

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96140767

※申請日期：96.10.30

※IPC 分類：

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

C07D 209/16 (2006.01)

C07D 413/62 (2006.01)

C07D 403/62 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

磷脂酶酵素抑制劑之液體調配物

LIQUID FORMULATIONS OF PHOSPHOLIPASE ENZYME INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, 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. 顧曼芹 / KU, MANNCHING SHERRY

2. 多納夫 法蘭西斯 A. / DONAHUE, FRANCES ANNE

3. 李 尤金 / LEE, EUGENE

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U. S. A.

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：。

☒ 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、 2006/10/31、 60/855,663

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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】

相關申請案的交叉引述

- 本申請案主張於2006年10月31日提申之美國臨時專利
5 申請案案號60/855,663的利益，其係以其之整體於本文中被
併入以作為參考資料。

發明領域

本發明係有關磷脂酶酵素，例如細胞液PLA₂，抑制劑
之液體調配物，含有其等之組成物以及其等之製造方法。

10 【先前技術】

發明背景

- 白三烯素和前列腺素是重要的發炎介體，其各以一種
不同的方式促進一種發炎反應的發展。白三烯素補充發炎
細胞，例如嗜中性白血球，至一個發炎的位置，促進此等
15 細胞的外滲以及刺激超氧化物和蛋白酶的釋放，其等損害
組織。白三烯素亦在氣喘患者經歷的過敏中扮演一個疾病
生理學上的角色{參見，如B. Samuelson等人， Science,
237:1171-76 (1987))。前列腺素係藉由增加血流而提高發炎
以及因而白血球的滲入至發炎的位置。前列腺素也使被刺
20 激誘導的痛反應成為可能。

前列腺素和白三烯素是不安定的以及不被儲存於細胞
內，但是卻對刺激反應而自花生油酸被合成[W.L. Smith,
Biochem. J., 259:315-324 (1989)]。前列腺素係藉由COX-1
和COX- 2酵素的作用而自花生油酸產生。花生油酸也是導

致白三烯素的產生之有區別的酵素途徑之基質。

花生油酸，其被提供給此等2種有區別的發炎途徑，係藉由磷脂酶A₂酵素(在下文中PLA₂)而自膜磷脂的sn-2位置被釋放。被PLA₂催化的反應據信代表脂質媒介的生合成以及發炎的前列腺素和白三烯素的產生之過程中的速率限定步驟。當PLA₂的磷脂基質是於sn-1位置中具有一個醚連接的縮醛磷脂醯膽鹼(phosphatidyl choline)類時，產生的溶血磷脂係為血小板活化因子(此後被稱為PAF)的立即前驅物，另一種有效力的發炎的介體[S.I. Wasserman, Hospital Practice, 15:49-58 (1988)]。

多數的抗發炎療法已經集中在預防前列腺素或白三烯素令其等不由此等有區別的途徑產生，但是不是其等之全部。舉例而言：依普芬(ibuprofen)、阿斯匹靈，和引朵美洒辛(indomethacin)全部都是NSAID，其係藉由COX-1/COX-2抑制作用而抑制前列腺素的產生，但是對於來自其他途徑的花生油酸之白三烯素的發炎的產生沒有效力。相反地，齊留通(zileuton)只抑制花生油酸的轉化成白三烯素的途徑，而不影響前列腺素的產生。此等廣泛使用的抗發炎劑沒有一個影響PAF的產生。

結果PLA₂的活性之直接抑制已經使人聯想到作為一種治療劑之一種有用的機制，換言之，干擾發炎反應[參見，如 J. Chang 等人，Biochem. Pharmacol., 36:2429-2436 (1987)]。

特徵在於依序且最後自細胞分泌的一種分泌訊息的存

在之一家族的PLA₂酵素已經被定序以及結構上被確定的。
 此等分泌的PLA₂具有大概14 kD的分子量以及含有7個雙硫
 鍵，其等對於活性是必需的。此等PLA₂係以大量存在於哺
 乳動物的胰、蜂毒，以及各種各樣的蛇毒中。[參見，如於
 5 Chang等人之參考文獻13-15，如上引證的；以及E.A. Dennis,
Drug Devel. Res., 10:205-220 (1987)。]然而，胰的酵素據信
 是用為一種消化功能以及，就其本身而論，於發炎介體的
 產生上應該不是重要的，其等之產生必須被嚴格地調控的。

第一個人類非胰臟的PLA₂之初級結構已經被決定。此
 10 非胰臟的PLA₂係被發現於血小板、滑液，和脾臟之內以及
 也是一種分泌的酵素。此酵素是前面提及的家族之一個成
 員。[見J.J. Seilhamer等人， J. Biol. Chem., 264:5335-5338
 (1989); R. M. Kramer等人， J. Biol. Chem., 264:5768-5775
 (1989); 以及A. Kando等人， Biochem. Biophys. Res. Comm.,
 15 163:42-48 (1989)]。然而，此酵素於前列腺素、白三烯素和
 PAF的合成上是重要的係令人懷疑的，因非胰臟的PLA₂是
 一種細胞外蛋白，其會是不易調控的，以及此等化合物之
 生合成的途徑內接下來的酵素是細胞內蛋白。並且，有證
 據指出PLA₂係藉由蛋白激酶C和G 蛋白予以調控[R. Burch
 20 和J. Axelrod, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84:6374-6378
 (1989)]，其等係為細胞液蛋白，其等必須作用於細胞內蛋
 白。非胰臟的PLA₂要作用於細胞液內會是不可能的，因高
 還原潛力會還原雙硫鍵以及令酵素去活化。

一種小鼠的PLA₂已經於小鼠的巨噬細胞細胞株內被鑑

定出，被定名為 RAW 264.7。2 mols/min/mg的一種專一活性，抵抗還原條件，係被報導為與大概60 kD的分子結合。然而，此蛋白未被純化為同質性(homogeneity)。⁵[參見，C. C. Leslie 等人， Biochem. Biophys. Acta., 963:476-492 (1988)]。如上引證的參考文獻之有關磷脂酶酵素，特別地 PLA₂，的功能之資訊係被併入本文以作為參考資料。

一種細胞液磷脂酶A₂阿伐(在下文中"cPLA₂α")也已經被鑑定以及被選殖。參見，美國專利案案號5,322,776和5,354,677，其等係以其等之整體被併入本文。此等專利的¹⁰酵素是一種細胞內的PLA₂酵素，係自其之天然來源被純化或者否則係以純化的形式被產生，其係於細胞內地作用以對發炎的刺激反應而產生花生油酸。

除數種磷脂酶酵素的鑑定之外，在特定的磷脂酶酵素的化學的抑制劑之鑑定上已經耗費許多努力，該抑制劑能¹⁵被使用來治療發炎的病況，特別地在前列腺素、白三烯素和PAF的產生之抑制均是所欲的結果時。此等抑制劑係被揭示，舉例而言：於美國專利案案號6,797,708和美國專利申請案案號11/442,199(於2006年5月26日提申)中，其之各個係以其等之整體被併入本文中以為參考資料。

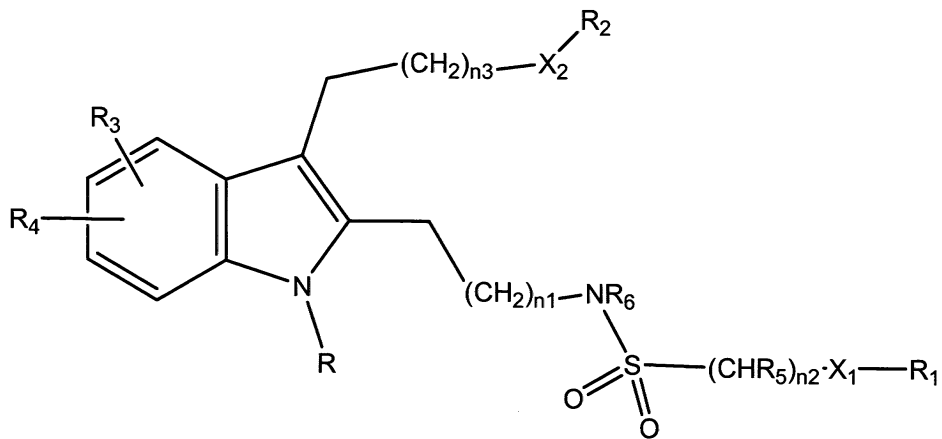
²⁰ 由於此等化合物作為藥學劑的重要性，可以看出用於遞送該等化合物的有效配方，包括具有改良的生物可利用率的那些，是很重要的，以及對於此等新配方有一種不間斷的需求。

【發明內容】

發明概要

本發明提供藥學組成物，其等包含：

a) 一藥學有效量的一種具有式I之活性藥學劑：



5

I

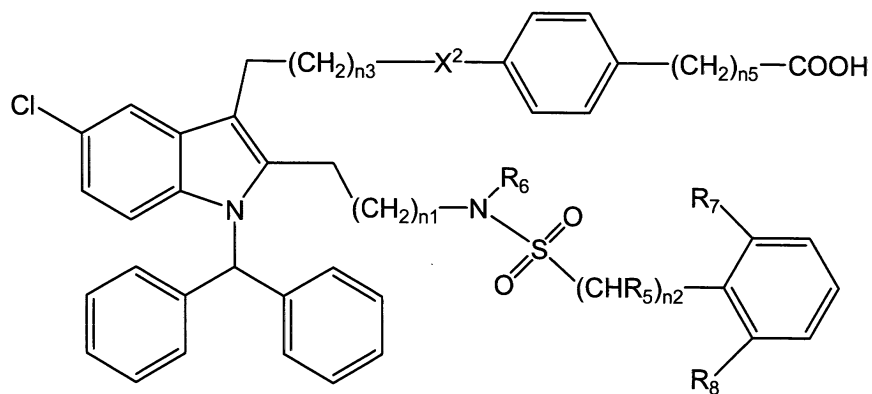
或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, X₁, X₂, n₁, n₂，和n₃係如本文中說明的方式所定義；以及

b) 一載體或賦形劑系統，其包含：一第一種助溶劑、一第二種助溶劑，一第一種稀釋劑，以及一第二種稀釋劑。

10

本發明亦提供藥學組成物，其包含：

a) 一藥學有效量的一種具有式II之活性藥學劑：



II

和其之一種藥學上可接受的鹽，其中R₅, R₆, R₇, R₈, X², n₁,

15 n₂, n₃，和n₅係如本文中說明的方式所定義；以及

b) 一載體或賦形劑系統，其包含：一第一種助溶劑、一第二種助溶劑，一第一種稀釋劑和一第二種稀釋劑。

本發明進一步提供用於製備本發明的藥學組成物和劑量形式的方法，以及該等方法的產物。

5 圖式簡單說明

第1圖係一個描繪一種如本發明的調配物在不同的pH之下的溶解剖繪的圖；

第2圖係一個描繪一種如本發明的調配物之模擬的餵食和禁食狀態媒介之中的溶解剖繪的圖。

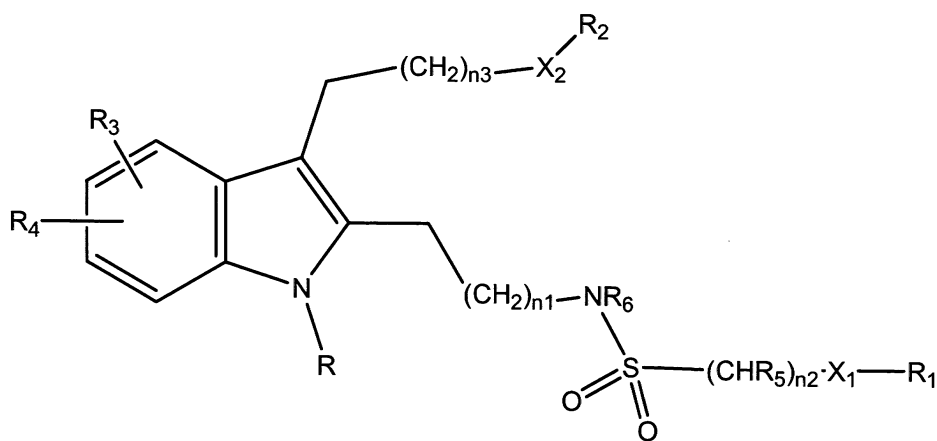
10 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明提供藥學組成物以及含有具有提高的生物可利用率之該等組成物的單位劑量形式。

於一些實施例中，該藥學組成物包含：

15 a) 一藥學有效量的一種具有式I之活性藥學劑：

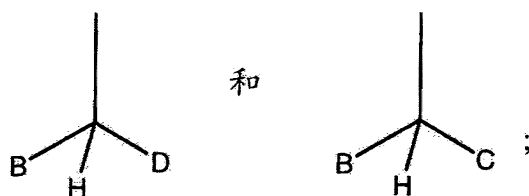


I

或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

R係選自於式 $-(\text{CH}_2)_n\text{-A}$ ， $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-A}$ ，和 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-A}$ ，

其中A係選自於以下部分：



其中

D是C₁-C₆烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₃-C₆環烷基，-CF₃，

5 或是-(CH₂)₁₋₃-CF₃；

B和C係分別地選自於：苯基，吡啶基(pyridinyl)，嘧啶基，呋喃基，噻吩基或吡咯基基團，各個選擇性地被1至3個，較佳1至2個，分別地選自於以下的取代基所取代：鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，
10 基，-NH₂，-N(C₁-C₆ 烷基)₂，-NH(C₁-C₆ 烷基)，-NH-C(O)-(C₁-C₆烷基)，和-NO₂，或是一個含有1或2個選自於O、N，和S的雜原子之5-或6-員雜環或是雜芳族環；或是

n是一個0至3的整數；

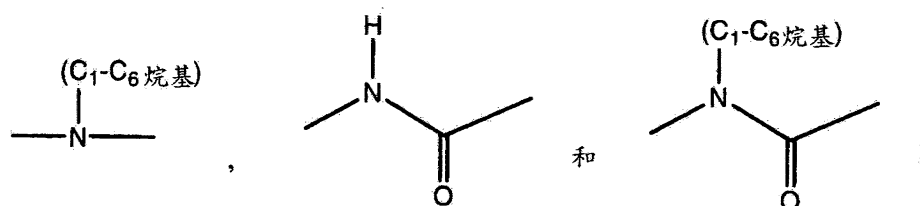
n₁是一個1至3的整數；

15 n₂是一個0至4的整數；

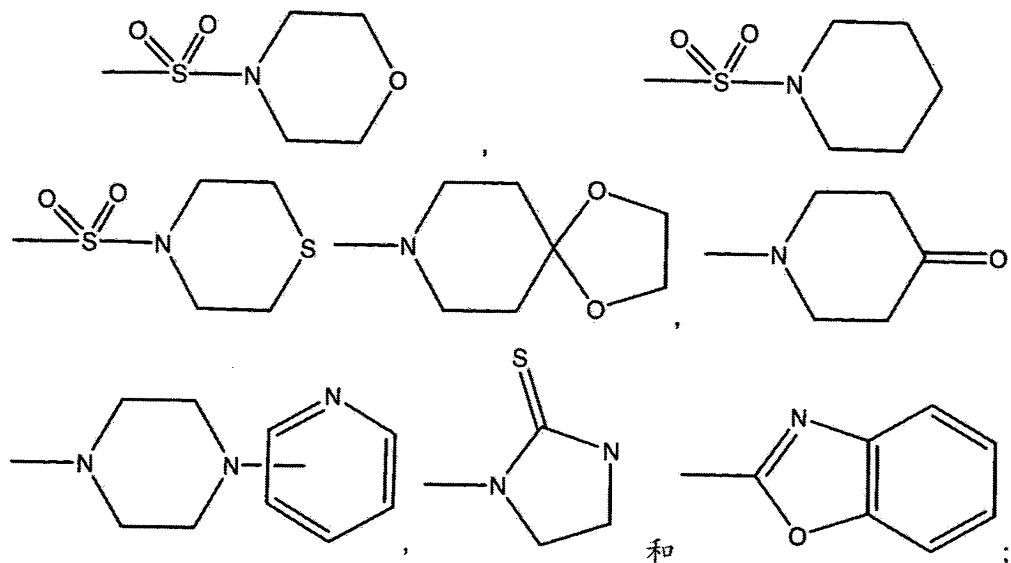
n₃是一個0至3的整數；

n₄是一個0至2的整數；

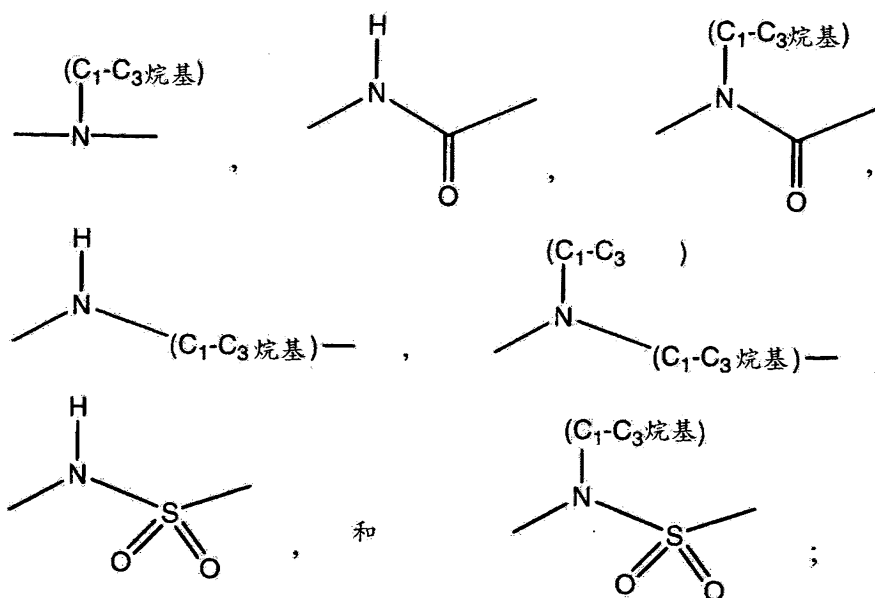
X₁係選自於一化學鍵，-S-，-O-，-S(O)-，-S(O)₂-，-NH-，
-C=C-



R_1 係選自於： C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 氟素烷基， C_3 - C_6 環烷基，四氫吡喃基，樟腦基，金剛基(adamantyl)，-CN，-N(C_1 - C_6 烷基)₂，苯基，吡啶基，嘧啶基，呋喃基，噻吩基，萘基(naphthyl)，嗎福啉基，三唑基，吡唑基，哌啶基，吡咯啶基，
 5 咪唑基，哌嗪基(piperiziny)，，硫唑啶基，硫嗎福啉基，四唑基，吲哚基，苯并呋喃基，苯并呋喃基，咪唑啶-2-亞硫醯基，7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚酮-2-基(7,7-dimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-onyl)，苯并[1,2,5]呋二唑基，2-呋-5-氮-雙環[2.2.1]庚烷基，六氫吡啶-2-酮基
 10 (piperazin-2-only)和吡咯基基團，各個選擇性地被1至3個，較佳1至2個，分別地選自於以下的取代基所取代：鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH， C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 烷氧基，-NH₂，-N(C_1 - C_6 烷基)₂，-NH(C_1 - C_6 烷基)，-NH-C(O)-(C_1 - C_6 烷基)，-NO₂，-SO₂(C_1 - C_3 烷基)，-SO₂NH₂，-SO₂NH(C_1 - C_3 烷基)，
 15 -SO₂N(C_1 - C_3 烷基)₂，-COOH，-CH₂-COOH，-CH₂-N(C_1 - C_6 烷基)，-CH₂-N(C_1 - C_6 烷基)₂，-CH₂-NH₂，吡啶基，2-甲基-噻唑基，嗎福啉基，1-氯-2-甲基-丙基， C_1 - C_6 硫烷基，苯基(進一步選擇性地被以下所取代，1或多(如，1-5，1-4，1-3，或1-2)個鹵素)，二烷基胺，-CN或是-OCF₃)，苯甲基氧基，
 20 -(C_1 - C_3 烷基)C(O)CH₃，-(C_1 - C_3 烷基)OCH₃，-C(O)NH₂，或是



X_2 係選自於： $-O-$ ， $-CH_2-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-NH-$ ， $-C(O)-$ ，



R_2 是選自於苯基，吡啶基，嘧啶基，呋喃基，噻吩基

- 5 和吡咯基基團的一環狀部分，該環狀部分係被式
 $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$ 或一種藥學上可接受的酸仿效物(acid mimic)
 或模擬物(mimetic)的1基團所取代；以及也選擇性地被1或2
 個分別地選自於以下的額外的取代基所取代：鹵素， $-CN$ ，
 $-CHO$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-OH$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_6
 10 硫烷基， $-NH_2$ ， $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ， $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，

-NH-C(O)-(C₁-C₆烷基)，和-NO₂；

R₃係選自於：H，鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，C₁-C₆硫烷基，-NH₂，-N(C₁-C₆烷基)₂，-NH(C₁-C₆烷基)，-NH-C(O)-(C₁-C₆烷基)，和-NO₂；

- 5 R₄係選自於：H，鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，C₁-C₆硫烷基，-NH₂，-N(C₁-C₆烷基)₂，-NH(C₁-C₆烷基)，-NH-C(O)-(C₁-C₆烷基)，-NO₂，-NH-C(O)-N(C₁-C₃烷基)₂，-NH-C(O)-NH(C₁-C₃烷基)，-NH-C(O)-O-(C₁-C₃烷基)，-SO₂-C₁-C₆烷基，-S-C₃-C₆環烷基，
10 基，-S-CH₂-C₃-C₆環烷基，-SO₂-C₃-C₆環烷基，-SO₂-CH₂-C₃-C₆環烷基，C₃-C₆環烷基，-CH₂-C₃-C₆環烷基，-O-C₃-C₆環烷基，-O-CH₂-C₃-C₆環烷基，苯基，苯甲基，苯甲基氧基，嗎福啉基，吡咯烷基(pyrrolidino)，哌啶基，哌嗪基(piperiziny)，呋喃基，噻吩基，咪唑基，四唑基，吡
15 咩基，吡唑啉酮基(pyrazolonyl)，吡唑基，噁唑基(oxazolyl)，和異噁唑基，此等R₄基團的各個之環係各自選擇性地被1至3個選自於以下群組的取代基所取代：鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OH，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，-NH₂，-N(C₁-C₆烷基)₂，-NH(C₁-C₆烷基)，-NH-C(O)-(C₁-C₆烷基)，-NO₂，-SO₂(C₁-C₃烷基)，-SO₂NH(C₁-C₃烷基)，-SO₂N(C₁-C₃烷基)₂，和-OCF₃；
20

各R₅分別地是H或是C₁-3烷基；

R₆是H或C₁-6烷基；以及

b) 一載體或賦形劑系統，其包含：

i) 以重量計該組成物的大約10至大約50%的一第一

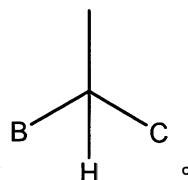
種助溶劑；

ii) 以重量計該組成物的大約5至大約50%的一第二種助溶劑；

iii) 以重量計該組成物的大約10至大約30%的一第一種稀釋劑；以及

iv) 以重量計該組成物的大約1至大約15%的一第二種稀釋劑。

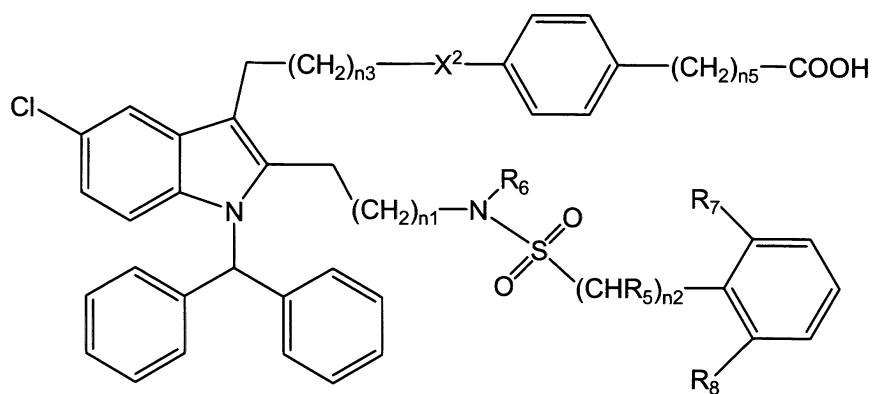
於一些實施例中， R_1 係選擇性地取代的苯基；以及



在B和C是苯基之處，R是

於一些實施例中，本發明提供藥學組成物，其等包括：

a) 一藥學有效量的一種具有式II之活性藥學劑：



II

或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

n_1 是1或2；

n_2 是1或2；

n_3 是1或2；

n_5 是0、1或2；

X^2 是 O, $-\text{CH}_2-$ 或 SO_2 ;

各 R_5 分別地是 H 或 C_{1-3} 烷基;

R_6 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

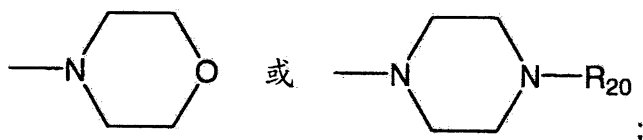
R_7 係選自於以下所構成的群組: $-\text{OH}$, 苯甲基氧基,

- 5 $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, C_{1-3} 烷氧基, 鹵素, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基), $-\text{CO}(\text{OC}_{1-3}$ 烷基), 喹啉-5-基, 3,5-二甲基異噁唑-4-基, 噻吩-3-基, 吡啶-4-基, 吡啶-3-基, $-\text{CH}_2-\text{Q}$, 以及選擇性地被 1 至 3 個分別選擇的 R_{30} 基團所取代的苯基;

R_8 係選自於以下所構成的群組: H, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$,

- 10 $-\text{OCF}_3$, C_{1-3} 烷氧基, 鹵素, $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基), $-\text{CO}(\text{OC}_{1-3}$ 烷基), 喹啉-5-基, 3,5-二甲基異噁唑-4-基, 噻吩-3-基, $-\text{CH}_2-\text{Q}$, 和被 1 至 3 個分別地選擇的 R_{30} 基團所取代的苯基;

Q 是 $-\text{OH}$, 二烷基胺,



- 15 R_{20} 係選自於以下所構成的群組: H, C_{1-3} 烷基和 $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基); 以及

R_{30} 係選自於以下所構成的群組: 二烷基胺, $-\text{CN}$ 和 $-\text{OCF}_3$;

但有條件是:

- 20 i) 當各個 R_5 是 H, R_6 是 H, n_5 是 0, 以及 R_8 是 H 時, 那麼 R_7 不能是氯;

ii) 當各個 R_5 是 H, R_6 是 H, n_5 是 0, X^2 是 O 或 $-\text{CH}_2-$, 以及 R 是 H 時, 那麼 R_7 不能是 CH_3 ;

iii) 當各個 R_5 是H，以及 R_6 是H時，那麼 R_7 和 R_8 不能都是氟；

iv) 當各個 R_5 是H， R_6 是H，以及 X^2 是O時，那麼 R_7 和 R_8 不能都是氟；

5 v) 當各個 R_5 是H， R_6 是H， X^2 是O，以及 R_8 是 NO_2 時，那麼 R_7 不能是氟；以及

vi) 當各個 R_5 是H， R_6 是H， X^2 是 SO_2 ，以及 R_8 是H時，那麼 R_7 不能是氟或氯；以及

b) 一載體或賦形劑系統，其包含：

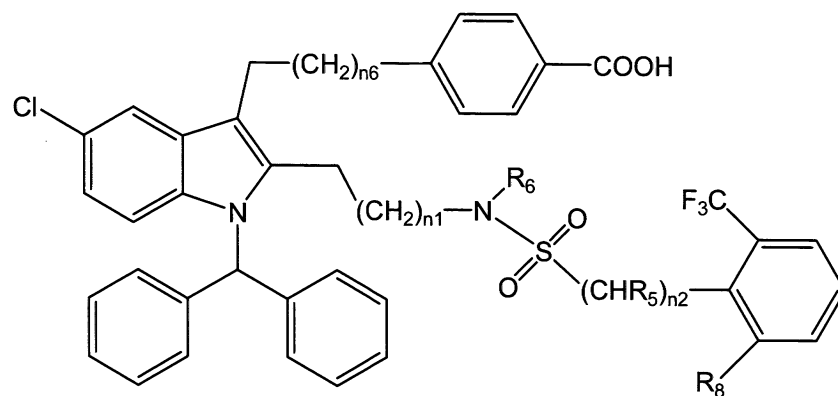
10 i) 以重量計該組成物的大約10至大約50%的一第一種助溶劑；

ii) 以重量計該組成物的大約5至大約50%的一第二種助溶劑；

15 iii) 以重量計該組成物的大約10至大約30%的一第一種稀釋劑；以及

iv) 以重量計該組成物的大約1至大約15%的一第二種稀釋劑。

於一些實施例中，式I或式II的化合物具有式III的結構：



III

或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

n_1 是1或2；

n_2 是1或2；

n_6 是1或2；

5 R_5 是H或-CH₃；

R_6 是H或C₁₋₆烷基；以及

R_8 係選自於以下所構成的群組：H, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, 鹵素, -COCH₃, -COOCH₃, 二甲基胺, 二乙胺基, 和-CN。

10 於一些另外的實施例中，式I或式II的化合物是(4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)，於本文中也被提及為4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-({[2-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基}胺)乙基]-1H-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸，或是其

15 之一種藥學上可接受的鹽。

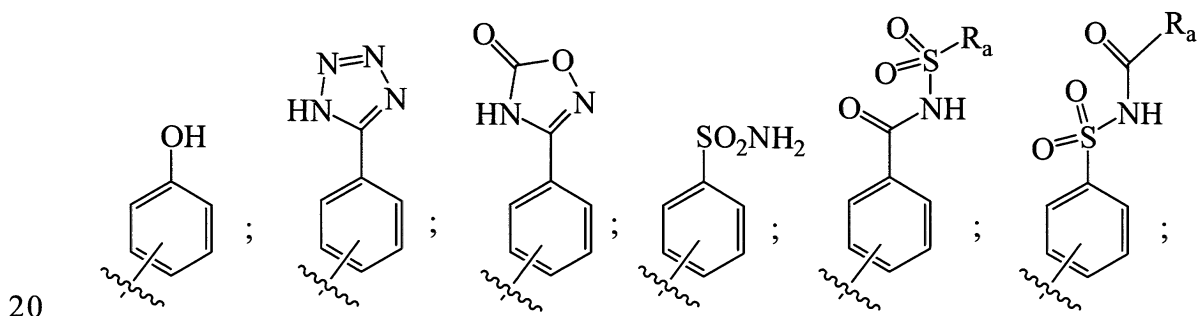
可以瞭解到，於R₁的定義中之C₁-C₆氟素烷基基團可以是具有任何數量的氟取代之1至6個碳原子的任何烷基基團，包括，但不限於：-CF₃，終止於1個三氟甲基基團的1至6個碳原子之烷基鏈，-CF₂CF₃，等等。

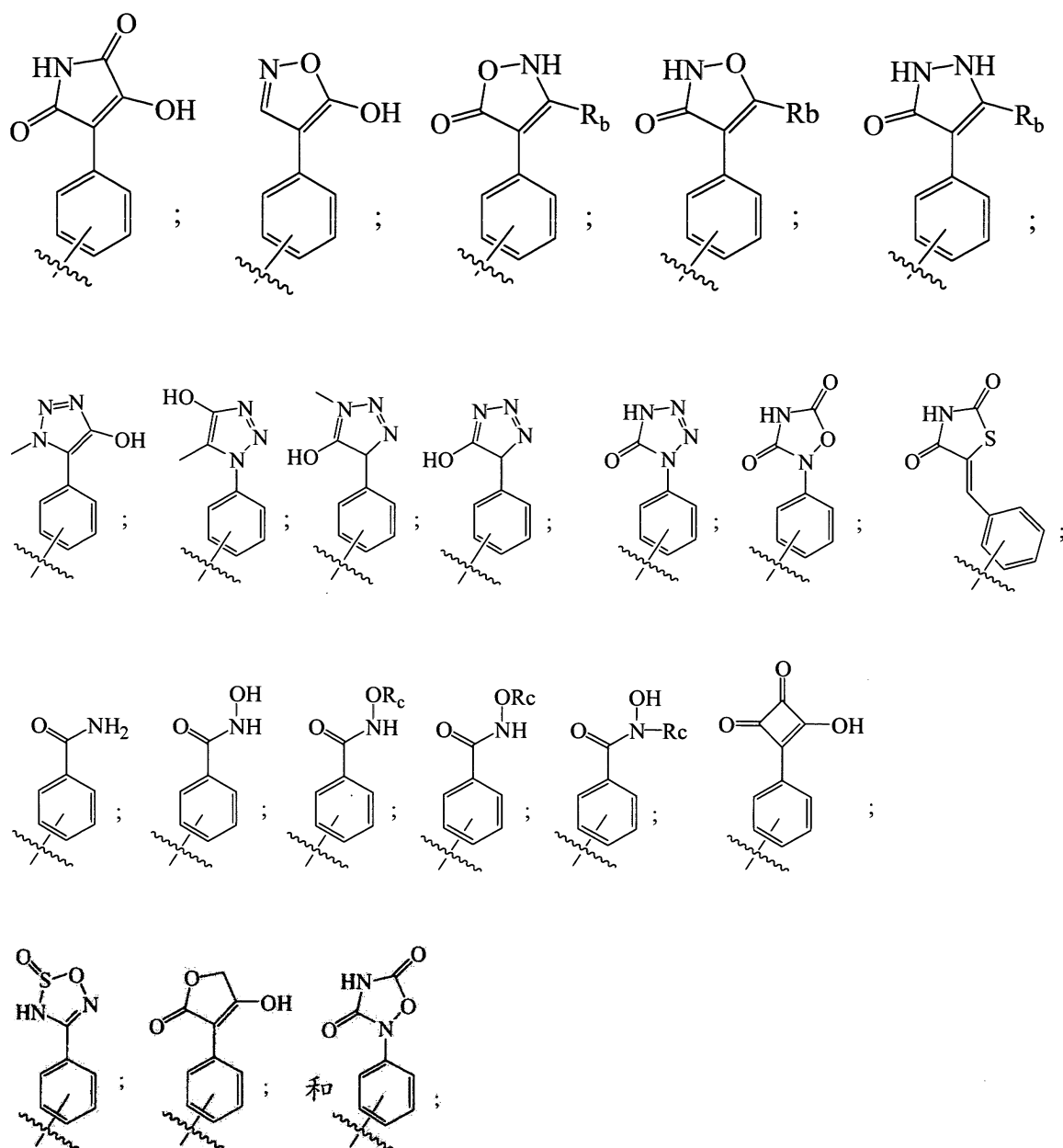
20 如本文中所使用的，術語“雜環(heterocyclic)”或“雜環基(heterocyclyl)”係提及一種飽和或部分不飽和的(非芳香族)單環、雙環、三環或是其他的多環系統，設若單環其具有1-4個環雜原子，設若雙環其具有1-8個環雜原子，或是設若三環其具有1-10個環雜原子，該等雜原子的各個係分

別地選自於：O、N，和S(以及其等之單和二氧化物，如，
 $N \rightarrow O-$ ， $S(O)$ ， SO_2 。1個環雜原子或是1個環碳能作為該雜環
 的連接至另一個部分的點。任何原子能被，如，1或多個取
 代基所取代。雜環基基團能包括，例如以及不限制：四氫
 5 哌喃基，六氫吡啶基(piperidyl)(哌啶并基(piperidino))，六
 氫吡嗪基，嗎福啉基(morpholinyl) (嗎福啉基
 (morpholino))，硫嗎福啉基(thiomorpholinyl)，吡咯啉基，
 和吡咯啶基。

術語“雜芳香族”係提及一種芳香族單環、雙環、三環，
 10 或是其他的多環烴基團，設若單環其具有1-4個環雜原子，
 設若雙環其具有1-8個環雜原子，或是設若三環其具有1-10
 個環雜原子，該等雜原子的各個係分別地選自於：O、N，
 和S(以及其等之單和二氧化物，如， $N \rightarrow O-$ ， $S(O)$ ， SO_2)。任
 何原子能被，如，1或多個取代基所取代。雜芳族環能包括，
 15 例如以及不限制：吡啶基，硫苯基(噻吩基)，呋喃基(furyl)
 (呋喃基(furanyl))，咪唑基，吡嗪基，異喹啉基，喹啉基和
 吡咯基。

於本發明的化合物中有用的藥學上可接受的酸仿效物
 或模擬物包括該等，其中 R_2 係選自於以下的群組：





- 5 其中 R_a 係選自於： $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ，苯基，和苯甲基，伴隨苯基或苯甲基基團係被選擇性地被1至3個選自於以下的基團所取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 硫烷基， $-\text{CF}_3$ ，鹵素， $-\text{OH}$ ，和 $-\text{COOH}$ ； R_b 係選自於： $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{NH}_2$ ，苯基，和苯甲基，伴隨苯基或苯甲基基團係被選擇性地被1至
- 10 3個選自於以下的基團所取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 硫烷基， $-\text{CF}_3$ ，鹵素， $-\text{OH}$ ，和 $-\text{COOH}$ ；以及 R_c 係選

自於： $-\text{CF}_3$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

於一些實施例中，本發明的藥學組成物在環境溫度下，換言之，大約 25°C ，是液體的。因此，本發明進一步包括含有本發明的組成物之劑量形式，例如，含有本發明的組成物之膠囊。

於一些實施例中，活性藥學劑係以以重量計組成物的大約0.1%至大約30%的一量存在。於一些實施例中，活性藥學劑係以重量計組成物的大約10%至大約25%的一量存在；或是以重量計組成物的大約10%至大約20%；或是以重量計組成物的大約15%至大約25%。於一些實施例中，該活性藥學劑係以以重量計組成物的大約20%的一量存在。

於一些實施例中，本發明提供含有本發明的組成物之單位劑量形式。術語“單位劑量形式”係提及合適作為用於人類的主體和其他的哺乳動物之統一的劑量之實際上分離的單位，各單位含有預計要產生所欲的治療作用之一預定數量的活性材料，連同一合適的藥學賦形劑。因此，本發明的單位劑量形式調配物包括任何方便使用的形式，包括膠囊、凝膠、口服液體，和類似物。於一些實施例中，單位劑量形式是一膠囊。

如會被認可的，本發明的單位劑量形式能提供任何合宜量的活性藥學劑。於一些實施例中，劑量形式含有，於重量的基礎上，自大約0.1 mg至大約250 mg的一量之藥學劑，例如：自大約0.5 mg至大約200 mg；或是自大約1 mg至大約150 mg；或是自大約25 mg至大約125 mg；或是自大

約75 mg至大約125 mg。於一些實施例中，劑量形式含有大約10 mg，大約25 mg，大約50 mg，大約75 mg，或是大約100 mg的藥學劑。於一些實施例中，劑量形式是含有大約500 mg的本發明的一種組成物之一膠囊，其中該組成物含有以重量計 20%的藥學劑。

如會被認可的，藥學劑於一廣大的劑量範圍內可以是有效的，以及一般係以一藥學有效量予以投藥。然而，可以瞭解到，實際上被投藥的化合物的量通常會由一醫師，依據相關的情況予以決定，包括：要被治療的病況，選擇的投藥途徑，實際投藥的化合物，個體病人的年齡、體重與反應，病人症狀的嚴重性，和類似物。

一般而言，本發明的組成物含有被溶解於一液體載體或賦形劑系統中的活性藥學劑，如本文中所說明的。本發明的液體調配物具有關於溶解度、生物可利用率和類似物之改良的性質。舉例而言，本發明的液體調配物相較於，舉例而言，式I的化合物之結晶型，或是其之鹽類，具有增加的溶解度和生物可利用率。與本發明的液體調配物有關的增加的生物可利用率具有許多的優點，包括允許較少劑量的投藥，藉此減少不利的副作用的機會以及降低個體的變化性。

如以上所說明的，本發明的藥學組成物包括一載體或賦形劑系統，其包括一第一種助溶劑、一第二種助溶劑，一第一種稀釋劑以及一第二種稀釋劑。該第一種助溶劑和該第二種助溶劑二者均可以是本技藝中已知的廣泛種類的

液體載體或賦形劑系統之助溶劑界面活性劑的任何一種，或是其之組合。合適的助溶劑包括，舉例而言，界面活性劑。

於一些實施例中，第一種助溶劑係選自於：D-阿伐-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate) (維生素E TPGS)，聚乙二醇660羥基硬脂酸酯(polyethylene glycol 660 hydroxystearate)，以及其等之混合物。於一些較佳的實施例中，第一種助溶劑包括或是由維生素E TPGS所組成。

於一些實施例中，第二種助溶劑係選自於：聚氧蓖麻油(polyoxyl castor oils)，例如，聚氧35蓖麻油；聚氧氫化蓖麻油(polyoxyl hydrogenated castor oils)，例如，聚氧氫化40蓖麻油；聚山梨醇酯，例如，聚山梨醇酯80，以及其等之混合物。於一些實施例中，第二種助溶劑包含或是由聚氧35蓖麻油所組成。於一些實施例中，第一種助溶劑包含或是由維生素E TPGS所組成以及第二種助溶劑包含或是由聚氧35蓖麻油所組成。

一般而言，第一種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約50%的一量存在。於一些實施例中，第一種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約30%至大約50%的一量存在。於一些實施例中，第一種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約40%至大約50%的一量存在。於一些實施例中，第一種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約45%的一量存在。

該第二種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約5%至大約50%的一量存在。於一些實施例中，第二種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約30%的一量存在。於一些實施例中，第二種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約15%的一量存在；或是以以重量計藥學組成物的大約5%至大約15%的一量。於一些實施例中，第二種助溶劑是以以重量計藥學組成物的大約10%的一量存在。

第一種稀釋劑與第二種稀釋劑2者均可以是本技藝中已知的、於液體載體或賦形劑系統中有用的廣泛種類的稀釋劑及/或溶劑的任何一種，或是其之組合。於一些實施例中，第一種稀釋劑係選自於：蓋普丹355(Captex[®] 355)(Abitec 股份有限公司)，辛醯己醯基聚氧甘油酯(caprylocaproyl polyoxyglyceride)，一中鏈單酸甘油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的三酸甘油酯，癸酸的三酸甘油酯，一聚乙二醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，以及其等之混合物。於一些實施例中，第一種稀釋劑包含或是由一中鏈三酸甘油酯所組成，例如以蓋普丹[®] 355的名字由Abitec 股份有限公司販售的那種。於一些實施例中，第二種稀釋劑係選自於：碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇400，三醋精(triacetin)，以及其等之混合物。於一些實施例中，第二種稀釋劑包括或是由碳酸丙烯酯所組成。於一些較佳的實施例中，第一種稀釋劑包含或是由蓋普丹[®] 355所組成，以及第二種稀釋劑包含或是

由碳酸丙烯酯所組成。

一般而言，第一種稀釋劑是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約30%的一量存在。於一些實施例中，第一種稀釋劑是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約25%的一量存在；或是以以重量計藥學組成物的大約10%至大約20%。於一些實施例中，該第一種稀釋劑是以以重量計藥學組成物的大約15%的一量存在。

第二種稀釋劑一般是以重量計藥學組成物的大約1%至大約15%的一量存在。第二種稀釋劑一般是以重量計藥學組成物的大約1%至大約15%的一量存在。於一些實施例中，該第二種稀釋劑是以重量計藥學組成物的1%至大約10%的一量存在；或以重量計藥學組成物的大約3%至大約10%；或以重量計藥學組成物的大約6%至大約10%；或以重量計藥學組成物的大約5%至大約15%。於一些實施例中，該第二種稀釋劑是以重量計藥學組成物的大約10%的一量存在。

可以瞭解到，本文中揭示的組成物之第一種助溶劑，第二種助溶劑，第一種稀釋劑與第二種稀釋劑所提到的重量百分比係為於一最終藥學組成物會包含的各組分之重量百分比，包括活性藥學劑，但是不關聯於一種單位劑量形式，或是任何表面覆蓋物，例如一膠囊。

如會被明瞭的，本發明的組成物之一些組份可以擁有多重功能。舉例而言，一假定的組份能作用為一助溶劑和一稀釋劑2者。於一些此等情況中，一假定的組份功能能被

認為是單一的，即使其之性質可以允許多重功能性。

於一些較佳的實施例中，第一種助溶劑包含或是由所組成維生素E TPGS；第二種助溶劑包含或是由聚氧35蓖麻油所組成；第一種稀釋劑包含或是由蓋普丹[®] 355所組成；
5 以及第二種稀釋劑包含或是由碳酸丙烯酯所組成。於一些此等實施例中，維生素E TPGS是以重量計組成物的大約10至大約50%的一量存在；聚氧35蓖麻油是以重量計組成物的大約10至大約50%的一量存在；蓋普丹[®] 355是以重量計組成物的大約10至大約30%的一量存在；以及碳酸丙烯酯
10 是以重量計組成物的大約1至大約10%的一量存在。

於一些另外的實施例中，第一種助溶劑係以重量計組成物的大約40%至大約50%的一量包含維生素E TPGS或是由維生素E TPGS所組成；第二種助溶劑係以重量計組成物的大約5%至大約15%的一量包含聚氧35蓖麻油或是由聚氧
15 35蓖麻油所組成；第一種稀釋劑係以重量計組成物的大約10%至大約20%的一量包含蓋普丹[®] 355或是由蓋普丹[®] 355所組成；第二種稀釋劑係以重量計組成物的大約5%至大約15%的一量包含碳酸丙烯酯或是由碳酸丙烯酯所組成；以及活性藥學劑係以重量計組成物的大約15%至大約25%的
20 一量存在。

本發明進一步提供用於製備一種藥學組成物的方法，該藥學組成物包括：

a) 一藥學有效量的一種具有式I或式II之活性藥學劑，或是其之一種藥學上可接受的鹽，如本文中所說明的；

以及

b) 一載體或賦形劑系統，其包含：

i) 以重量計該組成物的大約10至大約50%的一第一種助溶劑；

5 ii) 以重量計該組成物的大約5至大約50%的一第二種助溶劑；

iii) 以重量計該組成物的大約10至大約30%的一第一種稀釋劑；以及

10 iv) 以重量計該組成物的大約1至大約15%的一第二種稀釋劑；

該方法包含以下的步驟：

(1) 在足夠形成其之一第一種均質溶液的一溫度下混合該第一種助溶劑，該第二種助溶劑，該第一種稀釋劑與該第二種稀釋劑；

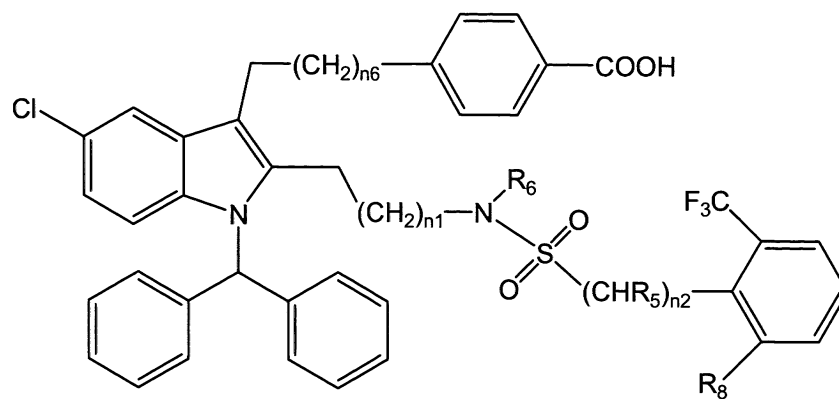
15 (2) 添加該藥學劑或其之一種藥學上可接受的鹽至該第一種均質溶液；

(3) 在足夠以溶解該藥學劑且形成一第二種均質溶液的一溫度下混合該藥學劑和該第一種均質溶液；

(4) 選擇性地冷卻該第二種均質溶液至環境溫度；以及

20 (5) 選擇性地過濾該第二種均質溶液以從該處移除未被溶解的粒子。

於一些實施例中，式I或式II的化合物具有式III：



III

其中：

n_1 是 1 或 2；

5 n_2 是 1 或 2；

n_6 是 1 或 2；

R_5 是 H 或 $-CH_3$ ；

R_6 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

R_8 係選自於以下所構成的群組：H, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$,
10 $-OCF_3$, $-OCH_3$, 鹵素, $-COCH_3$, $-COOCH_3$, 二甲基胺, 二
乙胺基和 $-CN$ ；

或是其之一種藥學上可接受的鹽。於一些另外的實施例
中，式 I 的化合物是 (4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲
基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲
15 酸)，或是其之一種藥學上可接受的鹽。

於一些實施例中，本發明的方法進一步包括放置該第
二種均質溶液的至少一部份至 1 或多個單位劑量形式之
內，如本文中所說明的。

一般而言，當混合的時候加熱該第一種助溶劑，該第
20 二種助溶劑，該第一種稀釋劑與該第二種稀釋劑是有益

的，以促進材料的混合和溶解。足夠促進混合和溶解的任何溫度均是合適的。典型地，該第一種助溶劑，該第二種助溶劑，該第一種稀釋劑與該第二種稀釋劑，當混合的時候，能被加熱至大約75°C至大約90°C的一溫度。於一些實施例中，溫度係被維持在85 +/- 5°C。

典型地，藥學劑係被添加至，以及被混合以，含有該第一種助溶劑，該第二種助溶劑，該第一種稀釋劑與該第二種稀釋劑的第一溶液內，同時提高的溫度(如，自大約75°C至大約90°C)，是被維持的。於一些實施例中，在藥學劑的添加的期間中溫度係被維持在85 +/-5°C。

於本發明的方法之一些實施例中，在進一步的加工，例如，成單位劑量形式之前，冷卻該第二種均質溶液，例如，至環境溫度是有利的。於一些例子中，過篩該第二種均質溶液以移除任何非所欲的未被溶解的粒子也可以是有利的。

一般而言，含有該第一種助溶劑，該第二種助溶劑，該第一種稀釋劑，該第二種稀釋劑和藥學劑的該第二種均質溶液係被放置於單位劑量形式之內的，如本文中所說明的。於一些實施例中，單位劑量形式是膠囊。

一般而言，被使用的助溶劑、稀釋劑和藥學劑的量將會由所欲的單位劑量形式的數目來決定。如會被明瞭的，本發明的方法能被使用來製備任何合宜數目的單位劑量形式。

本技藝中具有技術的那些人將容易地承認以上概述的

步驟，以及各組份的相對量之簡單的修飾會導致具有所欲的尺寸、效力和組成之一終產物的形成。於是，以上所說明的方法能被使用來製造本文中所說明的任何藥學組成物。於一些實施例中，該等方法係被使用來製備以下的藥學組成物：5 活性藥學劑係以以重量計組成物的大約0.1%至大約30%的一量存在；或以重量計組成物的大約0.1%至大約20%；或以重量計組成物的大約15%至大約25%；或以重量計組成物的大約20%。

本發明亦提供產物，其包括由本文中所說明的方法所製造的藥學組成物以及單位劑量形式。10

如本文中所使用的，術語“一中鏈單酸甘油酯”係提及於醯鏈(acyl chain)內具有大約8至大約18個碳原子的一單醯化甘油(monoacylglycerol)。

如本文中所使用的，“一中鏈二酸甘油酯”係提及於各醯鏈內分別地具有大約8至大約18個碳原子的一個二醯甘油(diacylglycerol)。15

如本文中所使用的，術語“一中鏈三酸甘油酯”係提及於各醯鏈內具有大約8至大約18個碳原子的一個三醯甘油(triacylglycerol)。中鏈三酸甘油酯的一實例是由Abitec股份有限公司所販售之名為蓋普丹[®] 355的。20

如本文中所使用的，術語“藥學有效量”或“治療有效量”係意指藥學組成物或是方法之各活性組份的總量，其係足以顯示一有意義的病人的益處，換言之，一生理反應或病況的治療、痊癒、預防、抑制或改善，例如一發炎的病

況或疼痛，或是此等病況的治療、痊癒、預防、抑制或改善的速率之增加。當被應用至單獨地被投藥的一各別的活性成分時，術語係僅僅提及該成分。當被應用至一組合時，術語係提及導致治療作用之活性成分的組合量，不論是被組合地、連續地或同時地投藥。

術語“藥學上可接受的”係意指不干擾該(等)活性成分的生物活性的有效性之一非毒性的材料。

與本發明的組成物有關之合適於使用的額外的許多各種各樣的賦形劑、劑量形式、助溶劑、稀釋劑/溶劑和類似物是本技藝中已知的以及係被說明於，舉例而言：*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第20版，Alfonoso R. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2000)，其係以其之整體被併入本文以作為參考資料。

實施例

A. 式I或式II的化合物的製備

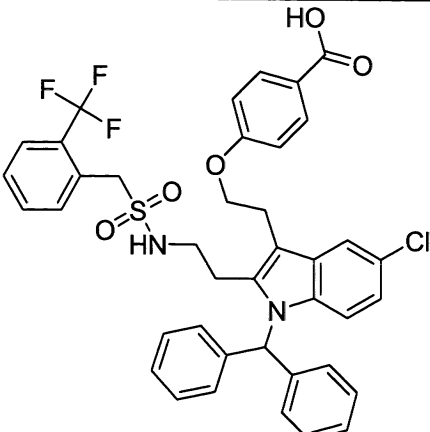
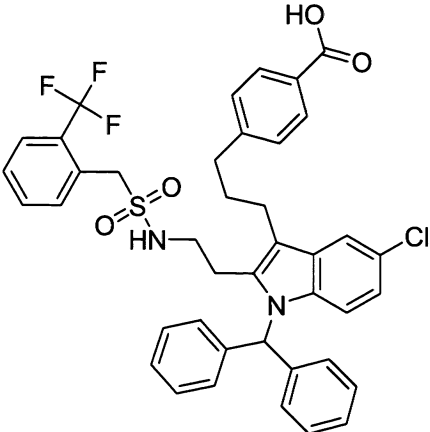
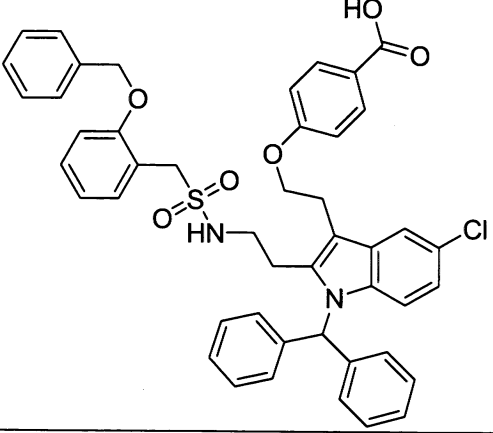
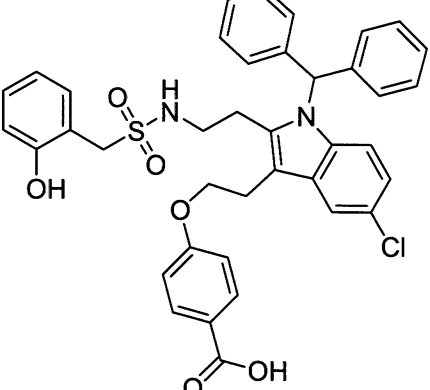
式I或式II的化合物能藉由使用本技藝中具有技術的那些人已知的標準的合成方法和程序而方便地由商業上可得的起始材料，文獻中已知的化合物，或是容易製備的中間物予以製備。有機分子的製備以及官能基轉換和操作之標準的合成方法和程序能容易地自相關的科學文獻或是本領域中的標準教科書中被得到。可以瞭解到典型的或較佳的方法條件(換言之，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力，等等)係被提供，其他的方法條件亦能被使用，

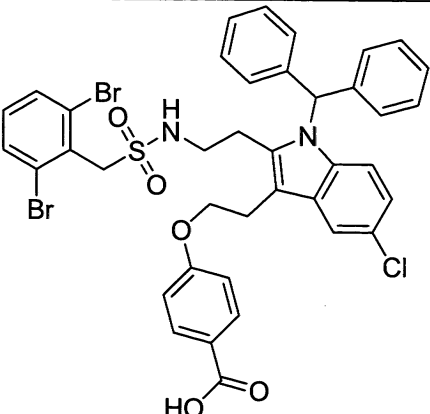
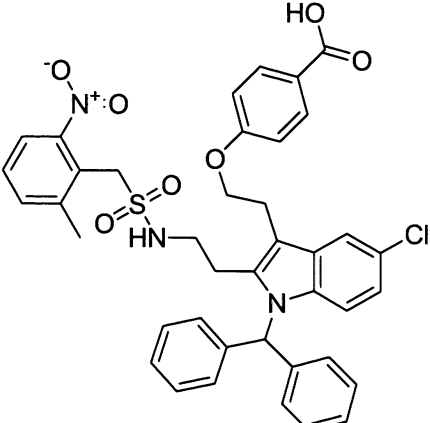
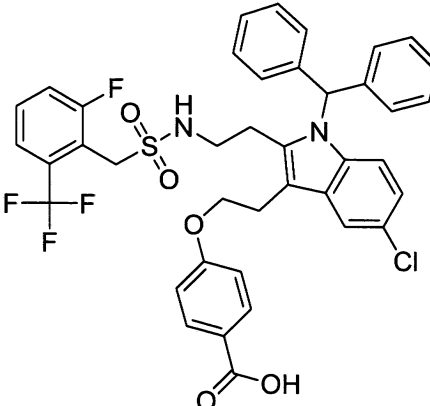
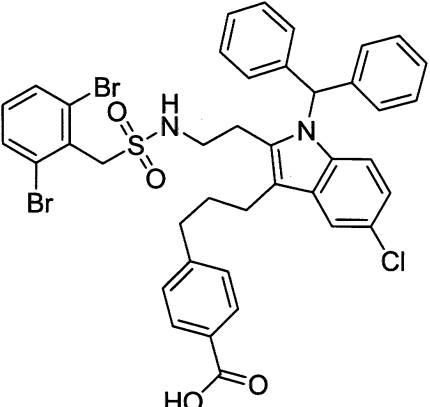
除非以其他方式陳述。最佳的反應條件可以隨著被使用的特定反應物或溶劑而變化，但是本技藝中具有技術的一個人能藉由例行的最佳化程序而決定此等條件。本技藝中具有技術的那些人會承認提出的合成的步驟之本質與順序可以為了最佳化本發明的化合物之調配物的目的而變化。

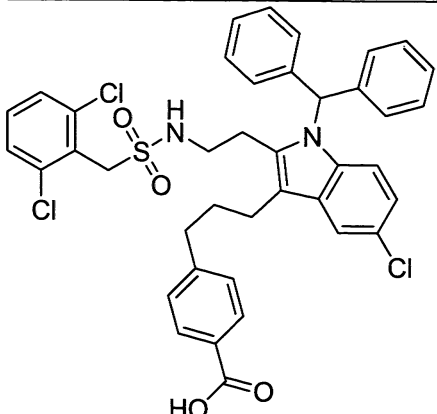
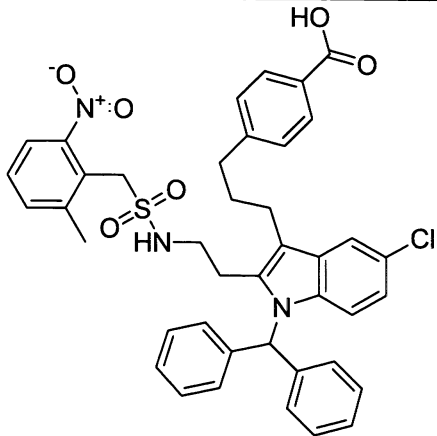
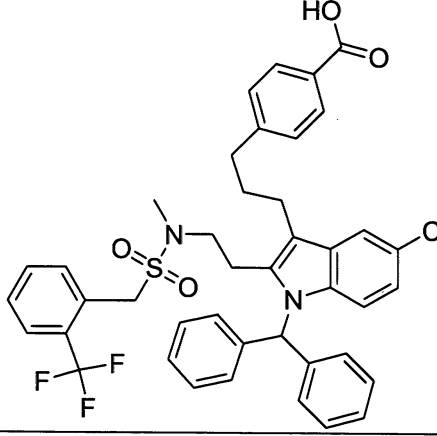
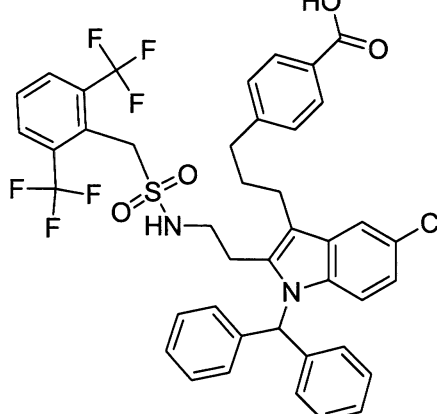
化合物的製備可能涉及各種各樣的化學基團之保護(Protection)和去保護(deprotection)。保護和去保護的需要，以及適當的保護基的選擇能容易地由本技藝中具有技術的一個人決定。保護基的化學性質能，舉例而言，於Greene, 等人， *Protective Groups in Organic Synthesis*，第4版，Wiley & Sons, 2006，中被找到，其係以其之整體被併入本文以作為參考資料。

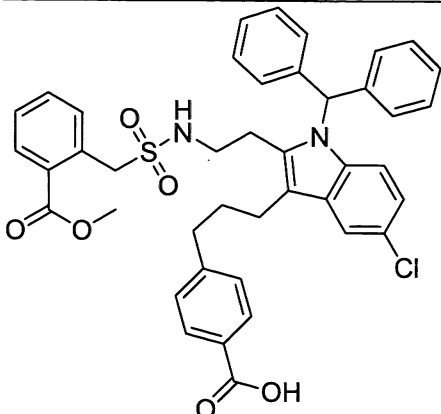
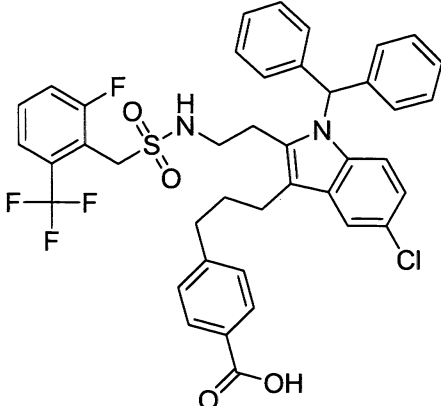
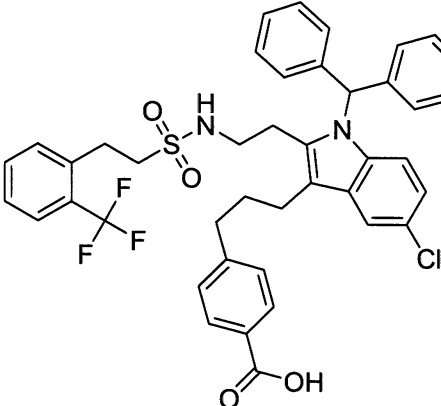
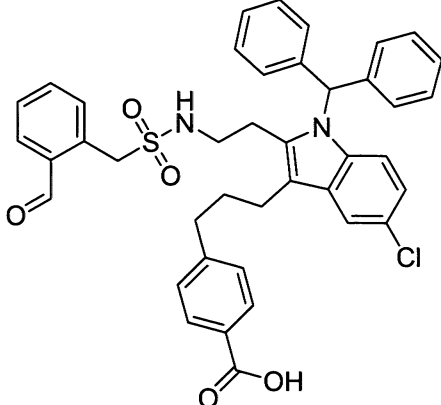
式I或式II的化合物以及合成其等之方法之實例能於以下中找到：美國專利案案號6,797,708; 6,891,065和6,984,735以及美國專利申請案案號10/930,534(於2004年8月31日提申)，10/948,004(於2004年9月23日提申)，10/989,840(於2004年11月16日提申)，11/014,657(於2004年12月16日提申)，11/064,241(於2005年2月23日提申)，11/088,568(於2005年3月24日提申)，11/140,390(於2005年3月27日提申)，11/207,072(於2005年8月18日提申)與11/442,199(於2006年5月26日提申)，其等之各個係以其等之整體被併入本文以作為參考資料。

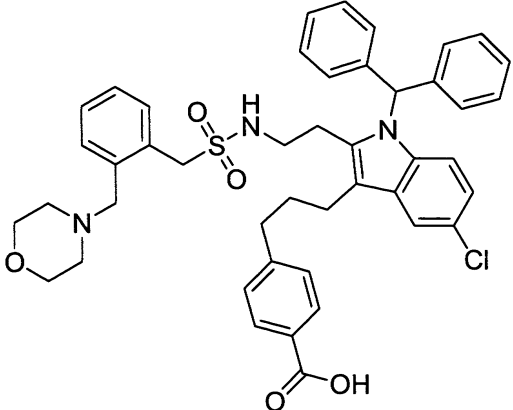
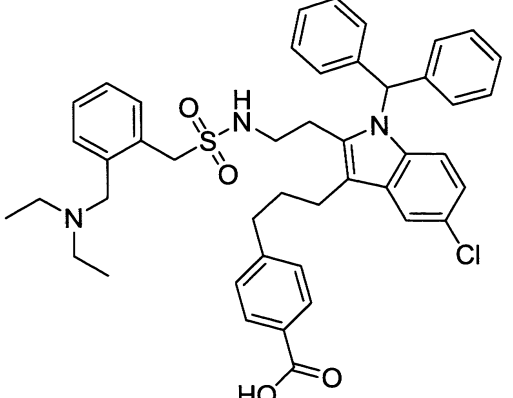
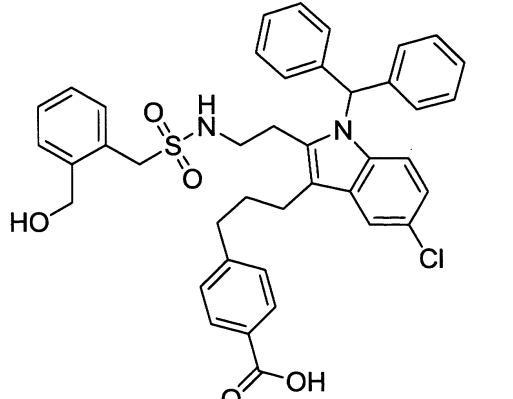
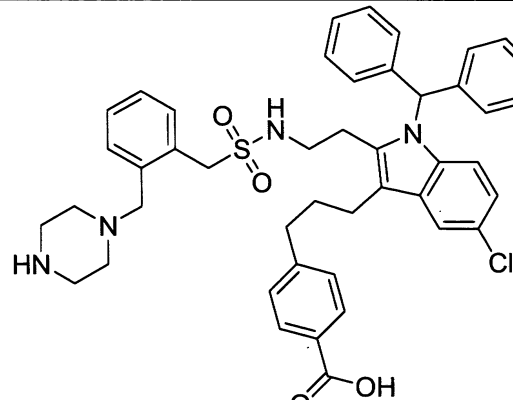
式I與式II的化合物之實例包括，但不限於：

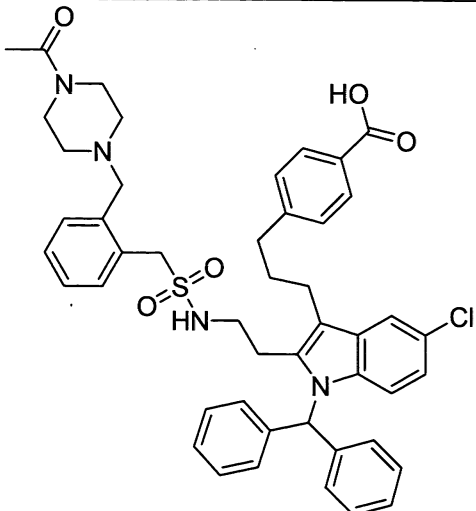
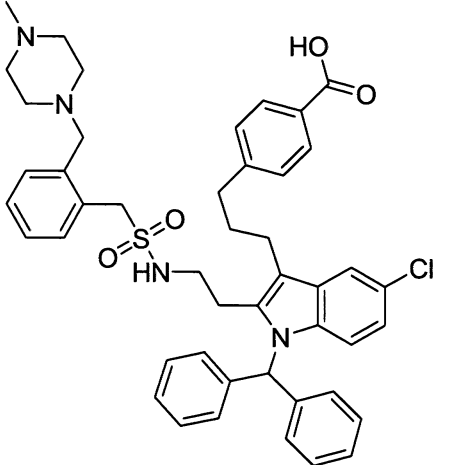
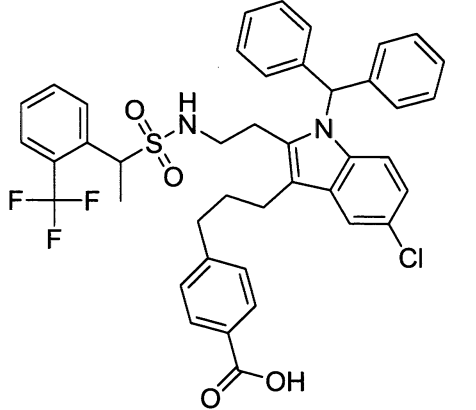
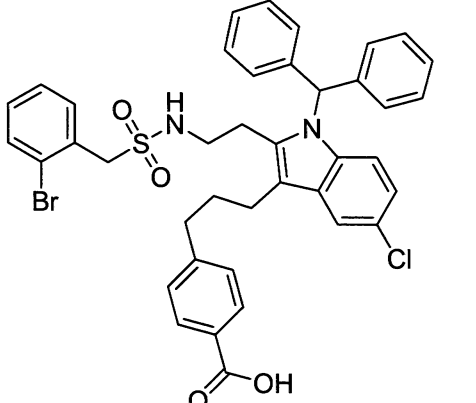
4-(2-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(三 氟 甲 基) 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基]-1<i>H</i>-吲 哚 -3-基} 乙 氧) 苯 甲 酸	
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(三 氟 甲 基) 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基]-1<i>H</i>-吲 哚 -3-基} 丙 基) 苯 甲 酸	
4-{2-[2-[2-({[2-(苯 甲 基 氧) 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基]-5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-1<i>H</i>-吲 哚 -3-基] 乙 氧} 苯 甲 酸	
4-(2-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-(2-{{[2-(羥 基 苯 甲 基) 磺 酰 基] 胺} 乙 基]-1<i>H</i>-吲 哚 -3-基} 乙 氧) 苯 甲 酸	

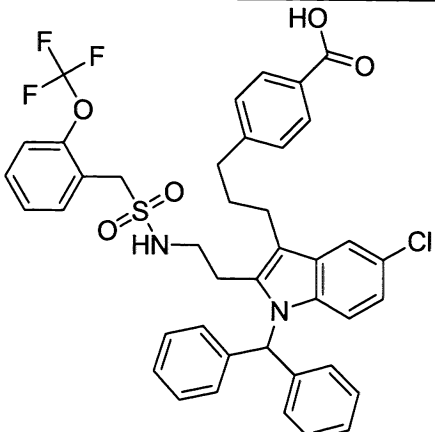
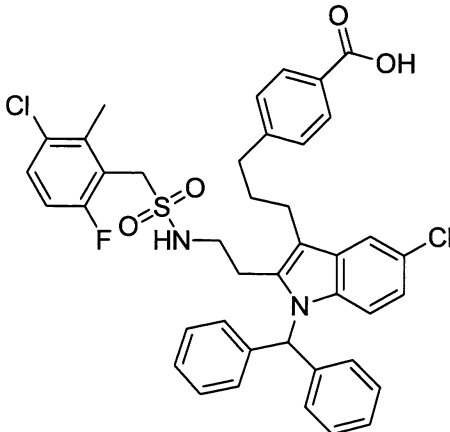
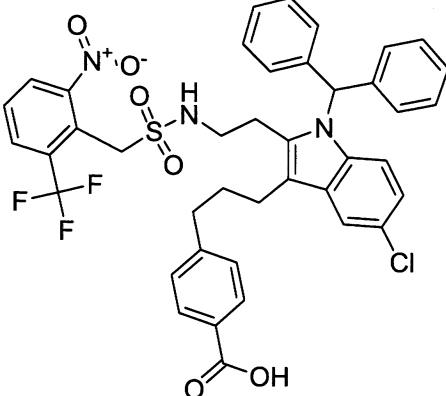
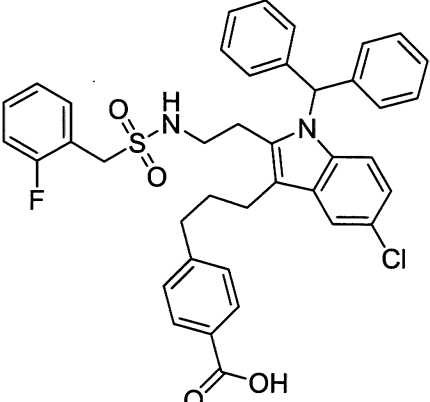
4-{2-[5-氯-2-(2-[(2,6-二溴苯基)磺酰基]胺)乙基)-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基}乙氧)苯甲酸	
4-(2-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-甲基-6-硝基-苯基甲磺酰基胺]-乙基-1<i>H</i>-吲哚-3-基}乙氧)苯甲酸	
4-(2-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-([2-氟-6-(三氟甲基)苯基]磺酰基)胺]乙基]-1<i>H</i>-吲哚-3-基}乙氧)苯甲酸	
4-{3-[5-氯-2-(2-[(2,6-二溴苯基)磺酰基]胺)乙基)-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]丙基}苯甲酸	

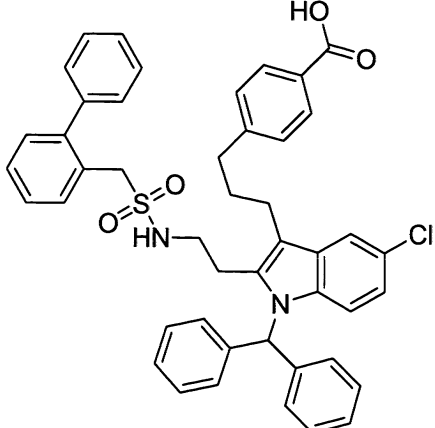
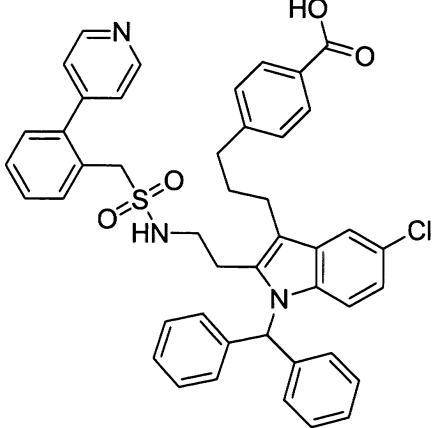
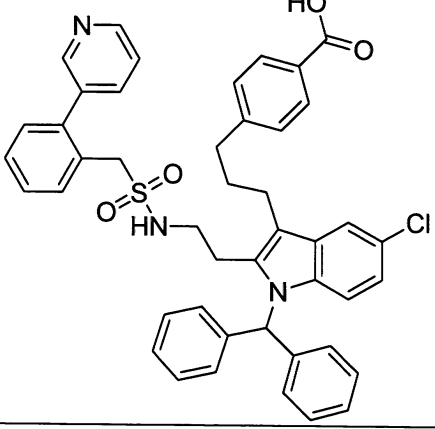
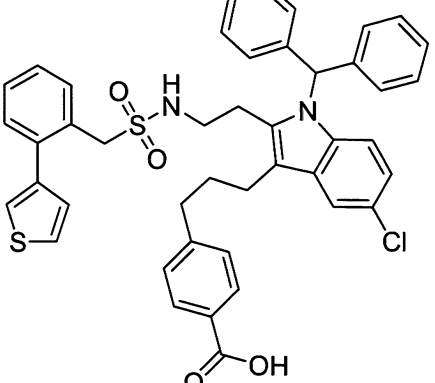
4-{3-[5-氯-2-(2-{[(2,6-二氯苯基)磺酰基]胺}乙基)-1-(二苯基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
4-(3-{1-二苯基甲基-5-氯-2-[2-甲基-6-硝基-苯基甲磺酰基胺]-乙基]-1 <i>H</i> -吡啶-3-基}丙基)苯甲酸	
4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-(甲基{2-(三氟甲基)苯基}磺酰基)胺]乙基]-1 <i>H</i> -吡啶-3-基}丙基)苯甲酸	
4-{3-[2-[2-({[2,6-雙(三氟甲基)苯基]磺酰基}胺)乙基]-5-氯-1-(二苯基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	

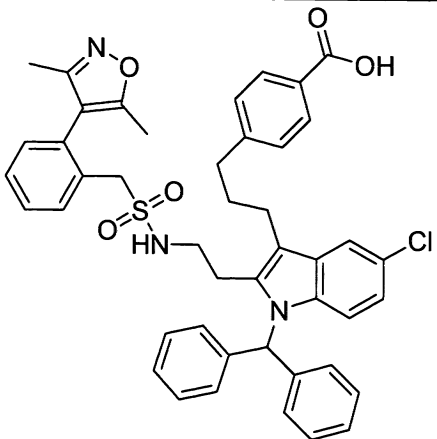
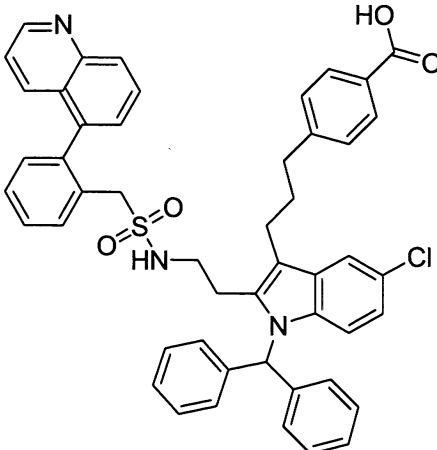
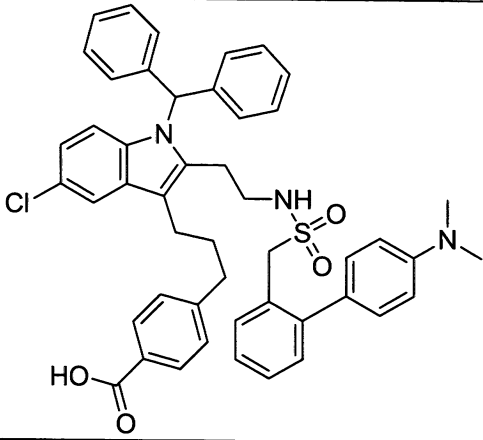
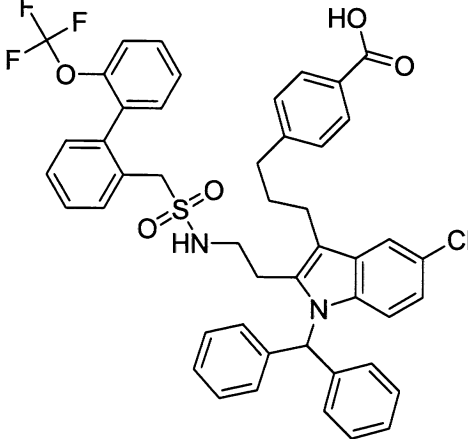
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(甲氧羰)苯甲基]磺酰基}胺)乙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸	
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-氟-6-(三氟甲基)苯甲基]磺酰基}胺)乙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸	
4-[3-(5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-{2-[(2-(2-(三氟甲基)苯基)乙基]磺酰基)胺]乙基}-1<i>H</i>-吡啶-3-基)丙基]苯甲酸	
4-{3-[5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-(2-{[(2-甲磺基苯甲基)磺酰基]胺}乙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	

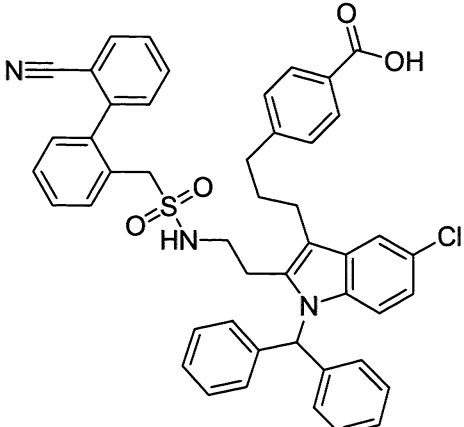
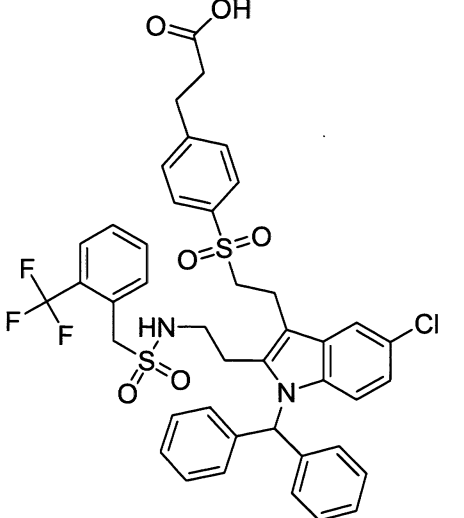
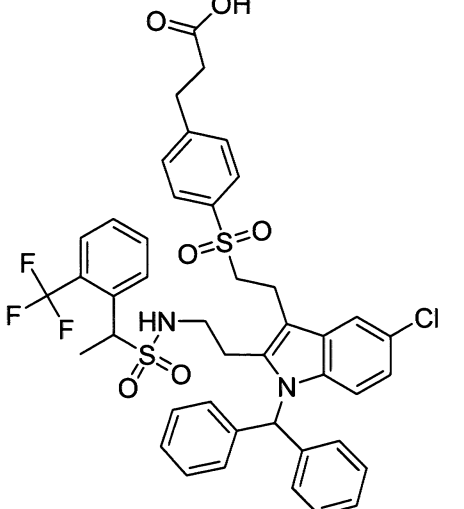
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(嗎 福 唛 -4- 基 甲 基) 苯 甲 基] 磺 醯 基 } 胺) 乙 基]-1<i>H</i>-唛 噪 -3- 基 } 丙 基) 苯 甲 酸	
4-{3-[5-氯-2-{2-[(2-(二乙胺)甲基)苯甲基]磺醯基)胺]乙基}-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-唛 噪 -3-基}丙基}苯甲酸	
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(羥 甲 基) 苯 甲 基] 磺 醯 基 } 胺) 乙 基]-1<i>H</i>-唛 噪 -3- 基 } 丙 基) 苯 甲 酸	
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(六 氫 吡 咩 -1- 基 甲 基) 苯 甲 基] 磺 醯 基 } 胺) 乙 基]-1<i>H</i>-唛 噪 -3- 基 } 丙 基) 苯 甲 酸	

4-{3-[2-{2-[(2-[(4-乙氧基六氢吡啶-1-基)甲基]苯甲基}磺酰基)胺]乙基}-5-氯-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
4-[3-(5-氯-1-(二苯基甲基)-2-{2-[(2-[(4-甲基六氢吡啶-1-基)甲基]苯甲基}磺酰基)胺]乙基}-1<i>H</i>-吡啶-3-基)丙基]苯甲酸	
4-[3-(5-氯-1-(二苯基甲基)-2-{2-[(1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基)磺酰基)胺]乙基}-1<i>H</i>-吡啶-3-基)丙基]苯甲酸	
4-{3-[2-(2-[(2-溴苯甲基)磺酰基]胺)乙基]-5-氯-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	

4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-(三 氟 甲 氧) 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基]-1 <i>H</i> -吲 哚 -3-基} 丙 基) 苯 甲 酸	
4-{3-[5- 氯 -2-(2-({[3- 氯 -6- 氯 -2- 甲 基 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基)-1-(二 苯 基 甲 基)-1 <i>H</i> -吲 哚 -3-基} 丙 基} 苯 甲 酸	
4-(3-{5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-[2-({[2-硝 基 -6-(三 氟 甲 基) 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基]-1 <i>H</i> -吲 哚 -3-基} 丙 基) 苯 甲 酸	
4-{3-[5- 氯 -1-(二 苯 基 甲 基)-2-(2-({[2- 氟 苯 甲 基] 磺 酰 基} 胺) 乙 基)-1 <i>H</i> -吲 哚 -3-基} 丙 基} 苯 甲 酸	

4-{3-[2-(2-{[(聯苯基-2-基甲基)磺醯基]胺}乙基)-5-氯-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
4-{3-[5-氯-1-(二苯基甲基)-2-(2-{[(2-吡啶-4-基苯基)磺醯基]胺}乙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
4-{3-[5-氯-1-(二苯基甲基)-2-(2-{[(2-吡啶-3-基苯基)磺醯基]胺}乙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-({[2-(3-噻吩基)苯基]磺醯基}胺)乙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸	

4-{3-[5-氯-2-[2-({2-(3,5-二甲基異呔唑-4-基)苯甲基}磺醯基)胺]乙基]-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]丙基}苯甲酸	
4-{3-[5-氯-1-(二苯基甲基)-2-(2-{{2-喹啉-5-基苯甲基}磺醯基)胺}乙基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]丙基}苯甲酸	
4-{3-[5-氯-2-{2-[({4'-(二甲基胺)聯苯基-2-基]甲基}磺醯基)胺]乙基}-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]丙基}苯甲酸	
4-[3-(5-氯-1-(二苯基甲基)-2-{2-[({2'-(三氟甲氧基)聯苯基-2-基]甲基}磺醯基)胺]乙基}-1<i>H</i>-吲哚-3-基)丙基]苯甲酸	

4-{3-[5-氯-2-[2-({[(2'-氰基聯苯基-2-基)甲基]磺醯基}胺)乙基]-1-(二苯基甲基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]丙基}苯甲酸	
3-{4-[2-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-({[2-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺)乙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}乙基)磺醯基]苯基}丙酸	
3-(4-{2-[5-氯-1-(二苯基甲基)-2-{2-[(1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]磺醯基}胺)乙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}乙基)磺醯基}苯基)丙酸	

100 mg劑量膠囊的製備

依照本發明一種500 mg單位劑量膠囊，其含有一100 mg劑量的(4-(3-{1-二苯基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1*H*-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)，係如

5 表1中說明的方式予以製備。

表 1

組份	化合物	組成物的Wt%	重量 (mg)
第一種助溶劑	維生素E TPGS	45	225
第二種助溶劑	聚氧35蓖麻油	10	50
第一種稀釋劑	蓋普丹 [®] 355	15	75
第二種稀釋劑	碳酸丙烯酯	10	50
藥學劑	(4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)	20	100

以上所說明的藥學組成物係以如下的方式被製備以供用於經由一膠囊之投藥：

- 5 1. 13.38g的維生素E TPGS，3.02g的聚氧35蓖麻油(氫化蓖麻油聚氧乙烯(Cremophor EL))，4.49g的蓋普丹[®] 355，以及3.00g的碳酸丙烯酯係被放置於一個有溫度控制能力之適當的混合器皿之內。

- 10 2. 該器皿係被加熱至85 +/- 5°C，伴隨混合，直到得到一均質溶液為止。

- 15 3. 6.12g的(4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)係被緩慢地添加至步驟2的溶液中。混合物係在85 +/- 5°C下被加熱且被混合直到化合物被溶解為止以及得到一均質溶液。

4. 形成的溶液繼而伴隨混合被冷卻至室溫。

5. 尺碼#0 膠囊接而以0.500 g的來自步驟4的完成的溶液予以填滿，以及膠囊被密封。

C. 溶解測試

4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-({[2-(三氟甲基)苯甲
基]磺醯基}胺)乙基]-1*H*-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸的溶解度
係於水、酸和鹼性條件下在室溫下予以測量。游離酸的固
有溶解度係低於HPLC之31 ng/mL的偵測限度，反之陰離子
5 具有110 ng/mL的溶解度。

溶解測試係用依據以上所說明的程序產生的100 mg效
力之膠囊予以執行。膠囊係被放置於具有pH 1 (0.1 N
HCl)、pH 6.8 (50 mM 磷酸鈉緩衝液)和pH 4.5 (mM醋酸鈉
緩衝液)之900 mL的水溶液之內。各溶液的UV吸收係在各
10 種各樣的時間點予以測量(1 mm 路徑長度, 237 nm)以及溶
解百分比係與該波長之標準反應相比較而予以計算。如第1
圖中所顯示的，發現測試的各pH之溶解的速率是相似的。

溶解測試接而用依據以上所說明的程序產生的100 mg
效力之膠囊於禁食狀態模擬的腸液(Fasted State Simulated
15 Intestinal Fluid) (FSSIF: 0.029 M KH_2PO_4 ，5 mM 牛磺膽酸
鈉，1.5 mM 卵磷脂，0.22 M KCl，pH以NaOH予以調整至
6.8) 以及餵食狀態模擬的腸液 (Fed State Simulated
Intestinal Fluid)(FeSSIF: 0.144 M 乙酸，15 mM 牛磺膽酸
鈉，4 mM 卵磷脂，0.19 M KCl，pH以NaOH予以調整至5.0)
20 內執行以模擬腸子中的餵食和禁食狀況。如第2圖中所顯示
的，於模擬的餵食相對禁食媒介中沒有可以察覺到的溶解
之增加。

D. 活體內狗暴露研究(In vivo dog exposure studies)

一種含有如本發明的4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲

基)-2-[2-([2-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基)胺)乙基]-1*H*-吡啶
 -3-基}丙基)苯甲酸之調配物係於高脂肪-餵食/禁食研究
 中、以大概12 mg/kg於狗體內予以研究。為了模擬餵食狀
 態，3隻雌性小獵犬係在以如以上的表1中所說明的100 mg
 5 劑量膠囊給藥的30分鐘之前，藉由口部強飼予以餵食一高
 脂肪飲食。血液樣本係在0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12和24小時
 被抽出。狗接而在4小時的抽血之後被餵食的每日實物配給
 量的2/3。血液樣本被儲存於冰上，於5 °C下離心，以及血
 漿被收集且儲存於-70 °C。血漿樣本係藉由LC/MS/MS予以
 10 分析以決定樣本中4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-([2-(三
 氟甲基)苯甲基]磺醯基)胺)乙基]-1*H*-吡啶-3-基}丙基)苯甲
 酸的量。

為了模擬禁食的狀態，以上的程序係以相同的3隻雌性
 小獵犬予以重複，其等在給藥之前被禁食隔夜，接而在4小
 15 時的抽血之後被餵食。餵食和禁食2者的研究之結果係被總
 結於表2中(報告的結果是來自3隻測試動物的數據之平均)。

表2

調配物	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng hr/mL)	AUC/劑量	C _{max} /劑量	生物可利用率%	餵食/禁食 AUC/劑量	餵食/禁食 C _{max} /劑量
禁食的	1999	10545	1127	213.1	5.93	3.10	2.31
餵食的	4473	29844	3200	480.8	16.84		

來自大鼠角叉菜-誘導的角爪水腫(carrageenan-induced
 paw edema)(CPE)研究之數據指出4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲
 20 基)-2-[2-([2-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基)胺)乙基]-1*H*-吡啶
 -3-基}丙基)苯甲酸之最小的有效暴露(minimum efficacious
 exposure)是1360 ng*hr/ml。表2中的數據顯示出如本發明的

調配物導致禁食的狀態之大約8倍的有效暴露，以及於餵食狀態大約22 倍的有效暴露之一暴露。此等暴露轉變成5.9和16.8的生物可利用率百分比，當相較於一種IV調配物時(15% 4-(3-{5-氯-1-(二苯基甲基)-2-[2-({2-(三氟甲基)苯甲基]磺醯基}胺)乙基]-1*H*-吡啶-3-基}丙基)苯甲酸，10% EtOH，75%聚乙二醇硬脂酸酯-15 (Solutol HS-15)，以無菌水予以稀釋至2 mg/mL用於注射)。

本文中提及的全部刊物，包括，但不限於：專利申請案、專利，和其他參考資料，係以其等之整體被併入以作為參考資料。

本文中出現的材料、方法，和實例係打算作為闡釋之用，以及不欲限制本發明的範疇。

【圖式簡單說明】

第1圖係一個描繪一種如本發明的調配物在不同的pH之下的溶解剖繪的圖；

第2圖係一個描繪一種如本發明的調配物之模擬的餵食和禁食狀態媒介之中的溶解剖繪的圖。

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明係有關磷脂酶酵素，例如細胞液PLA₂，抑制劑之液體調配物，含有其等之組成物以及其等之製造方法。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to liquid formulations of inhibitors of phospholipase enzymes, such as cytosolic PLA₂, compositions containing the same and processes for manufacture thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種藥學組成物，其包含：

a) 一賦形劑或載體系統，其包含：

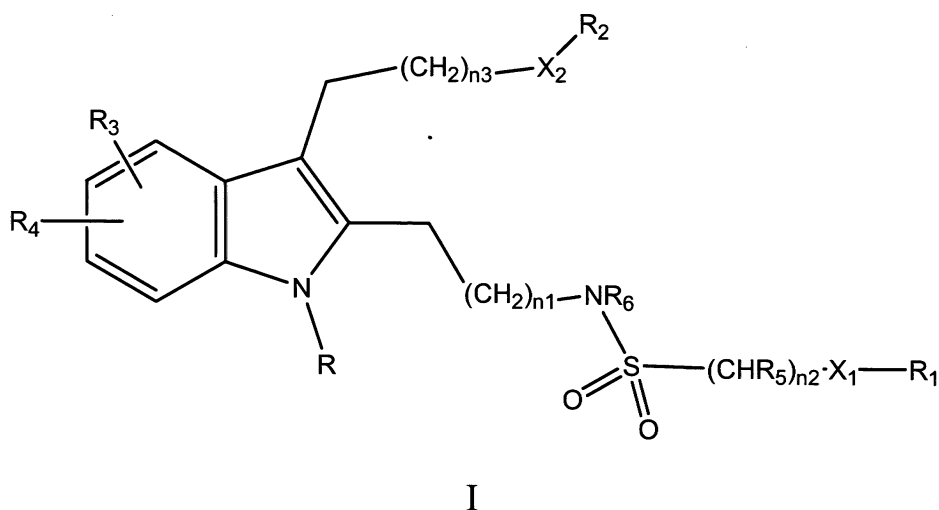
i) 以重量計該組成物的大約10%至大約50%的一量之一第一種助溶劑；

ii) 以重量計該組成物的大約5%至大約50%的一量之一第二種助溶劑；

iii) 以重量計該組成物的大約10%至大約30%的一量之一第一種稀釋劑；與

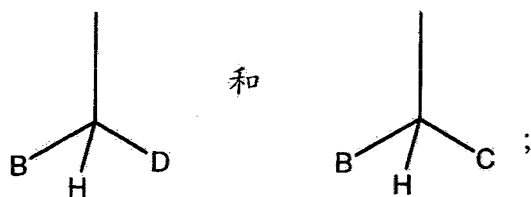
iv) 以重量計該組成物的大約1%至大約15%的一量之一第二種稀釋劑；以及

b) 一藥學有效量的一種具有式I之活性藥學劑：



或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

R 係選自於式 $-(CH_2)_n-A$ ， $-(CH_2)_n-S-A$ ，和 $-(CH_2)_n-O-A$ ，其中A係選自於以下部分：



其中

D是C₁-C₆烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₃-C₆環烷基，-CF₃，
或-(CH₂)₁₋₃-CF₃；

B和C係分別地選自於：苯基，吡啶基(pyridinyl)，
嘧啶基，呋喃基，噻吩基或吡咯基基團，各個選擇性地
被1至3個分別地選自於以下的取代基所取代：鹵素，-CN，
-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，-NH₂，
-N(C₁-C₆烷基)₂，-NH(C₁-C₆烷基)，-NH-C(O)-(C₁-C₆烷
基)，和-NO₂，或是一個含有1或2個選自於O、N，和S
的雜原子之5-或6-員雜環或雜芳族環；

n是一個0至3的整數；

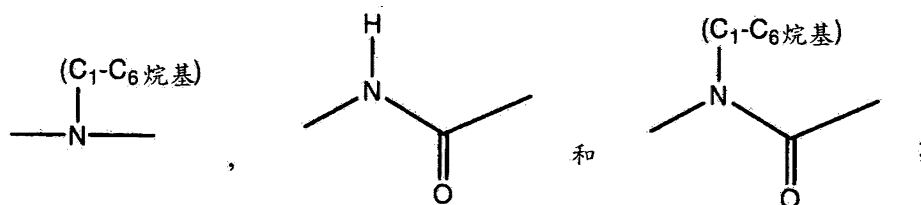
n₁是一個1至3的整數；

n₂是一個0至4的整數；

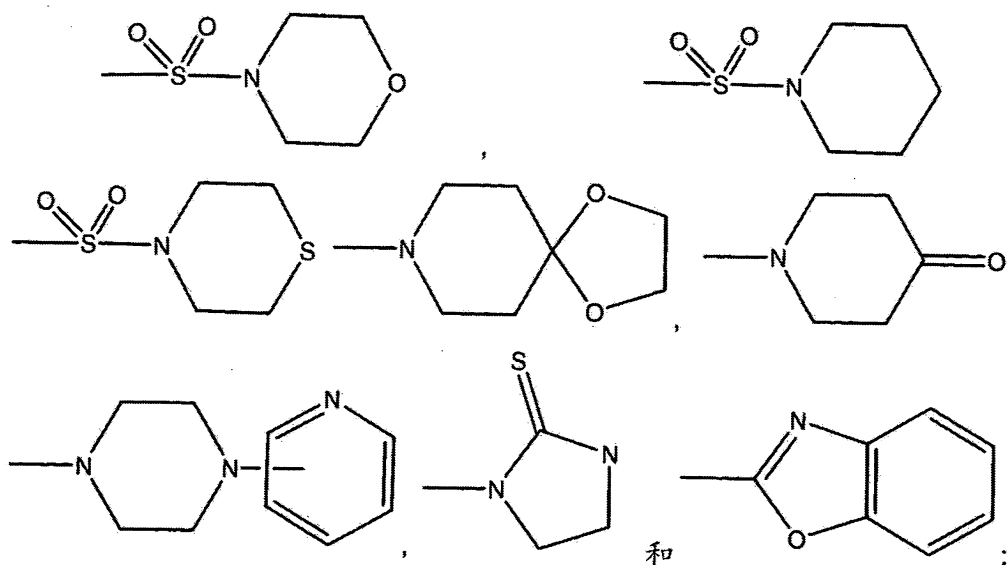
n₃是一個0至3的整數；

n₄是一個0至2的整數；

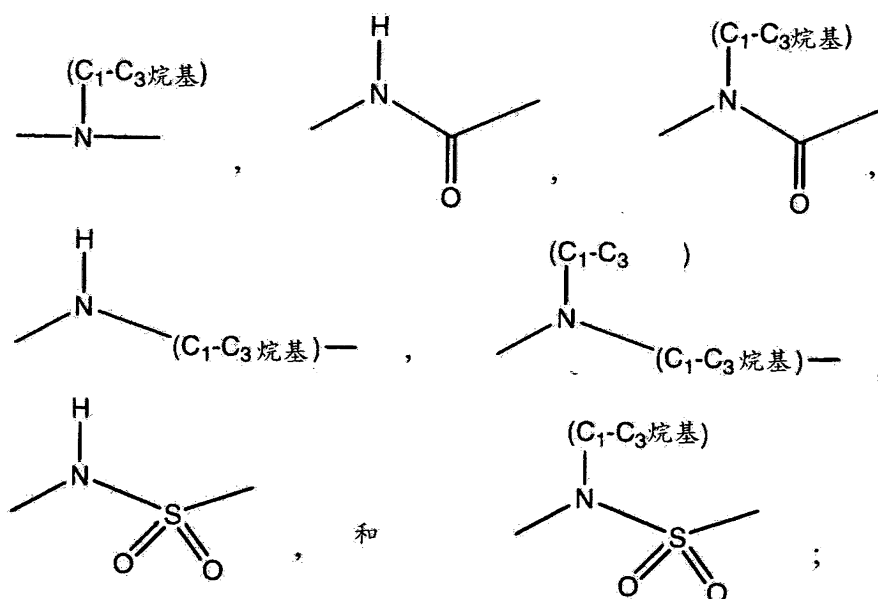
X₁係選自於一化學鍵， -S-， -O-， -S(O)-， -S(O)₂-，
-NH-， -C=C-



R_1 係選自於： C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 氟素烷基， C_3 - C_6 環烷基，四氫哌喃基，樟腦基，金剛基(adamantyl)，-CN，-N(C_1 - C_6 烷基)₂，苯基，吡啶基(pyridinyl)，嘧啶基，呋喃基，噻吩基，萘基，嗎福啉基，三唑基，吡唑基，哌啶基，吡咯啶基，咪唑基，哌嗪基(piperizinyl)，硫唑啶基，硫嗎福啉基，四唑基，吲哚基，苯并呋唑基，苯并呋喃基，咪唑啶-2-亞硫鹽基，7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚酮-2-基(7,7-dimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-onyl)，苯并[1,2,5]呋二唑基，2-呋-5-氮-雙環[2.2.1]庚烷基，六氫吡嗪-2-酮基(piperazin-2-only)和吡咯基基團，各個選擇性地被1至3個分別地選自於以下的取代基所取代：鹵素，-CN，-CHO，-CF₃，-OCF₃，-OH， C_1 - C_6 烷基， C_1 - C_6 烷氧基，-NH₂，-N(C_1 - C_6 烷基)₂，-NH(C_1 - C_6 烷基)，-NH-C(O)-(C_1 - C_6 烷基)，-NO₂，-SO₂(C_1 - C_3 烷基)，-SO₂NH₂，-SO₂NH(C_1 - C_3 烷基)，-SO₂N(C_1 - C_3 烷基)₂，-COOH，-CH₂-COOH，-CH₂-NH(C_1 - C_6 烷基)，-CH₂-N(C_1 - C_6 烷基)₂，-CH₂-NH₂，吡啶基(pyridinyl)，2-甲基-噻唑基，嗎福啉基，1-氯-2-甲基-丙基， C_1 - C_6 硫烷基，苯基(進一步選擇性地被1或多個鹵素，二烷基胺，-CN，或-OCF₃所取代)，苯甲基氧基，-(C_1 - C_3 烷基)C(O)CH₃，-(C_1 - C_3 烷基)OCH₃，-C(O)NH₂，或



X_2 係選自於： $-O-$ ， $-CH_2-$ ， $-S-$ ， $-SO-$ ， $-SO_2-$ ， $-NH-$ ， $-C(O)-$ ，



R_2 是選自於苯基，吡啶基，嘧啶基，呋喃基，噻吩基和吡咯基基團的一環狀部分，該環狀部分係被式 $-(CH_2)_{n4}-CO_2H$ 或一種藥學上可接受的酸仿效物(acid mimic)或模擬物(mimetic)的1基團所取代；以及也選擇性地被1或2個分別地選自於以下的額外的取代基所取代：鹵素， $-CN$ ， $-CHO$ ， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ ， $-OH$ ， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基， C_1-C_6 硫烷基， $-NH_2$ ， $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ ， $-NH$

(C₁-C₆烷基), -NH-C(O)-(C₁-C₆烷基), 和 -NO₂;

R₃係選自於:H, 鹵素, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆硫烷基, -NH₂, -N(C₁-C₆烷基)₂, -NH(C₁-C₆烷基), -NH-C(O)-(C₁-C₆烷基), 和 -NO₂;

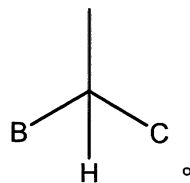
R₄係選自於:H, 鹵素, -CN, -CHO, -CF₃, -OCF₃, -OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆硫烷基, -NH₂, -N(C₁-C₆烷基)₂, -NH(C₁-C₆烷基), -NH-C(O)-(C₁-C₆烷基), -NO₂, -NH-C(O)-N(C₁-C₃烷基)₂, -NH-C(O)-NH(C₁-C₃烷基), -NH-C(O)-O-(C₁-C₃烷基), -SO₂-C₁-C₆烷基, -S-C₃-C₆環烷基, -S-CH₂-C₃-C₆環烷基, -SO₂-C₃-C₆環烷基, -SO₂-CH₂-C₃-C₆環烷基, C₃-C₆環烷基, -CH₂-C₃-C₆環烷基, -O-C₃-C₆環烷基, -O-CH₂-C₃-C₆環烷基, 苯基, 苯甲基, 苯甲基氧基, 嗎福啉基, 吡咯烷基(pyrrolidino), 哌啶基, 哌嗪基(piperizinyl), 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 四唑基, 吡嗪基, 吡唑啉酮基(pyrazolonyl), 吡唑基, 噁唑基(oxazolyl), 和異噁唑基, 此等R₄基團的各個之環係各自選擇性地被1至3個選自於以下的群組之取代基所取代: 鹵素, -CN, -CHO, -CF₃, -OH, C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, -NH₂, -N(C₁-C₆烷基)₂, -NH(C₁-C₆烷基), -NH-C(O)-(C₁-C₆烷基), -NO₂, -SO₂(C₁-C₃烷基), -SO₂NH(C₁-C₃烷基), -SO₂N(C₁-C₃烷基)₂, 和 -OCF₃;

各R₅分別地是H或C₁-3烷基; 以及

R₆是H或C₁-6烷基。

2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中

R_1 係選擇性地取代的苯基；以及



在B和C是苯基之處，R是。

3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該組成物在環境溫度下是一液體。
4. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該活性藥劑係以以重量計該組成物的大約0.1%至大約30%的一量存在。
5. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該活性藥劑係以以重量計該組成物的大約10%至大約25%的一量存在。
6. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組：維生素E TPGS (D-阿伐-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate))，聚乙二醇660羥基硬脂酸酯 (polyethylene glycol 660 hydroxystearate)，以及其等之混合物。
7. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該第一種助溶劑包含維生素E TPGS。
8. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧蓖麻油 (polyoxyl castor oils)，聚氧氫化蓖麻油 (polyoxyl hydrogenated

- castor oils), 聚山梨醇酯, 以及其等之混合物。
9. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組: 聚氧35蓖麻油, 聚氧氫化40蓖麻油, 聚山梨醇酯80, 以及其等之混合物。
 10. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第二種助溶劑包含聚氧35蓖麻油。
 11. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組: 蓋普丹355(Captex[®] 355), 一辛醯己醯基聚氧甘油酯 (caprylocaproyl polyoxyglyceride), 一中鏈單酸甘油酯, 一中鏈二酸甘油酯, 一中鏈三酸甘油酯, 辛酸的一個三酸甘油酯, 癸酸的一個三酸甘油酯, 一聚乙二醇, 丙二醇, 碳酸丙烯酯, 以及其等之混合物。
 12. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355。
 13. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組: 碳酸丙烯酯, 乙醇, 丙二醇, 聚乙二醇200, 聚乙二醇400, 三醋精(triacetin), 以及其等之混合物。
 14. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中該第二種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。
 15. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物, 其中:
 - i) 該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組: 維生素E TPGS, 聚乙二醇660羥基硬脂酸酯, 與其等之混

合物；

ii) 該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：
聚氧蓖麻油，聚氧氫化蓖麻油，聚山梨醇酯，與其等之
混合物；

iii) 該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：
蓋普丹[®] 355，一辛醯己醯基聚氧甘油酯，一中鏈單酸甘
油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的
一個三酸甘油酯，癸酸的一個三酸甘油酯，一聚乙二
醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，與其等之混合物；以及

iv) 該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：
碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇
400，三醋精，與其等之混合物。

16. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中該第一種助
溶劑包含維生素E TPGS；該第二種助溶劑包含聚氧35
蓖麻油；該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355；以及該第二
種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。

17. 一種藥學組成物，其包含：

a) 一載體或賦形劑系統，其包含：

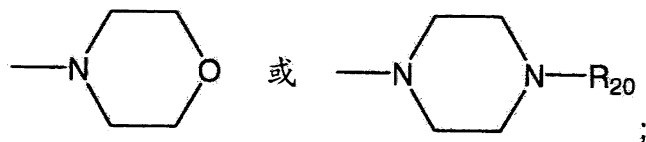
i) 以重量計該組成物的大約10%至大約50%的一
量之一第一種助溶劑；

ii) 以重量計該組成物的大約5%至大約50%的一
量之一第二種助溶劑；

iii) 以重量計該組成物的大約10%至大約30%的
一量之一第一種稀釋劑；與

-OCF₃, C₁₋₃烷氧基, 鹵素, -CO(C₁₋₃烷基), -CO(OC₁₋₃烷基), 喹啉-5-基, 3,5-二甲基異噁唑-4-基, 噻吩-3-基, -CH₂-Q, 和被1至3個分別地選擇的R₃₀基團所取代的苯基;

Q 是 -OH, 二烷基胺,



R₂₀係選自於以下所構成的群組: H, C₁₋₃烷基, 和 -CO(C₁₋₃烷基); 以及

R₃₀係選自於以下所構成的群組: 二烷基胺, -CN, 和 -OCF₃;

但有條件是:

i) 當各個R₅是H, R₆是H, n₅是0, 以及R₈是H時, 那麼R₇不能是氯;

ii) 當各個R₅是H, R₆是H, n₅是0, X²是O或-CH₂-, 以及R₈是H時, 那麼R₇不能是CH₃;

iii) 當各個R₅是H, 以及R₆是H時, 那麼R₇和R₈不能都是氟;

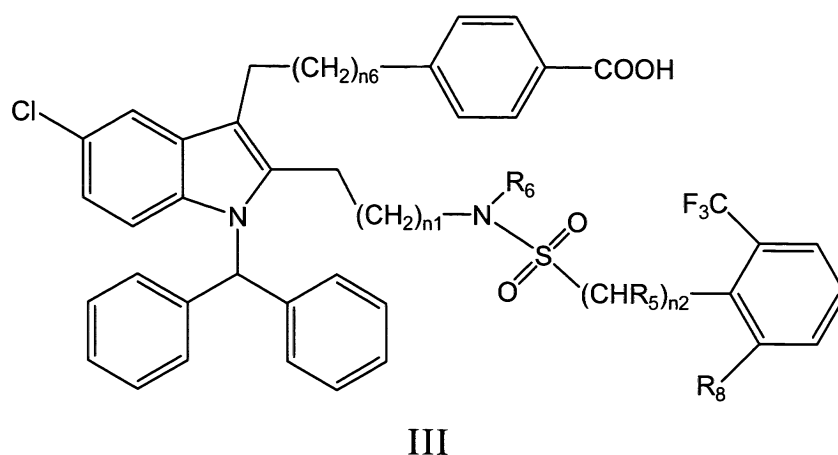
iv) 當各個R₅是H, R₆是H, 以及X²是O時, 那麼R₇和R₈不能都是氯;

v) 當各個R₅是H, R₆是H, X²是O, 以及R₈是NO₂時, 那麼R₇不能是氟; 以及

vi) 當各個R₅是H, R₆是H, X²是SO₂, 以及R₈是H時, 那麼R₇不能是氟或氯。

18. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物, 其中式II的化合

物具有式III：



其中：

n_1 是 1 或 2；

n_2 是 1 或 2；

n_6 是 1 或 2；

R_5 是 H 或 $-CH_3$ ；

R_6 是 H 或 C_{1-6} 烷基；以及

R_8 係選自於以下所構成的群組：H, $-OH$, $-NO_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, 鹵素, $-COCH_3$, $-COOCH_3$, 二甲基胺, 二乙胺基與, $-CN$ 。

19. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中式II的化合物是(4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)，或是其之一種藥學上可接受的鹽。

20. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該組成物在環境溫度下是一液體。

21. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該活性藥劑係以以重量計該組成物的大約0.1%至大約30%的一

量存在。

22. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該活性藥學劑係以以重量計該組成物的大約10%至大約25%的一量存在。
23. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組：維生素E TPGS，聚乙二醇660羥基硬脂酸酯，以及其等之混合物。
24. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第一種助溶劑包含維生素E TPGS。
25. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧蓖麻油，聚氧氫化蓖麻油，聚山梨醇酯，以及其等之混合物。
26. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧35蓖麻油，聚氧氫化40蓖麻油，聚山梨醇酯80，以及其等之混合物。
27. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第二種助溶劑包含聚氧35蓖麻油。
28. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：蓋普丹[®] 355，一辛醯己醯基聚氧甘油酯，一中鏈單酸甘油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的一個三酸甘油酯，癸酸的一個三酸甘油酯，一聚乙二醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，以及其等之混合物。
29. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355。

30. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇400，三醋精，以及其等之混合物。
31. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第二種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。
32. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中：
- i) 該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組：維生素E TPGS，聚乙二醇660羥基硬脂酸酯，與其等之混合物；
 - ii) 該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧蓖麻油，聚氧氫化蓖麻油，聚山梨醇酯，與其等之混合物；
 - iii) 該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：蓋普丹[®] 355，一辛醯己醯基聚氧甘油酯，一中鏈單酸甘油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的一個三酸甘油酯，癸酸的一個三酸甘油酯，一聚乙二醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，與其等之混合物；以及
 - iv) 該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇400，三醋精，與其等之混合物。
33. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中該第一種助溶劑包含維生素E TPGS；該第二種助溶劑包含聚氧35蓖麻油；該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355；以及該第二

種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。

34. 如申請專利範圍第17項之藥學組成物，其中：

i) 該第一種助溶劑係以重量計該組成物的大約40%至大約50%的一量包含維生素E TPGS；

ii) 該第二種助溶劑係以重量計該組成物的大約5%至大約15%的一量包含聚氧35蓖麻油；

iii) 該第一種稀釋劑係以重量計該組成物的大約10%至大約20%的一量包含蓋普丹[®] 355；

iv) 該第二種稀釋劑係以重量計該組成物的大約5%至大約15%的一量包含碳酸丙烯酯；以及

v) 該活性藥學劑係以重量計該組成物的大約15%至大約25%的一量存在。

35. 一種藥學劑量形式，其包含如申請專利範圍第17-34項中任一項之一組成物。

36. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該劑量形式是一膠囊。

37. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該活性藥學劑係以自大約0.1 mg至大約250 mg的一量存在於該劑量形式內。

38. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該活性藥學劑係以自大約0.5 mg至大約200 mg的一量存在於該劑量形式內。

39. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該活性藥學劑係以自大約1 mg至大約150 mg的一量存在於該劑

量形式內。

40. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該活性藥學劑係以自大約25 mg至大約125 mg的一量存在於該劑量形式內。

41. 如申請專利範圍第35項之藥學劑量形式，其中該活性藥學劑係以自大約75 mg至大約125 mg的一量存在於該劑量形式內。

42. 一種用於製備一藥學組成物的方法，該藥學組成物包含：

a) 一載體或賦形劑系統，其包含：

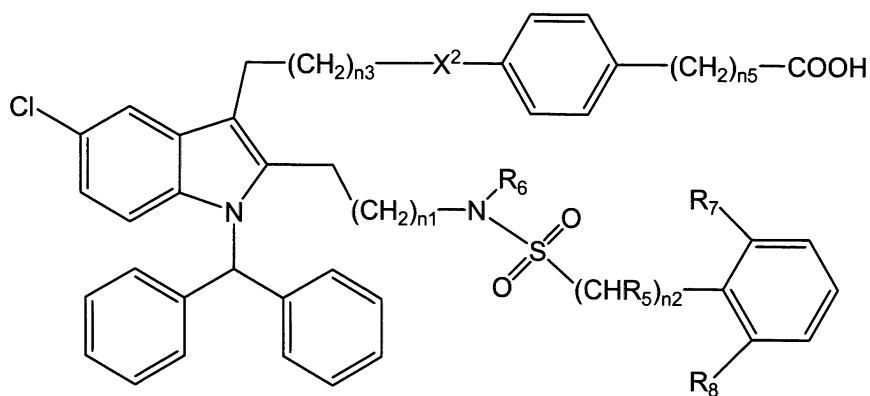
i) 以重量計該組成物的大約10%至大約50%的一量之一第一種助溶劑；

ii) 以重量計該組成物的大約5%至大約50%的一量之一第二種助溶劑；

iii) 以重量計該組成物的大約10%至大約30%的一量之一第一種稀釋劑；與

iv) 以重量計該組成物的大約1%至大約15%的一量之一第二種稀釋劑；以及

b) 一藥學有效量的一種具有式II之活性藥學劑：



II

或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

n_1 是 1 或 2；

n_2 是 1 或 2；

n_3 是 1 或 2；

n_5 是 0，1 或 2；

X^2 是 O， $-\text{CH}_2-$ 或 SO_2 ；

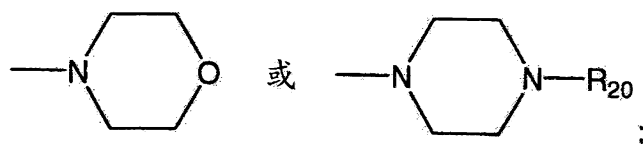
各 R_5 分別地是 H 或 C_{1-3} 烷基；

R_6 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_7 係選自於以下所構成的群組： $-\text{OH}$ ，苯甲基氧基， $-\text{CH}_3$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OCF}_3$ ， C_{1-3} 烷氧基，鹵素， $-\text{CHO}$ ， $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)， $-\text{CO}(\text{OC}_{1-3}$ 烷基)，喹啉-5-基，3,5-二甲基異喹啉-4-基，噻吩-3-基，吡啶-4-基，吡啶-3-基， $-\text{CH}_2-\text{Q}$ ，以及選擇性地被 1 至 3 個分別選擇的 R_{30} 基團所取代的苯基；

R_8 係選自於以下所構成的群組：H， $-\text{OH}$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{OCF}_3$ ， C_{1-3} 烷氧基，鹵素， $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)， $-\text{CO}(\text{OC}_{1-3}$ 烷基)，喹啉-5-基，3,5-二甲基異喹啉-4-基，噻吩-3-基， $-\text{CH}_2-\text{Q}$ ，和被 1 至 3 個分別地選擇的 R_{30} 基團所取代的苯基；

Q 是 $-\text{OH}$ ，二烷基胺，



R_{20} 係選自於以下所構成的群組：H， C_{1-3} 烷基，和 $-\text{CO}(\text{C}_{1-3}$ 烷基)；以及

R_{30} 係選自於以下所構成的群組：二烷基胺， $-\text{CN}$ ，

和 $-\text{OCF}_3$ ；

但有條件是：

i) 當各個 R_5 是 H， R_6 是 H， n_5 是 0，以及 R_8 是 H 時，那麼 R_7 不能是 氯；

ii) 當各個 R_5 是 H， R_6 是 H， n_5 是 0， X^2 是 O 或 $-\text{CH}_2-$ ，以及 R_8 是 H 時，那麼 R_7 不能是 CH_3 ；

iii) 當各個 R_5 是 H，以及 R_6 是 H 時，那麼 R_7 和 R_8 不能都是 氟；

iv) 當各個 R_5 是 H， R_6 是 H，以及 X^2 是 O 時，那麼 R_7 和 R_8 不能都是 氯；

v) 當各個 R_5 是 H， R_6 是 H， X^2 是 O，以及 R_8 是 NO_2 時，那麼 R_7 不能是 氟；以及

vi) 當各個 R_5 是 H， R_6 是 H， X^2 是 SO_2 ，以及 R_8 是 H 時，那麼 R_7 不能是 氟或 氯；

該方法包含：

(1) 混合該第一種助溶劑、第二種助溶劑、第一種稀釋劑與第二種稀釋劑以形成其之一第一種均質溶液；

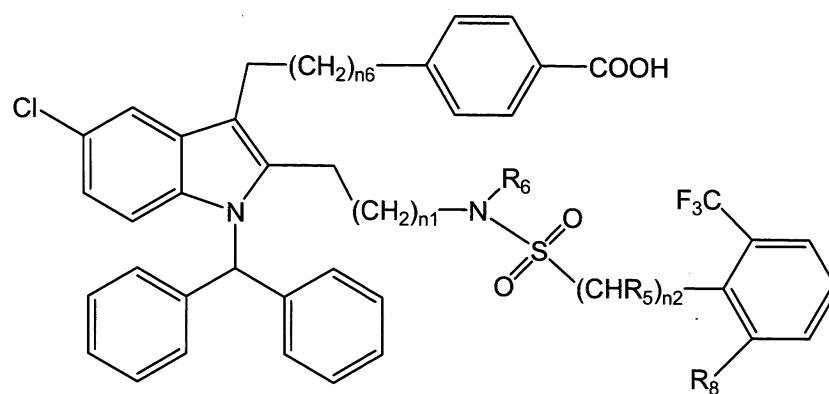
(2) 添加該藥學劑或是其之一種藥學上可接受的鹽至該第一種均質溶液；以及

(3) 在足夠以溶解該藥學劑且形成一第二種均質溶液的一溫度下，混合該藥學劑和該第一種均質溶液。

43. 如申請專利範圍第42項之方法，其中步驟(1)進一步包含加熱該第一種助溶劑、第二種助溶劑、第一種稀釋劑，和第二種稀釋劑至足夠形成該第一種均質溶液的一溫

度。

44. 如申請專利範圍第43項之方法，其中混合該第一種助溶劑、第二種助溶劑、第一種稀釋劑與第二種稀釋劑係在大約75°C至大約90°C的一溫度下執行。
45. 如申請專利範圍第42項之方法，其中於步驟(3)中的該藥學劑和該第一種均質溶液之混合係在大約75°C至大約90°C的一溫度下執行。
46. 如申請專利範圍第42項之方法，其進一步包含冷卻該第二種均質溶液至環境溫度的步驟。
47. 如申請專利範圍第42項之方法，其進一步包含過濾該第二種均質溶液的步驟。
48. 如申請專利範圍第42項之方法，其中式II的活性藥學劑具有式III：



III

或是其之一種藥學上可接受的鹽，其中：

n_1 是 1 或 2；

n_2 是 1 或 2；

n_6 是 1 或 2；

R_5 是 H 或 $-CH_3$ ；

R_6 是H或 C_{1-6} 烷基；以及

R_8 係選自於以下所構成的群組：H, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OCH₃, 鹵素, -COCH₃, -COOCH₃, 二甲基胺, 二乙胺基, 和-CN。

49. 如申請專利範圍第42項之方法，其中式II的化合物是(4-(3-{1-二苯甲基-5-氯-2-[2-((2-三氟甲基苯基-甲烷)磺醯基胺)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-丙基)-苯甲酸)，或是其之一種藥學上可接受的鹽。
50. 如申請專利範圍第42項之方法，其進一步包含放置該第二種均質溶液的至少一部份至1或多個單位劑量形式之內。
51. 如申請專利範圍第50項之方法，其中該單位劑量形式是一膠囊。
52. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以以重量計該組成物的自大約0.1%至大約30%的一量存在。
53. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組：維生素E TPGS，聚乙二醇660 羥基硬脂酸酯，以及其等之混合物。
54. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第一種助溶劑包含維生素E TPGS。
55. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧35蓖麻油，聚氧氫化40 蓖麻油，聚山梨醇酯80，以及其等之混合物。

56. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第二種助溶劑包含聚氧35蓖麻油。
57. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：蓋普丹[®] 355，一辛醯己醯基聚氧甘油酯(caprylocaproyl polyoxyglyceride)，一中鏈單酸甘油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的一個三酸甘油酯，癸酸的一個三酸甘油酯，一聚乙二醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，以及其等之混合物。
58. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355。
59. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇400，三醋精，以及其等之混合物。
60. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第二種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。
61. 如申請專利範圍第42項之方法，其中：
- i) 該第一種助溶劑係選自於以下所構成的群組：維生素E TPGS，聚乙二醇660羥基硬脂酸酯，與其等之混合物；
 - ii) 該第二種助溶劑係選自於以下所構成的群組：聚氧蓖麻油，聚氧氫化蓖麻油，聚山梨醇酯，與其等之混合物；
 - iii) 該第一種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：

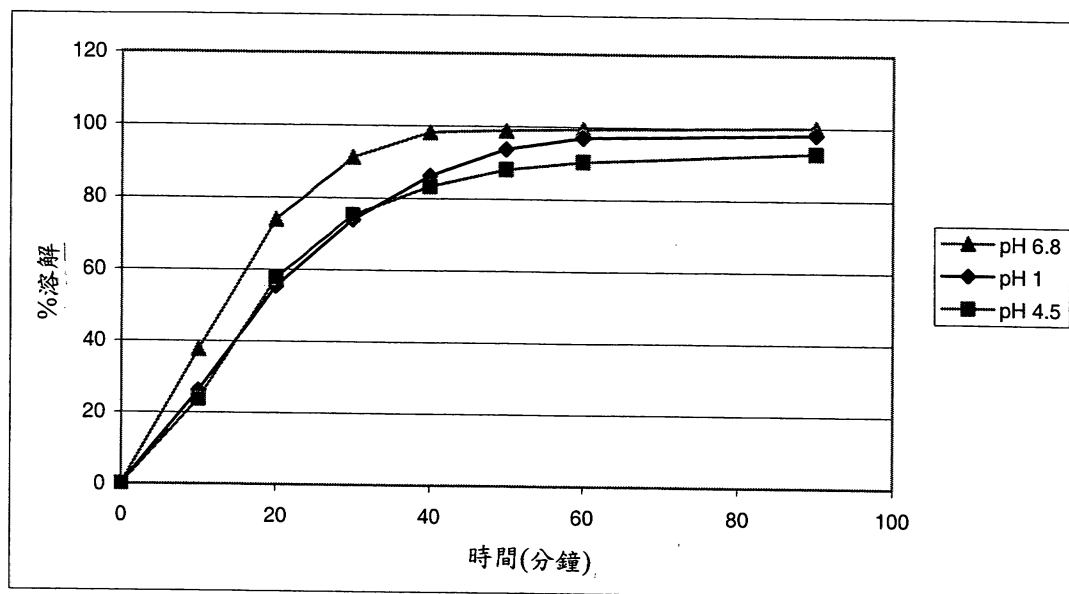
蓋普丹[®] 355，一辛醯己醯基聚氧甘油酯(caprylocaproyl polyoxyglyceride)，一中鏈單酸甘油酯，一中鏈二酸甘油酯，一中鏈三酸甘油酯，辛酸的一個三酸甘油酯，癸酸的一個三酸甘油酯，一聚乙二醇，丙二醇，碳酸丙烯酯，與其等之混合物；以及

iv) 該第二種稀釋劑係選自於以下所構成的群組：碳酸丙烯酯，乙醇，丙二醇，聚乙二醇200，聚乙二醇400，三醋精，與其等之混合物。

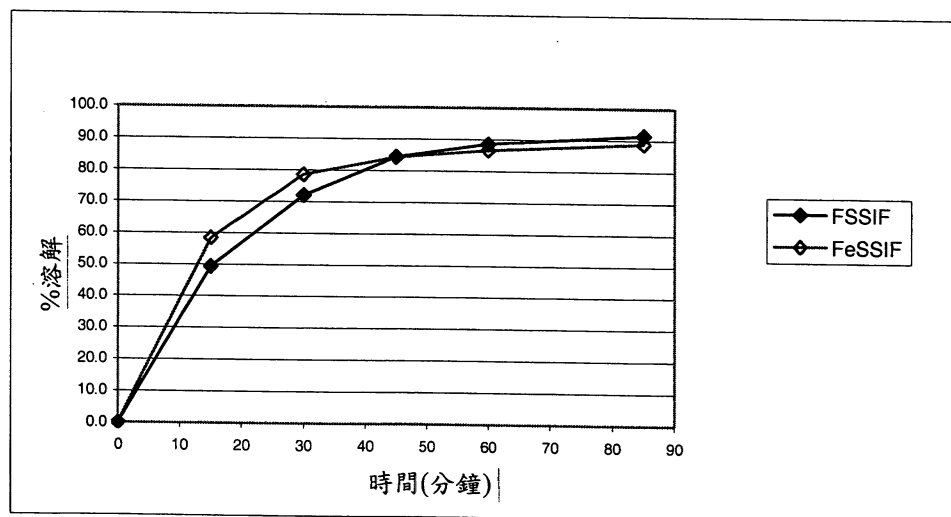
62. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該第一種助溶劑包含維生素E TPGS；該第二種助溶劑包含聚氧35蓖麻油；該第一種稀釋劑包含蓋普丹[®] 355；以及該第二種稀釋劑包含碳酸丙烯酯。
63. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以自大約0.1 mg至大約250 mg的一量存在於該劑量形式內。
64. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以自大約0.5 mg至大約200 mg的一量存在於該劑量形式內。
65. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以自大約1 mg至大約150 mg的一量存在於該劑量形式內。
66. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以自大約25 mg至大約125 mg的一量存在於該劑量形式內。
67. 如申請專利範圍第42項之方法，其中該活性藥學劑係以

自大約 75 mg 至大約 125 mg 的一量存在於該劑量形式內。

68. 一種產物，其係藉由如申請專利範圍第 42-67 項中任一項之方法予以製造。



第 1 圖



第 2 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：