發明專利說明書

200520745

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：

※ 申請日期：

※IPC 分類：A61K 31/015

一、發明名稱：（中文/英文）

新穎之 4-苯胺基-苯甲醛肟衍生物及其作為細胞分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制劑之應用/

NOVEL 4-PHENYLAMINO-BENZALDOXIME DERIVATIVES AND USES THEREOF AS MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE (MEK) INHIBITORS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

中外製藥股份有限公司/ CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

代表人：（中文/英文）永山治

住居所或營業所地址：（中文/英文）

日本國東京都北區浮間 5 丁目 5 番 1 號

國　籍：（中文/英文）　日本/JAPAN

三、發明人：（共 8 人）

姓　名：（中文/英文）

1.一色義明/ISSHIKI, YOSHIAKI

2.河內靖典/KOHCHI, YASUNORI

3.服部一夫/HATTORI, KAZUO

4.新間信夫/SHIMMA, NOBUO

5.三輪昌敬/MIWA, MASANORI

6.稻垣直人/INAGAKI, NAOHITO

7.飯倉仁/IIKURA, HITOSHI

8.松原靖昭/MATSUBARA, YASUAKI

國　籍：（中文/英文）

1.~8.日本/JAPAN

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.日本、2003/09/19、2003-329181

2.日本、2003/12/22、2003-424668

3.日本、2004/08/11、2004-234332

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎的 4-苯胺基-苯甲醛肟衍生物、其藥學上可接受之鹽類、前述化合物之合成中間體、藉由該中間體以生產該化合物之方法，以及包含該化合物或其在藥學上可接受之鹽類的醫藥組合物。

本發明之化合物可為細胞分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制劑。該等化合物對於治療增生性疾病是有用的，例如癌症、牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病以及動脈硬化症，以及用於治療心臟衰竭之後遺症、異體移殖排斥、骨關節病、慢性類風濕性關節炎、氣喘、囊狀纖維化、肝腫大、心臟肥大、阿茲海默症、糖尿病、敗血性休克及 HIV 感染。

【先前技術】

細胞之存活係透過細胞表面的受體由許多細胞外的訊息所調控，例如生長因子、細胞激素，以及細胞外基質(ECMs)。

有 2 種主要的訊息傳遞路徑調控由細胞表面進入細胞核之訊息傳遞過程。其中之一為 Ras 訊息傳遞路徑，另一為磷脂醯肌醇 3 激酶(PI3K)路徑。PI3K 路徑係由細胞表面受體活化，或者間接地由 Ras 活化。本發明著重於 Ras 訊息傳遞路徑。

細胞分裂原-活化蛋白質激酶(MAPK) 路徑包含 3 個激酶，特別是 Raf、 MEK (MAPK 激酶或細胞外刺激調控性

激酶(ERK)激酶)及 ERK，為 Ras 訊息傳遞路徑之關鍵模組。該路徑係由 Ras 之活化所起始，並且在調整細胞增殖、分化以及對應於細胞外訊息之轉形(Person, G., F. Robinson, T. Beers Gibson, B. Xu, M. Karandikar, K. Berman, and M. H. Cobb. Endocrine Rev., 22, 153-183 (2001)； Bryan A. Ballif and John Blenis, Cell Growth & Differentiation, 12, 397-408 (2001)； Cobb MH, Prog. Biophys. Mol. Biol., 71 479-500 (1999)； Lewis TS, Shapiro PS and Ahn NG. Adv. Cancer Res., 74 49-139 (1998)； Kolch W, Biochem. J., 351, 289-305 (2000)； Judith S Sebolt-Leopold, Oncogene, 19, 6594-6599 (2000)； Roman Herrera and Judith S.Sebolt-Leopold, Trends in Molecular Medicine, 8, S27-S31 (2002))上扮演重要角色。

Ras之活化係由GTP交換因子(GEFs)以及GTPase活化蛋白質之間的交互作用所調控(Giorgio Scita, Pierluigi Tenca, Emanuela Frittoli Arianna Tocchetti, Metello Innocenti, Giuseppina Giardina and Pier Paolo Di Fiore, EMBO Journal. 19, 2393-2398 (2000))。GEFs 透過形成 Ras-GTP 複合體以活化 Ras，而 GAPs 透過形成 Ras-GDP 複合體使 Ras 不活化。Ras 係由細胞外訊息之作用而活化，例如在細胞表面受體上之生長因子，或由於 Ras 本身之突變而活化。Ras之突變已在許多人類癌症細胞中被觀察到。Ras 已知會因突變而被構造性的活化(GTP 複合體)，以於人類癌細胞增殖上扮演重要角色。

活化的 Ras 會與 Raf-1 發生交互作用，Ras 為一種絲胺酸-異白胺酸蛋白質激酶，且會活化 Raf-1 (Daum G, Eisenmann-Tappe I, Fries HW, Troppmair J and Rapp UR, Trends Biochem. Sci., 19, 474-480 (1994)； Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, Symons M and Hacock JF, Science, 264, 1463-1467 (1994))。

被活化之 Raf-1 接著會磷酸化並活化 MEK1 及 MEK2。該磷酸化發生於 2 個 MEK 絲胺酸殘基(Ser218 and Ser222) (Dent P, Haser W, Haystead TA, Vincent LA, Roberts TM and Sturgill TW, Science, 257, 1404-1407 (1992)； Crews CM, Alessandrini A and Erikson RL, Science, 258, 478-480 (1992)； Her JH, Lakhani S, Zu K, Vila J, Dent P, Sturgill TW and Weber MJ, Biochem. J., 296, 25-31 (1993)； Alessi, D. R., Y. Saito, D. G. Campgell, P. Cohen, G. Sithanandam, U. Rapp, A. Ashworth, C. J. Marshall, and S. Cowley. Trends Biochem. Sci. 21 373-372 (1994)； Zheng, C. F. , and K. L. Guan. J. Biol. Chem. 268, 23933-23939 (1993))。

MEK 為一個雙重專一性激酶，且活化之 MEK 會使 ERK1 及 ERK2 之酪胺酸(185)及異白胺酸(183)殘基磷酸化 (Anderson NG, Maller JL, Tonks NK and Sturgill TW, Nature, 343, 651-653 (1990)； Seger R and Krebs EG, FASEG J, 9 716-735 (1995))。

被 MEK 所磷酸化之 ERKs 不僅會活化 ERKs 且會使其移位至細胞核。

結果為，活化之 ERKs (MAPK)或使許多在細胞質及細胞核之基質活化，例如轉錄因子，並且造成對應於細胞外訊息之細胞改變(增殖、分化以及轉形)。

MEK 具有高基質專一性，且除 ERK1 及 ERK2 外，並無發現有其他基質可被 MEK 磷酸化 (Seger R, Ahn NG, Posada J, Munar ES, Jensen AM, Cooper JA, Cobb MH and Kregs EG, J. Biol. Chem., 267, 14373-14381 (1992))。

MEK之該等獨特特性，例如高基質專一性(ERK1 及 2 為其唯一之基質)以及雙重專一性(使酪胺酸及異白胺酸磷酸化)在其他的激酶並不常見到，此表示 MEK 在整合訊息至 MAPK 路徑中具有中樞的角色。

MEK/MAPK 路徑之構造性活化已顯示與癌細胞之癌新生性表型有廣泛關連性 (Hoshino R, Chatani Y, Yamori T, Tsuruo T, Oka H, Yoshida O, Sshimada Y, Ari-I S, Wada H, Fujimoot J, Kohno M, oncogene, 18, 813 (1999)；Kim SC, Hahn JS, Min YH, Yoo NC, Ko YW, Lee WJ, Blood, 93, 3893 (1999)； Morgan MA, Dolp O, Reuter CW, Blood, 97, 1823 (2001)).

再者，MEK 之固有性活化已知會造成細胞改變(轉形)(癌化)(Cowley S, Paterson H, Kemp P and Marshall CJ, Cell, 77, 841-852 (1994)； Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, Vande Woude GF and Ahn NG, Science, 265, 966-970 (1994))。

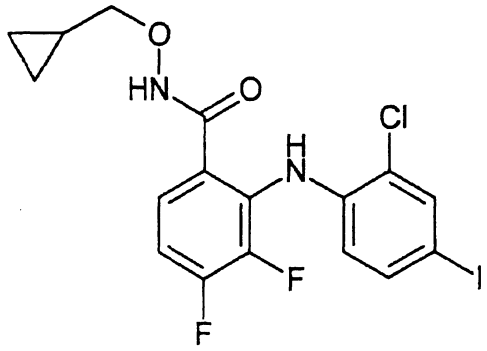
此外，使用 MEK 抑制劑之研究(例如 PD98059) 已顯

示抑制 MEK 不僅能抑制細胞增殖，且對於許多細胞現象會造成衝擊(干擾)，包括細胞分化、細胞凋零(apoptosis)以及血管新生 (Dudley DT, Pang L, Decker SJ, Bridges AJ and Saltiel AR, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 7686-7689 (1995)； Alessi DR, Cuenda A, Cohen P, Dudley DT and Saltiel AR, J. Biol. Chem., 270, 27489-27494 (1995)； Pages G, Lenorman D, L'Allemain G, Chambard JC, Meloche S and Puyssegur J, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 90, 8319-8323 (1993)； Pang L, Sawada T, Decker SJ and Saltiel AR., J. Biol. Chem., 270, 13585-13588 (1995)； Finalay D, Healy V, Furlong F, O'Connell FC, Keon NK and Martin F, Cell Death Differ. 7, 303-313 (2000)； Holmstrom TH, Tran SE, Johnson VL, Ahn NG, Chow SC and Eriksson JE, Mol. Cell. Biol., 19, 5991-6002 (1999)； Elliceiri BP, Klemke R, Stromblad S and Cherexh DA, J. Cell Biol., 141, 1255-1263 (1998)； Milanini J, Vinals F, Pouyssegur J and Pages G, J. Biol. Chem., 273, 18165-18172 (1998))。

故，MEK，為 MAPK 路徑之一個主要的調節因子，可作為治療由異常細胞增殖所造成疾病之潛在治療藥劑目標。

到目前為止，許多用於抑制 MEK 之化合物已被報告(美國專利號碼 6251943, 6310060, 及 6506798, 國際公開 WO98/37881, WO99/01421, WO99/01426, WO00/35435, WO00/35436, WO00/37141, WO00/40235, WO00/40237,

WO00/41505, WO00/41994, WO00/42002, WO00/42003, WO00/42022, WO00/42029, WO00/64856, WO01/05390, WO01/05391, WO01/05392, WO01/05393, WO01/68619, WO02/06213, WO02/18319, WO03/062189, WO03/062191, WO03/077855, WO03/077914, 及 WO03/056789) 及尚未審查之已公開日本專利申請案編號(JP-A) 2001-55376)。然而，該等化合物中有一些有溶解度或代謝安定性方面的問題。其他的化合物則有 PK 差異性的問題。例如，化合物 CI-1040 (國際公開 WO99/01426, 實施例 95)，如下所示，已被報告為一 MEK 抑制劑。但，在其臨床第 I 期之實驗結果(於 2002 年 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (May 18-21, 2002, Abstract Nos. 320 and 321)被報告)顯示其在體內會有因水解而快速不活化之問題、高脂質溶解度及低水溶解度，及對不同病人之藥物動力學參數上有很大差異的問題。



【發明內容】

本發明人等努力於開發一種具有良好 MEK 抑制作用的化合物，並發現 2-苯胺基-苯甲醛肟衍生物具有包含 MEK 抑制作用之獨特結構，且在體內具有良好安定性及水溶解

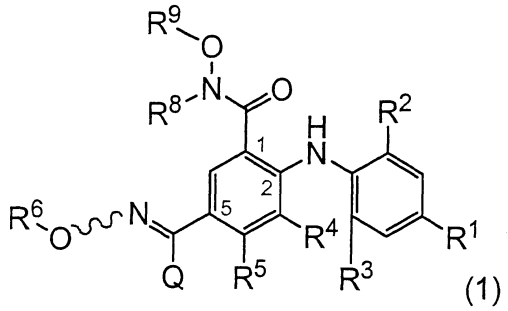
性，且對於作為對抗增殖性疾病之高安全性預防性或治療性藥劑是有用的(特別是治療性藥劑)。本發明因此而完成。

特別是，本發明之化合物於肝臟微粒體顯示良好安定性。此外，具有高水溶性。

再者，本發明之化合物被期待能比已知的化合物表現較高之 Cmax 值、AUC 值，以及較長的半衰期。與 CI-1040 或具有相似物理化學性質之 MEK 抑制劑，本發明之化合物顯現良好的體內吸收性且可期待在病人間能在 PK 參數上有較小的差異。此外，因該等化合物之活化型在血液中能長期維持高濃度，故與傳統的化合物比較，會有足夠量的活化型暴露於目標分子(即 MEK)。該等作用可造成增強之效用並且減低投予頻度而減少對病人帶來的壓力。再者，本發明之化合物可期待抑制血管新生並成為臨床上有效的治療藥劑。

特別是，本發明係關於：

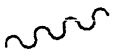
[1] 一化合物，係以式(1)表示，或其在藥學上可接受之鹽類：



(1)

其中，

波狀線



表示該化合物依 R^6-O 結合於–N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物中任一者，

R^1 代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-$COOR^a$、烷基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^2 與 R^3 各為獨立，表示氫原子、鹵素原子或烷基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 與 R^5 各為獨立，表示氫原子、鹵素原子或硝基，

R^6 與 R^9 各為獨立，表示氫原子、烷基、烯基或炔基，其中烷基、烯基或炔基各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基環基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

Q 代表-NR^aR^b 或以 R^7 表示之基團，

R^7 表示氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基，且

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[2] 如[1]之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^1 為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基；

[3] 如[1]或[2]之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^2 為氫原子、氯原子、氟原子、甲基或羥基甲基；

[4] 如[1]~[3]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^2 為氯原子或氟原子；

[5] 如[1]~[4]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^3 為氫原子、氯原子或氟原子；

[6] 如[1]~[5]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^3 為氫原子；

[7] 如[1]~[6]中任一者之化合物或其藥學上可接受之

鹽類，其中 R^4 為氫原子或氟原子；

[8] 如[1]~[7]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^5 為氟原子；

[9] 如[1]~[8]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 及 R^9 各為獨立，代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 C 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 D 群中之取代基，

C 群：-O-R^a、-NR^aR^b、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及-SO_2R^a，

D 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、氧基及 C1-C4 烷基，

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[10] 如[1]~[9]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-

甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、苄基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、3H-咪唑-4-基甲基或2-甲烷磺醯基胺基-乙基；

[11] 如[1]~[10]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為氫原子、2-羥基乙基、3-羥基丙基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基 2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-甲基磺胺基乙基或2-甲烷磺醯基乙基；

[12] 如[1]~[10]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為 2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、

2-(哌啶 1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑啉-2-基甲基、3H-咪唑啉-4-基甲基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基或 2-甲烷磺醯基胺基-乙基；

[13] 如[1]~[10]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基；

[14] 如[1]~[13]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為氫原子、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2,3-二羥基丙基、3-羥基丙基、2-二甲基胺基乙基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、吡啶-4-基甲基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、甲基氨甲醯基甲基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基或 2-甲烷磺醯基胺基-乙基；

[15] 如[1]~[14]中任一者之化合物，

其中 Q 為氫原子；$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 C 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 D 群中之取代基；

C 群：$-O-R^a$, $-[O-(烯基)]_n-OR^a$, $-NR^b-(烯基)-OR^a$ 及 $-C=N-OR^a$；

D 群：$-O-R^a$, $-[O-(烯基)]_n-OR^a$, $-NR^b-(烯基)-OR^a$, $-C=N-OR^a$ 及烷基；

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子、烷基、芳基或雜芳基，且 n= 1~4；

[16] 如[1]~[15]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 Q 為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-丙烯基、苄基、胺基或甲基胺基；

[17] 如[1]~[15]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 Q 為 $-NR^aR^b$；

[18] 如[1]~[15]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 Q 為烷基；

[19] 如[1]~[15]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 Q 為氫原子；

[20] 如[1]~[19]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^8 為氫原子或甲基；

[21] 如[1]~[20]中任一者之化合物或其藥學上可接受

之鹽類，其中 R^8 為氫原子；

[22] 如[1]~[21]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、苄基、吡啶基甲基或噁唑-2-基甲基；

[23] 如[1]~[21]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為至少有1個羥基取代基之烷基；

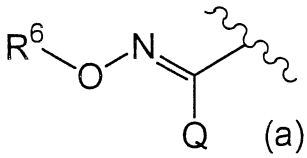
[24] 如[1]~[22]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-羥基-1-甲基乙基；

[25] 如[1]~[22]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為 2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、吡啶基甲基或噁唑-2-基甲基；

[26] 如[1]~[22]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基；

[27] 如[1]之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中R^2為氟原子，R^3為氫原子，R^4為氟原子且R^5為氟原子；

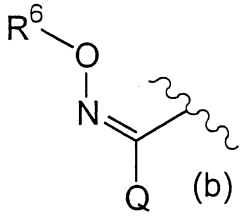
[28] 如[1]~[27]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中式(1)之R^6-O-N=C(Q)-為以式(a)表示之E-型肟：



(a)

其中，R^6及Q與式(1)中之R^6與Q含意相同；

[29] 如[1]~[27]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中於式(1)，R^6-O-N=C(Q)-為以式(b)表示之Z-型肟：



(b)

其中，R^6及Q與式(1)中之R^6與Q含意相同；

[30] 如[1]之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中式(1)之化合物係擇自以下所構成之群：

(1): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(2): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(3): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(4): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基

亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺，

(5): (E)-2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(6): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-2-甲基-苯胺基)-苯甲醯胺，

(7): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(2-羥基甲基-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺，

(8):(E)-2-(2-氯-6-氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(9): (E)-2-(2,6-二氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(10): (E)-4-氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(11): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(12): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(13): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(14): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(15): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(16): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基-5-[(2-羥基-1-甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(17): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基-乙氧基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(18): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(19): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-嗎啉-4-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(20): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(21): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(22): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(23): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(24): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(25): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(26): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-(異丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(27): (E)-5-(環丙基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(28): (E)-5-(環戊基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(29): (E)-5-(烯丙基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(30): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-丙炔基氧亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(31): (E)-5-(苄基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(32): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(吡啶-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(33): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(噁唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(34): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-乙基]-苯甲醯胺，

(35): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-甲基-丙基]-苯甲醯胺，

(36): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-丁烯基]-苯甲醯胺，

(37): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-苯基乙基]-苯甲醯胺，

(38): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-[3-羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丙基]-苯甲醯胺，

(39): (E)-5-[3,4-二羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丁基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(40): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-嗎啉-4-基-丙基]-苯甲醯胺，

(41): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-氨基甲亞氨基]-苯甲醯胺，

(42): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-N'-甲基-氨基甲亞氨基]-苯甲醯胺，

(43): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲基-苯甲醯胺，

(44): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(45): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(46): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(47): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(48): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(49): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(50): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-[(2-羥基-乙氧基)-乙氧基]-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(51): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(52): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(53): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(54): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(55): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(56): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-甲氧基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(57): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-羥基-5-[(2-

羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]- 苯甲醯胺，

(58): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲氧基-苯甲醯胺，

(59): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-異丙氧基-苯甲醯胺，

(60): (E)-N-環丙基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(61): (E)-N-環戊基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(62): (E)-N-烯丙基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(63): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-丙炔基氧)-苯甲醯胺，

(64): (E)-N-苄基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(65): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲醯胺，

(66): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(噁唑-2-基甲氧基)-苯甲醯胺，

(67): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(68): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(69): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基

-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(70): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(71): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)苯甲醯胺，

(72): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(73): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(74): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，,

(75): (E)-5-[(2-二甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(76): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-哌啶-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(77): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲氧基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(78): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(79): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯

胺，

(80): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-羥基甲基-環丙基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(81): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(4-羥基-丁氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(82): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺，

(83): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(84): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺，

(85): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(86): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(87): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(88): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[異丙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺，

(89): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3H-咪唑-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(90): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(91): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-吡咯烷-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(92): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啉-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(93): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-((S)-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙氧基亞胺基]-甲基-苯甲醯胺，

(94): (E)-5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(95): (E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸 第三丁基酯，

(96): (E)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(97): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1H-咪唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(98): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(99): (E)-5-{[2-(乙醯基-甲基-胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺，

(101): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(102): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(103): (Z)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(104): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(105): (dl)-(Z)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(106): (Z)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(107): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(108): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(109): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)苯甲醯胺，

(110): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(111): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(112): dl-(Z)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

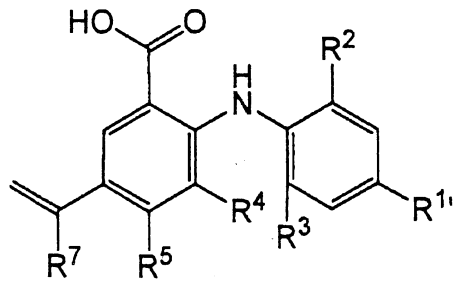
(113): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啉-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(114): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(115): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，及

(116): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[二甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺；

[31] 以式(1)表示之化合物之合成中間體(U)，其中該中間體係以式(2)表示：



(2)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、$-S-R^a$、$-SO-R^a$、$-SO_2-R^a$、

-$COOR^a$、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基((可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7 代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[32] 如[31]之合成中間體，其中 $R^{1'}$為碘原子、溴原子、乙烯基或以保護基保護之乙炔基；

R^2為氫原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；且

R^7為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

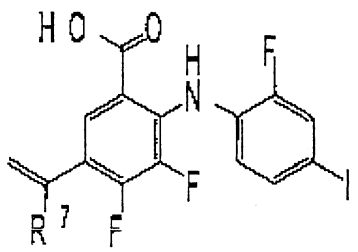
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

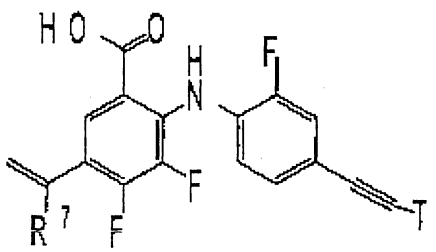
E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a；

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基；

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[33] 如[31]或[32]之合成中間體(U)，其中該合成中間體係擇自以式(21)及(22)所示之化合物：


(21)


(22)

其中，T_1代表氫原子或保護基；且

R^7為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

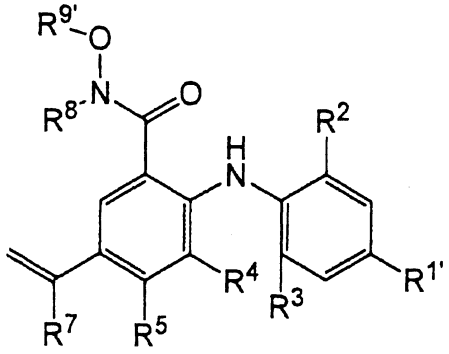
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[34] 以式(1)表示之[1]之化合物其合成中間體(V)，其中該中間體係以式(3)表示：



(3)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、

-COOR[a]、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，且可以保護基保護，

R^2 及 R^3 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 及 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基，

R^7 代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$ 代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

當 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[35]如[34]之合成中間體(V)，

其中 $R^{1'}$為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基，可以保護基保護；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；

R^8為氫原子或甲基；

R^7與 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，且

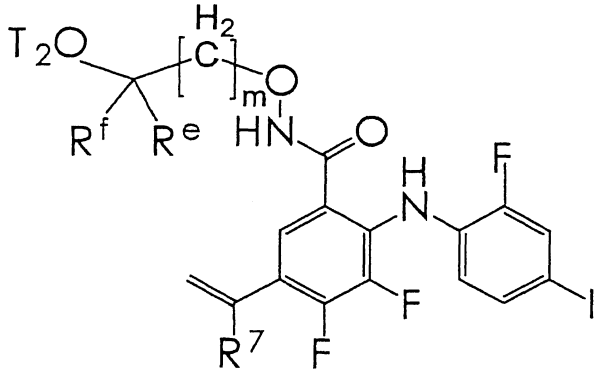
當 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及 -SO_2R^a，

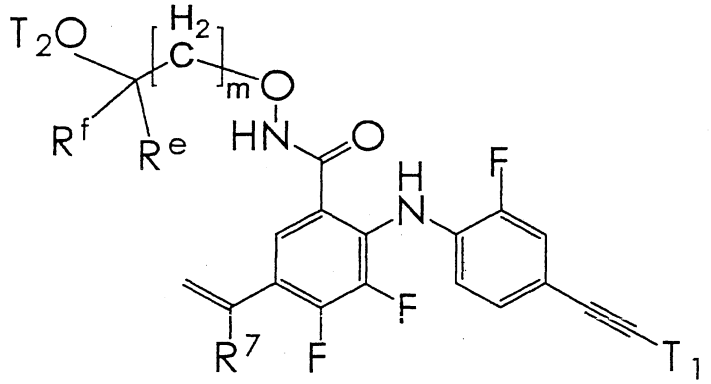
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[36] 如[34] 或[35]之化合物，其中合成中間體 (V) 係擇自以式(31)及(32)表示之化合物：



(31)



(32)

其中，T_1與T_2各自獨立，代表氫原子或保護基；R^e及R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$ (m為1~4之整數)可以R^c表示之基團取代；R^c代表C1-C4烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當2個或更多氫原子各以R^c取代時，各R^c可為相同或相異；且

R^7代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

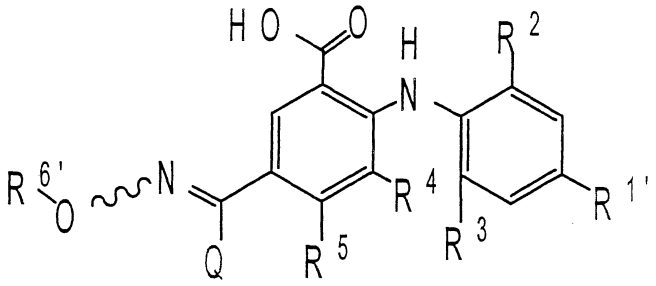
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

E群：$-O-R^a$、$-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-[O-(C1-C4\ 烯基)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

F群：$-O-R^a$、$-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-[O-(C1-C4\ 烯基)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及C1-C4烷基，

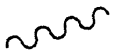
上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4；

[37] 以式(1)表示之[1]之化合物其合成中間體 (W)，其中該中間體係以式(4)表示：



(4)

其中，波浪線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

當 R^6，有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 代表 $-NR^aR^b$ 或以 R^7 表示之基團；

R^7 代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基，或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[38] 如[37]之化合物，其中 R^1，為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基(可用保護基保護)；

R^2 為氯原子或氟原子；

R^3 為氫原子；

R^4 為氫原子或氟原子；

R^5 為氟原子；

$R^{6'}$ 為

氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

當 $R^{6'}$ 有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為

氫原子；

$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

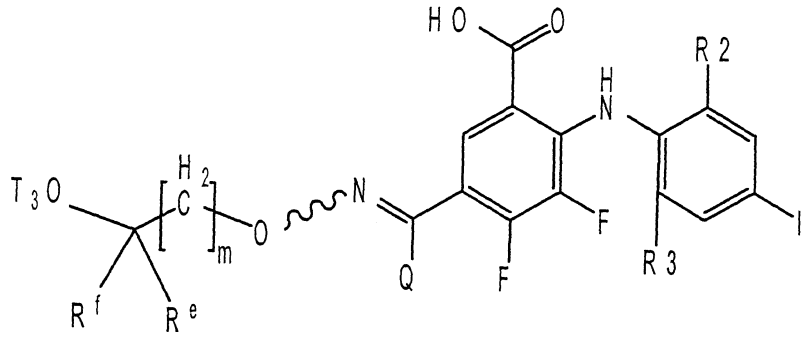
E 群：$-O-R^a$、$-(C1-C4$ 烯基$)-OR^a$、$-[O-(C1-C4$ 烯基$)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4$ 烯基$)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$ 及 $-SO_2R^a$，

F 群：$-O-R^a$、$-(C1-C4$ 烯基$)-OR^a$、$-[O-(C1-C4$ 烯基$)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4$ 烯基$)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及 C1-C4 烷基，

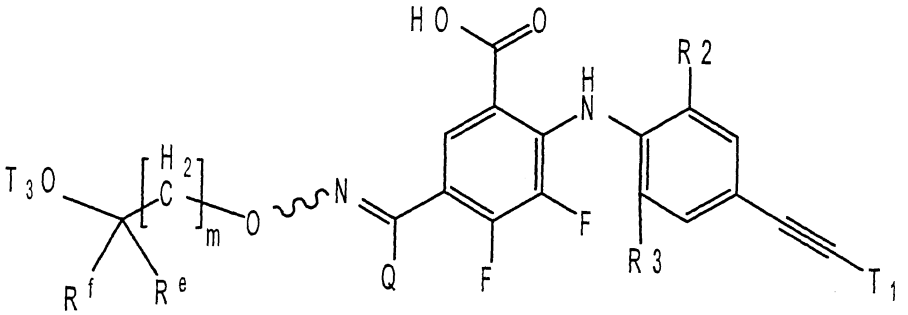
上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳

基，且 n= 1~4；

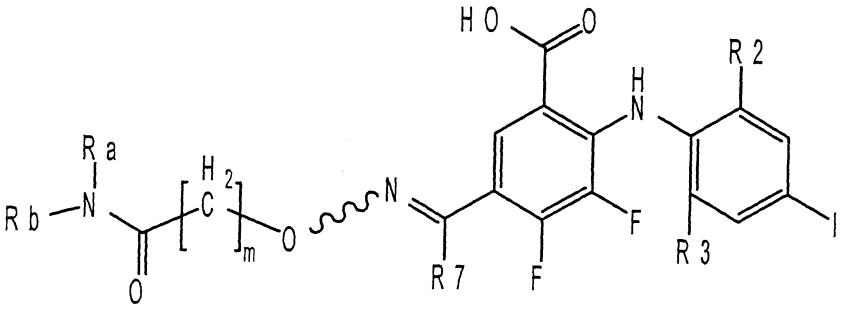
[39]如[37]或[38]之化合物，其中合成中間體(W)係擇自以式(41)、(42)、(63)及(64)表示之化合物：



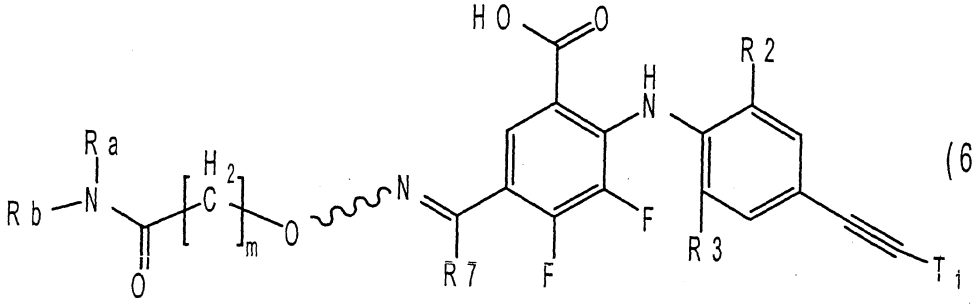
(41)



(42)



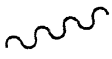
(63)



(64)

其中，

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

T_1 及 T_3 各自獨立，代表氫原子或保護基；

R^2 及 R^3 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^7 代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

Q 為氫原子；$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E

群中之取代基； 或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

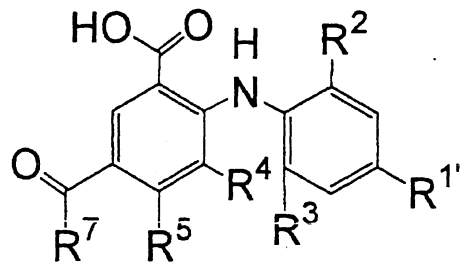
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子； C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

R^e與 R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c取代時，各 R^c 可為相同或相異；

[40] 以式(1)表示之[1]之化合物其合成中間體(X)，其中該中間體係以式(5)表示：



(5)

其中，

R^1'代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-$COOR^a$、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A群中之取代基且可用保護基保護)，

R^2與 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 與 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7代表

氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子； 烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[41] 如[40]之化合物，其中 $R^{1'}$ 為碘原子、溴原子、乙烯基，或乙炔基(可以用保護基保護)；

R^2 為氯原子或氟原子；

R^3 為氫原子；

R^4 為氫原子或氟原子；

R^5 為氟原子； 及

R^7 為

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

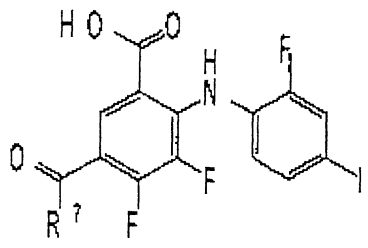
E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及-SO_2R^a，

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基；

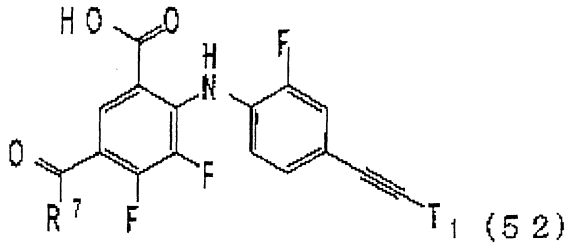
上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[42] 如[40]或[41]之化合物，其中合成中間體(X)係擇

自以式(51)及(52)表示之化合物：



(51)



(52)

其中，T_1代表氫原子或保護基；且

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

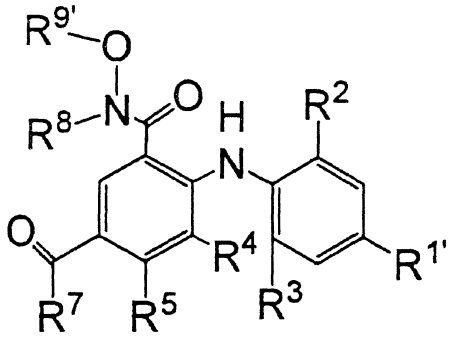
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

E群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

F群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4；

[43] 以式(1)表示之[1]之化合物其合成中間體(Y)，其中該中間體係以式(6)表示：



(6)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基且可用保護基保護)；

R^2與 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4與 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8代表氫原子或烷基(具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基，或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[44] 如 [43]之化合物，其中合成中間體(Y)之 $R^{1'}$為乙炔基，其可被碘原子、溴原子、乙烯基或保護基保護；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；

R^7為氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

R^8為氫原子或甲基；

$R^{9'}$為氫，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

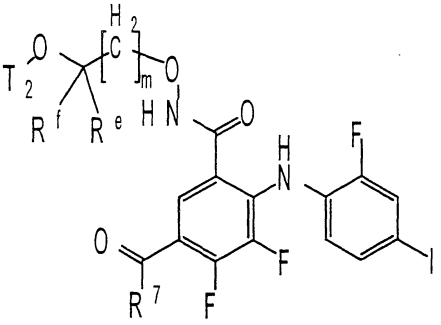
當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

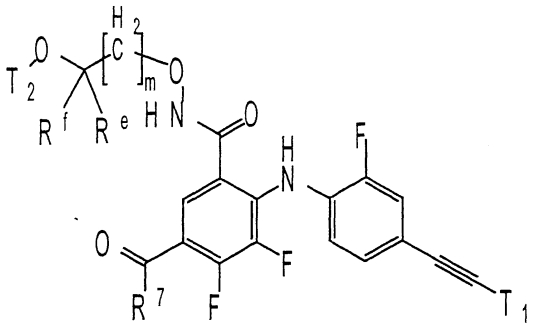
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[45]如[43]或[44]之化合物，其中合成中間體(Y)係擇自下式(61)及(62)：



(61)



(62)

其中，T1與T2各自獨立，代表氫原子或保護基，

R^e與R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$(m為1~4之整數)可以R^c表示之基團取代；R^c代表C1-C4烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當2個或更多氫原子各以R^c取代時，各R^c可為相同或相異；且

R^7為

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

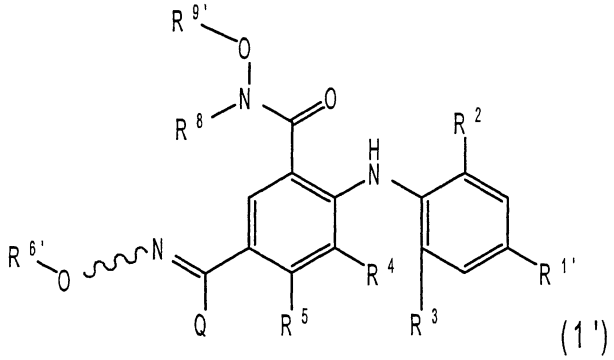
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基；

E群：$-O-R^a$、$-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-[O-(C1-C4\ 烯基)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

[46] 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中，

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-$COOR^a$、烷基 (可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2 及 R^3 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及$R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基；

當$R^{6'}$及$R^{9'}$有1個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q為$-NR^aR^b$或以R^7表示之基團；

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基；

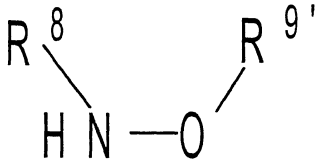
R^8代表氫原子或烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)；

A群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-$(烯基)$-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子； 烷基可以 OH 基取代；芳基； 或雜芳基，且 n=1~4；

或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使[37]之合成中間體(W)與以式(7)表示之羥基胺衍生物 (Z1)反應：



(7)

其中，R^8代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基

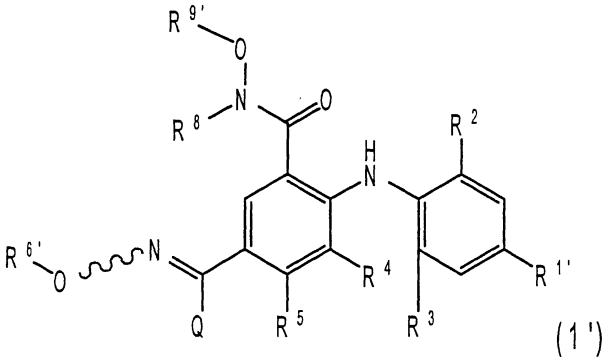
或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

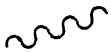
[47] 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中，

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、

-$COOR^a$、烷基 (可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{6'}$及 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為 $-NR^aR^b$ 或以 R^7表示之基團；

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

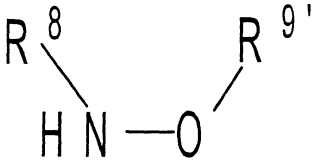
環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

A 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基 烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子； 烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使[40]之合成中間體(X)與羥基胺衍生物 (Z1)及羥基胺衍生物 (Z2)在同一反應系統中同時或依序反應，其中羥基胺衍生物 (Z1)係以式(7)表示：



(7)

其中，R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A

群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

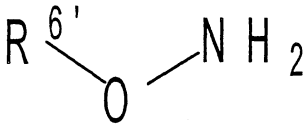
當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中，R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n=1~4；

且羥基胺衍生物(Z2)係以式(8)表示：



(8)

其中，$R^{6'}$代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

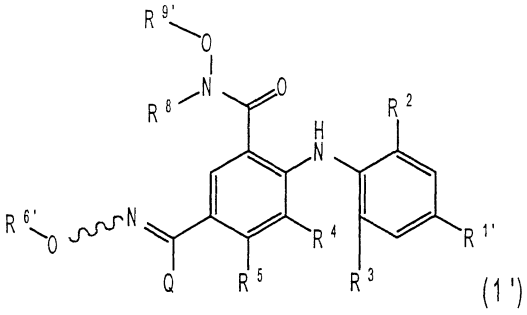
當 $R^{6'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、 $-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中，R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[48] 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基 (可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之

取代基；

當 $R^{6'}$ 及 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為 $-NR^aR^b$ 或以表示 R^7 之基團；

R^7 代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

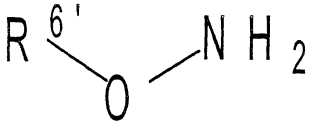
R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使[43]之合成中間

體(Y)與以式(8)表示之羥基胺衍生物(Z2)反應：



(8)

其中，$R^{6'}$代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{6'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

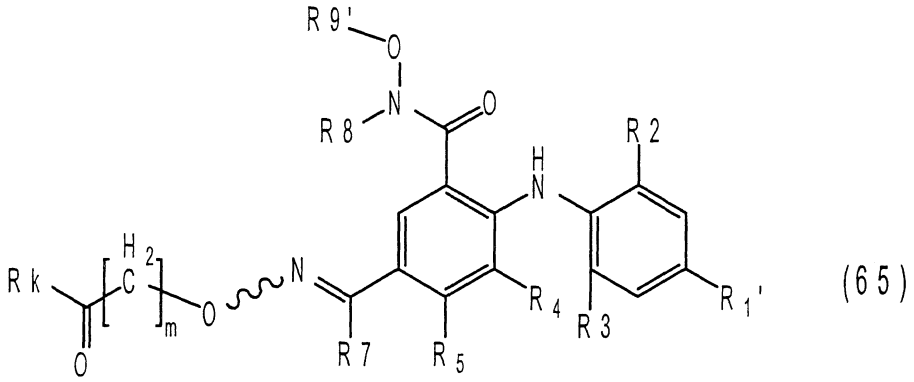
A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表

氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

[49] 如 [1] 之式(1)之化合物其合成中間體 (Z)，係以式 (65)表示：



(65)

其中，

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基 (可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2 及 R^3 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 及 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7 代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A

群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$ 代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜

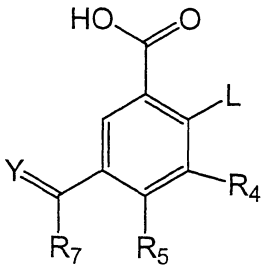
芳基；及

其中 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

R^k 各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代； R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異；

[50] 如 [1]之式(1)之化合物其合成中間體(P)，係以式 (66)表示：



(66)

其中，Y 代表 CH_2 或氧原子；

L 代表離去基；

R^4 及 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7 代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷

基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

m=1~4；且

上述離去基代表鹵素原子或活化之羥基；

[51] 如[50]之化合物，其中

L 代表氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，

Y 代表 CH_2或氧原子，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子或氟原子，且

R^7代表氫原子；

[52] 一醫藥組合物，其包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[53] 一細胞分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制劑，其包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[54] 一種用於預防或治療增殖性疾病之藥劑，其包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[55] 如[54]之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該增殖性疾病係擇自牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症中至少一種；

[56] 如[54]之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該增殖性疾病為癌症；

[57] 如[56]之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該癌症為MEK過度表現；

[58] 如[56]或[57]之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該癌症為乳癌、肺癌、直腸癌、攝護腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌；

[59] 一種用於預防或治療增殖性疾病的方法，其中該方法包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[60] 如[59]之方法，其中該增殖性疾病係擇自牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症中至少一種；

[61] 如[59]之方法，其中該增殖性疾病為癌症；

[62] 如[59]之方法，其中該癌症為MEK過度表現；

[63] 如[61]或[62]之方法，其中該癌症為乳癌、肺癌、直腸癌、攝護腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌；

[64] 一種用於預防或治療心臟衰竭後遺症之藥劑，其

包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[65] 一種用於預防、治療或減少中風後遺症之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[66] 一種用於預防或治療異體移殖排斥症狀的藥劑，包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[67] 一種用於預防、治療或減少異體移殖排斥症狀之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[68] 一種用於預防或治療骨關節病的藥劑，包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[69] 一種用於預防或治療骨關節病之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[70] 一種用於預防或治療類風濕性關節炎的藥劑，包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[71] 一種用於預防或治療類風濕性關節炎之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包

含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[72] 一種用於預防或治療氣喘的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[73] 一種用於預防或治療氣喘之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[74] 一種用於預防或治療囊狀纖維化的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[75] 一種用於預防或治療囊狀纖維化之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[76] 一種用於預防或治療肝腫大的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[77] 一種用於預防或治療肝腫大之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[78] 一種用於預防或治療心臟腫大的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[79] 一種用於預防或治療心臟腫大之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[80] 一種用於預防或治療阿茲海默症的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[81] 一種用於預防或治療阿茲海默症之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[82] 一種用於預防或治療糖尿病的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[83] 一種用於預防或治療糖尿病之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[84] 一種用於預防或治療敗血性休克的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[85] 一種用於預防或治療敗血性休克之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[86] 一種用於預防或治療病毒感染的藥劑，包含[1]~[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；

[87] 如 [86]之預防或治療藥劑，其中該病毒為 HIV 病毒；

[88] 一種用於預防或治療病毒感染之方法，包含對需

要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類；

[89] 如[88]之方法，其中該病毒為 HIV 病毒；

[90] 一種用於預防或治療癌症之方法，係組合使用醫藥組合物、放射線療法、化學療法或血管新生抑制劑，該醫藥組合物包含[1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分；及

[91] [1]～[30]中任一者之化合物或其藥學上可接受鹽類之使用，以產生用於預防或治療疾病之藥劑，在該疾病，MEK 抑制為有效的。

此處使用之 “烷基”係指單價基，其係藉由從脂肪族碳氫化合物移除任一氫原子而衍生，該脂肪族碳氫化合物之骨架中不包含雜原子或不飽和碳-碳鍵，且包含碳氫基次組或含氫原子及碳原子之烴結構。烷基包含線狀或分支結構。烷基以包含 1～ 8 個碳原子(C1-C8，以下“C1-C8”意指碳原子數目) 較佳，又以 C1-C6 烷基更佳。當烷基在 A 群或 B 中時，以 C1-C4 烷基較佳。

烷基之例子特別包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基、異丁基、戊基、異戊基、2,3-二甲基丙基、己基、2,3-二甲基己基、1,1-二甲基戊基、庚基及辛基。

當烷基包含 1~3 個擇自 A 群之取代基，該等取代基較佳為包括：

C 群：-O-R^a、-NR^aR^b、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4

烯基)]n-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，其中R^a及R^b較佳為氫原子或含有OH基之烷基。

烯基較佳為C1-C4烯基，且烷基較佳為C1-C4烷基。n以1~4為佳。

此處所使用之"烯基"係指係指單價基，其至少具有一個雙鍵(二個相鄰之 SP^2 碳原子)。依雙鍵之構形及取代基(若有的話)，該雙鍵之幾何形式可為E型(entgegen)或Z型(zusammen)或順式(cis)或反式(trans)構形。烯基可為線狀或分支狀，且以C2-C8烯基較佳，又以C2-C4烯基更佳。若烯基係於A群或B內，以C2-C4烯基較佳。

烯基之例子特別包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(包含順式及反式型)、3-丁烯基、戊烯基及己烯基。

此處所使用之"炔基"係指係指係指單價基，其至少具有一個三鍵(二個相鄰之 SP 碳原子)。炔基可為線狀或分支狀，且以C2-C8炔基較佳，又以C2-C4炔基更佳。若炔基係於A群或B內，以C3-C4炔基較佳。

炔基之例子特別包括乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2'-氟苯基)-2-丙炔基、2-羥基-2-丙炔基、3-(3-氟苯基)-2-丙炔基及3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基。

烯基或炔基各可具有多於一個之雙鍵或三鍵。該等可同時具有雙鍵及三鍵。

此處所使用之“環烷基”意指環狀脂肪族碳氫化合物基，且以 C3-C8 環烷基較佳，環烷基之例子特別包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

此處所使用之“烯基”意指一雙價基，其係藉由從上述烷基移除任何多於一個氫原子而衍生，以 C1-C4 烯基為較佳，又以 C1-C2 烯基更佳。烯基之例子特別包括甲撐基、1,2-乙烯基、1,1-乙烯基、1,3-丙烯基、四甲撐基、五甲撐基及六甲撐基。

此處所使用之“芳基”意指單價芳香族碳氫環，以 C6-C10 芳基為佳。芳基之例子特別包括苯基、1-萘基及 2-萘基。

此處所使用之“雜原子”意指硫原子、氧原子或氮原子。

此處所使用之“雜芳基” 意指芳香族環基，其包括一或更多的雜原子，該等原子構成了環且可為部分飽和。該環可為單環或雙環(雜芳基可與苯環或單環雜芳基縮合)。組成環之原子數目較佳為 5 ~ 10 (C5-C10 雜芳基)。

雜芳基之例子特別包括呋喃基、噻嗯基、吡咯基、咪唑基、哌唑基、噻唑基、噻唑基、異噻唑基、噁唑及異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基、吡嗪基、三嗪基、苯苄呋喃、苯苄噻嗯基、苯苄噻二唑基、苯苄噻唑基、苯苄噁唑基、苯苄噁二唑基、苯苄咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹渥啉基、苯苄二噁基、吲哚嗪基及咪唑吡啶基。

此處所使用之“雜環基”意指單環非芳香族單價環，其較佳為包含 3 ~8 個原子以構成環(C3-C8 雜環基)，環中包含 1~ 3 個雜原子且可包含雙鍵。

雜環之例特別包括嗎啉基、硫代嗎啉基、哌啶-1-基、4-取代-哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-取代-哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、吡咯啉基、咪唑啉啶基、咪唑基、哌唑啶基、哌唑啉基、2-氧-吡咯烷-1-基、2-氧咪唑啶-1-基。其中，較佳使用者為嗎啉基、硫代嗎啉基、派啶-1-基、4-取代-哌啶-1-基、派嗪-1-基及 4-取代-哌嗪-1-基。

當該雜環基包含一個擇自上述 B 群之取代基，較佳為 -O-R^a 或烷基，且 R^a 較佳為氫原子或烷基。烷基較佳為 C1-C4 烷基。

此處所使用之“鹵素原子”意指氟、氯、溴或碘原子。

此處所使用之“環烷基烷基”意指在一基團中將如上定義為烷基中之任一氫原子以如上定義之“環烷基”取代，且以 C3-C8-環烷基-C1-C4-烷基較佳。環烷基烷基之例子特別包括環丙基甲基、環丙基乙基、環戊基甲基、環戊基乙基、環己基甲基及環己基乙基。

此處所使用之“環烷基烯基” 意指在一基團中將如上定義為烯基中之任一氫原子以如上定義之“環烷基”取代。環烷基烯基以 C3-C8-環烷基-C2-C4-烯基較佳。

此處所使用之“環烷基炔基”意指在一基團中將如上定義為炔基中之任一氫原子以如上定義之“環烷基”取代。環烷基炔基以 C3-C8-環烷基-C2-C4-烯基較佳。

此處所使用之“芳基烷基”意指在一基團中將如上定義為烷基中之任一氫原子以如上定義之“芳基”取代，且以C6-C10-芳基-C1-C4-烷基較佳。

芳基烷基之例子特別包括苄基、苯乙基及3-苯基-1-丙基。

此處所使用之“芳基烯基”意指在一基團中將如上定義為烯基中之任一氫原子以如上定義之“芳基”取代，且以C6-C10-芳基-C1-C4-烯基較佳。

此處所使用之“芳基炔基”意指意指在一基團中將如上定義為炔基中之任一氫原子以如上定義之“芳基”取代，且以C6-C10-芳基-C2-C4-炔基較佳。

此處所使用之“雜芳基烷基”意指在一基團中將如上定義為”烷基”中之任一氫原子以如上定義之“雜芳基”取代，且以C5-C10-雜芳基-C1-C4-烷基較佳。

雜芳基烷基之例子特別包括吡啶基-4-基-甲基、噁唑-2-基-甲基、2-(吡啶基-4-基)乙基、2-(噁唑-2-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基及3H-咪唑-4-基甲基。

此處所使用之“雜芳基烯基”意指在一基團中將如上定義為”烯基”中之任一氫原子以如上定義之“雜芳基”取代，且以C5-C10-雜芳基-C2-C4-烯基較佳。

此處所使用之“雜芳基炔基”意指在一基團中將如上定義為”炔基”中之任一氫原子以如上定義之“雜芳基”取代，且以C5-C10-雜芳基-C2-C4-炔基較佳。

此處所使用之“雜環烷基”意指在一基團中將如上定

義為"烷基"中之任一氫原子以如上定義之"雜環基"取代，且以 C3-C8-雜環-C1-C4-烷基較佳。

雜環烷基之例子特別包括嗎啉-4-基-甲基、2-(嗎啉-4-基)乙基、4-羥基-哌啶-1-基甲基、2-(4-羥基-哌啶-1-基)乙基、4-甲基-哌嗪-1-基-甲基、2-(4-甲基-哌嗪-1-基-)乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基及 2-(2-氧-咪唑啶-1-基)乙基。

此處所使用之"雜環烯基" 意指在一基團中將如上定義為" 烯基"中之任一氫原子以如上定義之"雜環基"取代。雜環烯基較佳為 C3-C8 雜環 C2-C4 烯基。

此處所使用之"雜環炔基"意指在一基團中將如上定義為" 炔基"中之任一氫原子以如上定義之"雜環基"取代。雜環炔基較佳為 C3-C8 雜環 C2-C4 炔基。

此處所使用之"羥基烷基"意指在一基團中將如上定義為"烷基"中之任一氫原子以如上定義之"羥基"取代。羥基烷基較佳為羥基 C1-C4 烷基。

此處所使用之"二羥基烷基" 意指在一基團中將如上定義為"烷基"中之任何 2 個氫原子各以如上定義之"羥基"取代。二羥基烷基較佳為二羥基 C1-C4 烷基。

此處所使用之"烷基氧烷基" 意指在一基團中將如上定義為"羥基烷基"中之羥基的氫原子以如上定義之"烷基"取代。烷基氧烷基之例子較佳為 C1-C8 烷基氧 C1-C4 烷基。

此處所使用之"羥基烷基氧烷基" 意指在一基團中將如上定義為" 烷基氧烷基"中末端烷基的氫原子以"羥基"取代。羥基烷基氧烷基較佳為羥基 C1-C8 烷基氧 C1-C4 烷

基。

此處所使用之“胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”烷基”中之任一氫原子以如上定義之“胺基(H_2N-)”取代。胺基烷基較佳為胺基 C1-C4 烷基。

此處所使用之“烷基胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”胺基烷基”中之 1 或 2 個氫原子以如上定義之“烷基”取代。烷基胺基烷基之例子較佳為 C1-C8 烷基胺基 C1-C4 烷基。當有 2 個氫原子以烷基取代時，該等烷基可為相同或相異。

此處所使用之“羥基烷基胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”烷基胺基烷基”中末端烷基的氫原子以“羥基”取代。羥基烷基胺基烷基之例子較佳為羥基 C1-C8 烷基胺基 C1-C4 烷基。

此處所使用之“亞胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”烷基”中之任一氫原子以 “亞胺基(=NH)”取代。亞胺基烷基之例子較佳為亞胺基 C1-C4 烷基。

此處所使用之“羥基亞胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”亞胺基烷基”中亞胺基之氫原子以“羥基”取代。羥基亞胺基烷基較佳為羥基亞胺基 C1-C4 烷基。

此處所使用之“烷氧基亞胺基烷基”意指在一基團中將如上定義為”羥基亞胺基烷基”中羥基之氫原子以如上定義為”烷基”取代。烷氧基亞胺基烷基之例子較佳為 C1-C8 烷氧基亞胺基 C1-C4 烷基。

化合物 I 之游離型或其藥學上可接受之鹽類亦包括於

本發明中。所謂之“鹽類”為與本發明之化合物 I 形成之鹽類。其只要為藥學上可接受者即可，不特別限定，且包括將化合物 I 與酸反應所形成之酸鹽，以及化合物 I 與鹼反應形成之鹼鹽。

用於製備本發明化合物 I 之藥學上可接受酸鹽之酸較佳為與本發明化合物 I 反應會形成無毒性酸鹽者。酸鹽之例子包括氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、次硫酸鹽、磷酸鹽、酸性磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、次酒石酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、甘醇酸鹽、糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及 1,1'-亞甲基-二-(2-羥基-3-萘酸)鹽。

用於製備本發明化合物 I 之藥學上可接受鹼鹽之酸較佳為與本發明化合物 I 反應會形成無毒性鹼鹽者。酸鹽之例子包括鹼金屬鹽，例如鈉鹽及鉀鹽，鹼土金屬鹽例如鈣鹽及鎂鹽，水溶性胺加成鹽，例如銨鹽、N-甲基葡萄糖胺鹽、低級烷醇銨鹽及衍生自藥學上可接受有機胺以外鹼之鹽類。

若本發明之化合物 I 在大氣中時，會吸收水分以致於吸溼或會形成水合物，該等鹽類也包含於本發明中。

再者，本發明之化合物 I 可吸收某些種類之溶劑以形成溶解物，且該等鹽類亦包含於本發明中。

於本說明書中，“MEK” (MAPK/ERK/Kinase: MAPK 代表細胞分裂原活化蛋白質激酶，且 ERK 代表細胞外刺激-

調控性激酶)意指一種對於 MAP 激酶及 ERK 激酶有雙重專一性之激酶，且 “MEK 抑制” 意指對於由 MEK 路徑產生之蛋白質其活性或對應於 MEK 有拮抗、抑制或相反作用。因此，“MEK 抑制”包含對於 MAP/ERK 激酶之活性或編碼為 MAP/ERK 激酶之基因有拮抗、抑制或相反作用。

此處，“增殖性疾病”意指疾病係由於細胞內訊息傳遞系統或某一種形式之蛋白質其訊息傳遞機制有缺陷所產生，該用語包含癌症、牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症。

於本發明中，傳統用為乙炔基之保護基的基團可使用於 T_1 或 $R^{1'}$ 包含之”保護基”，無特別限制。例以有矽烷基，例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、甲基二異丙基矽烷基、甲基第三丁基矽烷基、三異丙基矽烷基、二苯基甲基矽烷基、苯基丁基矽烷基、二苯基異丙基矽烷基或苯基二異丙基矽烷基。其中，較佳者為三甲基矽烷基等。

傳統用為羥基之保護基的基團可使用於 T_2、T_3、$R^{6'}$ 或 R^9 包含之”保護基”，無特別限制。例子包括烷基矽烷基，例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、異丙基二甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、甲基二異丙基矽烷基、甲基二第三丁基矽烷基、三異丙基矽烷基、二苯基甲基矽烷基、二苯基丁基矽烷基、二苯基異丙基矽烷基或苯基異丙基矽烷基；C1-C6 烷基羰基，例如乙醯基或丙醯基；苯基羰基；C1-C6 烷基-氧羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或第三

丁氧基羰基；四氫呋喃基；烷氧甲基，例如甲氧基甲基或乙氧基甲基；烷氧化烷氧甲基，例如2-甲氧基乙氧基甲基；烷氧乙基，例如1-乙氧基乙基；苄基氧甲基；取代苄基，例如苄基、4-甲基苄基、4-甲氧基苄基或鄰-硝基苄基；及甲醯基。其中，較佳為烷基矽烷基，又以第三丁基二甲基矽烷基更佳。

傳統用為胺基或烷基之保護基的基團可使用於 $R^{6'}$ 或 R^{9} 包含之"保護基"，無特別限制。例子包括烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基矽烷基乙氧基羰基、2-氯乙氧基羰基、2,2-二氯乙氧基羰基、1-甲基-1-(4-二苯基)乙氧基羰基或第三丁氧基羰基；羰基，例如苯苄硫代羰基、甲醯基、乙醯基、氯乙醯基、三氯乙醯基、苯甲醯基、鄰-硝基苯基乙醯基、丙醯基或三甲基乙醯基；烷基矽烷基，例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基或異丙基二甲基矽烷基。其中較佳為烷氧基羰基，又以第三丁氧基羰基更佳。

本發明中以式(1)表示之化合物I之較佳例子為以下化合物：

(1) R^{1} 較佳為例如，碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基，更佳為例如碘原子或乙炔基。

(2) R^{2} 較佳為例如氫原子、氯原子、氟原子、甲基或羥基甲基，更佳為例如氟原子或氯原子。

(3) R^{3} 較佳為例如氫原子、氯原子、氟原子，更佳為

例如氫原子。

(4) R^4 較佳為例如氫原子或氟原子，更佳為例如氟原子。

(5) R^5 較佳為例如鹵素原子，更佳為例如氟原子。

(6) R^6 之例較佳為包括氫原子；烷基、烯基或炔基，各可包括 1~3 個擇自以下 C 群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可包括 1~3 個擇自以下 D 群中之取代基；

C 群：-O-R^a、-NR^aR^b、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]n-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及-SO_2R^a；

D 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]n-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a, -SO_2R^a、C1-C4 烷基及氧基；

上述 R^a 及 R^b 可為相同或相異，且代表氫原子；烷基(可包含一羥基)；芳基；或雜芳基。於 Groups C 及 D 中，烯基較佳為 C1-C4 烯基，且烷基較佳為 C1-C4 烷基。R^a 及 R^b 之烷基較佳為 C1-C4 烷基。n 較佳為 1～4。

R^6 之例更佳為包括氫原子、烷基、烯基、炔基、羥基烷基、二羥基烷基、羥基烷基氧烷基、羥基烷基胺基烷基、羥基亞胺基烷基、烷氧基亞胺基烷基、環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環烷基、雜環烷基(含 1 個羥基)、烷基氨甲醯基烷基、羥基烷基氨甲醯基烷基、羥基烷基環烷基烷基、乙醯基胺基烷基、乙醯基(烷基)胺基烷基、雜

環烷基(含 1 個氧基)、雜芳基烷基(含 1 個氧基)、烷基磺胺基烷基，烷基磺基烷基、基烷基及烷基胺基烷基。

R^6 之例更佳為包括氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、苄基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啶-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲乙基、3H-咪唑-4-基甲基及 2-甲烷磺醯基胺基-乙基。

又，R^6 之例更佳為氫原子、2-羥基乙基、3-羥基丙基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧

基乙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基或2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基。

又，R^6之例更佳為2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啶-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、3H-咪唑-4-基甲基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基或2-甲烷磺醯基胺基-乙基。

R^6更佳為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基。

其中，R^6特別較佳為氫原子、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2,3-二羥基丙基、3-羥基丙基、2-二甲基胺基甲基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啶-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、吡啶-4-基甲基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、甲基氨甲醯基甲基、2-甲基氨甲醯基-

乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基丙基或 (2-羥基乙基氨甲醯基)甲基。

(7) Q之例較佳為包括氫原子；$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可包括1~3個擇自以下C群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可包括1~3個擇自以下D群 中之取代基；

C群：$-O-R^a$、$-NR^aR^b$、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]n-OR^a、$-NR^b$-(C1-C4烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$；

D群：$-O-R^a$、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]n-OR^a、$-NR^b$-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$, $-SO_2R^a$、C1-C4烷基及氧基；

上述R^a及R^b可為相同或相異，且代表氫原子；烷基(可包含一羥基)；芳基；或雜芳基。於Groups C及D中，烯基較佳為C1-C4烯基，且烷基較佳為C1-C4烷基。R^a及R^b之烷基較佳為C1-C4烷基。n較佳為1～4。

此外，Q之例較佳為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-丙烯基、苄基、胺基或甲基胺基，更佳為包括氫原子及甲基。Q更佳為$-NR^aR^b$。

當Q為R^7，R^7較佳為氫原子或烷基。

(8) R^8之例較佳為包括氫原子或甲基，又以包括氫原子更佳。

(9) R^9之例較佳為包括氫原子；烷基、烯基或炔基，

各可包括 1~3 個擇自以下 C 群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可包括 1~3 個擇自以下 D 群中之取代基；

C 群：-O-R^a、-NR^aR^b、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]n-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a；

D 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]n-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a, -SO_2R^a、C1-C4 烷基及氧基；

上述 R^a及 R^b可為相同或相異，且代表氫原子；烷基(可包含一羥基)；芳基；或雜芳基。於 Groups C 及 D 中，烯基較佳為 C1-C4 烯基，且烷基較佳為 C1-C4 烷基。R^a及 R^b之烷基較佳為 C1-C4 烷基。n 較佳為 1 ~ 4。

R^9較佳為例如氫原子、烷基、烯基、炔基、羥基烷基、二羥基烷基、羥基烷基氧烷基、羥基烷基胺基烷基、羥基亞胺基烷基、烷氧基亞胺基烷基、環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、雜環烷基或含羥基之雜環烷基。

R^9更佳為例如氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-甲基-2-羥基丙基、1-甲基-2-羥基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基，2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、吡啶基甲基或噁

唑-2-基甲基，又特別較佳為例如 2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基或 2-(羥基亞胺基)乙基。

R^9 可為 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、 2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-甲基-2-羥基丙基或 1-甲基-2-羥基乙基。

再者，R^9 可為 2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、吡啶基甲基或噁唑-2-基甲基。

R^9 亦可為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基。

其中，R^9 較佳為含有至少 1 個羥基之烷基。

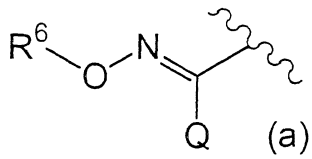
(10) R^a 較佳為例如氫原子、甲基、乙基、苯基、吡啶基、噁唑基或 2-羥基乙基，且更佳為例如氫原子、甲基或乙基。

(11) R^b 之例較佳為包括氫原子、甲基、乙基、苯基、吡啶基、噁唑基及 2-羥基乙基，更佳為包括氫原子、甲基及乙基。

(12) 較佳為以上之 R^2 為氟原子，以上之 R^3 為氫原子，以上之 R^4 為氟原子且以上之 R^5 為氟原子。

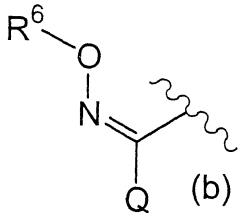
(13) 於上式(1)中，以取代基 R^6-O-N=C(Q)-表示之肟醚基可為 E 型或 Z 型任一者。

特別地說，該取代基可為以下式(a)表示之 E-肟：



(a)

或以下式(b)表示之 Z-肟二者之一：



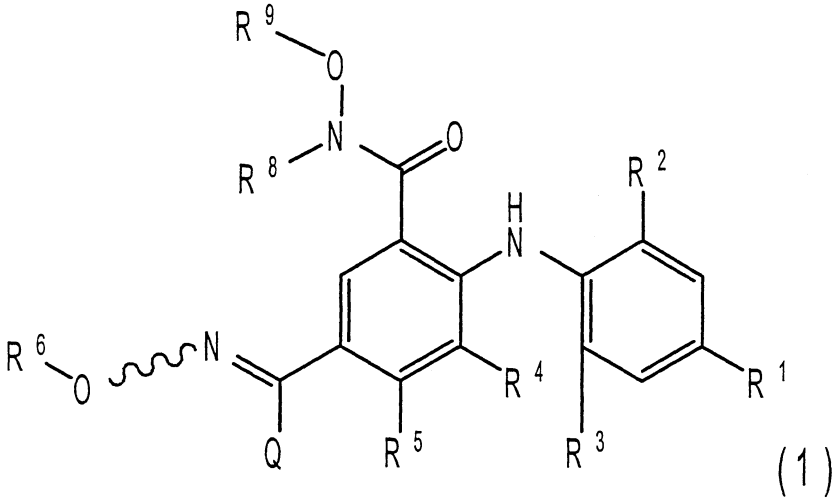
(b)

其中，R^6及 Q 與式(1)中之 R^6及 Q 意義相同。

其中，較佳者為 Z-肟。

任何 R^1~ R^9、R^a及 R^b 之具體例可擇自以上(1) ~(13)之較佳具體例，且該等具體例之化合物組合包含於本發明中。

更特定地說，以式(1)表示之本發明化合物 I 之例子：



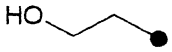
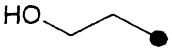
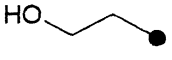
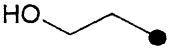
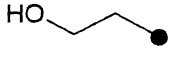
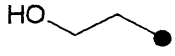
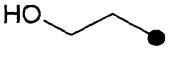
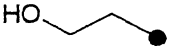
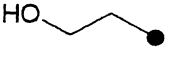
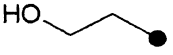
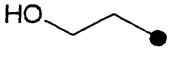
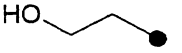
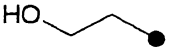
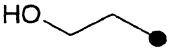
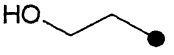
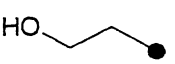
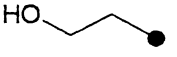
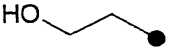
(1)

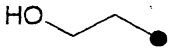
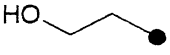
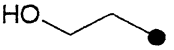
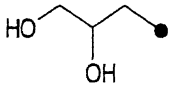
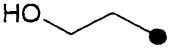
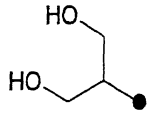
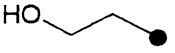
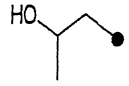
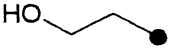
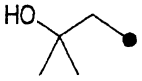
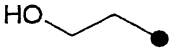
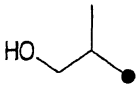
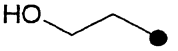
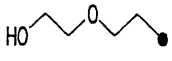
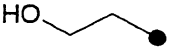
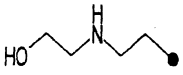
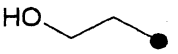
包括以下所述者，但不限定於該等。對應於表內編號之化合物名稱亦被說明。於表中，“Me”代表甲基、“i-Pr” 代表異丙基，“ ” 代表結合位。波狀線

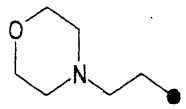
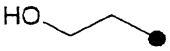
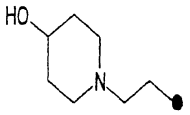
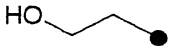
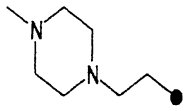
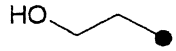
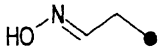
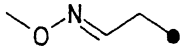
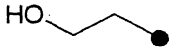
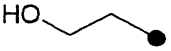
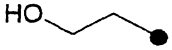
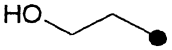
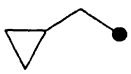
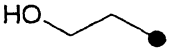
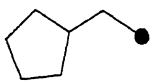
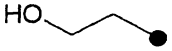


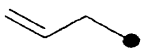
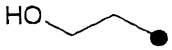
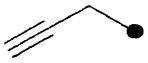
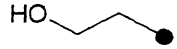
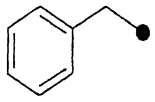
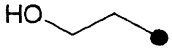
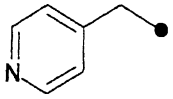
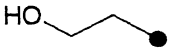
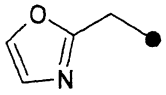
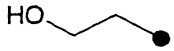
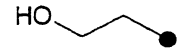
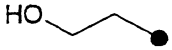
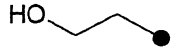
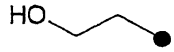
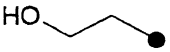
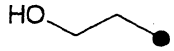
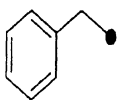
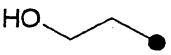
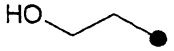
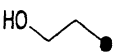
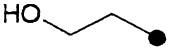
表示該化合物依 O- 對 -N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一。

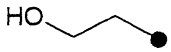
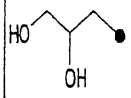
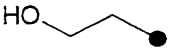
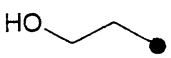
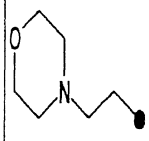
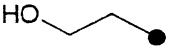
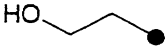
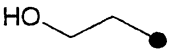
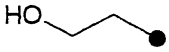
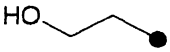
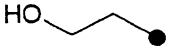
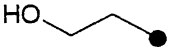
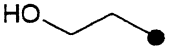
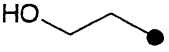
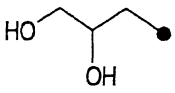
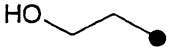
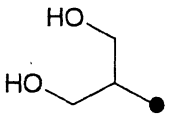
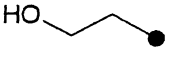
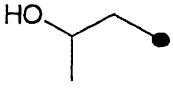
表 1

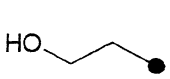
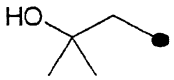
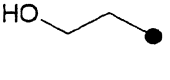
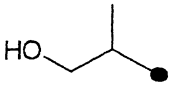
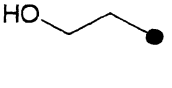
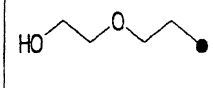
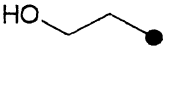
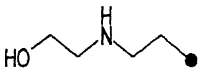
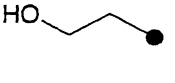
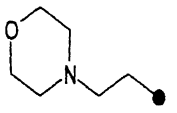
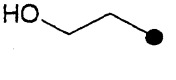
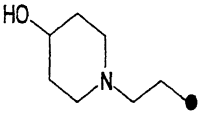
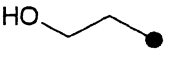
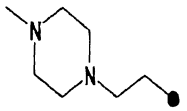
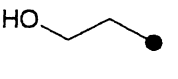
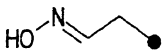
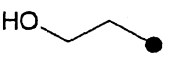
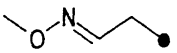
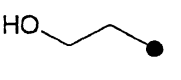
	E / Z	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Q	R^8	R^9
1	E	I	F	H	F	F		H	H	
2	E		F	H	F	F		H	H	
3	E		F	H	F	F		H	H	
4	E	I	H	H	F	F		H	H	
5	E	I	Cl	H	F	F		H	H	
6	E	I	Me	H	F	F		H	H	
7	E	I	CH_2OH	H	F	F		H	H	
8	E	I	F	Cl	F	F		H	H	
9	E	I	F	F	F	F		H	H	

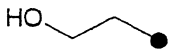
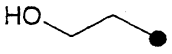
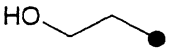
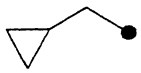
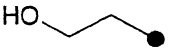
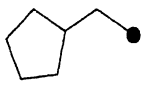
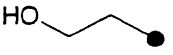
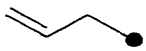
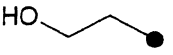
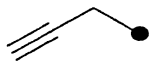
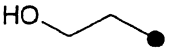
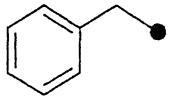
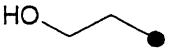
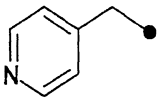
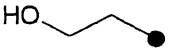
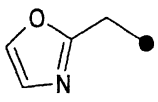
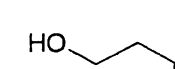
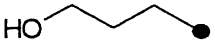
10	E	I	F	H	H	F		H	H	
11	E	I	F	H	F	F		H	H	
12	E	I	F	H	F	F		H	H	
13	E	I	F	H	F	F		H	H	
14	E	I	F	H	F	F		H	H	
15	E	I	F	H	F	F		H	H	
16	E	I	F	H	F	F		H	H	
17	E	I	F	H	F	F		H	H	
18	E	I	F	H	F	F		H	H	

19	E	I	F	H	F	F		H	H	
20	E	I	F	H	F	F		H	H	
21	E	I	F	H	F	F		H	H	
22	E	I	F	H	F	F		H	H	
23	E	I	F	H	F	F		H	H	
24	E	I	F	H	F	F	H	H	H	
25	E	I	F	H	F	F	Me	H	H	
26	E	I	F	H	F	F	i-Pr	H	H	
27	E	I	F	H	F	F		H	H	
28	E	I	F	H	F	F		H	H	

29	E	I	F	H	F	F		H	H	
30	E	I	F	H	F	F		H	H	
31	E	I	F	H	F	F		H	H	
32	E	I	F	H	F	F		H	H	
33	E	I	F	H	F	F		H	H	
34	E	I	F	H	F	F		Me	H	
35	E	I	F	H	F	F		i-Pr	H	
36	E	I	F	H	F	F			H	
37	E	I	F	H	F	F			H	
38	E	I	F	H	F	F			H	

39	E	I	F	H	F	F			H	
40	E	I	F	H	F	F			H	
41	E	I	F	H	F	F		NH_2	H	
42	E	I	F	H	F	F		MeNH	H	
43	E	I	F	H	F	F		H	Me	
44	E	I	F	H	F	F		H	H	
45	E	I	F	H	F	F		H	H	
46	E	I	F	H	F	F		H	H	
47	E	I	F	H	F	F		H	H	

48	E	I	F	H	F	F		H	H	
49	E	I	F	H	F	F		H	H	
50	E	I	F	H	F	F		H	H	
51	E	I	F	H	F	F		H	H	
52	E	I	F	H	F	F		H	H	
53	E	I	F	H	F	F		H	H	
54	E	I	F	H	F	F		H	H	
55	E	I	F	H	F	F		H	H	
56	E	I	F	H	F	F		H	H	
57	E	I	F	H	F	F		H	H	H

58	E	I	F	H	F	F		H	H	Me
59	E	I	F	H	F	F		H	H	i-Pr
60	E	I	F	H	F	F		H	H	
61	E	I	F	H	F	F		H	H	
62	E	I	F	H	F	F		H	H	
63	E	I	F	H	F	F		H	H	
64	E	I	F	H	F	F		H	H	
65	E	I	F	H	F	F		H	H	
66	E	I	F	H	F	F		H	H	
67	E		F	H	F	F		H	H	

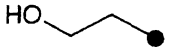
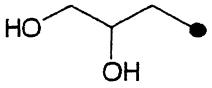
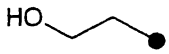
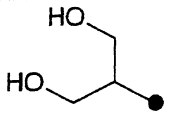
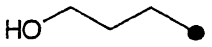
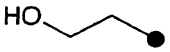
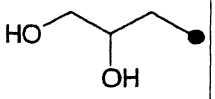
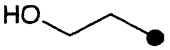
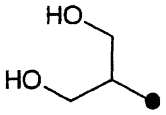
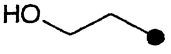
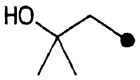
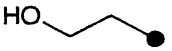
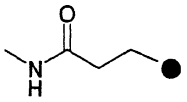
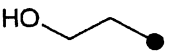
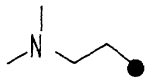
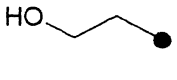
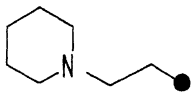
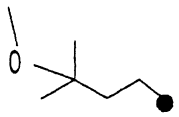
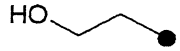
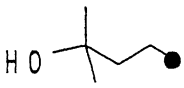
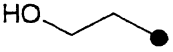
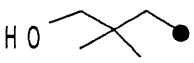
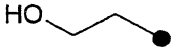
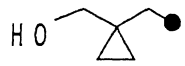
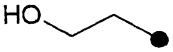
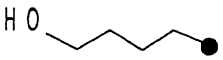
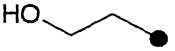
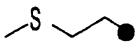
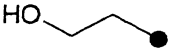
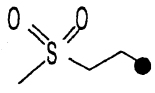
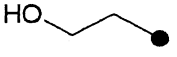
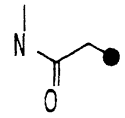
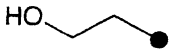
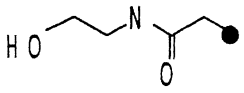
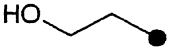
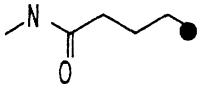
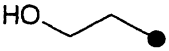
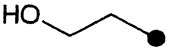
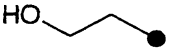
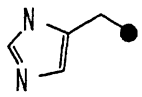
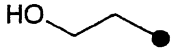
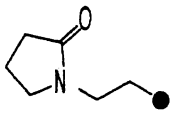
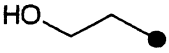
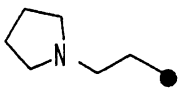
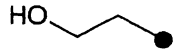
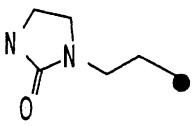
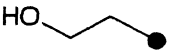
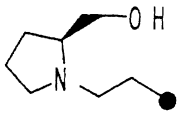
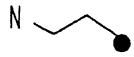
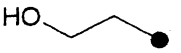
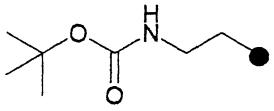
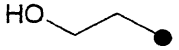
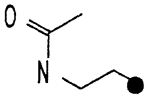
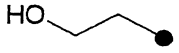
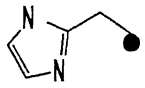
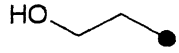
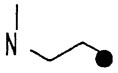
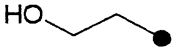
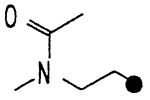
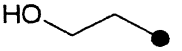
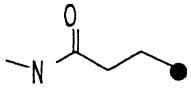
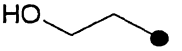
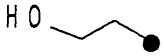
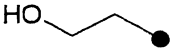
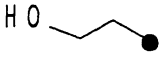
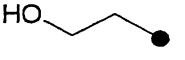
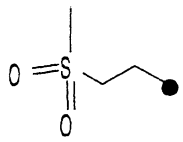
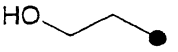
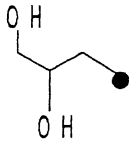
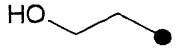
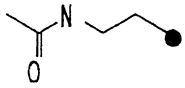
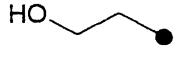
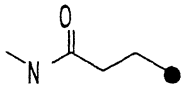
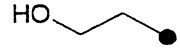
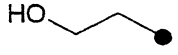
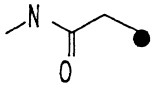
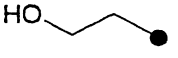
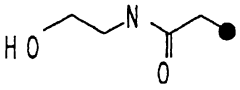
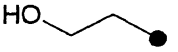
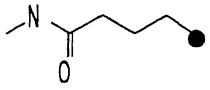
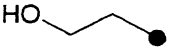
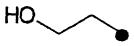
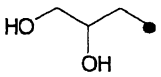
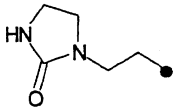
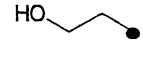
68	E		F	H	F	F		H	H	
69	E		F	H	F	F		H	H	
70	E		F	H	F	F		H	H	
71	E		F	H	F	F		H	H	
72	E		F	H	F	F		H	H	
73	E		F	H	F	F		H	H	
74	E	I	F	H	F	F		H	H	

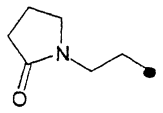
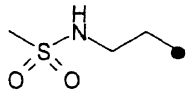
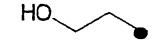
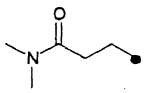
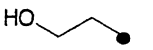
表 2

	E / Z	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Q	R^8	R^9
75	E	I	F	H	F	F		H	H	
76	E	I	F	H	F	F		H	H	
77	E	I	F	H	F	F		H	H	
78	E	I	F	H	F	F		H	H	
79	E	I	F	H	F	F		H	H	
80	E	I	F	H	F	F		H	H	
81	E	I	F	H	F	F		H	H	
82	E	I	F	H	F	F		H	H	
83	E	I	F	H	F	F		H	H	

84	E	I	F	H	H	F		H	H	
85	E	I	F	H	F	F		H	H	
86	E	I	F	H	F	F		H	H	
87	E	I	F	H	F	F		H	H	
88	E	I	F	H	F	F		H	H	
89	E	I	F	H	F	F		H	H	
90	E	I	F	H	F	F		H	H	
91	E	I	F	H	F	F		H	H	
92	E	I	F	H	F	F		H	H	

93	E	I	F	H	F	F		H	H	
94	E	I	F	H	F	F		H	H	
95	E	I	F	H	F	F		H	H	
96	E	I	F	H	F	F		H	H	
97	E	I	F	H	F	F		H	H	
98	E	I	F	H	F	F		H	H	
99	E	I	F	H	F	F		H	H	
101	E		F	H	F	F		H	H	
102	Z	I	F	H	F	F		H	H	
103	Z		F	H	F	F		H	H	

104	Z	I	F	H	F	F		H	H	
105	Z	I	F	H	F	F		H	H	
106	Z	I	F	H	F	F		H	H	
107	Z	I	F	H	F	F		H	H	
108	Z	I	F	H	F	F		H	H	
109	Z	I	F	H	F	F		H	H	
110	Z	I	F	H	F	F		H	H	
111	Z	I	F	H	F	F		H	H	
112	Z	I	F	H	F	F		H	H	
113	Z	I	F	H	F	F		H	H	

114	Z	I	F	H	F	F		H	H	
115	E	I	F	H	F	F		H	H	
116	E	I	F	H	F	F		H	H	

對應於以上化合物編號之化合物名稱如下所列：

(1): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(2): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(3): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(4): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺；

(5): (E)-2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(6): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-2-甲基-苯胺基)-苯甲醯胺；

(7): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(2-羥基甲基-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺；

(8): (E)-2-(2-氯-6-氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(9): (E)-2-(2,6-二氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(10): (E)-4-氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(11): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(12): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(13): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(14): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(15): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(16): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(17): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基-乙氧基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(18): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(19): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-嗎啉-4-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(20): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(21): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(22): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(23): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(24): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺；

(25): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺；

(26): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺；

(27): (E)-5-(環丙基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(28): (E)-5-(環戊基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(29): (E)-5-(烯丙基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(30): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-丙炔基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺；

(31): (E)-5-(苄基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(32): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(吡啶-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(33): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(噁唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(34): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-乙基]-苯甲醯胺；

(35): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-甲基-丙基]-苯甲醯胺；

(36): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-丁烯基]-苯甲醯胺；

(37): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-苯基乙基]-苯甲醯胺；

(38) (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[3-羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丙基]-苯甲醯胺；

(39) (E)-5-[3,4-二羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丁基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(40): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-嗎啉-4-基-丙基]-苯甲醯胺；

(41): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-氨基甲亞氨基]-苯甲醯

胺；

(42): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-N'-甲基-氨基甲亞氨基]-苯甲醯胺；

(43): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲基-苯甲醯胺；

(44): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺；

(45): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(46): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(47): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺；

(48): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯甲醯胺；

(49): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(50): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-[(2-羥基-乙氧基)-乙氧基]-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(51): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基]-苯甲醯胺；

(52): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(53): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基]]-苯甲醯胺；

(54): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-甲基- 哌嗪-1-基)-乙氧基]]-苯甲醯胺；

(55): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(56): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-甲氧基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(57): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-羥基-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(58): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲氧基-苯甲醯胺；

(59): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-異丙氧基-苯甲醯胺；

(60): (E)-N-環丙基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(61): (E)-N-環戊基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(62): (E)-N-烯丙基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(63): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-丙炔基氧)-苯甲醯胺；

(64): (E)-N-苄基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(65): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲醯胺；

(66): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(噁唑-2-基甲氧基)-苯甲醯胺；

(67): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺；

(68): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(69): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(70): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(71): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(72): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(73): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

及

(74): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(75): (E)-5-[(2-二甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(76): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-哌啶-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(77): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲氧基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(78): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(79): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(E)-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(80): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-羥基甲基-環丙基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(81): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(4-羥基-丁氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(82): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(83): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(84): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-[甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺；

(85): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(86): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(87): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(88): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[異丙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺；

(89): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3H-咪唑-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(90): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(91): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-吡咯烷-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(92): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(93): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-((S)-羥基甲基-吡咯烷-1-yl)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(94): (E)-5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-

氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(95): (E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸 第三丁基酯；

(96): (E)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(97): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1H-咪唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(98): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(99): (E)-5-{[2-(乙醯基-甲基-胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺；

(101): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(102): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(103): (Z)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(104): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(105): (dl)-(Z)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(106): (Z)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺；

(107): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(108): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(109): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺；

(110): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(111): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(112): dl-(Z)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺；

(113): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(114): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺；

(115): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，及

(116):

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[di甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺。

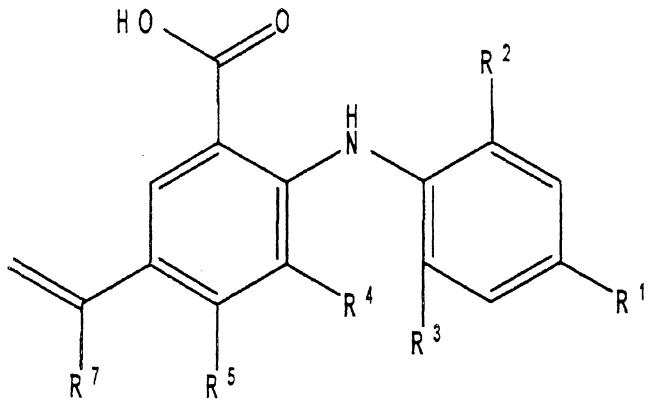
本發明化合物I之例較佳為包括編號(1)、(2)、(3)、(5)、(6)、(7)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(17)、(19)、(20)、(21)、(24)、(25)、(32)、(44)、(45)、(46)、(55)、(67)、(68)、(69)、(70)、(71)、(72)、(73)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(80)、(81)、(82)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(92)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)及(116)，更佳為包括化合物編號(1)、(2)、(11)、(12)、(14)、(15)、(17)、(24)、(25)、(32)、(44)、(45)、(46)、(67)、(68)、(70)、(71)、(73)、(74)、(78)、(79)、(80)、(81)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(92)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)及(114)，特別較佳為包括化合物編號(1)、(2)、(11)、(15)、(73)、(74)、(83)、(84)、(85)、(86)、(90)、(94)、(96)、(97)、(98)、(99)、(101)、(102)、(103)、(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)及(114)。

【實施方式】

以如下式(2)~ (6)表示之合成中間體U、V、W、X、Y及P為較佳使用為生產化合物I之中間體，但其合成中間體並不限定於該等。

合成中間體 U

合成中間體(U) 係以下式(2)表示 。



(2)

於式(2)中，R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及 R^7 具有與前述式(1)中之 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 及 R^7 相同意義，且其較佳之具體例亦為相同。

此處，當 R^1 包含炔基，該炔基可被保護基保護。若有此情形，則 R^1 可以記為 $R^{1'}$。

較佳之具體例包括化合物中之 R^1 為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，其中乙炔基可被保護基保護，R^2 為氯原子或氟原子，R^3 為氫原子，R^4 為氫原子或氟原子，R^5 為氟原子，且

R^7 為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

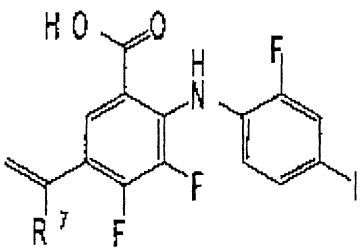
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及-SO_2R^a，

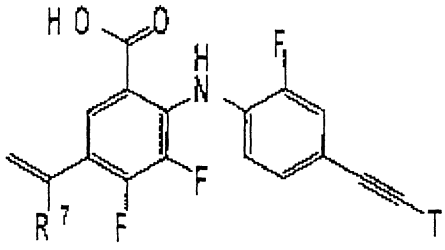
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

合成中間體(U)之特別例子為以下式(21)及(22)表示之化合物。



(21)



(22)

於式(22)中，T_1 代表氫原子或保護基。

式(21)之化合物的一例包括 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲酸(R^7=氫原子)。

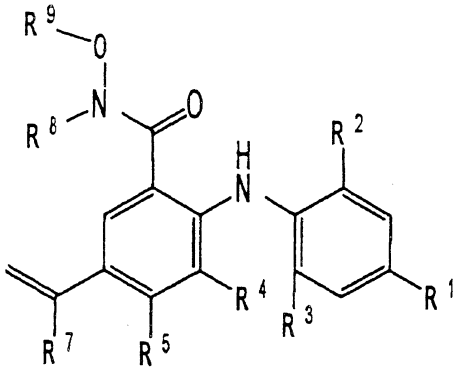
式(22)之化合物的例子包括：

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-乙烯基苯甲酸(T_1=氫原子)；及

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-5-乙烯基-苯甲酸 (R^7=氫原子，T_1=三甲基矽烷基)。

合成中間體 V

合成中間體(V)係以下式(3)表示。



(3)

於(3)中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8及R^9與上述式(1)中之R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8及R^9意義相同，且其較佳具體例亦為相同。

其中，若R^1包含炔基，該炔基可被保護基保護。若有此情形，則R^1可以記為$R^{1'}$。

再者，若R^9包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基羥基、胺基或烷基胺可用保護基保護。此情形中，R^9可記為$R^{9'}$。

較佳之具體例包括化合物中之R^1為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，其中乙炔基可被保護基保護，R^2為氯原子或氟原子，R^3為氫原子，R^4為氫原子或氟原子，R^5為氟原子，R^8為氫原子或甲基，且

R^7及R^9為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

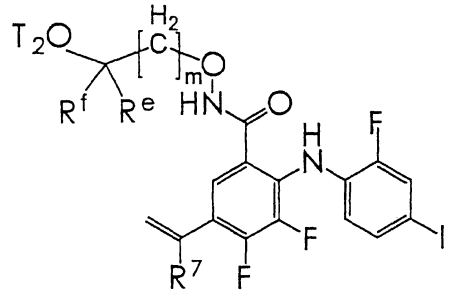
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基；且若R^9包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基羥基、胺基或烷基胺可用保護基保護。

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

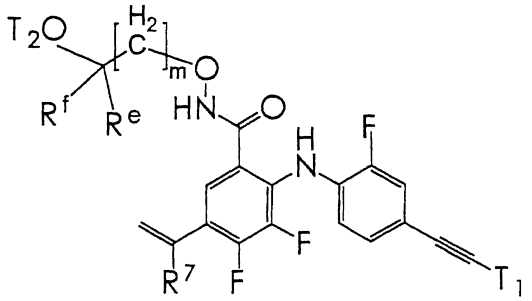
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

合成中間體(V)之特別例子為以下式(31)及(32)表示之化合物。



(31)



(32)

於上式(31)及(32)，T_1及 T_2各自獨立，代表氫原子或保護基。R^e及 R^f各自獨立，代表氫原子或 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c表示之基團取代；R^c代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c取代時，各 R^c 可為相同或相異；

式(31) 化合物之例子包括

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-乙烯基苯甲醯胺($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_2$=氫原子，m=1)及

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧-乙氧基)-5-乙烯基苯甲醯胺($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$=氫原子，T_2=二甲基第三丁基矽烷基，m=1).

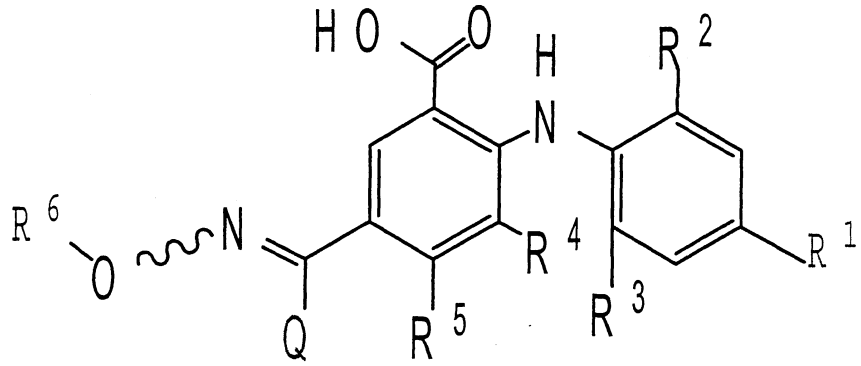
式(32)化合物之例子包括

2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-乙烯基苯甲醯胺($T_1=T_2$=氫原子)；

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-N-(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧-乙氧基)-5-乙烯基苯甲醯胺 ($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$=氫原子，T_1=三甲基矽烷基，T_2=二甲基三第三丁基矽烷基，m=1)。

合成中間體 W

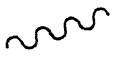
合成中間體(W) 係以下式(4)表示。



(4)

於式(4)中，

波狀線



表示該化合物依結合於 O-及-N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物(stereoisomer)中任一者，

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, and Q 與上述式(1)中之 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, and Q 意義相同，且其較佳具體例亦為相同。

其中，若 R^1 包含炔基，該炔基可被保護基保護。若有此情形，則 R^1 可以記為 $R^{1'}$。

再者，若 R^6 包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基羥基、胺基或烷基胺可用保護基保護。此情形中，R^6 可記為 $R^{6'}$。

合成中間體(W)較佳之具體例包括化合物中之 R^1 為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，其中乙炔基可被保護基保護，R^2 為氯原子或氟原子，R^3 為氫原子，R^4 為氫原子或氟原子，R^5 為氟原子，且

R^6 為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；且若 R^9 包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基羥基、胺基或烷基胺可用保護基保護，且

Q 為氫原子；$-NR^aR^b$；烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

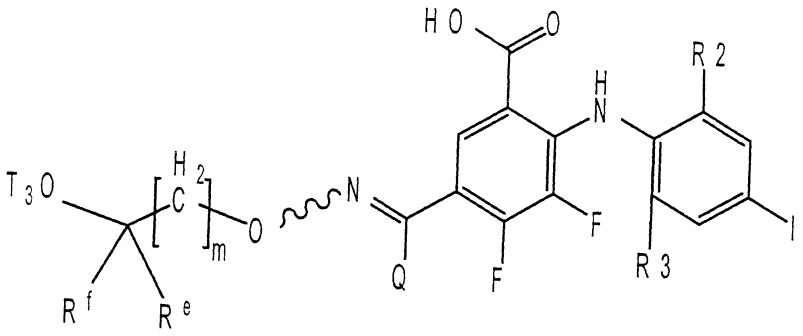
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；且當 R^6 包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基羥基、胺基或烷基胺可用保護基保護。

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

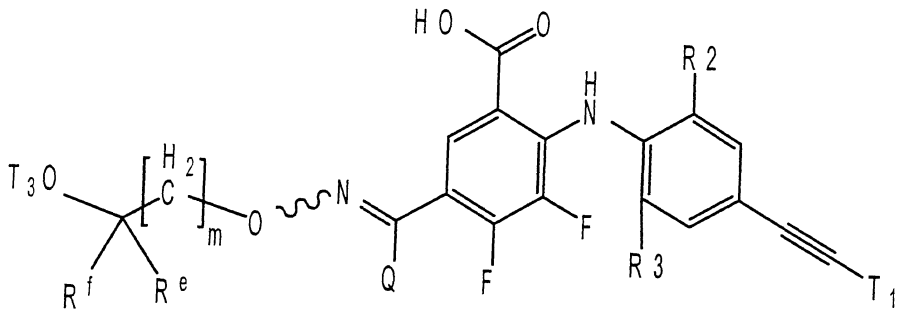
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

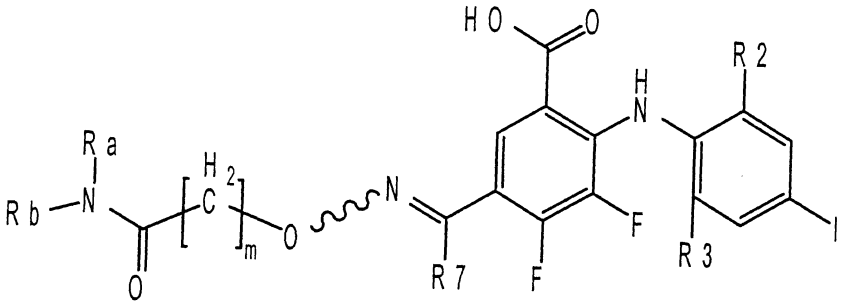
合成中間體(W)之特別例子為以下式(41), (42), (63)及(64)表示之化合物。



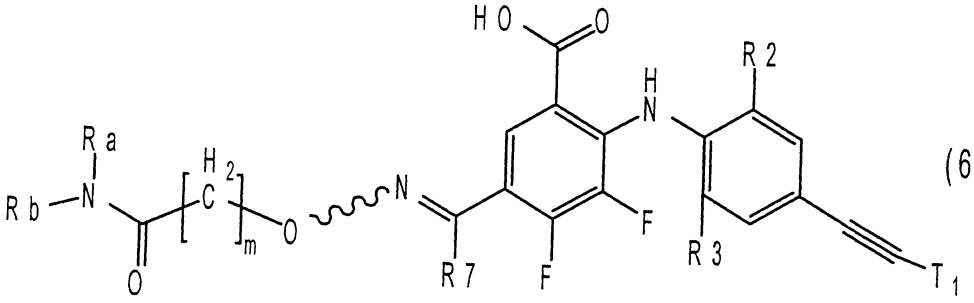
(41)



(42)



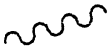
(63)



(64)

於上式中，

波狀線



表示該化合物依結合於 O-及-N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物(stereoisomer) 中任一者。

T_1 及 T_3 各自獨立，表示氫原子或保護基。

R^2 及 R^3 各自獨立，表示氫原子；鹵素原子；或

烷基，其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；

R^7 為氫原子；烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基，且

Q 為氫原子；$-NR^aR^b$；烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

E 群：$-O-R^a$、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^b$-(C1-C4 烯基)-OR^a、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、

$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

F群：$-O-R^a$、$-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-[O-(C1-C4\ 烯基)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4\ 烯基)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4；且

R^e及R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$(m為1~4之整數)可以R^c表示之基團取代；R^c代表C1-C4烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當2個或更多氫原子各以R^c取代時，各R^c可為相同或相異。

以式(41)表示之化合物的例子包括

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸($R^c=R^d=R^e=R^f=Q=T_3=$氫原子，m=1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸($R^c=R^d=R^e=R^f=Q=$氫原子，$T_3=$二甲基第三丁基矽烷基，m=1)、

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-2-甲基乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸及

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸.

式(42)化合物之例子包括

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸 ($R^c=R^d=R^e=R^f=Q=T_1=T_3=$氫原子, m=1)、

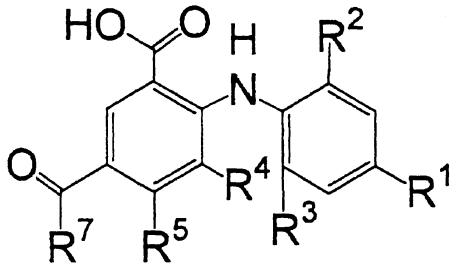
2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[第三丁基-2-二甲基矽烷基氧-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸($R^c=R^d=R^e=R^f=Q=$氫原子，$T_1=$三甲基矽烷基，$T_3=$二甲基第三丁基矽烷基氧基，m=1)、

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-2-甲基丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸及

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧-2-甲基丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲酸。

合成中間體 X

合成中間體(X)係以下式 (5)表示 。



(5)

於式(5)中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^7與前述式(1)中之R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^7意義相同，且其較佳具體例亦為相同。

其中，若 R^1 包含炔基，該炔基可被保護基保護。若有此情形，則 R^1 可以記為 $R^{1'}$。

合成中間體 X 之較佳具體例包括之化合物為其中

R^1 碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，其中乙炔基可以用保護基保護，

R^2 為氯原子或氟原子，

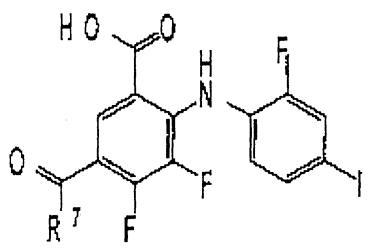
R^3 為氫原子，

R^4 為氫原子或氟原子，

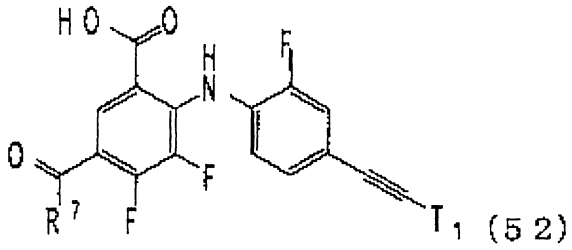
R^5 為氟原子，

R^7 為氫原子；烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

合成中間體(X)之特別例子為以式(51)及(52)表示之化合物：



(51)



(52)

於上式(52)中，T_1 表示氫原子或保護基。

以(51)表示之化合物的例子包括 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸(R^7=氫原子)。

以(52)表示之化合物的例子有

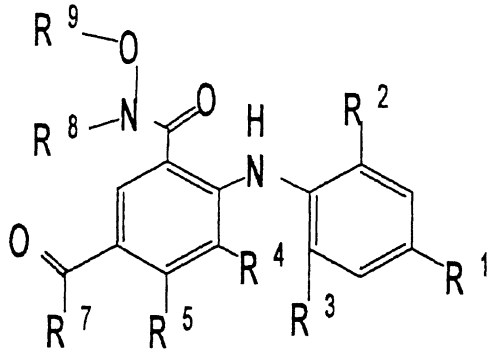
2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-甲醯基-苯甲酸

(R^7=T_1=氫原子)，及

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-甲醯基-苯甲酸(R^7=氫原子，T_1=三甲基矽烷基)。

合成中間體 Y

合成中間體(Y)係以下式(6)表示。



(6)

於式(6)中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8及R^9與前述式(1)之R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^7、R^8及R^9為相同意義，且其較佳具體例亦為相同。

其中，若R^1包含炔基，該炔基可以用保護基保護。於此情形，R^1可記為$R^{1'}$。

再者，當R^9包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護。於此情形，R^9可記為$R^{9'}$。

合成中間體 Y 之較佳具體例包括之化合物為其中

R^1碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，其中乙炔基可以用保護基保護，

R^2為氯原子或氟原子，

R^3為氫原子，

R^4為氫原子或氟原子，

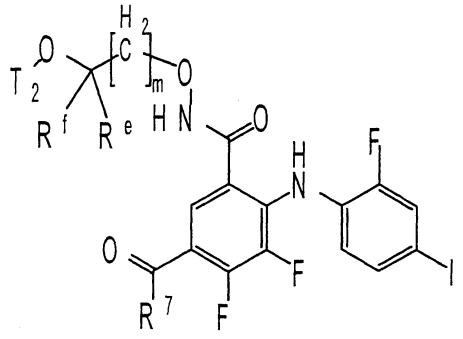
R^5為氟原子，

R^7為氫原子；烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基；

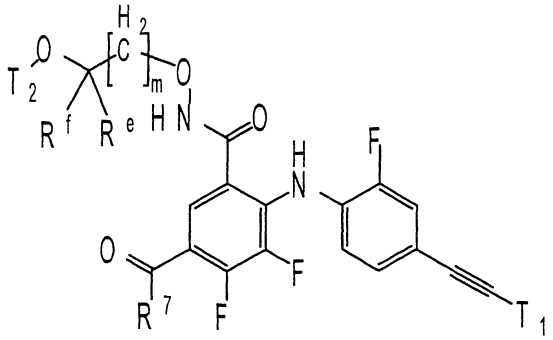
R^8為氫原子或甲基，

R^9為氫原子；烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，且當R^9包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護。

合成中間體(Y)之特別例子為以式(61)及(62)表示之化合物：



(61)



(62)

於上式(61)及(62)中，T_1及T_2各自獨立，代表氫原子或保護基。R^e及R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$(m為1~4之整數)可以R^c表示之基團取代；R^c代表C1-C4烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當2

個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異。

以式(61)表示之化合物的例子包括

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺 ($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_2$=氫原子，m=1)及

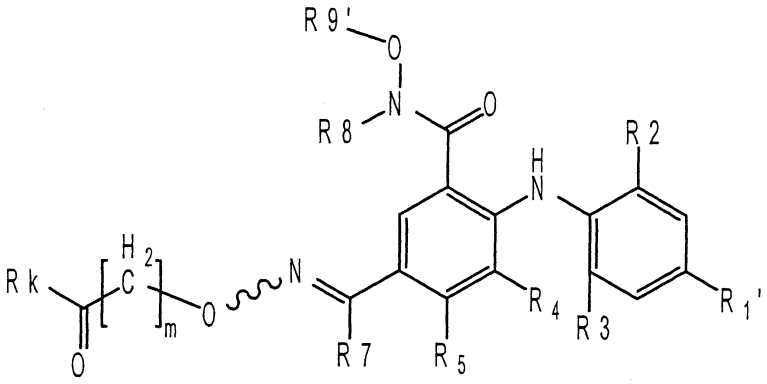
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-N-(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧乙氧基)-苯甲醯胺 ($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$=氫原子，T_2=二甲基第三丁基矽烷基，m=1)。

以式(62)表示之化合物的例子包括

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-甲醯基-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺 ($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7=T_1=T_2$=氫原子，m=1)及

2-(4-三甲基矽烷基乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-甲醯基-N-(第三丁基-2-二甲基矽烷基氧乙氧基)-苯甲醯胺 ($R^c=R^d=R^e=R^f=R^7$=氫原子，T_1=三甲基矽烷基，T_2=二甲基第三丁基矽烷基，m=1)。

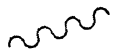
再者，以下式(65)表示之合成中間體(Z)可用為化合物(1)之合成中間體。



(65)

於式(65)中，

波狀線



表示該化合物依結合於 O-及-N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物(stereoisomer)中任一者。

$R^{1'}$為氫原子、鹵素原子，-S-R^a，-SO-R^a，-SO_2-R^a，-COOR^a或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 GroupA 中之取代基，且可用保護基保護)。

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子；鹵素原子；或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 GroupA 中之取代基)。

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基。

R^7代表氫原子；烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基。

R^8代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)。

$R^{9'}$代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之

取代基。

若 R^9，包含羥基、胺基或烷基胺基，則該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護。

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基，且

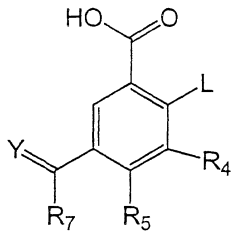
上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

R^k 為獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且 當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異。

合成中間體 P

式(1)之化合物的合成中間體 P 例子包括式(66)之化合物：



(66)

其中，Y代表CH_2或氧原子；

L表示離去基，

R^4及R^5各自獨立，表示氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7表示氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基。

A群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基，且

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4；且

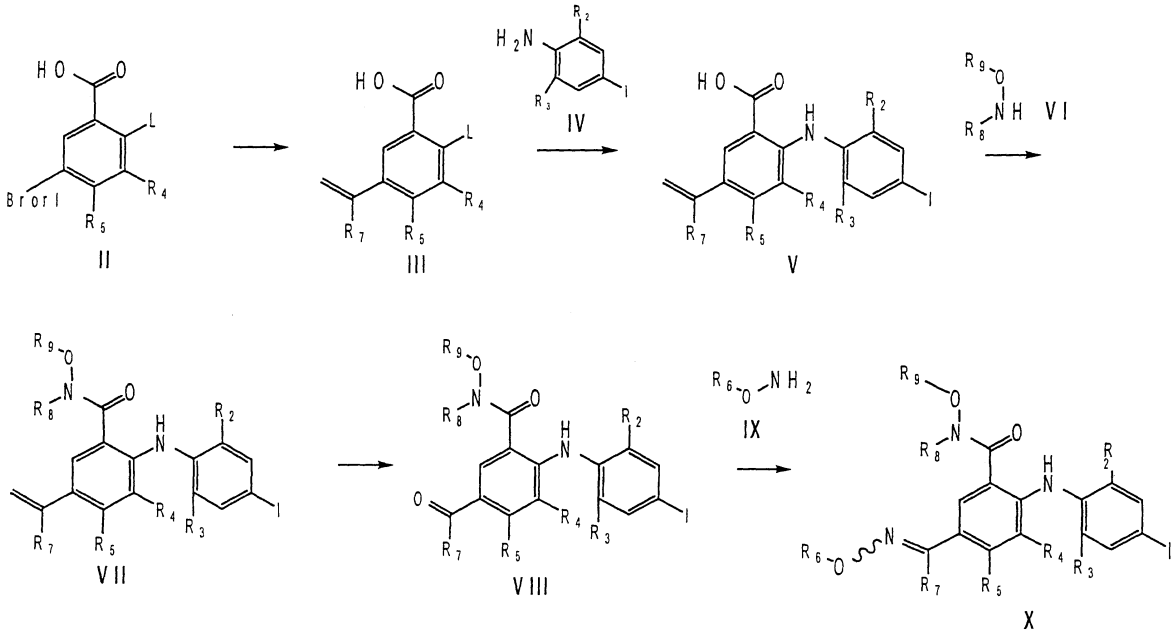
上述離去基表示鹵素原子或活化之羥基。

上述活化羥基之例子包括磷酸酯及磺酸酯。

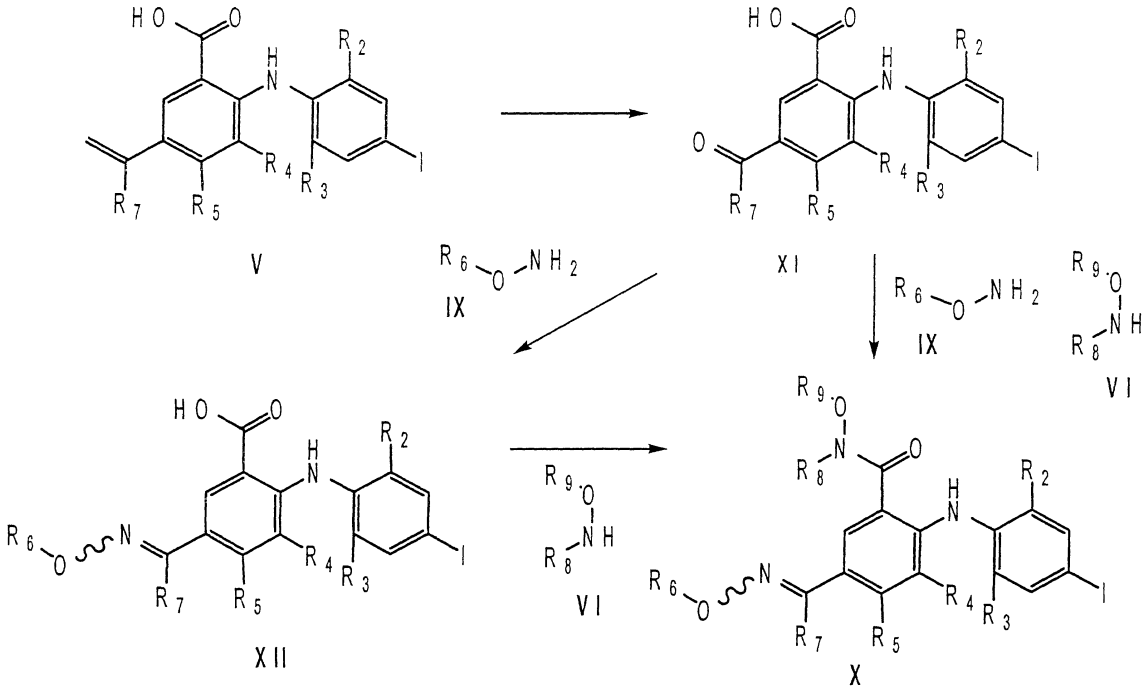
上述合成中間體(P)中之 L 較佳為表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。Y 較佳為表示 CH_2 或氧原子。較佳者，R^4 及 R^5 各自獨立，表示氫原子或氟原子。R^7 較佳為表示氫原子。

以式(I)表示之本發明之化合物 I 可依例如下述方法製備。於反應製程 1～7 及其說明中，R^1～R^9、R^a、R^b 及化合物 I 與前述式(1)中者為相同意義。

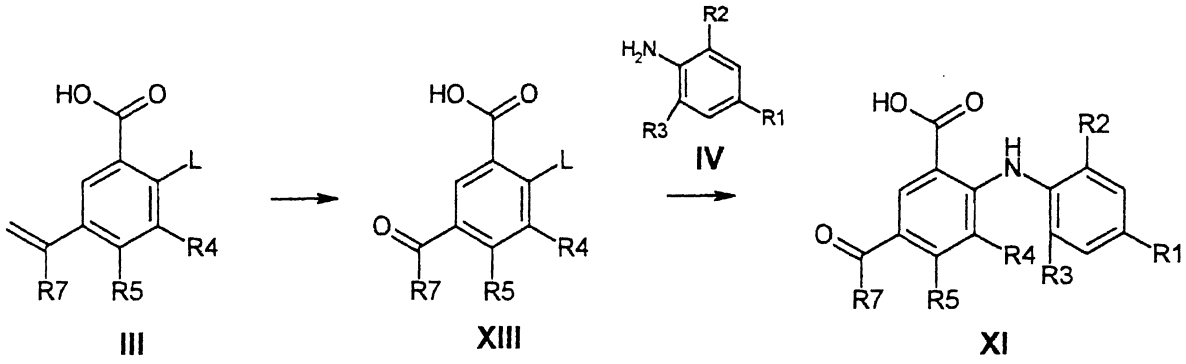
反應製程 1



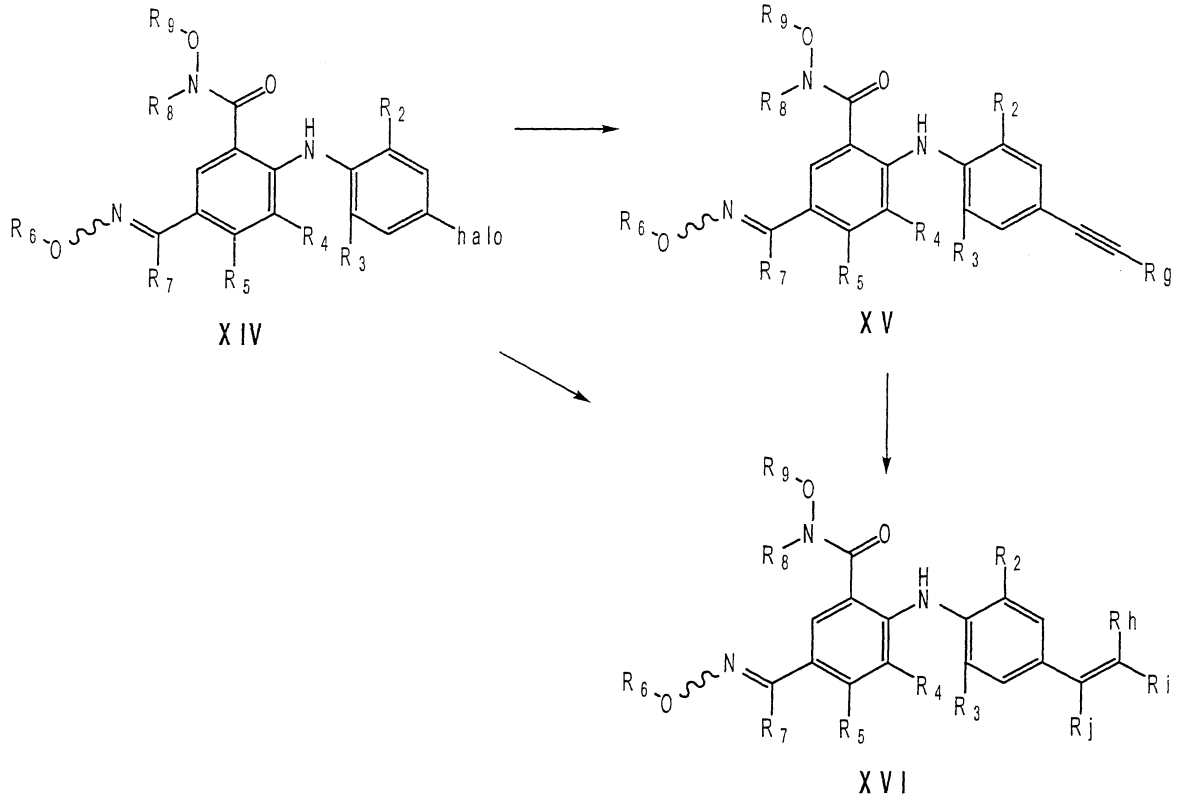
反應製程 2



反應製程 3

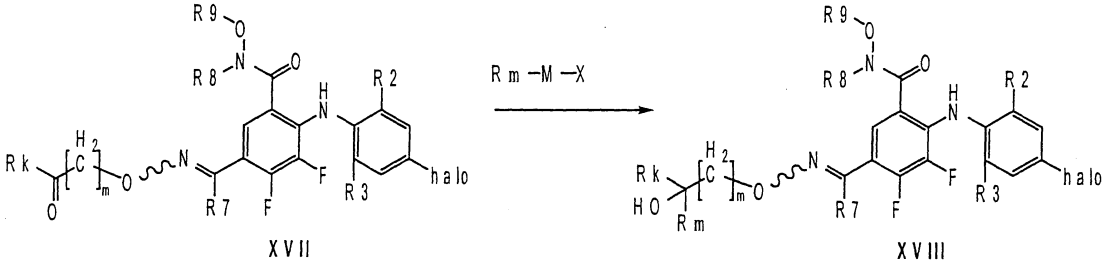


反應製程 4



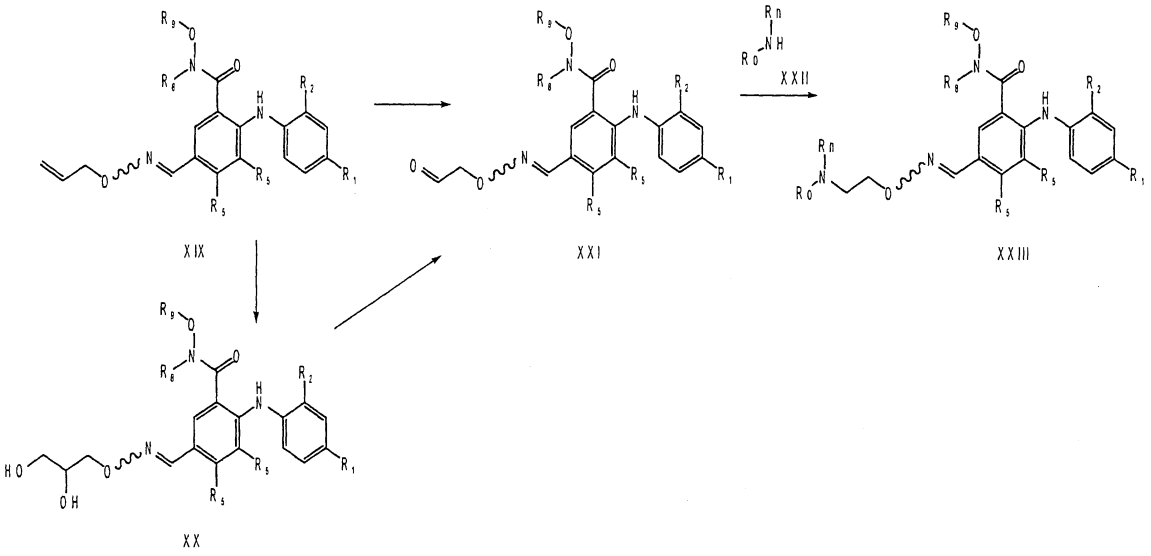
XIV　　XV　　XVI

反應製程 5



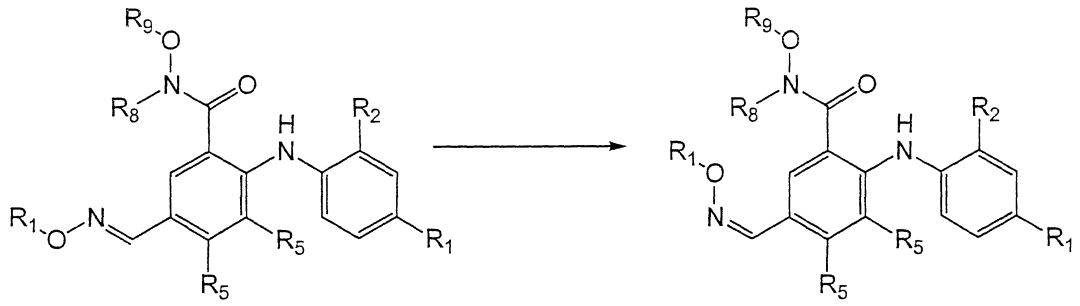
XVII　　XVIII

反應製程 6



XIX　　XXI　　XXIII　　XX

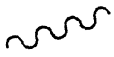
反應製程 7



X, XII, XIV, XV, XVI　　XXIV

於上述製程中，

波狀線



表示該化合物依結合於 O-及-N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物(stereoisomer) 中任一者。

<反應製程 1>

反應製程 1 表示一種用以製造化合物(X)之方法，其屬於以式(1)表示之化合物 I。於反應製程中 1 中，L 為離去基，例如氟、氯、溴或碘，或活化之羥基(例如磷酸酯或磺酸酯)。

以式(II)表示之化合物(5-碘化或 5-溴化苯甲酸衍生物)可容易地利用已知文獻(F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, European Journal of Organic Chemistry, 2771-2777 (2001), and A. Groweiss, Organic 製程 Research & Development, 4, 30-33 (2000))中所述之方法或相似之方法得到。

製備 5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)

5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)可藉由例如將 5-碘化或 5-

溴化苯甲酸衍生物(II)與乙烯基化有機金屬試劑於適當溶劑及存在過渡金屬觸酶下反應而得到。

溶劑的例子包括二甲基甲醯胺、四氫呋喃(THF)、二甲亞碸(DMSO)、異丙醇、甲醇及乙醇，較佳為使用 THF 或異丙醇。

過渡金屬觸酶例如較佳為使用鈀複合體。特別是可使用 $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, $(PhCN)_2PdCl_2$, $(MeCN)_2PdCl_2$, $(PPh_3)_2PdCl_2$ 等。

乙烯基化有機金屬試劑之例包括乙烯基化鎂試劑、乙烯基化鋁試劑、乙烯基化矽試劑、乙烯基化硼試劑、乙烯基化鋅試劑及乙烯基化錫試劑。其中，乙烯基化錫試劑(Stille 法)或乙烯基化硼試劑(Suzuki 法)為較佳者。若有需要，則可加入適當鹼於反應系統內，例如三乙胺、亨尼格'氏鹼、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫氧化鉀及乙醇鈉。

正常情形下，反應可於約 15℃~約 130℃下進行，較佳為約 60℃~約 100℃，進行約 4 小時~約 4 天，較佳為約 10 小時。

該反應可參考以下文獻很容易的實施：

a) J. K. Stille, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524；

b) N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483；

c) A. Suzuki, J. Organomet. Chem., 1999, 576, 147-168；及

d) Suzuki, A, In Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions； Diederich, F., Stang, P. J., Eds.； VCH: Weinheim, 1998； pp49-97.

製備 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)

2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)可藉由將苯胺衍生物 (IV) 與 5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)反應以合成。該反應可利用專利文獻(WO0064856)及科學文獻(M. H. Chen, V. G. Beylin, E. Iakovleva, S. J. Kesten, J. Magano, D. Drieze, Synthetic Communications, 32(3), 411-417 (2002))所述之方法或類似方法以實施。

特定而言，該反應可藉將 5-乙烯基苯甲酸衍生物 (III) 與同等量或過量之苯胺衍生物 (IV) 於溶劑中在鹼存在下以進行。

溶劑可為 THF、甲苯等，較佳為 THF。

鹼可為例如二異丙基醯胺鋰、六甲基乙矽烷疊氮化鋰、正丁基鋰、氫化鈉或鈉醯胺，較佳為二異丙基醯胺鋰、或六甲基乙矽烷疊氮化鋰。

該反應通常於約-78℃～約 25℃進行約 4 小時～約 4 天，較佳 1 天。

製備氧肟酸衍生物(VII)

轉換為氧肟酸衍生物(VII) 可藉由將 2-苯胺基-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)與以 NHR^8OR^9 表示之羥基胺衍生物

(VI)於適當溶劑下及存在肽合成縮合試劑及鹼下反應以達成。

該溶劑可為二氯甲烷、THF、二甲基甲醯胺等，較佳為二氯甲烷。

鹼可為例如三乙胺、亨尼格氏鹼或 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)，且較佳為亨尼格氏鹼。

肽縮合試劑例如為 1,3-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、溴-三(吡咯烷 o)-鏻六氟磷酸(PyBrOP)、1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(EDC)或(苯苄三唑基氧)三吡咯烷 o-鏻六氟磷酸(PyBOP)。

通常，反應可於約 10℃~約 30℃進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 1 小時~約 2 天，較佳為約 10 小時。

製備羰基型(VIII)

轉換為羰基型(VIII)可藉由將前述氧肟酸衍生物(VII)與適當氧化劑於適當溶劑下反應以達成。

該溶劑例如為 THF、二乙醚、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、DMSO、氯仿、四氯化碳或乙腈，較佳者為 THF 或二氯甲烷。

氧化劑例如為臭氧、四氧化鋨-偏高碘酸鈉，或氯化釕-偏高碘酸鈉。

正常情形下，前述反應可於約 10℃~約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 2 小時~2 天，較佳為約 10

小時。

製備化合物 X

將羰基型(VIII)轉換為化合物(X)可藉由將羰基型(VIII)與以 NH_2OR^6 表示之羥基胺衍生物(IX)於溶劑中反應以達成。

溶劑之例包括二氯甲烷、乙醇、氯仿、THF、二甲基甲醯胺及二乙醚，較佳為二氯甲烷及乙醇。

正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 1 小時～2 天，較佳為約 10 小時。

<反應製程 2>

反應製程 2 表示由反應製程 1 之 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)製備化合物(X)之一例，係透過與反應製程 1 不同之步驟。

製備羰基型(XI)

將 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)轉換為羰基型(XI)可依上述將氧肟酸衍生物(VII)轉換為羰基型(VIII)之方法實施。

更特定地說，該轉換可藉由將 2-(4-碘苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)與適當氧化劑於適當溶劑內反應以達成。

適當之溶劑例如為 THF、二乙醚、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、DMSO、氯仿、四氯化碳或乙腈，較佳為 THF 或二氯甲烷。氧化劑之例子有臭氧、四氧化鋨-偏高碘酸鈉，及氯化釕-偏高碘酸鈉。

正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 2 小時~2 天，較佳為約 10 小時。

製備化合物(XII)

將羰基型(XI)轉換為化合物(XII)可依上述將醛基型(VIII)或酮基型(X)轉換為化合物 I 之方法以進行。

更特定地說，化合物(XII)可藉由將羰基型(XI)與以 NH_2OR^6 表示之羥基胺衍生物(IX)於溶劑內反應以得到。

溶劑之例子有二氯甲烷、乙醇、氯仿、THF、二甲基甲醯胺及二乙醚，較佳為二氯甲烷及乙醇。

正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 1 小時~2 天，較佳為約 10 小時。

製備化合物 X (1)

將化合物(XII)轉換為化合物(X)可依前述將 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V) 轉換為氧肟酸衍生物(VII)之方法以實施。

更特定地說，化合物 I 可藉由將化合物(XII)與以

NHR^8OR^9 表示之羥基胺衍生物(VI)於適當溶劑中及存在肽合成縮合試劑及鹼下反應以得到。

溶劑之例為二氯甲烷、THF 及二甲基甲醯胺，較佳為二氯甲烷。

鹼例如為三乙胺、亨尼格(Hunig)氏鹼或 DBU，較佳為例如亨尼格氏鹼。

肽縮合試劑例如有 1,3-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、溴-三(吡咯烷 o)- 鏻六氟磷酸 (PyBrOP)、1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺 (EDC)或(苯苄三唑基氧)三吡咯烷 o-鏻六氟磷酸(PyBOP)。

正常情形下，前述反應可於約 10℃~約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 1 小時~2 天，較佳為約 10 小時。

製備化合物 I (2)

化合物(X)可由羰基型(XI)以一個步驟得到。於此情形中，NHR^8OR^9 及 NH_2OR^6 可在同一反應系統中同時與羰基型(XI)反應，或以依序加成反應。若進行此反應時，較佳為羥基胺衍生物(IX)及(VI)為同一化合物。

此轉換可依將羰基型(XI)轉換為化合物之方法實施。

更特定地說，化合物 I 可藉由將羰基型(XI)與以 NHR^8OR^9 及/或 NH_2OR^6 表示之羥基胺衍生物(VI)及/或(IX)於適當溶劑內及存在肽合成縮合試劑及鹼下反應以得到。

溶劑之例為二氯甲烷、THF 及二甲基甲醯胺，較佳為二氯甲烷。

鹼例如為三乙胺、亨尼格氏鹼或 DBU，較佳為例如亨尼格氏鹼。

肽縮合試劑例如有 1,3-二環己基碳二醯亞胺(DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、溴-三(吡咯烷 o)-鏻六氟磷酸(PyBrOP)、1-乙基-3-(3'-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(EDC)或(苯苄三唑基氧)三吡咯烷 o-鏻六氟磷酸(PyBOP)。

正常情形下，前述反應可於約 10℃~約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 1 小時~2 天，較佳為約 10 小時。

<反應製程 3>

反應製程 3 表示由 5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)製備反應製程 2 之羰基型(XI)，係透過與反應製程 2 不同的步驟。總結而言，化合物(I)與反應製程 2 相同，係由羰基型(XI)產生。

製備化合物(XIII)

化合物(XIII)可由 5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)依反應製程 2 中所示將 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)轉換圍羰基型(XI)之方法以製備。

更特定而言，化合物 (XIII)可藉由將 5-乙烯基苯甲酸

衍生物 (III)與適當氧化劑於適當溶劑內反應以得到。

該溶劑例如為 THF、二乙醚、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、DMSO、氯仿、四氯化碳或乙腈，較佳者為 THF 或二氯甲烷。

氧化劑例如為臭氧、四氧化鋨-偏高碘酸鈉，或氯化釕-偏高碘酸鈉。

正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 2 小時～2 天，較佳為約 10 小時。

製備羰基型(XI)

羰基型(XI)可由化合物(XIII)依反應製程 1 所示將 5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)轉換為 2-(苯胺基)-5-乙烯基苯甲酸衍生物(V)之方法以製備。

特定而言，上述反應可藉由專利文獻(WO0064856)所述之方法或科學文獻(M. H. Chen, V. G. Beylin, E. Iakovleva, S. J. Kesten, J. Magano, D. Drieze, Synthetic Communications, 32(3), 411-417 (2002))所述方法或類似方法實施。

更特定地說，羰基型(XI)可藉由將化合物(XIII)與同等量或過量之苯胺衍生物(IV)於溶劑內及存在鹼下反應以得到。

溶劑可為 THF、甲苯等，較佳為 THF。

鹼可為例如二異丙基醯胺鋰、六甲基乙矽烷疊氮化

鋰、正丁基鋰、氫化鈉或鈉醯胺，較佳為二異丙基醯胺鋰、或六甲基乙矽烷疊氮化鋰。

該反應通常於約-78℃～約 25℃進行約 4 小時～約 4 天，較佳為 1 天。

<反應製程 4>

反應製程 4 特別表示從化合物(XIV)製備化合物(XV)及化合物(XVI)之一例，該等屬於式(1)所示之化合物 I。

化合物(XIV)為化合物 I，其 R^1 為鹵素原子，例如碘原子、溴原子或氯原子，且較佳為碘原子。

化合物(XV)及(XVI)係指化合物其 R^1 為炔基或烯基，且不飽和鍵係位於直接結合於帶有 R^2 及 R^3 苯環之碳間，且兩碳為相鄰。再者，Rg-Rj 代表在不飽和鍵上之取代基。

製備化合物(XV)

將化合物(XIV)轉換為化合物(XV)例如可使用蘇諾加蘇羅(Sonogashira)法(K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, Tetrahedron Lett. 16, 4467-4470 (1975))以實施。特定而言，化合物(XV)可藉由將化合物 (XIV)與炔於適當溶劑(例如 THF)於存在觸酶量之鈀複合體($(PPh_3)_2PdCl_2$)及觸酶量之銅試劑(例如碘化銅)，及存在適當鹼(例如三乙胺或亨尼格氏鹼)下反應以得到。正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 100℃下進行，較佳為於約 40℃～60℃進行約 2 小時~2 天。

製備化合物(XVI)(1)

將化合物(XIV)轉換為化合物(XVI)可依反應製程1所示將5-碘化或5-溴化苯甲酸衍生物(II)轉換為5-乙烯基苯甲酸衍生物(III)之方法以實施。

更特定地說，化合物(XVI)可藉將化合物(XIV)與乙烯基化有機金屬試劑於適當溶劑中，於存在過渡金屬觸酶下反應以得到。溶劑之例為二甲基甲醯胺、THF、DMSO、異丙醇、甲醇及乙醇，較佳為THF及異丙醇。過渡金屬觸酶例如有鈀複合體，特別的例子包括 $Pd(PPh_3)_4$, $(PhCN)_2PdCl_2$, $(MeCN)_2PdCl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ 及 $(PPh_3)_2PdCl_2$。乙烯基化金屬試劑例如有乙烯基化鎂試劑、乙烯基化鋁試劑、乙烯基化矽試劑、乙烯基化硼試劑、乙烯基化鋅試劑或乙烯基化錫試劑，較佳為例如乙烯基化錫試劑(Stille 法)或乙烯基化硼試劑(Suzuki 法)。適當之鹼例如三乙胺、亨尼格氏鹼、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫氧化鉀及乙醇鈉。

正常情形下，反應可於約15℃～約130℃下進行，較佳為約60℃～約100℃，進行約4小時～約4天，較佳為約10小時。

該反應可參考以下文獻很容易的實施：

a) J. K. Stille, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25, 508-524；

b) N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483；

c) A. Suzuki, J. Organomet. Chem., 1999, 576, 147-168；及

d) Suzuki, A, In Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions； Diederich, F., Stang, P. J., Eds.； VCH: Weinheim, 1998； pp49-97

製備化合物(XVI) (2)

化合物(XVI)亦可藉由將前述化合物(XV)還原以得到。

還原法例如有於溶劑中在存在林德拉(Lindlar)觸酶下進行氫化之方法。 溶劑例如為乙醇、甲醇或己烷。正常情形下，前述反應可於約 10℃～約 30℃下進行，較佳為於約 22℃(室溫)進行約 10 分鐘~2 天。

<反應製程 5>

反應製程 5 特別表示製備化合物(XVIII)之方法，其屬於式(1)所示之化合物(I)。若由反應製程 1 及 2 所得到之化合物(X)其 R^6 被指定為化合物(XVII)，則化合物(XVIII)可利用反應製程 5 製備 (其中 R^k 及 R^m 各表示氫原子、取代或未取代之 C1-C4 烷基)。如上所示重覆單元中之任意氫原子 $-[CH_2]m-$(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異。

於反應製程 5 中，Rm-M-X 代表有機金屬試劑，且例

如 M 為鎂、鋅等，且 X 代表鹵素 (例如，溴、碘或氯，較佳為溴或碘) (格利雅(Grignard)法)。以 Rm-M-X 表示之有機金屬試劑例如為烷基溴化鎂或烷基碘化鎂，較佳為使用烷基溴化鎂。

製備化合物(XVIII)

將化合物(XVII)轉換為化合物(XVIII)可使用例如格利雅(Grignard)法。特定而言，化合物(XVIII)可藉由將化合物(XVII)溶解於適當溶劑(例如 THF 或二乙醚，較佳為 THF)，並添加會與羰基反應有機金屬試劑(例如烷基溴化鎂或烷基碘化鎂，較佳為烷基溴化鎂) 以得到。有機金屬試劑係於低溫添加並逐漸加溫。正常情形下，反應可於約-80℃~約 40℃下進行，較佳為約-50℃~約 0℃，進行約 1 小時~約 1 天。

<反應製程 6>

上述反應製程 6 表示一種用於製造式(1)之化合物(I)的方法，特別是化合物(XXII)。化合物(XIX)可使用反應製程 1 或 2 製備。R^n 及 R^o 各自獨立，表示氫原子，或可以有取代基之 C1-C4 烷基。

製備化合物(XXI)

化合物(XXI)可由化合物(XIX) 或化合物(CXX)任一

者製備。

化合物(XX)可藉由將化合物(XIX)與適當之氧化劑於適當溶劑內反應以得到。於某些情形中，可將觸酶量之氧化劑與同莫耳量或更多之來源材料的再氧化(reoxidizing)劑組合使用。

適當溶劑之例包括丙酮及四氫呋喃。上述氧化劑之例包括四氧化鋨。適當之再氧化劑包括 N-甲基嗎啉-N-氧化物及過氧化氫。

上述反應可於 0℃～室溫下進行，通常進行 1 小時～10 天，較佳為約 1 天。

由烯烴化合物(XIX)轉換為醛化合物(XXI) 可藉由將來源化合物與適當之氧化劑於適當溶劑下反應以進行。

適當溶劑之例包括二氯甲烷及四氫呋喃。適當氧化劑包括臭氧(二甲基硫、三苯基膦等係用於使臭氧化合物還原)、四氧化鋨-偏高碘酸鈉及氯化釕-偏高碘酸鈉。

上述反應可於-78℃～室溫實施，通常進行 1 小時～10 天，較佳為約 1 天。

將二醇化合物(XX)轉換為醛化合物(XXI)可藉由將化合物(XX)與氧化性切斷用之適當試劑於適當溶劑內反應以達成。適當溶劑之例包括丙酮、四氫呋喃、苯、甲苯、水、乙酸及無水二氯甲烷。適當之氧化切斷用試劑之例包括偏高碘酸鈉、偏高碘酸鉀及四乙酸鉛。.

上述反應可於 0℃～室溫實施，通常進行 1 小時～10 天，較佳為約 1 天。

製備化合物(XXIII)

將醛化合物(XXI)轉換為胺基化合物(XXIII)可藉由將化合物(XXI)與胺(XXII)於適當溶劑內在存在適當還原劑下反應以達成，若有需要，可加入適當酸。

適當溶劑之例包括甲醇、乙醇及四氫呋喃。適當還原劑之例包括氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉及硼-吡啶複合體。適當酸之例子包括鹽酸、乙酸及三氟乙酸。上述反應可於 0℃~80℃ 實施，通常進行 1 小時~10 天，較佳為約 1 天。

<反應製程 7>

上述反應製程 7 表示用於製造式(1)之化合物(I)之方法，特別是化合物(XXIV)。若化合物(I)之肟酯基團為 Z 型，則化合物(XXIV)可用反應製程 6 製備。

製備化合物(XXIV)

將化合物(X), (XII), (XIV)及(XVI)轉換為化合物(XXIV)可使用適當酸以實施。

適當之溶劑的例子包括四氫呋喃、二氯甲烷、甲苯及乙醇，較佳為包括四氫呋喃。上述酸之例包括 PPTS (吡啶對甲苯磺酸)、對甲苯磺酸及鹽酸，以包括 PPTS 較佳。

上述反應可於室溫~約 100℃ 實施，進行約 1 小時~2 天，較佳為約 1 天。

到此，用以生產本發明化合物 I之方法例已被表示。於反應製程1~7表示之目標化合物可藉由傳統之化學步驟加以單離及純化，例如萃取、濃縮、蒸餾、結晶、過濾、再結晶及各種形式的層析。

本發明之化合物及其藥學上可接受的鹽類包含所有以式(1)表示之化合物 I 的所有立體異構物(例如，鏡像異構物(enantiomer)及非鏡像異構物(diastereomers)(包含順式及反式幾何異構物)、異構物之消旋體及其他混合物。特別是，本發明中，化合物I包含立體異構物。

再者，本發明化合物及其藥學上可接受鹽類可存在為互變異構體(tautomer)，例如酮型及烯醇型、亞胺及烯胺型，及其各自之混合物。互變異構體會於溶液中存在為一組互變異構之混合物。於固態時，通常其中有一個互變異構體會佔大部分。雖然只有一種互變異構體會存在，但本發明包括所有本發明化合物之互變異構體。

此外，本發明亦包括旋轉異構物(atropisomer)。旋轉異構物意指以式(1)表示之化合物I可被分離為旋轉受限之形式。

該等異構物可藉由傳統利用異構物在物理化學性質上不同之方法分離。例如，消旋性化合物可藉由傳統之光學解析方法(例如將化合物以光學活性酸如酒石酸衍生為非鏡像異構物鹽類之方法)以分離為純的立體異構物。非鏡像異構物之混合物可利用部分結晶及各種層析法以分離 (例如，薄層層析、管柱層析及氣體層析)。

若本發明化合物 I 係游離型，可藉由傳統方法轉變為由化合物 I 形成之鹽或水合物或其溶劑化物。

再者，若本發明化合物 I 係化合物 I 之鹽類、水合物或溶劑化物，其可依傳統方法轉變為化合物 I 游離型。

本發明化合物 I 或其藥學上可接受鹽類具有良好的 MEK 抑制作用，且於體內極端安定，且可溶於水並且作為預防或治療(特別是治療)增殖性疾病的藥劑是有用的。再者，本發明化合物 I 或其藥學上可接受鹽類作為預防或治療(特別是治療)各種增殖性疾病的藥劑是有用的，增殖性疾病有癌症例如有乳癌、直腸結腸癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌、肝癌、子宮癌、腦癌、攝護腺癌、急性血癌、胃癌及非小細胞肺癌；牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症；或心臟衰竭之後遺症、異體移殖排斥、骨關節病、慢性類風濕性關節炎、氣喘、囊狀纖維化、肝腫大、心臟肥大、阿茲海默症、糖尿病、敗血性休克及 HIV 感染。其特別在作為預防或治療 (特別為治療劑) MEK 過度表現之癌症的藥劑為有用的。

再者，本發明係關於用於預防或治療增殖性疾病如癌症之方法。本發明之其他具體例包含治療固體或造血 MEK-相關性(包含 Ras-相關性)癌症之方法。癌症例如有乳癌、直腸結腸癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌、肝癌、子宮癌、腦癌、攝護腺癌、急性血癌、胃癌及非小細胞肺癌。

該等方法包含對於需要治療之病人或罹患上述疾病或情況之病人投予治療上有效量之含化合物 I 的製藥組合

物。

當本發明之製藥組合物被使用為 MEK 抑制劑或作為增殖性疾病之預防或治療劑時，投予之方法包括有口服、直腸內、注射(靜脈內、肌肉內或皮下)、腦池內(intracisternal)、陰道、腹膜內、局部 (滴劑灌流、粉末、油膏、凝膠或乳霜)施用及吸入(口內或噴鼻)。劑型包括口服之錠劑、膠囊、顆粒、粉末、藥丸、水溶性及非水溶性溶液及懸浮液，及注射溶液(裝在容器以包裝為各劑型)。再者，劑型可依各種投予方法調整，包含控制性釋放的配方，例如皮下植入。

上述配方係以周知的方法製造，使用添加劑如賦形劑、潤滑劑(覆膜)、結合劑、崩散劑、安定劑、矯正劑及稀釋劑。

賦形劑例如有澱粉(如馬鈴薯澱粉及玉米澱粉)、乳糖、結晶纖維素及磷酸氫鈣。

覆膜例如有乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、蟲膠、滑石、小燭樹蠟及石蠟。

結合劑例如有聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇(macrogol)及與前述賦形劑相同之化合物。

崩散劑例如有前述賦形劑相同之化合物及交聯羧甲纖維素鈉、羧基甲基鈉澱粉，及化學性修飾性纖維素，例如交聯性聚乙烯基吡咯烷酮。

安定劑例如有對氧苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)；醇(例如氯丁醇、苄醇及苯基乙基

醇)；烷基二甲基苄基氯化銨；苯酚例如苯酚及甲酚；乙基汞硫代水楊酸鈉；去氫乙酸；及山梨酸。

矯正劑例如有甜味劑、酸味劑及傳統使用的風味劑。

再者，可使用乙醇、苯酚、氯甲酚、純水、蒸餾水等作為製造液體試劑之溶劑。

界面活性劑或乳化劑例如有聚山梨醇酐脂肪酸酯 80、硬脂酸聚烴氧(40)酯及聚氧乙烯月桂醇醚(lauromacrogol)。

當本發明之製藥組合物被使用為 MEK 抑制劑或作為增殖性疾病之預防或治療劑時，本發明化合物或其藥學上可接受鹽類之劑量依症狀、年齡、體重、相關健康情形、是否有其他醫療處置、投予法等而不同。例如，對病人(溫血動物，特別是人類)以口服劑為有效成分(化合物 I) 時，一般有效劑量為每日較佳為每公斤體重 0.1 ~ 1000 mg，更佳為每公斤體重 1 ~30 mg，且對正常體重之成人病患較佳為每日劑量為 10~800 mg。以注射劑而言，劑量為每日較佳為每公斤體重 0.1 ~ 1000 mg，更佳為每日每公斤體重劑量為 10~800 mg。較佳為該等劑量係依症狀一次投予或每次分數次投予。

本發明化合物及其藥學上可接受鹽類具有 MEK 抑制作用及細胞增殖抑制作用，且具有良好的體內安定性、安全性及水溶性。故，其對於作為增殖性疾病(例如癌症、牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症)的預防或治療是很有用的，且對預防或治療例如心臟衰竭後遺症、異體移殖排斥、骨性關節炎、類風溼性關節炎、氣喘、囊

狀纖維化、肝腫大、心臟肥大、阿茲海默症、糖尿病、敗血性休克及 HIV 感染等疾病是有用的。

任何提及之專利、公開專利申請案及出版物引入於此作為參考。

(實施例)

以下將以實施例對本發明作更特定說明，但本發明不限定於此。

NMR 分析係使用 JNM-EX270 (270 MHz, JEOL) 或 JNM-GSX400 (400 MHz, JEOL)進行，NMR 數據以化學偏移之 ppm (百萬分之一)表示，且以樣本溶劑之氘鎖定信號作為參考。

質譜數據係使用質譜儀 JMS-DX303 (JEOL) 或 JMS-SX/SX102A (JEOL)或配備有 Agilent 1100 梯度高效能液相層析儀(Agilent Technologies)之微質譜儀(Navigator, Finnigan)得到。

比旋轉度係測量於室溫之鈉 D-線(589 nm) 得到。

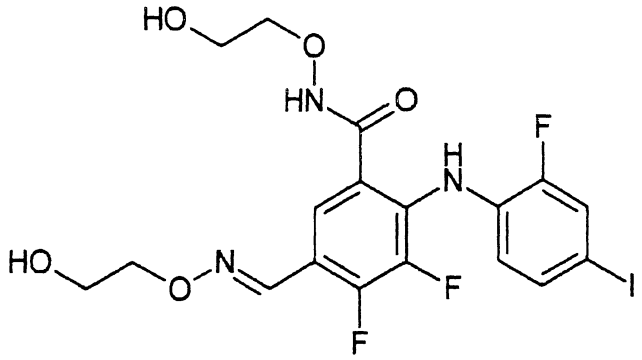
使用市售可得之試劑且不進行進一步之純化。“室溫”意指 20℃~25℃。所有非水溶性反應係於氮氣氣體環境下進行。於減壓下將溶劑濃縮或蒸餾意指使用旋轉蒸發器。

於製備化合物時，係將官能基依需要以保護基保護以得到目標分子，再移除保護基。選擇保護基及保護並移除保護係依例如 Greene and Wuts, “Protective groups in Organic Synthesis” (second edition, John Wiley & Sons,

1991)所述之方法進行。

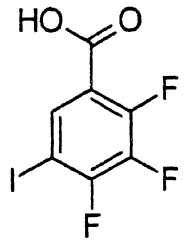
實施例 1

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 1)



製程 A

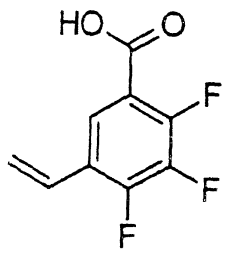
[製備 2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸]



2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸之製備係依文獻(F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, European Journal of Organic Chemistry, 2771-2777 (2001), JP-A Hei11-80075, JP-A Hei11-80076, WO9,807,682)所述之方法進行。

製程 B

[製備 2,3,4-三氟-5-乙烯基-苯甲酸]



將製程 A 製備之 2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸(447 mg, 1.48 mmol)的溶液溶解於四氫呋喃(10 mL)及三(二苄叉丙酮)二鈀(產品編號 32877-4, Sigma-Aldrich Inc.) (45 mg, 0.05 mmol)、三-2-呋喃基膦(23 mg, 0.01 mmol)，並加入乙烯基三丁基錫(865 μL, 3.0 mmol)。將該混合物於 40℃ 攪拌 3 小時。

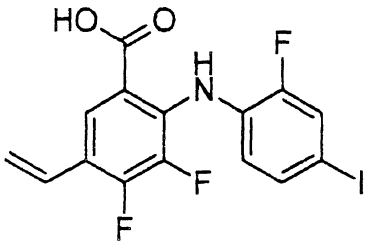
反應完成後，將不溶性物質以矽藻土管柱移除，並加入氫氧化鈉 1 mol/L 之溶液(30 mL)，再加入二氯甲烷以分層。將氫氧化鈉 1 mol/L 之溶液(30 mL)加入有機層，並再度分層。得到之水性層以 1 mol/L 鹽酸溶液(60 mL)酸化，並以二氯甲烷(50 mL)萃取 2 次。將各層分開，並將最後的有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。由於減壓下蒸餾溶劑所得到之產物接著以己烷清洗、過濾並乾燥，以得到微黃色固體之 2,3,4-三氟-5-乙烯基-苯甲酸(248.9 mg,產率 83%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM): 5.54 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.92 (1H, d, J = 17.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 17.8, 11.2 Hz), 7.95 (1H, td, J = 7.6, 2.6 Hz)

EIMS m/z 202 ($M^{+\cdot}$)

製程 C

[製備 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯基-苯甲酸]



將 2-氟-4-碘苯胺(5.056 g, 21.336 mmol) 溶解於無水四氫 喃(30 mL)，並將 2.0 M 二異丙基醯胺鋰(庚烷/四氫呋喃/乙基苯溶液)(13 mL, 26 mmol) 以攪拌下於氬氣環境氣氛於-78℃滴加於其中。

5 分鐘之後，將製程 B 所製備之 2,3,4-三氟-5-乙烯基-苯甲酸(1.724 g, 8.534 mmol)於無水四氫呋喃(20 mL)之溶液滴加於該反應混合物。將反應溫度逐漸提高至室溫。接著將反應混合物攪拌 3 天。

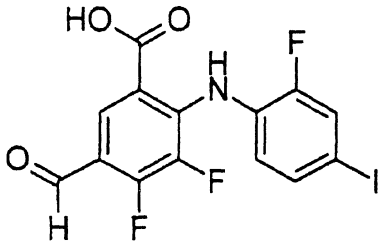
添加 1 mol/L 鹽酸直到反應混合物之 pH 達到 3。接著將溶液以乙酸乙酯萃取。將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將得到之暗棕色固體以二氯甲烷溶解以得到微黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯基-苯甲酸 (2.352 g, 產率 66%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM): 5.41 (1H, d, J = 11.5 Hz), 5.86 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.76 (1H, td, J = 8.6, 5.6 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 17.2, 11.5 Hz), 7.41 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dd, 7.9, 2.0 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 420 (M+H)

製程 D

[製備 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸]



將製程 C 製備之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯基-苯甲酸(200 mg, 0.477mmol)溶解於四氫呋喃(20 mL)及水(1 mL)。對該反應溶液，於室溫添加 0.1 M 四氧化鋨水性溶液(1.0 mL)及偏高碘酸鈉(510 mg, 2.39 mmol)，將該混合物攪拌 2 小時。將不溶物以矽藻土管柱移除，並將該溶液以乙酸乙酯萃取。

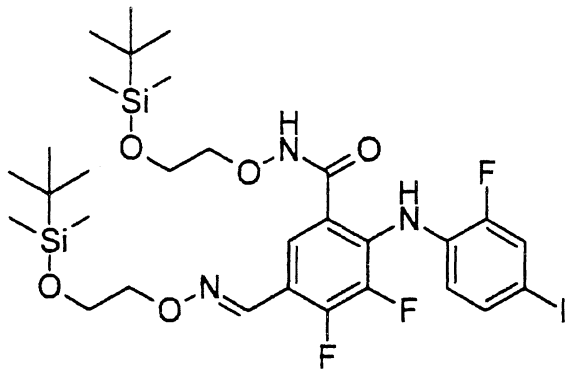
將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將得到之暗棕色固體以甲醇溶解以得到微黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸 (133.6 mg, 產率 66%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 7.11 (1H, td, J = 8.6, 3.6), 7.53 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 10.2, 1.7 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 7.3, 1.3 Hz), 10.00 (1H, s), 10.08 (1H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 422 (M+H)

製程 E

[製備(E)-N-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基]-5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯苄醯亞胺]



將製程D製備之3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸(130 mg, 0.309 mmol)溶解於無水二氯甲烷(5 mL)。對該溶液，於室溫在氬氣流下添加 1-羥基苯苄三唑(42 mg, 0.309 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺氯化氫(177 mg, 0.926 mmol)及 N,N-二異丙基乙基胺(161 μL, 0.926 mmol)，將混合物充分攪拌。接著添加0-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙基]-羥基胺(177 mg, 0.926 mmol)，並將混合物攪拌 17 小時。反應完成後，將反應溶液以乙酸乙酯萃取。

將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾並將得到之棕色油以 Mega Bond Elut 矽膠(10 g, Varian, Inc.)純化。從 10%乙酸乙酯/己烷之洗提物中，得到微黃色固體之N-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基]-5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯苄醯亞胺 (137.1 mg, 產率

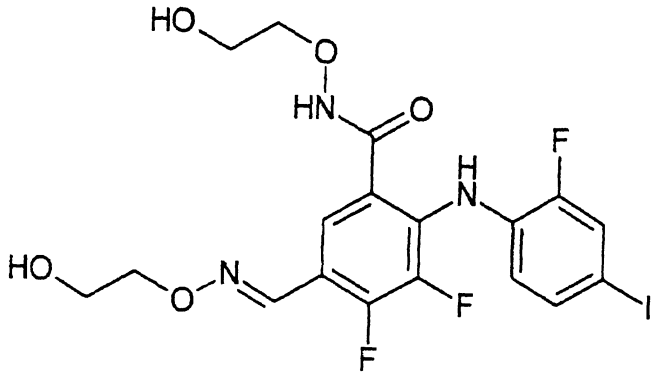
58%) 。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM): 0.08 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.91 (9H, s), 3.92 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.26 (2H, m), 6.64 (1H, td, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.35 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J = 10.3, 1.7 Hz), 7.73 (1H, br. s), 8.22 (1H, s), 8.78 (1H, br. s), 9.43 (1H, br. s)

EIMS m/z 767 ($M^{+\cdot}$)

製程 F

[製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物1)]



將製程 E 製備之(E)-N-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基]-5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯苄醯亞胺(410 mg, 0.534 mmol)溶解於無水四氫呋喃(20 mL)，並於室溫滴加四正丁基銨氟化物(1 mol/L 溶液於四氫呋喃) (1.4 mL, 1.4 mmol)，並將該混合物攪拌 4 小時。

反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾，並將黃色油狀物

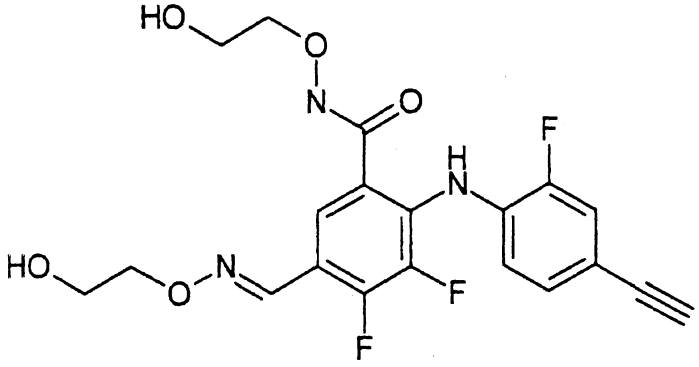
以乙酸乙酯萃取。將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾並將得到之棕色油以 Mega Bond Elut 矽膠(50 g, Varian, Inc.)純化。將從 100%乙酸乙酯之洗提物中得到之微黃色固體以乙酸乙酯溶解，以得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 1)] (134 mg, 產率 47%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM): 3.72 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.82 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 4.9, 4.6), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 4.9, 1.6 Hz), 8.29 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 540 (M+H)

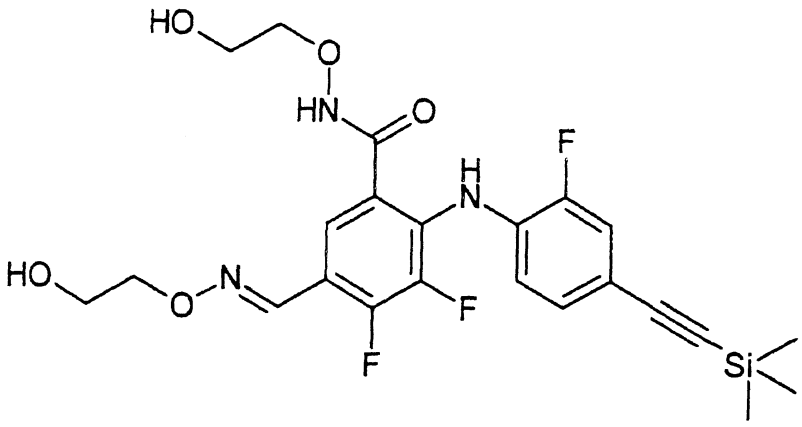
實施例 2

生產(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 2)



製程 A

[製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺]



將實施例 1 製備之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(334 mg, 0.620 mmol)溶解於無水四氫呋喃(10 mL). $(PPh_3)_2PdCl_2$ (20,867-1, Sigma-Aldrich Inc.) (21 mg, 0.031 mmol)、碘化銅(11 mg, 0.0062 mmol)、N,N-二異丙基乙基胺(130 μL, 0.774 mmol)，接著於室溫加入三甲基矽烷基乙炔(1 mL)。將該混合物於 50℃ 攪拌 2 小時。

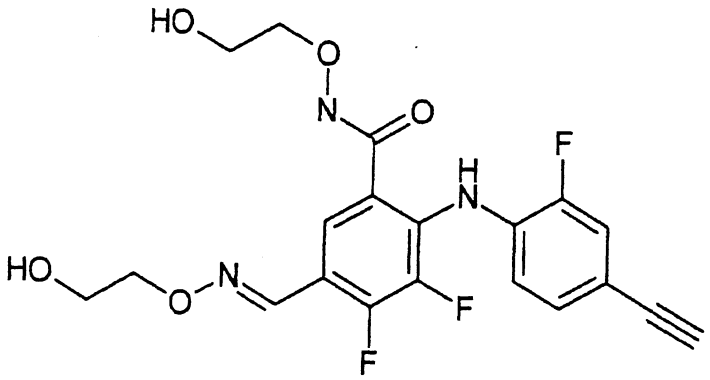
反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾除去，並將棕色油狀物以乙酸乙酯萃取。將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除並將得到之棕色油以 Presep 矽膠(10 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)純化。將從 10% 甲醇/二氯甲烷之洗提物中得到黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺](239.6 mg, 產率 79%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM): 0.24 (9H, s), 2.58 (1H, br. s), 3.80 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.31 (2H, m), 6.77 (1H, td, J = 8.2, 5.3 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 11.5, 1.7 Hz), 7.76 (1H, br. d, J = 6.6 Hz), 8.23 (1H, s), 8.77 (1H, br. s), 9.75 (1H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 510 (M+H)

製程 B

[製備(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 2)]



將製程 A 製備之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺] (231.1 mg, 0.454 mmol) 溶解於無水四氫呋喃(10 mL)。接著，於室溫滴加四正丁基銨氟化物 (1 mol/L 溶液於四氫 喃) (0.5 mL, 0.5 mmol)，並將混合物攪拌 30 分鐘。

反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾除去，並將黃色油狀物以乙酸乙酯萃取。將該萃取物依序以水及飽和溴水清

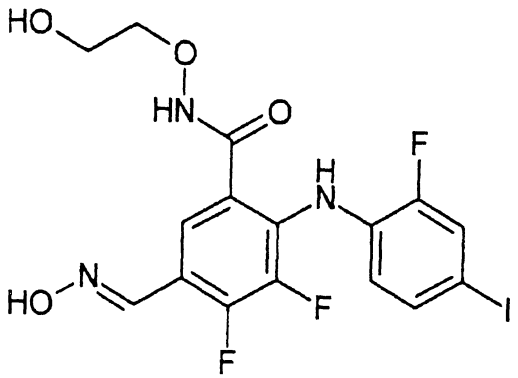
洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除並將得到之黃色油以 Mega Bond Elut 矽膠(10 g, Varian, Inc.)純化。將從 5% 甲醇/二氯甲烷之洗提物中得到之微黃色固體以 20%乙酸乙酯/己烷溶解以得到微黃色固體之 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 2) (147.3 mg, 產率 74%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM): 3.45 (1H, s), 3.72 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.82 (2H, dd, J = 5.3, 4.6 Hz), 3.96 (2H, dd, 4.9, 4.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.9 Hz), 6.85 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.18 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 8.39 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 438 (M+H)

實施例 3

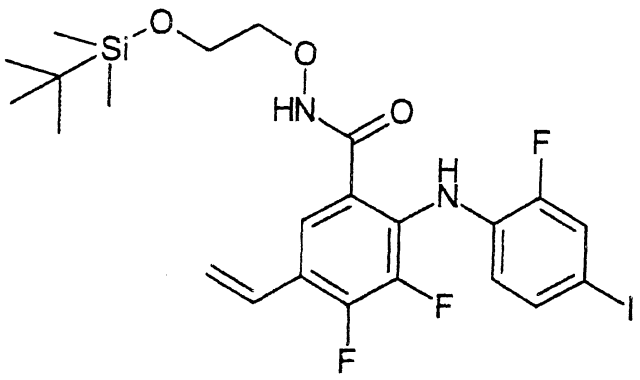
生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺(化合物 3)



製程 A

製備 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟

-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺



將實施例之製程C中製備之3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯基-苯甲酸(6.2 g, 14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)。將0-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙基]-羥基胺(3.40 g, 17.8 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺氯化氫(3.40 g, 17.8 mmol)、1-羥基苯苄三唑單水合物(3.0 g, 22.1 mmol)及N,N-二異丙基乙基胺(5.1 ml, 29.6 mmol)添加至該溶液中，並將混合物於室溫攪拌20小時。

將該反應溶液於減壓下濃縮，並添加水(300 ml)，並將混合物以乙酸乙酯(500 ml)萃取。將有機層以飽和溴水(200 ml)清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，接著於減壓下濃縮。將殘留物以矽膠管柱層析法(500 g, 正己烷/乙酸乙酯(20:1))純化以得到微黃色固體之N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺(6.36 g, 73%)。

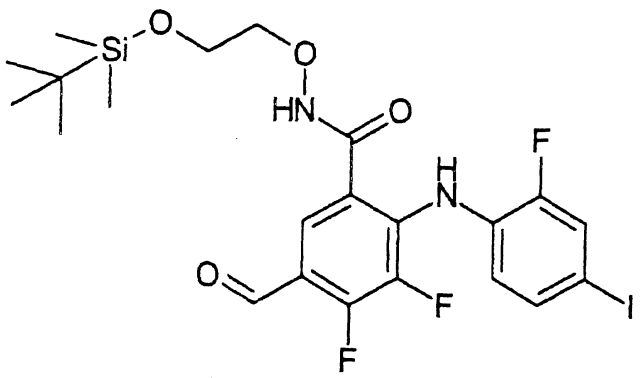
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.07 (6H, s), 0.86 (9H, s), 3.91 (2H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz), 4.07 (2H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz), 5.44 (1H, d, J = 11.2 Hz), 5.81 (1H, d, J = 17.5 Hz), 6.57 (1H, td, J = 8.9, 5.0 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 17.8, 10.9

Hz), 7.32 (1H, br. d, J = 7.9 Hz), 7.37 - 7.42 (2H, m), 8.20 (1H, br. s), 9.38 (1H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 593 (M+H)

製程 B

製備 N-[2-(第三丁基甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺

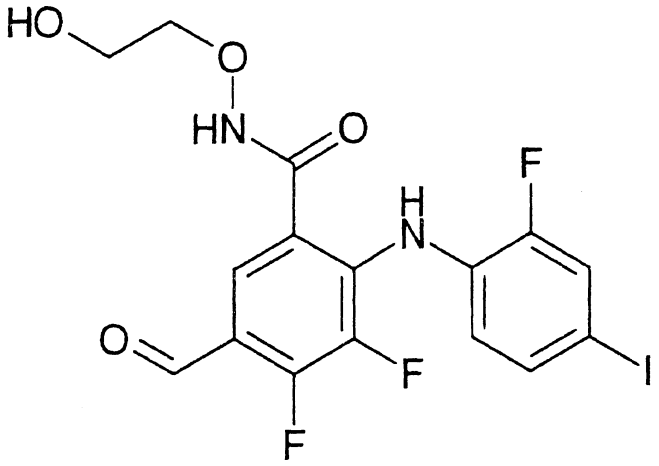


將製程 A 製備之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺 (6.35 g, 10.7 mmol) 溶解於 THF (100 ml)及水(30 ml)之混合溶劑。於 10℃ 添加四氧化鋨之水溶液(0.1 mM, 2 ml, 0.2 mmol)及偏高碘酸鈉(9.0 g, 42.1 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 17 小時。將不溶物以矽藻土管柱移除，並將溶液以乙酸乙酯萃取。將該萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並將溶劑於減壓下蒸餾去除。將殘留物以矽膠層析法(300 g, 正己烷/乙酸乙酯(5:1))純化以得到棕色固體之 N-[2-(第三丁基甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.11 (6H, s), 0.78 (9H, s), 3.97 (2H, dd, J = 5.1, 4.3 Hz), 4.13 (2H, dd, J = 4.6, 4.3 Hz), 6.82 (1H, td, J = 8.6, 4.1 Hz), 7.30 - 7.38 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J = 6.8, 2.2 Hz), 9.64 (2H, br s), 10.15 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

又，會得到黃色固體之副產物化合物，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(如下式) (1.96 g, 38%)(移除 TBDMS)。



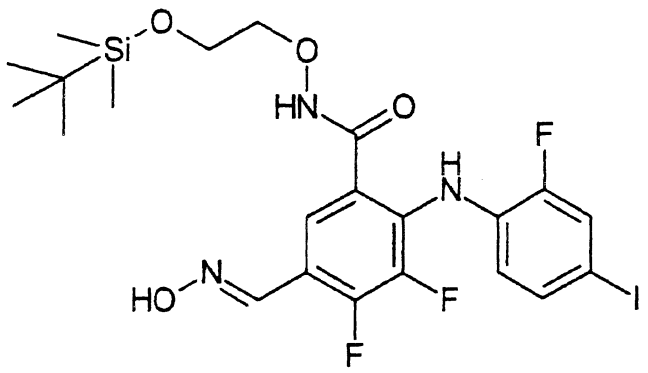
^{1}H-NMR (DMSOd-$_6$ 270 MHz) δ (PPM) 3.17 (1H, d, J = 4.6 Hz), 3.59 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.99 (1H, td, J = 8.9, 3.0), 7.48 (1H, d = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 6.9 Hz), 9.64 (1H, br. s), 10.02 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 481 (M+H)

製程 C

製備(E)-N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二

氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺



將製程 B 中製備之 N-[2-(第三丁基甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺 (10.5 mg, 17.7 μmol) 溶解於乙醇 (1.5 ml)。於其中添加羥基胺氯化氫(40 mg, 0.57 mmol)及飽和重碳酸鈉水溶液 (0.3 ml)，並將混合物於室溫攪拌 2 小時。將水(5 ml)加至該反應溶液內，並以乙酸乙酯(6 ml x 3)萃取。將有機層加在一起，並以飽和溴水(8 ml)清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘留物以矽膠(Presep (r) silica gel, 10 g, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 正己烷/乙酸乙酯 (4:1)))管柱層析純化，以得到 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺 (5.0 mg, 46%)。

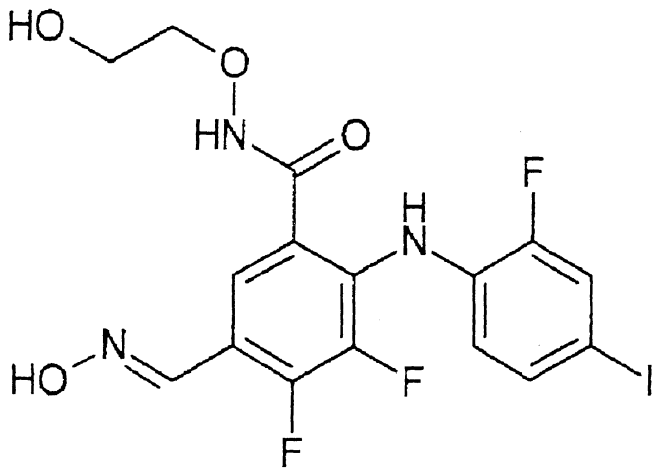
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.05 (6H x 1/2, s), 0.09 (6H x 1/2, s), 0.85 (9H x 1/2, s), 0.87 (9H x 1/2, s), 3.87 - 3.95 (2H, m), 4.09 (2H x 1/2, dd, J = 4.6, 4.3 Hz), 4.31 (2H x 1/2, t, J = 4.3), 6.59 (1H x 1/2, td, J = 8.6, 7.3 Hz), 6.66 (1H x 1/2, td, J = 8.6, 5.0 Hz), 7.35 (1H x 1/2, br.

d, J = 9.2 Hz), 7.41 (1H x 1/2, dt, J = 10.2, 1.7 Hz), 7.60 (1H x 1/2, br. s), 7.67 (1H x 1/2, dd, J = 6.6, 2.0 Hz), 8.25 (1H x 1/2, s), 8.38 (1H x 1/2, s), 8.55 (1H x 1/2, dd, J = 7.6, 1.7 Hz), 8.78 (1H x 1/2, br. s), 9.27 (1H x 1/2, br. s), 9.36 (1H x 1/2, br. s), 9.46 (1H x 1/2, br. s), 10.85 (1H x 1/2, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 610 (M+H)

製程 D

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺(化合物 3)



將製程 C 製備之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺(2 種幾何或旋轉異構物之混合物) (5.0 mg, 46%) 溶解於 THF (1 ml)，並加入四丁基銨氟化物 (1 M 溶液於 THF, 30 µl, 30 µmol) ，並將混合物於室溫攪拌 5 小時。 將水(8 ml)添加至該反應溶液，並以乙酸乙酯(8 ml x 3)萃取。將有機層加在一起，以 0.1 N 鹽酸(8 ml)及飽和溴水(8 ml)

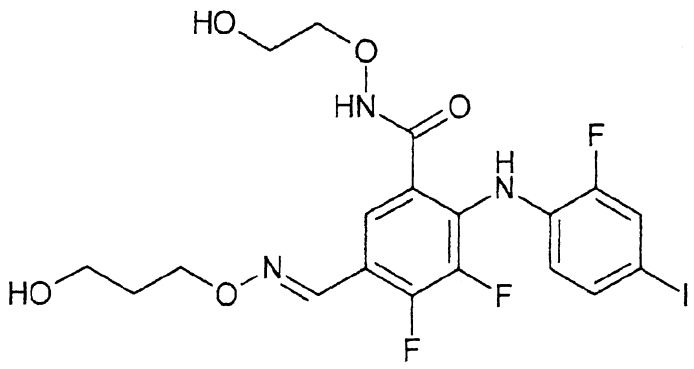
清洗，以無水硫酸鈉乾燥，再於減壓下濃縮。將殘留物進行製備性薄層層析(Silicagel 60 F254, 厚度 0.5 mm, Merck & Co., Inc., CH_2Cl_2/MeOH (10:1)) 以得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 3) (3.9 mg, 96%) 。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.71 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.93 (2H, dd, J = 4.6, 4.3 Hz), 6.70 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.38 (1H, dt, J = 8.3, 1.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.80 (1H, br. d, J = 5.9 Hz), 8.21 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 496 (M+H)

實施例 4

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 4)



^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.94 (2H, quin. J = 6.3 Hz), 3.68 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.39 (1H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz),

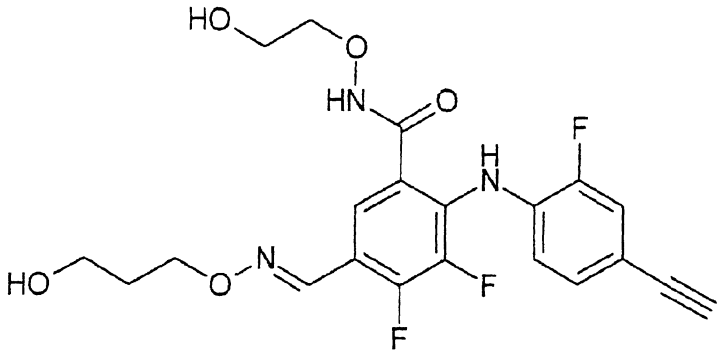
8.24 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 554 (M+H)

實施例 5

(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 5)

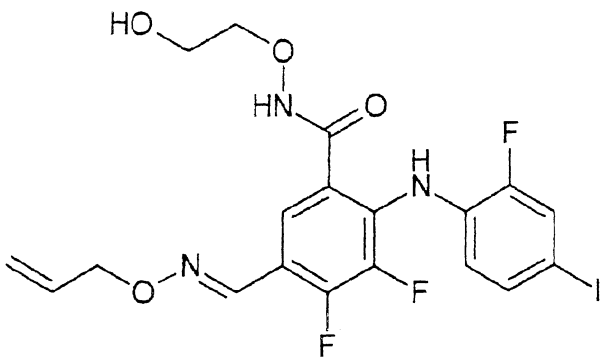


^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.94 (2H, quin., J = 6.3 Hz), 3.46 (1H, s), 3.68 (2H, dd, J = 6.6, 6.3 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4.6, 4.3 Hz), 3.96 (2H, dd, J = 4.6, 4.3 Hz), 4.29 (2H, dd, J = 6.6, 6.3 Hz), 6.84 (1H, td, J = 8.2, 4.9 Hz), 7.17 (1H, br. d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 13.9, 2.0 Hz), 7.84 (1H, br. d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 452 (M+H)

實施例 6

(E)-5-(烯丙基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

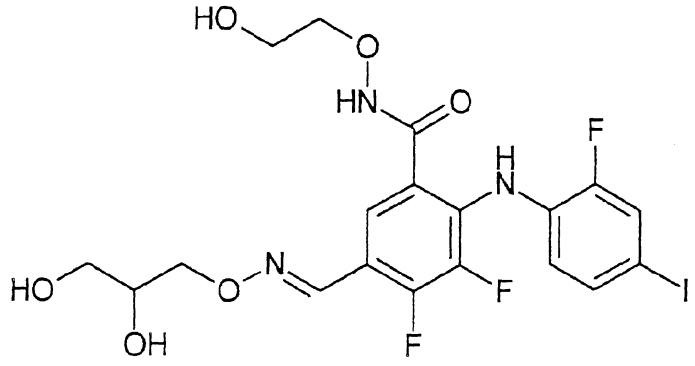


^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.71 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.94 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.69 (2H, dt, J = 5.6, 1.3 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 10.6, 1.3 Hz), 5.33 (1H, dd, J = 17.2, 1.7 Hz), 6.01 (1H, quadruple of triplet J = 17.2, 10.6, 5.6 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.27 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 536 (M+H)

實施例 7

(E)-dl-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 7)



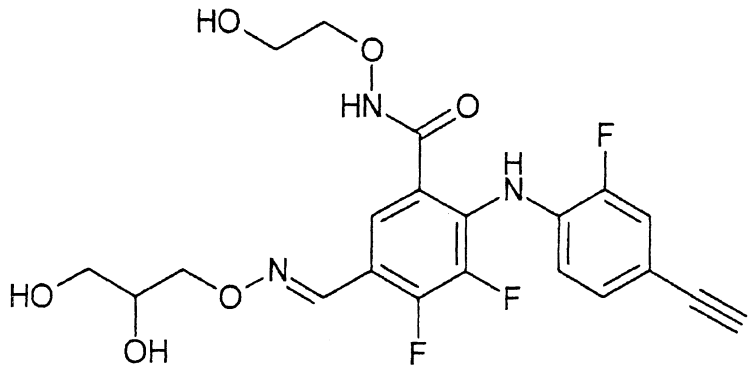
^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (PPM) 3.58 (1H, dd, J = 11.2,

5.9 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 11.2, 4.9 Hz), 3.77 (2H, m), 3.95 (1H, m), 4.00 (2H, m), 4.16 (1H, dd, J = 11.2, 6.3 Hz), 4.26 (1H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 6.67 (1H, td, J = 8.8, 4.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 10.7, 1.5 Hz), 7.89 (1H, br. d, J = 6.3 Hz), 8.27 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 684 (M+H)

實施例 8

(E)-dl-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 8)

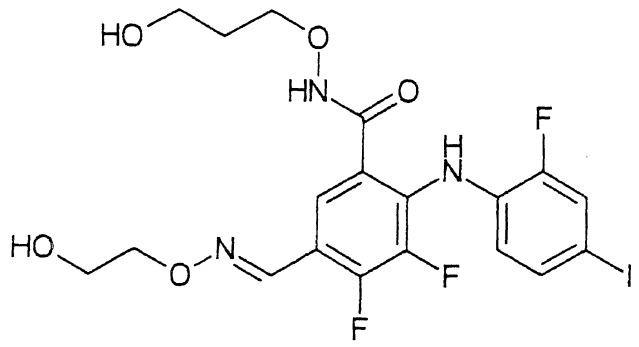


^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ (PPM) 3.46 (1H, s), 3.60 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.4 Hz), 3.96 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J = 11.2, 6.3 Hz), 4.29 (1H, dd, J = 11.2, 4.9 Hz), 6.85 (1H, td, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.30 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 468 (M+H)

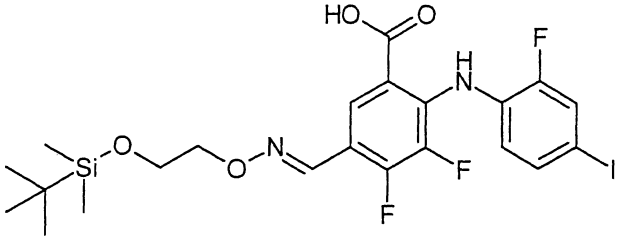
實施例 9

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基丙氧基)苯甲醯胺



製程 A

製備 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸

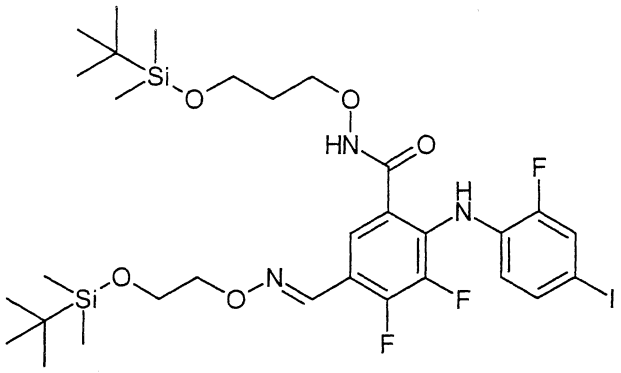


將實施例 1 之製程 D 製備之醛，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸懸浮於二氯甲烷，並添加同莫耳數之 O-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙基]-羥基胺，並將該混合物於室溫攪拌。將該反應溶液濃縮，並將溶劑移除以得到 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸粗化合物。將得到之粗化合物於次一反應。

ESI(LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

製程 B

製備 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-N-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺

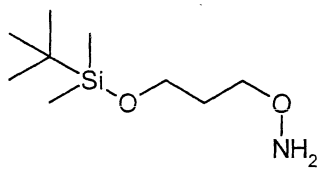


於製程 A 所得到之 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸 (166.4 mg, 0.280 mmol)之溶液中添加二氯甲烷(4 ml)、O-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙基]-羥基胺(92.3 mg, 0.449 mmol)、1-羥基苯苄三唑(49.2 mg, 0.321 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺氯化氫(131 mg, 0.683 mmol)及 N,N-二異丙基乙基胺 (0.4 ml)，並將該混合物於室溫攪拌隔夜。將水(20 ml)添加至反應溶液，並將該混合物以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和溴水清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘留物以矽膠層析(正己烷:AcOEt = 5:1)純化以得到 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-N-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺 (101.5 mg, 36%).

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.06 (6H, s), 0.09 (6H,

s), 0.90 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.92 (2H, quin, J = 5.9 Hz), 3.79 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 5.6, 4.6 Hz), 6.65 (1H, td, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.35 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz), 8.23 (1H, s), 8.71 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s).

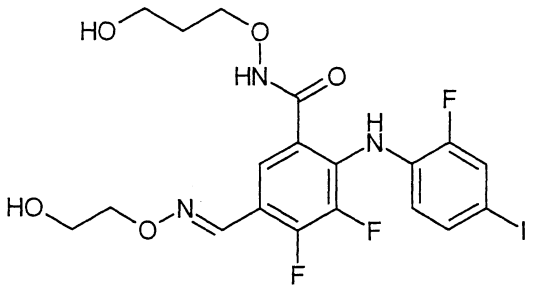
上述縮合反應所使用之 O-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙基]-羥基胺係以如下文獻所述方法製備。



Harnden, Michael； Wyatt, Paul G.； Boyd, Malcolm R.； Sutton, David, J. Med. Chem., 33, 1990, 187-196.

製程 C

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基丙氧基)-苯甲醯胺



對製程 B 所得到之 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-N-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺

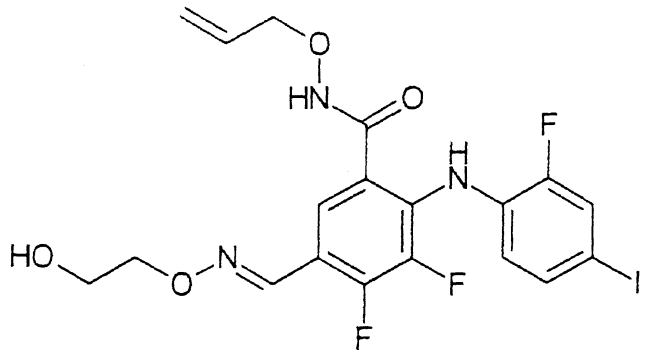
(101.5 mg, 0.139 mmol)之四氫呋喃(5 ml)溶液，添加四正丁基銨氟化物(1M 溶液於四氫呋喃中，0.5 ml, 0.5 mmol)，並將混合物於室溫攪拌隔夜。將水(8 ml)及飽和溴水(2 ml)添加至該反應溶液，並將混合物以乙酸乙酯(15 mlx 2)萃取。將有機層加在一起，以飽和溴水(15 mlx 2)清洗，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將殘留物以製備 TLC 純化，得到 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基丙氧基)-苯甲醯胺(29.5 mg, 38%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.85 (2H, quin, J = 6.3 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.82 (2H, dd, J = 5.0, 4.0 Hz), 3.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 5.3, 4.6 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.38 (1H, dt, J = 8.6, 1.3 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz), 8.28 (1H, s).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 554 (M+H)

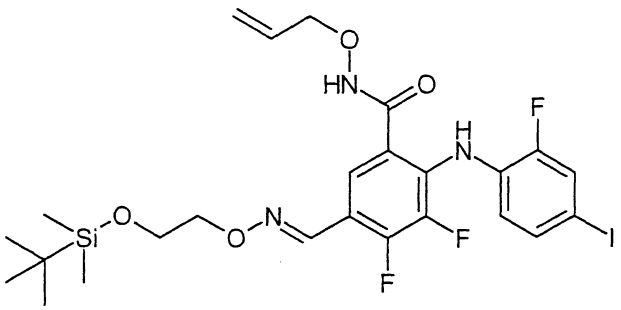
實施例 10

(E)-N-烯丙基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺



製程 A

製備 N-烯丙基氧-5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺

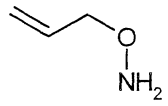


該化合物可藉由將實施例 9 之製程 A 的 5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸作為來源化合物與 O-烯丙基羥基胺進行縮合反應而得到，反應條件與實施例 9 之製程 B 相同。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.91 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 5.36 (1H, d, J = 9.9 Hz), 5.38 (1H, d, J = 17.2 Hz), 6.06 (1H, ddt, J = 17.2, 10.6, 6.6 Hz), 6.64 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.35 (br. d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.9, 1.7 Hz), 7.71 (br. d, J = 5.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.60 (1H, br, s), 8.80 (1H, br. s).

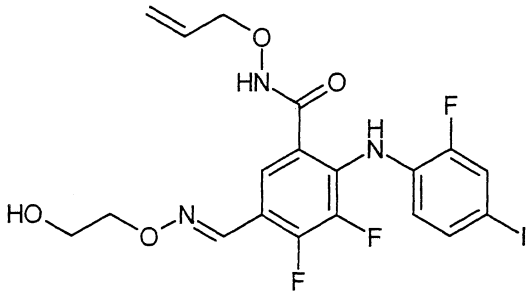
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 650 (M+H)

上述縮合反應使用之 O-烯丙基羥基胺為市售可得者 (Fluka, Inc.)。



製程 B

製備(E)-N-烯丙基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺



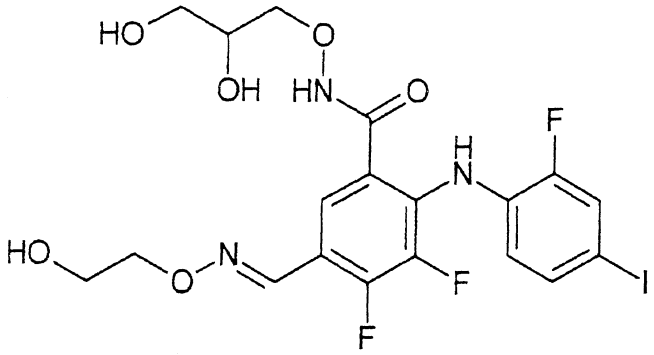
該化合物可藉由將上述製程 A 得到之化合物去矽烷基化而得到，反應條件如實施例 9 之製程 C。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.82 (2H, dd, J = 5.0, 3.6 Hz), 4.26 (2H, dd, J = 6.3, 5.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.25 (1H, ddd, J = 10.2, 1.0, 0.7 Hz), 5.33 (1H, dq, J = 17.5, 1.3 Hz), 6.00 (1H, ddt, J = 16.8, 10.6, 6.6 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.3, 2.0, 1.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 8.29 (1H, s).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 536 (M+H)

實施例 11

(E)-dl-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺



對實施例 10 之製程 A 所得到之 N-烯丙基氧-5-{[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺(73.2 mg, 0.113 mmol)於四氫 喃(4 ml)之溶液，添加四氧化鋨(0.1 M 水溶液, 0.113 ml, 0.011 mmol)及過氧化氫溶液(30% 水溶液, 0.1 ml)，並將混合物於室溫攪拌 5 小時，並於 4℃ 攪拌 3 天。將次硫酸鈉水溶液加至該反應溶液。接著加入 1N 鹽酸直到 pH 為約 6。將該混合物以乙酸乙酯 (8 ml x 3)萃取，並將組合之有機層以飽和溴水清洗，並以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下濃縮。將得到之粗化合物(77.5 mg)於與實施例 9 之製程 C 相同條件下去矽烷基化，得到(E)-dl-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥基乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺(41.5 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.55 (1H, dd, J = 11.2, 5.3 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 11.2, 4.3 Hz), 3.80 — 3.90 (4H, m), 3.94 — 4.00 (1H, m), 4.26 (2H, dd, J = 4.6, 3.6 Hz),

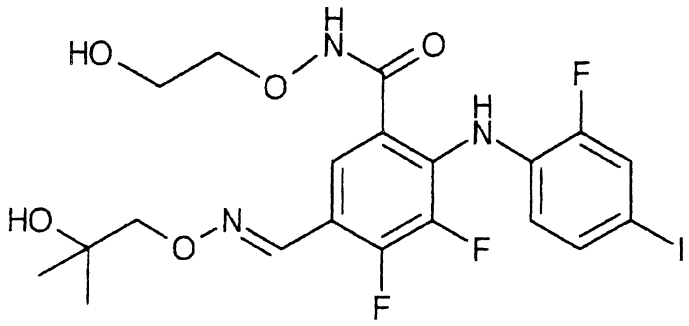
6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, br d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.29 (1H, s).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 570 (M+H)

實施例 12

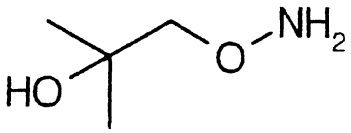
生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 12)



製程 A

製備 1-胺基氧-2-甲基-丙-2-醇 氯化氫



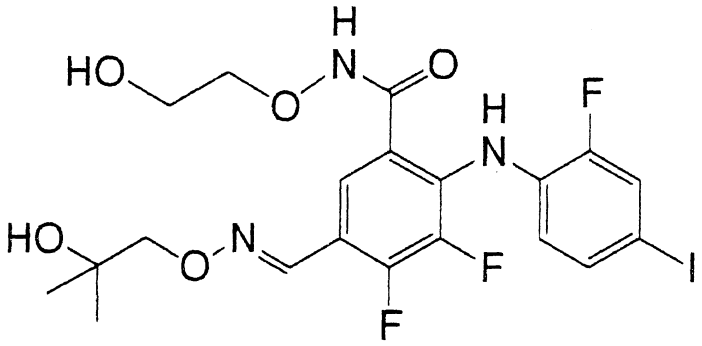
·HCl

製備 1-胺基氧-2-甲基-丙-2-醇氯化氫係依如下文獻實施：

Monatsh Chem Verw Teile Andere Wiss (1961) 92 p. 725-739.

製程 B

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 12)



將在實施例 3 之製程 B 中製備 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺所得到之副產物 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(32 mg, 0.067 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及 N,N-二異丙基乙胺(1 mL)。於室溫於其中添加上述製程 A 所製備之 1-胺基氧-2-甲基-丙-2-醇 氯化氫。將該混合物攪拌 16 小時。

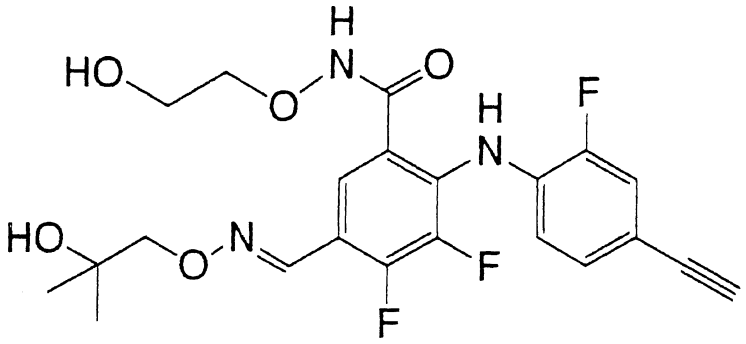
反應完成後，將溶劑於減壓蒸餾去除，並將棕色油狀物以乙酸乙酯萃取。將萃取物依序以 0.1 N 鹽酸、水及飽和溴水，將有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將得到之棕色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠(5 g, Varian, Inc.: 5% 二氯甲烷/甲醇為洗提劑)以得到微棕色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 12) (24.4 mg, 65%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.30 (6H, s), 3.72 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.08 (2H, s), 6.72 (1H, m), 7.38 (1H, d = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.80 (1H, br. d, J = 5.3 Hz), 8.30 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 568 (M+H)

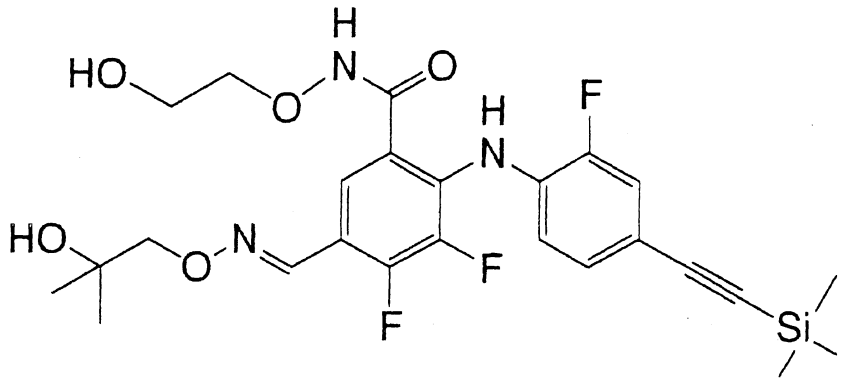
實施例 13

生產(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



製程 A

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



將實施例 12 製備之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (14.6 mg, 0.025 mmol) 溶解於無水四氫呋喃 (2.0 ml)。接著，於室溫在其中添加 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (20,867-1, Sigma-Aldrich, Inc.) (1.0 mg, 0.00127 mmol)、碘化銅 (2.0 mg, 0.0094 mmol)、N,N-二異丙基乙胺 (10 μL, 0.057 mmol)及三甲基矽烷基乙炔 (35 μL, 0.25 mmol)，將混合物於 50℃ 攪拌隔夜。

反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，將黃色油狀物以乙酸乙酯萃取。將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將得到之黃色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠 (5 g, Varian, Inc.)純化。從以 50% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯洗提之洗提液，得到黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (12.2 mg, 88%)。

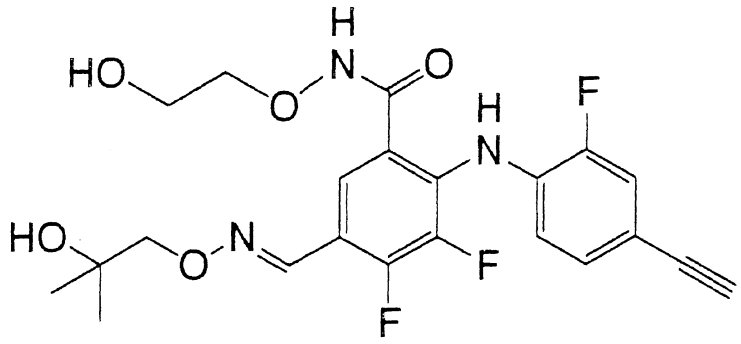
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.21 (9H, s), 1.26 (6H, s), 3.72 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.08 (2H, s), 6.83 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 13.5, 2.0 Hz), 7.83 (1H, br. d, J = 7.6 Hz), 8.31 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 538 (M+H)

製程 B

製備(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙

氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



將於上述製程 A 得到之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (12.2 mg, 0.027 mmol) 溶解於無水四氫呋喃(2.0 ml)。接著，於室溫滴加四正丁基銨氟化物(四氫呋喃溶液 1 mol/L) (50 μL, 0.05 mmol)，將混合物攪拌 1 小時。

反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，將黃色油狀物以乙酸乙酯萃取。將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，將得到之黃色油狀物以 Mega Bond Elut 凝膠(5 g, Varian, Inc.: 100%二氯甲烷至 5% 二氯甲烷/甲醇為洗提液)及製備 TLC (100% 乙酸乙酯為展開溶劑)依序純化以得到非純白色固體之 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (8.2 mg, 68%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.26 (6H, s), 3.46 (1H, s), 3.71 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.08 (2H, s), 6.85 (1H, m), 7.16 (d, J = 8.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 13.9, 1.6 Hz), 7.82

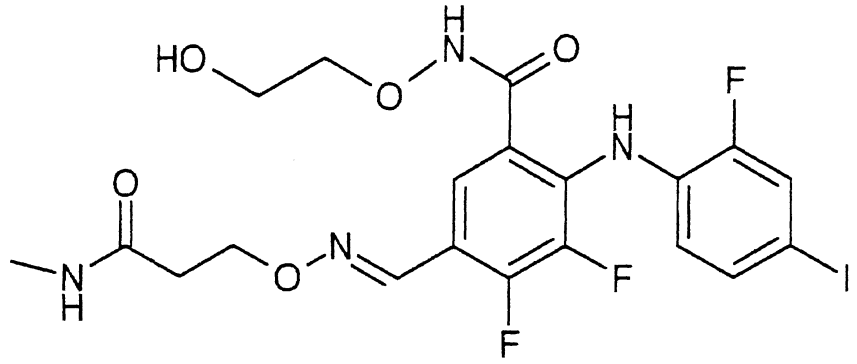
(1H, br. d, J = 5.3 Hz), 8.31 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 466 (M+H)

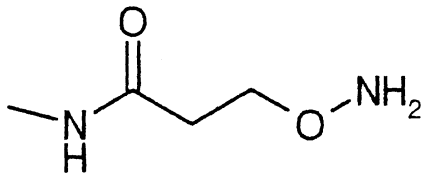
實施例 14

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 14)

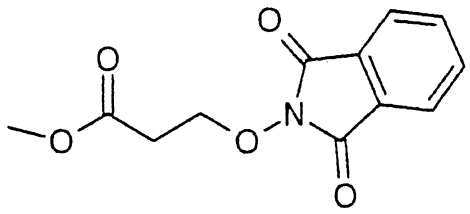


生產 3-胺基氧-N-甲基-丙醯胺



製程 A

製備 3-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丙酸甲酯



將 3-羥基-丙酸甲酯(5 g, 48.27 mmol)於氬氣氣流下溶解於無水四氫呋喃(150 ml)。對該溶液，添加三苯基膦(12.6 g, 48.027 mmol)及 N-羥基鄰苯二甲醯亞胺(7.83 g, 48.027

mmol)並攪拌至溶解。接著，將反應溶液於冰浴冷卻，並滴加二異丙基偶氮羧酸酯(11 mL, 52.83 mmol)。將該反應溶液於室溫攪拌 4 小時。

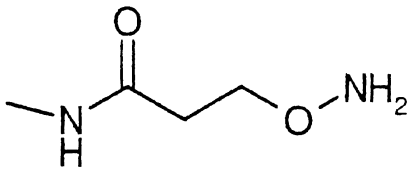
反應完成後，將該反應溶液於減壓濃縮。對得到之黃色油狀殘留物，添加二乙醚/己烷(1:1)，並將該混合物於室溫充分攪拌。過了一段時間，產生白色沉澱物。將沉澱物過濾，將濾液以減壓濃縮。將得到之黃色油狀殘留物於室溫放置 10 小時以沉澱出白色固體。將該固體以 20% 乙酸乙酯/己烷充分清洗以得到 3-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丙酸甲酯(1.5 g, 12%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 2.86 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (3H, s), 4.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.66 - 7.89 (4H, m)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 250 (M+H)

製程 B

製備 3-胺基氧-N-甲基-丙醯胺



將 3-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丙酸甲酯(1.5 g, 6.019 mmol)溶解於二氯甲烷 (50 mL)，於室溫添加甲基胺之 40%甲醇溶液，並將混合物於 40℃ 攪拌 17 小時。

反應完成後，將不溶之沉澱物濾除，並將濾液於減壓下濃縮。將得到之微黃色油狀殘留物以 Mega Bond Elut 矽

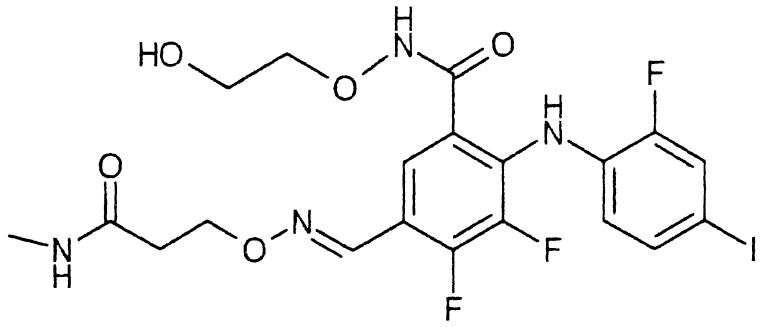
膠(5 g, Varian, Inc.: 10% 二氯甲烷/甲醇為洗提劑)純化以得到無色油狀物之 3-胺基氧-N-甲基-丙醯胺(233 mg, 33%)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 2.50 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.94 (2H, t, J = 5.9 Hz), 5.40 (2H, br. s), 6.10 (1H, br. s)

EIMS m/z 118 (M+)

製程 C

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



將於實施例 3 之製程 B 中在製備 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺所得到之副產物 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(25 mg, 0.052 mmol)溶解於二氯甲烷(3.0 mL)及無水四氫呋喃(1.0 ml)混合溶劑內。於室溫在其中添加 3-胺基氧-N-甲基-丙醯胺，並將混合物攪拌 17 小時。

反應完成後，將溶劑於減壓下濾除，並將微黃色固體以 20% 乙酸乙酯/己烷溶液溶解，並過濾，以得到白色固

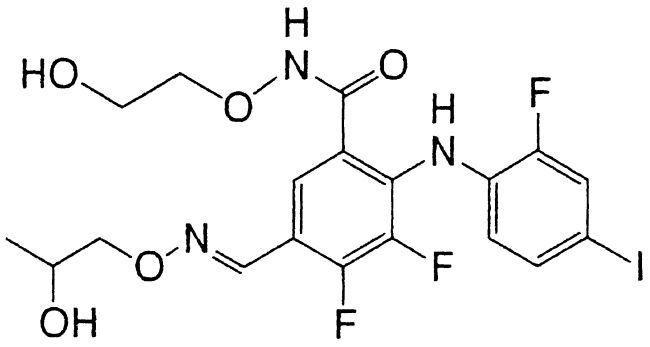
體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 14) (17 mg, 56%) 。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.59 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.72 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.43 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.72 (1H, dt, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.23 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 581 (M+H)

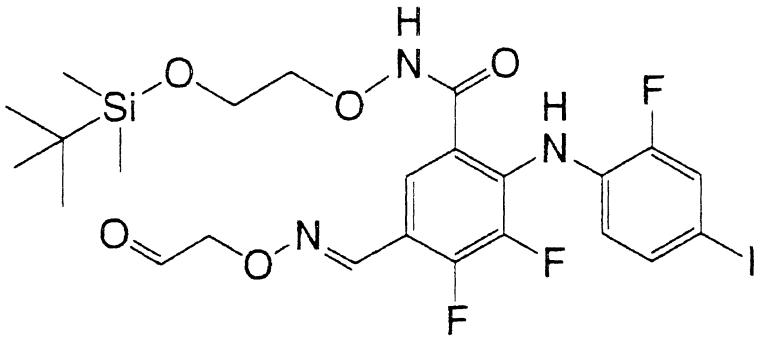
實施例 15

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 15)

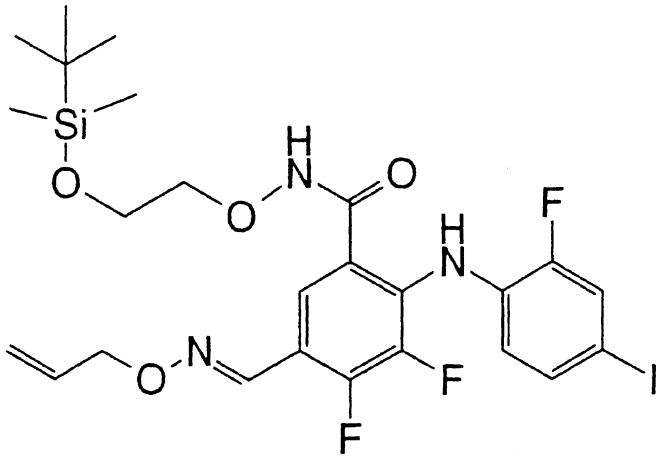


製程 A

製備(E)-N-[2-(第三丁基-二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-氧-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



與實施例 12 之製程 B 類似，將 5-(烯丙基氧亞胺基-甲基)-N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺(如下式) (100 mg, 0.154 mmol)，(係使用實施例 3 之製程 B 得到之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺，並以 O-烯丙基羥基胺為起始材料)溶解於四氫呋喃(10 mL)及水(3 mL)。於室溫在該反應溶液中添加四氧化鋨之 0.1 M 水溶液(0.05 mL)及鈉 meta 過碘酸(131 mg, 0.616 mmol)，並將混合物攪拌 19 小時。將不溶物以矽藻土管柱除去，並將溶液以乙酸乙酯萃取。



將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將

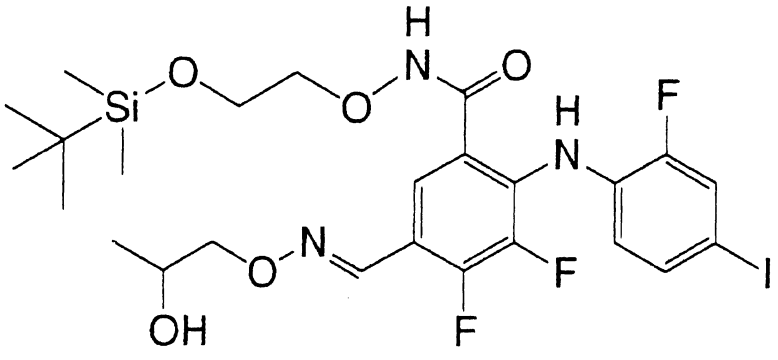
得到之暗棕色固體以 Mega Bond Elut 矽膠(5 g, Varian, Inc.)純化。由以 60% 乙酸乙酯/己烷洗提之洗提物，得到微棕色固體之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-氧-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (83.1 mg, 83%) 。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 0.08 (6H, s), 0.86 (9H, s), 3.94 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.87 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.86 (0.5H, br. s), 9.42 (0.5H, br. s), 9.87 (1H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 652 (M+H)

製程 B

製備(E)-N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺



將製程 A 製備之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-氧-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(60 mg, 0.092 mmol) 於氬氣氣流下溶

解於無水四氫呋喃(2.0 mL)。將反應溶液冷卻至-78℃，並接著於其中添加 0.93 M 甲基溴化鎂(0.25 mL)。將反應溶液逐漸升溫至室溫，並攪拌 8 小時。將反應以氯化銨飽和水溶液中止，並將溶液以乙酸乙酯萃取。

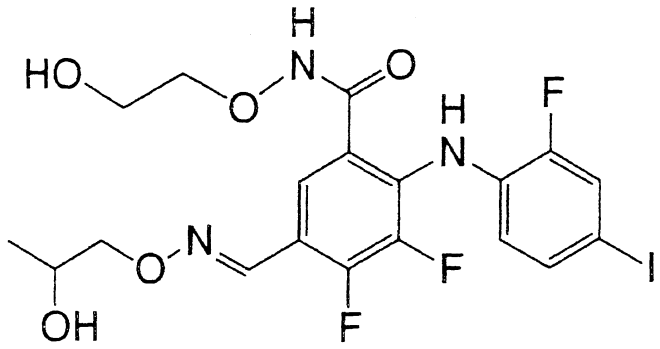
將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將得到之油狀殘留物以 Mega Bond Elut 矽膠(5 g, Varian, Inc.)純化。從以 60% 乙酸乙酯/己烷洗提之洗提物，得到白色固體之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (21.5 mg, 35%) 。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 0.08 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.93 - 4.20 (7H, m), 6.64 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 10.2, 1.6 Hz), 7.66 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.83 (0.5H, br. s), 9.64 (0.5H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 668 (M+H)

製程 C

製備(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 15)



將製程 B 製備之 N-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(20 mg, 0.029 mmol)溶解於無水四氫呋喃(2 mL)。於室溫在其中滴加四正丁基銨氟化物(1 mol/L 四氫呋喃溶液) (30 μL, 0.03 mmol) 並將混合物攪拌 1.5 小時。

反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將黃色油狀物以乙酸乙酯萃取，將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。將溶劑於減壓下蒸餾去除，將得到之棕色油狀物以製備 TLC (TLC 平板，矽膠 60F254, Merck & Co,. Inc.) (使用 5% 甲醇/二氯甲烷為展開溶劑)純化。以甲醇及乙酸乙酯為洗提之混合溶劑，將洗提物濃縮以得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 15) (6.7 mg, 40%)。.

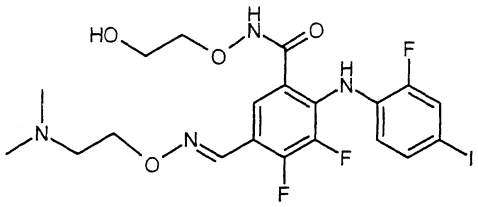
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz), 3.72 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.08 (3H, m), 6.71 (1H, dt, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.28 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 554 (M+H)

實施例 16

生產(E)-5-[(2-二甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(化合物 16)

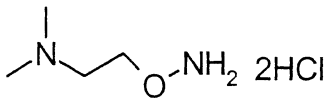


化合物 16 係依如實施例 3 相同之方法生產。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.49 (6H, s), 2.93 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.72 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.36 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.70 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.85 (1H, br. d, J = 6.3 Hz), 8.27 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 567 (M+H)

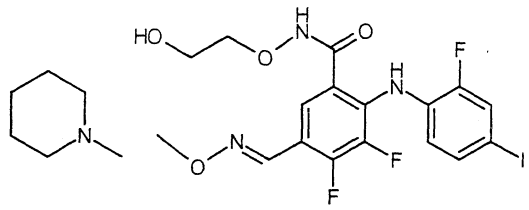
於生產化合物 16 時，如下所示偶合之項目，O-(2-二甲基胺基-乙基)-羥基胺氯化氫係依以下文獻所述之方法製備：



Villani, F. J. et al.； J. Pharm. Sci.； 1969； 138-141

實施例 17

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-哌啶-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 17)

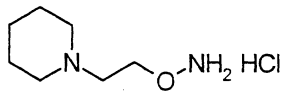


化合物 17 係依與實施例 3 相同方法生產。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 1.38 (2H, m), 1.50 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.83 (2H, m), 4.26 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.26 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 607 (M+H)

於生產化合物 17 時，以下所示之偶合項目， O-[2-(1-哌啶基) 乙基]羥基胺氯化氫係依如下文獻所述之方法製備：

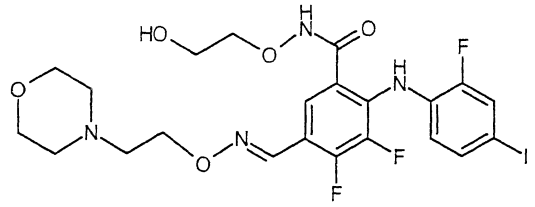


Favara, D.; Nicola, M.; Pappalardo, M.; Bonardi, G.; Luca, C.; et al.; Farmaco Ed. Sci.; 10; 1987; 697-708.

實施例 18

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-嗎啉-4-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化

合物 18)

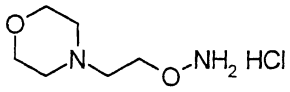


化合物 18 係依與實施例相同之方法生產。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.59 (4H, m), 2.77 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.72 (6H, m), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.25 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 609 (M+H)

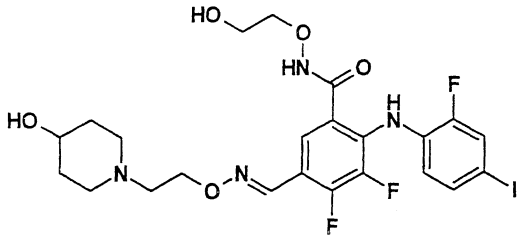
生產化合物 18 時，如下所示之偶合項目， O-(2-嗎啉-4-基-乙基)-羥基胺氯化氫係依如下文獻所述之方法製備：



Favara, D.; Nicola, M.; Pappalardo, M.; Bonardi, G.; Luca, C.; et al.; Farmaco Ed. Sci.; 10; 1987; 697-708.

實施例 19

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 19)



對此處所述之(R,S)5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(實施例 7) (20.4 mg, 0.036 mmol)，添加無水四氫呋喃(2.0 ml)及蒸餾水(1.0 ml)，並將混合物冷卻至-15℃並攪拌 10 分鐘。接著，添加過碘酸鈉(9.2 mg, 0.108 mmol, 3.0 eq.)，並將混合物加溫至室溫，並攪拌 8 小時。以 LC-MS 監測反應之完成。確認來源材料消失後，對反應混合物添加蒸餾水(10 ml)，並將混合物以乙酸乙酯(60 ml)萃取，並以硫酸鈉乾燥。將溶劑蒸餾去除以得到粗製之醛產物(19.3 mg, 產率 100%)。

將 MS4A (30 mg), 4-羥基-哌啶(3.8 mg, 0.037 mmol, 1.05 eq.)及硼-吡啶複合體(11.1 µl, 0.111 mmol, 3.2 eq.) 依序添加至該醛之甲醇溶液(1.0 ml)。將混合物於室溫攪拌 14 小時。以 LC-MS 監測反應之完成。確認來源材料消失後，對該反應混合物添加 6N 鹽酸水溶液(3 ml)，並將該混合物於室溫攪拌 2 小時。接著，將混合物以添加氫氧化鈉水溶液調整為 pH 7，並以乙酸乙酯(60 ml)萃取。將萃取物以飽和重碳酸鈉水溶液 20 ml 清洗 2 次，並以硫酸鈉乾燥。將溶劑蒸發去除以得到淡黃色之固體(14 mg)。將固體以製備薄層層析純化(Rf: 0.5, 展開溶劑: CH_2Cl_2/MeOH = 2:1)以得到(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

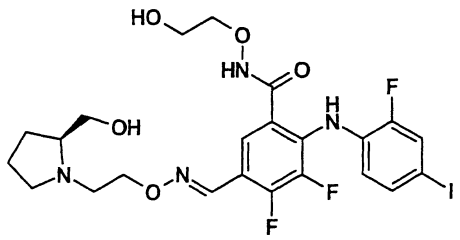
基)-5-{[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 19) (4.2 mg,產率 18.9%)。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.50 - 1.68 (2H, m), 1.75 - 1.90 (3H, m), 2.40 - 2.55 (2H, m), 2.87 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.95 - 3.05 (2H, m), 3.62 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.85 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.19 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 623 (M+H)

實施例 20

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-((S)-羥基甲基-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 20)



化合物 20 係以與實施例 19 同樣方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.55 - 1.70 (1H, m), 1.70 - 1.78 (1H, m), 1.85 - 1.95 (1H, m), 2.40 - 2.50 (1H, m), 2.70 - 2.80 (2H, m), 3.20 - 3.35 (2H, m), 3.45 - 3.55 (3H, m), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.90 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.25 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 6.6

Hz), 8.17 (1H, s)

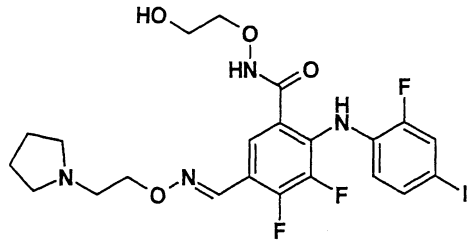
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 623 (M+H)

實施例 21

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-吡咯烷-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 21)

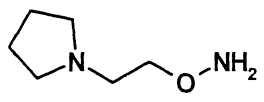
化合物 21 係以與實施例 3 同樣之方法製備。



^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 1.92 (4H, br, s), 2.85 (4H, br, s), 3.04 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.78 (2H, br-t, J = 4.6 Hz), 4.10 (2H, br-t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.58 (1H, td, J = 8.3, 5.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 10.2, 2.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.14 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 593 (M+H)

於生產化合物 21 時，下示之偶合項目，O-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-羥基胺係依 WO02/06213A2 所述方法製備。



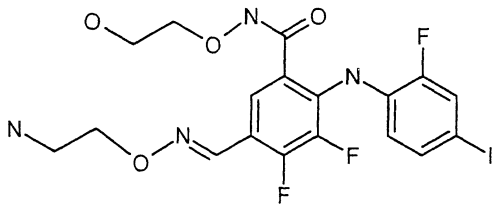
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 1.80 - 1.95 (4H, m), 2.75 - 2.85 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.90 (2H, t, J =

5.6 Hz), 5.95 (2H, br, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 131 (M+H)

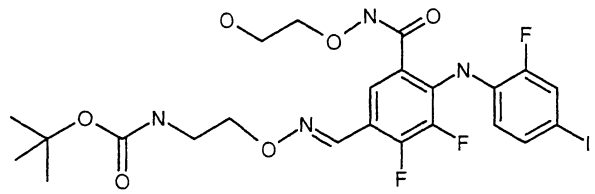
實施例 22

生產(E)-5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 22)

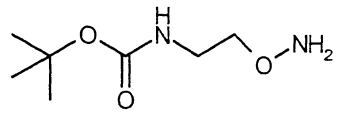


製程 A

製備(E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸第三丁酯



首先，依 J. Med. Chem., 1999, 42, 2007 及 WO02/06213 所述之方法合成已知化合物(CAS75051-55-7)。



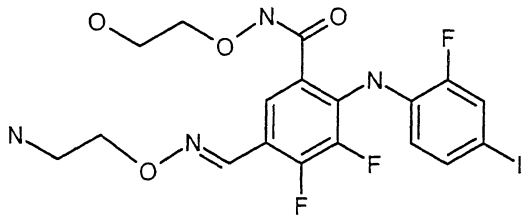
被用於依實施例 3 所示方法以製備上述中間體(E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸第三丁基酯。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 1.38 (9H, s), 3.26 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.56 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.72 (1H, s), 6.79 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 10.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.27(1H, s), 8.86 (0.5H, br. s), 11.98 (0.5H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 639 (M+H)

製程 B

製備 5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺



將 1 N HCl 之乙酸乙酯(1 ml)溶液添加至製程 A 所製備之{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸第三丁基酯(55 mg, 0.31 mmol)的乙酸乙酯(5 ml) 溶液。將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。反應完成後，將反應溶液以飽和重碳酸鈉溶液(50 ml)中和並以乙酸乙酯(100 ml x 3)萃取。將萃去物以飽和溴水清洗，並將有機層以無水硫酸鈉乾燥，並過濾。將溶劑於減壓下蒸發去除，並將得到之殘留物以二乙醚(10 ml)清洗，並由甲醇再結晶，以得到淡黃色固體之 5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺

基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(17.31 mg, 產率 37%)。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 3.05 (2H, t, J = 5.6), 3.56 (2H, t, J = 4.6), 3.80 (2H, t, J = 4.6), 4.28 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.26 (1H, s)

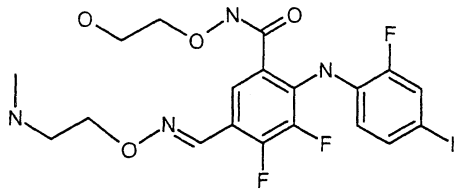
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 539 (M+H)

實施例 23

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 23)

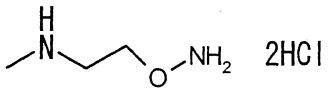
化合物 23 係依與實施例 3 相同之方法製備。



^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 3.05 (2H, t, J = 5.6), 3.54 (2H, t, J = 4.6), 3.80 (2H, t, J = 4.6), 4.29 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.79 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.27 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 553 (M+H)

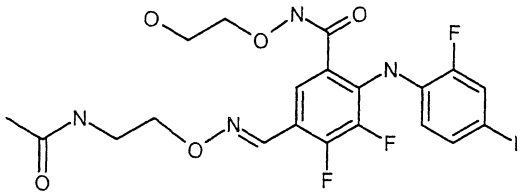
如下所示之已知化合物 (2-甲基胺基-乙基)-羥基胺氯化氫(CAS 187617-82-9)，被用為生產化合物 23 時之偶合項目。



實施例 24

生產(E)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(化合物 24)



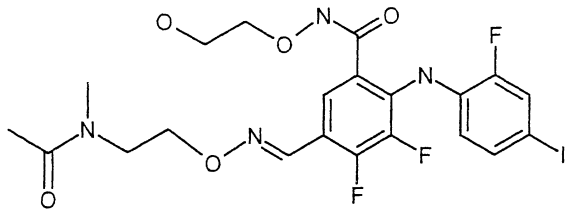
對實施例 22 所述之 5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(8.14 mg, 0.02 mmol)於二甲基甲醯胺(1 ml)及甲醇(5 ml)之混合溶液，添加 N-甲氧基-二乙醯胺(100 mg, 0.76 mmol)，並將混合物於室溫攪拌 14 小時。反應完成後，將溶劑於減壓下蒸餾去除，並將殘留物以 Mega Bond Elut 矽膠 (5 g, Varian, Inc.)純化。從以 6% 甲醇 /二氯甲烷洗提之洗提物，得到淡黃色固體之 5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (8.10 mg, 產率 92%) 。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (PPM) 1.82 (3H, s), 3.36 (2H, t, J = 5.6), 3.57(2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.73 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.71 (1H, br. s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.90 (0.5H, br. s), 11.98 (0.5H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 581 (M+H)

實施例 25

生產(E)-5-{[2-(乙醯基-甲基-胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 25)



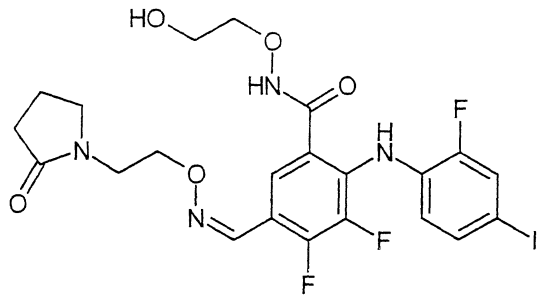
該化合物係依實施例 24 之合成方法，使用實施例 23 所述之化合物合成。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 1.98 and 1.99 (3H, each s), 2.84 and 3.01 (3H, each s), 3.50 – 3.70 (4H, m), 3.84 (2H, br. s), 4.23 and 4.29 (2H, each t, J = 5.3 Hz), 4.73 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.71 (1H, br. d), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.2), 8.89 (0.5H, br. s), 11.96 (0.5H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

實施例 26

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 26)

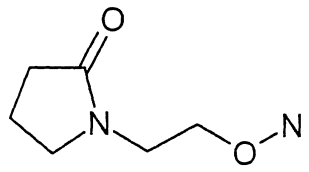


化合物 26 係依與實施例 3 同樣方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 1.95 (2H, m), 2.20 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.50 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.56 (2H, br), 3.83 (2H, br), 4.29 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.70 (1H, br), 8.28 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 607 (M+H)

生產化合物 26 時，以下所示偶合項目 1-(2-胺基氧-乙基)-吡咯烷-2-酮係依如下所述方法製備。



製程 1

將 1-(2-羥基-乙基)- 吡咯烷-2-酮(1.00 g, 7.74 mmol, 市售品)、PPh_3 (2.07 g, 7.90 mmol)、N-羥基-鄰苯二甲醯亞胺(1.29 g, 7.90 mmol)及二異丙基偶氮二羧酸酯(1.60 g, 7.90 mmol)於 0℃ 在氮氣環境氣分下添加至無水 THF，並將混合物加以攪拌。4 小時後，將反應混合物以矽膠層析法純化以得到 2-(2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基)-異吲哚-1,3-

二酮(1.21 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 2.13 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.70 (4H, m), 4.39 (2H, t, J = 8.6 Hz) 7.52 (2H, m), 7.83 (2H, m)

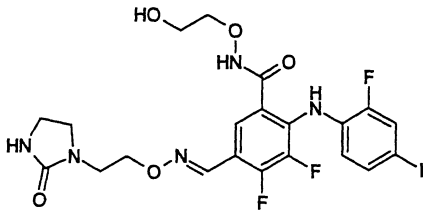
製程 2

將 2-(2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基)-異吲哚-1,3-二酮(590 mg, 2.15 mmol)及甲基肼(119 mg, 2.58 mmol)於二氯甲烷內混合，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以矽膠層析純化以得到 1-(2-胺基氧-乙基)-吡咯烷-2-酮(298 mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 2.05 (2H, m), 2.41 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.43 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.54 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.77 (2H, t, J = 5.2 Hz)

實施例 27

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 27)



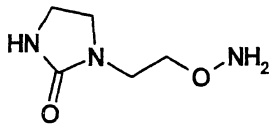
化合物 27 依與實施例 3 同樣方法製備。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 3.35 - 3.43 (2H, m),

3.49 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.55 - 3.63 (2H, m), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.30 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.26 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 608 (M+H)

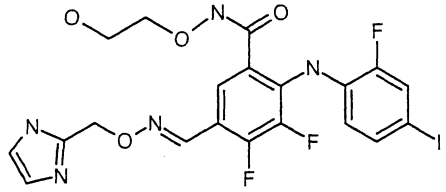
於生產化合物 27 時，如下之偶合項目，O-[2-(2-氧-咪唑啶-1-基)-乙基]-羥基胺係依 WO02/06213A2 所述方法製備。



^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM), 3.45 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.45 - 3.60 (4H, m), 3.79 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.65 (2H, br, s)

實施例 28

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1H-咪唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 28)



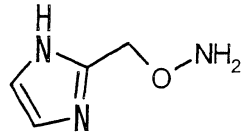
化合物 28 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 3.56 (2H, m), 3.82 (2H, m), 5.25 (2H, s), 6.79 (1H, m), 7.25 (2H, br. s), 7.39

(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.70 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.35 (1H, s)

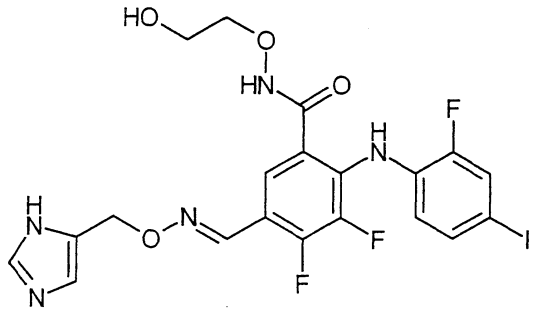
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 576 (M+H)

於生產化合物 28 時，使用 O-(1H-咪唑-2-基甲基)-羥基胺 (CAS 372105-57-2)為偶合項目。該化合物係依專利 DE3040257 所述方法製備。



實施例 29

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3H-咪唑-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 29)



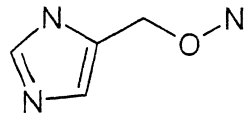
化合物 29 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.73 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.16 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 6.5, 1.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.5, 2.0 Hz), 7.69 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz), 8.24 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 576 (M+H)

於生產化合物 29 時，如下所示之偶合項目，O-(3H-

咪唑-4-基甲基)-羥基胺係依如下所述方法製備。



製程 1

將藉由於 THF 中以氫化鋁還原 3H-咪唑-4-碳醛(市售品)得到之(3H-咪唑-4-基)-甲醇(90 mg, 0.92 mmol)與 PPh_3 (245 mg, 0.94 mmol)、N-羥基-鄰苯二甲醯亞胺(153 mg, 0.94 mmol)，及二異丙基偶氮羧酸酯(189 mg, 0.94 mmol)於無水 THF 內於 0℃ 在氮氣環境氣氛下混合，並將混合物攪拌。4 小時後，將反應混合物以矽膠層析純化以得到 2-(3H-咪唑-4-基甲氧基)-異吲哚-1,3-二酮(30 mg)。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 5.26 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.83 (2H, m)

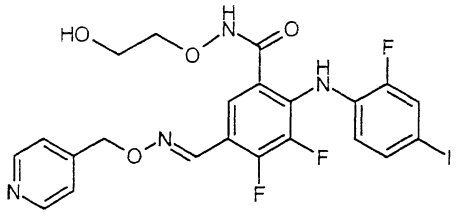
製程 2

將 2-(3H-咪唑-4-基甲氧基)-異吲哚-1,3-二酮(30 mg, 0.12 mmol)及甲基肼(6.8 mg, 0.15 mmol) 於二氯甲烷內混合，並將混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物用於下一步反應(合成 CH4926623)。

實施例 30

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(吡啶-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 30)

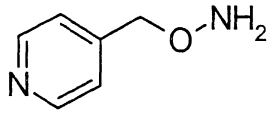


化合物 30 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 3.53 (2H, m), 3.80 (2H, m), 5.28 (2H, s), 6.77 (1H, m), 7.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (1H, partially hidden) 7.74 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.57 (2H, d, J = 5.9 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 587 (M+H)

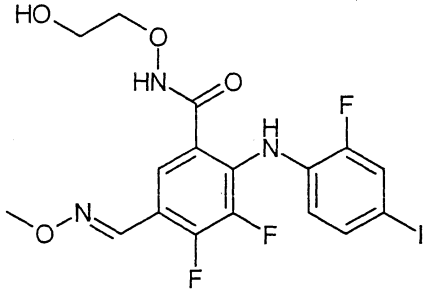
生產化合物 30 時，如下所示偶合項目，O-吡啶-4-基甲基-羥基胺係依如下文獻所述之方法製備。



專利； Giogyszerkutato Intezet； CH 566961； 1972； DE 2241035

實施例 31

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺(化合物 31)

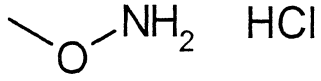


化合物 31 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 3.57 (2H, br. q, J = 5.3 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.73 (1H, br. t, J = 5.3 Hz), 6.81 (1H, td, J = 8.6, 4.0 Hz), 7.41 (1H, br. d, J = 7.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.68 (1H, br. d, J = 7.0 Hz), 8.27 (1H, s), 8.88 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

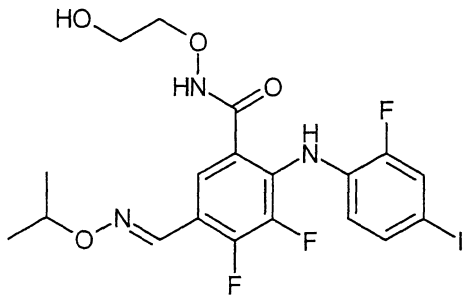
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 510 (M+H)

生產化合物 31 時，以下所示偶合項目，O-甲基-羥基胺係為市售可得之試劑(Kanto Kagaku Co.)。



實施例 32

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[異丙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺(化合物 32)



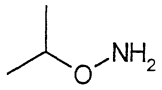
化合物 32 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 1.27 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.57 (2H, br. q, J = 4.3 Hz), 3.84 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (1H, qui, J = 6.3 Hz) 4.73 (1H, br. t, J = 5.6 Hz), 6.80 (1H, td, J = 9.2, 4.3 Hz), 7.40 (1H, br. d, J = 7.9 Hz), 7.61

(1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.69 (1H, br. d, J = 6.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.84 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

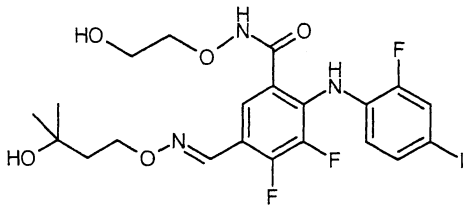
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 538 (M+H)

生產化合物 32 時，下所示偶合項目， 2-(氨氧)氯丙烷係市售可得之試劑 (Interchim S.A.)。



實施例 33

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 33)

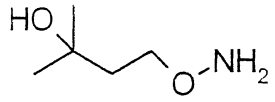


化合物 33 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.25 (6H, s), 1.91 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 5.0, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 5.0, 4.3 Hz), 4.87 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.71 (1H, t, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.81 (1H, br. d, J = 5.3 Hz), 8.22 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 582 (M+H)

生產化合物 33 時，如下所示偶合項目，4-胺基氧-2-甲基-丁-2-醇係依 WO02/06213 所述方法製備。

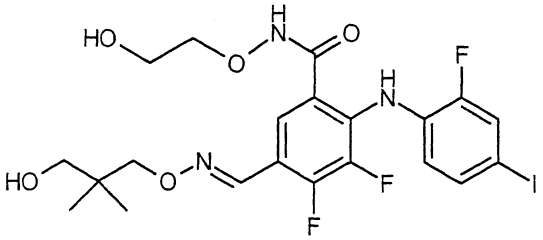


^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 1.25 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.90 (2H, dt, J = 6.3. 1.3 Hz), 5.30 (2H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 120 (M+H)

實施例 34

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(E)-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 34)

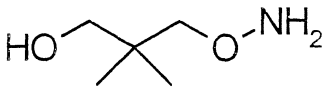


化合物 34 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.96 (6H, s), 3.52 (2H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.05 (2H, s), 6.71 (1H, dt, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.39 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.80 (1H, br. d, J = 4.9 Hz), 8.25 (1H, s)

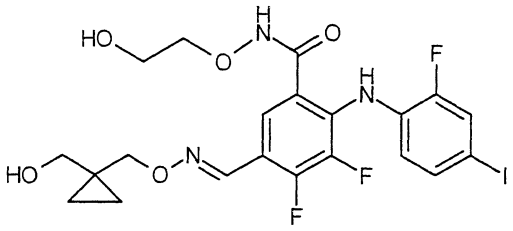
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 582 (M+H)

生產化合物 34 時，如下所示偶合項目，3-胺基氧-2,2-二甲基-丙-1-醇係依 WO02/06213 所述方法製備。



實施例 35

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-羥基甲基-環丙基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 35)

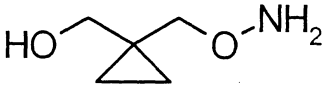


化合物 35 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 0.53 (2H, m), 0.60 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.71 (2H, m), 3.94 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.71 (1H, td, J = 8.6, 4.6 Hz), 7.38 (1H, br. d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 1.6 Hz), 7.79 (1H, br. d, J = 6.3 Hz), 8.26 (1H, s)

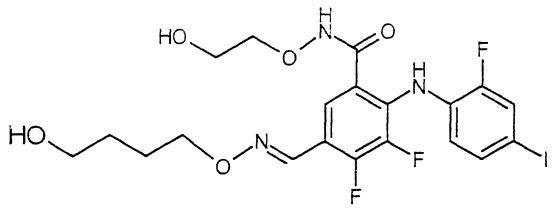
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 580(M+H)

生產化合物 35 時，如下所示偶合項目，(1-胺基氧甲基-環丙基)-甲醇係依 WO02/06213 所述方法製備。



實施例 36

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(4-羥基-丁氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 36)

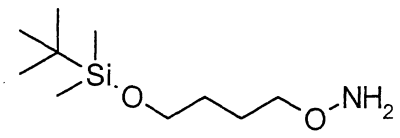


化合物 36 係藉由將來源化合物與以下所示之 O-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丁基]-羥基胺依實施例 3 之方法偶合後再去矽烷基化以得到。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.64 (2H, m), 1.79 (2H, m), 3.60 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, br. d, J = 5.3 Hz), 8.23 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 568 (M+H)

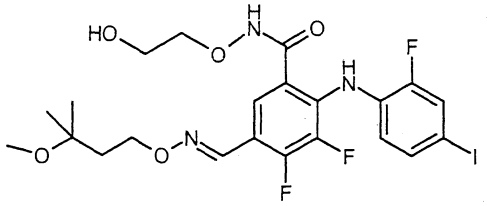
如下所示之 O-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧)-丁基]-羥基胺，係用於實施例 36，係依 WO02/06213 所述方法製備。



實施例 37

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲氧基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 37)

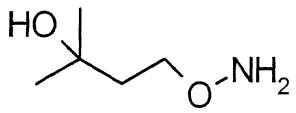


化合物 37 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.22 (6H, s), 1.99 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.71 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.28 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.71 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.38 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (1H, m), 8.21 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 596 (M+H)

生產化合物 37 時，如下所示偶合項目，4-胺基氧-2-甲基-丁-2-醇係依 WO02/06213 所述方法製備。

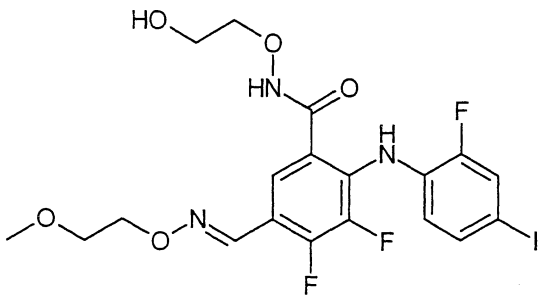


^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 1.25 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.80 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.90 (2H, dt, J = 6.3. 1.3 Hz), 5.30 (2H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 120 (M+H)

實施例 38

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 38)

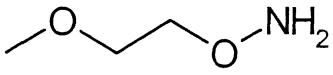


化合物 38 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 3.29 (3H, s, Me), 3.56 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.61 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.27 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.80 (1H, td, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.29 (1H, s), 8.84 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

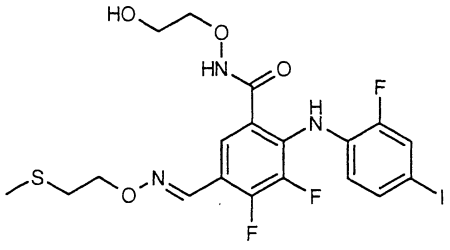
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 554 (M+H)

於生產化合物 38 時，用於偶合之 O-(2-甲氧基-乙基)-羥基胺(如下所示)係依 WO0206213 所述方法製備。



實施例 39

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 39)



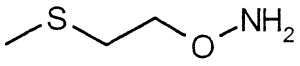
化合物 39 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.15 (3H, s), 2.82 (2H, dd, J = 6.9, 6.6 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 6.9, 6.6 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0

Hz), 7.81 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 8.25 (1H, s)

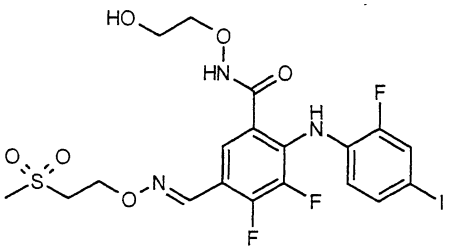
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 570 (M+H)

生產化合物 39 時，下式之 O-(2-甲基磺胺基-乙基)-羥基胺係用於偶合，其係依 WO03077855A2 所述方法製備。



實施例 40

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 40)

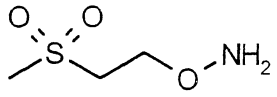


化合物 40 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.02 (3H, s), 3.57 (2H, dd, J = 5.9, 5.6 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.61 (2H, dd, J = 5.9, 5.6 Hz), 6.88 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.33 (1H, s)

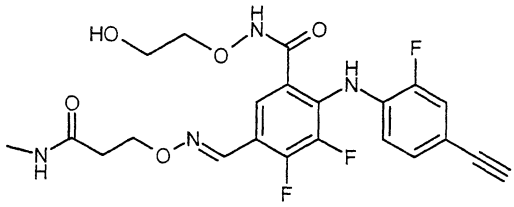
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 602 (M+H)

如下所示之 O-(2-甲烷磺醯基-乙基)-羥基係用於化合物 40 的偶合反應，該化合物係依 WO03077855A2 所述方法製備。



實施例 41

生產(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 41)



該化合物係由 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(實施例 14, 化合物 14)合成，且實際反應係依製造 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(實施例 2, 化合物 2)之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.59 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.73 (3H, s), 3.45 (1H, s), 3.76 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.43 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.83 (1H, td, J = 8.3, 5.3 Hz), 7.16 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 13.6, 2.0 Hz), 7.90 (1H, m), 8.23 (1H, s)

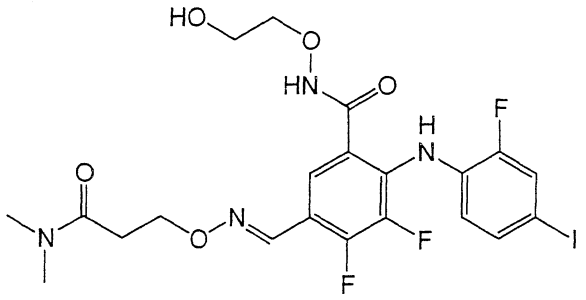
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 479 (M+H)

實施例 42

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

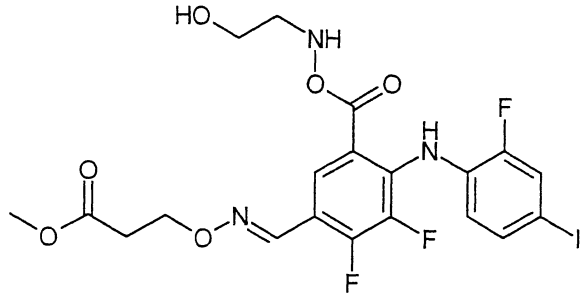
基)-5-[二甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 42)



製程 A

製備(E)-3-[1-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苯基]-次-(E)-甲基胺基氧]-丙酸甲酯



化合物 XX 係依實施例 3 之方法製備。藉由處理反應混合物所得到之粗製化合物係用於次一反應而不經進一步之純化。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.76 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.70 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.95 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.6, 2.0, 1.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.22 (1H, s).

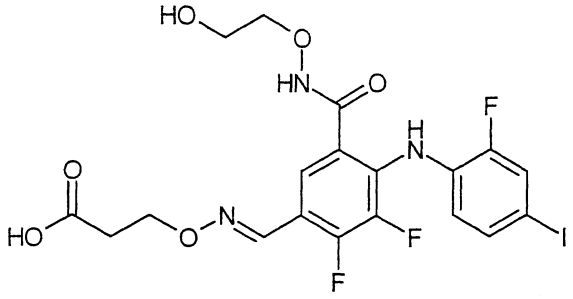
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 582 (M+H)

化合物 XX 偶合反應中所使用之 3-胺基氧-丙酸甲酯

係依 J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.), 31, 1961, 1863-1865； Zh. Obshch. Khim., 31, 1961, 1992-1995 所述方法製備。

製程 B

製備(E)-3-[1-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苯基]- 次-(E)-甲基胺基氧]-丙酸



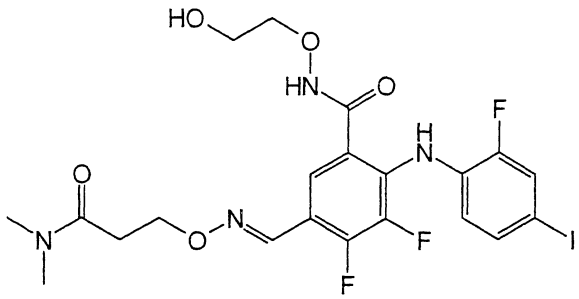
對製程 A 所得到之(E)-3-[1-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苯基]-次-(E)-甲基胺基氧]-丙酸甲酯(159 mg)之四氫呋喃(4 ml)溶液，於冰浴中添加 1N 氫氧化鈉水溶液(2.5 ml)，並將混合物於室溫攪拌 1 小時。對該反應溶液，添加 1N 鹽酸(2.5 ml)，並將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和溴水清洗，以硫酸鎂乾燥，並於減壓濃縮。將殘留物以矽膠管柱層析純化(CH_2Cl_2:MeOH:AcOH=100:10:1)以得到淡黃色固體之(E)-3-[1-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苯基]- 次-(E)-甲基胺基氧]-丙酸(124 mg) 。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.72 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.43 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.38 (1H, d, J =

9.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 10.6, 1.7 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.23 (1H, s).

製程 C

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[二甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 42)



對製程 B 得到之(E)-3-[1-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苯基]-次-(E)-甲基胺基氧]-丙酸(19.9 mg, 0.035 mmol)其二氯甲烷溶液(2 ml)，添加 1-羥基苯苄三唑(9.7 mg, 0.071 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳二醯亞胺氯化氫 (14.3 mg, 0.074 mmol)、二甲基胺(2N 四氫呋喃溶液 100 µl),及 N,N-二異丙基乙胺(18.5 µl)，並將混合物攪拌 6 小時。對該反應溶液添加 0.2 N 鹽酸，並將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和重碳酸鈉水溶液萃取，並以硫酸鎂乾燥，並於減壓濃縮。將得到之殘留物以矽膠管柱層析純化(CH_2Cl_2:MeOH=20:1)以得到無色固體之(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[二甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 42) (12.6 mg, 61%)。

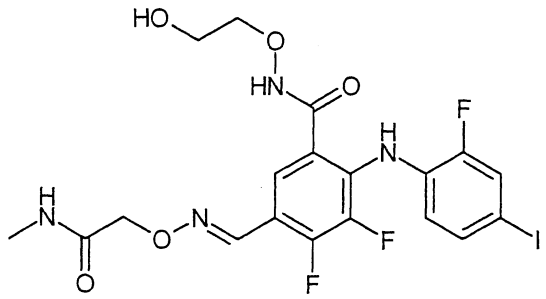
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.80 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.72 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.46 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.9, 4.3 Hz), 7.39 (1H, ddd, J = 8.3, 2.0, 1.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.80 (dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.23 (1H, s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

實施例 43

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 43)



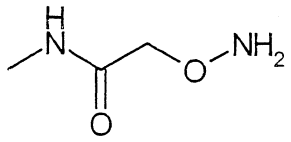
化合物 43 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 2.63 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.57 (2H, s), 4.73 (1H, br. s, OH), 6.82 (1H, td, J = 8.9, 4.0 Hz), 7.41 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.69 (1H, br. d, J = 6.3 Hz), 7.87 (1H, br q, J = 4.6 Hz, NH), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, br. s, NH), 12.01 (1H, br. s, NH).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 567 (M+H)

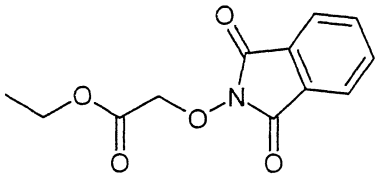
於合成化合物 43 時，以下所示之 2-胺基氧-N-甲基-

乙醯胺係用於偶合反應。用於製備 2-胺基氧-N-甲基-乙醯胺之方法如下所述。



製程 A

合成(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙酸乙酯

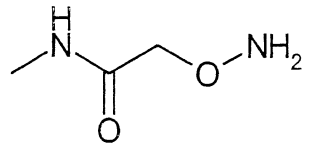


對乙基溴乙酸酯(2.05 g, 12.3 mmol) 之二甲基甲醯胺溶液(15 ml)，於室溫添加 N-羥基-鄰苯二甲醯亞胺(3.04 g, 18.4 mmol)及亨尼格氏鹼(N,N-二異丙基乙胺, 4.24 mL)，並將該混合物於 80℃ 攪拌隔夜。將反應溶液傾倒於氯化銨之飽和水溶液，並將得到之混合物以乙酸乙酯(3 x 40 ml)萃取。將加在一起的有機層以飽和溴水(2 x 30 ml)清洗，以 Na_2SO_4 乾燥，並於減壓濃縮。將得到之殘留物以矽膠管柱層析純化(100 g, 正己烷/乙酸乙酯=2:1) 以得到淡黃色固體之(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙酸乙酯(1.83 g, 60%) 。

^{1}H-NMR (CDCl3, 270 MHz) δ (PPM) 1.31 (3H, t, J = 6.9 Hz), 4.27 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.82 (2H, s), 7.75 - 7.80 (2H, m), 7.83 - 7.88 (2H, m).

製程 B

合成 2-胺基氧-N-甲基-乙醯胺



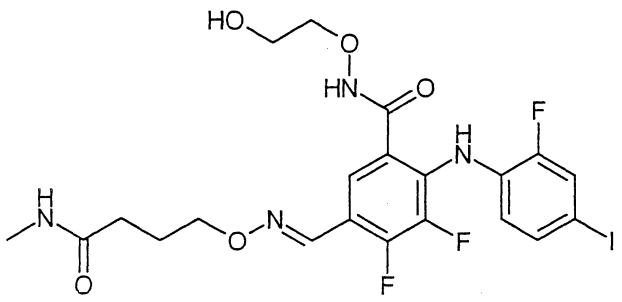
將依上述方法製備之(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙酸乙酯(922.5 mg, 3.70 mmol)溶解於甲醇(4 mL)，於室溫添加甲基胺(40%甲醇溶液, 10 ml)，並將混合物於 60 ℃攪拌隔夜。將反應溶液於減壓濃縮，並對得到之殘留物添加二氯甲烷。將沉澱之固體過濾，並以二氯甲烷清洗。將濾液及清洗液加在一起並於減壓下濃縮。將殘留物以矽膠管柱層西純化(30 g, CH_2Cl_2/MeOH = 8:1)以得到無色糖漿狀之 2-胺基氧-N-甲基-乙醯胺(329.6 mg, 86%) 。

^{1}H-NMR (CDCl3, 270 MHz) δ (PPM) 2.88 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.17 (2H, s), 5.69 (2H, br. s).

實施例 44

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 44)

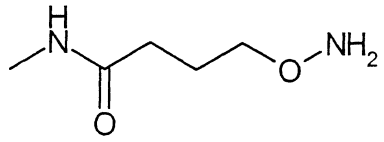


化合物 44 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 1.88 (2H, qui, J = 7.6 Hz), 2.17 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.56 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.57 (2H, br. q, J = 4.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.73 (1H, t, J = 5.6 Hz, OH), 6.80 (1H, td, J = 8.9, 4.0 Hz), 7.40 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 10.9, 2.0 Hz), 7.68 (1H, br. d, J = 5.6 Hz), 7.77 (1H, br q, J = 4.6 Hz, NH), 8.26 (1H, s), 8.87 (1H, br. s, NH), 11.99 (1H, br. s, NH).

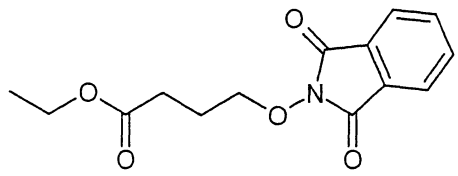
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

於製備化合物 44 時，如下所示 4-胺基氧-N-甲基-丁醯胺係用於偶合反應。製備該化合物之方法如下所述。



製程 A

合成 4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丁酸乙酯



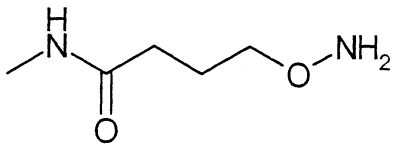
對乙基 4-溴正丁酸酯(1.2 g, 6.13 mmol)之二甲基甲醯胺(9 ml)溶液，於室溫添加 N-羥基鄰苯二甲醯亞胺(1.5 g, 9.19 mmol)及亨尼格氏鹼(N,N-二異丙基乙胺, 2.13 mL)，將混合物於 80℃ 攪拌隔夜。將反應溶液傾倒於氯化銨之飽和

水溶液，並將得到之混合物以乙酸乙酯 (3x 40 ml)萃取。將加在一起之有機層以飽和溴水 (2x 30 ml)清洗，以Na_2SO_4乾燥，並於減壓下濃縮。將得到之殘留物以矽膠管柱層析(100 g, 正己烷/乙酸乙酯= 2:1)純化以得到 4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丁酸乙酯(1.47 g, 100%)。

^{1}H-NMR (CDCl3, 270 MHz) δ (PPM) 1.28 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.11 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.72 - 7.79 (2H, m), 7.81 - 7.89 (2H, m).

製程 B

合成 4-胺基氧-N-甲基-丁醯胺



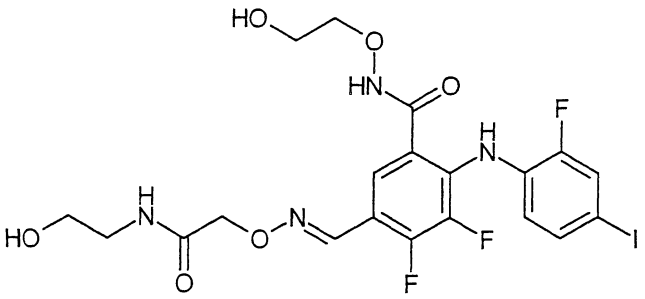
將依上述方法製備之 4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-丁酸乙酯(997.5 mg, 4.59 mmol)溶解於甲醇(4 mL)，並於室溫添加甲基胺(40%甲醇溶液, 10 ml, 98.0 mmol)，將混合物於 60℃ 攪拌隔夜。將反應溶液於減壓濃縮，並對得到之殘留物添加二氯甲烷。將沉澱的固體過濾，並以二氯甲烷清洗。將濾液及清洗液加在一起並於減壓濃縮。將殘留物以矽膠管柱層析純化(30 g, CH_2Cl_2/MeOH = 8:1) 以得到無色糖漿狀之 4-胺基氧-N-甲基-丁醯胺(467.3 mg, 77%) 。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 1.94 (2H, q, J = 6.3 Hz),

2.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.70 (t, J = 5.9 Hz).

實施例 45

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 45)

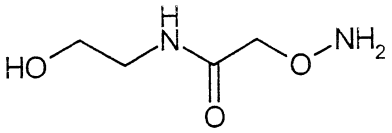


化合物 45 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 3.19 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.42 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.56 (2H, br. q, J = 4.6 Hz), 3.83 (2H, bt. t, J = ca 5.7 Hz), 4.59 (2H, s), 4.71 (1H, t, J = 4.7 Hz, OH), 4.73 (1H, t, J = 4.7 Hz, OH), 6.80 (1H, td, J = 8.9, 3.6 Hz), 7.41 (1H, br. d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, br. d, J = 10.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.87 (br. t, J = 5.6 Hz, NH), 8.41 (1H, s), 8.91 (1H, br. s, NH), 12.00 (1H, br. s, NH).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 597 (M+H)

用於製備 2-胺基氧-N-(2-羥基-乙基)-乙醯胺(用於製備化合物 45 之偶合反應)的方法敘述如下。

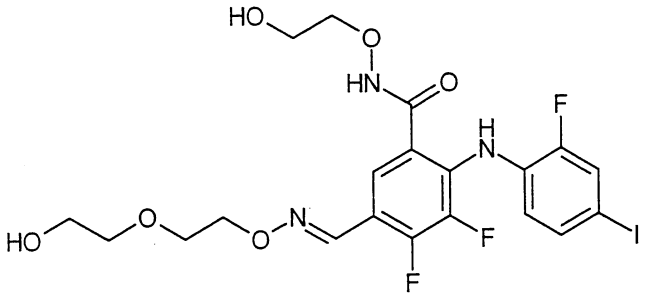


將(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙酸乙酯(276.3 mg, 1.11 mmol)(係作為合成 2-胺基氧-N-甲基-乙醯胺之中間體，其係用於製備化合物 43 之偶合項目)溶解於甲醇 (2 mL)，並於室溫添加乙醇胺(293 mg, 4.79 mmol)，並將混合物於 60℃攪拌隔夜。將反應溶液於減壓下濃縮，並將得到之殘留物以矽膠管柱層析純化(30 g, CH_2Cl_2/MeOH = 8:1)以得到無色糖漿狀之 2-胺基氧-N-甲基-乙醯胺 (107.4 mg, 72%) 。

^{1}H-NMR (CD3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.63 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.10 (2H, s).

實施例 46

生產(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-羥基-乙氧基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 46)



化合物 46 係依實施例 3 之方法製備。

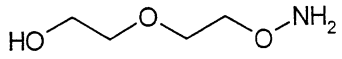
^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 3.59 (2H, td, J = 5.6,

1.0 Hz), 3.68 (2H, td, J = 5.6, 0.7 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.79 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.34 (2H, t, J = 5.0 Hz), 6.72 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.39 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz), 8.26 (1H, s).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 584 (M+H)

於製備化合物 46 時，2-(2-胺基氧-乙氧基)-乙醇(係用於偶合反應)係依如下所述方法製備。

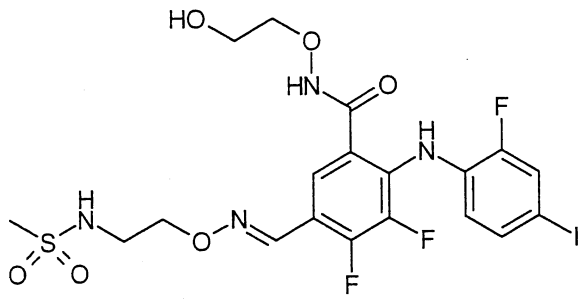
Sebesta, David P.; O'Rourke, Sarah S.; Martinez, Rogelio L.; Pieken, Wolfgang A.; McGee, Danny P. C., Tetrahedron, 52, 1996, 14385-14402.



實施例 47

生產 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 47)



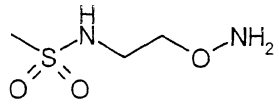
化合物 47 係依實施例 3 之方法製備。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.96 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.28 (2H, m), 6.73 (1H, m),

7.40 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.31 (1H, s)

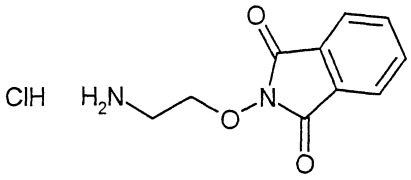
ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 617 (M+H)

於製備化合物 47 時，用於偶合反應之 N-(2-胺基氧-乙基)-甲烷磺醯胺係依如下所述方法製備。



製程 A

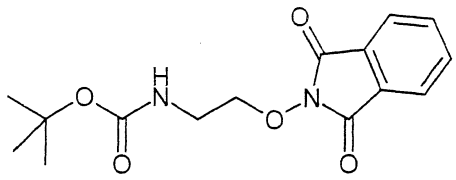
製備 2-(2-胺基-乙氧基)-異吲哚-1,3-二酮氯化氫



[2-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙基]-氨基甲酸第三丁基酯(如下式，500 mg, 1.63 mmol)(可依下述文獻之方法得到(Takasugi, H; Kochi, H; Masugi, T; Nakano, H; Takaya, T. Journal of Antibiotics (1983), 36(7), 846-54))溶解於甲醇(10 mL)，於其中添加 5% 鹽酸之甲醇 (1 mL)溶液，將混合物於室溫充分攪拌約 24 小時。將反應溶液於減壓濃縮，並將得到之蠟狀固體溶解於水。將該水溶液以二乙醚清洗，並將水層冷凍乾燥，以得到白色固體之 2-(2-胺基-乙氧基)-異吲哚-1,3-二酮氯化氫(322 mg, 產率 84%)。

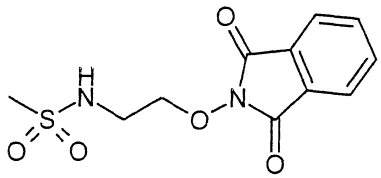
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.40 (2H, m), 4.43 (2H, dd, J = 5.9, 4.9 Hz), 7.87 (4H, m)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 207 (M+H)



製程 B

製備 N-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙基]-甲烷磺醯胺



將製程 A 得到之 2-(2-胺基-乙氧基)-異吲哚-1,3-二酮氯化氫(322 mg, 1.36 mmol)於室溫溶解於無水二氯甲烷(50 mL)，依序添加甲烷磺醯基氯(106 μL, 1.36 mmol)及吡啶 (1 mL)，並將混合物攪拌 4 小時。反應完成後，將反應溶液以二氯甲烷萃取。

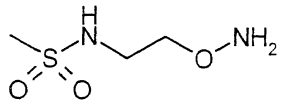
將萃取物依序以水及飽和溴水清洗，將有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。將溶劑以減壓蒸餾去除，並將得到之黃色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠(5 g, Varian, Inc.)純化。由以 100% 乙酸乙酯洗提之洗提物，得到，N-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙基]-甲烷磺醯胺 (108.7 mg,產率 24%) 。

^{1}H-NMR ($CDCL_3$, 270 MHz) δ (PPM) 3.05 (3H, s), 3.45 (2H, m), 4.36 (2H, dd, J = 4.9, 4.6 Hz), 5.69 (1H, m), 7.84 (4H, m)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 285 (M+H)

製程 C

製備 N-(2-胺基氧-乙基)-甲烷磺醯胺



將製程 B 得到之 N-[2-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧)-乙基]-甲烷磺醯胺(33.2 mg, 0.116 mmol)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)，於室溫添加甲基肼(100 μL)，並將混合物攪拌 3 小時。伴隨反應之進行，會出現白色沉澱物。反應完成後，將溶劑蒸餾去除。對殘留物添加二乙醚及乙酸乙酯之混合物(9:1)，將混合物充分攪拌，並過濾以移除白色不溶物。將得到之濾液於減壓濃縮，以得到蠟油狀之 N-(2-胺基氧-乙基)-甲烷磺醯胺 (16.7 mg, 產率 93%)。

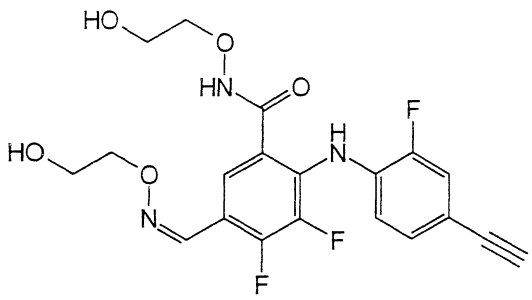
^{1}H-NMR ($CDCL_3$, 270 MHz) δ (PPM) 3.00 (3H, s), 3.38 (2H, dd, J = 5.3, 4.6 Hz), 3.80 (2H, dd, J = 4.9, 4.6 Hz), 4.82 (2H, br. s)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 155 (M+H)

實施例 48

生產 (Z)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 48)



該化合物係依如下所述，由以下所述對應之 E-異構物，(5-[Z-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 2) 合成。

將 E-異構物(14.2 g, 32.5 mmol) 及吡啶對甲苯磺酸酯(16.3 g, 65.0 mmol)溶解於 EtOH (400 mL)及 THF (100 mL)。將混合物於室溫於氮氣環境氣氛攪拌 12 小時，並以 LC-Mass (E:Z = 93:7)確認反應完成。於溶劑蒸餾去除後，將水(300 mL)加至得到的固體。將該混合物以乙醚(200 mL)/THF (200mL)萃取 3 次。將組合有機層以氯化鈉水溶液清洗，並以硫酸鈉乾燥，並將溶劑蒸餾去除。將殘留物以二氧化矽層析純化以得到(Z)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(730 mg, 產率 5.1%)。

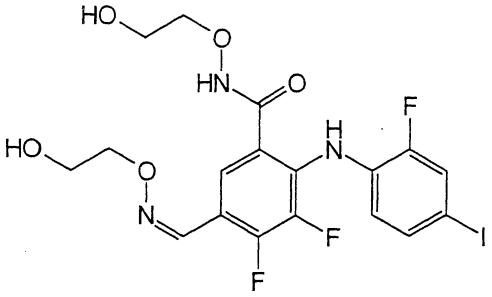
^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (PPM) 3.37 (2H, br), 3.49 (2H, br), 3.63 (2H, br), 3.95 (1H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.55 (2H, br), 6.76 (1H, ddd, J = 8.3, 8.3, 3.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.41 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.9), 8.75 (1H, br), 11.90 (1H, br)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 438 (M+H)

如下所示之Z-肟型係由此處所述之E-型依下述實施例48之合成方法以製備。

實施例 49

生產(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 49)

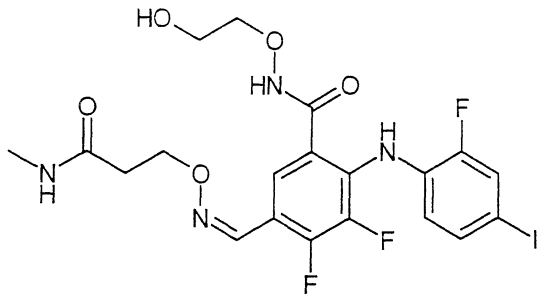


^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 270 MHz) δ (PPM) 3.57 (2H, br), 3.68 (2H, br), 3.80 (2H, br), 4.19 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.75 (2H, br), 6.83 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 6.9), 8.86 (1H, br), 11.85 (1H, br)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 540 (M+H)

實施例 50

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 50)



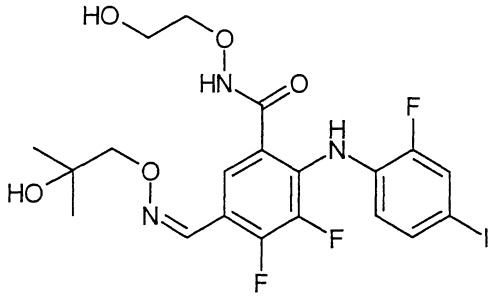
^{1}H-NMR (CD3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.63 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.70 (3H, s, Me), 3.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.97 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.77 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.6, 1.9, 1.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.54 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 581 (M+H)

實施例 51

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 51)



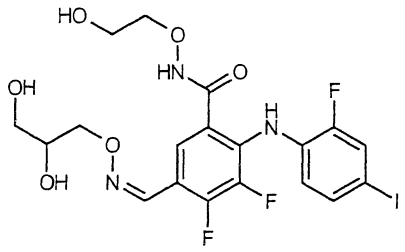
^{1}H-NMR (CD3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.29 (6H, s, 2Me), 3.72 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.94 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.13 (2H, s), 6.78 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.40 (1H, br. d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.2, 1.6 Hz), 7.52 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J

= 7.3, 2.0 Hz).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 568 (M+H)

實施例 52

(dl)-(Z)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 52)

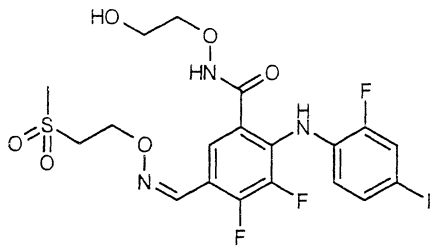


^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.62 (2H, dd, J = 5.9, 4.9 Hz), 3.73 (2H, dd, J = 5.6, 4.9 Hz), 3.96 (2H, dd, J = 5.6, 4.9 Hz), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, dd, J = 11.2, 5.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 11.2, 4.6 Hz), 6.76 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.40 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.54 (1H, s), 8.53 (1H, dd, J = 7.2, 2.0 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 570 (M+H)

實施例 53

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 53)



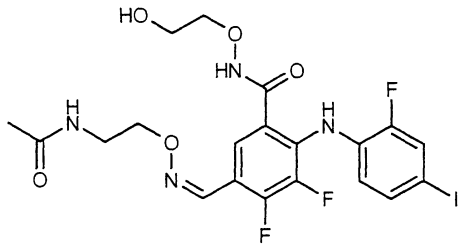
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.01 (3H, s), 3.63 (2H, dd, J = 5.6, 5.3 Hz), 3.74 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.98 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.68 (2H, dd, J = 5.6, 5.3 Hz), 6.78 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.41 (1H, m), 7.49 (1H, dd, J = 10.2, 1.6 Hz), 7.61 (1H, s), 8.45 (1H, dd, J = 6.9, 2.0 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 602 (M+H)

實施例 54

(Z)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(化合物 54)



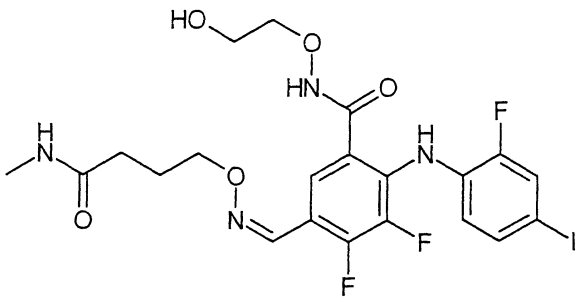
^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.93 (3H, s), 3.55 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.73 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 3.95 (2H, dd, J = 4.9, 4.3 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.77 (1H, td, J = 8.6, 4.0 Hz), 7.41 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.53 (1H, s), 8.41 (1H, br. d, J = 5.9 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 581 (M+H)

實施例 55

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲基氨甲醯基丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺

(化合物 55)



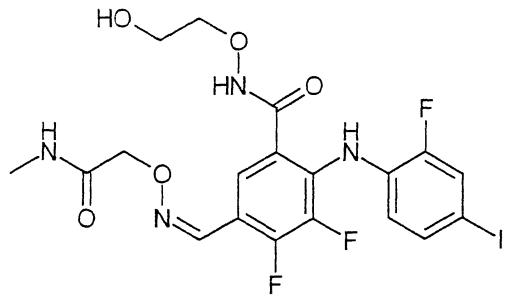
^{1}H-NMR (DMSO-d6, 270 MHz) δ (PPM) 1.95 (2H, qui, J = 6.6 Hz), 2.18 (2H, t, J 7.3 Hz), 2.50 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.58 (2H, br. q, J = 4.9 Hz), 3.82 (2H, br. t, J = 4.6 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.74 (1H, br. t, J = 5.6 Hz, OH), 6.84 (1H, td, J = 8.9, 4.0 Hz), 7.42 (1H, br. d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.79 (1H, br q, J = 4.6 Hz, NH), 8.21 (br. d, J = 6.3 Hz), 8.93 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 595 (M+H)

實施例 56

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺

(化合物 56)

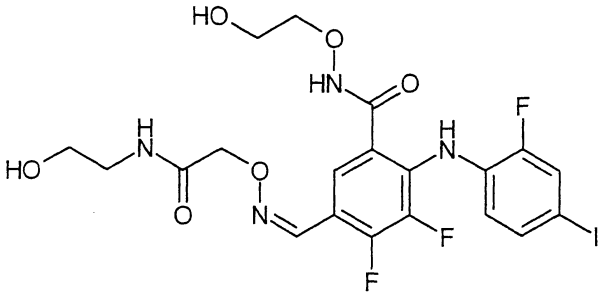


^{1}H-NMR (CD3OD, 270 MHz) δ (PPM) 2.80 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.67 (2H, s), 6.79 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.42 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.61 (1H, s), 8.49 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 567 (M+H)

實施例 57

(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺 (化合物 57)



^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.38 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.62 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.73 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.96 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.78 (2H, s), 6.79 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.42 (1H, br. d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.62

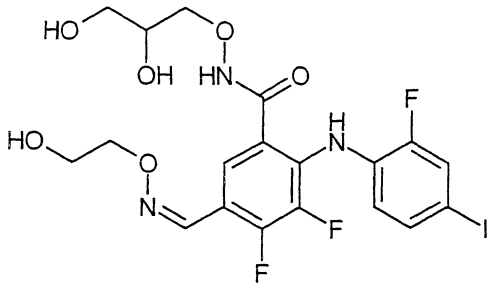
(1H, s), 8.48 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 597 (M+H)

實施例 58

生產 d,l-(Z)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(化合物 58)

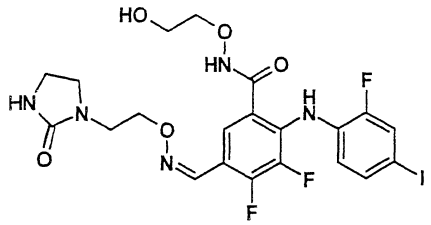


^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 3.57 (2H, m), 3.85 - 4.03 (5H, m), 4.31 (2H, dd, J = 6.3, 4.6 Hz), 6.78 (1H, td, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.41 (1H, br. d, J = 8.3 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 7.54 (1H, s), 8.54 (1H, dd, J = 7.3, 2.3 Hz).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 570 (M+H)

實施例 59

生產 (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 59)

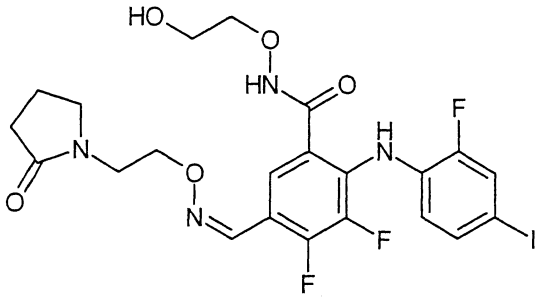


^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) δ (PPM) 3.34 - 3.40 (2H, m), 3.44 (2H, brt, J = 5.9 Hz), 3.54 - 3.58 (2H, m), 3.74 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.97 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.77 (1H, td, J = 8.8, 4.4 Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.3, 2.0, 1.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 10.3, 2.0 Hz), 7.52 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 6.4 Hz)

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 608 (M+H)

實施例 60

生產(Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺(化合物 60)



^{1}H-NMR (CD_3OD, 270 MHz) δ (PPM) 1.93 (2H, m), 2.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.57 (3H, t, J = 5.1 Hz), 3.64 (2H, t, J = 4.5 Hz), 3.86 (2H, t, J = 4.5 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.70 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.42 (1H, m),

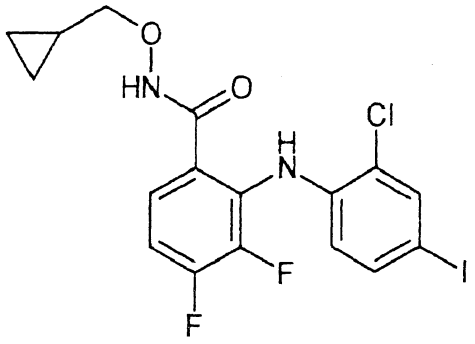
7.47 (1H, s), 8.28 (1H, m).

ESI (LC/MS 正離子掃瞄) m/z 607 (M+H)

<測試實施例 1>

決定 MEK 抑制活性

對實施例 1～5、7～8、 12 及 14～60 得到之化合物 1～5、7～8、 12 及 14～60 及已知如下化合物(CI-1040)，決定 MEK 抑制活性。



化合物 CI-1040 係依 WO 99/01426(實施例 95)所述製備。

MEK 抑制活性之決定係藉由建立分析系統實施，該系統係依 Raf-1 激酶路徑分析套組(cat. 17-172, Upstate Biotechnology Inc., NY, USA)之方法加上適當調整酵素量等，以依 MEK 激酶活性的比例將髓鞘鹼性蛋白(Myelin Basic Protein，MBP)磷酸化。

所使用之放射性同位素為 [^{33}P]-ATP(Amersham Biosciences, K.K.)。

被 ^{33}P 標記之 MBP 量係使用 Microbeta 1450 (PerkinElmer, Inc., MA, USA)決定，並計算抑制細胞增殖達

50% 之濃度(IC50)。

結果如表 3 所示。.

<測試實施例 2>

決定抑制細胞增殖之活性

以化合物 CI-1040, 化合物 1～5、7～8、 12 及 14～60 決定 MEK 抑制活性所造成之抑制細胞增殖活性。

抑制細胞增殖之活性係使用細胞計數套組-8 (Dojindo Laboratories)決定。

將人類直腸癌細胞株 HT-29(由 American Type Culture Collection(VA, USA)取得)及人類非小細胞肺癌細胞株 QG56(由 Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.,取得)以 2,000 細胞/孔播種於 96 孔培養平盤，並且添加既定濃度之 MEK 抑制劑後培養 4 天。

於培養的第 4 天，添加細胞計數套組-8 溶液，並依該套組所附的使用說明測定吸光度(測定波長: 450 nm, 參考波長: 615 nm)，以計算抑制細胞增殖達 50% 之濃度(IC50)。

結果如表 3 所示。

<測試實施例 3>

決定對小鼠肝臟微粒體之安定性

將化合物 CI-1040，化合物 1～5、7～8、 12 及 14～60 與小鼠肝臟微粒體(1 mg 蛋白質/mL)一同於含 5 mM $MgCl_2$ 及 2 mM NADPH 之 50 mM 磷酸緩衝液(pH 7.4)於 37

℃溫育 1 小時。將酵素反應以三倍體積的乙腈中止，並將反應混合物以 1,500 rpm 離心 10 分鐘，將上清液供作測量用樣本。樣本中化合物對於小鼠肝臟微粒體之安定性係使用 HPLC/MS 測定。

結果如表 3 所示。

<測試實施例 4>

決定對人類肝臟微粒體之安定性

將化合物 CI-1040、化合物 1～5、7～8、 12 及 14～60 與人類肝臟微粒體(1 mg 蛋白質/mL)於 37℃下溫育於含 5 mM $MgCl_2$ 及 2 mM NADPH 之 50 mM 磷酸緩衝液(pH 7.4) 1 小時。將酵素反應以 3 倍體積之乙腈中止，並將反應混合物以 1,500 rpm 離心 10 分鐘，將上清作為受測樣本。樣本中化合物對人類肝臟微粒體之安定性係使用 HPLC/MS 測定以決定。

結果如表 3 所示。

<測試實施例 5>

決定水溶性

將過量之各化合物 CI-1040，化合物 1～5、7～8、12 及 14～60 置於玻璃容器，並添加 50 mM 磷酸緩衝液(pH 6.5)。將容器密封，並將內容物於室溫(20℃)超音波振盪 10 分鐘，並接著以攪拌器攪拌 2 小時。將達到溶液平衡，將溶液以過濾膜分開，並以 HPLC 決定溶質濃度。

結果如表 3 所示。

上述測試實施例 1~4 係依“The development of pharmaceuticals, Vol. 15, “Physicochemical properties of formulations”, Miyajima K. (Professor of Kyoto University), ed., p. 45-48”以實施，且上述測試實施例 5 係依“2.2 Method for measuring solubility, 2.2.1 Equilibrium method, a” (“Stirring method”, Tokyo Hirokawa publishing Co.)以實施。

表 3

化合物	MEK 抑制活性 IC50(μM)	細胞增殖抑制活性 (HT29) IC50(μM)	對小鼠肝臟微粒體之安定性 NADPH+T1/2(min)	對人類肝臟微粒體之安定性 NADPH+T1/2(min)	水溶性 (LySA PH6.5) (μM)
化合物 1	0.10	0.08	236.7	64.6	8.3
化合物 2	0.24	0.15	134.9	80.3	415
化合物 3	0.078	0.065	58.2	93.0	6.4
化合物 4	0.069	0.045	>360	>360	3.8(於 pH6.08)
化合物 5	0.15	0.17	>360	246.9	426(於 pH6.87)
化合物 7	0.033	0.037	>360	90.6	162(於 pH6.67)
化合物 8	0.15	0.185	>360	74.4	1469(於 pH6.06)
化合物 12	0.037	<0.0195	>360	ND	15
化合物 14	0.0097	0.038	4.6	ND	14
化合物 15	0.11	0.137	58.7	159.9	8
化合物 16	0.244	0.21	184.9	>360	2395
化合物 17	0.287	0.92	>360	ND*	462
化合物 18	0.262	0.14	>360	>360	164
化合物 19	0.693	0.750	>360	>360	2908
化合物 20	0.696	0.643	>360	>360	1827
化合物 21	0.802	0.651	>360	>360	1484
化合物 22	0.075	0.036	>360	>360	146
化合物 23	0.085	0.088	ND	ND	ND
化合物 24	0.048	0.086	>360	>360	16
化合物 25	0.030	0.044	198.0	48.8	54
化合物 26	0.057	0.035	ND	ND	ND
化合物 27	0.203	0.069	>360	144.5	10
化合物 28	0.020	0.050	>360	>360	<31.3
化合物 29	0.576	0.165	ND	ND	ND
化合物 30	0.088	0.79	>360	ND	<31.3
化合物 31	0.335	0.463	ND	ND	ND
化合物 32	1.251	0.084	ND	ND	ND
化合物 33	0.0375	0.275	ND	ND	<7.8
化合物 34	0.069	0.143	ND	ND	<7.8
化合物 35	0.0304	0.203	ND	ND	<7.8
化合物 36	0.0450	0.365	ND	ND	<7.8
化合物 37	0.287	0.60	ND	ND	ND
化合物 38	0.395	0.476	ND	ND	ND
化合物 39	0.232	0.114	ND	89.5	<7.8
化合物 40	0.067	0.027	>360	>360	ND
化合物 41	0.647	0.186	212.4	104.2	347
化合物 42	0.056	0.091	>360	>360	29

化合物 44	0.025	0.328	>360	>360	6.0
化合物 45	0.267	0.196	128.8	ND	73
化合物 46	0.107	0.103	ND	>360	ND
化合物 47	0.209	0.138	>360	36.2	11
化合物 48	0.501	0.013	121.6	>360	301
化合物 49	0.031	0.0048	>360	44.1	75
化合物 50	0.11	0.0014	86.6	ND	52
化合物 51	0.021	0.0060	ND	>360	<7.8
化合物 52	0.015	0.0058	>360	ND	175
化合物 53	0.017	0.0019	ND	>360	<7.8
化合物 54	0.021	0.0065	>360	97.5	20
化合物 55	0.037	0.0046	>360	>360	12
化合物 56	0.049	0.0034	38.7	>360	85
化合物 57	0.019	0.027	>360	>360	224
化合物 58	0.027	0.037	47.4	54.6	127
化合物 59	0.050	0.017	ND	ND	69
化合物 60	0.078	0.020	ND	ND	ND
CI-1040	0.13	0.010	10.8	28.9	<<2

*ND :未決定

【圖式說明】

無

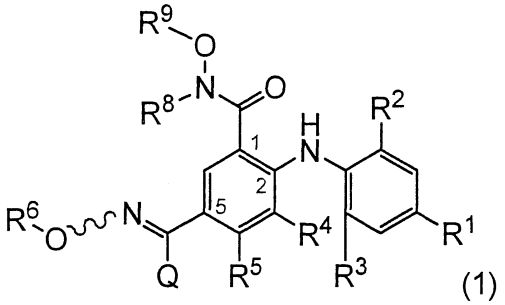
【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明之目的為提供一種化合物，其對於 MEK 具有良好的抑制活性，且於體內有高安定性及良好的水溶性，且作為增生性疾病之預防性或治療用劑為有用的(特別是治療用劑)。

本發明之一種化合物，或其在藥學上可接受之鹽類，係以下式(1)所示：



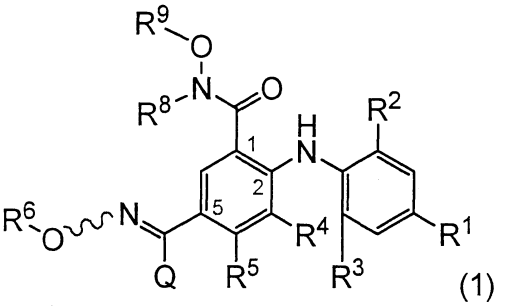
(1)

其中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Q、R^8及 R^9與本說明書中之 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、Q、R^8及 R^9為相同含意。

六、英文發明摘要：

An objective of the present invention is to provide compounds which have an excellent inhibitory activity against MEK, have a high stability in a body and a good water solubility, and are useful as prophylactic or therapeutic agents (especially therapeutic agents) for proliferative disease.

A compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof is indicated by formula (1) below:

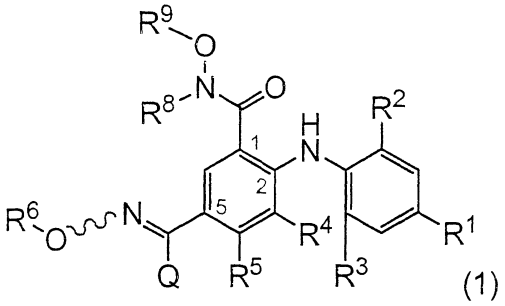


(1)

wherein, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Q, R^8, and R^9 have the same meanings as R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, Q, R^8, and R^9 in the specification.

十、申請專利範圍：

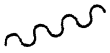
1. 一種化合物，係以式(1)表示，或其在藥學上可接受之鹽類：



(1)

其中，

波狀線



表示該化合物依 R^6-O 結合於-N 之方式，可為 E-型或 Z-型兩立體異構物中任一者，

R^1 代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^2 與 R^3 各為獨立，表示氫原子、鹵素原子或烷基(其可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 與 R^5 各為獨立，表示氫原子、鹵素原子或硝基，

R^6 與 R^9 各為獨立，表示氫原子、烷基、烯基或炔基，其中烷基、烯基或炔基各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基環基、環烷

基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

Q 代表 $-NR^aR^b$ 或以 R^7 表示之基團，

R^7 表示氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基，且

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥學上可接受

之鹽類，其中 R^1 為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中其中 R^2 為氫原子、氯原子、氟原子、甲基或羥基甲基。

4. 如申請專利範圍第 1 項~第 3 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^2 為氯原子或氟原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項~第 4 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^3 為氫原子、氯原子或氟原子。

6. 如申請專利範圍第 1 項~第 5 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^3 為氫原子。

7. 如申請專利範圍第 1 項~第 6 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^4 為氫原子或氟原子。

8. 如申請專利範圍第 1 項~第 7 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^5 為氟原子。

9. 如申請專利範圍第 1 項~第 8 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 及 R^9 各為獨立，代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 C 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 D 群中之取代基，

C 群：-O-R^a、-NR^aR^b、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、

-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

D群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、氧基及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

10. 如申請專利範圍第1項~第9項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中R^6為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2-羥基丙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、苄基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲

基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、3H-咪唑-4-基甲基或2-甲烷磺醯基胺基-乙基。

11. 如申請專利範圍第1項~第10項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為氫原子、2-羥基乙基、3-羥基丙基、3-羥基-3-甲基丁基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、1-羥基甲基-環丙基-甲基、4-羥基丁基、3-甲氧基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基 2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、2-(2-羥基乙氧基)乙基、2-甲基磺胺基乙基或2-甲烷磺醯基乙基。

12. 如申請專利範圍第1項~第10項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-二甲基胺基乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(哌啶 1-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(吡咯烷-1-基)乙基、2-((S)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-((R)-2-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、甲基氨甲醯基-甲基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基-丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑啉-2-基甲基、3H-咪唑啉-4-基甲基、吡啶-4-基甲基、噁唑-2-基甲基或2-甲烷磺醯基胺基-乙基。

13. 如申請專利範圍第 1 項~第 10 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基。

14. 如申請專利範圍第 1 項~第 13 項中中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^6 為氫原子、2-羥基乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2,3-二羥基丙基、3-羥基丙基、2-二甲基胺基乙基、2-胺基乙基、2-甲基胺基乙基、2-乙醯基胺基乙基、2-乙醯基甲基胺基乙基、2-(2-氧-吡咯烷-1-基)乙基、2-(2-氧咪唑啉-1-基)乙基、1H-咪唑-2-基甲基、吡啶-4-基甲基、3-羥基-2,2-二甲基-丙基、2-甲基磺胺基乙基、2-甲烷磺醯基乙基、甲基氨甲醯基甲基、2-甲基氨甲醯基-乙基、2-二甲基氨甲醯基-乙基、3-甲基氨甲醯基丙基、(2-羥基乙基氨甲醯基)甲基或 2-甲烷磺醯基胺基-乙基。

15. 如申請專利範圍第 1 項~第 14 項中任一者之化合物，

其中 Q 為氫原子；$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 C 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 D 群中之取代基；

C 群：$-O-R^a$, $-[O-(烯基)]_n-OR^a$, $-NR^b-(烯基)-OR^a$ 及 $-C=N-OR^a$；

D 群：$-O-R^a$, $-[O-(烯基)]_n-OR^a$, $-NR^b-(烯基)-OR^a$,

-C=N-OR^a及烷基；

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子、烷基、芳基或雜芳基，且n= 1~4。

16. 如申請專利範圍第1項~第15項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中Q為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、2,3-二羥基丙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-丙烯基、苄基、胺基或甲基胺基。

17. 如申請專利範圍第1項~第15項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中Q為-NR^aR^b。

18. 如申請專利範圍第1項~第15項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中Q為烷基。

19. 如申請專利範圍第1項~第15項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中Q為氫原子。

20. 如申請專利範圍第1項~第19項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中R^8為氫原子或甲基。

21. 如申請專利範圍第1項~第20項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中R^8為氫原子。

22. 如申請專利範圍第1項~第21項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中R^9為氫原子、甲基、異丙基、2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基、2-羥基-1-甲基乙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-(2-羥乙氧基)乙基、2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥

基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、2-丙烯基、2-丙炔基、苄基、吡啶基甲基或噁唑-2-基甲基。

23. 如申請專利範圍第1項~第21項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為至少有1個羥基取代基之烷基。

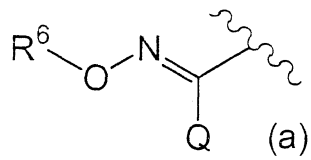
24. 如申請專利範圍第1項~第22項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基、2-羥基丙基、2-羥基-2-甲基丙基或2-羥基-1-甲基乙基。

25. 如申請專利範圍第1項~第22項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為 2-(2-羥基乙基胺基)乙基、2-(嗎啉-4-基)乙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基、2-(羥基亞胺基)乙基、2-(甲氧基亞胺基)乙基、吡啶基甲基或噁唑-2-基甲基。

26. 如申請專利範圍第1項~第22項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^9 為甲基、異丙基、環丙基甲基、環戊基甲基、2-丙烯基、2-丙炔基或苄基。

27. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中 R^2 為氟原子，R^3 為氫原子，R^4 為氟原子且 R^5 為氟原子。

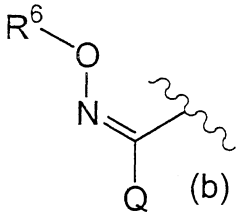
28. 如申請專利範圍第1項~第27項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中式(1)之 R^6-O-N=C(Q)-為以式(a)表示之 E-型肟:



(a)

其中，R^6及Q與式(1)中之R^6與Q含意相同。

29. 如申請專利範圍第1項~第27項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中於式(1)，R^6-O-N=C(Q)-為以式(b)表示之Z-型肟：



(b)

其中，R^6及Q與式(1)中之R^6與Q含意相同。

30. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽類，其中式(1)之化合物係擇自以下所構成之群：

(1): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(2): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(3): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(4): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺，

(5): (E)-2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(6): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-碘-2-甲基-苯胺基)-苯甲醯胺，

(7): (E)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-2-(2-羥基甲基-4-碘-苯胺基)-苯甲醯胺，

(8):(E)-2-(2-氯-6-氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(9): (E)-2-(2,6-二氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(10): (E)-4-氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(11): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(12): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(13): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(14): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(15): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(16): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基-5-[(2-羥基-1-甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(17): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基-乙氧基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(18): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-{[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(19): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-嗎啉-4-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(20): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(21): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(22): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(23): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基亞胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(24): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(25): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(26): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(27): (E)-5-(環丙基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(28): (E)-5-(環戊基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(29): (E)-5-(烯丙基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(30): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-丙炔基氧亞胺基-甲基)-苯甲醯胺，

(31): (E)-5-(苄基氧亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(32): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(吡啶-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(33): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(噁唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(34): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-乙基]-苯甲醯胺，

(35): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-甲基-丙基]-苯甲醯胺，

(36): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-丁烯基]-苯甲醯胺，

(37): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-2-苯基乙基]-苯甲醯胺，

(38): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[3-羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丙基]-苯甲醯胺，

(39): (E)-5-[3,4-二羥基-1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-丁基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(40): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-[1-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-3-嗎啉-4-基-丙基]-苯甲醯胺，

(41): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-氨基甲亞氨基]-苯甲醯胺，

(42): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[N-(2-羥基-乙氧基亞胺基)-N'-甲基-氨基甲亞氨基]-苯甲醯胺，

(43): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲基-苯甲醯胺，

(44): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(45): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(46): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(47): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(48): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(49): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(50): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-[(2-羥基-乙

氧基)-乙氧基]-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(51): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[(2-羥基-乙基胺基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(52): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(53): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(54): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯甲醯胺，

(55): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(56): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-甲氧基亞胺基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(57): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-羥基-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]- 苯甲醯胺，

(58): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-甲氧基-苯甲醯胺，

(59): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-異丙氧基-苯甲醯胺，

(60): (E)-N-環丙基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(61): (E)-N-環戊基甲氧基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(62): (E)-N-烯丙基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(63): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-丙炔基氧)-苯甲醯胺，

(64): (E)-N-苄基氧-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(65): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(吡啶-4-基甲氧基)-苯甲醯胺，

(66): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(噁唑-2-基甲氧基)-苯甲醯胺，

(67): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(3-羥基-丙氧基)-苯甲醯胺，

(68): (E)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(69): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(70): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(71): (E)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-2-(4-乙

炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)苯甲醯胺，

(72): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-1-羥基甲基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(73): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(74): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，,

(75): (E)-5-[(2-二甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(76): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-哌啶-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(77): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲氧基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(78): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-3-甲基-丁氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(79): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(80): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-羥基甲基-環丙基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(81): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(4-羥基-丁

氧基亞胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(82): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]苯甲醯胺，

(83): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(84): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺，

(85): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(86): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(87): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲氧基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(88): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[異丙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺，

(89): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3H-咪唑-4-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(90): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(91): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-吡咯烷-1-基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(92): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啉-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(93): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-((S)-羥基甲基-吡咯烷-1-基)乙氧基亞胺基]-甲基-苯甲醯胺，

(94): (E)-5-[(2-胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(95): (E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨甲醯基)-苄叉胺基氧]-乙基}-氨基甲酸 第三丁基酯，

(96): (E)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(97): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1H-咪唑-2-基甲氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(98): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(99): (E)-5-{[2-(乙醯基-甲基-胺基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基乙氧基)-苯甲醯胺，

(101): (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(102): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(103): (Z)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(104): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(105): (dl)-(Z)-5-[(2,3-二羥基-丙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(106): (Z)-5-[(2-乙醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺，

(107): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基氨甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(108): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(109): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基氨甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)苯甲醯胺，

(110): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(2-羥基乙基氨甲醯基)-甲氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(111): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(3-甲基氨甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

(112): dl-(Z)-N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，

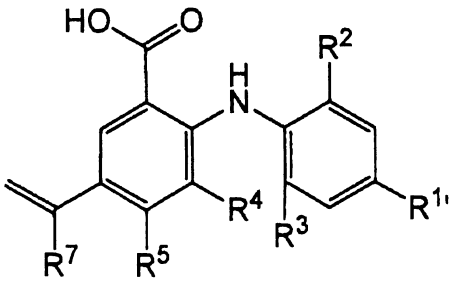
(113): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-咪唑啉-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(114): (Z)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[2-(2-氧-吡咯烷-1-基)-乙氧基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺，

(115): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺醯基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺，及

(116): (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[二甲基氨甲醯基乙氧基亞胺基-甲基]-苯甲醯胺。

31. 如申請專利範圍第 1 項之以式(1)表示之化合物之合成中間體(U)，其中該中間體係以式(2)表示：



(2)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素 原子或烷基((可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

R^4及R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基，

A群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以OH基取代；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

32. 如申請專利範圍第31項之合成中間體(U)，其中R^1'為碘原子、溴原子、乙烯基或以保護基保護之乙炔基；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；且

R^7為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

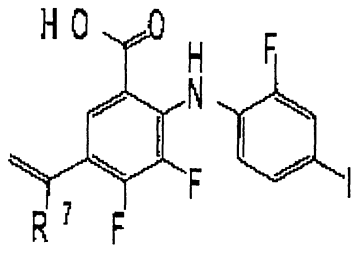
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a；

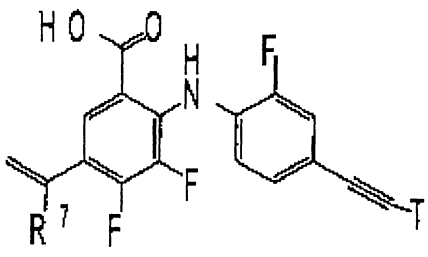
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基；

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

33. 如申請專利範圍第 31 項或第 32 項之合成中間體(U)，其中該合成中間體係擇自以式(21)及(22)所示之化合物：



(21)



(22)

其中，T_1代表氫原子或保護基；且

R^7為氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

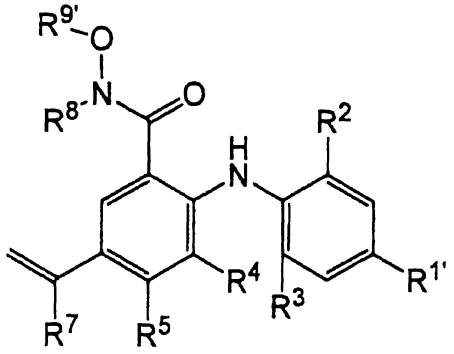
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

34. 如申請專利範圍第 1 項以式(1)表示之之化合物其合成中間體(V)，其中該中間體係以式(3)表示：



(3)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-$COOR^a$、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，且可以保護基保護，

R^2及R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)，

R^4及R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基，

R^7代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基，

R^8代表氫原子或烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)；

$R^{9'}$代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基，

當$R^{9'}$有1個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以OH基取代；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

35. 如申請專利範圍第34項之合成中間體(V)，

其中$R^{1'}$為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基，可以保護基保護；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；

R^8為氫原子或甲基；

R^7與$R^{9'}$各自獨立，代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，且

當$R^{9'}$有1個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

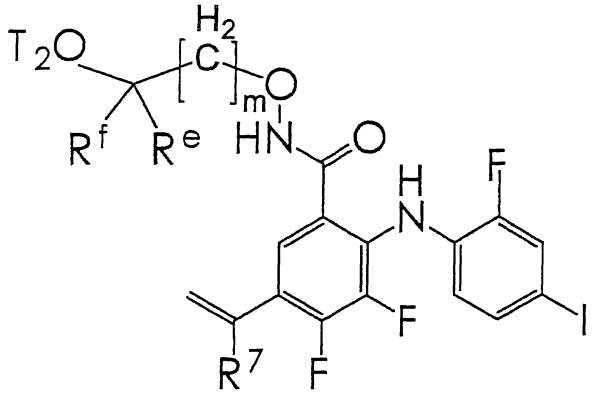
E群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、

$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

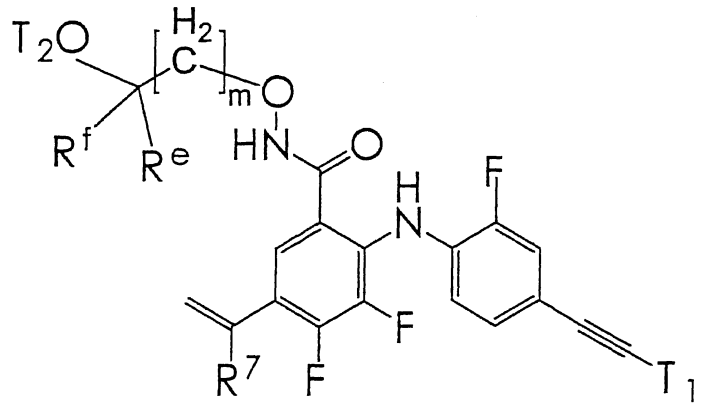
F群：$-O-R^a$、$-(C1-C4烯基)-OR^a$、$-[O-(C1-C4烯基)]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

36. 如申請專利範圍第34項或第35項之化合物，其中合成中間體(V)係擇自以式(31)及(32)表示之化合物：



(31)



(32)

其中，T_1與T_2各自獨立，代表氫原子或保護基；R^e及R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$(m為1~4

之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異；且

R^7 代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

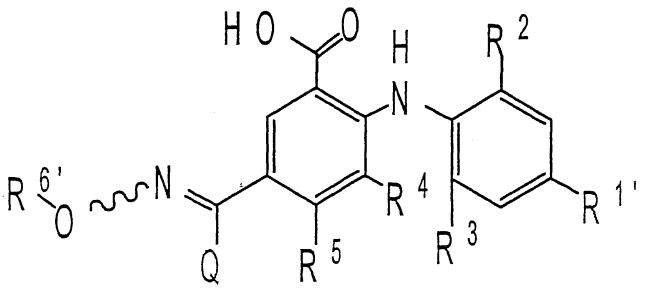
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a 及-SO_2R^a，

F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

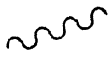
上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

37. 如申請專利範圍第 1 項以式(1)表示之化合物其合成中間體(W)，其中該中間體係以式(4)表示：



(4)

其中，波浪線



表示該化合物依O-對-N之結合方式，可為立體異構物之E-型或Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基 (可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)、烯基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)或炔基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)，

R^4及R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基，

當$R^{6'}$有1個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q代表-NR^aR^b或以R^7表示之基團；

R^7代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基，或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

38. 如申請專利範圍第 37 項之化合物，其中 $R^{1'}$為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基(可用保護基保護)；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；

$R^{6'}$為

氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E

群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

當 $R^{6'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為

氫原子；

$-NR^aR^b$；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

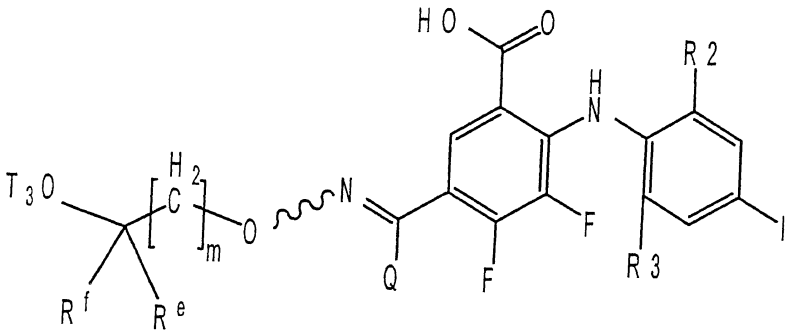
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

E 群：$-O-R^a$、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^b$-(C1-C4 烯基)-OR^a、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

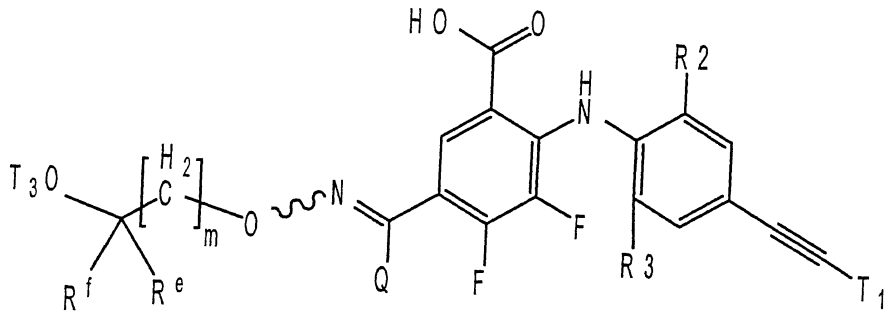
F 群：$-O-R^a$、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^b$-(C1-C4 烯基)-OR^a、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

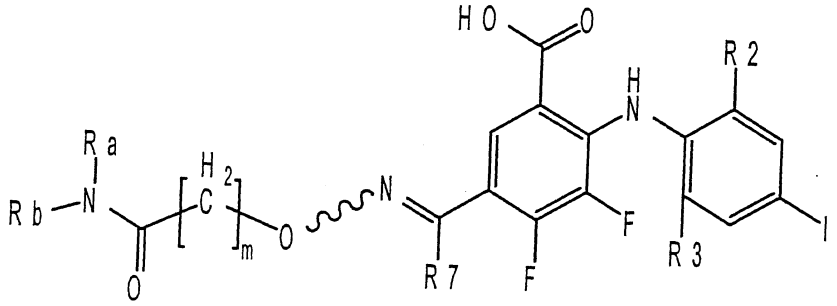
39. 如申請專利範圍第 37 項或第 38 項之化合物，其中合成中間體(W)係擇自以式(41)、(42)、(63)及(64)表示之化合物：



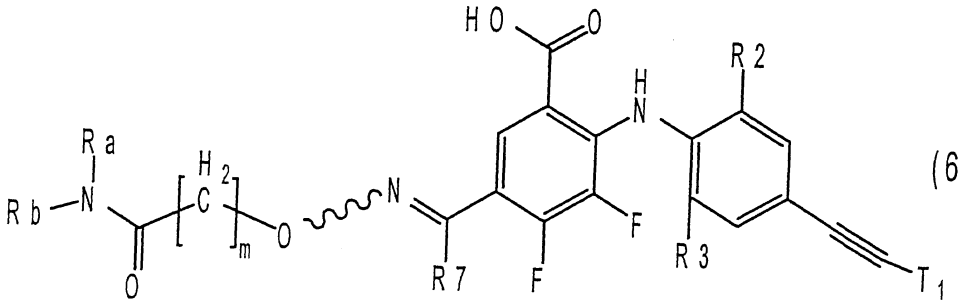
(41)



(42)



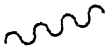
(63)



(64)

其中，

波狀線



表示該化合物依O-對-N之結合方式，可為立體異構物之E-型或Z-型兩者之一，

T_1及T_3各自獨立，代表氫原子或保護基；

R^2及R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)，

R^7代表氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基，

A群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

Q為氫原子；-NR^aR^b；

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

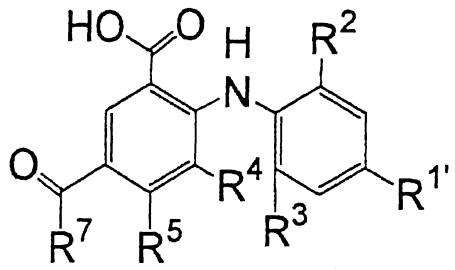
F 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及 C1-C4 烷基，

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4 烷基(可以 1 個 OH 基取代)；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

R^e與 R^f各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c表示之基團取代；R^c代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c取代時，各 R^c可為相同或相異。

40. 如申請專利範圍第 1 項以式(1)表示之化合物其合成中間體(X)，其中該中間體係以式(5)表示：



(5)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-$COOR^a$、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代

基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基且可用保護基保護)，

R^2與R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4與R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7代表

氫原子；

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基，

A 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

41. 如申請專利範圍第 40 項之化合物，其中R^1'為碘原子、

溴原子、乙烯基，或乙炔基(可以用保護基保護)；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；及

R^7為

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

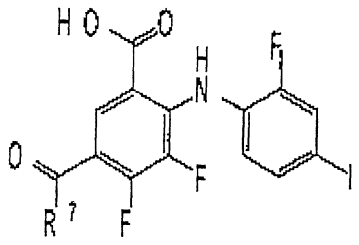
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

E群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

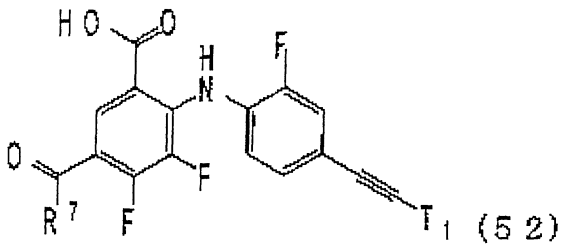
F群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及C1-C4烷基；

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

42. 如申請專利範圍第40項或第41項之化合物，其中合成中間體(X)係擇自以式(51)及(52)表示之化合物：



(51)



(52)

其中，T_1代表氫原子或保護基；且

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

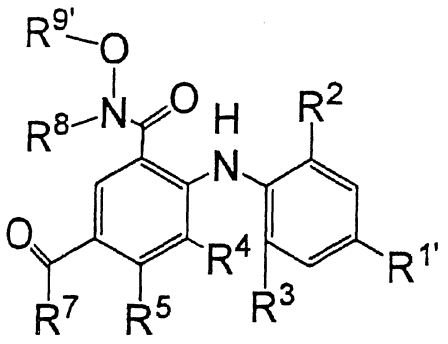
環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

E群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及-SO_2R^a，

F群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

43. 如申請專利範圍第1項以式(1)表示之化合物其合成中間體(Y)，其中該中間體係以式(6)表示：



(6)

其中，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A群中之取代基且可用保護基保護)；

R^2與R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4與R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8代表氫原子或烷基(具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基，或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)$-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

44. 如申請專利範圍第 43 項之化合物，其中合成中間體(Y)之 $R^{1'}$為乙炔基，其可被碘原子、溴原子、乙烯基或保護基保護；

R^2為氯原子或氟原子；

R^3為氫原子；

R^4為氫原子或氟原子；

R^5為氟原子；

R^7為氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基，

R^8為氫原子或甲基；

$R^{9'}$為氫，

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示E群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有1~3個擇自如下所示F群中之取代基；

當$R^{9'}$有1個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

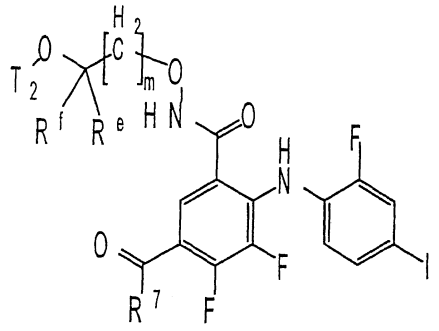
E群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a及 -SO_2R^a，

F群：-O-R^a、-(C1-C4烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-SR^a、-SO_2R^a、及C1-C4烷基，

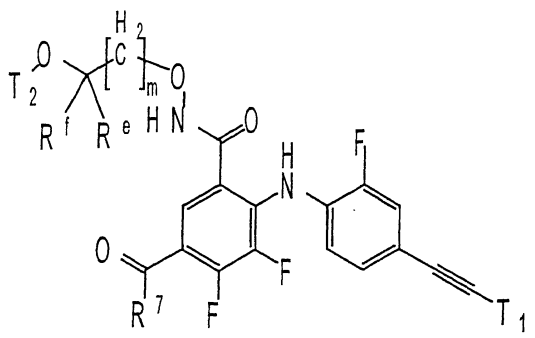
上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳

基，且 n= 1~4。

45. 如申請專利範圍第 43 項或第 44 項之化合物，其中合成中間體(Y)係擇自下式(61)及(62)：



(61)



(62)

其中，T1 與 T2 各自獨立，代表氫原子或保護基，

R^e 與 R^f 各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子-[CH_2]m-(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異；且

R^7 為

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 E 群中之取代基；或

環烷基烷基、芳基烷基、雜芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 F 群中之取代基；

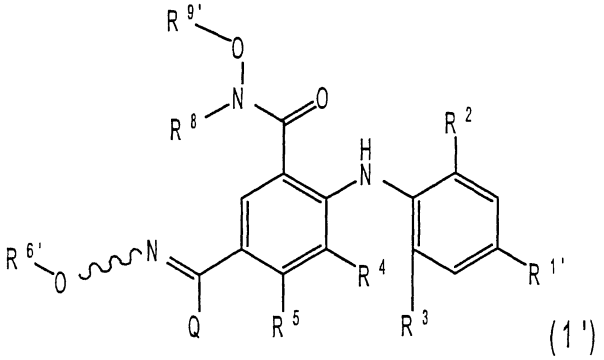
E 群：-O-R^a、-(C1-C4 烯基)-OR^a、-[O-(C1-C4 烯基)]$_n$-OR^a、-NR^b-(C1-C4 烯基)-OR^a、-C=N-OR^a、

$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$及$-SO_2R^a$，

F群：$-O-R^a$、$-(C1-C4\text{烯基})-OR^a$、$-[O-(C1-C4\text{烯基})]_n-OR^a$、$-NR^b-(C1-C4\text{烯基})-OR^a$、$-C=N-OR^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、及C1-C4烷基，

上述R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；C1-C4烷基(可以1個OH基取代)；芳基；或雜芳基，且n= 1~4。

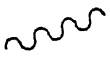
46. 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中，

波狀線



表示該化合物依O-對-N之結合方式，可為立體異構物之E-型或Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、$-S-R^a$、$-SO-R^a$、$-SO_2-R^a$、$-COOR^a$、烷基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)、烯基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)或炔基(可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可

具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{6'}$及 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為 $-NR^aR^b$ 或以 R^7 表示之基團；

R^7 代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

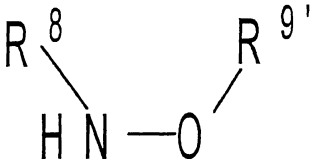
R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

A 群:鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、

$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使申請專利範圍第 37 項之合成中間體(W)與以式(7)表示之羥基胺衍生物(Z1)反應：



(7)

其中，R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$ 代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

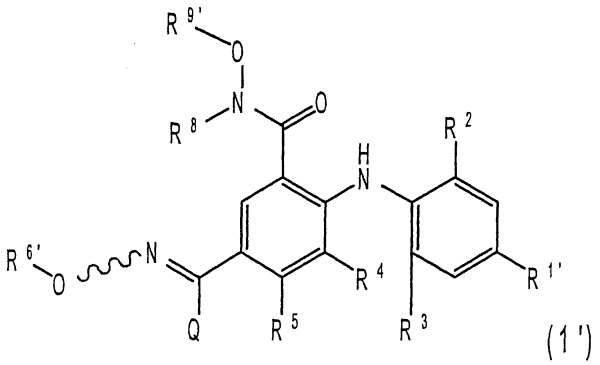
當 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a 及 -$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

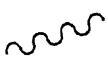
上述 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

47. 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中，

波狀線 

表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{6'}$及 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為-NR^aR^b或以 R^7表示之基團；

R^7代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷

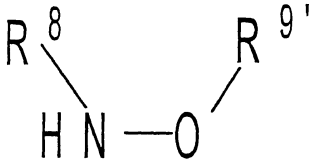
基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

上述 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使申請專利範圍第 40 項之合成中間體(X)與羥基胺衍生物(Z1)及羥基胺衍生物(Z2)在同一反應系統中同時或依序反應，其中羥基胺衍生物(Z1)係以式(7)表示：



(7)

其中，R^8代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

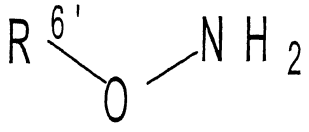
環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$ 有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$ 及 $-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中，R^aR^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；



(8)

其中，$R^{6'}$ 代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

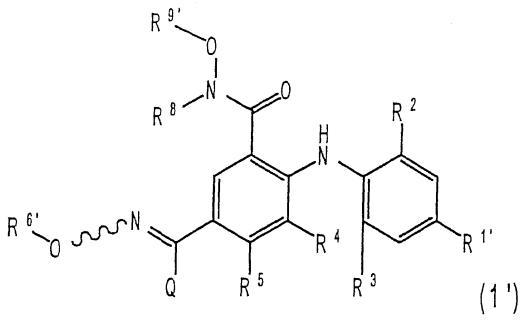
當 $R^{6'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群:鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、$-(烯基)-OR^a$、$-[O-(烯基)]_n-OR^a$、$-NR^aR^b$、$-NR^b-(烯基)-OR^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中，R^a及R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

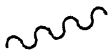
48. 一種製備式(1)之化合物之方法：



(1')

其中

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2及 R^3各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

$R^{6'}$及 $R^{9'}$各自獨立，代表氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之

取代基；

當 $R^{6'}$及 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

Q 為 $-NR^aR^b$ 或以表示 R^7 之基團；

R^7 代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

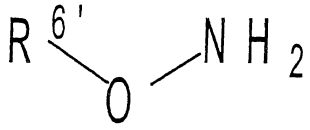
R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

A 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$及$-SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、$-O-R^a$、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、$-NR^aR^b$、$-NR^b$-(烯基)-OR^a、$-NR^aSO_2R^b$、$-C=N-OR^a$、$-CO_2R^a$、$-CONR^aR^b$、$-NR^aCOR^b$、$-COR^a$、$-SR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；或其藥學上可接受之鹽類，該方法包含使申請專利範圍第

43項之合成中間體(Y)與以式(8)表示之羥基胺衍生物(Z2)反應：



(8)

其中，$R^{6'}$代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有1~3個擇自如下所示A群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有1~3個擇自如下所示B群中之取代基；

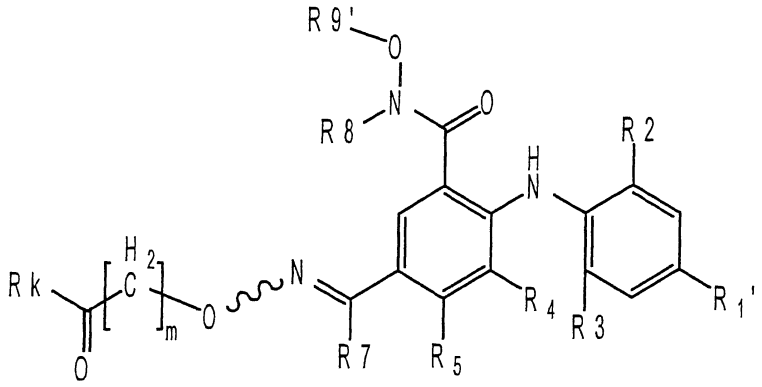
當$R^{6'}$有1個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4。

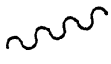
49. 如申請專利範圍第 1 項之式(1)之化合物其合成中間體 (Z)，係以式(65)表示：



(65)

其中，

波狀線



表示該化合物依 O-對-N 之結合方式，可為立體異構物之 E-型或 Z-型兩者之一，

$R^{1'}$代表氫原子、鹵素原子、-S-R^a、-SO-R^a、-SO_2-R^a、-COOR^a、烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)、烯基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)或炔基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)且可以保護基保護之，

R^2 及 R^3 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)，

R^4 及 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7 代表

氫原子、

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

R^8 代表氫原子或烷基(可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基)；

$R^{9'}$代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、芳基、雜芳基、雜環基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、雜芳基烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、雜環烷基、雜環烯基或雜環炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

當 $R^{9'}$有 1 個羥基、胺基 或烷基胺基時，該羥基、胺基或烷基胺基可以用保護基保護；

A 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及-$SO_2NR^aR^b$，

B 群:鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、

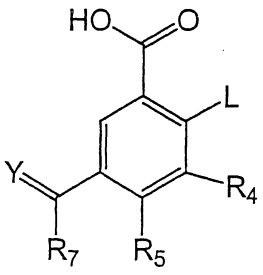
$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a 及 R^b 彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；且

R^k 各自獨立，代表氫原子、C1-C4 烷基、芳基或雜芳基；

如上所示重覆單元中之任意氫原子$-[CH_2]m-$(m 為 1~4 之整數)可以 R^c 表示之基團取代；R^c 代表 C1-C4 烷基、芳基或雜芳基，R^c 可取代為羥基(可以用保護基保護)，且當 2 個或更多氫原子各以 R^c 取代時，各 R^c 可為相同或相異。

50. 如申請專利範圍第 1 項之式(1)之化合物其合成中間體 (P)，係以式(66)表示：



(66)

其中，Y 代表 CH_2 或氧原子；

L 代表離去基；

R^4 及 R^5 各自獨立，代表氫原子、鹵素原子或硝基；

R^7 代表

氫原子，

烷基、烯基或炔基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 A 群中之取代基；或

環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜環烷基，各可具有 1~3 個擇自如下所示 B 群中之取代基；

A 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a及 -$SO_2NR^aR^b$，

B 群：鹵素原子、硝基、-O-R^a、-(烯基)-OR^a、-[O-(烯基)]$_n$-OR^a、-NR^aR^b、-NR^b-(烯基)-OR^a、-$NR^aSO_2R^b$、-C=N-OR^a、-CO_2R^a、-$CONR^aR^b$、-NR^aCOR^b、-COR^a、-SR^a、-SO_2R^a、-$SO_2NR^aR^b$、氧基、烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基；及

其中 R^a及 R^b彼此為相同或相異，且彼此獨立，代表氫原子；烷基可以 OH 基取代；芳基；或雜芳基，且 n= 1~4；

m = 1 ~4；且

上述離去基代表鹵素原子或活化之羥基。

51. 如申請專利範圍第 50 項之化合物，其中

L 代表氟原子、氯原子、溴原子或碘原子，

Y 代表 CH_2或氧原子，

R^4及 R^5各自獨立，代表氫原子或氟原子，且

R^7代表氫原子。

52. 一醫藥組合物，其包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

53. 一細胞分裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)抑制劑，

其包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

54. 一種用於預防或治療增殖性疾病之藥劑，其包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

55. 如申請專利範圍第54項之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該增殖性疾病係擇自牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症中至少一種。

56. 如申請專利範圍第54項之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該增殖性疾病為癌症。

57. 如申請專利範圍第56項之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該癌症為 MEK 過度表現。

58. 如申請專利範圍第 56 項或第 57 項之預防或治療增殖性疾病之藥劑，其中該癌症為乳癌、肺癌、直腸癌、攝護腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

59. 一種用於預防或治療增殖性疾病的方法，其中該方法包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

60. 如申請專利範圍第 59 項之方法，其中該增殖性疾病係擇自牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病及動脈硬化症中至少一種。

61. 如申請專利範圍第 59 項之方法，其中該增殖性疾病為癌症。

62. 如申請專利範圍第 59 項之方法，其中該癌症為 MEK 過度表現。

63. 如申請專利範圍第 61 項或第 62 項之方法，其中該癌症為乳癌、肺癌、直腸癌、攝護腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

64. 一種用於預防或治療心臟衰竭後遺症之藥劑，其包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

65. 一種用於預防、治療或減少中風後遺症之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

66. 一種用於預防或治療異體移殖排斥症狀的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

67. 一種用於預防、治療或減少異體移殖排斥症狀之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

68. 一種用於預防或治療骨關節病的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

69. 一種用於預防或治療骨關節病之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請

專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

70. 一種用於預防或治療類風濕性關節炎的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

71. 一種用於預防或治療類風濕性關節炎之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

72. 一種用於預防或治療氣喘的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

73. 一種用於預防或治療氣喘之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

74. 一種用於預防或治療囊狀纖維化的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

75. 一種用於預防或治療囊狀纖維化之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

76. 一種用於預防或治療肝腫大的藥劑，包含申請專

利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

77. 一種用於預防或治療肝腫大之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

78. 一種用於預防或治療心臟腫大的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

79. 一種用於預防或治療心臟腫大之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

80. 一種用於預防或治療阿茲海默症的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

81. 一種用於預防或治療阿茲海默症之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

82. 一種用於預防或治療糖尿病的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

83. 一種用於預防或治療糖尿病之方法，包含對需要

的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

84. 一種用於預防或治療敗血性休克的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

85. 一種用於預防或治療敗血性休克之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

86. 一種用於預防或治療病毒感染的藥劑，包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

87. 如申請專利範圍第 86 項之預防或治療藥劑，其中該病毒為 HIV 病毒。

88. 一種用於預防或治療病毒感染之方法，包含對需要的病人投予治療上有效量之組合物，該組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受之鹽類。

89. 如申請專利範圍第 88 項之方法，其中該病毒為 HIV 病毒。

90. 一種用於預防或治療癌症之方法，係組合使用醫藥組合物、放射線療法、化學療法或血管新生抑制劑，該醫藥組合物包含申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之

化合物或其藥學上可接受之鹽類為活性成分。

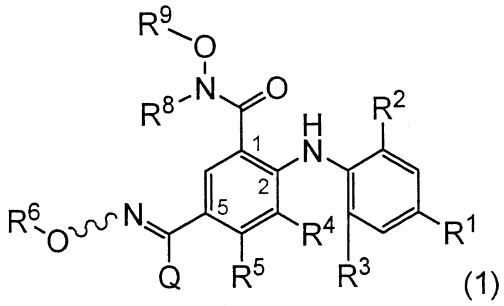
91. 如申請專利範圍第 1 項~第 30 項中任一者之化合物或其藥學上可接受鹽類之使用，以產生用於預防或治療疾病之藥劑，在該疾病，MEK 抑制為有效的。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(1)