

發明專利說明書

200530163

(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：1410423f

※申請日期：94-2-14

※IPC 分類：C07C/C07D

## 一、發明名稱：(中文/英文)

2-取代及4-取代之芳基硝酮化合物

2-SUBSTITUTED AND 4-SUBSTITUTED ARYL NITRONE  
COMPOUNDS

C07C 291/02, 317/14,

C07D 241/04, 265/30,

213/75, 211/54, 207/48,

215/58, 209/42,

A61K 31/18, 31/495,

31/5375, 31/44, 31/40,

31/47, 31/404

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商雷諾維斯公司  
RENOVIS, INC.

代表人：(中文/英文)

杜希延 波哈克  
PALHAK, DUSHYANT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加利福尼亞州南舊金山市團結道2號  
TWO CORPORATE DRIVE, SOUTH SAN FRANCISCO, CA  
94080-7047, 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. 麥克 G 凱利  
KELLY, MICHAEL G.
2. 沙泰安那拉亞那 佳納賈尼  
JANAGANI, SATYANARAYANA
3. 約翰 金概德  
KINCAID, JOHN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 印度 INDIA
3. 美國 U.S.A.

#### 四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年02月13日；60/544,764
2. 美國；2004年02月13日；60/544,765
3. 美國；2004年02月13日；60/544,766
4. 美國；2004年02月17日；60/545,616
5. 美國；2004年04月14日；60/562,509

☐ 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：

本發明主張美國專利臨時申請號 60/544,764、60/544,765、60/544,766、60/545,616 及 60/562,509 之優先權，其整份內容併入本文供參考。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明提供可用於治療及預防游離基調控病況、缺血性病況及缺血性/再灌注相關病況及趨化因子調控病況之口服活性硝酮化合物。

### 【先前技術】

困擾人類個體之數種病況係受氧化及/或游離基機制所調控。此等病況包含(但不限於)神經性、神經退化性、發炎、自動免疫及疼痛病況。顯著實例包含中風、動脈硬化及其他心血管疾病、心肌梗塞及功能不全、多發性硬化、頭部外傷及外傷性腦損傷、神經損傷及神經性病變、疼痛(急性及慢性或神經性病變)、關節炎及其他自我免疫障礙、及氣喘及過敏反應。迫切需要發展治療該等病況之化合物、醫藥組合物及方法。

硝酮類構成據信具有抗氧化物性質之一類化合物，係由於其與游離基形成穩定加成物之故。因為氧化性物種及/或游離基可引起細胞構成分(如蛋白質及脂質)氧化性損傷，其可導致病理學結果，已報導硝酮類之抗氧化物性質至少部分強調其治療潛能。因此，經報導易感受抗氧化劑療法或涉及游離基產生之疾病基於硝酮之抗氧化劑活性而可接受硝酮治療。



芳族硝酮化合物如 C-(苯基)-N-(第三丁基)硝酮(PBN)及其衍生物已被報導為治療源自或特徵為氧化性損傷或氧化性壓力之廣泛種類疾病病況之可能療法。相較於PBN而展現改善之抗氧化劑活性之硝酮化合物可能比PBN具有更佳之治療潛力。芳族硝酮之斷裂、代謝或降解產物如N-烷基羥基胺類、N-烷基氫氮氧化物或一氧化氮亦可賦予芳族硝酮之抗氧化劑性質並提供其插入發炎發訊路徑。一種硝酮 C-(2,4-二磺基-苯基)-N-(第三丁基)硝酮二鈉鹽(Cerovive®)目前已在第III期臨床試驗中評估治療急性缺血性中風。參見美國專利號5,475,032。

對具有改善性質如低毒性、增加之安定性；改善之細胞及血-腦-障壁滲透性及改善之口服生物利用性之新一類芳族硝酮衍生物仍有需求。

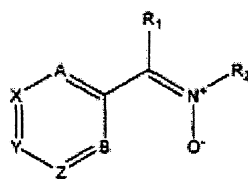
### 【發明內容】

本發明提供2-取代及4-取代之芳基硝酮類，其展現意外高的口服生物利用性及意外之低毒性。本發明之芳基硝酮，如下列實例中所述，可顯現高口服生物利用性及高的體內半生期。依此顯著之生物利用性，本發明化合物可使用作為口服治療劑用以治療及預防個體之疾病如氧化性、缺血性、缺血性/再灌注相關疾病及趨化因子調控之疾病。

第一目的中，本發明提供2-取代之芳基硝酮，其在某些具體例中，顯示高的生物利用性。該等化合物包括鍵結至硝酮基之碳原子上之芳基或雜芳基。該硝酮可進一步鍵結至氫、低碳烷基或烷基，且該硝酮之氮可鍵結至低碳烷基、

烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基或環雜烷基。該芳基或雜芳基可為熟知本技藝習知之任何芳基或雜芳基。較佳之芳基或雜芳基包括鍵結至硝酮之六-員環。明顯地，在本發明之該等芳基硝酮中，該芳基或雜芳基係經一或多個選自由礬、羧基、胺基羧基及四唑基所組成之群之取代基所取代，該等取代基之至少一個係在芳基環相對於硝酮基之鄰-或2-位置上。較佳具體例中，該化合物不為下述化合物201-204之一。

某些具體例中，本發明提供式I之2-取代之芳基硝酮：



(1)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B之至少一個為C- $R^3$ 且另一個係選自C- $R^3$ 及N；

至少一個 $R^3$ 為 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 或四唑，且任一其他之 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、鹽基、經取代

之鹽基、鹽基胺基、經取代之鹽基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砷、經取代之亞砷、砷、經取代之砷、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺鹽基、經取代之胺基磺鹽基、芳基磺鹽基、經取代之芳基磺鹽基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷鹽基、經取代之二羥基磷鹽基、胺基羥基磷鹽基、經取代之胺基羥基磷鹽基、疊氮基、羧基、胺基甲鹽基、經取代之胺基甲鹽基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

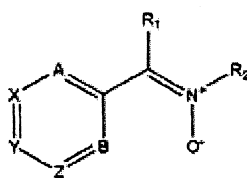
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

又一具體例中，本發明提供式(I)之化合物，其中該等化合物不包括下列化合物201至204之任一者。

第二目的中，本發明提供芳基硝酮，其在某些具體例中，顯示高的口服生物利用性。該等化合物包括鍵結至硝酮基之碳原子上之芳基或雜芳基。該硝酮碳又可鍵結至氫、低碳烷基或烷基，且該硝酮氮可鍵結至低碳烷基、烷基、芳

基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基或環雜烷基。  
該芳基或雜芳基可為熟知本技藝者悉知之任何芳基或雜芳基。較佳之芳基或雜芳基包括鍵結至硝酮之6-員環。明顯地，本發明該等芳基硝酮中，芳基或雜芳基係經一或多個磺醯胺取代且至少一個該等磺醯胺係在芳基環相對於硝酮基之鄰-或2-位置上。

某些具體例中，本發明提供式II之2-磺醯胺芳基硝酮：



(II)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B之至少一個為C- $R^3$ 且另一個係選自C- $R^3$ 及N；

至少一個 $R^3$ 為 $SO_2NR^5R^6$ ，且任一其他之 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺

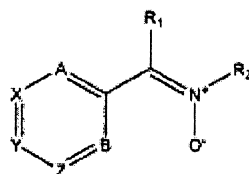
基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

第三目的中，本發明提供4-取代之芳基硝酮，其在某些具體例中，顯示高的口服生物利用性。該等化合物包括鍵結至硝酮基之碳原子上之芳基或雜芳基。該硝酮碳又可鍵結至氫、低碳烷基或烷基，且該硝酮氮可鍵結至低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基或環雜烷基。該芳基或雜芳基可為熟知本技藝者悉知之任何芳基或雜芳基。較佳之芳基或雜芳基包括鍵結至硝酮之6-員環。明顯地，本發明該等芳基硝酮中，芳基或雜芳基係經一或多個選自由磺醯胺、碲、羧基、胺基羧基及四唑所

組成組群之取代基取代且至少一個該等取代基係在芳基環相對於硝酮基之對-或4-位置上。較佳具體例中，該化合物不為下述化合物401-426之任一者。較佳之化合物包含4-磺醯胺取代之化合物及4-磺醯基化合物。

另一目的中，本發明提供式III之4-取代之芳基硝酮：



(III)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

Y為C- $R^9$ 且 $R^9$ 係選自 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

A、B、X及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砜、經取代之亞砜、砜、經取代之砜、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺

醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

另一目的中，本發明提供醫藥組合物，其包括本發明之芳基硝酮。本發明之醫藥組合物包括有效療或預防個體中之氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之量之芳基硝酮。該等組合物可藉各種路徑投藥，包含藉例如口服及非經腸道。有利之具體例中，該等化合物調配為口服調配物。

又一目的中，本發明提供本發明芳基硝酮之單位劑型，用以治療或預防個體中之氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況。某些具體例中，該單位劑型包括含有效治療或預防個體中之氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之量之芳基硝酮之醫藥組合物。

在治療或預防目的之方法中，本發明提供一種對易罹患

或罹患氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關病況及趨化因子調控之病況之哺乳類之治療或預防方法。舉例之病況包含(但不限於)神經學、新血管及器官移植相關病況。該方法包括投予有效量之一或多種上述之芳基硝酮或醫藥組合物。該等化合物可依據熟知本技藝者悉知之任何技術投藥。有利的具體例中，該等化合物經口服投藥。

治療預防目的之又一方法中，本發明提供一種對易罹患或罹患受趨化因子功能或活性所調控之病況之哺乳類之治療或預防方法。此病況包含(但不限於)神經退化疾病、末梢神經病變、感染、感染之續發症及自動免疫疾病。該方法包括投予有效量之一或多種上述之芳基硝酮或醫藥組合物。

其他目的中，本發明提供合成本發明芳基硝酮之方法。

### 【實施方式】

本發明部分基於發現本發明之芳基硝酮在某些具體例中呈現口服生物利用性及意外的低毒性。據此，本發明提供該芳基硝酮，包括該芳基硝酮之組合物，及其用以治療或預防氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關障礙或趨化因子調控之障礙之方法。

### 定義

當描述本發明之芳基硝酮、醫藥組合物及方法時，下列名詞具有下列意義，除非有另外說明。

"醯基"代表-C(O)R之基，其中R為氫、烷基、芳基或環烷基。



"醯胺基"代表  $\text{-NRC(O)R}$  之基，其中各R獨立為氫、烷基、芳基或環烷基。

"醯氧基"代表  $\text{-OC(O)R}$  之基，其中R為氫、烷基、芳基或環烷基。

"烯基"代表較好含2至10個碳原子且更好含有2至8個碳原子且具有至少一個且較好1-2個位置之碳-碳雙鍵不飽和度之單價分支或未分支不飽和烴基。較佳之烯基包含乙烯基 ( $\text{-CH=CH}_2$ )、正丙烯基 ( $\text{-CH}_2\text{CH=CH}_2$ )、異丙烯基 ( $\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$ ) 等。

"經取代烯基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之烯基，該等取代基係選自由醯基、醯胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"烷氧基"代表  $\text{-OR}$  之基，其中R為烷基。較佳之烷氧基包含例如甲氧基、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、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

"經取代烷氧基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之烷氧基，該等取代基係選自由

鹽基、鹽胺基、鹽氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"烷氧羰基"代表-C(O)OR之基，其中R為烷基或環烷基。

"烷氧羰基胺基"代表-NRC(O)OR'-之基，其中R為氫、烷基、芳基或環烷基且R'為烷基或環烷基。

"烷基"代表較好含1至約11個碳原子，更好含有1至8個碳原子且又更好1至6個碳原子之單價分支或未分支飽和烴基。此名詞舉例之基如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正己基、正辛基、第三辛基等。該名詞"低碳烷基"代表具有1至11個碳原子之烷基。

"經取代烷基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之烷基，該等取代基係選自由鹽基、鹽胺基、鹽氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"伸烷基"代表含1至10個碳原子且更好1至6個碳原子之二價分支或未分支飽和烴基。此名詞舉例如亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、伸丙基異構基(如CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-及-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-)等。

"經取代伸烷基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之伸烷基，該等取代基係選自由醯基、醯胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"炔基"代表較好含2至10個碳原子且更好含有2至6個碳原子且具有至少一個且較好1-2個位置之碳-碳三鍵不飽和度之單價分支或未分支不飽和烴基。較佳之炔基包含乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(-CH<sub>2</sub>C≡CH)等。

"經取代炔基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之烯基，該等取代基係選自由醯基、醯胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成

之組群。

"胺基"代表  $\text{-NH}_2$  之基。

"經取代胺基"代表  $\text{-N(R)}_2$  之基，其中各R獨立選自氫、烷基、經取代烷基、烯基、經取代烯基、炔基、經取代炔基、芳基、環烷基、經取代環烷基所組成之組群，及兩個R基可聯合形成伸烷基。當兩個R基為氫時，則  $\text{-N(R)}_2$  之基為胺基。

"烷基胺基"代表烷基  $\text{-NR}'$  之基，其中R'係選自氫及烷基。

"芳基胺基"代表芳基  $\text{-NR}'$  之基，其中R'係選自氫、芳基及雜芳基。

"烷氧基胺基"代表  $\text{-N(R)OR}'$  之基，其中R係選自氫、烷基及芳基；且R'代表如上述定義之烷基或環烷基。

"烷基芳基胺基"代表  $\text{-NRR}'$  之基，其中R代表烷基或環烷基且R'為上述定義之芳基。

"胺基羰基"代表  $\text{-C(O)NRR}$  之基，其中各R獨立為氫、烷基、芳基及環烷基或諸R基聯合形成伸烷基。

"胺基羰基胺基"代表  $\text{-NRC(O)NRR}$  之基，其中各R獨立為氫、烷基、芳基或環烷基或兩個R基聯合形成伸烷基。

"胺基羰基氧基"代表  $\text{-OC(O)NRR}$  之基，其中各R獨立為氫、烷基、芳基或環烷基或諸R基聯合形成伸烷基。

"芳基"代表具有單環(如苯基)或多縮合環(如萘基或噁基)之由6至14個碳原子構成之不飽和芳族碳環基。較佳之芳基包含苯基、聯苯基、萘基等。除非對個別取代基之定義有相反限制，否則例如芳基可視情況經1或多個取代基例

如 1 至 5 個取代基且較好 1 至 3 個取代基取代，該等取代基係選自由醯基、醯胺基、醯氧基、烯基、經取代烯基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷基、經取代烷基、炔基、經取代炔基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"芳烷基"或"芳基烷基"代表上述定義之烷基經一或多個上述定義之芳基取代。

"芳基氧基"代表-OR基其中R為芳基。

"環烷基"代表具有單環狀環或多縮合或橋接環之由 3 至 10 個碳原子所構成之環狀烷基，其可視情況經 1 至 3 個烷基取代。此環烷基包含例如單環結構如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基、1-甲基環丙基、2-甲基環戊基、2-甲基環辛基等，或多縮合或橋接環結構如金剛烷基。"低碳環烷基"一詞代表具有 3 至 6 個碳原子之環烷基。

"經取代環烷基"代表具有 1 或多個取代基例如 1 至 5 個取代基且較好 1 至 3 個取代基之環烷基，該等取代基係選自由醯基、醯胺基、醯氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、

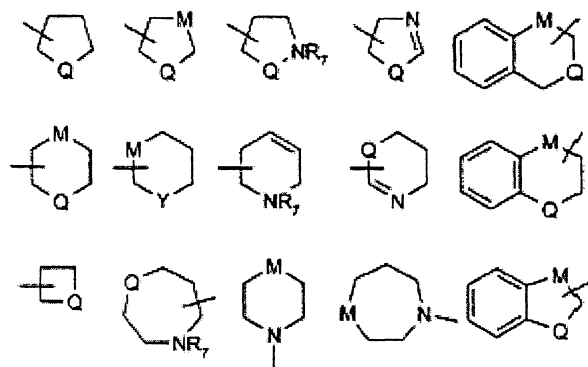
烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"環烷氧基"代表-OR之基，其中R為環烷基。此環烷氧基包含例如環戊氧基、環己氧基等。

"環烯基"代表具有單環且至少一個內部不飽和度之點之由4至10個碳原子所構成之環狀烯基，其可視情況經1至3個烷基取代。適宜環烯基實例包含例如環戊-3-烯基、環己-2-烯基、環辛-3-烯基等。

"經取代環烯基"代表具有1或多個取代基例如1至5個取代基且較好1至3個取代基之環烯基，該等取代基係選自由鹼基、鹼胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

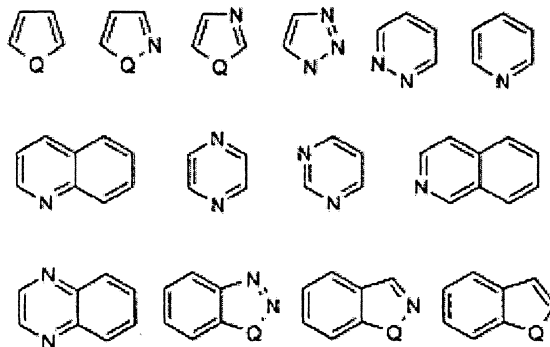
本文所用之"環雜烷基"代表含有一或多個獨立選自N、O及S之雜原子之安定雜環狀非芳族及稠合環。稠合雜環狀環系統包含碳環狀環且僅需包含一個雜環狀環。雜環狀環實例包含(但不限於)哌啶基、高哌啶基、哌啶基及嗎啉基且顯示於下列說明例中：



其視情況經一或多個選自由鹼基、鹼胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群之取代基取代。取代基包含羰基或硫羰基，其例如可獲得內鹼胺及尿素衍生物。該等實例中，M為CR<sup>7</sup>、NR<sub>2</sub>、O或S；Q為O、NR<sub>2</sub>或S。R<sup>7</sup>及R<sup>8</sup>獨立選自由鹼基、鹼胺基、鹼氧基、烷氧基、經取代烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷氧基、經取代硫烷氧基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

本文所用之"雜芳基"代表具有1至4個雜原子作為雜芳族環系統中之環原子之芳基環系統，其中其餘的原子為碳原子。適宜雜原子包含氧、硫及氮。較好，該雜環狀環系統

為單環或雙環。非限制性實例包含下列，其可經一或多個  $R^7$  取代：



其中  $R^7$  及  $R^8$  獨立選自由氫、低碳烷基、烷基、烯基、炔基、環雜間、烷醯基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、 $NR^{11}COR^{12}$ 、 $NR^{11}SO_mR^{12}$  (其中  $m=1$  或  $2$ )、 $COO$  烷基、 $COO$  芳基、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_n$ -烷基或  $S(O)_n$ -芳基 (其中  $n$  為  $0$ 、 $1$  或  $2$ ) 所組成之組群；

$R^7$  及  $R^8$  可聯合形成由  $5$  至  $8$  個原子且視情況含一或多個選自  $N$ 、 $O$  或  $S$  之雜原子所構成之環狀環 (飽和或不飽和)；且  $R^{11}$  及  $R^{12}$  獨立為氫、烷基、烯基、炔基、全氟烷基、環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基。

"鹵基"或"鹵素"代表氟、氯、溴及碘。較佳之鹵基為氟或氯。

"羥基"代表  $-OH$  基。

"酮基"或"氧代基"代表  $=O$  基。

"硝基"代表  $-NO_2$  之基。

"硫烷氧基"代表  $-SR$  之基其中  $R$  為烷基。

"經取代硫烷氧基"代表具有  $1$  或多個取代基例如  $1$  至  $5$  個



取代基且較好1至3個取代基之硫烷基，該等取代基係選自由鹼基、鹼胺基、鹼氧基、烷基、經取代烷基、烷氧羰基、烷氧羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基、胺基羰基胺基、胺基羰基氧基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、經取代環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫烷基、經取代硫烷基、硫芳氧基、硫酮基、硫醇基、烷基-S(O)-、芳基-S(O)-、烷基-S(O)<sub>2</sub>-及芳基-S(O)<sub>2</sub>-所組成之組群。

"硫烷基"代表HS-之基。"經取代硫烷基"代表如RS-之基其中R為上述任何取代基。某些具體例中，"經取代硫烷基"代表-SR之基其中R為上述定義之烷基或環烷基，其可視情況如本文定義般經取代。代表實例包含(但不限於)甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等。

"亞磺基"代表-S(O)H之基。"經取代亞磺基"代表如S(O)-R之基其中R為本文所述任何取代基。

"磺基"代表二價基-S(O<sub>2</sub>)-。"經取代磺基"代表如-S(O<sub>2</sub>)-R之基其中R為本文所述任何取代基。"胺基磺基"或"磺胺"代表H<sub>2</sub>N(O<sub>2</sub>)S-之基且"經取代胺基磺基"、"經取代磺胺"代表如R<sub>2</sub>N(O<sub>2</sub>)S-之基其中各R獨立為本文所述之任何取代基。某些具體例中，R係選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基。

"硫芳氧基"代表-SR基其中R為芳基。

"硫酮基"代表=S之基。

"硫醇基"代表-SH基。

名詞"個體"代表動物如哺乳類包含(但不限於)靈長類(如人類)、牛、羊、山羊、馬、狗、貓、兔子、大鼠、小鼠等。較佳具體例中，該個體為人類。

本文所用之"治療"代表舒緩或消除障礙及/或其伴隨之病徵之方法。本文所用之"預防"代表阻止個體罹患障礙及/或其伴隨之病徵之方法。某些具體例中，該名詞"預防"代表降低罹患障礙及/或其伴隨病徵之危險性之方法。

"醫藥可接受性鹽"代表保留有其生物性質且並非生物學或其他方面不利之本發明化合物之任何鹽。此等鹽可衍生自本技藝悉知之各種有機及無機平衡離子且包含例如鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨等；且當該分子含鹼性官能基時，為有機或無機酸之鹽如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙酸鹽、馬來酸鹽、草酸鹽等。名詞"醫藥可接受性陽離子"代表酸性官能基之醫藥可接受性陽離子性平衡離子。此陽離子例如鈉、鉀、鈣、鎂、銨、四烷基銨陽離子等。

"溶劑化物"代表又包含化學計量或非化學計量之量之藉非共價分子間力而結合之溶劑。當溶劑為水時，該溶劑化物為水合物。

本發明之治療方法及醫藥組合物利用一或多種芳基硝酮作為活性劑。就本發明目的而言，式I之硝酮使用習知硝酮命名法命名，即，碳-氮雙鍵( $C=N$ )之碳原子稱為 $\alpha$ -位置且碳-氮雙鍵之氮原子上之取代基給予N-前置詞。

有些例中，本發明之芳基硝酮可含一或多個不對稱中

心。典型上，此等化合物將製備為消旋混合物。但若需要，此等化合物可製備或單離為純的立體異構物，亦即為個別對映異構物或非對映異構物、或為富含立體異構物之混合物。式I之芳基硝酮之所有此等立體異構物(及富含之混合物)包含在本發明範圍內。純的立體異構物(或富含之混合物)可使用例如本技藝已知之光學活性起始物或立體選擇試劑製備。或者，此等化合物之消旋混合物可使用例如對掌性管柱層析、對掌性解析劑等分離。

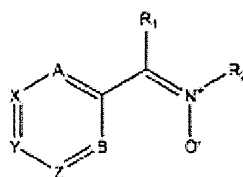
此外，式I之硝酮化合物之所有幾何異構物包含在本發明範圍內，包含例如硝酮官能基之碳-氮雙鍵之所有異構物(即E及Z異構物)。

本文所用之"約"代表高於或低於對本技藝者而言已知可接受之量之容忍範圍。例如約1000毫克之劑量代表一般當指示使用1000毫克劑量時在參與醫師之指導下投藥之劑量。某些具體例中，名詞"約"代表 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 。

#### 本發明之2-取代之芳基硝酮

本發明提供可用於預防及/或治療哺乳類中與氧化性病況、缺血性病況及缺血/再灌注相關疾病及障礙或趨化因子調控之病況之2-取代之芳基硝酮。

某些具體例中，本發明提供式(2.1)之芳基硝酮：



(2.1)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

式(2.1)中， $R^1$ 係選自氫、低碳烷基及烷基。例如 $R^1$ 可為氫、甲基、乙基、丙基、丁基等。某些具體例中， $R^1$ 為氫。

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。某些具體例中， $R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基及雜芳基。其他具體例中， $R^2$ 係選自苯基、苄基或第三丁基。較佳化合物包含第三丁基及苄基化合物。

A及B之至少一個為 $C-R^3$ 且另一個係選自 $C-R^3$ 及N。至少一個 $R^3$ 為 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 或四唑，且任一其他之 $R^3$ 獨立選自H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。某些具體例中，各A及B獨立為 $C-R^3$ 。

某些具體例中，A及B之至少一個為 $C-SO_2R^5$ 。其他具體例中，A及B之至少一個為 $C-CO_2R^5$ 。特定具體例中，A及B之至少一個為 $C-CO_2H$ 。其他具體例中，A及B之至少一個為 $C-CONR^5R^6$ 。其他具體例中，A及B之至少一個為C-四唑。

X、Y及Z各獨立選自 $C-R^4$ 及N。

某些具體例中，A、B、X、Y及Z均不為N。其他具體例中，A、B、X、Y及Z之一個為N。其他具體例中，A、B、X、Y及Z之兩個為N。又其他具體例中，A、B、X、Y及Z之三為N。又其他具體例中，A、B、X、Y及Z之四個為N。

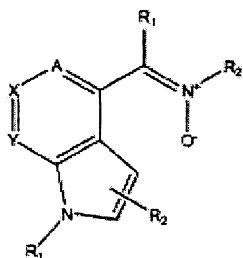
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取

代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基。某些具體例中，各 $R^4$ 係選自選自H、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。

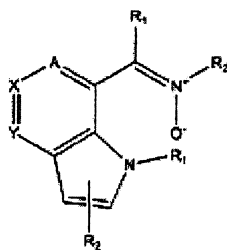
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

較佳具體例中，當 $R^3$ 或 $R^4$ 為 $SO_2R^5$ ，則 $R^5$ 不為氫。

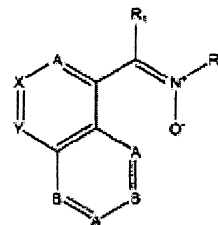
本發明又其他目的中， $R^3$ 可與相鄰 $R^4$ 聯合形成含4至8個原子之視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此，此具體例中，提供式(2.2)-(2.4)之化合物：



(2.2)



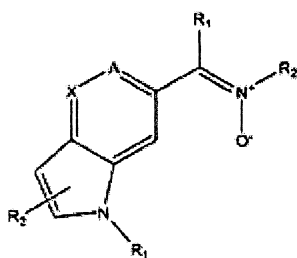
(2.3)



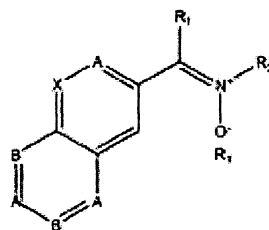
(2.4)

其中名詞  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、A、B、X、Y及Z如前述定義。某些具體例中，該芳基硝酮化合物為式(2.4)之化合物，其中帶有硝酮基之芳族環上之A為  $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$  或四唑。

本發明又一具體例中，提供次組群之化合物，其中兩個相鄰  $R^4$  基可聯合形成含4至8個原子且視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此此具體例中，提供式(2.5)-(2.6)之化合物：



(2.5)



(2.6)

其中名詞  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、A、B、X、Y及Z如前述定義。某些具體例中，該芳基硝酮化合物為式(2.6)之化合物，其中帶有硝酮基之芳族環上之A為  $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$  或四唑。

特佳具體例中，本發明提供式(2.1)之化合物其中該等化

合物不包含下列化合物 201-204：

201.  $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-第三丁基-硝酮

202.  $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-苯基-硝酮

203.  $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-3,4-二甲基-苯基-硝酮

204.  $\alpha$ -2-羧基-3,4-二甲氧基-苯基-N-甲基-硝酮

某些具體例中，本發明提供式(2.1)-(2.6)之任何化合物，其不為下列：化合物 201-204 之任一者或全部、下列化合物 2.10-2.210 之任一者或全部、及/或下列化合物 1-81 之任一者或全部(例如化合物 1-12、14-16、62-66、68、69 及 72-79 之任一者或全部)。特定具體例中，本發明提供式(2.1)-(2.6)之任何化合物，其不為化合物 201-204 或下列 14 或 15 之任一者。

其他具體例中，本發明提供個別化合物 201-204、2.10-2.210 及化合物 1-81(例如化合物 1-12、14-16、62-66、68、69 及 72-79)、該等化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物、包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物之方法及例如詳述於下列段落中之製造該等化合物之方法。

式(2.1)至(2.6)之化合物較佳具體例中：

$R^1$  係選自 H 及烷基，

$R^2$  係選自烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基，

A、B 及  $R^3$  如前述定義，

X、Y 及 Z 各獨立選自  $CR^4$  或 N，

各  $R^4$  獨立選自 H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧

基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、四唑，

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

式(2.1)至(2.6)之化合物甚至更佳具體例中：

$\text{R}^1$ 係選自H及烷基，

$\text{R}^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基，

A、B及 $\text{R}^3$ 如前述定義，

X、Y及Z各獨立選自 $\text{CR}^4$ 或N，

各 $\text{R}^4$ 獨立選自H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、四唑，

$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

式(2.1)至(2.6)之化合物某些較佳具體例中：

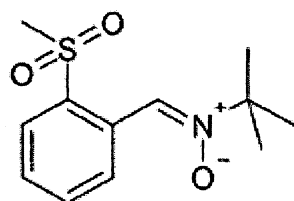
$\text{R}^1$ 為H； $\text{R}^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基；至少一個 $\text{R}^3$ 為 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 或四唑；X、Y及Z各獨立選自 $\text{CR}^4$ 或N；各 $\text{R}^4$ 獨立選自H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、四唑； $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。此段落之某些具體例中， $\text{R}^2$ 係選自烷基及芳基烷基。此段落之其他具體例中，至少一個 $\text{R}^3$ 為 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 。此段落又其他具體



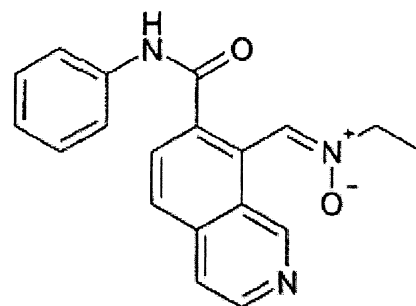
例中，至少一個 $R^3$ 為 $CO_2R^5$ 。此段落之其他具體例中，至少一個 $R^3$ 為 $CONR^5R^6$ 。此段落之其他具體例中，至少一個 $R^3$ 為四唑。某些具體例中， $R^5$ 及 $R^6$ 各獨立為H或烷基或更特別是H或低碳烷基。

某些具體例中，本發明提供選自下列實例中所提供之化合物及選自下列之化合物：

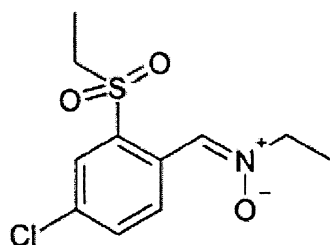
2.10



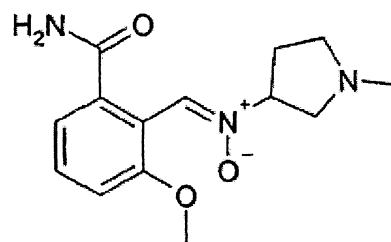
2.120



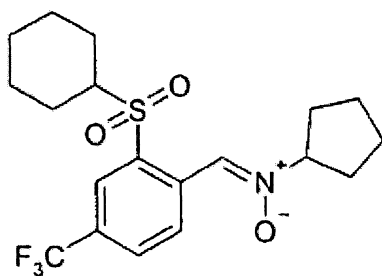
2.20



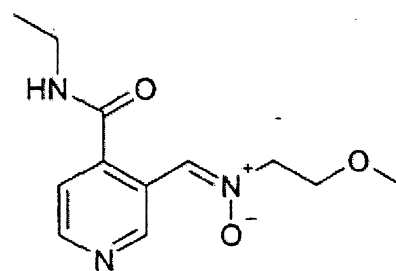
2.130



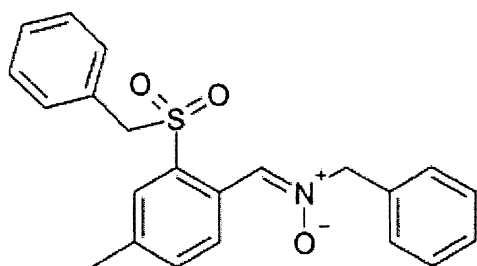
2.30



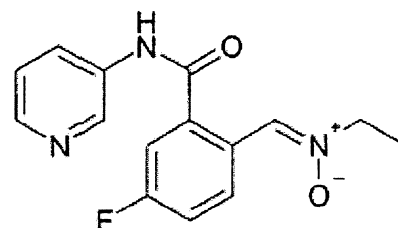
2.140



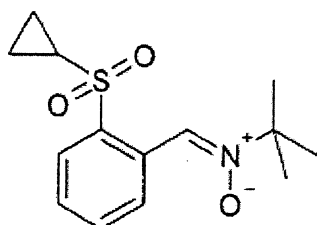
2.40



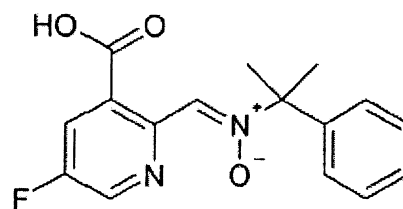
2.150



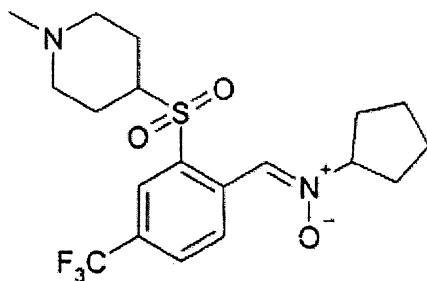
2.50



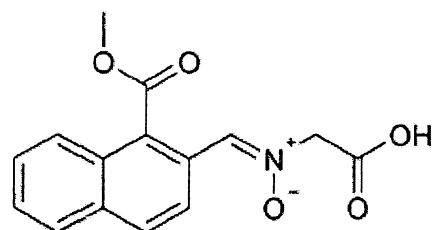
2.160



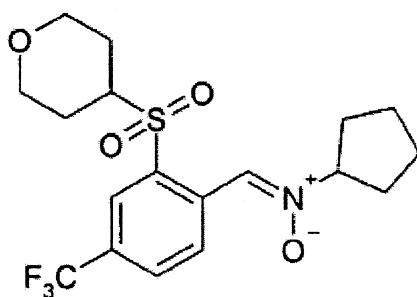
2.60



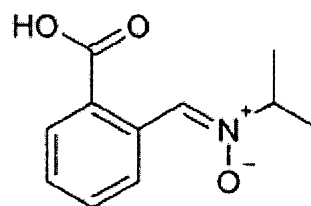
2.170



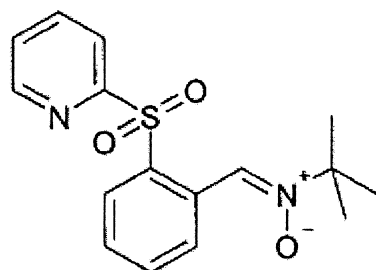
2.70



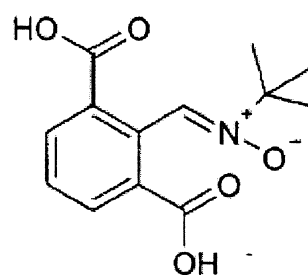
2.180



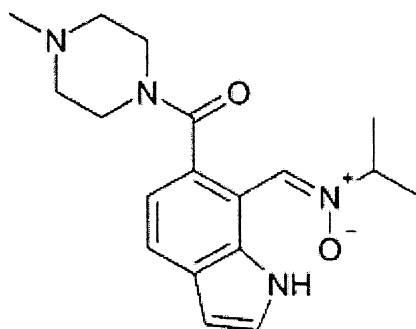
2.80



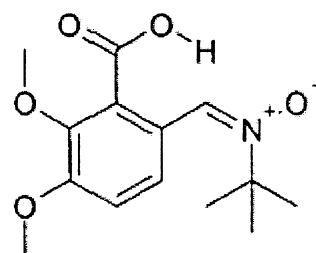
2.190

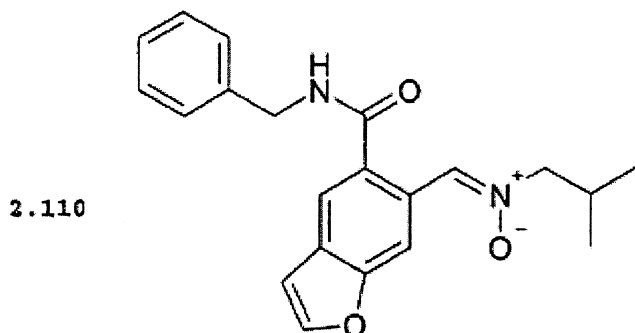
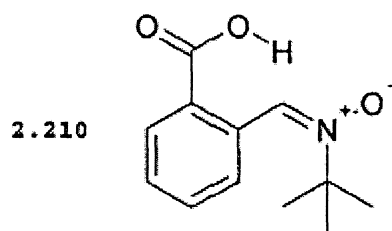
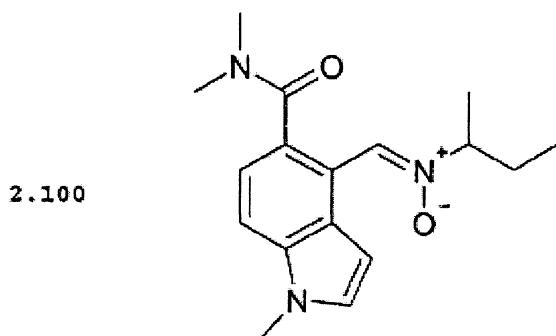


2.90



2.200

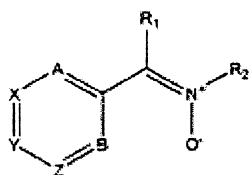




### 本發明之2-磺醯胺基芳基硝酮

本發明提供可用於預防及/或治療哺乳類中與氧化性病況、缺血性病況及缺血/再灌注相關之疾病及障礙或趨化因子調控之病況之2-磺醯胺基芳基硝酮。

某些具體例中，本發明提供式(3.1)之芳基硝酮：



(3.1)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

式(3.1)中， $R^1$ 係選自氫、低碳烷基及烷基。例如 $R^1$ 可為氫、甲基、乙基、丙基、丁基等。某些具體例中， $R^1$ 為氫。

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、

雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。某些具體例中， $R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基及雜芳基。其他具體例中， $R^2$ 係選自苯基、苄基或第三丁基。較佳化合物包含第三丁基及苄基化合物。

A及B之至少一個為C- $R^3$ 且另一個係選自C- $R^3$ 及N。至少一個 $R^3$ 為 $SO_2NR^5R^6$ ，且任一其他之 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。某些具體例中，各A及B獨立為C- $R^3$ 。特定具體例中，各A及B獨立為C- $R^3$ 且各 $R^3$ 獨立為 $SO_2NR^5R^6$ 。

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N。

某些具體例中，A、B、X、Y及Z均不為N。其他具體例中，A、B、X、Y及Z之一個為N。其他具體例中，A、B、X、Y及Z之兩個為N。又其他具體例中，A、B、X、Y及Z之三為N。又其他具體例中，A、B、X、Y及Z之四個為N。

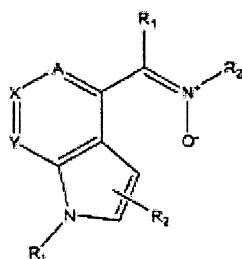
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砜、經取代之亞砜、砜、經取代之砜、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、

二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基。某些具體例中，各 $R^4$ 係選自選自H、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。

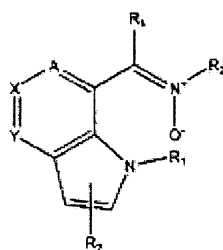
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

較佳具體例中，當 $R^3$ 或 $R^4$ 為 $SO_2R^5$ ，則 $R^5$ 不為氫。

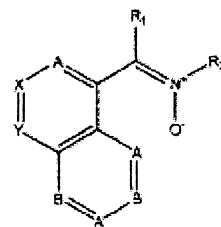
本發明又其他目的中， $R^3$ 可與相鄰 $R^4$ 聯合形成含4至8個原子之視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此，此具體例中，提供式(3.2)-(3.4)之化合物：



(3.2)



(3.4)

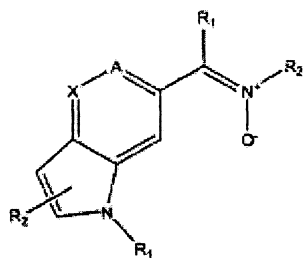


(3.3)

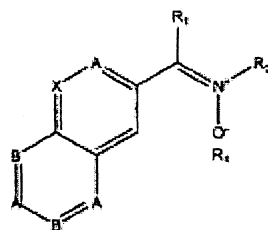
其中名詞 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、A、B、X、Y及Z如前

述定義。某些具體例中，該芳基硝酮化合物為式(3.4)之化合物，其中帶有硝酮基之芳族環上之A為C-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

本發明又一具體例中，提供次組群之化合物，其中兩個相鄰R<sup>4</sup>基可聯合形成含4至8個原子且視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此此具體例中，提供式(3.5)-(3.6)之化合物：



(3.5)



(3.6)

其中名詞R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、A、B、X、Y及Z如前述定義。某些具體例中，該芳基硝酮化合物為式(3.6)之化合物，其中帶有硝酮基之芳族環上之A為C-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

某些具體例中，本發明提供式(3.1)-(3.6)之任何化合物，其不為下列：下列化合物3.10-3.200之任一者或全部、及/或下列化合物1-81之任一者或全部(例如化合物13、18-26、28-29、50-61、63-65、67、70、71、80及81之任一者或全部)。

其他具體例中，本發明提供個別化合物3.10-3.200及化合物1-81(例如化合物13、18-26、28-29、50-61、63-65、67、70、71、80及81)、該等化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物、包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物之方

法及例如詳述於下列段落中之製造該等化合物之方法。

式(3.1)至(3.6)之化合物較佳具體例中：

$R^1$ 係選自H及烷基，

$R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基及雜芳基烷基，

A、B及 $R^3$ 如前述定義，

X、Y及Z各獨立選自 $CR^4$ 或N，

各 $R^4$ 獨立選自H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 、四唑，

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

式(3.1)至(3.6)之化合物甚至更佳具體例中：

$R^1$ 係選自H及烷基，

$R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基，

A、B及 $R^3$ 如前述定義，

X、Y及Z各獨立選自 $CR^4$ 或N，

各 $R^4$ 獨立選自H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、四唑，

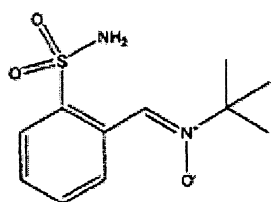
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

式(3.1)至(3.6)之化合物某些較佳具體例中：

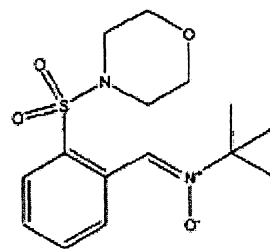
$R^1$ 為H； $R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基；至少

一個  $R^3$  為  $SO_2NR^5R^6$ ；X、Y及Z各獨立選自  $CR^4$  或 N；各  $R^4$  獨立選自 H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 、四唑； $R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自 H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自  $NR^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。此段落之某些具體例中， $R^2$ 係選自烷基及芳基烷基。某些具體例中， $R^5$ 及 $R^6$ 各獨立為H或烷基或更特別是H或低碳烷基。

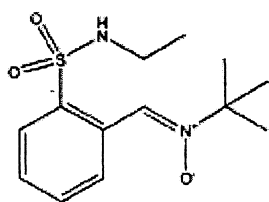
某些具體例中，本發明提供選自下列實例中所提供之化合物及選自下列之化合物：



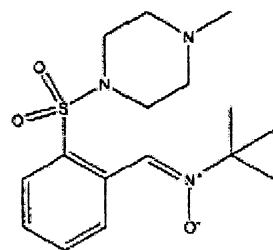
3.10



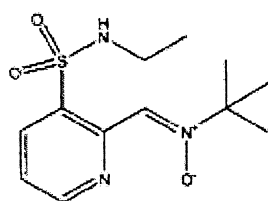
3.20



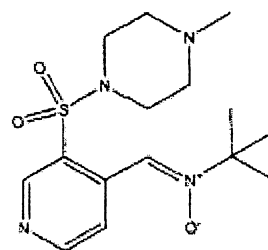
3.30



3.40

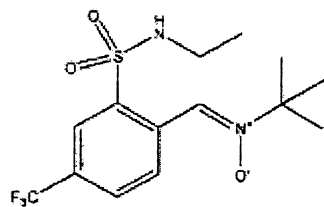


3.50

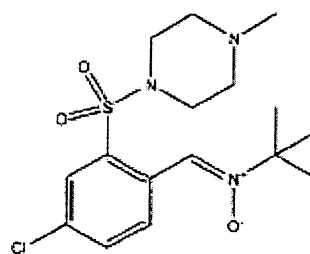


3.60

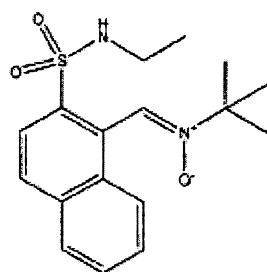




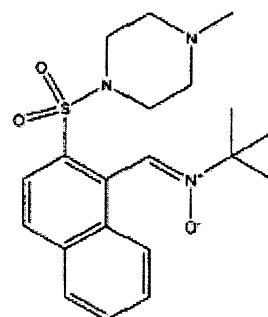
3.70



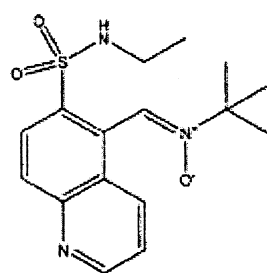
3.80



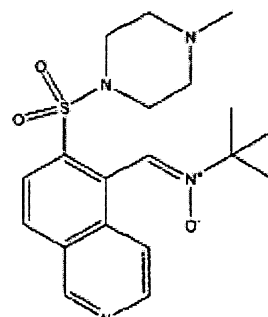
3.90



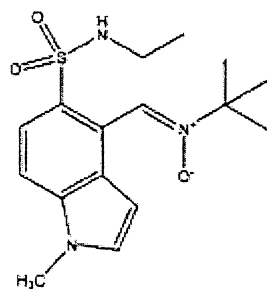
3.100



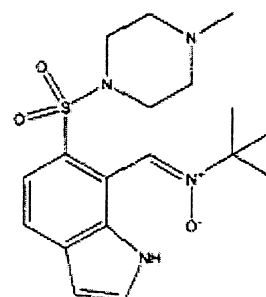
3.110



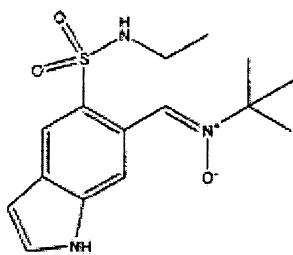
3.120



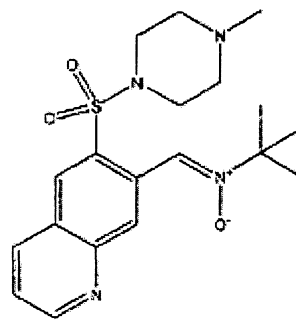
3.130



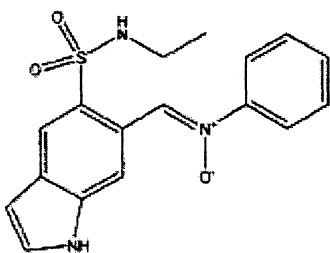
3.140



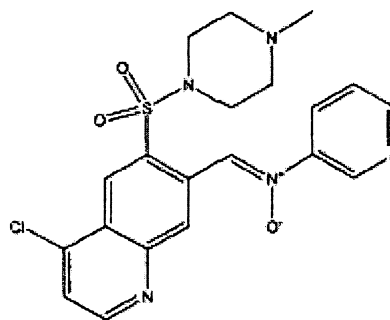
3.170



3.180



3.190

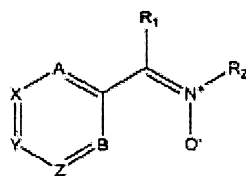


3.200

### 本發明之4-取代之芳基硝酮

本發明提供可用於預防及/或治療哺乳類中與氧化性病況、缺血性病況及缺血/再灌注相關之疾病及障礙或趨化因子調控之病況之4-取代之芳基硝酮。

某些具體例中，本發明提供式(4.1)之芳基硝酮：



(4.1)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。

式(4.1)中， $R^1$ 係選自氫、低碳烷基及烷基。例如 $R^1$ 可為氫、甲基、乙基、丙基、丁基等。某些具體例中， $R^1$ 為氫。

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。某些具體例中， $R^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基及雜芳基。其他具體例中， $R^2$ 係選自苯基、苄基或第三丁基。較佳化合物包含第三丁基及苄基化合物。

$Y$ 為 $C-R^9$ ，且 $R^9$ 係選自 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。某些具體例中， $Y$ 為 $C-SO_2R^5$ 。其他具體例中， $Y$ 為 $C-CO_2R^5$ 。特定具體例中， $Y$ 為 $C-CO_2H$ 。其他具體例中， $Y$ 為 $C-CONR^5R^6$ 。其他具體例中， $Y$ 為 $C$ -四唑。較佳具體例中， $Y$ 為 $C-SO_2NR^5R^6$ 。

$A$ 、 $B$ 、 $X$ 及 $Z$ 各獨立選自 $C-R^4$ 及 $N$ 。

某些具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 均不為 $N$ 。其他具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 之一個為 $N$ 。其他具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 之兩個為 $N$ 。又其他具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 之三個為 $N$ 。又其他具體例中， $A$ 、 $B$ 、 $X$ 、 $Y$ 及 $Z$ 之四個為 $N$ 。

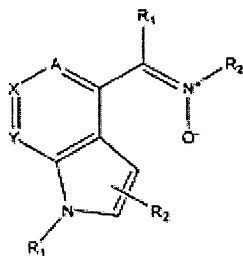
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、

二羥基磷鹽基、經取代之二羥基磷鹽基、胺基羥基磷鹽基、經取代之胺基羥基磷鹽基、疊氮基、羧基、胺基甲鹽基、經取代之胺基甲鹽基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基。某些具體例中，各 $R^4$ 係獨立選自H、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。

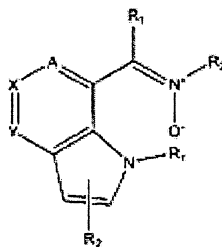
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

較佳具體例中，當 $R^3$ 或 $R^4$ 為 $SO_2R^5$ ，則 $R^5$ 不為氫。

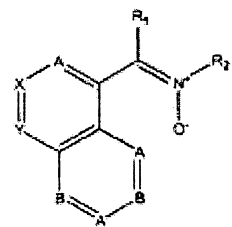
本發明又其他目的中， $R^3$ 可與相鄰 $R^4$ 聯合形成含4至8個原子之視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此，此具體例中，提供式(4.2)-(4.4)之化合物：



(4.2)



(4.4)

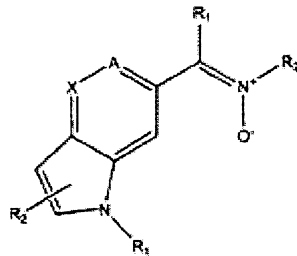


(4.3)

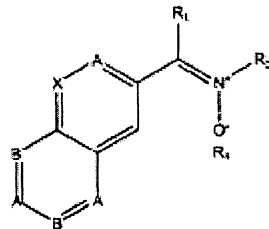
其中名詞 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、A、B、X、Y及Z如前

述定義。

本發明又一具體例中，提供次組群之化合物，其中兩個相鄰 $R^4$ 基可聯合形成含4至8個原子且視情況含一或多個選自N、O或S之雜原子之飽和或不飽和環狀環。因此此具體例中，提供式(4.5)-(4.6)之化合物：



(4.5)



(4.6)

其中名詞 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、A、B、X、Y及Z如前述定義。

較佳具體例中，本發明提供式(4.1)-(4.6)之任一化合物，其中該等化合物不包含下列化合物401-426：

401. 苯胺，N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-，N-氧化物

402. 苯胺，4-溴-N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-，N-氧化物

403. 苯胺，4-氯-N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-，N-氧化物

404. 苯胺，N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-4-硝基-，N-氧化物

405. 苯胺，N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-4-(苯基硫基)-，N-氧化物

406. 苯胺, N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-2-(苯基硫基)-, N-氧化物

407. 苯胺, 4-甲氧基-N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-, N-氧化物

408. 苯酚, 4-[[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]氧離子胺基]-

409. 乙醯胺, N-[4-[[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]氧離子胺基]苯基]-

410. 苯胺, 4-甲基-N-[[4-(甲基磺醯基)苯基]亞甲基]-, N-氧化物

411. 苯甲酸, 4-[[[(1,1-二甲基乙基)氧離子亞胺基]甲基]-(9CI)

412. 苯甲酸, 4-[[[1,1-二甲基-2-(辛基硫基)乙基]氧離子亞胺基]甲基]-

413. 苯甲酸, 4-[(氧離子苯基亞胺基)甲基]; 其中該苯基可以含高達18個碳原子之烷基、烷氧基或磺氧基經對-位取代

414. 苯甲酸, 4-[[氧離子(5,6,7,8-四氫-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)亞胺基]甲基]

415. 苯甲酸 4-[[[(4-乙氧基苯基)氧離子亞胺基]甲基]

416. 苯甲酸 4-[[[(1,1-二甲基乙基)氧離子亞胺基]甲基]-2-羥基-

417. 苯甲酸, 4-[[氧離子(五甲基苯基)亞胺基]甲基]; 其中該五甲基苯基之鄰及對位甲基可經烷基或氫取代

418. 苄醯胺，N-(1-甲基乙基)-4-[[氧離子(苯基亞胺基)胺基]甲基]-

419. 苄醯胺，4[[[[4-[[雙(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)胺基]羰基]苯基]亞甲基]氧離子胺基]甲基]-N,N-雙(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)-

420. 苯磺醯胺，4-[[[(1,1-二甲基乙基)氧離子亞胺基]甲基]-

421. 苯磺醯胺，N-甲基-4-[[氧離子(3,4,4-三甲基-2-硫代-5-塞唑啶基)亞胺基]甲基]-

422. 苯磺醯胺，4-[[[(5,5-二甲基-3-苯基-2-硫代-4-塞唑啶基)氧離子亞胺基]甲基]-N-甲基-

423. 苯磺醯胺，N-甲基-4-[[氧離子(3,5,5-三甲基-2-硫代-4-塞唑啶基)亞胺基]甲基]-

424. 苯磺醯胺，4-[[[(3-丁基-5,5-二甲基-2-硫代-4-塞唑啶基)氧離子亞胺基]甲基]-N-甲基-

425. 苯磺醯胺，4-[[[(3-丙基-5,5-二甲基-2-硫代-4-塞唑啶基)氧離子亞胺基]甲基]-N-甲基-

426. 苯磺醯胺，4-[[[(3-苯基甲基-5,5-二甲基-2-硫代-4-塞唑啶基)氧離子亞胺基]甲基]-N-甲基-

某些具體例中，本發明提供式(4.1)-(4.6)之任何化合物，其不為下列：化合物401-426之任一者或全部、下列化合物4.30-4.280之任一者或全部、及/或下列化合物1-81之任一者或全部(例如化合物27及30-49之任一者或全部)。特定具體例中，本發明提供式(4.1)-(4.6)之任一化合物，其不為化

物 401-426 或 4.240-4.280 或下列 13、18、19、20、21 或 62 之任一者。

其他具體例中，本發明提供個別化合物 401-426、4.30-4.280 及化合物 1-81 (例如化合物 27 及 30-49)、該等化合物之醫藥可接受性鹽或溶劑化物、包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物之方法及例如詳述於下列段落中之製造該等化合物之方法。

式 (4.1) 至 (4.6) 之化合物較佳具體例中：

$R^1$  係選自 H 及烷基，

$R^2$  係選自烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基及雜芳基烷基，

Y、A、B 及  $R^3$  如前述定義，

X 及 Z 各獨立選自  $CR^4$  或 N，

各  $R^4$  獨立選自 H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 、四唑，

$R^5$  及  $R^6$  各獨立選自 H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含 4 至 8 個原子且視情況具有一或多個選自  $NR^1$ 、O 或 S 之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

式 (4.1) 至 (4.6) 之化合物甚至更佳具體例中：

$R^1$  係選自 H 及烷基，

$R^2$  係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基，

Y、A、B 及  $R^3$  如前述定義，

X 及 Z 各獨立選自  $CR^4$  或 N，

各  $R^4$  獨立選自 H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧



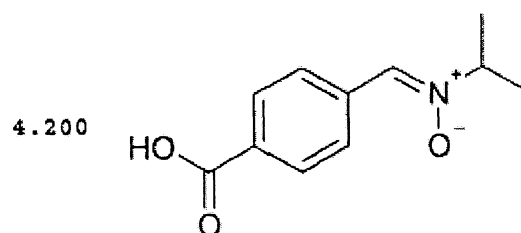
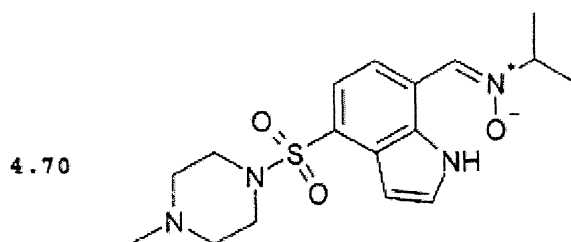
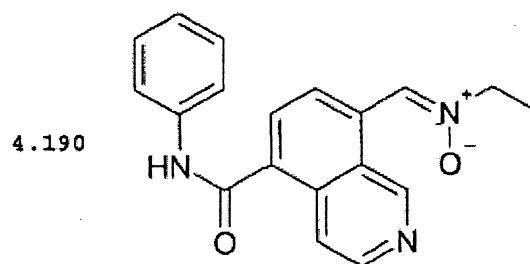
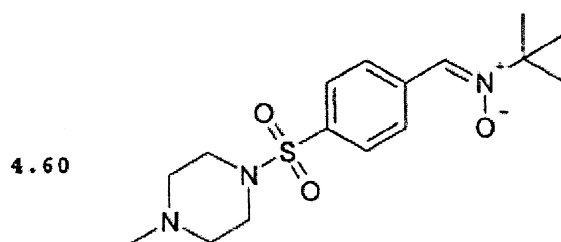
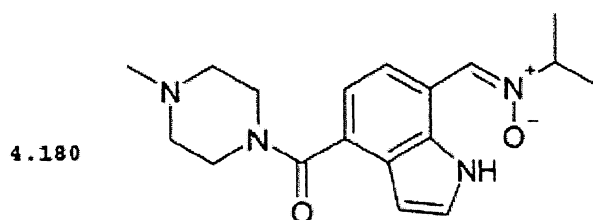
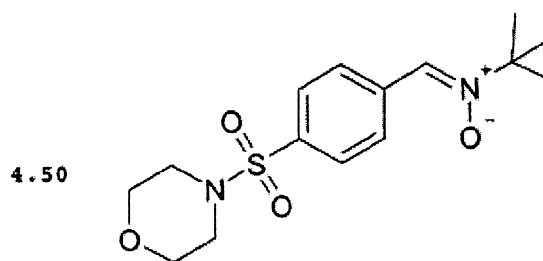
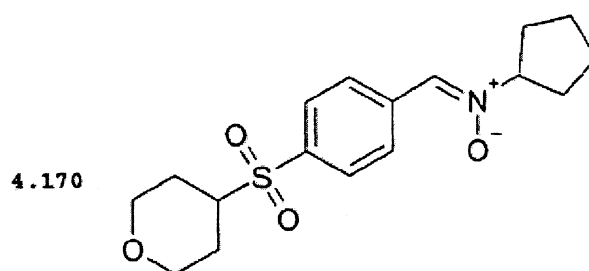
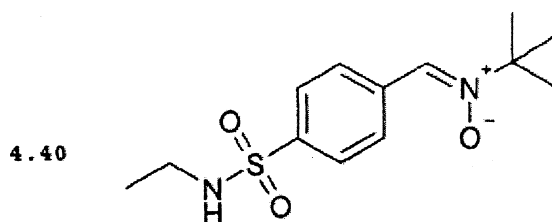
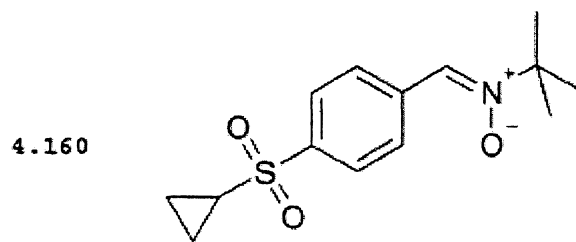
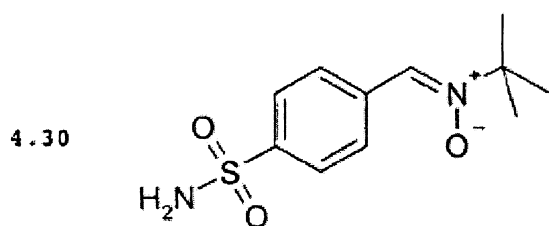
基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、四唑，

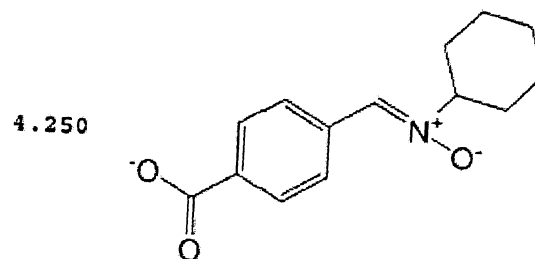
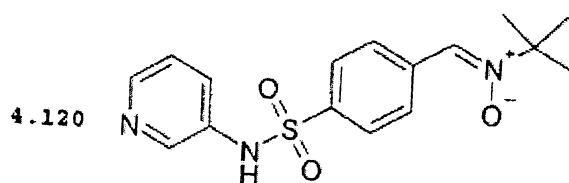
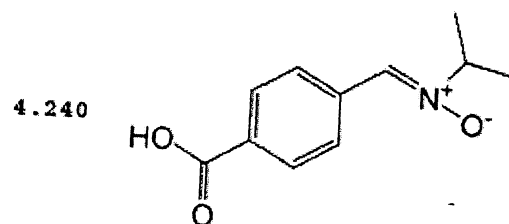
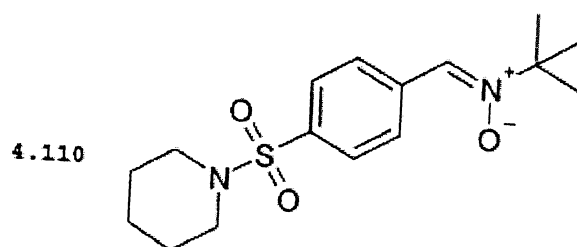
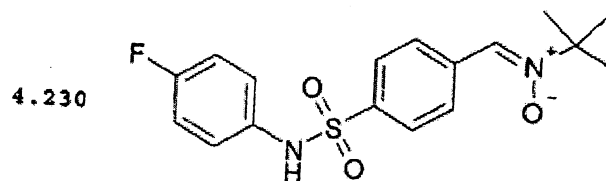
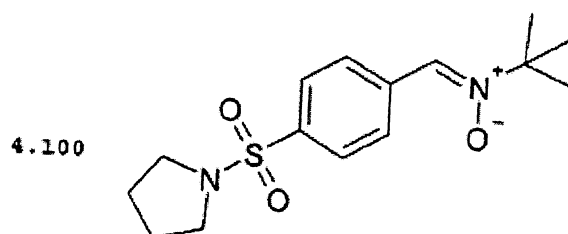
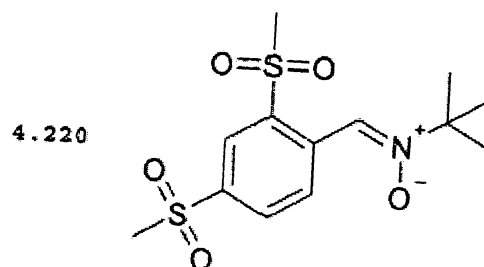
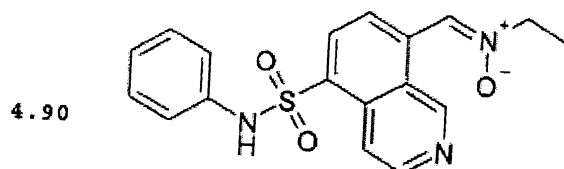
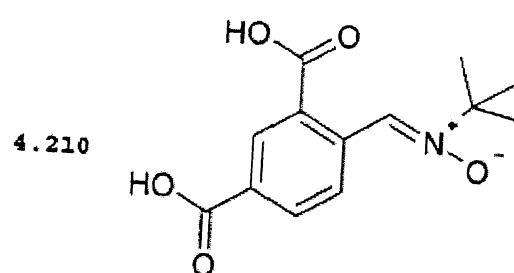
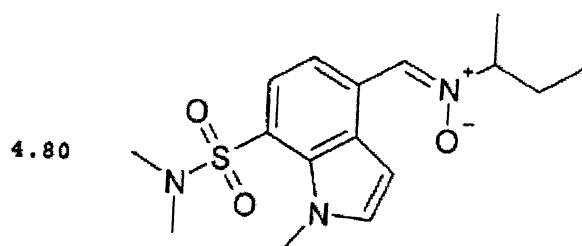
$\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

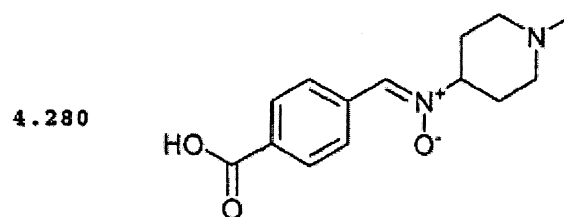
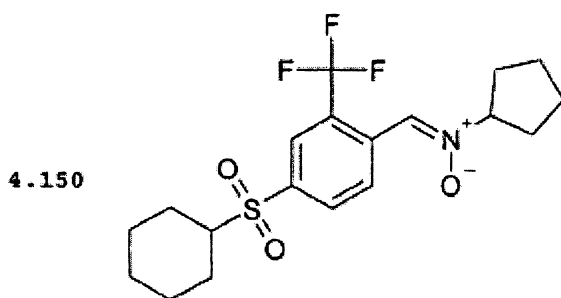
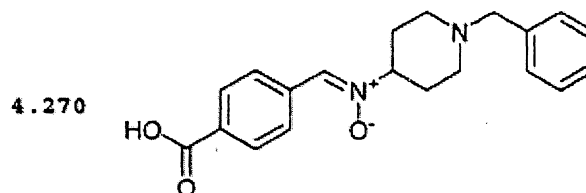
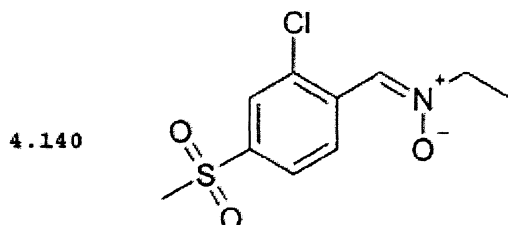
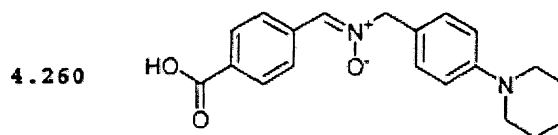
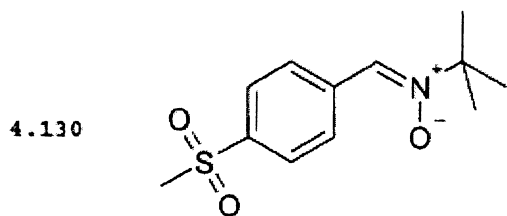
式(4.1)至(4.6)之化合物某些較佳具體例中： $\text{R}^1$ 為H； $\text{R}^2$ 係選自烷基、芳基、芳基烷基、雜芳基； $\text{R}^9$ 係選自 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及四唑；X、Y及Z各獨立選自 $\text{CR}^4$ 或N；各 $\text{R}^4$ 獨立選自H、低碳烷基、烷基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、四唑； $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基、雜芳基且若適當可聯合在一起形成含4至8個原子且視情況具有一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O或S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。此段落之某些具體例中， $\text{R}^2$ 係選自烷基及芳基烷基。此段落之其他具體例中， $\text{R}^9$ 為 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 。此段落之其他具體例中， $\text{R}^9$ 為 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 。此段落之其他具體例中， $\text{R}^9$ 為 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 。此段落之其他具體例中， $\text{R}^9$ 為 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 。此段落其他具體例中， $\text{R}^9$ 為四唑。某些具體例中， $\text{R}^5$ 及 $\text{R}^6$ 各獨立為H或烷基或更特別是H或低碳烷基。

此段落之其他具體例中，A及B之至少一個獨立為 $\text{C-R}^9$ 。換言之，A及B之至少一個經選自 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及四唑之基取代。特定具體例中，A及B之至少一個經 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 取代。又特定具體例中，A及B之至少一個經 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 取代。此段落之其他具體例中，A及B之至少一個為 $\text{C-R}^9$ 其中 $\text{R}^9$ 與在Y中所述之 $\text{R}^9$ 相同。

某些具體例中，本發明提供選自下列或選自下列實例中所提供之化合物：







### 硝酮化合物之取代基

雖然未受任何特定操作理論限制，但本發明部分基於發現在A、B及/或Y上之特定取代基產生具有下列實例中所述之有利醫藥性質之硝酮化合物。依據(2.1)-(2.6)或(3.1)-(3.6)或(4.1)-(4.6)之有些具體例中，A或B為C-R<sup>3</sup>或Y為C-R<sup>9</sup>，其中R<sup>3</sup>或R<sup>9</sup>為-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>或四唑。某些具體例中，R<sup>3</sup>或R<sup>9</sup>可選自-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>及-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。其他具體例中，R<sup>3</sup>或R<sup>9</sup>為-SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>。其他具體例中，R<sup>3</sup>或R<sup>9</sup>為-SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>。

某些具體例中，前一段落之進一步取代基係選自上述諸段落中對R<sup>4</sup>所述之取代基。特定具體例中，該等進一步取代基係選自氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之

烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、胺基、經取代之胺基、磺醯基、經取代之磺醯基、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、羧基、經取代之羧基(即酯)、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、鹵基、羥基及四唑所組成之組群。更特定具體例中，該等進一步取代基(包含 $R^4$ )係選自由氫、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 及四唑。

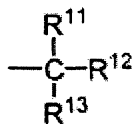
式(2.1)-(2.6)或(3.1)-(3.6)或(4.1)-(4.6)中， $R^2$ 係選自經取代或未取代脂族、經取代或未取代雜脂族、經取代或未取代烷基、經取代或未取代雜烷基、經取代或未取代環烷基、經取代或未取代環雜烷基、經取代或未取代芳基、經取代或未取代雜芳基、經取代或未取代芳烷基、及經取代或未取代雜芳烷基。特定具體例中， $R^2$ 為烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基及雜芳基烷基。更特定具體例中， $R^2$ 為烷基或芳基烷基。

式(2.1)-(2.6)或(3.1)-(3.6)或(4.1)-(4.6)中， $R^1$ 係選自氫、經取代或未取代( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )烷基、經取代或未取代( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )環烷基、經取代或未取代芳基、及經取代或未取代芳烷基。特定具體例中， $R^1$ 為氫或低碳烷基。更特定具體例中， $R^1$ 為氫。

式(2.1)-(2.6)或(3.1)-(3.6)或(4.1)-(4.6)中，各 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立選自氫、經取代或未取代脂族、經取代或未取代雜脂族、經取代或未取代烷基、經取代或未取代雜烷基、經取代或

未取代芳基、經取代或未取代雜芳基、經取代或未取代芳烷基、及經取代或未取代雜芳烷基，且任何相鄰 $R^5$ 及 $R^6$ 可聯合一起形成經取代或未取代雜芳基環或含4至7個原子之飽和或不飽和經取代或未取代環雜烷基環。特定具體例中，各 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立選自氫、經取代或未取代脂族、經取代或未取代雜脂族、經取代或未取代烷基、經取代或未取代雜烷基及一起為4至7個原子之環烷基。某些具體例中，各 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立選自氫、烷基及一起為4至7個原子之環雜烷基。某些具體例中，各 $R^5$ 及 $R^6$ 獨立為氫或烷基或更特定為H或低碳烷基。

本發明較佳具體例中， $R^2$ 為經取代之碳。例如某些具體例中， $R^2$ 為：



其中各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、經取代之胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之

二羥基磷鹽基、胺基羥基磷鹽基、經取代之胺基羥基磷鹽基、疊氮基、羧基、胺基甲鹽基、經取代之胺基甲鹽基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基及硫基。

某些具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 之至少兩個不為氫。其他具體例中，三個 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 均不為氫。

某些具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各獨立選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。其他具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各獨立為烷基或經取代之烷基。又其他具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各獨立為未取代之烷基。又其他具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各獨立為未取代之低碳烷基。

例如，某些具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 之一為甲基。其他具體例中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 中兩個為甲基。又其他具體例中，各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 為甲基。

特定具體例中， $R^2$ 為甲基、乙基、丙基或丁基。例如某些具體例中， $R^2$ 為異丙基或第三丁基。

本發明又提供上述該等具體例、較佳具體例及特定具體例之任何組合之化合物。

本發明之芳基硝酮化合物之其他衍生物之酸及酸衍生物形式兩者均具有活性。酸敏感形式經常具有溶解度、組織相容性或於哺乳類氣官內延緩釋出之優點(參見H.

Bundgard, 1985, Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, pp. 7-9, 21-24)。前藥包含本技藝者悉知之酸衍生物，例如由原酸與適宜醇反應所製備之酯、由原酸化合物與經取代或未取代之胺、酸酐及混合酸酐反應所製備之醯胺。衍生自本發明化合物上酸性基側鏈之簡單之脂族或芳族酯、醯胺及酸酐為較佳之前藥。有些例中，較好製備雙酯型前藥如(醯氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。較佳為本發明化合物之C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基酯、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基酯、芳基酯、經取代之C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基酯及C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>芳基烷基酯。

### 醫藥組合物

當利用作為醫藥品時，本發明之芳基硝酮典型上以醫藥組合物形式投藥。此等組合物可以醫藥領域悉知之方式製備，且包括至少一種活性化合物。較佳具體例中，活性化合物為純態。

通常，本發明化合物投予醫藥有效量。確實投予之化合物量一般由參與醫師鑒於相關環境加以決定，包含欲治療之病況、選擇之投藥路徑、投予之確實化合物、個別病患之年齡、體重及反應、病患病徵之嚴重性等。

本發明之醫藥組合物可藉各種路徑投藥，包含口服、經直腸、經皮、皮下、靜脈內、肌肉內及鼻內投藥。視所欲之輸送路徑而定，本發明化合物較好調配為可注射或經口組合物或調配為均供經皮投藥之膏藥、乳液或貼片。

口服投藥之組合物可作成大量液體溶液或懸浮液或大量粉劑形式。然而更一般該等組合物製成單位劑型以利於精



確投藥。"單位劑型"一詞代表適宜作成對人類個體及其他哺乳類單次投藥之物理上分開之單位，各單位含有經計算可產生所需治療效果之預定量之活性物質以及適宜之醫藥賦形劑。典型上單位劑型包含液體組合物之預填充、預量測之安瓿或注射劑、或在固體組合物之例時為丸劑、錠劑、膠囊等。此等組合物中，活性劑一般為少量成分(自約0.1至約50重量%或較佳自約1至約40重量%)而其餘為各種載體或載劑及有助於形成所需劑型之加工助劑。

供口服投藥之液體劑型可包含適宜水性或非水性載體與緩衝劑、懸浮劑及分散劑、著色劑、矯味劑等。固體劑型可包含例如任何下列成分或類似性質之化合物：黏合劑如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑如澱粉或乳糖、崩解劑如褐藻酸、澱粉乙醇酸鈉(Primogel)或玉米澱粉；潤滑劑如硬脂酸鎂；滑澤劑如膠體二氧化矽；甜味劑如蔗糖或糖精；或矯味劑如薄荷、水楊酸甲酯、或橘子矯味。

可注射組合物典型上基於可注射殺菌食鹽水或磷酸鹽緩衝之食鹽水或本技藝已知之其他可注射載劑。如前述，此組合物中之活性化合物典型上為少量成分，經常自約0.05至10重量%，而其餘為可注射載劑等。

經皮組合物典型上調配為含活性成分之局部軟膏或乳霜，典型上含量自約0.01至約20重量%，較好約0.1至約20重量%，較好約0.1至約10重量%，且更好約0.5至約15重量%。當調配為軟膏時，活性成分典型上將與石蠟或水可溶混軟膏基劑混合。或者，活性成分可以例如水包油乳霜基

劑調配為乳霜。此等經皮調配物為本技藝已知且一般包含額外成分以增進活性化合物或調配物安定性之經皮滲透性。所有此等已知經皮調配物及成分包含在本發明範圍內。

本發明組合物亦可藉經皮裝置投藥。據此，該經皮投藥可使用儲器或多孔膜型或液體基質多樣性之貼片方式完成。

口服投藥、可注射或可局部投藥之組合物知上述化合物僅為代表例。其他物質及加工技術等，述於 **Remington's Pharmaceutical Sciences** 之第8部分，第17版，1985，Mack 出版公司，Easton, Pennsylvania，其併入本文供參考。

本發明化合物亦可以持續釋出方式或自持續釋出之藥物輸送系統投藥。代表性持續釋出物質之描述可見於 **Remington's Pharmaceutical Sciences**。

另一具體例中，該等醫藥組合物可為單位劑型或使用形式單位或包裝。如熟知本技藝者已知，單位劑型或包裝為由健康護理供應者所提供之標示供直接配送之方便、處方大小、病患即用單元。使用形式之單位含有對既定適應症之典型間隔及持續治療所需量醫藥組合物。

單位劑型含有對單劑量組合物投藥所需之量之醫藥組合物。本發明提供含對個體輸送約0.1至125毫克/公斤之芳族硝酮之劑量之量之醫藥組合物之單位劑型。該個體可為例如平均體重約80公斤之人類個體。某些具體例中，本發明提供一種單位劑型，其包括約10、25、50、100、500、1000、2000或2500毫克芳基硝酮。某些具體例中，單位劑型基本

上由該等量之芳基硝酮所構成；換言之，單位劑型可額外包括用以投予芳基硝酮之其他成分如醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑、小瓶、注射劑或貼片或熟知本技藝者已知之供投予芳基硝酮之其他成分。

典型上單位劑型包含可注射組合物之預填充、預量測之安瓿或注射劑或在固體口服組合物之例中為單位劑量包裝之錠劑或膠囊。該單位劑型可為例如單次使用小瓶、預填充注射劑、單次經皮貼片等。

如熟知本技藝者所知，使用形式單位或包裝為由健康護理供應者所提供之標示供直接配送之方便、處方大小、病患即用單元。使用形式之單位含有對既定適應症之典型間隔及持續治療所需量之醫藥組合物。本發明之方法提供對醫藥組合物之單位使用包裝，其包括例如足以治療平均大小之成年男性或女性之量之芳基硝酮，對單口每週三次以約10、25、50、100、500、1000、2000或2500毫克口服或10、25、50、500、1000、2000或2500毫克皮下投藥。因此，上述之使用包裝單位將具有各含10、25、50、500、1000、2000或2500毫克芳基硝酮醫藥組合物之12個(每週3次注射共4週)預填充注射劑。

該等醫藥組合物可經標記且具有伴隨之標籤以指出其內所含之組合物及對健康護理提供者及個體在治療上述疾病及/或障礙方面有用之其他資訊，其包含(但不限於)使用、劑量、投藥間隔、持續時間、適應症、禁忌適應症、警語、預防措施、處置及儲存指示等之指示。

下列調配物說明本發明代表性醫藥組合物。然而本發明不限於下列醫藥組合物。

#### 調配例1-錠劑

式I、II或III化合物以乾燥粉末狀與乾明膠黏合劑以約1:2重量比例混合。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物於壓錠機中形成為240-270毫克錠劑(每錠含80-90毫克活性醯胺化合物)。

#### 調配物2-膠囊

式I、II或III化合物以乾燥粉末狀與澱粉稀釋劑以約1:1重量比例混合。混合物填充入250毫克膠囊中(每膠囊125毫克活性醯胺化合物)。

#### 調配物3-液體

式I、II或III化合物(125毫克)、蔗糖(1.75克)及漢生膠(4毫克)予以摻合，通過10號網目之U.S.網篩且接著與預先製備之微晶纖維素與羧甲基纖維素鈉(11:89，50毫克)於水中之溶液混合。苯甲酸鈉(10毫克)、矯味劑及著色劑以水稀釋並於攪拌下添加。接著添加足量水以製得總體積為5毫升。

#### 調配物4-錠劑

式I、II或III化合物以乾燥粉末狀與乾明膠黏合劑以約1:2重量比例混合。添加少量硬脂酸鎂作為潤滑劑。混合物於壓錠機中形成為450-900毫克錠劑(每錠含150-300毫克活性醯胺化合物)。

#### 調配物5-注射劑

式I、II或III化合物溶於或懸浮於緩衝殺菌食鹽水可注射

水性介質中至濃度約5毫克/毫升。

#### 調配物6-局部製劑

硬脂醇(250克)及白色石蠟(250克)在約75℃融解接著添加式I、II或III化合物(50克)、對-羥基苯甲酸甲酯(0.25克)、對-羥基苯甲酸丙酯(0.15克)、月桂基硫酸鈉(10克)及丙二醇(120克)溶於水(約370克)中之混合物且所得混合物攪拌直至其凝結。

#### 治療及預防方法

本發明之芳基硝酮類係使用作為治療哺乳類病況之治療劑。據此，本發明之化合物及醫藥組合物發現可使用作為預防及/或治療包含人類之哺乳類之氧化性、缺血性、及缺血性/再灌注相關病況及趨化因子調控之病況之治療劑。缺血性及缺血性/再灌注相關病況包含下述之神經學病況及心血管病況。

於治療或預防目的之方法中，本發明提供一種治療或預防哺乳類易罹患或罹患有神經學病況如中風、多梗塞性痴呆、外傷腦損傷、脊索損傷、糖尿病神經病變或手術程序後之神經性續發症之方法，該方法包括投予有效量之一或多種剛述及之醫藥組合物。手術程序後之神經性續發症包含熟知本技藝者已知之手術程序之該等續發症，如使用心臟或肺機器之程序後產生之神經性續發症。於特定具體例中，本發明提供以本發明任何化合物治療或預防中風之方法。

另一治療或預防目的之方法中，本發明提供一種治療或

預防哺乳類易罹患或罹患有心血管病況如心肌梗塞、絞痛病或缺血後非神經性器官或組織損傷之方法，該方法包括投予有效量之一或多種剛述及之醫藥組合物。缺血後之非神經性器官或組織損傷包含熟知本技藝者已知之追蹤降低血流或再灌注後缺血之該等病況如腎缺血、肌肉缺血等。

於治療或預防目的之又一方法中，本發明提供一種治療或預防哺乳類易罹患或罹患有予趨化因子功能有關之病況如神經退化疾病、末梢神經病變、感染、感染續發症或自動免疫疾病之方法，該方法包括投予有效量之一或多種剛述及之醫藥組合物。

抑制趨化因子活性或功能之化合物可用於治療與發炎相關之疾病，包含(但不限於)發炎或過敏疾病如氣喘、過敏性鼻炎、高度過敏肺疾病、高度過敏肺炎、嗜伊紅血球肺炎、延遲型高度過敏、間質肺疾病(ILD)(如原發性肺纖維變性或與風濕性關節炎相關之ILD、全身紅斑性狼瘡、關節黏連脊椎炎、全身性硬化、謝格連氏(Sjogren's)徵候群、多肌炎或皮膚炎)；全身性過敏性或高度過敏反應、藥物過敏、昆蟲叮咬過敏；自動免疫疾病如風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、全身紅斑性狼瘡、重症肌無力、幼年性發病糖尿病；絲球體腎炎、自動免疫甲狀腺炎、簇狀禿頭、關節黏連脊椎炎、抗磷脂質徵候群、自動免疫阿迪森氏(Addison's)疾病、自動免疫溶血性貧血、自動免疫肝炎、貝色氏(Behcet's)疾病、大水泡性類天泡瘡、心肌病、腹腔口瘡皮膚炎、慢性疲勞免疫功能不全徵候群(CFIDS)、慢性發炎脫髓鞘多神經病、

癍痕天泡瘡、CREST徵候群、寒冷凝素疾病、科隆氏(Crohn's)疾病、盤狀狼瘡、必須之混合冷凝球蛋白血、纖維肌瘤-纖維變性肌炎、葛雷氏(Graves')疾病、吉列-貝爾(Guillain-Barré)、橋本氏甲狀腺炎、原發性肺纖維變性、原發性血小板減少症紫癍病、IgA腎病、胰島素-倚賴性糖尿病、幼年性關節炎、扁平苔癬、狼瘡、梅尼艾氏(Ménière's)疾病、混合之結締組織疾病、多發性硬化、重症肌無力、尋常天瘡泡、惡性貧血、多軟骨炎、多腺徵候群、風濕多肌痛、多肌炎及皮肌炎、原發性 $\gamma$ 球蛋白血症、原發性膽肝硬化、牛皮癬、雷勞氏(Raynaud's)現象、利特氏(Reiter's)徵候群、風濕性關節炎、肉瘤病、硬皮病、謝格連氏徵候群、僵直徵候群、Takayasu動脈炎、顱動脈炎/巨細胞動脈炎、結腸潰瘍、葡萄膜炎、脈管炎、白斑病、偉納氏(Wegener's)肉牙腫病、查-陶氏(Churg-Strauss)徵候群、特應性過敏、自動免疫萎縮胃炎、胃內鹽酸缺乏自動免疫、克興氏(Cushings)徵候群、皮肌炎、紅斑、古德帕特氏(Goodpasture's)徵候群、原發性腎上腺萎縮、蘭伯特-伊頓(Lambert-Eaton)徵候群、類狼瘡肝炎、淋巴球減少症、晶狀體葡萄膜炎、原發性硬化膽道炎、薛密特氏(Schmidt's)徵候群、交感神經結合膜炎、全身性狼瘡紅斑炎、甲狀腺中毒症、B型胰島素抗性、自動免疫尿道炎、自動免疫卵巢炎及睪丸炎、皮膚炎泡疹、移植排斥、包含自體排斥或移植植物對宿主疾病；發炎性腸疾病如科隆氏疾病及結腸潰瘍；脊椎關節病；硬皮病；牛皮癬(包含T-細胞調控之牛皮

癬)及發炎性皮膚炎如皮膚炎、溼疹、特應性皮膚炎、接觸性過敏皮膚炎、蕁麻疹；脈管炎(如促壞死、皮膚及高度過敏脈管炎)；嗜伊紅血球過多萎縮、嗜伊紅血球過多筋膜炎；及癌症。

此外，活化或促進趨化因子受體功能之化合物可用以治療與免疫抑制有關之疾病如個體經歷化療、放射治療、增進傷口癒合及飲酒治療、對自動免疫疾病之治療或其他藥物治療(如皮質甾類治療)或用於治療自動免疫疾病所用之習知藥物之組合及移植物/移植排斥，其可引起免疫抑制；由於受體功能先天缺乏或其他肇因之免疫抑制；及感染疾病如牛皮癬疾病，包含(但不限於)蠕蟲感染如線蟲(圓蟲)；鞭蟲病、蟯蟲病、蛔蟲病、鉤蟲病、圓蟲病、旋毛蟲病、絲蟲病、吸蟲病；臟腑蠕蟲、內臟移行性幼蟲疹(如毒蛔蟲)、嗜伊紅血球過多胃腸炎(如海獸胃線蟲(*Anisaki*)屬、*Phocanema*屬)、皮膚移行性幼蟲疹(巴西鉤蟲、大鉤口線蟲)；引起馬膝癬之原蟲間日瘧原蟲、人類巨細胞尿毒症、疱疹病毒及卡波西氏(Kaposi's)肉瘤疱疹病毒(亦稱為人類疱疹病毒8)及痘病毒觸染性軟疣。

某些具體例中，本發明提供本發明任何化合物用於製造醫藥之用途。其他具體例中，本發明提供本發明任何化合物用於製造供治療或預防本文所述任何病況之醫藥。例如，本發明提供本發明任何化合物用於製造於包含人類之哺乳類中供治療及/或預防氧化性、缺血性及/或缺血性/再灌注相關病況及趨化因子調控病況之醫藥之用途。此等病



況詳述於本文。

本發明化合物可與任何其他活性劑或醫藥組合物組合使用，其中此組合治療可用以調控趨化因子受體活性且因此預防及治療發炎及免疫調節疾病。

注射劑量範圍自約0.1毫克/公斤/小時至至少15毫克/公斤/小時，所有均處置約1至約120小時且特別是24至96小時。亦可投予自約0.1毫克/公斤至約10毫克/公斤或以上之預負載丸劑以達到適當之穩定態量。對40至80公斤人類病患之最大總劑量不期望超過約25克/天。本發明對80公斤人類病患提供每天約0.1毫克至約25克之劑量。特定具體例中，本發明提供每天自約0.1毫克至約20克、每天自約0.1毫克至約10克、每天自約0.1毫克至約5克、每天自約0.1毫克至約1克及每天自約0.1毫克至約0.5克。對缺血性病況之較佳劑量包含每天自約0.1毫克至約10克、每天自約50毫克至約10克、每天自約100毫克至約10克及每天自約100毫克至約1克。對趨化因子調控障礙之較佳劑量包含每天自約0.1毫克至約10克、每天自約10毫克至約1000毫克及每天自約100毫克至約1000毫克。

對長期病況如神經退化及自動免疫病況之預防及/或治療而言，治療之療程一般拉長數月或數年因而對病患之便利性及容忍度而言以口服投藥較佳。以口服投藥，代表性療程為每天1至5次且尤其是2至4次且典型上為3次口服投藥。使用該等投藥圖譜，各劑量提供約0.01至約65毫克/公斤之芳基硝酮，較佳劑量為各次提供約0.1至約20毫克/公

斤、約0.1至約10毫克/公斤且尤其是約1至約5毫克/公斤。

經皮投藥通常選擇為提供類似或使用注射投藥所達到之血液中之量或比其更低之量。

當用以預防神經退化、自動免疫或發炎病況之發病時，本發明之芳基硝酮將對有發展該等病況危險性之病患投藥，典型上係以建議且在醫師監督之下以上述劑量進行。具有發展特定病況之危險性之病患一般包含具有該病況加族病史者，或已由基因試驗或篩選鑑定為特別易於發展該等病況者。

本發明化合物可以單獨活性劑投藥或可與其他藥劑包含其他活性芳基硝酮組合投藥。

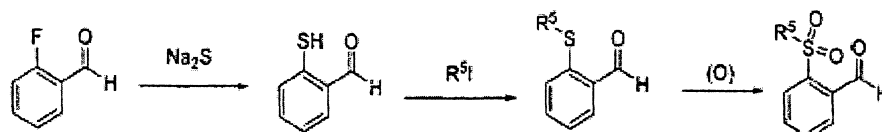
#### 製造芳基硝酮之方法

本發明之芳基硝酮可自易獲得之起始物使用下列一般方法及程序製備。應了解當給予典型或較佳製程條件(即反應溫度、時間、反應物莫耳比、溶劑、壓力等)時，亦可使用其他製程條件，除非有相反說明。最適反應條件可隨特定反應物或所用溶劑而變，但此等條件可由熟知本技藝者藉例行最適化程序加以決定。

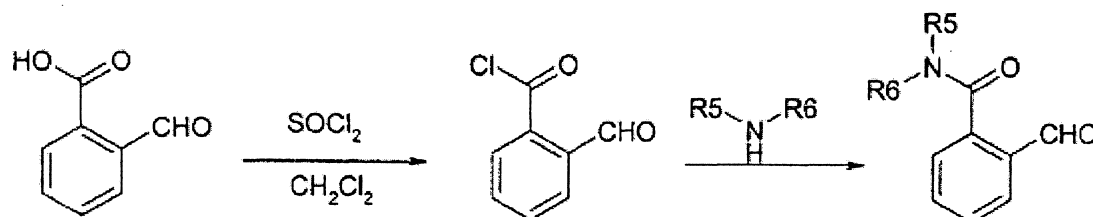
此外，如熟知本技藝者所知，可能需要習知保護基以避免某些官能基經歷不期望之反應。對特定官能基之適宜保護基及適宜及去保護保護條件之選擇為本技藝悉知者。例如數種保護基及其導入及移除述於T.W. Greene及P.G.M. Wuts,有機合成保護基,第二版, Wiley,紐約, 1991及其內引述之參考文獻。

本發明之芳基硝酮例如可使適當經取代之羧醛衍生物與適當經取代之羥基胺反應而製備且藉已知標準程序單離及純化產物。此等程序包含(但不限於)再結晶、管柱層析及HPLC。

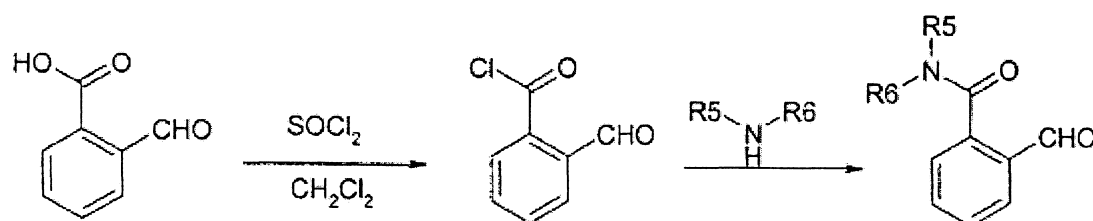
可用之起始物可自商業來源產生或自文獻中報導之標準合成方法製備。例如，2-甲醯基苯基硫之製備可自適當取代之2-鹵基芳族醛起始藉硫化鈉取代鹵素接著使所得硫醇烷化而獲得中間物硫醚。硫醚之經控制氧化可完成所需之硫。



或者，可由2-鹵基取代之芳族醛，經由以適當經取代硫醇鈉親核性取代接著氧化而製備。

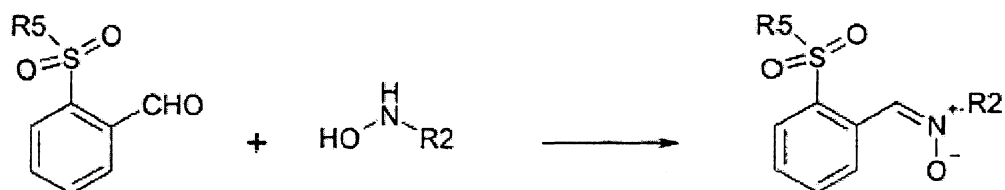


2-甲醯基羧醯胺可由適當經取代之2-甲醯基羧酸藉由以亞硫醯氯或以 $\text{POCl}_3$ 使酸基活化接著與適宜經取代胺反應而製備。

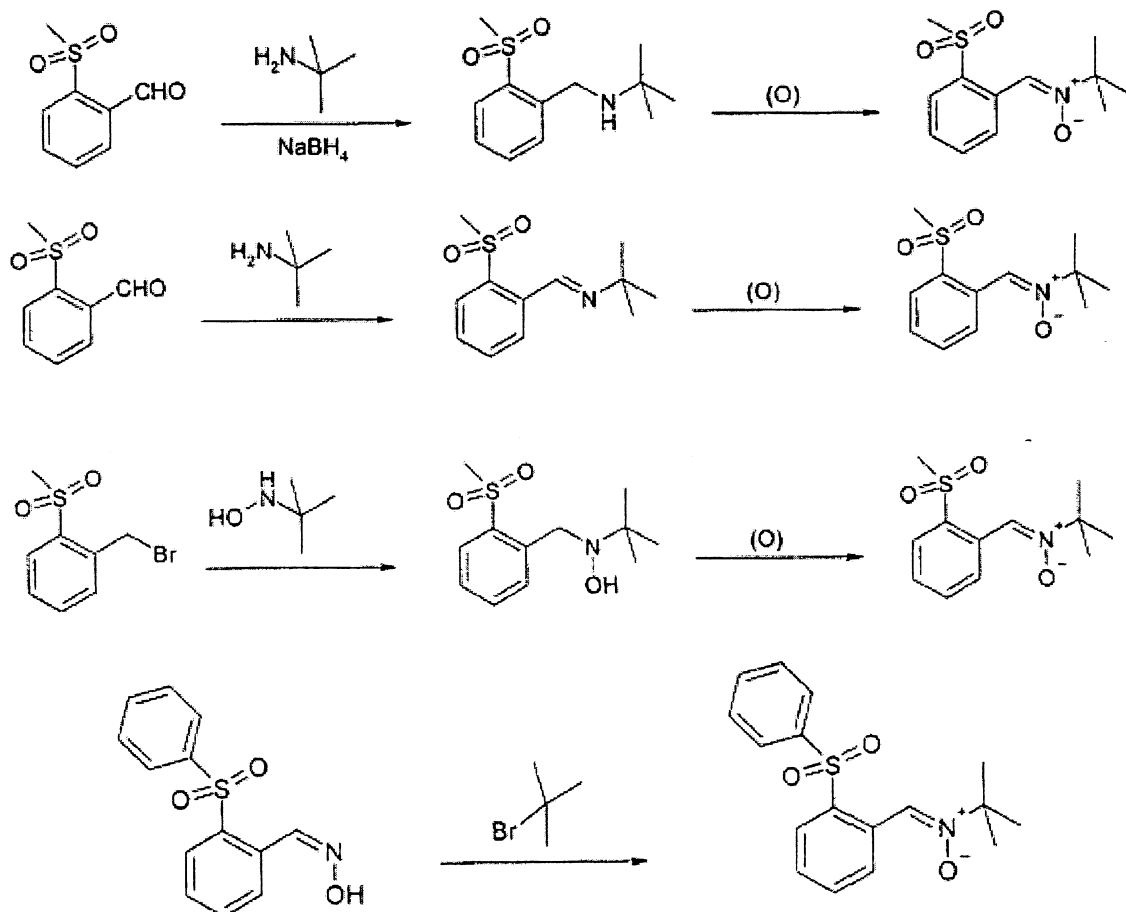


使芳族醛衍生物與經取代之羥基胺在有機溶劑如甲醇、

二氯甲烷、苯、甲苯或四氫呋喃中反應可用於製造芳族硝酮衍生物，如本發明之芳基硝酮。反應可配合加熱(回流)進行且可在含或無有機或無機酸作為觸媒之下進行。縮合反應亦可使用微波調節之合成達成，且一般使用如在密封管中加熱至160℃歷時5分鐘之條件。

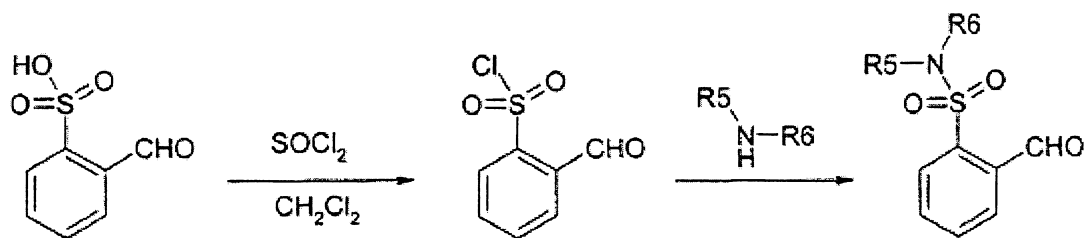


式(2.1)之芳基硝酮亦可另經由文獻悉知之方法製備，如胺、亞胺、羥基胺之氧化及肟之N-烷化均為熟習本技藝者已知，且說明於以下反應圖中。

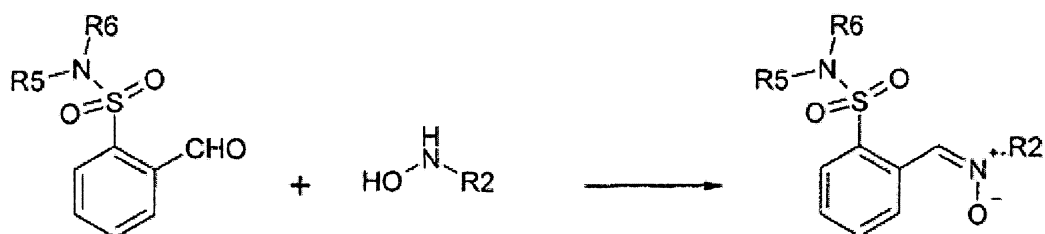


再者，2-甲醯基磺醯胺可由適宜經取代2-甲醯基磺酸起

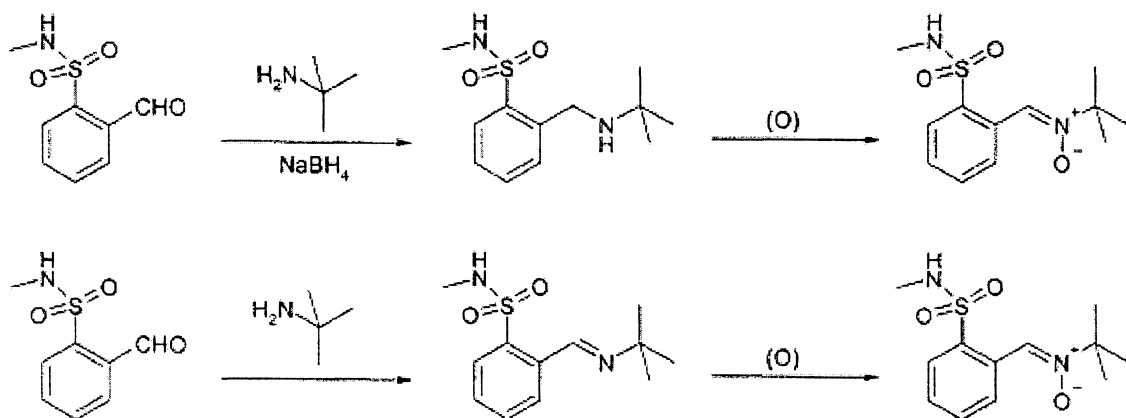
始，藉由以亞硫醯氯或以 $\text{POCl}_3$ 使磺酸基活化接著與適當經取代胺反應而製備。

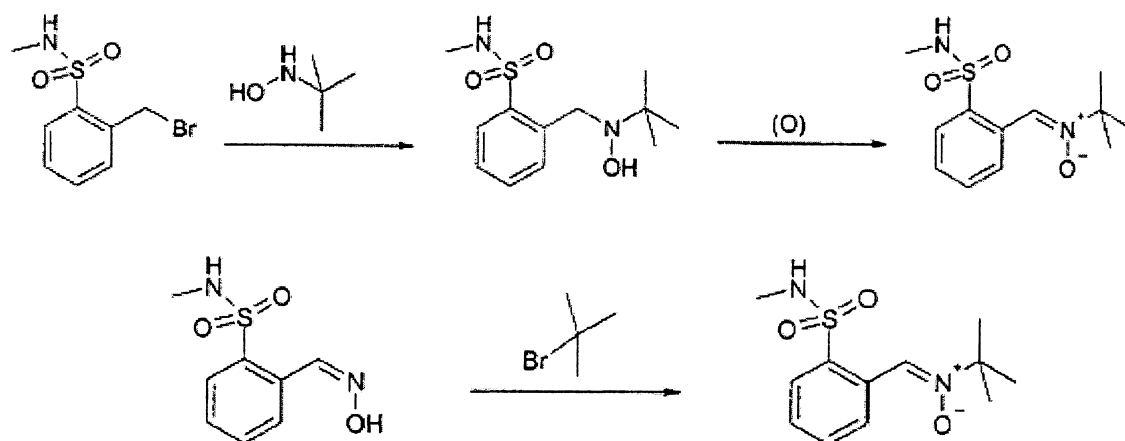


使芳族醛衍生物與經取代羥基胺在有機溶劑如甲醇、二氯甲烷、苯、甲苯或四氫呋喃中反應可用於製造芳族硝酮衍生物，如本發明之芳基硝酮。反應可配合加熱(回流)進行且可在含或無有機或無機酸作為觸媒之下進行。縮合反應亦可使用微波調節之合成達成且一般使用如在密封管中加熱至 $160^\circ\text{C}$ 歷時5分鐘之條件。

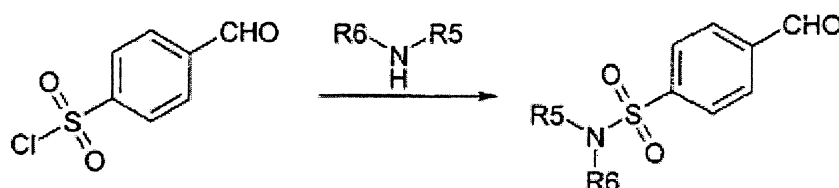


式(3.1)之芳基硝酮亦可另經由文獻悉知之方法製備，如胺、亞胺、羥基胺之氧化及肟之N-烷化均為熟習本技藝者已知，且說明於以下列舉之反應圖。

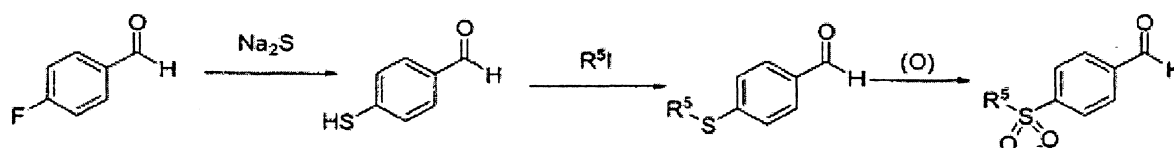




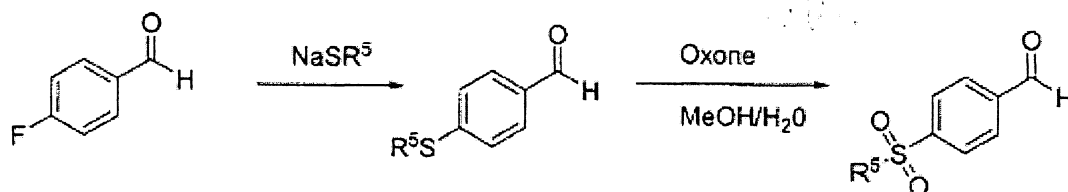
再者，4-甲磺基磺醯胺可由適宜經取代4-甲磺基磺醯氯  
並與適宜經取代胺反應而製備。



4-甲磺基苯基磺可由適宜經取代4-鹵基芳族醛起始，經  
由以硫化鈉取代鹵素接著使所得硫醇烷化，獲得中間物硫  
醚而製備。硫醚之受控制氧化可獲得所需之磺。

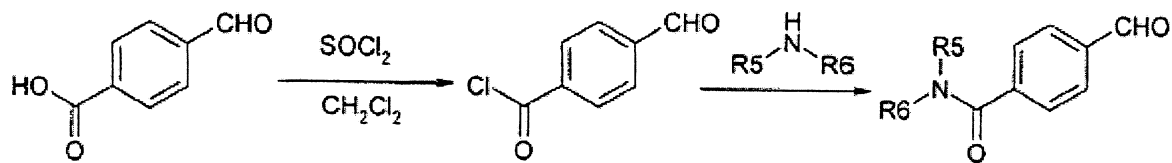


或者，磺可自4-鹵基取代之芳族醛起始，經由以適宜經  
取代硫醇鈉親核性取代接著氧化而製備。

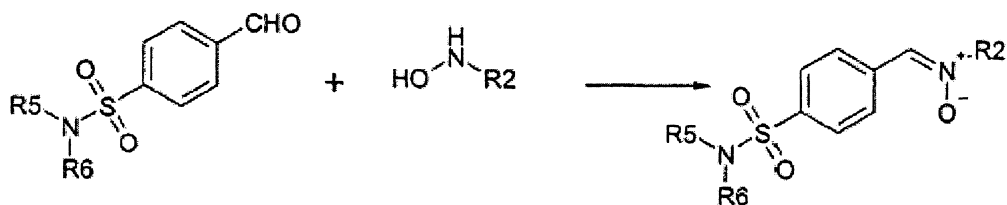


4-甲磺基羧醯胺可由適宜經取代4-甲磺基羧酸起始，藉

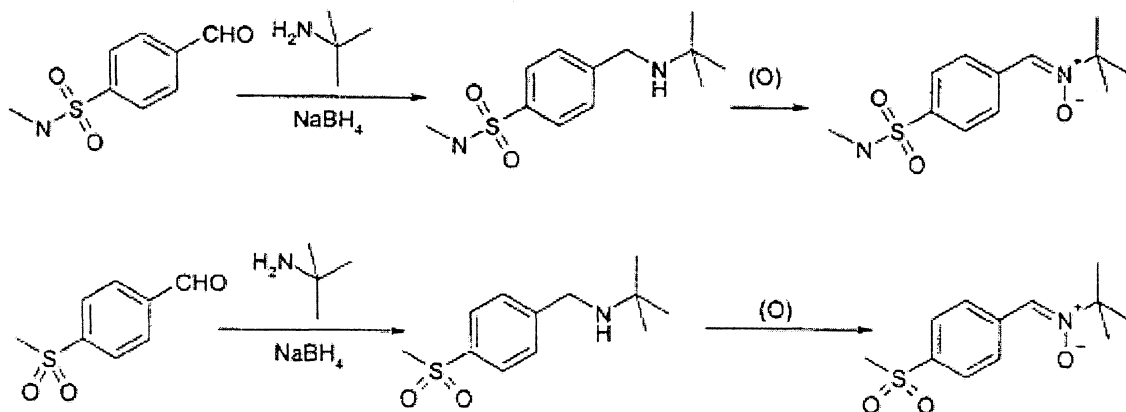
由以硫醯氯或以  $\text{POCl}_3$  使酸基活化，接著與適宜經取代胺反應而製備。

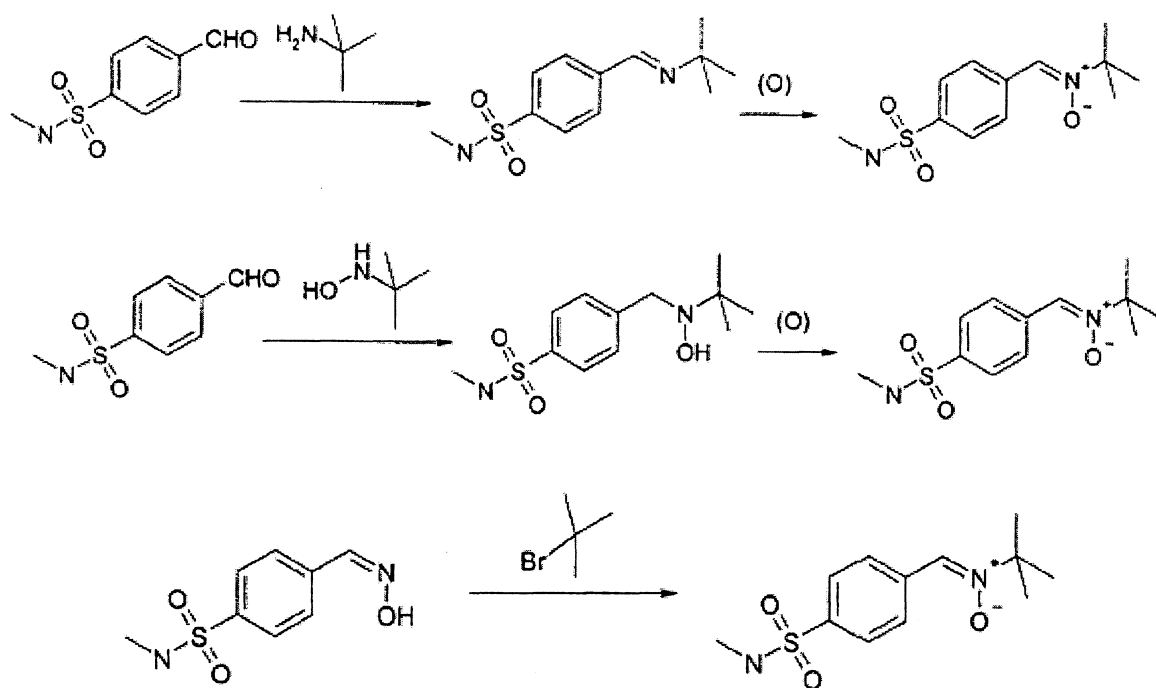


使芳族醛衍生物與經取代羥基胺在有機溶劑如甲醇、二氯甲烷、苯、甲苯或四氫呋喃中反應可用於製造芳族硝酮衍生物，如本發明之芳基硝酮。反應可配合加熱(回流)進行，且可在含或無有機或無機酸作為觸媒之下進行。縮合反應亦可使用微波調節之合成達成，且一般使用如在密封管中加熱至  $160^\circ\text{C}$  歷時5分鐘之條件。



式(4.1)之芳基硝酮亦可另經由有文獻悉知之方法製備如胺、亞胺、羥基胺之氧化及肟之N-烷化均為熟習本技藝者已知，且說明於以下之反應圖。





以下提供合成及生物實例說明本發明且並不以任何方式說明限制本發明之範圍。

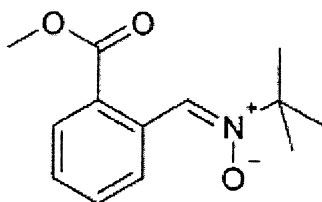
#### 實例

以下實例中所有溫度均為攝氏溫度，除非另有說明。實例1-81描述已經進行或可進行之本發明各種芳基、雜芳族及雙環芳基硝酮之合成。本文中說明之所有硝酮化合物之圖示敘述並不用以顯示硝酮基之C=N雙鍵之實際(E)-或(Z)-立體化學性。本發明提供以下化合物之各立體異構物。

NMR光譜係以JEOL ECX-400光譜儀，使用氘化之氯仿或DMSO作為溶劑且使用TMS作為內部標準，在400 MHz下記錄。化學位移值係以每百萬份(ppm)及赫茲(Hz)之偶合常數(J)引用。FID轉換成PC，且使用Acorn NMR, Inc.之NUTS<sup>®</sup> NMR處理軟體處理。

實例1：N-(第三丁基)-C-[2-(甲氧基羰基)苯基]硝酮(1)

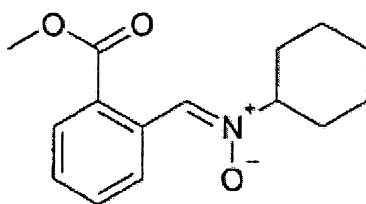




使市售 2-甲醯基苯甲酸甲酯(100 毫克，0.61 毫莫耳)及 N-(第三丁基)-羥基胺鹽酸鹽(109 毫克，0.732 毫莫耳)之甲醇(5 毫升)混合物在周圍溫度下攪拌 24 小時。接著真空濃縮混合物，且將粗產物溶於乙酸乙酯(15 毫升)中，且以水(2x20 毫升)萃取。合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且真空濃縮，在矽膠上層析，獲得化合物 1(10 毫克，20%)。MS:  $m/z$  236 ( $\text{MH}^+$ )。

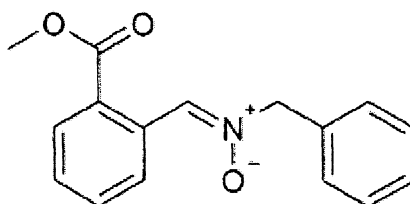
依循實例 1 中所述之程序，或將其稍改良，以及熟習本技藝者熟習之程序，經由使適當之芳族醛與適用之羥基胺或其鹽縮合製備實例 2-15 之化合物。

實例 2：N-環己基-C-[2-(甲氧基羰基)苯基]硝酮(2)



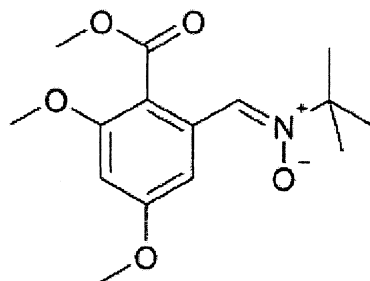
依據實例 1 中所述程序，以 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-甲醯基苯甲酸甲酯起始製備化合物 2。MS:  $m/z$  262 ( $\text{MH}^+$ )。

實例 3：N-苄基-C-[2-(甲氧基羰基)苯基]硝酮(3)



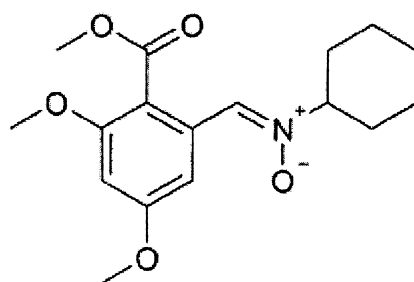
依據實例1中所述程序，以N-苄基羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基苯甲酸甲酯起始製備化合物3。MS:  $m/z$  270 ( $MH^+$ )。

實例4: N-(第三丁基)-C-[2-(甲氧基羰基)-3,5-二甲氧基苯基]硝酮(4)



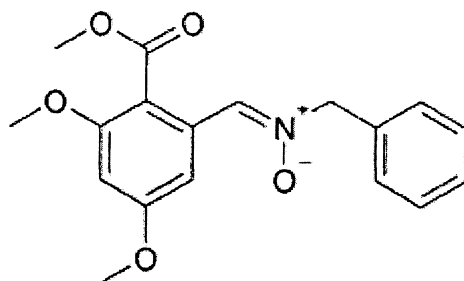
依據實例1中所述程序，以N-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基-4,6-二甲氧基苯甲酸甲酯起始製備化合物4。MS:  $m/z$  296 ( $MH^+$ )。

實例5: N-環己基-C-[2-(甲氧基羰基)-3,5-二甲氧基苯基]硝酮(5)



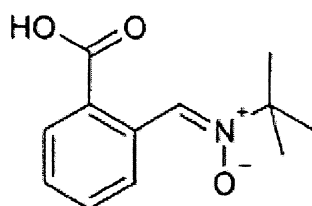
依據實例1中所述程序，以N-環己基羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基-4,6-二甲氧基苯甲酸甲酯起始製備化合物5。MS:  $m/z$  322 ( $MH^+$ )。

實例6: N-苄基-C-[2-(甲氧基羰基)-3,5-二甲氧基苯基]硝酮(6)



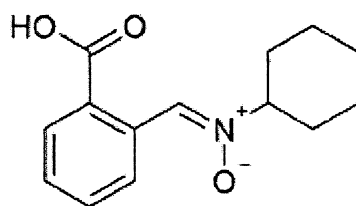
依據實例1中所述程序，以N-苄基羥基胺鹽酸鹽及2-甲酯基-4,6-二甲氧基苯甲酸甲酯起始製備化合物6。MS:  $m/z$  330 ( $MH^+$ )。

實例7：N-(第三丁基)-C-(2-羧基苯基)硝酮(7)



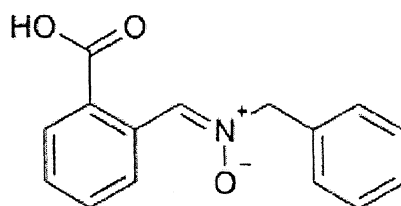
依據實例1中所述程序，以N-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽及2-甲酯基苯甲酸起始製備化合物7。MS:  $m/z$  222 ( $MH^+$ )。

實例8：N-環己基-C-(2-羧基苯基)硝酮(8)



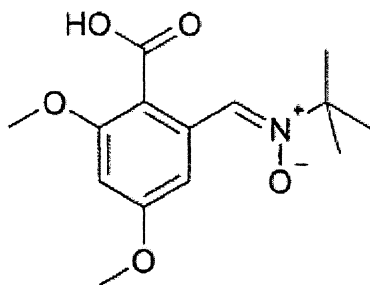
依據實例1中所述程序，以N-環己基羥基胺鹽酸鹽及2-甲酯基苯甲酸起始製備化合物8。MS:  $m/z$  248 ( $MH^+$ )。

實例9：N-苄基-C-(2-羧基苯基)硝酮(9)



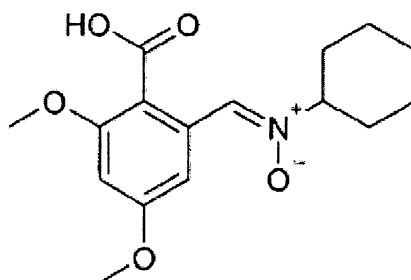
依據實例1中所述程序，以N-苄基羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基苯甲酸起始製備化合物9。MS:  $m/z$  256 ( $MH^+$ )。

實例10：N-(第三丁基)-C-(2-羧基-3,5-二甲氧基苯基)硝酮(10)



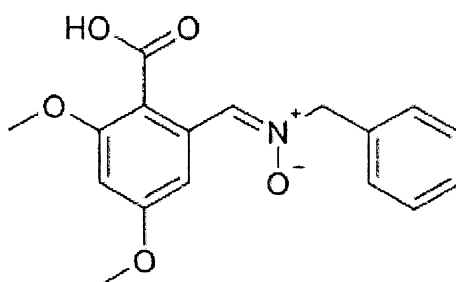
依據實例1中所述程序，以N-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基-4,6-二甲氧基苯甲酸起始製備化合物10。MS:  $m/z$  282 ( $MH^+$ )。

實例11：N-環己基-C-(2-羧基-3,5-二甲氧基苯基)硝酮(11)



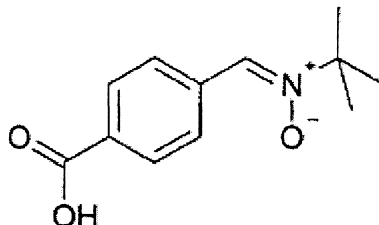
依據實例1中所述程序，以N-環己基羥基胺鹽酸鹽及2-甲醯基-4,6-二甲氧基苯甲酸起始製備化合物11。MS:  $m/z$  308 ( $MH^+$ )。

實例12：N-苄基-C-(2-羧基-3,5-二甲氧基苯基)硝酮(12)



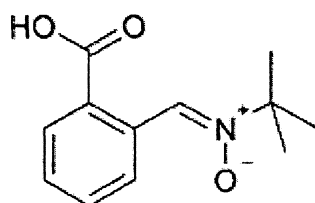
依據實例 1 中所述程序，以 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-甲醯基-4,6-二甲氧基苯甲酸起始製備化合物 12。MS:  $m/z$  316 (MH<sup>+</sup>)。

實例 13：N-第三丁基-C-(4-羧基-苯基)硝酮(13)



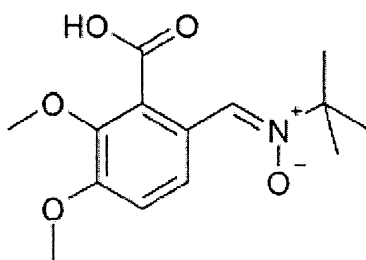
依據實例 1 中所述程序，以 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-甲醯基苯甲酸起始製備化合物 13。MS:  $m/z$  222 (MH<sup>+</sup>)。

實例 14：N-第三丁基-C-(2-羧基-苯基)硝酮(14)



依據實例 1 中所述程序，以 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-甲醯基苯甲酸起始製備化合物 14。MS:  $m/z$  222 (MH<sup>+</sup>)。

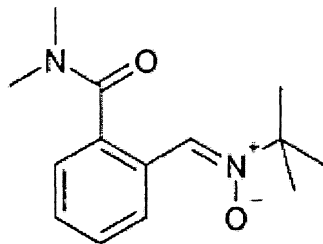
實例 15：N-第三丁基-C-(2-羧基-3,5-二甲氧基苯基)硝酮(15)



依據實例 1 中所述程序，以 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 6-甲醯基-2,3-二甲氧基苯甲酸起始製備化合物 15。MS:  $m/z$

282 (MH<sup>+</sup>)。

實例 16：N-(第三丁基)-C-[2-(N,N-二甲基胺基甲醯基)苯基]硝酮(16)



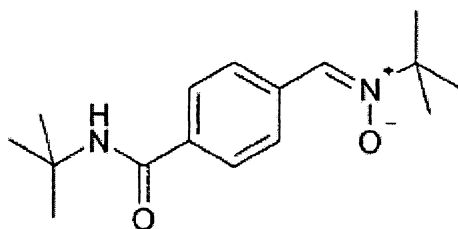
(a) 2-甲醯基-N,N-二甲基苄醯胺

於含2-羧基苯甲醛(500毫克，3.33毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25毫升)懸浮液中添加亞硫醯氯(1.98克，16.65毫莫耳)，且使混合物回流1小時。所得溶液再經真空濃縮，溶於THF中，且在冰冷溫度下以N,N-二甲基胺(3.9毫升之1 M於THF溶液，180毫克，4.0毫莫耳)處理。使混合物緩慢升溫至周圍溫度，且在周圍溫度下攪拌2小時。接著真空濃縮混合物，且使粗產物在矽膠上進行快速層析，獲得2-甲醯基-N,N-二甲基苄醯胺(100毫克，15%)。MS: m/z 178 (MH<sup>+</sup>)。

(b) N-(第三丁基)-C-[2-(N,N-二甲基胺基甲醯基)苯基]硝酮(16)

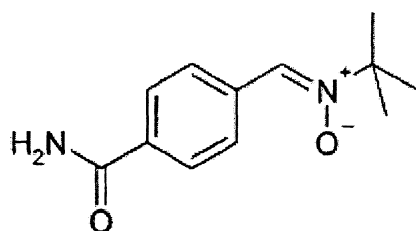
依實例1中所述程序，經由使2-甲醯基-N,N-二甲基苄醯胺與N-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽縮合製備化合物16。MS: m/z 249 (MH<sup>+</sup>)。

實例 18：N-(第三丁基)-C-[4-(N-第三丁基胺基甲醯基)苯基]硝酮(18)



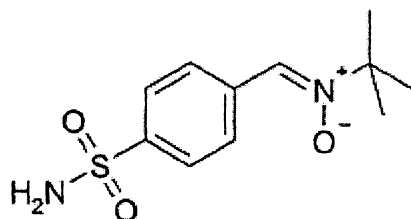
依據實例 16 中所述程序，以 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-甲醯基苯甲酸起始製備化合物 18。MS:  $m/z$  277 ( $MH^+$ )。

實例 19：N-(第三丁基)-C-[4-(胺基胺甲醯基)苯基]硝酮 (19)



依據實例 16 中所述程序，以 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-甲醯基苯甲酸起始製備化合物 19。MS:  $m/z$  221 ( $MH^+$ )。

實例 20：N-(第三丁基)-C-[4-(胺磺醯基)苯基]硝酮 (20)

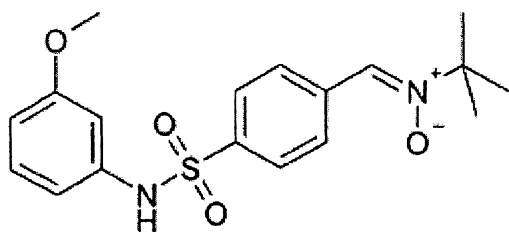


使含 4-甲醯基苯磺酸鈉鹽 (1.0 克，4.78 mM) 之過量亞硫醯氯 (15 毫升) 懸浮液加熱回流 30 分鐘。接著使混合物濃縮至乾，且溶於無水 THF (20 毫升) 中。混合物經冷卻 (冰浴)，且於其中添加過量之氨 (5 毫升，1.0 M 於 THF 溶液)，且使懸浮液在周圍溫度下攪拌 3 小時。反應以冰冷之水驟冷，此時會沉澱出醯胺。經過濾，以水洗滌且真空乾燥隔夜。不需對醯胺進行純化，且可以就此用於後續反應中。

將粗醯胺溶於甲醇(20毫升)中且在回流溫度下與N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽(0.72克, 5.74毫莫耳)進行縮合6小時。使混合物濃縮接著經矽膠管柱層析, 獲得白色固態標題化合物。MS:  $m/z$  257 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.51(s, 9H); 7.39(brs, 2H); 7.83(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H); 7.99(s, 1H); 8.49 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H)。

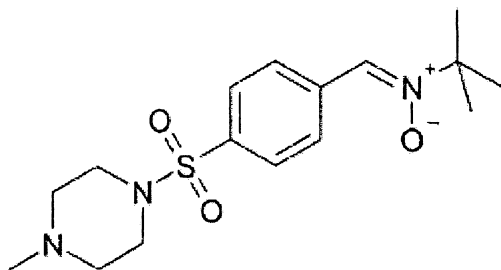
依循實例20中所述程序, 或配合稍作改良及藉熟習本技藝者已知之程序, 藉由使適當之芳族醛與適當之羥基胺或其鹽縮合製備實例21-61之化合物。

實例21: N-(第三丁基)-C-[4-(3-甲氧基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(21)



依據實例20中所述程序, 自N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及4-(3-甲氧基苯基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  363 ( $MH^+$ )。

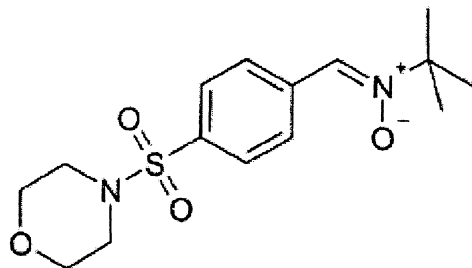
實例22: N-(第三丁基)-C-[4-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(22)





依據實例 20 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(4-甲基哌咛-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  340 ( $MH^+$ )。

實例 23：N-(第三丁基)-C-[4-(嗎咛-4-磺醯基)苯基]硝酮 (23)



a) 4-(嗎咛-4-磺醯基)-苯甲醛：

將嗎咛(8.94克，102.62 mM，2.1當量)緩慢滴加於4-甲醯基苯磺醯氯(10.0克，48.87 mM，1.0當量)之冰冷( $0^{\circ}C$ )溶液中，且使混合物緩慢升溫至周圍溫度。TLC顯示起始之磺醯氯完全消失。接著將混合物倒入冰冷水中，過濾固體，以水洗滌且真空乾燥，獲得灰白色固態標題磺醯胺(11.5克，92%)。LC/MS讀取之純度為98%。

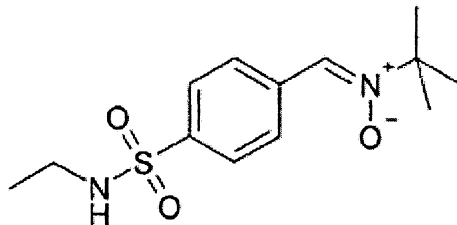
b) N-(第三丁基)-C[4-(嗎咛-4-磺醯基)苯基]硝酮(23)

使含4-(嗎咛-4-磺醯基)-苯甲醛(11.5克，45.05 mM，1.0當量)及第三丁基羥基胺乙酸酯(8.07克，54.06 mM，1.2當量)之甲醇混合物回流數小時(以TLC追蹤起始醛之消耗)。接著將混合物濃縮，溶於EtOAc中，以水洗滌(去除羥基胺乙酸酯)，經脫水且濃縮。粗產物自EtOAc/己烷結晶，獲得灰白色固態標題硝酮(11.0克，75%)。MS:  $m/z$  327 ( $MH^+$ )。

$^1H$  NMR  $\delta$  1.52 (s, 9H); 2.86(t,  $J=4.6Hz$ , 4H); 3.62(t,  $J=4.6$

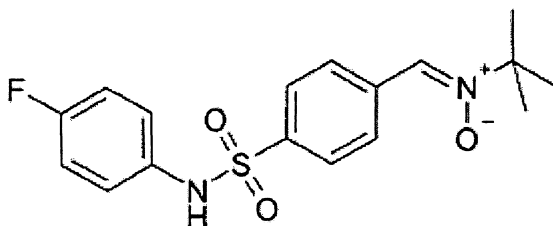
Hz, 4H); 7.76(d, J=8.8 Hz, 2H); 8.08(s, 1H); 8.59(d, J=8.8Hz, 2H)。

實例 24：N-(第三丁基)-C-[4-(乙基胺磺醯基)苯基]硝酮  
(24)



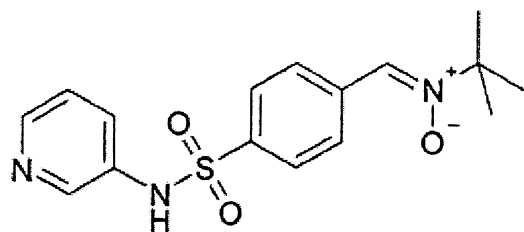
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 285 (MH+)。

實例 25：N-(第三丁基)-C-[4-(4-氟苯基胺磺醯基)苯基]硝酮 (25)



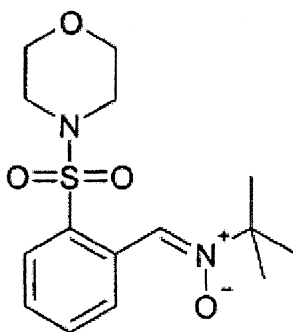
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(4-氟苯基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 351 (MH+)。

實例 26：N-(第三丁基)-C-[4-(吡啶-3-基胺磺醯基)苯基]硝酮 (26)



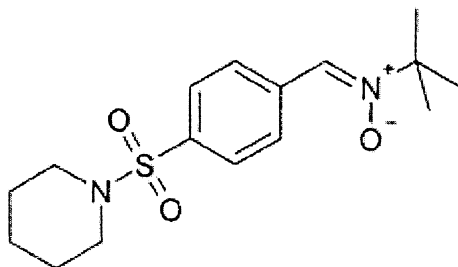
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(吡啶-3-基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 334 (MH<sup>+</sup>)。

實例 27：N-(第三丁基)-C-[4-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]硝酮 (27)



依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(嗎啉-4-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 327 (MH<sup>+</sup>)。

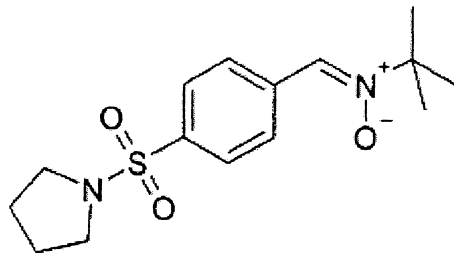
實例 28：N-(第三丁基)-C-[4-(哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮 (28)



依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z

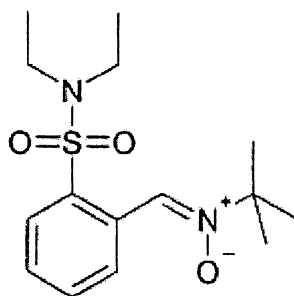
325 (MH<sup>+</sup>)。

實例 29: N-(第三丁基)-C-[4-(吡咯啶-1-磺醯基)苯基]硝酮  
(29)



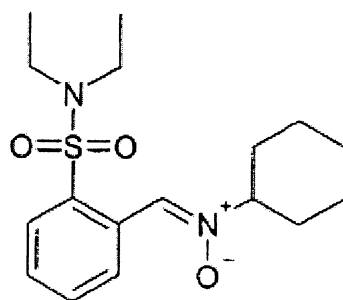
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(吡咯啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 311 (MH<sup>+</sup>)。

實例 30: N-第三丁基-C-(2-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮  
(30)



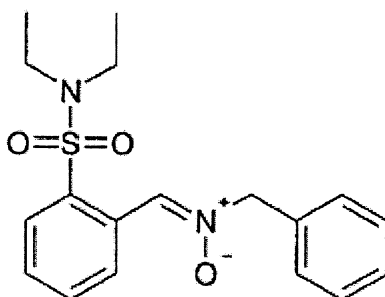
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 313 (MH<sup>+</sup>)。

實例 31: N-環己基-C-(2-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(31)



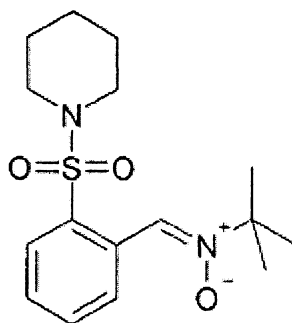
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  339 ( $MH^+$ )。

實例 32：N-苄基-C-(2-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(32)



依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  347 ( $MH^+$ )。

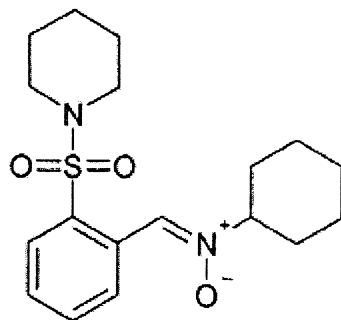
實例 33：N-第三丁基-C-[2-(哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(33)



依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$

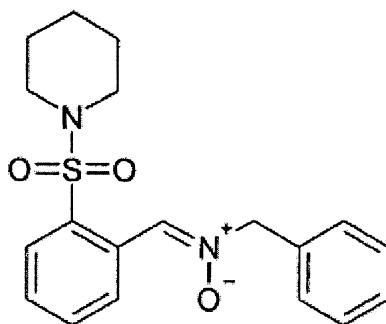
325 (MH<sup>+</sup>)。

實例 34：N-環己基-C-[2-(哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(34)



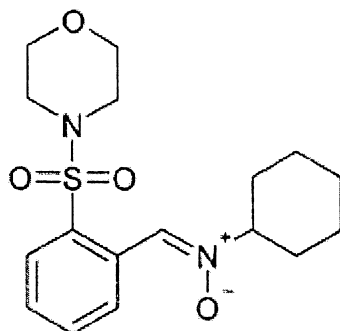
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 351 (MH<sup>+</sup>)。

實例 35：N-苄基-C-[2-(哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(35)



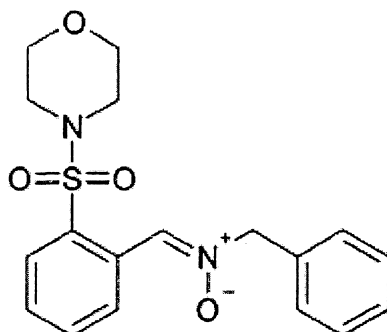
依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 359 (MH<sup>+</sup>)。

實例 36：N-環己基-C-[2-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]硝酮(36)



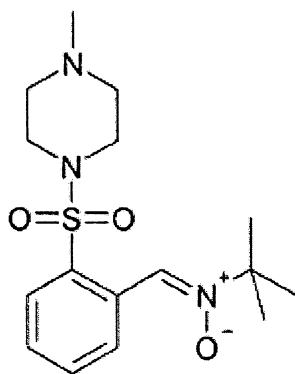
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(嗎啉-4-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  353 ( $MH^+$ )。

實例 37：N-苄基-C-[2-(嗎啉-4-磺醯基)苯基]硝酮(37)



依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(嗎啉-4-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  361 ( $MH^+$ )。

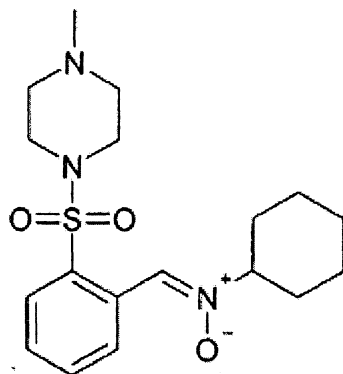
實例 38：N-第三丁基-C-[2-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(38)



依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  340 ( $MH^+$ )。  $^1H$  NMR  $\delta$  1.51(s, 9H); 2.13(s, 3H); 2.32(t,  $J=4.7$ Hz, 4H); 2.94(t,  $J=4.7$ Hz, 4H); 7.63 (dt,  $J=7.7$ Hz, 1.4Hz, 1H); 7.76(dt,  $J=7.7$ Hz, 1.0Hz, 1H); 8.20(dd,  $J=7.9$ Hz,

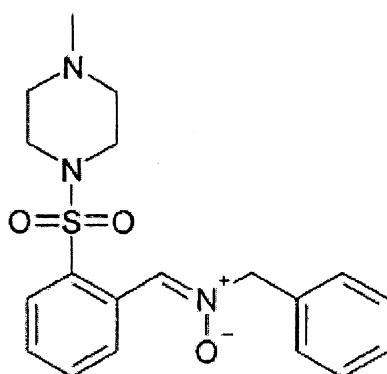
1.4Hz, 1H); 8.46(s, 1H); 9.16(dd, J=7.9Hz, 1.0Hz, 1H)。

實例 39：N-環己基-C-[2-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(39)



依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(4-甲基哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 366 (MH+)。

實例 40：N-苄基-C-[2-(4-甲基-哌啶-1-磺醯基)苯基]硝酮(40)

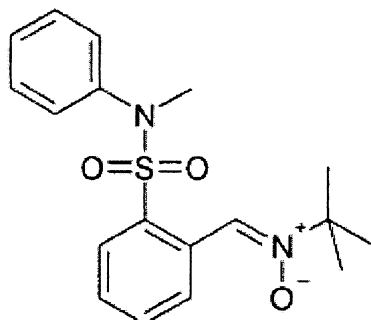


依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(4-甲基哌啶-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 374 (MH+)。  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  1.23(s, 9H); 3.12(s, 3H); 7.10-7.14(m, 2H); 7.29-7.40(m, 3H); 7.61(dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.75(dt, J=7.8Hz, 1.4Hz, 1H); 7.91(dd, J=8.1Hz, 1.4Hz, 1H);



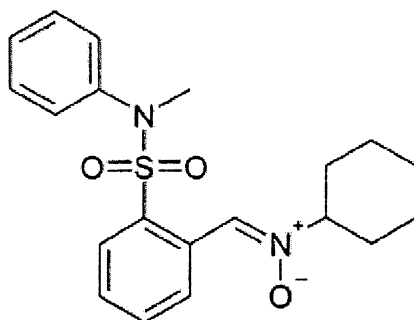
8.01(s, 1H); 9.39(dd, J=8.1Hz, 1H)。

實例 41：N-第三丁基-C-[4-(2-甲基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(41)



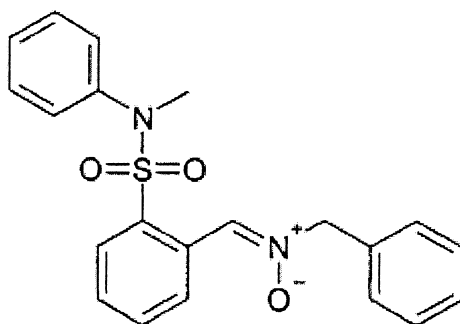
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-甲基苯基-胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 347 (MH+)。

實例 42：N-環己基-C-[4-(2-甲基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(42)



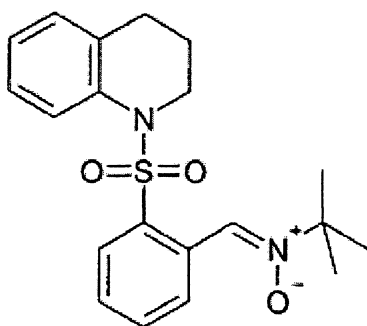
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-甲基苯基-胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 373 (MH+)。

實例 43：N-苄基-C-[4-(2-甲基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(43)



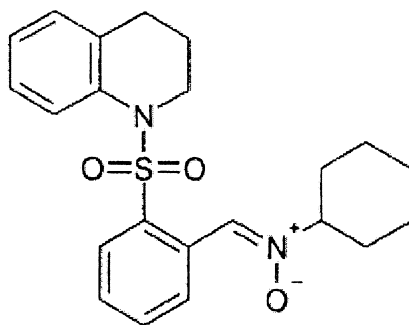
依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-甲基苯基-胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 381 (MH<sup>+</sup>)。

實例 44：N-第三丁基-C-[2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯基]硝酮(44)



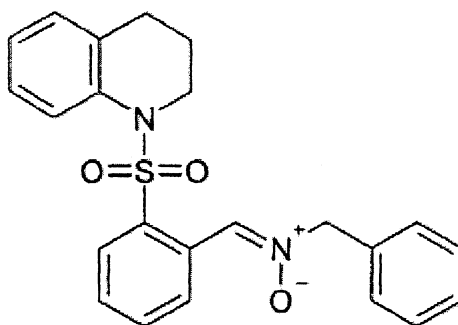
依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 373 (MH<sup>+</sup>)。

實例 45：N-環己基-C-[2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯基]硝酮(45)



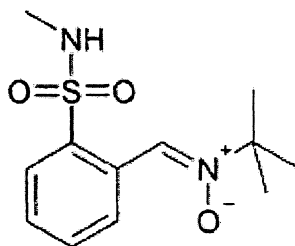
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  399 ( $MH^+$ )。

實例 46：N-苄基-C-[2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯基]硝酮(46)



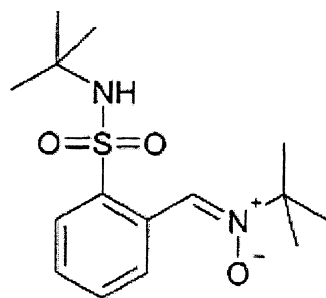
依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 2-(3,4-二氫-2H-喹啉-1-磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  407 ( $MH^+$ )。

實例 47：N-第三丁基-C-(2-甲基胺磺醯基-苯基)硝酮(47)



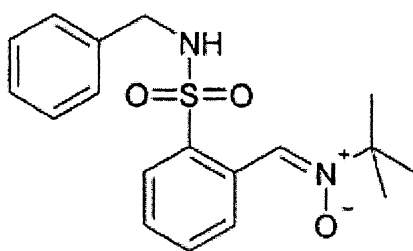
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-甲基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  271 ( $MH^+$ )。

實例 48：N-第三丁基-C-(2-第三丁基胺磺醯基-苯基)硝酮(48)



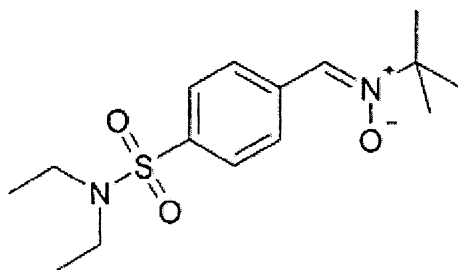
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-第三丁基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 313 (MH<sup>+</sup>)。

實例 49：N-第三丁基-C-(2-苄基胺磺醯基-苯基)硝酮(49)



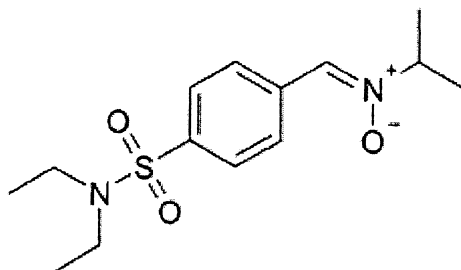
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 2-(2-苄基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 347 (MH<sup>+</sup>)。

實例 50：N-第三丁基-C-(4-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(50)



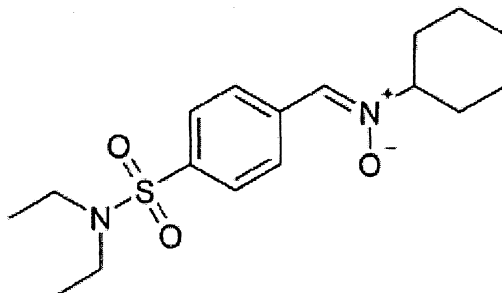
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 313 (MH<sup>+</sup>)。

實例 51：N-異丙基-C-(4-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(51)



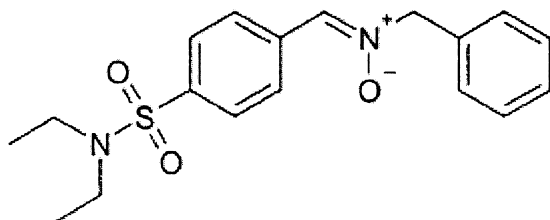
依據實例 23 中所述程序，自 N-異丙基羥基胺鹽酸鹽及 4-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 299 (MH<sup>+</sup>)。

實例 52：N-環己基-C-(4-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(52)



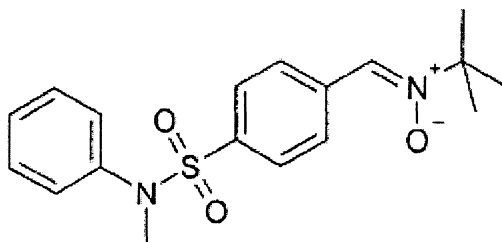
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 4-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 339 (MH<sup>+</sup>)。

實例 53：N-苄基-C-(4-二乙基胺磺醯基苯基)硝酮(53)



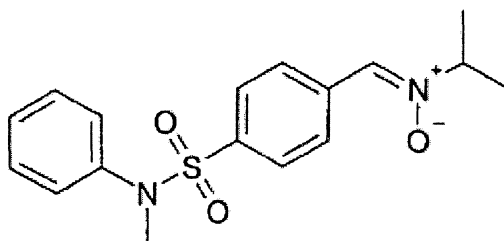
依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 4-(二乙基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 347 (MH<sup>+</sup>)。

實例 54：N-第三丁基-C-[4-(甲基-苯基-胺磺醯基)苯基]硝酮(54)



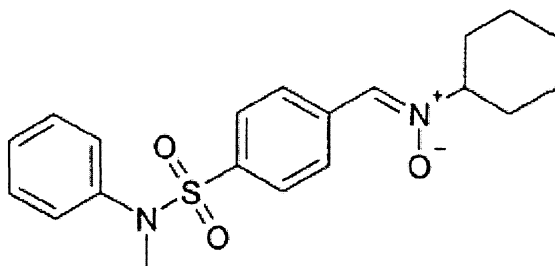
依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(甲基-苯基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 347 (MH<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H NMR δ 1.51(s, 9H); 3.14(s, 3H); 7.06-7.12(m, 2H); 7.26-7.36(m, 3H); 7.51(d, J=8.8Hz, 2H); 8.03(s, 1H); 8.49(d, J=8.8Hz, 2H)。

實例 55：N-異丙基-C-[4-(甲基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(55)



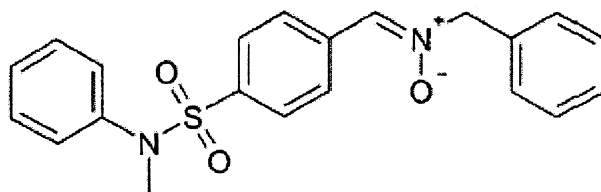
依據實例 23 中所述程序，自 N-異丙基羥基胺鹽酸鹽及 4-(甲基-苯基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 333 (MH<sup>+</sup>)。

實例 56：N-環己基-C-[4-(甲基-苯基胺磺醯基)苯基]硝酮(56)



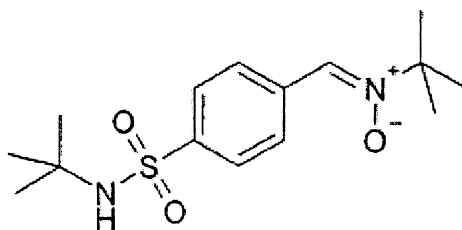
依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 4-(甲基苯基-胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  373 ( $MH^+$ )。

實例 57：N-苄基-C-[4-(甲基-苯基-胺磺醯基)苯基]硝酮 (57)



依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 4-(甲基-苯基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  381 ( $MH^+$ )。

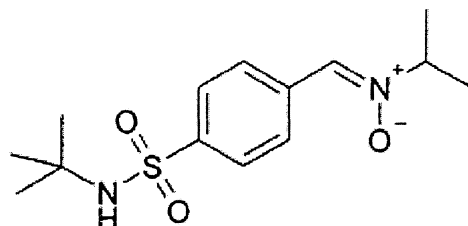
實例 58：N-第三丁基-C-[4-(第三丁基-胺磺醯基)苯基]硝酮 (58)



依據實例 23 中所述程序，自 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽及 4-(第三丁基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS:  $m/z$  313 ( $MH^+$ )。  $^1H$  NMR  $\delta$  1.08(s, 9H); 1.56(s, 9H); 7.56(s, 1H); 7.83(d,  $J=8.8$ Hz, 2H); 8.0(s, 1H); 8.49(d,  $J=8.8$ Hz,

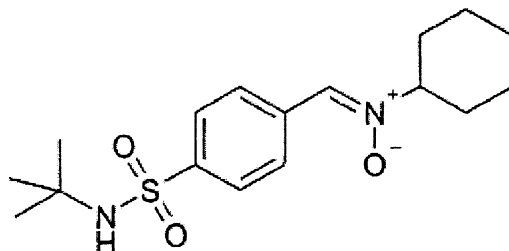
2H)。

實例 59：N-異丙基-C-[4-(第三丁基胺磺醯基)苯基]硝酮  
(59)



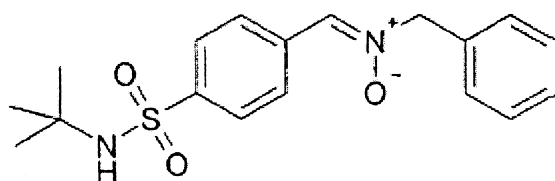
依據實例 23 中所述程序，自 N-異丙基羥基胺鹽酸鹽及 4-(第三丁基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 299 (MH+)。

實例 60：N-環己基-C-[4-(第三丁基胺磺醯基)苯基]硝酮  
(60)



依據實例 23 中所述程序，自 N-環己基羥基胺鹽酸鹽及 4-(第三丁基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 339 (MH+)。

實例 61：N-苄基-C-[4-(第三丁基胺磺醯基)苯基]硝酮(61)

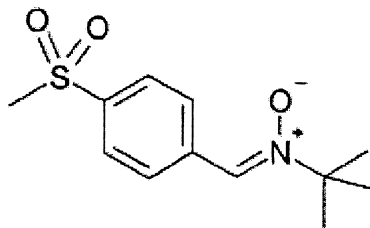


依據實例 23 中所述程序，自 N-苄基羥基胺鹽酸鹽及 4-(第三丁基胺磺醯基)苯甲醛起始製備標題化合物。MS: m/z 347



(MH<sup>+</sup>)。

實例 62：N-第三丁基-C-[4-(甲磺基)苯基]硝酮(62)



a) N-第三丁基-C-[4-(甲磺基)苯基]硝酮

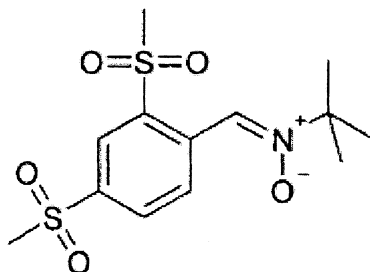
使含4-甲基磺基苯甲醛(47.0克，0.315 M)及第三丁基羥基胺乙酸鹽(40.0克，0.263 M)之甲醇(300毫升)混合物回流隔夜。所有起始之醛消失後(以TLC追蹤)，將混合物濃縮至乾。將粗產物溶於EtOAc中，以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌，接著以水洗滌，有機層經脫水且濃縮，獲得油狀標題化合物(51.0克，87%)。純度讀數>95%，且在未經進一步純化下進行氧化。

b) N-第三丁基-C-[4-(甲磺基)苯基]硝酮(62)

在0℃下及15分鐘內，將含Oxone(160.0克，0.26 M)之EDTA(4x10<sup>-4</sup>於400毫升水中)溶液緩慢添加於含硝酮(51.0克，0.228 M)及NaHCO<sub>3</sub>(110.0克，1.31 M)之丙酮(150毫升)及水(150毫升)混合物之懸浮液中。使混合物在相同溫度下再攪拌2小時，接著分配在EtOAc及水之間。分離有機層，以水洗滌，經脫水且濃縮。粗產物在矽膠上層析，獲得白色固態標題產物(25.0克，43%)。MS: m/z 256 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR δ 1.52(s, 9H); 3.22(s, 3H); 7.95(d, J=8.8Hz, 2H); 8.06(s, 1H); 8.57(d, J=8.8Hz, 2H)。

依循實例62中所述或稍作改變之程序及熟習本技藝者熟知之程序，經由使適當之芳族醛與適當之羥基胺或其鹽縮合製備實例63-76之化合物。

實例63：N-第三丁基-C-(2,4-雙-甲烷磺醯基苯基)硝酮(63)



a) 2,4-雙-甲基硫烷基-苯甲醛

將硫代甲氧化鈉(12克，171毫莫耳)懸浮於DMF(80毫升)中。在0℃下於該混合物中滴加含2,4-二氟苯甲醛(8.9毫升，82毫莫耳)之DMF(20毫升)溶液。使混合物於室溫下攪拌約3小時。自溶液中沉澱出黃色結晶同時添加H<sub>2</sub>O。經過濾收集結晶，以H<sub>2</sub>O洗滌且真空乾燥，獲得標題化合物(產量:13.9克，黃色結晶)。

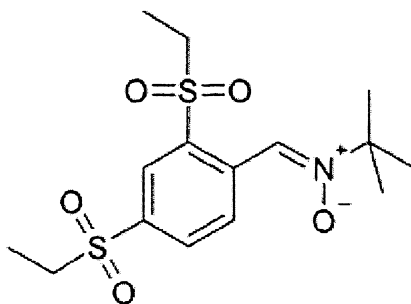
b) N-第三丁基-C-(2,4-雙-甲烷硫烷基苯基)硝酮

使含2,4-雙甲烷硫烷基苯甲醛(18.0克，90.31 mM)及第三丁基羥基胺乙酸鹽(16.25克，108.92 mM)之甲醇(200毫升)混合物回流隔夜。所有起始之醛消失後(以TLC追蹤)，將混合物濃縮至乾。將粗產物溶於EtOAc中，以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗滌接著以水洗滌，有機層經脫水且濃縮，且在矽膠上層析，獲得油狀標題產物(24.0克)。

c) N-第三丁基-C-(2,4-甲烷磺醯基苯基)硝酮(63)

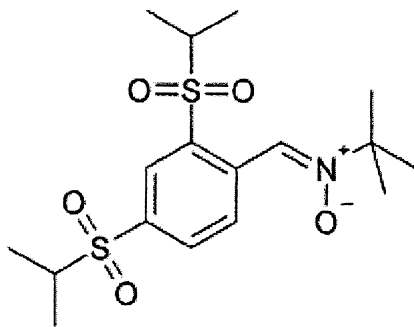
在 0°C 下及 15 分鐘內，將含 Oxone(149.0 克，142 mM，5.4 當量)之 EDTA( $4 \times 10^{-4}$  於 200 毫升水中)溶液緩慢添加於含上述硫烷基硝酮(12.07 克，44.8 mM，1.0 當量)及 NaHCO<sub>3</sub>(90.3 克，1.08 M，22.5 當量)之丙酮(100 毫升)及水(100 毫升)混合物中。混合物在相同溫度又攪拌 2 小時後，分配在 EtOAc 及水之間。分離有機層，以水洗滌，經脫水且濃縮。粗產物自 EtOAc/己烷結晶，獲得白色固態標題磺醯基產物(10.0 克，68%)。MS: m/z 334 (MH<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  1.55(s, 9H); 3.33(s, 6H); 8.33(dd, J=8.5Hz, 1.8Hz, 1H); 8.45(d, J=1.8Hz, 1H); 8.67(s, 1H); 9.46(d, J=8.5Hz, 1H)。

實例 64：N-第三丁基-C-(2,4-雙-乙烷磺醯基苯基)硝酮  
(64)



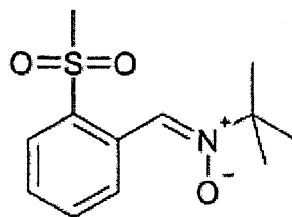
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2,4-(雙乙烷硫烷基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS: m/z 362 (MH<sup>+</sup>)。

實例 65：N-第三丁基-C-(2,4-雙-2-丙烷磺醯基苯基)硝酮  
(65)



依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2,4-(雙-2-丙烷硫基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  390 ( $MH^+$ )。

實例 66：N-第三丁基-C-(2-甲磺基苯基)硝酮(66)



a) 2-甲磺基苯甲醛

依循實例 63a 中所述程序製備標題化合物。

b) N-第三丁基-C-(2-甲磺基苯基)硝酮

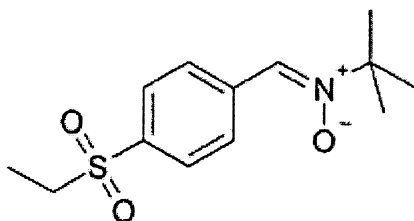
依循實例 63b 中所述程序製備標題化合物。

c) N-第三丁基-C-(2-甲磺基苯基)硝酮(66)

在  $0^{\circ}\text{C}$  下及 15 分鐘內，將含 Oxone(7.45 克，12.1 mM，2.7 當量)之 EDTA( $4 \times 10^{-4}$  於 20 毫升水中)溶液緩慢添加於含上述磺基硝酮(1.0 克，4.48 mM，1.0 當量)及  $\text{NaHCO}_3$ (3.01 克，35.84 mM，8.0 當量)之丙酮(10 毫升)及水(10 毫升)混合物之懸浮液中。使混合物在相同溫度下再攪拌 2 小時後，分配在 EtOAc 及水之間。分離有機層，以水洗滌，經脫水且濃縮。粗產物在矽膠上層析，獲得油狀標題產物(900 毫克，87%)，

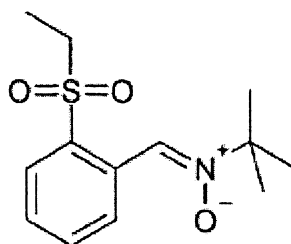
其在長期靜置後固化。MS:  $m/z$  256 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.53(s, 9H); 3.28(s, 3H); 7.66(dt,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 7.79(dt,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.04(dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.67(s, 1H); 9.23(dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H)。

實例 67：N-第三丁基-C-(4-乙烷磺醯基苯基)硝酮(67)



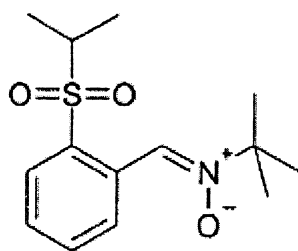
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 4-(乙烷硫烷基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  270 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.08(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H); 1.52(s, 9H); 3.29(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H); 7.90(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H); 8.07(s, 1H); 8.58(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H)。

實例 68：N-第三丁基-C-(2-乙烷磺醯基苯基)硝酮(68)



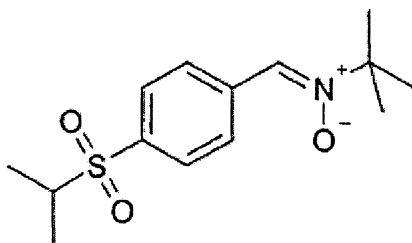
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2-(乙烷硫烷基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  270 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.09(t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H); 1.52(s, 9H); 3.38(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H); 7.66(dt,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 7.80(dt,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.0(dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H); 8.58(s, 1H); 9.25(dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $1.4\text{Hz}$ , 1H)。

實例 69：N-第三丁基-C-[2-(2-丙烷磺基)苯基]硝酮(69)



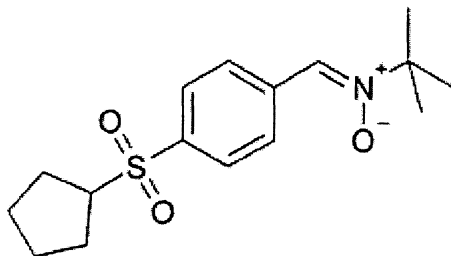
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2-(2-丙烷磺基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  284 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.15(d,  $J=6.8Hz$ , 6H); 1.52(s, 9H); 3.43(五峰,  $J=6.8Hz$ , 1H); 7.66(dt,  $J=7.8Hz$ , 1.4Hz, 1H); 7.81(dt,  $J=7.8Hz$ , 1.4Hz, 1H); 7.98(dd,  $J=7.8Hz$ , 1.4Hz, 1H); 8.59(s, 1H); 9.26(dd,  $J=8.0Hz$ , 1.4Hz, 1H)。

實例 70：N-第三丁基-C-[4-(2-丙烷磺基)苯基]硝酮(70)



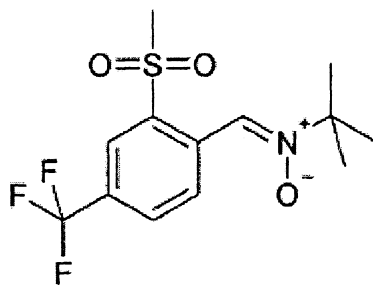
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 4-(2-丙烷磺基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  284 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.14(d, 6.8Hz, 6H); 1.52(s, 9H); 3.41(五峰, 6.8Hz, 1H); 7.87(d, 8.6Hz, 2H); 8.08(s, 1H); 8.58(d,  $J=8.6Hz$ , 2H)。

實例 71：N-第三丁基-C-[4-(環戊烷磺基)苯基]硝酮(71)



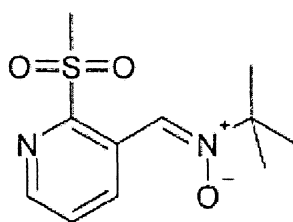
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 4-(環戊烷硫烷基)苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  310 ( $MH^+$ )。

實例 72：N-第三丁基-C-[2-甲磺酰基-4-三氟甲基苯基]硝酮(72)



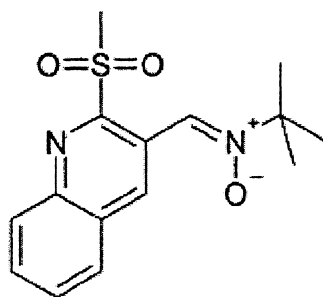
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2-甲磺酰基-4-三氟甲基苯甲醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  324 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.55(s, 9H); 3.40(s, 3H); 8.16-8.26(m, 2H); 8.64(s, 1H); 9.43(d,  $J=8.4$ Hz, 1H)。

實例 73：N-第三丁基-C-(2-甲磺酰基-吡啶-3-基)硝酮(73)



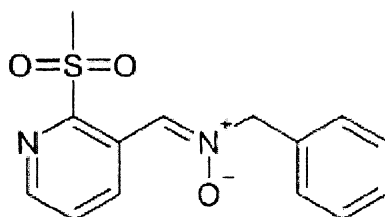
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2-甲烷硫烷基-吡啶-3-醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  257 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.52(s, 9H); 3.46(s, 3H); 7.79(dd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 4.6Hz, 1H); 8.65(dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H); 8.67(s, 1H); 9.65(dd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H)。

實例 74：N-第三丁基-C-(2-甲烷磺醯基-喹啉-3-基)硝酮 (74)



依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸鹽與 2-甲烷硫烷基-喹啉-3-醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  307 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.39(s, 9H); 2.34(s, 3H); 7.25-7.33(m, 1H); 7.43(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H); 7.61-7.67(m, 1H); 7.91(d, 7.8Hz, 1H); 8.8(s, 1H); 9.80(s, 1H)。

實例 75：N-苄基-C-(2-甲烷磺醯基-吡啶-3-基)硝酮 (75)

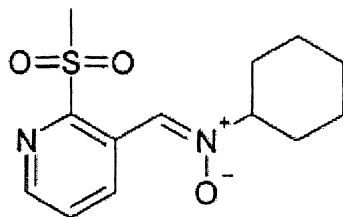


依據實例 63 中所述程序，經由使 N-苄基羥基胺鹽酸鹽與



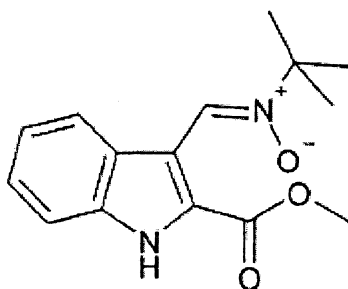
2-甲硫烷基-吡啶-3-醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  291 ( $MH^+$ )。

實例 76：N-環己基-C-(2-甲硫烷基-吡啶-3-基)硝酮(76)



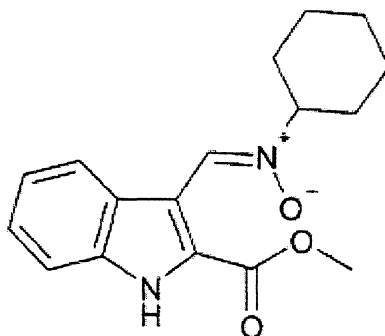
依據實例 63 中所述程序，經由使 N-環己基羥基胺鹽酸鹽與 2-甲硫烷基-吡啶-3-醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  283 ( $MH^+$ )。

實例 77：N-(第三丁基)-C-[2-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-3-基]硝酮(77)



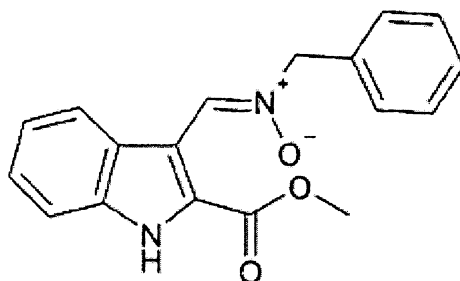
依據實例 1 中所述程序，以 N-(第三丁基)羥基胺鹽酸鹽與 3-甲硫基-2-(甲氧基羰基)吡啶起始製備化合物 77。MS:  $m/z$  275 ( $MH^+$ )。

實例 78：N-環己基-C-[2-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-3-基]硝酮(78)



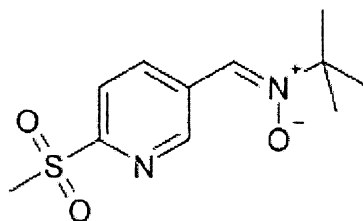
依據實例 1 中所述程序，以 N-環己基羥基胺鹽酸鹽與 3-甲醯基-2-(甲氧基羰基)吡啶起始製備化合物 78。MS:  $m/z$  301 ( $MH^+$ )。

實例 79：N-苄基-C-[2-(甲氧基羰基)-1H-吡啶-3-基]硝酮 (79)



依據實例 1 中所述程序，以 N-苄基羥基胺鹽酸鹽與 3-甲醯基-2-(甲氧基羰基)吡啶起始製備化合物 79。MS:  $m/z$  309 ( $MH^+$ )。

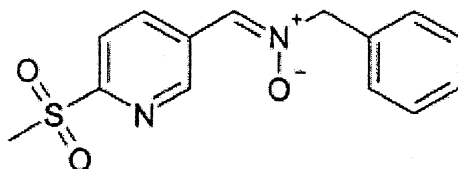
實例 80：N-第三丁基-C-(6-甲磺醯基-吡啶-3-基)硝酮 (80)



依據實例 63 中所述程序，經由使 N-第三丁基羥基胺鹽酸

鹽與 6-甲硫烷基-吡啶-3-醛縮合，接著以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  257 ( $MH^+$ )。 $^1H$  NMR  $\delta$  1.54(s, 9H); 3.28(s, 3H); 8.10(d,  $J=8.4$ Hz, 1H); 8.21(s, 1H); 9.22(dd,  $J=8.4$ Hz, 1.8Hz, 1H); 9.42(d,  $J=1.8$ Hz, 1H)。

實例 81：N-苄基-C-(6-甲硫磺基-吡啶-3-基)硝酮(81)



依據實例 63 中所述程序，經由使 N-苄基羥基胺鹽酸鹽與 6-甲硫烷基-吡啶-3-甲醛縮合且隨後以 oxone 氧化製備標題化合物。MS:  $m/z$  291 ( $MH^+$ )。

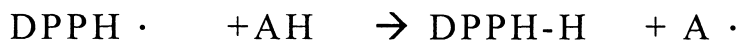
#### 實例 82：硝酮化合物之游離基-清除/抗氧化劑分析

硝酮構成一化學類之化合物，由於其與游離基形成穩定加成物(如旋轉捕捉)之能力而具有抗氧化劑性質(參見例如 Janzen, E.G. 等人, 1992, PBN-型旋轉捕捉之羥基游離基旋轉加成物之安定性, *Free Radical Biol. Med.*, 12(2): 169-73)。由於游離基可引起細胞構成分之氧化性損傷(如蛋白質及脂質)，其可引起病理性併發症，因此已報導硝酮化合物之抗氧化性質至少部分構成其治療潛在性，如使用此類化學品之標準成員 C-(苄基)-N-(第三丁基)硝酮(PBN)之研究所報導(參見例如 J.M. Carney 及 R.A. Floyd, 1991, 藉  $\alpha$ -苄基-第三丁基硝酮(PBN)及其他旋轉捕捉劑對 CNS 之氧化性損傷保護作用: 新一系列非脂質游離基清除劑, *J. Mol. Neurosci.*, 3(1): 47-57, 及 Thomas, C.E. 等人., 1994, 藉新

類環狀硝酮旋轉捕捉抑制低密度脂蛋白氧化作用之多重機制, *J Biol. Chem.*, 269(45): 28055-61)。

因此，相較於PBN具有改良之抗氧化劑活性之硝酮化合物可能具有比PBN更佳之治療潛在性。更一般，已報導對抗氧化治療易感之疾病或病況或涉及游離基產生之疾病或病況基於硝酮之抗氧化活性而對硝酮治療具有易感受性。源自或特徵為氧化性損傷或氧化壓力之疾病或病況包含(但不限於)神經退化、自動免疫及發炎性疾病或病況。

本發明之硝酮化合物於體外分析中試驗其游離基清除/抗氧化劑活性，該體外分析為熟知本技藝者所接受之以涉及產生游離基之病況為模型者。此分析係基於游離基供體2,2-二苯基-1-間三硝基苯基聯胺(DPPH)與欲試驗游離基清除活性之游離基清除劑/抗氧化劑間之反應。對預料之游離基清除劑供給游離基電子之後，DPPH之高峰可見光譜吸收(515-520 nm)降低，因而在此可見光譜部分之光學密度讀數反映下列反應過程：



其中AH為假定的游離基清除劑/抗氧化劑。此分析係基於最初述於Brand-Williams, W.等人., 1995, 使用游離基評估抗氧化劑活性之方法, *Lebensm. Wiss. Technol.*, 28:25-30所述之方案，而進一步修正述於L.R. Fukumoto及G. Mazza, 2000, 估算酚類化合物之抗氧化劑及氧化劑原活性, *J. Agric. Food Chem.*, 48:3597-3604。

此抗氧化劑分析係使用Perkin-Elmer透明底部黑色壁之

96-孔盤(購自E & K科學產品公司)及Tecan Safire吸收度盤讀取機進行。陽性對照組為Trolox(6-羥基-2,5,7,8-四甲基色滿-2-羧酸, Sigma-Aldrich)、BHA(2(3)-第三丁基氫哢單甲醚, Sigma-Aldrich)、PBN(C-(苯基)-N-(第三丁基)硝酮, Sigma-Aldrich)及S-PBN(C-(2-磺基苯基)-N-(第三丁基)硝酮鈉鹽, 依據E.G. Janzen及R.V. Shetty, 1979, *Tetrahedron Lett.*, 35: 3229-32製造)及負對照組(即載體)為DMSO。簡言之, 各對照組或欲試驗之硝酮化合物於相同批次中之所需終濃度之2微升100x DMSO料液添加至個別孔中。接著於各孔中使用多通道移液管添加198微升新製備之於80%甲醇中之50  $\mu\text{M}$  DPPH(Sigma-Aldrich)溶液。立即在盤讀取機上於520 nm讀取吸收度並隨後定期讀取以獲取動力學直至所有反應達到完全(即穩定狀態)。由於穩定狀態點為24小時, 因此分析結果自24小時時間點開始顯示。在520 nm之吸收度(OD)相對於對照組及硝酮化合物濃度作圖, 以獲取劑量-反應並內插對照組及試驗化合物之 $\text{EC}_{50}$ 值。

此抗氧化劑分析中, 本發明例舉之化合物展現之 $\text{EC}_{50}$ 值示於表1。

表1: DPPH分析數據

化合物	MW	$\text{EC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
BHA		+++++
PBN		+
SPBN		+
Trolox		+++++
1	235.28	++

2	261.32	+
3	269.30	++
4	295.33	+++
5	321.37	+++
6	329.35	+++
7	221.25	+++
8	247.29	++++
9	255.27	++++
10	281.31	++
11	307.34	++++
12	315.32	++++
16	248.32	+++
20	256.32	+
22	339.46	+
23	326.41	+
24	284.38	+
25	350.41	+
26	333.41	+
28	324.44	+
29	310.42	+
30	312.43	+
31	338.47	+
32	346.45	+
33	324.44	+
34	350.48	+
35	358.46	+
36	352.45	+
37	360.43	+++
38	339.46	+
39	365.50	+
40	373.47	+
41	346.45	+

42	372.49	+
43	380.47	+
44	372.49	+
45	398.52	+
46	406.50	+
47	270.35	+
48	312.43	+
49	346.45	+
50	312.43	+
51	298.40	+
54	346.45	+
56	372.49	+
57	380.47	+
58	312.43	+
59	298.40	+
60	338.47	+
61	346.45	+
62	255.34	+
63	333.43	++
64	361.48	++
65	389.53	++
66	255.34	++
67	269.36	+
68	269.36	++
69	283.39	+
70	283.39	+
71	309.43	+
72	323.33	+
73	256.32	+
74	306.38	+
75	290.34	+
76	282.36	+

77	274.32	+
78	314.38	+
79	308.34	+

\*EC<sub>50</sub>為在 520 nm之峰吸收度降低50%之化合物濃度。

+++++ EC<sub>50</sub><10 μM

++++ 100 μM> EC<sub>50</sub>>10 μM

+++ 500 μM> EC<sub>50</sub>>100 μM

++ 1000 μM> EC<sub>50</sub>>500 μM

+ EC<sub>50</sub>>1000 μM

自表1可看出，本發明之硝酮化合物帶有明顯或強效的游離基清除/抗氧化劑活性。確實，許多本發明之硝酮化合物展現與PBN相當或甚至更大之抗氧化劑活性。據此本發明之芳基、雜芳族及雙環芳基硝酮化合物為可用於治療及/或預防經報導可順應抗氧化劑治療或涉及游離基產生之疾病或病況之潛在治療劑。此等疾病或病況包含(但不限於)疼痛病況、自動免疫疾病或病況、發炎性疾病或病況、及神經學或神經退化疾病或病況。

源自或其特徵為氧化損傷或氧化壓力之疼痛病況之非限制實例為：偏頭痛(例如參見Ciancarelli, I.等人, 2003, 尿道氮氧化物代謝物及偏頭痛之脂質過氧化副產物, *Cephalalgia*, 23(1): 39-42)；急性、慢性及神病病變疼痛徵候群及神經痛(例如參見De las Heras Castano, G.等人, 2000, 抗氧化劑於治療慢性胰炎疼痛之用途, *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 92(6): 375-85)；刺激性腸徵候群；及神經損傷及神病病變包含糖尿病神經病變(例如參見Gray, C.等人,



2003, 硝酮游離基清除劑S-PBN對大鼠中再灌注神經損傷之神經保護效果, *Brain Res.*, 982(2): 179-85, 及Strokov, I.A. 等人, 2000, 患有胰島素-倚賴性糖尿病及多神經病變之病患中內源性保護系統之功能: 抗氧化劑治療的效果, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 130(10): 986-90)。源自或特徵為氧化性損傷或氧化壓力之自動免疫疾病或病況之非限制實例為: 多發性硬化(例如參見Liu, Y. 等人, 2003, Bilirubin作為強效抗氧化劑抑制實驗自動免疫腦脊髓炎: 對氧化壓力在發展多發性硬化中之矯色關聯性, *J. Neuroimmunol.*, 139(1-2): 27-35); 關節炎; 糖尿病及相關併發症(例如參見Tabatabaie, T. 等人, 1997, 旋轉捕捉劑苯基-N-第三丁基硝酮對抗藥物誘發之胰島素-倚賴性糖尿病之發病, *FEBS Lett.*, 407(2): 148-52); 及葛雷氏疾病及其他甲狀腺障礙(例如參見Vrca, V.B. 等人, 2004, 於治療葛雷氏疾病中補充抗氧化劑: 對谷胱甘肽過氧酶活性及硒濃度之影響, *Clin. Chim. Acta.*, 341(1-2): 55-63)。

源自或特徵為氧化性損傷或氧化壓力之發炎性疾病或病況之非限制實例為: 心肌梗塞及功能不全(例如參見Vergely, C. 等人, 2003, 兩種新穎的PBN-衍生之磷醯化硝酮抗缺血後心室節律障礙之效果, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 17(4): 433-42); 動脈硬化及其他血管疾病(例如參見Micheletta, F. 等人, 2004, 患有頸動脈硬化之病患補充維他命E: 於血漿中但非血小板中改變的氧化壓力狀態之逆轉, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24(1): 136-40);

氣喘、反應性呼吸疾病及過敏(例如參見Nadeem, A.等人, 2003, 氣喘中增加之氧化壓力及改變量之抗氧化劑, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 111(1): 72-8); 移植及移植物衰竭或排斥(例如參見Connor, H.D.等人, 1992, 於大鼠矯治肝移植後游離基涉及移植物衰竭之證據-電子參數共振旋轉捕捉研究, *Transplantation*, 54(2): 199-204); 肺損傷及損壞(例如參見Murphy, P.G.等人, 1991, 於急性肺損傷體內模型中游離基產生之直接偵測, *Radical Res. Commun.*, 15(3): 167-76); 肝炎及黃疸誘發之肝障礙(例如參見Yamashita, T.等人, 1996,  $\alpha$ -苯基-第三丁基硝酮(PBN)對患有黃疸之銅誘發之大鼠猛爆性肝炎之效果, *Free Radical Biol. Med.*, 21(6): 755-61); 胰炎及其他胰臟障礙(例如參見Koiwai, T.等人, 1989, 氧游離基在大鼠實驗性急性胰炎中之角色, *Int. J. Pancreatol.*, 5(2): 135-43); 發炎性腸疾病包含科隆氏疾病及其他消化道障礙(例如參見Reimund, J.M.等人, 1998, 抗氧化劑於科隆氏疾病及結腸潰瘍中抑制體外產生發炎細胞素, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2): 145-50); 視網膜缺血及損傷包含斑退化及其他退化或視網膜及眼睛之發炎障礙(例如參見F. Block及M. Schwarz, 1997, 抗氧化劑對缺血性視網膜功能不全的影響, *Exp. Eye Res.*, 64(4): 559-64); 腎缺血及腎臟障礙(例如參見Kadkhodae, M.等人, 1996, 大鼠腎缺血及再灌注後藉EPR分光計偵測羥基及碳中心化游離基, *Free Radical Res.*, 25(1): 31-42); 及內毒血症(例如參見Harkins, J.D.等人, 1997,  $\alpha$ -苯基-第三丁基

硝酮對馬類內毒素毒血症之效果, *Vet. Hum. Toxicol.*, 39(5): 268-71)。

源自或特徵為氧化性損傷或氧化壓力之神經學或神經退化疾病或病況之非限制實例為：中風(例如參見Marshall, J.W. 等人, 2001, NXY-059, 游離基捕捉劑, 實質上減輕靈長類物種因腦缺血引起之功能無能, *Stroke*, 32(1): 190-98, 及Ginsberg, M.D.等人, 2003, 氏奠基硝酮, 新穎抗氧化劑, 為焦點缺血中高度神經保護劑, *Ann. Neurol.*, 54(3): 330-42); 精神分裂症及其他認知障礙(例如參見Dakhale, G. 等人, 2004, 氧化性損傷及精神分裂症:藉非常型抗精神病之潛在效益, *Neuropsychobiol.*, 49(4): 205-09); 情緒障礙及其他感受障礙(例如參見Ranjekar, P.K.等人, 2003, 於精神分裂症及兩極性情緒障礙病患中降低之抗氧化劑酵素及膜必須多不飽和脂肪酸, *Psychiatry Res.*, 121(2): 109-22); 癲癇(例如參見Gupta, M.等人, 2004, 累加之黑色素改善癲癇兒童經顯丙酸酯(Valproate)單一治療後之生活品質:隨機、雙盲、安慰劑對照試驗, *Epilepsy Behav.*, 5(3): 316-21); 老化及衰老(例如參見Carney, J.M.等人, 1991, 藉慢性投予旋轉捕捉化合物N-第三丁基- $\alpha$ -苯基硝酮逆轉腦蛋白質氧化作用之老化相關增加, 酵素活性降低及暫時性及間續記憶喪失, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(9): 3633-6); 帕金森氏疾病(例如參見Fredriksson, A.等人, 1997, 於動作活性中MPTP-誘發之短缺:旋轉捕捉劑 $\alpha$ -苯基-第三丁基硝酮(PBN)之神經保護效果, *J. Neural. Transm.*, 104(6-7): 579-92); 阿

滋海默氏疾病(例如參見 Butterfield, D.A. 等人, 1996, A  $\beta$ (25-35) 肽展現似  $H_2O_2$  對含水  $Fe^{2+}$ 、氮氧化物旋轉探針及胞突接合膜蛋白質之反應性, *Life Sci.*, 58(3): 217-28); 亨丁頓氏疾病(例如參見 Nakao, N. 等人, 1996, 抗氧化劑處理防護紋狀神經元抗激活毒素發作, *Neuroscience*, 73(1): 185-200); 側脊索硬化(例如參見 Desnuelle, C. 等人, 2001,  $\alpha$ -生育酚(維他命E)於治療側脊索硬化之雙盲、安慰劑對照之隨機臨床試驗, *Amyotrophic Lateral Sclerosis. Other Motor Neuron Disorders*, 2(1): 9-18); 及頭部外傷及外傷性腦損傷(例如參見 Sen, S. 等人, 1994,  $\alpha$ -苯基-第三丁基硝酮抑制腦震盪中游離基釋出, *Free Radical Biol. Med.*, 16(6): 685-91, 及 Marklund, N. 等人, 2001, 硝酮游離基清除劑 PBN 及 S-PBN 對大鼠外傷腦損傷後之體內捕捉反應性氧物種之效果, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21(11): 1259-67)。

實例 83：本發明芳基硝酮化合物對大鼠靜脈內及口服投藥後之藥物動力學評估

雄性史帕谷-達利(Sprague-Dawley)大鼠實驗開始前至少適應環境24小時。適應環境期間，所有動物自由飲食。然而，實驗開始前高達12小時自動物籠中移開食物(並非水)。實驗前4個小時期間，動物僅自由飲水。2至3隻動物進行iv投藥及3隻動物進行口服投藥試驗。對iv調配物而言，本發明硝酮化合物溶於(1毫克/毫升)5%二甲基乙醯胺(v/v)、0至4% Tween 80(v/v)、10至40% PEG 400(v/v)之混合物中且剩

餘百分比為水(v/v)。對口服投藥而言，本發明之硝酮化合物溶於(2毫克/毫升)含4%之10% Tween之水及96%之0.5% 羧甲基纖維素(中等黏度)之水之混合物中；或溶於含4%之10% Tween之水、48%之0.5%羧甲基纖維素(中等黏度)之水及48%之0.5%羥丙基甲基纖維素/0.2%月桂基硫酸鈉之水之混合物中。該等調配物儲存在5°C直至實驗前。接著投藥前調配物攪拌混合至少半小時。確實200微升之各剩餘調配物以CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O稀釋供濃度分析。投藥前對動物稱重。使用體重計算各動物確實劑量：

IV投藥：劑量體積(毫升)=1.0毫升/公斤

靜脈內劑量經由頸靜脈套管或尾靜脈以少於1分鐘投藥。

PO投藥：劑量體積(毫升)=2.5毫升/公斤

口服劑量藉口服灌食投藥。

對IV投藥，經頸動脈或頸靜脈套管在投藥後t=2、5、15、30、60、120、180、360及480分鐘收集(使用預先肝素化針筒)收集血液樣品。對PO投藥而言，經頸動脈或頸靜脈套管在投藥後t=5、15、30、60、120、180、360及480分鐘收集(使用預先肝素化針筒)收集血液樣品。對有些硝酮化合物而言，對IV及PO投藥而言1440分鐘(24小時)時亦進行採樣。在各時間點自動物獲得約250微升血液。補充等體積之0.9%一般食鹽水以避免脫水。全血樣品保持在冰上直至離心前。血液樣品在4°C及14,000 rpm離心10分鐘且上層血漿移至乾淨小瓶中並儲存在-80°C。所得血漿樣品接著藉質譜儀使用標準方法分析。

實例 84：對大鼠血漿中分析本發明芳基硝酮化合物之  
LC/MS/MS 方法

獲自上述檢定之所有樣品在具有渦輪離子噴霧源之  
PE-Sciex API 3000 三聯式四極距上分析。經線性梯度逆相  
層析使用 C18 管柱如 Thermo BDS Hypersil C18(100x4.6  
mm, 5 微米顆粒, 120 埃孔徑)使本發明之硝酮化合物自混  
合物分離。移動相為：

A:200 毫升 CH<sub>3</sub>CN、1800 毫升 H<sub>2</sub>O、1.54 克 NH<sub>4</sub>OAc 及 2 毫  
升甲酸

B:1800 毫升 CH<sub>3</sub>CN、200 毫升 H<sub>2</sub>O、1.54 克 NH<sub>4</sub>OAc 及 2 毫  
升甲酸

於正離子多重反應追蹤模式(MRM)中藉質譜儀偵測硝酮  
化合物。對定量分析而言，藉噴灑硝酮化合物之料液溶液  
至適當基質達到定量曲線範圍製備標準曲線並以與樣品之  
相同方式分析標準品。

使用 WinNonlin-Pro(版本 4.1, Pharsight 公司)藉非區隔分  
析測定芳基硝酮化合物之藥物動力學參數。使用微軟 Excel  
之標準程式計算參數之平均及標準偏差。藥物動力學參數  
列於表 2。

表 2：硝酮化合物之藥物動力學數據

化合物	MW	F(%)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Cl (L/h/kg)	Vd (L/kg)	C <sub>max</sub> (PO) (ng/mL)	T <sub>max</sub> (PO) (hr)
13	221.26	64.7	0.37	0.77	0.41	5580	0.33
18	276.38	75.1	0.33	1.29	0.62	2237	0.42
19	220.27	39.5	3.64	0.14	0.74	2997	0.33

20	256.32	55.4	3.67	0.77	4.08	796	0.37
22	339.46	15.6	0.57	2.21	1.83	703	0.24
23	326.41	65.3	1.58	1.68	3.78	1125	0.42
24	284.38	7.19	0.52	3.54	2.58	198	0.20
25	350.41	0.85	0.43	1.76	1.12	10	0.25
26	333.41	43.4	4.37	0.01	0.09	27333	0.42
27	326.41	18.1	0.38	4.73	2.62	423	0.084
28	324.44	13.8	13.03	1.14	19.85	134	1.08
29	310.42	4.3	0.29	2.28	0.97	114	0.19
30	312.43	1.7	0.51	5.63	4.15	40	0.083
33	324.44	0.1	0.54	2.17	1.66	10	0.083
48	312.43	55.3	0.49	1.97	1.39	862	0.25
54	346.45	13.2	1.03	2.15	3.21	180	0.25
60	338.47	0.4	0.51	3.8	2.84	1.59	0.14
62	255.34	63.4	5.82	0.06	0.53	4633	0.41
63	333.43	95.9	1.66	0.19	0.45	4130	0.75
64	361.48	91.3	0.55	0.83	0.67	2493	0.66
65	389.53	13.7	0.35	1.89	0.98	339	0.24
66	255.34	70.3	2.39	0.18	0.63	4733	1.00
67	269.36	46.4	4.43	0.07	0.42	4763	1.33
68	269.36	36.4	0.93	0.47	0.63	2107	0.99
69	283.39	54.9	0.64	0.84	0.76	1837	0.19
70	283.39	52.2	0.62	1.2	1.07	1273	0.49
71	309.43	5.87	0.76	1.86	1.66	108	0.28
72	323.33	59.8	2.82	0.66	2.69	1523	0.32
73	256.32	72.2	2.76	0.2	0.8	4167	1.42
74	306.38	9.4	0.32	22.57	10.68	12	0.19
75	290.34	50.2	0.57	1.31	1.07	1031	0.19
80	256.33	54.7	1.71	0.21	0.52	3943	0.5

MW：硝酮化合物之分子量。

F(%)：口服生物利用性，藉口服投藥顯露之血漿除以靜

脈內劑量而計算，對其個別劑量公稱化。

$T_{1/2}$ ：硝酮化合物消失半生期。

Cl：自靜脈內投藥獲得之硝酮化合物肅清性。

Vd：自靜脈內投藥獲得之硝酮化合物分布體積。

$C_{max}$ ：口服投藥後所偵測之硝酮化合物之最大血漿濃度。

$T_{max}$ ：口服投藥後達到最大血漿濃度之硝酮化合物所花之時間。

本發明之芳基硝酮化合物具有有利的藥物動力學性質。大部分化合物展現低至中等的肅清性。雖然觀察到某範圍之體積分布(自低至高)，但超過一半之化合物展現大於大鼠身體水體積之分布體積，提示為組織分布。當口服投藥時，快速觀察到硝酮化合物，如由短的 $T_{max}$ (對大部分化合物而言為 $<0.5$ 小時)可證明。口服顯露一般為高值且超過60%之化合物顯示口服利用性 $>30\%$ 。

實例85：本發明芳基硝酮化合物之血漿蛋白質結合

本發明之硝酮化合物個別溶於DMSO製成1毫克/毫升料液溶液。該化合物噴灑至血漿中以達終濃度為1微克/毫升。噴灑的血漿及磷酸鹽緩衝液(0.1 M, pH7.4)(各200微升)添加至96-孔平衡滲析儀之膜相反側。滲析儀板接著予以覆蓋並在 $37^{\circ}\text{C}$ 在行星式搖晃機上平衡隔夜。自該血漿及緩衝液隔室取出整份試料並藉添加空白組血漿至得自緩衝液隔室之樣品中及添加不含藥物之磷酸鹽緩衝液至得自血漿隔室中之樣品中而製備，以消除基質效應。藉添加 $\text{CH}_3\text{CN}$ 使用蛋白質沉澱程序萃取樣品。樣品使用LC/MS/MS方法分



析。游離及經結合的硝酮化合物百分比依據下列程式計算：

$$\text{游離}\% = [\text{游離藥物} / \text{總藥物}] * 100 = [(\text{峰面積})_{\text{緩衝液}} / (\text{峰面積})_{\text{血清}}] * 100$$

$$\text{結合}\% = 100 - \text{游離}\%$$

表3：硝酮化合物之血漿蛋白質結合

化合物	MW	血漿蛋白質結合	
		經結合之大鼠%	經結合之人類%
20	256.32	2.41	0
23	326.41	21.8	20
26	333.41	99	76.2
62	255.34	0.06	17.4
63	333.43	25.9	13.3
64	361.48	18.9	30.3
66	255.34	10.2	27.4
67	269.36	22	13.6
68	269.36	21.7	21.9
69	283.39	24.5	46.8
70	283.39	28.2	20.4
71	309.43	51.6	45.6
72	323.33	68.1	63.3

本發明之芳基硝酮化合物展現低血漿-蛋白質結合。大部分化合物(13個中有10個)具有小於30%結合值。結果該芳基硝酮化合物具有在達到其體內標的之潛力並展現其藥理學效果。

#### 實例86：本發明芳基硝酮化合物之腦滲透

本發明之硝酮化合物個別調配為懸浮液並以單次劑量經口服灌食對史帕谷-達利大鼠投藥(化合物26為5毫克/公斤，化合物62為15毫克/公斤，化合物20、63及66為50毫克/公斤)。各化合物給予劑量所投射之在或接近Tmax時獲得

血漿樣品且使用二氧化碳使動物安樂死。安樂死後立即藉寰椎枕骨膜之池槽穿孔並自頭狀骨腦池抽出獲得腦脊髓液(CSF)。腦首先經軟骨內灌注約150毫升冰冷卻的0.1 M磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)(pH7.4)。移除硬膜後，對腦稱重。接著將腦切成小片並以約10毫升PBS洗滌2次。分析前，該腦、CSF及血漿樣品在乾冰上冷凍並儲存在-80℃。CSF及血漿樣品在LC/MS/MS分析前接受蛋白質沉澱方法。若需要時據此使用空白組大鼠血漿及CSF用以稀釋樣品。藉噴灑硝酮化合物之料液溶液至空白組大鼠血漿或CSF以達到定量曲線範圍製備生物分析標準曲線並以與樣品相同方式分析標準品。腦樣品於2毫升水中均質化並以乙酸乙酯經液體-液體萃取3次。各樣品之合併有機相在40℃氮氣流下蒸發且殘留物以適當量移動相B(參見LC/MS/MS方法段落)復水。藉直接噴灑100微升料液溶液至購自Pelfreez之經切片空白組大鼠腦上製備對腦分析之生物分析標準曲線。經噴灑之腦接著經歷該投藥樣品相同的處理程序。

復水之樣品使渦流並培育至完全溶解分析物。樣品經離心且接著若需要在LC/MS/MS分析前進一步以移動相B稀釋。腦中硝酮化合物量基於所測量的濃度、復水體積及腦重量而計算產生每克腦之奈克單位(化合物)。為了計算腦/血漿比例(w/v)，假定1克腦組織利用約1毫升體積。

如表4所示，大部分硝酮化合物具有良好的腦滲透性質，而5個化合物中有3個具有腦/血漿比例>20%。

表 4：硝酮化合物之腦滲透性

化合物	MW	腦滲透性(大鼠)	
		CSF/血漿(%)	腦/血漿(%)
20	256.32	14.4	22.9
26	333.41	0.12	0.56
62	255.34	78.6	62.5
63	333.43	33.6	18.9
66	255.34	93.6	22.4

## 實例 87：硝酮化合物在 pH7.4 之溶解度測量

本發明之硝酮化合物(>3 毫克)與磷酸鹽緩衝液在 pH7.4 混合製得 >0.3 毫克/毫升混合物。混合物經渦流 2 小時以上並在室溫平衡 12 小時。平衡的混合物用以飽和 0.45 微米 Tuffryn 針筒過濾器。飽和後，剩餘混合物經飽和之過濾器過濾。濾液經 1、10、100 及 1000 倍稀釋並使用 LC/MS/MS 方法以標準曲線自 1 至 1000 奈克/毫升範圍進行分析。

表 5：硝酮化合物之溶解度

化合物	MW	在 pH7.4 之溶解度(微克/毫升)	在 pH7.4 之溶解度( $\mu$ M)
13	221.26	2000	9039
18	276.38	376	1360
19	220.27	3130	14210
30	312.43	791	2532
31	338.47	978	2889
33	324.44	>1080	>3329
34	350.48	500	1425
35	358.46	38.4	107
36	352.45	206	584
37	360.43	1810	5022
38	339.46	> 632	>1862
39	365.5	> 962	>2632

40	373.47	> 851	>2279
41	346.45	143	413
42	372.49	25.8	69.2
43	380.47	66	173
44	372.49	58.1	156
45	398.52	1.42	3.5
46	406.5	2.14	5.26
73	256.32	>2900	>11314
74	306.38	29.4	96
75	290.34	848	2921
76	282.36	> 1150	>4072

如表5所示，本發明之芳基硝酮化合物在pH7.4展現高的水中溶解度。42個試驗化合物中有38個之溶解度大於10微克/毫升。26個化合物之溶解度大於100微克/毫升，及6個化合物之溶解度大於1毫克/毫升。該有利的水中溶解度賦予該等化合物之高口服生物利用性。

#### 實例88：本發明芳基硝酮化合物之原漿微粒安定性

冷凍之史帕谷-達利大鼠肝臟原漿微粒(RLM)在冰上解凍且使用前溫和混合。最終反應混合物包含本發明明硝酮化合物(約500奈克/毫升)、1mM NADPH及0.5毫克/毫升RLM蛋白質之0.1 M PBS(pH7.4)，含有機溶劑濃度不超過1%(v/v)。每組培育中，包含一正對照組化合物。混合物在37°C無NADPH之下預培育3至5分鐘且接著藉添加NADPH起始反應並在37°C培育達30分鐘。整份反應混合物在反應起始時及在反應開始後所設計之時間內採樣。取出的樣品以乙腈驟冷，以移動相稀釋以確使在線性範圍偵測試驗物

並藉 LC/MS/MS 分析。使用標準方法計算半生期或剩餘硝酮化合物之百分比。使用類似方法或其略為變化法試驗人類肝臟原漿微粒 (HLM) 中硝酮之安定性。

表 6：硝酮化合物之安定性

化合物	MW	在 30 分鐘剩餘的 硝酮%(人類)	在 30 分鐘剩餘的 硝酮%(大鼠)
13	221.26	NT	100
18	276.38	NT	100
19	220.27	NT	100
30	312.43	NT	7.4
31	338.47	NT	0
32	346.45	NT	0
33	324.44	NT	0.3
34	350.48	NT	0
35	358.46	NT	0
36	352.45	24.2	NT
37	360.43	65.4	NT
38	339.46	76.6	NT
39	365.50	41.9	NT
40	373.47	27.9	NT
41	346.45	0	NT
42	372.49	0	NT
43	380.47	0	NT
44	372.49	0	NT
45	398.52	0	NT
46	406.50	0	NT
47	270.35	100	NT
48	312.43	100	NT
49	346.45	0	NT
50	312.43	86	NT
51	298.40	94	NT

52	338.47	64	NT
53	346.45	65	NT
54	346.45	62	NT
55	332.42	82	NT
56	372.49	33	NT
57	380.47	14	NT
58	312.43	100	NT
59	298.40	100	NT
60	338.47	100	NT
61	346.45	95	NT
62	255.34	100	100
63	333.43	99	97
64	361.48	100	100
65	389.53	94	78
73	256.32	100	NT
74	306.38	75.7	NT
75	290.34	95.1	NT
76	282.36	90.5	NT
80	256.33	94.5	NT
81	290.34	90.5	NT

本發明硝酮化合物一般在人類或大鼠肝原漿微粒中安定。試驗的45個化合物中，有23個化合物在與大鼠或人類肝臟原漿微粒並添加NADPH培育30分鐘後展現大於75%剩餘化合物。此高的安定性顯示該等化合物藉肝臟之緩慢氧化性代謝速率，其隨後導致低肅清性及高的口服利用性。原漿微粒安定性數據與藥物動力學結果相符。

實例89：化合物62為有效的體內抗糖尿病神經病變(機械痛感)

此實例中，化合物62在鏈脲菌素(STZ)-誘發之糖尿病大

鼠模型中預防及/或逆轉神經病變之病理學中產生有利效益之能力。為了評估若以化合物62慢性治療可預防糖尿病動物發展出神經病變，其檢視其機械痛感反應。

使用重250-300克之雄性史帕谷達利(SD)成鼠(查理士河實驗室，聖地牙哥，CA)。動物室以人工照亮成為12-小時亮-暗循環(自7:00 A.M.至7:00 P.M.)並自由飲水及進食。動物隨機分組。行為試驗前49天，大鼠接受STZ丸劑注射(75毫克/公斤i.v.)。STZ以濃度75毫克/毫升溶於0.1 M檸檬酸鈉緩衝液pH4.5溶液中。為了確保發展高血糖症，經尾靜脈獲得之全血中非禁食葡萄糖量使用血糖計(Accucheck<sup>®</sup>，Roche Diagnostics, Palo Alto, CA)每週一次予以評估。對顯示高血糖症失敗的動物(即全血葡萄糖>120毫克/dL)自此研究移除。糖尿病大鼠以化合物62(5毫克/公斤或25毫克/公斤，均每日兩次)或載體(1毫克/公斤，每日兩次)經口試驗，自注射STZ當天開始。化合物62溶於載體中，該載體係由96%之0.5% CMC及4%之10% Tween 80所構成。作為對照組，未經任何處理之大鼠組經口服接受化合物62(25毫克/公斤，每日兩次)或載體(1毫克/公斤，每日兩次)治療。各組具有>12隻大鼠。彼此比較STZ糖尿病大鼠之時間-效應曲線(化合物62對載體)，同時彼此比較未經任何處理之大鼠之曲線(化合物62對載體)。使用雙向(組別x時間)重複測量分析變數(ANOVA)進行此等比較，接著進行Fishers *post-hoc* 試驗。機率值 $p < 0.05$ 被視為統計學上有意義。

實驗前，使用Basile痛感計(Ugo Basile, 生物研究裝置，

Comerio VA,義大利)訓練該等大鼠之爪-抽回反射試驗，其對大鼠後爪背施加線性增加之機械力。以每天1小時每隔5分鐘對略受拘束之大鼠進行機械非感知屈曲反射反應訓練共進行5天。實驗當天，以5分鐘間隔測量爪-抽回閾值(PWT)(即引起動物自該次刺激抽回其爪之機械力)測量1小時。自最後6次PWT讀數之平均獲得平均值。數據以平均值±SEM(平均之標準誤差)表示；使用單向ANOVA測定多對數平均值間之有意義差。機率值 $p < 0.05$ 被視為統計學上有意義。

如圖1及下表7所示，與載體治療STZ-糖尿病大鼠相較(STZ+載體，空心棒)，高劑量之化合物62(25毫克/公斤，p.o.,每日兩次，x49d[STZ+化合物62H,交叉陰影棒])，但非低劑量化合物62(5毫克/公斤，p.o.,每日兩次，x49d[STZ+化合物62L,陰影棒])於STZ-糖尿病大鼠中明顯逆轉機械高度痛感。在未經任何處理之大鼠中無機械高度痛感(未經處理之大鼠+載體，黑色實心棒)。

表7：藉化合物62逆轉機械高度痛感

組別	PWT(克數)
STZ+載體	71.29±3.09
STZ+化合物62L	70.29±3.18
STZ+化合物62H	86.86±4.79
未經處理大鼠+載體	114.00±2.34

實例90：化合物62為有效的體內抗糖尿病神經病變(機械異痛感)

此實例中，化合物62在鏈脲菌素(STZ)-誘發之糖尿病大



鼠模型中預防及/或逆轉神經病變之病理學中產生有利效益之能力。為了評估若以化合物62慢性治療可預防糖尿病動物發展出神經病變，其檢視其機械異痛感反應(即對非疼痛觸覺次激之放大反應)。

此實驗中，各大鼠放置在金屬網地板上，覆蓋塑膠盒(10x10x18公分)並適應1-2小時。觸覺刺激(即非可疼痛之機械刺激)藉一組經校正之 von Frey 單絲(North Coast醫藥公司, Morgan Hill, CA)誘發，其施加至大鼠之各後爪蹠表面。藉由對引起動物抽回其爪以避免疼痛之 von Frey 單絲之彎折力強度定量該機械刺激。各試驗包含4次施加 von Frey 單絲每次4秒。4次施加中至少兩次對 von Frey 單絲有反應之活動足部抽回(即PWT)被視為陽性。視最初反應而定，隨後之單絲逐漸減少或逐漸增加力道以測定閥值力道(Tal, M. & Bennett, G.J.:患末梢單神經病變之大鼠中大區域疼痛-於未受損神經區域機械-高度痛感及機械-異痛感。Pain, 57:275-382, 1994; Mao, J., Price, D.D., Zhu, J., Lu, J. & Mayer, D.J.:氮氧化物活化之聚(ADP-核糖)合成酶抑制作用鈍化脊索背角神經元之轉胞突接合改變及大鼠中之神經病變疼痛。Pain, 72:355-366, 1997)。數據以平均值 $\pm$ SEM表示。自各組動物所得之結果使用兩終結未成對 Student's t-試驗進行比較。機率值 $p < 0.05$ 被視為統計學上有意義。

如圖2及下表8所示，化合物62以25毫克/公斤 p.o.每日兩次投予,x49d(交叉陰影棒)但非其載體(空心棒)明顯增進PWT。PWT增加代表逆轉異痛感。

表 8：藉化合物 62 之 PWT 增進作用

組別	PWT(克數)
STZ+載體	3.30±0.56
STZ+化合物 62	6.08±0.94

實例 91：本發明芳基硝酮化合物對單神經病變疼痛之大鼠模型之機械異痛感效果

此實例中，本發明化合物在預防及/或逆轉神經病變疼痛之病理學中產生有利效益之能力。化合物於單神經病變疼痛之模型中進行試驗。

使用重 250-300 克之雄性 SD 成鼠(查理士河實驗室，聖地牙哥，CA)。動物室以人工照亮成為 12-小時亮-暗循環(7:00 A.M.至 7:00 P.M.)並自由飲水及進食。動物隨機分組。建立單神經病變疼痛疾病模型前 7 天，大鼠在金屬網地板上訓練，覆蓋塑膠盒(10x10x18 公分)並每天適應 1-2 小時。適應期期間，藉一組經校正之 von Frey 單絲通過該金屬網地板對各後爪蹠表面誘發非疼痛觸覺刺激，如實例 2 所述。

7-天訓練期後，動物藉 i.p. 注射戊巴比妥鈉(65 毫克/公斤，Abbott 實驗室，芝加哥，IL)麻醉。在無菌程序下，左大腿骨之皮膚切開約 2 公分。硬分離肌肉後使共通坐骨神經之中間大腿骨暴露出。兩個 4-0 絲線及一個 4-0 鉻製腸縫線(均獲自 Ethicon, Somerville, NJ)鬆接合在該神經周圍，以其間各為 1-1.5 毫米間隔。皮膚傷口接著以創口夾閉合。右側(即對側)未經手術損傷。自手術復原後，顯示術後神經學缺陷或不良恢復之大鼠自此實驗中排除。用以建立單神經病

變疼痛疾病模型之此手術程序(即慢性狹窄損傷，CCI或Bennett模型)以述於他處(Bennett, G.J.及Xie, Y.K.:於產生類似人類中所見之疼痛感之障礙之大鼠之末梢單神經病變。Pain, 33:87-107, 1988)。

手術後第1、3、4、7、9、11及14天，以前述之von Frey單絲試驗動物之機械異痛感。在或約在手術後第14天，同側後爪感覺到5克，顯示異痛感開始操作機械異痛感(即放大對von Frey單絲非疼痛觸感刺激之反應)。對側後爪保持大於5克程度(即無異痛感)。

此異痛感操作後，對隨機選取之動物投予化合物62(50毫克/公斤 p.o.)、化合物63(50毫克/公斤 p.o.)、化合物66(50毫克/公斤 p.o.)、化合物23(50毫克/公斤 p.o.)、4-羥基-天普(TEMPOL, 50毫克/公斤 p.o.)或皮咯肯(piroxicam)(COX1抑制劑, 50毫克/公斤 p.o.)。在達24小時期間內以數個時間點記錄於同側後爪之機械異痛感改變。單次投予皮咯肯誘發長效抗異痛感效果(數據未顯示)。

如圖3及下表9所示，單次投予化合物62(實心圓)但非其載體(空心圓)因PWT戲劇性地移動至更高，產生快速迸發但短效抗異痛感效果，脫離5-克異痛感之程度。數據以平均值 $\pm$ SEM表示。於CCI大鼠之同側後爪中經時異痛感之程度間差異(化合物62對載體)藉兩向(組別 $\times$ 時間)重複測量分析變數(ANOVA)接著進行Fishers *post-hoc*試驗發現為有意義。機率值 $p < 0.05$ 被視為統計學上有意義。

表9：大鼠中化合物62之抗-異痛感效果

投藥後時間(分鐘)	載體	化合物 62
-15	3.20±0.68 gm	3.17±1.10 gm
5	3.59±0.85 gm	2.86±0.94 gm
120	6.00±0.44 gm	16.71±3.44 gm
240	4.86±1.22 gm	15.14±3.90 gm
360	5.34±0.79 gm	5.46±1.46 gm
1440	4.51±1.22 gm	3.43±1.02 gm

如表 10 所示，單次投予化合物 63，非其載體，於類似於化合物 63 之圖譜，對同側後爪產生抗-異痛感效果(及快速迸發但短效)。數據以平均值±SEM 表示。於 CCI 大鼠之同側後爪中經時異痛感之程度間差異(化合物 63 對載體)藉對化合物 62 所進行的相同分析發現為有意義。

表 10：大鼠中化合物 63 之抗-異痛感效果

投藥後時間(分鐘)	載體	化合物 63
-15	3.20±0.97 gm	3.88±0.97 gm
30	2.68±0.84 gm	18.4±10.42 gm
60	3.80±0.80 gm	18.8±11.29 gm
300	4.52±1.23 gm	5.20±1.63 gm
1440	4.28±1.23 gm	3.60±1.30 gm

如表 11 所示，與其載體相較，單次投予化合物 66 未產生有意義的抗-異痛感效果。數據以平均值±SEM 表示。如對上述化合物般進行統計學分析。

表 11：化合物 66 於大鼠中缺乏抗-異痛感效果

投藥後時間(分鐘)	載體	化合物 66
-15	3.20±0.97 gm	1.97±0.84 gm
30	2.68±0.84 gm	5.33±0.42 gm
60	3.80±0.80 gm	4.12±0.91 gm
300	4.52±1.23 gm	5.33±1.12 gm

1440	4.28±1.23 gm	1.57±0.23 gm
------	--------------	--------------

如表 12 所示，單次投予化合物 23(但非其載體)對同側後爪產生統計學上有意義的抗-異痛感效果。數據以平均值±SEM 表示。如對上述化合物般進行統計學分析。

表 12：化合物 23 於大鼠中之抗-異痛感效果

投藥後時間(分鐘)	載體	化合物 23
-15	3.20±0.97 gm	2.43±0.54 gm
30	2.68±0.84 gm	7.67±0.80 gm
60	3.80±0.80 gm	8.17±1.52 gm
300	4.52±1.23 gm	4.43±1.35 gm
1440	4.28±1.23 gm	4.67±0.84 gm

如表 13 所示，單次投予化合物天普(TEMPOL)相較於其載體未產生有意義的抗-異痛感效果。數據以平均值±SEM 表示。如對上述化合物般進行統計學分析。

表 13：天普(TEMPOL)於大鼠中缺乏抗-異痛感效果

投藥後時間(分鐘)	載體	天普(TEMPOL)
-15	3.20±0.97 gm	4.00±0.89 gm
30	2.68±0.84 gm	4.80±0.49 gm
60	3.80±0.80 gm	4.80±0.49 gm
300	4.52±1.23 gm	5.48±1.09 gm
1440	4.28±1.23 gm	4.80±1.02 gm

實例 92：本發明芳基硝酮化合物於藉鹿角菜膠於大鼠中產生之急性發炎中降低熱高度痛感

此實例中，證明本發明化合物在急性發炎病況下降低熱高度痛感之能力。使用鹿角菜膠敏化之發炎大鼠模型並對化合物試驗其對使用 Hargreaves 試驗之熱疼痛反應的效果。

此實例中，使動物適應試驗環境2天。各大鼠個別放置在透明塑膠玻璃地板上以塑膠盒(10x10x18公分)覆蓋並使適應0.5-1小時。適應期後，藉由使大鼠後爪蹠表面暴露至由聚焦投射球燈透過透明塑膠玻璃表面產生之輻射熱束而測量基準熱抽回潛伏性(PWL，熱刺激及爪抽回間之時間間隔)(Hargreaves試驗；Hargreaves, K.R., Dobner, R., Brown, F., Flores, C. & Joris, J.:測量皮下高度痛感中熱感受之新穎且敏感性方法。Pain, 32:77-88, 1988)。該PWL自至少2次以2分鐘分別進行的試驗加以平均。使用時間測量抽回潛在性並使用20秒截斷時間避免組織損傷。對STZ-糖尿病大鼠試驗前，調整輻射熱強度至在約10秒引起未經處理動物爪抽回之程度。

獲得穩定基準PWL後，動物簡單以異氟烷(2-5%發作)麻醉。其後爪之一側接受蹠間注射 $\lambda$ -鹿角菜膠(2毫克於100微升無菌食鹽水中，Sigma，St. Louis, MO)。相反側未接受注射並保留為個體間之對照組。接著使動物回到其飼養籠中並在注射鹿角菜膠2.5小時後移至加熱熱高度痛感試驗之個別試驗室中。鹿角菜膠注射後3小時，在鹿角菜膠注射後數個時間點(15分鐘至24小時)測量兩後爪(即同側及對側)之PWL。無任何抗-高度痛感干預下，同側後爪之PWL比未注射之對側後爪明顯較低，直至在24-小時時間點時自動恢復(未顯示數據)。

對化合物試驗而言，大鼠隨機分組，其在獲得3-小時鹿角菜膠注射後PWL之後立即接受口服投予化合物62(50毫

克/公斤)、化合物 63(50 毫克/公斤)、載體(1 毫升/公斤)或消炎痛(indomethacin)(30 毫克/公斤)。化合物 62 及化合物 63 於載體(96%之 0.5% CMC 及 4%之 10% Tween 80)中之懸浮液同時消炎痛製備為 30 毫克/毫升之正常食鹽水。口服投予消炎痛明顯逆轉鹿角菜膠敏化之熱高度痛感(數據未顯示)。

如表 14 所示，與載體處理之鹿角菜膠-爪相較，化合物 62 產生統計學上有意義的效果。表 14 中，數據以平均值 $\pm$ SEM 表示。此研究中使用之統計學比較方法為雙向重複測量 ANOVA 接著進行 Fishers *post-hoc* 試驗。機率值  $p < 0.05$  被視為統計學上有意義。

表 14：化合物 62 於大鼠中逆轉鹿角菜膠敏化之熱高度痛感

組別	投藥後時間(分鐘)				
	0	15	120	240	1400
對載體之 PWL(秒)	3.29 $\pm$ 0.70	3.15 $\pm$ 0.77	3.08 $\pm$ 0.81	3.61 $\pm$ 0.90	5.60 $\pm$ 0.70
對化合物 62 之 PWL(秒)	4.65 $\pm$ 0.63	7.33 $\pm$ 1.43	7.55 $\pm$ 1.08	5.38 $\pm$ 1.11	5.33 $\pm$ 1.09

如表 15 所示，與載體處理之鹿角菜膠-爪相較，化合物 63 亦產生統計學上有意義的效果。表 15 中，數據以平均值 $\pm$ SEM 表示。所用統計學方法與上述相同。

表 15：化合物 63 於大鼠中逆轉鹿角菜膠敏化之熱高度痛感

組別	投藥後時間(分鐘)					
	0	15	60	180	240	1400
對載體之 PWL(秒)	3.29 $\pm$ 0.70	3.15 $\pm$ 0.77	未收集	3.43 $\pm$ 0.51	3.61 $\pm$ 0.90	5.60 $\pm$ 0.70
對化合物 63 之 PWL(秒)	4.98 $\pm$ 0.85	4.93 $\pm$ 1.22	4.15 $\pm$ 1.04	3.65 $\pm$ 0.64	未收集	5.70 $\pm$ 0.71

實例 93：化合物 62 對腎臟缺血-再灌注損傷模型中對舒緩腎功能不全之效果

此實例中，證明化合物62預防或逆轉因腎臟缺血-再灌注(I/R)損傷所引起之損壞之能力。使用單一腎單夾具(即1K1C) I/R模型。

大鼠個別飼養於改正的籠中其配備有升高的金屬網底部以使排泄物與尿液分開。試驗前，所有動物禁止進食及飲水隔夜。試驗當天早上，正常食鹽水(即0.9%氯化鈉)經口灌食50毫克/公斤投藥(Lipschitz, W.L. Hadidian, Z. & Kerpcar, A.:利尿之生物分析, J. Pharmacol. Exp. Ther., 79:97-110, 1943)。在數個時間點(攝取流體後1及/或5小時)自動物收集血液及尿液樣品，離心並保持在4°C直至進行反應腎功能之因素分析。藉品質臨床實驗室公司(Mountain View, CA)測定鈉及肌酐量。藉離子選擇性電極(標準程序)測定鈉濃度。藉如所述之鹼苦味酸化(Jaffe)之反應測定肌酐量(Liobat-Estelles, M., Sevillano-Cabeja, A. & Campines-Falco, P.:使用Jaffe反應測定肌酐之動力學化學計量研究, Part I:反應動力學; 分析結論。Analyst, 11:597-602, 1989)。使用程式： $=U_{Na} \times P_{cr} / P_{Na} \times U_{cr}$ (其中 $U_{Na}$ 為尿液中鈉濃度； $P_{cr}$ 為肌酐血漿濃度； $P_{Na}$ 為鈉之尿液濃度；及 $U_{cr}$ 為尿液中肌酐濃度)計算鈉之分段分泌( $FE_{Na+}$ )，為腎離子處理之參數。

獲得計算 $FE_{Na+}$ 基準量之數據後(表16)，大鼠以戊巴比妥(65毫克/公斤i.p.)麻醉。以安全刮鬚刀刮除下腹區域並以巴比酮碘溶液殺菌。自中線切開且露出右腎。右腎蒂及右尿道均以4-0縫線接合兩次並在接合間切開。右腎接著摘除。



7天後，又剝奪食物-水隔夜後，該等大鼠隨機分為3組並口服投予化合物62(50毫克/公斤，體積1毫升/公斤,p.o.)或其載體(即96%之0.5%CMC及4%之20% Tween 80，體積1毫升/公斤,p.o.)1小時，隨後產生腎臟缺血。使用槲皮黃素(30毫克/公斤,i.p.)投予2小時進行正對照組後，產生缺血(Kahraman, A., Erkasap, N., Serteser, M. & Koken, T.: 槲皮黃素對大鼠中腎缺血/再灌注損傷之保護效果。J. Nephrol., 16:219-224, 2003)。接著動物經麻醉且打開其下腹腔後露出其左腎。對左腎蒂施加非外傷性血管夾住(缺血期)，其45分鐘後釋放(再灌注期)。接著進行Lipschitz試驗以測量離子處理能力。血管夾釋出後立即以50毫克/公斤口服投予正常食鹽水。再灌注60-及300-分鐘後，獲得血漿及尿液樣品。

與載體處理組相較，再灌注5-小時後急性投予化合物62明顯增進 $FE_{Na+}$ 且此組(即化合物62-處理之1K1C大鼠)之量明顯高於1K1C模型前相同動物所獲得之量(表17)。化合物62之效果類似於槲皮黃素，但略小於後者。數據以平均值 $\pm$  SEM表示。數據藉雙向重複測量ANOVA接著進行Fishers *post-hoc*試驗處理。機率值 $p < 0.05$ 被視為統計學上有意義。

表16：化合物62對大鼠手術前之 $FE_{Na+}$ 量缺乏效果

組別	$FE_{Na+}(\%)$
載體	$1.49 \pm 0.10$
化合物62	$1.71 \pm 0.36$
槲皮黃素	$1.60 \pm 0.15$

表17：化合物62對腎臟缺血後大鼠之 $FE_{Na+}$ 量之效果

組別	1-小時缺血後	5-小時缺血後
----	---------	---------

	FE <sub>Na+</sub> (%)	FE <sub>Na+</sub> (%)
載體	0.30±0.10	1.20±0.22
化合物 62	0.52±0.29	2.52±0.5
槲皮黃素	0.54±0.02*	5.23±4.43

#### 實例 94：化合物對大鼠中風舒緩損傷之效果

此實例中，證明本發明化合物減少體內中風模型之梗塞體積之能力。使用局部缺血、暫時中腦動脈阻塞(tMCAO)之大鼠模型。MCA阻塞藉由Bederson等人所述(大鼠中腦動脈阻塞：模型評估及神經學發展檢視。Stroke卷17(3)(1986)pp.472-476)之管腔內單絲技術誘發。雄性史帕谷-達利大鼠(270-300克)以2.5%異氟烷麻醉。此等程序期間，中心體溫度以連接至直腸溫度計及溫度控制器之加熱墊維持在37°C左右。動物頸部予以刮毛且施以貝他啉(betadine)及醇。恰在下額骨下方解剖，向尾部延伸約1-2公分。進行硬切開暴露出氣管且縮回肌肉以找出右頸動脈。類似地，外部共通頸動脈(ECA)之分歧處及內部共通頸動脈(ICA)經露出。在ECA周圍嘴側放置絲縫線，接著靠近第一次縫線施加第二次縫線。兩次縫線接著緊密密合且動脈在該縫線間。假操作的動物未接受進一步手術。此解剖經縫合並使其如下述般復原後，回到其飼養籠中。

動物經歷120分鐘MCAO時，ECA鄰近部分之縫線向尾端拉開因而ECA及ICA在分歧處形成直線。在恰高於該分歧處在ECA上放置另一暫時綁線以此該單絲定位。通過該共同頸動脈(CCA)及ICA之血流使用曲面之血管夾暫時止住。使用虹膜切除術剪刀在高於該暫時綁線且恰低於該外部頸動

脈之殘物上之永久綁線處開一小孔。經燒灼預處理至使該綁線燃燒之3-0單絲耐綸縫線放置入該ECA通過該暫時綁線之殘物上，其接著略為綁緊以避免血液流失。血管夾接著釋放且縫線推進ICA之管腔內。在CCA/ECA/ICA分歧處之暫時夾具經移開且單絲上推至該ICA直至遭遇到適當抗性。此時，假定MCAO且單絲留在此位置供持續缺血損傷(120分鐘)。藉由使縫線綁緊於ECA並切除鬆散端而將該縫線保留在該處。整個區域以食鹽水次激且使用手術壓板閉合切口。

阻塞期結束時，使動物置於異氟烷下麻醉，移開手術板且取出頸動脈單絲。在ECA上之暫時縫線永久接合以避免血液流失。建立起回流回至ICA，該區域以食鹽水次激且動物被切開處以Ethilon 5號或同等物閉合。MCAO後兩天，殺死大鼠且使用四唑啉鎘(TTC)對2 mm厚切片著色評估腦損傷程度，該切片係使用標準方法製備；接著進行電腦顯影分析以定量梗塞體積(即死亡細胞之區域)。使用Wilcoxon評分總合試驗(如先前所述依循變數單向分析)比較特定化合物處理組及載體處理對照組。

進行三個研究。所有研究使用前述2小時tMCAO模型且阻塞前各依循相同投藥療程，因而每天兩次(BID)每12小時投予藥物，執行48小時，且在阻塞後48小時殺死動物。動物總計接受8次藥物投藥且在第5次投藥後1小時進行MACO。

第一研究比較化合物62(50毫克/公斤)、化合物63(50毫克/公斤)及化合物20(50毫克/公斤)與載體處理對照組之比

較。阻塞前15分鐘經腹膜內(i.p.)投予苯基-N-丁基-硝酮(PBN, 100毫克/公斤)一次, 接著每天兩次(BID)每12小時投予直至48小時時殺死, 使用其作為正對照組。各實驗組中約有15隻大鼠。圖4中, 數據以對各組代表中值之棒狀作圖。自統計學分析結果顯示對有些化合物之統計學上有意義效果: 化合物62處理組與載體比較( $p=0.01$ ); 化合物63處理組與載體比較,  $p=0.05$ ; 化合物20處理組與載體比較,  $p=0.54$ ; 及PBN處理組與載體比較,  $p=0.28$ 。

第二研究尋求化合物62處理對梗塞體積之劑量反應關聯。此實驗中使用三種劑量: 3、10及30毫克/公斤經口灌食投藥每日兩次(BID), 自MCAO前48小時開始, 且持續至研究結束, MCAO後48小時。圖5中, 數據以代表各組之中值之棒狀作圖。自統計學分析結果顯示對化合物62有統計學上有意義效果: 對30毫克/公斤投藥組與載體比較 $p=0.03$ 。

第三研究尋求化合物63處理對梗塞體積之劑量反應關聯。此實驗中使用化合物63三種劑量: 15、50及100毫克/公斤經口灌食投藥每日兩次(BID), 自MCAO前48小時開始, 且持續至研究結束: MCAO後48小時。使用4-羥基-天普(TEMPO)(100毫克/公斤)作為正對照組並使用相同投藥療程投予。圖6中, 數據以代表各組之中值之棒狀作圖。自統計學分析結果顯示對化合物63(50毫克/公斤)之可能效果: 對50毫克/公斤投藥組與載體比較 $p=0.07$ 。

本說明書中所有公報、專利及專利申請案均以其個別公報或專利申請案特定指出或個別顯示併入參考之方式併入

本文供參考。雖然前述發明以藉說明及實例以更易了解目的之方式詳述說明，但因了解在閱讀本發明之教示後對熟知本技藝者應易於了解在不脫離本發明申請專利範圍之精神或範圍內可作某種改變及修飾。所有此等改變及修飾均包含於本發明。

### 【圖式簡單說明】

圖1提供由化合物62於大鼠中之機械過度痛感之逆轉作用；

圖2提供由化合物62於大鼠中之異痛感之逆轉作用；

圖3提供化合物62於大鼠中之抗異痛感之效果；

圖4提供以化合物62、20及63對動物治療之48小時時之總梗塞體積；

圖5提供以化合物62對動物治療之48小時時之總梗塞體積；及

圖6提供以化合物63對動物治療之48小時時之總梗塞體積。

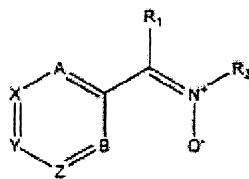
## 五、中文發明摘要：

本發明提供芳基硝酮類，包括彼等之組合物，及使用彼等治療或預防氧化性、缺血性、缺血/再灌注相關病況及趨化因子調控之病況之方法。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式(1)之化合物，



(1)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B之至少一個為C- $R^3$ 且另一個係選自C- $R^3$ 及N；

至少一個 $R^3$ 為 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 或四唑，且任一其他之 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2R^5$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

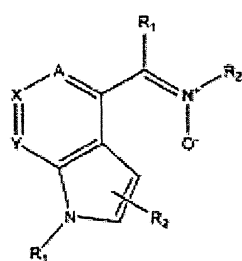
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、鹼基、經取代之鹼基、鹼基胺基、經取代之鹼基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺鹼基、經取代之胺基磺鹼基、芳基磺鹼基、經取代之芳基磺鹼

基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

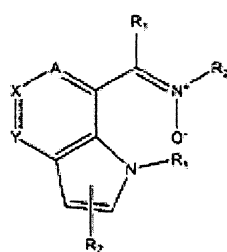
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基；

其中該化合物不為 $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-第三丁基硝酮、 $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-苯基硝酮、 $\alpha$ -2-羧基-苯基-N-3,4-二甲基-苯基硝酮或 $\alpha$ -2-羧基-3,4-二甲氧基-苯基-N-甲基硝酮。

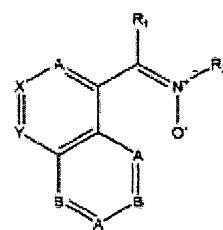
## 2. 一種式(2)、(3)或(4)之化合物，



(2)



(3)



(4)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；



A及B獨立選自C-R<sup>3</sup>及N；

各R<sup>3</sup>獨立選自R<sup>4</sup>、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>及四唑；

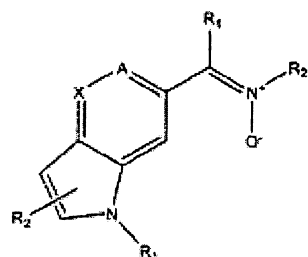
X、Y及Z各獨立選自C-R<sup>4</sup>及N；

各R<sup>4</sup>獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、鹽基、經取代之鹽基、鹽基胺基、經取代之鹽基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺鹽基、經取代之胺基磺鹽基、芳基磺鹽基、經取代之芳基磺鹽基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷鹽基、經取代之二羥基磷鹽基、胺基羥基磷鹽基、經取代之胺基羥基磷鹽基、疊氮基、羧基、胺基甲鹽基、經取代之胺基甲鹽基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

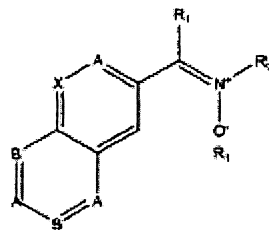
R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基；

其中相鄰於硝酮基之A為SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>或四唑。

## 3. 一種式(5)或(6)之化合物，



(5)



(6)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B獨立選自C- $R^3$ 及N；

各 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、鹼基、經取代之鹼基、鹼基胺基、經取代之鹼基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺鹼基、經取代之胺基磺鹼基、芳基磺鹼基、經取代之芳基磺鹼

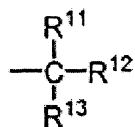
基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷鹽基、經取代之二羥基磷鹽基、胺基羥基磷鹽基、經取代之胺基羥基磷鹽基、疊氮基、羧基、胺基甲鹽基、經取代之胺基甲鹽基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自 $NR^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基；

其中相鄰於硝酮基之A為 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 或四唑。

4. 如請求項1-3中任一項之化合物，各 $R^4$ 係選自H、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。
5. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中相鄰於硝酮之至少一個A或B為C- $SO_2R^5$ 。
6. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中相鄰於硝酮之至少一個A或B為C- $CO_2R^5$ 。
7. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中相鄰於硝酮之至少一個A或B為C- $CO_2H$ 。
8. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中相鄰於硝酮之至少一個A或B為C- $CONR^5R^6$ 。
9. 如請求項1-3中任一項之化合物，其中相鄰於硝酮之至少一個A或B為C-四唑。

10. 如請求項1-9中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>為：



其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立選自氫、低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。

11. 如請求項10之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為烷基或經取代烷基。

12. 如請求項10之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為未取代烷基。

13. 如請求項10之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為未取代之低碳烷基。

14. 如請求項10之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>之一為甲基。

15. 如請求項10之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>之二者為甲基。

16. 如請求項10之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>各為甲基。

17. 一種醫藥組合物，包括如請求項1-3中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑。

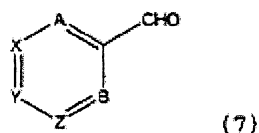
18. 一種如請求項17之組合物之單位劑型，包括約10、25、50、100、500、1000、2000或2500毫克之該化合物。

19. 一種治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項1-3中任一項之化合物之步驟。

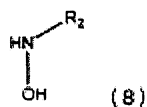
20. 一種治療或預防受趨化因子調控之病況之方法，包括對

需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項1-3中任一項之化合物之步驟。

21. 如請求項19之方法，其中該個體為哺乳類。
22. 如請求項19之方法，其中該個體為人類。
23. 如請求項19之方法，其中該化合物係經口投藥。
24. 一種用於對需要之個體治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之套組，包括有效量之醫藥組合物，該組合物包括如請求項1-3中任一項之化合物；及附有使用該組合物以治療或預防該病況之指示之標籤或標記。
25. 一種製造如請求項1之芳基硝酮之方法，包括使式(7)之醛：

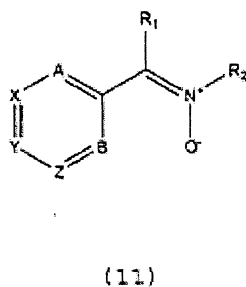


與式(8)之羥基胺反應：



獲得式(1)之芳基硝酮之步驟。

26. 一種式(11)之化合物，



或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B之至少一個為C- $R^3$ 且另一個係選自C- $R^3$ 及N；

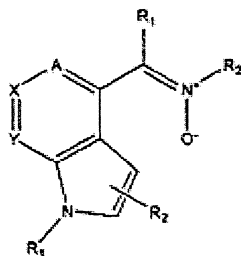
至少一個 $R^3$ 為 $SO_2NR^5R^6$ ，且其他 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

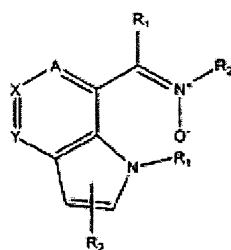
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自 $NR^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

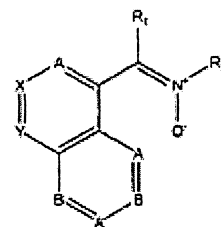
27. 一種式(12)、(13)或(14)之化合物，



(12)



(13)



(14)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

A及B獨立選自C- $R^3$ 及N；

各 $R^3$ 獨立選自 $R^4$ 、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

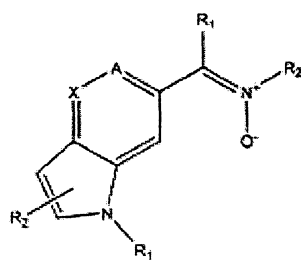
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砷、經取代之亞砷、砷、

經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、  
 經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯  
 基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷  
 醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮  
 基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰  
 基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜  
 烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基  
 氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、  
 雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

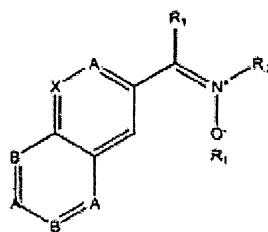
$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基  
 或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選  
 自 $NR^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基；

其中相鄰於硝酮基之A為 $C-SO_2NR^5R^6$ 。

28. 一種式(15)或(16)之化合物，



(15)



(16)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、  
 雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；



A及B獨立選自C-R<sup>3</sup>及N；

各R<sup>3</sup>獨立選自R<sup>4</sup>、H、低碳烷基、烯基、烷基、鹵素、芳基、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、CO<sub>2</sub>H、CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>及四唑；

X、Y及Z各獨立選自C-R<sup>4</sup>及N；

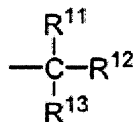
各R<sup>4</sup>獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砷、經取代之亞砷、砷、經取代之砷、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基；

其中相鄰於硝酮基之A為C-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

29. 如請求項26-28中任一項之化合物，其中 $R^4$ 係選自H、低碳烷基、烷基、烯基、鹵素、芳基、芳基氧基、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CO_2H$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑。

30. 如請求項26-29中任一項之化合物，其中 $R^2$ 為：



其中各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立選自氫、低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。

31. 如請求項30之化合物，其中各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立為烷基或經取代烷基。

32. 如請求項30之化合物，其中各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立為未取代烷基。

33. 如請求項30之化合物，其中各 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 獨立為未取代之低碳烷基。

34. 如請求項30之化合物，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 之一為甲基。

35. 如請求項30之化合物，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 之二者為甲基。

36. 如請求項30之化合物，其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 及 $R^{13}$ 各為甲基。

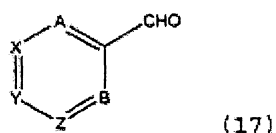
37. 一種醫藥組合物，包括如請求項26-28中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑。

38. 一種如請求項37之組合物之單位劑型，包括約10、25、50、100、500、1000、2000或2500毫克之該化合物。

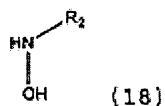
39. 一種治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求

項26-28中任一項之化合物之步驟。

40. 一種治療或預防受趨化因子調控之病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項26-28中任一項之化合物之步驟。
41. 如請求項39之方法，其中該個體為哺乳類。
42. 如請求項39之方法，其中該個體為人類。
43. 如請求項39之方法，其中該化合物係經口投藥。
44. 一種用於對需要之個體治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之套組，包括有效量之醫藥組合物，該組合物包括如請求項26-28中任一項之化合物；及附有使用該組合物以治療或預防該病況之指示之標籤或標記。
45. 一種製造如請求項26之芳基硝酮之方法，包括使式(17)之醛：

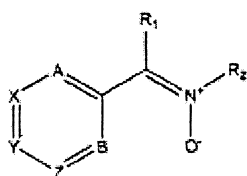


與式(18)之羥基胺反應：



獲得式(11)之芳基硝酮之步驟。

46. 一種式(21)之化合物，



或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

Y為C- $R^9$ 且 $R^9$ 係選自 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

A、B、X及Z各獨立選自C- $R^4$ 及N；

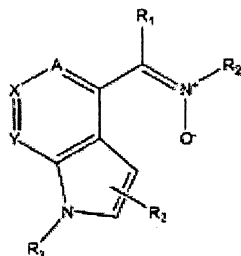
各 $R^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、鹼基、經取代之鹼基、鹼基胺基、經取代之鹼基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺鹼基、經取代之胺基磺鹼基、芳基磺鹼基、經取代之芳基磺鹼基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷鹼基、經取代之二羥基磷鹼基、胺基羥基磷鹼基、經取代之胺基羥基磷鹼基、疊氮基、羧基、胺基甲鹼基、經取代之胺基甲鹼基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基

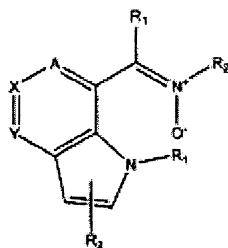
或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自 $\text{NR}^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基，

其中該化合物不為化合物401-426。

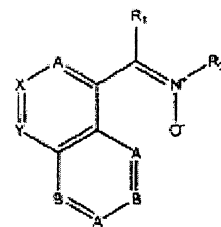
47. 一種式(22)、(23)或(24)之化合物，



(22)



(23)



(24)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$\text{R}^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$\text{R}^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

Y為 $\text{C}-\text{R}^9$ 且 $\text{R}^9$ 係選自 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{CONR}^5\text{R}^6$ 及四唑；

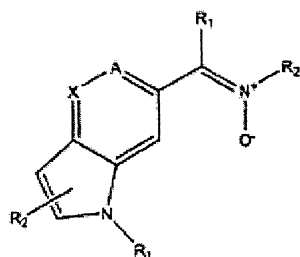
A、B、X及Z各獨立選自 $\text{C}-\text{R}^4$ 及N；

各 $\text{R}^4$ 獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞砷、經取代之亞砷、砷、經取代之砷、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、

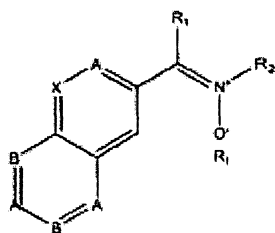
經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

$R^5$ 及 $R^6$ 各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自 $NR^1$ 、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

48. 一種式(25)或(26)之化合物，



(25)



(26)

或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物，其中：

$R^1$ 係選自H、低碳烷基及烷基；

$R^2$ 係選自低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基；

Y為C- $R^9$ 且 $R^9$ 係選自 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^5$ 、 $CO_2R^5$ 、 $CONR^5R^6$ 及四唑；

A、B、X及Z各獨立選自C-R<sup>4</sup>及N；

各R<sup>4</sup>獨立選自氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、醯基胺基、經取代之醯基胺基、烷基胺基、經取代之烷基胺基、烷硫基、經取代之烷硫基、烷氧基、經取代之烷氧基、烷氧羰基、經取代之烷氧羰基、烷基芳基胺基、經取代之烷基芳基胺基、芳基烷基氧基、經取代之芳基烷基氧基、胺基、芳基、經取代之芳基、芳基烷基、經取代之芳基烷基、亞碲、經取代之亞碲、碲、經取代之碲、硫烷基、經取代之硫烷基、胺基磺醯基、經取代之胺基磺醯基、芳基磺醯基、經取代之芳基磺醯基、硫酸、硫酸酯、二羥基磷醯基、經取代之二羥基磷醯基、胺基羥基磷醯基、經取代之胺基羥基磷醯基、疊氮基、羧基、胺基甲醯基、經取代之胺基甲醯基、羧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、二烷基胺基、經取代之二烷基胺基、鹵基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜烷基、經取代之雜烷基、羥基、硝基或硫基；及

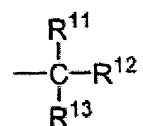
R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各獨立選自H、低碳烷基、烷基、芳基及雜芳基或聯合在一起形成含4至8個原子且具有零、一或多個選自NR<sup>1</sup>、O及S之雜原子之飽和或不飽和環雜烷基。

49. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。
50. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>。
51. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>。
52. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-CO<sub>2</sub>H。

53. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>。

54. 如請求項46-48中任一項之化合物，其中Y為C-四唑。

55. 如請求項46-54中任一項之化合物，其中R<sup>2</sup>為：



其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立選自氫、低碳烷基、烷基、芳基、芳基烷基、環烷基、雜芳基、雜芳基烷基及環雜烷基。

56. 如請求項55之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為烷基或經取代烷基。

57. 如請求項55之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為未取代烷基。

58. 如請求項55之化合物，其中各R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>獨立為未取代之低碳烷基。

59. 如請求項55之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>之一為甲基。

60. 如請求項55之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>之二者為甲基。

61. 如請求項55之化合物，其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>及R<sup>13</sup>各為甲基。

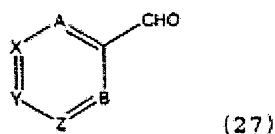
62. 一種醫藥組合物，包括如請求項46-48中任一項之化合物及醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑。

63. 一種如請求項62之組合物之單位劑型，包括約10、25、50、100、500、1000、2000或2500毫克之該化合物。

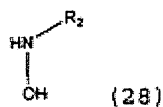
64. 一種治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項46-48中任一項之化合物之步驟。



65. 一種治療或預防受趨化因子調控之病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項46-48中任一項之化合物之步驟。
66. 如請求項64之方法，其中該個體為哺乳類。
67. 如請求項64之方法，其中該個體為人類。
68. 如請求項64之方法，其中該化合物係經口投藥。
69. 一種用於對需要之個體治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之套組，包括有效量之醫藥組合物，該組合物包括如請求項46-48中任一項之化合物；及附有使用該組合物以治療或預防該病況之指示之標籤或標記。
70. 一種製造如請求項46之芳基硝酮之方法，包括使式(27)之醛：



與式(28)之羥基胺反應：



獲得式(21)之芳基硝酮之步驟。

71. 一種化合物，係選自化合物1-81或其醫藥可接受性鹽或溶劑化物。
72. 一種醫藥組合物，包括如請求項71之化合物及醫藥可接受性載劑、賦形劑或稀釋劑。
73. 一種如請求項72之組合物之單位劑型，包括約10、25、

50、100、500、1000、2000或2500毫克之該化合物。

74. 一種治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項71之化合物之步驟。

75. 一種治療或預防受趨化因子調控之病況之方法，包括對需此治療或預防之個體投予有效量之如請求項71之化合物之步驟。

76. 如請求項74之方法，其中該個體為哺乳類。

77. 如請求項74之方法，其中該個體為人類。

78. 如請求項74之方法，其中該化合物係經口投藥。

79. 一種用於對需要之個體治療或預防缺血性或缺血性/再灌注相關病況或趨化因子調控之病況之套組，包括有效量之醫藥組合物，該組合物包括如請求項71之化合物；及附有使用該組合物以治療或預防該病況之指示之標籤或標記。

## 十一、圖式：

藉化合物62於大鼠中逆轉機械高度痛感

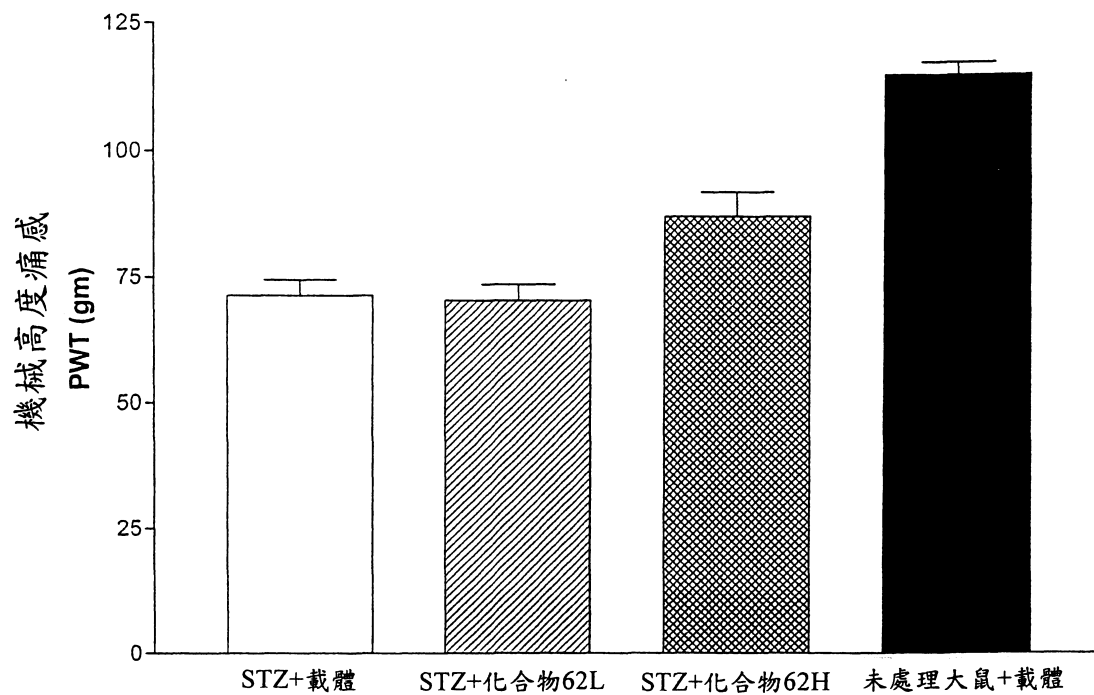


圖 1

藉化合物62於大鼠中逆轉異痛感

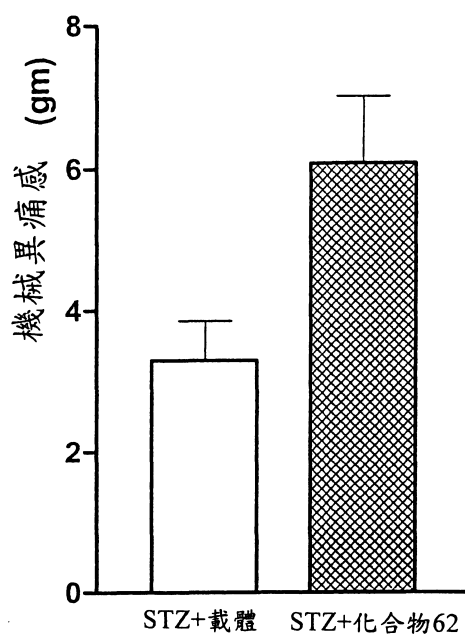


圖 2

化合物62於大鼠中抗-異痛感效果

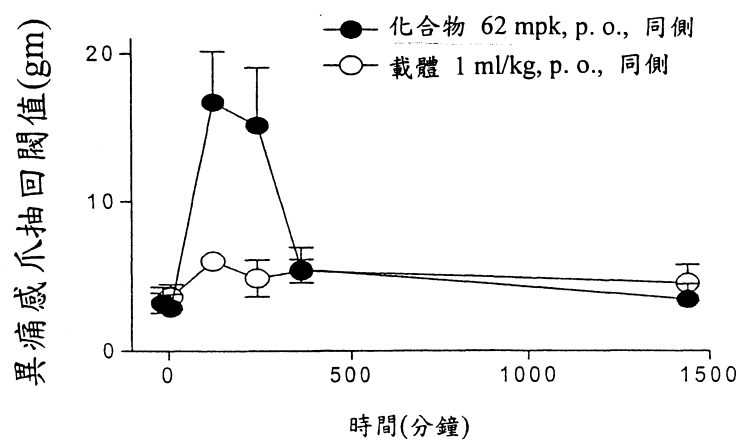


圖 3

對以試驗化合物在50毫克/公斤 BID治療之  
各動物MCAO後48小時之梗塞總體積

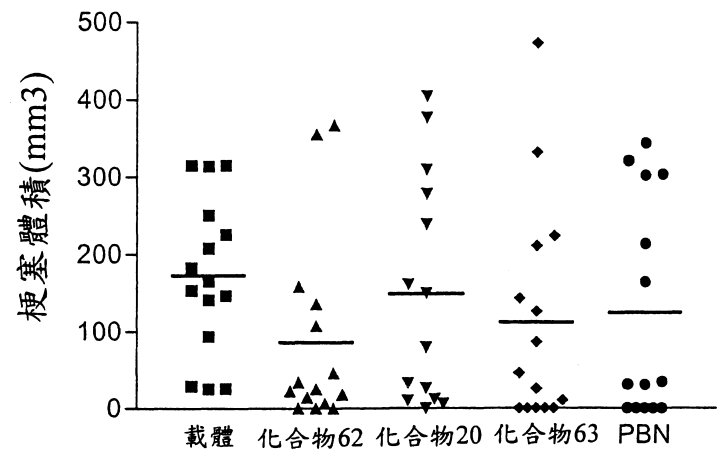


圖 4

對以3, 10或30毫克/公斤化合物62 BID治療之  
各動物MCAO後48小時之梗塞總體積

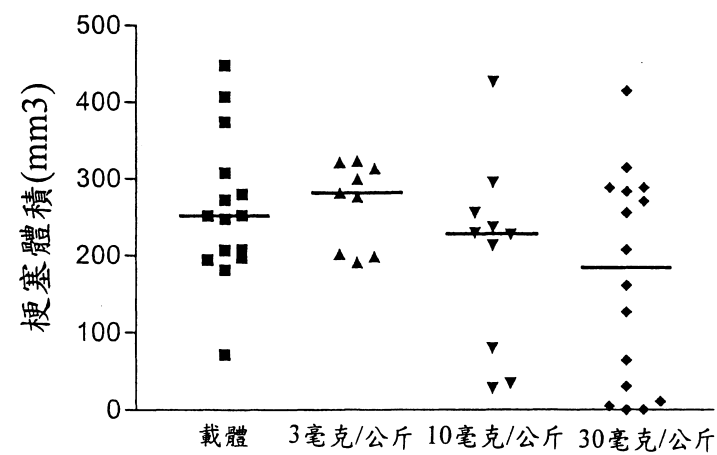


圖 5

對以15, 50或100毫克/公斤化合物63 BID治療之  
各動物MCAO後48小時之梗塞總體積

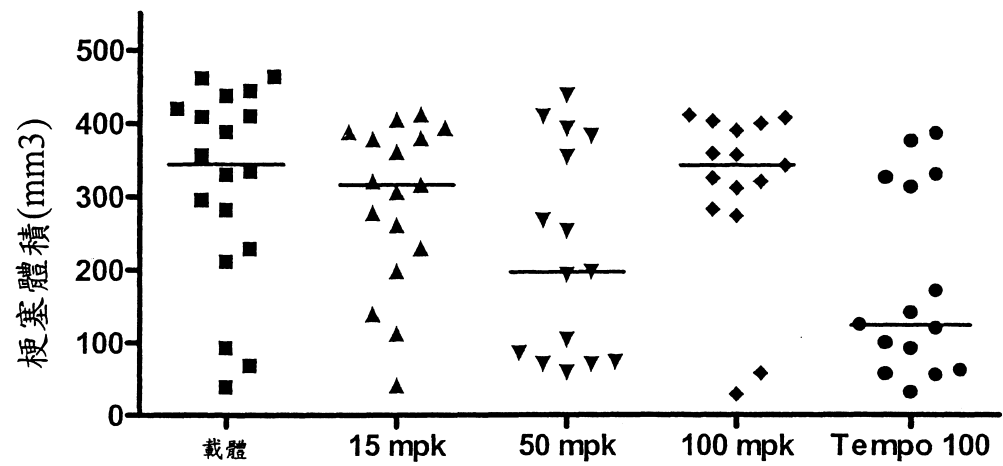


圖 6

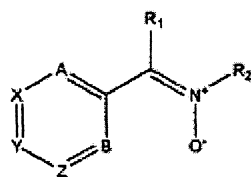
## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(1)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)