

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93100932

※申請日期：93 年 01 月 14 日

※IPC 分類：C07D<sup>207</sup>/<sub>4b</sub> , (2006.01)

壹、發明名稱：

A61K<sup>31</sup>/<sub>40</sub> (2006.01)

(中) 胺基酸苯氧基醚類

(外) Amino acid phenoxy ethers

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 畢索藥物股份有限公司

(英) BEXEL PHARMACEUTICALS, INC.

代表人：(中) 1. 尼歐吉 帕泰

(英) 1. NEOGI, PARTHA

地 址：(中) 美國加州猶尼昂市阿瓦拉多奈爾斯路三二九九〇號九一〇室

(英) 32990 Alvarado Niles Road, Suite 910, Union City, CA 94587, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 4 人)

1. 姓 名：(中) 畢許瓦吉 奈格

(英) NAG, BISHWAJIT

地 址：(中) 美國加州猶尼昂布里奇波因特廣場四九五二號

(英) 4952 Bridge Pointe Place, Union City, CA 94587, U.S.A.

2. 姓 名：(中) 阿布西奇 奈格

(英) NAG, ABHIJEET

地 址：(中) 美國加州夫利蒙捷思亭街五〇八三號

(英) 5083 Justin Terrace, Fremont, CA 94555, U.S.A.

3. 姓 名：(中) 迪邊德拉尼斯 戴

(英) DEY, DEBENDRANATH

地 址：(中) 美國加州夫利蒙相宜街三四六八三號

(英) 34683 Agree Terrace, Fremont, CA 94555 U.S.A.

4. 姓 名：(中) 錫夫 安格偉

(英) AGARWAL, SHIV KUMAR

地 址：(中) 印度城奈梭林哥拿努老麻哈巴里普瑞路 # 四七六 / 一四段  
(英) Plot #476/14 Old Mahabalipuram Rd, Sholinganallur, Chennai-  
600 119, India

### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/01/31 ; 10/356,113 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2003/01/17 ; 60/440,772 ☒ 有主張優先權

地 址：(中) 印度城奈梭林哥拿努老麻哈巴里普瑞路 # 四七六 / 一四段  
(英) Plot #476/14 Old Mahabalipuram Rd, Sholinganallur, Chennai-  
600 119, India

### 肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2003/01/31 ; 10/356,113 ☒ 有主張優先權

2. 美國 ; 2003/01/17 ; 60/440,772 ☒ 有主張優先權

(1)

## 玖、發明說明

本專利申請案請求美國專利臨時申請案號 60/440,772 於 2003 年 1 月 17 日提出申請之早期申請日之權益，該專利臨時申請案係併入本文作為參考文獻。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明關於用於治療免疫疾病、發炎、肥胖症、高脂血症、高血壓、神經疾病及糖尿病之新穎之胺基酸苯基醚類。

### 【先前技術】

免疫系統之主要成份係巨噬細胞或抗原呈現細胞、T 細胞及 B 細胞。其他免疫細胞（諸如 NK 細胞、嗜鹼細胞、肥大細胞及樹突細胞）之角色係為已知，但其於主要免疫疾病上之角色並不確定。在發炎反應和對 T 細胞刺激和增生提供必要之幫助上，巨噬細胞係重要之調介者。最重要的是，巨噬細胞製造 IL1、IL12 及  $\text{TNF}-\alpha$ ，其皆為有效之前發炎分子且亦對 T 細胞提供幫助。此外，巨噬細胞之活化導致酶（諸如環氧化酶 II（COX-2）和可誘生之氮化氮合成酶（iNOS）之誘生並產生能破壞正常細胞之自由基。許多因子活化巨噬細胞，其包括細菌產物、超抗原及干擾素  $\gamma$ （IFN  $\gamma$ ）。咸信磷酸酪氨酸激酶（PTK）和其他未界定之細胞激酶係涉及該活化過程。

細胞素係免疫細胞分泌之分子，其在調介免疫反應上

(2)

係重要的。細胞素之產製可導致其他細胞素之分泌，改變細胞功能、細胞分裂或分化。發炎係對傷害或感染之正常反應。然而，在諸如風濕性關節炎之發炎疾病上，病理性發炎過程可導致發病和必死性。細胞素腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 於發炎反應上扮演主要的角色，且已是標的的目標以作為發炎疾病之調介點。TNF- $\alpha$  係活化之巨噬細胞和其他細胞所釋出之多肽激素。低濃度之 TNF- $\alpha$  藉由活化白血球和促進白血球移動至血管外之發炎部位而參與保護性發炎反應 (Moser et al., J. Clin. Invest., 83: 444-55, 1989)。高濃度之 TNF- $\alpha$  可作為有效之熱原並誘導其化前發炎性細胞素之產製 (Haworth et al., Eur. J. Immunol., 21: 2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2: 244-7, 1989)。TNF- $\alpha$  亦刺激急性期蛋白質之合成。於風濕性關節炎中，慢性和漸進性之發炎疾病影響約 1% 之美國成人，TNF- $\alpha$  調介導致關節損傷和破壞之細胞素聯級 (Arend et al., Arthritis Rheum, 38: 151-60, 1995)。TNF- $\alpha$  之抑制劑，包括可溶性 TNF 受體 (etanercept) (Goldenberg, Clin. Ther., 21: 75-87, 1999) 和抗 TNF- $\alpha$  抗體 (infliximab) (Luong et al., Ann Pharmacother, 34: 743-60, 2000)，已於近期經美國食品藥物管理局 (FDA) 之許可作為風濕性關節炎之治療劑。

升高之 TNF- $\alpha$  量亦關連許多其他之疾病和病症，其包括惡病質、敗血性休克徵候、骨關節炎、腸發炎疾病，

(3)

諸如 Crohn 氏疾病和潰瘍性結腸炎等。

IL-6 之過量產製係關連數個疾病狀態，發展出能抑制 IL-6 分泌之化合物係為吾人高度所預期的。

細胞素 IL-1 $\beta$  亦參與發炎反應。其刺激胸腺細胞增生、纖維母細胞生長因子之活性、及自滑液細胞釋出前列腺素。

升高或未調控之細胞素 IL-1 $\beta$  量係與許多發炎疾病和其他疾病狀態有關，該疾病包括但不限於成人呼吸困難徵候、過敏、Alzheimer 氏疾病等。

因為 IL-1 $\beta$  之過量產製係與許多疾病病症有關，發展出能抑制 IL-1 $\beta$  之產製或活性之化合物係吾人所欲的。

基於上述應可了解，雖然先前已對提供能抑制視為免疫反應、發炎或發炎性疾病（例如關節炎）之發生原因的，例如，TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-2 或其他作用劑之化合物作出廣泛之努力，但是仍需要發展出能有效地治療或抑制該等疾病之新穎和改良之化合物。

TNF- $\alpha$  與脂肪生成（肥胖症）和其他代謝疾病（諸如糖尿病）有關連性。雖然於過去之 20 年期間，全球經診斷為患有糖尿病之人數係呈爆炸性成長 [ Amos A., McCarty, D., Zimmet, P. (1997) *Diabetic Med.* 14, S1-S85 ; King, H., Aubert, R., Herman, W., (1998) *Diabetes Care*, 21, 1414-1431 ]，但是對治療糖尿病和其相關病症上僅相對地發展出些許之新治療方法 [

(4)

Moller, D. E. ( 2001 ) Nature 414 : 821 – 827 ] 。糖尿病存有 2 種類型：依賴胰島素之第 I 型和非依賴胰島素（抗胰島素）之第 II 型。抗胰島素之第 II 型糖尿病佔全部糖尿病之 90 至 95%。此種徵狀性代謝疾病現今影響全球超過 1 億 5 千萬人且預期於 2005 年前將成長至 3 億人 [ Amos A., McCarty, D., Zimmet, P. ( 1997 ) Diabetic Med. 14, S1 – S85 ; Kopelman, P. G. Hitaman, G. A. ( 1998 ) Lancet, 352, SIV5 ] 。造成第 II 型糖尿病增加之主要原因係肥胖症之增加，其係為對第 II 型糖尿病之致病性單一最重要之原因 [ Kopelman, P. G., Hitaman, G. A. ( 1998 ) Lancet, 352, SIV5 ] 。

現今對第 II 型糖尿病之治療主要係依賴數種降低血糖過多症之方法。該等方法係使用：磺醯脲類和相關之胰島素促分泌劑，其係已知能自胰臟  $\beta$  細胞釋出較多之胰島素；二甲雙胍，其作用係降低肝臟葡萄糖之產製；過氧化物酶體增生劑活化之受體（PPAR）的激動劑，其促進胰島素之作用； $\alpha$  - 苷酶抑制劑，其減緩葡萄糖自腸之吸收；及，胰島素本身，其抑制葡萄糖之產製並增強葡萄糖之利用（參閱下述之表 1）。所有該等治療顯現有限之功效，有限之耐受性及因機轉所顯現之顯著之副作用。特別須注意的是，大部分之治療有增加體重之傾向。數種現有之第 II 型糖尿病的治療方法係與血糖過多症之發作有關，且僅少數可使用之治療方法能適當地針對基本缺陷，諸如肥胖症和胰島素抗性之現象。在該等口服藥劑中，磺醯脲

(5)

類係最早且廣泛使用之治療藥物。對磺醯脲類反應之許多病患起初對過時治療係呈難以治療的現象（第 2 次失敗）。除了葡萄糖量和肥胖症之外，第 II 型糖尿病現今與高量之三酸甘油酯和膽固醇有關連。因此，需要新類型之藥物（針對代謝缺陷（漸增地稱為徵候 X）之基本問題，該代謝缺陷係諸如肥胖症、高血糖症及高脂血症）以治療第 II 型糖尿病及其相關之病症。

(6)

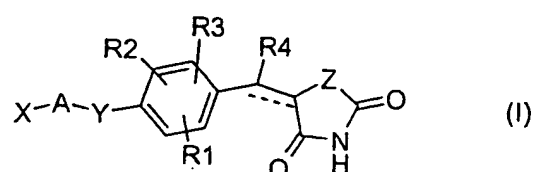
表 1：第 II 型糖尿病之現有治療劑

| 藥物類型                                            | 投遞方式 | 分子標的                            | 作用部位          | 副作用              |
|-------------------------------------------------|------|---------------------------------|---------------|------------------|
| 胰島素                                             | 肌肉內  | 胰島素受體                           | 肝、肌肉、脂肪       | 體重增加<br>低血糖症     |
| 磺醯脲類<br>(優降糖)<br>(repaglinide)<br>(nateglinide) | 口服   | SU 受體<br>K <sup>+</sup> /ATP 孔道 | 胰臟 $\beta$ 細胞 | 體重增加<br>低血糖症     |
| 二甲雙胍<br>(縮二胍類)                                  | 口服   | 未知                              | 肝(肌肉)         | GI 失調<br>乳酸中毒    |
| $\alpha$ -苷酶抑制劑<br>(Acarbose)                   | 口服   | $\alpha$ -苷酶                    | 小腸            | GI 失調            |
| PPAR 激動劑<br>(Rosiglitazone)<br>(Pioglitazone)   | 口服   | PPAR- $\gamma$                  | 脂肪、肌肉、肝       | 體重增加<br>貧血<br>水腫 |

(7)

# 發明簡述

本發明關於新穎之式 (I) 胺基酸苯基醚類



其衍生物、類似物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之溶劑化物，其中 ----- 表示可選擇之雙鍵；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或烷基；Z 表示 O 或 S；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、烷基或烷氧基；A 表示鍵結或經取代或未經取代之芳基、雜環基或雜芳基環；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 或 Y 之 α 胺基羧酸或其衍生物。

本發明亦關於製備上述之新穎化合物，彼之類似物、衍生物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽、藥學上可接受之溶劑化物、新穎之中間產物及含彼等之藥學組成物之方法。互變異構型式係存在於平衡狀態之異構型式，其係 2 種型式間之反應平衡。立體異構物包括構型異構物，諸如順式和反式雙鍵、以及具有原子之不同空間排列之光學活性異構物。多晶型物係能結晶成 2 種或多種型式之分子。溶劑化物係溶劑分子或離子與溶質分子或離子之分子或離子複合物。α-胺基羧酸包括，但不限於，天然存在之胺基酸。α 側鏈係與 α-胺基羧酸之 α 碳共價結合之基團（包括氫）。類似物包括以 O、S、N 或 C 原子取代該等原子所產生之不同的化合物。類

(8)

似物亦包括周期表同族之原子，諸如 F、Cl、Br、I、As。  
。衍生物包括藉由原子慣常地官能化所產生之化合物，諸如藉由羧基化或酯化分別保護胺基或羧基所產生之衍生物。

本發明之化合物能有效地降低血液葡萄糖、血清胰島素、游離脂肪酸、膽固醇及三酸甘油酯量，且可用於治療及/或預防糖尿病。本發明之化合物能有效地治療肥胖症、發炎、自體免疫疾病，諸如多重硬化症和風濕性關節炎。令人感到意外地，該化合物增加脂瘦蛋白（leptin）量且對肝臟無毒性。

進一步，本發明之化合物可用於治療與胰島素抗性有關之病症，諸如多囊性卵巢徵候，以及高脂血症、冠狀動脈疾病及周邊血管疾病，且可用於治療發炎和免疫疾病，特別是經由細胞素（諸如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-1 $\beta$ ）和環氧化酶（諸如 COX-2）所調介之疾病。

#### 【發明內容】

於本發明之較佳體系中，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>係選自H、鹵素（諸如F、Cl、Br或I）、OH、NO<sub>2</sub>、CN、甲醯基、NH<sub>2</sub>、直鏈或支鏈經取代或未經取代之C<sub>1-12</sub>烷基（諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、另丁基、特丁基、戊基、己基、辛基、壬基及類似基團）、或經取代或未經取代之C<sub>1-12</sub>烷氧基（諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及類似基團）。

(9)

於本發明之較佳體系中，A 係選自芳基（諸如苯基、萘基及類似基團）、雜芳基環（諸如吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡嗪基、咪唑基、呋喃基及類似基團）、雜環基環（諸如哌嗪、嗎啉、哌啶、吡咯啶及類似基團）。A 可經單一、二-或三-取代，該取代基係選自鹵素、OH、NO<sub>2</sub>、CN、甲醯基、NH<sub>2</sub>、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基及類似基團。

於本發明之較佳體系中，X、X-A 或 X-A-Y 表示之胺基酸和側鏈係選自經取代或未經取代之丙氨酸、甘氨酸、精氨酸、天冬醯胺、半胱氨酸、麩氨酸、麩醯胺酸、組織胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、鳥胺酸、脯氨酸、絲氨酸、蘇胺酸、色氨酸、酪氨酸、或類似物，或彼等之衍生物，諸如酯和羧醯胺類。適宜之取代基係選自鹵素、烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、胺基或類似基團。

胺基酸 X-A-Y 適宜地為經取代或未經取代之精氨酸、天冬醯胺、半胱氨酸、麩醯胺酸、組織胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、鳥胺酸、脯氨酸、絲氨酸、蘇胺酸、色氨酸、酪氨酸、或其衍生物。X-A 基亦適宜地為丙氨酸、甘氨酸、異亮胺酸、亮胺酸、或其衍生物。於另一較佳體系中，A 為經取代或未經取代之烷基、雜環基或雜芳基環。

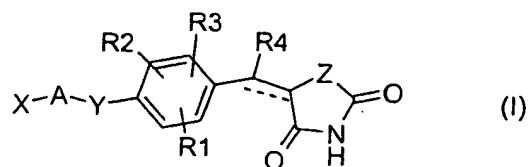
於另一較佳體系中，Z 係 S 且 Y 係 O。適宜地，R<sub>1</sub> 至 R<sub>4</sub> 係 H。

本發明形成藥學上可接受之鹽的部分包括鹼加成鹽，

(10)

諸如鹼金屬鹽（例如 Li、Na 及 K 鹽）、鹼土金屬鹽（例如 Ca 和 Mg 鹽）、有機鹼（諸如離胺酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、膽鹼、及類似物）之鹽、鉍鹽或經取代之鉍鹽。鹽可包括酸加成鹽，其係硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽、硼酸鹽、氫鹵酸鹽、乙酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、派莫鹽（palmoates）、甲烷磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、羥基萘甲酸鹽、苯磺酸鹽、抗壞血酸鹽、甘油磷酸鹽、酮基戊二酸鹽、及類似物。藥學上可接受之溶劑化物可為水合物或包含其他結晶之溶劑，諸如醇類。

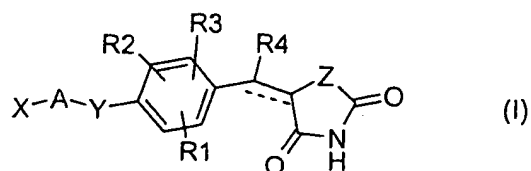
適宜地，本發明關於新穎之式（I）胺基酸苯基醚類



其衍生物、類似物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之溶劑化物，其中----表示可選擇之雙鍵；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或烷基；Z 表示 O 或 S；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、烷基或烷氧基；A 表示經取代或未經取代之芳基；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 之 α 胺基羧酸或其衍生物。

較適宜地，本發明關於新穎之式（I）胺基酸苯基醚類

(11)



其衍生物、類似物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之溶劑化物，其中 ---- 表示可選擇之雙鍵；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或烷基；Z 表示 O 或 S；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、烷基或烷氧基；A 表示經取代或未經取代之芳基；X 表示經由其 α 甲基鍵結至 A 之丙氨酸或其衍生物。

本發明特別有用之化合物包括：

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

(12)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 6 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 3 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2, 3 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類

(13)

;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2, 3 - 二氟苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧  
基 ) - 2, 3 - 二氟苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2, 3 - 二氟亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧  
基 ) - 2, 3 - 二氟亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2, 3 - 二氟苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧  
基 ) - 2, 3 - 二氟苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧  
基 ) - 3 - 甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧  
基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(14)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 硝基苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(15)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 胺基苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟亞苳基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(16)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 氟苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(17)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 - 三氟甲基苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基亞苳基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )

(18)

— 3 — 三 氟 甲 基 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 甲 氧 羰 基 乙 基 ) 苯 氧 基 ) — 3 — 三 氟 甲 基 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 羧 基 乙 基 ) 苯 氧 基 ) — 3 — 三 氟 甲 基 亞 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 甲 氧 羰 基 乙 基 ) 苯 氧 基 ) — 3 — 三 氟 甲 基 亞 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 羧 基 乙 基 ) 苯 氧 基 ) — 3 — 三 氟 甲 基 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 甲 氧 羰 基 乙 基 ) 苯 氧 基 ) — 3 — 三 氟 甲 基 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 羧 基 乙 基 ) — 2, 6 — 二 氟 苯 氧 基 ) 亞 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 甲 氧 羰 基 乙 基 ) — 2, 6 — 二 氟 苯 氧 基 ) 亞 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 羧 基 乙 基 ) — 2, 6 — 二 氟 苯 氧 基 ) 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 甲 氧 羰 基 乙 基 ) — 2, 6 — 二 氟 苯 氧 基 ) 苄 基 ] 噻 唑 烷 — 2, 4 — 二 酮 或 其 鹽 類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺 基 — 2 — 羧 基 乙 基 ) — 2, 6 —

(19)

二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
6 - 二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 6 -  
二氟苯氧基) 苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
6 - 二氟苯氧基) 苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 -  
二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
3 - 二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 -  
二氟苯氧基) 苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
3 - 二氟苯氧基) 苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 -  
二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
3 - 二氟苯氧基) 亞苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 -  
二氟苯氧基) 苳基] 噻唑烷 - 2, 4-二酮或其鹽類;

(20)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 ,  
3 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 甲基  
苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 甲基  
苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 甲基  
苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 甲基  
苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 硝基  
苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
硝基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 硝基  
苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

(21)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

(22)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(23)

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-氟苯氧基)苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-氟苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-氟苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-氟苯氧基)苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-氟苯氧基)苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

5-〔4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-2-三氟甲基苯氧基)亞苄基〕噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類；

(24)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 三氟  
甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 -  
三氟甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 三氟  
甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
三氟甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 三氟  
甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
三氟甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 三氟  
甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
三氟甲基苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類  
;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 三氟  
甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 -  
三氟甲基苯氧基 ) 苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基  
乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

(25)

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基  
乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基  
乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基  
乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 羧基乙基  
) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 羧基乙基  
) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 羧基乙基  
) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ; 及

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 羧基乙基  
) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類。

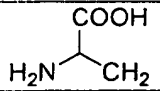
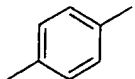
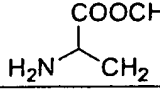
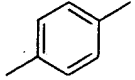
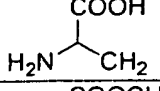
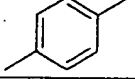
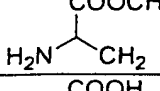
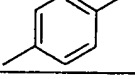
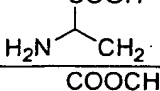
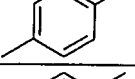
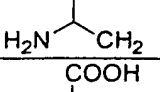
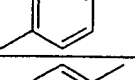
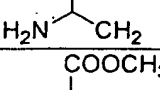
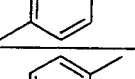
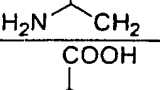
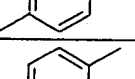
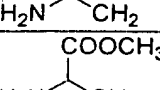
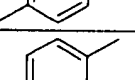
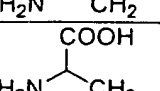
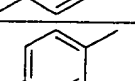
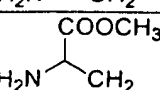
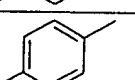
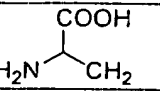
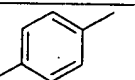
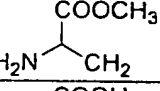
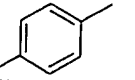
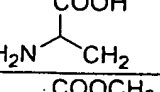
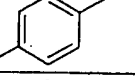
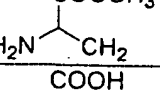
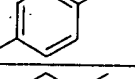
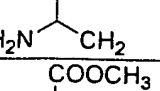
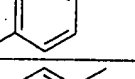
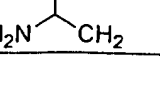
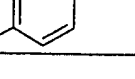
(27)

|    |  |   |             |    |   |
|----|--|---|-------------|----|---|
| 15 |  | O | 2-F,<br>6-F | 2H | S |
| 16 |  | O | 2-F,<br>6-F | 2H | S |
| 17 |  | O | 2-F,<br>3-F | H  | S |
| 18 |  | O | 2-F,<br>3-F | H  | S |
| 19 |  | O | 2-F,<br>3-F | 2H | S |
| 20 |  | O | 2-F,<br>3-F | 2H | S |
| 21 |  | O | 2-F,<br>3-F | H  | O |
| 22 |  | O | 2-F,<br>3-F | H  | O |
| 23 |  | O | 2-F,<br>3-F | 2H | O |
| 24 |  | O | 2-F,<br>3-F | 2H | O |
| 25 |  | O | 3-Me        | H  | O |
| 26 |  | O | 3-Me        | H  | O |
| 27 |  | O | 3-Me        | 2H | O |
| 28 |  | O | 3-Me        | 2H | O |
| 29 |  | O | 3-Me        | H  | S |
| 30 |  | O | 3-Me        | H  | S |
| 31 |  | O | 3-Me        | 2H | S |
| 32 |  | O | 3-Me        | 2H | S |

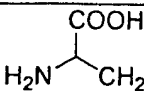
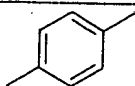
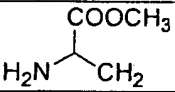
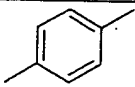
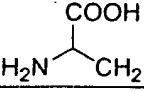
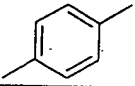
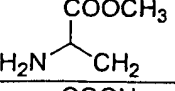
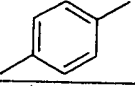
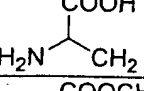
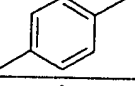
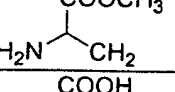
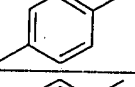
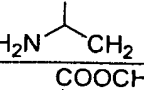
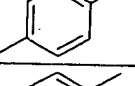
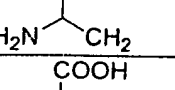
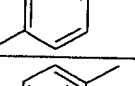
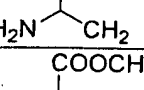
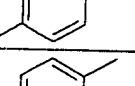
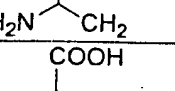
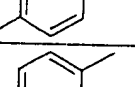
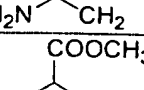
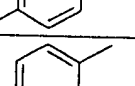
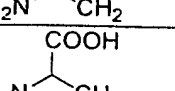
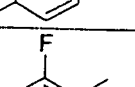
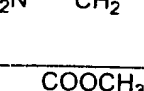
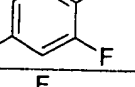
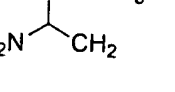
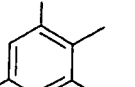
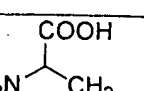
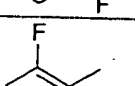
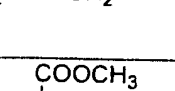
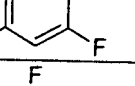
(28)

|    |  |  |   |                   |    |   |
|----|--|--|---|-------------------|----|---|
| 33 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | H  | S |
| 34 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | H  | S |
| 35 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | 2H | S |
| 36 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | 2H | S |
| 37 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | H  | O |
| 38 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | H  | O |
| 39 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | 2H | O |
| 40 |  |  | O | 3-NO <sub>2</sub> | 2H | O |
| 41 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | H  | S |
| 42 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | H  | S |
| 43 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | 2H | S |
| 44 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | 2H | S |
| 45 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | H  | O |
| 46 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | H  | O |
| 47 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | 2H | O |
| 48 |  |  | O | 3-NH <sub>2</sub> | 2H | O |
| 49 |  |  | O | 2-F               | H  | S |
| 50 |  |  | O | 2-F               | H  | S |

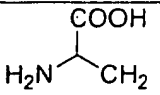
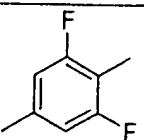
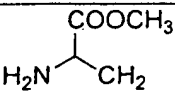
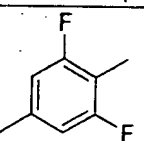
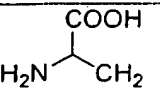
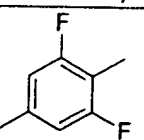
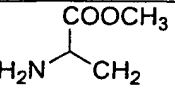
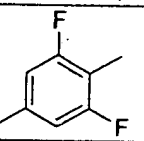
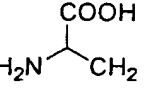
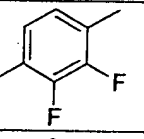
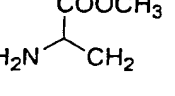
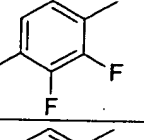
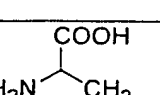
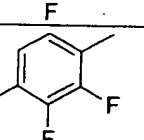
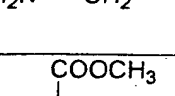
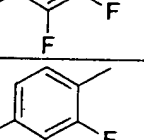
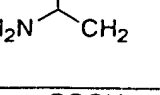
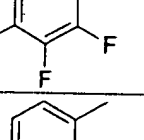
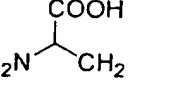
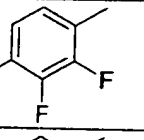
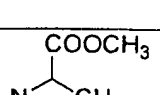
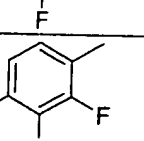
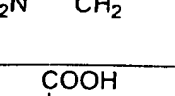
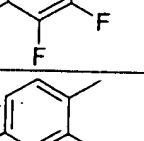
(29)

|    |                                                                                     |                                                                                     |   |       |    |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----|---|
| 51 |    |    | O | 2-F   | 2H | S |
| 52 |    |    | O | 2-F   | 2H | S |
| 53 |    |    | O | 2-F   | H  | O |
| 54 |    |    | O | 2-F   | H  | O |
| 55 |    |    | O | 2-F   | 2H | O |
| 56 |    |    | O | 2-F   | 2H | O |
| 57 |    |    | O | 3-F   | H  | S |
| 58 |    |    | O | 3-F   | H  | S |
| 59 |   |   | O | 3-F   | 2H | S |
| 60 |  |  | O | 3-F   | 2H | S |
| 61 |  |  | O | 3-F   | H  | O |
| 62 |  |  | O | 3-F   | H  | O |
| 63 |  |  | O | 3-F   | 2H | O |
| 64 |  |  | O | 3-F   | 2H | O |
| 65 |  |  | O | 2-CF3 | H  | S |
| 66 |  |  | O | 2-CF3 | H  | S |
| 67 |  |  | O | 2-CF3 | 2H | S |
| 68 |  |  | O | 2-CF3 | 2H | S |

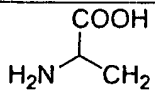
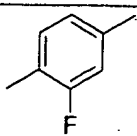
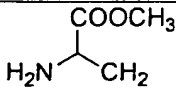
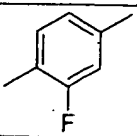
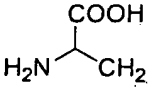
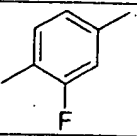
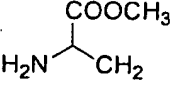
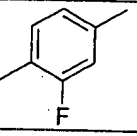
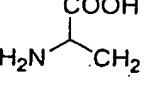
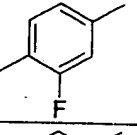
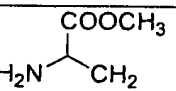
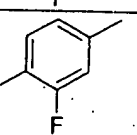
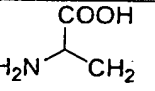
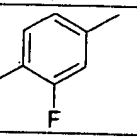
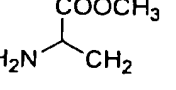
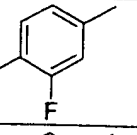
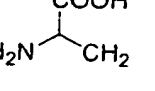
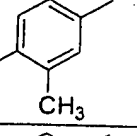
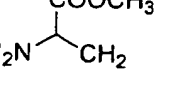
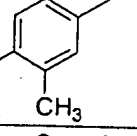
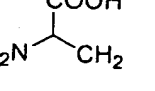
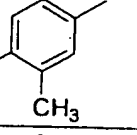
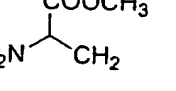
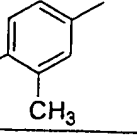
(30)

|    |                                                                                     |                                                                                     |   |                   |    |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------|----|---|
| 69 |    |    | O | 2-CF <sub>3</sub> | H  | O |
| 70 |    |    | O | 2-CF <sub>3</sub> | H  | O |
| 71 |    |    | O | 2-CF <sub>3</sub> | 2H | O |
| 72 |    |    | O | 2-CF <sub>3</sub> | 2H | O |
| 73 |    |    | O | 3-CF <sub>3</sub> | H  | S |
| 74 |    |    | O | 3-CF <sub>3</sub> | H  | S |
| 75 |    |    | O | 3-CF <sub>3</sub> | 2H | S |
| 76 |    |    | O | 3-CF <sub>3</sub> | 2H | S |
| 77 |   |   | O | 3-CF <sub>3</sub> | H  | O |
| 78 |  |  | O | 3-CF <sub>3</sub> | H  | O |
| 79 |  |  | O | 3-CF <sub>3</sub> | 2H | O |
| 80 |  |  | O | 3-CF <sub>3</sub> | 2H | O |
| 81 |  |  | O | H, H              | H  | O |
| 82 |  |  | O | H, H              | H  | O |
| 83 |  |  | O | H, H              | 2H | O |
| 84 |  |  | O | H, H              | 2H | O |

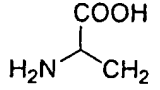
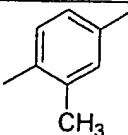
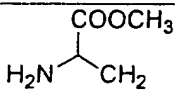
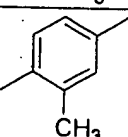
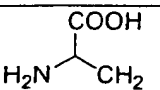
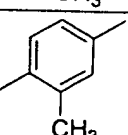
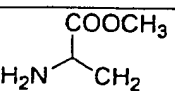
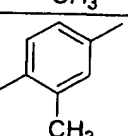
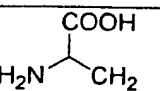
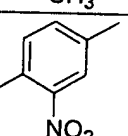
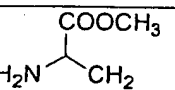
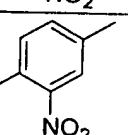
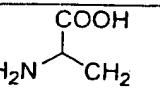
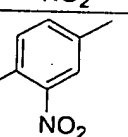
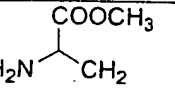
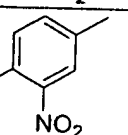
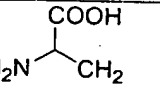
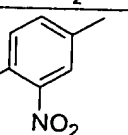
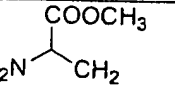
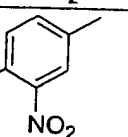
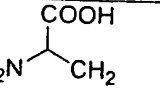
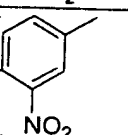
(31)

|    |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 85 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 86 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 87 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 88 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 89 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 90 |   |   | O | H, H | H  | S |
| 91 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 92 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 93 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 94 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 95 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 96 |  |  | O | H, H | 2H | O |

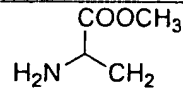
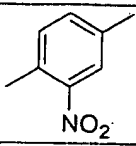
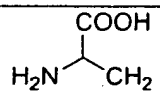
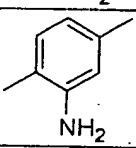
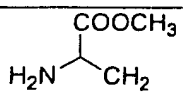
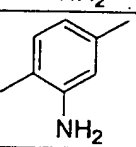
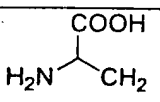
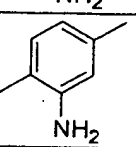
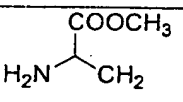
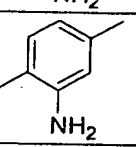
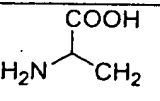
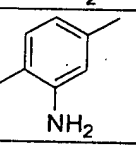
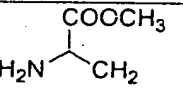
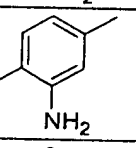
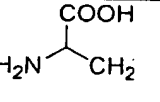
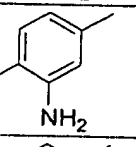
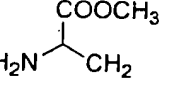
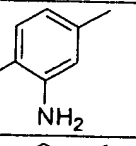
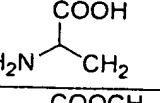
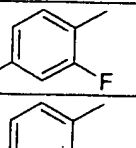
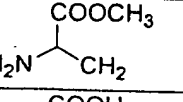
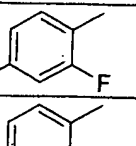
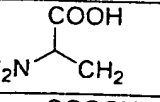
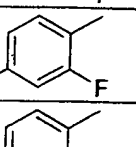
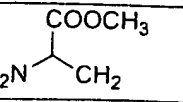
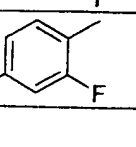
(32)

|     |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 97  |    |    | O | H, H | H  | O |
| 98  |    |    | O | H, H | H  | O |
| 99  |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 100 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 101 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 102 |    |   | O | H, H | H  | S |
| 103 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 104 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 105 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 106 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 107 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 108 |  |  | O | H, H | 2H | O |

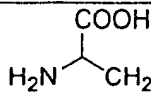
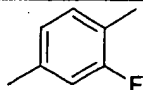
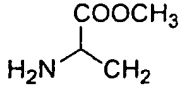
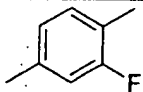
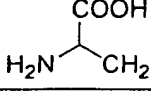
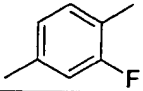
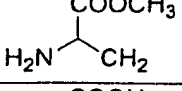
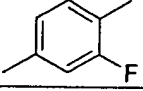
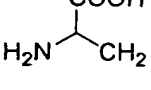
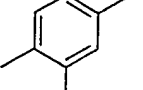
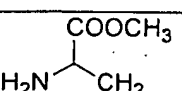
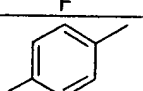
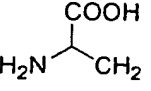
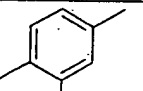
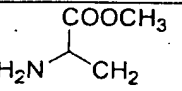
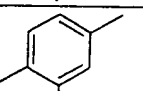
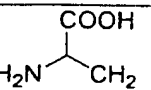
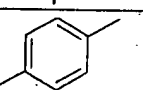
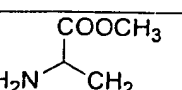
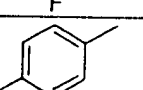
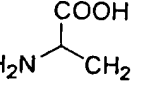
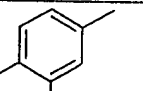
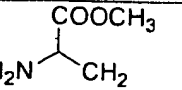
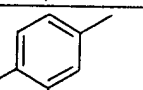
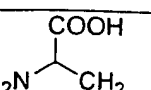
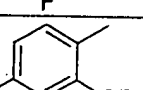
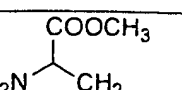
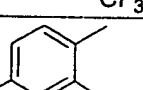
(33)

|     |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 109 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 110 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 111 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 112 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 113 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 114 |    |   | O | H, H | H  | S |
| 115 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 116 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 117 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 118 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 119 |  |  | O | H, H | 2H | O |

(34)

|     |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 120 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 121 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 122 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 123 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 124 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 125 |    |   | O | H, H | H  | O |
| 126 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 127 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 128 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 129 |  |  | O | H, H | H  | S |
| 130 |  |  | O | H, H | H  | S |
| 131 |  |  | O | H, H | 2H | S |
| 132 |  |  | O | H, H | 2H | S |

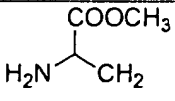
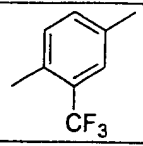
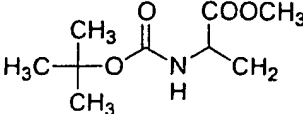
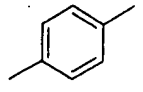
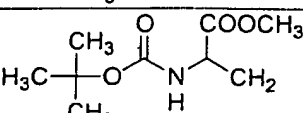
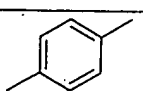
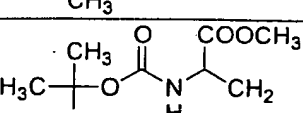
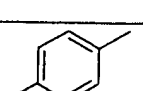
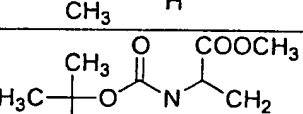
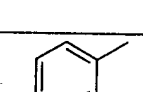
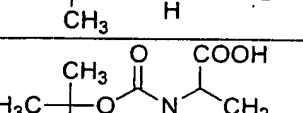
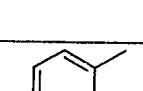
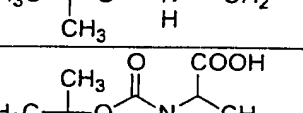
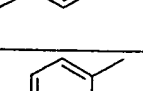
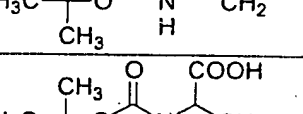
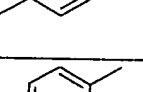
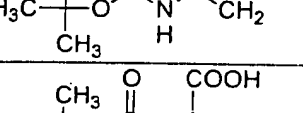
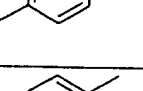
(35)

|     |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 133 |    |    | O | H, H | H  | O |
| 134 |    |    | O | H, H | H  | O |
| 135 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 136 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 137 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 138 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 139 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 140 |   |   | O | H, H | 2H | S |
| 141 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 142 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 143 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 144 |  |  | O | H, H | 2H | O |
| 145 |  |  | O | H, H | H  | S |
| 146 |  |  | O | H, H | H  | S |

(36)

|     |  |   |      |    |   |
|-----|--|---|------|----|---|
| 147 |  | O | H, H | 2H | S |
| 148 |  | O | H, H | 2H | S |
| 149 |  | O | H, H | H  | O |
| 150 |  | O | H, H | H  | O |
| 151 |  | O | H, H | 2H | O |
| 152 |  | O | H, H | 2H | O |
| 153 |  | O | H, H | H  | S |
| 154 |  | O | H, H | H  | S |
| 155 |  | O | H, H | 2H | S |
| 156 |  | O | H, H | 2H | S |
| 157 |  | O | H, H | H  | O |
| 158 |  | O | H, H | H  | O |
| 159 |  | O | H, H | 2H | O |

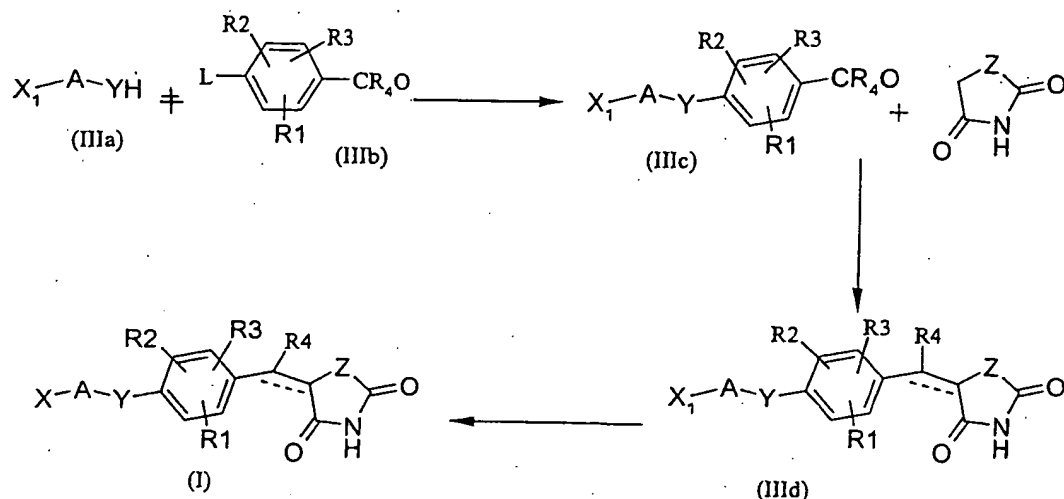
(37)

|     |                                                                                     |                                                                                     |   |      |    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|------|----|---|
| 160 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 161 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 162 |    |    | O | H, H | 2H | S |
| 163 |    |    | O | H, H | H  | O |
| 164 |    |    | O | H, H | 2H | O |
| 165 |    |    | O | H, H | H  | S |
| 166 |   |   | O | H, H | 2H | S |
| 167 |  |  | O | H, H | H  | O |
| 168 |  |  | O | H, H | 2H | O |

(38)

上述列示之化合物的適當之鹽係氫氨酸鹽、氫溴酸鹽、Na 鹽、K 鹽或 Mg 鹽。

本發明之另一特徵係提供一種製備式 (I) 化合物 (其中 --- 表示 鍵結且所有其他之符號係如前述所定義者) 之方法，如示於反應示意圖 I。



反應示意圖 I

於溶劑 (諸如 THF、DMF、DMSO、DME 及類似物) 或溶劑之混合物之存在下，可進行式 (IIIa) 之化合物 (其中  $X_1$  表示經保護之  $\alpha$  胺基羧基且所有其他之符號係如前述所定義者) 與式 (IIIb) 之化合物 (其中 L 表示親核性芳香族取代反應之離去基且所有其他之符號係如前述所定義者) 之反應，以生成式 (IIIc) 之化合物。可於惰性氣體環境下進行該反應，其中利用惰性氣體 (諸如  $N_2$ 、Ar 或 He) 維持該惰性環境。可於鹼 (諸如  $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、NaH 或其混合物) 之存在下達成該反應。反應溫度係介於 20 至 150°C，適宜地介於 30 至 100°C。反應期間係介於 1 至 24 小時，適宜地 2 至 6 小時。

慣用之保護基係可易於除去者，且係選自 t-Boc、

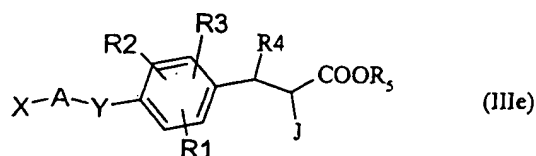
(39)

CBz、F-moc 等。

可於乙酸鈉之存在下或於溶劑（諸如苯、甲苯、甲氧基乙醇或其混合物）之存在下，簡便地進行式（IIIc）之化合物與 2,4-噻唑烷二酮或 2,4-噁烷二酮之反應，以生成式（IIId）之化合物。當反應係簡便地於乙酸鈉之存在下進行時，反應溫度係介於 80 至 180°C。亦可使用適當之觸媒（諸如乙酸哌啶鎂、苯甲酸哌啶鎂或乙酸鈉）或觸媒混合物。於溶劑之存在下可使用乙酸鈉，但適宜地係簡便地使用乙酸鈉。藉由使用，例如，Dean Stark 水分離器或水吸收劑（如分餾），可除去反應所產生之水。

於 -10°C 至 50°C 之溫度下和溶劑（諸如 DCM、乙酸乙酯、水及類似物、或其混合物）之存在下，利用酸（諸如 HCl、硫酸、乙酸）可進行式（IIId）之胺基酸基的去除保護作用以生成式（I）之化合物。

於本發明之另一較佳體系中，製備式（I）之化合物（其中 Z 係 S，---非表示鍵結）可藉由令式（IIIe）之化合物



（其中丁係鹵原子（如 Cl、Br 或 I）且 R<sub>5</sub> 係低級烷基）與硫脲反應，隨後以酸處理。

於醇溶劑（諸如甲醇、乙醇、丙醇、異丁醇、2-甲氧基丁醇等）或 DMSO 或碘之存在下，進行式（IIIe）之化合物與硫脲之反應。於介於 20°C 至所使用之溶劑的迴

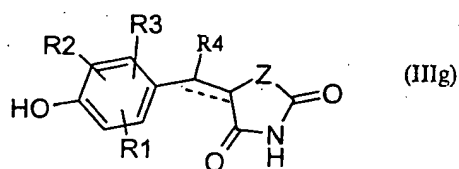
(40)

流溫度之溫度下進行該反應。可使用鹼，諸如 NaOAc、KOAc、NaOMe、NaOEt 等。

於本發明之另一較佳體系中，製備式 (I) 之化合物（其中 --- 表示鍵結且所有其他之符號係如前述所定義者）亦可藉由令式 (III f) 之化合物



（其中 L 係親核性離去基，諸如鹵原子（如 Cl、Br 或 I）、甲烷磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯、及類似物）與式 (III g) 之化合物反應。

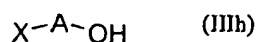


可於溶劑（諸如 THF、DMF、DMSO、DME 及類似物，或其混合物）之存在下，進行式 (III f) 之化合物與式 (III g) 之化合物的反應，以生成式 (I) 之化合物。可於惰性氣體環境下進行該反應，其中藉由利用惰性氣體（諸如 N<sub>2</sub>、Ar 或 He）可維持該惰性環境。於鹼（諸如鹼金屬化合物，如 NaOH 或 KOH；鹼金屬碳酸鹽，如 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>；鹼金屬氫化物，NaH；有機金屬鹼，如正丁基鋰；鹼金屬氮化物，如氨基鈉；或其混合物）之存在下，可達成該反應。可使用多種溶劑和鹼。鹼之用量係介於 1 至 5 當量，適宜地 1 至 3 當量。反應溫度係介於 0 至 120 °C，適宜地介於 20 至 100 °C。反應期間係介於 0.5 至 24 小時，適宜地 0.5 至 6 小時。

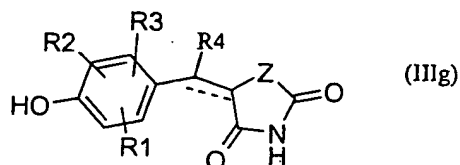
於本發明之另一較佳體系中，製備式 (I) 之化合物

(41)

(其中 --- 表示鍵結且所有其他之符號係如前述所定義者)  
亦可藉由令式 (IIIh) 之化合物



(其中 A 和 X 係如前述所定義者) 與式 (IIIg) 之化合物反應。



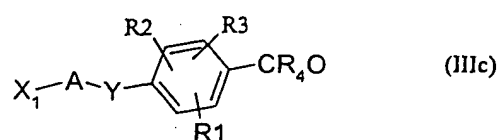
可於溶劑 (諸如 THF、DMF、DMSO、DME 及類似物或其混合物) 之存在下，進行式 (IIIh) 之化合物與式 (IIIg) 之化合物的反應，以生成式 (I) 之化合物。可於惰性氣體環境下進行該反應，其中藉由利用惰性氣體 (諸如  $N_2$ 、Ar 或 He) 可維持該惰性環境。於鹼 (諸如鹼金屬化合物，如 NaOH 或 KOH；鹼金屬碳酸鹽，如  $Na_2CO_3$  或  $K_2CO_3$ ；鹼金屬氫化物，NaH；有機金屬鹼，如正丁基鋰；鹼金屬氮化物，如氨基鈉；或其混合物) 之存在下，可達成該反應。可使用多種溶劑和鹼。鹼之用量係介於 1 至 5 當量，適宜地 1 至 3 當量。反應溫度係介於 0 至  $120^\circ C$ ，適宜地 20 至  $100^\circ C$ 。反應期間係介於 0.5 至 24 小時，適宜地 0.5 至 6 小時。

本發明之另一較佳體系係提供一種製備式 (I) 之化合物 (其中 --- 表示非為鍵結) 之方法，其係藉由還原式 (I) 之化合物 (其中 --- 表示鍵結且所有其他之符號係如前述所定義者)。可於氫氣和觸媒 (諸如 Pd/C、Rh/C、Pt/C、Raney 鎳及類似物) 存在下，進行該還原反應。可

(42)

使用觸媒混合物。可於溶劑（諸如二噁烷、乙酸、乙酸乙酯及類似物）之存在下，進行該反應。可使用混合溶劑。可使用之壓力係介於大氣壓至 100psi。觸媒可為 5 至 10%Pd/C，且觸媒之使用量係介於 50 至 300w/w%。亦可藉由使用金屬溶劑還原反應，諸如甲醇中之鎂或鈉汞齊，以進行該反應。亦可於鈷鹽（諸如  $\text{CoCl}_2$  和配體，適宜地二配位基配體，諸如 2, 2'-二吡啶基、1, 10-菲繞啉、二肟及類似物）之存在下，利用鹼金屬氫硼化物（諸如  $\text{LiBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{KBH}_4$  及類似物）以進行該反應。

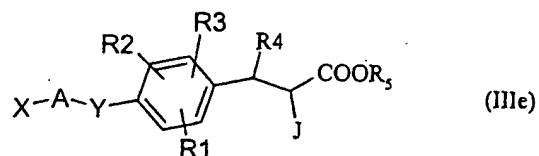
本發明之另一較佳體系係提供一種式 (IIIc) 之中間產物、其衍生物、類似物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之溶劑化物



其中 Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或烷基； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及  $R_4$  可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、烷基或烷氧基；A 表示經取代或未經取代之芳基；X 表示經由其  $\alpha$  側鏈鍵結至 A 之  $\alpha$  胺基羧酸或其衍生物。

本發明之另一較佳體系係提供一種式 (IIIe) 之中間產物、其衍生物、類似物、互變異構型式、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽及藥學上可接受之溶劑化物

(43)



其中 Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或烷基；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、烷基或烷氧基；A 表示經取代或未經取代之芳基；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 之 α 胺基羧酸或其衍生物；J 係鹵原子且 R<sub>5</sub> 係低級烷基。

令人驚訝地發現，不像其他之噻唑烷化合物類（TZD 分子），本發明之化合物不具有脂肪細胞分化活性。亦令人驚訝地係其投遞將減少體重增加。最後，本發明之化合物顯現對 PPAR-g 不具有親和性。本發明之化合物的該 3 個特性係不同於已知之 TZD 分子，其典型上具有脂肪細胞分化活性、能增加體重，且係 PPAR-g 激動劑。再者，本發明之化合物具有抗發炎性質。例如，該化合物抑制 TNFα、IL-6 及 IL-1β。

本發明之化合物可結合生理上可接受之載體以形成藥學組成物。該組成物之特別適宜型式係口服投遞之膠囊或溶液，其中該化合物係於水、鹽水或磷酸鹽緩衝液中投遞，或呈藥片或膠囊型式之冷凍乾燥粉末，該藥片或膠囊亦包括不同之填充劑或結合劑。組成物中化合物之有效劑量將由熟習此技藝人士所選擇且可實驗後決定。

本發明之化合物可用於治療發炎、自體免疫疾病（諸如重硬化症）、IBD、肥胖症、神經疾病、高血壓、及血液葡萄糖量升高為特徵之疾病（諸如糖尿病），即高血糖

(44)

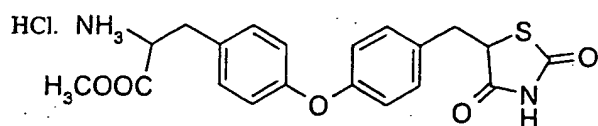
疾病，諸如糖尿病，其包括第 I 和 II 型糖尿病及其他高血糖相關之疾病，諸如高脂血症、腎臟相關疾病及類似疾病。

藉由「治療」表示投遞該化合物至少係減輕發炎、高血壓、肥胖症、血脂量、血糖量或與病患之自體免疫或神經疾病或病症相關之徵候。該化合物之投遞量係能足以，例如，降低血糖量至可接受之範圍，其中可接受之範圍表示個體正常平均血糖量之  $\pm 10\%$ 、通常  $\pm 8\%$ 、適宜  $\pm 5\%$ 。該化合物可用於治療不同之個體，諸如家畜、有價值或稀有之動物、寵物及人體。利用方便之投遞技術可投遞該化合物至該個體，其包括靜脈內、皮內、肌內、皮下、口服及其他投遞途徑。然而，特別適宜地係口服投遞途徑。對宿主之投遞量須取決於該化合物之投遞途徑，但通常係介於 5 至 500mg/70kg 人體體重。

本發明將由下述之實施例詳細地說明，該實施例係僅用於說明，因此不應用於限制本發明之範圍。

## 實施例 1

製備 5-〔4-〔4-〔2-胺基-2-甲氧羰基乙基〕  
苯氧基〕苄基〕-噻唑烷-2,4-二酮氫氨酸鹽



## 步驟 (i)

(45)

製備 甲基 2- [ ( 特丁氧羰基 ) 胺基 ] - 3 - [ ( 4-甲醯基苯氧基 ) 苯基 ] 丙酸酯

於 N<sub>2</sub> 氣下，緩慢地將 甲基 - 2 - [ ( 特丁氧羰基 ) 胺基 ] - 3 - ( 4 - 羥基苯基 ) 丙酸酯 ( 10 g , 33.9 mmol ) 之 DMF ( 20 ml ) 溶液加入至新配製 NaH ( 0.813 g , 33.9 mmol ) 之無水 DMF ( 20 ml ) 懸浮液中。攪拌該混合物 15 分鐘。加入 4 - 氟苯甲醛 ( 4.20 g , 33.9 mmol ) 且加熱該混合物至 80 °C。經反應完成後，高真空下除去溶劑且加入飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液驟冷該混合物。利用乙酸乙酯 ( 3 × 50 ml ) 萃取混合物。經鹽水沖洗且置於無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上後，蒸發溶劑且藉由閃蒸管柱 ( 流洗液為己烷 : 乙醚 12/30 至 12/22 ) 純化產物以生成油狀之標的化合物 ( 產率 11.5 g , 85.0% )。

<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> , 360 M Hz ) : δ 9.92 ( s , 1H ) , 7.83 ( d , 2H ) , 7.19 ( d , 2H ) , 7.05 ( d , 2H ) , 7.03 ( d , 2H ) , 4.60 ( t , 1H ) , 3.72 ( s , 3H ) , 3.09 ( d , 2H ) , 1.42 ( s , 9H )。藉由質譜確認結構。計算 ( M+1 ) 400.4 ; 測量 400.3。

步驟 ( ii )

製備 5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苧基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮

對上述步驟 ( i ) 得到之 甲基 - 2 - [ ( 特丁氧羰基 ) 胺基 ] - 3 - [ ( 4 - 甲醯基苯氧基 ) 苯基 ] 丙酸酯之無水

(46)

甲苯 ( 10 g , 25 mmol ) 溶液 , 先後加入 2 , 4 - 噻唑烷二酮 ( 3.53 g , 30 mmol ) 和 苯甲酸 ( 0.46 g , 3.75 mmol ) 及 哌啶 ( 0.28 g , 3.25 mmol ) 。 於 145 至 155 °C 下加熱該溶液至迴流狀態 , 並利用 Dean - Stark 裝置持續除去水達 5 小時 。 冷卻溶液至室溫並沈澱該黃色固體以生成標的化合物 ( 產率 11.9 g , 96% , 純度 96.5% ( 藉由 HPLC ) , mp : 160 - 164 °C ) 。

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{CDCl}_3$  , 360 M Hz ) :  $\delta$  7.82 ( s , 1H ) , 7.47 ( d , 2H ) ; 7.05 ( d , 2H ) , 7.00 ( d , 2H ) ; 6.75 ( d , 2H ) , 5.18 ( m , 1H ) , 4.54 ( m , 1H ) , 3.71 ( s , 3H ) ; 3.02 ( m , 2H ) , 3.00 ( m , 2H ) , 1.42 ( s , 9H ) 。 藉由質譜確認結構 。 計算 ( M+1 ) 498.5 ; 測量 498.5 。

步驟 ( iii )

製備 5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮

於 0 °C 下 , HCl 氣體冒泡於 5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 特丁氧羰基胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮 ( 2 g , 4.0 mmol ) 之 DCM ( 100 ml ) 溶液中 , 經攪拌 1 小時後 , 過濾黃色沈澱物並收集 1.7 g ( 3.9 mmol ) 之 HCl - Tyr (  $\text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{TDZ}$  ) - OMe , 97.5% 產率 , mp : 187 - 190 °C 。 產物之 HPLC 純度係 94.5% 。 化合物 1 。

(47)

$^1\text{H}$  NMR (  $\text{D}_2\text{O}$  , 360M Hz ) :  $\delta$  7.46 ( s , NH , 1H ) ; 7.24 ( d , 2H ) ; 7.16 ( d , 2H ) ; 6.94 ( d , 2H ) ; 6.78 ( d , 2H ) ; 4.80 ( s ,  $\text{NH}_3$  , 3H ) ; 4.40 ( m ,  $\text{C}\alpha$  - H , 1H ) ; 3.80 ( s , OMe ) 。藉由質譜確認結構。計算 (  $\text{M}+1$  ) 501.5 ; 測量 501.5 。

步驟 ( iv )

製備 5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮

將無水 Pd/C ( 0.15g ) 加入至 5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮 ( 0.7g , 1.6mmol ) 之甲醇 ( 20 ml ) 溶液中。經於 40°C 和 60psi 下隔夜氫化後，利用 Celite 過濾溶液並於減壓下蒸發溶液以定量生成標的化合物。該化合物於 DSC 中並未熔融，但改變為黑色（於毛細管中），並於 97 至 133°C 下收縮。化合物 2。

於溶劑（如乙醚、THF、甲醇、特丁醇、二噁烷、異丙醇、乙醇等）中，令式 ( I ) 之化合物與 1 至 4 當量之鹼（諸如 NaOH、甲氧化鈉、NaH、特丁氧化鉀、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$  及類似物）反應，可製備藥學上可接受之鹽。可使用混合溶劑。亦可使用有機鹼，如離胺酸、精氨酸、二乙醇胺、膽素、胍及其衍生物等。另外，於溶劑（如乙酸乙酯、乙醚、醇、丙酮、THF、二噁烷等）中，利用酸（諸如氫氧酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸

(48)

、對甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙酸、檸檬酸、馬來酸、水楊酸、羥基苯酸、抗壞血酸、棕櫚酸、琥珀酸、苯甲酸、苯磺酸、酒石酸及類似物)處理以製備酸加成鹽。不可使用溶劑。

本發明亦提供藥學組成物，其含有 1 或多個上述式 (I) 之化合物，其互變異構型式、衍生物、類似物、立體異構物、多晶型物、藥學上可接受之鹽或藥學上可接受之溶劑化物、及藥學上通常慣用之載體、稀釋劑及類似物。

藥學組成物可為正常使用之型式，諸如藥片、膠囊、粉末、糖漿、溶液、懸浮液及類似物，且可含有芳香劑、甜味劑等，其係於適當之固體或液體載體或稀釋劑或適當之無菌基質中以形成可注射之溶液或懸浮液。該組成物典型上含有 1 至 25，適宜地 1 至 15 重量 % 之活性化合物，其餘部分係藥學上可接受之載體、稀釋劑、賦形劑或溶劑。

適當之藥學上可接受之載體包括固體填充劑或稀釋劑及無菌水性或有機溶液。活性化合物可於該藥學組成物中，其量係足以提供上述範圍之所欲劑量。因此，對於口服投遞，該化合物可結合適當之固體或液體載體或稀釋劑以形成膠囊、藥片、粉末、糖漿、溶液、懸浮液及類似物。如有需要，該藥學組成物可含有額外之成分，諸如芳香劑、甜味劑、賦形劑及類似物。對於非經腸投遞，該化合物可結合無菌水性或有機基質以形成可注射之溶液或懸浮液。例如，可使用芝麻油或花生油溶液、丙二醇水溶液及類

(49)

似物、以及該化合物之水溶性藥學上可接受之酸加成鹽或鹼金屬或鹼土金屬鹽。經由此方式製備之可注射之溶液可進行靜脈內、腹膜內、皮下或肌內投遞，其中對人體肌內投遞係適當的。

本發明之藥學組成物係特別有效地於第 II 型糖尿病之動物模式中降低血糖、血清胰島素及甘油三酸酯量。本發明之藥學組成物亦有效地治療肥胖症、發炎及自體免疫疾病。進一步，本發明之藥學組成物可用於治療與胰島素抗性有關之病症，諸如多囊卵巢徵候群，以及高脂血症、冠狀動脈疾病及周邊血管疾病，及用於治療發炎和免疫疾病，特別是細胞素（諸如  $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1$ 、 $\text{IL}-6$ ）和環氧化酶（諸如  $\text{COX}-2$ ）調介之病症。

#### 生物活性測試方式

於不同之模式中，測量本發明之化合物降低發炎性細胞素量、化學誘導之發炎、肥胖症及血糖的生物活性。附圖 1 至 9 顯示代表性化合物之活性輪廓。

圖 1. 實施例 1 之化合物 1 和 2 抑制人體單核細胞之主要前發炎性細胞素

培養人類 THP-1 單核細胞並利用不同濃度之實施例 1 之 2 個化合物進行培育。利用濃度為  $1 \mu\text{g/ml}$  之脂多糖（LPS）挑戰該細胞達 24 小時。藉由抗體對連接酶之免疫分析法，對細胞上清液分析存在之  $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$

(50)

及 IL-6 細胞素。如圖 1 所示，實施例化合物可依劑量之方式抑制 3 種主要之前發炎性細胞素之產製。在該化合物之最高濃度下培育細胞，未觀察到細胞存活顯著之改變。此結果強烈地顯示實施例 1 之化合物能高度有效地減少前發炎性細胞素之產製。

圖 2. 實施例 1 之化合物 2 可於鼠中降低鹿角膠誘發之發炎

將 Spague-Dowley 鼠（平均重量 250g，6 至 7 週大）隨機地分為 3 組，並口服給予 50mg/kg 劑量之實施例 1 之化合物。30 分鐘後，於右後爪之次平坦部位投遞鹿角膠。對照組接受等體積之水，並無任何之化合物。於 2 和 3 小時後，測量爪體積。此實驗中利用地塞米松（濃度 5mg/kg）作為陽性對照組。如圖 2 所示，實施例 1 之化合物可實質上減輕鹿角膠誘發之發炎。於 3 小時內，實施例 1 之化合物的功效係如地塞米松般有效（其中地塞米松係已知之抗發炎藥物，其作用係經由不同之機轉途徑）。

圖 3. 實施例 1 之化合物 1 和 2 預防鼠之 EAE（多重硬化症模式）

多重硬化症（MS）係自體免疫疾病且係經由細胞素量調控。為測試實施例 1 之化合物於 MS 模式中之功效，於 SJL/J 鼠中誘發實驗過敏性腦心肌炎。EAE 係中樞神經系統（CNS）之自體免疫發炎疾病。該疾病顯示與人體

(51)

MS 許多之相似性，因此作為測試可應用於 MS 之新藥的潛在功效之模式。藉由注射脊柱均質液以誘發 EAE，其中利用實施例化合物治療動物。藉由麻痺之臨床分數，建立 EAE 之嚴重程度。如圖 3 所示，測試之新化合物顯示能完全預防 EAE。此結果顯示實施例化合物能用於治療 MS 和其他免疫病症。

#### 圖 4. 細胞素調控和免疫疾病之圖式說明

經由有絲分裂原和其他未知之因子的刺激，巨噬細胞產製不同之細胞素。已知少數之該等主要之細胞素係涉及不同之免疫病症，其包括許多自體免疫疾病。

#### 圖 5. $\text{TNF}-\alpha$ 與代謝疾病之直接和間接關連

已建立  $\text{TNF}-\alpha$  於發炎疾病和自體免疫病症中扮演主要的角色，對風濕性關節炎可使用之治療方法係使用指抗  $\text{TNF}-\alpha$  之抗體。此外，近年來許多研究已預測  $\text{TNF}-\alpha$  於肥胖生物學及代謝性病變（諸如糖尿病、肥胖症、高脂血症及血管併發症）上可能扮演某種角色。該圖式說明  $\text{TNF}-\alpha$  之調控係如何影響許多代謝疾病，其可提供不同之途徑以治療該等疾病。

#### 圖 6. 實施例 1 之化合物 2 實質上改善糖尿病鼠之高血糖症

於 2 個自發性糖尿病動物模式（ob/ob 和 db/db 鼠）

(52)

中，檢驗化合物之降低血糖之功效。該 ob/ob 鼠缺乏脂瘦蛋白基因且亦視為糖尿病之典型模式。該 db/db 鼠具有缺陷之脂瘦蛋白受體且顯示高血糖症和顯著之體重增加。對該動物口服投遞劑量為 5、10 及 50mg/kg 體重之該化合物達 15 至 21 天。治療該 ob/ob 和 db/db 糖尿病鼠之結果顯示能顯著地改善高血糖症之徵狀。該結果本質上係與化合物 1 相同。

圖 7. 實施例 1 之化合物 1 和 2 能減少肥胖症模式動物之體重增加

除了糖尿病外，該脂瘦蛋白除去鼠 (ob/ob) 係視為肥胖症之適當模式。為測試該等化合物對肥胖症之功效，利用該化合物治療 ob/ob 鼠達 21 天。如圖 7 所示，利用單一劑量之該化合物每天治療 ob/ob 鼠對體重增加可產生 35% 之改善效果，其表示利用該化合物可治療肥胖症。此一發現係與利用其他之噻唑烷類相反，其典型上係增加體重。

圖 8. 實施例 1 之化合物 2 可改善胰島素抗性和脂質體內平衡

該脂瘦蛋白除去 ob/ob 鼠與亦視為胰島素抗性之良好模式。利用化合物 2 治療動物能降低血清胰島素濃度達 >70%。同樣地，於 15 天治療研究中，觀察到甘油三酸酯量降低 48% 且血清膽固醇濃度降低達 >50%。此結果顯示

(53)

該化合物具有強烈之抗脂血性質且可改善胰島素之敏感性。

於個別之研究中，令人意外地發現該化合物相對於其他已知之噻唑烷二酮類係非脂肪生成性且對過氧化物酶體增生劑活化之受體  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 顯現非常弱之親和性或無親和性。所有這些生物性發現建議該化合物具有新穎之性質且其作用係藉由與 PPAR- $\gamma$  結合不同之作用機轉。

圖 9. 已知之 PPAR- $\gamma$  激動劑 rosiglitazone 係脂肪生成劑，但化合物 2 不是

於 96 孔槽培養盤中，在載體或不同劑量 (0.01、0.1、1.0 及 10  $\mu$ M) 之 rosiglitazone (BRL) 或化合物 2 (BLX) 之存在下，培養人體皮下前脂肪細胞達 13 天。每 72 小時利用新配製之化合物改變培養基。TNF 抑制脂肪生成之過程中，作為實驗陰性對照組，與 BRL 共同培育之結果顯示與單獨之 BRL 相比較係顯著地降低脂肪生成。於第 13 天，固定細胞並藉由 Oil Red O 染色以測量脂質 (甘油三酸酯) 累積，且於顯微鏡下繪圖。為得到較為定量之數據，藉由添加異丙醇以萃取 Oil Red O 並於 540nm 下進行分光光度測定 (如柱狀圖所示)。可觀察到無論投遞劑量，化合物 2 不造成脂質累積。BRL 顯示脂質產製依劑量增加，其可藉由添加 TNF- $\alpha$  加以抑制。

(54)

## 【圖式簡單說明】

圖 1 說明實施例 1 之化合物係降低人體巨噬細胞之前發炎性細胞素。

圖 2 說明實施例 1 之化合物 2 於發炎之動物模式中之功效。

圖 3 說明實施例 1 之化合物和 2 於自體免疫之動物模式中之功效。

圖 4 說明各種不同之細胞素及其於管理許多發炎性疾病和自體免疫疾病上之角色。

圖 5 說明  $\text{TNF}-\alpha$  之發炎和自體免疫性質外係如何關聯各種不同之代謝疾病。

圖 6 說明實施例 1 之化合物於 ob/ob 和 db/db 鼠中降低血液葡萄糖之功效。

圖 7 說明實施例 1 之化合物 1 和 2 於肥胖症之動物模式中減輕體重增加之功效。

圖 8 說明實施例 1 之化合物 2 於胰島素致敏性活性和降低脂質活性上之功效。

圖 9 說明人體前脂肪細胞經不同劑量之本發明之化合物處理後與經 rosiglitazone 處理後比較脂質累積之效果。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：胺基酸苯氧基醚類

本發明提供新穎之胺基酸苯基醚類，其具有治療免疫疾病、發炎、肥胖症、高脂血症、高血壓、神經疾病及糖尿病之活性。

陸、英文發明摘要

發明之名稱： AMINO ACID PHENOETHERS

Novel amino acid phenyl ethers are provided which exhibit activity for the treatment of immunological diseases, inflammation, obesity, hyperlipidemia, hypertension, neurological diseases and diabetes.

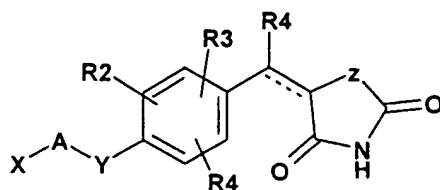
柒、(一)、本案指定代表圖為：第 1 圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式(I)

(26)

99年2月3日(史)正替換頁



| 化合物<br>編號 | X | A | Y | R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub> | Z |
|-----------|---|---|---|---------------------------------|----------------|---|
| 1         |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 2         |   |   | O | H, H                            | H              | S |
| 3         |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 4         |   |   | O | H, H                            | 2H             | S |
| 5         |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 6         |   |   | O | H, H                            | H              | O |
| 7         |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 8         |   |   | O | H, H                            | 2H             | O |
| 9         |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | H              | O |
| 10        |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | H              | O |
| 11        |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | 2H             | O |
| 12        |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | 2H             | O |
| 13        |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | H              | S |
| 14        |   |   | O | 2-F,<br>6-F                     | H              | S |

## 公告本

拾、申請專利範圍

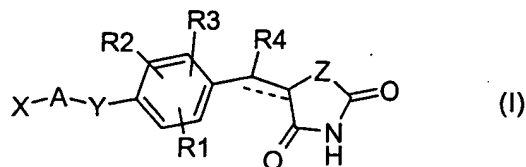
99年2月3日修(更)正本

附件 5A：第 93100932 號專利申請案

中文申請專利範圍替換本

民國 99 年 2 月 3 日修正

## 1. 一種式 (I) 化合物



其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽，其中 ---- 表示可選擇之雙鍵；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基；Z 表示 O 或 S； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及  $R_4$  可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基或  $C_{1-12}$  烷氧基；A 表示鍵結或經取代或未經取代之  $C_{6-10}$  伸芳基、選自哌嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基；X 表示經由其  $\alpha$  側鏈鍵結至 A 或 Y 之  $\alpha$  胺基羧酸或  $\alpha$  胺基羧酸  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 X - A - Y 表示一種胺基酸，該胺基酸選自經取代或未經取代之精氨酸、天冬醯胺、半胱氨酸、麩醯胺酸、組織胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、鳥胺酸、脯氨酸、絲氨酸、蘇胺酸、色氨酸、酪氨酸或彼等之  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 A 表示經



取代或未經取代之  $C_{6-10}$  伸芳基、選自哌嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $X-A-$  表示選自丙氨酸、甘氨酸、異亮氨酸、亮氨酸或彼等之  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯之胺基酸。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $A$  表示鍵結。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中  $Z$  為  $S$  且  $Y$  為  $O$ 。

7. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中  $R_1$  至  $R_4$  係  $H$ 。

8. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中  $----$  雙鍵係存在。

9. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物，其中  $----$  雙鍵係不存在。

10. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $X-A-Y-$  包含酪氨酸。

11. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中  $X-A-Y-$  包含酪氨酸  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中  $X-A-Y-$  包含酪氨酸  $C_{1-4}$  烷酯。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中該酯係甲酯。

14. 如申請專利範圍第 10 或 11 項之化合物，其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及  $R_4$  係 H 且 Z 為 S。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 ---- 雙鍵係存在。

16. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中 ---- 雙鍵係不存在。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2，4 - 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )

— 2, 6—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—甲氧羰基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—羧基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—甲氧羰基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—羧基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—甲氧羰基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—羧基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—甲氧羰基乙基〕苯氧基〕—2, 6—二氟苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—羧基乙基〕苯氧基〕—2, 3—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—甲氧羰基乙基〕苯氧基〕—2, 3—二氟亞苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5—〔4—〔4—〔2—胺基—2—羧基乙基〕苯氧基〕—2, 3—二氟苳基〕噁唑烷—2, 4—二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 , 3 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 , 3 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 , 3 - 二氟亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 , 3 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 2 , 3 - 二氟苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 甲基亞苄基 ] 噁唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )

— 3 — 甲基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 甲基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 硝基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 )

— 3 — 胺基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 胺基苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2, 4 — 二酮或其鹽類 ;

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 )

— 2 — 氟苄基〕噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 3 — 氟苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 羧基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 — [ 4 — ( 4 — ( 2 — 胺基 — 2 — 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) — 2 — 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 — 2，4 — 二酮或其鹽類；

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 )  
- 2 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 三氟甲基亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 )  
- 3 - 三氟甲基苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類

;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) 苯氧基 ) - 3 - 三氟甲基苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2, 6 - 二氟苯氧基 ) 亞苳基 ] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類

;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 6 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 , 6 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 亞苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 , 3 - 二氟苯氧基 ) 苄基 ] 噻唑烷 - 2 , 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 甲基

苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-甲基苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-甲基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-甲基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-甲基苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-甲基苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-甲基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-甲基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-硝基苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-硝基苯氧基)亞苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-硝基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基))-3-硝基苯氧基)苈基]噁唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基))-3-硝基

苯氧基) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 硝基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 亞苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 胺基苯氧基 ) 苄基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯

氧基) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 亞苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 苄基] 噻唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯

氧基) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 3 - 氟苯氧基 ) 苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 亞苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 羧基乙基 ) - 2 - 三氟甲基苯氧基 ) 苳基] 噁唑烷 - 2, 4 - 二酮或其鹽類 ;

5 - [ 4 - ( 4 - ( 2 - 胺基 - 2 - 甲氧羰基乙基 ) - 2 -

三氟甲基苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)亞苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)亞苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)亞苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)亞苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-羧基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-胺基-2-甲氧羰基乙基)-3-三氟甲基苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-甲氧羰基乙基)苯氧基)亞苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-甲氧羰基乙基)苯氧基)苄基]噻唑烷-2,4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-甲氧羰基

乙基) 苯氧基) 亞苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-甲氧羰基乙基) 苯氧基) 苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類;

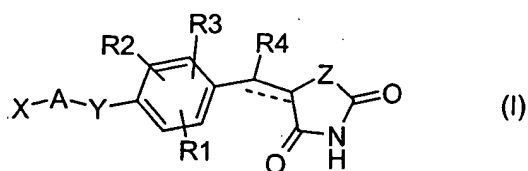
5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-羧基乙基) 苯氧基) 亞苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-羧基乙基) 苯氧基) 苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類;

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-羧基乙基) 苯氧基) 亞苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類; 及

5-[4-(4-(2-特丁氧羰基胺基-2-羧基乙基) 苯氧基) 苄基] 噁唑烷-2, 4-二酮或其鹽類。

18. 一種製備式(I)之胺基酸苯醚、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽之方法,

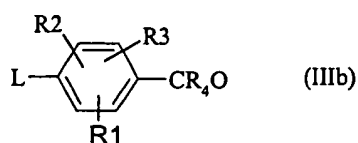


其中----表示鍵結; Y表示O、S或NR, 其中R表示H或直鏈或支鏈C<sub>1-12</sub>烷基; Z表示O或S; R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>可為相同或不同且各別表示H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈C<sub>1-12</sub>烷基或C<sub>1-12</sub>烷氧基; A表示一鍵結或經取代或未經取代之C<sub>6-10</sub>伸芳基、選自吡嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基; X表示經由其α側鏈鍵結至A或Y之α胺基羧酸或其C<sub>1-6</sub>烷酯或C<sub>1-6</sub>烷基胺甲酸酯, 該方法包含

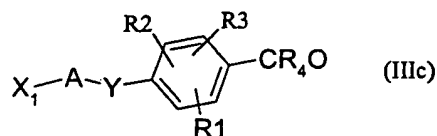
i) 令式 (IIIa) 之化合物



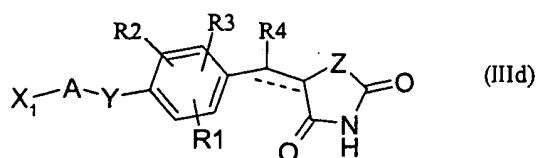
其代表經保護之胺基酸且所有其他之符號係如上述所定義者，與式 (IIIb) 之化合物反應，



其中 L 表示親核性芳香族取代反應之離去基，R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及 R<sub>3</sub> 係如上述所定義者，以生成式 (IIIc) 之化合物，

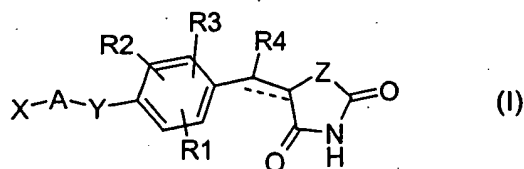


ii) 令式 (IIIc) 之化合物與 2, 4-噁唑烷二酮或 2, 4-噁唑烷二酮反應以生成式 (IIId) 之化合物，及



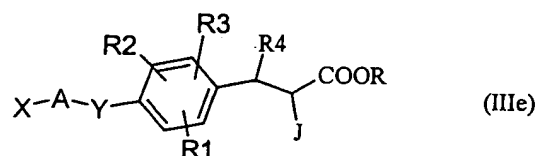
iii) 令式 (IIId) 之胺基酸基去保護以生成式 (I) 之化合物。

19. 一種製備式 (I) 之胺基酸苯醚、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽之方法，



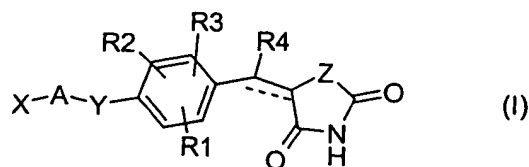
其中 ---- 表示非鍵結；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基；Z 表示 S；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰

基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基或  $C_{1-12}$  烷氧基；A 表示一鍵結或經取代或未經取代之  $C_{6-10}$  伸芳基、選自哌嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基；X 表示經由其  $\alpha$  側鏈鍵結至 A 或 Y 之  $\alpha$  胺基羧酸或其  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯，其係藉由令式 (IIIe) 之化合物



其中 J 係鹵原子且 R 係直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基，與硫脲反應並隨後經酸處理。

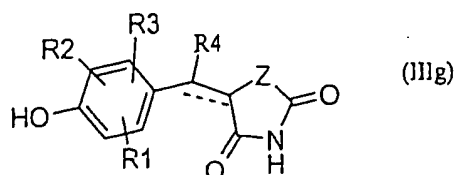
20. 一種製備式 (I) 之胺基酸苯醚、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽之方法，



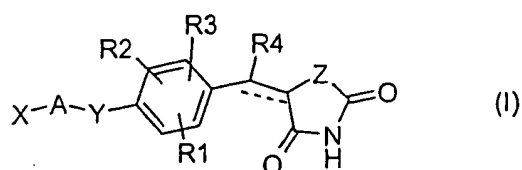
其中 ---- 表示鍵結；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基；Z 表示 O 或 S； $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及  $R_4$  可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈  $C_{1-12}$  烷基或  $C_{1-12}$  烷氧基；A 表示一鍵結或經取代或未經取代之  $C_{6-10}$  伸芳基、選自哌嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基；X 表示經由其  $\alpha$  側鏈鍵結至 A 之  $\alpha$  胺基羧酸或其  $C_{1-6}$  烷酯或  $C_{1-6}$  烷基胺甲酸酯，其係藉由令式 (IIIIf) 之化合物



其中 L 係親核性離去基，與式 (III g) 之化合物反應



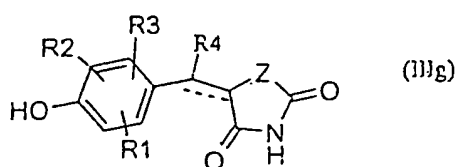
21. 一種製備式 (I) 之胺基酸苯醚、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽之方法，



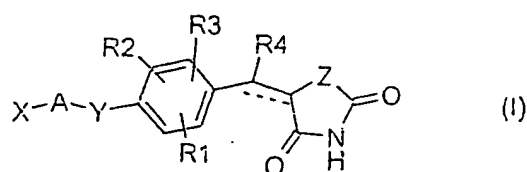
其中 ---- 表示鍵結；Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基；Z 表示 O 或 S；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基或 C<sub>1-12</sub> 烷氧基；A 表示一鍵結或經取代或未經取代之 C<sub>6-10</sub> 伸芳基、選自哌嗪、嗎啉、哌啶或吡咯啶之雜環基或選自吡啶基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基或呋喃基之雜芳基；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 之 α 胺基羧酸或其 C<sub>1-6</sub> 烷酯或 C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲酸酯，其係藉由令式 (III h) 之化合物



其中 A 和 X 係如上述所定義者，與式 (III g) 之化合物反應

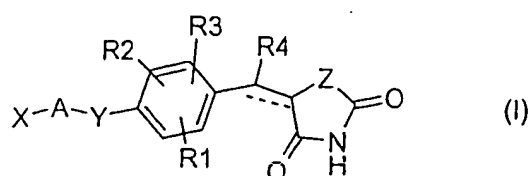


22. 一種製備式 (I) 化合物之方法，



其中 ---- 表示非鍵結，其係藉由還原式 (I) 之化合物，其中 ---- 表示鍵結且所有其他之符號係如申請專利範圍第 1 項所定義者。

23. 一種治療免疫疾病、發炎、肥胖症、高脂血症、高血壓、神經疾病及糖尿病之醫藥組成物，其包含醫藥上有效量之申請專利範圍第 1 項之式 (I) 胺基酸苯醚



和醫藥上可接受之載體、稀釋劑、賦形劑或溶劑。

24. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以降低血漿葡萄糖之用途。

25. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以降低血漿游離脂肪酸之用途。

26. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以降低血漿膽固醇之用途。

27. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以降低血漿甘油三酸酯之用途。

28. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以治療肥胖症之用途。

29. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於

製造藥劑以治療自體免疫疾病之用途。

30. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以治療發炎之用途。

31. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以治療免疫疾病之用途。

32. 如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該自體免疫疾病係多重硬化症。

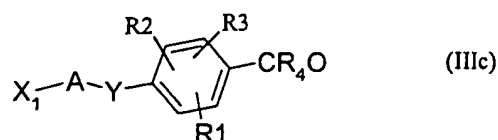
33. 如申請專利範圍第 29 項之用途，其中該自體免疫疾病係風濕性關節炎。

34. 如申請專利範圍第 30 項之用途，其中該發炎係由環氧化酶調介。

35. 如申請專利範圍第 31 項之用途，其中該免疫疾病係由細胞素調介。

36. 一種申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物用於製造藥劑以治療與胰島素抗性有關之病症之用途。

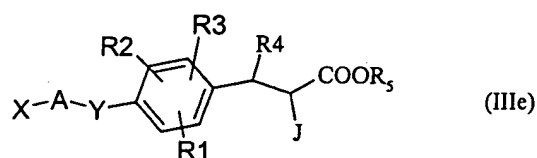
37. 一種式 (IIIc) 之中間產物、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽，



其中 Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基或 C<sub>1-12</sub> 烷氧基；A 表示經取代或未經取代之 C<sub>6-10</sub> 伸芳基；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 之 α 胺基

羧酸或其 C<sub>1-6</sub> 烷酯或 C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲酸酯。

38. 一種式 (IIIe) 之中間產物、其互變異構型式、立體異構物、多晶型物及藥學上可接受之鹽，



其中 Y 表示 O、S 或 NR，其中 R 表示 H 或直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 及 R<sub>4</sub> 可為相同或不同且各別表示 H、鹵素、羥基、硝基、氰基、甲醯基、胺基、直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基或 C<sub>1-12</sub> 烷氧基；A 表示經取代或未經取代之 C<sub>6-10</sub> 伸芳基；X 表示經由其 α 側鏈鍵結至 A 之 α 胺基羧酸或其 C<sub>1-6</sub> 烷酯或 C<sub>1-6</sub> 烷基胺甲酸酯；J 係鹵原子且 R<sub>5</sub> 係直鏈或支鏈 C<sub>1-12</sub> 烷基。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該藥學上可接受之鹽係選自氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、Na 鹽、K 鹽或 Mg 鹽。

圖1

○ 化合物1  
● 化合物2

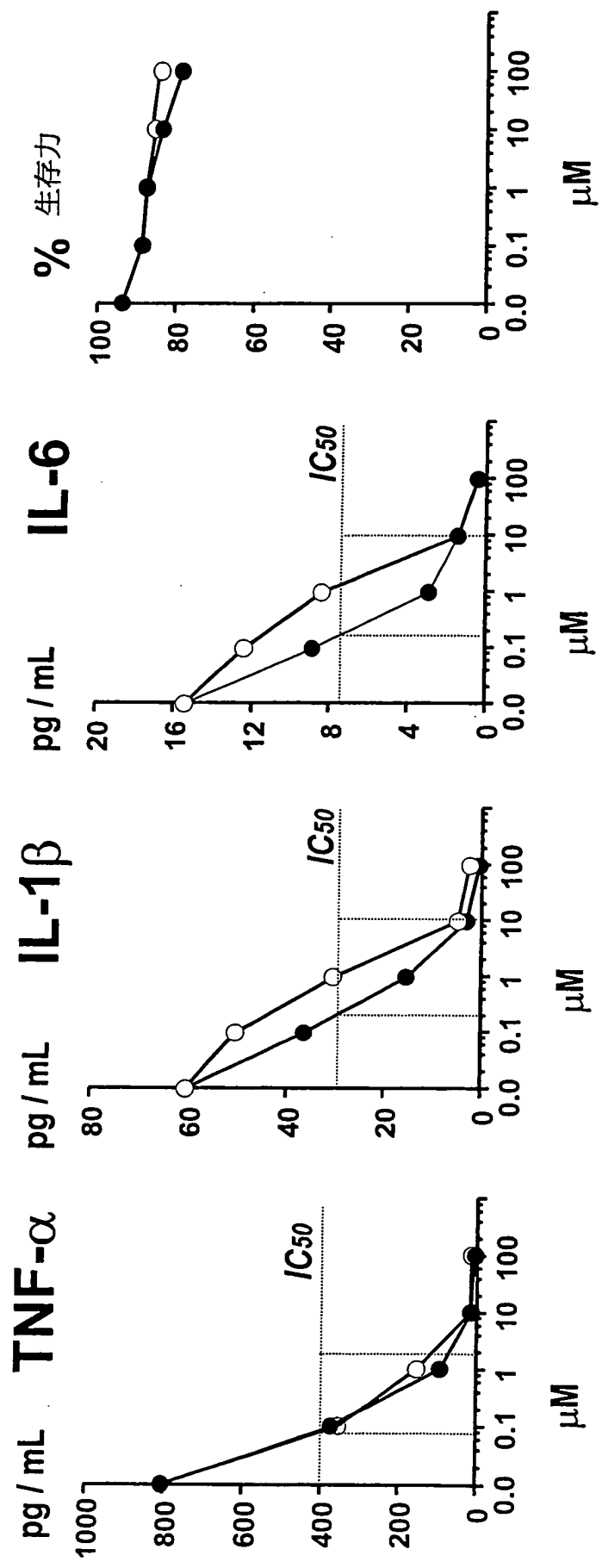


圖2

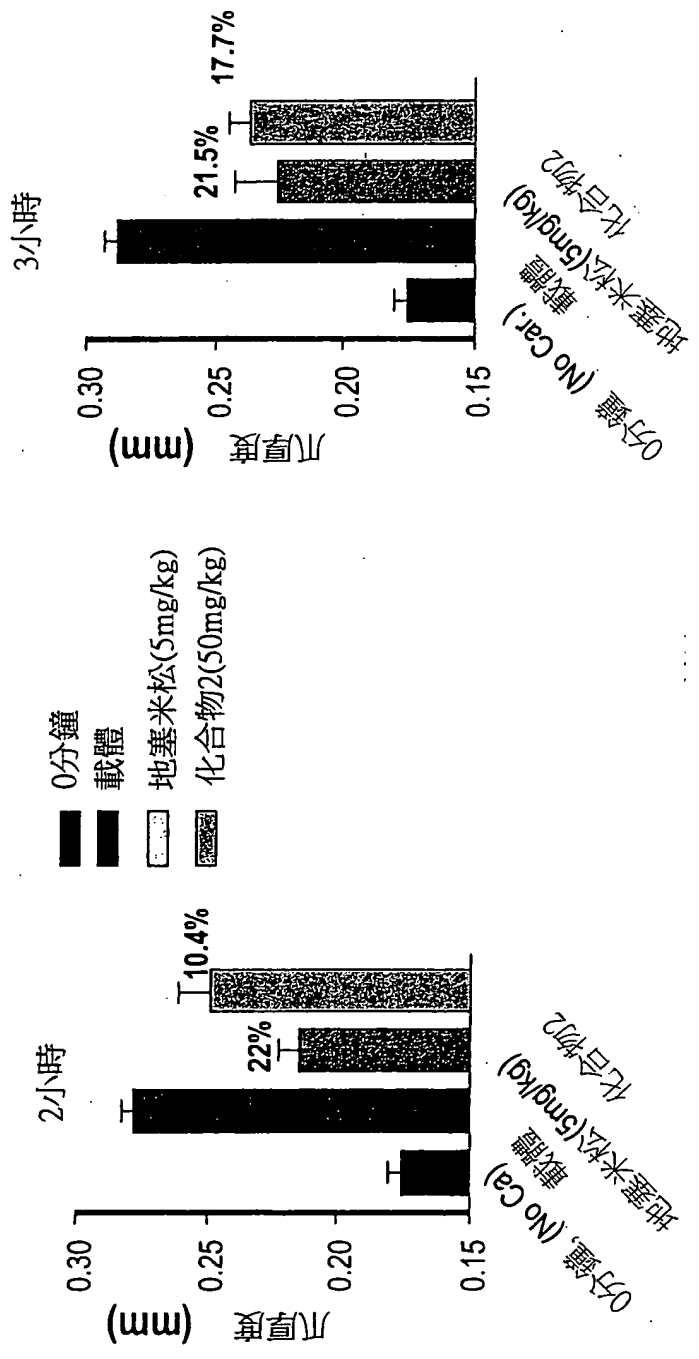


圖3

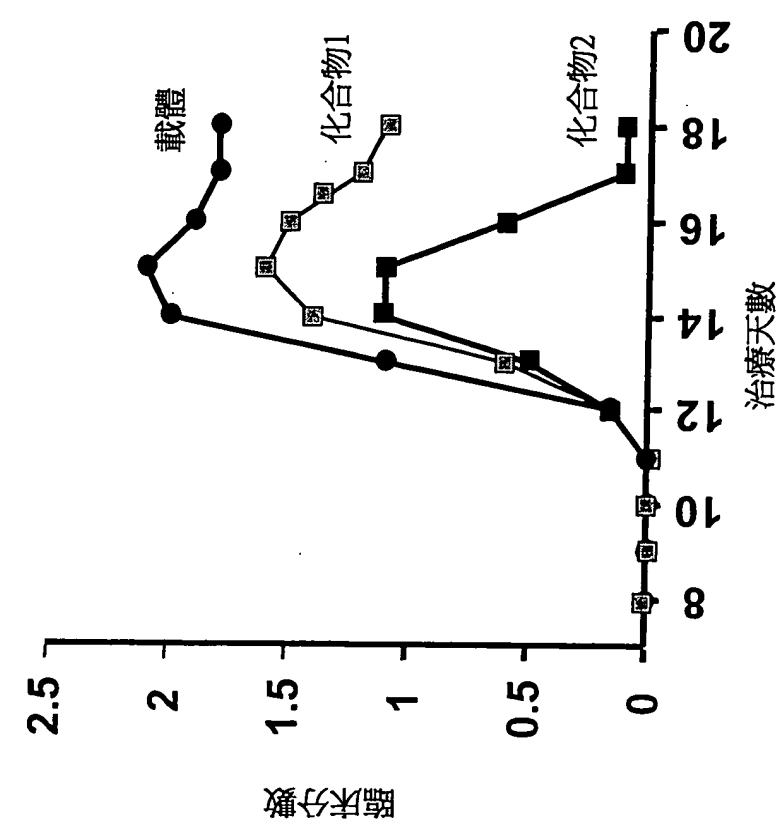


圖4

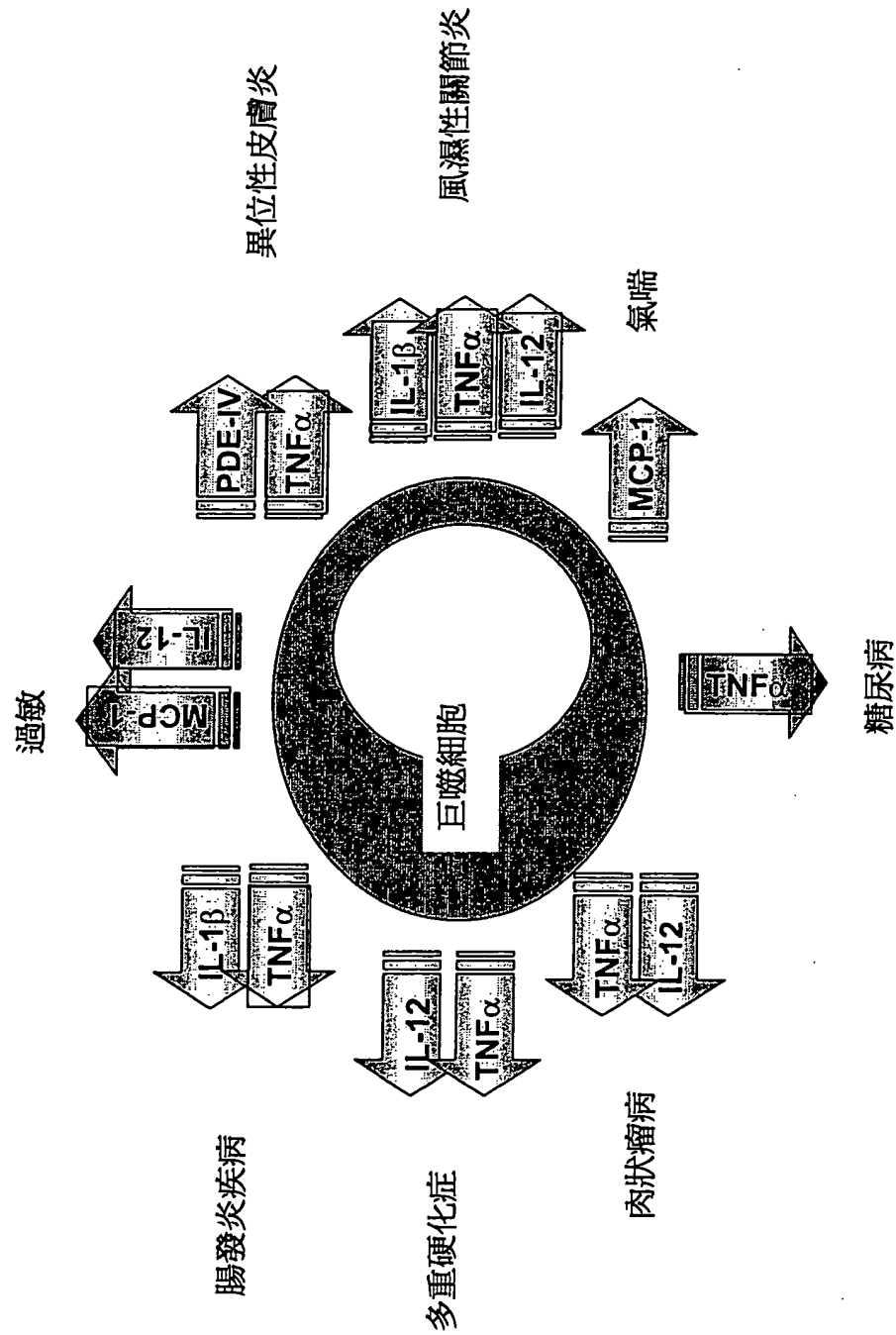


圖5

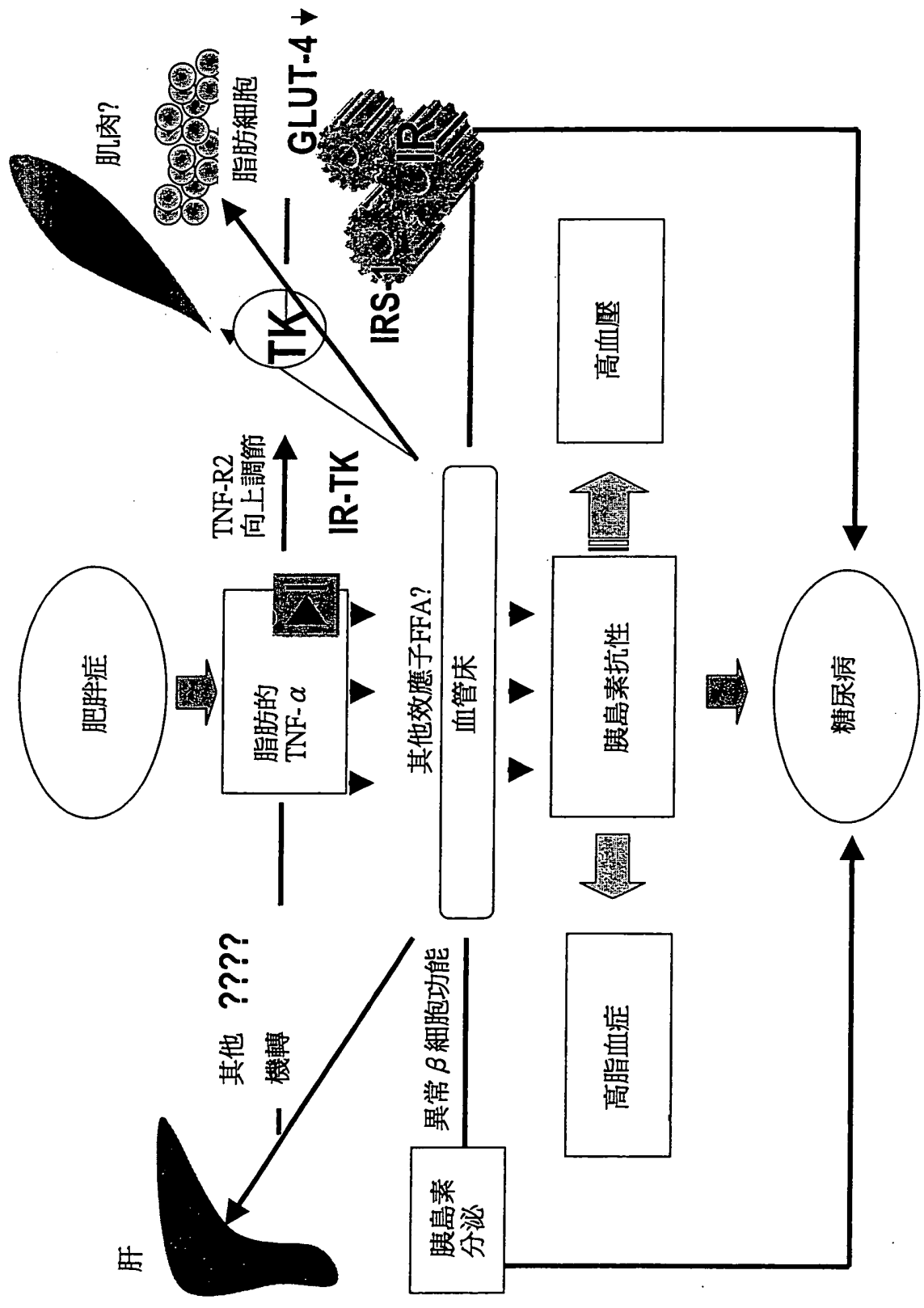


圖6

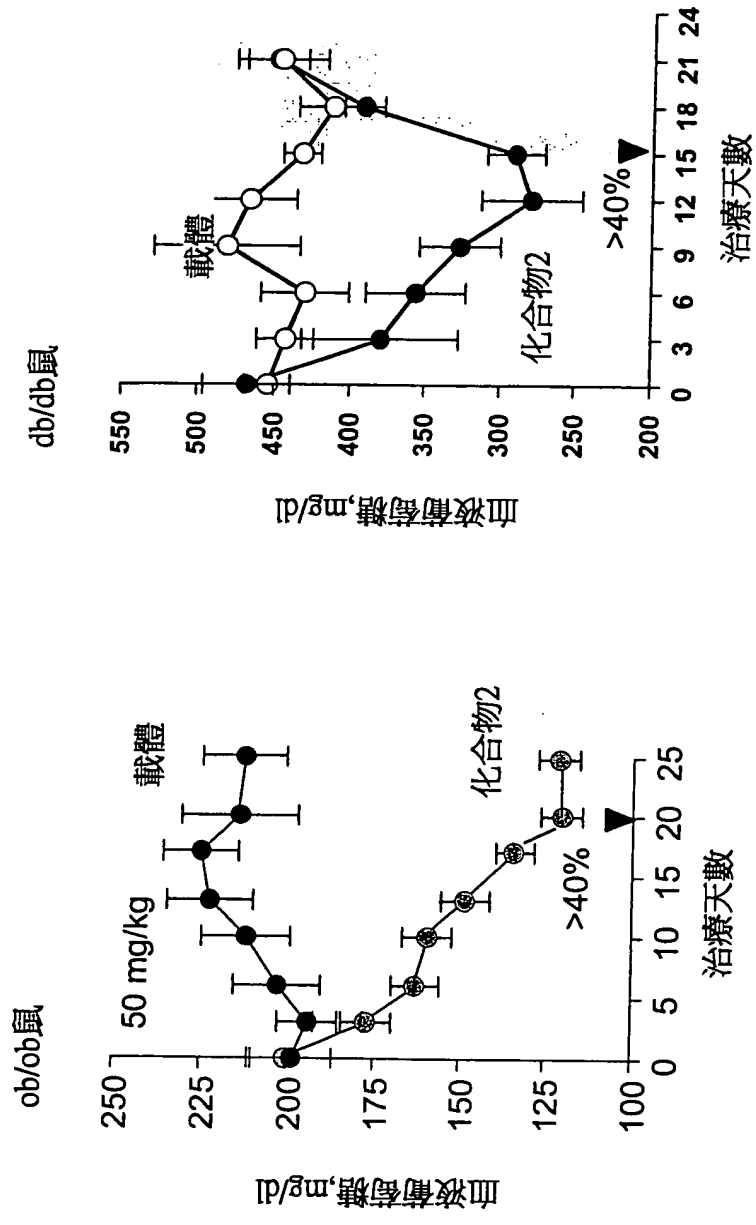


圖7

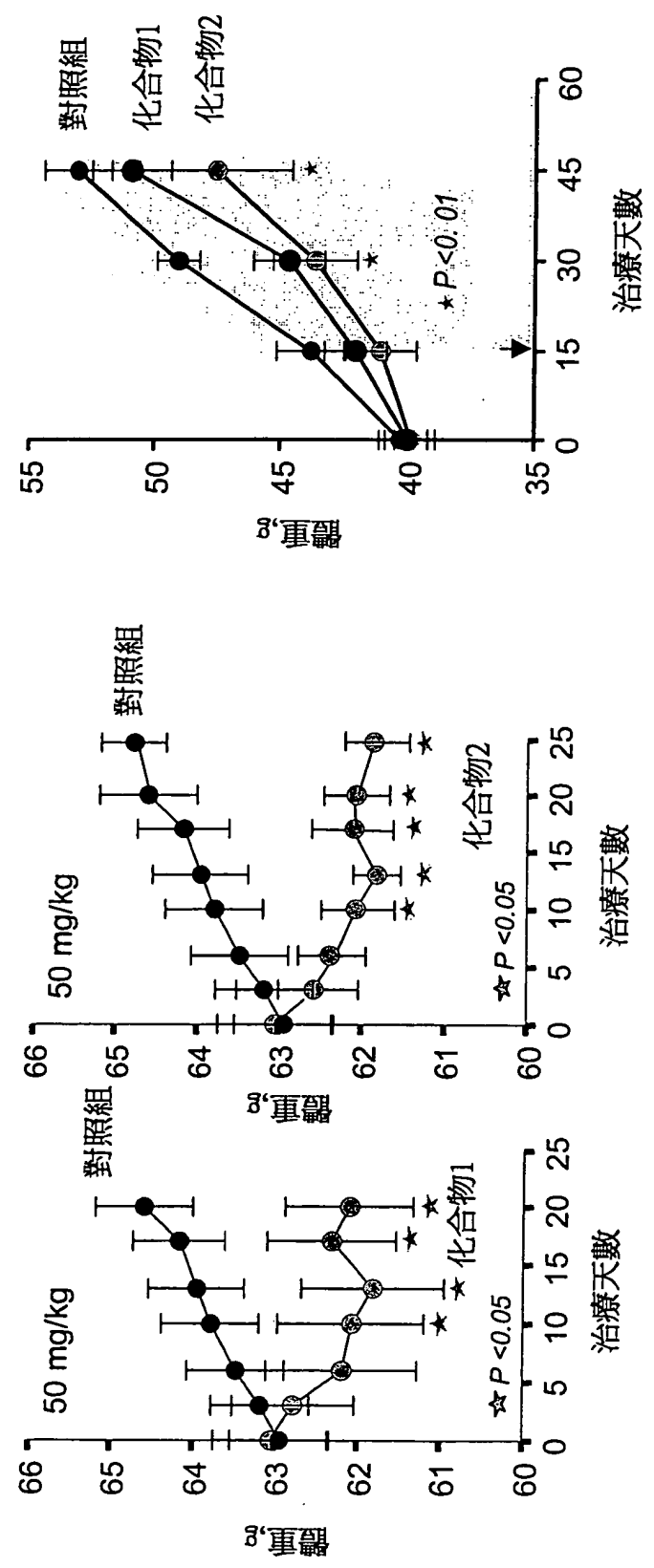


圖8

■ 載體組  
□ 治療組

