

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，※)

※ 申請案號： 97 1 3 6 6 4 1

※ 申請日期： 97. 9. 2 4

※IPC 分類：

A61K	31/505	2006. 01
C07D	239/38	2006. 01
C07D	239/42	2006. 01
A61P	1/04.	2006. 01
A61P	11/06.	2006. 01
A61P	19/02.	2006. 01
A61P	37/08.	2006. 01

一、發明名稱：(中文/英文)

做為 CRTH2 拮抗劑之經 2-S-苄基取代之嘧啶

2-S-BENZYL SUBSTITUTED PYRIMIDINES AS CRTH2
ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商艾堤密製藥公司

ACTIMIS PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中文/英文)

凱文 貝肯

BACON, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地牙哥市治療路10835號200室

10835 ROAD TO THE CURE, SUITE 200, SAN DIEGO, CA 92121,

U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 黎泰偉
LY, TAI WEI
2. 賈瑞特 T 波特
POTTER, GARRETT T.
3. 瑪莉 查特爾 S Y 崔
TRAN, MARIE CHANTAL S.-Y.

國 籍：(中文/英文)

1. 加拿大 CANADA
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年09月25日；60/995,387
- 2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

- 1.
- 2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本文提供具有 CRTH2(在 Th2 細胞上表現之 G-蛋白-偶合化學吸引劑受體)拮抗劑活性之 2-S-苄基嘧啶化合物，其可用於預防及治療與 CRTH2 活性相關之疾病，包括治療過敏性疾病、嗜酸性粒細胞相關疾病及嗜鹼性粒細胞相關疾病。

本文主張對 2007 年 9 月 25 日申請且標題為 "2-S-benzyl substituted pyrimidines as CRTH2 antagonists" 之美國臨時專利申請案第 60/995,387 號之優先權。上述參考申請案係全文以引用方式併入本文中。

【先前技術】

CRTH2 係在 Th2 細胞、嗜酸性粒細胞及嗜鹼性粒細胞上表現之 G 蛋白偶聯化學引誘劑受體 (Nagata 等人，*J. Immunol.*，162，1278-1286，1999；Hirai 等人，*J. Exp. Med.*，193，255-261，2001)。

在過敏性疾病(例如哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎)中觀察到 Th2 極化 (Romagnani, S., *Immunology Today*, 18: 263-266, 1997；Hammad 等人，*Blood*, 98: 1135-1141, 2001)。Th2 細胞藉由產生 Th2 細胞因子(例如 IL-4、IL-5 及 IL-13)來調節過敏性疾病 (Oriss 等人，*J. Immunol.*，162: 1999-2007, 1999；Viola 等人，*Blood*, 91:2223-2230, 1998；Webb 等人，*J. Immunol.*，165: 108-113, 2000；Dumont, F.J., *Exp. Opin. Ther. Pat.*，12: 341-

367, 2002)。在過敏性疾病中該等Th2細胞因子直接或間接誘導諸如嗜酸性粒細胞及嗜鹼性粒細胞等效應細胞之遷移、活化、引發及存活延長(Sanz等人, *J. Immunol.*, 160: 5637-5645, 1998; Pope等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 594-601, 2001; Teran, L.M., *Clin. Exp. Allergy*, 29: 287-290, 1999)。

在過敏性疾病中自肥大細胞及其他重要效應細胞產生前列腺素D₂ (PGD₂)(CRTH2之配體)(Nagata等人, *FEBS Lett.*, 459: 195-199, 1999; Hirai等人, *J. Exp. Med.*, 193: 255-261, 2001)。藉由PGD₂活化CRTH2可誘導Th2細胞及嗜酸性粒細胞之遷移及活化, 此表明在過敏性疾病中CRTH2可具有促炎症作用(Hirai等人, *J. Exp. Med.*, 193: 255-261, 2001; Gervais等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108: 982-988, 2001)。因此, 抑制CRTH2與PGD₂結合之拮抗劑應可用於治療過敏性疾病, 例如哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎。

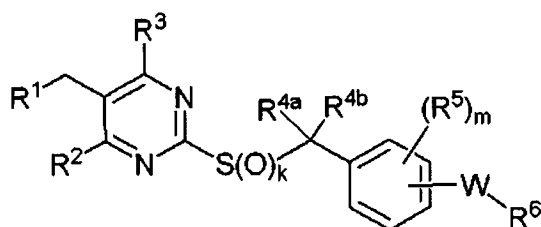
此外, 實驗證據表明嗜酸性粒細胞對鼻竇炎(Hamilos等人, *Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol.*, 15: 443-450, 1996; Fan等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106: 551-558, 2000)及丘-施氏症候群(Churg-Strauss syndrome)(Coffin等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 101: 116-123, 1998)有促進作用。在該等患者之組織中, 可觀察到肥大細胞與嗜酸性粒細胞共定位(Khan等人, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 106: 1096: 1101, 2000)。表明自肥大細胞產生之PGD₂誘導嗜酸性粒細

胞之募集反應。因此，CRTH2拮抗劑亦可用於治療其他嗜酸性粒細胞相關疾病，例如丘-施氏症候群及鼻竇炎。由於在嗜鹼性粒細胞上大量表現CRTH2，因此CRTH2拮抗劑可用於治療某些嗜鹼性粒細胞相關疾病，例如嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性粒細胞性白細胞增多。

因此，業內需要研發具有CRTH2拮抗劑活性之化合物以治療CRTH2介導之病症或疾病。

【發明內容】

本文提供作為CRTH2拮抗劑之2-S-苄基嘧啶化合物、含有該等化合物之醫藥組合物及使用其之方法。在某些實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化合物具有下式：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中變量經選擇以使所得化合物可顯示作為CRTH2拮抗劑之活性。

本文提供含有上式化合物及醫藥上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。本文亦提供藉由投與本文所提供化合物及組合物來治療CRTH2介導疾病或其症狀之方法。

在某些實施例中，本文提供藉由使CRTH2受體與本文所提供化合物或組合物接觸來調節該受體作用之方法。在一

實施例中，本文提供藉由使CRTH2受體與本文所提供化合物或組合物接觸來拮抗該受體作用之方法。在另一實施例中，本文提供治療與CRTH2受體活性相關之疾病或病況之一或多種症狀之方法，該等疾病或病況包括(但不限於)過敏性疾病、嗜酸性粒細胞相關疾病、嗜鹼性粒細胞相關疾病、或炎症性疾病。在其他實施例中，本文提供治療疾病或病況或其症狀之方法，其中該疾病或病況選自由以下組成之群：哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、過敏性結膜炎、丘-施氏症候群、鼻竇炎、嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹、嗜鹼性粒細胞性白細胞增多、乾癬、濕疹、炎症性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、COPD(慢性阻塞性肺病)及關節炎。

【實施方式】

定義

除非另外定義，否則本文所用所有技術及科學術語皆具有與熟習本發明所屬技術者通常所瞭解意義相同之含義。所有專利、申請案、已公開申請案及其他出版物皆係全文以引用方式併入本文中。除非另外說明，否則在本文中對於一個術語存在複數種定義時，此部分中之定義優先。

本文所用化合物之醫藥上可接受之衍生物包括其鹽、酯、烯醇醚、烯醇酯、縮醛、縮酮、原酸酯、半縮醛、半縮酮、溶劑合物、水合物或前藥。該等衍生物可由熟習此項技術者使用用於該衍生之已知方法容易地製備。可將所

製造化合物投與動物或人類而實質上不產生毒性效應，且該等化合物具有醫藥活性或為前藥。

醫藥上可接受之鹽包括(但不限於)胺鹽，例如(但不限於)N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、氫、二乙醇胺及其他羥基烷基胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、普魯卡因(procaine)、N-苄基苯乙胺、1-對-氯苄基-2-吡咯啉-1'-基甲基-苯并咪唑、二乙胺及其他烷基胺、六氫吡嗪及三(羥甲基)胺基甲烷；鹼金屬鹽，例如(但不限於)鋰、鉀及鈉；鹼土金屬鹽，例如(但不限於)鋇、鈣及鎂；過渡金屬鹽，例如(但不限於)鋅；及其他金屬鹽，例如(但不限於)磷酸氫二鈉及磷酸二鈉；且亦包括(但不限於)無機酸之鹽，例如(但不限於)鹽酸鹽及硫酸鹽；及有機酸之鹽，例如(但不限於)乙酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、丁酸鹽、戊酸鹽及富馬酸鹽。

本文所提供化合物之醫藥上可接受之鹽亦包括其酸式及鹼式鹽。

適宜酸式鹽係由形成非毒性鹽之酸形成。實例包括(但不限於)：乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、羥苯醯苯酸鹽、氫氯酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺

酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、茶酸鹽、2-茶磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥茶酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥萘甲酸鹽。

適宜鹼式鹽係由可形成非毒性鹽之鹼形成。實例包括鋁鹽、精胺酸鹽、苜星青黴素鹽、鈣鹽、膽鹼鹽、二乙胺鹽、二醇胺鹽、甘油鹽、離胺酸鹽、鎂鹽、葡胺鹽、醇胺鹽、鉀鹽、鈉鹽、胺丁三醇鹽及鋅鹽。

關於適宜鹽之綜述參見 Stahl 及 Wermuth 之 **Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use**(Wiley-VCH, 2002)。

醫藥上可接受之酯包括(但不限於)酸性基團之烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基及環烷基酯，該等酸性基團包括(但不限於)羧酸、磷酸、次磷酸、磺酸、亞磺酸及硼酸。醫藥上可接受之烯醇醚包括(但不限於)式 $C=C(OR)$ 之衍生物，其中 R 為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基或雜環基。醫藥上可接受之烯醇酯包括(但不限於)式 $C=C(OC(O)R)$ 之衍生物，其中 R 為氫、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或環烷基。醫藥上可接受之溶劑合物及水合物係化合物與一或多個溶劑或水分子之錯合物，或與 1 至約 100、或 1 至約 10、或 1 至約 2、3 或 4 個溶劑或水分子之錯合物。

本文所用術語"溶劑合物"係指包含本發明化合物及一或多個醫藥上可接受之溶劑分子(例如乙醇)之分子錯合物。當溶劑為水時，使用術語"水合物"。

本文所用"治療"意指其中改善或有益地改變疾病或病症之一或多種症狀之任一方式。治療亦涵蓋本文組合物之任何醫藥用途，例如用於治療CTR_{H2}介導之疾病或病症、或其中涉及CTR_{H2}活性之疾病或病症。

本文所用"IC₅₀"係指在量測反應(例如調節CTR_{H2}活性)之分析中達到最大反應之50%抑制之具體測試化合物的量、濃度或劑量。

應瞭解本文所提供化合物可含有對掌性中心。該等對掌性中心可具有(R)或(S)構型，或可為其混合物。因此，本文所提供化合物可為純對映異構物，或為立體異構物或非對映異構物混合物。在胺基酸殘基情況下，該等殘基可為L-或D-形式。天然存在的胺基酸殘基之構型一般為L型。若無特別說明，則殘基為L形式。本文所用術語"胺基酸"係指 α -胺基酸，其係外消旋或具有D-或L-構型。在胺基酸名稱前之標誌"d"(例如dAla、dSer、dVal等)係指胺基酸之D-異構體。在胺基酸名稱前之標誌"dl"(例如dlPip)係指胺基酸之D-與L-異構體之混合物。應理解，本文所提供化合物之對掌性中心可在體內發生差向異構。因此，熟習此項技術者可瞭解，對於在體內發生差向異構之化合物而言，以其(R)形式投與該等化合物等效於以其(S)形式投與該等化合物。

本文所用"基本純淨"意指根據標準分析方法確定為足夠同質而表現為不含易檢測出之雜質，該等分析方法係由熟習此項技術者使用來評價該純度，例如薄層層析(TLC)、凝膠電泳、高效液相層析(HPLC)及質譜(MS)；或意指足夠純淨以至於進一步純化無法對物質之物理及化學性質(例如酶及生物活性)造成可檢測改變。純化化合物以產生化學上基本純淨之化合物的方法為熟習此項技術者已知。然而，化學上基本純淨之化合物可為立體異構體之混合物。在該等情況下，進一步純化可增加化合物之比活性。

本文所用術語"與...組合"意指在無具體時間限制之情況下以同時、伴隨或依次之方式投與本文所提供化合物及一或多種治療藥劑。在一實施例中，本文所提供化合物與額外藥劑同時存於細胞中或個體體內，或同時發揮其生物學或治療性效應。在一實施例中，本文所提供化合物與額外藥劑存於同一組合物或單位劑型中。在另一實施例中，本文所提供化合物與額外藥劑存於分開的組合物或單位劑型中。在某些實施例中，可在投與第二化合物或藥劑之前(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週前)、或之後(例如5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週、或12週後)投與第一化合物或藥劑，或同時投與。

本文所用"同位素組成"係指給定原子中每種同位素所存在量，且"天然同位素組成"係指給定原子之天然存在的同位素組成或豐度。在本文中含有其天然同位素組成之原子亦可稱作"非富集"原子。除非另外指定，否則本文所引用化合物之原子意欲代表該原子之任何穩定同位素。舉例而言，除非另外說明，否則在將一位置特別命名為"H"或"氫"時，該位置應理解為以其天然同位素組成具有氫。

本文所用"同位素富集"係指原子之同位素組成與該原子之天然同位素組成不同。"同位素富集"亦可指化合物含有至少一個原子，其同位素組成不同於該原子之天然同位素組成。

本文所用"同位素富集"係指在分子中給定原子處納入特定同位素之量來代替該原子天然同位素豐度的百分比。舉例而言，在給定位置氘富集度為1%意指給定樣品中1%的分子在特定位置含有氘。由於氘之天然存在分佈為約0.0156%，因此在使用非富集起始材料合成之化合物中任一位置的氘富集度為約0.0156%。本文所提供化合物之同位素富集可使用熟習此項技術者已知之習用分析方法來測定，包括質譜法及核磁共振譜學。

若無特別說明，則本文所用烷基、烯基及炔基碳鏈含有1至20個碳、或1或2至16個碳，且係直鏈或具支鏈。在某些實施例中，2至20個碳之烯基碳鏈含有1至8個雙鍵，且在某些實施例中，2至16個碳之烯基碳鏈含有1至5個雙鍵。在某些實施例中，2至20個碳之炔基碳鏈含有1至8個

三鍵，且在某些實施例中，2至16個碳之炔基碳鏈含有1至5個三鍵。本文中實例性烷基、烯基及炔基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基、新戊基、第三戊基、異己基、烯丙基(丙烯基)及炔丙基(丙炔基)。本文所用低碳烷基、低碳烯基、及低碳炔基係指具有約1或約2個碳、至多約6個碳之碳鏈。本文所用"烯(炔)基"係指含有至少一個雙鍵及至少一個三鍵之烷基。

本文所用"環烷基"係指飽和單-或多環系統，在某些實施例中其具有3至10個碳原子，在其他實施例中其具有3至6個碳原子；環烯基及環炔基係指單-或多環系統，其分別包括至少一個雙鍵及至少一個三鍵。在某些實施例中，環烯基及環炔基可含有3至10個碳原子；且在其他實施例中，環烯基含有4至7個碳原子；且在其他實施例中，環炔基含有8至10個碳原子。環烷基、環烯基及環炔基之環系統可由一個環或兩個或更多個環組成，該等環可以稠合、橋聯或螺旋連接方式結合至一起。"環烯(炔)基"係指含有至少一個雙鍵及至少一個三鍵之環烷基。

本文所用"芳基"係指含有6至19個碳原子之芳香族單環或多環基團。芳基包括(但不限於)以下基團：例如未經取代或經取代萘基、未經取代或經取代苯基、及未經取代或經取代萘基。

本文所用"雜芳基"係指(在某些實施例中)具有約5至約15個原子之單環或多環芳香族環系統，其中環系統中一或多

個(在一實施例中為1至3個)原子為雜原子，亦即除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧或硫。雜芳基視需要可與苯環稠合。雜芳基包括(但不限於)呋喃基、咪唑基、嘧啶基、四唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、三唑基、喹啉基及異喹啉基。

本文所用"雜環基"係指單環或多環非芳香族環系統，在一實施例中為3至10員，在另一實施例中為4至7員、在另一實施例中為5至6員，其中環系統中一或多個(在一實施例中為1至3個)原子為雜原子，亦即除碳以外之元素，包括(但不限於)氮、氧或硫。在其中雜原子為氮之實施例中，氮視需要經烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、雜環基、環烷基烷基、雜環基烷基、醯基、胍基取代，或氮可經四級胺化而形成胺基團，其中取代基如上所述經選擇。

本文所用"芳烷基"係指烷基，其中烷基之一個氫原子由芳基替代。

本文所用"雜芳烷基"係指烷基，其中烷基之一個氫原子由雜芳基替代。

本文所用"鹵代"、"鹵素"或"鹵化物"係指F、Cl、Br或I。

本文所用"鹵代烷基"係指烷基，其中一或多個氫原子由鹵素替代。該等基團包括(但不限於)氯甲基、三氯甲基及1-氯-2-氟乙基。

本文所用"鹵代烷氧基"係指RO-，其中R係鹵代烷基。

本文所用"亞磺醯基"或"亞硫醯基"係指-S(O)-。

本文所用"磺醯基"係指-S(O)₂-。

本文所用"胺磺醯基"係指-S(O)₂NR₂，其中每個R皆獨立地為氫、芳基或烷基，包括低碳烷基。

本文所用"羧基"係指-C(O)OH。

本文所用"胺基羧基"或"胺甲醯基"係指-C(O)NH₂。

本文所用"烷基胺基羧基"或"烷基胺甲醯基"係指-C(O)NHR，其中R係烷基，包括低碳烷基。

本文所用"二烷基胺基羧基"或"二烷基胺甲醯基"係指-C(O)NR'R，其中R'及R獨立地為烷基，包括低碳烷基；"甲醯胺"係指式-NR'COR基團，其中R'及R獨立地為烷基，包括低碳烷基。

本文所用"環烷基胺基羧基"或"環烷基胺甲醯基"係指-C(O)NHR，其中R係環烷基。

本文所用"雜環基胺基羧基"或"雜環基胺甲醯基"係指-C(O)NHR，其中R係雜環基。

本文所用"烷氧基"及"烷硫基"係指RO-及RS-，其中R係烷基，包括低碳烷基。

本文所用"芳氧基"及"芳硫基"係指RO-及RS-，其中R係芳基，包括低碳芳基，例如苯基。

本文所用"伸烷基"係指直鏈、具支鏈或環狀(在某些實施例中為直鏈或具支鏈)二價脂肪族烴基，在一實施例中其具有1至約20個碳原子，在另一實施例中具有1至12個碳原子。在另一實施例中伸烷基包括低碳伸烷基。視需要在伸

烷基旁插入一或多個氧、硫(包括 $S(=O)$ 及 $S(=O)_2$ 基團)或經取代或未經取代氮原子(包括 $-NR-$ 及 $-N^+RR-$ 基團),其中氮取代基為烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基或 COR' ,其中 R' 為烷基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-OY$ 或 $-NYY$,其中 Y 為氫、烷基、芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。伸烷基包括(但不限於)亞甲基($-\text{CH}_2-$)、伸乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、伸丙基($-(\text{CH}_2)_3-$)、亞甲基二氧基($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)及伸乙基二氧基($-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$)。術語"低碳伸烷基"係指具有1至6個碳原子之伸烷基。在某些實施例中,伸烷基為低碳伸烷基,包括具有1至3個碳原子之伸烷基。

本文所用"醯胺基"係指二價基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。"硫代醯胺基(thioamido)"係指二價基團 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}-$ 。"氧代醯胺基(oxyamido)"係指二價基團 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 。"硫雜醯胺基(thiaamido)"係指二價基團 $-\text{SC}(\text{O})\text{NH}-$ 。"二硫雜醯胺基(dithiaamido)"係指二價基團 $-\text{SC}(\text{S})\text{NH}-$ 。"脲基"係指二價基團 $-\text{HNC}(\text{O})\text{NH}-$ 。"硫脲基"係指二價基團 $-\text{HNC}(\text{S})\text{NH}-$ 。

若任何給定取代基之數量不確定(例如鹵代烷基),則可存在一或多個取代基。舉例而言,"鹵代烷基"可包括一或多個相同或不同鹵素。作為另一實例" C_{1-3} 烷氧基苯基"可包括一或多個含有一、二或三個碳之相同或不同烷氧基。

本文所用"烷基"、"烯基"、"炔基"、"環烷基"、"芳基"、"雜芳基"、"雜環基"、"芳烷基"、"雜芳烷基"、"鹵代烷基"、"鹵代烷氧基"、"羧基"、"胺基羰基"、"胺甲醯基"、"烷基胺基羰基"、"烷基胺甲醯基"、"二烷基胺基羰基"、"二烷

基胺甲醯基"、"環烷基胺基羰基"、"環烷基胺甲醯基"、"雜環基胺基羰基"、"雜環基胺甲醯基"、"烷氧基"、"烷硫基"、"芳氧基"、"芳硫基"、"伸烷基"、"醯胺基"、"硫代醯胺基"、"氧代醯胺基"、"硫基醯胺基"、"硫基硫代醯胺基"、"脲基"及"硫脲基"視需要在一或多個存在氫原子之位置包含氘，且其中原子之氘組成不同於天然同位素組成。

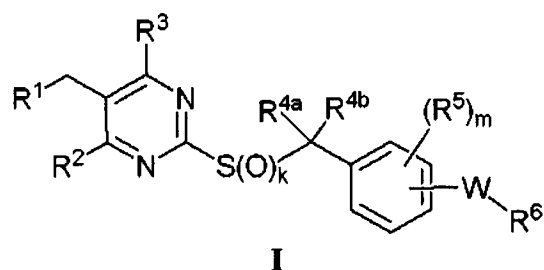
本文所用"烷基"、"烯基"、"炔基"、"環烷基"、"芳基"、"雜芳基"、"雜環基"、"烷基"、"烯基"、"炔基"、"環烷基"、"芳基"、"雜芳基"、"雜環基"、"芳烷基"、"雜芳烷基"、"鹵代烷基"、"鹵代烷氧基"、"羧基"、"胺基羰基"、"胺甲醯基"、"烷基胺基羰基"、"烷基胺甲醯基"、"二烷基胺基羰基"、"二烷基胺甲醯基"、"環烷基胺基羰基"、"環烷基胺甲醯基"、"雜環基胺基羰基"、"雜環基胺甲醯基"、"烷氧基"、"烷硫基"、"芳氧基"、"芳硫基"、"伸烷基"、"醯胺基"、"硫代醯胺基"、"氧代醯胺基"、"硫基醯胺基"、"硫基硫代醯胺基"、"脲基"及"硫脲基"視需要亦以不同於天然同位素組成之量包含碳13。

除非另外說明，否則本文所用任一保護基團、胺基酸及其他化合物之縮寫係與其一般用法、公認縮寫、或IUPAC-IUB生化命名委員會(Commission on Biochemical Nomenclature)之縮寫一致(參見(1972)*Biochem. 11:942-944*)。

化合物

在某些實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化

合物具有式 I：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

R^1 係 $-\text{CO}_2R^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}R^{8b}$ 、腈或四唑基；

R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為氫或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；

在每種情況下， W 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 m 及 n 獨立地選自 (I) 或 (II)，如下所述：

(I) W 係單鍵、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 或 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

在每種情況下， R^2 及 R^3 皆獨立地選自 (i) 或 (ii)，如下所述：

(i) R^2 及 R^3 各自獨立地為 (a) 氫；(b) F；(c) Br；(d) I；(e) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；(f) 經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基胺甲醯基、二 $((\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基) 胺甲醯基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 環烷基胺甲醯基或 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 雜環基胺甲醯基取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；(g) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；(h) $(\text{C}_3\text{-C}_7)$

環烷基；(i)-SR⁹；(j)-NR¹⁰R¹¹；或(k)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；或

- (ii) R²及R³各自獨立地為(a)氫；(b)Cl；(c)(C₁-C₆)烷基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(f)(C₃-C₇)環烷基；(g)-SR⁹；(h)-NR¹²R¹³；或(i)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；

R⁵ 係(a)氫；(b)鹵素；(c)氰基；(d)硝基；(e)羥基；(f)苯基；(g)苯氧基；(h)苄基；(i)苯甲氧基；(j)胍基；(k)雜環基；(l)-NR¹⁴R¹⁵；(m)胺磺醯基；(n)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(o)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(p)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(q)-C(O)R⁹；(r)-C(O)OR⁹；(s)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(t)-NR⁷C(O)R⁹；(u)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(v)-NR⁷C(O)OR⁹；(w)(C₂-C₆)烯基；(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(y)視需要經單-、二-、或三-鹵素取

代之(C₁-C₆)烷氧基；或(z)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁶ 係 (a) 氫；(b)(C₁-C₆) 烷基；(c)(C₂-C₆) 烯基；(d)(C₂-C₆) 炔基；(e)(C₃-C₇) 環烷基；(f) 經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆) 烷基；(g) 經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄) 烯基；(h) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷基；(i) 經-C(O)R^{6a}取代之(C₁-C₆) 烷基；(j) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷氧基；(k) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷硫基；(l) 芳基；(m) 或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a) 鹵素；(b) 氰基；(c) 硝基；(d) 羥基；(e) 胍基；(f) 雜環基；(g) 苯基；(h) 苯氧基；(i) 苄基；(j) 苯甲氧基；(k) -NR^{8a}R^{8b}；(l) -C(O)R⁹；(m) -C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n) -OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o) -C(O)OR⁹；(p) -NR⁷C(O)OR⁹；(q) -NR⁷C(O)R⁹；(r) 胺磺醯基；(s)(C₁-C₆) 烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆) 烷基胺基磺醯基；(u) 二(C₁-C₆) 烷基胺基磺醯基；(v) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷基；(w) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之

(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R^{6a} 係 (a) 氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)(C₂-C₆)烯基；(d)(C₂-C₆)炔基；(e)(C₃-C₇)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆)烷基；(g)經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(i)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；(j)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；(k)芳基；(l)或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)-NR^{8a}R^{8b}；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o)-C(O)OR⁹；(p)-NR⁷C(O)OR⁹；(q)-NR⁷C(O)R⁹；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-

二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷ 係(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

每個R⁹獨立地為(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯

基；或(c)經芳基、烷氧基或單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；

在每種情況下，R¹⁰及R¹¹獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個R¹⁰及R¹¹可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

在每種情況下，R¹²及R¹³獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

- (i) R¹²及R¹³各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環

烷基；

- (ii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之 N 一起形成 5 員飽和環，環中含有至少一個 O 或 S 原子、或至少一個額外 N 原子；
- (iii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之 N 一起形成 5 員不飽和環，環中視需要含有一或多個 O 或 S 原子、或一或多個額外 N 原子；或
- (iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之 N 一起形成 3、4、6、7 或 8 員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個 O 或 S 原子、或一或多個額外 N 原子；

在每種情況下， R^{14} 及 R^{15} 獨立地選自 (i) 或 (ii)，如下所述：

- (i) R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；(c) 苯基；(d) 經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺甲醯基、二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 胺甲醯基、 (C_3-C_7) 環烷基胺甲醯基或 (C_3-C_7) 雜環基胺甲醯基取代之 (C_1-C_6) 烷基；(e) 經單 -、二 -、或三 - 鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 (f) (C_3-C_7) 環烷基；或
- (ii) 每個 R^{14} 及 R^{15} 可與其所鍵結之 N 一起獨立地形成 3 至 8 員飽和或不飽和環，

環中視需要含有一或多個O或S原子、
或一或多個額外N原子；

k係0、1或2；

m係1、2、3或4；

n係0、1或2；或

(II) R^5 及 $W-R^6$ 可與其所鍵結之原子一起形成環中視需要含有一或多個N、O或S原子之4至8員不飽和環，其中該環視需要經一或多個 R^{5a} 基團取代；

R^2 及 R^3 各自獨立地為(a)氫；(b)F；(c)Cl；
(d)Br；(e)I；(f)(C_1-C_6)烷基；(g)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C_1-C_6)烷基胺甲醯基、二((C_1-C_6)烷基)胺甲醯基、(C_3-C_7)環烷基胺甲醯基或(C_3-C_7)雜環基胺甲醯基取代之(C_1-C_6)烷基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷基；(i)(C_3-C_7)環烷基；(j)- SR^9 ；(k)- $NR^{10}R^{11}$ ；或(l)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷氧基；

R^5 及 R^{5a} 各自獨立地為(a)氫；(b)鹵素；(c)氰基；(d)硝基；(e)羥基；(f)苯基；(g)苯氧基；(h)苜基；(i)苯甲氧基；(j)胍基；(k)雜環基；(l)- $NR^{14}R^{15}$ ；(m)胺磺醯基；(n)(C_1-C_6)烷基磺醯基；(o)(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；(p)二(C_1-C_6)烷基胺基磺醯基；(q)

-C(O)R⁹ ; (r)-C(O)OR⁹ ; (s)-C(O)NR^{8a}R^{8b} ;
 (t)-NR⁷C(O)R⁹ ; (u)-OC(O)NR^{8a}R^{8b} ; (v)
 -NR⁷C(O)OR⁹ ; (w)(C₂-C₆)烯基 ; (x)視需要
 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基 ;
 (y)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-
 C₆)烷氧基 ; 或(z)視需要經單-、二-、或三-
 鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基 ;

R⁶係(a)氫 ; (b)(C₁-C₆)烷基 ; (c)(C₂-C₆)烯基 ;
 (d)(C₂-C₆)炔基 ; (e)(C₃-C₇)環烷基 ; (f)經芳
 基或雜芳基取代之(C₁-C₆)烷基 ; (g)經芳基
 或雜芳基取代之(C₂-C₄)烯基 ; (h)經單-、二-
 、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基 ; (i)經-
 C(O)R^{6a}取代之(C₁-C₆)烷基 ; (j)經單-、二-、
 或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基 ; (k)經單-、
 二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基 ; (l)芳
 基 ; (m)或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視
 需要在可取代位置經一或多個選自由以下組
 成之群之取代基取代：(a)鹵素 ; (b)氰基 ;
 (c)硝基 ; (d)羥基 ; (e)胍基 ; (f)雜環基 ; (g)
 苯基 ; (h)苯氧基 ; (i)苄基 ; (j)苯甲氧基 ;
 (k)-NR^{8a}R^{8b} ; (l)-C(O)R⁹ ; (m)
 -C(O)NR^{8a}R^{8b} ; (n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b} ; (o)
 -C(O)OR⁹ ; (p)-NR⁷C(O)OR⁹ ; (q)
 -NR⁷C(O)R⁹ ; (r)胺磺醯基 ; (s)(C₁-C₆)烷基

磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R^{6a}係(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)(C₂-C₆)烯基；(d)(C₂-C₆)炔基；(e)(C₃-C₇)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆)烷基；(g)經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(i)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；(j)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；(k)芳基；(l)或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)-NR^{8a}R^{8b}；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o)-C(O)OR⁹；(p)-NR⁷C(O)OR⁹；(q)-NR⁷C(O)R⁹；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、

二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷係(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，

環中視需要含有一或多個O或S原子、
或一或多個額外N原子；

每個 R^9 獨立地為 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；苯基；或 (c) 經芳基、烷氧基或單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；

在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自 (i) 或 (ii)，如下所述：

(i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；(c) 苯基；(d) 經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺甲醯基、二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 胺甲醯基、 (C_3-C_7) 環烷基胺甲醯基或 (C_3-C_7) 雜環基胺甲醯基取代之 (C_1-C_6) 烷基；(e) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 (f) (C_3-C_7) 環烷基；或

(ii) 每個 R^{10} 及 R^{11} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

k係0、1或2；

m係1、2、3或4；且

n為0、1或2。

在一實施例中，在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自 (i)

或(ii)，如下所述：

- (i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1-C_6)烷基；(c)苯基；(d)經未取代之苯基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C_1-C_6)烷基胺甲醯基、二((C_1-C_6)烷基)胺甲醯基、(C_3-C_7)環烷基胺甲醯基或(C_3-C_7)雜環基胺甲醯基取代之(C_1-C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷基；或(f)(C_3-C_7)環烷基；或
- (ii) 每個 R^{10} 及 R^{11} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下， R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

- (i) R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1-C_6)烷基；(c)苯基；(d)經未取代之苯基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C_1-C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷基；或(f)(C_3-C_7)環烷基；
- (ii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環；
- (iii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中視

需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環；或

- (iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成3、4、6、7或8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

在另一實施例中，在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)苯基；(d)經羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C_1 - C_6)烷基胺甲醯基、二((C_1 - C_6)烷基)胺甲醯基、(C_3 - C_7)環烷基胺甲醯基或(C_3 - C_7)雜環基胺甲醯基取代之(C_1 - C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；或(f)(C_3 - C_7)環烷基；或
- (ii) 每個 R^{10} 及 R^{11} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下， R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

- (i) R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)苯基；(d)經羥基、羧基或烷氧

基取代之(C_1-C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷基；或(f)(C_3-C_7)環烷基；

(ii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環；

(iii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環；或

(iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成3、4、6、7或8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

在另一實施例中，在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

(i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1-C_6)烷基；(c)苯基；(d)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1-C_6)烷基；或(e)(C_3-C_7)環烷基；或

(ii) 每個 R^{10} 及 R^{11} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下， R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或

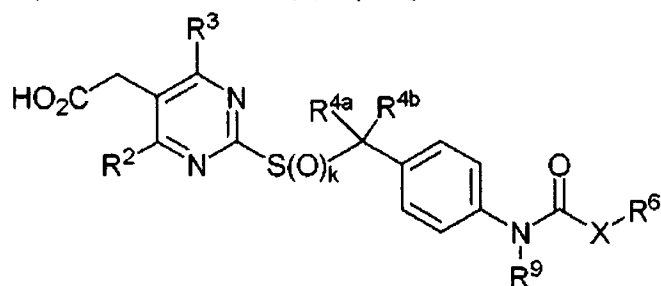
(iv), 如下所述:

- (i) R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自(a)氫; (b)(C_1 - C_6)烷基; (c)苯基; (d)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基; 或(e)(C_3 - C_7)環烷基;
- (ii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環;
- (iii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環; 或
- (iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成3、4、6、7或8員飽和或不飽和環, 環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

在一實施例中, R^1 係 $-CO_2H$ 。

在另一實施例中, R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為氫。

在另一實施例中, 化合物具有式II:



II

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體, 其中

X係單鍵、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p-$ 或 $-\text{NR}^9(\text{CH}_2)_p-$ ；

R^9 係氫或 (C_1-C_6) 烷基；且

p係1、2、3、4、5或6。

在某些實施例中， R^2 為鹵素。

在某些實施例中， R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為氫。

在另一實施例中， R^6 係芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e) $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ；(f) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ；(g) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ；(h) $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ ；(i) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ；(j) $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ；(k) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ；(l)胍基；(m)雜環基；(n)苯基；(o)苯氧基；(p)苜基；(q)苜甲氧基；(r)胺磺醯基；(s) (C_1-C_6) 烷基磺醯基；(t) (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(u)二 (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷硫基；

R^7 係氫或 (C_1-C_6) 烷基；

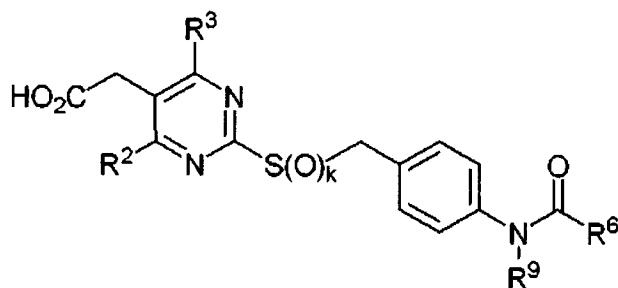
在每種情況下， R^{8a} 及 R^{8b} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地選自氫或 (C_1-C_6) 烷基；或
- (ii) 每個 R^{8a} 及 R^{8b} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

在每種情況下， R^{14} 及 R^{15} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C_1 - C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；或(f)(C_3 - C_7)環烷基；或
- (ii) 每個 R^{14} 及 R^{15} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

在一實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化合物具有式III：



III

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中 R^9 為氫。

在另一實施例中， R^6 為芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)- $NR^{14}R^{15}$ ；(f)- $C(O)R^9$ ；(g)- $C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(h)

-NR⁷C(O)R⁹ ; (i)-OC(O)NR^{8a}R^{8b} ; (j)-NR⁷C(O)OR⁹ ; (k)
 -C(O)OR⁹ ; (l) 胍基 ; (m) 雜環基 ; (n) 苯基 ; (o) 苯氧基 ;
 (p) 苜基 ; (q) 苜甲氧基 ; (r) 胺磺醯基 ; (s)(C₁-C₆) 烷基磺醯
 基 ; (t)(C₁-C₆) 烷基胺基磺醯基 ; (u) 二(C₁-C₆) 烷基胺基磺
 醯基 ; (v) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷
 基 ; (w) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷氧
 基 ; 及(x) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷
 硫基 ;

R⁷ 係氫或(C₁-C₆) 烷基 ;

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所
 述：

- (i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫或(C₁-C₆) 烷基；或
- (ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形
 成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一
 或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

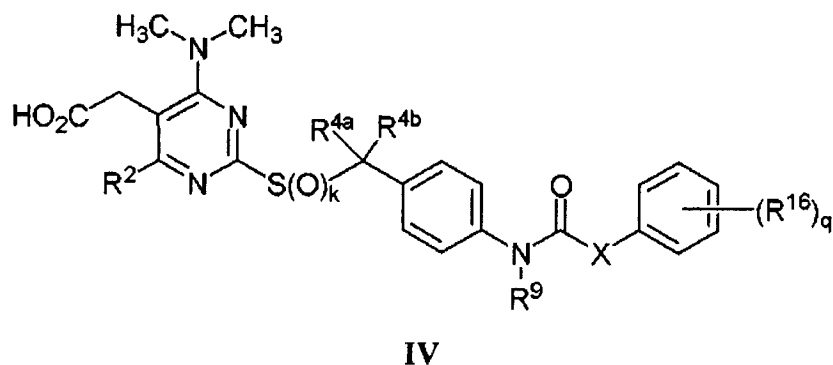
在每種情況下，R¹⁴及R¹⁵獨立地選自(i)或(ii)，如下所
 述：

- (i) R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自(a) 氫；(b)(C₁-C₆) 烷
 基；(c) 苜基；(d) 經芳基、羥基、羧基或烷氧
 基取代之(C₁-C₆) 烷基；(e) 經單-、二-、或三-
 鹵素取代之(C₁-C₆) 烷基；或(f)(C₃-C₇) 環烷
 基；或
- (ii) 每個R¹⁴及R¹⁵可與其所鍵結之N一起獨立地形
 成3至8員飽和或不飽和環，環中視需要含有一

或多個 O 或 S 原子、或一或多個額外 N 原子。

在某些實施例中， R^2 及 R^3 各自為 $-N(CH_3)_2$ 。

在一實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化合物具有式 IV：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

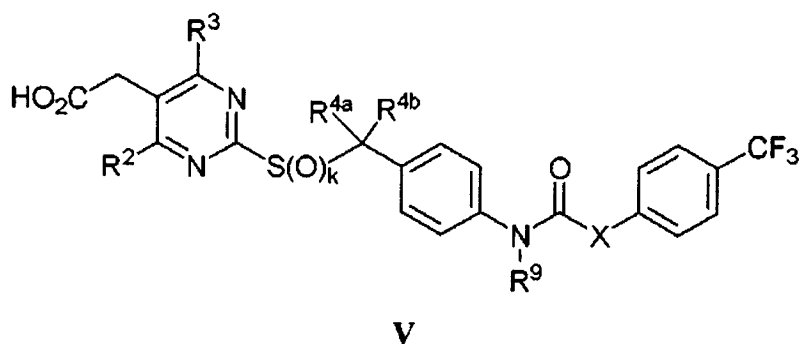
R^2 為鹵素；

每個 R^{16} 獨立地為 (a) 氫 (b) 鹵素；(c) 氰基；(d) 硝基；(e) 羥基；(f) $-NR^{14}R^{15}$ ；(g) $-C(O)R^9$ ；(h) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(i) $-NR^7C(O)R^9$ ；(j) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(k) $-NR^7C(O)OR^9$ ；(l) $-C(O)OR^9$ ；(m) 胍基；(n) 雜環基；(o) 苯基；(p) 苯氧基；(q) 苄基；(r) 苯甲氧基；(s) 胺磺醯基；(t) (C_1-C_6) 烷基磺醯基；(u) (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(v) 二 (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(w) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；(x) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；及 (y) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷硫基；且

q 為 0、1、2、3、4 或 5。

在某些實施例中，每個 R^{16} 獨立地為(a)氫 (b)鹵素；(c)氰基；(d)硝基；(e)羥基；(f)-NH₂；(g)-NH(C₁-C₆)烷基；(h)-N((C₁-C₆)烷基)₂；(i)-NHC(O)(C₁-C₆)烷基；(j)-C(O)(C₁-C₆)烷基；(k)-CO₂H；(l)-C(O)O(C₁-C₆)烷基；(m)苯基；(n)苯氧基；(o)苄基；(p)苯甲氧基；(q)胺磺醯基；(r)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(t)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；或(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基。

在一實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化合物具有式V：



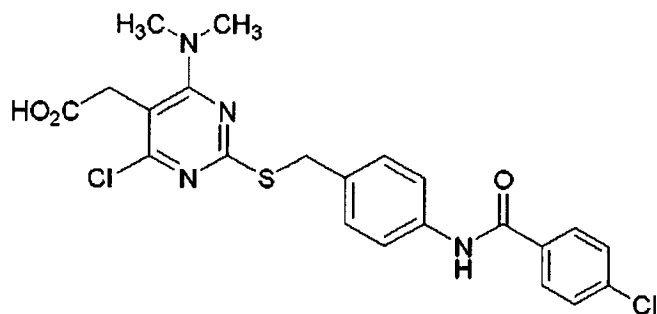
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

在某些實施例中， R^2 係鹵素。

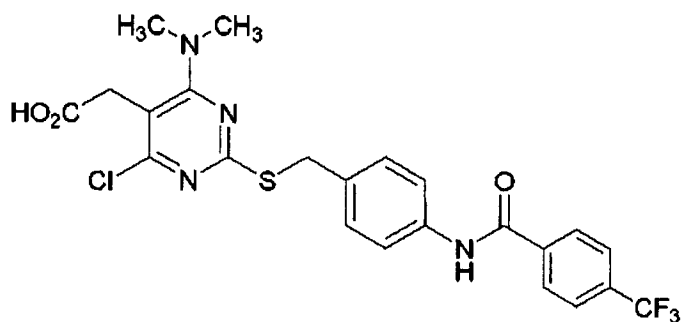
在某些實施例中， R^2 係鹵素且 R^3 係-N(CH₃)₂。

在另一實施例中， R^2 及 R^3 各自獨立地為-N(CH₃)₂。

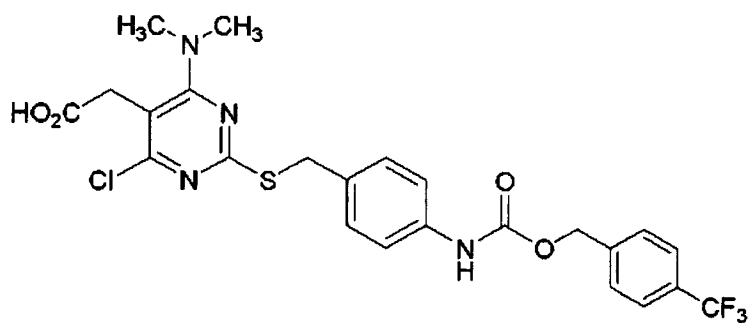
在一實施例中，化合物具有下式：



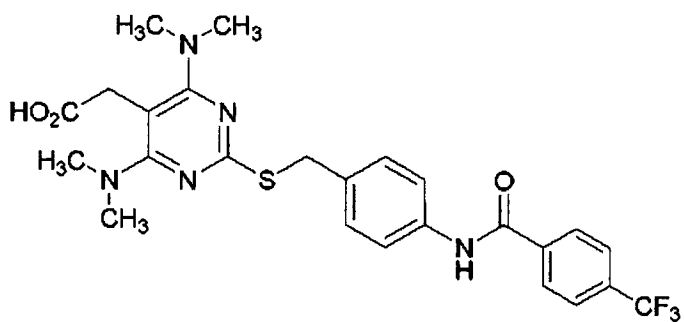
在另一實施例中，化合物具有下式：



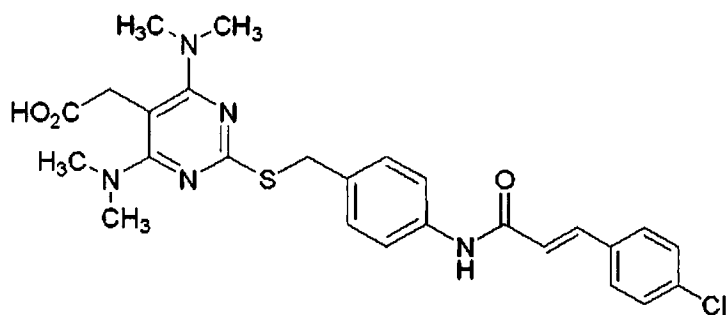
在另一實施例中，化合物具有下式：



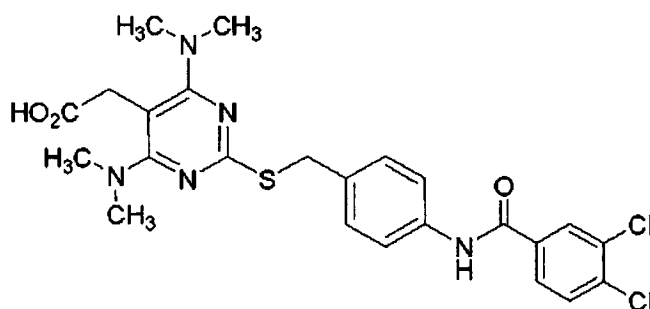
在另一實施例中，化合物具有下式：



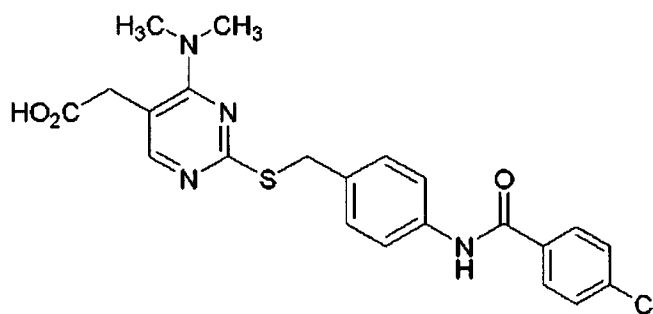
在另一實施例中，化合物具有下式：



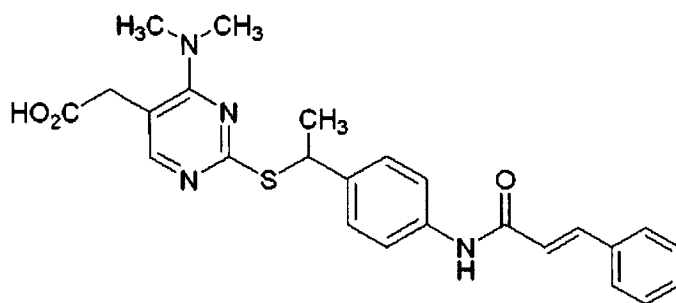
在另一實施例中，化合物具有下式：



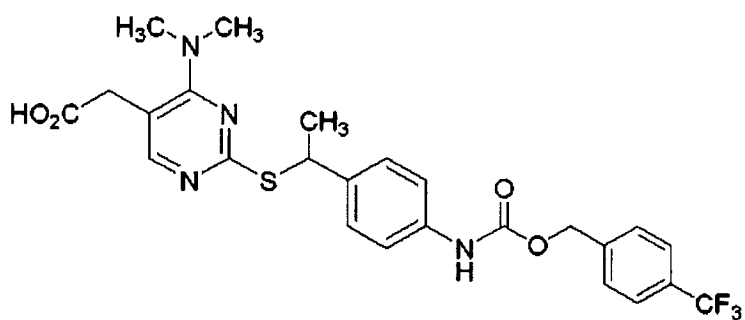
在另一實施例中，化合物具有下式：



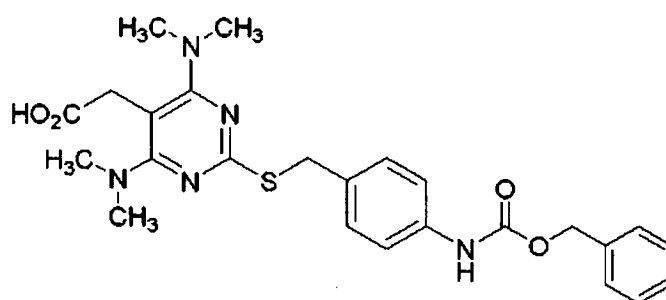
在另一實施例中，化合物具有下式：



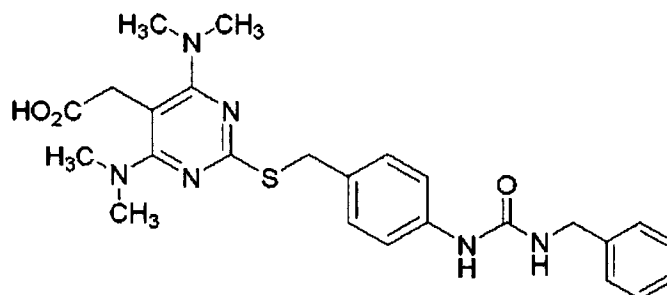
在另一實施例中，化合物具有下式：



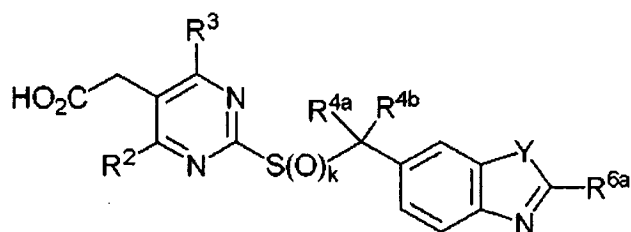
在另一實施例中，化合物具有下式：



在另一實施例中，化合物具有下式：



在另一實施例中，用於本文所提供組合物及方法中之化合物具有式 VI



VI

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構

體或互變異構體，其中

Y為NH、O或S；且

R^{6a} 為 (a) 氫；(b)(C₁-C₆) 烷基；(c)(C₂-C₆) 烯基；(d)(C₂-C₆) 炔基；(e)(C₃-C₇) 環烷基；(f) 經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆) 烷基；(g) 經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄) 烯基；(h) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷基；(i) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷氧基；(j) 經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷硫基；(k) 芳基；或(l) 雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a) 鹵素；(b) 氰基；(c) 硝基；(d) 羥基；(e) 胍基；(f) 雜環基；(g) 苯基；(h) 苯氧基；(i) 苄基；(j) 苯甲氧基；(k)-NR¹⁴R¹⁵；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(m)-NR⁷C(O)R⁹；(n)-C(O)OR⁹；(o)-NR⁷C(O)OR⁹；(p) 胺磺醯基；(q)(C₁-C₆) 烷基磺醯基；(r)(C₁-C₆) 烷基胺基磺醯基；(s) 二(C₁-C₆) 烷基胺基磺醯基；(t) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷基；(u) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷氧基；及(v) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆) 烷硫基。

本文所提供化合物可以介於完全非晶形至完全結晶之連續固體狀態存在。術語"非晶形"係指一種狀態，其中材料在分子層面缺乏長程有序，且隨溫度而可能表現固體或液體之物理特性。通常，該等材料不產生特徵性X-射線繞射

圖案，且其在表現固體特性時在形式上更多時候描述為液體。加熱後可自固體特性轉變成液體特性，其特徵在於狀態轉變，通常為二級轉變('玻璃態化')。術語"結晶"係指一種固相，其中材料在分子層面具有有序的內部結構且產生具有清晰峰之特徵性X-射線繞射圖。在充分加熱時該等材料亦可表現液體之特性，但自固體至液體之改變的特徵在於相變，通常為一級相變('熔點')。

本文所提供化合物亦可呈非溶合及溶合形式存在。本文所提供之溶合物形式包括(例如)水合物。當前公認的有機水合物分類系統係界定孤立位點水合物、通道水合物、或金屬離子配位水合物之系統 - 參見 K. R. Morris 之 **Polymorphism in Pharmaceutical Solids** (Ed. H. G. Brittain, CRC, 1999)。孤立位點水合物係其中藉由插入有機分子來使水分子彼此不直接接觸而孤立之水合物。在通道水合物中，水分子位於晶格通道中，其中水分子相互毗鄰。在金屬離子配位水合物中，水分子鍵結至金屬離子上。

當溶劑或水緊密結合時，錯合物可具有不受濕度影響的明確化學計量性。然而，在溶劑或水微弱結合時(如在通道水合物及吸濕性化合物中)，水/溶劑含量將取決於濕度及乾燥條件。在該等情況下，非化學計量性係正常計量。

本揭示內容之範圍亦包括本文所提供化合物之代謝物，亦即投與本文所提供化合物後在活體內形成之化合物。本文所提供代謝物之某些實例包括：

(i) 在化合物含有甲基時，包括其羥甲基衍生物(-CH₃->-CH₂OH)；

(ii) 在化合物含有烷氧基時，包括其羥基衍生物(-OR->-OH)；

(iii) 在化合物含有三級胺基時，包括其二級胺衍生物(-NR¹R²->-NHR¹或-NHR²)；

(iv) 在化合物含有二級胺基時，包括其一級衍生物(-NHR¹->-NH₂)；

(v) 在化合物含有苯基部分時，包括其酚衍生物(-Ph->-PhOH)；及

(vi) 在化合物含有醯胺基團時，包括其羧酸衍生物(-CONH₂->COOH)。

本文所提供化合物亦可含有一或多個不對稱碳原子且可以兩種或更多種立體異構體形式存在。在本文所提供化合物含有烯基或伸烯基時，可存在幾何順/反式(或Z/E)異構體。在結構異構體經由低能障壁互換時，會出現互變異構現象("互變異構現象")。在含有(例如)亞胺基、酮基、或肟基之化合物中此可採取質子互變異構形式，或在含有芳香族部分之化合物中可採取所謂的價互變異構形式。因而斷定，單個化合物可表現不止一種類型之異構現象。

本發明範圍中涵蓋本文所提供化合物之所有立體異構體、幾何異構體及互變異構形式，包括表現不止一種類型的異構現象之化合物、及其一或多種之混合物。亦涵蓋酸式鹽或鹼式鹽，其中抗衡離子具光學活性，例如*d*-乳酸鹽

或 *l*-離胺酸，或具外消旋性，例如，*dl*-酒石酸鹽或 *dl*-精胺酸。

可藉由熟習此項技術者熟知的習用技術(例如層析及分段結晶)來分離順/反異構體。

製備/分離單個對映異構體之習用技術包括用適宜光學純前體實施對掌性合成或使用(例如)對掌性高壓液相層析法(HPLC)實施外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)之解析。

或者，可使外消旋體(或外消旋前體)與適宜光學活性化合物(例如醇)反應，或可在式I化合物含有酸性或鹼性部分之情況下與酸或鹼(例如1-苯乙胺或酒石酸)反應。所得非對映異構混合物可藉由層析法及/或分段結晶來分離且可藉由熟習此項技術者所熟知的方法將一種或兩種非對映異構體轉化為相應純對映異構體。

可藉由在不對稱樹脂上實施層析法(通常為HPLC)來獲得呈對映異構體富集形式之本文所提供對掌性化合物(及其對掌性前體)，該樹脂中使用由烴(通常為庚烷或己烷)組成之流動相，其含有(在一實施例中)0-50體積%異丙醇(在另一實施例中為2-20%)及0-5體積%烷基胺(在一實施例中為0.1%二乙胺)。濃縮洗脫液可得到經富集混合物。

在任一外消旋體結晶時，可能形成兩種不同類型之晶體。第一類係上文指出之外消旋化合物(真外消旋體)，其中產生以等莫耳量含有兩種對映異構體之一均質形式之晶體。第二類係外消旋混合物或聚集物，其中以等莫耳量產

生兩種形式之晶體，每一種皆包含單一對映異構體。

儘管以外消旋混合物形式存在之兩種晶體形式具有相同物理特性，但與真外消旋體相比，其可具有不同物理特性。外消旋混合物可藉由熟習此項技術者已知的習用技術分離 - 例如參見，E. L. Eliel 及 S. H. Wilen，**Stereochemistry of Organic Compounds**(Wiley，1994)。

本文亦提供同位素富集之2-S-苜基嘧啶化合物。

先前已使用某些種類之藥物證實，藥物之同位素富集(例如氘化)可改良藥物代謝動力學("PK")、藥效學("PD")、及毒性特徵。例如，可參見Lijinsky等人，*Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky等人，*J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold等人，*Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon等人，*Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello等人，*Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately等人，*J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999)。

藥物之同位素富集可用於(例如)(1)減少或消除不期望代謝物，(2)延長母體藥物之半衰期，(3)降低達成期望效應所需用藥次數，(4)降低達成期望效應所需劑量之量，(5)增加活性代謝物之形成(若形成)，及/或(6)降低特定組織中有害代謝物之產生及/或產生用於組合療法之較有效藥物及/或較安全藥物，不論是否有意使用組合療法。

用原子代替其一種同位素經常可引起化學反應之反應速率變化。此現象稱為動力學同位素效應("KIE")。舉例而

言，若在化學反應之限速步驟(即具有最高過渡態能量之步驟)期間C-H鍵斷裂，則用氘代替該氫可導致反應速率下降且該過程將減慢。此現象稱為氘動力學同位素效應("DKIE")。(參見(例如)Foster等人，*Adv. Drug Res.*，第14卷，第1-36頁(1985)；Kushner等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.*，第77卷，第79-88頁(1999))。

DKIE之量值可表示為其中C-H鍵斷裂之給定反應與其中用氘代替氫之相同反應的速率比。DKIE之範圍可為約1(無同位素效應)至極大數字，例如50或更大，此意指在用氘代替氫時反應速度可降低至原來的五十分之一或更慢。高DKIE值可部分歸因於稱為隧穿之現象，造成其之原理尚不確定。隧穿係歸因於氫原子之小質量，且係由於涉及質子之過渡態有時可在不存在所需活化能的情況下形成而發生。由於氘之質量大於氫，因此在統計學上其發生此現象之可能性低得多。

氚("T")係氫之放射性同位素，其用於研究、聚變反應堆、中子發生器及防輻射藥物中。氚係原子核中具有2個中子且原子量接近3之氫原子。在環境中其天然存在之濃度極低，且最常見形式為 T_2O 。氚衰變緩慢(半衰期=12.3年)且發射不能穿透人類皮膚外層之低能 β 粒子。體內照射係與此同位素相關之主要危害，然而只有大量攝入才會造成顯著健康風險。與氘相比，氚到達有害濃度所消耗量較小。用氚("T")代替氫可產生比氘更強之鍵且引起更大量的同位素效應。同樣，用同位素代替其他元素可導致類似動

力學同位素效應，包括(但不限於)用 ^{13}C 或 ^{14}C 代替碳、用 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S 代替硫、用 ^{15}N 代替氮、及用 ^{17}O 或 ^{18}O 代替氧。

舉例而言，人們使用DKIE來降低氟烷之肝毒性，乃因推定其可限制諸如三氟乙醯氯等活性物質的產生。然而，此方法可能並不適用於所有藥物種類。舉例而言，納入氬可導致代謝轉換。代謝轉換觀點認為，在被階段I酶掩蔽時，異源物質可在化學反應(例如氧化)前短暫結合及再結合於多種構造中。許多階段I酶中具有相對大尺寸的結合袋且許多代謝反應之非特異性支持此假說。代謝轉換很可能會產生不同比例的已知代謝物及全新代謝物。此新穎代謝特徵可或多或少地產生毒性。

出於自其循環系統清除外來物質(例如治療性藥劑)之目的，動物身體表現多種酶。該等酶之實例包括細胞色素P450酶("CYP")、酯酶、蛋白酶、還原酶、脫氫酶、及單胺氧化酶，其與該等外來物質反應並將其轉化為極性更強之中間體或代謝物以供腎臟排泄。醫藥化合物之某些最常見代謝反應涉及將碳-氫(C-H)鍵氧化為碳-氧(C-O)或碳-碳(C-C) π -鍵。所得代謝物在生理條件下可能係穩定或不穩定，且可具有與母體化合物相差很大之藥物代謝動力學、藥效學、及急性及長期毒性特徵。對於許多藥物而言，該等氧化係快速的。因此該等藥物經常需要投與多次或較高日劑量。

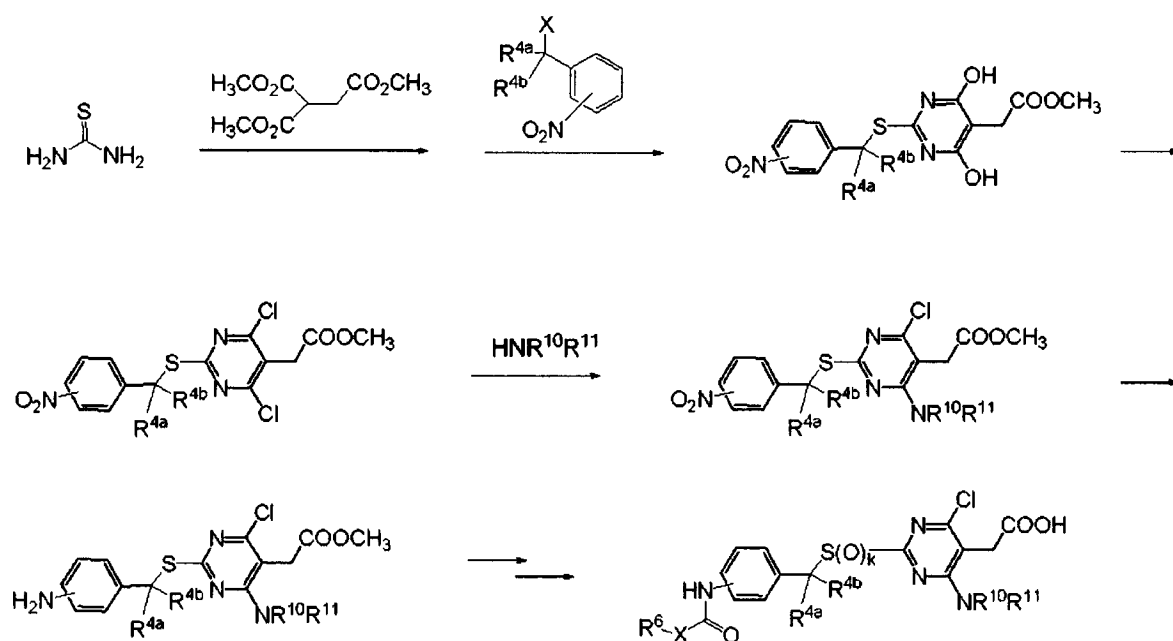
因此，在本文所提供化合物特定位置之同位素富集可產

生可檢測KIE，其可影響本文所提供化合物相對於具有天然同位素組成之類似化合物之藥物代謝動力學、藥理學、及/或毒理學特徵。

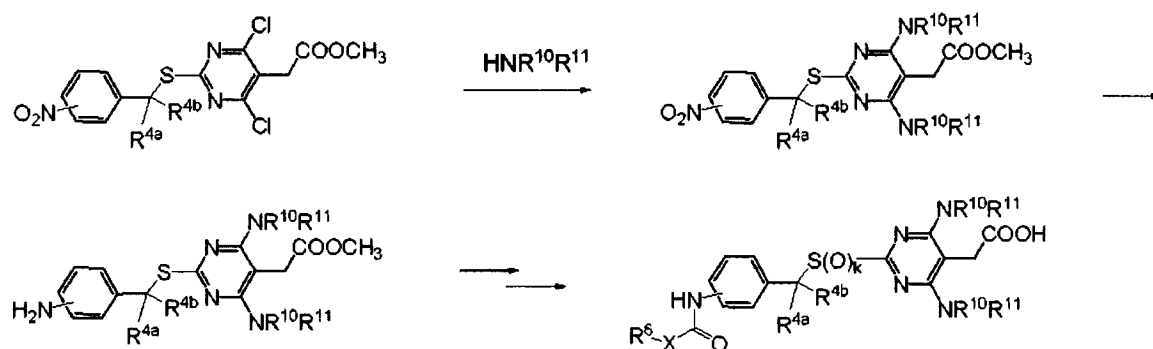
製備化合物

本文所提供化合物係自市場上購得或可藉由熟習此項技術者已知之常規化學反應來製備。製備實例性化合物之一般方案係如下所述：

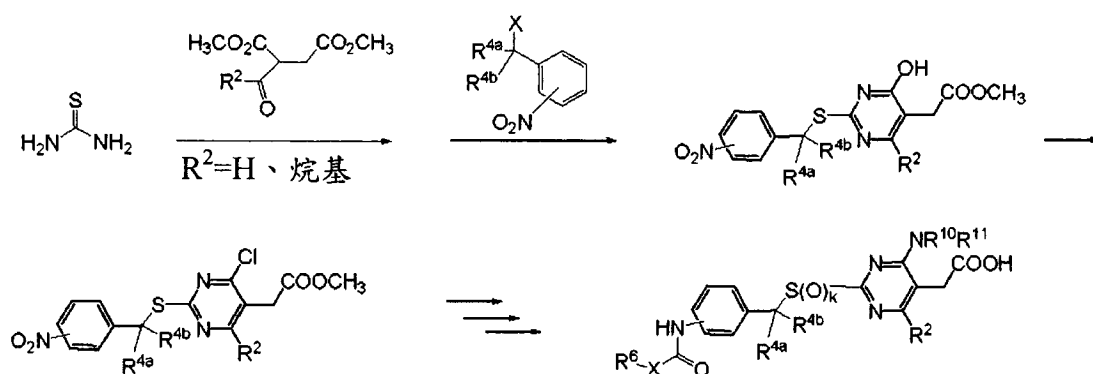
方案1：製備4-氯-6-胺基-2-S-苄基取代之嘓啶。



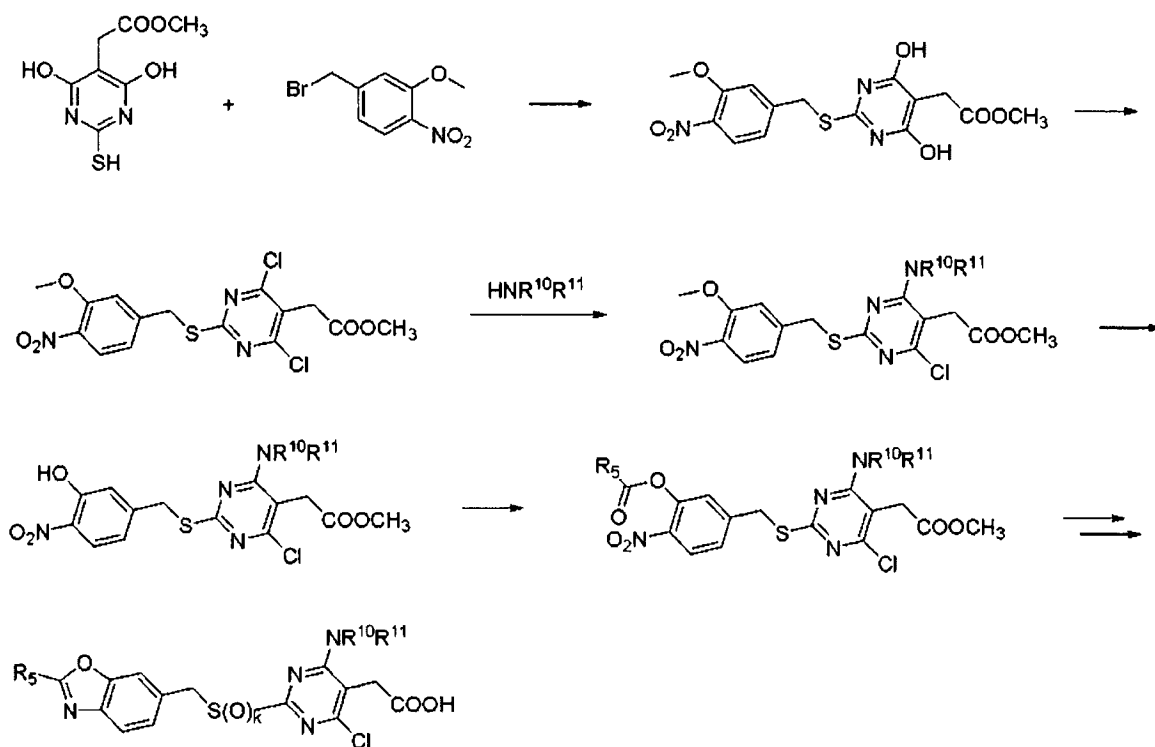
方案2：製備4,6-雙-胺基-2-S-苄基取代之嘓啶。



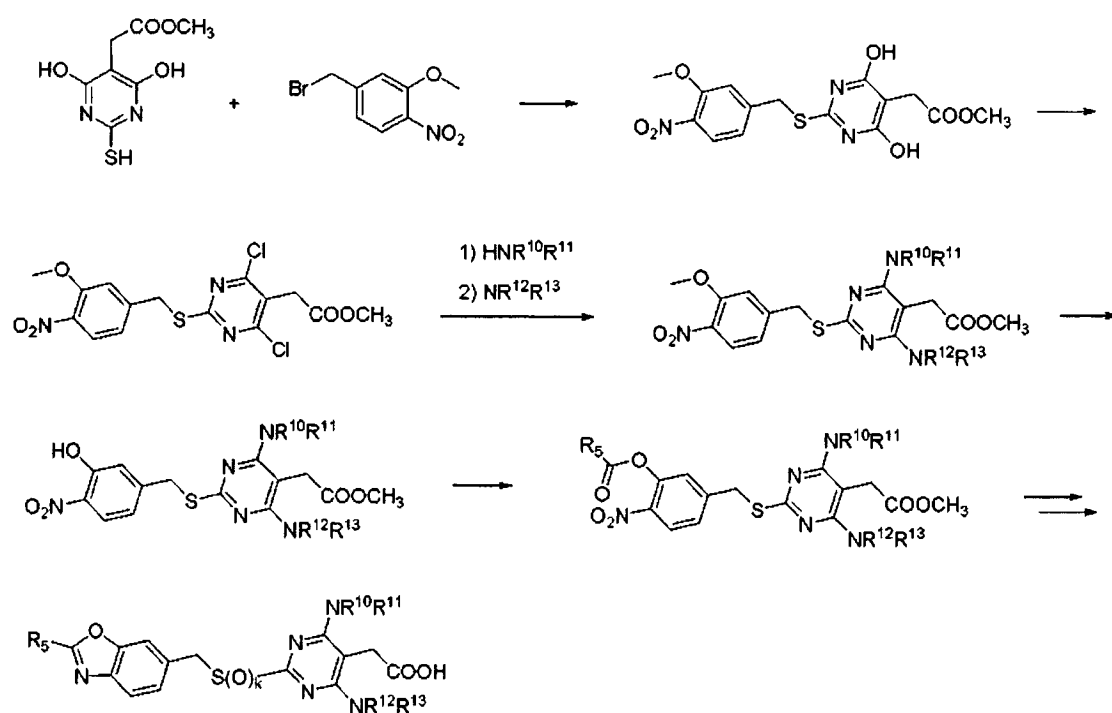
方案3：製備4-胺基-2-S-苄基及4-胺基-6-烷基-2-S-苄基嘧啶。



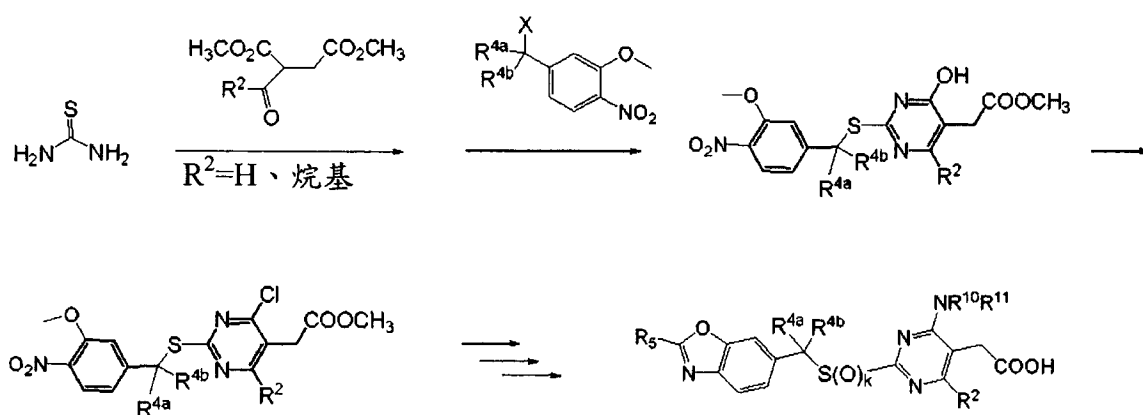
方案4：製備4-胺基-6-氯-2-S-苯并噁唑嘧啶。



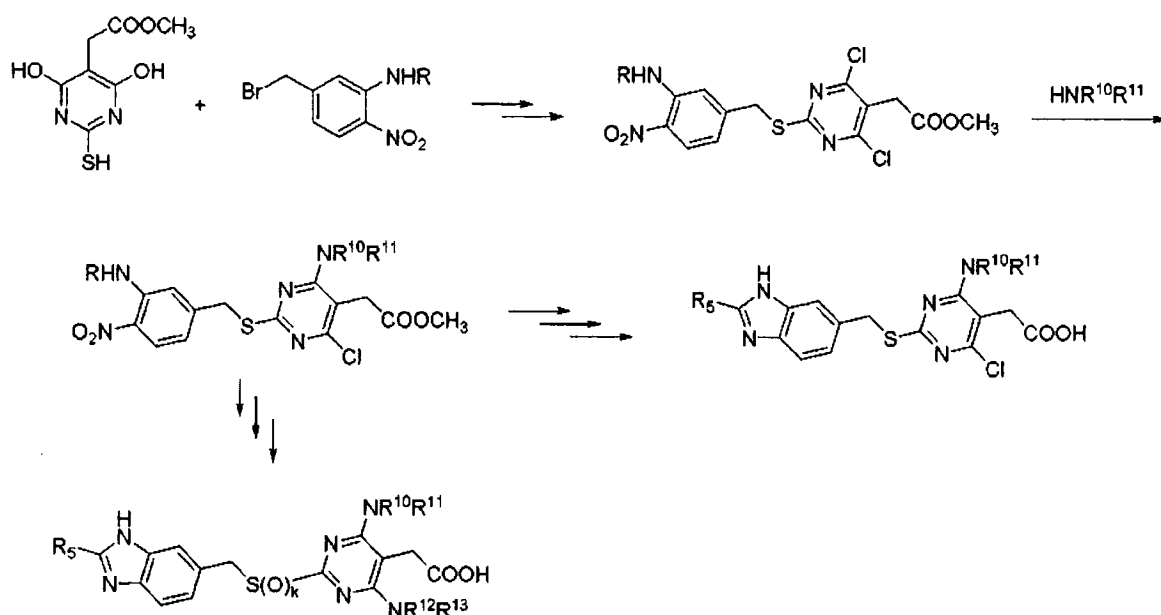
方案5：製備4,6-雙-胺基-2-S-苯并噁唑嘧啶。



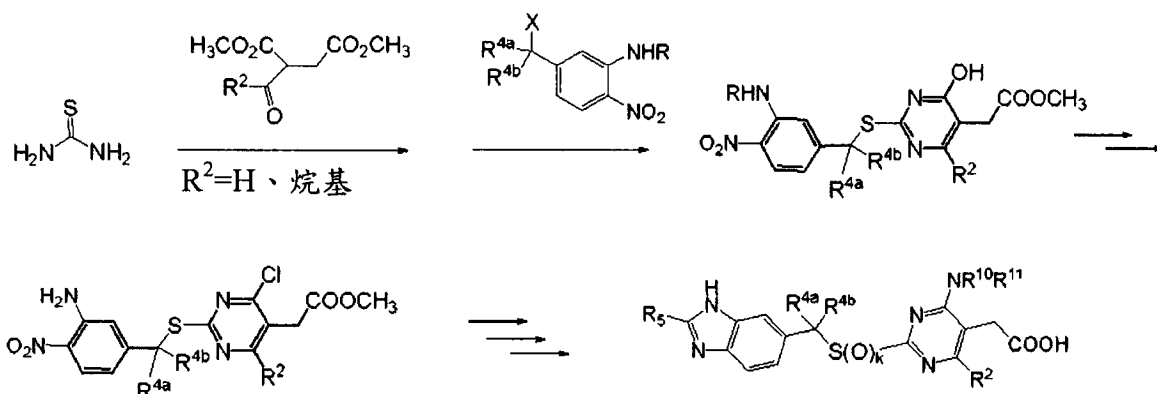
方案6：製備4-胺基-2-S-苯并噁唑及4-胺基-6-烷基-2-S-苯并噁唑嘧啶。



方案7：製備4-胺基-6-氯-苯并咪唑基及4,6-雙-胺基-2-S-苯并咪唑基嘧啶。

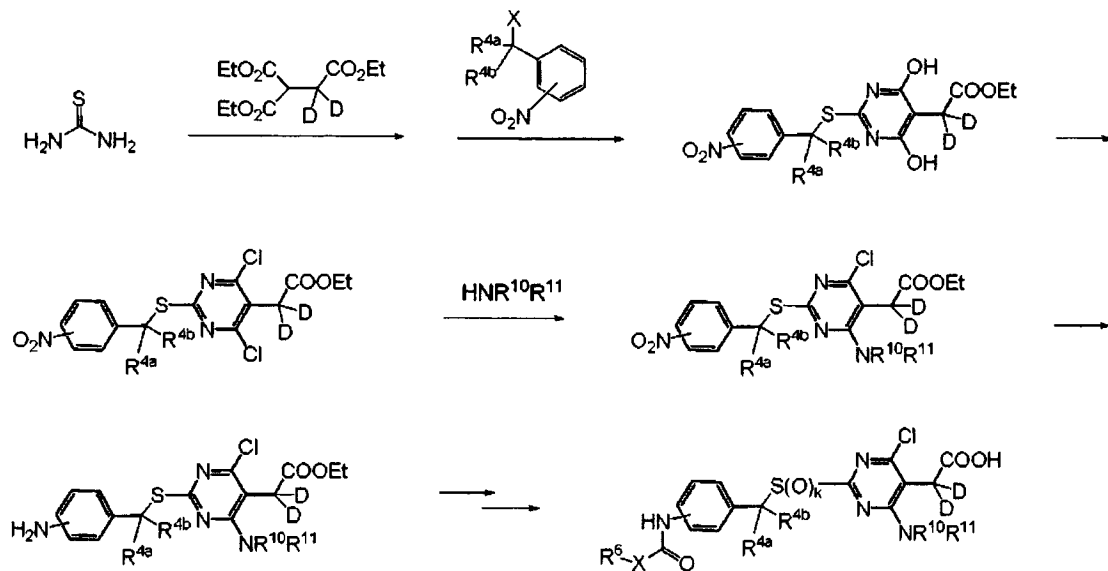


方案 8：製備 4-胺基-2-S-苯并咪唑基及 4-胺基-6-烷基-2-S-苯并咪唑基嘧啶。



一般可根據上述程序來製備本文所提供化合物之同位素富集類似物，其中所用一或多種反應物係由同位素富集反應物所替代。同位素富集反應物係在市場上購得或可藉由熟習此項技術者已知之常規化學反應來製備。製備實例性同位素富集化合物之一般方案係如下所述。

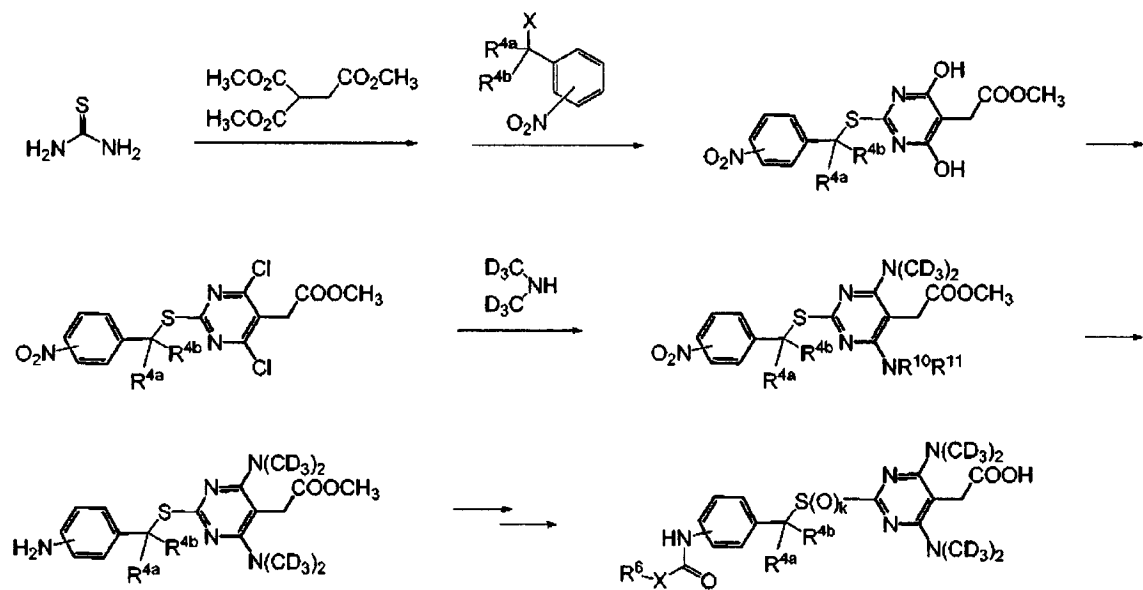
方案 9：製備氘類似物。



上文方案9之氘化試劑2,2-二氘代乙烷-1,1,2-三甲酸三乙酯可自(例如)市售溴乙酸-d3來製備，如下所述。



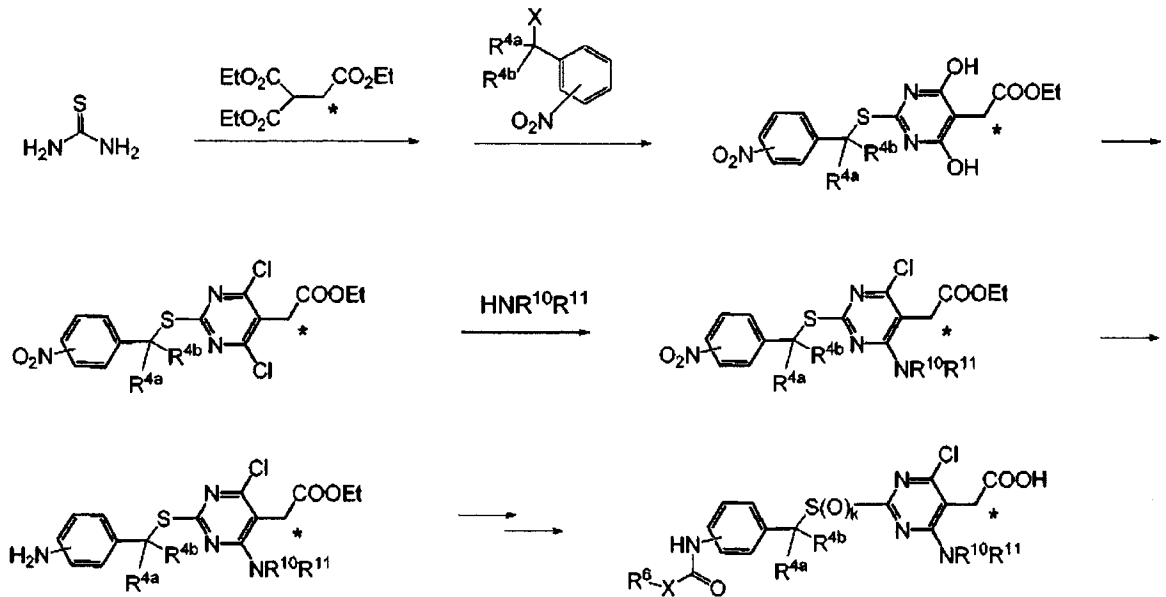
實例10：氘類似物之其他製備。



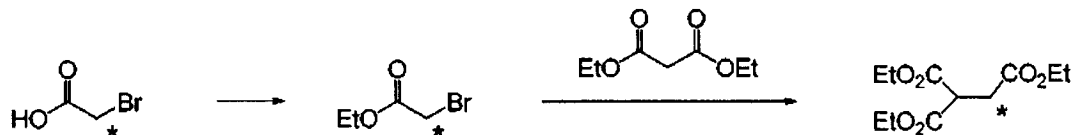
上文方案10之氘化試劑二甲胺-d6係自市場上購得。其他氘化胺可在市場上購得或藉由熟習此項技術者已知之常

規化學反應來製備。

方案 11：製備碳-13類似物。



上文方案 11 之碳-13 富集試劑乙烷-1,1,2-三甲酸三乙酯-2-¹³C 可自市售溴乙酸-2-¹³C 製備，如下所述。溴乙酸-1-¹³C 及溴乙酸-¹³C₂ 亦係自市場上購得，可藉由熟習此項技術者已知之常規化學反應自其製備其他碳-13 類似物。



醫藥組合物

本文亦提供醫藥組合物，其包含本文所提供化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體作為活性醫藥成份，且包含一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。對賦形劑之選擇在很大程度上取決於(例如)以下因素：具體投與模式、賦形劑對活性成份之溶解度及穩定性之影響、及劑型之性質。

本文所提供醫藥組合物可以單位劑型或多次劑型來提供。本文所用單位劑型係指業內已知適合投與人類或動物個體且單獨包裝之物理離散單位。每一單位劑量含有足以產生期望治療效應之預定量的活性成份以及所需醫藥載劑或賦形劑。單位劑型之實例包括安瓿、唧筒、及單獨包裝之錠劑及膠囊。單位劑型可分數份投與或多次投與。多次劑型係複數份相同單位劑型，其包裝於單一容器中以供以分開的單位劑型投與。多次劑型之實例包括小藥瓶、成瓶錠劑或膠囊、或品脫瓶或加侖瓶。

本文所提供化合物可單獨投與或與一或多種本文所提供其他化合物、一或多種其他活性成份組合投與。可將包含本文所提供化合物之醫藥組合物調配為各種劑型用於經口、非經腸、及局部投與。亦可將醫藥組合物調配為修飾釋放劑型，包括延遲-、延續-、延長-、持續-、間斷-、受控-、加速-及快速-、靶向-、程序化-釋放劑型、及胃滯留劑型。該等劑型可根據熟習此項技術者已知之習用方法及技術來製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，如上所述；*Modified-Release Drug Deliver Technology*，Rathbone 等人編輯，*Drugs and the Pharmaceutical Science*，Marcel Dekker 公司：New York, NY, 2002；第126卷)。

本文所提供醫藥組合物可一次投與或以一定時間間隔多次投與。應瞭解準確劑量及治療持續時間可根據所治療患者之年齡、體重及健康條件而變化，且可根據經驗使用已

知測試方案來確定，或藉由體內或體外測試或診斷數據之外推來確定。亦應瞭解，對於任一特定個體而言，具體劑量方案應根據個體需要及調配物投與者或調配物投與監督者之專業判斷來隨時間進行調整。

A. 經口投與

本文所提供醫藥組合物可以固體、半固體、或液體劑型來提供以用於經口投與。本文所用經口投與亦包括含服、經舌、及舌下投與。適宜口服劑型包括(但不限於)錠劑、膠囊、丸劑、含片、菱形錠劑、軟錠劑、扁囊劑、片劑、含藥口香糖、粒劑、整裝粉劑、泡騰或非泡騰粉劑或粒劑、溶液、乳液、懸浮液、溶液、糯米紙囊劑、噴灑劑、醃劑、及糖漿。除活性成份外，醫藥組合物可含有一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、填充劑、稀釋劑、崩解劑、潤濕劑、潤滑劑、助流劑、著色劑、染料遷移抑制劑、甜味劑、及矯味劑。

黏合劑或製粒劑賦予錠劑黏著性以確保錠劑在壓縮後保持完整。適宜黏合劑或製粒劑包括(但不限於)澱粉，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、及預膠化澱粉(例如 STARCH 1500)；明膠；糖類，例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、及乳糖；天然及合成樹膠，例如阿拉伯膠、海藻酸、藻酸鹽、角叉菜提取物、潘瓦爾膠(Panwar gum)、印度膠(ghatti gum)、依沙貝果(isabgol)殼膠黏劑、羧甲基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、矽酸鎂鋁(Veegum)、落葉松阿拉伯半乳聚糖、粉末化黃耆膠、及瓜

爾膠；纖維素，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)；微晶纖維素，例如 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC公司，Marcus Hook, PA)；及其混合物。適宜填充劑包括(但不限於)滑石粉、碳酸鈣、微晶纖維素、粉末化纖維素、環糊精類、高嶺土、甘露醇、矽酸、山梨醇、澱粉、預膠化澱粉、及其混合物。黏合劑或填充劑可以約50重量%至約99重量%存於本文所提供醫藥組合物中。

適宜稀釋劑包括(但不限於)磷酸二鈣、硫酸鈣、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纖維素、高嶺土、甘露醇、氯化鈉、幹澱粉、及糖粉。某些稀釋劑(例如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖及肌醇)在以足量存在時可賦予某些壓縮錠劑以容許在口中藉由咀嚼而崩解之特性。該等壓縮錠劑可用作咀嚼錠劑。

適宜崩解劑包括(但不限於)瓊脂；膨潤土；纖維素，例如甲基纖維素及羧甲基纖維素；木質產品；天然海綿；陽離子交換樹脂；海藻酸；樹膠，例如瓜爾膠及矽酸鎂鋁HV；柑橘果肉；交聯纖維素，例如交聯羧甲基纖維素；交聯聚合物，例如交聚維酮；交聯澱粉；碳酸鈣；微晶纖維素，例如羥基乙醇酸澱粉鈉；聚克立林鉀(polacrillin potassium)；澱粉，例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、木薯澱粉、及預膠化澱粉；黏土；藻膠(algin)；及其混合物。本

文所提供醫藥組合物中崩解劑之量根據調配物類型而變化，且熟習此項技術者可容易地確認。本文所提供醫藥組合物以重量計可含有約0.5%至約15%或約1%至約5%之崩解劑。

適宜潤滑劑包括(但不限於)硬脂酸鈣；硬脂酸鎂；礦物油；輕礦物油；甘油；山梨醇；甘露醇；二醇類，例如山萘酸甘油酯及聚乙二醇(PEG)；硬脂酸；十二烷基硫酸鈉；滑石粉；氫化植物油，包括花生油、棉籽油、葵花籽油、芝麻油、橄欖油、玉米油、及大豆油；硬脂酸鋅；油酸乙酯；月桂酸乙酯；瓊脂；澱粉；石松子；二氧化矽或矽膠，例如 AEROSIL[®] 200(W.R. Grace公司，Baltimore, MD)及 CAB-O-SIL[®](Cabot公司，Boston, MA)；及其混合物。本文所提供醫藥組合物可含有約0.1重量%至約5重量%之潤滑劑。

適宜助流劑包括膠狀二氧化矽、CAB-O-SIL[®](Cabot公司，Boston, MA)、及無石棉滑石粉。著色劑包括任一種經認可合格之水溶性FD&C染料、及懸浮於氧化鋁水合物上之水不溶性FD&C染料、及色澱及其混合物。色澱係藉由將水溶性染料吸附至重金屬之水合氧化物上而產生染料之不溶性形式之組合。矯味劑包括自植物(例如果實)提取之天然矯味劑及可產生令人愉快之味覺的化合物之合成摻合物，例如薄荷及水楊酸甲酯。甜味劑包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖漿、甘油、及人工甜味劑，例如糖精及阿司巴甜(aspartame)。適宜乳化劑包括明膠、阿拉伯膠、黃蓍

膠、膨潤土、及表面活性劑，例如聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯 (TWEEN[®] 20)、聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯 80(TWEEN[®] 80)、及三乙醇胺油酸酯。懸浮及分散劑包括羧甲基纖維素鈉、果膠、黃蓍膠、矽酸鎂鋁、阿拉伯膠、羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、及聚乙烯基吡咯啉酮。防腐劑包括甘油、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸鈉及醇類。潤濕劑包括丙二醇單硬脂酸酯、山梨醇酐單油酸酯、二甘醇單月桂酸酯、及聚氧乙烯月桂醇醚。溶劑包括甘油、山梨醇、乙醇及糖漿。用於乳液中之非水性液體之實例包括礦物油及棉籽油。有機酸包括檸檬酸及酒石酸。二氧化碳來源包括碳酸氫鈉及碳酸鈉。

應理解，甚至在相同調配物中許多載劑及賦形劑亦可發揮若干種功能。

本文所提供醫藥組合物可以以下形式來提供：壓縮錠劑、研製錠劑、可咀嚼菱形錠劑、速溶錠劑、多重壓縮錠劑、或腸溶錠劑、糖衣錠劑或薄膜衣錠劑。腸溶錠劑係壓縮錠劑，其經可抵抗胃酸作用但在腸中溶解或崩解之物質塗佈，由此保護活性成份免受胃中酸性環境的侵蝕。腸溶包衣包括(但不限於)脂肪酸、脂肪、水楊酸苯酯、蠟、蟲膠、胺化蟲膠、及乙酸鄰苯二甲酸纖維素。糖衣錠劑係由糖衣包圍之壓縮錠劑，糖衣可有益於隱藏令人不愉快之味道或氣味及防止錠劑氧化。薄膜衣錠劑係壓縮錠劑，其經水溶性材料之薄層或薄膜覆蓋。薄膜衣包括(但不限於)羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙二醇4000、及乙酸鄰

苯二甲酸纖維素。薄膜衣可賦予與糖衣相同之一般特徵。多重壓縮錠劑係藉由不止一個壓縮循環製成之壓縮錠劑，包括多層錠劑及壓製包衣錠劑或幹壓包衣錠劑。

錠劑劑型可自呈粉末化、結晶、或粒狀形式之活性成份製備，該等活性成份係單獨使用或與一或多種本文所述載劑或賦形劑組合，包括黏合劑、崩解劑、受控釋放聚合物、潤滑劑、稀釋劑、及/或著色劑。矯味劑及甜味劑尤其可用於形成咀嚼錠劑及菱形錠劑。

本文所提供醫藥組合物可以軟或硬膠囊形式來提供，其可自明膠、甲基纖維素、澱粉、或藻酸鈣來製備。硬質明膠膠囊(亦稱為幹填充膠囊(DFC))係由兩部分組成，一部分套在另一部分上，由此完全封閉活性成份。軟彈性膠囊(SEC)係軟球形外殼，例如明膠外殼，其藉由添加甘油、山梨醇、或類似多元醇而塑化。軟明膠外殼可含有防腐劑以防止微生物生長。適宜防腐劑係本文所述之彼等，包括對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、及山梨酸。可將本文所提供之液體、半固體及固體劑型囊封於膠囊中。適宜液體及半固體劑型包括存於碳酸丙二酯、植物油、或甘油三酯中之溶液及懸浮液。含有該等溶液之膠囊可根據美國專利第4,328,245號、第4,409,239號、及第4,410,545號中所述來製備。亦可根據熟習此項技術者已知之方法來塗佈膠囊以改變或維持活性成份之溶解。

本文所提供醫藥組合物可以液體及半固體劑型來提供，包括乳液、溶液、懸浮液、醃劑及糖漿。乳液為二相系

統，其中一種液體以小球體形式遍佈分散於另一種液體中，其可為水包油或油包水。乳液可包括醫藥上可接受之非水性液體或溶劑、乳化劑及防腐劑。懸浮液可包括醫藥上可接受之懸浮劑及防腐劑。水性醇溶液可包括醫藥上可接受之縮醛，例如低碳烷基醛之二(低碳烷基)縮醛，例如乙醛縮二乙醇；及具有一或多個羥基之水可混溶溶劑，例如丙二醇及乙醇。醃劑係澄清甜味化水醇性溶液。糖漿係諸如蔗糖等糖之濃縮水溶液，且亦可含有防腐劑。對於液體劑型而言，例如，存於聚乙二醇中之溶液可經足量醫藥上可接受之液體載劑(例如水)稀釋以便於量測後投與。

其他可用液體及半固體劑型包括(但不限於)彼等含有本文所提供活性成份及二烷基化單-或聚-伸烷基二醇者，包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四乙醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚，其中350、550、及750係指聚乙二醇之近似平均分子量。該等調配物可另外包含一或多種抗氧化劑，例如丁羥甲苯(BHT)、丁羥茴醚(BHA)、沒食子酸丙酯、維生素E、氫醌、羥基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、腦磷脂、抗壞血酸、蘋果酸、山梨醇、磷酸、亞硫酸氫鹽、偏亞硫酸氫鈉、硫二丙酸及其酯、及二硫代胺基甲酸鹽。

本文所提供經口投與用醫藥組合物亦可以脂質體、膠粒、微球體、或奈米系統形式來提供。膠粒劑型可根據美國專利第6,350,458號中所述來製備。

本文所提供醫藥組合物可以能重構成為液體劑型之非泡騰或泡騰粒劑及粉劑形式來提供。用於非泡騰粒劑或粉劑之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括稀釋劑、甜味劑及潤濕劑。用於泡騰粒劑或粉劑中之醫藥上可接受之載劑及賦形劑可包括有機酸及二氧化碳來源。

著色劑及矯味劑可用於所有上述劑型中。

本文所提供醫藥組合物可調配為直接或修飾釋放劑型，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-、及程序化-釋放形式。

本文所提供醫藥組合物可與不損害期望治療作用之其他活性成份共調配，或與補充期望作用之物質共調配，例如抗酸劑、質子幫浦抑制劑、及H₂-受體拮抗劑。

B. 非經腸投與

本文所提供醫藥組合物可以非經腸方式藉由注射、輸注、或植入投與以供局部或全身性投藥。本文所用非經腸投與包括靜脈內、動脈內、腹膜腔內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內、滑囊腔內及皮下投與。

可以適合非經腸投與之任何劑型調配本文所提供醫藥組合物，包括溶液、懸浮液、乳液、膠粒、脂質體、微球體、奈米系統、及適合在注射前於液體中形成溶液或懸浮液之固體形式。該等劑型可根據熟習藥物科學技術者已知之習用方法來製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，如上所述)。

意欲用於非經腸投與之醫藥組合物可包括一或多種醫藥

上可接受之載劑及賦形劑，包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、促溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、掩蔽劑或螯合劑、冷凍保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、pH調節劑、及惰性氣體。

適宜水性媒劑包括(但不限於)水、鹽水、生理鹽水或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)、氯化鈉注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等滲右旋糖注射液、無菌水注射液、右旋糖及乳酸化林格氏注射液。非水性媒劑包括(但不限於)植物源不揮發油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄欖油、花生油、薄荷油、紅花油、芝麻油、大豆油、氫化植物油、氫化大豆油、及椰子油之中鏈甘油三酯、及棕櫚籽油。水可混溶媒劑包括(但不限於)乙醇、1,3-丁二醇、液體聚乙二醇(例如聚乙二醇300及聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯啉酮、二甲基乙醯胺、及二甲亞砷。

適宜抗微生物劑或防腐劑包括(但不限於)酚類、甲酚類、汞製劑、苯甲醇、氯丁醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(methyl and propyl *p*-hydroxybenzate)、硫柳汞、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)、苜索氯銨(benzethonium chloride)、羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯(methyl- and propyl-paraben)、及山梨酸。適宜等滲劑包括(但不限於)氯化鈉、甘油、及右旋糖。適宜緩衝劑包括(但不限於)磷酸鹽及檸檬酸鹽。適宜抗氧化劑係本文

所述之彼等，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜局部麻醉劑包括(但不限於)鹽酸普魯卡因。適宜懸浮及分散劑係本文所述之彼等，包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基甲基纖維素、及聚乙炔基吡咯啉酮。適宜乳化劑包括本文所述之彼等，包括聚氧乙炔山梨醇酐單月桂酸酯、聚氧乙炔山梨醇酐單油酸酯80、及三乙醇胺油酸酯。適宜掩蔽劑或螯合劑包括(但不限於)EDTA。適宜pH調節劑包括(但不限於)氫氧化鈉、鹽酸、檸檬酸、及乳酸。適宜錯合劑包括(但不限於)環糊精類，包括 α -環糊精、 β -環糊精、羥丙基- β -環糊精、磺丁基醚- β -環糊精、及磺丁基醚-7- β -環糊精(CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS)。

本文所提供醫藥組合物可經調配用於單或多劑量投與。單劑量調配物係包裝於安瓿、玻璃瓶、或唧筒中。多劑量非經腸調配物必須含有細菌抑制濃度或真菌抑制濃度的抗微生物劑。如業內已知及實踐，所有非經腸調配物必須為無菌。

在一實施例中，醫藥組合物係以即用無菌溶液形式來提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以可在使用前用媒劑重構成之無菌乾燥可溶產物形式來提供，包括凍乾粉劑及皮下注射錠劑。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用無菌懸浮液形式來提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以可在使用前用媒劑重構成之無菌乾燥不可溶產物形式來提供。在另一實施例中，醫藥組合物係以即用無菌乳液形式來提供。

本文所提供醫藥組合物可調配為直接或修飾釋放劑型，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-、及程序化-釋放形式。

可將醫藥組合物調配為懸浮液、固體、半固體、或觸變液體以供作為植入儲積物來投與。在一實施例中，使本文所提供醫藥組合物分散於固體內基質中，其被外層聚合物膜包圍，該膜在體液中不溶但允許醫藥組合物中之活性成份擴散穿過。

適宜內基質包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、矽酮碳酸酯共聚物、親水聚合物，例如丙烯酸或甲基丙烯酸酯之水凝膠、膠原、經交聯聚乙烯醇、及經交聯及部分水解之聚乙酸乙烯酯。

適宜外層聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、矽氧橡膠、聚二甲基矽氧烷、氯丁橡膠、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、與乙酸乙烯酯之氯乙烯共聚物、偏二氯乙烯、乙烯及丙烯、聚對苯二甲酸乙二酯離子聚合物、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、及乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

C. 局部投與

可將本文所提供醫藥組合物局部投與至皮膚、孔口、或

黏膜。本文所用局部投與包括經真皮(內)、經結膜、角膜內、眼內、經眼、經耳、經皮、經鼻、經陰道、經尿道、經呼吸器官、及經直腸投與。

可以適合局部投與以達成局部或全身性效應之任何劑型調配本文所提供醫藥組合物，包括乳液、溶液、懸浮液、乳霜、凝膠、水凝膠、軟膏劑、撒粉劑、敷料、酞劑、洗劑、酞劑、糊劑、發泡劑、薄膜、氣溶膠、灌洗劑、噴霧劑、栓劑、繃帶、皮膚貼劑。本文所提供醫藥組合物之局部調配物亦可包含脂質體、膠粒、微球體、奈米系統、及其混合物。

適用於本文所提供局部調配物之醫藥上可接受之載劑及賦形劑包括(但不限於)水性媒劑、水可混溶媒劑、非水性媒劑、防止微生物生長之抗微生物劑或防腐劑、穩定劑、促溶劑、等滲劑、緩衝劑、抗氧化劑、局部麻醉劑、懸浮及分散劑、潤濕劑或乳化劑、錯合劑、掩蔽劑或螯合劑、滲透促進劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、增稠劑、及惰性氣體。

亦可藉由以下方式局部投與醫藥組合物：電穿孔、離子導入法、超聲波導入法、超聲促滲及微型針或無針注射，例如 POWDERJECT™(Chiron 公司，Emeryville, CA)及 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies 公司，Tualatin, OR)。

本文所提供醫藥組合物可以軟膏劑、乳霜及凝膠形式來提供。適宜軟膏媒劑包括油狀或烴類基質，包括豬油、安

息香化豬油、橄欖油、棉籽油、白礦脂、及液體石蠟與聚乙烯之複合軟膏基質；可乳化或吸收性基質，例如親水礦脂、硫酸羥基硬脂精、及無水羊毛脂；水可去除基質，例如親水軟膏劑；水溶性軟膏基質，包括不同分子量之聚乙二醇；乳液基質，即油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液，包括鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯、羊毛脂、及硬脂酸(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，如上所述)。該等媒劑係軟化劑但一般需要添加抗氧化劑及防腐劑。

適宜乳霜基質可為水包油或油包水。乳霜媒劑可為水可洗媒劑且含有油相、乳化劑及水相。油相亦稱為"內部"相，其一般包括礦脂及脂肪醇，例如鯨蠟醇或硬脂醇。水相之體積通常(但不必須)大於油相，且一般含有保濕劑。乳霜調配物中之乳化劑可為非離子型、陰離子型、陽離子型或兩性表面活性劑。

凝膠為半固體懸浮液型系統。單相凝膠含有實質上均勻分佈於整個液體載劑中之有機高分子。適宜膠凝劑包括經交聯丙烯酸聚合物，例如聚羧乙烯製劑、羧基聚烯烴、Carbopol®；親水聚合物，例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、及聚乙烯醇；纖維質聚合物，例如羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、及甲基纖維素；樹膠，例如黃蓍膠及黃原膠；藻酸鈉；及明膠。為製備均勻凝膠，可添加諸如醇或甘油等分散劑，或可藉由研磨、機械混合、及/或

攪拌來分散膠凝劑。

本文所提供醫藥組合物可以經直腸、經尿道、經陰道、或經陰道週圍方式使用以下形式來投與：栓劑、陰道環、探條、泥罨劑或泥敷劑、糊劑、粉劑、敷料、乳霜、硬膏劑、避孕劑、軟膏劑、溶液、乳液、懸浮液、陰道塞、凝膠、發泡劑、噴霧劑、或灌腸劑。該等劑型可使用以下文獻中所述之習用製程來製造：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，如上所述。

直腸、尿道及陰道栓劑係插入身體孔口之固體，其在常溫下為固態但在體溫下熔化或軟化以在孔口內釋放活性成份。用於直腸及陰道栓劑之醫藥上可接受之載劑包括載劑，例如硬化劑，其在與本文所提供醫藥組合物一起調配時可使熔點接近體溫；及本文所述抗氧化劑，包括亞硫酸氫鹽及偏亞硫酸氫鈉。適宜媒劑包括(但不限於)可可脂(可可油)、甘油-明膠、碳蠟(聚氧乙烷二醇)、鯨蠟、石蠟、黃白色蠟、及脂肪酸單-、二-及三甘油酯之適宜混合物、水凝膠，例如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羥乙基酯、聚丙烯酸；甘油明膠。可使用各種媒劑之組合。直腸及陰道栓劑可藉由壓縮法或模塑法來製備。直腸及陰道栓劑之典型重量為約2至3 g。

本文所提供醫藥組合物可以以下形式經眼投與：溶液、懸浮液、軟膏劑、乳液、凝膠形成溶液、溶液用粉劑、凝膠、眼插入物、及植入體。

本文所提供醫藥組合物可以鼻內方式或藉由吸入投與至

呼吸道。醫藥組合物可以遞送用氣溶膠或溶液形式使用以下裝置單獨提供或與適宜推進劑(例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)組合來提供：增壓容器、幫浦、噴射器、霧化器(例如使用電流體動力以產生細霧之霧化器)或噴灑器。醫藥組合物亦可以吹藥用乾粉劑形式單獨提供或與惰性載劑(例如乳糖或磷脂)及滴鼻劑組合提供。對於鼻內使用，粉劑可包含生物黏著劑，包括脫乙酰殼多糖或環糊精。

用於增壓容器、幫浦、噴射器、霧化器或噴灑器之溶液或懸浮液可經調配以含有乙醇、乙醇水溶液、或用於分散、增溶、或延續釋放本文所提供活性成份之適宜替代劑、作為溶劑之推進劑、及/或表面活性劑，例如三油酸山梨坦、油酸、或寡聚乳酸。

可將本文所提供醫藥組合物微粒化為適合吸入遞送之大小，例如50微米或更小，或10微米或更小。具有該等大小之顆粒可使用熟習此項技術者已知之粉碎方法來製備，例如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、形成奈米顆粒之超臨界流體加工、高壓勻漿、或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹藥器中之膠囊、泡罩及藥筒可經調配而含有本文所提供醫藥組合物之粉末混合物、適宜粉末基質(例如乳糖或澱粉)、及性能改良劑(例如L-白胺酸、甘露醇、或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水乳糖或呈單水合物形式。其他適宜賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。本文所提供用於吸入/

鼻內投與之醫藥組合物另外可包含適宜矯味劑(例如薄荷腦及左薄荷腦)、或甜味劑(例如糖精或糖精鈉)。

本文所提供用於局部投與之醫藥組合物可經調配以可直接釋放或修飾釋放，包括延遲-、持續-、脈衝-、受控-、靶向-、及程序化釋放。

D. 修飾釋放

可將本文所提供醫藥組合物調配為修飾釋放劑型。本文所用術語"修飾釋放"係指其中在藉由相同途徑投與時活性成份之釋放速率或位置與直接釋放劑型之彼等不同之劑型。修飾釋放劑型包括延遲-、延續-、延長-、持續-、間斷-或脈衝-、受控-、加速-及快速-、靶向-、程序化-釋放、及胃滯留劑型。呈修飾釋放劑型之醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之各種修飾釋放裝置及方法來製備，包括(但不限於)基質控制釋放裝置、滲透控制釋放裝置、多顆粒控制釋放裝置、離子交換樹脂、腸溶包衣、多層包衣、微球體、脂質體、及其組合。活性成份之釋放速率亦可藉由改變活性成份之粒徑及多態性來改變。

修飾釋放之實例包括(但不限於)以下美國專利中所述之彼等：第3,845,770號、第3,916,899號、第3,536,809號、第3,598,123號、第4,008,719號、第5,674,533號、第5,059,595號、第5,591,767號、第5,120,548號、第5,073,543號、第5,639,476號、第5,354,556號、第5,639,480號、第5,733,566號、第5,739,108號、第5,891,474號、第5,922,356號、第5,972,891號、第

5,980,945 號、第 5,993,855 號、第 6,045,830 號、第 6,087,324 號、第 6,113,943 號、第 6,197,350 號、第 6,248,363 號、第 6,264,970 號、第 6,267,981 號、第 6,376,461 號、第 6,419,961 號、第 6,589,548 號、第 6,613,358 號、及第 6,699,500 號。

1. 基質控制釋放裝置

呈修飾釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可使用熟習此項技術者已知之基質控制釋放裝置來製造(參見Takada等人, "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", 第2卷, Mathiowitz編輯, Wiley, 1999)。

在一實施例中, 呈修飾釋放劑型之本文所提供醫藥組合物係使用可蝕基質裝置來調配, 其係水可膨脹、可蝕、或可溶聚合物, 包括合成聚合物及天然存在聚合物及衍生物, 例如多糖及蛋白質。

可用於形成可蝕基質之材料包括(但不限於)殼多糖、脫乙酰殼多糖、葡聚糖、及支鏈澱粉; 瓊脂樹膠、阿拉伯樹膠、刺梧桐樹膠、刺槐豆膠、黃耆膠、角叉菜膠、印度樹膠、瓜爾膠、黃原膠、及硬葡聚糖; 澱粉, 例如糊精及麥芽糖糊精; 親水膠體, 例如果膠; 磷脂, 例如卵磷脂; 藻酸鹽; 藻酸丙二醇酯; 明膠; 膠原; 及纖維質, 例如乙基纖維素(EC)、甲基乙基纖維素(MEC)、羧甲基纖維素(CMC)、CMEC、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、乙酸纖維素(CA)、丙酸纖維素(CP)、丁酸纖維素(CB)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、CAP、CAT、羥丙基甲基

纖維素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、羥丙基甲基乙酸偏苯三酸纖維素(HPMCAT)、及乙基羥乙基纖維素(EHEC)；聚乙烯吡咯啉酮；聚乙醇醇；聚乙酸乙烯酯；甘油脂肪酸酯；聚丙烯醯胺；聚丙烯酸；乙基丙烯酸或甲基丙烯酸之共聚物(EUDRAGIT[®]，Rohm America公司，Piscataway，NJ)；聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)；聚交酯；L-麩胺酸及L-麩胺酸乙酯之共聚物；可降解乳酸-乙醇酸共聚物；聚-D-(-)-3-羥丁酸；及其他丙烯酸衍生物，例如均聚物及共聚物甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲基胺基乙基)甲基丙烯酸酯、及(三甲基胺基乙基)甲基丙烯酸醯氯。

在另一實施例中，醫藥組合物係與不可蝕基質裝置一起調配。使活性成份溶解於或分散於惰性基質中，且在投與後其主要藉由穿過惰性基質擴散立即釋放。適合用作不可蝕基質裝置之材料包括(但不限於)不溶性塑料，例如聚乙烯、聚丙烯、聚異戊二烯、聚異丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙稀、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙稀酯共聚物、乙稀/丙稀共聚物、乙稀/丙稀酸乙酯共聚物、與乙酸乙稀酯之氯乙稀共聚物、偏二氯乙稀、乙稀及丙稀、聚對苯二甲酸乙二酯離子聚合物、丁基橡膠環氧氯丙烷橡膠、乙稀/乙稀醇共聚物、乙稀/乙酸乙稀酯/乙稀醇三元共聚物、及乙稀/乙稀氧基乙稀醇共聚物、聚氯乙稀、塑化耐綸、塑化聚對苯二甲酸乙二酯、天然橡膠、矽氧橡

膠、聚二甲基矽氧烷、矽酮碳酸酯共聚物，及；親水聚合物，例如乙基纖維素、乙酸纖維素、交聚維酮、及經交聯及部分水解之聚乙酸乙烯酯；及脂肪族化合物，例如巴西棕櫚蠟、微晶蠟、及甘油三酯。

在基質控制釋放系統中，可經由(例如)以下因素來控制期望釋放動力學：所用聚合物類型、聚合物黏度、聚合物及/或活性成份之粒徑、活性成份與聚合物之比、及組合物中之其他賦形劑。

呈修飾釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來製備，包括直接壓縮、乾法或濕法製粒後壓縮、熔體製粒後壓縮。

2. 滲透控制釋放裝置

呈修飾釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可使用滲透控制釋放裝置來製造，包括單室系統、二室系統、不對稱膜技術(AMT)、及擠出核心系統(ECS)。一般而言，該等裝置具有至少兩個組件：(a)含有活性成份之核心；及(b)具有至少一個遞送口之半通透性膜，其囊封該核心。半通透性膜控制水自應用水性環境流入核心，以經由遞送口藉由擠出使藥物釋放。

除活性成份外，滲透裝置之核心視需要包括滲透劑，其產生將水自應用環境輸送至裝置核心中之驅動力。一類滲透劑係水可膨脹親水聚合物，其亦稱作"滲透聚合物"及"水凝膠"，包括(但不限於)親水乙烯基及丙烯酸聚合物，諸如藻酸鈣等多糖、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、

聚丙二醇(PPG)、聚(2-甲基丙烯酸羥乙基酯)、聚(丙烯酸)酸、聚(甲基丙烯酸)酸、聚乙基吡咯啉酮(PVP)、交聯PVP、聚乙基醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有諸如甲基丙烯酸甲酯及乙酸乙基酯等疏水單體之PVA/PVP共聚物、含有大型PEO嵌段之親水聚胺基甲酸酯、交聯羧甲纖維素鈉、角叉菜膠、羥乙基纖維素(HEC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羧甲基纖維素(CMC)及羧乙基纖維素(CEC)、藻酸鈉、聚卡波非(polycarbophil)、明膠、黃原膠、及羥基乙醇酸澱粉鈉。

另一類滲透劑係滲透壓調節物質(osmogen)，其能吸收水來影響週圍包衣障壁兩側之滲透壓梯度。適宜滲透壓調節物質包括(但不限於)無機鹽，例如硫酸鎂、氯化鎂、氯化鈣、氯化鈉、氯化鋰、硫酸鉀、磷酸鉀、碳酸鈉、亞硫酸鈉、硫酸鋰、氯化鉀、及硫酸鈉；糖類，例如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麥芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖、及木糖醇；有機酸，例如抗壞血酸、苯甲酸、富馬酸、檸檬酸、馬來酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸(edetic acid)、麩胺酸、對甲笨磺酸、丁二酸、及酒石酸；尿素；及其混合物。

具有不同溶解速率之滲透劑可用於影響最初自劑型遞送活性成份之速率。舉例而言，非晶形糖(例如Mannogeme EZ(SPI Pharma, Lewes, DE))可用於在最初幾小時內提供較快遞送，以促進產生期望治療效應，且在延長時間內使剩餘量逐漸持續釋放，以維持期望程度之治療效應或預防效

應。在此情況下，以此速率釋放之活性成份可替代被代謝及排泄之活性成份量。

核心亦可包括本文所述之許多種其他賦形劑及載劑，以增強劑型之性能或促進穩定性或處理。

可用於形成半通透性膜之材料包括各種等級之丙烯酸脂類、乙烯類、醚類、聚醯胺類、聚酯類、及纖維質衍生物，其在生理相關pH下為水滲透性及水不溶性，或易於因化學改變(例如交聯)而具有水不溶性。可用於形成包衣之適宜聚合物之實例包括塑化、非塑化、及強化乙酸纖維素(CA)、二乙酸纖維素、三乙酸纖維素、丙酸CA、硝酸纖維素、乙酸丁酸纖維素(CAB)、乙基胺基甲酸CA、CAP、甲基胺基甲酸CA、琥珀酸CA、偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、二甲胺基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、對甲苯磺酸CA、瓊脂乙酸酯、直鏈澱粉三乙酸酯、 β -葡聚糖乙酸酯、 β -葡聚糖三乙酸酯、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆膠之三乙酸酯、羥基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯)酸及酯及聚-(甲基丙烯)酸及其酯及共聚物、澱粉、葡聚糖、糊精、脫乙醯殼多糖、膠原、明膠、聚烯烴、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟、及合成蠟。

半通透性膜亦可為疏水微孔膜，其中該等孔實質上經氣

體填充且未經水性介質潤濕但對水蒸汽具有滲透性，如美國專利第5,798,119號中所揭示。該水蒸汽可滲透之疏水膜通常係由疏水聚合物組成，例如聚烯烴、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚鹵代乙烯、聚二氟亞乙烯、聚乙烯酯及醚、天然蠟、及合成蠟。

半通透性膜上之遞送口可在塗佈後藉由機械或雷射鑽孔來形成。遞送口亦可藉由水溶性材料塞之侵蝕或藉由核心凹陷處之膜上較薄部分之破裂而原位形成。此外，遞送口可在塗佈過程期間形成，如在美國專利第5,612,059號及第5,698,220號中所揭示類型之不對稱膜包衣情況下。

所釋放活性成份之總量及釋放速率實質上可藉由半通透性膜之厚度及孔隙率、核心之組成、及遞送口之數量、大小及位置來調節。

滲透控制釋放劑型中之醫藥組合物可另外包含本文所述之其他習用賦形劑以促進調配物之性能或處理。

滲透控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習用方法及技術來製備(參見 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，如上所述；Santus及Baker，*J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21；Verma等人，*Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708；Verma等人，*J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27)。

在某些實施例中，本文所提供醫藥組合物係調配為AMT控制釋放劑型，其包含包覆核心之不對稱滲透膜，該核心

包含活性成份及其他醫藥上可接受之賦形劑。參見美國專利第5,612,059號及WO 2002/17918。AMT控制釋放劑型可根據熟習此項技術者已知之習用方法及技術來製備，包括直接壓縮、乾法製粒、濕法製粒、及浸塗法。

在某些實施例中，本文所提供醫藥組合物係調配為ESC控制釋放劑型，其包含包覆核心之滲透膜，該核心包含活性成份、羥乙基纖維素、及其他醫藥上可接受之賦形劑。

3. 多顆粒控制釋放裝置

呈修飾釋放劑型之本文所提供醫藥組合物可藉由多顆粒控制釋放裝置來製造，其包含衆多顆粒、粒劑或片劑，其直徑範圍為約10 μm 至約3 mm、約50 μm 至約2.5 mm、或約100 μm 至1 mm。該等多顆粒可藉由熟習此項技術者已知之製程來製造，包括濕法及乾法製粒、擠出/滾圓、碾壓、熔體凍結，及藉由噴塗種核來製造。例如，參見 *Multiparticulate Oral Drug Delivery* ; Marcel Dekker: 1994 ; 及 *Pharmaceutical Pelletization Technology* ; Marcel Dekker: 1989 。

可將本文所述其他賦形劑與醫藥組合物摻合至一起以幫助處理及形成多顆粒。所得顆粒可自身構成多顆粒裝置或可經不同薄膜形成材料塗佈，例如腸溶聚合物、水可膨脹及水溶性聚合物。可將多顆粒進一步處理為膠囊或錠劑。

4. 靶向遞送

本文所提供醫藥組合物亦可經調配以靶向至欲治療個體身體之特定組織、受體、或其他區域，包括基於脂質體、

重密封紅細胞、及抗體之遞送系統。實例包括(但不限於)美國專利第6,316,652號、第6,274,552號、第6,271,359號、第6,253,872號、第6,139,865號、第6,131,570號、第6,120,751號、第6,071,495號、第6,060,082號、第6,048,736號、第6,039,975號、第6,004,534號、第5,985,307號、第5,972,366號、第5,900,252號、第5,840,674號、第5,759,542號、及第5,709,874號。

使用方法

在一實施例中提供治療、預防或改善與CRTH2及/或一或多種其他PGD₂受體相關之病症或疾病之一或多種症狀之方法，其係藉由向患有或疑患有此一病況或疾病之個體投與治療有效量之本文所提供化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體；或其醫藥組合物來達成。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善響應CRTH2及/或一或多種其他PGD₂受體改變之疾病或病症之一或多種症狀之方法，其包含向患有或疑患有此一疾病或病症之個體投與治療有效量之一或多種本文所提供化合物或組合物。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善由CRTH2及/或一或多種其他PGD₂受體介導之疾病或病症之一或多種症狀之方法，其包含向患有或疑患有此一病況或疾病之個體投與治療有效量之一或多種本文所提供化合物或組合物。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善嗜酸性粒細胞相關疾病之一或多種症狀之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所提供化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體；或其醫藥組合物。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善嗜鹼性粒細胞相關疾病之一或多種症狀之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所提供化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體；或其醫藥組合物。

在另一實施例中，本文提供治療、預防或改善炎症性疾病之一或多種症狀之方法，其包含向個體投與治療有效量之本文所提供化合物、或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體；或其醫藥組合物。

可用一或多種本文所提供化合物治療之疾病或病症包括(但不限於)(1)炎症性或過敏性疾病，包括全身性過敏及過敏病症、異位性皮膚炎、蕁麻疹、藥物過敏、蟲螫過敏、食物過敏(包括腹腔疾病及諸如此類)、及肥大細胞增生；(2)炎症性腸疾病，包括克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、回腸炎、及腸炎；(3)血管炎、及貝切特氏症候群(Behcet's syndrome)；(4)乾癬及炎症性皮膚病，包括皮炎、濕疹、異位性皮膚炎、過敏性接觸性皮炎、蕁麻疹、病毒性皮膚病(包括得自人類乳頭瘤病毒、HIV或RLV感染之彼等)、

細菌性、真菌性、及其他寄生蟲性皮膚病、及皮膚紅斑狼瘡；(5)哮喘及呼吸道過敏性疾病，包括過敏性哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、中耳炎、過敏性結膜炎、超敏性肺病、及慢性阻塞性肺病；(6)自身免疫性疾病，包括關節炎(包括風濕性及乾癬性)、全身性紅斑狼瘡、類型I糖尿病、重症肌無力、多發性硬化症、葛雷夫斯氏病(Graves' disease)、及腎小球腎炎；(7)移植排斥(包括同種異體移植排斥及移植物抗宿主疾病)，例如皮膚移植排斥、實體器官移植排斥、骨髓移植排斥；(8)發燒；(9)心血管病症，包括急性心力衰竭、低血壓、高血壓、心絞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心力衰竭、動脈粥樣硬化、冠狀動脈病、再狹窄症、及血管狹窄；(10)腦血管病症，包括外傷性腦損傷、中風、缺血再灌注損傷及動脈瘤；(11)乳癌、皮膚癌、前列腺癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巢癌、睪丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、結腸癌及胃腸道癌(例如食道癌、胃癌、胰腺癌)、腦癌、甲狀腺癌、血癌、及淋巴系統癌症；(12)纖維化、結締組織疾病、及關節病、(13)生殖及繁殖病況，包括勃起功能障礙；(14)胃腸道病症，包括胃炎、潰瘍、噁心、胰腺炎、及嘔吐；(15)神經性病，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)；(16)睡眠病症，包括失眠、嗜眠症、睡眠呼吸暫停症候群、及匹克威克症候群(Pickwick Syndrome)；(17)疼痛；(18)腎臟病症；(19)眼部病症，包括青光眼；及(20)傳染病，包括HIV。

在某些實施例中，疾病係選自由以下組成之群：哮喘、過敏性哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、常年性過敏性鼻炎、季節性過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、接觸性超敏、接觸性皮炎、結膜炎、過敏性結膜炎、嗜酸性粒細胞性支氣管炎、食物過敏、嗜酸性粒細胞性胃腸炎、炎症性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、肥大細胞增生、高IgE症候群、全身性紅斑狼瘡、乾癬、瘡瘡、多發性硬化症、同種異體移植排斥、再灌注損傷、慢性阻塞性肺病、丘-施氏症候群、鼻竇炎、嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹、嗜鹼性粒細胞性白細胞增多、乾癬、濕疹、COPD(慢性阻塞性肺病)、關節炎、風濕性關節炎、乾癬性關節炎、及骨關節炎。

在某些實施例中，疾病為哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺病、或過敏性結膜炎。

在某些實施例中，疾病為丘-施氏症候群或鼻竇炎。

端視欲治療疾病及患者狀況，本文所提供化合物或組合物可藉由以下投與途徑來投與：經口、非經腸(例如，肌內、腹膜腔內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射、或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部(例如經皮或局部)，且可單獨或與醫藥上可接受且適於每種投與途徑之載劑、佐劑及媒劑一起調配為適宜劑型。本發明亦提供投與存於儲積調配物中之本文所提供化合物，其中活性成份係在預定時期內釋放。

在哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、濕疹、乾癬、異位

性皮炎、發燒、敗血症、全身性紅斑狼瘡、糖尿病、風濕性關節炎、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、移植排斥、炎症性腸疾病、癌症、或與CRTH2及/或一或多種其他PGD₂受體相關之其他病況、病症或疾病之一或多種症狀之治療、預防或改善中，適宜劑量值一般為約0.001-100 mg/kg患者體重/日(mg/kg/日)、約0.01-約75 mg/kg/日、約0.1-約50 mg/kg/日、約0.5-約25 mg/kg/日、或約1-約20 mg/kg/日，其可以單次或多次劑量投與。在此範圍內劑量可為0.005-0.05、0.05-0.5、或0.5-5.0、1-15、1-20、或1-50 mg/kg/日。在某些實施例中，劑量值為約0.001-100 mg/kg/日。在某些實施例中，劑量值為約0.01-約75 mg/kg/日。在某些實施例中，劑量值為約0.1-約50 mg/kg/日。在某些實施例中，劑量值為約0.5-約25 mg/kg/日。在某些實施例中，劑量值為約1-約20 mg/kg/日。

對於口服投與，可以錠劑形式提供醫藥組合物，其含有1.0-1,000 mg活性成份以針對欲治療患者之症狀來調節劑量，具體而言為約1、約5、約10、約15、約20、約25、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約300、約400、約500、約600、約750、約800、約900、及約1,000 mg活性成份。組合物可以每天1至4次之方案來投與，包括每天一次、兩次、三次、及四次。

然而應瞭解，任一特定患者之具體劑量值及給藥次數皆可不同且可取決於各種因素，包括所用具體化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時間長度、年齡、體

重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、具體病況之嚴重程度、及接受治療之患者。

組合療法

本發明亦提供調節 CRTH2 及 / 或一或多種其他 PGD₂ 受體之方法，其包含使該等受體與一或多種本文所提供化合物或組合物接觸。在一實施例中，細胞表現該等受體。

本文所提供化合物亦可與其他藥劑組合或與其組合使用，該等其他藥劑可用於本文所提供化合物對其有效之疾病或病況之一或多種症狀的治療、預防或改善中，該等疾病或病況包括哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、濕疹、乾癬、異位性皮膚炎、發燒、敗血症、全身性紅斑狼瘡、糖尿病、風濕性關節炎、多發性硬化症、動脈粥樣硬化、移植排斥、炎症性腸疾病、癌症、及上述彼等病狀。

欲與本文所提供化合物組合使用之其他活性藥劑包括(但不限於)：失活抗體(例如單株或多株抗體)至白細胞介素類(例如 IL-4 及 IL-5(例如參見 Leckie 等人，2000 Lancet 356:2144))；可溶趨化因子受體(例如重組可溶 IL-4 受體(Steinke 及 Borish，2001 Respiratory Research 2:66))；趨化因子受體調節劑，包括(但不限於)CCR1 之拮抗劑(例如 CP-481,715(Gladue 等人，J Biol Chem 278:40473))、CCR3(例如 UCB35625(Sabroe 等人，J Biol Chem，2000 275:25985))及 CCR5；組胺 H1 受體拮抗劑/抗組胺劑(即能阻斷、抑制、降低或干擾組胺與其受體交互作用之任何化合物)，

包括(但不限於)：阿司咪唑(astemizole)、阿伐斯汀(acrivastine)、安他唑啉(antazoline)、阿紮他定(azatadine)、氮卓斯汀(azelastine)、溴苯拉敏(brompheniramine)、卡比沙明(carbinoxamine)、卡瑞斯汀(carebastine)、西替利嗪(cetirizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克力嗪(cyclizine)、賽庚啉(cyproheptadine)、地洛他定(descarboethoxyloratadine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、二甲茚定(dimethindene)、苯海拉明(diphenhydramine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、多西拉敏(doxylamine)、依巴斯汀(ebastine)、乙氟利嗪(efletirizine)、依匹斯汀(epinastine)、非索那定(fexofenadine)、羥嗪(hydroxyzine)、酮替芬(ketotifen)、左卡巴斯汀(levocabastine)、左西替利嗪(levocetirizine)、氯雷他定(loratadine)、美克洛嗪(meclizine)、美喹他嗪(mequitazine)、甲地嗪(methdilazine)、米安色林(mianserin)、咪唑斯汀(mizolastine)、諾柏斯汀(noberastine)、去甲阿司咪唑(norastemizole)、諾塔咪唑(noraztemizole)、非尼拉敏(pheniramine)、哌香豆司特(picumast)、異丙嗪(promethazine)、美吡拉敏(pyrilamine)、替美斯汀(temelastine)、特非那定(terfenadine)、阿利馬嗪(trimeprazine)、曲吡那敏(tripelenamine)、及曲普利啉(triprolidin)；白三烯(leukotriene)D4受體拮抗劑/白三烯拮抗劑/LTD4拮抗劑(即

能阻斷、抑制、降低或干擾白三烯與 Cys LTI 受體之間交互作用的任一化合物)，包括(但不限於)：紮魯司特(zafirlukast)、孟魯司特(montelukast)、孟魯司特鈉(Singulair®)、普侖司特(pranlukast)、伊拉司特(iralukast)及泊比司特(pobilukast)；PGD₂受體拮抗劑，包括(但不限於)具有PGD₂拮抗活性之化合物；VLA-4拮抗劑；皮質類固醇，例如倍氯米松(beclomethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、曲安西龍(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、氟替卡松(fluticasone)、氟尼縮松(flunisolide)及氫化可的松(hydrocortisone)、及諸如布地奈德(budesonide)等皮質類固醇類似物；免疫抑制劑，例如環孢菌素(cyclosporine)(環孢菌素A、環孢素(Sandimmune)®、Neoral®)、他克莫司(tacrolimus)(FK-506、Prograf®)、雷帕黴素(rapamycin)(西羅莫司(sirolimus)、Rapamune®)及其他FK-506型免疫抑制劑、及諸如嗎替麥考酚酯(mycophenolate mofetil)(CellCept®)等麥考酚酯(mycophenolate)；非類固醇抗哮喘藥，例如β-2-激動劑(例如特布他林(terbutaline)、奧西那林(metaproterenol)、非諾特羅(fenoterol)、異他林(isoetharine)、沙丁胺醇(albuterol)、沙美特羅(salmeterol)、比托特羅(bitolterol)及吡布特羅(pirbuterol))及β-2-激動劑-皮質類固醇組合(例如沙美特羅-氟替卡松(Advair®)、福莫特羅(formoterol)-布地

奈德 (Symbicort®)、茶鹼 (theophylline)、色甘酸 (cromolyn)、色甘酸鈉、奈多羅米 (nedocromil)、阿托品 (atropine)、異丙托銨 (ipratropium)、異丙托溴銨 (ipratropium bromide)、白三烯生物合成抑制劑 (齊留通 (zileuton)、BAY1005)；非類固醇消炎藥 (NSAID)，例如丙酸衍生物 (例如阿明洛芬 (alminoprofen)、苯噁洛芬 (benoxaprofen)、布氯酸 (bucloxic acid)、卡洛芬 (carprofen)、芬布芬 (fenbufen)、非諾洛芬 (fenoprofen)、氟洛芬 (fluprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、吲哚洛芬 (indoprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、咪洛芬 (mioprofen)、萘普生 (naproxen)、奧沙普秦 (oxaprozin)、吡洛芬 (pirprofen)、普拉洛芬 (pranoprofen)、舒洛芬 (suprofen)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid) 及 硫噁洛芬 (tioxaprofen))、乙酸衍生物 (例如吲哚美辛 (indomethacin)、阿西美辛 (acemetacin)、阿氯芬酸 (alclofenac)、環氯節酸 (clidanac)、雙氯芬酸 (diclofenac)、芬氯酸 (fenclofenac)、芬克洛酸 (fenclozic acid)、芬替酸 (fentiazac)、呋羅芬酸 (furofenac)、異丁芬酸 (ibufenac)、伊索克酸 (isoxepac)、歐平納 (oxpinac)、舒林酸 (sulindac)、硫平酸 (tiopinac)、托美丁 (tolmetin)、齊多美辛 (zidometacin) 及 佐美酸 (zomepirac))、滅酸 (fenamic acid) 衍生物 (例如氟芬那酸 (flufenamic acid)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、尼氟酸 (niflumic acid) 及 托芬那酸 (tolfenamic acid))、聯苯甲酸衍

生物(例如雙氟尼酸(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))、昔康類(oxicams)(例如伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))、水楊酸鹽類(例如乙醯水楊酸及柳氮磺吡啶(sulfasalazine))及吡唑啉酮(例如阿紫丙宗(apazone)、本必隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)及保泰松(phenylbutazone))；環氧合酶-2(COX-2)抑制劑，例如塞來考昔(celecoxib)(Celebrex®)、羅非考昔(rofecoxib)(Vioxx®)、伐地考昔(valdecoxib)、依託考昔(etoricoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)及魯米考昔(lumiracoxib)；IV型磷酸二酯酶抑制劑(PDE-I)；阿片樣物質(opioid)鎮痛藥，例如可待因(codeine)、芬太尼(fentanyl)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左啡烷(levorphanol)、哌替啶(meperidine)、美沙酮(methadone)、嗎啡(morphine)、羥可待酮(oxycodone)、羥二氫嗎啡酮(oxymorphone)、右丙氧芬(propoxyphene)、似普羅啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、地佐辛(dezocine)、納布啡(nalbuphine)及噴他佐辛(pentazocine)；抗血栓形成劑，例如血栓溶解劑(例如鏈激酶、阿替普酶(alteplase)、阿尼普酶(anistreplase)及瑞替普酶(reteplase))、肝素(heparin)、希樂汀(hirudin)及華法林(warfarin)衍生物、 β -阻斷劑(例如阿替洛爾(atenolol))、 β -腎上腺素能激動劑(例如異丙腎上腺素)、ACE抑制劑及血

管舒張劑(例如硝普鈉(sodium nitroprusside)、鹽酸尼卡地平(nicardipine hydrochloride)、硝酸甘油及安樂普(enalaprilat))；抗糖尿病藥，例如胰島素及胰島素模擬物、諸如Lantus®等胰島素衍生物、磺醯脲類(例如格列本脲(glyburide)、美格替耐(meglinatide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、優降糖(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)或格列美脲(glimepiride))、諸如二甲雙胍(metformin)(Glucophage®)等雙胍類、氣茴苯酸類(例如瑞格列奈(repaglinide))、噁二唑啉二酮類(oxadiazolidinedione)、葡糖苷酶抑制劑(例如米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose))、胰島素敏化劑，包括(但不限於)噻唑啉酮化合物(例如羅格列酮(rosiglitazone)(Avandia®)、曲格列酮(troglitazone)(Rezulin®)、環格列酮(ciglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)(Actos®)及恩格列酮(englitazone))；高血糖素(glucagon)拮抗劑；GLP-1激動劑；乙酸艾塞那肽(exendin-4)；艾塞那肽(exenatide)；鉀通道開啓劑；HMGCoA還原酶抑制劑(例如辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐坦丁(atorvastatin)及西立伐他汀(cerivastatin))；膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)及帕馬昔(pamaqueside))；貝特類(fibrates)，例如非諾貝特(fenofibrate)、氯貝丁酯(clofibrate)及苯紮貝特(bezafibrate)；干擾素 β (干擾素 β -

I α 、干擾素 β -I β)之羅舒伐他汀(rosuvastatin)製劑；金化合物，例如金諾芬(auranofin)及金硫葡糖(aurothioglucose)；諸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)等TNF抑制劑、抗體治療藥劑(例如奧素克隆(orthoclone)(OKT3)、達克珠單抗(daclizumab) (Zenapax®)、巴利昔單抗(basiliximab)(Simulec®)、英夫利昔單抗(infliximab)(Remicade®)及D2E6 TNF抗體；諸如礦脂及羊毛脂等潤滑劑或軟化劑、角質層分離劑、維生素D亞型3衍生物(例如卡泊三烯(calcipotriene)及卡泊三醇(calcipotriol)(Dovonex®)、PUVA、地蒽酚(anthralin)(Drithrocreme®)、阿維a酯(etretinate)(Tegison®)及異維a酸(isotretinoin)；多發性硬化症治療藥劑，例如干擾素 β -I β (Betaseron®)、干擾素 β -I α (Avonex®)、硫唑嘌呤(Imurek®、Imuran®)、格拉雷姆醋酸鹽(glatiramer acetate)(Capoxone®)、糖皮質激素(例如潑尼松龍)及環磷醯胺；及其他化合物，例如5-對氨基水楊酸及其前藥DNA-烷基化劑(例如環磷醯胺、異環磷醯胺)、抗代謝物(例如硫唑嘌呤、6-巰基嘌呤、胺甲蝶呤、葉酸鹽拮抗劑、及5-氟尿嘧啶、嘧啶拮抗劑)、微管干擾劑(例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、紫杉醇(paclitaxel)、秋水仙鹼(colchicine)、諾考達唑(nocodazole)及長春瑞濱(vinorelbine))、DNA插入劑(例如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)及順鉑(cisplatin))、諸如羥基脲等DNA合成抑制劑、諸如絲裂黴素(mitomycin)C等DNA交聯

劑、激素類治療藥(例如他莫昔芬(tamoxifen)、及氟利坦(flutamide))、及諸如伊馬替尼(imatinib)(ST1571、Gleevec®)及利妥昔單抗(rituximab)(Rituxan®)等細胞生長抑制劑。

在另一實施例中，本文所提供化合物可與MTP抑制劑組合投與，例如英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757。在另一實施例中，本文所提供化合物可與以下試劑組合投與：膽汁酸吸收抑制劑(例如參見美國專利第6,245,744號或美國專利第6,221,897號)，例如HMR 1741；CETP抑制劑，例如JTF-705；聚合膽汁酸吸附劑，例如考來烯胺(cholestyramine)、考來維侖(colesevelam)；LDL受體誘導劑(參見美國專利第6,342,512號)，例如HMR1171、HMR1586；ACAT抑制劑，例如阿伐麥布(avasimibe)；抗氧化劑，例如OPC-14117；脂蛋白脂酶抑制劑，例如NO-1886；ATP-檸檬酸裂解酶抑制劑，例如SB-204990；角鯊烯合成酶抑制劑，例如BMS-188494；脂蛋白(a)拮抗劑，例如CI-1027；煙酸；脂肪酶抑制劑，例如奧利司他(orlistat)(Xenical®、Alli)；免疫抑制劑藥物，例如環孢素A、經取代黃嘌呤類(例如諸如己酮可可鹼(pentoxifylline)等甲基黃嘌呤)、他克莫司、雷帕黴素(rapamycin)(及其衍生物)、來氟米特(leflunomide)(或其主要活性代謝物A771726、或其稱為丙二腈醯胺之類似物)、黴酚酸(mycophenolic acid)及其鹽(包括以商品名Mofetil®出售之鈉鹽)、腎上腺皮質類固醇(例如地塞米松、甲潑尼龍、胺

甲蝶呤、潑尼松、潑尼松龍、曲安西龍及其醫藥上可接受之鹽)、硫唑嘌呤、布喹那(brequinar)、胍立莫司(gusperimus)、6-巰基嘌呤、咪唑立賓(mizoribine)、氯奎寧(chloroquine)、羥氯喹(hydroxychloroquine)及具有免疫抑制特性之單株抗體；免疫調節劑，例如醋孟南(acemannan)、氨普立糖(amiprilose)、布西拉明(bucillamine)、二硫卡鈉(ditiocarb sodium)、咪喹莫特(imiquimod)、肌酐普拉諾貝(inosine pranobex)(異丙肌苷®、Imunovir®、Delimmun®)、干擾素-β、干擾素-γ、香菇多糖(lentinan)、左旋咪唑(levamisole)、匹多莫德(pidotimod)、羅莫肽(romurtide)、普拉托寧(platonin)、丙考達唑(procodazole)、丙帕鍺(propagermanium)、胸腺調節素(thymomodulin)、胸腺噴丁(thymopentin)及烏苯美司(ubenimex)。

在另一實施例中，本文所提供化合物可與用於治療哮喘或運動性哮喘之藥劑組合投與，該藥劑包括(但不限於)：沙丁胺醇(Accuneb®、ProAir HFA®、Proventil®、Ventolin®、Vospire®)、倍氯米松(Qvar®)、布地奈德(Pulmicort®)、色甘酸(Intal®)、特布他林(Brethine®)、奧西那林(Alupent®)、茶鹼(Quibron-T®、Elixophyllin®、Uniphyll®)、茶鹼乙二胺(Aminophylline®)、麻黃鹼、腎上腺素、氟尼縮松(Aerobid®)、氟替卡松(Flovent®)、左旋沙丁胺醇(levabuterol)(Xopenex®)、莫米松(mometasone)(Asmanex®)、孟魯司特鈉(Singulair®)、奈多

羅米 (Tilade®)、曲安西龍 (Azmecort®)、非諾特羅、異他林、沙美特羅、比托特羅、二羥丙茶鹼 (dyphylline) (Dilor®、Dylix®、Lufyllin®)、二羥丙茶鹼/愈創甘油醚 (guaifenesin)(COPD®、Lufyllin-GG®、Ed-Bron G®)、Primatene Asthma®、吡布特羅 (Maxair®)、紫魯司特 (Accolate®)或齊留通 (Zyflo®)。

在另一實施例中，本文所提供化合物可與用於治療多發性硬化症之藥劑組合投與，該藥劑包括(但不限於)：倍他米松 (Celestone®)、氫化可的松 (A-Hydrocort®、Cortef®)、氫化可的松琥珀酸鈉 (Solu-Cortef®)、促皮質素 (Acthar®)、甲潑尼龍 (A-Methapred®、Medrol®、Depo-Medrol®、Meprolone®)、甲潑尼龍琥珀酸鈉 (Solu-Medrol®)、地塞米松 (DexPak®、Dexacort®)、曲安西龍 (Kenalog®)、丙酮縮去炎松、潑尼松龍 (Prelone®、Orapred®、Sterapred®、Pediapred®)、干擾素 β -1a(Avonex®、Rebif®)、干擾素 β -1b(Betaseron®)、巴氣芬 (baclofen)(Kemstro®、Lioresal®)、格拉雷姆 (glatiramer) (Copaxone®)、丹曲林鈉 (dantrolene sodium) (Dantrium®)、米托蒞醌 (mitoxantrone)、鹽酸米托蒞醌 (Novantrone®)、那他珠單抗 (natalizumab)(Tysabri®)、替紮尼定 (tizanidine)(Zanaflex®、Sirdalud®)、金剛烷胺、肉毒梭菌毒素 (clostridium botulinum toxin)(Botox®)、環磷醯胺 (Neosar®、Cytoxan®)或得賽庚啶 (cycloheptadine)。

在另一實施例中，本文所提供化合物可與用於治療炎症

性腸疾病之藥劑組合投與，該藥劑包括(但不限於)：阿達木單抗(adalimumab)(Humria®)、洛哌丁胺(loperamide)(Diamode®、Immodium®、Kaopectate 1-D®、Maalox®、Imperim®、Pepto Diarrhea Control®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、倍他米松(Celestone®)、氫化可的松(A-Hydrocort®、Cortef®)、促皮質素(Acthar®)、甲潑尼龍(A-Methapred®、Medrol®、Depo-Medrol®、Meprolone®)、地塞米松(DexPak®、Dexacort®)、奧色拉嗪(osalazine)(Dipentum®)、色甘酸(Gastrocrom®)、曲安西龍(Kenalog®、Aristocort®、Triacet®)、巯基嘌呤(Purinethol®)或潑尼松龍(Prelone®、Orapred®、Sterapred®、Pediapred®)。

在另一實施例中，本文所提供化合物可與用於治療移植排斥之藥劑組合投與，該藥劑包括(但不限於)：倍他米松(Celestone®)、氫化可的松(A-Hydrocort®、Cortef®)、促皮質素(Acthar®)、甲潑尼龍(A-Methapred®、Medrol®、Depo-Medrol®、Meprolone®)、地塞米松(DexPak®、Dexacort®)、曲安西龍(Kenalog®、Aristocort®、Triacet®)、環孢菌素(Neoral®、Sandimmune®、Gengraf®)、莫羅單抗(muromonab)(奧素克隆OKT3®)、他克莫司(Prograf®)或潑尼松龍(Prelone®、Orapred®、Sterapred®、Pediapred®)。

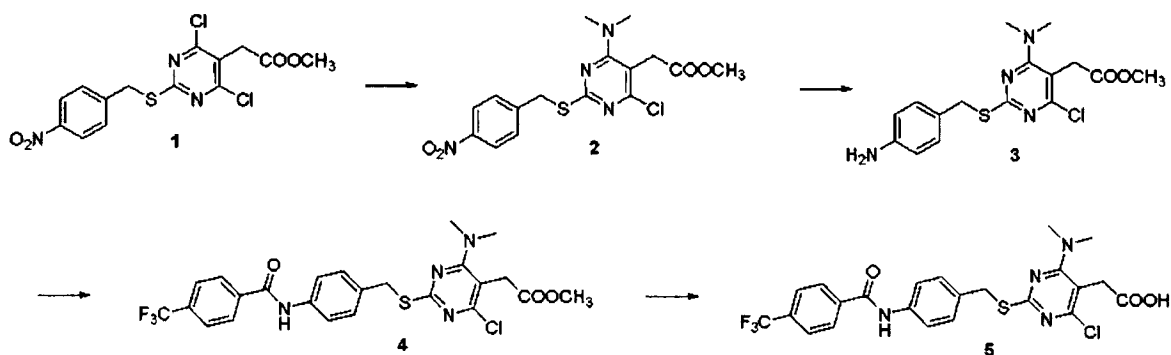
該等其他製劑或藥物可以其常用途徑及常用量與本文所提供化合物或組合物同時或依次投與。在本文所提供化合

物與一或多種其他藥物同時使用時，可使用除含有本文所提供化合物外亦含有該等其他藥物之醫藥組合物，但並不必須使用。因此，本文所提供醫藥組合物包括除本文所提供化合物外亦含有一或多種其他活性成份或治療藥劑之彼等。

本文所提供化合物與第二活性成份之重量比可改變，且其可取決於每一種成份之有效劑量。一般而言，應使用每一種成份之有效劑量。因此，舉例而言，在本文所提供化合物與NSAID組合時，本文所提供化合物與NSAID之重量比可介於約1,000:1至約1:1,000之間，或介於約200:1至約1:200之間。一般而言，本文所提供化合物與其他活性成份之組合亦應在上述範圍內，但在每一情況下皆應使用每一種活性成份之有效劑量。

實例

合成2-(4-氯-6-(二甲基胺基)-2-(4-(4-(三氟甲基)-苯甲醯胺基)苄硫基)嘓啶-5-基)乙酸(5)及2-(4-氯-6-(二甲基胺基)-2-(4-(4-氯苯甲醯胺基)苄硫基)嘓啶-5-基)乙酸(6)。



2-(4,6-二氯-2-(4-硝基苄硫基)嘓啶-5-基)乙酸甲酯(1)係藉由業內已知之方法來製備，例如英國專利第2,359,078號

中所述方法。

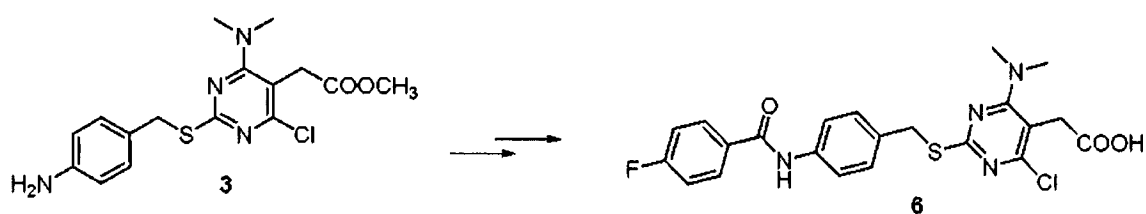
製備 2-(4-氯-6-(二甲基胺基)-2-(4-硝基苄硫基)-嘓啶-5-基)乙酸甲酯(2)。在室溫下向 1 (0.37 g) 存於四氫呋喃(5.00 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.66 g)及二甲胺鹽酸鹽(0.09 g)。在室溫下將所得懸浮液攪拌 16 小時並過濾。用乙酸乙酯沖洗剩餘殘餘物且依次用 1N HCl、水、及鹽水洗滌濾液，經無水硫酸鎂乾燥，過濾，並在真空中濃縮。藉由經矽膠實施急驟層析法來純化由此獲得之呈深色油形式之粗產物，其中用存於己烷中之 25% 乙酸乙酯洗脫以獲得呈白色粉末形式之純淨化合物 2(0.20 g)。

製備 2-(2-(4-胺基苄硫基)-4-氯-6-(二甲基胺基)-嘓啶-5-基)乙酸甲酯(3)。在室溫下向 2(1.11 g) 存於乙醇(25 mL)中之懸浮液中添加去水氯化錫(II)(3.81 g)且將所得混合物回流 2 小時。冷卻至室溫後，藉由在真空中濃縮使體積減少大約一半，且將剩餘澄清黃色溶液傾倒至冷凍飽和碳酸氫鈉溶液中。用 EtOAc 處理所得白色懸浮液並經矽藻土過濾。使濾液分離並用 EtOAc 將水性層萃取三次。用水及鹽水洗滌經合併有機萃取物，經無水 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空中濃縮以獲得呈橙色油形式之粗 3(1.12 g)。

製備 2-(4-氯-6-(二甲基胺基)-2-(4-(4-(三氟甲基)苯甲醯胺基)苄硫基)嘓啶-5-基)乙酸(5)。向 3 (0.10 g) 及三乙胺(0.12 mL) 存於在冰浴中冷凍之二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加 4-三氟甲基苯甲醯氯(0.05 mL)。移除冰浴並使反應混合物升溫至室溫。在室溫下攪拌 1 小時後，使反應混合物

在二氯甲烷與1 N HCl溶液之間分配。用水及鹽水洗滌所分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並在真空中濃縮。將由此獲得呈白色粉末形式之粗產物與二異丙醚一起研磨並過濾以獲得呈白色粉末形式之化合物4(0.16 g)，使其溶於四氫呋喃(4.00 mL)中且用1 N NaOH溶液(1.00 mL)處理。逐滴引入甲醇直至獲得均質反應混合物。在室溫下攪拌16小時後，在真空中移除揮發性物質並用一定量的水稀釋剩餘白色懸浮液，用二乙醚處理，劇烈攪拌1分鐘，且使其分離。傾析所分離有機層並在冰浴中冷凍剩餘水性懸浮液且謹慎地將其酸化至pH為約4。藉由抽吸收集所分離固體並用水沖洗且使其乾燥以提供呈白色粉末形式之化合物5(0.11 g)。

製備2-(4-氯-6-(二甲基胺基)-2-(4-(4-氟苯甲醯胺基)苄硫基)嘓啶-5-基)乙酸(6)。



在室溫下用4-氟苯甲酸(0.06 g)、三乙胺(0.07 mL)、及4-二甲基胺基嘓啶(0.04 g)處理3(0.10 g)存於二氯甲烷(2.00 mL)中之溶液。當所有固體皆溶解後，添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.11 g)。在室溫下攪拌16小時後，使反應混合物在二氯甲烷與1 N HCl溶液之間分配，收集所分離有機層並依次用水及鹽水洗滌，經無水

硫酸鎂乾燥，過濾，且在真空中濃縮以獲得淡綠色油，藉由與二氯甲烷及二異丙醚一起研磨自該油獲得呈白色粉末形式之粗甲基酯中間體(0.09 g)。使用上文詳述之相同程序水解中間體而獲得呈白色粉末形式之化合物6 (0.07 g)。

五、中文發明摘要：

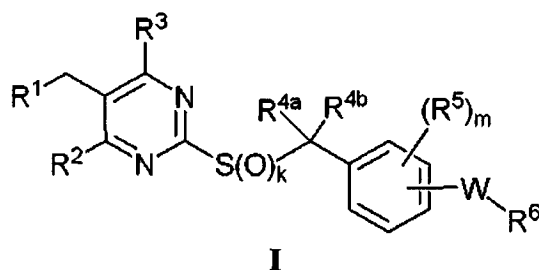
本文提供具有CRTH2(G蛋白偶合化學吸引劑受體，在Th2細胞上表現)拮抗劑活性之2-S-苄基嘧啶化合物，其可用於預防及治療與CRTH2活性相關之疾病，包括治療過敏性疾病、嗜酸性粒細胞相關疾病及嗜鹼性粒細胞相關疾病。

六、英文發明摘要：

Provided herein are 2-S-benzyl pyrimidine compounds having CRTH2 (G-protein-coupled chemoattractant receptor, expressed on Th2 cells) antagonistic activity, useful for the prophylaxis and treatment of diseases associated with CRTH2 activity, including the treatment of allergic diseases, eosinophil-related diseases and basophil-related diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種具有式 I 之化合物：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

R^1 係 $-\text{CO}_2R^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、腓或四唑基；

R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為氫或 (C_1-C_6) 烷基；

在每種情況下， W 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 m 及 n 獨立地選自 (I) 或 (II)，如下所述：

(I) W 係單鍵、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ 或 $-\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ；

在每種情況下， R^2 及 R^3 皆獨立地選自 (i) 或 (ii)，如下所述：

(i) R^2 及 R^3 各自獨立地選自 (a) 氫；(b) F；(c) Br；(d) I；(e) (C_1-C_6) 烷基；(f) 經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺甲醯基、二 $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基) 胺甲醯基、 (C_3-C_7) 環烷基胺甲醯基或 (C_3-C_7) 雜環基胺甲醯基取代之 (C_1-C_6) 烷基；(g) 經單-、二-、或三-鹵素取代

之(C₁-C₆)烷基；(h)(C₃-C₇)環烷基；(i)-SR⁹；
 (j)-NR¹⁰R¹¹；或(k)視需要經單-、二-、或三-
 鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；或

(ii) R²及R³各自獨立為(a)氫；(b)Cl；(c)(C₁-C₆)
 烷基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺
 甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)
 烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或
 (C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；
 (e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷
 基；(f)(C₃-C₇)環烷基；(g)-SR⁹；(h)
 -NR¹²R¹³；或(i)視需要經單-、二-、或三-鹵
 素取代之(C₁-C₆)烷氧基；

R⁵ 為(a)氫；(b)鹵素；(c)氰基；(d)硝基；(e)羥
 基；(f)苯基；(g)苯氧基；(h)苄基；(i)苯甲
 氧基；(j)胍基；(k)雜環基；(l)-NR¹⁴R¹⁵；
 (m)胺磺醯基；(n)(C₁-C₆)烷基磺醯基；
 (o)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(p)二(C₁-C₆)烷
 基胺基磺醯基；(q)-C(O)R⁹；(r)-C(O)OR⁹；
 (s)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(t)-NR⁷C(O)R⁹；(u)
 -OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(v)-NR⁷C(O)OR⁹；(w)(C₂-
 C₆)烯基；(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素
 取代之(C₁-C₆)烷基；(y)視需要經單-、二-、
 或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；或(z)視需
 要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫

基；

R^6 係 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；(c) (C_2-C_6) 烯基；
 (d) (C_2-C_6) 炔基；(e) (C_3-C_7) 環烷基；(f) 經芳基或雜芳基取代之 (C_1-C_6) 烷基；(g) 經芳基或雜芳基取代之 (C_2-C_4) 烯基；(h) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；(i) 經 $-C(O)R^{6a}$ 取代之 (C_1-C_6) 烷基；(j) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；(k) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷硫基；(l) 芳基；(m) 或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a) 鹵素；(b) 氰基；(c) 硝基；(d) 羥基；(e) 胍基；(f) 雜環基；(g) 苯基；(h) 苯氧基；(i) 苄基；(j) 苯甲氧基；(k) $-NR^{8a}R^{8b}$ ；(l) $-C(O)R^9$ ；(m) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(n) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(o) $-C(O)OR^9$ ；(p) $-NR^7C(O)OR^9$ ；(q) $-NR^7C(O)R^9$ ；(r) 胺磺醯基；(s) (C_1-C_6) 烷基磺醯基；(t) (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(u) 二 (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(v) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；(w) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；及 (x) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷硫基；

R^{6a} 為 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；(c) (C_2-C_6) 烯基；

(d)(C₂-C₆)炔基；(e)(C₃-C₇)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆)烷基；(g)經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(i)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；(j)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；(k)芳基；或(l)雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)-NR^{8a}R^{8b}；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o)-C(O)OR⁹；(p)-NR⁷C(O)OR⁹；(q)-NR⁷C(O)R⁹；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷ 係(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯

基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

每個R⁹獨立地為(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；苯基；或(c)經芳基、烷氧基或單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；

在每種情況下，R¹⁰及R¹¹獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)

烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或

(ii) 每個R¹⁰及R¹¹可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

在每種情況下，R¹²及R¹³獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

(i) R¹²及R¹³各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

(ii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環；

(iii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環；或

- (iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之 N 一起形成 3、4、6、7 或 8 員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個 O 或 S 原子、或一或多個額外 N 原子；

在每種情況下， R^{14} 及 R^{15} 獨立地選自 (i) 或 (ii)，如下所述：

- (i) R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自 (a) 氫；(b) (C_1-C_6) 烷基；(c) 苯基；(d) 經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺甲醯基、二 $((C_1-C_6)$ 烷基) 胺甲醯基、 (C_3-C_7) 環烷基胺甲醯基或 (C_3-C_7) 雜環基胺甲醯基取代之 (C_1-C_6) 烷基；(e) 經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；或 (f) (C_3-C_7) 環烷基；或
- (ii) 每個 R^{14} 及 R^{15} 可與其所鍵結之 N 一起獨立地形成 3 至 8 員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個 O 或 S 原子、或一或多個額外 N 原子；

k 係 0、1 或 2；

m 係 1、2、3 或 4；

n 係 0、1 或 2；或

- (II) R^5 及 $W-R^6$ 可與其所鍵結之原子一起形成環中視需要含有一或多個 N、O 或 S 原子之 4 至 8 員不飽和環，其中該環視需要經一或多個 R^{5a} 基團取代；

R^2 及 R^3 各自獨立地為(a)氫；(b)F；(c)Cl；(d)Br；
 (e)I；(f)(C_1 - C_6)烷基；(g)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C_1 - C_6)烷基胺甲醯基、二((C_1 - C_6)烷基)胺甲醯基、(C_3 - C_7)環烷基胺甲醯基或(C_3 - C_7)雜環基胺甲醯基取代之(C_1 - C_6)烷基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；(i)(C_3 - C_7)環烷基；(j)- SR^9 ；(k)- $NR^{10}R^{11}$ ；或(l)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷氧基；

R^5 及 R^{5a} 各自獨立地為(a)氫；(b)鹵素；(c)氰基；
 (d)硝基；(e)羥基；(f)苯基；(g)苯氧基；(h)苄基；(i)苯甲氧基；(j)胍基；(k)雜環基；(l)- $NR^{14}R^{15}$ ；(m)胺磺醯基；(n)(C_1 - C_6)烷基磺醯基；(o)(C_1 - C_6)烷基胺基磺醯基；(p)二(C_1 - C_6)烷基胺基磺醯基；(q)- $C(O)R^9$ ；(r)- $C(O)OR^9$ ；
 (s)- $C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(t)- $NR^7C(O)R^9$ ；(u)- $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(v)- $NR^7C(O)OR^9$ ；(w)(C_2 - C_6)烯基；(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；(y)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷氧基；或(z)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷硫基；

R^6 係(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)(C_2 - C_6)烯基；
 (d)(C_2 - C_6)炔基；(e)(C_3 - C_7)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C_1 - C_6)烷基；(g)經芳基或雜芳

基取代之(C₂-C₄)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(i)經-C(O)R^{6a}取代之(C₁-C₆)烷基；(j)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；(k)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；(l)芳基；(m)或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)-NR^{8a}R^{8b}；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o)-C(O)OR⁹；(p)-NR⁷C(O)OR⁹；(q)-NR⁷C(O)R⁹；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R^{6a}為(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)(C₂-C₆)烯基；(d)(C₂-C₆)炔基；(e)(C₃-C₇)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C₁-C₆)烷基；(g)經芳基或雜芳基取代之(C₂-C₄)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(i)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；(j)經單-、二-、或三-

鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；(k)芳基；或(l)雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)-NR^{8a}R^{8b}；(l)-C(O)R⁹；(m)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(n)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(o)-C(O)OR⁹；(p)-NR⁷C(O)OR⁹；(q)-NR⁷C(O)R⁹；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷係(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

(i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、

烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或

(ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

每個R⁹獨立地為(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；苯基；或(c)經芳基、烷氧基或單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；

在每種情況下，R¹⁰及R¹¹獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

(i) R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或

(ii) 每個R¹⁰及R¹¹可與其所鍵結之N一起獨立地

形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

k係0、1或2；

m係1、2、3或4；且

n為0、1或2。

2. 如請求項1之化合物，其中在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

(i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)苯基；(d)經未取代之苯基、羥基、羧基、烷氧基、胺甲醯基、(C_1 - C_6)烷基胺甲醯基、二((C_1 - C_6)烷基)胺甲醯基、(C_3 - C_7)環烷基胺甲醯基或(C_3 - C_7)雜環基胺甲醯基取代之(C_1 - C_6)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；或(f)(C_3 - C_7)環烷基；或

(ii) 每個 R^{10} 及 R^{11} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下， R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

(i) R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C_1 - C_6)烷基；(c)苯基；(d)經未取代之苯

基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)
烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代
之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；

(ii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中
含有至少一個O或S原子、或至少一個
額外N原子之5員飽和環；

(iii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中
視需要含有一或多個O或S原子、或一
或多個額外N原子之5員不飽和環；或

(iv) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成3、
4、6、7或8員飽和或不飽和環，該環中
視需要含有一或多個O或S原子、或一
或多個額外N原子。

3. 如請求項1之化合物，其中在每種情況下，R¹⁰及R¹¹獨立
地選自(i)或(ii)，如下所述：

(i) R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-
C₆)烷基；(c)苯基；(d)經羥基、羧基、
烷氧基、胺甲醯基、(C₁-C₆)烷基胺甲醯
基、二((C₁-C₆)烷基)胺甲醯基、(C₃-C₇)
環烷基胺甲醯基或(C₃-C₇)雜環基胺甲醯
基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、
或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或
(f)(C₃-C₇)環烷基；或

(ii) 每個R¹⁰及R¹¹可與其所鍵結之N一起獨

立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下， R^{12} 及 R^{13} 獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

- (i) R^{12} 及 R^{13} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；
- (ii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環；
- (iii) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環；或
- (iv) R^{12} 及 R^{13} 與其所鍵結之N一起形成3、4、6、7或8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

4. 如請求項1之化合物，其中在每種情況下， R^{10} 及 R^{11} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經單-、二-、或

三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(e)(C₃-C₇)環烷基；或

- (ii) 每個R¹⁰及R¹¹可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；且

在每種情況下，R¹²及R¹³獨立地選自(i)、(ii)、(iii)或(iv)，如下所述：

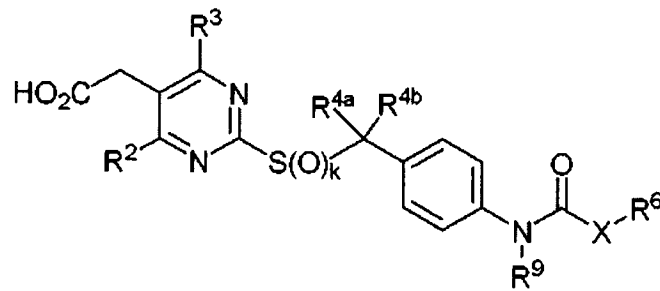
- (i) R¹²及R¹³各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(e)(C₃-C₇)環烷基；
- (ii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中含有至少一個O或S原子、或至少一個額外N原子之5員飽和環；
- (iii) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子之5員不飽和環；或
- (iv) R¹²及R¹³與其所鍵結之N一起形成3、4、6、7或8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

5. 如請求項1-4中任一項之化合物，其中R¹為-CO₂H。

6. 如請求項1-5中任一項之化合物，其中R^{4a}及R^{4b}各自獨立

地為氫。

7. 如請求項1-6中任一項之化合物，其具有式II：



II

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

X係單鍵、 $-O(CH_2)_p-$ 或 $-NR^9(CH_2)_p-$ ；

R^9 係氫或 (C_1-C_6) 烷基；且

p係1、2、3、4、5或6。

8. 如請求項7之化合物，其中 R^2 係鹵素。

9. 如請求項7或8之化合物，其中 R^{4a} 及 R^{4b} 各自獨立地為氫。

10. 如請求項7-9中任一項之化合物，其中

R^6 係芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e) $-NR^{14}R^{15}$ ；(f) $-C(O)R^9$ ；(g) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(h) $-NR^7C(O)R^9$ ；(i) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(j) $-NR^7C(O)OR^9$ ；(k) $-C(O)OR^9$ ；(l)胍基；(m)雜環基；(n)苯基；(o)苯氧基；(p)苄基；(q)苯甲氧基；(r)胺磺醯基；(s) (C_1-C_6) 烷基磺醯基；(t) (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(u)二

(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷係氫或(C₁-C₆)烷基；

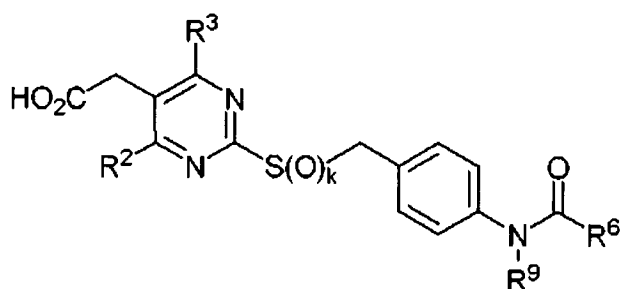
在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{8a}及R^{8b}各自獨立地選自氫或(C₁-C₆)烷基；或
- (ii) 每個R^{8a}及R^{8b}可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

在每種情況下，R¹⁴及R¹⁵獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R¹⁴及R¹⁵各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個R¹⁴及R¹⁵可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

11. 如請求項7之化合物，其具有式III：



III

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中R⁹為氫。

12. 如請求項11之化合物，其中

R⁶係芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羥基；(e)-NR¹⁴R¹⁵；(f)-C(O)R⁹；(g)-C(O)NR^{8a}R^{8b}；(h)-NR⁷C(O)R⁹；(i)-OC(O)NR^{8a}R^{8b}；(j)-NR⁷C(O)OR⁹；(k)-C(O)OR⁹；(l)胍基；(m)雜環基；(n)苯基；(o)苯氧基；(p)苄基；(q)苯甲氧基；(r)胺磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(t)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；及(x)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基；

R⁷係氫或(C₁-C₆)烷基；

在每種情況下，R^{8a}及R^{8b}獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

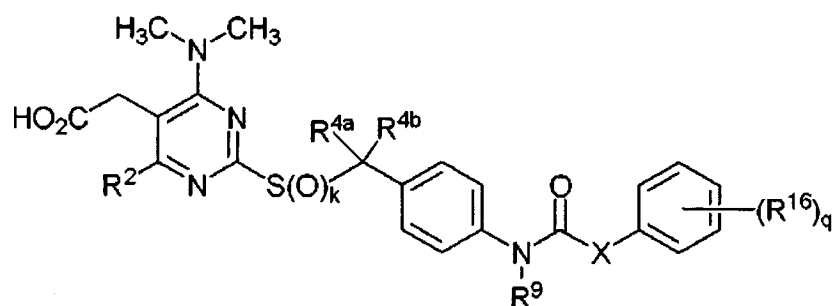
- (i) R^{8a} 及 R^{8b} 各自獨立地選自氫或(C₁-C₆)烷基；或
- (ii) 每個 R^{8a} 及 R^{8b} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子；

在每種情況下， R^{14} 及 R^{15} 獨立地選自(i)或(ii)，如下所述：

- (i) R^{14} 及 R^{15} 各自獨立地選自(a)氫；(b)(C₁-C₆)烷基；(c)苯基；(d)經芳基、羥基、羧基或烷氧基取代之(C₁-C₆)烷基；(e)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；或(f)(C₃-C₇)環烷基；或
- (ii) 每個 R^{14} 及 R^{15} 可與其所鍵結之N一起獨立地形成3至8員飽和或不飽和環，該環中視需要含有一或多個O或S原子、或一或多個額外N原子。

13. 如請求項7-12中任一項之化合物，其中 R^2 及 R^3 各自為
-N(CH₃)₂。

14. 如請求項7之化合物，其具有式IV：



IV

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

R^2 為鹵素；

每個 R^{16} 獨立地為 (a) 氫 (b) 鹵素；(c) 氰基；(d) 硝基；(e) 羥基；(f) $-NR^{14}R^{15}$ ；(g) $-C(O)R^9$ ；(h) $-C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(i) $-NR^7C(O)R^9$ ；(j) $-OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(k) $-NR^7C(O)OR^9$ ；(l) $-C(O)OR^9$ ；(m) 胍基；(n) 雜環基；(o) 苯基；(p) 苯氧基；(q) 苄基；(r) 苯甲氧基；(s) 胺磺醯基；(t) (C_1-C_6) 烷基磺醯基；(u) (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(v) 二 (C_1-C_6) 烷基胺基磺醯基；(w) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷基；(x) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷氧基；及 (y) 視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之 (C_1-C_6) 烷硫基；且

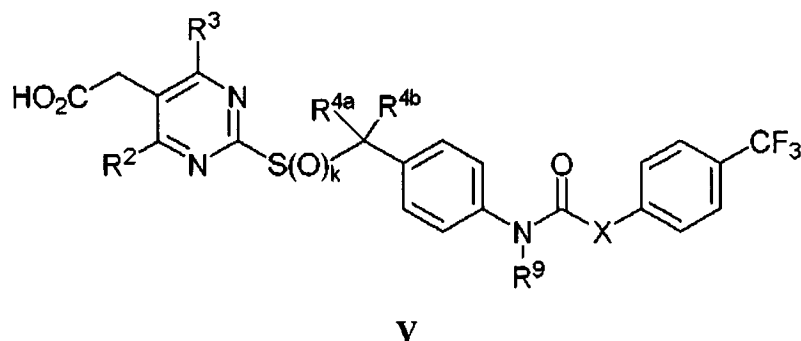
q 為 0、1、2、3、4 或 5。

15. 如請求項 14 之化合物，其中

每個 R^{16} 獨立地為 (a) 氫 (b) 鹵素；(c) 氰基；(d) 硝基；(e) 羥基；(f) $-NH_2$ ；(g) $-NH(C_1-C_6)$ 烷基；(h) $-N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ ；(i) $-NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基；(j) $-C(O)(C_1-$

C₆)烷基；(k)-CO₂H；(l)-C(O)O(C₁-C₆)烷基；(m)苯基；(n)苯氧基；(o)苄基；(p)苯甲氧基；(q)胺磺醯基；(r)(C₁-C₆)烷基磺醯基；(s)(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(t)二(C₁-C₆)烷基胺基磺醯基；(u)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷基；(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷氧基；或(w)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C₁-C₆)烷硫基。

16. 如請求項7之化合物，其具有式V：



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

17. 如請求項16之化合物，其中R²為鹵素。

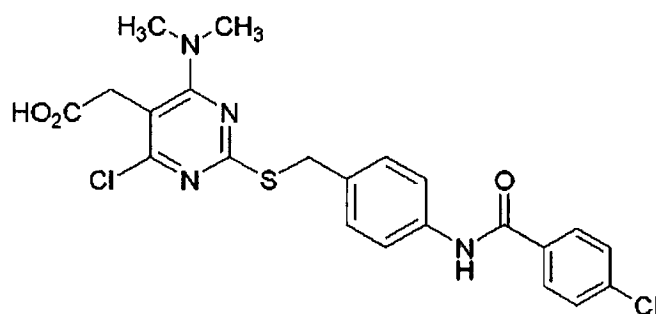
18. 如請求項16之化合物，其中

R²為鹵素；且

R³為-N(CH₃)₂。

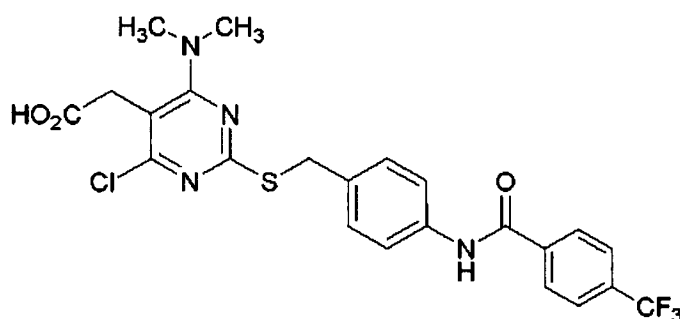
19. 如請求項16之化合物，其中R²及R³各自獨立地為-N(CH₃)₂。

20. 如請求項1-12、14-15或17-18中任一項之化合物，其具有下式



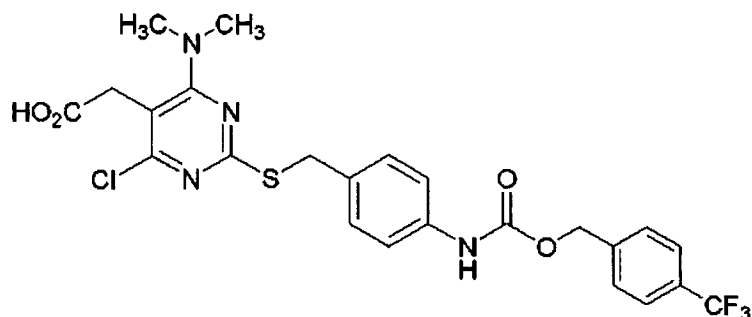
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

21. 如請求項 1-12 或 14-18 中任一項之化合物，其具有下式



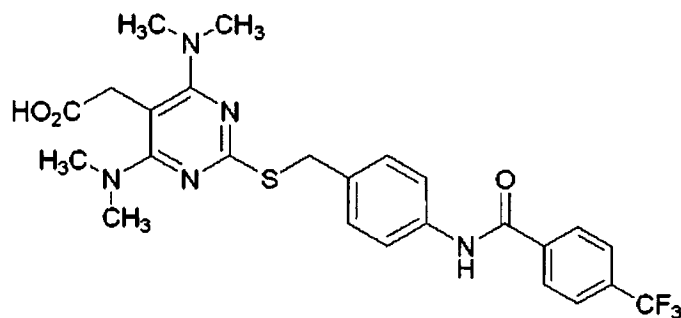
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

22. 如請求項 1-10 或 13-18 中任一項之化合物，其具有下式



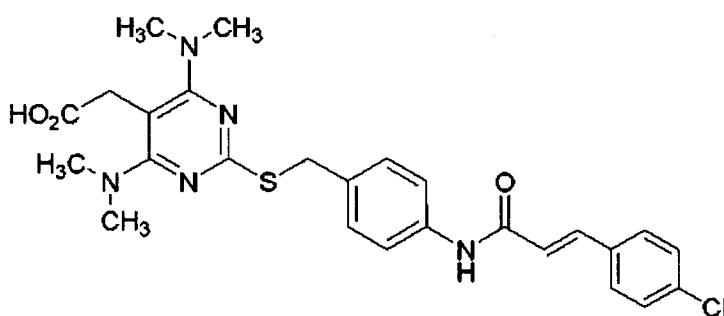
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

23. 如請求項 1-7、9-13、16 或 19 中任一項之化合物，其具有下式



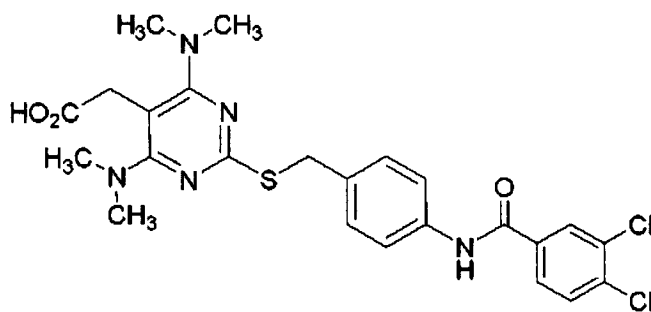
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

24. 如請求項1-7或9-11中任一項之化合物，其具有下式



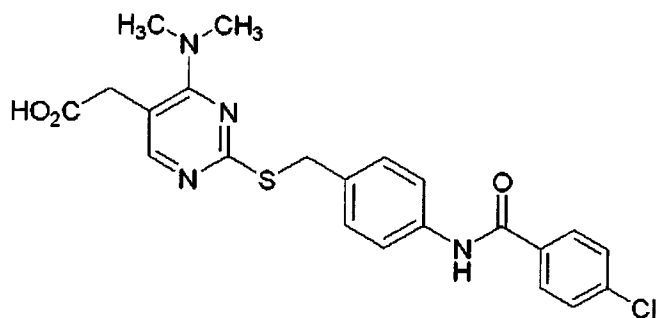
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

25. 如請求項1-7或9-11中任一項之化合物，其具有下式



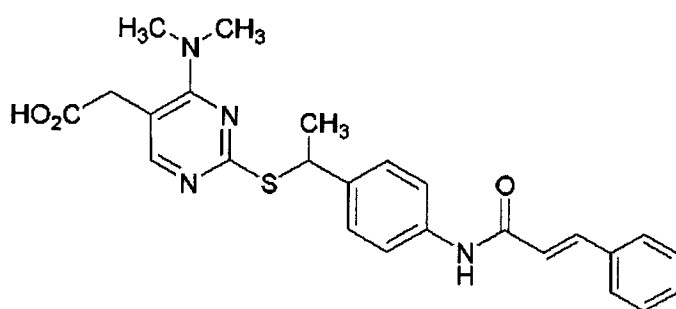
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

26. 如請求項1-7或9-10中任一項之化合物，其具有下式



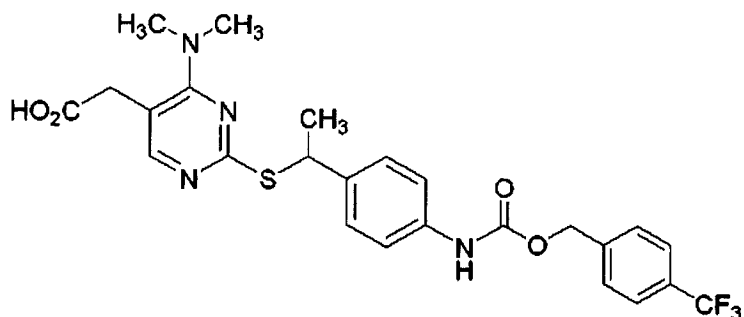
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

27. 如請求項 1-7 或 9-10 中任一項之化合物，其具有下式



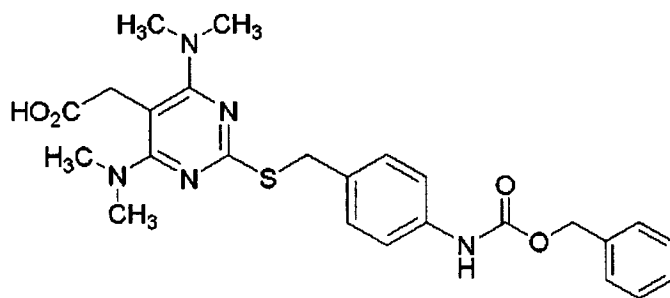
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

28. 如請求項 1-7 或 9-10 中任一項之化合物，其具有下式



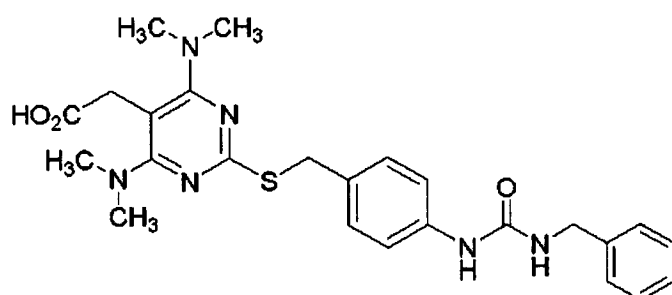
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

29. 如請求項 1-7 或 9-11 中任一項之化合物，其具有下式



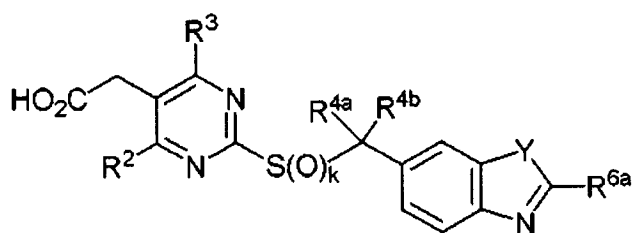
或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

30. 如請求項 1-7 或 9-11 中任一項之化合物，其具有下式



或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體。

31. 如請求項 1-6 中任一項之化合物，其具有式 VI：



VI

或其醫藥上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、立體異構體或互變異構體，其中

Y 為 NH 、 O 或 S ；且

R^{6a} 為 (a) 氫；(b) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基；(c) $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基；(d) $(\text{C}_2\text{-}$

C_6)炔基；(e)(C_3 - C_7)環烷基；(f)經芳基或雜芳基取代之(C_1 - C_6)烷基；(g)經芳基或雜芳基取代之(C_2 - C_4)烯基；(h)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；(i)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷氧基；(j)經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷硫基；(k)芳基；或(l)雜芳基，其中該芳基及雜芳基視需要在可取代位置經一或多個選自由以下組成之群之取代基取代：(a)鹵素；(b)氰基；(c)硝基；(d)羰基；(e)胍基；(f)雜環基；(g)苯基；(h)苯氧基；(i)苄基；(j)苯甲氧基；(k)- $NR^{14}R^{15}$ ；(l)- $C(O)R^9$ ；(m)- $C(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(n)- $OC(O)NR^{8a}R^{8b}$ ；(m)- $NR^7C(O)R^9$ ；(n)- $C(O)OR^9$ ；(o)- $NR^7C(O)OR^9$ ；(p)胺磺醯基；(q)(C_1 - C_6)烷基磺醯基；(r)(C_1 - C_6)烷基胺基磺醯基；(s)二(C_1 - C_6)烷基胺基磺醯基；(t)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷基；(u)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷氧基；及(v)視需要經單-、二-、或三-鹵素取代之(C_1 - C_6)烷硫基。

32. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至31中任一項之化合物及一或多種醫藥上可接受之載劑或賦形劑。
33. 一種治療過敏性疾病或其症狀之方法，其包含投與如請求項1至31中任一項之化合物。
34. 一種治療嗜酸性粒細胞相關疾病或其症狀之方法，其包含投與如請求項1至31中任一項之化合物。

35. 一種治療嗜鹼性粒細胞相關疾病或其症狀之方法，其包含投與如請求項1至31中任一項之化合物。
36. 一種治療炎症性疾病或其症狀之方法，其包含投與如請求項1至31中任一項之化合物。
37. 一種治療疾病或病況或其症狀之方法，其中該疾病或病況係選自由以下組成之群：哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、過敏性結膜炎、丘-施氏症候群 (Churg-Strauss syndrome)、鼻竇炎、嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹、嗜鹼性粒細胞性白細胞增多、乾癬、濕疹、炎症性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病 (Crohn's disease)、COPD(慢性阻塞性肺病)及關節炎，該方法包含向有此需要之個體投與治療有效量之如請求項1至30中任一項之化合物。
38. 如請求項37之方法，其中該疾病或病況係選自由哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎及過敏性結膜炎組成之群。
39. 如請求項37之方法，其中該疾病或病況係選自由丘-施氏症候群及鼻竇炎組成之群。
40. 如請求項37之方法，其中該疾病或病況係選自由嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹及嗜鹼性粒細胞性白細胞增多組成之群。
41. 如請求項37之方法，其中該疾病或病況係選自由乾癬、濕疹、炎症性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、COPD(慢性阻塞性肺病)及關節炎組成之群。

42. 如請求項 33 至 41 中任一項之方法，其中該化合物係口服、非經腸或局部投與。
43. 如請求項 33 至 42 中任一項之方法，其中該化合物係與第二治療藥劑組合投與。
44. 如請求項 43 之方法，其中該第二治療藥劑可用於治療哮喘、運動性哮喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、過敏性結膜炎、丘-施氏症候群、鼻竇炎、嗜鹼性粒細胞性白血病、慢性蕁麻疹、嗜鹼性粒細胞性白細胞增多、乾癬、濕疹、炎症性腸疾病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、COPD(慢性阻塞性肺病)、關節炎、或其症狀。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

