

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97108189

※申請日期：97.3.7

※IPC 分類：

A61K³¹/4439 (2006.01)

007D⁴⁰¹/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

PPAR 活性化合物

PPAR ACTIVE COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商普雷辛肯公司

PLEXXIKON, INC.

代表人：(中文/英文)

丹 R 亞堤斯

ARTIS, DEAN R.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州伯克萊市波麗瓦大道 91 號 A 室

91 BOLIVAR DRIVE, SUITE A, BERKLEY, CA 94710, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 林 傑克

LIN, JACK

2. 李 稟宏

LEE, BYUNGHUN

3. 徐 生華

SHI, SHENGHUA

4. 張 喬

ZHANG, CHAO

5. 丹 R 亞堤斯

ARTIS, DEAN R.

6. 普拉哈 N 伊布拉辛

IBRAHIM, PRABHAN.

7. 王 蕤如

WANG, WEIRU

8. 羅貝卡 L 茲克曼

ZUCKERMAN, REBECCA L.

國 籍：(中文/英文)

1-3.均 美國 U.S.A.

4. 中華人民共和國 P.R.C.

5-6.均 美國 U.S.A.

7. 中華人民共和國 P.R.C.

8. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 03 月 08 日；60/893,871

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經確認為過氧化物酶體增生物活化受體之核受體族群成員之調劑劑領域。

本申請案主張關於2007年3月8日提出申請，標題為"PPAR活化化合物"之美國臨時申請案第60/893,871號之優先權，其係以全文且針對所有目的，以引用方式併入本文。

【先前技術】

提供下文說明，僅僅為幫助讀者瞭解。所引用之參考資料或所提供之資訊均未被承認為本發明之先前技藝。於本文中引用之各參考資料係以其全文併入供參考，達猶如各參考資料係個別地顯示欲以其全文被併入供參考一般之相同程度。

過氧化物酶體增生物活化受體(PPAR)係構成核受體超族群中之亞族群。被個別基因編碼之三種異構重組物，至今已被確認為：PPAR γ 、PPAR α 及PPAR δ 。

有兩種在蛋白質層次下表現於老鼠與人類中之PPAR γ 異構重組物， $\gamma 1$ 與 $\gamma 2$ 。其差異僅在於後者具有30個其他胺基酸在其N末端處，此係由於在相同基因內之差別啟動子使用與後續替代RNA處理所致。PPAR $\gamma 2$ 主要係被表現於脂肪組織中，然而PPAR $\gamma 1$ 係被表現於寬廣範圍之組織中。

老鼠PPAR α 為欲被無性繁殖之此核受體亞組之第一個成員；此後其已被無性繁殖自人類。PPAR α 係被表現於許多代謝活性組織中，包括肝臟、腎臟、心臟、骨骼肌及褐色

脂肪。其亦存在於單細胞、血管內皮及血管平滑肌細胞中。PPAR α 之活化作用會在齧齒動物中引致肝過氧化物酶體增生、肝腫大及肝癌形成。此等毒性作用並未被發現於人類中，惟相同化合物會使PPAR α 橫越物種活化。

人類PPAR δ 係於1990年代早期被無性繁殖，且接著自齧齒動物無性繁殖。PPAR δ 係被表現於廣範圍之組織與細胞中；其中最高程度之表現係被發現於消化道、心臟、腎臟、肝臟、脂肪及腦部中。

PPAR為配位體依賴性轉錄因子，其係藉由結合至經調節基因之增強子位置上之專一過氧化物酶體增生物回應構件(PPRE)，而調節標的基因表現。PPAR具有由官能性功能部位所組成之模組結構，該功能部位包括DNA結合功能部位(DBD)與配位體結合功能部位(LBD)。DBD係專一性地結合PPRE，在PPAR-回應基因之調節區域中。位於受體之C-末端一半處之DBD，係含有配位體依賴性活化作用功能部位，AF-2。各受體係結合至其PPRE，作為與類視色素X受體(RXR)之異種二聚體。於結合催動劑時，PPAR之構形係被變更與安定化，以致產生結合裂口，構成AF-2功能部位之一部份，且發生轉錄共活化劑之添補。共活化劑會增大核受體引發轉錄過程之能力。在PPRE上催動劑所引致PPAR-共活化劑交互作用之結果，係為基因轉錄上之增加。基因表現藉由PPAR之向下調節係顯示會經過間接機制發生(Bergen等人, *Diabetes Tech. & Ther.*, 2002, 4: 163-174)。

PPAR (PPAR α)之第一次無性繁殖係發生在搜尋齧齒動物

肝過氧化物酶體增生劑之分子標的之過程中。自當時起，許多脂肪酸類及其衍生物，包括多種類花生酸與前列腺素，已被証實係充作PPAR之配位體。因此，此等受體可在感測營養物含量與調制其新陳代謝作用上扮演一項中樞角色。此外，PPAR為已被使用於成功治療糖尿病與脂血症障礙中之經選擇合成化合物種類之主要標的。因此，瞭解此等受體之分子與生理學特徵，對用以治療代謝病症之藥物之發展與利用已變成極端地重要。

Kota等人，*藥理學研究*, 2005, **51**: 85-94 係提供涉及PPAR之生物機制之回顧，其包括使用PPAR調制劑以治療多種症狀之可能性之討論，包括慢性炎性病症，譬如動脈粥瘤硬化、關節炎及炎性腸徵候簇，與血管生成有關聯之視網膜病症、增加之生育力及神經變性疾病。

Yousef等人，*生物醫學與生物技術之期刊*, 2004(3): 156-166 係討論PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 催動劑之消炎作用，指出PPAR催動劑可在治療神經元疾病中具有一項角色，譬如阿耳滋海默氏病，與自身免疫疾病，譬如炎性腸疾病與多發性硬化。PPAR催動劑在治療阿耳滋海默氏病上之潛在角色已被描述於Combs等人，*神經科學期刊* 2000, **20**(2): 558 中，且關於PPAR催動劑在巴金森氏病中之此種角色係被討論於Breidert等人，*神經化學期刊*, 2002, **82**: 615 中。PPAR催動劑在治療阿耳滋海默氏病中之可能相關功能，其係為調節APP-處理酵素BACE之可能相關功能，已被討論於Sastre等人，*神經科學期刊*, 2003, **23**(30): 9796 中。此等研究係共同地顯示

PPAR 催動劑可在治療多種神經變性疾病中藉由經過互補機制發生作用而提供利益。

PPAR 催動劑之消炎作用之討論亦可在 Feinstein, 現代藥物發現：治療策略, 2004, 1(1): 29-34 中取得，關於多發性硬化與阿耳滋海默氏病；Patel 等人，免疫學期刊, 2003, 170: 2663-2669，關於慢性阻塞肺病與氣喘 (COPD)；Lovett-Racke 等人，免疫學期刊, 2004, 172: 5790-5798，關於自身免疫疾病；Malhotra 等人，在藥療法上之專家意見, 2005, 6(9): 1455-1461，關於牛皮癬；及 Storer 等人，神經免疫學期刊, 2005, 161: 113-122，關於多發性硬化。

已被發現之關於 PPAR 之此種廣範圍角色，指出 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 可在涉及血管分佈之廣範圍事件中扮演一項角色，包括動脈粥瘤硬化斑形成與安定性、血栓形成、血管張力、血管生成、癌症、懷孕、肺病、自身免疫疾病及神經病症。

其中對 PPAR 所確認之合成配位體為噻唑啉二酮 (TZD)。此等化合物最初係在動物藥理學研究中，以其胰島素敏化作用為基礎而被發展出來。接著，已發現 TZD 會引致脂肪細胞分化，且增加脂肪細胞基因之表現，包括脂肪細胞脂肪酸結合蛋白質 aP2。已獨立地發現 PPAR γ 會與控制其脂肪細胞-專一表現之 aP2 基因之調節構件交互作用。以此等初期觀察為基礎進行實驗，其係測定出 TZD 為 PPAR γ 配位體與催動劑，且証實其活體外 PPAR γ 活性與其活體內胰島素敏化作用間之明確關聯性 (Bergen 等人，同前文出處)。

數種 TZD，包括卓葛塔宗 (troglitazone)、若西葛塔宗 (rosiglitazone) 及皮歐葛塔宗 (pioglitazone)，在患有第 2 型糖尿病與減弱葡萄糖容許度之人類中具有胰島素敏化與抗糖尿病活性。發葛利塔札 (farglitazar) 為一種極有效非 TZD PPAR- γ -選擇性催動劑，其最近被証實在人類中具有抗糖尿病以及脂質變更功效。除了此等有效 PPAR γ 配位體以外，非類固醇消炎藥物 (NSAID) 之子集，包括吲哚美薩辛 (indomethacin)、菲諾丙吩 (fenoprofen) 及異丁苯丙酸 (ibuprofen)，已顯示弱 PPAR γ 與 PPAR α 活性 (Bergen 等人，同前文出處)。

纖維酸酯，其為已被証實可用於治療血三酸甘油酯過多之兩性羧酸類，係為 PPAR α 配位體。此化合物種類之原型成員，氯苯丁酯 (clofibrate)，係在 PPAR 確認之前發展出來，使用齧齒動物中之活體內檢測，以評估降低脂質功效 (Bergen 等人，同前文出處)。

Fu 等人, *Nature*, 2003, **425**: 9093 係証實 PPAR α 結合化合物，油基乙醇鹽胺，會在老鼠中產生飽足，且降低體重增加。

氯苯丁酯 (clofibrate) 與非諾纖維酸酯 (fenofibrate) 已被証實會活化 PPAR α ，具有 10 倍選擇性勝過 PPAR γ 。苯雜纖維酸酯 (bezafibrate) 係充作泛催動劑，其係對全部三種 PPAR 異構重組物顯示類似功效。Wy-14643，氯苯丁酯之 2-芳基硫基醋酸類似物，為有效老鼠 PPAR α 催動劑以及弱 PPAR γ 催動劑。在人類中，所有纖維酸酯必須在高劑量 (200 - 1,200 毫克/天) 下使用，以達成有效降低脂質活性。

TZD 與非 TZD 亦已被確認為雙 PPAR γ/α 催動劑。由於額外

PPAR α 催動劑活性，故此種化合物在糖尿病與脂質病症之動物模式中，除了抗血糖過多活性以外，係具有有效脂質變更功效。KRP-297 為 TZD 雙 PPAR γ/α 催動劑之一個實例 (Fajas, *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**: 18779-18789)；再者，DRF-2725 與 AZ-242 為非 TZD 雙 PPAR γ/α 催動劑 (Lohray 等人, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**: 2675-2678；Cronet 等人, *Structure* (Camb.), 2001, **9**: 699-706)。

為定義 PPAR δ 之生理學角色，已努力發展會以選擇性方式活化此受體之新穎化合物。在前文所述之 α -取代之羧酸類中，有效 PPAR δ 配位體 L-165041 係証實對此受體之大約 30 倍催動劑選擇性，勝過 PPAR γ ；且其對老鼠 PPAR α 為不活性 (Liebowitz 等人, 2000, *FEBS Lett.*, **473**: 333-336)。已發現此化合物會在齧齒動物中增加高密度脂蛋白含量。亦報告 GW501516 為一種有效高度地選擇性 PPAR δ 催動劑，其會在肥胖胰島素抗藥性恒河猴中，產生血清脂質參數上之有利改變 (Oliver 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, **98**: 5306-5311)。

除了上文所討論之化合物以外，對 PPAR 為活性之某些噻唑衍生物已被描述 (Cadilla 等人, Internat. Appl. PCT/US01/149320, Internat. Publ. WO 02/062774，以其全文併於本文供參考)。

一些三環狀- α -烷氧基苯基丙酸類已在 Sauerberg 等人, *J. Med. Chem.* 2002, **45**: 789-804 中被描述為雙 PPAR α/γ 催動劑。

據稱對於 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 具有相等活性之一組化合物，係被描述於 Morgensen 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, 2002, **13**: 257-260 中。

Oliver 等人係描述一種會促進逆膽固醇輸送之選擇性 PPAR δ 催動劑 (Oliver 等人, 同前文出處)。

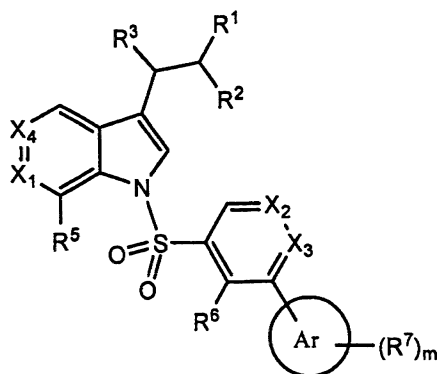
Yamamoto 等人, 美國專利 3,489,767 係描述 "1-(苯磺醯基)-吲哚基脂肪酸衍生物", 據言其具有 "抗炎、止痛及解熱作用" (第 1 欄, 第 16-19 行)。

Kato 等人, 歐洲專利申請案 94101551.3, 公報案號 0 610 793 A1 係描述在合成可作為止痛劑使用之特定四環狀嗎福啉衍生物中, 使用 3-(5-甲氧基-1-對-甲苯磺醯基吲哚-3-基)丙酸 (第 6 頁) 與 1-(2,3,6-三異丙基苯磺醯基)-吲哚-3-丙酸 (第 9 頁) 作為中間物。

【發明內容】

本發明係關於對 PPAR 為活性之化合物, 其可用於多種應用, 包括例如涉及調制至少一種 PPAR α 、PPAR δ 及 PPAR γ 之治療及/或預防方法。被包含者為具有橫越 PPAR 族群 (意即 PPAR α 、PPAR δ 及 PPAR γ) 之泛活性之化合物, 以及對單一 PPAR 或對三種 PPAR 之兩種具有顯著專一性 (至少 5-, 10-, 20-, 50- 或 100-倍較大活性) 之化合物。

於一方面, 本發明係提供如下列之式 I 化合物:



式 I

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物，
其中：

X_2 與 X_3 係獨立為 CH 或 N；

X_1 與 X_4 之一為 N 或 CR^4 ，而 X_1 與 X_4 之另一個為 N 或 CH；

Ar 為芳基或雜芳基；

R^1 係選自包括 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 及羧酸同配物；

R^2 與 R^3 各為氫，或 R^2 與 R^3 合併以形成視情況經取代之 3-7 員單環狀環烷基；

R^4 為氫、氟基、氯基、甲氧基或氟基取代之甲氧基；

R^5 為氫、氟基、氯基、 C_{1-3} 烷基或氟基取代之 C_{1-3} 烷基；

R^6 為氫、氟基、氯基、 C_{1-3} 烷基或氟基取代之 C_{1-3} 烷基；

R^7 ，在每一存在處，係獨立選自包括鹵素、視情況經取代之低碳烷基、視情況經取代之低碳烯基、視情況經取代之低碳炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(Z)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(Z)R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{13}$ 、 $-OC(Z)R^{13}$ 、 $-C(Z)OR^{11}$ 、 $-C(NH)NR^{14}R^{15}$ 、 $-NR^{11}C(Z)R^{13}$ 、 $-NR^{11}S(O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(Z)NR^{11}R^{12}$ 及 $-NR^{11}S(O)_2NR^{11}R^{12}$ ；

R^8 係選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷

基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當R⁸為低碳烷基時，於結合至OR⁸之O之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；

R⁹與R¹⁰係獨立選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7員單環狀雜芳基、3-7員單環狀環烷基及5-7員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當R⁹及/或R¹⁰為低碳烷基時，於結合至NR⁹R¹⁰之N之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；或

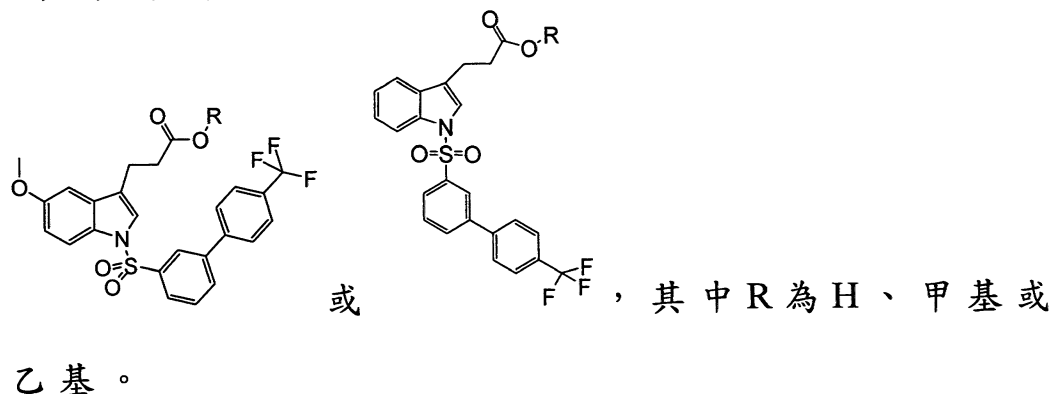
R⁹與R¹⁰和彼等所連接之氮一起形成5-7員單環狀雜環烷基或5或7員含氮單環狀雜芳基，其中單環狀雜環烷基或單環狀含氮雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、-OH、-NH₂、低碳烷基、

氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低
 碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基；
 R^{11} , R^{12} , R^{14} 及 R^{15} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、
 視情況經取代之低碳烷基，視情況經取代之 C_{3-6} 烯
 基，但是，其條件是當 R^{11} , R^{12} , R^{14} 或 R^{15} 為視情況經
 取代之 C_{3-6} 烯基時，其烯烴碳未結合至任何 OR^{11} 之 O
 或任何 NR^{11} , NR^{12} , NR^{14} 或 NR^{15} 之 N；視情況經取代之
 C_{3-6} 炔基，但是，其條件是當 R^{11} , R^{12} , R^{14} 或 R^{15} 為視
 情況經取代之 C_{3-6} 炔基時，其炔烴碳不為任何 OR^{11}
 之 O 或任何 NR^{11} , NR^{12} , NR^{14} 或 NR^{15} 之 N；視情況經取
 代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經
 取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或
 R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員視情況經
 取代之雜環烷基或 5 或 7 員視情況經取代之含氮雜芳
 基；
 R^{13} ，在每一存在處，係選自包括視情況經取代之低碳
 烷基，視情況經取代之 C_{3-6} 烯基，但是，其條件是當
 R^{13} 為視情況經取代之 C_{3-6} 烯基時，其烯烴碳未結合
 至任何 $S(O)_n R^{13}$ 之 S 或任何 $C(Z)R^{13}$ 之 C；視情況經取代之
 C_{3-6} 炔基，但是，其條件是當 R^{13} 為視情況經取代之
 C_{3-6} 炔基時，其炔烴碳未結合至任何 $S(O)_n R^{13}$ 之 S
 或任何 $C(Z)R^{13}$ 之 C；視情況經取代之環烷基、視情況
 經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況
 經取代之雜芳基；

Z 為 O 或 S；

n 為 0, 1 或 2；且

m 為 0, 1, 2, 3, 4 或 5，但是，其條件是該化合物不為



在式I化合物之一些具體實施例中， R^2 與 R^3 為氫。在一些具體實施例中， R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 與 R^3 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 與 R^3 為氫，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， R^4 與 R^5 之至少一個為氫。在一些具體實施例中， R^4 為氫。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫。在一些具體實施例中， R^4 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^4 為氫，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

唑基或異𪗇唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫， R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𪗇唑基或異𪗇唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， R^5 為氫，且 X_1 為N或 CR^4 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫，且 X_1 為N或 CR^4 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_1 為N或 CR^4 ，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_1 為N或 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𪗇唑基或異𪗇唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為N或 CR^4 ，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為N或 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𪗇唑基或異𪗇唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為N或 CR^4 ， R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𪗇唑基或異𪗇唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， R^5 為氫，且 X_4 為N或 CR^4 。在一些具體實施例中 R^2 、 R^3 及 R^5 為氫，且 X_4 為N或 CR^4 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_4 為N或 CR^4 ，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_4 為N或 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、

吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、
 𠵼唑基或異𠵼唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為
 氫， X_4 為N或 CR^4 ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些
 具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_4 為N或 CR^4 ，且Ar為苯
 基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡
 唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𠵼唑基或異𠵼唑基。
 在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_4 為N或 CR^4 ， R^1
 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，
 較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、
 異噻唑基、𠵼唑基或異𠵼唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， R^5 為氫， X_4 為CH，
 且 X_1 為 CR^4 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_4
 為CH，且 X_1 為 CR^4 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_4 為
 CH， X_1 為 CR^4 ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體
 實施例中， R^5 為氫， X_4 為CH， X_1 為 CR^4 ，且Ar為苯基，或
 單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、
 咪唑基、噻唑基、異噻唑基、𠵼唑基或異𠵼唑基。在一些
 具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_4 為CH， X_1 為 CR^4 ，且
 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， R^2 、
 R^3 及 R^5 為氫， X_4 為CH， X_1 為 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀
 雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、
 噻唑基、異噻唑基、𠵼唑基或異𠵼唑基。在一些具體實施
 例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_4 為CH， X_1 為 CR^4 ， R^1 為 $-COOR^8$ ，
 較佳為 $-COOH$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯

基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， R^5 為氫， X_1 為CH，且 X_4 為 CR^4 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為CH，且 X_4 為 CR^4 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， R^5 為氫， X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫， X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ， R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中， X_2 與 X_3 之一為N，而 X_2 與 X_3 之另一個為CH。在一些具體實施例中， X_2 為N，且 X_3 為CH。在一些具體實施例中， X_2 為N， X_3 為CH，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_2 為CH，且 X_3 為N。在一些具體實施例中， X_2 為CH， X_3 為N，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_2 與 X_3 均為CH。在一些具體實施例中， X_2 與 X_3

均為CH，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， X_4 為 CR^4 ，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， X_4 為 CR^4 ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， X_4 為 CR^4 ， R^6 為氫，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 為CH，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 為CH， R^2 、 R^3 及 R^6 為氫，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 、 X_3 及 X_4 為CH， R^2 、 R^3 及 R^6 為氫， R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， R^5 為氫， X_4 為 CR^4 ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， X_4 為 CR^4 ， R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^6 為氫，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， X_4 為 CR^4 ， R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^6 為氫， R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ ，且Ar為苯基，或單環狀雜芳基，較佳為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中，Ar為苯基或單環狀雜芳基。在一些具體實施例中，Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基、

吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、呋唑基或異呋唑基。

在式I化合物之一些具體實施例中，進一步對式I之意欲涵蓋於本文中之任何具體實施例， R^7 為 R^{16} ，其中

R^{16} ，在每一存在處，係選自包括 -OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR¹⁷、-SR¹⁷、-NR¹⁸R¹⁷、-NR¹⁸C(O)R¹⁷、-NR¹⁸S(O)₂R¹⁷、-S(O)₂R¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁸R¹⁷、鹵素、低碳烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，作為 R^{16} 或作為低碳烷基之取代基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括 -OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-NR¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸C(O)R¹⁹、-NR¹⁸S(O)₂R¹⁹、-S(O)₂R¹⁹、-C(O)R¹⁹、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、鹵素、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基及環烷胺基；

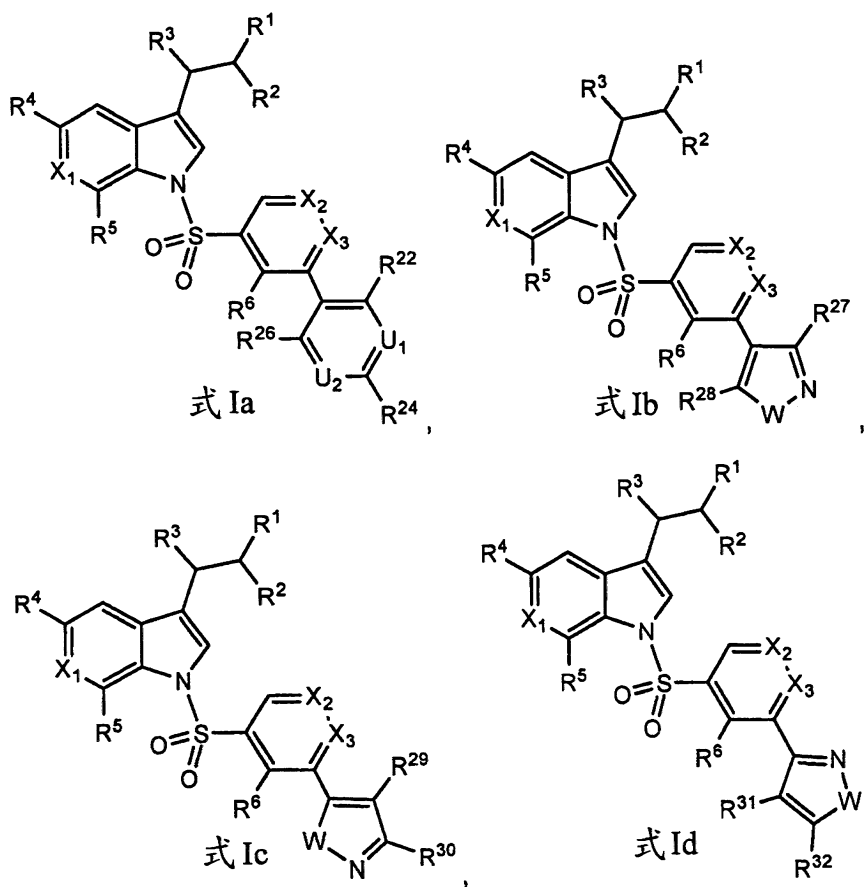
R^{17} ，在每一存在處，係選自包括低碳烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基、環

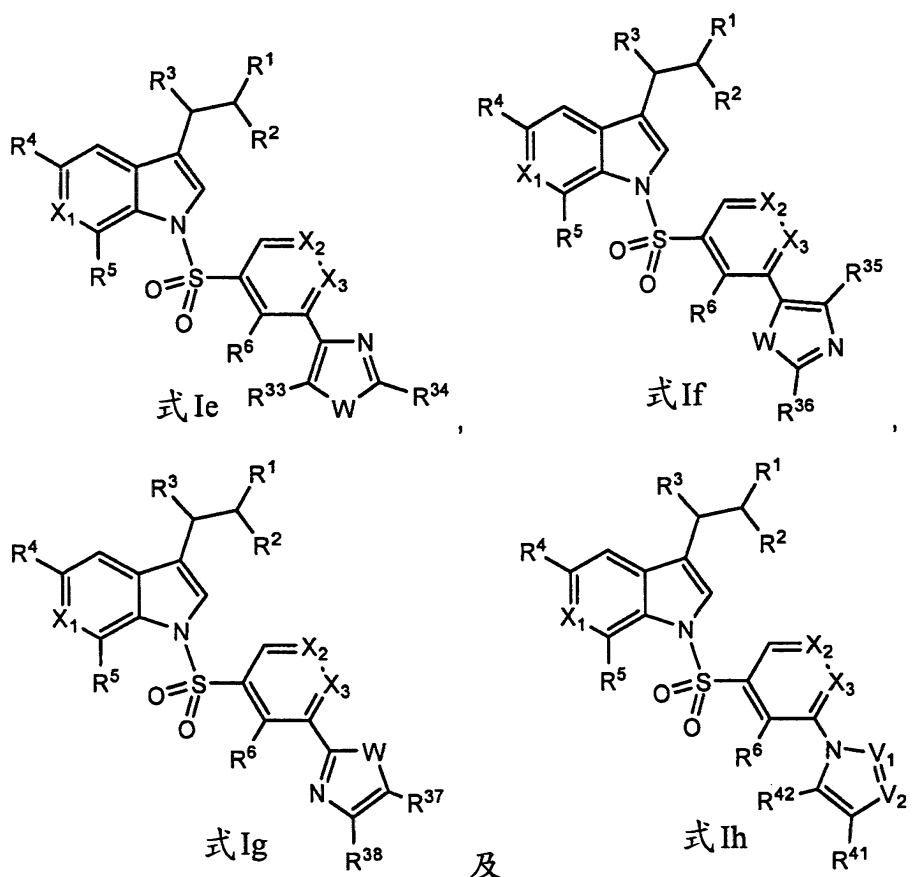
烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，但是，其條件是結合至任何 OR^{17} 、 SR^{17} 或 NR^{17} 之 O、S 或 N 之烷基碳之任何取代為氟基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，作為 R^{17} 或作為低碳烷基之取代基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-NR^{18}R^{19}$ 、 $-NR^{18}C(O)R^{19}$ 、 $-NR^{18}S(O)_2R^{19}$ 、 $-S(O)_2R^{19}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)OR^{19}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $-S(O)_2NR^{18}R^{19}$ 、鹵素、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基及環烷胺基； R^{18} ，在每一存在處，係獨立為氫或低碳烷基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基；且 R^{19} ，在每一存在處，係獨立選自包括低碳烷基、雜環烷基及雜芳基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，但是，其條件是結合至任何 OR^{19} 、 SR^{19} 或 NR^{19} 之 O、S 或 N 之烷基碳之任何取代為氟基。

在式 I 化合物之一些具體實施例中， R^{16} 係選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、低

碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 $-NR^{20}R^{21}$ ，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基或環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之 5-7 員雜環烷基，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在一些具體實施例中，式 I 化合物具有選自下列亞屬結構式 Ia、式 Ib、式 Ic、式 Id、式 Ie、式 If、式 Ig 及式 Ih 之結構：





其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物，

其中：

$X_1, X_2, X_3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ 及 R^6 均如關於式 I 之定義；

U_1 為 N 或 CR^{23} ；

U_2 為 N 或 CR^{25} ；

V_1 為 N 或 CR^{39} ；

V_2 為 N 或 CR^{40} ；

W 為 O、S 或 NR^{43} ；

$R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34},$

$R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}$ 及 R^{42} 係獨立為氫或如

式 I 中定義之 R^7 ；且

R^{43} 係選自包括氫、視情況經取代之低碳烷基、視情況

經取代之低碳烯基、視情況經取代之低碳炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、 $-\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{11}$ 及 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ，其中 R^{11} ， R^{12} ， R^{13} ， R^{14} 及 R^{15} 均如關於式I之定義。

在式Ia-Ih化合物之一些具體實施例中， R^{22} ， R^{23} ， R^{24} ， R^{25} ， R^{26} ， R^{27} ， R^{28} ， R^{29} ， R^{30} ， R^{31} ， R^{32} ， R^{33} ， R^{34} ， R^{35} ， R^{36} ， R^{37} ， R^{38} ， R^{39} ， R^{40} ， R^{41} 及 R^{42} 係獨立為氫或 R^{16} ，其中 R^{16} 係如原文段落[0037]中之定義，其中 R^{22} ， R^{23} ， R^{24} ， R^{25} ， R^{26} ， R^{27} ， R^{28} ， R^{29} ， R^{30} ， R^{31} ， R^{32} ， R^{33} ， R^{34} ， R^{35} ， R^{36} ， R^{37} ， R^{38} ， R^{39} ， R^{40} ， R^{41} 及 R^{42} 較佳係選自包括氫、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之5-7員雜環烷基，取代基選自包括氟基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且 R^{43} 係選自包括氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{17}$ 、

低碳烷基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，作為 R^{43} 或作為低碳烷基之取代基，係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-NR¹⁸R¹⁹、-NR¹⁸C(O)R¹⁹、-NR¹⁸S(O)₂R¹⁹、-S(O)₂R¹⁹、-C(O)R¹⁹、-C(O)OR¹⁹、-C(O)NR¹⁸R¹⁹、-S(O)₂NR¹⁸R¹⁹、鹵素、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基及環烷胺基，其中 R^{17} 、 R^{18} 及 R^{19} 均如原文段落[0037]中之定義， R^{43} 較佳為氫，或低碳烷基，視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基。

在式Ia化合物之一些具體實施例中， R^{25} 與 R^{26} 為氫。在一些具體實施例中， R^{26} 為氫，且 U_1 與 U_2 為N。在一些具體實施例中， R^{26} 為氫， U_2 為CH，且 U_1 為N。在一些具體實施例中， R^{26} 為氫， U_2 為CH，且 U_1 為CR²³。在一些具體實施例中， R^{26} 為氫， U_2 為N或CH， U_1 為N或CR²³，且 R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ， R^{22} 、 R^{23} 及 R^{24} 更佳係選自包括氫、鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及-NR²⁰R²¹，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二

-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之5-7員雜環烷基，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{22} 與 R^{26} 為H， U_2 為CH， U_1 為CH，且 R^{24} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{24} 更佳係獨立選自包括鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及-NR²⁰R²¹，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之5-7員雜環烷基，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{22} 、 R^{24} 及 R^{26} 為H， U_2 為CH， U_1 為CR²³，且 R^{23} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或

R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{23} 更佳係獨立選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 $-NR^{20}R^{21}$ ，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之 5-7 員雜環烷基，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{24} 與 R^{26} 為 H， U_2 為 CH， U_1 為 CH，且 R^{22} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{22} 更佳係獨立選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 $-NR^{20}R^{21}$ ，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之 5-7 員雜環烷基，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳

烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{26} 為 H， U_2 為 CH， U_1 為 CH，且 R^{22} 與 R^{24} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{22} 與 R^{24} 更佳係獨立選自包括鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 -NR²⁰R²¹，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之 5-7 員雜環烷基，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{26} 與 R^{22} 為 H， U_2 為 CH， U_1 為 CR²³，且 R^{23} 與 R^{24} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{23} 與 R^{24} 更佳係獨立選自包括鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 -NR²⁰R²¹，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、

低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之5-7員雜環烷基，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ia 化合物之一些具體實施例中， R^{26} 與 R^{24} 為H， U_2 為CH， U_1 為 CR^{23} ，且 R^{22} 與 R^{23} 係獨立為氫或 R^7 ，較佳為氫或 R^{16} ，較佳為 R^{16} ， R^{22} 與 R^{23} 更佳係獨立選自包括鹵素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及-NR²⁰R²¹，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之5-7員雜環烷基，取代基選自包括氟基、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

在式 Ib 化合物之一些具體實施例中，W為NR⁴³。在一些具體實施例中，W為NR⁴³， R^{43} 為氫，或低碳烷基，視情況被一或多個，較佳為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫

基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，且 R^{27} 與 R^{28} 係獨立選自包括氫、鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及 $-NR^{20}R^{21}$ ，其中低碳烷基與低碳烷氧基、低碳烷硫基、單-烷胺基或二-烷胺基之烷基鏈係視情況被一或多個，較佳為 1, 2 或 3 個取代基取代，取代基選自包括氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，其中 R^{20} 與 R^{21} 和彼等所連接之氮合併，以形成 5-7 員雜環烷基，或被一或多個取代基取代之 5-7 員雜環烷基，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基， R^{27} 與 R^{28} 較佳均為氫。

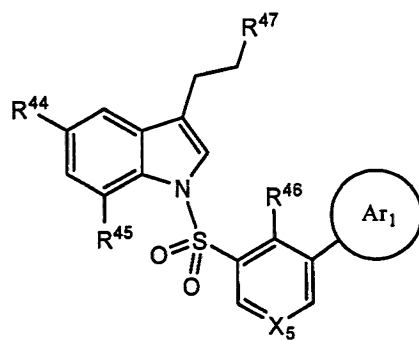
在式 Ia-Ih 化合物之一些具體實施例中，進一步對式 Ia-Ih 化合物之意欲涵蓋於本文中之任何具體實施例， X_1 為 CH 。在一些具體實施例中， R^2 與 R^3 為氫。在一些具體實施例中， R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 為 CH ，且 R^2 與 R^3 為氫。在一些具體實施例中， X_1 為 CH ，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， R^2 與 R^3 為氫，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。在一些具體實施例中， X_1 為 CH ， R^2 與 R^3 為氫，且 R^1 為 $-COOR^8$ ，較佳為 $-COOH$ 。

在式 Ia-Ih 化合物之一些具體實施例中，進一步對式 Ia-Ih 化合物之意欲涵蓋於本文中之任何具體實施例， R^4 與 R^5 之至少一個為氫。在一些具體實施例中， R^4 為氫。在一些具

體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫。在一些具體實施例中， R^4 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^4 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^5 為氫。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫。在一些具體實施例中， R^5 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， R^2 、 R^3 及 R^5 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。

在式 Ia-Ih 化合物之一些具體實施例中，進一步對式 Ia-Ih 化合物之意欲涵蓋於本文中之任何具體實施例， X_2 與 X_3 之一為N，而 X_2 與 X_3 之另一個為CH。在一些具體實施例中， X_2 為N，且 X_3 為CH。在一些具體實施例中， X_2 為N， X_3 為CH，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_2 為CH，且 X_3 為N。在一些具體實施例中， X_2 為CH， X_3 為N，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_2 與 X_3 均為CH。在一些具體實施例中， X_2 與 X_3 均為CH，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH，且 R^6 為氫。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， R^4 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^6 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， R^5 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。在一些具體實施例中， X_1 、 X_2 及 X_3 為CH， R^2 、 R^3 、 R^5 及 R^6 為氫，且 R^1 為 $-\text{COOR}^8$ ，較佳為 $-\text{COOH}$ 。

在一些具體實施例中，式 I 化合物具有下列亞屬結構式 II:



式II

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物，

其中：

X_5 為 CH 或 N；

R^{44} 為 氫、氟基、氯基或甲氧基；

R^{45} 為 氫、氯基或甲基；

R^{46} 為 氫或甲基；

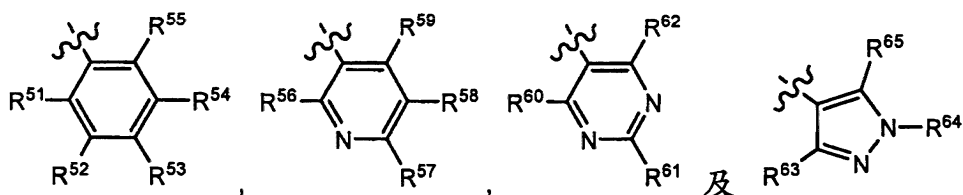
R^{47} 係選自包括 $-C(O)OR^{48}$ 、 $-C(O)NR^{49}R^{50}$ 及羧酸同配物；

R^{48} 係選自包括 氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當 R^{48} 為低碳烷基時，於結合至 OR^{48} 之 O 之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；

R^{49} 與 R^{50} 係獨立選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當 R^{49} 及 / 或 R^{50} 為低碳烷基時，於結合至 $NR^{49}R^{50}$ 之 N 之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；或

R^{49} 與 R^{50} 和彼等所連接之氮一起形成 5-7 員單環狀雜環烷基或 5 或 7 員含氮單環狀雜芳基，其中單環狀雜環烷基或單環狀含氮雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基；

Ar_1 係選自包括：



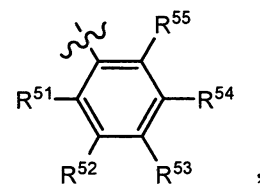
其中  係指示 Ar₁ 對式 Ii 環之連接點；

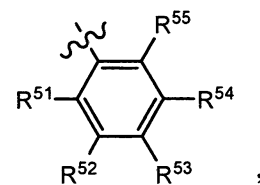
R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁸ 及 R⁵⁹ 係獨立選自包括氫、氟基、氯基、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；

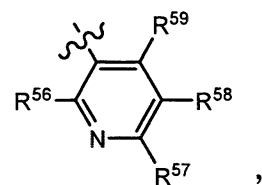
R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶³ 及 R⁶⁵ 係獨立選自包括氫、氟基、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；

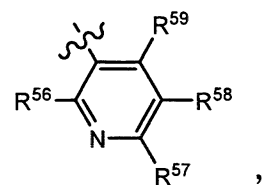
R⁶⁰、R⁶¹ 及 R⁶² 係獨立選自包括氫、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；且

R⁶⁴ 為低碳烷基或氟基取代之低碳烷基。

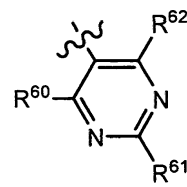


在式 Ii 化合物之一些具體實施例中，Ar₁ 為 ，且 R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴ 及 R⁵⁵ 係獨立選自包括氫、氟基、氯基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基。在一些具體實施例中，R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴ 及 R⁵⁵ 之三個為氫，而 R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴ 及 R⁵⁵ 之其他係獨立選自包括氫、氟基、氯基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基。

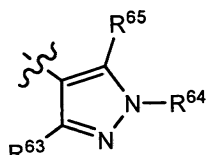


在式 Ii 化合物之一些具體實施例中，Ar₁ 為 ，R⁵⁶ 與 R⁵⁷ 係獨立選自包括氫、氟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基，且 R⁵⁸ 與 R⁵⁹ 係獨立

選自包括氫、氟基、氯基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基。在一些具體實施例中， R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 及 R^{59} 係獨立選自包括氫與甲氧基。



在式 Ii 化合物之一些具體實施例中， Ar_1 為 R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 係獨立選自包括氫、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基。在一些具體實施例中， R^{60} 、 R^{61} 及 R^{62} 係獨立選自包括氫與甲氧基。



在式 Ii 化合物之一些具體實施例中， Ar_1 為 R^{63} 與 R^{65} 係獨立選自包括氫、氟基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基及苄氧基，且 R^{64} 為低碳烷基。在一些具體實施例中， R^{63} 與 R^{65} 為氫，且 R^{64} 為低碳烷基。

在式 Ii 化合物之一些具體實施例中，進一步對式 Ii 之任何上述具體實施例， R^{44} 與 R^{45} 之至少一個為氫。在一項具體實施例中， R^{44} 為氫、氟基、氯基或甲氧基，且 R^{45} 為氫。在一項具體實施例中， R^{44} 為氫，且 R^{45} 為氫、氯基或甲基。

在式 I 化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯 (P-0001)，

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0002)，

3-[5-氯基-1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0003) ,

3-[5-氯基-1-(4'-氯-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0004) ,

3-[5-氯基-1-(4'-甲氧基-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0005) ,

3-[5-氯基-1-(4'-氟-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0006) ,

3-[5-氯基-1-(2',4'-二氟-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0007) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氯基-4'-氟-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸 (P-0008) ,

3-[5-氯基-1-(4'-乙氧基联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0009) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氟-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0010) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氟-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0011) ,

3-[5-氯基-1-(3'-三氟甲氧基-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸 (P-0012) ,

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲氧基-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸 (P-0013) ,

3-[5-氯基-1-(3'-三氟甲基-联苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙
酸 (P-0014) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-联苯基-3-磺酰基)-5-氯基-1H-吡啶-3-

基]-丙酸(P-0015)，

3-[5-氯基-1-(3'-氟基-4'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0017)，

3-[5-氯基-1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0018)，

3-[5-氯基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0021)，

3-[5-氯基-1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0024)，

3-[5-氯基-1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0025)，

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-氯基-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0124)，

3-[5-氯基-1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0125)，

3-[5-氯基-1-(4'-氟基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0126)，

3-[5-氯基-1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0127)，

3-[5-氯基-1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0128)，

3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0129)，

3-[5-氯基-1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0130)，

3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0131) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0132) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0133) ,

3-[5-氯基-1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0134) , 及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0026) ,

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0027) ,

3-[5-氟基-1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0028) ,

3-[5-氟基-1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0029) ,

3-[1-(3'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0030) ,

3-[5-氟基-1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0031) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0032) ,

3-[5-氟基-1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0033) ,

3-[5-氟基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0034) ,

3-[5-氟基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0035) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0036) ,

3-[5-氟基-1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0038) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0043) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0044) ,

3-[1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0068) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0069) ,

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0102) ,

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0103) ,

3-[5-氟基-1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0104) ,

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0105) ,

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0106) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0107) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0108) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0109) ,

3-[1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0110) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0111) ,

3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0112) , 及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0045) ,

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0046) ,

3-[5-甲氧基-1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0047) ,

3-[1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0048) ,

3-[1-(2',4'-二 氟 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0049) ,

3-[1-(3'- 氯 基 -4'- 氟 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0050) ,

3-[1-(4'-乙 氧 基 聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0051) ,

3-[1-(3'- 氟 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0052) ,

3-[1-(2'- 氟 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0053) ,

3-[5-甲 氧 基 -1-(3'-三 氟 甲 氧 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0054) ,

3-[5-甲 氧 基 -1-(4'-三 氟 甲 氧 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0055) ,

3-[5-甲 氧 基 -1-(3'-三 氟 甲 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0056) ,

3-[1-(4'-苄 氧 基 -2'- 氟 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0057) ,

3-[1-(3'- 氯 基 -4'-甲 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0059) ,

3-[1-(3'- 氯 基 -4'-甲 氧 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡 啶 -3-基]-丙 酸 (P-0060) ,

3-[1-(2'- 氯 基 -4'-三 氟 甲 基 -聯 苯 基 -3-磺 醯 基)-5-甲 氧 基 -1H-吡

咪-3-基]-丙酸(P-0063)，

3-[1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0066)，

3-[1-(4'-氟基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0067)，

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0113)，

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0114)，

3-[1-(4'-氟基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0115)，

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0116)，

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0117)，

3-[1-(2'-氯基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0118)，

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0119)，

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0120)，

3-[1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-基]-丙酸(P-0121)，

3-[1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-咪-3-

基]-丙酸(P-0122)，

3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0123)，及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0070)，

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0071)，

3-[1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0072)，

3-[1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0073)，

3-[1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0074)，

3-[1-(3'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0075)，

3-[1-(4'-乙氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0076)，

3-[1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0077)，

3-[1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0078)，

3-[1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0079)，

3-[1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0080)，

3-[1-(3'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0081)，

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0082) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0084) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙
酸 (P-0085) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸 (P-0087) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙
酸 (P-0088) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0089) ,

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0092) ,

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0093) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0094) ,

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0095) ,

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0096) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(P-0097) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0098) ,

3-[1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0099) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸

(P-0100) ,

3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0101) , 及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-{5-氯基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0016) ,

3-{5-氯基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0019) ,

3-{5-氯基-1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0020) ,

3-{5-氟基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0037) ,

3-{5-氟基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0039) ,

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0040) ,

3-{5-甲氧基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0058) ,

3-{5-甲氧基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-

基}-丙酸(P-0061)，

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-5-甲氧基-1H-吡
啶-3-基}-丙酸(P-0062)，

3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸
(P-0083)，

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-
丙酸(P-0086)，及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡
啶-3-基]-丙酸(P-0135)，

3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡
啶-3-基]-丙酸甲酯(P-0136)，

3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡
啶-3-基]-丙酸(P-0137)，

3-[1-(4'-氯基-2-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-
丙酸(P-0138)，

3-[1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸(P-0142)，

3-[1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸(P-0143)，

3-[5-氯基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡
啶-3-基]-丙酸(P-0146)，

3-[5-氯基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡

咪-3-基]-丙酸(P-0147)，及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0148)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0149)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸甲酯(P-0150)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸甲酯(P-0151)，

3-{1-[5-(4-氯苯基)-吡啶-3-磺醯基]-5-氟基-1H-咪唑-3-基}-丙酸甲酯(P-0152)，

3-{5-氟基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸甲酯(P-0153)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0154)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0155)，

3-{5-氯基-1-[5-(4-乙氧基-2-甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0156)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-咪唑-3-基}-丙酸(P-0157)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-

吡啶-3-基}-丙酸(P-0158)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0159)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0160)，

3-{1-[5-(4-乙氧基-2-甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0161)，

3-{1-[5-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0162)，

3-{5-氟基-1-[5-(2-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0163)，

3-{5-氟基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0164)，

3-{1-[5-(3-氯基-4-氟苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0165)，及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式I化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-[7-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0139)，

3-[7-甲基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0140)，

3-[7-氯基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(P-0141)，

3-[7-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙

酸 (P-0144) ,

3-[7-氯基-1-(4'-三氯甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-
丙酸 (P-0145) , 及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在式 I 化合物之一項具體實施例中，化合物係選自包括：

3-(5-氯基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-
吡啶-3-基)-丙酸 (P-0022) ,

3-{5-氯基-1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡
啶-3-基}-丙酸 (P-0023) ,

3-(5-氟基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-
吡啶-3-基)-丙酸 (P-0041) ,

3-{5-氟基-1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡
啶-3-基}-丙酸 (P-0042) ,

3-(5-甲氧基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯
基}-1H-吡啶-3-基)-丙酸 (P-0064) ,

3-{1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-5-甲氧基-1H-吡
啶-3-基}-丙酸 (P-0065) ,

3-(1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡啶-3-
基)-丙酸 (P-0090) ,

3-{1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙
酸 (P-0091) , 及

其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

在所有上述具體實施例中，應明瞭的是，經選擇之取代
基，包括其任何組合，係為化學上可行，且提供一種安定

化合物。在上述化合物之一些具體實施例中，係將以下化合物排除，其中N(惟其中N為雜芳基環原子除外)、O或S係結合至碳，此碳亦結合至N(惟其中N為雜芳基環原子除外)、O或S，惟其中該碳係與雜原子之一形成雙鍵除外，譬如在醯胺、羧酸等之中；或其中N(惟其中N為雜芳基環原子除外)、O、C(S)、C(O)或S(O)_n(n為0-2)係結合至烯基之烯烴碳或結合至炔基之炔烴碳；因此，在一些具體實施例中，包含譬如下列鏈結之化合物係被排除在本發明之外：

-NR-CH₂-NR-、-O-CH₂-NR-、-S-CH₂-NR-、-NR-CH₂-O-、-O-CH₂-O-、-S-CH₂-O-、-NR-CH₂-S-、-O-CH₂-S-、-S-CH₂-S-、-NR-CH=CH-、-CH=CH-NR-、-NR-C≡C-、-C≡C-NR-、-O-CH=CH-、-CH=CH-O-、-O-C≡C-、-C≡C-O-、-S(O)₀₋₂-CH=CH-、-CH=CH-S(O)₀₋₂-、-S(O)₀₋₂-C≡C-、-C≡C-S(O)₀₋₂-、-C(O)-CH=CH-、-CH=CH-C(O)-、-C≡C-C(O)-、-C(O)-C≡C-、-C(S)-CH=CH-、-CH=CH-C(S)-、-C≡C-C(S)-或-C(S)-C≡C-。

本文中對式I化合物之指稱，係包括對本文所述式I化合物之亞組與物種(例如包括式Ia-Ii及如上文所述之所有具體實施例)之特定指稱，除非有相反之指示。在指定一或多種式I化合物時，除非清楚地相反指出，否則此種化合物之指定係包括該化合物之藥學上可接受鹽，該化合物、前體藥物及所有其立體異構物之藥學上可接受配方。

本發明之另一方面係提供組合物，其包含治療上有效量之式I化合物及至少一種藥學上可接受之載劑、賦形劑及/或稀釋劑。此組合物可包含多種不同藥理學活性化合物，

包括一或多種式I化合物。

於另一方面，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀。於進一步方面，疾病或症狀係選自包括體重病症(例如包括但不限於肥胖、過重症狀、貪食及神經性厭食)、脂質病症(例如包括但不限於血脂肪過多、脂血症障礙(包括有關聯之糖尿病脂血症障礙與混合脂血症障礙)、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症及低HDL(高密度脂蛋白))、代謝病症(例如包括但不限於代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、糖尿病併發症(例如包括但不限於神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙及白內障))、心血管疾病(例如包括但不限於高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞及末梢血管疾病)、炎症疾病(例如包括但不限於自身免疫疾病(例如包括但不限於白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮膚炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎症腸疾病(例如潰瘍性結腸炎、克隆氏病)、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇及多發性硬化)、涉及氣道發炎之疾病(例如包括但不限於氣喘與慢性阻塞肺病)、在其他器官中之發炎(例如包括但不限於多囊腎臟病(PKD)、多囊卵

巢徵候簇、胰腺炎、腎炎及肝炎)、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎及多肌痛風濕病)、皮膚病症(例如包括但不限於上皮過高增生疾病(例如包括但不限於濕疹與牛皮癬)、皮膚炎(例如包括但不限於異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎、過敏性皮膚炎及慢性皮膚炎)及減弱傷口癒合))、神經變性病(例如包括但不限於阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷及髓鞘脫失病(例如包括但不限於急性散佈性腦脊髓炎與 Guillain-Barre 徵候簇))、凝血病症(例如包括但不限於血栓形成)、胃腸病症(例如包括但不限於胃與食管回流、闌尾炎、憩室炎、胃腸潰瘍、腸隔、能動性病及大或小腸之梗塞形成)、生殖泌尿病症(例如包括但不限於腎機能不全、勃起機能障礙、尿失禁及神經發生性膀胱)、眼睛病症(例如包括但不限於眼睛發炎、結合膜炎、角膜結膜炎、角膜發炎、乾眼徵候簇、斑點變性及病理學新血管生成作用)、感染(例如包括但不限於 Lyme 疾病、HCV、HIV 及幽門螺旋桿菌)及與感染有關聯之發炎(例如包括但不限於腦炎、腦膜炎)、神經病原性或炎性疼痛、疼痛徵候簇(例如包括但不限於慢性疼痛徵候簇、纖維肌痛)、不孕症及癌症(例如包括但不限於乳癌與甲狀腺癌)。

在一些具體實施例中，式 I 化合物可用於製備藥劑，供治療 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括體重病症、脂質病症、代謝病症及心血管疾病。在一些具體實施

例中，疾病或症狀係選自包括肥胖、脂血症障礙、代謝徵候簇、第II型糖尿病及動脈粥瘤硬化。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括炎性疾病、神經變性病、凝血病症、胃腸病症、生殖泌尿病症、眼睛病症、感染、與感染有關聯之發炎、神經病原性疼痛、炎性疼痛、疼痛徵候簇、不孕症及癌症。在一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括炎性疾病、神經變性病及癌症。在一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括炎性腸疾病、多發性硬化、阿耳滋海默氏病、乳癌及甲狀腺癌。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括體重病症、脂質病症及心血管疾病。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括代謝病症、炎性疾病及神經變性疾病。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括眼睛病症、感染及與感染有關聯之發炎。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治

療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括神經病源性疼痛、炎性疼痛及疼痛徵候簇。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括不孕症與癌症。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性，及糖尿病併發症，選自包括神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙及白內障，疾病或症狀較佳為代謝徵候簇或第II型糖尿病。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括肥胖、過重症狀、貪食、神經性厭食、血脂肪過多、脂血症障礙、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症及低HDL，疾病或症狀較佳為肥胖或脂血症障礙。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括阿耳滋

海默氏病、巴金生氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷及髓鞘脫失病，疾病或症狀較佳為阿耳滋海默氏病。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎性腸疾病、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇與多發性硬化、氣喘、慢性阻塞肺病、多囊腎臟病、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎、肝炎、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、多肌痛風濕病、濕疹、牛皮癬、異位性皮炎、接觸性皮炎、過敏性皮炎、慢性皮膚炎及減弱傷口癒合，疾病或症狀較佳為炎性腸疾病或多發性硬化。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括不孕症與癌症，疾病或症狀較佳為乳房或甲狀腺癌。

在一些具體實施例中，式I化合物可用於製備藥劑，供治療PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其中疾病或症狀係選自包括高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞及末梢血管疾病，

疾病或症狀較佳為動脈粥瘤硬化。

於另一方面，本發明係提供一種套件，其包含如本文中所述之式I化合物或其組合物。在一些具體實施例中，化合物或組合物係被包裝在例如小玻璃瓶、瓶子、燒瓶中，其可進一步被包裝在例如箱子、封袋或袋內。在一些具體實施例中，化合物或組合物係被美國食品藥物管理局或類似管理機構許可，供投予哺乳動物，例如人類。在一些具體實施例中，化合物或組合物係經許可供投予哺乳動物，例如人類，用於PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀。在一些具體實施例中，套件包含書寫說明書或其他指示，關於化合物或組合物為適當或經許可，供投予哺乳動物，例如人類，用於PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀。在一些具體實施例中，化合物或組合物係以單位劑量或單一劑型(例如單一劑量丸劑、膠囊或其類似物)包裝。

於另一方面，本發明係提供一種在動物病患中治療或預防疾病或症狀之方法，例如PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀，其方式是對該病患投予治療上有效量之式I化合物、此種化合物之前體藥物、此種化合物或前體藥物之藥學上可接受鹽或此種化合物或前體藥物之藥學上可接受配方。化合物可單獨被投予，或可作為醫藥組合物之一部份被投予。於一方面，此方法係涉及對該病患投予有效量之式I化合物，且併用一

或多種關於此疾病或症狀之其他療法。

於另一方面，本發明係提供一種治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之方法，其中此方法係涉及對該病患投予治療上有效量之包含式I化合物之組合物。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之方面與具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括體重病症(例如包括但不限於肥胖、過重症狀、貪食及神經性厭食)、脂質病症(例如包括但不限於血脂肪過多、脂血症障礙(包括有關聯之糖尿病脂血症障礙與混合脂血症障礙)、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症及低HDL(高密度脂蛋白))、代謝病症(例如包括但不限於代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、糖尿病併發症(例如包括但不限於神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙及白內障))、心血管疾病(例如包括但不限於高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞及末梢血管疾病)、炎症性疾病(例如包括但不限於自身免疫疾病(例如包括但不限於白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎症腸疾病(例如潰瘍性結

腸炎、克隆氏病)、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇及多發性硬化)、涉及氣道發炎之疾病(例如包括但不限於氣喘與慢性阻塞肺病)、在其他器官中之發炎(例如包括但不限於多囊腎臟病(PKD)、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎及肝炎)、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎及多肌痛風濕病)、皮膚病症(例如包括但不限於上皮過高增生疾病(例如包括但不限於濕疹與牛皮癬)、皮膚炎(例如包括但不限於異位性皮炎、接觸性皮炎、過敏性皮炎及慢性皮膚炎)及減弱傷口癒合))、神經變性病症(例如包括但不限於阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷及髓鞘脫失病(例如包括但不限於急性散佈性腦脊髓炎與 Guillain-Barre 徵候簇))、凝血病症(例如包括但不限於血栓形成)、胃腸病症(例如包括但不限於胃與食管回流、闌尾炎、憩室炎、胃腸潰瘍、腸隔、能動性病症及大或小腸之梗塞形成)、生殖泌尿病症(例如包括但不限於腎機能不全、勃起機能障礙、尿失禁及神經發生性膀胱)、眼睛病症(例如包括但不限於眼睛發炎、結合膜炎、角膜結膜炎、角膜發炎、眼乾徵候簇、斑點變性及病理學新血管生成作用)、感染(例如包括但不限於 Lyme 疾病、HCV、HIV 及幽門螺旋桿菌)及與感染有關聯之發炎(例如包括但不限於腦炎、腦膜炎)、神經病原性或炎性疼痛、疼痛徵候簇(例如包括但不限於慢性疼痛徵候簇、纖維肌痛)、不孕症及癌症(例如包括但不限於乳癌與甲狀腺癌)。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中

PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括體重病症、脂質病症、代謝病症及心血管疾病。在一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括肥胖、脂血症障礙、代謝徵候簇、第II型糖尿病及動脈粥瘤硬化。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括炎性疾病、神經變性病症、凝血病症、胃腸病症、生殖泌尿病症、眼睛病症、感染、與感染有關聯之發炎、神經病原性疼痛、炎性疼痛、疼痛徵候簇、不孕症及癌症。在一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括炎性疾病、神經變性病症及癌症。在一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括炎性腸疾病、多發性硬化、阿耳滋海默氏病、乳癌及甲狀腺癌。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括體重病症、脂質病症及心血管疾病。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括代謝病症、炎性疾病及神經變性疾病。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實

施例中，該疾病或症狀係選自包括眼睛病症、感染及與感染有關聯之發炎。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括神經病原性疼痛、炎性疼痛及疼痛徵候簇。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括不孕症與癌症。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性，及糖尿病併發症，選自包括神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙及白內障，疾病或症狀較佳為代謝徵候簇或第II型糖尿病。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中PPAR之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，疾病或症狀係選自包括肥胖、過重症狀、貪食、神經性厭食、血脂肪過多、脂血症障礙、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症及低HDL，疾病或症狀較佳為肥胖或脂血症障礙。

在涉及治療或預防PPAR所媒介之疾病或症狀，或其中

PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷及髓鞘脫失病，疾病或症狀較佳為阿耳滋海默氏病。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎症腸疾病、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren 氏徵候簇與多發性硬化、氣喘、慢性阻塞肺病、多囊腎臟病、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎、肝炎、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、多肌痛風濕病、濕疹、牛皮癬、異位性皮炎、接觸性皮膚炎、過敏性皮膚炎、慢性皮膚炎及減弱傷口癒合，疾病或症狀較佳為炎症腸疾病或多發性硬化。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括不孕症與癌症，疾病或症狀較佳為乳房或甲狀腺癌。

在涉及治療或預防 PPAR 所媒介之疾病或症狀，或其中 PPAR 之調制係提供治療利益之疾病或症狀之一些具體實施例中，該疾病或症狀係選自包括高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心臟衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中

風、腦血管疾病、心肌梗塞及末梢血管疾病，疾病或症狀較佳為動脈粥瘤硬化。

在涉及式I化合物方面之一些具體實施例中，化合物係對PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 之任一種或任兩種專一，例如對PPAR α 專一；對PPAR δ 專一；對PPAR γ 專一；對PPAR α 與PPAR δ 專一；對PPAR α 與PPAR γ 專一；或對PPAR δ 與PPAR γ 專一。在一些具體實施例中，化合物較佳係對PPAR δ 專一。在一些具體實施例中，化合物較佳係對PPAR γ 與PPAR δ 專一。在一些具體實施例中，化合物較佳係對PPAR α 與PPAR δ 專一。此種專一性係意謂化合物對特定PPAR比對其他PPAR具有至少5-倍較大活性(較佳為至少10-、20-、50-或100-倍或更多較大活性)，其中活性係使用適合測定PPAR活性之生物化學檢測法測定，例如熟諳此藝者所已知或如本文中所述之任何檢測。在一些具體實施例中，化合物對全部三種PPAR α 、PPAR δ 及PPAR γ 均具有顯著活性。

在一些具體實施例中，當於一般所接受之PPAR活性檢測中測定時，式I化合物關於至少一種PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 係具有EC₅₀低於100 nM，低於50 nM，低於20 nM，低於10 nM，低於5 nM，或低於1 nM。在一些具體實施例中，式I化合物關於至少任兩種PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 係具有EC₅₀低於100 nM，低於50 nM，低於20 nM，低於10 nM，低於5 nM，或低於1 nM。在一些具體實施例中，式I化合物關於全部三種PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 係具有EC₅₀低於100 nM，低於50 nM，低於20 nM，低於10 nM，低於5 nM，或低於1 nM。在

一些具體實施例中，本發明之化合物可為 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之任一種，或 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之任兩種之專一催動劑。在一些具體實施例中，當於一般所接受之 PPAR 活性檢測中測定時，本發明之化合物關於至少 PPAR δ 較佳係具有 EC₅₀ 低於 100 nM，低於 50 nM，低於 20 nM，低於 10 nM，低於 5 nM，或低於 1 nM。在一些具體實施例中，當於一般所接受之 PPAR 活性檢測中測定時，本發明之化合物關於 PPAR δ 與 PPAR γ 較佳係具有 EC₅₀ 低於 100 nM，低於 50 nM，低於 20 nM，低於 10 nM，低於 5 nM，或低於 1 nM。在一些具體實施例中，當於一般所接受之 PPAR 活性檢測中測定時，本發明之化合物關於 PPAR δ 與 PPAR α 較佳係具有 EC₅₀ 低於 100 nM，低於 50 nM，低於 20 nM，低於 10 nM，低於 5 nM，或低於 1 nM。PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之一之專一催動劑，係致使對於 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之一之 EC₅₀ 為至少約 5 倍，亦為 10 倍，亦為 20 倍，亦為 50 倍，或至少約 100 倍低於對 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之另兩種之 EC₅₀。PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之兩種之專一催動劑，係致使對兩種 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之每一種之 EC₅₀ 為至少約 5 倍，亦為 10 倍，亦為 20 倍，亦為 50 倍，或至少約 100 倍低於對 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之另一種之 EC₅₀。

在本發明之一些具體實施例中，對 PPAR 為活性之式 I 化合物亦具有所要之藥理學性質。在一些具體實施例中，所要之藥理學性質為 PPAR 泛活性，對於任何個別 PPAR (PPAR α 、PPAR δ 或 PPAR γ) 之 PPAR 選擇性，對任兩種 PPAR (PPAR α

與 PPAR δ 、PPAR α 與 PPAR γ 或 PPAR δ 與 PPAR γ) 之選擇性，或以下之任一種或多種，血清半生期長於 2 小時，亦長於 4 小時，亦長於 8 小時，水溶液溶解度，及口服生物利用率大於 10%，亦大於 20%。

其他具體實施例將自本發明之詳細說明與請求項而明瞭。

發明詳述

如上文發明內容中所指出，本發明係關於過氧化物酶體增生物活化受體 (PPAR)，其已在人類及其他哺乳動物中被確認。已確認一組化合物，相應於式 I，其係對一或多種 PPAR 為活性，特別是對一或多種人類 PPAR 為活性之化合物。此種化合物可作為對 PPAR 之催動劑使用，包括至少一種 PPAR α 、PPAR δ 及 PPAR γ 之催動劑，以及雙 PPAR 催動劑與泛催動劑，譬如 PPAR α 與 PPAR γ 兩者、PPAR α 與 PPAR δ 兩者、PPAR γ 與 PPAR δ 兩者之催動劑，或 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 之催動劑。

當於本文中使用时，下述定義係適用，除非另有指明：

"鹵素" - 單獨或併用，係指所有鹵素，意即氯基 (Cl)、氟基 (F)、溴基 (Br) 或碘基 (I)。

"羥基" 或 "羥" 係指基團 -OH。

"硫醇" 係指基團 -SH。

"低碳烷基"，單獨或併用，係意謂烷衍生之基團，含有 1 至 6 個碳原子 (除非明確地定義)，其包括直鏈烷基或分枝狀烷基。直鏈或分枝狀烷基係經連接於任何可用點上，以

產生安定化合物。在許多具體實施例中，低碳烷基為直鏈或分枝狀烷基，含有1-6、1-4或1-2個碳原子，譬如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基等。除非另有指明，否則"經取代之低碳烷基"係表示獨立地被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代之低碳烷基，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，其中取代基係選自包括-F、-NO₂、-CN、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-R^e及-R^f。再者，可能之取代包括此等取代之子集，譬如本文中所指示者，例如在式I化合物之說明中，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物。例如，"氟基取代之低碳烷基"係表示被一或多個氟基原子取代之低碳烷基，譬如全氟烷基，其中低碳烷基較佳係被1, 2, 3, 4或5個氟基原子，亦為1, 2或3個氟基原子取代。應明瞭的是，取代係經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，當視情況經取代之低碳烷基為部份基團之R基團時，譬如-OR（例如低碳烷氧基）、-SR（例如低碳烷硫基）、-NHR（例如單-烷胺基）、-C(O)NHR等，低碳烷基R基團之取代較佳係致使經結合至該部份基團之任何O、S或N（惟其中N為雜芳基環原子除外）之低碳烷基碳之取代，係排除會造成該取代基之任何O、S或N（惟其中N為雜芳基環原子除外）被結合至低碳烷基碳

(經結合至該部份基團之任何 O、S 或 N) 之取代基。

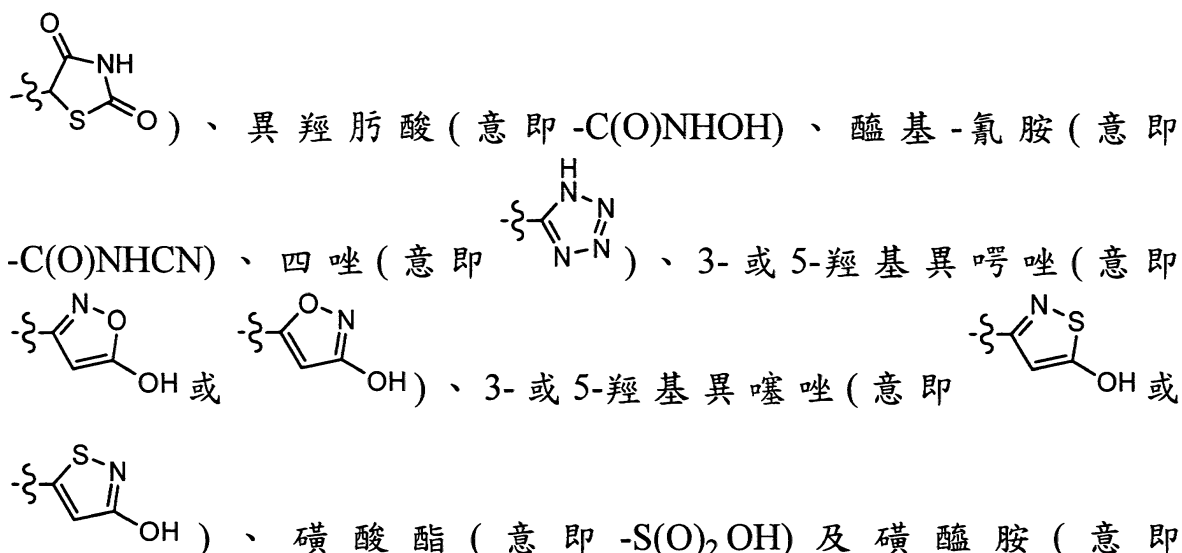
"低碳烯基"，單獨或併用，係意謂直鏈或分枝狀烴，含有 2-6 個碳原子(除非明確地定義)，及至少一個，較佳為 1-3 個，更佳為 1-2 個，最佳為一個碳對碳雙鍵。碳對碳雙鍵可被包含在無論是直鏈或分枝狀部份中。低碳烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基等。除非另有指明，否則"經取代之低碳烯基"係表示獨立地被一或多個，較佳為 1, 2, 3, 4 或 5 個，亦為 1, 2 或 3 個取代基取代之低碳烯基，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物。其中取代基係選自包括 -F、-NO₂、-CN、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-R^d及 -R^f。再者，可能之取代包括此等取代之子集，譬如本文中所指示者，例如於式 I 化合物之說明中，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物。應明瞭的是，取代係經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，低碳烯基之取代較佳係致使 F、C(O)、C(S)、C(NH)、S(O)、S(O)₂、O、S 或 N (惟其中 N 為雜芳基環原子除外) 不結合至其烯烴碳。再者，於低碳烯基為另一種部份基團之取代基，或部份基團譬如 -OR、-NHR、-C(O)R 等之 R 基團之情況下，該部份基團之取代較佳係致使其任何 C(O)、C(S)、S(O)、S(O)₂、O、S 或 N (惟其中 N 為雜芳基環原子除外) 不結合至該低碳烯基

取代基或R基團之烯烴碳。再者，於低碳烯基為另一種部份基團之取代基，或部份基團譬如 -OR、-NHR、-C(O)NHR 等之R基團之情況下，低碳烯基R基團之取代較佳係致使經結合至該部份基團之任何O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)之低碳烯基碳之取代，係排除會造成該取代基之任何O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)被結合至低碳烯基碳(結合至該部份基團之任何O、S或N)之取代基。"烯基碳"係指在低碳烯基內之任何碳，無論是飽和或碳對碳雙鍵之一部份。"烯烴碳"係指在低碳烯基內之碳，其係為碳對碳雙鍵之一部份。"C₃₋₆烯基"表示含有3-6個碳原子之低碳烯基。"經取代之C₃₋₆烯基"表示視情況經取代之低碳烯基，含有3-6個碳原子。

"低碳炔基"，單獨或併用，係意謂直鏈或分枝狀烴，含有2-6個碳原子(除非明確地定義)，含有至少一個，較佳為一個碳對碳參鍵。低碳炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基等。除非另有指明，否則"經取代之低碳炔基"係表示獨立地被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代之低碳炔基，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，其中取代基係選自包括-F、-NO₂、-CN、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NR^aR^a、-R^d及-R^f。再者，可能之取代包括此等取代之子集，

譬如本文中所指示者，例如在式I化合物之說明中，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物。應明瞭的是，取代係經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，低碳炔基之取代較佳係致使F、C(O)、C(S)、C(NH)、S(O)、S(O)₂、O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)不結合至其炔烴碳。再者，於低碳炔基為另一種部份基團之取代基，或部份基團譬如-OR、-NHR、-C(O)R等之R基團之情況下，該部份基團之取代較佳係致使其任何C(O)、C(S)、S(O)、S(O)₂、O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)不結合至低碳炔基取代基或R基團之炔烴碳。再者，於低碳炔基為另一種部份基團之取代基，或部份基團譬如-OR、-NHR、-C(O)NHR等之R基團之情況下，低碳炔基R基團之取代較佳係致使經結合至該部份基團之任何O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)之低碳炔基碳之取代，係排除會造成該取代基之任何O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)被結合至低碳炔基碳(經結合至該部份基團之任何O、S或N)之取代基。"炔基碳"係指在低碳炔基內之任何碳，無論是飽和或碳對碳參鍵之一部份。"炔烴碳"係指在低碳炔基內之碳，其係為碳對碳參鍵之一部份。"C₃₋₆炔基"表示含有3-6個碳原子之低碳炔基。"經取代之C₃₋₆炔基"表示視情況經取代之低碳炔基，含有3-6個碳原子。

"羧酸同配物"係指一種由於類似物理性質而模擬羧酸之部份基團，該性質包括但不限於分子大小、電荷分佈或分子形狀。舉例之羧酸同配物係選自包括噻唑啉二酮(意即



3-或5-羥基異噁唑或3-或5-羥基異噻唑可視情況在環CH或OH基之任一個或兩者上被低碳烷基或已被1, 2或3個取代基取代之低碳烷基取代，該取代基選自包括氟基、芳基及雜芳基，其中芳基或雜芳基可進一步視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。磺鹽胺之氮可視情況被取代基取代，取代基選自包括低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、乙鹽基 (意即 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、芳基及雜芳基，其中芳基或雜芳基可進一步視情況被1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基。

"芳基"，單獨或併用，係指單環狀或雙環狀環系統，含有芳族烴類，譬如苯基或萘基，其可視情況與較佳為5-7個，更佳為5-6個環員之環烷基或雜環烷基稠合。"次芳基"係指二價芳基。

氫呋喃基、二氫吡啶基、六氫吡啶基、四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、六氫吡嗪基、二氫苯并呋喃基及二氫吲哚基。

"視情況經取代之芳基"、"視情況經取代之雜芳基"、"視情況經取代之環烷基"及"視情況經取代之雜環烷基"係個別指芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基，除非另有指明，否則其係視情況獨立地被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物。其中取代基係選自包括鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 及 $-\text{R}^f$ 。應明瞭的是，關於芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基之任何取代，包括例如原文段落[0028]之 R^7 之選擇，經選擇之取代基，包括其任何組合，係為化學上可行，且提供一種安定化合物。

當被使用在關於低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基之選用取代基說明中時之變數，係定義如下：

$-\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^b$ 及 $-\text{R}^c$ ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 及 $-\text{R}^f$ ，但是，其條件是，經結合至任何 SR^a 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 之S，或任何 $\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 之C之 R^a 不為氫，或

$-\text{R}^b$ 與 $-\text{R}^c$ 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員雜環烷

基或5或7員含氮雜芳基，其中5-7員雜環烷基或5或7員含氮雜芳基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、環烷胺基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^k$ 、 $-\text{SR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{R}^m$ 及 $-\text{R}^o$ ；

$-\text{R}^d$ ，在每一存在處，係獨立為低碳烷基，視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 及 $-\text{R}^f$ ；

$-\text{R}^e$ ，在每一存在處，係獨立選自包括低碳烯基與低碳炔基，其中低碳烯基或低碳炔基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(\text{S})\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{R}^d$ 及 $-\text{R}^f$ ；

$-\text{R}^f$ ，在每一存在處，係獨立選自包括環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{NR}^g\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^g$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^g$ 、

-S(O)₂R^g、-OC(O)R^g、-OC(S)R^g、-C(O)OR^g、-C(S)OR^g、
-C(O)NR^gR^g、-C(S)NR^gR^g、-S(O)₂NR^gR^g、-NR^gC(O)R^g、
-NR^gC(S)R^g、-NR^gS(O)₂R^g、-NR^gC(O)NR^gR^g、-NR^gC(S)NR^gR^g、
-NR^gS(O)₂NR^gR^g、-R^m及-R⁰；

-R^g，在每一存在處，係獨立選自包括氫、-R^h、-Rⁱ及-R^j，但是，其條件是，經結合至任何SR^g、S(O)R^g或S(O)₂R^g之S，或任何C(S)R^g或C(O)R^g之C之R^g不為氫；

-R^h，在每一存在處，係獨立為低碳烷基，視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、-OR^k、-SR^k、-NR^kR^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NR^kS(O)₂NR^kR^k及-R⁰，但是，其條件是，於經結合至任何OR^h、SR^h或NR^h之任何O、S或N之低碳烷基碳上之任何取代係選自包括氟基與-R⁰；

-Rⁱ，在每一存在處，係獨立選自包括C₃₋₆烯基與C₃₋₆炔基，其中C₃₋₆烯基或C₃₋₆炔基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括氟基、-OR^k、-SR^k、-NR^kR^k、-C(O)R^k、-C(S)R^k、-S(O)R^k、-S(O)₂R^k、-C(O)NR^kR^k、-C(S)NR^kR^k、-S(O)₂NR^kR^k、-NR^kC(O)R^k、-NR^kC(S)R^k、-NR^kS(O)₂R^k、-NR^kC(O)NR^kR^k、-NR^kC(S)NR^kR^k、-NR^kS(O)₂NR^kR^k、-R^m及-R⁰，但是，其條件是，於經結合至任何ORⁱ、SRⁱ或NRⁱ之任何O、S或N

之烯基或炔基碳上之任何取代係選自包括氟基、 $-R^m$ 及 $-R^o$ ；

R^j ，在每一存在處，係獨立選自包括環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^k$ 、 $-\text{SR}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{O})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(\text{S})\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-\text{NR}^k\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^k\text{R}^k$ 、 $-R^m$ 及 $-R^o$ ；

$-R^m$ ，在每一存在處，係獨立選自包括低碳烷基、低碳烯基及低碳炔基，其中低碳烷基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括 $-R^o$ 、氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，且其中低碳烯基或低碳炔基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括 $-R^o$ 、氟基、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基；

$-R^k$ ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、 $-R^n$ 及 $-R^o$ ，但是，其條件是，經結合至任何 SR^k 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^k$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^k$ 之S，或任何 $\text{C}(\text{S})\text{R}^k$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^k$ 之C之 R^k 不為氫；

$-R^n$ ，在每一存在處，係獨立選自包括低碳烷基、 C_{3-6} 烯基及 C_{3-6} 炔基，其中低碳烷基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括 $-R^0$ 、氟基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，但是，其條件是，經結合至 OR^n 之O、 SR^n 之S或任何 NR^n 之N之低碳烷基碳之任何取代為氟基或 $-R^0$ ，且其中 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括 $-R^0$ 、氟基、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基，但是，其條件是，經結合至 OR^n 之O、 SR^n 之S或任何 NR^n 之N之 C_{3-6} 烯基或 C_{3-6} 炔基碳之任何取代為氟基、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基或 $-R^0$ ；

$-R^0$ ，在每一存在處，係獨立選自包括環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基係視情況被一或多個，較佳為1, 2, 3, 4或5個，亦為1, 2或3個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基、氟基取代之低碳烷硫基、單-烷胺基、二-烷胺基及環烷胺基。

"低碳烷氧基"表示基團 $-OR^P$ ，其中 R^P 為低碳烷基。"視情況經取代之低碳烷氧基"表示其中 R^P 為視情況經取代低碳烷基之低碳烷氧基。低碳烷氧基之取代較佳係具有 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基，亦為 1, 2 或 3 個取代基。例如，"氟基取代之低碳烷氧基"表示其中低碳烷基係被一或多個氟基原子取代之低碳烷氧基，其中低碳烷氧基較佳係被 1, 2, 3, 4 或 5 個氟基原子，亦為 1, 2 或 3 個氟基原子取代。應明瞭的是，於低碳烷氧基上之取代係經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，低碳烷氧基之取代較佳係致使 O、S 或 N (惟其中 N 為雜芳基環原子除外) 不結合至已被結合至低碳烷氧基 O 之低碳烷基碳。再者，在低碳烷氧基係被描述為另一種部份基團之取代基之情況下，低碳烷氧基較佳係不結合至已被結合至其他部份基團之 O、S 或 N (惟其中 N 為雜芳基環原子除外) 或至其他部份基團之烯烴或炔烴碳之碳原子。

"芳氧基"表示基團 $-OR^Q$ ，其中 R^Q 為芳基。"視情況經取代之芳氧基"表示其中 R^Q 為視情況經取代芳基之芳氧基。"雜芳基氧基"表示基團 $-OR^r$ ，其中 R^r 為雜芳基。"視情況經取代之雜芳基氧基"表示其中 R^r 為視情況經取代雜芳基之雜芳基氧基。

"低碳烷硫基"表示基團 $-SR^S$ ，其中 R^S 為低碳烷基。"經取代之低碳烷硫基"表示其中 R^S 為視情況經取代低碳烷基之低碳烷硫基。低碳烷硫基之取代較佳係具有 1, 2, 3, 4 或 5 個取代基，亦為 1, 2 或 3 個取代基。例如，"氟基取代之低碳

烷硫基"表示其中低碳烷基係被一或多個氟基原子取代之低碳烷硫基，其中低碳烷硫基較佳係被1, 2, 3, 4或5個氟基原子，亦為1, 2或3個氟基原子取代。應明瞭的是，於低碳烷硫基上之取代係經連接於任何可採用之原子上，以產生安定化合物，低碳烷硫基之取代係致使O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)較佳係不結合至已被結合至低碳烷硫基S之低碳烷基碳。再者，於低碳烷硫基係被描述為另一種部份基團之取代基之情況下，低碳烷硫基較佳係不結合至已被結合至其他部份基團之O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)或至其他部份基團之烯烴或炔烴碳之碳原子。

"胺基"或"胺"表示基團 -NH_2 。"單-烷胺基"表示基團 -NHR^t ，其中 R^t 為低碳烷基。"二-烷胺基"表示基團 $\text{-NR}^t\text{R}^u$ ，其中 R^t 與 R^u 係獨立為低碳烷基。"環烷胺基"表示基團 $\text{-NR}^v\text{R}^w$ ，其中 R^v 與 R^w 係合併氮，以形成5-7員雜環烷基，其中雜環烷基可含有另一個雜原子在環內，譬如O、N或S，且亦可被低碳烷基進一步取代。環烷胺基之實例包括但不限於六氫吡啶、六氫吡嗪、4-甲基六氫吡嗪、嗎福啉及硫代嗎福啉。應明瞭的是，當單-烷胺基、二-烷胺基或環烷胺基為經連接於任何可採用之原子上以產生安定化合物之其他部份基團上之取代基時，作為取代基之單-烷胺基、二-烷胺基或環烷胺基之氮，較佳係不結合至已被結合至其他部份基團之O、S或N(惟其中N為雜芳基環原子除外)或至其他部份基團之烯烴或炔烴碳之碳原子。

關於 PPAR 調制化合物、結合化合物或配位體，於本文中
使用之"對 PPAR 專一"術語與類似意義之術語，係意謂特定
化合物係結合至 PPAR，達於統計學上比結合至可能存在於
特定生物體中或最初自其單離之其他生質分子較大之程
度，例如至少 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100 或 1000 倍較大結合。而
且，在顯示結合以外之生物學活性之情況下，"對 PPAR 專
一"一詞係表示特定化合物具有與結合至 PPAR 有關聯之較
大生物學活性，相較於結合至其他生質分子(例如，在如關
於結合專一性所表示之程度下)。同樣地，專一性可針對特
定 PPAR，相對於可能存在於特定生物體中或最初自其單離
之其他 PPAR。

亦就結合至生質分子標的之化合物而論，"較大專一性"
一詞係表示化合物結合至特定標的，達比結合至可能於有
關聯結合條件下存在之另一種或多種生質分子較大之程
度，其中結合至此種其他生質分子會產生與結合至特定標
的不同之生物學活性。在一些情況中，專一性係關於有限
組合之其他生質分子，例如在 PPAR 之情況中，於一些情況
中，參考物可為其他受體，或對於特定 PPAR，其可為其他
PPAR。在一些具體實施例中，較大專一性為至少 2, 3, 4, 5, 8,
10, 50, 100, 200, 400, 500 或 1000 倍較大專一性。就與 PPAR 交互
作用之配位體而論，術語"對於...之活性"、"針對...之活性"
及類似術語係意謂當於一般所接受之 PPAR 活性檢測中測
定時，此種配位體關於至少一種 PPAR 係具有 EC₅₀ 低於 10 μ
M，低於 1 μ M，低於 100 nM，低於 50 nM，低於 20 nM，低

於 10 nM，低於 5 nM，或低於 1 nM。

"組合物"或"醫藥組合物"術語係指適合投予所意欲動物病患以提供治療目的之配方。該配方包含治療上有意義量(意即治療上有效量)之至少一種活性化合物及至少一種藥學上可接受之載劑或賦形劑，其係以適合投予病患之形式製成。因此，此製劑為"藥學上可接受"，顯示其未具有會造成合理謹慎之醫藥執業醫師避免對病患投予該物質之性質，將欲被治療之疾病或症狀與個別投藥途徑納入考量。在許多情況中，此種醫藥組合物為無菌製劑，例如用於可注射劑。

術語"PPAR所媒介"之疾病或症狀及類似術語係指一種疾病或症狀，其中PPAR之生物學功能會影響該疾病或症狀之發展及/或過程，及/或其中PPAR之調制會變更該疾病或症狀之發展、過程及/或徵候。同樣地，"PPAR調制會提供治療利益"之措辭係表示在病患中調制PPAR之活性程度，顯示此種調制會降低疾病之嚴重性及/或延續時間，降低其可能性，或延遲疾病或症狀之展開，及/或造成在疾病或症狀之一或多種徵候上之改善。在一些情況中，該疾病或症狀可藉由任一種或多種PPAR異構重組物所媒介，例如PPAR γ 、PPAR α 、PPAR δ ，PPAR γ 與PPAR α 、PPAR γ 與PPAR δ 、PPAR α 與PPAR δ ，或PPAR γ 、PPAR α 及PPAR δ 。在一些情況中，任一種或多種PPAR異構重組物之調制，例如PPAR γ 、PPAR α 、PPAR δ ，PPAR γ 與PPAR α 、PPAR γ 與PPAR δ 、PPAR α 與PPAR δ ，或PPAR γ 、PPAR α 及PPAR δ ，係提供治療利益。

"治療上有效"或"有效量"術語係表示物質或物質含量係有效預防、減輕或改善疾病或醫療症狀之一或多種徵候，及/或延長被治療病患之存活期。

"PPAR"一詞係指如此項技藝中所明瞭之過氧化物酶體增生物活化受體。如上文所指出，PPAR族群包括PPAR α (亦被稱為PPARa或PPARalpha)、PPAR δ (亦被稱為PPARd或PPARdelta)及PPAR γ (亦被稱為PPARg或PPARgamma)。關於藉由其順序確認個別PPAR之其他細節可參閱例如美國專利申請案公報案號US 2007/0072904，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。

關於配位體之設計或發展，於本文中使用的"結合"與"結合作用"術語及類似術語係指在特定分子間之非共價能量上有利之締合作用(意即結合狀態具有比分離狀態較低之自由能，其可以卡計方式度量)。關於結合至標的，此結合為至少選擇性，意即當與非專一性結合至未具有類似結合位置之不相關蛋白質比較時，化合物係優先地結合至結合位置上之特定標的或至標的族群之成員。例如，BSA係經常用於評估或控制關於非專一性結合。此外，對於被認為是結合之締合作用，在從分離狀態進行至結合狀態之自由能上之降低必須足夠，以致使締合作用可在適合所涉及分子之生物化學檢測中偵測。

所謂"檢測"係意謂實驗條件之建立，及關於實驗條件特定結果之數據之收集。例如，酵素可以其對可偵測受質發生作用之能力為基礎進行檢測。同樣地，例如化合物或配

位體可以其結合至一或多種特定標的分子，及/或調制標的分子活性之能力為基礎進行檢測。

關於結合檢測，所謂"背景信號"係意謂於會結合至標的分子之待測化合物、分子骨架或配位體不存在下，在關於特定檢測之標準條件下所記錄之信號。一般熟諳此藝者將明白的是，所接受之方法係存在且可廣泛地用於測定背景信號。

所謂 "clog P" 係意謂化合物之經計算對數 P，"P" 係指化合物在親脂性與水相間之分配係數，通常在辛醇與水之間。

就結合至標的之化合物而論，"較大親和力"一詞係表示化合物比參考化合物，或比在參考條件中之相同化合物，較緊密地結合，意即具有較低解離常數。在一些具體實施例中，較大親和力為至少 2, 3, 4, 5, 8, 10, 50, 100, 200, 400, 500, 1000 或 10,000 倍較大親和力。

所謂以"適度親和力"結合，係意謂在標準條件下，以約 200 nM 至約 1 μ M 之 K_D 結合。所謂"適度地高親和力"係意謂在 K_D 為約 1 nM 至約 200 nM 下結合。所謂在"高親和力"下結合，係意謂於標準條件下，在低於約 1 nM 之 K_D 下結合。關於結合之標準條件係為於 pH 7.2 下，在 37°C 下，歷經一小時。例如，於 100 微升/井之體積中，典型結合條件係包括 PPAR、待測化合物、在 pH 7.2 下之 HEPES 50 mM 緩衝劑、NaCl 15 mM、ATP 2 μ M 及牛血清白蛋白(1 微克/井)，在 37°C 下，歷經一小時。

結合化合物之特徵亦可為其對標的分子活性之作用。因

此，"低活性"化合物在標準條件下，具有抑制濃度(IC_{50}) (關於抑制劑或拮抗劑)或有效濃度(EC_{50}) (可適用於催動劑)大於 $1\ \mu M$ 。所謂"適度活性"係意謂在標準條件下， IC_{50} 或 EC_{50} 為 $200\ nM$ 至 $1\ \mu M$ 。所謂"適度地高活性"係意謂 IC_{50} 或 EC_{50} 為 $1\ nM$ 至 $200\ nM$ 。所謂"高活性"係意謂在標準條件下， IC_{50} 或 EC_{50} 低於 $1\ nM$ 。 IC_{50} (或 EC_{50})係被定義為化合物濃度，被度量之標的分子(例如酵素或其他蛋白質)活性之50%活性係在此濃度下損失(或增加)，相對於當無化合物存在時之活性。活性可使用一般熟諳此藝者已知之方法度量，例如藉由度量以酵素反應之發生所產生之任何可偵測產物或信號，或藉由被度量蛋白質之其他活性。對於PPAR催動劑，活性可按實例中所述，或使用其他此項技藝中已知之此種檢測方法測定。

所謂"蛋白質"係意謂胺基酸之聚合體。胺基酸可為天然或非天然生成。蛋白質亦可含有改質，譬如被糖基化、磷酸基化或其他常見改質。

所謂"蛋白質族群"係意謂以結構及/或功能類似性為基礎之蛋白質分類。例如，激酶、磷酸酶、蛋白酶及類似蛋白質組群係為蛋白質族群。蛋白質可被分類成蛋白質族群，基於具有一或多個共同之蛋白質折疊，在蛋白質之折疊中於形狀上之實質類似性，類同性，或基於具有共同功能。在許多情況中，較小族群係經指定，例如PPAR族群。

所謂"專一生物化學作用"係意謂在會造成可偵測結果之生物系統中之治療上顯著生物化學變化。此專一生物化學

作用可為例如酵素之抑制或活化作用，結合至所要標的之蛋白質之抑制或活化作用，或在身體生物化學上之類似變化型式。專一生物化學作用可造成疾病或症狀之徵候之減輕，或另一種所要之作用。可偵測結果亦可經過中間步驟檢出。

所謂"標準條件"係意謂檢測在其下進行以獲得科學上有意義數據之條件。標準條件係依特定檢測而定，且一般而言可為主觀。於正常情況下，檢測之標準條件係為對於自檢測特定獲得可使用數據為最適宜之條件。標準條件通常將使背景信號降至最低，而使所尋求欲被偵測之信號達到最大。

所謂"標準偏差"係意謂方差之平方根。方差為分佈如何擴展開來之一種度量。其係以各數目自其平均數之平均平方偏差計算而得。例如，對於數目1, 2及3，平均為2，且方差為：

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667。$$

在本發明之內文中，所謂"標的分子"係意謂化合物、分子骨架或配位體正被檢測關於結合至其上之分子。標的分子係具有分子骨架或配位體對標的分子之結合將變更或改變之活性。當化合物、骨架或配位體對標的分子之結合發生於生物系統中時，其較佳可造成專一生物化學作用。"生物系統"包括但不限於有生命系統，譬如人類、動物、植物或昆蟲。在大部份但並非所有情況中，標的分子係為蛋

白質或核酸分子。

所謂"藥效基團"係意指分子特徵之一種代表，其係被認為是負責所要之活性，譬如與受體之交互作用或結合。藥效基團可包括3-次元(疏水性基團、帶有電荷/可離子化基團、氫鍵供體/受體)、2D(亞結構)及1D(物理或生物學)性質。

關於數值，於本文中使用之"大約"與"約"術語係意謂所指示數值之 $\pm 10\%$ 。

PPAR 催動劑之應用

PPAR已被認定為關於許多不同疾病與症狀之適當標的。一些此等應用係被描述於例如美國專利申請案公報案號US 2007/0072904中，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。其他應用係為已知，且本發明化合物亦可用於此等疾病與症狀。

因此，PPAR催動劑，譬如本文中藉由式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii所述者，可用於預防及/或治療處理多種不同疾病與症狀，譬如體重病症(例如包括但不限於肥胖、過重症狀、貪食及神經性厭食)、脂質病症(例如包括但不限於血脂肪過多、脂血症障礙(包括有關聯之糖尿病脂血症障礙與混合脂血症障礙)、低 α 脂蛋白血症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症及低HDL(高密度脂蛋白))、代謝病症(例如包括但不限於代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、糖尿病併發症(例如包括但不限於神經病、腎病、視網

膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙及白內障))、心血管疾病(例如包括但不限於高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞及末梢血管疾病)、炎性疾病(例如包括但不限於自身免疫疾病(例如包括但不限於白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎性腸疾病(例如潰瘍性結腸炎、克隆氏病)、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇及多發性硬化)、涉及氣道發炎之疾病(例如包括但不限於氣喘與慢性阻塞肺病)、在其他器官中之發炎(例如包括但不限於多囊腎臟病(PKD)、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎及肝炎)、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎及肌痛風濕病)、皮膚病症(例如包括但不限於上皮過高增生疾病(例如包括但不限於濕疹與牛皮癬)、皮膚炎(例如包括但不限於異位性皮炎、接觸性皮炎、過敏性皮炎及慢性皮膚炎)及減弱傷口癒合))、神經變性病(例如包括但不限於阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷及髓鞘脫失病(例如包括但不限於急性散佈性腦脊髓炎與Guillain-Barre徵候簇))、凝血病症(例如包括但不限於血栓形成)、胃腸病症(例如包括但不限於胃與食管回流、闌尾炎、憩室炎、胃腸潰瘍、腸隔、能動性病及大或小腸之梗塞形成)、生殖泌尿病症(例如包括但不限

於腎機能不全、勃起機能障礙、尿失禁及神經發生性膀胱)、眼睛病症(例如包括但不限於眼睛發炎、結合膜炎、角膜結膜炎、角膜發炎、眼乾徵候簇、斑點變性及病理學新血管生成作用)、感染(例如包括但不限於Lyme疾病、HCV、HIV及幽門螺旋桿菌)及與感染有關聯之發炎(例如包括但不限於腦炎、腦膜炎)、神經病原性或炎性疼痛、疼痛徵候簇(例如包括但不限於慢性疼痛徵候簇、纖維肌痛)、不孕症及癌症(例如包括但不限於乳癌與甲狀腺癌)。

PPAR 活性化化合物

如發明內容及關於可適用疾病與症狀中所指出，許多不同PPAR催動劑已被確認。此外，本發明係提供藉由如發明內容中所提供之式I、Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii所述之PPAR催動劑化合物。

化合物之活性可使用熟諳此藝者已知之方法評估，包括例如於美國專利申請案公報案號US 2007/0072904中所述之方法，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。

(c) 異構物、前體藥物及活性新陳代謝產物

意欲涵蓋於本文中之化合物係參考一般化學式與特定化合物兩者加以描述。此外，本發明化合物可以許多不同形式或衍生物存在，全部均在本發明之範圍內。替代形式或衍生物，譬如(a)異構物、前體藥物及活性新陳代謝產物，(b)互變異構物、立體異構物、區域異構物及溶劑化合形式，(c)前體藥物與新陳代謝產物，(d)藥學上可接受之鹽，(e)藥學上可接受之配方，及(f)多晶形式，係被描述於例如美國

專利申請案公報案號 US 2007/0072904 中，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。

投藥

該方法與化合物典型上係被使用於關於人類病患之療法中。但是，其亦可在其他動物病患中用以治療類似或相同適應徵。關於此點，"病患"、"動物病患"等之術語係指人類與非人類脊椎動物，例如哺乳動物，譬如非人類靈長類動物，運動與市售動物，例如牛、馬、豬、羊、齧齒動物，及寵物，例如犬科動物與貓科動物。可能方法與投藥途徑之描述可參閱例如美國專利申請案公報案號 US 2007/0072904，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。

【實施方式】

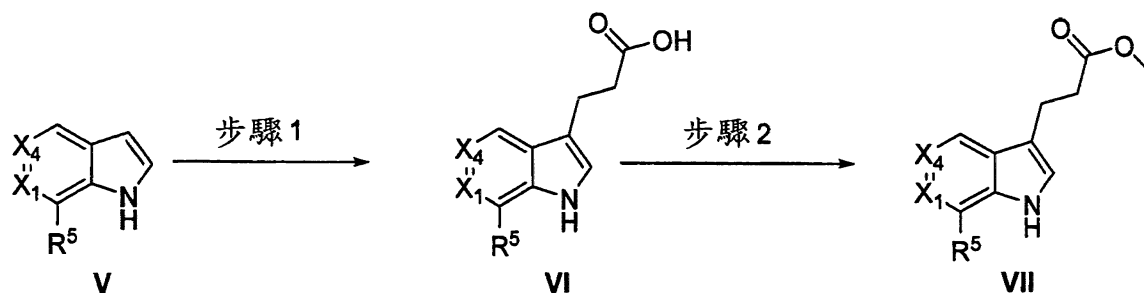
實例

關於本發明之實例係描述於下文。在大部份情況中，可使用替代技術。此等實例係意欲成為說明性，而非限制或限定本發明之範圍。

實例1 吡啶 3-丙酸衍生物之一般合成

一種製備具有 3-丙酸側鏈之吡啶先質 (VII) 之方法係涉及經過兩步驟方法，在單鍋反應中，利用吡啶與 Meldrum 氏酸而得丙酸酯，如圖式 I 中所示。

圖式 I:



步驟1 - 吲哚-3-丙酸 (VI) 之製備：

於微波容器中，使式 V 吲哚衍生物 (1 當量， X_1 與 X_4 之一為 N 或 CH，另一個為 N 或 CR^4 ， R^4 為氫、氟基、氯基或視情況經氟基取代之甲氧基， R^5 為氫、氟基、氯基或視情況經氟基取代之 C_{1-3} 烷基)、聚甲醛 (1.1 當量)、2,2-二甲基-1,3-二氧陸園-4,6-二酮 (1.1 當量) 及三乙胺 (1.1 當量) 溶於乙腈 (2 毫升/毫莫耳) 內。將反應物於微波反應器中，在 150°C 下加熱 3 分鐘。然後，將反應物以酸化水 (pH~5，使用醋酸) 稀釋，並將水層以醋酸乙酯萃取。接著，將有機層以水、鹽水洗滌，然後以硫酸鎂脫水乾燥。溶劑之蒸發導致固體。接著，使粗製化合物於矽膠上經由急驟式層析，使用 2, 4 及 6% 甲醇在氯仿中之逐步梯度液純化，以獲得所要之化合物 VI，為油狀物。

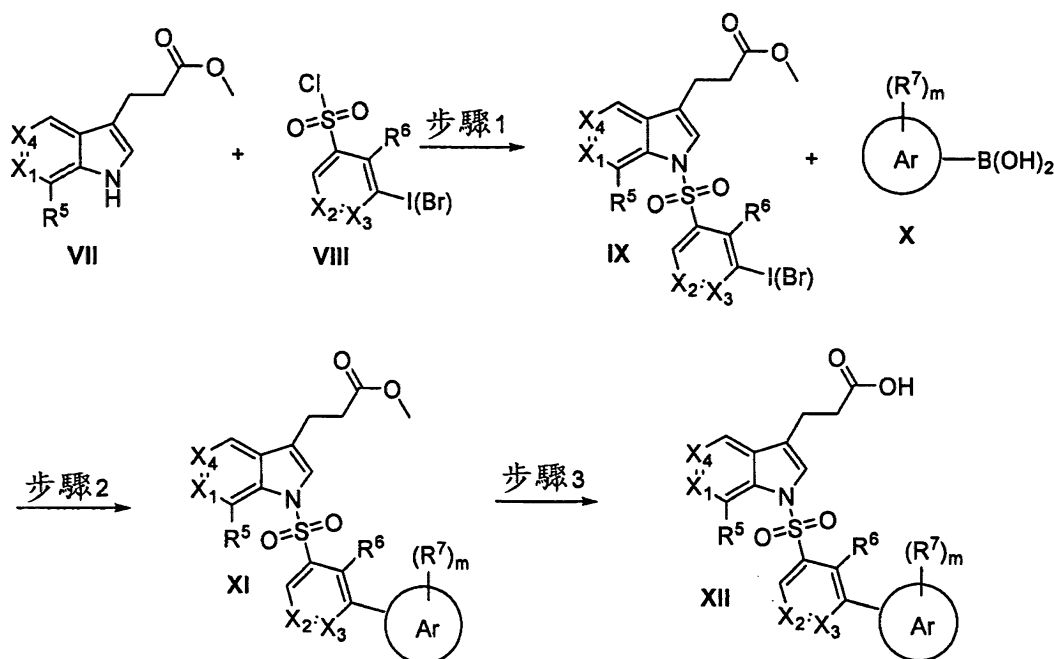
步驟2 - 吲哚-3-丙酸甲酯 (VII) 之製備：

將化合物 VI 於環境溫度下與 HCl 水溶液 (4M)，與甲醇及二氧陸園 (1:1 當量) 一起攪拌 1 小時。然後，將反應混合物以二甲苯萃取。使有機層蒸發，並使化合物 VII 於矽膠上經由急驟層析純化，以氯仿溶離，以獲得固體。

所形成之丙酸酯可如圖式 II 中所示，於三個步驟中，用

以製備 1-磺取代之吡啶-3-丙酸衍生物 XII。

圖式 II



步驟 1 - 化合物 (IX) 之製備：

化合物 IX 可藉由化合物 VII 之吡啶氮，利用鹼例如氫化鈉之去質子化作用，及在惰性溶劑譬如 N,N-二甲基甲醯胺中，與鹵素（例如碘基或溴基）取代之芳基或雜芳基氯化磺醯 VIII (X_2 、 X_3 可為 CH 或 N， R^6 為氫、氟基、氯基或視情況經氟基取代之 C_{1-3} 烷基) 偶合而製成。

步驟 2 - 化合物 (XI) 之製備：

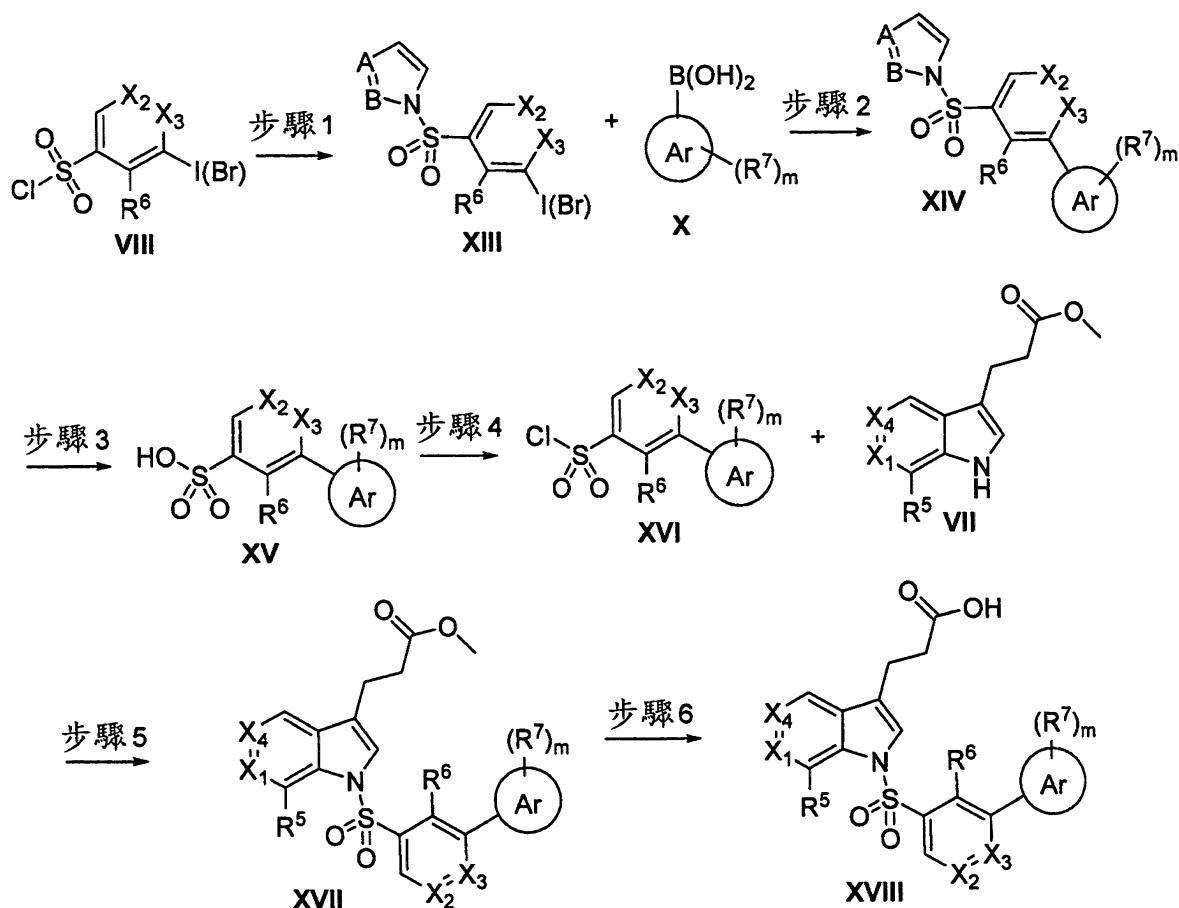
化合物 XI 可在鹼性條件（意即 Suzuki 交叉偶合，Muyaura 與 Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, **95**: 2457）下，經過二羥基硼烷 X (Ar 為芳基或雜芳基， R^7 係如原文段落 [0028] 中之定義，m 為 0-5) 與 IX 鹵素（例如碘基或溴基）取代之芳族環之金屬催化（譬如鈀）聯芳基偶合而製成。

步驟 3 - 化合物 (XII) 之製備：

合成化合物 **XII** 之最後步驟係涉及在皂化作用條件下，酯以氫氧化物水溶液與惰性溶劑譬如四氫呋喃之去除保護。

或者，片段/取代基可在偶合至吡啶丙酸甲酯核心之前，被組裝在一起，如圖式 III 中所概述。

圖式 III



步驟 1 - 化合物 (XIII) 之製備：

化合物 **XIII** 可經過氯化磺醯 **VIII** (X_2 、 X_3 可為 CH 或 N， R^6 為氫、氟基、氯基或視情況經氟基取代之 C_{1-3} 烷基) 與雜環譬如咪唑或吡咯 (其中 A 或 B 之一為 N，而另一個為 CH) 之偶合，於惰性溶劑譬如二氯甲烷中，使用鹼譬如三乙胺或 N,N-二甲胺基吡啶而製成。

步驟 2 - 化合物 (XIV) 之製備：

化合物 XIV 可在鹼性條件 (意即 Suzuki 交叉偶合) 下，經過二羥基硼烷 X (Ar 為芳基或雜芳基，R⁷ 係如原文段落 [0028] 中之定義，m 為 0-5) 與 XIII 鹵素 (碘基或溴基) 取代之芳族環之金屬催化 (譬如鈀) 聯芳基偶合而製成。

步驟 3 - 化合物 (XV) 之製備：

化合物 XV 可經過 XIV 磺醯胺，利用鹼譬如氫氧化鉀之鹼水解，於惰性溶劑譬如甲醇中，伴隨著加熱而製成。

步驟 4 - 化合物 (XVI) 之製備：

化合物 XVI 可經過 XV 之酸官能基以試劑譬如二氯化亞硫醯或五氯化磷之轉化，使用催化量之 N,N-二甲基甲醯胺而製成。

步驟 5 - 化合物 (XVII) 之製備：

化合物 XVII 可藉由化合物 VII (參閱圖式 I) 之吡啶氮，利用鹼例如氫化鈉之去質子化作用，及在惰性溶劑譬如 N,N-二甲基甲醯胺中，與鹵素取代之芳基氯化磺醯偶合而製成。

步驟 6 - 化合物 (XVIII) 之製備：

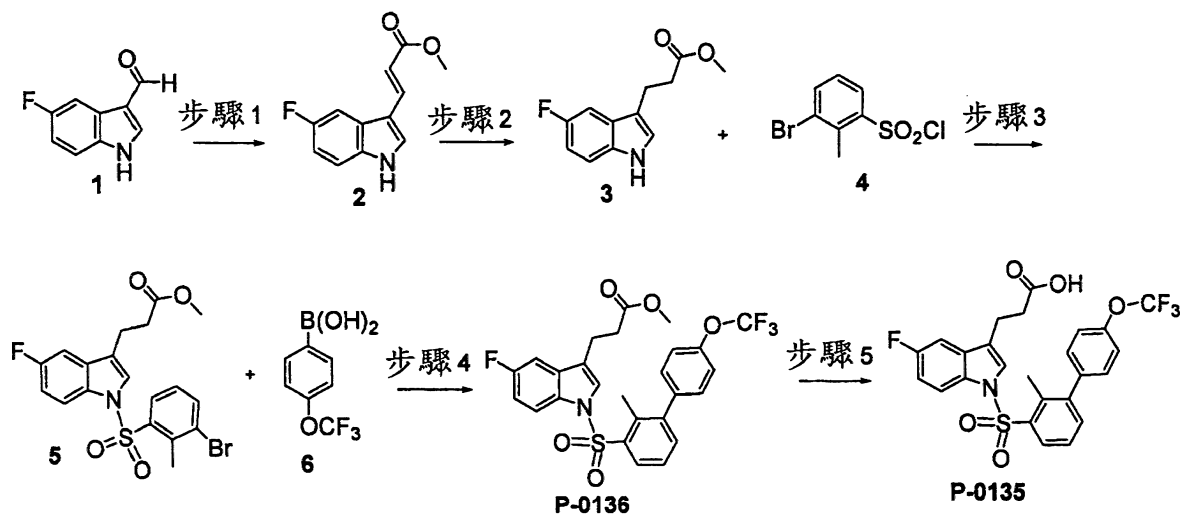
化合物 XVIII 可經過 XVII 烷基酯之去除保護，經過標準皂化條件，使用惰性有機溶劑譬如四氫呋喃與氫氧化物水溶液 (例如 LiOH、NaOH 或 KOH，1M) 之 1:1 比例，於環境條件下製成。

實例 2：3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 P-0135 之合成

3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 P-0135 係於五個步驟中合成自 5-氟基-1H-吡啶

-3-羧甲醛 1，如圖式 1 中所示。

圖式 1



步驟 1 - (E)-3-(5-氟基-1H-吲哚-3-基)-丙烯酸甲酯 (2) 之製備：

於燒瓶中，使 5 毫升四氫呋喃中之二乙基膦酸基醋酸甲酯 (2.745 毫升，0.01496 莫耳) 冷卻至 0°C，並添加氫化鈉 (394.83 毫克，0.016451 莫耳)。將混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘，並於 0°C 下，將溶液逐滴添加至 5-氟基-1H-吲哚-3-羧甲醛 (1，1.22 克，0.00748 莫耳) 在 26.69 毫升四氫呋喃中之正在攪拌溶液內。使反應物溫熱至室溫過夜。TLC 分析顯示起始物質與產物之混合物。在 0°C 下，添加另一當量之二乙基膦酸基醋酸甲酯，並使混合物溫熱至室溫過夜。TLC 分析顯示仍未反應之起始物質。添加醋酸乙酯，並將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並於減壓下濃縮，而得褐色油，將其在矽膠填充柱上，使用 4:1 己烷：醋酸乙酯過濾，以移除未反應之膦酸酯。急驟式層析，使用 0-25% 己烷：醋酸乙酯之梯度液，歷經 35 分鐘，導致所要化合物之單離 (單離出 0.530 克，32%)。 ^1H NMR 與結構一致。

步驟2 - 3-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丙酸甲酯(3)之製備：

於燒瓶中，使(E)-3-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丙烯酸甲酯(2，530.00毫克，0.0024178莫耳)溶於14.69毫升甲醇內。添加鈀(10%，在活性碳上，25.73毫克，0.0002418莫耳)，並將反應物於氬大氣下攪拌過夜。TLC分析顯示完全轉化成新產物。將混合物過濾，並在減壓下濃縮，以提供所要之化合物(3，500毫克，93.4%)。¹H NMR與所要之化合物一致。MS(ESI) $[M+H]^+ = 222.0$

步驟3 - 3-[1-(3-溴基-2-甲基-苯磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯(5)之製備：

於燒瓶中，使3-(5-氟基-1H-吡啶-3-基)-丙酸甲酯(3，530.000毫克，2.39572E-3莫耳)、氯化3-溴基-2-甲基-苯磺醯(4，710.33毫克，0.0026353莫耳)、62.35毫升二氯甲烷、17毫升50% KOH及催化量之四-正-丁基銨氫硫酸鹽合併，並於室溫下攪拌48小時。將有機層以飽和碳酸氫鈉洗滌，以MgSO₄脫水乾燥，並過濾。使有機層於減壓下濃縮，而得黃褐色固體。藉急驟式層析純化，使用0-25%醋酸乙酯在己烷中之梯度液，歷經35分鐘，產生所要之化合物(5，650毫克，59.72%)。¹H NMR與所要之化合物一致。MS(ESI) $[M+H]^+ = 454.0, 456.0$

步驟4 - 3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯(P-0136)之製備：

於50毫升經烘箱乾燥之圓底燒瓶中，使3-[1-(3-溴基-2-甲基-苯磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯(5，52.062毫克，1.1459E-4莫耳)、4-三氟甲氧基-苯基二羥基硼烷(6，35.397毫

克， $1.7189\text{E-}4$ 莫耳)及肆(三苯膦)鈀(0) (13.24 毫克， $1.146\text{E-}5$ 莫耳)合併。添加 0.3 毫升體積之 $1\text{N K}_2\text{CO}_3$ ，並將反應物加熱至 110°C ，歷經 90 分鐘。TLC 分析顯示產物與起始物質之共溶離。添加醋酸乙酯，並以飽和碳酸氫鈉洗滌 5X。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並於減壓下濃縮。粗製物質係使用預備板層析法純化(7:3 己烷:醋酸乙酯)，以提供所要之化合物(單離出 40 毫克，65% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ 與化合物結構一致。MS(ESI) $[\text{M}+\text{H}^+]^+=536.1$ (計算值 535.51)

步驟 5- 3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (P-0135) 之合成：

將 3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯 (P-0136，20.000 毫克， $3.7348\text{E-}5$ 莫耳)、氫氧化鋰(1M，0.25 毫升)及四氫呋喃(1.000 毫升，0.01233 莫耳)之溶液添加至小玻瓶中，並將反應物攪拌過夜。TLC 顯示產物形成，沒有未反應之起始物質殘留。添加醋酸乙酯，並將混合物以 1M HCl 酸化。使有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，並於減壓下濃縮，以提供白色固體(單離 17 毫克，87%)。 $^1\text{H NMR}$ 與結構一致。MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}^+]=520.0$ (計算值 521.49)

下列化合物係按照圖式 1 之擬案製成，視情況於步驟 1 中以適當 1H-吡啶-3-羧甲醛化合物置換 5-氟基-1H-吡啶-3-羧甲醛 1，及/或視情況於步驟 3 中以適當氯化 3-溴-苯磺醯置換氯化 3-溴基-2-甲基-苯磺醯 4，及/或視情況於步驟 4 中以適當二羥基硼烷置換 4-三氟甲氧基-苯基二羥基硼烷 6。實驗質量係提供於各化合物之後：

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯 (**P-0001** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 522.6$) ,

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0002** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 507.5$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0003** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 522.3$ (+DMSO)) ,

3-[5-氯基-1-(4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0004** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 551.9$ (+DMSO)) ,

3-[5-氯基-1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0005** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 486.3$) ,

3-[5-氯基-1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0006** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 458.3$) ,

3-[5-氯基-1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0007** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 476.3$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0008** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 570.0$ (+DMSO)) ,

3-[5-氯基-1-(4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0009** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 484.3$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0010** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 457.9$) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0011** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 457.9$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0012** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 524.3$) ,

3-[5-氯基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0013** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 523.1$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0014** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 500.3$) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氯基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0015** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 564.0$) ,

3-{5-氯基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0016** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 503.9$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氟基-4'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0017** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 471.5$) ,

3-[5-氯基-1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0018** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 488.3$) ,

3-{5-氯基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0019** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 472.3$) ,

3-{5-氯基-1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0020** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 501.9$) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0021** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 604.4$ (+DMSO)) ,

3-(5-氯基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡啶-3-基)-丙酸 (**P-0022** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 470.3$) ,

3-{5-氯基-1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0023** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 486.3$) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0024** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 488.3$) ,

3-[5-氯基-1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0025** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 492.3$) ,

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0026** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 458.3$) ,

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0027** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 457.9$) ,

3-[5-氟基-1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0028** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 453.9$) ,

3-[5-氟基-1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0029** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 442.3$) ,

3-[1-(3'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0030** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 475.9$) ,

3-[5-氟基-1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0031** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 441.9$) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0032** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 442.3$) ,

3-[5-氟基-1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0033** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 508.3$) ,

3-[5-氟基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0034** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 507.9$) ,

3-[5-氟基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0035** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 487.9$) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0036** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 547.9$) ,

3-{5-氟基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0037** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 455.1$) ,

3-[5-氟基-1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0038** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 472.3$) ,

3-{5-氟基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0039** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 456.3$) ,

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0040** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 471.1$) ,

3-(5-氟基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡啶-3-基)-丙酸 (**P-0041** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 484.3$) ,

3-{5-氟基-1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0042** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 469.9$) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0043** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 472.3$) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺酰基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0044** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 475.5$) ,

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0045** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 470.3$) ,

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0046** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 470.3$) ,

3-[5-甲氧基-1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0047** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 466.3$) ,

3-[1-(4'-氟-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0048** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 453.9$) ,

3-[1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0049** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 472.3$) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0050** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 479.9$) ,

3-[1-(4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0051** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 507.9$) ,

3-[1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0052** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 453.9$) ,

3-[1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0053** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 453.9$) ,

3-[5-甲氧基-1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0054** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 520.3$) ,

3-[5-甲氧基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0055** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 520.3$) ,

3-[5-甲氧基-1-(3'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0056** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 503.9$) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0057** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 560.0$) ,

3-{5-甲氧基-1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0058** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 467.1$) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0059** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 467.9$) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0060** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 483.9$) ,

3-{5-甲氧基-1-[3-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0061** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 468.3$) ,

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺酰基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0062** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 498.3$) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0063** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 522.3$) ,

3-(5-甲氧基-1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡啶-3-基)-丙酸 (**P-0064** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 496.3$) ,

3-{1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺酰基]-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0065** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 482.3$) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0066** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 483.9$) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-氟-聯苯基-3-磺酰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0067** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 488.3$) ,

3-[1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺酰基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0068** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 460.3$) ,

3-[5-氟基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0069** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 510.3$) ,

3-[1-(3'-氯-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0070** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 440.3$) ,

3-[1-(4'-氯-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0071** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 439.9$) ,

3-[1-(4'-甲氧基-聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0072** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 436.3$) ,

3-[1-(4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0073** ,
MS(ESI) $[M+H]^+ = 424.3$) ,

3-[1-(2',4'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0074** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 442.3$) ,

3-[1-(3'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0075** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 458.3$) ,

3-[1-(4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0076** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 450.3$) ,

3-[1-(3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0077** ,
MS(ESI) $[M+H]^+ = 424.3$) ,

3-[1-(2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0078** ,
MS(ESI) $[M+H]^+ = 423.9$) ,

3-[1-(3'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0079** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 490.3$) ,

3-[1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0080** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 489.9$) ,

3-[1-(3'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0081** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 474.3$) ,

3-[1-(4'-苄氧基-2'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0082** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 529.9$) ,

3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸
(**P-0083** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 473.9$) ,

3-[1-(3'-氯基-4'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0084** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 437.9$) ,

3-[1-(3'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0085** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 453.9$) ,

3-{1-[3-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0086** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 468.3$) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0087** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 492.3$) ,

3-[1-(2'-氟基-4'-甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0088** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 453.9$) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0089** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 458.3$) ,

3-(1-{3-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡啶-3-基)-丙酸 (**P-0090** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 466.3$) ,

3-{1-[3-(1-異丁基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (**P-0091** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 451.9$) ,

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0092** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 406.3$) ,

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0093** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 551.9$ (+DMSO)) ,

3-[1-(4'-氟基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0094** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 437.9$) ,

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0095** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 473.9$) ,

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0096** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 441.9$) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0097** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 453.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0098** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 483.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0099** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 457.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0100** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 458.3$) ,

3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0101** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 463.9$) ,

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0102** ,
MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 423.9$) ,

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0103** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 570.0$ (+DMSO)) ,

3-[5-氟基-1-(4'-氟基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0104** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 455.9$) ,

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0105** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 492.3$) ,

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0106** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 459.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0107** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 603.6$ (+DMSO)) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸
(**P-0108** , MS(ESI) $[M+H^+]^+ = 472.3$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0109** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 501.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-3'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0110** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 476.3$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0111** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 476.7$) ,

3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0112** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 482.3$) ,

3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0113** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 436.6$) ,

3-[1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0114** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 503.9$) ,

3-[1-(4'-氟基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0115** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 468.3$) ,

3-[1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0116** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 503.9$) ,

3-[1-(2',3'-二氟-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0117** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 472.3$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0118** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 537.9$) ,

3-[1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0119** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 483.9$) ,

3-[1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0120** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 514.3$) ,

- 3-[1-(2'-氯基-3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0121** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 487.9$) ,
- 3-[1-(2'-氯基-4'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0122** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 487.9$) ,
- 3-[1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0123** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 494.3$) ,
- 3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-5-氯基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0124** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 517.9$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2',4'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0125** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 586.0$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0126** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 550.3$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0127** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 586.0$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2',3'-二氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0128** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 554.0$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-三氯甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0129** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 620.4$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(4'-氯基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0130** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 566.0$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-乙氧基聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0131** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 596.0$ (+DMSO)) ,
- 3-[5-氯基-1-(2'-氯基-3'-氯-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0132** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 570.0$ (+DMSO)) ,

3-[5-氯基-1-(2'-氯基-4'-氟-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0133** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 570.4$ (+DMSO)) ,

3-[5-氯基-1-(4'-乙氧基-2'-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0134** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 576.4$ (+DMSO)) ,

3-[5-氟基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0137** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 504$) ,

3-[1-(4'-氯基-2-甲基-聯苯基-3-磺醯基)-5-氟基-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0138** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 470.0, 472.0$) ,

3-[7-甲基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0139** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 502$) ,

3-[7-甲基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0140** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 486$) ,

3-[7-氯基-1-(2'-氟基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0141** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 524.0$) ,

3-[1-(2-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0142** , MS(ESI) $[M+H]^+ = 488.1$) ,

3-[1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0143** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 502.1$) ,

3-[7-氯基-1-(4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0144** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 506.0$) ,

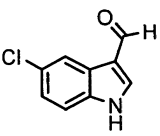
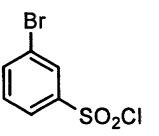
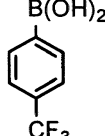
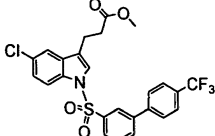
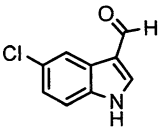
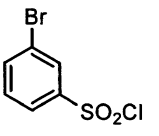
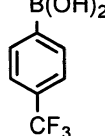
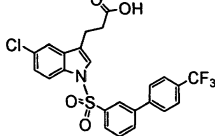
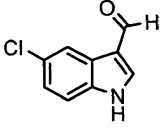
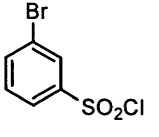
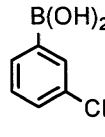
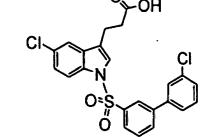
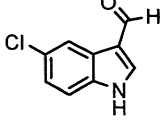
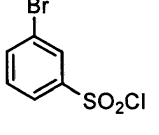
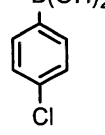
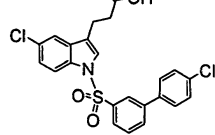
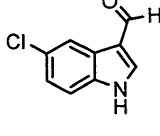
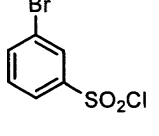
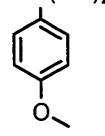
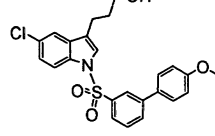
3-[7-氯基-1-(4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0145** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 522.0$) ,

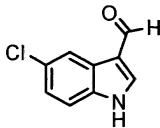
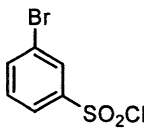
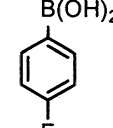
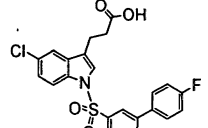
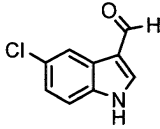
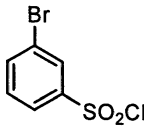
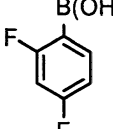
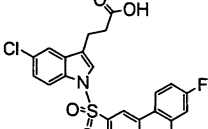
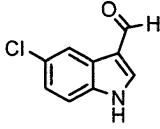
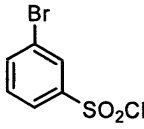
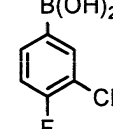
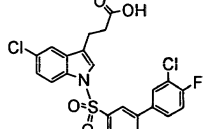
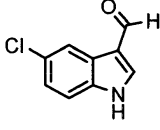
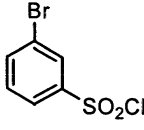
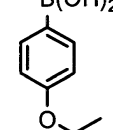
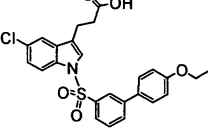
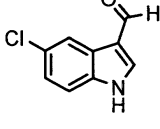
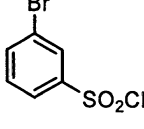
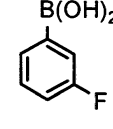
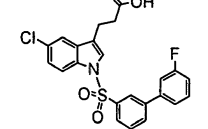
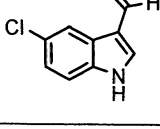
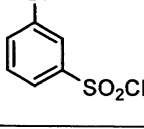
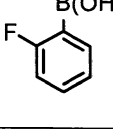
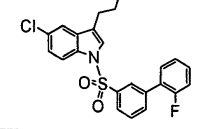
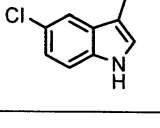
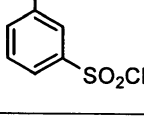
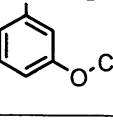
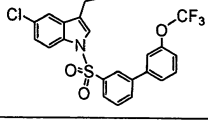
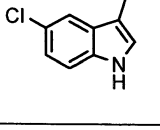
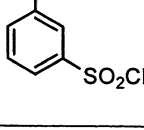
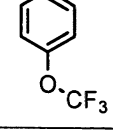
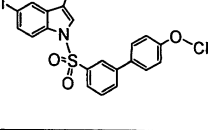
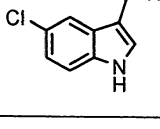
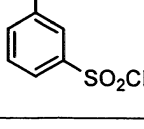
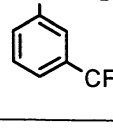
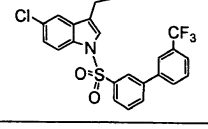
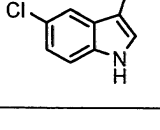
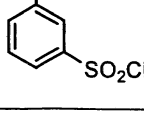
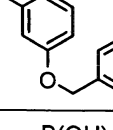
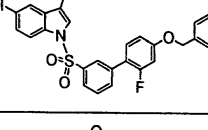
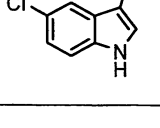
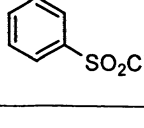
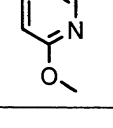
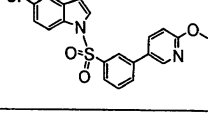
3-[5-氯基-1-(2-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸 (**P-0146** , MS(ESI) $[M-H]^+ = 520.0$) ,

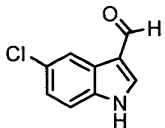
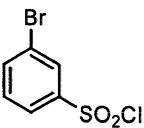
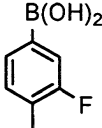
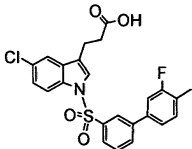
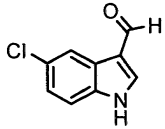
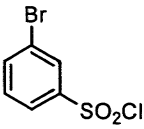
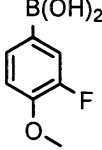
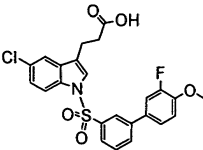
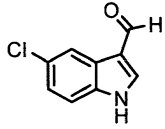
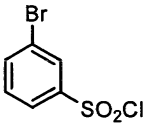
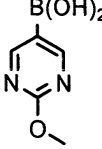
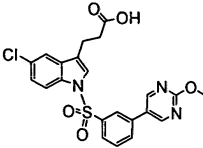
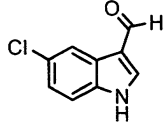
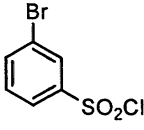
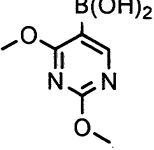
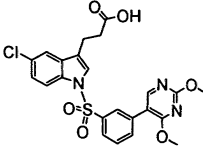
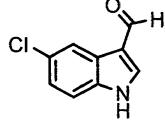
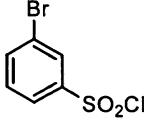
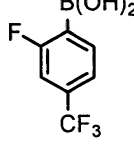
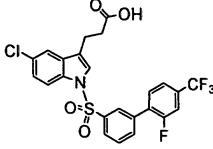
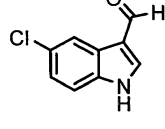
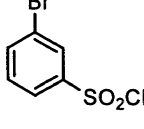
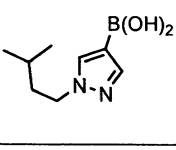
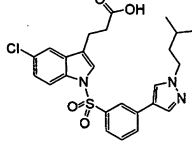
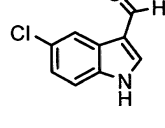
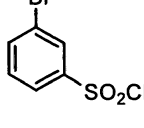
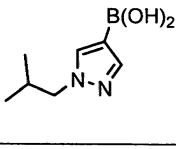
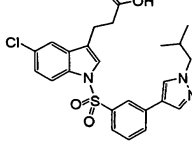
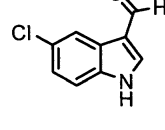
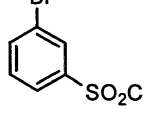
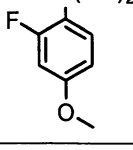
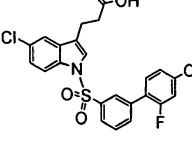
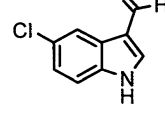
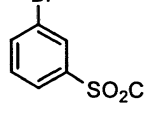
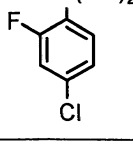
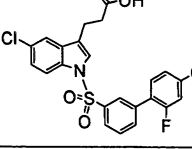
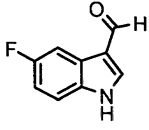
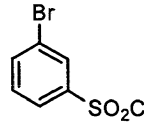
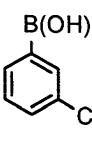
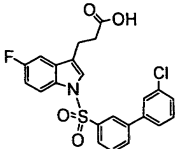
3-[5-氯基-1-(2-甲基-4'-三氟甲氧基-聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡
 啉-3-基]-丙酸(P-0147, MS(ESI) $[M-H]^+ = 536.0$), 及
 其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

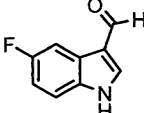
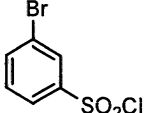
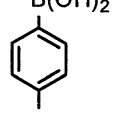
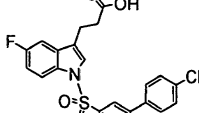
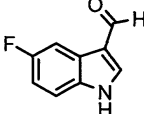
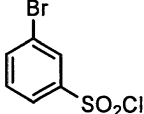
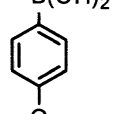
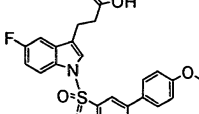
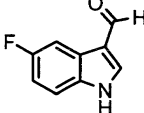
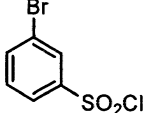
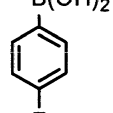
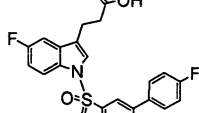
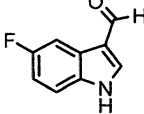
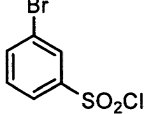
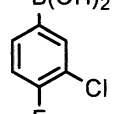
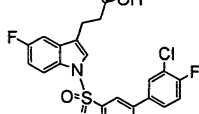
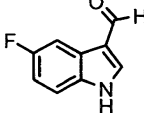
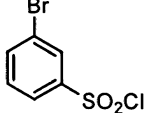
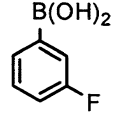
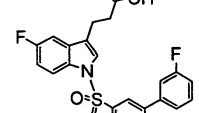
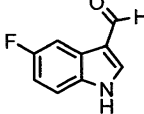
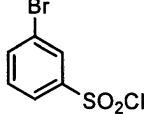
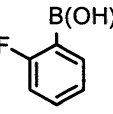
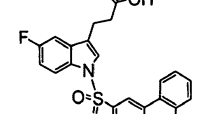
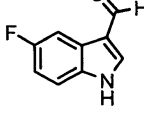
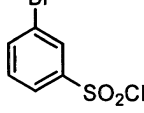
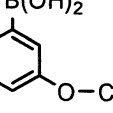
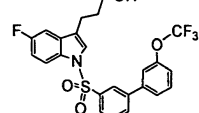
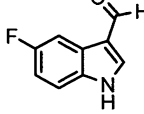
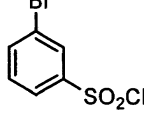
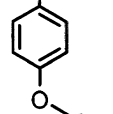
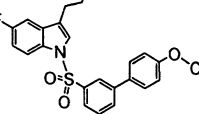
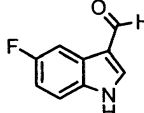
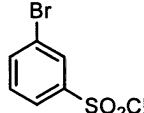
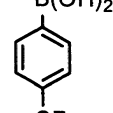
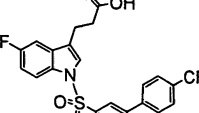
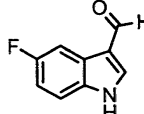
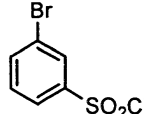
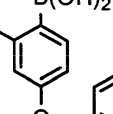
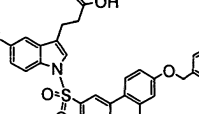
下表1指示化合物編號在第1欄中, 步驟1中所使用之吡
 啉在第2欄中, 步驟3中所使用之氯化磺醯在第3欄中, 及
 步驟4中所使用之二羥基硼烷在第4欄中, 接著為表2, 其
 係提供化合物編號在第1欄中, 所形成之化合物結構在第2
 欄中, 化合物名稱在第3欄中, 及所計算與實驗質量在第4
 與5欄中。

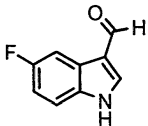
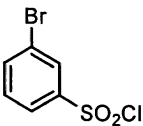
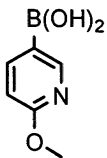
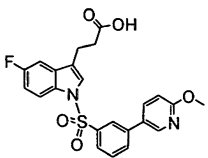
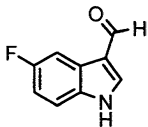
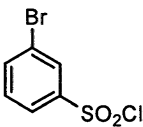
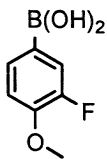
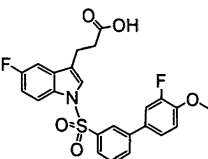
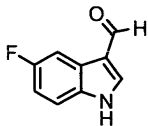
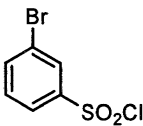
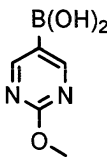
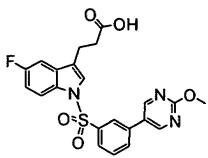
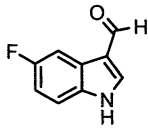
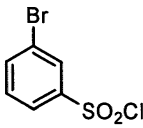
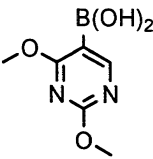
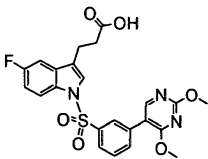
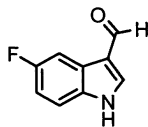
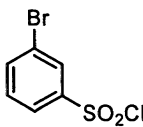
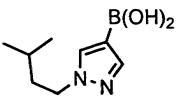
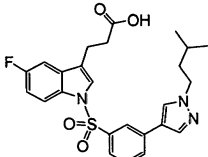
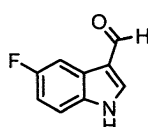
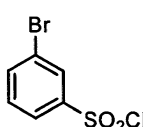
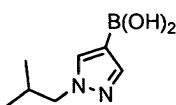
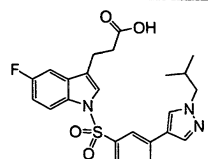
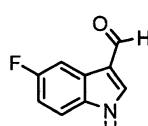
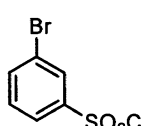
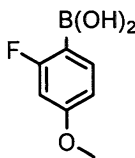
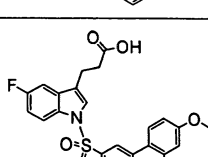
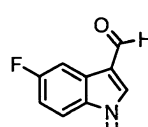
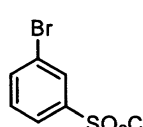
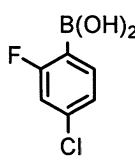
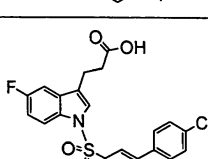
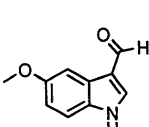
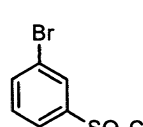
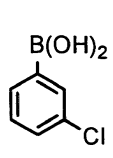
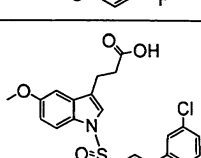
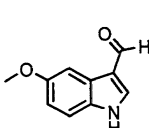
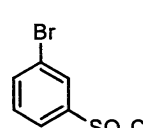
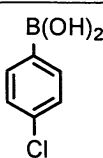
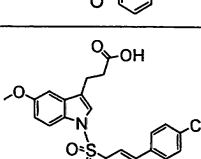
表 1

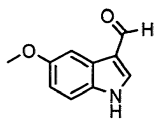
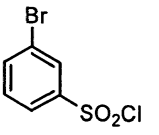
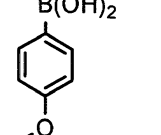
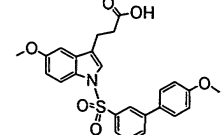
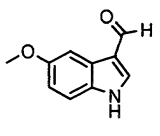
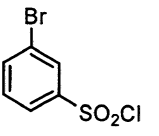
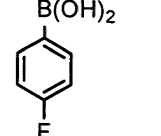
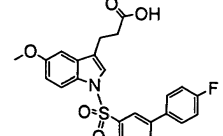
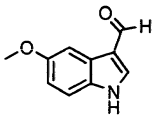
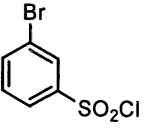
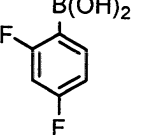
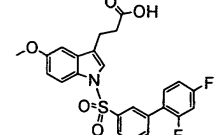
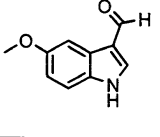
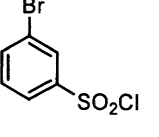
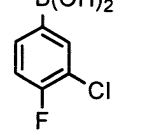
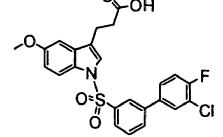
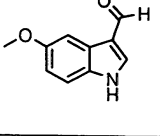
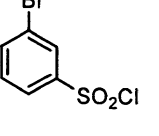
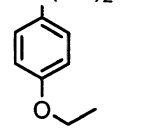
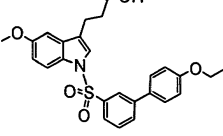
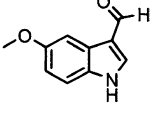
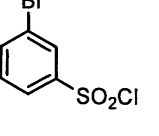
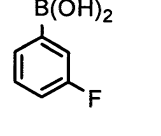
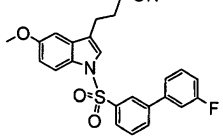
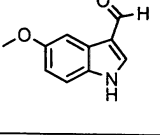
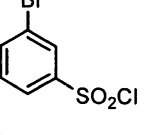
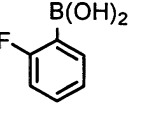
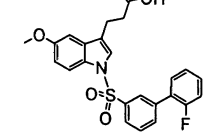
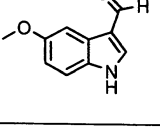
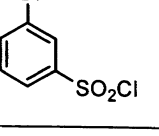
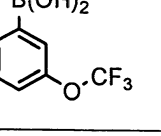
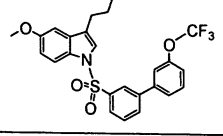
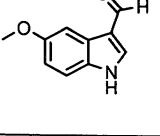
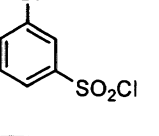
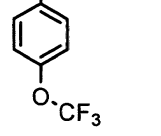
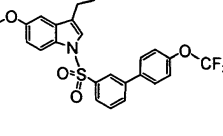
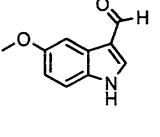
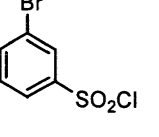
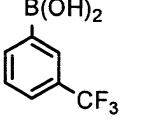
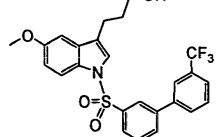
化合物 編號	步驟 1 吡啉	步驟 3 氯化磺醯	步驟 4 二羥基 硼烷	所形成之化合物
P-0001*				
P-0002				
P-0003				
P-0004				
P-0005				

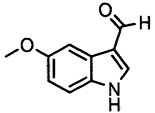
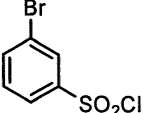
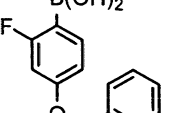
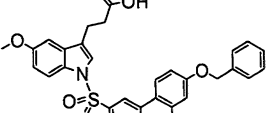
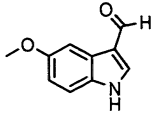
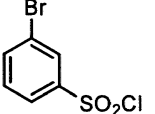
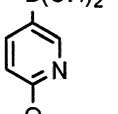
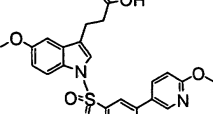
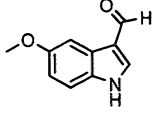
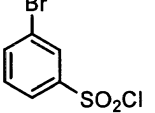
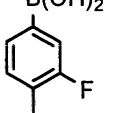
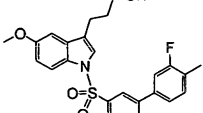
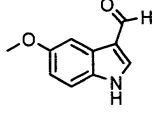
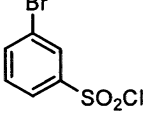
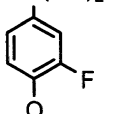
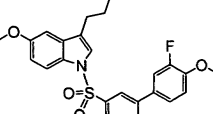
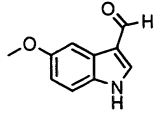
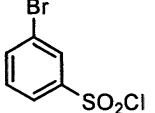
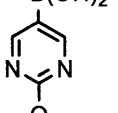
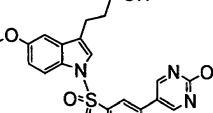
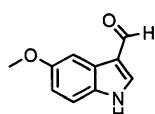
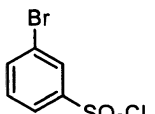
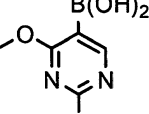
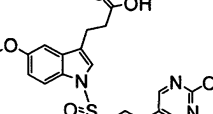
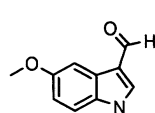
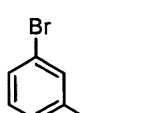
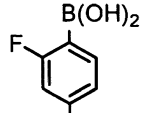
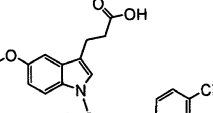
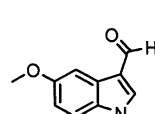
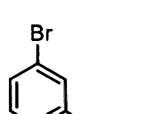
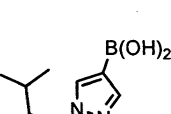
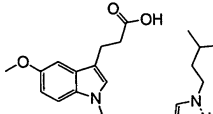
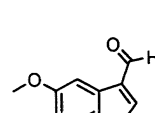
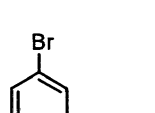
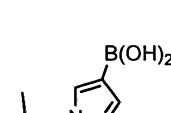
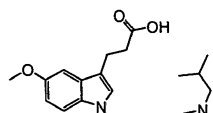
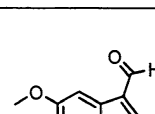
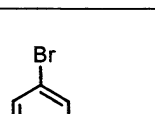
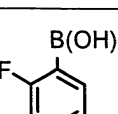
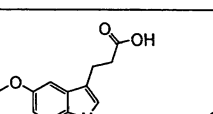
P-0006				
P-0007				
P-0008				
P-0009				
P-0010				
P-0011				
P-0012				
P-0013				
P-0014				
P-0015				
P-0016				

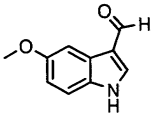
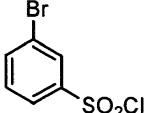
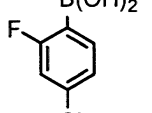
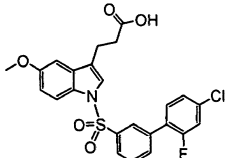
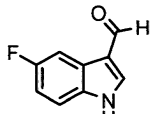
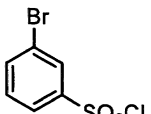
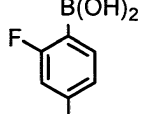
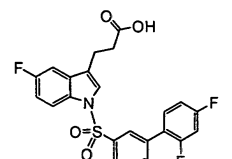
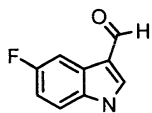
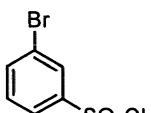
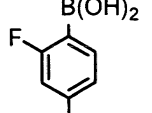
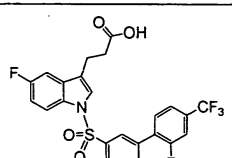
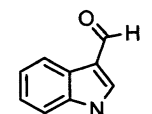
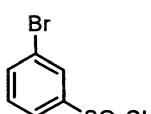
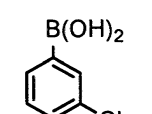
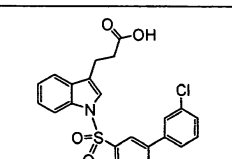
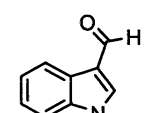
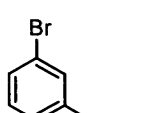
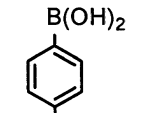
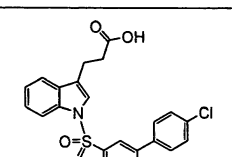
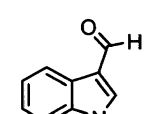
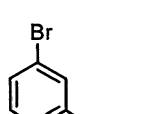
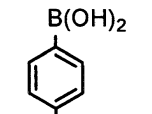
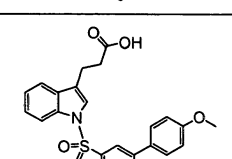
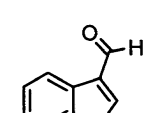
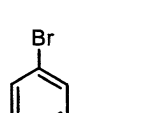
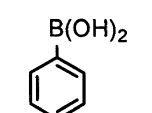
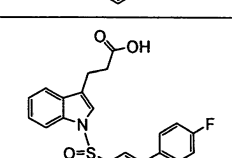
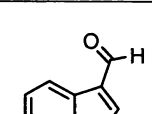
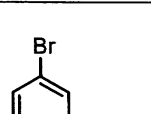
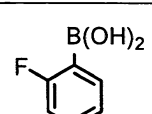
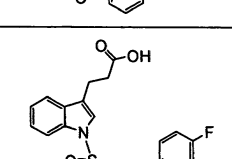
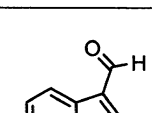
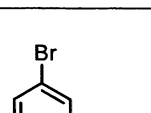
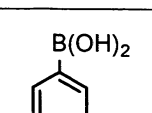
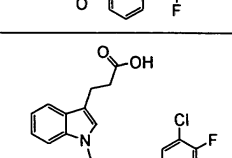
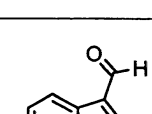
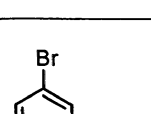
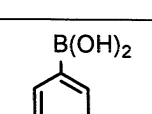
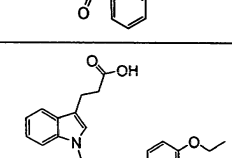
P-0017				
P-0018				
P-0019				
P-0020				
P-0021				
P-0022				
P-0023				
P-0024				
P-0025				
P-0026				

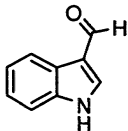
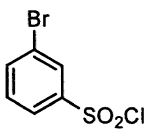
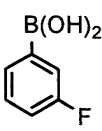
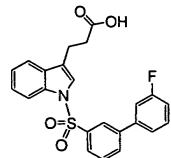
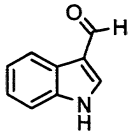
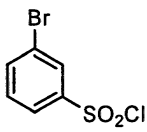
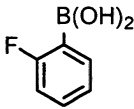
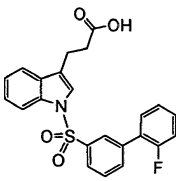
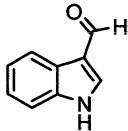
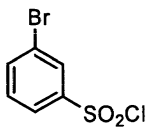
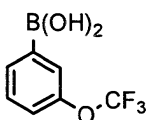
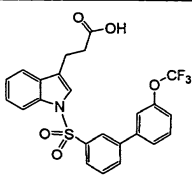
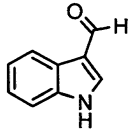
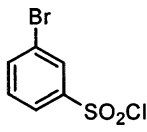
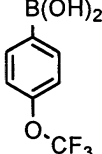
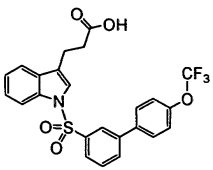
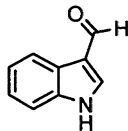
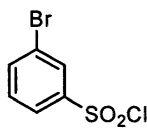
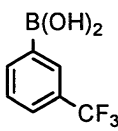
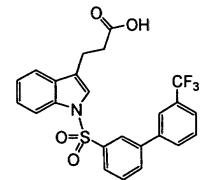
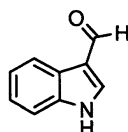
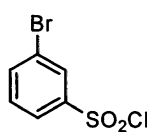
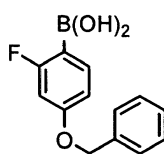
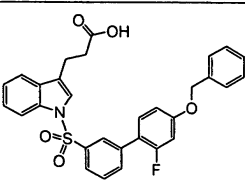
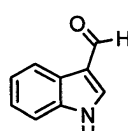
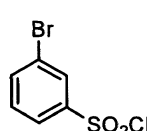
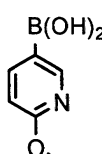
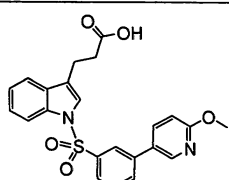
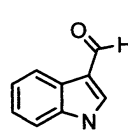
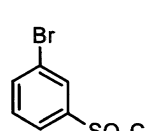
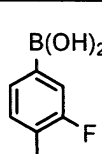
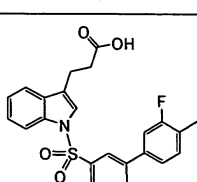
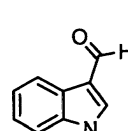
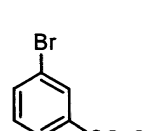
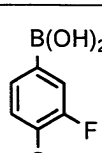
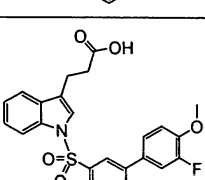
P-0027				
P-0028				
P-0029				
P-0030				
P-0031				
P-0032				
P-0033				
P-0034				
P-0035				
P-0036				

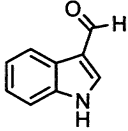
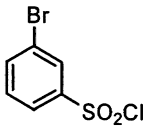
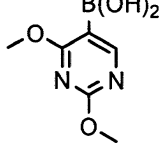
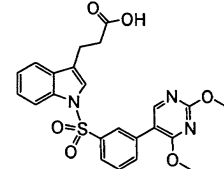
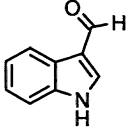
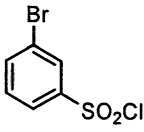
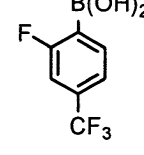
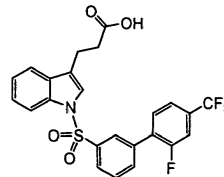
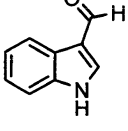
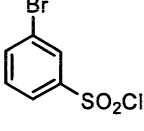
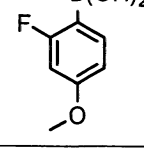
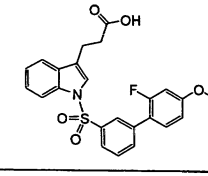
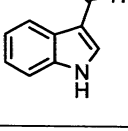
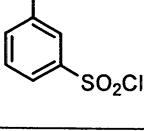
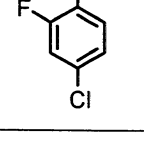
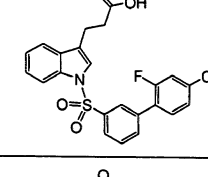
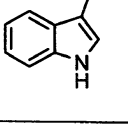
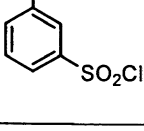
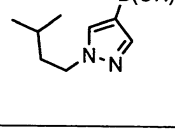
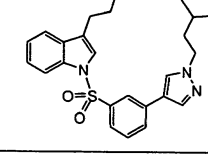
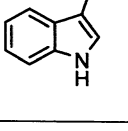
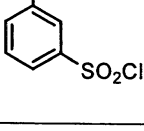
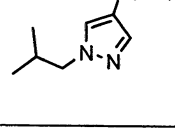
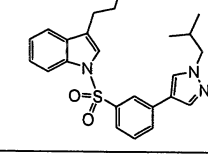
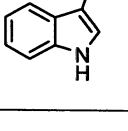
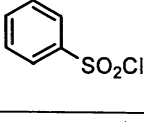
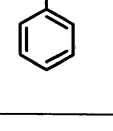
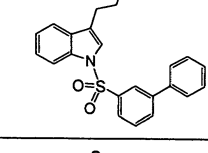
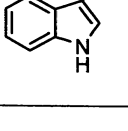
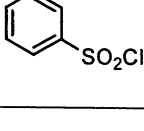
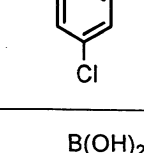
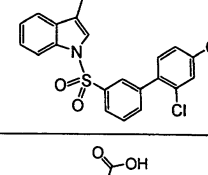
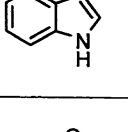
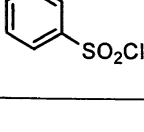
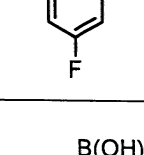
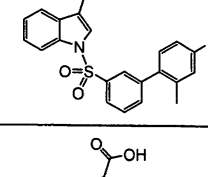
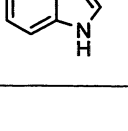
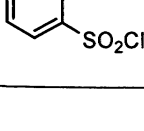
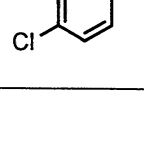
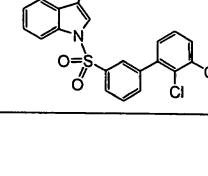
P-0037				
P-0038				
P-0039				
P-0040				
P-0041				
P-0042				
P-0043				
P-0044				
P-0045				
P-0046				

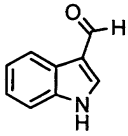
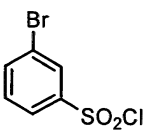
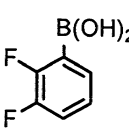
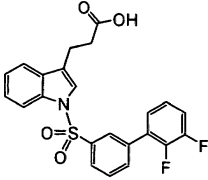
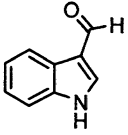
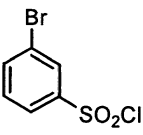
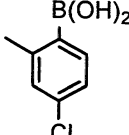
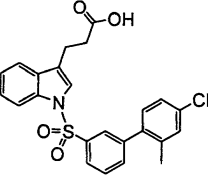
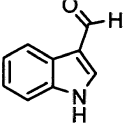
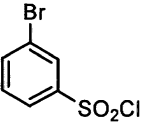
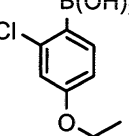
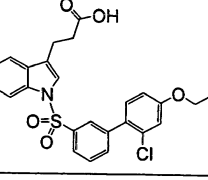
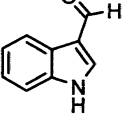
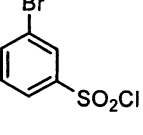
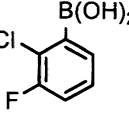
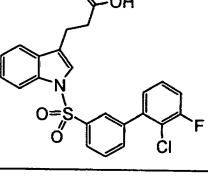
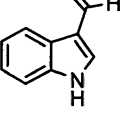
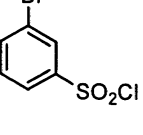
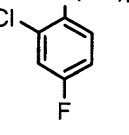
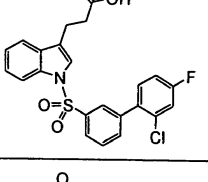
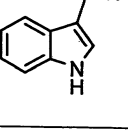
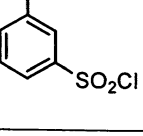
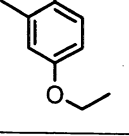
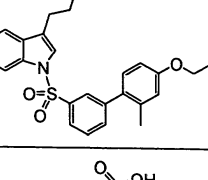
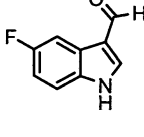
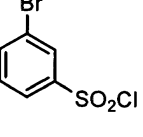
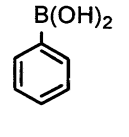
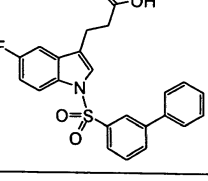
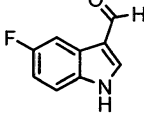
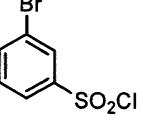
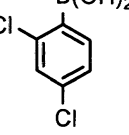
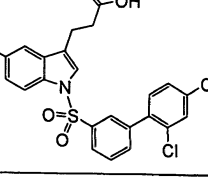
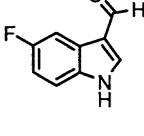
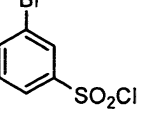
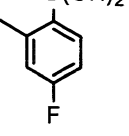
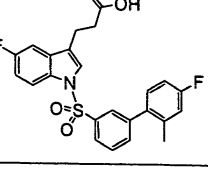
P-0047				
P-0048				
P-0049				
P-0050				
P-0051				
P-0052				
P-0053				
P-0054				
P-0055				
P-0056				

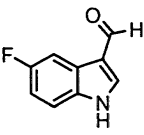
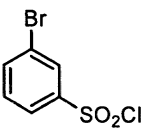
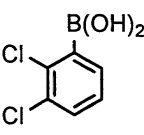
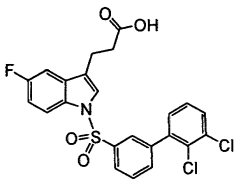
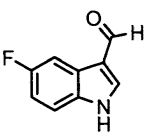
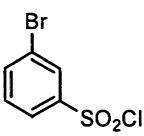
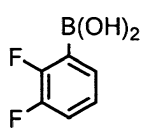
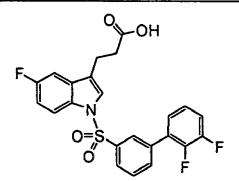
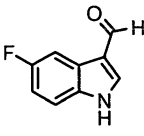
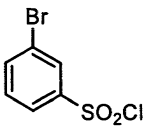
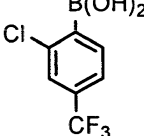
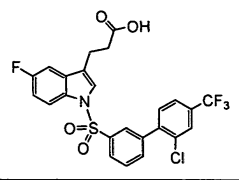
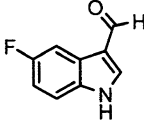
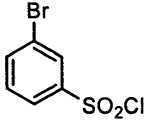
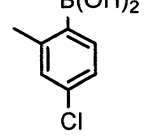
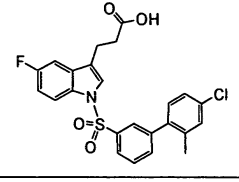
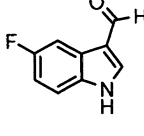
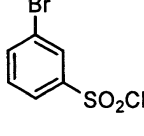
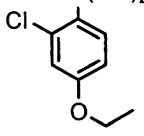
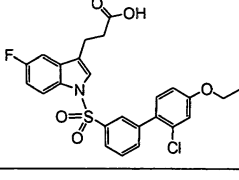
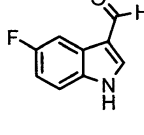
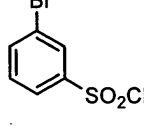
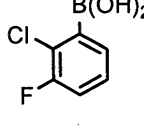
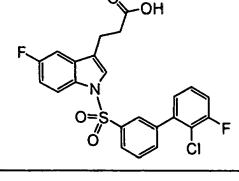
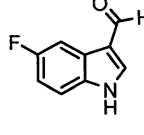
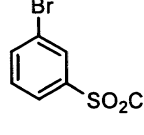
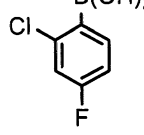
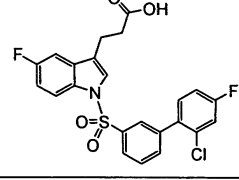
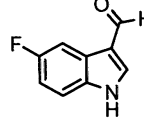
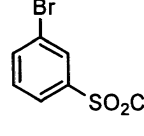
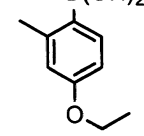
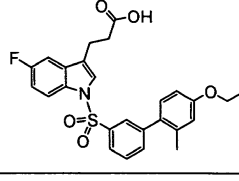
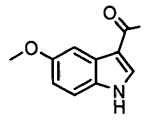
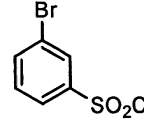
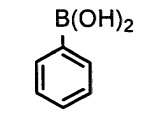
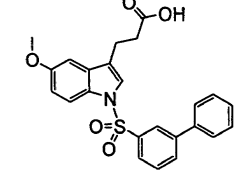
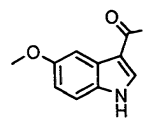
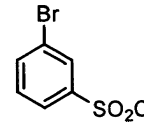
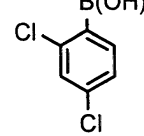
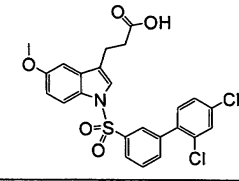
P-0057				
P-0058				
P-0059				
P-0060				
P-0061				
P-0062				
P-0063				
P-0064				
P-0065				
P-0066				

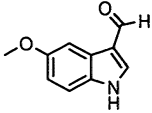
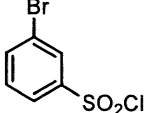
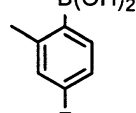
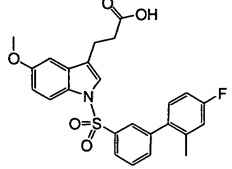
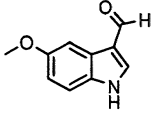
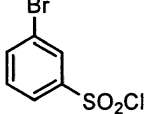
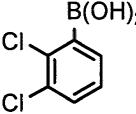
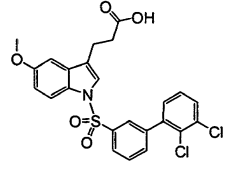
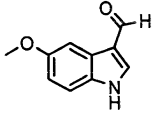
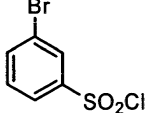
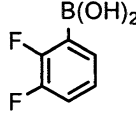
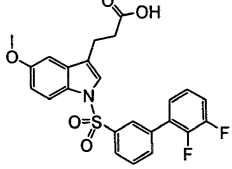
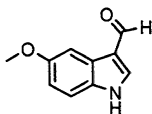
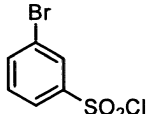
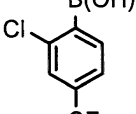
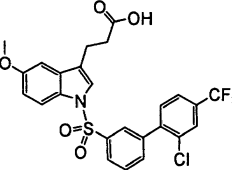
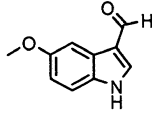
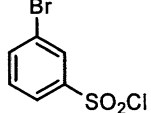
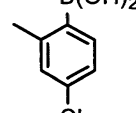
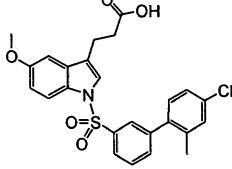
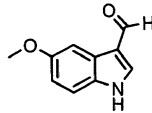
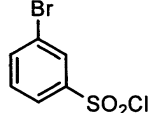
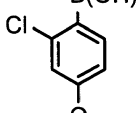
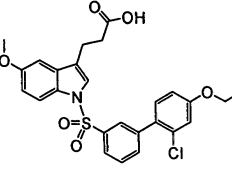
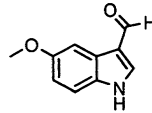
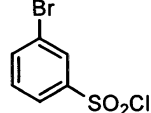
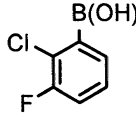
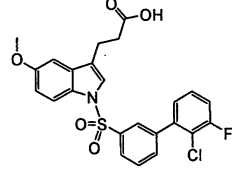
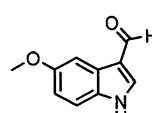
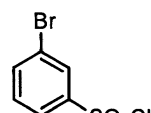
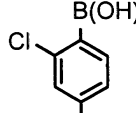
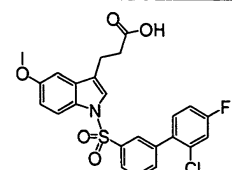
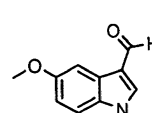
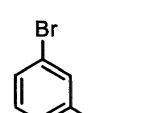
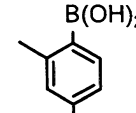
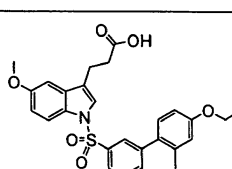
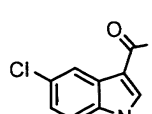
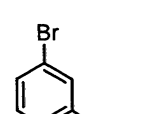
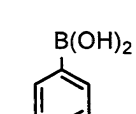
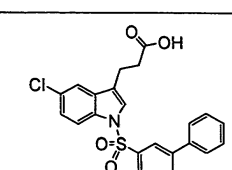
P-0067				
P-0068				
P-0069				
P-0070				
P-0071				
P-0072				
P-0073				
P-0074				
P-0075				
P-0076				

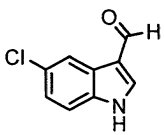
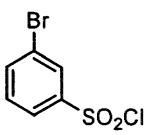
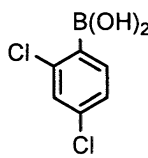
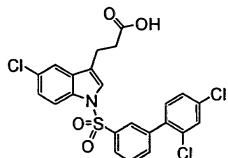
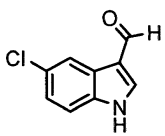
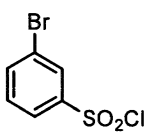
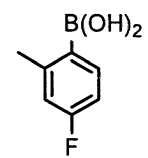
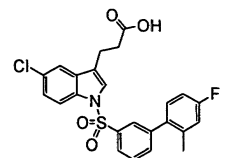
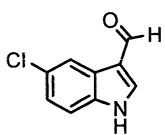
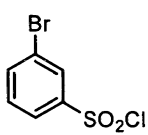
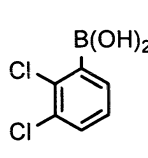
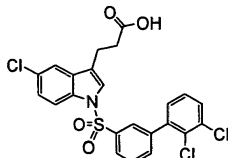
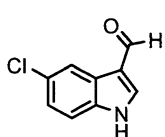
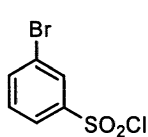
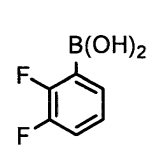
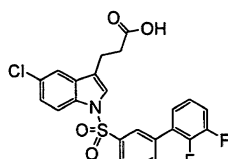
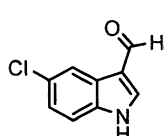
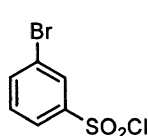
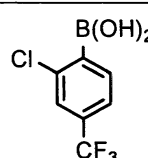
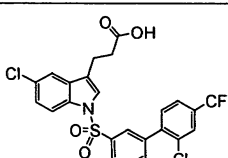
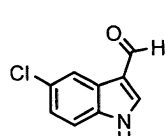
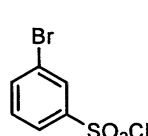
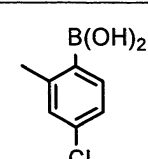
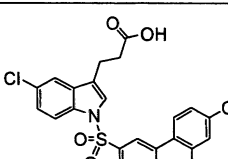
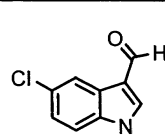
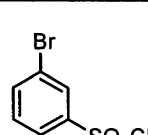
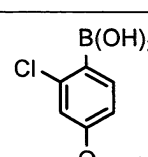
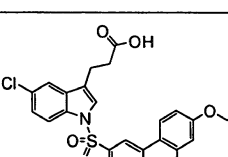
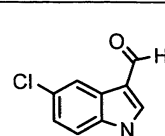
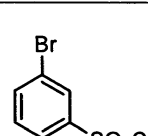
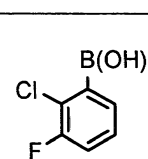
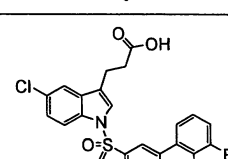
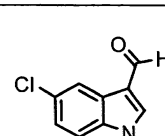
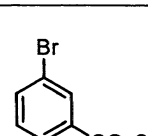
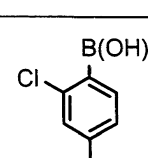
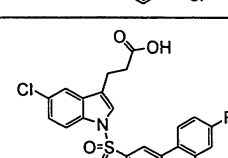
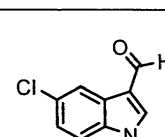
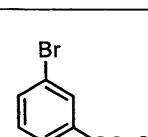
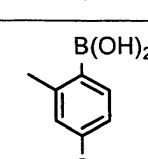
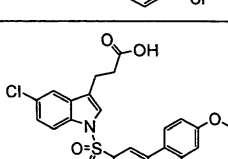
P-0077				
P-0078				
P-0079				
P-0080				
P-0081				
P-0082				
P-0083				
P-0084				
P-0085				

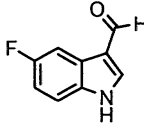
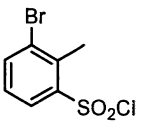
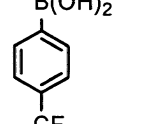
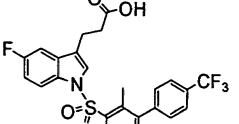
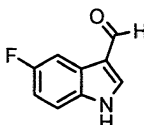
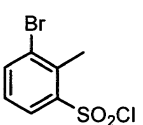
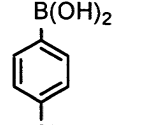
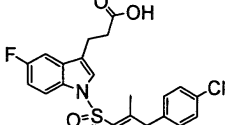
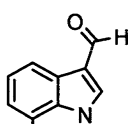
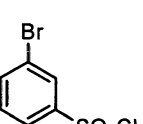
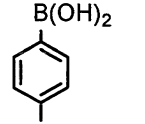
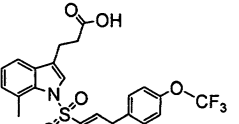
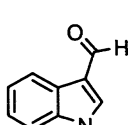
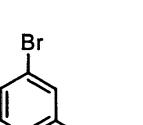
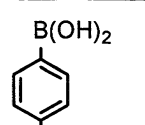
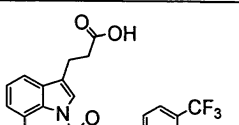
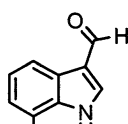
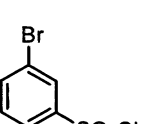
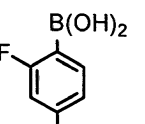
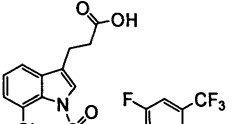
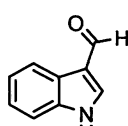
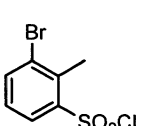
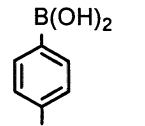
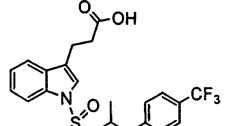
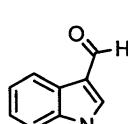
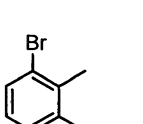
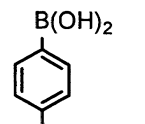
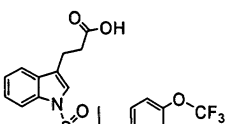
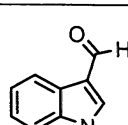
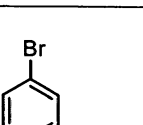
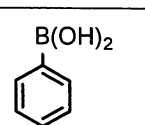
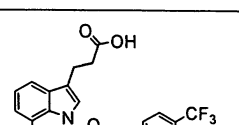
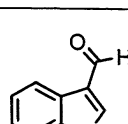
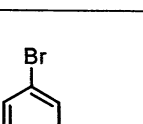
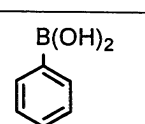
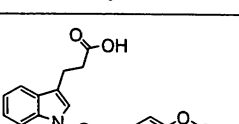
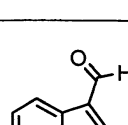
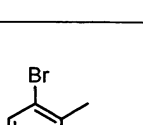
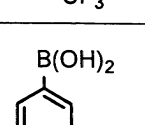
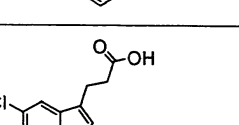
P-0086				
P-0087				
P-0088				
P-0089				
P-0090				
P-0091				
P-0092				
P-0093				
P-0094				
P-0095				

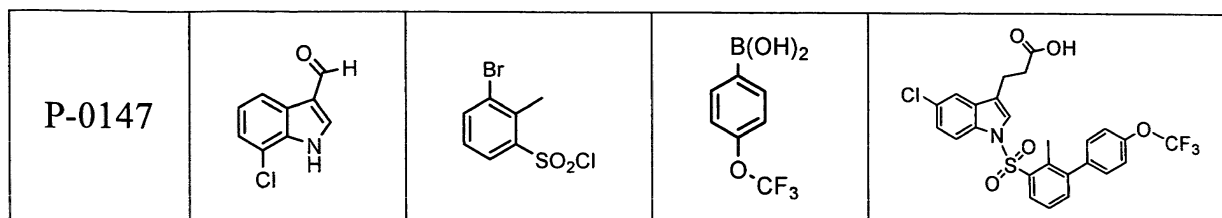
P-0096				
P-0097				
P-0098				
P-0099				
P-0100				
P-0101				
P-0102				
P-0103				
P-0104				

P-0105				
P-0106				
P-0107				
P-0108				
P-0109				
P-0110				
P-0111				
P-0112				
P-0113				
P-0114				

P-0115				
P-0116				
P-0117				
P-0118				
P-0119				
P-0120				
P-0121				
P-0122				
P-0123				
P-0124				

P-0125				
P-0126				
P-0127				
P-0128				
P-0129				
P-0130				
P-0131				
P-0132				
P-0133				
P-0134				

P-0137				
P-0138				
P-0139				
P-0140				
P-0141				
P-0142				
P-0143				
P-0144				
P-0145				
P-0146				

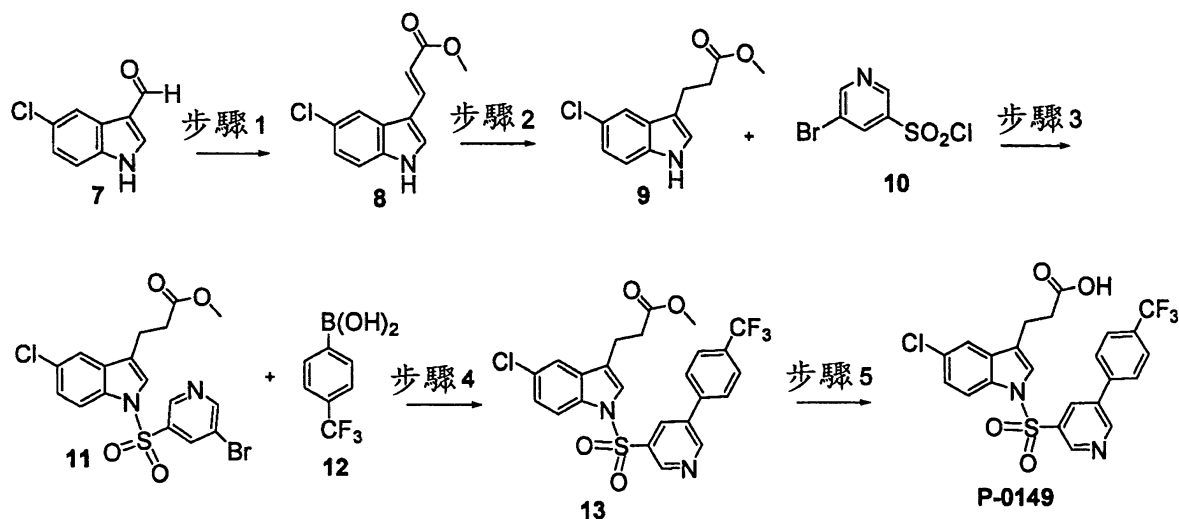


* 甲酯係於步驟4後單離。

實例3：3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 P-0149 之合成

3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 P-0149 係於五個步驟中合成自 5-氯基-1H-吡啶-3-羧甲醛 7，如圖式2中所示。

圖式2



步驟1 - (E)-3-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙烯酸甲酯(8)之製備：

於燒瓶中，使60毫升四氫呋喃中之二乙基膦酸基醋酸甲酯(14克，0.067莫耳)在冰浴中冷卻，並分次添加氫化鈉(702毫克，0.0292莫耳)，歷經20分鐘。於最後添加之氫化鈉後，將混合物在冰浴上攪拌20分鐘，然後自冰浴移除，並攪拌20分鐘。在經烘箱乾燥之三頸圓底燒瓶中，於氫氣下，使5-氯基-1H-吡啶-3-羧甲醛(7，5.0克，0.028莫耳)溶於160毫升四氫呋喃中，並將膦酸酯溶液逐滴添加至其中，歷經40分

鐘。將反應物在60°C下加熱過夜。TLC (20%醋酸乙酯/己烷)顯示主要產物在起始物質上方。將甲醇(4毫升)添加至反應物中，並將反應物攪拌4分鐘。在真空下移除溶劑，以提供油，使其溶於270毫升醋酸乙酯中，以2 x 100毫升水與200毫升鹽水洗滌。使有機層以MgSO₄脫水乾燥，過濾，並於減壓下濃縮，然後在矽膠填充柱上，使用己烷中之20%醋酸乙酯過濾，以單離所要之化合物。¹H NMR與結構一致。

步驟2 - 3-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙酸甲酯(9)之製備：

於燒瓶中，使(E)-3-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙烯酸甲酯(8，3.4克，0.014莫耳)與10%鈀/碳合併，並添加140毫升醋酸乙酯。施加真空，並將燒瓶以氫逆充填，重複施加真空與氫回填，歷經總共三次。將反應物以氫所充填之氣瓶加蓋，並將反應物於室溫下攪拌過夜。TLC (20%醋酸乙酯/己烷)顯示起始物質不存在，與一個主要新光點。使反應物經過矽藻土過濾，並將濾器以總共250毫升之醋酸乙酯大量地沖洗。使黃色濾液迴轉蒸發至接近乾涸，添加矽膠，並完全移除溶劑。進行管柱層析，以2至30%醋酸乙酯/己烷溶離，然後以40%醋酸乙酯/己烷沖洗，以提供所要之化合物。¹H NMR與結構一致。

步驟3 - 3-[1-(5-溴基吡啶-3-磺醯基)-5-氯基-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯(11)之製備：

於燒瓶中，使3-(5-氯基-1H-吡啶-3-基)-丙酸甲酯(11，150毫克，0.00063莫耳)與四丁基銨氫硫酸鹽溶於20毫升二氯甲烷中，並添加20毫升50% KOH溶液。將溶液激烈混合，並將

氯化 5-溴 -吡 啶 基 -3-磺 醯 (10, 240 毫克, 0.00095 莫耳) 慢慢添加至反應物中。於 5-6 分鐘激烈攪拌後, 沉澱開始形成。添加另外 3-4 毫升 50% KOH, 並將反應物攪拌過夜。TLC (30% 醋酸乙酯 / 己烷) 顯示起始物質已消失。將反應混合物以 3 x 50 毫升二氯甲烷萃取, 並合併有機層, 且以水、鹽水洗滌, 並以 MgSO_4 脫水乾燥。將有機層過濾, 並旋轉蒸發至其體積之一半。添加矽膠, 並完全移除溶劑。進行層析, 使用 0 至 20% 醋酸乙酯 / 己烷之梯度溶劑條件, 歷經 15 分鐘, 然後 20 至 45%, 歷經 15 分鐘。單離所要之化合物。 ^1H NMR 與結構一致。

步驟 4 - 3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯 (13) 之製備:

於微波試管中, 使 3-[1-(5-溴基吡啶-3-磺醯基)-5-氯基-1H-吡啶-3-基]丙酸甲酯 (11, 40 毫克, 0.00009 莫耳)、4-(三氟甲基)-苯基二羥基硼烷 (12, 52 毫克, 0.00027 莫耳) 及 4-(三苯膦) 鈦 (0) (4 毫克, 0.000003 莫耳) 在 4 毫升 1,4-二氧陸園內合併。將容器以氬滌氣 2-3 分鐘, 然後添加 0.1 毫升 1N K_2CO_3 。將容器在 108°C 下微波 40 分鐘。TLC (20% 醋酸乙酯 / 己烷) 顯示新光點, 且起始物質完全消失。將粗製混合物轉移至分液漏斗, 並以 3 x 40 毫升醋酸乙酯萃取, 且以水、鹽水洗滌, 並以 MgSO_4 脫水乾燥。將溶液過濾, 並使濾液旋轉蒸發至接近乾涸。添加矽膠與 5 毫升醋酸乙酯, 並移除溶劑。進行層析, 使用 0 至 20% 醋酸乙酯 / 己烷之梯度溶劑條件, 歷經 18 分鐘, 然後 20 至 30%, 歷經 10 分鐘, 以單離所要之化合物。 ^1H

NMR 與結構一致。

步驟5 - 3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0149) 之合成：

使 3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯 13 (20 毫克, 0.00038 莫耳) 溶於四氫呋喃: 1N LiOH (4: 1) 之 4 毫升混合物中, 並激烈攪拌過夜。TLC (20% 醋酸乙酯/己烷) 顯示起始物質不存在, 與一個新光點。藉由添加 1N HCl (pH 0-1, 藉 pH 紙) 使反應物酸化, 並以 12 毫升醋酸乙酯萃取, 使其以 MgSO_4 脫水乾燥。矽膠板係使用 2% 甲醇/氯仿進行, 以單離所要之化合物。 ^1H NMR 與結構一致。MS(ESI) $[\text{M}-\text{H}^+] = 507.02$ (計算值 508.90)

下列化合物係按照圖式2之擬案製成, 視情況於步驟1中以適當 1H-吡啶-3-羧甲醛化合物置換 5-氯基-1H-吡啶-3-羧甲醛 7, 及/或視情況於步驟4中以適當二羥基硼烷置換 4-三氟甲基-苯基二羥基硼烷 12:

3-{5-氯基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸 (P-0148),

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯 (P-0150),

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯 (P-0151),

3-{1-[5-(4-氯苯基)-吡啶-3-磺醯基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯 (P-0152),

3-{5-氟基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯

基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸甲酯(P-0153)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0154)，

3-{5-氟基-1-[5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0155)，

3-{5-氯基-1-[5-(4-乙氧基-2-甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0156)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氯基-4-乙氧基苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0157)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0158)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0159)，

3-{5-氯基-1-[5-(2-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0160)，

3-{1-[5-(4-乙氧基-2-甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0161)，

3-{1-[5-(2-氯基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-氟基-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0162)，

3-{5-氟基-1-[5-(2-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0163)，

3-{5-氟基-1-[5-(2-氟基-4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡啶-3-基}-丙酸(P-0164)，

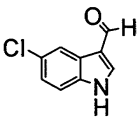
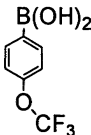
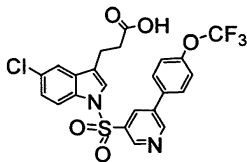
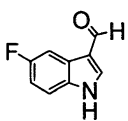
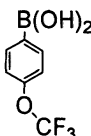
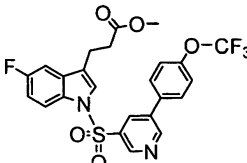
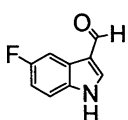
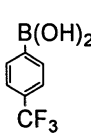
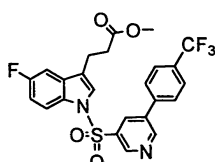
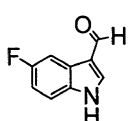
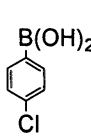
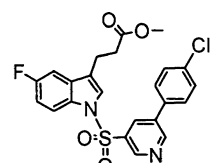
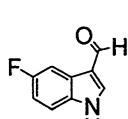
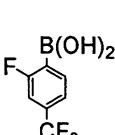
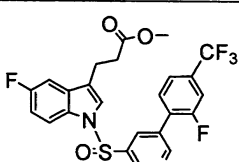
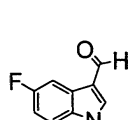
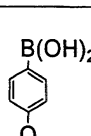
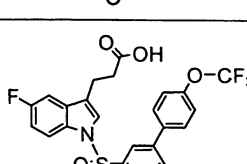
3-{1-[5-(3-氯基-4-氟苯基)-吡啶-3-磺酰基]-5-甲氧基-1H-吡啶

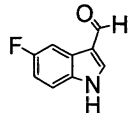
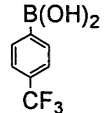
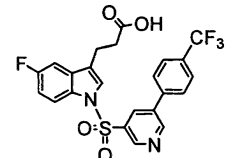
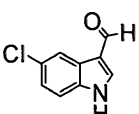
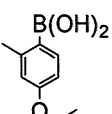
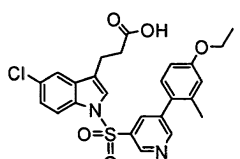
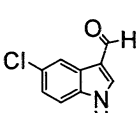
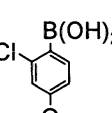
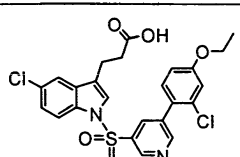
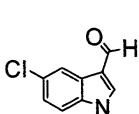
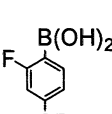
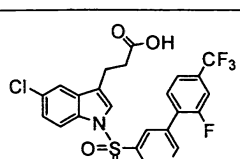
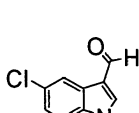
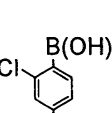
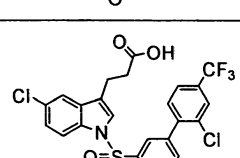
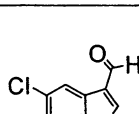
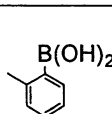
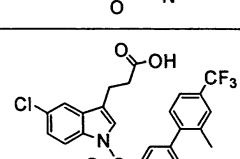
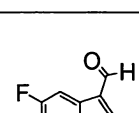
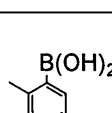
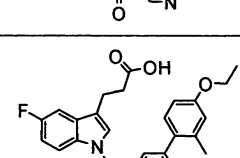
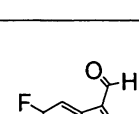
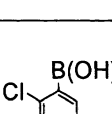
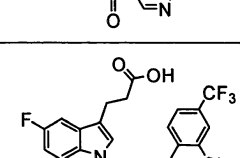
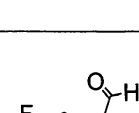
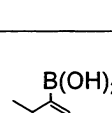
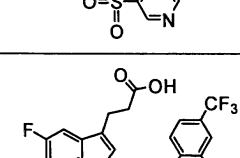
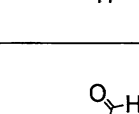
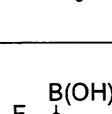
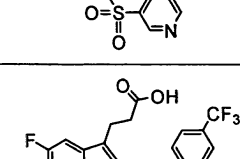
-3-基}-丙酸(P-0165)，及

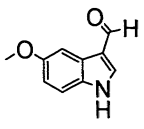
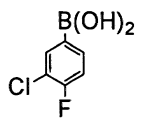
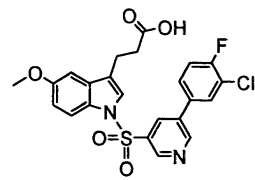
其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物。

下表2係指示化合物編號在第1欄中，步驟1中所使用之吲哚結構在第2欄中，及步驟4中所使用之二羥基硼烷結構在第3欄中。所形成之化合物結構係提供在第4欄中，而實驗質量在第5欄中。

表 2

化合物 編號	步驟 1 吲哚	步驟 4 二羥基 硼烷	所形成之 化合物	所度量之 MS(ESI) [M+H ⁺] ⁺
P-0148				523.08 [M-H ⁺] ⁻
P-0150*				523.2
P-0151*				507.3
P-0152*				472.5 472.3
P-0153*				525.2
P-0154				507.2 [M-H ⁺] ⁻

P-0155				491.0 [M-H] ⁺
P-0156				498.95
P-0157				518.95
P-0158				526.90
P-0159				542.80
P-0160				522.90
P-0161				482.1 [M-H] ⁺
P-0162				524.2 526.2 [M-H] ⁺
P-0163				505.2 [M-H] ⁺
P-0164				509.2 [M-H] ⁺

P-0165				489.23
--------	---	---	--	--------

* 甲酯係於4步驟後單離。

實例 4：PPAR 活性檢測

關於 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ 活性之檢測係為此項技藝中已知，例如在美國專利申請案公報案號 US 2007/0072904 中所述之生物化學與細胞為基礎之檢測，其揭示內容係據此以其全文併入供參考。對於至少一種 PPAR α 、PPAR γ 及 PPAR δ ，在至少一種此等檢測或類似檢測中，具有 EC_{50} 低於或等於 1 μM 之化合物係示於表 3 中。

表 3. 在至少一種 PPAR α 、PPAR γ 或 PPAR δ 活性檢測中，具有 EC_{50} 低於或等於 1 μM 之本發明化合物

P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0019, P-0020, P-0021, P-0022, P-0023, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0034, P-0035, P-0036, P-0037, P-0039, P-0040, P-0041, P-0042, P-0044, P-0045, P-0046, P-0047, P-0048, P-0049, P-0050, P-0051, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0057, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061, P-0062, P-0063, P-0064, P-0065, P-0066, P-0067, P-0068, P-0069, P-0070, P-0071, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0076, P-0077, P-0078, P-0079, P-0080, P-0081, P-0082, P-0083, P-0084, P-0085, P-0086, P-0087, P-0088, P-0089, P-0098, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0106, P-0107, P-0108, P-0109, P-0110, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0117, P-0118, P-0119, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0124, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0130, P-0131, P-0132, P-0133, P-0134, P-0146, P-0147, P-0148, P-0149, P-0153, P-0154, P-0155, P-0156, P-0157, P-0158, P-0159, P-0160, P-0161, P-0162, P-0163, P-0164, P-0165.

意欲被本發明涵蓋在內之某些方法之其他實例，可參閱下列申請案：2005 年 9 月 7 日提出申請之美國專利臨時申請案號 60/715,327 與 2006 年 9 月 6 日提出申請之美國專利申請案號 11/517,573，此兩者均以其全文，包括所有專利說明書、

圖及表，併於本文供參考，且供所有目的用。

於本專利說明書中引用之所有專利及其他參考資料均顯示熟諳本發明有關技藝者之技術層次，且以其全文，包括任何表與圖，併入供參考，達猶如各參考資料已個別地以其全文被併入供參考一般之相同程度。

熟諳此藝者將容易地明瞭本發明係經良好地修改，以獲得所提及之目的與利益，以及於其中所固有者。於本文中經描述為目前代表較佳具體實施例之方法、變異及組合物係為舉例，並不意欲作為對本發明範圍之限制。於其中之改變及其他用途將對熟諳此藝者發生，其係被涵蓋在本發明之精神內，且藉由請求項之範圍所界定。

將容易地為熟諳此藝者所明瞭的是，在未偏離本發明之範圍與精神下，可對本文中所揭示之發明施行不同取代與修正。例如，可施行變型，以提供其他式I化合物，及/或可使用各種投藥方法。因此，此種其他具體實施例係在本發明與下述請求項之範圍內。

於本文中說明性地描述之本發明，可適當地在未明確地揭示於本文中之任何一或多種構件、一或多項限制不存在下實施。因此，例如於本文之各情況中，任何"包括"、"基本上由...所組成"及"由...所組成"之術語，可以另兩種術語之任一種置換。因此，對於使用該術語之一之本發明具體實施例，本發明亦包括其中此等術語之一係以另一種此等術語置換之另一項具體實施例。於各具體實施例中，該術語具有其經建立之意義。因此，例如，一項具體實施例

可涵蓋一種"包括"一系列步驟之方法，另一項具體實施例係涵蓋"基本上包括"相同步驟之方法，而第三項具體實施例係涵蓋"包含"相同步驟之方法。已被採用之術語與措辭係作為說明而非限制之術語使用，且無意在使用此種術語與措辭上排除所示及所述特徵或其部份之任何等效事物。但應明瞭的是，各種修正在所請求本發明之範圍內係為可能。因此，應明瞭的是，雖然本發明已藉由較佳具體實施例與選用特徵被明確地揭示，但熟諳此藝者可訴諸本文中所揭示概念之修正與變型，且此種修正與變型係被認為是在本發明之範圍內，如藉由隨文所附請求項所界定。

此外，在本發明之特徵或各方面係以 Markush 基團或替代物之其他基團群為觀點作描述之情況下，熟諳此藝者將明瞭的是，本發明於是亦以 Markush 基團或其他基團之任何個別成員或成員之亞組為觀點作描述。

而且，除非有相反之指示，否則在對具體實施例提供不同數值之情況下，其他具體實施例係藉由採用任何2個不同數值作為一範圍之終點而加以描述。此種範圍亦在所述發明之範圍內。

因此，其他具體實施例係在本發明之範圍內，且在下述請求項內。

五、中文發明摘要：

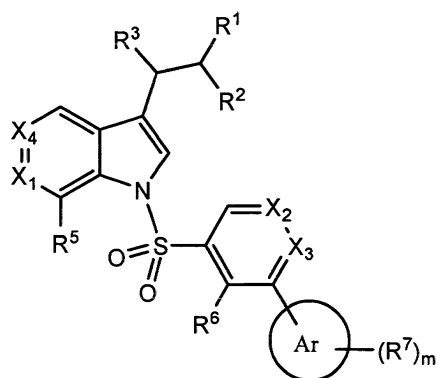
本發明係描述對至少一種 PPAR α 、PPAR δ 及 PPAR γ 為活性之化合物，其可用於涉及調制至少一種 PPAR α 、PPAR δ 及 PPAR γ 之治療及/或預防方法。

六、英文發明摘要：

Compounds are described that are active on at least one of PPAR α , PPAR δ , and PPAR γ , which are useful for therapeutic and/or prophylactic methods involving modulation of at least one of PPAR α , PPAR δ , and PPAR γ .

十、申請專利範圍：

1. 一種具有以下化學結構之化合物



其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物，

其中：

X_2 與 X_3 係獨立為 CH 或 N；

X_1 與 X_4 之一為 N 或 CR^4 ，而 X_1 與 X_4 之另一個為 N 或 CH；

Ar 為芳基或雜芳基；

R^1 係選自包括 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 及羧酸同配物；

R^2 與 R^3 各為氫，或 R^2 與 R^3 合併以形成視情況經取代之

3-7 員單環狀環烷基；

R^4 為氫、氟基、氯基、甲氧基或氟基取代之甲氧基；

R^5 為氫、氟基、氯基、 C_{1-3} 烷基或氟基取代之 C_{1-3} 烷基；

R^6 為氫、氟基、氯基、 C_{1-3} 烷基或氟基取代之 C_{1-3} 烷基；

R^7 ，在每一存在處，係獨立選自包括鹵素、視情況經取

代之低碳烷基、視情況經取代之低碳烯基、視情況

經取代之低碳炔基、視情況經取代之環烷基、視情

況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基、視情

況經取代之雜芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、

$-C(Z)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(Z)R^{13}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{13}$ 、

$-\text{OC}(\text{Z})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{Z})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{Z})\text{R}^{13}$ 、
 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{Z})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 及 $-\text{NR}^{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$;

R^8 係選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當 R^8 為低碳烷基時，於經結合至 OR^8 之 O 之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；

R^9 與 R^{10} 係獨立選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷

硫基，但是，其條件是當 R^9 及/或 R^{10} 為低碳烷基時，於經結合至 NR^9R^{10} 之N之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；或

R^9 與 R^{10} 和彼等所連接之氮一起形成5-7員單環狀雜環烷基或5或7員含氮單環狀雜芳基，其中單環狀雜環烷基或單環狀含氮雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基；

R^{11} , R^{12} , R^{14} 及 R^{15} ，在每一存在處，係獨立選自包括氫、視情況經取代之低碳烷基，視情況經取代之C₃₋₆烯基，但是，其條件是當 R^{11} , R^{12} , R^{14} 或 R^{15} 為視情況經取代之C₃₋₆烯基時，其烯烴碳未結合至任何OR¹¹之O或任何NR¹¹, NR¹², NR¹⁴或NR¹⁵之N；視情況經取代之C₃₋₆炔基，但是，其條件是當 R^{11} , R^{12} , R^{14} 或 R^{15} 為視情況經取代之C₃₋₆炔基時，其炔烴碳不為任何OR¹¹之O或任何NR¹¹, NR¹², NR¹⁴或NR¹⁵之N；視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基，或

R^{14} 與 R^{15} 和彼等所連接之氮合併，以形成5-7員視情況經取代之雜環烷基或5或7員視情況經取代之含氮雜芳基；

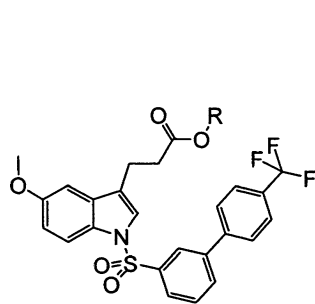
R^{13} ，在每一存在處，係選自包括視情況經取代之低碳

烷基，視情況經取代之 C_{3-6} 烯基，但是，其條件是當 R^{13} 為視情況經取代之 C_{3-6} 烯基時，其烯烴碳未結合至任何 $S(O)_n R^{13}$ 之S或任何 $C(Z)R^{13}$ 之C；視情況經取代之 C_{3-6} 炔基，但是，其條件是當 R^{13} 為視情況經取代之 C_{3-6} 炔基時，其炔烴碳未結合至任何 $S(O)_n R^{13}$ 之S或任何 $C(Z)R^{13}$ 之C；視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基、視情況經取代之芳基及視情況經取代之雜芳基；

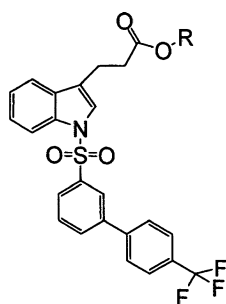
Z為O或S；

n為0, 1或2；且

m為0, 1, 2, 3, 4或5，但是，其條件是該化合物不為



或



，其中R為H、甲基或

乙基。

2. 如請求項1之化合物，其中Ar為苯基或單環狀雜芳基。
3. 如請求項2之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑、呋唑基或異呋唑基。
4. 如請求項3之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基。
5. 如請求項1之化合物，其中 X_1 為CH， X_4 為 CR^4 ，且 R^5 為氫。
6. 如請求項5之化合物，其中Ar為苯基或單環狀雜芳基。
7. 如請求項6之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基、

吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑、呋唑基或異呋唑基。

8. 如請求項7之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基。

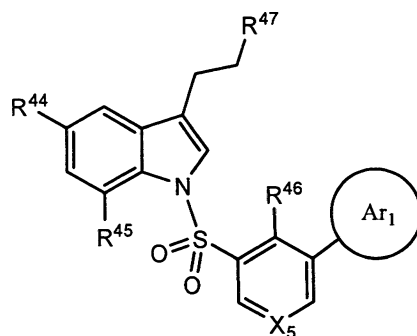
9. 如請求項1之化合物，其中 X_1 為CH，且 X_4 為CH。

10. 如請求項9之化合物，其中Ar為苯基或單環狀雜芳基。

11. 如請求項10之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑、呋唑基或異呋唑基。

12. 如請求項11之化合物，其中Ar為苯基、吡啶基、嘧啶基或吡唑基。

13. 如請求項1之化合物，其具有以下化學結構



其所有鹽、前體藥物、互變異構物及異構物，

其中：

X_5 為 CH 或 N；

R^{44} 為 氫、氟基、氯基或甲氧基；

R^{45} 為 氫、氯基或甲基；

R^{46} 為 氫或甲基；

R^{47} 係選自包括 $-C(O)OR^{48}$ 、 $-C(O)NR^{49}R^{50}$ 及 羧酸同配物；

R^{48} 係選自包括 氫、低碳烷基、苯基、5-7 員單環狀雜芳基、3-7 員單環狀環烷基及 5-7 員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜

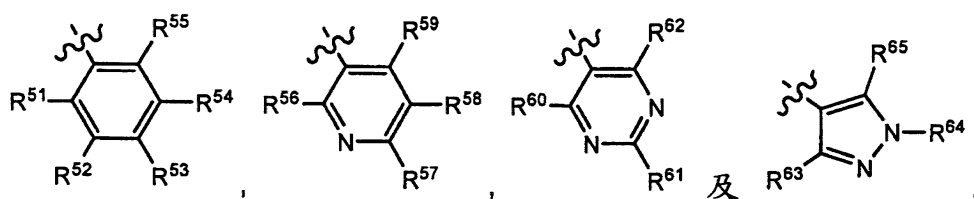
環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當 R^{48} 為低碳烷基時，於經結合至 OR^{48} 之O之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；

R^{49} 與 R^{50} 係獨立選自包括氫、低碳烷基、苯基、5-7員單環狀雜芳基、3-7員單環狀環烷基及5-7員單環狀雜環烷基，其中苯基、單環狀雜芳基、單環狀環烷基及單環狀雜環烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，且其中低碳烷基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括氟基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基，但是，其條件是當 R^{49} 及/或 R^{50} 為低碳烷基時，於經結合至 $\text{NR}^{49}\text{R}^{50}$ 之N之低碳烷基碳上之任何取代為氟基；或

R^{49} 與 R^{50} 和彼等所連接之氮一起形成5-7員單環狀雜環烷基或5或7員含氮單環狀雜芳基，其中單環狀雜環

烷基或單環狀含氮雜芳基係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括鹵素、-OH、-NH₂、低碳烷基、氟基取代之低碳烷基、低碳烷氧基、氟基取代之低碳烷氧基、低碳烷硫基及氟基取代之低碳烷硫基；

Ar₁係選自包括：



其中  係指示 Ar₁ 對式 Ii 環之連接點；

R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵, R⁵⁸ 及 R⁵⁹ 係獨立選自包括氫、氟基、氯基、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；

R⁵⁶, R⁵⁷, R⁶³ 及 R⁶⁵ 係獨立選自包括氫、氟基、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；

R⁶⁰、R⁶¹ 及 R⁶² 係獨立選自包括氫、C₁₋₃ 烷基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、氟基取代之 C₁₋₃ 烷氧基及苄氧基；且

R⁶⁴ 為低碳烷基或氟基取代之低碳烷基。

14. 一種組合物，其包含：

藥學上可接受之載劑；與

如請求項 1-13 中任一項之化合物。

15. 一種如請求項 1-13 中任一項之化合物於藥劑製造上之用

途，該藥劑係用於治療患有PPAR調制對其提供治療利益之疾病或症狀或處於其危險下之病患。

16. 一種如請求項14之組合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療患有PPAR調制對其提供治療利益之疾病或症狀或處於其危險下之病患。
17. 如請求項15之用途，其中該化合物係經許可供投予人類。
18. 如請求項15之用途，其中該疾病或症狀為PPAR所媒介之疾病或症狀。
19. 如請求項15之用途，其中該疾病或症狀係選自包括肥胖、過重症狀、貪食、神經性厭食、血脂肪過多、脂血症障礙、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症、低HDL、代謝徵候簇、第II型糖尿病、第I型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙、白內障、高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞、末梢血管疾病、白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、類天疱瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮肌炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎性腸疾病、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇、多發性硬化、氣喘、慢性阻塞肺病、多囊腎臟病、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎、肝炎、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、多肌痛風濕病、濕疹、

牛皮癬、皮膚炎、減弱傷口癒合、阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷、髓鞘脫失病、血栓形成、胃與食管回流、闌尾炎、憩室炎、胃腸潰瘍、腸隔、能動性病變、大或小腸之梗塞形成、腎機能不全、勃起機能障礙、尿失禁、神經發生性膀胱、眼睛發炎、結合膜炎、角膜結膜炎、角膜發炎、乾眼徵候簇、斑點變性、病理學新血管生成作用、Lyme 疾病、HCV 感染、HIV 感染、幽門螺旋桿菌感染、腦炎、腦膜炎、神經病原性疼痛、炎性疼痛、慢性疼痛徵候簇、纖維肌痛、不孕症、乳癌及甲狀腺癌。

20. 一種套件，其包含如請求項 1-13 中任一項之化合物。

21. 一種套件，其包含如請求項 14 之組合物。

22. 如請求項 21 之套件，其進一步包含該組合物係經許可供投予人類之書寫指示。

23. 如請求項 22 之套件，其中該組合物係經許可供治療醫學適應徵，選自包括肥胖、過重症狀、貪食、神經性厭食、血脂肪過多、脂血症障礙、低 α 脂蛋白症、血三酸甘油酯過多、高膽固醇血症、低 HDL、代謝徵候簇、第 II 型糖尿病、第 I 型糖尿病、胰島素過多、減弱之葡萄糖容許度、胰島素抗藥性、神經病、腎病、視網膜病、糖尿病腳部潰瘍、膀胱機能障礙、腸機能障礙、隔膜機能障礙、白內障、高血壓、冠狀心臟疾病、心臟衰竭、鬱血性心衰竭、動脈粥瘤硬化、動脈硬化、中風、腦血管疾病、心肌梗塞、末梢血管疾病、白斑病、葡萄膜炎、視神經炎、葉狀天疱瘡、

類天庖瘡、包涵體肌炎、多肌炎、皮膚炎、硬皮病、格雷武司氏疾病、橋本氏病、慢性移植物對宿主疾病、關節黏連脊椎炎、風濕性關節炎、炎性腸疾病、系統性狼瘡紅斑病、Sjogren氏徵候簇、多發性硬化、氣喘、慢性阻塞肺病、多囊腎臟病、多囊卵巢徵候簇、胰腺炎、腎炎、肝炎、耳炎、口炎、竇炎、動脈炎、顱動脈炎、巨細胞動脈炎、多肌痛風濕病、濕疹、牛皮癬、皮膚炎、減弱傷口癒合、阿耳滋海默氏病、巴金森氏病、肌萎縮性側索硬化、脊髓損傷、髓鞘脫失病、血栓形成、胃與食管回流、闌尾炎、憩室炎、胃腸潰瘍、腸隔、能動性病征、大或小腸之梗塞形成、腎機能不全、勃起機能障礙、尿失禁、神經發生性膀胱、眼睛發炎、結合膜炎、角膜結膜炎、角膜發炎、乾眼徵候簇、斑點變性、病理學新血管生成作用、Lyme疾病、HCV感染、HIV感染、幽門螺旋桿菌感染、腦炎、腦膜炎、神經病原性疼痛、炎性疼痛、慢性疼痛徵候簇、纖維肌痛、不孕症、乳癌及甲狀腺癌。



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

