

發明專利說明書 200306809

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：A1126497 ※IPC分類：A61K31/16, C07C22/06
※申請日期：91-12-18 A61P35/00

壹、發明名稱

(中文) 治療發炎性疾病用之化合物

(英文) COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISORDERS

貳、發明人 (共 8 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 章寧 褚

(英文) ZHAONING ZHU

住居所地址：(中文) 美國新澤西州佩蘭柏羅市奎爾利吉大道1704號

(英文) 1704 QUAIL RIDGE DRIVE, PLAINSBORO, NEW JERSEY 08536, U.S.A.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) R.O.C.

參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 美國先靈大藥廠

(英文) SCHERING CORPORATION

住居所或營業所地址：(中文) 美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

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

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

代表人：(中文) 艾德華 H. 梅哲

(英文) EDWARD H. MAZER

發明人 2

姓名：(中文) 麗莎 辛尼

(英文) LISA SINNING

住居所地址：(中文) 美國新澤西州新普羅菲登斯市麥迪遜大道72號

(英文) 72 MADISON AVENUE, NEW PROVIDENCE, NEW
JERSEY 07974, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 3

姓名：(中文) 羅柏特 馬札拉

(英文) ROBERT MAZZOLA

住居所地址：(中文) 美國新澤西州克林頓市學校街11號

(英文) 11 SCHOOL STREET, CLINTON, NEW JERSEY 08809,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 4

姓名：(中文) 喬瑟夫 可羅斯基

(英文) JOSEPH KOZLOWSKI

住居所地址：(中文) 美國新澤西州普林斯頓市史都華路1066號

(英文) 1066, STUART ROAD, PRINCETON NEW JERSEY
08540, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 5

姓名：(中文) 褚揚 郭

(英文) ZHUYAN GUO

住居所地址：(中文) 美國新澤西州史考奇佩蘭斯市史普斯米爾街5號

(英文) 5 SPRUCE MILL LANE, SCOTCH PLAINS, NEW
JERSEY 07076, U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

發明人 6

姓名：(中文) 布萊恩 麥基屈克

(英文) BRIAN MCKITTRICK

住居所地址：(中文) 美國新澤西州新佛那市米爾布魯克路

(英文) MILLBROOK ROAD, NEW VERNON, NEW JERSEY
07976, U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

發明人 7

姓名：(中文) 布萊恩 J. 拉菲

(英文) BRIAN J. LAVEY

住居所地址：(中文) 美國新澤西州查沙姆市希克利廣場25號

(英文) 25 HICKORY PLACE, CHATHAM, NEW JERSEY
07928, U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

發明人 8

姓名：(中文) 男-楊 辛

(英文) NENG-YANG SHIH

住居所地址：(中文) 美國新澤西州北卡威爾市楓大道1號

(英文) 1 MAPLE DRIVE, NORTH CALDWELL, NEW
JERSEY 07006, U.S.A.

國籍：(中文) 美國 (英文) U.S.A.

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國； 2001 年 12 月 20 日； 60/342,332

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. 美國； 2001 年 12 月 20 日； 60/342,332

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

(1)

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

本發明主張2001年12月20日申請之美國臨時專利申請號60/342,332之優先權，其併於本文供參考。

技術領域

本發明有關可抑制腫瘤壞死因子 α (TNF- α)產生之氧汗酸或羧酸官能基化合物、包括此化合物之醫藥組合物及使用此化合物之治療方法。

先前技術

腫瘤壞死因子 α (TNF- α)已顯示在免疫及發炎反應中扮演舉足輕重之角色。TNF- α 之不當或過度表現為數種疾病之證明，包含風濕性關節炎(RA)、科隆氏疾病及敗血症。抑制TNF- α 產生已顯示在許多發炎疾病之臨床前模型中具有效益，使抑制TNF- α 產生或發出訊號成為發展新穎消炎藥物之引人標的。

腫瘤壞死因子 α 為由26 kd前驅物態加工成17 kd活性態之細胞相關細胞素。參見Black R. A. "腫瘤壞死因子 α 轉化酵素" Int J Biochem Cell Biol. 2002年1月；34(1):1-5及Moss ML, White JM, Lambert MH, Andrews RC. "TACE及其他ADAM蛋白酶作為藥物發現標的"，今日藥物發現2001年4月1日；6(8):417-426，其併於本文供參考。

TNF- α 已顯示為人類及動物發炎、發燒及急性期反應中之主要調節物，類似於在急性感染及休克期間所觀察者。已顯示過量TNF- α 有致死性。以特定抗體阻斷TNF- α 效果在各種病況中可能有效益，包含自動免疫疾病如風濕性關節

炎 (Feldman 等人, Lancet, (1994) 344, 1105)、非胰島素依賴性糖尿病 (Lohmander L.S. 等人, 風濕性關節炎 36 (1993) 1214-22) 及科隆氏疾病 (Macdonald T. 等人, 臨床實驗免疫學 81 (1990) 301)。

金屬蛋白酶 (MP) 在結締組織未控制地斷裂中具有重要地位, 包含蛋白多糖及膠原, 引起細胞外基質再吸收。此為許多病理病況之特徵, 如風濕及骨關節炎、角膜、表皮或胃潰瘍; 腫瘤遷移或侵入; 牙週疾病及骨骼疾病。正常上, 該等分解代謝酵素在其合成階段以及在其經由特定抑制劑之細胞外活性程度上具有高度調節作用, 如 α -2-大球蛋白及 TIMP (金屬蛋白酶之組織抑制劑), 其與 MP's 形成不活性複合物。

骨-及風濕性關節炎 (分別為 OA 及 RA) 為關節軟骨破壞疾病, 其特徵為軟骨表現局部浸蝕。已發現得自患有 OA 之病患之股 (femoral) 頭之關節軟骨相對於對照組具有減少之放射標記硫酸鹽併入, 提示應該為 OA 中軟骨退化加速 (Mankin 等人, J. Bone Joint Surg. 52A (1970) 424-434)。哺乳類細胞中有四類蛋白質降解酵素: 絲胺酸、半胱胺酸、天門冬胺酸及金屬蛋白酶。可提供之證據顯示該金屬蛋白酶負責 OA 及 RA 中關節軟骨之細胞外基質退化。在 OA 軟骨中已發現膠原酶及基質蛋白素 (stromelysin) 活性增加且該活性與浸蝕嚴重性有關聯 (Mankin 等人, 風濕性關節炎 21, 1978, 761-766, Woessner 等人, 風濕性關節炎 26, 1983, 63-68 及同上文獻 27, 1984, 305-312)。此外, 凝集酶 (aggrecanase) (一種新

鑑定之金屬蛋白酶酵素活性)已鑑定出可提供蛋白多糖之特異斷裂產物(RA及OA病患中所見者)(Lohmander L.S.等人, 風濕性關節炎 36, 1993, 1214-22)。

因此,金屬蛋白酶與破壞哺乳類軟骨及骨骼中之主要酵素有關聯。可預期此疾病之發病原理可藉投予MP抑制劑而藉有效益方式予以修正,且許多化合物以提示提供此目的(參見 Wahl等人, Ann. Rep. Med. Chem. 25, 175-184, AP, 聖地牙哥, 1990)。

因此可抑制TNF- α 產生之化合物對治療發炎障礙具有治療重要性。近來已顯示基質金屬蛋白酶(MMP)或金屬蛋白酶家族(後文稱為TNF- α 轉移酶(TACE))以及其他MP's可使TNF- α 自其不活化態轉化成活化態(Gearing等人, Nature, 1994, 370, 555)。由於其特徵亦為MMP-調節之組織退化之數種疾病病況中注意到TNF- α 過量產生,因此可抑制MMPs及TNF- α 兩者產生之化合物在其中涉及該兩機制之疾病中液具有特別優點。

有數個專利揭示氧汙酸酯及羧酸酯為主之MMP抑制劑。

WO 95/09841描述氧汙酸衍生物之化合物且為細胞素產生之抑制劑。

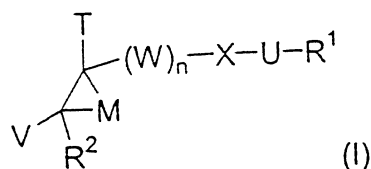
歐洲專利申請公報 574,758 A1揭示氧汙酸衍生物作為膠原酶抑制劑。GB 2 268 934 A及WO 94/24140主張MMP之氧汙酸酯抑制劑作為TNF- α 產生之抑制劑。

本技藝中仍需要MMPs之抑制劑,尤其TNF- α 轉化酶之抑制劑,其可作為消炎化合物及軟骨保護治療劑。TNF- α 轉

化酶及其他金屬蛋白酶之抑制作用可避免軟骨因該等酵素而退化，因而可舒緩骨-及風濕性關節炎之病理病況。

發明內容

一具體例中，本發明提供式(I)所示之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其異構物，其中：

M為 $-(\text{C}(\text{R}^{30})(\text{R}^{40}))_m-$ ，其中m為1至6；

T係選自由 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{25}\text{OR}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)(=\text{N}(\text{OR}^3))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-AA-}\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{-AA-}\text{NR}^{25}\text{OR}^3$ 所成之組群，

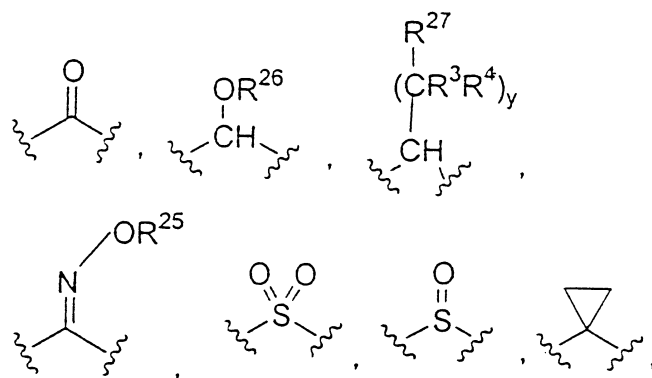
其中T之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團：

V係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、

-NR²⁵C(O)NR²⁴R²⁵、-NR²⁵C(O)NR²⁴OR³、-SR³、-S(O)_xNR²⁴R²⁵、
-S(O)_xNR²⁵OR³、-CN、-P(O)(R²⁴)(OR²⁴)、-P(O)(OR²⁴)(OR²⁴)、
-C(R⁴)(=N(OR³))、-C(O)-AA-NR²⁴R²⁵及 -C(O)-AA-NR²⁵OR³所
成之組群，

其中 V 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、
雜芳基各獨立為未經取代或經一至三個獨立選擇之 R²⁰
基團所取代，其可相同或不同，各 R²⁰基團獨立選自下列
之 R²⁰基團；

W 係選自下列所成之組群：



共價鍵、-(C(R³)(R⁴))_{n2}-、-O-、-S-及 -N(Z)-；

X 係選自伸烷基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基、伸
雜芳基及 -C≡C- 所成之組群，其中 X 之伸烷基、伸環烷基、
伸雜環烷基、伸芳基、伸雜芳基各獨立為未經取代或經一
至四個獨立選擇之 R²⁰基團所取代，其可相同或不同，各
R²⁰基團獨立選自下列之 R²⁰基團；

U 係選自由共價鍵、-(C(R³)(R⁴))_p-、-Y-(C(R³)(R⁴))_q-、
-(C(R³)(R⁴))_r-Y 及 -Y- 所成之組群；

Y 係自由 -O-、-S(O)_x-、-N(Z)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)N(R²⁴)-

、 $-N(R^{24})C(O)N(R^{25})-$ 、 $-N(R^{24})S(O)-$ 、 $-N(R^{24})S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R^{24})-$ 及 $-S(O)_2N(R^{24})-$ 所成之組群；

Z係選自由 $-R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_xR^3$ 及 $-C(O)NR^3R^4$ 所成之組群；

n為0至2；

n1為0至2；

n2為1至2；

p為1至4；

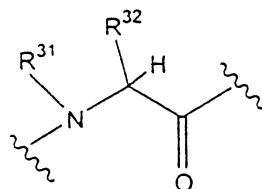
q為1至4；

t為1至4；

v為1至3；

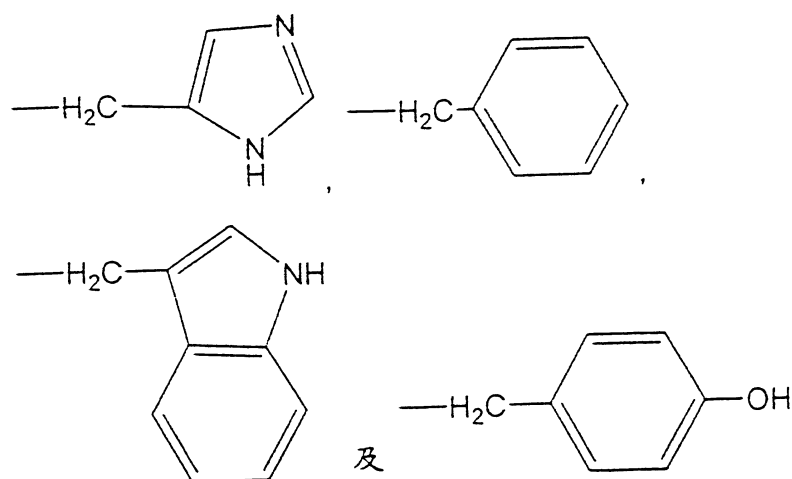
x為0至2；

y為0至3；



AA為，其中 R^{31} 及 R^{32} 為相同或不同且

獨立選自由H、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



所成之組群；

或 R^{31} 及 R^{32} 以 R^{31} 所鍵結之 N 及 R^{32} 所鍵結之 C 一起形成未經取代或獨立經羥基取代之 5-員環；

R^1 係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-C\equiv CR^3$ 及 $-CR^3=CR^4R^5$ 所成之組群，

其中 R^1 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

R^2 、 R^4 及 R^5 各可相同或不同且各獨立選自由 H、鹵基、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 、 $-NR^{22}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

其中 R^2 、 R^4 及 R^5 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

各 R^3 可相同或不同且各獨立選自由 H、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 及 $-NR^{22}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

其中 R^3 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

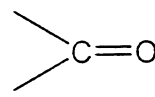
各 R^6 係獨立選自 H、烷基及 $-OCF_3$ 所成之組群；

各 R^7 係獨立選自 H、烷基、雜芳基及 $-CF_3$ 所成之組群；

各 R^{20} 係獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、鹵基-取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群；

其中 R^{20} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

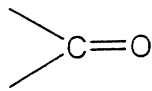
或兩個 R^{20} 基團與兩個 R^{20} 基所鍵結之碳一起形成



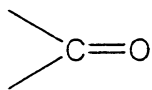
R^{21} 為一至三個獨立選自下列所成組群之取代基： $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$

、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{SO}_x\text{R}^{25}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^3$ 、 R^{23} -取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{S}(\text{O})_x\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ ；

其中 R^{21} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{23} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{23} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

或兩個 R^{21} 基團與兩個 R^{21} 基所鍵結之碳一起形成 ；

各 R^{22} 係獨立選自下列所成之組群：鹵基、炔基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^{24}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})-\text{OR}^{24}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{SO}_x\text{R}^{23}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{25}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ 及 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ ；

或兩個 R^{22} 基團與兩個 R^{22} 基所鍵結之碳一起形成 ；

各 R^{23} 係獨立選自H、羥基、鹵基及烷基所成之組群；

各 R^{24} 係獨立選自H及烷基所成之組群；

各 R^{25} 係獨立選自H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{23}$ 所成之組群；

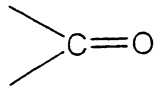
各 R^{26} 係獨立選自H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基及 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 所成之組群；

各 R^{27} 係獨立選自雜芳基、雜環烷基及 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 所成之組

群；

R^{30} 係獨立選自H及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

R^{40} 係獨立選自H及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

或 R^{30} 及 R^{40} 與 R^{30} 及 R^{40} 所鍵結之碳一起形成 ；

氮V或T之至少一個係選自 $-C(O)N(R^3)(OR^4)$ 、 $-C(O)OR^3$ 及 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群，及

當 $-(W)_n-X-U$ -為伸烷基時， R^1 不為烷基。

另一具體例中，提供式I化合物，但V或T之至少一個係選自 $-C(O)N(R^3)(OR^4)$ 、 $-C(O)OR^3$ 及 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群，及當 $-(W)_n-X-U$ -為伸烷基時， R^1 不為烷基，及

當 $-(W)_n-X$ -為伸烷基時，Y不為 $N(R^{24})C(O)-$ ，及

當T或V之一為 $-NR^{25}S(O)_xR^3$ 時，另一個T或V不為 $-C(O)NR^{25}OR^3$ 。

本發明另一具體例係有關一種包括至少一個上述化合物之組合物。亦提供一種使用該組合物治療MMP及TNF- α 調節疾病及病況之方法。本發明化合物可單獨或與其他治療劑組合使用。

操作例以外者或除非另有指示，否則說明書及申請專利範圍所用之所有表示成份量、反應條件等之數字需了解在所有例中均以“約”自修飾。

實施方式

在數個具體例中，本發明提供一種新一類之MMP及TNF- α 轉移酶之抑制劑、含一或多個該化合物之醫藥組合

物、製備含有一或多個該化合物之醫藥調配物之方法、及治療、預防或舒緩一或多個發炎病徵之方法。

一具體例中，本發明提供一種上述式(I)所示之化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或異構物，其中各基團如上述定義。

一具體例中， m 為4。另一具體例中， m 為3。另一具體例中， m 為2。另一具體例中， m 為1。

另一具體例中， R^{30} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。另一具體例中， R^{30} 為H。

另一具體例中， R^{40} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。另一具體例中， R^{40} 為H。

另一具體例中， T 係選自 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ 及 $-C(O)NR^{23}OR^3$ 所成之組群。

一具體例中， T 為 $-C(O)R^4$ ，其中 R^4 為未經取代或經一至三個 R^{22} 基團取代之吡咯啉環，該 R^{22} 基團各獨立選自 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{24} 及 $-NR^{23}R^{24}$ 所成之組群。較佳之 R^{22} 基團為羥基、羥基烷基及烷基胺基及胺基。

另一具體例中， T 為 $-C(O)OR^3$ ，其中 R^3 為烷基。

另一具體例中， T 為 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^{25} 為H、烷基或 $-(C_1$ 至 $C_6)$ 烷基 $)NR^{23}R^{24}$ 。

另一具體例中， T 為 $-C(O)NR^{23}OR^3$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^3 為H或烷基。

另一具體例中， V 為 $-C(O)NR^{23}OR^3$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^3 為H或烷基。另一具體例中， V 為 $-C(O)OR^3$ ，其中 R^3 為H

或烷基如甲基。

另一具體例中，W為 $-C(R^3)(R^4)-$ 其中 R^3 為 H 及 R^4 為 H 或 W 為共價鍵。

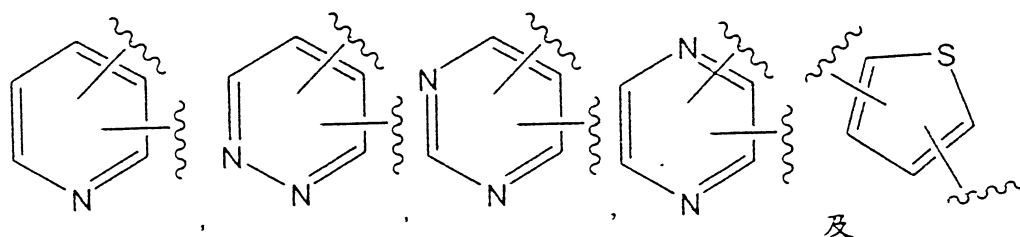
另一具體例中，n 為 1。

另一具體例中，X 為未經取代或經一至兩個獨立選自可相同或不同之 R^{20} 基團所取代之伸芳基。

另一具體例中，X 為未經取代或經一或兩個可相同或不同之鹵基取代之伸苯基。

另一具體例中，X 為未經取代或經一至兩個獨立選自可相同或不同之 R^{20} 基團所取代之伸雜芳基。

另一具體例中，X 為未經取代或經一或兩個獨立選自可相同或不同之鹵基取代基如 Cl、F 或 I 所取代之選自下列之伸雜芳基：



另一具體例中，U 為 $-Y-(C(R^3)(R^4))_q-$ 。另一具體例中，Y 為 $-O-$ 。另一具體例中，q 為 1， R^3 為 H 或烷基及 R^4 為 H 或烷基。

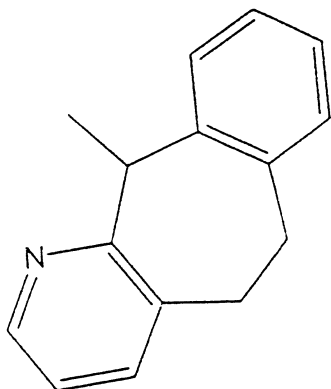
另一具體例中， R^1 係選自環烷基、芳基及雜芳基所成之組群，其中 R^1 之環烷基、芳基及雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團。

另一具體例中， R^1 係選自環丙基、環丁基及環己基所成

組群之環烷基，其中各環烷基獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團如烷基。

另一具體例中， R^1 係選自苯基、萘基、茚滿基及四氫萘基所成組群之芳基，其中各芳基獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團如烷基。

另一具體例中， R^1 係選自下列之雜芳基：色滿基、喹啉基、異喹啉基、三唑基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、苯并二氧雜環戊烷基及



，其中各雜芳基獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團如烷基、 R^{21} -取代之烷基、鹵基、胺基、羧醯胺、芳基、雜芳基、雜環烷基及 $-OR^3$ 。

另一具體例中， R^1 係稠合雙環芳基，其為未經取代或經一至三個可相同或不同之獨立選擇之 R^{20} 基團所取代。

另一具體例中， R^1 係稠合雙環雜芳基，其為未經取代或經一至三個可相同或不同之獨立選擇之 R^{20} 基團所取代。

另一具體例中， R^2 為H。

另一具體例中，各 R^3 獨立為H、烷基或芳基。

另一具體例中，各 R^4 獨立為H、烷基或芳基。

另一具體例中，各 R^5 獨立為H、烷基或芳基。

另一具體例中，各 R^{20} 獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、雜芳基、環烷基所成之組群，其中 R^{20} 之各芳基、雜芳基及環烷基獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自上述之 R^{23} 基團如烷基。

另一具體例中， R^{20} 為選自吡咩基、吡咯基、吡啶基及嗎啉基所成組群之雜芳基。

另一具體例中， R^{20} 為選自環丙基、環丁基及環己基所成組群之環烷基。

另一具體例中， R^{20} 為選自哌咩基及吡咯啶基所成組群之雜環烷基。

另一具體例中， R^{20} 基團係選自 $-(C_1-C_6)$ 烷基及芳基。

另一具體例中，M為 $-(C(R^{30})(R^{40}))_m-$ ，其中m為1至4；V為 $-C(O)OR^3$ 或 $-C(O)NR^{25}OR^3$ ；T為 R^{21} -取代之烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^4$ 或 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ ；W為共價鍵或 $-(C(R^3)(R^4))_{n2}$ ；X為伸芳基或伸雜芳基，其各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代； R^1 為環烷基、芳基、雜芳基，其各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代； R^2 為H；及其他變數

各如發明內容中所述。

較佳類化合物示於下表 1。

除非另有說明，否則下列定義應用於整個說明書及申請專利範圍。此外，所用之所有技術及科學名詞具有熟知本技藝者一般所了解之相同意義。該等定義應用在該名詞係本身使用或與其他名詞組合使用。因此"烷基"之定義可應用至"烷基"及"烷氧基"等之"烷基"部分。

"病患"或"個體"包含人類及動物兩者。

"哺乳類"包含人類及其他哺乳類動物。

"烷基"意指可為直鏈或分支且鏈中包括 1 至約 20 個碳原子之脂族烴基。較佳之烷基在鏈中含有 1 至約 12 個碳原子。更佳之烷基在鏈中含有 1 至約 6 個碳原子。分支意指一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基附接至直鏈烷基上。"低碳烷基"意指可為直鏈或分支且鏈中含約 1 至約 6 個碳原子之基。該烷基可為經取代。

" R^{21} -取代之烷基"意指可經可相同或不同之一或多個 R^{21} 取代基取代之烷基，各取代基係獨立選自上述 R^{21} 所列之取代基。 R^{21} 之芳基、鹵基-取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基可為未經取代或獨立經一或多個可相同或不同之獨立選擇之 R^{23} 基取代，各 R^{23} 基係獨立選自上述 R^{23} 基。

" R^{22} -取代之烷基"意指可經可相同或不同之一或多個 R^{22} 取代基取代之烷基，各取代基係獨立選自上述 R^{22} 所列之取代基。

" R^{52} -取代之烷基"意指可經可相同或不同之一或多個 R^{52}

取代基取代之烷基，各取代基係獨立選自上述 R^{21} 所列之取代基。

"烯基"意指包括至少三個碳-碳雙鍵且可為直鏈或分支且包括 2 至約 15 個碳原子之脂族烴基。較佳之烯基在鏈中含有 2 至約 12 個碳原子；且更佳之烯基在鏈中含有 2 至約 6 個碳原子。分支意指一或多個低碳烷基如甲基、乙基或丙基附接至直鏈烯基鏈上。"低碳烯基"意指可為直鏈或分支且鏈中含約 2 至約 6 個碳原子之基。該烯基可為經取代且 " R^{35} -取代之烯基"意指該烯基可經可相同或不同之一或多個取代基取代，各取代基係獨立選自上述 R^{35} 所列之取代基。

"芳基"意指包括約 5 至約 14 個碳原子，較好約 6 至約 10 個碳原子之芳族單環或多環(例如雙環)環系統。T、V、X (伸芳基)及 R^1 之該芳基可為未經取代或獨立經一至五個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{20} 基取代。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^{20} 之芳基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{22} 基取代。 R^{21} 之芳基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{23} 基取代。適當芳基之非限制性實例包含苯基、萘基、茚基、四氫萘基及茚滿基。

"伸烯基"代表一般在兩個碳原子上具有自由價數之烷二基。非限制性實例包含伸甲基、伸丙基等。

"伸芳基"為自芳族烴衍生而自兩個環碳原子移除氫原子所得之二價基。非限制性實例包含伸苯基等。

"伸雜芳基"為自雜環芳族化合物衍生而自兩個環原子移除氫原子所得之二價基，例如自吡啶、吡咯等衍生之二價基。與母基團之鍵結可經由不同碳環原子、不同雜環原子或經碳環原子及雜環原子鍵結。

"雜芳基"代表含5或6個原子之環狀芳族基或含8至12原子且該原子具有1、2或3個獨立選自O、S或N之雜原子之雙環基，該雜原子插入碳環結構中且具有足夠數量之非定域 π 電子而可提供芳族特性，但該環不含有相鄰氧及/或硫原子。較佳之單環雜芳基含有約5至約6個環原子。較佳之雙環雜芳基含有約10個環原子。T、V、X(伸雜芳基)及R¹之該雜芳基可為未經取代或獨立經一至五個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²⁰基取代。R²、R³、R⁴、R⁵及R²⁰之雜芳基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²²基取代。R²¹之雜芳基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²³基取代。雜芳基字根前之字首氮雜、氧雜或硫雜意指至少氮、氧或硫原子分別存在為環原子。氮原子可行成N-氧化物。包含所有幾何異構物，如2-吡啶基、3-吡啶基及4-吡啶基。可用之6-員雜芳基包含吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、嗒嗪基、嗎啉基等及其N-氧化物。可用之5-員雜芳基包含呋喃基、三唑基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、異呋唑基等。典型之雙環基為衍生自上述雜芳基之苯并稠合環系統，如喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、苯并呋喃基、苯并

噻吩基、苯并二氧雜環戊基、吡啶基等。

"環烷基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子之非芳族單-或多環系統。較佳之環烷基環含有約5至約7環原子。T、V、X(伸環烷基)及 R^1 之該環烷基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{20} 基取代。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^{20} 之環烷基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{22} 基取代。 R^{21} 之環烷基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{23} 基取代。適當單環環烷基之非限制實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。適當之多環環烷基之非限制實例包含1-十氫萘基、原冰片基、金剛烷基等。

"鹵基"意指氟、氯、溴或碘基。較佳為氟、氯或溴，且更佳為氟及氯。

"環烯基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子之含至少一個碳-碳雙鍵之非芳族單或多環系統。較佳之環烯基環含有約5至約7個環原子。T、V及 R^1 之該環烯基可為未經取代或獨立經一至五個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{20} 基取代。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^{20} 之環烯基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{22} 基取代。 R^{21} 之環烯基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{23} 基取代。適當單環環烯基之非限制實例包含環戊烯基、環己烯基、環庚烯基等。適當多環環烯基

實例為原冰片基。

"雜環烯基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子且其中環系統中之一或多個原子為選自碳以外原子如氮、氧或硫原子(單獨或組合)之含至少一個碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵之非芳族單或多環系統。環系統中不存在有相鄰氧及/或硫原子。較佳之雜環烯基環含有約5至約6個環原子。雜環烯基字根前之字首氮雜、氧雜或硫雜意指至少分別存在有氮、氧或硫原子作為環原子。T、V及R¹之該雜環烯基可為未經取代或獨立經一至五個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²⁰基取代。R²、R³、R⁴、R⁵及R²⁰之雜環烯基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²²基取代。R²¹之雜環烯基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之R²³基取代。雜環烯基之氮或硫原子可視情況氧化成對應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環氮雜雜環烯基之非限制實例包含1,2,3,4-四氫吡啶基、1,2-二氫吡啶基、1,4,5,6-四氫嘧啶基、2-吡咯啉基、2-咪唑啉基、2-吡唑啉基等。適當氧雜雜環烯基非限制實例包含3,4-二氫-2H-呋喃基、二氫呋喃基等。適當多環氧雜雜環烯基之非限制實例為7-氧雜雙環[2.2.1]庚烯基。適當單環硫雜雜環烯基環之非限制實例包含二氫噻吩基、二氫噻喃基等。

"雜環烷基"意指包括約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子且其中環系統中之一或多個原子為選自碳以

外原子如氮、氧或硫原子(單獨或組合)之非芳族飽和單環或多環系統。環系統中不存在有相鄰氧及/或硫原子。較佳之雜環烷基環含有約5至約6個環原子。雜環基字根前之字首氮雜、氧雜或硫雜意指至少分別存在有氮、氧或硫原子作為環原子。T、V、X(伸環烷基)及 R^1 之該雜環烷基可為未經取代或獨立經一至五個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{20} 基取代。 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^{20} 之雜環烷基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{22} 基取代。 R^{21} 之雜環烷基可為未經取代或獨立經一至四個獨立選擇之可相同或不同且如前述定義之 R^{23} 基取代。雜環烷基之氮或硫原子可視情況氧化成對應N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。適當單環氮雜雜環烷基之非限制實例包含哌啶基、吡咯啶基、哌啶基、嗎啉基、1,3-二氧雜環戊基、四氫呋喃基、四氫噻吩基等。

"伸雜環烷基"為衍生自雜環烷基而自兩個環原子移除氫原子所得之二價基，例如衍生自哌啶等之二價基。與母基團之鍵結可經由不同碳環原子、不同雜環原子或經碳環原子及雜環原子鍵結。

"羥基烷基"意指HO-烷基，其中烷基如前述定義。較佳之羥基烷基含有低碳烷基。適當羥基烷基之非限制實例包含羥基甲基及2-羥基乙基。

"視情況經取代"意指以特定基、殘基或基團之視情況取代。

如一般註解，在本發明中化學結構中具有未填滿價數之任何開放端氮原子代表NH或在終端氮之例中代表-NH₂。類似地，在本發明中化學結構中具有未填滿價數之任何開放端氧原子代表-OH及具有未填滿價數之任何開放端碳原子適當地以-H填滿。

本文所用之"組合物"欲包含包括特定量之特定成分之產品以及藉由組合特定量之特定成分而直接或間接產生之任何產品。

本發明化合物之前藥及溶劑化物亦包含於本文。本文所用之"前藥"代表為藥物前驅物之化合物，其在對個體投藥後，可藉代謝或化學製程經過化學轉化產生式I化合物或其鹽及/或溶劑化物。前藥之討論見於T. Higuchi及V. Stella之A.C.S.研討會系列之新穎發現系統之前藥(1987)卷14及Edward B. Roche編輯、美國醫藥協會及派嘉蒙出版社出版之藥物設計之生物可逆載體(1987)，兩者均併於本文供參考。

"溶劑化物"意指本發明化合物與一或多個溶劑分子之物理聯合。此物理聯合包含可變程度之離子及共價鍵結，包含氫鍵結。某些例中，溶劑化物在例如一或多個溶劑分子併入結晶固體之晶格時可予以單離。"溶劑化物"包含溶液相及可單離溶劑化物兩者。適當溶劑化物之非限制實例包含乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"為其中溶劑分子為H₂O之溶劑化物。

"有效量"或"治療有效量"意指本發明化合物有效抑制

TNF- α 或MMP且因此產生所需治療、舒緩、抑制或預防效果之量。

式I化合物可形成鹽，其亦在本發明範圍內。有關本文之式I化合物需了解係包含其鹽，除非另有說明。本文所用之"鹽"代表與無機及/或有機酸所形成之酸性鹽、以及與無機及/或有機鹼所形成之鹼性鹽。此外，當式I化合物含有鹼性基團(例如但不限於吡啶或咪唑)及酸性基團(例如但不限於羧酸、兩性離子("內鹽"))兩者時則可形成鹽且包含在本文之"鹽"名詞中。醫藥可接受性(亦即非毒性生理可接受性)鹽較佳，但亦可使用其他鹽。式I化合物可藉例如使式I化合物與某量(如等量)之酸或鹼在介質如其中可使鹽沉澱之介質中或在含水介質中反應接著凍乾而製備。

例舉之酸加成鹽包含乙酸鹽、己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、葡萄糖磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙鹼酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、果酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、戊酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽(如本文所述者)、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽等。

此外，一般認為適用於自鹼性醫藥化合物形成醫藥可接受性鹽之酸討論於例如 S. Berge 等人之醫藥科學期刊 (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, 醫藥國際期刊 (1986) 33 201-217; 及 Anderson 等人, 醫藥化學實務 (1996), 學院出版社, 紐約。該等揭示併於本文供參考。

例舉之鹼性鹽包含銨鹽、鹼金屬鹽如鈉、鋰及鉀鹽，鹼土金屬鹽如鈣及鎂鹽、與有機鹼(如有機胺)之鹽如苄星 (benzathine)、二環己基胺、氫巴胺 (hydrabamine)(與 N,N-雙(脫氫松香基)伸乙二胺所形成者)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖鹽胺、第三丁基胺、及與有機酸如精胺酸、離胺酸等之鹽。鹼性含氮基可經例如低碳烷基鹵(如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物)、二烷基硫酸酯(如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯)、長鏈鹵化物(如癸基、月桂基、肉荳蔻基及硬脂基氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基鹵化物(如苄基及苯乙基溴化物)等試劑予以四級化。

所有此酸鹽及鹼鹽欲包含為本發明範圍內之醫藥可接受性鹽及所有酸及鹼鹽被視為相等於本發明目的之游離態對應化合物。

式 I 化合物及其鹽、溶劑化物及前藥可存在有互變體(例如鹽胺或亞胺醚)。所有此互變體欲包含為本發明之一部分。

本化合物(包含該化合物之鹽、溶劑化物及前藥以及前藥之鹽及溶劑化物)之所有立體異構物(例如幾何異構物

、光學異構物等)，如因各種取代基之不對稱碳而存在之異構物，包含對映異構物(即使不存在有不對稱碳亦可能存在)、消旋態、拓撲異構物及非對映異構物等，欲包含在本發明範圍。本發明化合物之個別立體異構物可為例如實質上不含其他異構物或可為混合物例如為消旋物或與所有其他或其他經選擇之立體異構物之混合物。本發明之對掌中心可具有IUPAC 1974推薦定義之S或R組態。"鹽"、"溶劑化物"、"前藥"等名詞欲均等地應用於本化合物之對映異構物、立體異構物、旋轉體、互變體、消旋物或前藥之鹽、溶劑化物及前藥。

當結構式中變數出現一次以上，例如 R^3 或 R^5 ，則出現一次以上之各變數可獨立選自該變數之定義。

本發明化合物可具有藥理性質，例如式I化合物可作為TACE (TNF- α)及/或MMP活性之抑制劑。式I化合物可具有消炎活性及/或免疫調節活性且可用以治療疾病，該疾病包含(但不限於)敗血性休克、血液動力休克、敗血徵候群、後絕血再灌注損傷、瘧疾、分歧桿菌感染、腦膜炎、牛皮癬、充血性心臟失調、纖維化疾病、惡質病、移植排斥、癌症如皮膚T-細胞淋巴瘤、涉及血管形成之疾病、自動免疫疾病、皮膚發炎疾病、發炎性腸疾病如科隆氏疾病及結腸炎、骨及風濕性關節炎、黏連性脊椎炎、牛皮癬狀關節炎、成人史氏林氏疾病、輸尿管炎、偉格氏肉牙腫病、貝吉氏疾病、謝格連氏徵候群、肉狀瘤病、多肌炎、皮肌炎、多發性硬化、輻射損害、氧過多齒槽損傷、牙週疾病、

HIV、非胰島素依賴性糖尿病、全身性紅斑狼瘡、青光眼、肉瘤病、自發性肺纖維化、肺支氣管發育不良、視網膜疾病、硬皮病、骨質疏鬆症、腎絕血、心肌梗塞、腦中風、腦絕血、腎炎、肝炎、絲球體腎炎、隱發性纖維變性aveolitis、牛皮癬、移植排斥、特硬性皮膚炎、脈管炎、過敏、季節性過敏鼻炎、可逆氣道阻塞、成人呼吸窘迫徵候群、氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)及/或支氣管炎。欲期望本發明化合物可用以治療一或多種所列疾病。

此外，本發明化合物可與疾病改質之抗風濕藥(DMARDS)共同投藥或組合使用，如氨甲喋呤(methotrexate)、阿塞平(azathioprine)、烈氣脈(leflunomide)、青黴胺、金鹽、黴酚酸酯莫吩替(mofetil)、環磷醯胺及其他類似藥物。其亦可與NSAIDS共同投藥或組合使用，如皮咯肯(piroxicam)、納普森(naproxen)、消炎痛(indomethacin)、異丁苯丙酸等；COX-2選擇性抑制劑如Vioxx®及Celebrex®；免疫抑制劑如類固醇、環孢素、塔羅母(Tacrolimus)、雷帕黴素(rapamycin)等；生物反應改質劑(BRMs)如Enbrel®、Remicade®、IL-1拮抗劑、抗-CD40、抗-CD28、IL-10、抗-黏著分子等；及其他消炎藥如p38激酶抑制劑、PDE4抑制劑、其他化學不同之TACE抑制劑、化學趨活受體拮抗劑、反應停(Thalidomide)及發炎原細胞素產生之其他小分子抑制劑。

又，本發明可與用以治療季節性過敏鼻炎及/或氣喘之H1拮抗劑共同投藥或組合使用。適當之H1拮抗劑可為例如

Claritin®、Clarinox®、Allegra®或 Zyrtec®。

另一目的中，本發明提供一種治療風濕性關節炎之方法，包括投予式I化合物並組合投予選自下列組群之化合物：COX-2抑制劑如 Celebrex®或 Vioxx®；COX-1抑制劑如 Feldene®；免疫抑制劑如氨甲喋呤或環孢素；類固醇如 β -美他松 (methasone)；及抗-TNF- α 化合物，如 Enbrel®或 Remicade®；PDE IV抑制劑，或其他類用以治療風濕性關節炎之化合物。

另一目的中，本發明提供一種治療多發性硬化之方法，包括投予式I化合物及組合投予選自 Avonex®、Betaseron、Copaxone或其他用以治療多發性硬化之化合物所成組群之化合物。

TACE活性係藉測量由整體捕捉之肽受質 (SPDL-3) 之 TACE催化性斷裂所產生之螢光強度增加速率之動態分析所決定。此分析中使用重組人類 TACE(rhTACEc，含有兩個突變 (S266A及 N452Q) 及 6xHis 尾端之殘基 215 至 477)。其使用親和性層析法自桿病毒 / Hi5 細胞表現系統純化。該受質 SPDL-3 為整體捕捉之肽 (MCA-Pro-Leu-Ala-Gln-Ala-Val-Arg-Ser-Ser-Ser-Dpa-Arg-NH₂)，其序列係衍生自原-TNF α 斷裂位置。MCA 為 (7-甲氧基香豆滿-4-基) 乙醯基。Dpa 為 N-3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二胺基丙醯基。

50 微升之分析混合物含有 20 mM HEPES, pH 7.3、5 mM CaCl₂、100 μ M ZnCl₂、2% DMSO、0.04% 甲基纖維素、30 μ M SPDL-3、70 pM rhTACEc 及測試化合物。RhTACEc 係以測試化合物

在 25°C 預培育 90 分鐘。反應藉添加受質而起始。使用螢光分光計 (GEMINI XS, 分子裝置公司) 每 45 秒測量螢光強度 (在 320 奈米激發, 在 405 奈米射出) 計 30 分鐘。酵素反應速率以每秒單位表示。測試化合物之效果以無化合物時脂 TACE 活性之 % 表示。

TACE 抑制活性之可用化合物可展現 K_i 值小於約 1000 nM, 較好約 0.01 nM 至約 1000 nM, 更好約 0.1 nM 至約 100 nM, 又更好約 0.1 至約 15 nM, 且最好小於約 15 nM。展現優異 TACE 抑制活性之本發明化合物 (K_i 值小於約 20 奈莫耳當量, nM) 如下: 化合物 BX、JH、BD、BW、KM、BL、O、P、JY、JX、CV、CA、JG、BV、CC、JO、CP、JN、CT、FQ、DE、FN、KX、LB、IZ、GV、JB、JA、LA、KY、BY、JD、BO、BP、DA、FG、CU、CW、LC、JF、DB、CS、JC、JE、KZ、CO、JT、JU、JS、JR、FY、CR、GA、GB、CY、JV、BR、CZ、FZ、BQ、CQ、FX、FU、FW、JW、FV、CN、CA、JP、BS、LM、LI 及 LH。化合物字母編號代表下列實例段落中表 1 中各種結構之字母編號。

含活性成分之醫藥組合物可呈口服使用, 例如錠劑、藥錠、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒劑、乳液、硬或軟膠囊、或糖漿或甘草劑。口服使用之組合物可依據本技藝製造醫藥組合物之任何已知方法製備且此組合物可含有一或多種選自下列所成組群之藥劑: 甜味劑、矯味劑、著色劑及保存劑以提供醫藥良好及美味之製劑。錠劑含有活性成分與適用於製造錠劑之非毒性醫藥可接受性賦

型劑之混合物。該等賦型劑可為例如惰性稀釋劑如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；造粒及崩解劑例如玉米澱粉、褐藻酸；黏合劑例如澱粉、明膠或阿拉伯膠，及潤滑劑如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。該錠劑可為未包衣或可藉已知技術包衣以延遲崩解及於胃腸道之吸收及因此提供長時間之持續作用。例如，可使用時間延遲材料如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉 USP 4,256,108；4,166,452；及 4,265,874 所述技術包衣而形成控制釋出之滲透治療錠劑。

口服用途之調配物亦可呈硬明膠膠囊，其中活性成分與惰性固體稀釋劑例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土混合；或呈軟明膠膠囊，其中活性成分與水或油性介質例如花生油、液體石蠟或橄欖油混合。

水性懸浮液含有活性物質與適用於製造水性懸浮液之賦型劑混合。此賦型劑為懸浮劑如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、褐藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散或濕潤劑可為天然磷脂，例如卵磷脂或環氧烷與脂肪酸之縮合產物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、或環氧乙烷與長鏈脂族醇之縮合產物例如十七伸乙基-氧基鯨蠟醇、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及肌醇之部分酯之縮合產物例如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯、或環氧乙烷與衍生自脂肪酸兩肌醇酐之部分酯之縮合產物如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該水性懸浮液亦可含有一或多種保存劑例如對-羥基苯甲酸乙酯或正丙酯、一或多種

著色劑、一或多種矯味劑、及一或多種甜味劑如蔗糖、糖精或阿巴斯甜。

油性懸浮亦可藉使活性成分懸浮於植物油例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油或懸浮於礦油如液體石蠟中而調配。該油性懸浮亦可含有增稠劑例如蜜蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。甜味劑如前述者及矯味劑可添加以提供可口之口服製劑。該等組合物可藉添加抗氧化劑如抗壞血酸而保存。

適用於藉添加水而製備水性懸浮液之可分散粉劑及顆粒劑可提供活性成分與分散劑或甜味劑、懸浮劑及一或多種保存劑之混合物。適當分散或濕潤劑及懸浮劑已如上述例舉。亦可存在有其他賦型劑如甜味劑、矯味及著色劑。

本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液。油相可為職務油如橄欖油或花生油或礦油如液體石蠟或其混合物。適當之乳化劑可為天然磷脂如大豆、卵磷脂、及衍生自脂肪酸及肌醇酐之酯或部分酯例如山梨糖醇酐單油酸酯、及該部分酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯。該乳液亦可含有甜味及矯味劑。

糖漿及甘草劑可以甜味劑調配例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖。此調配物亦可含有潤藥劑、保存劑及矯味及著色劑。

該醫藥組合物可呈殺菌可注射水性或油性懸浮液。此懸浮亦可依據本技藝已知使用適宜分散或濕潤劑及前述之懸浮劑調配。該殺菌可注射製劑亦可為於非毒性非經腸道可接受性稀釋劑或溶劑之殺菌可注射溶液或懸浮液，如

1,3-丁二醇之溶液。可用之可接受載劑及溶劑為水、林格氏溶液及等張氯化鈉溶液。此外，殺菌固定油習知上使用作為溶劑或懸浮介質。就此目的而言，可使用任何牌子之固定油包含合成單或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸發現可製備注射劑。

本發明化合物亦可以藥物直腸投藥之栓劑劑型投藥。該組合物可藉使藥物與在常溫為固體但在直腸溫度為液體且因此在直腸中可融化而釋出藥物之適宜非刺激性賦劑混合而製備。此物質為可可奶油及聚乙二醇。

就局部用途而言，可使用含本發明化合物之乳霜、軟膏、膠凍、溶液或懸浮液等。(就此應用目的而言，局部應用需包含漱口液及含漱藥)。

本發明化合物可以經鼻劑行經由局部使用適當鼻內載體或經由經皮路徑，使用本技藝悉知之經皮貼布投藥。為了投予經皮輸送系統劑型，當然投藥劑量可在整個投藥療程中連續投藥而非間斷投藥。本發明化合物亦可以利用例如可可奶油、甘油化明膠、氫化植物油、各種分子量之聚乙二醇與聚乙二醇之脂肪酸酯之混合物作成栓劑輸送。

另一具體例中，提供一種式(I)化合物製造供個體中治療或預防發炎或本文任何其他疾病之醫藥用途。

利用本發明化合物之投藥療程係依據各種因素選擇，包含病患類型、物種、體重、性別及醫藥病況；欲治療病況嚴重性；投藥路徑；病患之腎及肝功能；及所用特定化合物。本技藝之醫師或獸醫可易於決定及調劑用以預防、對

抗、舒緩或回復病況進展所需之有效量藥物。在產生效率而無毒性範圍內達成藥物濃度之最佳精確度需要依據藥物對標的位置之利用性動力學而決定。此包含考慮藥物分布、平衡及消除。較好，用於本發明方法之式I化合物劑量範圍為每天自0.01至1000毫克。最好，劑量範圍自0.1至500毫克/天。就口服投藥而言，該組合物較好為含0.01至1000毫克活性成分，尤其0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100及500毫克活性成分之錠劑而對欲治療病患提供微候性調整劑量。藥物之有效量一般自每天約0.0002毫克/公斤至約50毫克/公斤體重之劑量範圍提供。該範圍更佳為每天約0.001毫克/公斤至1毫克/公斤體重。

有利地，本發明之活性劑可以單一日劑量投藥或總日劑量可每日分成兩次、三次或四次投藥。

可與載體物質組合產生單一劑型之活性成分量將隨治療之宿主及特定投藥模式而異。

然而需了解任何特定病患之特定劑量將隨各種因素而異，包含年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投藥時間、投藥路徑、分泌速率、藥物組合及治療之特定疾病嚴重性。

本發明化合物可藉熟知本技藝之製程及下列反應圖及下述製備例及實例所述製程製備。

實例

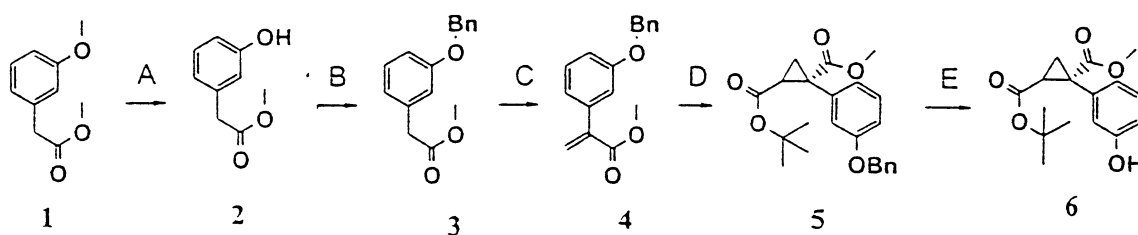
程序及反應圖中使用下列縮寫：二氯甲烷(DCM)；溴化

四丁基銨 (TBAB); 苄基 (Bn); 乙腈 (MeCN); 乙酸乙酯 (EtOAc); 四氫呋喃 (THF); 三氟乙酸 (TFA); 1-羥基-7-氮雜-苯并三唑 (HOAt); 1-羥基苯并三唑 (HOAt); N-甲基嗎啉 (NMM); 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽 (EDCI); 二異丙基乙基胺 (DIEA); 1-羥基苯并三唑 (HOBt); 二甲氧基乙烷 (DME); [1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽)] (Selectfluor); 4-N,N-二甲氨基吡啶 (DMAP); 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU); 飽和 (sat.); 無水 (anhyd); 室溫 (rt); 小時 (h); 分鐘 (Min), 滯留時間 (R_t); 分子量 (MW); 毫升 (mL); 克 (g); 毫克 (mg); 當量 (eq)。

所有 NMR 數據在 400 MHz NMR 分光計上收集, 除非另有說明。使用 C-18 管柱及 5% 至 95% MeCN 之水作為移動相之 LC-電子噴霧-質量分光計測定分子量及滯留時間。

本發明化合物可藉本技藝悉知之製程及下列反應圖及下述製備例及實例所述製程製備。表 1 含有包含滯留時間 / 所觀察之 MW 及 / 或 NMR 數據之化合物。表 1 之化合物可使用類似表示最後一欄所列之合成方法使用本技藝已知適當試劑獲得。

方法 1



化合物 2 之合成

於 50 克 (0.28 莫耳) 化合物 1 之 500 毫升無水 DCM 溶液在冰浴中添加 560 毫升 1N BBr_3 之 DCM。終溶液攪拌 30 分鐘後以 200 毫升 MeOH 驟冷。蒸發溶劑後，殘留物溶於 500 毫升 DCM，以水、飽和 NaHCO_3 及食鹽水洗滌。有機相以無水硫酸鈉脫水。蒸發溶劑獲得 41.5 克所需化合物 2 (90%)，其未經純化用於次一步驟。

化合物 3 之合成

於 41.5 克化合物 2 之 500 毫升 DCM 混合物中添加 10 eq 無水 K_2CO_3 、0.05 eq 溴化四丁基銨 (TBAB) 及 1 eq 苄基溴。混合物攪拌隔夜，及過濾固體並以 DCM 洗滌。合併之有機溶液以水、飽和 Na_2CO_3 水溶液、食鹽水洗滌，及以無水硫酸鈉脫水。蒸發溶劑獲得 57.6 克化合物 3 (90%)，其未經純化用於次一步驟。

化合物 4 之合成

於 57.6 克化合物 3 之 500 毫升己烷溶液中，添加 K_2CO_3 (10 eq)、TBAB (0.05 eq) 及仲甲醛 (20 eq) 及終混合物在有效攪拌下回流隔夜。反應混合物分配於水及 DCM 之間及水層以 DCM 萃取。合併之有機溶液以水、飽和 Na_2CO_3 、食鹽水洗滌，及以無水 Na_2SO_4 脫水。移除溶劑及殘留物以 1-10% 乙酸乙酯之己烷溶離層析獲得 31 克化合物 4 (51%)。

化合物 5 之合成

於 31 克化合物 4 之 500 毫升 MeCN 溶液中添加 S-碳-第三丁基甲基四氫噻吩溴化物 (1.1 eq) 及 DBU (1.5 eq)。溶液攪拌隔夜及蒸發溶劑。殘留物溶於 500 毫升 DCM。有機溶液以 H_2O

、0.1N HCl、水、食鹽水洗滌，及以無水 Na_2SO_4 脫水。移除溶劑後，殘留物以 1-20% EtOAc/己烷層析獲得 32 克化合物 5 (73%)。

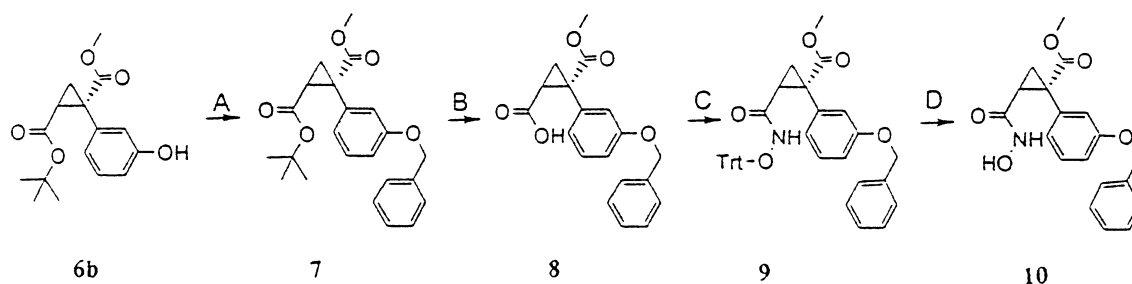
化合物 6 之合成

2.0 克化合物 5 之 100 毫升甲醇溶液與 200 毫克 10% Pd/C 之混合物在 H_2 中攪拌直至起始物消失。過濾溶液及蒸發溶劑獲得定量產率之化合物 6。

化合物 6 之對掌性解析

化合物 6 (1.0 克) 以 OD 對掌性管柱以 5% IPA/己烷 (120 毫升/分鐘) 溶離解析。在 19.9 分鐘收集第一溶離峰為對映異構物 6a 及在 28.17 分鐘收集第二溶離峰為對映異構物 6b。

方法 2



化合物 7 之合成

於化合物 6 (99 毫克，0.34 毫莫耳)、31 毫克 TBAB、154 毫克無水 K_2CO_3 之 2 毫升無水 DCM 混合物中添加 0.06 毫升苄基溴。終溶液加熱至 40°C 歷時 3 小時。混合物以 50 毫升 DCM 稀釋及以水洗滌後，有機層以無水 Na_2SO_4 脫水。蒸發溶劑獲得化合物 7，其未經純化用於次一步驟。

化合物 8 之合成

化合物 7 (100 毫克) 之 30% TFA 之 DCM 溶液維持 4 小時後蒸發溶劑。殘留物以 1:1 比例之飽和 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ 調整至 pH 約 9.5 及水溶液以乙醚洗滌。酸化至 pH 約 2 後，水層以 EtOAc 萃取。合併之有機層脫水及移除溶劑獲得化合物 8，其未經純化用於次一步驟。

化合物 9 之合成

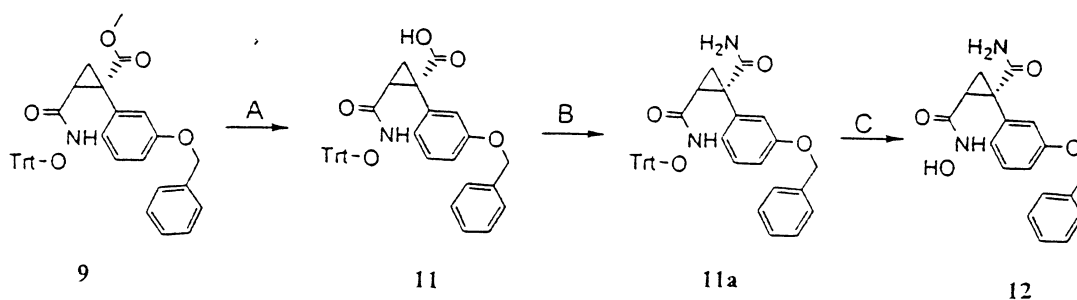
於化合物 8 之 DCM 溶液中，在 0°C 添加 HOAt (47 毫克)、O-三苯甲基羥基胺 (284 毫克) 及 0.23 毫升 NMM，接著添加 105 毫克 EDCI。終溶液攪拌隔夜及反應混合物以 50 毫升 DCM 稀釋及以 NaHCO_3 及水洗滌。有機層以無水 Na_2SO_4 脫水。移除溶劑後，殘留物在矽膠管柱上以 10-40% EtOAc 之己烷溶離層析，獲得 132 毫克化合物 9。

化合物 10 之合成

於 60 毫克化合物 9 之 2 毫升溶液中添加 55 毫克三乙基矽烷接著添加 230 毫克 TFA。蒸發溶液及殘留物經 C-18 逆相 HPLC 管柱以 5-95% 乙腈之水溶離層析，獲得 32 毫克白色固體之化合物 10。

^1H NMR (CD_3CN) of 10: δ 7.6-7.4 (m, 5H); 7.3 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 5.2 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

方法 3



化合物 11 之合成

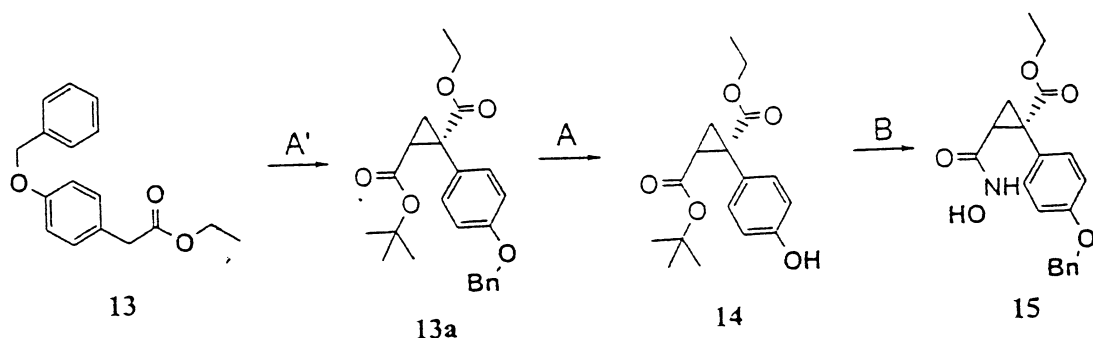
150 毫克化合物 9 及 1 克 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 於 20 毫升 MeOH 、10 毫升 THF 及 10 毫升 H_2O 之混合物中之溶液回流 30 分鐘。蒸發溶劑及殘留物溶於 100 毫升 DCM /100 毫升飽和氯化銨水溶液之混合物中。分離有機層，以無水硫酸鈉脫水及蒸發溶劑獲得 150 毫克 11。

化合物 11a 之合成

化合物 11 溶於 2 毫升 DMF 接著添加 6 eq 氯化銨、2.5 eq HOBT 、25 eq DIEA 及 2.5 eq EDCI 。混合物攪拌隔夜接著以 DCM 稀釋及以水洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水及蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析獲得 106 毫克化合物 11a。

化合物 12 之合成

依循化合物 9 轉化成 10 之程序(方法 2)自 11a 合成化合物 12。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) of 12: δ 7.4-7.6 (m, 5H); 7.29 (m, 1H); 7.05 (m, 3H); 6.4 (br. s, 1H); 5.85 (br. s, 1H); 5.2 (m, 2H); 2.59 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.75 (m, 1H)。

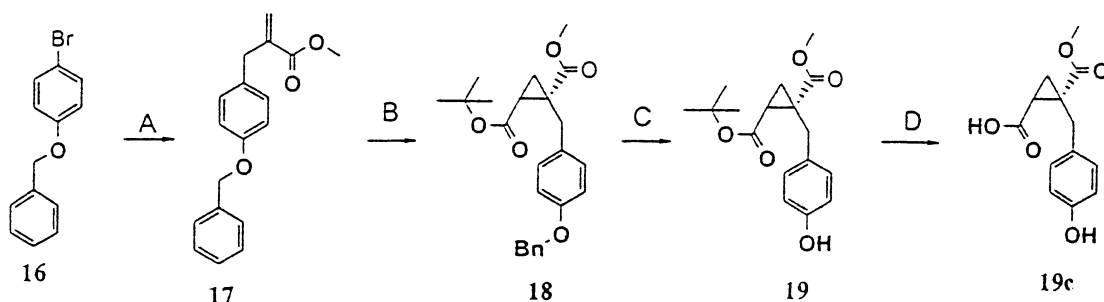
方法 4化合物 14 之合成

依循化合物 3 轉化成 6 之程序(方法 1)自 13 合成化合物 14。

化合物 15 之合成

依循化合物 6 轉化成 10 之程序 (方法 2) 自 14 合成化合物 15。

^1H NMR (CD_3CN) of 15: δ 7.45-7.62 (m, 5H); 7.3 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 5.2 (s, 2H); 4.18 (m, 2H); 2.6 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.23 (m, 3H)。

方法 5化合物 17 之合成

於 10.5 克化合物 16 (40 毫莫耳) 之 100 毫升無水 THF 溶液中，在 -78°C 以 5 分鐘內添加 53 毫升 1.5 M 第三丁基鋰之己烷。溶液在 -78°C 攪拌 1 小時後，在 0°C 添加至 CuCN (40 毫莫耳) 之 20 毫升 THF 混合物中。溶液攪拌 30 分鐘後，冷卻至 -78°C 及在 -78°C 添加至 2-(溴甲基)丙烯酸甲酯 (29 毫莫耳) 之 20 毫升 THF 溶液。反應在 -78°C 攪拌 30 分鐘接著溫至 -10°C 歷時 10 分鐘後，蹈入飽和 NH_4Cl 與冰之混合物中。混合物以 DCM 萃取及殘留物以 10% EtOAc /己烷層析獲得 6.0 克所需產物 17。

^1H NMR (CDCl_3) of 17: δ 7.5-7.3 (m, 5H); 7.13 (d, 2H); 6.94 (d, 2H); 6.22 (br s, 1H); 5.47 (br s, 1H); 5.05 (s, 2H); 3.75 (s, 3H); 3.59 (s, 2H)。

化合物 18 之合成

依循化合物 4 轉化成 5 之程序 (方法 1) 自 17 合成化合物 18。

化合物 19 之合成

依循化合物 5 轉化成 6 之程序 (方法 1) 自 18 合成化合物 19。

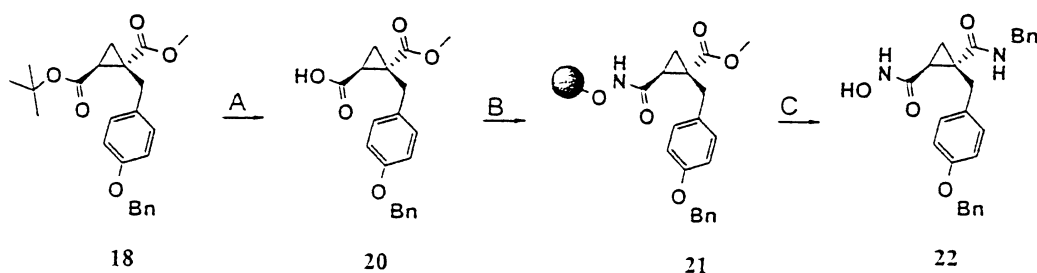
化合物 19 之對掌性解析

類似化合物 6 之解析方法用於解析化合物 19。收集第一溶離峰為對映異構物 19a 及收集第二溶離峰為對映異構物 19b。

化合物 19c 之合成

依循化合物 7 轉化成 8 之程序 (方法 2) 自 19a 合成化合物 19c。

方法 6



化合物 20 之合成

依循化合物 7 轉化成 8 之程序 (方法 2) 自 18 合成化合物 20。

化合物 21 之合成

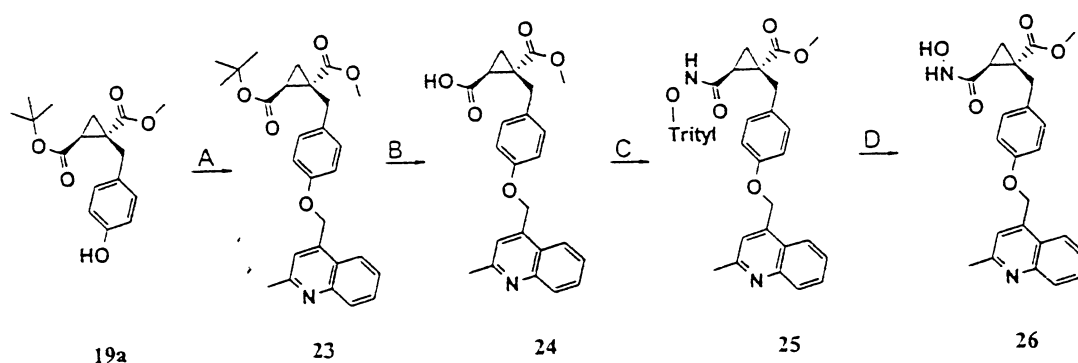
酸 20 (0.190 毫克, 0.56 毫莫耳)、王氏羥基胺樹脂 (0.500 克, 1 毫莫耳/克)、EDCI (0.172 克, 0.90 毫莫耳)、NMM (0.400 毫升, 3.64 毫莫耳) 及 HOAt (0.075 克, 0.55 毫莫耳) 之 DCM (7 毫升) 溶液在室溫攪動 14 小時。排空液體及樹脂以 CH_2Cl_2 (3x)、THF (3x) 及 MeOH (3x) 以交替順序洗滌。樹脂在高真空下乾燥獲得樹脂 21 (0.630 克, 0.79 毫莫耳/克)。

化合物 22 之合成

樹脂 21 (0.067 克, 0.79 毫莫耳/克) 及 1M Bu₄NOH 之 THF (2 毫升) 混合物在 60°C 攪動 4 小時。排空液體及樹脂以 1% AcOH 之 DMF (2x30 分鐘) 洗滌, 接著以 MeOH (3x)、THF (3x) 及 CH₂Cl₂ (3x) 交替循環洗滌。所得樹脂在高真空乾燥 4 小時。

上述製備之羧酸樹脂 (0.067 克, 0.79 毫莫耳/克)、EDCI (0.045 克, 0.23 毫莫耳)、HOBt (0.030 克, 0.20 毫莫耳) 及 NMM (0.026 毫升, 0.24 毫莫耳) 之 NMP (2 毫升) 混合物攪動 20 分鐘後, 添加苄基胺 (0.026 毫升, 0.24 毫莫耳)。混合物在 rt 攪動 18 小時。排空液體及樹脂以 CH₂Cl₂ (3x)、THF (3x) 及 MeOH (3x) 交替循環洗滌。剩餘樹脂以 50% TFA/CH₂Cl₂ (2 毫升) 處理及攪動 1 小時。液體排空及剩餘樹脂以 CH₂Cl₂ (2x) 洗滌。液體濃縮獲得化合物 22 (10 毫克, 0.023 毫莫耳)。

¹H NMR (CD₃CN/D₂O, 2:1) of 22: δ 7.29-7.44 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.84-6.81 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.21-2.93 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 1H)。

方法 7化合物 23 之合成

於化合物 19a (0.04 克) 及 4-氯甲基-2-甲基喹啉 (1.5 eq) 之 1

毫升 DMF 溶液中添加 0.25 克碳酸鉀及 20 毫克碘化四丁基銨。混合物攪拌隔夜後，分配於 DCM/水之混合物中。水層以 DCM 萃取 2 次及合併之有機層脫水及移除溶劑。殘留物層析獲得化合物 23 (0.08 克)。

化合物 24 之合成

依循化合物 7 轉化成 8 之程序 (方法 2) 自 23 合成化合物 24。

化合物 25 之合成

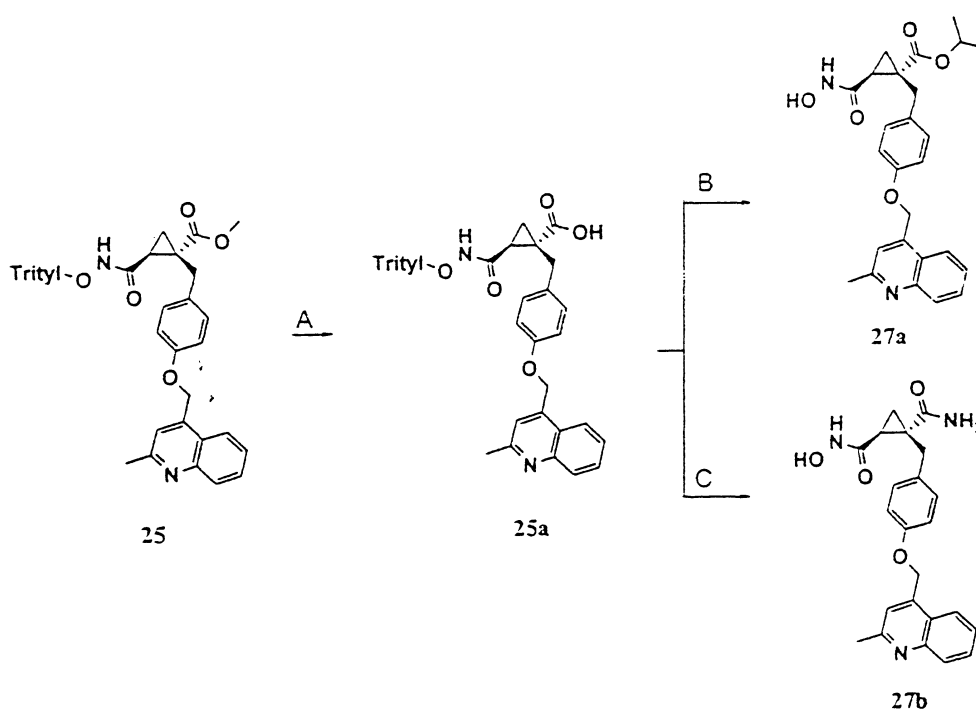
依循化合物 8 轉化成 9 之程序 (方法 2) 自 24 合成化合物 25。

化合物 26 之合成

依循化合物 9 轉化成 10 之程序 (方法 2) 自 25 合成化合物 26。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 2:1) of 26: δ 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H); 7.88 (m, 1H); 7.20 (m, 2H); 7.04 (m, 2H); 5.71 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.96-3.4 (m, 2H), 2.95 (s, 3H); 2.23 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 2H)。

方法 8



化合物 25a 之合成

依循化合物 9 轉化成 11 之程序 (方法 3) 自 25 合成化合物 25a。

化合物 27a 之合成

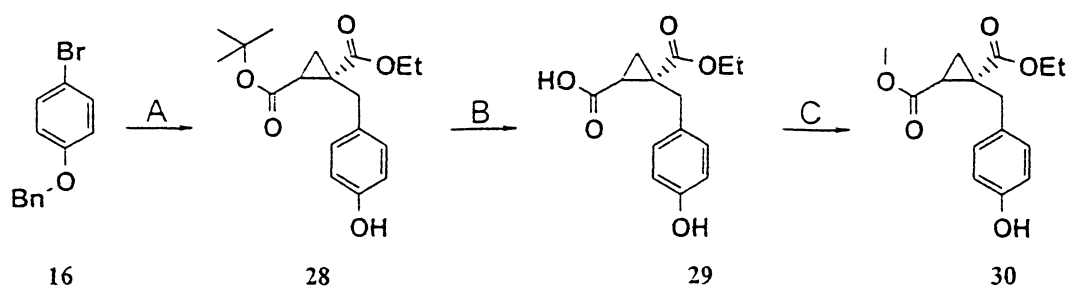
於酸 25a (0.043 克, 0.067 毫莫耳) 之 CH_2Cl_2 (1 毫升) 溶液中, 在室溫添加 DMAP (0.025 毫克, 0.20 毫莫耳) 及 EDCI (0.033 克, 0.17 毫莫耳)。混合物攪拌 25 分鐘接著添加 2-丙醇 (0.20 毫升, 2.6 毫莫耳)。所得混合物攪拌 16 小時。反應以 H_2O 驟冷及以乙酸乙酯稀釋。移除有機相及水層以乙酸乙酯萃取 (3x)。合併之有機層以 H_2O (2x)、食鹽水 (1x) 洗滌, 脫水 (Na_2SO_4), 過濾及濃縮。殘留物藉快速層析純化獲得化合物 27a。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.4 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.25 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 5.8 (s, 2H), 4.88 (m, 1H); 3.0-3.24 (m, 2H), 2.96 (s, 3H); 2.24 (m, 1H); 1.5 (m, 2H); 1.1 (m, 6H)。

化合物 27b 之合成

依循化合物 11 轉化成 12 之程序 (方法 3) 自 25a 合成化合物 27b。

^1H NMR (CD_3OD) of 27b: δ 8.12 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.62 (m, 2H); 7.23 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 5.57 (s, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H); 2.74 (s, 3H); 2.14 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); 1.46 (m, 1H)。

方法 9

化合物 28 之合成

依循化合物 16 轉化成 19 之程序 (方法 5) 自 16 合成化合物 28。

化合物 29 之合成

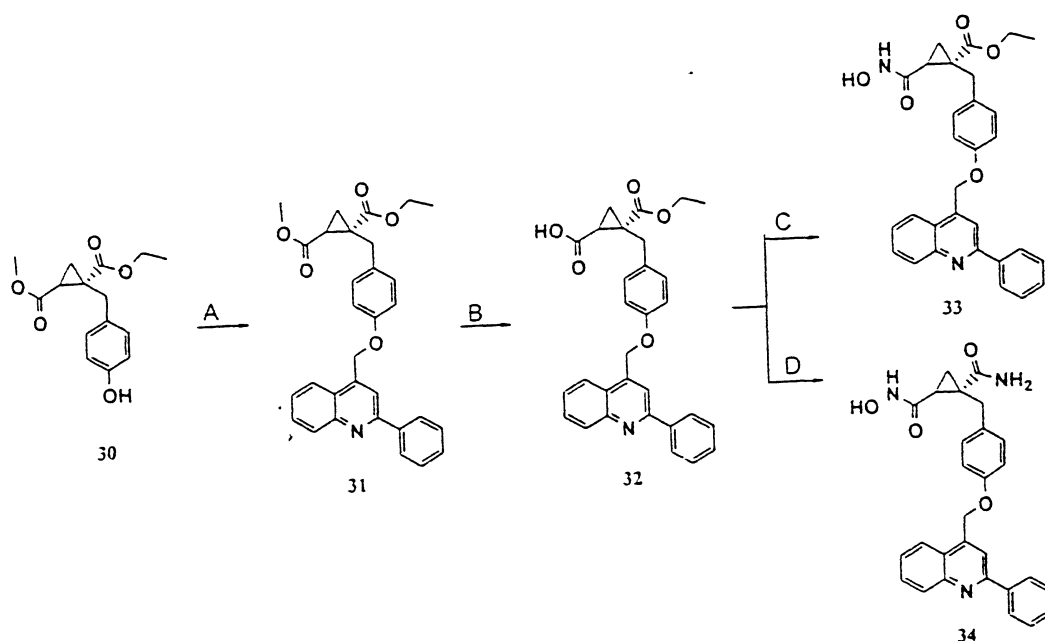
依循化合物 7 轉化成 8 之程序 (方法 2) 合成化合物 29。

化合物 29 之對掌性解析

化合物 29 以 Chiralpak AS 管柱以 40% iPrOH/己烷 (0.1% AcOH) 以 70 毫升/分鐘溶離解析。收集第一溶離峰為對映異構物 29a 及收集第二溶離峰為對映異構物 29b。

化合物 30 之合成

於 29a (0.5 克) 之甲醇溶液中添加 6 滴硫酸及溶液回流 1 小時。移除甲醇後，殘留物分配於 DCM/水混合物中。水層以 DCM (3x) 萃取及合併之有機層脫水及蒸發溶劑獲得 0.51 克產物 30。

方法 10

化合物 31 之合成

依循化合物 6 轉化成 7 之程序 (方法 2) 或 19a 轉化成 23 (方法 7) 之程序自 30 合成化合物 31。

化合物 32 之合成

於化合物 31 (0.08 克) 之 4 毫升甲醇溶液中添加 100 毫克 LiOH 之 1 毫升水。懸浮液在 rt 攪拌 2 小時及溶液分配於 DCM/飽和氯化銨之混合物中。水層以 DCM 萃取及合併之有機層脫水及移除溶劑獲得 75 毫克粗製 32，其未經純化用於次一步驟。

化合物 33 之合成

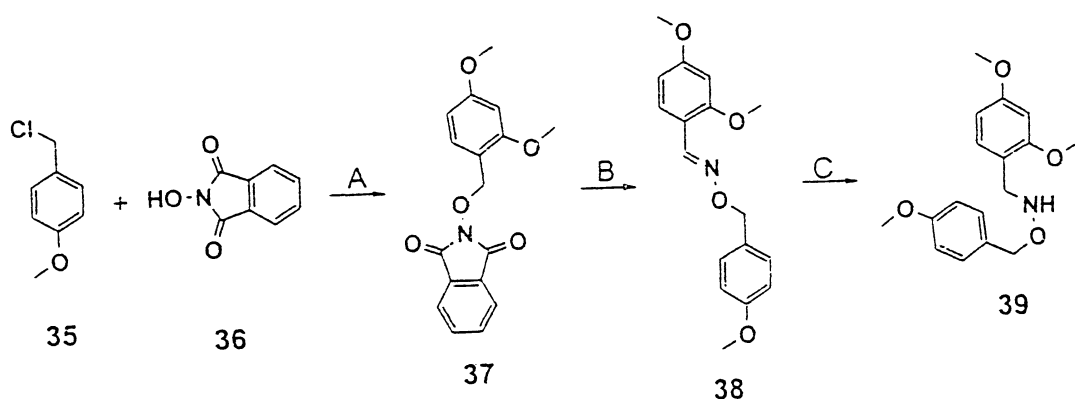
依循化合物 8 轉化成 10 之程序 (方法 2) 自 32 合成化合物 33。

^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 2:1): δ 8.07-8.18 (m, 5H), 7.8 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.5 (m, 3H); 7.23 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 5.57 (m, 2H), 3.97 (m, 2H); 2.9-3.2 (m, 2H); 2.2 (m, 1H); 1.5 (m, 2H); 1.1 (m, 3H)。

化合物 34 之合成

依循化合物 8 轉化成 9 之程序 (方法 2) 接著依循 9 轉化成 12 (方法 3) 之程序自 32 合成化合物 34。

^1H NMR (CD_3OD) of 34: δ 8.3-8.5 (m, 3H), 8.05-8.15 (m, 3H), 7.85-7.97 (m, 1H), 7.62-7.76 (m, 3H); 7.26 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 5.8 (s, 2H), 3.1-3.3 (m, 2H); 2.14 (m, 1H), 1.54 (m, 1H); 1.46 (m, 1H)。

方法 11化合物 37 之合成

11.5 克之 35 (7.4 毫莫耳)、36 (1 eq) 及二異丙基乙基胺 (1.5 eq) 之 200 毫升乙腈溶液回流 3 小時。移除所有溶劑後，固體 (37, 22 克) 未經純化用於次一步驟。

化合物 38 之合成

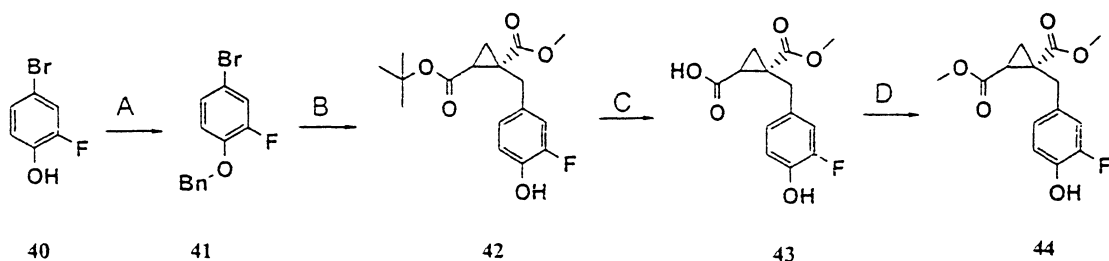
化合物 37 (22 克) 及 300 毫升 20% 胼單水合物之甲醇溶液回流 20 分鐘。移除溶劑後，固體分配於 1N NaOH 及 DCM 之間。水層以 DCM (x3) 萃取後，有機層脫水及蒸發獲得 9.5 克粗產物。該羥基胺與 9.0 克 2,4-二甲氧基苯甲醛、10 克乙酸鈉於 200 毫升乙酸中混合。混合物回流 2 小時，同時反應冷卻後形成沉澱。移除溶劑後，內容物溶入 DCM 中及有機相以水洗滌。移除溶劑後，固體自 MeOH 再結晶獲得 11 克白色固體之 38。

化合物 39 之合成

於化合物 38 (11 克, 36 毫莫耳) 之 200 毫升乙酸溶液中，添加氰基硼氫化鈉 (4 eq)。反應攪拌 30 分鐘，及移除溶劑後，固體分配於飽和碳酸鈉 / DCM 之間及水層以 DCM (3x) 萃取

。合併之有機層脫水及蒸發。殘留物以矽膠管柱使用乙酸乙酯之己烷作為溶離液層析獲得 9.5 克粗產物 39。

方法 12



化合物 41 之合成

依循化合物 2 轉化成 3 之程序(方法 1)自 40 合成化合物 41。

化合物 42 之合成

依循化合物 16 轉化成 19 之程序(方法 5)自 41 合成化合物 42。

化合物 43 之合成

依循化合物 7 轉化成 8 之程序(方法 2)自 42 合成化合物 43。

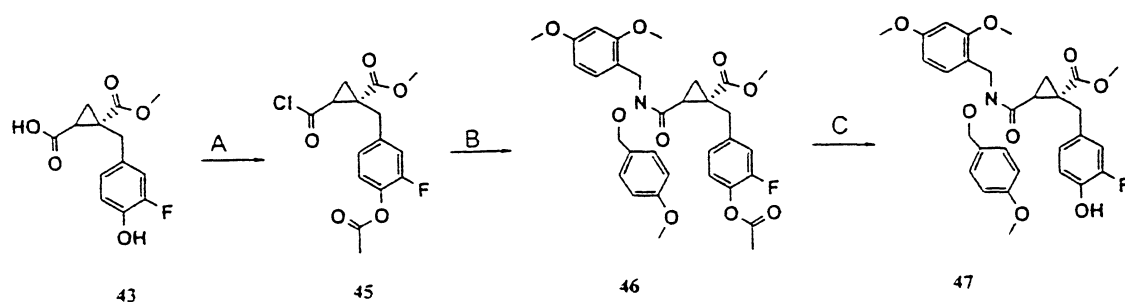
化合物 43 之解析

化合物 43 以類似化合物 29 之解析程序予以解析。第一溶離峰收集為對映異構物 43a 及第二溶離峰收集為對映異構物 43b。

化合物 44 之合成

依循化合物 29 轉化成 30 之程序(方法 9)自 43a 合成化合物 44。

方法 13

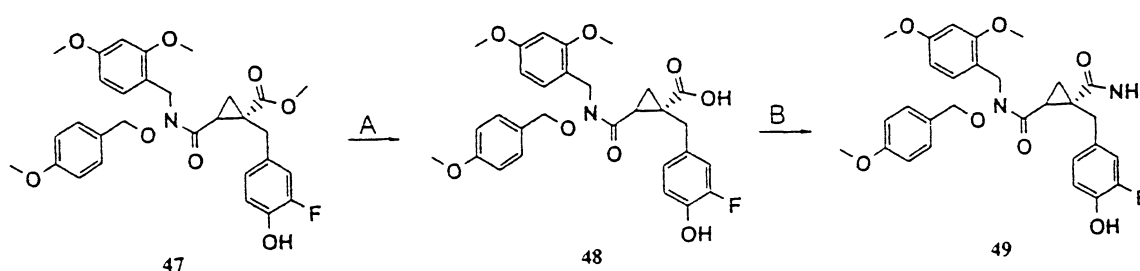


化合物 45 之合成

於化合物 43 (5.5 克, 20.5 毫莫耳)、DMAP (1 毫莫耳)、二異丙基乙基胺 (2.0 eq) 之 40 毫升無水 DCM 在 0°C 冷卻溶液中, 添加乙醯氯。起始物於 30 分鐘消失及反應混合物以 0.5 N HCl 洗滌。移除溶劑後, 殘留物溶於 30 毫升無水 DCM 中接著添加草醯氯 (3 eq) 及 2 滴 DMF。反應在 rt 維持隔夜及蒸發溶劑獲得油狀粗產物 45, 其未經純化用於次一步驟。

化合物 47 之合成

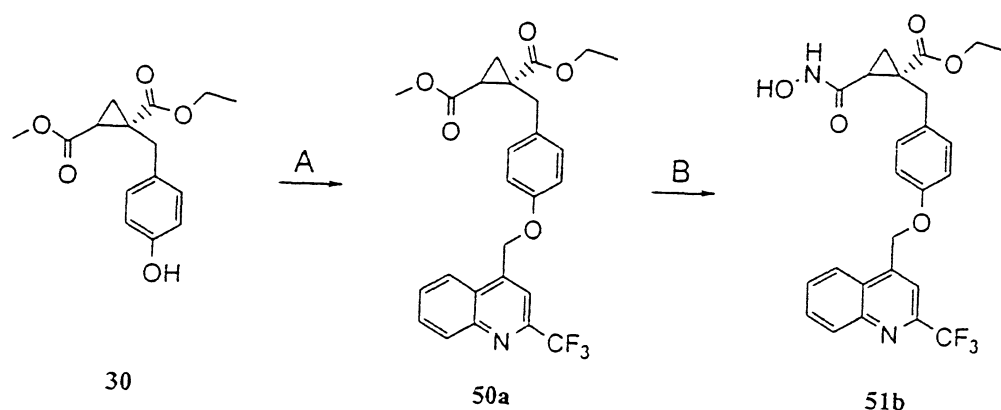
自 45 之 DCM 溶液蒸除溶劑三次後, 粗製醯氯溶於 20 毫升 DCM 接著添加 5 毫升化合物 39 與 2 eq 二異丙基乙基胺之 DCM 溶液。溶液在 rt 攪拌隔夜後, 蒸發溶劑獲得粗產物 46。粗產物以 7N 氨之甲醇處理 30 分鐘後, 移除溶劑及殘留物在矽膠管柱上以乙酸乙酯及己烷溶離層析, 獲得 5.1 克產物 47。

方法 14化合物 48 之合成

依循化合物 9 轉化成 11 之程序 (方法 3) 自 47 合成化合物 48。

化合物 49 之合成

依循化合物 11 轉化成 11a 之程序 (方法 3) 自 48 合成化合物 49。

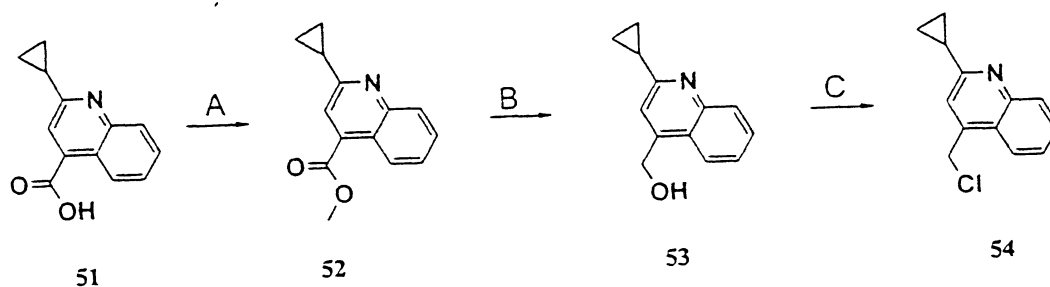
方法 15化合物 50a 之合成

依循化合物 30 轉化成 31 之程序 (方法 10) 合成化合物 50a。

化合物 51b 之合成

化合物 50a (98 毫克, 2 毫莫耳) 溶於 MeOH 及添加羥基胺鹽酸鹽 (440 毫克, 6.3 毫莫耳) 及 DBU (1.76 毫升, 11.8 毫莫耳)。反應混合物在 rt 攪拌 2 小時。添加 AcOH (680 微升, 11.8 毫莫耳) 及反應混合物濃縮至乾。粗產物經矽膠管柱使用 95:5 CH₂Cl₂:MeOH 作為移動相層析, 獲得 12 毫克之 51b。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 2H), 0.81 (m, 3H)。

方法 16

化合物 52 之合成

於化合物 51 (0.5 克) 之 30 毫升甲醇混合物中添加硫酸 (1.5 eq) 及混合物回流 6 小時。移除溶劑後，殘留物溶於 DCM 及溶液以飽和碳酸氫鈉洗滌。有機層脫水及溶劑蒸發獲得 0.5 克產物 52，其未經純化用於次一步驟。

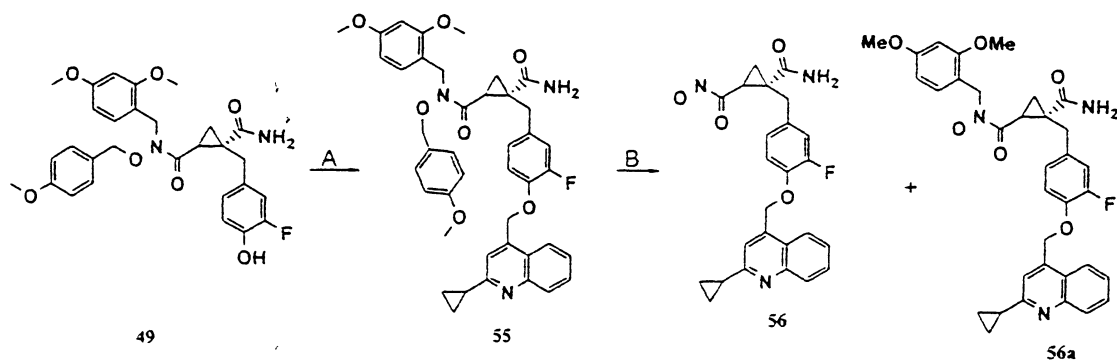
化合物 53 之合成

於化合物 52 (0.5 克) 之 20 毫升甲醇溶液中添加硼氫化鈉 (2 eq) 及混合物攪拌隔夜。移除溶劑後，殘留物分配於 DCM 及水之間。水層萃取 (3x) 及合併之有機層脫水，蒸發溶劑獲得化合物 53 (0.45 克)，其未經純化用於次一步驟。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.96 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.61 (m, 1H); 7.41 (m, 1H); 7.21 (s, 1H); 5.13 (s, 2H); 2.20 (m, 1H); 1.06 (m, 4H)。

化合物 54 之合成

於化合物 53 (0.5 克) 之 20 毫升無水 DCM 溶液中添加亞硫醯氯 (2 eq) 及混合物攪拌 30 分鐘。移除溶劑後，殘留物分配於 DCM 及水之間。水層萃取 (3x) 及合併之有機層脫水，蒸發溶劑獲得化合物 54 (0.55 克)，其未經純化用於次一步驟。

方法 17

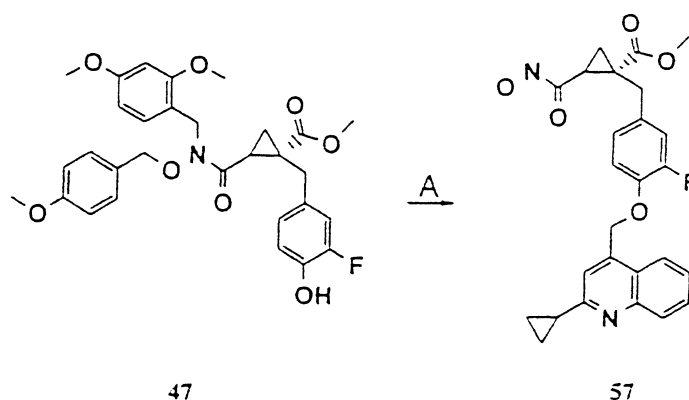
化合物 55 之合成

於 20 毫克之 49 (0.036 毫莫耳)、9 毫克之 54 之鹽酸鹽 (0.035 毫莫耳) 及 2 毫克碘化四丁基銨之 1 毫升 DMF 溶液中添加 200 毫克碳酸鉀及混合物攪拌隔夜。移除 DMF 後，殘留物層析獲得 23 毫克產物 55。

化合物 56 之合成

於化合物 55 之 1 毫升 DCM 溶液中添加 5 eq 三乙基矽烷及 1 毫升 TFA。溶液靜置 2 小時及蒸發溶劑。殘留物以 C-30 逆相 HPLC 以 5-95% 乙腈之水溶離層析獲得 15 毫克 56。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.08 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.0-7.2 (m, 3H); 5.6 (s, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 2.3 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.45 (m, 1H); 1.05-1.2 (m, 4H)。

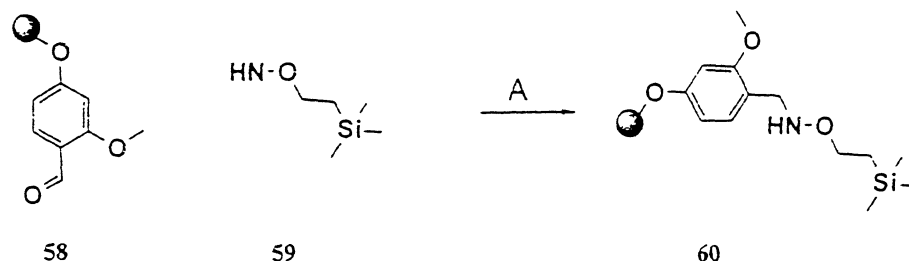
方法 18化合物 57 之合成

依循化合物 49 轉化成 56 之程序 (方法 17) 合成化合物 57。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.08 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.0-7.2 (m, 3H); 5.6 (s, 2H); 3.61 (s, 3H);

3.0-3.25 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.05-1.2 (m, 4H)。

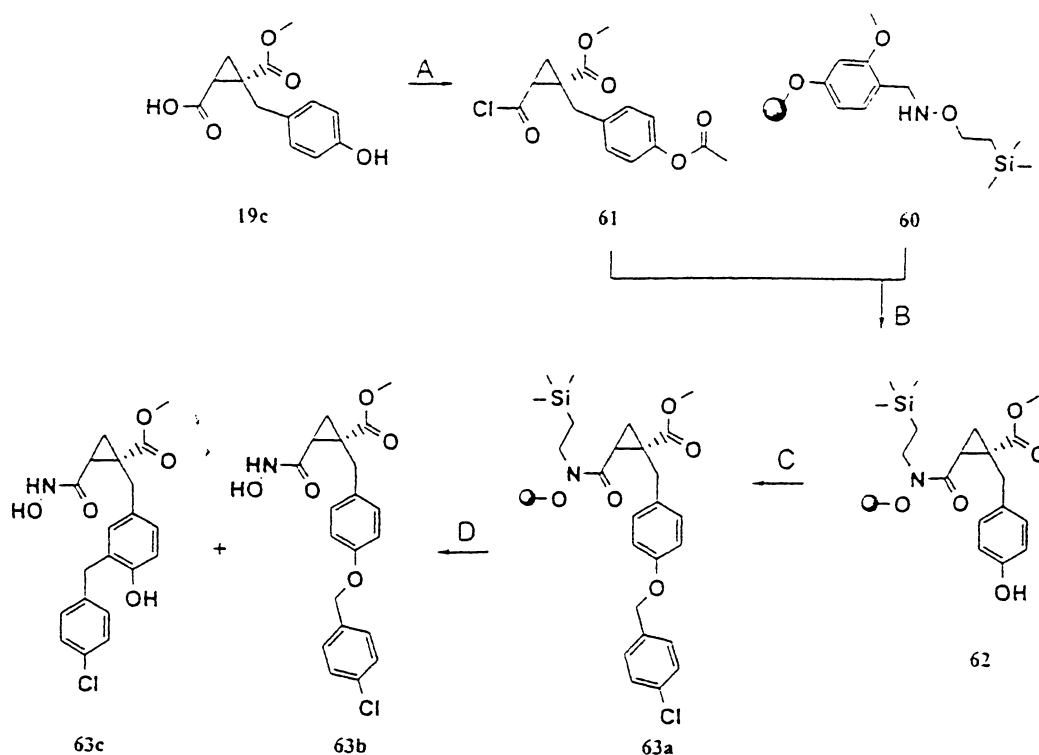
方法 19



樹脂 60 之合成

8.3克預膨潤之樹脂 58 (0.91毫莫耳/克)及 1.1 eq之 59之 HCl 鹽之 20 毫升 HOAc:MeOH:THF 之 10:20:70 溶劑混合物攪動隔夜。樹脂以 MeOH、THF 及 DCM 洗滌後，於 20 毫升無水 DCM 中預膨潤。混合物冷卻至 0°C 後，添加 15 當量 $\text{BH}_3 \cdot \text{Py}$ 及 23 eq 二氯乙酸。反應攪動隔夜後，樹脂以 MeOH、THF 及 DCM 洗滌及真空乾燥獲得樹脂 60。

方法 20



化合物 61 之合成

依循化合物 43 轉化成 45 之程序 (方法 13) 合成化合物 61。

化合物 62 之合成

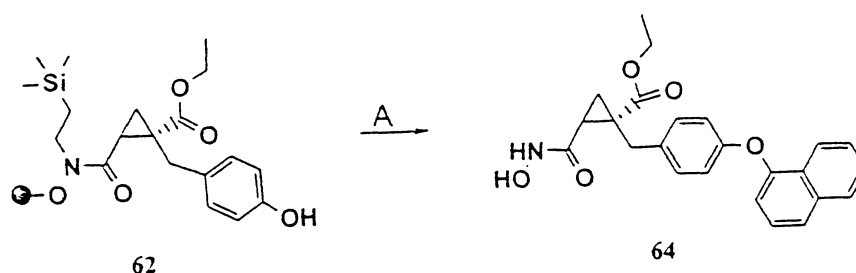
化合物 61 (150 毫克, 0.46 毫莫耳) 溶於 2 毫升無水 DCM 及溶液添加至 178 毫克樹脂 60 之 0.2 毫升 DIEA。最終混合物攪動 12 小時後, 樹脂以 20% 吡啶之 DMF 洗滌接著以 MeOH、DCM 及 THF 混合物洗滌。以 75% TFA 於 DCM 中斷裂隔夜後, 最終樹脂之負載量測定為 0.4 毫莫耳/克。

樹脂結合之化合物 63b 及 63c 之合成

於以無水 THF 預膨潤樹脂 62 (75 毫克) 中在氮氣下, 添加 5 eq 之 1,1'-(偶氮二羧基)二吡啶、5 eq 之 2,3-二氯苄基醇及 7 eq 之三丁基膦之 3 毫升 THF。最終反應混合物加熱至 70°C 攪動隔夜。以 MeOH、DCM 及 THF 洗滌後, 樹脂以 75% TFA 於 DCM 中斷裂 2 小時。移除溶劑後之殘留物以 C-18 逆相管柱以 5-95% MeCN 之水溶離純化, 獲得所需產物 63b 及 63c。

^1H NMR (CD_3OD) 對 63b: δ 7.36-7.43 (m, 4H); 7.14-7.17 (m, 2H); 6.86-6.88 (m, 2H); 5.03 (2H, s); 3.61 (3H, s); 2.96-3.20 (2H, m); 2.23-2.27 (1H, m); 1.52-1.54 (2H, m)。

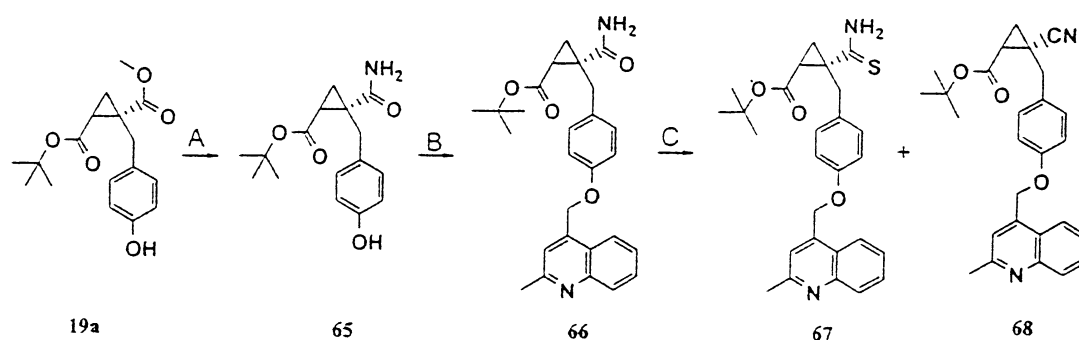
^1H NMR (CD_3OD) 對 63c: δ 7.17-7.23 (m, 4H); 6.89-6.93 (m, 2H); 6.65-6.67 (m, 1H); 3.87 (s, 2H); 3.54 (3H, s); 2.86-3.12 (2H, m); 2.18-2.22 (1H, m); 1.47-1.49 (2H, m)。

方法 21

化合物 64 之合成

於預膨潤之樹脂 62 (75 毫克) 中添加 100 毫克 5 微米 4 埃分子篩、2 eq 無水乙酸銅及 5 eq 1-萘基硼酸接著添加 2 毫升無水 DCM。反應混合物在 rt 攪動隔夜及樹脂以 THF 洗滌。重複上述程序後，樹脂以 MeOH、DCM、THF 洗滌及以 75% TFA 於 DCM 中斷裂 2 小時。移除有機溶劑後，殘留物以 C-18 逆相管柱以 5-95% MeCN 之水溶離純化，獲得 4 毫克所需產物 64。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.1 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.37 (m, 1H); 7.23 (m, 2H); 6.95 (m, 2H); 6.86 (m, 1H); 4.07 (m, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.55 (m, 2H); 1.16 (m, 3H)。

方法 22化合物 65 之合成

依循化合物 9 轉化成 11a 之程序 (方法 3) 自 19 合成化合物 65。

化合物 66 之合成

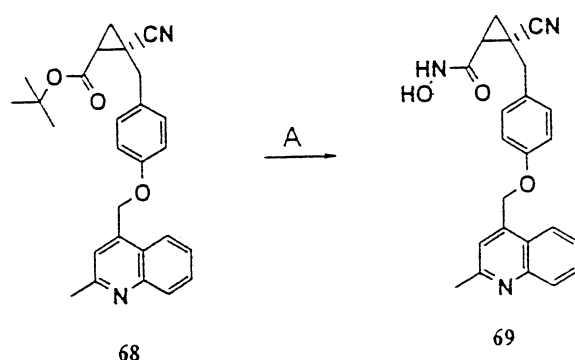
依循化合物 2 轉化成 3 (方法 1) 或 19a 轉化成 23 之程序 (方法 7) 自 65 合成化合物 66。

化合物 67 及 68 之合成

勞森氏試劑 (250 毫克, 0.62 毫莫耳) 添加至醯胺 66 (544 毫

克，1.2毫莫耳)之甲苯溶液中及反應回流1小時後，再添加0.5當量勞森氏試劑。反應加熱1小時及混合物以DCM稀釋，以飽和碳酸氫鈉(3x)及水(3x)洗滌。有機萃取液以硫酸鈉脫水及濃縮。粗物質經快速層析以0-2% 2N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 梯度溶離純化，獲得1:4比例之硫鹽胺67及腈68。

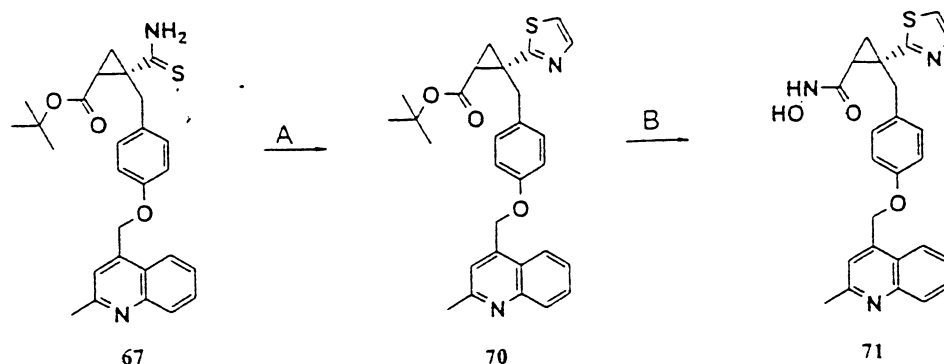
方法 23



化合物 69 之合成

依循化合物7轉化成10之程序(方法2)自68合成化合物69。
 ^1H NMR (CD_3OD): δ 8.45 (m, 1H); 8.16 (m, 3H); 7.97 (m, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.15 (m, 2H); 5.87 (s, 2H); 3.09 (s, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.6 (m, 2H)。

方法 24



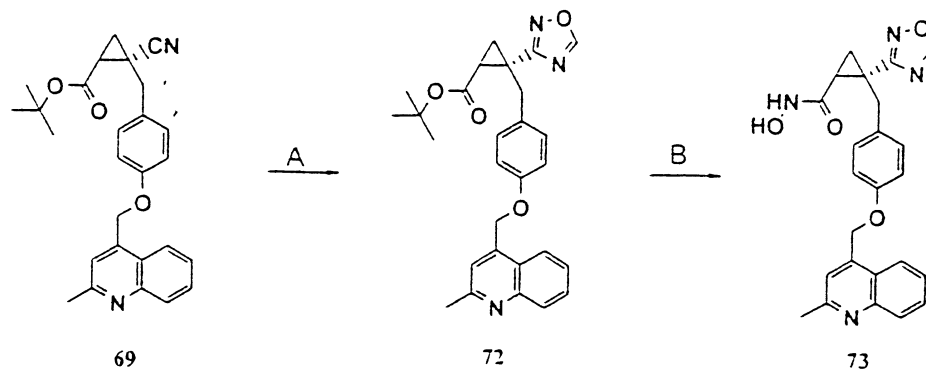
化合物 70 之合成

50% 氯乙醛溶液 (0.100 毫升, 0.79 毫莫耳) 及碳酸氫鉀 (80 毫克, 0.8 毫莫耳) 添加至硫鹽胺 67 (74 毫克, 0.16 毫莫耳) 之四氫呋喃中。溶液在室溫攪拌隔夜。反應濃縮及殘留物分配於 DCM 及水之間。有機萃取液以水 (3x) 洗滌, 以硫酸鈉脫水及濃縮。粗物質與二異丙基乙基胺 (0.056 毫升, 0.032 毫莫耳) 溶於 DCM (2 毫升) 及溶液冷卻至 0°C 後, 添加三氯乙酸酐 (0.040 毫升, 0.03 毫莫耳)。反應在室溫攪拌 1.5 小時後濃縮。殘留物溶於 DCM, 以飽和碳酸氫鈉 (3x) 及水 (3x) 洗滌。有機萃取液以硫酸鈉脫水及濃縮。粗物質經快速層醃以 0-3% 2N NH₃ 之 CH₃OH/CH₂Cl₂ 梯度溶離純化, 獲得 70。

化合物 71 之合成

依循化合物 7 轉化成 10 之程序 (方法 2) 合成化合物 71。

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.45 (m, 1H); 8.10 (m, 2H); 8.08 (m, 1H); 7.97 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.36 (m, 1H); 7.14 (m, 2H); 7.01 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 3.3-3.5 (m,); 2.95 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.77 (m, 1H)。

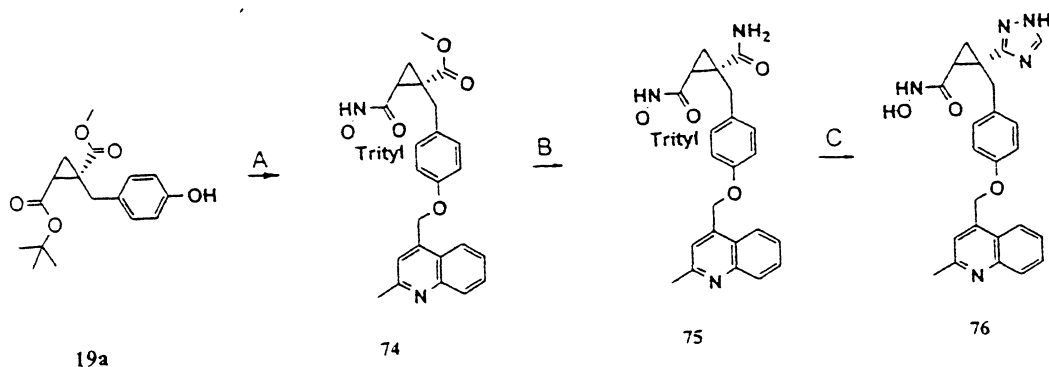
方法 25

化合物 72 之合成

羥基胺鹽酸鹽 (186 毫克, 2.7 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (0.47 毫升, 2.7 毫莫耳) 於乙醇中混合及攪動 30 分鐘後, 添加化合物 69 (105 毫克, 0.25 毫莫耳) 至溶液中。溶液以微波爐在 100°C 照射 5 分鐘接著添加 10 eq 之羥基胺鹽酸鹽及二異丙基乙基胺。溶液以微波爐在 100°C 再照射 5 分鐘後反應予以濃縮。殘留物溶於 DCM 及以飽和碳酸氫鈉水溶液 (3x) 及水 (3x) 洗滌。有機萃取液以硫酸鈉脫水及濃縮, 獲得 113 毫克粗物質。於上述粗物質之乙醇中添加吡啶鎘-對-甲苯酸鹽 (63 毫克, 0.25 毫莫耳) 及原甲酸三乙酯 (1 毫升, 6.0 毫莫耳), 接著以微波爐在 100°C 照射 5 分鐘。反應濃縮及所得油溶於 DCM, 以飽和碳酸氫鈉 (3x) 及水 (3x) 洗滌。有機萃取液以硫酸鈉脫水及濃縮。粗物質以矽膠管柱以 0-3% 2N NH₃ 之 CH₃OH/CH₂Cl₂ 梯度溶離純化, 獲得 72。

化合物 73 之合成

依循化合物 7 轉化成 10 之程序 (方法 2) 自 72 合成化合物 73。
¹H NMR (CD₃OD): δ 9.05 (s, 1H); 8.41 (m, 1H); 8.10 (m, 3H); 7.91 (m, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.02 (m, 2H); 5.80 (s, 2H); 3.3-3.5 (m,); 2.95 (s, 3H); 2.25 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.64 (m, 1H)。

方法 26

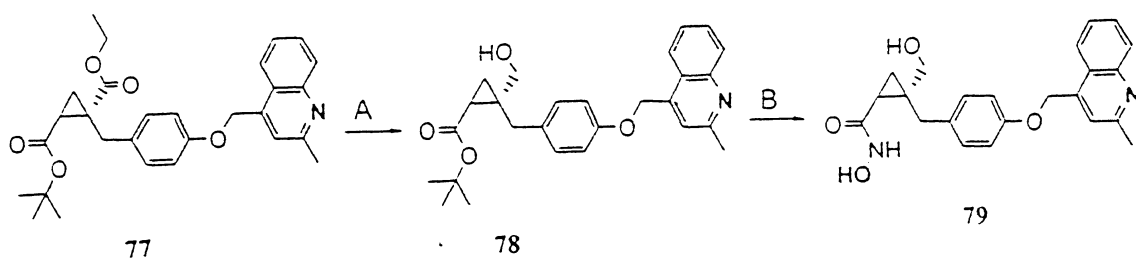
化合物 74 之合成

化合物 75 之合成

化合物 76 之合成

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.35 (m, 1H); 8.7-8.17 (m, 4H); 7.91 (m, 1H); 7.10 (m, 2H); 6.98 (m, 2H); 5.76 (s, 2H); 3.3-3.5 (m,): 2.95 (s, 3H); 2.08 (m, 1H); 1.68 (m, 2H) .

方法 27



化合物 77 之合成

依循化合物 2 轉化成 3 之程序 (方法 1) 或 19 轉化成 23 之程序 (方法 7) 自 28 合成化合物 77。

化合物 78 之 合 成

硼氫化鈉(48毫克, 1.3毫莫耳)添加至77(60毫克, 0.13毫莫耳)之甲醇回流溶液中。再添加硼氫化鈉直至起始物完全消耗。反應濃縮後, 殘留物分配於DCM及水之間。水溶

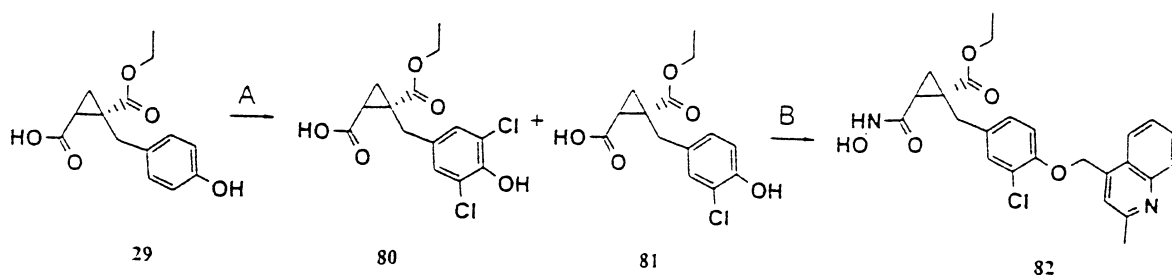
液以 DCM (3x) 萃取及合併之有機層以飽和 NaHCO_3 溶液 (3x)、 H_2O (3x) 洗滌，以硫酸鈉脫水。移除溶劑後，粗物質經快速層析以乙酸乙酯/己烷溶離純化，獲得 78。

化合物 79 之合成

化合物 78 以 30% 三氟乙酸於 DCM (1-2 毫升) 中處理 2.5 小時後移除溶劑。殘留物以 2N NH_3 之甲醇處理接著移除溶劑。依循化合物 8 轉化成 10 之程序 (方法 2)，殘留物用以合成化合物 79。

^1H NMR (CD_3OD) of 79: δ 8.35 (m, 1H); 8.13 (m, 1H); 8.01 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.21 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 5.76 (s, 2H); 3.2-3.3 (m,); 2.93 (m, 5H); 1.54 (m, 1H); 1.29 (m, 1H); 0.96 (m, 1H)。

方法 28



化合物 80 及 81 之合成

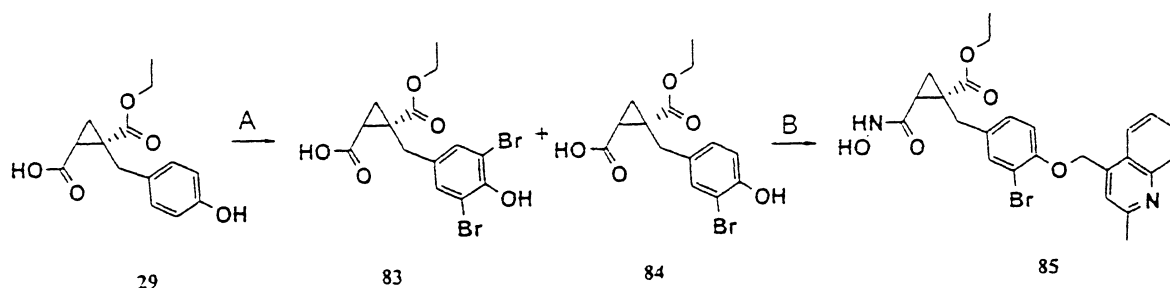
於 0.264 克 (1 毫莫耳) 29 之 2 毫升溶液中添加 N-氯丁二酸酯 (1.1 eq) 及溶液攪拌 2 小時。移除溶劑後，產物混合物經 C-18 逆相管柱以 5-95% 乙腈之水溶離純化，獲得純的 0.20 克之 80 及 0.05 克之 81。

化合物 82 之合成

依循化合物 29 轉化成 30 之程序 (方法 9) 及化合物 30 轉化成 33 之程序 (方法 10) 自 81 合成化合物 82。

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.10 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.26 (m, 2H); 6.98 (m, 1H); 6.71 (m, 1H); 5.41 (s, 2H); 4.1 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 2.73 (s, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.56 (m, 1H); 1.16 (m, 3H)。

方法 29



化合物 83 及 84 之合成

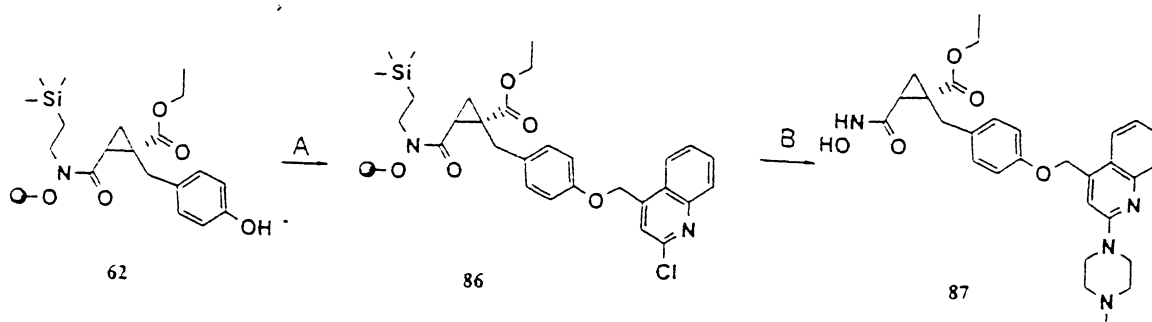
依循化合物 29 轉化成 80 及 81 之程序 (方法 28) 自 29 合成化合物 83 及 84。

化合物 85 之合成

依循化合物 29 轉化成 30 (方法 9) 及化合物 30 轉化成 33 之程序 (方法 10) 自 84 合成化合物 85。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.41 (m, 1H); 8.06-8.22 (m, 3H); 7.94 (m, 1H); 7.54 (m, 1H); 7.26 (m, 2H); 5.88 (s, 2H); 4.07 (m, 2H); 2.98-3.25 (m, 2H), 2.87 (s, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.54 (m, 2H); 1.16 (m, 3H)。

方法 30



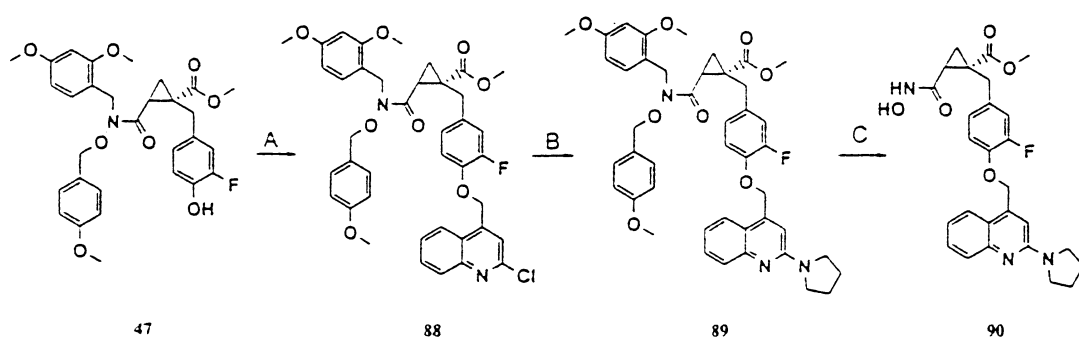
化合物 86 之合成

依循化合物 62 轉化成 63a 之程序 (方法 20) 合成化合物 86。

化合物 87 之合成

樹脂 86 (0.070 克, 約 0.7 毫莫耳/克) 及 1-甲基哌啶 (0.5 毫升) 之甲苯 (1 毫升) 混合物在 80°C 攪動 68 小時。排空液體及樹脂以 CH₂Cl₂ (3x)、THF (3x) 及 MeOH (3x) 交替循環洗滌。樹脂真空乾燥 10 分鐘。匣中饋入 75% TFA/CH₂Cl₂ 及在室溫攪動 24 小時。收集液體及所得黑色樹脂以 CH₂Cl₂ (3x) 洗滌。移除溶劑及殘留物藉逆相 HPLC 純化獲得 87。

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.92-7.90 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.09-3.98 (m, 6H), 3.29-3.27 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.55-1.53 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 3H)。

方法 31化合物 88 之合成

依循化合物 2 轉化成 3 之程序 (方法 1) 自 49 合成化合物 88。

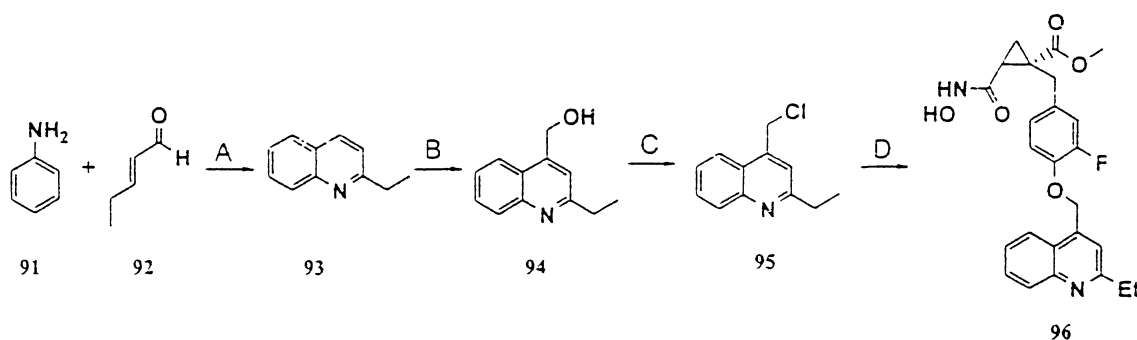
化合物 89 之合成

88 與吡咯啶於 DEM 之混合物以微波爐照射 (100°C 歷時 25 分鐘)。混合物濃縮及藉逆相 HPLC 純化, 獲得產物 89。

化合物 90 之合成

依循化合物 55 轉化成 56 之程序 (方法 17) 自 89 合成化合物 90。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.82-3.78 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.31-2.05 (m, 5H), 1.58-1.52 (m, 2H)。

方法 32化合物 93 之合成

於含苯胺 (1.8 毫升, 20 毫莫耳) 之 250 毫升圓底瓶中添加濃 HCl (5 毫升) 接著添加氯醌 (4.9 克, 20 毫莫耳) 及 n-BuOH。混合物加熱回流及激烈攪拌, 期間在 5 分鐘期間內緩慢添加戊烯醛 (2.4 毫升, 24.5 毫莫耳) 之 n-BuOH (2 毫升) 溶液。添加完成後, 混合物再回流 20 分鐘接著冷卻至室溫。混合物以乙酸乙酯稀釋及分離有機層並丟棄。水相以飽和 Na_2CO_3 溶液鹼化及以乙酸乙酯 (3x) 萃取。收集之有機層脫水 (Na_2SO_4), 過濾及濃縮。棕色油藉快速層析純化, 獲得化合物 93。

化合物 94 之合成

於 93 (0.927 克, 5.9 毫莫耳) 之 MeOH (12 毫升) 及 H₂O (6 毫升) 溶液中添加濃 H₂SO₄ (0.300 毫升) 接著添加鐵粉 (0.100 克, 1.8 毫莫耳)。反應排空及充入氮氣 (3x) 接著冷卻至 0°C。添加羥基胺-O-磺酸 (2.0 克, 17.7 毫莫耳) 及所得混合物在 °C 攪拌 15 分鐘及在室溫攪拌 5 小時。混合物以飽和 Na₂CO₃ 溶液鹼化及以 CH₂Cl₂ 稀釋。移除有機層及水層以 CH₂Cl₂ (4x) 萃取。合併之有機層脫水 (Na₂SO₄), 過濾及濃縮。殘留物藉快速層析純化獲得化合物 94。

化合物 95 之合成

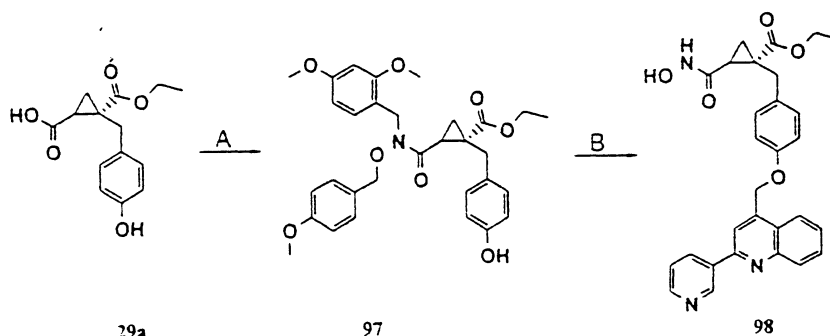
依循化合物 53 轉化成 54 之程序 (方法 16) 自 94 合成化合物 95。

化合物 96 之合成

依循化合物 47 轉化成 57 之程序 (方法 18) 自 95 合成化合物 96。

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.10 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.35 (m, 3H)。

方法 33



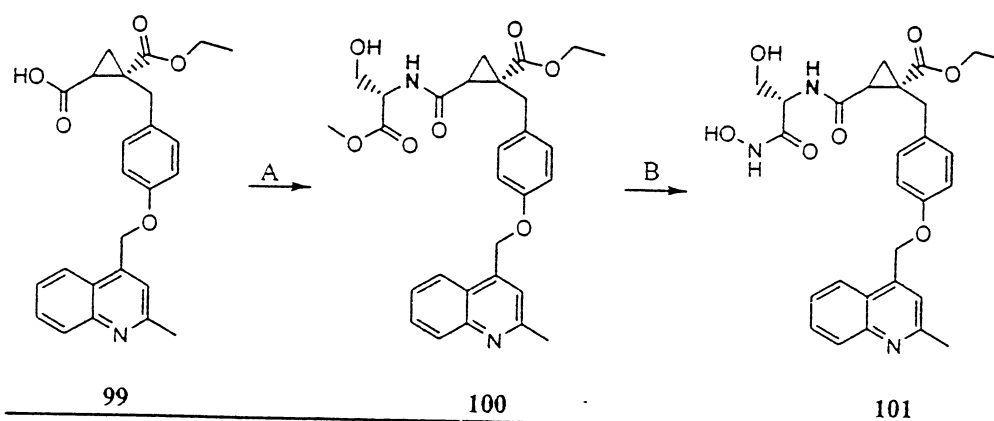
化合物 97 之合成

依循化合物 43 轉化成 47 之程序 (方法 13) 及化合物 47 轉化成 57 之程序 (方法 18) 自 29a 合成化合物 97。

化合物 98 之合成

依循化合物 50 轉化成 56 (方法 17) 自 97 合成化合物 98。

^1H NMR (CD_3OD): δ 9.48 (s, 1H); 9.07 (m, 1H); 8.80 (m, 1H); 8.30 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.95-3.22 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.5 (m, 2H); 1.12 (m, 3H)。

方法 34化合物 99 之合成

依循化合物 30 轉化成 32 之程序 (方法 10) 自 30 合成化合物 99。

化合物 100 之合成

化合物 99 (0.07 克, 0.17 毫莫耳)、(L)-絲胺酸甲酯 (26 毫克, 0.17 毫莫耳) 及 N-甲基嗎啉 (51 毫克, 0.5 毫莫耳) 溶於 DMF 中。添加 EDCI (48 毫克, 0.25 毫莫耳) 後, 反應混合物在 rt 攪拌隔夜。反應混合物以 EtOAc 稀釋, 以水洗滌及濃縮。

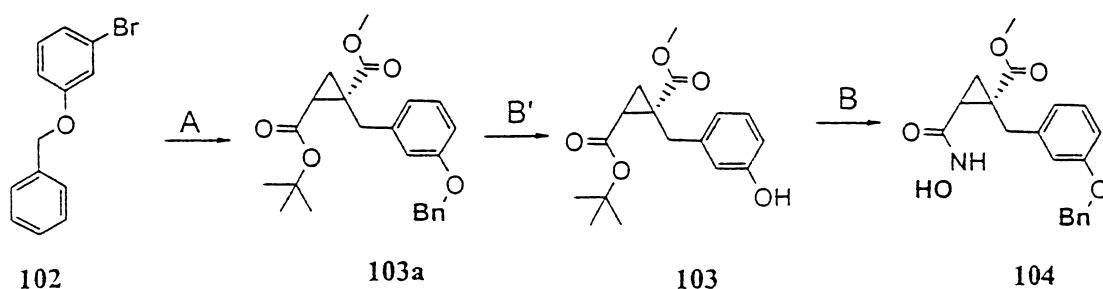
粗產物經矽膠層析使用 2:1 EtOAc:己烷移動相純化，獲得 58 毫克化合物 100。

化合物 101 之合成

依循化合物 50a 轉化成 51b 之程序 (方法 15) 自 100 合成化合物 101。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 4.04 (m, 2H); 3.72 (m, 2H); 2.94-3.22 (m, 2H), 2.70 (s, 3H); 2.51 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)。

方法 35



化合物 103 之合成

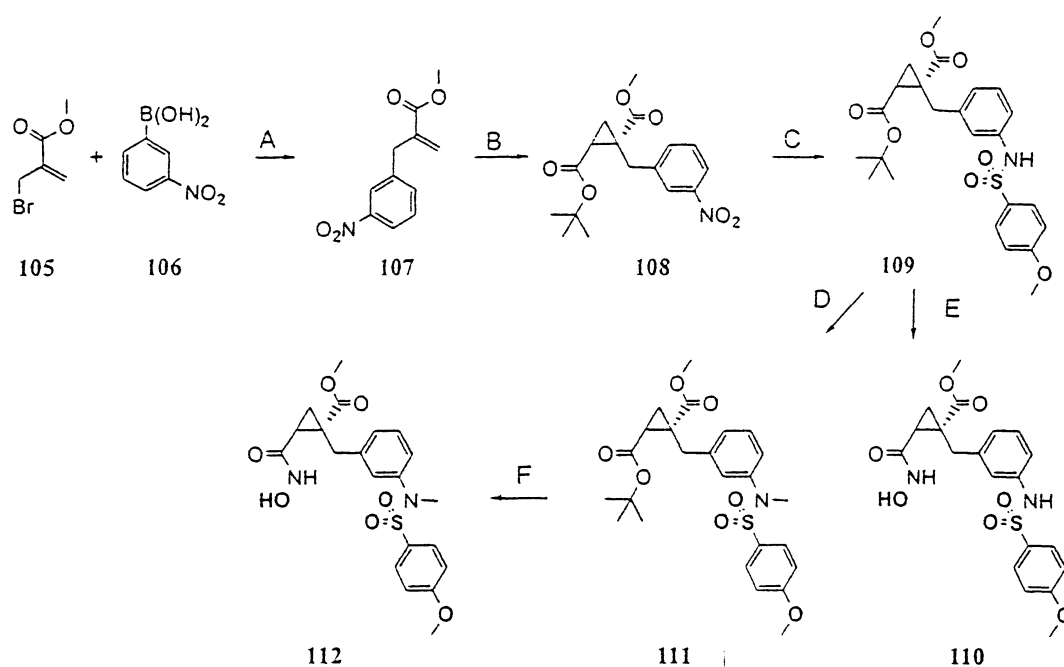
依循化合物 16 轉化成 19 之程序 (方法 5) 自 102 合成化合物 103。

化合物 104 之合成

依循化合物 6 轉化成 10 之程序 (方法 2) 自 103 合成化合物 104。

^1H NMR (CD_3CN): δ 7.41-7.61 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.08-3.33 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。

方法 36

化合物 107 之合成

於 2-(溴甲基)丙烯酸甲酯 105 (2.0 毫升, 16.6 毫莫耳) 及 間-硝基苯基硼酸 106 (3.0 克, 17.9 毫莫耳) 之甲苯 (150 毫升) 溶液中添加 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CHCl}_3$ (0.978 克, 1.34 毫莫耳) 及 3N K_2CO_3 水溶液 (16 毫升)。混合物回流加熱攪拌 1 小時。溶液冷卻至室溫及以 1N NaOH (150 毫升) 及 EtOAc (150 毫升) 稀釋。移除水層及有機相以 1N NaOH (2x) 洗滌。有機相脫水 (Na_2CO_3)，過濾及濃縮。混合物藉快速層析純化，獲得化合物 107 (0.880 克)。

化合物 108 之合成

依循化合物 4 轉化成 5 之程序 (方法 1) 自 107 合成化合物 108。

化合物 109 之合成

化合物 108 (0.450 克, 1.34 毫莫耳) 及 10% Pd/C (0.120 克) 之

MeOH混合物在室溫及H₂氣壓下攪拌1.5小時。混合物經矽膠墊過濾及濃縮獲得苯胺，其未經純化用於次一步驟。於粗製苯胺(上述製備)及吡啶(0.230毫升，2.84毫莫耳)之CH₂Cl₂(20毫升)溶液中添加對-甲氧基苯基磺醯氯(0.284克，1.37毫莫耳)。混合物攪拌2小時接著濃縮。該油藉快速層析純化，獲得泡沫狀化合物109(0.541克)。

化合物111之合成

於化合物109(0.147克，0.31毫莫耳)及K₂CO₃(0.135克，0.98毫莫耳)之DMF(0.700毫升)溶液中添加MeI(0.021毫升，0.34毫莫耳)。反應在氮氣中攪拌1.5小時，以H₂O驟冷及以EtOAc稀釋。分離有機層及水相以EtOAc(3x)萃取。合併之有機物以H₂O(2x)洗滌，脫水(Na₂SO₄)，過濾及濃縮獲得化合物111(0.141毫克)。

化合物112之合成

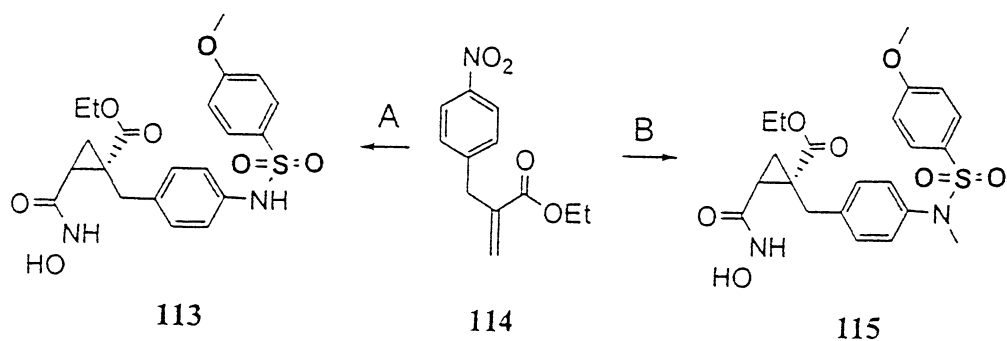
依循化合物7轉化成10之程序(方法2)自111合成化合物112。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.50 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 1H)。

化合物110之合成

依循化合物7轉化成10之程序(方法2)自109合成化合物110。

¹H NMR (CDCl₃) of 110: δ 7.67 (m, 2H), 7.09-6.97 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H)。

方法 37化合物 113 之合成

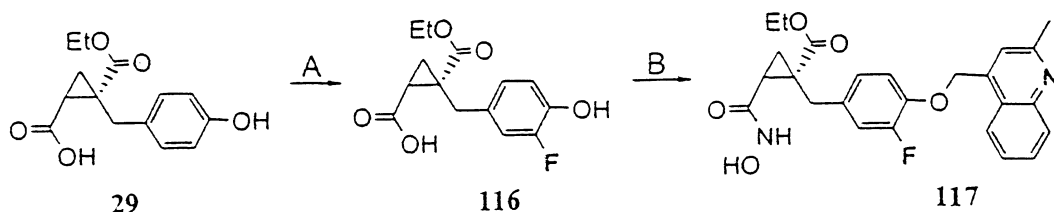
依循化合物 107 轉化成 110 之程序 (方法 36) 自 114 合成化合物 113。

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.65-7.63 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 4H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)。

化合物 115 之合成

依循化合物 107 轉化成 112 之程序 (方法 36) 自 114 合成化合物 115。

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 4H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)。

方法 38

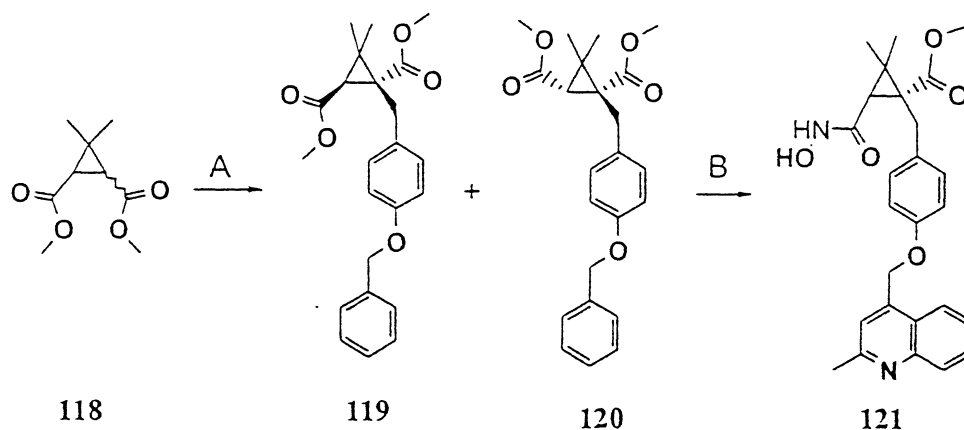
化合物 116 之合成

於 219 毫克 (1.09 毫莫耳) 化合物 29 之 TFA 溶液中添加 2 eq 之 Selectfluor 及溶液攪拌隔夜。蒸發溶劑後，殘留物在 C-18 逆相管柱上層析獲得 24 毫克化合物 116。

化合物 117 之合成

依循化合物 29 轉化成 30 之程序 (方法 9) 接著依循化合物 30 轉化成 33 之程序 (方法 10) 自 116 合成化合物 117。

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.19 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.70 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)。

方法 39化合物 119 及 120 之合成

於 118 (0.63 克, 3.30 毫莫耳) 之 8 毫升無水 THF 之 -78°C 溶液中添加 1.8 毫升 2M LDA 之 THF, 及反應混合物在 -78°C 攪拌 1 小時。經添加漏斗添加 4-苄氧基苄基溴 (0.94 克, 3.39 毫莫耳) 之 2 毫升無水 THF 溶液。反應混合物攪拌及溫至 23°C 隔

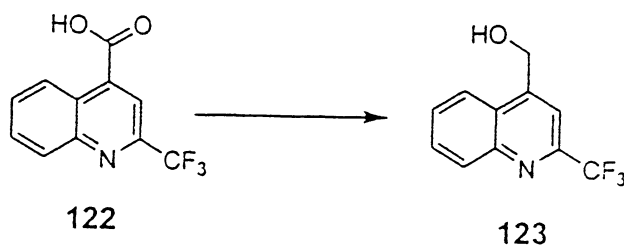
夜。反應以5毫升飽和 NH_4Cl 驟冷及以20毫升乙醚萃取。有機溶液以5毫升食鹽水洗滌，脫水(MgSO_4)，過濾及真空濃縮。藉矽膠快速層析純化獲得0.11克(9%)化合物119及0.40克(31%)化合物120。

化合物121之合成

依循化合物18轉化成19之程序(方法5)及化合物30轉化成33之程序(方法10)自119合成化合物121。

^1H NMR (DMSO): δ 10.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.59-7.74 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

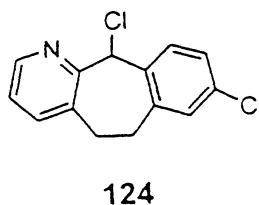
方法40



化合物122及123之合成

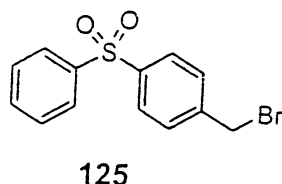
依據H.W. Tsao於1981年5月12日申請之USP 4,267,33所述程序自吡啶滿二酮製備化合物122。該酸使用氰尿酸氟及硼氫化鈉依據G. Kokotos及C. Noula之有機化學期刊1996, 61, 6994-6996之程序還原成醇。

方法41



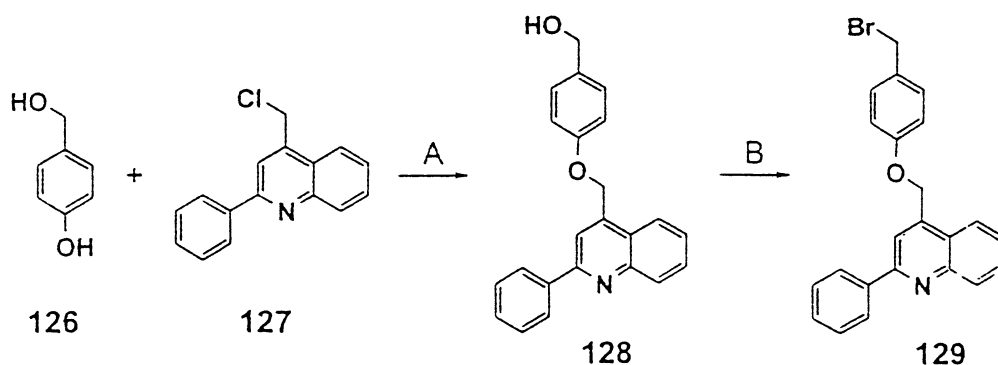
依據 A. G. Taveras 等人之 USP 2002 US 632747 之程序製備化合物 124。

方法 42



依據 F. J. Lotspeich 之有機化學期刊 1967, 32, 1274-1277 所述程序製備化合物 125。

方法 43



化合物 128 之合成

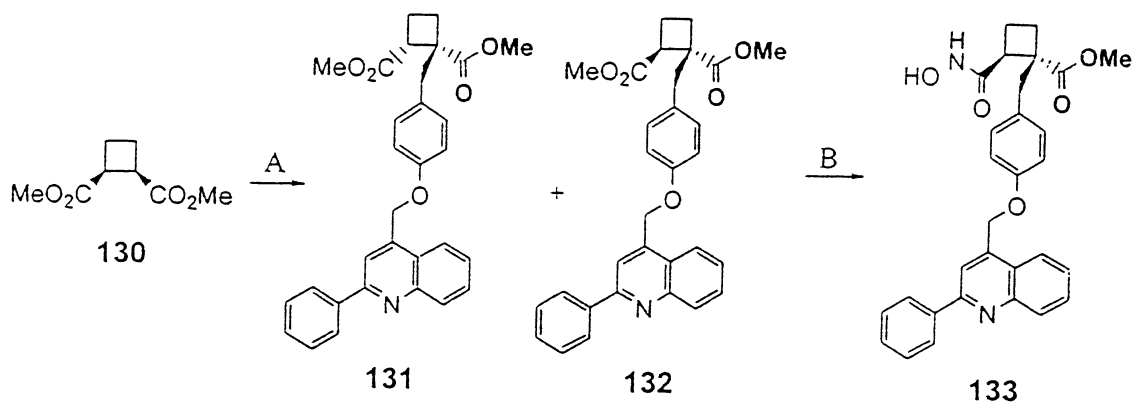
依循化合物 19a 轉化成 23 之程序自 127 合成化合物 128。

化合物 129 之合成

化合物 128 (4.0 克, 11.73 毫莫耳) 之無水 CH_2Cl_2 (60 毫升) 溶液以冰水浴冷卻至 0°C 後, 添加 PBr_3 (1.1 毫升, 11.73 毫莫耳, 於 5 毫升無水 CH_2Cl_2)。溶液在 0°C 攪拌 4 小時及在 rt 攪拌 12 小時後, 攪拌下倒入冷卻之飽和 NaHCO_3 水溶液 (250 毫升) 中。水層以 CH_2Cl_2 (4x) 萃取。合併之有機層以食鹽水 (100

毫升)洗滌，以無水 Na_2SO_4 脫水及濃縮。殘留物在真空中乾燥 4 小時獲得化合物 129 (4.3 克，91%)。

方法 44



化合物 131 及 132 之合成

於 100 毫升圓底瓶中添加二異丙基胺 (1.0 毫升，7.16 毫莫耳) 及無水 THF (10 毫升)。溶液冷卻至 -40°C 後經針筒滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.45 M，4.5 毫升，6.52 毫莫耳)。溶液於 20 分鐘內逐漸溫至 -20°C 後，冷卻至 -78°C 。上述溶液在 -78°C 經套管添加至順式-二甲基 1,2-環丁烷酯 130 (1.02 克，5.92 毫莫耳) 之無水 THF (10 毫升) 溶液中。溶液在 -78°C 攪拌 1 小時接著添加化合物 129 (1.9 克，4.74 毫莫耳) 之無水 THF (5 毫升)。溶液在 -78°C 攪拌 4 小時及逐漸溫至室溫隔夜後，添加飽和 NH_4Cl 水溶液。水層以 EtOAc (3x) 萃取及合併之有機層以 Na_2SO_4 脫水及濃縮。殘留物層析獲得化合物 131 及 132 (110 毫克)。

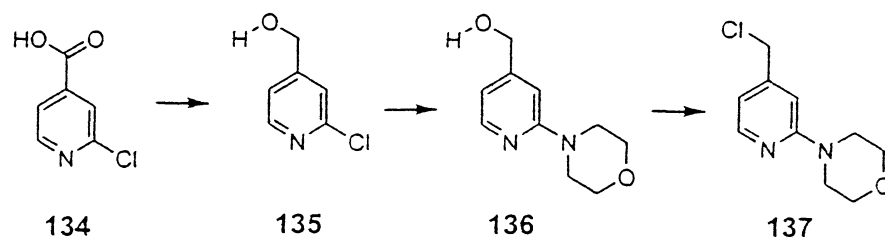
化合物 133 之合成

依循化合物 50a 轉化成 51b 之程序 (方法 15) 自 132 合成化合物 133。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.16 (m, 2H), 8.08 (m, 3H), 7.81 (m,

1H), 7.65 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.06 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

方法 45



化合物 135 之合成

依循化合物 51 轉化成 53 之程序 (方法 16) 自 134 合成化合物 135。

化合物 136 之合成

化合物 135 (1.45 克, 10.1 毫莫耳) 溶於 20 毫升甲苯及添加嗎啉 (8.6 毫升)。反應混合物在 N_2 中在 $110^\circ C$ 攪拌一週末接著濃縮獲得 8.2 克黃色油, 其經純化獲得化合物 136。

化合物 137 之合成

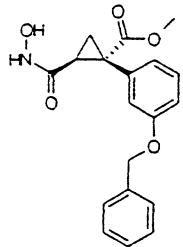
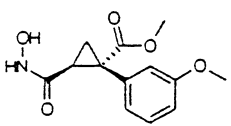
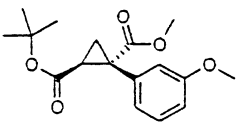
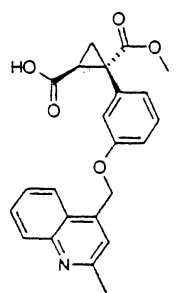
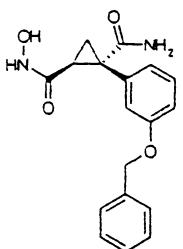
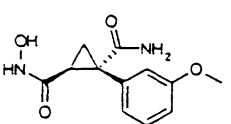
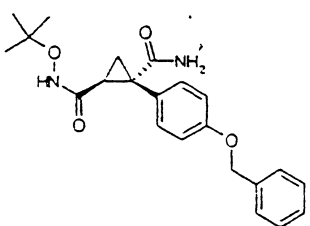
依循化合物 53 轉化成 54 之程序 (方法 16) 自 136 合成化合物 137。

下表 1 提供本發明較佳化合物及其 LCMS 及 / 或 HNMR 數據。

(72)

發明說明續頁

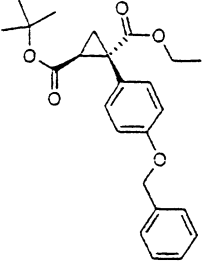
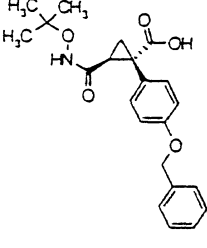
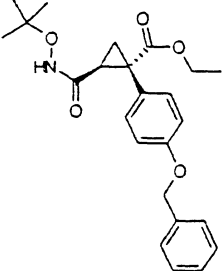
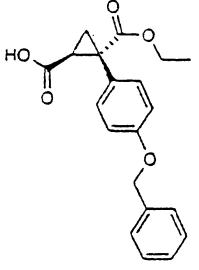
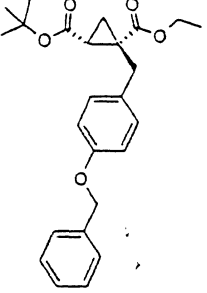
" 表 1 "

結構	Rt (分鐘)	M+1 (實測值)	¹ H NMR	方法
	4.56	342	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.6 -7.4 (m, 5H); 7.3 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 5.2 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.85 (m, 1H).	2
	2.91	266	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.35 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.71 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 1.85 (m, 1H).	2
		307		2A
		392		2AB
	3.46	327	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.6-7.35 (m, 5H); 7.4 (m, 1H); 7.05 (m, 3H); 6.4 (br s, 1H); 5.85 (br s, 1H); 5.2 (m, 2H); 2.6 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.75 (m, 1H).	3
	2.05	251	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.4 (m, 1H); 7.02 (m, 3H); 6.1 (br s, 1H); 5.75 (br s, 1H); 3.9 (s, 3H); 2.6 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.75 (m, 1H).	2ABC; 3
		383		4A'; 2BC; 3AB

(73)

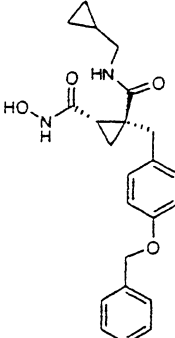
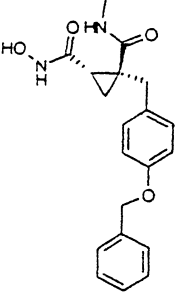
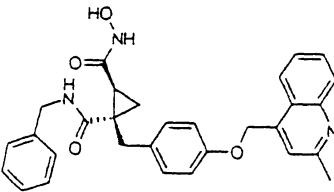
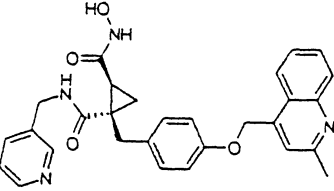
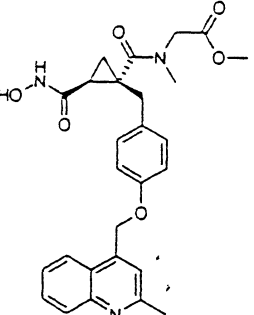
發明說明續頁

" 表 1 "

H		5.56 397	4A'
I		4.31 384	4A'; 3A
J		412 1H NMR (CDCl3): d 7.3-7.5(m, 5H); 7.20 (m, 2H); 6.9 (m, 2H); 5.0 (s, 2H); 4.1(m, 2H); 3.15(m, 0.3H); 2.5 (m, 0.5 H); 2.05 (m, 1H); 1.7-1.9 (m, 1.2 H); 1.3 (br. s, 3 H) 1.2 (m, 3H); 1.1 (br. s, 6 H)	4A'
K		4.66 341	4A'; 2B
L		411	5AB

(74)

" 表 1 "

M		4.26 395	6	.
N		3.86 355	6	●
O		2.45 496	7A; 6	
P		1.95 497	7A; 6	●
Q		3.64 492	7A; 6	.

(75)

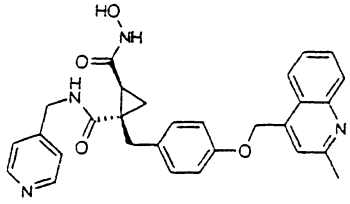
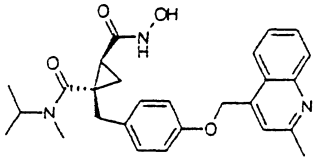
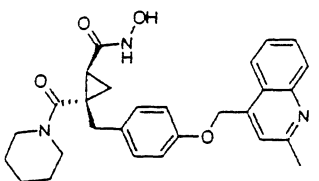
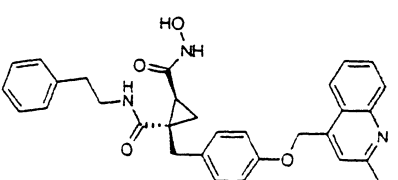
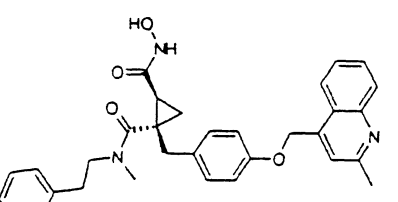
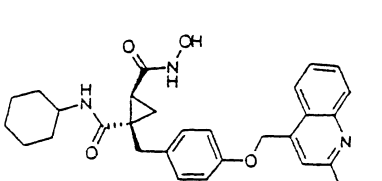
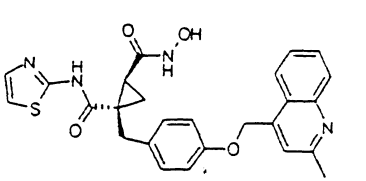
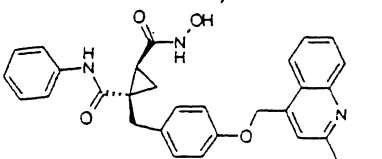
發明說明續頁

"表 1"

R		3.98	520	7A; 6
S		2.25	448	7A; 6
T		3.88	462	7A; 6
U		3.68	448	7A; 6
V		2	420	7A; 6
W		3.84	462	7A; 6
X		2.6	510	7A; 6

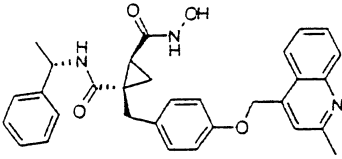
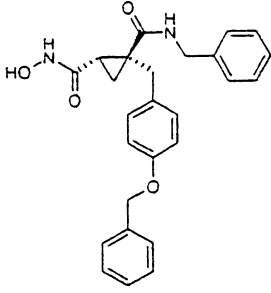
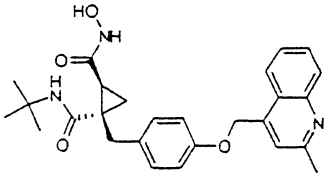
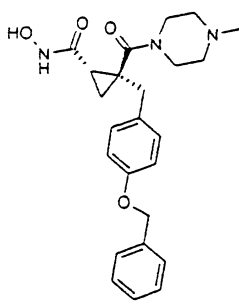
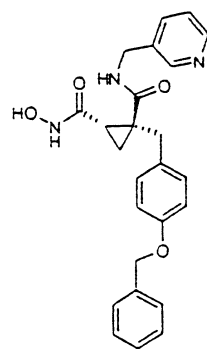
(76)

"表 1"

Y		1.95	497	7A; 6
Z		3.84	462	7A; 6
AA		3.95	474	7A; 6
AB		4.11	510	7A; 6
AC		4.32	524	7A; 6
AD		2.5	488	7A; 6
AE		2.35	489	7A; 6
AF		4.08	482	7A; 6

(77)

" 表 1 "

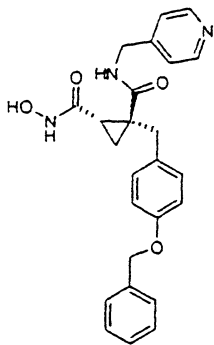
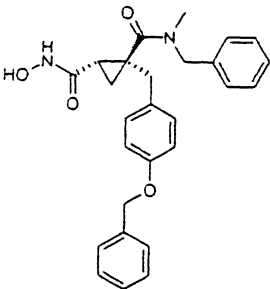
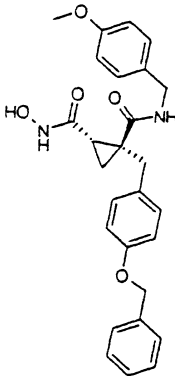
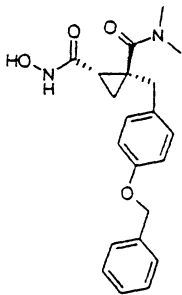
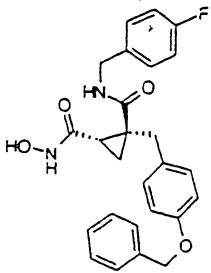
AG		2.55	510	7A; 6
AH		4.41	431	6
AI		3.91	462	7A; 6
AJ		3.66	424	6
AK		3.61	432	6

¹H NMR (CD₃CN/D₂O, 2:1): d 7.29 - 7.44 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 4H), 6.84 6.81 (m, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.12-2.93 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 1H), 1.40 1.38 (m, 1H).

(78)

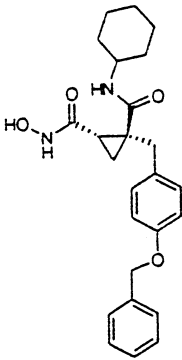
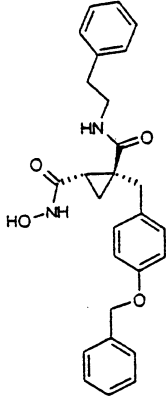
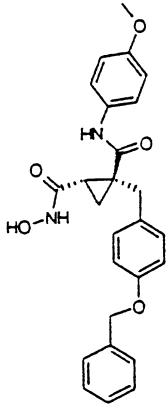
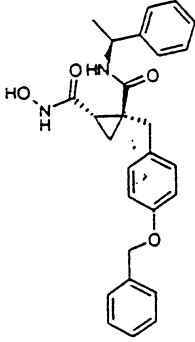
發明說明續頁

" 表 1 "

AL		3.61	432	6
AM		4.61	445	6
AN		4.41	461	6
AO		4.01	369	6
AP		4.46	449	6

(79)

"表 1"

AQ		4.56	423	6
AR		4.56	445	6
AS		4.41	447	6
AT		4.56	445	6

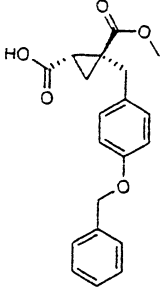
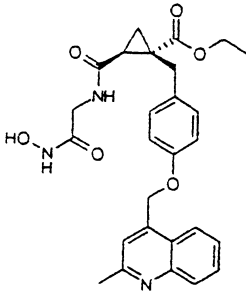
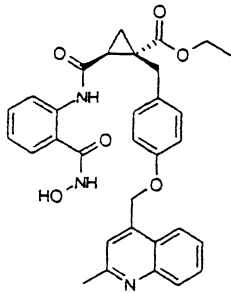
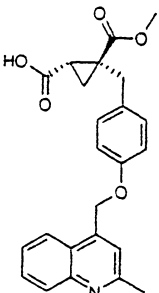
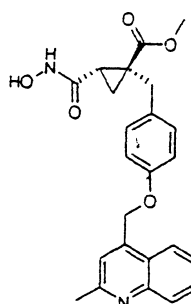
(80)

"表 1"

AU		3.78 518	7A; 6
AV		4.18 568	7A; 6
AW		3.68 460	7A; 6
AX		3.48 446	7A; 6
AY		3.21 489	7A; 6

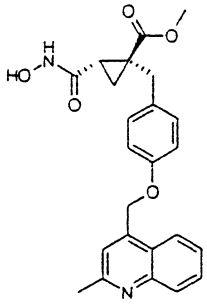
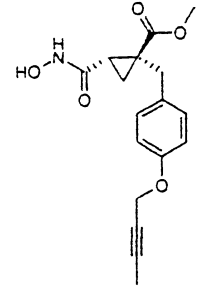
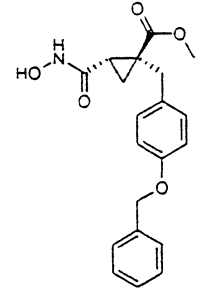
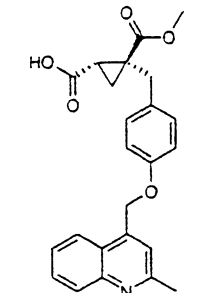
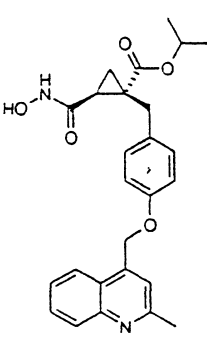
(81)

" 表 1 "

AZ		341	5AB; 2B
BA		492	34
BB		554	34
BC		4.01 406	7AB
BD		3.76 421	7

(82)

"表 1"

BE		3.76	421	7
BF		3.96	318	7
BG		4.71	356	7
BH		3.96	406	7AB
BI		5.05	449	8AB

¹H NMR (CD₃CN): d 7.15 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 3H), 1.52-1.46 (m, 2H).

¹H NMR (CDCl₃): d 7.42 - 7.31 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H)

(83)

" 表 1 "

BJ		2.65	449	8AB
BK		2.8	463	8AB
BL		2.15	434	8AC
BM		3.58	469	10AB; 7C; 8A; 2D
BN		3.36	407	8A; 2D
BO			488	15A; 10BD

¹H NMR (CD₃OD): d 8.42-8.40 (m, 1H), 8.19-8.09 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 5.82 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37-1.34 (m, 1H).

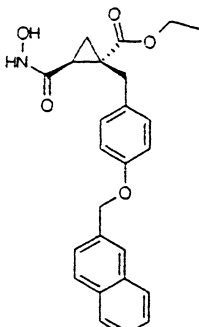
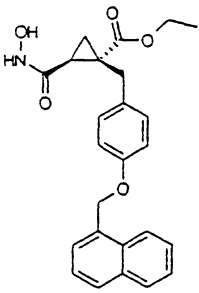
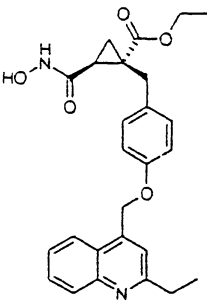
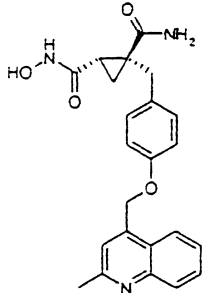
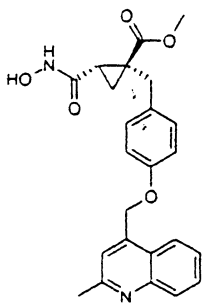
(84)

" 表 1 "

BP		531	15A; 10BD
BQ		551	10ABD 1H NMR (CD3OD): δ 8.02-8.18(m, 5H); 7.72-7.82(m, 2H); 7.42-7.68(m, 4H); 7.04-7.18(m, 2H); 6.96-7.04(m, 2H); 5.59(s, 2H); 3.82-4.02(m, 2H); 3.44-3.70(m, 2H); 2.96-3.20 (m, 4H); 1.82-1.96 (m, 1H); 1.50-1.62(m, 1H); 1.28-1.40(m, 1H).
BR		565	10ABD 1H NMR (CD3OD): δ 8.0-8.18 (m, 5H); 7.72-7.80 (m, 1H); 7.56-7.62 (m, 1H); 7.42-7.56 (m, 3H); 7.14-7.26 (m, 2H); 6.98 - 7.08 (m, 2H); 5.55 (s, 2H); 3.08-3.26 (m, 2H); 2.76 - 2.92 (m, 4H); 2.24-2.42(m, 2H); 2.04-2.16(m, 1H); 1.40-1.56 (m, 2H); 1.16-1.40(m, 3H); 0.76-0.96 (m, 2H).
BS		4.88 497	10ABC 1H NMR (CD3OD): δ 8.54-8.51 (m, 2H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 3H).

(85)

"表 1"

BT		5.22	420	10ABC
BU		5.15	420	10ABC
BV		4.71	449	10ABC
BW		3.11	406	8AC
BX		3.61	421	7

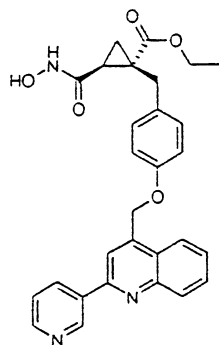
¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.14-8.02 (m, 2H); 7.79-7.74 (m, 1H); 7.62-7.58 (m, 2H); 7.22-7.20 (m, 2H); 7.00-6.98 (m, 2H); 5.57 (s, 2H); 4.08-4.03 (m, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 3H); 2.27-2.24 (m, 1H); 1.55-1.53 (m, 2H); 1.39-1.34 (m, 3H), 1.16 (m, 3H).

¹H NMR (CD₃CN): d 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 2H)

(86)

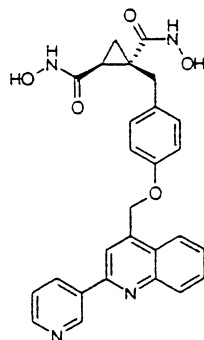
" 表 1 "

BY



¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 9.48 (s, 1H); 9.07 (m, 1H); 8.80 (m, 1H); 8.30 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.70 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.95-3.22 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.51 (m, 2H); 1.12 (m, 3H).

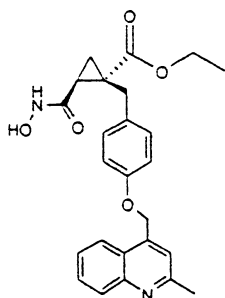
BZ



3.71 485

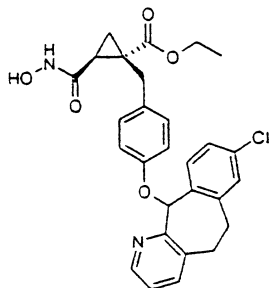
10ABD

CA



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.01 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.943 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.29-3.02 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.10 (m, 3H).

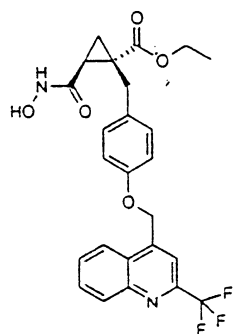
CB



507

15

CC



489

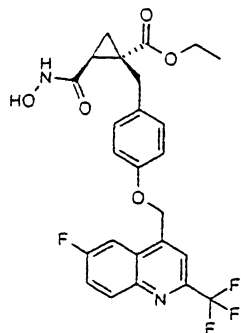
15

(87)

發明說明續頁

"表 1"

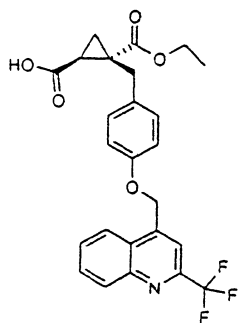
CD



507

15

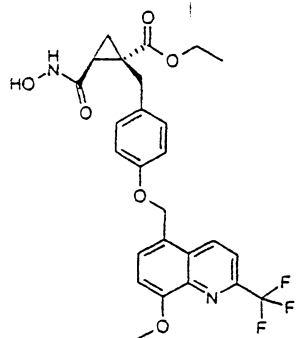
CE



474

15A;
10B

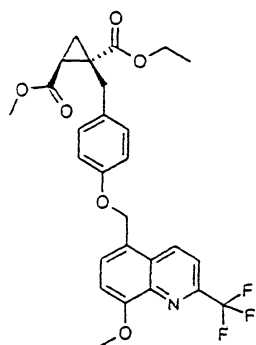
CF



519

15

CG



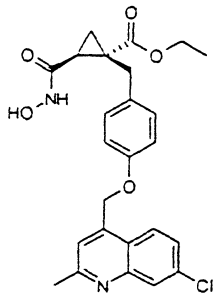
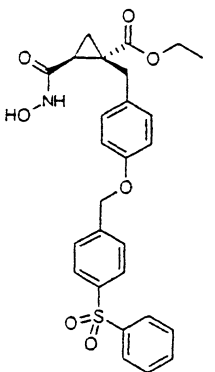
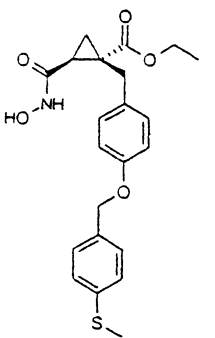
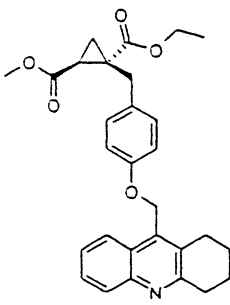
518

15

(88)

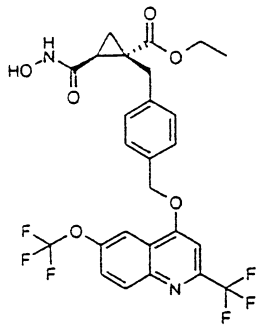
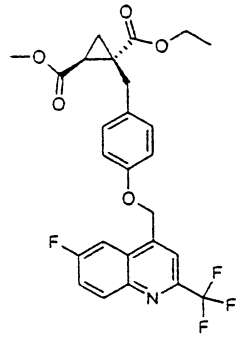
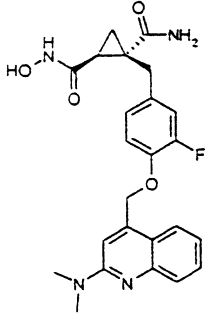
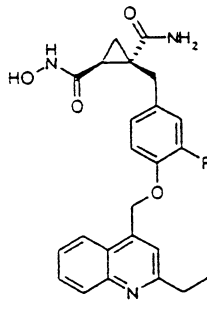
發明說明續頁

"表 1"

CH		469	15	-
CI		510	15	●
CJ		416	15	
CK		474	15	●

(89)

"表 1"

CL		573	15
CM		506	15A
CN		3.71 453	14,31
CO		3.61 438	17

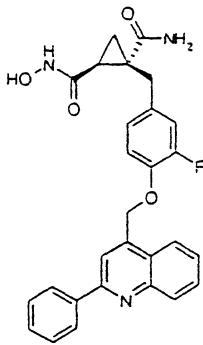
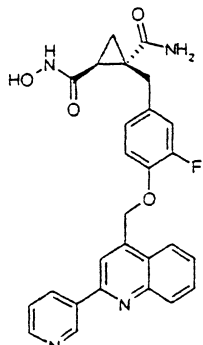
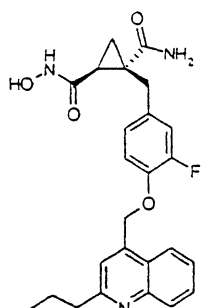
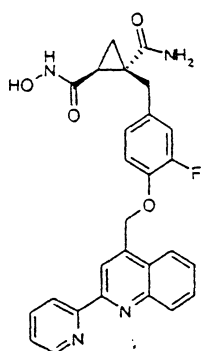
¹HNMR(400 MHz, CD₃OD): d 7.97-7.92 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.21-7.02 (m, 3H), 5.57 (s, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 1H),

¹HNMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.16-8.04 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.18-7.00 (m, 3H), 5.65 (s, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 4H).

(90)

發明說明續頁

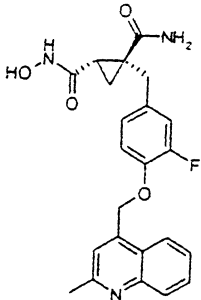
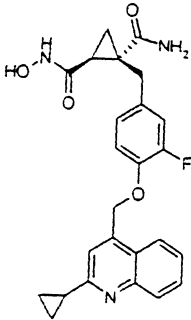
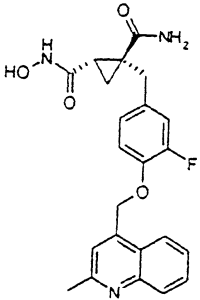
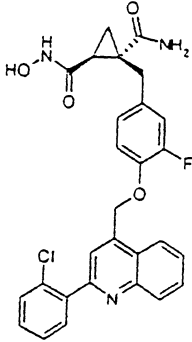
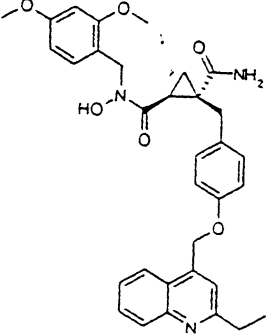
" 表 1 "

CP		4.78	486	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.35 (m, 2H); 8.3 (m, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.85 (m, 1H); 7.65 (m, 3H); 7.25 (m, 1H); 7.0-7.15 (m, 2H); 5.95 (s, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.45 (m, 1H).	17
CQ		3.84	487	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 9.4 (br. s, 1H); 8.7-8.9 (m, 2H); 8.15-8.25(m, 3H); 8.1 (s, 1H); 7.78-7.85(m, 2H); 7.6-7.7(m, 2H); 7.0-7.25(m, 3H); 5.6(s,2H); 3.1-3.25(m, 2H); 2.15(m, 2H); 1.5(m, 1H); 1.45(m, 1H).	17
CR		3.64	452	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.15(m, 1H); 8.05 (m, 1H); 7.75(m, 1H); 7.6(m, 2H); 6.95-7.2(m, 3H); 5.62(s, 2H); 3.1-3.15(m, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.15 (m, 1H); 1.8 (m, 2H); 1.55 (m, 1H); 1.45 (m, 1H); 1.0 (m, 3H).	17
CS			487		17

(91)

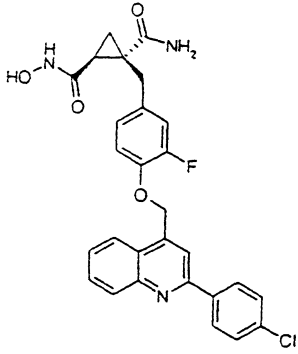
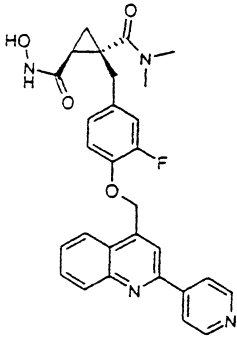
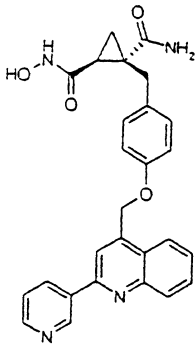
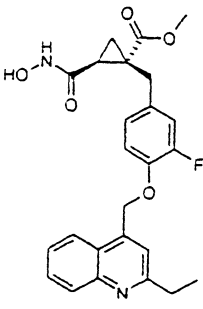
發明說明續頁

" 表 1 "

CT		2.84	424	1H NMR(400 MHz, CD3OD): d 8.41 (m, 1H); 8.1-8.2 (m, 3H); 7.95 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.05-7.15 (m, 2H); 5.95 (s, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 3.02 (s, 3H); 2.18 (m, 1H); 1.55 (m, 1H); 1.45 (m, 1H).	12;10A BD
CU		4.01	450	1H NMR (CD3OD): □ 8.08 (m, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.55 (m, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.0-7.2 (m, 3H); 5.6(s, 2H); 3.1-3.3 (m, 2H); 2.3 (m, 1H); 2.15(m, 1H); 1.55(m, 1H); 1.45(m, 1H); 1.05-1.2 (m, 4H).	17
CV		3.04	424		17
CW		4.48	520		17
CX		4.01	570		17

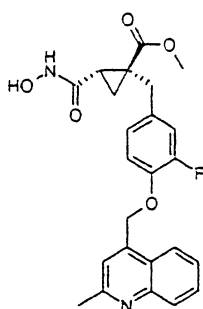
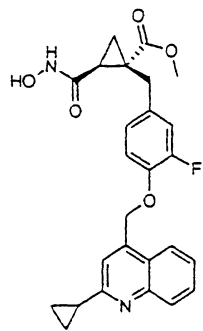
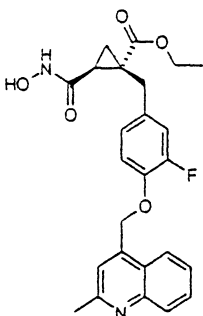
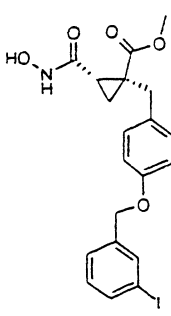
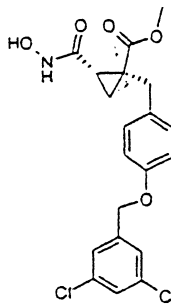
(92)

"表 1"

CY		520 NMR	17
CZ		515	14B; 17
DA		3.28 469	17
DB		4.41 453	18

(93)

"表 1"

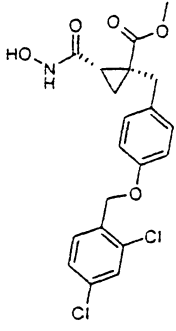
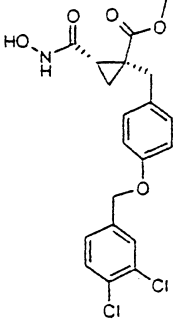
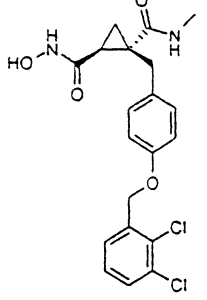
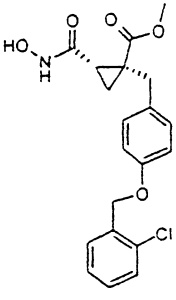
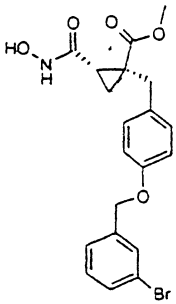
DC		3.59 439	18
DD		3.74 465	18
DE		4.55 453	18
DF		4.81 482	20
DG		4.96 424	20

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.19 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.70 (s, 2H), 4.06 (m, 2H); 3.02-3.21 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)

(94)

發明說明續頁

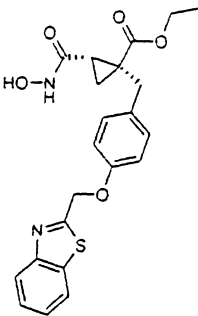
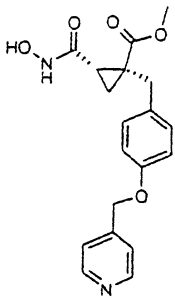
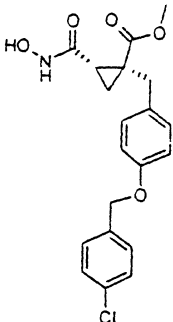
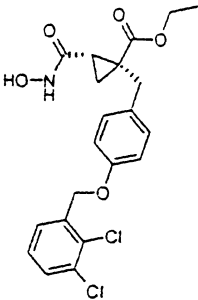
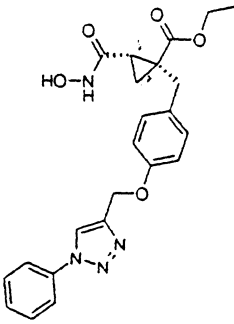
" 表 1 "

DH		4.91	424	20
DI		4.86	424	20
DJ		4.68	423	20AB; 6C
DK		4.61	390	20
DL		4.71	435	20

(95)

發明說明續頁

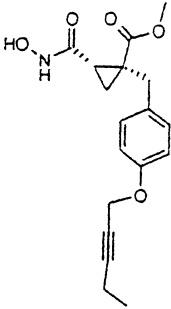
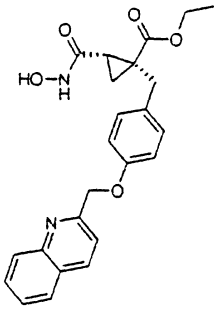
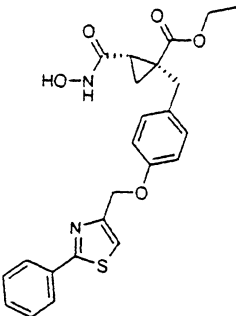
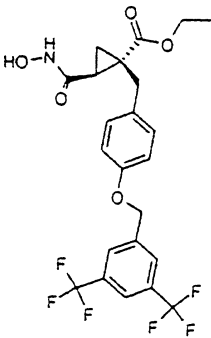
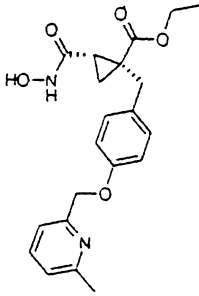
" 表 1 "

DM		4.35 427	20
DN		3.16 357	20
DO		4.26 390 4.66	20
DP		4.91 438	20
DQ		4.08 437	20

(96)

發明說明續頁

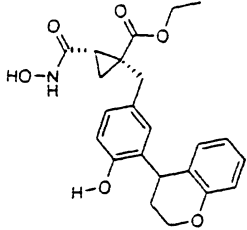
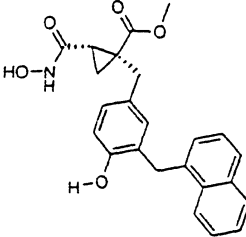
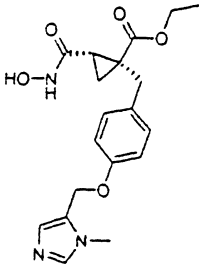
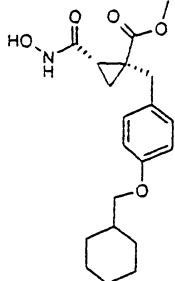
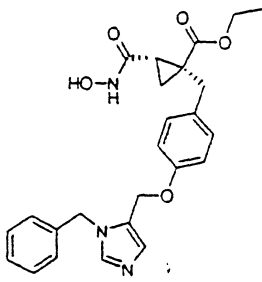
" 表 1 "

DR		4.21	332	20
DS		3.88	421	20
DT		4.58	453	20
DU		5.02	506	20
DV		3.44	385	20

(97)

發明說明續頁

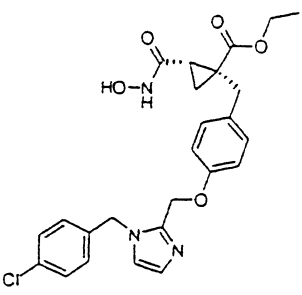
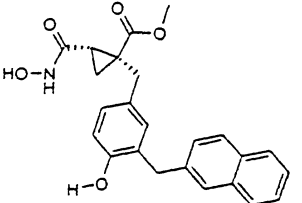
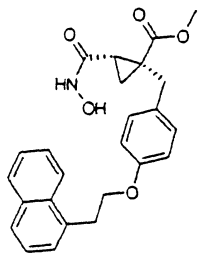
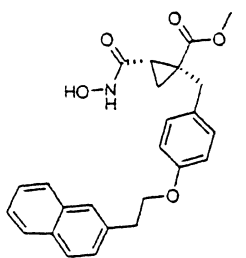
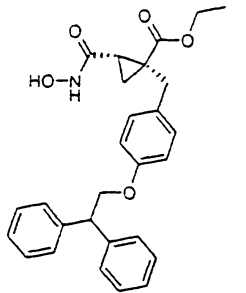
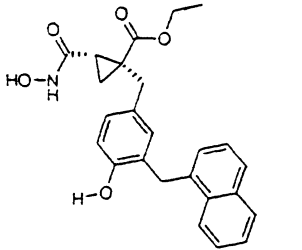
" 表 1 "

DW		4.05	412	20
DX		4.31	406	20
DY		3.21	374	20
DZ		4.91	362	20
EA		3.78	450	20

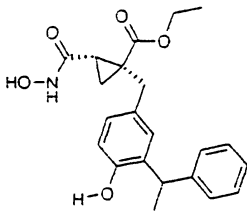
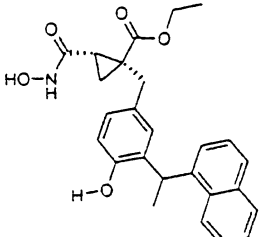
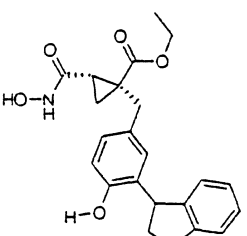
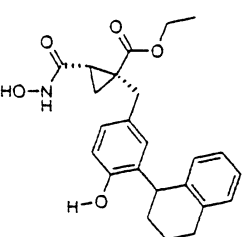
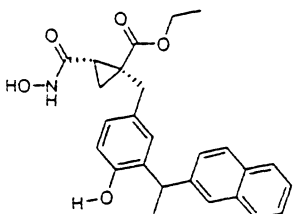
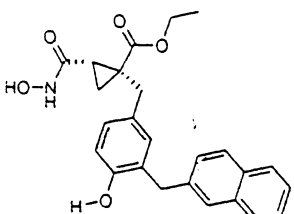
(98)

發明說明續頁

"表 1"

EB		4.11	484	20
EC		4.36	406	20
ED		4.86	420	20
EE		420		20
EF		460		20
EG		420		20

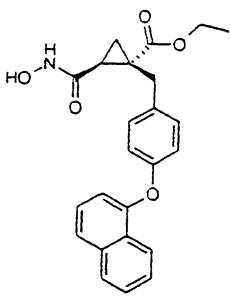
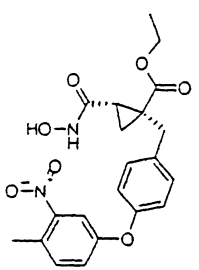
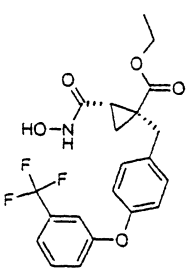
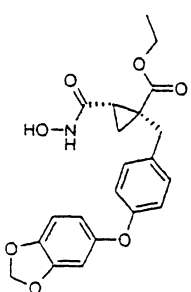
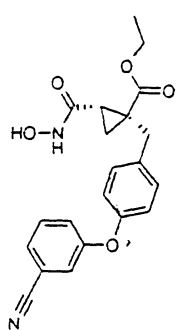
"表 1"

EH		384	20	.
EI		434	20	.
EJ		396	20	●
EK		410	20	.
EL		434	20	●
EM		420	20	.

(100)

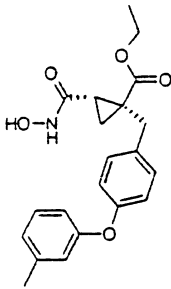
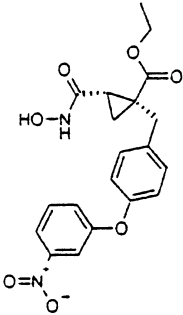
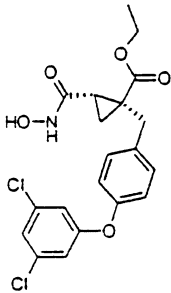
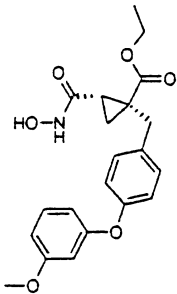
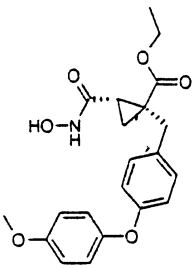
發明說明續頁

"表 1"

EN		5.15	406	21
EO		4.78	415	21
EP		4.91	424	21
EQ		4.55	400	21
ER		4.51	381	21

(101)

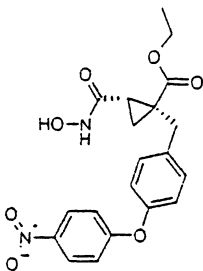
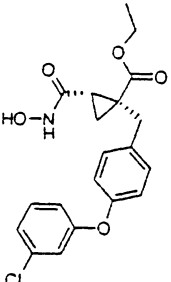
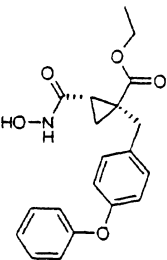
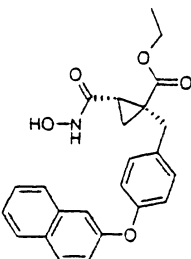
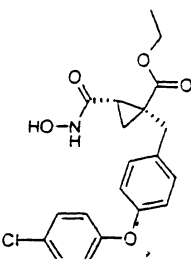
" 表 1 "

ES		4.78	370	21
ET		4.65	401	21
EU		5.18	424	21
EV		4.61	386	21
EW		4.58	386	21

(102)

發明說明續頁

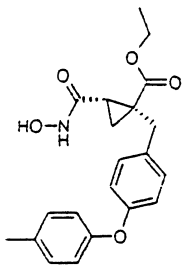
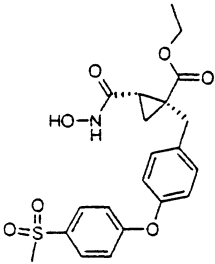
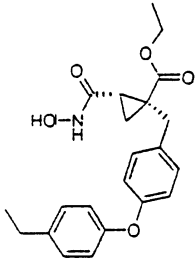
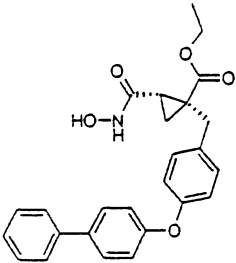
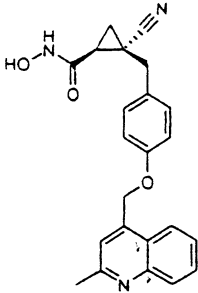
" 表 1 "

EX		4.65	401	21
EY		4.88	390	21
EZ		4.61	356	21
FA		4.95	406	21
FB		4.85	390	21

(103)

發明說明續頁

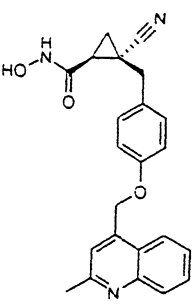
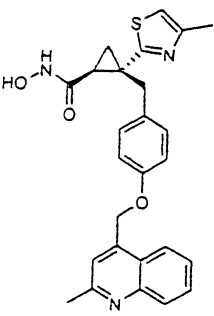
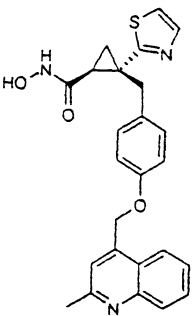
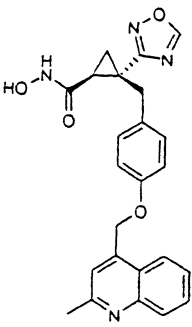
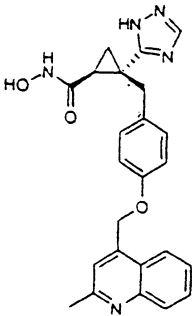
" 表 1 "

FC		4.78	370	21
FD		4.18	434	21
FE		4.98	384	21
FF			432	21
FG		4.28	388	23

(104)

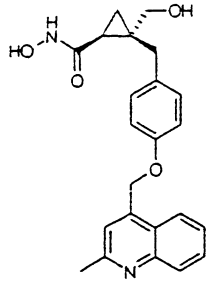
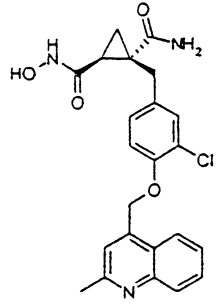
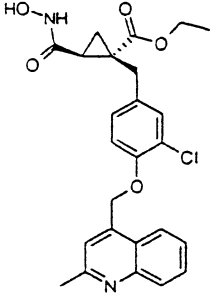
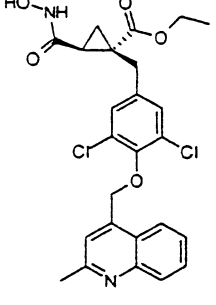
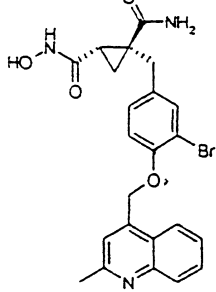
發明說明續頁

" 表 1 "

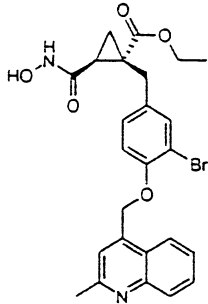
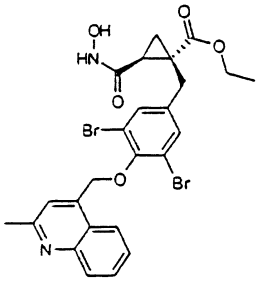
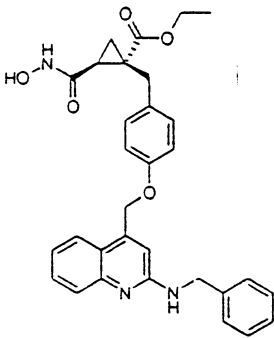
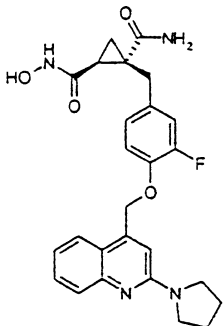
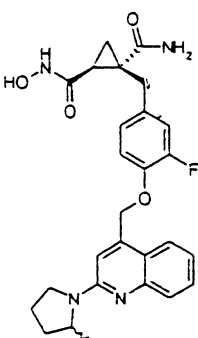
FH		3.38	388	23
FI		3.48	460	24
FJ		3.95	446	24
FK		4.01	431	25
FL		3.78	430	26

(105)

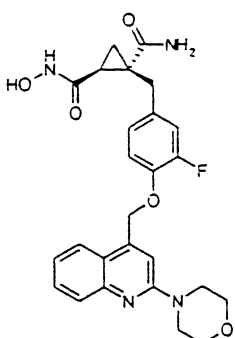
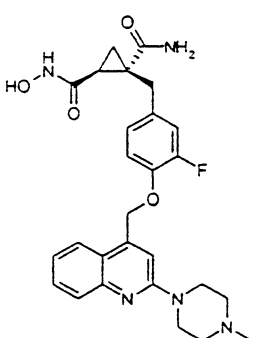
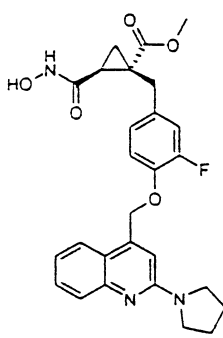
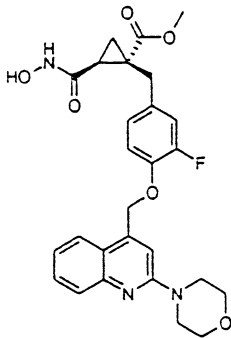
"表 1"

FM		393	27
FN		3.75 440	28A; 9C; 10ABD
FO		4.61 469	28
FP		503	28
FQ		3.78 485	29A; 9C; 10ABD

" 表 1 "

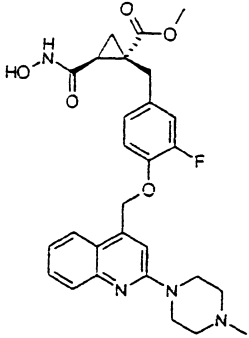
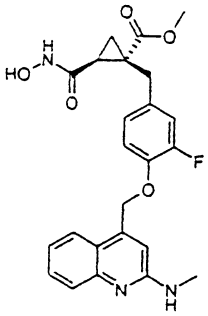
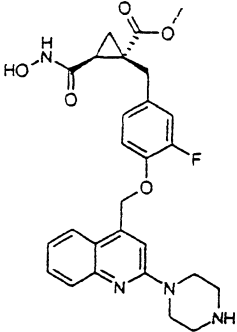
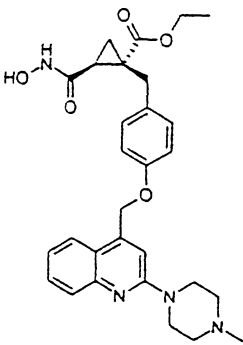
FR		4.28	514	29
FS			593	29
FT		5.18	526	30
FU		4.05	479	14; 31 1HNMR(400 MHz, CD3OD): d 8.05-8.03 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 5.63 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 5H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.45 1.43 (m, 1H).
FV		4.18	493	14; 31 1HNMR(400 MHz, CD3OD): d 8.01-7.99 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.79 7.75 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 5.63 (m, 2H), 4.51-4.46 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 4H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.55 1.53 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.33 1.31 (m, 3H).

"表 1"

FW		3.64	495	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.16-6.99 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 1H).	14; 31
FX		3.31	508	¹ H NMR (CD ₃ OD): δ 8.08-8.06 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.28-4.14 (m, 4H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H).	14; 31
FY		4.45	494		31
FZ		4.48	510		31

(108)

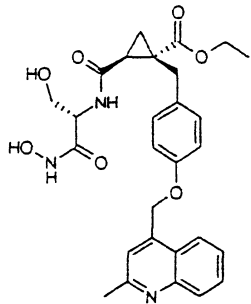
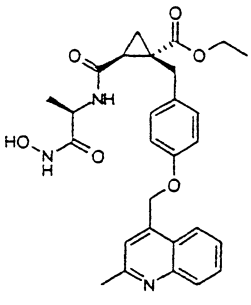
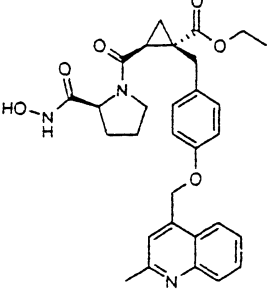
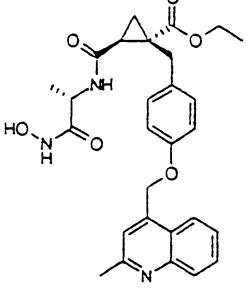
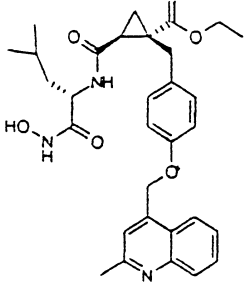
" 表 1 "

GA		3.78	523	31	
GB		4.01	454	31	
GC		3.58	509	31	
GD		4.05	519	30	

(109)

發明說明續頁

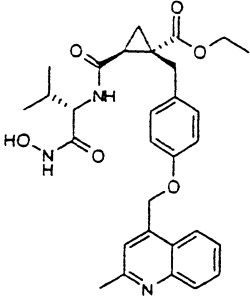
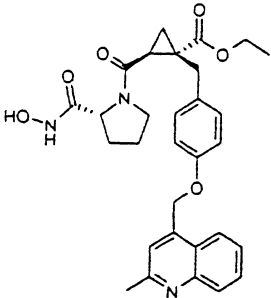
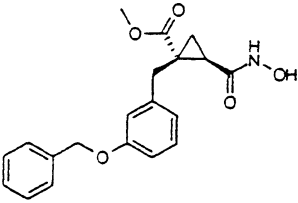
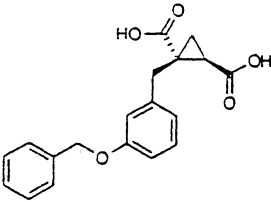
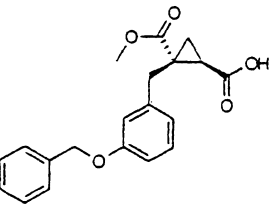
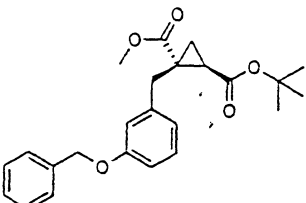
"表 1"

GE		522	34
GF		506	34
GG		532	34
GH		506	34
GI		548	34

(110)

發明說明續頁

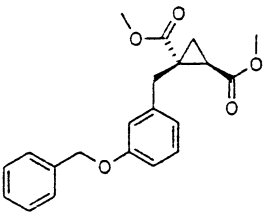
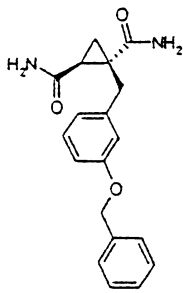
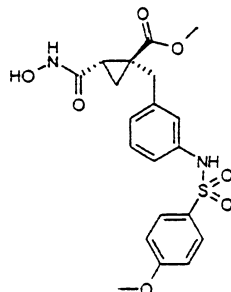
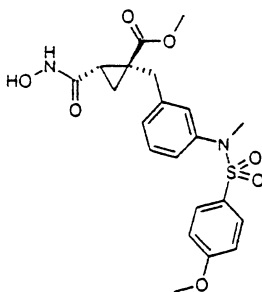
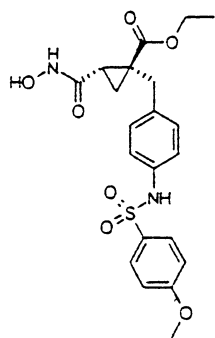
"表 1"

GJ		534	34
GK		532	34
GL		4.76 356	1H NMR (CD ₃ CN): d 7.6 - 7.4 (m, 5H); 7.3 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 5.2 (s, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.3 - 3.1 (m, 2H); 2.4 (m, 1H); 1.65 - 1.55 (m, 2H). 35
GM		327	35A; 3A; 2B
GN		341	35A; 2B
GO		6.06 397	35A

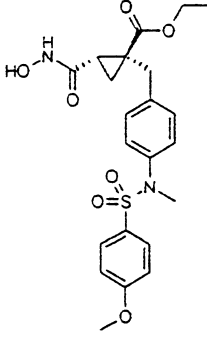
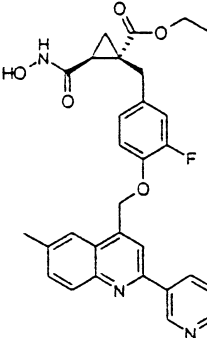
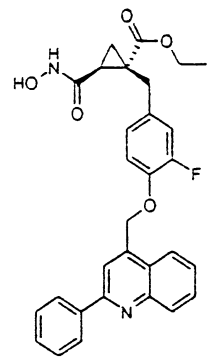
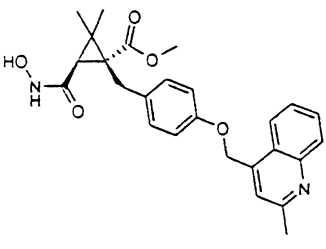
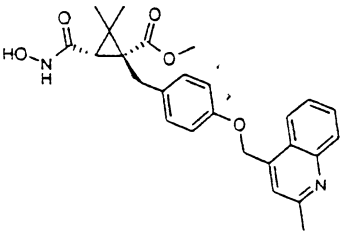
(111)

發明說明續頁

" 表 1 "

GP		355	35A; 3A; 2B; 9C
GQ		3.91 325	35A; 3A; 2B;8C
GR		3.86 435	1H NMR (CDCl3): d 7.67 (m, 2H), 7.09-6.97 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.55-1.52 (m, 1H) 36ABC E
GS		4.11 449	1H NMR (CDCl3): d 7.50 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 6.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.01-2.97 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 1H). 36ABC DF
GT		4.06 449	1H NMR (CD3OD): d 7.65-7.63 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 4H), 4.00 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.06 (m, 3H) 37A

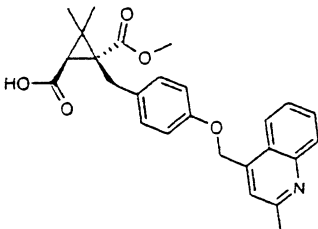
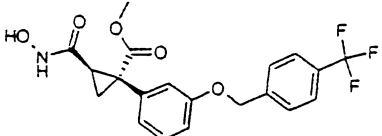
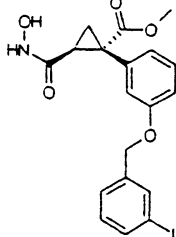
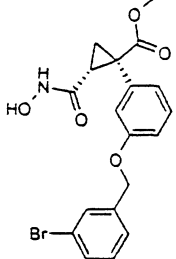
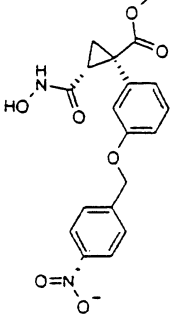
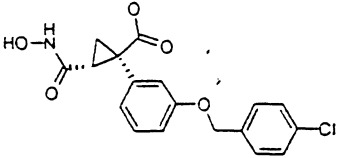
"表 1"

GU		4.36	463	¹ H NMR (CD ₃ OD): d 7.45-7.42 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.02-6.96 (m, 4H), 4.06 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.23-3.09 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)	37B
GV		4.71	530		38
G W		4.41	515		38
GX		449		¹ H NMR(300MHz,DMSO), d 10.74(s,1H),8.79(s,1H),8.07(m,1H),7.95(m,1H),7.74-7.59(m,1H),7.58-7.53(m,1H),7.51(s,1H),7.05(m,2H),6.96(m,2H),5.53(s,2H),3.63(m,1H),3.46(s,3H),3.05(m,1H),2.63(s,3H),1.97(s,1H),1.34(s,3H),1.03(s,3H)	39
GY		449		¹ H NMR(300MHz,DMSO), d 10.42 (s,1H), 8.71 (s,1H), 8.08 (m,1H), 7.95 (m,1), 7.75-7.68 (m,1H), 7.58-7.48 (m,2H), 7.10 (m,2H), 7.02 (m,2H), 5.55 (s,2H), 3.39 (s,3H), 3.21 (m,1H), 2.77 (m,1H), 2.64 (s,3H), 1.43 (s,1H), 1.32 (s,3H), 1.25(s,3)	39

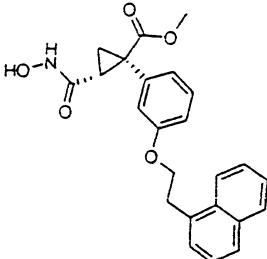
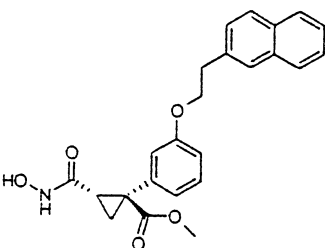
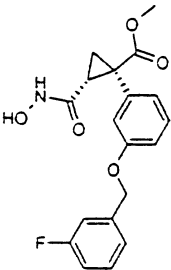
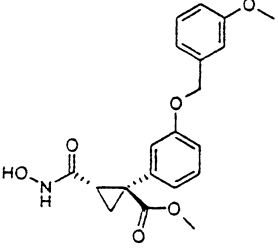
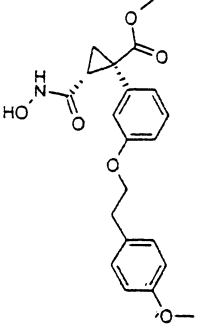
(113)

發明說明續頁

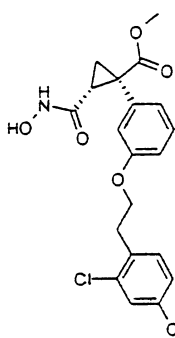
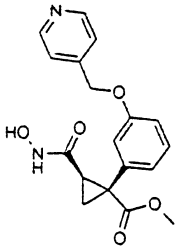
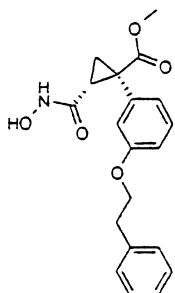
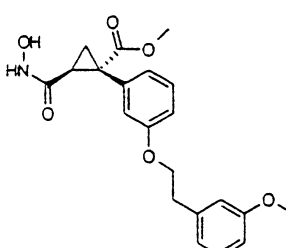
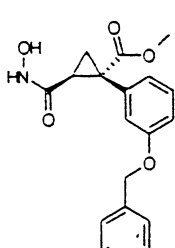
" 表 1 "

GZ		434	39A; 10B
HA		4.56 410	1; 2B; 20
HB		4.41 468	1; 2B; 20
HC		4.46 421	1; 2B; 20
HD		4.21 387	1; 2B; 20
HE		4.01 4.21 376 4.41	1; 2B; 20

" 表 1 "

HF		4.66	406	1; 2B; 20
HG		4.66	406	1; 2B; 20
HH		4.21	360	1; 2B; 20
HI		4.16	372	1; 2B; 20
HJ		4.31	386	1; 2B; 20

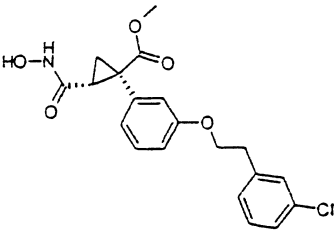
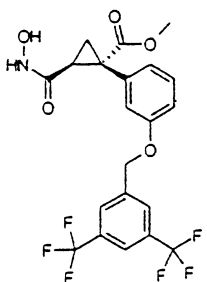
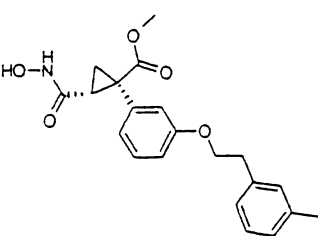
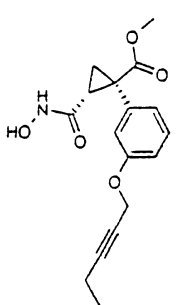
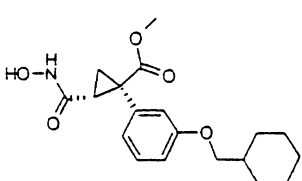
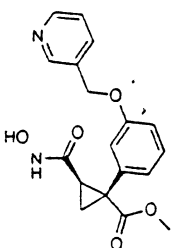
" 表 1 "

HK		4.81	424		1; 2B; 20
HL		2.75 2.96	343		1; 2B; 20
HM		4.31	356		1; 2B; 20
HN		4.31	386		1; 2B; 20
HO		4.06	342	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.65-7.4 (m, 5H); 7.35 (m, 1H); 7.0 (m, 3H); 5.19 (m, 2H); 3.7 (s, 3H); 2.4 (m, 1H); 2.05 (m,); 1.85(m, 1H)	1; 2B; 20

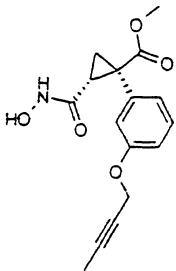
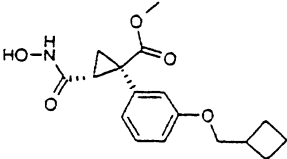
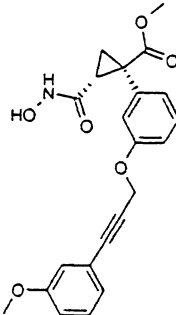
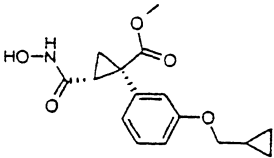
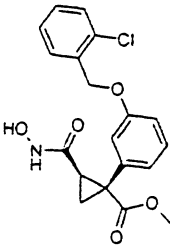
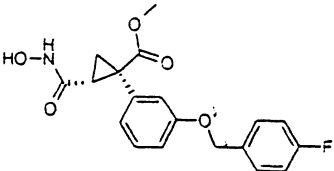
(116)

發明說明續頁

" 表 1 "

HP		4.56 390	1; 2B; 20
HQ		4.86 478	1; 2B; 20
HR		3.91 370	1; 2B; 20
HS		3.96 318	1; 2B; 20
HT		4.61 348	1; 2B; 20
HU		2.91 343	1; 2B; 20

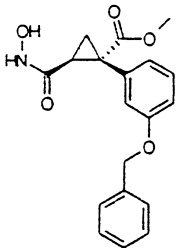
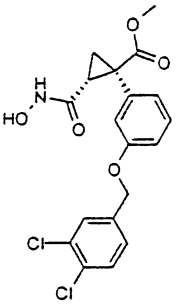
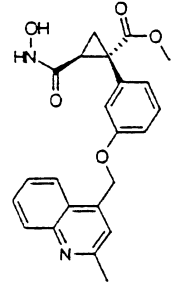
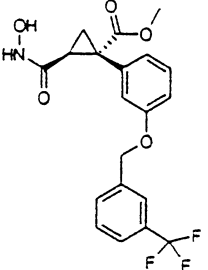
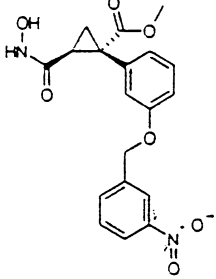
"表 1"

HV		3.76	304	1; 2B; 20
HW		4.11	320	1; 2B; 20
HX		4.31	396	1; 2B; 20
HY		3.76	306	1; 2B; 20
HZ		4.36	376	1; 2B; 20
IA		3.76 4.01	360	1; 2B; 20

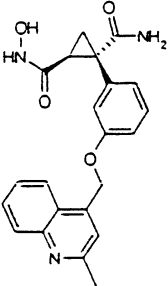
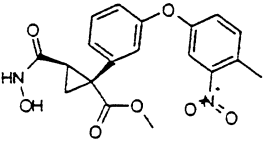
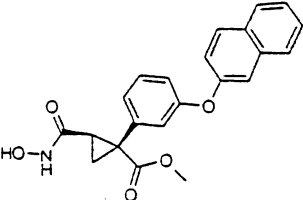
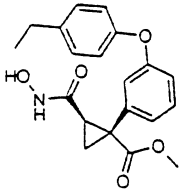
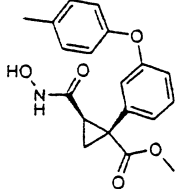
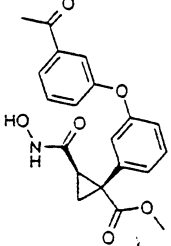
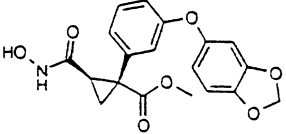
(118)

發明說明續頁

" 表 1 "

IB		4.11 342	1; 2B; 20
IC		4.66 410	1; 2B; 20
ID		3.31 407	1; 2B; 20 1H NMR (CD3CN): d 8.45 (d, 1H); 8.25-8.05 (m, 3H); 7.95 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.05-6.95 (m, 3H); 5.85 (m, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.0 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.8 (m, 1H).
IE		4.51 410	1; 2B; 20
IF		4.16 387	1; 2B; 20

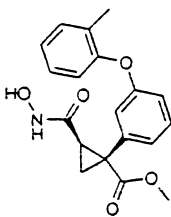
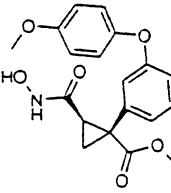
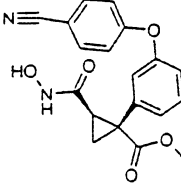
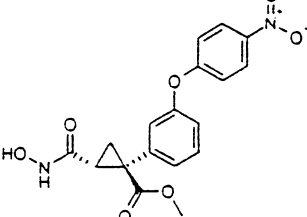
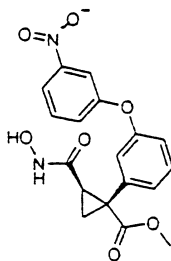
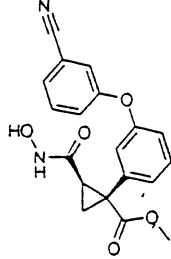
"表 1"

IG		2.86	392	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 8.45 (m, 1H); 8.25-8.05 (m, 3H); 7.95 (m, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.05-6.95 (m, 3H); 5.85 (m, 2H); 3.0 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.8 (m, 1H).	1; 2B; 20
IH		4.18	387		1; 2B; 20AB; 21
II		4.35	378		1; 2B; 20AB; 21
IJ		4.31	356		1; 2B; 20AB; 21
IK		4.11	342		1; 2B; 20AB; 21
IL		3.78	370		1; 2B; 20AB; 21
IM			372		1; 2B; 20AB; 21

(120)

發明說明續頁

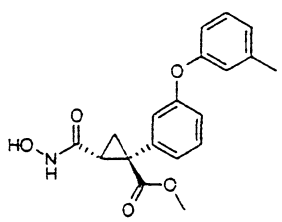
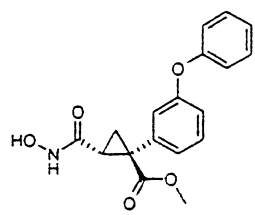
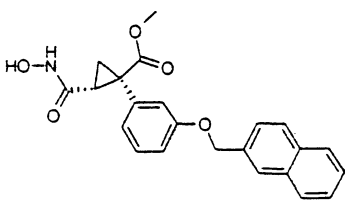
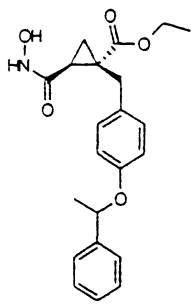
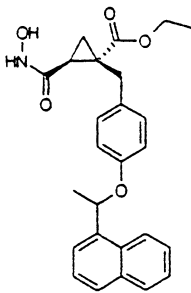
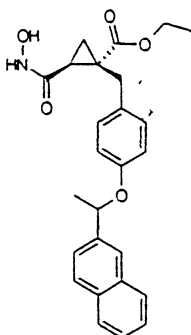
" 表 1 "

IN		4.11	342	1; 2B; 20AB; 21
IO		3.88	358	1; 2B; 20AB; 21
IP		3.81	353	1; 2B; 20AB; 21
IQ		3.98	373	1; 2B; 20AB; 21
IR		4.01	373	1; 2B; 20AB; 21
IS		3.84	353	1; 2B; 20AB; 21

(121)

發明說明續頁

" 表 1 "

IT		4.31 342	1; 2B; 20AB; 21
IU		3.91 328	1; 2B; 20AB; 21
IV		4.11, 4.36 392	1; 2B; 20AB; 21
IW		4.95 384	10ABC
IX		434	10ABC
IY		434	10ABC

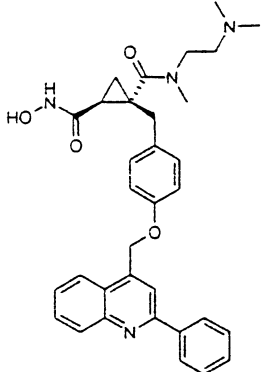
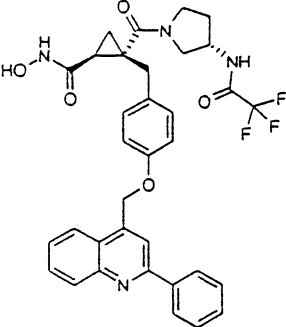
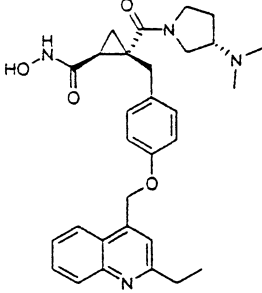
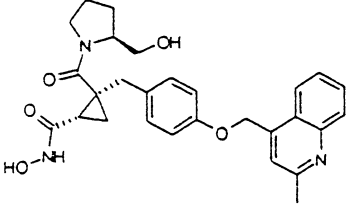
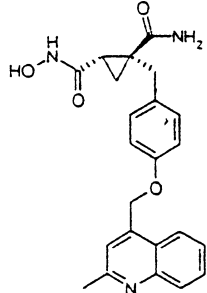
"表 1"

IZ		3.91	552	1H NMR(400 MHz, CD3OD): d 8.42-8.32 (m, 3H), 8.12-8.06 (m, 3H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.09-7.07 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.77	10ABD 1
JA		4.21	565	1H NMR(400 MHz, CD3OD): d 8.35-8.28 (m, 3H), 8.13-8.11 (m, 2H), 8.04-7.98 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.80-3.43 (m, 5H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 6H), 2.36	10ABD 2
JB		4.21	565		10ABD
JC		3.64	490	1HNMR(400 MHz, CD3OD): d 8.46-8.44 (m, 1H), 8.24-8.14 (m, 3H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.65-3.36 (m, 4H), 3.33-3.27 (m,), 3.15-2.99 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 5H).	10ABD

(123)

發明說明續頁

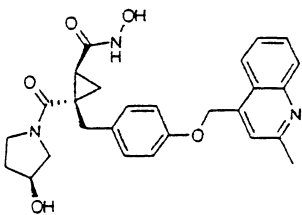
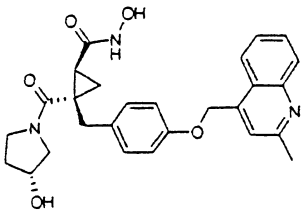
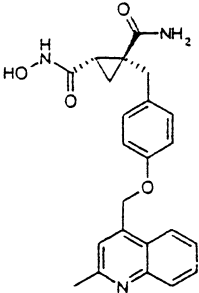
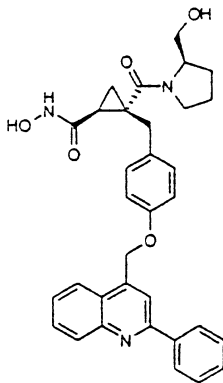
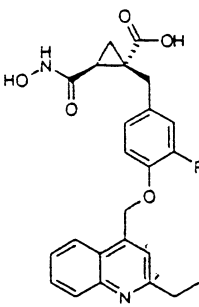
" 表 1 "

JD		3.61	553	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): d 8.41-8.33 (m, 3H), 8.12-8.10 (m, 3H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 7H), 2.92-2.78 (m, 6H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H).	10ABD
JE		3.94	633		10ABD
JF		3.81	517		10ABD
JG		3.48	490		10ABD
JH		3.11	406	¹ H NMR (CD ₃ OD): d 8.44 (m, 1H); 8.16 (m, 3H); 7.97 (m, 1H); 7.27 (m, 2H); 7.09 (m, 2H); 5.85 (s, 2H); 3.20 (m, 2H); 3.01 (s, 3H); 2.17-2.13 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.48-1.45 (m, 1H)	10ABD

(124)

發明說明續頁

" 表 1 "

Jl		3.21	476	10ABD
JJ		3.21	476	10ABD
JK		3.11	406	10ABD
JL		4.01	552	10ABD
JM		3.91	439	12; 10AB; 2C; 3A;3C

(125)

發明說明續頁

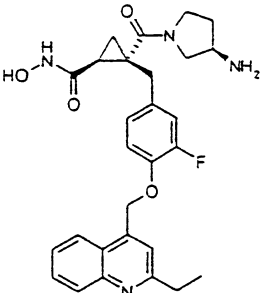
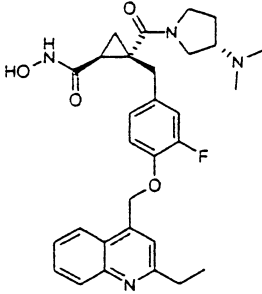
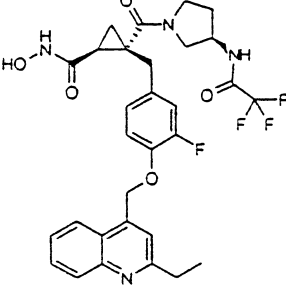
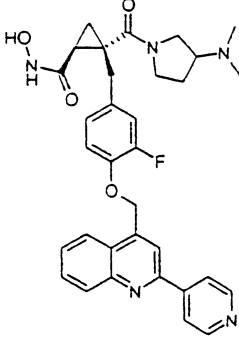
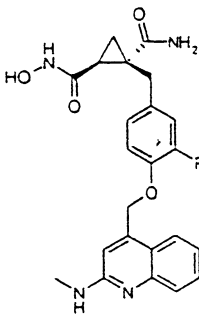
" 表 1 "

JN		4.98	514	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): d 8.4 (d, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.35 (m, 1H); 8.1 (m, 2H); 8.05 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 7.7 (m, 2H); 7.22 (m, 1H); 6.9-7.0 (m, 2H); 5.9(s, 2H); 3.1 (br, 2H); 3.0 (br, 3H); 2.8 (br, 3H); 2.9 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.39 (m, 1H).	12; 10ABD
JO		4.55	452		12; 10ABD
JP		3.18	452		12; 10ABD
JQ		4.05	501		12; 10ABD
JR		3.68	508	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): d 8.44-8.42 (m, 1H), 8.24-8.14 (m, 3H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.43-4.37 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.33-3.27 (m,), 3.16-3.03 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.54-1.46 (m, 6H).	12; 10ABD

(126)

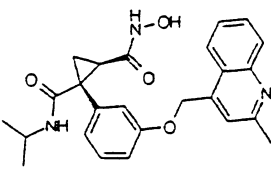
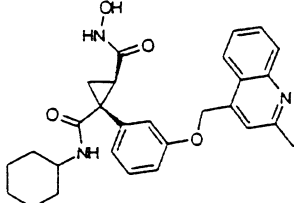
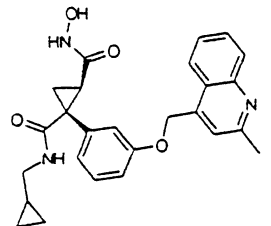
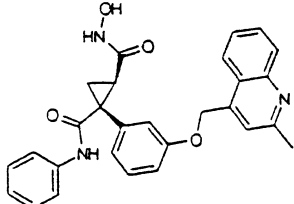
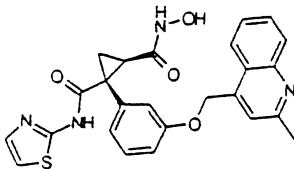
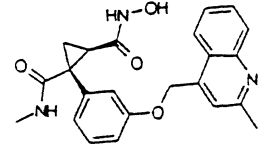
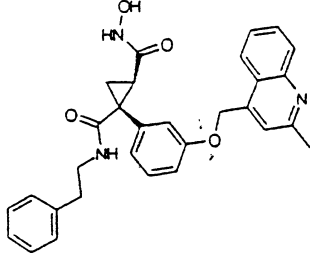
發明說明續頁

" 表 1 "

JS		3.48	507	12; 10ABD
JT		3.61	535	12; 10ABD
JU		3.61	603	12; 10ABD
JV		584		12; 10ABD
JW		3.58	439	¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.99-7.97 (m, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.27-3.13 (m, 5H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.45-1.43 (m, 1H).

(127)

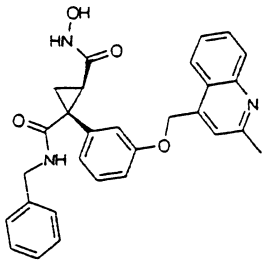
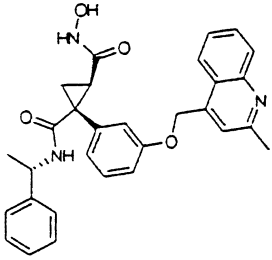
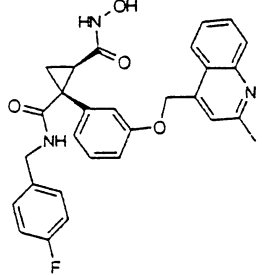
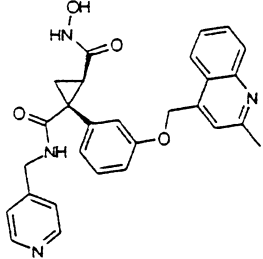
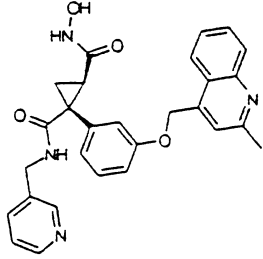
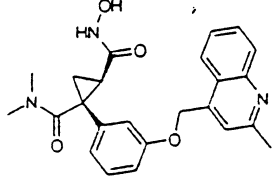
" 表 1 "

JX		2.25	434	2AB; 6
JY		2.6	474	2AB; 6
JZ		2.3	446	2AB; 6
KA		2.5	468	2AB; 6
KB		2.3	475	2AB; 6
KC		1.95	406	2AB; 6
KD		2.55	496	2AB; 6

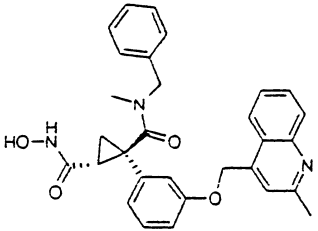
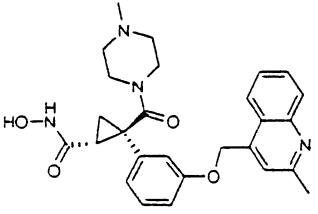
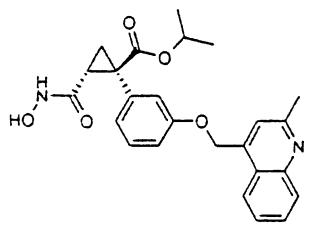
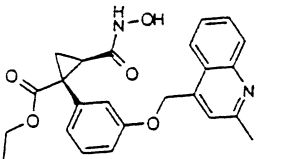
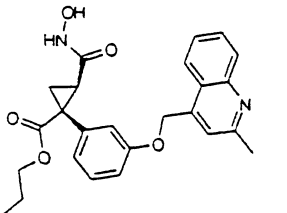
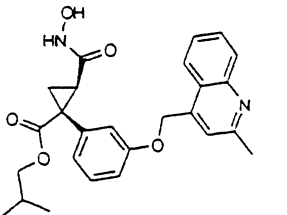
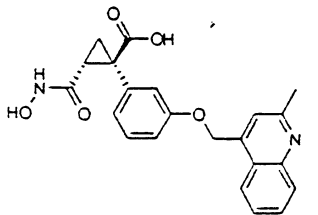
(128)

發明說明續頁

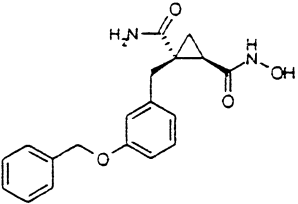
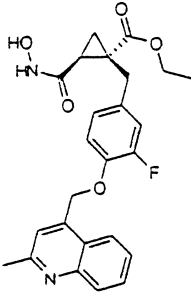
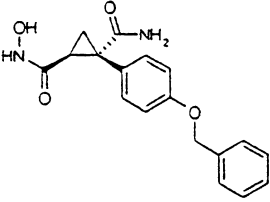
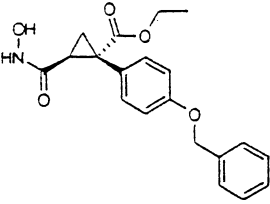
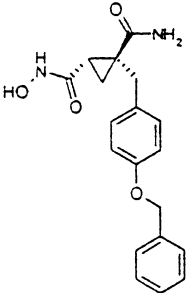
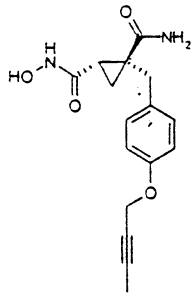
" 表 1 "

KE		2.45	482	2AB; 6
KF		2.6	496	2AB; 6
KG		2.5	500	2AB; 6
KH		1.85	483	2AB; 6
KI		1.85	483	2AB; 6
KJ		2.15	420	2AB; 6

"表 1"

KK		2.6	496	2AB; 6
KL		1.8	475	2AB; 6
KM		4.01	435	1;7AB C; 8AB
KN		2.4	421	1;7AB C; 8AB
KO		2.55	435	1;7AB C; 8AB
KP		2.7	449	1;7AB C; 8AB
KQ		3.06	393	1;7AB C; 8A

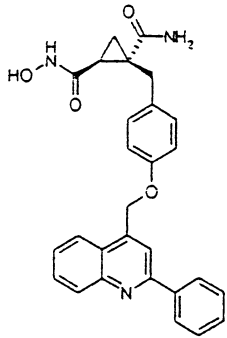
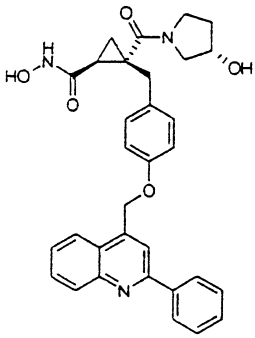
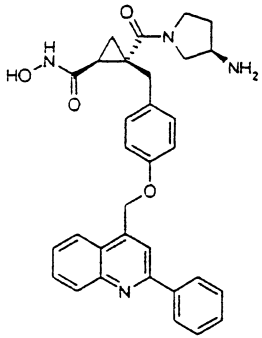
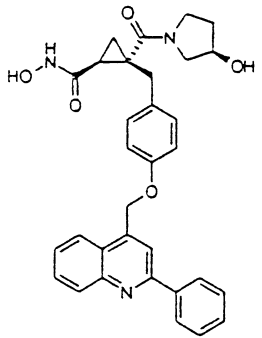
"表 1"

KR		4.16	341	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.65-7.4 (m, 5H); 7.35 (m, 1H); 6.95 (m, 3H); 6.15 (br s, 1H); 5.95 (br s, 1H); 5.2 (s, 2H); 3.4-3.4 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 1.6 (m, 1H); 1.47 (m, 1H).	35A;7 ABC;8 AC
KS		3.91	453	¹ H NMR (CD ₃ OD): d 8.19 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H); 7.70 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.06 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.70 (s, 2H), 4.06 (m, 2H); (s, 3H), 3.02-3.21 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.14 (m, 3H)	38
KT		3.51	327	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.65-7.45 (m, 5H); 7.4 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 6.0 (br s, 1H); 5.65 (br s, 1H); 2.6 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.7 (m, 1H)	4A; 2ABC; 3
KU		4.26	356	¹ H NMR (CD ₃ CN): d 7.62-7.4 (m, 5H); 7.3 (m, 2H); 7.0 (m, 2H); 5.2 (s, 2H); 4.2 (m, 2H); 2.6 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.85 (m, 1H), 1.25 (m, 3H).	4
KV		4.06	341	¹ H NMR (CD ₃ CN:D ₂ O (1:1)): d 7.40-7.29 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.38-1.35 (m, 1H)	7ABC; 8AC
KW		3.21	303	¹ H NMR (CD ₃ OD): d 7.18 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.47-1.44 (m, 1H)	7ABC; 8AC

(131)

發明說明續頁

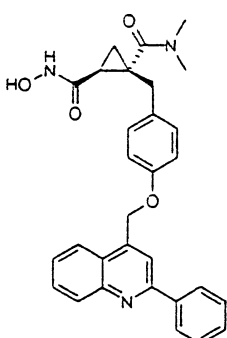
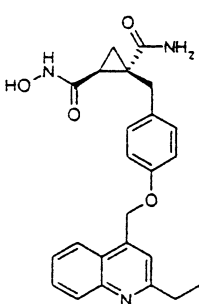
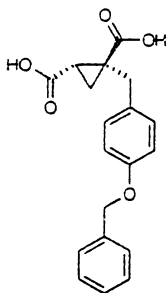
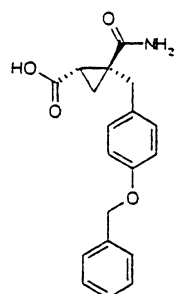
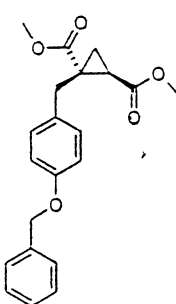
" 表 1 "

KX		4.65	468	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.43-8.33 (m, 3H), 8.12-8.09 (m, 3H), 7.94 7.90 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 3H), 7.28 7.26 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 5.85(s, 2H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.47 1.44 (m, 1H)	7ABC; 8AC
KY		3.85	538	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.40-8.30 (m, 3H), 8.12-8.04 (m, 3H), 7.90 7.87 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 3H), 7.18 7.06 (m, 4H), 5.84 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.63-3.37 (m, 3H), 3.22-2.96 (m, 3H), 1.90-1.66 (m, 3H), 1.54 1.51 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H).	9;10A BD
KZ		3.78	537	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.46-8.49 (m, 3H), 8.18-8.09 (m, 3H), 8.00 7.96 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.17 7.09 (m, 4H), 5.87 (s, 2H), 3.85-3.39 (m, 5H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.54 1.35 (m, 2H).	9;10A BD
LA		3.81	538	¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): d 8.39-8.29 (m, 3H), 8.12-8.03 (m, 3H), 7.90 7.84 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 3H), 7.17 7.06 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 3H), 3.26-3.08 (m, 3H), 2.01-1.63 (m, 3H), 1.55 1.45 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H).	9;10A BD

(132)

發明說明續頁

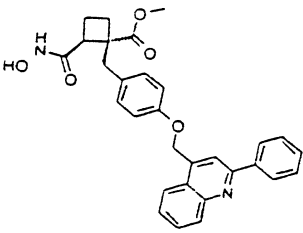
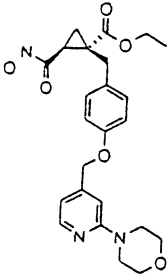
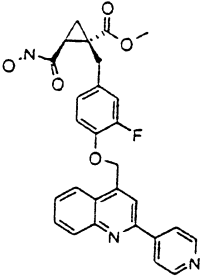
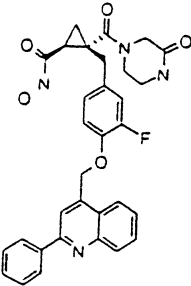
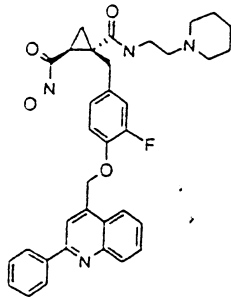
" 表 1 "

LB		4.91	496	¹ H NMR(400 MHz, CD ₃ OD): d 8.46-8.35 (m, 3H), 8.16-8.10 (m, 3H) 7.97-7.94 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 3H), 7.14 7.08 (m, 4H), 5.89 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.36 1.33 (m, 1H)	9;10A BD
LC		3.84	420		9;10A BD
LD		4.66	327		6A; 8A
LE			326		5AB; 8A;3B; 2B
LF		4.76	355		6A; 9C

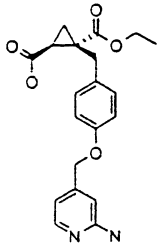
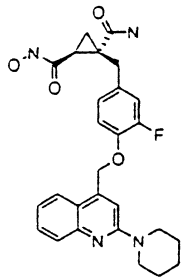
(133)

發明說明續頁

"表 1"

LG		497	43
LH		456	15
LI		502	30B
LJ		569	12ABC ,13,33, 3
LK		597	12ABC ,13,33, ; 3

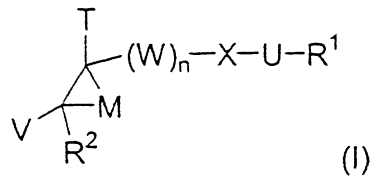
"表 1"

LL		371	15
LM		493	14,.31

熟知本技藝者須了解在不遠離本發明較廣理論下可對上述具體例作各種改變。因此需了解本發明不限於所揭示之特定具體例，而欲包含在申請專利範圍所述之本發明精神及範圍內之改質。

肆、中文發明摘要

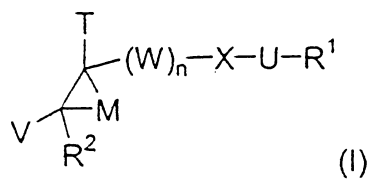
本發明係關一種式(I)之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其異構物，其可用以治療受 MMPs、TNF- α 或其組合所調節之疾病或病況。

伍、英文發明摘要

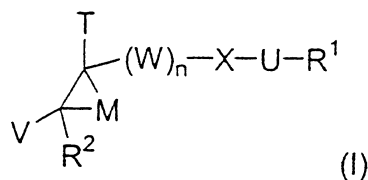
This invention relates to compounds of the Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or isomer thereof, which can be useful for the treatment of diseases or conditions mediated by MMPs, TNF- α or combinations thereof.

拾、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其異構物，其中：

M 為 $-(\text{C}(\text{R}^{30})(\text{R}^{40}))_m-$ ，其中 m 為 1 至 6；

T 係選自由 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{25}\text{OR}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)(=\text{N}(\text{OR}^3))$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-AA-NR}^{24}\text{R}^{25}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{-AA-NR}^{25}\text{OR}^3$ 所成之組群，

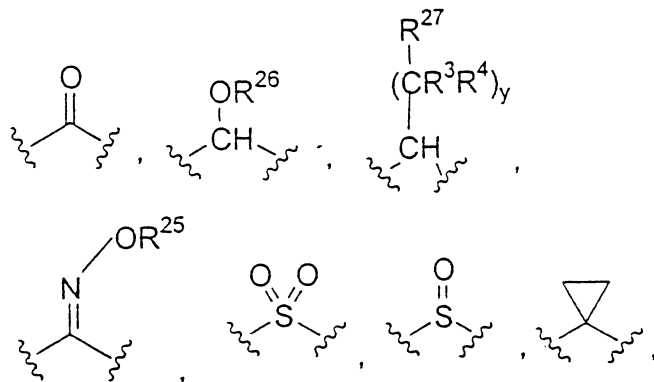
其中 T 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

V 係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_{n1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-(\text{CR}^{23}\text{R}^{24})_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NR}^{25}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{24}\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$

、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{NR}^{25}\text{OR}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{24})(\text{OR}^{24})$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)(=\text{N}(\text{OR}^3))$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{AA}-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 及 $-\text{C}(\text{O})-\text{AA}-\text{NR}^{25}\text{OR}^3$ 所成之組群，

其中V之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至三個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

W係選自下列所成之組群：



共價鍵、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{n2}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及 $-\text{N}(\text{Z})-$ ；

X係選自伸烷基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基、伸雜芳基及 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 所成之組群，其中X之伸烷基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基、伸雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

U係選自由共價鍵、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_p-$ 、 $-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_q-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_t-\text{Y}$ 及 $-\text{Y}-$ 所成之組群；

Y係自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{N}(\text{Z})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2-$ 、

-S(O)N(R²⁴)-及-S(O)₂N(R²⁴)-所成之組群；

Z係選自由-R³、-C(O)R³、-S(O)_xR³及-C(O)NR³R⁴所成之組群；

n為0至2；

n1為0至2；

n2為1至2；

p為1至4；

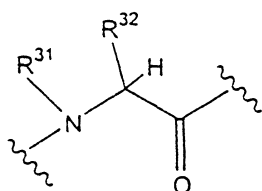
q為1至4；

t為1至4；

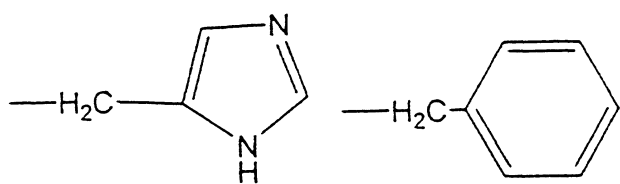
v為1至3；

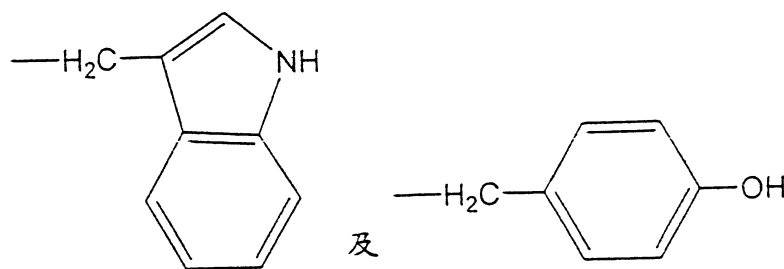
x為0至2；

y為0至3；



AA為，其中R³¹及R³²為相同或不同且獨立選自由H、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、-NR²⁴R²⁵、-(CH₂)₃NH(C=NH)NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)OH、-CH₂SH、-CH₂S-SCH₂CH(NH₂)C(O)OH、-CH₂CH₂C(O)OH、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂(CH₃)、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂OH、-CH(OH)(CH₃)、





所成之組群；

或 R^{31} 及 R^{32} 以 R^{31} 所鍵結之 N 及 R^{32} 所鍵結之 C 一起形成未經取代或獨立經羥基取代之 5-員環；

R^1 係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-C\equiv CR^3$ 及 $-CR^3=CR^4R^5$ 所成之組群，

其中 R^1 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

R^2 、 R^4 及 R^5 各可相同或不同且各獨立選自由 H、鹵基、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

其中 R^2 、 R^4 及 R^5 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

各 R^3 可相同或不同且各獨立選自由 H、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 及 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

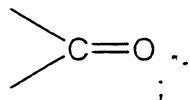
其中 R^3 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

各 R^6 係獨立選自 H、烷基及 $-OCF_3$ 所成之組群；

各 R^7 係獨立選自 H、烷基、雜芳基及 $-CF_3$ 所成之組群；

各 R^{20} 係獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、鹵基-取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 及 $-N(R^5)C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群；

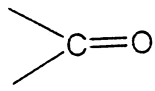
其中 R^{20} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

或兩個 R^{20} 基團與兩個 R^{20} 基所鍵結之碳一起形成 ；

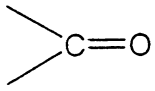
R^{21} 為一至三個獨立選自下列所成組群之取代基： $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$

、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} -取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 及 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ ；

其中 R^{21} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{23} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{23} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

或兩個 R^{21} 基團與兩個 R^{21} 基所鍵結之碳一起形成 ；

各 R^{22} 係獨立選自下列所成之組群：鹵基、炔基、芳基、雜芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 及 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ；

或兩個 R^{22} 基團與兩個 R^{22} 基所鍵結之碳一起形成 ；

各 R^{23} 係獨立選自H、羥基、鹵基及烷基所成之組群；

各 R^{24} 係獨立選自H及烷基所成之組群；

各 R^{25} 係獨立選自H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})NR^{24}R^{24}$ 、 $-CF_3$ 及 $-S(O)_xR^{23}$ 所成之組群；

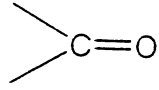
各 R^{26} 係獨立選自H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基及 $-NR^3R^4$ 所成之組群；

各 R^{27} 係獨立選自雜芳基、雜環烷基及 $-NR^{24}R^{25}$ 所成之

組群；

R^{30} 係獨立選自H及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

R^{40} 係獨立選自H及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

或 R^{30} 及 R^{40} 與 R^{30} 及 R^{40} 所鍵結之碳一起形成  ;
氮V或T之至少一個係選自 $-C(O)N(R^3)(OR^4)$ 、 $-C(O)OR^3$ 及
 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群，及

當 $-(W)_n-X-U$ 為伸烷基時， R^1 不為烷基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為4。
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為3。
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為2。
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為1。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^{30} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^{40} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中T係選自 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ 及 $-C(O)NR^{23}OR^3$ 所成之組群。
9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中T為 $-C(O)OR^3$ ，其中 R^3 為烷基。
10. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中T為 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^{25} 為H、烷基或 $-(C_1$ 至 C_6 烷基) $NR^{23}R^{24}$ 。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中V為 $-C(O)NR^{23}OR^3$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^3 為H或烷基。

- 12.如申請專利範圍第1項之化合物，其中V為 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ ，其中 R^3 為烷基。
- 13.如申請專利範圍第1項之化合物，其中W為 $-\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4)-$ ，其中 R^3 為H及 R^4 為H。
- 14.如申請專利範圍第1項之化合物，其中W為共價鍵。
- 15.如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為1。
- 16.如申請專利範圍第1項之化合物，其中X為未經取代或經一至兩個獨立選自可相同或不同之 R^{20} 基團所取代之伸芳基。
- 17.如申請專利範圍第16項之化合物，其中X為未經取代或經一或兩個可相同或不同之鹵基取代之伸苯基。
- 18.如申請專利範圍第1項之化合物，其中X為未經取代或經一至兩個獨立選自可相同或不同之 R^{20} 基團所取代之伸雜芳基。
- 19.如申請專利範圍第1項之化合物，其中U為 $-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_q-$ 。
- 20.如申請專利範圍第19項之化合物，其中Y為 $-\text{O}-$ 。
- 21.如申請專利範圍第19項之化合物，其中q為1， R^3 為H或烷基及 R^4 為H或烷基。
- 22.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 係選自環烷基、芳基及雜芳基所成之組群，其中 R^1 之環烷基、芳基及雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團。
- 23.如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為H。

- 24.如申請專利範圍第1項之化合物，其中各 R^3 獨立為H、烷基或芳基。
- 25.如申請專利範圍第1項之化合物，其中各 R^4 獨立為H、烷基或芳基。
- 26.如申請專利範圍第1項之化合物，其中各 R^5 獨立為H、烷基或芳基。
- 27.如申請專利範圍第1項之化合物，其中各 R^{20} 獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、雜芳基、環烷基所成之組群，其中 R^{20} 之各芳基、雜芳基及環烷基獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自上述之 R^{23} 基團如烷基。
- 28.如申請專利範圍第27項之化合物，其中 R^{20} 為選自吡咁基、吡咯基、吡啶基及嗎啉基所成組群之雜芳基。
- 29.如申請專利範圍第1項之化合物，其中
- M 為 $-(C(R^{30})(R^{40}))_m-$ ，其中 m 為1至4；
- V 為 $-C(O)OR^3$ 或 $C(O)NR^{25}OR^3$ ；
- T 為 R^{21} -取代之烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^4$ 或 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ ；
- W 為共價鍵或 $-(C(R^3)(R^4))_{n2}-$ ；
- X 為伸芳基或伸雜芳基，其各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代；
- R^1 為環烷基、芳基、雜芳基，其各獨立為未經取代或

經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代；及

R^2 為H。

30.如申請專利範圍第29項之化合物，其中m為1。

31.如申請專利範圍第29項之化合物，其中m為2。

32.如申請專利範圍第29項之化合物，其中 R^{30} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基及 R^{40} 為H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基。

33.如申請專利範圍第29項之化合物，其中T係選自 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ 及 $-C(O)NR^{23}OR^3$ 所成之組群。

34.如申請專利範圍第33項之化合物，其中T係 $-C(O)OR^3$ 或 $-C(O)NR^{23}R^{25}$ 。

35.如申請專利範圍第29項之化合物，其中V為 $-C(O)NR^{23}OR^3$ ，其中 R^{23} 為H或烷基及 R^3 為H或烷基。

36.如申請專利範圍第29項之化合物，其中W為 $-C(R^3)(R^4)-$ 其中 R^3 為H及 R^4 為H或W為共價鍵。

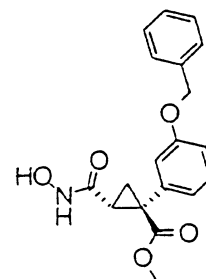
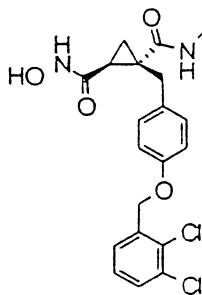
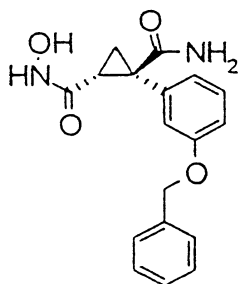
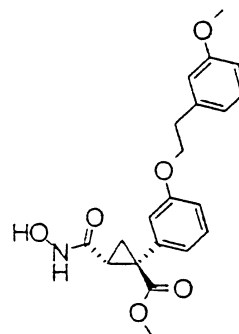
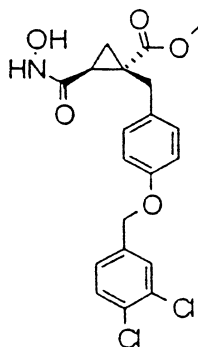
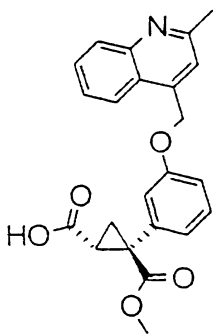
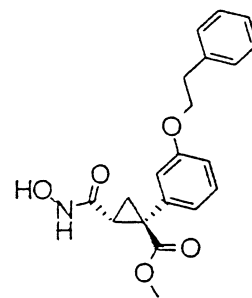
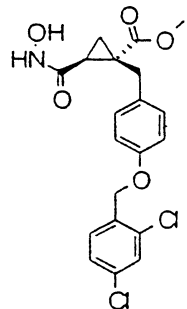
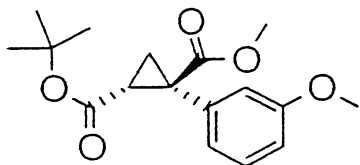
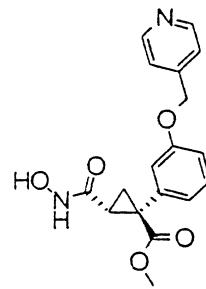
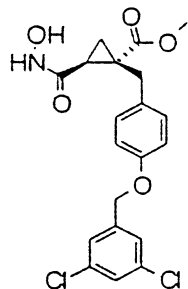
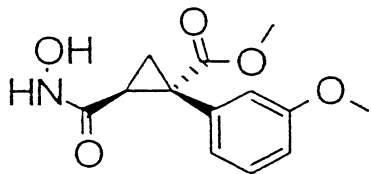
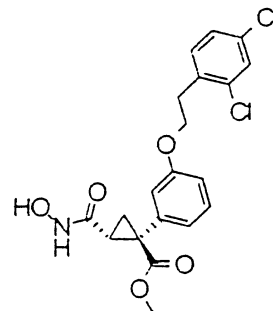
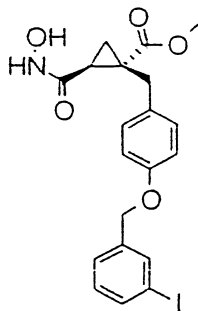
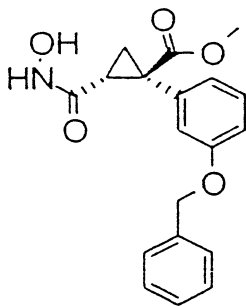
37.如申請專利範圍第29項之化合物，其中X為未經取代或經一至兩個獨立選自可相同或不同之 R^{20} 基團所取代之伸芳基。

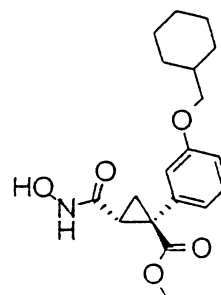
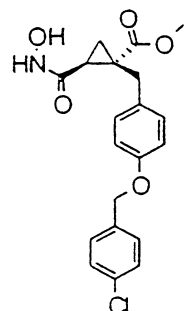
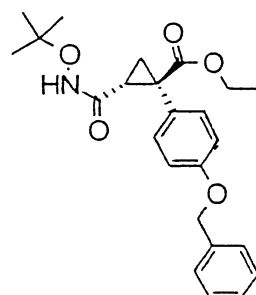
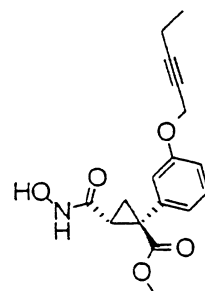
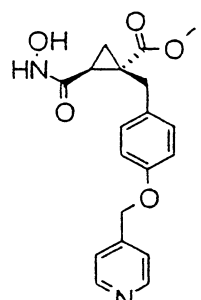
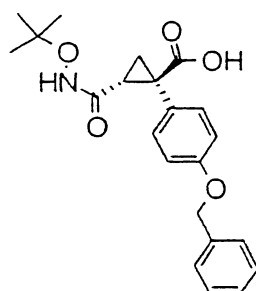
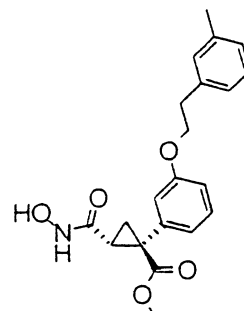
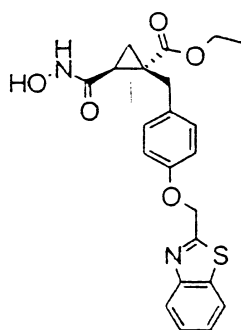
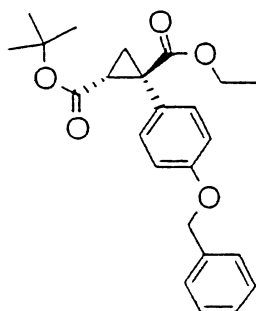
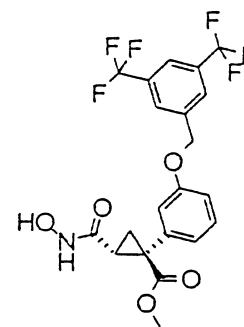
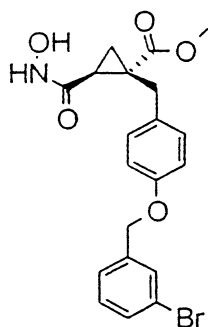
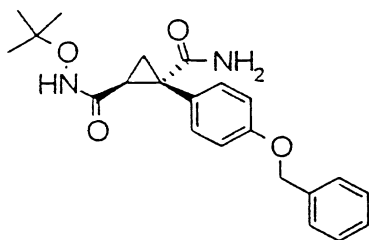
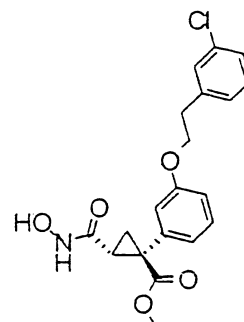
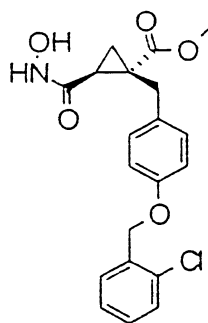
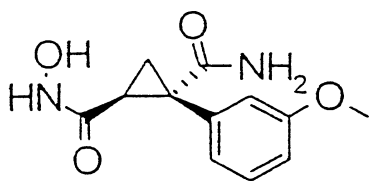
38.如申請專利範圍第29項之化合物，其中U為 $-Y-(C(R^3)(R^4))_q-$ 。

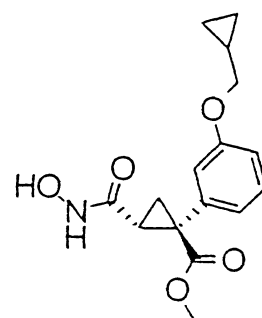
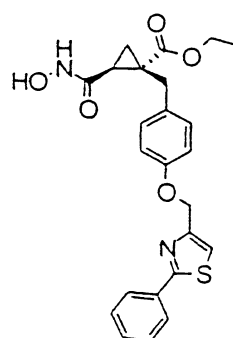
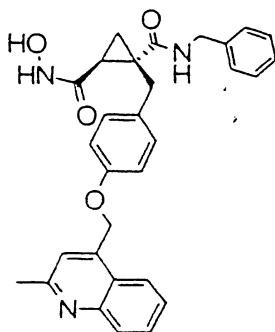
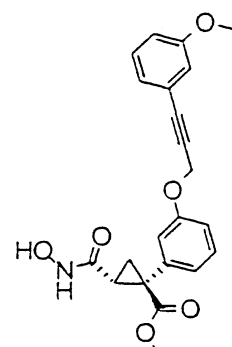
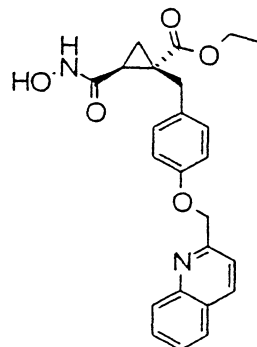
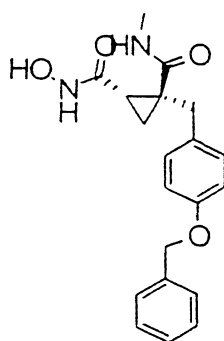
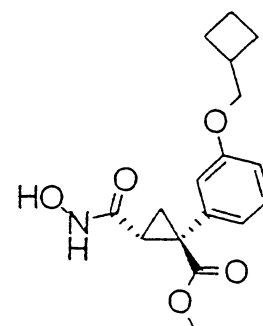
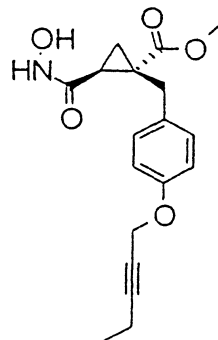
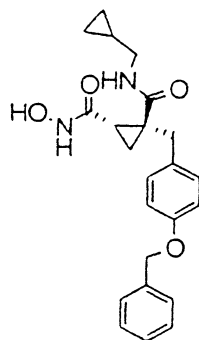
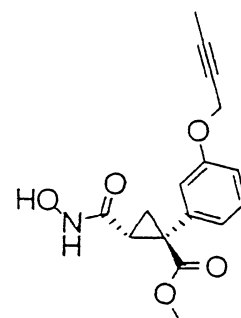
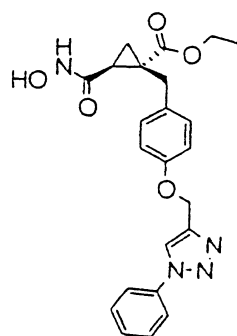
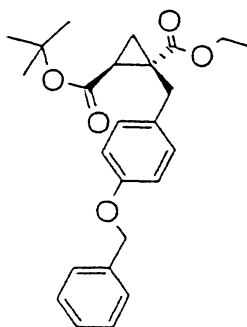
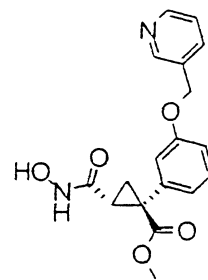
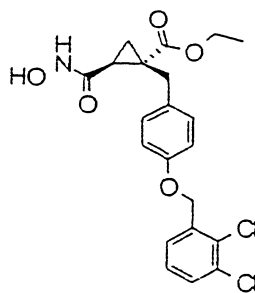
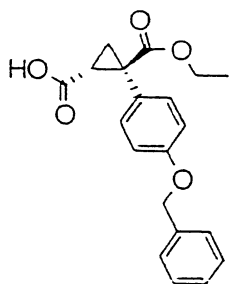
39.如申請專利範圍第38項之化合物，其中Y為 $-O-$ 。另一具體例中，q為1， R^3 為H或烷基及 R^4 為H或烷基。

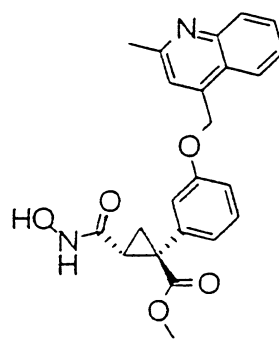
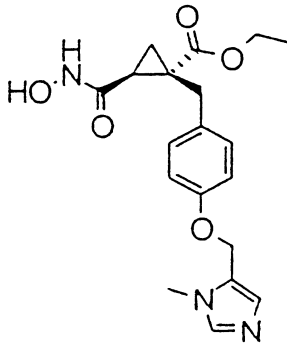
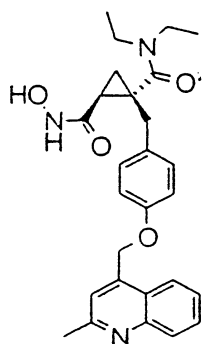
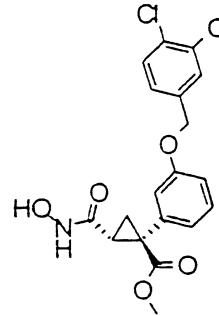
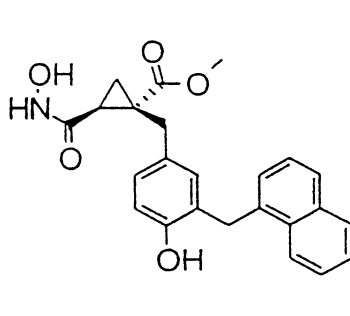
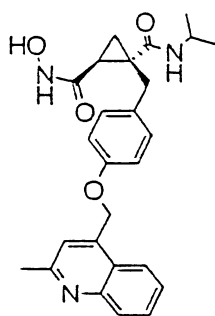
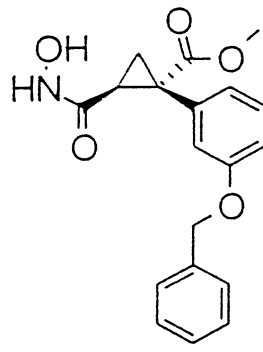
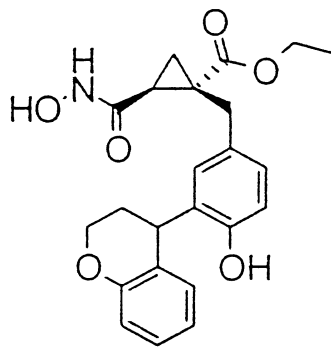
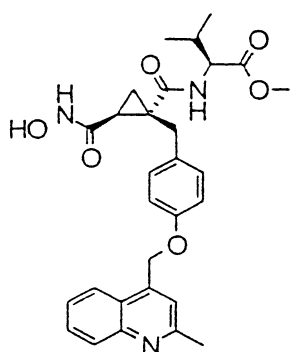
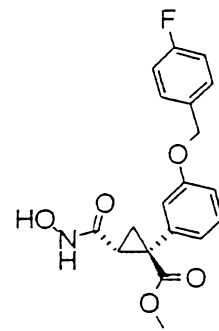
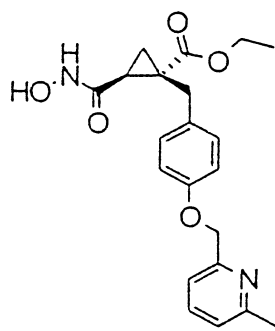
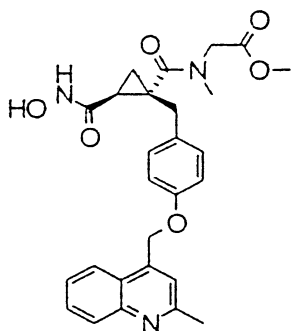
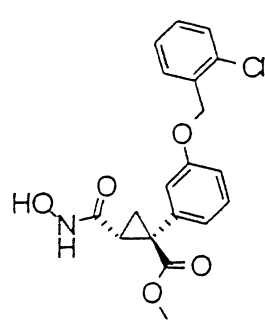
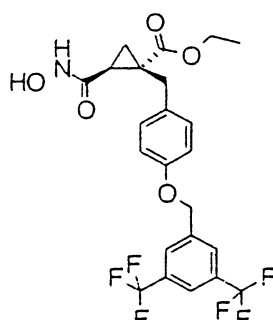
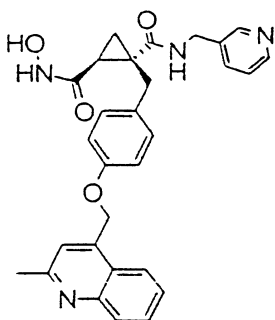
40.如申請專利範圍第29項之化合物，其中 R^1 係選自芳基及雜芳基所成之組群，其中 R^1 之芳基及雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自上述之 R^{20} 基團。

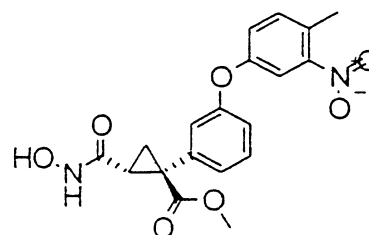
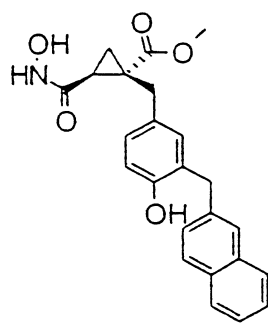
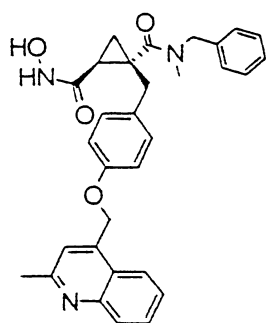
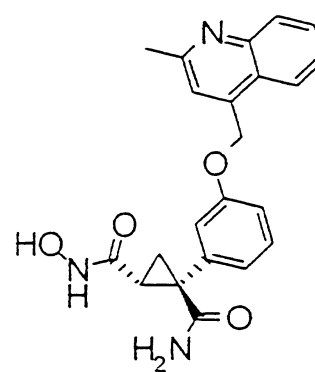
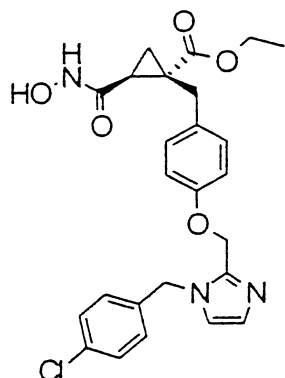
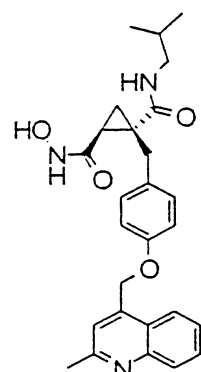
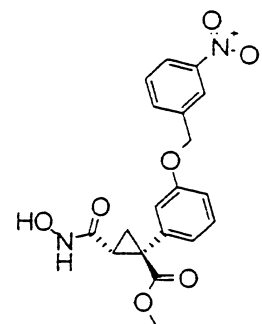
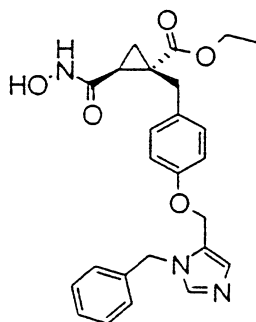
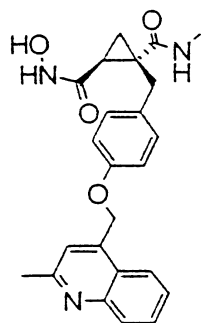
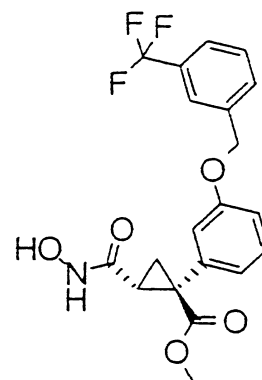
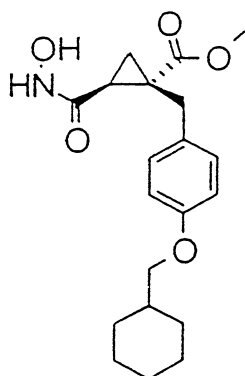
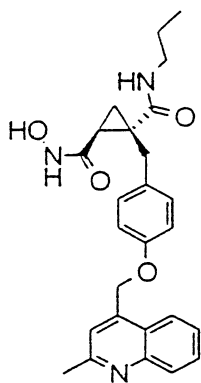
- 41.如申請專利範圍第29項之化合物，其中各 R^3 獨立為H、烷基或芳基，其中烷基或芳基可為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團取代。
- 42.如申請專利範圍第29項之化合物，其中各 R^4 獨立為H、烷基或芳基。
- 43.如申請專利範圍第29項之化合物，其中各 R^5 獨立為H、烷基或芳基。
- 44.如申請專利範圍第29項之化合物，其中各 R^{20} 獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、芳基、雜芳基、環烷基所成之組群，其中 R^{20} 之各芳基、雜芳基及環烷基獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自上述之 R^{23} 基團如烷基。
- 45.一種選自下列組群之化合物：

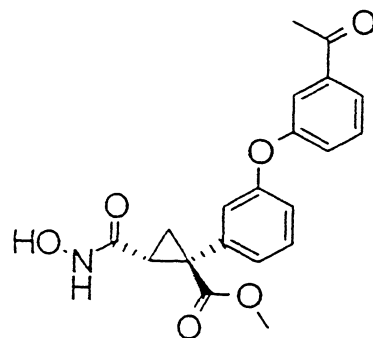
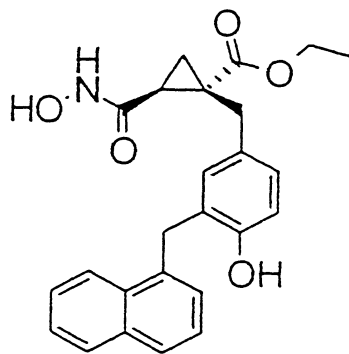
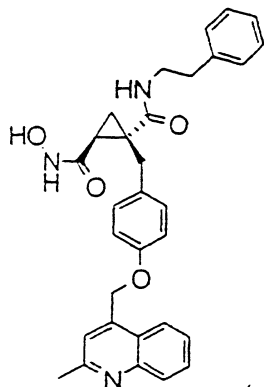
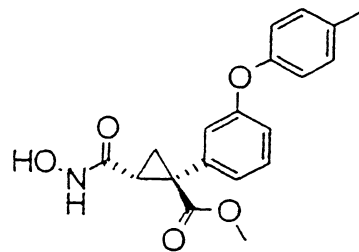
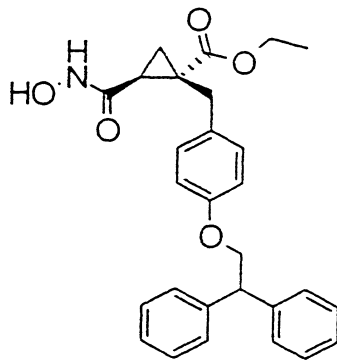
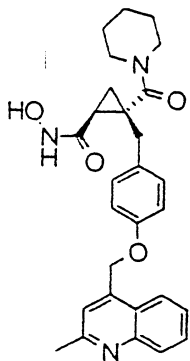
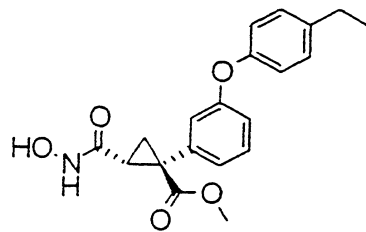
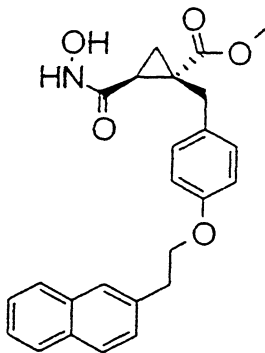
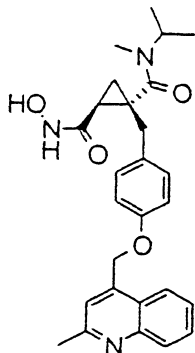
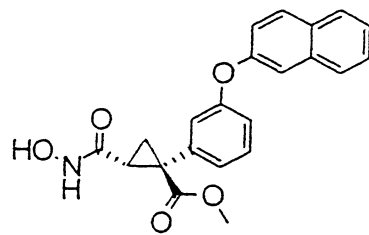
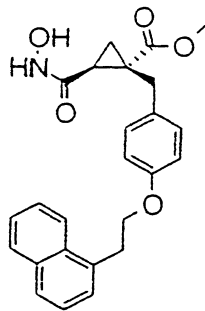
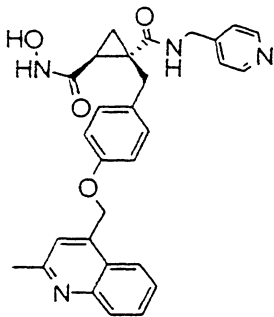


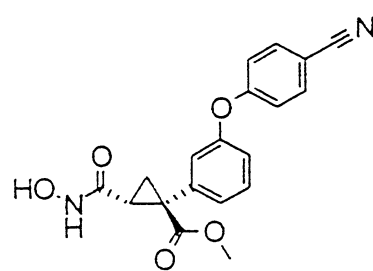
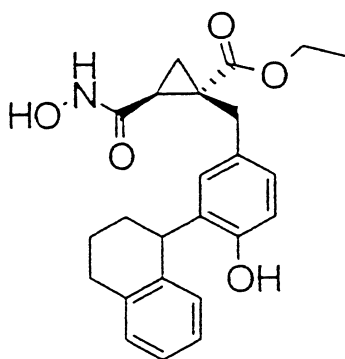
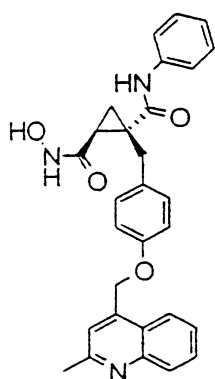
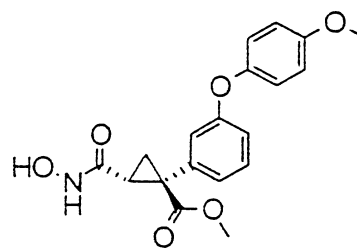
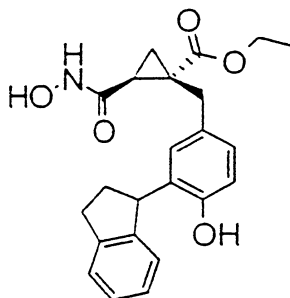
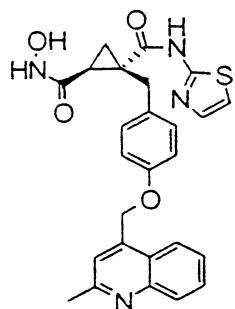
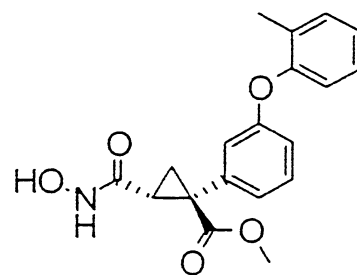
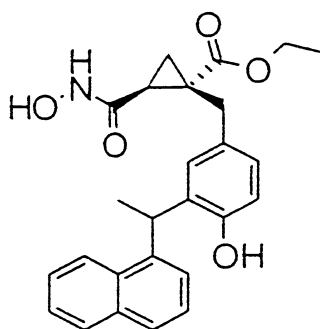
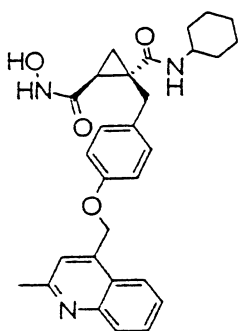
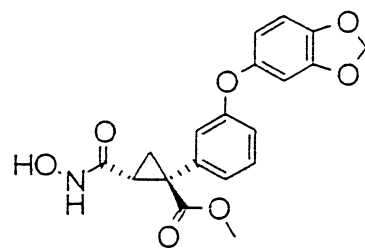
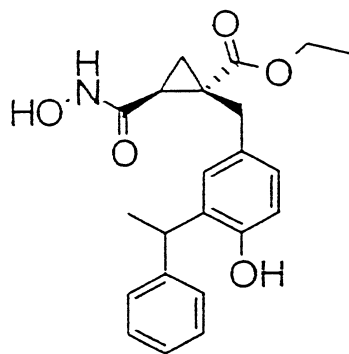
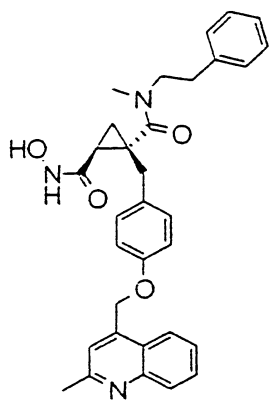


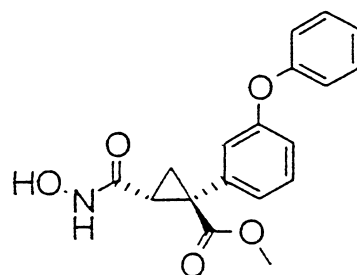
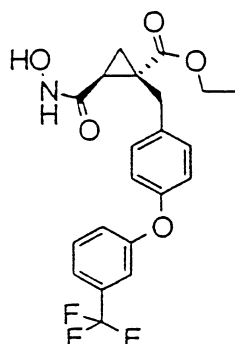
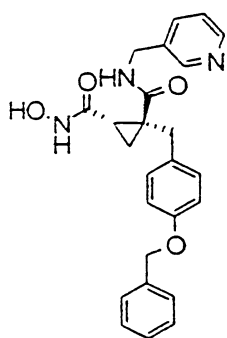
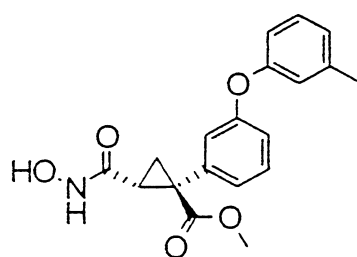
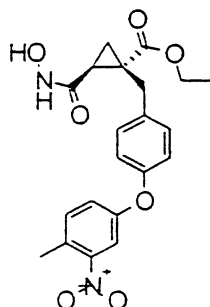
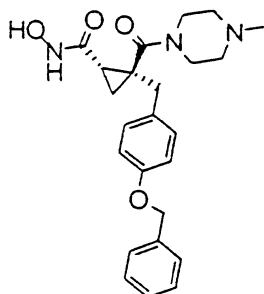
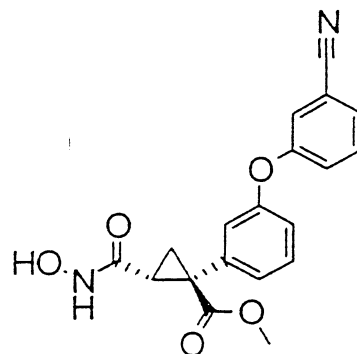
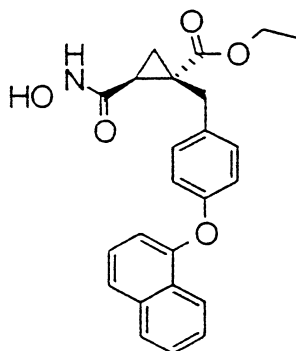
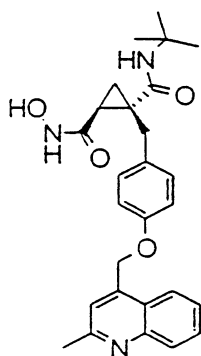
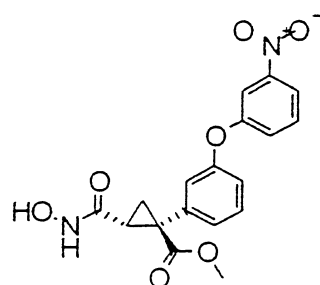
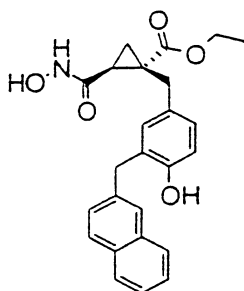
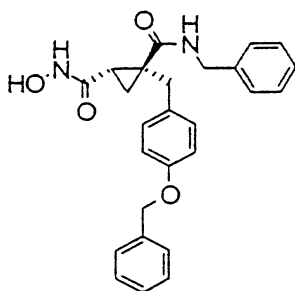
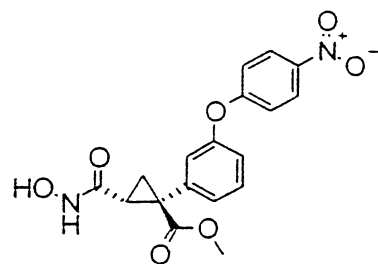
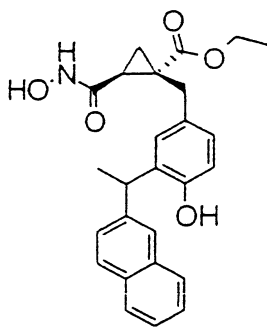
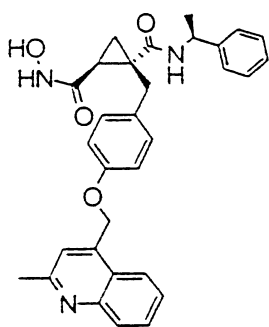


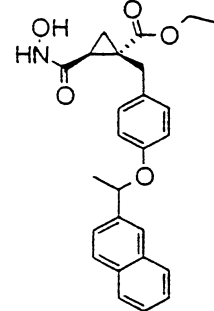
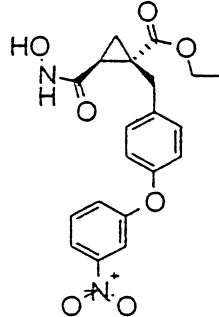
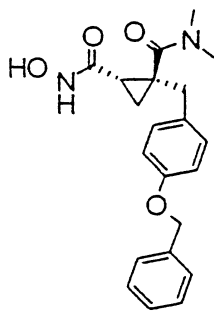
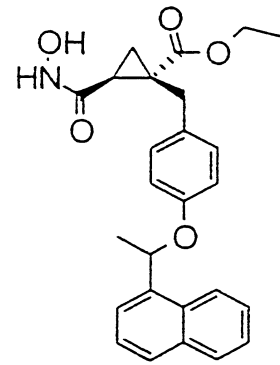
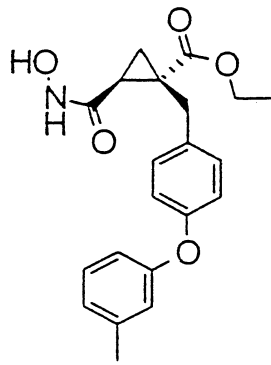
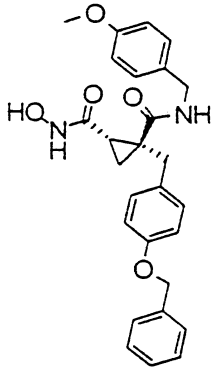
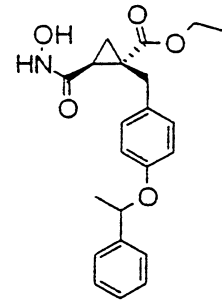
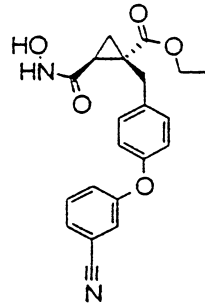
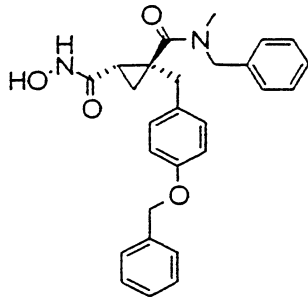
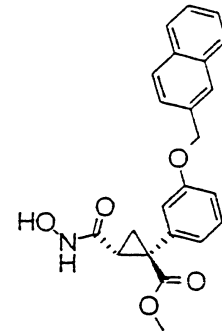
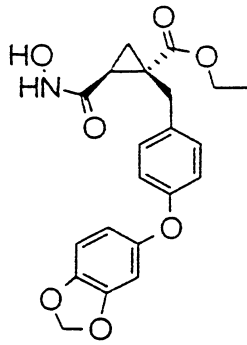
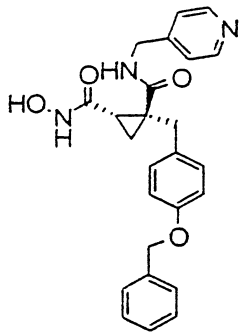


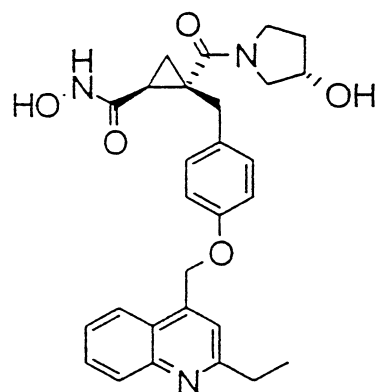
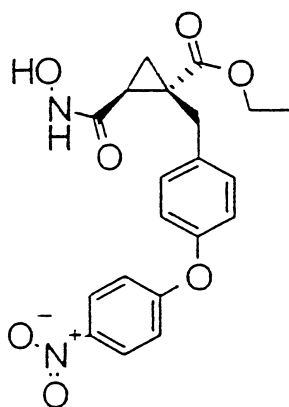
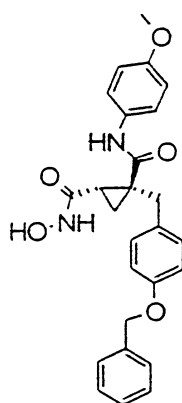
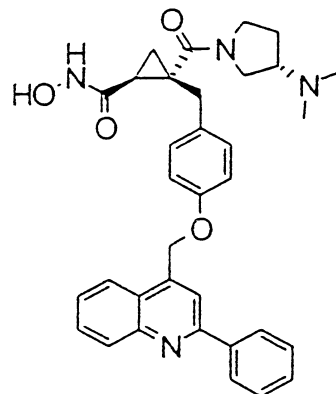
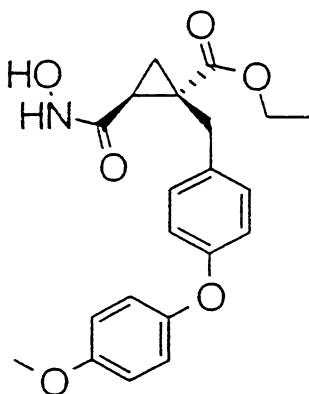
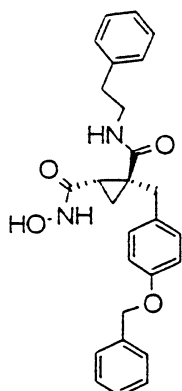
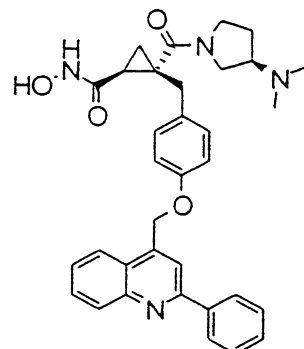
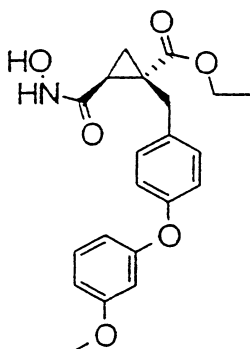
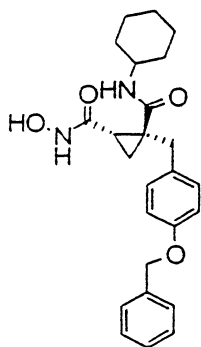
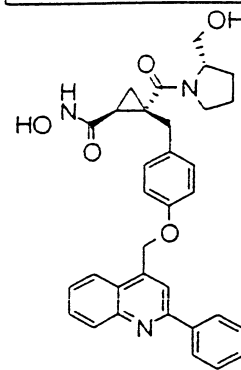
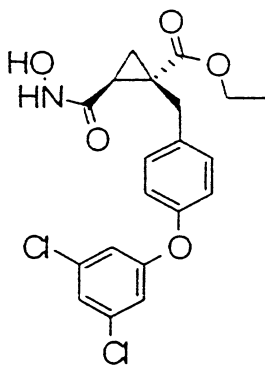
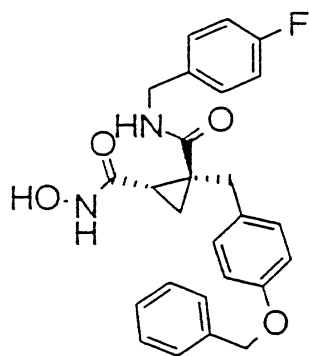


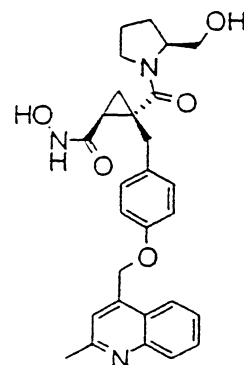
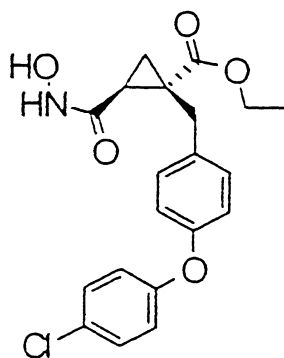
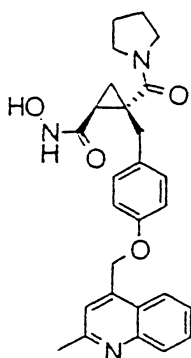
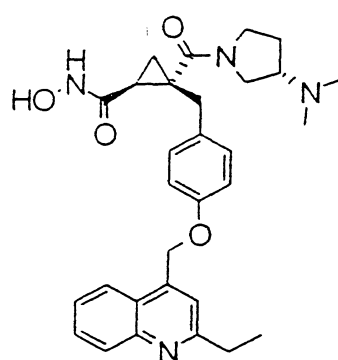
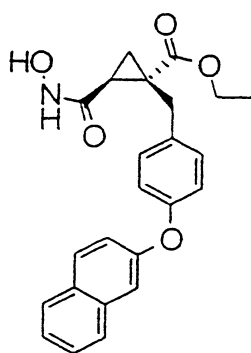
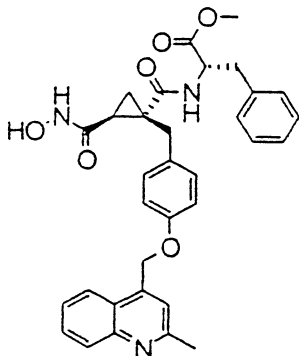
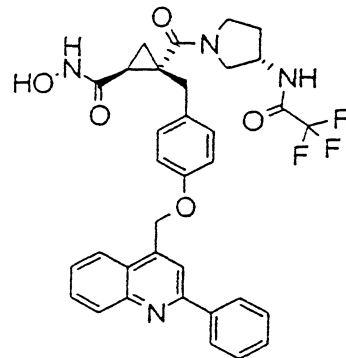
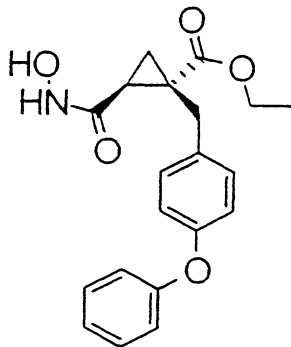
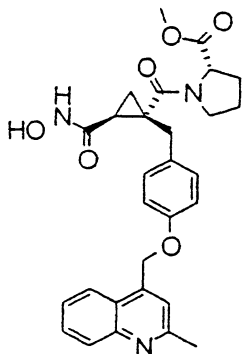
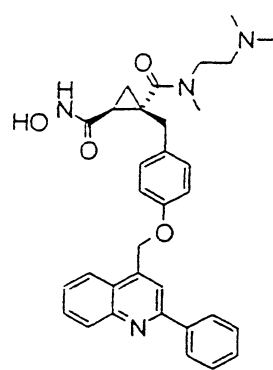
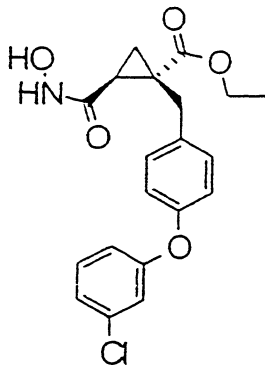
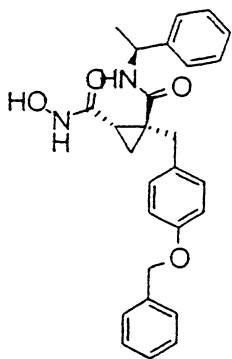


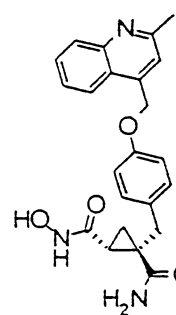
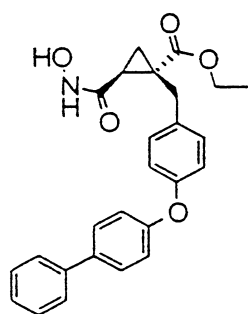
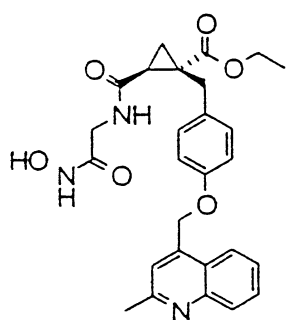
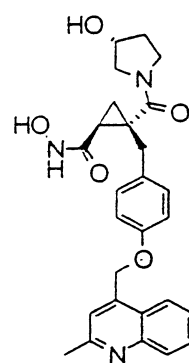
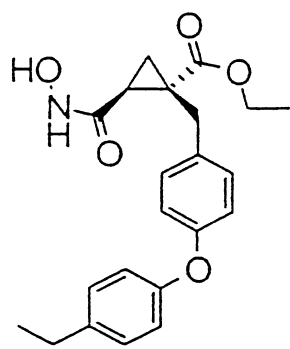
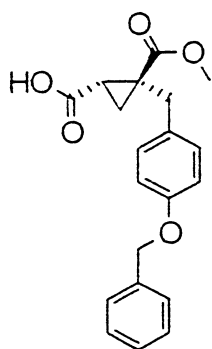
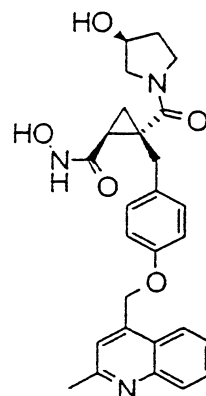
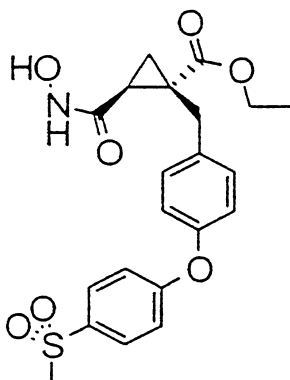
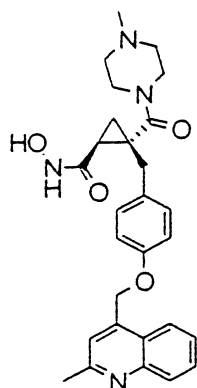
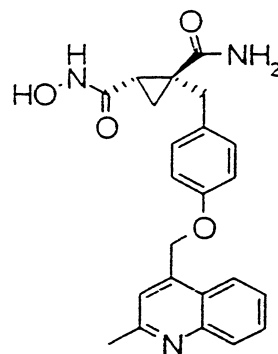
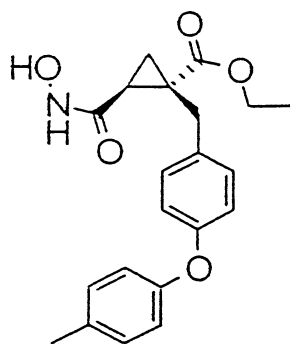
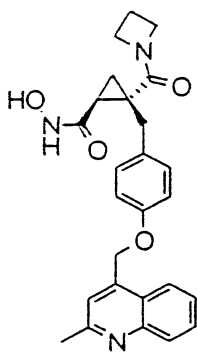


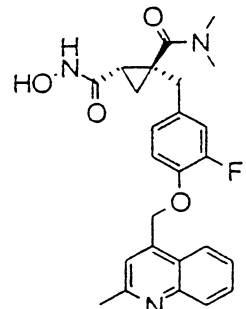
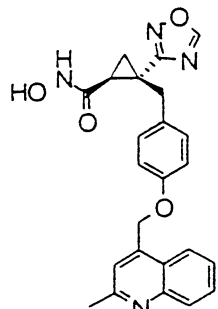
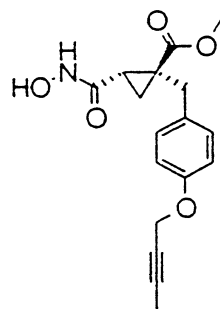
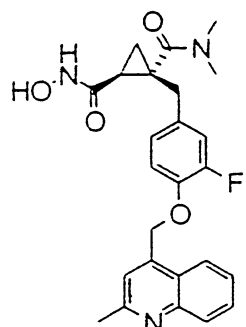
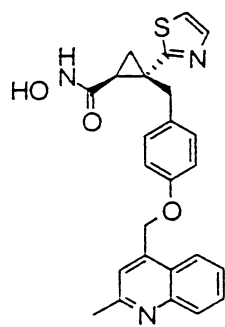
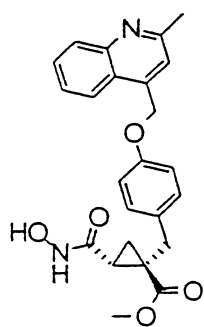
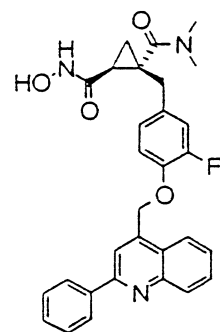
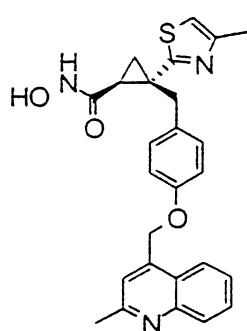
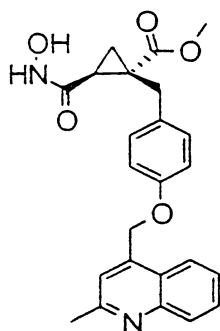
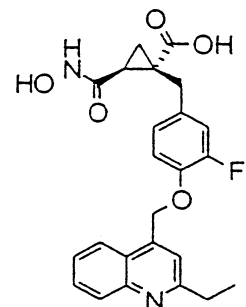
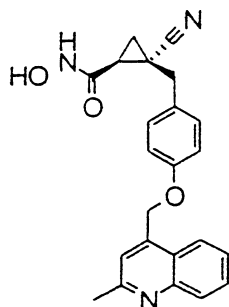
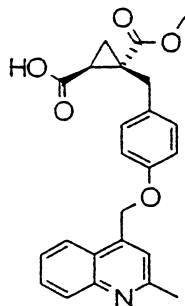
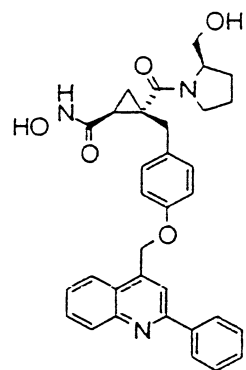
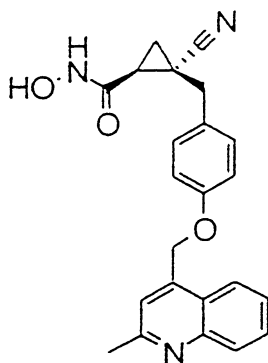
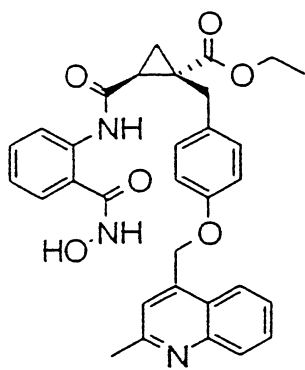


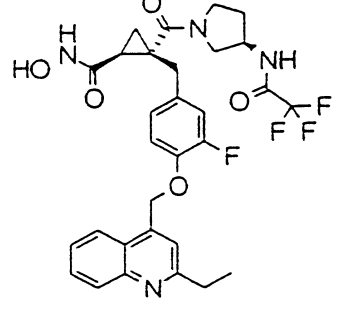
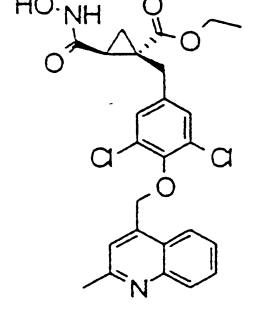
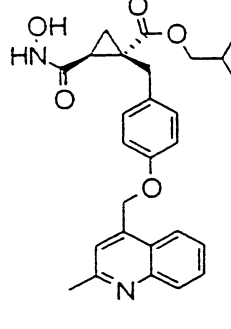
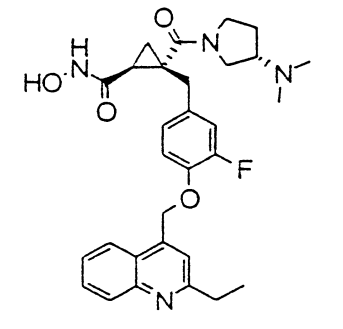
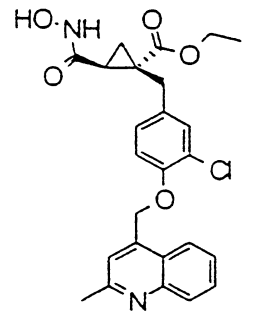
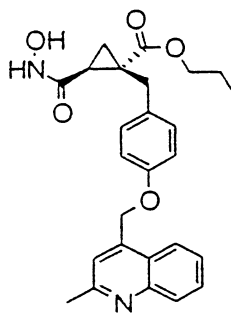
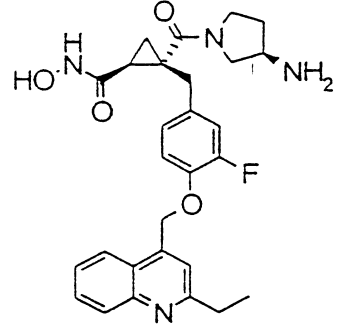
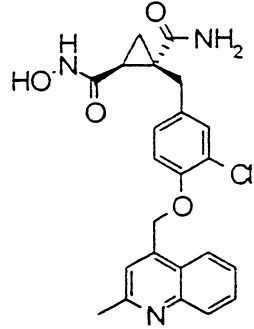
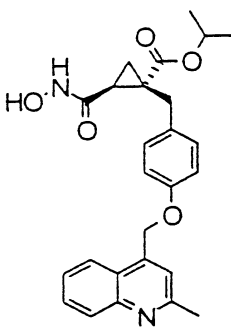
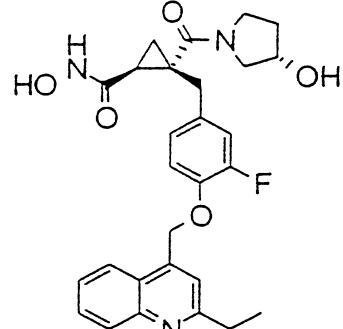
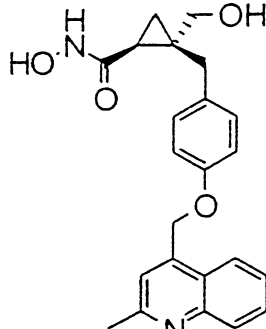
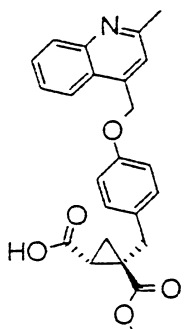
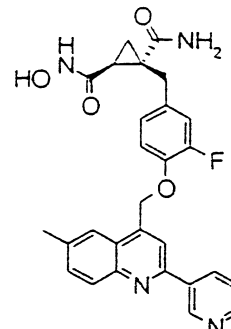
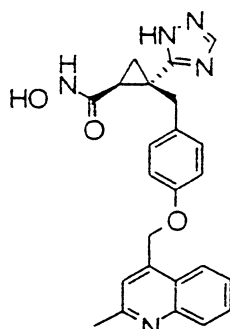
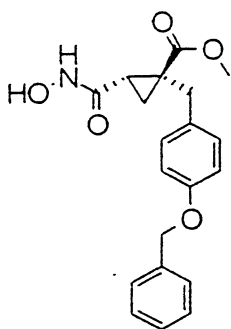


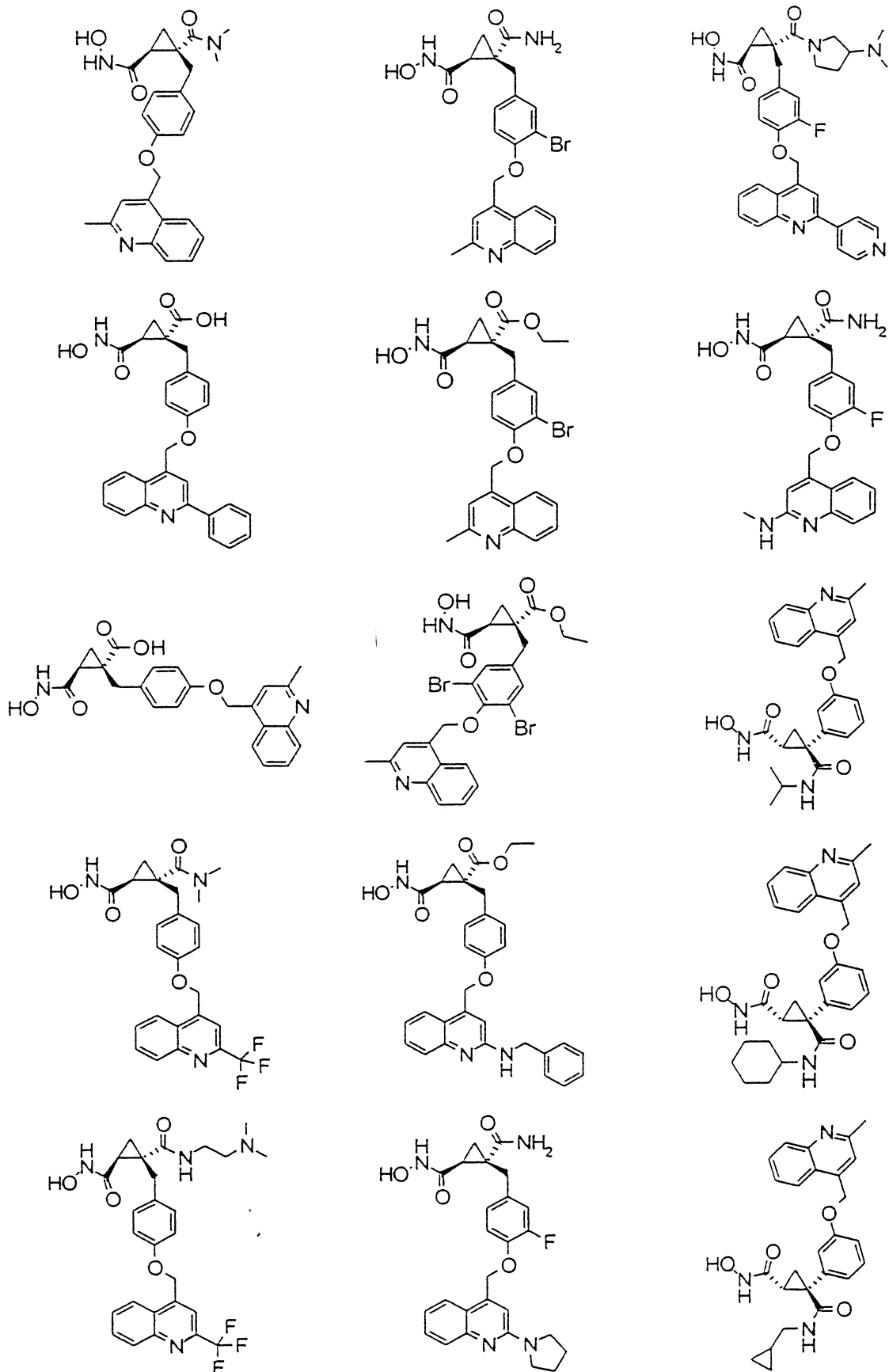


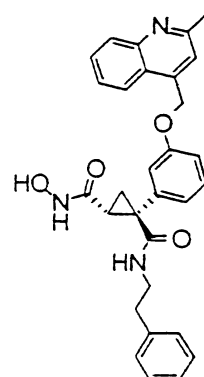
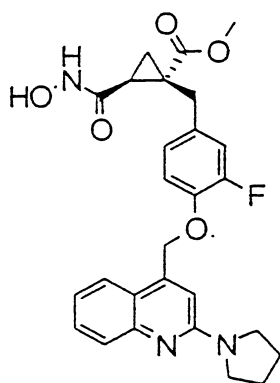
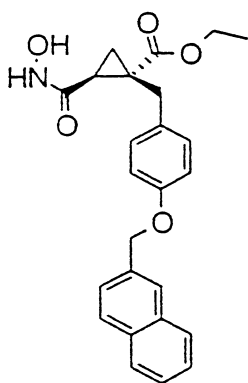
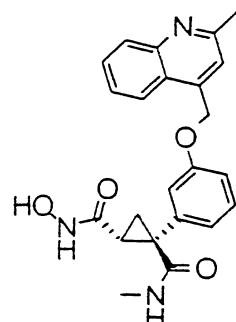
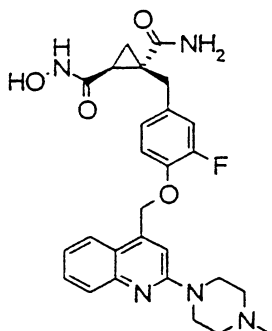
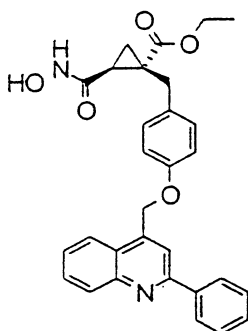
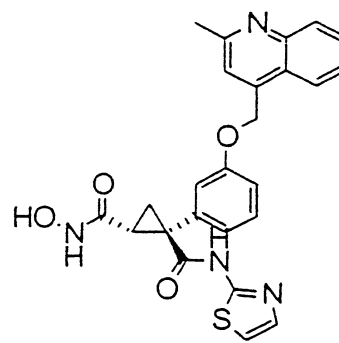
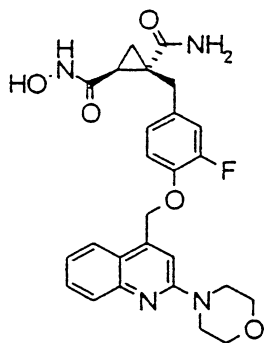
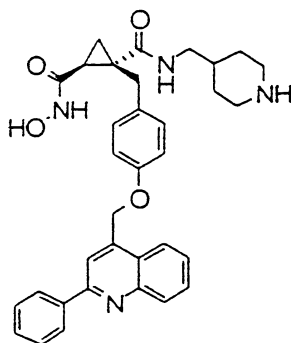
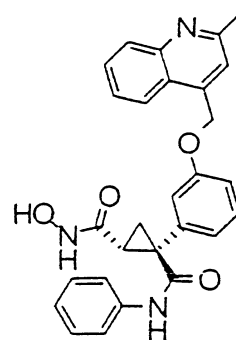
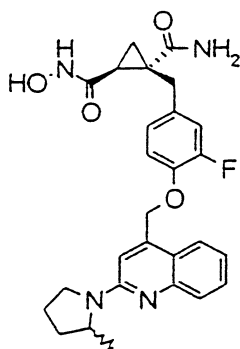
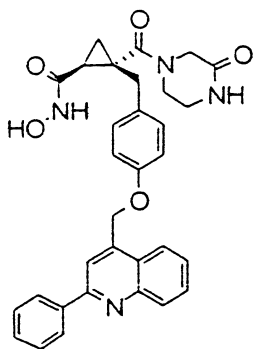


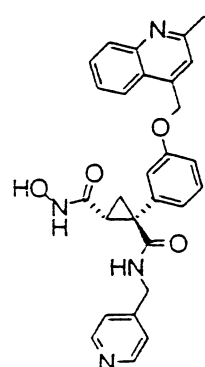
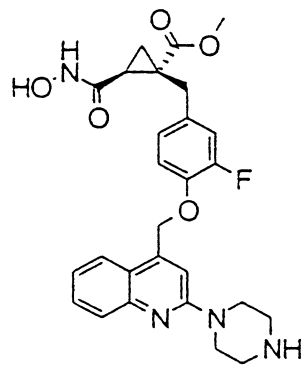
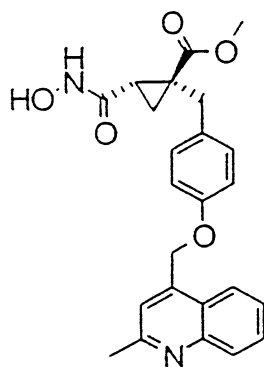
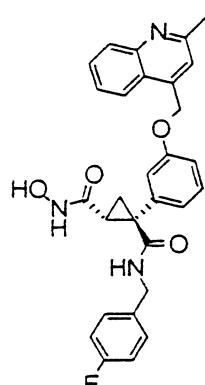
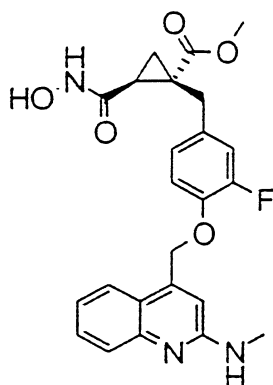
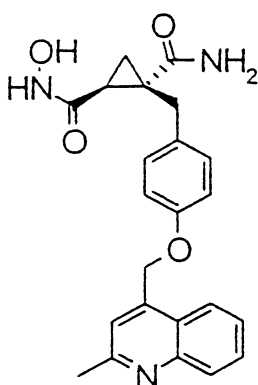
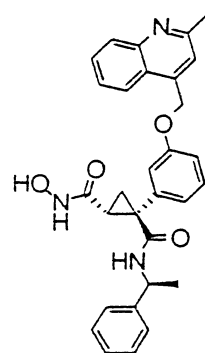
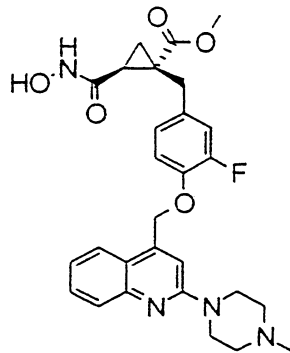
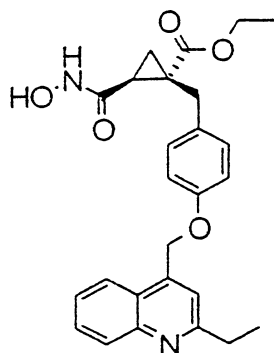
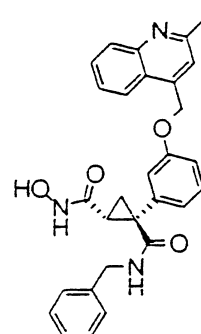
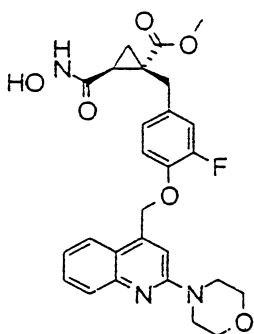
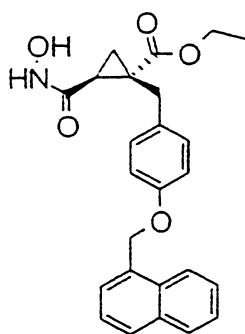


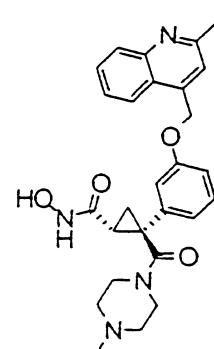
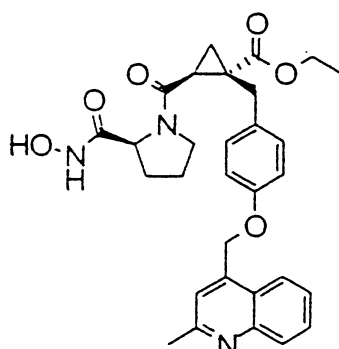
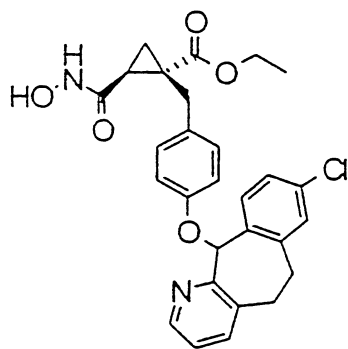
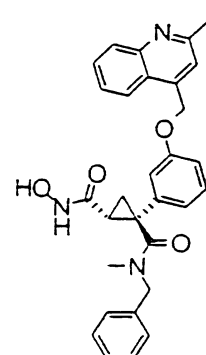
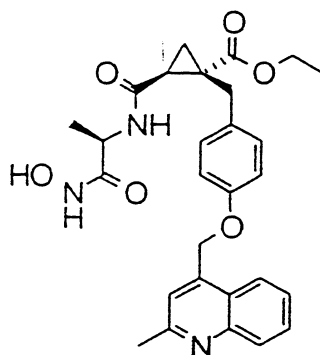
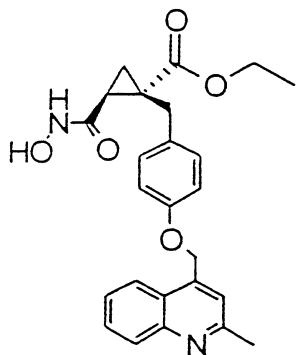
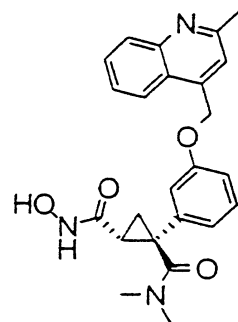
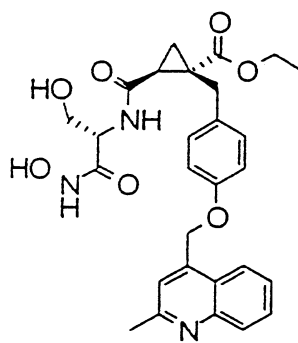
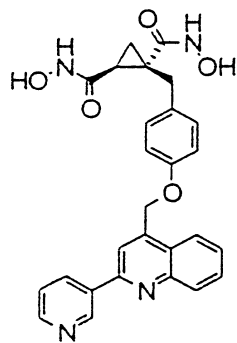
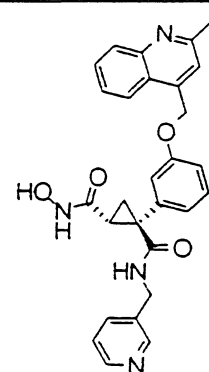
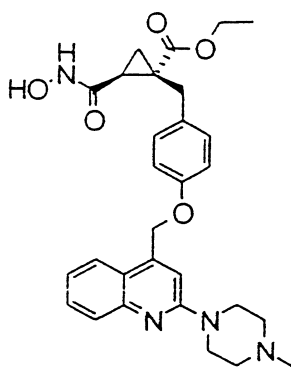
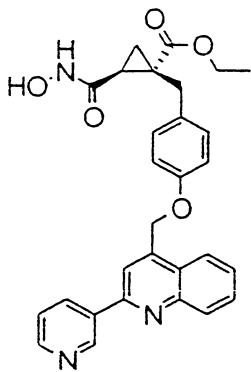


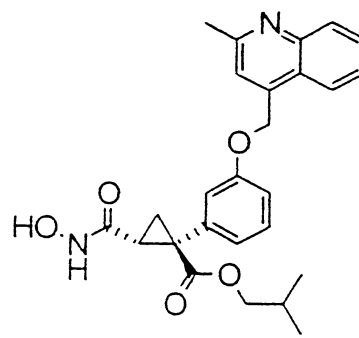
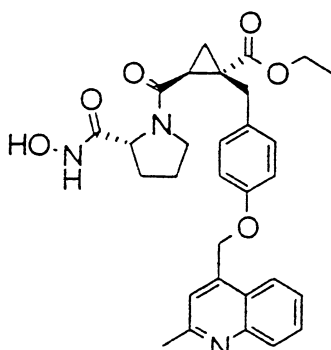
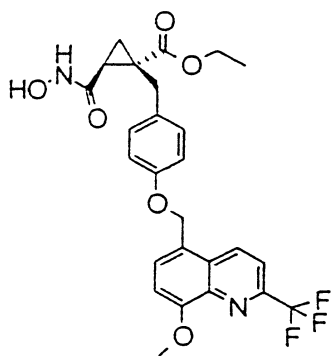
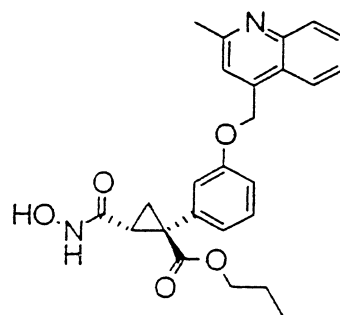
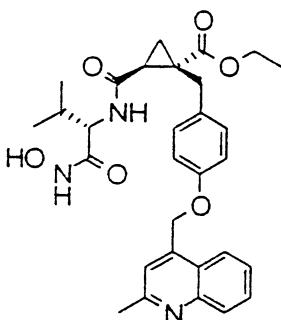
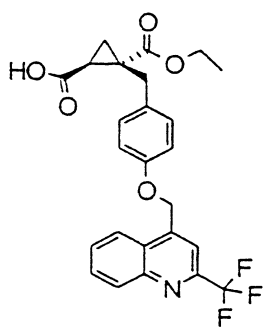
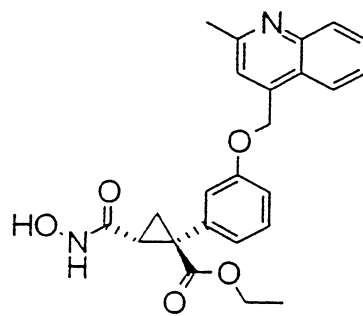
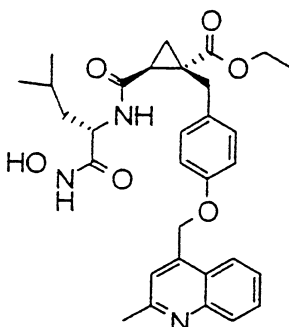
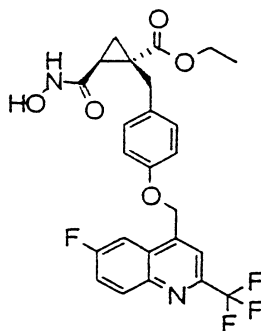
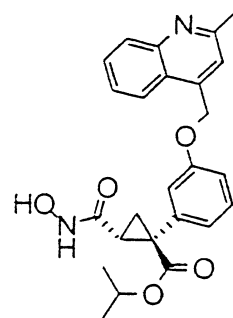
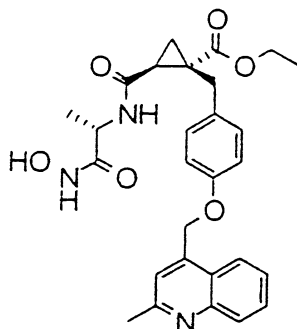
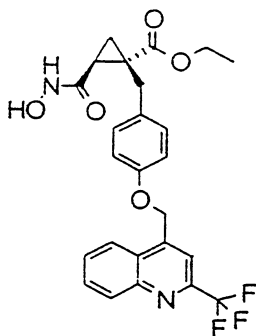


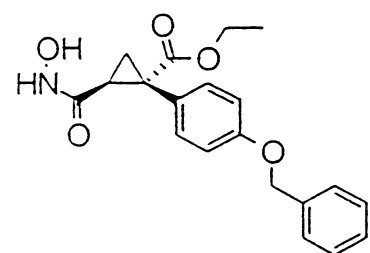
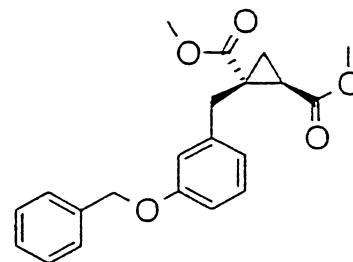
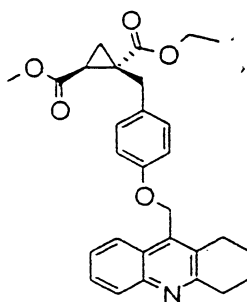
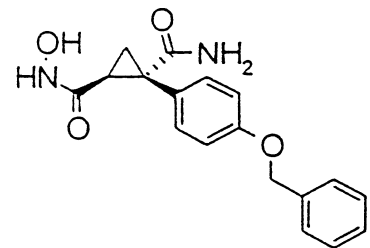
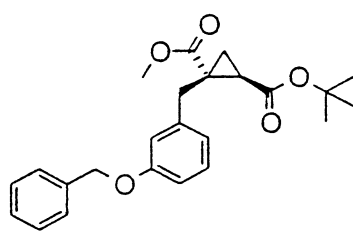
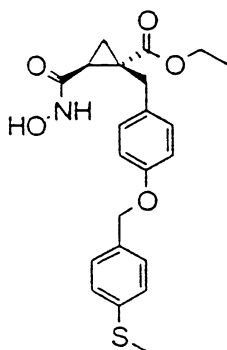
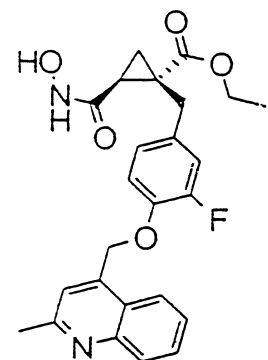
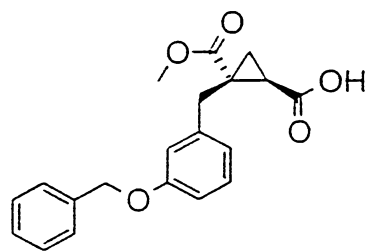
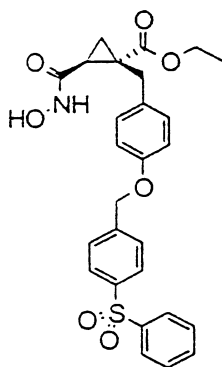
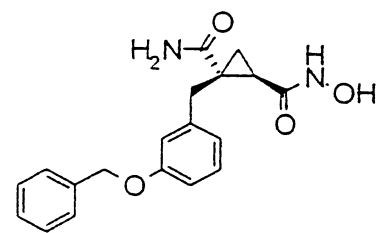
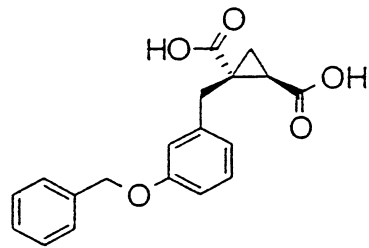
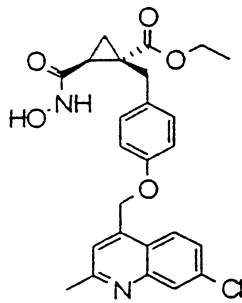
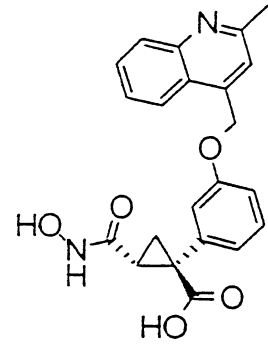
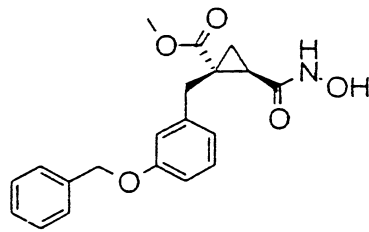
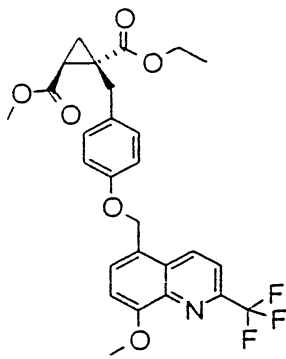


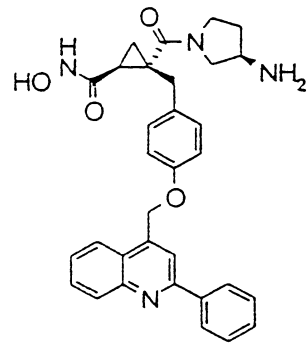
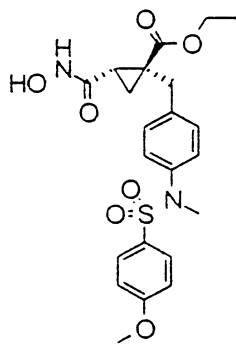
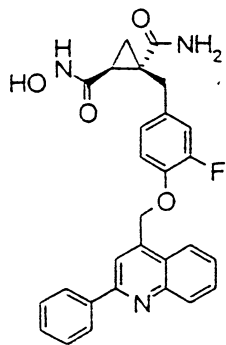
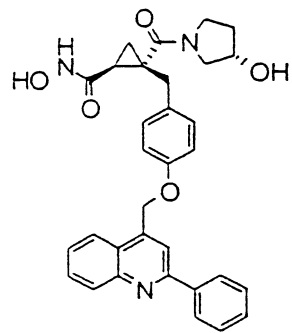
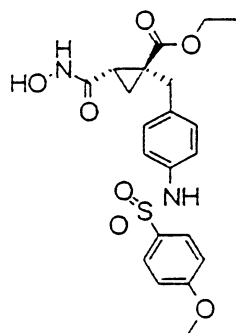
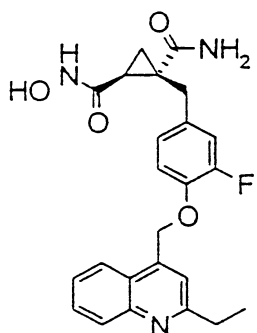
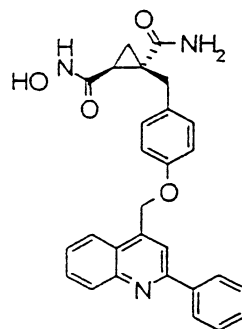
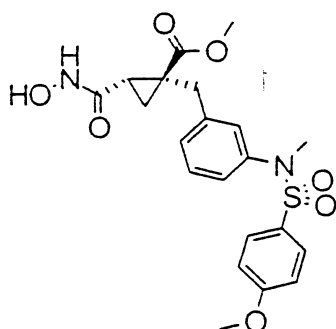
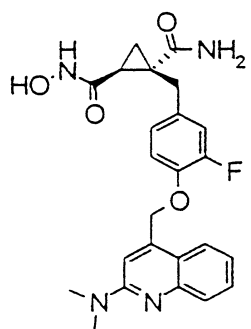
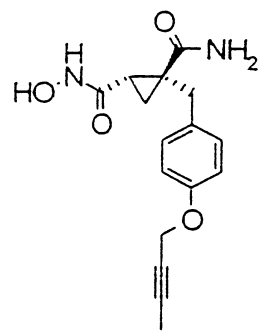
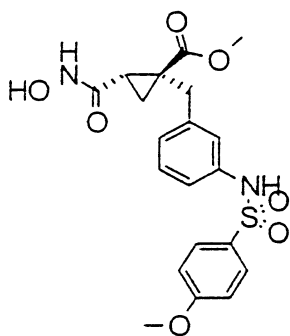
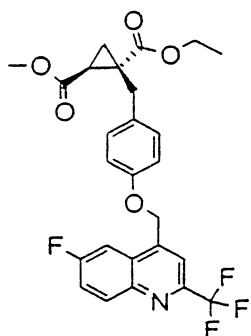
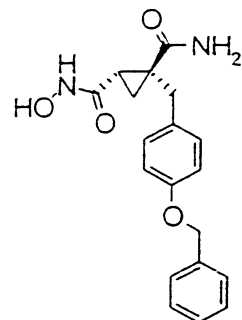
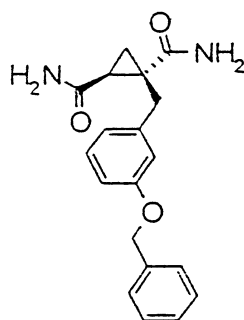
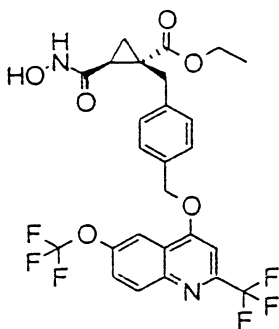


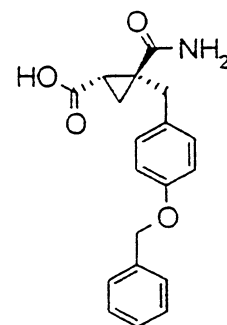
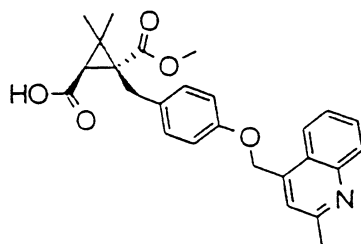
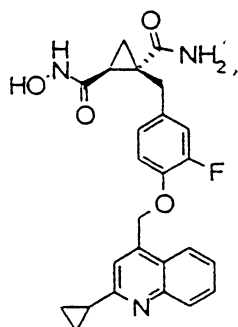
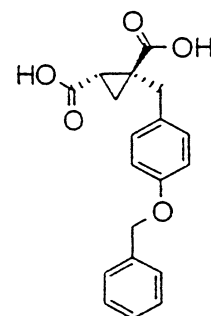
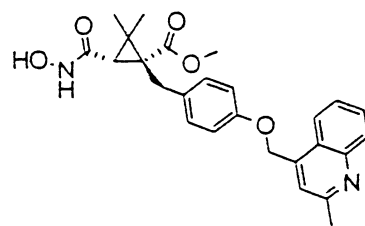
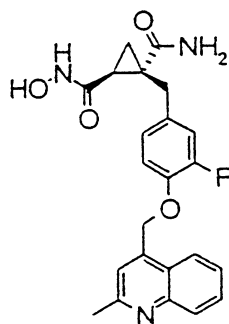
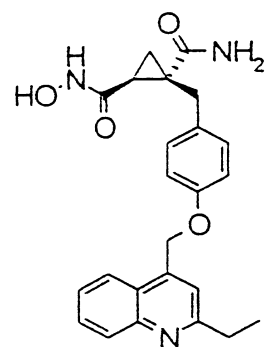
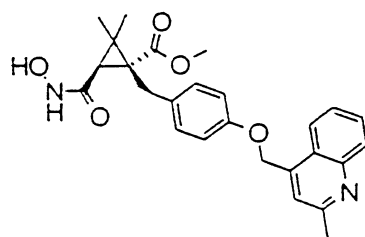
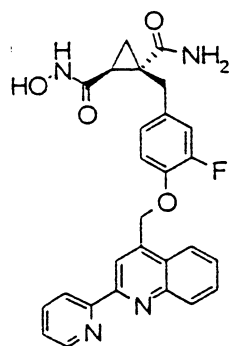
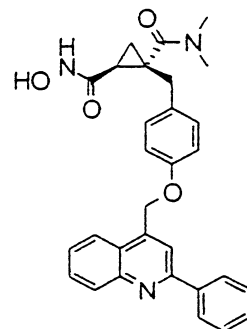
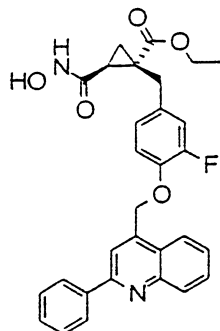
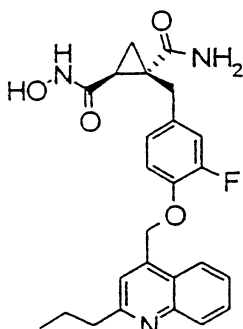
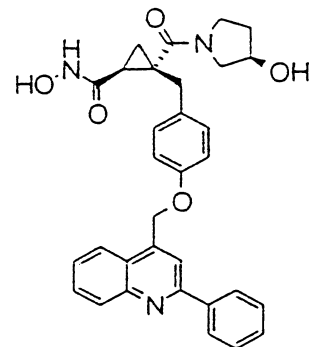
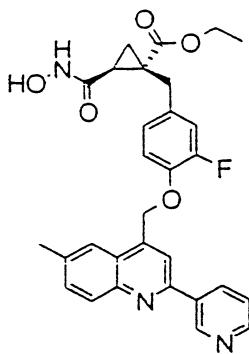
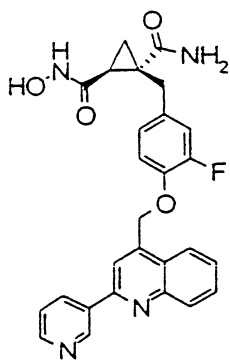


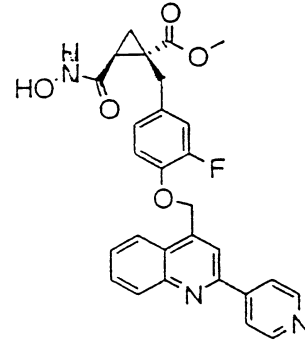
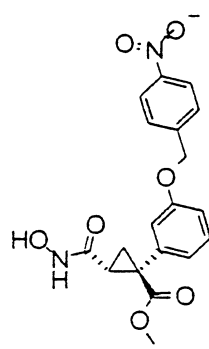
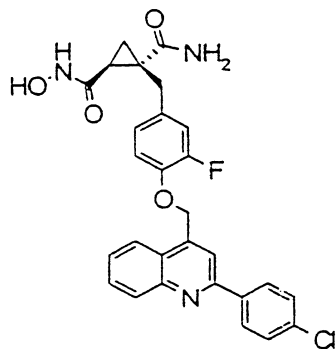
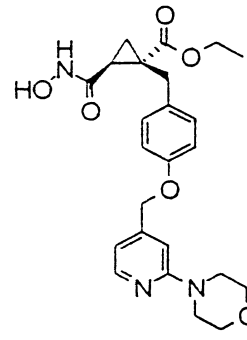
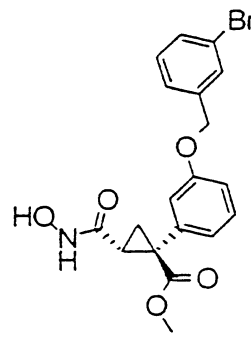
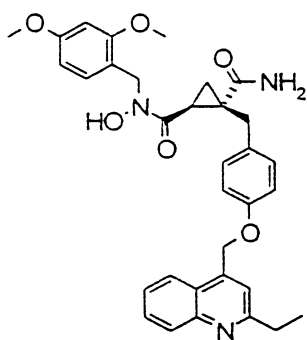
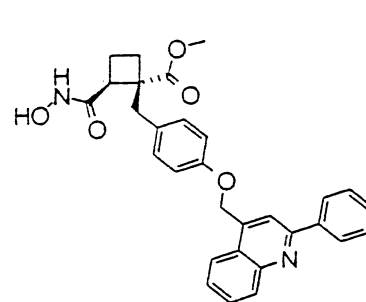
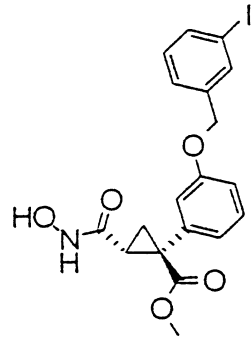
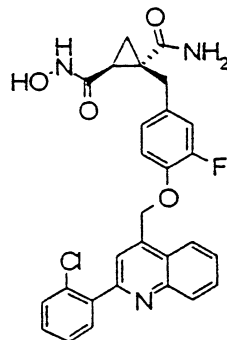
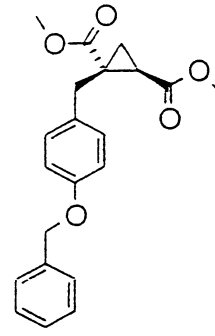
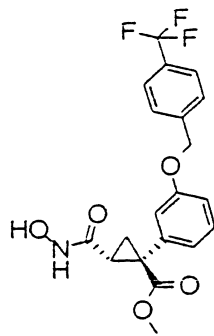
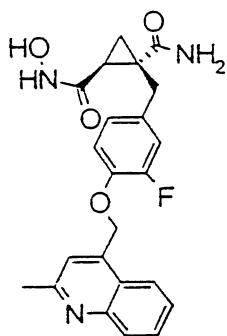




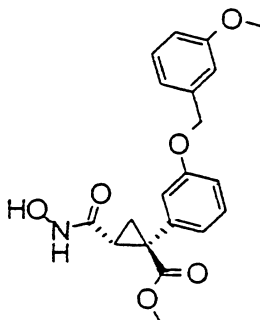
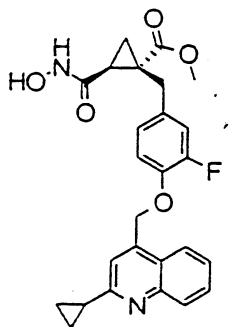
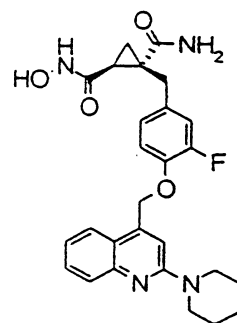
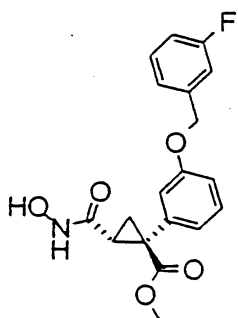
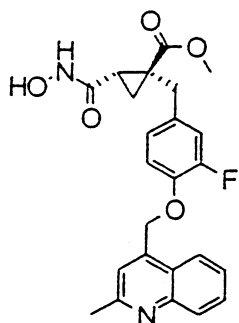
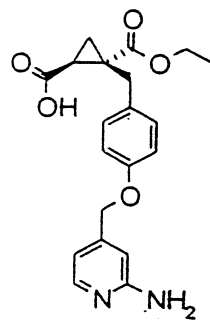
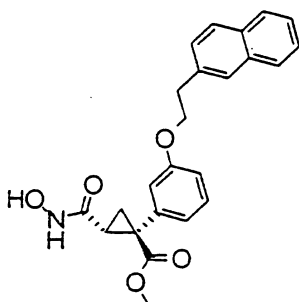
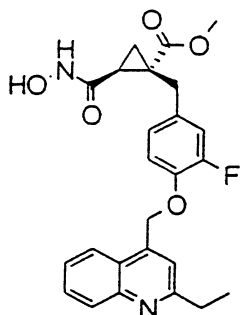
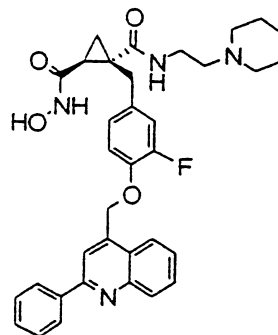
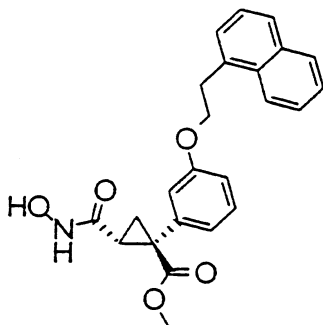
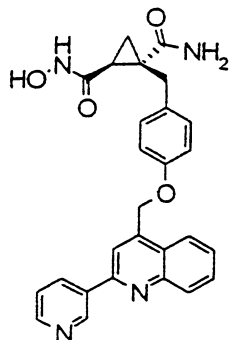
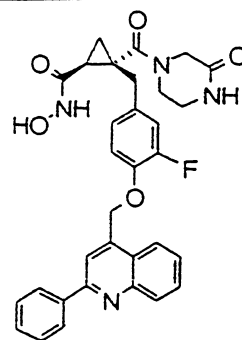
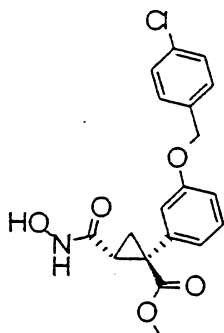
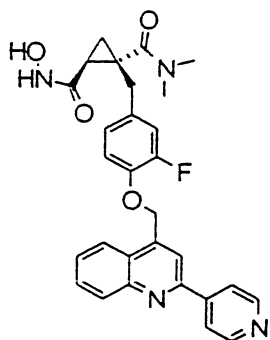


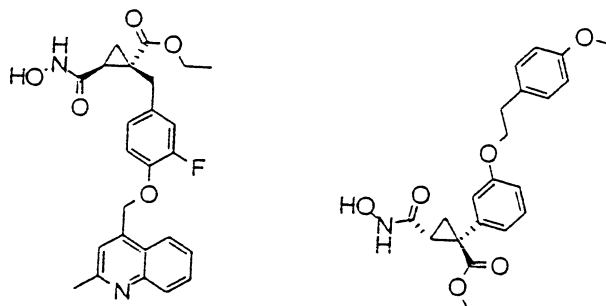






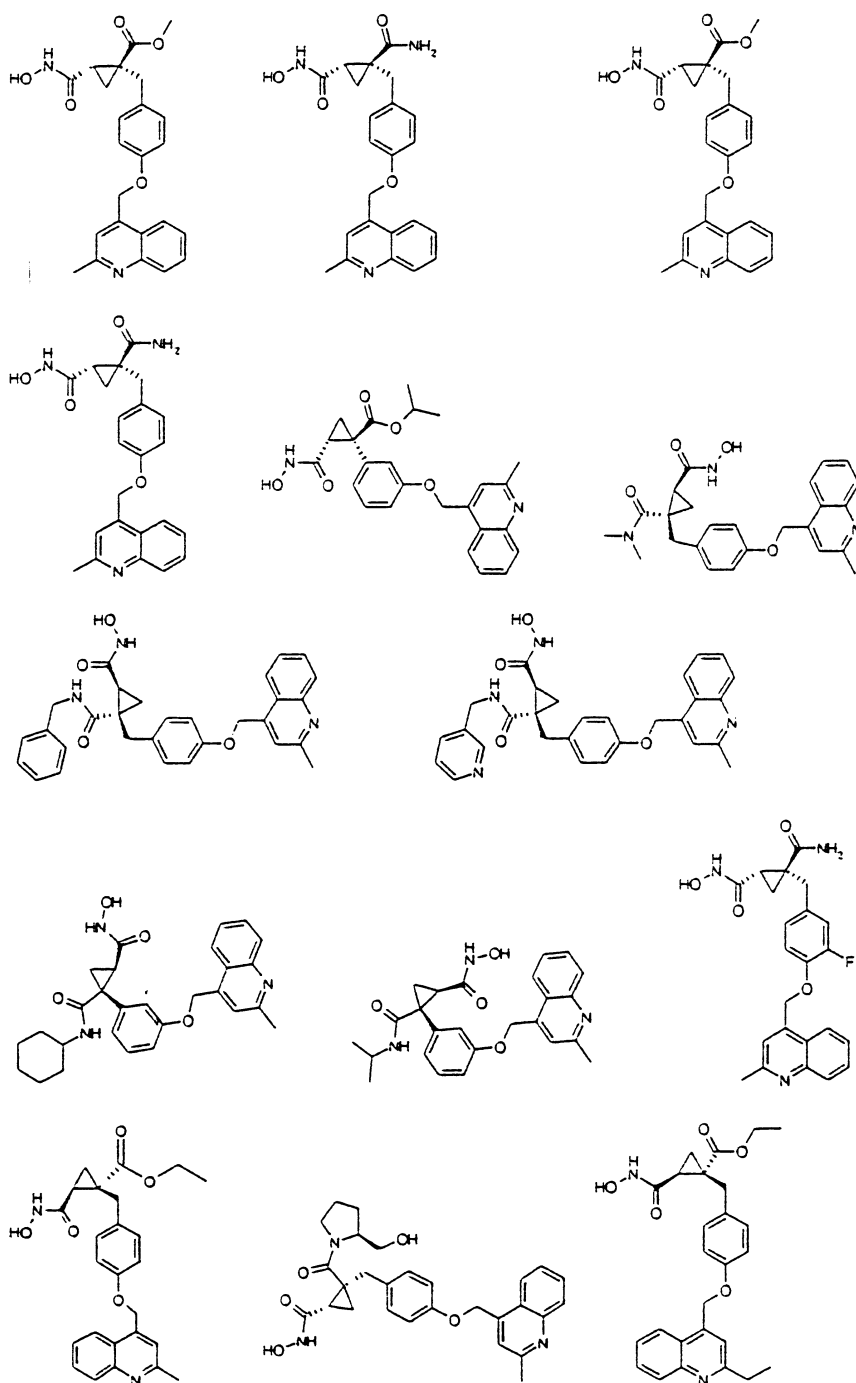
申請專利範圍續頁

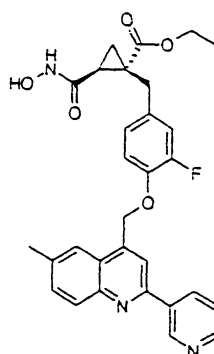
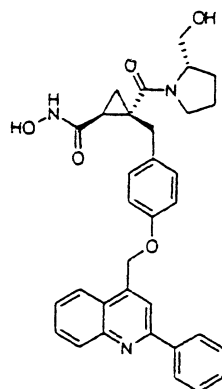
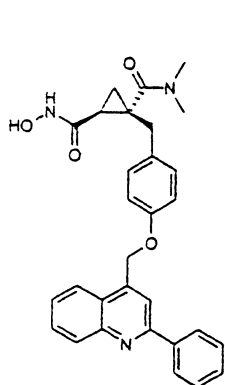
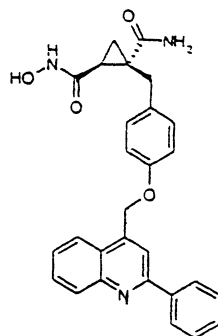
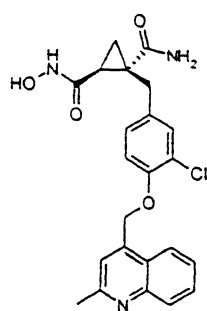
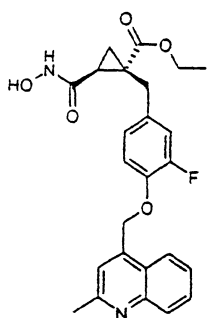
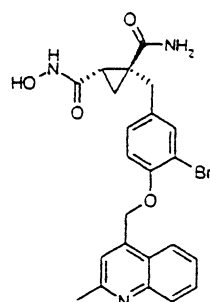
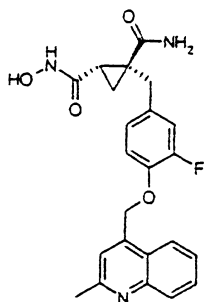
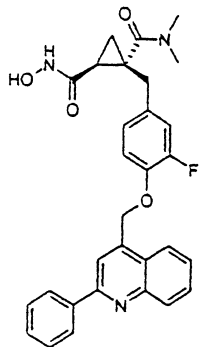
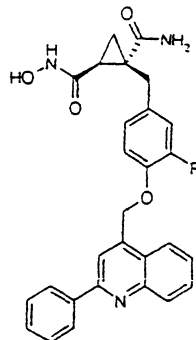
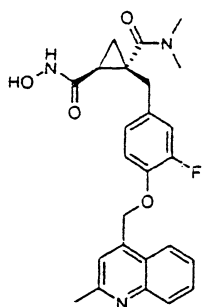
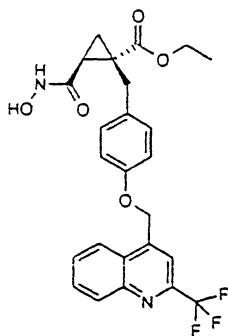


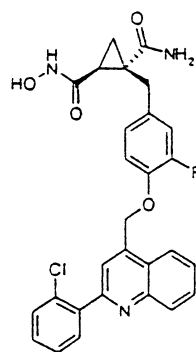
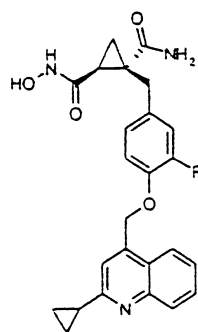
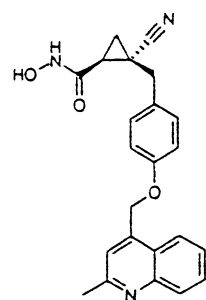
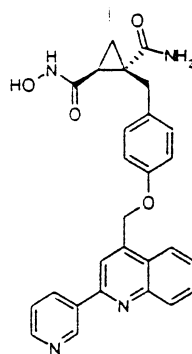
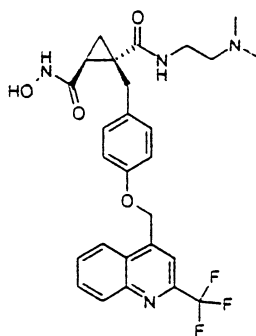
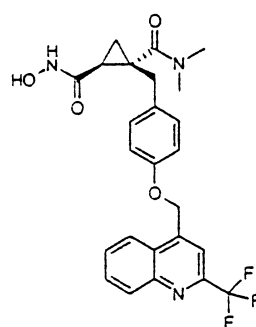
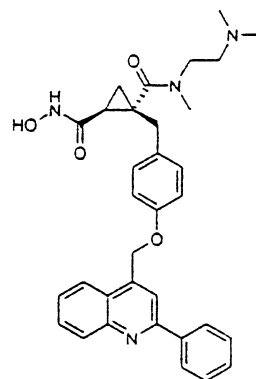
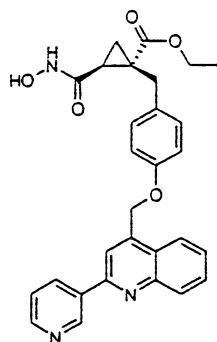
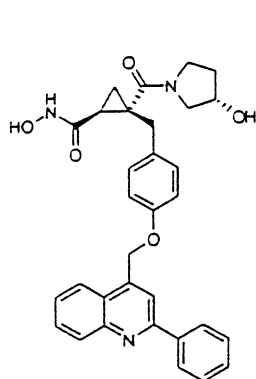
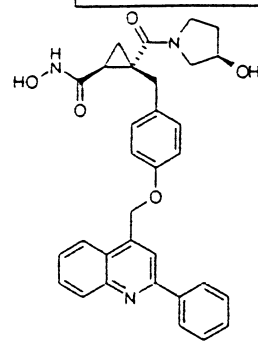
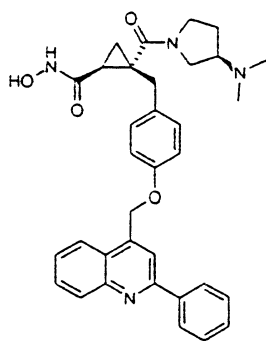
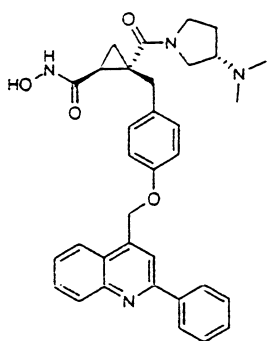


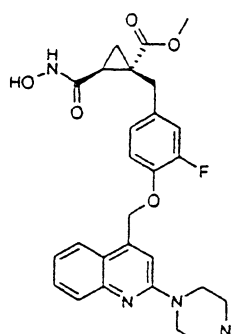
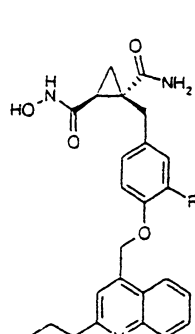
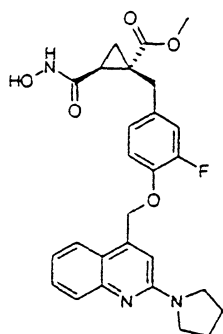
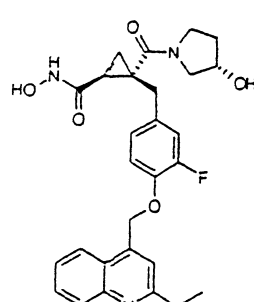
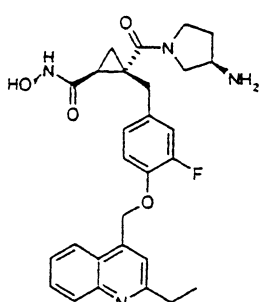
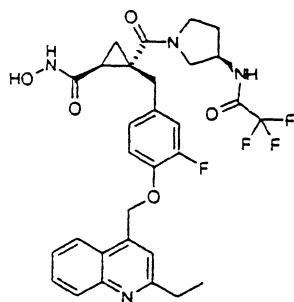
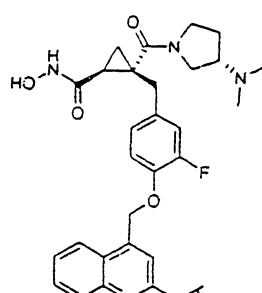
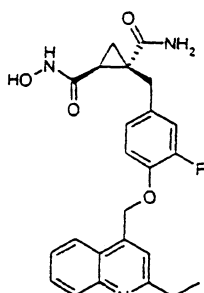
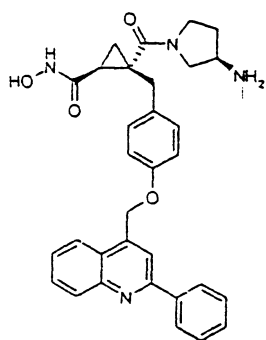
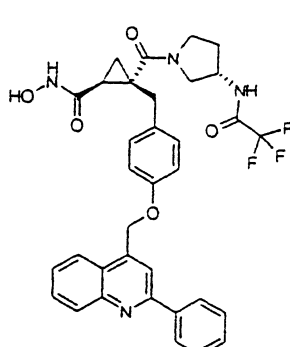
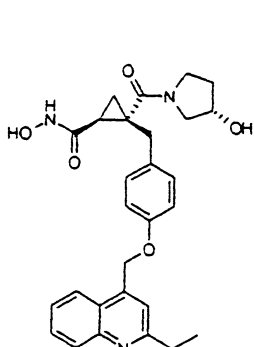
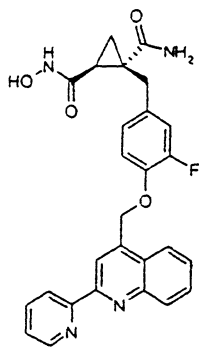
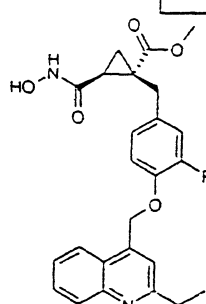
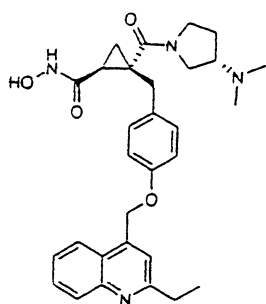
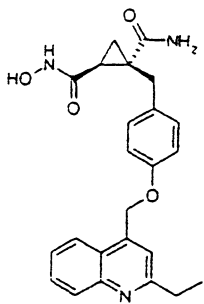
或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或異構物。

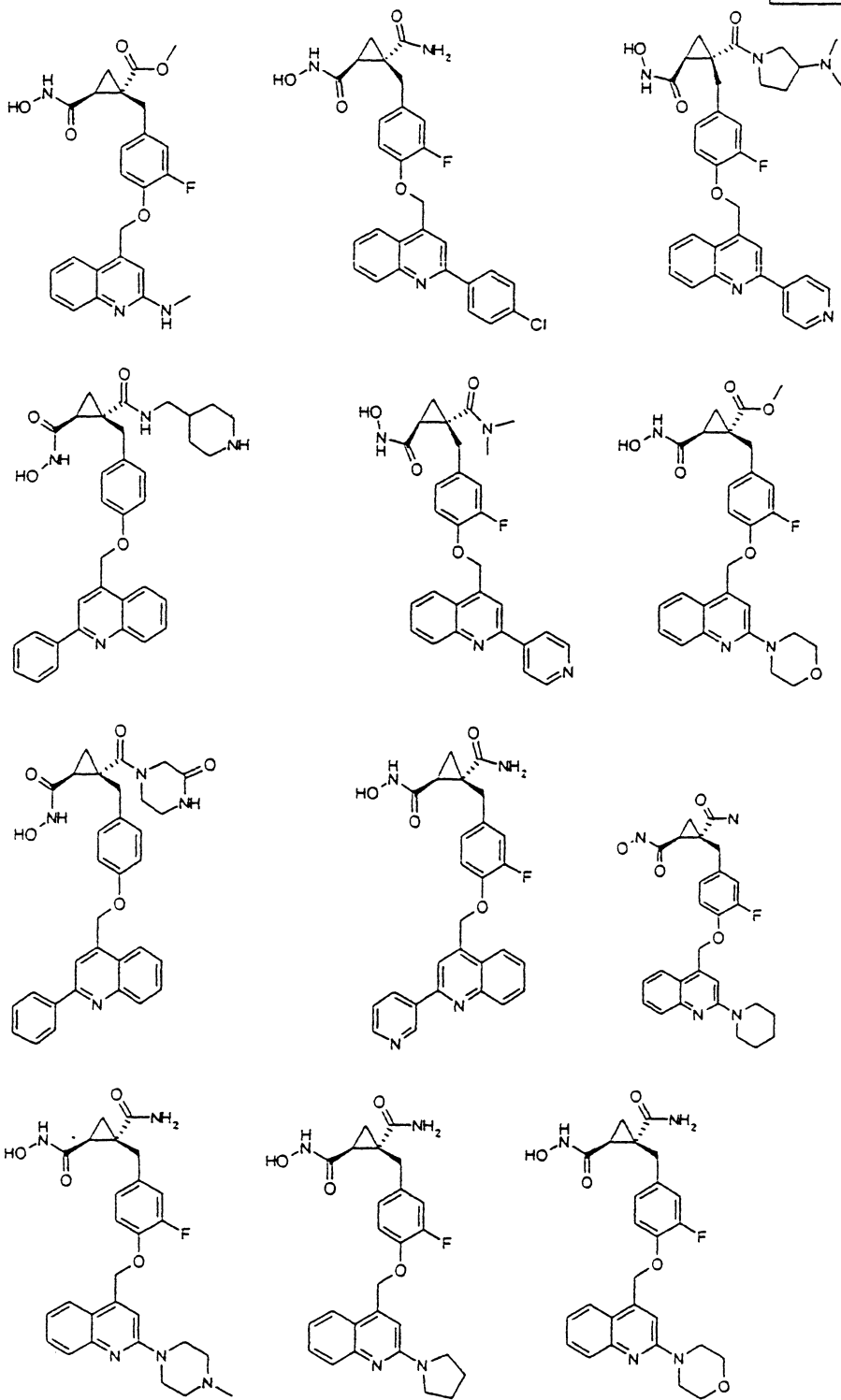
46.如申請專利範圍第45項之化合物，係選自下列之組群：

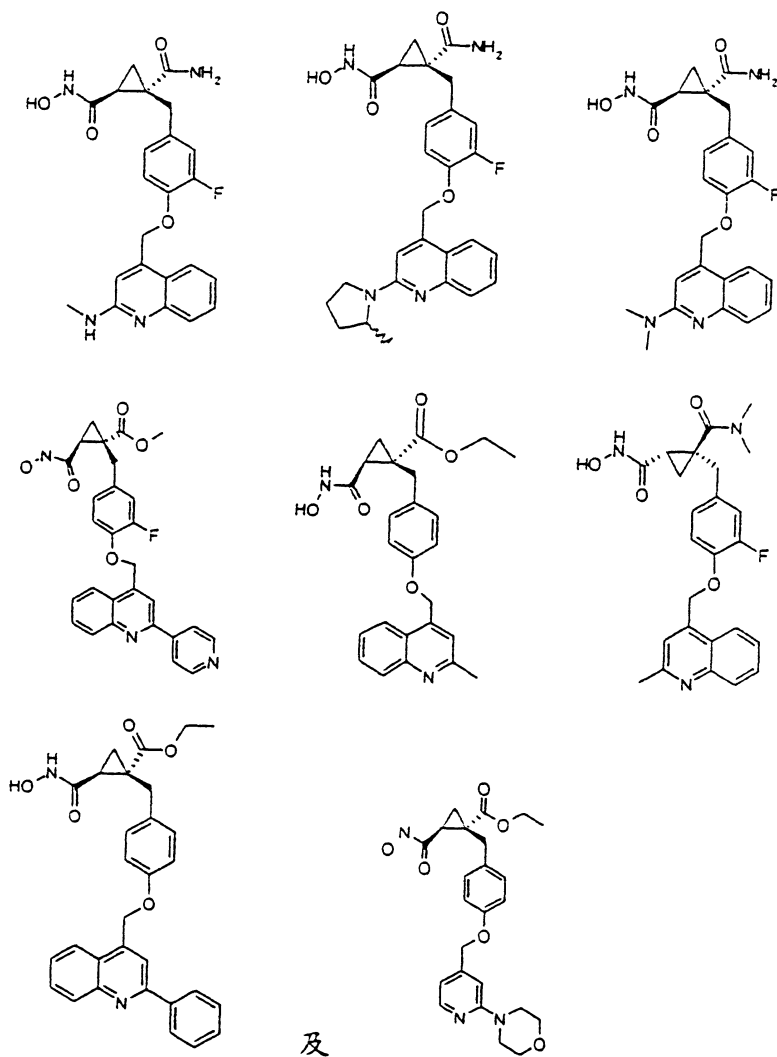






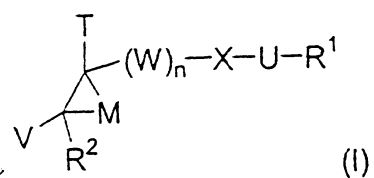






或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或異構物。

47. 一種式 (I) 所示之化合物：



或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其異構物，其中：

M 為 $-(\text{C}(\text{R}^{30})(\text{R}^{40}))_m-$ ，其中 m 為 1 至 6；

T 係選自由 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯

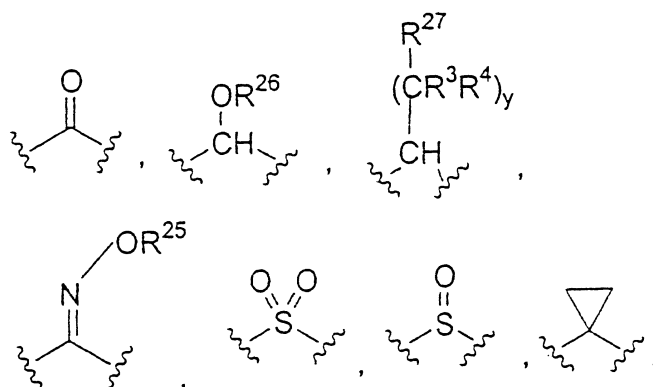
基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-NR^{25}S(O)_xR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{24})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-AA-NR^{24}R^{25}$ 及 $-C(O)-AA-NR^{25}OR^3$ 所成之組群，

其中T之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

V係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CR^{23}R^{24})_{n1}C(O)NR^{25}OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)R^4$ 、 $-NR^{25}C(O)OR^3$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{25}C(O)NR^{24}OR^3$ 、 $-NR^{25}S(O)_xR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{25}OR^3$ 、 $-CN$ 、 $-P(O)(R^{24})(OR^{24})$ 、 $-P(O)(OR^{24})(OR^{24})$ 、 $-C(R^4)(=N(OR^3))$ 、 $-C(O)-AA-NR^{24}R^{25}$ 及 $-C(O)-AA-NR^{25}OR^3$ 所成之組群，

其中V之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至三個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

W係選自下列所成之組群：



共價鍵、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_{n2}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 及 $-\text{N}(\text{Z})-$ ；

X係選自伸烷基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基、伸雜芳基及 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 所成之組群，其中X之伸烷基、伸環烷基、伸雜環烷基、伸芳基、伸雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

U係選自由共價鍵、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_p-$ 、 $-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_q-$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^3)(\text{R}^4))_i-\text{Y}$ 及 $-\text{Y}-$ 所成之組群；

Y係自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{N}(\text{Z})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{24})-$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{24})-$ 所成之組群；

Z係選自由 $-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 所成之組群；

n為0至2；

$n1$ 為0至2；

$n2$ 為1至2；

p為1至4；

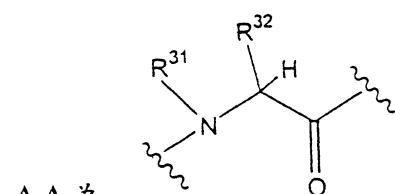
q為1至4；

t 為 1 至 4 ；

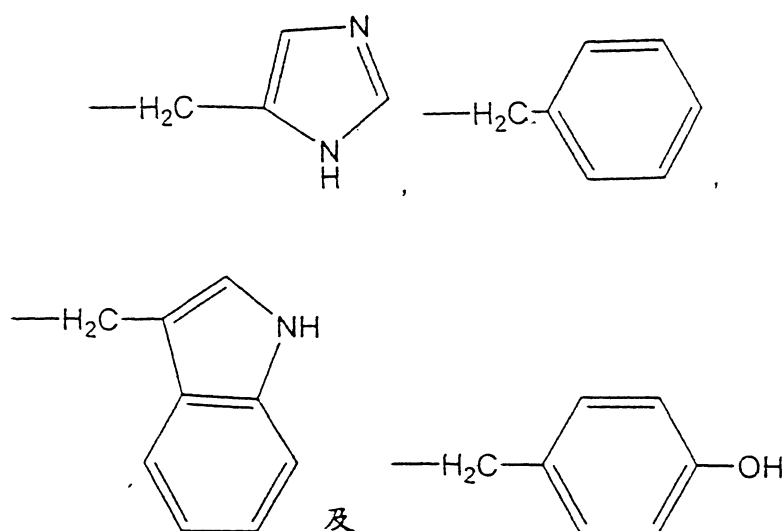
v 為 1 至 3 ；

x 為 0 至 2 ；

y 為 0 至 3 ；



，其中 R^{31} 及 R^{32} 為相同或不同且獨立選自由 H、烷基、環烷基、芳基、雜芳基、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2S-SCH_2CH(NH_2)C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)OH$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2(CH_3)$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、



所成之組群；

或 R^{31} 及 R^{32} 以 R^{31} 所鍵結之 N 及 R^{31} 所鍵結之 C 一起形成未經取代或獨立經羥基取代之 5-員環；

R^1 係選自由烷基、 R^{21} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-C\equiv CR^3$ 及 $-CR^3=CR^4R^5$ 所成之組群，

其中 R^1 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至五個獨立選擇之 R^{20} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{20} 基團獨立選自下列之 R^{20} 基團；

R^2 、 R^4 及 R^5 各可相同或不同且各獨立選自由H、鹵基、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

其中 R^2 、 R^4 及 R^5 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

各 R^3 可相同或不同且各獨立選自由H、烷基、 R^{22} -取代之烷基、環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-N(=C-O-NR^{24}R^{25})$ 及 $-NR^{22}S(O)_2R^{25}$ 所成之組群，

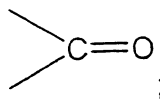
其中 R^3 之環烷基、雜環烷基、環烯基、雜環烯基、芳基、雜芳基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之烷基、 R^{22} -取代之烷基或 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{22} 基團；

各 R^6 係獨立選自 H、烷基及 $-OCF_3$ 所成之組群；

各 R^7 係獨立選自 H、烷基、雜芳基及 $-CF_3$ 所成之組群；

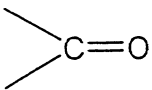
各 R^{20} 係獨立選自烷基、 R^{21} -取代之烷基、 $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、芳基、鹵基-取代之芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 及 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群；

其中 R^{20} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{22} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{22} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

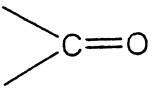
或兩個 R^{20} 基團與兩個 R^{20} 基所鍵結之碳一起形成 ；

R^{21} 為一至三個獨立選自下列所成組群之取代基： $-OR^3$ 、鹵基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^5$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^3$ 、 R^{23} -取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環烷基、 $-N(R^{25})S(O)_xR^5$ 、 $-N(R^{25})C(O)R^5$ 及 $-N(R^{25})C(O)NR^{24}R^{25}$ ；

其中 R^{21} 之芳基、鹵基取代之芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基各獨立為未經取代或經一至四個獨立選擇之 R^{23} 基團所取代，其可相同或不同，各 R^{23} 基團獨立選自下列之 R^{23} 基團；

或兩個 R^{21} 基團與兩個 R^{21} 基所鍵結之碳一起形成  ;

各 R^{22} 係獨立選自下列所成之組群：鹵基、炔基、芳基、雜芳基、 $-OR^{24}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-OR^{24}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-S(O)_xNR^{24}R^{25}$ 、 $-SO_xR^{23}$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C(=NOH)R^{23}$ 、 $-N(R^{24})S(O)_xR^{25}$ 、 $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ 及 $-N(R^{24})C(O)NR^{24}R^{25}$ ；

或兩個 R^{22} 基團與兩個 R^{22} 基所鍵結之碳一起形成  ;

各 R^{23} 係獨立選自 H、羥基、鹵基及烷基所成之組群；

各 R^{24} 係獨立選自 H 及烷基所成之組群；

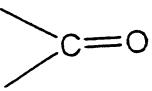
各 R^{25} 係獨立選自 H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})NR^{24}R^{24}$ 、 $-CF_3$ 及 $-S(O)_xR^{23}$ 所成之組群；

各 R^{26} 係獨立選自 H、羥基、烷基、羥基烷基、芳基、環烷基、雜芳基及 $-NR^3R^4$ 所成之組群；

各 R^{27} 係獨立選自雜芳基、雜環烷基及 $-NR^{24}R^{25}$ 所成之組群；

R^{30} 係獨立選自 H 及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

R^{40} 係獨立選自 H 及上述 R^{20} 取代基所成之組群；

或 R^{30} 及 R^{40} 與 R^{30} 及 R^{40} 所鍵結之碳一起形成  ;

氮 V 或 T 之至少一個係選自 $-C(O)N(R^3)(OR^4)$ 、 $-C(O)OR^3$ 及 $-C(O)NR^{24}R^{25}$ 所成之組群，及

當 $-(W)_n-X-U$ 為伸烷基時， R^1 不為烷基；及

當 $-(W)_n-X$ - 為伸烷基時， $-Y-$ 不為 $-N(R^{24})C(O)-$ ，及

當 T 或 V 之一為 $-NR^{25}S(O)_xR^3$ 時，另一個 T 或 V 不為 $-C(O)NR^{25}OR^3$ 。

48. 一種醫藥組合物，包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物與醫藥可接受性載體組合。
49. 一種於個體中治療或預防發炎之醫藥組合物，包括有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物、不同於如申請專利範圍第 1 項之化合物之消炎劑與醫藥可接受性載體組合。
50. 一種治療或預防發炎障礙之醫藥組合物，包括對需要之個體投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物。
51. 一種治療或預防受 MMPs、TNF- α 、凝集酶或其組合調節之病況或疾病之醫藥組合物，包括對需要之個體投予治療有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物。
52. 一種治療或預防病況或疾病之醫藥組合物，該疾病或病況係選自風濕性關節炎、骨關節炎、牙週病、齒齦炎、角膜潰瘍、實心腫瘤生長及二次遷移之腫瘤侵入、新血管青光眼、發炎性腸疾病、多發性硬化及牛皮癬所成之組群，該醫藥組合物包括有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物。

53. 一種治療或預防病況或疾病之醫藥組合物，該疾病或病況係選自發燒、心血管病況、出血、凝血、惡質病、厭食症、酒精中毒、急性期反應、急性感染、休克、移植物對宿主反應、自動免疫疾病及HIV感染所成之組群，該醫藥組合物包括有效量之如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物。
54. 一種治療或預防病況或疾病之醫藥組合物，該疾病或病況係選自敗血性休克、血液動力休克、敗血徵候群、後絕血再灌注損傷、瘧疾、分歧桿菌感染、腦膜炎、牛皮癬、充血性心臟失調、纖維化疾病、惡質病、移植排斥、癌症如皮膚T-細胞淋巴瘤、涉及血管形成之疾病、自動免疫疾病、皮膚發炎疾病、發炎性腸疾病如科隆氏疾病及結腸炎、骨及風濕性關節炎、黏連性脊椎炎、牛皮癬狀關節炎、成人史氏林氏疾病、輸尿管炎、偉格氏肉牙腫病、貝吉氏疾病、謝格連氏徵候群、肉狀瘤病、多肌炎、皮肌炎、多發性硬化、輻射損害、氧過多齒槽損傷、牙週疾病、HIV、非胰島素依賴性糖尿病、全身性紅斑狼瘡、青光眼、肉瘤病、自發性肺纖維化、肺支氣管發育不良、視網膜疾病、硬皮病、骨質疏鬆症、腎絕血、心肌梗塞、腦中風、腦絕血、腎炎、肝炎、絲球體腎炎、隱發性纖維變性肺泡炎、牛皮癬、移植排斥、特硬性皮膚炎、脈管炎、過敏、季節性過敏鼻炎、可逆氣道阻塞、成人呼吸窘迫徵候群、氣喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)及/或支氣管炎所成之組群，該醫藥組合物包

括有效量之如申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥可接受性加成鹽、溶劑化物或異構物。

55. 一種如申請專利範圍第1、29或47項之化合物用以製造供治療或預防個體發炎之醫藥之用途。

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

