

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： P612 806 /

※ 申請日期： P6.7.31

※IPC 分類： ~~C07C; A61K~~

C07D 241/04

C07D 265/30

C07D 413/04

A61K 31/17

A61K 31/5375

一、發明名稱：(中文/英文)

可溶性環氧化合物水解酶抑制劑

SOLUBLE EPOXIDE HYDROLASE INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商亞瑞特醫療公司

ARETE THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文)

狄奈西 V 派托

PATEL, DINESH V.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州海沃德市楚絲特道3912號

3912 TRUST WAY, HAYWARD, CA 94545, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

理查 D 葛萊斯 二世

GLESS, RICHARD D. JR.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年08月01日；60/834,902

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於醫藥化學領域。本文提供抑制可溶性環氧化合物水解酶(sEH)之脲及硫脲化合物、含有該等化合物之醫藥組合物、製備該等化合物及調配物之方法及以該等化合物及該等組合物治療患者之方法。該等化合物、該等組合物及該等方法可用於治療多種sEH介導之疾病，包括高血壓、心血管疾病、發炎及與糖尿病有關之疾病。

【先前技術】

花生四烯酸級聯(arachidonate cascade)為普遍存在之脂質信號轉導級聯，其中花生四烯酸響應於多種胞外及/或胞內信號而自質膜脂質儲備物釋放。所釋放之花生四烯酸接著可用作將花生四烯酸轉化為在發炎過程中起關鍵作用之信號轉導脂質的多種氧化酶之受質。中斷產生脂質之路徑仍為用於治療衆多發炎性病徵之許多市售藥物的重要策略。舉例而言，非類固醇消炎藥(NSAID)藉由抑制環加氧酶(COX1及COX2)來中斷花生四烯酸成為前列腺素之轉化。諸如SINGULAIR™之新哮喘藥物藉由抑制脂肪加氧酶(LOX)來中斷花生四烯酸成為白三烯之轉化。

某些P450酶類將花生四烯酸轉化為一系列稱作環氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acid, EET)之環氧化合物衍生物。該等EET在內皮細胞(組成動脈及血管床之細胞)、腎臟及肺中尤其普遍。與前列腺素及白三烯路徑之許多終產物相反，EET具有多種消炎及抗高血壓特性且已知為有

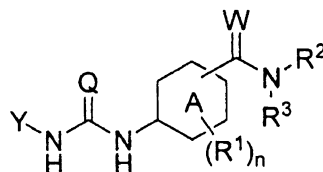
效血管擴張劑及血管滲透性的介體。

雖然EET具有有效活體內作用，但EET之環氧化合物部分經稱作可溶性環氧化合物水解酶(sEH)之酶迅速水解為具較低活性之二羥基二十碳三烯酸(DHET)形式。已發現抑制sEH可顯著降低高血壓動物之血壓(例如參看Yu等人，*Circ. Res.* 87:992-8 (2000)及Sinal等人，*J. Biol. Chem.* 275:40504-10 (2000))，從而減少前發炎性氧化氮(NO)、細胞激素及脂質介體產生，且有助於藉由增加活體內脂氧素A₄(lipoxin A₄)之產量來消退炎症(參看Schmelzer等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 102(28):9772-7 (2005))。

已發現多種小分子化合物可抑制sEH且提高EET含量(Morisseau等人，*Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 45:311-33 (2005))。特別需要能抑制sEH且抑制其對EET失活之作用的更有效化合物以用於治療由發炎及高血壓引起或另外由sEH介導之廣範圍病症。

【發明內容】

本發明係關於化合物及其醫藥組合物；其製備；及其用於治療由可溶性環氧化合物水解酶(sEH)介導之疾病的用途。本發明之一態樣提供具有式(I)之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Q 為 O 或 S；

W 為 O 或 S；

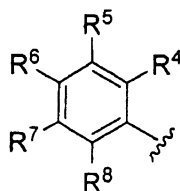
A 為苯基或環己基環；

各 R^1 係獨立地選自由烷基、氟基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n 為 0、1、2 或 3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有 4 至 5 個環碳原子及視情況 1 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y 係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

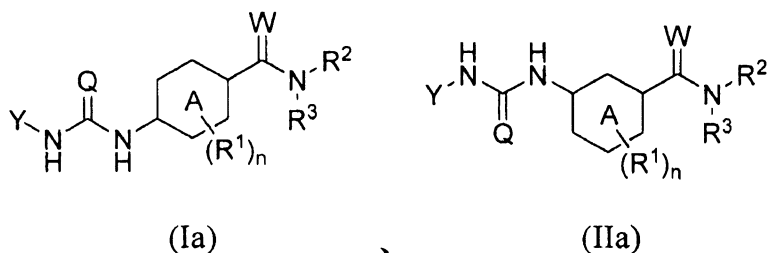
R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、

胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷硫基、氰基及烷基磺醯基組成之群；

其限制條件為：當 $\text{YNHC}(=\text{Q})\text{NH}-$ 在 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}^2\text{R}^3$ 之對位，Y為苯基或4-鹵苯基，Q及W為O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成哌啶基或N-嗎啉基環；且

其限制條件為：當 $\text{YNHC}(=\text{Q})\text{NH}-$ 在 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}^2\text{R}^3$ 之對位，Y為苯基，Q為S，W為O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成2,6-二甲基哌啶基環。

在另一實施例中，提供具有式(Ia)或(IIa)之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



其中：

Q為O或S；

W為O或S；

A為苯基或環己基環；

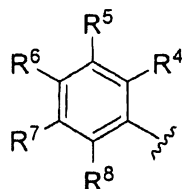
各 R^1 係獨立地選自由烷基、氰基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n為0、1、2或3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子

及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

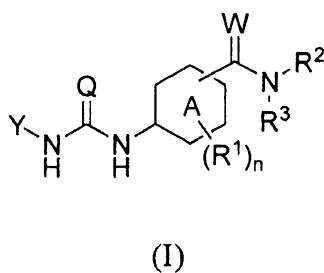
R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、鹽基、鹽氧基、羧酸酯、鹽胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹽胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺鹽基、(經取代磺鹽基)胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺鹽基及鹵烷基磺鹽基組成之群；

其限制條件為：當在式(Ia)中，Y為苯基或4-鹵苯基，Q及W為O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成哌啶基或N-嗎啉基環；且

其限制條件為：當在式(Ia)中，Y為苯基，Q為S，W為

O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成2,6-二甲基哌啶基環。

本發明之另一態樣提供一種治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病的方法，該方法包含向患者投與包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式(I)化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物：



其中：

Q為O或S；

W為O或S；

A為苯基或環己基環；

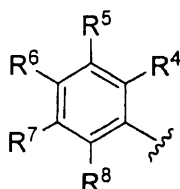
各 R^1 係獨立地選自由烷基、氰基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n為0、1、2或3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷

基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y係選自由C₆₋₁₀環烷基、經取代C₆₋₁₀環烷基，C₆₋₁₀雜環烷基、經取代C₆₋₁₀雜環烷基及



組成之群，

其中R⁴及R⁸獨立地為氫或氟；且

R⁵、R⁶及R⁷係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

【實施方式】

定義

除非另外說明，否則如本文所用者將應用以下定義。

"順-環氧二十碳三烯酸"("EET")為由細胞色素P450環氧化酶合成之生物介體。

"環氧化合物水解酶"("EH"；EC 3.3.2.3)為向稱作環氧化合物之3員環醚中添加水之 α/β 水解酶折疊蛋白家族中之酶。

"可溶性環氧化合物水解酶"("sEH")為在內皮細胞、平滑肌及其他細胞類型中將EET轉化為稱作二羥基二十碳三烯酸("DHET")之二羥基衍生物的酶。Grant等人，J. Biol. Chem. 268(23):17628-17633 (1993)中闡述鼠科動物sEH之選殖及序列。Beetham等人，Arch. Biochem. Biophys. 305(1): 197-201 (1993)中闡述人類sEH序列之選殖、序列及寄存編號。人類sEH之胺基酸序列在美國專利第5,445,956號中亦稱作SEQ ID NO:2；編碼人類sEH之核酸序列在彼專利中稱作SEQ ID NO:1的核苷酸42-1703。基因之進化及命名論述於Beetham等人，DNA Cell Biol. 14(1):61 -71 (1995)中。可溶性環氧化合物水解酶表示啮齒動物與人類之間具有超過90%同源性的單個高度保守的基因產物(Arand等人，FEBS Lett., 338:251-256 (1994))。

"慢性阻塞性肺病"或"COPD"有時亦稱作"慢性阻塞性氣道疾病"、"慢性阻塞性肺病"及"慢性氣道疾病"。COPD一般定義為以最大呼氣流量減小及用力呼吸肺排空變慢為特徵之病症。認為COPD涵蓋兩種相關病況，即肺氣腫及慢性支氣管炎。一般醫師使用此項技術中認可之技術可診斷COPD，該等技術諸如患者之用力肺活量("FVC")、最大吸氣後可用力排出之最大空氣體積。在一般醫師之事務所中，FVC通常接近肺活量計之6秒最大呼氣。此項技術中熟知COPD、肺氣腫及慢性支氣管炎之定義、診斷及治療且詳細論述於例如Honig及Ingram, Harrison's Principles of Internal Medicine，(Fauci等人編)，第14版，1998,

McGraw-Hill, New York , 第 1451-1460 頁 (下文之 "Harrison's Principles of Internal Medicine")中。如名稱所暗示, "阻塞性肺病"係指與限制性疾病相對之阻塞性疾病。該等疾病尤其包括 COPD、支氣管哮喘及小氣道疾病。

"肺氣腫"為以終末細支氣管之遠端空間永久破壞性擴大而無明顯纖維化為特徵之肺病。

"慢性支氣管炎"為以每月持續多天、持續三個月、一年、兩年等之慢性支氣管分泌物為特徵之肺病。

"小氣道疾病"係指僅由於或主要由於小氣道受累而引起氣流阻塞之疾病。該等小氣道定義為直徑小於 2 mm之氣道且對應於小軟骨支氣管(small cartilaginous bronchi)、終末細支氣管及呼吸性細支氣管。小氣道疾病(SAD)表示由發炎及增加氣道阻力之纖維化變化引起之內腔阻塞。該阻塞可為短暫的或永久的。

"肺間質疾病(ILD)"為涉及肺泡壁、肺泡周圍組織及鄰近支撐結構之限制性肺病。如 American Lung Association之網站中所述, 肺氣囊之間的組織為間質組織, 且此為受疾病之纖維化影響之組織。罹患該限制性肺病之個體因肺組織之硬度而難以吸氣, 但呼氣毫無困難, 而罹患阻塞性肺病之個體則相反。此項技術中熟知肺間質疾病之定義、診斷及治療且詳細論述於(例如)上文之 Reynolds, H. Y., Harrison's Principles of Internal Medicine, 第 1460-1466 頁中。Reynolds指出, 儘管ILD具有多種起始事件, 但是肺

組織之免疫病理學反應有限且因此ILD具有常見特徵。

認為"特發性肺纖維化"或"IPF"為原型ILD。儘管該疾病因起因不明而為特發性的，但上文之Reynolds中指出該術語係指經良好定義之臨床實體。

"支氣管肺泡灌洗術"或"BAL"為自下呼吸道移除細胞且檢驗該等細胞之測試，且該測試係作為諸如IPF之肺病的診斷程序用於人類。對於人類患者而言，一般在支氣管鏡檢查期間進行該測試。

"糖尿病性神經病"係指由糖尿病引起之急性及慢性周邊神經功能障礙。

"糖尿病性腎病"係指由糖尿病引起之腎病。

"烷基"係指具有1至10個碳原子且較佳1至6個碳原子之單價飽和脂族烴基。該術語包括(例如)直鏈及支鏈烴基，諸如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丙基($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、正丁基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、異丁基($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、第二丁基($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、第三丁基($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、正戊基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)及新戊基($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)。

"烯基"係指具有2至6個碳原子且較佳2至4個碳原子且具有至少1個且較佳1至2個乙烯系($>\text{C}=\text{C}<$)不飽和位點之直鏈或支鏈烴基。該等基團由(例如)乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基例示。該術語中包括順式異構體及反式異構體或該等異構體之混合物。

"炔基"係指具有2至6個碳原子且較佳2至3個碳原子且具

有至少1個且較佳1至2個乙炔系($-C\equiv C-$)不飽和位點之直鏈或支鏈單價烴基。該等炔基之實例包括乙炔基($-C\equiv CH$)及炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)。

"經取代烷基"係指具有1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個選自由以下基團組成之群之取代基的烷基：烷氧基、經取代烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹼基、胺基磺鹼氧基、胺基磺鹼胺基、甲脒基、芳基、經取代芳基、芳氧基、經取代芳氧基、芳硫基、經取代芳硫基、羧基、羧酸酯、(羧酸酯)胺基、(羧酸酯)氧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、環烷氧基、經取代環烷氧基、環烷硫基、經取代環烷硫基、環烯基、經取代環烯基、環烯基氧基、經取代環烯基氧基、環烯基硫基、經取代環烯基硫基、胍基、經取代胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳氧基、經取代雜芳氧基、雜芳硫基、經取代雜芳硫基、雜環基、經取代雜環基、雜環基氧基、經取代雜環基氧基、雜環基硫基、經取代雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代磺鹼基、磺鹼氧基、硫鹼基、硫醇、烷硫基及經取代烷硫基，其中該等取代基已於本文中定義。

"經取代烯基"係指具有1至3個取代基且較佳1至2個取代基之烯基，該等取代基係選自由以下基團組成之群：烷氧基、經取代烷氧基、鹼基、鹼胺基、鹼氧基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫

羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯胺基、甲脒基、芳基、經取代芳基、芳氧基、經取代芳氧基、芳硫基、經取代芳硫基、羧基、羧酸酯、(羧酸酯)胺基、(羧酸酯)氧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、環烷氧基、經取代環烷氧基、環烷硫基、經取代環烷硫基、環烯基、經取代環烯基、環烯基氧基、經取代環烯基氧基、環烯基硫基、經取代環烯基硫基、胍基、經取代胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳氧基、經取代雜芳氧基、雜芳硫基、經取代雜芳硫基、雜環基、經取代雜環基、雜環基氧基、經取代雜環基氧基、雜環基硫基、經取代雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代烷硫基，其中該等取代基已於本文中定義，且其限制條件為乙烯系(不飽和)碳原子不連接任何羥基取代基。

"經取代炔基"係指具有1至3個取代基且較佳1至2個取代基之炔基，該等取代基係選自由以下基團組成之群：烷氧基、經取代烷氧基、醯基、醯胺基、醯氧基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯氧基、胺基磺醯胺基、甲脒基、芳基、經取代芳基、芳氧基、經取代芳氧基、芳硫基、經取代芳硫基、羧基、羧酸酯、(羧酸酯)胺基、(羧酸酯)氧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、環烷氧基、經取代環烷氧基、環烷硫基、經取代環烷硫基、環烯基、經取代環烯基、環烯基氧基、經取代環烯

基氧基、環烯基硫基、經取代環烯基硫基、胍基、經取代胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳氧基、經取代雜芳氧基、雜芳硫基、經取代雜芳硫基、雜環基、經取代雜環基、雜環基氧基、經取代雜環基氧基、雜環基硫基、經取代雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代烷硫基，其中該等取代基已於本文中定義，且其限制條件為乙炔系碳原子不連接任何羥基取代基。

"烷氧基"係指基團 $-\text{O}-$ 烷基，其中烷基已在本文中定義。烷氧基包括(例如)甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基及正戊氧基。

"經取代烷氧基"係指基團 $-\text{O}-$ (經取代烷基)，其中經取代烷基已在本文中定義。

"醯基"係指基團 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、環烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代環烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、環烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代環烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、雜芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、經取代雜芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、雜環基 $-\text{C}(\text{O})-$ 及經取代雜環基 $-\text{C}(\text{O})-$ ，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。醯基包括"乙醯基" $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 。

"醯胺基"係指基團 $-\text{NRC}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 經取代烷

基、-NRC(O)環烷基、-NRC(O)經取代環烷基、-NRC(O)環烯基、-NRC(O)經取代環烯基、-NRC(O)烯基、-NRC(O)經取代烯基、-NRC(O)炔基、-NRC(O)經取代炔基、-NRC(O)芳基、-NRC(O)經取代芳基、-NRC(O)雜芳基、-NRC(O)經取代雜芳基、-NRC(O)雜環基及-NRC(O)經取代雜環基，其中R為氫或烷基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"醯氧基"係指基團烷基-C(O)O-、經取代烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代雜芳基-C(O)O-、雜環基-C(O)O-及經取代雜環基-C(O)O-，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基"係指基團-NH₂。

"經取代胺基"係指基團-NR'R"，其中R'及R"係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、

經取代雜芳基、雜環基、經取代雜環基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代烯基、 $-\text{SO}_2$ -環烷基、 $-\text{SO}_2$ -經取代環烷基、 $-\text{SO}_2$ -環烯基、 $-\text{SO}_2$ -經取代環烯基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -經取代雜芳基、 $-\text{SO}_2$ -雜環基及 $-\text{SO}_2$ -經取代雜環基，且其中 R' 及 R'' 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，其限制條件為 R' 及 R'' 均不為氫，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。當 R' 為氫且 R'' 為烷基時，經取代胺基在本文中有時稱為烷基胺基。當 R' 及 R'' 均為烷基時，經取代胺基在本文中有時稱為二烷基胺基。當提及單取代胺基時，意謂 R' 或 R'' 為氫但兩者不同為氫。當提及二取代胺基時，意謂 R' 及 R'' 均不為氫。

"胺基羰基"係指基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取

代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基硫羰基"係指基團 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基羰基胺基"係指基團 $-NRC(O)NR^{10}R^{11}$ ，其中 R 為氫或烷基，且 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基硫羰基胺基"係指基團 $-NRC(S)NR^{10}R^{11}$ ，其中 R 為氫或烷基，且 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之

群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基羧氧基"係指基團 $-O-C(O)NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基磺醯基"係指基團 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜

芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基磺醯氧基"係指基團 $-O-SO_2NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"胺基磺醯胺基"係指基團 $-NR-SO_2NR^{10}R^{11}$ ，其中 R 為氫或烷基，且 R^{10} 及 R^{11} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經

取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"甲脒基"係指基團 $-C(=NR^{12})NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、經取代芳基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且其中 R^{10} 及 R^{11} 視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"芳基"或"Ar"係指具有單個環(例如，苯基)或多個稠環(例如，萘基或蒽基)之具有6至14個碳原子之單價芳族碳環基，該等稠環可為或可不為芳族環(例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基及其類似基團)，其限制條件為連接點為芳族碳原子。較佳之芳基包括苯基及萘基。

"經取代芳基"係指經1至5個、較佳1至3個或更佳1至2個選自由以下基團組成之群之取代基取代的芳基：烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、烷氧

基、經取代烷氧基、鹽基、鹽胺基、鹽氧基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹽基、胺基磺鹽氧基、胺基磺鹽胺基、甲脞基、芳基、經取代芳基、芳氧基、經取代芳氧基、芳硫基、經取代芳硫基、羧基、羧酸酯、(羧酸酯)胺基、(羧酸酯)氧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、環烷氧基、經取代環烷氧基、環烷硫基、經取代環烷硫基、環烯基、經取代環烯基、環烯基氧基、經取代環烯基氧基、環烯基硫基、經取代環烯基硫基、胍基、經取代胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳氧基、經取代雜芳氧基、雜芳硫基、經取代雜芳硫基、雜環基、經取代雜環基、雜環基氧基、經取代雜環基氧基、雜環基硫基、經取代雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代磺鹽基、磺鹽氧基、硫鹽基、硫醇、烷硫基及經取代烷硫基，其中該等取代基係已於本文中定義。

"芳氧基"係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文中所定義，該芳氧基包括(例如)苯氧基及萘氧基。

"經取代芳氧基"係指基團-O-(經取代芳基)，其中經取代芳基係如本文中所定義。

"芳硫基"係指基團-S-芳基，其中芳基係如本文中所定義。

"經取代芳硫基"係指基團-S-(經取代芳基)，其中經取代芳基係如本文中所定義。

"羰基"係指相當於-C(=O)-之二價基團-C(O)-。

"羧基"係指 -COOH 或其鹽。

"羧酸酯"係指基團 -C(O)O- 烷基、 -C(O)O- 經取代烷基、 -C(O)O- 烯基、 -C(O)O- 經取代烯基、 -C(O)O- 炔基、 -C(O)O- 經取代炔基、 -C(O)O- 芳基、 -C(O)O- 經取代芳基、 -C(O)O- 環烷基、 -C(O)O- 經取代環烷基、 -C(O)O- 環烯基、 -C(O)O- 經取代環烯基、 -C(O)O- 雜芳基、 -C(O)O- 經取代雜芳基、 -C(O)O- 雜環基及 -C(O)O- 經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

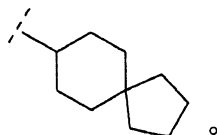
"(羧酸酯)胺基"係指基團 -NR-C(O)O- 烷基、 -NR-C(O)O- 經取代烷基、 -NR-C(O)O- 烯基、 -NR-C(O)O- 經取代烯基、 -NR-C(O)O- 炔基、 -NR-C(O)O- 經取代炔基、 -NR-C(O)O- 芳基、 -NR-C(O)O- 經取代芳基、 -NR-C(O)O- 環烷基、 -NR-C(O)O- 經取代環烷基、 -NR-C(O)O- 環烯基、 -NR-C(O)O- 經取代環烯基、 -NR-C(O)O- 雜芳基、 -NR-C(O)O- 經取代雜芳基、 -NR-C(O)O- 雜環基及 -NR-C(O)O- 經取代雜環基，其中 R 為烷基或氫，且其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"(羧酸酯)氧基"係指基團 -O-C(O)O- 烷基、經取代-O-

C(O)O- 烷基、-O-C(O)O- 烯基、-O-C(O)O- 經取代烯基、-O-C(O)O- 炔基、-O-C(O)O- 經取代炔基、-O-C(O)O- 芳基、-O-C(O)O- 經取代芳基、-O-C(O)O- 環烷基、-O-C(O)O- 經取代環烷基、-O-C(O)O- 環烯基、-O-C(O)O- 經取代環烯基、-O-C(O)O- 雜芳基、-O-C(O)O- 經取代雜芳基、-O-C(O)O- 雜環基及 -O-C(O)O- 經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"氰基"係指基團-CN。

"環烷基"係指具有單個環或包括稠環、橋環及螺環系統之多個環之具有3至10個碳原子的環烷基。該等環中之一或多者可為芳基、雜芳基或雜環基，其限制條件為連接點係經由非芳族、非雜環碳環。合適環烷基之實例包括(例如)金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。環烷基之其他實例包括雙環[2,2,2]辛基、降萘基及諸如螺[4.5]癸-8-基之螺雙環基：



"環烯基"係指具有單個或多個環且具有至少一個 $>C=C<$ 環不飽和位點且較佳1至2個 $>C=C<$ 環不飽和位點之具有3至10個碳原子的非芳族環烷基。

"經取代環烷基"及"經取代環烯基"係指具有1至5個或較佳1至3個選自由以下基團組成之群之取代基的環烷基或環烯基：側氧基、硫酮、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、烷氧基、經取代烷氧基、鹽基、鹽胺基、鹽氧基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基硫羰基、胺基羰基胺基、胺基硫羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹽基、胺基磺鹽氧基、胺基磺鹽胺基、甲脒基、芳基、經取代芳基、芳氧基、經取代芳氧基、芳硫基、經取代芳硫基、羧基、羧酸酯、(羧酸酯)胺基、(羧酸酯)氧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、環烷氧基、經取代環烷氧基、環烷硫基、經取代環烷硫基、環烯基、經取代環烯基、環烯基氧基、經取代環烯基氧基、環烯基硫基、經取代環烯基硫基、胍基、經取代胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代雜芳基、雜芳氧基、經取代雜芳氧基、雜芳硫基、經取代雜芳硫基、雜環基、經取代雜環基、雜環基氧基、經取代雜環基氧基、雜環基硫基、經取代雜環基硫基、硝基、 SO_3H 、經取代磺鹽基、磺鹽氧基、硫鹽基、硫醇、烷硫基及經取代烷硫基，其中該等取代基已於本文中定義。

"環烷氧基"係指-O-環烷基。

"經取代環烷氧基"係指-O-(經取代環烷基)。

"環烷硫基"係指-S-環烷基。

"經取代環烷硫基"係指-S-(經取代環烷基)。

"環烯基氧基"係指-O-環烯基。

"經取代環烯基氧基"係指-O-(經取代環烯基)。

"環烯基硫基"係指-S-環烯基。

"經取代環烯基硫基"係指-S-(經取代環烯基)。

"胍基"係指基團-NHC(=NH)NH₂。

"經取代胍基"係指-NR¹³C(=NR¹³)N(R¹³)₂，其中各R¹³係獨立地選自由以下基團組成之群：氫、烷基、經取代烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基，且連接至共用胍基氮原子之兩個R¹³基團視情況與其所結合之氮連接在一起以形成雜環基或經取代雜環基，其限制條件為至少一個R¹³不為氫，且其中該等取代基係如本文中所定義。

"鹵基"或"鹵素"係指氟、氯、溴及碘且較佳為氟或氯。

"鹵烷基"係指經1至5個、1至3個或1至2個鹵基取代之烷基，其中烷基及鹵基係如本文中所定義。

"鹵烷氧基"係指經1至5個、1至3個或1至2個鹵基取代之烷氧基，其中烷氧基及鹵基係如本文中所定義。

"鹵烷硫基"係指經1至5個、1至3個或1至2個鹵基取代之烷硫基，其中烷硫基及鹵基係如本文中所定義。

"羥基"係指基團-OH。

"雜芳基"係指在環中具有1至10個碳原子及1至4個選自由氧、氮及硫組成之群之雜原子的芳族基團。該等雜芳基可具有單個環(例如，吡啶基或呋喃基)或多個稠環(例如，喹啉基或苯并噻吩基)，其中該等稠環可為或可不為芳環及/或含有雜原子，其限制條件為連接點係經由該芳族雜

芳基之原子。在一實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子視情況經氧化以提供N-氧化物($N \rightarrow O$)、亞磺醯基或磺醯基部分。較佳之雜芳基包括吡啶基、吡咯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基。

"經取代雜芳基"係指經1至5個，較佳1至3個或更佳1至2個選自由與對經取代芳基所定義之取代基相同之基團組成之群的取代基取代之雜芳基。

"雜芳氧基"係指-O-雜芳基。

"經取代雜芳氧基"係指基團-O-(經取代雜芳基)。

"雜芳硫基"係指基團-S-雜芳基。

"經取代雜芳硫基"係指基團-S-(經取代雜芳基)。

"雜環"或"雜環的"或"雜環烷基"或"雜環基"係指具有1至10個環碳原子及1至4個選自由氮、硫或氧組成之群之環雜原子的飽和或部分飽和非芳族基團。雜環涵蓋單個環或多個稠環，包括稠環、橋環及螺環系統。在稠環系統中，環中之一或多者可為環烷基、芳基或雜芳基，其限制條件為連接點係經由非芳族環。在一實施例中，雜環基之氮原子及/或硫原子視情況經氧化以提供N-氧化物、亞磺醯基或磺醯基部分。

"經取代雜環"或"經取代雜環烷基"或"經取代雜環基"係指經1至5個或較佳1至3個與如對經取代環烷基所定義之取代基相同之取代基取代的雜環基。

"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基。

"經取代雜環基氧基"係指基團-O-(經取代雜環基)。

0

係如本文中所定義。經取代磺醯基包括諸如甲基-SO₂-、苯基-SO₂-及4-甲基苯基-SO₂-之基團。術語"烷基磺醯基"係指-SO₂-烷基。術語"鹵烷基磺醯基"係指-SO₂-鹵烷基，其中鹵烷基已於本文中定義。術語"(經取代磺醯基)胺基"係指-NH(經取代磺醯基)，其中經取代磺醯基係如本文中所定義。

"磺醯氧基"係指基團-OSO₂-烷基、-OSO₂-經取代烷基、-OSO₂-烯基、-OSO₂-經取代烯基、-OSO₂-環烷基、-OSO₂-經取代環烷基、-OSO₂-環烯基、-OSO₂-經取代環烯基、-OSO₂-芳基、-OSO₂-經取代芳基、-OSO₂-雜芳基、-OSO₂-經取代雜芳基、-OSO₂-雜環基、-OSO₂-經取代雜環基，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中所定義。

"硫醯基"係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代環烷基-C(S)-、環烯基-C(S)-、經取代環烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代雜芳基-C(S)-、雜環基-C(S)-及經取代雜環基-C(S)-，其中烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、環烷基、經取代環烷基、環烯基、經取代環烯基、芳基、經取代芳基、雜芳基、經取代雜芳基、雜環基及經取代雜環基係如本文中

所定義。

"硫醇"係指基團-SH。

"硫羰基"係指相當於-C(=S)-之二價基團-C(S)-。

"硫酮"係指原子(=S)。

"烷硫基"係指基團-S-烷基，其中烷基係如本文中所定義。

"經取代烷硫基"係指基團-S-(經取代烷基)，其中經取代烷基係如本文中所定義。

"立體異構體"係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。

"互變異構體"係指質子位置不同之化合物的交替形式，諸如烯醇-酮基及亞胺-烯胺互變異構體，或含有連接至環-NH-部分與環=N-部分之環原子之雜芳基的互變異構形式，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

"患者"係指哺乳動物且包括人類及非人類哺乳動物。

"醫藥學上可接受之鹽"係指化合物之醫藥學上可接受之鹽，該等鹽係由此項技術中熟知之多種有機及無機相反離子獲得且包括(僅作為實例)鈉、鉀、鈣、鎂、銨及四烷基銨；且當該分子含有鹼性官能基時為有機或無機酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、順丁烯二酸鹽及草酸鹽。

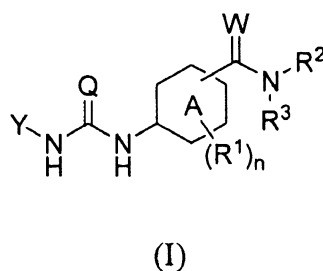
"治療"患者之疾病或患者疾病之"治療"係指1)防止疾病在傾向於患疾病或尚未顯示疾病症狀之患者體內出現；2)抑制疾病或阻止其發展；或3)改善疾病或使疾病恢復。

除非另外說明，否則本文中未明確定義之取代基之命名係藉由命名該官能基之末端部分隨後朝向連接點之相鄰官能基命名來達成。舉例而言，取代基"芳基烷氧基羰基"係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

應瞭解，在上文所定義之所有經取代基團中，本文中不意欲包括藉由定義本身又具有其他取代基之取代基而獲得的聚合物(例如，經取代芳基具有經取代芳基作為取代基，而該作為取代基者本身由經取代芳基取代，其進一步由經取代芳基取代等)。在該等狀況下，該等取代之最大數目為3。舉例而言，經取代芳基與兩個其他經取代芳基的連續取代限於-經取代芳基-(經取代芳基)-經取代芳基。

類似地，應瞭解上述定義並不意欲包括不受允許的取代模式(例如，經5個氟基取代之甲基)。該等不受允許的取代模式為熟習此項技術者所熟知。

因此，本發明提供式(I)化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



其中：

Q 為 O 或 S；

W 為 O 或 S；

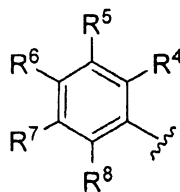
A為苯基或環己基環；

各 R^1 係獨立地選自由烷基、氟基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n為0、1、2或3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

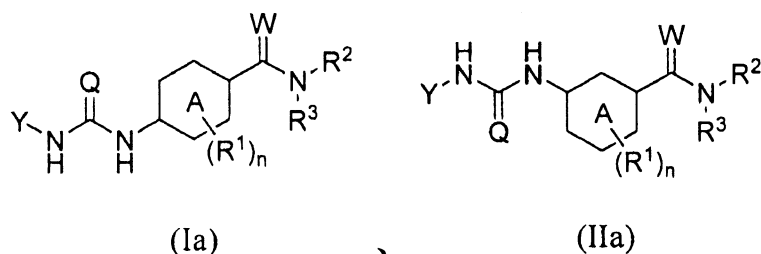
其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷硫基、氟基及烷基磺醯基組成之群；

其限制條件為：當 $\text{YNHC}(=\text{Q})\text{NH}-$ 在 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}^2\text{R}^3$ 之對位，Y 為苯基或 4-鹵苯基，Q 及 W 為 O，A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成哌啶基或 N-嗎啉基環；且

其限制條件為：當 $\text{YNHC}(=\text{Q})\text{NH}-$ 在 $-\text{C}(=\text{W})\text{NR}^2\text{R}^3$ 之對位，Y 為苯基，Q 為 S，W 為 O，A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成 2,6-二甲基哌啶基環。

在另一實施例中，提供式 (Ia) 或 (IIa) 化合物、其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



其中：

Q 為 O 或 S；

W 為 O 或 S；

A 為苯基或環己基環；

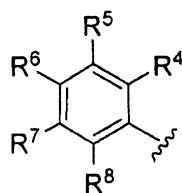
各 R^1 係獨立地選自由烷基、氰基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n 為 0、1、2 或 3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有 4 至 5 個環碳原子及視情況 1 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者

為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y 係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、鹽基、鹽氧基、羧酸酯、鹽胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹽胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺鹽基、(經取代磺鹽基)胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺鹽基及鹵烷基磺鹽基組成之群；

其限制條件為：當在式 (Ia) 中，Y 為苯基或 4-鹵苯基，Q 及 W 為 O，A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成哌啶基或 N-嗎啉基環；且

其限制條件為：當在式 (Ia) 中，Y 為苯基，Q 為 S，W 為 O，A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成 2,6-二甲基哌啶基環。

在一些實施例中，提供式 (Ia) 化合物，其中 A 為苯環。

在一些態樣中，Q為O。在其他態樣中，W為O。

在一些實施例中，提供式(Ia)化合物，其中A為環己基環。在一些態樣中，Q為O。在其他態樣中，W為O。

在一些實施例中，提供式(IIa)化合物，其中A為苯環。在一些態樣中，Q為O。在其他態樣中，W為O。

在一些實施例中，提供式(IIa)化合物，其中A為環己基環。在一些態樣中，Q為O。在其他態樣中，W為O。

在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中n為0。

在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中n為1且R¹為鹵基。在一些態樣中，R¹為氟。

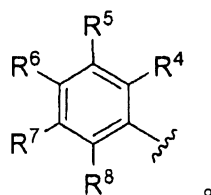
在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中R²及R³中之一者為烷基且R²及R³中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基。在一些態樣中，R²及R³中之一者為甲基。在其他態樣中，R²或R³中之一者係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。

在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中R²及R³連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環基或羧基取代。

在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中由

R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。

在一些實施例中，提供式(Ia)或式(IIa)化合物，其中Y為



在一些實施例中， R^4 及 R^8 為氫。

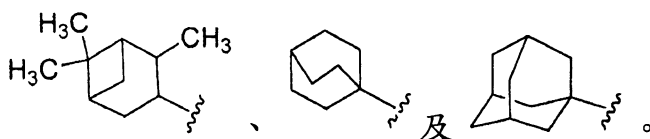
在一些實施例中， R^4 及 R^8 中之一者為氟且 R^4 及 R^8 中之另一者為氫。在一些態樣中， R^4 及 R^8 中之一者為氟， R^4 及 R^8 中之另一者為氫， R^5 、 R^6 及 R^7 中之一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群，且 R^5 、 R^6 及 R^7 中之其餘基團為氫。

在一些實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立選自由氫、鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在一些態樣中， R^5 、 R^6 及 R^7 之至少一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在其他態樣中， R^5 、 R^6 及 R^7 之至少一者係選自由鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在一些實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 中之一者

係選自由鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

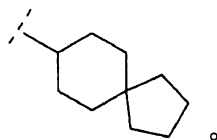
在一些實施例中， R^6 係選自由氯、氟及三氟甲基組成之群。在一些態樣中， R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 為氫。

在一些實施例中，Y為 C_{6-10} 環烷基或經取代 C_{6-10} 環烷基。在一些態樣中，Y係選自由以下基團組成之群：

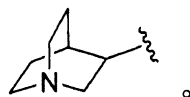


在一些態樣中，Y為金剛烷-1-基。在其他態樣中，Y為雙環[2.2.2]辛-1-基。

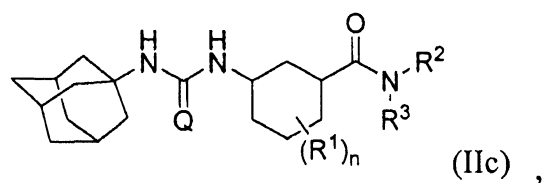
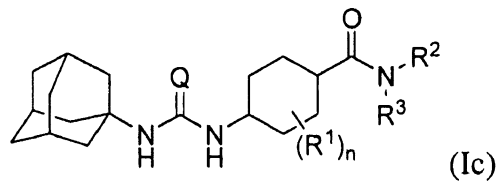
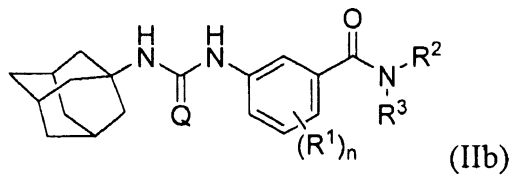
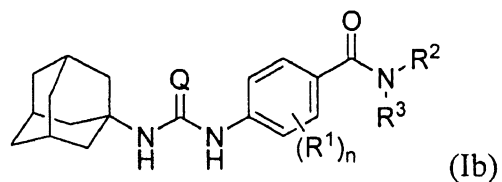
在一些實施例中，Y為螺[4.5]癸-8-基：



在一些實施例中，Y為 C_{6-10} 雜環烷基。在一些態樣中，Y為具有以下結構之吡啶-1-基：

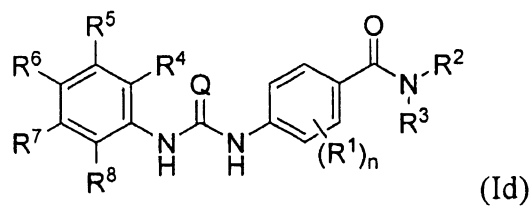


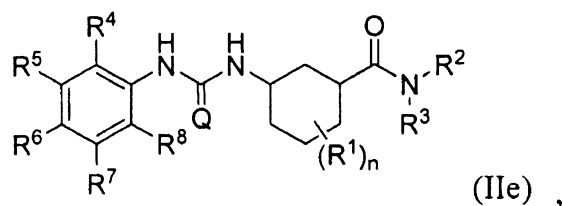
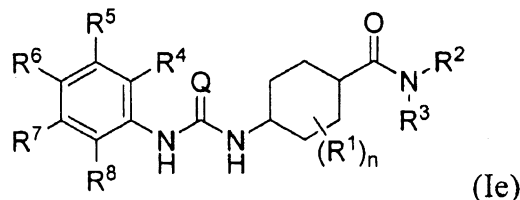
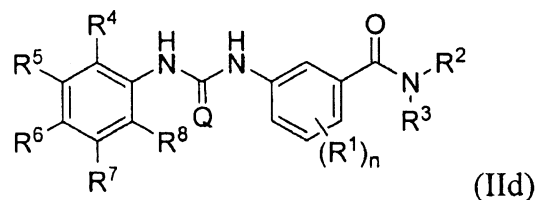
在其他實施例中，提供具有式(Ib)、(IIb)、(Ic)或(IIc)之化合物、其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



其中 Q、n、 R^1 、 R^2 及 R^3 已於前文定義。

在其他實施例中，提供具有式 (Id)、(IIId)、(Ie) 或 (IIe) 之化合物、其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：





其中 Q、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷及 R⁸已於前文定義。

在式 (Ib-Id) 或式 (IIb-IIe) 之一些實施例中，Q 為 O。

在式 (Ib-Id) 或式 (IIb-IIe) 之一些實施例中，n 為 0。

在式 (Ib-Id) 或式 (IIb-IIe) 之一些實施例中，n 為 1 且 R¹ 為鹵基。在一些態樣中，R¹ 為氟。

在式 (Ib-Id) 或式 (IIb-IIe) 之一些實施例中，R² 及 R³ 中之一者為烷基且 R² 及 R³ 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基。在一些態樣中，R² 及 R³ 中之一者為甲基。在其他態樣中，R² 或 R³ 中之一者係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及 2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。

在式 (Ib-Id) 或式 (IIb-IIe) 之一些實施例中，R² 及 R³ 連同

其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環基或羧基取代。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中，由 R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中， n 為0。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中， n 為1且 R^1 為鹵基。在一些態樣中， R^1 為氟。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中， R^3 為烷基。在一些態樣中， R^3 為甲基。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中， R^2 係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。

在式(Ib-Id)或式(IIb-IIe)之一些實施例中，由 R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。

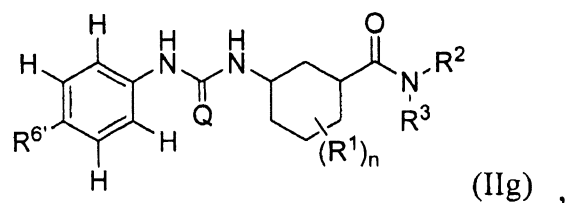
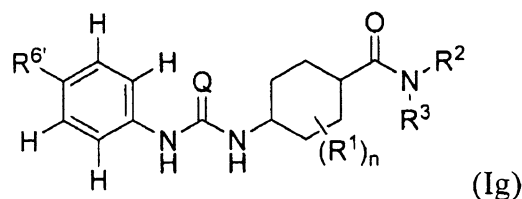
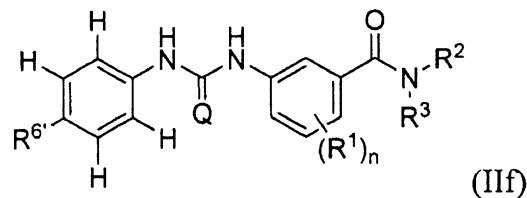
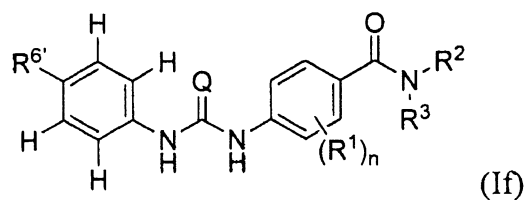
在式(Id)、(Ie)、(IId)及(IIe)之一些實施例中， R^4 及 R^8 為氫。

在式(Id)、(Ie)、(IIId)及(IIe)之一些實施例中， R^4 及 R^8 中之一者為氟且 R^4 及 R^8 中之另一者為氫。在一些態樣中， R^4 及 R^8 中之一者為氟， R^4 及 R^8 中之另一者為氫， R^5 、 R^6 及 R^7 中之一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群，且 R^5 、 R^6 及 R^7 中之其餘基團為氫。

在式(Id)、(Ie)、(IIId)及(IIe)之一些實施例中， R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在一些態樣中， R^5 、 R^6 及 R^7 之至少一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在其他態樣中， R^5 、 R^6 及 R^7 之至少一者係選自由鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

在式(Id)、(Ie)、(IIId)及(IIe)之一些實施例中， R^6 係選自由鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在一些態樣中， R^6 係選自由氯、氟及三氟甲基組成之群。在一些該等態樣中， R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 為氫。在其他態樣中， R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 中之一者為鹵基且 R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 中之其餘基團為氫。

在其他實施例中，提供具有式(If)、(IIIf)、(Ig)或(IIIf)之化合物、其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



其中 Q、n、 R^1 、 R^2 及 R^3 已於前文定義，且 $R^{6'}$ 係選自由鹵基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

在式 (If)、(Ig)、(IIIf) 及 (IIg) 之一些實施例中，Q 為 O。

在式 (If)、(Ig)、(IIIf) 及 (IIg) 之一些實施例中，n 為 0。

在式 (If)、(Ig)、(IIIf) 及 (IIg) 之一些實施例中，n 為 1 且 R^1 為鹵基。在一些態樣中， R^1 為氟。

在式 (If)、(Ig)、(IIIf) 及 (IIg) 之一些實施例中， R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基。在一些態樣中， R^2 及 R^3 中之一者為甲基。在其他態樣中， R^2 或 R^3 中之一者係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-

乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。

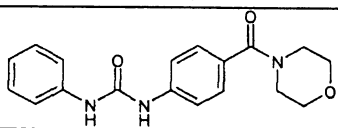
在式(I_f)、(I_g)、(II_f)及(II_g)之一些實施例中，R²及R³連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環基或羧基取代。

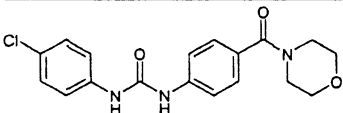
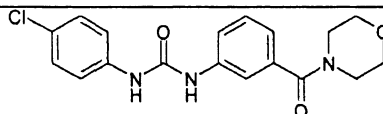
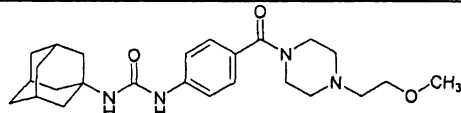
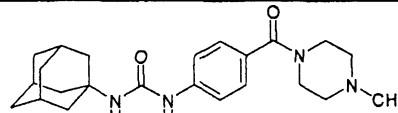
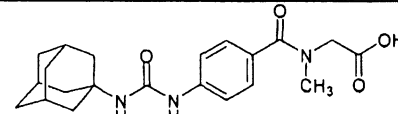
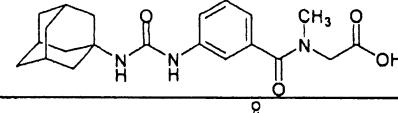
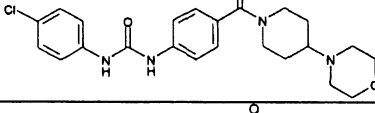
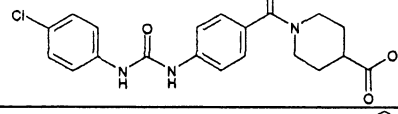
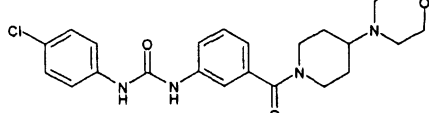
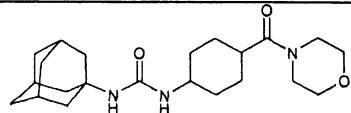
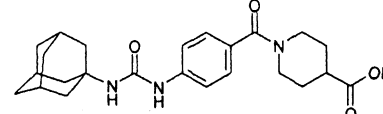
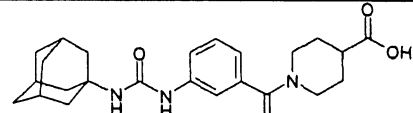
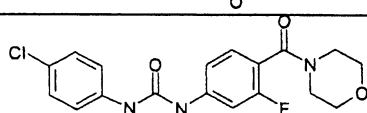
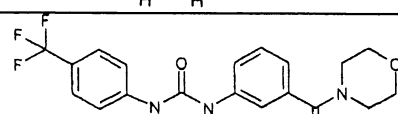
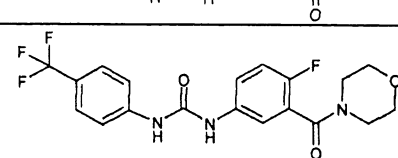
在式(I_f)、(I_g)、(II_f)及(II_g)之一些實施例中，由R²及R³與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。

在式(I_f)、(I_g)、(II_f)及(II_g)之一些實施例中，R^{6'}係選自由鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。在一些態樣中，R^{6'}係選自由氯、氟及三氟甲基組成之群。

在本發明中且遵從本文所述之限制條件之化合物或組合物的一些態樣中，提供選自表1之化合物、其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽。

表 1.

化合物	結構	名稱
1		1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-苯基-脲

2		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(嗎啉-4-羰基)- 苯基]-脲
3		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(嗎啉-4-羰基)- 苯基]-脲
4		1-金剛烷-1-基-3-{4-[4-(2-甲氧基- 乙基)-哌啶-1-羰基]-苯基}-脲
5		1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌啶- 1-羰基)-苯基]-脲
6		{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯 基]-甲基-胺基}-乙酸
7		{[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯 基]-甲基-胺基}-乙酸
8		1-(4-氯-苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基- 哌啶-1-羰基)-苯基]-脲
9		1-{4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苄醯 基}-哌啶-4-甲酸
10		1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-嗎啉-4-基- 哌啶-1-羰基)-苯基]-脲
11		1-金剛烷-1-基-3-[4-(嗎啉-4-羰 基)-環己基]-脲
12		1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯 基]-哌啶-4-甲酸
13		1-[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯 基]-哌啶-4-甲酸
14		1-(4-氯-苯基)-3-[3-氟-4-(嗎啉-4- 羰基)-苯基]-脲
15		1-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三 氟甲基-苯基)-脲
16		1-[4-氟-3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3- (4-三氟甲基-苯基)-脲

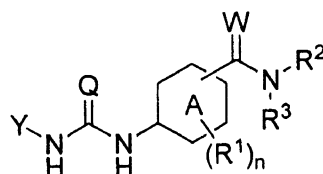
17		1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三 氟甲基-苯基)-脲
18		1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]- 3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
19		1-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]- 3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
20		1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌嗪- 1-羰基)-環己基]-脲
21		1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己 羰基]-哌啶-4-甲酸
22		1-[3-氟-4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3- (4-三氟甲基-苯基)-脲
23		1-(4-氟-苯基)-3-[4-(嗎啉-4-羰基)- 苯基]-脲
24		1-(4-氟-苯基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪- 1-羰基)-苯基]-脲
25		1-(4-氟-苯基)-3-{4-[4-(2-甲氧基- 乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-脲
26		1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三 氟甲氧基-苯基)- 脲
27		1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]- 3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲
28		1-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1- 羰基]-苯基}-3-(4-三氟甲氧基-苯 基)-脲
29		1-{3-[3-(4-三氟甲基-苯基)-哌基]- 苄醯基}-哌啶-4-甲酸
30		1-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)- 苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲

31		N-乙基-4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-苄醯胺
32		1-[4-(4-異丙基-咪嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲
33		1-[4-氟-3-(4-甲基-咪嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
34		1-[4-(4-異丙基-咪嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
35		1-[3-(4-異丙基-咪嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
36		{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己羰基]-甲基-胺基}-乙酸
37		4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-苄醯胺
38		3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-苄醯胺
39		N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺
40		1-環己基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-環己基]-脲
41		N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺

在一實施例中，提供包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式(Ia-Ie)或式(IIa-IIe)中任一者之化合物用於治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病的醫藥組合物。

在另一實施例中，提供一種治療可溶性環氧化合物水解

酶介導之疾病的方法，該方法包含向患者投與包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式(I)化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物：



(I)

其中：

Q為O或S；

W為O或S；

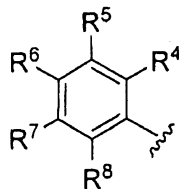
A為苯基或環己基環；

各R¹係獨立地選自由烷基、氟基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n為0、1、2或3；且

R²及R³連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或R²及R³中之一者為烷基且R²及R³中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y係選自由C₆₋₁₀環烷基、經取代C₆₋₁₀環烷基，C₆₋₁₀雜環烷基、經取代C₆₋₁₀雜環烷基及



組成之群，

其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；且

R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氟基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

在其他實施例中，提供一種治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病的方法，該方法包含向患者投與包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之式 (Ib-Ie) 或式 (IIb-IIe) 中之任一者之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

在該等方法之一些態樣中，化合物為表 1 中化合物 1-41 中之任一者。

先前已證實可溶性環氧化合物水解酶 ("sEH") 之抑制劑可降低高血壓 (例如參看美國專利第 6,351,506 號)。該等抑制劑可用於控制具有非所要高血壓之個體 (包括罹患糖尿病之彼等個體) 的血壓。

在較佳實施例中，向需要治療以下疾病之受檢者投與本發明化合物：高血壓，尤其腎、肝或肺循環血壓過高；發

炎，尤其腎炎、肝炎、血管炎及肺炎；成人呼吸窘迫症候群；糖尿病併發症；末期腎病；雷諾氏症候群(Raynaud syndrome)；及關節炎。

治療ARDS及SIRS之方法

成人呼吸窘迫症候群(ARDS)為一種死亡率為50%且由外傷患者及嚴重燒傷受害者中所發現之多種病況引起之肺損傷導致的肺病。Ingram, R. H. Jr., "Adult Respiratory Distress Syndrome," Harrison's Principles of Internal Medicine, 13, 第1240頁, 1995。可能除糖皮質激素外，尚未知能有效預防或改善與ARDS早期發展期間出現之急性發炎有關之組織損傷(諸如微血管損傷)的治療劑。

部分程度上由肺泡水腫之發展定義之ARDS呈現由直接與間接肺損傷導致之肺病的臨床表現。儘管先前之研究已詳述表面上不相關之多種病因，但ARDS病理生理學之起始事件尚未完全明瞭。最初將ARDS視作單個器官衰竭，但現在認為其係多器官衰竭症候群(MOFS)之組成部分。目前認為發炎反應之藥理學干預或預防為比改良通氣支持技術有前途的控制疾病過程之方法。例如參看Demling, Annu. Rev. Med., 46, 第193-203頁, 1995。

涉及急性發炎之另一疾病(或疾病群)為全身發炎反應症候群或SIRS，此為一組研究員最近確定之描述例如由以下病症引起的相關病況之名稱：膿毒症、胰腺炎、諸如大腦損傷及組織損傷(諸如肌肉組織撕裂)之多發性創傷、顱腦手術、失血性休克及免疫介導之器官損傷(JAMA,

268(24):3452-3455 (1992))。

在嚴重燒傷或罹患膿毒症之多名患者中發現ARDS疾病。膿毒症又為SIRS之症狀之一。在ARDS中，存在因大量嗜中性白血球遷入間質組織及肺泡而引起之急性發炎反應。若此疾病擴展，則發炎、水腫、細胞增殖將增加，且最終結果為削弱提取氧氣之能力。因此，ARDS為多種疾病及外傷之常見併發症。僅有之治療為支持療法。據估計，每年有150,000個病例且死亡率在10%至90%之範圍內。

ARDS之確切起因仍屬未知。然而，據猜測，嗜中性白血球之過度活化會導致亞麻油酸經磷脂酶A₂作用而以高含量釋放。接著，亞麻油酸經嗜中性白血球細胞色素P-450環氧化酶及/或活性氧爆發(burst of active oxygen)之作用而酶促轉化為9,10-環氧基-12-十八烯酸酯。在燒傷患者之燒傷皮膚中及血清及支氣管灌洗液中已發現高含量的該脂質環氧化合物或白血球毒素。此外，當注射入大鼠、小鼠、犬類及其他哺乳動物體內時，其將引起ARDS。作用機制尚未可知。然而，由可溶性環氧化合物水解酶作用而產生之白血球毒素二醇似乎為粒線體內膜滲透性轉變(MPT)之特定誘導物。導致細胞死亡之此白血球毒素二醇之誘導、細胞色素c之診斷釋放、核濃縮、DNA梯狀條帶及CPP32之活化均受環孢素A抑制，該環孢素A可診斷MPT之誘發細胞死亡。粒線體及細胞層面之作用與此作用機制一致，表明本發明之抑制劑可在治療上與阻斷MPT之化合

物一起使用。

因此，在一實施例中，提供一種治療ARDS之方法。在另一實施例中，提供一種治療SIRS之方法。

抑制腎臟功能惡化(腎病)擴展及降低血壓之方法：

在本發明之另一態樣中，如由蛋白尿所量測，本發明化合物可降低對腎臟之損傷，且尤其可降低糖尿病對腎臟之損傷。本發明化合物亦可減少甚至未患高血壓之個體體內由糖尿病引發之腎臟功能惡化(腎病)。治療投藥之病況如上文所述。

順-環氧二十碳三烯酸("EET")可與本發明化合物結合使用以進一步降低腎臟損傷。已知作為花生四烯酸環氧化合物之EET為血壓之效應物、發炎之調控劑及血管滲透性之調節劑。sEH對環氧化合物之水解會減弱此活性。因為EET水解成為DHET之速率降低，所以抑制sEH可使EET之含量升高。不期望受理論束縛，咸信EET含量升高將藉由微血管變化及糖尿病性高血糖症之其他病理學作用來干擾對腎臟細胞之損傷。因此，咸信腎臟中EET含量之升高將防止腎臟由微量蛋白尿擴展至末期腎病。

此項技術中熟知EET。可用於本發明方法中之EET包括(按優先順序) 14,15-EET、8,9-EET及11,12-EET，及5,6-EET。較佳地，EET係以較穩定之甲基酯之形式投與。熟習此項技術者將瞭解，EET為幾何異構體，諸如8S,9R-及14R,15S-EET。8,9-EET、11,12-EET及14R,15S-EET係自(例如)Sigma-Aldrich (目錄號分別為E5516、E5641及

E5766, Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, Mo)購得。

內皮產生之EET具有抗高血壓特性且EET(11,12-EET及14,15-EET)可為內皮源性超極化因子(EDHF)。此外，諸如11,12-EET之EET具有前纖維蛋白分解作用、消炎作用且抑制平滑肌細胞增殖及遷移。在本發明之上下文中，咸信該等有利特性能够在腎病及心血管疾病狀態期間保護血管系統及器官。

可藉由增加EET含量實現對sEH活性之抑制。在本發明方法中，此允許EET與一或多種sEH抑制劑結合使用以減少腎病。此另外亦允許EET與一或多種sEH抑制劑結合使用以減少高血壓或發炎或兩者。因此，可製備可與一或多種sEH抑制劑結合投與之EET藥物，或含有一或多種sEH抑制劑之藥物可視情況含有一或多種EET。

EET可與sEH抑制劑同時投與，或在投與sEH抑制劑後投與。應瞭解，抑制劑與所有藥物一樣亦具有由其經身體代謝或自身體排出之速率所定義的半衰期，且抑制劑在投與後將具有一段其將以足以有效之量存在的時期。若在投與抑制劑後投與EET，則需要在抑制劑將以有效延緩EET水解之量存在的時期內投與EET。通常，將在投與sEH抑制劑48小時內投與EET。較佳在投與抑制劑24小時內且甚至更佳在12小時內投與EET。按照需要性遞增之順序，在投與抑制劑後10小時、8小時、6小時、4小時、2小時、1小時或半小時內投與EET。最佳地，EET係與抑制劑同時投與。

在較佳實施例中，EET、本發明化合物或兩者係以允許其隨時間變化釋放從而提供較長持續作用時間之材料的形式提供。醫藥技術中熟知緩釋包衣；對特定緩釋包衣之選擇對本發明之實踐而言並不關鍵。

EET會在酸性條件下降解。因此，若欲經口投與EET，則需要防止其在胃中降解。便利地，供經口投與之EET可經包覆以使其穿過胃部酸性環境進入腸之鹼性環境中。此項技術中熟知該等包衣。舉例而言，經所謂之"腸衣"包覆之阿司匹林(aspirin)普遍為市售的。該等腸衣可用於在EET穿過胃部時保護EET。實例中將闡述例示性包衣。

儘管已認可EET之抗高血壓作用，但因認為內源性sEH會過快水解EET而使其無法起到任何有益作用，所以並未投與EET來治療高血壓。在本發明之研究期間已意外地發現，外源性投與之sEH抑制劑已成功充分抑制sEH，從而可藉由投與外源性EET來進一步升高EET含量。該等發現支持共投與上文所述之sEH抑制劑及EET用於抑制腎病之發展及擴展。此為對擴大治療之重要改良。儘管預期內源性EET含量隨由sEH抑制劑之作用所引起之對sEH活性的抑制而升高，且因此對症狀或病理學產生至少一些改善，但仍不足以在所有狀況中完全抑制腎臟損傷擴展或將該損傷抑制至所欲程度。當疾病或其他因素將內源性EET濃度降低至健康個體中所存在之正常濃度以下時尤其如此。因此預期外源性EET與sEH抑制劑之結合投與為有益的且擴大sEH抑制劑減慢糖尿病性腎病擴展的作用。

本發明可用於與腎臟或腎功能進行性損傷相關之任何及所有形式之糖尿病。慢性糖尿病性高血糖症與長期損傷、功能障礙及各種器官(尤其眼睛、腎臟、神經、心臟及血管)衰竭有關。糖尿病之長期併發症包括可能喪失視力之視網膜病變；導致腎衰竭之腎病；具有足部潰瘍、截肢及夏科氏關節病(Charcot joint)風險之周邊神經病。

此外，患有代謝症候群之個體處於擴展為2型糖尿病之高風險中，且因此具有比糖尿病性腎病之平均風險高的風險。因此需要監測該等個體之微量蛋白尿，且投與sEH抑制劑及視情況之一或多種EET作為干預以減少腎病發展。醫師可能在開始干預前等待直至出現微量蛋白尿。因為個體可經診斷患有糖尿病症候群而不具有130/85或更高之血壓，所以血壓為130/85或更高之個體與血壓低於130/85之個體均可受益於投與sEH抑制劑及視情況之一或多種EET以減緩其腎臟損傷之擴展。在一些較佳實施例中，個體患有糖尿病症候群且血壓低於130/85。

血脂異常或脂質代謝失調為引起心臟病之另一風險因素。該等病症包括LDL膽固醇含量增加、HDL膽固醇含量降低及甘油三酯含量增加。血清膽固醇含量增加且尤其LDL膽固醇含量之增加與心臟病風險增加有關。腎臟亦會因該等高含量而損傷。咸信高含量之甘油三酯與腎臟損傷有關。詳言之，膽固醇含量超過200 mg/dL，且尤其含量超過225 mg/dL將表明應投與sEH抑制劑及視情況之EET。類似地，甘油三酯含量高於215 mg/dL，且尤其250 mg/dL

或更高將指示需要投與sEH抑制劑及視情況之EET。與或不與EET一起投與本發明化合物均可減少向患者投與他汀類藥物(statin drug)(HMG-COA還原酶抑制劑)之需要或減少所需他汀之量。在一些實施例中，本發明方法、用途及組合物之候選者的甘油三酯含量超過215 mg/dL且血壓低於130/85。在一些實施例中，候選者之甘油三酯含量超過250 mg/dL且血壓低於130/85。在一些實施例中，本發明方法、用途及組合物之候選者的膽固醇含量超過200 mg/dL且血壓低於130/85。在一些實施例中，候選者之膽固醇含量超過225 mg/dL且血壓低於130/85。

抑制血管平滑肌細胞增殖之方法：

在其他實施例中，式(Ia-Ie)及式(IIa-IIe)化合物抑制血管平滑肌(VSM)細胞增殖而無顯著細胞毒性(例如，對VSM細胞具特異性)。因為VSM細胞增殖為動脈粥樣硬化之病理生理學之組成過程，所以該等化合物適於減緩或抑制動脈粥樣硬化。該等化合物可用於處於動脈粥樣硬化風險中之受檢者，諸如患有糖尿病之個體及已心臟病發作或測試結果展示達至心臟之血液循環減少的個體。治療投藥之病況如上文所述。

本發明方法尤其可用於已經皮干預(諸如經血管成形術以使狹窄動脈再開)之患者，以減少或減緩再開通路因再狹窄而變窄。在一些較佳實施例中，該動脈為冠狀動脈。可將本發明化合物置於支架之聚合塗層中以提供受控局部釋放從而減少再狹窄。用於可植入醫藥裝置(諸如支架)之

聚合物組合物及在聚合物中埋入藥劑供受控釋放之方法為此項技術中所知且教示於(例如)美國專利第6,335,029號；第6,322,847號；第6,299,604號；第6,290,722號；第6,287,285號及第5,637,113號中。在較佳實施例中，塗層隨時間釋放抑制劑，較佳為經數天、數週或數月之時間釋放抑制劑。所選特定聚合物或其他塗料並非本發明之關鍵部分。

本發明方法可用於減緩或抑制天然及合成血管移植物之狹窄或再狹窄。如上文關於支架所述，合成血管移植物合意地包含隨時間釋放本發明化合物以減緩或抑制VSM增殖及隨後之移植物狹窄的材料。血液透析移植物為尤其較佳之實施例。

除該等用途外，本發明方法亦可用於減緩或抑制已心臟病發作或測試結果表明其處於心臟病發作風險中之個體的血管狹窄或再狹窄。

諸如藉由血管成形術或以組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)治療來移除凝塊亦可導致再灌注損傷，其中向低氧性細胞再提供血液及氧氣將引起氧化損傷且激發發炎事件。在一些實施例中，提供投與本發明化合物及組合物用於治療再灌注損傷之方法。在一些該等實施例中，在血管成形術或投與tPA之前或之後投與該等化合物及組合物。

在一組較佳實施例中，投與本發明化合物以使未患高血壓之個體的VSM細胞增殖減少。在另一組實施例中，使用本發明化合物減少經並非sEH抑制劑之藥劑治療之高血壓

患者的VSM細胞增殖。

本發明化合物可用於干擾展示不當細胞週期調控之細胞的增殖。在一組重要實施例中，該等細胞為癌細胞。可藉由使該等細胞與本發明化合物接觸來減緩或抑制該等細胞之增殖。可使用此項技術中之常規檢定來確定本發明之特定化合物是否能減緩或抑制任何特定類型之癌細胞之增殖。

除使用本發明化合物外，亦可藉由添加EET來升高EET含量。與EET及本發明化合物接觸之VSM細胞展示比僅暴露於EET或僅暴露於本發明化合物之細胞增殖慢。因此若需要，則可藉由添加EET及本發明化合物來增強本發明化合物對VSM細胞之減緩或抑制。舉例而言，在支架或血管移植物之狀況下，此可便利地藉由將EET連同本發明化合物一起埋入塗層中以使兩者在支架或移植物處於適當位置後釋放來實現。

抑制阻塞性肺病、肺間質疾病或哮喘擴展之方法：

慢性阻塞性肺病或COPD涵蓋肺氣腫及慢性支氣管炎兩種病況，其係指空氣污染、慢性暴露於化學品及煙草煙霧對肺造成之損傷。作為一種疾病，肺氣腫係指將導致肺泡之間的間隔損失且隨後減少氣體交換可用總面積的肺泡損傷。慢性支氣管炎係指細支氣管發炎，其將導致產生過量黏蛋白且隨後黏蛋白阻斷通向肺泡之氣道。儘管罹患肺氣腫之個體未必患有慢性支氣管炎或罹患慢性支氣管炎之個體未必患有肺氣腫，但罹患該等病況中之一者的個體亦患

有另一病況以及其他肺病之情形極為常見。

可藉由投與稱作可溶性環氧化合物水解酶或"sEH"之酶的抑制劑來抑制或逆轉一些由於COPD、肺氣腫、慢性支氣管炎及其他阻塞性肺病對肺部造成之損傷。亦可藉由投與EET增加sEH抑制劑之作用。該作用至少大於單獨投與兩種藥劑之作用相加且實際上可能為協同作用。

本文報導之研究證實，EET可與sEH抑制劑結合使用以減少煙草煙霧或疾病蔓延、職業或環境刺激物對肺部之損傷。該等發現指示sEH抑制劑與EET之共投與可用於抑制或減緩COPD、肺氣腫、慢性支氣管炎或對肺造成刺激之其他慢性阻塞性肺病的發展或擴展。

COPD動物模型及罹患COPD之人類具有高的免疫調節淋巴細胞及嗜中性白血球含量。嗜中性白血球會釋放引起組織損傷之介質且若未加調控，則將隨時間而產生破壞性作用。不期望受理論束縛，咸信嗜中性白血球含量降低會減少造成阻塞性肺病(諸如COPD、肺氣腫及慢性支氣管炎)之組織損傷。在COPD動物模型中向大鼠投與sEH抑制劑將導致肺中所見的嗜中性白血球數目減少。除sEH抑制劑外，投與EET亦減少嗜中性白血球含量。在存在sEH抑制劑及EET時嗜中性白血球含量比僅存在sEH抑制劑時之含量減少更多。

儘管預期內源性EET含量隨由sEH抑制劑之作用所引起的對sEH活性之抑制而升高，且因此對症狀或病理學產生至少一些改善，但仍不足以在所有狀況中抑制COPD或其

他肺病之擴展。當疾病或其他因素將內源性EET濃度降低至健康個體中所存在之正常濃度以下時尤其如此。因此預期結合投與外源性EET與sEH抑制劑會擴大sEH抑制劑抑制或減慢COPD或其他肺病擴展之作用。

除抑制或減慢慢性阻塞性氣道病況擴展外，本發明亦提供降低慢性限制性氣道疾病之嚴重性或減慢其擴展的新方法。阻塞性氣道疾病傾向於由肺實質且尤其肺泡之破壞引起，而限制性疾病傾向於由實質中沈積過量膠原蛋白所引起。該等限制性疾病通常稱作"肺間質疾病"或"ILD"且包括諸如特發性肺纖維化之病況。本發明之方法、組合物及用途可用於降低諸如特發性肺纖維化之ILD的嚴重性或減慢其擴展。巨噬細胞對於刺激間質細胞(尤其纖維母細胞)以產生膠原蛋白起重要作用。不期望受理論束縛，咸信在巨噬細胞活化期間涉及嗜中性白血球，且本文所報導之研究中所發現之嗜中性白血球含量減少證明，本發明方法及用途亦可用於降低ILD之嚴重性及減慢其擴展。

在一些較佳實施例中，ILD為特發性肺纖維化。在其他較佳實施例中，ILD為與職業或環境暴露有關之疾病。該等ILD之實例為石綿沈著病、矽肺病、煤礦工人塵肺症及鉍中毒症。此外，咸信職業暴露於多種無機粉塵及有機粉塵中之任一種將與黏液分泌過度及呼吸道疾病有關，該等粉塵包括水泥粉塵、焦爐逸散物、雲母、岩粉、棉塵及穀粉(有關與該等病況有關之職業粉塵的更完整清單參看Speizer, "Environmental Lung Diseases" 之表 254-1,

Harrison's Principles of Internal Medicine，同下文，第1429-1436頁)。在其他實施例中，ILD為肺部之肉狀瘤病。ILD亦可由醫學治療(尤其為乳癌治療)之輻射及結締組織或膠原蛋白疾病(諸如類風濕性關節炎及全身性硬化症)引起。咸信本發明之方法、用途及組合物可有益於該等肺間質疾病之每一者。

在另一組實施例中，本發明係用於降低哮喘之嚴重性或減慢其擴展。哮喘通常導致黏蛋白分泌過度，從而導致部分氣道阻塞。此外，刺激氣道會導致釋放阻塞氣道之介體。儘管哮喘時募集於肺部之淋巴細胞及其他免疫調節細胞可能不同於因COPD或ILD而募集的該等細胞，但預期本發明將減少免疫調節細胞(諸如嗜中性白血球及嗜伊紅血球)之流入且改善阻塞程度。因此，預期投與sEH抑制劑及與EET組合投與sEH抑制劑將有益於減少由哮喘引起之氣道阻塞。

在該等疾病及病況之每一者中，咸信至少部分肺部損傷係由於滲入肺部之嗜中性白血球所釋放之介質所引起。因此，氣道中嗜中性白血球之存在為持續受疾病或病況損傷之指示，而嗜中性白血球數目減少為損傷或疾病擴展減慢之指示。因此，在存在藥劑時氣道中嗜中性白血球數目減少標誌該藥劑減少疾病或病況引起之損傷且減緩疾病或病況之進一步發展。可藉由(例如)支氣管肺泡灌洗術測定肺部存在之嗜中性白血球的數目。

減少中風損傷之預防及治療方法：

已證實可溶性環氧化合物水解酶("sEH")抑制劑及與sEH抑制劑結合投與之EET可減少中風引起之大腦損傷。基於該等結果，預期在缺血性中風前服用sEH抑制劑將減少大腦損傷之面積且將可能降低隨後機能障礙的程度。損傷面積減少亦應與較快自中風影響恢復有關。

儘管不同中風亞型之病理生理學不同，但其均會引起大腦損傷。出血性中風與缺血性中風之區別在於，該損傷大部分係由血管破裂後顱內封閉空間中由血液形成的組織壓力引起，而缺血性中風中損傷大部分係由凝塊阻塞血管引起下游組織供氧損失引起。缺血性中風分為栓塞性中風(其中凝塊阻斷大腦中之血管)及栓子中風(其中身體別處形成之凝塊經血流載運且阻斷大腦中之血管)。在栓塞性中風與栓子中風中，損傷均係由腦細胞死亡引起。基於吾人於研究中觀測到之結果，預期至少部分減少所有中風類型及所有中風亞型中之大腦損傷。

許多因素與中風風險增加有關。本發明研究之結果表明，向具有以下病況或風險因素中之任一者或多者的個體投與sEH抑制劑將減少中風引起之大腦損傷：高血壓、吸煙、糖尿病、頸動脈疾病、周圍動脈疾病、心房顫動、短暫性腦缺血發作(TIA)、諸如紅血球計數過高及鐮形細胞疾病之血液病、血液膽固醇過高、肥胖、女性每日飲酒一次以上或男性每日飲酒兩次以上、使用可卡因(cocaine)、中風家族史、先前中風或心臟病發作或年歲增長。對年歲增長而言，中風風險每十年即會增加。因此，當個體達到

60歲、70歲或80歲時，投與sEH抑制劑具有大幅增加之潛在益處。如下一節所述，與一或多種sEH抑制劑組合投與EET可有益於進一步減少大腦損傷。

在一些較佳用途及方法中，向吸煙、患有頸動脈疾病、患有周圍動脈疾病、患有心房顫動、已有一或多次短暫性腦缺血發作(TIA)、患有諸如紅血球計數過高或鐮形細胞病之血液病、血液膽固醇過高、肥胖、女性每日飲酒一次以上或男性每日飲酒兩次以上、使用可卡因、具有中風家族史、先前中風或曾心臟病發作且無高血壓或糖尿病，或年齡為60歲、70歲或80歲或80歲以上且無高血壓或糖尿病的個體投與sEH抑制劑及視情況之EET。

經證實，若在中風後數小時內立即投與諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tPA)之凝塊溶解劑，則會減輕缺血性中風損傷之程度。舉例而言，FDA批准在中風後的前3小時內使用tPA。因此，至少部分由中風引起之大腦損傷並非瞬時的，而是經一段時間或在中風後一段時間後發生。預期若在中風發生後6小時內，更佳在中風發生後5小時、4小時、3小時或2小時內且更佳為各連續更短之時間間隔內投與sEH抑制劑及視情況之EET，則該投藥亦可減少大腦損傷。甚至更佳地，在中風後2小時或2小時以內或甚至1小時或1小時以內投與抑制劑將使大腦損傷之減少最大化。熟習此項技術者熟知如何診斷患者是否罹患中風。通常，在醫院急診室中根據標準鑑別診斷方案及影像檢查程序作出該等決定。

在一些較佳用途及方法中，向在過去6小時內罹患中風之個體投與sEH抑制劑及視情況之EET，該等個體：吸煙、患有頸動脈疾病、患有周圍動脈疾病、患有心房顫動、已有一或多次短暫性腦缺血發作(TIA)、患有諸如紅血球計數過高或鐮形細胞病之血液病、血液膽固醇過高、肥胖、女性每日飲酒一次以上或男性每日飲酒兩次以上、使用可卡因、具有中風家族史、先前中風或曾心臟病發作且無高血壓或糖尿病，或年齡為60歲、70歲或80歲或80歲以上且無高血壓或糖尿病。

組合療法

如上文所述，在一些實例中，本發明化合物將與其他治療劑組合使用以產生所要效果。額外藥劑之選擇將在很大程度上視所要目標療效而定(例如參看Turner, N.等人Prog. Drug Res. (1998) 51: 33-94; Haffner, S. Diabetes Care (1998) 21: 160-178; 及DeFronzo, R.等人(編), Diabetes Reviews(1997)第5卷第4號)。大量研究已調查與口服藥劑進行之組合療法的益處(例如參看Mahler, R., J. Clin. Endocrinol. Metab. (1999) 84: 1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, Diabetes Care (1998) 21: 87-92; Bardin, C. W., (編), Current Therapy In Endocrinology And Metabolism, 第6版(Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Mo. 1997); Chiasson, J.等人, Ann. Intern. Med. (1994) 121: 928-935; Coniff, R.等人, Clin. Ther. (1997) 19: 16-26; Coniff, R.等人, Am. J. Med.

(1995) 98: 443-451 ; 及 Iwamoto, Y. 等人 , Diabet. Med. (1996) 13 365-370 ; Kwiterovich, P. Am. J. Cardiol (1998) 82(12A): 3U-17U)。組合療法包括投與含有式(Ia-Ie)及式(IIa-IIe)化合物及一或多種其他活性藥劑之單一醫藥劑量調配物，以及投與各自為單獨醫藥劑量調配物形式之化合物及各活性藥劑。舉例而言，可將式(Ia-Ie)或式(IIa-IIe)化合物及一或多種血管收縮素受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、鈣離子通道阻斷劑、利尿劑、 α 阻斷劑、 β 阻斷劑、中樞起效劑、血管肽酶抑制劑、腎素抑制劑、內皮素受體促效劑、AGE(晚期糖基化終點產物)交聯裂解劑、鈉/鉀 ATPase 抑制劑、內皮素受體促效劑、內皮素受體拮抗劑、血管收縮素疫苗及其類似物一起以單一口服劑量組合物形式(諸如錠劑或膠囊)投與人類受檢者，或各藥劑可作為單獨口服劑量調配物投與。當使用單獨劑量調配物時，式(Ia-Ie)或式(IIa-IIe)化合物及一或多種其他活性藥劑可基本上同時投與(亦即同時進行)或在單獨錯開之時間投與(亦即相繼投與)。應瞭解，組合療法包括所有該等方案。

投藥及醫藥組合物

一般而言，本發明化合物將藉由利用類似效用之藥劑的任何已接受的投藥模式以治療有效量投與。本發明化合物(亦即，活性成份)之實際量將視諸如待治療疾病之嚴重性、受檢者年齡及相對健康狀況、所使用化合物之效力、投與途徑及形式及其他因素之多種因素而定。該藥物可每天投與一次以上，較佳每天投與一次或兩次。所有此等因

素均處於主治醫師之技能範疇內。

化合物之治療有效量可在每天每公斤接受者體重約0.05 mg至50 mg、較佳每天每公斤接受者體重約0.1 mg-25 mg、更佳每天每公斤接受者體重約0.5 mg至10 mg之範圍內。因此，對於向70公斤之個體投藥而言，劑量範圍將最佳為每天約35 mg-70 mg。

一般而言，本發明化合物將以醫藥組合物之形式藉由以下途徑中之任一者投與：經口、全身(例如經皮、鼻內或藉由使用栓劑)、非經腸(例如肌肉內、靜脈內或皮下)或鞘內腔投與。較佳投與方式為使用可根據痛苦程度調整之適宜每日劑量方案經口投與。組合物可採用錠劑、丸劑、膠囊、半固體、散劑、持續釋放調配物、溶液、懸浮液、酏劑、氣霧劑或任何其他適當組合物之形式。投與本發明化合物之另一較佳方式為吸入。此為將治療劑直接傳遞至呼吸道中之有效方法(參看美國專利5,607,915)。

調配物之選擇視諸如藥物投與模式及藥物物質之生物可用性等多種因素而定。對於經由吸入傳遞而言，可將化合物調配為液體溶液、懸浮液、氣霧劑推進劑或乾粉且載入供投藥之適當施配器中。存在若干種類型之醫藥吸入裝置-噴霧吸入器、定劑量吸入器(MDI)及乾粉吸入器(DPI)。噴霧器裝置產生高速氣流，其使治療劑(其調配為液體形式)以薄霧形式噴射而被帶入患者之呼吸道中。MDI中之治療劑通常為以壓縮氣體封裝之調配物。致動後，該裝置經由壓縮氣體排出定量之治療劑，藉此提供投與定量

藥劑的可靠方法。DPI分配呈自由流動粉末形式之治療劑，該治療劑可在患者呼吸過程中經該裝置分散於患者之吸氣氣流中。為獲得自由流動粉末，將治療劑與諸如乳糖之賦形劑一起調配。將定量之治療劑以膠囊形式儲存且經每次致動加以分配。

最近，基於可藉由增加表面積(亦即減小粒度)來增加生物可用性之原則，已開發出尤其用於展示不良生物可用性之藥物的醫藥調配物。舉例而言，美國專利第4,107,288號描述具有10 nm至1,000 nm尺寸範圍內之顆粒的醫藥調配物，其中活性物質係支撐於大分子交聯基質上。美國專利第5,145,684號描述一種醫藥調配物之製造，其中在表面改質劑存在下將藥物物質粉碎成奈米顆粒(平均粒度為400 nm)，且接著將其分散於液體介質中以產生展示顯著高生物可用性之醫藥調配物。

組合物一般包含本發明化合物以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。可接受之賦形劑無毒、有助於投與且不會對化合物之治療益處有不利影響。該賦形劑可為任何固體、液體、半固體，或在氣霧劑組合物之情形下，可為熟習此項技術者通常可用之氣態賦形劑。

固體醫藥賦形劑包括澱粉、纖維素、滑石粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、氯化鈉、脫脂奶粉及其類似物。液體及半固體賦形劑可選自甘油、丙二醇、水、乙醇及各種油類，包括石油、動物油、植物油或合成

來源之油，例如花生油、豆油、礦物油、芝麻油等。尤其用於可注射溶液之較佳液體載劑包括水、生理食鹽水、右旋糖水溶液及乙二醇。

可使用壓縮氣體分散呈氣霧劑形式之本發明化合物。適於此目的之惰性氣體為氮氣、二氧化碳等。其他合適醫藥賦形劑及其調配物描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, E. W. Martin編 (Mack Publishing Company, 第18版, 1990)中。

調配物中化合物之量可在熟習此項技術者所採用之全範圍內變化。通常，調配物將含有以重量百分比(wt%)計佔總調配物約0.01-99.99重量%之化合物，餘量為一或多種合適醫藥賦形劑。較佳地，該化合物係以約1-80重量%之含量存在。下文將描述含有式(Ia-Ie)或式(IIa-IIe)化合物之代表性醫藥調配物。

通用合成方法

可使用以下通用方法及程序由易於購得之起始材料製備本發明化合物。應瞭解，除非另外說明，否則即使給出典型或較佳處理條件(亦即反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)，亦可使用其他處理條件。最佳反應條件可隨所用特定反應物或溶劑而改變，但該等條件可由熟習此項技術者依據常規最佳化程序來確定。

另外，如熟習此項技術者顯而易見，習知保護基可為防止某些官能基經歷不當反應所必需的。此項技術中熟知各種官能基之合適保護基以及保護特定官能基及使其去保護

之合適條件。舉例而言，衆多保護基描述於T. W. Greene及G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*，第3版，Wiley, New York, 1999及其中所引用之參考文獻中。

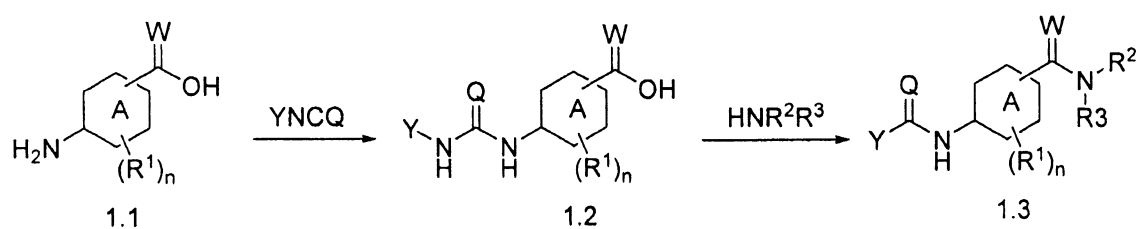
此外，本發明化合物可含有一或多個對掌性中心。因此，若需要，則可將該等化合物製備或分離為純立體異構體(亦即個別對映異構體或非對映異構體)或富集立體異構體之混合物。除非另外說明，否則所有該等立體異構體(及富集混合物)均包括於本發明之範疇內。可使用(例如)此項技術中熟知之光學活性起始材料或立體選擇性試劑製備純立體異構體(或富集混合物)。或者，可使用(例如)對掌性管柱層析法、對掌性拆分劑及其類似方法分離該等化合物之外消旋混合物。

用於以下反應之起始材料通常為已知化合物或其可藉由已知程序或其明顯修改方案來製備。舉例而言，多種起始材料可自以下供應商購得，諸如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他起始材料可藉由描述於諸如Fieser及Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*，第1-15卷(John Wiley及 Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*，第1-5卷及增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)、*Organic Reactions*，第1-40卷(John Wiley及 Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley

及 Sons，第四版) 及 Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989) 之標準參考文獻中之程序或其明顯修改方案來製備。

若適當，則可使用諸如沈澱、過濾、結晶、蒸發、蒸餾及層析之習知技術來分離及純化本發明之各種起始材料、中間物及化合物。可使用習知方法(諸如經由熔點、質譜、核磁共振及多種其他光譜分析)確定此等化合物之特徵。

流程 1



流程 1 中展示本發明化合物之合成，其中 W、Q、Y、A、n、R¹、R² 及 R³ 已於前文定義。以適當異氰酸酯或硫代異氰酸酯 Y-N=C=Q 處理胺 1.1 以形成相應脲或硫脲 1.2。通常，在 60°C 至 85°C 下使用諸如 DMF (二甲基甲醯胺) 之極性溶劑來形成脲。使用標準醯胺偶合方法使酸與胺偶合產生化合物 1.3。可使用適當合成反應進一步改質化合物 1.3 以引入所要取代基。熟習此項技術者將對該等方法顯而易見。

可使用多種醯胺偶合試劑形成醯胺鍵，包括使用諸如 N-N'-二環己基碳化二醯亞胺 (DCC)、N-N'-二異丙基碳化二醯亞胺 (DIPCDI) 及 1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基) 碳化二醯亞胺 (EDCI) 之碳化二醯亞胺。碳化二醯亞胺可與諸如二甲

基胺基吡啶(DMAP)或苯并三唑(諸如7-氮雜-1-羥基苯并三唑(HOAt)、1-羥基苯并三唑(HOBt)及6-氯-1-羥基苯并三唑(Cl-HOBt))之添加劑結合使用。

醯胺偶合試劑亦包括基於銨及磷之試劑。銨鹽包括六氟磷酸N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物(HATU)、六氟磷酸N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲基胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物(HBTU)、六氟磷酸N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲基胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物(HCTU)、四氟硼酸N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲基胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物(TBTU)及四氟硼酸N-[(1H-6-氯苯并三唑-1-基)(二甲基胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物(TCTU)。磷鹽包括六氟磷酸7-氮雜苯并三唑-1-基-N-氧基-參(N-吡咯啶基)磷(PyAOP)及六氟磷酸苯并三唑-1-基-N-氧基-參(N-吡咯啶基)磷(PyBOP)。

醯胺形成步驟可在諸如二甲基甲醯胺(DMF)之極性溶劑中進行且亦可包括諸如二異丙基乙胺(DIEA)或二甲基胺基吡啶(DMAP)之有機鹼。

提供以下實例說明本發明之某些態樣且幫助熟習此項技術者實踐本發明。不應認為該等實例限制本發明之範疇。

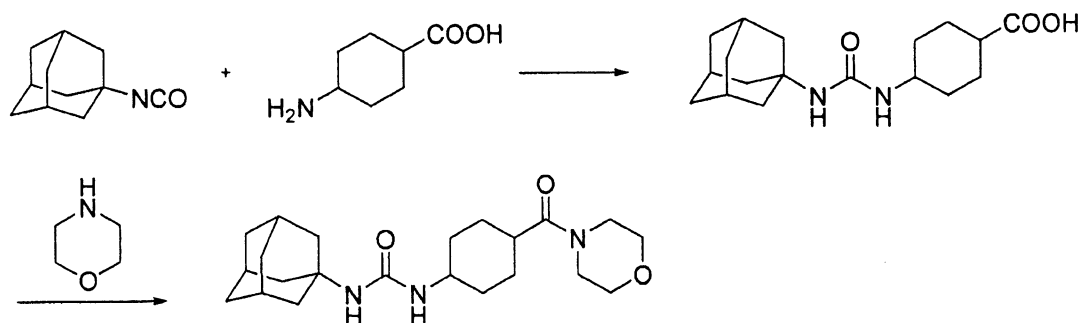
實例

在以下實例及本申請案全文中，以下縮寫具有以下含義。若未定義，則術語具有普遍接受之含義。

aq. =	水溶液
brs =	寬單重峰
d =	雙重峰
DCM =	二氯甲烷
DMAP =	二甲基胺基吡啶
DMF =	二甲基甲醯胺
DMSO =	二甲亞砜
EtOAc =	乙酸乙酯
g =	公克
LCMS =	液相層析質譜分析
m =	多重峰
MHz =	兆赫茲
mL =	毫升
m.p. =	熔點
N =	標準
s =	單重峰
t =	三重峰
TLC =	薄層層析法

實例 1

1-金剛烷-1-基-3-[4-(嗎啉-4-羧基)-環己基]-脲(11)



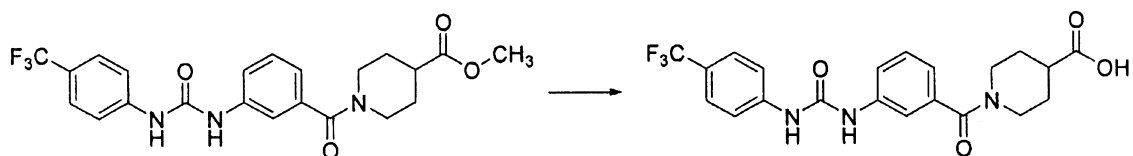
在 70℃ 下將異氰酸金剛烷酯(0.35 g)及 4-胺基環己基甲酸(0.45 g)於 DMF (10 mL)中之溶液加溫隔夜。將反應混合物冷卻至室溫且在冰浴冷卻下添加水(5 mL)及 1N HCl 水溶液(5 mL)且攪拌 1 小時。藉由 TLC 監測反應。將所得固體過濾，以水、己烷洗滌且在真空烘箱中乾燥。將粗產物脲自丙酮/己烷再結晶。

在室溫下向脲(0.32 g)、嗎啉(0.15 g)及 DMAP(0.12 g)於

DCM (15 mL)中之溶液中添加N-[(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDCI, 0.19 g)。將反應混合物攪拌隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以1N NaOH水溶液、1N HCl水溶液及水洗滌。將乙酸乙酯層經硫酸鈉乾燥且濃縮產生粗產物，使粗產物經使用EtOAc/MeOH進行之矽膠層析產生純產物：白色固體，熔點：128-131；質量390[M+1]，¹HNMR (200 MHz; CDCl₃) δ: 1.6-2.0 (m, 15H, 金剛烷基); 2.1 (brs, 2H, CH₂); 2.5 (brs, m, 2H, CH₂); 3.5-3.7 (m, 10H, 5*CH₂); 3.9 (brs, 1H, CH); 4.0 (brs, 2H, CH₂); 4.4 (brs, 2H, 2*NH)。LCMS純度：96.2%；產率：45.2%。

實例 2

1-{3-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯基}-哌啶-4-甲酸 (29)



在室溫下將1-{3-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯基}-哌啶-4-甲酸甲酯(0.35 g，如實例1中所製備)及LiOH (0.1 g)添加至THF:MeOH:H₂O(9:1:1)之經攪拌溶液中。將反應混合物攪拌隔夜。藉由TLC監測反應。真空濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於H₂O中且以乙醚洗滌。將水層使用1N HCl水溶液酸化且以DCM萃取。將有機層以鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥產生1-{3-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄

鹽基}-哌啶-4-甲酸：淺棕色固體，熔點：193-197；質量436[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃+DMSO-d₆); δ: 1.6-2.0 (brs, 4H, 2*CH₂); 3.0 (brs, 2H, CH₂); 3.6 (brs, 2H, CH₂); 6.9-7.5 (m, 8H, Ar CH); 8.3 & 8.5 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度：93.8%；產率：55.5%。

使用諸如異氰酸金剛烷酯、異氰酸環己酯、異氰酸苯酯、異氰酸三氟甲基苯酯、異氰酸氯苯酯、異氰酸氟苯酯及異氰酸三氟甲氧基苯酯之適當異氰酸酯及諸如4-胺基環己基甲酸、3-胺基環己基甲酸、4-胺基苯基甲酸、3-胺基苯基甲酸、4-胺基-2-氟-苯甲酸及3-胺基-6-氟-苯甲酸之適當酸，以與上述實例類似之方法合成實例4-41。

實例3

1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-苯基-脲(1)

白色固體，熔點：210-213；質量：326[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 3.40-4 (m, 8H, 4*CH₂); 7.20-7.45 (m, 9H, Ar CH); 7.79-7.8 (brs, 2H, NH); LCMS純度：99.9%；產率：50%。

實例4

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲(2)

白色固體，熔點：201-205；質量：360[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 3.40-3.80 (m, 8H, 4*CH₂); 7.20-7.6 (m, 8H, Ar CH) 8.8-9.0 (brs, 2H, NH); LCMS純度：98.9%；產率：51%。

實例5

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲(3)

白色固體，熔點：197-201；質量：360[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 2.18-2.2 (s, 2H, CH₂); 3.4-3.8 (m, 6H, 3*CH₂); 7.0-7.6 (m, 8H, Ar CH); 8.8-9.0(brs, 2H, NH); LCMS純度：99.8%；產率：45.6%。

實例 6

1-金剛烷-1-基-3-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-脲(4)

淺黃色固體，熔點：191-194；質量：441 [M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 1.56-2.3(m, 15H, 金剛烷基); 2.30-2.40 (m, 4H, 2*CH₂); 3.20 (s, 3H, CH₃); 3.40-3.60 (m, 4H, 2*CH₂); 7.2-7.4 (m, 4H, Ar CH); 9.1 & 9.2 (brs, 2H, 2NH); LCMS純度：98.1%；產率：50%。

實例 7

1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-脲(5)

淺黃色固體，熔點：190-196；質量：397[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.56-2.3 (m, 15H, 金剛烷基); 2.24-2.35 (m, 3H, CH₃); 2.45-2.60 (m, 2H, CH₂); 3.40-3.80 (m, 4H, 2*CH₂); 7.2-7.4 (m, 5H, Ar CH); 5.0 (brs, 1H, NH); 6.90-7.0 (brs, 1H, NH); LCMS純度：98.7%；產率：48%。

實例 8

{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-甲基-胺基}-乙酸(6)

淺棕色固體，熔點：240-245；質量386[M+1]，¹HNMR

(300 MHz; DMSO- d_6); δ : 1.56-2.1 (m, 15H, 金剛烷基); 2.9-3.1 (m, 3H, CH₃); 3.6-4.1 (d, 2H, CH₂); 6.1-6.4 (m, 1H, CH); 7.2-7.5 (m, 4H, Ar CH); 8.6 & 8.9 (m, 1H, NH); 12.0-13.7 (brs, 1H, COOH); LCMS 純度 : 94.4% ; 產率 : 31.3%。

實例 9

{[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-甲基-胺基}-乙酸 (7)

白色固體，熔點：228-233；質量 386[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO- d_6); δ : 1.56-2.1 (m, 15H, 金剛烷基); 2.8-3.0 (s, 3H, CH₃); 3.9-4.2 (m, 2H, CH₂); 5.9 (s, 1H, NH); 6.20-7.4 (m, 4H, Ar CH); 8.3-8.5 (m, 1H, NH); 12.8 (brs, 1H, COOH); LCMS 純度 : 93.3% ; 產率 : 29.3%。

實例 10

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-羰基)-苯基]-脲

(8)

白色固體，熔點：248-251；質量：443[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ : 1.2-1.29 (m, 2H, CH₂); 1.60-1.79 (m, 2H, CH₂); 2.4-2.55 (m, 2H, CH₂); 2.9-3.0 (m, 4H, 2*CH₂); 3.68-3.69 (m, 4H, 2*CH₂); 7.2-7.89 (m, 8H, Ar CH); 8.85 & 9.0 (brs, 2H, 2NH); LCMS 純度 : 98.6% ; 產率 : 60%。

實例 11

1-{4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苄醯基}-哌啶-4-甲酸 (9)

白色固體，熔點：238-241；質量：402[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CD₃OD); δ : 1.6-2.18 (m, 4H, 2*CH₂); 2.46-2.8

(m, 1H, CH); 3.0-3.2 (m, 2H, CH₂); 3.66-4.0 (brs, 1H, NH); 4.20-4.7 (brs, 1H, NH); 7.2-7.76 (m, 8H, Ar CH); LCMS純度：92.5%；產率：30%。

實例 12

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-羰基)-苯基]-脲
(10)

白色固體，熔點：200-207；質量：443[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.39-1.42 (m, 2H, CH₂); 1.80-1.89 (m, 2H, CH₂); 2.0-2.2 (m, 2H, CH₂); 2.42-2.95 (m, 4H, 2*CH₂); 3.79-3.90 (m, 4H, 2*CH₂); 7.2-7.89 (m, 8H, Ar CH); 8.2 & 8.23 (brs, 2H, 2NH); LCMS純度：98.4%；產率：55.5%。

實例 13

1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-哌啶-4-甲酸(12)

淺黃色固體，熔點：272-275；質量426[M+1]，¹HNMR (200 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.5-2.0 (m, 15H, 金剛烷基); 3.0 (brs, 6H, 3*CH₂); 7.2-7.4 (2*d, 4H, Ar. CH₂); 6.1 & 8.6 (s, 2H, NH); LCMS純度：94.4%；產率：39.2%。

實例 14

1-[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-哌啶-4-甲酸(13)

白色固體，熔點：187-190；質量390[M+1]，¹HNMR (200 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.6-2.0 (m, 15H, 金剛烷基); 1.5 (brs, 2H, CH); 3.0 (brs, 2H, CH₂); 3.6 (brs, 1H, CH) 4.4 (brs, 1H, CH); 0.9-1.3 (m, 2H, CH); 6.8-7.5 (m, 4H, Ar.

CH₂); 6.0 & 8.4 (s, 2H, NH); LCMS純度 : 90.6% ; 產率 : 30.2%。

實例 15

1-(4-氯-苯基)-3-[3-氯-4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲(14)
淺棕色固體，熔點 : 221-225 ; 質量 378[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 3.20-3.40 (m, 2H, CH₂); 3.56-3.80 (m, 6H, 3*CH₂); 7.20-7.60 (m, 7H, Ar. CH); 9.0 & 9.2 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度 : 95.2% ; 產率 : 37%。

實例 16

1-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(15)
白色固體，熔點 : 167-171 ; 質量 394[M+1], ¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 3.5-3.9 (brs, 8H, 4*CH₂); 6.94-7.5 (m, 8H, Ar CH); 7.8 & 8.2 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度 : 98.2% ; 產率 : 45%。

實例 17

1-[4-氯-3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲
(16)

淺棕色固體，熔點 : 200-205 ; 質量 : 412[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 3.69 (m, 4H, 2*CH₂); 3.25-3.48 (m, 4H, 2*CH₂); 7.23-7.82 (m, 8H, Ar CH); 8.89-9.2 (brs, H, NH); LCMS純度 : 93.9% ; 產率 : 29%。

實例 18

1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(17)
白色固體，熔點 : 271-275 ; 質量 394[M+1], ¹HNMR

(300 MHz; DMSO- d_6); δ : 3.6-3.8 (brs, 8H, 4*CH₂); 7.4-7.8 (m, 8H, Ar CH); 9.0 & 9.2 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度: 96.7%; 產率: 35%。

實例 19

1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-
脲 (18)

白色固體，熔點: 245-252; 質量: 407[M+1], ¹HNMR (300 MHz; CDCl₃+DMSO- d_6); δ : 2.9 (brs, 8H, 4*CH₂); 3.3 (brs, 3H, N-CH₃); 7.4-7.7 (m, 8H, Ar CH); 8.7 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度: 98%; 產率: 48%。

實例 20

1-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-
脲 (19)

灰白色固體，熔點: 165-170; 質量: 407[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO- d_6); δ : 2.2-2.4 (brs, 8H, 4*CH₂); 3.3 (s, 3H, N-CH₃); 7.0-7.7 (m, 8H, Ar CH); 8.90-9.20 (s, 2H, 2*NH); LCMS純度: 98.1%; 產率: 46%。

實例 21

1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-環己基]-脲
(20)

白色固體，熔點: 125-132; 質量 403[M+1], ¹HNMR (200 MHz; CDCl₃) δ : 1.6-2.0 (m, 15H, 金剛烷基); 2.4 (s, 3H, N-CH₃); 3.5-3.7 (brs, 4H, 2*CH₂); 3.9 (m, 1H, CH); 4.2 & 4.58 (brs, 2H, NH); LCMS純度: 99.2%; 產率:

62.8%。

實例 22

1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己羰基]-哌啶-4-甲酸(21)

白色固體，熔點：237-239；質量390[M+1]，¹HNMR (200 MHz; CDCl₃) δ: 1.6-2.0 (m, 15H, 金剛烷基); 2.0-2.3 (m, 12H, 6*CH₂); 2.6 (brs, 2H, CH₂); 2.8 (t, 1H, CH); 3.2 (t, 1H, CH); 3.9 (brs, 2H, CH₂); 4.4 (brs, 1H, NH); 5.2 (brs, 1H, NH); LCMS純度：93.8%；產率：47.2%。

實例 23

1-[3-氟-4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(22)

白色固體，熔點：246-249；質量412[M+1]，¹HNMR (200 MHz; CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 3.4 (brs, s, 2H, CH₂); 3.7-3.8 (brs, 6H, 3*CH₂); 7.1-7.7 (m, 7H, Ar CH); 8.8 (brs, 2H, 2*NH)。LCMS純度：95.9%；產率：44.9%。

實例 24

1-(4-氟-苯基)-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲(23)

白色固體，熔點：235-240；質量344[M+1]，¹HNMR (200 MHz; DMSO-d₆) δ: 3.5-3.6 (brs, 8H, 8*CH₂); 7.1-7.6 (m, 8H, Ar CH); 8.8-8.95 (s, 2H, 2*NH)；LCMS純度：97.7%；產率：70%。

實例 25

1-(4-氟-苯基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-脲(24)

白色固體，熔點：245-252；質量：356[M+1]，¹HNMR

(300 MHz; CDCl₃+DMSO-d₆) ; δ : 2.9 (brs, 8H, 4*CH₂); 3.3 (brs, 3H, N-CH₃); 7.4-7.7 (m, 8H, Ar CH); 8.7 (brs, 2H, 2*NH) ; LCMS純度 : 98.8% ; 產率 : 47% 。

實例 26

1-(4-氟-苯基)-3-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-脲(25)

淺黃色固體，熔點：248-250；質量401 [M+1]，¹HNMR (200 MHz; CDCl₃) δ : 2.6-2.7 (m, 6H, 3*CH₂); 3.38 (s, 3H, O-CH₂); 3.5-3.58 (m, 4H, 2*CH₂); 3.8 (brs, 2H, CH₂); 6.9-7.4 (m, 8H, Ar CH); 8.1-8.2 (brs, 2H, NH) ; LCMS純度 : 99.4% ; 產率 : 55.5% 。

實例 27

1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲(26)

白色固體，熔點：225-230；質量410[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃+DMSO-d₆) ; δ : 2.9 (brs, 2H, CH₂); 3.6-3.65 (brs, 6H, 3*CH₂); 7.05-7.3 (d, 4H, Ar CH); 7.42-7.46 (m, 4H, Ar CH); 8.4 (brs, 2H, 2*NH) ; LCMS純度 : 97.3% ; 產率 : 66.2% 。

實例 28

1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲(27)

白色固體，熔點：225-230；質量422[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃) ; δ : 2.3(brs, 7H, N-CH₃, 2*CH₂); 3.5 (brs, 2H, CH₂); 3.82 (brs, 2H, CH₂); 7.0-7.5 (2d, m, 8H, Ar

CH); 7.9 & 8.2 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度 : 99.2% ; 產率 : 40% 。

實例 29

1-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲(28)

白色固體，熔點：235-240；質量467[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 2.64 (m, 6H, CH₂); 3.38 (s, 3H, O-CH₃); 3.5-3.6 (m, 4H, 2*CH₂); 3.8(brs, 2H, CH₂); 7.0-7.45 (m, 8H, Ar CH); 8.2 & 8.4 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度：97.4%；產率：32.4%。

實例 30

1-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(30)

白色固體，熔點：216-219；質量425[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 2.25 (s, 3H, N-CH₃); 2.36-2.8 (m, 4H, 2*CH₂); 3.4 (brs, 2H, CH₂); 3.9 (brs, 2H, CH₂); 6.6 (m, 1H, Ar CH); 7.1-7.8 (m, 6H, Ar CH); 8.2 & 8.4 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度：96.7%；產率：39.2%。

實例 31

N-乙基-4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-苄醯胺(31)

白色固體，熔點：198-200；質量：385[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.05 (d, 6H, 2*CH₃); 2.5-2.6 (brs, 4H, 2*CH₂); 2.8 (m, 1H, CH); 3.5-3.8 (brs, 4H, 2*CH₂);

7.0-7.4 (m, 8H, Ar CH); 7.7 & 7.9 (brs, 2H, 2*NH); LCMS
純度 : 98.6% ; 產率 : 48%。

實例 32

1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲(32)

白色固體，熔點 : 187-188 ; 質量 : 451[M+1], ¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.05(d, 6H, 2*CH₃); 2.44-2.64 (brs, 4H, 2*CH₂); 2.78 (m, 1H, CH); 3.5-3.84 (brs, 4H, 2*CH₂); 7.0-7.5 (m, 8H, Ar CH); 7.8 & 8.2 (brs, 2H, 2*NH); LCMS 純度 : 98% ; 產率 : 52%。

實例 33

1-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(33)

白色固體，熔點 : 130-136 ; 質量 : 425[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 2.2 (s, 3H, N-CH₃); 2.26-2.36 (brs, 4H, 2*CH₂); 3.24 (brs, 2H, CH₂); 3.7 (brs, 2H, CH₂); 7.2-7.7(m, 7H, Ar CH); 8.90-9.20 (s, 2H, 2*NH); LCMS 純度 : 94% ; 產率 : 32.3%。

實例 34

1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(34)

白色固體，熔點 : 202-206 ; 質量 : 435[M+1], ¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.05 (d, 6H, 2*CH₃); 2.5-2.6 (brs, 4H, 2*CH₂); 2.8 (m, 1H, CH); 3.5-3.8 (brs, 4H, 2*CH₂);

7.0-7.6 (m, 8H, Ar CH); 8.1 & 8.5 (s, 2H, 2*NH); LCMS純度：93.4%；產率：44%。

實例 35

1-[3-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲(35)

白色固體，熔點：226-229；質量：435[M+1]，¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.05 (d, 6H, 2*CH₃); 2.5-2.64 (brs, 4H, 2*CH₂); 2.8(m, 1H, CH); 3.5-3.9 (brs, 4H, 2*CH₂); 6.9-7.7 (m, 8H, Ar CH); 8.0 & 8.4 (s, 2H, 2*NH); LCMS純度：93.5%；產率：43%。

實例 36

{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己羰基]-甲基-胺基}-乙酸(36)

白色固體，熔點：236-240；質量：392[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 1.52-1.7 (m, 15H, 金剛烷基); 3.05 (s, 3H, N-CH₃); 2.8 (m, 2H, CH₂); 3.7 (brs, 1H, CH); 4.0 (s, 2H, CH₂); 4.1(s, 1H, CH); 1.9-2.0 (brs, 6H, 3*CH₂); 5.6-5.9 (brs, 2H, 2*NH); LCMS純度：97.1%；產率：44.5%。

實例 37

4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-苄醯胺(37)

白色固體，熔點：150-156；質量：399[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 1.64 (s, 6H, 2*CH₃); 1.9-2.1 (m,

15H, 金剛烷基); 2.94 (s, 3H, N-CH₃); 3.36 (m, 4H, 2*CH₂); 7.24-7.4 (d, 4H, Ar CH); 6.0-8.2 (2s, 2H-2NH); LCMS純度: 95.4%; 產率: 33.3%。

實例 38

3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-
苄醯胺 (38)

白色固體, 熔點: 89-94; 質量: 399[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 2.0-2.4 (m, 15H, 金剛烷基); 3.2-3.4 (m, 4H, 2*CH₂); 2.9. (brs, 3H, N-CH₃); 1.6 (s, 6H, 2*N-CH₃); 6.8-7.5 (m, 4H, Ar CH); 5.9-8.4 (s, 2H, 2NH); LCMS純度: 95%; 產率: 44.3%。

實例 39

N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺 (39)

白色固體, 熔點: 226-233; 質量 465[M+1], ¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 2.9 (s, 3H, CH₃); 3.1-3.7 (m, 4H, CH₂); 4.1-4.3 (m, 2H, CH₂); 7.0-7.7 (m, 8H, Ar CH); 9.0 & 9.1 (2H, 2*NH); LCMS純度: 98.6%。

實例 40

1-環己基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-環己基]-脲 (40)

灰白色固體, 熔點: 159-163; 質量: 338[M+1], ¹HNMR (300 MHz; CDCl₃); δ: 1.0-1.2 (m, 3H, CH₃); 1.2-1.4 (m, 2H, CH₂); 1.5-2.0 (m, 12H, 6*CH₂); 2.4-2.6 (m, 1H, CH); 3.4-3.08 (m, 6H, 3*CH₂); 3.67-4.0 (m, 1H, CH);

4.18-4.4 (brs, 1H, NH); 4.45-4.60 (brs, 1H, NH); LCMS純度：95.9%；產率：40%。

實例 41

N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺(41)

白色固體，熔點：211-213；質量465[M+1]，¹HNMR (300 MHz; DMSO-d₆); δ: 2.1-2.5 (m, 6H, CH₂); 2.9 (s, 3H, CH₃); 3.3-3.7 (m, 6H, CH₂); 7.3-7.7 (m, 8H, Ar CH); 8.95 & 9.15 (2H, 2*NH); LCMS純度：99.2%。

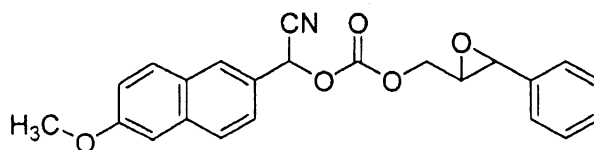
生物學實例

生物學實例1.對於小鼠及人類可溶性環氧化合物水解酶之螢光檢定

如先前所報導，在桿狀病毒表現系統中產生重組小鼠 sEH(MsEH) 及人類 sEH(HsEH)。Grant 等人，J. Biol. Chem., 268:17628-17633 (1993)；Beetham 等人，Arch. Biochem. Biophys., 305:197-201 (1993)。藉由親和層析法自細胞溶解產物中純化所表現之蛋白。Wixtrom 等人，Anal. Biochem., 169:71-80 (1988)。使用 Pierce BCA 檢定使用牛血清白蛋白作為校準標準品量化蛋白質濃度。如藉由 SDS-PAGE 及掃描顯象測密術所判斷，製劑純度至少為 97%。其不含可干擾檢定之可偵測酯酶或麩胱甘肽轉移酶活性。亦使用粗細胞溶解產物或組織勻漿進行檢定，得到類似評估結果。

各抑制劑之 IC₅₀ 係根據以下程序測定：

受質：



(3-苯基氧 呔 -2-基) 甲基碳酸 氰基 (2-甲氧基 萘 -6-基) 甲酯 (CMNPC; Jones P. D. 等人; Analytical Biochemistry 2005; 343: 第 66-75 頁)。

溶液：

含有 0.1 mg/mL BSA 之 Bis/Tris HCl 25 mM pH 7.0 (緩衝液 A)

DMSO 中之 0.25 mM CMNPC。

酶於緩衝液 A 中之母液 (6 $\mu\text{g/mL}$ 小鼠 sEH 及 5 $\mu\text{g/mL}$ 人類 sEH)。

溶解於 DMSO 中之適當濃度之抑制劑。

方案：

在黑色 96 孔培養盤中，將所有孔以 150 μL 緩衝液 A 填充。

在孔 A2 及 A3 中添加 2 μL DMSO，且接著在 A1 及 A4 至 A12 中添加 2 μL 抑制劑溶液。

在第 A 列中添加 150 μL 緩衝液 A，接著混合數次且將 150 μL 轉移至第 B 列中。重複此操作直至第 H 列。自第 H 列移除之 150 μL 為廢料。

在第 1 行及第 2 行中添加 20 μL 緩衝液 A，接著向第 3 至 12 行中添加 20 μL 酶溶液。

在30℃下在培養盤讀取器中將培養盤培育5分鐘。

在培育期間，藉由將3.68 mL緩衝液A(4×0.920 mL)與266 μL(2×133 μL)受質溶液混合來製備受質使用溶液。

在t=0時，以標記有"Briggs 303"之多通道移液管添加30 μL受質使用溶液且開始讀取([S]_{最終}：5 μM)。

以ex：330 nm(20 nm)及em：465 nm(20 nm)每30秒鐘進行讀取，歷時10分鐘。該等速度用於分析及計算IC₅₀。

表2展示當以該檢定進行測試時50 nM、500 nM、5000 nM之化合物1-41之活性。

表 2.

化合物	I之濃度(nM)	I%
1	5000	97
2	500	94
3	500	88
4	500	96
5	500	96
6	5000	93
7	5000	90
8	5000	96
9	500	64
10	500	87
11	500	96
12	5000	99
13	5000	99
14	50	74
15	500	99
16	50	87
17	50	89
18	50	75
19	500	94
20	500	92
21	500	76
22	50	97
23	500	69
24	500	64
25	500	77

26	50	88
27	50	84
28	50	91
29	500	94
30	50	88
31	500	80
32	50	92
33	500	95
34	50	93
35	500	92
36	500	95
37	500	88
38	500	81
39	500	86
40	500	92
41	50	93

調配物實例

以下為含有本發明化合物之代表性醫藥調配物。

調配物實例1：錠劑調配物

充分混合以下成份且壓成單一刻痕錠劑。

成份	每粒錠劑之量，mg
本發明化合物	400
玉米澱粉	50
交聯羧甲纖維素鈉	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

調配物實例2：膠囊調配物

充分混合以下成份且裝填入硬質明膠膠囊中。

成份	每粒膠囊之量，mg
本發明化合物	200
乳糖，經噴霧乾燥	148
硬脂酸鎂	2

調配物實例3：懸浮液調配物

將以下成份混合以形成經口投與之懸浮液(q.s.=足量)。

成份	量
本發明化合物	1.0 g
反丁烯二酸	0.5 g
氯化鈉	2.0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0.15 g
對羥基苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.0 g
山梨糖醇(70%溶液)	13.0 g
Veegum K(Vanderbilt Co)	1.0 g
調味劑	0.035 mL
著色劑	0.5 mg
蒸餾水	補足至 100 mL

調配物實例 4：可注射調配物

將以下成份混合以形成可注射調配物。

成份	每劑之量，mg
本發明化合物	0.2 mg-20 mg
乙酸鈉緩衝溶液，0.4 M	2.0 mL
HCl(1N)或 NaOH(1N)	補足至合適 pH 值
水(蒸餾，無菌)	補足至 20 mL

調配物實例 5：栓劑調配物

藉由將本發明化合物與 Witepsol® H-15(飽和植物脂肪酸甘油三酯；Riches-Nelson, Inc., New York)混合來製備總重為 2.5 g 之栓劑且其具有以下組成：

成份	每粒栓劑之量，mg
本發明化合物	500 mg
Witepsol® H-15	餘量

五、中文發明摘要：

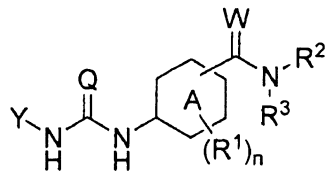
本發明揭示抑制可溶性環氧化合物水解酶(sEH)之脲及硫脲化合物及組合物；製備該等化合物及該等組合物之方法；及以該等化合物及該等組合物治療患者之方法。該等化合物、該等組合物及該等方法可用於治療多種sEH介導之疾病，包括高血壓、心血管疾病、發炎及與糖尿病有關之疾病。

六、英文發明摘要：

Disclosed are urea and thiourea compounds and compositions that inhibit soluble epoxide hydrolase (sEH), methods for preparing the compounds and compositions, and methods for treating patients with such compounds and compositions. The compounds, compositions, and methods are useful for treating a variety of sEH mediated diseases, including hypertensive, cardiovascular, inflammatory, and diabetes-related diseases.

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Q為O或S；

W為O或S；

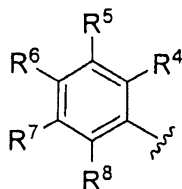
A為苯基或環己基環；

各R¹係獨立地選自由烷基、氰基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n為0、1、2或3；且

R²及R³連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或R²及R³中之一者為烷基且R²及R³中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羧基取代之烷基；

Y係選自由C₆₋₁₀環烷基、經取代C₆₋₁₀環烷基，C₆₋₁₀雜環烷基、經取代C₆₋₁₀雜環烷基及



組成之群，

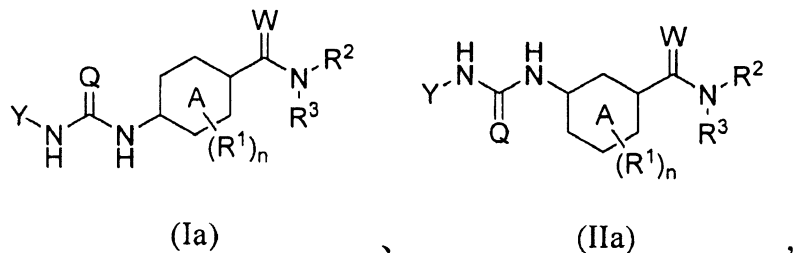
其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷硫基、氰基及烷基磺醯基組成之群；

其限制條件為：當 $YNHC(=Q)NH-$ 在 $-C(=W)NR^2R^3$ 之對位， Y 為苯基或 4-鹵苯基， Q 及 W 為 O ， A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成哌啶基或 N -嗎啉基環；且

其限制條件為：當 $YNHC(=Q)NH-$ 在 $-C(=W)NR^2R^3$ 之對位， Y 為苯基， Q 為 S ， W 為 O ， A 為苯基且 n 為 0 時，則 R^2 與 R^3 一起不形成 2,6-二甲基哌啶基環。

2. 如請求項 1 之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其具有式 (Ia) 或式 (IIa)：



其中：

Q 為 O 或 S ；

W 為 O 或 S；

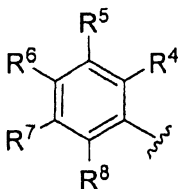
A 為 苯基 或 環己基環；

各 R^1 係獨立地選自由烷基、氟基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n 為 0、1、2 或 3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有 4 至 5 個環碳原子及視情況 1 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y 係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

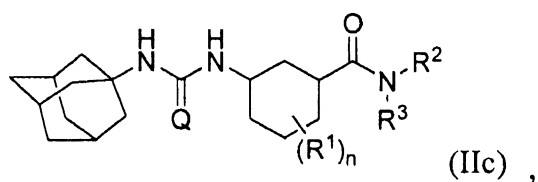
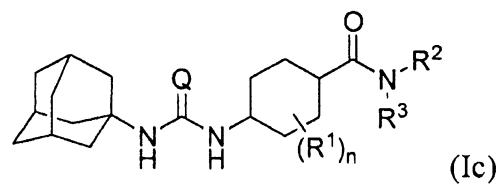
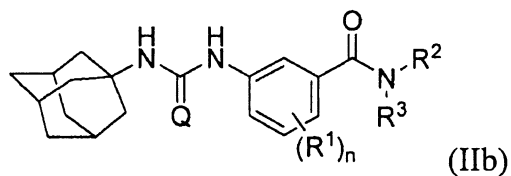
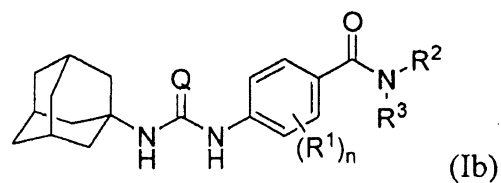
其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；

R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、鹽基、鹽氧基、羧酸酯、鹽胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺鹽胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺鹽基、(經取代磺鹽基)胺基、鹵烷基、鹵烷氧基、鹵烷硫基、氟基及烷基磺鹽基組成之群；

其限制條件為：當在式(Ia)中，Y為苯基或4-鹵苯基，
Q及W為O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成
哌啶基或N-嗎啉基環；且

其限制條件為：當在式(Ia)中，Y為苯基，Q為S，W為
O，A為苯基且n為0時，則 R^2 與 R^3 一起不形成2,6-二
甲基哌啶基環。

3. 如請求項2之化合物，其中W為O。
4. 如請求項3之具有式(Ia)之化合物，其中Q為O且A為苯基環。
5. 如請求項3之具有式(Ia)之化合物，其中Q為O且A為環己基環。
6. 如請求項3之具有式(IIa)之化合物，其中Q為O且A為苯基環。
7. 如請求項3之具有式(IIa)之化合物，其中Q為O且A為環己基環。
8. 如請求項2之化合物，其係選自由式(Ib)、(IIb)、(Ic)或(IIc)組成之群：



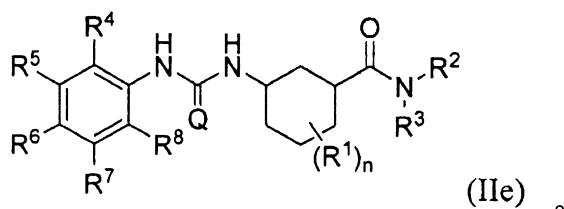
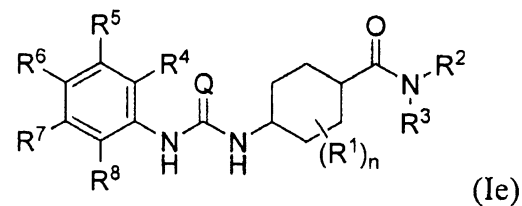
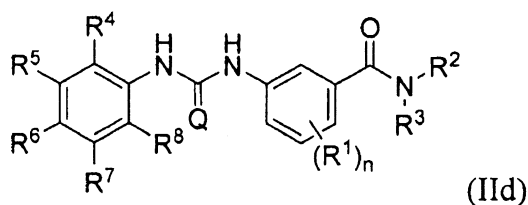
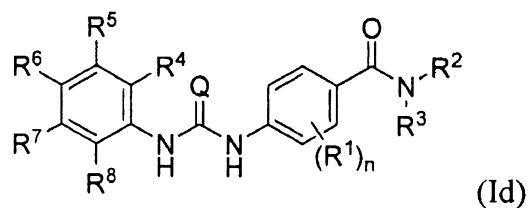
其中 Q、n、 R^1 、 R^2 及 R^3 已於前文定義。

9. 如請求項 8 之化合物，其中 Q 為 O。
10. 如請求項 8 之化合物，其中 n 為 0。
11. 如請求項 8 之化合物，其中 n 為 1 且 R^1 為鹵基。
12. 如請求項 8 之化合物，其中 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基。
13. 如請求項 12 之化合物，其中 R^2 或 R^3 中之一者為甲基。
14. 如請求項 12 之化合物，其中 R^2 或 R^3 中之一者係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及 2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。
15. 如請求項 8 之化合物，其中 R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有 4 至 5 個環碳原子及視情況 1 個獨立地選自由

O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環基或羧基取代。

16. 如請求項15之化合物，其中由 R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。

17. 如請求項2之化合物，其係選自由式(Id)、(IIId)、(Ie)及(IIe)組成之群：



18. 如請求項17之化合物，其中Q為O。

19. 如請求項17之化合物，其中n為0。

20. 如請求項17之化合物，其中 n 為1且 R^1 為鹵基。
21. 如請求項17之化合物，其中 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基。
22. 如請求項21之化合物，其中 R^2 或 R^3 中之一者為甲基。
23. 如請求項21之化合物，其中 R^2 或 R^3 中之一者係選自由羧甲基、2-二甲基胺基-乙基、2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基及2-嗎啉-4-基-乙基組成之群。
24. 如請求項17之化合物，其中 R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有4至5個環碳原子及視情況1個獨立地選自由O、S及N組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環基或羧基取代。
25. 如請求項24之化合物，其中由 R^2 及 R^3 與其所連接之氮原子形成之環係選自由N-嗎啉基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基、4-甲基-哌嗪基、4-嗎啉-4-基-哌啶基、4-羧基-哌啶基、4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪基及4-異丙基-哌嗪基組成之群。
26. 如請求項17之化合物，其中 R^4 及 R^8 為氫。
27. 如請求項17之化合物，其中 R^4 及 R^8 中之一者為氟且 R^4 及 R^8 中之另一者為氫。
28. 如請求項26之化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 中之一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群，且

R^5 、 R^6 及 R^7 中之其餘基團為氫。

29. 如請求項17之化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。
30. 如請求項29之化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者係選自由鹵基、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。
31. 如請求項30之化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者係選自由鹵基、三氟甲基、三氟甲氧基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。
32. 如請求項31之化合物，其中 R^6 係選自由氯、氟及三氟甲基組成之群。
33. 如請求項32之化合物，其中 R^4 、 R^5 、 R^7 及 R^8 為氫。
34. 如請求項1之化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽，其係選自由以下各物組成之群：

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(嗎啉-4-羰基)-4-苯基]-脲；

1-金剛烷-1-基-3-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-脲；

1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-脲；

{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-甲基-胺基}-乙酸；

{[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-甲基-胺基}-乙酸；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-羰基)-苯基]-脲；

1-{4-[3-(4-氯-苯基)-脲基]-苄醯基}-哌啶-4-甲酸；

1-(4-氯-苯基)-3-[3-(4-嗎啉-4-基-哌啶-1-羰基)-苯基]-
脲；

1-金剛烷-1-基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-環己基]-脲；

1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-哌啶-4-甲酸；

1-[3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-苄醯基]-哌啶-4-甲酸；

1-(4-氯-苯基)-3-[3-氯-4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲；

1-[3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[4-氯-3-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-
脲；

1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯
基)-脲；

1-[3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯
基)-脲；

1-金剛烷-1-基-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-環己基]-
脲；

1-[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己羰基]-哌啶-4-甲酸；

1-[3-氯-4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-
脲；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-脲；

1-(4-氯-苯基)-3-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-
苯基}-脲；

1-[4-(嗎啉-4-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲；

1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲；

1-{4-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-苯基}-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲；

1-{3-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯基}-哌啶-4-甲酸；

1-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

N-乙基-4-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-N-[2-(異丙基-甲基-胺基)-乙基]-苄醯胺；

1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-脲；

1-[4-氟-3-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[4-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

1-[3-(4-異丙基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲；

{[4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-環己羰基]-甲基-胺基}-乙酸；

4-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-苄醯胺；

3-(3-金剛烷-1-基-脲基)-N-(2-二甲基胺基-乙基)-N-甲基-苄醯胺；

N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺；

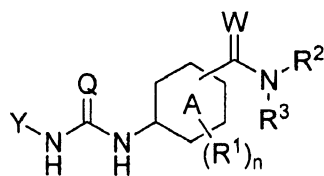
1-環己基-3-[4-(嗎啉-4-羰基)-環己基]-脲；及

N-甲基-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-4-[3-(4-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄醯胺。

35. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項1至34中任一項之化合物，其係用於治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病。

36. 一種如請求項1至34中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病的藥物。

37. 一種式(I)化合物或其立體異構體或醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造供治療可溶性環氧化合物水解酶介導之疾病的藥物：



(I)

其中：

Q為O或S；

W為O或S；

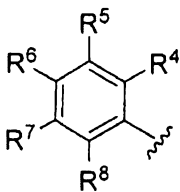
A為苯基或環己基環；

各R¹係獨立地選自由烷基、氘基、鹵基及鹵烷基組成之群；

n 為 0、1、2 或 3；且

R^2 及 R^3 連同其所連接之氮原子形成具有 4 至 5 個環碳原子及視情況 1 個獨立地選自由 O、S 及 N 組成之群之額外環雜原子的雜環烷基環，且其中該環視情況經烷基、經取代烷基、雜環烷基或羧基取代；或 R^2 及 R^3 中之一者為烷基且 R^2 及 R^3 中之另一者為經烷氧基、胺基、二烷基胺基、羧基、羧酸酯、雜環烷基或雜環烷基羰基取代之烷基；

Y 係選自由 C_{6-10} 環烷基、經取代 C_{6-10} 環烷基， C_{6-10} 雜環烷基、經取代 C_{6-10} 雜環烷基及



組成之群，

其中 R^4 及 R^8 獨立地為氫或氟；且

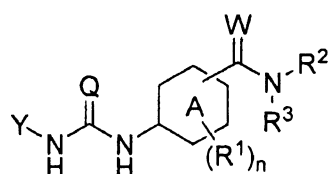
R^5 、 R^6 及 R^7 係獨立地選自由氫、鹵基、烷基、醯基、醯氧基、羧酸酯、醯胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰氧基、胺基磺醯胺基、(羧酸酯)胺基、胺基磺醯基、(經取代磺醯基)胺基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烷硫基、鹵烷硫基、氰基、烷基磺醯基及鹵烷基磺醯基組成之群。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)