



(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 201311670 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101124908

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07C69/78 (2006.01)

C07D317/24 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/12 美國

61/506,737

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：康諾里 史帝芬 CONNOLLY, STEPHEN (GB)；艾柏登 馬克 R EBDEN, MARK RICHARD (GB)；蘭傑 湯瑪斯 LANGER, THOMAS (DE)；史帝文 亞倫 R STEVEN, ALAN ROBERT (GB)；史圖渥 科瑞格 R STEWART, CRAIG ROBERT (GB)；湯姆林 寶拉 M TOMLIN, PAULA MARGARET (GB)；渥特斯 伊恩 A S WALTERS, IAIN ALASTAIR STEWART (GB)；威廉斯 安德魯 J WILLIAMS, ANDREW JOHN (GB)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 78 頁

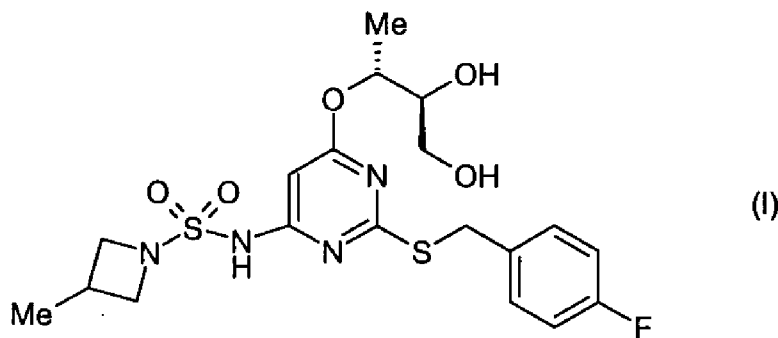
(54)名稱

新穎化合物

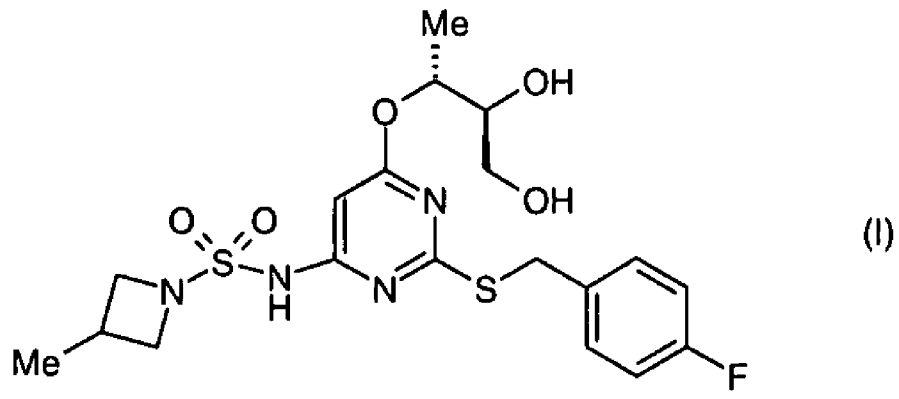
NOVEL COMPOUND

(57)摘要

有提供的一種化合物，其為(a)式(I)之嘓啶磺醯胺或其之互變異構物，或(b)其之藥學上可接受的鹽，該化合物的結晶形式、獲得該化合物的方法、使用於製造該化合物之藥學中間物，以及含有該化合物的藥學組成物。



該化合物於治療趨化素受體活性之調節為有益之疾病/病況為有用的。





(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 201311670 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：101124908

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 11 日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07C69/78 (2006.01)

C07D317/24 (2006.01)

(30)優先權：2011/07/12

美國

61/506,737

(71)申請人：亞斯特拉塞奈卡公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：康諾里 史帝芬 CONNOLLY, STEPHEN (GB)；艾柏登 馬克 R EBDEN, MARK RICHARD (GB)；蘭傑 湯瑪斯 LANGER, THOMAS (DE)；史帝文 亞倫 R STEVEN, ALAN ROBERT (GB)；史圖渥 科瑞格 R STEWART, CRAIG ROBERT (GB)；湯姆林 寶拉 M TOMLIN, PAULA MARGARET (GB)；渥特斯 伊恩 A S WALTERS, IAIN ALASTAIR STEWART (GB)；威廉斯 安德魯 J WILLIAMS, ANDREW JOHN (GB)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 78 頁

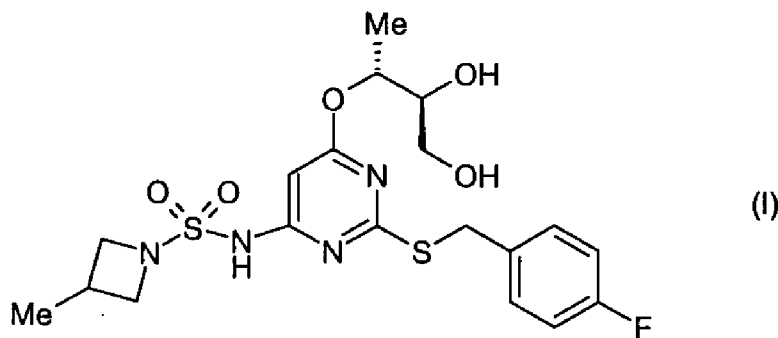
(54)名稱

新穎化合物

NOVEL COMPOUND

(57)摘要

有提供的一種化合物，其為(a)式(I)之嘓啶磺醯胺或其之互變異構物，或(b)其之藥學上可接受的鹽，該化合物的結晶形式、獲得該化合物的方法、使用於製造該化合物之藥學中間物，以及含有該化合物的藥學組成物。



該化合物於治療趨化素受體活性之調節為有益之疾病/病況為有用的。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：101124908

※申請日：101.7.11

※IPC 分類：C07D403/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07C69/98 (2006.01)

C07D317/24 (2006.01)

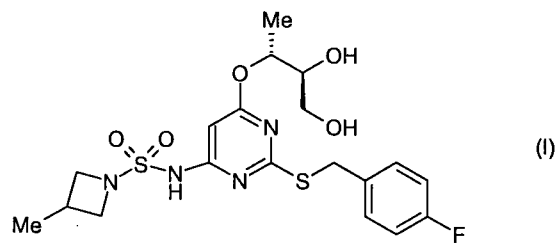
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUND

二、中文發明摘要：

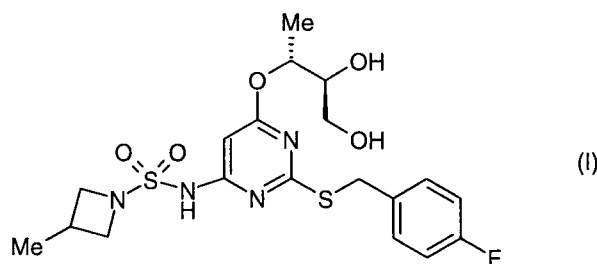
有提供的一種化合物，其為(a)式(I)之嘓啶磺醯胺或其之互變異構物，或(b)其之藥學上可接受的鹽，該化合物的結晶形式、獲得該化合物的方法、使用於製造該化合物之藥學中間物，以及含有該化合物的藥學組成物。



該化合物於治療趨化素受體活性之調節為有益之疾病/病況為有用的。

三、英文發明摘要：

There is provided a compound which is (a) a pyrimidine sulfonamide of formula (I) or a tautomer thereof, or (b) a pharmaceutically acceptable salt thereof, crystalline forms of the compound, processes for obtaining the compound, pharmaceutical intermediates used in the manufacture of the compound, and pharmaceutical compositions containing the compound.



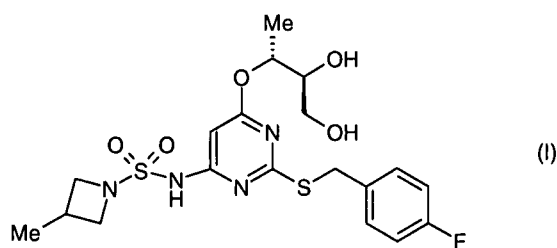
The compound is useful in the treatment of a disease/condition in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於某些雜環化合物、用於其等之製備的方法及中間物、含有其等之藥學組成物以及其等於療法中的用途。

【先前技術】

發明背景

趨化素(Chemokines)於各種各樣的疾病與障礙，包括氣喘與過敏疾病，以及自體免疫的病理例如類風溼性關節炎與動脈粥狀硬化，之免疫及發炎反應扮演重要的角色。此等小的分泌性分子為一種8-14 kDa之蛋白生長超科，其特徵在於守恆的半胱胺酸部份。目前，趨化素超科包含呈現出特徵結構部份的3個群組，C-X-C、C-C與C-X₃-C科。C-X-C與C-C科有序列相似性且彼此係根據最接近NH的一對半胱胺酸殘基之間的單一胺基酸插入來區分。C-X₃-C科係根據最接近NH的一對半胱胺酸殘基之間的三重胺基酸插入而與其他2科區分。

C-X-C趨化素包括數種有效能的化學吸引因子及嗜中性球的活化劑，例如介白素-8(IL-8)及嗜中性球活化胜肽2(NAP-2)。

C-C趨化素包括有效能的單核球及淋巴細胞化學吸引因子但非嗜中性球之有效能的化學吸引因子。實例包括人類的單核球趨化性蛋白1-3(MCP-1、MCP-2及MCP-3)、

RANTES(調節活化、正常T表現和分泌因子(Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted))、嗜伊紅細胞趨化因子(eotaxin)及巨噬細胞發炎性蛋白質 1α 和 1β (MIP- 1α 和MIP- 1β)。

C-X₃-C趨化素(亦已知為fractalkine)為一種有效能的中樞神經系統(CNS)之小神經膠質細胞以及單核球、T細胞、NK細胞和肥大細胞之化學吸引因子和活化劑。

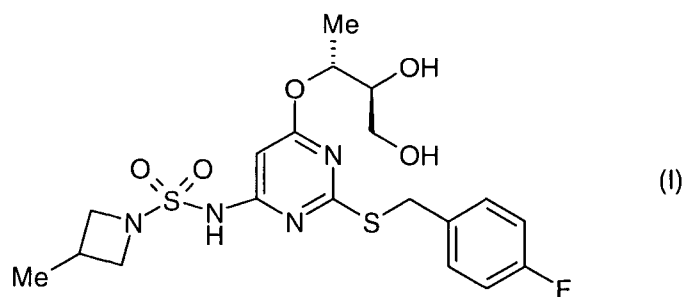
研究已經展現出趨化素的作用係藉由G蛋白質耦合的受體亞科所媒介的，在其等之中為的受體s稱作CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10和CCR11(關於C-C家族)；CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(關於C-X-C家族)以及CX₃CR1關於C-X₃-C家族。此等的受體代表藥物發展之良好的標的，因為調節此等受體之製劑將有用於治療障礙與疾病，例如前面提及的該等。

PCT專利申請案WO 2004/011443、WO 2006/024823和WO 2010/007427揭示嘧啶磺醯胺衍生物供用於作為趨化素受體之調節劑。

【發明內容】

發明概要

本發明現在提供化合物，其為(a)式(I)之嘧啶磺醯胺或(b)其之藥學上可接受的鹽。



本發明的化合物於狗體內展現出出人意料的長的半生期。前臨床物種(例如狗)體內之長的半生期指示於人類體內可達到大量的半生期(Obach等人(1997), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283: 46-58)。人類體內超過12小時的半生期相當於一天給藥一次。

此外，為了拮抗於人類體內的標的受體以及因而產生所欲的生物作用，一種化合物必須以足夠的濃度存在於血漿內以抑制受體的功能，以及此濃度必須維持歷時足夠的期間以持續給藥間隔之間的受體抑制。因而，一種化合物必須展示高潛力和長的半生期兩者的組合，本發明的化合物於狗體內展現出高潛力和長的測量半生期之組合。

驅動需要的作用所必須之最小的濃度為Cmin以及於給藥期間的終止時(例如對於一天一次為24h)維持Cmin血漿內達到的最大濃度為Cmax。因此小的Cmax-Cmin視窗(由長的半生期所驅動的)為有益的，因為高的Cmax位準更可能造成不想要的作用。預料本發明的化合物具有小的Cmax-Cmin視窗。

於另一個態樣中，本發明的化合物為非鹽形式的式(I)之化合物。

於本發明中，應該了解到本發明的化合物可以顯現出

互變異構現象以及於此說明書之中的式圖形僅僅能表示可能的互變異構的形式中的一者。應該了解到本發明包含任何的互變異構形式以及其之混合物以及不僅僅限於式圖形中所使用的任何一個互變異構的形式。此說明書之中的式圖形僅僅能表示可能的互變異構的形式中的一者且應該了解到本說明書包含所繪製之化合物的所有可能的互變異構形式而不僅僅為本文中可能已經通過圖解顯示的該等形式。

本發明的化合物之藥學上可接受的鹽包括由一種藥學上可接受的非毒性鹼，諸如無機鹼或有機鹼，製備的鹽類。自無機鹼衍生的鹽類，舉例而言，為鋁、鈣、鉀、鎂、鈉或鋅鹽。自有機鹼衍生的鹽類，舉例而言，為一級胺、二級胺或三級胺，諸如，精胺酸、甜菜鹼、苳星(benzathine)、咖啡鹼、膽鹼、氯普魯卡因(chloroprocaine)、環普魯卡因(cycloprocaine)、N',N'-二苳基乙二胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基-胺乙醇、2-二甲基胺乙醇、乙醇胺、乙二胺(ethylenediamine)、N-乙基-嗎福、N-乙基吡啶、還原葡糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、組胺酸、海巴明(hydrabamine)、異丙胺、離胺酸、葡甲胺(meglumine)、嗎福、吡啶、多胺樹脂、普魯卡因、嘌呤、三級丁胺、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氮丁三醇(tromethamine)或乙醇胺(thanolamine)。

本發明的化合物之藥學上可接受的鹽亦包括一種季銨鹽，舉例而言將式(I)的化合物之胺基團與C₁₋₁₀烷基鹵化物

(舉例而言氯化物、溴化物或碘化物)反應來形成一種季銨鹽。

一種藥學上可接受的鹽類亦包括藥學上可接受的有機酸，諸如羧酸或磺酸，之鹽類，舉例而言：乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽(苯磺酸鹽(besylate))、苯甲酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽(諸如[(1S,4R)-7,7-二甲基-2-側氧雙環[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸鹽)、右旋樟腦磺酸鹽(camsylate)、檸檬酸鹽、對氯苯磺酸鹽、環噴替酸鹽(cyclopentate)、2,5-二氯苯磺酸鹽、二葡萄糖酸鹽、乙二磺酸鹽(edisylate) (乙烷-1,2-二磺酸鹽或乙烷-1-(磺酸)-2-磺酸鹽)、乙磺酸鹽(esylate)、乙磺酸鹽(ethanesulphonate)、反丁烯二酸鹽、甲酸鹽、2-呋喃甲酸鹽、3-呋喃甲酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖庚酸鹽(glucoheptanate)、麩胺酸鹽、戊二酸鹽、甘油磷酸鹽、乙醇酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、馬尿酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、苯乙醇酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、萘二磺酸鹽(萘-1,5-二磺酸鹽或萘-1-(磺酸)-5-磺酸鹽)、菸鹼酸鹽、油酸鹽、乳清酸鹽(orotate)、草酸鹽、泛酸鹽、雙羥萘酸鹽(pamoate)、雙羥萘酸(pamoic)、果凍酸鹽、3-苯基丙酸鹽、戊酸鹽(pivalate)、丙酸鹽、(pivolate)、丙酮酸鹽、糖精酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、反桂皮酸、三氟醋酸鹽、昔萘酸鹽(xinafoate)、(xinofolate)、對二甲苯-2-磺酸鹽(xylate)

(p-xylene-2-sulphonic acid))、十一烷酸鹽、2-均三甲苯磺酸鹽(2-mesitylenesulphonate)、2-萘磺酸鹽、D-苯乙醇酸鹽、L-苯乙醇酸鹽、2,5-二氯苯磺酸鹽、桂皮酸鹽或苯甲酸鹽；或是無機酸之鹽類，例如：溴酸鹽、鹽酸鹽、碘酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、半硫酸鹽、硫氰酸鹽、過氧硫酸鹽、磷酸鹽或苯磺酸鹽。於本發明另一個態樣中，該鹽之化學計量法，舉例而言，為一種半鹽類，或一種二鹽類或三鹽類。

本發明的化合物之藥學上可接受的鹽可以在化合物之最終的單離及的純化的期間於原位製備，或是透過使該化合物或N-氧化物個別與適當的有機酸或無機酸反應且單離因而形成的鹽類。

於本發明的一個態樣中，酸加成鹽，舉例而言，為鹽酸鹽、二鹽酸鹽、溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、醋酸鹽、二醋酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽或對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽(例如[(1S,4R)-7,7-二甲基-2-側氧雙環[2.2.1]庚-1-基]甲磺酸鹽)。一種額外的酸加成鹽為三氟醋酸鹽。

任擇地，一種合適的鹽可以為經由式(I)的化合物之一級胺、二級胺或是三級胺基團與，舉例而言，C₁₋₆烷基鹵化物(舉例而言碘甲烷或溴碘甲烷)之反應所形成的一種季銨鹽。

本發明的化合物可以存在為溶劑合物(例如水合物)以及本發明涵蓋所有此等溶劑合物。

本發明的化合物可以存在為式(I)的化合物之活體內可水解型酯。

一種含有一羧基或一羥基之本發明的化合物之活體內可水解型酯，舉例而言，為一種藥學上可接受的酯，其於人類體內或動物的身體內水解來產生母酸或醇。羧基方面之適合的藥學上可接受的酯類包括C₁至C₆烷氧基甲基酯，舉例而言甲氧基甲基，C₁至₆鏈烷醯基氧基甲基酯類(C₁至₆alkanoyloxymethyl esters)，舉例而言三甲基乙醯基氧基甲基，酞基酯類，C₃至₈環烷氧基羧基氧基C₁至₆烷基酯類，舉例而言 1-環己基羧基氧基乙基；1,3-二氧戊烷-2-酮基甲基酯類(1,3-dioxolen-2-onylmethyl esters)，舉例而言5-甲基-1,3-二氧戊烷-2-酮基甲基(5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl)；以及C₁₋₆烷氧基羧基氧基乙基酯類。

一種含有一羥基之本發明的化合物之活體內可水解型酯包括無機酯類例如磷酸酯(包括磷酸醯胺環酯類(phosphoramidic cyclic esters))及α-醯氧基烷基酯類以及由於酯類分解之活體內水解之相關的化合物以提供母羥基/s(hydroxy group/s)。α-醯氧基烷基酯類之實例包括乙醯氧基甲氧基與2,2二甲基丙醯氧基-甲氧基。羥基之活體內可水解型酯形成基(forming groups)的選擇物包括鏈烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基以及經取代的苯甲醯基與苯乙醯基、烷氧基羧基(以提供烷基碳酸酯)、二烷基胺甲醯基及N-(二烷基胺基乙基)-N-烷基胺甲醯基(以提供胺甲酸酯)、二烷基胺基乙醯基與羧基乙醯基。

本發明的化合物可存在為結晶形式。因而，依據本發明一個另外的態樣，有提供一種式(I)之化合物、或其之醫學上可接受的鹽之實質結晶物形式。

依據本發明另外的態樣，有提供一種式(I)之化合物的實質上無水結晶物形式。於再另外的態樣中，式(I)之化合物不呈鹽形式。於再更另外的態樣中，式(I)之化合物不呈溶劑化物形式，即，其係“非溶劑化物”。因此，術語“無水物”包括“非溶劑化物”。

當本文中提及本發明之化合物為結晶質時，如同藉由X射線粉末繞射數據所決定的結晶度舉例而言適當為大於大約60%，諸如大於大約80%，特別是大於大約90%，更特別地大於大約95%。於本發明的具體例中，如同藉由X射線粉末繞射數據所決定的結晶度係大於大約98%，其中%結晶性係提及以總樣本塊的重量計為結晶質之%。

在上文中描述出式(I)之化合物可產生成結晶形式，其係無水物。藉此，我們意謂著該結晶形式包含少於10%的式(I)之化合物的水合物形式(例如，單水合物)。

依據本發明的進一步的態樣，有提供一種式(I)之化合物的無水結晶物形式，其可特徵在於示差掃描熱析曲線，於氮氛圍中在密閉的鋁杯之內以每分鐘10°C的加熱速率，呈現出下列的熔化吸熱之開始溫度及/或使用1.5418 Å波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其包含具有大概的2 θ 值(以度計)之下列的特徵峰。

型A：特徵示差掃描熱析曲線，於氮氛圍中在密閉的鋁

杯之內以每分鐘 10°C 的加熱速率，呈現出大約 176°C 的熔化吸熱之開始溫度及/或使用 1.5418 \AA 波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其具有 8.5 、 9.7 、 10.6 、 17.1 、 19.9 ，與 21.2 之 2θ 值(以度計)的特徵峰。

於另外的態樣中，型A具有使用 1.5418 \AA 波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其具有 8.5 、 9.7 、 10.6 、 17.1 、 19.9 ，與 21.2 之 2θ 值(以度計)的特徵峰。

於另一個態樣中，型A具有使用 1.5418 \AA 波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其具有選自於 8.5 、 9.7 、 10.6 、 17.1 、 19.9 ，以及 21.2 之 2θ 值(以度計)的至少3個特徵峰。

於另外的態樣中，型A具有使用 1.5418 \AA 波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其具有選自於 8.5 、 9.7 、 10.6 、 17.1 、 19.9 ，以及 21.2 之 2θ 值(以度計)的至少2個特徵峰。

於再另外的態樣中，型A具有使用 1.5418 \AA 波長的X射線來測量的X射線粉末繞射圖型，其具有選自於 8.5 、 9.7 、 10.6 、 17.1 、 19.9 ，以及 21.2 之 2θ 值(以度計)的至少1個特徵峰。

於另一個態樣中，型A包含如下文實施例1所顯示的特徵示差熱析曲線及/或特徵X射線粉末繞射圖型峰以及因此該型可特徵在於實質如第1圖中顯示的X射線粉末繞射圖型及/或實質如第2圖中顯示的示差熱析曲線。

於再更另外的態樣中，型A包含如下文實施例1所顯示

的特徵X射線粉末繞射圖型峰，以及因此該型可特徵在於實質如第1圖中顯示的X射線粉末繞射圖型。

依據本發明之化合物的結晶質修飾適當地為該化合物實質沒有其他的結晶質修飾。式(I)化合物之經說明的結晶質修飾適當地包括少於，舉例而言，20%、15%、10%、5%、3%或特別地，少於1%以重量計之該化合物之其他的結晶質形式。

式(I)之化合物的無水結晶物可如於本文所說明的一般，藉由從一種或多種合適的溶劑或其混合物予以結晶式(I)之化合物來製備。無水物可藉由從實質上無水的溶劑系統(其可為已經乾燥及/或可在結晶過程期間乾燥)結晶而產生。溶劑可在結晶過程期間乾燥，舉例而言藉由減少在合適的有機溶劑/水性溶劑系統中欲結晶的化合物混合物的水含量(例如藉由增加所存在的有機溶劑量，及/或藉由形成共沸物伴隨著連續蒸發來移除水)。然而，亦可從水及/或水/醇混合物來製備式(I)之化合物的無水結晶物。

本發明的化合物(其係無水物)典型包括不超過2%，特別是1%，更特別是0.5%及更特別是0.2%(w/w)的水，不論此水是否已鍵結(結晶水或其它方面)。

為了保證在缺乏其它結晶形式下製備如於本文中所描述的結晶形式，可藉由在缺乏其它結晶形式的晶核及/或種晶下播種想要的結晶形式之晶核及/或種晶來進行結晶。

熟悉此藝者將明瞭在欲結晶的化合物之溶液中的濃度及所使用的溶劑系統可影響結晶溫度及結晶時間。

不同的結晶形式可在不同的有機溶劑中於任何所提供的溫度下具有不同溶解度。在此方面上，可使用上述提及或其它溶劑作為“反溶劑”(即，本發明之化合物低劣地溶解於其內，但是其可與本發明之化合物更可溶的另一種溶劑溶混)，以及因而可輔助該結晶過程。

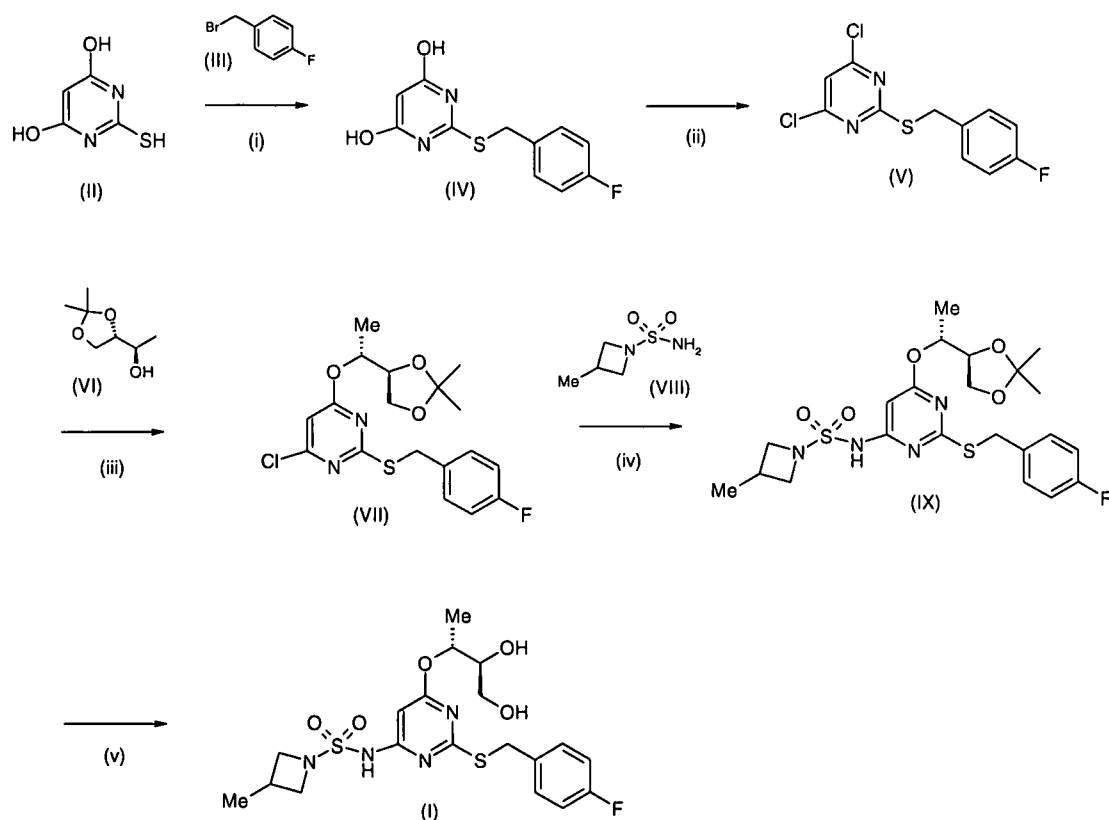
如同熟悉此藝者可了解的，所獲得的結晶形式取決於該結晶過程之動力學及熱動力學兩者。在某些熱動力學條件(溶劑系統、溫度、壓力及本發明之化合物濃度)下，一種結晶形式可比另一種(或更確切來說，任何其它)更安定。然而，相比之下，其它結晶形式可具有相對低的熱動力學穩定性，可是具有動力學偏愛。因此，此外，動力學因子，諸如時間、雜質資料圖表、攪動、種晶之存在等等，亦可影響何種形式將顯露。因而，於本文中所討論的程序可由熟悉此藝者於適當時改造，俾以獲得式(I)之化合物的特定結晶形式。

本發明的化合物可使用標準技術乾燥。熟悉此藝者會了解到乾燥溫度及乾燥時間可影響本發明之化合物的固態性質及/或固態形式。舉例而言，可在低濕度及/或高溫及/或減壓下發生脫水。因此，本發明之化合物的無水結晶物亦可藉由水合物之脫水形成。

本發明之化合物的製備及特徵可以如同以下所說明的，透過改造本技藝已知的方法，或是透過使用或改造實施例中所說明的製備方法。本發明之化合物的不同結晶形式可容易地使用，舉例而言如下文中所說明的X射線粉末繞

射(XRPD)方法予以特徵化。亦可使用標準DSC技術。

本發明的化合物可以藉由遵循下面的途徑1以及本文中
中所說明的實施例中呈現的方法來製備。



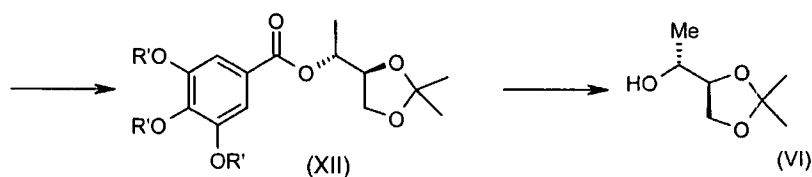
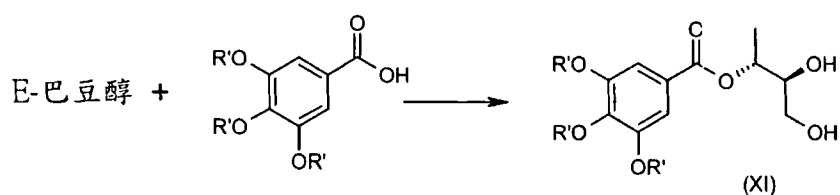
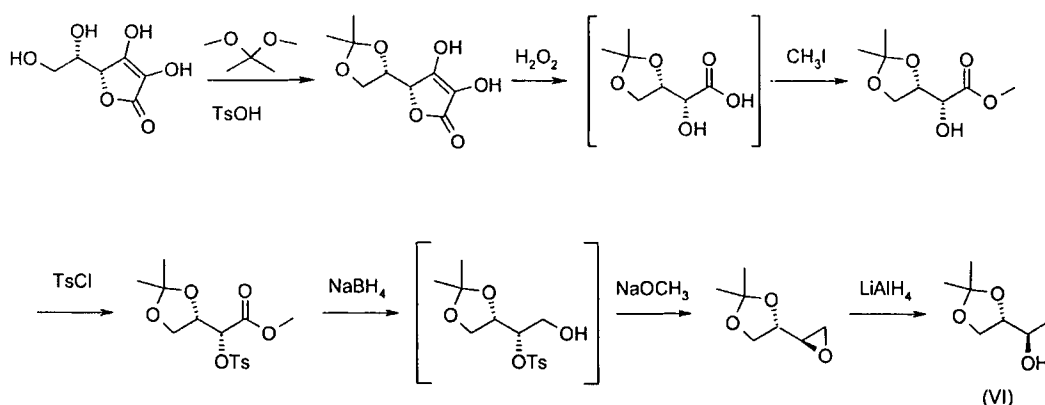
途徑1

- (i) 乙酸鈉、水、乙腈；
- (ii) 三氯一氧化磷、氯化苄基三乙基銨、二甲氧乙烷；
- (iii) 氫化鈉、四氫呋喃；
- (iv) 碳酸鈰、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦、三(二亞苄基丙酮)二鈰(0)、二 烷；
- (v) 三氟乙酸、二氯甲烷。

式(II)及(III)的化合物為商業上可得到的或是可以使用
熟悉此藝者所熟悉的方法來合成的。

式的化合物(VI)可以使用先前文獻中所說明的方法改

造之程序來製備(見舉例而言Mulzer, J.等人, *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 7-14; Braun, M.等人, *Liebigs Annalen*, 1995, 1, 29-40; Wang, B-L. 等人, *Tetrahedron*, 2007, 63(51), 12671-12680)。任擇地式的化合物(VI)可以藉由遵循在下面的途徑2及途徑3以及本文所說明的實例中呈現的方法來製備：



其中R'為C₁₋₆烷基。特別地，R'為甲基或乙基。於另一個態樣中，R'為甲基。途徑3中所闡明之新穎的用於製備一種式(VI)的化合物之方法有比先前的方法更小量的步驟之好處。因此本發明另一個態樣為從式(XII)的化合物製備式

(VI)的化合物。式(XI)及(XII)的化合物為新穎的化合物且形成本發明另一個態樣。

式(VIII)的化合物可以藉由遵循本文所說明的實例中呈現的方法來製備。於本發明另一個態樣中，有提供的一種化合物，其為(a)一種式(VIII)之氮坦磺醯胺(azetidine sulfonamide)，或是(b)其之鹽類，在下稱為“本發明的中間物”。

於本發明一個另外的態樣中，有提供本發明的中間物於製備調節趨化素受體活性之化合物的用途。於再另外的態樣中，有提供本發明的中間物於製備一種式(I)的化合物及其之藥學上可接受的鹽類之用途。

本發明的化合物具有作為藥劑之活性，特別地作為趨化素受體(especially CXCR2)活性之調節劑，以及可以使用於治療(治療或預防)人類與非人類的動物體內由於趨化素之過度生產或是向上調控的生產而惡化或是造成的病況/疾病。可以用一種本發明的化合物，或是其之藥學上可接受的鹽類來治療之疾病狀態，包括，但不限於：

1. 呼吸道：氣道的阻塞性疾病，包括：氣喘，包括支氣管的、過敏的、內在的、外來的、運動-誘發的、藥物誘發的(包括阿斯匹靈與NSAID-誘發的)及灰塵-誘發的氣喘，週期性的與持續性的二者和全部嚴重性的，以及其他原因的氣道過度反應性；慢性阻塞性肺臟疾病(COPD)；支氣管炎，包括嗜酸性球性支氣管炎；肺氣腫；支氣管擴張症；囊腫纖維化；類肉瘤病；農夫肺病；過敏性肺炎；肺纖維

化，包括：隱發性纖維化肺泡炎及自發性間質性肺炎；肺臟移植之併發症；肺臟脈管系統之血管與血栓性障礙，和肺性高血壓；止咳的活性，包括與氣道之發炎性與分泌性病況有關聯的慢性咳嗽之治療，和醫原性的咳嗽；急性及慢性鼻炎，包括藥物性鼻炎，和血管運動性鼻炎；常年性的和季節性的過敏性鼻炎，包括神經性鼻炎(花粉熱)；鼻瘻肉；急性病毒感染，包括感冒，以及由於呼吸道融合性病毒、流行性感冒、冠狀病毒(包括SARS)和腺病毒之感染；急性肺損傷；成人呼吸性窘迫症候群(ARDS)或是，

2.骨骼和關節：與骨關節炎/骨性關節病有關聯的或是包括骨關節炎/骨性關節病之關節炎，舉例而言，先天性髖關節發育不全之原發性與繼發性二者；頸部與腰部脊椎炎，以及下背痛和頸痛；類風溼性關節炎和史迪爾氏病(Still's disease)；血清陰性脊椎關節病變，包括僵直性脊椎炎、乾癬性關節炎、反應性關節炎與未分類的脊椎關節病變(spondylarthropathy)；急性及慢性結晶誘發的滑膜炎，包括尿酸鹽痛風，焦磷酸鈣沈積疾病，和鈣磷灰石有關的腱、黏液囊和滑膜發炎；貝西氏病(Behcet's disease)；原發性與繼發性修格連氏症候群(Sjogren's syndrome)；系統性硬化症和侷限性硬皮症；系統性紅斑性狼瘡、混合性結締組織疾病，和未分類的結締組織疾病；發炎性肌病變，包括皮肌炎(dermatomyositis)與多發性肌炎；風濕性多肌痛症；幼年型關節炎，包括不管什麼關節分佈自發性發炎關節炎(idiopathic inflammatory arthritides)及和有關聯的症候群，

和風濕性熱及其之全身性併發症；血管炎，包括巨細胞動脈炎，高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)，變應性肉芽腫症候群(Churg-Strauss syndrome)，結節性多動脈炎，顯微鏡下多動脈炎，和病毒感染有關聯的血管炎，過敏反應，冷凝球蛋白，及副蛋白質；下背痛；家族性地中海熱、毛疴魏症候群(Muckle-Wells syndrome)，和家族性希伯尼熱(Familial Hibernian Fever)、菊地氏病(Kikuchi disease)；藥物誘發的關節痛(arthalgias)，腱炎(tendonitides)，或肌病變。

3.皮膚：牛皮癬、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎或其他的濕疹性皮膚炎，和延遲性過敏反應；植物性皮膚炎與光照性皮膚炎；脂漏性皮膚炎、泡疹樣皮炎、光化性角化症、扁平苔癬、硬化性苔蘚、壞疽性膿皮病、皮膚類肉瘤、圓盤狀紅斑狼瘡、天泡瘡(pemphigus)、天皰瘡(pemphigoid)、大包性表皮鬆解、蕁麻疹、血管性水腫、血管炎、毒性紅斑、皮膚嗜酸性球增多症、斑禿、男性模式禿頭、斯威特症候群(Sweet's syndrome)、偉柏-克里斯症候群(Weber-Christian syndrome)、多形性紅斑；蜂窩組織炎，感染性與非感染性二者；脂層炎；血管瘤；癌前皮膚病灶；藥物誘發的障礙，包括固定性藥物疹；皮膚結癥，包括癥痕瘤；以及化妝品作用包括光損傷的皮膚；

4.眼睛：瞼緣炎；結膜炎，包括常年性的與春天過敏的結膜炎；虹膜炎；前與後眼色素層炎；脈絡膜炎；侵襲視網膜的自體免疫、退化性或發炎性障礙；眼炎，包括交感

性眼炎；類肉瘤病；

5.其他障礙：激躁性大腸症候群、發炎性腸病、多發性硬化症、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、愛迪生氏病(Addison's disease)、自發性血小板減少紫癍、嗜伊紅性筋膜炎、高IgE症候群、抗磷脂症候群以及塞扎里症候群(Sazary syndrome)。

因而，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，供用於療法。

合宜地本發明的化合物係使用來治療趨化素受體屬於趨化素受體亞科的疾病，更合宜地標的趨化素受體為CXCR2受體。

可以用本發明的化合物來治療之特定的病況為癌症，癌症為血管生成與升高的CXCR2趨化素位準相關之疾病，以及發炎疾病，例如氣喘、過敏性鼻炎、COPD、類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、骨關節炎或是骨質疏鬆症。當分別或是以任何組合採取以上列出的各病況/疾病時代表本發明的獨立具體例。

本發明的化合物係使用來治療趨化素受體屬於CCR趨化素受體亞科的疾病，更合宜地標的趨化素受體為CCR2b受體。

於另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，供使用作為藥物。

於再另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，供使用作為藥物用於治療人類疾病或病況的用途，其中趨化素受體活性的調節於該疾病或病況為有益的。

於再另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，供使用作為藥物用於治療氣喘、過敏性鼻炎、癌症、COPD、類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、骨關節炎或骨質疏鬆症的用途。

於另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，其係用於製造供用於療法中之藥物。

於再另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，於製造供用於治療人類疾病或病況的藥物之用途，其中趨化素受體活性的調節於該疾病或病況為有益的。

於再另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，於製造供用於治療氣喘、過敏性鼻炎、癌症、COPD、類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、骨關節炎或骨質疏鬆症的藥物之用途。

於再另外的態樣中，本發明提供如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽，於製造供用於治療氣喘、過敏性鼻炎或是COPD的藥物之用

途。

於本說明書的內文中，術語“療法”亦包括“預防”，除非有相反的特定的指示。術語“治療的”以及“治療上”應該相應地理解。

本發明更進一步提供一種治療趨化素媒介的疾病之方法，其中該趨化素結合一趨化素(尤其為CXCR2)受體，該方法包含投藥治療有效量的如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽至該病人。

本發明亦提供一種治療於罹患發炎性疾病，或是處於該疾病風險的病人體內之發炎性疾病的方法，該發炎性疾病尤其為氣喘、過敏性鼻炎、COPD、類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、骨關節炎或是骨質疏鬆症，該方法包含投藥治療有效量的如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽至該病人。

本發明亦提供一種治療於罹患發炎性疾病，或是處於該疾病風險的病人體內之發炎性疾病的方法，該發炎性疾病尤其為氣喘、過敏性鼻炎或COPD，該方法包含投藥治療有效量的如上文所定義之式(I)化合物或其之互變異構物，或其之藥學上可接受的鹽至該病人。

關於以上提及的治療用途，投藥的劑量當然將隨著所使用的化合物、投藥的模式、希望的治療以及所顯示的障礙而變化。

式(I)的化合物和其之藥學上可接受的鹽可以靠其自身來使用，但是一般而言將以一種藥學組成物的形式予以投

藥，其中式(I)化合物/鹽/溶劑合物(活性成分)係結合一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。取決於投藥的模式，該藥學組成物合宜地會包含由0.05至99%w (以重量百分比計)，更合宜地由0.05至80%w，還更合宜地由0.10至70%w，以及甚至更合宜地由0.10至50%w，的活性成分，全部以重量百分比計係以總組成物為基準。

本發明亦提供一種藥學組成物，其包含如上文所定義之式(I)化合物、或其之藥學上可接受的鹽，結合一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。

本發明進一步提供一種用於製備本發明的藥學組成物之方法，其包含混合如上文所定義之式(I)化合物、或其之藥學上可接受的鹽或溶劑合物，與一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。該等藥學組成物可以以下形式予以局部地投藥(例如至肺及/或氣道或是至皮膚)，例如：溶液、懸浮液、七氟烷(heptafluoroalkane)氣溶膠以及乾粉配方；或是以以下形式予以全身性地投藥，例如，藉由口服投藥：錠劑、膠囊、糖漿劑、粉末或顆粒；或以溶液或懸浮液的形式藉由非經腸地投藥；或藉由皮下投藥或以栓劑的形式藉由直腸投藥或是經皮地投藥。本發明的化合物合宜為口服投藥。

除其等作為治療藥物的用途之外，式(I)之化合物及其等之藥學上可接受的鹽或溶劑合物作為發展及標準化用於評估實驗室(labatory)動物，例如貓、狗、兔、猴、大鼠及小鼠，體內之趨化素調節活性的作用之活體外與活體內測

試系統的藥物學工具亦為有用的，作為探索新的治療劑的一部分。

本發明進一步有關於組合療法，其中式(I)化合物或其之藥學上可接受的鹽或溶劑合物，或包含式(I)化合物之藥學組成物或配方，係與治療以下病況之任一者之療法及/或試劑並存地或連續地投藥：氣喘、過敏性鼻炎、癌症、COPD、類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、激躁性大腸症候群、骨關節炎或是骨質疏鬆症。

特別地，關於類風溼性關節炎、牛皮癬、發炎性腸病、激躁性大腸症候群、COPD、氣喘及過敏性鼻炎，之發炎性疾病的治療方面，本發明的化合物可以與諸如TNF- α 抑制劑組合，諸如抗-TNF單株抗體(舉例而言，Remicade、CDP-870與D₂E₇)和TNF受體免疫球蛋白分子，諸如依那西普(Etanercept) (Enbrel)，非選擇性COX-1/COX-2抑制劑(諸如：吡羅西康(piroxicam)，雙氯酚酸(diclofenac))，丙酸諸如萘普生(naproxen)，氟吡洛芬(flubiprofen)，非諾洛芬(fenoprofen)，克特普芬(ketoprofen)與布洛芬(ibuprofen))，芬那酸(fenamates)(諸如，甲芬那酸(mefenamic acid)，美辛(indomethacin)，舒林酸(sulindac)，阿扎丙宗(apazone))，吡唑啉酮(pyrazolones)(諸如保泰松(phenylbutazone))，柳酸鹽(salicylates) (諸如阿斯匹靈)，COX-2抑制劑(諸如美洛昔康(meloxicam)，苯噁洛芬(celecoxib)，羅非昔布(rofecoxib)，戊地昔布(valdecoxib)與依托考昔(etoricoxib)) 低劑量甲氨喋呤(methotrexate)，來氟

米特 (leflunomide)；環索奈德 (ciclesonide)；羥基氯喹 (hydroxychloroquine)，d-青黴胺 (d-penicillamine)，金諾芬 (auranofin) 或非經腸或口服的金製劑。關於發炎性腸病與激躁性大腸障礙，另外合宜的製劑包括柳氮磺胺吡啶 (sulphasalazine) 與 5-ASAs，局部性和全身性類固醇，免疫調節劑和免疫抑制劑，抗生素，益生菌以及抗整合素。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與以下之組合，白三烯生物合成抑制劑，5-脂肪加氧酶 (5-LO) 抑制劑或 5-脂肪加氧酶活化蛋白 (FLAP) 拮抗劑諸如齊留通 (zileuton)；ABT-761；費路頓 (fenleuton)；替泊沙林 (tepoxalin)；Abbott-79175；Abbott-85761；N-(5-取代的)-

吩-2-烷基磺醯胺；2,6-二-第三丁基酚；甲氧基四氫喃諸如 Zeneca ZD-2138；化合物 SB-210661；噁基-取代的 2-氟基 化合物諸如 L-739,010；2-氟基 化合物，諸如 L-746,530；和 化合物，諸如 MK-591，MK-886，以及 BAY x 1005。

本發明進一步有關於本發明的化合物與選自於以下構成的群組之白三烯 LTB₄、LTC₄、LTD₄，以及 LTE₄ 之受體拮抗劑之組合：啡-3-酮，諸如 L-651,392；甲 基化合物，諸如 CGS-25019c；苯并 胺 (benzoxalamines))，諸如昂唑司特 (ontazolast)；苯羧基脒 (benzenecarboximidamides)，諸如 BIIL 284/260；以及化合物，諸如：扎魯司特 (zafirlukast)，阿魯司特 (ablukast)，孟魯司特 (montelukast)，哌魯司特 (pranlukast)，維魯司特

(verlukast) (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 伊拉司特 (iralukast) (CGP 45715A), 以及BAY x 7195。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與PDE4抑制劑之組合, 包括同質體PDE4D的抑制劑。

本發明進一步有關於本發明的化合物與抗組織胺H.sub1.受體拮抗劑之組合, 諸如: 西提瑞讓(cetirizine)、樂雷塔定(loratadine)、地氣雷他定(desloratadine)、非索非那定(fexofenadine)、阿司咪唑(astemizole)、氮卓斯汀(azelastine), 及氯菲尼拉明(chlorpheniramine)。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與胃保護性H₂拮抗劑之組合。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與 α_1 和 α_2 腎上腺素受體激動劑血管收縮擬交感劑之組合, 諸如: 丙己君(propylhexedrine)、脫羥腎上腺素、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、假麻黃鹼(pseudoephedrine)、奈甲密唑啉鹽酸鹽(naphazoline hydrochloride)、羥間唑啉鹽酸鹽(oxymetazoline hydrochloride)、四氫唑啉鹽酸鹽(tetrahydrozoline hydrochloride)、賽洛唑啉鹽酸鹽(xylometazoline hydrochloride), 及乙基去甲腎上腺素鹽酸鹽(ethylnorepinephrine hydrochloride)。

本發明進一步有關於本發明的化合物與抗膽鹼素性劑之組合, 包括毒蕈鹼性受體(M1、M2, 和M3)拮抗劑, 諸如: 異丙托溴銨(ipratropium bromide); 噻托溴銨(tiotropium bromide); 氧托溴銨(oxitropium bromide); 哌瑞西平

(pirenzepine)；與替樂西平(telenzepine)。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與 β_1 -至 β_4 -腎上腺素受體激動劑之組合，諸如：異丙喘寧(metaproterenol)、異丙腎上腺素(isoproterenol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、沙丁胺醇(albuterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、福莫特羅(formoterol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、奧西那林(orciprenaline)、比托特羅甲磺醯酸鹽(bitolterol mesylate)，和吡布特羅(pirbuterol)；或是，甲基黃嘌呤(methylxanthine)包括茶鹼和胺茶鹼；色甘酸鈉；或毒蕈鹼性受體(M1、M2及M3)拮抗劑。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與第I型似胰島素生長因子(IGF-1)模擬物(mimetic)之組合。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與具有減少的全性副作用之吸入式糖皮質素之組合，諸如：普賴松(prednisone)、普賴蘇濃(prednisolone)、氟尼縮松(flunisolide)、曲安奈德縮丙酮(triamcinolone acetonide)、丙酸倍氣米松(beclomethasone dipropionate)、布地奈德(budesonide)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)，及糖酸莫美他松(mometasone furoate)。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與以下抑制劑之組合，基質金屬蛋白酶(MMPs)，亦即，基質溶素，膠原蛋白酶，和明膠酶，以及蛋白聚糖酶；尤其膠原蛋白酶-1(MMP-1)，膠原蛋白酶-2(MMP-8)，膠原蛋白酶-3(MMP-13)，基質溶素-1(MMP-3)，基質溶素-2(MMP-10)，

和基質溶素-3(MMP-11)以及MMP-12。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與趨化激素受體功能的調節劑之組合，諸如，CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10與CCR11(關於C-C家族)；CXCR1、CXCR3、CXCR4與CXCR5(關於C-X-C家族)以及CX₃CR1關於C-X₃-C家族。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與以下之組合，抗病毒劑諸如Viracept、AZT、無環鳥苷(acyclovir)與泛昔洛韋(famciclovir)，以及防腐化合物諸如Valant。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與心血管製劑諸如鈣離子通道阻斷劑，降血脂劑諸如司他汀、非泊(fibrate)、β-阻斷劑、ACE抑制劑、血管收縮素-2受體拮抗劑及血小板凝集抑制劑。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與以下之組合，CNS製劑，諸如抗抑鬱劑(諸如舍曲林(sertraline))，抗帕金森氏病藥物(諸如，塞利吉林(deprenyl)，L-多巴，力必平(Requip)，米拉帕(Mirapex)，MAOB抑制劑，諸如司來吉(selegine)與雷薩吉蘭(rasagiline)，comP抑制劑，諸如答是美(tasmar)，A-2抑制劑，多巴胺回收抑制劑，NMDA拮抗劑，菸鹼激動劑，多巴胺激動劑與神經元一氧化氮合成酶之抑制劑)，以及抗阿茲海默症藥物，諸如多奈哌齊(donepezil)，塔克林(tacrine)，COX-2抑制劑，普配妥菲林(propentofylline)或美曲磷酯(metryfonate)。

本發明更進一步有關於本發明的化合物與以下一起：

(i)類胰蛋白酶(tryptase)抑制劑；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗劑；(iii)介白素轉化酵素(ICE)抑制劑；(iv) IMPDH抑制劑；(v)黏著分子抑制劑，包括VLA-4拮抗劑；(vi)細胞自溶酶；(vii) MAP激酶抑制劑；(viii)葡萄糖-6磷酸去氫酶抑制劑；(ix) 激肽-B.sub1. - 與B.sub2. -受體拮抗劑；(x)抗痛風劑，舉例而言秋水仙素；(xi)黃嘌呤氧化酶抑制劑，舉例而言安樂普利諾(allopurinol)；(xii)促進尿酸排泄藥，舉例而言丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)，及苯溴馬隆(benzbromarone)；(xiii)生長激素促泌素；(xiv)轉形生長因子(TGF β)；(xv)血小板衍生的生長因子(PDGF)；(xvi)纖維母細胞的生長因子，舉例而言鹼性纖維母細胞生長因子(bFGF)；(xvii)顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)；(xviii)唐辛子乳膏；(xix)速激肽(tachykinin) NK.sub1.與NK.sub3.受體拮抗劑，選自於以下構成的群組：NKP-608C；SB-233412(他奈坦(talnetant))；與D-4418；(xx)選自於以下構成的群組之彈性蛋白酶抑制劑：UT-77與ZD-0892；(xxi)TNF轉化酵素抑制劑(TACE)；(xxii)誘發的一氧化氮合成酶抑制劑(iNOS)或是(xxiii)表現於TH2細胞之上的化學吸引因子受體同源分子，(CRTH2拮抗劑)。

本發明的化合物也可以與以下合併使用，抗骨質疏鬆症製劑，諸如雷洛昔芬(roloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)拉索昔芬(lasofloxifene)或艾多昔芬(iodoxyfene)，以及免疫抑制劑，諸如FK-506、雷帕黴素(rapamycin)、環孢靈

(cyclosporine)、咪唑硫嘌呤(azathioprine)與甲氨喋呤(methotrexate)；

本發明的化合物也可以與用於骨關節炎的治療之現存的治療劑合併使用。適當的合併使用製劑包括標準的非類固醇類抗發炎劑(在下文中NSAID's)，諸如：吡羅西康(piroxicam)，雙氯酚酸(diclofenac)，丙酸諸如萘普生(naproxen)，氟吡洛芬(flubiprofen)，非諾洛芬(fenoprofen)，克特普芬(ketoprofen)與布洛芬(ibuprofen)，芬那酸(fenamates)，諸如，甲芬那酸(mefenamic acid)，美辛(indomethacin)，舒林酸(sulindac)，阿扎丙宗(apazone)，吡唑啉酮(pyrazolones)諸如保泰松(phenylbutazone)，柳酸鹽(salicylates)諸如阿斯匹靈，COX-2抑制劑諸如苯噁洛芬(celecoxib)，戊地昔布(valdecoxib)，羅非昔布(rofecoxib)與依托考昔(etoricoxib)，止痛劑以及關節內療法諸如皮質類固醇及玻尿酸諸如膝爾康(hyalgan)和欣衛(synvisc)以及P2X7受體拮抗劑。

本發明的化合物也可以與用於癌症的治療之現存的治療劑合併使用。適當的合併使用製劑包括：

(i)抗增生性/抗贅瘤藥及其等之組合，如同使用於醫學腫瘤學中的，諸如：烷化劑(舉例而言，順鉑(cis-platin)、卡波鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、氮芥子氣(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)及亞硝脲(nitrosourea))；抗代謝物(舉例而言，抗葉酸，諸如類氟化嘧啶5-氟尿嘧啶

與替加氟(tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氧喋呤、阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、羥基脲(hydroxyurea)、吉西他汀(gemcitabine)與紫杉醇(paclitaxel)(Taxol®)；抗腫瘤抗生素(舉例而言，蒽環類(anthracycline)像是阿黴素(adriamycin)、博來黴素、多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、依達比星(idarubicin)、絲裂黴素-C、更生黴素(dactinomycin)與光神黴素(mithramycin)；抗分裂劑(antimytotic agents)(舉例而言，長春花生物鹼(vinca alkaloid)像是長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)與長春瑞濱(vinorelbine)，及類紫杉醇像是紫杉醇(taxol)與泰索帝(taxotere)；及拓撲異構酶抑制劑(舉例而言差向鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)像是依托泊甙(etoposide)與替尼泊苷(teniposide)、胺苯吡啶(amsacrine)、拓撲替康(topotecan)與喜樹鹼(camptothecin)；

(ii)細胞生長抑制劑，諸如：抗雌激素(舉例而言：泰莫西芬(tamoxifen)、妥立米分(toremifene)、雷洛昔芬、(droloxifene)與屈洛昔芬(iodoxyfene))，動情激素受體向下調節劑(舉例而言氟維司群(fulvestrant))，抗雄激素(舉例而言比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯他胺(nilutamide)與醋酸環妊酮(cyproterone acetate))，LHRH拮抗劑或LHRH激動劑(舉例而言戈舍瑞林(goserelin)、柳菩林(leuprorelin)與布舍瑞林(buserelin))，助孕素(舉例而言醋酸甲羥孕酮(megestrol acetate))，芳香酶抑制劑(舉例而言如阿

那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氣唑(vorazole)與依西美坦(exemestane)及5 α -還原酶之抑制劑，諸如非那甯胺(finasteride)；

(iii)抑制癌細胞入侵之製劑(舉例而言金屬蛋白酶抑制劑像是馬立馬司他(marimastat)與尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體的功能之抑制劑)；

(iv)生長因子功能之抑制劑，舉例而言此等抑制劑包括生長因子抗體，生長因子受體抗體(舉例而言，抗erbb2抗體群司珠單抗(trastuzumab)[Herceptin™]與抗erbb1抗體西妥昔單抗(cetuximab)[C225])，法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑，酪胺酸激酶抑制劑與絲胺酸/酰胺酸激酶抑制劑，舉例而言上皮生長因子家族的抑制劑(舉例而言，EGFR家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎福基嗎福基丙氧基)唑-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，AZD1839)，N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)唑-4-胺(厄洛替尼(erlotinib)，OSI-774)及6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎福基丙氧基)唑-4-胺(CI 1033))，舉例而言血小板衍生的生長因子家族之抑制劑以及舉例而言肝細胞生長因子家族之抑制劑；

(v)抗血管生成劑，諸如，抑制血管內皮的生長因子之效力的該等(舉例而言抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab) [Avastin™]，揭示於國際專利申請案WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856與WO 98/13354內的該等)，以及經由其他的機制運作之化合物(舉例而言三羧

氨基喹啉(linomide)，整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能之抑制劑或血管抑素)；

(vi)血管損害劑，諸如考布他丁A4(combretastatin A4)及揭示於國際專利申請案WO 99/02166、WO00/40529、WO 00/41669、WO01/92224、WO02/04434與WO02/08213內之化合物；

(vii)反訊息療法，舉例而言，針對以上列出的標的之該等，諸如ISIS 2503，一種抗-ras反訊息；

(viii)基因療法方法中，包括舉例而言，替代異常的基因之方法，諸如異常的p53或異常的BRCA1或BRCA2，GDEPT(基因導向性酵素前藥療法)方法，諸如使用胞嘧啶去胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶酵素之該等，以及增加病人對化療法或放射療法之耐受性的方法，諸如多重的抗藥性基因療法；以及

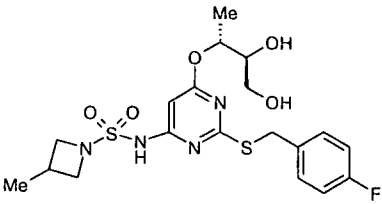
(ix)免疫治療方法，包括舉例而言，增加病人的腫瘤細胞之免疫原性之活體外和活體內的方法，諸如用細胞激素轉染，諸如介白素2、介白素4或顆粒球巨噬細胞群落刺激因子，降低T細胞失能的方法，使用經轉染的免疫細胞的方法，諸如，細胞激素轉染的樹突細胞，使用細胞激素轉染的腫瘤細胞株的方法以及使用抗個體基因型抗體的方法。

本發明現在將透過參考下列來闡明但不限於下列：詳細說明、實施例與生物資料。

【實施方式】

詳細說明

在下面的表1概述本發明的化合物之所測量的活體外潛力與所測量的活體內狗的半生期。

實施例編號	潛力 (pIC ₅₀)	半生期 (狗) (小時)
 <p>1</p>	8.4	3.7

於前臨床物種(例如狗)體內之長的半生期指示於人類體內大量的半生期為可達到的(Obach等人, 1997)。本發明的化合物所測量之狗體內的半生期為3.7小時。

再者, 為了產生於給藥間隔之間所欲的生物作用, 一種化合物必須展示除了長的半生期之外之高潛力。本發明的化合物展現出所需要的高潛力(pIC₅₀ 8.4)與長的經測量之狗體內半生期(3.7小時)之組合。

生物資料

潛力(pIC₅₀) - 配位體結合分析

來自美國菌種保存中心的人類胚胎腎臟293細胞(HEK293細胞)係以人類CXCR2 cDNA (RefSeqNM_001557) 予以轉染, 事前選殖至真核表現載體pIRES Neo2, (Clontech) 之內。選擇抗建那黴素(Geneticin) (Invitrogen)的細胞族群用於穩定的表現CXCR2以及殖株係透過於96井組織培養平盤內稀釋選殖(0.3細胞/井)來產生。

收穫最高的表現之殖株(殖株6, 由FACS分析辨識)細胞的之, 接著用配於10 ml的冰冷的低滲壓緩衝液(20 mM HEPES, 1mM EDTA, 0.1mM DTT, 0.1mM 苯甲基磺醯氟與0.1mg/L 枯草菌素, pH7.4)之5mM 丁酸鈉來24小時預處理, 以及讓其膨脹歷時10 min。在離心(200g, 5 min, 4°C)以後, 細胞係再懸浮於低滲壓緩衝液之內以及膜係使用polytron組織均質機(3 x 10秒處理)來製備。離心(200g, 10 min, 4°C)均質物以移除細胞碎片以及生成的上清液係以高速(15,000g, 60 min, 4°C)離心。膜係再懸浮於低滲壓緩衝液之內, 於Dounce均質機中均質化10次以及儲存於- 80°C。

所有的分析係於黑色的、384-井平盤(Greiner)內執行。CXCR2膜係與凝集素生物素於冰上預混合歷時1小時。Sphero™珠粒(鏈黴抗生物素(streptavidin)聚苯乙烯顆粒, 6.0-8.0µm)係於磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)內清洗以及於室溫於旋轉器上用CXCR2膜-凝集素生物素混合物予以預塗覆歷時30 min。膜塗覆的Sphero™珠粒係於PBS (1900g, 5 min)內清洗兩次以及用連續稀釋的化合物, Alexa⁶⁴⁷ IL-8 (AlbacheM), 以1nM最終的分析濃度以及分析的緩衝液(漢克平衡鹽溶液 (Hanks' Balanced Salt Solution) (Invitrogen), 其含有10mM HEPES, 0.1% (w/v)明膠(Gelatin)與0.25 mg/ml枯草菌素, pH 7.4)予以孵育。分析係以40 µl之最終的體積、於1.25% (v/v)二甲亞 (DMSO)的存在下進行。的Alexa⁶⁴⁷ IL-8之總結合於缺少競爭化合物之下判定以及Alexa⁶⁴⁷ IL-8之非專一性的結合係於0.3µM 1-(4-氯-2-羥

基-3-胺磺醯基-苯基)-3-(2,3-二氯苯基)脲的存在下判定。平盤於室溫孵育歷時2.5小時且接而於FMAT8200(Applied BioSystems)上讀取。pIC₅₀值判定為專一性Alexa⁶⁴⁷ IL-8的結合方面50%降低所需要的化合物的莫耳濃度之負對數。

使用以上的協定，發現本發明的化合物具有8.4之pIC₅₀值。

狗的半生期(測量的)

下列說明使用來獲得雄性的米格魯犬體內之活體內藥物動力學參數的方法。其可適用於任何的化合物但是當預設的調配物、劑量位準或是取樣間距可能不適當時，可能需要根據如溶解度、分析靈敏度、預期的清除率以及半生期之此等參數來修飾。此處所說明的方法代表標準方法，由標準方法可以做合理的且經文件記錄的修飾。

劑量的製備

製備1 mg•mL⁻¹之標準劑量的溶液。建議的劑量載劑(設若化合物非充分可溶解於等滲壓食鹽水)為10% DMSO:90%無菌水或是食鹽水伴隨使用1 M HCl或是NaOH之pH調整。需要的化合物質量在添加水之前係溶解於DMSO之內。劑量溶液內的化合物濃度係藉由稀釋等分試樣(以三重覆)至標稱濃度來分析，摻加10 µl的此物至50 µl空白血漿內以及和測試的樣本一起分析。

給藥

化合物係經由30分鐘的輸液靜脈內投藥至一對(11-15 kg)米格魯犬(大概1 mL•kg⁻¹)的尾靜脈之內。遞送的劑量係

藉由失重來估計。

樣本收集和分析

將血液樣本(~1 ml)取至EDTA處理取樣管之內以及在樣本收集之後很快地藉由離心(於13000 rpm3分鐘)來製備血漿。在24小時期間之預定的時間取得樣本(例如0、5、15、30、35、45、60、90、120、180、240、300、360、420、720、1440分鐘)。分析物的濃度藉由質譜法而於血漿內判定數量。當適當時，測試的樣本用空白血漿稀釋俾以確保其等在標準物曲線的範圍之內。

標準物和QCs的製備

標準物和品質管制的儲備溶液係由個別的稱重配於甲醇內之1 mg/ml來製備之化合物而製備以及接而進一步稀釋至100 µg/ml。手工稀釋標準物與QC儲存料於甲醇內以及依據下列表摻加至血漿內：

連續稀釋程式			100 µg/ml儲存料	
溶液	儲存料體積 (µL)	稀釋液體積 (µL)	Std Conc. (ng/mL)	QC Conc. (ng/mL)
A	起始儲存料的90	810	2000	-
B	A的150	150	1000	1000
C	B的150	150	500	-
D	C的150	150	250	-
E	D的150	225	100	-
F	E的150	150	50	50
G	F的150	150	25	-
H	G的150	225	10	-
I	H的150	150	5	-
J	I的150	150	2.5	2.5
K	J的150	225	1	-

藉由連續稀釋標準物儲存料所產生之以上的溶液A - K之各者的10 µl，以及藉由連續稀釋QC儲存料所產生之溶液B、F和J的10 µl，係添加至含有50 µl空白血漿之96井1.2 mL聚丙烯管子。所產生之標準物曲線和QC樣本的最終濃度顯示於以上的表中。

樣本的製備

添加100 µL(關於劑量測試劑、標準物和QCs為90 µl)的甲醇接著100 µl的內標準物至測試的樣本、劑量測試劑、

標準物以及QCs的各者。樣本接而加蓋、透過重覆倒轉來混合且接而以3500 rpm離心歷時20分鐘。將各樣本之等分試樣(120 μ L)轉移至微量滴定盤之內的準備用於經由HPLC/MS-MS之分析。

質譜法

使用一種TSQ700或是一種TSQ或是SSQ7000質譜儀，其具有HP1100 HPLC系統。使用的電源為APCI或是ESI。涵蓋測試的樣本中找到的濃度範圍之標準物和QC樣本預期會在標稱濃度的25%範圍內。

結果

使用非隔室(non-compartmental)分析工具和Excel來達成藥物動力學資料分析和製表。簡言之，繪製血漿濃度的自然對數對時間的圖來顯示濃度-時間資料圖表。半生期之消滅，其係定義為一旦完成起始的分配階段(假穩態)濃度用盡一半需要的時間，係使用最小量的4個資料點來分別判定各個動物。曲線(AUC)之下的相關聯的面積確認為>50%以確保估計治療上相關的半生期。於PK資料圖表為三階段之處，由於懷疑的腸肝循環，從資料圖表移除終端階段來計算包括半生期之PK參數。引述的半生期數值代表最小量2隻米格魯犬的平均值。

使用以上的協定，發現本發明的化合物於狗體內具有3.7小時的半生期。

人類肝臟內在清除率之測量(CL_{int})

關於大多數的藥物，其等之血漿廓清之大量組份係由

肝的新陳代謝提供。內在清除率(Intrinsic clearance) (CL_{int}) 為一種化合物經歷新陳代謝的潛力之度量法以及從考慮血漿蛋白結合和肝臟血流液而言能與活體內肝臟清除率有關。因此，可以使用 CL_{int} 作為預測一種化合物於人體內之半生期的關鍵參數。

測試說明

此下面的說明概述一種使用不含有HSA(人類血清白蛋白)和維持pH 7.4的生理條件的懸浮緩衝液來由人類肝細胞孵育估計內在清除率(CL_{int})的方法。

為了熟悉此藝者來再現此測試程序的操作特徵，在測試的程序之起始確認和完成的時間參考所使用的特定供應者和試劑的目錄號。此不排除用經文件證明之可比較的規格或是下面的實驗性確認之適合的任擇試劑來取代，該取代不會顯著影響該分析的操作特徵。

肝細胞單離以及產率和活力之估計

從Cellzdirect (Carlsbad, U.S.)購買超低溫冷凍的人類肝細胞(多數的供者)以及儲存於液態氮內。細胞係再懸浮於無蛋白質的肝細胞懸浮緩衝液(配方：2.34 g Na HEPES，0.4 g D-果糖，DMEM (1 L粉末當量，Sigma；w/ 1 g.l⁻¹葡萄糖，w/ Na丙酮酸鹽，w/o NaHCO₃，w/o酚紅)之內，用Milli-Q水使達1 L，用1 M HCl pH達7.4)。解凍超低溫冷凍的細胞來製備供以下使用：使各個小瓶的細胞浸沒於37°C水浴內以及溫和地搖動歷時大概2分鐘直到所有的冰已融化為止。解凍的細胞懸浮液接而添加至圓底的離心管內之15 ml

預熱的肝細胞懸浮緩衝液以及透過倒轉離心管予以溫和地混合。細胞懸浮液於環境溫度($\sim 26^{\circ}\text{C}$)以600 rpm離心歷時5分鐘以及吸出上清液且丟棄。將小丸溫和地再懸浮於肝細胞緩衝液(每小瓶1.5 ml的細胞)之內以提供均質的細胞懸浮液。

細胞懸浮液之等分試樣(0.2 mL)用0.2 ml無蛋白質的懸浮緩衝液來稀釋。添加0.2 mL錐蟲藍(trypan blue)溶液(0.4% w/v)至稀釋的細胞接著溫和地混合。在1 min之後，使用巴斯德移液管來取回一樣本以及透過毛細管作用填滿一改良那氏計數盤(Improved Neubauer Counting Chamber)。細胞接而使用倒立顯微鏡來計數(只有中央的正方形)，存活細胞為能夠排除染料以及未存活的細胞為染色的。製備物內存活細胞的百分比以此方式計算：

$$\frac{\text{存活細胞計數}}{\text{總細胞計數}} \times \frac{100}{1} = \text{活力}\%$$

計算存活細胞的濃度：

$$\text{存活細胞 } \text{ml}^{-1} = \text{存活細胞計數} \times 10^4 \times 3 \times 50$$

計數的程序以二重複來執行。

細胞懸浮液用適當體積的無蛋白質的懸浮緩衝液來稀釋以提供所需濃度的存活細胞以及在使用之前儲存於冰上高至1 h。

測試的程序

從配於DMSO(1% v/v最終的溶劑濃度)之0.1mM濃縮的儲備溶液添加要孵育的測試化合物至適當體積的(0.3 ml)

無蛋白質的懸浮緩衝液於適合的小瓶中。以 2×10^6 細胞·ml⁻¹的濃度(兩次的最終的孵育細胞濃度，以錐蟲藍排除計活力 > 85%)之適當體積的細胞(>0.3 ml)放置於個別的小瓶內以及兩個小瓶於37°C水浴內預孵育。

在5 min預孵育之後添加適當體積的細胞(0.3 ml)至緩衝液和化合物俾以提供 1×10^6 細胞·ml⁻¹之最終的細胞濃度和1 μM的化合物濃度以及允許反應進行。

於適當的時間點(例如5、15、30、45、60、75、90和120 min)，從孵育混合物取出等分試樣(40 μl)且添加至3倍體積的甲醇來終止反應以及使肝細胞變性。亦進行省略細胞之對照孵育。一旦孵育已經驟冷，將樣本混合，儲存於-20°C或是更低歷時2 h以幫助蛋白質沉澱且接而於3600 rpm和4°C離心歷時15 min。將上清液轉移至微滴定平盤以及於適合的開始點使用下列的方法透過HPLC MSMS來分析：

溶劑：A：配於甲醇內之0.1%甲酸以及B：配於水中的0.1%甲酸(v/v)

管柱：Waters Xterra C₁₈ 20 x 3.9 mm，3.5 μm

流速：1.5 ml·min⁻¹

梯度：0% B歷時0.3分鐘，0%至100% B於0.7分鐘的期間，於100% B維持歷時0.2分鐘，100%至0% B於0.01分鐘的期間。

資料分析和計算方法

經孵育的化合物之生成的峰面積接受Excel試算表以及產生ln[殘餘的濃度]對時間的圖和由殘餘斜率 $t_{1/2}$ 估計。接

而處理資料 k_{in} 一隔室、藥物動力學模式以及使用排除速率常數(k) = $\ln(2)/t_{1/2}$ ，就 $t_{1/2}$ 而言表達 CL_{int} 之方程式可以如同在下面提供的方程式導出，方程式之體積以 $ml \cdot 10^6$ 細胞 s^{-1} 來表達

$$CL_{int} = \frac{\text{體積} \times 0.693}{t_{1/2}}$$

接而判定母化合物從孵育損失的 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} 。

使用以上的協定，發現本發明的化合物具有 $2.9 (\pm 0.94)$ $\mu L/min/10^6$ 細胞之人類肝細胞內在清除率。

低的人類體內新陳代謝清除率典型導致顯著較長的人類半生期。預測人類體內新陳代謝的清除率的方法為熟悉此藝者所熟知的。舉例而言，人類的新陳代謝的清除率可以從所測量的活體外人類肝細胞內在清除率資料、所測量的活體外人類血漿蛋白結合資料以及所測量的分配係數($\log D_{7.4}$) (特別地見Austin等人(2005), *Drug Metab. Dispos.*, 33, 419-425; 以及Riley等人(2005), *Drug Metab. Dispos.*, 33, 1304-1311)來預測。

人類血漿蛋白結合(hPPB)之測量

一種藥物對血漿蛋白的結合程度為判定活體內潛力以及藥物動力學之決定性的因子。使用來判定血漿蛋白結合程度的方法涉及介於血漿和緩衝液之間的化合物在 $37^\circ C$ 之平衡透析。血漿和緩衝液內的化合物濃度接而使用高壓液相層析法(HPLC)與質譜術(MS)偵測予以判定。透析的方法涉及同時使用高至10種化合物之混合物。於分析中使用的濃度，當化合物單獨進行或是以混合物進行時，結果沒有

顯著的差異。

測試說明

膜(分子量截止值5000)首先藉由浸泡於透析緩衝液中
最少歷時1小時來製備。透析膜接而裝設於透析槽之內。

製備配二甲亞 (DMSO)內之化合物的儲備溶液。此步
驟，以及所有隨後的液體處理步驟，通常以一種Tecan液體
處理機器人來進行。使用高至5種化合物之混合物。混合物
內各個化合物的濃度通常為1 mM。選擇混合物以使得各混
合物含有全體的分子量彼此具有至少5個單位的差異之化
合物。

人類血漿結合的實驗通常使用冰凍的血漿(EDTA抗凝
血劑)。在使用之前立即用1 M HCl來調整血漿pH至7.4。

接而添加化合物之儲存料DMSO的溶液(7.5 μ L)至透析
槽和血漿(750 μ l)在一起。各混合物以二重複進行此步驟。
此提供1% DMSO於血漿溶液內伴隨10 μ M濃度的各個化
合物(設若儲備溶液為標準1 mM)。接而密封透析槽、弄牢於
Dianorm旋轉器單元內以及於37°C平衡歷時18小時。透析槽
平衡時，使用DMSO的儲備溶液來產生最佳化的HPLC/MS
方法供用於血漿和緩衝液樣本之最終的分析。

在平衡之後，打開槽以及使用一種Tecan液體處理機器
人來由透析槽的各者之血漿和緩衝液端移除等分試樣。接
而添加空白血漿至緩衝液的樣本以及緩衝液添加至血漿的
樣本以使得各個樣本係為以6倍稀釋的血漿基質。接而由
DMSO的儲備溶液和空白6倍稀釋的血漿來製備標準物。4

種標準物的濃度通常為50 nM、150 nM、500 nM以及2500 nM。

樣本和標準物接而使用HPLC與MS偵測一起來分析，其允許化合物的混合物之解迴旋(deconvolution)。HPLC方法涉及允許直接的注入稀釋的血漿之前沖洗管柱轉換(forward flushing column switching)技術。

結果的計算

層析圖係使用MassLynx軟體來處理，MassLynx軟體自動計算混合物內之各個化合物的校正曲線且接而內插緩衝液和血漿樣本的濃度。此等濃度仍然需要改正血漿之稀釋。結合的百分比係使用下列的方程式而由MassLynx資料來計算：

$$\text{結合的}\% = 100 - 100 \left(\frac{1.2 \times \text{緩衝液濃度}}{6 \times \text{血漿濃度}} \right)$$

分子內的因子1.2說明含水的樣本以血漿之小的稀釋。分母內的因子6供使用來改正血漿的樣本以緩衝液之6倍稀釋。

從濃度資料來計算各個化合物之游離的% (100-結合的%)，以及接而記錄。

使用以上的協定，發現本發明的化合物具有0.11 (± 0.05) 之人類血漿蛋白結合(游離的%)。

於pH 7.4之分配係數(Coefficient)的測量(LogD_{7.4})

將感興趣的化合物(1 mg)分配至個別的1-mL聚丙烯小瓶中，容納於96井平盤之內和辛醇(1-octanol) (700 μ L)在一

起，以及以0.02 M磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)來預飽和。平盤接而搖動過夜接著離心(800 g歷時15 min)來沈積任何未溶解的固體。10種化合物(或更少)之高至24種的混合物接而藉由匯集辛醇溶液(100 μ L)至12-mL玻璃樣本管的平盤之內予以製備。溶液的匯集係使用定製演算法(bespoke algorithm)來執行，以使得各混合物內的化合物沒有一個具有彼此2道耳頓之內的單一同位素質量，允許在MS定量化的期間之混合物組份之facile解析度。化合物的匯集以機器人執行以及使用自動產生的定製工作單來控制。設若一混合物含有少於10種化合物，那麼添加辛醇(以0.02 M磷酸鹽緩衝液[pH 7.4]來預飽和)使辛醇相的總體積達1 mL。接而在搖動(450 rpm歷時30 min)和離心(800 g歷時15 min)之前添加辛醇飽和的磷酸鹽緩衝液(0.02 M, pH 7.4, 2 mL)至各混合物。接而以機器人分離各分配(partition)混合物之最終的辛醇和的水相。第一個步驟是取辛醇相(20 μ L)的等分試樣用於使用辛醇液體等級之LC分析。第二個步驟是要移除過量辛醇相以暴露水相。此係藉由從樣本管內各種各樣的位置重覆抽吸之辛醇而執行。分離之最終的步驟是要取水相的等分試樣(50 μ L)。使用DMSO來連續稀釋辛醇和含水的等分試樣以提供用於LC/MS分析之最終的樣本。各個最終的辛醇相進行5個連續稀釋，涵蓋濃度10000倍的範圍。使用來自此等溶液的MS峰面積來產生log(峰面積)對log(相對濃度)校正線。亦製備涵蓋100倍的濃度範圍之各個最終的水相之3個連續稀釋，以及LC/MS峰面積係選自於最佳符合校正線

的範圍內之此等3個稀釋的一者，允許相對濃度的內插。為了使殘留程度減到最少，以辛醇最小的濃縮的稀釋開始LC/MS等級分析，接著隨後更濃縮的稀釋，接著2個空白的注入且接而遞增濃度的水相的稀釋。Log $D_{7.4}$ 係在改正辛醇和含水溶液兩者的稀釋程度之後而從辛醇相對濃度的一者對內插的含水的相對濃度之比率來計算。

使用以上的協定，發現本發明的化合物具有1.9之Log $D_{7.4}$ 。

參考實施例

本發明現在將藉由下列的非限制性實例且關於附上的圖式來闡明。

可使用下列的縮寫：

DSC	示差掃描熱析儀
DMSO	二甲亞
g	公克
HPLC	高效液相層析法
LCMS	液相管柱層析法-質譜術
mL	毫升
MTDSC	調變溫度示差掃描熱析儀
XRPD	X射線粉末繞射

當提供時，於Bruker Avance 600 (600 MHz)、Bruker DRX 500 (500 MHz)、Bruker 300 (300 MHz)或是Varian UnityInova 500 MHz、400 MHz或300 MHz儀器上記錄 ^1H NMR光譜。使用氯仿- d (CDCl_3 ; δ_{H} 7.27 ppm)、二甲亞砜- d_6

(d_6 -DMSO; δ_H 2.50 ppm)或甲醇- d_4 (CD_3OD ; δ_H 3.31 ppm), 或是四甲基矽烷(TMS; δ_H 0.00 ppm)的內標準物之中央峰使用作為參考。樣品溶液亦可包含用於分析測定之內標準物(舉例而言順丁烯二酸、2,3,5,6-四氯硝苯或苯甲酸苯甲酯)及/或加入三氯醋酸, 以從分析物共振中移除可交換的質子訊號(例如從順丁烯二酸)。以化學位移(δ , 以ppm計)之表列來報導光譜資料, 其中每個訊號使用標準縮寫說明(s=單峰, d=雙峰, m=多峰, t=三峰, q=四峰, br=寬廣等等)。本技藝熟知化學位移與J-耦合常數可由於樣品製備的差異而稍微變化, 舉例而言分析物濃度變化及是否包括添加劑(舉例而言NMR分析標準物或三氯醋酸)。

在安裝有熱傳遞外罩及提供有適當附屬設備之不鏽鋼或玻璃襯裏的鋼反應器中進行大規模反應。

質譜在分析性HPLC以後記錄於Agilent MSD (+ve和-ve APCI及/或電灑(例如以多模式))或是Waters Micromass ZQ (+ve和-ve電灑)。提供m/z之數值時, 通常只報告指示母質量(parent mass)之離子, 以及引述的質量離子為陽或是陰質量離子: $[M]^+$, $[M+H]^+$, $[M-H]^-$ 或是 $[M+2H-BOC]^+$ 。

實施例之標題產物與附標題產物及製備係使用來自CambridgeSoft股份有限公司之IUPAC命名程式Struct=Name 9.0.7來命名。

在填充鍵結有十八烷基的二氧化矽之逆相管柱上進行高效液相層析法(HPLC)。使用裝備有UV偵測器($\lambda=230$ 奈米)

及梯度泵的HPLC裝置。使用合適於特定分析的靜相顆粒尺寸、管柱尺寸、動相(乙腈及水，以三氟醋酸調整pH)、梯度時間表、流速及溫度。使用合適的稀釋劑在大約0.5 mg mL⁻¹的主要分析物濃度下製備樣品溶液。

除非以另外方式陳述，起始材料為商業上可得的。全部的溶劑和商業上的試劑為屬於實驗室等級以及在收到時使用。所有的操作於環境溫度，即於17至28°C的範圍之內進行以及，當適當時，於惰性氣體例如氮的氛圍之下。起始材料(E)-2-丁烯-1-醇((E)-but-2-en-1-ol)在使用之前於3A分子篩上乾燥。

分析HPLC係使用以下任一者進行：以配於0.1%含水的三氟乙酸、0.1%含水的甲酸，0.1%含水的乙酸銨或0.1%含水的氨之任一者內之梯度的乙腈洗提之Waters XBridge™ C8 3.5 μm管柱；以配於0.1%含水的氨內之梯度的乙腈洗提之Waters XBridge™ C18 3.5 μm管柱；以配於0.1%含水的三氟乙酸內之梯度的乙腈洗提之Waters Symmetry™ C18 3.5 μm管柱；以配於0.1%含水的三氟乙酸內之梯度的乙腈洗提之Waters Sunfire™ C8 3.5 μm管柱；以配於0.1%含水的三氟乙酸內之梯度的乙腈洗提之Phenomenex Gemini™ C18 3 μm管柱；以配於0.1%含水的甲酸內之梯度的甲醇洗提之Polaris Amide C18 3.5 μm管柱；或是以配於0.1%含水的甲酸內之梯度的甲醇洗提之Ace Phenyl 3.5 μm管柱。洗提峰之UV光譜係使用一種Agilent 1100®系統的二極體陣列上，或是等價物來測量；

使用ChromPak Chiraldex CB管柱(25 m x 0.25 mm具有0.25 μ m相位厚度)或ChromPak Chiraldex CB管柱(25 m x 0.32 mm 具有0.25 μ m相位厚度)之具有分流/不分流注射器之Agilent 6890系列GC上進行掌性分析性GC。洗提峰之光譜使用火焰離子化偵測器來記錄。所有的樣本在GC-分析之前係由乙酐或(N,O-雙(三甲矽)三氟乙醯胺)來衍生。

掌性分析性HPLC係使用一種用配於異己烷內之25%乙醇洗提之AD-H Chiral Pak 5 μ m管柱來進行。洗提峰之UV光譜係使用一種Agilent 1100®系統上之二極體陣列，或是等價物來測量。

藉由庫倫法卡爾-費雪(Karl-Fischer)滴定法執行水分析。

X射線粉末繞射分析(XRPD)在根據標準方法所製備的樣品上執行，舉例而言中在下列中所說明的該等：Giacovazzo, C等人(1995), *Fundamentals of Crystallography*, Oxford University Press; Jenkins, R.及Snyder, R. L. (1996), *Introduction to X-Ray Powder Diffractometry*, John Wiley & Sons, New York; Bunn, C. W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London；或Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, New York。使用PANalytical X'Pert機器之2 θ - θ 組態或是PANalytical Cubix機器之 θ - θ 組態，在2°至40° 2 θ 的掃描範圍，以每遞增0.02°暴露100秒之方式來執行X射線分析。藉由在45 kV與40 mA運作之銅質細長的聚焦

管，產生X射線。銅X射線的波長為 1.5418 \AA 。在放置約2 mg的化合物之零背景承座上收集數據。承座係由單晶矽製成，其已沿著非繞射平面切割及在一光學平坦表面上拋光。在該表面上之X射線入射，係被布拉格(Bragg)消光作用所抵消。

在技藝中已知可獲得的X射線粉末繞射圖案具有一種以上的測量誤差，端視測量條件(諸如設備、樣品製備或所使用的機器)而定。特別是，通常已知在X射線粉末繞射圖案中的強度可依測量條件及樣品製備而變動。舉例而言，熟知X射線粉末繞射技藝之人士將了解波峰的相對強度可根據樣品在測試下之取向及所使用的裝置之型式及設定而變化。熟悉此藝者亦將了解反射位置可受樣品座落在繞射儀中的精確高度及繞射儀的零校正影響。該樣品的表面平面性亦可具有小的影響。因此，熟悉此技藝者將察知顯現在本文中的繞射圖案資料不欲推斷為絕對的，及提供與於本文所揭示的那些實質上相同之粉末繞射圖案的任何結晶形式皆落在本揭示的範疇內。通常來說，在X射線粉末繞射圖案中的繞射角度之測量誤差約5%或較少，特別為加或減 $0.5^\circ 2-\theta$ 以及典型為加或減 $0.2^\circ 2-\theta$ 。

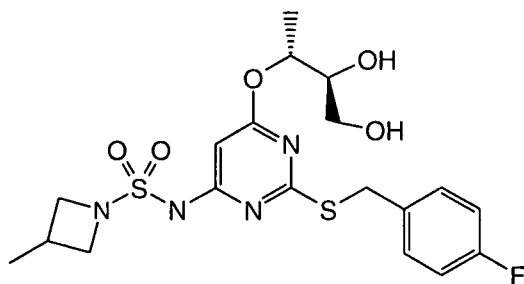
藉由示差掃描熱析儀(DSC)，使用標準方法來測量熔點，舉例而言Höhne, G. W. H. 等人(1996), *Differential Scanning Calorimetry*, Springer, Berlin中所說明的該等。使用具有鋁盤之TA Q2000示差掃描熱析儀來研究測試樣本對增加溫度的熱量反應。樣本重量之差異係在0.5至5 mg之

間。在氮氣流(50 ml/min)下進行該程序，及以每分鐘增溫 10°C 之恆定速率研究自 25 至 300°C 之溫度。若引用熔點時，其指為熔化吸熱的開始溫度。

熟悉此藝者會了解到，可能由於樣品純度、樣品製備以及測量條件(例如，加熱速率)的變化而發生由DSC所測量之熔點的稍微變化。會了解到可藉由其它型式的設備或藉由使用與於下文中所說明的那些不同之條件來提供另一個熔點讀取值。因此，於本文中所引用的熔點及吸熱圖形不欲採取作為絕對值，及當解釋DSC資料時，欲考慮到此測量誤差。典型來說，使用DSC的測量誤差可變化達 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 或更少。但是，如同熟悉此藝者會了解的，熔點可隨著樣品純度及樣品的結晶程度而變化。甚至低雜質位準可影響所測量的熔點。因此，於本文所揭示的熔點可從於本文所引用的值變化達 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，以及對具有“大約”的物質熔點之參考欲解釋為具有所引用之值 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 的值。要瞭解對於本文所揭示的熔點之參考係意指熔化吸熱的開始溫度。熟悉此藝者可以使用例行的最佳化/校正來設定用於示差掃描熱析儀的裝置參數，以便可收集可與顯現於本文的資料相比較之資料。

實施例1

N-(6-((2*R*,3*S*)-3,4-二羥丁-2-基氧基)-2-(4-氟苯甲硫基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮唑-1-磺醯胺



i) 2-(4-氟苯甲硫基)嘧啶-4,6-二醇

乙酸鈉(113 g)於室溫下添加至配於水(900 mL)中的2-巯基嘧啶-4,6-二醇(80 g)之懸浮液。在2小時期間逐滴添加配於乙腈(90 mL)中的1-(溴甲基)-4-氟苯(105 g)的溶液。在過濾及用水(3x)和異己烷(3x)清洗懸浮液之前，允許該反應攪拌歷時20小時。於真空中乾燥固體歷時2小時以及與甲苯(3x)一起共沸以提供如白色固體之附標題產物(125 g)。

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.62 (s, 2H), 7.57 - 7.36 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 6.0, 14.8$ Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H)。

ii) 4,6-二氫-2-(4-氟苯甲硫基)嘧啶

將三氯一氧化磷(92 mL)添加至步驟(i)之附標題產物(100 g)的懸浮液和配於二甲氧乙烷(500 mL)內之氯化苄基三乙基銨(9 g)以及以回流加熱歷時10小時。將該反應小心地傾注至攪拌的冰水之上，分配於水(400 mL)和乙酸乙酯(400 mL)之間以及回收有機物、於硫酸鎂上乾燥、過濾及蒸發。粗產物係藉由矽石閃蒸層析法(flash silica chromatography)來純化，洗提梯度為配於異己烷內之1-40%二氯甲烷。將純餾份蒸發至乾燥以提供如紅色油之附標題產物(86 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.08 - 6.94 (m, 3H), 4.34 (s, 2H)。

iii) 4-氯-6-((R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷(dioxolan)-4-基)乙氧基)-2-(4-氯苯甲硫基)嘧啶

步驟(ii)之附標題產物(85.7 g)和60%氫化鈉(14.2 g)係懸浮於四氫呋喃(1000 mL)之內以及於冰/水之內冷卻歷時30分鐘。在20分鐘的期間中逐滴添加配於2-甲基四氫呋喃(53% w/v) (104 mL)內之(R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)乙醇(中間物A)的溶液以及使反應於 0°C 至室溫下攪拌歷時20小時。使該反應分配於水(500 mL)和乙酸乙酯(500 mL)之間。含水(aqueous)係用乙酸乙酯(2x500 mL)予以再萃取以及使組合的有機物乾燥且於真空中蒸發。粗製材料係藉由使用Isolera LS之配於異己烷內之0-30%乙酸乙酯的洗提梯度之矽石閃蒸層析法予以純化。將純餾份蒸發至乾燥以提供以提供(to afford to afford)如黃色油之附標題產物(94 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 6.9, 27.4$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

iv) N-(6-((R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)乙氧基)-2-(4-氯苯甲基-硫基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮坦-1-磺醯胺

溶解於二 烷(700 mL)內之步驟(iii)的附標題產物(94

g)的溶液係用3-甲基氮唑-1-磺醯胺(中間物B) (42.5 g)、碳酸鉀(65.1 g)、二環己基(2',4',6'-三異丙基聯苯-2-基)膦(11.2 g)以及三(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (10.8 g)於氮氣下予以處理。生成的混合物於100°C攪拌歷時60分鐘。用水(500 mL)稀釋反應混合物以及用乙酸乙酯(500 mL)予以萃取。有機物係於硫酸鎂上乾燥、過濾及於真空蒸發以提供粗產物。粗產物係藉由用配於異己烷內之30%乙酸乙酯之洗提的矽石閃蒸層析法來純化。將純餾份蒸發至乾燥以提供如紅色油之附標題產物(98 g)。

$$m/z[M+H]^+ = 513 \text{ (calc=512) (APCI)}$$

v) N-(6-((2R,3S)-3,4-二羥丁-2-基氧基)-2-(4-氟苯甲硫基)嘧啶-4-基)-3-甲基氮唑-1-磺醯胺

步驟(v)之附標題產物(98 g)係於0°C攪拌於二氯甲烷(200 mL)內及添加三氟乙酸(200 mL)。允許反應溫至室溫以及攪拌歷時另外的18小時(形成該醇之TFA酯)。揮發物係於真空中移除以及殘餘物稀釋於甲醇(20 mL)內且用配於甲醇(100 mL)內的7 M氨來處理。該溶液攪拌歷時20分鐘且接而蒸發至乾燥以提供粗產物。粗產物係藉由用配於異己烷內之50%至100%乙酸乙酯之洗提梯度的矽石閃蒸層析法來純化。將純餾份蒸發以提供如白色固體之標題產物，其係由乙腈結晶而提供白色結晶固體(46.8 g)。

$$m/z[M+H]^+ = 473 \text{ (calc=472) (APCI)}$$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.06 (s, 1H), 7.49 (dd, 2H), 7.13 (t, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.28 - 5.18 (m, 1H),

4.93 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.37 (q, 2H), 3.97 (t, 2H),
3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 2H), 3.37 (t, 2H),
2.59 (td, 1H), 1.20 (d, 3H), 1.09 (d, 3H)。

實施例1之標題化合物的結晶已經透過XRPD來分析。結果顯示於第1圖之中以及XRPD繞射圖中的一些特徵峰製表如下(RI代表相對強度)。一些弱的波峰及非常弱的波峰已經從該表省略。由於較佳取向的影響，某些弱的省略波峰可變成更明顯。

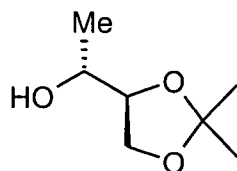
位置 °2- θ	RI	位置 °2- θ	RI
8.5	vs	21.2	s
9.7	vs	23.0	w
10.6	s	23.3	w
12.9	w	23.5	w
16.1	m	24.0	w
17.1	s	25.7	w
19.4	w	27.5	w
19.7	w	29.3	w
19.9	vs	30.8	w
21.1	m	35.9	w

縮寫

vs = 非常強；s = 強；m = 中度；w = 弱

實施例1之標題化合物的示差掃描熱析資料圖表係顯示於第2圖之中。

中間物A

(R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)乙醇**i) 5,6-O-亞異丙基-L-抗壞血酸**

將L-抗壞血酸(65 kg, 369 mol)、丙酮(283 kg)以及2,2-二甲氧丙烷(46 kg, 443 mol)的混合物之裝至對甲苯磺酸(1.1 kg, 5.5 mol)。將溫度調整至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。攪拌淤漿歷時2小時，在攪拌的期間氮頻繁地沖洗通過底部閥以防止材料沈降在該反應器的底部。NMR分析(溶劑： D_2O)接而顯示98.5%轉化。

裝入庚烷(222 kg)以及將溫度調至 $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 。使該反應混合物在過濾之前攪拌歷時至少30分鐘。該反應器內的縮丙酮化合物(acetonide)產物之殘留物使用母液沖洗於濾餅上。用庚烷(111 kg)來清洗濾餅以及於 50°C 乾燥以提供如差不多為白色的粉末之5,6-O-亞異丙基-L-抗壞血酸(73 kg, 336 mol)。產率：91%。

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO, 以順丁烯二酸和TFA) δ 4.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 7.0$, 8.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 6.3$, 8.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H)。

ii) (R)-甲基 2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)醋酸羥酯

將5,6-O-亞異丙基-L-抗壞血酸(58.8 kg, 272 mol)裝至用水(294 kg)稀釋的氫氧化鈉溶液(27.5 kg, 50%, 340

mol)。以及將溫度調至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 。裝入碳酸氫鈉(57 kg, 680 mol)以及在溫度增加至 $40 \pm 5^\circ\text{C}$ 之前令混合物攪動歷時15分鐘。於超過60分鐘的期間在 $35\text{-}60^\circ\text{C}$ 下添加過氧化氫35% (55 kg, 562 mol)至混合物。在NMR分析(溶劑： D_2O)顯示 $<1\%$ 殘餘的起始材料之前，令該反應混合物攪動歷時2小時。

將亞硫酸鈉(4.2 kg, 33 mol)裝至該反應器且在攪拌歷時30分鐘之後，過氧化物之測試為負的。

在裝入更多的碳酸氫鈉(34 kg, 408 mol)之後，令該混合物加熱至 $70 \pm 5^\circ\text{C}$ 以及在NMR分析(溶劑： D_2O)顯示98.5%轉化成下個中間物，(2*R*)-[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基](羥基)乙酸之前，攪動歷時至少一小時。

在過濾去除鹽類之前，於減壓下藉由汽提去除大概150 L的水。用水(30 L)清洗濾餅。

將NMP(330 kg)裝至組合的母液/清洗劑以及將溫度調至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 。裝入碘甲烷(83 kg, 585 mol)以及關閉該反應器。將溫度調至 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 以及在NMR分析(溶劑： D_2O)顯示6%殘餘的羥基乙酸中間物之前，使該反應混合物反應歷時至少120分鐘。

裝入溶解於水(147 kg)之內的亞硫酸鈉(56 kg, 446 mol)以及令該混合物攪動歷時30分鐘。該溶液在 $30 \pm 10^\circ\text{C}$ 以各個萃取使用406 kg甲苯來萃取4次歷時10分鐘。組合的有機相係於減壓與 70°C 之最大溫度下，藉由汽提去除(stripping off)溶劑而濃縮，直到達到大概350 L的殘餘體積為止。使

溶液冷卻至30°C以下以及轉移至鋼桶越過Millipore濾器以提供配於甲苯(359 kg, 9.4%, 177 mol)內之(R)-甲基 2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)醋酸羥酯溶液。產率：65%。

¹H NMR符合附標題產物之商業上可得到的樣本。

iii) (R)-甲基 2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)-2-(甲苯磺醯基氧基)醋酸酯

甲苯係於減壓與70°C之最大溫度下，藉由蒸餾而從配於甲苯(359 kg, 9.4%, 177 mol)內之(R)-甲基 2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)醋酸羥酯的溶液去除直到濃縮停止。

裝入乙腈(153 kg)以及將溫度調至25 ± 5°C。在25 ± 5°C下添加三乙胺(41 kg, 405 mol)、4-(二甲基胺基)吡啶(1.12 kg, 9.2 mol)以及接而，於大約30分鐘的期間，配於乙腈(146 kg)內之對甲苯磺醯氯(52.5 kg, 276 mol)的溶液。在攪拌該反應混合物額外的3小時之後，NMR分析(溶劑：*d*₆-DMSO)顯示的可以接受的轉化(94%)。

裝入MTBE(235 kg)和水(326 kg)以及在HPLC分析顯示的對甲苯磺醯氯位準為<0.1%的總峰面積的時刻之後，攪動兩相系統歷時約3小時。將溫度調至25 ± 5°C且接而允許分離歷時15分鐘。取水相以及在丟棄之前用另外的MTBE(156 kg)予以萃取。將2個有機相集合在一起且用水(326 kg)清洗。繼而用配於水(各部份140 kg)之氯化鈉溶液(各部份16 kg)清洗有機相4次，各次於25 ± 5°C歷時5-10分鐘。繼而用

水(各部份185 kg)清洗有機相2次，各次於 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 歷時5-10分鐘。接而NMR分析(溶劑： d_6 -DMSO)顯示與磺酸酯中間物相比之下為 $< 2\%$ NMP (由起始溶液而來的殘餘物)，以莫耳計。

裝入活性碳(6.0 kg)以及在2個平行的袋濾器中過濾去除碳之前，在 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 之下攪動淤漿歷時15分鐘。在袋濾器之後使用一種 $0.6\mu\text{m}$ 的濾筒。用MTBE (27 kg)沖洗濾器和導管。

組合母液與洗提液以及於減壓與 50°C 之最大溫度下，藉由汽提去除溶劑而減少體積，直到濃縮停止。裝入庚烷(106 kg)以及於減壓與 50°C 之最大溫度下，藉由汽提去除溶劑而再次減少溶液，直到濃縮停止，留下大約60 L溶液於反應器內。裝入MTBE(185 kg)接著，在將溫度調整至 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 之後，裝入庚烷(75 kg)。於不少於30分鐘的期間使溶液冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 以及於額外的20分鐘期間添加庚烷(150 kg)。於 $0-5^\circ\text{C}$ 攪動淤漿歷時一小時且接而過濾。用MTBE(16 kg)和庚烷(30 kg)的混合物來清洗濾餅。將溼的產物裝至真空盤式乾燥器以及於 35°C (於不超過100毫巴)乾燥，以提供如淡棕色粉末之(R)-甲基2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)-2-(甲苯磺醯基氧基)醋酸酯(51.3 kg, 154 mol)。產率：87%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 4.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 6.6, 9.1$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 5.2, 9.1$ Hz, 1H), 3.70

(s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

iv) (S)-2,2-二甲基-4-((R)-環氧乙烷-2-基)-1,3-二氧戊烷

(R)-甲基2-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)-2-(甲苯磺醯基氧基)醋酸酯(76.1 kg, 221 mol)係溶解於甲醇(57 kg)和二氯甲烷(208 kg)內。

將甲醇(14 kg)、二氯甲烷(53 kg)以及三分之一一起始的材料溶液(74 mol)裝至該反應器。溶液回火至10-15°C。接而，將硼氫化鈉(6.3 kg, 169 mol)以18份裝至該反應器保持溫度8-15°C。該混合物在完成添加之後攪拌歷時半小時。裝入接著的三分之一一起始材料溶液(74 mol)，和更多的硼氫化鈉(6.3 kg, 169 mol)，接著使用如前相同的程序進行半小時攪拌。以最終的三分之一一起始材料溶液(74 mol)和更多的硼氫化鈉(6.3 kg, 169 mol)再一次重覆此程序。HPLC分析接而顯示>99.9%轉化成中間物(S)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)-2-羥基乙基 4-甲基苯磺酸酯。

將二氯甲烷(200 kg)倒至該反應混合物。配於甲醇(43 kg, 30%, 239 mol)內之甲氧鈉溶液於20-25°C下給藥歷時60分鐘。在大概歷時半小時之後，HPLC分析顯示99.7%的中間物醇消耗量。

將配於水(230 L)中的乙酸鈉(25 kg)溶液倒至該反應混合物。該混合物於20-25°C下攪拌歷時10-15分鐘。在分離15分鐘之後移除下部有機相。上部的水相係用二氯甲烷(376 kg)予以萃取。下部有機相係被移除、組合以第一個有機相，以及丟棄水相。

將水(359 L)倒至組合的有機相。在20-25°C下攪拌10-15分鐘和沈降15分鐘之後，轉移下部有機相至含有硫酸鈉(63 kg)的反應器。

混合物的體積係藉由汽提去除溶劑而減少至310 L，以及接而過濾去除硫酸鈉。用二氯甲烷(94 kg)清洗濾餅。徹底混合組合的液體且接而經由聚丙烯袋濾器而排出至鋼圓桶以提供如澄清黃色液體之配於DCM(467.5 kg, 6.2%, 203 mol)內的(S)-2,2-二甲基-4-((R)-環氧乙烷-2-基)-1,3-二氧戊烷溶液。產率：91%。

一無攙雜溶劑之樣本可以藉由蒸發且接而真空下蒸餾而以小規模予以單離。

^1H NMR (經單離的樣本, 400 MHz, d_6 -DMSO) δ 4.01 (dd, $J = 6.6, 8.2$ Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.72 (dd, $J = 5.8, 8.2$ Hz, 1H), 3.03 (ddd, $J = 2.6, 4.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 4.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 2.6, 5.0$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

v) (R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)乙醇

於41-42°C從配於二氯甲烷(465 kg, 6.2%, 200 mol)內的(S)-2,2-二甲基-4-((R)-環氧乙烷-2-基)-1,3-二氧戊烷溶液來蒸餾二氯甲烷以及以THF(129 kg)代替。於60°C持續蒸餾直到於反應器內達到規定的體積為止(235 L)。將配於THF(26.4 kg, 10%, 70 mol)內的鋁氫化鋰(LAH)溶液於22°C分劑給該反應器以及隨後於25°C攪拌大概一小時之後，GC分析顯示> 99.9%的起始材料消耗量。

以調整至控制溫度及發泡的速率、經由加料漏斗來添加小份的水。添加總計2.6公升的水(每kg LAH為1 L)。以如同水所說明的相同方式來添加氫氧化鈉溶液(2.6 kg, 15%, 每kg LAH為1L)。使用如前相同的程序再一次經由加料漏斗裝入水(7.9 L, 每kg LAH為3L)。

過濾淤漿且用THF(36 kg)清洗濾餅。濾液係於85°C之最大溫度下藉由去除THF而濃縮，直到濃縮停止為止。將2-MeTHF (129 kg)裝至該反應器，以及接而蒸餾去除溶劑以達到大概120 L的溶液體積。KF分析顯示<0.1%水。溶液經由濾筒而排出至PE-內壁圓桶以提供如澄清、淡黃色液體之(R)-1-((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基)乙醇溶液(103 kg, 27%, 187 mol)。產率：94%。

一無攙雜溶劑之樣本可以藉由蒸發且接而真空下蒸餾而以小規模予以單離。

^1H NMR (經單離的樣本, 400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm
4.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H),
3.76 (dd, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.46 (m, 1H),
1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

任擇地中間物A[(R)-1-[(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙醇]可以製備如下：

方法A：

40g (1R)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙基] 3,4,5三甲氧基苯甲酸酯(117.5 mmol)係溶解於7 rel vol (280 mL)甲醇之內。將20g 47% w/w含水的氫氧化鈉(2當量, 235

mmol)裝入至此溶液以及加熱該溶液至50°C。該反應典型於1-2 hrs之內完成以及於減壓下蒸發。裝入2-甲基-四氫呋喃(160 mL, 4rel. vol)以及令該混合物於減壓下再次蒸發以移除微量的甲醇。裝入另外的2-甲基-四氫呋喃(200 mL, 5 rel. vol)以及在過濾之前於環境溫度下攪拌生成的懸浮液歷時30分鐘。用72 mL (1.8 vol)2-甲基-四氫呋喃清洗濾餅。澄清的濾液係於減壓下再次濃縮以提供如無色油之醇。

產率：13.4g (78%)

方法B：

20g (1R)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙基]-3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯(58.76 mmol)係溶解於10 rel vol (200 mL) 2-甲基四氫呋喃之內。至將4.24 mL氯化甲基三丁基銨(75%水溶液, 11.75 mmol)接著9.89 g (58.76 mmol)的50%氫氧化鉀水溶液裝入至澄清的溶液。於50°C下攪動生成的混合物以及典型於20 hrs之內完成(<1%殘餘物起始材料)。過濾懸浮液以及澄清的濾液進一步藉由真空下蒸餾而乾燥至大概100 mL體積。過濾混合物, 用100 mL 2-甲基四氫呋喃加蓋增高以及再次濃縮至20 mL總體積。用先前使用來沖洗容器的30 mL 2-甲基四氫呋喃來稀釋(diuted)生成的澄清溶液。

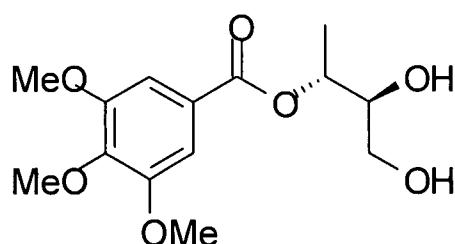
產率：配於2-甲基四氫呋喃內之50 mL的溶液, 其含有7.9g (92% th) (R)-1-[(S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙醇

一無攙雜溶劑之樣本可以藉由蒸發且接而真空下蒸餾而以小規模予以單離。

^1H NMR (經單離的樣本, 400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm
 4.77 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.0, 6.2$ Hz, 1H),
 3.76 (dd, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.46 (m, 1H),
 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

(1R)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙基]-3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯係製備如下：

[(1R,2S)-2,3-二羥基-1-甲基-丙基] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯



因產物的產率和鏡像異構物超越值很大程度的取決於溶劑和試劑內殘餘的水的位準，反應需要乾燥劑的幫助，典型為分子篩3 Ångstrom。

E-巴豆醇(20kg @ 100% w/w, 277 mol)以恆定速率於大約80分鐘的期間於大概20°C通經含有3 Ångstrom分子篩小丸(8 kg)的卡匣至乾的收集容器之內。在保持大概32分鐘之後卡匣於大約31分鐘的期間使用加壓氮來吹成澄清。大概85%輸入的E-巴豆醇回收為乾燥的E-巴豆醇。

乾燥的E-巴豆醇(20 kg @ 100% w/w, 277 mol)的溶液、酒石酸L-(+)-二異丙基(11.7 kg, 50 mol)與甲苯(167 kg)在大概-8°C下裝入異丙氧基鈦(11.8 kg, 42 mol)與甲苯(33 kg)。在至少4小時期間裝入氫過氧化異丙苯(87% w/w, 58.2 kg, 333 mol)與甲苯(78 kg)之前，攪動批料歷時大概30分

鐘。在裝入3,4,5-三甲氧基苯甲酸(2.9 kg, 13.9 mol)之前，攪動批料歷時大概2小時。接而在大概30°C下於大概1小時的期間將批料裝入至異丙氧基鈦(7.9 kg, 28 mol)、3,4,5-三甲氧基苯甲酸(47.1 kg, 222 mol)與甲苯(152 kg)的淤漿，接著用甲苯(17 kg)線沖洗。接而於大概2小時的期間裝入異丙氧基鈦(23.7 kg, 83 mol)與甲苯(40 kg)，以及接而攪動批料歷時大概3小時。冷卻批料，以及接而裝入亞磷酸三甲酯(17.2 kg, 139 mol)與甲苯(35 kg)。在用含水的鹽酸清洗兩次(10% w/w, 84 kg接而63 kg)，以及繼而用水(3 x 60 kg)清洗3次之前，批料接而溫熱至大概30°C。然後用2-甲基四氫呋喃(344 kg)清洗組合的水相。將有機相組合以及接而用水(60 kg)清洗，在真空下蒸餾至大概260 ± 40 L的批量體積之前。

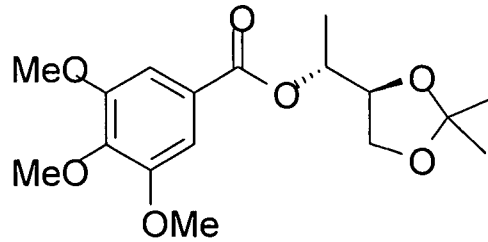
在至少30分鐘的期間裝入己烷(65 kg)之前，將溫度調至大概35°C。接而播種批料，然後於至少3小時的期間在冷卻至大概0°C之前，攪動歷時至少1小時。於至少2小時的期間裝入額外的己烷(325 kg)以及在透過過濾來單離固體之前，使淤漿熟成歷時至少另外的1小時。用己烷(2 x 130 kg)清洗固體，以及接而乾燥至恒重。產率：以100% w/w為57%。強度=93% w/w [亦含有3,4,5-三甲氧基苯甲酸(TMBA)]。

$^1\text{H NMR}$ [500 MHz, CDCl_3 , 以2,3,5,6-四氯硝苯(TCNB)作為內標準物]; δ 7.71 (s, TCNB), 7.33 (s, 殘餘的TMBA), 7.26 (s, 2H), 7.24 (s, CDCl_3), 5.13 (m, 1H), 3.89 (m,

9H), 3.73 (m, 2H), 3.63 (1H, m), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

鏡像異構物超越值：典型為97%

(1*R*)-1-[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯



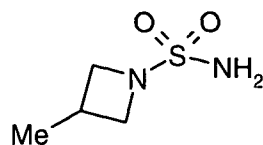
於大概30°C將對甲苯磺酸(0.6 kg, 3 mol)裝入配於2-甲基四氫呋喃(226 kg)內之[(1*R*,2*S*)-2,3-二羥基-1-甲基-丙基]3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯(43.8 kg @ 100% w/w, 146 mol, 大概97%鏡像異構物超越值)的溶液。接而於大概40分鐘的期間裝入2,2-二甲氧丙烷(38.0 kg, 365 mol)。在裝入含水的碳酸氫鉀溶液(7% w/w, 167 kg)之前，攪動批料歷時大概2.5小時。將溫度調至大概60°C，在將批料過濾至固定的容器內之前，以移除殘餘的鈦物種。移除下部的、含水相以及接而用水(131 kg)清洗批料，在真空下蒸餾至大概130 ± 20 L的體積之前。裝入異辛烷(212 kg)，以及溶液進一步真空蒸餾至大概240 ± 20 L的體積。於60°C播種批料以及接而在至少8小時的期間冷卻至大概5°C之前，攪動歷時大概1小時。在透過過濾來單離固體之前，使批料熟成歷時至少2小時。於大概-5°C用己烷(85 kg)清洗固體，以及接而乾燥至恒重。產率：以100% w/w為84%。強度 = 100% w/w。

^1H NMR [400 MHz, CDCl_3 , 以 2,3,5,6-四氯硝苯 (TCNB)]; δ 7.71 (s, TCNB), 7.28 (s, 2H), 7.24 (s, CDCl_3), 5.15 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 9H), 1.36 (m, 9H)。

鏡像異構物超越值：典型為 > 99% ee (單離的溫度可以調整，取決於起始的 [(1R,2S)-2,3,-二羥基-1-甲基-丙基] 3,4,5-三甲氧基苯甲酸酯的鏡像異構物超越值 (enantiomeric excess)，和經單離的 (1R)-1-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊烷-4-基]乙基-3,4,5三甲氧基苯甲酸酯所欲的鏡像異構物超越值。)

中間物B

3-甲基氮唑-1-磺醯胺



i) 苯甲基 3-甲基氮唑-1-基磺醯基胺甲酸酯

將乙酸異丙酯 (300 mL) 裝入至 1000 mL 的 3 頸燒瓶內且冷卻至 $-10\sim-5^\circ\text{C}$ 。於 $-5\sim-10^\circ\text{C}$ 添加氯磺醯異氰酸酯 (Sulfuriscyanatidic chloride) (44.5 mL) 接著於大約 60 分鐘的期間在 $-5\sim-10^\circ\text{C}$ 添加配於乙酸異丙酯 (60 mL) 內之苯甲醇 (50.5 mL)。混合物於 $-5\sim-10^\circ\text{C}$ 反應以及藉由 HPLC 來監測直到苯甲醇含量 < 2% 為止 (於 0C 在 1 小時之後)。乙腈 (300 mL)、3-甲基氮唑鹽酸鹽 (3-methylazetidine hydrochloride) (50 g) (中間物 C, 不論為商業上可得到的或是如以下提出的方式來製備的) 和三乙胺 (162 mL) 之混合物係於 2000 mL 的

3頸燒瓶內攪拌以及於90分鐘的期間在 $<-5^{\circ}\text{C}$ 逐滴添加配於乙酸異丙酯(360 mL)內之中間物苯甲基氯磺醯基胺甲酸酯溶液至此。允許混合物溫至RT過夜。以乙酸使反應驟冷以及將pH調整至4~5。分離該混合物以及用乙酸異丙酯(500 ml)清洗水相且接而分離。將有機相組合且用10%鹽水(2x120 ml)清洗、用無水硫酸鎂乾燥、過濾且用乙酸異丙酯(30 ml)清洗濾餅以及過濾以提供如紅色油之附標題產物(145 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.43 (s, 1H), 7.57 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 1.22 - 1.11 (d, 3H)。

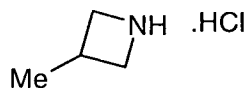
ii) 3-甲基氮唑-1-磺醯胺

將劃分至2個反應器之內的步驟(i)之附標題產物(132 g)添加至配於乙醇(1000 mL)內的10% Pd/C (4.94 g)攪拌溶液之內。混合物於3.00巴氫化歷時16小時。使溶劑蒸發以提供粗產物。粗產物係藉由矽石閃蒸層析法來純化，於配於二氯甲烷內之30%乙酸乙酯洗提(用 KMnO_4 來染色)。將純餾份蒸發至乾燥以提供如白色固體之附標題產物(60.3 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.36 - 3.24 (m, 2H), 2.59 - 2.46 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

中間物C

3-甲基氮唑鹽酸鹽



i) 3-羥基氮坦-1-甲酸苄酯

溶解於THF(170 mL)內的氮坦-3-醇(azetidin-3-ol) (14.7 g)溶液和水(85 mL)係於氮氣下用碳酸鉀(37.1 g)來處理。混合物在冷卻至0°C之前於RT攪拌歷時30分鐘以及於0°C在30分鐘的期間逐滴添加氯甲酸苄酯(benzyl carbonochloridate) (20.0 mL)。生成的混合物於20°C攪拌歷時60小時。用水(150 mL)稀釋反應混合物，以及用乙酸乙酯(200 mL)予以再萃取。有機物係於硫酸鎂上乾燥、過濾及蒸發以提供如無色油之粗產物。粗產物係藉由矽石閃蒸層析法來純化，於配於異己烷內之50%乙酸乙酯至100%乙酸乙酯洗提。將純餾份蒸發至乾燥以提供如無色油之附標題產物(19.40 g，69.8%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 - 7.28 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.70 - 4.54 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 6.7, 9.9$ Hz, 2H), 3.89 (dd, $J = 4.4, 10.0$ Hz, 2H), 2.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H)。

ii) 3-氧氮坦-1-甲酸苄酯

配於DMSO(100 mL)內之步驟(i)之附標題產物(17.9 g)的溶液在15分鐘的期間於0°C逐滴添加至吡啶三氧化硫(44.7 g)的溶液和配於DMSO(200 mL)內之三乙胺(39.3 mL)(輕微的放熱至5°C)。在5分鐘之後將混合物溫至RT以及攪拌歷時16小時。該混合物傾注至冰/水之內以及用乙酸乙

酯予以萃取2次。組合的有機物係用鹽水清洗、於硫酸鈉上乾燥且於真空中濃縮以提供粗產物。粗產物係藉由砂石閃蒸層析法來純化，於100%二氯甲烷內洗提。將純餾份蒸發至乾燥以提供如淡黃色油之附標題產物(17.9 g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 - 7.31 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.78 (s, 4H)。

iii) 3-亞甲氮坦-1-甲酸苄酯

甲基三苯基溴化磷(93 g)的懸浮液和配於二乙基醚(700 mL)內之三級丁氧化鉀(29.3 g)於RT攪拌歷時20分鐘以及於氮氣下 35°C 加熱歷時1小時。亮黃色的混合物係於 35°C 在1小時期間用配於二乙基醚(200 mL)內之步驟(ii)之附標題產物(17.9 g)來逐滴處理(形成橘色懸浮液)。生成的混合物於 35°C 攪拌歷時12小時。將該混合物冷卻且過濾通過矽藻土襯墊以及用二乙基醚清洗。濾液係用水(300 mL)清洗、於硫酸鎂上乾燥、過濾及蒸發以提供粗產物。粗產物係藉由砂石閃蒸層析法來純化，於配於異己烷內之10%乙酸乙酯至配於異己烷內之50%乙酸乙酯洗提(用 KMnO_4 來染色)。將純餾份蒸發至乾燥以提供如無色油之附標題產物(14.1)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 - 7.28 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 5.01 (m, 2H), 4.57 (t, 4H)。

iv) 3-甲基氮坦鹽酸鹽

溶解於乙醇(100 mL)之內的步驟(iii)之附標題產物(14.1 g)溶液係於氮氣下用10% Pd/C (JM型87L) (1.48 g)來

處理。生成的混合物於4.50巴氫氣壓力下在20°C攪拌歷時40小時。如此仍然附接的Cbz保護基轉移至配於乙醇(100 mL)內之碳上的氫氧化鈣(2 g)。混合物於4.50巴氫化歷時另外的24小時。該混合物過濾通過矽藻土襯墊以及濾液於冰批料(batch)內冷卻至0°C。逐滴添加配於二 烷(26.0 mL)內之4M HCl以及溶液蒸發至乾燥以提供如淡棕色油之標題產物(7.46 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 2H), 3.95 (ddd, $J = 7.4, 9.8, 11.4$ Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.85 (dt, $J = 6.7, 14.2$ Hz, 1H), 1.16 (d, 3H)。

【圖式簡單說明】

第1圖為本發明的化合物之型A的X射線粉末繞射圖；

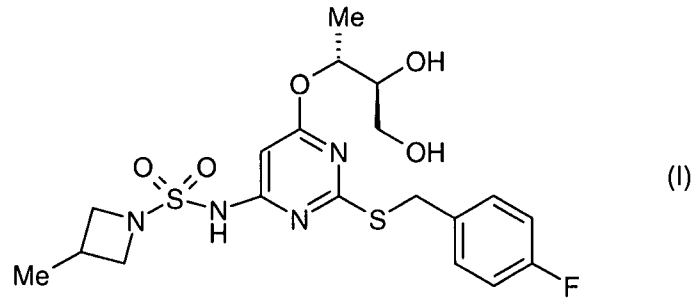
第2圖為本發明的化合物之型A的示差掃描熱析資料圖表。

【主要元件符號說明】

(無)

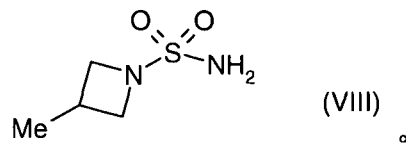
七、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其為(a)式(I)之嘧啶磺醯胺，或(b)其之藥學上可接受的鹽類：

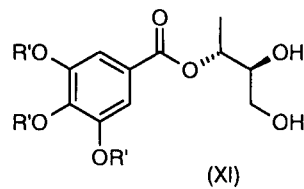


2. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第1項之化合物，以及一藥學上可接受的佐劑、稀釋劑或載劑。
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係供用於治療。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於製造供用於療法中之藥物。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係供用於治療趨化素媒介的疾病狀態。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係供用於治療氣喘、過敏性鼻炎、慢性阻塞性肺臟疾病、發炎性腸病、激躁性大腸症候群、骨關節炎、骨質疏鬆症、類風溼性關節炎或是牛皮癬。
7. 一種治療於罹患趨化素媒介的疾病或是處於該疾病風險的哺乳動物中趨化素媒介的疾病狀態的方法，其包含投藥治療上有效量的如申請專利範圍第1項之化合物至需要此治療之哺乳動物。
8. 一種如申請專利範圍第1項之化合物，其係結晶形式。

9. 如申請專利範圍第8項之結晶形式，其特徵在於使用1.5418 Å波長的X射線來測量之X射線粉末繞射圖型，其具有選自於8.5、9.7、10.6、17.1、19.9，與21.2之 2θ 值(以度計)的至少一個特徵峰。
10. 如申請專利範圍第8項之結晶形式，其特徵在於該形式具有實質如第1圖中所顯示的X射線粉末繞射圖型。
11. 一種化合物，其為(a)式(VIII)之氮坦磺醯胺(azetidine sulfonamide)，或是(b)其之鹽類：

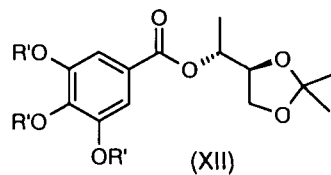


12. 一種式(XI)的化合物，或其之鹽類：



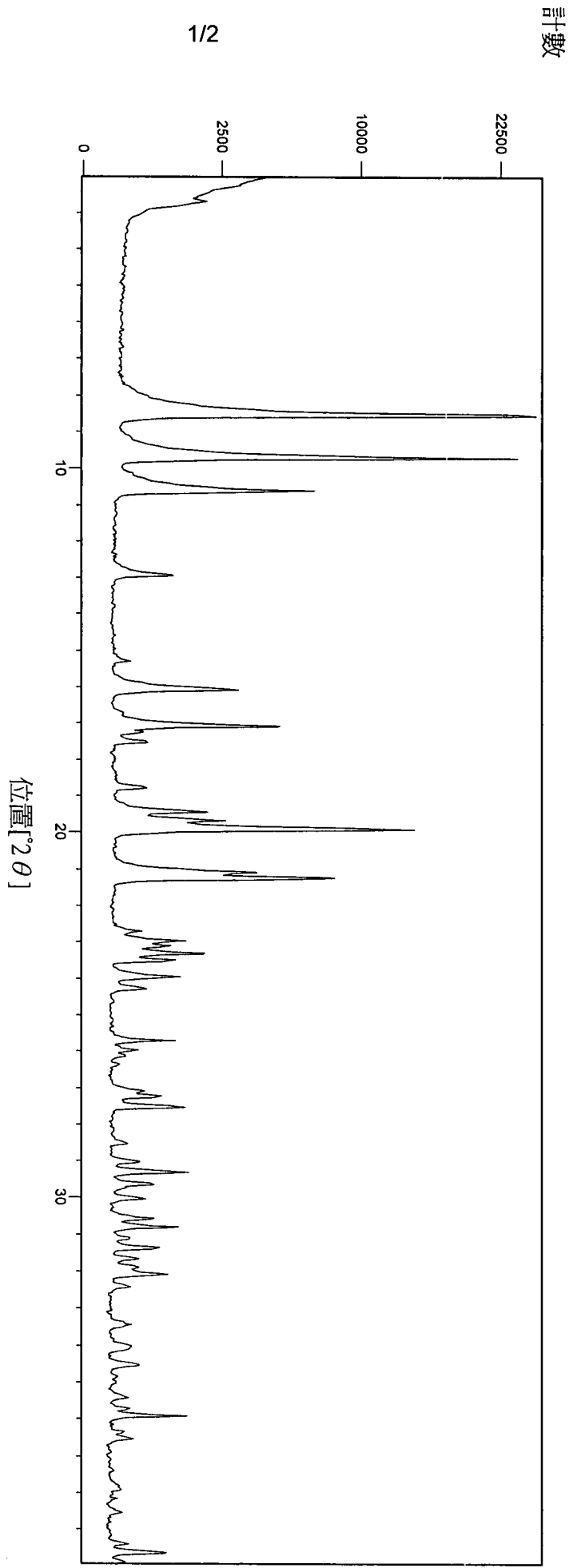
其中R'為C₁₋₆烷基。

13. 一種式(XII)的化合物，或其之鹽類：



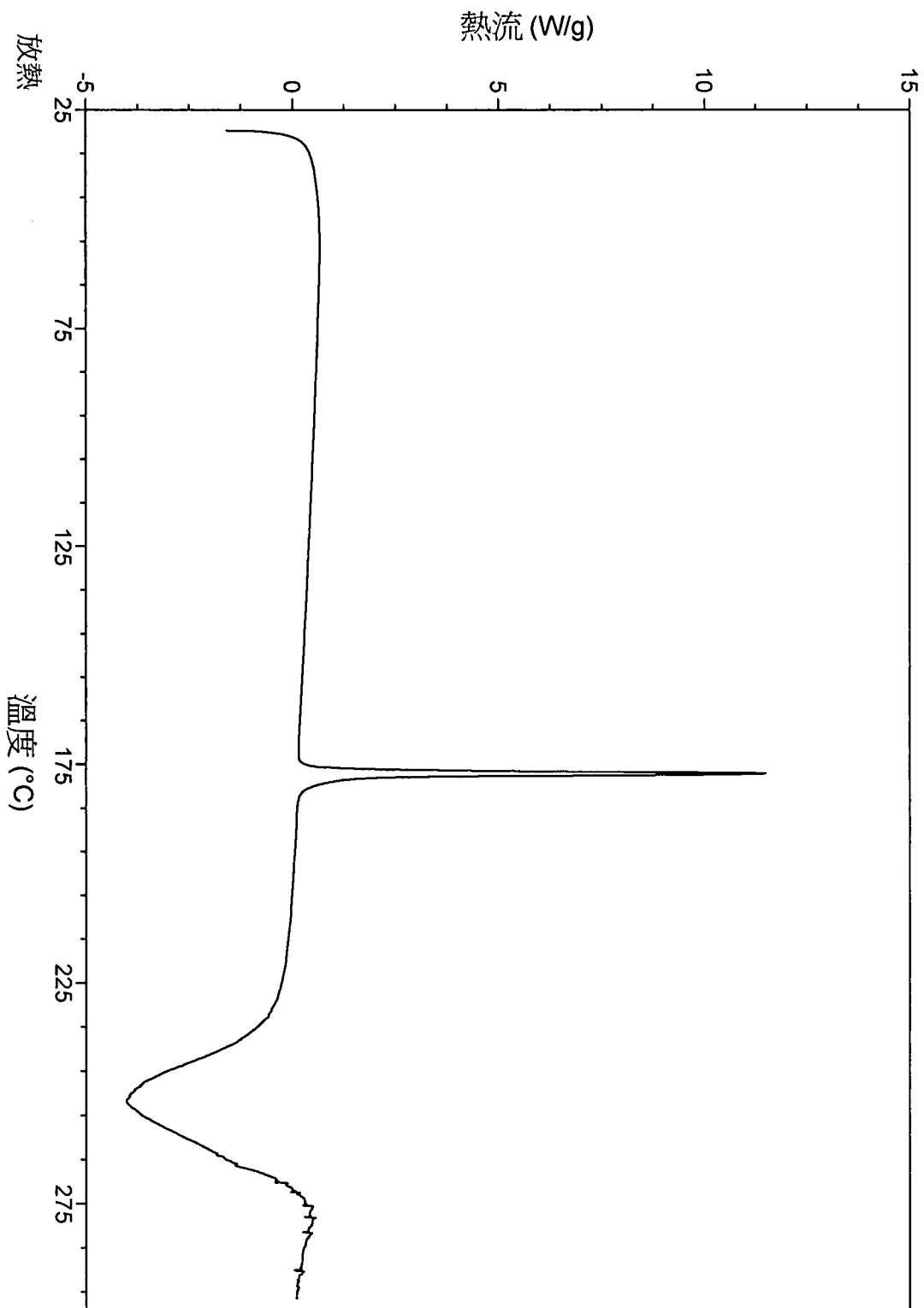
其中R'為C₁₋₆烷基。

本發明的化合物之型A的X射線粉末繞射圖



第1圖

本發明的化合物之型A的示差掃描熱析資料圖表



第2圖