42 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	318
2F		1.46 (s, 6 H) 7.51 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 1 H) 7.87 (ddd, $J=8.34, 6.89, 1.55$ Hz, 1 H) 8.11 (t, $J=8.60$ Hz, 2 H) 8.46 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.55 - 8.65 (m, 2 H) 8.94 (d, $J=2.28$ Hz, 1 H) 13.16 (s, 1 H)	325
2G		1.56 (s, 6 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	313
2H		1.40 (d, $J=8.50$ Hz, 6 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.88 (dd, $J=8.50, 7.26$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.97 (dd, $J=4.15, 1.66$ Hz, 1 H)	325
2I		1.58 (s, 6 H) 4.29 - 4.35 (m, 3 H) 6.81 - 6.87 (m, 1 H) 6.89 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.97 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	332
2J		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) 13.30 (bs, 1H), 8.74 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.71-7.77 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 2.78-2.92 (m, 2H), 2.14-2.22 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H) °	360.93
2K		1.31 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 1.57 (s, 6 H) 2.74 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H) 7.28 - 7.36 (m, 4 H) 7.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.34 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H)	301

2L		1.44 - 1.56 (m, 6 H) 7.35 - 7.39 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.79 - 7.86 (m, 1 H) 8.25 (d, $J=7.05$ Hz, 2 H) 8.42 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 8.45 - 8.50 (m, 1 H) 9.35 (s, 1 H)	325
2M		1.58 (s, 6 H) 7.58 (dd, $J=7.57, 5.08$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.98 (dt, $J=7.88, 1.87$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.56 - 8.65 (m, 2 H)	275
2N		1.58 (s, 6 H) 7.60 - 7.70 (m, 3 H) 7.79 (d, $J=8.09$ Hz, 2 H) 8.22 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=5.60$ Hz, 6 H)	342
2O		1.42 (s, 6 H) 7.42 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.54 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.77 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.31 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	308
2P		1.57 (s, 6 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.54 (m, 2 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	308
2Q		1.57 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 7.30 - 7.40 (m, 4 H) 7.59 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	320
2R		1.56 (s, 6 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.44 - 7.52 (m, 3 H) 7.56 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	274
2S		1.58 (s, 6 H) 7.37 (dd, $J=8.29, 2.07$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.38 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	342

2T		1.56 (s, 6 H) 4.00 (s, 3 H) 6.93 (dd, $J=8.50, 0.62$ Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.71, 2.49$ Hz, 1 H) 8.13 - 8.19 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	305
2U		1.51 (d, $J=8.71$ Hz, 6 H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.83 (m, 2 H) 8.22 - 8.30 (m, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.41 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 1 H)	325
2V		1.57 (s, 6 H) 3.94 - 4.00 (m, 3 H) 7.20 (dd, $J=9.02, 2.59$ Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.65 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 3 H) 8.28 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	354
2W		1.59 (s, 6 H) 7.24 (ddd, $J=6.27, 4.20, 1.97$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	310
2X		1.46 - 1.57 (m, 6 H) 7.31 (dd, $J=10.37, 7.88$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.46 (m, 2 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H) 7.74 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 2 H) 8.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	342
2Y		1.51 (t, $J=6.95$ Hz, 3 H) 1.56 (s, 6 H) 4.22 (q, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.21 (dd, $J=8.81, 2.38$ Hz, 1 H) 7.31 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=8.40, 1.76$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (t, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.34 - 8.42 (m, 2 H)	368
2Z		1.58 (s, 6 H) 7.52 - 7.61 (m, 3 H) 7.68 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.99 (m, 4 H) 8.27 (s, 1 H) 8.32 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	324

2AA		1.51 (d, $J=15.76$ Hz, 6 H) 7.30 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.40 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 7.54 (td, $J=7.62$, 1.14 Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 2 H) 7.94 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.35 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	402, 404
2BB		1.50 (d, $J=17.41$ Hz, 6 H) 2.78 (s, 3 H) 7.27 (d, $J=7.26$ Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 2 H) 7.58 (t, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.67 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 8.25 (s, 1 H) 8.45 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	338
2CC		1.57 (s, 6 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.97 - 8.06 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.39 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	353
2DD		1.41 - 1.52 (m, 6 H) 7.30 - 7.46 (m, 3 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 7.95 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 8.20 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	324
2EE		1.69 (s, 6 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 (d, $J=2.07$ Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=6.22$ Hz, 1 H)	376
2FF		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) 8.81 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.85-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) °	356.88
2GG		1.48 (s, 6 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.49 (m, 2 H) 8.38 (s, 1 H) 8.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	292

2HH		1.49 (s, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 7.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.60 (s, 1 H) 8.64 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H) 8.72 (s, 2 H)	306
2II		1.37 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.59 (ddd, $J=8.29, 6.95, 1.14$ Hz, 1 H) 7.82 (ddd, $J=8.34, 6.89, 1.35$ Hz, 1 H) 7.91 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.13 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.48 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.00 (d, $J=4.35$ Hz, 1 H)	325
2JJ		1.49 (s, 6 H) 4.59 (s, 2 H) 7.33 - 7.37 (m, 2 H) 7.38 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 2 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	304
2KK		1.54 (s, 6 H) 7.48 - 7.57 (m, 4 H) 8.02 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.62 (d, $J=5.60$ Hz, 1 H)	317
2LL		1.47 (s, 6 H) 7.50 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=6.43$ Hz, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.54 - 8.61 (m, 2 H)	289
2MM		1.59 (s, 6 H) 3.97 (s, 3 H) 7.72 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.43 (d, $J=1.66$ Hz, 1 H) 8.57 (d, $J=2.70$ Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 8.77 (d, $J=6.01$ Hz, 1 H)	305
2NN		1.51 (d, $J=4.98$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.35 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.55 (d, $J=4.77$ Hz, 1 H)	313
2OO		1.43 (s, 6 H) 2.97 (s, 6 H) 6.80 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.22 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.62 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.25 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	317

2PP		1.47 (s, 6 H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 8.45 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.70 (d, $J=5.80$ Hz, 2 H)	275
2RR		1.48 (s, 6 H) 4.15 (s, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.42 - 7.45 (m, 2 H) 7.45 - 7.50 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	313
2SS		1.50 (s, 6 H) 2.57 (s, 2 H) 6.98 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.40 (m, 5 H) 7.59 (br. s., 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.47 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	331
2TT		1.56 (s, 6 H) 7.61 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 7.72 - 7.78 (m, 1 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	299
2UU		1.47 (s, 6 H) 7.37 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 8.37 (s, 1 H) 8.49 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	352
2VV		1.49 (s, 6 H) 7.31 (dd, $J=7.88$, 1.45 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.54 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	335
2WW		1.51 (d, $J=5.80$ Hz, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.20 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.77 (dd, $J=7.88$, 1.24 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 8.05 (s, 5 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.51 (br. s., 1 H)	331
2XX		1.47 (s, 6 H) 7.05 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	304
2YY		1.43 (s, 6 H) 5.30 (br. s., 2 H) 6.63 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.04 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=5.39$ Hz, 6 H)	289

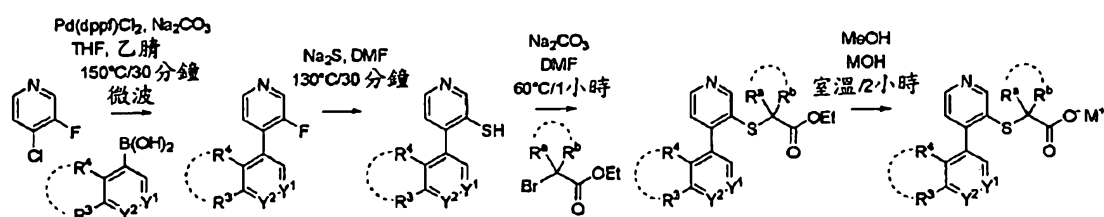
2ZZ		1.49 (s, 6 H) 3.99 (s, 3 H) 7.16 (dd, $J=7.88$, 1.45 Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=1.04$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	329
2AAA		1.49 (s, 6 H) 6.87 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.21 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.42 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 9.70 (s, 1 H) 13.14 (br. s., 1 H)	290
2BBB		1.45 (s, 6 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, $J=10.26$, 1.14 Hz, 1 H) 8.06 (t, $J=7.46$ Hz, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.56 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	317
2CCC		1.48 (s, 6 H) 2.39 (s, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.46 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	288
2DDD		1.43 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 7.31 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.68 (d, $J=8.71$ Hz, 3 H) 8.19 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 10.22 (s, 1 H)	331
2EEE		1.44 (s, 6 H) 3.33 (s, 3 H) 7.69 (d, $J=8.50$ Hz, 2 H) 7.73 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=8.29$ Hz, 2 H) 8.27 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	352
2FFF		1.46 (s, 6 H) 7.47 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.98$, 1.55 Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=1.45$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.59 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	333
2GGG		1.48 (s, 6 H) 7.21 - 7.26 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.76 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.28 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	306
2HHH		1.43 (s, 6 H) 7.48 - 7.54 (m, 2 H) 7.75 - 7.81 (m, 1 H) 7.88 (dd, $J=7.88$, 1.24 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=5.18$ Hz, 1 H)	336

2III		1.42 (s, 6 H) 7.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H) 7.64 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H) 7.85 (dd, $J=7.88, 1.24$ Hz, 1 H) 8.00 - 8.07 (m, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=4.98$ Hz, 1 H)	317
2JJJ		1.44 (s, 6 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.64 (s, 1 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.58 (d, $J=5.39$ Hz, 1 H)	335

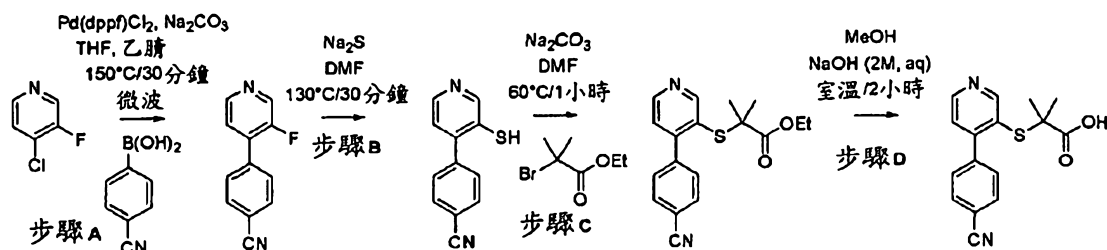
實例 3：製備式(I-C)之化合物

式(I-C)之化合物可根據以下所示通用流程來製備：

流程 I-C：



實例 3A：2-(4-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A：4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲腈

稱取 4-氟基苯基硼酸 (1.77 g, 12 mmol) 及 Pd(dppf)Cl_2 (400 mg, 5%mol) 置於 20 mL 微波反應瓶中。添加 4-氯-3-氟吡啶 (1.31 g, 10 mmol) 於 THF (6 mL)、乙腈 (6 mL) 及碳酸鈉水溶液 (2 M, 0.8 mL) 中之溶液。藉由 N_2 鼓泡 1 分鐘使所得懸浮液脫氣。接著在微波照射下將混合物加熱至

150°C 維持 30 分鐘。將混合物裝載至 5 g ISCO 裝載濾筒上，且在 40 g ISCO 管柱上用含 0-80% 乙酸乙酯之之己烷之梯度溶離，得到呈白色粉末狀之 2-(4-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (1.08 g, 54%)。

步驟 B：4-(3-巰基吡啶-4-基)苯甲腈

在 130°C 下，攪拌 4-(3-氟吡啶-4-基)苯甲腈 (1.08 g, 5.4 mmol) 及硫化鈉 (0.84 g, 10.8 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之混合物 0.5 小時。在冰水浴中冷卻反應物之同時，在劇烈攪拌下逐滴添加 HCl 水溶液 (6 N, 2.5 mL)。在水浴 (80°C) 上使用旋轉蒸發濃縮所得黃色糊狀物至乾燥。用甲醇 (4×20 mL) 萃取所得黃色固體。濃縮合併之萃取物至乾燥，得到黃色固體 (1.1 g, 96%)。

步驟 C：2-(4-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯

在 60°C 下，攪拌 4-(3-巰基吡啶-4-基)苯甲腈 (1.1 g, 5.2 mmol)、2-溴異丁酸乙酯 (2.0 g, 10.4 mmol) 及碳酸鈉 (1.6 g, 15.5 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之混合物 1 小時。反應混合物在水 (20 mL) 與乙酸乙酯 (20 mL) 之間分配。用水 (2×20 mL) 及飽和氯化鈉溶液 (20 mL) 洗滌有機層。用乙酸乙酯 (2×20 mL) 反萃取水性洗滌液。合併之有機萃取物經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由正相層析使用含 0-25% 乙酸乙酯之己烷之梯度純化，得到呈淺黃色油狀之 2-(3-溴吡啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (0.25 g, 15%)。

步驟 D：2-(4-(4-氟基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸

將甲醇 (1 mL) 及氫氧化鈉水溶液 (2 M, 1 mL) 添加至

2-(4-(4-氯基苯基)吡啶-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (0.25 g, 0.77 mmol) 中且在環境溫度下攪拌 2 小時。藉由旋轉蒸發縮減體積 (約 1 mL)，且在攪拌下用 HCl 水溶液 (6 N) 處理所得殘餘物至 pH 6，導致形成白色沈澱物，藉由過濾分離該沈澱物。用水 (6×1 mL) 洗滌固體，風乾 1 小時且經 P₂O₅ 真空乾燥隔夜，得到白色粉末 (0.072 mg, 32%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 (s, 6 H) 7.50 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 7.97 (d, *J*=8.29 Hz, 2 H) 8.69 (d, *J*=4.98 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H) 12.65 (br, 1 H)。

MS (*m/z*), *M*+1, 299。

實例 3B-3Z

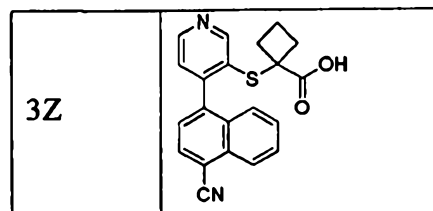
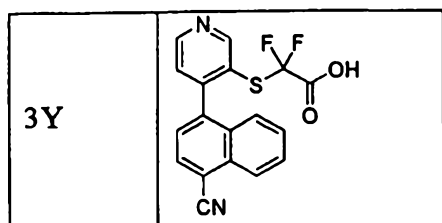
根據實例 3A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
3B	
3C	

3D	
3E	

3F	
3G	
3H	
3I	
3J	
3K	
3L	
3M	
3O	

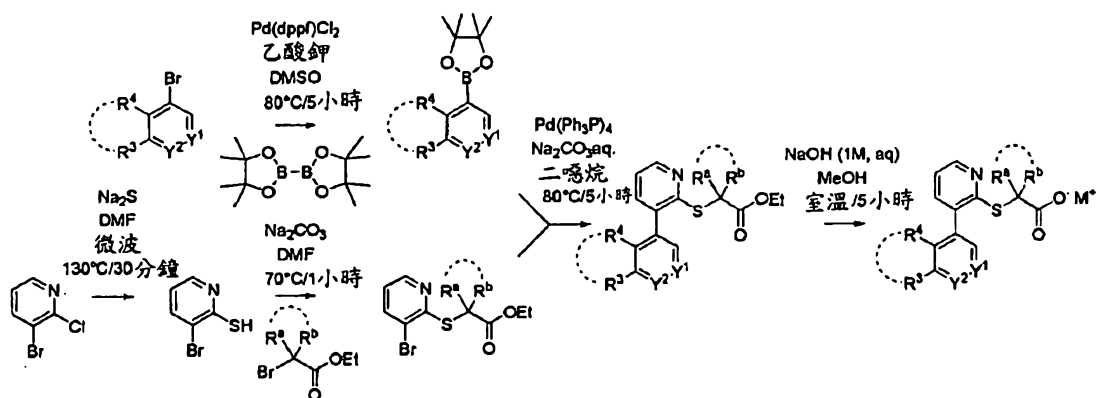
3P	
3Q	
3R	
3S	
3T	
3U	
3V	
3W	
3X	



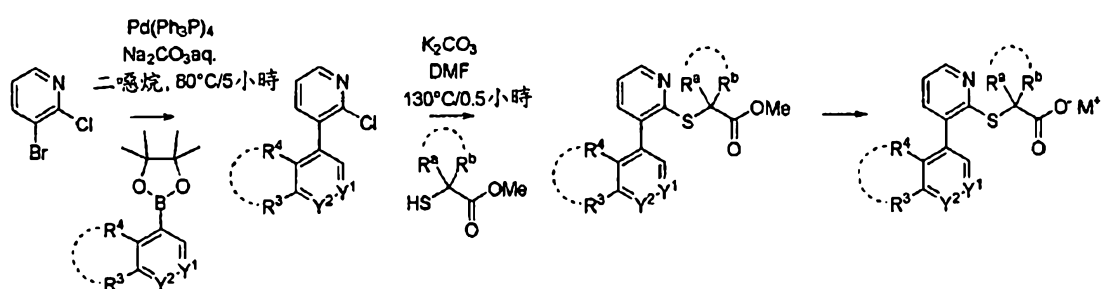
實例 4：製備式 (I-D) 之化合物

式 (I-D) 之化合物可根據以下所示通用流程製備：

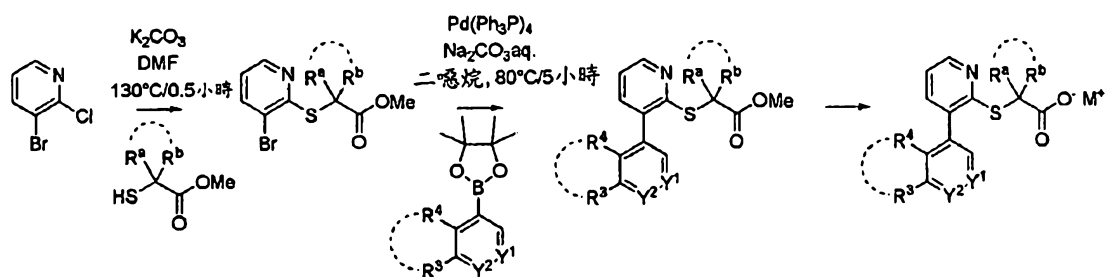
流程 I-D-a：



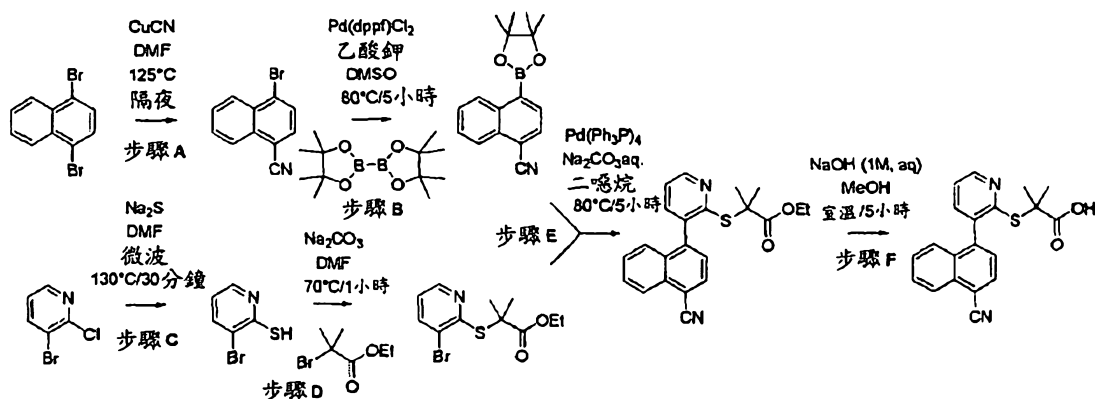
流程 I-D-b：



流程 I-D-c：



實例 4A：2-(3-(4-氯基萘-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸



步驟 A：4-溴-1-萘甲腈

將 1,4-二溴萘 (24.06 g, 84 mmol) 及 氰化銅 (6.02 g, 67 mmol) 於 DMF (85 mL) 中之混合物加熱至 125°C 隔夜。部分濃縮混合物以移除 DMF，且用氫氧化銨水溶液洗滌所得殘餘物並用乙酸乙酯萃取。濃縮有機層且藉由層析純化，得到 4-溴-1-萘甲腈 (5.13 g, 26%)。

步驟 B：4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲腈

將 4-溴-1-萘甲腈 (4.58 g, 19.7 mmol)、雙(頻哪醇)二硼 (5.00 g, 19.7 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.49 g, 0.6 mmol) 及乙酸鉀 (5.78 g, 59.1 mmol) 於 DMSO 中之混合物加熱至 80°C 維持 5 小時。用 1 M HCl 水溶液洗滌反應混合物，用乙酸乙酯萃取且藉由層析純化，得到 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲腈 (2.00 g, 36%)。

步驟 C：3-溴吡啶-2-硫醇

在微波照射下，在 130°C 下加熱 3-溴-2-氯吡啶 (0.769 g, 4 mmol) 及硫化鈉 (0.336 g, 6 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之混合物 0.5 小時。添加水 (50 mL) 及乙酸乙酯 (20 mL) 且分離各

層。使水層酸化至pH 6，導致形成沈澱物，藉由過濾分離該沈澱物且在真空下乾燥，得到呈黃色固體狀之產物(0.42 g，55%)。

步驟D：2-(3-溴吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯

將3-溴吡啶-2-硫醇(189 mg，1 mmol)、2-溴異丁酸乙酯(390 mg，2 mmol)及碳酸鈉(159 mg，1.5 mmol)於DMF(2 mL)中之混合物加熱至70°C維持1小時。用1 M HCl水溶液中和反應混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層經Mg₂SO₄乾燥，濃縮且藉由層析純化，得到2-(3-溴吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(0.271 g，89%)。

步驟E：2-(3-(4-氟基苯-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯

將2-(3-溴吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(271 mg，0.89 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-苯甲腈(248 mg，0.89 mmol)、肆三苯基膦鉍(51 mg，0.044 mmol)及碳酸鈉水溶液(2 M，1.5 mL，3 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且加熱至80°C維持5小時。用水洗滌混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層用Mg₂SO₄乾燥，濃縮且藉由層析純化，得到2-(3-(4-氟基苯-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(0.121 g，36%)。

步驟F：2-(3-(4-氟基苯-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸

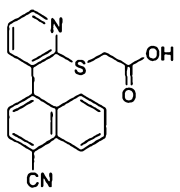
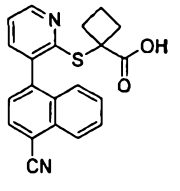
在室溫下，攪拌含2-(3-(4-氟基苯-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(121 mg，0.32 mmol)的氫氧化鈉水溶液(1 M，2 mL)及甲醇(5 mL)之混合物5小時。部分移除甲醇

且使所得殘餘物酸化，導致產物 2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-2-基硫基)-2-甲基丙酸沈澱。藉由過濾分離固體產物且在真空下乾燥(0.065 g, 0.187 mmol, 60%)。

^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.47 (s, 1H), 8.56 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 1.49 (s, 6H)。MS (m/z), M+1, 349.08。

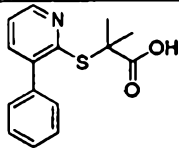
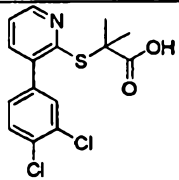
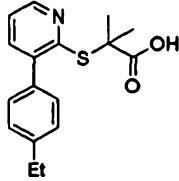
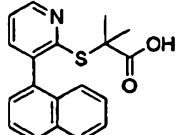
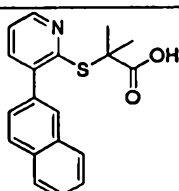
實例 4B、4C

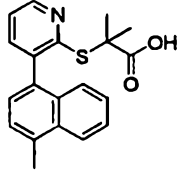
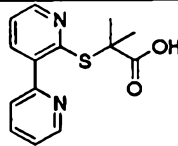
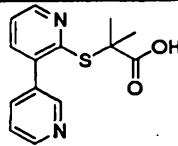
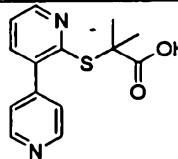
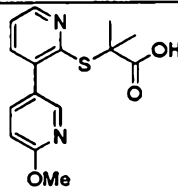
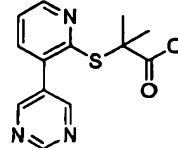
根據實例 4A 中所述之程序製備下表中之化合物。

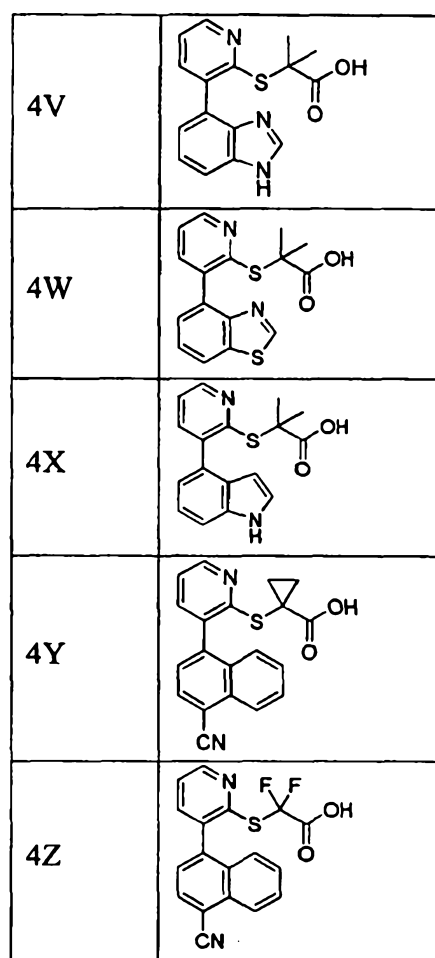
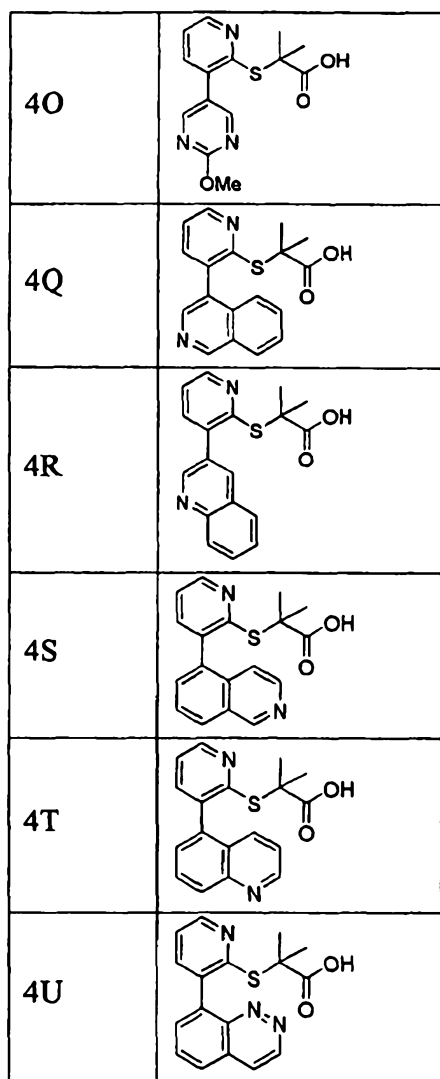
實例	結構	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm	MS (m/z), M+1
4B		8.64 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=7.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 3.74 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J=14.4$ Hz, 1H)	321.07
4C		12.80 (s, 1H), 8.54 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=4.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H)	360.93

實例 4D-4Z

根據實例 4A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
4D	
4E	
4F	
4G	
4H	

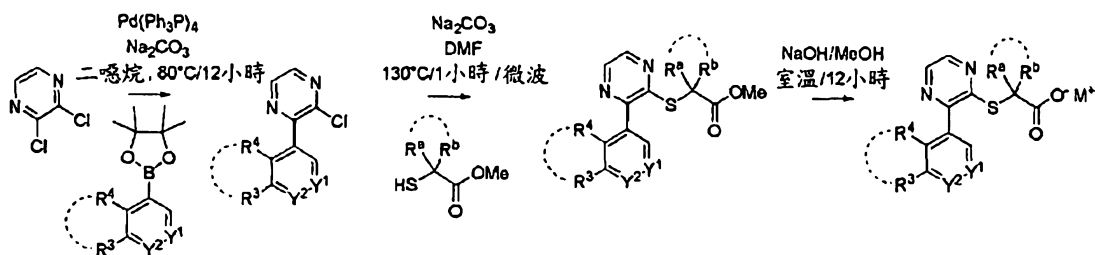
4I	
4J	
4K	
4L	
4M	
4N	



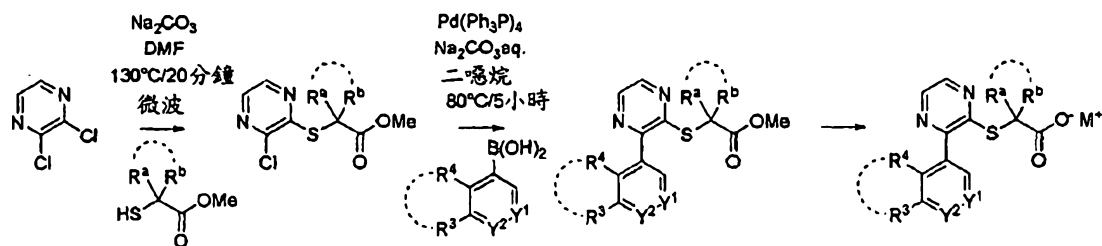
實例 5：製備式(I-E)之化合物

式(I-E)之化合物可根據以下所示通用流程來製備：

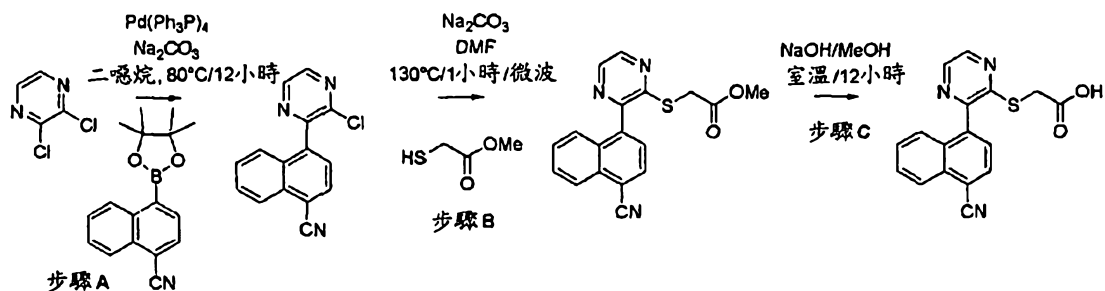
流程 I-E-a：



流程 I-E-b :



實例 5A：2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸



步驟 A：4-(3-氯吡嗪-2-基)-1-萘甲腈

將 2,3-二氯吡嗪 (2.98 mg, 2 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲腈 (0.558 g, 2 mmol)、肆三苯基膦鈀 (0.069 g, 0.06 mmol) 及碳酸鈉水溶液 (2 M, 3 mL, 6 mmol) 於二噁烷 (7 mL) 中之混合物加熱至 80°C 維持 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，用水洗滌，用乙酸乙酯萃取且藉由層析純化，得到 4-(3-氯吡嗪-2-基)-1-萘甲腈 (0.36 g, 68%)。

步驟 B：2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸甲酯

在微波照射下，將 4-(3-氯吡嗪-2-基)-1-萘甲腈 (0.16 g, 0.6 mmol)、巯基乙酸甲酯 (0.127 g, 1.2 mmol) 及碳酸鈉 (0.082 g, 0.78 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之混合物加熱至

130°C 維持 1 小時。用水洗滌混合物，用乙酸乙酯萃取且藉由層析純化，得到 2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸甲酯 (0.127 g, 63%)。

步驟 C：2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸

在室溫下，攪拌 2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸甲酯 (0.125 g, 0.37 mmol)、氫氧化鈉水溶液 (1 M, 0.5 mL) 及甲醇 (1 mL) 之混合物 12 小時。移除甲醇且用水洗滌混合物並用乙酸乙酯萃取。機層經 MgSO_4 乾燥有且濃縮至乾燥。固體殘餘物自乙酸乙酯及己烷再結晶，得到 2-(3-(4-氰基萘-1-基)吡嗪-2-基硫基)乙酸 (0.102 g, 86%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25°C) 12.60 (bs, OH), 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=7.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H)。

MS (m/z), $M+1=322.08$ 。

實例 5B-5Z

根據實例 5A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
5A	
5B	
5C	
5D	
5E	
5F	

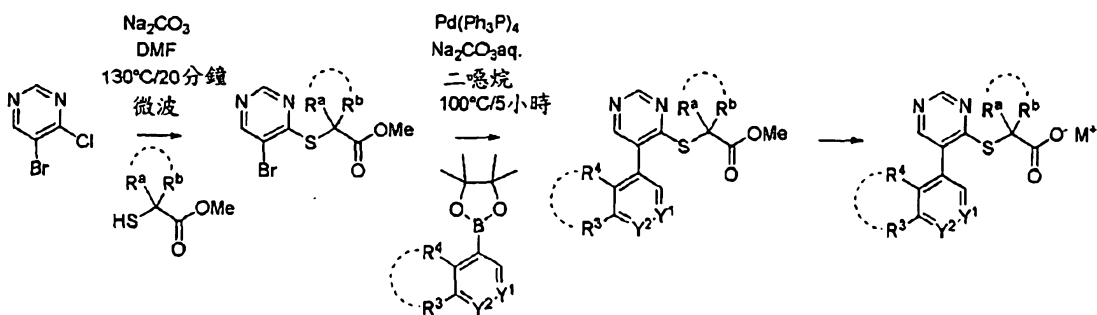
5G	
5H	
5I	
5J	
5K	
5L	

5M	
5N	
5O	
5Q	
5R	
5S	
5T	
5U	
5V	
5W	
5X	
5Y	
5Z	

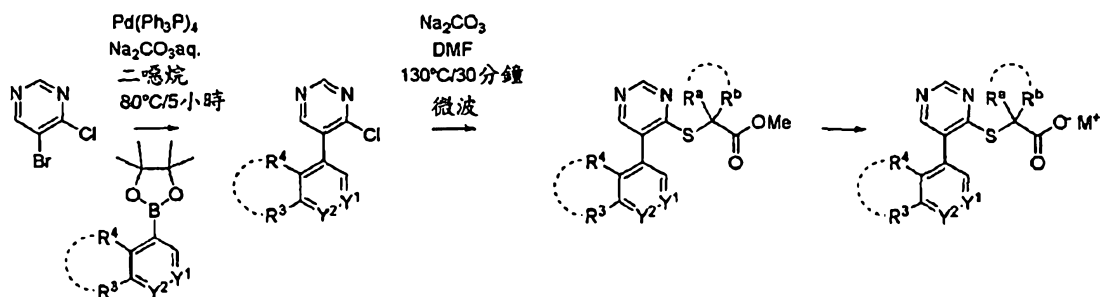
實例 6：製備式 (I-F) 之化合物

式 (I-F) 之化合物可根據以下所示通用流程製備：

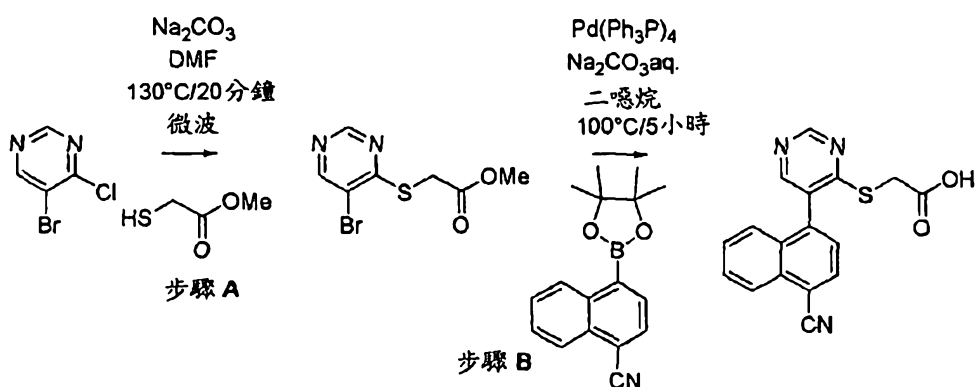
流程 I-F-a：



流程 I-F-b :



實例 6A：2-(5-(4-氯基萘-1-基)嘧啶-4-基硫基)乙酸



步驟 A：2-(5-溴嘧啶-4-基硫基)乙酸甲酯

在微波照射下，將4-氯-5-溴嘧啶(0.193 g，1.0 mmol)、2-巰基乙酸甲酯(0.116 g，1.1 mmol)及碳酸鈉(0.159 g，1.5 mmol)於DMF(0.7 mL)中之混合物加熱至150℃維持20分鐘。用水洗滌混合物，用乙酸乙酯萃取且藉由層析純化，得到2-(5-溴嘧啶-4-基硫基)乙酸甲酯(0.22 g，84%)。

步驟 B：2-(5-(4-氯基萘-1-基)嘧啶-4-基硫基)乙酸

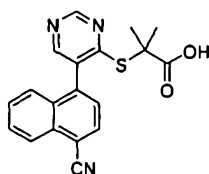
將2-(5-溴嘧啶-4-基硫基)乙酸甲酯(220 mg，0.84 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲腈(237 mg，0.85 mmol)、三苯基膦鉑(46 mg，0.04 mmol)及碳酸鈉水溶液(2 M，1.5 mL，3 mmol)於二噁烷(3 mL)中

之混合物加熱至100°C維持5小時。使反應混合物冷卻至室溫且添加氫氧化鈉水溶液(1 M, 30 mL)。用乙酸乙酯(2×20 mL)洗滌混合物，且使水層酸化至pH 4，導致形成沈澱物，藉由過濾分離沈澱物且在真空下乾燥，得到2-(5-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-4-基硫基)乙酸(143 mg, 53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.80 (bs, OH), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H)。

MS (*m/z*), *M*+1, 322.08。

實例 6B： 2-(5-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸



根據實例 6A 中所述之程序，在步驟 A 中使用 2-巰基-2-甲基丙酸甲酯替代 2-巰基乙酸甲酯來製備 2-(5-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-4-基硫基)-2-甲基丙酸。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 12.70 (bs, OH), 9.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H)。

MS (*m/z*), *M*+1, 350.08。

實例 6C-6F

實例	結構	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm	MS (m/z) M+1
6C		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) 8.94 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 1.75 (s, 6H) °	299.94
6D		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) 11.4 (bs, COOH), 8.94 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.96-3.10 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 6H) °	311.95
6E		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) 12.58 (bs, COOH), 8.89 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 5.32 (t, $J=6.0$ Hz, OH), 4.59 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 1.62 (s, 6H) °	305.00
6F		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C) 12.7 (bs, COOH), 8.86 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.5 (s, 4H), 5.34 (t, $J=6.0$ Hz, OH), 4.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.74-3.85 (m, 2H), 2.06-2.30 (m, 6H) °	317.01

實例 6G-5Z

根據實例 6A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
6G	
6H	

6I	
6G	

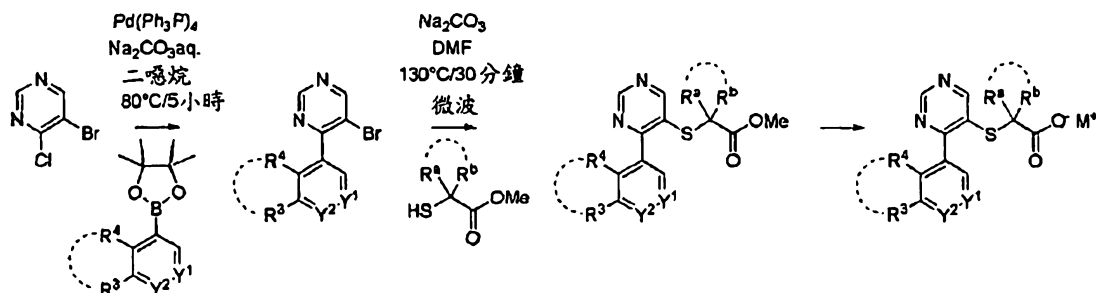
6K	
6L	
6M	
6N	
6O	
6P	
6Q	
6R	
6T	
6CC	

6U	
6V	
6W	
6X	
6Y	
6Z	
6AA	
6AA	
6BB	
6DD	

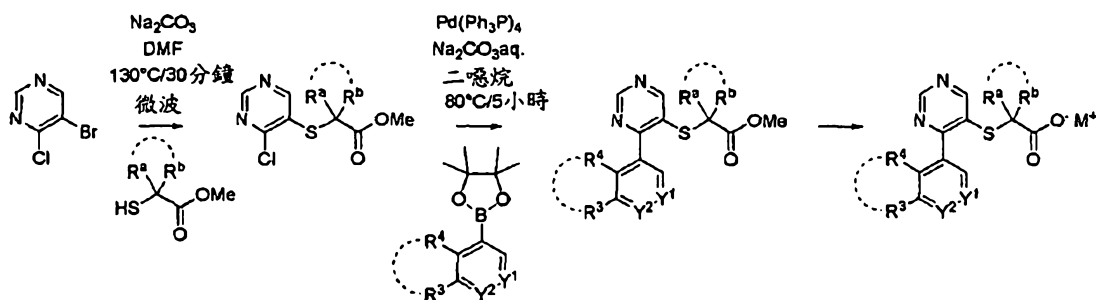
實例 7：製備式(I-G)之化合物

式(I-G)之化合物可根據以下所示通用流程來製備：

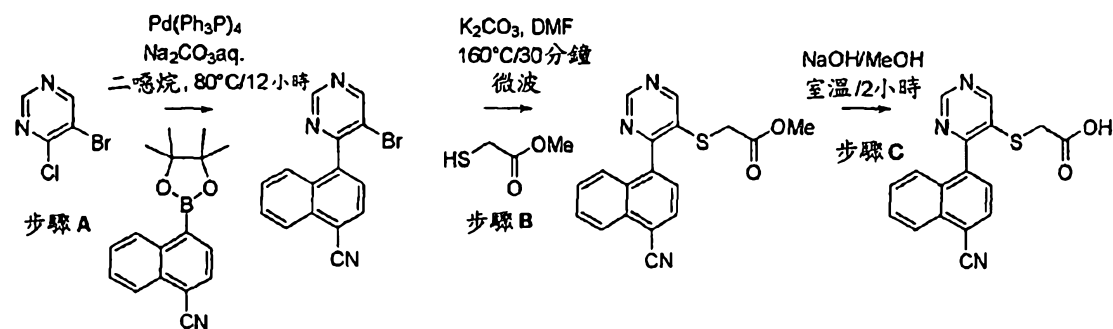
流程 I-G-a：



流程 I-G-b：



實例 7A：2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘓啶-5-基硫基)乙酸



步驟 A：4-(5-溴嘓啶-4-基)-1-萘甲腈

將 4-氯-5-溴嘓啶 (193 mg, 1 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼啉-2-基)-1-萘甲腈 (279 mg, 1 mmol)、肆三苯基膦鈰 (0.023 g, 0.02 mmol) 及碳酸鈉水溶液 (2 M, 1.5 mL, 3 mmol) 於二噁烷 (3 mL) 中之混合物加熱至 80°C 維持 12 小時。冷卻反應混合物至室溫，用水洗滌，用乙酸乙酯

萃取且藉由層析純化，得到 4-(5-溴嘧啶-4-基)-1-萘甲腈 (214 mg, 69%)。

步驟 B： 2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-5-基硫基)乙酸甲酯

在微波照射下，將 4-(5-溴嘧啶-4-基)-1-萘甲腈 (45 mg, 0.14 mmol)、巰基乙酸甲酯 (74 mg, 0.7 mmol) 及碳酸鉀 (27 mg, 0.2 mmol) 於 DMF (0.6 mL) 中之混合物加熱至 160°C 維持 0.5 小時。用水洗滌混合物，用乙酸乙酯萃取且藉由層析純化，得到 2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-5-基硫基)乙酸甲酯 (22 mg, 47%)。

步驟 C： 2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-5-基硫基)乙酸

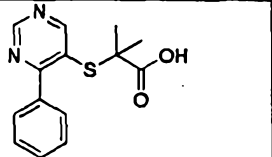
在室溫下，攪拌 2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-5-基硫基)乙酸甲酯 (22 mg, 0.065 mmol)、氫氧化鈉水溶液 (1 M, 0.5 mL) 及甲醇 (1 mL) 之混合物 2 小時。移除甲醇且添加氫氧化鈉水溶液 (1 M, 1 mL) 及乙酸乙酯 (3 mL)。移除水層，酸化且用乙酸乙酯萃取。將第二有機層濃縮至乾燥，得到 2-(4-(4-氰基萘-1-基)嘧啶-5-基硫基)乙酸 (19 mg, 91%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 25°C) 9.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (bs, 1H), 8.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 1H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H)。

MS (m/z), $M+1=322.08$ 。

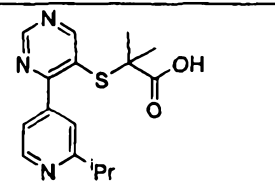
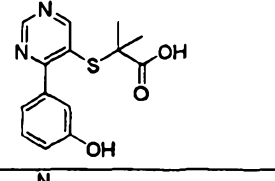
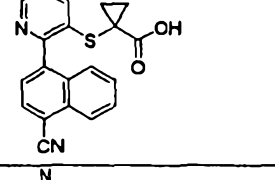
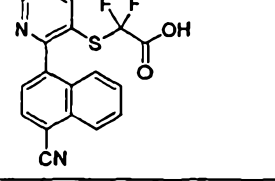
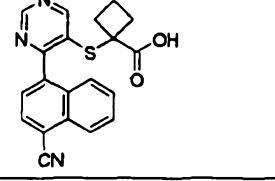
實例 7B-7Z

根據實例 7A 中所述之程序製備下表中之化合物。

實例	結構
7B	

7C	
7D	
7E	
7F	
7G	
7H	
7I	
7J	
7K	

7L	
7N	
7O	
7P	
7Q	
7R	
7S	
7T	
7U	

7V	
7W	
7X	
7Y	
7Z	

II. 生物學評估

實例 8：用 URAT1-模型檢測法評估

如 ATCC 所述，使 HEK293 人類胚腎細胞 (ATCC# CRL-1573) 在 EMEM 組織培養基中，在 5% CO₂ 及 95% 空氣氛圍下繁殖。如製造商所述，使用 L2000 轉染試劑 (Invitrogen)，用模型 URAT1 構築體轉染 HEK293 細胞。24 小時後，將經轉染細胞分至 10 cm 組織培養板中並生長 1 天，之後用含有最終濃度為 0.5 mg/ml 之 G418 (Gibco) 的新鮮生長培養基置換該培養基。約 8 天後選擇耐藥性群落，並接著測試 ¹⁴C-尿酸轉運活性。將 HEK293/URAT1-模型細胞以每孔 125,000 個細胞之密度塗鋪於已塗佈聚-D-離胺酸之 96 孔板上。

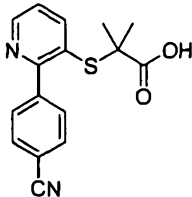
使細胞在恆溫箱中，在37°C下生長隔夜(20-26小時)。使分析板達到室溫，且用250 μ l洗滌緩衝液(125 mM葡糖酸鈉、10 mM Hepes pH 7.3)洗滌一次，以洗出培養基。將化合物或媒劑與 14 C-尿酸一起添加於檢測緩衝液中，使得最終濃度為125 μ M尿酸且放射比活性為54 mCi/mmol。檢測緩衝液為125 mM葡糖酸鈉、4.8 mM葡糖酸鉀、1.2 mM磷酸二氫鉀、1.2 mM硫酸鎂、1.3 mM葡糖酸鈣、5.6 mM葡萄糖、25 mM HEPES pH 7.3。在室溫下培育分析板10分鐘，接著用50 μ l洗滌緩衝液洗滌3次且用250 μ l洗滌緩衝液洗滌3次。添加Microscint 20閃爍流體且在室溫下培育板至平衡隔夜。接著在TopCount板讀取器上讀取分析板且得到EC50值。(參見Enomoto等人，Nature, 2002, 417, 447-451及Anzai等人，J. Biol. Chem., 2004, 279, 45942-45950)。

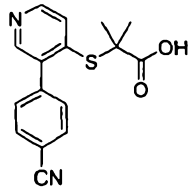
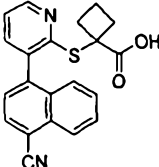
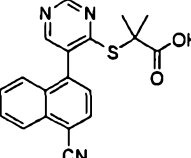
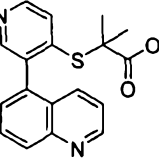
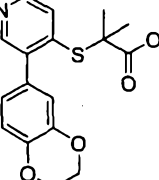
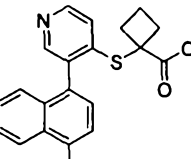
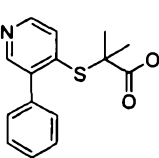
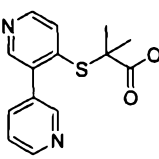
如本文所述之化合物根據如上對於URAT-1模型檢測法描述之方案進行測試；結果展示於下表中，其中：

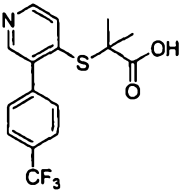
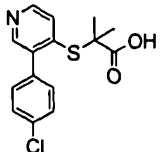
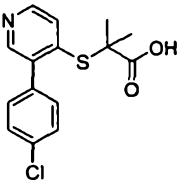
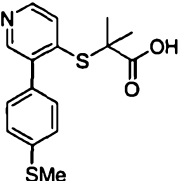
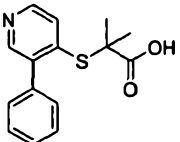
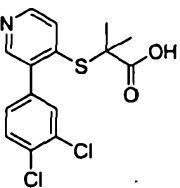
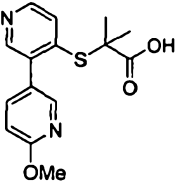
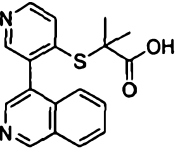
A表示EC₅₀值在 ≤ 10 μ M至 >0.5 μ M範圍內；

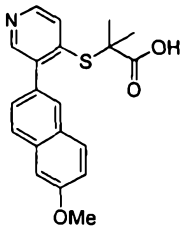
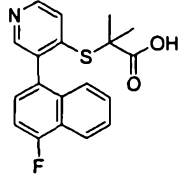
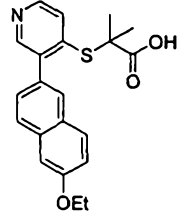
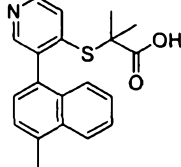
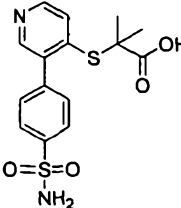
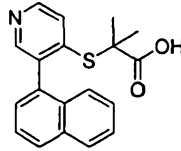
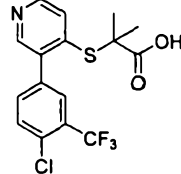
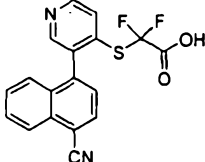
B表示EC₅₀值在 ≤ 0.5 μ M至 >0.05 μ M範圍內；及

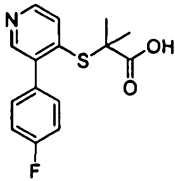
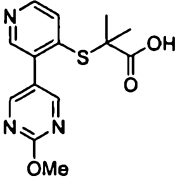
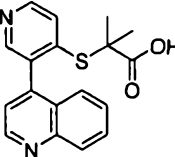
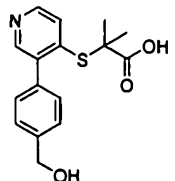
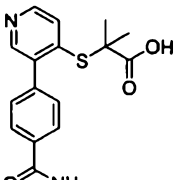
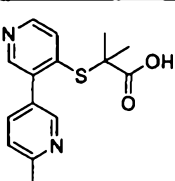
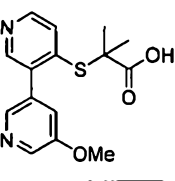
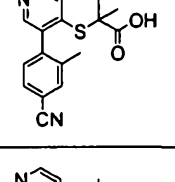
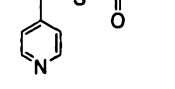
C表示EC₅₀值在 ≤ 0.05 μ M至 >0.001 μ M範圍內。

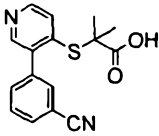
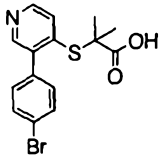
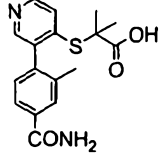
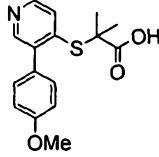
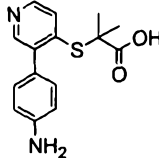
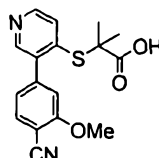
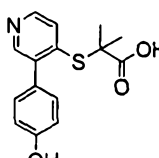
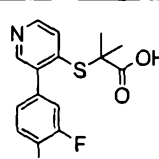
實例	結構	URAT1 EC50活性分級
1A		B

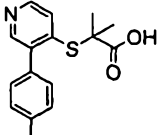
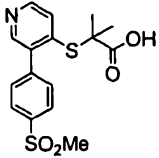
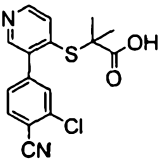
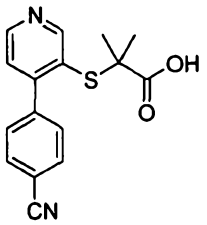
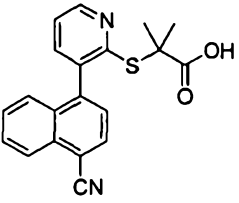
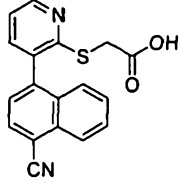
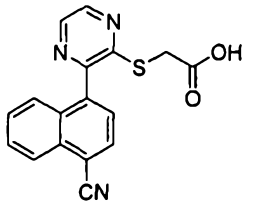
實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2A		C
4C		B
6B		A
2H		B
2I		A
2J		C
2K		B
2M		A

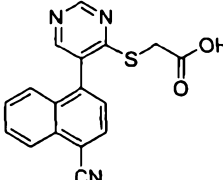
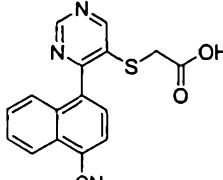
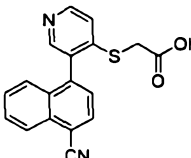
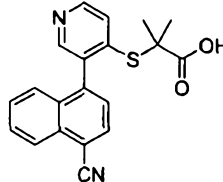
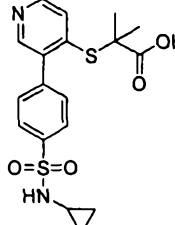
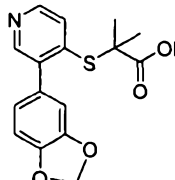
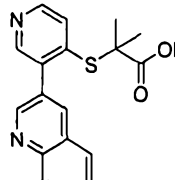
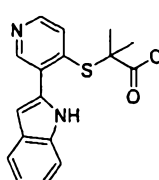
實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2N		B
2O		C
2P		C
2Q		B
2R		A
2S		B
2T		B
2U		B

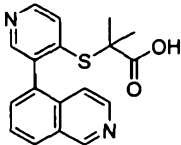
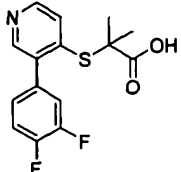
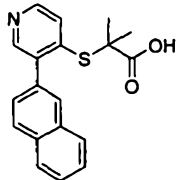
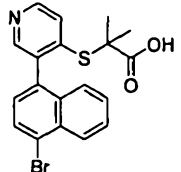
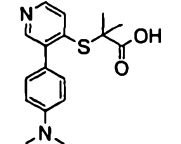
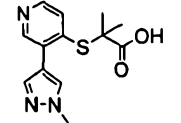
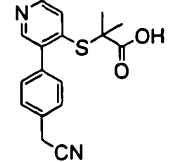
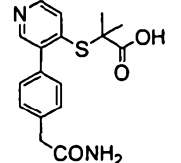
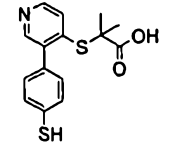
實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2V		A
2X		C
2Y		A
2BB		B
2CC		B
2DD		B
2EE		B
2FF		A

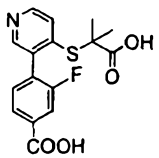
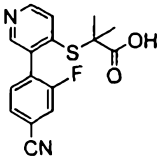
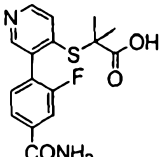
實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2GG		B
2HH		A
2II		B
2JJ		C
2KK		B
2LL		A
2MM		B
2NN		C
2PP		C

實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2TT		B
2UU		C
2VV		A
2WW		B
2XX		B
2YY		A
2ZZ		B
2AAA		C
2BBB		B

實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2CCC		B
2DDD		B
2EEE		B
2FFF		C
3A		A
4A		B
4B		A
5A		A

實例	結構	URAT1 EC50活性分級
6A		A
7A		A
2B		A
2C		C
2D		B
2E		A
2F		B
2G		A

實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2L		A
2W		B
2Z		A
2AA		B
2OO		A
2QQ		A
2RR		A
2SS		A
2GGG		B

實例	結構	URAT1 EC50活性分級
2HHH		A
2III		C
2JJJ		B

本文所述之實例及實施例僅出於說明性目的且向熟習此項技術者提出之各種修改及改變將包括在本申請案之精神及範圍內及隨附申請專利範圍之範疇內。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：10020935

※申請日：100.6.15

※IPC 分類：C07D; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

硫乙酸酯/鹽組合物及其使用方法

THIOACETATE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

二、中文發明摘要：

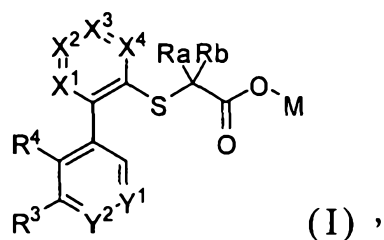
本文描述適用於調節血液尿酸含量之化合物、含有該等化合物之調配物及其使用方法。在一些實施例中，本文所述之化合物係用於治療或預防與尿酸含量異常相關之病症。

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 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.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



其中：

R^a 及 R^b 係選自H、鹵素、 C_1 至 C_6 烷基；或 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員或6員環；

M為H、 C_{1-3} 烷基或醫藥學上可接受之陽離子；

X^1 為N、CH、C(鹵素)或C(C_1 - C_4 烷基)；

X^2 為N或CH；

X^3 為N、CH、C(鹵素)或C(C_1 - C_4 烷基)；

X^4 為N或CH；其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之至少一者為N；

Y^1 為N或 CR^1 ；

Y^2 為N或 CR^2 ；

R^1 為H、 CF_3 、 CH_3 、 OCH_3 、F或Cl；

R^2 為H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基、環丙基、環丁基、 CF_3 、OH、 OCH_3 、乙氧基、SH、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $C(CH_3)_2OH$ 、Cl、F、CN、COOH、 $COOR^{2'}$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR^{2'}$ 或 SO_2NH_2 ；其中 $R^{2'}$ 為H或 C_{1-3} 烷基；

R^3 為H、鹵素、-CN、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基；且

R^4 為 H、鹵素、-CN、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基；或
 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視
 情況含有一或兩個選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員或 6 員
 環，其中該 5 員或 6 員環可為飽和環、不飽和環或芳族
 環；

且其限制條件為：

若 X^2 及 X^4 皆為 N，則 X^1 不可為 C(鹵素)；或

若 X^2 及 X^4 皆為 N，則 R^4 不可為 Cl；或

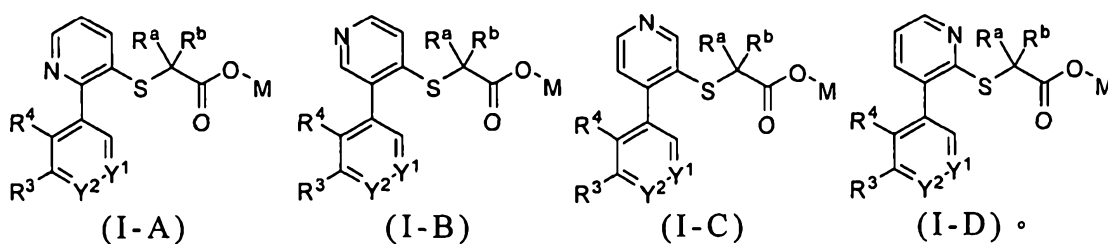
若 X^2 及 X^4 皆為 N，則 Y^2 不可為 C-Cl；

若 X^1 及 X^2 皆為 N，則 X^3 不可為 C-Cl；

且其限制條件為該式(I)化合物不為 1-(3-(4-氟基苯基)
 吡啶-4-基硫基)環丙烷甲酸。

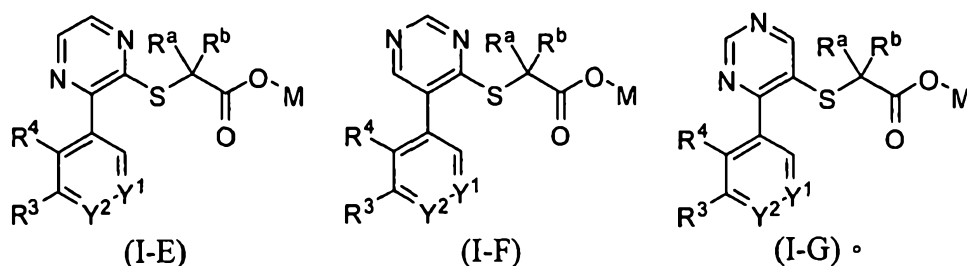
2. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之一者為 N。

3. 如請求項 2 之化合物，其具有式(I-A)、(I-B)、(I-C)或(I-D)：

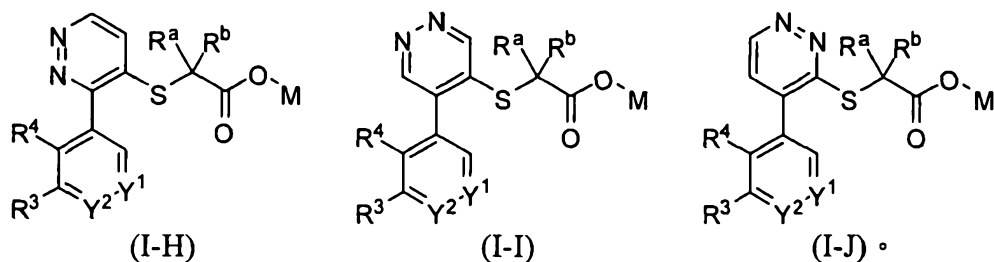


4. 如請求項 1 之化合物，其中 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中之兩者為 N。

5. 如請求項 4 之化合物，其具有式(I-E)、(I-F)或(I-G)：



6. 如請求項4之化合物，其具有式(I-H)、(I-I)或(I-J)：



7. 如請求項1之化合物，其中

R^3 為 H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F 或 Cl；且

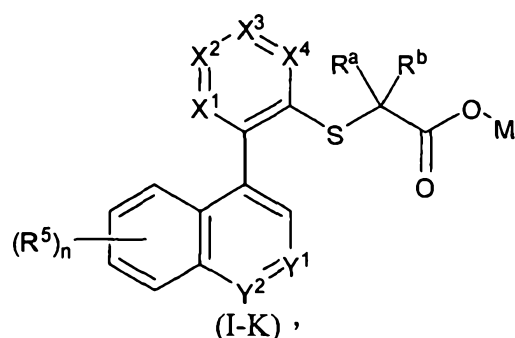
R^4 為 H、 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、F 或 Cl。

8. 如請求項7之化合物，其中 R^3 及 R^4 皆為 H。

9. 如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之視情況含有一或兩個選自 O、N 及 S 之雜原子的 5 員或 6 員環，其中該 5 員或 6 員環可為飽和環、不飽和環或芳族環。

10. 如請求項1之化合物，其中 R^3 及 R^4 與其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 6 員芳族環。

11. 如請求項10之化合物，其具有式(I-K)：



其中 n 為 1、2、3 或 4；且

各 R^5 係獨立地選自 H、甲基、乙基、丙基、異丙基、第

三丁基、環丙基、環丁基、 CF_3 、 OH 、 OCH_3 、乙氧基、 SH 、 SCH_3 、 SCH_2CH_3 、 CH_2OH 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 Cl 、 F 、 CN 、 COOH 、 $\text{COOR}^{5'}$ 、 CONH_2 、 $\text{CONHR}^{5'}$ 或 SO_2NH_2 ；其中 $\text{R}^{5'}$ 為 H 或 C_{1-3} 烷基。

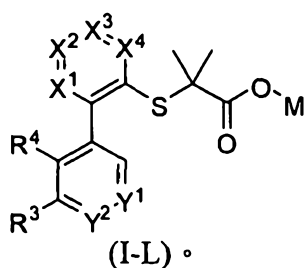
12. 如請求項 1 之化合物，其中

R^a 為 H 或 CH_3 ；且

R^b 為 H 或 CH_3 。

13. 如請求項 12 之化合物，其中 R^a 及 R^b 皆為 CH_3 。

14. 如請求項 13 之化合物，其具有式 (I-L)：



15. 如請求項 14 之化合物，其中

X^1 為 CH ；

X^2 為 N ；

X^3 為 CH ；且

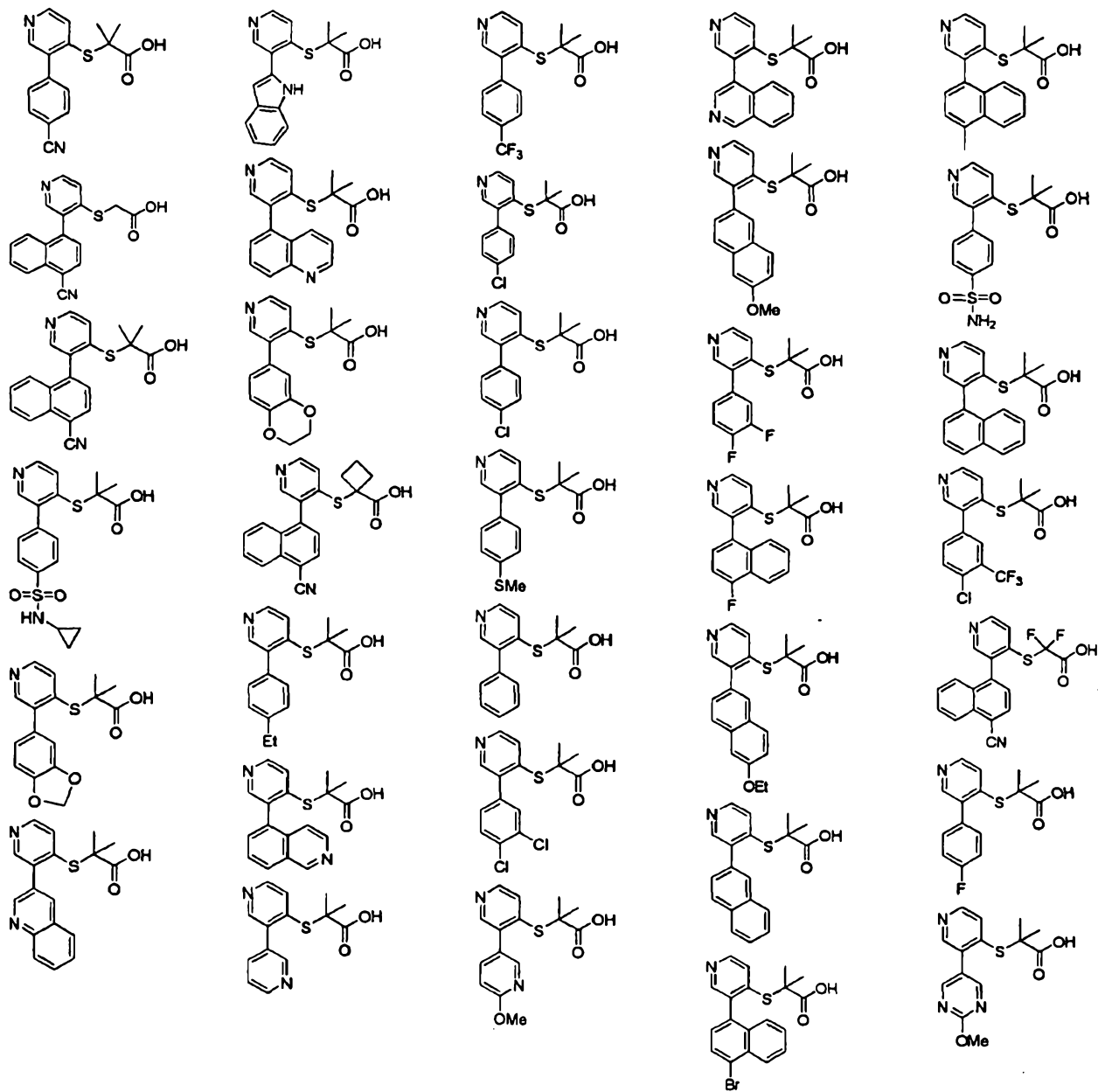
X^4 為 CH 。

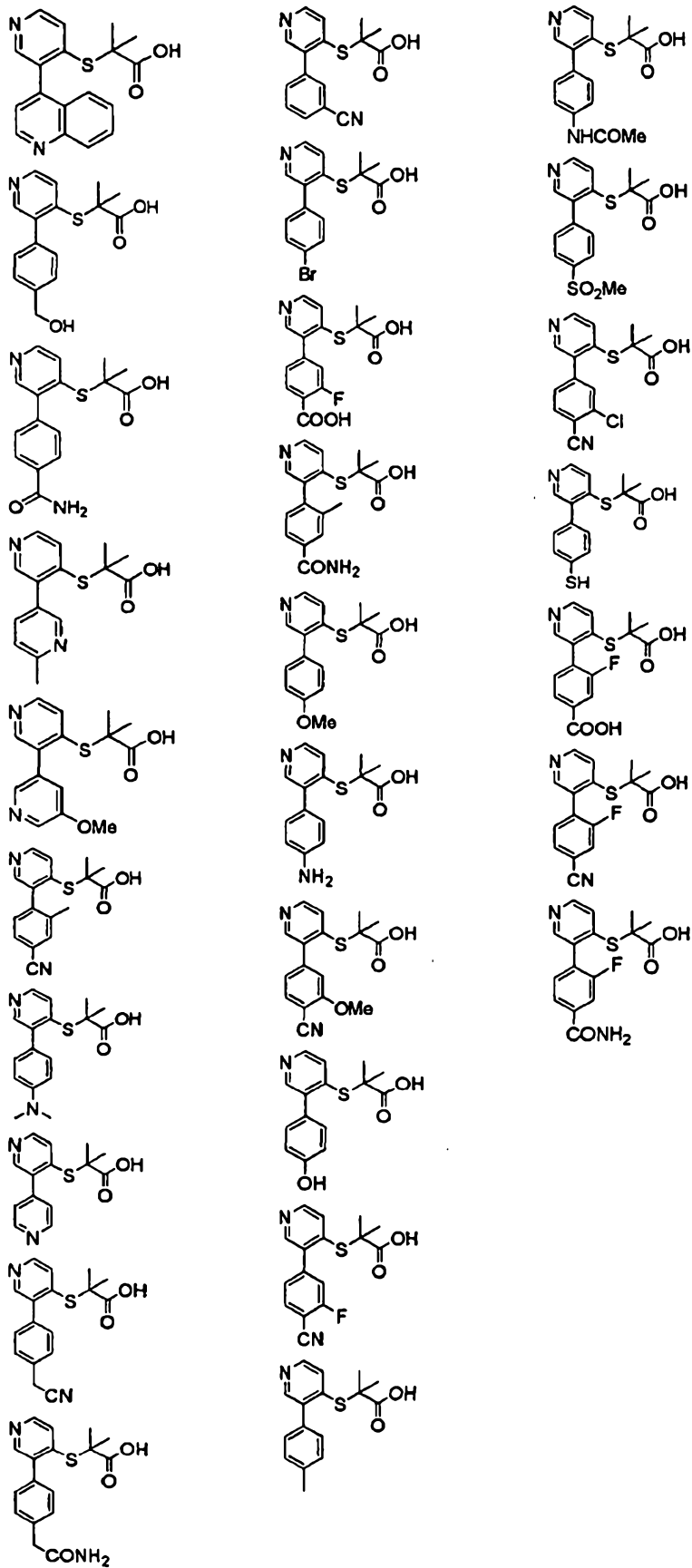
16. 如請求項 15 之化合物，其中

Y^1 為 CR^1 ；且

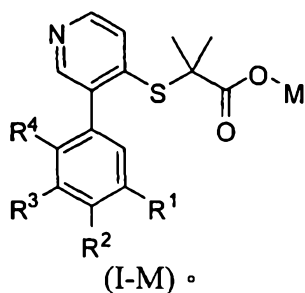
Y^2 為 CR^2 。

17. 如請求項 3 之化合物，其具有式 (I-B)，係選自由以下組成之群：





18. 如請求項16之化合物，其具有式(I-M)：



19. 如請求項18之化合物，其中 R^1 、 R^3 及 R^4 皆為H。

20. 如請求項1之化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成視情況含有一或兩個選自O、N及S之雜原子的3員、4員、5員或6員環。

21. 如請求項20之化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員、4員、5員或6員環。

22. 如請求項21之化合物，其中 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成3員環。

23. 如請求項1之化合物，其中M為H。

24. 如請求項1之化合物，其中M為 C_1 - C_3 烷基。

25. 如請求項1之化合物，其中M為醫藥學上可接受之陽離子。

26. 如請求項25之化合物，其中該醫藥學上可接受之陽離子為 Na^+ 、 Li^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 NH_4^+ 、四甲銨、四乙銨、甲胺基、二甲胺基、三甲胺基或三乙胺基。

27. 一種式(I)化合物之用途，其係用於製造用於降低人類之血清尿酸含量的藥物。

28. 一種式(I)化合物之用途，其係用於製造用於治療患有痛風之人類之高尿酸血症的藥物。

29. 一種式(I)化合物之用途，其係用於製造用於治療人類之高尿酸血症的藥物。
30. 一種式(I)化合物之用途，其係用於製造用於治療人類之痛風的藥物。
31. 一種式(I)化合物之用途，其係用於製造用於治療或預防個體之以組織或器官尿酸含量異常為特徵之病狀的藥物。
32. 如請求項31之用途，其中該病狀為痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、勒-奈二氏症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、凱-賽二氏症候群(Kelley-Seegmiller syndrome)、腎病、腎結石、腎衰竭、關節發炎、關節炎、尿石症、鉛中毒、副甲狀腺亢進症、牛皮癬、類肉瘤病、次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HPRT)缺乏症或其組合。
33. 如請求項31之用途，其中該病狀為痛風。
34. 如請求項27至31中任一項之用途，其中該藥物進一步包含有效治療痛風之第二藥劑或與該第二藥劑組合使用。
35. 如請求項34之用途，其中該第二藥劑為URAT 1抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑、黃嘌呤去氫酶、黃嘌呤氧化還原酶抑制劑或其組合。
36. 如請求項34之用途，其中該第二藥劑為別嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat)、FYX-051或其組合。

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：