

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
西曆 1996年11月15日 19647381.0

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

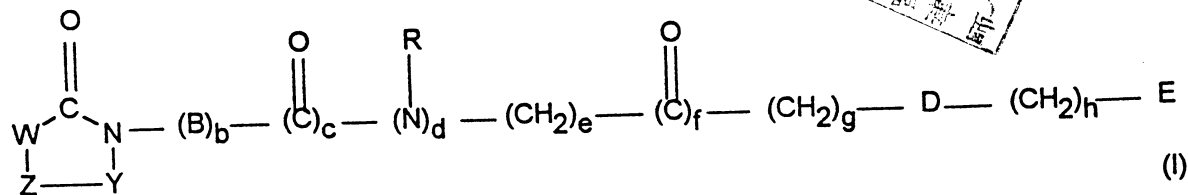
裝

訂

線

五、發明說明 (/)

本發明係關於式 I 化合物



其係作為白血球黏連和移動之抑制劑，及/或作為屬於整合蛋白 (integrin) 群之黏連受體 VLA-4 的拮抗劑。本發明亦關於其製備方法，以及式 I 化合物的用途，其係用於治療與預防由非希冀程度之白血球黏連及/或白血球移動，或與其相關者所引起之疾病，或其中係與以 VLA-4 受體與其配基作用為根據之細胞—細胞或細胞—基質間交互作用有關之疾病，例如發炎過程、類風濕性關節炎或過敏性障礙等，且其亦關於式 I 化合物用以製造用於此類疾病之藥劑的用途，及關於含有式 I 化合物之醫藥製劑。

整合蛋白係一群黏連受體，其在細胞—細胞之結合及細胞—細胞外基質之結合過程中扮演重要的角色。彼等具有 $\alpha\beta$ -異二聚體結構並有廣泛之細胞分布，及高度演化保守性。整合蛋白包括，譬如，特別是與血纖蛋白原之 RGD 序列作用之血小板上血纖蛋白原受體，或特別是與透明質蛋白 (vitronectin) 或骨橋蛋白 (osteopontin) 之 RGD 序列作用之破骨細胞上透明質蛋白受體。整合蛋白可分成三主要群，含有代表性 LFA-1、Mac-1 及 p150/95

五、發明說明(2)

之 $\beta 2$ 亞家族，其特別是在於負責免疫系統中細胞—細胞間之交互作用，而亞家族 $\beta 1$ 及 $\beta 3$ 之代表則在於，介導細胞黏連至細胞外基質之成分（魯歐斯拉提(Ruoslahti)，生物化學年評(Annu. Rev. Biochem.)，1988，57，375）。 $\beta 1$ 亞家族之整合蛋白，亦即所謂之VLA蛋白質（非常慢（活化）抗原），包括作為配基而與纖連蛋白(fibronectin)、膠原蛋白及/或層黏連蛋白(laminin)有特定作用之至少六個受體。於VLA家族中，整合蛋白XLA-4($\alpha 4\beta 1$)當其主要受限於淋巴樣及骨樣細胞時為非典型的，且該等並相應於與許多其他細胞間之細胞—細胞交互作用。例如，VLA-4介導含有與肝素II結合之人類血漿纖連蛋白(FN)片段之T與B淋巴球之交互作用。特別是在以與LDVP序列交互作用為根據時，將VLA-4與含有和肝素II結合之血漿纖連蛋白(FN)片段結合。相反地，對於血纖蛋白原或透明質蛋白受體而言，VLA-4並不是非典型之與RGD結合之整合蛋白（啟哥爾(Kilger)及霍茲曼(Holzmann)，分子方法期刊(J. Mol. Meth.) 1995，73，347）。

正常地，於血液中循環之白血球細胞，對排列於血管上之血管內皮細胞僅具有低親和性。從發炎組織所釋放出之細胞活素，會致使內皮細胞活化，而因此表現許多細胞表面抗原。此等表面抗原包括，例如，黏連分子ELAM-1（內皮細胞黏連分子-1；亦命名為E-選擇蛋白），其（尤其）會與嗜中性白血球結合，ICAM-1（細胞間黏連分子-1），其與位於白血球細胞上之LFA-1（白血球細胞作用-相關抗原-1）交互反應，以及VCAM-1（血管細胞黏連分子-1），其與各種白血球（尤其是淋巴細胞）結合（歐斯本

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (3)

(Osborn)等人，細胞(Cell) 1989，59，1203)。VCAM-1，如同 ICAM-1，係免疫球蛋白基因超家族之一員。VCAM-1（最先已知稱為 INCAM-110）經鑑定做為一種位於內皮細胞上，受發炎性細胞活素例如 TNF 與 IL-1，以及脂多醣類(LPS)誘發之黏連分子。艾里斯(Elices)等人（細胞(Cell) 1990，60，577）表示，VLA-4 與 VCAM-1 形成一種受體-配位體配對，其介導淋巴細胞黏著至經活化內皮細胞之作用。由於 VLA-4 與 RGD 序列之交互反應，故 VCAM-1 與 VLA-4 之結合作用不會在此發生；此類序列不包含於 VCAM-1 之中（柏格森(Bergelson)等人，當代生物學(Current Biology) 1995，5，615）。然而，VLA-4 亦發生於其他白血球上，且其他除淋巴細胞外之白血球的黏連作用，亦經由 VCAM-1/VLA-4 黏連機制所介導。因此，VLA-4 代表一種經由配位體 VCAM-1 與纖維連蛋白，而於細胞-細胞交互反應及於細胞-胞外基質交互反應中扮演要角之 $\beta 1$ 整合蛋白受體的各別實例。

經細胞活素誘發之黏連分子，於白血球招集進入血管外組織部位之作用上，扮演重要角色。白血球係受表現於內皮細胞表面上，且做為對應白血球細胞表面蛋白質或，蛋白質複合物（受體）之配位體的細胞黏連分子招集，而進入發炎組織中（術語配位體與受體亦可反過來使用）。來自血液中之白血球，於其可移動至滑膜中之前，首先必須黏著至內皮細胞上。因為 VCAM-1 會與攜帶 VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$)之細胞，例如嗜伊紅性粒細胞、T 與 B 淋巴細胞、單核白血球亦或嗜中性白血球細胞結合，故其以及 VCAM-1/VLA-4 機制具有招集此類型細胞從血流進入至感染與發炎集中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(4)

區域之功能(艾里斯(Elices)等人,細胞(Cell)1990,60,577;歐斯本(Osborn)等人,細胞(Cell)1990,62,3;斯賽庫茲(Isseutz)等人,實驗醫學期刊(J. Exp. Med)1996,183,2175)。

業已發現 VCAM-1/VLA-4 黏連機制與許多生理及病理學過程相關。除了經細胞活素誘發之內皮細胞外,VCAM-1 又(尤其)由下列細胞:成肌細胞、淋巴樹枝狀細胞與組織巨噬細胞、風濕性滑膜、經細胞活素刺激之神經細胞、波曼氏腺之頂端上皮細胞、腎小管之上皮細胞、於心臟與腎臟移植排斥期間發生炎症之組織,以及由罹患移植物抗宿主疾病之小腸組織表現。亦發現,VCAM-1 經表現於該等對應於兔子模式之早期動脈粥瘤硬化斑,的動脈內皮細胞組織區域上。此外,VCAM-1 經表現於人類淋巴結之濾泡樹枝狀細胞上,且,例如在老鼠中,經發現於骨髓之基質細胞上。該項後來之發現指出,VCAM-1 於 B-細胞發育中的作用。除了造血來源之細胞外,VLA-4 亦經發現,例如,存在於黑色素瘤細胞系上,且 VCAM-1/VLA-4 黏連機制與此類腫瘤之轉移有關(萊斯(Rice)等人,科學(Science)1989,246,1303)。

其中 VCAM-1 於活體內發生於內皮細胞上,且為活體內佔多數形式之主要形式,經命名為 VCAM-7D,且其攜帶七個免疫球蛋白功能域。功能域4、5及6之胺基酸序列,係類似於功能域1、2及3。第四功能域係經由可變剪接作用,而於另一由六個功能域組成之形式(在此命名為 VCAM-6D)中去除。VCAM-6D 亦可與表現 VLA-4 之細胞結合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

對於 VLA-4、VCAM-1、整合蛋白及黏連蛋白質之進一步詳述，係見於，例如，由齊耳格(Kilger)與賀茲曼(Holzmann)，J. Mol. Meth. 1995，73，347；艾里斯(Elices)，人類疾病中之細胞黏連作用，威利(Wiley)，吉契斯特(Chichester) 1995，第 79 頁；庫吉皮斯(Kuijpers)，Springer Semin. Immunopathol. 1995，16，379。

由於 VCAM-1/VLA-4 黏連機制於該等在，例如，感染、炎症或動脈粥瘤硬化中，具重要性之細胞黏連作用中扮演要角，業已經由將其介入此等黏連過程之方式，企圖調控疾病，尤其是，例如炎症（歐斯本(Osborn)等人，細胞(Cell) 1989，59，1203）。一種進行此項措施之方法，係使用經指示對抗 VLA-4 之單株抗體。已知，此類做為 VLA-4 拮抗劑之單株抗體(mAB)，可阻斷 VCAM-1 與 VLA-4 間之交互反應。因此，舉例而言，抗-VLA-4 mAB HP2/1 與 HP1/3 可抑制表現 VLA-4 之 Ramos 細胞(類-B-細胞之細胞)，黏連至人類臍帶內皮細胞及，黏連至經 VCAM-1 轉感染之 COS 細胞。

同樣地，抗-VCAM-1 mAB 4B9 可抑制 Ramos 細胞、Jurkat 細胞(類-T-細胞之細胞)及 HL60 細胞(類-粒細胞之細胞)，黏連至經使 VCAM-6D 與 VCAM-7D 表現之遺傳構築物轉感染的 COS 細胞。由經指示對抗 VLA-4 之 $\alpha 4$ 次單位的，單株抗體所得之活體外數據顯示，淋巴細胞與滑膜內皮細胞之黏連作用受到阻斷，該黏連作用係與風濕性關節炎有關(凡汀瑟(Dinther)-杰森(Janssen))

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

等人，免疫學期刊(J. Immunol.) 1991，147，4207)。

活體外試驗已顯示，可藉由抗- $\alpha 4$ mAB 抑制實驗性自體免疫腦脊髓炎。白血球移動進入發炎集中部位之作用，同樣受對抗 VLA-4 之 $\alpha 4$ 鏈的單株抗體阻斷。亦於氣喘模式中進行 VLA-4-依賴性黏連機制受抗體之影響的研究，以探討 VLA-4 於已發炎肺組織中，招集白血球上所扮演之角色(USSN 07/821,768；EP-A-626 861)。投藥抗 VLA-4 之抗體，可抑制過敏綿羊中之晚階段反應，以及呼吸道過度反應。

亦於罹患發炎性腸疾病(IBM)之靈長類模式中，進行對 VLA-4-依賴性細胞黏連機制之研究。於此對應於人類潰瘍性結腸炎之模式中，投藥抗 VLA-4 之抗體，可使急性炎症顯著減緩。

然而，可能顯示出，VLA-4-依賴性細胞黏連機制與以下，包括下列慢性發炎過程之臨床病況有關：風濕性關節炎（柯恩斯坦(Cronstein)與威斯曼(Weismann)，風濕性關節炎(Arthritis Rheum.) 1993，36，147；艾里斯(Elices)等人，臨床研究期刊(J. Clin. Invest.) 1994，93，405)，糖尿病（楊(Yang)等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993，90，10494)，全身紅斑性狼瘡（竹內(Takeuchi)等人，臨床研究期刊(J. Clin. Invest.) 1993，92，3008)，遲發型過敏症（第 IV 類過敏症）（艾里斯(Elices)等人，臨床實驗風濕病學(Clin. Exp. Rheumatol.) 1993，11，p. 77)，多發性硬化（耶諾克(Yednock)等人，自然(Nature) 1992，356，63)，動脈粥瘤硬化（歐布理恩(O'Brien)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

等人，臨床研究期刊(J. Clin. Invest.) 1993，92，945)，移植作用（艾索布(Isobe)等人，移植作用過程 1994，26，867-868)，各種惡性疾病，例如黑色瘤（雷康能(Renkonen)等人，美國病理學期刊(Am. J. Pathol.) 1992，140，763)，淋巴瘤（費德曼(Freedman)等人，血液(Blood) 1992，79，206)及其他（艾爾貝達(Albelda)等人，細胞生物學期刊(J. Cell Biol.) 1991，114，1059)。

於是，由適宜拮抗劑所造成之 VLA-4 阻斷作用提供，特別是，有效用於，例如，治療各種包括氣喘與 IBD 之發炎性病況的治療潛力。關於此點，VLA-4 拮抗劑於治療風濕性關節炎之特別關聯性，係由於該項（如先前所述）來自血液中之白血球，於其可移動至滑膜中之前，首先必須黏著至內皮細胞上之事實，以及 VLA-4 受體介入此項黏連作用中之事實所致。關於 VCAM-1 受位於內皮細胞上之發炎性抗原誘發（歐斯本(Osborn)，細胞(Cell) 1990，62，3；史都曼(Stoolman)，細胞(Cell) 1989，56，907) 之事實，以及各類白血球受招集進入感染與發炎集中區域之作用，已於上述中論及。關於此點，T 細胞主要係經由 LFA-1/ICAM-1 與 VLA-4/VCAM-1 黏連機制，而黏著至經活化之內皮細胞上（史賓格(Springer)，細胞(Cell) 1994，76，301)。於大多數滑膜之 T 細胞上，VLA-4 對 VCAM-1 之結合能力係於風濕性關節炎中增加（波斯提哥(Postigo)等人，臨床研究期刊(J. Clin. Invest.) 1992，89，1445)。此外，已觀察到滑膜 T 細胞對纖維連蛋白之經增加的黏連作用（拉豐(Laffon)等人，臨床研究期刊(J. Clin. Invest.) 1991，88，546；摩拉里斯(Morales)-得克瑞特(Ducret)等人，免疫學期刊(J.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

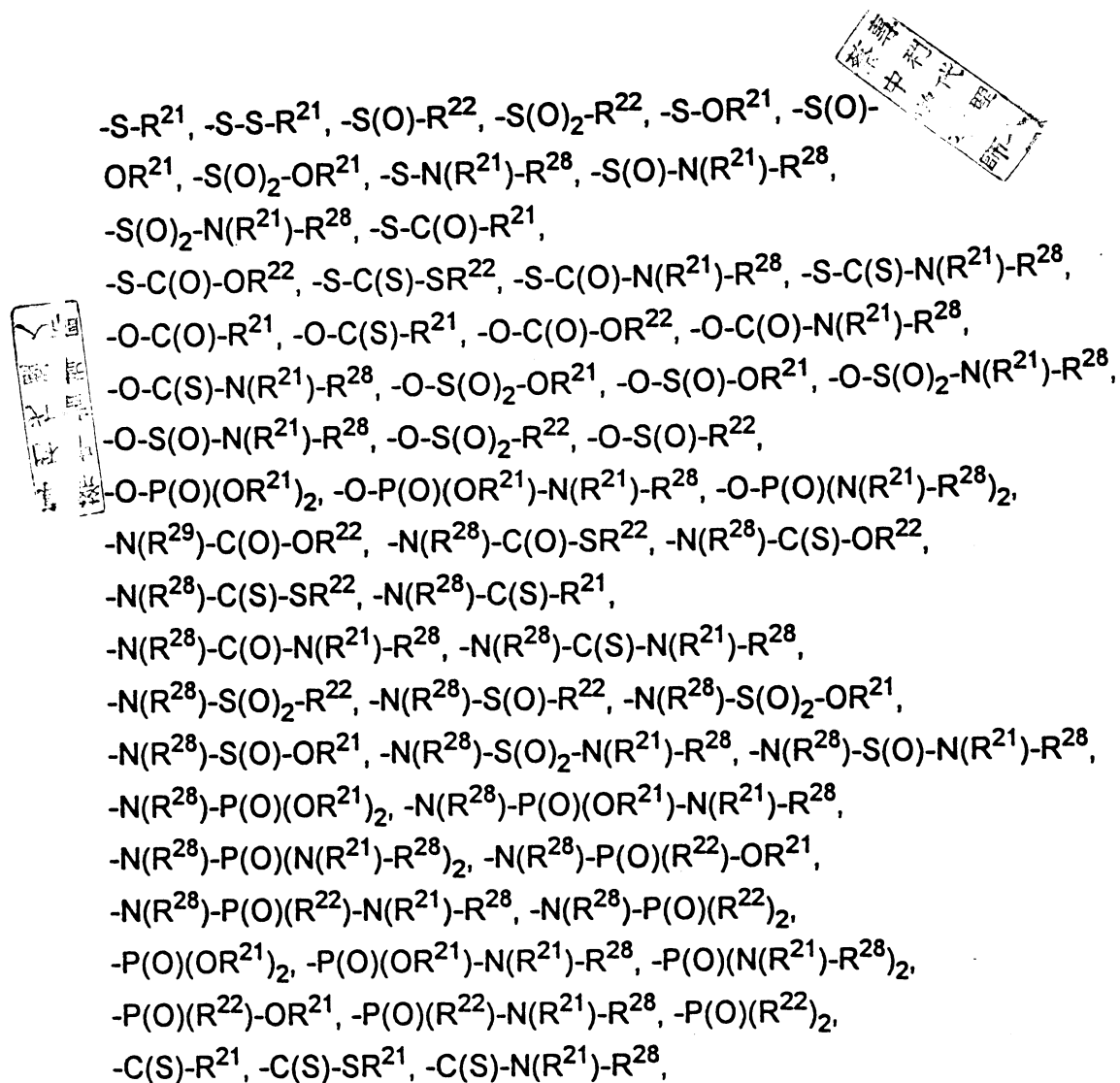
五、發明說明 (10)

- D 為 $C(R^2)(R^3)$ 、 $N(R^3)$ 或 $CH=C(R^3)$;
- E 為四唑基、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $HOS(O)_2$ 、 $R^9NHS(O)_2$ 或 $R^{10}CO$;
- R 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基及選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-6} 烷基，其中烷基可經氟單或多次取代；
- R^0 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-12} 雙環烷基、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基、 C_{6-12} 三環烷基、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基、 CHO 、 C_{1-8} 烷基- CO 、 C_{3-12} 環烷基- CO 、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基- CO 、 C_{6-12} 雙環烷基- CO 、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基- CO 、 C_{6-12} 三環烷基- CO 、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基- CO 、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- CO 、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基- CO 、選擇地經取代之雜芳基- CO 、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基- CO 、 C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{3-12} 環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 雙環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 三環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- $S(O)_n$ 、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、選擇地經取代之雜芳基- $S(O)_n$ 、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、其中 n 為 1 或 2;
- R^1 為下列基團中之一：

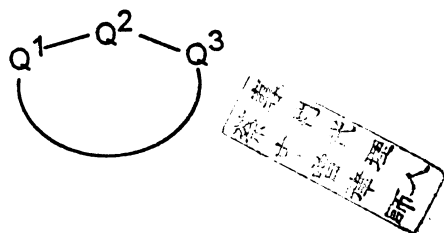
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (//)



氟基、鹵基、硝基或亞甲二氧基或具下列之選擇地經取代之
 5 至 14 員的、單或多環的、飽和或未飽和之雜環



五、發明說明(12)

其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

R^3 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{2-8} 烯基羰基、 C_{2-8} 炔基羰基、吡啶基、 $R^{11}NH$ 、 R^4CO 、 $COOR^4$ 、 $CON(CH_3)R^{14}$ 、 $CONHR^{14}$ 、 $CSNHR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(CH_3)R^{15}$ 或 $CONHR^{15}$ ；

R^4 為氫或 C_{1-28} 烷基，其可經相同或相異且選自下列之基團單或多次取代：羥基、羥基羰基、胺基羰基、單或雙- $(C_{1-18}$ 烷基)-胺基羰基、胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基羰基(其芳基部分亦可經取代)、胺基、氫硫基、 C_{1-18} 烷氧基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、Het-CO、選擇地經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $HOS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $R^9NHS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $(R^8O)_2P(O)-C_{1-3}$ 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(13)

基、四唑基- C_{1-3} 烷基、鹵素、硝基、三氟甲基或基團 R^5 ；

R^5 為選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基部分選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、單或雙環之 5 至 12 員雜環，其可為芳族的、選擇地經氫化的或完全地經氫化的且可含有一、二或三個相同或相異且選自下列之雜原子：氮、氧及硫，基團 R^6 或基團 R^6CO- ，其中該芳基及雜環基團可分別獨立地經相同或相異之選自下列之基團單或多次取代： C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基；

R^6 為 R^7R^8N 、 R^7O 或 R^7S 或一胺基酸支鏈、天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-(C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之)氮雜胺基酸或一二肽基，其芳基可經取代及/或其中之肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ，以及其酯類及醯胺類，其中氫或經甲基可選擇地置換游離之官能基及/或其中游離之官能基可經胜肽化學習知之保護基加以保護；

R^7 為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-18} 烷基羰基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基羰基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-18} 烷氧基羰基，其中該烷基可選擇地經胺基取代及/或其中該芳基可經相同或相異之選自下列之基行單或多次取代(宜經單取代)： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基，或為一天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之氮雜胺基酸或一二肽基團，其芳基可經取代及/或其中肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ；

R^8 為氫、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-8}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

烷基，其芳基可經取代；

R^9 為氫、胺基羰基、 C_{1-18} 烷胺基羰基、 C_{3-8} 環烷胺基羰基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{3-8} 環烷基；

R^{10} 為羥基、 C_{1-18} 烷氧基、於芳基上可經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳氧基、胺基或單或二- $(C_{1-18}$ 烷基)胺基；

R^{11} 為氫、 R^{12a} 、 R^{12a} -CO、H-CO、 R^{12a} -O-CO、 R^{12b} -CO、 R^{12b} -CS、 R^{12a} -S(O)₂ 或 R^{12b} -S(O)₂；

R^{12a} 為 C_{1-18} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上可經選擇地取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、於雜芳基上可經選擇地取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基或基團 R^{15} ；

R^{12b} 為胺基、二- $(C_{1-18}$ 烷基)-胺基或 R^{12a} -NH；

R^{13} 為氫、 C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{1-8} 烷基；

R^{15} 為 R^{16} - C_{1-6} 烷基或 R^{16} ；

R^{16} 為一 6 至 24 員之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四個相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其可經一或多個相同或相異之選自 C_{1-4} 烷基及氧基之取代基取代；

R^{21} 為氫、 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{21} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{22} 為 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{22} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{28} 為基團 R^{21} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

R^{29} 為基團 R^{22} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

Het 為 5 至 10 員之經由氮原子鏈接之單環或多環系雜環，其可為芳族或部份地未飽和或飽和的且可含有一、二、三或四個相同或相異之其他選自下列之雜原子：氧、氮及硫，且其碳上及另外之環氮原子上可選擇地經取代，其中另外之環氮原子上的取代基可為相同或相異地為 R^h 、 R^hCO 或 R^hO-CO ，且 R^h 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

b, c, d 及 f 分別獨立地為 0 或 1，但不可同時為 0；

e, g 及 h 分別獨立地為 0、1、2、3、4、5 或 6；

以其立體異構物型式或任何比例之混合物型式存在，以及其生理

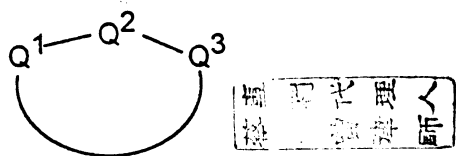
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

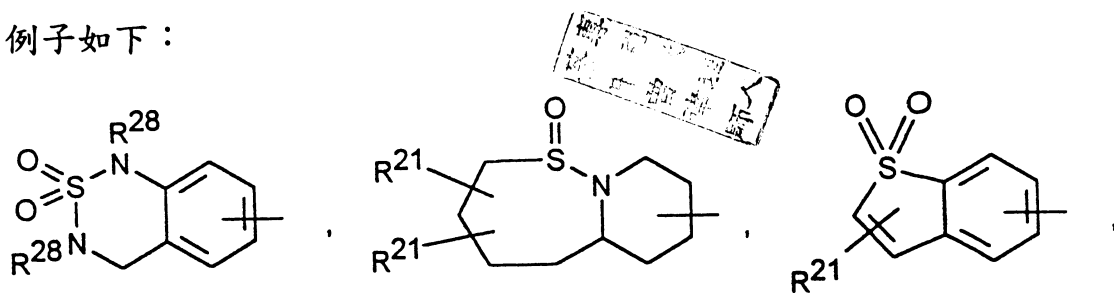
五、發明說明 (21)

(宜為一至三次)取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氟、氯、溴、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、苯基、苯氧基、苄基及苄氧基。特別地，雜芳基宜為具有一、二或三個（特別是一或二個）相同或相異且選自氮、氧及硫之 5 至 10 員單或雙環系芳基(特別是 5 或 6 員之單環系芳基)，且其可經選自下列之取代基單或雙取代： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、苯氧基、苄基及苄氧基。

具下式之雜環(其可代表基團 R^1)



其環可完全地飽和或可含有一或多個雙鍵，除了基團 Q^1 及 Q^2 上的取代基，這些雜環可另外攜有一或多個相同或相異之基團 R^{21} 及/或鹵素原子作為取代基，包含於 Q^3 之定義中之 $-C(R^{21})(-)-$ 及 $-N(-)-$ 意指三個碳或氮原子的游離鍵中兩個係指向鄰近之環原子，且第三個游離鍵係指向基團 A，因此該雜環係經由基團 Q^3 鍵接至基團 A；若雜環係經由環系之二個鄰近原子縮合至環系上，即存在一縮合之環系，此縮合作用可經由基團 Q^3 及鄰近之碳原子發生或經由任何所需之鄰近碳原子發生，此類縮合之環系基團之例子如下：



五、發明說明(22)

其代表式 I 中之基團 R^1 -A。

代表 R^5 定義中提及之單或雙環系 5 至 12 員雜環者可為芳族或部份地或完全地飽和且可經下列取代基取代:(特別是在氮原子上)經 C_{1-7} 烷基,例如甲基或乙基、苯基或苯基- C_{1-4} 烷基(如苄基)取代,及/或在一或多個碳原子上經 C_{1-4} 烷基、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)、苯基- C_{1-4} 烷氧基(例如苄氧基)、或氧基。

單或二環系之 5 至 12 員雜環之例為吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、異吡嗪基、吡嗪基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻吩基、 β -呋喃基或是這些基團之苯并縮合之、環戊并-、環己并-或環庚并-縮合之衍生物。氮雜環亦可以 N-氧化物型式存在。

可代表單或二環系之 5 至 12 員雜環之雜芳基為如下:2-或3-吡咯基,苯基吡咯基,例如4-或5-苯基-2-吡咯基,2-呋喃基,2-噻吩基,4-咪唑基,甲基咪唑基,如1-甲基-2-、-4-或-5-咪唑基,1,3-噻唑-2-基,2-、3-或5-吡嗪基,經取代之2-吡嗪基,如1-甲基-、5-甲基-、5-甲氧基-、5-苄氧基-、5-氯或4,5-二甲基-2-吡嗪基,1-苄基-2-或-3-吡嗪基,4,5,6,7-四氫-2-吡嗪基,環庚并[b]-5-吡咯基,2-、3-或4-喹啉基,1-、3-或4-異喹啉基,1-氧代-1,2-二氫-3-異喹啉基,2-喹啉基,2-苯并呋喃基,2-苯并噻吩基,2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

苯并呋唑基或苯并噻唑基，或作為部份地氫化或完全地氫化之雜環者為例如二氫吡啶基、吡咯啶基，例如 2-或 3-n-甲基吡咯啶基)、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、四氫噻吩基、苯并二呋茂烷基。

代表基團 Het 之雜環基在碳原子及/或環氮原子上可未經取代或經相同或相異之取代基單或多次取代(例如雙取代、三取代、四取代或五取代)；碳原子可經如下列之取代基取代： C_{1-8} 烷基(特別是 C_{1-4} 烷基)、 C_{1-8} 烷氧基(特別是 C_{1-4} 烷氧基)、鹵素、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、氧基、亞甲二氧基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $(R^8O)_2P(O)-O-$ 、四唑基。硫原子可經氧化為亞砷或砷。基團 Het 之例為 1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基、1-四唑基、1-二氫吡啶-1-基、四氫吡啶-1-基、1-吡咯啶基、1-六氫吡啶基、1-六氫吡啶基、4-取代之 1-六氫吡啶基、4-嗎福啉基、4-硫代嗎福啉基、1-氧代-4-硫代嗎福啉基、1,1-二氧代硫代嗎福啉基、過氫氮雜草-1-基、2,5-二甲基-1-吡咯基、2,6-二甲基-1-六氫吡啶基、3,3-二甲基-4-嗎福啉基、4-異丙基-2,2,6,6-四甲基-1-六氫吡啶基、4-乙醯基-1-六氫吡啶基、4-乙氧基羰基-1-六氫吡啶基。

鹵素為氟、氯、溴或碘，特別為氟或氯。

天然或非天然之胺基酸，若為不對稱者，可以所有之立體化學型式存在，例如以 D-或 L-型式或以立體異構物之混合物型式，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

例如以消旋型式存在。以 α -胺基酸及 β -胺基酸為較佳，而 α 胺基酸特別佳。可提及之適當胺基酸例為(參見 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. 15/1 及 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974)：

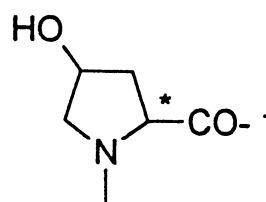
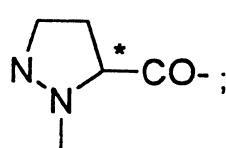
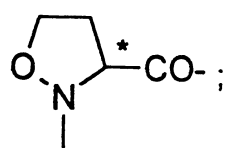
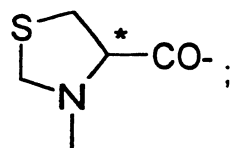
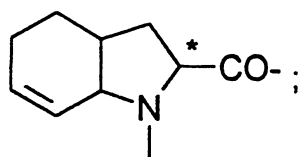
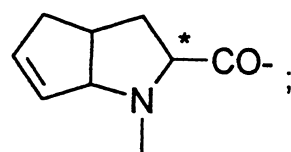
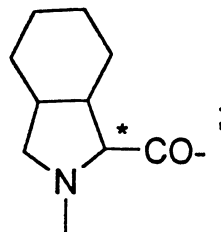
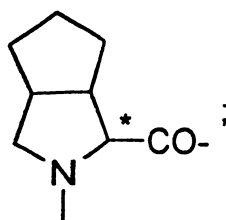
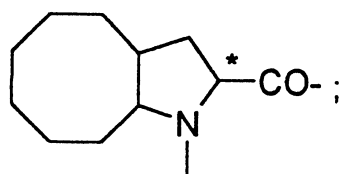
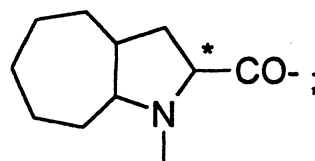
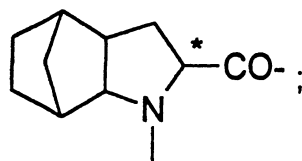
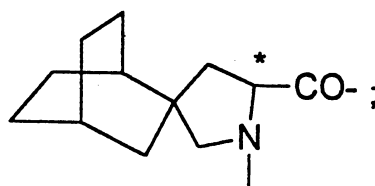
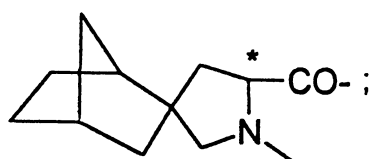
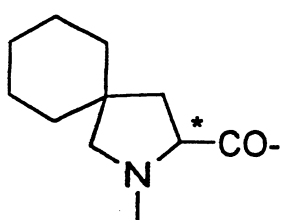
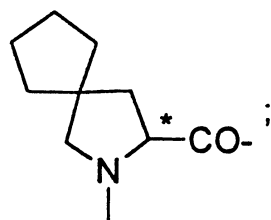
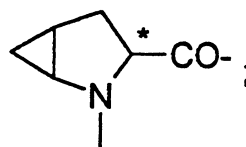
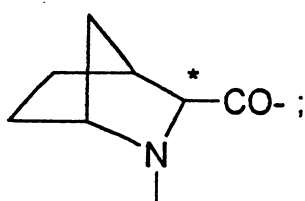
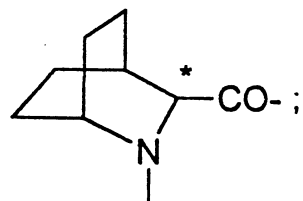
Aad、Abu、 γ Abu、ABz、2ABz、 ϵ Aca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、 β Aib、Ala、 β Ala、 Δ Ala、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、(Cys)₂、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、 β Lys、 Δ Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orn、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、 Δ Pro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、 β Thi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、第三-丁基甘胺酸(Tbg)、新戊基甘胺酸(Npg)、環己基甘胺酸(Chg)、環己基丙胺酸(Cha)、2-噻吩基丙胺酸(Thia)、2,2-二苯胺基乙酸、2-(對-甲苯基)-2-苯胺基乙酸、2-(對-氯苯基)胺基乙酸。

如胜肽化學中習知者，胺基酸、亞胺酸或氮雜胺基酸或二肽之基係藉由 N-端胺基酸或亞胺基上去除氫原子或由羧酸基上去除羥基而獲得，胺基酸支鏈意指天然或非天然胺基酸之支鏈，氮雜胺基酸係天然或非天然之胺基酸，其中 CH 單元係經一氮原子置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(26)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

上述自由基所引為基底之雜環類，經揭示於，例如，US-A-4,344,949；US-A-4,374,847；US-A-4,350,704；EP-A 29,488；EP-A 31,741；EP-A 46,953；EP-A 49,605；EP-A 49,658；EP-A 50,800；EP-A 51,020；EP-A 52,870；EP-A 79,022；EP-A 84,164；EP-A 89,637；EP-A 90,341；EP-A 90,362；EP-A 105,102；EP-A 109,020；EP-A 111,873；EP-A 271,865 及 EP-A 344,682。

二肽類可含有天然或非天然胺基酸、亞胺基酸以及疊氮胺基酸做為結構單位。該等天然或非天然胺基酸、亞胺基酸、疊氮胺基酸及二肽類，亦可進一步表現為酯類或鹽類，例如，甲基酯、乙基酯、異丙基酯、異丁基酯、第三-丁基酯、苯甲基酯、乙基鹽、半卡肼或 ω -胺基-(C₂-C₈)-烷基鹽。

胺基酸、亞胺基酸及二肽類之官能基可以受保護之形式表現。適宜之保護基，例如，甲烏拉坦保護基、羧基保護基與側鏈保護基，經敘述於胡布赫(Hubbuch)，聯繫(Kontakte) (默克(Merck)) 1979，第3號，第14至23頁，以及於比爾斯巴哈(Büllesbach)，聯繫(默克)，第1號，第23至35頁。特別可提及者如下：Aloc、Pyoc、Fmoc、Toboc、Z、Boc、Ddz、Bpoc、Adoc、Msc、Moc、Z(NO₂)、Z(Hal_n)、Bobz、Iboc、Adpoc、Mboc、Acm、第三-丁基、OBzl、ONbzI、OMbzI、Mob、Pic、Trt。

式 I 化合物之生理上可耐受鹽類為，特別是，醫藥上可使用或無毒性之鹽類。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

這些鹽類係由，例如，含有酸基(如羧酸或磺酸或磷酸基)之式 I 化合物與無機鹼形成，例如鹼金屬或鹼土金屬化合物或氨氣，因此式 I 化合物之鹽類可為例如鈉、鉀、鎂、鈣或銨鹽；式 I 化合物與生理上可忍受之有機鹼之鹽類亦可利用生理上可忍受之有機胺類例如三乙胺、乙醇胺或三(2-羥乙基)胺形成。

含有鹼性基團例如胺基或胍基之式 I 化合物，則與無機酸，例如，氫氯酸、硫酸、磷酸，以及與有機羧酸或磺酸，例如，醋酸、檸檬酸、苯甲酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲磺酸或對-甲苯磺酸形成鹽類。

鹽類可藉由習於該項技藝人士所熟知之方法，例如藉由與有機或無機酸或鹼類，於溶劑或分散劑中組合而由式 I 化合物得到，或可供選擇地藉由陰離子交換或陽離子交換作用，而由其他鹽類獲得。

式 I 化合物可以立體異構形式表現。若式 I 化合物含有一或多個不對稱中心，則此等獨立地可具有 S 組態或 R 組態。本發明包括所有可能之立體異構物，例如鏡像異構物或非鏡像異構物，及含二或多種立體異構形式之混合物，例如由鏡像異構物及/或非鏡像異構物，以所有比例存在之混合物。因此，本發明關於以左旋及右旋對映體存在之純鏡像異構形式，呈消旋混合物形式，以及含兩種以所有比例存在之，鏡像異構物混合物形式存在的鏡像

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

異構物。若存在順/反異構物型時，本發明關於順形與反形異構物，以及此等形式的混合物。

根據本發明之式 I 化合物又可含有不穩定之氫原子，即，可以各種互變異構形式存在。本發明亦關於此等互變異構物。本發明進一步包括式 I 化合物之所有溶劑合物，例如水合物或與醇類之加成產物，以及式 I 化合物之衍生物，例如作用類似式 I 化合物之酯類、前藥及代謝物。

於式 I 中之各結構代號宜具有下列之意義：

W 宜為 $R^1-A-C(R^{13})$ 。

A 宜為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、亞甲基苯基、亞甲基苯甲基、伸苯基甲基或伸苯基乙基。

Y 宜為羰基。

Z 宜為 $N(R^0)$ 。

B 宜為亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、伸乙烯基、伸苯基或經取代之亞甲基或伸乙基，B 特別宜為二價亞甲基或伸乙基(=1,2-伸乙基)，其中各基可未經取代或經取代且宜為經取代者，B 尤其特別宜為一經取代或未經取代之亞甲基，尤其是經取代之亞甲基。若代表 B 之二價亞甲基或伸乙基(=1,2-伸乙基)係經取代者，其宜經選自下列之取代基取代： C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 環烷基(特別是 C_{5-6} 環烷基)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(30)

C_{3-8} 環烷基- C_{1-4} 烷基(特別是 C_{5-6} 環烷基- C_{1-4} 烷基)、選擇地經取代之 C_{6-10} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、選擇地經取代之雜芳基或於雜芳基上選擇地經取代之雜芳基- C_{1-4} 烷基，且其宜經 C_{1-8} 烷基取代，例如經直鏈或分支狀且具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個碳原子之烷基取代。

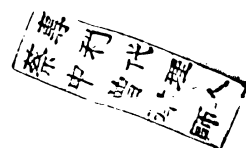
D 宜為 $C(R^2)(R^3)$ 。

E 宜為 $R^{10}CO$ 。

R 宜為氫、 C_{1-6} 烷基或苄基，尤其是氫、甲基或乙基。

R^0 宜為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基。 R^0 尤其宜為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之 C_{6-14} 雜芳基- C_{1-8} 烷基，尤其特別宜為選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或選擇地於雜芳基上經取代之 C_{6-14} 雜芳基- C_{1-8} 烷基，更宜為芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-4} 烷基或選擇地於雜芳基上經取代之 C_{6-14} 雜芳基- C_{1-4} 烷基，尤其宜為選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-4} 烷基；特定較佳地，若 R^0 為聯苯基甲基、萘甲基或苄基，各基為未經取代或於芳基上經單或多次取代者。

R^1 宜為 $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ，
 $-O-C(O)-R^{21}$ ， $-O-C(O)-OR^{22}$ ， $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ，
 $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ，
 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$ ，
 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ，

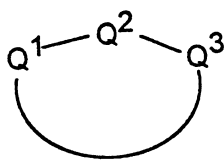


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3 /)

-N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹,
 -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸,
 -C(S)-R²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ 或氟基或具下式之選擇地經取代
 之 5 至 14 員之單環或多環之飽和或未飽和之雜環



專利代理人
蔡子海律師

蔡子海
專利代理人
律師

先閱讀背面之注意事項再填寫本頁

其中

Q¹ 為 -C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O- 或 -S-；

Q² 為 -S(O)- 或 -S(O)₂-；

Q³ 為 -C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)- 或
 -N(-)-；

其中該雜環可經由代表 Q³ 之基團 -C(R²¹)(-)- 或 -N(-)- 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

特別佳地，R¹ 為下列基團中之一：-O-C(O)-R²¹、-O-C(O)-R²²、
 -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁹)-C(O)-OR²²、-N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-
 R²⁸、-N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸ 或氟基。

R² 宜為氫或 C₁₋₈ 烷基。

R³ 宜為 C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、芳基上選擇地經
 取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、

五、發明說明 (32)

吡啶基、 $R^{11}NH$ 、 R^4CO 、 $COOR^4$ 、 $CON(CH_3)R^4$ 、 $CONHR^{14}$ 、 $CSNHR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(CH_3)R^{15}$ 或 $CONHR^{15}$ ，尤其宜為選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、 $R^{11}NH$ 、 $CON(CH_3)R^{14}$ 或 $CONHR^{14}$ 。

R^4 宜為 C_{1-8} 烷基，其可選擇地經如同 R^4 之定義中所述之方式取代，特別宜為 C_{1-8} 烷基，其係經一或二個 R^4 定義中之基團取代。

R^{11} 宜為氫、 R^{12a} 、 $R^{12a}-CO$ 、 $H-CO$ 、 $R^{12a}-O-CO$ 、 $R^{12b}-CO$ 、 $R^{12b}-CS$ 或 $R^{12a}-S(O)_2$ ，特別宜為氫、 R^{12a} 、 $R^{12a}-CO$ 、 $R^{12a}-O-CO$ 、 $R^{12b}-CO$ 、 $R^{12b}-CS$ 或 $R^{12a}-S(O)_2$ ，尤其是選自下列之基團：氫、 C_{1-18} 烷基、 $R^{12c}CO$ 、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- $S(O)_2$ 、 C_{1-18} 烷基- $S(O)_2$ 、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 $R^9NHS(O)_2$ 及 R^{15} ，其中 R^c 係為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、 C_{1-18} 烷氧基、芳基上可經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳氧基、胺基或單或二- $(C_{1-18}$ 烷基)胺基、基團 R^{15} 或 $R^{15}-O-$ ；尤其特別佳地， R^{11} 為 R^{12a} 、 $R^{12a}-CO$ 、 $R^{12a}-O-CO$ 、 $R^{12b}-CO$ 、 $R^{12b}-CS$ 或 $R^{12a}-S(O)_2$ ；極佳者為 R^{12a} 、 $R^{12a}-CO$ 、 $R^{12a}-O-CO$ 、 $R^{12b}-CO$ 或 $R^{12a}-S(O)_2$ 。

R^{12a} 宜為 C_{1-10} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上可經選擇地取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、於雜芳基上可經選擇地取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基或基團 R^{15} ；

R^{12b} 宜為 $R^{12a}-NH$ ；

R^{13} 宜為氫、 C_{1-6} 烷基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

烷基或 C_{3-8} 環烷基，特別佳者為氫或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或苄基，其中代表 R^{13} 之烷基尤其特別宜為甲基。

R^{15} 宜為 $R^{16}-C_{1-3}$ 烷基或 R^{16} ，特別地宜為 $R^{16}-C_1$ 烷基或 R^{16} 。再者，當 R^3 為 $COOR^{15}$ ， R^{15} 宜為外-2-去甲萆基、內-2-去甲萆基或雙環[3.2.1]辛基，且當 R^3 為 $CONHR^{15}$ ， R^{15} 宜為外-2-去甲萆基、內-2-去甲萆基、3-原金鋼烷基，且特別是 1-金鋼烷基、2-金鋼烷基、1-金鋼烷基甲基或 2-金鋼烷基甲基。

R^{16} 宜為 7 至 12 員之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四個相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其可經一或多個相同或相異之選自 C_{1-4} 烷基及氧基之取代基取代。

Het 宜為 5 至 10 員之經由氮原子鏈接之單環或多環系雜環，其可含有一或二個相同或相異之其他選自下列之雜原子：氧、氮及硫，且其碳上及另外之環氮原子上可選擇地經取代，其中另外之環氮原子上的取代基可為相同或相異地為 R^h 、 R^hCO 或 R^hO-CO ；特別佳地，Het 為不含有其他環雜原子或含有一個其他選自氮、氧或硫之環雜原子之雜環，尤其特別佳地，Het 為經由氮原子鏈接之 5、6 或 7 員之飽和之單環系雜環，其未含有其他環雜原子或含有一個其他選自氮、氧或硫之環雜原子，這些情況中 Het 可未經取代或於碳上及/或於另外之環氮原子上經取代。

b, c, d 及 f 分別獨立地為 1。

e, g 及 h 分別獨立地為 0、1、2 或 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

較佳之式 I 化合物為該等於式中，同時地：

W 為 $R^1-A-C(R^{13})$ 或 $R^1-A-CH=C$;

Y 為羰基、硫羰基或亞甲基；

Z 為 $N(R^0)$ 、氧、硫、或亞甲基；

A 為選自下列之二價基團： C_{1-6} 伸烷基、 C_{3-12} 伸環烷基、 C_{1-6} 伸烷基- C_{3-12} 環烷基、伸苯基、伸苯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 伸烷基苯基、 C_{1-6} 伸烷基苯基- C_{1-6} 烷基、伸苯基 C_{2-6} 烯基，或一 5 或 6 員之飽和或未飽和環之二價基，其可含有 1 或 2 個氮原子且可經 C_{1-6} 烷基或雙鍵結之氧或硫一或二次取代，或為一直接鍵；

B 為一選自下列之二價基： C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、伸苯基、伸苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 伸烷基苯基；

D 為 $C(R^2)(R^3)$ 、 $N(R^3)$ 或 $CH=C(R^3)$;

E 為四唑基、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $HOS(O)_2$ 、 $R^9NHS(O)_2$ 或 $R^{10}CO$;

R 及 R^0 分別獨立地為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之 C_{6-14} 雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基可經氟單或多次取代；

R^1 為下列基團中之一： $-S-R^{21}$ 、 $-S-S-R^{21}$ 、 $-S(O)-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S-OR^{21}$ 、 $-S(O)-OR^{21}$ 、 $-S(O)_2-OR^{21}$ 、 $-S-N(R^{21})-R^{28}$ 、 $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

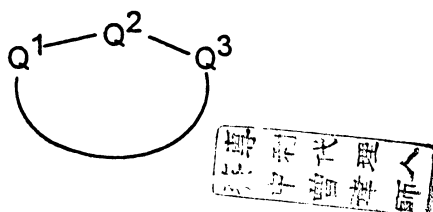
訂

蔡專
中利
明代
理
師人

五、發明說明(35)

$-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$,
 $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$,
 $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$,
 $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$,
 $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$,
 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$,
 $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$,
 $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

氟基、鹵基、硝基或亞甲二氧基或具下列之選擇地經取代之
 5 至 14 員的、單或多環的、飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

五、發明說明(36)

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鏈接至基團 A，且當雜環係鏈接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

R^3 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{2-8} 烯基羰基、 C_{2-8} 炔基羰基、吡啶基、 $R^{11}NH$ 、 R^4CO 、 $COOR^4$ 、 $CON(CH_3)R^{14}$ 、 $CONHR^{14}$ 、 $CSNHR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(CH_3)R^{15}$ 或 $CONHR^{15}$ ；

R^4 為氫或 C_{1-28} 烷基，其可經相同或相異且選自下列之基團單或多次取代：羥基、羥基羰基、胺基羰基、單或雙- $(C_{1-18}$ 烷基)-胺基羰基、胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基羰基(其芳基部分亦可經取代)、胺基、氫硫基、 C_{1-18} 烷氧基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、選擇地經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $HOS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $R^9NHS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $(R^8O)_2P(O)-C_{1-3}$ 烷基、四唑基- C_{1-3} 烷基、鹵素、硝基、三氟甲基或基團 R^5 ；

R^5 為選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基部分選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、單或雙環之 5 至 12 員雜環，其可為芳族的、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

選擇地經氫化的或完全地經氫化的且可含有一、二或三個相同或相異且選自下列之雜原子：氮、氧及硫，基團 R^6 或基團 R^6CO- ，其中該芳基及雜環基團可分別獨立地經相同或相異之選自下列之基團單或多次取代： C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基；

R^6 為 R^7R^8N 、 R^7O 或 R^7S 或一胺基酸支鏈、天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-(C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之)氮雜胺基酸或一二肽基，其芳基可經取代及/或其中之肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ，以及其酯類及醯胺類，其中氫或羥甲基可選擇地置換游離之官能基及/或其中游離之官能基可經胜肽化學習知之保護基加以保護；

R^7 為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-18} 烷基羰基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基羰基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-18} 烷氧基羰基，其中該烷基可選擇地經胺基取代及/或其中該芳基可經相同或相異之選自下列之基行單或多次取代(宜經單取代)： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基，或為一天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之氮雜胺基酸或一二肽基團，其芳基可經取代及/或其中肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ；

R^8 為氫、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基，其芳基可經取代；

R^9 為氫、胺基羰基、 C_{1-18} 烷胺基羰基、 C_{3-8} 環烷胺基羰基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

C_{6-14} 芳基或 C_{3-8} 環烷基；

R^{10} 為羥基、 C_{1-18} 烷基、於芳基上可經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、胺基或單或二- $(C_{1-18}$ 烷基)胺基；

R^{11} 為氫、 C_{1-18} 烷基、 $R^{12}CO$ 、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- $S(O)_2$ 、 C_{1-18} 烷基- $S(O)_2$ 、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 $R^9NHS(O)_2$ 或基團 R^{15} ；

R^{12} 為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、 C_{1-18} 烷基、於芳基上可經選擇地取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、胺基或單或二- $(C_{1-18}$ 烷基)胺基，或基團 R^{15} 或 $R^{15}-O-$ ；

R^{13} 為氫、 C_{1-6} 烷基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

R^{15} 為 $R^{16}-C_{1-6}$ 烷基或 R^{16} ；

R^{16} 為一 6 至 24 員之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四個相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其可經一或多個相同或相異之選自 C_{1-4} 烷基及氧基之取代基取代；

R^{21} 為氫、 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{21} 出現二或多次，其可為相同或相異；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

R^{22} 為 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{22} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{28} 為基團 R^{21} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

R^{29} 為基團 R^{22} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

b, c, d 及 f 分別獨立地為 0 或 1，但不可同時為 0；

e, g 及 h 分別獨立地為 0、1、2、3、4、5 或 6；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類，

但是當同時地 W 為 4-氟基苯基- $C(R^{13})$ ，Y 為羰基，Z 為 NR^{0a} ，B 為未經取代之亞甲基，R 為 R^a ，b、c 及 d 為 1 且 e、f 及 g 為 0 時，D 不為 $C(R^{2a})(R^{3a})$ ，其中

R^{0a} 、 R^a 及 R^{2a} 分別獨立地為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，且

R^{3a} 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 2-、3-或 4-吡啶基。

特別佳之式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 $R^1-A-CH=C$ 且其中 A 為伸苯基或亞甲基苯基，或 W 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(40)

$R^1-A-C(R^{13})$ 且其中 A 為一選自下列之二價鍵：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基、亞甲基苯基甲基；

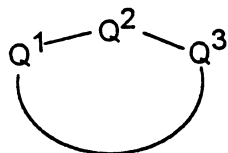
B 為一選自下列之二價鍵：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、伸乙烯基、伸苯基，或經取代之亞甲基或伸乙基；

E 為 $R^{10}CO$ ；

R 為氫、 C_{1-6} 烷基或苄基；

R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

R^1 為下列基團中之一： $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(O)-R^{21}$ ， $-O-C(O)-OR^{22}$ ， $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$ ， $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-C(S)-R^{21}$ ， $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 或氟基或具下式之選擇地經取代之 5 至 14 員之單環或多環之飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (4/)

-N(-)-;

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 -C(R²¹)(-)- 或 -N(-)- 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R² 為氫或 C₁₋₈ 烷基；

R³ 為 C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、吡啶基、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CONHR¹⁴、CSNHR¹⁴、COOR¹⁵ 或 CONHR¹⁵；

且 e、g 及 h 分別獨立地為數目 0、1、2 或 3；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

尤其特別佳之式 I 化合物為該等式中 W 為 R¹-A=C(R¹³) 且 R¹³ 為 C₁₋₆ 烷基、選擇地於芳基上經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基；以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

尤其特別佳之式 I 化合物為該等式中 R³ 為選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、COOR⁴、R¹¹NH 或 CONHR¹⁴，其中 -NHR¹⁴ 為 α -胺基酸之基團、其 ω -胺基-C₂₋₈ 烷醯胺、其 C₁₋₈ 烷基酯或其 C₆₋₁₄-芳基-C₁₋₄ 烷基酯，或其羧基經轉化為基團 Het-CO 之衍生物，以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。該 α -胺基酸-NHR¹⁴ 之基團通常係藉由胺基酸之胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(42)

基中去除一氫原子之方式獲得。於此系列中尤其佳者為當 R^3 為 CONHR^{14} ，其中 $-\text{NHR}^{14}$ 為下列 α -胺基酸之基團：纈胺酸、離胺酸、苯基甘胺酸、苯基丙胺酸或色胺酸或其 C_{1-8} 烷基酯、 C_{6-14} 芳基- C_{1-4} 烷基酯類或 Het-CO 衍生物。

於本系列中更佳之式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ ；

Y 為羰基；

Z 為 $\text{N(R}^0)$ ；

A 為伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基或亞甲基苯基甲基；

B 為一未經取代或經取代之亞甲基；

D 為 $\text{C(R}^2)(\text{R}^3)$ ；

E 為 R^{10}CO ；

R 為氫或 C_{1-4} 烷基，尤其是氫、甲基或乙基；

R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

R^1 為下列基團中之一： $-\text{O-C(O)-R}^{21}$ 、 $-\text{O-C(O)-OR}^{22}$ 、 $-\text{O-C(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$ 、 $-\text{N(R}^{29})\text{-C(O)-OR}^{22}$ 、 $-\text{N(R}^{28})\text{-C(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$ 、 $-\text{N(R}^{28})\text{-C(S)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$ 或氟基；

R^2 為氫；

R^3 為基團 CONHR^{14} ；

R^4 為甲基，其係經羰基羰基及選自 C_{1-4} 烷基、苯基及苄基之取代基取代；或為甲基，其係經 C_{1-8} 烷基氧基羰基(宜為 C_{1-4} 烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(43)

氧基羰基)及選自 C_{1-4} 烷基、苯基及苄基之取代基取代；或為甲基，其係經 Het-CO 及選自 C_{1-4} 烷基、苯基及苄基之取代基取代；

R^{10} 為羥基或 C_{1-8} 烷氧基，宜為 C_{1-4} 烷氧基；

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苄基，特別是甲基；

b、c 及 d 為 1，且 e、f 及 g 為 0；

h 為 1 或 2，宜為 1；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

當 $-NHR^4$ 為一胺基酸之 C_{1-8} 烷基酯或 R^4 含有一烷氧羰基時，宜為甲酯、乙酯、異丙酯、異丁酯或第三-丁酯；當 $-NHR^4$ 為一胺基酸之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基酯時，宜為苄基酯。

其他系列之特別佳式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 $R^1-A-CH=C$ 且其中 A 為伸苯基或亞甲基苯基，或 W 為 $R^1-A-C(R^{13})$ 且其中 A 為選自下列之二價基：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基或亞甲基苯基甲基；

B 為選自下列之二價基：亞甲基、伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、伸乙烯基、伸苯基或經取代之亞甲基或伸乙基；

E 為 $R^{10}CO$ ；

R 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇

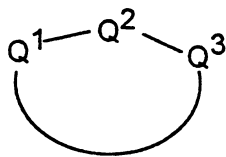
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

R^1 為下列基團中之一： $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(O)-R^{21}$ ， $-O-C(O)-OR^{22}$ ， $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$ ， $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-C(S)-R^{21}$ ， $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 或氟基或具下式之選擇地經取代之 5 至 14 員之單環或多環之飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫或 C_{1-8} 烷基；

R^3 為 $CONHR^{15}$ 或 $CONHR^{14}$ ，其中 R^{14} 為 C_{1-8} 烷基，其係未經取代或經一或多個 C_{6-14} 芳基取代；

五、發明說明(45)

R^{15} 為 R^{16} - C_{1-6} 烷基或 R^{16} ，其中 R^{16} 為 7 至 12 員橋接之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其亦可經一或多個相同或相異之選自 C_{1-4} 烷基及氧基之取代基取代，以及特定而言， R^{15} 為一金鋼烷基或金鋼烷甲基；

e、g 及 h 分別獨立地為數目 0、1、2 或 3，且 b、c 及 d 為 1；以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

於此系列中更佳之式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 R^1 -A-C(R^{13})；

Y 為羰基；

Z 為 $N(R^0)$ ；

A 為伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基或亞甲基苯基甲基；

B 為一未經取代或經取代之亞甲基；

D 為 $C(R^2)(R^3)$ ；

E 為 $R^{10}CO$ ；

R 為氫或 C_{1-4} 烷基，尤其是氫、甲基或乙基；

R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

R^1 為下列基團中之一： $-O-C(O)-R^{21}$ 、 $-O-C(O)-OR^{22}$ 、 $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 、 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ 、 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 、 $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 或氟基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(46)

R^2 為氫；

R^3 為 CONHR^{15} 或 CONHR^4 ，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基，其係未經取代或經一或多個 C_{6-10} 芳基取代；

R^{10} 為羥基或 C_{1-8} 烷氧基，宜為 C_{1-4} 烷氧基；

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苄基，特別是甲基；

R^{15} 為金鋼烷基或金鋼烷甲基；

b、c 及 d 為 1，且 e、f 及 g 為 0；

h 為 1 或 2，宜為 1；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

再者，一系列之特別佳式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ ；

Y 為羰基；

Z 為 $\text{N(R}^0)$ ；

A 為伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基或亞甲基苯基甲基；

B 為一未經取代或經取代之亞甲基或伸乙基；

D 為 $\text{C(R}^2)(\text{R}^3)$ ；

E 為 R^{10}CO ；

R 為氫或 C_{1-4} 烷基，尤其是氫、甲基或乙基；

R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

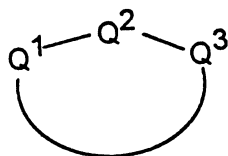
R^1 為下列基團中之一： $-\text{S(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$ ， $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(47)

$-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$,
 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 或氰基或具下式之選擇地經取代
 之 5 至 14 員之單環或多環之飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫；

R^3 為未經取代之苯基或萘基，經一、二或三個相同或相異且選自下列之基團取代之苯基或萘基： C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羥

五、發明說明(48)

基、鹵素、三氟甲基、硝基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、羥羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、胺羰基、氰基、苯基、苯氧基及苄氧基、吡啶基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{5-6} 環烷基，以及特別地 R^3 為未經取代或經取代之苯基或萘基；

R^{10} 為羥基或 C_{1-8} 烷氧基，特別是 C_{1-4} 烷氧基，宜為選自下列之基：羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基；

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苄基，特別是甲基；

b、c 及 d 為 1，且 e、f 及 g 為 0；

h 為 1 或 2，宜為 1；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

最後地，一系列之尤其特別佳式 I 化合物為該等式中同時地

W 為 $R^1-A-C(R^{13})$ ；

Y 為羰基；

Z 為 $N(R^0)$ ；

A 為伸乙基、三亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、伸環己基、伸苯基、伸苯基甲基、亞甲基苯基或亞甲基苯基甲基；

B 為一未經取代或經取代之亞甲基或伸乙基；

D 為 $C(R^2)(R^3)$ ；

E 為 $R^{10}CO$ ；

R 為氫或 C_{1-4} 烷基，尤其是氫、甲基或乙基；

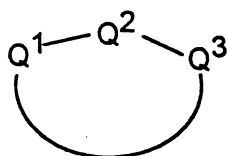
R^0 為 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(49)

R^1 為下列基團中之一： $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(O)-R^{21}$ ， $-O-C(O)-OR^{22}$ ， $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$ ， $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$ ， $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ ， $-C(S)-R^{21}$ ， $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 或氰基或具下式之選擇地經取代之 5 至 14 員之單環或多環之飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫；

R^3 為 $R^{11}NH$ ；

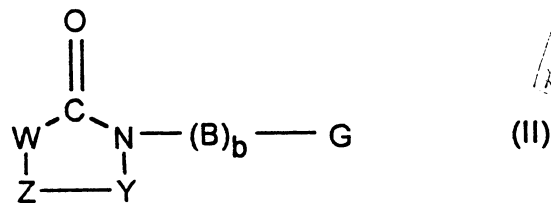
R^{10} 為羥基或 C_{1-8} 烷氧基，特別是 C_{1-4} 烷氧基，宜為選自下列之基：羥基、甲氧基、乙氧基、丙氧基及異丙氧基；

五、發明說明(5/)

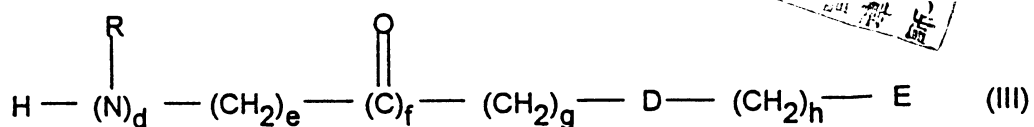
立體異構形式與其任何比例之混合物，以及其生理學上可耐受之鹽類。甚至更特別較佳之式 I 化合物為該等，其中 B 為未經取代之亞甲基，或為經(C₁-C₈)-烷基，特別是(C₁-C₆)-烷基取代之亞甲基者，以其全部的立體異構形式與其任何比例之混合物，以及其生理學上可耐受之鹽類。

通常，以於對稱中心上，例如於代表 D 之不對稱碳原子上，及於式 I 中 5-員環雜環中之中心 W 上，具有均一組態的式 I 化合物為較佳。

式 I 化合物可，例如，藉由將式 II 化合物



與式 III 化合物



其中 W、Y、Z、B、D、E、R 與 b、d、e、f、g 及 h 係如上述所定義，且 G 為羥羰基、(C₁-C₆)-烷氧羰基、經活化之羧酸衍生物，例如酸氯化物或活性酯類，或異氰酸根，進行片段縮合作用而製備得。

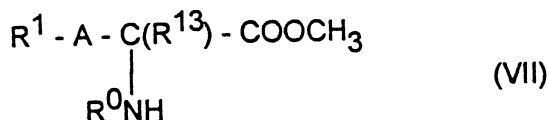
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

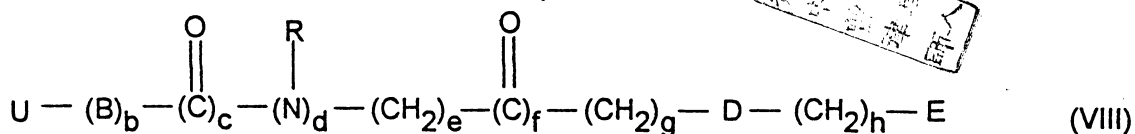
五、發明說明 (54)

似已知之方法進行縮合，而將其導入。

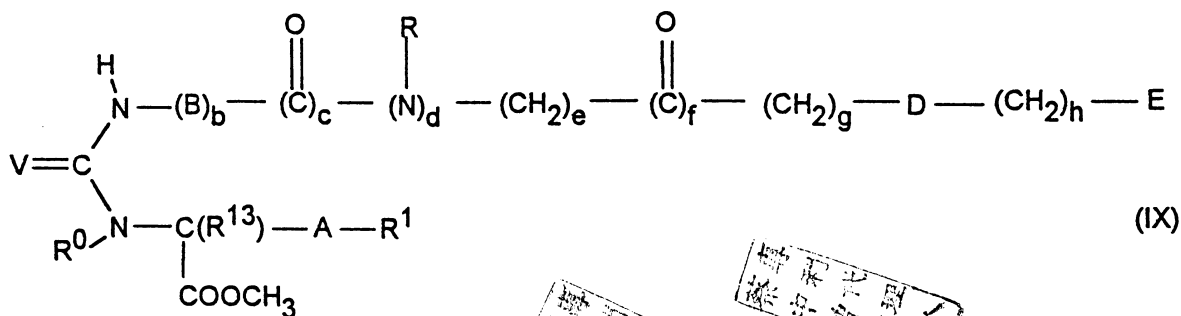
其中該 5-員環雜環為經二氧基-或硫氧基-氧基-取代之咪唑啉環，其中 W 為 $R^1-A-(R^{13})$ 之式 I 化合物，亦可如下所述獲得：藉由將 α -胺基酸或經 N-取代之 α -胺基酸或較佳地其酯類，例如甲基、乙基、第三-丁基或苄基酯類，例如具式 VII 之化合物



其中 R^0 、 R^1 、 R^{13} 與 A 係如上述所定義，與例如具式 VIII 之異氰酸酯或異硫氰酸酯

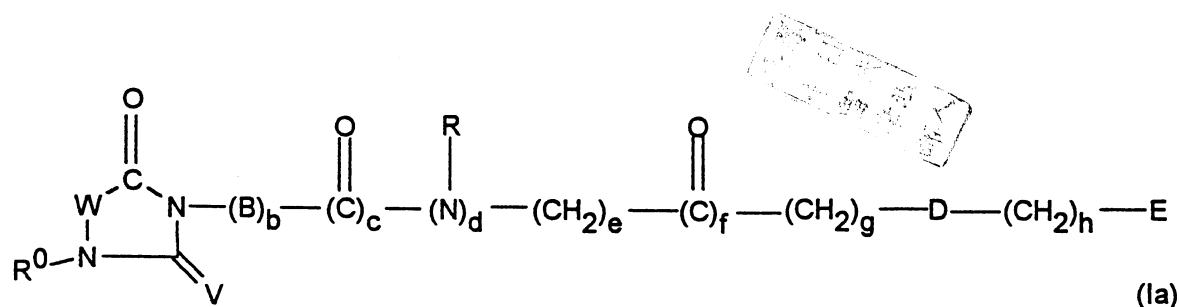


其中 B、D、E 及 R 與 b、c、d、e、f、g 及 h 係如上述所定義，且 U 為異氰酸根或異硫氰酸根，而得到例如具式 IX 之脲或硫脲衍生物



五、發明說明(55)

對於其定義係應用如上所指示之定義，且其中 V 為氧或硫，並藉由其與酸加熱所伴隨酯官能基之水解作用，將其環化而得式 Ia 化合物

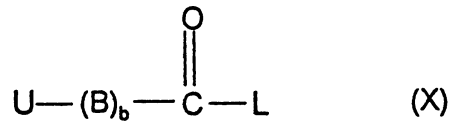


其中 V 為氧或硫，W 為 $\text{R}^1\text{-A-(R}^{13})$ 且，其他定義係應用如上所指示之定義。式 IX 化合物成為式 Ia 化合物之環化作用，亦可藉由將其於惰性溶劑中，以鹼類進行處理，例如於非質子性溶劑如二甲基甲醯胺中，以氫化鈉進行處理而完成。

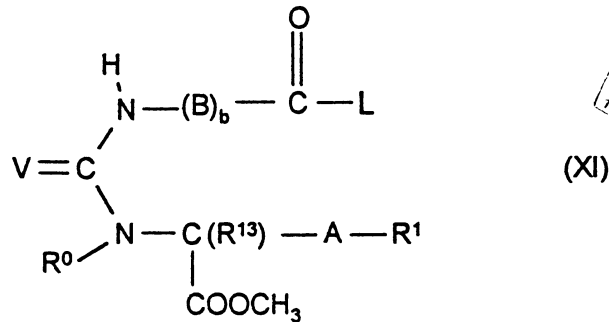
於環化期間，可將胍基以保護基，例如 NO_2 阻斷。胺基可以受保護形式存在，或仍呈 NO_2 或氰基官能性，而於稍後還原成胺基或，於氰基之個案中，亦經轉化成為甲脒基。

其中該 5-員環雜環為經二氧基-或硫氧基-氧基-取代之咪唑啉環，其中 W 為 $\text{R}^1\text{-A-(R}^{13})$ 且 c 為 1 之式 I 化合物，亦可藉由將式 VII 化合物與具式 X 之異氰酸酯或異硫氰酸酯

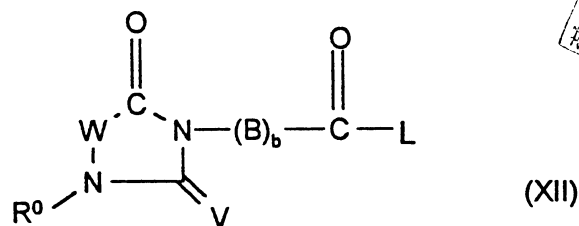
五、發明說明 (56)



其中 B、U 與 b 係如上述針對式 VIII 所定義，且 Q 為烷氧基，例如(C₁-C₄)-烷氧基如甲氧基、乙氧基或第三-丁氧基、(C₆-C₁₄)-芳氧基如苯氧基、或(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷氧基如苄氧基，反應而獲得。於此個案中，係得到式 XI 化合物



其中 A、B、V、Q、R⁰、R¹、R¹³ 與 b 係如上述針對式 IX 及 X 之定義，然後將其於諸如上述用於將式 IX 化合物環化之酸或鹼之作用下，進行環化成為式 XII 化合物



其中 B、Q、V、W、R⁰ 與 b 係如上述針對式 Ia 及 X 所定義。然後從該式 XII 化合物，藉由將基團 CO-Q 水解成羧酸 COOH，並接著以如上述用於將式 II 與 III 化合物偶合之方法，與式 III 化合

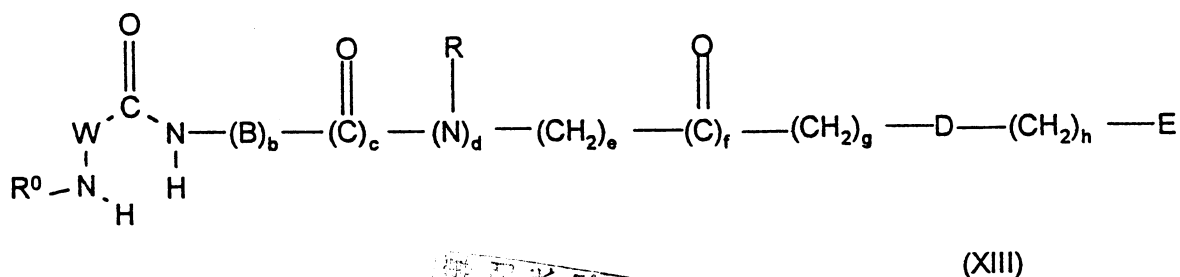
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(57)

物偶合而獲得式 Ia 化合物。在此亦然，於環化期間，官能基可以受保護形式或以前驅物之形式存在，例如胍基可以 NO₂ 阻斷，或者胺基可以受保護形式存在，或仍呈 NO₂ 或氰基官能性，而於稍後還原成胺基或，於氰基之個案中，亦經轉化成為甲脒基。

另一用以製備式 I 化合物之方法係，例如，將式 XIII 化合物，



其中 W 為 R¹-A-(R¹³)且，其他定義係應用如上所指示之定義，與光氣、三光氣或相對應之相等物（類似於 S.歌得使密特 (Goldschmidt)與 M.維克(Wick)，Liebigs Ann. Chem. 575 (1952)，217-231 及 C. 托普(Tropp)，Chem. Ber. 61 (1928)，1431-1439) 進行反應。

將胺基官能性轉化為胍基官能性之作用，可使用下列試劑完成：

1. O-甲基異脲 (S.懷斯(Weiss)與 H.庫莫(Krommer)，化學通報 (Chemiker Zeitung) 98 (1974)，617-618)
2. S-甲基異硫脲 (R.F.波恩(Borne)，M.L.佛瑞斯特(Forrester)與 I.W.瓦特斯(Waters)，醫藥化學期刊(J. Med. Chem.) 20 (1977)，771-

五、發明說明(58)

776)

3. 硝基-S-甲基異硫脲(L.S.哈芬勒(Hafner)與 R.E.伊凡斯(Evans), 有機化學期刊(J. Org. Chem.) 24 (1959), 57)
4. 甲醯胺基磺酸(K.奇姆(Kim), Y.-T.林(Lin)與 H.S.摩歇爾(Mosher), 四面體快訊(Tetrah. Lett.) 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-二甲基-1-吡唑基甲醯胺硝酸鹽(F.L.史考特(Scott), D.G.歐杜諾凡(O'Donovan)與 J.萊力(Reilly), 美國化學協會期刊(J. Amer. Chem. Soc.) 75 (1953), 4053-4054)
6. N,N'-二-第三-丁氧羰基-S-甲基異硫脲(R. J.柏格龍(Bergeron)與 J.S.麥克曼尼斯(McManis), 有機化學期刊(J. Org. Chem.) 52 (1987), 1700-1703)
7. N-烷氧羰基-、N,N'-二烷氧羰基-、N-烷羰基-與 N,N'-二烷羰基-S-甲基異硫脲(H.沃爾緯柏(Wollweber), H.庫林格(Kölling), E.尼莫耳(Niemer), A.威迪格(Widdig), P.安得魯斯(Andrews), H.-P.舒爾茲(Schulz)與 H.湯馬斯(Thomas), Arzneim. Forsch./藥物研究 34 (1984), 531-542)。

關於式 I 化合物之製備，在下列文獻中之有關分子結構合成之詳細內容乃併入本文中供參考：WO-A-95/14008，德國專利申請案 19515177.1 及其對應之 WO-A-96/33976，以及德國專利申請案 19635522.2 及其對應之專利申請案，例如歐洲專利申請案 97103712.2 及美國專利申請案 08/821,253，其係本案揭示內容之一部分。

五、發明說明(59)

供製備式 I 中 R^1 為 $-S-R^{21}$ 之化合物時，所採用之起始物質可為相對應之式 IV 中 R^1 為 $-S-R^{21}$ 之化合物；若採用式 IV 中 R^1 為一經保護之 SH 基之化合物於 Bucherer 反應中時，式 I 中 R^1 為 $-SH$ 之化合物係於去除保護基後獲得，這些化合物可藉基團 R^{21} 之引入再轉化為式 I 中 R^1 為 $-S-R^{21}$ (R^{21} 不為氫) 之化合物，或選擇地作為製備其他式 I 化合物用之中間體，其中鍵接至基團 R^{21} 之 A 基之原子為一硫原子。

式 I 中 R^1 為 $-S(O)_2-R^{21}$ 之化合物可藉，例如，氧化式 I 中 R^1 為 $-S-R^{21}$ 之化合物而製得，其可根據已知方法進行(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法]，Vol. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 1058 ff.)，例如氧化為式 I 中 R^1 為 $-S(O)_2-R^{21}$ 之化合物，相對應地，式 I 中 R^1 為 $-S-R^{21}$ 之化合物可於精於此技藝之人士根據已知方法選用適當之反應條件下氧化為亞砷(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法]，Vol. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 702 ff.)，例如氧化為式 I 中 R^1 為 $-S(O)-R^{21}$ 之化合物，若需要，於氧化為亞砷或砷之反應中，分子中對氧化作用敏感之基團係藉適當之保護基在進行氧化反應前予以保護。式 I 中 R^1 為 $-S(O)_2-R^{21}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物可藉，例如，氧化式 I 中 R^1 為 $-SH$ 之化合物而製得，其可根據已知方法進行(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法]，Vol. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 1058 ff.)以製得式 I 中 R^1 為 $-S(O)_2-OH$ 之化合物之磺酸衍生物；式 I 中 R^1 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (60)

$-S(O)_2-OR^{21}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物可接著藉酯化作用或醯胺鍵之連接直接由這些磺酸或經由相對應之磺醯鹵化物獲得。

式 I 中 R^1 為 $-S(O)-R^{21}$ 或 $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物可藉，例如，轉化式 I 中 R^1 為 $-SH$ 之化合物至相對應之硫化物而製得，例如轉化為式 I 中 R^1 為 $-S^-$ 且抗衡離子為，例如，鹼金屬離子或鹼土金屬離子之鹽類，且接著利用間氯過苯甲酸氧化這些鹽類至亞磺酸，亦即式 I 中 R^1 為 $-S(O)-OH$ 之化合物(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法]，Vol. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 618 ff.)；其相對應之亞磺酸酯類及亞磺醯胺，亦即式 I 中 R^1 為 $-S(O)-OR^{21}$ 或 $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物，可藉已知方法由亞磺酸製得。

若需要，藉氧化作用製備磺酸衍生物及亞磺酸衍生物時，亦可將分子中對氧化作用敏感之基團藉適當之保護基在進行氧化反應前予以保護。

除了前述方法，製備式 I 中 R^1 為 $-S(O)-R^{22}$ 、 $-S(O)_2-R^{22}$ 、 $-S(O)-R^{21}$ 、 $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 或 $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ 時，其他於文獻中提及之製備此類化合物之方法亦可被採用(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法]，Vol. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p. 618 ff. 或 Vol. E11/2, 1985, p. 1055 ff.)。

式 I 化合物中 R^1 為其他含有硫之基團者，例如 $-N(R^{28})-C(S)-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6 /)

OR^{22} 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{C}(\text{S})-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})_2-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 可由適當之前驅物藉已知方法製得(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985), 其選用適當之合成方法至特定之標的分子對於精於此技藝之人士並不困難, 此亦適用至式 I 中 R^1 為 $-\text{S}-\text{R}^{21}$ 之化合物之製備。

後者亦適用至式 I 中 R^1 為其定義中提及之含磷基團時之化合物, 例如磷酸衍生物或磷酸衍生物, 這些化合物可藉類似已知之方法(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. E1 及 E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982)由適當之前驅物製得。

式 I 中 R^1 為 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{28}$ 之化合物可藉, 例如, 相對應之式 I 中 R^1 為 $-\text{NH}-\text{R}^{28}$ 之化合物與式 $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^{28}$ 之異氰酸酯根據已知方法反應而製得(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P. 132); 類似地, 式 I 中 R^1 為 $-\text{N}(\text{R}^{28})-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^{21})-\text{R}^{28}$ 之化合物可藉, 例如, 相對應之式 I 中 R^1 為 $-\text{NH}-\text{R}^{28}$ 之化合物與式 $\text{S}=\text{C}=\text{N}-\text{R}^{28}$ 之異氰酸酯反應而製得; 一般而言, 式 I

五、發明說明 (62)

中 R^1 為 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 或 $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物其製備可採用已知之製備脲或硫脲之方法(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952)。

式 I 中 R^1 為 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ 之化合物可藉，例如，式 I 中 R^1 為 $-NH-R^{29}$ 之化合物與式 $Cl-C(O)-OR^{22}$ 氯碳酸酯根據已知方法反應而製得(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P. 138)；一般而言，其他已知之方法亦可用於製備式 I 中 R^1 為 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ 之化合物 (參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952)；式 I 中 R^1 為 $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$ 之化合物亦可以類似之方法製得。

式 I 中 R^1 為 $-O-C(O)-NH-R^{28}$ 之化合物可藉，例如，式 I 中 R^1 為 $-OH$ 之化合物與式 $O=C=N-R^{28}$ 之異氰酸酯根據已知方法反應而製得(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P. 141)；類似地，式 I 中 R^1 為 $-S-C(O)-NH-R^{28}$ 之化合物可藉，例如，相對應之式 I 中 R^1 為 $-SH$ 之化合物與式 $S=C=N-R^{28}$ 之異硫代氰酸酯反應而製得；類似地，式 $S=C=N-R^{28}$ 之異硫代氰酸酯亦可反應；一般而言，式 I 中 R^1 為 $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 或 $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ 之化合物其製備可採用文獻中已知之製備此類碳酸衍生物之方法，例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

與胺基甲醯基鹵化物之反應。

式 I 中 R^1 為 $-O-C(O)-R^{21}$ 之化合物可藉，例如，式 I 中 R^1 為 $-OH$ 之化合物根據已知方法(參見 HoubenWeyl, Methoden der Organischen Chemie [有機化學之方法], Vol. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, p. 508 ff.)，例如，與反應性羧酸衍生物反應而製得；相對應地，例如式 I 中 R^1 為 $-O-C(O)-R^{22}$ 之化合物可由式 I 中 R^1 為 $-OH$ 之化合物利用適當之碳酸衍生物，如氯碳酸酯，而製得。

根據以上之方法，式 I 中 W、Z、Y、B、R、D、E 及 b、c、d、e、f、g 及 h 具有上述定義者亦可用作製備其他化合物之中間體，特別是其他可由式 I 化合物藉修飾或引入基團或官能基之方式獲得之藥學活性化合物。

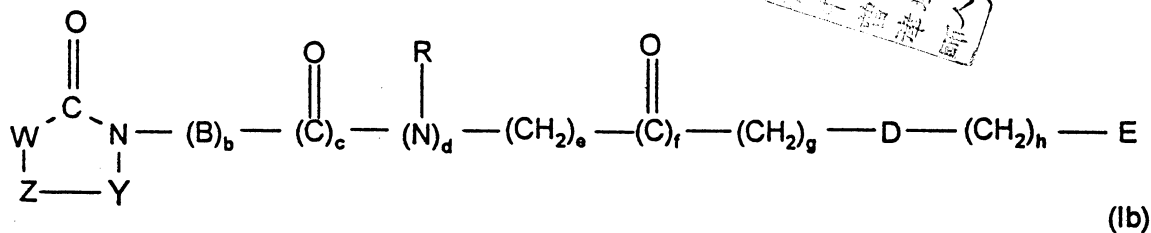
式 I 中 W、Z、Y、B、R、D、E 及 b、c、d、e、f、g 及 h 具有上述定義之化合物為黏結受体 VLA-4 之拮抗劑及/或白血球黏連作用之抑制劑，此亦適用至 WO-A-96/33976 中所說明之化合物，而這些化合物已由本發明申請專利範圍中排除，但 WO-A-96/33976 中並未提及其藥學用途；下列說明之藥學作用及用途亦適用至最後提及之化合物。最後提及之化合物其製備可參見 WO-A-96/33976 及德國專利申請案 19515177.1，其內容為本文之一部分；關於化合物之用途及藥學製劑，本發明一方面係關於式 I 中 W、Z、Y、B、R、D、E 及 b、c、d、e、f、g 及 h 具有上述定

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

義之化合物，但另一方面亦關於該等已由本發明申請專利範圍中排除且已揭示於 WO-A-96/33976 中之化合物。因此關於下列之用途及藥學製劑，本發明係關於式 Ib 之化合物



式中

W 為 $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ 或 $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$;

Y 為羰基、硫羰基或亞甲基;

A 為選自下列之二價基團： C_{1-6} 伸烷基、 C_{3-12} 伸環烷基、 C_{1-6} 伸烷基- C_{3-12} 環烷基、伸苯基、伸苯基- C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基苯基、 C_{1-6} 伸烷基苯基 C_{1-6} 烷基、伸苯基 C_{2-6} 烯基，或一 5 或 6 員之飽和或未飽和環之二價基，其可含有 1 或 2 個氮原子且可經 C_{1-6} 烷基或雙鍵結之氧或硫一或二次取代;

B 為一選自下列之二價基： C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、伸苯基、伸苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 伸烷基苯基，其中二價之 C_{1-6} 伸烷基可為未經取代或經選自下列之取代基取代： C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之雜芳基及選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-6} 烷基;

D 為 $\text{C(R}^2)(\text{R}^3)$ 、 $\text{N(R}^3)$ 或 $\text{CH=C(R}^3)$;

E 為四唑基、 $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)}$ 、 HOS(O)_2 、 $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$ 或 R^{10}CO ;

五、發明說明 (65)

R 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基及選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基可經氟單或多取代；

R^0 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、 C_{6-12} 雙環烷基、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基、 C_{6-12} 三環烷基、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基、CHO、 C_{1-8} 烷基-CO、 C_{3-12} 環烷基-CO、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基-CO、 C_{6-12} 雙環烷基-CO、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基-CO、 C_{6-12} 三環烷基-CO、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基-CO、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基-CO、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基-CO、選擇地經取代之雜芳基-CO、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基-CO、 C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{3-12} 環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 雙環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 雙環烷基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 三環烷基- $S(O)_n$ 、 C_{6-12} 三環烷基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- $S(O)_n$ 、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、選擇地經取代之雜芳基- $S(O)_n$ 、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基- $S(O)_n$ 、其中 n 為 1 或 2；

R^1 為下列基團中之一：

$-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

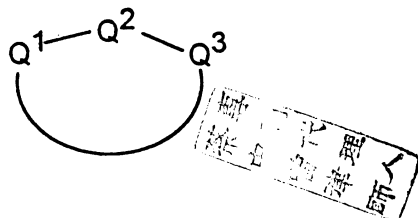
訂

五、發明說明(66)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

$-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$,
 $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$,
 $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$,
 $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$,
 $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$,
 $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

氟基、鹵基、硝基或亞甲二氧基或具下列之選擇地經取代之
 5 至 14 員的、單或多環的、飽和或未飽和之雜環



其中

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$;

五、發明說明(67)

Q^2 為-S(O)-或-S(O)₂-;

Q^3 為-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)-或-N(-)-;

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團-C(R²¹)(-)-或-N(-)-游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫、C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、芳基上選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基；

R^3 為氫、C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、芳基上選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 環烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₂₋₈ 烯基羰基、C₂₋₈ 炔基羰基、吡啶基、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CON(CH₃)R¹⁴、CONHR¹⁴、CSNHR¹⁴、COOR¹⁵、CON(CH₃)R¹⁵ 或 CONHR¹⁵；

R^4 為氫或 C₁₋₂₈ 烷基，其可經相同或相異且選自下列之基團單或多次取代：羥基、羥基羰基、胺基羰基、單或雙-(C₁₋₁₈ 烷基)-胺基羰基、胺基-C₂₋₁₈ 烷基胺基羰基、胺基-C₁₋₃ 烷基苯基-C₁₋₃ 烷基胺基羰基、C₁₋₁₈ 烷基羰基胺基-C₁₋₃ 烷基苯基-C₁₋₃ 烷基胺基羰基、C₁₋₁₈ 烷基羰基胺基-C₂₋₁₈ 烷基胺基羰基、C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷氧基羰基(其芳基部分亦可經取代)、胺基、氫硫基、C₁₋₁₈ 烷氧基、C₁₋₁₈ 烷氧基羰基、Het-CO、選擇地經取代之 C₃₋₈ 環烷基、HOS(O)₂-C₁₋₃ 烷基、R⁹NHS(O)₂-C₁₋₃ 烷基、(R⁸O)₂P(O)-C₁₋₃ 烷基、四唑基-C₁₋₃ 烷基、鹵素、硝基、三氟甲基或基團 R⁵；

R^5 為選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、於芳基部分選擇地經取代之 C₆-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

$_{14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基、單或雙環之 5 至 12 員雜環，其可為芳族的、選擇地經氫化的或完全地經氫化的且可含有一、二或三個相同或相異且選自下列之雜原子：氮、氧及硫，基團 R^6 或基團 R^6CO- ，其中該芳基及雜環基團可分別獨立地經相同或相異之選自下列之基團單或多次取代： C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基；

R^6 為 R^7R^8N 、 R^7O 或 R^7S 或一胺基酸支鏈、天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-(C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之)氮雜胺基酸或一二肽基，其芳基可經取代及/或其中之肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ，以及其酯類及鹽胺類，其中氫或羥甲基可選擇地置換游離之官能基及/或其中游離之官能基可經胜肽化學習知之保護基加以保護；

R^7 為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-18} 烷基羰基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基羰基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-18} 烷氧基羰基，其中該烷基可選擇地經胺基取代及/或其中該芳基可經相同或相異之選自下列之基行單或多次取代(宜經單取代)： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基，或為一天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之氮雜胺基酸或一二肽基團，其芳基可經取代及/或其中肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ；

R^8 為氫、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基，其芳基可經取代；

R^9 為氫、胺基羰基、 C_{1-18} 烷胺基羰基、 C_{3-8} 環烷胺基羰基、選擇

五、發明說明(69)

地經取代之 C_{6-14} 芳基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{3-8} 環烷基；

R^{10} 為羥基、 C_{1-18} 烷氧基、於芳基上可經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳氧基、胺基或單或二- $(C_{1-18}$ 烷基)胺基；

R^{11} 為氫、 R^{12a} 、 R^{12a} -CO、H-CO、 R^{12a} -O-CO、 R^{12b} -CO、 R^{12b} -CS、 R^{12a} -S(O)₂ 或 R^{12b} -S(O)₂；

R^{12a} 為 C_{1-18} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上可經選擇地取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、於雜芳基上可經選擇地取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基或基團 R^{15} ；

R^{12b} 為胺基、二- $(C_{1-18}$ 烷基)-胺基或 R^{12a} -NH；

R^{13} 為氫、 C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烷基- C_{1-8} 烷基；

R^{15} 為 R^{16} - C_{1-6} 烷基或 R^{16} ；

R^{16} 為一 6 至 24 員之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四個相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其可經一或多個相同或相異之選自 C_{1-4} 烷基及氧基之取代基取代；

R^{21} 為氫、 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

氟單取代或多取代，且若 R^{21} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{22} 為 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{22} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{28} 為基團 R^{21} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

R^{29} 為基團 R^{22} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

Het 為 5 至 10 員之經由氮原子鏈接之單環或多環系雜環，其可為芳族或部份地未飽和或飽和的且可含有一、二、三或四個相同或相異之其他選自下列之雜原子：氧、氮及硫，且其碳上及另外之環氮原子上可選擇地經取代，其中另外之環氮原子上的取代基可為相同或相異地為 R^h 、 R^hCO 或 R^hO-CO ，且 R^h 為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基；

b, c, d 及 f 分別獨立地為 0 或 1，但不可同時為 0；

e, g 及 h 分別獨立地為 0、1、2、3、4、5 或 6；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

所有上述之有關式 I 化合物的解釋，例如關於烷基、芳基等，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7/)

亦適用於式 Ib 化合物，所有的立體異構物亦包含於此處，同樣地所有上述之較佳之意義及較佳之化合物亦適用於式 Ib 化合物，因此關於用途及藥學製劑，較佳之式 Ib 之化合物為該等式中

W 為 $R^1-A-C(R^{13})$ 或 $R^1-A-CH=C$;

Y 為羰基、硫羰基或亞甲基；

Z 為 $N(R^0)$ 、氧、硫、或亞甲基；

A 為選自下列之二價基團： C_{1-6} 伸烷基、 C_{3-12} 伸環烷基、 C_{1-6} 伸烷基- C_{3-12} 環烷基、伸苯基、伸苯基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 伸烷基苯基、 C_{1-6} 伸烷基苯基- C_{1-6} 烷基、伸苯基 C_{2-6} 烯基，或一 5 或 6 員之飽和或未飽和環之二價基，其可含有 1 或 2 個氮原子且可經 C_{1-6} 烷基或雙鍵結之氧或硫一或二次取代，或為一直接鍵；

B 為一選自下列之二價基： C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、伸苯基、伸苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 伸烷基苯基；

D 為 $C(R^2)(R^3)$ 、 $N(R^3)$ 或 $CH=C(R^3)$;

E 為四唑基、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $HOS(O)_2$ 、 $R^9NHS(O)_2$ 或 $R^{10}CO$;

R 及 R^0 分別獨立地為氫、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之 C_{6-14} 雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基可經氟單或多次取代；

R^1 為下列基團中之一：

$-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$,

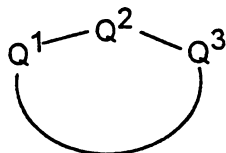
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(72)

$-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$,
 $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$,
 $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$,
 $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$,
 $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$,
 $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

氟基、鹵基、硝基或亞甲二氧基或具下列之選擇地經取代之
 5 至 14 員的、單或多環的、飽和或未飽和之雜環



其中



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(73)

Q^1 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

Q^2 為 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

Q^3 為 $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ ；

其中該雜環可經由代表 Q^3 之基團 $-C(R^{21})(-)-$ 或 $-N(-)-$ 游離鍵或經由任何其他所需之環碳原子鍵接至基團 A，且當雜環係鍵接至包含於基團 A 中之環系時，該雜環亦可經由二個鄰近原子縮合至基團 A 之環系；

R^2 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基；

R^3 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{2-8} 烯基羰基、 C_{2-8} 炔基羰基、吡啶基、 $R^{11}NH$ 、 R^4CO 、 $COOR^4$ 、 $CON(CH_3)R^{14}$ 、 $CONHR^{14}$ 、 $CSNHR^{14}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CON(CH_3)R^{15}$ 或 $CONHR^{15}$ ；

R^4 為氫或 C_{1-28} 烷基，其可經相同或相異且選自下列之基團單或多次取代：羥基、羥基羰基、胺基羰基、單或雙- $(C_{1-18}$ 烷基)-胺基羰基、胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{1-3} 烷基苯基- C_{1-3} 烷基胺基羰基、 C_{1-18} 烷基羰基胺基- C_{2-18} 烷基胺基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷氧基羰基(其芳基部分亦可經取代)、胺基、氫硫基、 C_{1-18} 烷氧基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、選擇地經取代之 C_{3-8} 環烷基、 $HOS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $R^9NHS(O)_2-C_{1-3}$ 烷基、 $(R^8O)_2P(O)-C_{1-3}$ 烷基、四唑基- C_{1-3} 烷基、鹵素、硝基、三氟甲基或基團 R^5 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (74)

R^5 為選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基部分選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、單或雙環之 5 至 12 員雜環，其可為芳族的、選擇地經氫化的或完全地經氫化的且可含有一、二或三個相同或相異且選自下列之雜原子：氮、氧及硫，基團 R^6 或基團 R^6CO- ，其中該芳基及雜環基團可分別獨立地經相同或相異之選自下列之基團單或多次取代： C_{1-18} 烷基、 C_{1-18} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基；

R^6 為 R^7R^8N 、 R^7O 或 R^7S 或一胺基酸支鏈、天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-(C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之)氮雜胺基酸或一二肽基，其芳基可經取代及/或其中之肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ，以及其酯類及鹽胺類，其中氫或經甲基可選擇地置換游離之官能基及/或其中游離之官能基可經胺基化學習知之保護基加以保護；

R^7 為氫、 C_{1-18} 烷基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{1-18} 烷基羰基、 C_{1-18} 烷氧基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基羰基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-18} 烷氧基羰基，其中該烷基可選擇地經胺基取代及/或其中該芳基可經相同或相異之選自下列之基行單或多次取代(宜經單取代)： C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、鹵素、硝基、胺基及三氟甲基，或為一天然或非天然之胺基酸、亞胺酸、選擇地經 $N-C_{1-8}$ 烷基化或 $N-C_{6-14}$ 芳基- C_{1-8} 烷基化之氮雜胺基酸或一二肽基團，其芳基可經取代及/或其中肽鍵可經還原為 $-NH-CH_2-$ ；

R^8 為氫、 C_{1-18} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基或 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基，其芳基可經取代；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (75)

- R⁹ 為氫、胺基羰基、C₁₋₁₈ 烷胺基羰基、C₃₋₈ 環烷胺基羰基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基胺基羰基、C₁₋₁₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基或 C₃₋₈ 環烷基；
- R¹⁰ 為羥基、C₁₋₁₈ 烷氧基、於芳基上可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷氧基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳氧基、胺基或單或二-(C₁₋₁₈ 烷基)胺基；
- R¹¹ 為氫、C₁₋₁₈ 烷基、R¹²CO、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-S(O)₂、C₁₋₁₈ 烷基-S(O)₂、於芳基上選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基、R⁹NHS(O)₂ 或基團 R¹⁵；
- R¹² 為氫、C₁₋₁₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、C₁₋₁₈ 烷氧基、於芳基上可經選擇地取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷氧基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳氧基、胺基或單或二-(C₁₋₁₈ 烷基)胺基，或基團 R¹⁵ 或 R¹⁵-O-；
- R¹³ 為氫、C₁₋₆ 烷基、於芳基上選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基或 C₃₋₈ 環烷基；
- R¹⁵ 為 R¹⁶-C₁₋₆ 烷基或 R¹⁶；
- R¹⁶ 為一 6 至 24 員之二或三環系基團，其係飽和或部分未飽和的且其可含有一至四個相同或相異之選自下列之雜原子：氮、氧及硫，且其可經一或多個相同或相異之選自 C₁₋₄ 烷基及氧基之取代基取代；
- R²¹ 為氫、C₁₋₈ 烷基、羥基-C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₃₋₁₂ 環烷基 C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C₆₋₁₄ 芳基-C₁₋₈ 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基-C₁₋₈ 烷基，其中烷基亦可經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (76)

氟單取代或多取代，且若 R^{21} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{22} 為 C_{1-8} 烷基、羥基- C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之雜芳基、選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基，其中烷基亦可經氟單取代或多取代，且若 R^{22} 出現二或多次，其可為相同或相異；

R^{28} 為基團 R^{21} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

R^{29} 為基團 R^{22} -、 $R^{21}N(R^{21})$ -、 $R^{21}C(O)$ -、 $R^{22}O-C(O)$ -、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ -或 $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -；

b, c, d 及 f 分別獨立地為 0 或 1，但不可同時為 0；

e, g 及 h 分別獨立地為 0、1、2、3、4、5 或 6；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

根據上述之式 Ib 化合物具有抑制粘結受体 VLA-4 及抑制細胞-細胞及細胞-基質交互作用過程之能力，其中 VLA-4 與其配位體間之交互作用亦佔一部分，式 Ib 化合物之活性可於例如結合含有 VLA-4 受体之細胞（例如白血球）至受体的配位體（例如 VCAM-1）之試驗中測量闡釋，其亦可藉基因工程製備而有利地達此目的，詳細之試驗內容乃列述如下，特定而言，式 Ib 化合物可抑制白血球的粘結及移行作用，例如粘結白血球至內皮細胞之作用，其如前述者係經由 VCAM-1/VLA-4 粘結機制加以控制。

五、發明說明 (77)

因此，式 Ib 化合物及其生理上可耐受鹽類，適用於治療與預防以 VLA-4 受體與其配基間之交互反應為主，或因抑制此交互反應而受影響之疾病，且尤其彼等適用於治療與預防至少部份係由非希冀程度之白血球黏連及/或白血球移動所引起，或與其相關之疾病，且對於其預防、舒緩或治療而言，應減低白血球之黏連作用及/或移動。因此彼等於具有非常不同病因之發炎性徵候群中，可使用，例如，作為消炎藥劑。根據本發明之式 Ib 化合物係用於，例如，治療或預防風濕性關節炎、炎性腸疾病（潰瘍性結腸炎）、全身紅斑性狼瘡，或用於治療或預防中樞神經系統之炎性病徵，例如多發性硬化，或用於治療或預防氣喘或過敏症，例如遲發型過敏症（第 IV 類過敏症），以及又用於治療或預防心血管病症、動脈粥瘤硬化，用於治療或預防糖尿病，用於預防器官移植之損害，用於抑制於各種惡性疾病中之腫瘤生長或腫瘤轉移，用於治療瘧疾，以及其他於其中阻斷整合素 VLA-4 且/或影響白血球活性，而可適切達到預防、舒緩或治療之疾病。式 Ib 化合物及其鹽類，可進一步用於診斷之目的，例如活體外之診斷，以及做為研究其中涉及 VLA-4 阻斷或影響細胞-細胞或細胞-基質間交互作用之生物化學的工具。

式 Ib 化合物及其生理上可耐受鹽類，可根據本發明投藥予動物，較佳為哺乳動物，且尤其是人類，做為用於治療或預防之醫藥試劑。其可獨自呈醫藥品、互相混合成藥品或以可經內服或非經腸道投藥，且做為除了習用之醫藥上無毒賦形劑與添加劑外，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(78)

尚含有有效劑量之至少一種式 Ib 化合物及/或其生理學上可耐受鹽類的活性組成之醫藥製劑形式。該等製劑一般含有大約 0.5 至 90% (以重量計) 之治療上具活性式 I 化合物及/或其生理學上可耐受鹽類。

本發明係關於作為醫藥品之式 Ib 化合物及/或其生理上可忍受之鹽類，使用式 Ib 化合物及/或其生理上可忍受之鹽類製備供抑制白血球的粘結及移行作用或供抑制受体 VLA-4 之醫藥品(亦即供治療或預防不欲之白血球的粘結或移行作用或 VLA-4 有關之粘結過程相關之疾病之醫藥品)尤其是製備抑制炎症用醫藥品之用途，以及式 Ib 化合物及/或其生理上可忍受之鹽類於治療或預防此類疾病之用途；本發明亦關於含有有效劑量之至少一種式 Ib 化合物及/或其生理上可忍受之鹽類以及習知之藥學上無害之賦形劑及/或添加劑之醫藥製劑。

該等醫藥品可，例如以丸劑、片劑、經薄膜塗覆之片劑、糖包覆片劑、粒劑、硬與軟明膠膠囊、溶液、糖漿、乳液或懸浮液之形式經口服投藥。然而，亦可例如以栓劑之形式經直腸完成投藥，或例如以注射或注入溶液、微膠囊或藥棒之形式非經腸道地投藥，或例如以軟膏或酊劑之形式經皮膚投藥，或例如以鼻部噴霧劑之形式經鼻部投藥。

根據本發明所使用之醫藥製劑，係以本身已知之方法，除了式 I 化合物及/或其生理學上可耐受鹽類之外，尚使用醫藥上為惰

五、發明說明 (79)

性之無機及/或有機賦形劑而製備得。對於丸劑、片劑、糖包覆片劑與硬明膠膠囊之製造，可能使用，例如，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類等。用於軟明膠膠囊與栓劑之賦形劑為，例如，脂質、蠟類、半固態與液態多醇類、天然或經硬化之油類等。適用於製備溶液與糖漿之賦形劑為，例如，水、蔗糖、轉化糖、葡萄糖、多醇類等。適用於製造注射溶液之賦形劑為水、醇類、甘油、多醇類、植物油等。適合微膠囊、植入劑或藥棒之賦形劑為羥乙酸與乳酸之共聚物。

除了活性化合物與賦形劑之外，醫藥製劑亦可額外含有添加劑，例如，填充劑、崩解劑、黏著劑、潤滑劑、溼潤劑、安定劑、乳化劑、防腐劑、甜味劑、著色劑、調味劑或芳香劑、增稠劑、稀釋劑、緩衝物質、及其他溶劑或助溶劑或用於達到儲存功效之試劑，以及用於改變滲透壓之鹽類、塗覆劑或抗氧化劑。彼等亦可含有二或多種式 I 化合物或其生理上可耐受鹽類。除了至少一種式 I 化合物及/或其生理學上可耐受鹽類之外，其又可含有一或多種其他治療上具活性之物質，例如具有消炎活性之物質。

劑量可於廣範圍之限制值內有所變化，且適合針對各別個體案例之各別狀況而定。通常，於經口服投藥之個案中，每日劑量為大約 0.01 至 100 毫克/公斤，較佳係 0.1 至 10 毫克/公斤，尤其是 0.3 至 2 毫克/公斤(體重)，以達到有效之結果。於靜脈內投藥之個案中，每日劑量一般為大約 0.01 至 50 毫克/公斤，較佳係 0.05 至 10 毫克/公斤(體重)。尤其在相對大量投藥之情形下，可將每

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (80)

日劑量劃分成多於一次，例如 2、3 或 4 部分投藥。若適當，可能需要（視個人之習慣而定）從所指示之每日劑量增加或減少。醫藥製劑一般含有每劑量大約 0.2 至 500 毫克，較佳為 1 至 100 毫克之式 I 活性化合物及/或其生理學上可耐受鹽類。

實施例

產物係藉由質譜(MS)及/或 NMR 光譜之方式鑑定。經由使用含有，例如，醋酸或三氟乙酸之溶析劑的層析術所純化得，然後再經冷凍乾燥之化合物，仍部分含有（視該冷凍乾燥程序而定）該溶析劑所含之酸類，且因此部分或完全以所使用酸之鹽類形式，例如呈醋酸鹽或三氟乙酸鹽之形式獲得。

縮語具有下列意義：

THF	四氫呋喃
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DCC	N,N'-二環己羰二亞胺
HOBt	1-羥基苯并三唑

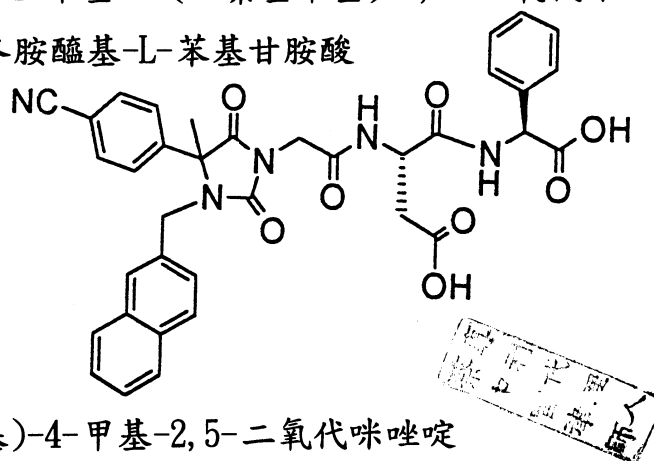
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(8/)

實例 1：

((R,S)-4-(4-(氟基苯基)-4-甲基-3-(2-萘基甲基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



1a) (R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉

將 20 克(138 毫莫耳)對-乙醯基苯甲腈、115.6 克碳酸銨(1.21 莫耳)及 11.6 克氟化鉀(178 毫莫耳)溶於 600 毫升之 50%乙醇與 50%水的混合物中，令此混合物於 55°C 攪拌 5 小時並於室溫靜置過夜；以 6N HCl 將此溶液調至 pH6.3，接著於室溫下攪拌 2 小時，以吸引法濾出沉澱物、以水洗滌並以五氧化磷於高度真空中乾燥，產量：22.33 克(75%)。FAB-MS：216.1(M+H)⁺

1b) ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸甲酯

於氮氣下將 1.068 克之鈉(46.47 毫莫耳)溶於 110 毫升絕對甲醇中，以 10 克((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉(46.47 毫莫耳)處理該澄清溶液並於迴流下熱沸該混合物 2 小時，加入 7.75 克(46.68 毫莫耳)之碘化鉀並於一小時內逐滴添加 4.53

五、發明說明(82)

毫升氯乙酸甲酯(51.3 毫莫耳)於 5 毫升甲醇中形成之溶液，將此混合物加熱至沸騰歷時 6 小時，令其於室溫下靜置過夜並予以濃縮；於矽膠上使用二氯甲烷/乙酸乙酯(9:1)將油狀殘餘物層析，產量:8.81 克(66%)。

FAB-MS: 288 (M+H)⁺

1c) ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

於氫氣下，將 5 克((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯(17.4 毫莫耳)溶於 20 毫升無水 DMF 中，於氫氣逆流中添加 920 毫克氫化鈉於礦物油(19.14 毫莫耳)中之分散液，於室溫下攪拌該反應混合物 15 分鐘，接著添加一由 3.85 克 2-溴甲基萘(19.14 毫莫耳)於 10 毫升無水 DMF 中形成之溶液，於室溫下攪拌此混合物 4 小時且接著令其於室溫靜置過夜；濃縮此溶液，純化時，令此物質於矽膠上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(9.75:0.25)層析，將含有純物質之析出物濃縮，產量:5.15 克油狀物(69%)。

FAB-MS: 428.3 (M+H)⁺

1d) ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸

將 1.1 克((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-2,5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(83)

二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯(2.57 毫莫耳)溶於 20 毫升 6N HCl 及 10 毫升二二噁烷之混合物中，於 70°C 下攪拌此溶液 3 小時並予以濃縮，產量：1.2 克粗產物。

FAB-MS：414.2 (M+H)⁺

1e) ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-2,5- 二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸-二-第三丁基酯

於 0°C 下將 515 毫克 DCC(2.34 毫莫耳)加至一由 1.2 克((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-2,5- 二氧代咪唑啉-1-基)乙酸(粗產物)、0.97 克 H-Asp(OBu^t)-Phg-Obu^t 鹽酸鹽(2.34 毫莫耳)及 320 毫克 HOBt(2.34 毫莫耳)於 25 毫升二甲基甲醯胺中形成之溶液，於 0°C 下攪拌此混合物一小時並於室溫下攪拌 3 小時；然後令其於室溫下靜置過夜，以吸引法將沉澱物濾出並濃縮其濾液。純化時，令其於矽膠上使用二氯甲烷/甲醇/冰醋酸(9.5:0.5:0.05)層析，接著以二氯甲烷/乙酸乙酯(8:2)層析，產量：620 毫克油 (34.4%)。

FAB-MS：774.3 (M+H)⁺

1f) ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-2,5- 二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸

將 250 毫克 ((R,S)-4-(4- 氟基苯基)-4- 甲基-3-(2- 萘基甲基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

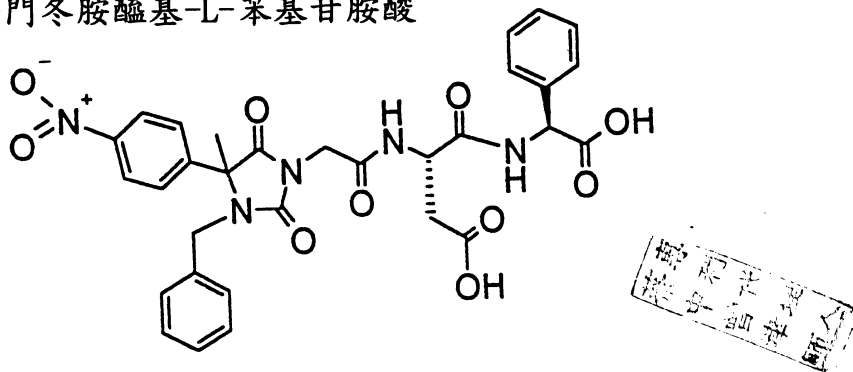
五、發明說明 (8%)

2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸-二-第三丁基酯溶於 2.25 毫升三氟乙酸及 0.25 毫升水之混合物中，令此混合物於室溫下靜置一小時並於水噴式真空中濃縮。純化時，於 Sephadex LH20 上使用冰醋酸、正丁醇及水之混合物層析，將含有純物質之析出物濃縮，將殘餘物溶於水中且予以冷凍乾燥，為能進一步純化，於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/冰醋酸/水 (9:1:0.01:0.1) 純化，產量：78 毫克(36.8%)。

FAB-MS: 662.2 (M+H)⁺

實例 2:

((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



2a) (R,S)-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉

令一由 20 克(121 毫莫耳)4-硝基苯乙酮、101.65 克(1.06 毫莫耳)碳酸銨及 10.2 克(156 毫莫耳)氫化鉀於 400 毫升乙醇/水管 1:1) 中形成之混合物於 50°C 加熱 5 小時，接著利用 6N 鹽酸將此溶液調至 pH=6.3，並於室溫下攪拌 2 小時，以吸引法濾出沉澱物，以水洗滌和並於高度真空中以五氧化磷乾燥，產量：27.37(96%) 無

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(85)

色固體。

2b) ((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸

此化合物係以類似實例 1 之方式藉(R,S)-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉與溴乙酸甲酯反應，且接著與苄基溴化物(取代 2-溴甲基萘)反應，且以 6n 鹽酸裂解甲酯而製得。

2c) ((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸

於 0°C 下以 220 毫克 DCC(1.1 毫莫耳)處理一由 383 毫克(1 毫莫耳)((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸、414 毫克(1 毫莫耳)H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t 鹽酸鹽及 135 毫克 HOBt 於 5 毫升絕對二甲基甲醯胺中形成之溶液，於 0°C 下攪拌此混合物 60 分鐘並於室溫下攪拌 60 分鐘後，以吸引法將沉澱物濾出並濃縮其濾液，且將其殘餘物溶取於乙酸乙酯中；經過濾後，依序以飽和之 NaHCO₃ 溶液、KHSO₄/K₂SO₄ 溶液、飽和之 NaHCO₃ 溶液及水洗滌其該乙酸乙酯溶液。經相分離後，以硫酸鈉乾燥其有機相，濾出乾燥劑，於真空中去除其溶劑，在矽膠上利用二氯甲烷/乙酸乙酯(9:1)層析其殘餘物，經濃縮其產物析出物後，以 10 毫升 90%強度之三氟乙酸處理其殘餘物，於室溫下經 1 小時後，於真空中去除三氟乙酸且於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/冰醋酸/

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

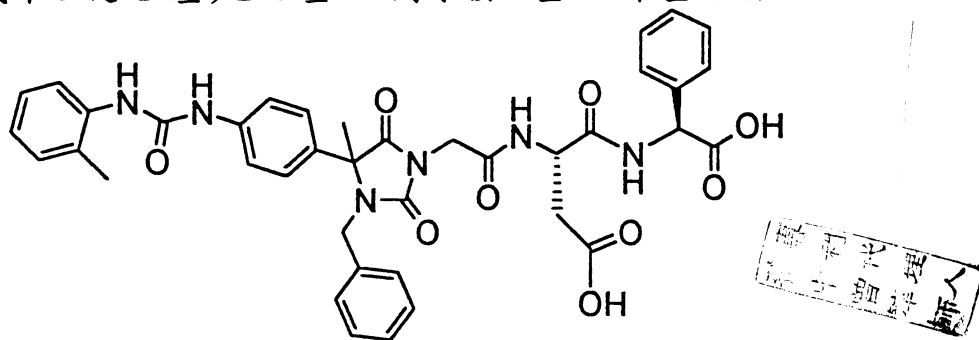
五、發明說明(86)

水(9:1:0.1:0.1)層析其殘餘物，並接著於 Sephadex LH20 上使用水/丁醇/乙酸(43:4.3:3.5)層析，經冷凍乾燥其產物析出物後，獲得 23 毫克(4%)標題化合物。

FAB-MS: 632 (M+H)⁺

實例 3:

((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-甲基苯基)脲基)苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



3a) ((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

此化合物係由(R,S)-4-甲基-(4-硝基苯基)-2,5-二氧代咪唑啉(以如同實例 2 之方式由 4-硝基苯乙酮合成)以類似實例 1 之方式製得。

3b) ((R,S)-4-(4-胺基苯基)-3-苄基-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

令 8.92 克(22.45 毫莫耳)((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-硝基苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(87)

基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯於 280 毫升絕對甲醇中之溶液經 17 克(90 毫莫耳)氯化錫與 3 滴乙酸處理並於 50°C 下加熱，當 HPLC 無法檢測到起始物質時，於真空中濃縮該反應混合物，並經由矽膠利用甲醇過濾其殘餘物，經濃縮後，獲得 6.39 克(78%)標題化合物。

3c) ((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-甲基苯基)脲基)-苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

將 0.91 克(6.8 毫莫耳)異氰酸鄰-甲苯酯於 2 毫升 THF 中之溶液加至一由 2.5 克(6.8 毫莫耳)((R,S)-4-(4-胺基苯基)-3-苄基-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯於 20 毫升 THF 中形成之溶液中，於迴流下加熱 5 小時後，令此反應混合物於室溫下靜置過夜，再添加 0.18 克(1.36 毫莫耳)異氰酸鄰-甲苯酯且於迴流下攪拌 3 小時；濃縮此反應混合物且於矽膠上藉 MPLC 利用庚烷/乙酸乙酯(1:1)純化其殘餘物，經濃縮其產物析出物後，獲得 1.35 克(40%)標題化合物。

3d) ((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-甲基苯基)脲基)-苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸

其合成係以類似實例 2 之方式藉偶合((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-甲基苯基)脲基)-苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸(藉 6N 鹽酸以類似實例 1 之方式裂解((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

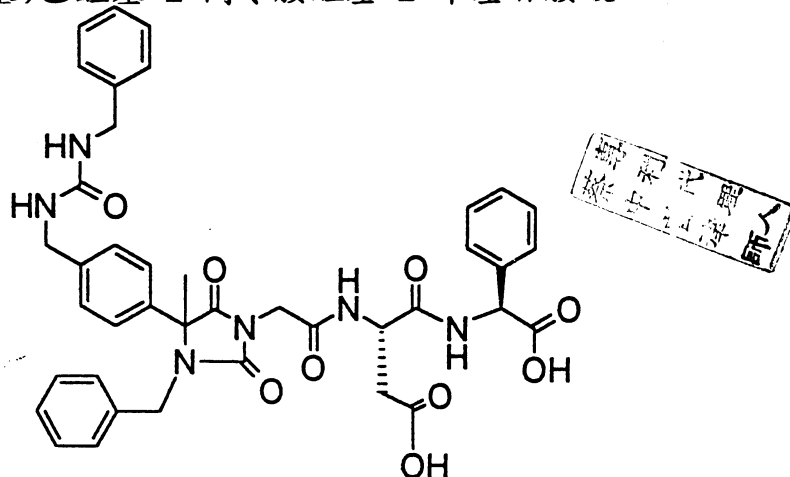
五、發明說明 (88)

(4-(3-(2-甲基苯基)脲基)-苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯而製得)與 H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu) x HCl 而製得，經以 90% 強度之三氟乙酸裂解其第三丁酯後，以製備 HPLC 於 RP-18 上純化其粗產物。

FAB-MS: 735 (M+H)⁺

實例 4:

((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



4a) ((R,S)-3-苄基-4-(4-氰基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

於氫氣下將 28.7 克(100 毫莫耳)(R,S)-4-(4-氰基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯溶於 160 毫升無水 DMF 中，在 0°C 下及攪拌中逐份添加 5.28 克(110 毫莫耳)NaH，令此混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著緩慢地逐滴添加 13 毫升苄基溴化物；於室溫下攪拌該混合物 5 小時並令其於室溫下靜置過夜，以吸引法過濾該幾乎澄清之溶液並於高度真空中濃縮，將其殘餘物溶於乙酸乙酯中，以水洗滌其合併之有機相，以無水之硫酸鎂乾燥之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(89)

並予以濃縮，純化時，於矽膠(70-200 微米)上以正-庚烷/乙酸乙酯(1:1)層析其粗產物，獲得油狀之標題化合物。

4b) ((R,S)-4-(4-胺基甲基)苯基)-3-苄基-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

將 15.2 克(40 毫莫耳)((R,S)-3-苄基-4-(4-氟基苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯(4a)溶於 160 毫升之乙醇與 50% 強度乙酸(8:2)混合物中，以 3 克 Pd/碳處理之且於壓熱器中在 3 巴 H₂ 下氫化 7 小時，以吸引法濾出催化劑且濃縮其濾液，將其殘餘物溶於二氯甲烷中並於矽膠(70-200 微米)上利用二氯甲烷，及隨後之二氯甲烷/甲醇(8:2)層析之，獲得 15.3 克(100%)標題。

4c) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯

在氫氣下，將 3.80 克(10 毫莫耳)((R,S)-4-(4-胺基甲基)苯基)-3-苄基-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯(4b)溶於 20 毫升無水之二氯甲烷中，添加 1.85 毫升(2 克；15 毫莫耳)異氰酸苄酯及 2 滴三乙胺，於室溫下攪拌此混合物 2 小時並略濃縮此溶液，以乙酸乙酯稀釋之並以 5%之檸檬酸洗滌二次、以飽和之 NaHCO₃ 溶液洗滌二次並以水/NaCl 溶液洗滌一次，令此溶液經無水硫酸鈉乾燥並予以濃縮，獲得 5.09 克(98.9%)油狀之標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(90)

4d) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸

令 1 克(1.94 毫莫耳) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸甲酯(4c)與 20 毫升濃縮鹽酸一起迴流 5 小時，接著濃縮該混合物，令其殘餘物以水碾製，冷卻之並以吸引法過濾之，獲得 700 毫克(72%)標題化合物。

4e) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-1-門冬胺醯基-1-苯基甘胺酸二第三丁酯

將 500 毫克(1 毫莫耳) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙酸(4d)、414.9 毫克(1 毫莫耳)H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu) x HCl 及 135 毫克(1 毫莫耳)HOBt 溶於 10 毫升絕對 DMF 中，0 於 0°C 添加 0.13 毫升(1 毫莫耳)N-乙基嗎福啉及 220 毫克(1.1 毫莫耳)DCC，令此混合物於 0°C 下攪拌 1 小時並於室溫下攪拌 3 小時，讓其於室溫下靜置過夜；以吸引法濾出其脲沉澱物且於高度真空中濃縮其濾液，將其殘餘物溶取於乙酸乙酯中且以飽和之 NaHCO₃ 溶液、KHSO₄/K₂SO₄ 溶液及水/NaCl 溶液洗滌之，以無水之硫酸鈉乾燥其有機相並予以濃縮，於高度真空中乾燥其油狀殘餘物，獲得 800 毫克(92.9%)標題化合物。

4f) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

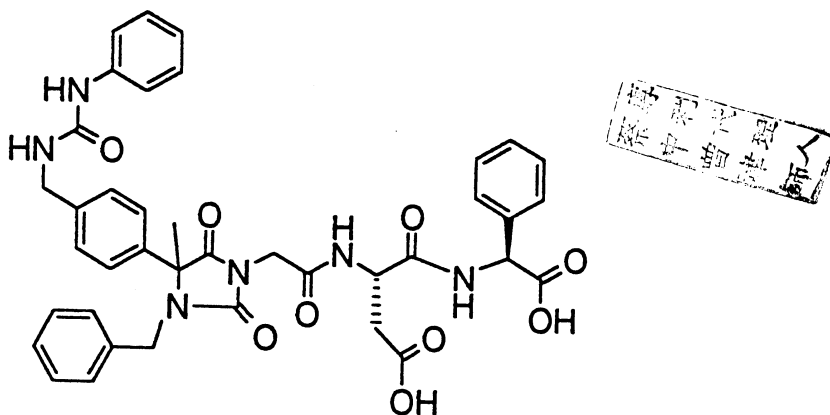
五、發明說明(9/)

二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-1-門冬胺醯基-1-苯基甘胺酸

將 800 毫克(0.93 毫莫耳) ((R,S)-3-苄基-4-(4-(3-苄基脲基甲基)苯基)-4-甲基-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-1-門冬胺醯基-1-苯基甘胺酸二第三丁酯(4e)溶於 8 毫升 90%強度之三氟乙酸中且令其於室溫下靜置 1 小時，接著濃縮該混合物並以二乙醚碾製其殘餘物，藉層析法於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(9:1:0.1:0.1)純化其粗產物，獲得 527 毫克(76%)標題化合物。
ES(+)-MS: 749.3 (M+H)⁺

實例 5：

((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-苯基脲基甲基)苯基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



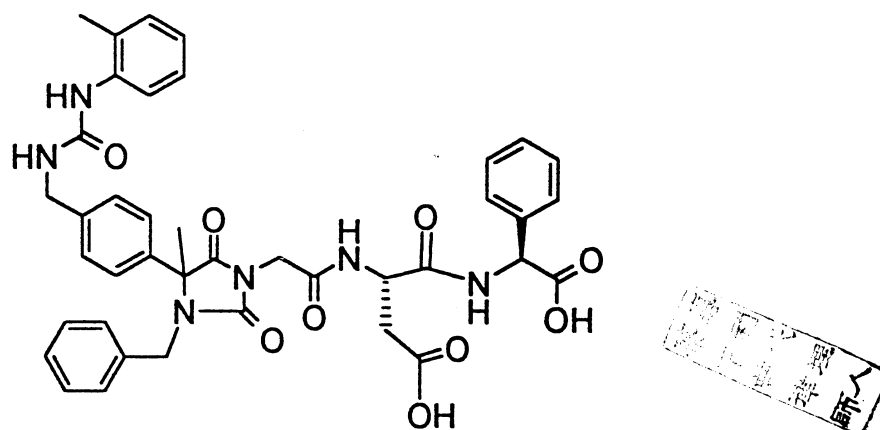
其合成係以類似實例 4 之方式進行，於利用 90%強度之三氟乙酸裂解其第三丁酯後，藉層析法於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(9:1:0.1:0.1)純化其粗產物。

ES(+)-MS: 735.2 (M+H)⁺

實例 6：

五、發明說明(92)

((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-甲基苄基)脲基甲基)苄基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸

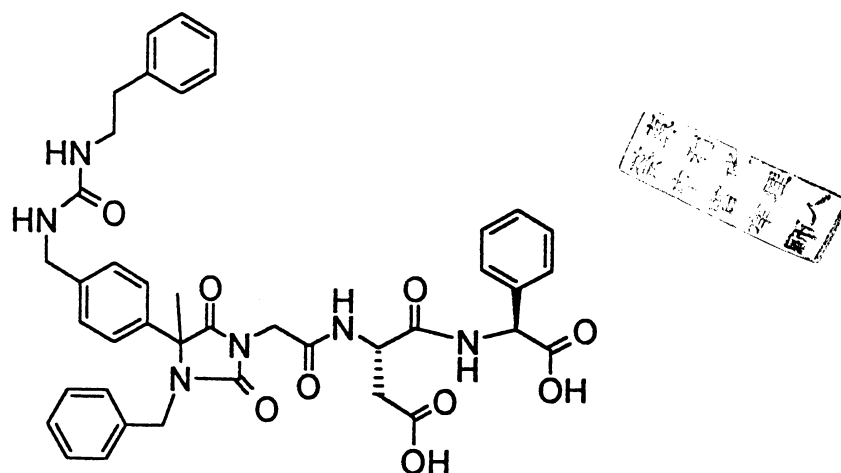


其合成係以類似實例 4 之方式進行，於利用 90%強度之三氟乙酸裂解其第三丁酯後，藉層析法於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(9:1:0.1:0.1)純化其粗產物。

ES(+)-MS: 749.3 (M+H)⁺

實例 7:

((R,S)-3-苄基-4-甲基-4-(4-(3-(2-苄基乙基)脲基甲基)苄基)-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)乙醯基-L-門冬胺醯基-L-苯基甘胺酸



五、發明說明(93)

其合成係以類似實例 4 之方式進行，於利用 90%強度之三氟乙酸裂解其第三丁酯後，藉層析法於矽膠上利用二氯甲烷/甲醇/乙酸/水(9:1:0.1:0.1)純化其粗產物。

ES(+)-MS: 763.3 (M+H)⁺

生物活性之研究

為測試式 I 化合物對於 VCAM-1 與 VLA-4 之間交互作用之活性，遂使用特異於此項交互作用之分析，做為試驗方法。細胞結合組成物（即，VLA-4-整合蛋白）係以其做為位於人類 U937 細胞(ATCC CRL 1593)（其屬於白血球細胞族群）上之表面分子的自然形式提供。使用藉由遺傳工程製備得，且係由人類 VCAM-1 胞質外區域及人類 IgG1 次類免疫球蛋白之恆定區所組成的，重組型可溶性融合蛋白質做為特異性結合組成物。

試驗方法

為測量 U937 細胞(ATCC CRL 1593)黏連至 hVCAM-1(1-3)-IgG 之作用所進行之分析

1. 人類 VCAM-1(1-3)-IgG 與人類 CD4-IgG 之製備

使用表現人類 VCAM-1 胞外區域之基因構築，將其與得自布萊恩喜得(Brian Seed)博士，麻州公立醫院，波士頓，USA 之人類免疫球蛋白 IgG1 重鏈之，基因序列(樞紐、CH2 與 CH3)結合。該可溶性融合蛋白質 hVCAM-1(1-3)-IgG 含有，三個人類 VCAM-1 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

胺基末端胞外類-免疫球蛋白區域(戴樂(Damle)與艾洛夫(Aruffo), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403)。CD4-IgG(柴特麥斯(Zettlmeissl)等人, DNA 與細胞生物學(DNA and Cell Biology) 1990, 9, 347)係做為陰性對照組之融合蛋白質。經於COS細胞(ATCC CRL 1651)中所進行之 DEAE/糊精-介導的 DNA-轉感染作用後, 根據標準程序(奧斯柏(Ausubel)等人, 分子生物學之現今策略, 約翰威利父子(John Wiley & Sons), 股份有限公司, 1994), 將該等重組型蛋白質表現做為可溶性蛋白質。

2. 為測量 U937 細胞黏連至 hVCAM-1(1-3)-IgG 之作用所進行之分析

2.1 將 96-槽微滴定測試平盤(Nunc Maxisorb)於室溫下, 與 100 微升/槽之山羊-抗-人類 IgG 抗體溶液(10 微克/毫升存於 50 mM Tris, pH 9.5)培育 1 小時。將抗體溶液移除之後, 以 PBS 完成一次漂洗。

2.2 將 150 微升/槽之阻斷緩衝液(1% BSA 存於 PBS)置於該平盤上, 於室溫下培育 0.5 小時。待將阻斷緩衝液移除之後, 以 PBS 完成一次漂洗。

2.3 將每槽 100 微升之經轉感染 COS 細胞的細胞培養物上清液置於該平盤上, 於室溫下培育 1.5 小時。COS 細胞係以編碼與人類 IgG₁ 之 Fc 部分偶合之, VCAM-1 的三個胺基末端胞外類-免疫球

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (95)

蛋白區域(hVCAM-1(1-3)-IgG)之質體轉感染。hVCAM-1(1-3)-IgG之含量為約 0.5-1 微克/毫升。待將培養物上清液移除之後，以 PBS 完成一次漂洗。

2.4 將該平盤於室溫下，與 100 微升/槽之 Fc 受體阻斷緩衝液(1 毫克/毫升之 γ -球蛋白、100 mM NaCl、100 μ M MgCl₂、100 μ M MnCl₂、100 μ M CaCl₂、1 毫克/毫升 BSA 存於 50 mM HEPES，pH 7.5)培育 20 分鐘。待將 Fc 受體阻斷緩衝液移除之後，以 PBS 完成一次漂洗。

2.5 首先將 20 微升結合緩衝液(100 mM NaCl、100 μ M MgCl₂、100 μ M MnCl₂、100 μ M CaCl₂、1 毫克/毫升 BSA 存於 50 mM HEPES，pH 7.5)導入，然後將存於 10 微升結合緩衝液中之受測試物質加入，並將混合物培育 20 分鐘。使用對抗 VCCAM-1 之抗體(BBT，No. BBA6)及對抗 VLA-4 之抗體 (Immunotech，No. 0764)做為對照組。

2.6 將 U937 細胞置於 Fc 受體阻斷緩衝液中培育 20 分鐘，然後以定量吸管，以 1×10^6 /毫升且，以每槽 100 微升之總量吸取(最終體積 125 微升/槽)加至平盤中。

2.7 將平盤以 45°之斜角，緩慢地浸入終止緩衝液(100 mM NaCl、100 μ M MgCl₂、100 μ M MnCl₂、100 μ M CaCl₂ 存於 25 mM Tris，pH 7.5)中，並甩乾。重複該程序。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(96)

2.8 然後將 50 微升/槽之染料溶液(16.7 微克/毫升 Hoechst 染料 33258、0.5%三通 X-100 存於 PBS)置於該平盤上培育 15 分鐘。

2.9 將平盤甩乾並以 45°之斜角，緩慢地浸入終止緩衝液(100 mM NaCl、100 μ M MgCl₂、100 μ M MnCl₂、100 μ M CaCl₂ 存於 25 mM Tris, pH 7.5)中。重複該程序。然後，將該液體於細胞螢光計數器(Milipore) (敏感度：5；濾器：激活波長：360 nm，發射波長：460 nm) 中進行測量。

由經染色 U937 細胞所發射之光強度，係測量黏連至 hVCAM-1(1-3)-IgG 及，殘餘在平盤上之 U937 細胞數目，因此而測得所添加之測試物質，抑制此黏連作用的能力。由各種濃度之測試物質對黏連作用的該抑制作用，計算得濃度 IC₅₀ 值，其係導致 50%黏連作用的抑制作用。

得到以下測試結果：

實施例 U937/ VCAM-1 細胞黏連作用測試

IC₅₀ (μ M)

1	30
2	27.7
3	2.8
4	14
5	9
6	6.5
7	20



修正
補充

公告本

申請日期	86.11.13	專利申請案第86116880號 ROC Patent Appln. No.86116880
案號	86116880	修正之中文說明書第1,2,2-1,10,18-22,27,52,54及55頁-附件二 Anebded Pages 1, 2, 2-1, 10, 18-22, 27, 52, 54 and 55 of the
類別	C07D 233/76, A61K 31/1	Chinese Specification - Encl. II 民國 88 年 1 月 4 日 送呈) (Submitted on January 4, 1999)

(以上各欄由本局填註)

567184

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	作為白血球黏連抑制劑及作為VLA-4拮抗劑之2,5-二氧代 咪唑啉類化合物
	英 文	2,5-Dioxoimidazolidines as inhibitors of leucocyte adhesion and as VLA-4 antagonists
二、發明 人	姓 名	1. 史漢斯 (Dr. Hans Ulrich STILZ) 2. 魏弗馬 (Dr. Volkmar WEHNER) 3. 修克利 (Dr. Christoph HÜLS) 4. 希迪克 (Dr. Dirk SEIFFGE)
	國 籍	1. - 4 皆德國籍 1. 德國法蘭克福城裘哈街18號 Johannesallee 18, 65929 Frankfurt, Germany
	住、居所	2. 德國沙德柏區林登街1號 Lindenstraße 1, 97657 Sandberg, Germany 3. 德國瓦克漢區雷恩街19號 Rheinblick 19, 55263 Wackernheim, Germany 4. 德國門芝區寇斯街11號 Kostheimer Landstraße 11, 55246 Mainz-Kostheim, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商赫斯脫化工廠股份有限公司 Hoechst Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國法蘭克福城65926號 D-65926 Frankfurt am Main, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	漢斯·勞恩(Dr. Hans Zauner) 烏利希·特高(Dr. Ulrich Tergau)

五、發明說明(8)

Immunol.) 1992, 149, 1424)。VLA-4 亦於其表現期間受增量調節，且與其對風濕性滑膜之 T 淋巴細胞的作用相關。阻斷 VLA-4 與其生理學上配位體 VCAM-1 及纖連蛋白結合之作用，使能夠有效預防或舒緩關節炎症之發生過程。此亦由以抗體 HP2/1 於罹患佐劑關節炎之路易斯大鼠上所進行之實驗而確定，其中已觀察到對疾病發生之有效預防（巴貝迪洛(Barbadillo)等人，Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 427)。因此，VLA-4 為一種重要的治療標靶分子。

先前所提及之 VLA-4 抗體，及抗體做為 VLA-4 拮抗劑之用途，經敘述於專利申請案 WO-A-93/13798、WO-A-93/15764、WO-A-94/16094、WO-A-94/17828 及 WO-A-95/19790 中。於專利申請案 WO-A-94/15958、WO-A-95/15973、WO-A-96/00581、WO-A-96/06108 及 WO-A-96/20216 中，係描述胜肽類化合物做為 VLA-4 拮抗劑。然而，抗體與胜肽類化合物做為醫藥品之用途，受困於例如缺乏口服可用性、容易崩解性或缺乏長效使用上之致免疫作用等缺點，因此有需要具有較佳用於治療及預防之特性概廓的 VLA-4 拮抗劑。

WO-A-95/14008 係敘述經取代之 5 員雜環，其於分子的 N-端具有一胺基、脞基或胍基且呈現抑制血小板聚集之活性，而德國專利申請案 19635522.2 則述及作為骨吸收作用抑制劑之雜環類，WO-A-96/33976(及德國專利申請案 19515177.1 則述及某些在尿囊素環之位置 4 處具有 4-氯基苯基之尿囊素衍生物，其係供製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (9)

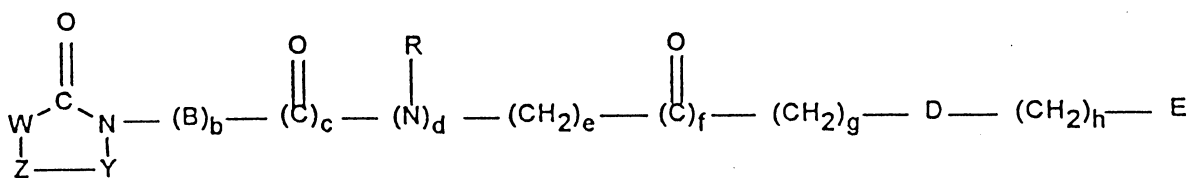
WO-A-95/14008 中揭示之活性化合物之中間體；但並未揭示這些氰基苯基尿囊素衍生物之藥學作用，本發明另關於一些雜環化合物，其係 VLA-4 拮抗劑及/或白血球黏連抑制劑。

本案申請專利範圍第 1 項業將已知化合物(包括 WO-A-96/33976 所揭示之化合物)排除，因此目前之界定範圍並未涵蓋任何已知化合物，而且 WO-A-96/33976 並未揭示其化合物具有作為 VLA-4 拮抗劑之藥學活性，因此本發明絕無法由該引證案簡易推知。

US-A-5,463,071 並未揭示出含有二氧代咪唑啉之化合物，其定義之 X_1 至 X_5 基中只有一個可為羰基，而本案化合物則存在兩個羰基。US-A-5,710,159 係關於異噁唑衍生物，與本發明化合物之基本結構迥然不同；而且 US-A-5,710,159 係經公開於一九九八年一月，因此基本上此案與本案之新穎性無涉。

WO-A-95/14008 所揭示之化合物其定義範圍並未與本案有任何重疊之處，例如該案之 R^1 其末端之官能基為脒基、或 $-NH-C(=NX)-NHX$ 類型之胍基、或 $-NHX$ 類型之胺基，此等定義並未含括於本案之 R^1 定義中；另，本案之 R^1 可為 $-N(R^{29})-COOR^{22}$ ，但其中 R^{29} 不可能為氫，因此本發明化合物與此案無任何重疊之處。

本發明因此係關於式 I 化合物



式中

五、發明說明(9-1)

W 為 $R^1-A-C(R^{13})$ 或 $R^1-A-CH=C$;

Y 為羰基、硫羰基或亞甲基;

Z 為 $N(R^0)$ 、氧、硫、或亞甲基;

A 為選自下列之二價基團： C_{1-6} 伸烷基、 C_{3-12} 伸環烷基、 C_{1-6} 伸烷基- C_{3-12} 環烷基、伸苯基、伸苯基- C_{1-6} 伸烷基、 C_{1-6} 伸烷基苯基、 C_{1-6} 伸烷基苯基 C_{1-6} 烷基、伸苯基 C_{2-6} 烯基，或一 5 或 6 員之飽和或未飽和環之二價基，其可含有 1 或 2 個氮原子且可經 C_{1-6} 烷基或雙鍵結之氧或硫一或二次取代；

B 為一選自下列之二價基： C_{1-6} 伸烷基、 C_{2-6} 伸烯基、伸苯基、伸苯基- C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 伸烷基苯基，其中該二價之 C_{1-6} 伸烷基可未經取代或經選自下列之基取代： C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、選擇地於芳基上經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-6} 烷基、選擇地經取代之雜芳基及選擇地於雜芳基上經取代之雜芳基- C_{1-6} 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (16)

上可忍受之鹽類；

但是當同時地 W 為 4-氰基苯基- $C(R^{13})$ ，Y 為羰基，Z 為 NR^{0a} ，B 為未經取代之亞甲基，R 為 R^a ，b、c 及 d 為 1 且 e、f 及 g 為 0 時，D 不為 $C(R^{2a})(R^{3a})$ ，其中

R^{0a} 、 R^a 及 R^{2a} 分別獨立地為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，且

R^{3a} 為氫、 C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 2-、3-或 4-吡啶基。

烷基可為直鏈或支鏈。應用於此，其亦可攜帶取代基，或做為其他基團之取代基，例如存於烷氧基、烷氧羰基或芳烷基中。此應用於伸烷基亦然。適宜(C_1 - C_{28})-烷基之實例為：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基、十一基、十二基、十三基、十五基、十六基、十七基、十九基、二十基、二十二基、二十三基、二十五基、二十六基、二十七基、二十八基、異丙基、異丁基、異戊基、正戊基、異己基、3-甲基戊基、2,3,5-三甲基己基、第二-丁基、第三-丁基、第三-戊基。較佳之烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基與第三-丁基。伸烷基之實例為：亞甲基、伸乙基、三-、四-與六-亞甲基或經烷基取代之亞甲基，例如經甲基、乙基、異丙基、異丁基或第三-丁基取代之亞甲基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(17)

烯基與烯二基以及炔基亦可為直鏈或支鏈。烯基之實例為乙
烯基、1-丙烯基、烯丙基、丁烯基、3-甲基-2-丁烯基，烯二基之
實例為乙烯二基或丙烯二基，而炔基之實例為乙炔基、1-丙炔基、
炔丙基。

環烷基基團為，特別是，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、
環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一基與環十二基，然而，
其亦可經例如(C₁-C₄)-烷基取代。可提及之經取代環烷基基團實
例為4-甲基環己基與2,3-二甲基環戊基。此應用於伸環烷基亦然。

6-至24-員雙環與三環環烷基基團 R¹⁶ 係經由，將氫原子從雙
環系或三環系置換出，而正式地獲得。做為基底之該等雙環系與
三環系，可僅含有碳原子做為環成員，即，彼等可能為雙環烷類
或三環烷類，然而其亦可含有一至四個相同或相異選自氮、氧及
硫之雜原子，即，彼等可能為氮-、氧-與硫雙環-及-三環烷類。若
其含有雜原子時，則較佳地含有一或二個雜原子，特別是氮或氧
原子。雜原子可位於雙-或三環結構中任何所希望之位置上；其亦
可位於橋鍵中，或於氮原子之個案中，亦可位於橋鍵頭部。雙環-
與三環烷類，及其雜環類似物，皆可為完全飽和或，可含有一或
多個雙鍵。其較佳地含有一或二個雙鍵或，尤其，為完全飽和。
雙環-與三環烷類及其雜環類似物，以及該等飽和與不飽和之代表
性實例，可為未經取代或，於任何所希望之適宜位置上，經一或
多個氧基及/或一或多個(C₁-C₄)-烷基，例如甲基或異丙基，較佳
為甲基取代。雙環-或三環基團之自由鍵，可位於分子中任何所希

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

望之適合位置上；因此該基團可經由橋鍵頭部原子或位於橋鍵中之原子鍵結。自由鍵亦可位於任何所希望之立體化學位置上，例如位於向外或向內位置上。

從其可衍生得雙環基團之雙環系，其母體結構實例為去甲萜(=雙環[2.2.1]庚烷)，雙環[2.2.2]辛烷及雙環[3.2.1]辛烷，不飽和或經取代系統，或含有雜原子系統之實例為樟腦(=1,7,7-三甲基-2-氧雙環[2.2.1]庚烷)。

從其可衍生得三環基團之系統的實例為異三環癸烷(=三環[4.4.0.0^{3,8}]癸烷)，金剛烷(=三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷)，去甲金剛烷(=三環[3.3.1.0^{3,7}]壬烷)，三環[2.2.1.0^{2,6}]庚烷，三環[5.3.2.0^{4,9}]十二烷，三環[5.4.0.0^{2,9}]十一烷或三環[5.5.1.0^{3,11}]十三烷。

較佳地，雙環-或三環基團係衍生自橋鍵之雙環系或三環系，即，衍生自其中該等環共有二或多於二個原子。此外，以具有6至18個環成員之雙環-或三環基團為較佳，尤其較佳地，其具有7至12個環成員。

特別尤其較佳之雙環-或三環基團係2-去甲萜基，其可具有位於向外位置上之自由鍵，亦可具有位於向內位置上之自由鍵、2-雙環[3.2.1]辛基、1-金剛烷基、2-金剛烷基與去甲金剛烷基，例如3-去甲金剛烷基。以1-及2-金剛烷基為更佳。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

(C₆-C₁₄)-芳基為，例如，苯基、萆基、聯苯基、蒽基或萆基，而以 1-萆基、2-萆基，且尤其以苯基為較佳。芳基，特別是苯基，可經相同或相異選自(C₁-C₈)-烷基，特別是(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基，特別是(C₁-C₄)-烷氧基、鹵素如氟、氯與溴、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、亞甲二氧基、氰基、羥羰基、胺羰基、(C₁-C₄)-烷氧羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、(R⁸O)₂P(O)-、(R⁸O)₂P(O)-O-、四唑基之取代基一或多取代，較佳地經一、二或三取代。同樣應用於，例如，諸如芳烷基或芳羰基之基團亦然。芳烷基為，尤其是，苄基以及 1-與 2-萆甲基、2-、3-與 4-聯苯甲基、及 9-萆甲基，其亦可經取代。經取代之芳烷基為，例如，於芳基部份上經一或多個(C₁-C₈)-烷基，特別是(C₁-C₄)-烷基取代之苄基及萆甲基，例如 2-、3-與 4-甲基苄基、4-異丁基苄基、4-第三-丁基苄基、4-辛基苄基、3,5-二甲基苄基、五甲基苄基、2-、3-、4-、5-、6-、7-與 8-甲-1-萆甲基、1-、3-、4-、5-、6-、7-與 8-甲-2-萆甲基，或於芳基部份上經一或多個(C₁-C₈)-烷氧基，特別是(C₁-C₄)-烷氧基取代之苄基及萆甲基，例如 4-甲氧基苄基、4-新戊氧基苄基、3,5-二甲氧基苄基、3,4-亞甲二氧基苄基、2,3,4-三甲氧基苄基，及其他 2-、3-與 4-硝基苄基、鹵苄基，例如 2-、3-與 4-氯-及 2-、3-與 4-氟苄基、3,4-二氯苄基、五氟苄基、三氟甲基苄基，例如 3-與 4-三氟甲基苄基或 3,5-雙(三氟甲基)苄基。然而，經取代之芳烷基亦可具有不同取代基。吡啶基之實例為 2-吡啶基、3-吡啶基與 4-吡啶基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(20)

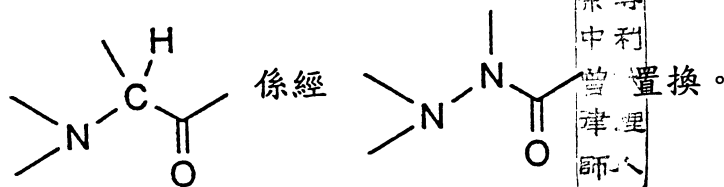
於經單取代之苯基中，取代基可位於2-、3-或4-位置上，而以3-及4-位置為較佳。若苯基經二取代，則取代基可位於相對於另一個之1,2-、1,3-或1,4-位置上。因此，經二取代之苯基可於相對於鍵聯部位之2,3-位置、2,4-位置、2,5-位置、2,6-位置、3,4-位置或3,5-位置上經取代。較佳地，於經二取代之苯基基團中，該二個基團係排列於相對於鍵聯部位之3-及4-位置上。於經三次取代之苯基中，取代基可位於例如2,3,4-位置、2,3,5-位置、2,4,5-位置、2,4,6-位置、2,3,6-位置或3,4,5-位置，相同地亦適用於伸苯基，例如其可為1,4-伸苯基或1,3-伸苯基。

特定而言，伸苯基- C_{1-6} 烷基為伸苯基甲基(- $C_6H_4-CH_2-$)及伸苯基乙基， C_{1-6} 伸烷基為亞甲基苯基(- $CH_2-C_6H_4-$)，伸苯基- C_{2-6} 烯基為伸苯基乙烯基及伸苯基丙烯基。

雜芳基為具有5至14員環原子之單或多環系芳基，其含有1至5個雜原子作為環成員，雜原子之例為N、O及S，若含有多個雜原子，雜原子可為相同或相異；雜芳基亦可為單或多次取代，宜經單、二或三次取代，取代基為相同或相異且選自 C_{1-8} 烷基(特別是 C_{1-4} 烷基)、 C_{1-8} 烷氧基(特別是 C_{1-4} 烷氧基)、鹵素、硝基、胺基、三氟甲基、羥基、亞甲二氧基、伸乙二氧基、氰基、羥基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $(R^8O)_2P(O)-O-$ 、四唑基。較佳地雜芳基為具有一、二、三或四個(特別是一至三個)相同或相異且選自氮、氧及硫之單或雙環系芳環，且其可經選自下列之取代基行一至四次

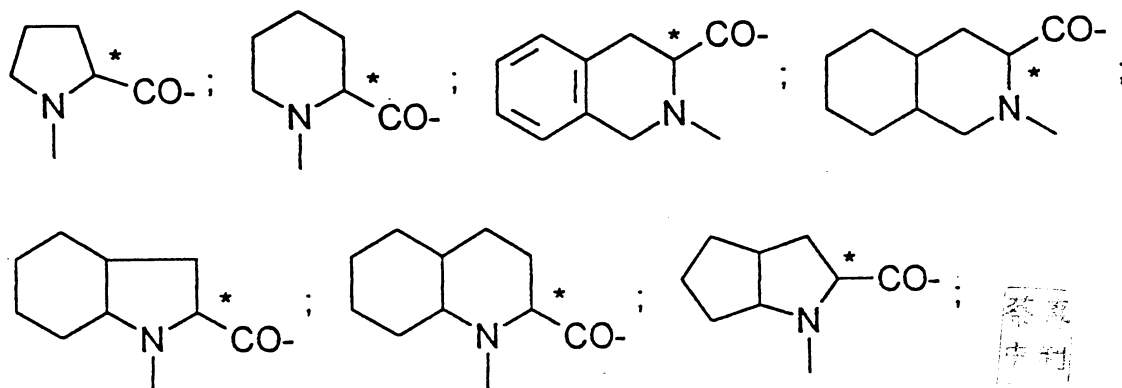
五、發明說明(25)

換，例如於胺基酸中，中央單元



亞胺基酸之適宜基團為，尤其，選自下列之基團：

吡咯啉-2-羧酸；六氫吡啶-2-羧酸；1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸；
 十氫異喹啉-3-羧酸；八氫吲哚-2-羧酸；十氫喹啉-2-羧酸；八氫
 環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2-氮雙環[2.2.2]辛烷-3-羧酸；2-氮雙環
 [2.2.1]庚烷-3-羧酸；2-氮雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸；2-氮螺[4.4]壬烷
 -3-羧酸；2-氮螺[4.5]癸烷-3-羧酸；螺(雙環[2.2.1]庚烷-2,3-吡咯啉-
 5-羧酸；螺(雙環[2.2.2]辛烷-2,3-吡咯啉-5-羧酸；2-氮三環[4.3.0.1^{6,9}]
 癸烷-3-羧酸；十氫環庚烷并[b]吡咯-2-羧酸；十氫環辛烷并[c]吡
 咯-2-羧酸；八氫環戊烷并[c]吡咯-2-羧酸；八氫異吲哚-1-羧酸；
 2,3,3a,4,6a-六氫環戊烷并[b]吡咯-2-羧酸；2,3,3a,4,5,7a-六氫吲哚-
 2-羧酸；四氫噻唑-4-羧酸；異噁唑啉-3-羧酸；吡唑啉-3-羧酸；羥
 基吡咯啉-2-羧酸，其皆可視需要經取代（參見下列分子式）：



五、發明說明 (50)

R^{13} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或苄基，特別是甲基；

b、c、d 及 e 為 1，且 f 及 g 為 0；

h 為 0；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

於此系列中，更佳之式 I 化合物為該等式中 R^{11} 為 R^{12a} 、 R^{12a} -CO、 R^{12a} -O-CO、 R^{12b} -CO、 R^{12b} -CS 或 R^{12a} -S(O)₂，特別宜為 R^{12a} 、 R^{12a} -CO、 R^{12a} -O-CO、 R^{12b} -CO 或 R^{12a} -S(O)₂；

R^{12a} 為 C_{1-10} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-12} 環烷基、 C_{3-12} 環烷基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 芳基、於芳基上可經選擇地取代之 C_{6-14} 芳基- C_{1-8} 烷基、選擇地經取代之 C_{6-14} 雜芳基、於雜芳基上可經選擇地取代之雜芳基- C_{1-8} 烷基或基團 R^{15} ；

R^{12b} 為 R^{12a} -NH；

以其所有的立體異構物型式及其任何比例之混合物存在，及其生理上可忍受之鹽類。

非常特別較佳之式 I 化合物為該等，其中代表基團 B 之經取代亞甲基或伸乙基基團，帶有選自 (C_1-C_8) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基、 (C_2-C_6) -炔基、 (C_3-C_8) -環烷基，尤其是 (C_5-C_6) -環烷基、 (C_3-C_8) -環烷基- (C_1-C_4) -烷基，尤其是 (C_5-C_6) -環烷基- (C_1-C_4) -烷基、視需要經取代之 (C_6-C_{10}) -芳基、視需要於芳基上經取代之 (C_6-C_{10}) -芳基- (C_1-C_4) -烷基、視需要經取代之雜芳基及視需要於雜芳基上經取代之雜芳基- (C_1-C_4) -烷基之基團做為取代基者，以其全部的

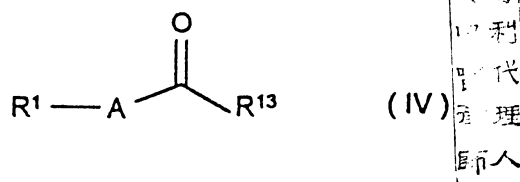
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

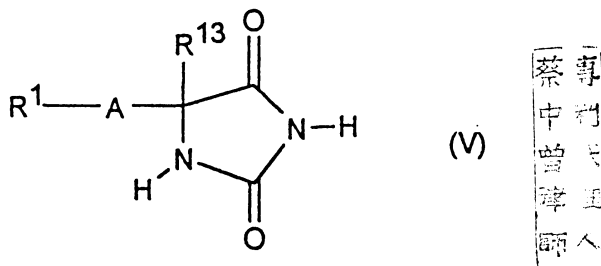
五、發明說明(52)

對於將式 II 化合物與式 III 化合物縮合之作用，係有利地使用炔烯化學本身已知之偶合方法（參見，例如胡本-威利(Houben-Weyl)，有機化學之方法(Methoden der organischen Chemie)，卷 15/1 與 15/2，喬治提姆出版(Georg Thieme Verlag)，斯圖加特(Stuttgart)，1974)。為達此目的，照例係需要於縮合期間藉由可逆性保護基，將存在之非反應胺基保護。相同情形亦應用於未參與該反應之羧基，較佳地使用(C₁-C₆)-烷基、苄基或第三-丁基酯類。若所產生之胺基仍以硝基或氰基表現，而僅於偶合作用後藉由氫化作用形成時，則毋需胺基保護作用。經偶合作用後，將存在之保護基以適宜方式去除。例如，NO₂ 基（胍基保護基）、苄氧羰基與苄基酯類，可藉由氫化作用去除。第三-丁基類型之保護基，係於酸性條件下裂解，而 9-苄基甲氧羰基基團係藉由第二級胺類去除。

其中 W 為 R¹-A-(R¹³)，Y 為羧基且 Z 為 N(R⁰)-之式 I 化合物可，例如，藉由首先將式 IV 化合物



於布契爾(Bucherer)反應中進行反應，而得到式 V 化合物，

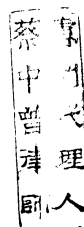
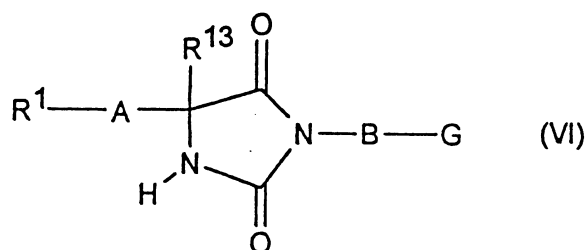


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(53)

其中，如同式 IV 中， R^1 、 R^{13} 與 A 係如上述所定義 (H.T. 布契爾(Bucherer)，V.A. 里柏(Lieb)，J. Prakt. Chem. 141(1934)，5)。然後可藉由首先將式 V 化合物，例如與可將基團-B-G 導入分子中之烷化劑反應，而得到式 VI 化合物



其中 R^1 、 R^{13} 、A、B 與 G 係如上述所定義。式 VI 化合物與具式 R^0 -LG 之第二種試劑，其中 R^0 具有如上所述之定義，且 LG 為可經親核性取代之脫離基，例如鹵素，尤其是氯或溴、 (C_1-C_4) -烷氧基、視需要經取代之苯氧基或雜環類脫離基，例如咪唑基，的反應產生相對應之式 II 化合物。此等反應可以類似於習於該項技藝人士所熟知之方法完成。是各別個案而定，在此於合成式 I 化合物之所有步驟中，暫時將可能致使副反應或非所希望反應之官能基，藉由習於該項技藝人士所已知應用於解決合成問題，之保護基策略進行阻斷，可能係適當的。

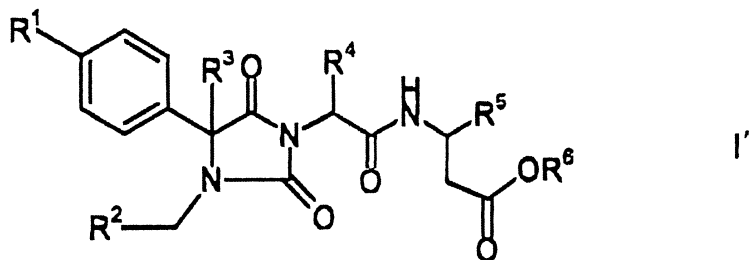
若 W 為 R^1 -A-CH=C，則此結構元件可，例如，藉由將醛類與含有亞甲基之 5-員環雜環，於對應於基團 W 之位置上，以類

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：~~作為白血球黏連抑制劑及作為 VLA-4 拮抗劑之~~
2,5-二氧代咪唑啉類化合物)

本發明係關於式 I' 化合物



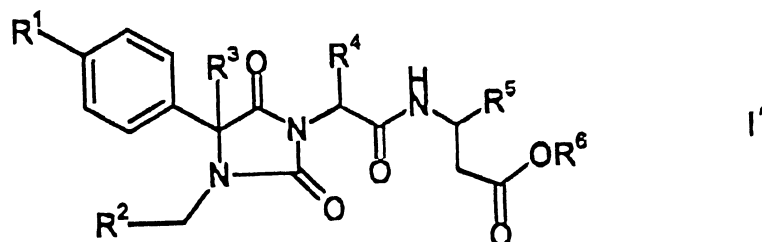
其係作為白血球黏連和移動之抑制劑，及/或作為屬於整合蛋白 (integrin) 群之黏連受體 VLA-4 的拮抗劑。本發明亦關於式 I 化合物之製法及此等式 I 化合物之用途，其係用於治療與預防由非希冀程度之白血球黏連及/或白血球移動，或與其相關者所引起之疾病，或其中係與以 VLA-4 受體與其配基作用為根據之細胞-細胞或細胞-基質間交互作用有關之疾病，例如發炎過程、類風濕性關節炎或過敏性障礙等，且其亦關於式 I 化合物用以製造用於此類疾病之藥劑的用途，及關於含有式 I 化合物之醫藥製劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

四、^廿英文發明摘要 (發明之名稱: 2,5-Dioxoimidazolidines as inhibitors of leucocyte adhesion and as VLA-4 antagonists)

The present invention relates to compounds of the formula I'



which are inhibitors of the adhesion and migration of leucocytes and/or antagonists of the adhesion receptor VLA-4 which belongs to the group of integrins. The invention also relates to processes for their preparation, to the use of compounds of the formula I for the treatment or prophylaxis of diseases which are caused by an undesired extent of leucocyte adhesion and/or leucocyte migration or which are associated therewith or in which cell-cell or cell-matrix interactions which are based on interactions of VLA-4 receptors with their ligands play a part, for example of inflammatory processes, of rheumatoid arthritis or of allergic disorders, and also to the use of compounds of the formula I for the production of pharmaceuticals for use in such diseases, and to pharmaceutical preparations which contain the compounds of the formula I.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

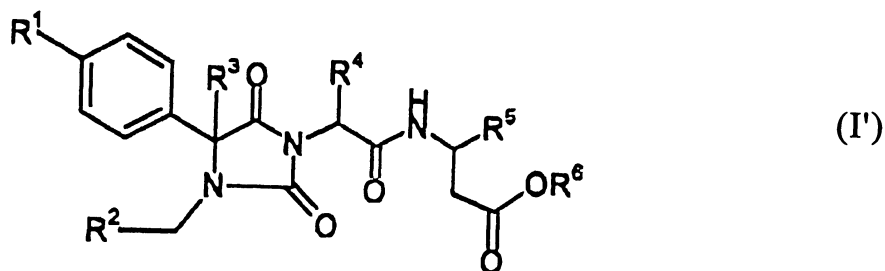
訂

線

六、申請專利範圍

專利申請案第 86116880 號
 ROC Patent Appln. No.8611880
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (91 年 1 月 21 日送呈)
 (Submitted on January 21, 2001)

1. 一種式(I')之化合物



式中

R^1 為 NC- 、 $\text{O}_2\text{N-}$ 或苯基 $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{NH-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_{0-2}-$ ，其中苯基係未經取代或經 (C_1-C_4) -烷基取代；

R^2 為苯基、聯苯基或萘基；

R^3 為 (C_1-C_4) -烷基；

R^4 為氫或 (C_1-C_4) -烷基；

R^5 為 $-\text{C(=O)-NH-CH(苯基)-COOH}$ ；

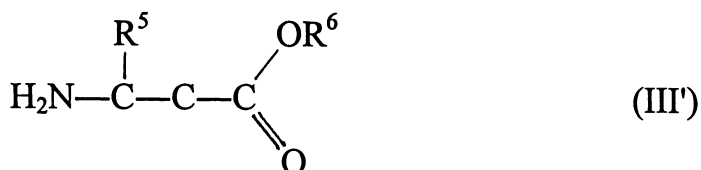
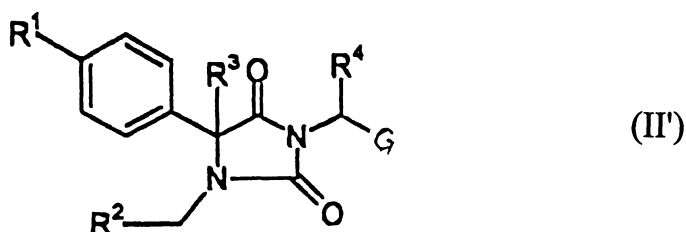
R^6 為氫或 (C_1-C_4) -烷基；

以其立體異構物型式或任何比例之立體異構物混合物型式存在，以及其生理上可忍受之鹽類；

六、申請專利範圍

但是當同時地 R^1 為氘基且 R^4 為氫時， R^5 不為苯基或 $-CH_2-$ 苯基。

2. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I')化合物之方法，其包括將式(II')化合物與式(III')化合物縮合



其中 R^1 至 R^6 係如申請專利範圍第 1 項中之定義，且 G 為羥基羰基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、活化之羧酸衍生物，例如酸氯化物、活性酯類或混合之酸酐，或異氰酸根。

3. 一種用於治療或預防白血球粘連及/或白血球移動呈現不欲程度之疾病或與 VLA-4 依存之粘連作用相關之疾病之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之式(I')化合物。
4. 一種用於抑制炎症之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第

六、申請專利範圍

1 項之式(I')化合物及／或其生理上可忍受之鹽類。

5. 一種用於治療或預防風濕性關節炎、炎性腸疾病、全身紅斑性狼瘡、中樞神經系統之炎性病徵、氣喘、過敏症、心血管病症、動脈粥瘤硬化、再狹窄、糖尿病、用於預防器官移植之損害、用於抑制腫瘤生長或腫瘤轉移、用於治療瘡疾、或用於抑制炎症之醫藥組成物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之式(I')化合物及／或其生理上可忍受之鹽類。

訂
線