

發明專利分割說明書



(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：96114061

※ 申請日期：92.3.18

原申請案號：092105892

※IPC 分類：

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

化學激活物中介疾病之治療

TREATMENT OF CHEMOKINE MEDIATED DISEASES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD, KENILWORTH, NEW JERSEY 07033,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 10 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 亞瑟 G. 塔弗拉斯
ARTHUR G. TAVERAS
2. 孟德森 比拉
MOTASIM BILLAH
3. 丹尼爾 魯戴爾
DANIEL LUNDELL
4. 威廉 庫特納
WILLIAM KREUTNER
5. 詹姆士 傑克威
JAMES JAKWAY
6. 傑 S. 范恩
JAY S. FINE
7. 羅瑞塔 A. 鮑柏
LORETTA A. BOBER
8. 建華 趙
JIANHUA CHAO
9. 布拉卡多 畢哲
PURAKKATTLE BIJU
10. 永航 游
YOUNONG YU

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 美國 U.S.A.
8. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
9. 印度 INDONESIA
10. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

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；2002年03月18日；60/365,314

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權。

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於使用CXC化學激活物受體拮抗劑與其他醫藥化合物併用(或結合)治療化學激活物中介之疾病。

【先前技術】

化學激活物為由各種細胞釋出以吸引巨噬細胞、T-細胞、嗜伊紅血球、嗜鹼細胞、嗜中性白血球及內層細胞至發炎及腫瘤成長位置之驅化性半胱胺酸。化學激活物有二主要類型，CXC-化學激活物及CC-化學激活物。其種類依第一種二半胱胺酸是否分成單一胺基酸(CXC-化學激活物)或為相鄰(CC-化學激活物)而定。CXC-化學激活物包含白細胞介素-8 (IL-8)、嗜中性白血球活化之蛋白質-1 (NAP-1)、嗜中性白血球活化之蛋白質-2 (NAP-2)、GRO α 、GRO β 、GRO γ 、ENA-78、GCP-2、IP-10、MIG及PF4。CC化學激活物包含RANTES、MIP-1 α 、MIP-2 β 、單核白血球驅化性蛋白質-1 (MCP-1)、MCP-2、MCP-3及eotaxin。化學激活物足之單獨群組已知均與至少一化學激活物受體結合，但CXC-化學激活物一般與CXCR類受體結合，且CC-化學激活物與CCR類受體之群組結合。例如，IL-8係與CXCR-1及CXCR-2受體結合。

因為CXC-化學激活物促進嗜中性白血球之累積及活化，因此此等化學激活物與多種急性及慢性發炎疾病有關，包含牛皮癬及風濕性關節炎。Baggiolini等人，FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller等人，Crit. Rev. Immunol. 12, 17

本發明之一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法，包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種疾病改善之治風濕症藥物(DMARDs)，例如胺甲蝶苓、硫唑廷(azathioprine)、盧芙諾邁德(luflunomide)、盤析胺(penicillamine)、金鹽(gold salts)、噻科酚酸鹽(mycophenolate)、莫非提(mofetil)、環磷醯胺等。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法，包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種非類固醇消炎藥(NSAIDs)，例如匹咯析卡(piroxicam)、肯特普非(ketoprofen)、拿破新(naproxen)、引多美莎新(indomethacin)、依必普非(ibuprofen)等。

本發明另一具體例提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法，包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由下列組成之群組之化合物：

(a)疾病改善之治風濕症藥物(例如胺甲蝶苓、硫唑廷(azathioprine)、盧芙諾邁德(luflunomide)、盤析胺(penicillamine)、金鹽(gold salts)、噻科酚酸鹽(mycophenolate)、莫非提(mofetil)、環磷醯胺等)；

(b)非類固醇消炎藥(例如匹咯析卡(piroxicam)、肯特普

(1992); Oppenheim 等人, Annu. Rev. Immunol. 5, 617 (1991); Seitz 等人, J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller 等人, Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly 等人, Lancet 341, 643 (1993)。

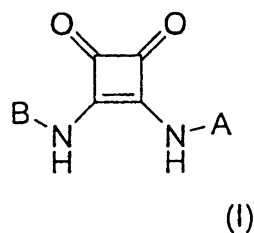
因此, CXC-化學激活物受體代表發展新穎消炎劑可能之目標。

目前仍需要一種治療 CXC-化學激活物中介之疾病之改良方法。例如, 因 IL-8 製造(其係與發炎位置有關之嗜中性白血球及 T-細胞之驅化性之主因)之症狀會因抑制 IL-8 受體結合之改良方法而受益。本發明提供該改良之方法。

【發明內容】

本發明係提供一種治療 CXC-化學激活物中介之疾病之方法, 包括對需要該治療之病患(亦即, 哺乳動物例如人類)投予治療有效量之下列成分:

(a) 一種或多種(例如, 一種)下式 (I) 之化合物或其醫藥接受性鹽或其溶劑化物;



及

(b) 一種或多種可用於治療化學激活物中介之疾病之醫藥、藥劑或療法。

非 (ketoprofen) 、 拿 破 新 (naproxen) 、 引 多 美 莎 新 (indomethacin) 、 依 必 普 非 (ibuprofen) 等) ;

(c) COX-2 選擇性抑制劑 , 例如 羅 費 析 (rofecoxib) 及 塞 理 克 析 (celecoxib) ;

(d) COX-1 抑制劑 , 例如 比 羅 析 卡 (piroxicam) ;

(e) 抑制免疫例劑例如 胺 甲 蝶 苓 、 環 普 林 (cyclosporin) 、 理 伏 亞 醯 胺 (leflunimide) 、 塔 可 理 目 (tacrolimus) 、 雷 帕 黴 素 (rapamycin) 或 磺 胺 水 楊 井 (sulfasalazine) ; 及

(f) 類 固 醇 , 例如 倍 塔 美 莎 松 (betamethasone) 、 可 替 松 (cortisone) 、 皮 第 尼 松 (prednisone) 或 第 莎 美 莎 松 (dexamethasone) 。

本發明另一具體例提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法 , 包括對需要該治療之病患 (例如人類) 投予有效量之一種或多種 (例如一種) 式 (I) 之化合物 , 併用 (或結合) 有效量之一種或多種選自由下列組成之群組之化合物 :

(a) 疾病改善之治風濕症藥物 (例如 胺 甲 蝶 苓 、 硫 唑 廷 (azathioprine) 、 盧 芙 諾 邁 德 (luflunomide) 、 盤 析 胺 (penicillamine) 、 金 鹽 (gold salts) 、 噻 科 酚 酸 鹽 (mycophenolate) 、 莫非提 (mofetil) 、 環磷醯胺等) ;

(b) 非類固醇消炎藥 (例如 匹 咯 析 卡 (piroxicam) 、 肯 特 普 非 (ketoprofen) 、 拿 破 新 (naproxen) 、 引 多 美 莎 新 (indomethacin) 、 依 必 普 非 (ibuprofen) 等) ;

(c) COX-2 選擇性抑制劑 , 例如 羅 費 析 (rofecoxib) 及 塞 理 克 析 (celecoxib) ;

(d)COX-1抑制劑，例如比羅析卡(piroxicam)；

(e)抑制免疫例劑例如胺甲蝶苓、環普林(cyclosporin)、理伏亞醯胺(leflunimide)、塔可理目(tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)或磺胺水楊井(sulfasalazine)；及

(f)類固醇，例如倍塔美莎松(betamethasone)、可替松(cortisone)、皮第尼松(prednisone)或第莎美莎松(dexamethasone)；

(g)生物反應改質劑，及

(h)治療化學激活物中介之疾病所用之其他消炎藥或療法。

本發明另一具體例提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法，包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種生物反應改質劑(BRMs)，例如抗-TNF，包含抗體及/或受體/受體碎片、IL-1拮抗劑、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-黏著分子等。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病之方法，包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由下列成分組成之群組之化合物：

a)消炎劑例如p38酶抑制劑、PDE4抑制劑及TACE抑制劑

；

b)化學激活物受體拮抗劑，例如肽胺哌啶酮

(thalidomide)；

c)白血球三烯抑制劑；及

d)前發炎細胞素製造之其他效分子抑制劑。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為肺部疾病(例如，COPD、氣喘、或膽囊纖維化))之方法，該方法包括對需要該治療之病患(例如人類)投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由下列組成之群組之化合物：糖皮質激素、5-脂氧酶抑制劑、 β -2腎上腺素受體促效劑、毒蕈鹼M1拮抗劑、毒蕈鹼M3拮抗劑、毒蕈鹼M2促效劑、NK3拮抗劑、LTB₄拮抗劑、半胱胺酸白血球三烯拮抗劑、支氣管擴張劑、PDE4抑制劑、PDE抑制劑、彈性酶抑制劑、MMP抑制劑、磷脂酶A₂抑制劑、磷脂酶D抑制劑、組織胺H₁拮抗劑、組織胺H₃拮抗劑、多巴胺激動劑、腺甘A₂激動劑、NK₁及NK₂拮抗劑、GABA-b激動劑、羅西色汀(nociceptin)激動劑、去痰藥、去痰劑、解充血劑、抗氧化劑、抗-IL-8抗體、抗-IL-5抗體、抗-IgE抗體、抗-TNF抗體、IL-10、黏著分子抑制劑、及成長激素。屬於此類之藥劑包含(但不限)貝克羅美莎松(beclomethasone)、美莎松(mometasone)、析累縮耐特(ciclesonide)、必第縮鈉特(budesonide)、芙替卡松(fluticasone)、阿必特醇(albuterol)、莎每特醇(salmeterol)、夫模特醇(formoterol)、羅累塔丁(loratadine)、第羅累塔丁(desloratadine)、替脫品溴化物(tiotropium bromide)、MSI-伊帕脫品溴化物

(ipratropium bromide)、蒙特盧卡斯特(montelukast)、析非臨(theophylline)、析羅米斯特(cilomilast)、羅芙米斯特(roflumilast)、克羅莫(cromolyn)、ZD-4407、塔內坦(talnetant)、LTB-019、理凡拓配(revatropate)、普馬非騰(pumafentrine)、CP-955、AR-C-89855、BAY-19-8004、GW-328267、QAB-149、DNK-333、YM-40461及TH-9506(或其醫藥可接受之調配物)。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為多重硬化)之方法，包括對需要該治療之病患投予治療有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由胺甲蝶苓、環普林(cyclosporin)、理伏亞醯胺(leflunimide)、磺胺水楊井(sulfasalazine)、 β -美莎松(β -methasone)、內伏隆(interferon)、格類替拉乙酸鹽(glatiramer acetate)、皮第耐松(prednisone)、拓莫析特(etonexcept)、因梨美(infliximab)及其調配物組成之群組之化合物。

本發明另一具體例提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為類風濕性關節炎)之方法，包括對需要該治療之病患投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由下列組成之群組之化合物：COX-2抑制劑、COX抑制劑、抑制免疫力劑、類固醇、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、糖皮質激素、化學激活物抑制劑、CB2-選擇性抑制劑、可用於治療風濕性關節炎之化合物及其調配物。

本發明另一具體例提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為類風濕性關節炎)之方法，包括對需要該治療之病患投予有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由下列組成之群組之化合物：COX-2抑制劑、COX抑制劑、抑制免疫力劑、類固醇、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、糖皮質激素、化學激活物抑制劑及CB2-選擇性抑制劑。

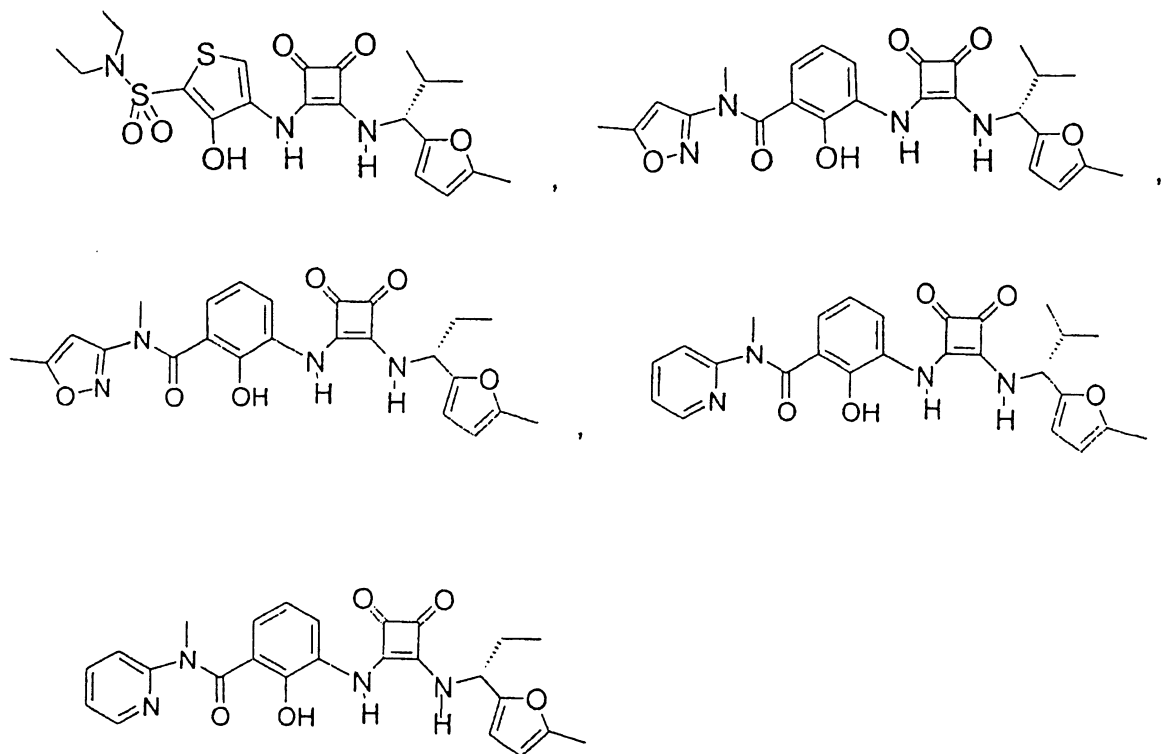
本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為中風及心臟反彈受損)之方法，包括對需要該治療之病患投予治療有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由凝血劑、抗血小板劑、gp11b/IIIa拮抗劑、抗凝血劑、其他可治療類風濕症關節炎之化合物及其調配物組成之群組之化合物。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為中風及心臟反彈受損)之方法，包括對需要該治療之病患投予治療有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由凝血劑、抗血小板劑、gp11b/IIIa拮抗劑及抗凝血劑。

本發明另一具體例係提供一種治療化學激活物中介之疾病(該疾病為中風及心臟反彈受損)之方法，包括對需要該治療之病患投予治療有效量之一種或多種(例如一種)式(I)之化合物，併用(或結合)有效量之一種或多種選自由天內貼帕斯(tenecteplase)、TPA、阿特帕斯(alteplase)、阿西新

莫(abciximab)、依替巴太(eftiibatide)、非帕臨(heparin)及其調配物組成之群組之化合物。

本發明亦提供一種式(I)之新穎化合物或其醫藥接受性鹽或其溶劑化物，其中該新穎化合物係選自由下列組成之群組：



除非另有說明，否則本說明書及申請專利範圍中均使用下列定義。此等定義不管該名詞係本身使用或與其他名詞併用均同樣。因此，"烷基"之定義可用於"烷基"以及"烷氧基"之"烷基"部分，等。

當任一構造中之任一變體(例如，芳基， R^2)出現超過一次時，其在各出出現之定義與其第一其他定義無關。而且，可使取代基及/或變體結合，只要該結合可獲得安定化

合物即可。

"有效量"意指治療有效之量，例如對預治療之疾病提供臨床反應之量。

"一種或多種"之實例包含(a)1、2或3，(b)1或2，或(c)1。

"至少一種"之實例包含(a)1、2或3，(b)1或2，或(c)1。

"Bn"代表苄基。

"烷基"意指具有標示數目之碳原子之直鏈或支鏈飽和烴鏈。當未標示碳原子數時，係指1至20個碳原子。較佳之烷基鏈中含1至12個碳原子。更好之烷基鏈中含1至6個碳原子。

"烷氧基"意指其中之烷基如先前定義之烷基-O基。烷氧基之非限制實例包含甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異-丙氧基及正-丁氧基。其與配對基團之鍵結係經醚氧鍵結。

"烯基"意指含至少一個碳-碳雙鍵，且可為直鏈或支鏈脂系烴基。當未標示碳原子數時，則表示2至20個碳原子。較佳之烯基鏈中具有2至12個碳原子，且更好鏈中具有2至6個碳原子。適用之烯基非限制用實例包含乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。烯基烷基意指經烷基與配對基團附接之烯基。

"炔基"意指至少含一個碳-碳三鍵，且可為直鏈或支鏈脂系烴基。當未標示碳原子數時，則表示2至15個碳原子。較佳之炔基鏈中具有2至12個碳原子，且更好鏈中具有2至4個碳原子。適用之炔基非限制乙炔基、丙炔基、2-丁

炔基、3-甲基丁炔基、正-戊炔基、及癸炔基。炔烷基意指經烷基與配對基團附接之炔基。

"芳基"意指包括約6至約14個碳原子，較好約6至約10個碳原子之芳系單環或多環系統，適用之芳基非限制實例包含苯基、萘基、茚、四氫萘基、茚滿基、蒽基、芴基等。

"芳烷基"意指芳基及烷基均如定義之芳基-烷基。適用之烷芳基非限制實例包含鄰-甲苯基、對-甲苯基及二甲苯基。其係經烷基與配對之基團鍵結。

"環烷基"意指具有3至10個碳原子及一至三個環，且較好為5至10個碳原子之非芳系環系統。較佳之環烷基環含5至7個環原子。環烷基之非限制實例包含環丙基、環戊基、環己基、環庚基、原冰片基、金剛烷基等。

"環烷基烷基"意指經烷基與配對基團附接之環烷基。非限制實例包含環丙基甲基、環己基甲基等。

"環烯基"意指包括3至10個碳原子，較好5至10個碳原子，且至少含一個碳-碳雙鍵之非芳系單或多環系統。較佳之環烯基環含5至7個環原子。環烯基之非限制實例包含環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、原冰片烯基等。

"鹵基"意指氟基、氯基、溴基或碘基。較好為氟基、氯基或溴基，且更好為氟基及氯基。

"鹵素"意指氟、氯、溴或碘。較好為氟、氯或溴，且更好為氟及氯。

"鹵烷基"意指上面定義之烷基，其中烷基上之一或多個氫原子以上面定義之鹵基取代。

"雜環基"或"雜環系"意指包括3至10個碳原子，較好5至10個碳原子，且其中環系統中之一或多個原子為除碳以外之元素，例如氮、氧或硫(單獨或結合)之非芳系飽和單環或多環系統。環系統中不含相鄰之氧及/或硫原子。較佳之雜環基含5至6個環原子。雜環基根名之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指至少含一個氮、氧或硫原子作為環原子。雜環基之氮或硫原子可視情況氧化成相對應之N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適用之單環雜環基環之非限制實例包含哌啶基、吡咯啉啶基、哌啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻唑啉啶基、1,3-二噁茂烷基、1,4-二噁烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫硫吡喃基、等。

雜環酸性官能基一詞將包含如吡咯基、咪唑基、三唑基、四唑基等。

"雜芳基"一詞意指包括5至14個碳原子，較好5至10個碳原子，且其中一或多個環原子為除碳以外之元素，例如氮、氧或硫(單獨或結合)之芳系單環或多環系統。較佳之雜芳基含5至6個環原子。雜芳基根名之字首氮雜、氧雜或硫雜分別意指至少含氮、氧或硫原子作為環原子。雜芳基之氮原子可視情況氧化成相對應之N-氧化物。適用之雜芳基之非限制實例包含吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噻啶基、異噻唑基、異噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡嗪基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、噻嗪基、噻噻基、肽嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮雜吲哚基

、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩吡啶基、噻唑琳基、噻吩嘧啶基、吡咯吡啶基、咪唑吡啶基、喹啉基、苯并氮雜吡啶基、1,2,4-三吡基、苯并噻唑基等。

"雜芳基烷基"意指經烷基與配對基團鍵結之雜芳基-烷基。

N-氧化物可再R取代基中之三級氮上，或雜芳基取代基中之=N-上形成，且包含於式I化合物中。

至於本文中所用之"組合物"一詞將包含包括特定量之特定成分以及由特定量之特定成分結合直接或間接形成之任何產物之產物。

式(I)化合物敘述於WO 02/076926 (2002年10月3號公開)及WO 02/083624 (2002年10月24號公開)中，該揭示均在此提出供參考。

化學激活物中介之疾病實例包含：牛皮癬、遺傳過敏性皮膚炎、氣喘、COPD、成年人呼吸疾病、關節炎、腸炎、Crohn's症、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒性休克、革蘭陰性敗毒症、中毒休克併發症、中風、心臟及腎臟彈性受損、絲球體性腎炎、血栓形成、阿茲海默症、移植對主體之反應、移植排斥、瘧疾、急性呼吸不順併發症、延遲型過敏反應、動脈硬化、大腦及心臟局部缺血、骨關節炎、多發性硬化、休眠、血管生成、骨質疏鬆、齒齦炎、呼吸病毒、皰疹病毒、肝炎病毒、HIV (例如，AIDS)、因病毒產生之Kaposi's內瘤、腦膜炎、蕁麻疹性纖維症、前期

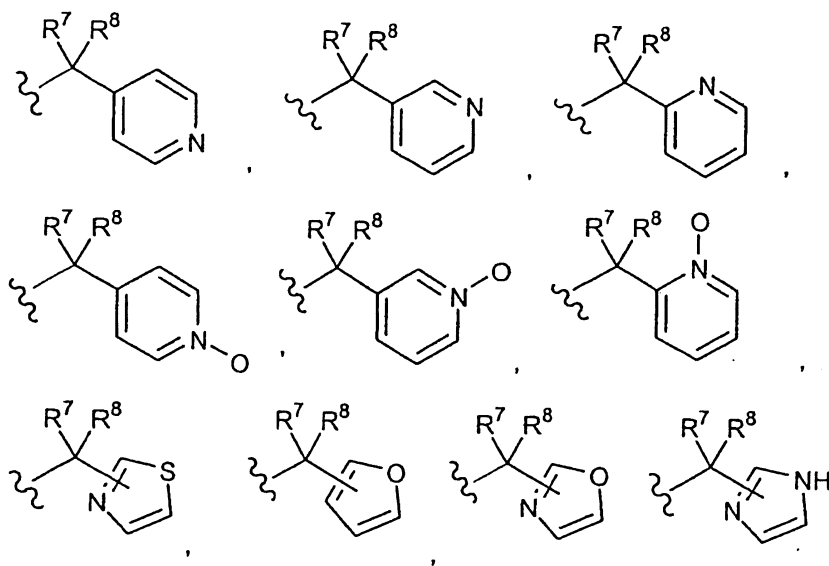
過勞、咳嗽、搔癢症、多重器官功能不良、外傷、緊張、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、皰疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷腦部受損、CNS腫瘤、蛛網膜下出血、手術後傷口、肺炎空洞、過敏症、結晶體引發之關節炎、急性及慢性胰臟炎、急性酒精肝炎、壞死性小結腸炎、慢性鼻竇炎、血管視覺疾病、眼睛發炎、早期視網膜病、糖尿病視網膜病、濕式較佳及角膜新血管化之斑點退化、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃及十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食道炎、舌炎、空氣流阻塞、空氣道過度反應、支氣管擴張、細支氣管炎、細支氣管炎去除、慢性支氣管炎、汽車肺病、咳嗽、呼吸困難、肺氣腫、血碳酸過多、脹氣、血氧過少、氧過多引發之發炎、外科肺臟體積降低、肺部纖維化、肺部過度緊張、右心室肥大、因連續非臥床腹膜洗腎(CAPD)造成之腹膜炎、粒性細胞病源族、肉狀瘤病、小空氣道疾病、狼瘡、殘疾治療、牙週病、移植排斥受損、及過早移植。

抗附著分子之實例包含抗-CD11a (依非理莫(efalizumab))、CD58-Fc (阿累非喜(alefacept))、抗-VLA(內他理莫(natalizumab))，以及LFA-1 (如IC-747)、VLA-4 (如GW559090)及LFA-3之小分子拮抗劑。白血球三烯抑制劑之實例包含LTD4受體拮抗劑(例如，Singulair)、Zileuton及5-脂氧酶之抑制劑。細胞素抑制劑之實例包含TNF- α 之抑制劑，如撒利多邁德胺。可治療風濕性關節炎之其他類化合物實例包含p38酶抑制劑、TNF- α 轉換酵素(TACE)、氧化氮合成酶及胺甲蝶呤。

針對式(I)之化合物：

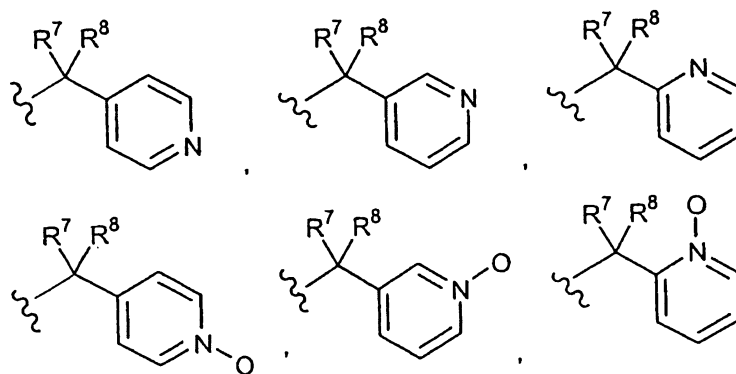
A係選自由下列組成之群組：

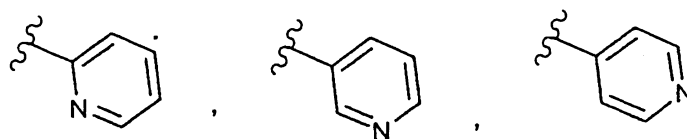
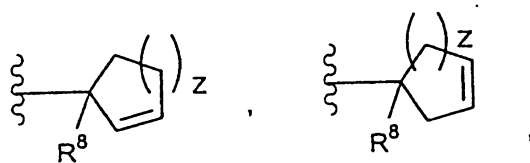
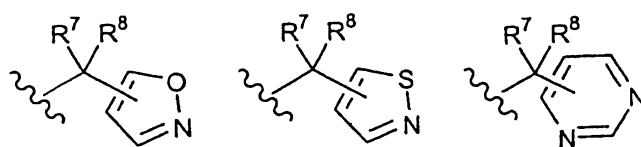
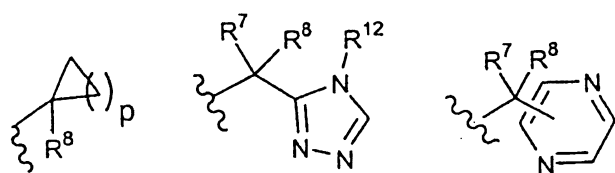
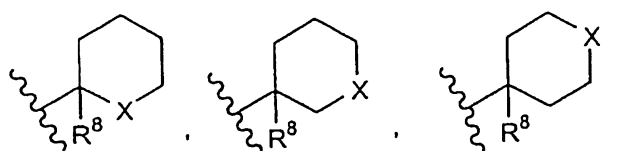
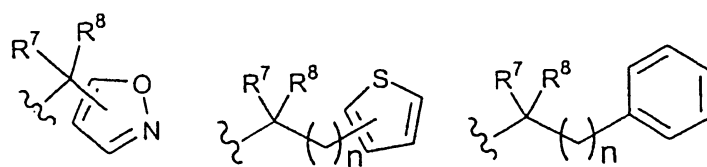
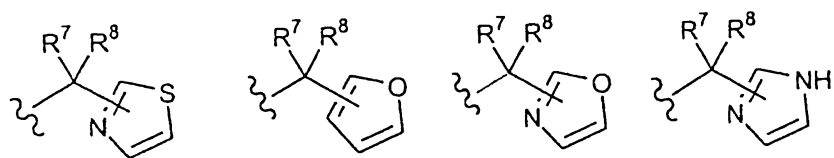
(1)

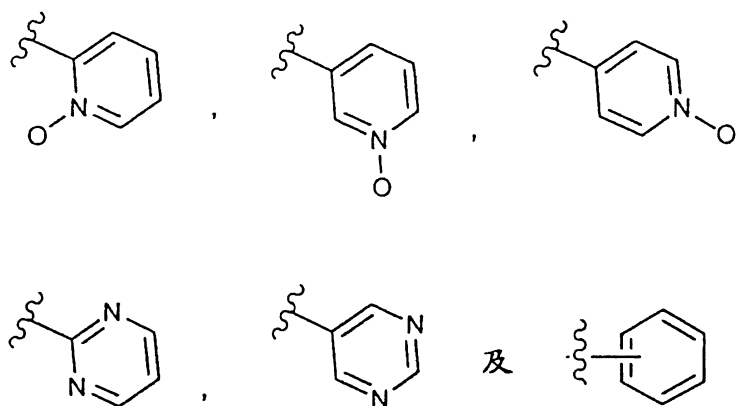




(2)

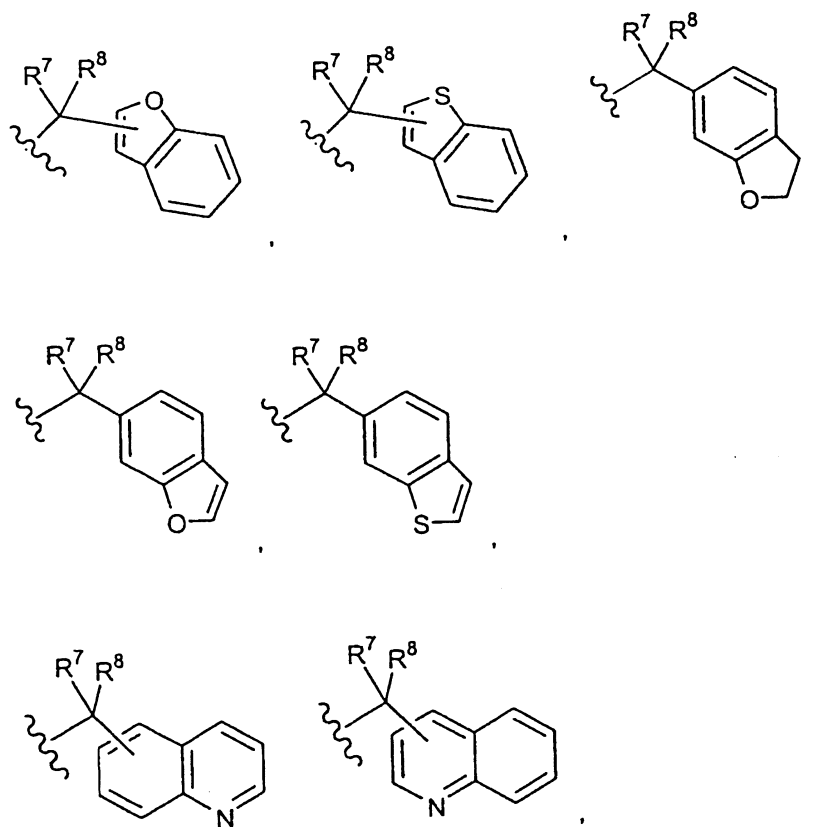


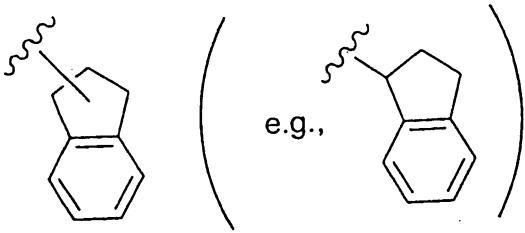
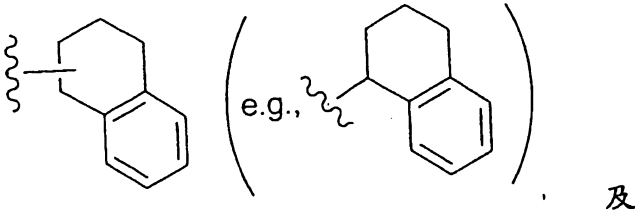




其中以上該A基之環係以1至6個各獨立選自由 R^9 基組成之群組之取代基取代；

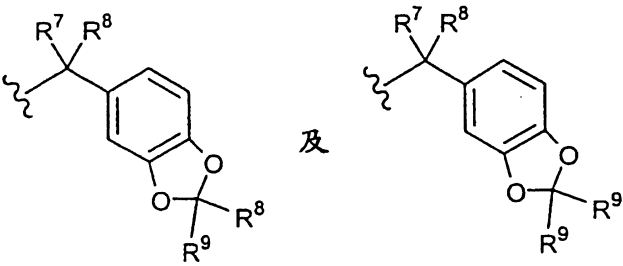
(3)





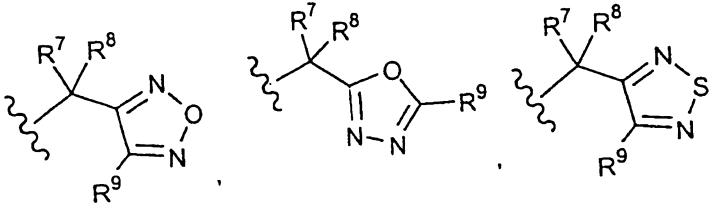
其中以上該A基之環之一或二環均以1至6個各獨立選自由R⁹基組成之群組之取代基取代；

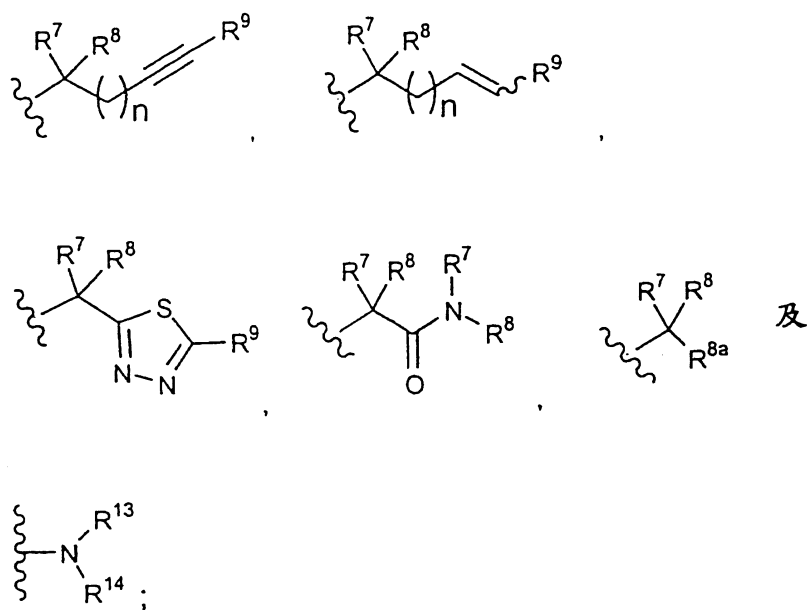
(4)



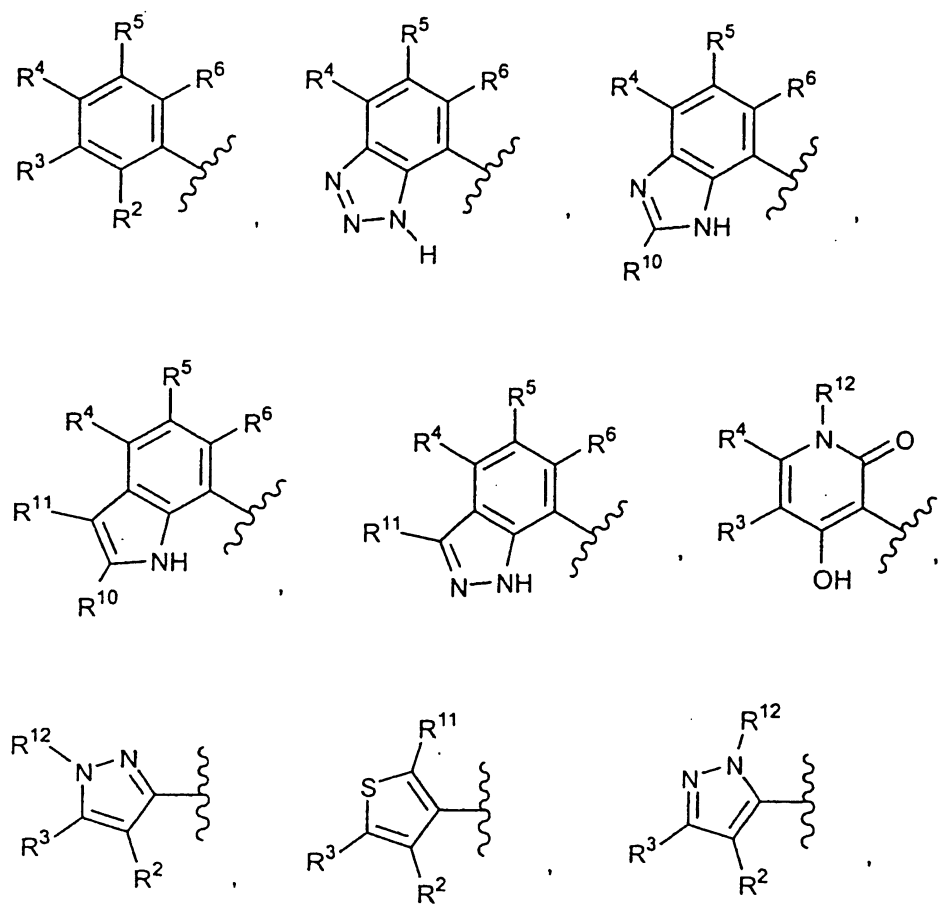
其中以上該A基之苯基環係以1至3個各獨立選自由R⁹基組成之群組之取代基取代；及

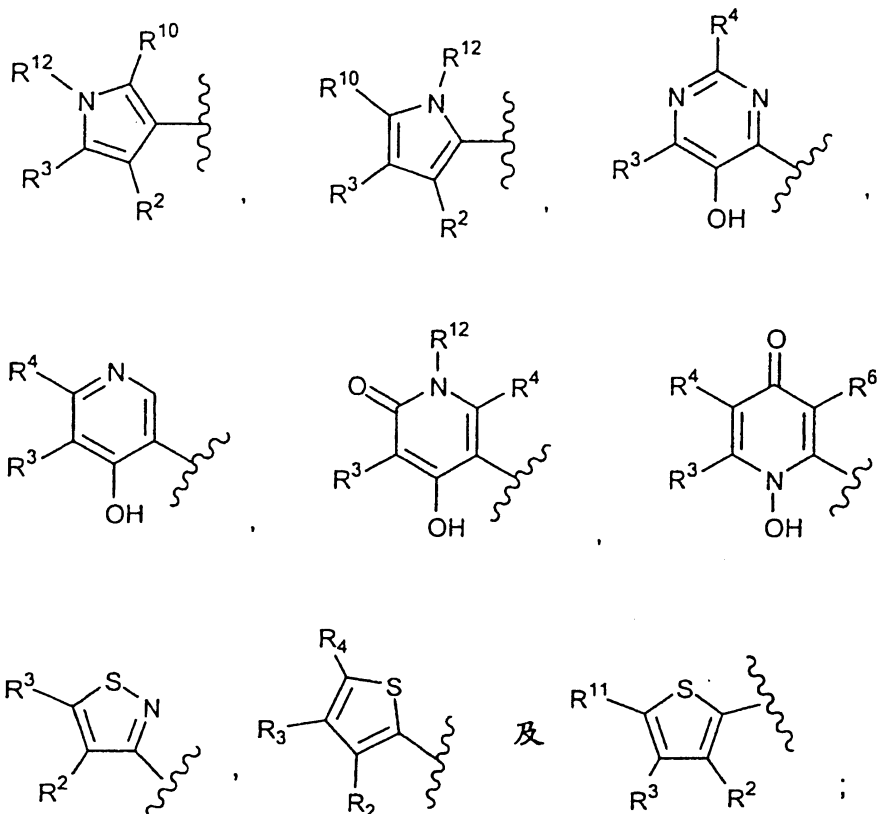
(5)





B係選自由下列組成之群組





n 為 0 至 6 ；

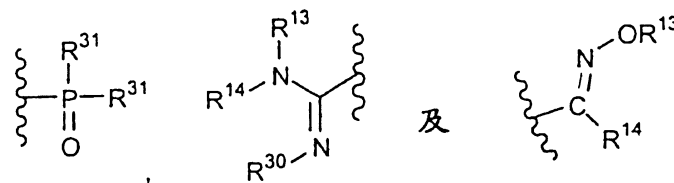
p 為 1 至 5 ；

X 為 O 、 NH 、或 S ；

Z 為 1 至 3 ；

R^2 係選自由下列組成之群組：氫、 OH 、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NHO R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、未經取代之雜環酸官能基、及經取代之雜環酸官能基；其中該經取代之雜環酸官能基上有 1 至 6 個取代基，且各取代基均獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；

各 R^3 及 R^4 係獨立選自由下列組成之群組：氫、氟基、鹵素、烷基、烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、



其中該經取代芳基上具有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：R⁹基；且其中該經取代之雜芳基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：R⁹基；

各 R^5 及 R^6 為相同或不同，且係獨立選自由下列組成之群組：氫、鹵素、烷基、烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、氟基、未經取代或經取代之芳基，及未經取代或經取代之雜芳基、其中該經取代芳基上具有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：R⁹基；且其中該經取代之雜芳基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：R⁹基；

各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代

或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、炔基、烯基及環烯基；且其中該經取代之 R^7 及 R^8 基上具有一或多個(例如1至6個)取代基，其中各取代基係獨立選自由下列組成之群組：

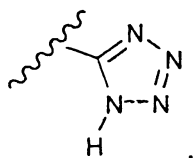
- a) 鹵素，
- b) $-\text{CF}_3$ ，
- c) $-\text{COR}^{13}$ ，
- d) $-\text{OR}^{13}$ ，
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- f) $-\text{NO}_2$ ，
- g) $-\text{CN}$ ，
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$ ，
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$ ，其中各烷基係獨立選擇，
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$ ，其中各芳基係獨立選擇，
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$ ，其中各 R^{13} 係獨立選擇。
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ，
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ，
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ，
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ ，及
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ，

(氟烷基為以鹵素取代之烷基之非限制用實例)；

R^{8a} 係選自由下列組成之群組：氫、烷基、環烷基及環烷基烷基；

各 R^9 係獨立選自由下列組成之群組：

- a) $-R^{13}$,
- b) 鹵素 ,
- c) $-CF_3$,
- d) $-COR^{13}$,
- e) $-OR^{13}$,
- f) $-NR^{13}R^{14}$,
- g) $-NO_2$,
- h) $-CN$,
- i) $-SO_2R^{13}$,
- j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,
- k) $-NR^{13}COR^{14}$,
- l) $-CONR^{13}R^{14}$,
- m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,
- n) $-CO_2R^{13}$,
- o)



p) 以一或多個(例如一個) $-OH$ 基取代之烷基(例如， $-(CH_2)_qOH$ ，其中 q 為1-6，通常為1至2，且較好為1)，

q) 以一或多個(例如一個) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 基取代之烷基(例如, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中 q 為 1-6, 通常為 1 至 2, 且較好為 1), 及

r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$ (例如, R^{13} 為 H 且 R^{14} 為烷基, 如甲基);

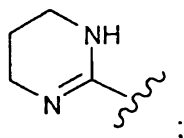
各 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自由 R^{13} 組成之群組, (例如氫及烷基(例如 C_{1-6} 烷基, 如甲基)、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及氰基;

R^{12} 係選自由下列組成之群組: 氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳基烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、及未經取代或經取代之雜芳基烷基; 其中經取代 R^{12} 基上有 1 至 6 個取代基, 且各取代基係獨立選自由下列組成之群組: R^9 基;

各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由下列組成之群組: H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳基烷基、未經取代或經取代之雜芳基烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、未經取代或經取代之雜環、未經取代或經取代之氟烷基、未經取代或經取代之

雜環烷基烷基(其中"雜環烷基"意指雜環)；其中該經取代之 R^{13} 及 R^{14} 基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ，其條件為 R^{15} 不為H、鹵素及 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ，或

R^{13} 及 R^{14} 與其在 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 及 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 中所附接之氮形成未經取代或經取代之飽和雜環(較好為3至7員雜環)，該環可視情況含一個額外選自由O、S及 NR^{18} 組成之群組之雜原子；其中經取代之環化 R^{13} 及 R^{14} 基上有1至3個取代基(亦即， R^{13} 及 R^{14} 與其所附接之氮一起時形成之環上有1至3個取代基)，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、其條件為 R^{15} 不為H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、鹵素及雜環烯基(亦即，環內具有至少一個，且較好一個雙鍵之雜環基，例如



各 R^{15} 及 R^{16} 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基；

R^{17} 係選自由下列組成之群組： $-\text{SO}_2$ 烷基、 $-\text{SO}_2$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ 環烷基及 $-\text{SO}_2$ 雜芳基；

R^{18} 係選自由下列組成之群組：H、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ ，

各 R^{19} 及 R^{20} 係獨立選自由下列組成之群組：烷基、芳基及雜芳基；

R^{30} 係選自由下列組成之群組：烷基、環烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ，其條件為 R^{15} 不為H；

各 R^{31} 係獨立選自由下列組成之群組：未經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基及未經取代或經取代之環烷基；其中該經取代 R^{31} 基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、鹵素及 $-\text{CF}_3$ ；

各 R^{40} 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基及環烷基；

g 為1或2；且

t 為0、1或2。

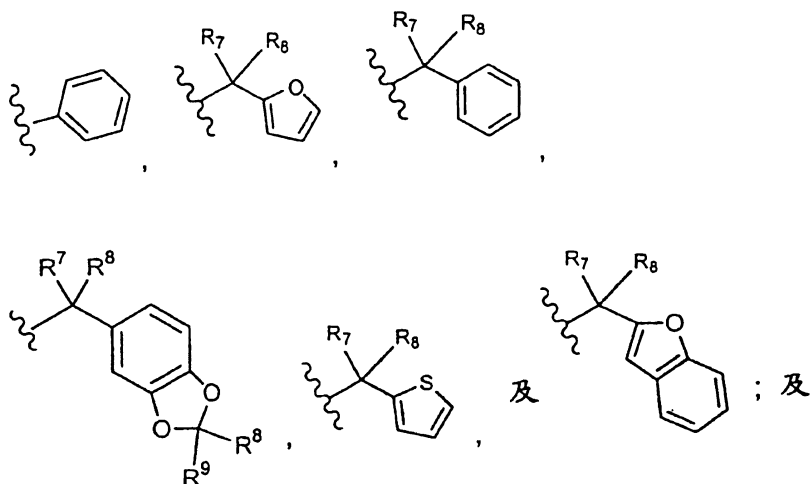
針對式(I)之化合物，當 R^3 為 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ （例如 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ）時，較好 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由下列組成之群組：H及烷基（例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基）。實例包含（但不限）(1) $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 及(2) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同之烷基（例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基），例如相同烷基，如 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

針對式(I)之化合物，當 R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 時，較好 R^{13} 及

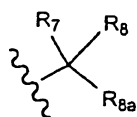
R^{14} 係獨立選自由下列組成之群組：H及烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)。實例包含(但不限) - $C(O)NR^{13}R^{14}$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同之烷基，例如相同烷基，如 $-C(O)N(CH_3)_2$ 。

針對式(I)之化合物，取代基A較好選自由下列組成之群組：

(1) 未經取代或經取代之下列化合物：

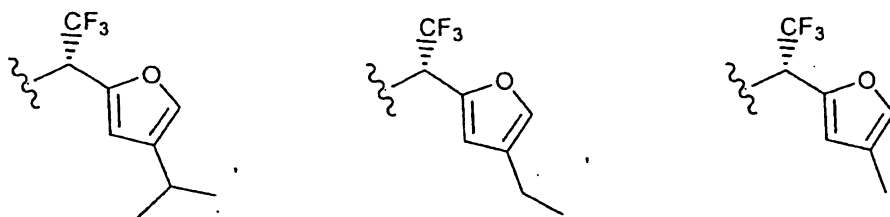


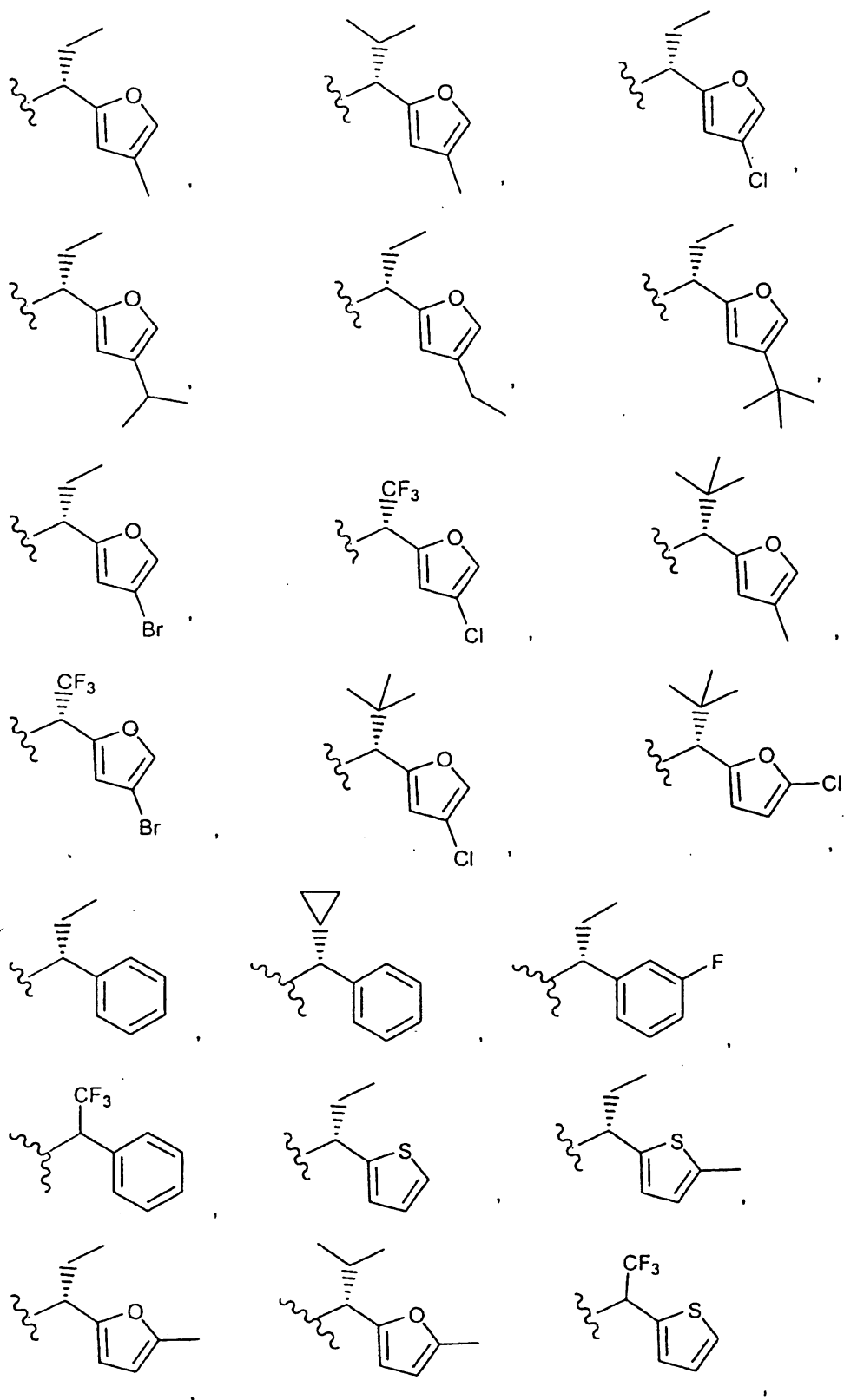
(2)

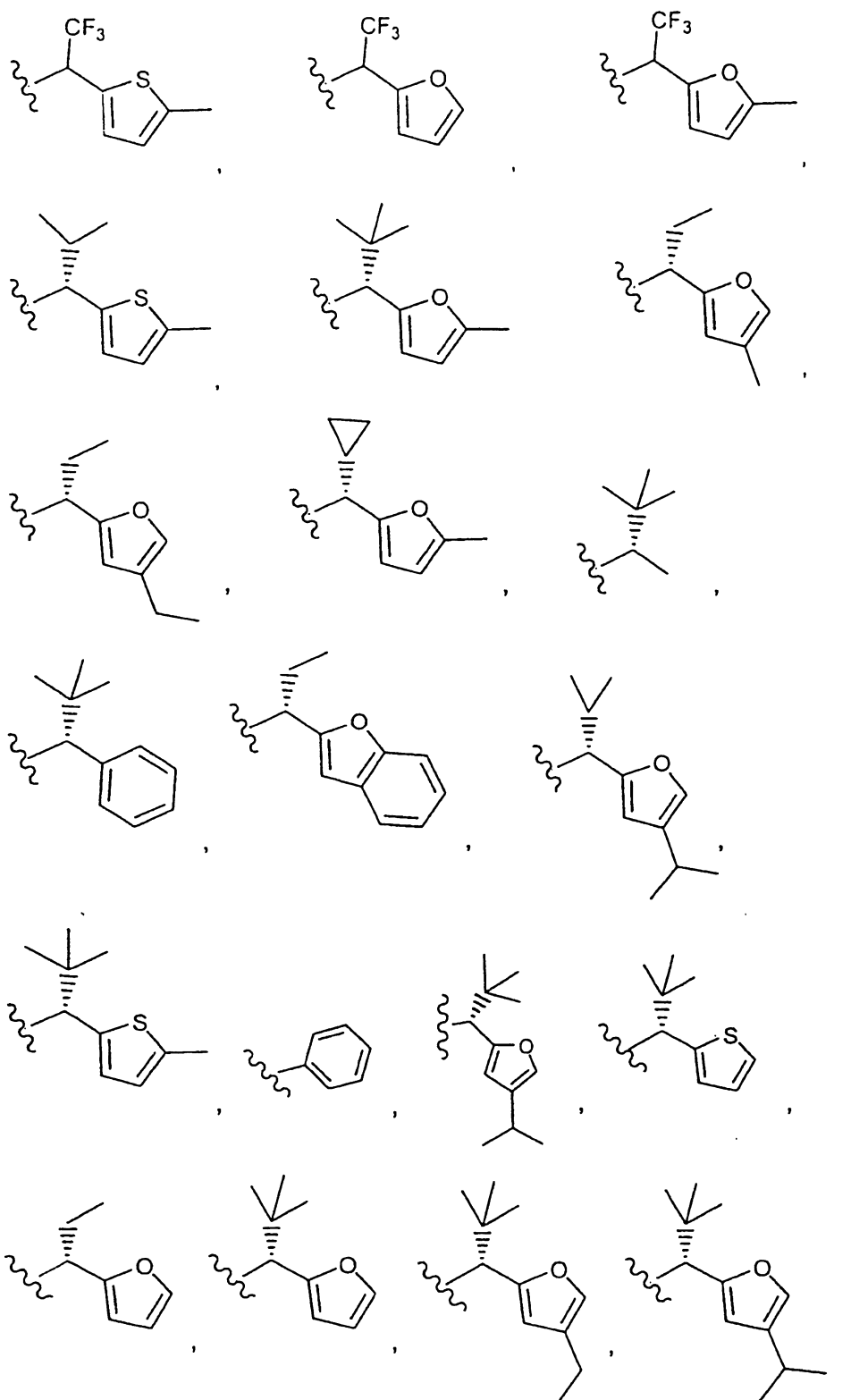


其中所有取代基均如式(I)之定義。

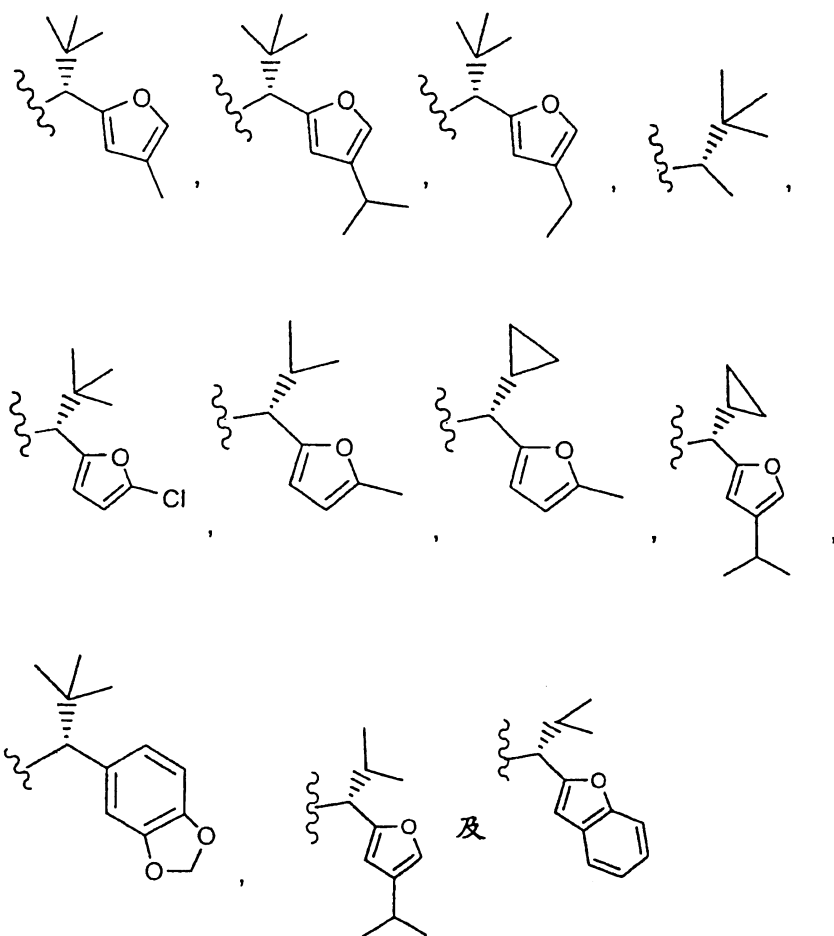
式(I)中之取代基A之實例包含(但不限)：



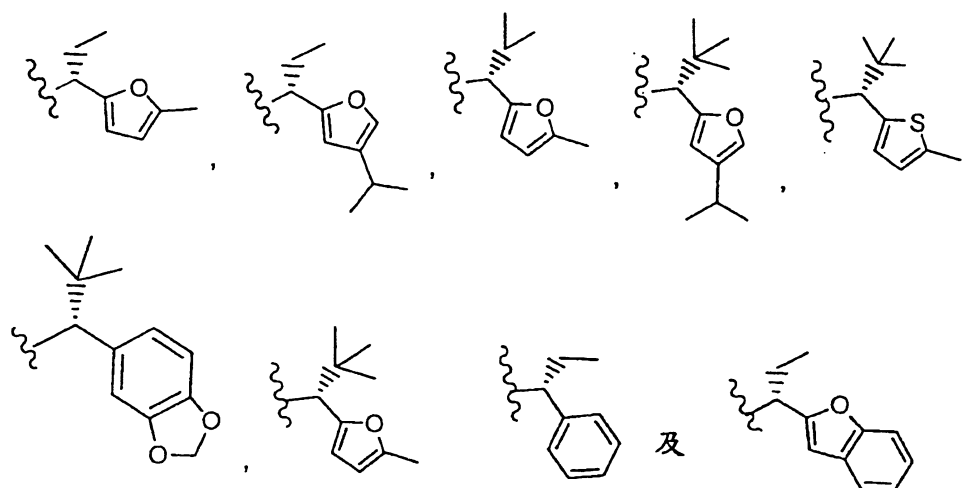




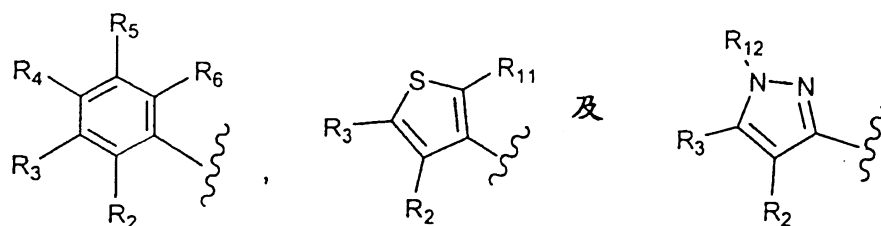




式(I)中之取代基A更好係選自由下列組成之群組：

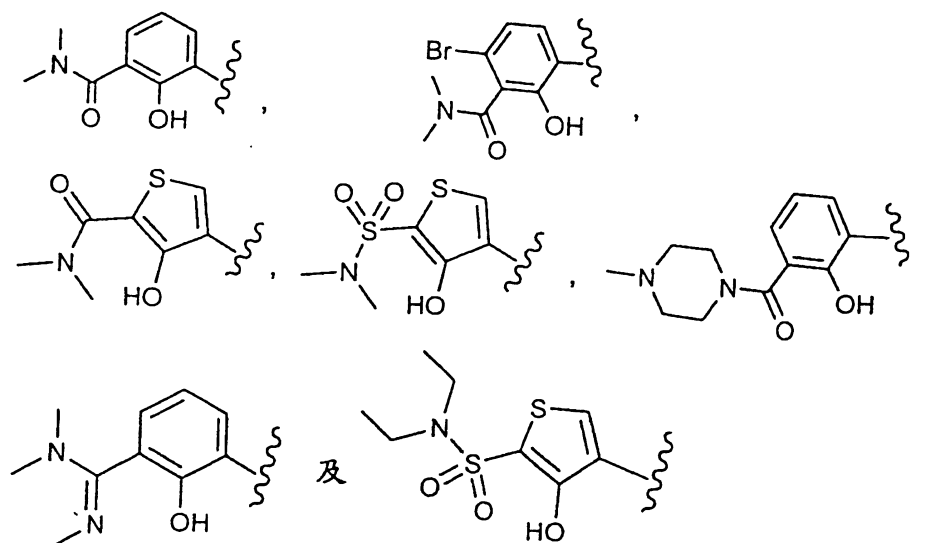


式(I)中之取代基B較好係選自由下列組成之群組：

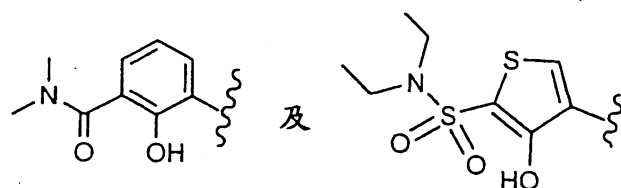


其中所有取代基之定義均如式(I)之定義。

式(I)中取代基B最好係選自由下列組成之群組：

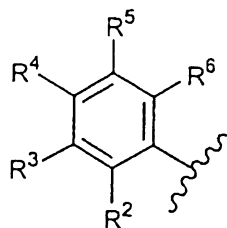


式(I)中之取代基B更好係選自由下列組成之群組：



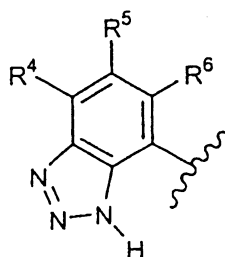
本發明方法中所用之式(I)化合物係敘述於以下具體例中。
此等具體例均經編號以供參考。

具體例編號1係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



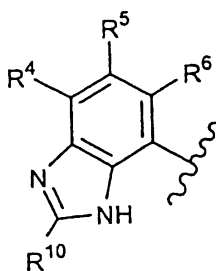
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號2係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



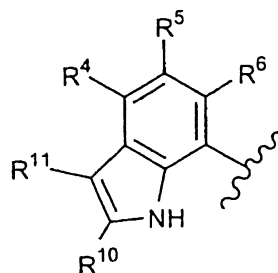
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號3係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



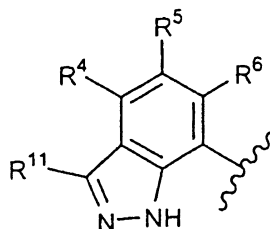
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號4係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



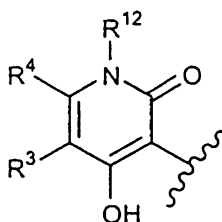
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號5係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



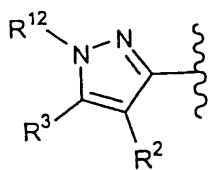
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號6係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



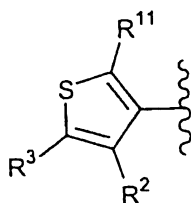
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號7係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



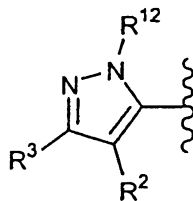
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號8係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



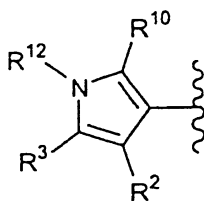
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號9係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



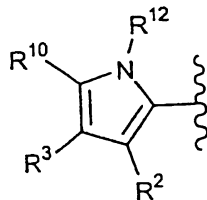
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號10係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



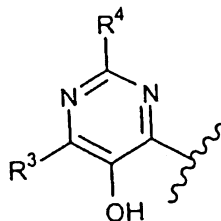
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號11係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



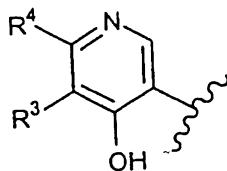
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號12係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



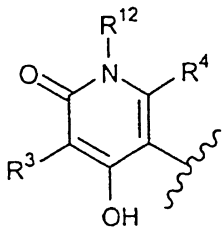
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號13係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



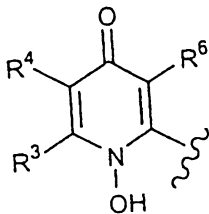
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號14係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



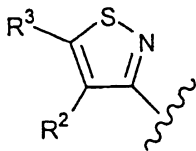
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號15係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



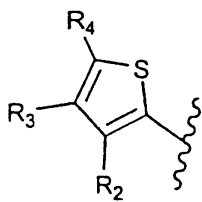
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號16係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



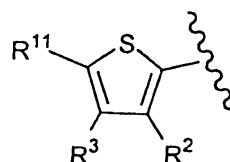
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號17係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

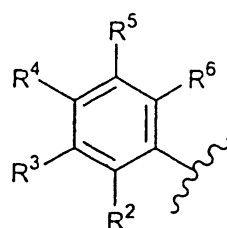
具體例編號18係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



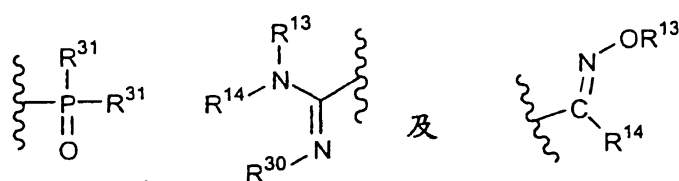
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號19係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B係選自包含下列之群組：

(1)

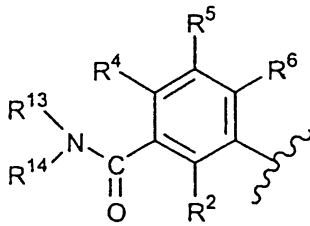


且該B基之R³係選自由 -C(O)NR¹³R¹⁴、



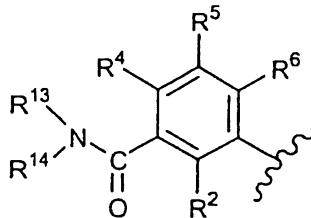
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號20係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



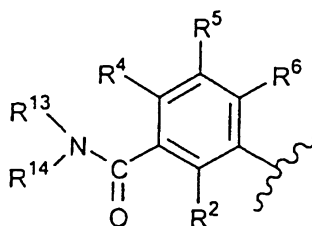
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號21係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H及烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基)組成之群組，且所有其他具體例之定義均如式(I)之定義。

具體例編號22係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



其中：

(1) R^2 為-OH，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義，或

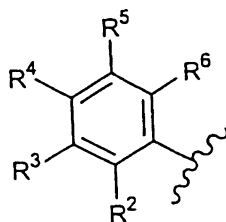
(2) R^2 為-OH，且 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H及烷基(例如

甲基、乙基、異丙基及第三丁基)組成之群組，或

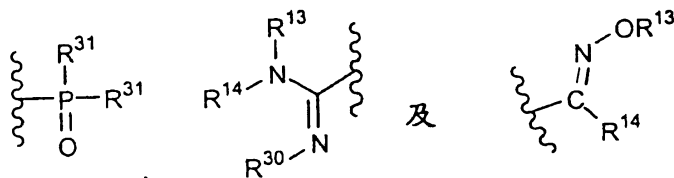
(3) R^2 為 $-OH$ ，且 R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同，及烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基)，例如相同之烷基，例如甲基，及

(4) 且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號23係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：

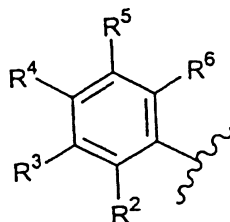


R^3 係選自由下列組成之群組：

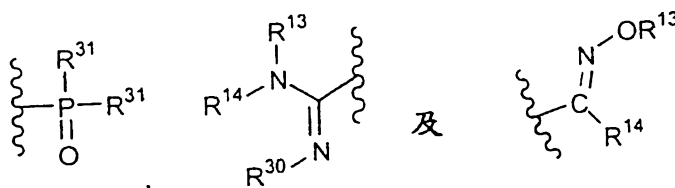


且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號24係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：

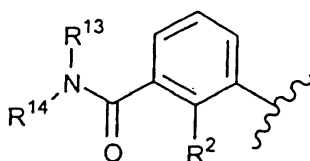


R^3 係選自由下列組成之群組：



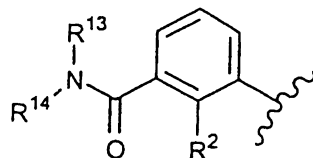
R²為-OH，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號25係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



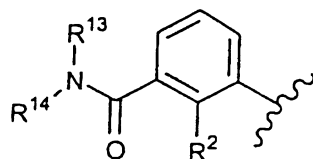
且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號26係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R²為-OH，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

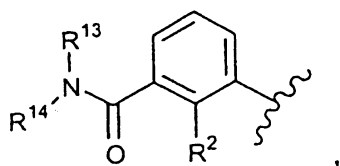
具體例編號27係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R²之定義如式(I)之化合物，R¹³及R¹⁴係獨立選自由H及烷

基(例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基)組成之群組，且所有其他取代基之定義均如式(I)之化合物。例如， R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同之烷基。而且，例如 R^{13} 及 R^{14} 為相同之烷基，而且，例如 R^{13} 及 R^{14} 為甲基。

具體例編號28係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R^2 為-OH， R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H及烷基(例如甲基、乙基、異丙基及第三丁基)組成之群組，且所有其他取代基之定義均如式(I)之化合物。例如， R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同之烷基。而且，例如 R^{13} 及 R^{14} 為相同之烷基，而且，例如 R^{13} 及 R^{14} 為甲基。

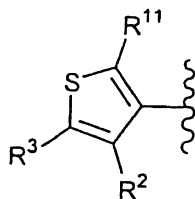
具體例編號29係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B係如具體例編號23中所述。 R^4 為H， R^5 為H， R^6 為H，且所有取代基之定義均如式(I)之化合物。

具體例編號30係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B係如具體例編號24中所述。 R^4 為H， R^5 為H， R^6 為H，且所有取代基之定義均如式(I)之化合物。

具體例編號31係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B係如具體例編號21、22、25及26中所述，但 R^{13} 及 R^{14} 各為甲基，且所有其他取代基之定義均如式(I)之化合物。

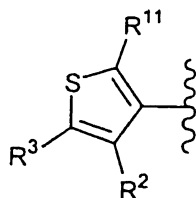
具體例編號32係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其

中 B 為：



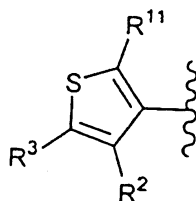
R¹¹ 為 H，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

具體例編號 33 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



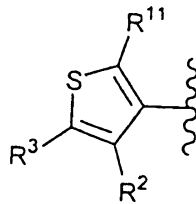
R² 為 -OH，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

具體例編號 34 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



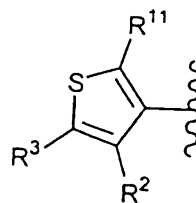
R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

具體例編號 35 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



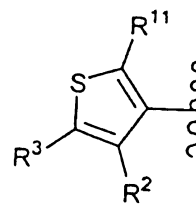
R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

具體例編號 36 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



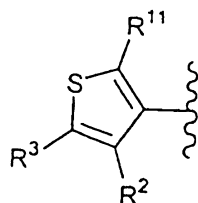
R² 為 -OH，R³ 為 -C(O)NR¹³R¹⁴，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

本發明之具體例編號 37 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



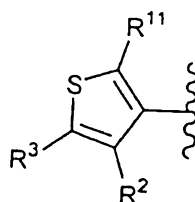
R² 為 -OH，R³ 為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，且所有其他取代基之定義均如式 (I) 之定義。

具體例編號 38 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 為：



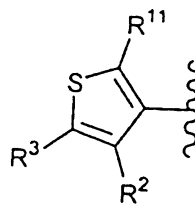
R^2 為 $-\text{OH}$ ， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{11} 為 H ，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號39係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



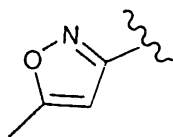
R^2 為 $-\text{OH}$ ， R^3 為 $-\text{S}(\text{O})_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (例如 t 為 2)， R^{11} 為 H ，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號40係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：

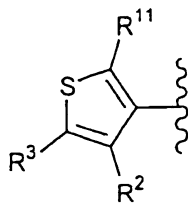


R^2 為 $-\text{OH}$ ， R^3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{11} 為 H ，且 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由 H 、烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基，及式(I)中定義之所有其他取代基組成之群組。例如， R^{13} 或 R^{14} 之一為烷基(

例如甲基)。經取代雜芳基之實例為

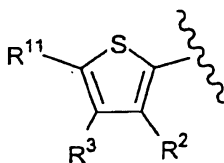


具體例編號41係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



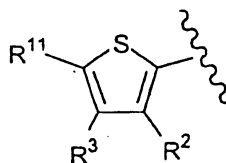
R^2 為 $-OH$ ， R^3 為 $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (例如 t 為 2)， R^{11} 為 H ，且 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由 H 、烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)、及式(I)中定義之所有其他取代基組成之群組。例如， R^3 為 (1) $-SO_2NH_2$ 及 (2) $-SO_2NR^{13}R^{14}$ (其中 R^{13} 及 R^{14} 為相同或不同之烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)，例如相同烷基，如 $-SO_2N(CH_3)_2$ 。

具體例編號42係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



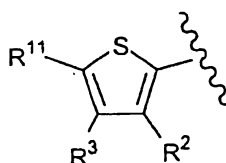
R^{11} 為 H ，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號43係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



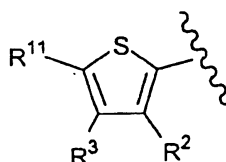
R²為 -OH，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號44係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



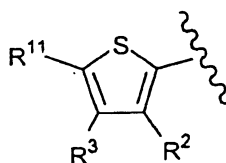
R³為 -C(O)NR¹³R¹⁴，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號45係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R³為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如t為2)，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

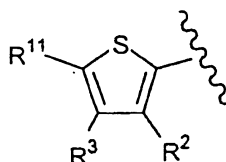
具體例編號46係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R²為 -OH，R³為 -C(O)NR¹³R¹⁴，且所有其他取代基之定

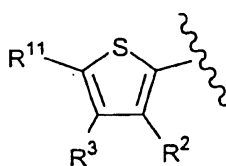
義均如式(I)之定義。

具體例編號47係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



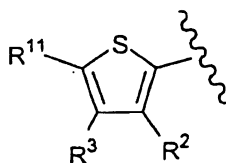
R²為-OH，R³為-S(O)_tNR¹³R¹⁴（例如t為2），且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號48係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



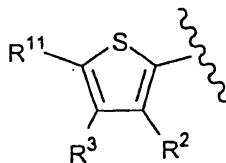
R²為-OH，R³為-C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹為H，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

具體例編號49係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：

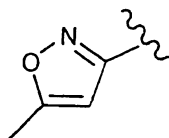


R²為-OH，R³為-S(O)_tNR¹³R¹⁴（例如t為2），R¹¹為H，且所有其他取代基之定義均如式(I)之定義。

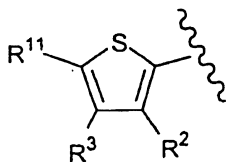
具體例編號50係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中B為：



R²為 -OH，R³為 -C(O)NR¹³R¹⁴，R¹¹為 H，且 R¹³及 R¹⁴係獨立選自由烷基、未經取代之雜芳基及經取代之雜芳基，及式(I)中定義之所有其他取代基組成之群組。例如，R¹³或 R¹⁴之一為烷基(例如甲基)。經取代雜芳基之實例為

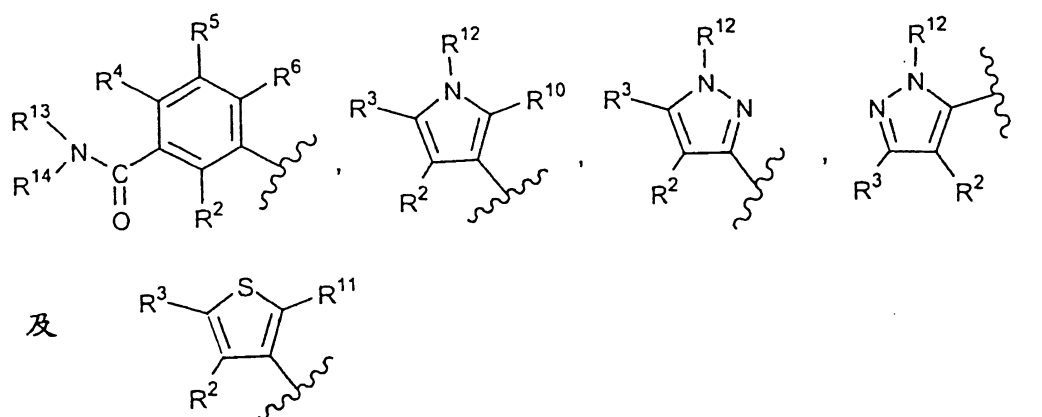


具體例編號51係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 為：



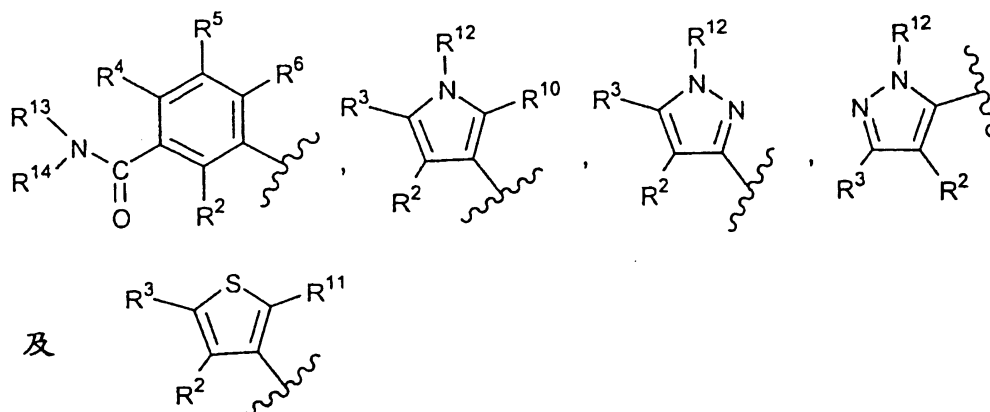
R²為 -OH，R³為 -S(O)_tNR¹³R¹⁴ (例如 t 為 2)，R¹¹為 H，且 R¹³及 R¹⁴係獨立選自由 H 及烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)、及式(I)中定義之所有其他取代基組成之群組。例如，R³為 (1) -SO₂NH₂ 及 (2) -SO₂NR¹³R¹⁴ (其中 R¹³及 R¹⁴為相同或不同之烷基(例如，甲基、乙基、異丙基及第三丁基)，例如相同烷基，如 -SO₂N(CH₃)₂)。

具體例編號52係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中取代基 B 係選自由下列組成之群組：



其中 R^2 至 R^6 及 R^{10} 至 R^{14} 之定義如上述式 (I) 之化合物。

具體例編號 53 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中取代基 B 係選自由下列組成之群組：



其中

R^2 係選自由 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 組成之群組；

R^3 係選自由 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 、鹵素及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基組成之群組；

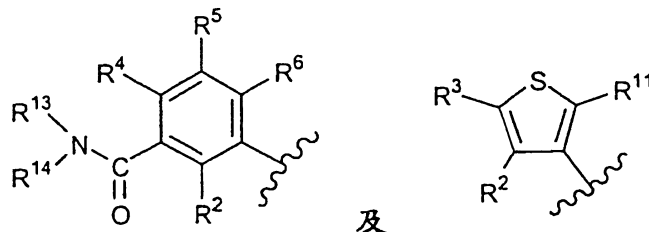
R^6 係選自由H、烷基及 $-CF_3$ 組成之群組；

各 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自由 R^{13} 、氮、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、及氰基；

各 R^{13} 及 R^{14} 獨立選自由H、甲基、乙基及異丙基所成之群組；或

R^{13} 及 R^{14} 與 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-OC(O)NR^{13}OR^{14}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 中其所附接之氮形成未經取代或經取代之飽和雜環(較好為3至7員環)，且可視情況具有一個額外選自O、S或 NR^{18} (其中 R^{18} 係選自由H、烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 、及 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ (其中 R^{19} 及 R^{20} 係獨立選自由烷基、芳基及雜芳基組成之群組)組成之群組)之雜原子；其中經取代環化之 R^{13} 及 R^{14} 基上有1至3個取代基(亦即當 R^{13} 及 R^{14} 與其所鍵結之氮一起時形成之環上之取代基)，且各取代基係獨立選自由烷基、芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 組成之群組，其條件為 R^{15} 不為H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 及鹵素，且其中各 R^{15} 及 R^{16} 係獨立選自由H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基組成之群組。

具體例編號54係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中取代基B係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 係選自由H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})R^{13}$ 或 $-\text{NHSO}_2R^{13}$ 組成之群組；

R^3 係選自由 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2R^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基組成之群組，且

R^6 係選自由H、烷基及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

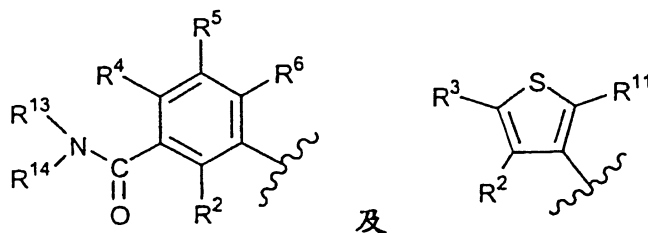
R^{11} 係選自由H、鹵素及烷基組成之群組；及

各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H、甲基、乙基及異丙基組成之群組；

R^{13} 及 R^{14} 與 $-\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 中其所附接之氮形成未經取代或經取代之飽和雜環(較好為3至7員環)，且可視情況具

有一個額外選自 O、S 或 NR^{18} (其中 R^{18} 係選自由 H、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ (其中 R^{19} 及 R^{20} 係獨立選自由烷基、芳基及雜芳基組成之群組))之雜原子；其中經取代環化之 R^{13} 及 R^{14} 基上有 1 至 3 個取代基(亦即當 R^{13} 及 R^{14} 與其所鍵結之氮一起時形成之環上之取代基)，且各取代基係獨立選自由烷基、芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、胺基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 組成之群組，其條件為 R^{15} 不為 H、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 及鹵素，且其中各 R^{15} 及 R^{16} 係獨立選自由 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基組成之群組。

具體例 55 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代基 B 係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 係選自 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ；

R^3 係選自由 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基及 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

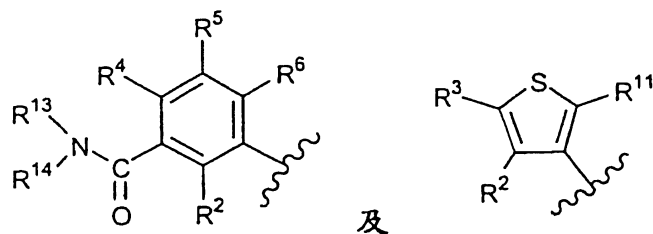
R^5 係選自由H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、鹵素及氰基組成之群組，且

R^6 係選自由H、烷基及 $-CF_3$ 組成之群組；

R^{11} 係選自由H、鹵素及烷基組成之群組；及

各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H、甲基及乙基組成之群組。

具體例56係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基B係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 係選自 $-OH$ ；

R^3 係選自由 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 及 $-CONR^{13}R^{14}$ 組成之群組；

R^4 係選自由H、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由H及氰基組成之群組，

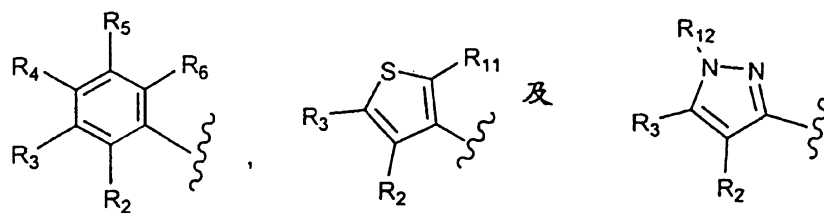
R^6 係選自由H、 $-CH_3$ 及 $-CF_3$ 組成之群組；

R^{11} 為H；且

R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H、甲基組成之群組(例如，針對 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 及 R^{14} 二者均為H，或 R^{13} 及 R^{14} 二者均為甲基，而且，例如針對 $-CONR^{13}R^{14}$ ， R^{13} 及 R^{14} 二者均為甲基)。

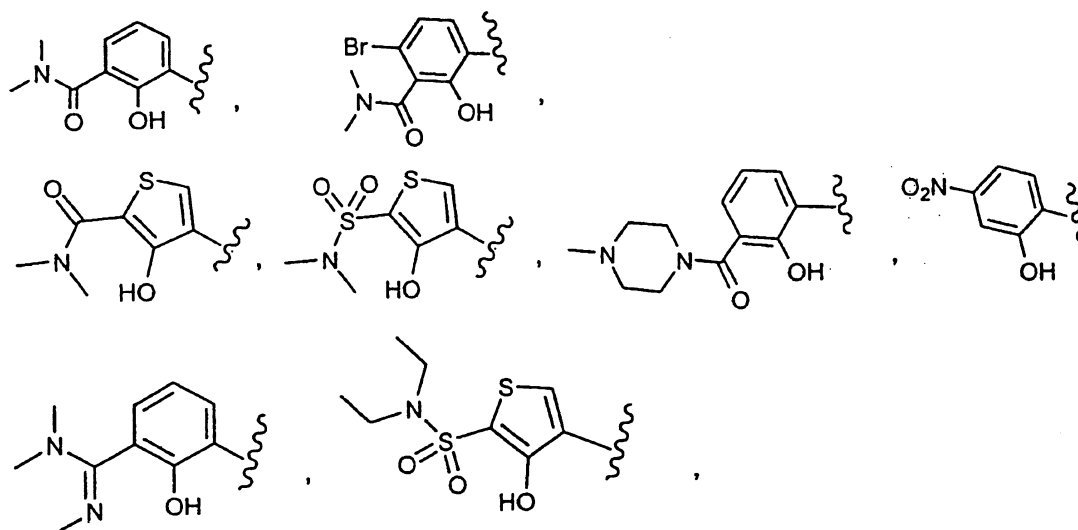
具體例57係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之

取代基B係選自由下列組成之群組：



其中所又取代基均如式(I)之定義。

具體例58係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基B係選自由下列組成之群組：

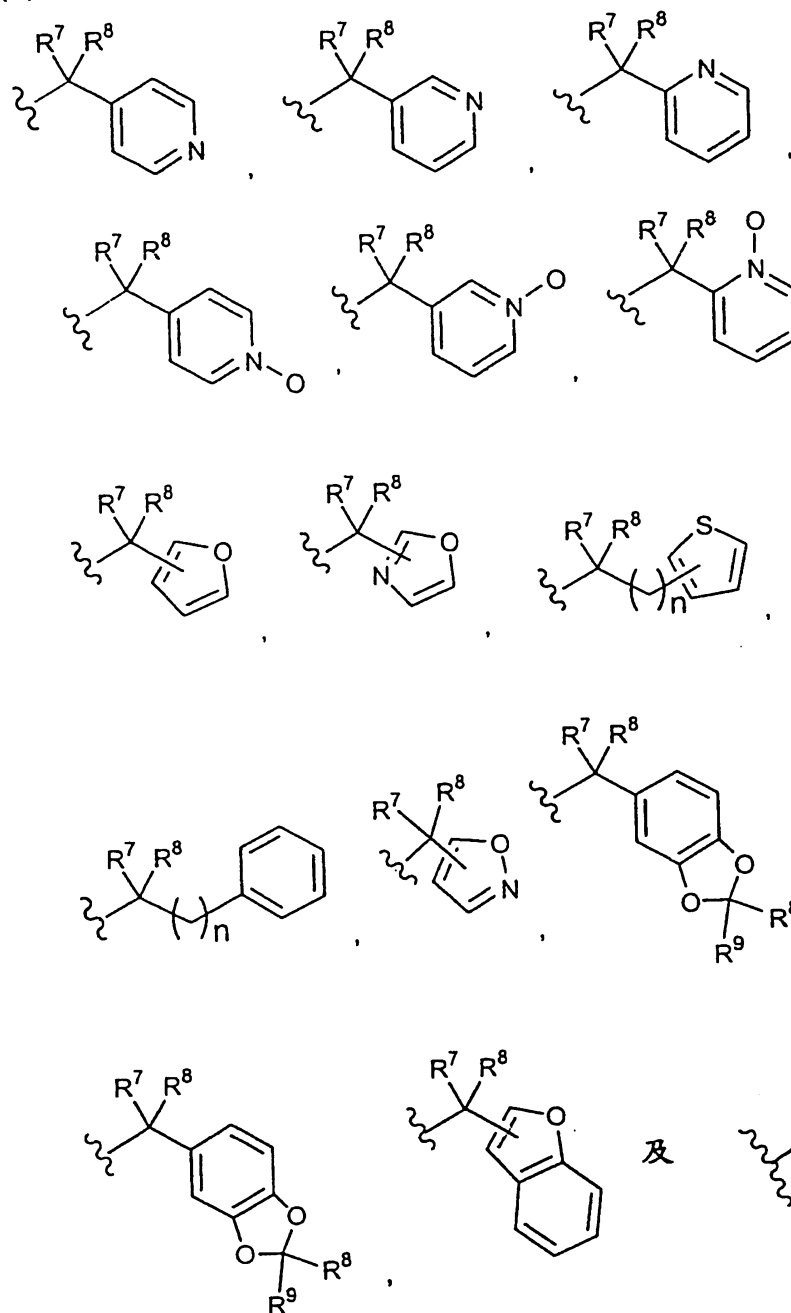


具體例59係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基B係選自由下列組成之群組：



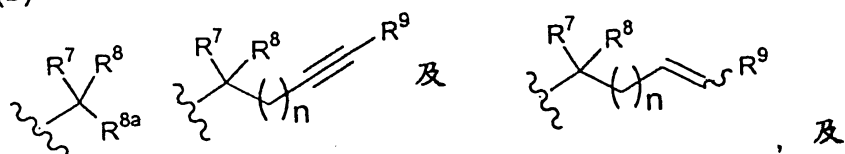
具體例60係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基A係選自由下列組成之群組：

(a)



其中上面之環為未經取代或經取代，如式(I)所述；及

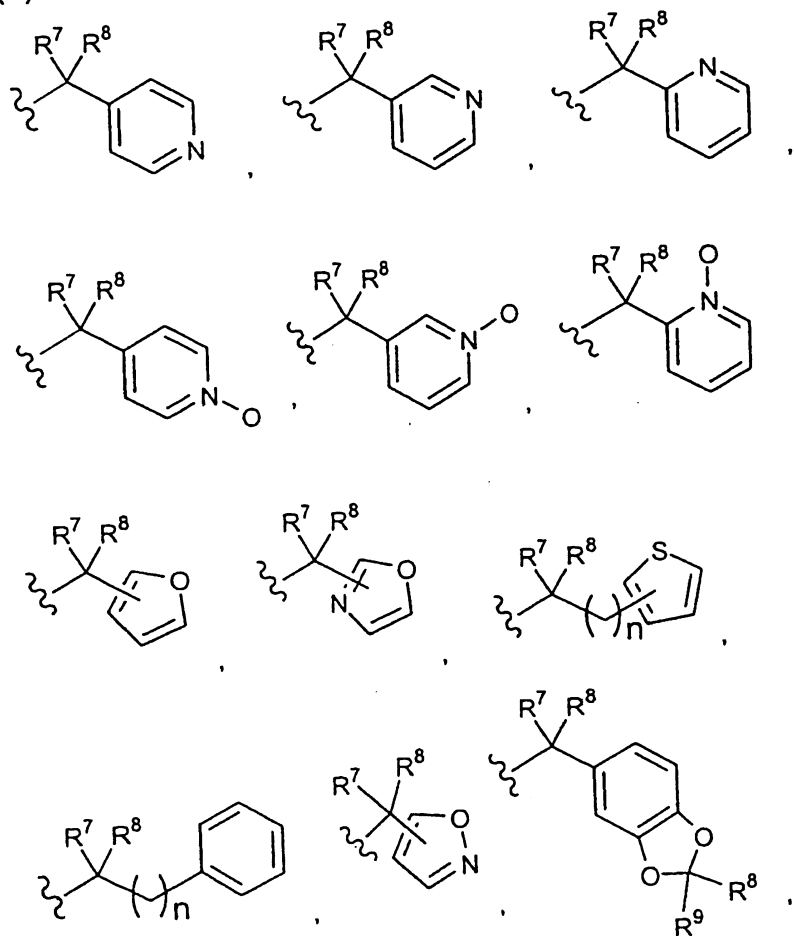
(b)

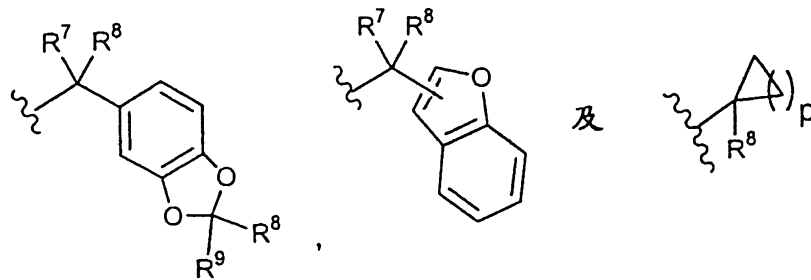


其中(a)及(b)中，各 R^7 及 R^8 係獨立選自由H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2R^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}R^{14}$ 、氟烷基、炔基、烯基、及環烯基組成之群組，其中經該 R^7 及 R^8 取代之基上之該取代基係選自由a) 氰基、b) $-\text{CO}_2R^{13}$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、e) $-\text{NO}_2$ 、f) $-\text{CF}_3$ 、g) $-\text{OR}^{13}$ 、h) $-\text{NR}^{13}R^{14}$ 、i) $-\text{OC}(\text{O})R^{13}$ 、j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、及k) 鹵素組成之群組，且 R^{8a} 及 R^9 均如式(I)之定義。

具體例61係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基A係選自由下列組成之群組：

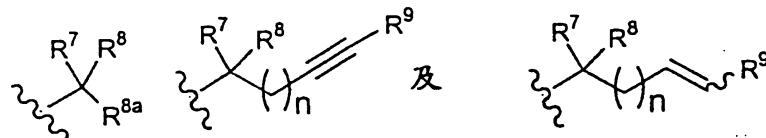
(a)





其中上述之環為未經取代，或上述之環以1至3個獨立選自由氫、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃、及-NO₂組成之群組；各R⁷及R⁸係獨立選自由H、烷基(例如甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(例如-CF₃及-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基及環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)組成之群組；且R⁹係選自由H、鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃及-NO₂組成之群組；及

(b)

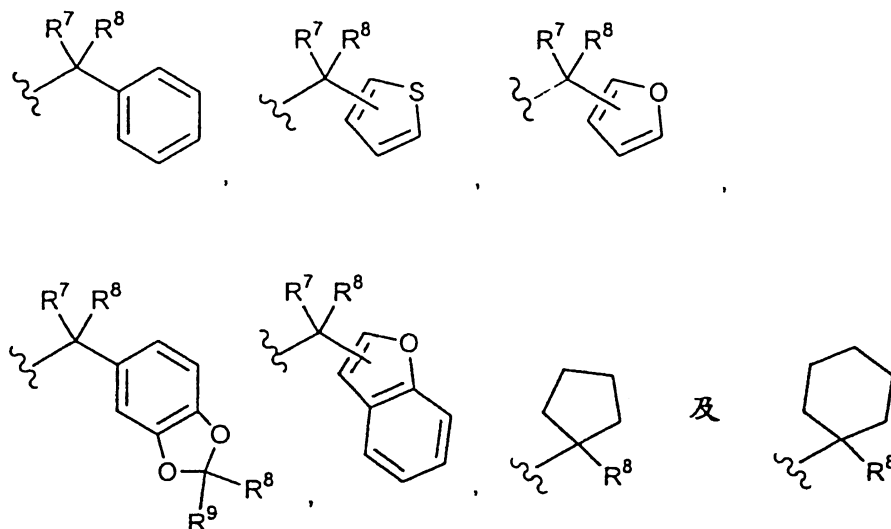


其中各R⁷及R⁸係獨立選自由H、烷基(例如甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(例如-CF₃及-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基及環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)組成之群組；其中R^{8a}係如式(I)之定義，且其中R⁹係選自由H、鹵素、烷基、環烷基、-CF₃、氰基、-OCH₃及-NO₂組成之群組；各R⁷及R⁸係獨立選自由H、烷基(例如甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(例如-CF₃及-CF₂CH₃)、環烷基(例如環丙基及環己基)及環烷基烷基(例如環丙基甲基)組成之群組。

其中 R^7 係選自由 H、氟烷基、烷基及環烷基組成之群組； R^8 係選自由 H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；且 R^{8a} 係如式 (I) 之定義。

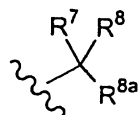
具體例 63 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代基 A 係選自由下列組成之群組：

(a)



其中上述之環為未經取代，或上述之環係以 1 至 3 個選自由 H、F、Cl、Br、烷基、環烷基、及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組之取代基取代； R^7 係選自由 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基組成之群組；且 R^8 為 H；及

(b)

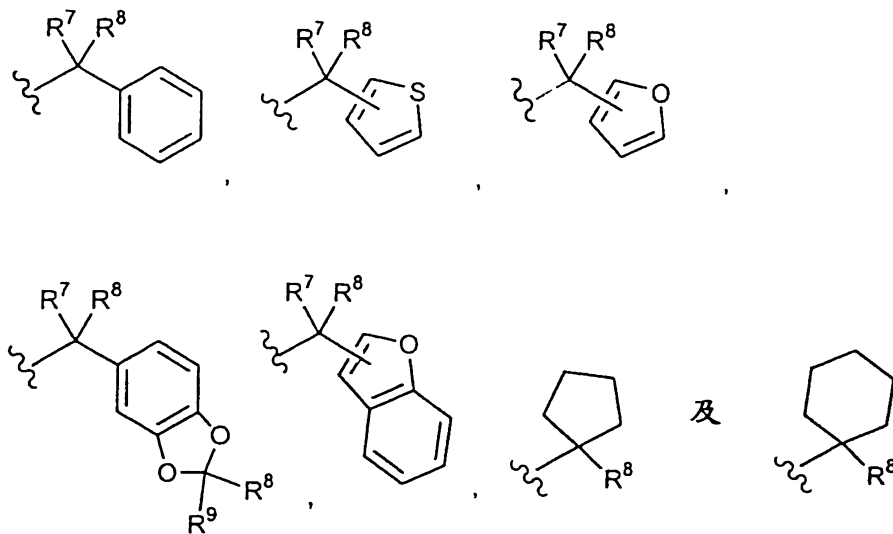


其中 R^7 係選自由 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基組成之群組；且 R^8 為 H；且 R^{8a} 係如式 (I) 之定義。

具體例 64 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之

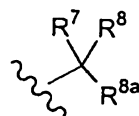
取代基A係選自由下列組成之群組：

(a)



其中上述之環為未經取代，或上述之環係以1至3個選自由F、Cl、Br、烷基、環烷基、及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組之取代基取代； R^7 係選自由H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基組成之群組；且 R^8 為H；及

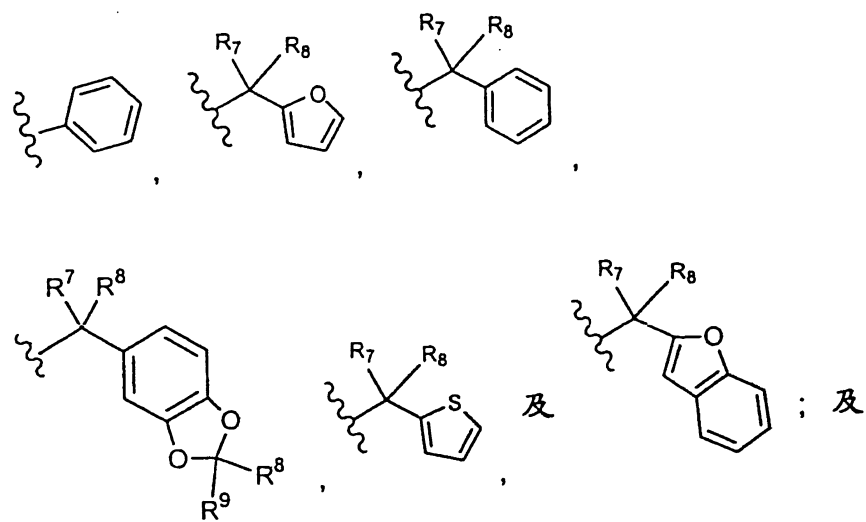
(b)



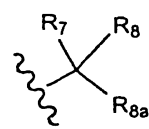
其中 R^7 係選自由H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基組成之群組；且 R^8 為H；且 R^{8a} 係如式IA之定義。

具體例65係針對式(I)之化合物，其中取代基A係選自由下列組成之群組：

(1) 為經取代或經取代：

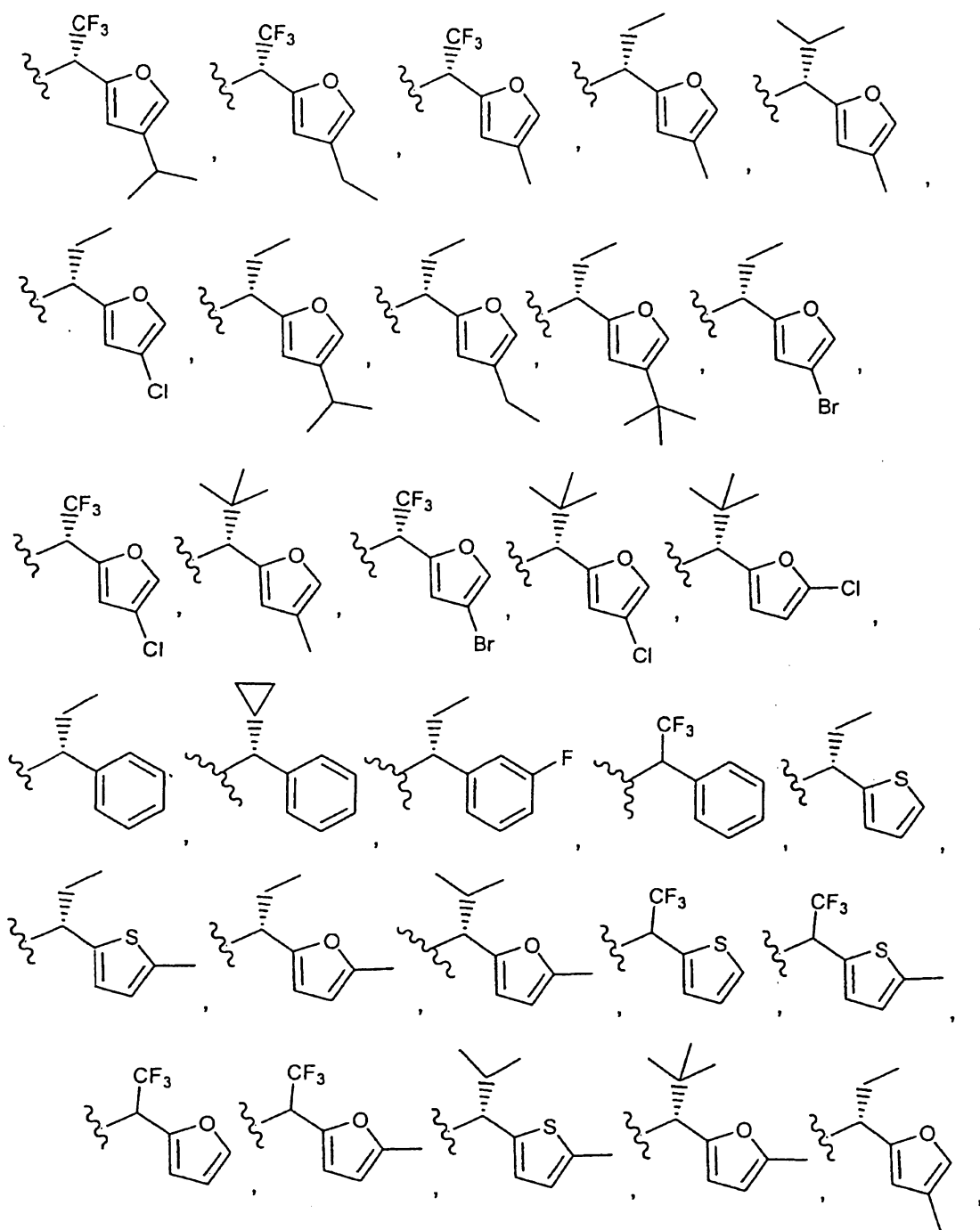


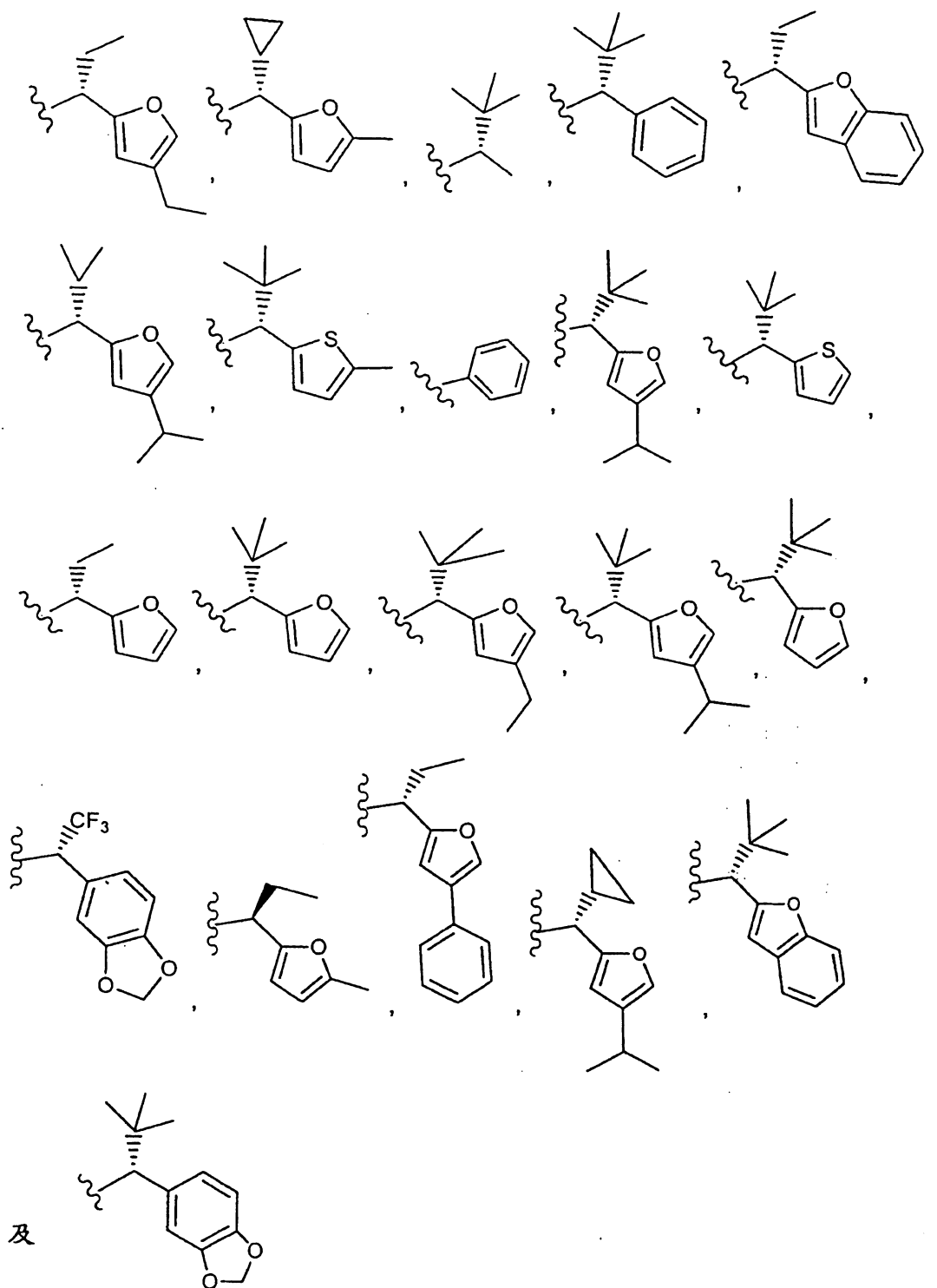
(2)



其中所有取代基均如式(I)之定義。

具體例 66 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基 A 係選自由下列組成之群組：

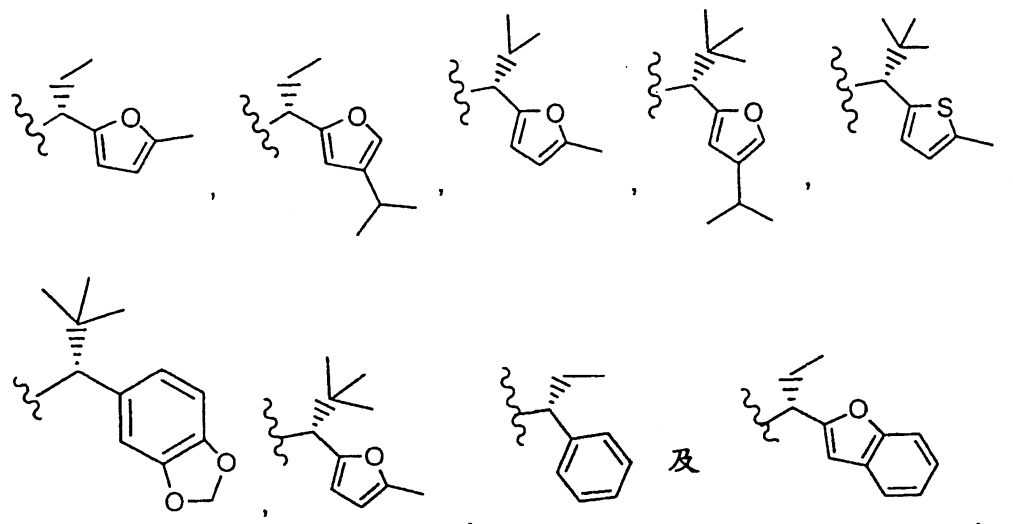




具體例67係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代基A係選自由下列組成之群組：

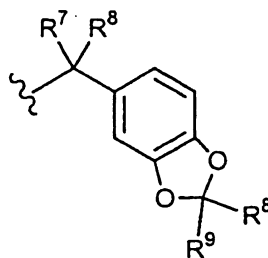


取代基 A 係選自由下列組成之群組：



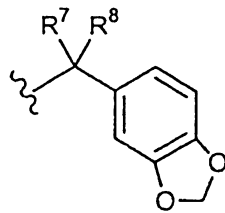
具體例 69 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代基 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 係如具體例編號 60 至 68 任一項之定義。

具體例 70 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



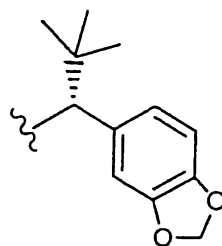
且所有其他取代基均如式 (I) 之定義。

具體例 71 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



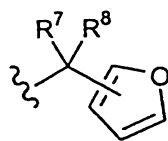
其中 R^7 為 H、 R^8 為烷基(例如，甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基)，且所有其他取代基均如式(I)之定義。

具體例 72 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



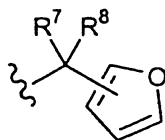
且所有其他取代基均如式(I)之定義。

具體例 73 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



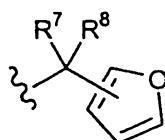
其中呋喃環為未經取代或如式(I)之 A 之定義中所述般取代，且所有其他取代基均如式(I)之定義。

具體例 74 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



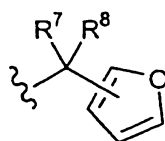
()

()



其中呋喃環係以一個烷基取代，且所有其他取代基均如式(I)之定義。

具體例 77 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為：



其中之呋喃環係以一個 C_{1-3} 烷基(例如甲基或異丙基)取代，且所有其他取代基均如式(I)之定義。

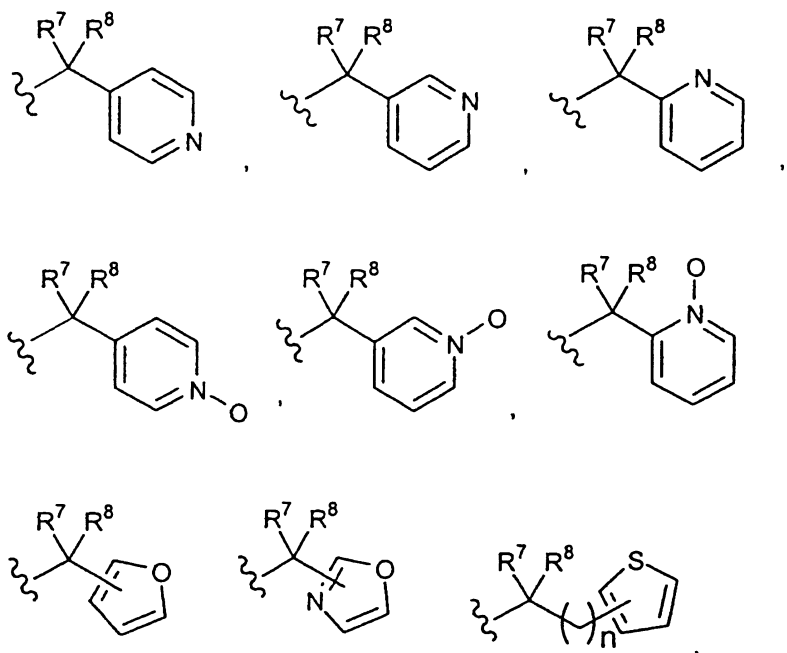
具體例 78 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為具體例編號 73 至 77 任一項中之定義，但 R^7 及 R^8 為相同或不同，且各選自由 H 及烷基組成之群組。

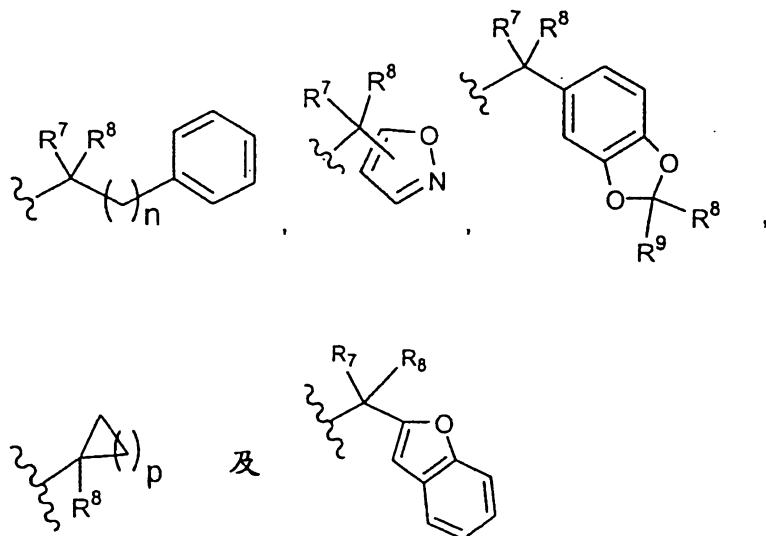
具體例 79 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中 B 係如具體例編號 1 至 59 任一項之定義，且 A 為具體例編號 73 至 77 任一項中之定義，但 R^7 為 H，且 R^8 為烷基(例如乙基或第三丁基)。

具體例 80 係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中：

(1) 式(I)中之取代基 A 係選自由下列組成之群組

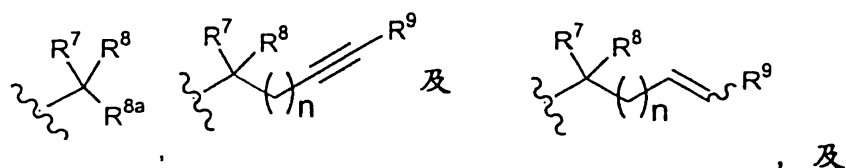
(a)





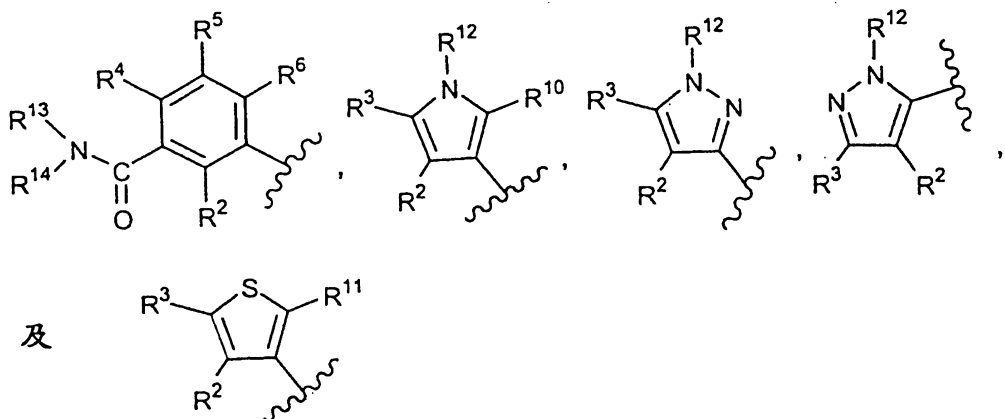
其中上面之環為未經取代或如式(I)所述般取代：且

(b)



其中上述(a)及(b)中，各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、氟烷基、炔基、烯基及烷烯基，其中經 R^7 及 R^8 取代之基上之該取代基係選自由下列組成之群組：a) 氰基、b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、e) $-\text{NO}_2$ 、f) $-\text{CF}_3$ 、g) $-\text{OR}^{13}$ 、h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、i) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、j) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、及k) 鹵素；且 R^{8a} 及 R^9 之定義均如式(I)之定義；及

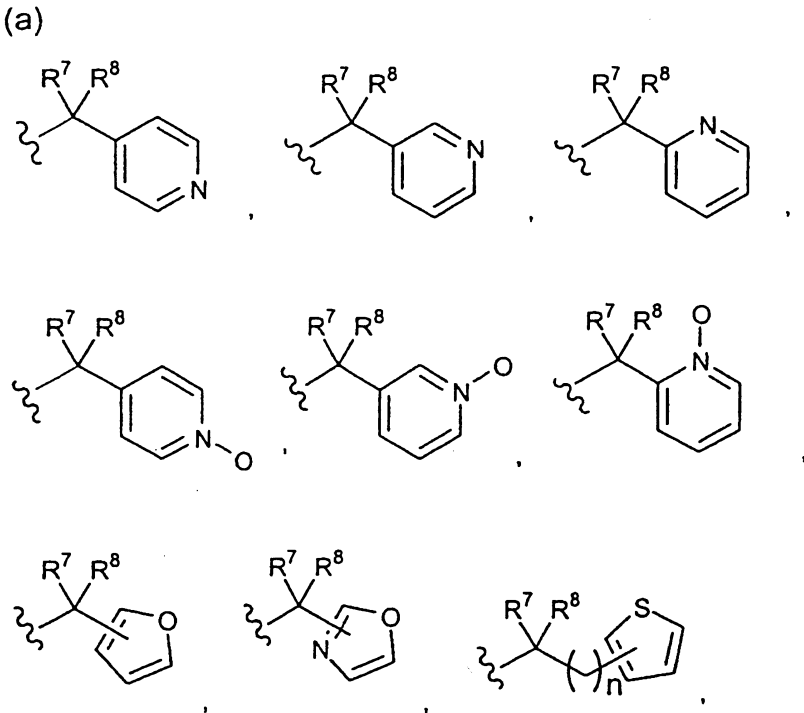
(2) 式(I)中之取代基B係選自由下列組成之群組：

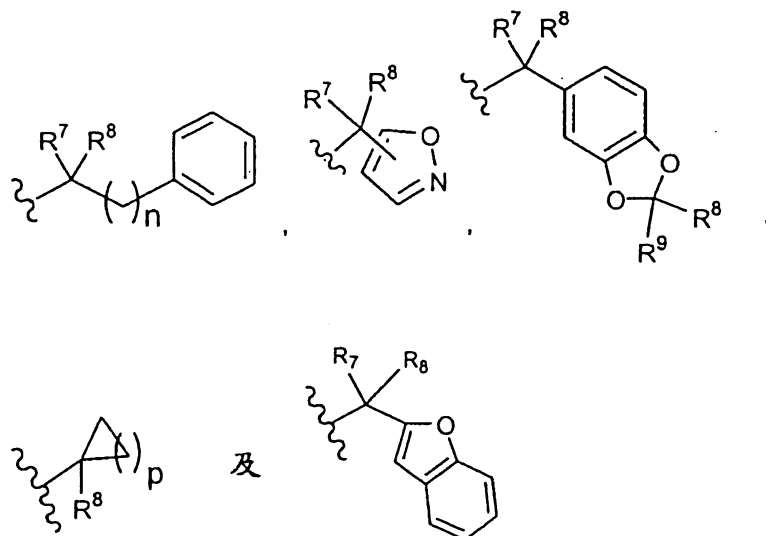


其中 R^2 至 R^6 及 R^{10} 至 R^{14} 均如上述式(I)化合物之定義。

具體例編號81係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中：

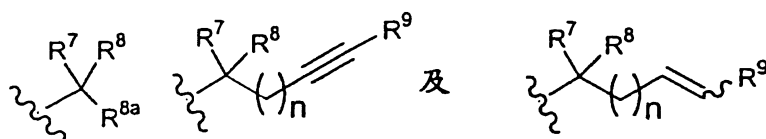
(1) 式(I)中之取代基A係選自由下列組成之群組：





其中上述之環為未經取代，或上述之環係以1至3個獨立選自由下列組成之群組之取代基取代：鹵素、烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 、及 $-\text{NO}_2$ ；各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基(例如甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(如 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、環烷基(例如環丙基及環己基)、及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；且 R^9 係選自由下列組成之群組：H、鹵素、烷基、環烷基、 $-\text{CF}_3$ 、氰基、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NO}_2$ ，及

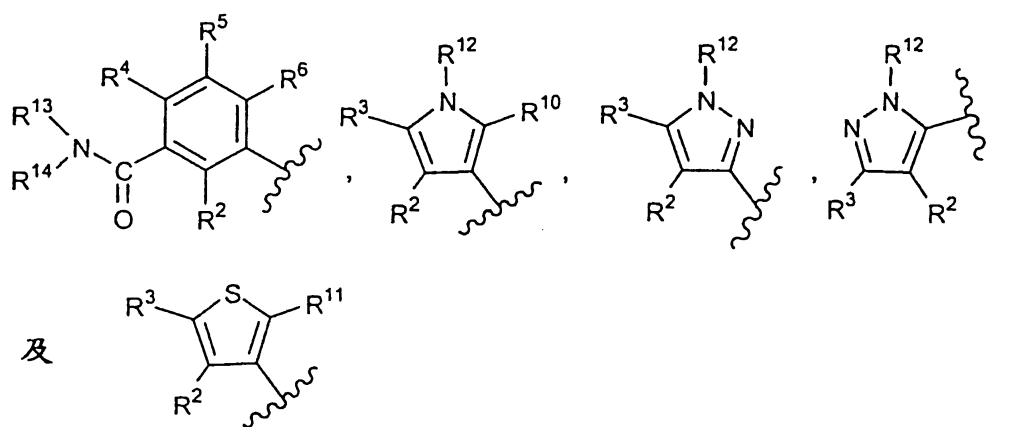
(b)



其中各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基(例如，甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(如 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$)、環烷基(例如環丙基及環己基)、及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；其中 R^{8a} 之如式(I)之定義；且其中 R^9

係選自由下列組成之群組：H、鹵素、烷基、環烷基、 $-CF_3$ 、氰基、 $-OCH_3$ 及 $-NO_2$ ；各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基(例如，甲基、乙基、第三丁基及異丙基)、氟烷基(如 $-CF_3$ 及 $-CF_2CH_3$)、環烷基(例如環丙基及環己基)、及環烷基烷基(例如環丙基甲基)；及

(2) 式(I)中之取代基B係選自由下列組成之群組：



其中

R^2 係選自由H、OH、 $-NHC(O)R^{13}$ 或 $-NHSO_2R^{13}$ 組成之群組；

R^3 係選自由 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、氰基、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_2R^{13}$ 及 $-C(O)OR^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由H、 $-NO_2$ 、氰基、 $-CH_3$ 、鹵素及 $-CF_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由H、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、鹵素及氰基組成之群組；

R^6 係選自由H、烷基及 $-CF_3$ 組成之群組；

各 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自由 R^{13} 、氫、鹵素、 $-CF_3$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、

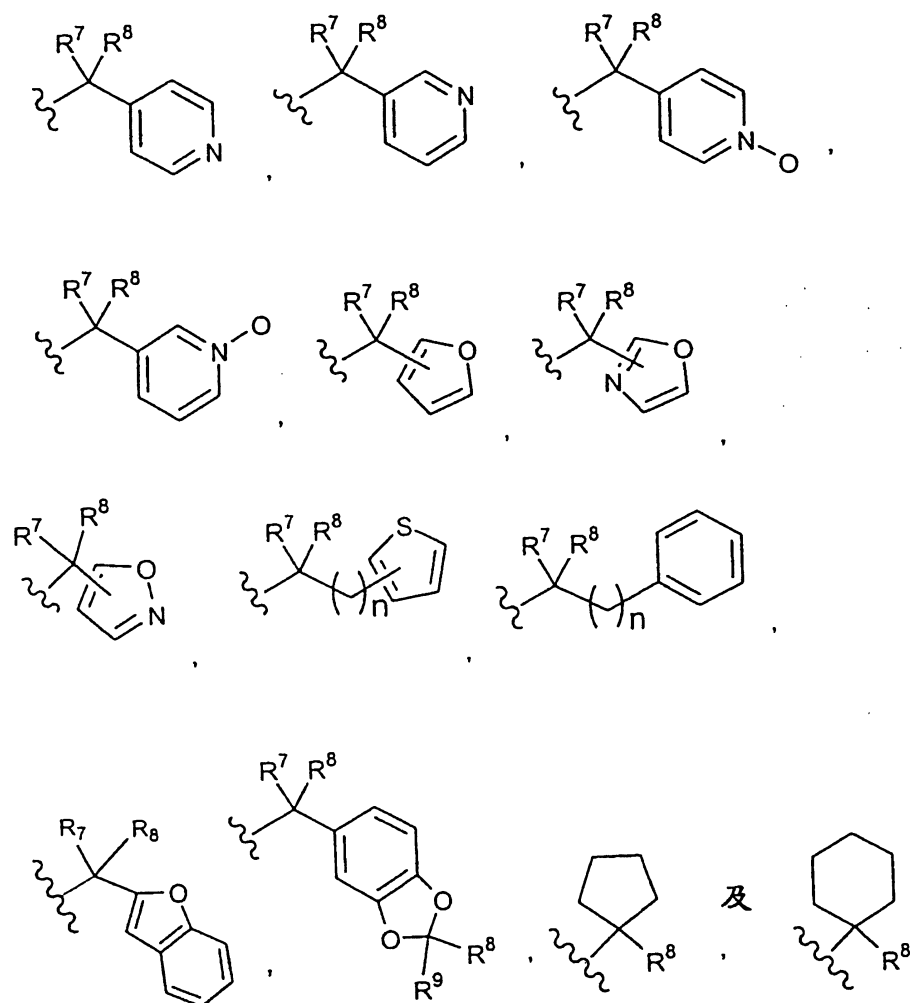
-SO₂R¹³、-NHC(O)R¹³、-NHSO₂NR¹³R¹⁴、-NHSO₂R¹³、
-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³OR¹⁴、-OC(O)R¹³、-COR¹³、
-OR¹³、及氰基；

各R¹³及R¹⁴係獨立選自由下列組成之群組：H、甲基、
乙基及異丙基；或

R¹³及R¹⁴與-NR¹³R¹⁴、-C(O)NR¹³R¹⁴、-SO₂NR¹³R¹⁴、
-OC(O)NR¹³R¹⁴、-CONR¹³R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、-SO_tNR¹³R¹⁴
、-NHSO₂R¹³R¹⁴中其所附接之氮形成未經取代或經取代之
飽和雜環(較好為3至7員環)，且可視情況具有一個額外選
自O、S或NR¹⁸(其中R¹⁸係選自由H、烷基、芳基、雜芳基
、-C(O)R¹⁹、-SO₂R¹⁹、及-C(O)NR¹⁹R²⁰(其中R¹⁹及R²⁰係獨
立選自由烷基、芳基及雜芳基組成之群組)組成之群組)之
雜原子；其中經取代環化之R¹³及R¹⁴基上有1至3個取代
基(亦即當R¹³及R¹⁴與其所鍵結之氮一起時形成之環上之取
代基)，且各取代基係獨立選自由烷基、芳基、羥基、羥
基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基
、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、胺基、-C(O)OR¹⁵
、-C(O)NR¹⁵R¹⁶、-SO_tNR¹⁵R¹⁶、-C(O)R¹⁵、-SO₂R¹⁵組成之
群組，其條件為R¹⁵不為H、-NHC(O)NR¹⁵R¹⁶及鹵素，且其
中各R¹⁵及R¹⁶係獨立選自由H、烷基、芳基、芳烷基、環
烷基及雜芳基組成之群組。

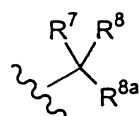
具體例編號82係針對適用式(I)化合物之本發明方法，其
中之取代基A更好係選自由下列組成之群組：

(a)



其中上述之環為未經取代，或上述之環係以1至3個選自由下列組成之群組之取代基取代：H、F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ， R^7 係選自由下列組成之群組：H、氟烷基、烷基及環烷基； R^8 係選自由下列組成之群組：H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ，且 R^9 係選自由下列組成之群組：H、F、Cl、Br、烷基或 $-\text{CF}_3$ ，及

(b)

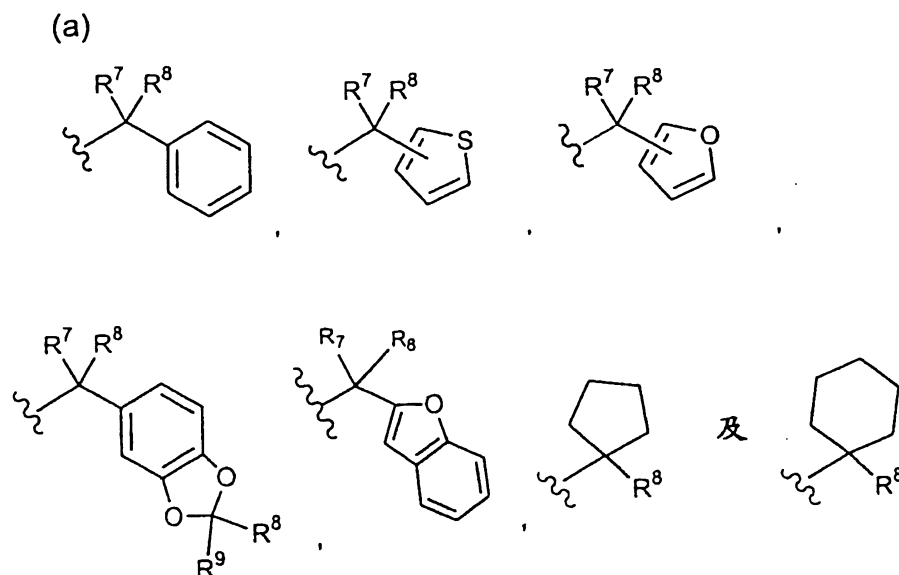


其中 R^7 係選自由下列組成之群組：H、氟烷基、烷基及環

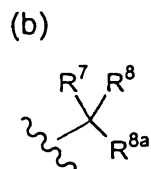
烷基； R^8 係選自由下列組成之群組：H、烷基、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ ，且 R^{8a} 係如式(I)之定義。

具體例編號83係針對使用式(I)之本發明方法，其中：

(1) 取代基A係選自由下列組成之群組：

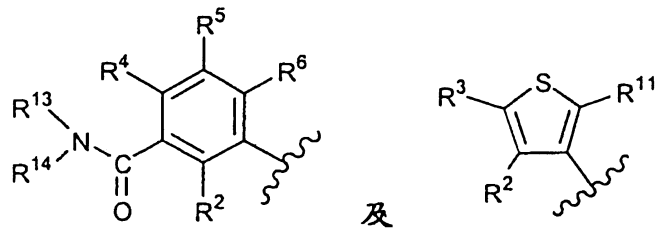


其中上述之環為未經取代，或上述之環係以1至3個獨立選自由下列組成之群組之取代基取代：H、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-\text{CF}_3$ ， R^7 係選自由下列組成之群組：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基；且 R^8 為H；及



其中 R^7 係選自由下列組成之群組：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基；且 R^8 為H， R^{8a} 如式(I)之定義；及

(2) 式B係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 係選自由H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})R^{13}$ 或 $-\text{NH}\text{SO}_2R^{13}$ 組成之群組；

R^3 係選自由 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{SO}_2R^{13}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基組成之群組；

且

R^6 係選自由H、烷基及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^{11} 係選自由H、鹵素及烷基組成之群組；及

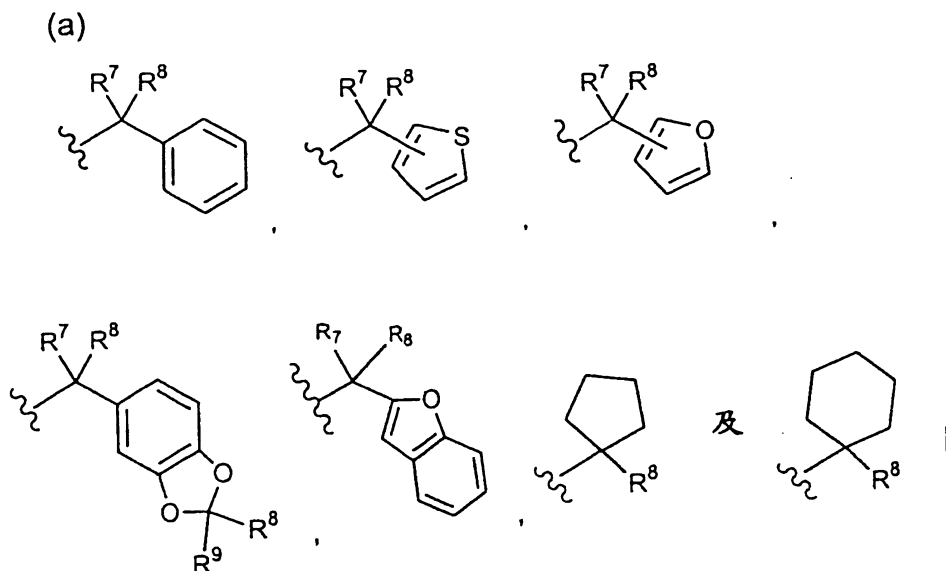
各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H、甲基、乙基及異丙基組成之群組；或

R^{13} 及 R^{14} 與 $-\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{CONR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}R^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2R^{13}R^{14}$ 中其所附接之氮形成未經取代或經取代之飽和雜環(較好為3至7員環)，且可視情況具有一個額外選自O、S或 NR^{18} (其中 R^{18} 係選自由H、烷基、芳基、雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})R^{19}$ 、 $-\text{SO}_2R^{19}$ 、及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}R^{20}$ (其

中 R^{19} 及 R^{20} 係獨立選自由烷基、芳基及雜芳基組成之群組))之雜原子；其中經取代環化之 R^{13} 及 R^{14} 基上有 1 至 3 個取代基(亦即當 R^{13} 及 R^{14} 與其所鍵結之氮一起時形成之環上之取代基)，且各取代基係獨立選自由烷基、芳基、羥基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳基烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 組成之群組，其條件為 R^{15} 不為 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 及鹵素，且其中各 R^{15} 及 R^{16} 係獨立選自由 H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基組成之群組。

具體例編號 84 係針對使用式 (I) 之本發明方法，其中：

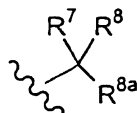
(1) 取代基 A 係選自由下列組成之群組：



其中上述之環為未經取代，或上述之環係以 1 至 3 個獨立選自由下列組成之群組之取代基取代：F、Cl、Br、烷基、環烷基及 $-CF_3$ ， R^7 係選自由下列組成之群組：H、 $-CF_3$ 、-

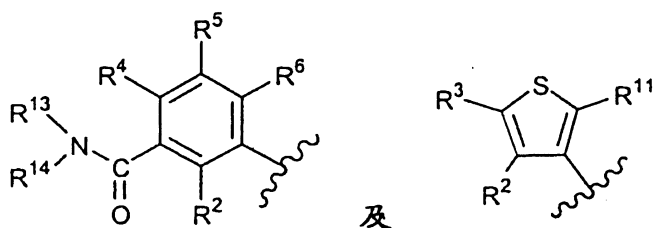
CF_2CH_3 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基；且 R^8 為 H；及

(b)



其中 R^7 係選自由下列組成之群組：H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、甲基、乙基、異丙基、環丙基及第三丁基；且 R^8 為 H， R^{8a} 如式 (I) 之定義；及

(2) 式 B 係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 係選自由 H、OH、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 組成之群組；

R^3 係選自由 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、氰基及 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 組成之群組；

R^4 係選自由 H、 $-\text{NO}_2$ 、氰基、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由 H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、鹵素及氰基組成之群組；且

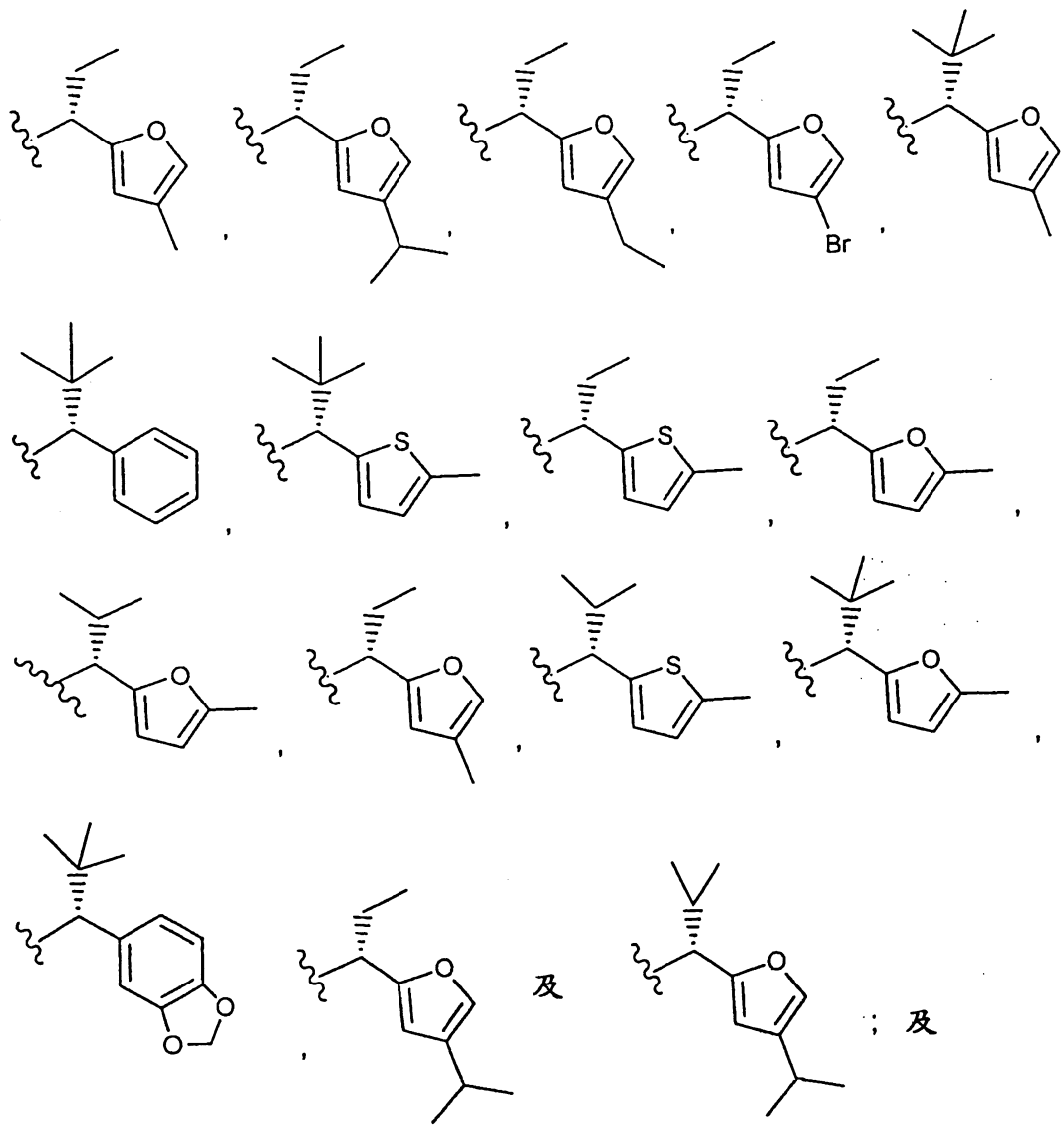
R^6 係選自由 H、烷基及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^{11} 係選自由 H、鹵素及烷基組成之群組；及

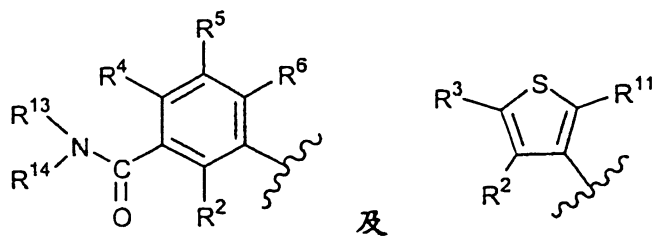
各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由 H、甲基及乙基組成之群組。

具體例編號85係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中：

(1) 取代基A係選自由下列組成之群組：



(2) 取代基B係選自由下列組成之群組：



其中：

R^2 為 -OH；

R^3 係選自由 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 及 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 組成之群組；

R^4 係選自由 H、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^5 係選自由 H 及 氰基 組成之群組，

R^6 係選自由 H、 $-\text{CH}_3$ 及 $-\text{CF}_3$ 組成之群組；

R^{11} 為 H；且

R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由 H、甲基組成之群組(例如，針對 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{13} 及 R^{14} 二者均為 H，或 R^{13} 及 R^{14} 二者均為甲基，而且，例如針對 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ， R^{13} 及 R^{14} 二者均為甲基)。

具體例編號 86 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代 A 係如具體例編號 65 之定義，且取代基 B 係如具體例編號 57 之定義。

具體例編號 87 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代 A 係如具體例編號 65 之定義，且取代基 B 係如具體例編號 58 之定義。

具體例編號 88 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代 A 係如具體例編號 65 之定義，且取代基 B 係如具體例編號 59 之定義。

具體例編號 89 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其中之取代 A 係如具體例編號 66 之定義，且取代基 B 係如具體例編號 57 之定義。

具體例編號 90 係針對使用式 (I) 化合物之本發明方法，其

中之取代A係如具體例編號66之定義，且取代基B係如具體例編號58之定義。

具體例編號91係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號66之定義，且取代基B係如具體例編號59之定義。

具體例編號92係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號67之定義，且取代基B係如具體例編號57之定義。

具體例編號93係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號67之定義，且取代基B係如具體例編號58之定義。

具體例編號94係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號67之定義，且取代基B係如具體例編號59之定義。

具體例編號95係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號68之定義，且取代基B係如具體例編號57之定義。

具體例編號96係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號68之定義，且取代基B係如具體例編號58之定義。

具體例編號97係針對使用式(I)化合物之本發明方法，其中之取代A係如具體例編號68之定義，且取代基B係如具體例編號59之定義。

具體例編號98係針對使用如具體例編號1至97任一項定

義之式(I)化合物之本發明方法，其中式(I)之化合物為醫藥接受性鹽。

具體例編號99係針對使用如具體例編號1至97任一項定義之式(I)化合物之本發明方法，其中式(I)之化合物為鈉鹽。

具體例編號100係針對使用如具體例編號1至97任一項定義之式(I)化合物之本發明方法，其中式(I)之化合物為鈣鹽。

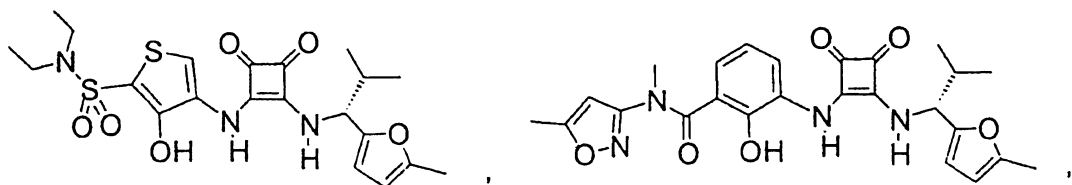
具體例編號101係針對使用以下所述式(I)任一代表性化合物之醫藥接受性鹽之本發明方法。

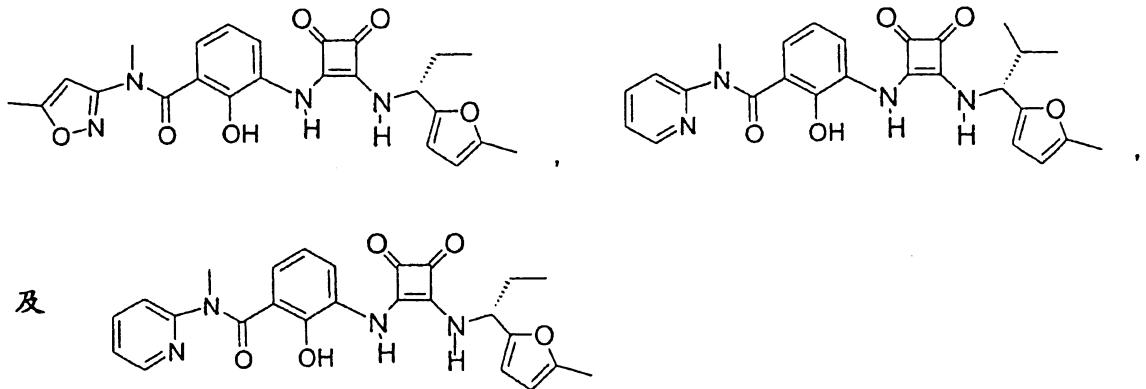
具體例編號102係針對使用以下所述式(I)任一代表性化合物之鈉鹽之本發明方法。

具體例編號103係針對使用以下所述式(I)任一代表性化合物之鈣鹽之本發明方法。

具體例編號104係針對使用至少一種(例如1至3種，通常為1種)具體例編號1至103任一項所述之式(I)化合物以及醫藥接受性載劑(或稀釋劑)之醫藥組合物之本發明方法。

具體例編號105係針對式(I)之新穎化合物之醫藥接受性鹽，其中該化合物係選自由下列組成之群組：



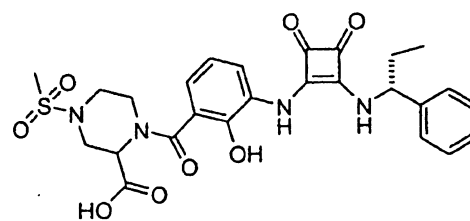
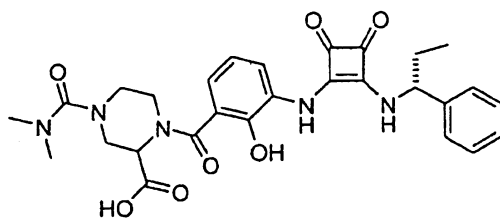
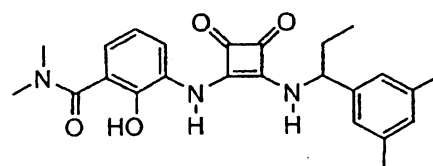
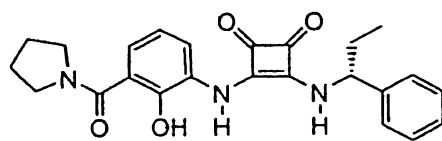
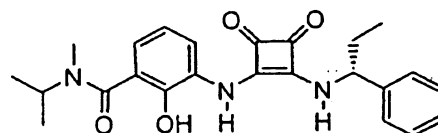
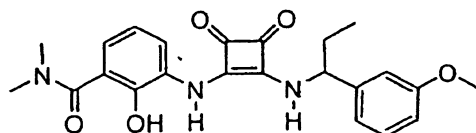
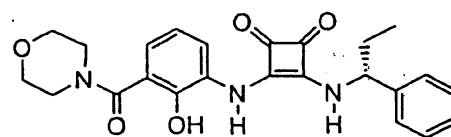
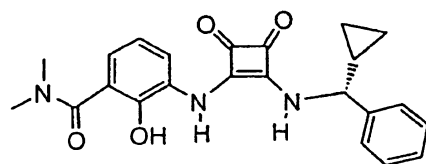
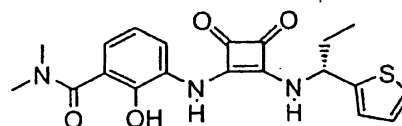
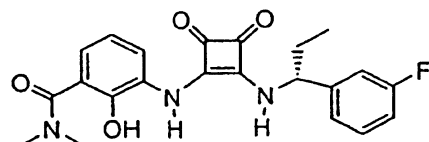
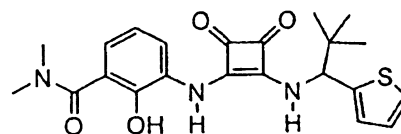
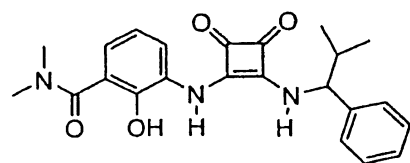
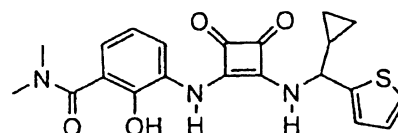
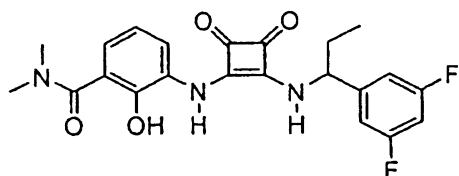
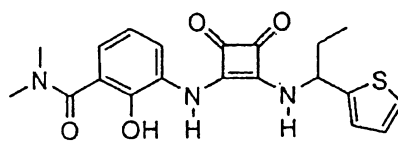
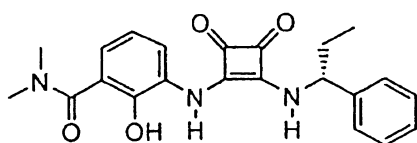


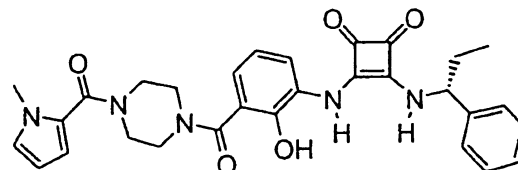
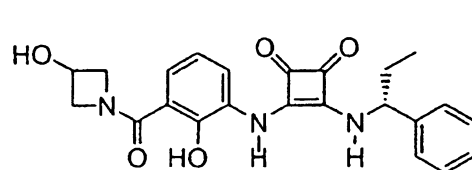
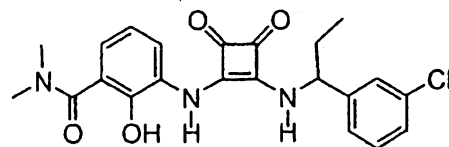
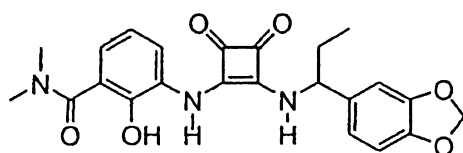
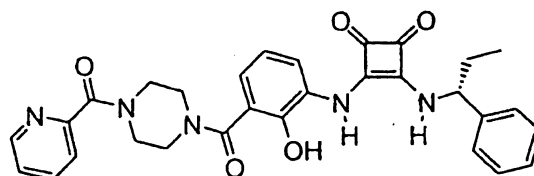
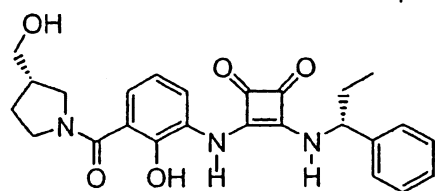
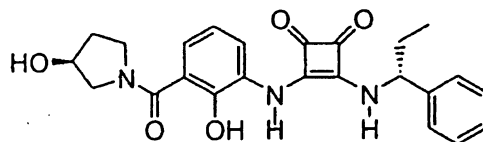
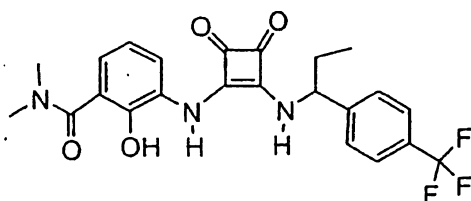
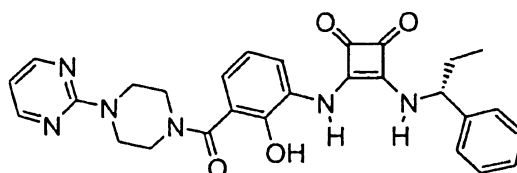
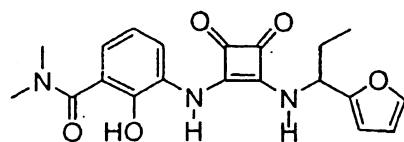
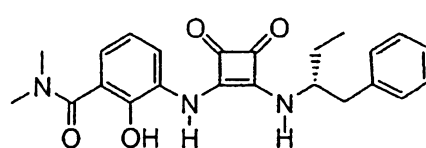
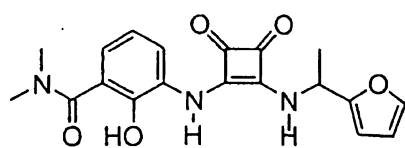
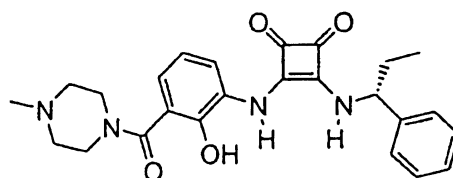
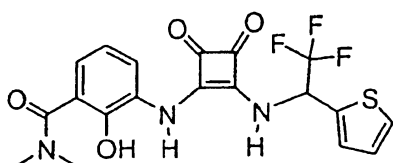
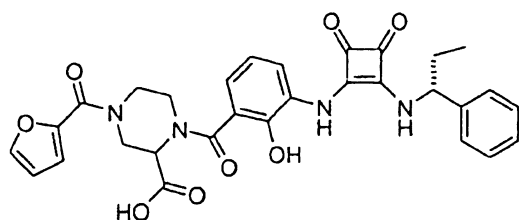
具體例編號106係針對具體例編號105中所述式(I)新穎化合物任一種之鈣鹽。

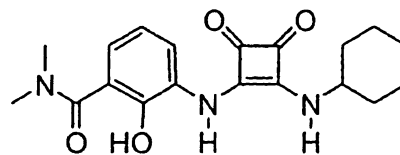
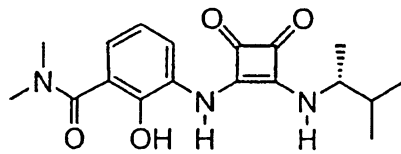
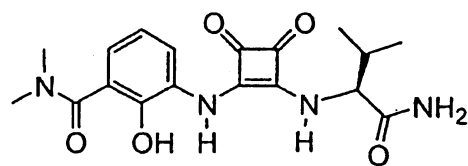
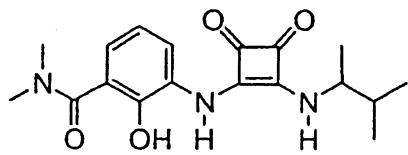
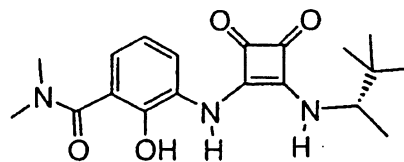
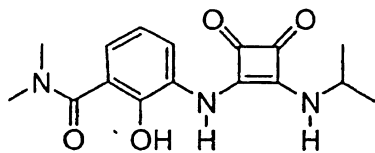
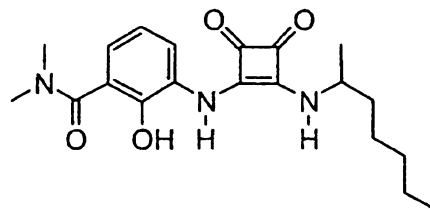
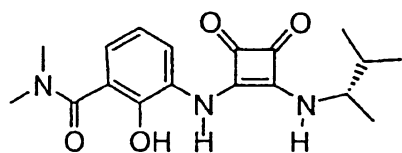
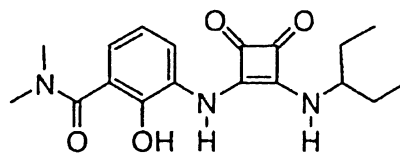
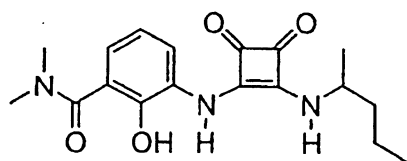
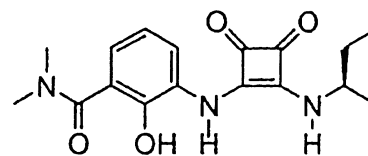
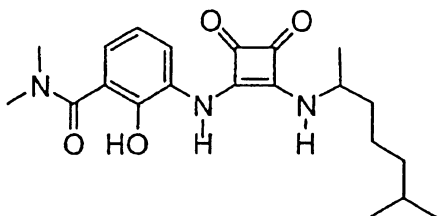
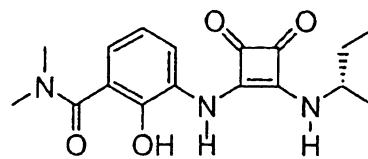
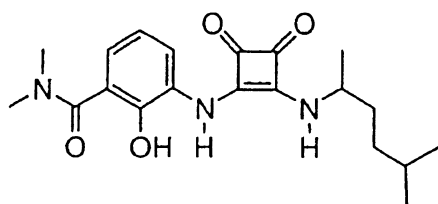
具體例編號107係針對具體例編號105中所述式(I)新穎化合物任一種之鈉鹽。

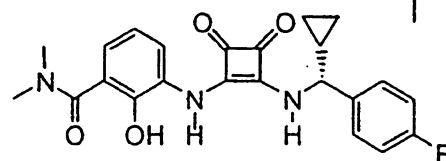
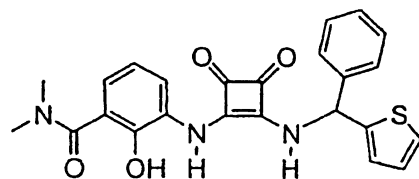
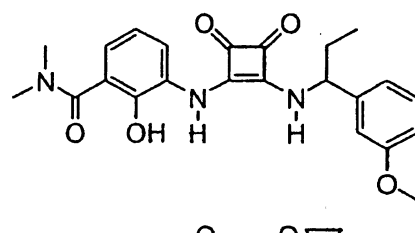
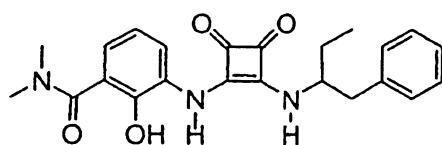
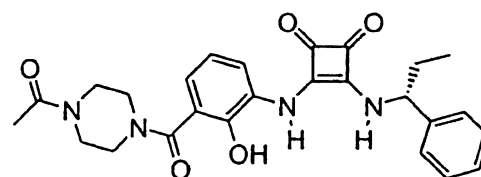
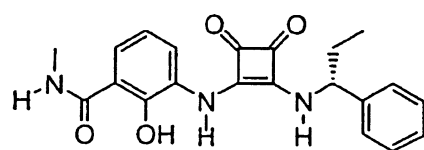
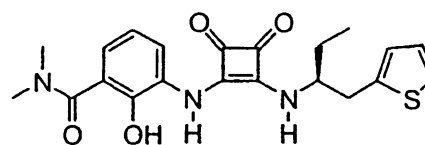
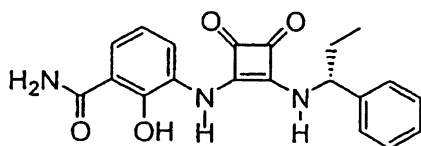
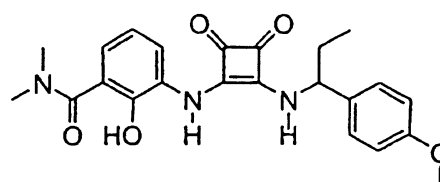
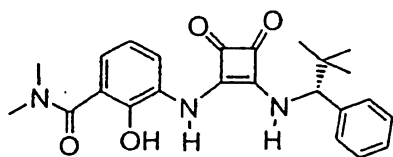
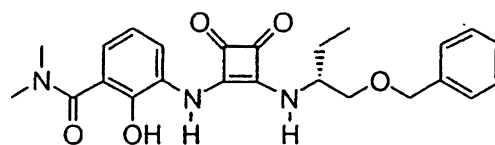
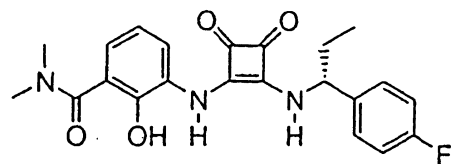
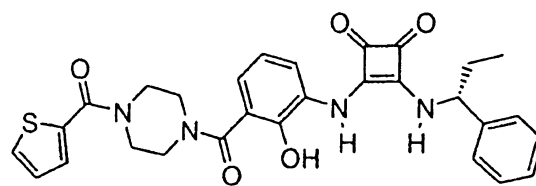
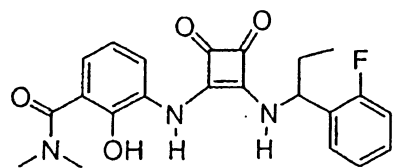
具體例編號108係針對包括至少一種(例如1至3種, 通常為1種)具體例編號105中所述新穎化合物與醫藥接受性載劑(或析試劑)之醫藥組合物。

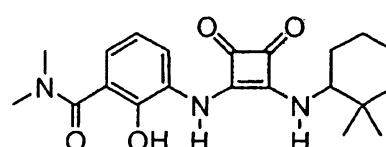
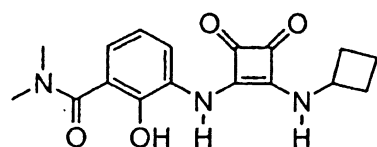
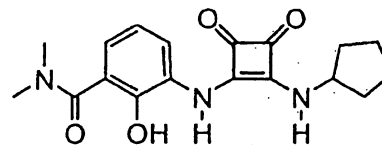
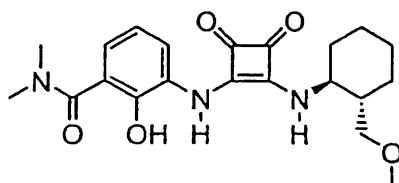
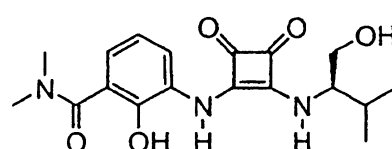
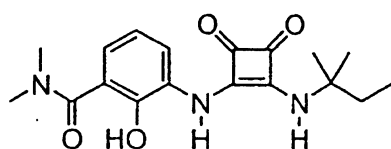
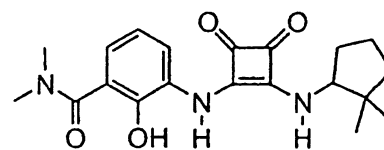
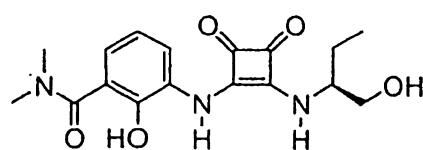
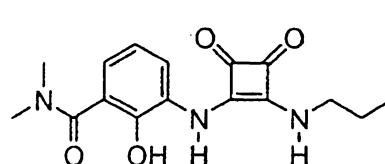
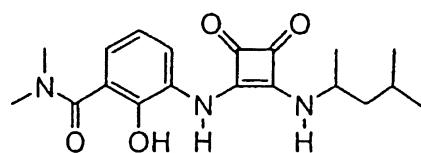
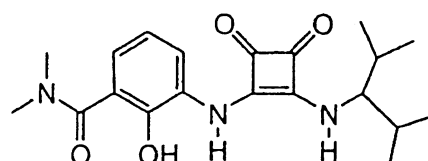
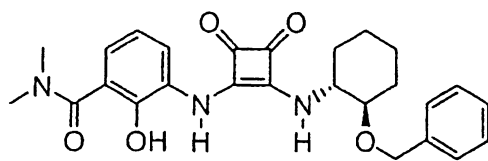
本發明方法中所用式(I)代表性化合物包含(但不限):

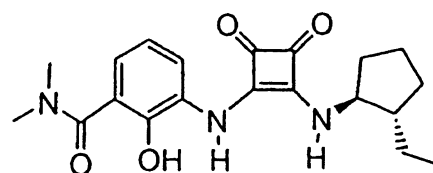
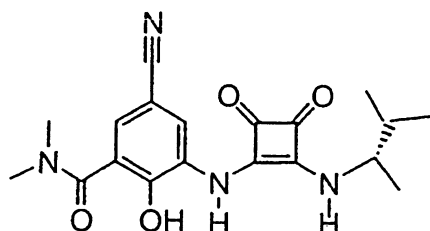
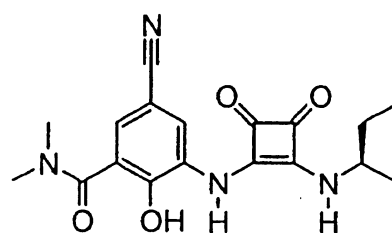
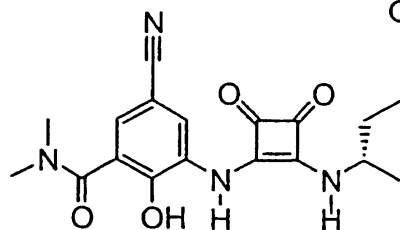
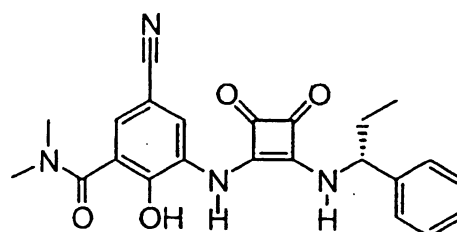
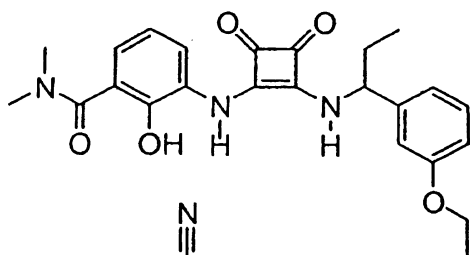
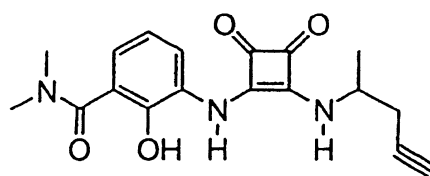
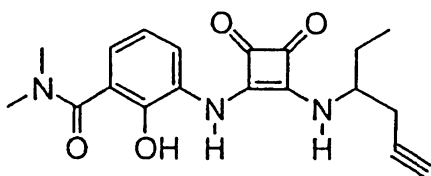
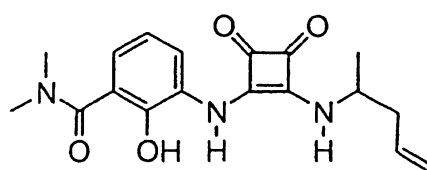
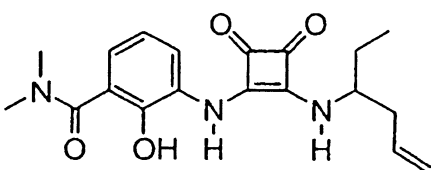
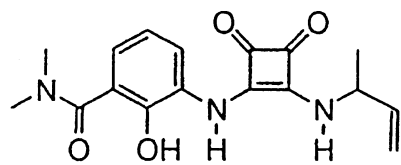
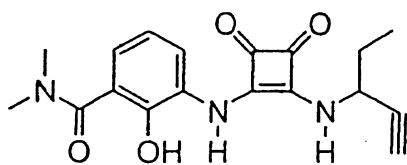
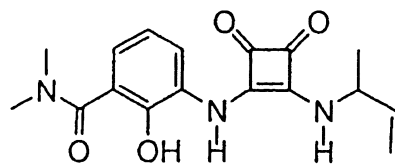
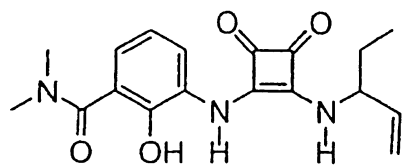


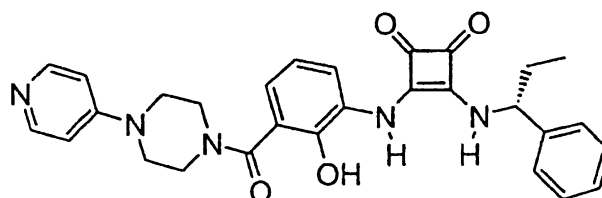
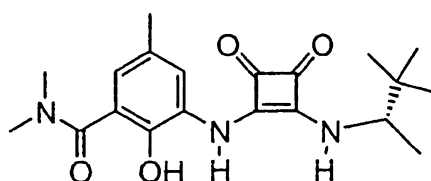
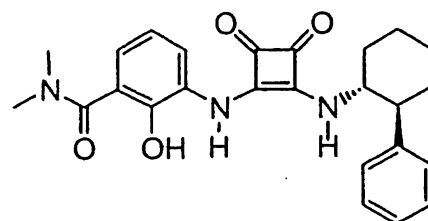
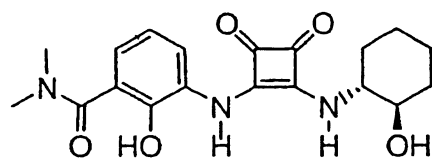
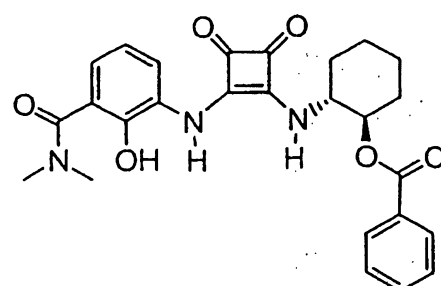
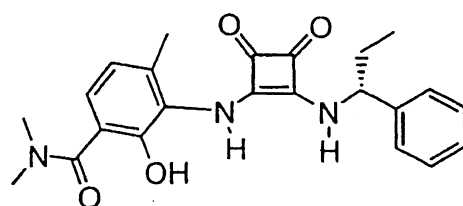
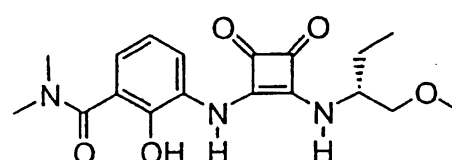
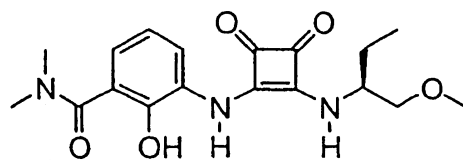
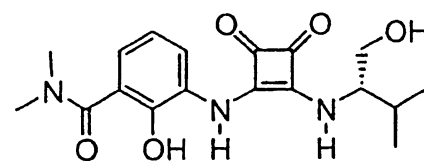
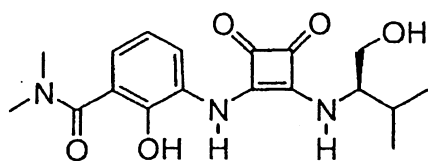
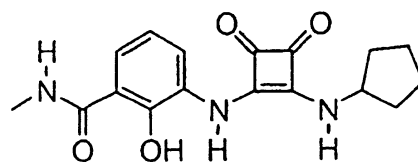
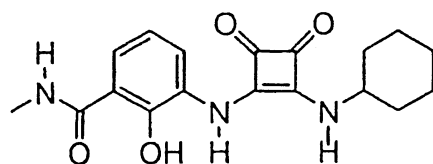
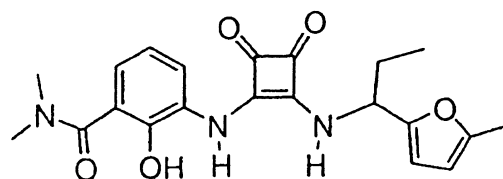
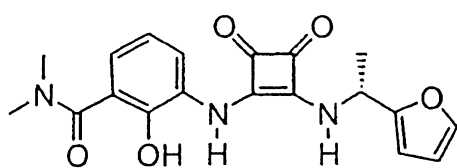


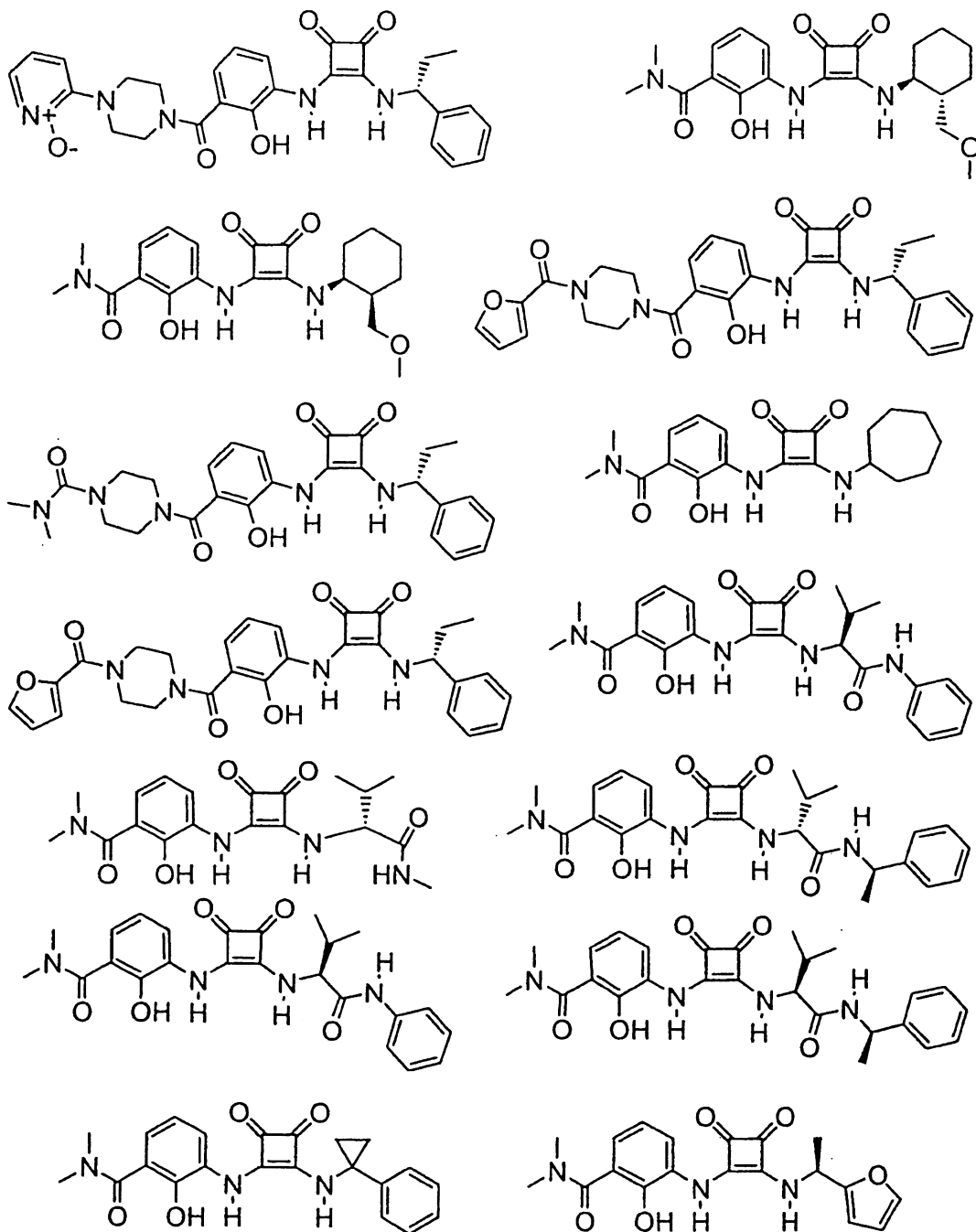


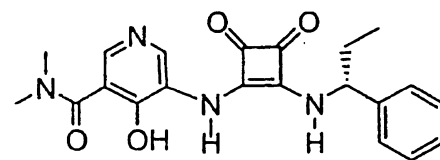
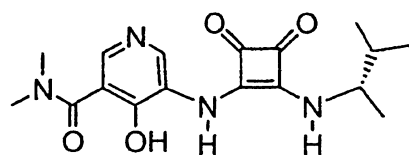
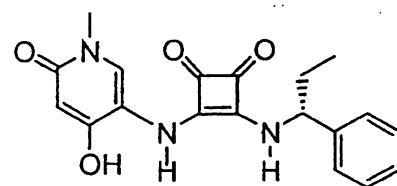
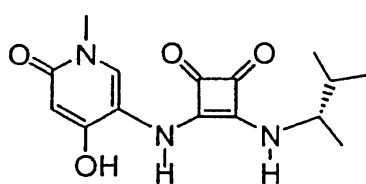
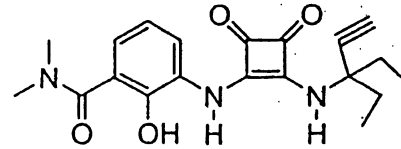
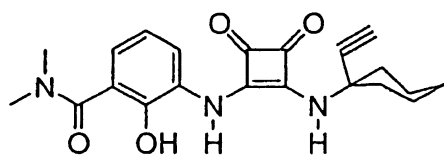
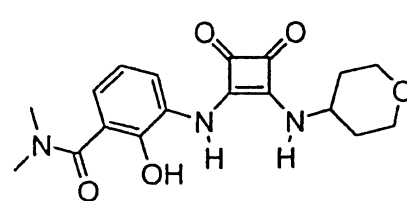
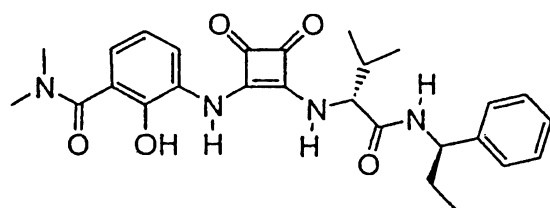
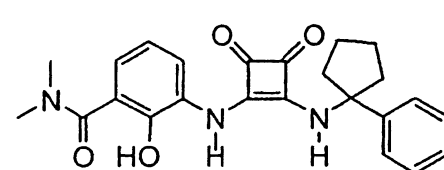
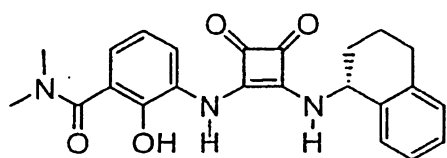
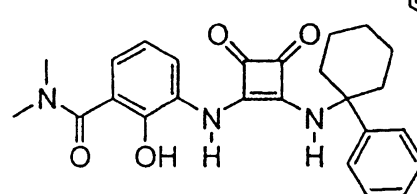
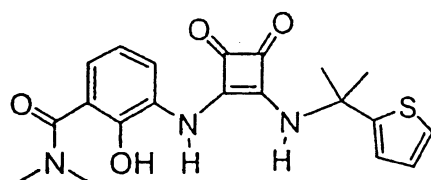
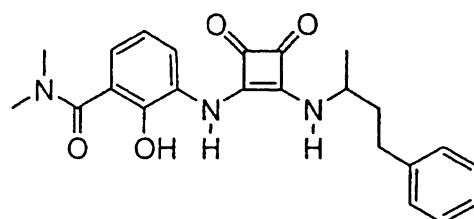
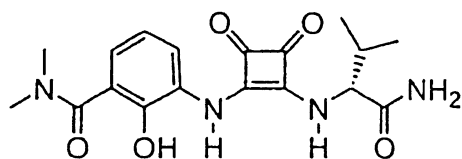


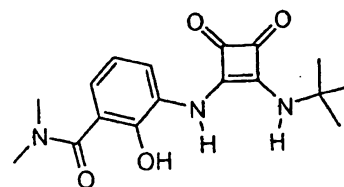
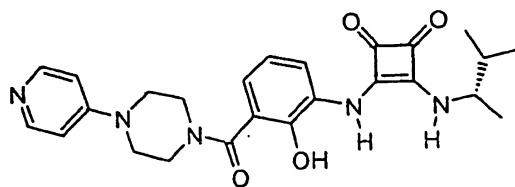
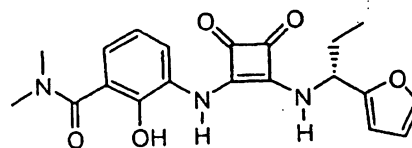
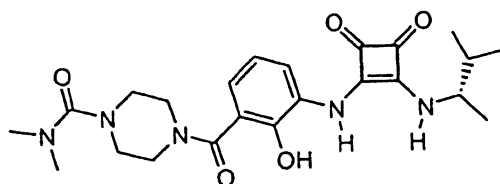
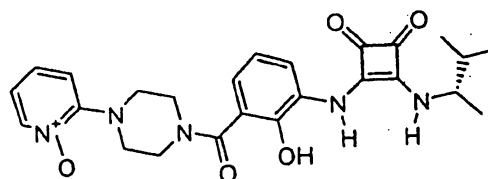
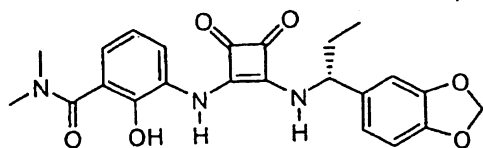
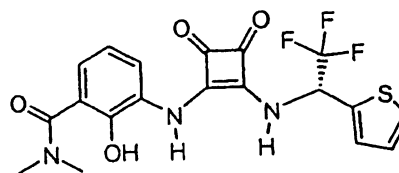
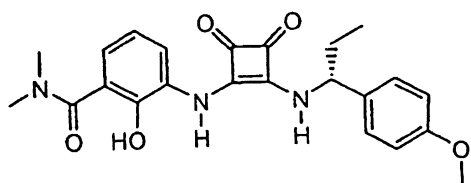
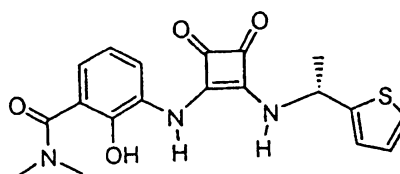
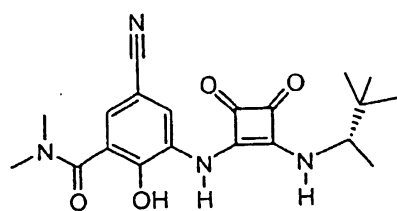
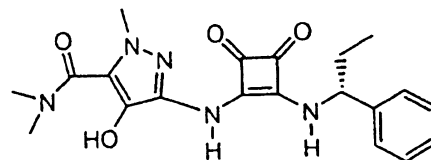
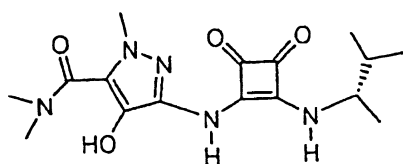
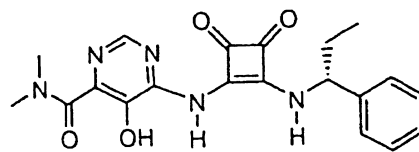
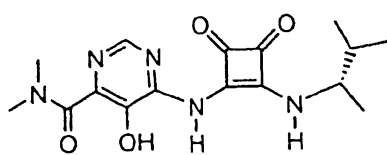


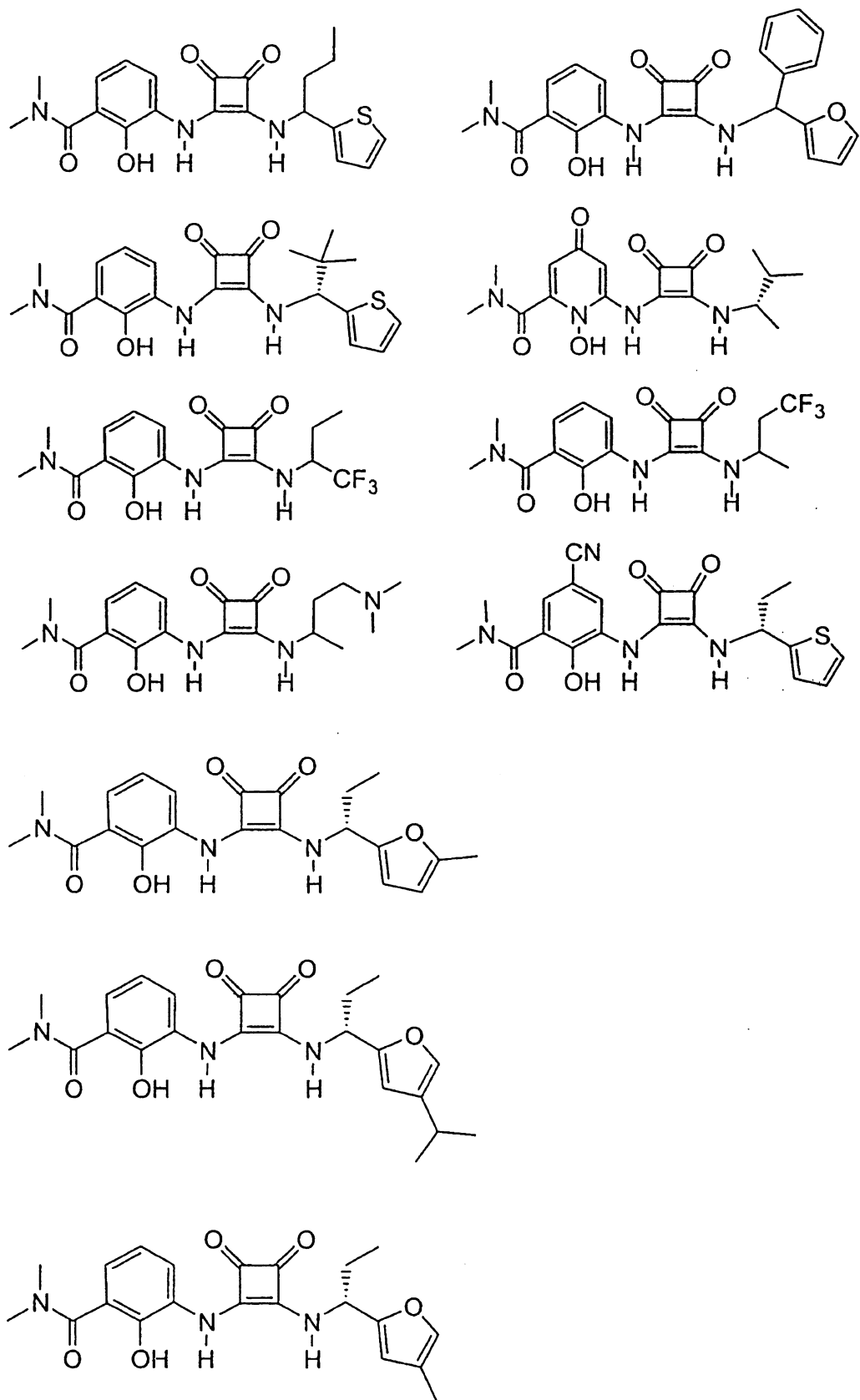


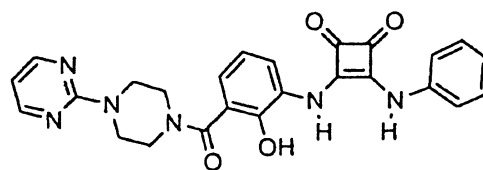
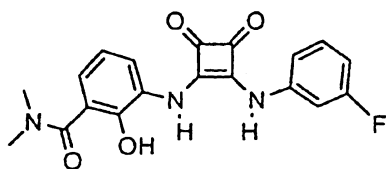
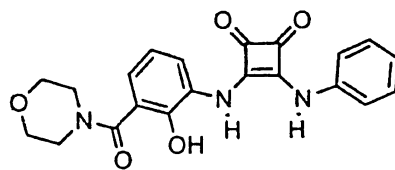
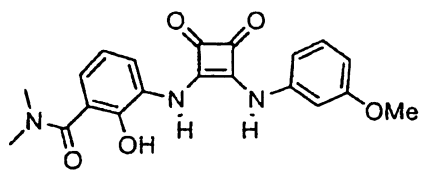
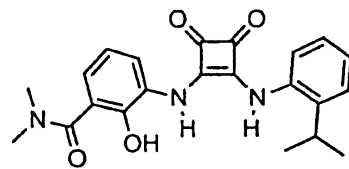
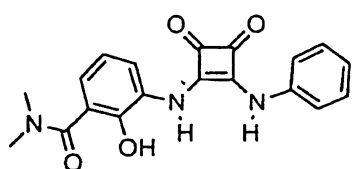
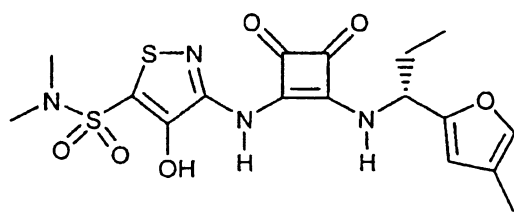
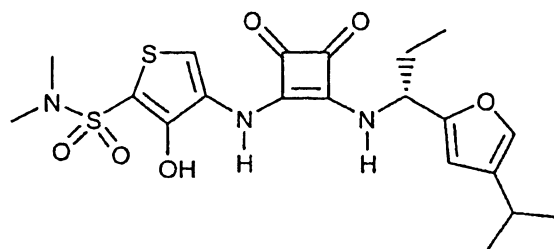
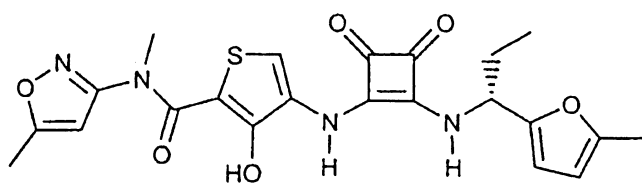


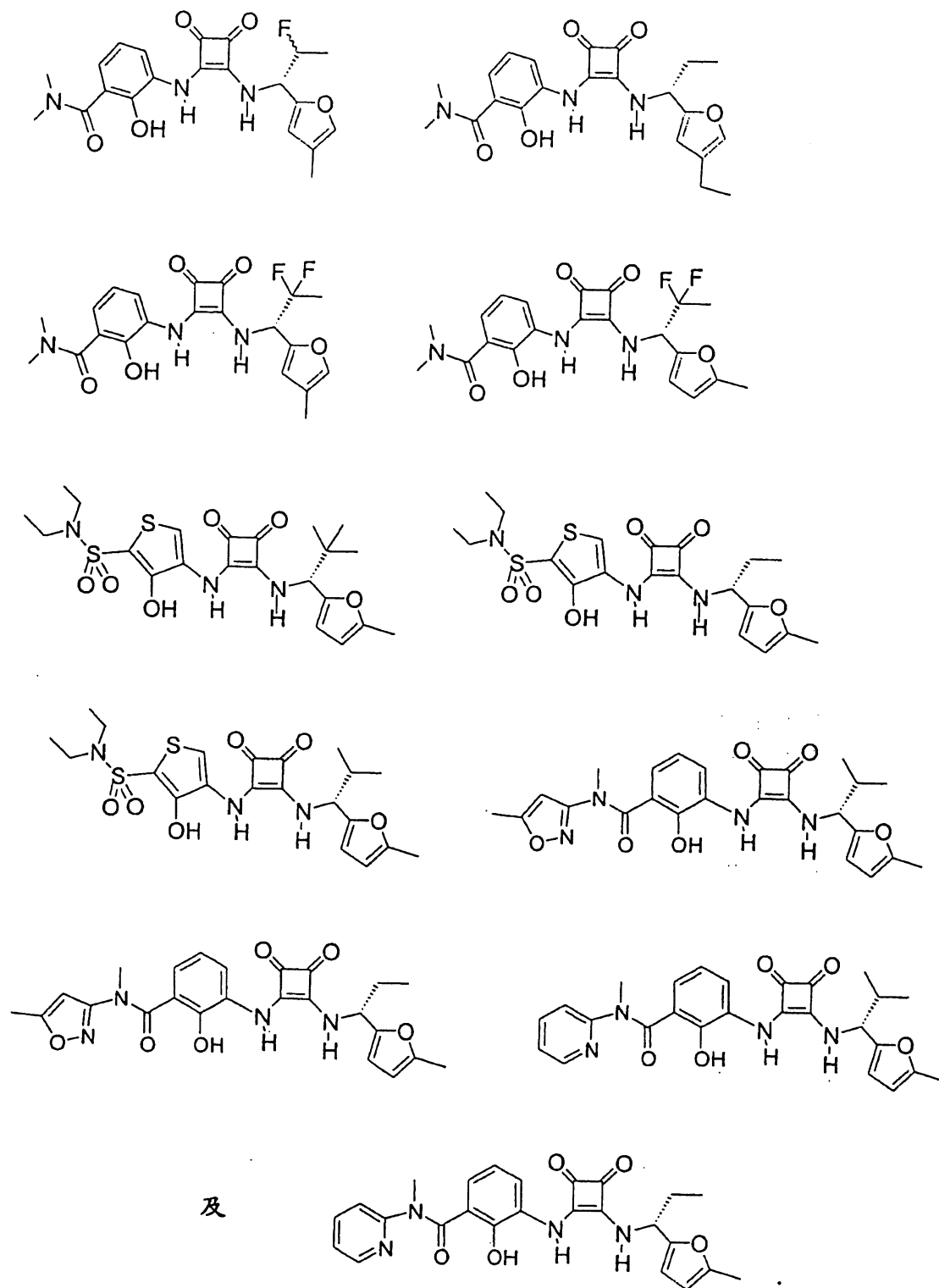




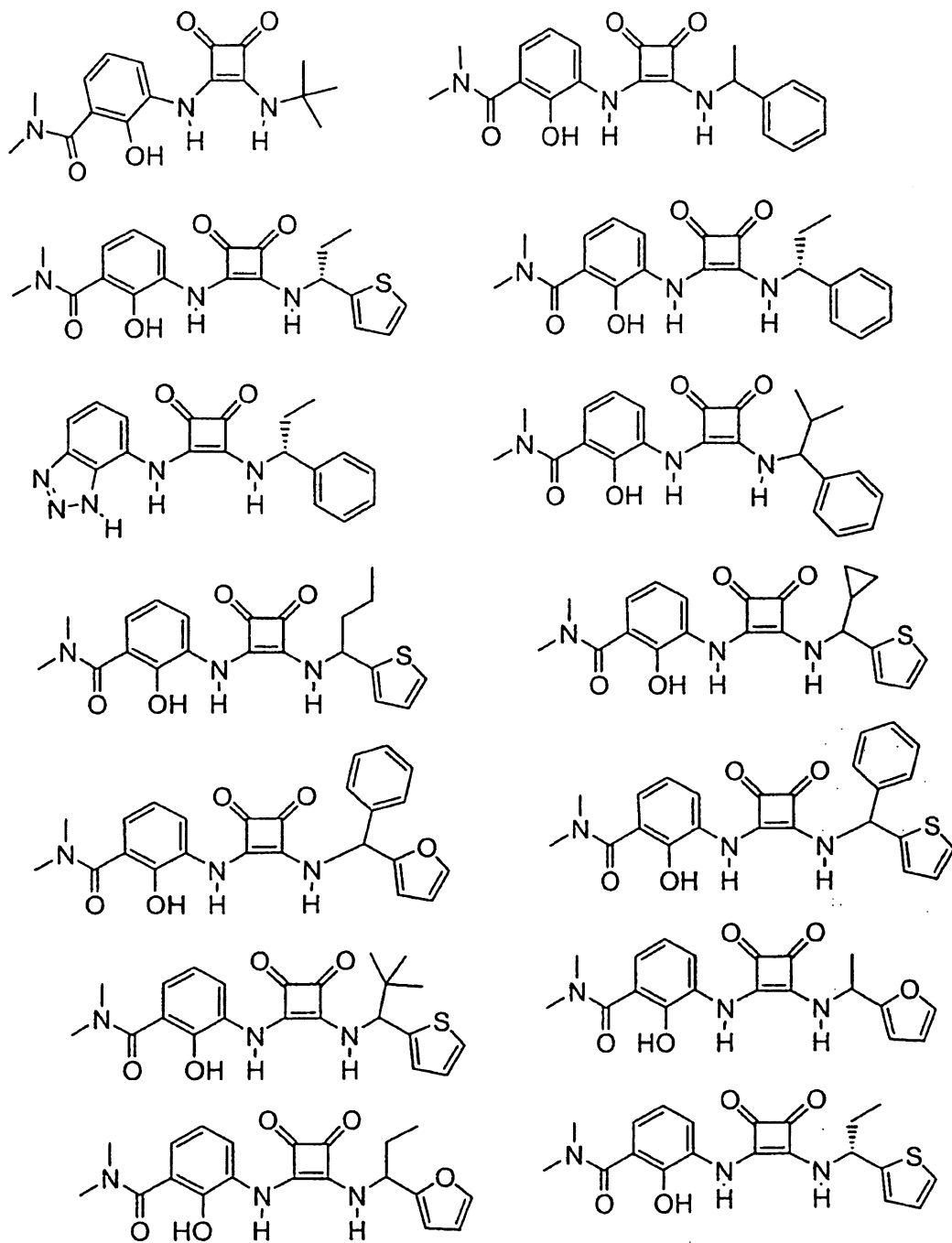


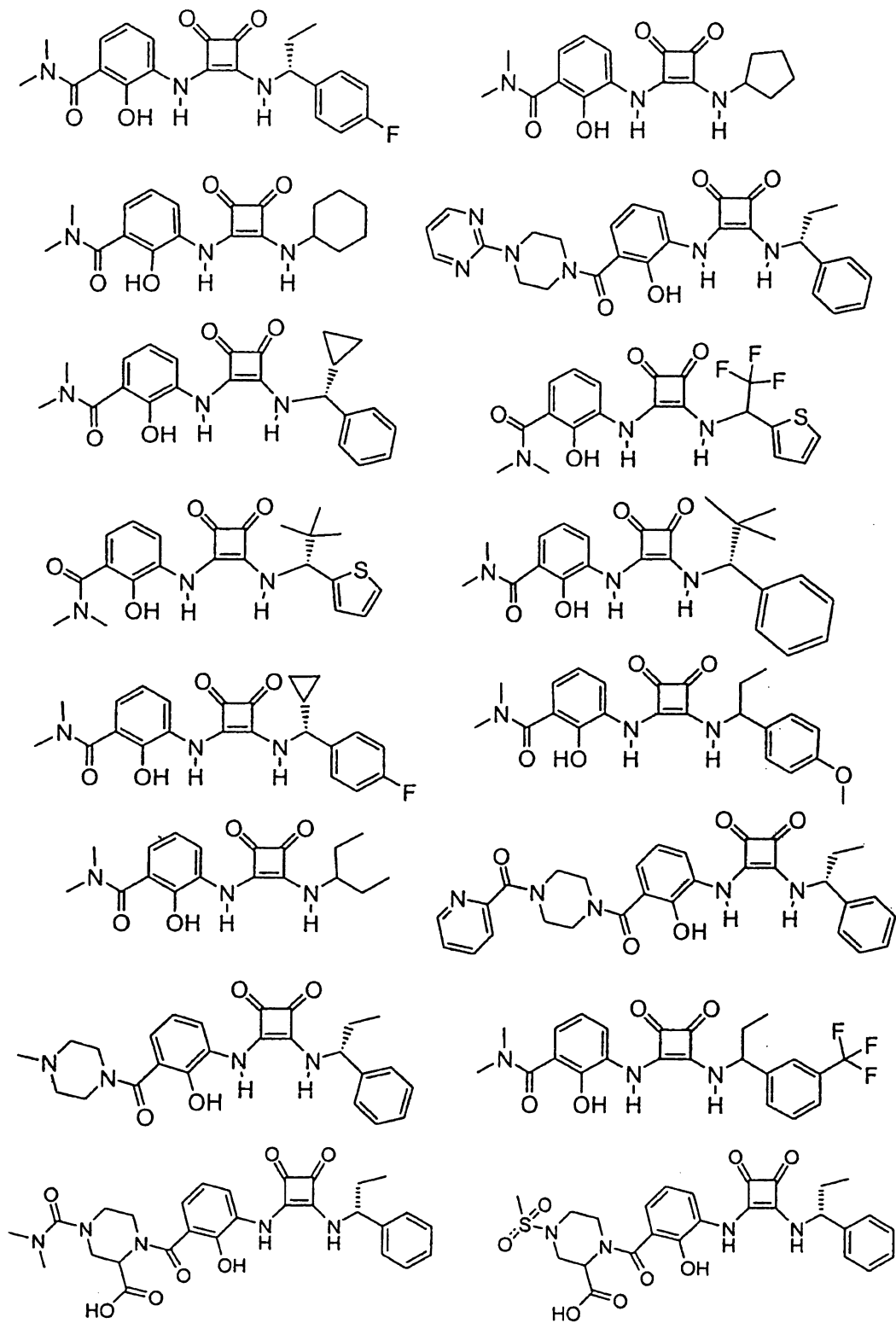


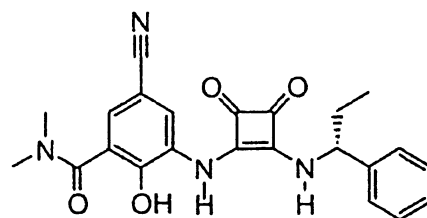
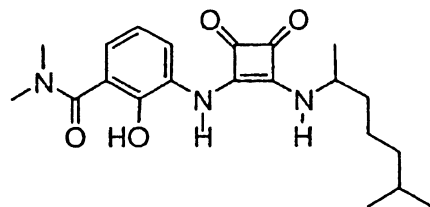
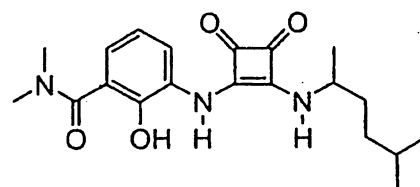
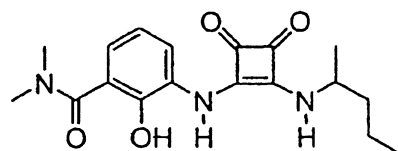
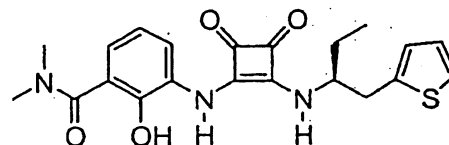
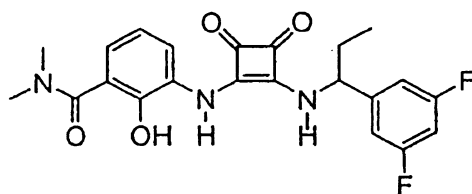
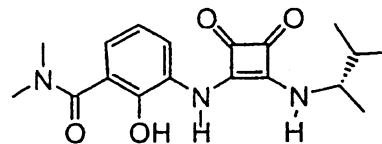
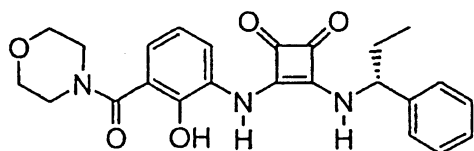
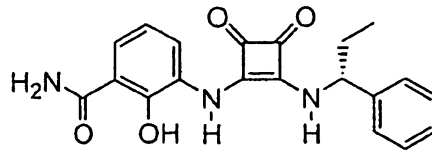
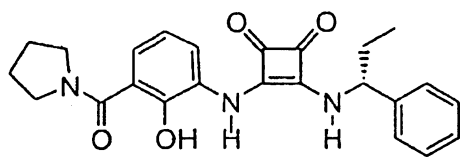
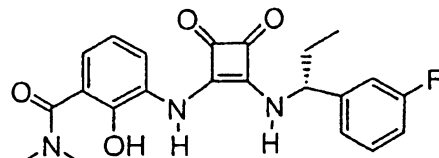
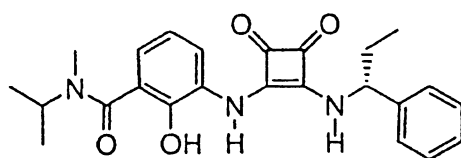
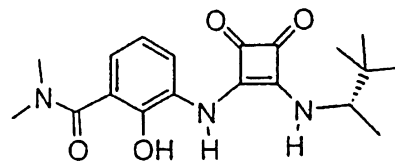
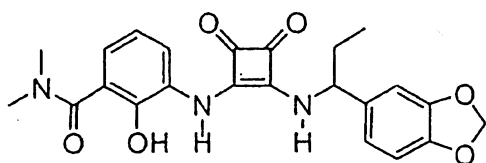


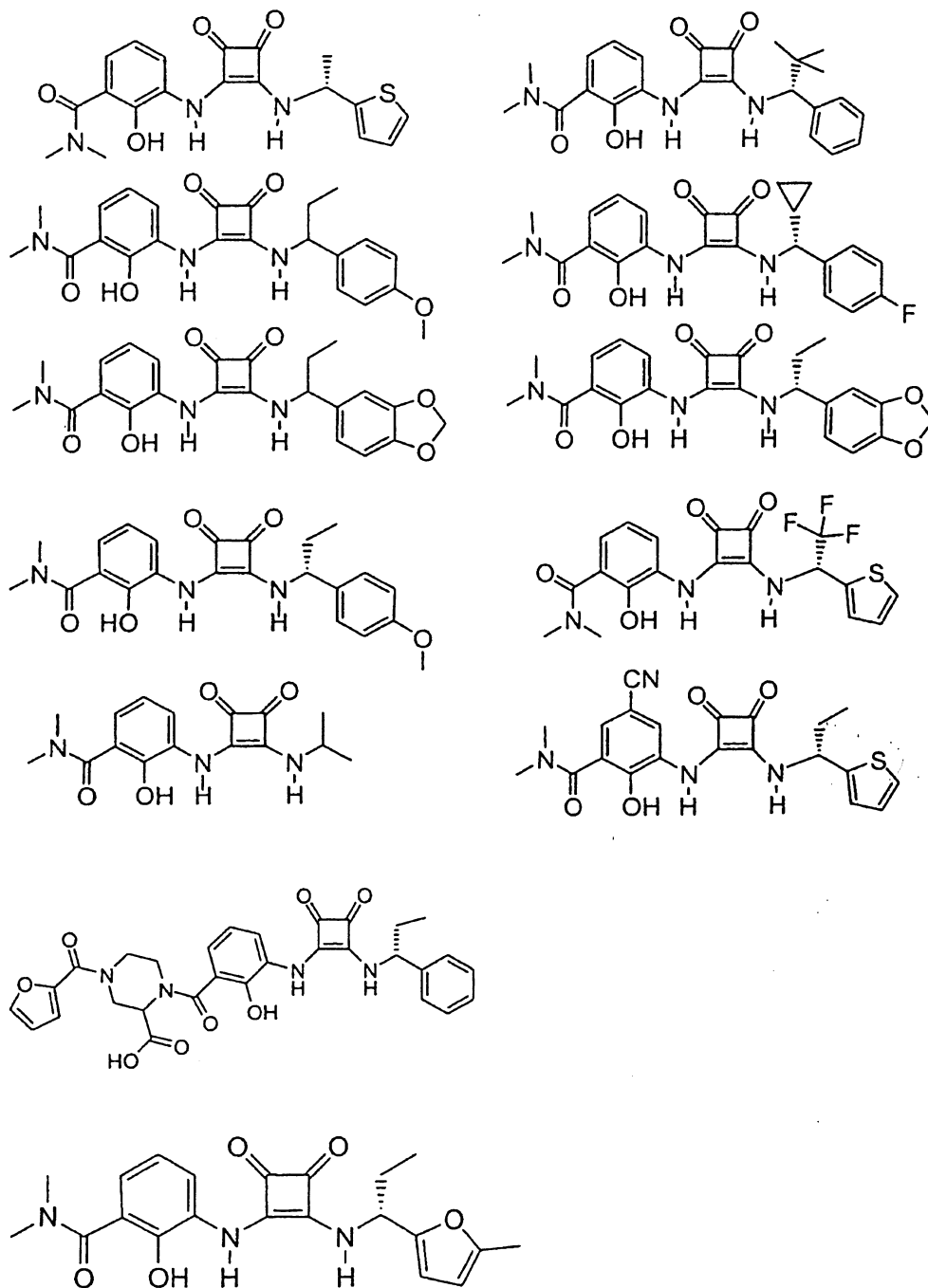


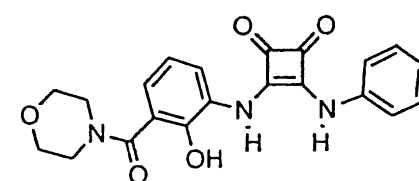
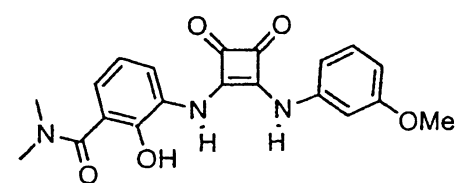
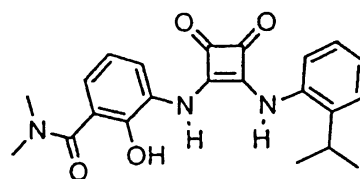
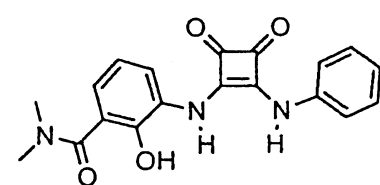
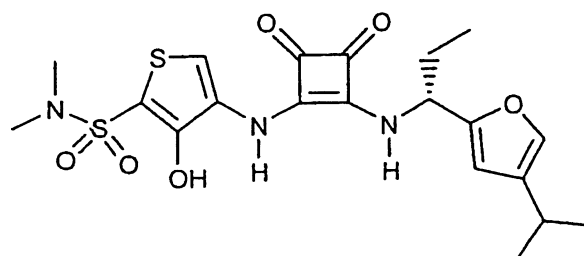
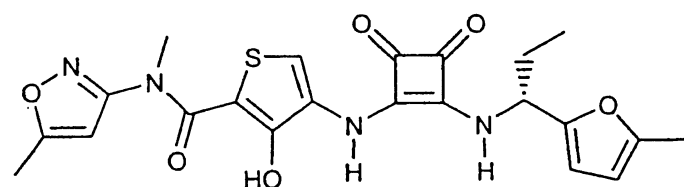
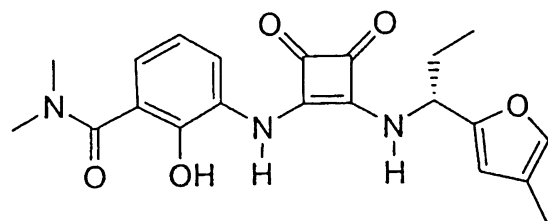
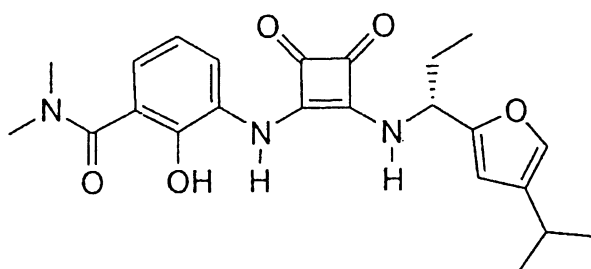
本發明方法中所用之較佳式(I)化合物包含：

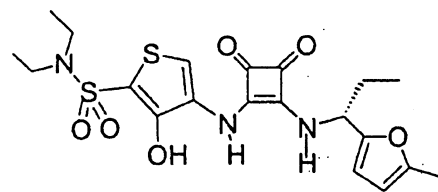
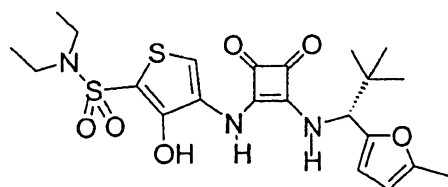
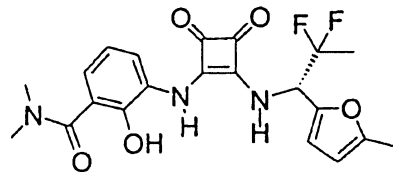
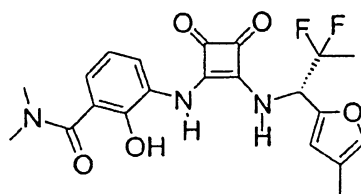
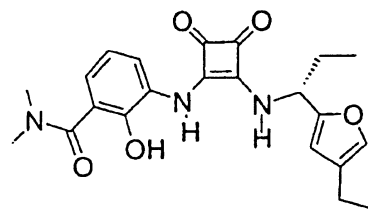
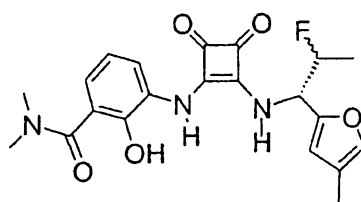
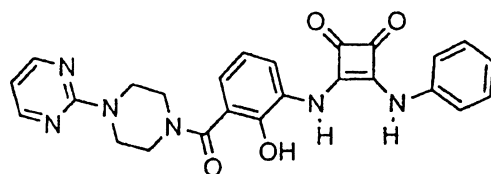
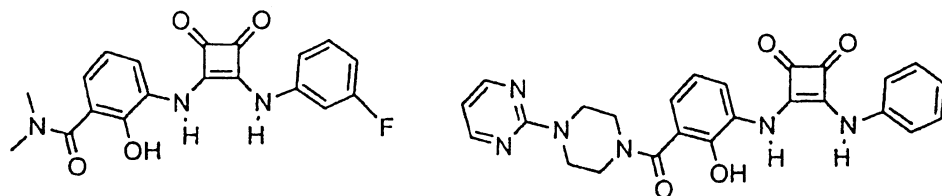


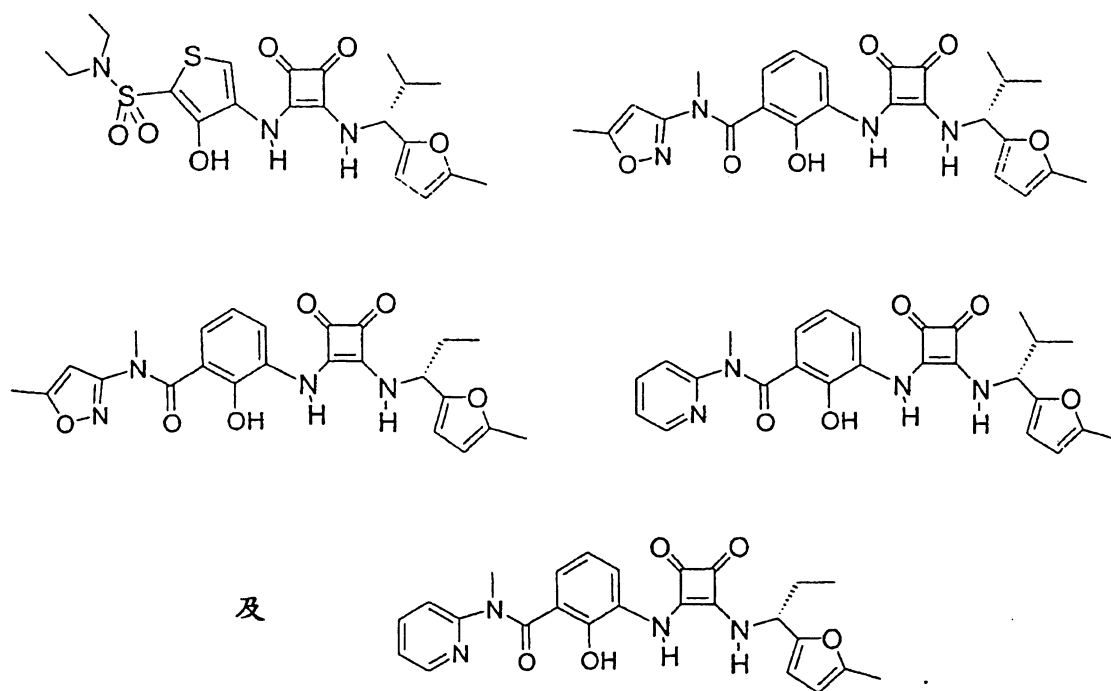




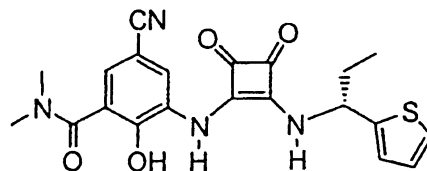
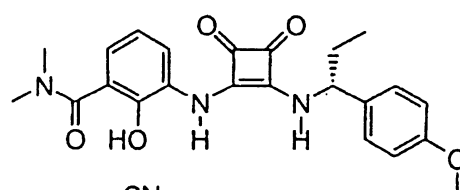
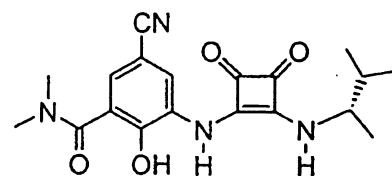
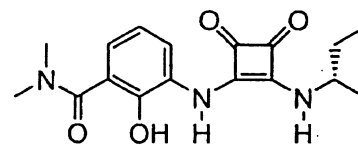
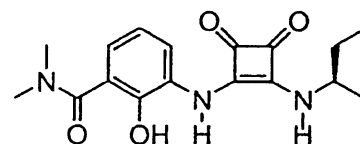
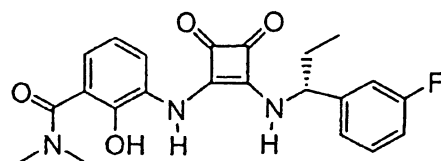
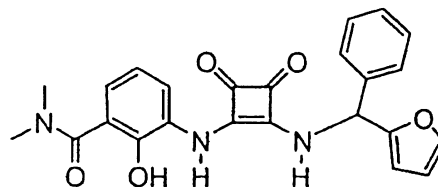
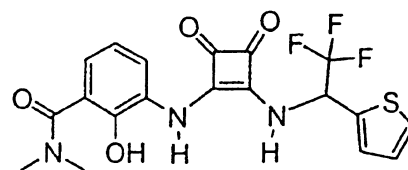
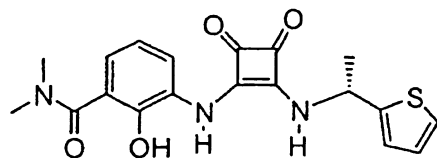
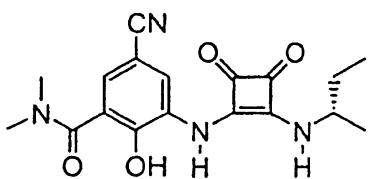
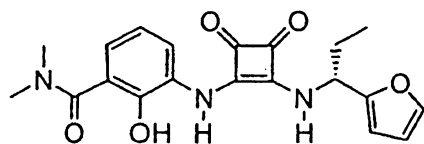
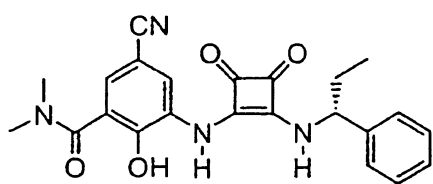
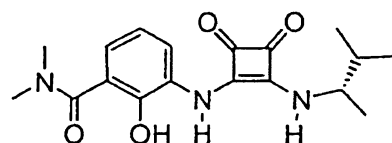
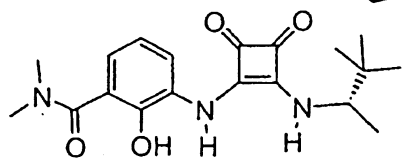
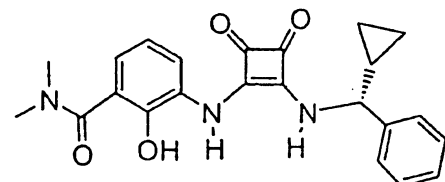
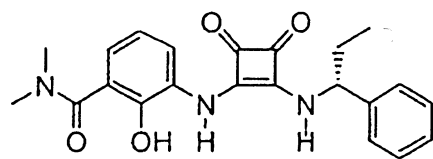


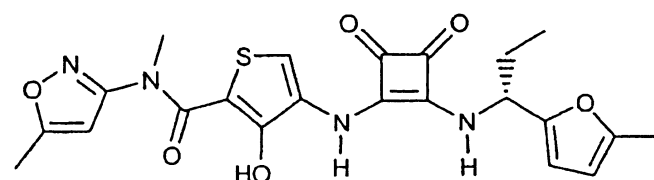
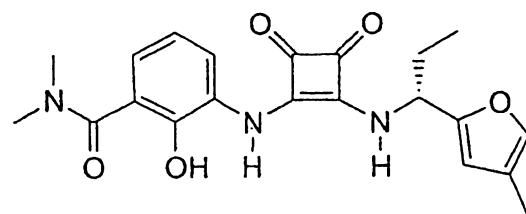
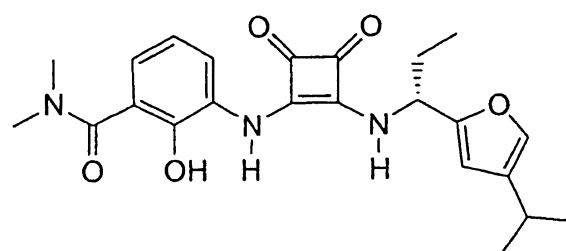
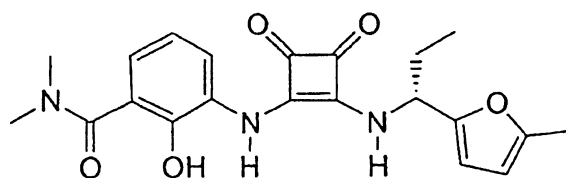
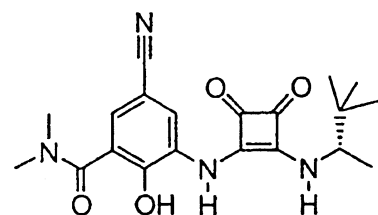
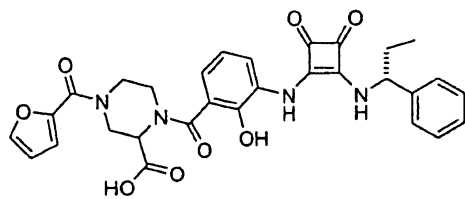
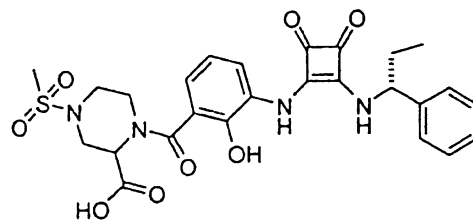


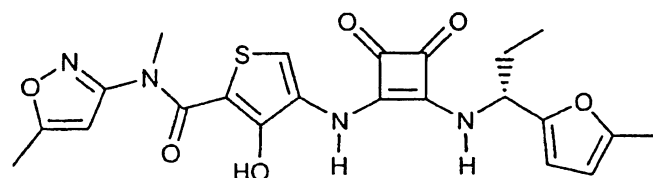
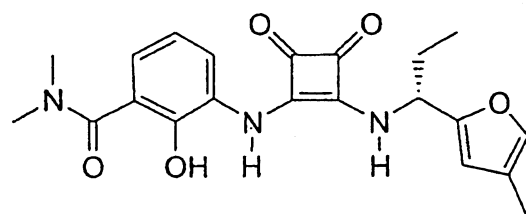
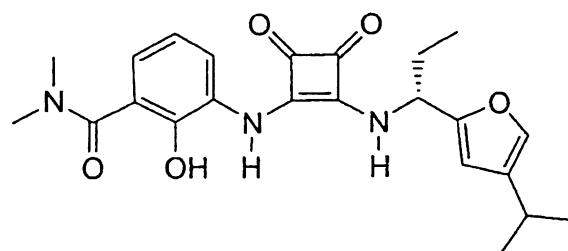
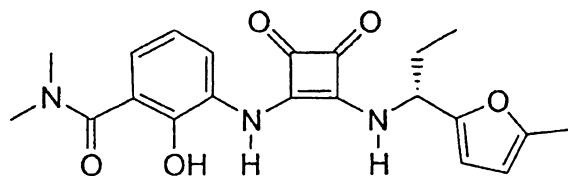
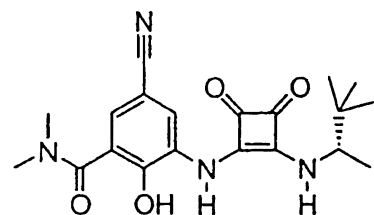
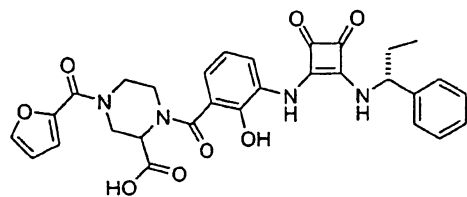
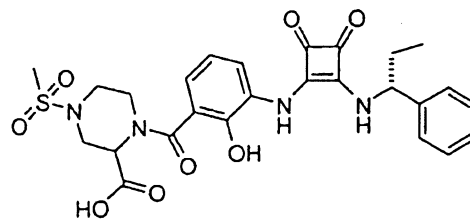
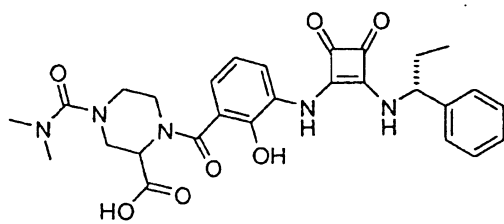


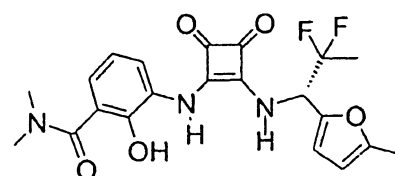
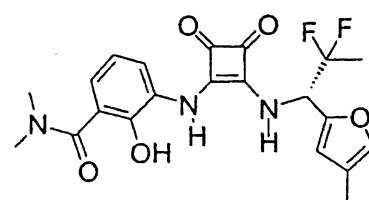
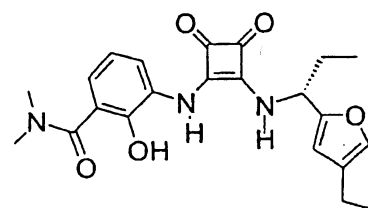
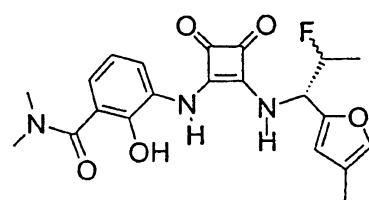
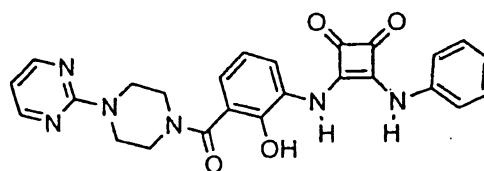
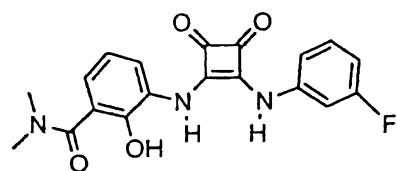
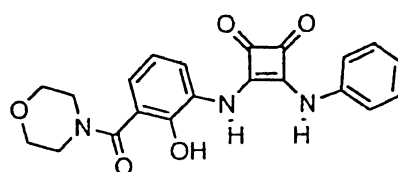
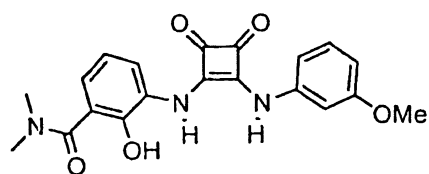
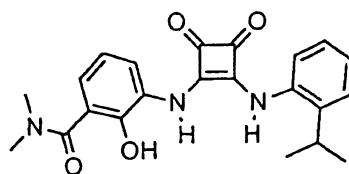
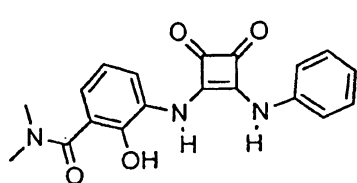
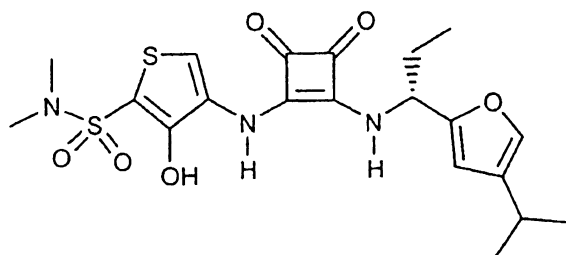


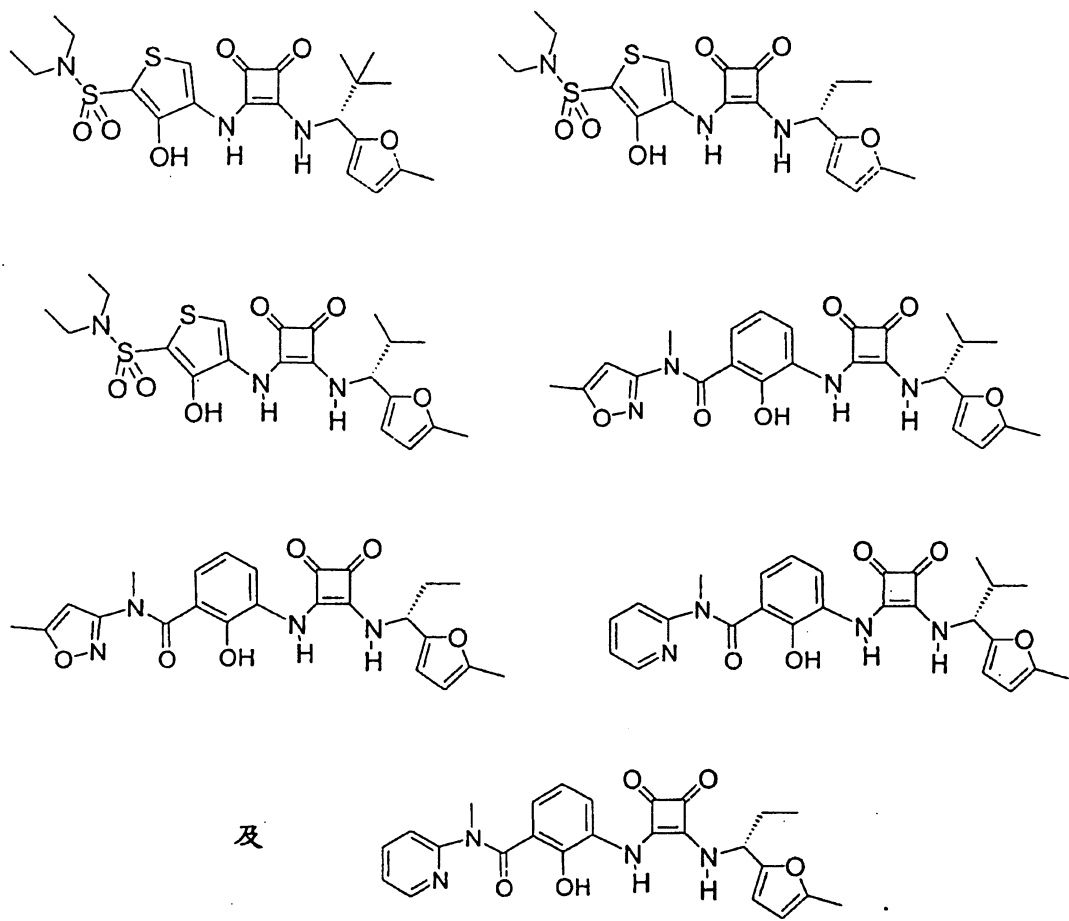
本發明方法中所用式(I)化合物更好之群組包含：



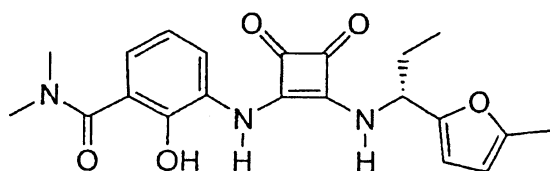
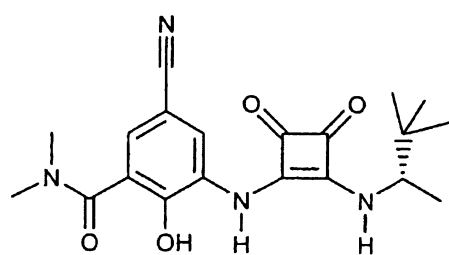
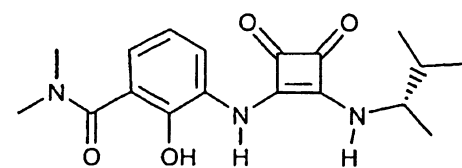
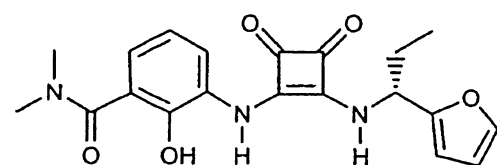
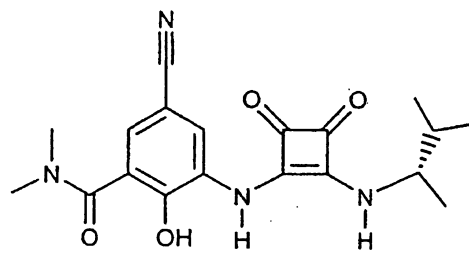
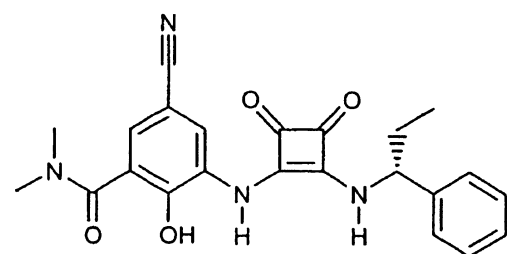
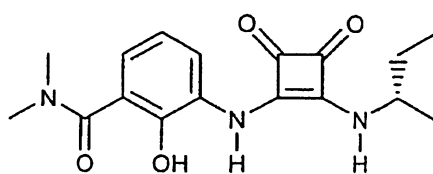
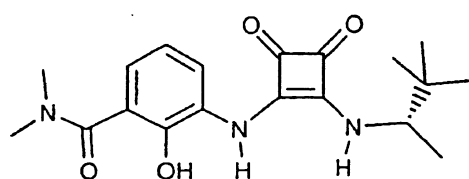
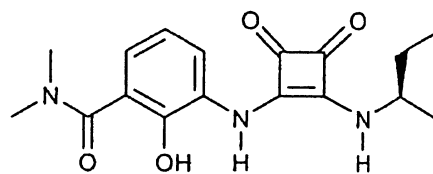
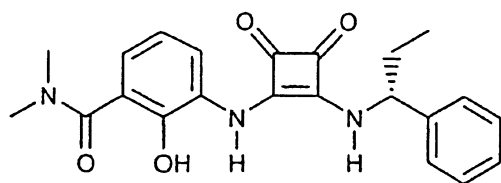


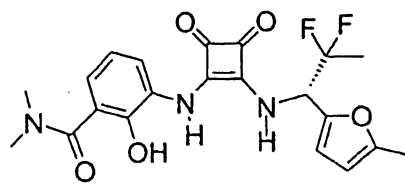
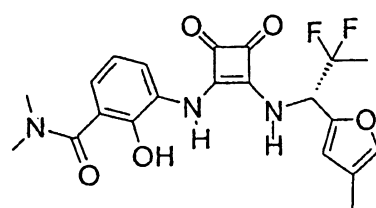
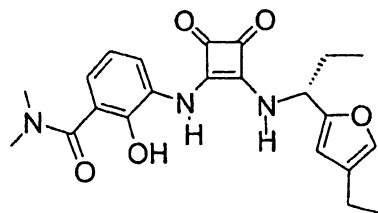
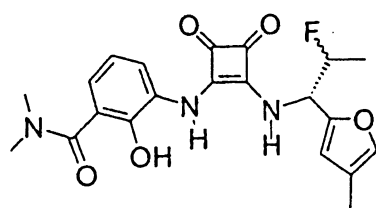
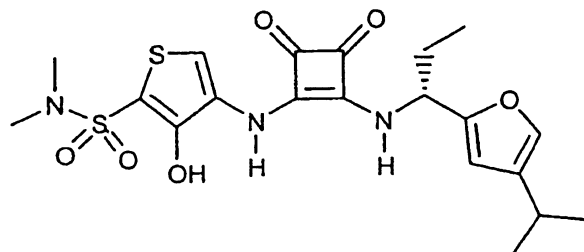
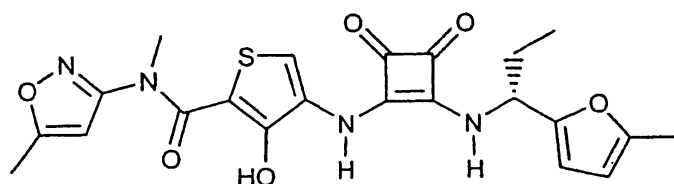
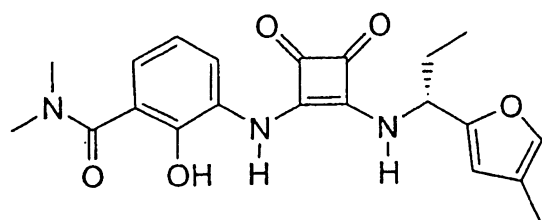
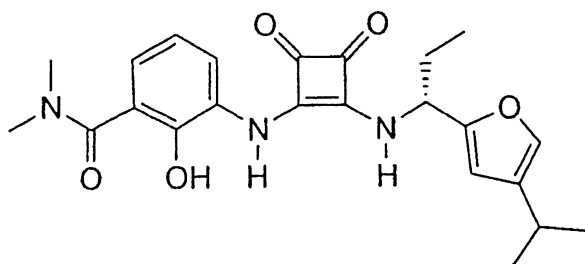


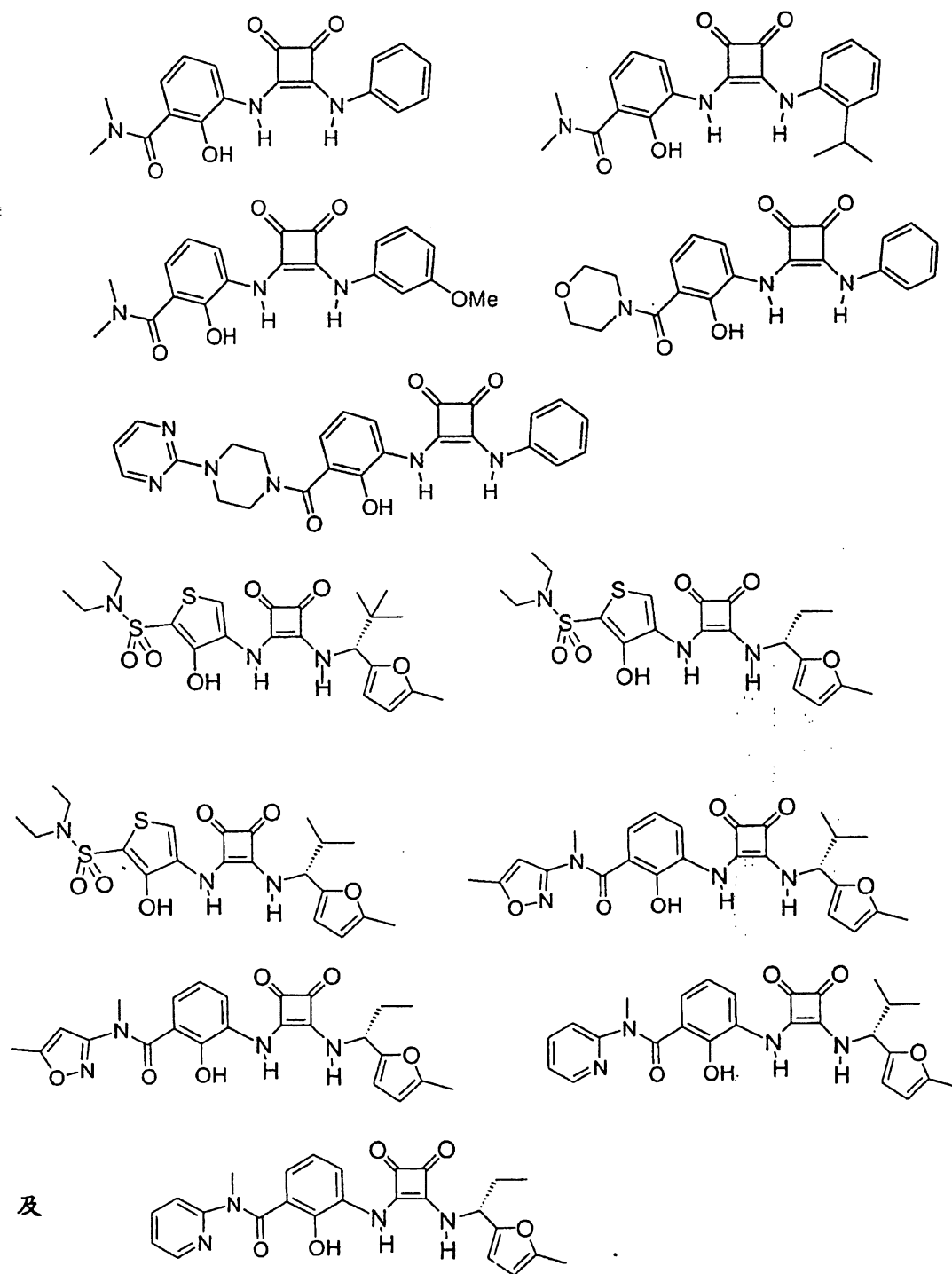




本發明方法中所用式(I)化合物最佳之群組包含：







式(I)之某些化合物可以不同立體異構物之形式(例如，對映體、非立體異構物及被限旋光導體)存在。本發明包含醇形式及預混合物之所有該立體異構物，包含消旋混合物。異構物可使用一般方法製備。

某些化合物在性質上為酸性，例如帶有羧基或酚系羥基

之化合物。此等化合物可形成醫藥接受性鹽。該鹽之實例可包含鈉、鉀、鈣、鋁、金及銀鹽。而且期望者為與醫藥接受性胺如氨、烷基胺、羥基烷基胺、N-甲基葡胺等形成之鹽。

某些鹼性化合物亦可形成醫藥接受性鹽，例如酸加成鹽。例如，吡啶基-氮原子可與強酸形成鹽，但具有鹼性取代基如胺基之化合物亦可與弱酸形成鹽。鹽形成之適用酸之實例為鹽酸、硫酸、磷酸、乙酸、檸檬酸、草酸、丙二酸、水楊酸、蘋果酸、富馬酸、丁二酸、抗壞血酸、馬來酸、甲烷磺酸、及其他無機酸，與熟習本技藝者習知之羧酸。鹽係藉由使游離鹼形式與足量所需之酸接觸製備，獲得一般形式之鹽。游離鹼形式可藉由以適量之稀釋鹼水溶液如稀釋NaOH、碳酸鉀、氨及碳酸氫鈉水溶液處理再生。游離鹼形式與其特別鹽形式在某些物理性質上不同，如急性溶劑中之溶解度，但酸及鹼鹽對於本發明之目的，其個別游離鹼形式均相等。

所有該酸及鹼鹽將為本發明範圍中之醫藥接受性鹽，且所有酸及鹼鹽均視同等同於本發明目的用之相對應化合物之游離形式。

式(I)之化合物可以未經溶劑化及溶劑化形式存在，包含水合形式。通常，溶劑化形式(與醫藥接受性溶劑如水、乙醇等)等同於本發明目的用之未經溶劑化形式。

本發明亦包含本發明新穎化合物及本發明方法中所用式(I)化合物之前藥。至於本文中所用"前藥"一詞係代表可在

活體內介由於血液中水解，立即轉化成上式原始化合物之化合物。詳細討論見於T. Higuchi及V. Stella,新穎輸送系統之前藥，A.C.S. Symposium Series Vol. 14，及Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，二者均在此提出供參考。

針對式(I)化合物之醫藥組合物之製備，惰性、醫藥可接受之載劑可為固體或液體。固態至劑包含粉末、錠劑、可分散細粒、膠囊、藥錠及栓劑。粉末及錠劑可包括約5至約95%之活性成分。適用之固態載劑為技藝中已知，例如碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖及乳糖。錠劑、粉末、藥片及膠囊可用作適用於口服投藥之固態劑型。各種組合物製造之醫藥接受性載劑及方法之實例見於Gennaro (ed.), Remington: 醫藥科學及實務，第20版，(2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD. 中。

液態形式至劑包含溶液、懸浮液及乳液。提及之實例為非經腸胃注射之水或水-丙二醇溶液，及添加口服溶液、懸浮液及乳液用之增填劑及渾濁劑。液態製劑亦可包含經鼻投藥用之溶液。

適用於吸入用之氣溶膠製劑可包含粉末態之溶液及固體，其可與醫藥接受性載劑如惰性壓縮氣體例如氮氣併用。

亦包含者為在使用前轉化成液態製劑，以利口服或非經腸胃投藥之固態製劑。

式(I)之化合物可經皮輸送。經皮組合物可為乳霜、乳液

、氣溶膠及/或乳液之形式，且可包含於技藝中針對本目的慣用之基質或儲存型經皮貼片中。

較好式(I)之化合物係經口服投藥。

較好，醫藥製劑為單位劑型。依該劑型，製劑可細分成含適量活性成分(例如達到所需目的之有效量)之適當大小之單位劑量。

單位劑量製劑中活性化合物之量依據特定之用途，可在約0.01毫克至約1000毫克間改變或調整，較好約0.01毫克至約750毫克，更好約0.01毫克至約500毫克，且最好約0.01毫克至約250毫克。

所用實際之劑量可依病患之需求及預治療症狀之嚴重性改變。特殊狀況之適當劑量之決定為熟習本技藝者所習知。為方便起見，可細分總劑量，且一需求於一日內部分投藥。

式(I)化合物及/或其醫藥接受性鹽之投藥量及頻度可依臨床考量之判斷調整，如年齡、症狀及病患肢體型以及預治療症狀之嚴重性等因子。一般建議口服投藥之每日劑量約為0.04毫克/日至約4000毫克/日，且分成二次或四次。

與式(I)化合物併用之化合物可以熟習臨床已知之一般量投藥(例如見Physicians' Desk Reference, 第56版, 2002, 由Medical Economics公司公開.Montvale, NJ 07645-1742。與式(I)化合物併用之化合物之投藥量及頻度可依據臨床考量之判斷調整，如年齡、症狀及病患體型以及預治療症狀之嚴重性。

【實施方式】**生物分析**

式(I)之化合物係用於治療CXC-化學激活物中介之症狀及疾病。該用途如下列活體外分析之證明般，在抑制IL-8及GRO- α 化學激活物之能力上相當顯著。

受體結合分析：

CXCR1 SPA分析

針對96洞版之各洞，在100微升CXCR1分析緩衝液(25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl, 0.1% BSA) (Sigma)中製備含10微克hCXCR1-CHO過度表現薄膜(Biosignal)及200微克/洞WGA-SPA beads (Amersham)之反應混合物。在CXCR1分析緩衝液中製備0.4 nM之配位體原料($[\text{I}^{125}]\text{-IL-8}$ (NEN))。在DMSO (Sigma)中製備試驗化合物之20倍原料溶液。在CXCR2分析緩衝液中製備IL-8 (R&D)之6倍原料溶液。將上述溶液如下列般添加於96洞分析版(PerkinElmer)中：10微升分析化合物或DMSO，40微升CXCR1分析緩衝液或IL-8原料，100微升反應混合物，50微升配位體原料(最終[配位體]=0.1 nM)。使分析版在板搖動器上搖晃5分鐘，接著在Microbeta Trilux計數器(PerkinElmer)測定cpm/洞前培養8小時。針對 IC_{50} 值測定全部結合-NSB (250 nM IL-8)之%抑制。

另一CXCR1 SPA分析

使用Biosignal Packard之CXCR1-表現薄膜之協定

針對每一 50 微升之反應，在 CXCR1 分析緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.8, 0.1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 100 mM NaCl) (Sigma) 中製備含比活性為 0.05 微莫耳 / 毫克 (Biosignal Packard) 之 0.25 微克 / 微升 hCXCR1-CHO 過度表現之薄膜及 25 微克 / 微升 WGA-SPA 蛛粒 (Perkin Elmer Life Sciences) 之操作原料。混合物於冰上培養 30 分鐘，接著在 2500rpm 下離心 5 分鐘。蛛粒及薄膜會以與原始混合物相同之濃度再懸浮於 CXCR1 分析緩衝液中。在 CXCR1 分析緩衝液中製備 0.125 nM 配位子原料 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences)。試驗化合物先以一半 DMSO (Sigma) 連續稀釋，接著 20 倍 CXCR1 分析緩衝液稀釋。上述溶液如下列般添加於 Corning NBS (未結合表面) 之 96-洞分析版中：20 微升試驗化合物或 5% DMSO (最終 [DMSO]=2%)，20 微升薄膜及 SPA 珠粒混合物 (最終 [薄膜]=5 微克 / 反應，最終 [SPA 珠粒]=500 微克 / 反應)，10 微升配位子原料 (最終 [^{125}I]-IL-8]=0.025 nM)。使分析版在以 Microbeta Trilux 計數器 (PerkinElmer) 測定 cpm/洞前培養 4 小時。使用 GraphPad Prism 之非線性規劃分析量化 IC_{50} 值。

另一 CXCR1 SPA 分析

使用 Euroscreen 之 CXCR1-表現薄膜之協定

針對每一 50 微升之反應，在 CXCR1 分析緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.8, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 125 mM NaCl) (Sigma) 中製備含比活性為 3.47 微莫耳 / 毫克 (Euroscreen) 之 0.025 微克 / 微升 hCXCR1-CHO 過度表現之薄

膜及5微克/微升WGA-SPA蛛粒(Perkin Elmer Life Sciences)之操作原料。混合物於冰上培養5分鐘。在CXCR1分析緩衝液中製備0.125 nM配位子原料 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences)。試驗化合物先以一半DMSO (Sigma)連續稀釋，接著以13.3倍CXCR1分析緩衝液稀釋。上述溶液如下列般添加於Corning NBS (未結合表面)之96-洞分析版中：20微升試驗化合物或7.5% DMSO (最終[DMSO]=3%)，20微升薄膜及SPA珠粒混合物(最終[薄膜] =0.5微克/反應，最終[SPA珠粒]=100微克/反應)，10微升配位子原料(最終 [^{125}I -IL-8]=0.025 nM)。使分析版在以Microbeta Trilux計數器(PerkinElmer Life Sciences)測定cpm/洞前培養4小時。使用GraphPad Prism之非線性規劃分析量化IC₅₀值。

針對CXCR1分析式(I)化合物之IC₅₀值<20 μM 。

CXCR2 SPA分析

針對96洞版之各洞，在100微升CXCR2分析緩衝液(25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂)中製備含4微克hCXCR2-CHO過度表現薄膜(Biosignal)及200微克/洞WGA-SPA beads (Amersham)之反應混合物。在CXCR2分析緩衝液中製備0.4 nM之配位體原料([^{125}I]-IL-8 (NEN))。在DMSO (Sigma)中製備試驗化合物之20倍原料溶液。在CXCR2分析緩衝液中製備GRO- α (R&D)之6倍原料溶液。將上述溶液如下列般添加於96洞分析版(PerkinElmer)中：10微升分析化合物或DMSO，40微升CXCR2分析緩衝液或GRO- α 原料，100微升反應混合物，50微升配位體原料(最

終[配位體]=0.1 nM)。當製備含試驗化合物之DMSO 40倍原料溶液時，則使用上述協定，但使用45微升CXCR2分析緩衝液取代5微升試驗化合物或DMSO。使分析版在板搖動器上搖晃5分鐘，接著在Microbeta Trilux計數器(PerkinElmer)測定cpm/洞前培養2-8小時。測定全部結合-非特定結合(250 nM GRO- α 或50微升拮抗劑)之%抑制且計算IC₅₀值。式(I)化合物之IC₅₀值<5 μ M。

另一CXCR2 SPA分析

使用CXCR2 50微升分析之協定

針對每一50微升之反應，在CXCR2分析緩衝液(25 mM HEPES, pH 7.4, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂) (Sigma)中製備含比活性為0.4微莫耳/毫克(Biosignal Packard)之0.031微克/微升hCXCR2-CHO過度表現之薄膜及2.5微克/微升WGA-SPA珠粒(Perkin Elmer Life Sciences)之操作原料。混合物於冰上培養5分鐘。在CXCR2分析緩衝液中製備0.50 nM配位子原料 [¹²⁵I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences)。試驗化合物先以一半DMSO(Sigma)連續稀釋，接著以13.3倍CXCR2分析緩衝液稀釋。上述溶液如下列般添加於Corning NBS (未結合表面)之96-洞分析版中：20微升試驗化合物或7.5% DMSO (最終[DMSO]=3%)，20微升薄膜及SPA珠粒混合物(最終[薄膜] =0.625微克/反應，最終[SPA珠粒]=50微克/反應)，10微升配位子原料(最終 [¹²⁵I]-IL-8]=0.10 nM)。使分析版在以Microbeta Trilux計數器(PerkinElmer Life Sciences)測定cpm/洞前培養2小時。使

用 GraphPad Prism 之非線性規劃分析量化 IC_{50} 值。

另一 CXCR 2 SPA 分析

使用 CXCR 2 200 微升分析之協定

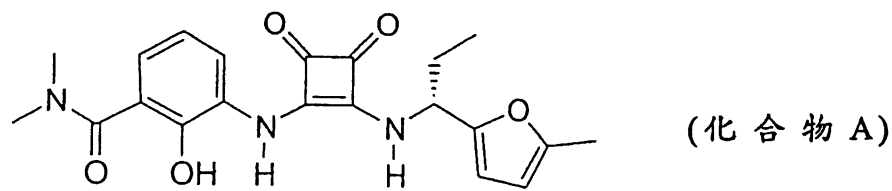
針對每一 200 微升之反應，在 CXCR2 分析緩衝液 (25 mM HEPES, pH 7.4, 2.0 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$) (Sigma) 中製備含比活性為 0.6 微莫耳/毫克 (Biosignal Packard) 之 0.02 微克/微升 hCXCR2-CHO 過度表現之薄膜及 2 微克/微升 WGA-SPA 蛛粒 (Perkin Elmer Life Sciences) 之操作原料。混合物於冰上培養 5 分鐘。在 CXCR2 分析緩衝液中製備 0.40 nM 配位子原料 [^{125}I]-IL-8 (Perkin Elmer Life Sciences)。試驗化合物先以一半 DMSO (Sigma) 連續稀釋，接著以 20 倍 CXCR2 分析緩衝液稀釋。上述溶液如下列般添加於 Corning NBS (未結合表面) 之 96-洞分析版中：50 微升試驗化合物或 10% DMSO (最終 [DMSO]=2.5%)，100 微升薄膜及 SPA 珠粒混合物 (最終 [薄膜] = 2 微克/反應，最終 [SPA 珠粒] = 200 微克/反應)，50 微升配位子原料 (最終 [^{125}I -IL-8] = 0.10 nM)。使分析版在以 Microbeta Trilux 計數器 (PerkinElmer Life Sciences) 測定 cpm/洞前培養 2 小時。使用 GraphPad Prism 之非線性規劃分析量化 IC_{50} 值。

針對 CXCR 2 分析式 (I) 化合物之 IC_{50} 值 $< 20 \mu M$ 。

鹿角菜膠誘發之老鼠爪水腫模型

鹿角菜膠 (0.05 毫升之 1% 於食鹽水溶液) 注入雄性史帕古達利 (Sprague-Dawley) 老鼠之一後爪中。鹿角菜膠注射前及注射後 3 小時藉水置換血管充盈度計測量爪體積 (毫升)。

測定各組在兩時間點間發生之爪體積增加。鹿角菜膠注射前1小時，老鼠藉口服路徑接受含化合物A：



(參見 WO 02/083624 之實例) 或標準藥物之甲基纖維素載體。藉由比較藥物處理老鼠之爪水腫與載體處理之對照組之爪水腫增加而計算水腫反應受抑制之百分比。為了測定爪中嗜中性白血球累積，在3小時殺死老鼠及使用比色分析 (Bradley 等人，1982) 自後爪表現之發炎流體測量骨髓過氧化酶 (MPO) 活性。藉 ELISA 評估後爪之 PGE_2 產生 (R&D System，明尼波里，MN)。

組合研究係以化合物 A 及下列標準消炎劑所進行-非選擇性消炎藥消炎痛 (indomethacin) 及類固醇倍它美沙松 (betamethasone)。低於最佳劑量之化合物 A 以 1 毫克/公斤 (20% 抑制作用) 與消炎痛 0.5 毫克/公斤 (0% 抑制作用) 組合引起爪水腫明顯 41% 降低，提示此組合比個別單獨藥劑有更大功效。此組合與單一化合物 A 比較無法進一步降低後爪之 MPO 活性 (化合物 A = 67% 抑制作用；消炎痛 = -58% 抑制作用；組合 = 55% 抑制作用)。低於最佳劑量之化合物 A 以 1 毫克/公斤與倍它美沙松 0.05 毫克/公斤 (32% 抑制作用) 組合亦證明在抑制水腫有較大功效 (61% 抑制作用)。亦觀察到爪 PGE_2 量之相加抑制作用 (倍它美沙松或化合物 A 單獨抑制作

用為31%，相對於組合時之78%抑制作用)。

鏈球菌細胞壁誘發之小鼠膝脹大模型

該等研究使用Lubberts等人，1998所述之方法，有些許修改。8-12週齡雌性C57BL/6J動物禁食隔夜，經口投予化合物A、消炎痛或該等藥劑之組合(懸浮於甲基纖維素)後1小時，於右膝關節以關節內單次注射6微升含25微克細菌SCW (4.32毫克/毫升鼠李糖；Lee實驗室，Grayson，GA)之食鹽水。同時左膝關節注射6微升食鹽水。其他實驗中，在SCW注射前2小時腹膜內投予消解老鼠抗-小鼠TNF α 抗體或配合之老鼠IgG等形對照組，且在SCW注射前1小時口服投予化合物A或甲基纖維素載體。SCW注射後2小時使用雙錶測徑器(Starret，Athol，MA)藉測量右及左膝關節間脹大差異而進行膝脹大測量。SCW注射後2小時製備用於評估滑膜細胞漿及化學趨活素(chemokine)及前列腺素量之膝蓋器官培養物，並如所述(Lubberts等人，1998)使用得自R&D System (明尼波里，MN)之ELISA套組建立。使用Student's t-試驗進行統計學分析， $p<0.05$ 視為表示組群間之統計學有意義差。

與所有例中單獨藥劑相較，化合物A (10毫克/公斤=46%抑制作用；25毫克/公斤=70%抑制作用)及消炎痛(2毫克/公斤=42%抑制作用)之組合療法明顯更大減小膝脹大。因此，組合10毫克/公斤化合物A及消炎痛導致反應之74%抑制作用，而25毫克/公斤化合物A與消炎痛組合導致脹大反應之93%抑制作用。單獨投予化合物A明顯抑制體外膝蓋器

官培養物之IL-1 β 產生(在10毫克/公斤為49%抑制作用；在25毫克/公斤為64%抑制作用)而消炎痛治療導致11%抑制作用。組合治療導致IL-1 β 產生之71%(10毫克/公斤化合物A+消炎痛)及57%抑制作用(25毫克/公斤化合物A+消炎痛)，與對IL-1 β 之效果係歸因於化合物A之藥效作用之理論相符。比較上，在膝蓋器官培養物中，組合療法對PGE2量之效果(分別為86%及85%)歸因於消炎痛之單獨活性(89%抑制作用)而化合物A單獨則具溫和活性(在10-25毫克/公斤為34-40%抑制作用)。

參考文獻

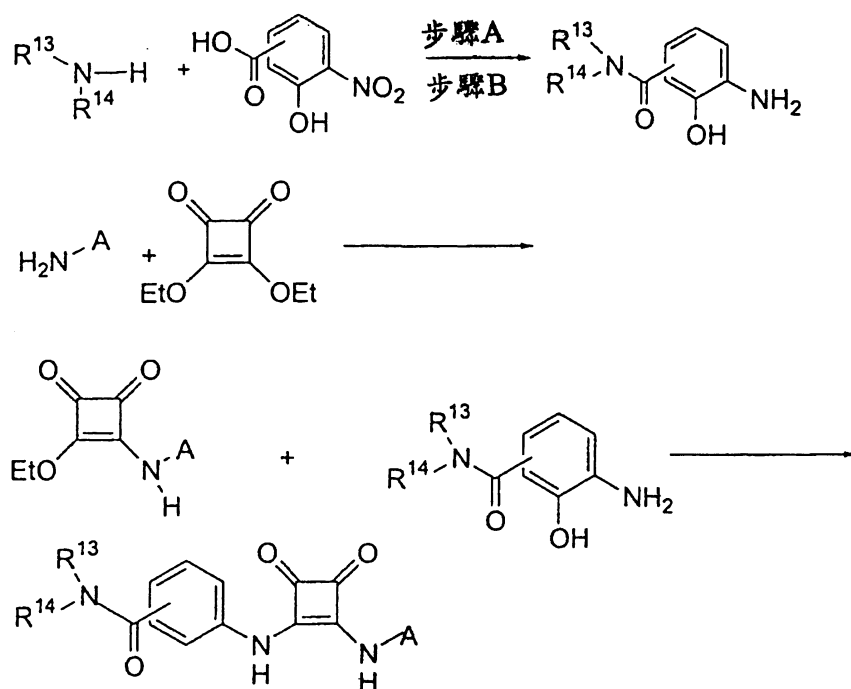
Bradley, P.P., D.A. Priebat, R.D. Christensen 及 G. Rothstein, 1982。皮膚發炎之測量：以酵素標記基因評估嗜中性白血球含量，J. Invest. Dermatol. 78:206-209。

Lubberts, E., L.A.B. Joosten, M.M.A. Helsen及 W.B. van den Berg, 1998。於齧齒類鏈球菌細胞壁(SCW)關節炎中關節發炎及軟骨破壞中介白素之調節角色。與IL-4/IL-10組合療法比IL-10單獨治療具更大治療效益。

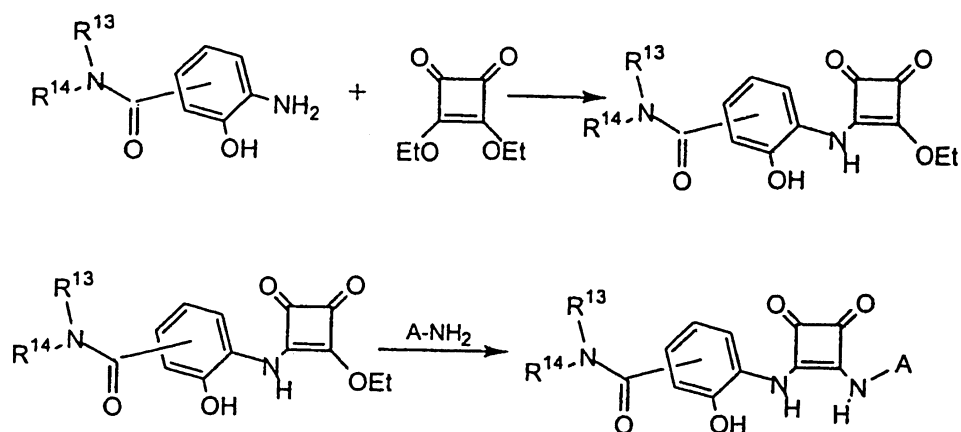
式(I)化合物可藉本技藝已知方法、下列反應圖及下列製備例及實例之方法製備。製備許多式(I)化合物之特定程序可見於2002年10月3日公開之WO 02/076926及WO 02/083624於2002年10月24日公開之WO 02/083624。

製備式(I)化合物之一般程序如下：

反應圖 1



反應圖 2



反應圖 1

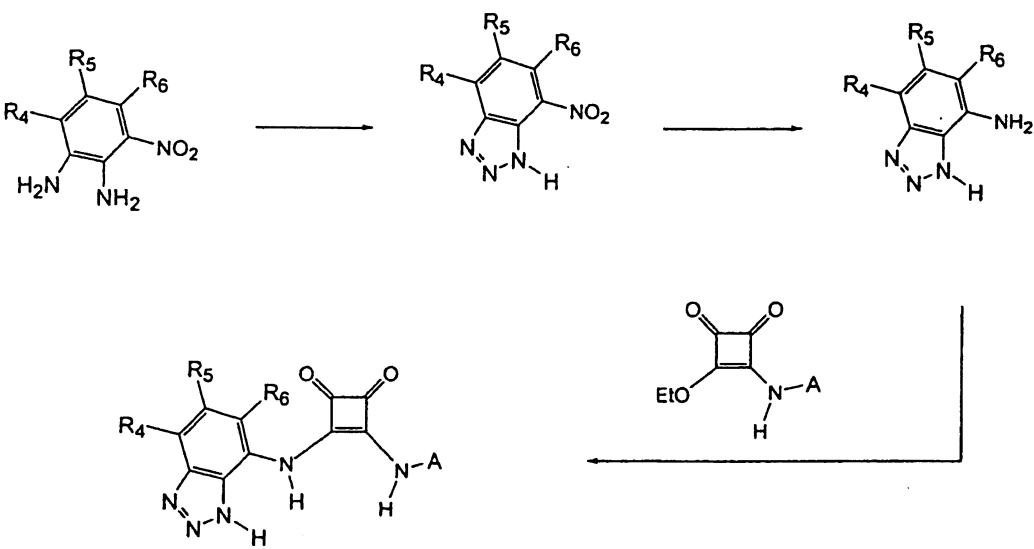
在標準偶合條件下使胺與硝基水楊酸縮合(步驟A)，且在氫氣中，於適當觸媒存在下使所得硝基苯醯胺還原(步驟B)。最終標地物合成所需之其餘部分係藉由使芳基胺與

市售二鱗片酸酯縮合製備，獲得胺基乙氧基鱗片酸酯產物。接著使該中間物與先前製備之胺基苯醯胺縮合，獲得所需化學激活物拮抗劑(反應圖1)。

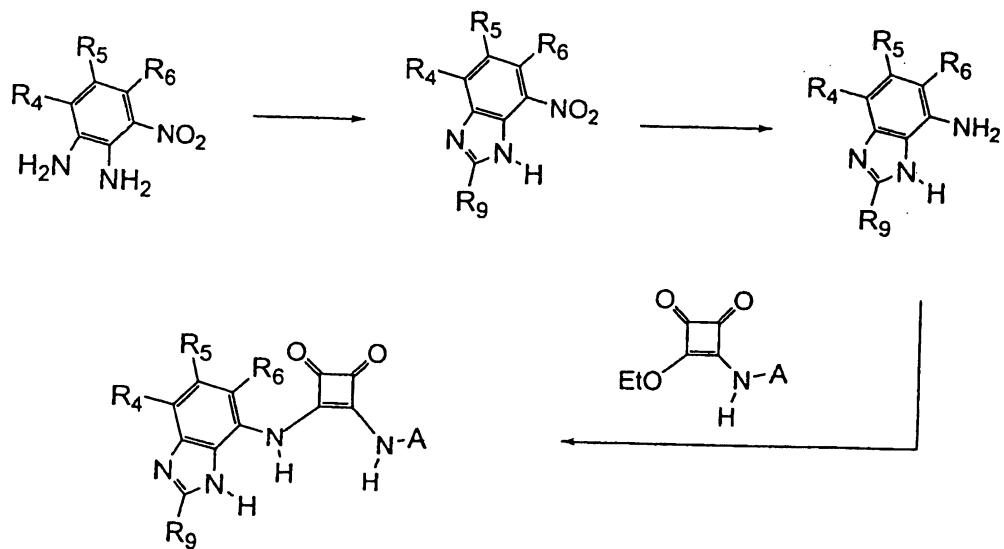
反應圖2

另外，先使反應圖1之胺基苯醯胺與使受二乙基鱗片酸酯縮合，獲得另一種胺乙氧基中間物。使該中間物與胺縮合，獲得所需之化學激活物拮抗劑。

反應圖3



反應圖4



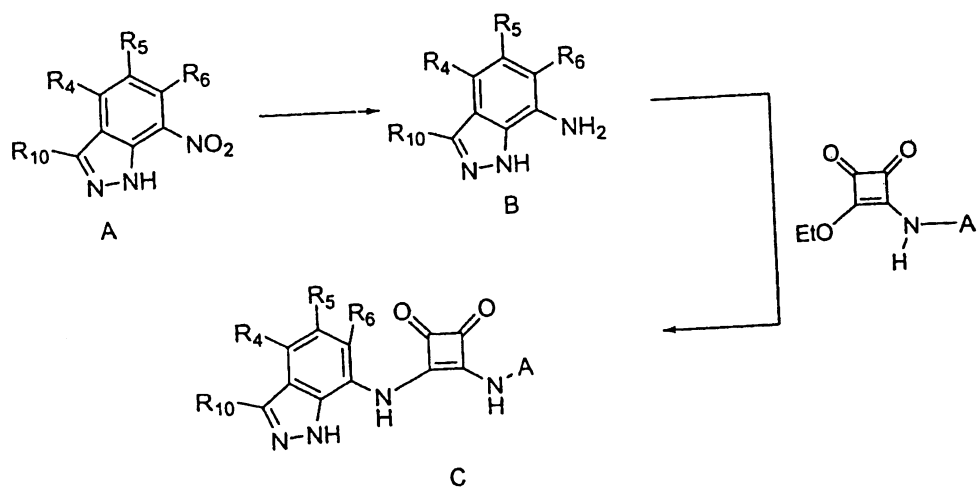
反應圖 3

式(I)之苯并三唑化合物係藉由在乙酸中，60℃下使硝基伸苯基二胺與亞硝酸鈉攪拌製備，獲得硝基苯并三唑中間物(反應圖3)。在鈀觸媒及氫氣中使硝基還原，獲得胺化合物。接著使該中間物與先前製備之胺基乙氧基磷片酸酯縮合(反應圖1)，獲得所需化學激活物拮抗劑。

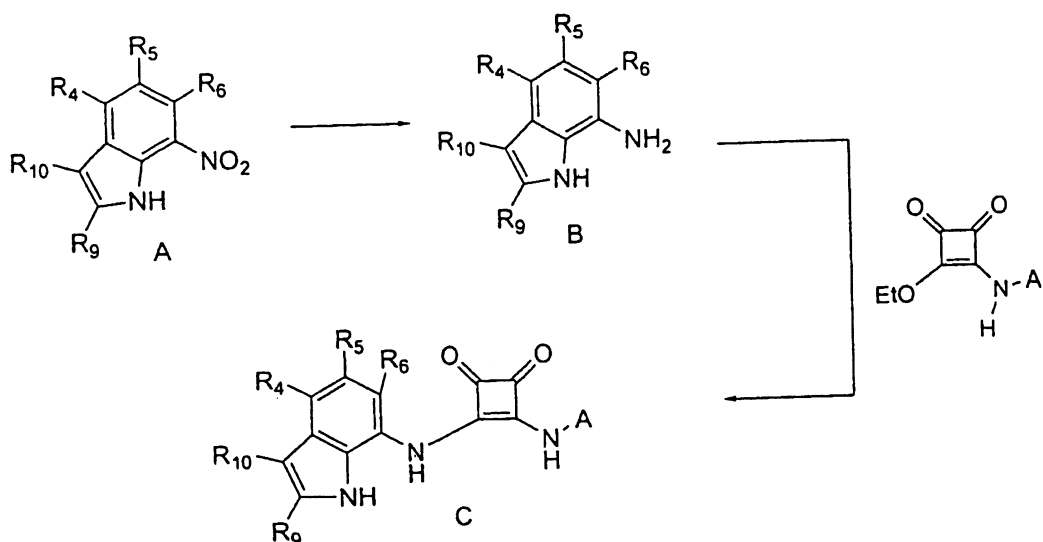
反應圖 4

使硝基伸苯基二胺與醛或活化之酸在回流下縮合(反應圖4)，獲得苯并咪唑中間物，隨後以氫氣及鈀觸媒還原且與先前製備之胺基乙氧基磷片酸酯縮合(反應圖1)，獲得苯并咪唑化學激活物拮抗劑。

反應圖 5



反應圖 6



反應圖 5

式(I)之咪唑結構可依據反應圖 5，藉由使硝基引唑 A (J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 1804-1805)還原製備，獲得胺基引唑 B，接著與先前製備之胺基乙氧基磷片酸酯縮合(反應圖 1)。

反應圖 6

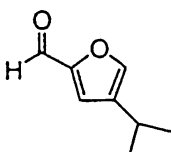
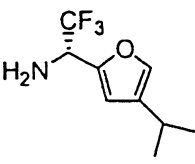
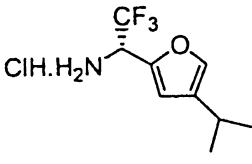
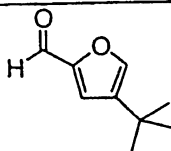
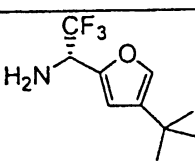
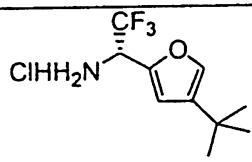
式(I)之吲哚結構可依據反應圖 6，藉由使硝基吲哚 A (J.

Med. Chem. 1995, 38, 1942-1954)還原，獲得胺基吡啶B，接著與先前製備之胺基乙氧基磷片酸酯縮合(反應圖1)。

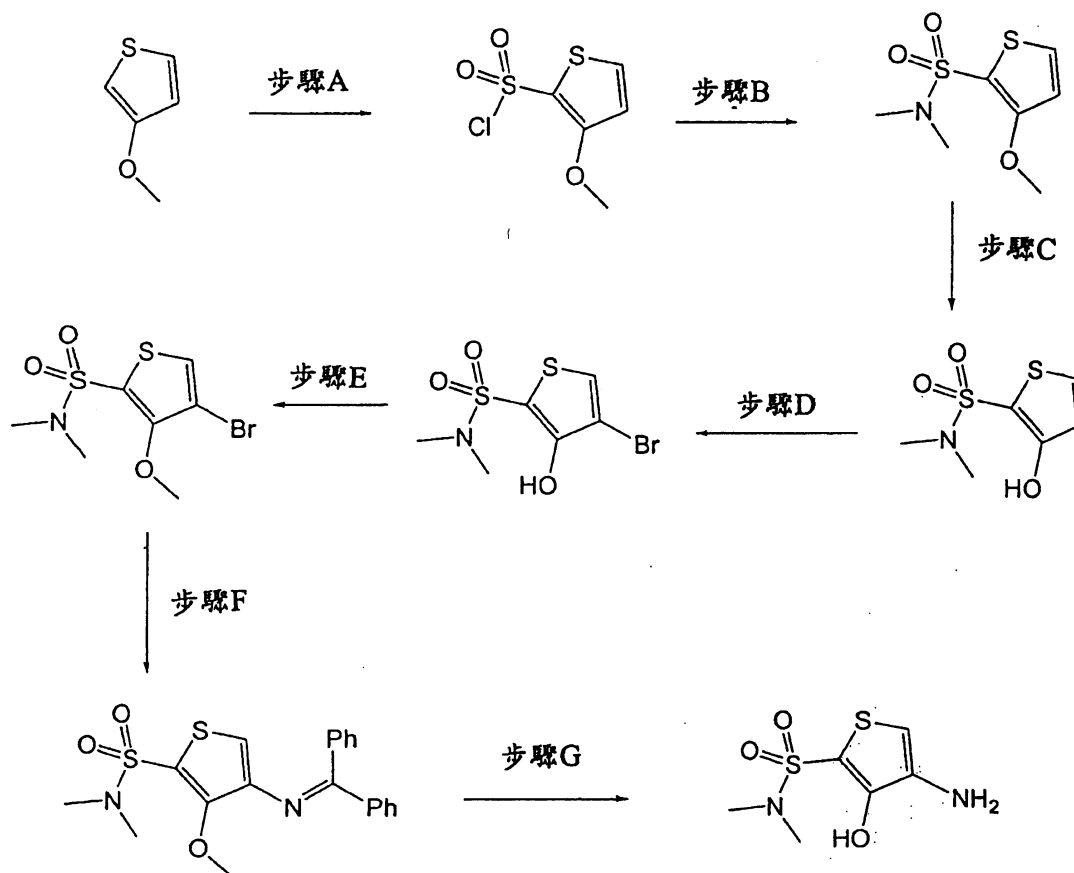
本文之本發明揭示係以下列製備例及實例列舉，其並非用於限制本揭示之範圍。其該機構路徑及類似接構均為熟習本技藝者所了解。

製備例 13.17A-13.17B

遵循 WO 02/083624 中之製備例 13.13 所列程序，但使用製備或市售之醛，製備下表中之光學上純的胺產物。

製備例	醛	胺	產物	產率(%)
13.17A	34.8 			38
13.17B				31

製備例 13.29



步驟 A

在 -78°C 下，於含 3-甲氧基噻吩 (3 克) 之二氯甲烷 (175 毫升) 溶液中滴加氯磺酸 (8.5 毫升)。使混合物在 -78°C 下攪拌 15 分鐘，且在室溫下攪拌 1.5 小時。隨後，將混合物小心地倒入碎冰中，且以二氯甲烷萃取。萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，經 1-in 矽膠墊過濾。真空濃縮濾液，獲得所需化合物 (4.2 克)。

步驟 B

將上述步驟 A 之產物 (4.5 克) 溶於二氯甲烷 (140 毫升) 中，且添加三乙胺 (8.8 毫升)，接著添加含二乙胺之 THF (2M，

21 毫升)。使所得混合物室溫攪拌隔夜。混合物以食鹽水及飽和碳酸氫鹽(水溶液)洗滌，再以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，經 1-in 矽膠墊過濾。真空濃縮濾液，獲得所需化合物(4.4 克)。

步驟 C

將上述步驟 B 之產物(4.3 克)溶於二氯甲烷(125 毫升)中，且於 -78°C 浴中冷卻。添加三溴化硼溶液(二氯甲烷中 1.0M，24.3 毫升)。使混合物攪拌 4 小時，同時使溫度由 -78°C 緩慢增加至 10°C 。添加 H_2O ，使二層分離，且水層以二氯甲烷萃取。合併之有機層及萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，經過濾且真空濃縮，獲得 3.96 克所需之羥基化合物。

步驟 D

將上述步驟 D 之產物(3.96 克)溶於 125 毫升二氯甲烷中，且添加碳酸鉀(6.6 克)，接著添加溴(2 毫升)。混合物於室溫攪拌 5 小時，以 100 毫升 H_2O 終止反應。水性混合物使用 0.5N 氯化氫水溶液調整成 pH 5，且以二氯甲烷萃取。萃取液以 10% Na_2SO_3 水溶液及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水且經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液，獲得 4.2 克所需之溴化合物。

步驟 E

將上述步驟 D 之產物(4.2 克)溶於 100 毫升丙酮中，且添加碳酸鉀(10 克)，接著添加碘甲烷(9 毫升)。使混合物加熱至回流且持續 3.5 小時。冷卻至室溫後，使混合物經矽藻土

墊過濾。真空濃縮濾液獲得深棕色殘留物，以快速管柱層析，使用二氯甲烷-己烷(1:1, v/v)溶離純化，獲得2.7克所需產物。

步驟 F

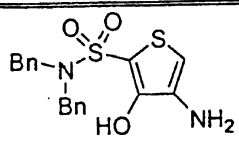
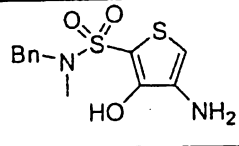
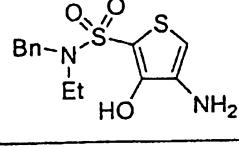
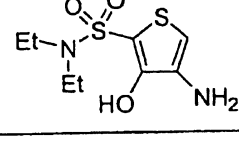
依據製備例 13.19 步驟 D 類似之程序，將步驟 E 之產物 (2.7 克) 轉化成所需之亞胺化合物 (3 克)。

步驟 G

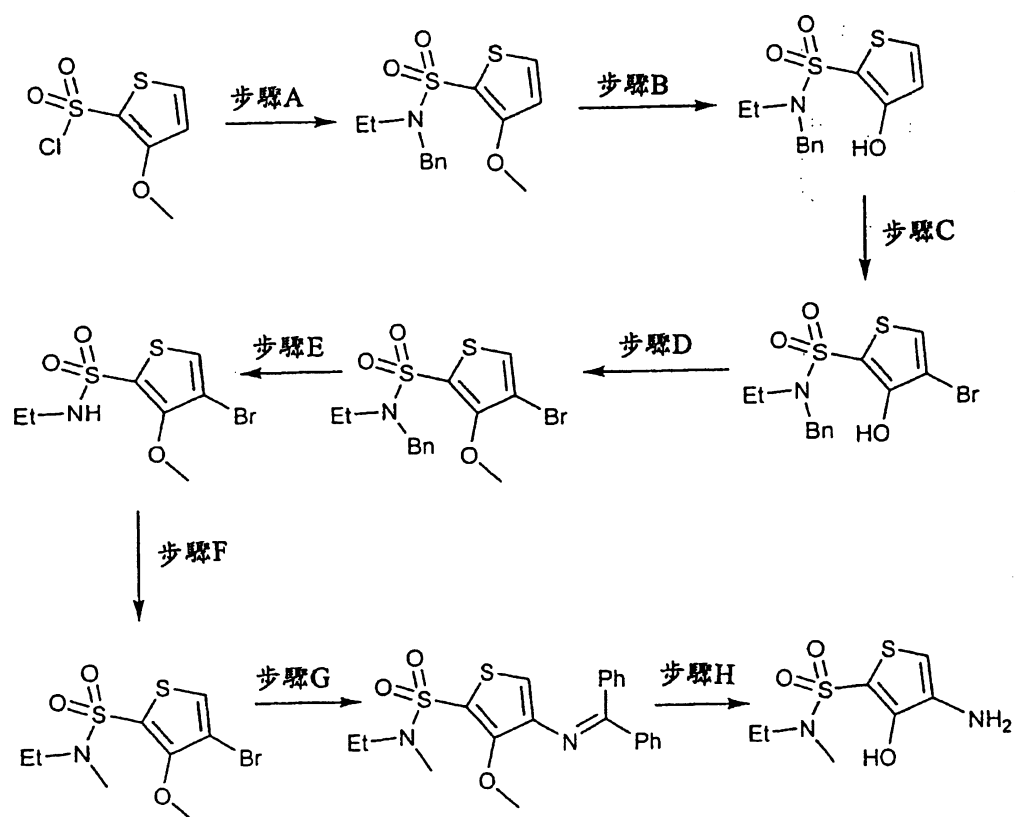
將步驟 F 之亞胺產物 (3 克) 溶於 80 毫升二氯甲烷中，且於 -78°C 浴中冷卻。滴加三溴化硼溶液 (二氯甲烷中 1.0 M, 9.2 毫升)。使混合兀自 -78°C 至 5°C 攪拌 4.25 小時。添加 H₂O (50 毫升)，且使層分離。水層以二氯甲烷萃取。合併有機層及萃取液，以食鹽水洗滌且濃縮成油狀殘留物。將殘留物溶於 80 毫升甲醇中，在室溫下與乙酸鈉 (1.5 克) 及羥基胺鹽酸鹽 (0.95 克) 攪拌 2 小時。將混合物倒入氫氧化鈉 (1.0 M 水溶液, 50 毫升) 及乙醚 (100 毫升) 水性混合物中。使二層分離。水層以乙醚洗滌三次。合併之乙醚萃取液以 H₂O 再萃取一次。合併水層，以二氯甲烷洗滌一次，使用 3.0 M 及 0.5 M 鹽酸水溶液調整至 pH 6，且以二氯甲烷萃取。合併有機萃取液，以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，且真空濃縮，獲得 1.2 克所需之胺化合物。

製備例 13.30-13.32-A

重複實例 13.29 之程序，但使用市售胺，獲得下表中之羥基-胺-噻吩產物。

製備例	胺	產物	產率 MH ⁺
13.30	(Bn) ₂ NH		10% 375.1
13.31	Me(Bn)NH		14% 299.0
13.32	Et(Bn)NH		22%
13.32A	(Et) ₂ NH		25%

製備例 13.33



步驟 A

依據製備例 13.29 步驟 B 之程序，使用乙基苄基胺將 2-氯磺醯基-3-甲氧基-噻吩(4.0 克，18.8 毫莫耳)(製備例 13.29 步驟 A 之產物)轉化成 3-甲氧基-2-乙基苄基磺醯基-噻吩(5.5 克，94%， $MH^+=312.1$)。

步驟 B

依據製備例 13.29 步驟 C 中所示程序，使上述步驟 A 之產物(5.5 克，17.70 毫莫耳)去甲基化。獲得 4.55 克醇產物(87%， $MH^+=298.0$)。

步驟 C

使用製備例 13.29 步驟 D 中所示程序，使上述步驟 B 之產物(4.55 克，15.30 毫莫耳)溴化。獲得 4.85 克(84%)相對應之溴化物。

步驟 D

使用製備例 13.29 步驟 E 之程序，使上述步驟 C 之溴-醇(4.84 克，12.86 毫莫耳)甲基化。獲得 4.82 克(96%)產物。

步驟 E

在室溫下使上述步驟 D 之產物(4.82 克，12.36 毫莫耳)與濃硫酸(5 毫升)攪拌 3 小時。於混合物中添加冰水(30 毫升)，接著添加 CH_2Cl_2 (50 毫升)。使用 1.0 M NaOH 水溶液將水性混合物調整至 pH 6。使層分離，水層以 CH_2Cl_2 (50 毫升 $\times$ 3)萃取。合併之有機層以食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水且濃縮成深棕色油狀物，以 CH_2Cl_2 -己烷(1:1, v/v)溶離快速管柱層析純化。移除溶劑獲得 3.03 克(82%)去苄基化產物($M^+=300.0$ ， $M+2=302.0$)。

步驟 F

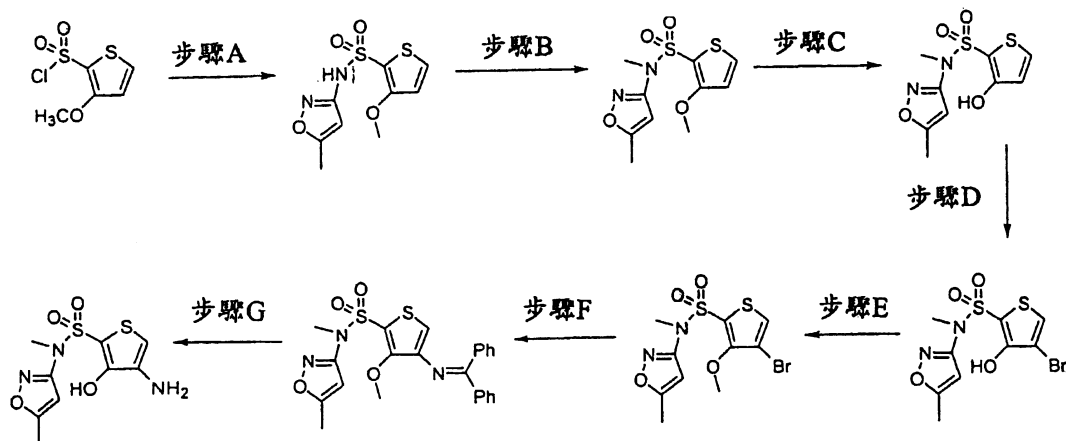
使用製備例 13.29 步驟 E 中所式之程序，使步驟 E 之產物 (1.34 克，4.45 毫莫耳) 甲基化。獲得 1.36 克所需產物 (97%， $M^+=314.1$ ， $M+2=316.0$)。

步驟 G

使用製備例 13.29 步驟 F 中所示程序，使步驟 F 之產物 (1.36 克，4.33 毫莫耳) 轉化成亞胺產物 (1.06 克，55%， $MH^+=415.1$)。

步驟 H

使用製備例 13.29 步驟 G 中所示程序，使步驟 G 之產物 (1.06 克，2.56 毫莫耳) 轉化成所需之羥基-胺基噻吩化合物 (0.26 克，43%)。

製備例 13.34**步驟 A**

將 2-氯磺醯基-3-甲氧基噻吩 (3.8 克，17.87 毫莫耳) (製備例 13.29 步驟 A 之產物) 溶於 100 毫升 CH_2Cl_2 及 20 毫升吡啶中

。添加3-胺基-5-甲基-異呋式(3.5克，35.68毫莫耳)。使混合物在室溫下攪拌20小時，以100毫升 CH_2Cl_2 稀釋且以0.5 N HCl水溶液(50毫升 $\times 2$)、 H_2O (50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌。有機溶液以 Na_2SO_4 脫水，且真空濃縮成棕色油狀物。將該油溶於100毫升 CH_2Cl_2 中，以0.5 M HCl水溶液(30毫升 $\times 3$)及食鹽水再次洗滌。以 Na_2SO_4 脫水後，真空濃縮有機溶液，獲得4.48克黃色固態所需產物(91%， $\text{MH}^+=275.0$)。

步驟B

將上述步驟A之產物(4.48克，16.33毫莫耳)溶於丙酮(100毫升)中，添加碳酸鈉(5.63克，40.80毫莫耳)及碘甲烷(10.1毫升，163.84毫莫耳)。使混合物在室溫攪拌1.5小時，以100毫升己烷及50毫升 CH_2Cl_2 稀釋，且經1-in矽膠墊過濾，以 CH_2Cl_2 洗滌。減壓濃縮濾液，獲得4.23克淡黃色固態所需產物(90%， $\text{MH}^+=289.0$)。

步驟C

在室溫下於含氫化鈉(130毫克，95%，5.4毫莫耳)之8毫升N,N'-二甲基甲醯胺之攪拌懸浮液中滴加乙烷硫醇(0.45毫升，6.0毫莫耳)。5分鐘後，混合物變成透明溶液，且添加於圓底瓶中含上述步驟B產物(0.45克，1.56毫莫耳)之2毫升N,N'-二甲基甲醯胺攪拌溶液中。該瓶以玻璃塞密封，且使混合物於90-95 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱4小時。冷卻至室溫後，將混合物倒入20毫升1.0 M NaOH水溶液中，再以20毫升 H_2O 洗滌。水性混合物以乙醚(30毫升 $\times 2$)洗滌，使用0.5 M HCl

水溶液調整至 pH 5，且以 CH_2Cl_2 (50 毫升 $\times 4$) 萃取。合併之萃取液以食鹽水洗滌，經脫水 (Na_2SO_4) 且濃縮成深黃色溶液。將其溶於 50 毫升乙酸乙酯中，以 H_2O (30 毫升 $\times 2$) 及食鹽水 (30 毫升) 洗滌，以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑獲得 0.422 克醇產物 (99%， $\text{MH}^+ = 275.0$)。

步驟 D

使用製備例 13.29 步驟 D 中所示程序，使上述步驟 C 製備之產物 (0.467 克，1.70 毫莫耳) 溴化，獲得 0.607 克相對應溴化物 (100%)。

步驟 E

使用製備例 13.29 步驟 E 中所示程序，使上述步驟 D 中製備之溴化物 (0.607 克，1.72 毫莫耳) 甲基化，獲得 0.408 克所需產物 (65%， $\text{M}^+ = 367$ ， $\text{M} + 2 = 369.1$)。

步驟 F

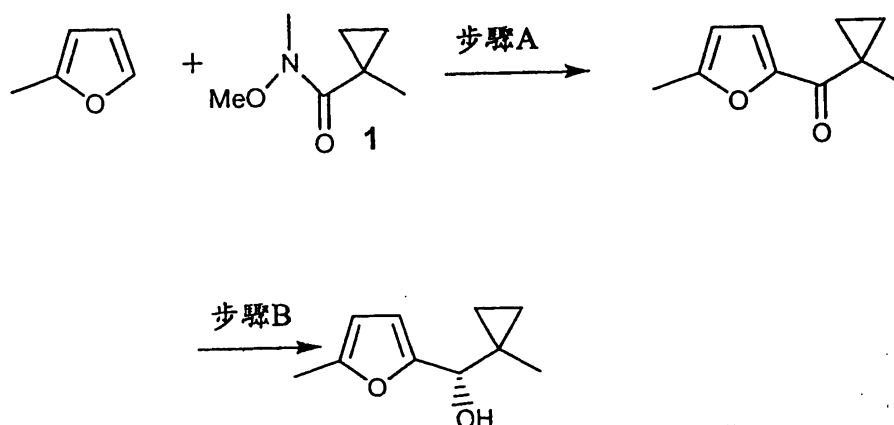
使用製備例 13.29 步驟 F 中所示程序，將上述步驟 F 之產物 (0.405 克，1.103 毫莫耳) 轉化成亞胺化合物 (0.29 克，56%)。

步驟 G

使用上述步驟 C 所示程序使上述步驟 F 製備之亞胺產物 (0.29 克，0.61 毫莫耳) 去甲基化，獲得深黃色相對應醇，將其溶於 5 毫升甲醇中，且添加乙酸鈉 (0.12 克，1.46 毫莫耳) 及羥基胺鹽酸鹽 (0.075 克，1.08 毫莫耳)。所得混合物於室溫下攪拌 3 小時，且倒入 10 毫升 1.0 M NaOH 水溶液中，使用 30 毫升 H_2O 洗滌且與水層合併。水性混合物以乙醚 (40

毫升×3)洗滌，使用 1.0 M HCl水溶液調整至 pH 6，且以乙酸乙酯(40毫升×3)萃取。有機萃取液以 H₂O (20毫升×2)、食鹽水(20毫升)洗滌，以 Na₂SO₄脫水，且真空濃縮，獲得 0.112克所需羥基-胺基噻吩磺醯胺(64%，MH⁺=290)。

製備例 13.35



步驟 A

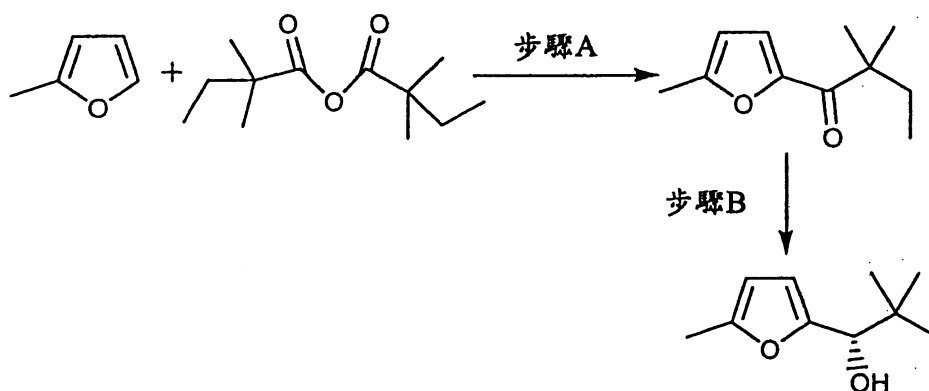
在 -78℃ 下，於含 2-甲基呋喃(1.72克)之乙醚溶液中添加 BuLi (8.38毫升)，且在室溫下攪拌半小時。反應混合物在冷卻至 -78℃，且以環丙基醯胺 1 終止反應，在 -78℃ 下攪拌二小時，且緩慢升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌三小時，且添加飽和氯化銨溶液終止反應。將混合物置於分離漏斗中，以水、食鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水。經過濾且移除溶劑，獲得粗酮，使用管柱層析純化，獲得 3.0克淡黃色油狀酮(87%)。

步驟 B

在 0℃ 下於含酮(1.0克)之 THF (5.0毫升)溶液中滴加 R-甲基氧氮硼雜環六烷(1.2毫升，甲苯中 1M)，接著添加與二

甲基亞楓錯合之硼烷溶液(1.85毫升，THF中2M)。反應混合物於0℃攪拌30分鐘，接著於室溫下攪拌1小時。將反應混合物冷卻至0℃且小心添加MeOH。使混合物攪拌20分鐘，且減壓濃縮。殘留物以乙醚萃取，以水、1M HCl (10毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液(10.0毫升)、水及食鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水，經過濾且移除溶劑，獲得0.91克(91%)黃色油狀純的醇。

製備例 13.36



步驟 A

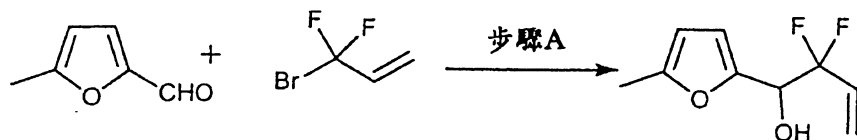
使2-甲基呋喃(1.0克)及酸酐(2.6克)之等莫耳混合物與SnCl₄ (0.05毫升)混合，且在100℃下加熱3小時。反應混合物冷卻後，加水(10毫升)，接著添加飽和碳酸鈉溶液，直到變成鹼為止。反應混合物以乙醚萃取數次，且合併之乙醚層以水、食鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水。經過濾且移除溶劑，獲得粗酮，使用矽膠層析純化，獲得0.9克(43%)黃色油狀酮。

步驟 B

依據製備例 13.35 步驟 B 中所示類似程序製備步驟 B 之

醇。

製備例 13.37



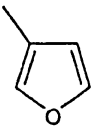
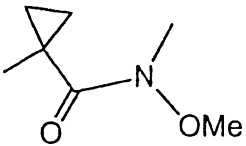
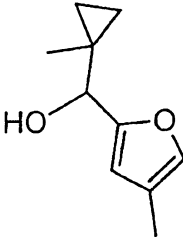
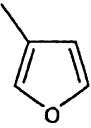
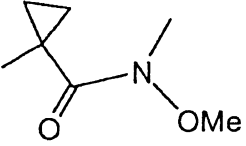
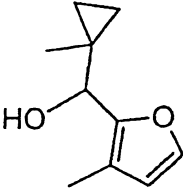
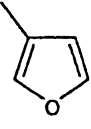
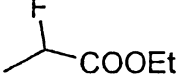
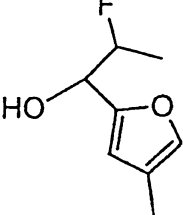
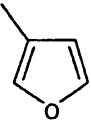
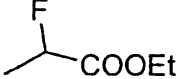
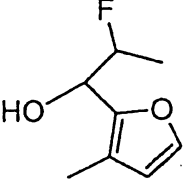
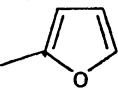
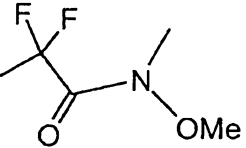
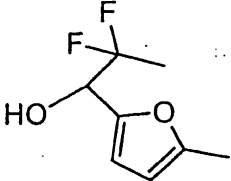
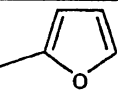
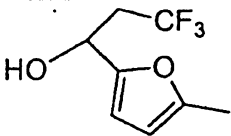
步驟 A

於含 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0 克) 及 3-溴-3,3-二氟丙烯 (2.24 克) 之 DMF (30 毫升) 溶液中添加鈰粉 (1.66 克) 及碘化鋰 (50.0 克)。反應混合物攪拌隔夜，以水稀釋且以乙醚萃取。乙醚層以水、食鹽水洗滌，以矽膠層析純化，獲得 2.8 克 (92%) 純的醇。

製備例 13.38-13.45

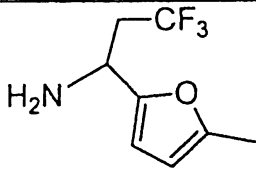
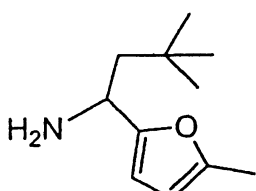
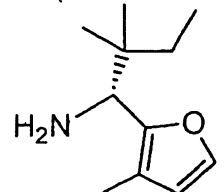
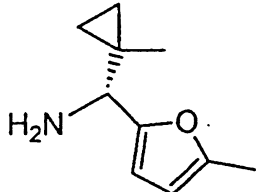
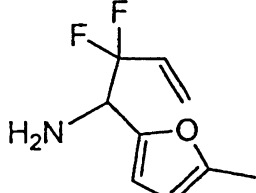
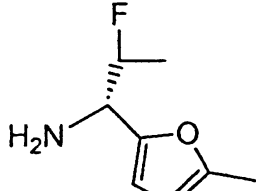
依據製備例 13.25 及 13.35 中所示類似程序，且使用所示之呋喃及親電子基，製備下表中所示之醇。

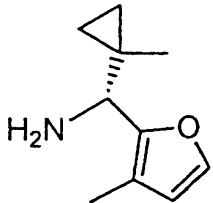
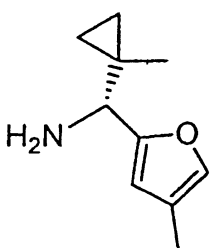
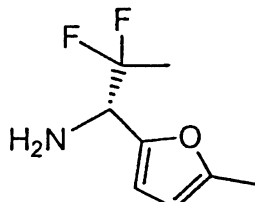
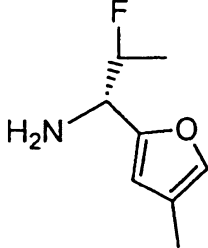
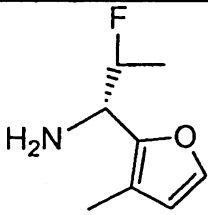
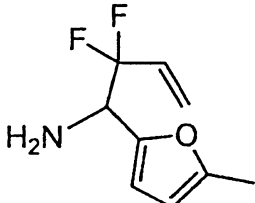
製備例	呋喃	親電子基	醇	產率
13.38				86%
13.39				69%

13.40				84%
13.41				82%
13.42				60%
13.43				65%
13.44				82%
13.45				89%

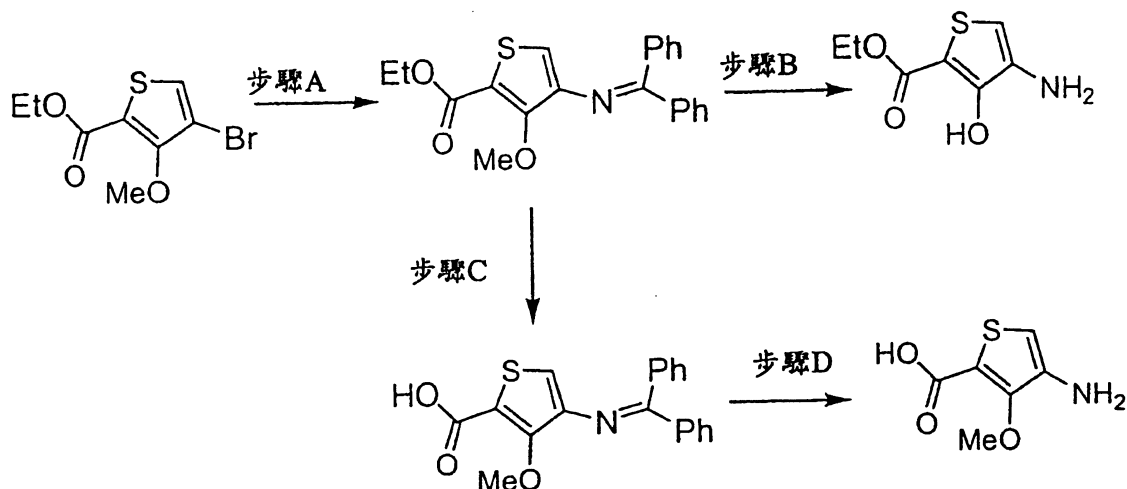
製備例 13.50-13.61

依據 WO 02/083624，製備例 13.25 中所示類似程序，且使用所示之醇，製備下表中所示之胺。

製備例	醇	胺	產率
13.50	13.45		28%
13.51	13.38		58%
13.52	13.36		69%
13.53	13.35		81%
13.54	13.37		82%
13.55	13.39		45%

13.56	13.41		57%
13.57	13.40		58%
13.58	13.44		54%
13.59	13.42		53%
13.60	13.43		50%
13.61	13.37		82%

製備例 13.70



步驟 A

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 A 中所示程序，由已知之溴酯 (1.0 克) 製備黃色固態亞胺，產量 1.1 克 (79%)。

步驟 B

依據製備例 13.19 中所示程序使步驟 A 產物 (0.6 克) 反應，獲得 0.19 克 (64%) 胺產物。

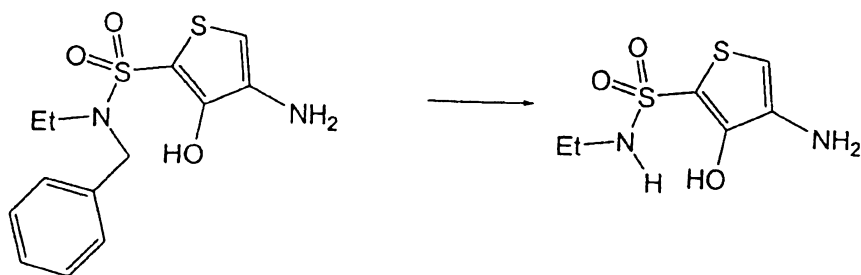
步驟 C

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 中所示程序，使步驟 B 之產物 (1.0 克) 反應，獲得 0.9 克 (94%) 黃色固態酸。

步驟 D

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 中所示程序，使步驟 C 之產物 (0.35 克) 反應，獲得 0.167 克 (93%) 黃色固態胺基酸。

製備例 13.71



依據製備例 13.33 步驟 E 中所示類似程序，但使用 WO 02/083624 製備例 13.32 之產物，獲得標題化合物 (121 毫克，產率 69%， $MH^+=223.0$)。

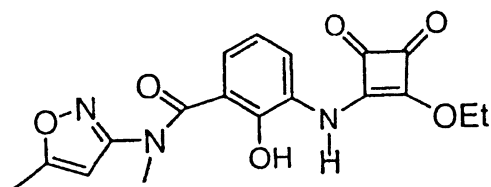
製備例 23.15A-23.15E

依據 WO 02/083624 製備例 19.2 中所示之程序，但使用下表中所示製備例之胺，製備相對應之環丁烯二酮中間物。

製備例	製備例之胺	產物	1. 產率 2. MH^+
23.15F	13.32A		1. 68% 2. 375.1

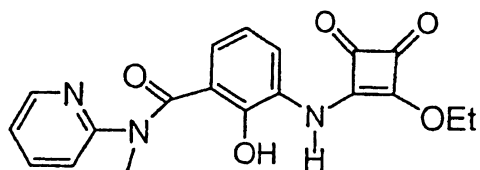
製備例 24

依據 WO 02/083624 製備例 13.23 (但步驟 A 中使用 5-溴-6-甲氧基苯甲酸取代) 及 WO 02/083624 製備例 23.14 中所示之程序，製備相對應之環丁烯二酮中間物。



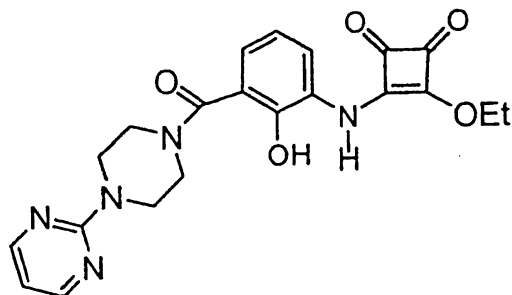
製備例 25

依據 WO 02/083624 製備例 13.24 (但使用 2-氨基吡啶取代) 及 WO 02/083624 製備例 23.14 中所示之程序，製備相對應之環丁烯二酮中間物。



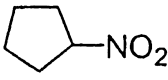
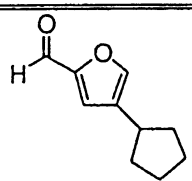
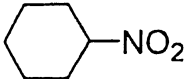
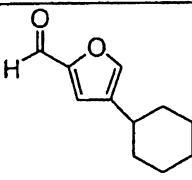
製備例 26

依據 WO 02/083624 製備例 23.14 (但取代 WO 02/083624 製備例 135 之標題化合物)，製備相對應之環丁烯二酮中間物。

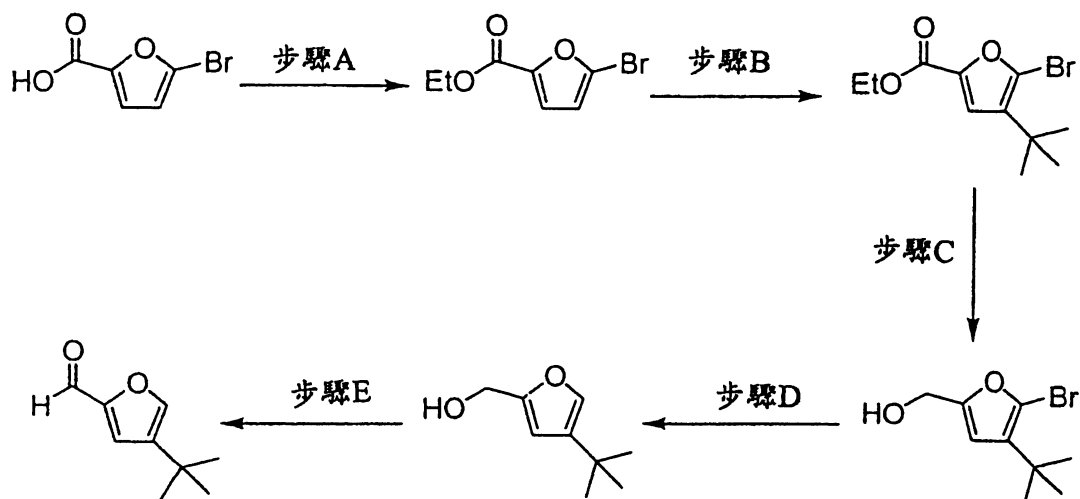


製備例 34.15-34.16

依據 WO 02/083624 中之製備例 34.8 中所示之程序，但使用下表中所示之硝基烷，製備醛。

製備例	硝基烷	醛	產率 (%)
34.15			17
34.16			21

製備例 34.17



步驟 A

在室溫下於含 5-溴-2-糠酸 (15.0 克，78.54 毫莫耳) 之 225 毫升 CH₂Cl₂ 攪拌懸浮液中添加草醯氯，接著添加催化量之

N,N'-二甲基甲醯胺。1小時候，添加乙醇(20毫升)，接著添加三乙胺(22毫升)。反應持續15小時。減壓濃縮混合物成殘留物，以過量之己烷及己烷-CH₂Cl₂ (3:1, v/v)萃取。萃取液經過濾，濾液經濃縮成黃色油狀物，以高度真空乾燥，獲得17.2克(93%)所需之酯。

步驟B

使用J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 473-478 (該揭示在此提出供參考)文獻之程序，將上述步驟A之酯產物(17.2克，73.18毫莫耳)轉化成2-乙基-4-第三丁基-5-溴糠酸酯(7.9克，37%)。

步驟C

使用WO 02/083624製備例34.8步驟C中所示之程序，將上述步驟B製備之酯產物(7.9克，27.13毫莫耳)還原成醇(6.32克)。

步驟D

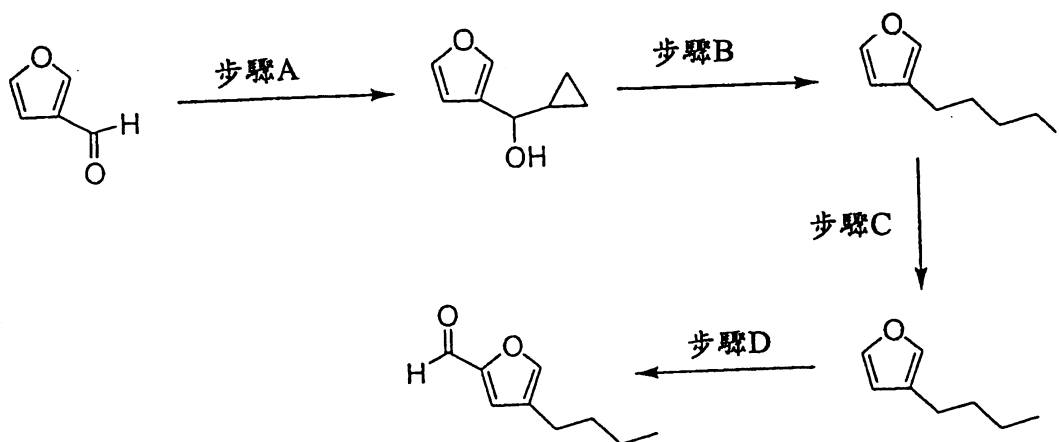
將上述步驟C之產物(6.32克)溶於140毫升THF中，且於-78℃浴中冷卻。沿著瓶之側壁滴加含2.5 M正-丁基鋰之己烷溶液(22毫升，55.0毫莫耳)。15分鐘後，添加H₂O (~70毫升)。移開冷卻浴，混合物再攪拌1小時。添加食鹽水(50毫升)及CH₂Cl₂ (300毫升)，使二層分離，水層以CH₂Cl₂ (100毫升)萃取，合併之有機層以Na₂SO₄脫水。蒸發溶劑獲得5.33克(粗)紅棕色油狀脫溴產物。

步驟E

使用WO 02/083624製備例34.8步驟D中所示程序，使上

述步驟D中製備之醇產物(5.33克)氧化成相對應之醛(3.06克，三步驟共74%)。

製備例 34.18



步驟 A

在 -78°C 下，於含環丙基溴(4.0毫升，50毫莫耳)之120毫升乙醚攪拌溶液中滴加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷溶液(44.5毫升，75.7毫莫耳)。10分鐘後，移開冷卻浴，繼續攪拌1.5小時。混合物於 -78°C 浴中再度冷卻，且添加3-糠醛(3.5毫升，41.9毫莫耳)。反應持續1小時，且以飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應。水性混合物以 CH_2Cl_2 (100毫升x3)萃取。有機萃取液以食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經過濾且真空濃縮，獲得5.3克(91%)黃色油狀醇產物。

步驟 B

將氯三甲基矽烷(27.2毫升，214.2毫莫耳)滴加於含碘化鈉(32克，213.5毫莫耳)之100毫升乙晴劇烈攪拌溶液中。5分鐘後，滴加含上述步驟A製備之醇(4.93克，35.68毫莫耳)之100毫升乙晴溶液。持續攪拌5分鐘，添加 H_2O (100

毫升)，且使層分離，水層以乙醚(100毫升x2)萃取。合併有機層，以10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液及食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑獲得深棕色油狀物，經5-in矽膠管柱，以 CH_2Cl_2 -己烷(1:3.5, v/v)溶離過濾。移除溶劑獲得4.22克(47%)淡黃色油狀碘產物。

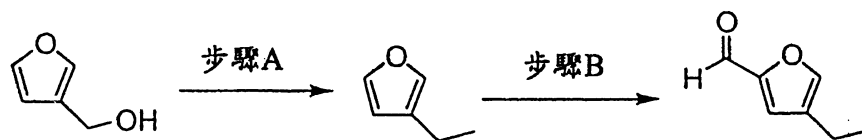
步驟 C

將上述步驟B製備之碘產物(2.2克，8.8毫莫耳)溶於60毫升乙醚中，且於 -78°C 浴中攪拌。滴加含1.7 M第三丁基鋰之戊烷(10.4毫升，17.7毫莫耳)。20分鐘後，移開冷卻浴。反應持續2.5小時，且以 H_2O (20毫升)終止反應。水性混合物攪拌隔夜且分離。水層以乙醚(30毫升)萃取。合併之有機層以食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，經矽藻土墊過濾。移除溶劑獲得1.10克(100%)紅黃色3-丁基呋喃。

步驟 D

將上述步驟C中製備之3-丁基呋喃(1.1克，8.8毫莫耳)溶於60毫升乙醚中，且在 -78°C 浴中攪拌。沿著瓶之側壁滴加含1.7 M正-丁基鋰之戊烷溶液(6.0毫升，10.2毫莫耳)。反應混合物自 -78°C 至 0°C 攪拌3小時，且在室溫下持續攪拌1小時。添加N,N'-二甲基甲醯胺溶液(1.1毫升，14.23毫莫耳)。反應持續隔夜，且以飽和 NH_4Cl 水溶液終止反應。使二層分離，水層以 CH_2Cl_2 (30毫升x2)萃取。合併之有機層以食鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水，且濃縮成油狀物，其以製備用TLC (CH_2Cl_2 -己烷=1:1.5, v/v)純化，獲得0.48克(36%)醛(受部分3-丁基-2-甲醛污染)。

製備例 34.19



步驟 A

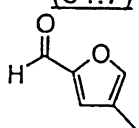
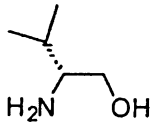
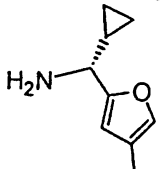
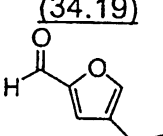
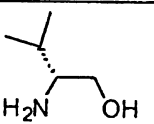
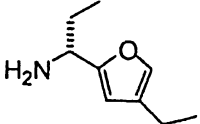
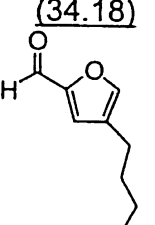
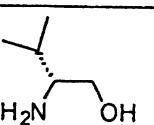
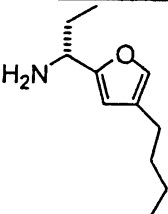
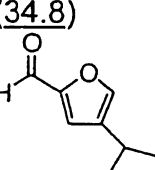
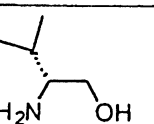
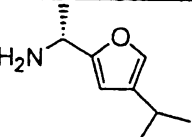
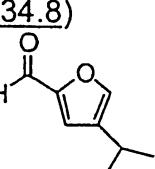
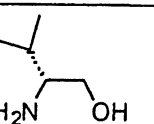
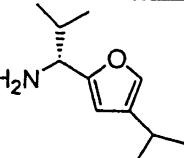
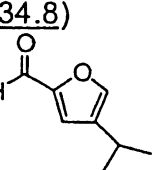
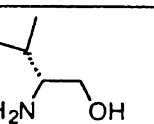
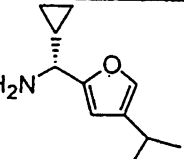
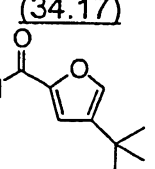
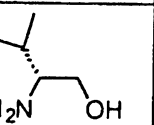
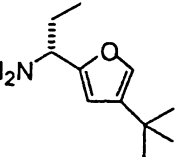
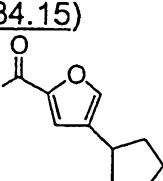
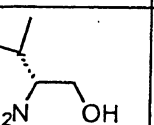
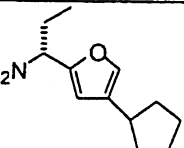
依據 J. Org. Chem., 1983, 48, 1106-1107 (該揭示在此提出供參考) 文獻之程序，自 3-羥基甲基呋喃製備 3-乙基呋喃。

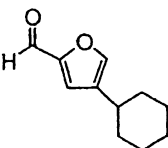
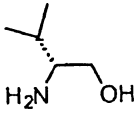
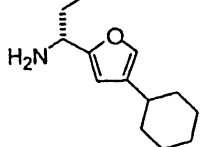
步驟 B

使用 WO 02/083624 製備例 34.18 步驟 D 中所示程序，將上述步驟 A 製備之 3-乙基呋喃轉化成 4-乙基-2-甲醛。

製備例 65-75.10J

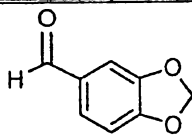
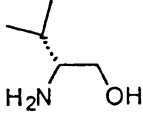
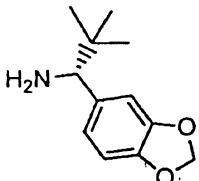
遵循 WO 02/083624 製備例 64 中所示之程序，但使用下表中之醛、胺基醇、及有機鋰試劑(依據 WO 02/083624 中所示之製備例製備)，製備下表中所示之光學上純的胺產物。

製備例	醛	胺基醇	有機鋰	產物	1.產率(%) 2. MH^+
75.10 A	(34.7) 				1. 61 2. 135 [M-NH ₂] ⁺
75.10 B	(34.19) 		EtLi		1. 24 2. 154
75.10 C	(34.18) 		EtLi		1. 32 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10 D	(34.8) 		MeLi		1. 47 2. 137 [M-NH ₂] ⁺
75.10 E	(34.8) 		iPrLi		1. 30 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10 F	(34.8) 				1. 67 2. 163.0 [M-NH ₂] ⁺
75.10 G	(34.17) 		EtLi		1. 24 2. 165 [M-NH ₂] ⁺
75.10 H	(34.15) 		EtLi		1. 70 2. 194

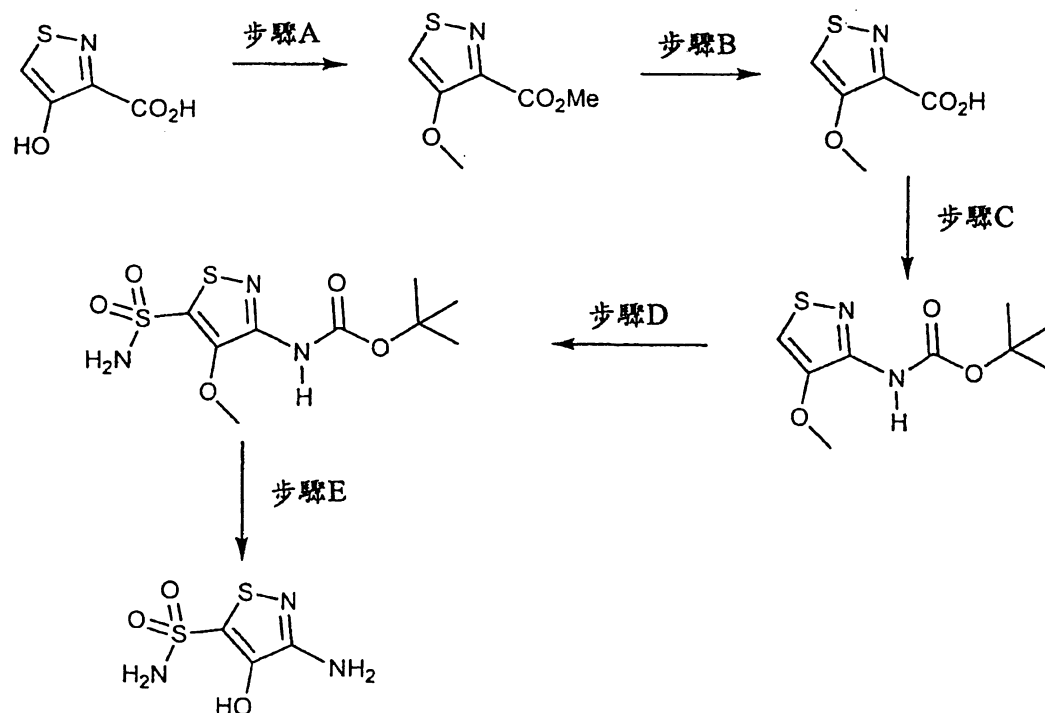
75.10 J	(34.16) 		EtLi		1. 54 2. 208
------------	--	---	------	--	-----------------

製備例 75.11-75.59

依據 WO 02/083624 製備例 64 中所示之程序，但使用下表中之市售醛、胺基醇、及有機鋰試劑，且在粗產物中帶有胺，製備下表中光學上純的胺產物。

製備例	醛	胺基醇	有機鋰	產物	產率 (%)
75.60			t-BuLi		60

製備例 500.7



步驟 A

使用 WO 02/083624 製備例 13.3 步驟 B 中類似之程序，但使用 Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(9), 1996, 1043 (該揭示在此提出供參考) 之羧基酸，獲得所需之甲氧基化合物。

步驟 B

使用 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 B 中類似之程序，但使用上述步驟 A 之產物，獲得所需產物。

步驟 C

使用 Synth. Commun. 1980, 10, p.107 (該揭示在此提出供參考) 類似之程序，但使用上述步驟 B 之產物，製備所需化合物。

步驟 D

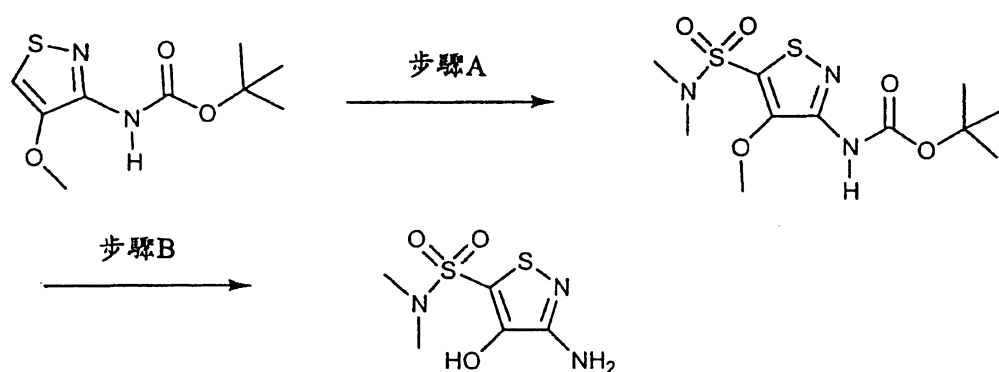
使用合成，1986, 1031 (該揭示在此提出供參考) 類似之

程序，但使用上述步驟C之產物，製備所需磺醯胺化合物。

步驟E

使用 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟E中類似之程序，但使用上述步驟D之產物，製備所需化合物。

製備例 500.8



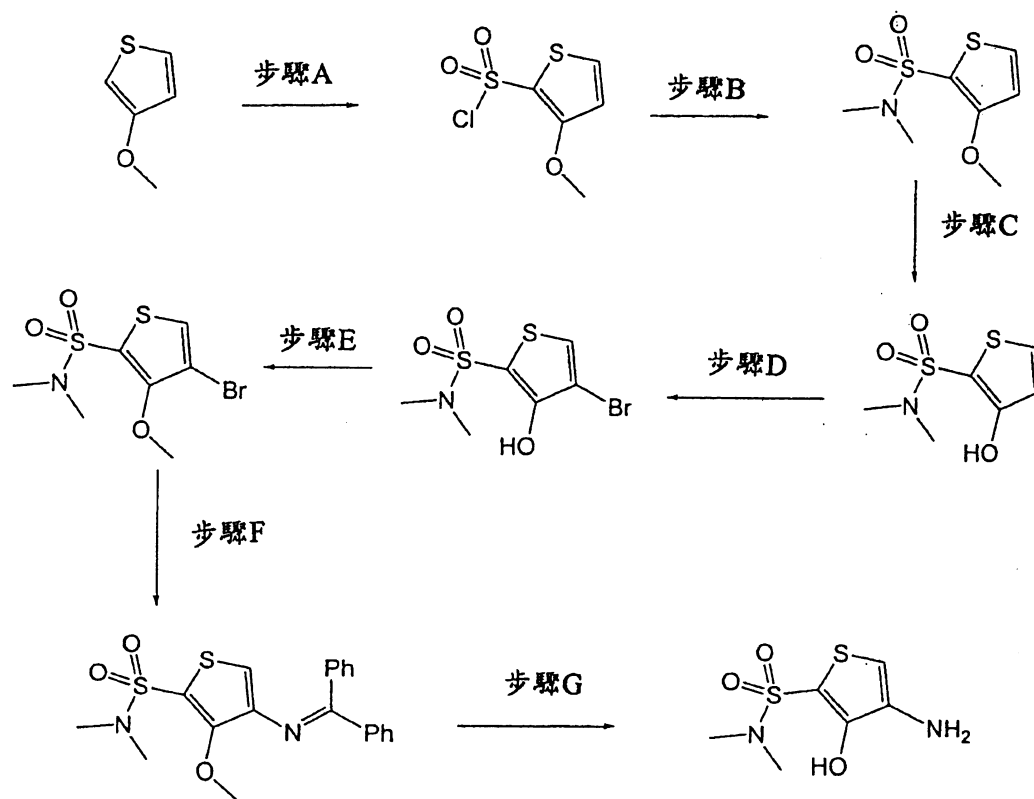
步驟A

以含 BuLi (2.2 當量) 之 THF 處理 WO 02/083624 實例 1125 步驟C之產物，接著以 N,N-二甲基胺磺醯氯 (1.1 當量) 終止反應，接著獲得標題化合物。

步驟B

依據製備例 500.7 步驟E，使用上述步驟A之產物製備標題化合物。

製備例 500.9



步驟 A

在 -78°C 下，於含 3-甲氧基噻吩 (3 克) 之二氯甲烷 (175 毫升) 溶液中滴加氯磺酸 (8.5 毫升)。使混合物在 -78°C 下攪拌 15 分鐘，且在室溫下攪拌 1.5 小時。隨後，將混合物小心地倒入碎冰中，且以二氯甲烷萃取。萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，經 1-in 矽膠墊過濾。真空濃縮濾液，獲得所需化合物 (4.2 克)。

步驟 B

將上述步驟 A 之產物 (4.5 克) 溶於二氯甲烷 (140 毫升) 中，且添加三乙胺 (8.8 毫升)，接著添加含二乙胺之 THF (2M, 21 毫升)。使所得混合物室溫攪拌隔夜。混合物以食鹽水

及飽和碳酸氫鹽(水溶液)洗滌，再以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，經1-in矽膠墊過濾。真空濃縮濾液，獲得所需化合物(4.4克)。

步驟 C

將上述步驟B之產物(4.3克)溶於二氯甲烷(125毫升)中，且於-78℃浴中冷卻。添加三溴化硼溶液(二氯甲烷中1.0 M，24.3毫升)。使混合物攪拌4小時，同時使溫度由-78℃緩慢增加至10℃。添加H₂O，使二層分離，且水層以二氯甲烷萃取。合併之有機層及萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，經過濾且真空濃縮，獲得3.96克所需之羥基化合物。

步驟 D

將上述步驟C之產物(3.96克)溶於125毫升二氯甲烷中，且添加碳酸鉀(6.6克)，接著添加溴(2毫升)。混合物於室溫攪拌5小時，以100毫升H₂O終止反應。水性混合物使用0.5N氯化氫水溶液調整成pH 5，且以二氯甲烷萃取。萃取液以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水且經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液，獲得4.2克所需之溴化合物。

步驟 E

將上述步驟D之產物(4.2克)溶於100毫升丙酮中，且添加碳酸鉀(10克)，接著添加碘甲烷(9毫升)。使混合物加熱至回流且持續3.5小時。冷卻至室溫後，使混合物經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液獲得深棕色殘留物，以快速管柱層析，使用二氯甲烷-己烷(1：1，v/v)溶離純化，獲得2.7克

所需產物。

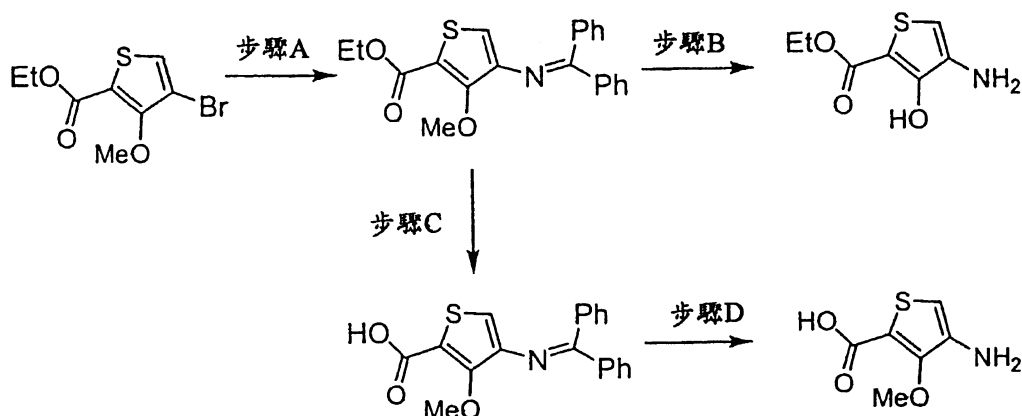
步驟 F

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 D 類似之程序，將步驟 E 之產物 (2.7 克) 轉化成所需之亞胺化合物 (3 克)。

步驟 G

將步驟 F 之亞胺產物 (3 克) 溶於 80 毫升二氯甲烷中，且於 -78°C 浴中冷卻。滴加三溴化硼溶液 (二氯甲烷中 1.0 M，9.2 毫升)。使混合物自 -78°C 至 5°C 攪拌 4.25 小時。添加 H₂O (50 毫升)，且使層分離。水層以二氯甲烷萃取。合併有機層及萃取液，以食鹽水洗滌且濃縮成油狀殘留物。將殘留物溶於 80 毫升甲醇中，在室溫下與乙酸鈉 (1.5 克) 及羥基胺鹽酸鹽 (0.95 克) 攪拌 2 小時。將混合物倒入氫氧化鈉 (1.0 M 水溶液，50 毫升) 及乙醚 (100 毫升) 水性混合物中。使二層分離。水層以乙醚洗滌三次。合併之乙醚萃取液以 H₂O 再萃取一次。合併水層，以二氯甲烷洗滌一次，使用 3.0 M 及 0.5 M 鹽酸水溶液調整至 pH 6，且以二氯甲烷萃取。合併有機萃取液，以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，且真空濃縮，獲得 1.2 克所需之胺化合物。

製備例 600



步驟 A

重複 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 D 中所示程序，由已知之溴酯 (1.0 克) 製備黃色固態亞胺，產量 1.1 克 (79%)。

步驟 B

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 E 中所示程序，使步驟 A 產物 (0.6 克) 反應，獲得 0.19 克 (64%) 胺產物。

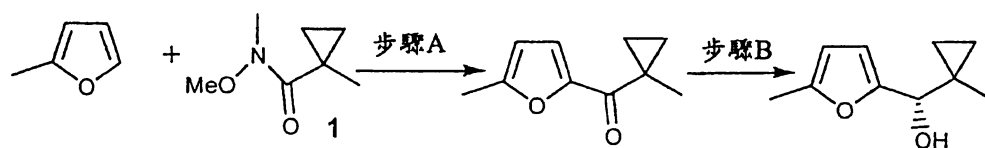
步驟 C

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 B 中所示程序，使步驟 B 之產物 (1.0 克) 反應，獲得 0.9 克 (94%) 黃色固態酸。

步驟 D

依據 WO 02/083624 製備例 13.19 步驟 E 中所示程序，使步驟 C 之產物 (0.35 克) 反應，獲得 0.167 克 (93%) 黃色固態胺基酸。

製備例 601



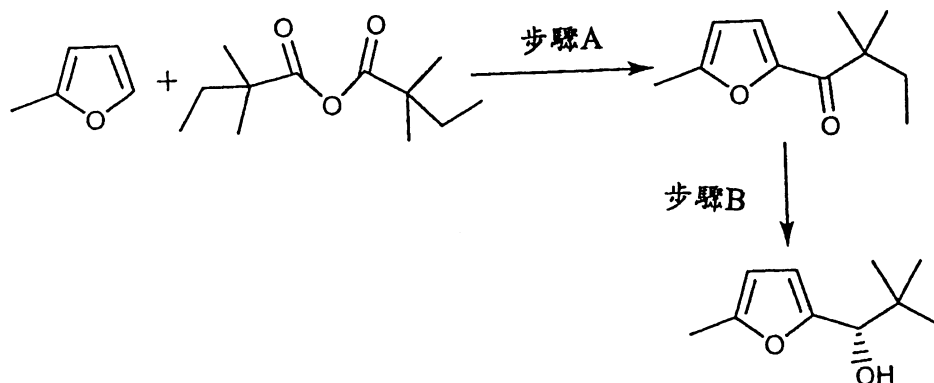
步驟 A

在 -78°C 下，於含 2-甲基呋喃 (1.72 克) 之乙醚溶液中添加 BuLi (8.38 克)，且在室溫下攪拌半小時。反應混合物在冷卻至 -78°C ，且以環丙基醯胺 1 終止反應，在 -78°C 下攪拌二小時，且緩慢升溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌三小時，且添加飽和氯化銨溶液終止反應。將混合物置於分離漏斗中，以水、食鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水。經過濾且移除溶劑，獲得粗酮，使用管柱層析純化，獲得 3.0 克 (87%) 淡黃色油狀酮。

步驟 B

在 0°C 下於含酮 (1.0 克) 之 THF (5.0 毫升) 溶液中滴加 R-甲基氧氮硼雜環六烷 (1.2 毫升，甲苯中 1M)，接著添加與二甲基亞楓錯合之硼烷溶液 (1.85 毫升，THF 中 2M)。反應混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘，接著於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 0°C 且小心添加 MeOH。使混合物攪拌 20 分鐘，且減壓濃縮。殘留物以乙醚萃取，以水、1M HCl (10 毫升)、飽和碳酸氫鈉溶液 (10.0 毫升)、水及食鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水，經過濾且移除溶劑，獲得 0.91 克 (91%) 黃色油狀純的醇。

製備例 602



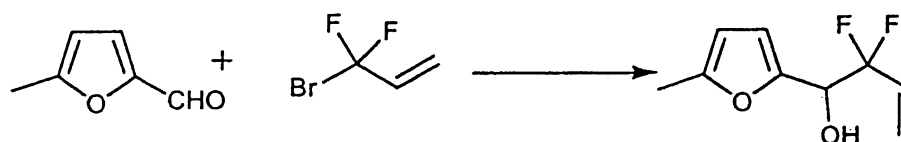
步驟 A

使 2-甲基呋喃 (1.0 克) 及 碳酸酐 (2.6 克) 之等莫耳混合物與 SnCl_4 (0.05 毫升) 混合，且在 100°C 下加熱 3 小時。反應混合物冷卻後，加水 (10 毫升)，接著添加飽和碳酸鈉溶液，直到變成鹼為止。反應混合物以乙醚萃取數次，且合併之乙醚層以水、食鹽水洗滌，且以無水硫酸鈉脫水。經過濾且移除溶劑，獲得粗酮，使用矽膠層析純化，獲得 0.9 克 (43%) 黃色油狀酮。

步驟 B

依據製備例 601 所示類似程序製備標題之醇。

製備例 603

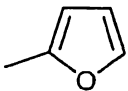
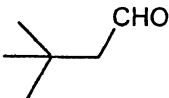
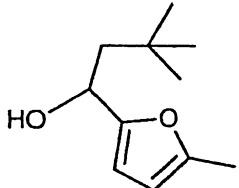
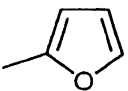
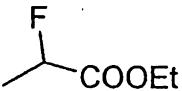
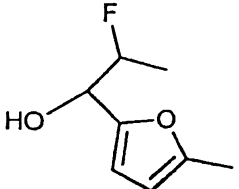
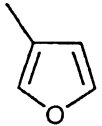
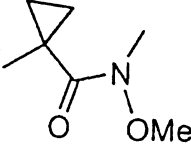
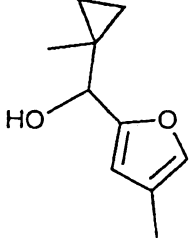
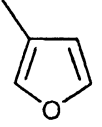
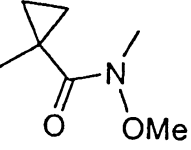
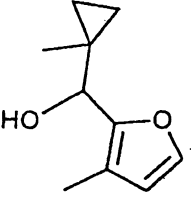
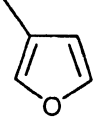
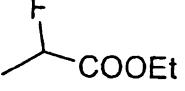
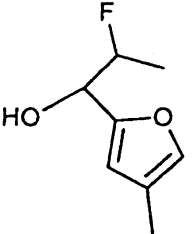
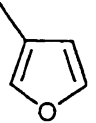
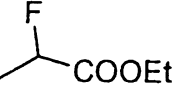
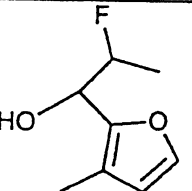
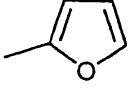
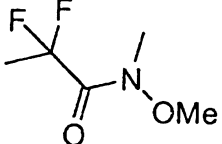
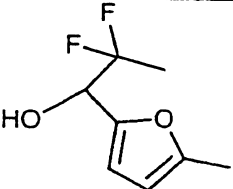
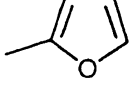
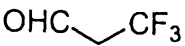
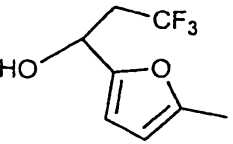


於含 5-甲基呋喃-2-醛 (1.0 克) 及 3-溴-3,3-二氟丙烯 (2.24 克) 之 DMF (30 毫升) 溶液中添加鈰粉 (1.66 克) 及碘化鋰 (50.0 克)。反應混合物攪拌隔夜，以水稀釋且以乙醚萃取。乙醚層以水、食鹽水洗滌，以矽膠層析純化，獲得 2.8 克

(92%)純的醇。

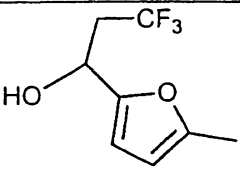
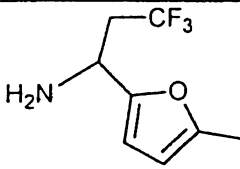
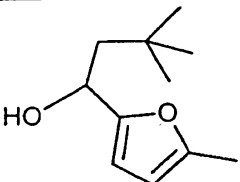
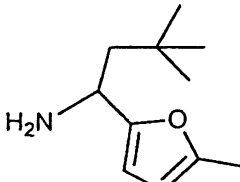
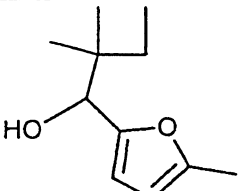
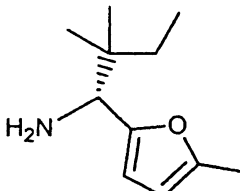
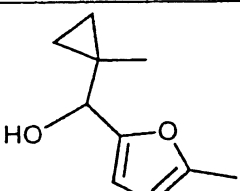
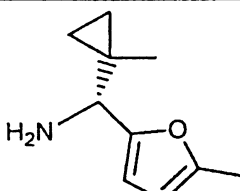
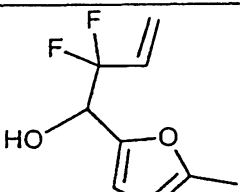
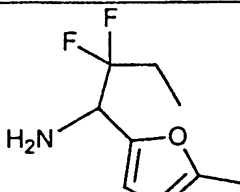
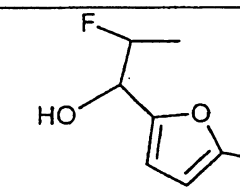
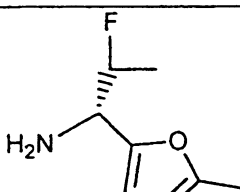
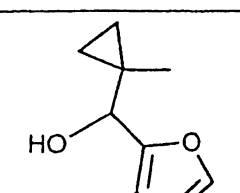
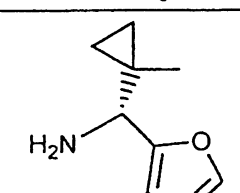
製備例 604-611

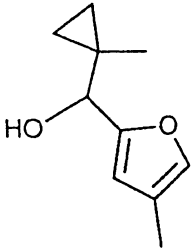
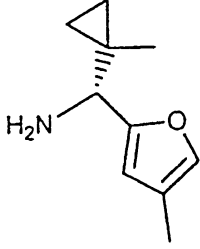
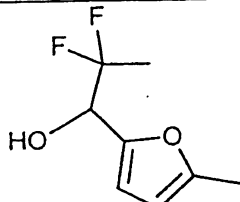
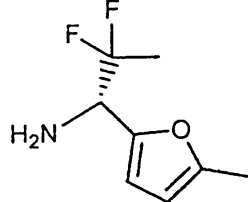
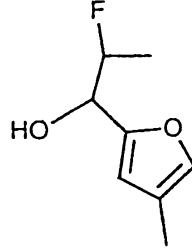
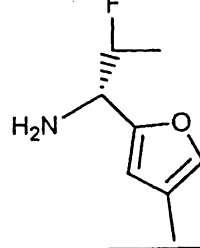
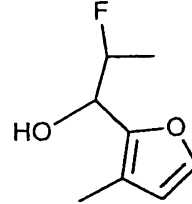
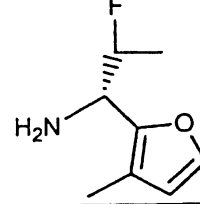
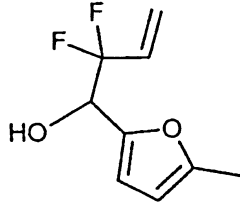
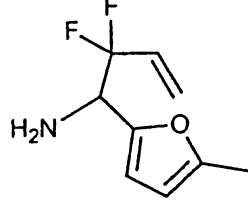
重複 WO 02/083624 製備例 13.25 或 601 中所示類似之程序，製備下列之醇。

製備例	呋喃	親電子基	醇	產率
604				86%
605				69%
606				84%
607				82%
608				60%
609				65%
610				82%
611				89%

製備例 620-631

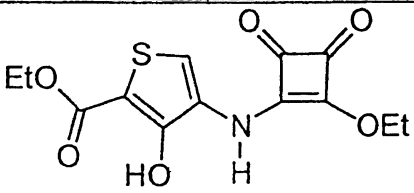
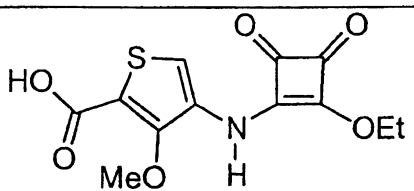
依據 WO 02/083624，製備例 13.25 中所示類似程序，自相對應之醇製備下列胺。

製備例	醇	胺	% 產率
620			28
621			58
622			69
623			81
624			82
625			45
626			57

627			58
628			54
629			53
630			50
631			82%

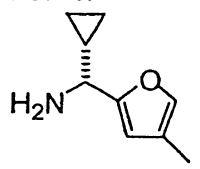
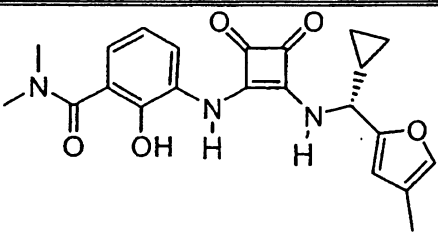
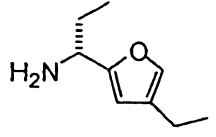
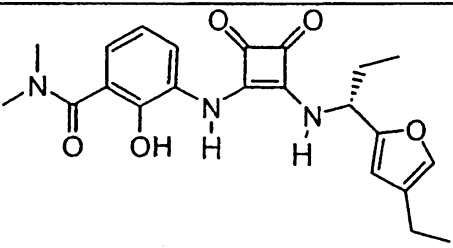
製備例 640-641

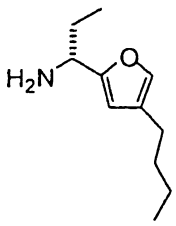
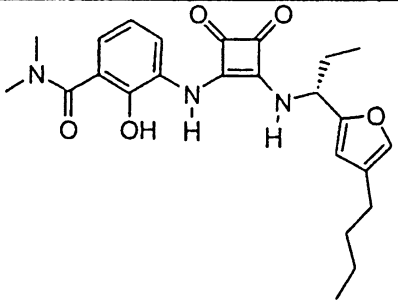
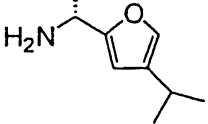
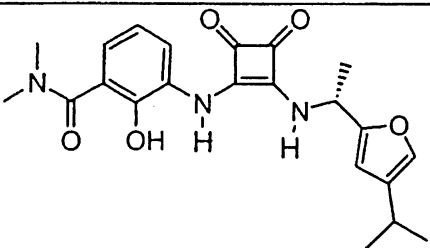
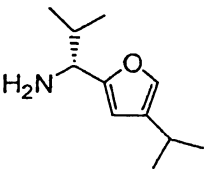
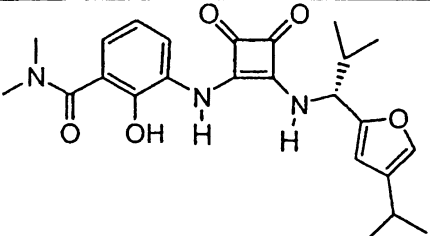
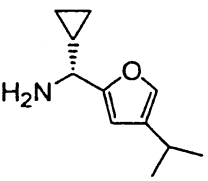
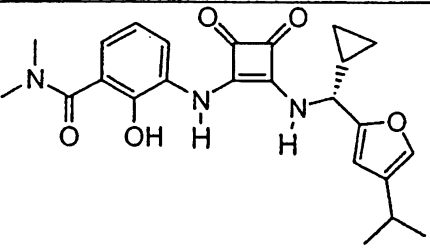
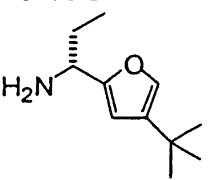
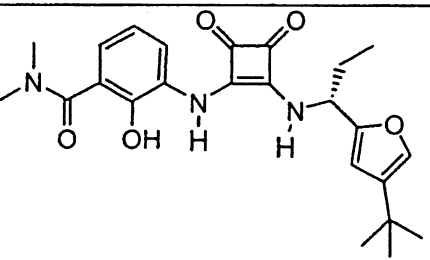
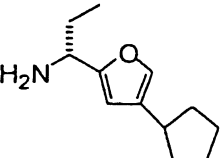
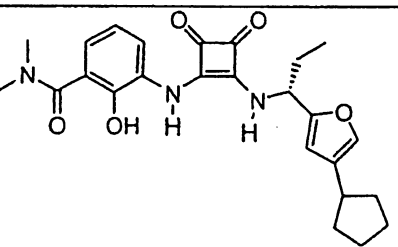
重複 WO 02/083624 製備例 19 中所示程序，但使用下表
中所示製備例之胺，獲得環丁烯二酮中間物。

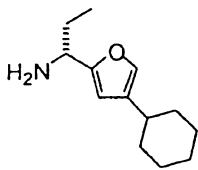
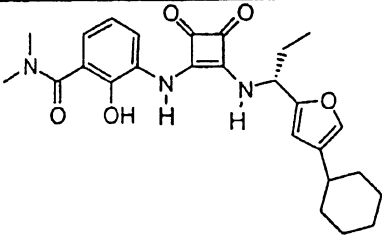
製備例	製備例之胺	產物	1. 產率 2. MH ⁺
640	600 Step B		1. 60% 2. 138
641	600 Step D		1. 65% 2. 138

製備例 360.109-360.117

重複 WO 02/083524 實例 261 中所示程序，但使用下表
中所示製備例之胺，獲得環丁烯二酮產物。

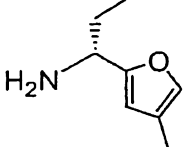
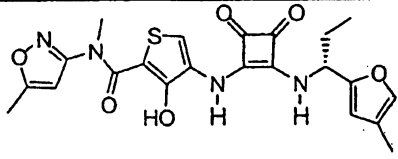
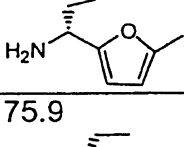
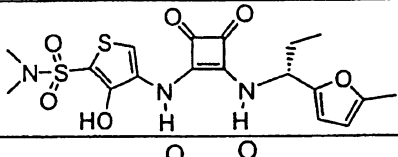
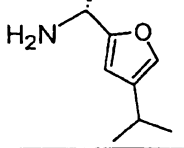
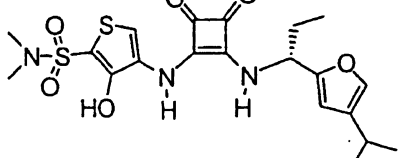
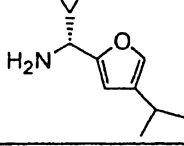
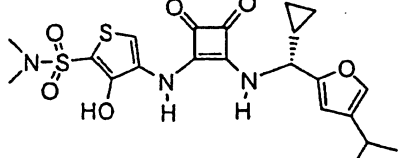
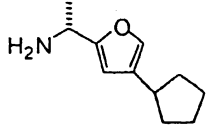
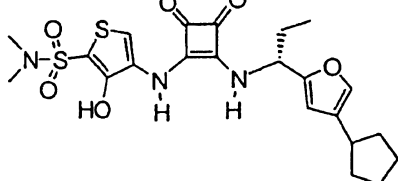
製備例	胺	產物	1. 產率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
360.109	75.10A 		1. 67% 2. 410.1 3. 119-121
360.110	75.10B 		1. 71% 2. 412 3. 102

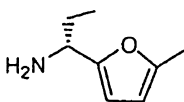
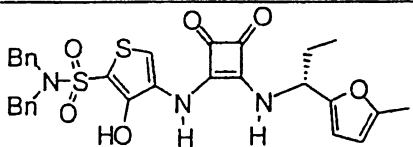
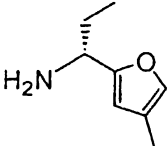
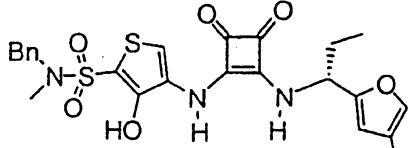
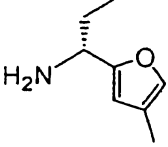
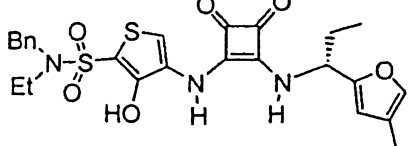
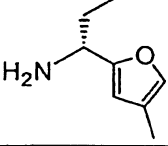
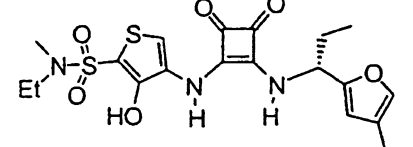
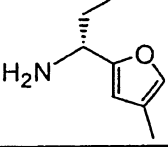
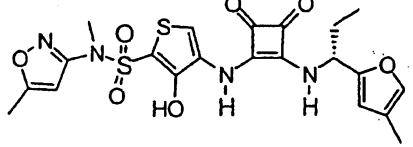
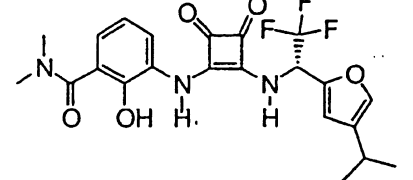
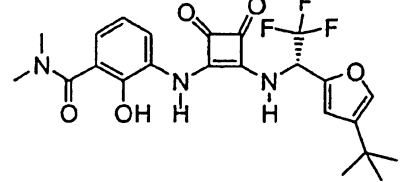
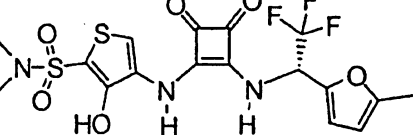
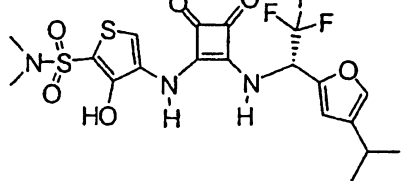
360.111	75.10C 		1. 64% 2. 440.1 3. 91-93
360.112	75.10D 		1. 79% 2. 412 3. 111-113
360.113	75.10E 		1. 20% 2. 440.1 3. 130 (DEC)
360.114	75.10F 		1. 61% 2. 438.1 3. 117-119
360.115	75.10G 		1. 61% 2. 440.1 3. 117-119
360.116	75.10H 		1. 81% 2. 452 3. 118

360.117	75.10J 		1. 65% 2. 466 3. 109
---------	---	--	----------------------------

製備例 368.32-368.45

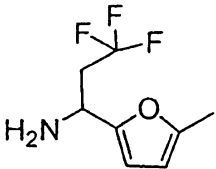
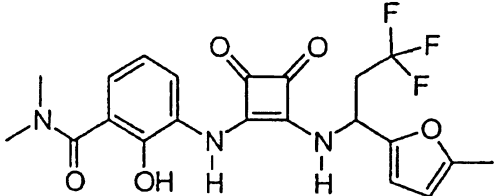
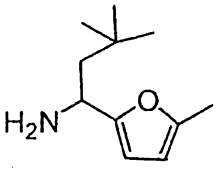
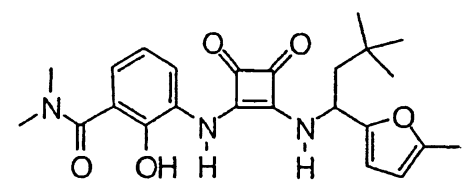
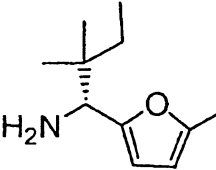
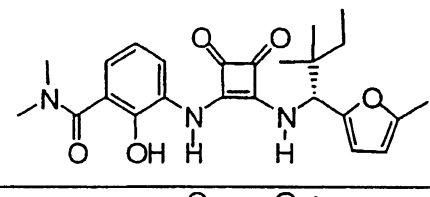
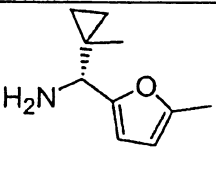
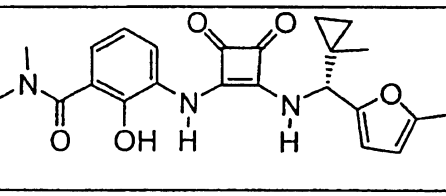
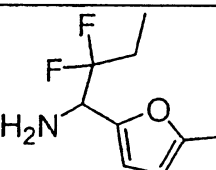
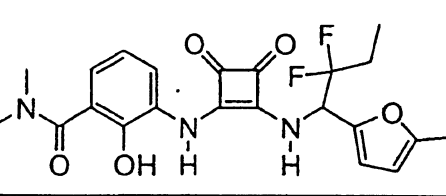
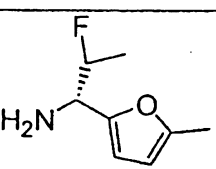
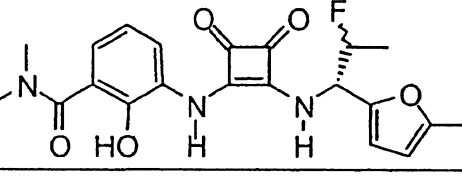
重複 WO 02/083624 實例 261 中所示程序，但使用下表
中所示市售之胺及所示製備例之環丁烯二酮中間物，製備
下列之環丁烯二酮產物。

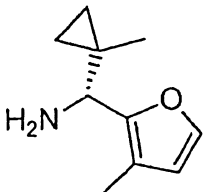
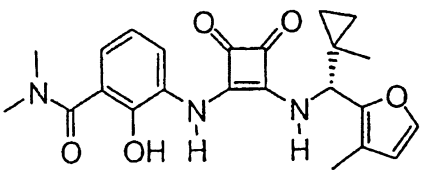
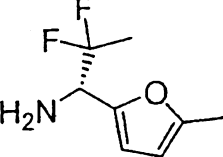
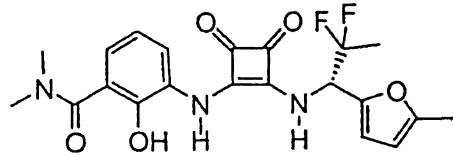
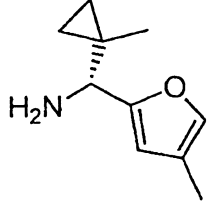
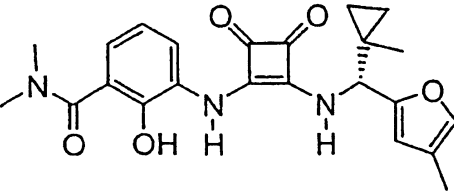
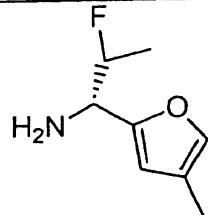
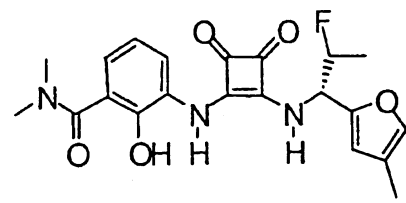
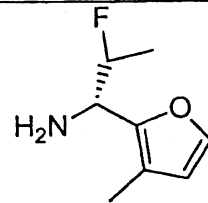
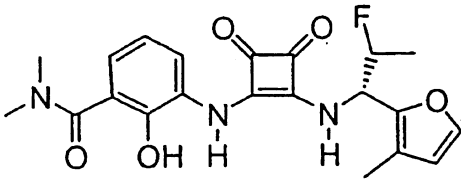
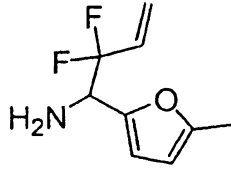
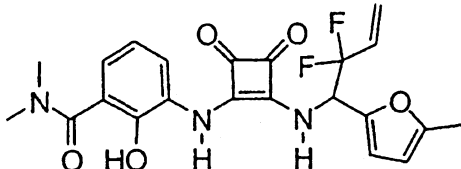
實例	胺	製備例	產物	1. 產率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
368.32	75.49 	23.14		1. 58% 2. 471.1 3. 149
368.33	75.1 	23.15A		1. 33% 2. 440.1 3. 181
368.34	75.9 	23.15A		1. 56% 2. 468 3. 180
368.35	75.N6 	23.15A		1. 28% 2. 480 3. 186
368.36	75.N8 	23.15A		1. 48% 2. 494 3. 112.5

368.37	75.1 	23.15B		1. 58% 2. 592 3. 177-179
368.38	75.49 	23.15C		1. 69% 2. 516 3. 88-90
368.39	75.49 	23.15D		1. 80% 2. 530 3. 134-137
368.40	75.49 	23.15E		1. 57% 2. 454 3. 138-140
368.41	75.49 	19.2		1. 26% 2. 507 3. 162-164
368.42	3	23.25		1. 82% 2. 466 3. 141-143
368.43	3	23.26		1. 67% 2. 480 3. 139 dec
368.44	13.29	23.16		1. 29% 2. 480 3. 112-114
368.45	13.29	23.26		1. 88% 2. 508 3. 190 dec

製備例 1200-1212

重複 WO 02/083624 實例 261 中所示程序，但使用下表
中所示製備之胺，製備下列之環丁烯二酮產物。

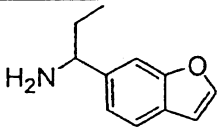
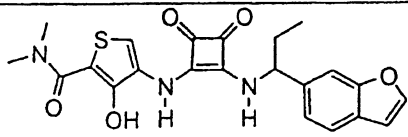
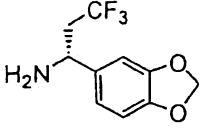
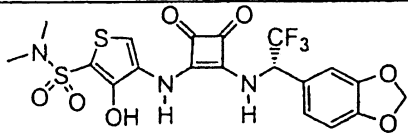
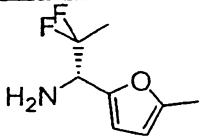
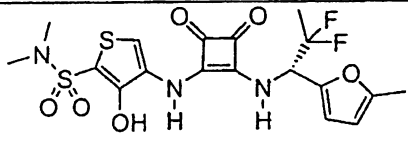
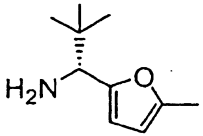
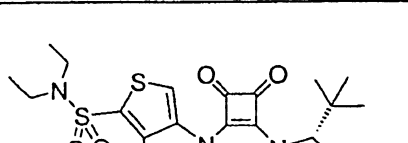
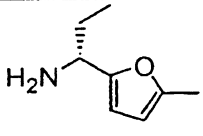
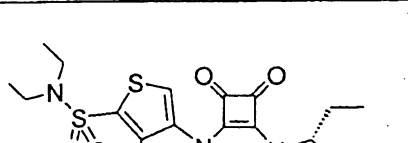
實例	胺	產物	1. 產率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
1200			1. 61.3% 2. 451.4 3. 108.6
1201			1. 54% 2. 439.5 3. 117.8
1202			1. 80% 2. 439.5 3. 128-131.8
1203			1. 75% 2. 423.4 3. 118-119
1204			1. 74% 2. 447.4 3. 108-111
1205			1. 42% 2. 415.42 3. 136-140

1206			1. 46% 2. 423.4 3. 114-117
1207			1. 35% 2. 433.1 3. 123-128
1208			1. 42% 2. 423.4 3. 118-121
1209			1. 51% 2. 415.4 3. 112-117
1210			1. 44% 2. 415.4 3. 115-120
1211			1. 48% 2. 445.4 3. 105-110

製備例 1300-1309

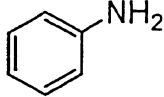
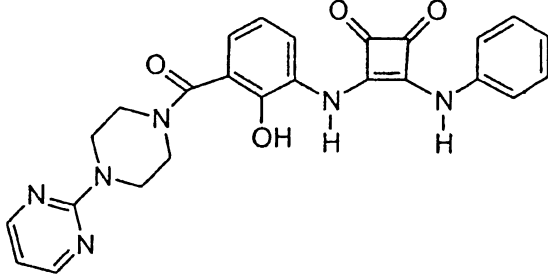
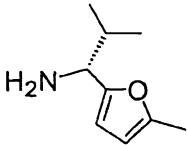
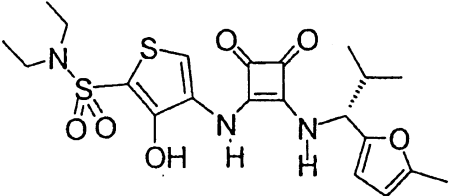
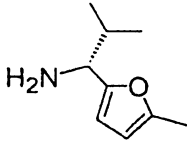
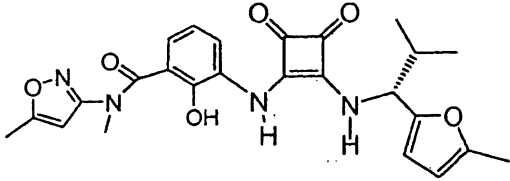
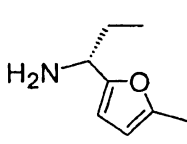
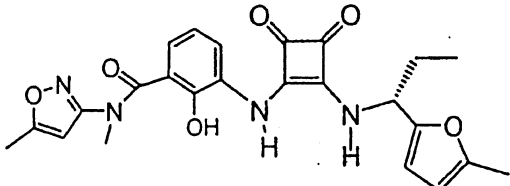
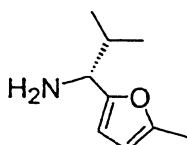
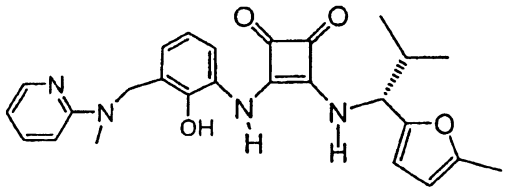
重複 WO 02/083624 實例 261 中所示程序，但使用下表
中所示製備之胺及所示製備例之環丁烯二酮中間物(由先
前 WO 02/083624 申請案)，製備下列之環丁烯二酮產物。

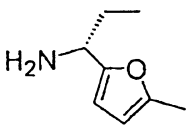
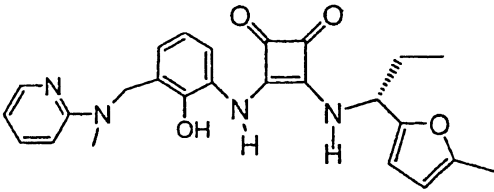
實例	胺	製備例	產物	1.產率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
1300		640		1. 35% 2. 390.4 3. 100
1301		641		1. 78% 2. 390.4 3. 130
1302		23.9		1. 48% 2. 483.4 3. 116
1303		23.9		1. 46% 2. 443.5 3. 106
1304		23.9		1. 40% 2. 445.54 3. 102
1305		23.9		1. 51% 2. 413.4 3. 98
1306		23.9		1. 78% 2. 405.5 3. 246

1307		23.9		1. 83% 2. 439.5 3. 129
1308		23.15A		1. 11% 2. 519.47 3. 123
1309		23.15A		1. 47% 2. 475 3. 113
1310		23.15F		1. 55% 2. 496.1 3. 123-125
1311		23.15F		1. 74% 2. 468.1 3. 116-118

製備例 1500-1503

重複 WO 02/083624 實例 261 中所示程序，但使用下表
中所示製備之胺及所示製備例之環丁烯二酮中間物，製備
下列之環丁烯二酮產物。

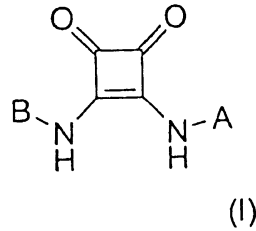
實例	製備例之胺	製備例之 環丁烯 二酮產物	產物
1500		26	
1501		23.15F	
1502		24	
1503		24	
1504		25	

1505		25	
------	---	----	--

雖然本發明已經以上述特定具體例敘述，但其許多改變、改質及變化均為熟習本技藝者所了解。所有該改變、改質及變化均不脫離本發明之精神及範圍。

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物之用途：



其係用於製造治療CXC化學激活物中介之疾病之醫藥，其中之該治療包括對病患投予

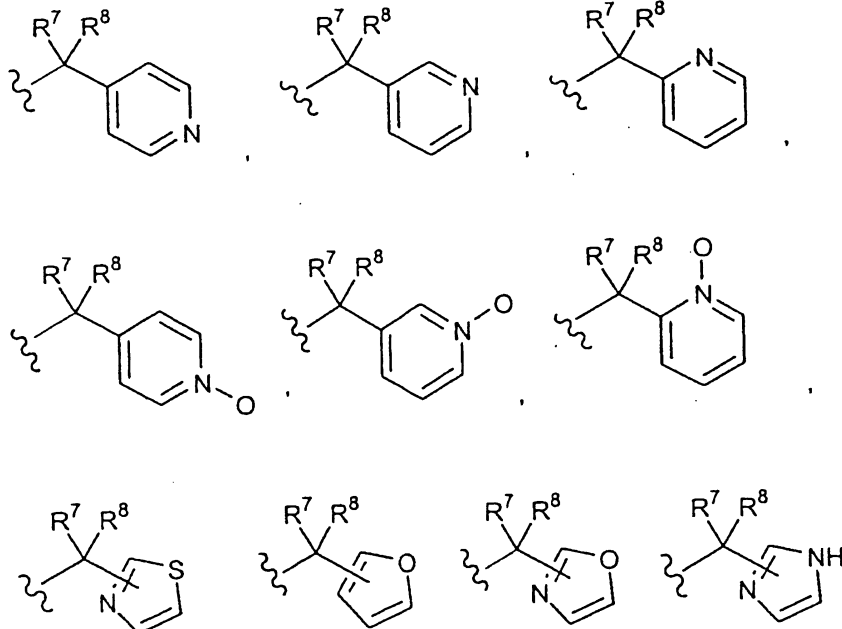
(a) 該醫藥；以及

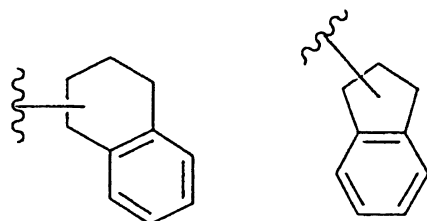
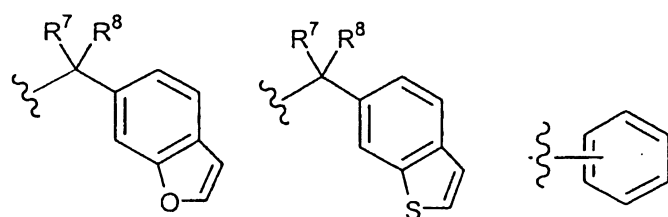
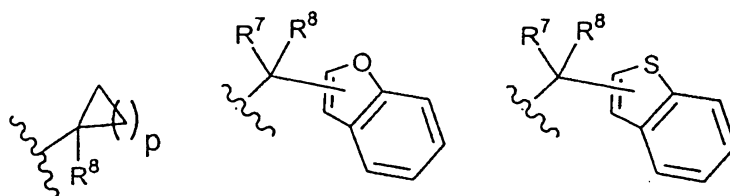
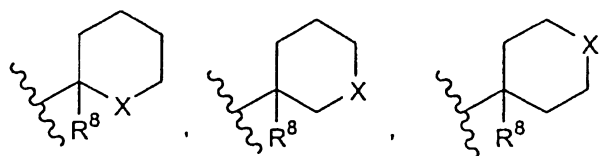
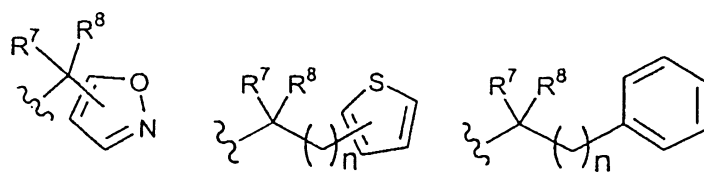
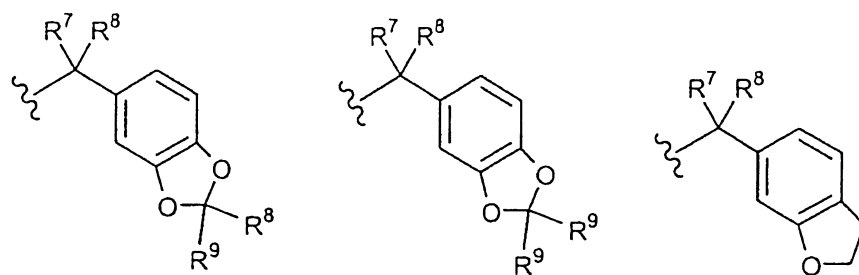
(b) 用於治療化學激活物中介疾病之藥物、藥劑或治療劑；

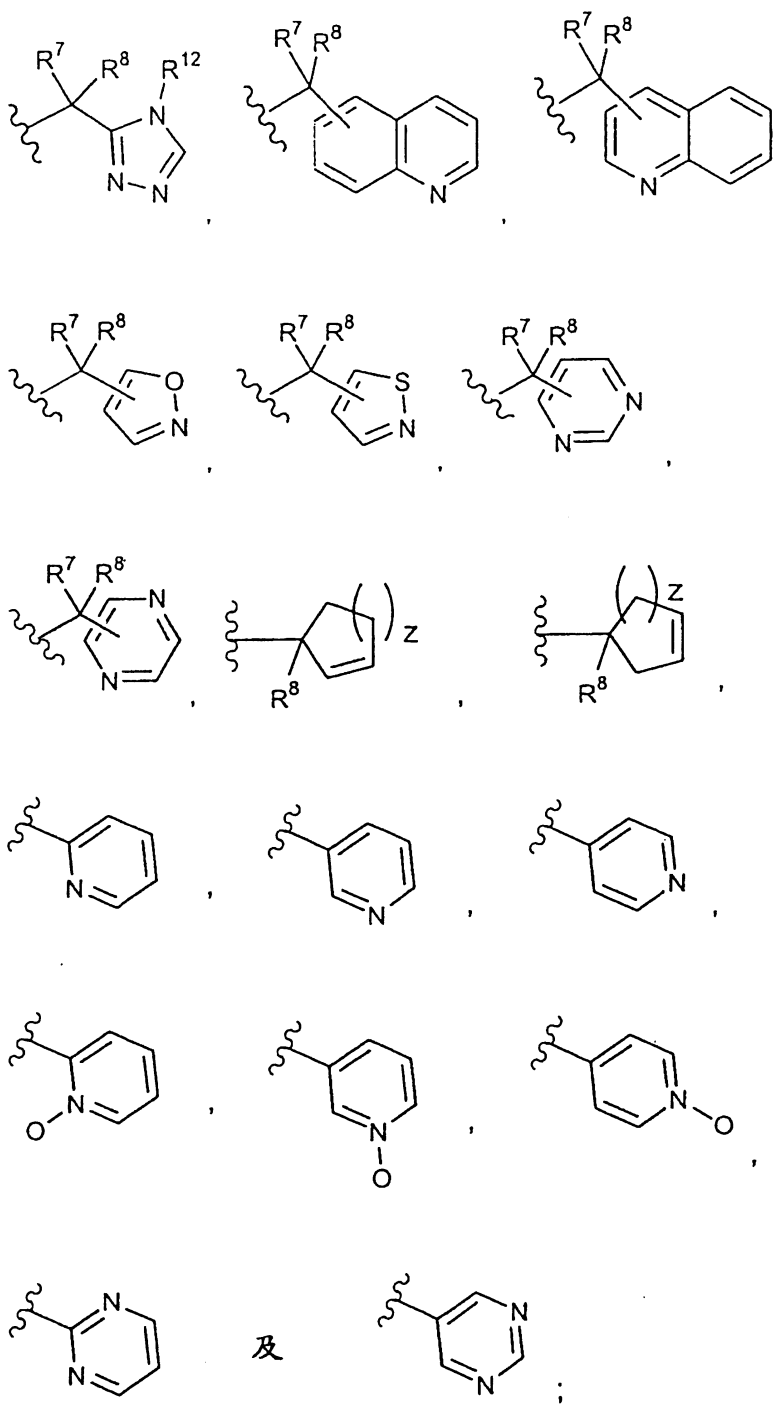
其中在該式(I)化合物中：

A係選自由下列組成之群組：

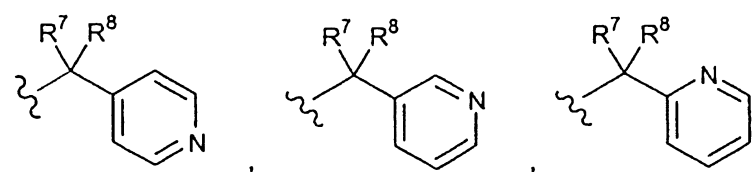
(1)

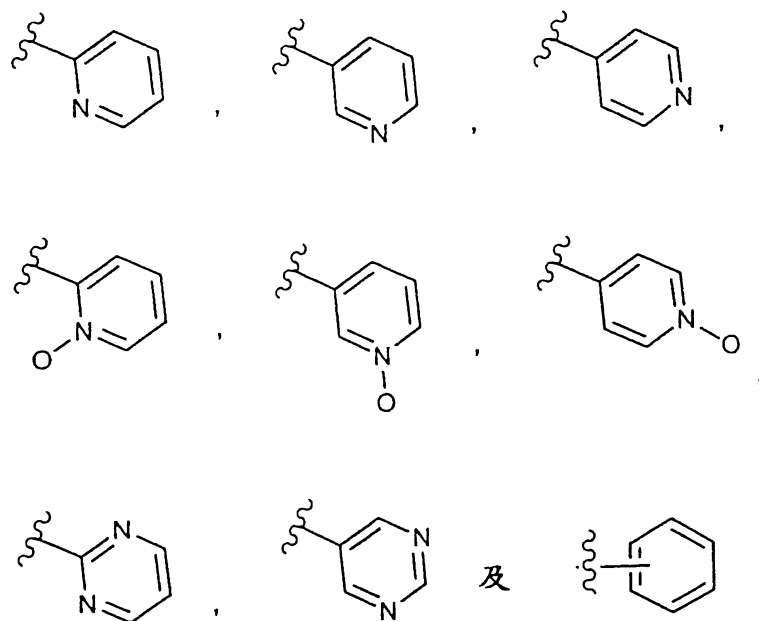






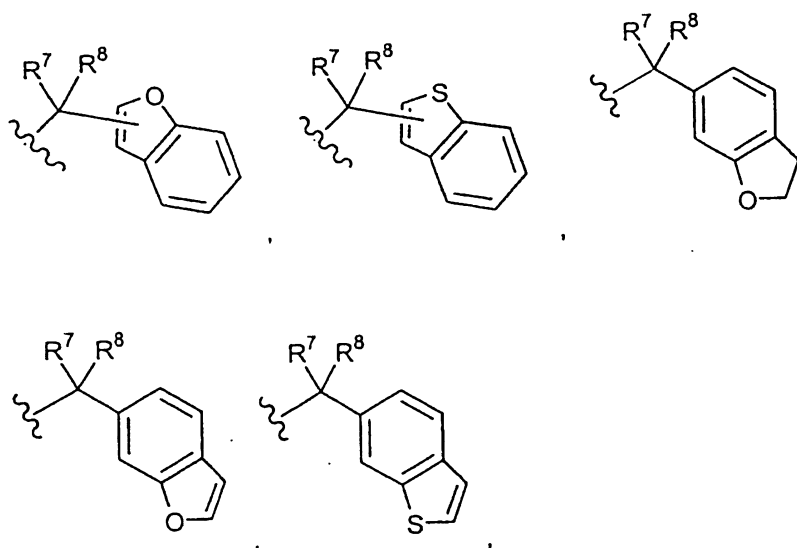
(2)

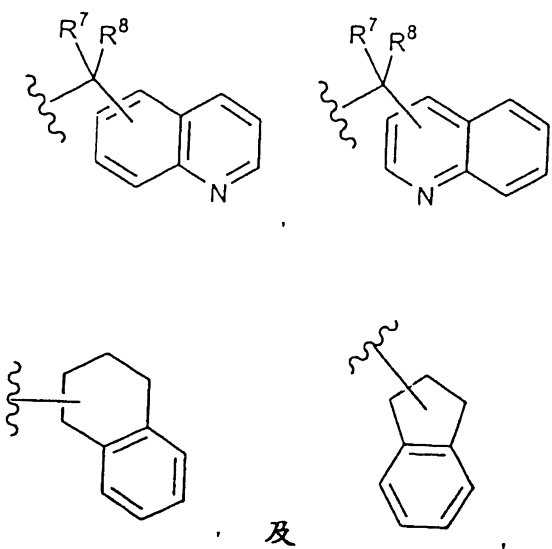




其中以上該A基之環係以1至6個各獨立選自由 R^9 基組成之群組之取代基取代；

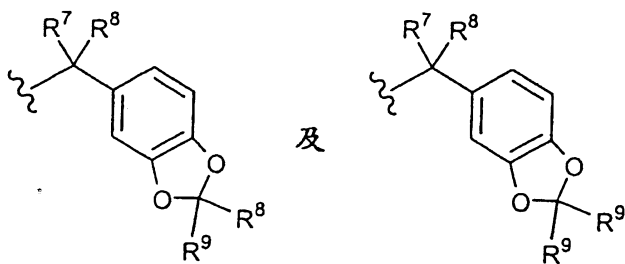
(3)





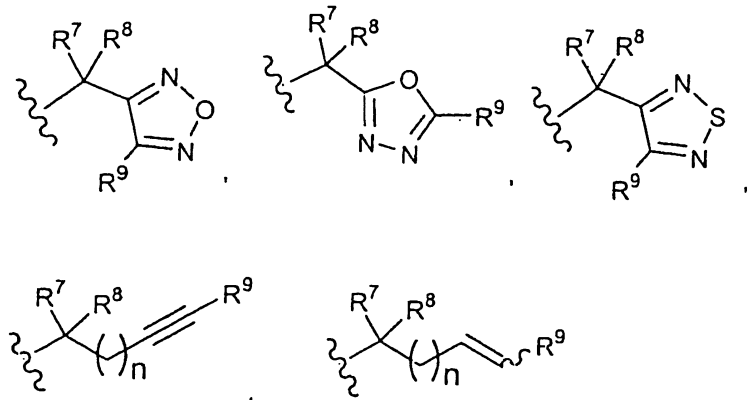
其中以上該A基之環之一或二環均以1至6個各獨立選自由 R^9 基組成之群組之取代基取代；

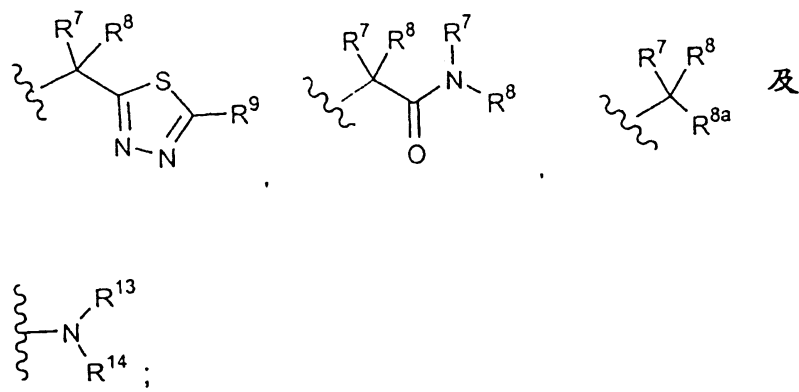
(4)



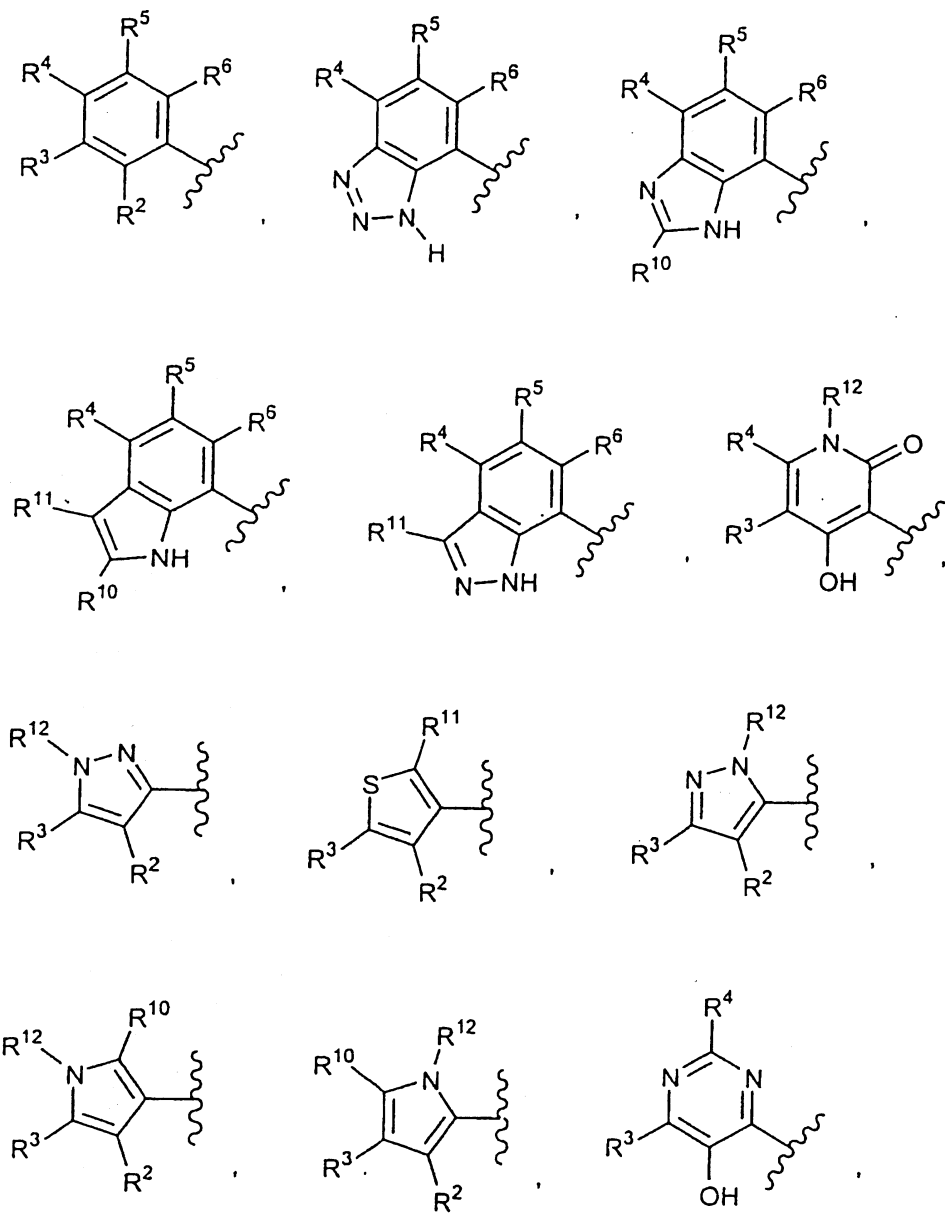
其中以上該A基之苯基環係以1至3個各獨立選自由 R^9 基組成之群組之取代基取代；及

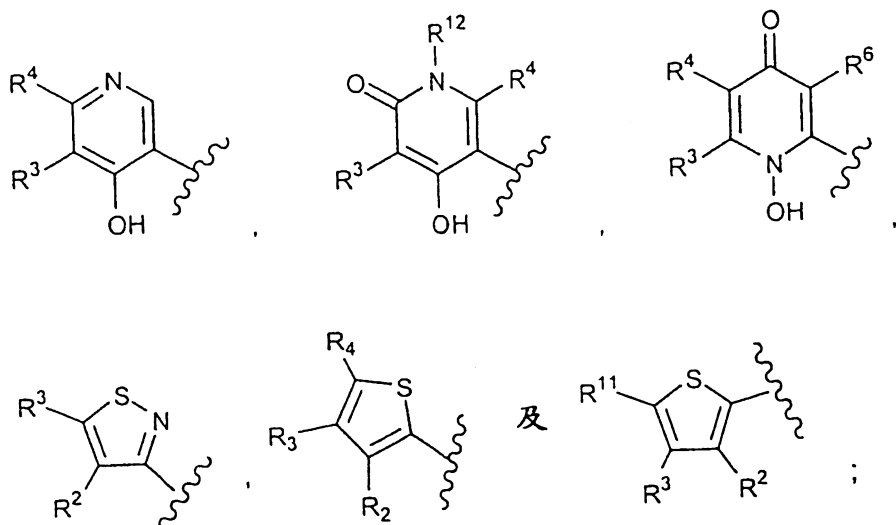
(5)





B係選自由下列組成之群組：





n 為 0 至 6 ；

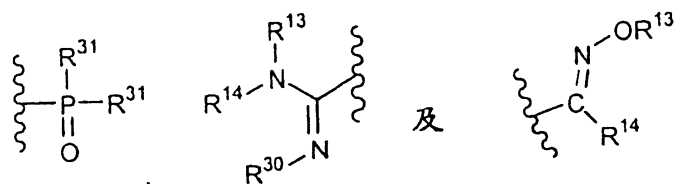
p 為 1 至 5 ；

X 為 O、NH、或 S ；

Z 為 1 至 3 ；

R^2 係選自由下列組成之群組：氫、OH、 $-C(O)OH$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHC(O)R^{13}$ 、 $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-NHSO_2R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NHOR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OH$ 、 $-S(O_2)OH$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、未經取代之雜環酸官能基、及經取代之雜環酸官能基；其中該經取代之雜環酸官能基上有 1 至 6 個取代基，且各取代基均獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；

各 R^3 及 R^4 係獨立選自由下列組成之群組：氫、氟基、鹵素、烷基、烷氧基、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NHR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、



其中該經取代芳基上具有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；且其中該經取代之雜芳基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；

各 R^5 及 R^6 為相同或不同，且係獨立選自由下列組成之群組：氫、鹵素、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}OR^{14}$ 、氰基、未經取代或經取代之芳基，及未經取代或經取代之雜芳基、其中該經取代芳基上具有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；且其中該經取代之雜芳基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；

各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳烷基、未經取代或經取代之雜芳烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{13}R^{14}$ 、炔基、烯基及環烯基；且其中該經取代之 R^7 及 R^8 基上具有一或多個取代基，其中各取代基係獨立選自由下列組成之群組：

a) 鹵素，

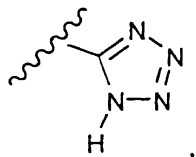
- b) $-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{COR}^{13}$,
- d) $-\text{OR}^{13}$,
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{烷基})_3$, 其中各烷基係獨立選擇 ,
- j) $-\text{Si}(\text{芳基})_3$, 其中各芳基係獨立選擇 ,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, 其中各 R^{13} 係獨立選擇 ,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, 及
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^8 係選自由下列組成之群組：氫、烷基、環烷基及環烷基烷基；

各 R^9 係獨立選自由下列組成之群組：

- a) $-\text{R}^{13}$,
- b) 鹵素 ,
- c) $-\text{CF}_3$,

- d) $-\text{COR}^{13}$,
- e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- o)



- p) 以一或多個 $-\text{OH}$ 基取代之烷基 ,
- q) 以一或多個 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 基取代之烷基 , 及
- r) $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2\text{R}^{14}$;

各 R^{10} 及 R^{11} 係獨立選自由 R^{13} 組成之群組、鹵素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 及 氰基 ;

R^{12} 係選自由下列組成之群組：氫、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、未經

取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳基烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、及未經取代或經取代之雜芳基烷基；其中經取代 R^{12} 基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組： R^9 基；

各 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由下列組成之群組：H、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之芳基烷基、未經取代或經取代之雜芳基烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之環烷基烷基、未經取代或經取代之雜環、未經取代或經取代之氟烷基、未經取代或經取代之雜環烷基烷基；其中該經取代之 R^{13} 及 R^{14} 基上有1至6個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、 $-N(R^{40})_2$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ ，其條件為 R^{15} 不為H、鹵素及 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ ，或

R^{13} 及 R^{14} 與其在 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 及 $-SO_2NR^{13}R^{14}$ 中所附接之氮形成未經取代或經取代之飽和雜環，該環可視情況含一個額外選自由O、S及 NR^{18} 組成之群組之雜原子；其中經取代之環化 R^{13} 及 R^{14} 基上有1至3個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、芳基、羥基

、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳烷基、氟烷基、環烷基、環烷基烷基、雜芳基、雜芳烷基、胺基、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_tNR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 、其條件為 R^{15} 不為 H、 $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 、鹵素及雜環烯基；

各 R^{15} 及 R^{16} 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基、芳基、芳烷基、環烷基及雜芳基；

R^{17} 係選自由下列組成之群組： $-SO_2$ 烷基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 環烷基及 $-SO_2$ 雜芳基；

R^{18} 係選自由下列組成之群組：H、烷基、芳基、雜芳基、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 及 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ ，

各 R^{19} 及 R^{20} 係獨立選自由下列組成之群組：烷基、芳基及雜芳基；

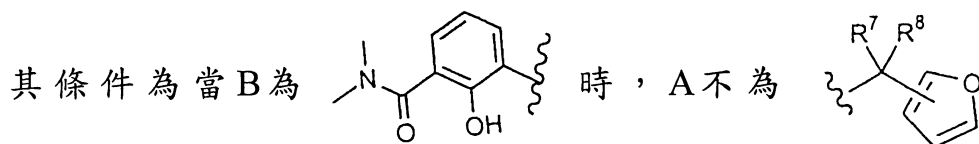
R^{30} 係選自由下列組成之群組：烷基、環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-SO_2R^{15}$ ，其條件為 R^{15} 不為 H；

各 R^{31} 係獨立選自由下列組成之群組：未經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基及未經取代或經取代之環烷基；其中該經取代 R^{31} 基上有 1 至 6 個取代基，且各取代基係獨立選自由下列組成之群組：烷基、鹵素及 $-CF_3$ ；

各 R^{40} 係獨立選自由下列組成之群組：H、烷基及環烷基；

g 為 1 或 2；且

t 為 0、1 或 2；且



其中該呋喃環係未經取代或以1至6個獨立選自由鹵素、烷基或環烷基組成之群組之取代基取代；各 R^7 及 R^8 係獨立選自由下列組成之群組：H、未經取代或經取代之烷基未經取代或經取代之環烷基及未經取代或經取代之烯基；且其中該經取代之 R^7 及 R^8 基上具有一或多個取代基，其中各取代基係獨立選自由下列組成之群組：

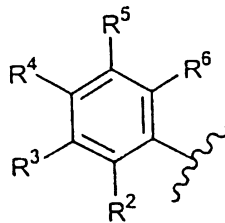
- a) 鹵素，
- b) $-\text{CF}_3$ ，及
- c) -烷基；

且其中與該式(I)化合物併用之該藥物、藥劑或治療劑係選自由下列組成之群組：

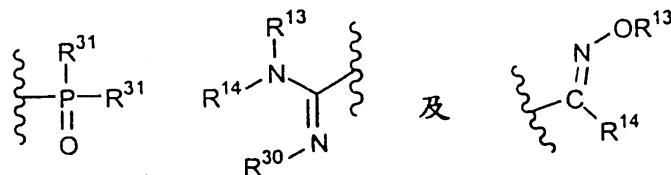
- (a) 疾病改善之治風濕症藥物；
- (b) 非類固醇消炎藥；
- (c) COX-2選擇性抑制劑；
- (d) COX-1抑制劑；
- (e) 抑制免疫例劑；
- (f) 類固醇；
- (g) 生物反應改質劑，及
- (h) 治療化學激活物中介之疾病所用之其他消炎藥或

治療劑。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中B係選自由下列組成之群組：

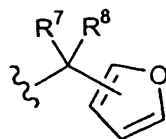


且該B之 R^3 係選自由列組成之群組： $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ ，



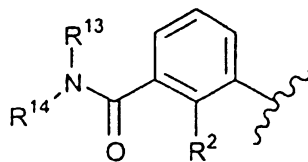
且所有其他取代基均如申請專利範圍第1項之定義。

3. 如申請專利範圍第1項之用途，其中之取代基A為



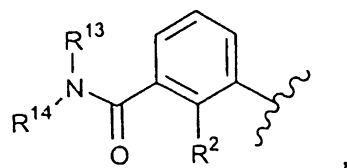
其中之呋喃環為未經取代或經取代。

4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中B為：



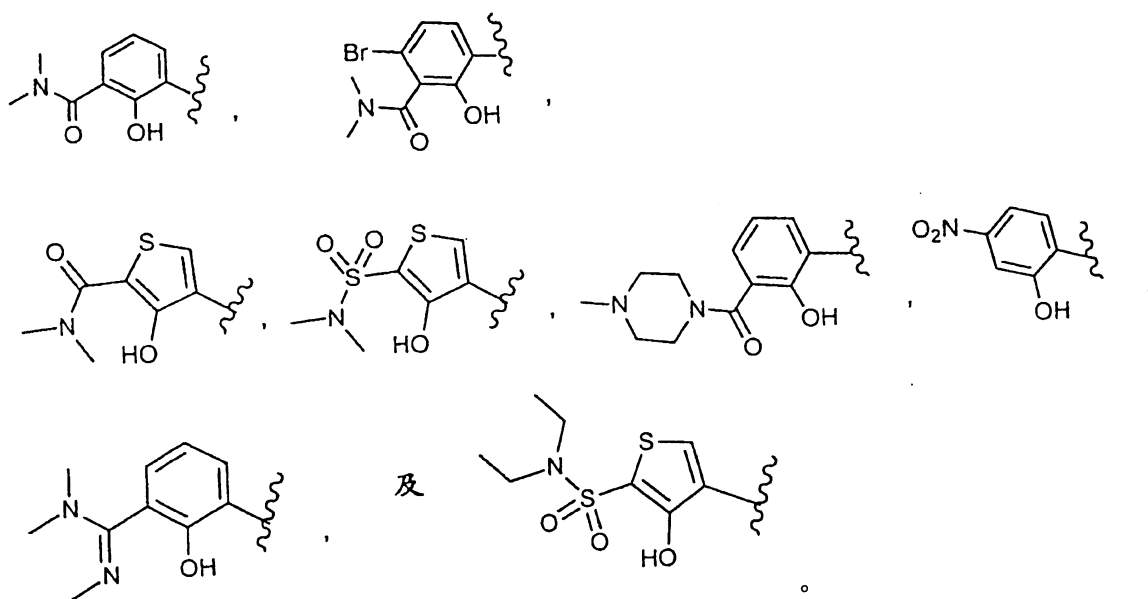
R^2 為 $-\text{OH}$ ，且 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由H及烷基組成之群組。

5. 如申請專利範圍第3項之用途，其中之B為：

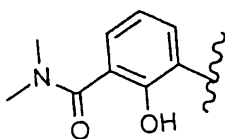


R^2 為 $-OH$ ，且 R^{13} 及 R^{14} 係獨立選自由 H 及烷基組成之群組。

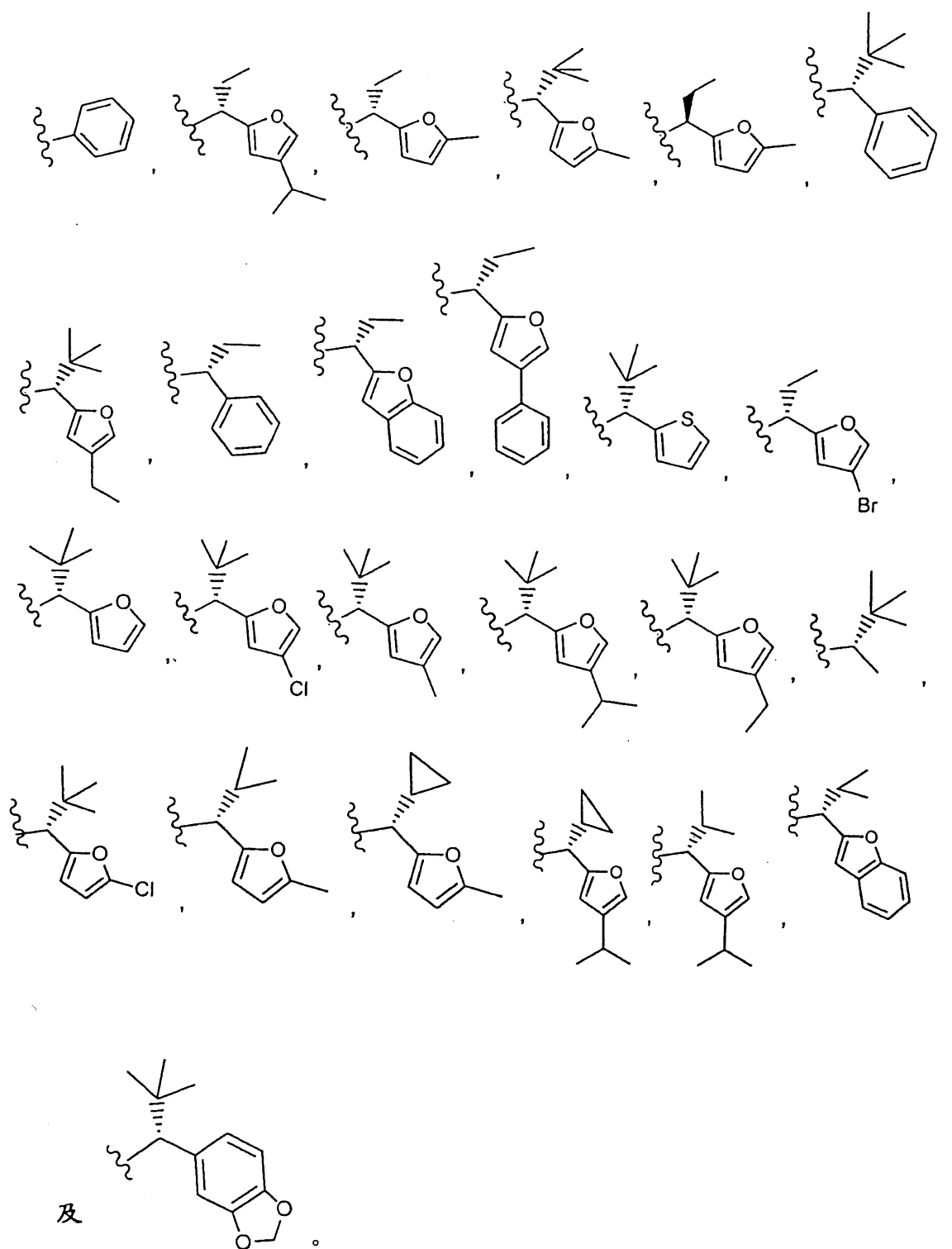
6. 如申請專利範圍第1項之用途，其中之B係選自由下列組成之群組：



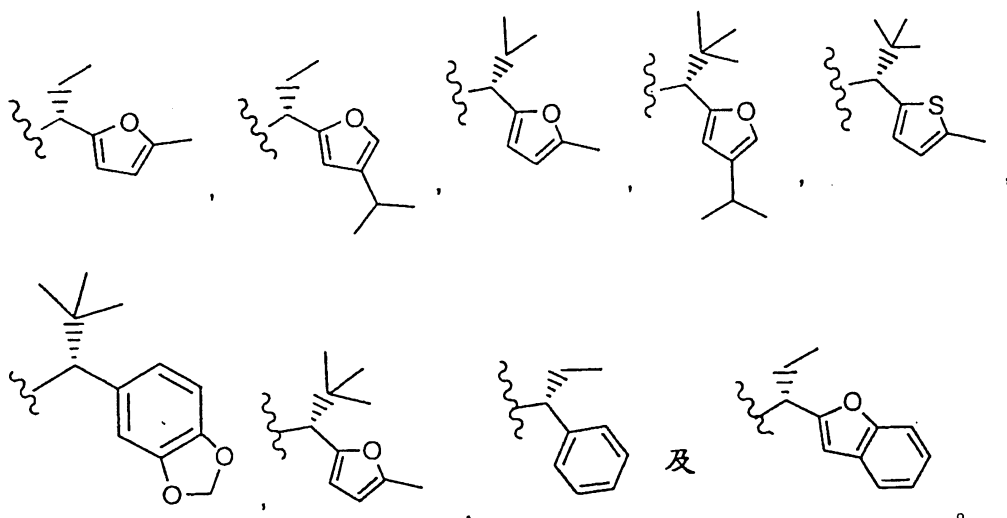
7. 如申請專利範圍第6項之用途，其中之B為：



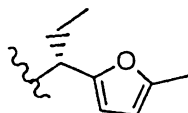
8. 如申請專利範圍第1項之用途，其中之A係選自由下列組成之群組：



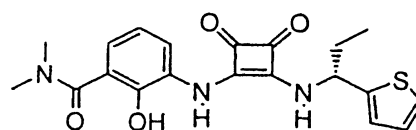
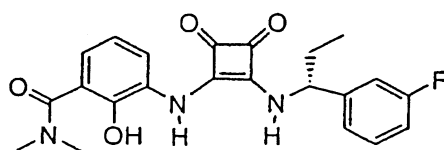
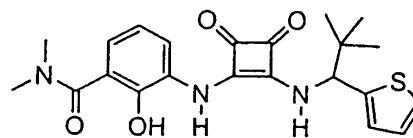
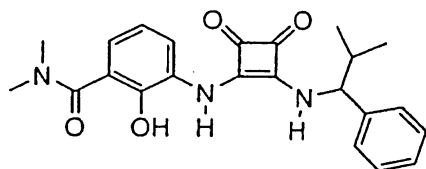
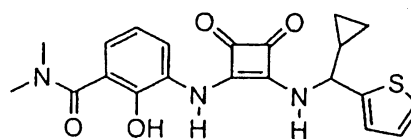
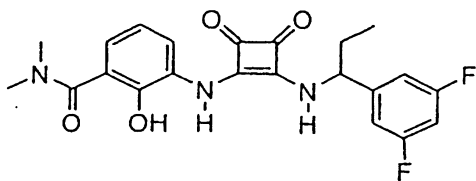
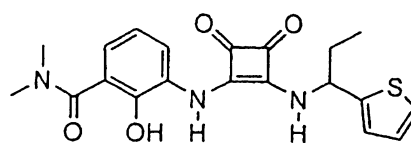
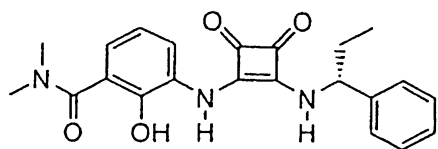
9. 如申請專利範圍第8項之用途，其中之A係選自由下列組成之群組：

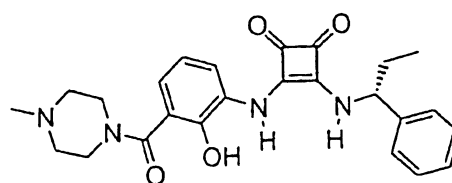
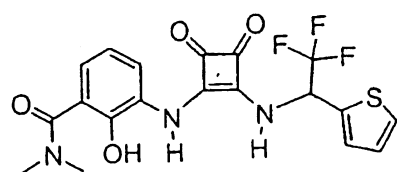
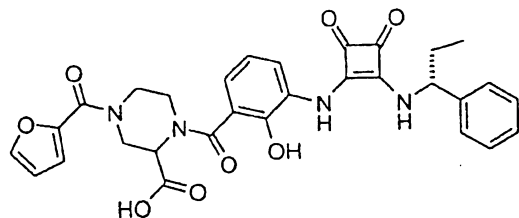
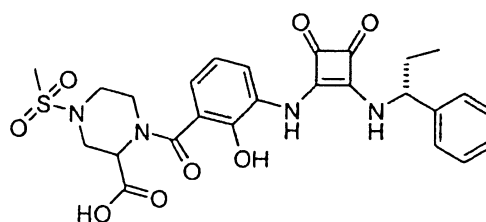
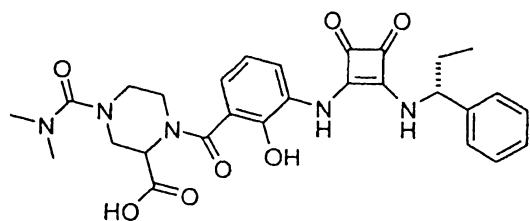
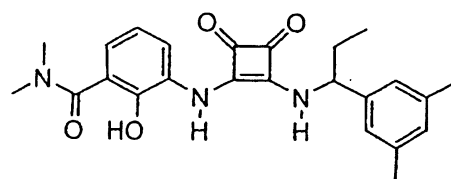
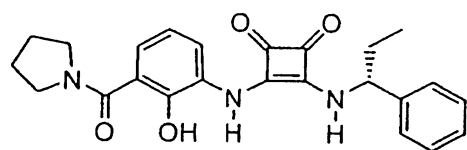
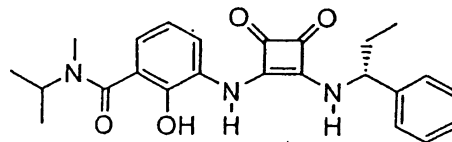
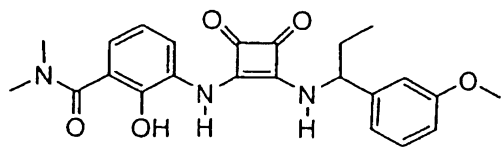
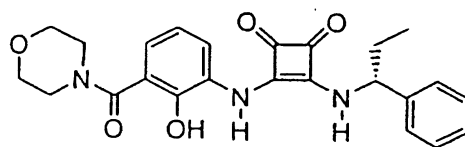
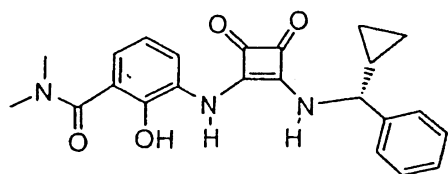


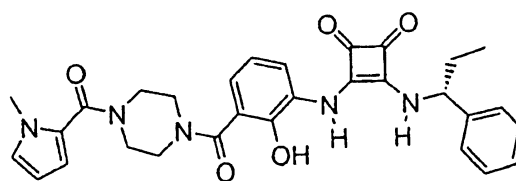
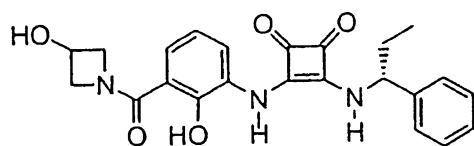
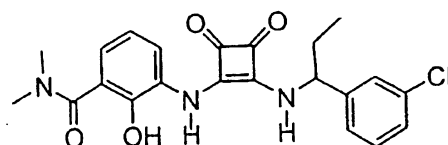
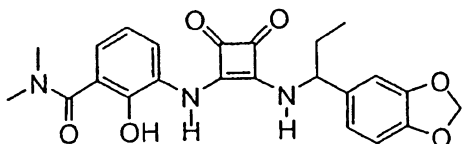
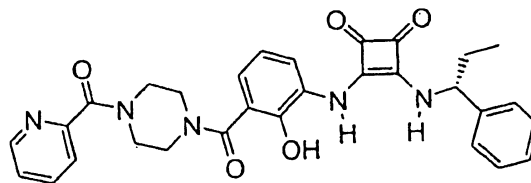
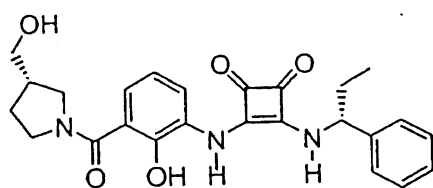
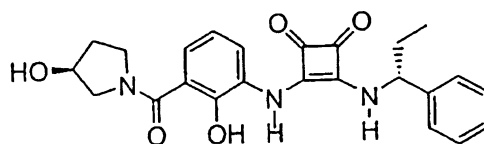
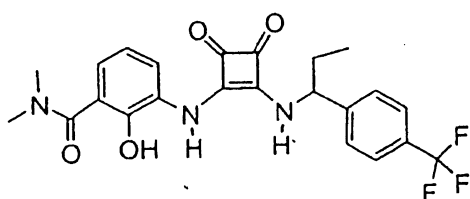
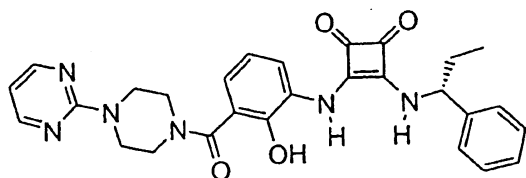
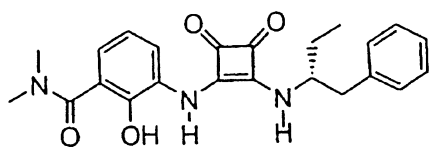
10. 如申請專利範圍第9項之用途，其中之A為

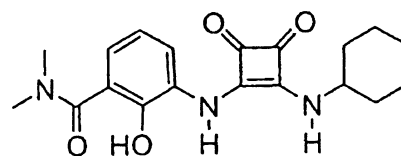
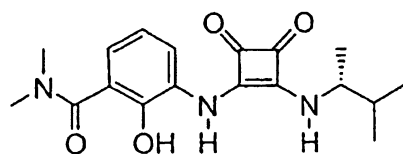
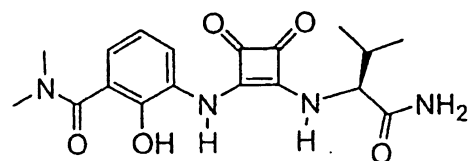
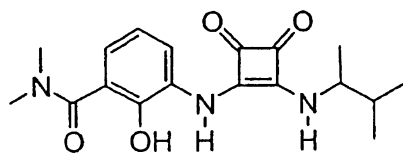
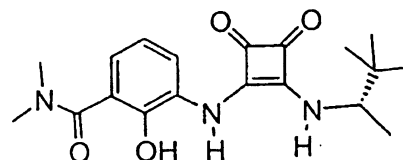
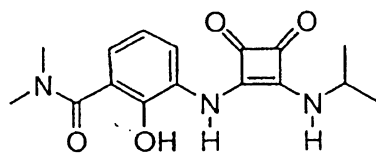
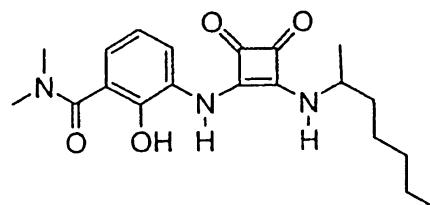
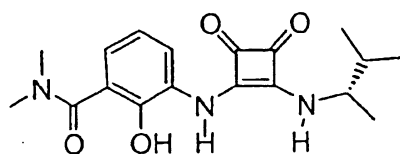
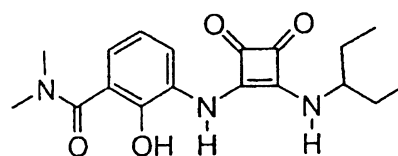
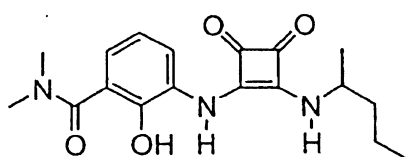
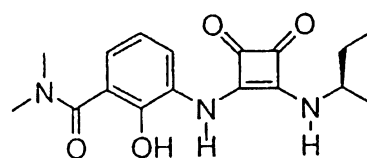
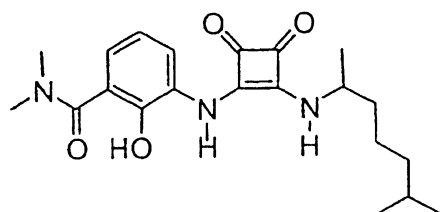
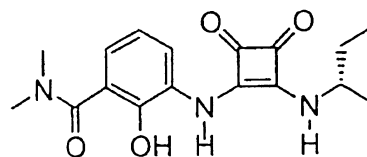
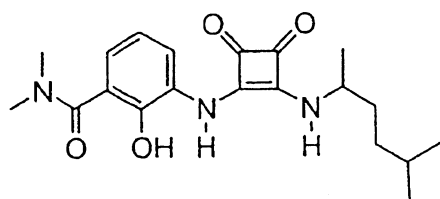


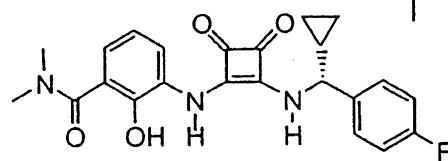
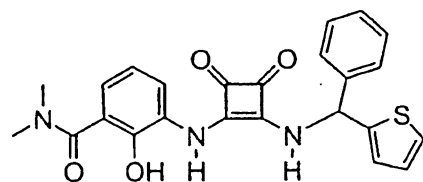
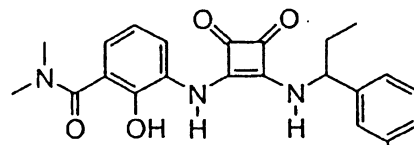
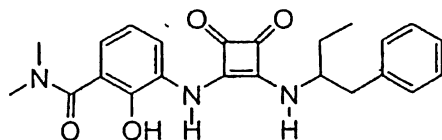
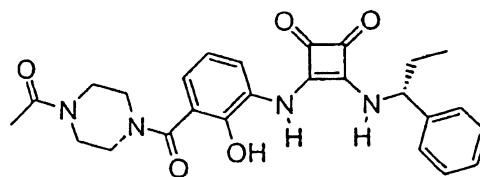
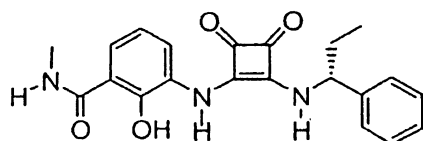
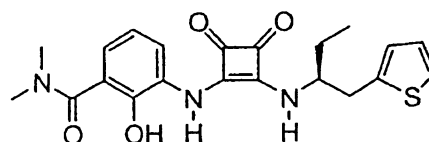
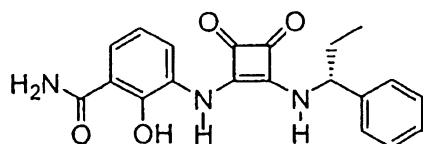
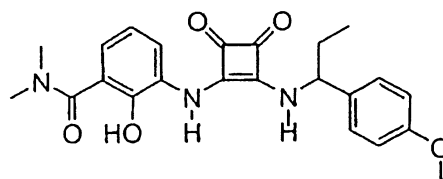
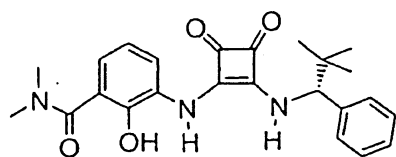
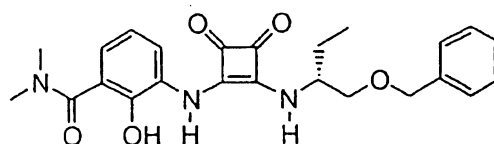
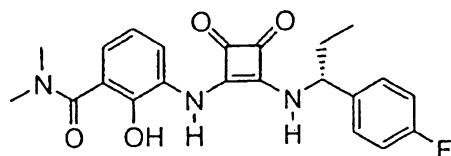
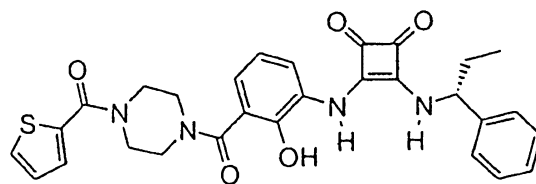
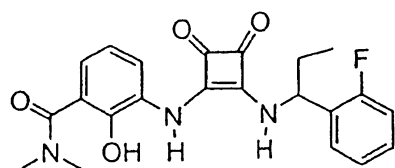
11. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群組：

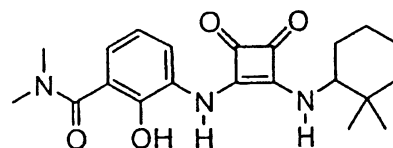
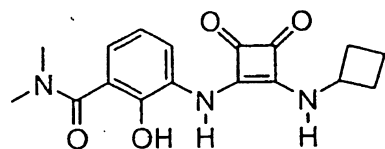
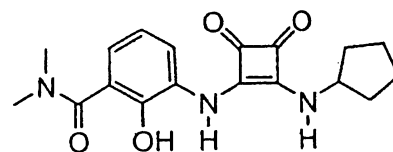
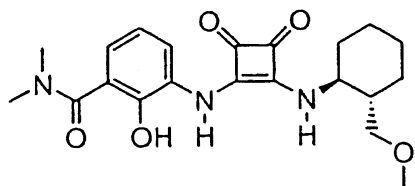
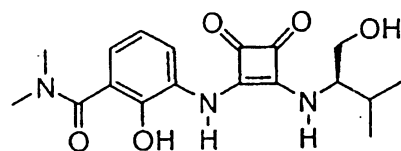
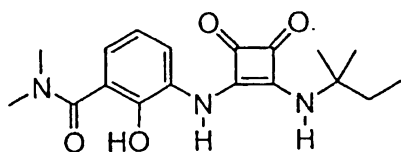
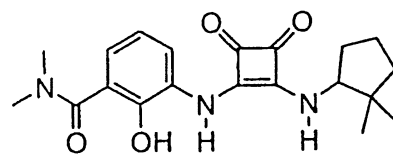
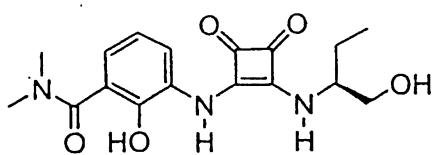
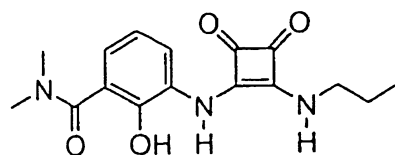
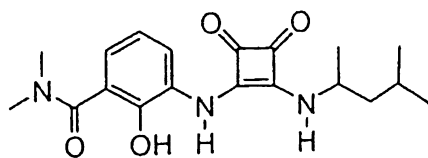
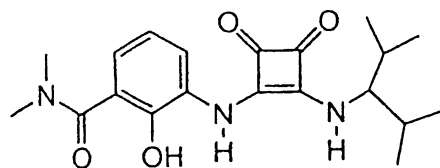
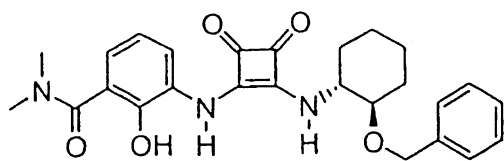


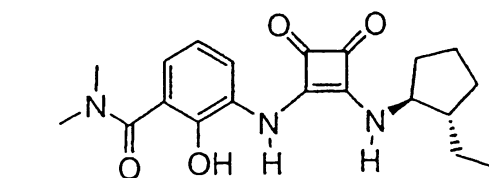
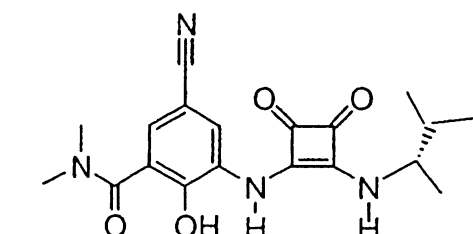
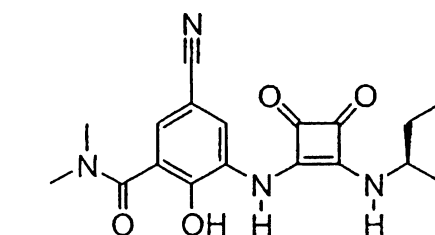
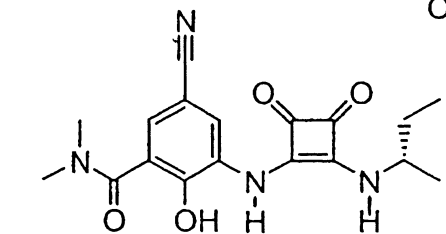
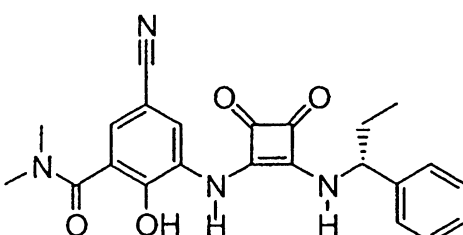
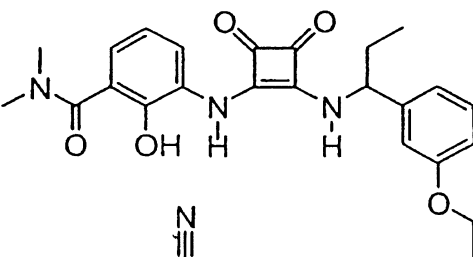
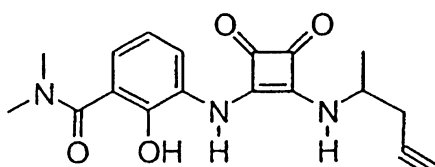
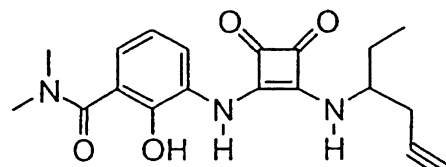
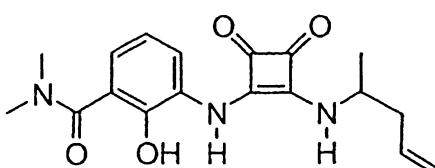
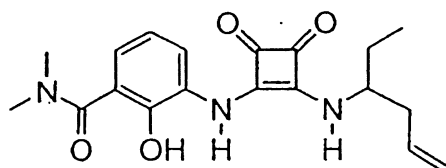
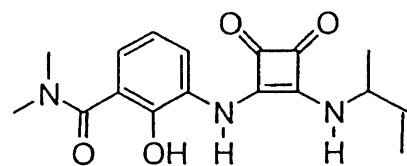
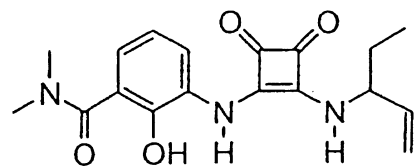
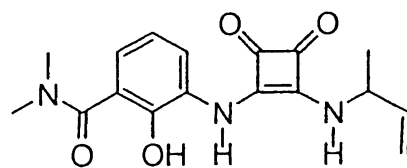
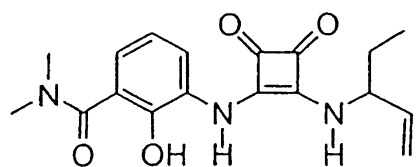


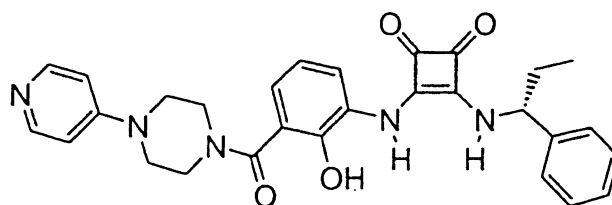
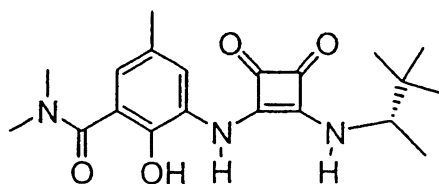
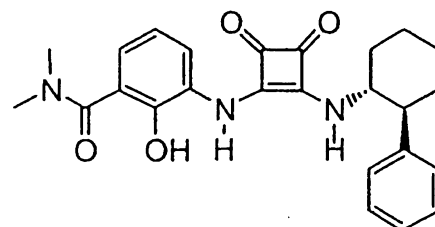
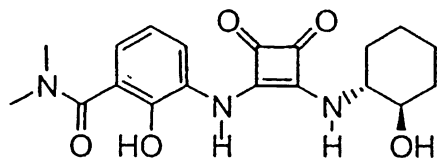
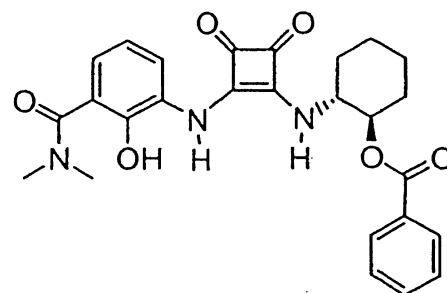
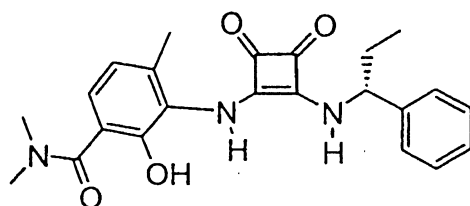
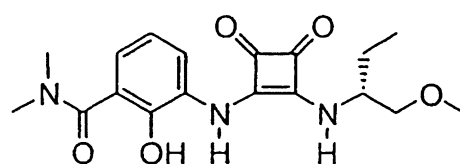
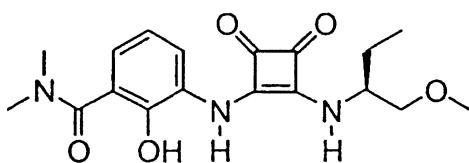
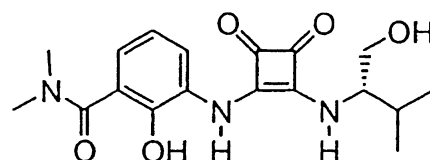
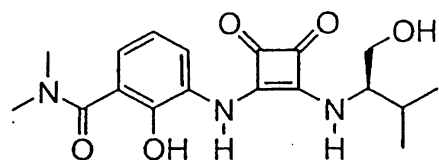
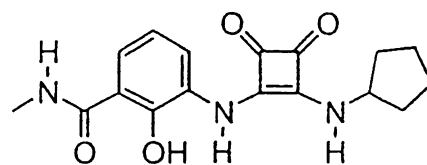
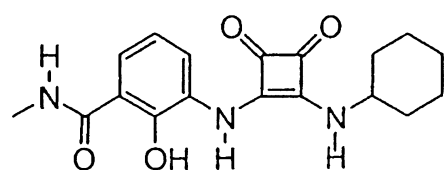


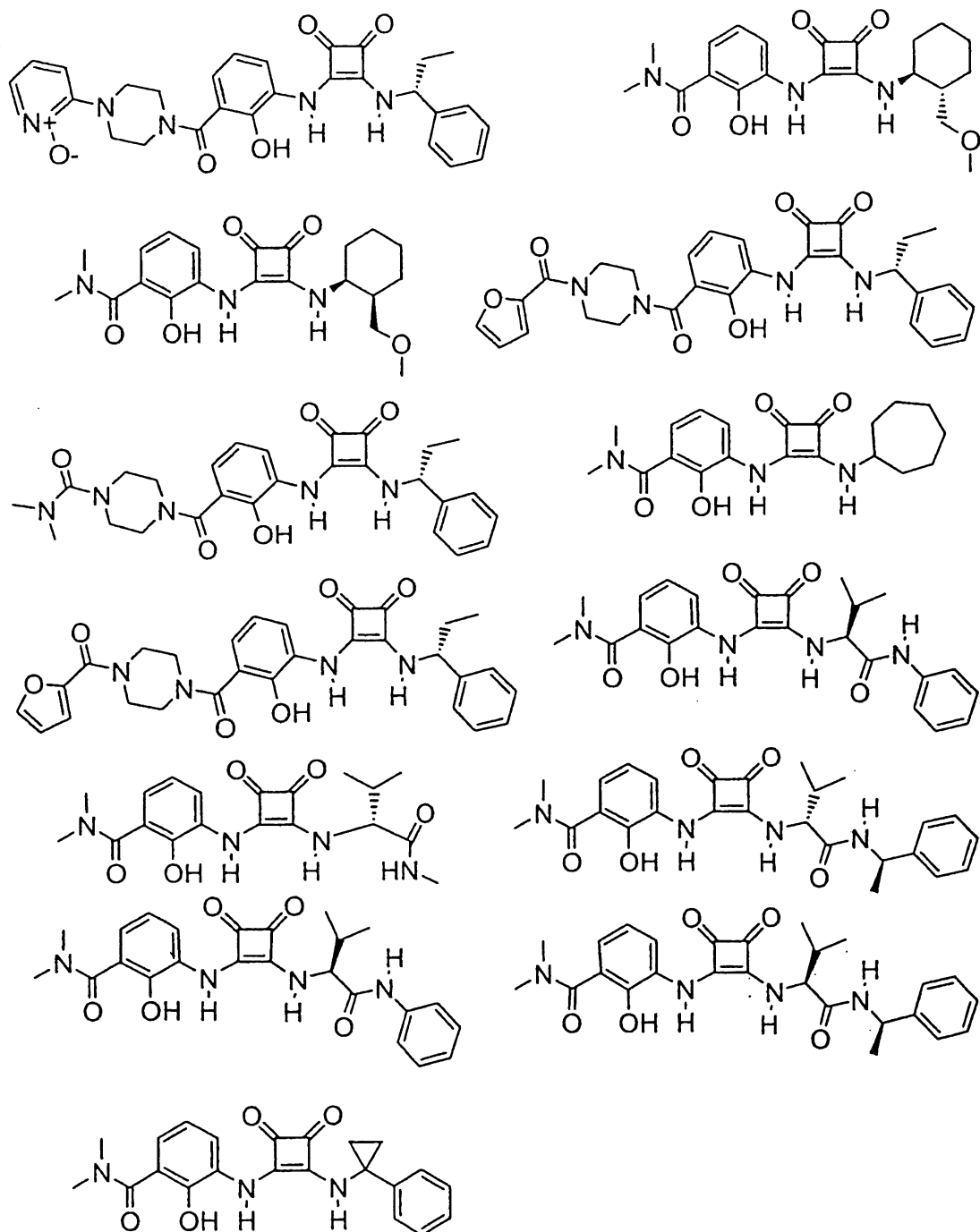


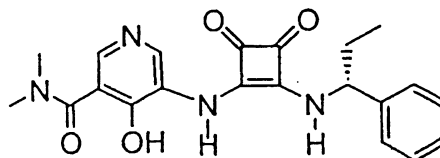
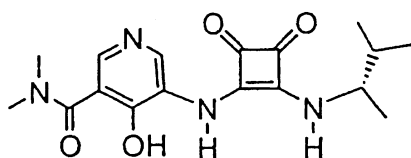
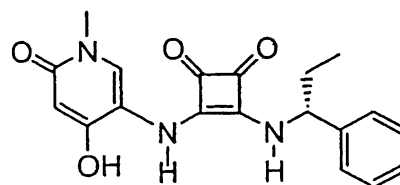
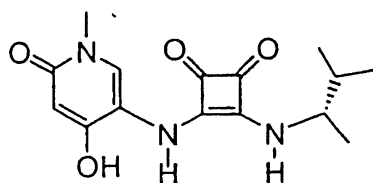
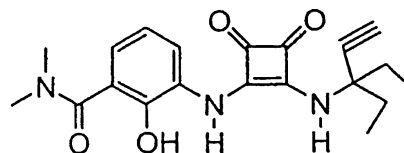
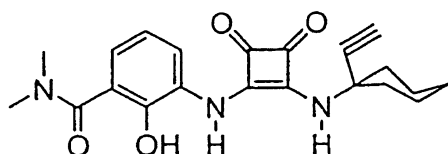
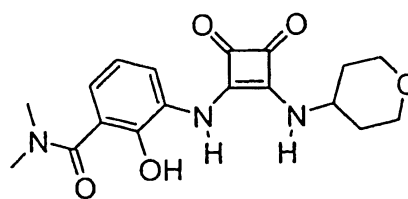
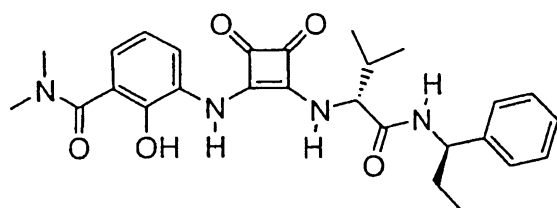
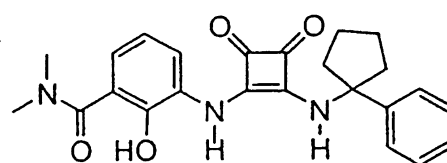
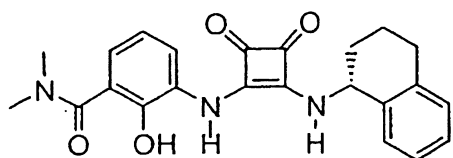
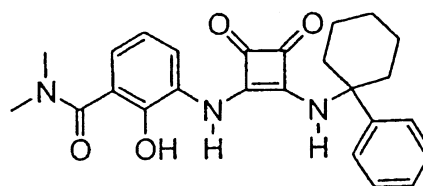
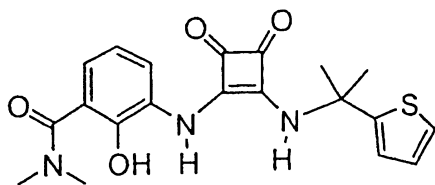
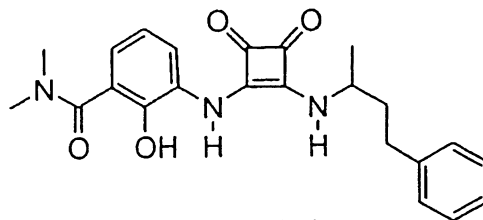
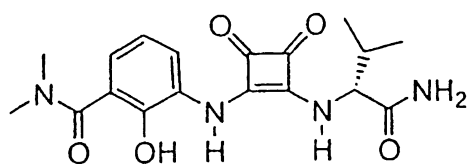


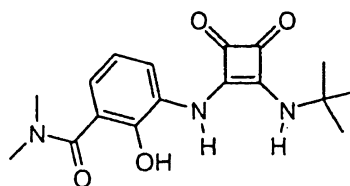
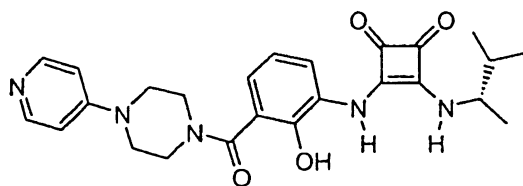
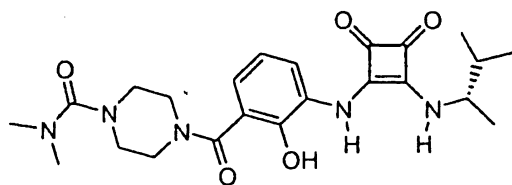
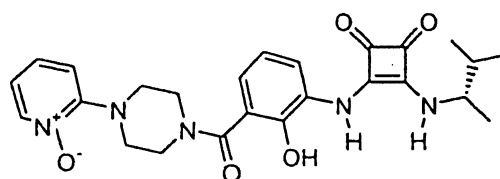
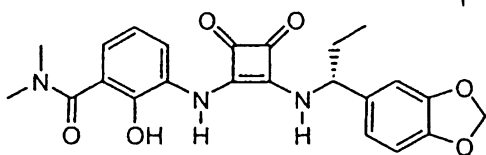
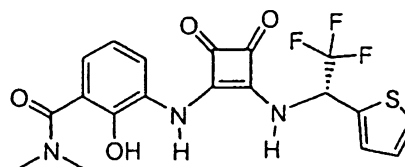
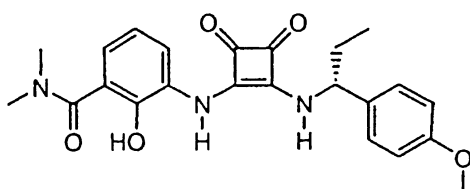
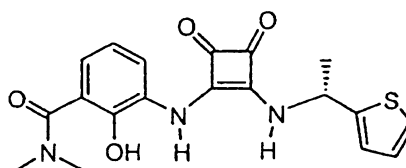
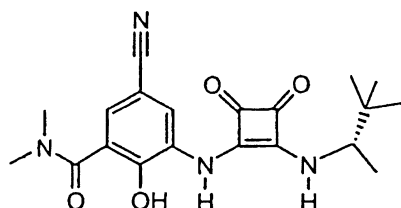
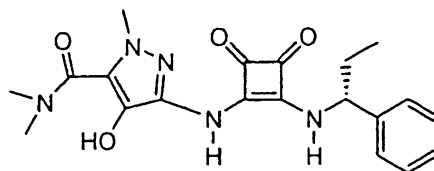
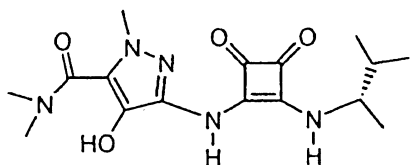
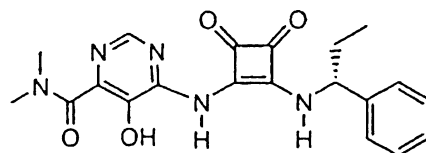
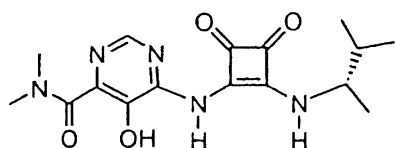


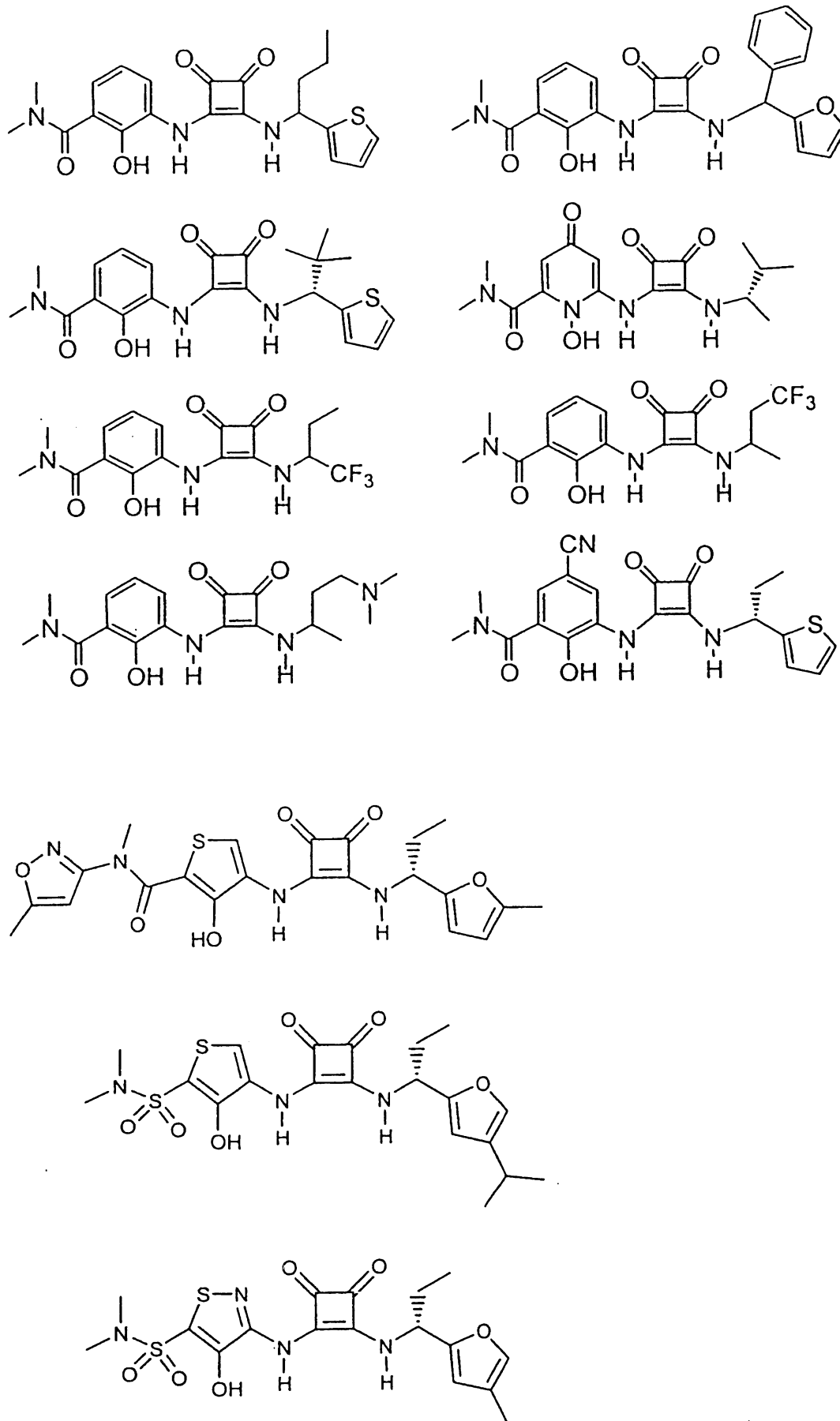


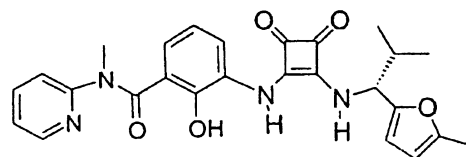
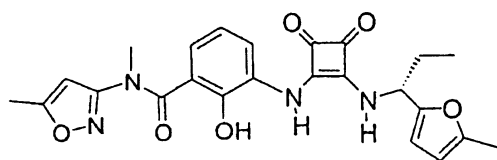
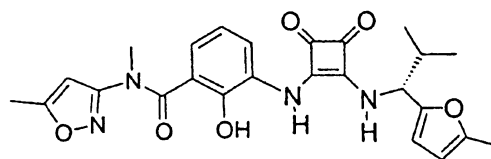
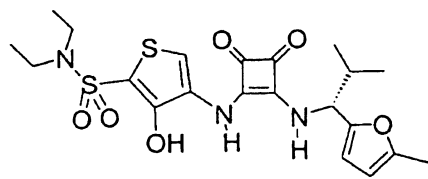
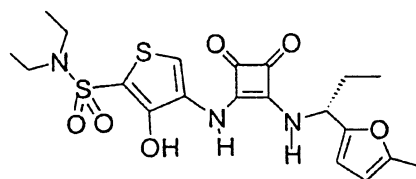
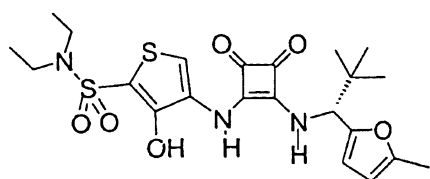
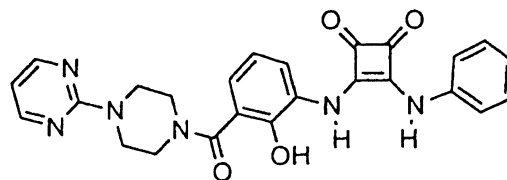
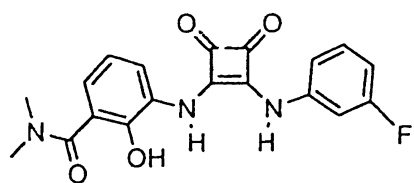
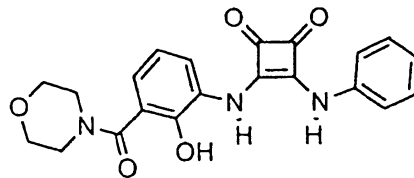
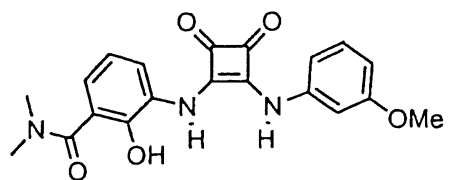
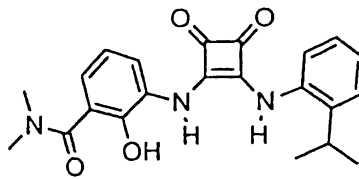
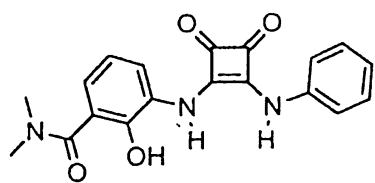




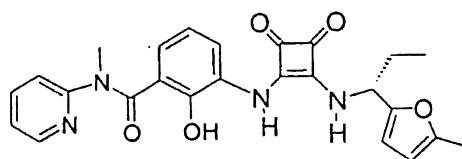




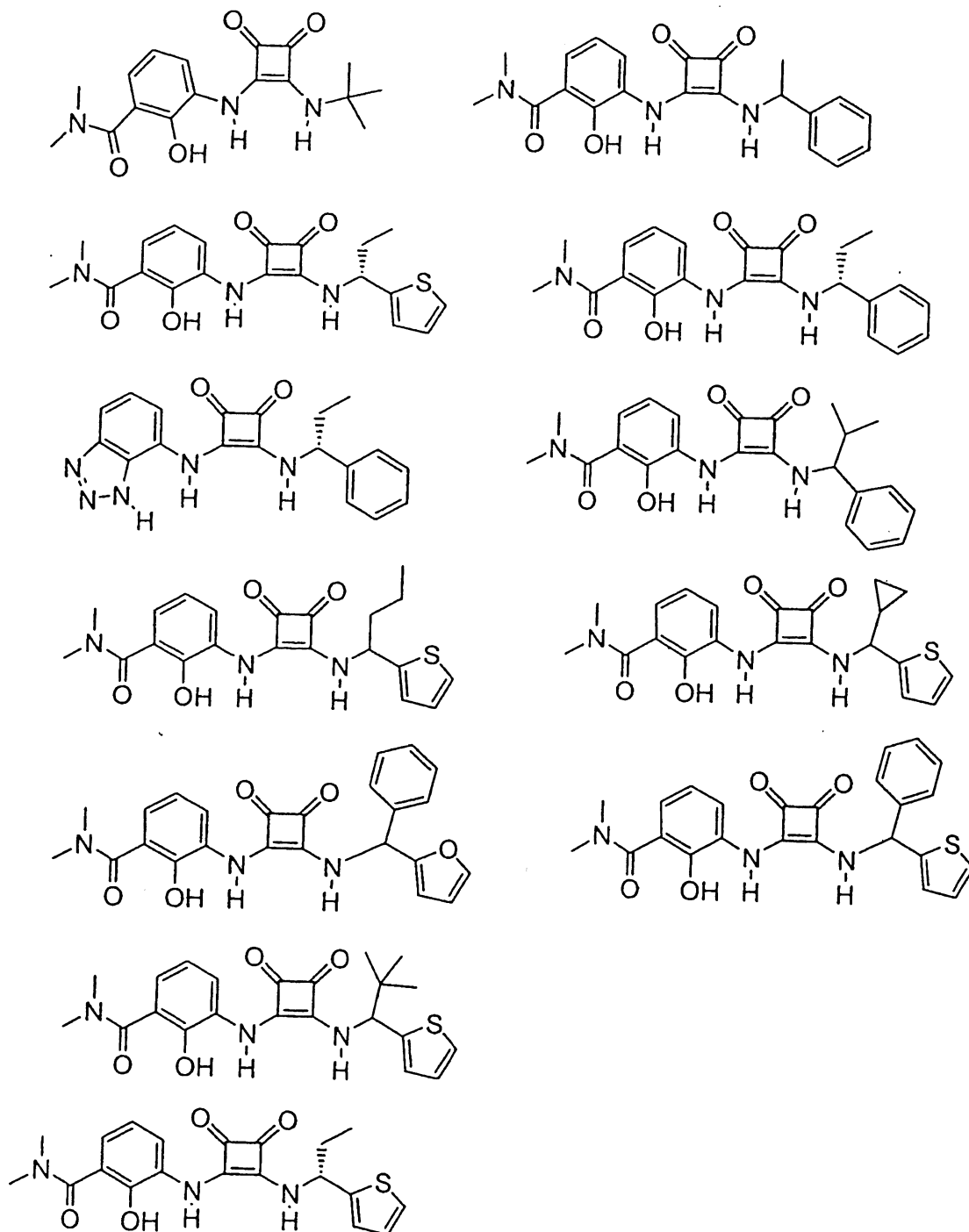


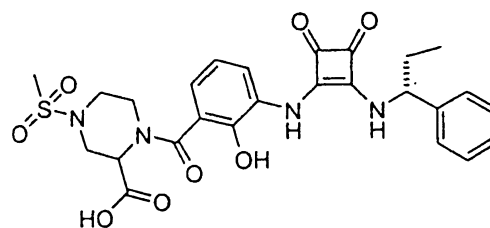
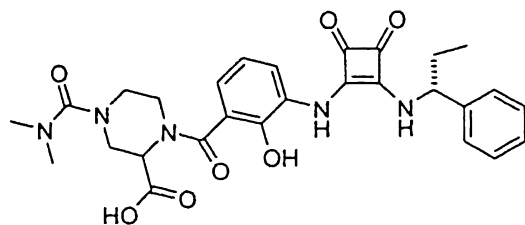
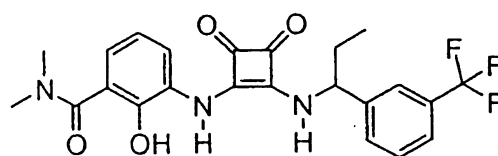
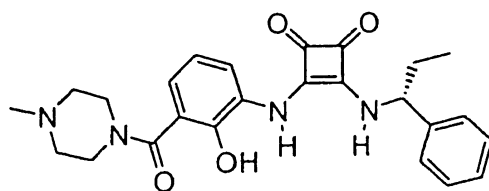
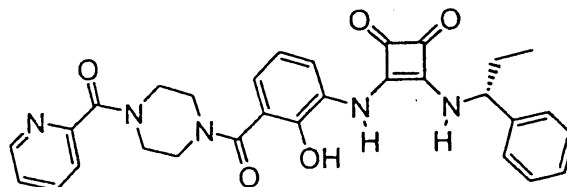
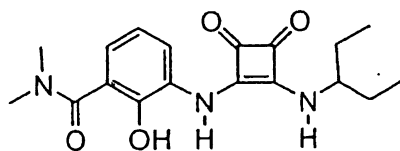
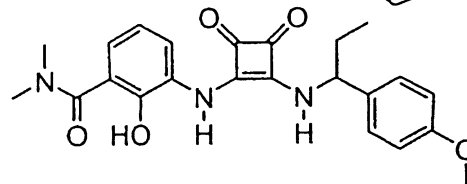
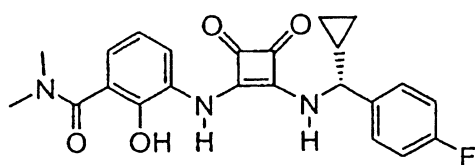
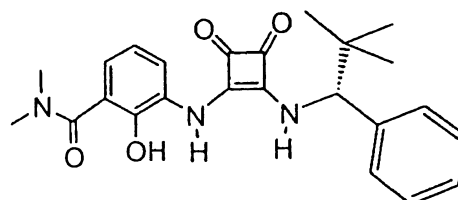
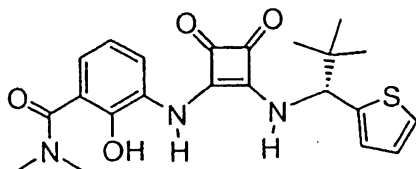
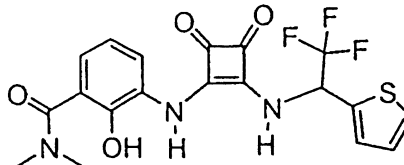
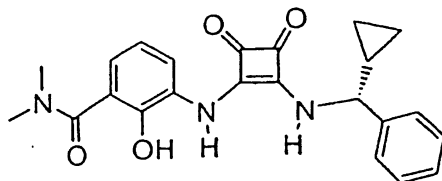
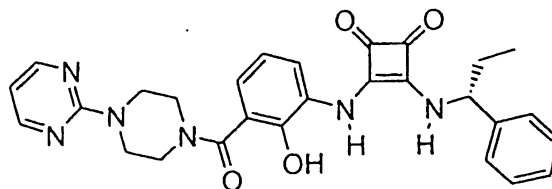
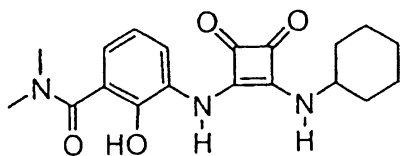
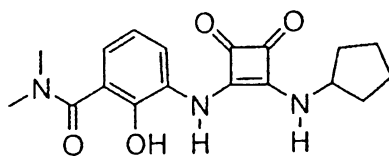
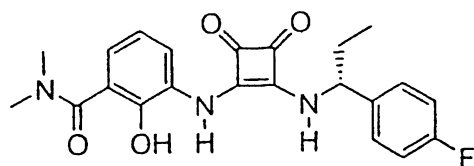


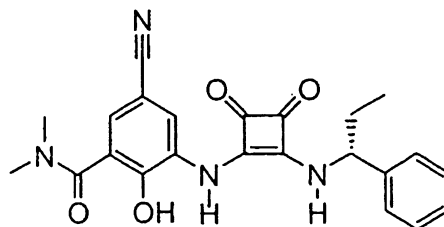
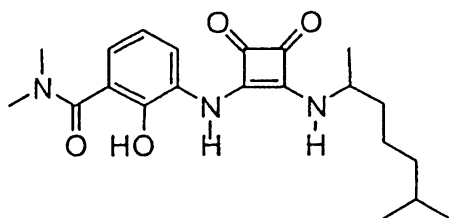
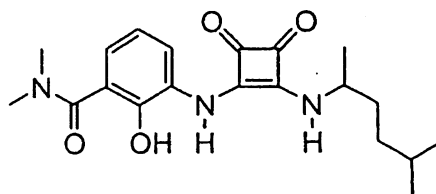
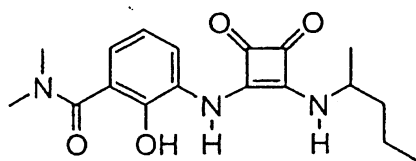
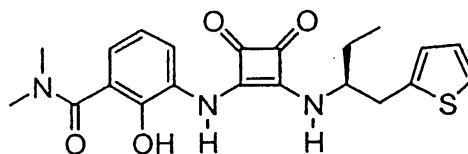
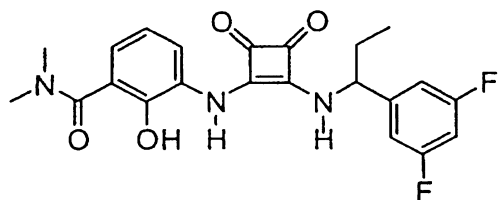
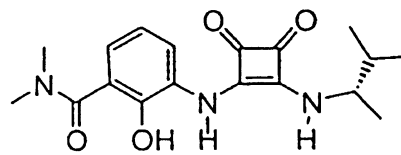
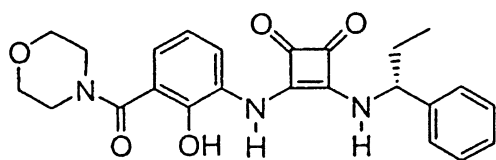
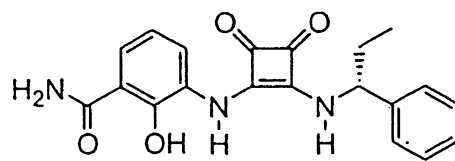
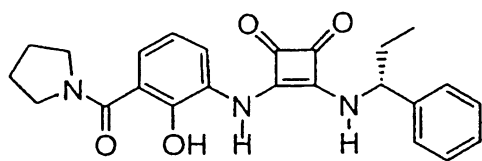
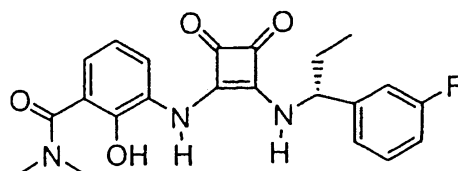
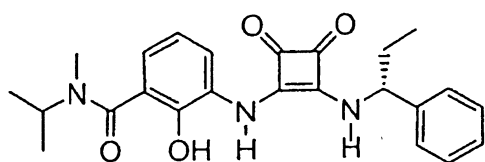
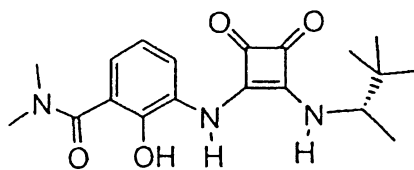
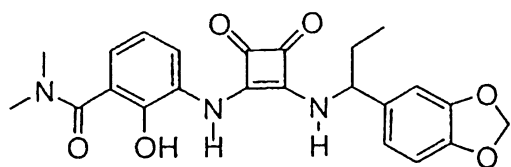
及

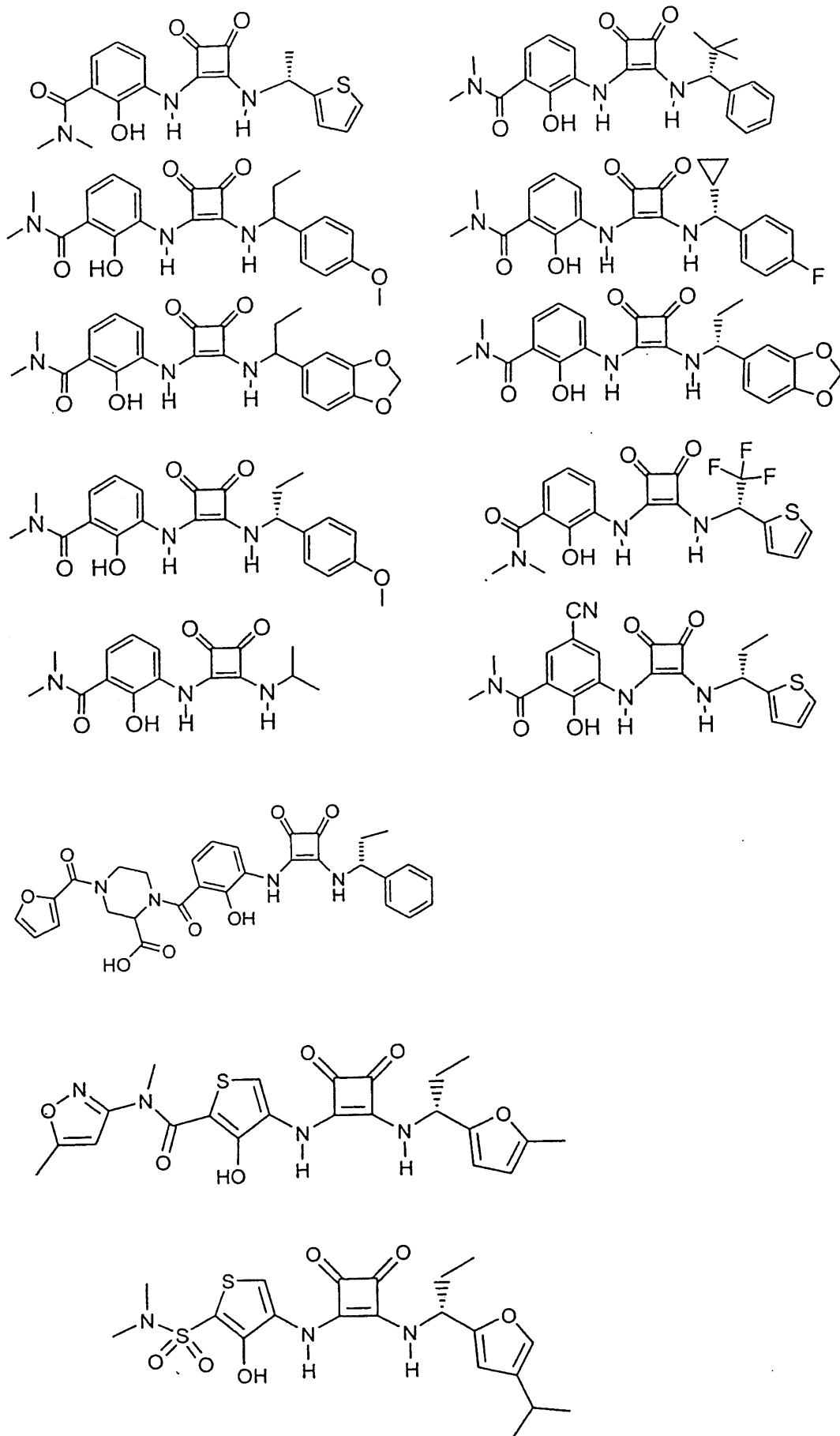


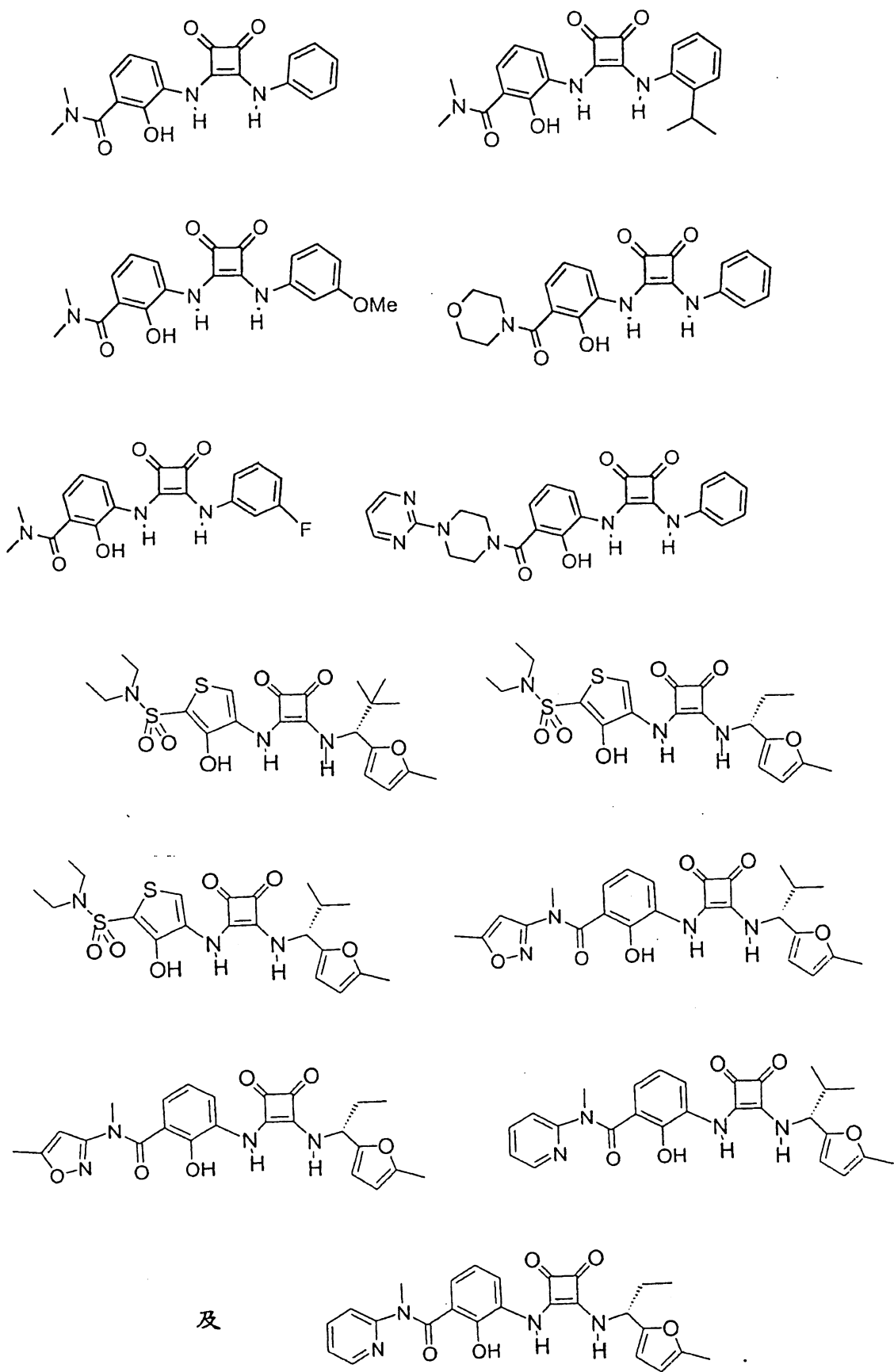
12. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群組：



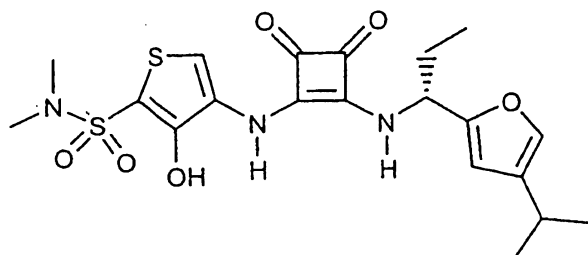
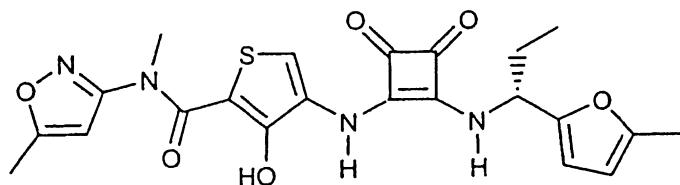
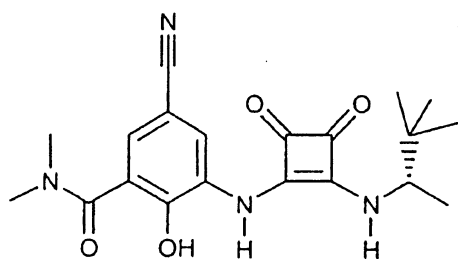
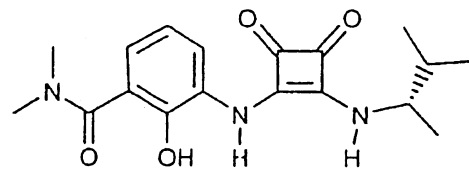
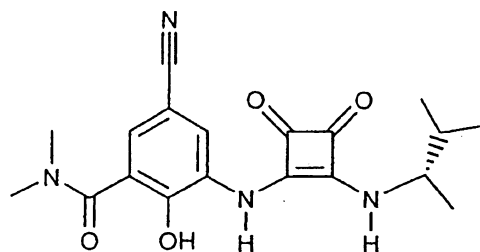
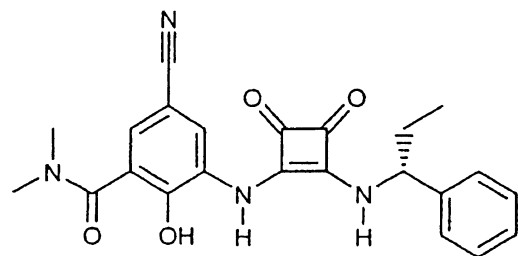
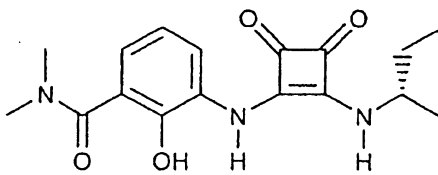
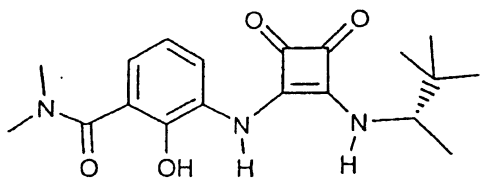
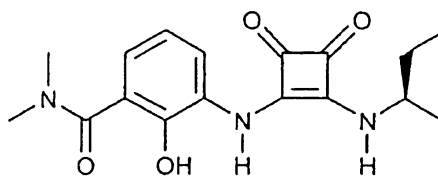
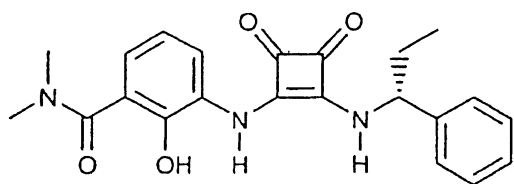






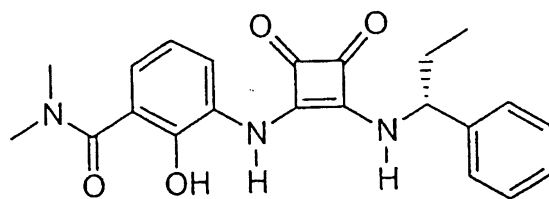


13. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該式(I)化合物係選自由下列組成之群組：



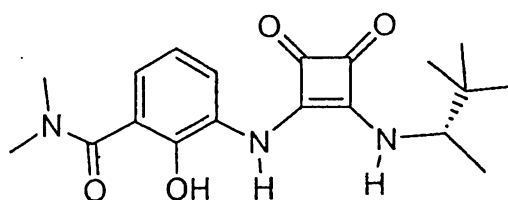


•



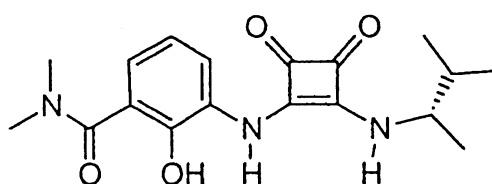
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

15. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



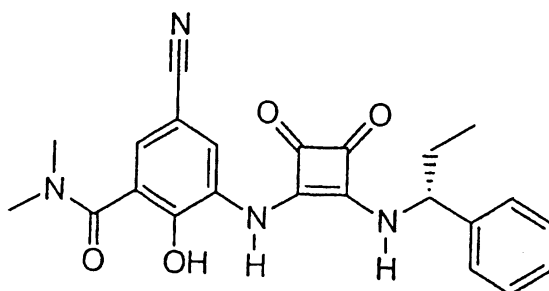
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

16. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



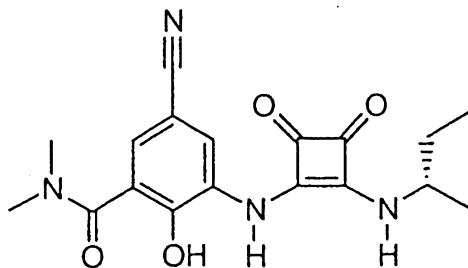
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

17. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



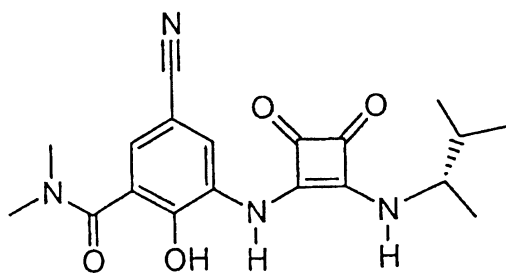
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

18. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



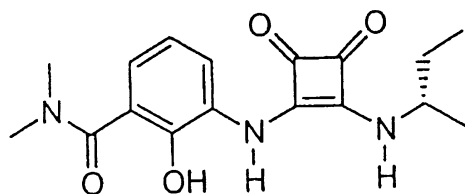
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

19. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



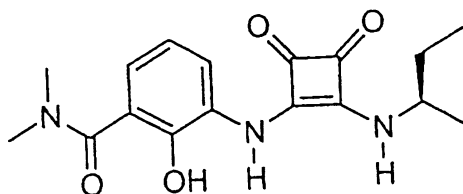
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

20. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



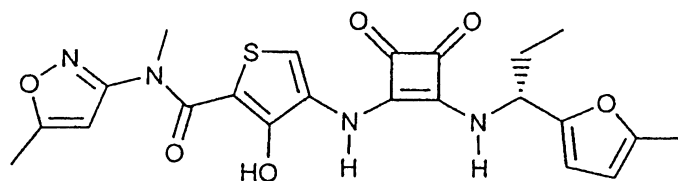
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

21. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



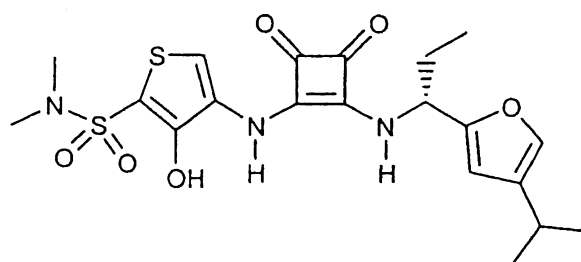
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

22. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



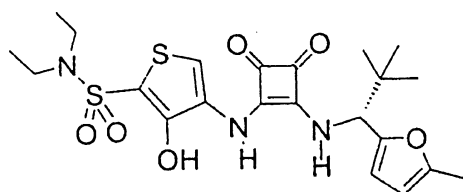
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

23. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



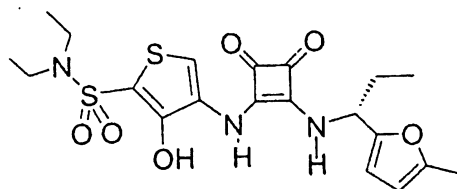
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

24. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



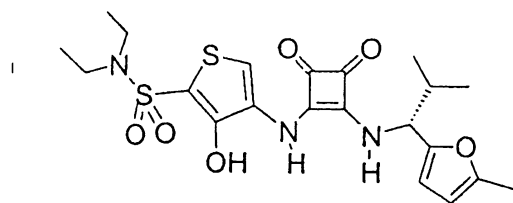
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

25. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



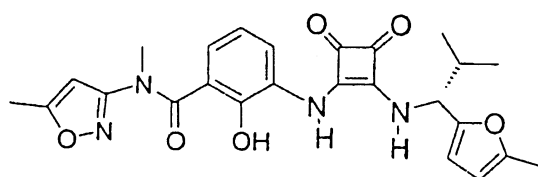
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

26. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



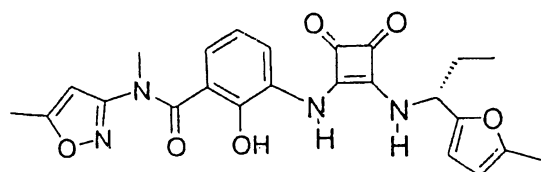
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

27. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



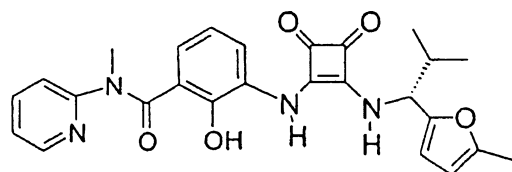
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

28. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



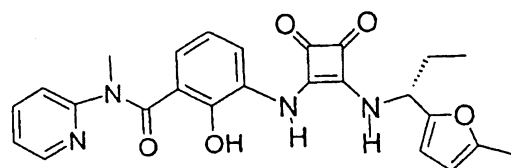
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

29. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

30. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化合物為：



或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

31. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該疾病改質之治風濕症藥物係選自由下列組成之群組：胺甲蝶苓、硫唑廷 (azathioprine)、盧芙諾邁德 (luflunomide)、盤析胺 (penicillamine)、金鹽 (gold salts)、密科酚酸鹽 (mycophenolate)、莫非提 (mofetil)、環磷醯胺等。
32. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該非類固醇消炎藥係選自由下列組成之群組：匹咯析卡 (piroxicam)、肯特普非 (ketoprofen)、拿破新 (naproxen)、引多美莎新 (indomethacin)、依必普非 (ibuprofen) 等。
33. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該 COX-2 選擇性抑制劑係選自由下列組成之群組：羅費析 (rofecoxib) 及塞理克析 (celecoxib)。
34. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該 COX-1 抑制劑為比羅析卡 (piroxicam)。
35. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該抑制免疫例劑係選自由下列組成之群組：胺甲蝶苓、環普林 (cyclosporin)、理伏亞醯胺 (leflunimide)、塔可理目 (tacrolimus)、雷帕黴素 (rapamycin) 或磺胺水楊井 (sulfasalazine)。
36. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該類固醇係選自由下列組成之群組：倍塔美莎松 (betamethasone)、皮第尼松 (prednisone)、可替松 (cortisone)、及第莎美莎松 (dexamethasone)。

37. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該生物反應改質劑係選自由下列組成之群組：THF拮抗劑、IL-1拮抗劑、抗-CD40、抗-CD28、IL-10及抗黏著分子。
38. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該消炎劑或治療劑係選自由下列組成之群組：p38酶抑制劑、PDE4抑制劑、TACE抑制劑、化學激活物受體拮抗劑、肽胺哌啶酮(thalidomide)、介白素抑制劑及前-消炎細胞素製造之小分子抑制劑。
39. 如申請專利範圍第1項之用途，其中化學激活物中介之疾病係選自由下列組成之群組：牛皮癬、遺傳過敏性皮膚炎、氣喘、COPD、成年人呼吸疾病、關節炎、腸炎、Crohn's症、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、內毒性休克、革蘭陰性敗毒症、中毒休克併發症、中風、心臟及腎臟彈性受損、絲球體性腎炎、血栓形成、阿茲海默症、移植對主體之反應、移植排斥、瘡疾、急性呼吸不順併發症、延遲型過敏反應、動脈硬化、大腦及心臟局部缺血、骨關節炎、多發性硬化、休眠、血管生成、骨質疏鬆、齒齦炎、呼吸病毒、皰疹病毒、肝炎病毒、HIV(例如，AIDS)、因病毒產生之Kaposi's內瘤、腦膜炎、蕁芭性纖維症、前期過勞、咳嗽、搔癢症、多重器官功能不良、外傷、緊張、扭傷、挫傷、牛皮癬關節炎、皰疹、腦炎、CNS脈管炎、外傷腦部受損、CNS腫瘤、蛛網膜下出血、手術後傷口、肺炎空洞、過敏症、結晶體引發之關節炎、急性及慢性胰臟炎、急性酒精肝炎、壞死性

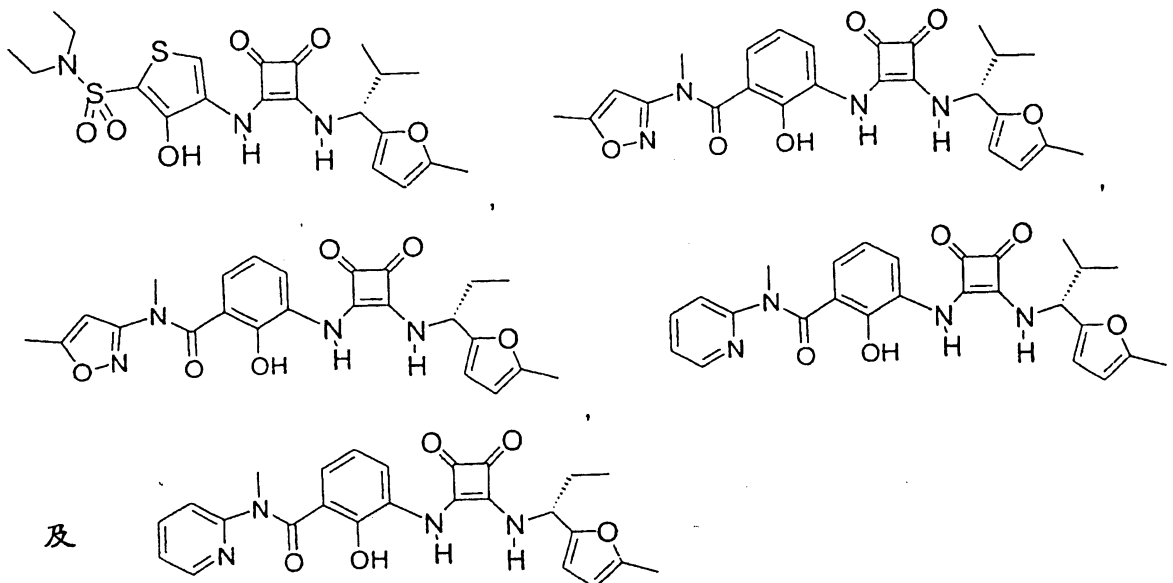
小結腸炎、慢性鼻竇炎、血管視覺疾病、眼睛發炎、早期視網膜病、糖尿病視網膜病、濕式較佳及角膜新血管化之斑點退化、多肌炎、脈管炎、粉刺、胃及十二指腸潰瘍、腹腔疾病、食道炎、舌炎、空氣流阻塞、空氣道過度反應、支氣管擴張、細支氣管炎、細支氣管炎去除、慢性支氣管炎、汽車肺病、咳嗽、呼吸困難、肺氣腫、血碳酸過多、脹氣、血氧過少、氧過多引發之發炎、外科肺臟體積降低、肺部纖維化、肺部過度緊張、右心室肥大、因連續非臥床腹膜洗腎(CAPD)造成之腹膜炎、粒性細胞病源族、肉狀瘤病、小空氣道疾病、狼瘡、殘疾治療、牙週病、移植排斥受損、及過早移植。

40. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學激活物中介之疾病為呼吸疾病，且該一種或多種藥物、藥劑或療法係選自由下列組成之群組：糖皮質激素、5-脂氧酶抑制劑、 β -2腎上腺素受體促效劑、毒蕈鹼M1拮抗劑、毒蕈鹼M3拮抗劑、毒蕈鹼M2促效劑、NK3拮抗劑、LTB4拮抗劑、半胱胺酸白血球三烯拮抗劑、支氣管擴張劑、PDE4抑制劑、PDE抑制劑、彈性酶抑制劑、MMP抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、磷脂酶D抑制劑、組織胺H1拮抗劑、組織胺H3拮抗劑、多巴胺激動劑、腺甘A2激動劑、NK1及NK2拮抗劑、GABA-b激動劑、羅西色汀(nociceptin)激動劑、去痰藥、去痰劑、解充血劑、抗氧化劑、抗-IL-8抗體、抗-IL-5抗體、抗-IgE抗體、抗-TNF抗體、IL-10、黏著分子抑制劑、及成長激素。

41. 如申請專利範圍第40項之用途，其中該呼吸疾病為COPD、氣喘及膽囊纖維化。
42. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學激活物中介病為多重硬化，且該一種或多種藥物、藥劑或療法係選自由下列組成之群組：胺甲蝶苓、環普林(cyclosporin)、理伏亞醯胺(leflunimide)、磺胺水楊井(sulfasalazine)、 β -美莎松(β -methasone)、 β -內伏隆(β -interferon)、格類替拉乙酸鹽(glatiramer acetate)、皮第耐松(prednisone)、拓莫析特(etonercept)及因梨美(infliximab)。
43. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學激活物中介病為類風濕性關節炎，且該一種或多種藥物、藥劑或療法係選自由下列組成之群組：COX-2抑制劑、COX抑制劑、抑制免疫力劑、類固醇、PDE IV抑制劑、抗-TNF- α 化合物、MMP抑制劑、糖皮質激素、化學激活物抑制劑、CB2-選擇性抑制劑、及其他類治療風濕性關節炎之化合物。
44. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學激活物中介病為中風及心臟反彈受損，且該一種或多種藥物、藥劑或療法係選自由下列組成之群組：凝血劑、抗血小板劑、gp11b/IIIa拮抗劑、拮抗劑、抗凝血劑、其他可治療類風濕症關節炎之化合物及其調配物。
45. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該化學激活物中介病為中風及心臟反彈受損，且該一種或多種藥物、藥劑或療法係選自由下列組成之群組：天內貼帕斯

(tenecteplase)、TPA、阿特帕斯(alteplase)、阿西新莫(abciximab)、依替巴太(eftiifbatide)、非帕臨(heparin)及其調配物。

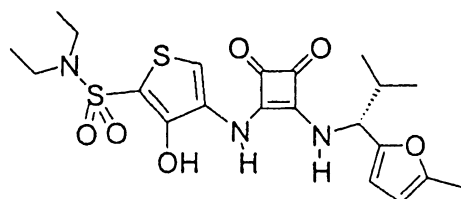
46. 一種選自由下列組成之群組之化合物或其醫藥接受性鹽或溶劑化物：



47. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為鈉鹽。

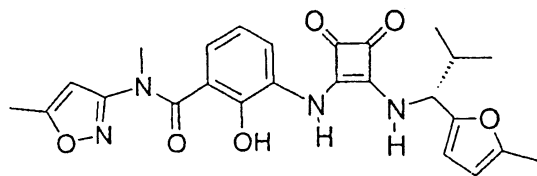
48. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為鈣鹽。

49. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為：



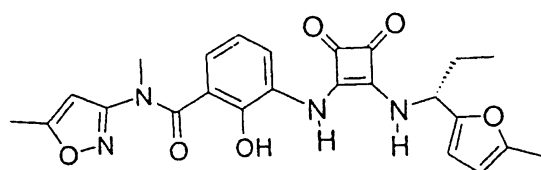
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

50. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為：



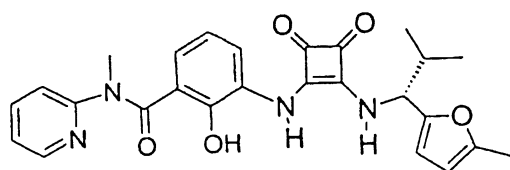
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

51. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為：



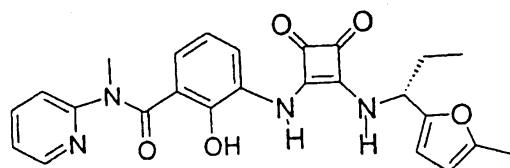
或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

52. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為：

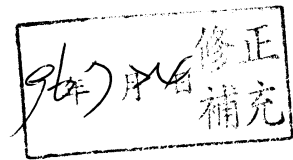


或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。

53. 如申請專利範圍第46項之化合物，其中該化合物為：

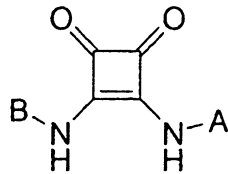


或其醫藥接受性鹽或溶劑化物。



五、中文發明摘要：

本發明係揭示一種治療化學激活物中介之疾病之方法。該方法包括投藥與其他類型醫藥化合物併用之下式或其醫藥接受性鹽或其溶劑化物之CXC-化學激活物受體拮抗劑

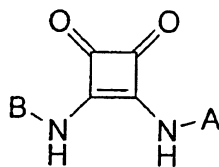


(I),

該化學激活物中介之疾病包含急性或慢性發炎疾病、牛皮癬、囊胞性纖維症、氣喘及癌症。本發明亦揭示下式(I)之新穎化合物。

六、英文發明摘要：

Methods of treating chemokine-mediated diseases are disclosed. The methods comprise the administration of CXC-Chemokine receptor antagonists of the formula



(I),

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in combination with other classes of pharmaceutical compounds. The chemokine-mediated diseases include acute and chronic inflammatory disorders, psoriasis, cystic fibrosis, asthma and cancer. Also disclosed are novel compounds of formula (I).

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：

