I453023

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I453023 B

(45)公告日： 中華民國 103 (2014) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：098113103 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 04 月 20 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/56 (2006.01)* *C07J63/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/18 美國 61/046,342
2008/11/04 美國 61/111,269

(71)申請人：瑞塔醫藥有限責任公司 (美國) REATA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：安德森 艾瑞克 ANDERSON, ERIC (US)；江昕 JIANG, XIN (CN)；維斯尼克 梅林 VISNICK, MELEAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Hua Sun, et. Al:" Structure-activity relationships of oleanane- and ursane-type triterpenoids" Botanical Studies, 2006, 47, pps.: 339-368.

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：55 共 0 頁

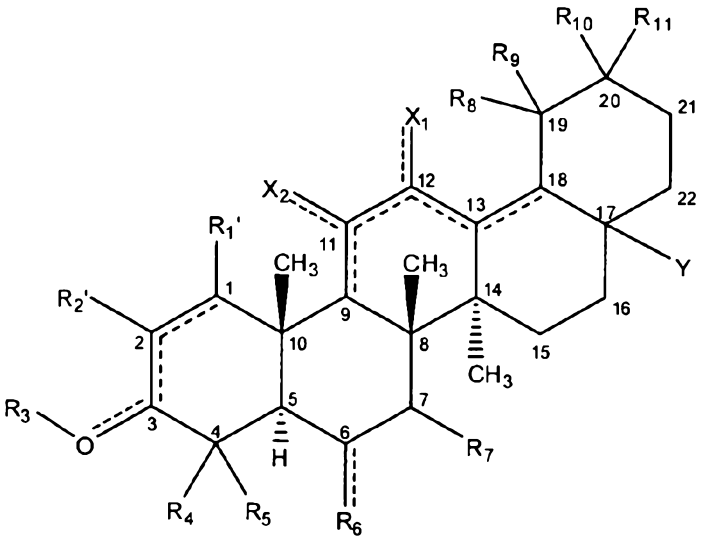
(54)名稱

抗氧化發炎調節劑：在Ｃ－１７處具有胺基及其他修飾之齊墩果酸衍生物

ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: OLEANOLIC ACID DERIVATIVES WITH AMINO AND OTHER MODIFICATIONS AT C-17

(57)摘要

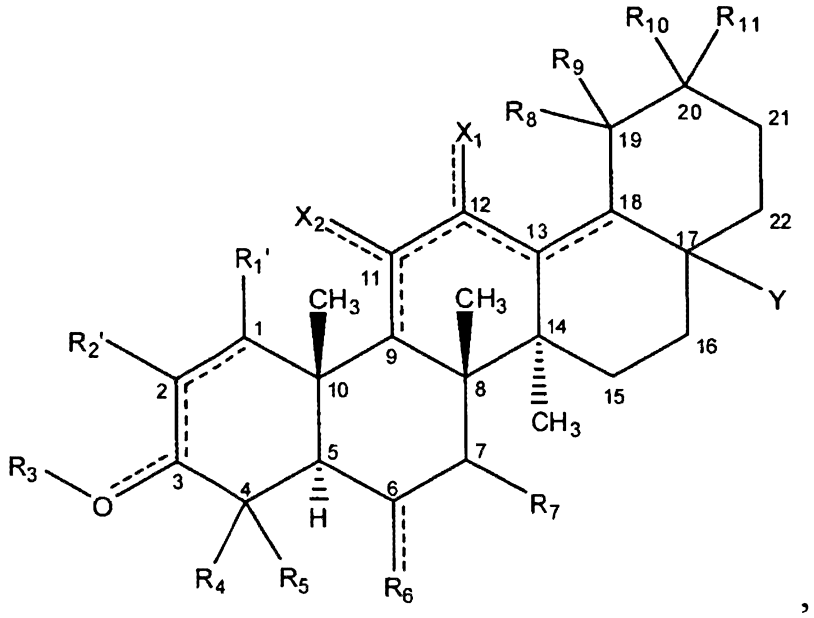
本發明提供(但不限於)具有下式之新穎齊墩果酸衍生物：



，

其中該等代號如本文中定義。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製品，可用於製備該等化合物之方法及中間物，及該等化合物及組合物之使用方法。

This invention provides, but is not limited to, novel oleanolic acid derivatives having the formula:



,

wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds, methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds and compositions.

(無元件符號說明)

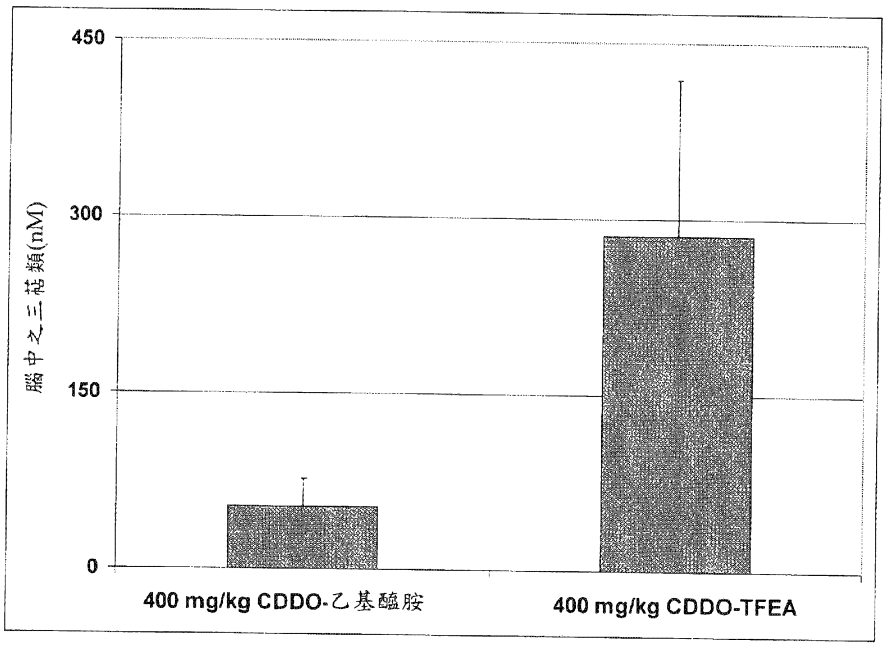
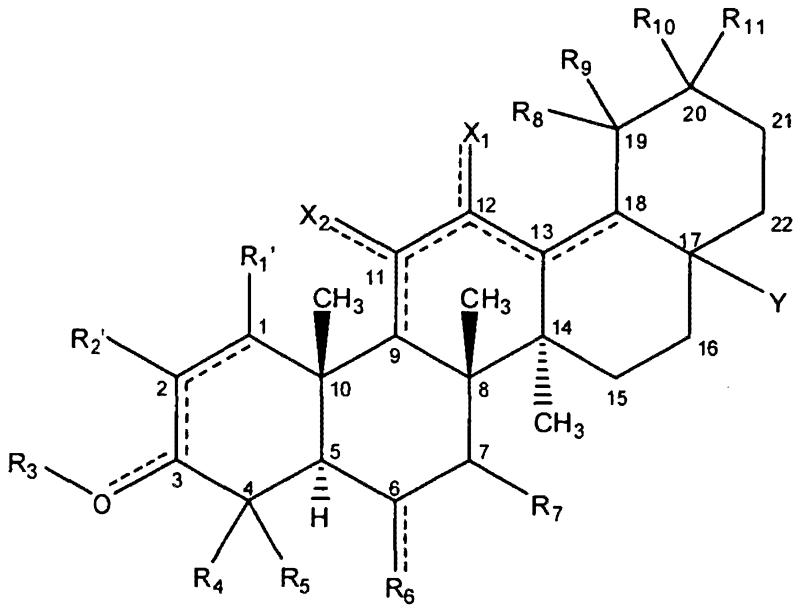


圖 48


R10
R11
R9
R8
X1
X2
R1'
R2'
CH3
CH3
CH3
R3
O
H
R4
R5
R6
R7
Y
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於生物學及醫學之領域。更特定言之，本發明係關於用於治療及預防諸如與氧化應激及發炎有關之疾病的化合物及方法。

本申請案主張2008年4月18日申請之美國臨時申請案第61/046,342號及2008年11月4日申請之美國臨時申請案第61/111,269號的優先權，兩起申請案之全部內容均以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

許多嚴重且難治之人類疾病與發炎過程之調節異常有關，該等疾病包括傳統上未視作發炎性病狀之疾病，諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病。類似地，諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病涉及患病組織中發炎過程之不當且慢性的活化，其係由免疫系統中自身識別及反應機制對非自身識別及反應機制之功能障礙引起。在諸如阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及帕金森氏症(Parkinson's disease)之神經退化性疾病中，神經損傷與微神經膠質細胞之活化及促發炎性蛋白(諸如，誘導型一氧化氮合成酶(iNOS))之含量升高有關。

發炎之一態樣為產生發炎性前列腺素(諸如前列腺素E)，其前驅體係由酶環加氧酶(COX-2)產生。在發炎組織中發現高含量之COX-2。因此，已知抑制COX-2可減少許多發炎症狀，且大量重要消炎藥物(例如，布洛芬

(ibuprofen)及塞內昔布(celecoxib))藉由抑制COX-2活性而起作用。然而，近來研究已證實一類環戊烯酮前列腺素(例如，15-去氧前列腺素J2，亦稱為PGJ2)在刺激發炎之配合消退中起作用。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素之產生相關聯。因此，抑制COX-2可干擾發炎之完全消退，潛在地促進活化免疫細胞存留於組織中且導致慢性的「鬱積」發炎。此作用可造成長時間使用選擇性COX-2抑制劑之患者的心血管疾病之發病率增加。皮質類固醇(另一類重要的消炎藥物)具有許多不良副作用且通常並不適於長期使用。已證實更新穎之基於蛋白質之藥物(諸如，抗TNF單株抗體)可有效治療某些自體免疫疾病(諸如類風濕性關節炎)。然而，此等化合物必須藉由注射投與，並非在所有患者中有效，且可能具有嚴重副作用。在發炎之許多嚴重形式(例如，敗血症、急性胰腺炎)中，現有藥物無效。此外，目前可用之藥物不具有顯著抗氧化性，且並不能有效減少與活性氧物質(reactive oxygen species)及相關分子(諸如，過氧亞硝酸鹽)的過度產生有關之氧化應激。因此，迫切需要具有抗氧化性及消炎性之改良治療劑。

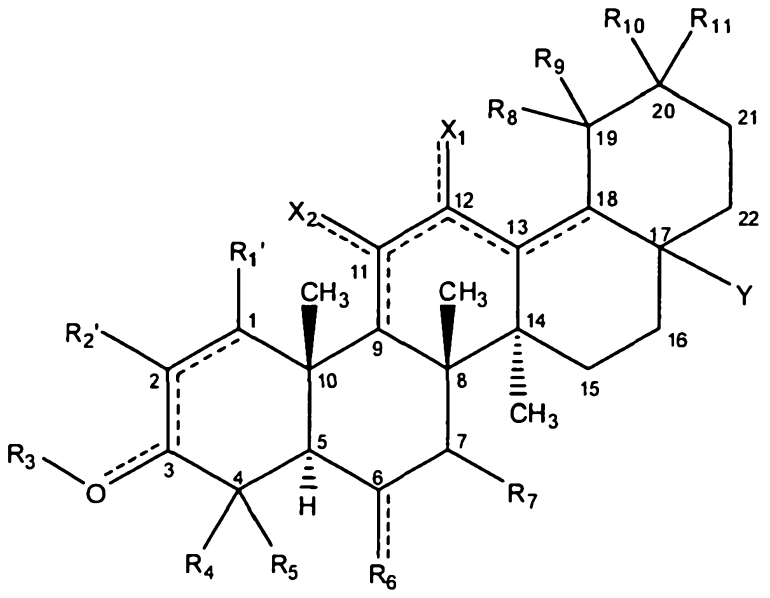
已展示齊墩果酸之一系列合成三萜類類似物為細胞發炎過程(諸如，小鼠巨噬細胞中由IFN-γ誘發之誘導型一氧化氮合成酶(iNOS)及COX-2)之抑制劑。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)及Honda等人(2002)，其均以引用的方式併入本文中。舉例而言，此等物質中之一者2-氰基-3,12-二側氧基齊墩果-1,9(11)-二烯-28-酸甲酯

(CDDO-Me)目前正用於多種與發炎相關之病症(包括癌症及糖尿病性腎病)的臨床試驗中。此等分子之藥理學複雜，因為已展示其影響多種蛋白質標靶之功能且進而調節與氧化應激、細胞週期控制及發炎相關之若干個重要細胞信號轉導路徑的功能(例如，Dinkova-Kostova等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2005年3月22日；102(12): 4584-9；Ahmad等人，J Biol Chem. 2006年11月24日；281(47): 35764-9；Ahmad等人，Cancer Res. 2008年4月15日；68(8):2920-6；Liby等人，Nat Rev Cancer. 2007年5月；7(5):357-69)。考慮到已知之齊墩果酸衍生物之生物活性概況不同，且鑒於可用具有有效抗氧化及消炎作用之化合物治療之疾病的種類廣泛，需要合成用於治療或預防疾病之新穎候選藥物。

【發明內容】

本揭示案提供具有抗氧化性及消炎性之新穎化合物、其製造方法及其使用方法。在本申請案中，由下文通式或特定式所涵蓋或特定命名之化合物被稱為「本發明之化合物」、「本揭示案之化合物」或「齊墩果酸衍生物」。

在一些態樣中，本揭示案提供下式化合物：



(I)

其中：

X_1及X_2獨立地為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫或羥基；

烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

Y為羥基、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、經取代烷氧基$_{(C\leq8)}$、經取代烷氧基$_{(C\leq8)}$、經取代芳氧基$_{(C\leq8)}$、經取代醯氧基$_{(C\leq8)}$或NR_1R_2，其中R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷氧基$_{(C\leq12)}$、烯氧基$_{(C\leq12)}$、炔氧基$_{(C\leq12)}$、芳氧基$_{(C\leq12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、硫醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_1'為：

氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_3為：

不存在或氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；

R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基$_{(C\leq 8)}$；

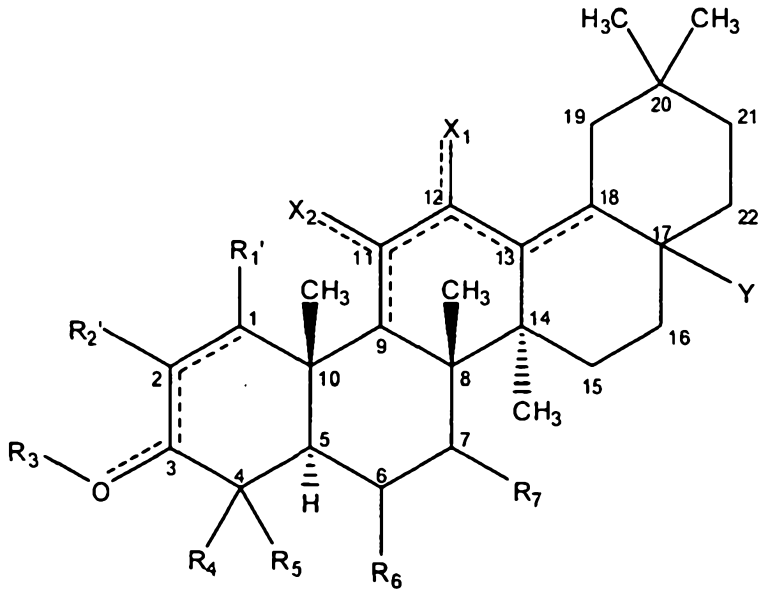
R_6為氫、羥基或側氧基；

R_7為氫或羥基；且

R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為氫、羥基、烷基$_{(C\leq 8)}$、經取代烷基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷氧基$_{(C\leq 8)}$；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(II)

其中：

X_1及X_2獨立地為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

Y為羥基或NR_1R_2，其中：

R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq 12)}$、烯基$_{(C\leq 12)}$、炔基$_{(C\leq 12)}$、芳基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 12)}$、醯基$_{(C\leq 12)}$、烷氧基$_{(C\leq 12)}$、烯氧基$_{(C\leq 12)}$、炔氧基$_{(C\leq 12)}$、芳氧基$_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq 12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq 12)}$、硫醯基$_{(C\leq 12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_1'為：

氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq 8)}$、烯基$_{(C\leq 8)}$、炔基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基$_{(C\leq 8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq 8)}$、烯基$_{(C\leq 8)}$、炔基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_3為：

不存在或氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

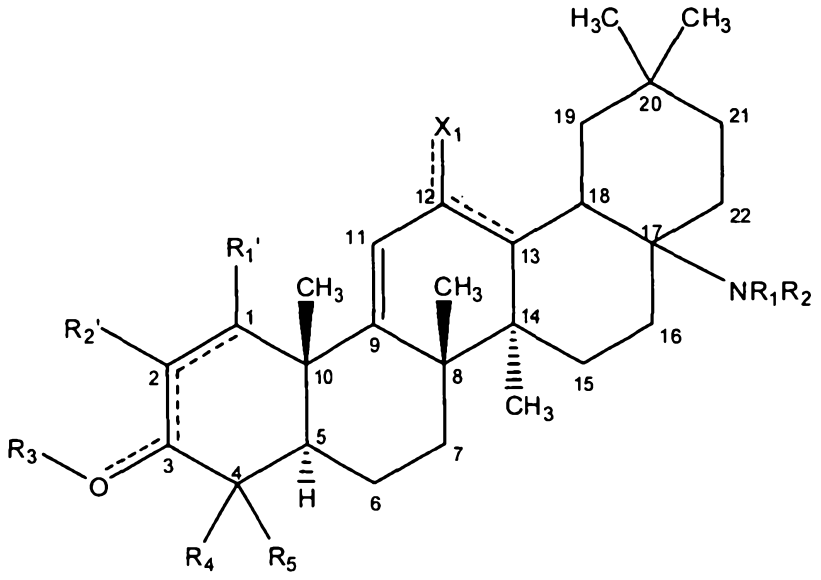
其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；

R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基$_{(C\leq 8)}$；且

R_6及R_7各自獨立地為氫或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(III)

其中：

X_1為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫；

烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷氧基$_{(C\leq12)}$、烯氧基$_{(C\leq12)}$、炔氧基$_{(C\leq12)}$、芳氧基$_{(C\leq12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq12)}$、雜

芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、硫醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_1'為：

氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_3為：

不存在或氫；

烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

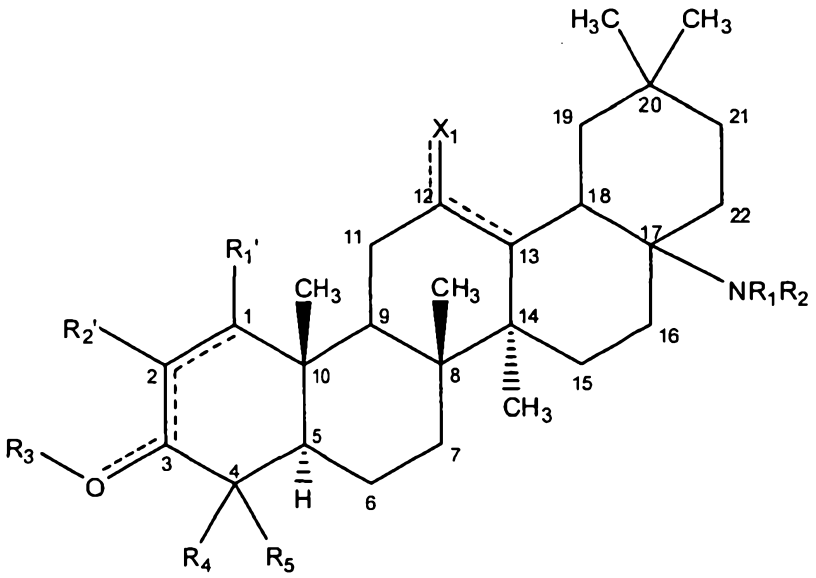
其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分

時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；且

R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基$_{(C\leq 8)}$；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(IV)

其中：

X_1為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在

時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷氧基$_{(C\leq12)}$、烯氧基$_{(C\leq12)}$、炔氧基$_{(C\leq12)}$、芳氧基$_{(C\leq12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、硫醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_1'為：

氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或

烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_3為：

不存在或氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

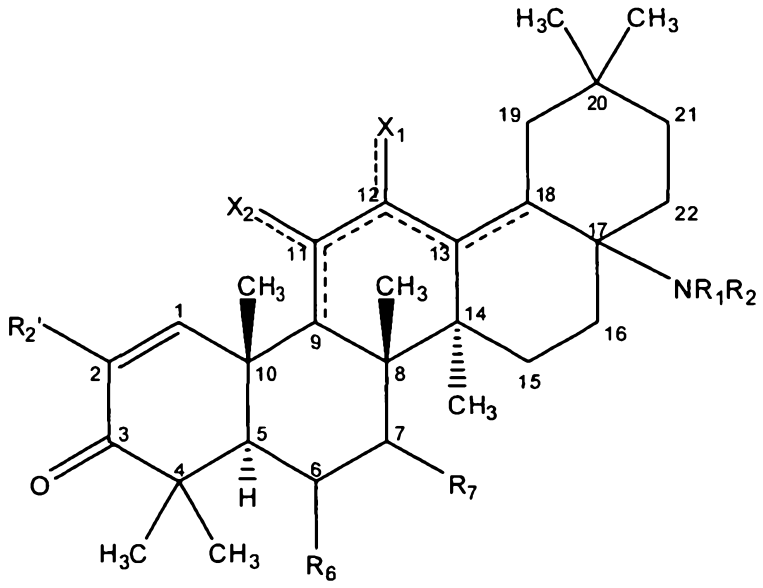
活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；且

R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基$_{(C\leq 8)}$；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(V)

其中：

X_1及X_2獨立地為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq 12)}$、烯基$_{(C\leq 12)}$、炔基$_{(C\leq 12)}$、芳基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 12)}$、醯基$_{(C\leq 12)}$、烷氧基$_{(C\leq 12)}$、烯氧基$_{(C\leq 12)}$、炔氧基$_{(C\leq 12)}$、芳氧基$_{(C\leq 12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq 12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq 12)}$、硫醯基$_{(C\leq 12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

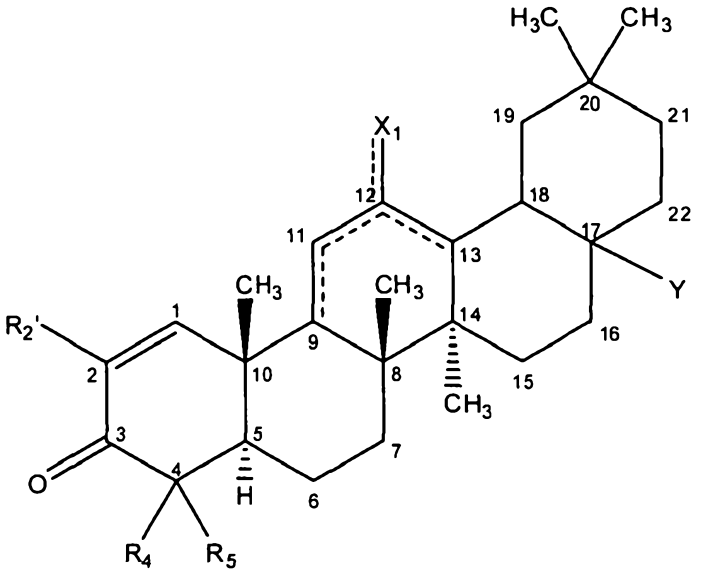
氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq 8)}$、烯基$_{(C\leq 8)}$、炔基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_6及R_7各自獨立地為氫或羥基；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(VI)

其中：

X_1為：

氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：

氫；

烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或

活體內可轉化為氫之取代基；

其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；

Y為羥基或NR_1R_2，其中：

R_1及R_2獨立地為：

氫或羥基；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷氧基$_{(C\leq12)}$、烯氧基$_{(C\leq12)}$、炔氧基$_{(C\leq12)}$、芳氧基$_{(C\leq12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、硫醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_2'為：

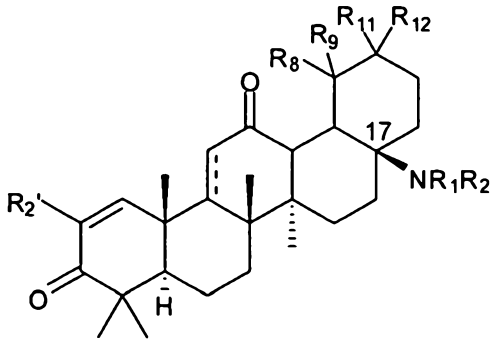
氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；且

R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq8)}$或經取代烷基$_{(C\leq8)}$；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(VII)

其中：

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；

R_1及R_2獨立地為：

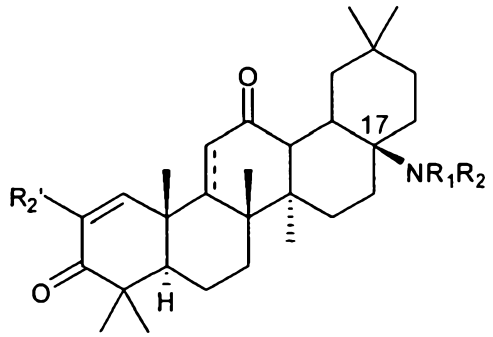
氫；或

烷基$_{(C\leq 12)}$、烯基$_{(C\leq 12)}$、炔基$_{(C\leq 12)}$、芳基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 12)}$、醯基$_{(C\leq 12)}$、烷基磺醯基、烯基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq 12)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq 12)}$或任何此等基團之經取代形式；且

R_8、R_9、R_{10}及R_{11}各自獨立地為氫、羥基、烷基$_{(C\leq 6)}$、經取代烷基$_{(C\leq 6)}$、烷氧基$_{(C\leq 6)}$或經取代烷氧基$_{(C\leq 6)}$；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(VIII)

其中：

R_2'為：

氰基、羥基、鹵基或胺基；或

氟烷基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；且

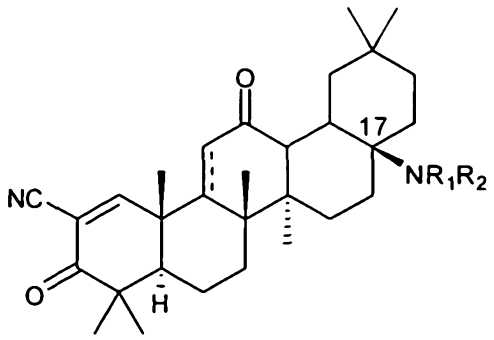
R_1及R_2獨立地為：

氫；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(IX)

其中：

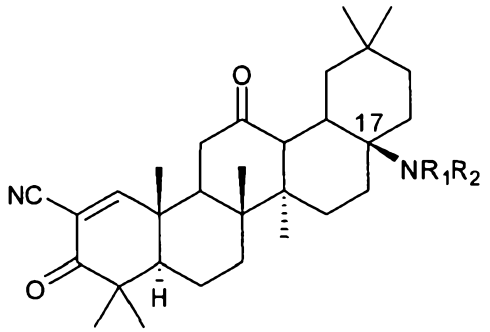
R_1及R_2獨立地為：

氫；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一些實施例中，化合物進一步經定義為：



(X)

其中：

R_1及R_2獨立地為：

氫；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；

或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體、前藥或光學異構體。

在一或多個以上實施例之一些變體中，X_1或X_2為OR_b，其中R_b不存在。在一或多個以上實施例之一些變體中，X_1為OR_b且R_b不存在。在一或多個以上實施例之一些變體中，X_2為氫。在一或多個以上實施例之一些變體中，Y為羥基。在一或多個以上實施例之一些變體中，Y為NR_1R_2。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1或R_2為氫。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1及R_2各自為氫。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1或R_2包含氟基。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1或R_2包含三氟甲基。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1及R_2各自獨立地為氫、烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 10)}$、芳烷基$_{(C\leq 10)}$、雜芳基$_{(C\leq 10)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 10)}$或任何此等基團之經取代形式。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基$_{(C3-12)}$或經取代烷基$_{(C3-12)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基$_{(C\leq 4)}$或經取代烷基$_{(C\leq 4)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq 8)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為

經取代烷基磺醯基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為芳基磺醯基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為雜芳基磺醯基$_{(C\leq 8)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為醯基$_{(C\leq 10)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2為經取代醯基$_{(C\leq 10)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_1'為氫。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2'為氰基。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_2'為$-CF_3$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_3不存在。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_4與R_5相同。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_4及R_5各自為烷基$_{(C\leq 4)}$。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_4及R_5各自為甲基。在一或多個以上實施例之一些變體中，R_6及R_7各自為氫。在一或多個以上實施例之一些變體中，接合碳1與碳2之鍵為雙鍵。在一或多個以上實施例之一些變體中，接合碳9與碳11之鍵為雙鍵。在一或多個以上實施例之一些變體中，接合碳9與碳11之鍵為單鍵。在一或多個以上實施例之一些變體中，接合碳12與碳13之鍵為單鍵。在一或多個以上實施例之一些變體中，接合碳13與碳18之鍵為單鍵。

本文中進一步揭示包括此處所列之化合物的化合物：

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-胺基-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-2-甲腈；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,

6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-4a-基)甲烷磺醯胺；

(4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基胺基甲酸甲酯；

(4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基胺基甲酸乙酯；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-胺基-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芪-2-甲腈；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)乙醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-3-甲基脲；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,

8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-3-乙基脲；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)甲烷磺醯胺；

(4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基胺基甲酸苄酯；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)脲；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-1H-吡唑-1-甲醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-3,3,3-三氟丙醯胺；

3-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-1,1-二甲基脲；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)哌啶-1-甲醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)苄醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)丙烯醯胺；

(4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基胺基甲酸烯丙酯；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)環丙烷磺醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)噻吩-2-磺醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-4-羥基哌啶-1-甲醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)嗎啉-4-甲醯胺；

(4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,

9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基胺基甲酸異丙酯；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)乙烷磺醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-2-苯基乙醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)丙醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)苯磺醯胺；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-(二甲基胺基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芪-2-甲腈；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)丙炔醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-3-(4-羥基苯基)脲；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*S*,8a*R*,12a*S*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,14,14a,14b-十八氫芪-4a-基)-3-苯基脲；

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*R*)-8a-羥基-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-2-甲腈；

(4a*R*,6a*S*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14b*S*)-8a-異氰醯基-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-十八氫芪-2-甲腈；

(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,13a*R*,13b*R*,15a*R*,15b*S*)-4a-羥基-2,2,6a,6b,9,9,13a-七甲基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,8a,9,13,13a,13b,14,15a,15b-十八氫芪并[2,3-d]異噁唑-15(6bH)-酮；

(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,10*S*,12a*R*,12b*R*,14*R*,14a*R*,14b*S*)-10,14-二羥基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基二十二氫芪-4a-甲醛；

甲酸(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,10*S*,12a*R*,12b*R*,14*R*,14a*R*,14b*S*)-10,14-二羥基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基二十二氫芪-4a-基酯；

甲酸(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基二十二氫芪-4a-基酯；

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*,*E*)-8a-羥基-2-

(羥基亞甲基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基十八氫芪-3,13(4H,6bH)-二酮；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-4a-基)-2,2,2-三氟乙烷磺醯胺；

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(氰基甲基胺基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-2-甲腈；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-4a-基)環丙烷甲醯胺；

(4a*R*,6a*R*,6b*R*,8a*S*,12a*S*,12b*R*,14a*R*,14b*R*)-8a-(乙基胺基)-4,4,6a,6b,11,11,14b-七甲基-3,13-二側氧基-3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-2-甲腈；

(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫芪-4a-基胺基甲酸四氫呋喃-3-基酯；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,

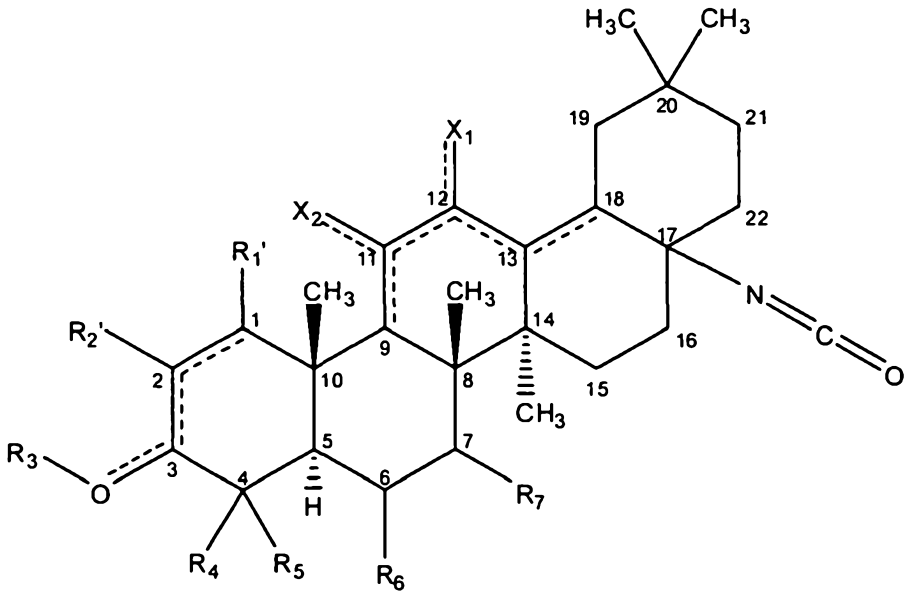
6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-4a-基)乙醯胺；

N-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-4a-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

1-((4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-4a-基)-3-甲基脲；及

(4a*S*,6a*R*,6b*R*,8a*R*,12a*R*,12b*R*,14a*R*,14b*S*)-11-氰基-2,2,6a,6b,9,9,12a-七甲基-10,14-二側氧基-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,12a,12b,13,14,14a,14b-二十氫苊-4a-基胺基甲酸甲酯。

本揭示案進一步提供下式化合物：



(XI)，

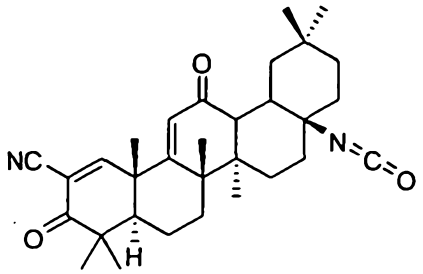
其中：X_1及X_2獨立地為：氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b

及R_c各自獨立地為：氫；烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；R_1'為：氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或烷基$_{(C\leq 8)}$、烯基$_{(C\leq 8)}$、炔基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基$_{(C\leq 8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；R_2'為：氰基、羥基、鹵基或胺基；或烯基$_{(C\leq 8)}$、炔基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、雜芳基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$、烷氧基$_{(C\leq 8)}$、芳氧基$_{(C\leq 8)}$、醯氧基$_{(C\leq 8)}$、烷基胺基$_{(C\leq 8)}$、芳基胺基$_{(C\leq 8)}$、醯胺基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；R_3為：不存在或氫；烷基$_{(C\leq 8)}$、芳基$_{(C\leq 8)}$、芳烷基$_{(C\leq 8)}$、醯基$_{(C\leq 8)}$或任何此等基團之經取代形式；或其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq 8)}$或經取代烷基$_{(C\leq 8)}$；且R_6及R_7各自獨立地為氫或羥基；或其鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。

在關於式(XI)化合物之特定實施例中，R_1'為氫。在某些實施例中，R_2'為氰基。在某些實施例中，其中R_3不存在。在某些實施例中，其中X_2為氫。在某些實施例中，其中接合碳1與碳2之鍵為雙鍵。在某些實施例中，其中接合碳9

與碳11之鍵為雙鍵。

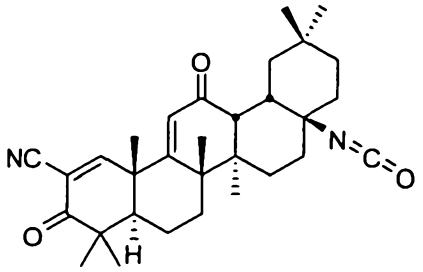
在特定實施例中，式(XI)化合物進一步經定義為：



，

或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。

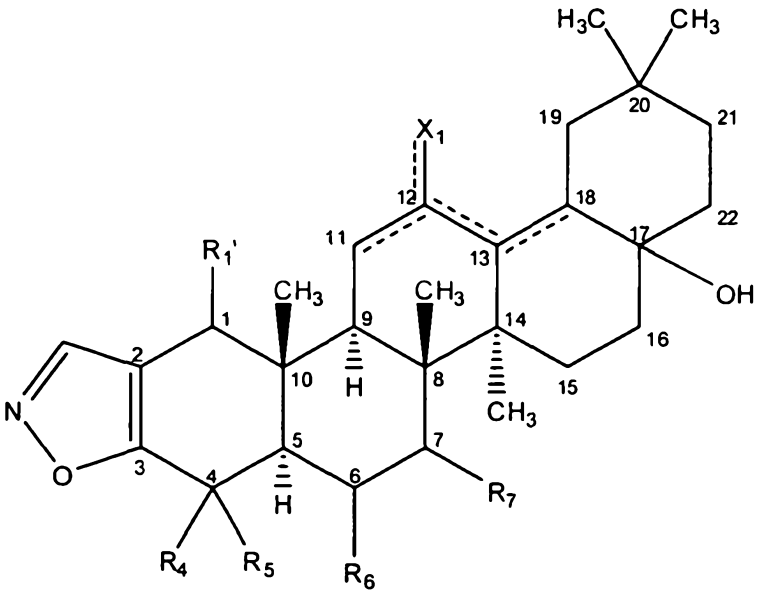
在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



，

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。

本揭示案所涵蓋之另一實施例為下式化合物：



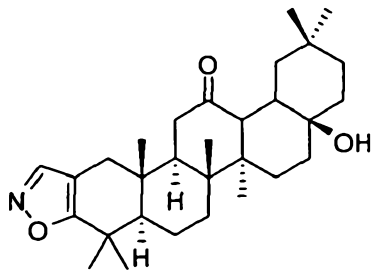
(XII)，

其中：X_1為氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：氫；烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$或

任何此等基團之經取代形式；或其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；R_1'為：氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq8)}$或經取代烷基$_{(C\leq8)}$；且R_6及R_7各自獨立地為氫或羥基；或其鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。

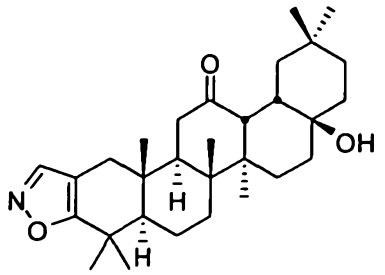
在關於包含X_1之化合物之某些實施例中，X_1為OR_b且R_b不存在。在關於包含R_4及R_5之化合物之某些實施例中，R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq4)}$。舉例而言，在某些實施例中，R_4及R_5各自為甲基。在關於包含R_6及R_7之化合物之某些實施例中，R_6及R_7各自為氫。在關於碳13與碳18之間包含鍵之化合物之某些實施例中，接合碳13與碳18之鍵為單鍵。

在特定實施例中，式(XII)化合物進一步經定義為：



，

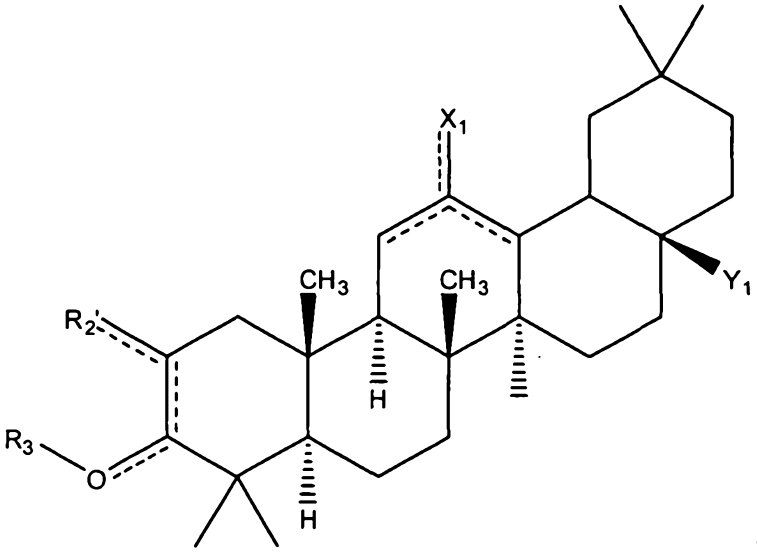
或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



，

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。

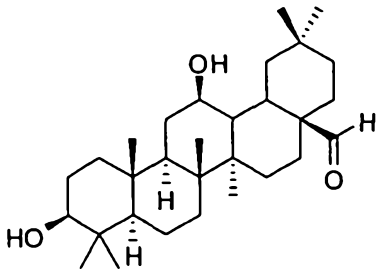
本揭示案之另一通用態樣涵蓋下式化合物：



(XIII)，

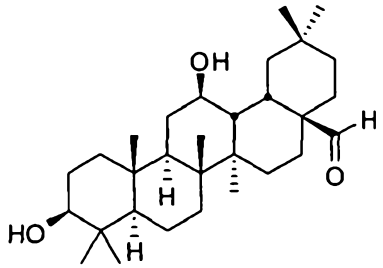
其中：X_1為$-OR_b$，其中R_b為氫：其限制條件為當R_b所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；Y_1為羥基、-CHO或-OC(O)H；R_2'為氫或-C(H)(OH)；R_3不存在或為氫；其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；或其鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。

在特定實施例中，式(XIII)化合物進一步經定義為：



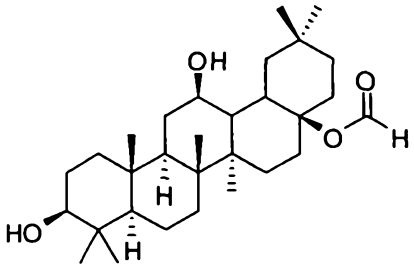
,

或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



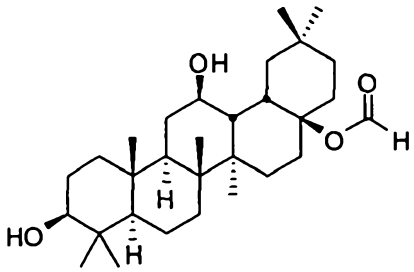
,

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下化合物：



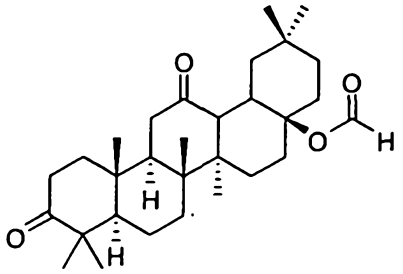
,

或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



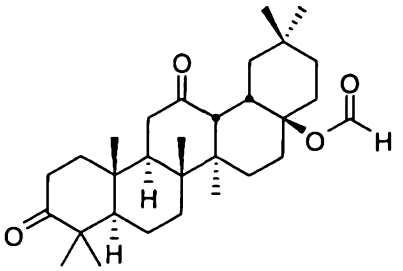
,

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下化合物：



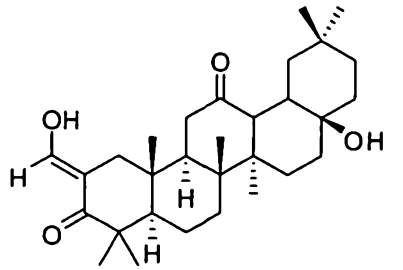
，

或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



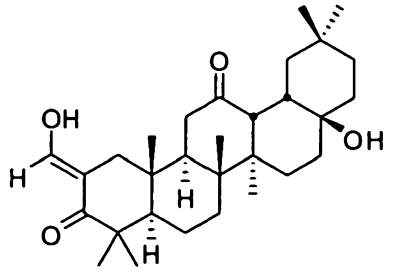
，

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下化合物：



，

或其鹽、水合物、溶劑合物、互變異構體或光學異構體。在某些實施例中，涵蓋以下特定化合物：



，

或其鹽，且大體上不含其其他光學異構體。

在一些實施例中，本揭示案之化合物呈醫藥學上可接受之鹽之形式。在其他實施例中，本揭示案之化合物並非呈鹽形式。在某些實施例中，本揭示案之化合物為水合物。在其他實施例中，本揭示案之化合物不為水合物。在某些實施例中，本揭示案之化合物為溶劑合物。在其他實施例中，本揭示案之化合物不為溶劑合物。

在一些實施例中，本揭示案之化合物可為上式之酯。該酯可(例如)由該式之羥基與生物素之羧酸基團之間的縮合反應產生。在某些實施例中，本揭示案之化合物不為酯。

在一些實施例中，本揭示案之化合物可以立體異構體之混合物的形式存在。在某些實施例中，本揭示案之化合物以佔優勢之一種對映異構體之形式存在。在其他實施例中，本揭示案之化合物以單一立體異構體之形式存在。

在一些實施例中，本揭示案之化合物可為巨噬細胞中IFN-γ誘發之一氧化氮(NO)產生之抑制劑，例如具有小於0.2 μM之IC_{50}值。

本揭示案之其他通用態樣涵蓋包含作為活性成份之本揭示案之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。該組合物可(例如)經調適以藉由選自由以下各途徑組成之群的途徑投與：經口、經脂肪內、經動脈內、經關節內、經顱內、經皮內、經病灶內、經肌肉內、經鼻內、經眼內、經心包內、經腹膜內、經胸膜內、經前列腺內、經直腸內、經鞘內、經氣管內、經腫瘤內、經臍帶內、經陰道內、經靜脈內、經囊泡內、經玻璃體內、經脂質體、經局

部、經黏膜、經口、非經腸、經直腸、結膜下、經皮下、經舌下、經表面、經頰、經皮、經陰道、以膏狀物(crème)、以脂質組合物、經由導管、經由灌洗、經由連續輸注、經由輸注、經由吸入、經由注射、經由局部傳遞、經由局部化灌注、直接浸洗靶細胞或其任何組合。在特定實施例中，組合物可經調配以經口傳遞。在特定實施例中，組合物經調配為硬膠囊或軟膠囊、錠劑、糖漿、懸浮液、糯米紙囊劑或酏劑。在某些實施例中，軟膠囊為明膠膠囊。某些組合物可包含保護塗層，諸如經調配用於經口傳遞之彼等組合物。某些組合物進一步包含延遲吸收之劑，諸如經調配用於經口傳遞之彼等組合物。某些組合物可進一步包含增強溶解性或分散性之劑，諸如經調配用於經口傳遞之彼等組合物。某些組合物可包含本揭示案之化合物，其中該化合物分散在脂質體、油/水乳液或水/油乳液中。

本揭示案之另一通用態樣涵蓋一種治療方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。該個體可(例如)為人類。本揭示案之此等或任何其他方法可進一步包含鑑別需要治療之個體。

本揭示案之另一方法涵蓋一種治療個體之癌症的方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。癌症可為任何類型癌症，諸如癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。其他類型癌症包括膀胱癌、血癌、骨癌、腦癌、乳癌、中

樞神經系統癌、結腸癌、子宮內膜癌、食道癌、泌尿生殖道癌、頭癌、喉癌、肝癌、肺癌、頸癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、脾癌、小腸癌、大腸癌、胃癌或睪丸癌。在此等或任何其他方法中，個體可為靈長類動物。此方法或任何其他方法可進一步包含鑑別需要治療之個體。個體可具有癌症之家族或患者病史。在某些實施例中，個體具有癌症症狀。本發明之化合物可經由本文所述之任何方法(諸如，經局部)投與。在某些實施例中，化合物係藉由直接腫瘤內注射或藉由注射至腫瘤脈管系統內來投與。在某些實施例中，化合物可經全身投與。在某些實施例中，化合物可經靜脈內、經動脈內、經肌肉內、經腹膜內、經皮下或經口投與。

在關於包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物的治療個體之癌症之方法的某些實施例中，醫藥學上有效量為0.1-1000 mg/kg。在某些實施例中，醫藥學上有效量係以每天單一劑量投與。在某些實施例中，醫藥學上有效量係以每天兩個或兩個以上劑量投與。可藉由(例如)在離體淨化期間接觸腫瘤細胞來投與化合物。治療方法可包含以下任一或多者：a)誘發腫瘤細胞之細胞毒性；b)殺死腫瘤細胞；c)誘發腫瘤細胞之細胞凋亡；d)誘發腫瘤細胞之分化；或e)抑制腫瘤細胞之生長。腫瘤細胞可為任何類型腫瘤細胞，諸如白血病細胞。其他類型細胞包括(例如)膀胱癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、結腸癌細胞、前列腺癌細胞、肝癌細胞、胰腺癌細胞、胃癌細胞、睪丸癌

細胞、腦癌細胞、卵巢癌細胞、淋巴癌細胞、皮膚癌細胞、腦癌細胞、骨癌細胞或軟組織癌細胞。

本揭示案亦涵蓋組合治療療法。舉例而言，關於包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物的治療個體之癌症之方法，該方法可進一步包含選自由投與醫藥學上有效量之第二藥物、放射療法、基因療法及外科手術組成之群的治療。該等方法可進一步包含：(1)使腫瘤細胞與該化合物接觸，接著使腫瘤細胞與第二藥物接觸；(2)使腫瘤細胞與第二藥物接觸，接著使腫瘤細胞與該化合物接觸；或(3)使腫瘤細胞與該化合物及第二藥物同時接觸。在某些實施例中，第二藥物可為抗生素、消炎藥、抗贅生性劑、抗增生劑、抗病毒劑、免疫調節劑或免疫抑制劑。第二藥物可為烷基化劑、雄激素受體調節劑、細胞骨架瓦解劑、雌激素受體調節劑、組蛋白-去乙醯基酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、異戊二烯基-蛋白質轉移酶抑制劑、類視黃素受體調節劑、拓撲異構酶抑制劑或酪胺酸激酶抑制劑。在某些實施例中，第二藥物為5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、9-順式視黃酸(9-cis-retinoic acid)、放線菌素D(actinomycin D)、亞利崔托寧(alitretinoin)、全反式視黃酸(all-trans-retinoic acid)、脂質體蒽環黴素(annamycin)、阿西替尼(axitinib)、貝林斯特(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、貝瑟羅汀(bexarotene)、伯舒替尼(bosutinib)、白消安(busulfan)、卡西他賓(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀

(carmustine)、CD437、塞地蘭尼(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、達沙替尼(dasatinib)、道諾黴素(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、多烯紫杉醇(docetaxel)、海兔毒素-10(dolastatin-10)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、羥道諾紅黴素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、依託泊苷(etoposide)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他賓(gemcitabine)、吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)、黃膽素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、伊立替康(irinotecan)、異維甲酸(isotretinoin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、拉帕替尼(lapatinib)、LBH589、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、巰基嘌呤(mercaptopurine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MS-275、奈拉替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、亞硝基脲(nitrosourea)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、普卡黴素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)、司馬沙尼(semaxanib)、司莫司汀(semustine)、丁酸鈉、苯基乙酸鈉、鏈脲菌素(streptozotocin)、辛二醯苯胺異羥肟酸(suberoylanilide

hydroxamic acid)、舒尼替尼(sunitinib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊甙(teniposide)、塞派替(thiopeta)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、拓朴替康(topotecan)、TRAIL、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲古抑菌素A(trichostatin A)、丙戊酸(valproic acid)、伐柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞賓(vinorelbine)。

亦涵蓋治療或預防個體之具有發炎成分之疾病的方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。疾病可為(例如)狼瘡或類風濕性關節炎。疾病可為發炎性腸病，諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。具有發炎成分之疾病可為心血管疾病。具有發炎成分之疾病可為糖尿病，諸如1型或2型糖尿病。本揭示案之化合物亦可用於治療與糖尿病有關之併發症。該等併發症在此項技術中熟知且包括(例如)肥胖症、高血壓、動脈粥樣硬化、冠心病、中風、周邊血管疾病、高血壓、腎病、神經病、肌壞死、視網膜病及代謝症候群(症候群X)。具有發炎成分之疾病可為皮膚病，諸如牛皮癬、痤瘡或異位性皮炎。在該等皮膚病之治療方法中投與本揭示案之化合物可為(例如)表面投與或經口投與。

具有發炎成分之疾病可為代謝症候群(症候群X)。具有此症候群之患者特徵為具有三種或三種以上選自以下五種症狀之群之症狀：(1)腹部肥胖；(2)高甘油三酯血症；(3)

低的高密度脂蛋白膽固醇(HDL)；(4)高血壓；及(5)升高之空腹葡萄糖量，若患者亦患有糖尿病，則升高之空腹葡萄糖量可在2型糖尿病之特徵範圍內。此等症狀中之每一者均定義於以引用的方式併入本文中之the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH公開案第01-3670號中。具有代謝症候群之患者無論是否具有或患上顯性糖尿病，其患上上文列出之隨2型糖尿病而出現之大血管及微血管併發症(諸如動脈粥樣硬化及冠心病)的風險均增加。

本揭示案之另一通用方法需要一種治療或預防個體之心血管疾病之方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。心血管疾病可為(例如)動脈粥樣硬化、心肌症、先天性心臟病、充血性心臟衰竭、心肌炎、風濕性心臟病、瓣膜疾病、冠狀動脈疾病、心內膜炎或心肌梗塞。該等方法亦涵蓋組合療法。舉例而言，該等方法可進一步包含投與醫藥學上有效量之第二藥物。第二藥物可為(例如)降膽固醇藥、抗高脂血藥、鈣通道阻斷劑、抗高血壓藥或HMG-CoA還原酶抑制劑。第二藥物之非限制性實例包括胺氯地平(amlodipine)、阿司匹林(aspirin)、依替米貝(ezetimibe)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、尼卡地平

(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)或尼群地平(nitrendipine)。第二藥物之其他非限制性實例包括阿替洛爾(atenolol)、布新洛爾(bucindolol)、卡維地洛(carvedilol)、可樂定(clonidine)、多沙唑嗪(doxazosin)、吲哚哌胺(indoramin)、拉貝洛爾(labetalol)、甲基多巴(methyldopa)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、酚苄明(phenoxybenzamine)、酚妥拉明(phentolamine)、品多洛爾(pindolol)、哌唑嗪(prazosin)、普萘洛爾(propranolol)、特拉唑嗪(terazosin)、噻嗎洛爾(timolol)或妥拉唑林(tolazoline)。第二藥物可為(例如)斯達汀類藥物(statin)，諸如阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin)。

亦涵蓋治療或預防個體之神經退化性疾病之方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。神經退化性疾病可(例如)選自由帕金森氏症、阿茲海默氏症、多發性硬化症(MS)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)及肌萎縮性側索硬化組成之群。在特定實施例中，神經退化性疾病為阿茲海默氏症。在特定實施例中，神經退化性疾病為MS，諸如原發進行性、復發緩解型、

繼發進行性或進行性復發型MS。個體可為(例如)靈長類動物。個體可為人類。

在包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物的治療或預防個體之神經退化性疾病之方法的特定實施例中，治療抑制個體之腦或脊髓中神經元之脫髓鞘。在某些實施例中，治療抑制發炎性脫髓鞘。在某些實施例中，治療抑制個體之腦或脊髓中神經元軸突之橫斷。在某些實施例中，治療抑制個體之腦或脊髓中神經突之橫斷。在某些實施例中，治療抑制個體之腦或脊髓中神經元之細胞凋亡。在某些實施例中，治療刺激個體之腦或脊髓中神經元軸突之髓鞘再生。在某些實施例中，治療恢復在MS發作後喪失之功能。在某些實施例中，治療預防新的MS發作。在某些實施例中，治療預防由MS發作引起之失能。

本揭示案之一通用態樣涵蓋一種治療或預防個體中以iNOS基因過度表現為特徵之病症的方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。

本揭示案之另一通用態樣涵蓋一種抑制個體之細胞中IFN-γ誘發之一氧化氮產生的方法，該方法包含向該個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。

本揭示案之另一通用方法涵蓋一種治療或預防個體中以COX-2基因過度表現為特徵之病症的方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。

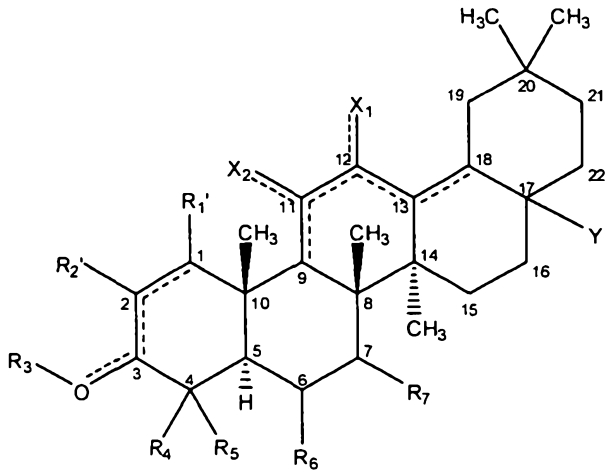
亦涵蓋治療個體之腎/腎臟疾病(renal/kidney disease；RKD)之方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之

本揭示案之化合物。參見美國專利申請案12/352,473，其以全文引用的方式併入本文中。RKD可由(例如)毒性傷害引起。毒性傷害可由(例如)顯像劑或藥物引起。藥物可為(例如)化學治療劑。在某些實施例中，RKD可由局部缺血/再灌注損傷引起。在某些實施例中，RKD由糖尿病或高血壓引起。RKD可由自體免疫疾病引起。RKD可進一步經定義為慢性RKD或急性RKD。

在包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物的治療個體之腎/腎臟疾病(RKD)之某些方法中，個體已進行或正進行透析。在某些實施例中，個體已進行腎移植或為進行腎移植之候選者。個體可為靈長類動物。靈長類動物可為人類。此方法或任何其他方法中之個體可為(例如)牛、馬、犬、貓、豬、小鼠、大鼠或天竺鼠。

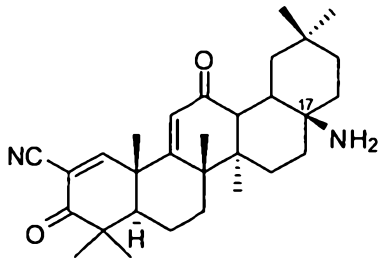
本揭示案亦涵蓋一種用於改善個體中腎小球濾過率或肌酐清除率之方法，該方法包含向個體投與醫藥學上有效量之本揭示案之化合物。

亦涵蓋合成本揭示案之化合物之方法。在特定實施例中，該等方法包含一種製備如下定義之第一化合物之方法：



其中：X_1及X_2獨立地為：氫、OR_b、NR_bR_c或SR_b，其中R_b及R_c各自獨立地為：氫；烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；或活體內可轉化為氫之取代基；其限制條件為當R_b所結合之原子為雙鍵之一部分時，R_b不存在；此外，其限制條件為當R_b不存在時，其所結合之原子為雙鍵之一部分；Y為NR_1R_2，其中：R_1及R_2獨立地為：氫或羥基；或烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷氧基$_{(C\leq12)}$、烯氧基$_{(C\leq12)}$、炔氧基$_{(C\leq12)}$、芳氧基$_{(C\leq12)}$、芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳氧基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷氧基$_{(C\leq12)}$、硫醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式；R_1'為：氫、氰基、羥基、鹵基或胺基；或烷基$_{(C\leq8)}$、烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺

基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；R_2'為：氰基、羥基、鹵基或胺基；或烯基$_{(C\leq8)}$、炔基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、雜芳基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$、烷氧基$_{(C\leq8)}$、芳氧基$_{(C\leq8)}$、醯氧基$_{(C\leq8)}$、烷基胺基$_{(C\leq8)}$、芳基胺基$_{(C\leq8)}$、醯胺基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；R_3為：不存在或氫；烷基$_{(C\leq8)}$、芳基$_{(C\leq8)}$、芳烷基$_{(C\leq8)}$、醯基$_{(C\leq8)}$或任何此等基團之經取代形式；或活體內可轉化為氫之取代基；其限制條件為當R_3所結合之氧原子為雙鍵之一部分時，R_3不存在；此外，其限制條件為當R_3不存在時，其所結合之氧原子為雙鍵之一部分；R_4及R_5各自獨立地為烷基$_{(C\leq8)}$或經取代烷基$_{(C\leq8)}$；且R_6及R_7各自獨立地為氫或羥基；其中合成之第一步包含修飾以下化合物之C-17胺基：



。

本揭示案亦涵蓋套組，諸如包含以下各物之套組：本揭示案之化合物；及包含一或多種選自由指示以下各資訊組成之群之資訊形式的說明書：投與化合物所針對之疾病狀況、化合物之儲存資訊、給藥資訊及關於如何投與化合物之說明。該套組可包含呈多個劑量形式之本揭示案之化合物。

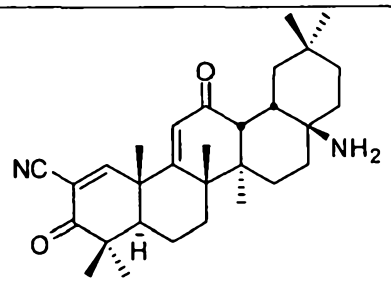
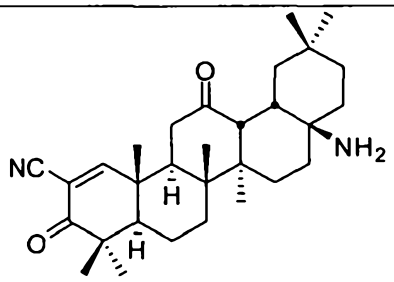
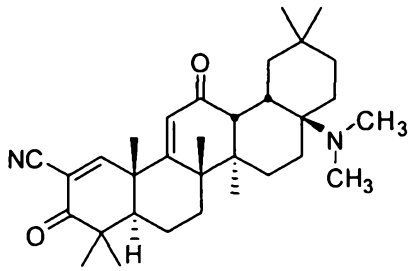
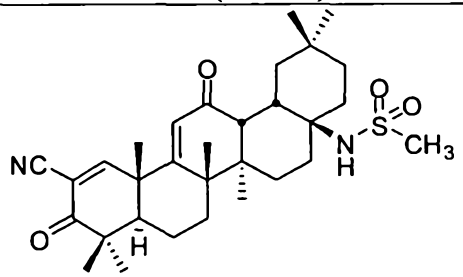
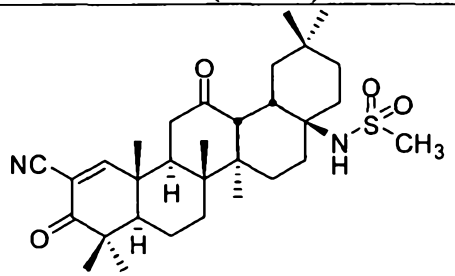
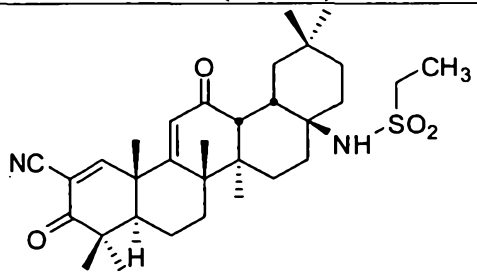
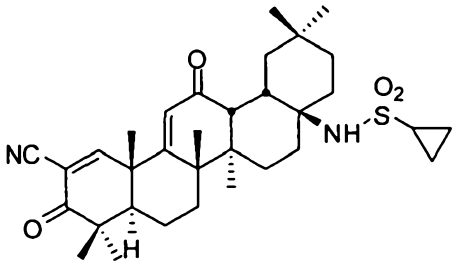
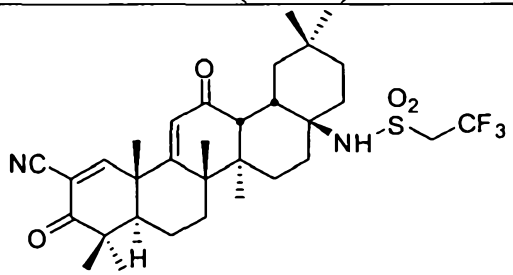
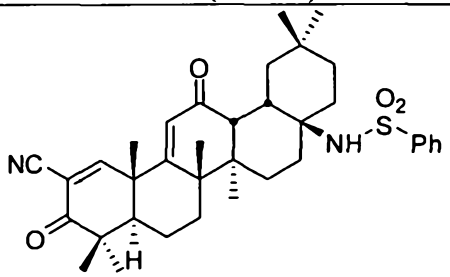
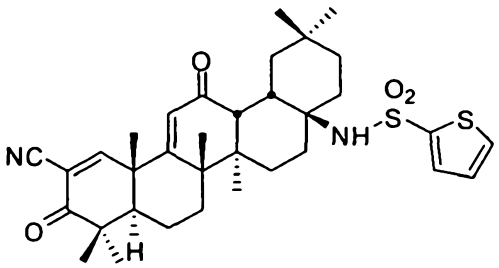
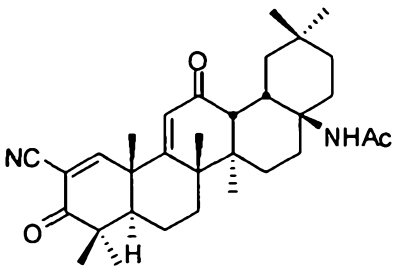
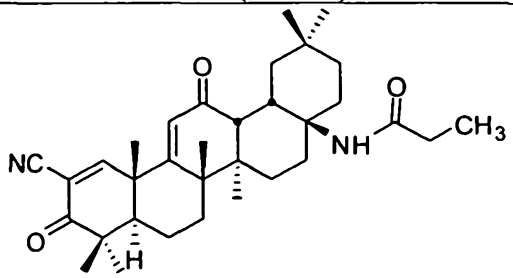
本揭示案之其他通用態樣涵蓋製品。舉例而言，製品可包含本揭示案之化合物及包裝材料。在某些實施例中，包

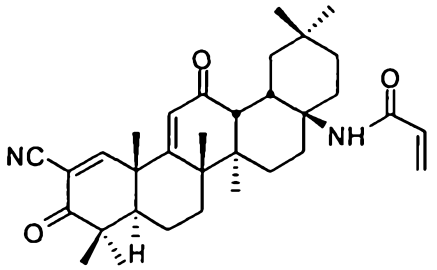
裝材料可包含用於容納化合物之容器。容器可包含(例如)指示由以下各資訊組成之群之一或多個成員的標籤：投與化合物所針對之疾病狀況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與化合物之說明。在某些實施例中，製品包含呈多個劑量形式之化合物。

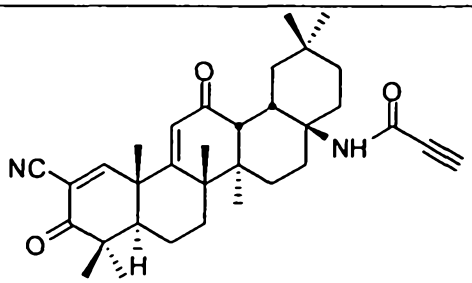
在一些實施例中，本發明提供可預防及/或治療病理涉及氧化應激、發炎及/或發炎性信號轉導路徑之調節異常之疾病或病症的化合物。在一些變體中，疾病或病症特徵可為患病組織中誘導型一氧化氮合成酶(iNOS)及/或誘導型環加氧酶(COX-2)之過度表現。在一些變體中，疾病或病症特徵可為患病組織中活性氧物質(ROS)或活性氮物質(reactive nitrogen species，RNS)(諸如超氧化物、過氧化氫、一氧化氮或過氧亞硝酸鹽)之過度產生。在一些變體中，疾病或病症特徵為發炎性細胞因子或其他發炎相關蛋白(諸如，TNFα、IL-6、IL-1、IL-8、ICAM-1、VCAM-1及VEGF)之過度產生。在一些實施例中，該等疾病或病症可包括某些細胞之不良增殖，如在癌症(例如，實體腫瘤、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤及其他癌症)、與器官衰竭有關之纖維化或瘢痕過度增生之狀況下。疾病或病症之非限制性實例包括：狼瘡、類風濕性關節炎、青少年發作型糖尿病、多發性硬化症、牛皮癬及克羅恩氏病。其他非限制性實例包括：心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化、心臟衰竭、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、血管手術後再狹窄、高血壓及血管炎；神經退化性或神經肌肉疾病，諸如阿茲海

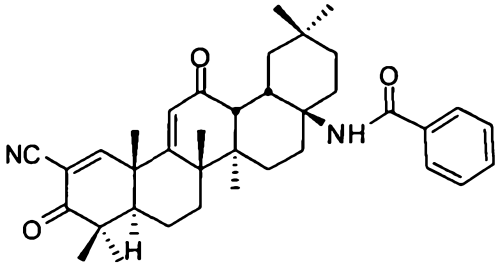
默氏症、帕金森氏症、亨廷頓氏症、ALS及肌肉萎縮症；神經病症，諸如癲癇症及肌張力障礙；神經精神病狀，諸如嚴重抑鬱症、雙極性病症、創傷後壓力症、精神分裂症、神經性厭食、ADHD及泛自閉症障礙；視網膜疾病，諸如黃斑變性、糖尿病性視網膜病、青光眼及視網膜炎；慢性及急性疼痛症候群，包括發炎性疼痛及神經痛；聽力喪失及耳鳴；糖尿病及糖尿病併發症，包括代謝症候群、糖尿病性腎病、糖尿病性神經病及糖尿病性潰瘍；呼吸道疾病，諸如哮喘、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫症候群及囊腫性纖維化；發炎性腸病；骨質疏鬆症、骨關節炎及硬骨及軟骨之其他退化性病狀；急性或慢性器官衰竭，包括腎衰竭、肝衰竭(包括肝硬化及肝炎)及胰腺炎；與血栓性或出血性中風、蛛網膜下出血、腦血管痙攣、心肌梗塞、休克或外傷有關之局部缺血-再灌注損傷；器官或組織移植併發症，包括急性或慢性移植失敗或排斥反應及移植物抗宿主疾病；皮膚病，包括異位性皮炎及痤瘡；敗血症及敗血性休克；與感染有關之過度發炎，包括與流感及上呼吸道感染有關之呼吸道發炎；與癌症療法(包括放射療法或化學療法)有關之黏膜炎；及重度燒傷。

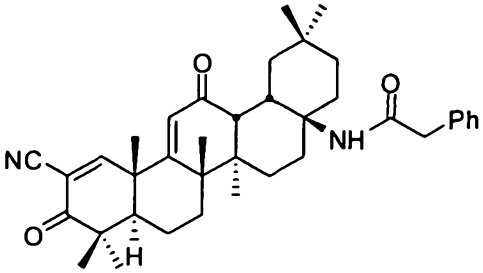
本文所揭示之化合物之非限制性實例包括以下各物：

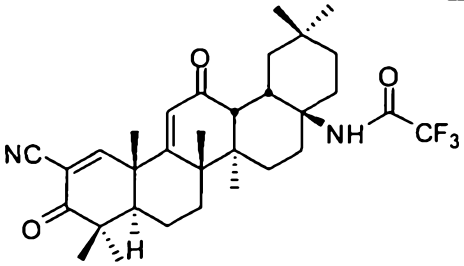
 63169(402-14)	 63198(402-52)
 63245(402-41)	 63175(402-19)
 63215(402-53)	 63193(402-36)
 63243(402-30)	 63247(404-43)
 63192(402-39)	 63187(402-31)
 63170(402-15)	 63189(402-38)

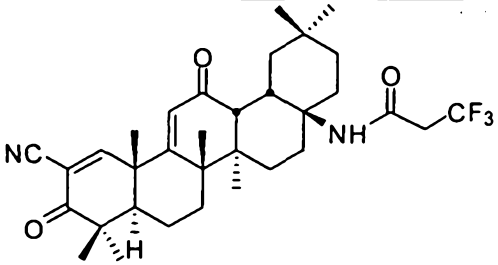

63183(402-28)

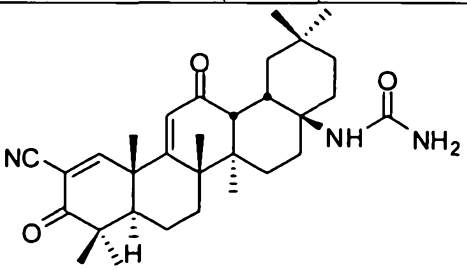

63246(402-42)

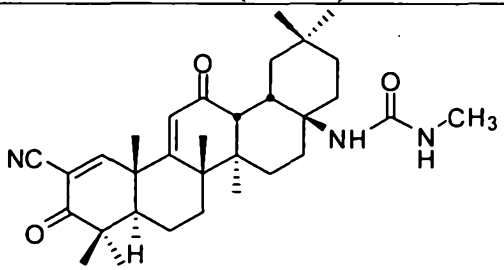

63182(402-27)

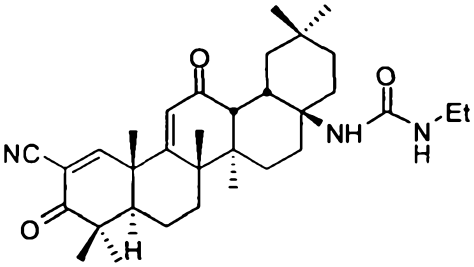

63244(402-37)

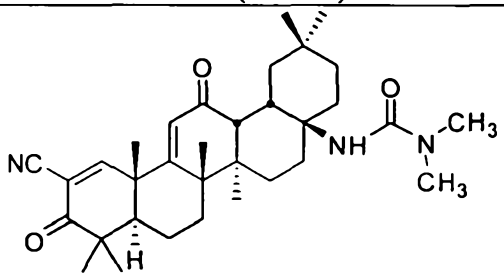

63171(402-16)

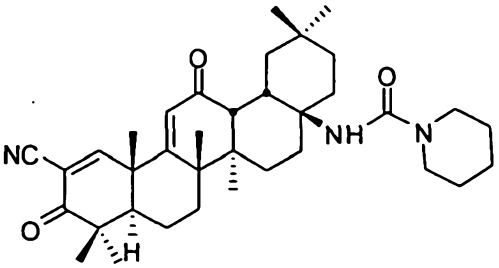

63179(402-24)

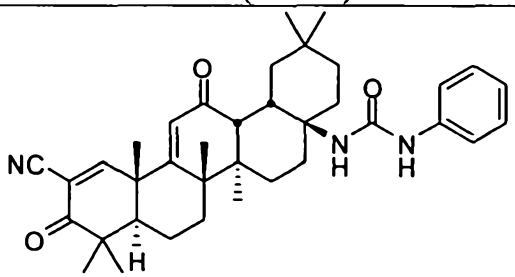

63176(402-21)

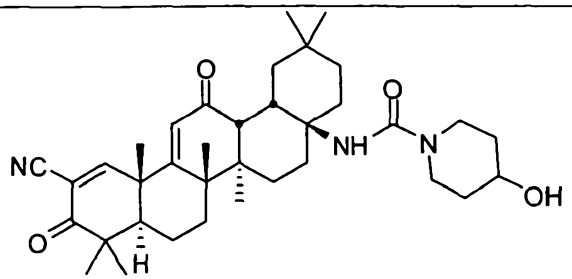

63172(402-17)


63173(402-18)

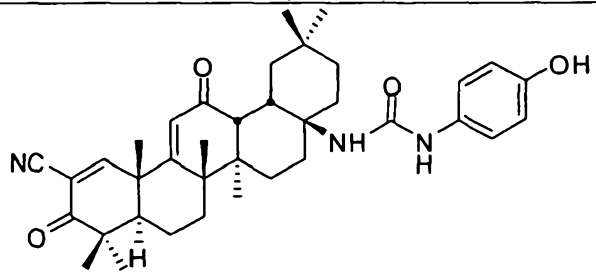

63180(402-25)


63181(402-26)

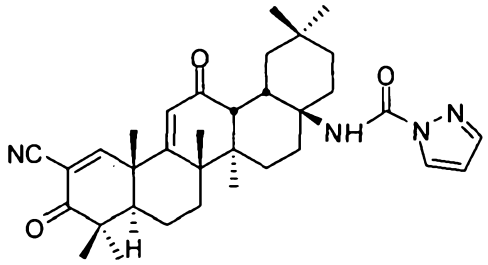

63249(402-45)



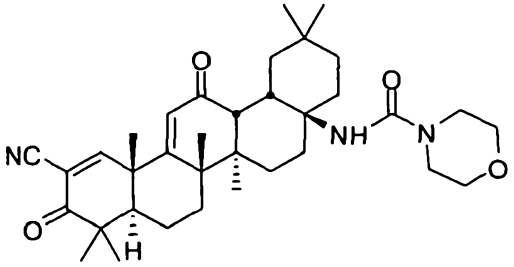
63185(402-32)



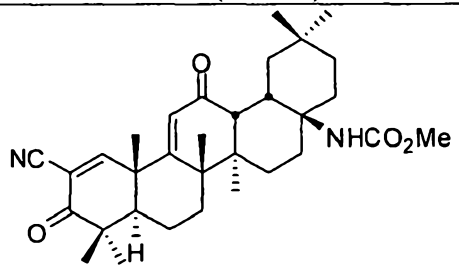
63148(402-44)



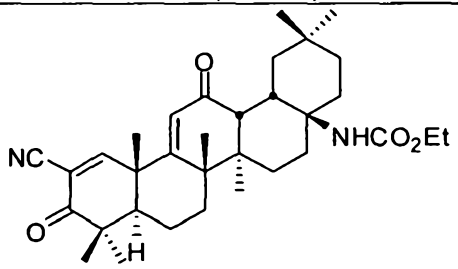
63178(402-23)



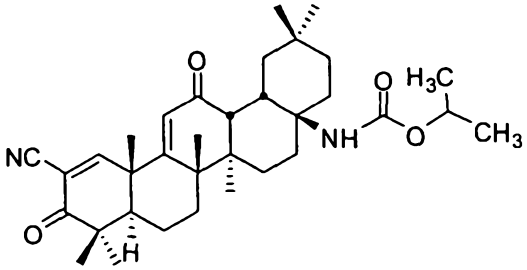
63188(402-33)



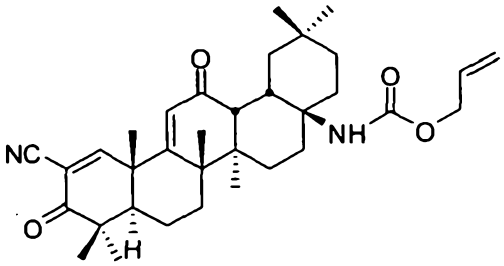
63167(402-12)



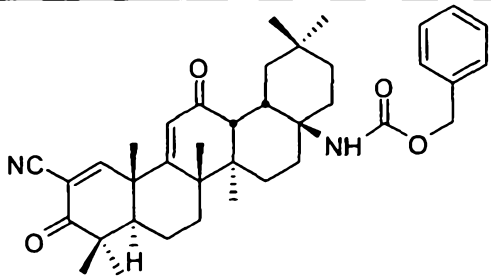
63168(402-13)



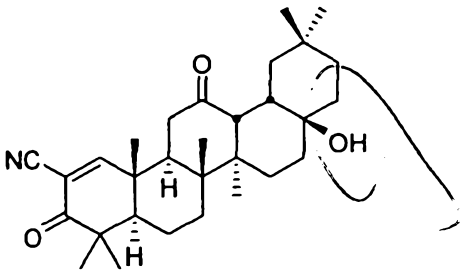
63184(402-34)



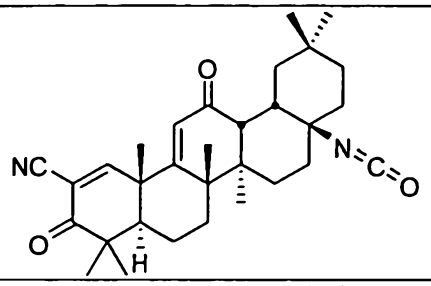
63129(402-29)

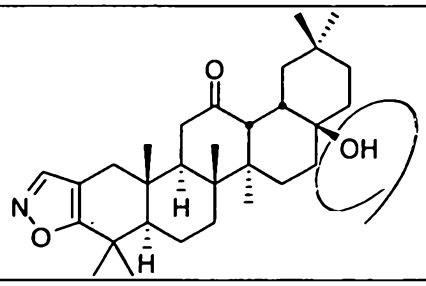


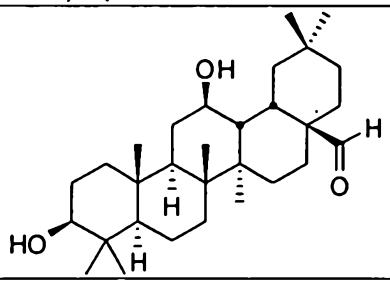
63174(402-20)

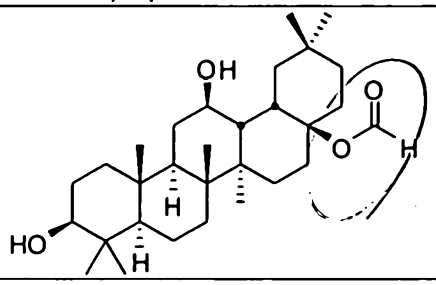


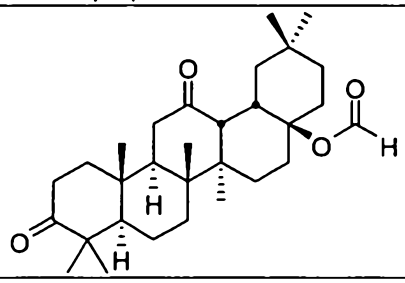
63208(402-67)

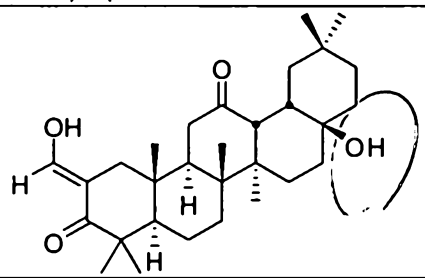


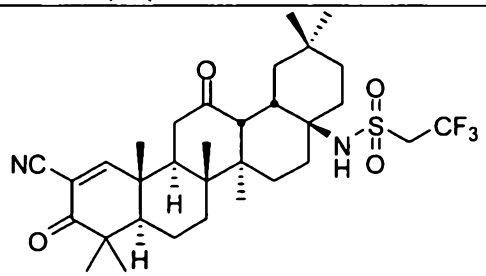




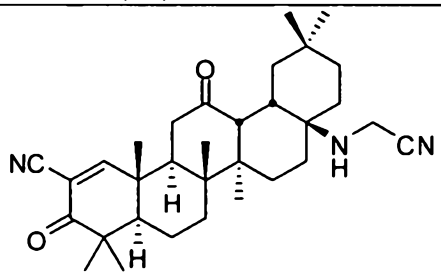




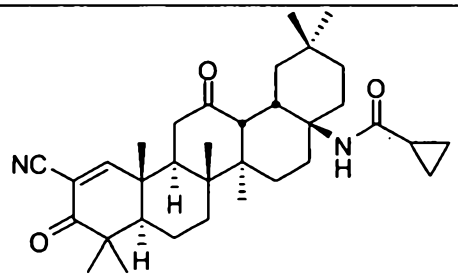




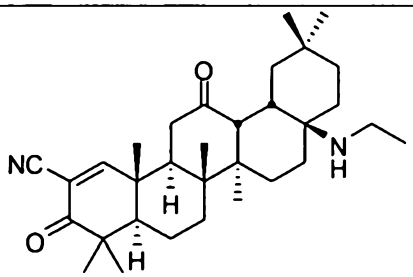
63254



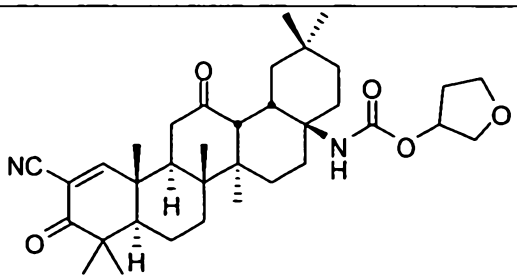
63222



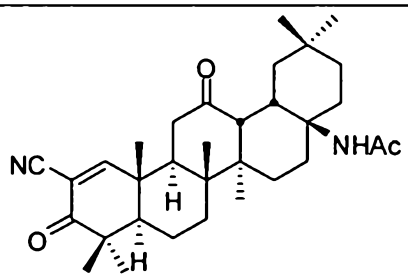
63236



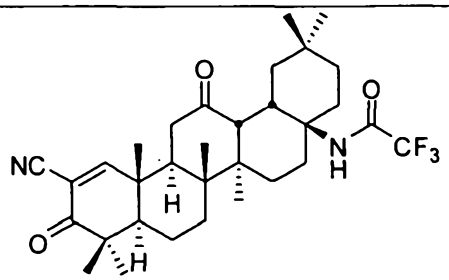
63238



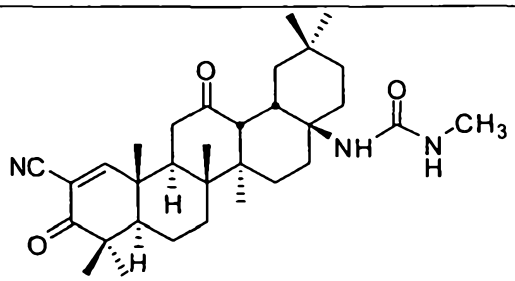
63265



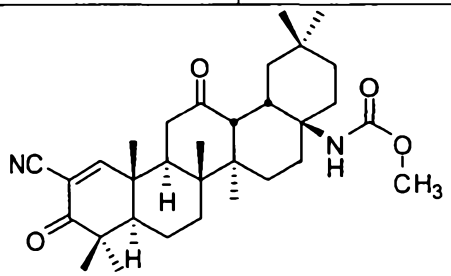
63321



63322



63327



63328

本揭示案之其他目的、特徵及優點根據以下詳細描述將變得顯而易見。然而，應瞭解在指示本發明之特定實施例時，詳細描述及特定實例僅作為說明給出，此係因為熟習此項技術者根據此詳細描述將易於瞭解在本發明之精神及範疇內的各種改變及修改。注意到僅因為特定化合物歸屬於一特定通式並不意謂其不可亦屬於另一通式。

【實施方式】

以下圖式構成本說明書之一部分且包括其以進一步說明本揭示案之某些態樣。參考此等圖式中之一者以及本文中呈現之特定實施例之詳細描述，可更好地理解本發明。

本文中揭示(例如)具有抗氧化性及消炎性之新穎化合物、其製造方法及其使用方法(包括用於治療及/或預防疾病)。

I.定義

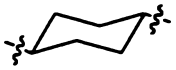
如本文所用之「氫」意謂-H；「羥基」意謂-OH；「側氧基」意謂=O；「鹵基」獨立地意謂-F、-Cl、-Br或-I；「胺

基」意謂-NH_2(參見下文關於含有術語胺基之基團(例如烷基胺基)的定義)；「羥基胺基」意謂-NHOH；「硝基」意謂-NO_2；亞胺基意謂=NH(參見下文關於含有術語亞胺基之基團(例如烷基亞胺基)的定義)；「氰基」意謂-CN；「疊氮基」意謂-N_3；「巰基」意謂-SH；「硫基」意謂=S；「磺醯胺基」意謂-$NHS(O)_2$-(參見下文關於含有術語磺醯胺基之基團(例如烷基磺醯胺基)的定義)；「磺醯基」意謂-$S(O)_2$-(參見下文關於含有術語磺醯基之基團(例如烷基磺醯基)的定義)；且「矽烷基」意謂-SiH_3(參見下文關於含有術語矽烷基之基團(例如烷基矽烷基)的定義)。

對於下文之基團，以下括號下標如下進一步定義基團：「(Cn)」定義基團中碳原子之精確數目(n)。「(C≤n)」定義基團中可存在之碳原子的最大數目(n)，其中對於所討論之基團而言，碳原子之最小數目在此情況下至少為1，但在其他情況下儘可能地小。舉例而言，應瞭解基團「烯基$_{(C\leq 8)}$」中碳原子之最小數目為2。舉例而言，「烷氧基$_{(C\leq 10)}$」表示具有1至10個碳原子(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，或其中可引出之任何範圍(例如，3-10個碳原子))之彼等烷氧基。(Cn-n')定義基團中碳原子之最小數目(n)與最大數目(n')。類似地，「烷基$_{(C2-10)}$」表示具有2至10個碳原子(例如，2、3、4、5、6、7、8、9或10，或其中可引出之任何範圍(例如，3-10個碳原子))之彼等烷基。

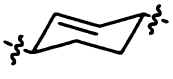
在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基」係指以飽和碳原子作為連接點；具有直鏈或分支鏈、環、環

狀或非環狀結構；無碳碳雙鍵或參鍵；且無除碳及氫以外之原子的非芳族單價基團。基團$-CH_3$(Me)、$-CH_2CH_3$(Et)、$-CH_2CH_2CH_3$(*n*-Pr)、$-CH(CH_3)_2$(*iso*-Pr)、$-CH(CH_2)_2$(環丙基)、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$(*n*-Bu)、$-CH(CH_3)CH_2CH_3$(第二丁基)、$-CH_2CH(CH_3)_2$(異丁基)、$-C(CH_3)_3$(第三丁基)、$-CH_2C(CH_3)_3$(新戊基)、環丁基、環戊基、環己基及環己基甲基為烷基之非限制性實例。術語「經取代烷基」係指以飽和碳原子作為連接點；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；無碳碳雙鍵或參鍵；且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子的非芳族單價基團。以下基團為經取代烷基之非限制性實例：$-CH_2OH$、$-CH_2Cl$、$-CH_2Br$、$-CH_2SH$、$-CF_3$、$-CH_2CN$、$-CH_2C(O)H$、$-CH_2C(O)OH$、$-CH_2C(O)OCH_3$、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2C(O)CH_3$、$-CH_2OCH_3$、$-CH_2OCH_2CF_3$、$-CH_2OC(O)CH_3$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2NHCH_3$、$-CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2Cl$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CF_3$、$-CH_2CH_2OC(O)CH_3$、$-CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$及$-CH_2Si(CH_3)_3$。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷二基」係指非芳族二價基團，其中該烷二基係以兩個σ鍵連接，以一或兩個飽和碳原子作為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，無碳碳雙鍵或參鍵，且無除碳及氫以外之原子。基團$-CH_2-$(亞甲基)、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$及  為烷二基之非限制性實例。術語「經取代烷二基」係指非芳族單價基

團，其中該烷二基係以兩個σ鍵連接，以一或兩個飽和碳原子作為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，無碳碳雙鍵或參鍵且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子。以下基團為經取代烷二基之非限制性實例：-CH(F)-、$-CF_2-$、-CH(Cl)-、-CH(OH)-、$-CH(OCH_3)-$及$-CH_2CH(Cl)-$。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯基」係指以非芳族碳原子作為連接點；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；具有至少一個非芳族碳碳雙鍵；無碳碳參鍵；且無除碳及氫以外之原子的單價基團。烯基之非限制性實例包括：$-CH=CH_2$(乙烯基)、$-CH=CHCH_3$、$-CH=CHCH_2CH_3$、$-CH_2CH=CH_2$(烯丙基)、$-CH_2CH=CHCH_3$及$-CH=CH-C_6H_5$。術語「經取代烯基」係指以非芳族碳原子作為連接點；具有至少一個非芳族碳碳雙鍵；無碳碳參鍵；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子的單價基團。基團-CH=CHF、-CH=CHCl及-CH=CHBr為經取代烯基之非限制性實例。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯二基」係指非芳族二價基團，其中該烯二基係以兩個σ鍵連接，以兩個碳原子作為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，具有至少一個非芳族碳碳雙鍵，無碳碳參鍵，且無除碳及氫以外之原子。基團-CH=CH-、$-CH=C(CH_3)CH_2-$、$-CH=CHCH_2-$及  為烯二基之非

限制性實例。術語「經取代烯二基」係指非芳族二價基團，其中該烯二基係以兩個σ鍵連接，以兩個碳原子作為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，具有至少一個非芳族碳碳雙鍵，無碳碳參鍵且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子。以下基團為經取代烯二基之非限制性實例：-CF=CH-、-C(OH)=CH-及-CH_2CH=C(Cl)-。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「炔基」係指以非芳族碳原子作為連接點；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；具有至少一個碳碳參鍵；且無除碳及氫以外之原子的單價基團。基團-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CC_6H_5及-CH_2C≡CCH_3為炔基之非限制性實例。術語「經取代炔基」係指以非芳族碳原子作為連接點；且具有至少一個碳碳參鍵；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子的單價基團。基團-C≡CSi$(CH_3)_3$為經取代炔基之非限制性實例。

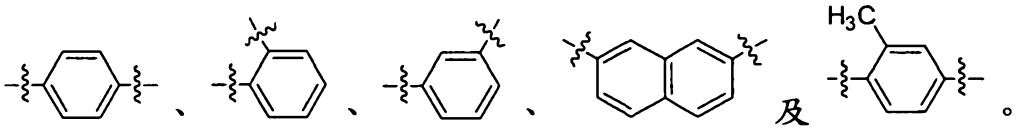
在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「炔二基」係指非芳族二價基團，其中該炔二基係以兩個σ鍵連接，以兩個碳原子作為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，具有至少一個碳碳參鍵且無除碳及氫以外之原子。基團-C≡C-、-C≡CCH_2-及-C≡CCH(CH_3)-為炔二基之非限制性實例。術語「經取代炔二基」係指非芳族二價基團，其中該炔二基係以兩個σ鍵連接，以兩個碳原子作

為連接點，具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，具有至少一個碳碳參鍵且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子。基團-C≡CCFH-及-C≡CHCH(Cl)-為經取代炔二基之非限制性實例。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「芳基」係指以芳族碳原子作為連接點之單價基團，該碳原子形成六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳且其中該單價基團不包含除碳及氫以外之原子。芳基之非限制性實例包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、$-C_6H_4CH_2CH_3$(乙基苯基)、$-C_6H_4CH_2CH_2CH_3$(丙基苯基)、$-C_6H_4CH(CH_3)_2$、$-C_6H_4CH(CH_2)_2$、$-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$(甲基乙基苯基)、$-C_6H_4CH=CH_2$(乙烯基苯基)、$-C_6H_4CH=CHCH_3$、$-C_6H_4C\equiv CH$、$-C_6H_4C\equiv CCH_3$、萘基及由聯苯衍生之單價基團。術語「經取代芳基」係指以芳族碳原子作為連接點之單價基團，該碳原子形成六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳且其中該單價基團進一步具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。經取代芳基之非限制性實例包括以下基團：$-C_6H_4F$、$-C_6H_4Cl$、$-C_6H_4Br$、$-C_6H_4I$、$-C_6H_4OH$、$-C_6H_4OCH_3$、$-C_6H_4OCH_2CH_3$、$-C_6H_4OC(O)CH_3$、$-C_6H_4NH_2$、$-C_6H_4NHCH_3$、$-C_6H_4N(CH_3)_2$、$-C_6H_4CH_2OH$、$-C_6H_4CH_2OC(O)CH_3$、$-C_6H_4CH_2NH_2$、$-C_6H_4CF_3$、$-C_6H_4CN$、$-C_6H_4CHO$、$-C_6H_4CHO$、$-C_6H_4C(O)CH_3$、$-C_6H_4C(O)C_6H_5$、$-C_6H_4CO_2H$、

$-C_6H_4CO_2CH_3$ 、 $-C_6H_4CONH_2$ 、 $-C_6H_4CONHCH_3$ 及 $-C_6H_4CON(CH_3)_2$。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「芳二基」係指二價基團，其中該芳二基係以兩個σ鍵連接，以兩個芳族碳原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳且其中該單價基團不包含除碳及氫以外之原子。芳二基之非限制性實例包括：



術語「經取代芳二基」係指二價基團，其中該芳二基係以兩個σ鍵連接，以兩個芳族碳原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳且其中該二價基團進一步具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。

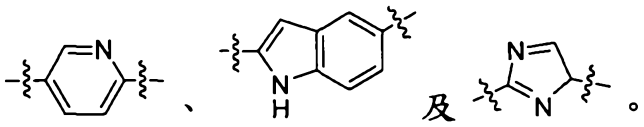
在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「芳烷基」係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷二基及芳基各自以與以上提供之定義一致之方式使用。芳烷基之非限制性實例為：苯基甲基(苄基，Bn)、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、茚基及2,3-二氫-茚基，其限制條件為茚基及2,3-二氫-茚基僅為在各狀況下就連接點為一飽和碳原子而言芳烷基之實例。當術語「芳烷基」與修飾語「經取代」一起使用時，烷二基與芳基中之任一或兩者經取代。經取代芳烷基之非限制性實例為：(3-氯苯基)-甲基、2-側氧基-2-苯基-乙基(苯基羰基甲基)、2-氯-2-苯基-乙基、連接點為一飽和

碳原子之吭基及連接點為一飽和原子之四氫喹啉基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「雜芳基」係指以芳族碳原子或氮原子作為連接點之單價基團，該碳原子或氮原子形成芳環結構之一部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫且其中該單價基團不包含除碳、氫、芳族氮、芳族氧及芳族硫以外之原子。雜芳基之非限制性實例包括吖啶基、呋喃基、咪唑并咪唑基、咪唑并吡唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吲哚基、吲唑啉基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基咪唑基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喏啉基、四氫喹啉基、噻吩基、三嗪基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、吡咯并三嗪基、吡咯并咪唑基、吭烯基(其中連接點為一芳族原子)及吭基(其中連接點為一芳族原子)。術語「經取代雜芳基」係指以芳族碳原子或氮原子作為連接點之單價基團，該碳原子或氮原子形成芳環結構之一部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫且其中該單價基團進一步具有至少一個獨立地選自由非芳族氮、非芳族氧、非芳族硫、F、Cl、Br、I、Si及P組成之群之原子。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「雜芳二基」係指二價基團，其中該雜芳二基係以兩個σ鍵連接，以芳族碳原子或氮原子作為連接點，該碳原子或氮原子兩個芳族原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳且其中該單價基團不包含除碳及氫以外之原子。雜芳二基之非限制性實例包

括：



術語「經取代雜芳二基」係指二價基團，其中該雜芳二基係以兩個σ鍵連接，以兩個芳族碳原子作為連接點，該等碳原子形成一或多個六員芳環結構之一部分，其中環原子均為碳，且其中該二價基團進一步具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「雜芳烷基」係指單價基團-烷二基-雜芳基，其中術語烷二基及雜芳基各自以與以上提供之定義一致之方式使用。雜芳烷基之非限制性實例為：吡啶基甲基及噻吩基甲基。當術語「雜芳烷基」與修飾語「經取代」一起使用時，烷二基與雜芳基中之任一或兩者經取代。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「醯基」係指以羰基之碳原子作為連接點；此外具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；此外除羰基之氧原子外不具有非碳或非氫之其他原子的單價基團。基團-CHO、$-C(O)CH_3$(乙醯基，Ac)、$-C(O)CH_2CH_3$、$-C(O)CH_2CH_2CH_3$、$-C(O)CH(CH_3)_2$、$-C(O)CH(CH_2)_2$、$-C(O)C_6H_5$、$-C(O)C_6H_4CH_3$、$-C(O)C_6H_4CH_2CH_3$、$-COC_6H_3(CH_3)_2$及$-C(O)CH_2C_6H_5$為醯基之非限制性實例。因此，術語「醯基」涵蓋(但不限於)有時稱為「烷基羰基」及「芳基羰基」之基團。術語「經取代醯基」係指以羰基之碳原子作

為連接點；此外具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；此外除羰基之氧外具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子的單價基團。基團$-C(O)CH_2CF_3$、$-CO_2H$(羧基)、$-CO_2CH_3$(甲基羧基)、$-CO_2CH_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_2CH_3$、$-CO_2C_6H_5$、$-CO_2CH(CH_3)_2$、$-CO_2CH(CH_2)_2$、$-C(O)NH_2$(胺甲醯基)、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)NHCH_2CH_3$、$-CONHCH(CH_3)_2$、$-CONHCH(CH_2)_2$、$-CON(CH_3)_2$、$-CONHCH_2CF_3$、-CO-吡啶基、-CO-咪唑基及$-C(O)N_3$為經取代醯基之非限制性實例。術語「經取代醯基」涵蓋(但不限於)「雜芳基羰基」。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「亞烷基」係指二價基團=CRR'，其中亞烷基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R及R'獨立地為氫、烷基，或R與R'連在一起表示烷二基。亞烷基之非限制性實例包括：$=CH_2$、$=CH(CH_2CH_3)$及$=C(CH_3)_2$。術語「經取代亞烷基」係指基團=CRR'，其中亞烷基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R及R'獨立地為氫、烷基、經取代烷基，或R與R'連在一起表示經取代烷二基，其限制條件為R與R'中之任一者為經取代烷基或R與R'連在一起表示經取代烷二基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷氧基」係指基團-OR，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷氧基之非限制性實例包括：$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-OCH_2CH_2CH_3$、$-OCH(CH_3)_2$、$-OCH(CH_2)_2$、-O-環戊基及-O-環己基。術語「經取代烷氧基」係指基團-OR，其中R為經取代烷基(該

術語如上文定義)。舉例而言，$-OCH_2CF_3$為經取代烷氧基。

類似地，在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯氧基」、「炔氧基」、「芳氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳氧基」、「雜芳烷氧基」及「醯氧基」係指定義為-OR之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基(該等術語如上文定義)。當術語烯氧基、炔氧基、芳氧基、芳烷氧基及醯氧基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指基團-OR，其中R分別為經取代之烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基胺基」係指基團-NHR，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷基胺基之非限制性實例包括：$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、$-NHCH_2CH_2CH_3$、$-NHCH(CH_3)_2$、$-NHCH(CH_2)_2$、$-NHCH_2CH_2CH_2CH_3$、$-NHCH(CH_3)CH_2CH_3$、$-NHCH_2CH(CH_3)_2$、$-NHC(CH_3)_3$、-NH-環戊基及-NH-環己基。術語「經取代烷基胺基」係指基團-NHR，其中R為經取代烷基(該術語如上文定義)。舉例而言，$-NHCH_2CF_3$為經取代烷基胺基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「二烷基胺基」係指基團-NRR'，其中R及R'可為相同或不同的烷基，或R與R'可連在一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子之烷二基，其中至少兩個碳原子與氮原子連接。二烷基胺基之非限制性實例包括：$-NHC(CH_3)_3$、$-N(CH_3)CH_2CH_3$、

$-N(CH_2CH_3)_2$、*N*-吡咯啶基及*N*-哌啶基。術語「經取代二烷基胺基」係指基團-NRR'，其中R及R'可為相同或不同的經取代烷基，R或R'中之一者為烷基且另一者為經取代烷基，或R與R'可連在一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子之經取代烷二基，其中至少兩個碳原子與氮原子連接。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷氧基胺基」、「烯基胺基」、「炔基胺基」、「芳基胺基」、「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜芳烷基胺基」及「烷基磺醯基胺基」係指定義為-NHR之基團，其中R分別為烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及烷基磺醯基(該等術語如上文定義)。芳基胺基之非限制性實例為$-NHC_6H_5$。當術語烷氧基胺基、烯基胺基、炔基胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基胺基、雜芳烷基胺基及烷基磺醯基胺基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指R分別為經取代之烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及烷基磺醯基的基團-NHR。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「醯胺基」(醯基胺基)係指基團-NHR，其中R為醯基(該術語如上文定義)。醯基胺基之非限制性實例為$-NHC(O)CH_3$。當術語醯胺基與修飾語「經取代」一起使用時其係指定義為-NHR之基團，其中R為經取代醯基(該術語如上文定義)。基團$-NHC(O)OCH_3$及$-NHC(O)NHCH_3$為經取代醯胺基之非限制性實例。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基亞胺基」係指基團=NR，其中烷基亞胺基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷基亞胺基之非限制性實例包括：$=NCH_3$、$=NCH_2CH_3$及=N-環己基。術語「經取代烷基亞胺基」係指基團=NR，其中烷基亞胺基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R為經取代烷基(該術語如上文定義)。舉例而言，$=NCH_2CF_3$為經取代烷基亞胺基。

類似地，在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯基亞胺基」、「炔基亞胺基」、「芳基亞胺基」、「芳烷基亞胺基」、「雜芳基亞胺基」、「雜芳烷基亞胺基」及「醯基亞胺基」係指定義為=NR之基團，其中烷基亞胺基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基(該等術語如上文定義)。當術語烯基亞胺基、炔基亞胺基、芳基亞胺基、芳烷基亞胺基及醯基亞胺基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指基團=NR，其中烷基亞胺基係以一個σ鍵及一個π鍵連接，其中R分別為經取代之烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「氟烷基」係指一或多個氟取代氫之烷基(該術語如上文定義)。基團$-CH_2F$、$-CF_3$及$-CH_2CF_3$為氟烷基之非限制性實例。術語「經取代氟烷基」係指以飽和碳原子作為連接點；具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；具有至少一個氟原

子；無碳碳雙鍵或參鍵；且具有至少一個獨立地選自由N、O、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子的非芳族單價基團。以下基團為經取代氟烷基之非限制性實例：-CFHOH。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷硫基」係指基團-SR，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷硫基之非限制性實例包括：$-SCH_3$、$-SCH_2CH_3$、$-SCH_2CH_2CH_3$、$-SCH(CH_3)_2$、$-SCH(CH_2)_2$、-S-環戊基及-S-環己基。術語「經取代烷硫基」係指R為經取代烷基(該術語如上文定義)之基團-SR。舉例而言，$-SCH_2CF_3$為經取代烷硫基。

類似地，在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯硫基」、「炔硫基」、「芳硫基」、「芳烷硫基」、「雜芳硫基」、「雜芳烷硫基」及「醯硫基」係指定義為-SR之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基(該等術語如上文定義)。當術語烯硫基、炔硫基、芳硫基、芳烷硫基、雜芳硫基、雜芳烷硫基及醯硫基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指R分別為經取代之烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基之基團-SR。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「硫醯基」係指以硫羰基之碳原子作為連接點；此外具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構；此外除羰基之硫原子外不具有非碳或非氫之其他原子的單價基團。基團-CHS、$-C(S)CH_3$、$-C(S)CH_2CH_3$、$-C(S)CH_2CH_2CH_3$、$-C(S)CH(CH_3)_2$、

$-C(S)CH(CH_2)_2$、$-C(S)C_6H_5$、$-C(S)C_6H_4CH_3$、$-C(S)C_6H_4CH_2CH_3$、$-C(S)C_6H_3(CH_3)_2$及$-C(S)CH_2C_6H_5$為硫醯基之非限制性實例。因此，術語「硫醯基」涵蓋(但不限於)有時稱為「烷基硫羰基」及「芳基硫羰基」之基團。術語「經取代硫醯基」係指以碳原子作為連接點之基團，該碳原子為硫羰基之一部分，該基團此外具有直鏈或分支鏈、環、環狀或非環狀結構，此外除羰基之硫原子外具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群之原子。基團$-C(S)CH_2CF_3$、$-C(S)O_2H$、$-C(S)OCH_3$、$-C(S)OCH_2CH_3$、$-C(S)OCH_2CH_2CH_3$、$-C(S)OC_6H_5$、$-C(S)OCH(CH_3)_2$、$-C(S)OCH(CH_2)_2$、$-C(S)NH_2$及$-C(S)NHCH_3$為經取代硫醯基之非限制性實例。術語「經取代硫醯基」涵蓋(但不限於)「雜芳基硫羰基」。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基磺醯基」係指基團$-S(O)_2R$，其中R為烷基(該術語如上文定義)。烷基磺醯基之非限制性實例包括：$-S(O)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CH_2CH_3$、$-S(O)_2CH(CH_3)_2$、$-S(O)_2CH(CH_2)_2$、$-S(O)_2$-環戊基及$-S(O)_2$-環己基。術語「經取代烷基磺醯基」係指R為經取代烷基(該術語如上文定義)之基團$-S(O)_2R$。舉例而言，$-S(O)_2CH_2CF_3$為經取代烷基磺醯基。

類似地，在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烯基磺醯基」、「炔基磺醯基」、「芳基磺醯基」、「芳烷基磺醯基」、「雜芳基磺醯基」及「雜芳烷基磺醯基」係指定

義為$-S(O)_2R$之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基(該等術語如上文定義)。當術語烯基磺醯基、炔基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、雜芳基磺醯基及雜芳烷基磺醯基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指R分別為經取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基之基團$-S(O)_2R$。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基銨」係指定義為$-NH_2R^+$、$-NHRR'^+$或$-NRR'R''^+$之基團，其中R、R'及R''為相同或不同的烷基，或R、R'及R''中之兩者的任何組合可連在一起表示烷二基。烷基銨陽離子基團之非限制性實例包括：$-NH_2(CH_3)^+$、$-NH_2(CH_2CH_3)^+$、$-NH_2(CH_2CH_2CH_3)^+$、$-NH(CH_3)_2^+$、$-NH(CH_2CH_3)_2^+$、$-NH(CH_2CH_2CH_3)_2^+$、$-N(CH_3)_3^+$、$-N(CH_3)(CH_2CH_3)_2^+$、$-N(CH_3)_2(CH_2CH_3)^+$、$-NH_2C(CH_3)_3^+$、$-NH(環戊基)_2^+$及$-NH_2(環己基)^+$。術語「經取代烷基銨」係指$-NH_2R^+$、$-NHRR'^+$或$-NRR'R''^+$，其中R、R'及R''中之至少一者為經取代烷基或R、R'及R''中之兩者可連在一起表示經取代烷二基。當R、R'及R''中之一者以上為經取代烷基時，其可相同或不同。不為經取代烷基或經取代烷二基之任何R、R'及R''可為相同或不同的烷基，或可連在一起表示具有兩個或兩個以上碳原子之烷二基，其中至少兩個碳原子與式中所示之氮原子連接。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基鋶」係指基團$-SRR'^+$，其中R及R'可為相同或不同的烷基，或R

與R'可連在一起表示烷二基。烷基銻基之非限制性實例包括：$-SH(CH_3)^+$、$-SH(CH_2CH_3)^+$、$-SH(CH_2CH_2CH_3)^+$、$-S(CH_3)_2^+$、$-S(CH_2CH_3)_2^+$、$-S(CH_2CH_2CH_3)_2^+$、-SH(環戊基)$^+$及-SH(環己基)$^+$。術語「經取代烷基銻」係指基團$-SRR'^+$，其中R及R'可為相同或不同的經取代烷基，R或R'中之一者為烷基且另一者為經取代烷基，或R與R'可連在一起表示經取代烷二基。舉例而言，$-SH(CH_2CF_3)^+$為經取代烷基銻基。

在無修飾語「經取代」之情況下使用時術語「烷基矽烷基」係指定義為$-SiH_2R$、-SiHRR'或-SiRR'R''之單價基團，其中R、R'及R''可為相同或不同的烷基，或R、R'及R''中之兩者的任何組合可連在一起表示烷二基。基團$-SiH_2CH_3$、$-SiH(CH_3)_2$、$-Si(CH_3)_3$及$-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$為未經取代烷基矽烷基之非限制性實例。術語「經取代烷基矽烷基」係指$-SiH_2R$、-SiHRR'或-SiRR'R''，其中R、R'及R''中之至少一者為經取代烷基或R、R'及R''中之兩者可連在一起表示經取代烷二基。當R、R'及R''中之一者以上為經取代烷基時，其可相同或不同。不為經取代烷基或經取代烷二基之任何R、R'及R''可為相同或不同的烷基，或可連在一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子之烷二基，其中至少兩個碳原子與矽原子連接。

此外，構成本揭示案之化合物之原子意欲包括該等原子之所有同位素形式。如本文所用之同位素包括具有相同原子序數、但不同質量數之原子。作為一般實例且並非限

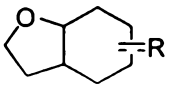
制，氫之同位素包括氚及氘，且碳之同位素包括^{13}C及^{14}C。類似地，涵蓋本揭示案之化合物之一或多個碳原子可經矽原子置換。此外，涵蓋本揭示案之化合物之一或多個氧原子可經硫或硒原子置換。

具有以虛線鍵表示之式的化合物意欲包括視情況具有零、一或多個雙鍵之式。因此，舉例而言，結構  包括結構  、  、  、  及  。

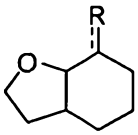
如熟習此項技術者所瞭解，無一此環原子構成一個以上雙鍵之一部分。

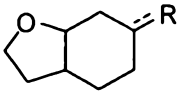
本申請案中所示結構之原子上的任何未界定價數隱含地表示與該原子鍵結之氫原子。

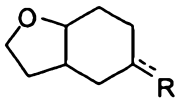
展示具有未連接「R」基團之環結構指示該環上之任何隱含氫原子可經該R基團置換。在二價R基團(例如，側氧基、亞胺基、硫基、亞烷基等)之狀況下，與該環之一原子連接之任何一對隱含氫原子可經該R基團置換。此概念如下文例示：

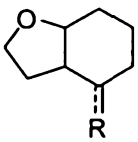


代表



、 

、 

、或 

。

如本文所用之「對掌性助劑」係指能夠影響反應之立體選擇性的可移除對掌性基團。熟習此項技術者熟悉該等化

合物且許多可購得。

在申請專利範圍及/或本說明書中當與術語「包含」結合使用時字詞「一」之使用可意謂「一種」，但其亦與「一或多種」、「至少一種」及「一種或一種以上」之含義一致。

在整個本申請案中，術語「約」用於指示值包括用以測定該值之裝置、方法之誤差的固有偏差或研究個體間存在之偏差。

術語「包含」、「具有」及「包括」為開放性連綴動詞。此等動詞中之一或多者的任何形式或時態(諸如「包含」、「具有」及「包括」)亦為開放性的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟之任何方法不限於僅具有彼一或多個步驟且亦涵蓋其他未列出之步驟。

當術語在本說明書及/或申請專利範圍中使用時，該術語「有效」意謂足以實現所要、預期或所欲結果。

當用作化合物之修飾語時術語「水合物」意謂該化合物具有少於一個(例如，半水合物)、一個(例如，單水合物)或一個以上(例如，二水合物)與各化合物分子締合之水分子，諸如呈化合物之固體形式。

如本文所用之術語「IC_{50}」係指為所得最大反應之50%的抑制劑量。

第一化合物之「異構體」為各分子含有與第一化合物相同之組成原子但彼等原子之三維組態不同的另一化合物。

如本文所用之術語「患者」或「個體」係指活哺乳動物

生物體，諸如人類、猴、牛、綿羊、山羊、犬、貓、小鼠、大鼠、天竺鼠或其轉殖基因物種。在某些實施例中，患者或個體為靈長類動物。人類個體之非限制性實例為成人、青少年、嬰兒及胎兒。

「醫藥學上可接受」意謂可用於製備一般安全、無毒且在生物學上或在其他方面皆非不合需要之醫藥組合物者，且包括對於獸醫用途以及人類醫藥用途而言均可接受者。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂如上文定義為醫藥學上可接受且具有所要藥理學活性的本揭示案之化合物之鹽。該等鹽包括與無機酸形成之酸加成鹽，該等無機酸為諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；或與有機酸形成之酸加成鹽，該等有機酸為諸如1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-羥基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂族單羧酸及二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡糖庚酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、鄰(4-羥基苄醯基)苯甲酸、草酸、對氯苯磺酸、苯基取代之烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及其類似物。醫藥學上可接受之鹽亦包括鹼加成鹽，其可在存在之酸性質子能夠與無機鹼或有機鹼反應時形成。可接

受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、*N*-甲基還原葡糖胺及其類似物。應認識到構成本發明之任何鹽之一部分的特定陰離子或陽離子並非關鍵，只要該鹽總體上在藥理學上可接受即可。醫藥學上可接受之鹽及其製備及使用方法的其他實例呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl及C. G. Wermuth編，Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)中。

如本文所用之「佔優勢之一種對映異構體」意謂化合物含有至少約85%之其中一種對映異構體，或更佳至少約90%之其中一種對映異構體，或甚至更佳至少約95%之其中一種對映異構體，或最佳至少約99%之其中一種對映異構體。類似地，片語「大體上不含其他光學異構體」意謂該組合物含有至多約15%之另一對映異構體或非對映異構體，更佳至多約10%之另一對映異構體或非對映異構體，甚至更佳至多約5%之另一對映異構體或非對映異構體，且最佳至多約1%之另一對映異構體或非對映異構體。

「預防」包括：(1)抑制可能處於疾病風險中及/或易感染疾病但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理或症狀的個體或患者中疾病之發作；及/或(2)減緩可能處於疾病風險中及/或易感染疾病但尚未經歷或顯示該疾病之任何或所有病理或症狀的個體或患者中疾病之病理或症狀之發作。

「前藥」意謂可在活體內藉由代謝作用轉化成本揭示案之抑制劑的化合物。前藥本身對於給定靶蛋白可能具有或不具有活性。舉例而言，包含羥基之化合物可呈酯的形式投與，酯藉由在活體內水解而轉化為羥基化合物。可在活體內轉化為羥基化合物之合適酯包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙-β-羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙磺酸酯、二-對甲苯甲醯基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基胺基磺酸酯、奎尼酸酯(quinate)、胺基酸酯及其類似物。類似地，包含胺基之化合物可呈醯胺的形式投與，醯胺藉由在活體內水解而轉化為胺化合物。

在提及原子時術語「飽和」意謂該原子僅藉助於單鍵與其他原子連接。

「立體異構體」或「光學異構體」為給定化合物中以相同原子鍵結至相同其他原子，但彼等原子之三維組態不同之異構體。「對映異構體」為彼此互為鏡像(如同左手與右手)的給定化合物之立體異構體。「非對映異構體」為不為對映異構體之給定化合物之立體異構體。

本發明涵蓋對於立體化學未確定之任何立構中心或對掌性軸而言，立構中心或對掌性軸可以其*R*形、*S*形或以*R*形與*S*形之混合物形式(包括外消旋與非外消旋混合物)存在。

「可在活體內轉化為氫之取代基」意謂可藉由酶學或化

學方式(包括(但不限於)水解及氫解)轉化為氫原子的任何基團。實例包括醯基、具有氧羰基之基團、胺基酸殘基、肽殘基、鄰硝基苯基次磺醯基、三甲基矽烷基、四氫哌喃基、二苯基膦基、亞胺基上之羥基或烷氧基取代基及其類似基團。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基及其類似基團。具有氧羰基之基團之實例包括乙氧羰基、第三丁氧羰基(-C(O)OC(CH_3)$_3$)、苄氧羰基、對甲氧基苄氧羰基、乙烯基氧羰基、β-(對甲苯磺醯基)乙氧羰基及其類似基團。合適胺基酸殘基包括(但不限於)：Gly(甘胺酸)、Ala(丙胺酸)、Arg(精胺酸)、Asn(天冬醯胺)、Asp(天冬胺酸)、Cys(半胱胺酸)、Glu(麩胺酸)、His(組胺酸)、Ile(異白胺酸)、Leu(白胺酸)、Lys(離胺酸)、Met(甲硫胺酸)、Phe(苯丙胺酸)、Pro(脯胺酸)、Ser(絲胺酸)、Thr(蘇胺酸)、Trp(色胺酸)、Tyr(酪胺酸)、Val(纈胺酸)、Nva(正纈胺酸)、Hse(高絲胺酸)、4-Hyp(4-羥基脯胺酸)、5-Hyl(5-羥基離胺酸)、Orn(鳥胺酸)及β-Ala之殘基。合適胺基酸殘基之實例亦包括經保護基保護之胺基酸殘基。合適保護基之實例包括通常用於肽合成之彼等保護基，包括醯基(諸如，甲醯基及乙醯基)、芳基甲基氧羰基(諸如，苄氧羰基及對硝基苄氧羰基)、第三丁氧羰基(-C(O)OC(CH_3)$_3$)及其類似基團。合適肽殘基包括包含2至5個及視情況胺基酸殘基之肽殘基。此等胺基酸或肽之殘基可以D形、L形或其混合物之立體化學組態存在。此外，胺基酸或肽之殘基可具有不對稱碳原子。具有不對稱碳原子之合適胺基酸殘基

之實例包括Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及Tyr之殘基。具有不對稱碳原子之肽殘基包括具有一或多個具有不對稱碳原子之組成胺基酸殘基的肽殘基。合適胺基酸保護基之實例包括通常用於肽合成之彼等保護基，包括醯基(諸如，甲醯基及乙醯基)、芳基甲基氧羰基(諸如，苄氧羰基及對硝基苄氧羰基)、第三丁氧羰基(-C(O)OC(CH_3)$_3$)及其類似基團。「可在活體內轉化為氫」之取代基之其他實例包括可還原消除之可氫解基團。合適的可還原消除之可氫解基團之實例包括(但不限於)：芳基磺醯基(諸如，鄰甲苯磺醯基)；經苯基或苄氧基取代之甲基(諸如，苄基、三苯甲基及苄氧基甲基)；芳基甲氧羰基(諸如，苄氧羰基及鄰甲氧基-苄氧羰基)；及鹵乙氧羰基(諸如，β,β,β-三氯乙氧羰基及β-碘乙氧羰基)。

「治療有效量」或「醫藥學上有效量」意謂當向個體或患者投與以治療疾病時足以實現對該疾病之此治療的量。

「治療」包括：(1)抑制經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者的疾病(例如，抑制病理及/或症狀的進一步發展)；(2)改善正經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者的疾病(例如，逆轉病理及/或症狀)；及/或(3)在正經歷或顯示疾病之病理或症狀之個體或患者中實現疾病之任何可量測程度的減退。

如本文所用之術語「水溶性」意謂化合物至少在0.010莫耳/公升之程度上溶於水中或根據文獻先例歸於可溶性類別。

本文中使用之其他縮寫如下：DMSO，二甲亞碸；NO，一氧化氮；iNOS，誘導型一氧化氮合成酶；COX-2，環加氧酶-2；NGF，神經生長因子；IBMX，異丁基甲基黃嘌呤；FBS，胎牛血清；GPDH，甘油3-磷酸脫氫酶；RXR，類視黃素X受體；TGF-β，轉化生長因子-β；IFNγ或IFN-γ，干擾素-γ；LPS，細菌內毒素脂多醣；TNFα或TNF-α，腫瘤壞死因子-α；IL-1β，介白素-1β；/GAPDH，甘油醛-3-磷酸脫氫酶；MTT，溴化3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎓；TCA，三氯乙酸；HO-1，誘導型血紅素氧合酶。

以上定義替代以引用的方式併入本文中的任何參考文獻中之任何矛盾定義。然而，不應認為定義某些術語之事實指示任何未定義之術語為不明確的。相反地，咸信所用的所有術語均明確地描述本發明以使得一般技術者可瞭解範疇且實施本揭示案。

II.合成方法

可使用實例部分(實例2及實例3)中概述之方法製備本揭示案之化合物。可使用如熟習此項技術者應用之有機化學之原理及技術進一步修改及最佳化此等方法。該等原理及技術教示(例如)於以引用的方式併入本文中之March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)中。

III.齊墩果酸衍生物之生物活性

在整個本揭示案中提供生物活性結果。此等結果包括：

對NO產生之抑制、iNOS誘發、Nrf2靶基因誘發、對COX-2誘發之抑制、對STAT3磷酸化之抑制、對IL-6誘發之磷酸化的抑制、對TNFα誘發之IκBα降解的抑制、對NF-κB活化之抑制、HO-1之誘發、TrxR1之誘發、γ-GCS之誘發及/或鐵蛋白重鏈之誘發。參見圖式及圖式描述。對NO產生之抑制及Nrf2誘發之誘發的結果可分別如下文表1a及表1b所示來概述。其他結果(包括毒性研究)提供於實例部分中。

表1a.對IFNγ誘發之NO產生的抑制

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC_{50}(nM)	WST-1 IC_{50}(nM)	iNOS抑制 qPCR	iNOS抑制 WB
63167 (402-12)	520.70	2	180	約50%	約90%
63168 402-13	534.70	3.2	150		
63169 402-14	462.70	3.6	> 200	約50%	約90%
63170 402-15	504.70	10.8	> 200		
63171 402-16	558.70	12	90		
63172 402-17	519.70	30	> 200		
63173 402-18	533.70	31	> 200		
63175 402-19	540.80	2	200	約65%	約90%
63174 402-20	596.80	26	80		
63176 402-21	505.70	100	> 200		

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC_{50}(nM)	WST-1 IC_{50}(nM)	iNOS抑制 qPCR	iNOS抑制 WB
63178 402-23	556.70	6.8	80		
63179 402-24	527.20	16	100		
63180 402-25	533.74	13.5	200		
63181 402-26	573.80	估計4-8	75		
63182 402-27	566.80	估計7-13	125		
63183 402-28	516.70	4	150	50%	約90%
63186 402-29	546.70	估計3-6	100		
63243 402-30	566.80	2.9	150	50%	約90%
63187 402-31	608.90	估計2-5	100		>90%
63185 402-32	589.81	91	> 200	0%	0%
63188 402-33	575.78	27	> 200		
63184 402-34	548.80	14.5	75		
63193 402-36	554.80	1.5	> 200	約65%	>90%
63244 402-37	580.80	10	200		
63189 402-38	518.70	7.5	75		
63192 402-39	502.80	2.8	150	約60%	>90%
63245 402-41	490.72	33	> 200		

化合物ID	MW	RAW264.7			
		NO IC_{50}(nM)	WST-1 IC_{50}(nM)	iNOS抑制 qPCR	iNOS抑制 WB
63246 402-42	514.70	約3	> 200		>90%
63247 402-43	608.80	約2	150		>90%
63148 402-44	597.80	約25	> 200		
63249 402-45	581.79		50		
63198 402-52	464.68	約30	> 200		
63215 402-53	542.77	約15	> 200		
63208 402-67	465.67	約40	> 200		
63222	503.72	約45	> 200		
63236	532.80	約120	> 200		
63238	492.74	約120	> 200		
63254	492.74	約25	> 200		
63265	578.80	約100	> 200		
63321	506.70	約70	見圖		
63322	560.70	約50	見圖		
63327	521.70	約100	見圖		
63328	522.70	約25	見圖		

空白輸入：未測定

表1b.人類黑素瘤細胞中HO-1、TrxR1及γ-GCS之誘發

化合物ID	MDA-MB-435細胞中之Nrf2靶基因誘發								
	160 nM*			400 nM*			250 nM**		
	HO-1	TrxR1	γ-GCS	HO-1	TrxR1	γ-GCS	HO-1	NQO1	γ-GCS
402-12				61	62				
402-14	2	129	73						
402-17	4	43	27						
402-19	15	86	64	10	48				
402-28	28	71	55						
402-30	25	57	36						
402-31				32	90	90			
402-32	1	71	27						
402-36	6	86	55						
402-39	1	14	9						
402-42				25	66	77			
402-43				19	76	75			
402-52				2	71		1.4	1.8	2.8
402-53				1	36	21	1.7	1.7	3.8
402-67							1.1	1.7	3.2
63254							2	1.7	3

空白輸入：未測定

*以針對RTA 402觀測到之誘發百分比表示的資料

**以超過DMSO對照之誘發倍數表示的資料

IV.與發炎及/或氧化應激有關之疾病

發炎為提供對傳染性或寄生性生物體之抵抗性及損傷組織之修復的生物過程。發炎通常特徵為局部血管擴張、發紅、腫脹及疼痛、白血球募集至感染或損傷位點、產生發炎性細胞因子(諸如，TNF-α及IL-1)及產生活性氧物質或活性氮物質(諸如，過氧化氫、超氧化物及過氧亞硝酸鹽)。在發炎後期，組織重塑、血管生成及瘢痕形成(纖維化)可作為傷口癒合過程之一部分而發生。在正常情況下，發炎反應經調節且為暫時的，且一旦感染或損傷經充分處理，則以配合方式消退。然而，若調節機制失效，則急性發炎可變得過度且危及生命。或者，發炎可變成慢性且引起累積性組織損傷或全身性併發症。

許多嚴重且難治之人類疾病涉及發炎過程之調節異常，該等疾病包括傳統上未視作發炎性病狀之疾病，諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病。在癌症之狀況下，發炎過程與腫瘤形成、進展、轉移及療法抗性有關。目前瞭解到長期視作脂質代謝病症之動脈粥樣硬化主要為發炎性病狀，其中活化巨噬細胞在動脈粥樣硬化斑之形成及最終破裂中起重要作用。亦已展示發炎性信號轉導路徑之活化在抗胰島素症之發展以及與糖尿病性高血糖症有關之周邊組織損傷中起作用。活性氧物質及活性氮物質(諸如，超氧化物、過氧化氫、一氧化氮及過氧亞硝酸鹽)之過度產生為發炎性病狀之標誌。在多種疾病中已報導調節異常之過氧亞硝酸鹽產生的證據(Szabo等人，2007；Schulz等人，

2008；Forstermann, 2006；Pall, 2007)。

諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病涉及患病組織中發炎過程之不當且慢性的活化，其係由免疫系統中自身識別及反應機制對非自身識別及反應機制之功能障礙引起。在諸如阿茲海默氏症及帕金森氏症之神經退化性疾病中，神經損傷與微神經膠質細胞之活化及促發炎性蛋白(諸如，誘導型一氧化氮合成酶(iNOS))之含量升高有關。諸如腎衰竭、心臟衰竭及慢性阻塞性肺病之慢性器官衰竭與慢性氧化應激及發炎之存在緊密相關聯，導致纖維化發展及最終器官功能喪失。

許多其他病症均涉及患病組織中之氧化應激及發炎，該等病症包括：發炎性腸病；發炎性皮膚病；與放射療法及化學療法相關之黏膜炎；眼睛疾病，諸如葡萄膜炎、青光眼、黃斑變性及視網膜病之各種形式；移植失敗及排斥反應；局部缺血-再灌注損傷；慢性疼痛；骨及關節之退化性病狀，包括骨關節炎及骨質疏鬆症；哮喘及囊腫性纖維化；癲癇病症；及神經精神病狀，包括精神分裂症、抑鬱症、雙極性病症、創傷後壓力症、注意力缺乏症、泛自閉症障礙及飲食障礙(諸如神經性厭食症)。咸信發炎性信號轉導路徑之調節異常為肌肉萎縮疾病(包括肌肉萎縮症及各種形式之惡病質)之病理中的主要因素。

多種危及生命之急性病症亦涉及調節異常之發炎性信號轉導，該等病症包括涉及胰腺、腎、肝或肺之急性器官衰竭、心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群、中風、敗血性休

克、外傷、重度燒傷及過敏症。

感染性疾病之許多併發症亦涉及發炎反應之調節異常。雖然發炎反應可殺死入侵病原體，但過度發炎反應亦可具相當破壞性且在一些狀況下可為感染組織中損傷之主要來源。此外，過度發炎反應亦可由於諸如TNF-α及IL-1之發炎性細胞因子之過度產生而引起全身性併發症。咸信此為由重度流感、重度急性呼吸道症候群及敗血症引起之死亡率的因素。

iNOS或環加氧酶-2(COX-2)之異常或過度表現牽連於許多疾病過程之發病機制中。舉例而言，顯然NO為有效誘變劑(Tamir及Tannebaum, 1996)，且一氧化氮亦可活化COX-2(Salvemini等人，1994)。此外，由致癌物氧化偶氮甲烷(azoxymethane)誘發之大鼠結腸腫瘤中iNOS顯著增加(Takahashi等人，1997)。已展示齊墩果酸之一系列合成三萜類類似物為細胞發炎過程(諸如，小鼠巨噬細胞中由IFN-γ誘發之誘導型一氧化氮合酶(iNOS)及COX-2)之強效抑制劑。參見Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)及Honda等人(2002)，其均以引用的方式併入本文中。

在一態樣中，本發明化合物之特徵在於其抑制藉由暴露於γ-干擾素中而誘發之源自巨噬細胞之RAW264.7細胞中一氧化氮產生的能力。其進一步特徵在於其誘發抗氧化蛋白質(諸如，NQO1)表現及減少促發炎性蛋白(諸如，COX-2及誘導型一氧化氮合成酶(iNOS))之表現的能力。此等性質與涉及氧化應激及發炎過程調節異常之大批疾病的治療

有關，該等疾病包括癌症、由放射療法或化學療法引起之黏膜炎、自體免疫疾病、心血管疾病(包括動脈粥樣硬化)、局部缺血-再灌注損傷、急性及慢性器官衰竭(包括腎衰竭及心臟衰竭)、呼吸道疾病、糖尿病及糖尿病併發症、重度過敏症、移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、神經退化性疾病、眼睛及視網膜之疾病、急性及慢性疼痛、退化性骨疾病(包括骨關節炎及骨質疏鬆症)、發炎性腸病、皮炎及其他皮膚病、敗血症、燒傷、癲癇病症及神經精神異常。

不受理論束縛，咸信抗氧化/消炎性Keap1/Nrf2/ARE路徑之活化牽連於本發明之齊墩果酸衍生物之消炎與抗癌性質中。

在另一態樣中，本發明之化合物可用於治療患有因一或多個組織中氧化應激之程度升高而引起之病狀的個體。氧化應激由異常高或持續很久之含量之活性氧物質(諸如，超氧化物、過氧化氫、一氧化氮及過氧亞硝酸鹽(由一氧化氮與超氧化物之反應形成))引起。氧化應激可伴隨著急性或慢性發炎。氧化應激可由以下原因引起：線粒體功能障礙、免疫細胞(諸如，巨噬細胞及嗜中性白血球)之活化、急性曝露於外部試劑(諸如，電離輻射或細胞毒性化學治療劑(例如，羥道諾紅黴素))中、外傷或其他急性組織損傷、局部缺血/再灌注、不良循環或貧血、局部或全身性低氧或高氧、發炎性細胞因子及其他發炎相關蛋白之升高含量及/或其他異常生理狀態(諸如，高血糖或低血糖)。

在患有許多該等病狀之動物模型中，已展示刺激誘導型血紅素氧合酶(HO-1)(Nrf2路徑之靶基因)之表現具有顯著治療作用，該等模型包括心肌梗塞、腎衰竭、移植衰竭及排斥反應、中風、心血管疾病及自體免疫疾病之模型(例如Sacerdoti等人，2005；Abraham及Kappas, 2005；Bach, 2006；Araujo等人，2003；Liu等人，2006；Ishikawa等人，2001；Kruger等人，2006；Satoh等人，2006；Zhou等人，2005；Morse及Choi, 2005；Morse及Choi, 2002)。此酶將游離血紅素分解成鐵、一氧化碳(CO)及膽綠素(隨後其轉化為有效抗氧化分子膽紅素)。

在另一態樣中，本發明之化合物可用於預防或治療由發炎加劇之氧化應激引起的急性及慢性組織損傷或器官衰竭。處於此類別內之疾病之實例包括：心臟衰竭、肝衰竭、移植失敗及排斥反應、腎衰竭、胰腺炎、纖維化肺部疾病(尤其囊腫性纖維化及COPD)、糖尿病(包括併發症)、動脈粥樣硬化、局部缺血-再灌注損傷、青光眼、中風、自體免疫疾病、自閉症、黃斑變性及肌肉萎縮症。舉例而言，在自閉症之狀況下，研究表明中樞神經系統中之氧化應激增加可造成疾病發展(Chauhan及Chauhan, 2006)。

亦有證據將氧化應激及發炎與中樞神經系統之許多其他病症之發展及病理相聯繫，該等病症包括：精神病症，諸如精神病、嚴重抑鬱症及雙極性病症；癲癇病症，諸如癲癇症；疼痛及感官症候群，諸如偏頭痛、神經痛或耳鳴；及行為症候群，諸如注意力缺乏症。例如參見Dickerson等

人，2007；Hanson等人，2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz等人，2007；Dudhgaonkar等人，2006；Lee等人，2007；Morris等人，2002；Ruster等人，2005；McIver等人，2005；Sarchielli等人，2006；Kawakami等人，2006；Ross等人，2003，其均以引用的方式併入本文中。舉例而言，發炎性細胞因子(包括TNF、干擾素-γ及IL-6)之含量升高與嚴重精神疾病有關(Dickerson等人，2007)。微神經膠質細胞活化亦與嚴重精神疾病有聯繫。因此，下調發炎性細胞因子及抑制微神經膠質細胞之過度活化可有利於患有精神分裂症、嚴重抑鬱症、雙極性病症、泛自閉症障礙及其他神經精神異常之患者。

因此，在涉及單獨氧化應激或由發炎加劇之氧化應激的病理中，治療可包含向個體投與治療有效量之本發明之化合物，諸如上文或整個本說明書中所述之彼等化合物。治療可在氧化應激之可預測狀態之前預防性投與(例如，器官移植或向癌症患者施以放射療法)，或其可在涉及確定之氧化應激及發炎的背景中治療性投與。

本發明之化合物一般可應用於發炎性病狀(諸如，敗血症、皮炎、自體免疫疾病及骨關節炎)之治療。在一態樣中，可使用本發明之化合物(例如)藉由誘發Nrf2及/或抑制NF-κB來治療發炎性疼痛及/或神經痛。

在一態樣中，本發明之化合物可用於充當模擬環戊烯酮前列腺素(cyPG)之生物活性的具有有效消炎性之抗氧化發炎調節劑(AIM)。在一實施例中，可使用本發明之化合物

藉由選擇性靶向調節氧化還原敏感性轉錄因子之轉錄活性的蛋白質上之調節半胱胺酸殘基(RCR)來控制促發炎性細胞因子之產生。已展示由cyPG或AIM對RCR之活化引發促消退程式，其中抗氧化及細胞保護性轉錄因子Nrf2之活性經有效誘發且促氧化及促發炎性轉錄因子NF-κB及STAT之活性得以抑制。此增加抗氧化及還原性分子(例如，NQO1、HO-1、SOD1及/或γ-GCS)之產生及/或減少氧化應激及促氧化及促發炎性分子(例如，iNOS、COX-2及/或TNF-α)之產生。

在一些實施例中，本發明之化合物可用於治療及預防諸如以下之疾病：癌症、發炎、阿茲海默氏症、帕金森氏症、多發性硬化症、自閉症、肌萎縮性側索硬化、自體免疫疾病(諸如，類風濕性關節炎、狼瘡及MS)、發炎性腸病、咸信發病機制涉及一氧化氮或前列腺素之過度產生及病理涉及單獨氧化應激或因發炎加劇之氧化應激的所有其他疾病。

發炎之另一態樣為發炎性前列腺素(諸如，前列腺素E)之產生。此等分子促進血管擴張、血漿溢出、局部疼痛、溫度升高及發炎之其他症狀。酶COX-2之誘發形式與其產生有關，且在發炎組織中發現高含量之COX-2。因此，抑制COX-2可減輕許多發炎症狀，且大量重要消炎藥物(例如，布洛芬及塞內昔布)藉由抑制COX-2活性來起作用。然而，近來研究已證實一類環戊烯酮前列腺素(cyPG)(例如，15-去氧前列腺素J2，亦稱PGJ2)在刺激發炎之配合消

退中起作用(例如Rajakariar等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2007年12月26日；104(52):20979-84)。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素之產生相關聯。因此，抑制COX-2可干擾發炎之完全消退，潛在地促進活化免疫細胞存留於組織中且導致慢性之「鬱積」發炎。此作用可造成長時間使用選擇性COX-2抑制劑之患者中心血管疾病之發病率增加。

在一態樣中，可使用本發明之化合物藉由選擇性活化調節氧化還原敏感性轉錄因子之活性的蛋白質上之調節半胱胺酸殘基(RCR)來控制細胞內促發炎性細胞因子之產生。已展示由cyPG對RCR之活化引發促消退程式，其中抗氧化及細胞保護性轉錄因子Nrf2之活性經有效誘發且促氧化及促發炎性轉錄因子NF-κB及STAT之活性得以抑制。在一些實施例中，此增加抗氧化及還原性分子(NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS)之產生且減少氧化應激及促氧化及促發炎性分子(iNOS、COX-2、TNF-α)之產生。在一些實施例中，本發明之化合物可藉由促進發炎消退及限制對宿主之過度組織損傷而使發生發炎事件之細胞恢復至未發炎狀況。

A.癌症

此外，本揭示案之化合物可用於誘發腫瘤細胞之細胞凋亡、誘發細胞分化、抑制癌細胞增殖、抑制發炎反應及/或以化學預防能力起作用。舉例而言，本發明提供具有一或多個以下特性之新穎化合物：(1)誘發細胞凋亡及使惡性細胞與非惡性細胞分化之能力；(2)在低於微莫耳或奈莫耳

之含量下作為許多惡性或惡變前細胞增殖之抑制劑的活性；(3)抑制發炎性酶誘導型一氧化氮合成酶(iNOS)重新合成之能力；(4)抑制NF-κB活化之能力；及(5)誘發血紅素氧合酶-1(HO-1)表現之能力。

iNOS及COX-2之含量在某些癌症中升高且牽涉於癌發生中且已展示COX-2抑制劑降低人類中原發性結腸腺瘤之發病率(Rostom等人，2007；Brown及DuBois, 2005；Crowel等人，2003)。iNOS在源於骨髓之抑制細胞(MDSC)中表現(Angulo等人，2000)且已展示癌細胞中之COX-2活性引起前列腺素E_2(PGE_2)的產生，已展示前列腺素E_2誘發精胺酸酶在MDSC中之表現(Sinha等人，2007)。精胺酸酶及iNOS為利用L-精胺酸作為受質且分別產生L-鳥胺酸與尿素以及L-瓜胺酸與NO的酶。已展示藉由MDSC自腫瘤微環境中去除精胺酸以及NO及過氧亞硝酸鹽之產生抑制T細胞增殖且誘發T細胞之細胞凋亡(Bronte等人，2003)。已展示對COX-2及iNOS之抑制減少MDSC之積聚，恢復腫瘤相關T細胞之細胞毒性活性且延遲腫瘤生長(Sinha等人，2007；Mazzoni等人，2002；Zhou等人，2007)。

已暗示抑制NF-κB及JAK/STAT信號轉導路徑作為一種抑制癌症上皮細胞增殖及誘發其細胞凋亡之策略。已展示STAT3及NF-κB之活化引起癌細胞中細胞凋亡之抑制且促進增殖、入侵及轉移。已展示此等過程中所涉及之許多靶基因藉由NF-κB與STAT3來轉錄調節(Yu等人，2007)。

除在癌症上皮細胞中之直接作用外，NF-κB及STAT3在

腫瘤微環境內發現之其他細胞中亦具有重要作用。動物模型中之實驗已證明NF-κB在癌細胞與造血細胞中均為所需以擴展發炎對癌症引發及進程之作用(Greten等人，2004)。癌細胞及骨髓細胞中NF-κB之抑制分別減少所產生腫瘤之數目及大小。癌細胞中STAT3之活化引起若干種抑制腫瘤相關性樹突狀細胞(DC)成熟之細胞因子(IL-6、IL-10)的產生。此外，在樹突狀細胞自身中藉由此等細胞因子活化STAT3。在患有癌症之小鼠模型中對STAT3之抑制使DC恢復成熟，促進抗腫瘤免疫性且抑制腫瘤生長(Kortylewski等人，2005)。

B.多發性硬化症及其他神經退化性病狀之治療

本發明之化合物及方法可用於治療多發性硬化症(MS)患者。已知MS為中樞神經系統之發炎性病狀(Williams等人，1994；Merrill及Benvenist, 1996；Genain及Nauser, 1997)。基於若干研究，有證據表明發炎、氧化及/或免疫機制牽涉於阿茲海默氏症(AD)、帕金森氏症(PD)、肌萎縮性側索硬化(ALS)及MS之發病機制(Bagasra等人，1995；McGeer及McGeer, 1995；Simonian及Coyle, 1996；Kaltschmidt等人，1997)中。反應性星形膠質細胞與活化微神經膠質細胞均已牽涉於神經退化性疾病(NDD)及神經發炎疾病(NID)之起因中；已特別強調微神經膠質細胞為合成NO與前列腺素作為各別酶(iNOS及COX-2)之產物的細胞。此等酶之重新形成可由諸如干擾素-γ或介白素-1之發炎性細胞因子推動。反過來，NO之過度產生又可引起許

多器官之細胞及組織(包括神經系統之神經元及寡樹突神經膠質細胞)中發炎級聯及/或氧化損傷，隨之表現為AD及MS且可能為PD及ALS(Coyle及Puttfarcken, 1993；Beal, 1996；Merrill及Benvenist, 1996；Simonian及Coyle, 1996；Vodovotz等人，1996)。流行病學資料指示長期使用阻斷自花生四烯酸酯(arachidonate)合成前列腺素的NSAID顯著降低產生AD之風險(McGeer等人，1996；Stewart等人，1997)。因此，阻斷NO及前列腺素形成之藥劑可用於預防及治療NDD之方法中。用於治療此疾病之成功治療性候選藥物通常需要穿透血腦障壁之能力。例如參見美國專利公開案2009/0060873，其以全文引用的方式併入本文中。

C.神經發炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有神經發炎之患者。神經發炎概括中樞神經系統中微神經膠質細胞及星形膠質細胞之反應及作用具有根本性發炎樣特徵且此等反應對多種神經病症之發病機制及進程而言重要的觀念。此觀念起源於阿茲海默氏症之領域(Griffin等人，1989；Rogers等人，1988)，其中其使吾人對此疾病之瞭解發生巨大變化(Akiyama等人，2000)。此等觀念已擴展至其他神經退化性疾病(Eikelenboom等人，2002；Ishizawa及Dickson, 2001)、局部缺血/毒性疾病(Gehrmann等人，1995；Touzani等人，1999)、腫瘤生物學(Graeber等人，2002)且甚至擴展至正常腦發育。

神經發炎併有廣泛範圍之複雜細胞反應，該等反應包括微神經膠質細胞及星形膠質細胞之活化及細胞因子、趨化因子、補體蛋白、急性期蛋白、氧化損傷及相關分子過程之誘發。此等事件可對神經元功能具有不利影響，導致神經元損傷，進一步導致神經膠質活化且最終導致神經退化。

D.腎衰竭之治療

本發明之化合物及方法可用於治療患有腎衰竭之患者。參見美國專利申請案12/352,473，其以全文引用的方式併入本文中。本揭示案之另一態樣係關於用於治療及預防腎病之新方法及化合物。腎衰竭係全世界範圍內、尤其發達國家中重要的醫學問題，其導致代謝廢物不能完全自血液中清除且導致血液中電解質之濃度異常。雖然糖尿病及高血壓為慢性腎衰竭(亦稱為慢性腎病(CKD))之最重要起因，但其亦與其他病狀(諸如，狼瘡)有關。急性腎衰竭可因暴露於某些藥物(例如，乙醯胺苯酚(acetaminophen))或有毒化學物質中而產生，或因與休克或外科手術程序(諸如，移植)有關之局部缺血-再灌注損傷而產生，且可導致慢性腎衰竭。在許多患者中，腎衰竭發展至患者需要定期透析或腎移植來繼續存活的階段。此等程序均具有高侵襲性且與顯著副作用及生活品質問題相關聯。雖然存在針對一些腎衰竭併發症(諸如，副甲狀腺機能亢進症及高磷酸鹽血症)之有效治療，但已展示尚無可利用之治療來停止或逆轉腎衰竭之潛在進程。因此，可改善受損腎功能之藥

劑將代表腎衰竭治療之重大進展。

發炎在CKD之病理中起顯著作用。在氧化應激與腎功能障礙之間亦存在強烈的機械聯繫。NF-κB信號轉導路徑在CKD進程中起重要作用，因為NF-κB調節MCP-1之轉錄，MCP-1為負責單核細胞/巨噬細胞募集之趨化因子，單核細胞/巨噬細胞之募集引起發炎反應，最終使腎損傷(Wardle, 2001)。Keap1/Nrf2/ARE路徑控制編碼抗氧化酶(包括血紅素氧合酶1(HO-1))之若干基因的轉錄。雌性小鼠中Nrf2基因之切除導致產生狼瘡樣腎小球性腎炎(Yoh等人，2001)。此外，若干研究已證實為回應腎損傷及發炎而誘發HO-1表現且此酶及其產物膽紅素及一氧化碳在腎中起保護作用(Nath等人，2006)。

腎小球及周圍鮑氏囊(Bowman's capsule)構成腎之基本功能單元。腎小球濾過率(GFR)為腎功能之標準量度。通常使用肌酐清除率來量測GFR。然而，血清肌酐含量通常用作肌酐清除率之替代量度。舉例而言，公認血清肌酐含量過多指示腎功能不足且血清肌酐隨時間而降低視作腎功能改善之指標。血液中正常肌酐含量為成年男性中約0.6毫克(mg)/分升(dl)至1.2毫克/分升及成年女性中0.5毫克/分升至1.1毫克/分升。

急性腎損傷(AKI)可隨局部缺血-再灌注、以某些藥理學藥劑(諸如，順鉑(cisplatin)及雷帕黴素(rapamycin))治療及靜脈內注射醫學成像中所用之放射性造影劑而發生。如在CKD中，發炎及氧化應激參與AKI之病理。並不完全瞭解

放射性造影劑誘發之腎病(RCN)的潛在分子機制；然而，包括延長之血管收縮、受損之腎自體調節及造影劑之直接毒性之事件的組合很可能均造成腎衰竭(Tumlin等人，2006)。血管收縮導致腎血流量降低且造成局部缺血-再灌注及活性氧物質產生。HO-1在此等條件下經強烈誘發且已證實在若干不同器官(包括腎)中預防局部缺血-再灌注損傷(Nath等人，2006)。特定言之，已展示HO-1之誘發在患有RCN之大鼠模型中具有保護性(Goodman等人，2007)。再灌注亦在某種程度上經由NF-κB信號轉導之活化來誘發發炎反應(Nichols, 2004)。已提議靶向NF-κB作為預防器官損傷之治療策略(Zingarelli等人，2003)。

E.心血管疾病

本發明之化合物及方法可用於治療患有心血管疾病之患者。參見美國專利申請案12/352,473，其以全文引用的方式併入本文中。心血管(CV)疾病為世界範圍內死亡率之最重要原因之一，且為許多發達國家中之主要死亡原因。雖然CV疾病之病源學較為複雜，但大部分原因與關鍵器官或組織之血液供應不足或完全中斷有關。通常此病狀由一或多個動脈粥樣硬化斑之破裂而產生，該或該等動脈粥樣硬化斑之破裂導致血栓形成，其阻斷關鍵血管中之血流。該血栓形成為心臟病發作之主要起因，其中一或多個冠狀動脈經阻斷且至心臟本身之血流中斷。所引起之局部缺血由於在局部缺血事件期間缺乏氧與在血流恢復後過多形成自由基(稱為局部缺血-再灌注損傷之現象)而嚴重損傷心臟

組織。類似損傷發生在大腦動脈或其他主要血管因血栓形成而阻斷之血栓性中風期間的腦中。相比之下，出血性中風包括血管破裂且血流至周圍腦組織中。此由於存在大量游離血紅素及其他反應性物質而在直接出血區域中產生氧化應激，且由於受損之血流而在腦之其他部分中產生局部缺血。通常伴隨腦血管痙攣之蛛網膜下出血亦引起腦中局部缺血/再灌注損傷。

或者，動脈粥樣硬化可在關鍵血管中如此廣泛而使得形成狹窄(動脈狹窄)且至關鍵器官(包括心臟)之血流長期不足。該長期局部缺血可導致許多種類之終末器官損傷，包括與充血性心臟衰竭有關之心臟肥大。

當動脈內襯(內皮)之物理缺陷或損傷引發包括血管平滑肌細胞增殖及白血球浸潤至患病區域中之發炎反應時，發生動脈粥樣硬化，其為導致多種形式之心血管疾病之根本缺陷。最終，稱為動脈粥樣硬化斑之併發病變可形成，其由以上提及之與膽固醇負載之脂蛋白及其他物質之沈積物組合的細胞組成(例如Hansson等人，Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2006. 1:297-329)。

用於心血管疾病之醫藥治療包括預防性治療，諸如使用意欲降低血壓或膽固醇及脂蛋白之循環含量的藥物，以及經設計以降低血小板及其他血細胞之黏著傾向(藉此降低斑進程速率及血栓形成之風險)之治療。近來，已引入諸如鏈激酶及組織纖維蛋白溶酶原活化劑之藥物且其用以溶解血栓且恢復血流。外科治療包括產生替代性血液供應之

冠狀動脈繞道移植術、壓縮斑組織且增加動脈內腔直徑之球囊血管成形術及移除頸動脈中斑組織之頸動脈內膜切除術。該等治療、尤其球囊血管成形術可伴隨使用經設計以支撐患病區域中之動脈壁且保持血管敞開的血管支架、可張開網管。近來，使用藥物溶離型支架變得常見，以防止患病區域中外科手術後再狹窄(動脈再狹窄)。此等裝置為塗有含有抑制細胞增殖之藥物(例如，太平洋紫杉醇或雷帕黴素)之生物相容性聚合物基質的線支架。該聚合物允許在非標靶組織最小程度地暴露之情況下使藥物在患病區域中緩慢地局部釋放。雖然該等治療提供顯著益處，但心血管疾病之死亡率仍然較高且在心血管疾病之治療中仍然存在顯著未滿足之需要。

如上所述，已展示HO-1之誘發在心血管疾病之多種模型中為有利的，且較低的HO-1表現量在臨床上與CV疾病之風險升高相關聯。因此，本發明之化合物可用於治療或預防多種心血管病症，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、高血壓、心肌梗塞、慢性心臟衰竭、中風、蛛網膜下出血及再狹窄。

F.糖尿病

本發明之化合物及方法可用於治療患有糖尿病之患者。參見美國專利申請案12/352,473，其以全文引用的方式併入本文中。糖尿病係一種特徵為身體不能調節葡萄糖之循環含量的複雜疾病。此障礙可由缺乏胰島素(一種調節各種組織中葡萄糖之產生與吸收的肽激素)引起。缺乏胰島

素使肌肉、脂肪及其他組織適當吸收葡萄糖之能力受損，引起高血糖症(血液中葡萄糖含量異常高)。該胰島素缺乏最通常由胰腺之胰島細胞的產生不足引起。在大多數狀況下，此由此等細胞之自體免疫破壞(稱為1型或青少年發作型糖尿病之病狀)而產生，但亦可歸因於身體外傷或一些其他原因。

當肌肉及脂肪細胞變得對胰島素反應不足且不適當吸收葡萄糖而引起高血糖症時，亦可產生糖尿病。此現象稱為胰島素抵抗，且所產生之病狀稱為2型糖尿病。最常見類型之2型糖尿病與肥胖症及高血壓高度相關。肥胖症與脂肪組織之發炎狀態有關，認為脂肪組織之發炎狀態在抗胰島素症發展中起重要作用(例如，Hotamisligil, Nature. 2006年12月14日；444(7121):860-7；Guilherme等人，Nat Rev Mol Cell Biol. 2008年5月；9(5):367-77)。

糖尿病與許多組織損傷相關聯，在很大程度上係因為高血糖症(及低血糖症，其可由過多或不足時控劑量之胰島素引起)為氧化應激之重要原因。慢性腎衰竭、視網膜病、周邊神經病、周邊血管炎及癒合緩慢或毫不癒合之皮膚潰瘍的發展為糖尿病之常見併發症。因為本發明之化合物具有尤其藉由誘發HO-1表現來防止氧化應激之能力，所以其可用於許多糖尿病併發症之治療中。如上所述(Cai等人，2005)，懷疑肝臟中之慢性發炎及氧化應激為2型糖尿病發展中之主要影響因素。此外，諸如噻唑啶二酮(thiazolidinedione)之PPARγ促效劑能夠降低胰島素抵抗且

已知其可有效治療2型糖尿病。

可如下評估糖尿病之治療效果。如有可能，評估治療形態之生物功效以及臨床功效兩者。舉例而言，因為該疾病本身體現為血糖增加，所以可(例如)藉由觀測到所評估之血糖恢復至正常來評估治療之生物功效。量測糖基化血紅蛋白(亦稱為A1c或HbA1c)為血糖控制之另一常用參數。在(例如)六個月時段後量測可指示b細胞再生的臨床終點可指示治療方案之臨床功效。

G.類風濕性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有RA之患者。類風濕性關節炎(RA)之第一徵象通常出現在滑膜內襯層，其中滑膜纖維母細胞增殖且其在關節邊緣處附著至關節表面(Lipsky, 1998)。隨後，巨噬細胞、T細胞及其他發炎細胞募集至關節中，在關節中該等細胞產生大量介體，包括造成慢性續發症(導致硬骨及軟骨破壞)之細胞因子介白素-1(IL-1)，及在發炎中起作用之腫瘤壞死因子(TNF-α)(Dinarello, 1998；Arend及Dayer, 1995；van den Berg, 2001)。患有RA之患者的血漿中之IL-1濃度顯著高於健康個體的血漿中之IL-1濃度，且血漿IL-1含量與RA疾病活性顯著相關聯(Eastgate等人，1988)。此外，IL-1之滑液含量與RA之各種放射照相及組織學特徵有關(Kahle等人，1992；Rooney等人，1990)。

在正常關節中，此等及其他促發炎性細胞因子之作用由多種消炎細胞因子及調節因子來平衡(Burger及Dayer,

1995)。此細胞因子平衡之重要性在青少年RA患者中予以說明，該等青少年RA患者具有一整天內發熱之週期性增加(Prieur等人，1987)。每一次發熱峰後，在血清及尿中發現阻斷IL-1作用之因子。此因子已經分離、選殖且鑑別為IL-1受體拮抗劑(IL-1ra)，其為IL-1基因家族之成員(Hannum等人，1990)。如其名稱所指示，IL-1ra為一種與IL-1競爭結合I型IL-1受體且因此阻斷IL-1作用之天然受體拮抗劑(Arend等人，1998)。可需要10倍至100倍過量之IL-1ra來有效阻斷IL-1；然而，自患有RA之患者中分離的滑膜細胞似乎未產生對抗IL-1作用之足夠IL-1ra(Firestein等人，1994；Fujikawa等人，1995)。

H.牛皮癬性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有牛皮癬性關節炎之患者。牛皮癬為一種發病率為1.5%-3%之發炎性及增生性皮膚病症。約20%之患有牛皮癬之患者顯現具有若干模式之關節炎之特徵形式(Gladman, 1992；Jones等人，1994；Gladman等人，1995)。雖然一些個體首先呈現關節症狀，但在大部分個體中，首先呈現皮膚牛皮癬。約三分之一患者的皮膚及關節疾病同時惡化(Gladman等人，1987)且在指甲與遠端指間關節疾病之間存在局部解剖關係(Jones等人，1994；Wright, 1956)。雖然連繫皮膚、指甲及關節疾病之發炎過程仍難以捉摸，但牽涉免疫介導之病理。

牛皮癬性關節炎(PsA)為一種特徵為關節炎與牛皮癬結

合之慢性發炎性關節病且在1964年認識到其係與類風濕性關節炎(RA)不同之臨床實體(Blumberg等人，1964)。隨後研究已揭示PsA與其他脊椎關節病(SpA)(包含強直性脊椎炎、反應性關節炎及腸病性關節炎之一組疾病)共有大量遺傳、病原性及臨床特徵(Wright, 1979)。根據顯示在包括PsA但非RA中存在廣泛接骨點發炎(enthesitis)的成像研究，PsA屬於SpA之組的觀點近來已獲得進一步支持(McGonagle等人，1999；McGonagle等人，1998)。更特定言之，已假定接骨點發炎為SpA中發生之最早事件之一，導致脊柱中骨重塑及關節僵硬，以及當發炎接骨點靠近周邊關節時導致關節滑膜炎。然而，接骨點發炎與PsA臨床表現之間的聯繫在很大程度上仍不清楚，因為PsA可呈現具有可變嚴重程度之牽涉關節的相當非均一模式(Marsal等人，1999；Salvarani等人，1998)。因此，必須假定其他因素來解釋PsA之多種特徵，其中僅少數(諸如HLA-B27分子之表現，其與軸疾病強烈相關)已鑑別。因此，仍難以將疾病表現定位於特定發病機制，此意謂此病狀之治療仍主要根據經驗。

家族研究已表明遺傳對PsA發展之作用(Moll及Wright, 1973)。認為關節炎之其他慢性發炎形式(諸如，強直性脊椎炎及類風濕性關節炎)具有複雜的遺傳基礎。然而，由於若干原因而難以評估PsA之遺傳成分。關於單獨牛皮癬之遺傳傾向性存在強有力證據，此可能遮蔽對PsA發展而言重要的遺傳因素。雖然大多數會接受PsA作為不同疾病

實體，但有時與類風濕性關節炎及強直性脊椎炎存在表型重疊。PsA本身亦非單一病狀且已提出各種亞群。

已報導牛皮癬皮膚(Ettehadi等人，1994)及滑液(Partsch等人，1997)中TNF-α之量增加。近來試驗已展示抗TNF治療在PsA(Mease等人，2000)與強直性脊椎炎(Brandt等人，2000)中的積極益處。

I.反應性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有反應性關節炎之患者。在反應性關節炎(ReA)中，雖然關節損傷機制尚不明確，但細胞因子可能起關鍵作用。雖然已報導更普遍之Th1分布有高含量干擾素γ(IFN-γ)及低含量介白素4(IL-4)(Lahesmaa等人，1992；Schlaak等人，1992；Simon等人，1993；Schlaak等人，1996；Kotake等人，1999；Ribbens等人，2000)，但若干研究已展示與類風濕性關節炎(RA)患者相比，反應性關節炎患者之滑膜(Simon等人，1994；Yin等人，1999)及滑液(SF)(Yin等人，1999；Yin等人，1997)中IL-4及IL-10相對佔優勢且IFN-γ及腫瘤壞死因子α(TNF-α)相對缺乏。亦已報導在離體刺激周邊血液單核細胞(PBMC)後反應性關節炎患者比RA患者中的TNF-α分泌量低(Braun等人，1999)。

已證明清除反應性關節炎相關之細菌需要產生適當含量之IFN-γ及TNF-α，而IL-10藉由抑制此等反應來起作用(Autenrieth等人，1994；Sieper及Braun, 1995)。IL-10為一種藉由活化巨噬細胞抑制IL-12及TNF-γ之合成(de Waal等

人，1991；Hart等人，1995；Chomarat等人，1995)且藉由T細胞抑制IFN-γ合成(Macatonia等人，1993)的調節細胞因子。

J.腸病性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有腸病性關節炎之患者。腸病性關節炎(EA)通常與諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎之發炎性腸病(IBD)組合發生。其亦可影響脊柱及薦髂關節。腸病性關節炎涉及周邊關節，通常下肢中之周邊關節，諸如膝或踝。其通常僅涉及少許或有限數目之關節且可緊密跟隨腸部病狀。此發生在約11%之患有潰瘍性結腸炎之患者及21%之患有克羅恩氏病之患者中。滑膜炎一般具有自限性且不變形。

腸病性關節病包含許多共有與GI病理之聯繫的風濕性病狀。此等病狀包括歸因於細菌(例如，志賀氏菌(*Shigella*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、曲狀桿菌(*Campylobacter*)、耶爾森氏菌(*Yersinia*)種、困難腸梭菌(*Clostridium difficile*))、寄生蟲(例如，糞小桿線蟲(*Strongyloides stercoralis*)、牛肉條蟲(*Taenia saginata*)、梨形鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、蛔蟲(*Ascaris lumbricoides*)、隱孢子蟲(*Cryptosporidium*)種)之反應性(亦即，感染相關性)關節炎及與發炎性腸病(IBD)有關之脊椎關節病。其他病狀及病症包括腸繞道(空腸回腸)、關節炎、腹腔疾病、費波氏病(Whipple disease)及膠原性結腸炎。

K.青少年型類風濕性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有JRA之患者。關於兒童中最普遍形式之關節炎的術語青少年型類風濕性關節炎(JRA)適用於特徵為慢性發炎及滑膜肥大之疾病家族。該術語與在歐洲被稱為青少年慢性關節炎及/或青少年特發性關節炎之疾病家族重疊，但並非完全同義。

先天性免疫系統與適應性免疫系統均使用多種細胞類型、一大系列細胞表面及分泌蛋白質，及正反饋及負反饋之互連網路(Lo等人，1999)。此外，雖然在觀念上可分離，但免疫系統之先天性派系及適應性派系在功能上相交(Fearon及Locksley, 1996)，且在此等交點上發生之病理事件可能與吾人對成人及青少年形式之慢性關節炎之發病機制的瞭解高度有關(Warrington等人，2001)。

多關節JRA為一種特徵為包括手之小關節之多個關節(四個或四個以上)中發炎及滑膜增殖的獨特臨床亞型(Jarvis, 2002)。JRA之此亞型由於其牽涉多個關節與其隨時間快速發展之能力而可為嚴重的。雖然在臨床上獨特，但多關節JRA並不單一且患者在疾病表現、發作年齡、預後及治療反應方面不同。此等差異很可能反映可發生在此疾病中的免疫及發炎發作之性質之變化範圍(Jarvis, 1998)。

L.早期發炎性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有早期發炎性關節炎之患者。不同發炎性關節病之臨床表現在疾病過程中早期為類似的。因此，通常難以區分處於發展重度且具持久

性之滑膜炎(其引起侵蝕性關節損傷)之風險中的患者與關節炎具更大自限性之患者。該區分係關鍵的，以適當靶向療法，積極治療患有侵蝕性疾病之患者且在患有更大自限性疾病之患者中避免不必要之毒性。目前用於診斷侵蝕性關節病(諸如，類風濕性關節炎(RA))之臨床標準在早期疾病中有效性較低且疾病活性之傳統標誌(諸如，關節計數及急性期反應)未充分鑑別可能具有不良後果之患者(Harrison等人，1998)。反映發生在滑膜中之病理事件的參數最可能具有重要預後價值。

近來關於鑑別早期發炎性關節炎中不良後果之預示因子的努力已確定RA特異性自體抗體、尤其瓜胺酸肽之抗體的存在與早期發炎性關節炎群組中之侵蝕性及持久性疾病有關。基於此，已研製一種環狀瓜胺酸肽(CCP)以幫助鑑別患者血清中之抗CCP抗體。使用此方法，已展示抗CCP抗體之存在對RA具有特異性及敏感性，可將RA與其他關節病區分，且可在持久性侵蝕性滑膜炎之後果在臨床上顯現之前潛在地預測該持久性侵蝕性滑膜炎。重要的是，通常可在暗示可反映亞臨床免疫事件之臨床症狀之前許多年在血清中偵測到抗CCP抗體(Nielen等人，2004；Rantapaa-Dahlqvist等人，2003)。

M.強直性脊椎炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有強直性脊椎炎之患者。AS係一種在脊椎關節病之較寬疾病類別內之疾病子集。患有脊椎關節病之各種子集之患者具有通常極為不同

之疾病病源，範圍自細菌感染至遺傳。然而，在所有亞群中，該疾病過程之最終結果為軸關節炎。雖然在各種患者群體中可見早期臨床上差異，但其中許多患者在10年至20年之疾病過程後死亡幾乎相同。近來研究提出自疾病之疾病發作至臨床診斷強直性脊椎炎之平均時間為7.5年(Khan, 1998)。此等相同研究表明脊椎關節病可具有接近於類風濕性關節炎之發病率的發病率(Feldtkeller等人，2003；Doran等人，2003)。

AS為一種具有骨骼外表現或不具有骨骼外表現的軸骨骼之慢性全身性發炎風濕性病症。雖然主要侵襲薦髂關節及脊柱，但亦可能涉及髖及肩關節，且不太常見地涉及周邊關節或某些關節外結構(諸如，眼睛、脈管系統、神經系統及胃腸系統)。尚未完全瞭解其病源(Wordsworth, 1995；Calin及Taurog, 1998)。其與主要組織相容性I類(MHC I)HLA-B27等位基因強烈相關(Calin及Taurog, 1998)。AS在個體正值壯年時侵襲個體且由於其可能引起腱、韌帶、關節及骨之慢性疼痛及不可逆損傷而令人畏懼(Brewerton等人，1973a；Brewerton等人，1973b；Schlosstein等人，1973)。AS可單獨發生或與脊椎關節病之另一形式(諸如，反應性關節炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、接骨點發炎、潰瘍性結腸炎、腸激躁疾病或克羅恩氏病)一起發生，在此狀況下將其歸於繼發性AS類。

受侵襲位點通常包括脊柱之盤椎骨(discovertebral)、骨突、肋椎骨及肋橫突關節及椎骨旁韌帶結構。作為肌腱及

韌帶附著至骨之位點的接骨點之發炎在此疾病中亦為顯著的(Calin及Taurog, 1998)。已知接骨點發炎之位點係由漿細胞、淋巴細胞及多形核細胞浸潤。發炎過程通常導致漸進的纖維性及骨性關節僵硬(Ball, 1971；Khan, 1990)。

延誤診斷為常見的，此係因為通常將症狀歸因於更常見之背部問題。腰脊柱中可撓性之急劇喪失係AS之早期徵象。其他常見症狀包括通常始於下脊柱與骨盆或髖相連之處的下背之慢性疼痛及僵硬。雖然大多數症狀始於腰及薦髂區域，但其亦可能涉及頸及上背。關節炎亦可能發生在肩膀、髖及足部。一些患者具有眼睛發炎，且對於牽涉心臟瓣膜而言可能觀測到更嚴重之狀況。

雖然最常見之表現為背痛，但疾病可非典型地始於周邊關節，尤其在兒童及女性中，且很少具有急性虹膜炎(前葡萄膜炎)。其他早期症狀及徵象為因牽涉擴散性肋椎骨而減小之胸擴張、低度發熱、疲勞、厭食、體重減輕及貧血。如通常藉由活動減輕之晨僵一般，復發性背痛(通常夜間發生且具有不同強度)為一種最終疾患。撓曲或彎曲之姿勢使背痛及脊柱旁肌肉痙攣減輕；因此，在未經治療之患者中常見一定程度之駝背。

在1/3患者中出現全身性表現。復發性、通常自限性之急性虹膜炎(前葡萄膜炎)很少拖延且足以嚴重至使視力減弱。神經學徵象有時可由壓縮脊神經根炎或坐骨神經痛、椎骨骨折或半脫位及馬尾症候群(cauda equina syndrome)(其由陽萎、夜間尿失禁、膀胱及直腸感覺減退

及不存在踝反射組成)引起。心血管表現可包括主動脈瓣閉鎖不全(aortic insufficiency)、心絞痛、心包炎及ECG傳導異常。罕見肺部研究結果為上葉纖維化，有時伴隨空腔化，可能將空腔化誤認為TB且可能併發曲黴菌(*Aspergillus*)感染。

AS特徵在於活動性脊椎炎之輕度或中度發作，其與幾乎或完全非活性發炎之時期交替。在大多數患者中進行適當治療引起最低程度之失能或不引起失能，且儘管背部僵硬，但產生完整的有價值之生命。有時候，該過程較嚴重且具進行性，導致顯著喪失能力之殘疾。對於患有難治性虹膜炎之患者且對於患有繼發性澱粉樣變性病之罕見患者而言，預後為不良的。

N.潰瘍性結腸炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有潰瘍性結腸炎之患者。潰瘍性結腸炎係一種在大腸內層中引起發炎及瘡(稱為潰瘍)之疾病。雖然發炎通常發生在直腸及結腸下部，但其可侵襲整個結腸。潰瘍性結腸炎很少侵襲除稱為回腸末端之末端區外的小腸。潰瘍性結腸炎亦可稱作結腸炎或直腸炎。發炎使結腸經常排空，引起腹瀉。潰瘍形成於發炎殺死結腸內層之細胞的位置處；潰瘍出血且產生膿液。

潰瘍性結腸炎為一種發炎性腸病(IBD)，發炎性腸病係對引起小腸及結腸中發炎之疾病的通稱。潰瘍性結腸炎可能難以診斷，因為其症狀類似於其他腸病症及IBD之另一

類型(克羅恩氏病)。克羅恩氏病不同於潰瘍性結腸炎，因為其引起腸壁內較深處之發炎。克羅恩氏病亦通常發生在小腸，但其亦可發生在口腔、食道、胃、十二指腸、大腸、闌尾及肛門。

雖然潰瘍性結腸炎可發生在任何年齡之人中，但其最通常始於15歲與30歲之間，或較不常見地始於50歲與70歲之間。兒童及青少年有時患上該疾病。潰瘍性結腸炎同等地影響男性及女性且似乎在一些家族中蔓延。雖然關於何者引起潰瘍性結腸炎的理論有很多，但無一者經證實。最流行之理論為身體之免疫系統藉由引起腸壁中正在進行之發炎而對病毒或細菌作出反應。雖然患有潰瘍性結腸炎之人具有免疫系統異常，但醫師不知道此等異常為該疾病之原因抑或結果。雖然潰瘍性結腸炎並非由對某些食物或食品之情緒困擾或敏感性引起，但此等因素可能在某些人中引發症狀。

潰瘍性結腸炎之最常見症狀為腹痛及帶血絲腹瀉。患者亦可能經歷疲勞、體重減輕、食慾缺乏、直腸出血及體液與營養物之喪失。約一半患者具有輕度症狀。其他患者經歷頻繁發熱、帶血絲腹瀉、噁心及重度腹部絞痛。潰瘍性結腸炎亦可引起諸如關節炎、眼睛發炎、肝病(肝炎、肝硬化及原發性硬化性膽管炎)、骨質疏鬆症、皮疹及貧血之問題。無人確切知道為何在結腸外部出現問題。科學家認為當免疫系統引發身體其他部分中發炎時可發生此等併發症。當治療結腸炎時此等問題中之一些問題得以解決。

可需要完全的身體檢查及一系列測試來診斷潰瘍性結腸炎。可進行血液測試以檢查貧血，此可指示結腸或直腸中之出血。血液測試亦可揭示作為體內某處發炎徵象之高白血球數。藉由測試糞便樣品，醫師可偵測結腸或直腸中之出血或感染。醫師可進行結腸鏡檢查或乙狀結腸鏡檢查。對於任一測試而言，醫師將內視鏡(一種連接至電腦及電視監視器之可撓性有燈的長管)插入肛門中以查看結腸及直腸之內部。醫師將能夠看見結腸壁上之任何發炎、出血或潰瘍。在檢查期間，醫師可進行活組織檢查，其包括自結腸內層取組織樣品以用顯微鏡檢視。亦可能需要結腸之鋇灌腸劑X射線。此程序包括用鋇(一種灰白色溶液)填充結腸。鋇在X射線膠片上顯白色，允許醫師清楚觀察結腸，包括可能在彼處之任何潰瘍或其他異常。

潰瘍性結腸炎之治療視該疾病之嚴重性而定。大多數人用藥物來治療。在嚴重狀況下，患者可需要外科手術以移除患病結腸。外科手術為潰瘍性結腸炎之唯一治癒方法。症狀由某些食物引發之一些人能夠藉由避免使其腸不適之食物(如高調味食物、生水果及蔬菜或乳糖(milk sugar/lactose))來控制症狀。每個人可能不同地經歷潰瘍性結腸炎，因此針對各個體來調整治療。情感及心理支持為重要的。一些人具有緩解期(症狀消失之時期)，其持續數月或甚至數年。然而，大部分患者之症狀最終回復。該疾病之此變化模式意謂一直無法告知治療何時有幫助。一些患有潰瘍性結腸炎之人可能需要醫療護理一段時間，伴隨

定期醫師探訪以監測該病狀。

O.克羅恩氏病

本發明之化合物及方法可用於治療患有克羅恩氏病之患者。已嘗試免疫抑制之另一病症為克羅恩氏病。克羅恩氏病之症狀包括腸發炎及腸狹窄及瘻之發展；神經病通常伴隨此等症狀。雖然通常建議採用諸如5-胺基水楊酸鹽(例如，馬沙拉嗪(mesalamine))或皮質類固醇之消炎藥，但該等藥物並不總是有效(Botoman等人，1998中評述)。有時用環孢素進行免疫抑制有益於對皮質類固醇有抵抗性或無耐受性之患者(Brynskov等人，1989)。

研製對抗克羅恩氏病之診斷及治療工具的努力集中於細胞因子之重要作用(Schreiber, 1998；van Hogezand及Verspaget, 1998)。細胞因子為對細胞與細胞之相互作用、細胞間通訊或其他細胞之行為具有特定作用的小分泌蛋白或因子(5 kD至20 kD)。細胞因子係由淋巴細胞產生，尤其由T_H1及T_H2淋巴細胞、單核細胞、腸巨噬細胞、粒細胞、上皮細胞及纖維母細胞產生(Rogler及Andus, 1998；Galley及Webster, 1996中評述)。一些細胞因子具促發炎性(例如，TNF-α、IL-1(α及β)、IL-6、IL-8、IL-12或白血病抑制因子[LIF])；其他具消炎性(例如，IL-1受體拮抗劑、IL-4、IL-10、IL-11及TGF-β)。然而，在某些發炎性病狀下在其作用上可能存在重疊及功能冗餘。

在克羅恩氏病之活躍狀況下，升高濃度之TNF-α及IL-6分泌至血液循環中，且黏膜細胞局部過度產生TNF-α、IL-

1、IL-6及IL-8(同上；Funakoshi等人，1998)。此等細胞因子對生理系統(包括骨發育、血細胞生成，及肝、甲狀腺及神經精神功能)可具有廣泛影響。此外，已在患有克羅恩氏病之患者中觀測到IL-1β/IL-1ra比率的不平衡(有利於促發炎性IL-1β)(Rogler及Andus, 1998；Saiki等人，1998；Dionne等人，1998；但參見Kuboyama, 1998)。一研究表明糞便樣品中之細胞因子概況可為適用於克羅恩氏病之診斷工具(Saiki等人，1998)。

已建議用於克羅恩氏病之治療包括使用各種細胞因子拮抗劑(例如，IL-1ra)、抑制劑(例如，IL-1β轉化酶抑制劑及抗氧化劑)及抗細胞因子抗體(Rogler及Andus, 1998；van Hogezand及Verspaget, 1998；Reimund等人，1998；Lugering等人，1998；McAlindon等人，1998)。詳言之，已試驗對抗TNF-α之單株抗體，在克羅恩氏病治療中獲得一定成功(Targan等人，1997；Stack等人，1997；van Dullemen等人，1995)。此等化合物可與本揭示案之化合物一起用於組合療法中。

治療克羅恩氏病之另一方法集中於至少部分地根除可引發發炎反應之細菌群落且以非病原性群落將其置換。舉例而言，美國專利5,599,795揭示一種預防及治療人類患者之克羅恩氏病的方法。其方法係針對用至少一種抗生素及至少一種抗真菌劑將腸道滅菌以消滅存在之菌群且以取自正常人類之不同、精選、良好表徵之細菌將其置換。Borody教示一種治療克羅恩氏病之方法，其藉由灌洗至少部分地

移除存在之腸微生物群，且以藉由來自經疾病篩檢之人類供體之糞便接種物或藉由包含類桿菌(*Bacteroide*)及大腸埃希氏菌(*Escherichia coli*)種之組合物引入的新細菌群落置換(美國專利5,443,826)。

P.全身性紅斑狼瘡

本發明之化合物及方法可用於治療患有SLE之患者。對於諸如全身性紅斑狼瘡之自體免疫疾病亦尚不存在已知之起因。全身性紅斑狼瘡(SLE)係一種特徵為自體抗體及免疫複合物在組織中沈積從而引起組織損傷之自體免疫風濕性疾病(Kotzin, 1996)。與諸如MS及1型糖尿病之自體免疫疾病相比，SLE可能直接涉及多個器官系統，且其臨床表現多樣且可變(由Kotzin及O'Dell, 1995評述)。舉例而言，一些患者可主要顯示皮疹及關節疼痛，展示自行緩解且很少需要藥物治療。該範圍之另一端為顯示需要用高劑量類固醇及細胞毒性藥物(諸如，環磷醯胺)治療之重度且具進行性之腎損害的患者(Kotzin, 1996)。

SLE之血清學標誌及可利用之主要診斷測試為細胞核之構成部分(諸如，雙鏈DNA(dsDNA)、單鏈DNA(ss-DNA)及染色質)的升高血清含量之IgG抗體。在此等自體抗體中，IgG抗dsDNA抗體在狼瘡性絲球體腎炎(G N)發展中起重要作用(Hahn及Tsao, 1993；Ohnishi等人，1994)。絲球體腎炎為一種嚴重病狀，其中因腎小球基底膜之上皮側增長而使純化腎臟血液之腎小球的毛細管壁變厚。該疾病通常為慢性及進行性的，且可最終導致腎衰竭。

Q.大腸急躁症

本發明之化合物及方法可用於治療患有大腸急躁症(IBS)之患者。IBS係一種特徵為腹痛及腸習性改變的功能性障礙。此症候群可始於青年成人期且可與顯著失能相關聯。此症候群並非單一病症。相反，已基於主要症狀來描述IBS之亞型：腹瀉、便秘或疼痛。在不存在諸如發熱、體重減輕及胃腸道出血之「警報」症狀的情況下，需要有限的處理。一旦診斷出IBS，則綜合治療方法可有效降低症狀之嚴重性。IBS為一種常見病症，但其發病率有所不同。一般而言，IBS侵襲約15%之美國成年人且在女性中之發生率為男性中之約3倍(Jailwala等人，2000)。

IBS每年造成介於2,400,000次與3,500,000次之間的就醫次數。其不僅為胃腸病學家所見之最常見病狀，且亦為初級護理醫師所見之最常見胃腸道病狀之一(Everhart等人，1991；Sandler, 1990)。

IBS亦為一種費用大之病症。與不具有腸症狀之人相比，患有IBS之人缺席三倍之多的工作日，且更可能報導過於不適而無法工作(Drossman等人，1993；Drossman等人，1997)。此外，患有IBS之患者比未患腸病症之人多承受數百美元之醫療費(Talley等人，1995)。

無特定異常說明患有IBS之患者所經歷之腹痛及腸習性改變的惡化及緩解。IBS之發展理論提出在腦-腸軸之多個水準上調節異常。蠕動異常、內臟超敏、中樞神經系統(CNS)異常調節及感染均已牽連。此外，社會心理因素起

重要調節作用。長期以來認為異常腸運動為IBS發病機制中之因素。已展示進餐後穿過小腸之運送時間在患有腹瀉為主之IBS之患者中比患有便秘為主或疼痛為主之亞型之患者中短(Cann等人，1983)。

在禁食期間對小腸之研究中，已在患有IBS之患者中報導不連續之叢集性收縮與長時間之擴散性收縮兩者的存在(Kellow及Phillips, 1987)。其亦通常經歷比健康人多的伴有無規律收縮之疼痛(Kellow及Phillips, 1987；Horwitz及Fisher, 2001)。

此等運動研究結果並未說明患有IBS之患者中的整個綜合症狀；實際上，大部分此等患者不具有明顯異常(Rothstein, 2000)。患有IBS之患者對內臟疼痛之敏感性增加。涉及直腸乙狀結腸之球囊擴張的研究已展示患有IBS之患者在比對照個體低得多之壓力及體積下感受疼痛及腫脹(Whitehead等人，1990)。此等患者維持對軀體刺激之正常感知。

已提出多種理論來說明此現象。舉例而言，內臟中之受體可回應擴張或管腔內內含物而具有增加之敏感性。脊髓之背角中的神經元可具有增加之興奮性。此外，可涉及感覺之CNS處理的改變(Drossman等人，1997)。近來功能性磁共振成像研究展示與對照個體相比，患有IBS之患者回應疼痛之直腸刺激而對前扣帶皮層(重要的疼痛中心)之活化增加(Mertz等人，2000)。

日益增多之證據表明感染性腸炎與隨後IBS發展之間的

關係。發炎性細胞因子可起作用。在具有積習性細菌性胃腸炎之病史之患者的調查(Neal等人，1997)中，有25%報導腸習性不斷改變。在急性感染時症狀持續可歸因於心理應激(Gwee等人，1999)。

近來資料表明小腸中細菌過度生長可在IBS症狀中起作用。在一研究(Pimentel等人，2000)中，涉及進行氫呼吸測試之202名IBS患者中有157名(78%)具有關於細菌過度生長呈陽性的測試研究結果。在進行隨訪測試之47名個體中，25名患者(53%)報導在抗生素治療下症狀(亦即，腹痛及腹瀉)得以改善。

IBS可呈現一系列症狀。然而，腹痛及腸習性改變仍為主要特徵。腹部不適實際上通常描述為腹部絞痛且位於左下部，但嚴重性及位置可能極為不同。患者可報導腹瀉、便秘或腹瀉與便秘之交替發作。腹瀉症狀通常描述為小體積之稀薄糞便，且糞便有時伴隨黏液排泄物。患者亦可能報導脹氣、便急、排泄不完全及腹部發脹。亦可能存在上胃腸道症狀，諸如胃食管逆流、消化不良或噁心(Lynn及Friedman, 1993)。

症狀持續並非指示需要進行進一步測試；其為IBS之特徵且其本身為該症候群之預期症狀。在症狀惡化或改變之患者中指示更廣泛之診斷評估。進行進一步測試之指示亦包括警報症狀之存在、50歲後症狀發作及結腸癌之家族病史。測試可包括結腸鏡檢查、腹部及骨盆之電腦斷層攝影及小腸或大腸之鋇研究。

R.休格連氏症候群

本發明之化合物及方法可用於治療患有SS之患者。原發性休格連氏症候群(SS)係一種慢性的緩慢進行性全身性自體免疫疾病，其主要侵襲中年女性(女性與男性之比率為9:1)，但其可出現在所有年齡(包括兒童期)(Jonsson等人，2002)。其特徵為淋巴細胞浸潤及外分泌腺破壞，外分泌腺係由包括CD4+、CD8+淋巴細胞及B細胞之單核細胞浸潤(Jonsson等人，2002)。此外，在三分之一患者中可見腺體外(全身性)表現(Jonsson等人，2001)。

腺體淋巴細胞浸潤具進行性特徵(Jonsson等人，1993)，其在範圍廣泛時可置換器官之大部分。有趣的是，一些患者中之腺體滲入物極類似於唾液腺中之異位淋巴微結構(表示為異位胚芽中心)(Salomonsson等人，2002；Xanthou等人，2001)。在SS中，異位GC經定義為具有濾泡性樹突狀細胞與活化內皮細胞之網路的增殖細胞之T細胞及B細胞聚集體。在靶組織內形成之此等GC樣結構亦描繪產生自體抗體(抗Ro/SSA及抗La/SSB)之功能性(Salomonsson及Jonsson, 2003)。

在諸如RA之其他全身性自體免疫疾病中，已鑑別出對於異位GC而言關鍵的因素。具有GC之類風濕性滑膜組織展示產生趨化因子CXCL13、CCL21及淋巴毒素(LT)-β(在濾泡中心及套區B細胞上偵側到)。對此等分析物之多變量回歸分析確定CXCL13及LT-β為預測類風濕性滑膜炎中GC之孤立性細胞因子(Weyand及Goronzy, 2003)。近來，已展

示唾液腺中之CXCL13及CXCR5藉由募集B細胞及T細胞且因此促進SS中淋巴新生及異位GC形成而在發炎過程中起重要作用(Salomonsson等人，2002)。

S.牛皮癬

本發明之化合物及方法可用於治療患有牛皮癬之患者。牛皮癬係一種起鱗及發炎之慢性皮膚病，其侵襲2%至2.6%之美國人口或介於5,800,000與7,500,000之間的人。雖然該疾病發生在所有年齡群中，但其主要侵襲成年人。其幾乎同等地出現在男性及女性中。當皮膚細胞迅速地自其在皮膚表面下之起點上升且在其具有成熟機會之前聚積在表面上時，發生牛皮癬。雖然通常此移動(亦稱為更新)花費約1個月，但在牛皮癬中其可發生在僅僅數天中。在其典型形式中，牛皮癬產生經銀屑覆蓋之厚的紅色(發炎)皮膚片狀物。有時稱為斑之此等片狀物通常發癢或感到疼痛。雖然其最常出現在肘、膝、腿之其他部分、頭皮、下背、臉、手掌及腳底上，但其亦可出現在身體上任何地方之皮膚上。該疾病亦可侵襲手指甲、腳趾甲及生殖器及口腔內部之軟組織。雖然患病關節周圍之皮膚開裂並不罕見，但約一百萬患有牛皮癬之人經歷關節發炎，其產生關節炎之症狀。此病狀稱作牛皮癬性關節炎。

牛皮癬為一種由免疫系統驅使之皮膚病症，尤其涉及一類稱為T細胞之白血球。通常，T細胞幫助保護身體免遭感染及疾病。在牛皮癬之狀況下，T細胞由於失誤而開始工作，且變得如此活躍以致其引發其他免疫反應，此導致發

炎及皮膚細胞快速更新。在約三分之一病例中，存在牛皮癬家族病史。研究人員已研究大量患有牛皮癬之家族且鑑別與該疾病有聯繫之基因。患有牛皮癬之人可能注意到存在其皮膚惡化、接著改善之時期。可引起爆發之條件包括感染、應激及使皮膚乾燥之氣候變化。此外，某些藥物(包括為高血壓所建議採用之鋰及β阻斷劑)可能引發疾病爆發或使疾病惡化。

T.感染性疾病

本揭示案之化合物可用於治療包括病毒及細菌感染之感染性疾病。如上所述，該等感染可與重度局部性或全身性發炎反應有關。舉例而言，流感可引起肺之重度發炎，且細菌感染可引起全身性高發炎反應，包括多種發炎性細胞因子之過度產生(其為敗血症之標誌)。此外，本發明之化合物可用於直接抑制病毒病原體之複製。先前研究已證實諸如CDDO之相關化合物可抑制巨噬細胞中HIV之複製(Vazquez等人，*J. Virol.* 2005年4月；79(7):4479-91)。其他研究已指示對NF-κB信號轉導之抑制可抑制流感病毒複製且環戊烯酮前列腺素可抑制病毒複製(例如，Mazur等人，Cell Microbiol. 2007年7月；9(7):1683-94；Pica等人，Antimicrob Agents Chemother. 2000年1月；44(1):200-4)。

V.醫藥調配物及投藥途徑

本揭示案之化合物可藉由多種方法投與，例如經口或藉由注射(例如，皮下、靜脈內、腹膜內等)投與。視投藥途徑而定，可以一物質塗佈活性化合物以保護化合物免於酸

及可使化合物失活之其他自然條件的作用。其亦可藉由對疾病或創傷部位的連續灌注/輸注來投與。

為藉由除非經腸投與外之方式投與治療性化合物，可需要用一物質塗佈化合物或將化合物與該物質共投與以防止化合物失活。舉例而言，可向患者投與於適當載劑(例如，脂質體或稀釋劑)中之治療性化合物。醫藥學上可接受之稀釋劑包括生理食鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水/油/水CGF乳液以及習知脂質體(Strejan等人，1984)。

治療性化合物亦可非經腸、經腹膜內、經脊柱內或經腦內投與。可製備於甘油、液體聚乙二醇及其混合物中之分散液以及於油中之分散液。在正常儲存及使用條件下，此等製劑可含有防止微生物生長之防腐劑。

適於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(其中可溶於水)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。在所有狀況下，組合物必須無菌且必須為流體以致存在易於注射性。其在製造及儲存之條件下應穩定且應加以保護以對抗諸如細菌及真菌之微生物的污染作用。載劑可為含有(例如)水、乙醇、多元醇(諸如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)、其合適混合物及植物油之溶劑或分散介質。可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之塗層，在分散液之狀況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。可由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如，對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物)來達成防止微生物作用。在多種狀況

下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、氯化鈉或多元醇(諸如甘露糖醇及山梨糖醇)。可藉由在組合物中包括延遲吸收之劑(例如，單硬脂酸鋁或明膠)來達成可注射組合物之延長吸收。

可藉由將治療性化合物以所需之量與上文列舉之成份之一者或組合(根據需要)一起併入適當溶劑中，接著過濾殺菌，製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將治療性化合物併入含有鹼性分散介質及來自上文列舉之所需其他成份的無菌載劑中來製備分散液。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的狀況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其自預先無菌過濾之溶液產生活性成份(亦即，治療性化合物)加上任何其他所要成份之粉末。

治療性化合物可與(例如)惰性稀釋劑或可吸收之可食用載劑一起經口投與。治療性化合物及其他成份亦可裝入硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓縮成錠劑，或直接併入個體之飲食中。對於經口治療投藥而言，治療性化合物可與賦形劑合併且以可攝取之錠劑、口腔錠、口含錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似物之形式使用。當然，組合物及製劑中治療性化合物之百分比可改變。該等治療有用組合物中治療性化合物之量為將獲得合適劑量之量。

尤其有利地將非經腸組合物調配為單位劑型以便於投藥及劑量均一。如本文所用之單位劑型係指適用作待治療之個體之單一劑量的物理離散單元；各單元含有經計算以產

生所需治療效應之預定量之治療性化合物以及所需醫藥載劑。本發明之單位劑型之規格係由以下因素指定且直接視其而定：(a)治療性化合物之獨特特徵及待達成之特定治療作用；及(b)用於治療患者中所選病狀之此治療性化合物的混配技術中固有之限制。

亦可經表面向皮膚、眼睛或黏膜投與治療性化合物。或者，若需要向肺局部傳遞，則可藉由以乾粉或氣霧劑調配物形式吸入來投與治療性化合物。

以足以治療與患者中病狀有關之病狀的治療有效劑量投與活性化合物。「治療有效量」較佳相對於未經治療之個體使感染患者之病狀的症狀量減少至少約20%、更佳至少約40%、甚至更佳至少約60%及更佳至少約80%。舉例而言，可在可預測治療人類中疾病之功效的動物模型系統(諸如，實例及圖式中所示之模型系統)中評估化合物之功效。

向個體投與的本揭示案之化合物或包含本揭示案之化合物之組合物的實際劑量可由諸如年齡、性別、體重、病狀嚴重性、所治療疾病之類型、先前或並行治療介入、個體之特發病的身體及生理因素及投藥途徑決定。此等因素可由熟習此項技術者來確定。負責投藥之專業人員通常將確定組合物中一或多種活性成份之濃度及針對個別個體之適當劑量。若出現任何併發症，則劑量可由個別醫師作出調整。

有效量通常將在以每天一或多次劑量投與約0.001 mg/kg

至約1,000 mg/kg、約0.01 mg/kg至約750 mg/kg、約100 mg/kg至約500 mg/kg、約1.0 mg/kg至約250 mg/kg、約10.0 mg/kg至約150 mg/kg之間變化，歷時一或數天(當然視投藥模式及以上所討論之因素而定)。其他合適劑量範圍包括每天1 mg至10,000 mg、每天100 mg至10,000 mg、每天500 mg至10,000 mg及每天500 mg至1,000 mg。在一些特定實施例中，量小於每天10,000 mg，具有(例如)每天750 mg至9,000 mg之範圍。

有效量可小於1 mg/kg/d、小於500 mg/kg/d、小於250 mg/kg/d、小於100 mg/kg/d、小於50 mg/kg/d、小於25 mg/kg/d或小於10 mg/kg/d。或者其可在1 mg/kg/d至200 mg/kg/d之範圍內。舉例而言，關於糖尿病患者之治療，單位劑量可為如與未經治療之個體相比血糖降低至少40%的量。在另一實施例中，單位劑量為使血糖降低至非糖尿病個體之血糖含量±10%之含量的量。

在其他非限制性實例中，劑量亦可包含每次投藥每公斤體重約1微克、每公斤體重約5微克、每公斤體重約10微克、每公斤體重約50微克、每公斤體重約100微克、每公斤體重約200微克、每公斤體重約350微克、每公斤體重約500微克、每公斤體重約1毫克、每公斤體重約5毫克、每公斤體重約10毫克、每公斤體重約50毫克、每公斤體重約100毫克、每公斤體重約200毫克、每公斤體重約350毫克、每公斤體重約500毫克至每公斤體重約1,000毫克或每公斤體重約1,000毫克以上及其中引出之任何範圍。在可

自本文中所列數目引出之範圍的非限制性實例中，基於上述數目，可投與每公斤體重約5 mg至每公斤體重約100 mg、每公斤體重約5微克至每公斤體重約500毫克等之範圍。

在某些實施例中，本揭示案之醫藥組合物可包含(例如)至少約0.1%之本揭示案之化合物。在其他實施例中，本揭示案之化合物可包含約2%至約75%之單位重量或(例如)約25%至約60%之單位重量及其中可引出之任何範圍。

涵蓋藥劑之單一劑量或多次劑量。一般技術者可僅採用常規實驗來測定用於傳遞多次劑量之所要時間間隔。舉例而言，可以約12小時時間間隔每天向個體投與2次劑量。在一些實施例中，藥劑係一天投與一次。

藥劑可按常規時程投與。如本文所用之常規時程係指預定指定時間段。常規時程可涵蓋長度相同或不同的時間段，只要時程係預先確定即可。舉例而言，常規時程可包括以一天兩次、一天一次、兩天一次、三天一次、四天一次、五天一次、六天一次、每週一次、每月一次或其間任何設定天數或週數投藥。或者，預定常規時程可包括第一週每天投藥兩次，接著每天投藥一次歷時數月等。在其他實施例中，本發明提供藥劑可口服且其時間選擇視食物攝入而定或不視其而定。因此，舉例而言，可每天早晨及/或每天傍晚服用藥劑，不管個體已吃飯抑或將吃飯均可。

VI.組合療法

除了以單一療法形式使用外，本揭示案之化合物亦可用

於組合療法中。使用包括兩種藥劑之單一組合物或藥理學調配物或同時使用其中一種組合物包括根據本發明方法之齊墩果酸衍生物且另一組合物包括一或多種第二藥劑的兩種不同組合物或調配物，可達成有效的組合療法。或者，療法可在另一藥劑治療之前或之後，時間間隔在數分鐘至數月之範圍內。

可採用各種組合，諸如當本揭示案之化合物為「A」且「B」代表第二藥劑時，其非限制性實例描述於下：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B
B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A 。

向患者投與本揭示案之化合物將遵循投與藥物之一般方案，要考慮藥物之毒性(若有毒性時)。預期必要時將重複治療週期。

β干擾素可為合適之第二藥劑。此等β干擾素為幫助調節免疫系統之源自人類細胞因子之藥物。其包括干擾素β-1b及干擾素β-1a。FDA已批准貝他費隆(Betaseron)用於繼發進行性MS之復發形式。此外，FDA已批准若干種β干擾素用於治療曾發作一次多發性硬化症且未來可能會發作並確定有發展成MS之風險的患者。舉例而言，當腦部MRI掃描出現預估會有轉化為確定性MS之高風險的病變時即表示有MS之風險。

乙酸格拉默(Glatiramer acetate)為可用於組合治療之第二藥劑之另一實例。格拉默目前係用於治療復發緩解型

MS。其由在髓鞘中發現之四種胺基酸製成。據報導此藥物刺激身體免疫系統中之T細胞，以自有害的促發炎劑變成用於減少病變位點處發炎的有利消炎劑。

另一潛在第二藥劑為米托蒽醌(mitoxantrone)，其為用於多種癌症之化學療法藥物。此藥物亦經FDA批准用於治療復發緩解型MS之侵襲性形式以及進行性MS之某些形式。其通常每三個月經靜脈內給與。雖然此藥物有效，但其受心臟毒性限制。諾凡特龍(Novantrone)已經FDA批准用於繼發進行性、進行性復發型及惡化復發-緩解型MS。

另一潛在第二藥劑為那他珠單抗(natalizumab)。一般而言，那他珠單抗藉由阻斷免疫細胞與腦血管之連接(其為免疫細胞橫穿至腦中的必要步驟)且因此降低免疫細胞對腦神經元之發炎作用而起作用。已展示那他珠單抗顯著降低患有復發型MS之人的發作頻率。

在復發緩解型MS之狀況下，可向患者靜脈內給與作為第二藥劑之皮質類固醇(諸如，甲潑尼龍(methylprednisolone))，以更快終止發作且使持續不足之情形減少。

可與齊墩果酸衍生物組合使用之用於MS之其他常見藥物包括免疫抑制藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)、克拉屈濱(cladribine)及環磷醯胺。

涵蓋其他消炎劑可與本發明之治療結合使用。可使用其他COX抑制劑，包括芳基羧酸(水楊酸、乙醯水楊酸、二氟尼柳(diflunisal)、三水楊酸膽鹼鎂(choline magnesium trisalicylate)、水楊酸鹽、撲炎痛(benorylate)、氟芬那酸

(flufenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)及三氟甲磺酸(triflumic acid))、芳基烷酸(雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、芬替酸(fentiazac)、布洛芬、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、芬布芬(fenbufen)、舒洛芬(suprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、吡洛芬(pirprofen)、托美丁(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、克平酸(clopinac)、吲哚美辛(indomethacin)及舒林酸(sulindac))及烯醇酸(苯基丁氮酮(phenylbutazone)、羥布宗(oxyphenbutazone)、阿紮丙宗(azapropazone)、非普拉宗(feprazone)、吡羅昔康(piroxicam)及伊索昔康(isoxicam))。亦參見美國專利第6,025,395號，其以引用的方式併入本文中。

組織胺H2受體阻斷劑亦可與本發明之化合物結合使用，包括甲腈咪胍(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)及尼紮替丁(nizatidine)。

涵蓋用與本揭示案之化合物結合之乙醯膽鹼酯酶抑制劑治療，該等乙醯膽鹼酯酶抑制劑為諸如用於治療阿茲海默氏症及其他疾病之他克林(tacrine)、多奈哌齊(donepizil)、美曲磷酯(metrifonate)及雷斯替明(rivastigmine)。可研製其他乙醯膽鹼酯酶抑制劑，一旦批准即可使用，包括雷斯替明及美曲磷酯。乙醯膽鹼酯酶抑制劑藉由減少神經傳遞素乙醯膽鹼由酶膽鹼酯酶之分解來增加神經末梢上神經傳

遞素乙醯膽鹼之量。

諸如司來吉蘭(selegilene)之MAO-B抑制劑可與本發明之化合物結合使用。司來吉蘭用於帕金森氏症且不可逆轉地抑制B型單胺氧化酶(MAO-B)。單胺氧化酶為一種使單胺神經傳遞素正腎上腺素、血清素及多巴胺失活之酶。

具有報導之用於治療或預防帕金森氏症、阿茲海默氏症、多發性硬化症、肌萎縮性側索硬化、類風濕性關節炎、發炎性腸病及咸信發病機制涉及一氧化氮(NO)或前列腺素過度產生之所有其他疾病的益處之膳食及營養補充劑(諸如，乙醯基-L-肉鹼、二十八醇、月見草油(evening primrose oil)、維生素B6、酪胺酸、苯丙胺酸、維生素C、左旋多巴(L-dopa)或若干種抗氧化劑之組合)可與本發明之化合物結合使用。

為治療或預防癌症，本發明之化合物可與一或多種以下各物組合：輻射、化學治療劑(例如，細胞毒性劑，諸如蒽環黴素(anthracycline)、長春新鹼、長春鹼；微管靶向劑，諸如太平洋紫杉醇及多烯紫杉醇；5-FU及相關藥劑；順鉑及其他含鉑化合物；伊立替康及拓朴替康；吉西他賓、替莫唑胺(temozolomide)等)、靶向療法(例如，伊馬替尼、硼替佐米(bortezomib)、貝伐單抗、利妥昔單抗(rituximab))或經設計以促進靶向癌細胞之免疫反應增強的疫苗療法。

為治療或預防自體免疫疾病，本發明之化合物可與一或多種以下各物組合：皮質類固醇、甲胺喋呤、抗TNF抗

體、其他TNF靶向蛋白療法及NSAID。為治療或預防心血管疾病，本發明之化合物可與抗血栓療法、抗膽固醇療法(諸如斯達汀類藥物(例如，阿托伐他汀))及外科介入術(諸如，支架術或冠狀動脈繞道移植術)組合。為治療骨質疏鬆症，本發明之化合物可與抗再吸收劑(諸如，雙膦酸鹽(bisphosphonate))或合成代謝療法(諸如，特立帕肽(teriparatide)或副甲狀腺激素)組合。為治療神經精神病狀，本發明之化合物可與抗抑鬱劑(例如，丙咪嗪(imipramine)或SSRI(諸如，氟西汀(fluoxetine)))、精神抑制藥(例如，奧氮平(olanzapine)、舍吲哚(sertindole)、利培酮(risperidone))、情緒穩定劑(例如，鋰、丙戊酸半鈉)或其他標準藥劑(諸如，抗焦慮藥)組合。為治療神經病症，本發明之化合物可與抗驚厥劑(例如，丙戊酸半鈉、加巴噴丁(gabapentin)、苯妥英(phenytoin)、痛痙寧(carbamazepine)及托吡酯(topiramate))、抗血栓劑(例如，組織纖維蛋白溶酶原活化劑)或止痛劑(例如，類鴉片、鈉通道阻斷劑及其他鎮痛劑)組合。

為治療涉及氧化應激之病症，本揭示案之化合物可與四氫生物喋呤(tetrahydrobiopterin)(BH4)或相關化合物組合。BH4為一氧化氮合成酶之構成性形式的輔因子，且可藉由與過氧亞硝酸鹽反應而去除。過氧亞硝酸鹽係由一氧化氮與超氧化物之反應形成。因此，在氧化應激之條件下，過多含量之超氧化物可藉由將NO轉化為過氧亞硝酸鹽而消耗正常有利含量之一氧化氮。藉由與過氧亞硝酸鹽

反應而致使BH4去除導致一氧化氮合成酶「未偶合」，使得其形成超氧化物而非NO。此增加超氧化物之過度供應且延長NO之去除。添加外源性BH4可逆轉此未偶合現象，恢復NO產生且降低組織中氧化應激程度。預期此機制補充本發明化合物之作用，本發明化合物藉由如上文及整個本發明所討論之其他方式減少氧化應激。

VII.實例

包括以下實例以說明本發明之較佳實施例。熟習此項技術者應瞭解以下實例中所揭示之技術代表由本發明者發明之在實施本發明時良好運行之技術，且因此可認為其構成本發明之較佳實施模式。然而，根據本揭示案，熟習此項技術者應瞭解在不悖離本發明之精神及範疇的情況下可對所揭示之特定實施例中進行許多改變且仍獲得相同或類似結果。

實例1-方法及物質

一氧化氮產生及細胞活力。將RAW264.7巨噬細胞用DMSO或藥物預處理2小時，接著用重組小鼠IFNγ(Sigma)處理24小時。使用格里斯試劑(Griess reagent)系統(Promega)測定培養基中之NO濃度。使用WST-1試劑(Roche)測定細胞活力。

STAT3磷酸化。將海拉細胞(HeLa cell)用指示化合物及濃度處理6小時，且隨後用20 ng/ml重組人類IL-6(R&D Systems)刺激15分鐘。用對抗磷酸化STAT3或全STAT3之抗體(Cell Signaling)對溶菌液進行免疫墨點法分析。

iNOS誘發(qPCR)。將RAW264.7小鼠巨噬細胞用指示濃度之化合物預處理2小時，且隨後用10 ng/ml IFNγ再刺激2小時。藉由qPCR定量iNOS之mRNA含量且相對於正規化至值1的經媒劑處理經IFNγ刺激之樣品展示。值為雙重複PCR反應之平均值，各PCR反應均具有三重複孔。

iNOS及COX-2誘發(西方墨點法(Western blot))。將RAW264.7細胞用指示化合物預處理2小時，且隨後用10 ng/ml IFNγ再刺激24小時。藉由免疫墨點法檢定iNOS及COX-2蛋白質含量。肌動蛋白用作內參考物(loading control)。

Nrf2靶基因誘發。將MDA-MB-435人類黑素瘤細胞用媒劑(DMSO)或指示化合物及濃度處理16小時。使用qPCR定量HO-1、硫氧還蛋白還原酶-1(TrxR1)、γ-麩胺醯半胱胺酸合成酶(γ-GCS)及鐵蛋白重鏈mRNA含量且相對於並行操作之經DMSO處理之樣品進行正規化。值為雙重複孔之平均值。引子序列如下。

HO-1 FW：TCCGATGGGTCCTTACACTC (SEQ ID NO:1)，

HO-1 REV：TAGGCTCCTTCCTCCTTTCC (SEQ ID NO:2)，

TrxR1 FW：GCAGCACTGAGTGGTCAAAA (SEQ ID NO:3)，

TrxR1 REV：GGTCAACTGCCTCAATTGCT (SEQ ID NO:4)，

γ-GCS FW：GCTGTGGCTACTGCGGTATT (SEQ ID NO:5)，

γ-GCS REV：ATCTGCCTCAATGACACCAT (SEQ ID NO:6)，

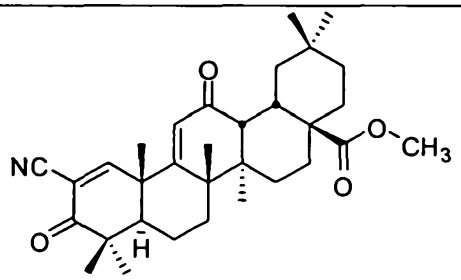
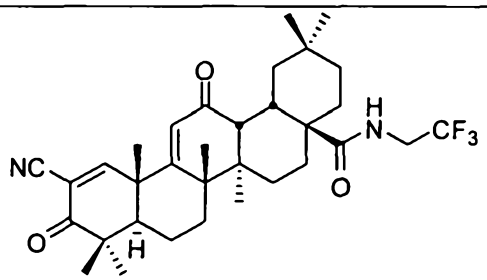
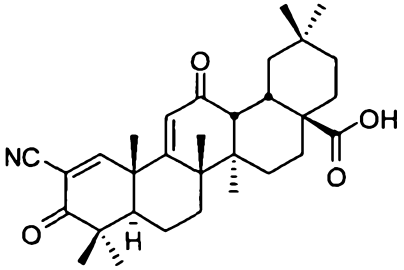
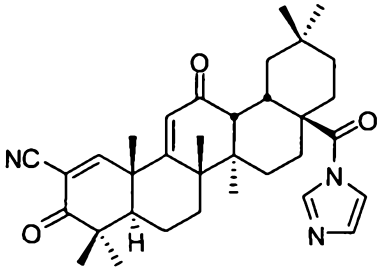
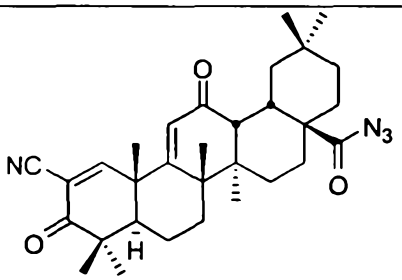
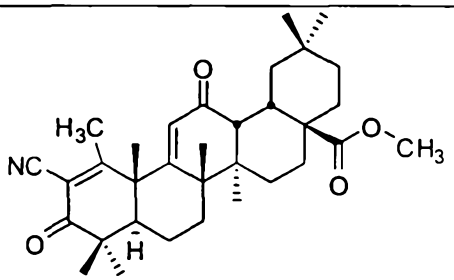
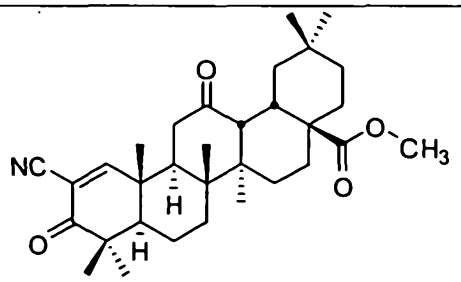
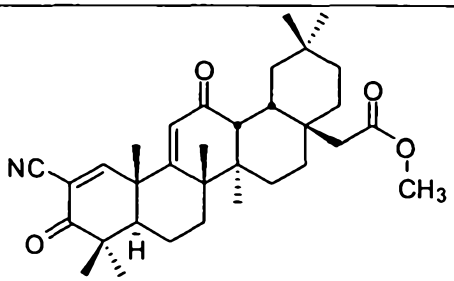
鐵蛋白HC FW：ATGAGCAGGTGAAAGCCATC (SEQ ID NO:7)，

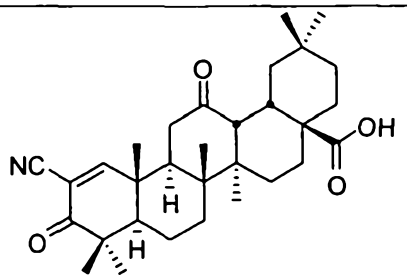
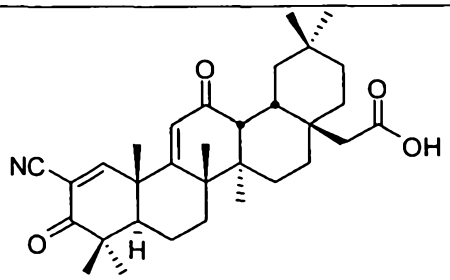
鐵蛋白HC REV：TAAAGGAAACCCCAACATGC (SEQ ID NO:8)，

S9 FW：GATTACATCCTGGGCCTGAA (SEQ ID NO:9)，

S9 REV：GAGCGCAGAGAGAAGTCGAT (SEQ ID NO:10)。

比較化合物。在一些實驗(例如，圖35-47)中，將某些本發明化合物與諸如**402**、**403**、**404**、**402-11**及其他之其他化合物進行比較。比較化合物之清單展示於此：

 **402**	 **404**
 **401**	 **403**
 **402-11**	 **402-22**
 **402-02**	 **402-50**

 402-51	 63199

可根據美國專利6,326,507、Honda等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)及Yates等人(2007)所教示之方法製備化合物**401**、**402**、**402-02**、**403**及**404**，該等文獻均以引用的方式併入本文中。其他化合物之合成揭示於各自以引用的方式併入本文中之以下申請案中：美國申請案第61/046,332號、第61/046,352號、第61/046,366號、第61/111,333號及第61/111,294號。其他化合物之合成亦揭示於與此同時申請之各自以全文引用的方式併入本文中之以下獨立申請案中：2009年4月17日申請之Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring」之美國專利申請案；2009年4月20日申請之Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid」之美國專利申請案；2009年4月20日申請之Xin Jiang, Xioafeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives」之美國專利申請案。

水溶性測定。使用以下程序來獲得實例4步驟1中概述之水溶性結果。所關注之化合物之最佳UV/vis波長的測定及標準曲線的產生：

(1) 為求8個標準校正曲線(一個培養盤)，在50 mL管中製備34 mL 50:50(v:v)之通用緩衝液：乙腈。

(2) 使用多通道移液管如下將緩衝液：乙腈分配(以μL計)至深孔培養盤中：

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	285	285	380	380	285	285	285	285	285	285	285	285
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

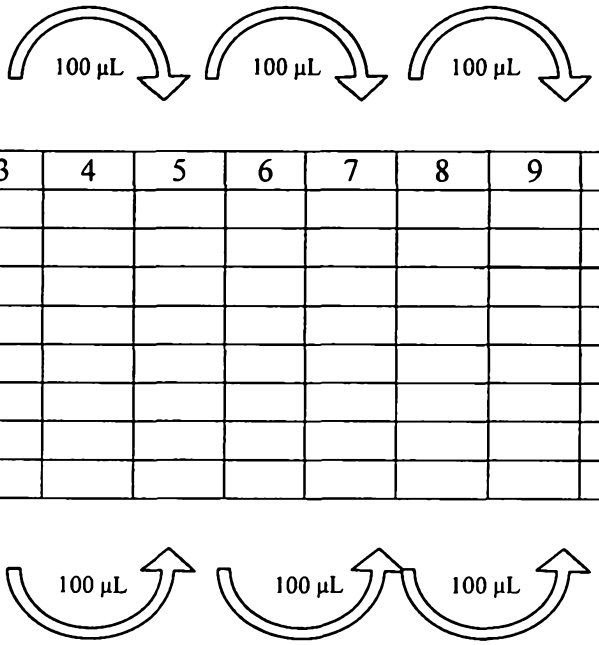
(3) 使用多通道移液管如下將DMSO分配至同一培養盤中：

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D			12 μL	12 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL	15 μL
E												
F												
G												
H												

(4) 如下將DMSO中之10 mM化合物添加至培養盤中：

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	15 μL 化合物1	15 μL 化合物1	8 μL 化合物1	8 μL 化合物1								
B	15 μL 化合物2	15 μL 化合物2	8 μL 化合物2	8 μL 化合物2								
C	15 μL 化合物3	15 μL 化合物3	8 μL 化合物3	8 μL 化合物3								
D	15 μL 化合物4	15 μL 化合物4	8 μL 化合物4	8 μL 化合物4								
E	15 μL 化合物5	15 μL 化合物5	8 μL 化合物5	8 μL 化合物5								
F	15 μL 化合物6	15 μL 化合物6	8 μL 化合物6	8 μL 化合物6								
G	15 μL 化合物7	15 μL 化合物7	8 μL 化合物7	8 μL 化合物7								
H	15 μL 化合物8	15 μL 化合物8	8 μL 化合物8	8 μL 化合物8								

(5) 藉由各自上下吸移10次使管柱1與管柱2混合。藉由上下吸移10次使管柱3與管柱4混合。如下連續稀釋(在各轉移後上下吸移10次)：



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

注意管柱11及管柱12僅含有DMSO且因此化合物不應轉移至此等孔中。

(6) 用蓋遮蓋培養盤且在室溫下震盪(200-300 rpm)20分鐘。

(7) 藉由上下吸移10次來混合所有孔。

(8) 自各孔轉移120 μL至UV透明培養盤中。遮蓋且震盪3-5分鐘。使用移液管移除孔中之任何氣泡。

(9) 用分光光度計(例如，SpectraMax®)以10 nm之增量自220 nm至500 nm讀數。

步驟2.使用Millipore™ Multiscreen®溶解性過濾盤之化合物溶解性測試程序。

消費品：Millipore™ Multiscreen®溶解性過濾盤#MSSLBPC10

Greiner® 96孔拋棄式UV-Star分析盤VWR#655801

Greiner® 96孔聚丙烯V形底收集盤VWR#651201

通用水性緩衝液：

(a) 為製備500 mL通用緩衝液，添加以下各物：250 mL Nanopure水、1.36 mL(45 mM)乙醇胺、3.08 g(45 mM)磷酸二氫鉀、2.21 g(45 mM)乙酸鉀；充分混合。

(b) 用HCl將pH值調至7.4且用0.15 M KCl補足至500 mL。

(c) 過濾以移除顆粒且減少細菌生長。

(d) 在黑暗中於4℃下儲存。

溶解性方案：

(a) 將285 μL通用水性緩衝液添加至Millipore™ Multiscreen®溶解性過濾盤之所要孔中。

(b) 將15 μL於DMSO中之10 mM化合物添加至適當孔中。僅將15 μL 100% DMSO添加至過濾盤之6個孔中作為空白。

(c) 使用多通道移液管，藉由上下吸移10次使孔混合。當心不要使培養盤中之過濾器與尖端接觸。

(d) 在室溫下遮蓋且將過濾板輕微震盪(200-300 rpm)90分鐘。

(e) 將Multiscreen®溶解性過濾盤之水溶液真空過濾至聚丙烯V形底培養盤中。

(f) 將60 μL濾液轉移至UV透明培養盤(Greiner® UV-Star分析盤)中。

(g) 將60 μL乙腈添加至各孔中且藉由上下吸移10次來混

合。

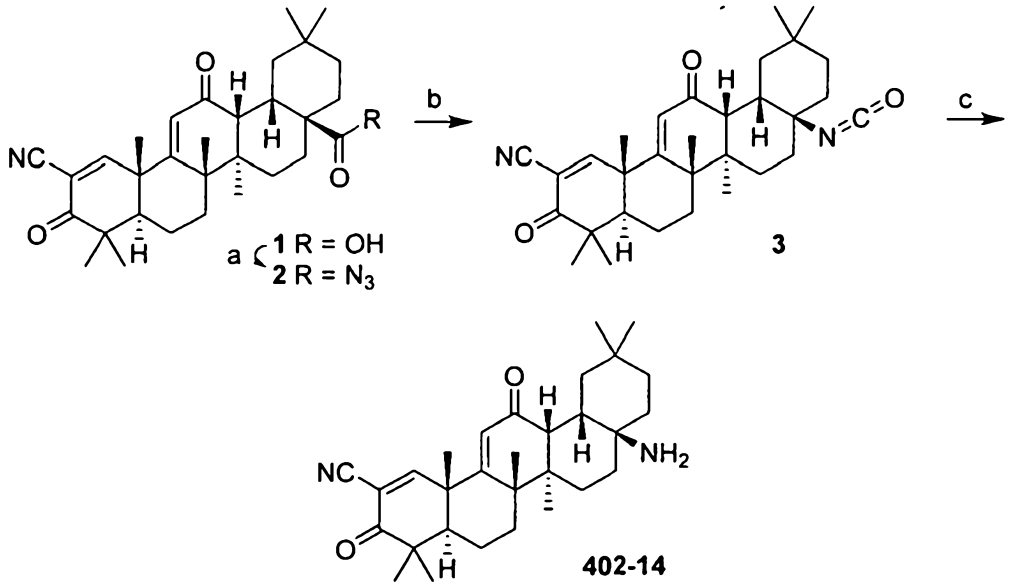
(h) 遮蓋且輕微震盪3-5分鐘。用移液管移除任何氣泡。

(i) 用分光光度計(UV/vis)在所要波長下量測培養盤中各孔之吸光度。對於培養盤中具有不同吸收峰之化合物而言，設定分光光度計以讀取光譜(例如，220 nm至460 nm)。

(j) 使用針對各化合物所量測之吸光度及預定標準曲線，確定濃度(參見步驟1)。

實例2-齊墩果酸衍生物之合成

流程1：

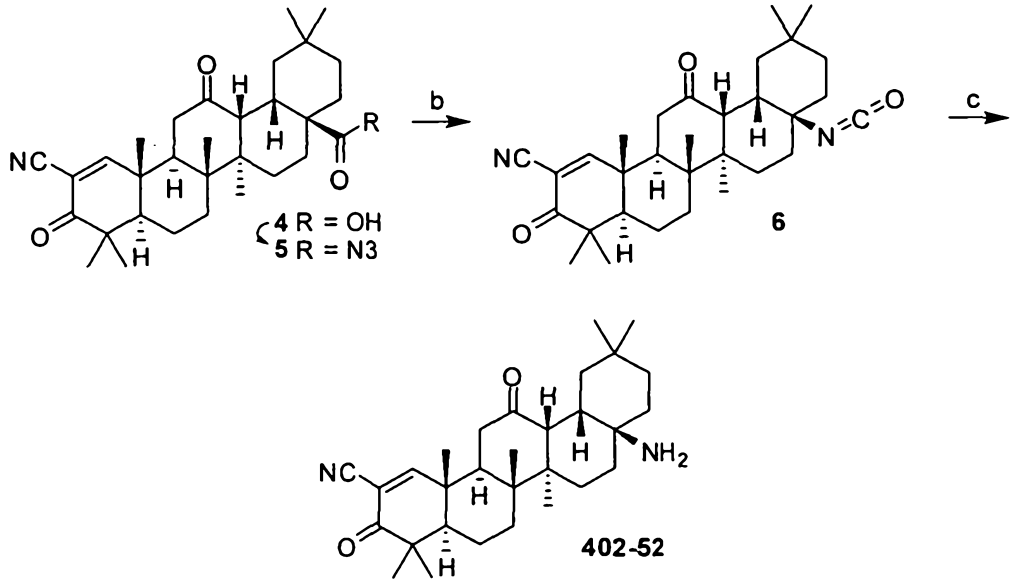


關於流程1之試劑及條件：(a) DPPA，Et_3N，0℃至室溫，6 h，90%；(b) 80℃，2 h；(c)12 N HCl(水溶液)，99%。

以3個步驟自酸**1**(Honda等人，2000b)合成胺**402-14**(流程1)。將酸**1**(Honda等人，2000b)用DPPA/Et_3N處理，得到相應疊氮化物**402-11**，產率為90%。化合物**2**之庫爾修斯重排

(Curtius rearrangement)產生異氰酸酯3，將異氰酸酯3用濃鹽酸處理，得到定量產率之胺402-14。

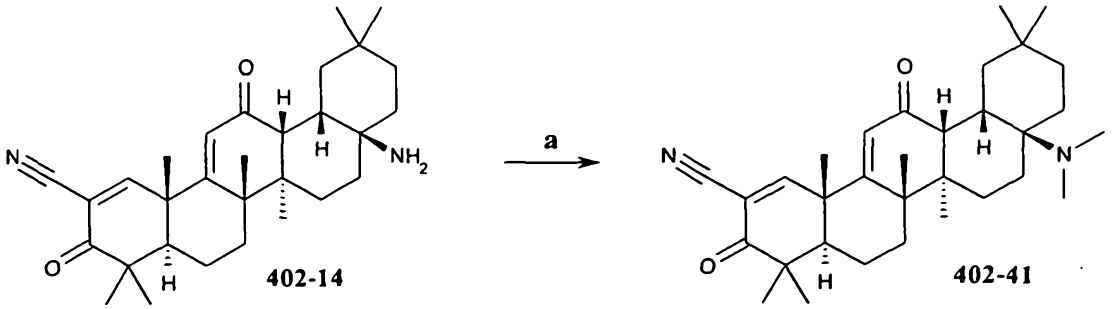
流程2：



關於流程2之試劑及條件：(a) DPPA，Et_3N，0℃至室溫，6 h，99%；(b) 80℃，2 h；(c)12 N HCl(水溶液)，81%。

使用與關於402-14所示相同之方案，將酸4轉化為胺402-52，總產率為80%(流程2)。

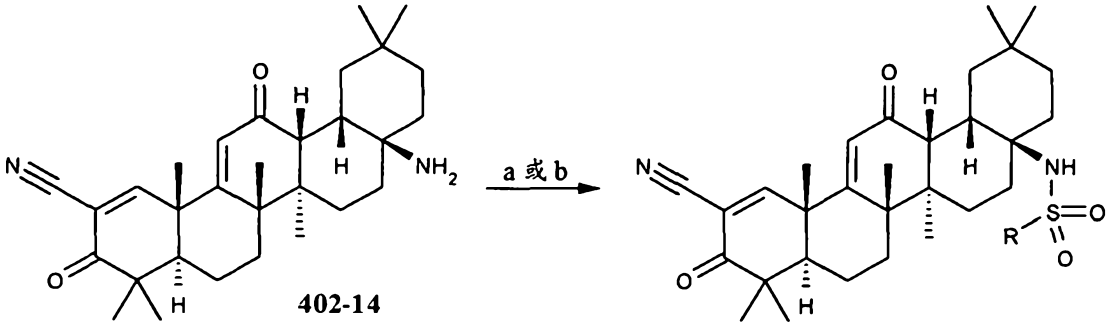
流程3：



關於流程3之試劑及條件：(a) MeI，K_2CO_3，DMF，14%。

藉由以碘甲烷及K_2CO_3處理，使胺**402-14**轉化為二甲胺**402-41**，產率為14%(流程3)。

流程4：



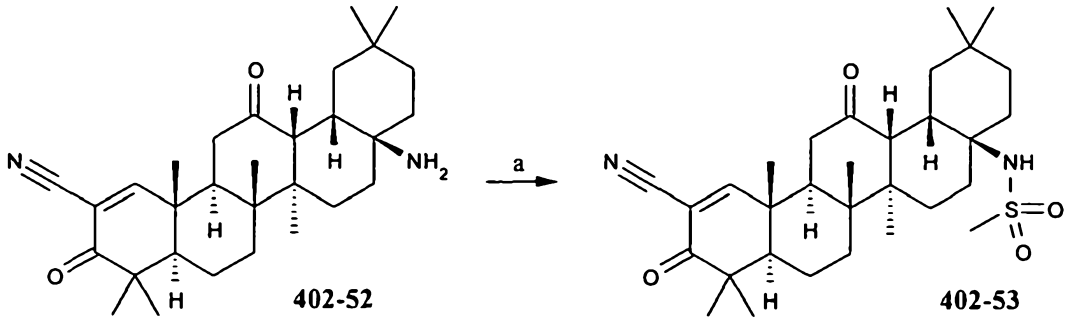
關於流程4之試劑及條件：(a) Et_3N，RSO_2Cl，0℃；(b) RSO_2Cl，120℃。

使用通用方法A或B將胺**402-14**轉化為相應磺醯胺衍生物(流程4)。關於反應條件之詳情參見表2。

表2：

化合物名稱	R	方法	反應時間	產率
402-19	Me	A	1.5 h	68%
402-36	Et	A	2 h	9.4%
402-30	環丙基	B	4 h	59%
402-43	CH_2CF_3	A	0.5 h	77%
402-39	Ph	B	1 h	77%
402-31	2-噻吩基	B	2 h	76%

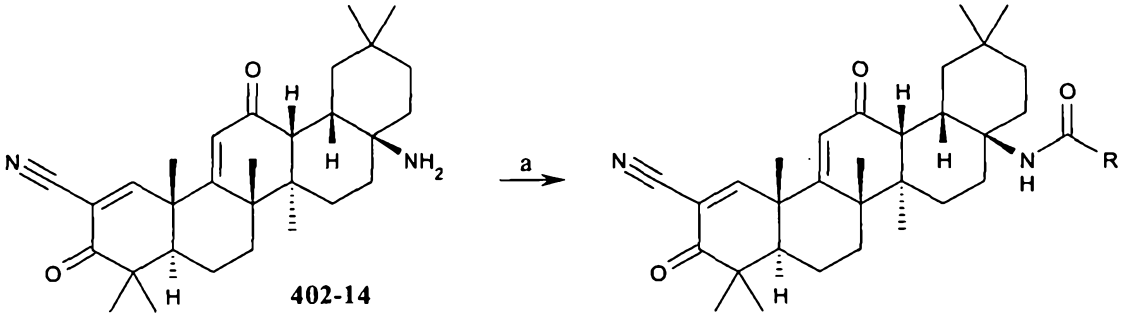
流程5：



關於流程5之試劑及條件：(a) Et_3N，$MeSO_2Cl$，0℃，1.5 h，78%。

使用通用方法A自胺**402-52**製備化合物**402-53**(流程5)。

流程6：



關於流程6之試劑及條件：(a) Et_3N，醯化劑，0℃至室溫。

使用通用方法C將胺**402-14**轉化為相應醯胺衍生物(流程6)。關於反應條件之詳情參見表3。

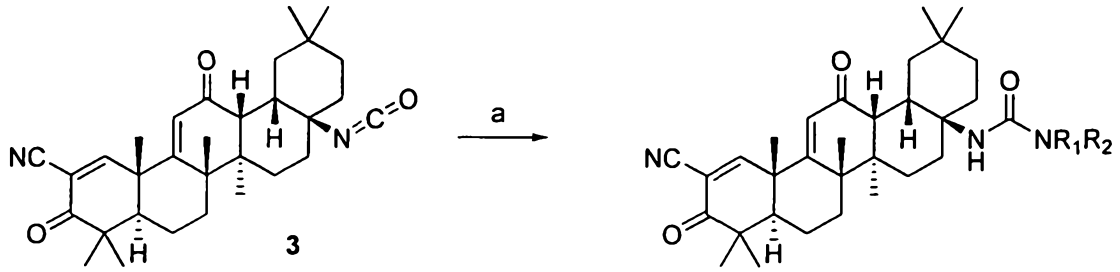
表3

化合物名稱	R	醯化劑	溶劑	反應時間	產率(%)
402-15	Me	MeCOCl(2當量)	苯	10 min	67
402-38	Et	EtCOCl(1.5當量)	CH_2Cl_2	30 min	76
402-28	乙烯基	CH_2=CHCOCl(1.5當量)	CH_2Cl_2	1 h	60
402-42	乙炔基	CHCCOCl*(1.5當量)	CH_2Cl_2	20 min	9
402-27	Ph	PhCOCl(1.5當量)	CH_2Cl_2	1 h	70
402-37	$PhCH_2$	$PhCH_2COCl$(4.5當量)	CH_2Cl_2	2 h	72
402-16	CF_3	$(CF_3CO)_2O$(2當量)	苯	5 min	56
402-24	CF_3CH_2	CF_3CH_2COCl**(3當量)	CH_2Cl_2	1.5 h	48

*2-丙炔醯氯係由2-丙炔酸與乙二醯氯(1當量)在催化量之DMF存在下反應製得。在0℃下攪拌2 h後，使反應混合物直接與胺**402-14**反應。

3,3,3-三氟丙醯氯係由3,3,3-三氟丙酸與乙二醯氯(1當量)在催化量之DMF存在下反應製得。在室溫下攪拌1.5 h後，使反應混合物直接與胺402-14**反應。

流程7：



關於流程7之試劑及條件：(a) NHR_1R_2，室溫。

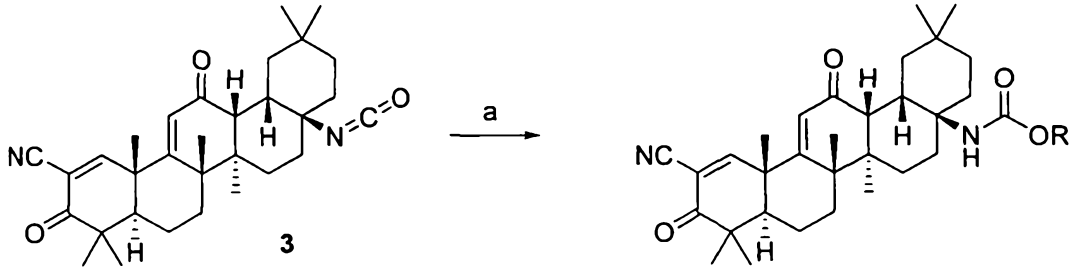
使用通用方法D將化合物**3**轉化為相應脲衍生物(流程7)。關於反應條件之詳情參見表4。

表4

化合物名稱	NHR_1R_2	溶劑	反應時間	產率(%)
402-21	NH_3(2 M，於MeOH中)(10當量)	CH_2Cl_2	4 h	91
402-17	NH_2Me(2 M，於THF中)(1.2當量)	THF	10 min	86
402-18	NH_2Et(2 M，於THF中)(1.2當量)	THF	10 min	85
402-26	哌啶(1.5當量)	THF	1 h	75
402-23	吡咯(5當量)	THF	20 h	79
402-25	$NHMe_2$	THF	118 h	59
402-32	4-哌啶醇	THF	6 h	41
402-45	$PhNH_2$*	THF	49 h	29
402-44	4-胺基酚	THF	48 h	74
402-33	嗎啉	THF	118 h	55

*Et_3N用作鹼

流程8：



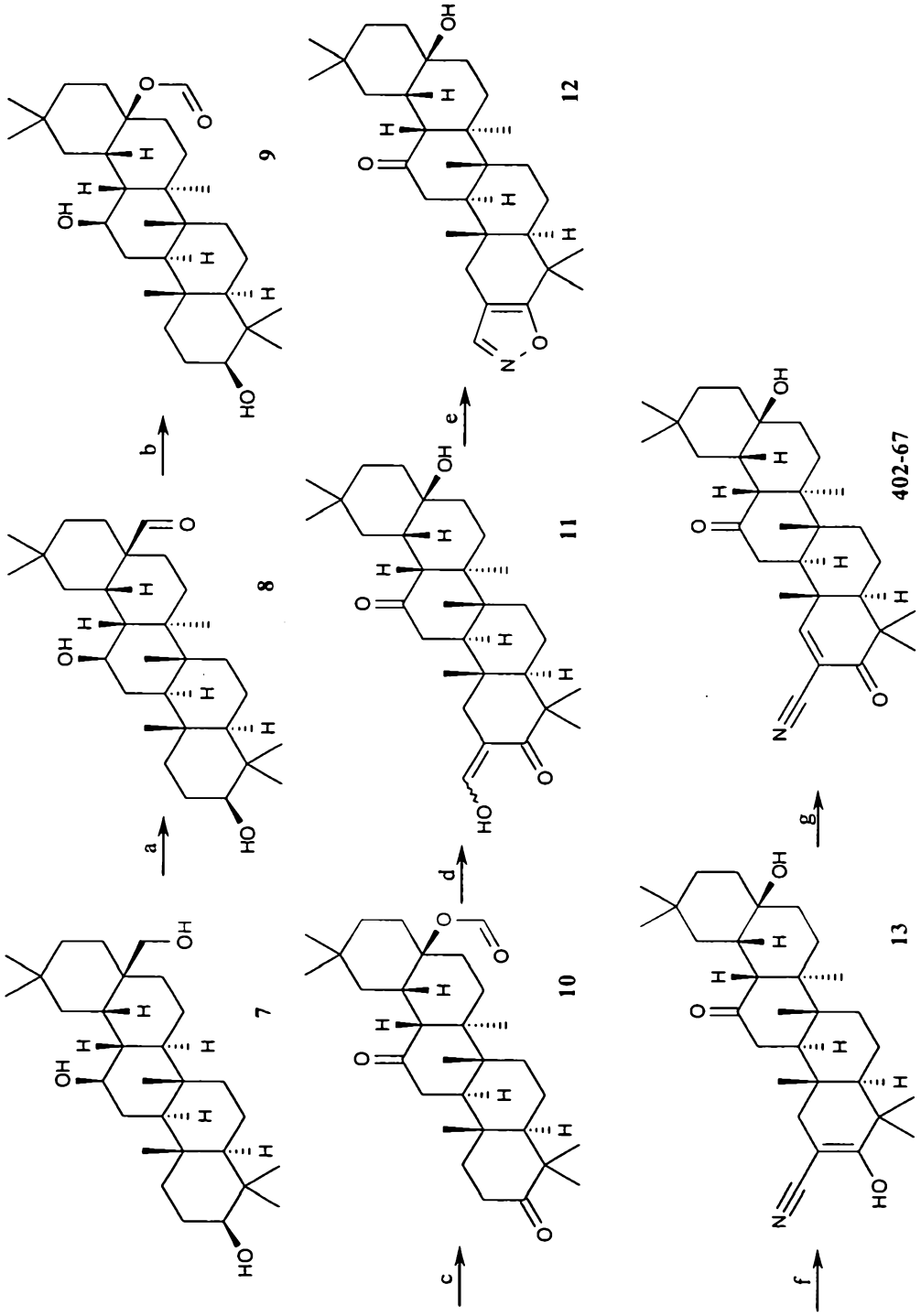
關於流程8之試劑及條件：(a) ROH，100℃。

使用通用方法E將化合物**3**轉化為相應胺基甲酸酯衍生物(流程8)。關於反應條件之詳情參見表5。

表5

化合物名稱	ROH	反應時間	產率(%)
402-12	MeOH	20 h	80
402-13	EtOH	16 h	61
402-34	Me_2CHOH	20 h	45
402-29	$CH_2=CHCH_2OH$	16 h	48
402-20	$PhCH_2OH$	16 h	26

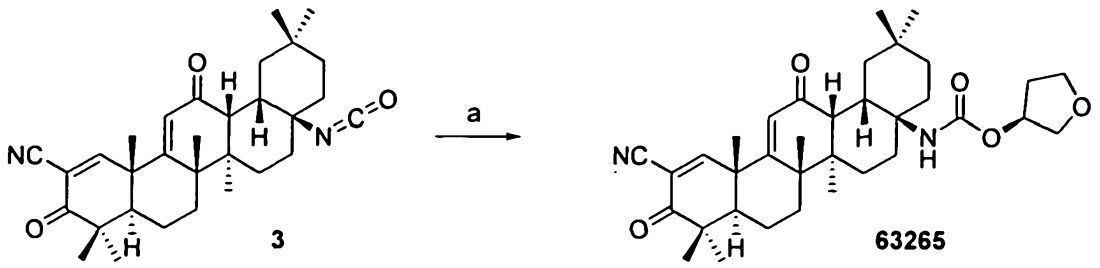
流程9：



關於流程9之試劑及條件：(a) $IPh(OAc)_2$，TEMPO，室溫，72 h，77%；(b) *m*-CPBA，Na_2HPO_4，45℃，3.5 h，88%；(c) PCC，NaOAc，室溫，3.5 h，84%；(d) HCO_2Et，NaOMe，0℃至室溫，1 h；(e) $NH_2OH{\cdot}HCl$，60℃，4 h，86%(自**10**)；(f) NaOMe，55℃，2 h，85%；(g) (i)1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲，室溫，1 h；(ii)吡啶，55℃，3 h，93%。

以7個步驟將化合物**7**轉化為目標化合物**402-67**(流程9)。將三醇**7**用$IPh(OAc)_2$及催化量之TEMPO處理(De Mico等人，1997)且選擇性地氧化一級醇以產生醛**8**(產率為77%)。接著使化合物**8**與*m*-CPBA在回流CH_2Cl_2中反應，得到拜爾-維利格氧化(Baeyer-Villiger oxidation)產物9，產率為88%(Barrero等人，1999)，使用PCC將拜爾-維利格氧化產物9氧化，得到二酮10，產率為84%。使用甲醇鈉作為鹼以甲酸乙酯將**10**甲醯化，產生化合物**11**，在60℃下使化合物**11**與鹽酸胺於EtOH水溶液中反應，得到異噁唑**12**，產率為86%。在鹼性條件下使異噁唑裂解產生α-氰基酮**13**，產率為85%，接著用1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲處理α-氰基酮**13**，接著使用吡啶作為鹼來消除HBr，得到化合物**402-67**，產率為93%。

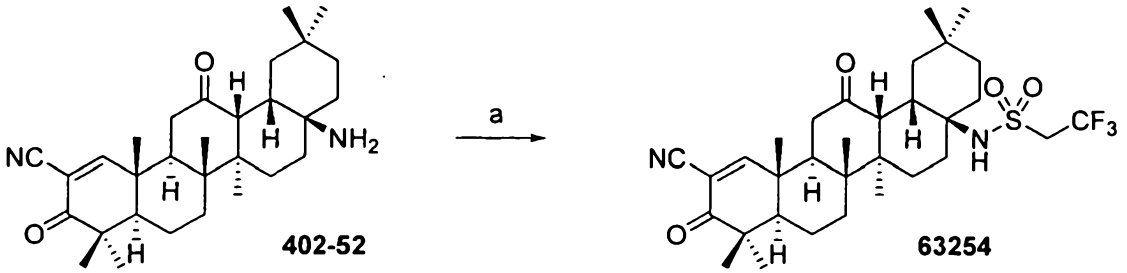
流程10：



關於流程10之試劑及條件：(a) 3-(S)-羥基呋喃，NaH，THF，室溫，10 min，73%。

以於THF中之3-(S)-羥基呋喃及氫化鈉處理化合物**6**，得到**63265**，產率為73%。

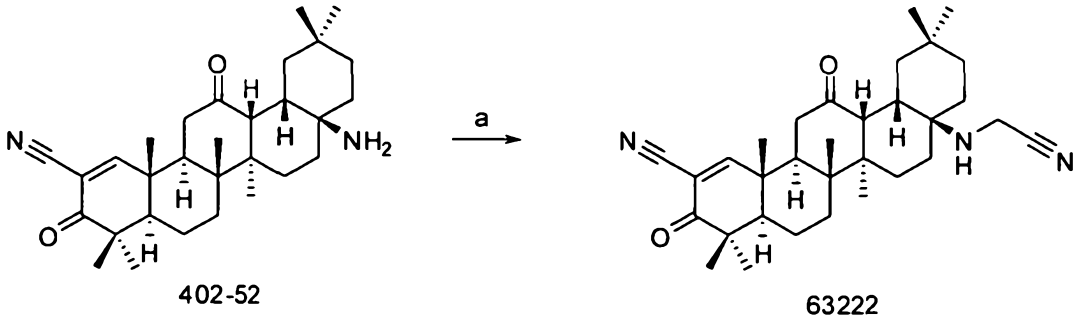
流程11：



關於流程11之試劑及條件：(a) Et_3N，$CF_3CH_2SO_2Cl$，CH_2Cl_2，0℃，1.5 h，91%。

使用通用方法A自胺**402-52**製備化合物**63254**(流程5)。

流程12：

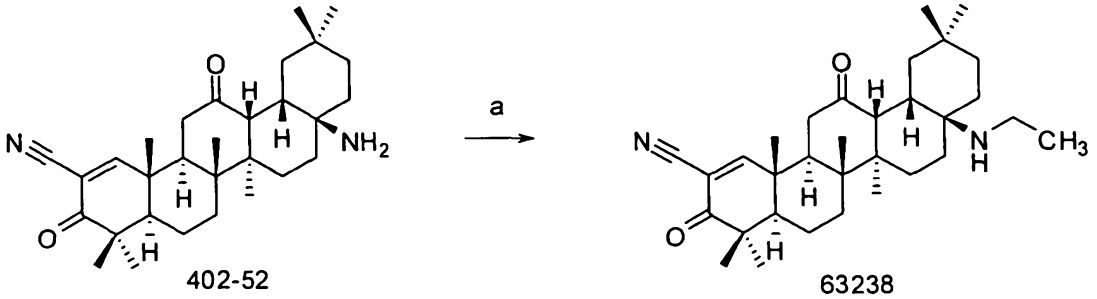


關於流程12之試劑及條件：(a) $BrCH_2CN$，i-Pr_2NEt，NaI，THF，50℃，14 h，6%。

在50℃下以i-Pr_2Net，溴乙腈及NaI處理胺**402-52**，得到

化合物**63222**，產率為6%(流程12)。

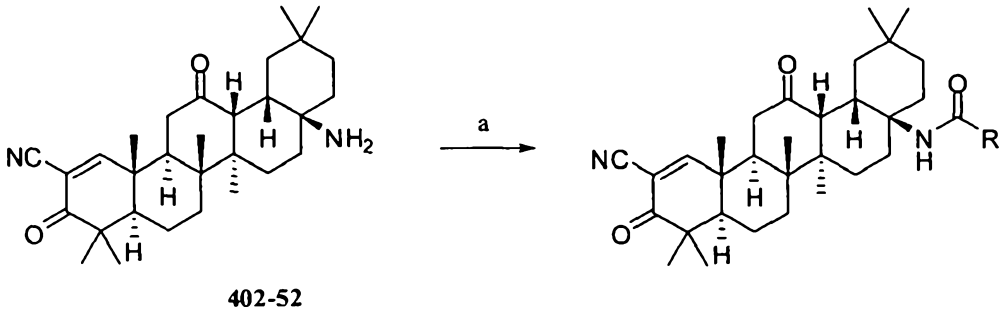
流程13：



關於流程13之試劑及條件：(a) EtI，K_2CO_3，DMF，室溫，20 h，41%。

以DMF中之乙基碘及碳酸鉀處理胺**402-52**，得到化合物**63238**，產率為41%(流程13)。

流程14：



可應用於流程14之試劑及條件：(a) Et_3N，醯化劑，0℃至室溫。

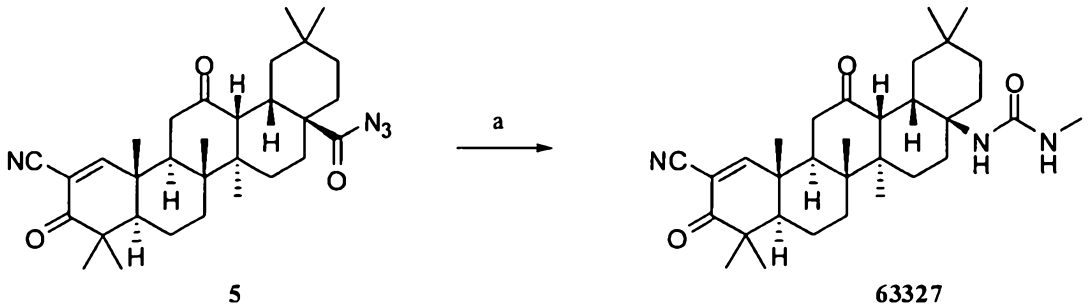
使用通用方法C將胺**402-52**轉化為相應醯胺衍生物(流程14)。關於反應條件之詳情參見表**6**。

表6

化合物名稱	R	醯化劑	溶劑	反應時間	產率(%)
63236	環丙基	C_3H_5COCl*(3.3當量)	CH_2Cl_2	30 min	48
63321	Me	MeCOCl(2當量)	苯	20 min	83
63322	CF_3	$(CF_3CO)_2O$(2當量)	苯	10 min	90

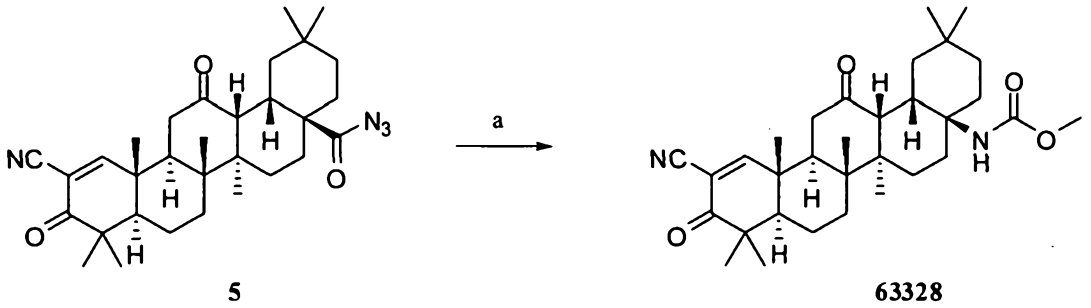
*環丙烷甲醯氯係由環丙烷甲酸與乙二醯氯(1當量)在催化量之DMF存在下反應製得。在0℃下攪拌2 h後，使用反應混合物直接與胺**402-52**反應。

流程15：



可應用於流程15之試劑及條件：(a) (i)苯，回流；(ii) $MeNH_2$，THF，0℃。

流程16：



可應用於流程16之試劑及條件：(a) (i)苯，回流；(ii) MeOH，苯，回流。

實例3-齊墩果酸衍生物之合成及表徵

化合物2：在0℃下將Et_3N(8.44 mL，60.7 mmol)及DPPA(2.50 g，9.08 mmol)相繼添加至化合物**1**(1.49 g，3.03 mmol)於甲苯(30 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌6 h後，藉由蒸發移除溶劑，得到油狀物，藉由管柱層析法(矽膠，CH_2Cl_2中之0至10% EtOAc)純化該油狀物，得到呈

白色泡沫狀固體狀之疊氮化物**2**(1.41 g，90%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.93 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 1.66-1.96 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18-1.34 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 517.3 (M+1), 489.3 (M-N_2+1)。

化合物3：將疊氮化物**2**(1.41 g，2.73 mmol)溶於苯(100 mL)中且使混合物回流2 h。藉由蒸發移除苯後，獲得呈白色泡沫狀固體狀之化合物**3**(1.33 g，100%)且其未經進一步純化而用於下一步中：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.26 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.52 (m, 1H), 1.96-2.12 (m, 3H), 1.52-1.86 (m, 7H), 1.51 (s, 6H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13-1.37 (m, 5H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 489.3 (M+1)。

化合物402-14：在室溫下將12 N HCl(水溶液)(3.0 mL，36.0 mmol)逐滴添加至於MeCN(3.0 mL)中之化合物**3**(300 mg，0.61 mmol)中。攪拌20 min後，添加EtOAc，且將反應混合物冷卻至0℃。相繼添加10% NaOH(水)溶液(14.4 mL，36.0 mmol)及飽和$NaHCO_3$(水)溶液(10 mL)。攪拌5 min後，將有機相分離，以鹽水洗滌且接著以$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱(矽膠，CH_2Cl_2中之0至15% MeOH)純化所得殘餘物，得到呈淡黃色泡沫狀固體狀之化合物**402-14**(280 mg，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.62 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.22 (m, 1H),

2.10 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.42-1.86 (m, 13H), 1.27 (s, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.90 (s, 3H)；m/z 463.3 (M+1)。

化合物5：在0℃下將Et_3N(16.93 mL，122 mmol)及DPPA(5.26 mL，24.3 mmol)相繼添加至於甲苯(75 mL)中之化合物**4**(6.00 g，12.2 mmol)中。在室溫下攪拌6 h後，藉由蒸發移除溶劑，得到油狀物，藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0至40% EtOAc)純化該油狀物，產生呈白色泡沫狀固體狀之疊氮化物**5**(6.25 g，99%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, *J*=4.8, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J*=13.2, 16.0 Hz), 1.62-2.02 (m, 9H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)；m/z 491.2 (M-N_2+1)。

化合物402-52：將疊氮化物**5**(6.25 g，12.0 mmol)溶於苯(300 mL)中且使混合物回流2 h。藉由蒸發移除溶劑，得到呈白色泡沫狀固體狀之化合物**6**(5.95 g)，其未經進一步純化而用於下一步中。

在室溫下將12 N HCl(水溶液)(30 mL，360 mmol)逐滴添加至於MeCN(60 mL)中之化合物**6**(5.95 g，12.1 mmol)中。攪拌25 min後，添加EtOAc，且將反應混合物冷卻至0℃。相繼添加10% NaOH(水)溶液(144 mL，360 mmol)及飽和$NaHCO_3$(水)溶液(100 mL)。攪拌5 min後，將有機相分

離，以鹽水洗滌且接著以$MgSO_4$乾燥。濃縮後，獲得白色固體，將其與乙醚(60 mL)混合且回流10 min。冷卻至室溫後，藉由過濾收集白色沈澱物，得到呈白色固體狀之化合物**402-52**(4.54 g，81%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 3.42 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.45 (dd, 1H, *J*=5.6, 16.0 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J*=12.8, 16.0 Hz), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.84 (m, 1H), 1.51-1.72 (m, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.15-1.30 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 465.3 (M+1)。

化合物402-41：將K_2CO_3(23 mg，0.166 mmol)及碘甲烷(0.01 mL，0.160 mmol)添加至**402-14**(40 mg，0.086 mmol)於DMF(0.86 mL)中之溶液中。將反應物在室溫下攪拌24 h，接著以EtOAc(2 mL×2)將其萃取。將EtOAc萃取物以水(2 mL×2)及鹽水(2 mL)洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之4%至32% EtOAc)純化粗殘餘物，得到呈無色膜狀之**402-41**(17 mg)。藉由製備型TLC(矽膠，己烷中之33% EtOAc)進一步純化此產物，得到呈無色膜狀之**402-41**(5 mg，14%產率)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, *J*=4 Hz), 2.67 (br d, 1H, *J*=13 Hz), 2.19 (s, 6H), 1.82-2.02 (m, 3H), 1.64-1.82 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)；m/z 491.3 (M+1)。

通用方法A：在0℃下將RSO_2Cl(0.13 mmol)添加至化合物**402-14**(0.10 mmol)及Et_3N(0.15 mmol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中。在0℃下攪拌如表2中所示之反應時間後，添加$NaHCO_3$(水)溶液。在室溫下攪拌10 min後，以CH_2Cl_2萃取混合物。將經合併之萃取物用$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到相應磺醯胺。

通用方法B：將化合物**402-14**(46 mg，0.10 mmol)與RSO_2Cl(0.12 mmol)之混合物在120℃下加熱如表2中所示之反應時間，且接著冷卻至室溫。添加EtOAc且將混合物用$NaHCO_3$(水)溶液洗滌，接著用$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到相應磺醯胺衍生物。

化合物402-19：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.16 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 1.68-2.20 (m, 8H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)；m/z 541.3 (M+1)。

化合物402-30：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.36 (bs, 1H), 3.23 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 2.55 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 446.3 (M-

$C_3H_5SO_2NH$)。

化合物402-31：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 7.05 (dd, 1H, *J*=3.6, 4.4 Hz), 5.99 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (d, 1H, *J*=5.2 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.90-2.11 (m, 3H), 1.60-1.82 (m, 6H), 1.53 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)；m/z 446.3 (M-C_4H_3S-SO_2NH)。

化合物402-36：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.17 (m, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.52-2.20 (m, 11H), 1.49 (s, 6H), 1.44 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 555.3 (M+1), 446.3 (M-$C_2H_5SO_2NH$)。

化合物402-39：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.60 (m, 1H), 1.46-1.98 (m, 12H), 1.46 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)；m/z 446.3 (M-$C_6H_5SO_2NH$)。

化合物402-43：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 1.68-1.96 (m,

9H), 1.54-1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 609.3 (M+1), 446.3 (M-$CF_3CH_2SO_2NH$)。

化合物402-53：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (s, 1H), 3.80 (bs, 1H), 3.12 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 3.06 (s, 3H), 2.34-2.50 (m, 3H), 1.92-2.16 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.27-1.34 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)；m/z 448.3 (M-$MeSO_2NH$)。

通用方法C：在0℃下將醯化劑逐滴添加至**402-14**(30 mg，65 μmol)與Et_3N(2當量醯化劑)於溶劑(1 mL，苯或CH_2Cl_2，關於詳情參見表3)中之混合物中。在周圍溫度下攪拌如表3中所示之反應時間後，添加$NaHCO_3$(水)溶液且將混合物在室溫下攪拌5 min。將混合物以EtOAc萃取且將經合併之萃取物以水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到相應醯胺衍生物。

化合物402-15：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.98 (bs, 1H), 3.07 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.36 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H)；m/z 505.3

(M+1)。

化合物402-16：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 2.97 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.93-2.07 (m, 3H), 1.56-1.84 (m, 7H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)；m/z 559.3 (M+1)。

化合物402-24：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H, *J*=10.8 Hz), 3.00 (d, 1H, *J*=5.6 Hz), 2.65 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.27-1.35 (m, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.04 (s, 6H), 0.90 (s, 3H)；m/z 573.3 (M+1)。

化合物402-27：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.66 (bs, 1H), 3.21 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.76 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.72-1.93 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.05-1.38 (m, 6H), 0.93 (s, 3H)；m/z 567.3 (M+1)。

化合物402-28：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H, *J*=1.2, 16.8 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J*=10.4, 16.8 Hz), 6.00 (s, 1H), 5.61 (dd, 1H,

J=1.2, 10.4 Hz), 5.11 (bs, 1H), 3.08 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.67 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.69-1.82 (m, 5H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 517.3 (M+1)。

化合物402-37：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H), 5.93 (s, 1H), 4.97 (bs, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.72 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.58 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.04 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.87 (s, 3H)；m/z 581.3 (M+1)。

化合物402-38：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.94 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.17 (q, 2H, *J*=7.6 Hz), 2.05 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 7H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.35 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (t, 3H, *J*=7.6 Hz), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 519.3 (M+1)。

化合物402-42：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.06 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.71 (s, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 5H), 1.54-

1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.91 (s, 3H)；m/z 515.3 (M+1)。

通用方法D：將NHR_1R_2(關於量參見表4)添加至於溶劑(0.5 mL，CH_2Cl_2或THF，參見表4)中之化合物**3**(30 mg，61 μmol)中。在室溫下攪拌如表3中所示之反應時間後，添加EtOAc且將混合物以1 N HCl(水溶液)、水洗滌，且接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到相應脲衍生物。

化合物402-17：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (q, 1H, *J*=4.8 Hz), 3.98 (s, 1H), 3.14 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.76 (d, 3H, *J*=4.4 Hz), 2.47 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.70-1.84 (m, 7H), 1.59 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 520.3 (M+1)。

化合物402-18：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.34 (t, 1H, *J*=5.2 Hz), 4.00 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.44 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.72-1.90 (m, 7H), 1.58 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.37 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s,

3H)；m/z 534.3 (M+1)。

化合物402-21：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.07 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 7H), 1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 506.3 (M+1)。

化合物402-23：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, 1H, *J*=2.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, *J*=0.8 Hz), 7.12 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H, *J*=1.6, 2.4 Hz), 5.99 (s, 1H), 3.16 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.97 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.52-2.16 (m, 11H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31-1.40 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)；m/z 557.3 (M+1), 489.2 (M-$C_3H_3N_2$)。

化合物402-25：白色固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.21 (br d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.89 (s, 6H), 2.55 (br dt, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.13 (br dt, 1H), 1.72-1.92 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.60 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 534.3 (M+1)。

化合物402-26：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.29 (m,

4H), 3.20 (d, 1H, J=4.8 Hz), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.70-1.92 (m, 7H), 1.50-1.59 (m, 8H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24-1.38 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 574.4 (M+1)。

化合物402-32：白色固體；^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (t, 1H, J=4 Hz), 4.58 (d, 1H, J=4 Hz), 3.68 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.13 (br d, 1H, J=2.4 Hz), 2.92 (br m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.77-1.88 (m, 5H), 1.59-1.74 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12-1.34 (m, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)；m/z 590.4 (M+1)。

化合物402-33：白色固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 3.14 (br d, 1H, J=4.8 Hz), 2.57 (br dt, 1H,), 2.25 (br d, 1H), 2.11 (br dt, 1H), 1.72-1.96 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10-1.60 (m, 7H), 1.04 (br s, 6H), 0.91 (s, 3H)；m/z 576.4 (M+1)。

化合物402-44：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.03 (bs, 1H), 3.14 (d, 1H, J=4.4 Hz), 2.57 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.68-2.02 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.24-1.61 (m, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (s, 6H), 0.90 (s, 3H)；m/z 598.3

(M+1)。

化合物402-45：白色固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.32 (d, 4H, *J*=4.4 Hz), 7.08 (q, 1H, *J*=4.2 Hz), 6.71 (br s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.04 (br d, 1H, *J*=4 Hz), 2.47 (br m, 1H), 2.36 (br m, 1H), 2.25 (br m, 1H), 1.70-1.95 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10-1.50 (m, 5H)1.04 (s, 6H), 0.89 (s, 3H)；m/z 582.3 (M+1)。

通用方法E：將化合物**3**(30 mg，61 μmol)溶於ROH(1-2 mL，參見表5)中且將混合物在100℃油浴中加熱如表5中所示之反應時間。藉由蒸發移除ROH後，藉由管柱層析法純化所得殘餘物，得到相應胺基甲酸酯衍生物。

化合物402-12：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 521.3 (M+1)；446.2 (M-$NHCO_2CH_3$)。

化合物402-13：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.12 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.70 (m, 1H), 1.69-2.05 (m, 9H), 1.53-1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (t, 3H, *J*=7.2 Hz), 1.18 (s,

3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 535.3 (M+1)；446.2 (M-$NHCO_2C_2H_5$)。

化合物402-20：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.29-7.37 (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.09 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.70 (m, 1H), 1.68-2.06 (m, 9H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 597.3 (M+1)；446.3 (M-$NHCO_2CH_3$)。

化合物402-29：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.23 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 3.11 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.68 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 446.3 (M-$NHCO_2C_3H_5$)。

化合物401-34：白色泡沫狀固體；^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.12 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.69 (m, 1H), 1.68-2.04 (m, 9H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.26-1.33 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.21 (d, 6H, *J*=6.4 Hz), 1.18 (s, 3H), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 446.2 (M-$NHCO_2C_3H_7$)。

化合物8：在0 h、2 h、24 h及48 h下將TEMPO(27

mg×4，0.17 mmol×4)及 $IPh(OAc)_2$(563 mg×4，1.74 mmol×4)添加至化合物**7**(725 mg，1.59 mmol)於 CH_2Cl_2(200 mL)及水(0.1 mL)中之混合物中。在室溫下攪拌72 h後，濃縮反應混合物且藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0至75% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**8**(560 mg，77%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, *J*=4.8, 11.2 Hz), 2.51 (m, 1H), 0.98-1.87 (m, 23H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (m, 1H)；m/z 441.3 (M-H_2O+1), 423.3 (M-2×H_2O+1)。

化合物9：將化合物**8**(480 mg，1.05 mmol)、*m*-CPBA(586 mg，2.60 mmol)及 Na_2HPO_4(409 mg，2.88 mmol)於 CH_2Cl_2(30 mL)中之混合物回流3.5 h。冷卻至室溫後，添加 $Na_2S_2O_3$(水)溶液且攪拌5 min。將有機相分離，以 $NaHCO_3$(水)溶液洗滌且接著經 $MgSO_4$ 乾燥。濃縮後，藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0至70% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色泡沫狀固體狀之化合物**9**(435 mg，88%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H, *J*=4.8, 11.2 Hz), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 5H), 1.52-1.74 (m, 5H), 1.24-1.48 (m, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88-1.02 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.66 (m, 1H)；m/z 411.3 (M-H_2O-HCO_2H+1), 393.3 (M-2×H_2O-

HCO_2H+1)。

化合物10：在室溫下將NaOAc(294 mg，3.59 mmol)及PCC(579 mg，2.68 mmol)添加至於CH_2Cl_2(18 mL)中之化合物**9**(425 mg，0.89 mmol)中。攪拌3.5 h後，添加己烷/EtOAc (1:1，50 mL)混合物且攪拌5 min。經由矽膠墊過濾棕色漿狀物且濃縮濾液。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之20% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**10**(355 mg，84%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 3.03 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.05 (m, 3H), 1.71-1.84 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.19-1.50 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 425.3 (M+1)。

化合物11：在N_2下於0℃下將NaOMe溶液(25% w/w，於MeOH中，0.29 mL，1.27 mmol)逐滴添加至化合物**10**(40 mg，0.085 mmol)與HCO_2Et(0.20 mL，0.025 mmol)之混合物中。在室溫下攪拌1 h後，添加*t*-BuOMe(5 mL)。將混合物冷卻至0℃，且逐滴添加12 N HCl(水溶液)(0.11 mL，1.32 mmol)。將混合物以EtOAc萃取，且將經合併之萃取物以水洗滌且經$MgSO_4$乾燥。濃縮後，獲得呈白色泡沫狀固體狀之粗化合物**11**(41 mg)且其未經進一步純化而用於下一步中：m/z 471.3 (M+1), 453.3 (M-H_2O+1)。

化合物12：將化合物**11**(41 mg，0.082 mmol)、

$NH_2OH \cdot HCl$(9.1 mg，0.13 mmol)、EtOH(2 mL)及水(0.2 mL)混合在一起且在60℃下加熱4 h。藉由蒸發移除EtOH，且以EtOAc萃取所得白色漿狀物。將經合併之萃取物以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至50% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**12**(34 mg，86%，自**10**)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 3.23 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.36 (d, 1H, *J*=14.4 Hz), 2.29 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 3H), 1.84 (dd, 1H, *J*=9.2, 9.2 Hz), 1.50-1.74 (m, 8H), 1.32 (s, 3H), 1.26-1.37 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-1.08 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)；m/z 468.3 (M+1)。

化合物13：將NaOMe溶液(25% w/w，於MeOH中，19 μL，0.083 mmol)添加至異噁唑**12**(32.5 mg，0.070 mmol)於MeOH(0.3 mL)中之懸浮液中。將混合物在55℃下攪拌2 h且冷卻至0℃。相繼添加*t*-BuOMe(5 mL)及1 N HCl(水溶液)(1 mL)。將混合物以EtOAc萃取，且將經合併之萃取物以水洗滌，經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至60% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**13**(27 mg，85%)：m/z 450.2 (M-H_2O+1)。

化合物402-67：在室溫下將1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(9.9 mg，0.035 mmol)添加至化合物**13**(27 mg，0.058 mmol)於DMF(0.3 mL)中之溶液中。攪拌1 h後，添加吡啶

(14 μL，0.17 mmol)且將反應混合物加熱至55℃歷時3 h。冷卻至室溫後，添加EtOAc(30 mL)，且將混合物以1 N HCl(水溶液)、水洗滌，接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至60% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**402-67**(25 mg，93%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 3.24 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.44 (dd, 1H, *J*=5.2, 16.4 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J*=12.8, 16.4 Hz), 2.16 (m, 1H), 1.91-2.08 (m, 4H), 1.61-1.73 (m, 5H), 1.50-1.56 (m, 3H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 2H), 1.03 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 448.2 (M-H_2O+1)。

化合物63265：將3-(S)-羥基呋喃(75 μL)添加至NaH(33 mg，0.825 mmol)於THF(2.0 mL)中之懸浮液中。將混合物在室溫下攪拌10 min，接著添加**3**(100 mg，0.205 mmol)於3-(S)-羥基呋喃(500 μL)中之溶液。以THF(0.25 mL×2)洗滌加料注射器。攪拌10 min後，將反應物用*t*-BuOMe稀釋且冷卻至0℃。藉由添加1 N HCl(水溶液)(5 mL)使反應混合物中止反應且將其攪拌2 min。接著添加EtOAc(30 mL)，且將混合物以水洗滌4次，接著經$MgSO_4$乾燥且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至60% EtOAc)純化所得殘餘物，得到所需產物，接著再次藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至30% EtOAc)純化，得到呈白色固體狀之化合物**63265**(89 mg，73%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.66 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 2.90 (br d, 1H), 2.65 (br d, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.93-2.08 (m, 5H), 1.64-1.78 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.53 (br dt, 2H), 1.25-1.31 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H),1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)；m/z 579,4 (M+H), 448.3 (M-NHCOOR, 100%)。

化合物63254：在0℃下將Et_3N(0.11 mL，0.789 mmol)及2,2,2-三氟乙基磺醯氯(0.08 mL，0.724 mmol)添加至**402-52**(252 mg，0.542 mmol)於CH_2Cl_2(5.4 mL)中之溶液中。將反應物在0℃下攪拌1.5小時，接著添加飽和$NaHCO_3$(水溶液)(5 mL)。攪拌1 min後，將反應混合物以EtOAc(50 mL)萃取且以飽和$NaHCO_3$(水溶液)(30 mL)及水(30 mL)洗滌。將EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之5%至50% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**63254**(302 mg，91%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.87 (q, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.03 (br d, *J*=4.0 Hz), 2.37-2.51 (m, 3H), 1.90-2.19 (m 5H), 1.80 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)；m/z 448.2 (M-$NHSO_2CH_2CF_3$)。

化合物63222：將*i*-Pr_2NEt(0.04 mL，0.230 mmol)添加至**402-52**(76 mg，0.164 mmol)於THF(1.6 mL)中之溶液中。

將溴乙腈(0.012 mL，0.180 mmol)於THF(0.1 mL)中之溶液添加至反應物中，且將反應物在室溫下攪拌5小時，根據TLC無產物形成。添加碘化鈉(95 mg，0.634 mmol)且將反應物攪拌4小時。反應TLC再次指示無產物。將反應物在50℃下加熱14小時，TLC展示約50%轉化為產物。冷卻後，將反應混合物以EtOAc(30 mL)萃取且以5% $Na_2S_2O_3$(水溶液)(20 mL)、接著鹽水(20 mL)洗滌。將EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之5%至40% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀之化合物**63222**(4.7 mg，6%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.39 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 3H), 1.88-2.02 (m, 5H), 1.49-1.70 (m, 12H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 448.2 (M-$NHCH_2CN$)。

化合物63238：將K_2CO_3(72 mg，0.521 mmol)添加至**402-52**(122 mg，0.263 mmol)於DMF(1.7 mL)中之溶液中。接著添加EtI(0.024 mL，0.298 mmol)於DMF(0.1 mL)中之溶液，且將反應物在室溫下攪拌20小時。將反應混合物以EtOAc(25 mL)萃取且以水(10 mL×3)洗滌。將EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，CH_2Cl_2中之0%至15% MeOH)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**63238**(53 mg，41%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 3.52 (br d, 1H), 2.55 (m, 1H),

2.32-2.48 (m, 3H), 1.81-2.04 (m, 5H), 1.48-1.70 (m, 12H), 1.25 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (br t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)；m/z 493.3 (M+H)。

化合物63236：根據以下程序製備環丙基醯基氯(cyclopropyl acid chloride)：在0℃下將乙二醯氯(0.254 mL，3.0 mmol)添加至環丙基甲酸(258 mg，3.00 mmol)及DMF(1滴，催化劑)於CH_2Cl_2(3 mL)中之溶液中。將混合物在0℃下攪拌2小時，得到環丙基醯基氯溶液。在0℃下向**402-52**(70 mg，0.15 mmol)於CH_2Cl_2(2 mL)中之溶液中添加Et_3N(0.125 mL，0.45 mmol)，接著添加環丙基醯基氯溶液(1 M溶液，0.5 mL，0.5 mmol)。將反應物在0℃下攪拌0.5小時，接著將反應混合物以EtOAc萃取且以$NaHCO_3$(水溶液)、水及鹽水洗滌。將EtOAc萃取物經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之0%至50% EtOAc)純化所得殘餘物，得到呈白色固體狀之化合物**63236**(39 mg，48%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 2.92 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.67 (dt, *J*=13.2, 3.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J*=16.4, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J*=16.0, 13.2 Hz, 1H), 1.87-2.09 (m, 5H), 1.60-1.86 (m, 5H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.20-1.43 (m, 7H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (dt, *J*=13.6, 2.8 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.64-0.70 (m, 2H)；m/z 533.3 (M+H)。

化合物63321：使用**通用方法C**，將**402-52**(70 mg，0.151 mmol)轉化為呈白色固體狀之產物**63321**(64.0 mg，83.6%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.86 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.65 (dt, 1H, *J*=13.2, 3.6 Hz), 2.48 (dd, 1H, *J*=16.4, 3.6 Hz), 2.36 (dd, 1H, *J*=16.4, 13.2 Hz), 1.46-2.06 (m, 13H), 1.05-1.35 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 507.4 (M+1)。

化合物63322：使用**通用方法C**，將**402-52**(111 mg，0.239 mmol)轉化為呈白色固體狀之產物**63322**(121.5 mg，90.7%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, *J*=16.4, 4.4 Hz), 2.39 (dd, 1H, *J*=16.4, 13.2 Hz), 1.82-2.14 (m, 6H), 1.46-1.76 (m, 7H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.183 (s, 3H), 1.178 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)；m/z 561.4 (M+1)。

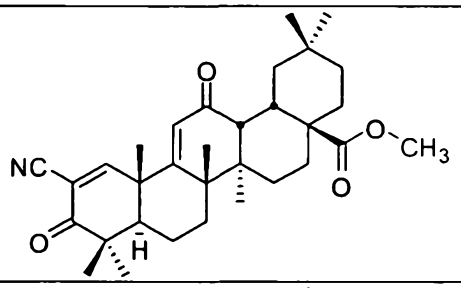
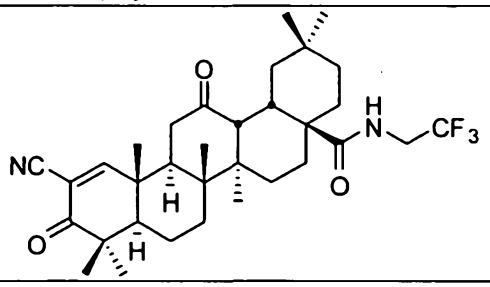
化合物63327：使用關於自化合物**5**合成化合物**6**所述之程序且接著使用**通用方法D**，將化合物**5**(53 mg，0.102 mmol)轉化為呈白色固體狀之產物**63327**(47.6 mg，89.5%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 4.49 (q, 1H, *J*=4.4 Hz), 4.14 (s, br, 1H), 3.02 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 2.73 (d, 1H, *J*=4.8 Hz), 2.42-2.60 (m, 2H), 2.36 (dd, 1H, *J*=16.4, 13.2 Hz), 1.80-2.06 (m, 7H), 1.44-1.78 (m, 7H), 1.12-1.40 (m, 3H), 0.88-1.10 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s,

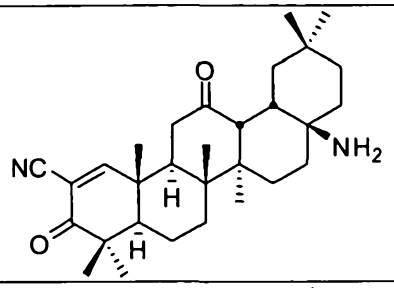
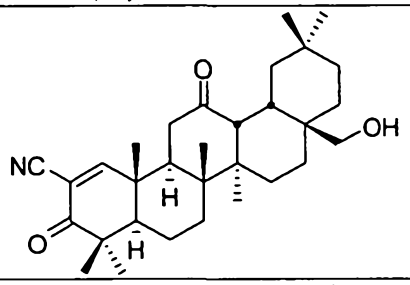
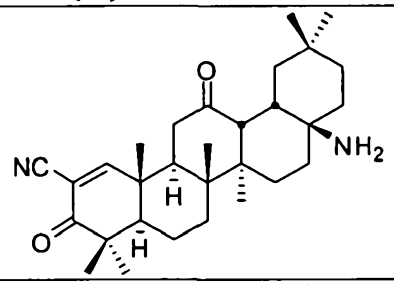
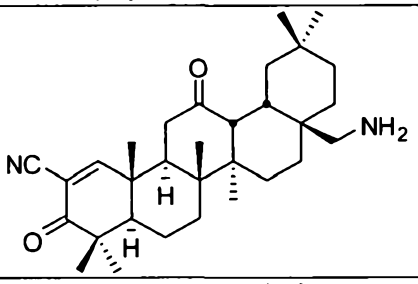
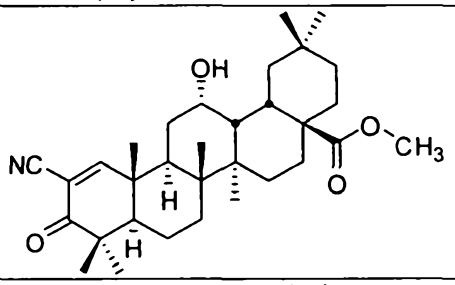
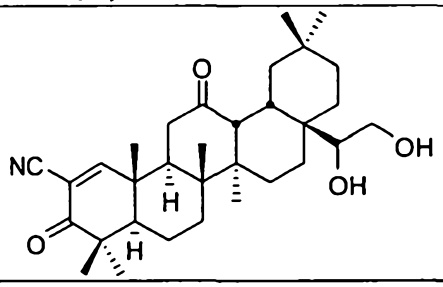
3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 522.3 (M+1)。

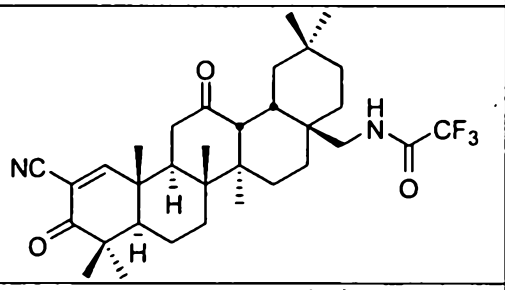
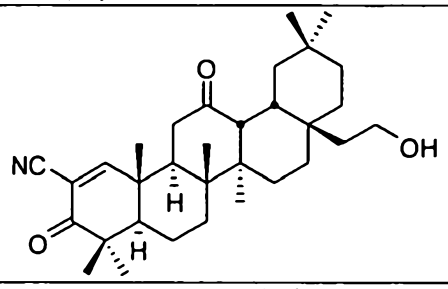
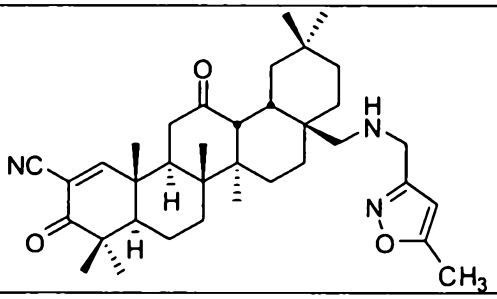
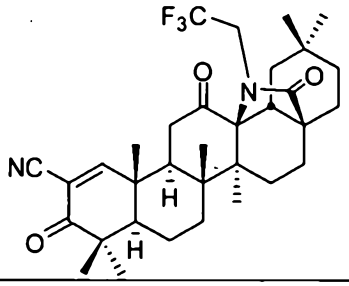
化合物63328：使用關於自化合物**5**合成化合物**6**所述之程序且接著使用**通用方法E**，將化合物**6**(66 mg，0.127 mmol)轉化為呈白色固體狀之產物**63328**(49.1 mg，74%)：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (s, 1H), 4.32 (s, br, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.90 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 2.66 (dt, 1H, *J*=13.2, 3.6 Hz), 2.47 (dd, 1H, *J*=16.4, 4.8 Hz), 2.37 (dd, 1H, *J*=16.4, 13.2 Hz), 1.85-2.16 (m, 5H), 1.44-1.84 (m, 8H), 1.00-1.40 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)；m/z 448.3 (M+1)。

實例4-齊墩果酸衍生物之水溶性

使用實例1中概述之程序測定此處所示化合物之水溶性。

化合物ID	結構	水溶性(μM)
63097 (402)		1.46
63102 (dh404)		0.06

化合物ID	結構	水溶性(μM)
63198		163.6
63202		1.89
63208		9.49
63214		112.2
63219		13.58
63221		8.78

化合物ID	結構	水溶性(μM)
63226		0.71
63231		1.23
63232		0.75
63237		5.16

本文中揭示且主張之所有方法均可在不進行過度實驗的情況下根據本揭示案進行及執行。雖然已根據較佳實施例描述本發明之組合物及方法，但熟習此項技術者將易於瞭解，在不悖離本發明之概念、精神及範疇的情況下本文所述之方法及方法之步驟或方法之步驟順序可變化。更特定言之，將易於瞭解到，在可達成相同或類似之結果的情況下可用化學上與生理學上均相關之某些試劑替代本文所述之試劑。認為熟習此項技術者易於瞭解之所有該等類似替代及修改在如隨附申請專利範圍所界定之本發明之精神、

範疇及概念的範圍內。

參考文獻

以下參考文獻在其提供例示性程序或對本文中闡述之彼等內容進行補充之其他詳情的程度上特定地以引用的方式併入本文中。

美國專利5,443,826

美國專利5,599,795

美國專利6,025,395

美國專利6,974,801

美國臨時申請案第61/046,332號

美國臨時申請案第61/046,352號

美國臨時申請案第61/046,363號

美國臨時申請案第61/046,366號

美國臨時申請案第61/111,333號

美國臨時申請案第61/111,294號

美國專利申請案第12/151,425號

美國專利公開案2009/0060873

2009年4月20日申請之Eric Anderson, Gary L. Bolton, Deborah Ferguson, Xin Jiang, Robert M. Kral, Jr., Patrick M. O'Brian及Melean Visnick，名稱為「Natural Products Including an Anti-Inflammatory Pharmacore and Methods of Use」之美國專利申請案。

2009年4月20日申請之Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation

Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With Saturation in the C-Ring」之美國專利申請案。

2009年4月20日申請之Xin Jiang, Jack Greiner, Lester L. Maravetz, Stephen S. Szucs, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation Modulators: Novel Derivatives of Oleanolic Acid」之美國專利申請案。

2009年4月20日申請之Xin Jiang, Xioafeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs, Melean Visnick，名稱為「Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives」之美國專利申請案。

Abraham and Kappas, *Free Radic. Biol. Med.*, 39(1):1-25, 2005.

Akiyama *et al.*, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 14(1):S47-53, 2000.

Angulo *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000.

Araujo *et al.*, *J. Immunol.*, 171(3):1572-1580, 2003.

Arend and Dayer, *Arthritis Rheum.*, 38:151-160, 1995.

Arend *et al.*, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998.

Autenrieth *et al.*, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994.

Bach, *Hum. Immunol.*, 67(6):430-432, 2006.

Bagasra *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995.

Ball, *Ann. Rheum. Dis.*, 30:213-223, 1971.

Barrero *et al.*, *Synlett*, 713, 1999.

Beal, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 6:661-666, 1996.

Bendzen *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988.

Blumberg *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964.

Botoman *et al.*, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998.

Brandt *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000.

Braun *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999.

Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a.

Brewerton *et al.*, *Lancet.*, 1:956-957, 1973b.

Bronte *et al.*, *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003.

Brown and DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005.

Brynskov *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989.

Burger and Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995.

Cai *et al.*, *Nat. Med.*, 11(2):183-190, 2005.

Calin and Taurog, In: *The Spondylarthritides*, Calin *et al.* (Eds.), Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998.

Cann *et al.*, *Gut.*, 24(12):1135-1140, 1983.

Chauhan and Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3):171-181 2006.

Chomarat *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995.

Coyle and Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993.

Crowell *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003.

Culver *et al.*, *Science*, 256:1550-1552, 1992.

De Mico *et al.*, *J. Org. Chem.*, 62:6974, 1997.

de Waal *et al.*, *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991.

Dickerson *et al.*, *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry,* March 6, 2007.

Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998.

Dionne *et al.*, *Clin. Exp. Imunol.*, 112(3):435-442, 1998.

Doran *et al.*, *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003.

Drossman *et al.*, *Dig. Dis. Sci.*, 38(9):1569-1580, 1993.

Drossman *et al.*, *Gastroenterol.*, 112(6):2120-2137, 1997.

Dudhgaonkar *et al.*, *Eur. J. Pain,* 10(7):573-9, 2006.

Eikelenboom *et al.*, *Glia,* 40(2):232-239, 2002.

Ettehadi *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 96(1):146-151, 1994.

Everhart *et al.*, *Gastroenterol.*, 100(4):998-1005, 1991.

Fearon and Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996.

Feldtkeller *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003.

Firestein *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994.

Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006.

Fujikawa *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995.

Funakoshi *et al.*, *Digestion*, 59(1):73-78, 1998.

Galley and Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996.

Gehrmann *et al.*, *Glia,* 15(2):141-151, 1995.

Genain and Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997.

Gladman *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 22:675-679, 1995.

Gladman *et al.*, *J. Med.*, 62:127-141, 1987.

Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992.

Goodman *et al.*, *Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007.

Graeber *et al.*, *Glia,* 40(2):252-259, 2002.

Greten *et al.*, *Cell,* 118:285-296, 2004.

Griffin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989.

Gwee *et al.*, *Gut.*, 44(3):400-406., 1999.

Hahn and Tsao, In: *Dubois' Lupus Erythematosus*, 4th Ed, Wallace and Hahn (Eds.), Lea and Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use (Stahl & Wermuth, Eds.), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

Hannum *et al.*, *Nature*, 343:336-340, 1990.

Hanson *et al.*, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005.

Harrison and Symmons *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998.

Harrison *et al.*, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998.

Hart *et al.*, *Immunology*, 84:536-542, 1995.

Hohler *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998.

Hohler *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714,

1998.

Honda *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a.

Honda *et al.*, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b.

Horwitz and Fisher, *N. Engl. J. Med.*, 344(24):1846-1850, 2001.

Ishikawa *et al.*, *Circulation*, 104(15):1831-1836, 2001.

Ishizawa and Dickson, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60(6):647-657, 2001.

Jacob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990.

Jailwala *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 133(2):136-147, 2000.

Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998.

Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002.

Jones *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994.

Jonsson *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993.

Jonsson *et al.*, *Oral Dis.*, 8(3):130-140, 2002.

Jonsson *et al.*, *Trends Immunol.*, 22(12):653-654 , 2001.

Kahle *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992.

Kaltschmidt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997.

Kawakami *et al.*, *Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006.

Kellow and Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6):1885-1893, 1987.

Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse,* 8(2):117-126, 2007.

Khan *et al.*, *J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998.

Khan *et al., Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990.

Kortylewski *et al., Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005.

Kotake *et al.*, *Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999.

Kotzin and O'Dell, In: *Samler's Immunologic Diseases*, 5th Ed., Frank *et al.* (Eds.), Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995.

Kotzin, *Cell,* 85:303-306, 1996.

Kruger *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3):1144-1152, 2006.

Kuboyama, *Kurume Med. J.*, 45(1):33-37, 1998.

Lahesmaa *et al.*, *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992.

Lee *et al.*, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007.

Lencz *et al.*, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007.

Lipsky, In: *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci *et al.*(Eds.), 14th Ed., NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998.

Liu *et al.*, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006.

Lo *et al., Curr. Dir. Autoimmun.,* 1:226-246, 1999.

Lugering *et al., Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 30(3):338-344, 1998.

Lynn and Friedman, *N. Engl. J. Med.,* 329(26):1940-1945, 1993.

Macatonia *et al.*, *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith and March (Eds.), 2007.

Marsal *et al.*, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999.

Mazzoni *et al., J. Immunol.*, 168:689-695, 2002.

McAlindon *et al.*, *Gut,* 42(2):214-219, 1998.

McGeer and McGeer, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 21:195-218, 1995.

McGeer *et al., Neurology,* 19:331-338, 1996.

McGonagle *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998.

McGonagle *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999.

McIver *et al.*, *Pain*, 120(1-2):161-9, 2005.

Mease *et al.*, *Lancet*, 356:385-390, 2000.

Merrill and Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996.

Mertz *et al., Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000.

Moll and Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973.

Moll and Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973.

Morris *et al.*, *J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005.

Morse and Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002.

Nath *et al.*, *Neurology,* 66(1):149-150, 2006.

Neal *et al.*, *BMJ.*, 314(7083):779-782, 1997.

Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004.

Nielen *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004.

Ohnishi *et al.*, *Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994.

Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007.

Partsch *et al.*, *Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997.

Pimentel *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000.

Pociot *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995.

Prieur *et al.*, *Lancet.*, 2:1240-1242, 1987.

Rantapaa-Dahlqvist *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003.

Reimund *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.*, 28(2):145-150, 1998.

Ribbens *et al.*, *Eur. Cytokine Netw.*, 11:669-676, 2000.

Rogers *et al.*, *Neurobiol Aging,* 9(4):339-349, 1988.

Rogler and Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998.

Rooney *et al.*, *Rheumatol. Int.*, 10:217-219, 1990.

Ross *et al.*, *Nutr. Neurosci.*, 6(5):277-81, 2003.

Rostom *et al.*, *Ann. Intern. Med.*, 146, 376-389, 2007.

Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5):1247-1257, 2000.

Ruster *et al.*, *Scand. J. Rheumatol.*, 34(6):460-3, 2005.

Sacerdoti *et al.*, *Curr Neurovasc Res.* 2(2):103-111, 2005.

Saiki *et al.*, *Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998.

Salomonsson and Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003.

Salomonsson *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002.

Salvarani *et al.*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998; 10:299-305, 1998.

Salvemini *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994.

Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990.

Sarchielli *et al.*, *Cephalalgia,* 26(9):1071-1079 , 2006.

Satoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006.

Schellekens *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 43(1):155-163, 2000.

Schlaak *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996.

Schlaak *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992.

Schlosstein *et al.*, *NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973.

Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998.

Schulz *et al.*, *Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008.

Sieper and Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995.

Simon *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993.

Simon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-85666, 1994.

Simonian and Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*,

36:83-106, 1996.

Sinha *et al.*, *Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007.

Stack *et al.*, *Lancet*, 349(9051):521-524, 1997.

Stewart *et al.*, *Neurology,* 48:626-632, 1997.

Strejan *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984.

Szabo *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007.

Takahashi *et al.*, *Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997.

Talley *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(6):1736-1741, 1995.

Tamir and Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996.

Targan *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 337(15):1029-1035, 1997.

Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670.

Touzani *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 100(1-2):203-215, 1999.

Tumlin *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 98(6A):14K-20K, 2006.

van den Berg, *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(5S-2):7-16, 2001.

van Dullemen *et al.*, *Gastroenterol.*, 109(1):129-135, 1995.

van Hogezand and Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998.

Vodovotz *et al.*, In; *Handbook of Experimental Immunology*, Volumes I-IV, 1996.

Wardle, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16(9):1764-8, 2001.

Warrington *et al.*, *Arthritis and Rheumatism,* 44:13-20, 2001.

Weyand and Goronzy, *Ann. NY Acad. Sci.,* 987:140-149, 2003.

Whitehead *et al.*, *Gastroenterol.*, 98(5 Pt 1):1187-1192, 1990.

Williams *et al.*, *Clin. Neurosci.,* 2(3-4):229-245, 1994.

Wordsworth, In: *Genes and Arthritis,* Brit. Medical Bulletin, 51:249-266, 1995.

Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 15:348-356, 1956.

Wright, *Clin. Orthop. Related Res.*, 143:8-14, 1979.

Xanthou *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001.

Yates *et al.*, *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006.

Yin *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997.

Yin *et al.*, *Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999.

Yoh *et al.*, *Kidney Int.,* 60(4):1343-1353, 2001.

Yu *et al.*, *Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007.

Zhou *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 166(1):27-37, 2005.

Zhou *et al.*, *Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007.

Zingarelli *et al.*, *J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003.

【圖式簡單說明】

圖1-34及圖49-52. NO產生之抑制。將RAW264.7巨噬細胞用DMSO或各種濃度(nM)之藥物預處理2小時，接著用

20 ng/ml IFNγ處理24小時。使用格里斯試劑系統測定培養基中之NO濃度；使用WST-1試劑測定細胞活力；

圖35.對iNOS mRNA誘發之抑制。將RAW264.7小鼠巨噬細胞用指示濃度之化合物預處理2小時且隨後又用10 ng/ml IFNγ刺激2小時。藉由qPCR定量iNOS之mRNA含量且相對於正規化為值1的經媒劑處理經IFNγ刺激之樣品展示。值為雙重複PCR反應之平均值，各PCR反應均具有三重複孔；

圖36.對iNOS mRNA誘發之抑制。將RAW264.7小鼠巨噬細胞用指示濃度之化合物預處理2小時且隨後又用10 ng/ml IFNγ刺激2小時。藉由qPCR定量iNOS之mRNA含量且相對於正規化為值1的經媒劑處理經IFNγ刺激之樣品展示。值為雙重複PCR反應之平均值，各PCR反應均具有三重複孔；

圖37.對iNOS mRNA誘發之抑制。將RAW264.7小鼠巨噬細胞用指示濃度之化合物預處理2小時且隨後又用10 ng/ml IFNγ刺激2小時。藉由qPCR定量iNOS之mRNA含量且相對於正規化為值1的經媒劑處理經IFNγ刺激之樣品展示。值為雙重複PCR反應之平均值，各PCR反應均具有三重複孔；

圖38-40. RAW264.7小鼠巨噬細胞中之iNOS西方墨點法。將細胞由300 nM之化合物預處理2小時，接著由IFNγ(20 ng/ml)誘發24小時；

圖41-42.對IL-6誘發之STAT3磷酸化的抑制。將海拉細

胞用DMSO或2 μM之指示化合物處理6小時且隨後用20 ng/ml IL-6刺激15分鐘。藉由免疫墨點法檢定磷酸化STAT3及全總STAT3含量；

圖43. HO-1之誘發。圖43A及圖43B：將MDA-MB-435人類黑素瘤細胞用媒劑(DMSO)或指示化合物及濃度處理16小時。使用qPCR定量HO-1 mRNA含量且相對於並行操作之經DMSO處理之樣品進行正規化。值為雙重複孔之平均值。圖43C：將MDA-MB-435細胞用媒劑(DMSO)或400 nM之指示化合物處理16小時。藉由免疫墨點法檢定HO-1、TrxR1及肌動蛋白含量。肌動蛋白用作內參考物；

圖44、圖46及圖47-HO-1、TrxR1及γ-GCS之誘發。圖44A-C、45A-C、46A-C、47A-C：將MDA-MB-435人類黑素瘤細胞用媒劑(DMSO)或指示化合物(400 nM)處理16小時。使用qPCR定量HO-1、硫氧還蛋白還原酶-1(TrxR1)及γ-麩胺醯半胱胺酸合成酶(γ-GCS)mRNA含量且相對於並行操作之經DMSO處理之樣品進行正規化。值為雙重複孔之平均值。圖44D、圖46D、圖47D：將MDA-MB-435細胞用媒劑(DMSO)或400 nM之指示化合物處理16小時。藉由免疫墨點法檢定HO-1、TrxR1及肌動蛋白含量；

圖45. HO-1、TrxR1及γ-GCS之誘發。圖45A-C：將MDA-MB-435細胞用媒劑(DMSO)或160 nM之指示化合物處理16小時。藉由qPCR定量HO-1、TrxR1及γ-GCS mRNA含量且相對於並行操作之經DMSO處理之樣品進行正規化。值為雙重複孔之平均值。圖44D、圖46D、圖47D：將

MDA-MB-435細胞用媒劑(DMSO)或160 nM之指示化合物處理16小時。藉由免疫墨點法檢定HO-1、TrxR1及肌動蛋白含量；及

圖48.在小鼠腦中偵測到比CDDO-EA(TP-319)含量高之CDDO-TFEA(TP-500)。向CD-1小鼠餵食200 mg/kg或400 mg/kg之TP-319或TP-500飼料歷時3.5天，且藉由LC/MS分析小鼠腦中之TP含量。本文中展示TP-319及TP-500之結構。

I453023

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：98112103

※ 申請日： 98.4.20

※IPC 分類：~~C07C~~ C07J 63/00 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

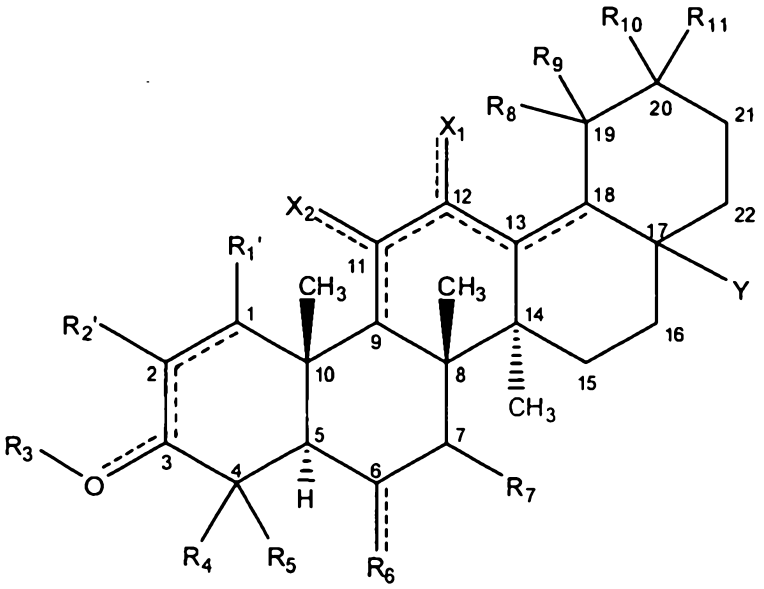
一、發明名稱：（中文/英文）

抗氧化發炎調節劑：在C-17處具有胺基及其他修飾之齊墩果酸衍生物

ANTIOXIDANT INFLAMMATION MODULATORS: OLEANOLIC ACID DERIVATIVES WITH AMINO AND OTHER MODIFICATIONS AT C-17

二、中文發明摘要：

本發明提供(但不限於)具有下式之新穎齊墩果酸衍生物：

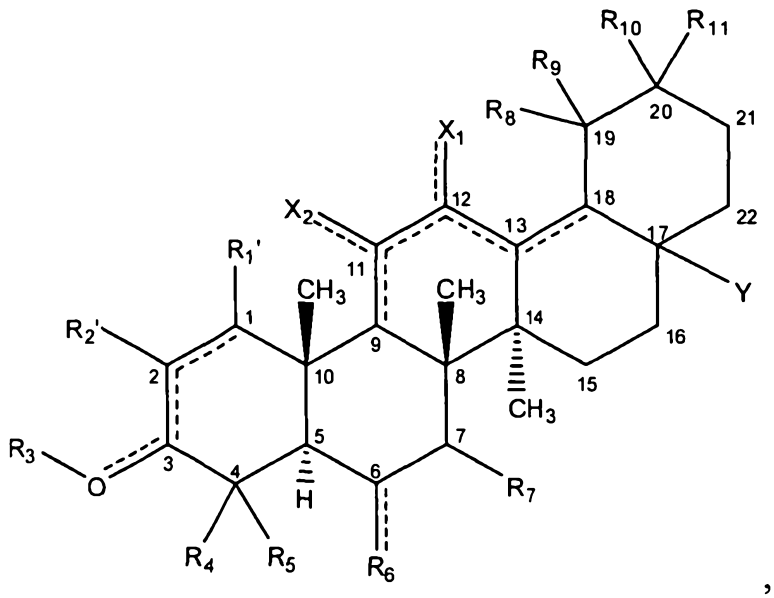


，

其中該等代號如本文中定義。亦提供包含該等化合物之醫藥組合物、套組及製品，可用於製備該等化合物之方法及中間物，及該等化合物及組合物之使用方法。

三、英文發明摘要：

This invention provides, but is not limited to, novel oleanolic acid derivatives having the formula:



wherein the variables are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds, methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds and compositions.

八、圖式：

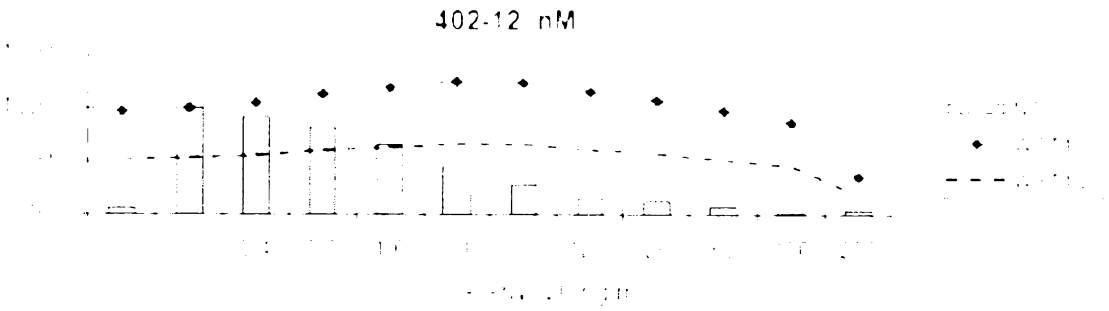


圖 1

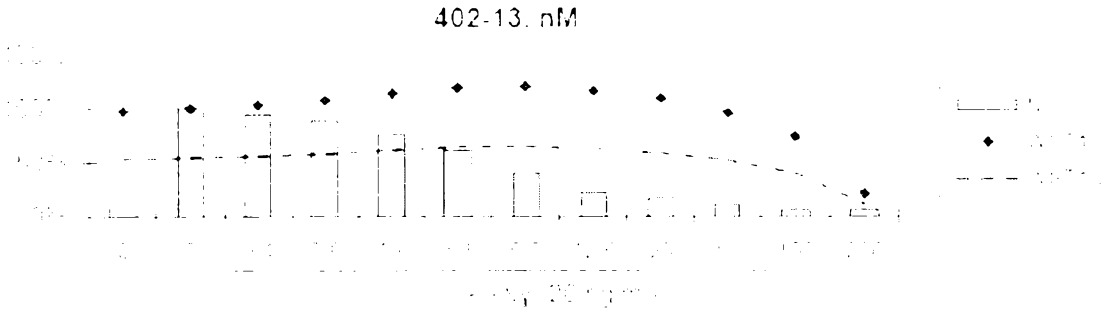


圖 2

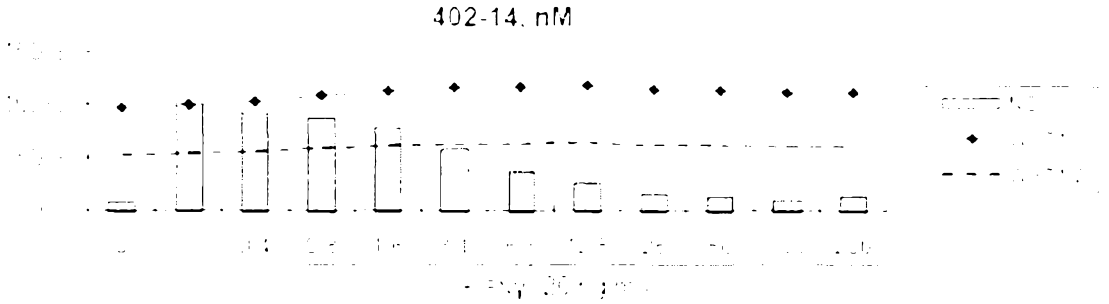


圖 3

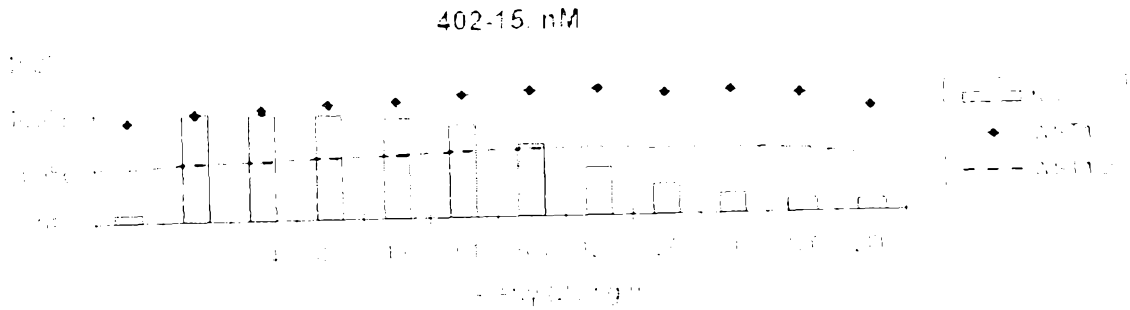


圖 4

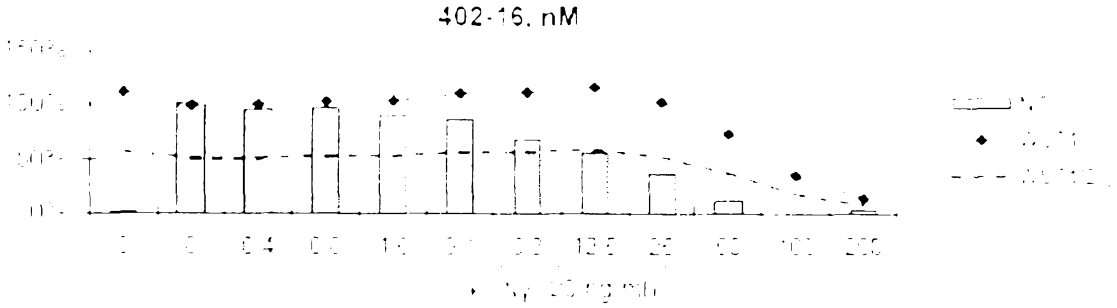


圖 5

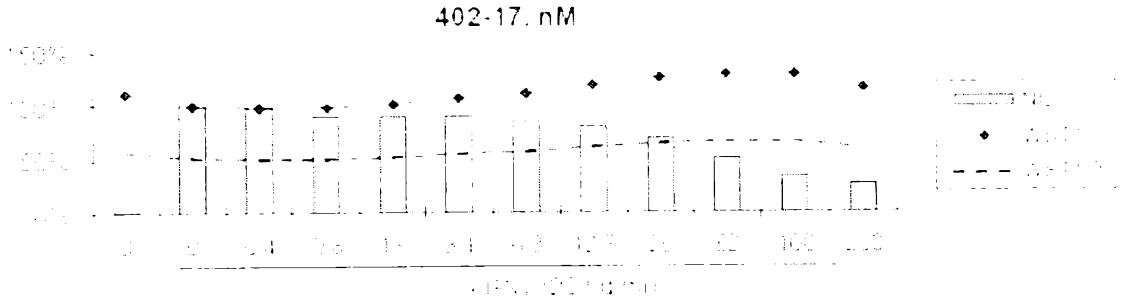


圖 6

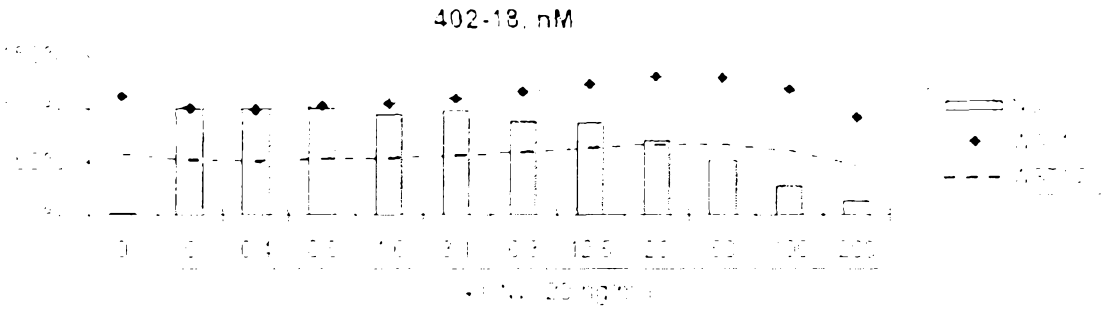


圖 7

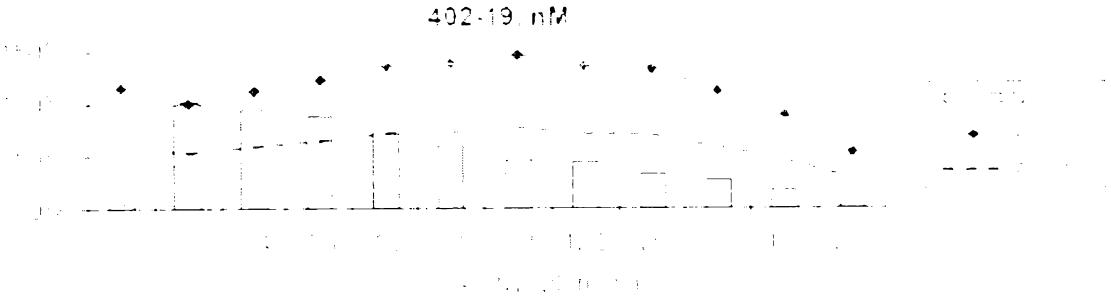


圖 8

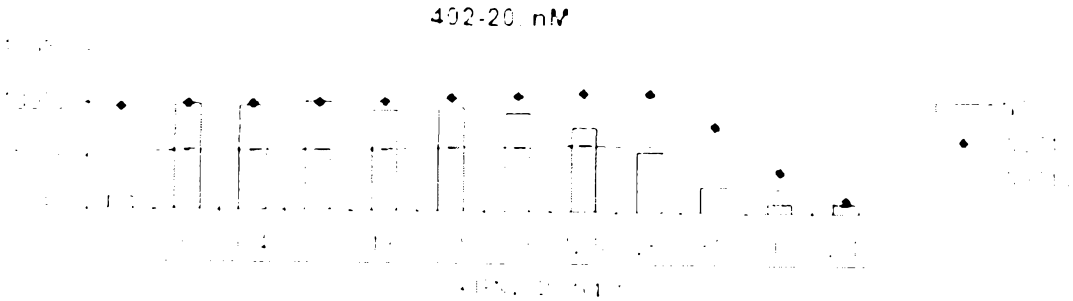


圖 9

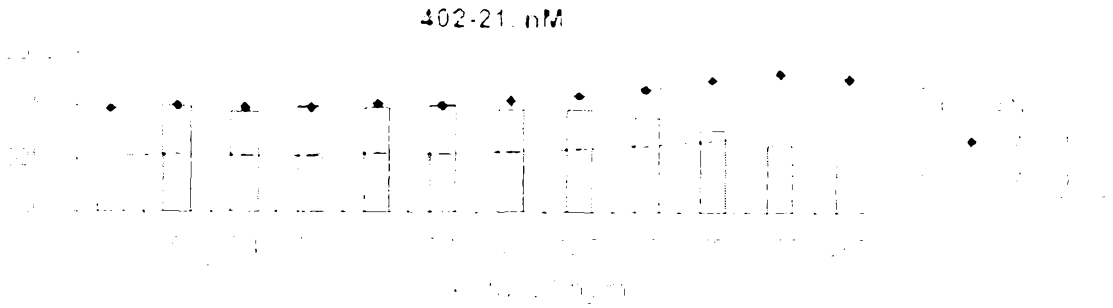


圖 10

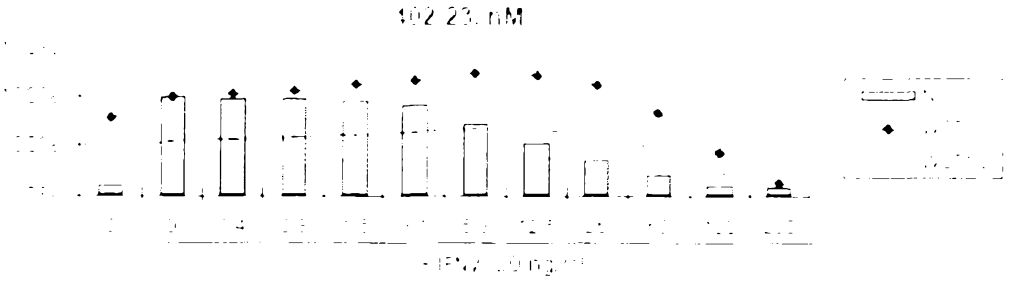


圖 11

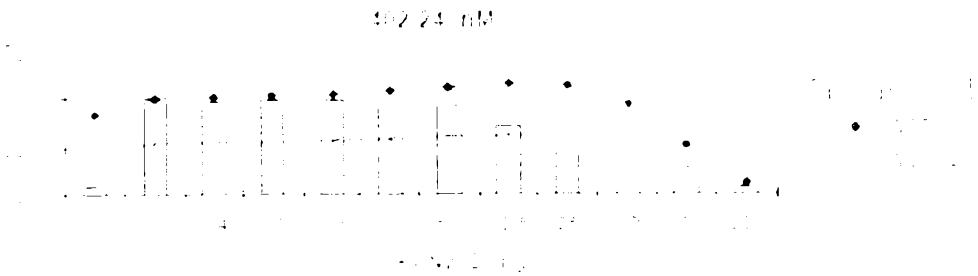


圖 12

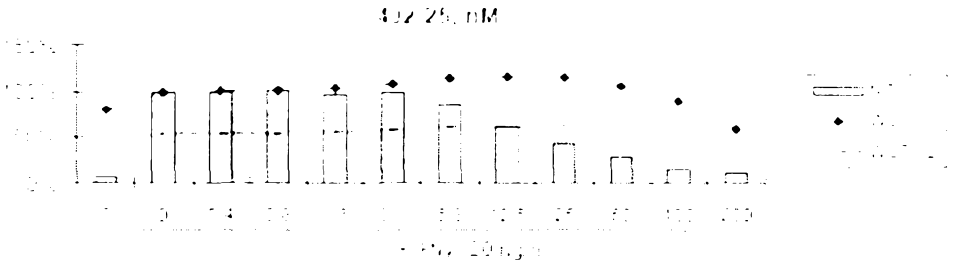


圖 13

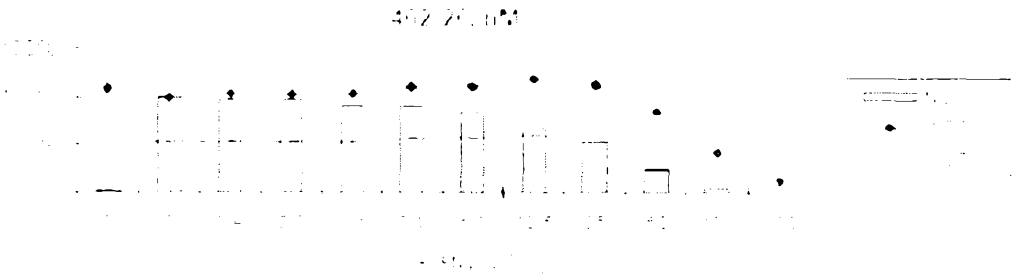


圖 14

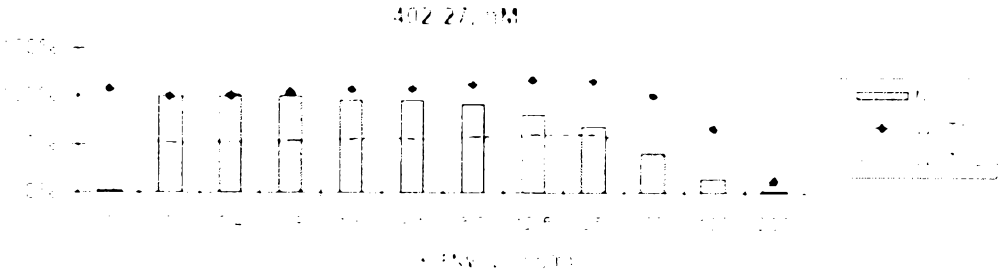


圖 15

圖 16

圖 17

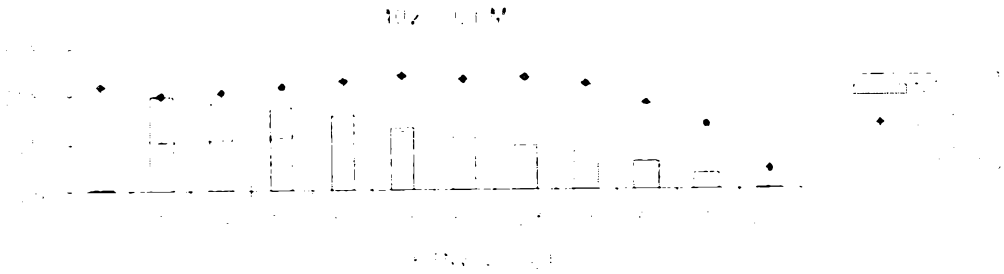


圖 18

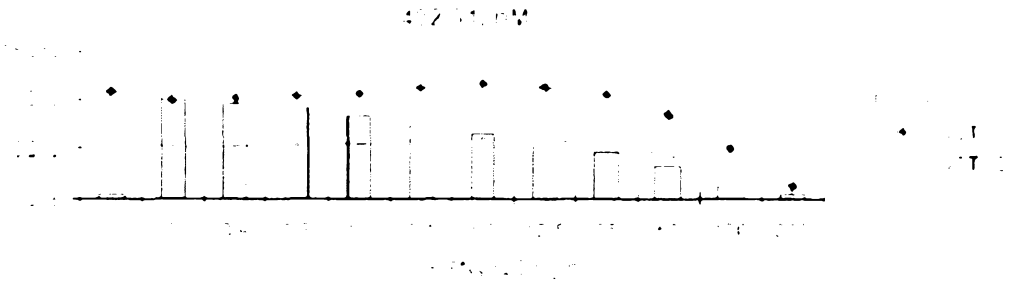


圖 19

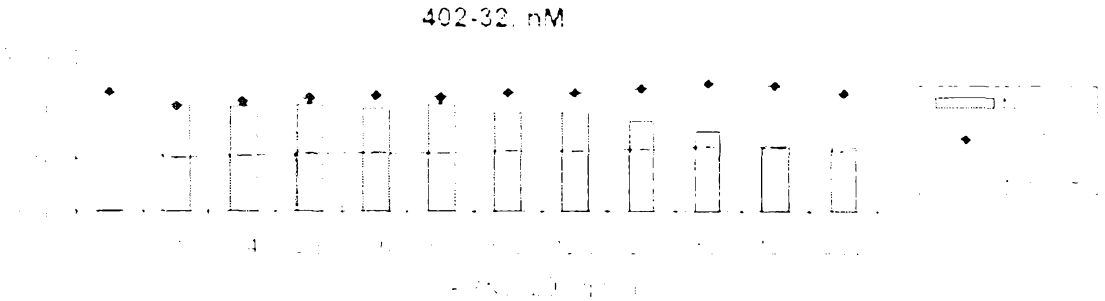


圖 20

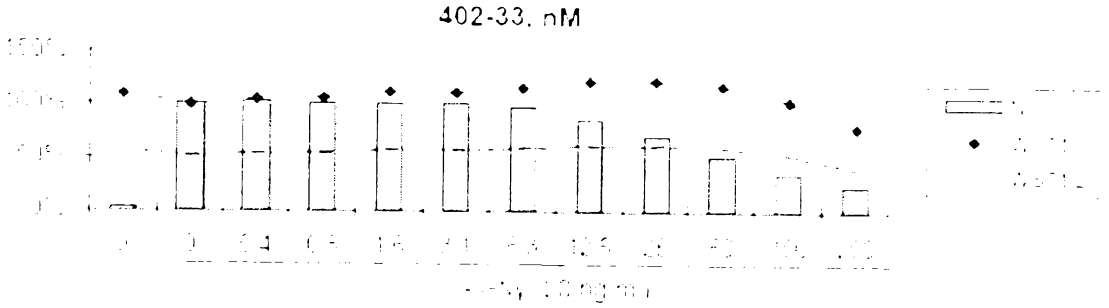


圖 21

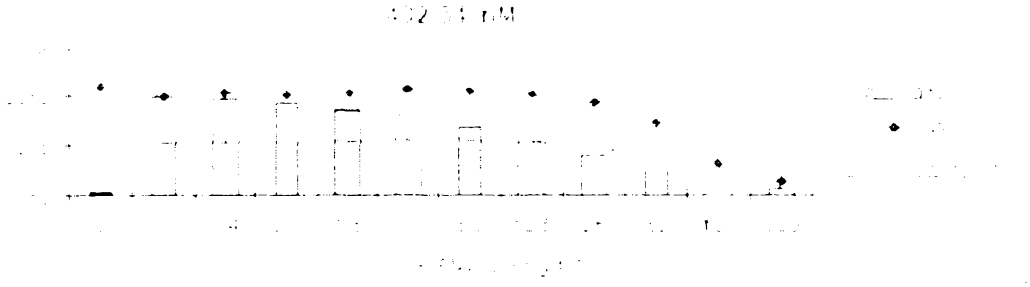


圖 22

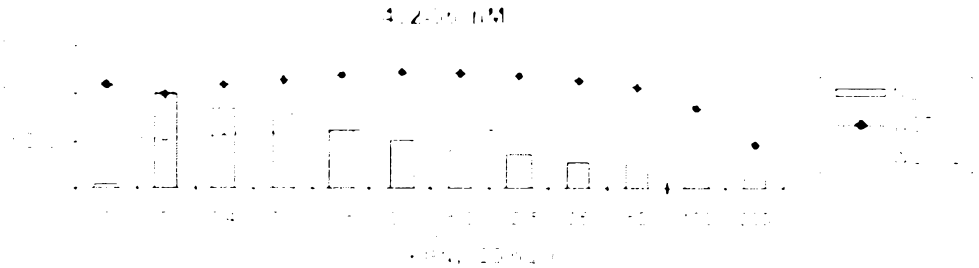


圖 23

图 24

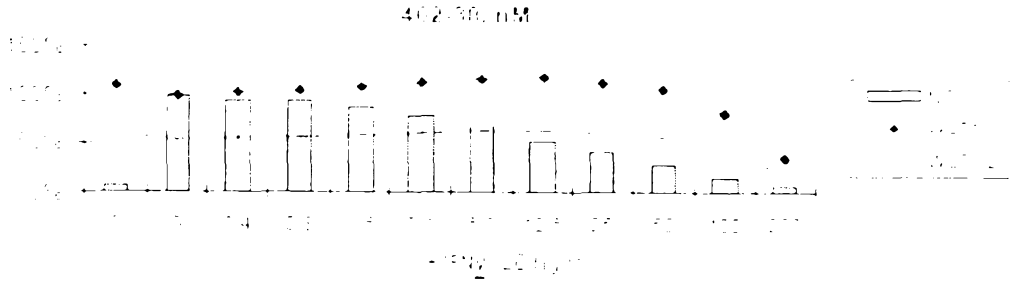


圖 25

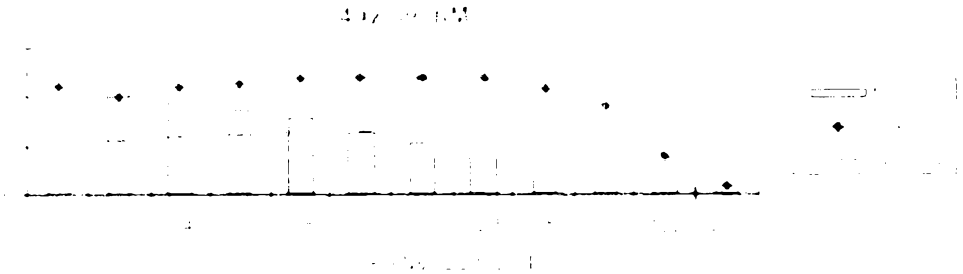


圖 26

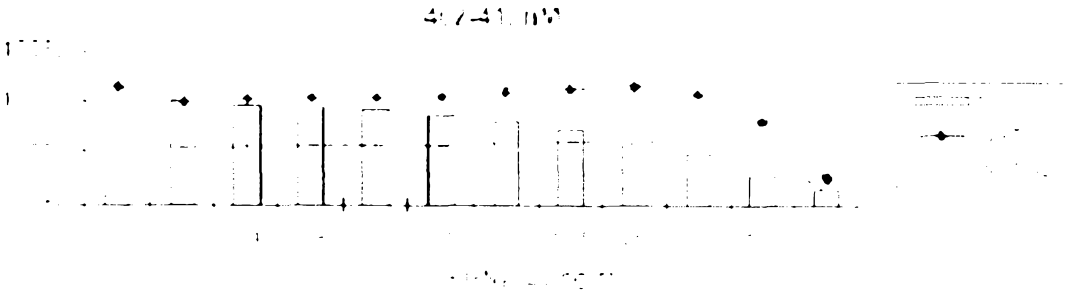


圖 27

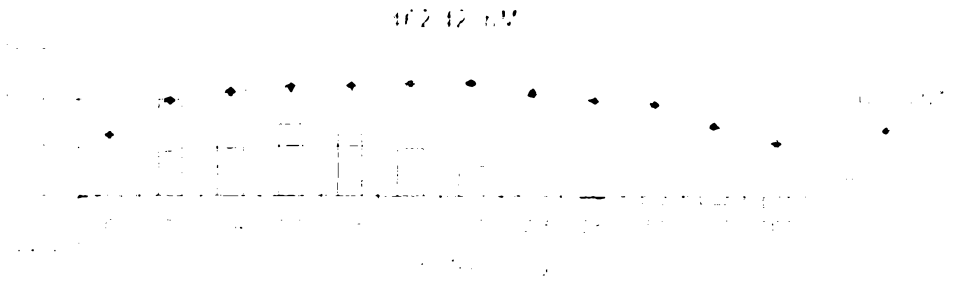


圖 28

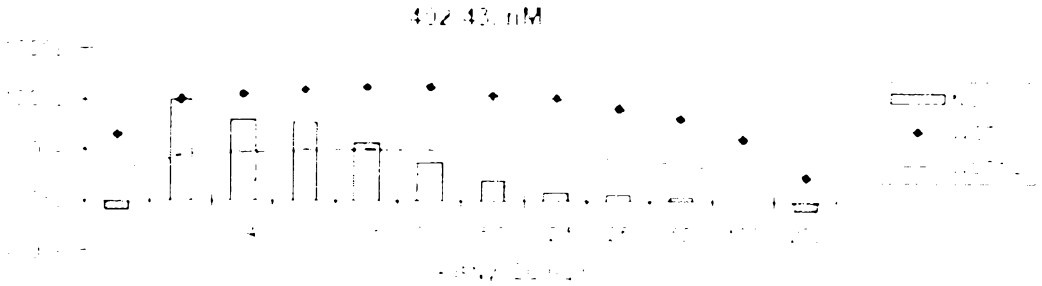


圖 29

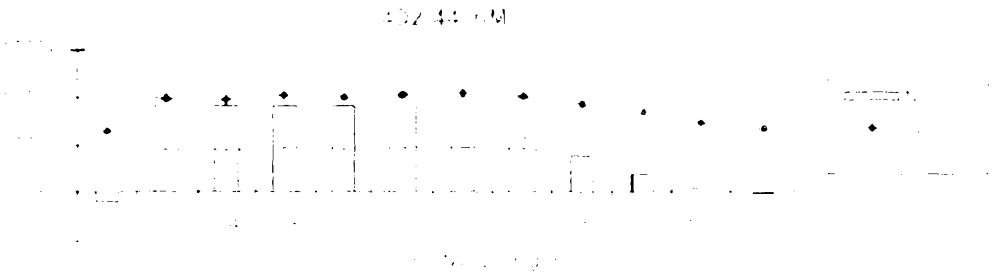


圖 30

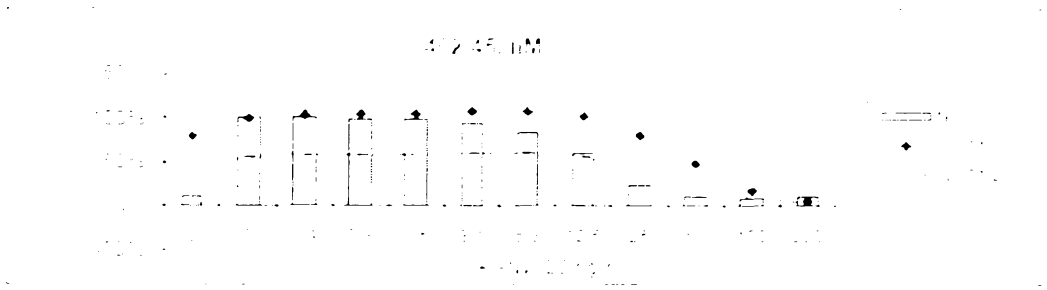


圖 31

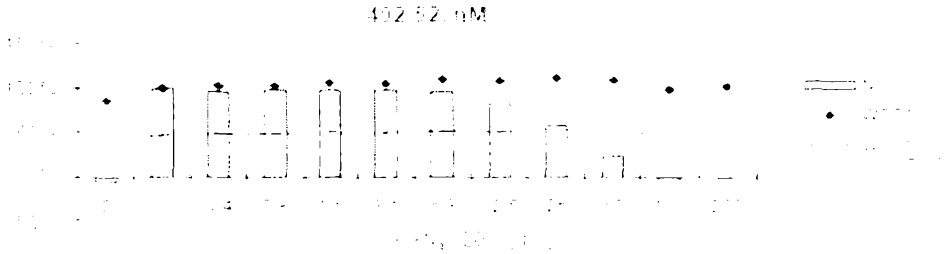


圖 32

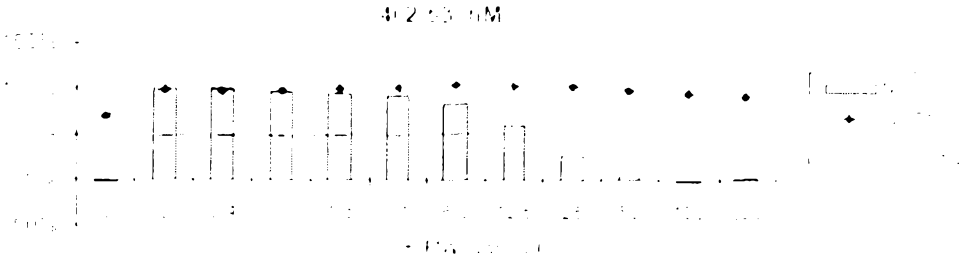


圖 33

圖 34

圖 35

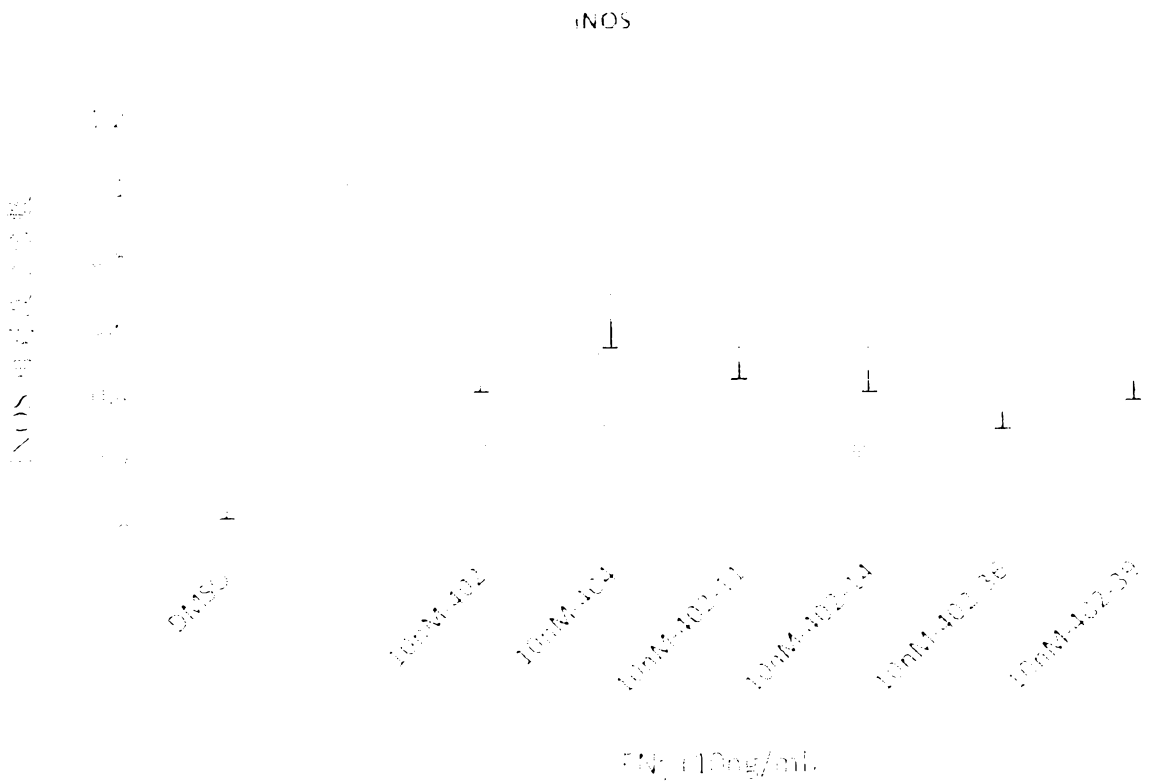

iNOS
200μM-402
100μM-402
100μM-402-11
100μM-402-14
100μM-402-36
100μM-402-39
Fig. 1 (2mg/ml)

圖 36

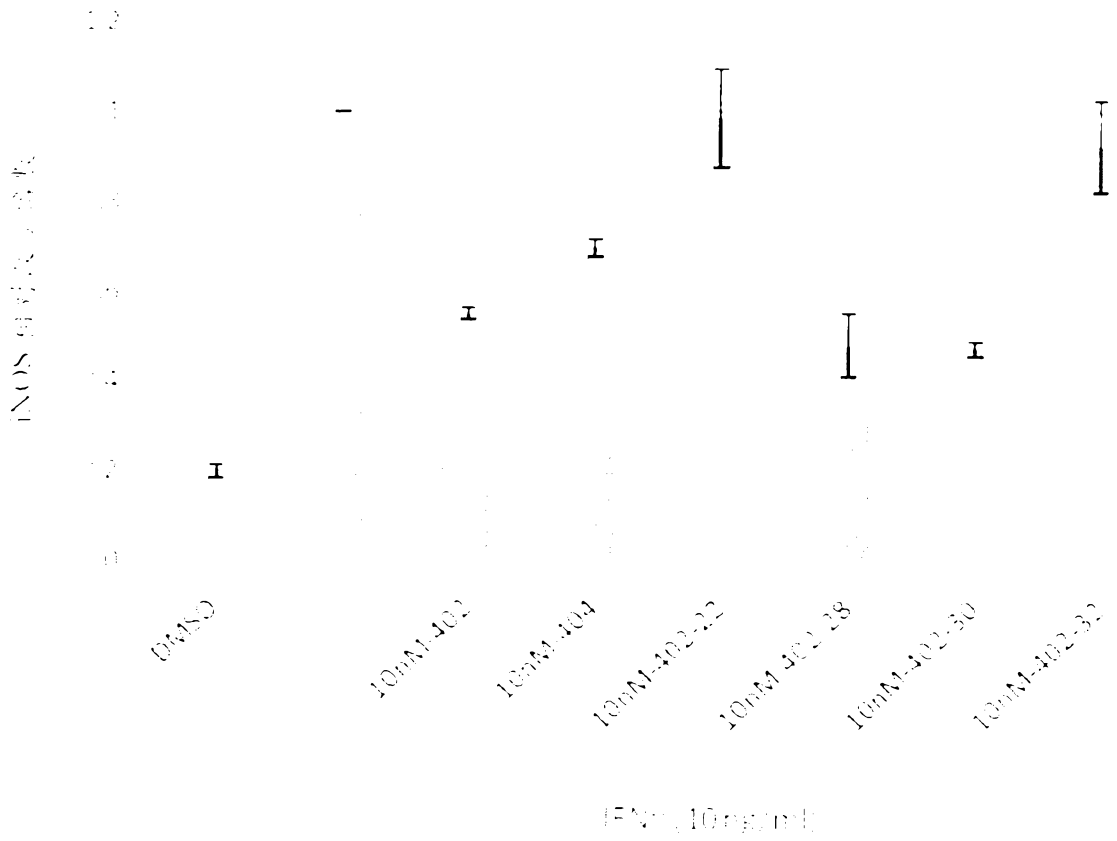

DMSO
10mM-402
10mM-404
10mM-402-22
10mM-402-28
10mM-402-30
10mM-402-32

圖 37

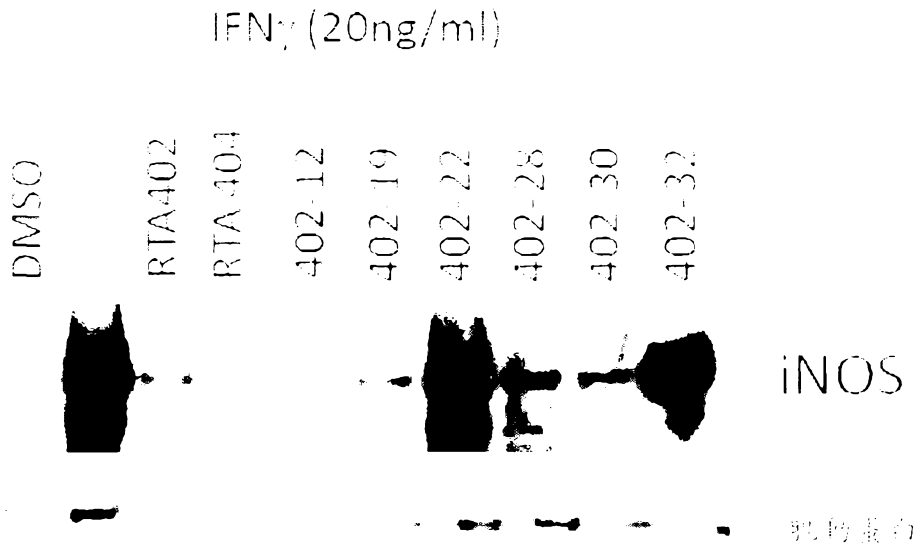

IFNγ (20ng/ml)
DMSO
RTA402
RTA 404
402-12
402-19
402-22
402-28
402-30
402-32
iNOS

圖 38

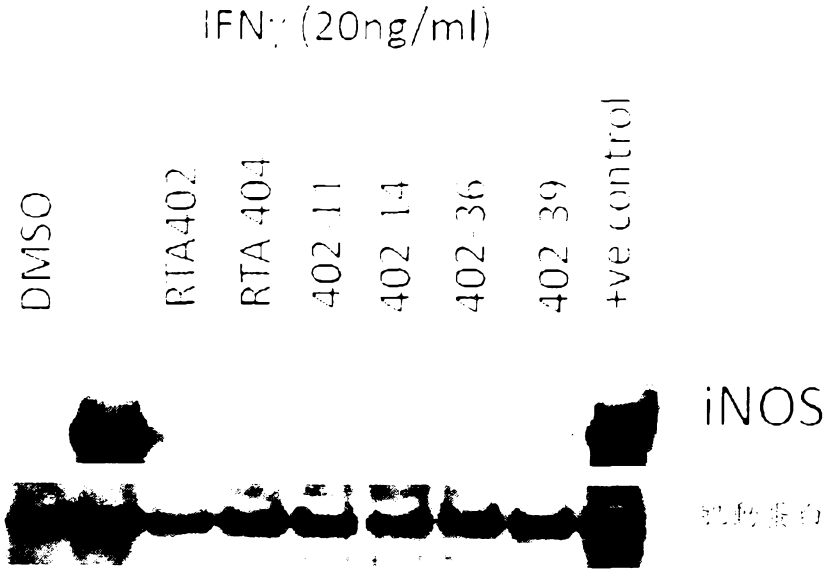

IFNγ (20ng/ml)
DMSO
RTA402
RTA 404
402-11
402-14
402-36
402-39
+ve control
iNOS

圖 39

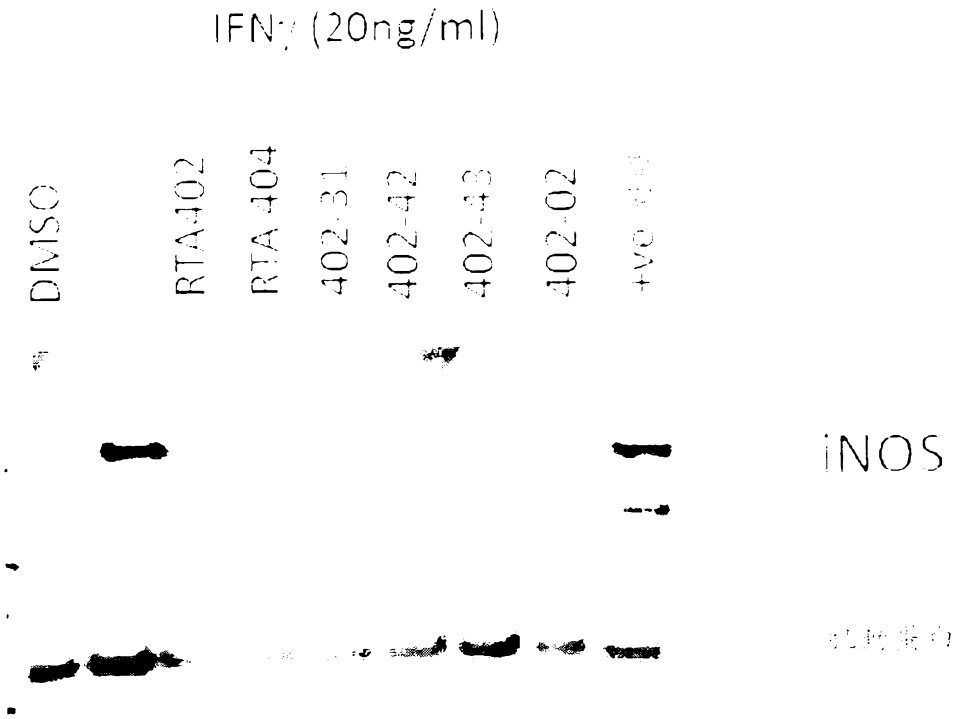

IFNγ (20ng/ml)
DMSO
RTA402
RTA404
402-31
402-42
402-43
402-02
iNOS

圖 40

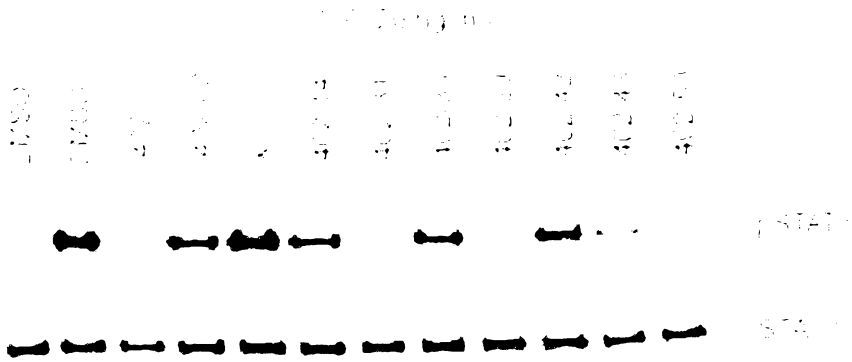


圖 41

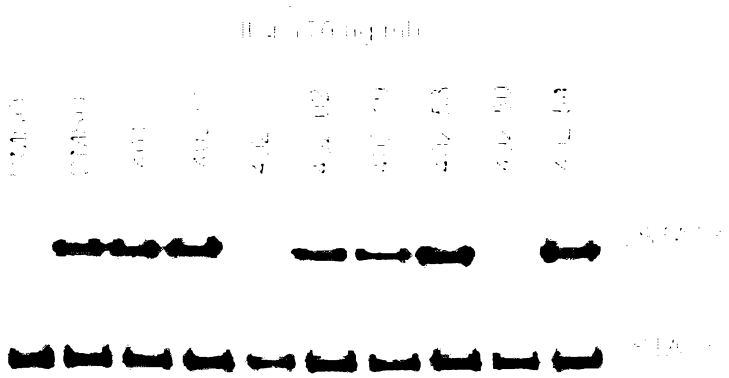


圖 42

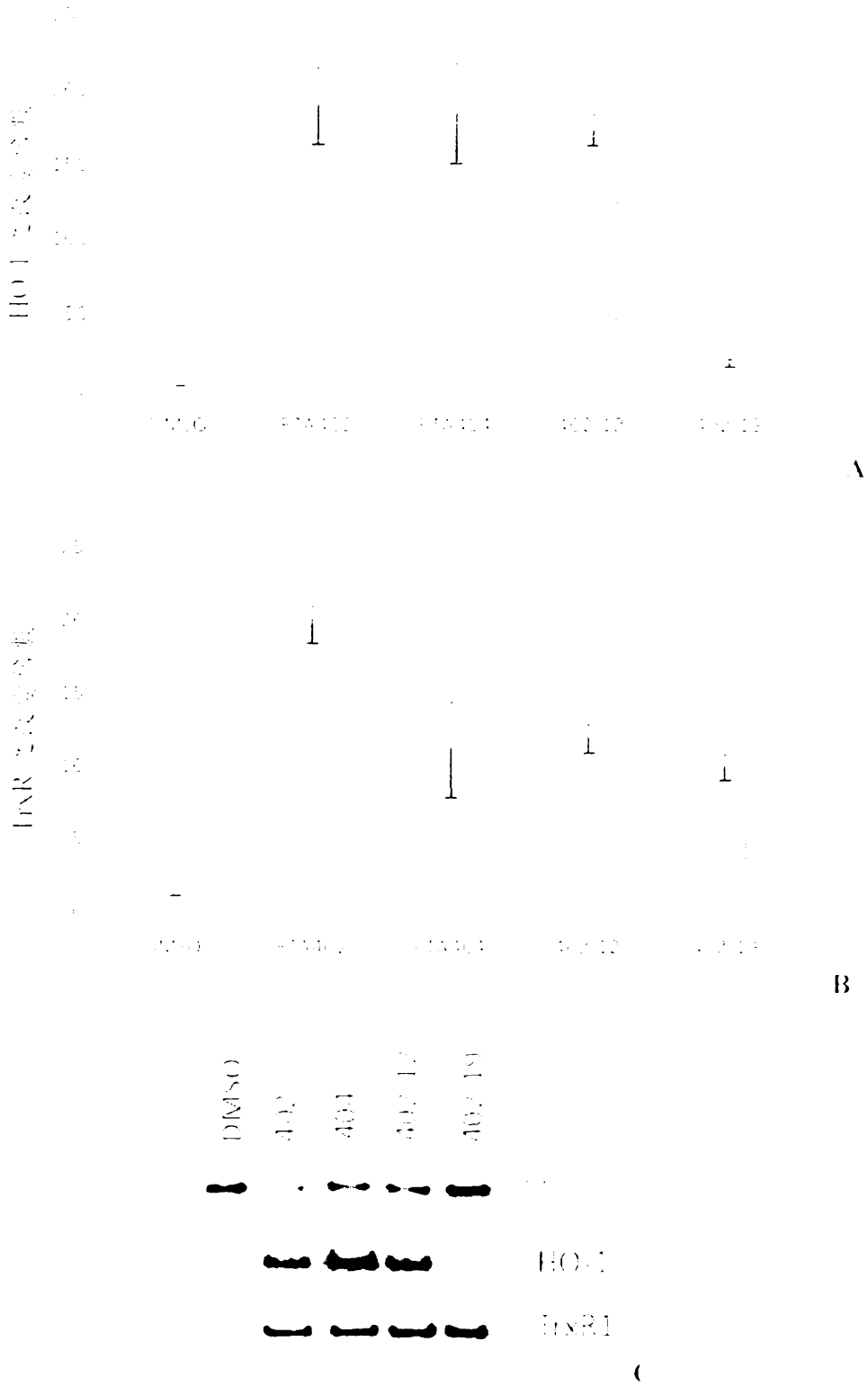


圖 43A-C

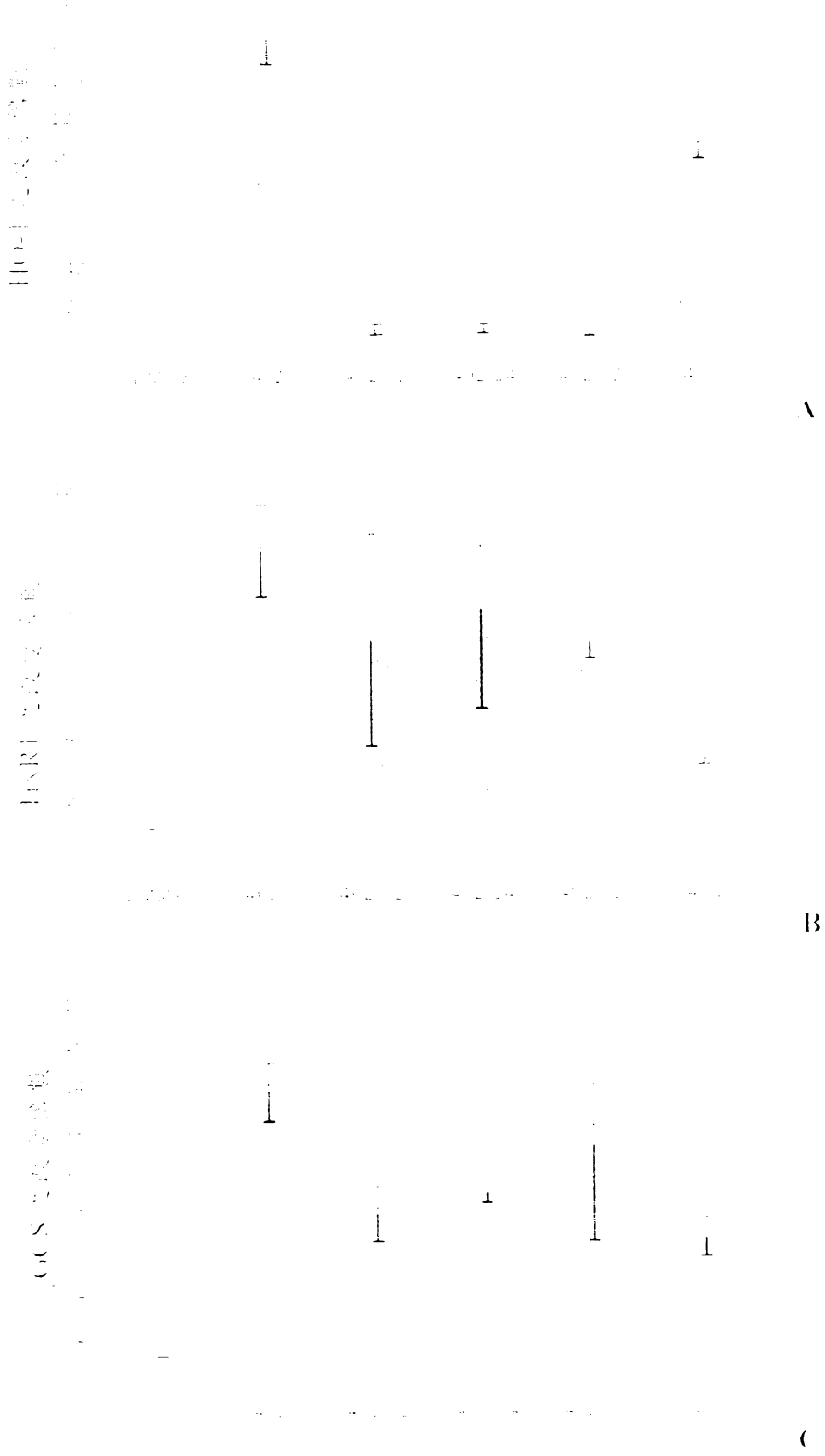


圖 44A-C

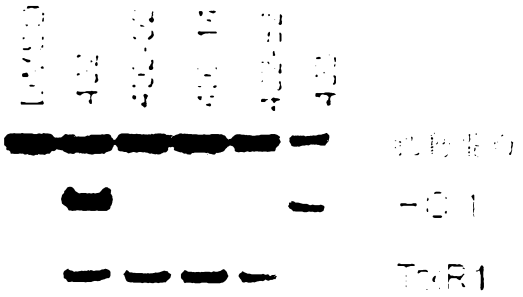


圖 44D

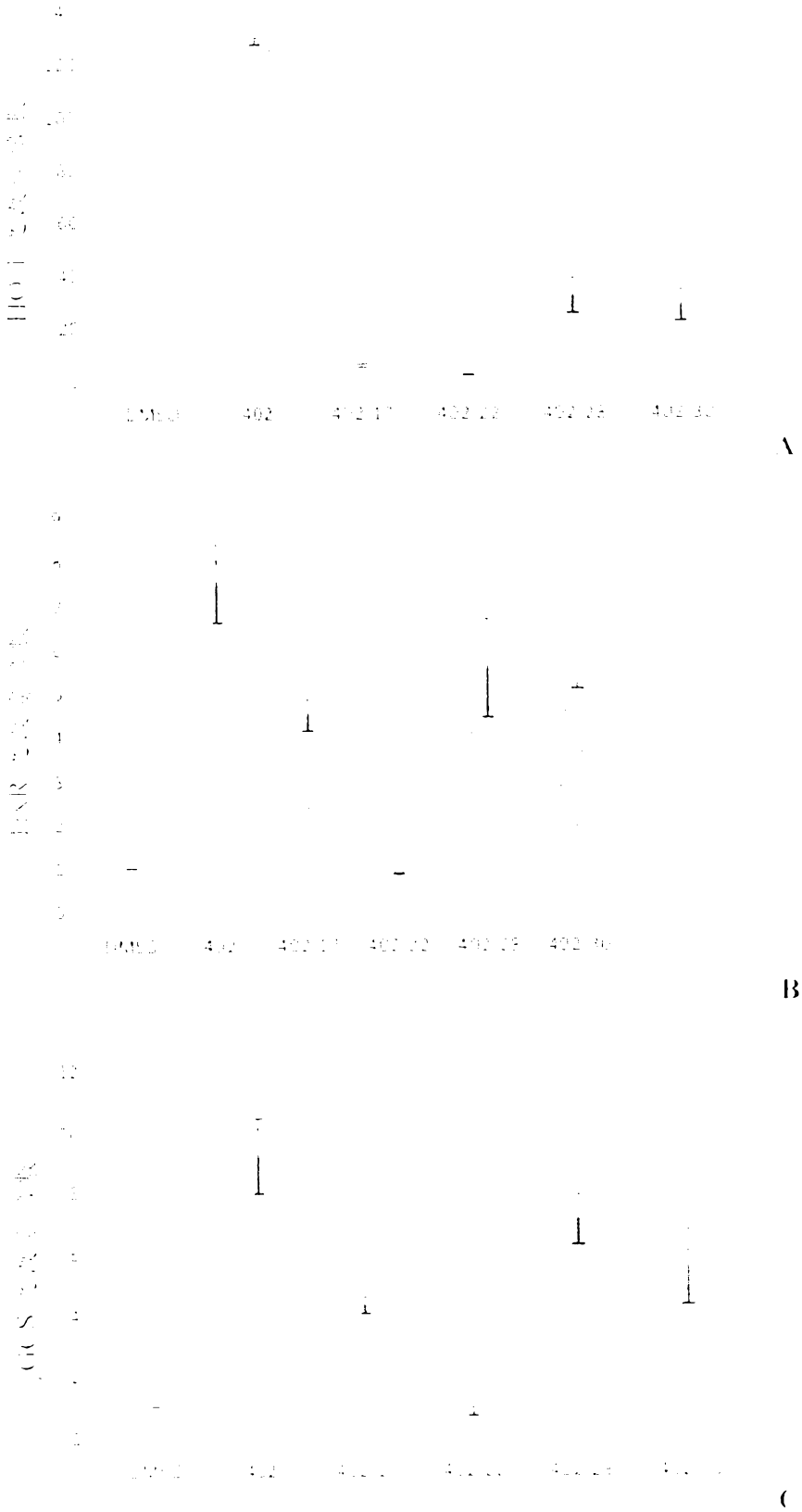


圖 45A-C

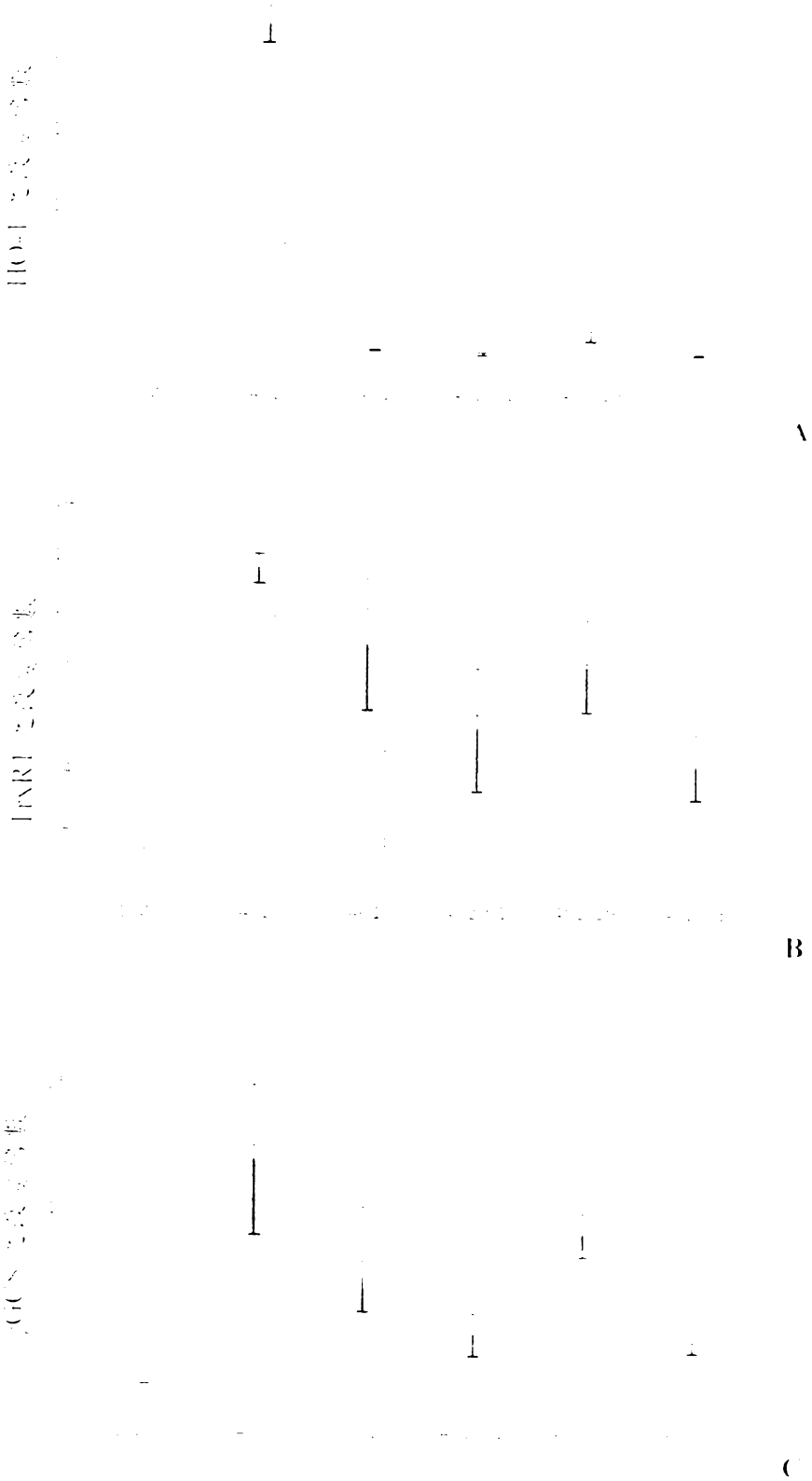


圖 46A-C

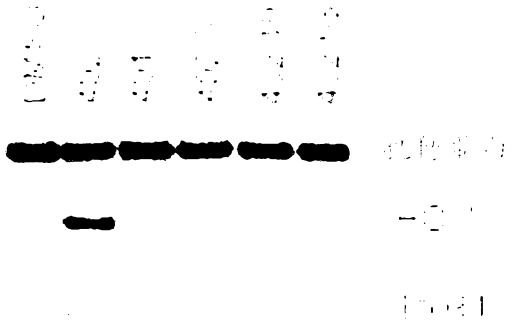


圖 46D

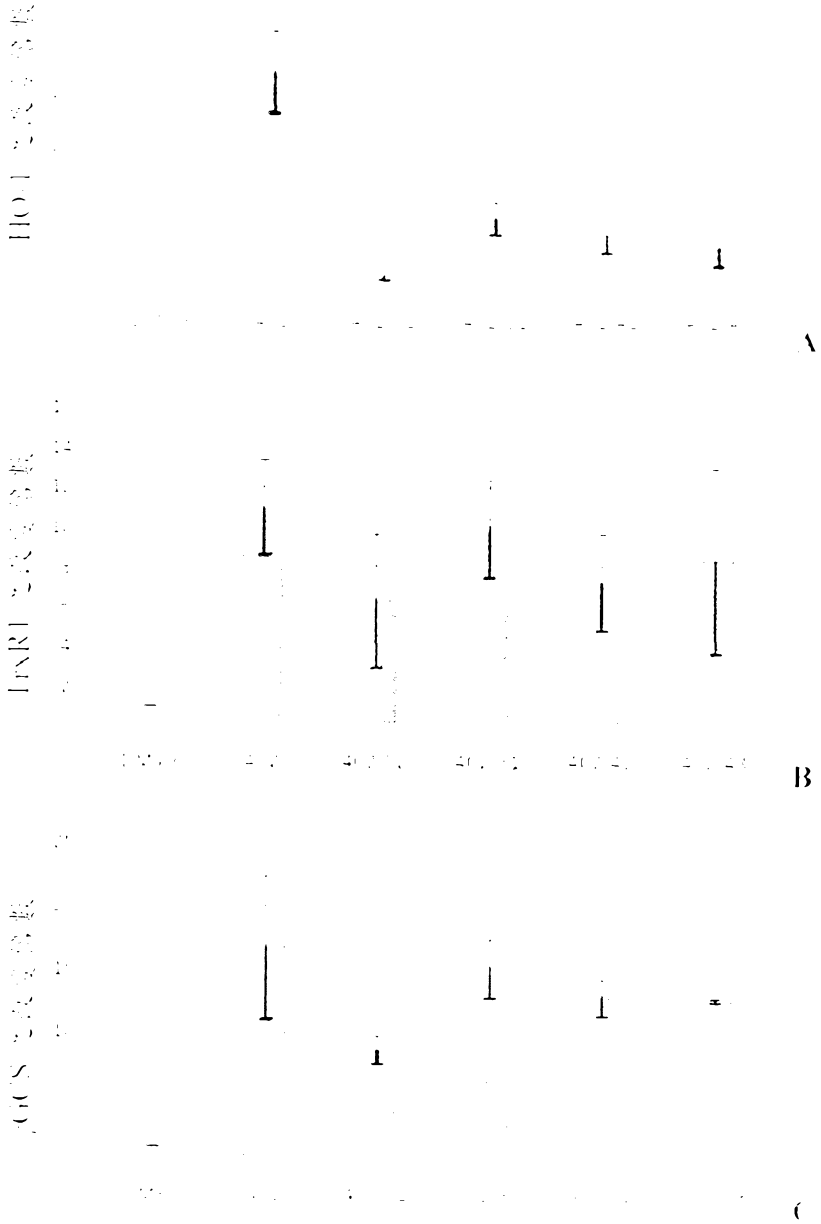


圖 47A-C

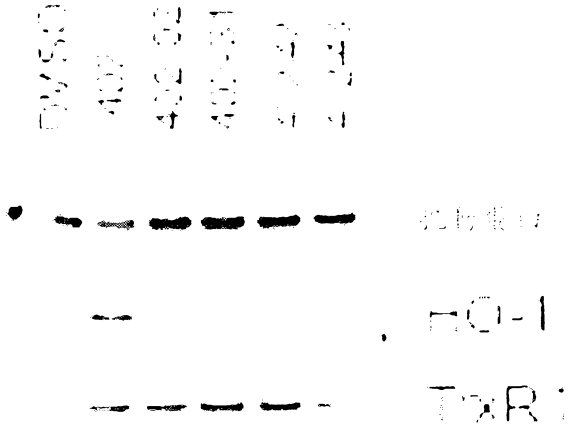


圖 47D

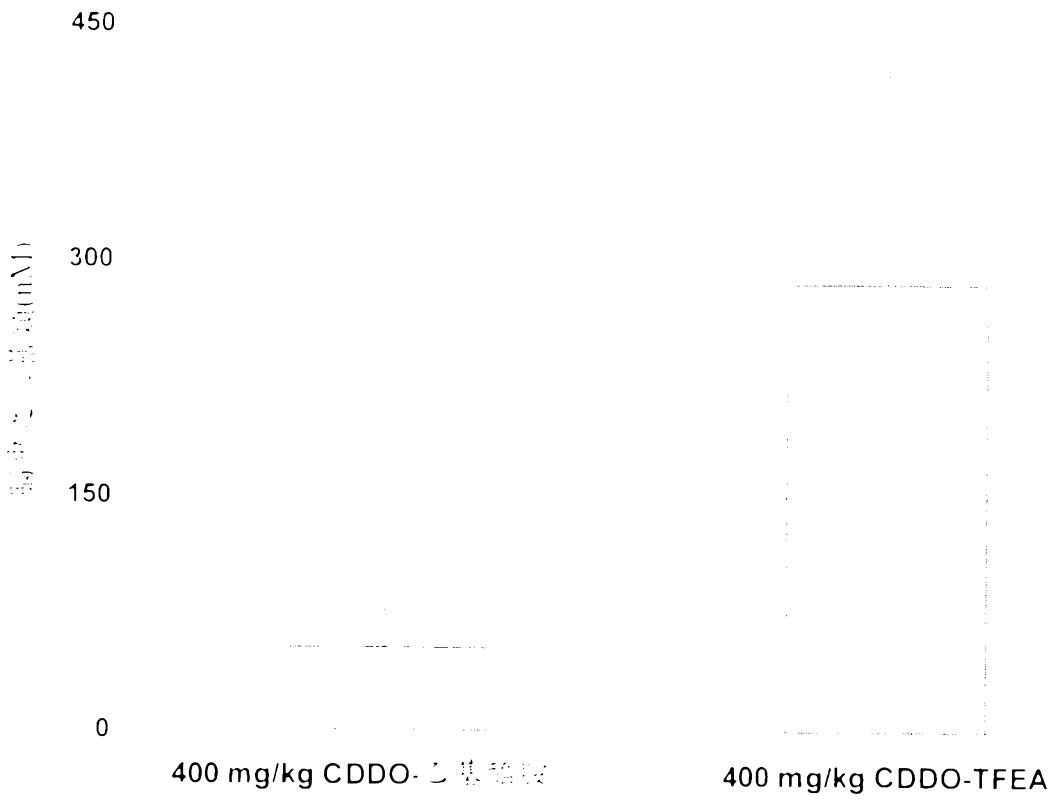


圖 48

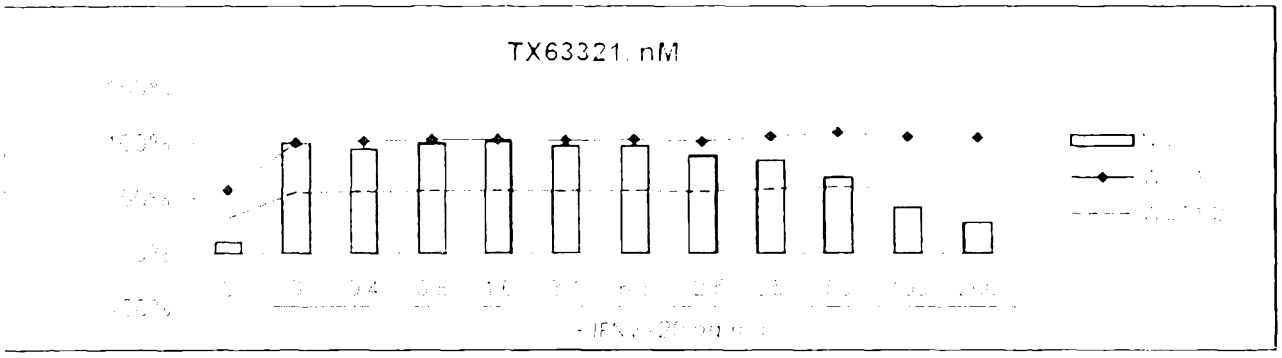


圖 49

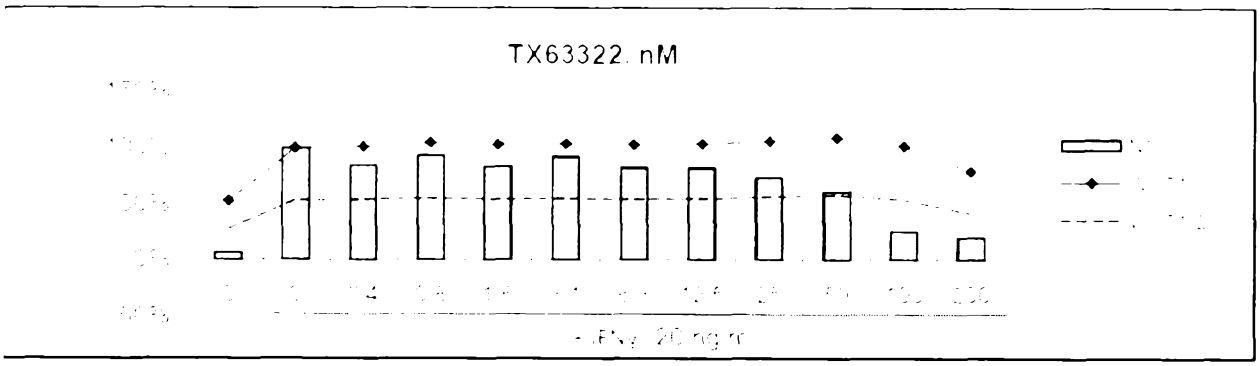


圖 50

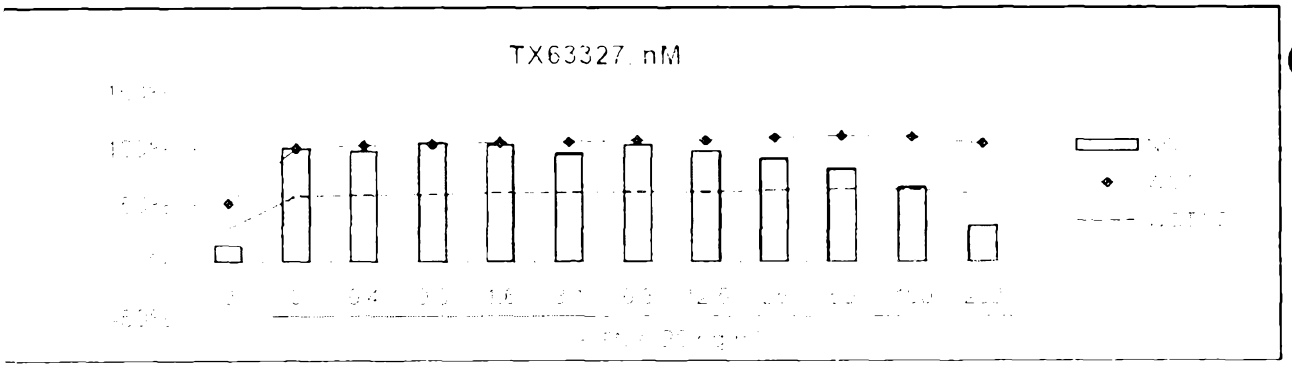


圖 51

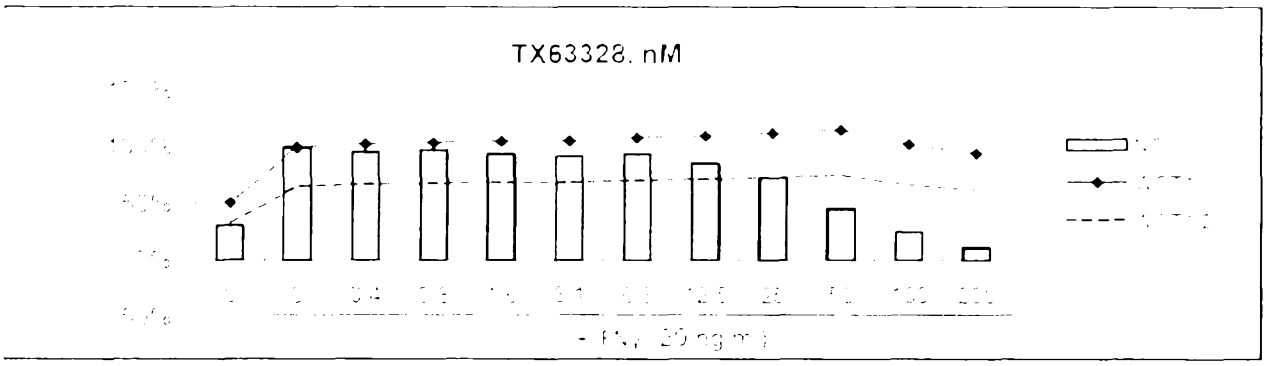


圖 52

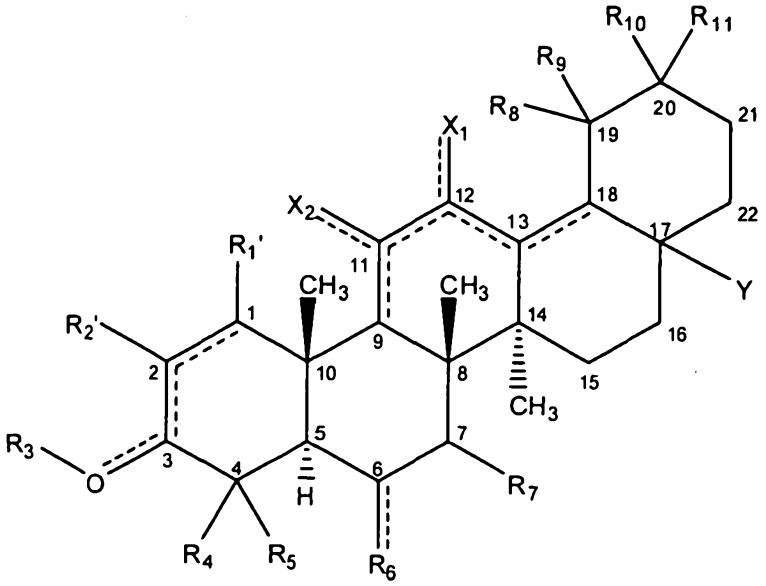
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 48 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



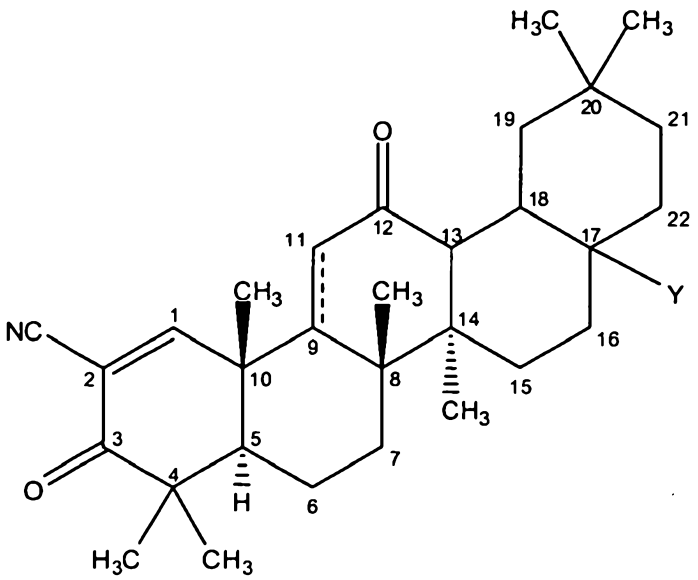
P1~6

公告本

103.年4.月28日修正本

七、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：



其中：

Y為羥基或NR_1R_2，其中：

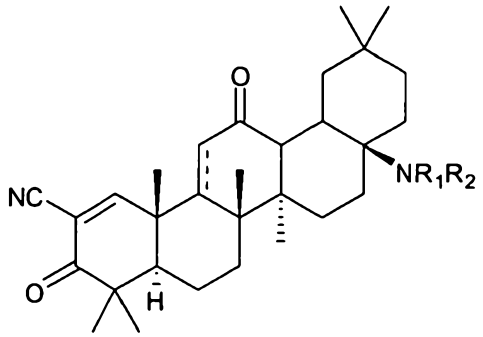
R_1及R_2獨立地為：

氫；或

烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$或雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式，其中該雜芳基、雜芳烷基、雜芳基磺醯基及雜芳烷基磺醯基之至少一個環原子為氮、氧或硫；

或其醫藥學上可接受之鹽或互變異構體。

2. 如請求項1之化合物，其進一步經定義為：



其中：

R_1及R_2獨立地為：

氫；或

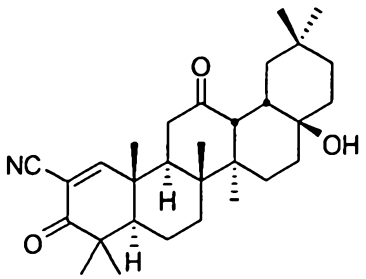
烷基$_{(C\leq12)}$、烯基$_{(C\leq12)}$、炔基$_{(C\leq12)}$、芳基$_{(C\leq12)}$、芳烷基$_{(C\leq12)}$、雜芳基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基$_{(C\leq12)}$、醯基$_{(C\leq12)}$、烷基磺醯基、烯基磺醯基$_{(C\leq12)}$、炔基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳基磺醯基$_{(C\leq12)}$、雜芳烷基磺醯基$_{(C\leq12)}$或任何此等基團之經取代形式，其中該雜芳基、雜芳烷基、雜芳基磺醯基及雜芳烷基磺醯基之至少一個環原子為氮、氧或硫；

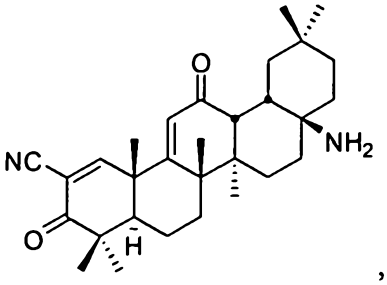
或其醫藥學上可接受之鹽或其互變異構體。

3. 如請求項2之化合物，其中接合碳9與碳11之鍵為雙鍵。

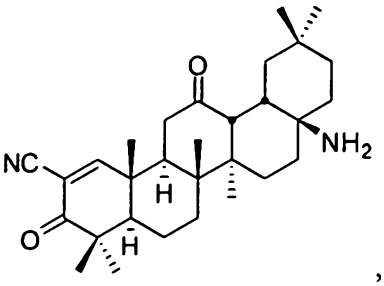
4. 如請求項2之化合物，其中接合碳9與碳11之鍵為單鍵。

5. 如請求項1之化合物，其進一步經定義為：

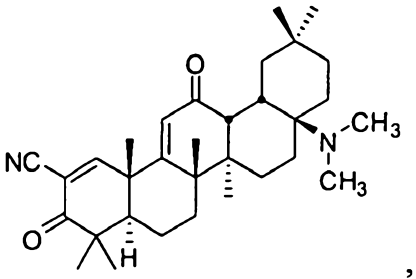




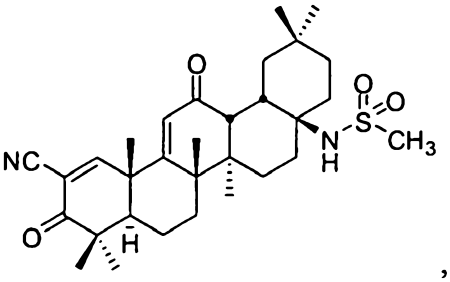
,



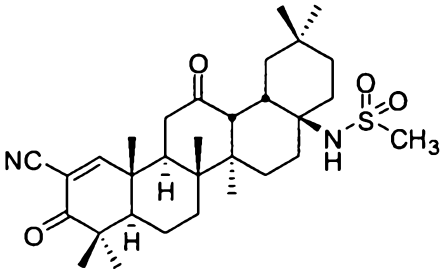
,



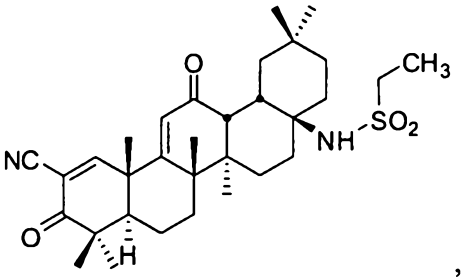
,



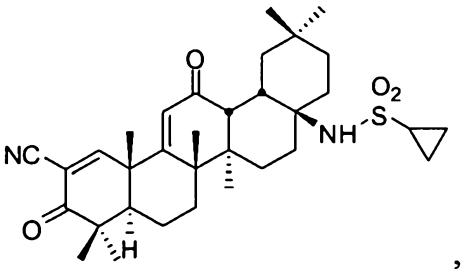
,



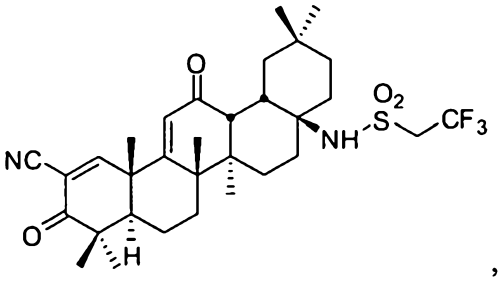
,



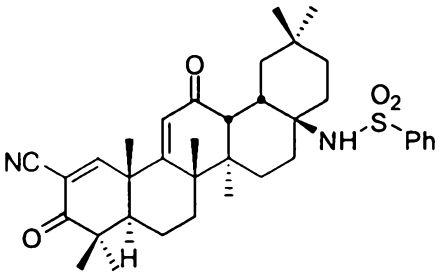
,



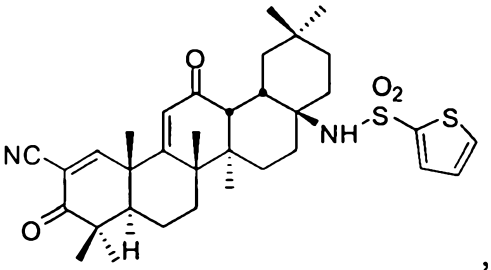
,



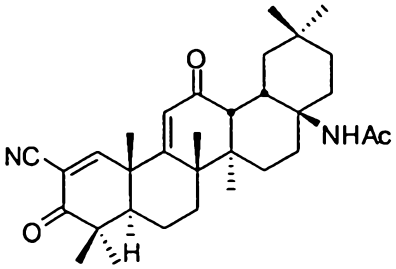
,



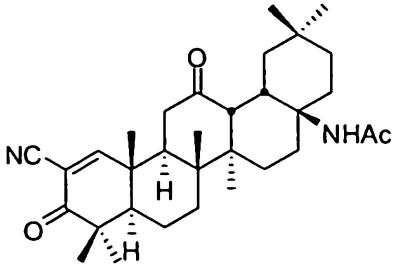
,



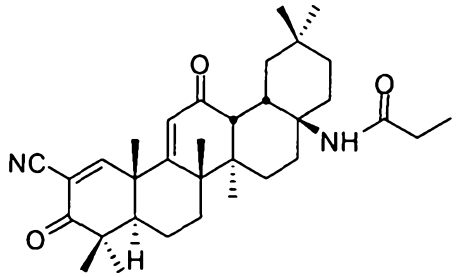
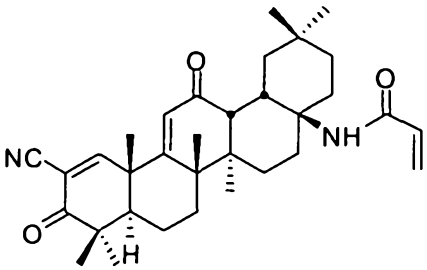
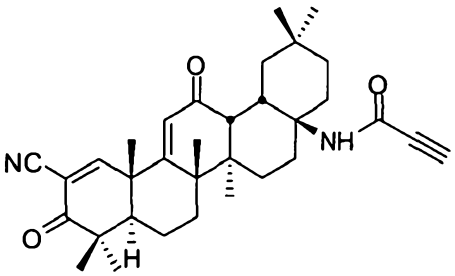
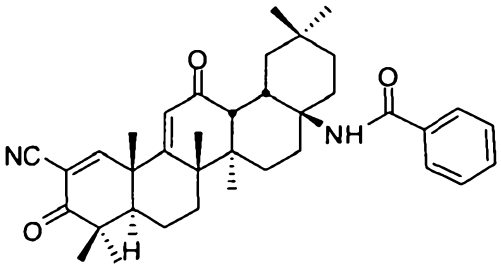
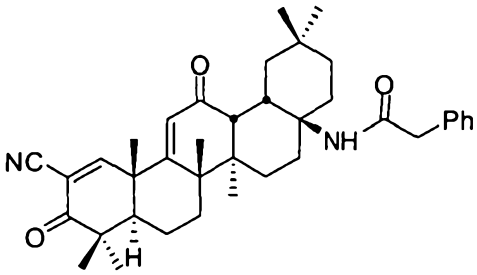
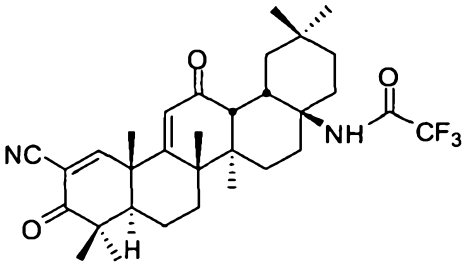
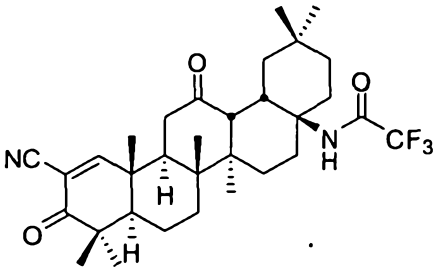
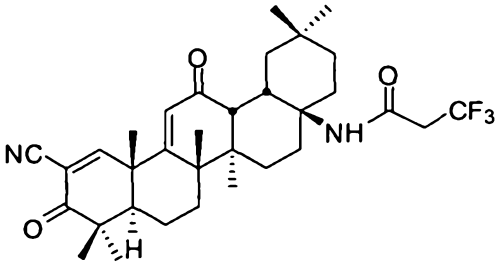
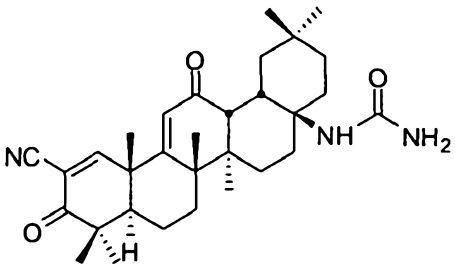
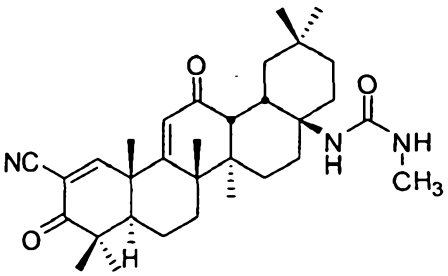
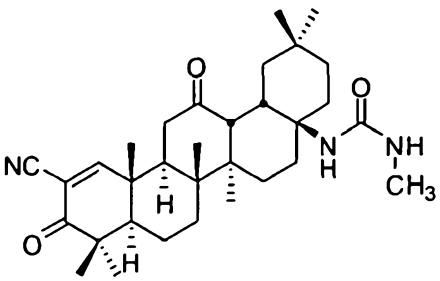
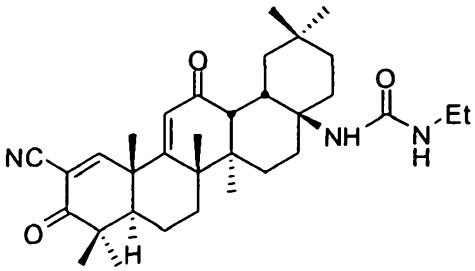
,

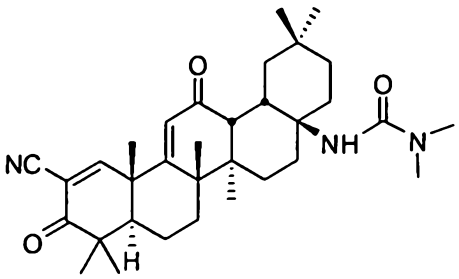


,

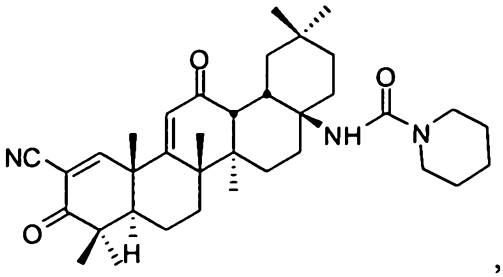


,

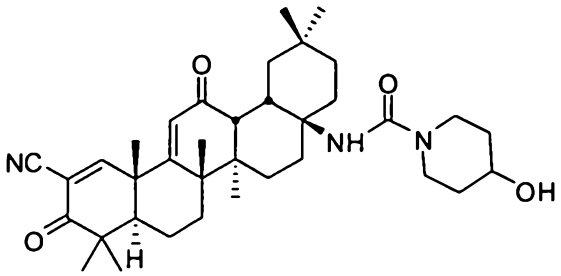

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



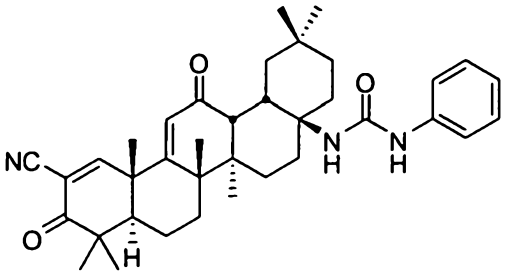
,



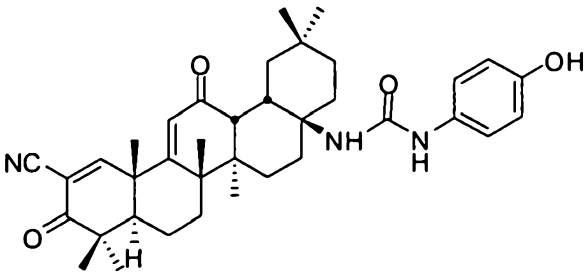
,



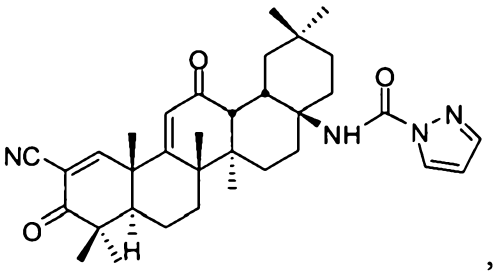
,



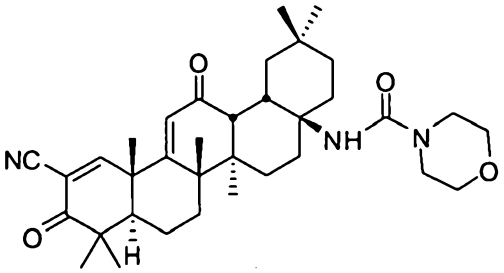
,



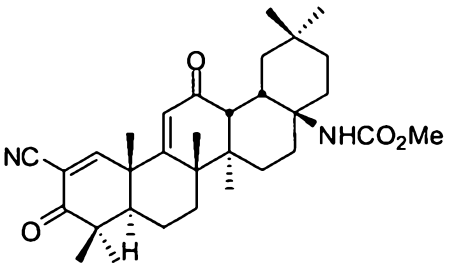
,



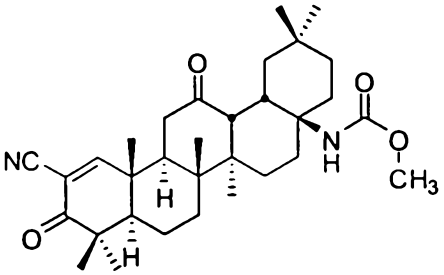
,



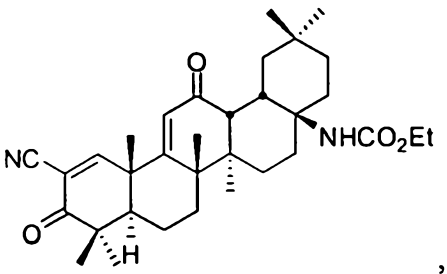
,



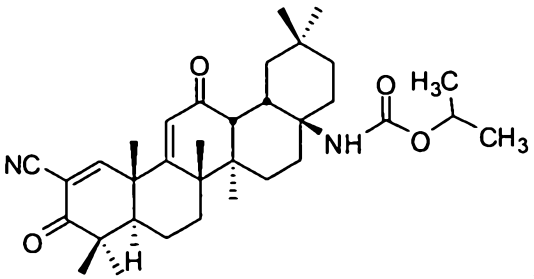
,



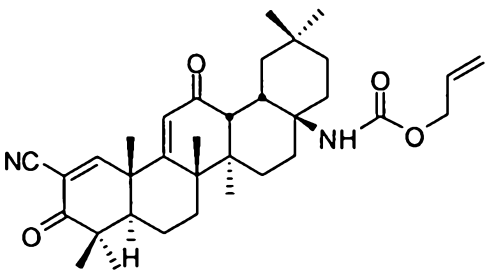
,



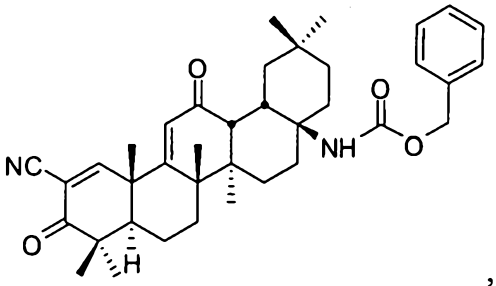
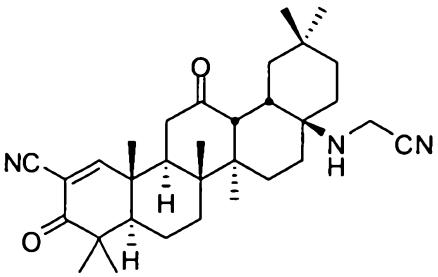
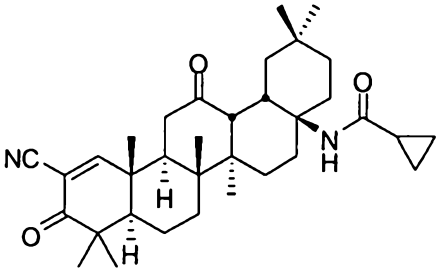
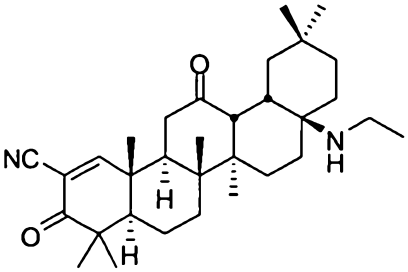
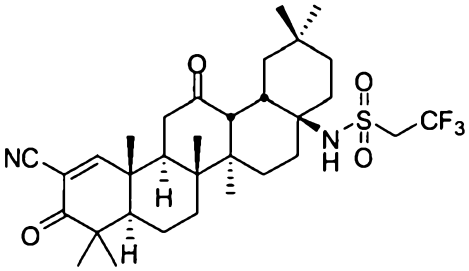
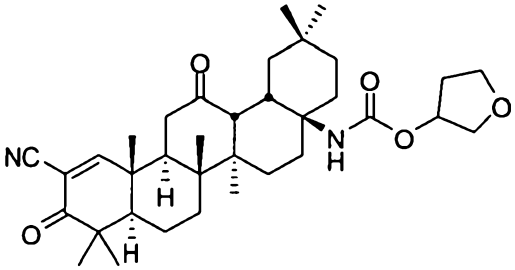
,



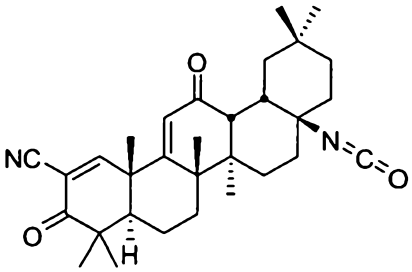
,



,


,

,

,

,

或

.

6. 一種下式化合物：


。

7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。