

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：F 4125122

※申請日期：F 4, 7, 25

※IPC 分類：C07C 259/10, 317/04, 323/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

可抑制 MEK 之 5-取代-2-苯胺-苯甲醯胺/

5-SUBSTITUTED-2-PHENYLAMINO BENZAMIDES AS MEK INHIBITORS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

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

代表人：(中文/英文) 永山治

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都北區浮間 5 丁目 5 番 1 號

國 籍：(中文/英文) 日本/JAPAN

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 一色義明/ISSHIKI, YOSHIKI 2. 河內靖典/KOHCHI, YASUNORI

3. 水口榮作/MIZUGUCHI, EISAKU 4. 飯倉仁/IIKURA, HITOSHI

5. 松原靖昭/MATSUBARA, YASUAKI 6. 辻井伸治/TSUJII, SHINJI

7. 新間信夫/SHIMMA, NOBUO 8. 三輪昌敬/MIWA, MASANORI

9. 相田智志/AIDA, SATOSHI 10. 河內雅美/KOHCHI, MASAMI

11. 村田毅/MURATA, TAKESHI 12. 麻生康輔/ASO, KOSUKE

國 籍：(中文/英文)

1.~12. 日本/JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本、2004/07/26、2004-218004

2. 日本、2005/03/14、2005-072093

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於具有 MEK 抑制活性之新穎化合物及其藥學上可接受之鹽類、用於合成該化合物之中間體以及包含該化合物或其藥學上可接受之鹽類之醫藥組合物。

本發明之化合物可作為 MEK 抑制劑。該化合物可用來治療增生性病變 (proliferative diseases)，例如：癌症、牛皮癬 (psoriasis)、血管再狹窄 (restenosis)、自體免疫疾病 (autoimmune diseases) 以及動脈硬化 (atherosclerosis)，以及其他疾病，例如心臟衰竭之後遺症 (sequelae of heart failure)、異體移植排斥 (heterograft rejection)、骨關節炎 (osteoarthritis)、慢性類風濕性關節炎 (chronic rheumatoid arthritis)、氣喘 (asthma)、纖維性囊腫 (cystic fibrosis)、肝腫大 (hepatomegalia)、心肌肥厚 (cardiac hypertrophy)、阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、糖尿病 (diabetes)、敗血性休克 (septic shock) 以及 HIV 感染 (HIV infection)。

【先前技術】

細胞的存活是由多種胞外訊號，如生長因子、細胞激素以及細胞外基質 (extracellular matrices, ECM) 透過細胞表面接受器所調控。

兩種主要的訊息傳遞路徑調節細胞表面至細胞核訊息傳遞的過程。一種是 Ras 訊息路徑，另一種是 PI3K (磷脂

醯肌醇 3-激酶，Phosphatidylinositol 3 kinase）路徑。PI3K 路徑可經由細胞表面接受器或是間接地由 Ras 所活化。本發明係有關於 PI3K 訊息傳遞路徑。

致裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）階層，包括三種激酶，Raf、MEK（MAPK 或 ERK 激酶）以及胞外刺激調控激酶（extracellular stimulus regulated kinase, ERK），係為 Ras 訊息傳遞路徑之主要成分。階層反應開始於 Ras 的活化以及對細胞外訊息的反應，在調節細胞增生（cell proliferation）、分化（differentiation）以及轉型（transformation）扮演重要的角色（Person, G., F. Robinson, T. Beers Gibson, B. Xu, M. Karandikar, K. Berman, and M. H. Cobb. *Endocrine Rev.*, 22, 153-183 (2001); Bryan A. Ballif and John Blenis, *Cell Growth & Differentiation*, 12, 397-408 (2001); Cobb MH, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 71 479-500 (1999); Lewis TS, Shapiro PS and Ahn NG. *Adv. Cancer Res.*, 74 49-139 (1998); Kolch W, *Biochem. J.*, 351, 289-305 (2000); Judith S Sebolt-Leopold, *Oncogene*, 19, 6594-6599 (2000); Roman Herrera and Judith S. Sebolt-Leopold, *Trends in Molecular Medicine*, 8, S27-S31 (2002))。

Ras 的活化係由 GTP 交換因子（GTP-exchange factors, GEFs）以及 GTP 水解活化蛋白（GTPase-activating proteins, GAPs）之間的相互作用所調控（Giorgio Scita,

Pierluigi Tenca, Emanuela Frittoli Arianna Tocchetti, Metello Innocenti, Giuseppina Giardina and Pier Paolo Di Fiore, *EMBO Journal*. 19, 2393-2398 (2000))。經由形成 Ras-GTP 複合體，GEF 活化 Ras，以及透過 Ras-GDP 複合體的形成，GAP 使 Ras 失去活性。Ras 活化起因於生長因子傳遞之細胞外訊號至細胞表面受器，或是由於 Ras 的突變。許多人類癌細胞中發現 Ras 的突變。因此可知 Ras 突變導致 Ras 活化（GTP 複合體），並對人類癌細胞的增生扮演關鍵角色。

活化的 Ras 與一種絲胺酸 / 羥丁氨酸蛋白激酶 (serine/threonine protein kinase) Raf-1 交互作用，以活化 Raf-1 ((Daum G, Eisenmann-Tappe I, Fries HW, Troppmair J and Rapp UR, *Trends Biochem. Sci.*, 19, 474-480 (1994); Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, Symons M and Hancock JF, *Science*, 264, 1463-1467 (1994))。

活化的 Raf-1 將磷酸化以及活化 MEK1 與 MEK2。MEK 在兩個絲胺酸殘基 Ser218 以及 Ser222 上被磷酸化 (Dent P, Haser W, Haystead TA, Vincent LA, Roberts TM and Sturgill TW, *Science*, 257, 1404-1407 (1992); Crews CM, Alessandrini A and Erikson RL, *Science*, 258, 478-480 (1992); Her JH, Lakhani S, Zu K, Vila J, Dent P, Sturgill TW and Weber MJ, *Biochem. J.*, 296, 25-31 (1993); Alessi, D. R., Y. Saito, D. G. Campgell, P.

Cohen, G. Sithanandam, U. Rapp, A. Ashworth, C. J. Marshall, and S. Cowley. Trends Biochem. Sci. 21 373-372 (1994); Zheng, C. F., and K. L. Guan. J. Biol. Chem. 268, 23933-23939 (1993))。

MEK 是一種雙重專一性激酶 (dual-specificity)。活化的 MEK 在酪氨酸 (tyrosine) 185 與羧丁氨酸 183 殘基上磷酸化 ERK1 與 ERK2 (Anderson NG, Maller JL, Tonks NK and Sturgill TW, Nature, 343, 651-653 (1990); Seger R and Krebs EG, FASEB J, 9 716-735 (1995))。

MEK 傳遞之 ERK 磷酸化作用不僅起因於 ERK 活化，亦與 ERK 轉移至細胞核有關。

活化的 ERK (MAPK) 活化不同的受質，例如，細胞質與細胞核中的轉錄因子，以及依據細胞外訊號導致產生細胞變化的活化 (增生、分化以及轉型)。

MEK 具有受限之受質專一性。ERK1 以及 ERK2 已被證明係為 MEK 活化作用的唯一受質 (Seger R, Ahn NG, Posada J, Munar ES, Jensen AM, Cooper JA, Cobb MH and Kregs EG, J. Biol. Chem., 267, 14373-14381 (1992))。

受限之受質專一性 (限制的受質為 ERK1 與 ERK2) 以及雙重專一性 (在酪氨酸與羧丁氨酸上進行磷酸化) 係為 MEK 獨特的性質，而很少在其他激酶發現，因此被認為在 MAPK 路徑中之訊號之 MEK 整合扮演中心角色。

MEK/MAPK 路徑之基本活化 (constitutive activation) 顯示與許多種類癌症細胞之瘤的表現型有關

(Hoshino R, Chatani Y, Yamori T, Tsuruo T, Oka H, Yoshida O, Shimada Y, Ari-I S, Wada H, Fujimoto J, Kohno M, *oncogene*, 18, 813 (1999); Kim SC, Hahn JS, Min YH, Yoo NC, Ko YW, Lee WJ, *Blood*, 93, 3893 (1999); Morgan MA, Dolp O, Reuter CW, *Blood*, 97, 1823 (2001))。

此外，MEK 的基本活化被報導為起因於細胞的變化 (cellular alteration)，如轉型或癌化 (canceration) (Cowley S, Paterson H, Kemp P and Marshall CJ, *Cell*, 77, 841-852 (1994); Mansour SJ, Matten WT, Hermann AS, Candia JM, Rong S, Fukasawa K, Vande Woude GF and Ahn NG, *Science*, 265, 966-970 (1994))。

此外，關於 MEK 抑制劑 (PD98059 與其他) 之研究顯示 MEK 抑制作用不僅起因於減少之細胞增長，亦有關於不同的細胞事件，包括細胞分化、細胞凋亡 (apoptosis) 以及血管新生 (angiogenesis) (Dudley DT, Pang L, Decker SJ, Bridges AJ and Saltiel AR, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 7686-7689 (1995); Alessi DR, Cuenda A, Cohen P, Dudley DT and Saltiel AR, *J. Biol. Chem.*, 270, 27489-27494 (1995); Pages G, Lenorman D, L' Allemain G, Chambard JC, Meloche S and Puyssegur J, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90, 8319-8323 (1993); Pang L, Sawada T, Decker SJ and Saltiel AR., *J. Biol. Chem.*, 270, 13585-13588 (1995); Finalay D, Healy V, Furlong F, O' Connell FC, Keon NK and Martin F, *Cell Death Differ.*

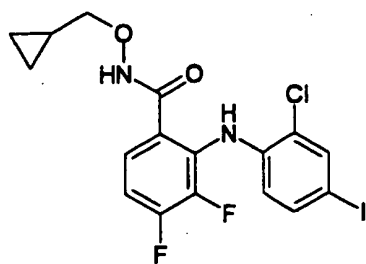
7, 303-313 (2000); Holmstrom TH, Tran SE, Johnson VL, Ahn NG, Chow SC and Eriksson JE, Mol. Cell. Biol., 19, 5991-6002 (1999); Elliceiri BP, Klemke R, Stromblad S and Cherexh DA, J. Cell Biol., 141, 1255-1263 (1998); Milanini J, Vinals F, Pouyssegur J and Pages G, J. Biol. Chem., 273, 18165-18172 (1998))。

前述之發現揭示 MEK 係為 MAPK 階層中重要的中介者，可作為用於治療因為異常細胞增生造成之疾病之治療性製劑之潛在標的。

有許多先前已被報導之 MEK 抑制劑，例如，具有 2-苯基氨基苯甲酸 (2-phenylaminobenzoic acid) 或其衍生物之骨架之化合物，以及其係在不同位置包括不同類型之取代基 (US Patent No. 6251943; US Patent No. 6310060; US Patent No. 6506798; International Publication WO 98/37881; WO 99/01421; WO 99/01426; WO 00/35435; WO 00/35436; WO 00/37141; WO 00/40235; WO 00/40237; WO 00/41505; WO 00/41994; WO 00/42002; WO 00/42003; WO 00/42022; WO 00/42029; WO 00/64856; WO 01/05390; WO 01/05391; WO 01/05392; WO 01/05393; WO 01/68619; WO 02/06213; WO 02/18319; WO 03/062189; WO 03/062191; WO 03/077855; WO 03/077914; WO 04/056789; and Japanese Patent Application Kokai Publication No. (JP-A) 2001-55376 (unexamined published Japanese patent application))。 先前被報導之化合物亦包括 N-烷氧基

-2- 苯 氨 基 - 苯 甲 醯 胺 衍 生 物
(N-alkoxy-2-phenylamino-benzamide derivatives)，
其在氨基 (amide) 之氮原子具有烷氧基作為取代基。此外，
被報導之化合物亦包括在苯甲醯胺環的第 5 位置具有取代
基之化合物，例如鹵素原子、胺甲醯基 (carbamoyl
group)、磺醯胺基 (sulfamoyl group) 或是類似物
(International Publication WO 98/37881; WO 99/01426;
WO 00/42003; WO 01/68619; and WO 02/06213)。

同時，化合物的抗癌效果包括報導的 MEK 抑制劑的特
徵，吸引眾人注意。這樣的化合物包括，例如以下所述之
化合物 CI-1040 (WO 99/01426 專利之實施例 95)。化合
物 CI-1040 的第一期臨床試驗的結果係報導於 2002 年的
American Society of Clinical Oncology Annual Meeting
(Abstract Nos. 320 and 321; May, 18-21, 2002))。
然而，不同的問題被指出，例如在活體中該化合物迅速地
被水解以及失去活性；高脂溶性以及低水溶性；以及病患
間變異性高的藥理動力學參數。因此，CI-1040 的臨床試
驗被終止。目前，化合物 PD0325901 (WO 02/06213) 正在
美國進行第二期的臨床試驗。



同時，也有些關於以具有 MEK 抑制活性之化合物來預

防或治療類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 或骨關節炎 (osteoarthritis) 之方法的報導 (International Publication WO 00/35436; WO 01/68619; and JP-A 2001-55376)。

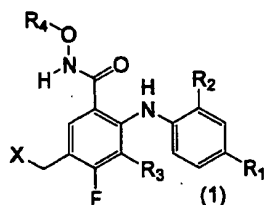
【發明內容】

本發明之一目的係提供用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其具有高安全性，強 MEK 抑制效果，以及在活體中穩定存在並可溶於水中。

經由許多嘗試，本發明人發現在環上的第 5 位置具有取代基之 N-烷氧基-2-苯氨基-苯甲醯胺衍生物 (N-alkoxy-2-phenylamino-benzamide derivatives)，具有不可預期之高度 MEK 抑制效果，高度水溶性，並且在活體內很穩定。此外，本發明人發現本發明之化合物具有抑制腫瘤細胞生長以及抑制關節炎之效果，具有改善的生物利用率並且可作為用於癌症及關節炎之預防性或治療性之製劑，以達成本發明之目的。

特別地，本發明係包括：

[1] 如下列化學式(1)所代表之化合物，或其藥學上可接受之鹽類：



其中

R₁ 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基

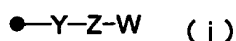
(alkynyl group) ;

R_2 代表鹵素原子、烷基 (alkyl group) , 該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代 ;

R_3 代表氫原子或鹵素原子 ;

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基 ; 該烷基、該烯烴基與該炔烴基可具有一至三個係選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基 ; 該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個係選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基 ;

X 代表一具有下列化學式(i)所代表之官能基 :



其中 ,

Y 代表 $-O-$ 、 $-NR_8O-$ 、 $-ONR_8-$ 、 $-NR_8CO-$ 或 $-NR_8SO_2-$;

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain) , 其可被一至三個官能基 W' 取代 ;

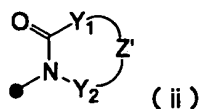
其中 R_8 代表氫原子、烷基、 $-ORa$ 或 $-COR_9$; 以及該烷基可被鹵素原子、 $-ORa$ 或 $-NRaRb$ 取代 ;

R_9 代表氫原子、烷基或 $-ORa$; 以及該烷基可被鹵素原子、 $-ORa$ 或 $-NRaRb$ 取代 ;

R_8 及 R_9 可與 Z 烯烴鏈連結 , 或與代表 W 之取代基的 Ra 或 Rb 連結形成雜環基 ;

或擇一地 ,

X 代表具有下列化學式(ii)所代表之官能基 :



其中，

Y_1 及 Y_2 ，可為相同或不同，各代表單鍵、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NRa-$ 或 $-SO_2-$ ；

Z' 代表 C_{1-5} 鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

在上述化學式(i)及(ii)中，

W 及 W' ，可為相同或不同，各代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-$ 鹵素原子 ($-CO$ -halogen atom)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基；該雜環基及該異芳香基可具有係選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基取代；

除了橋氧基與鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代；

被提供者係，當 X 為前述化學式(i)之官能基以及 Y 非 $-O-$ ， W 可為氫原子。

文中於化學式如(i)、(ii)、(iii)以及(iv)中所使

用之符號“●”係指鍵結的位置 (site of bonding)。

[2] 如[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W 以及 Z 代表 C₁₋₅ 烯烴鏈 (alkylene chain)，

其中該烯烴鏈可具有一至三個選自 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、-ORa、-NRaRb 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；除了橋氧基及鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；

該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各為氫原子或 C₁₋₅ 烷基；以及該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。

[3] 如[1]或[2]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中該烯烴鏈 Z 為以下化學式所代表之任一官能基：

-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH₂CH(Me)-、
-CH₂C(Me)₂-、-C(Me)₂CH₂-、-(CH₂)₂CH(Me)-、
-(CH₂)₂C(Me)₂-、-CH(Me)(CH₂)₂-、-C(Me)₂(CH₂)₂-、
-CH₂CH(Me)CH₂-、-CH₂C(Me)₂CH₂-、-CH₂C(CH₂CH₂)CH₂-、
-CO-、-CH₂CO-、-COCH₂-、-(CH₂)₂CO-、-CO(CH₂)₂-、-CHOH-、
-CH₂CH(OH)-、-CH(OH)CH₂-、-CH₂CH(OH)CH₂-、
-CH(OH)CH₂CH₂-以及 -CH₂CH₂CH(OH)-。

[4] 如前述[1]至[3]任一項所述之化合物，或其藥學

上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中 R₈ 代表氫原子、氫氧基、C₁₋₅ 烷基或 -COR₉；

R₉ 代表氫原子、氫氧基、C₁₋₅ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基 (alkoxy group)；

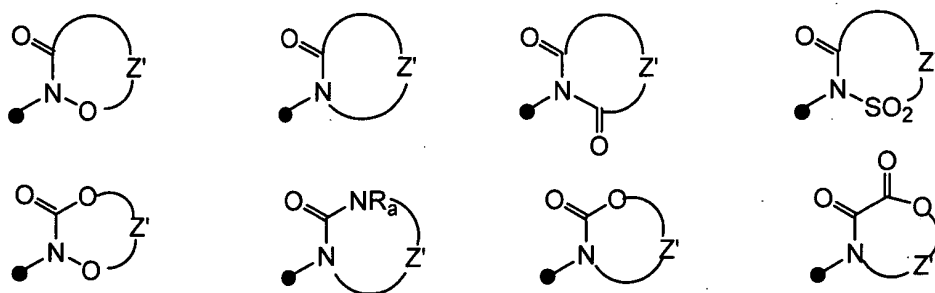
R₈ 以及 R₉ 所代表之該烷基以及該烷氧基可被一至三個氫氧基在碳氫根 (hydrocarbon moiety) 上的任意位置所取代。

[5] 如前述[1]至[4]任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中 R₈ 代表氫原子、氫氧基、甲基 (methyl group)、乙基 (ethyl group)、正丙基 (n-propyl group)、異丙基 (i-propyl group)、正丁基 (n-butyl group)、異丁基 (i-butyl group)、第三丁基 (t-butyl group)、第二丁基 (sec-butyl group)、1,1-二甲基丙基 (1,1-dimethylpropyl group)、2,2-二甲基丙基 (2,2-dimethylpropyl group)、1,2-二甲基丙基 (1,2-dimethylpropyl group)、戊基 (pentyl group)、甲醯基 (formyl group)、乙醯基 (acetyl group)、2-甲氧基乙醯基 (2-methoxyacetyl group)、2-乙氧基乙醯基 (2-ethoxyacetyl group)、2-羥基乙醯基 (2-hydroxyacetyl group)、丙醯基 (propionyl group)、2-甲基丙醯基 (2-methylpropionyl group)、2-甲氧基丙醯基 (2-methoxypropionyl group)、2-乙氧基丙醯基 (2-ethoxypropionyl group)、2-羥基丙醯基 (2-hydroxypropionyl group)、3-甲氧基丙醯基

(3-methoxypropionyl group) 、 3- 乙 氧 基 丙 酰 基
(3-ethoxypropionyl group) 、 3- 羥 基 丙 酰 基
(3-hydroxypropionyl group) 、 甲 氧 基 (methoxy group) 、
乙 氧 基 (ethoxy group) 、 正 丙 氧 基 (n-propyloxy group) 、
異 丙 氧 基 (i-propyloxy group) 、 羥 基 甲 基 (hydroxymethyl
group) 或 2- 羥 基 乙 基 (2-hydroxyethyl group) 。

[6] 如前述[1]至[5]任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中 Y 代表 -O-、-NH-、-N(COCH₃)O-、-N(COCH₂OH)O-、-N(COCH₂CH₃)O-、-N(COCH(OH)CH₃)O-、-N(COCH₂CH₂OH)O-、-N(COCH(OH)CH₂OH)O-、-N(COCH₂CH₂CH₃)O-、-N(COCH₂CH₂CH₂OH)O-、-N(COCH(OH)CH₂CH₃)O-、-N(COCH₂CH(OH)CH₃)O-、-NHCO- 或 -NHSO₂-。

[7] 如[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(ii)之官能基以及 X 係為下列化學式所代表之任一官能基：



其中 Z' 代表 C₁₋₅ 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W' 代表 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、-ORa、-CONRaRb、-Sra、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、

-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、雜環基 (heterocyclic group) 或異芳香基 (heteroaryl group)；

該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)、C₁₋₅ 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

除了橋氧基以及鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 以及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；以及該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。

[8] 如前述 [1] 或 [7] 所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式 (ii) 所代表之官能基，其中 W' 代表下列化學式所代表之任一官能基：

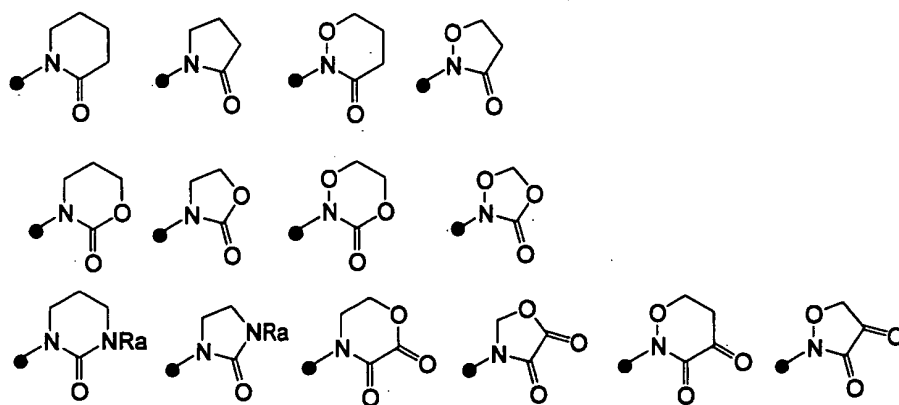
-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₃、
-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、
-O(n-Pr)、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、
-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、
-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、
-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、
-NHCO(n-Pr) 以及 -NHCO(i-Pr)。

[9] 如前述 [1]、[7] 以及 [8] 之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式 (ii) 所代表

之官能基，其中該烯烴鏈 Z' 係為下列化學式所代表之任一官能基：

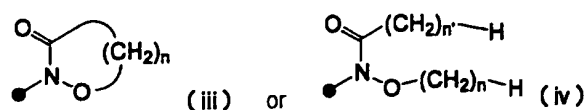
$-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2(\text{CH}_2)_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、
 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 、
 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 。

[10] 如前述 [1]、[7]、[8] 以及 [9] 之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式 (ii) 所代表之官能基，以及 X 係為下列化學式所代表之任一官能基：



其中該烯烴鏈可在任何位置被選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-\text{ORa}$ 、 $-\text{NRaRb}$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群所取代； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代； Ra 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可以被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

[11] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表下列化學式(iii)或(iv)所代表之官能基：



其中 n 代表從 1 至 5 的整數以及 n' 代表從 0 至 5 的整數；化學式中 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_{n'}$ 所代表的重複單元可被一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基在碳氫根 (hydrocarbon moiety) 上的任意位置所取代；Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可以被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

[12] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表選自 2-羥基乙氧基 (2-hydroxyethoxy group)、3-羥基 2-二甲基丙氧基 (3-hydroxy-2-dimethylpropoxy group)、3-羥基丙氧基 (3-hydroxypropoxy group)、2-胺甲醯基乙氧基 (2-carbamoylethoxy group)、2-甲基胺甲醯基乙氧基 (2-methylcarbamoylethoxy group)、2-甲基磺醯基-乙氧基 (2-methanesulfonyl-ethoxy group)、2-乙醯胺基-乙氧基 (2-acetylamino-ethoxy group)、2-羥基乙氧基胺基 (2-hydroxyethoxyamino group)、3-羥基丙醯胺基 (3-hydroxypropionyl amino group)、2-羥基乙烷磺胺基 (2-hydroxyethanesulfonamide group)、1-羥基甲基-

環丙基甲氧基 (1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy group)、2,3-二羥基-丙氧基 (2,3-dihydroxy-propoxy group)、1-氫-咪唑-2-基甲氧基 (1H-imidazol-2-ylmethoxy group)、2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基 (2-methylcarbamoyl-ethoxyamino group)、2-乙醯胺基-乙氧基胺基 (2-acetylamino-ethoxyamino group)、2-甲烷磺基-乙氧基胺基 (2-methanesulfonyl-ethoxyamino group)、1-氫-咪唑-2-基甲氧基胺基 (1H-imidazol-2-ylmethoxyamino group)、3-羥基丙氧基胺基 (3-hydroxypropoxyamino group)、2-(2-羥基乙氧基)-乙氧基 [2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy group]、2-甲基胺基乙氧基 (2-methylaminoethoxy group)、2-(2-羥基乙胺基)-乙氧基 [2-(2-hydroxyethylamino)-ethoxy group]、2-嗎啉-4-基-乙氧基 (2-morpholin-4-yl-ethoxy group)、2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基 [2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy group]、2-甲胺基-乙氧基胺基 (2-methylamino-ethoxyamino group)、2,3-二羥基-丙氧基胺基 (2,3-dihydroxy-propoxyamino group)、甲醯基-甲氧基胺基 (formyl-methoxyamino group)、乙醯-甲氧基胺基 (acetyl-methoxyamino group)、甲氧基-丙醯胺基 (methoxy-propionylamino group)、異丁醯基-甲氧基-胺基 (isobutyryl-methoxy-amino group)、(2-羥基-乙醯基)-甲氧基胺基 [(2-hydroxy-acetyl)-methoxyamino

group] 、 甲 氧 基 -(2- 甲 氧 基 - 乙 酯 基)- 胺 基
 [methoxy-(2-methoxy-acetyl)-amino group] 、 乙 酯 基 -
 乙 氧 基 - 胺 基 (acetyl-ethoxy-amino group) 、 乙 氧 基 -
 丙 酯 基 - 胺 基 (ethoxy-propionyl-amino group) 、 乙 酯 基 -
 異 丙 氧 基 - 胺 基 (acetyl-isopropoxy-amino group) 、 乙
 酯 羥 胺 基 (acetylhydroxyamino group) 、 乙 基 氧 基 - 乙 酯
 - 胺 基 (acetoxyl-acetyl-amino group) 、 乙 酯 基 -(2- 羥 基
 - 乙 氧 基)- 胺 基 [acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino
 group] 、 乙 酯 基 -(3- 羥 基 - 丙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(3-hydroxy-propoxy)-amino group] 、 乙 酯 基
 -(2- 羥 基 -2- 甲 基 - 丙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino
 group] 、 乙 酯 基 -(2- 乙 酯 胺 基 - 乙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(2-acetyl-amino-ethoxy)-amino group] 、 乙 酯
 基 -(2- 丙 酯 胺 基 - 乙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(2-propionyl-amino-ethoxy)-amino group] 、
 乙 酯 基 -(2- 異 丁 酯 胺 基 - 乙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(2-isobutyrylamino-ethoxy)-amino group] 、
 乙 酯 基 -(2- 甲 基 磺 胺 - 乙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(2-methylsulfanyl-ethoxy)-amino group] 、
 乙 酯 基 -(3- 甲 基 磺 胺 - 丙 氧 基)- 胺 基
 [acetyl-(3-methylsulfanyl-propoxy)-amino group] 、
 2- 羥 基 -1,1- 二 甲 基 - 乙 氧 基
 (2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxy group) 、 甲 基 胺 甲 酯

甲氧基胺基 (methylcarbamoylmethoxyamino group)、乙
 基胺甲醯甲氧基胺基 (ethylcarbamoylmethoxyamino
 group)、丙基胺甲醯甲氧基胺基
 (propylcarbamoylmethoxyamino group)、異丙基胺甲醯
 甲氧基胺基 (isopropylcarbamoyl-methoxyamino
 group)、二甲基胺甲醯甲氧基胺基
 (dimethylcarbamoylmethoxyamino group)、2-乙基胺甲
 醯基-乙氧基胺基 (2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino
 group)、2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基
 (2-propylcarbamoyl-ethoxyamino group)、2-異丙基胺
 甲醯基-乙氧基胺基 (2-isopropylcarbamoyl-ethoxyamino
 group)、3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基
 (3-methylcarbamoyl-propoxyamino group)、2-甲氧基
 羰基-乙氧基胺基 (2-methoxycarbonyl-ethoxyamino
 group)、甲氧基胺基 (methoxyamino group)、甲氧基-
 甲基-胺基 (methoxy-methyl-amino group)、乙氧基胺基
 (ethoxyamino group)、異丙氧基胺基 (isopropoxyamino
 group)、2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基
 (2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino group)、2-甲基磺
 胺-乙氧基胺基 (2-methylsulfanyl-ethoxyamino
 group)、2-甲烷亞磺醯基-乙氧基胺基
 (2-methanesulfinyl-ethoxyamino group)、3-甲基磺胺
 -丙氧基胺基 (3-methylsulfanyl-propoxyamino group)、
 3-甲基亞磺醯基-丙氧基胺基

(3-methanesulfinyl-propoxyamino group)、2-丙醯胺基-乙氧基胺基(2-propionylamino-ethoxyamino group)、2-異丁醯胺基-乙氧基胺基(2-isobutyrylamino-ethoxyamino group)、2-羥基-乙醯胺基(2-hydroxy-acetylamino group)以及乙醯基-(2-羥基-乙基)-胺基[acetyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino group]所組成之族群之官能基。

[13] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表選自 3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl group)、3-橋氧基-異惡唑啉-2-基(3-oxo-isoxazolidin-2-yl group)、4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基(4,4-dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl group)、4-羥基-3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基(4-hydroxy-3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl group)、3-橋氧基-[1,4,2]-二惡唑-2-基(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-yl group)、2-橋氧基-吡咯-1-基(2-oxo-pyrrolidin-1-yl group)、2-橋氧基-哌啶-1-基(2-oxo-piperidin-1-yl group)、2-橋氧基-惡唑啉-3-基(2-oxo-oxazolidin-3-yl group)、2-橋氧基-四氫-嘓啶-1-基(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl group)以及 2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基(2,3-dioxo-morpholin-4-yl group)所組成之族群之官能基。

[14] 如前述[1]至[13]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙烯基 (vinyl group) 或乙炔基 (ethynyl group)。

[15] 如前述[1]至[14]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_1 代表碘原子或乙炔基。

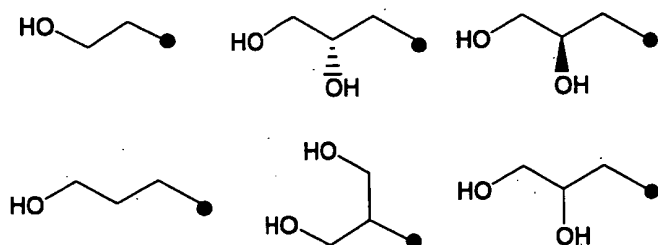
[16] 如前述[1]至[15]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_2 代表氯原子、氟原子、甲基 (methyl group) 或羥基甲基 (hydroxymethyl group)。

[17] 如前述[1]至[16]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_2 代表氟原子。

[18] 如前述[1]至[17]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_3 代表氟原子。

[19] 如前述[1]至[18]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_4 代表被一至三個氫氧基所取代之 C_{1-5} 烷基。

[20] 如前述[1]至[19]之任一項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_4 代表選自下列化學式所代表之官能基所組成之族群之官能基：



[21] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_a 及 R_b ，可為相同或不同，各代表選自氫原子、甲基 (methyl group)、乙基 (ethyl group)、正丙

基 (n-propyl group)、異丙基 (i-propyl group)、正丁基 (n-butyl group)、異丁基 (i-butyl group)、第三丁基 (t-butyl group)、第二丁基 (sec-butyl group)、1,1-二甲基丙基 (1,1-dimethylpropyl group)、2,2-二甲基丙基 (2,2-dimethylpropyl group)、1,2-二甲基丙基 (1,2-dimethylpropyl group)、戊基 (pentyl group)、羥基甲基 (hydroxymethyl group)、1-羥基乙基 (1-hydroxyethyl group)、1-羥基-1-甲基乙基 (1-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1-甲基乙基 (2-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1,1-二甲基乙基 (2-hydroxy-1,1-dimethylethyl group)、2-羥基乙基 (2-hydroxyethyl group)、1-羥基丙基 (1-hydroxypropyl group)、2-羥基丙基 (2-hydroxypropyl group) 以及 3-羥基丙基 (3-hydroxypropyl group) 所組成之族群之官能基。

[22] 如前述[1]至[6]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之-Y-Z-W，其中 W 及 W'，可為相同或不同，各代表選自 -OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、-O(n-Pr)、-COOH、-COOMe、-COOEt、-COOCOMe、-COCl、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、-NHCO(n-Pr)以及-NHCO(i-Pr)所組成

之族群之官能基；以及

當 Y 不為 -O- 時，W 可為氫原子。

[23] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) B-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(2) B-2

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(3) B-3

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(4) B-4

2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(2-(2-chloro-4-iodo-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(5) B-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-vinyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(6) B-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-羥基丙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-hydroxypropoxymethyl)-benzamide) ,

(7) B-7

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) B-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(1-羥基甲基-環丙基甲氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxymethyl)-benzamide) ,

(9) B-9

5-(2,3-二羥基-丙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2,3-dihydroxy-propoxymethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(10) B-10

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲基胺甲醯基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methylcarbamoyl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(11) B-11

5-(2-乙醯胺基-乙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2-acetylamino-ethoxymethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(12) B-12

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲磺基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methanesulfonyl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(13) B-13

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(1-氫-咪唑-2-基甲氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(1H-imidazol-2-ylmethoxymethyl)-benzamide) ,

(14) B-14

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxymethyl]-benzamide) ,

(15) B-15

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲胺基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methylamino-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(16) B-16

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[2-(2-羥基-乙胺基)-乙氧基甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(2-hydroxy-ethylamino)-ethoxymethyl]-benzamide) ,

(17) B-17

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(18) B-18

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxymethyl]-benzamide) , 以及

(19) B-19

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 。

[24] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之

鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) C-1

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(2) C-2

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(3) C-3

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

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(4) C-4

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

(2-(2-chloro-4-iodo-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(5) C-5

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-vinyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(6) C-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(7) C-7

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

(5-[(2-acetylamino-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) C-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷碇基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfonyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(9) C-9

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-氫-咪唑-2-基甲氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(1H-imidazol-2-ylmethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(10) C-10

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(11) C-11

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(12) C-12

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

(5-[(2,3-dihydroxy-propoxyamino)-methyl]-3,4-difl

uoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(13) C-13

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(14) C-14

5-(乙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(ethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(15) C-15

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(propylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(16) C-16

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isopropylcarbamoyl-methoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(17) C-17

5-(二甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(dimethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(18) C-18

5-[(2-乙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(19) C-19

5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-propylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(20) C-20

5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-isopropylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,

4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(21) C-21

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylcarbamoyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(22) C-22

3-[N-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)苄基]胺氧基]丙酸甲基酯

(3-[N-[2,3-difluoro-4-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxyethoxycarbamoyl)benzyl]aminoxy]propionic acid methyl ester) ,

(24) C-24

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(25) C-25

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-methyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(26) C-26

5-(乙氧基氨基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(ethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(27) C-27

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基氨基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(isopropoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(28) C-28

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基氨基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(29) C-29

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基氨基)-甲基]-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-

N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxy amino)-methyl]-benzamide) ,

(30) C-30

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylsulfonyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(31) C-31

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷亞磺胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfinyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(32) C-32

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylsulfonyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(33) C-33

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲烷亞磺胺基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methanesulfinyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(34) C-34

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-propionylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) , 以及

(35) C-35

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-isobutyrylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) 。

[25] 如前述[1]所述之或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) E-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙醯胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-benzamide) ,

(2) E-2

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-benzamide) ,

(3) E-3

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙烷磺基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-ethanesulfonylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(4) E-4

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙烷磺基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-5-[(2-hydroxy-ethanesulfonylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(5) E-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-acetyl-amino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) , 以及

(6) E-6

5-{[乙醯-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)。

[26] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) F-1

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(formyl-methoxy-amino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)，

(2) F-2

5-[乙醯基-甲氧基-胺基-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[acetyl-methoxy-amino-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)，

(3) F-3

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(4) F-4

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-methyl]-benzamide) ,

(5) F-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-{[(2-羥基-乙醯基)-甲氧基-胺基]-甲基}-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-{[(2-hydroxy-acetyl)-methoxy-amino]-methyl}-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(6) F-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[甲氧基-(2-甲氧基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-{[methoxy-(2-methoxy-acetyl)-amino]-methyl}-benzamide) ,

(7) F-7

5-[(乙醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-methoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) F-8

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(9) F-9

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-methyl]-benzamide) ,

(10) F-10

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

(5-[(acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(11) F-11

5-[(乙氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(12) F-12

5-[(乙醯基-異丙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-isopropoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(13) F-13

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

(5-[(acetyl-hydroxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(14) F-14

5-[(乙醯氧基-乙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetoxyl-acetyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(15) F-15

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

(5- {[acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino]-methyl}-3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(16) F-16

5- {[(乙 醯 基 -(3-羥 基 -丙 氧 基)-胺 基]-甲 基 }-3, 4-二 氟 -2-(2-氟 -4-碘 -苯 胺 基)-N-(2-羥 基 -乙 氧 基)-苯 甲 醯 胺

(5- {[acetyl-(3-hydroxy-propoxy)-amino]-methyl}-3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(17) F-17

5- {[(乙 醯 基 -(2-羥 基 -2-甲 基 -丙 氧 基)-胺 基]-甲 基 }-3, 4-二 氟 -2-(2-氟 -4-碘 -苯 胺 基)-N-(2-羥 基 -乙 氧 基)-苯 甲 醯 胺

(5- {[acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-methyl}-3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(18) F-18

5- {[(乙 醯 基 -(2-乙 醯 胺 基 -乙 氧 基)-胺 基]-甲 基 }-3, 4-二 氟 -2-(2-氟 -4-碘 -苯 胺 基)-N-(2-羥 基 -乙 氧 基)-苯 甲 醯 胺

(5- {[acetyl-(2-acetylamino-ethoxy)-amino]-methyl}-3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(19) F-19

5- {[(乙 醯 基 -(2-丙 醯 胺 基 -乙 氧 基)-胺 基]-甲 基 }-3, 4-二

氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 (5-{[acetyl-(2-propionylamino-ethoxy)-amino]-meth
 yl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N
 -(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(20) F-20

5-{[(乙醯基-(2-異丁醯胺基-乙氧基)-胺基]-甲基}-3,4-
 二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯
 胺

● (5-{[acetyl-(2-isobutyrylamino-ethoxy)-amino]-met
 hyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-
 N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(21) F-21

5-{[(乙醯基-(2-甲基磺胺-乙氧基)-胺基]-甲基}-3,4-二
 氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 (5-{[acetyl-(2-methylsulfanyl-ethoxy)-amino]-meth
 yl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N
 ● -(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(22) F-22

5-{[(乙醯基-(3-甲基磺胺-丙氧基)-胺基]-甲基}-3,4-二
 氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 (5-{[acetyl-(3-methylsulfanyl-propoxy)-amino]-met
 hyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-
 N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(23) F-23

5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(24) F-24

5-[(乙醯基-丙醯基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(25) F-25

5-{[(乙醯基-(2-羥基-乙氧基)-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino]-methyl}-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

以及

(26) F-26

5-{[(乙醯基-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-m

ethyl}-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)。

[27] 如前述[1]所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) G-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide)，

(2) G-2

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide)，

(3) G-3

5-(4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(4,4-dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)，

(4) G-4

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(5) G-5

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(6) G-6

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(7) G-7

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide) , 以及

(8) G-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(4-羥基-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(4-hydroxy-3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide)。

[28] 如前述[1]所述之化合物，或其藥理接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) H-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-ylmethyl)-benzamide)，

(2) H-2

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
 (2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-ylmethyl)-benzamide)，

(3) H-3

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡咯-1-基甲基)-苯甲醯胺
 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzamide) ,

(4) H-4

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-benzamide) ,

(5) H-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-benzamide) ,

(6) H-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-四氫-嘓啶-1-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-ylmethyl)-benzamide) , 以及

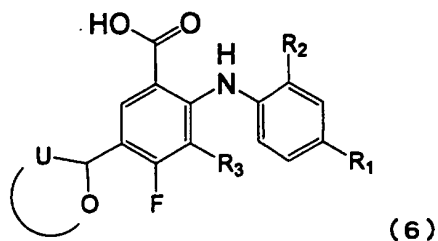
(7) H-7

5-(2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2,3-dioxo-morpholin-4-ylmethyl)-3,4-difluoro-

2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)。

[29] 如前述[1]所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (E))，其中該中間體係由下列化學式(6)所代表：



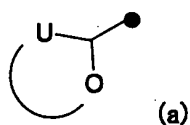
其中

R₁ 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group)；

R₂ 代表鹵素原子或烷基；該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R₃ 代表氫原子或鹵素原子；

在上述之化學式(6)中，該官能基係由下列化學式(a)所代表：



代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered heterocyclic group)，其可具有一至三個選自 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、-ORa，-NRaRb 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic

group) ; 該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基 ; Ra 及 Rb , 可為相同或不同 , 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代 ;

U 代表 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRd-$ 、 $-NRdCO-$ 、 $-NRdSO_2-$ 、 $-SO_2NRd-$ 、二價雜環基或二價異芳香基 (heteroaryl group) ; Rd 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ;

R_1 、 R_2 、 R_3 以及 U 可具有合成時所需要的保護基。

[30] 如前述[29]所述之合成中間體(E), 其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group) ;

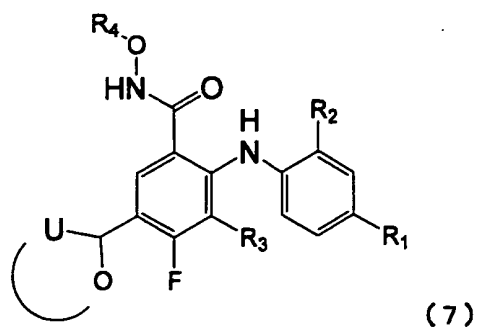
R_2 代表氯原子或氟原子 ;

R_3 代表氟原子 ; 以及

U 代表 $-O-$ 。

[31] 如前述[29]所述之合成中間體(E), 其中化學式 (a) 所代表之該雜環基係為 [1,3] 二惡安 -2- 基 ([1,3]dioxoran-2-yl group) 或 [1,3] 二惡烷 -2- 基 ([1,3]dioxan-2-yl group), 其可被氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代。

[32] 一種如前述[1]所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (F)), 其中該中間體係由下列化學式(7)所代表 :



其中

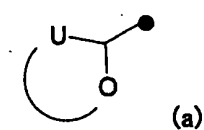
R_1 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group) ;

R_2 代表鹵素原子或烷基 ; 該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代 ;

R_3 代表氫原子或鹵素原子 ;

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基 ; 該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可以有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基 ; 該雜環基以及該異芳香基可以有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基 ; Ra 以及 Rb , 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ;

在上述之化學式 (7) 中, 該官能基係由下列化學式 (a) 所代表 :



代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered

heterocyclic group)，其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

U 代表 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRd-$ 、 $-NRdCO-$ 、 $-NRdSO_2-$ 、 $-SO_2NRd-$ 、二價雜環基或二價異芳香基 (heteroaryl group)； Rd 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；以及

R_1 、 R_2 、 R_3 以及 U 可具有合成時所需要的保護基。

[33] 如前述[32]所述之合成中間體(F)，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group)；

R_2 代表氯原子或氟原子；

R_3 代表氟原子；

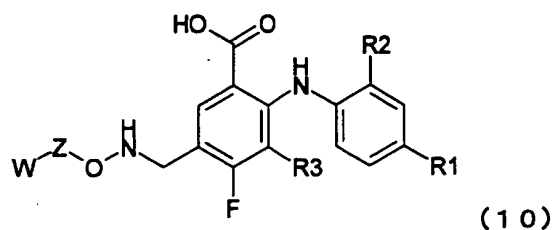
R_4 代表羥烷基 (hydroxy alkyl group)，其中該羥基 (hydroxy moiety) 可能為被保護的；以及

U 代表 $-O-$ 。

[34] 如前述[32]所述之合成中間體(F)，其中化學式(a)所代表之該雜環基係為[1,3]二氧戊環-2-基 ([1,3]

dioxolan -2-yl group) 或 [1,3] 二惡烷 -2- 基 ([1,3]dioxan-2-yl group), 其可被氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代。

[35] 一種如前述[1]所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (I)), 其中該中間體係由下列化學式(10)所代表:



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group);

R_2 代表鹵素原子或烷基; 該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代;

R_3 代表氫原子或鹵素原子;

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain), 其可被一至三個官能基 W' 所取代;

W 或 W' , 可為相同或不同, 各代表氫原子、 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ ($-CO-[halogen\ atom]$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 或異芳香基 (heteroaryl group);

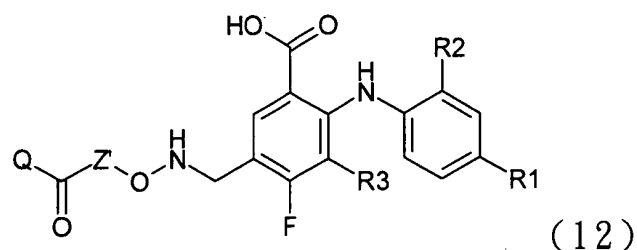
該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及

-NRaRb 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；Ra 以及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；以及

R₁、R₂、R₃、Z、W 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基。

[36] 如前述[35]所述之合成中間體，該合成中間體(K)係由下列化學式(12)所代表：



其中

R₁ 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group)；

R₂ 代表鹵素原子或烷基；該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R₃ 代表氫原子或鹵素原子；

Z' 代表 C₁₋₅ 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W' 係為下列化學式所代表之任一官能基：

-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、

-O(n-Pr)、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、
-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、
-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、
-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、
-NHCO(n-Pr)以及-NHCO(i-Pr)；

Q 代表 -ORc、-OCORc、-NRcRd 或鹵素原子；Rc 及 Rd，可為
相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；

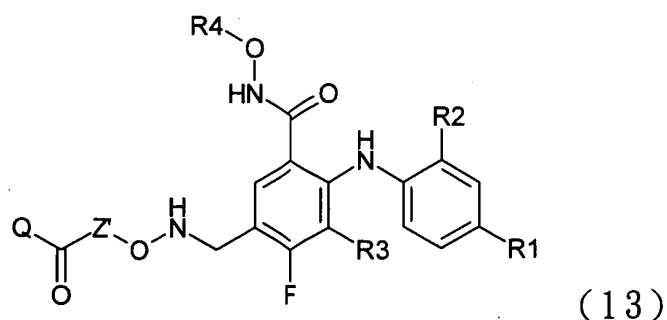
R₁、R₂ 以及 R₃ 係如前述所定義；以及 R₁、R₂、R₃、Z'、Q
以及 W' 可具有合成時所需要的保護基。

[37] 如前述[35]或[36]所述之合成中間體，其中 R₁
代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基
(vinyl group)；

R₂ 代表氯原子或氟原子；以及

R₃ 代表氟原子。

[38] 一種如前述[1]所述之化學式(1)所代表之該化
合物之合成中間體 (synthetic intermediate (L))，其
中該中間體係由下列化學式(13)所代表：



其中

R₁ 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基
(alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之官能基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之官能基； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可具有一至三個官能基 W' ；

W' 係為下列化學式所代表之任一官能基：

$-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 以及 $-NHCO(i-Pr)$ ；

Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子； Rc 及 Rd ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及

R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z' 、 Q 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基。

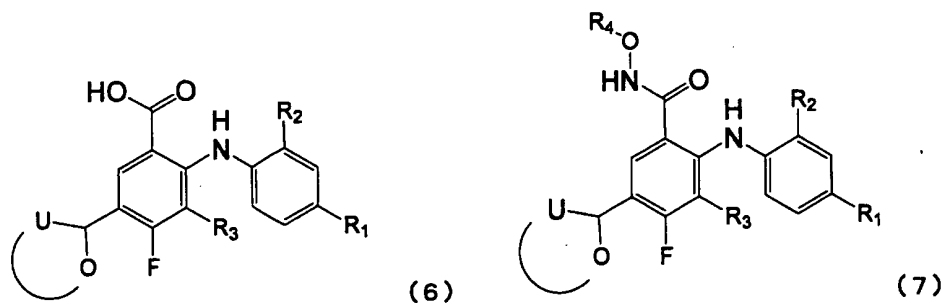
[39] 如前述[38]所述之合成中間體(L)，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基(ethynyl group)或乙烯基(vinyl group)；

R_2 代表氯原子或氟原子；

R_3 代表氟原子；以及

R_4 代表羥烴基(hydroxy alkyl group)，其中該羥烴基(hydroxy alkyl moiety)可能為被保護的。

[40] 一種用於製造化合物(M)、(N)、(M')以及(N')中之任一種之方法，其中該方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使還原劑與由下列化學式(6)所代表的合成中間體(E)或由下列化學式(7)所代表的合成中間體(F)進行反應：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基(alkenyl group)或炔烴基(alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基(hydroxyl group)所取代；

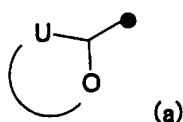
R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、

-NRaCORb、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之官能基；該雜環基及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

在化學式(6)以及(7)中, 該官能基係由下列化學式(a)所代表：



代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered heterocyclic group), 其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、-ORa, -NRaRb 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；

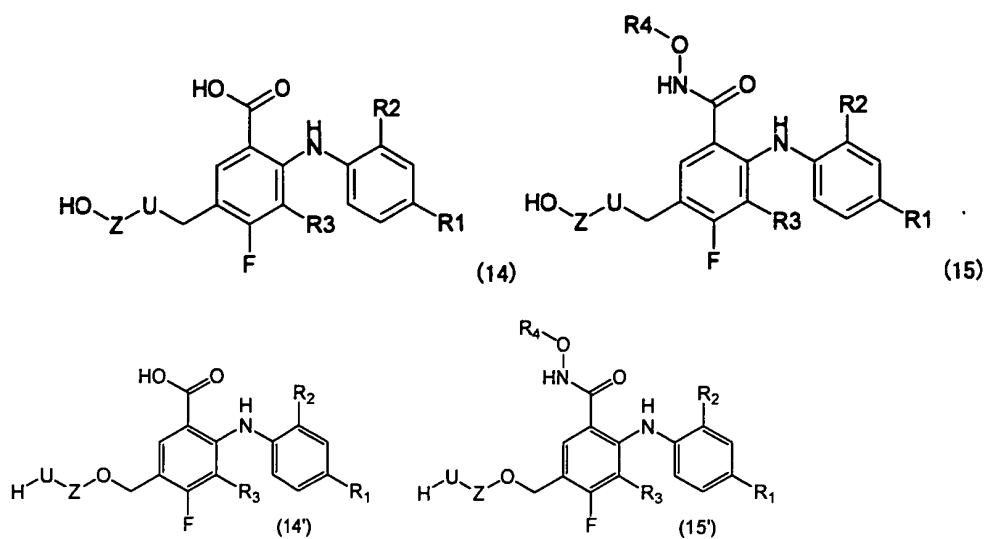
除了橋氧基及鹵素原子, 前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

U 代表 -O-、-CONRd-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NRd-、-NRdCO-、-NRdSO₂-、-SO₂NRd-、二價雜環基或二價異芳香基 (heteroaryl group)；Rd 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；以及

R₁、R₂、R₃ 以及 U 可具有合成時所需要的保護基以因此

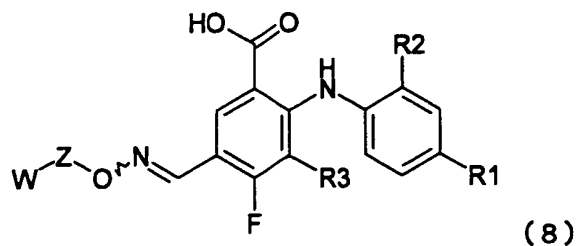
分別獲得由化學式(14)、(15)、(14')以及(15')所代表之化合物 (M)、(N)、(M')以及(N')：



其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 U 係如前述化學式(6)及(7)所定義；
 Z 對應於構成前述化學式(a)之環之烯烴鏈 (alkylene chain)； Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代； W' 代表選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之任一取代基；除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；
 Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

[41] 一種用於製造化合物(I)或化合物(J)之方法，其中該方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使還原劑與如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之化合物之合成中間體(G)進行反應，其中(G)係由下列化學式(8)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group) ;

R_2 代表鹵素原子或烷基; 該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代;

R_3 代表氫原子或鹵素原子;

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain), 其可被一至三個官能基 W' 所取代;

W 或 W' , 可為相同或不同, 各代表氫原子、 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ ($-CO-[halogen\ atom]$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-SRa$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 或異芳香基 (heteroaryl group);

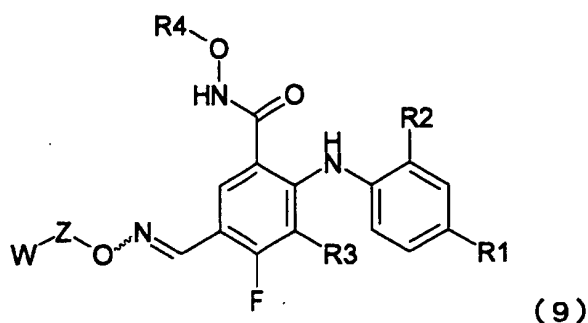
該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代;

除了橋氧基及鹵素原子, 前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group); 該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$

以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；
該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；以及

R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 W 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基，或由化學式(1)所代表之前述[1]所述之化合物之合成中間體(H)，其中(H)係由下列化學式(9)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基以及異芳香基所組成之族群之取代基；
該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；
以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W 或 W' ，可為相同或不同，各代表氫原子、 C_{1-5} 烷基、

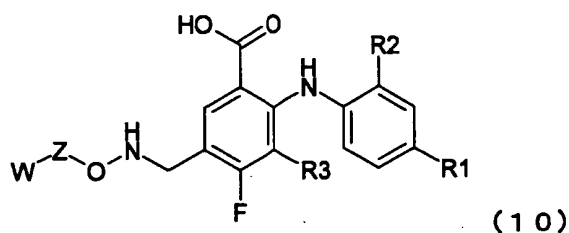
鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ ($-CO-[halogen\ atom]$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基；

該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

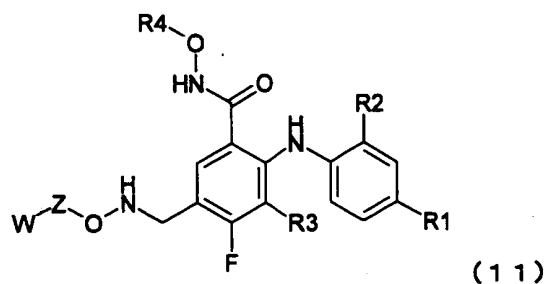
除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 W 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基，以獲得由下列化學式(10)所代表之化合物(I)：



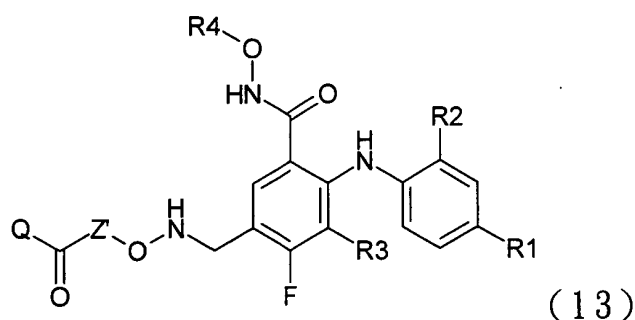
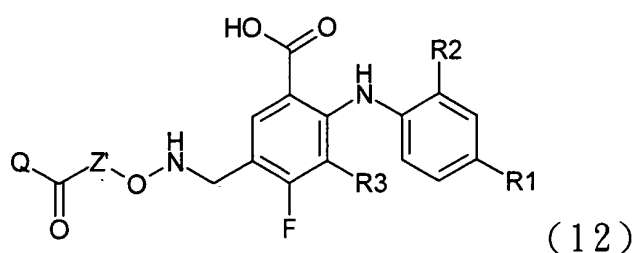
或是由下列化學式(11)所代表之化合物(J)：



在化學式(10)以及(11)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 、 W 以及 W'

係定義於前述之化學式(8)以及(9)。

[42] 一種用於製造化合物(0)或化合物(P)之方法，其中該方法包括使下列化學式(13)所代表之合成中間體(K)或(L)在分子內形成環狀，該反應係在中性 pH 值或酸性或可含有胜肽濃縮劑 (peptide condensing agent) 之鹼性溶劑中進行，其中該合成中間體(K)以及(L)係分別由下列化學式(12)以及(13)所代表：



在上述之化學式(12)以及(13)中，

R_1 代表鹵素原子、烯烴基 (alkenyl group) 或炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基

(heteroaryl group) 所組成之族群之取代基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

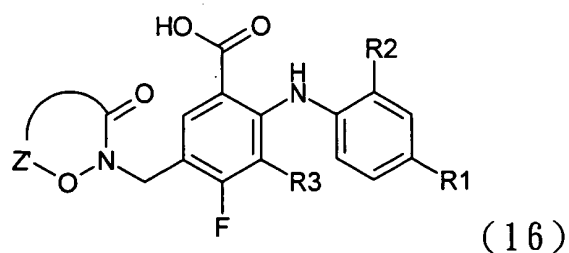
Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基 hydroxyl group, a C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

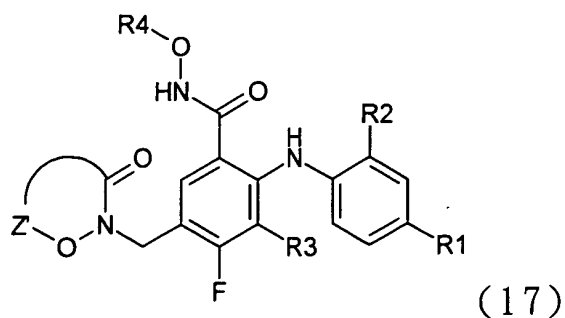
W' 係代表下列任一種官能基： $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 以及 $-NHCO(i-Pr)$ ；

Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子； Rc 及 Rd ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z' 、 Q 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基，以獲得由下列化學式(16)所代表之化合物(0)：

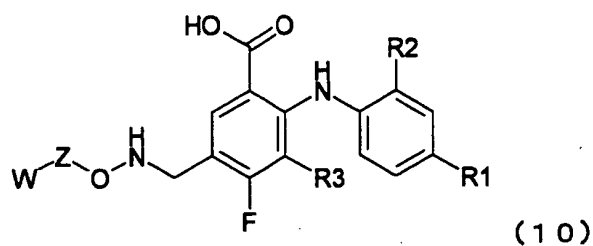


或是下列化學式(17)所代表之化合物(P)：

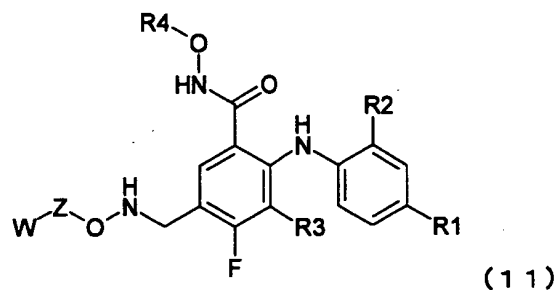


在化學式(16)以及(17)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 Z' 係如前述化學式(12)以及(13)之定義。

[43] 一種用於製造化合物(S)或化合物(T)之方法，其中該方法包括在鹼性或酸性或中性 pH 值之可具有濃縮劑之試劑中，使如前述[1]所述之化學式(1)之化合物之合成中間體(I)進行反應，該中間體係由下列化學式(10)所代表：



或是如前述[1]所述之化學式(1)之化合物之合成中間體(J)，該中間體係由下列化學式(11)所代表：



在化學式(10)以及(11)中，

R_1 代表鹵素原子、烯烴基(alkenyl group)或炔烴基(alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基 (heterocyclic group) 以及異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基 hydroxyl group, a C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W 或 W' ，可為相同或不同，各代表氫原子 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ ($-CO-[halogen atom]$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基；

該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic

group) ; 該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基 ;

Ra 及 Rb , 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ; 以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 W 以及 W' 可具有合成時所需要的保護基, 與由下列化學式所代表之羧酸衍生物 (carboxylic acid derivative) :



其中

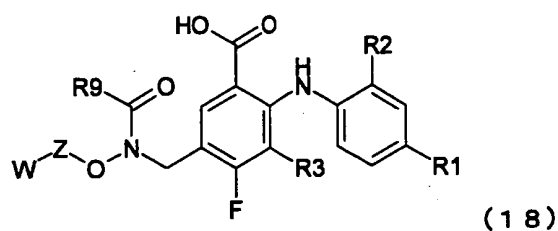
R_9 代表氫原子、烷基或 $-ORa$; 該烷基可被鹵素原子、 $-ORa$ 或 $-NRaRb$ 所取代 ;

Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子 ; Rc 及 Rd , 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ;

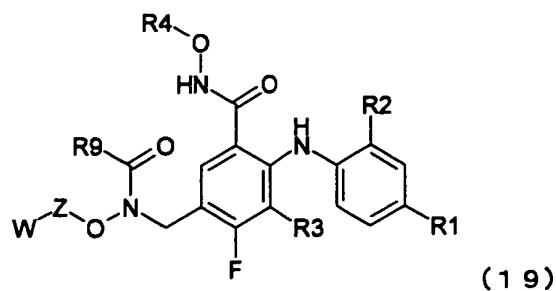
Ra 及 Rb , 可為相同或不同, 各代表氫原子 C_{1-5} 烷基 ; 以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ;

R_9 以及 Q 可具有合成時所需要的保護基,

以獲得由下列化學式(18)所代表之化合物(S) :



或由下列化學式(19)所代表之化合物(T) :



在化學式(18)以及(19)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 以及 W 如前述化學式(10)及(11)中之定義；以及 R_9 係為前述定義之羧酸衍生物。

[44] 一種藥學組合物，其包括如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

[45] 一種 MEK 抑制劑，其包括如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

[46] 一種用於增生性病變 (proliferative disease) 之預防性或治療性之製劑，包括前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

[47] 如前述[46]所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該增生性病變係為癌症。

[48] 如前述[47]所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該癌症係為與 Ras-MAPK 訊息傳遞路徑 (Ras-MAPK signaling pathway) 有關之癌症。

[49] 如前述[47]或[48]所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該癌症係為乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

[50] 一種用於預防或治療增生性病變 (proliferative disease) 之方法，該方法包括施用藥學上有效劑量的組合物給需要預防或治療增生性病變的病患，其中該組合物包括如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

[51] 如前述[50]所述之方法，其中該增生性病變係為癌症。

[52] 如前述[51]所述之方法，其中該癌症係為與 Ras-MAPK 訊息傳遞路徑 (Ras-MAPK signaling pathway) 有關之癌症。

[53] 如前述[51]或[52]所述之方法，其中該癌症係為乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

[54] 如前述[50]至[53]之任一項所述之方法，其中該方法更包括放射線療法 (radiotherapy)、其他化學療法 (chemotherapy) 或血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitor) 的施用。

[55] 使用如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類以製造用於有效抑制 MEK 之疾病之預防性或治療性之製劑。

[56] 一種用於具有發炎反應之關節疾病之預防性或治療性之製劑，其中該製劑包括如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

[57] 如前述[56]所述之用於具有發炎反應之關節疾

病之預防性或治療性之製劑，其中該具有發炎反應之關節疾病係為骨關節炎（osteoarthritis）或類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）。

[58] 一種預防或治療骨關節炎（osteoarthritis）或類風濕性關節炎（rheumatoid arthritis）之方法，該方法包括施用藥學上有效劑量的組合物給需要預防或治療骨關節炎或類風濕性關節炎的病患，其中該組合物包括如前述[1]至[28]中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

本案發明人首次合成前述之 N-烷氧基-2-苯氨基-苯甲醯胺衍生物（N-alkoxy-2-phenylamino-benzamide derivatives）。本案發明人發現不管是否在位置 5 具有取代基，該化合物具有不可預期之強大 MEK 抑制效果。此外，本案發明人發現本發明之化合物對於癌症生長抑制具有優越的效果，如同對於發炎相關關節病變具有優越的效果。

有趣地，本發明之化合物被發現除了 MEK 抑制活性，具有其他優越的效果。特別地，與其他 N-烷氧基-2-苯氨基-苯甲醯胺衍生物（N-alkoxy-2-phenylamino-benzamide derivatives）相比，本發明之化合物被發現在肝的微粒體（hepatic microsomes）中非常穩定。此外，與其他傳統的化合物相比，本發明之該化合物被發現更容易溶於水中。

本發明之化合物之 C_{max} 與 AUC 值，以及半衰期均被認為高於其他傳統的化合物。

此外，本發明之化合物被認為具有良好的體內吸收

率，以及 PK 參數的低病患間變異性。活性型態可於血液中以高濃度長時間存在。因此，相較於傳統化合物，本發明之化合物之活性型態之足夠含量暴露在標的分子（例如 MEK）之前。增加的效能與較少頻率給藥的結果可以降低對病患的負擔。

此處所稱之“烷基(alkyl group)”係指來自於將脂肪族碳氫化合物(aliphatic hydrocarbon)移除任意一個氫原子之單價官能基，並包括烴基(hydrocarbyl group)之次結構，或碳氫化合物，其具有氫與碳原子，而無其他異原子或不飽和碳-碳鍵在骨架上。該烷基包括具有線形或分支之結構之官能基。烷基較佳為具有一至八個碳原子之烷基（以下以“C₁₋₈”標示，其表示碳原子的數目為一至八個），更佳為 C₁₋₅ 烷基。

特別地，烷基包括甲基(methyl group)、乙基(ethyl group)、異丙基(isopropyl group)、丁基(butyl group)、正丁基(n-butyl group)、第二丁基(sec-butyl group)、異丁基(isobutyl group)、第三丁基(t-butyl group)、戊基(pentyl group)、異戊基(isopentyl group)、2,3-二甲基丙基(2,3-dimethylpropyl group)、己基(hexyl group)、2,3-二甲基己基(2,3-dimethylhexyl group)、1,1-二甲基戊基(1,1-dimethyl pentyl group)、庚基(heptyl group)以及辛基(octyl group)。

此處所稱之“烯烴基(alkenyl group)”係指至少具有一個雙鍵之單價官能基，該雙鍵係在兩相鄰之 SP₂ 碳原

子間。依據雙鍵架構以及取代基（若存在的話）之不同，雙鍵周邊之幾何學可為逆式或順式（trans 或 cis；entgegen (E)或 zusammen (Z)) 架構。烯烴基可為線形或分支，以及較佳地係包括 C_{2-8} 烯烴基，更佳為 C_{2-5} 烯烴基。

特別地，此類烯烴基包括，例如，乙烯基 (vinyl group)、丙烯基 (ally group)、1-烯丙基 (1-propenyl group)、2-烯丙基 (2-propenyl group)、1-丁烯基 (1-butenyl group)、2-丁烯基 (2-butenyl group)，其包括順式型或逆式型、3-丁烯基 (3-butenyl group)、戊烯基 (pentenyl group) 以及己烯基 (hexenyl group)。

此處所稱之“炔烴基 (alkynyl group)”係指至少具有一個參鍵之單價官能基，該參鍵係在兩相鄰之 SP 碳原子間。炔烴基可為線性或分支狀的，以及較佳地包括 C_{2-8} 炔烴基，更佳地為 C_{2-5} 炔烴基。

特別地，炔烴基包括，例如，乙炔基 (ethynyl group)、1-丙炔基 (1-propynyl group)、炔丙基 (propargyl group)、3-丁炔基 (3-butynyl group)、戊炔基 (pentynyl group)、己炔基 (hexynyl group)、3-苯-2-丙炔基 (3-phenyl-2-propynyl group)、3-(2' 氟苯基)-2-丙炔基 (3-(2' -fluorophenyl)-2-propynyl group)、2-羥基-2-丙炔基 (2-hydroxy-2-propynyl group)、3-(3-氟苯基)-2-丙炔基 (3-(3-fluorophenyl)-2-propynyl group) 以及 3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基 (3-methyl-(5-phenyl)-4-pentynyl group)。

烯烴基以及炔烴基可各具有一或多個雙鍵或參鍵，其亦可同時具有雙鍵以及參鍵。

此處所稱之“環烷基(cyclo alkyl group)”係指具有一個環之環狀脂肪族碳氫化合物官能基。環烷基較佳地包括 C_{3-8} 環烷基。特別地，環烷基包括，例如，環丙基(cyclopropyl group)、環丁基(cyclobutyl group)、環戊基(cyclopentyl group)、環己基(cyclohexyl group)、環庚基(cycloheptyl group)以及環辛基(cyclooctyl group)。

此處所稱之“烯烴鏈(alkylene chain)”或“烯烴基(alkylene group)”係指由 $-(CH_2)_n-$ 所代表之二價官能基。烯烴鏈較佳地包括 C_{1-8} 烯烴鏈 ($n = 1-8$)，更佳地為 C_{1-5} 烯烴鏈 ($n = 1-5$)，特別是較佳地為 C_{1-3} 烯烴鏈 ($n = 1-3$)。

此處所稱之“芳香基(aryl group)”係指單價芳香族的碳氫化合物環(aromatic hydrocarbon ring)。芳香基較佳地包括 C_{6-10} 芳香基。特別地，芳香基包括，例如，苯基(phenyl group)、1-萘基(1-naphthyl group)以及2-萘基(2-naphthyl group)。

此處所稱之“異原子(hetero atom)”係指硫原子、氧原子或氮原子。

此處所稱之“異芳香基(heteroaryl group)”係指包含一或多個異原子以構成環狀之芳香環基。異芳香基可為部分飽和的(saturated)。異芳香基可為單環或經由苯環

或單環異芳香環濃縮得到之雙環之異芳香基。構成環之原子數目較佳為 5 至 10 個 (C_{5-10} 異芳香基)。

特別地，異芳香基包括，例如，呋喃基 (furyl group)、噻吩基 (thienyl group)、吡咯基 (pyrrolyl group)、咪唑基 (imidazolyl group)、吡唑基 (pyrazolyl group)、噻唑基 (thiazolyl group)、異噻唑基 (isothiazolyl group)、惡唑基 (oxazolyl group)、異惡唑基 (isooxazolyl group)、惡二唑基 (oxadiazolyl group)、噻二唑基 (thiadiazolyl group)、三唑基 (triazolyl group)、四唑基 (tetrazolyl group)、吡啶基 (pyridyl group)、嘧啶基 (pyrimidyl group)、噻嗪基 (pyridazinyl group)、吡嗪基 (pyrazinyl group)、三嗪基 (triazinyl group)、苯並呋喃基 (benzofuranyl group)、苯噻吩基 (benzothienyl group)、苯噻二唑基 (benzothiadiazolyl group)、苯並噻唑基 (benzothiazolyl group)、苯惡唑基 (benzooxazolyl group)、苯惡二唑基 (benzooxadiazolyl group)、苯咪唑基 (benzoimidazolyl group)、吲哚基 (indolyl group)、異吲哚基 (isoindolyl group)、吲唑基 (indazolyl group)、喹啉基 (quinolyl group)、異喹啉基 (isoquinolyl group)、思啉基 (cinnolinyl group)、喹唑啉基 (quinazolinyl group)、喹喔啉基 (quinoxalinyl group)、苯二橋氧基 (benzodioxolyl group)、吲哚啉基 (indolidinyl group) 以及咪唑吡啶基 (imidazopyridyl group)。

此處所稱之“雜環基(heterocyclic group)”係指非芳香基之單價環，其構成環之原子數目較佳為3至8個(C_{3-8} 雜環基)，以及其中該環包含1至3個異原子，並可具有雙鍵。

特別地，雜環基包括，例如，嗎啡啉基(morpholino group)、硫代嗎啡啉基(thiomorpholino group)、哌啶-1-基(piperidin-1-yl group)、4-取代-哌啶-1-基(4-substituted piperidin-1-yl group)、哌嗪-1-基(piperazin-1-yl group)、4-取代-哌嗪-1-基(4-substituted piperazin-1-yl group)、吡咯烷-1-基(pyrrolidin-1-yl group)、吡咯啉基(pyrrolinyl group)、咪唑烷基(imidazolidinyl group)、咪唑啉基(imidazolinyl group)、吡唑烷基(pyrazolidinyl group)、吡唑啉基(pyrazolinyl group)、[1,3]二氧戊環-2-基([1,3] dioxolan -2-yl group)以及[1,3]二惡烷-2-基([1,3]dioxan-2-yl group)。在這些之中，可用之官能基較佳為：嗎啡啉基(morpholino group)、硫代嗎啡啉基(thiomorpholino group)、哌啶-1-基(piperidin-1-yl group)、4-取代-哌啶-1-基(4-substituted piperidin-1-yl group)、哌嗪-1-基(piperazin-1-yl group)、4-取代-哌嗪-1-基(4-substituted piperazin-1-yl group)、[1,3]二氧戊環-2-基([1,3] dioxolan -2-yl group)以及[1,3]二惡烷-2-基([1,3]dioxan-2-yl group)。

此處所稱之“鹵素原子(halogen atom)”係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

此處所稱之“烷氧基(alkoxy group)”係指連結有前述之烷基之“氧基(oxy group)”。烷氧基較佳地包括 C₁₋₈ 烷氧基，以及更佳為 C₁₋₅ 烷氧基。特別地，烷氧基包括，例如，甲氧基(methoxy group)、乙氧基(ethoxy group)、1-丙氧基(1-propoxy group)、2-丙氧基(2-propoxy group)、正丁氧基(n-butoxy group)、異丁氧基(i-butoxy group)、第二丁氧基(sec-butoxy group)、第三丁氧基(t-butoxy group)、1-戊氧基(1-pentyloxy group)、2-戊氧基(2-pentyloxy group)、3-戊氧基(3-pentyloxy group)、2-甲基-1-丁氧基(2-methyl-1-butyloxy group)、3-甲基-1-丁氧基(3-methyl-1-butyloxy group)、2-甲基-2-丁氧基(2-methyl-2-butyloxy group)、3-甲基-2-丁氧基(3-methyl-2-butyloxy group)、2,2-二甲基-1-丙氧基(2,2-dimethyl-1-propyloxy group)、1-己氧基(1-hexyloxy group)、2-己氧基(2-hexyloxy group)、3-己氧基(3-hexyloxy group)、2-甲基-1-戊氧基(2-methyl-1-pentyloxy group)、3-甲基-1-戊氧基(3-methyl-1-pentyloxy group)、4-甲基-1-戊氧基(4-methyl-1-pentyloxy group)、2-甲基-2-戊氧基(2-methyl-2-pentyloxy group)、3-甲基-2-戊氧基(3-methyl-2-pentyloxy group)、4-甲基-2-戊氧基(4-methyl-2-pentyloxy group)、2-甲基-3-戊氧基

(2-methyl-3-pentyloxy group)、3-甲基-3-戊氧基 (3-methyl-3-pentyloxy group)、2,3-二甲基-1-丁氧基 (2,3-dimethyl-1-butyloxy group)、3,3-二甲基-1-丁氧基 (3,3-dimethyl-1-butyloxy group)、2,2-二甲基-1-丁氧基 (2,2-dimethyl-1-butyloxy group)、2-乙基-1-丁氧基 (2-ethyl-1-butyloxy group)、3,3-二甲基-2-丁氧基 (3,3-dimethyl-2-butyloxy group)、2,3-二甲基-2-丁氧基 (2,3-dimethyl-2-butyloxy group) 以及 1-甲基環丙基甲氧基 (1-methyl cyclopropyl methoxy group)。

此處所稱之“胺基(amino group)”係指單價官能基，其具有一個氮原子與二個氫原子（以 -NH_2 代表）。

此處所稱之“環烷基烷基(cyclo alkyl alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被前述環烷基所取代之官能基。環烷基烷基較佳地包括 C_{3-8} 環烷基 C_{1-4} 烷基。特別地，環烷基烷基包括，例如，環丙基甲基(cyclopropyl methyl group)、環丙基乙基(cyclopropylethyl group)、環戊基甲基(cyclopentyl methyl group)、環戊基乙基(cyclopentylethyl group)、環己基甲基(cyclohexyl methyl group) 以及環己基乙基(cyclohexylethyl group)。

此處所稱之“環烷基烯烴基(cyclo alkyl alkenyl group)”係指前述烯烴基之任意位置被前述環烷基所取代之官能基。環烷基烯烴基較佳地包括 C_{3-8} 環烷基 C_{2-4} 烯烴

基。

此處所稱之“環烷基炔烴基(cyclo alkyl alkynyl group)”係指前述炔烴基之任意位置被前述環烷基所取代之官能基。環烷基炔烴基較佳地包括 C_{3-8} 環烷基 C_{2-4} 炔烴基。

此處所稱之“芳香基烷基(aryl alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被前述芳香基所取代之官能基。芳香基烷基較佳地包括 C_{6-10} 芳香基 C_{1-4} 烷基。

特別地，芳香基烷基包括，例如，苄基(benzyl group)、苯乙基(phenethyl group)以及 3-苯基-1-丙基(3-phenyl-1-propyl group)。

此處所稱之“芳香基烯烴基(aryl alkenyl group)”係指前述烯烴基之任意位置被前述芳香基所取代之官能基。芳香基烯烴基較佳地包括 C_{6-10} 芳香基 C_{2-4} 烯烴基。

此處所稱之“芳香基炔烴基(aryl alkynyl group)”係指前述炔烴基之任意位置被前述芳香基所取代之官能基。較佳地包括 C_{6-10} 芳香基 C_{2-4} 炔烴基。

此處所稱之“異芳香基烷基(heteroaryl alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被前述異芳香基所取代之官能基。異芳香基烷基較佳地包括 C_{5-10} 異芳香基 C_{1-4} 烷基。

特別地，異芳香基烷基包括，例如，吡啶-4-基甲基(pyridyl-4-yl methyl group)、惡唑-2-基甲基(oxazolyl-2-yl methyl group)、2-(吡啶-4-基)乙基

(2-(pyridyl-4-yl)ethyl group) 以及 2-(惡唑-2-基)乙基 (2-(oxazolyl-2-yl)ethyl group)。

此處所稱之“異芳香基烯烴基(heteroaryl alkenyl group)”係指前述烯烴基之任意位置被前述異芳香基所取代之官能基。異芳香基烯烴基較佳地包括 C₅₋₁₀ 異芳香基 C₂₋₄ 烯烴基。

此處所稱之“異芳香基炔烴基(heteroaryl alkynyl group)”係指前述炔烴基之任意位置被前述異芳香基所取代之官能基。異芳香基炔烴基較佳地包括 C₅₋₁₀ 異芳香基 C₂₋₄ 炔烴基。

此處所稱之“雜環基烷基(heterocyclic alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被前述雜環基所取代之官能基。雜環基烷基較佳地包括 C₃₋₈ 雜環基 C_{1-C4} 烷基。特別地，雜環基烷基包括，例如，嗎啉-4-基-甲基 (morpholin-4-yl-methyl group)、2-(嗎啉-4-基)乙基 (2-(morpholin-4-yl)ethyl group)、4-羥基-哌啶-1-基-甲基 (4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl group)、2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙基 (2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)ethyl group)、4-甲基-哌嗪-1-基-甲基 (4-methyl-piperazin-1-yl-methyl group) 以及 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙基 (2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethyl group)。

此處所稱之“雜環基烯烴基(heterocyclic alkenyl group)”係指前述烯烴基之任意位置被前述雜環基所取

代之官能基。雜環基烯烴基較佳地包括 C_{3-8} 雜環基 C_{2-4} 烯烴基。

此處所稱之“雜環基炔烴基(heterocyclic alkynyl group)”係指前述炔烴基之任意位置被前述雜環基所取代之官能基。雜環基炔烴基較佳地包括 C_{3-8} 雜環基 C_{2-4} 炔烴基。

此處所稱之“羥基烷基(hydroxy alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被氫氧基(hydroxyl group)所取代之官能基。羥基烷基較佳地包括羥基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“二羥基烷基(dihydroxy alkyl group)”係指前述烷基之任意二個位置被氫氧基(hydroxyl group)所取代之官能基。二羥基烷基較佳地包括二羥基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“烷氧基烷基(alkyloxy alkyl group)”係指前述羥基烷基之任意位置被氫氧基(hydroxyl group)所取代之官能基。烷氧基烷基較佳地包括 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“羥基烷氧基烷基(hydroxy alkyloxy alkyl group)”係指前述烷氧基烷基之末端之任意位置被氫氧基(hydroxyl group)所取代之官能基。羥基烷氧基烷基較佳地包括羥基 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“胺基烷基(amino alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被胺基(amino group, H_2N-)所取代之官能基。胺基烷基較佳地包括胺基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“烷基胺基烷基(alkylamino alkyl

group)”係指前述胺基烷基之胺基之任意一或二個位置被烷基所取代之官能基。烷基胺基烷基較佳地包括 C_{1-8} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基。當二個氫原子被烷基所取代，該烷基可為相同或不同。

此處所稱之“羥基烷基胺基烷基(hydroxy alkylamino alkyl group)”係指前述烷基胺基烷基之末端之烷基之任意位置被氫氧基所取代之官能基。羥基烷基胺基烷基較佳地包括羥基 C_{1-8} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“亞氨基烷基(imino alkyl group)”係指前述烷基之任意位置被亞氨基(imino group, $-NH$)所取代之官能基。亞氨基烷基較佳地包括亞氨基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“羥基亞氨基烷基(hydroxyimino alkyl group)”係指前述亞氨基烷基之亞氨基之氫原子被氫氧基所取代之官能基。羥基亞氨基烷基較佳地包括羥基亞氨基 C_{1-4} 烷基。

此處所稱之“烷氧基亞氨基烷基(alkoxyimino alkyl group)”係指前述羥基亞氨基烷基之氫氧基之氫原子被烷基所取代之官能基。烷氧基亞氨基烷基較佳地包括 C_{1-8} 烷氧基亞氨基 C_{1-4} 烷基。

本發明之化合物包括自由型態以及該化合物之藥學上可接受之鹽類。此類的“鹽類”被無限制為任何特定之鹽類，只要其為本發明化學式(1)所代表之化合物(以下亦可稱為化合物 I)之藥學上可接受之鹽類。該鹽類包括，由本發明之化合物 I 與酸反應形成之酸性鹽類，以及由本發

明之化合物 I 與鹼反應形成之鹼性鹽類。

用於製備本發明之化合物 I 之藥學上可接受之酸性鹽類之酸，較佳為可形成本發明之化合物之無毒性之酸性鹽類者。酸性鹽類包括，例如，鹽酸鹽 (hydrochloride)、溴酸鹽 (hydrobromate)、碘酸鹽 (hydroiodide)、硝酸鹽 (nitrate)、硫酸鹽 (sulfate)、硫酸氫鹽 (bisulfate)、磷酸鹽 (phosphate)、酸性磷酸鹽 (acid phosphate)、醋酸鹽 (acetate)、乳酸鹽 (lactate)、檸檬酸鹽 (citrate)、酸性檸檬酸鹽 (acid citrate)、酒石酸鹽 (tartrate)、重酒石酸鹽 (bitartrate)、琥珀酸鹽 (succinate)、馬來酸鹽 (maleate)、富馬酸鹽 (fumarate)、葡萄糖酸鹽 (gluconate)、糖酸鹽 (saccharate)、苯甲酸鹽 (benzoate)、甲基磺酸鹽 (methanesulfonate)、乙基磺酸鹽 (ethanesulfonate)、苯磺酸鹽 (benzenesulfonate)、對甲苯磺酸鹽 (p-toluenesulfonate) 以及 1,1'-亞甲基-二-(2-羥基-3-萘甲酸) 鹽 (1,1'-methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphtoic acid) salt)。

用於製備本發明之化合物 I 之藥學上可接受之鹼性鹽類之鹼，較佳為可形成本發明之化合物之無毒性之鹼性鹽類者。鹼性鹽類包括，例如，鹼金族金屬鹽類例如鈉鹽以及鉀鹽，鹼土族金屬鹽類例如鈣鹽以及鎂鹽，銨鹽，水溶性銨附加鹽 (water-soluble amine addition salts)，

例如 N-甲基葡萄糖胺鹽 (N-methyl glucamine salt)，低分子醇銨鹽 (lower-alkanol ammonium salts) 以及其他有機胺之鹼性之藥學上可接受鹽類。

本發明之化合物 I 可具有吸收水或形成水合物，當其置於大氣中會吸收濕氣。這類的鹽類亦包括於本發明之化合物 I 之鹽類中。

此外，本發明之化合物 I 可吸收溶劑以形成溶劑化合物 (solvates)。這類的鹽類亦包括於本發明之化合物 I 之鹽類中。

此處所稱之“MEK” (MAPK/ERK/Kinase；MAPK 係為致裂原活化蛋白激酶之縮寫，以及 ERK 係為胞外刺激調控激酶之縮寫) 係指雙重專一性激酶，其與 MAPK 以及 ERK 有關。

“MEK 抑制作用”係指 MEK 傳送之競爭、抑制，或階層或階層產生之蛋白質之活性之取消。因此，抑制作用包括競爭、抑制或 MAP/ERK 激酶活性之取消，或是編碼 MAP/ERK 激酶之基因之活性之取消。此處所稱之“Ras-MAPK 訊息傳遞路徑”係指 Ras → Raf → MEK → ERK 之系列路徑，且為由細胞膜之各式生長因子受器經過細胞質傳遞生長訊號至細胞核之路徑之一。“依靠 Ras-MAPK 訊號傳遞路徑之癌症”係指主要依賴 Ras-MAPK 訊號傳遞路徑增生之癌症。換句話說，表示癌症的生長或存活可以藉由阻卻或抑制 Ras-MAPK 訊號傳遞路徑來降低。

此處所稱之“增生性病變 (proliferative disease)”係指因為細胞訊息傳遞系統或某個蛋白質之訊

號傳遞機制失常而造成之疾病。增生性病變包括，例如，癌症、牛皮癬 (psoriasis)、血管再狹窄 (restenosis)、自體免疫疾病 (autoimmune diseases) 以及動脈硬化 (atherosclerosis)。

此處所稱之“發炎相關關節病變 (inflammation-related joint disorders)”特別地指例如骨關節炎 (osteoarthritis)、類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、反應性關節炎 (reactive arthritis)、病毒性關節炎 (viral arthritis)、化膿性關節炎 (purulent arthritis) 以及結核性關節炎 (tuberculous arthritis) 之類的疾病。發炎相關關節病變亦包括這些疾病造成的關節痛 (arthralgia)，例如類風濕性關節炎造成之膝關節痛。此處所稱之“用於發炎相關關節病變之預防性或治療性之製劑”不僅包括用於前述疾病之治療性製劑，亦包括用於前述疾病之預防性製劑，用於抑制疾病發展之製劑以防止惡化或維持現狀，以及類似物。

於本發明中，並未限制保護基 (protecting group) 之種類，只要通常可用來保護乙炔基、氫氧基或胺基即可。

乙炔基保護基，例如，矽基 (silyl groups)，如三甲基矽基 (trimethylsilyl group)、三乙基矽基 (triethylsilyl group)、異丙基二甲基矽基 (isopropyl dimethylsilyl group)、t-丁基二甲基矽基 (t-butyl dimethylsilyl group)、甲基二異丙基矽基

(methyldiisopropylsilyl group)、甲基-t-丁基矽基 (methyl-t-butylsilyl group)、三異丙基矽基 (triisopropylsilyl group)、二苯甲基矽基 (diphenylmethylsilyl group)、二苯甲基丁基矽基 (diphenylbutylsilyl group)、二苯基異丙基矽基 (diphenylisopropylsilyl group) 以及苯基異丙基矽基 (phenyldiisopropylsilyl group)。這些之中，三甲基矽基或類似物為較佳者。

氮氧基保護基包括，例如，烷基矽基，如三甲基矽基 (trimethylsilyl group)、三乙基矽基 (triethylsilyl group)、異丙基甲基矽基 (isopropyldimethylsilyl group)、t-丁基二甲基矽基 (t-butyl dimethylsilyl group)、甲基二異丙基矽基 (methyldiisopropylsilyl group)、甲基二-t-丁基矽基 (methyldi-t-butylsilyl group)、三異丙基矽基 (triisopropylsilyl group)、二苯甲基矽基 (diphenylmethylsilyl group)、二苯丁基矽基 (diphenylbutylsilyl group)、二苯基異丙基矽基 (diphenylisopropylsilyl group) 以及苯基二異丙基矽基 (phenyldiisopropylsilyl group)；C₁₋₆ 烷基羰基 (alkylcarbonyl groups)，如乙醯基 (acetyl group) 以及丙醯基 (propionyl group)；苯羰基 (phenylcarbonyl group)；C₁₋₆ 烷氧基羰基 (alkyloxycarbonyl groups)，如甲氧基羰基 (methoxycarbonyl group)、乙氧基羰基 (ethoxycarbonyl group) 以及 t-丁氧基羰基

(t-butoxycarbonyl group) ; 乙烯基 ; 四氫呋喃基 (tetrahydrofuranyl group); 烷氧基甲基 (alkoxy methyl groups) , 如甲氧基甲基 (methoxymethyl group) 以及乙氧基甲基 (ethoxymethyl group) ; 烷氧基化烷氧基甲基 (alkoxylated alkoxy methyl groups) , 如 2-甲氧基乙氧基甲基 (2-methoxyethoxymethyl group) ; 烷氧基乙基 (alkoxyethyl groups) , 如 1-乙氧基乙基 (1-ethoxyethyl group) ; 苄氧基甲基 (benzyloxy methyl group) ; 取代的苄基 (substituted benzyl groups) , 如苯甲基 (benzyl group) 、 4-甲基苯甲基 (4-methylbenzyl group) 、 4-甲氧基苯甲基 (4-methoxybenzyl group) 以及 o-硝基苄基 (o-nitrobenzyl group); 以及甲醯基 (formyl groups) 。 在這之中 , 烷基矽基為較佳者 , 以及 t-丁基二甲基矽基或類似物係為更佳者。

保護基係用來保護胺基 , 包括例如甲氧基羰基 (methoxycarbonyl group) ; 取代的 C1-C6 烷氧基羰基 (alkyl-oxycarbonyl groups) , 如環丙基甲氧基羰基 (cyclopropyl methoxycarbonyl group) 、 2,2,2-三氯乙氧基羰基 (2,2,2-trichloroethoxycarbonyl group) 、 2-碘乙氧基羰基 (2-iodoethoxycarbonyl group) 、 2-三甲基矽基乙氧基羰基 (2-trimethylsilylethoxycarbonyl group) 、 2-甲基硫代乙氧基羰基 (2-methylthioethoxycarbonyl group) 、 2-甲基磺基乙氧基羰基 (2-methylsulfonylethoxycarbonyl group) 、

異丁氧基羰基 (isobutyloxy carbonyl group)、t-丁氧基羰基 (t-butoxycarbonyl group, BOC group)；C1-C6 烯烴氧基羰基 (alkenyl-oxycarbonyl groups)，如乙烯氧基羰基 (vinylloxycarbonyl group) 以及丙烯氧基羰基 (allyloxycarbonyl group)；苯甲基氧基羰基 (benzyloxycarbonyl group, CBZ group)；取代的苯甲基氧基羰基，如 p-甲氧基苯甲基氧基羰基 (p-methoxybenzyloxy carbonyl group)、2,4-二氯苯甲基氧基羰基 (2,4-dichlorobenzyloxy carbonyl group) 以及 p-腈基苯甲基氧基羰基 (p-cyanobenzyloxy carbonyl group)；甲醯基 (formyl groups)；乙醯基 (acetyl groups)；取代的 C1-C6 烷基羰基 (alkyl-carbonyl groups)，如二氯乙醯基 (dichloroacetyl group)、三氯乙醯基 (trichloroacetyl group) 以及三氟乙醯基 (trifluoroacetyl group)；鄰苯二甲亞胺基 (phthalimide groups)，其係依所保護之官能基命名；苯甲基 (benzyl groups)；及取代的苯甲基，如 3,4-二甲氧基苯甲基 (3,4-dimethoxybenzyl group)。在這之中，烷氧基羰基係為較佳者，以及 t-丁氧基羰基及其類似物係為更佳者。

本發明之化合物 I 係由下列化學式(1)所代表，其較佳為包括以下之化合物：

(1) R₁ 較佳為碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基，以及更佳為碘原子或乙炔基。

(2) R_2 較佳為氫原子、氟原子、甲基或羥基甲基，更佳為氟原子或氯原子，以及特別地更佳為氟原子。

(3) R_3 較佳為氫原子或氟原子，以及更佳為氟原子。

(4) R_4 較佳為烷基，其具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基以及異芳香基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb 可各代表氫原子或烷基。烷基較佳地可具有氫氧基、烷氧基或胺基之取代基。

雜環基及異芳香基可具有一至三個係選自烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。烷基可具有氫氧基、烷氧基或胺基為取代基。該取代基較佳為烷基或 $-ORa$ ，更佳為甲基、羥基乙基或氫氧基。

更佳地， R_4 為烷基，其具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及 $-NRaCORb$ 所組成之群組之取代基。

再更佳地， R_4 為烷基，其具有一至三個 $-ORa$ ，以及特別地更佳為具有一至三個氫氧基之烷基。烷基更佳為 C1-C8 烷基，更佳為 C1-C5 烷基，以及特別地更佳為 C1-C3 烷基。

較佳地， Ra 及 Rb 可各代表氫原子或 C1-C5 烷基，以及更佳地為氫原子。

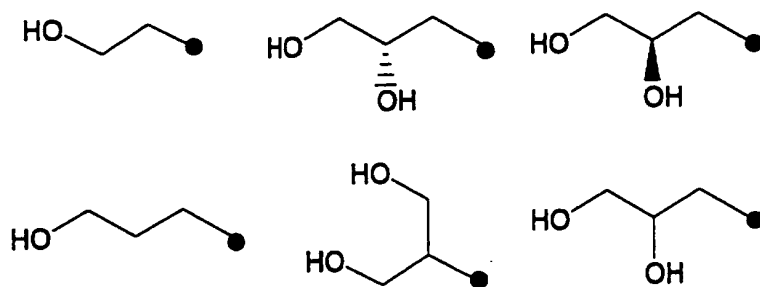
R_4 係標識為，例如，羥烷基 (hydroxy alkyl group)、二羥烷基 (dihydroxyalkyl group)、羥烷氧基烷基 (hydroxy alkyl oxy alkyl group)、羥基烷基胺基烷基 (hydroxy alkyl amino alkyl group)、醯胺基烷基 (acylamino alkyl group)、異芳香基烷基 (heteroaryl

alkyl group)、雜環基烷基 (heterocyclic alkyl group) 以及具有羥基之雜環基烷基。

更佳地， R_4 代表 2-羥基乙基 (2-hydroxyethyl group)、3-羥基丙基 (3-hydroxypropyl group)、2,3-二羥基丙基 (2,3-dihydroxypropyl group)、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基 (2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group)、2-羥基丙基 (2-hydroxypropyl group)、2-甲基-2-羥基丙基 (2-methyl-2-hydroxypropyl group)、1-甲基-2-羥基乙基 (1-methyl-2-hydroxyethyl group)、2-(2-羥基乙氧基)乙基 (2-(2-hydroxyethoxy)ethyl group)、2-(2-羥基乙基胺基)乙基 (2-(2-hydroxyethylamino)ethyl group)、2-(嗎啉-4-基)乙基 (2-(morpholin-4-yl)ethyl group)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基 (2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl group)、2-(4-羥基哌啶-1-基)乙基 (2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethyl group)、吡啶甲基 (pyridyl methyl group)、咪唑-2-基甲基 (imidazol-2-yl methyl group) 以及 2-乙醯胺基乙基 (2-acetylaminoethyl group)。

再更佳地， R_4 代表 2-羥基乙基 (2-hydroxyethyl group)、3-羥基丙基 (3-hydroxypropyl group)、2,3-二羥基丙基 (2,3-dihydroxypropyl group)、2-羥基-1-(羥基甲基)乙基 (2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl group)、2-羥基丙基 (2-hydroxypropyl group)、2-甲

基-2-羥基丙基 (2-methyl-2-hydroxypropyl group)、1-甲基-2-羥基乙基 (1-methyl-2-hydroxyethyl group) 以及 2-(2-羥基乙氧基)乙基 (2-(2-hydroxyethoxy)ethyl group)。在這之中，如下所示之 2-羥基乙基、3-羥基丙基、2,3-二羥基丙基以及 2-羥基-1-(羥基甲基)乙基係為較佳地。



在這之中，特別較佳地 R_4 包括 2-羥基乙基以及 2,3-二羥基丙基。

於本發明之實施例中，前述定義之 R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 可作適當之組合。例如，較佳之特定組合係如下所示：

R_1 代表碘原子、溴原子、乙烯基或乙炔基；

R_2 代表氯原子、氟原子、甲基或羥基甲基；

R_3 代表氟原子；以及

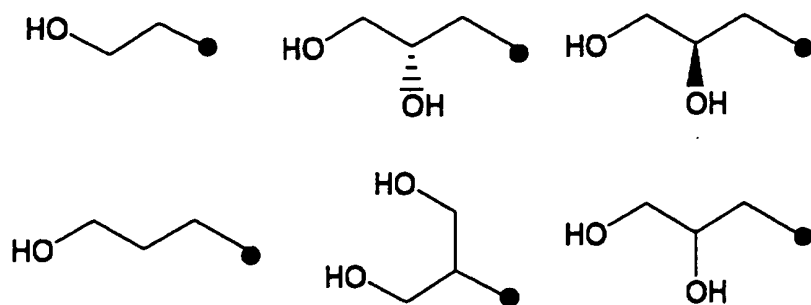
R_4 代表烷基，其被一至三個氫氧基所取代；或擇一地

R_1 代表碘原子或乙炔基；

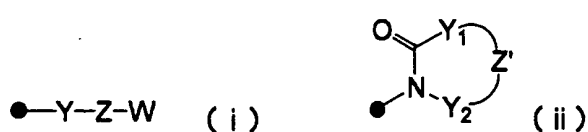
R_2 代表氯原子；

R_3 代表氟原子；以及

R_4 代表選自下列群組之官能基：



(5) 前述定義之 X 代表由下列化學式(i)或化學式(ii)所代表之官能基：



在化學式(i)中， Y 代表 $-O-$ 、 $-NR_8O-$ 、 $-ONR_8-$ 、 $-NR_8CO-$ 或 $-NR_8SO_2-$ (除非另外說明，這些取代基具有 Z 鍵結在其右手邊)；

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈，其具有一至三個取代基 W' ；

R_8 代表氫原子、烷基 alkyl group、 $-OR_a$ 或 $-COR_9$ ；以及該烷基可具有鹵素原子、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 作為取代基；

R_9 代表氫原子、烷基或 $-OR_a$ ；以及該烷基可具有鹵素原子、 $-OR_a$ 或 $-NR_aR_b$ 作為取代基；

R_8 及 R_9 可連接至該烯烴鏈 Z 或是經由連結至 W 之取代基 R_a 或 R_b 形成雜環基。

在化學式(ii)中， Y_1 及 Y_2 ，可為相同或不同，各代表單鍵、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-O-$ 、 $-OCO-$ 、 $-NR_a-$ 或 $-SO_2-$ ；

Z' 代表 C_{1-8} 烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

上述化學式(i)與化學式(ii)中， W 及 W' 可為相同或不同，各代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、

-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-鹵素原子(-CO-halogen atom)、-OCORa、-CONRaRb、-Sra、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、雜環基或異芳香基。雜環基以及異芳香基可具有係選自 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；以及該烷基可具有氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基為取代基。

上述之取代基，除了橋氧基與鹵素原子，可互相連結以形成環烷基(cyclo alkyl group)或雜環基。環烷基或雜環基可具有選自可被-ORa 取代之 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基。

當 X 為上述化學式(i)所代表之官能基且 Y 不等於-O-時，W 可為氫原子。

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；以及該烷基可被一至三個選自氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

於此，前述定義之 Ra 及 Rb，其可為相同或不同，較佳地各代表選自以下群組之官能基：氫原子、甲基、乙基、正丙基(n-propyl group)、異丙基(i-propyl group)、正丁基(n-butyl group)、異丁基(i-butyl group)、第三丁基(t-butyl group)、第二丁基(sec-butyl group)、1,1-二甲基丙基(1,1-dimethylpropyl group)、2,2-二甲基丙基(2,2-dimethylpropyl group)、1,2-二甲基丙基(1,2-dimethylpropyl group)、戊基(pentyl group)、羥基甲基(hydroxymethyl group)、1-羥基乙基

(1-hydroxyethyl group)、1-羥基-1-甲基乙基
(1-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1-甲基乙
基(2-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1,1-二
甲基乙基(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl group)、2-
羥基乙基(2-hydroxyethyl group)、1-羥基丙基
(1-hydroxypropyl group)、2-羥基丙基
(2-hydroxypropyl group)以及3-羥基丙基
(3-hydroxypropyl group)。

前述化學式()代表之官能基之較佳實施例係如下所
示：

(i-1) 於前述定義之 X, Y 之 R_8 較佳為氫原子、氫氧
基、 C_{1-5} 烷基或 $-COR_9$ ，以及更佳地，氫原子、氫氧基、甲
基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、
第三丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲
基丙基、戊基或 $-COR_9$ 。

於此例中， R_9 較佳地為氫原子、氫氧基、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷
氧基，以及更佳地，氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙
基、正丁基、第二丁基、第三丁基、2,2-二甲基丙基、1,2-
二甲基丙基、戊基、甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、i-丙氧
基、n-丁氧基、i-丁氧基、第二丁氧基、異丁基、t-丁氧
基、1,1-二甲基丙、2,2-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧
基或戊氧基。

由 R_8 及 R_9 所代表之烷基及烷氧基在碳氫根(hydrocarbon
moiety)可具有一至三個氫氧基取代。

Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基; 以及該烷基可具有氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基作為取代基。

(i-2) 更佳地, Y 之 R₈ 代表氫原子、氫氧基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、戊基、甲醯基、乙醯基、2-甲氧基乙醯基、2-乙氧基乙醯基、2-羥基乙醯基、丙醯基、2-甲基丙醯基、2-甲氧基丙醯基、2-乙氧基丙醯基、2-羥基丙醯基、3-甲氧基丙醯基、3-乙氧基丙醯基、3-羥基丙醯基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、羥基甲基或 2-羥基乙基。

(i-3) 更佳地, 前述定義之 X 之 Y 代表 -O-、-NHO-、
 $-N(COCH_3)O-$ 、 $-N(COCH_2OH)O-$ 、 $-N(COCH_2CH_3)O-$ 、
 $-N(COCH(OH)CH_3)O-$ 、 $-N(COCH_2CH_2OH)O-$ 、
 $-N(COCH(OH)CH_2OH)O-$ 、 $-N(COCH_2CH_2CH_3)O-$ 、
 $-N(COCH_2CH_2CH_2OH)O-$ 、 $-N(COCH(OH)CH_2CH_3)O-$ 、
 $-N(COCH_2CH(OH)CH_3)O-$ 、-NHCO- 或 -NHSO₂-。

(i-4) 更佳地, 前述定義之 W 及 W', 可為相同或不同, 各代表、-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、
-0(i-Pr)、-0(n-Pr)、-COOH、-COOMe、-COOEt、-COOCOMe、
-COCl、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、
-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、
-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、
-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、
-NHCO(n-Pr) 或 -NHCO(i-Pr); 以及當 Y 不為 -O- 時, W 可為

氫原子。

(i-5) 於前述之化學式(i)中，在前述之 X 之 Z 之烯烴鏈較佳為烯烴鏈，其具有一至五個碳原子。

該烯烴鏈可具有一至三個選自以下群組之取代基： C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基，以及除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基。該環烷基以及該雜環基可具有選自可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。 Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。

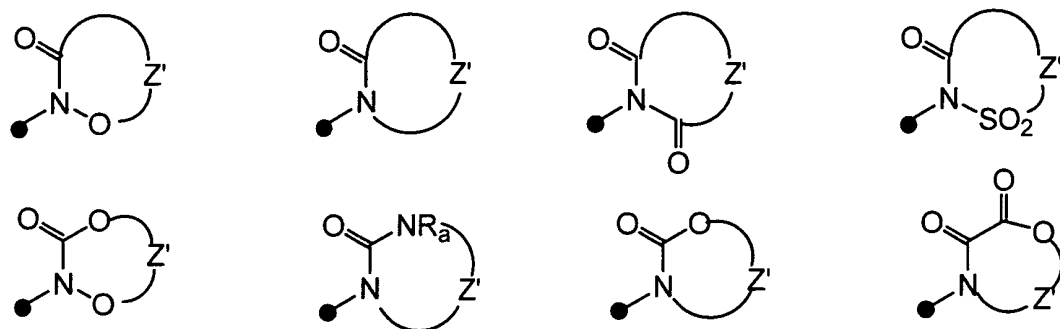
(i-6) 於前述定義之 W 或 W'， Ra 及 Rb 可為相同或不同，較佳地各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基或 C_{1-5} 烷氧基。

(i-7) 更佳地，在前述化學式(i)之 X 中，該 Z 之烯烴鏈係為下列化學式所代表之任一官能基：

$-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(Me)-$ 、
 $-CH_2C(Me)_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH(Me)-$ 、
 $-(CH_2)_2C(Me)_2-$ 、 $-CH(Me)(CH_2)_2-$ 、 $-C(Me)_2(CH_2)_2-$ 、
 $-CH_2CH(Me)CH_2-$ 、 $-CH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_2)CH_2-$ ，其中 $C(CH_2CH_2)$ 係代表二價之環丙烷環 (divalent cyclopropane ring)、 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、
 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-CHOH-$ 、 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、
 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH(OH)CH_2CH_2-$ 以及 $-CH_2CH_2CH(OH)-$ 。

前述化學式 ii) 之官能基之較佳實施例係如下列所示：

(ii-1) 前述定義之 X 較佳為下列化學式所代表之任一官能基：



[其中， Z' 較佳為 C_{1-5} 烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W' 代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基；該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之群組之取代基；該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 、烷氧基或胺基作為取代基；

除了橋氧基與鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之群組之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 、烷氧基或胺基作為取代基]。

(ii-2) 更佳地，前述定義之 Z' 代表 C_{1-3} 烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W' 代表 C_{1-3} 烷基、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環

基或異芳香基；該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之群組之取代基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。

(ii-3) 此外， W' 可取代前述 Z' 之烯烴鏈之任意位置，係由下列化學式所代表之任一官能基：

$-Me$ 、 $-Et$ 、 $-n-Pr$ 、 $-i-Pr$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、
 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、
 $-O(n-Pr)$ 、 $-COOH$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOEt$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、
 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、
 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、
 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、
 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 以及
 $-NHCO(i-Pr)$ 。

(ii-4) 此外， W' 可取代前述 Z' 之烯烴鏈之任意位置，係由下列化學式所代表之任一官能基：

$-Me$ 、 $-Et$ 、 $-n-Pr$ 、 $-i-Pr$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、
 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、
 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、
 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、
 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、
 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、
 $-NHCO(n-Pr)$ 以及 $-NHCO(i-Pr)$ 。

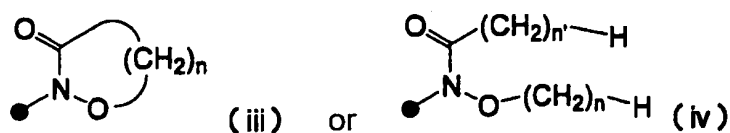


(ii-5) 在前述定義之 Z' 之 W' 中, Ra 及 Rb , 可為相同或不同, 較佳為各代表氫原子或具有一至五個碳原子之烷基; 以及該烷基可具有氫氧基或具有一至五個碳原子之烷氧基。

(ii-6) 前述定義之 X 之 Z' 之烯烴鏈較佳為下列化學式所代表之任一官能基:

$-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2-$ 、
 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2-$ 、
 $-\text{C}(\text{Me})_2(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}(\text{CH}_2)_2-$ 、
 以及 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 。

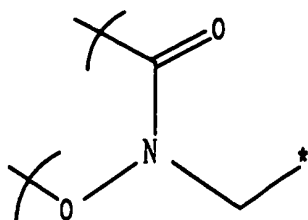
由前述化學式(i)或(ii)所代表之 X 較佳為下列化學式(iv)或(iii)所代表之官能基:



[其中, n 係代表 1 至 5 之整數, 以及 n' 代表 0 至 5 之整數; $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{n'}$ 所代表的重複單元可被一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-\text{ORa}$ 、 $-\text{NRaRb}$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基所取代; Ra 及 Rb , 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基; 以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基]。

於另一較佳實施例中, 由化學式(1)所代表之本發明之

化合物之 $X-CH_2-*$ 包括化合物包含如以下結構所示之結構。化學式中，*代表父系苯甲醯胺環在位置 5 之連結。



更佳地，由前述化學式(i)或(iv)所代表之 X 包括下列官能基：

2-羥基乙氧基、3-羥基 2-二甲基丙氧基、3-羥基丙氧基、2-胺甲醯基乙氧基、2-甲基胺甲醯基乙氧基、2-甲基磺醯基-乙氧基、2-乙醯胺基-乙氧基、2-羥基乙氧基-胺基、3-羥基丙醯基胺基、2-羥基乙烷磺胺基、1-羥基甲基-環丙基甲氧基、2,3-二羥基-丙氧基、1 氫-咪唑-2-基甲氧基、2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基、2-乙醯胺基-乙氧基胺基、2-甲烷磺基-乙氧基胺基、1 氫-咪唑-2-基甲氧基胺基、3-羥基丙氧基胺基、2-(2-羥基-乙氧基)-乙氧基、2-甲胺基-乙氧基、2-(2-羥基-乙胺基)-乙氧基、2-嗎啉-4-基-乙氧基、2-(4-羥基-哌啶-1-基)-乙氧基、2-甲胺基-乙氧基胺基、2,3-二羥基-丙氧基胺基；

甲醯基-甲氧基胺基、乙醯-甲氧基胺基、甲氧基-丙醯胺基、異丁醯基-甲氧基-胺基、(2-羥基-乙醯基)-甲氧基胺基、甲氧基-(2-甲氧基-乙醯基)-胺基、乙醯基-乙氧基-胺基、乙氧基-丙醯基-胺基、乙醯基-異丙氧基-胺基、乙醯-羥基-胺基、乙基氧基-乙醯-胺基、乙醯基-(2-羥基-乙氧基)-胺基、乙醯基-(3-羥基-丙氧基)-胺基、乙醯基

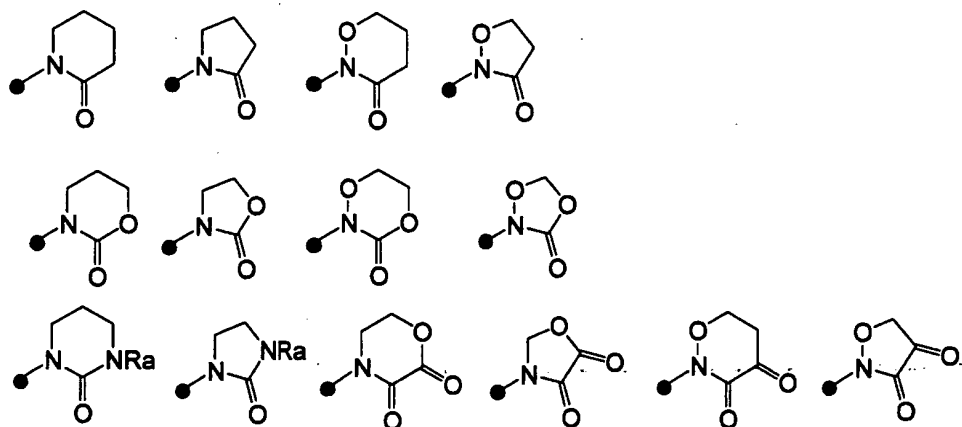
-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基、乙醯基-(2-乙醯胺基-乙氧基)-胺基、乙醯-(2-丙醯基-胺基-乙氧基)-胺基、乙醯基-(2-異丁醯胺基-乙氧基)-胺基、乙醯基-(2-甲基磺胺-乙氧基)-胺基、乙醯基-(3-甲基磺胺-丙氧基)-胺基；

2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基；

甲基胺甲醯甲氧基胺基、乙基胺甲醯甲氧基胺基、丙基胺甲醯甲氧基胺基、異丙基胺甲醯甲氧基胺基、二甲基胺甲醯甲氧基胺基、2-乙基胺甲醯基-乙氧基胺基、2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基、2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基、3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基、2-甲氧基羰基-乙氧基胺基、甲氧基胺基、甲氧基-甲基-胺基、乙氧基胺基、異丙氧基胺基、2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基、2-甲基磺胺-乙氧基胺基、2-甲烷亞磺醯基-乙氧基胺基、3-甲基磺胺-丙氧基胺基、3-甲基亞磺醯基-丙氧基胺基、2-丙醯胺基-乙氧基胺基、2-異丁醯胺基-乙氧基胺基；

2-羥基-乙醯胺基，以及乙醯基-(2-羥基-乙基)-胺基。

更佳地，前述化學式 ii) 或 iii) 所代表之 X 包括下列官能基：



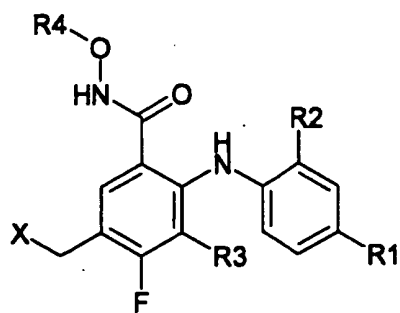
[其中，烯烴鏈可在任意位置被一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基所取代； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基； Ra 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。

更特別地，由前述化學式 ii) 或 iii) 所代表之 X 包括下列官能基：

3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基、3-橋氧基-異惡唑啉-2-基、4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基、4-羥基 3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基、3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基、2-橋氧基-吡咯-1-基、2-橋氧基-哌啶-1-基、2-橋氧基-惡唑啉-3-基、甲基、2-橋氧基-四氫-嘧啶-1-基以及 2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基。

由前述較佳實施例 (1) 至 (5) 可知， R_1 至 R_4 以及 X 之較佳實施例可判斷選擇，並組合於本發明之化合物中。

更特別地，由化學式 1 所代表之本發明之化合物 I 包括但不限於，例如，下列之化合物。



(1)

於表中，化合物名稱與其化合物編號同時顯示。

[表 1]

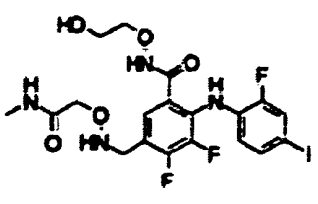
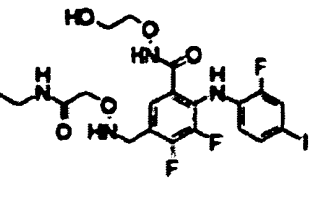
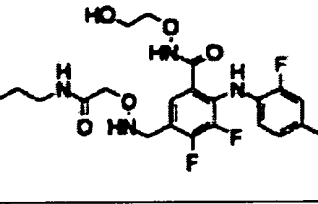
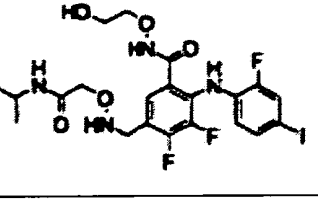
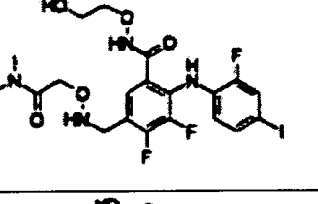
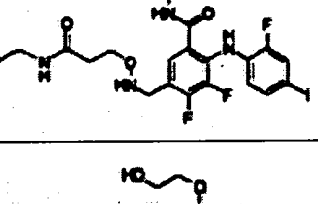
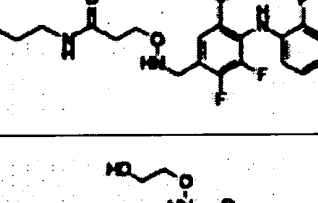
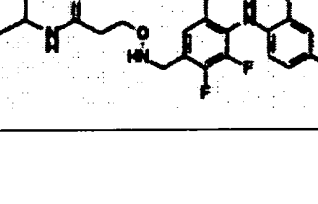
化合物編號	結構	化合物名稱
B-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-1)-苯甲醯胺
B-2		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-3		N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-4		2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-5		3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-6		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-羥基丙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-7		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
B-8		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(1-羥基甲基-環丙基甲氧基甲基)-苯甲醯

B-9		5-(2,3,-二羟基-丙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
B-10		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲基胺甲酰基-乙氧基甲基)-苯甲酰胺
B-11		5-(2-乙酰胺基-乙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
B-12		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲烷磺基-乙氧基甲基)-苯甲酰胺
B-13		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(1 氦-咪唑-2-基甲氧基甲基)-苯甲酰胺
B-14		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙氧基甲基]-苯甲酰胺
B-15		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(2-甲胺基-乙氧基甲基)-苯甲酰胺
B-16		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[2-(2-羟基-乙胺基)-乙氧基甲基]-苯甲酰胺

B-17		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺
B-18		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[2-(4-羥基-吡啶-1-基)-乙氧基甲基]-苯甲醯胺
B-19		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

化合物編號	結構	化合物名稱
C-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
C-2		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
C-3		N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
C-4		2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

C-5		3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-羟基-乙氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-6		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲酰基-乙氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-7		5-[(2-乙酰胺基-乙氧基氨基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
C-8		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-甲烷磺基-乙氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-9		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(1-氫-咪唑-2-基甲氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-10		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(3-羟基-丙氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-11		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-甲胺基-乙氧基氨基)-甲基]-苯甲酰胺
C-12		5-[(2,3-二羟基-丙氧基氨基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺

C-13		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(甲基胺甲酰基甲氧基胺基-甲基)-苯甲酰胺
C-14		5-(乙基胺甲酰基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
C-15		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(丙基胺甲酰基甲氧基胺基-甲基)-苯甲酰胺
C-16		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(异丙基胺甲酰基-甲氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-17		5-(二甲基胺甲酰基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
C-18		5-[(2-乙基胺甲酰基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
C-19		5-[(2-丙基胺甲酰基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
C-20		5-[(2-异丙基胺甲酰基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺

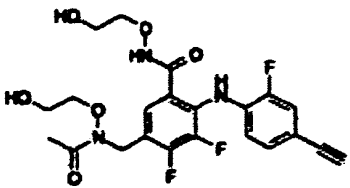
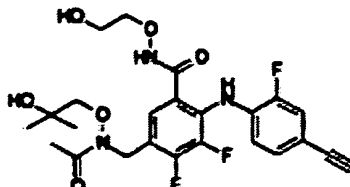
C-21		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醚基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醚胺
C-22		3-[N-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羟基乙氧基胺甲醚基)苄基]胺氧基]丙酸甲基酯
C-23		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-羟基胺基甲基-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲醚胺
C-24		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醚胺
C-25		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(甲氧基-甲基-胺基)-甲基]-苯甲醚胺
C-26		5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲醚胺
C-27		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-(异丙氧基胺基-甲基)-苯甲醚胺
C-28		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-羟基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醚胺

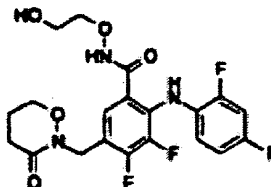
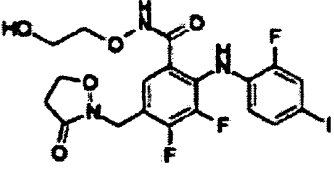
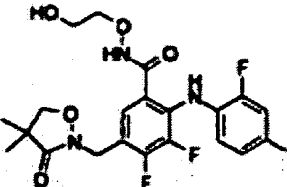
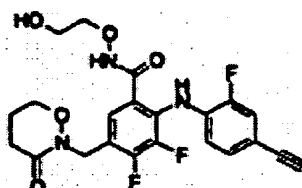
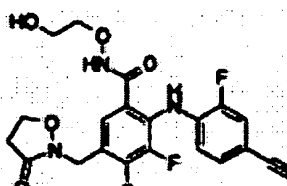
C-29		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-羟基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-30		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-31		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-甲磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-32		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-33		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(3-甲磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-34		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺
C-35		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(2-异丁酰胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲酰胺

化合物編號	結構	化合物名稱
E-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙醯胺基)-甲基]-苯甲醯胺
E-2		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙醯胺基)-甲基]-苯甲醯胺
E-3		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙烷磺基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
E-4		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙烷磺基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
E-5		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
E-6		5-{[乙醯-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

化合物編號	結構	化合物名稱
F-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(甲醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
F-2		5-[乙醯基-甲氧基-胺基-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
F-3		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯胺基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺
F-4		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺
F-5		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-{[(2-羥基-乙醯基)-甲氧基-胺基]-甲基}-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
F-6		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[[甲氧基-(2-甲氧基-乙醯基)-胺基]-甲基]-苯甲醯胺
F-7		5-[(乙醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
F-8		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

F-9		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羟基-乙氧基)-5-[(异丁酰基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲酰胺
F-10		5-[(乙酰基-乙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-11		5-[(乙氧基-丙酰基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-12		5-[(乙酰基-异丙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-13		5-[(乙酰基-羟基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-14		5-[(乙酰氧基-乙酰基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-15		5-{[(乙酰基-(2-羟基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺
F-16		5-{[(乙酰基-(3-羟基-丙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺

F-25		5-[[[(乙醯基-(2-羥基-乙氧基)-胺基]-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
F-26		5-[[[(乙醯基-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基]-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

化合物編號	結構	化合物名稱
G-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
G-2		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺
G-3		5-(4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
G-4		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
G-5		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

G-6		N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
G-7		N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺
G-8		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(4-羥基-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

化合物編號	結構	化合物名稱
H-1		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
H-2		2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
H-3		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡咯-1-基甲基)-苯甲醯胺
H-4		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-咪啉-1-基甲基)-苯甲醯胺

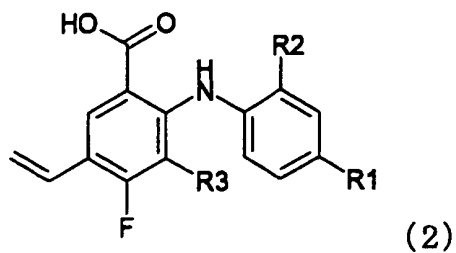
H-5		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺
H-6		3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-四氫-嘓啉-1-基甲基)-苯甲醯胺
H-7		5-(2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

本發明之化合物 I 較佳地包括，實施例化合物編號：
 B-1、B-2、B-6、B-9、B-12、C-1、C-2、C-6、C-7、C-8、
 C-10、C-13、C-24、C-28、C-29、C-31、C-34、C-35、F-1、
 F-2、F-3、F-4、F-5、F-6、F-7、F-8、F-9、G-1、G-2、
 G-3、G-4 以及 G-5，更佳為化合物編號：B-1、B-2、B-9、
 B-12、C-1、C-6、C-7、C-8、C-10、C-13、C-24、C-28、
 C-31、C-35、F-1、F-2、F-3、F-4、F-5、F-6、F-7、F-8、
 F-9、G-1、G-2、G-3、G-4 以及 G-5，特別地更佳為 B-1、
 C-1、C-10、C-13、F-1、F-2、F-5、G-1、G-2、G-3、G-4
 以及 G-5。

合成中間體被用來製造化合物 I。例如，合成中間體
 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K 以及 L 係由下列化學
 式(2)至(13)所代表，可為較佳地使用，但並非用以限定該
 中間體。

合成中間體(A)

合成中間體(A)係由化學式(2)所代表：



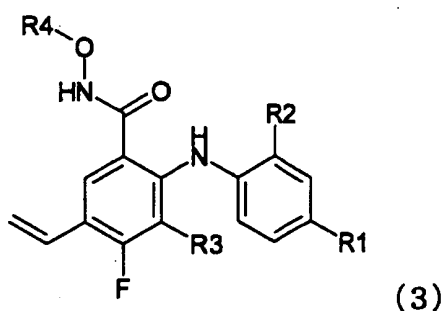
其中， R_1 、 R_2 以及 R_3 係與前述化學式(1)中之 R_1 、 R_2 以及 R_3 相同。其較佳實施例因此相同，可包括合成時所需之保護基。

例如，如較佳實施例所示， R_1 係為碘原子、溴原子、乙炔基、乙烯基或胺甲鹽基， R_2 係為氯原子或氟原子，以及 R_3 為氟原子。

由化學式(2)所代表之化合物包括，例如，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯苯甲酸 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-vinyl-benzoic acid) ($R_1=I$, $R_2=F$, $R_3=F$)。

合成中間體(B)

合成中間體(B)係由化學式(3)所代表：



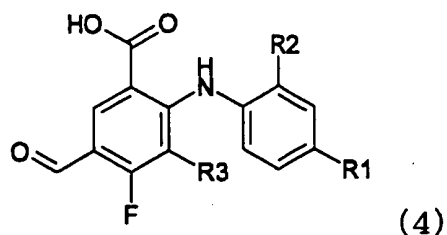
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 係與前述化學式(1)中之 R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 相同。其較佳實施例因此相同，可包括合成時所需之保護基。

例如，如中間體(B)之較佳實施例所示， R_1 係為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基， R_2 為氯原子或氟原子， R_3 為氯原子以及 R_4 為羥基烷基。

化學式(3)所代表之化合物包括，例如，N-[2-(叔丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺 (N-[2-tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-vinyl-benzamide) ($R_1=I$, $R_2=F$, $R_3=F$, $R_4=2-(叔丁基二甲基矽氧烷基)-乙基(2-t-butyl-dimethyl-silanyloxyethyl)$)。

合成中間體(C)

合成中間體(C)係由化學式(4)所代表：



其中， R_1 、 R_2 以及 R_3 係與前述化學式(1)中之 R_1 、 R_2 以及 R_3 相同。其較佳實施例因此相同，可包括合成時所需之保護基。

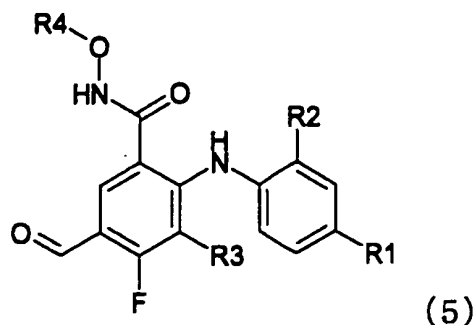
例如，如較佳實施例所示， R_1 係為碘原子、溴原子、乙炔基、乙烯基或胺甲醯基， R_2 係為氯原子或氟原子，以及 R_3 為氯原子。

由化學式(4)所代表之化合物包括，例如，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-

formyl-benzoic acid) ($R_1=I$, $R_2=F$, $R_3=F$)。

合成中間體(D)

合成中間體(D)係由化學式(5)所代表：



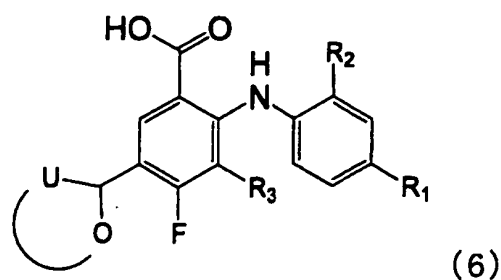
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 係與前述化學式(1)中之 R_1 、 R_2 、 R_3 以及 R_4 相同。其較佳實施例相同，可包括合成時所需之保護基。

例如，如較佳實施例所示， R_1 係為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基， R_2 為氯原子或氟原子， R_3 為氟原子以及 R_4 為羥基烷基。

化學式(5)所代表之化合物包括，例如，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-formyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ($R_1=I$, $R_2=F$, $R_3=F$, $R_4=2$ -hydroxyethyl)。

合成中間體(E)

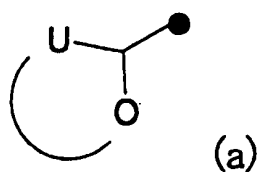
合成中間體(E)係由化學式(6)所代表：



其中， R_1 、 R_2 以及 R_3 係與前述化學式(1)中之 R_1 、 R_2 以及 R_3 相同。其較佳實施例因此相同， R_1 、 R_2 、 R_3 以及 U 可包括合成時所需之保護基。

例如， R_1 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基； R_2 較佳為氯原子或氟原子；以及 R_3 較佳為氟原子。

在上述化學式(6)中，由化學式(a)所代表之官能基為：



表示 3 至 10 單元的雜環基，其可具有一至三個選自下列族群之取代基， C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基以及異芳香基。

在化學式(a)中之該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基; 該烷基一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

上述化學式(a)所代表之官能基較佳為表示 3 至 10 單元的雜環基, 其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基, 以及更佳為表示 3 至 10 單元的雜環基, 其可具有被一至三個氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代。除了橋氧基及鹵素原子, 前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基; 該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

U 代表 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRd-$ 、 $-NRdCO-$ 、 $-NRdSO_2-$ 、 $-SO_2NRd-$ 、二價雜環基或二價異芳香基。Rd 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

上述之 U 較佳為 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRdCO-$ 、雜環基或異芳香基, 以及更佳為 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRdCO-$ 或異芳香基。Rb 較佳為氫原子、甲基或乙基。

上述之 U 更佳為 $-O-$ 、 $-CONH-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ 、二價咪唑基 (imidazolyl group) 以及特別地較佳為 $-O-$ 。

二者擇一地, 該(a)較佳為 5-或 6-單元之雜環基, 其可被一至三個氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代, 以及更佳為 [1, 3]

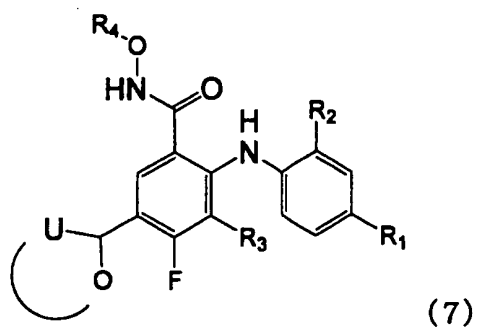
二氧戊環-2-基 ([1,3] dioxolan -2-yl group) 或 [1,3] 二惡烷-2-基 ([1,3]dioxan-2-yl group)，其可被一至三個氫氧基或 C₁₋₅ 烷基所取代。

更特別地，較佳實施例之例子包括，其中 R₁ 為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基；該 R₂ 為氯原子或氟原子；該 R₃ 為氯原子；以及該 U 為 -O-。

化學式 (6) 所代表之化合物包括，例如，5-[1,3]二氧戊環-2-基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲酸 (5-[1,3]dioxolan-2-yl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzoic acid) (R₁=I, R₂=F, R₃=F, U=-O- ((a) is a [1,3]dioxolan-2-yl group))。

合成中間體 (F)

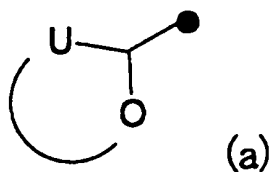
合成中間體 (F) 係由化學式 (7) 所代表：



其中，R₁、R₂、R₃ 以及 R₄ 係與前述化學式 (1) 中之 R₁、R₂、R₃ 以及 R₄ 相同。其較佳實施例因此相同，可包括合成時所需之保護基。

例如，如較佳實施例所示，R₁ 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，R₂ 較佳為氯原子或氟原子，R₃ 較佳為氯原子，以及 R₄ 較佳為羥基烷基。

在上述化學式 (7) 中，化學式 (a) 代表之官能基為：



表示 3 至 10 單元的雜環基，其可具有一至三個選自下列族群之取代基， C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基以及異芳香基。

在化學式(a)中之該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

上述化學式(a)所代表之官能基較佳為表示 3 至 10 單元的雜環基，其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基，以及更佳為表示 3 至 10 單元的雜環基，其可具有被一至三個氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5}

烷基所組成之族群之取代基。Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。

U 代表 -O-、-CONRd-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NRd-、-NRdCO-、-NRdSO₂-、-SO₂NRd-、二價雜環基或二價異芳香基。Rd 及 Re，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。U 可包含合成時所需之保護基。

上述之 U 較佳為 -O-、-CONRd-、-SO₂-、-NRdCO-、雜環基或異芳香基，以及更佳為 -O-、-CONRd-、-SO₂-、-NRdCO- 或異芳香基。Rb 較佳為氫原子、甲基或乙基。

上述之 U 更佳為 -O-、-CONH-、-SO₂-、-NHCO-、二價咪唑基以及特別地較佳為 -O-。

二者擇一地，該(a)較佳為 5-或 6-單元之雜環基，其可被一至三個氫氧基或 C₁₋₅ 烷基所取代。

該化學式(a)更佳為 5-或 6-單元之雜環基，其可被一至三個氫氧基或 C₁₋₅ 烷基所取代，以及 U 為 -O-。再更佳地，該化學式(a)為 [1,3] 二氧戊環 -2-基 或 [1,3] 二惡烷 -2-基，其可被一至三個氫氧基或 C₁₋₅ 烷基所取代。

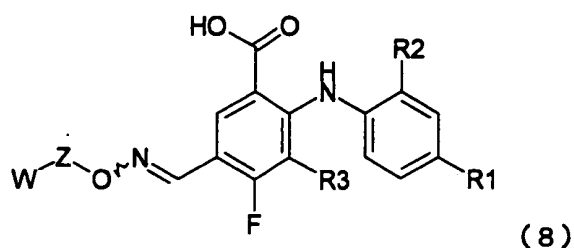
更特別地，較佳實施例之例子包括，其中 R₁ 為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基；該 R₂ 為氯原子或氟原子；該 R₃ 為氯原子；以及該 U 為 -O-。

化學式(7)所代表之化合物包括，例如，5-[1,3] 二氧戊環 -2-基 -3,4-二氟 -2-(2-氟 -4-碘苯胺基) -N-(2-羥基 -

乙氧基)-苯甲醯胺(5-[1,3]dioxolan-2-yl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ($R_1=I$, $R_2=F$, $R_3=F$, $F_4=2$ -hydroxyethyl, $U=-O-$ ((a) is a [1,3]dioxolan-2-yl group))。

合成中間體(G)

合成中間體(G)係由化學式(8)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基所取代；以及

R_3 代表氫原子或鹵素原子。

Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W 及 W' ，可為相同或不同，各代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以

形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

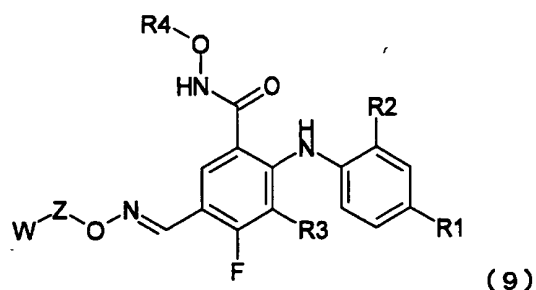
此外， W 或 W' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

前述之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 W 以及 W' 可具有合成時所需之保護基。

該 R_1 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，該 R_2 較佳為氯原子或氟原子，以及該 R_3 較佳為氟原子。

合成中間體(H)

合成中間體(H)係由化學式(9)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可被氫氧基所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；以及

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基。該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、雜環基以及異芳香基所組成之族群之取代基。

該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

Z 代表具有一至八個碳原子之，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W 及 W' ，可為相同或不同，各代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

此外， W 或 W' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

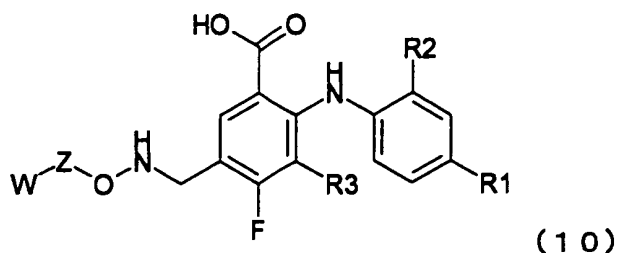
前述之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z 、 W 以及 W' 可具有合成時所需之保護基。

R_1 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基， R_2 較佳

為氯原子或氟原子， R_3 較佳為氯原子，以及 R_4 較佳為羥基烷基。羥基烷基可為受到保護的。

合成中間體 (I)

合成中間體 (I) 係由化學式 (10) 所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可具有氫氧基作為取代基；以及

R_3 代表氫原子或鹵素原子。

Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W 及 W' ，可為相同或不同，各代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-Sra$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自

-ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基; 該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

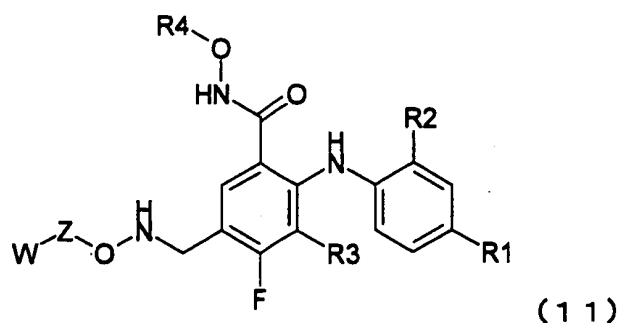
此外, W 或' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

前述之 R_1 、 R_2 、 R_3 、Z、W 以及 W' 可具有合成時所需之保護基。

R_1 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基, R_2 較佳為氯原子或氟原子, 以及 R_3 較佳為氯原子。

合成中間體(J)

合成中間體(J)係由化學式(11)所代表:



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基;

R_2 代表鹵素原子或烷基; 該烷基可具有氫氧基作為取代基;

R_3 代表氫原子或鹵素原子; 以及

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基。該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 -ORa、-NRaRb、-NRaCORb、雜環基以及異芳香基所組成之族群之取代基。該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、

-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基。

Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W 及 W'，可為相同或不同，各代表 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、橋氧基、-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-[鹵素原子]、-OCORa、-CONRaRb、-Sra、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基作為取代基而取代。

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

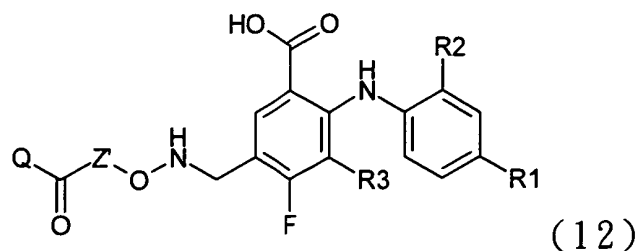
此外，W 或 W' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

前述之 R₁、R₂、R₃、Z、W 以及 W' 可具有合成時所需之保護基。

R₁ 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，R₂ 較佳為氯原子或氟原子，R₃ 較佳為氟原子，以及 R₄ 較佳為羥基烷基。羥基烷基可為受到保護的。

合成中間體(K)

合成中間體(K)係由化學式(12)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可具有氫氧基作為取代基；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；以及

Q 為 $-OR_c$ 、 $-OCOR_c$ 、 $-NR_cR_d$ 或鹵素原子， R_c 及 R_d 為相同或不同，以及各代表氫原子或烷基。

Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W' 較佳為 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-OR_a$ 、 $-COOR_a$ 、 $-COOCOR_a$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCOR_a$ 、 $-CONRaR_b$ 、 $-Sra$ 、 $-SOR_a$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaR_b$ 、 $-NRaCOR_b$ 、 $-NRaSO_2R_b$ 、 $-SO_2NRaR_b$ 、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-OR_a$ 以及 $-NRaR_b$ 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基。該環烷基或該雜環基可具有選自 $-OR_a$ 、 $-NRaR_b$ 以及可被 $-OR_a$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

R_a 及 R_b 可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

W' 更佳為下列化學式所代表之官能基， $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 或 $-NHCO(i-Pr)$ 。

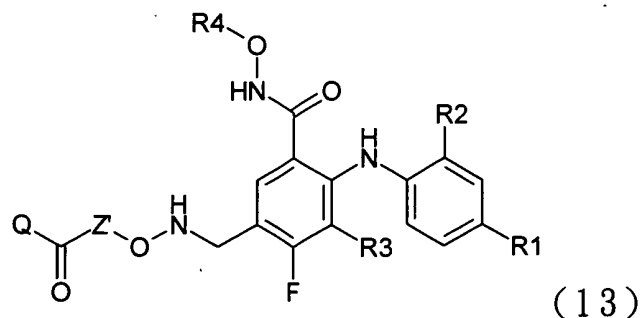
此外，W 或 ' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

前述之 R_1 、 R_2 、 R_3 、 Z' 、Q 以及 W' 可具有合成時所需之保護基。

R_1 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基， R_2 較佳為氯原子或氟原子， R_3 較佳為氟原子。

合成中間體(L)

合成中間體(L)係由化學式(13)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、烯烴基或炔烴基；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可具有氫氧基作為取代基；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；以及

R_4 代表氫原子、烷基、烯烴基或炔烴基。該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、

-NRaCORb、雜環基以及異芳香基所組成之族群之取代基。該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基。Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所取代。

Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W' 較佳為 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-[鹵素原子]、-OCORa、-CONRaRb、-Sra、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、雜環基或異芳香基。該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基。該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基。該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

W' 更佳為下列化學式所代表之官能基，-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、-O(n-Pr)、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、

-NHCOMe 、 -NMeCOMe 、 -NHCOEt 、 -NHCO(n-Pr) 或 -NHCO(i-Pr)。

此外，W 或' 之較佳實施例係與之前敘述者相同。

Q 為 -ORc、-OCORc、-NRcRd 或鹵素原子，Rc 以及 Rd 為相同或不同，以及代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基。

前述之 R₁、R₂、R₃、R₄、Z'、W' 以及 Q 可具有合成時所需之保護基。

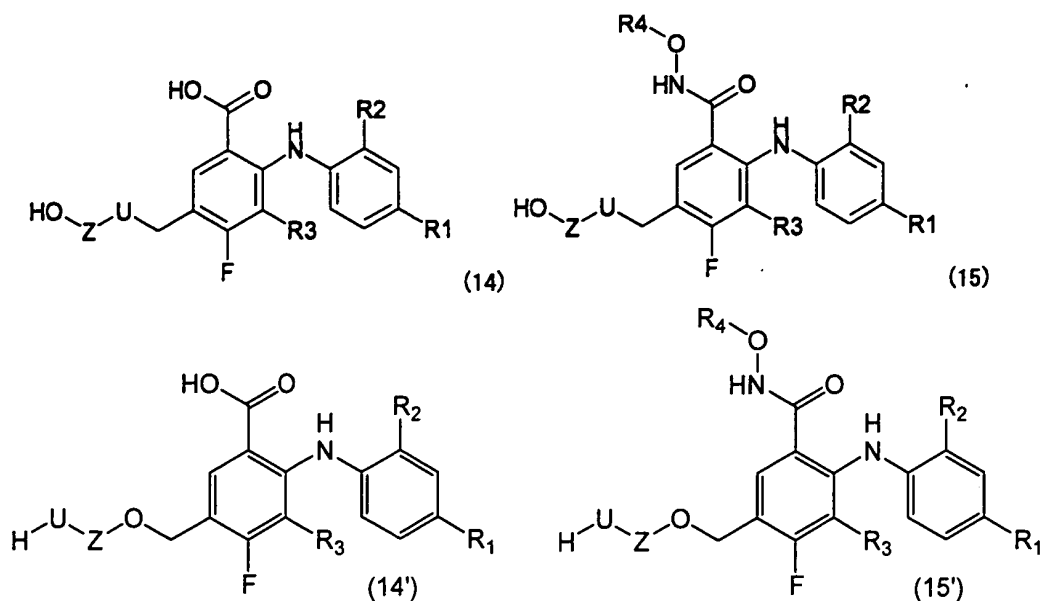
R₁ 較佳為碘原子、溴原子、乙炔基或乙烯基，R₂ 較佳為氯原子或氟原子，R₃ 較佳為氟原子，R₄ 較佳為羥基烷基，以及該羥基烷基可為被保護的。

藉由使用這些化合物(1)之合成中間體以製造根據本發明之化合物(1)之方法，包括下列之方法(1)至(4)。

(1) 當 Z 為 -Y-Z-W 之製造方法

本方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使前述化學式(6)所代表之合成中間體(E)與還原劑進行反應，以分別獲得化學式(14)或(14')所代表之化合物(M)或(M')。

二者擇一地，本方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使前述化學式(7)所代表之合成中間體(F)與還原劑進行反應，以分別獲得化學式(15)或(15')所代表之化合物(N)或(N')。



在化學式(14)、(14')、(15)以及(15')中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 U 各與前述化學式(6)以及(7)中相同。在化學式(14)、(14')、(15)以及(15')， Z 對應於前述(a)中環狀的烯烴鏈，以及 Z 代表具有一至八個碳原子之烯烴鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代。

W' 較佳地包括選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ 、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-SRa$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、雜環基以及異芳香基所組成之族群之官能基。

在化學式(a)中，雜環基以及異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基。烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；環烷基或雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基。

上述之 W' 更佳地包括選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、

-NRaRb 以及橋氧基所組成之族群之官能基，以及更佳為氫氧基或 C₁₋₅ 烷基。除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；環烷基或雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基。

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；烷基可被一至三個選自氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃 (THF)、甲苯、亞甲基氯 (methylene chloride) 以及乙腈 (acetonitrile)。

上述之還原劑包括硼氫化鈉 (sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉 (sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷 (triethylsilane)、三甲基矽烷 (trimethylsilane)、氫化鋰鋁 (lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁 (diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷 (borane-pyridine complex)、十硼烷 (decaborane)、二硼烷 (diborane)、二甲基硫硼烷 (borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷 (borane-THF complex)、氫 (hydrogen)、氫化鋅硼 (zinc boron hydride)、碘化鈔 (samarium (II) iodide) 以及氫化三丁錫 (tributyltin hydride)。較佳的例子包括，氫化二異丙基鋁、硼氫化鈉以及三乙基矽烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸 (trifluoroacetic

acid)、三氟硼-二乙基乙醚(trifluoroboron-diethyl ether complex)、三甲基矽烷三氟甲磺酸(trimethylsilyl triflate)、三氯化鉍(BiCl_3)、三氯化鋁(AlCl_3)、四氯化鈦(titanium tetrachloride)以及氯化三甲基矽基(trimethylsilyl chloride)。

上述反應可於約 -78 至 120°C 進行約一小時至兩天。

(2) 當 Z 為 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{W}$ 之製造方法(2)

上述化學式(10)所代表之化合物(I)可藉由在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下,使前述化學式(8)所代表之合成中間體(G)與還原劑進行反應而獲得。擇一地,上述之化學式(11)所代表之化合物(J)可在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下,使前述化學式 9 所代表之合成中間體(H)與還原劑進行反應而獲得。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之還原劑包括硼氫化鈉(sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉(sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷(triethylsilane)、三甲基矽烷(trimethylsilane)、氫化鋰鋁(lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁(diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷(borane-pyridine complex)、十硼烷(decaborane)、二硼烷(diborane)、二甲基硫硼烷(borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷(borane-THF complex)、氫化鋅硼(zinc boron hydride)

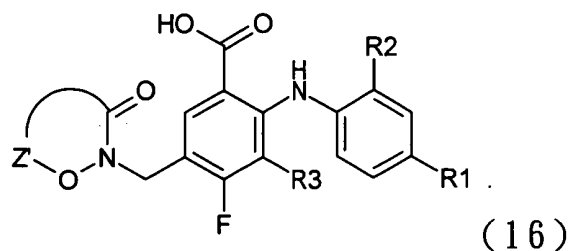
以及氫化三丁錫 (tributyltin hydride)。較佳地，可包括硼腈氫化鈉、硼氫化鈉、三乙基矽烷以及吡啶硼烷。

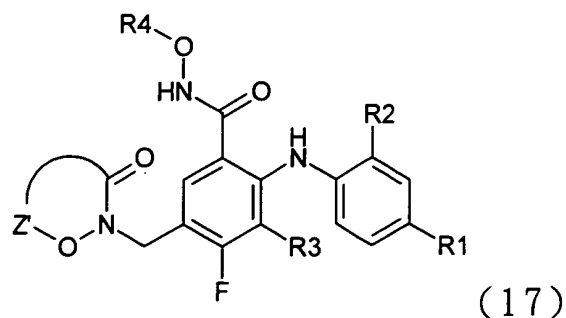
上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸 (trifluoroacetic acid)、二氯醋酸 (dichloroacetic acid)、三氟硼-二乙基乙醚 (trifluoroboron-diethyl ether complex)、三甲基矽烷三氟甲磺酸 (trimethylsilyl triflate)、三氯化鋁 (AlCl_3)、四氯化鈦 (titanium tetrachloride) 以及氯化三甲基矽基 (trimethylsilyl chloride)。較佳實施例包括二氯醋酸、鹽酸以及三氟醋酸。

上述反應可在約 -78 至 120°C 進行約一小時至兩天。

(3) 當 Z 為雜環基之製造方法

下列化學式 (16) 所代表之化合物 (O) 可藉由使上述化學式 (12) 所代表之合成中間體 (K) 在分子內形成環狀，在中性 pH 值、酸性或鹼性環境進行，以及若有需要，則進一步在胜肽濃縮劑存在下進行，例如 $\text{Q}=\text{OH}$ 。擇一地，下列化學式 (17) 所代表之化合物 (P) 可藉由使上述化學式 (13) 所代表之合成中間體 (L) 在分子內形成環狀，在中性 pH 值、酸性或鹼性環境進行，以及若有需要，則進一步在胜肽濃縮劑存在下進行，例如 $\text{Q}=\text{OH}$ 。





在上述之化學式(16)以及(17)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 Z' 各與前述化學式(12)以及(13)中相同

製備化合物(XXV)

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之酸包括三甲基鋁($AlMe_3$)、醋酸、鹽酸、三氟醋酸、二氟醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鋁、四氯化鈦以及氯化三甲基矽基。

上述之鹼包括三乙胺(triethylamine)、Hunig氏鹼(Hunig's base)、二氮雜雙環十一碳烯(DBU)、甲醇鈉(sodium methylate)以及碳酸鉀(potassium carbonate)。

上述之反應可在室溫至 $80^\circ C$ 下進行約一小時至一天。

在 $Q=OH$ 之情形，化合物(16)或(17)可藉由使化合物(12)或(13)與用於胜肽合成之濃縮劑以及鹼基在適當的溶劑下反應而獲得。此時，上述之溶劑可為二氯甲烷(dichloromethane)、四氫呋喃以及二甲基甲醯胺(dimethylformamide)，以及較佳為二氯甲烷。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig氏鹼或DBU，以及較佳為

Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。

上述之反應可在約 10°C 至 30°C，較佳為約 22°C (室溫)，進行約一小時至二天，較佳為 10 小時。

(4) 當 Z 為具有部分結構 $-N(OR)CO-R'$ 之鏈狀取代基之製造方法

本方法包括使前述化學式(10)所代表之合成中間體(I)與化學式為 R_3CO-Q 之碳氧化合物衍生物(包括羧酸)，在鹼性、酸性或中性 pH 值環境中進行反應，若有需要可加入濃縮劑，以獲得下列化學式(18)所示之化合物(S)。擇一

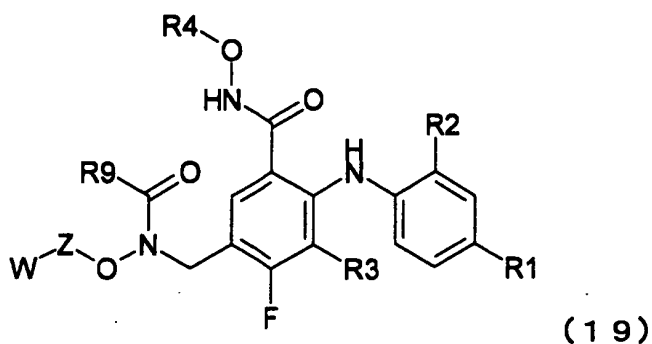
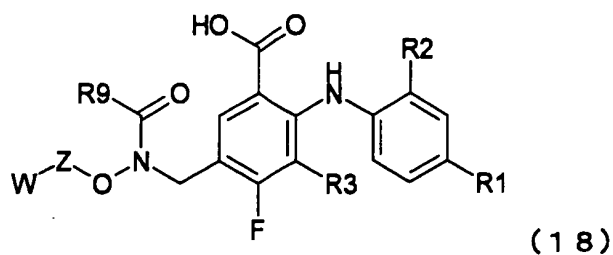
地，本方法包括使前述化學式(11)所代表之合成中間體(J)與化學式為 R_9CO-Q 之碳氧化合物衍生物（包括羧酸），在鹼性、酸性或中性 pH 值環境中進行反應，若有需要可加入濃縮劑，以獲得下列化學式(19)所示之化合物(T)。

R_9 代表氫原子、烷基或 $-ORa$ ；烷基可被鹵素原子、 $-ORa$ 或 $-NRaRb$ 所取代。

Q 為 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子，以及 Rc 及 Rd 為相同或不同，並代表氫原子或 C_{1-5} 烷基。

Ra 及 Rb 為相同或不同，並代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；烷基可具有氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基作為取代基。

R_9 及 Q 可包含合成時所需之保護基。



於化學式(18)及(19)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 以及 W 各與前述化學式(10)及(11)中相同，以及 R_9 與前述定義之碳氧化合物衍生物相同。

上述之溶劑包括二氯甲烷、四氫呋喃以及二甲基甲醯

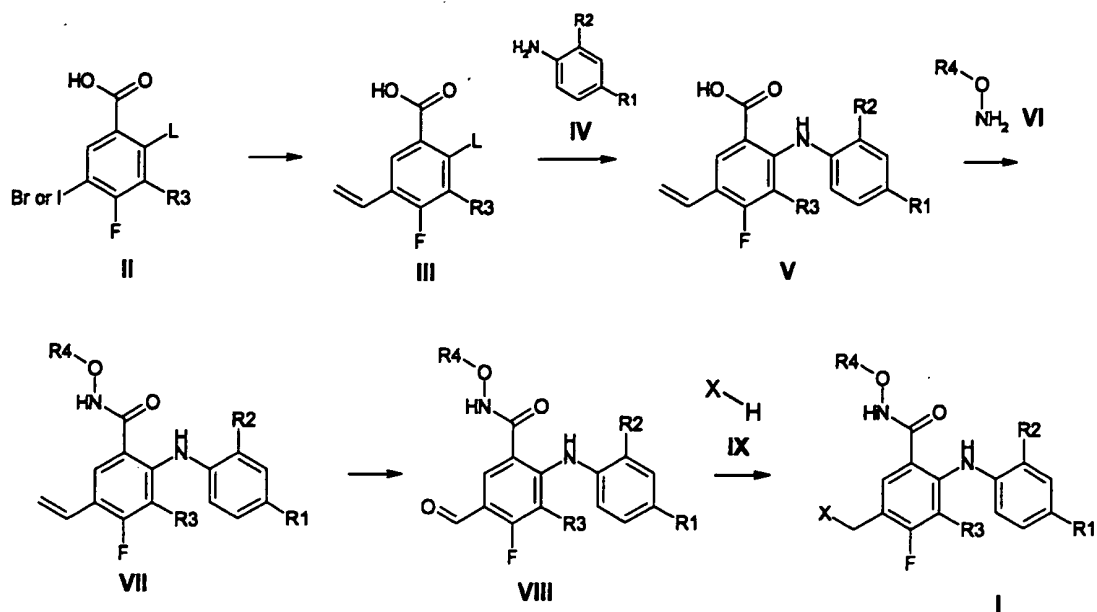
胺。上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

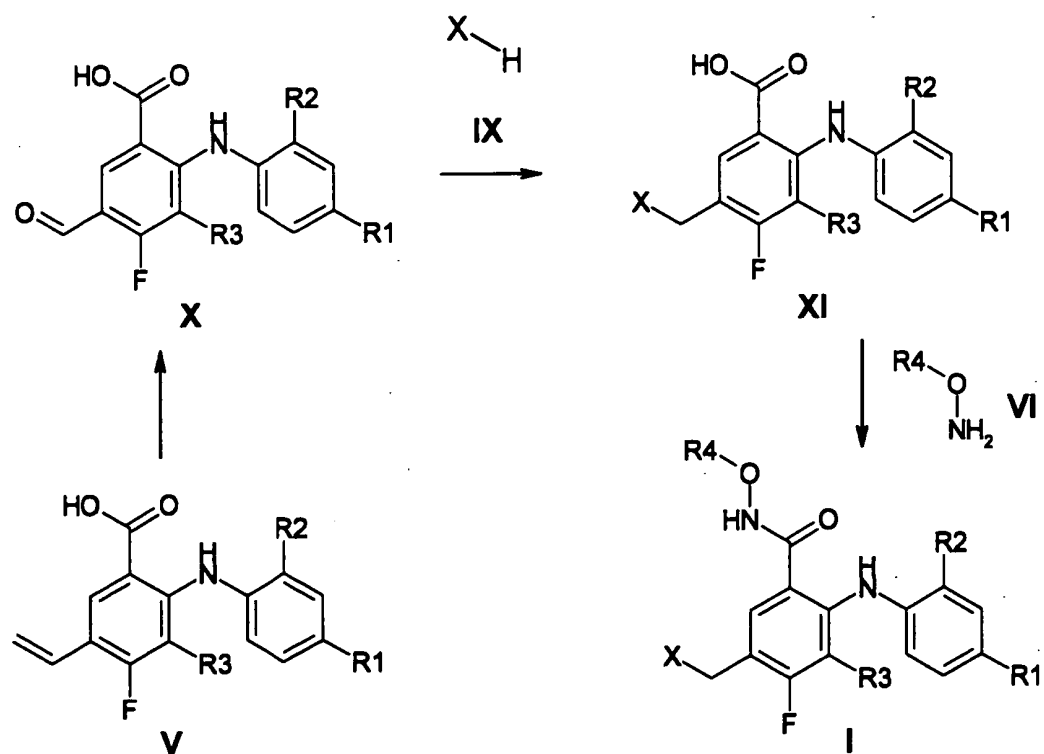
上述之反應可在約 0°C 至約 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

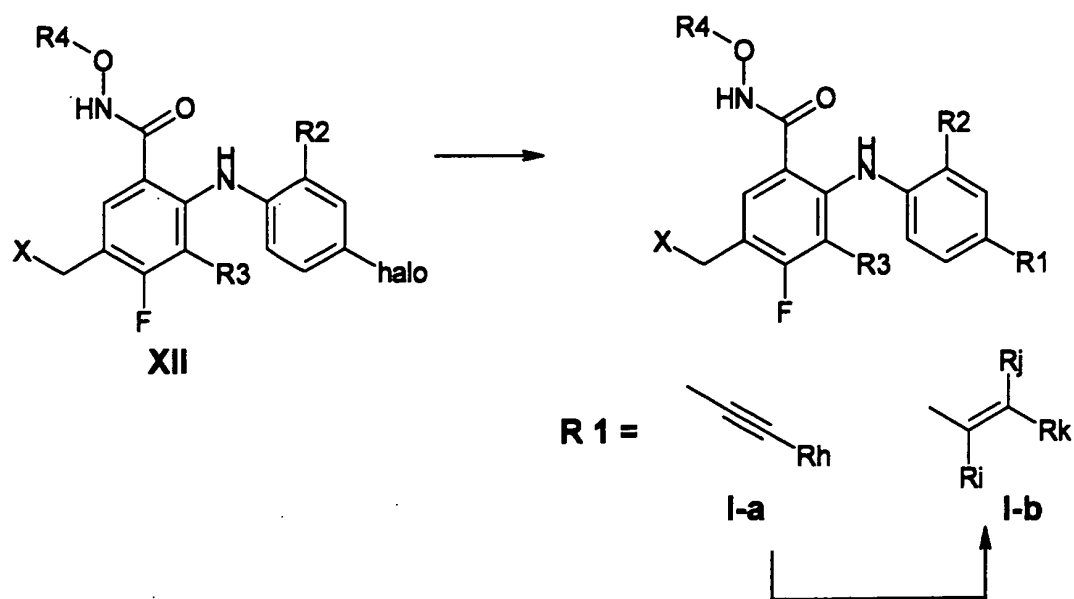
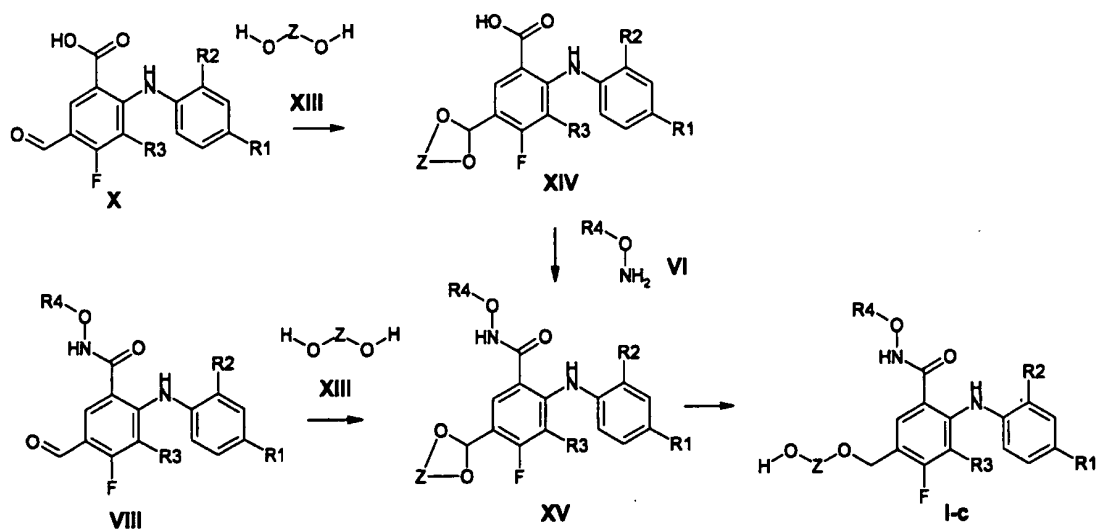
根據本發明之化學式(1)所代表之化合物 I，例如，可依下列方法製造。在下列之反應程序 1 至 4 及其說明中， R_1 至 R_4 、 R_8 、 R_9 、 X 、 Y 、 Z 、 Z' 、 W 、 R_a 、 R_b 以及化合物 I 均與先前所述之化學式(1)中相同。

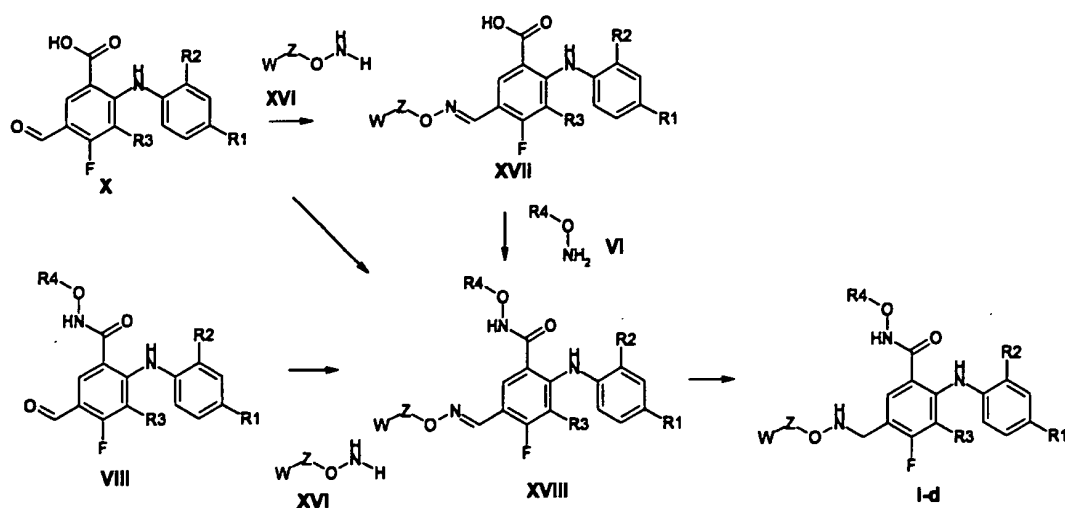
反應程序 1



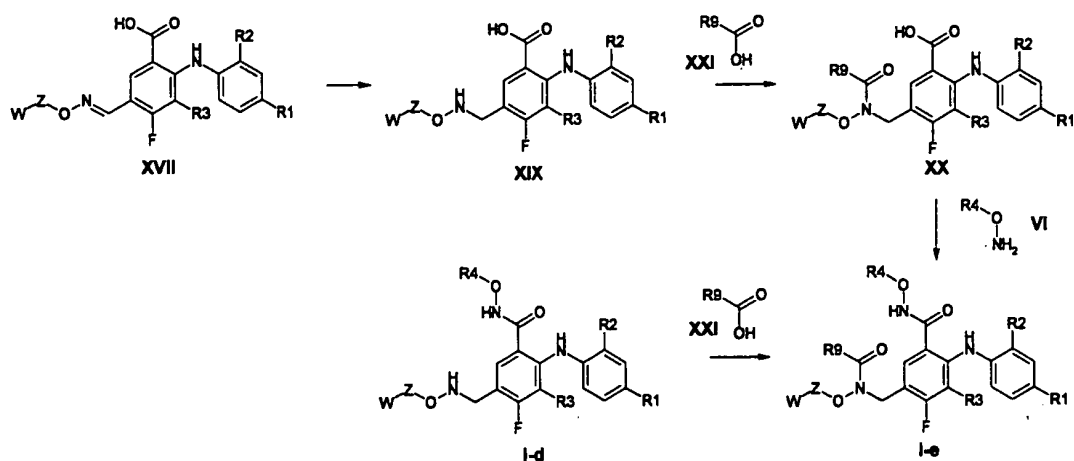
反應程序 2



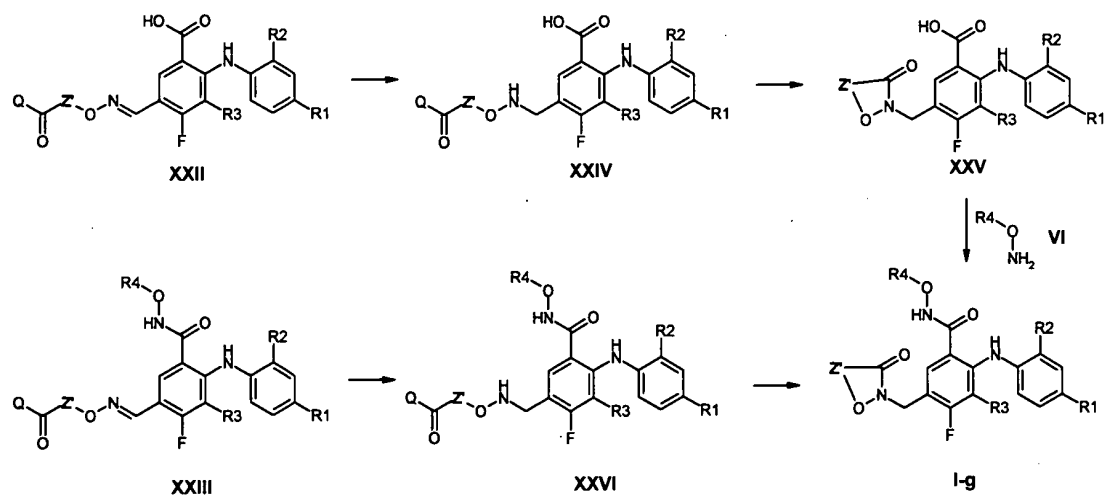
反應程序 3反應程序 4反應程序 5



反應程序 6



反應程序 7



反應程序 1

反應程序 1 係為用於製造化學式(1)所代表之化合物 I 之方法。在本程序中，L 表示“分離基(leaving group)”，例如，氟、氯、溴或碘，或活化的氫氧基，例如，磷酸酯(phosphate ester)及磺酸酯(sulfonate ester)。

化學式(II)所代表之 5-碘或 5-溴之苯甲酸衍生物之化合物可輕易地製備，例如，使用習知文獻所記載之方法或與其類似之方法 (F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, *European Journal of Organic Chemistry*, 2771-2777 (2001) or A. Groweiss, *Organic Process Research & Development*, 4, 30-33 (2000))。

5-乙烯苯甲酸衍生物(III) (5-vinylbenzoic acid derivative (III)) 之製備

5-乙烯苯甲酸衍生物(III)可由，例如，使 5-碘或 5-溴之苯甲酸衍生物(II)與乙烯化之有機金屬試劑在過渡金屬催化劑存在下，於適當溶劑中反應而製備。

上述之溶劑包括，例如，二甲基甲醯胺、四氫呋喃 (THF)、二甲基亞砷 (DMSO)、異丙醇、甲醇以及乙醇，較佳為使用 THF 或異丙醇。

作為上述之過渡金屬催化劑，例如，較佳為使用鈀複合體 (palladium complex)。可使用之鈀複合體，例如， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ 、 $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ 以及 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 。

上述之乙烯化有機金屬試劑包括，例如，乙烯化有機

鎂、乙烯化有機鋁、乙烯化有機矽、乙烯化有機溴、乙烯化有機鋅以及乙烯化有機錫。這些之中，較佳為使用乙烯有機錫（Stille 氏法）或乙烯溴鹽（Suzuki 氏法）。若有需要，可添加適當之鹼基，例如 t-丁基胺（t-butylamine）、三乙胺或 Hunig 氏鹼於反應系統中。

反應可在約 15°C 至 130°C 進行，較佳為 60°C，反應約四小時至四天，較佳為 10 小時。

可參考下列文獻以輕易地進行反應。

- a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.
- b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483
- c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 147-168.
- d) Suzuki, A, In *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; VCH: Weinheim, 1998; pp49-97.

2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V) (2-(phenylamino)-5-vinylbenzoic acid derivative (V)) 之製備

2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)可由苯胺衍生物(IV) (aniline derivative (IV)) 與 5-乙烯苯甲酸衍生物(III) (5-vinylbenzoic acid derivative (III)) 反應而合成。可使用專利（如 W0 第 00/64856 號）或文獻之方法，或與其類似之方法來進行本反應(M. H. Chen, V. G.

Beylin, E. Iakovleva, S. J. Kesten, J. Magano, D. Drieze, *Synthetic Communications*, 32(3), 411-417 (2002))。

特別地，本反應可由使用 5-乙烯苯甲酸衍生物(III)與等量或過量之苯胺衍生物(IV)在鹼基存在下於溶劑中進行反應。

上述之溶劑包括，例如，THF 以及甲苯，較佳者為 THF。

上述之鹼包括，例如，二異丙基氨基鋰 (lithium diisopropylamide)、己甲基二矽醯基鋰 (lithium hexamethyldisilazide)、正丁基鋰 (lithium n-butyl)、氫化鈉以及銨化鈉 (sodium amide)，以及較佳為二異丙基氨基鋰或己甲基二矽醯基鋰。

上述之反應可在約 -78 至 25°C 進行約四小時至四天，較佳為約一天。

醯羥胺酸衍生物(VII) (hydroxamic acid derivative (VII)) 之製備

2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)可轉換為醯羥胺酸衍生物(VII)，藉由將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物(VI) (hydroxylamine derivative (VI))，在用於胜肽合成之濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中進行反應。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU 或 4-二甲基甲醯基吡啶 (4-dimethylaminopyridine, DMAP) 以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胍肼濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

乙醛(VIII)之製備

醯羥胺酸衍生物(VII)在適當溶劑中與適當之氧化劑進行反應可轉換為乙醛(VIII)。

上述之溶劑包括 THF、乙醚、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、DMSO、氯仿、四氯化碳或乙腈，較佳為 THF 以及二氯甲烷。

上述之氧化劑包括臭氧、鐵酸-偏過碘酸鈉 (osmium tetroxide-sodium metaperiodate) 以及三氯化鈦-偏過碘酸鈉 (ruthenium chloride-sodium metaperiodate)。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約二小時至二天，較佳為 10 小時。

化合物(I)之製備

將乙醛(VIII)與化合物 IX)在適當溶劑與適當還原劑存在下反應，視需要可加入適當的酸，可將乙醇(VIII)轉換為化合物(I)。

上述之溶劑包括，甲醇、乙醇、乙醚、THF、甲苯以及亞甲基氯。

上述之還原劑包括硼氫化鈉、硼腈氫化鈉、三乙基矽烷、氫化鋰鋁、氫化二異丙基鋁、吡啶硼烷以及十硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鈹、三氟甲磺酸 (trifluoromethanesulfonic acid)、對甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid) 以及吡啶-對甲苯磺酸 (pyridinium-p-toluenesulfonic acid)。

上述之反應可在-78°至 120°C 進行約一小時至兩天。

上述之反應可利用下列文獻所記載之方法或類似的方法

法而輕易地進行。

a) Daniel Dube and Adrew A. Scholte, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 2295-2298

b) Koich Fukase, Yoshiyuki Fukase, Masato Oikawa, Wen-Chi Liu, Yasuo, Suda, and Shoichi Kusumoto, Tetrahedron, 1998, 54, 4033-4050

c) Seung Hwan Lee, Yong Lune Park, and Cheol Min Yoon, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 6049-6050

d) Makoto Wada, Sonoe Nagayama, Kaori Mizurtani, Ryoichi Hiroi, and Norikazu Miyoshi, Chemistry Letters, 2002, 248-249

e) Kikkugawa, Y., Ogawa, Y., Chem. Pharm. Bull., 1979, 27, 2405-2410

反應程序 2

反應程序 2 是由 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)製備化合物 I 之例子，係採用與反應程序 1 不同的方式製備化合物 1。

羰基(XI) (carbonyl (XI)) 之製備

2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)可以轉換為羰基(X)，方法與前述之將醯羧胺酸衍生物(VII)轉換為羰基(VIII)之方法相同。

更特別地，可藉由使 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物

(V)與適當的氧化劑在適當的溶劑中反應，以達轉換之目的。

適當的溶劑包括 THF、乙醚、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、DMSO，氯仿、四氯化碳、或乙腈，以及較佳為 THF 以及二氯甲烷。上述之氧化劑包括臭氧、鉞酸-偏過碘酸鈉以及三氯化鈎-偏過碘酸鈉。前述之反應可在約 10°至 30°C 進行，較佳為 22°C（室溫），反應進行約二小時至二天，較佳為約 10 小時。

化合物(XI)之製備

羰基(X)可被轉換為化合物(XI)，方法與前述之將乙醛(VIII)轉換為化合物 I 之方法相同。

更特別地，可使羰基(X)與化合物 IX)在適當之溶劑與適當之還原劑中反應，若有需要可加入適量的酸，以達成轉換之目的。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、THF、甲苯以及亞甲基氯。

上述之還原劑包括硼氫化鈉、硼腈氫化鈉、三乙基矽烷、氫化鋰鋁、氫化二異丙基鋁、吡啶硼烷以及十硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鉍、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸以及吡啶-對甲苯磺酸

上述之反應可在約 -78 至 120°C 進行約一小時至二天。

反應可以輕易達成，舉例來說，可用下列文獻敘述之

方法，或其類似之方法。

a) Daniel Dube and Adrew A. Scholte, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 2295-2298

b) Koich Fukase, Yoshiyuki Fukase, Masato Oikawa, Wen-Chi Liu, Yasuo, Suda, and Shoichi Kusumoto, Tetrahedron, 1998, 54, 4033-4050

c) Seung Hwan Lee, Yong Lune Park, and Cheol Min Yoon, Tetrahedron Letters, 1999, 40, 6049-6050

d) Makoto Wada, Sonoe Nagayama, Kaori Mizurtani, Ryoichi Hiroi, and Norikazu Miyoshi, Chemistry Letters, 2002, 248-249

e) Kikkugawa, Y., Ogawa, Y., Chem. Pharm. Bull., 1979, 27, 2405-2410

化合物 I 之製備(1)

化合物(XI)可被轉換為化合物 I，方法與前述將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)轉換為醯脲胺酸衍生物(VII)之方法相同。

更特別地，將化合物(XI)與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物(VI) 在用於胜肽合成之濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中進行反應，可獲得化合物 I。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺

(1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉(2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸(bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺(1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三氮氧基)三吡咯-磷六氟磷酸((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、羥基苯駢三氮唑(hydroxybenzotriazole, HOBt)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三氮(3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt)。較佳者為包括 EDC 以及 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之結合。

前述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為 22°C (室溫)，反應進行約一小時至二天，較佳為 10 小時。

反應程序 3

反應程序 3 是由化合物(XII)製備化學式(1)之化合物 I，尤其是化合物(I-a)與(I-b)之例子。

化合物(XII)係為化合物 I 之一，其中 R₁ 為鹵素原子，例如碘原子、溴原子或氯原子，較佳為碘原子。

在化合物(I-a)與(I-b)中，R₁ 為炔烴基或烯烴基；不飽和鍵存在於直接結合至具有 R₂ 之苯環之碳原子以及與其

鄰接之碳原子之間。 R_h 至 R_k 代表透過不飽和鍵連結於碳原子上之取代基。 R_h 、 R_i 、 R_j 、 R_k 各自代表氫原子或 C_{1-6} 烷基。

化合物(I-a)之製備

化合物(XII)可被轉換為(I-a)，例如使用文獻記載之 Sonogashira 法 (K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, Tetrahedron Lett. 16, 4467-4470 (1975))。特別地，使化合物(XII)在適當溶劑，例如 THF，以及鈀複合體(例如 $(PPh_3)_2PdCl_2$)的催化劑量(catalytic amount)，銅試劑(例如碘化銅)之催化劑量，以及適當的鹼(例如三乙胺或 Hunig 氏鹼)中，與炔烴反應以獲得化合物(I-a)。前述之反應可在約 10° 至 $100^\circ C$ 進行，較佳為 40 至 $60^\circ C$ ，反應進行約二小時至二天。

化合物(I-b)之製備 (1)

如前述之轉換 5-碘或 5-溴之苯甲酸衍生物(II)為 5-乙烯苯甲酸衍生物(III)之方法，可將化合物(XII)轉換為化合物(I-b)。

更特別地，將化合物(XII)在適當溶劑、過渡金屬催化劑存在下，與乙烯化之有機金屬試劑反應以獲得化合物(I-b)。前述之溶劑包括二甲基甲醯胺、THF、DMSO、異丙醇、甲醇以及乙醇，較佳為 THF 或異丙醇。前述之過渡金屬催化劑包括鈀複合體，特別為 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $(PhCN)_2PdCl_2$ 、

(MeCN)₂PdCl₂ 或 (PPh₃)₂PdCl₂。前述之乙烯化有機金屬試劑包括，例如，乙烯化有機鎂、乙烯化有機鋁、乙烯化有機矽、乙烯化有機溴、乙烯化有機鋅以及乙烯化有機錫。較佳實施例為乙烯有機錫 (Stille 氏法) 或乙烯溴鹽 (Suzuki 氏法)。若有需要，可添加適當之鹼基，例如 t-丁基胺、三乙胺或 Hunig 氏鹼於反應系統中。

前述之反應可在約 15 至 130°C 進行，較佳為約 60°C，反應進行約四小時至四天，較佳為 10 小時。

反應可依照下列文獻輕易地進行：

- a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1986, 25, 508-524.
- b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483
- c) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 147-168.
- d) Suzuki, A, In *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; VCH: Weinheim, 1998; pp49-97.

化合物 (I-b) 之製備 (2)

化合物 (I-b) 亦可由還原化合物 (I-a) 而獲得。還原方法包括，例如，在 Lindler 催化劑存在下，於溶劑中進行之氫化法 (hydrogenating)。上述之溶劑包括乙醇、甲醇以及己烷。反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為 22°C (室溫)，反應進行約 10 分鐘至二天。

反應程序 4

反應程序 4 為製備化學式 1 之化合物之例子，特別是來自化合物 (X) 或 (VIII) 之化合物 (I-c)，其具有 $Y=O$ (oxygen atom) 以及 $W=OH$ 。

化合物 (XIV) 之製備

在適當溶劑及催化劑量的酸存在下，將羰基化合物 (X) 與二醇 (XIII) 進行反應，以獲得縮醛化合物 (acetal compound) (XIV)。

上述之溶劑包括 THF、二甲基甲醯胺 (DMF) 以及二氯甲烷。

上述之酸包括對甲苯磺酸、樟腦磺酸 (camphor sulfonic acid)、鹽酸以及吡啶-對甲苯磺酸。

反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為 22°C (室溫)，反應進行約一小時至二天。

化合物 (XV) 之製備

可將羧酸 (Carboxylic acid) (XIV) 轉換為醯羧胺酸酯 (hydroxamate ester) (XV)，方法與前述之將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物 (V) 轉換為醯羧胺酸衍生物 (VII) 之方法相同。

更特別地，將化合物 (XIV) 在用於胜肽合成之濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物 (VI) 進行反應可獲得化合物 (XV)。

前述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

前述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胍肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

乙醛(VIII)可轉換為環狀縮醛 (cyclic acetal) (XV)，方法與前述之將乙醛(X)轉換為環狀縮醛 (cyclic acetal) (XIV)者相同。更特別地，將羰基(VIII)與二醇

(XIII)在適當溶劑、催化劑量的酸存在下進行反應，以達到轉換之目的。

上述之溶劑包括 THF、DMF 以及二氯甲烷。

上述之酸包括對甲苯基磺酸、樟腦磺酸、鹽酸以及吡啶-對甲苯磺酸。

反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為 22°C（室溫），反應進行約一小時至二天。

● 化合物(I-c)之製備

環狀縮醛(XV)可轉換為化合物(I-c)，經由環狀縮醛(XV)在適當的溶劑中與適當之還原劑進行反應，並可依需要加入適當的酸。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

● 上述之還原劑包括硼氫化鈉(sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉(sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷(triethylsilane)、三甲基矽烷(trimethylsilane)、氫化鋰鋁(lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁(diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷(borane-pyridine complex)、十硼烷(decaborane)、二硼烷(diborane)、二甲基硫硼烷(borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷(borane-THF complex)、氫(hydrogen)、氫化鋅硼(zinc boron hydride)、碘化鈔(samarium(II) iodide)以及

氫化三丁錫 (tributyltin hydride) 。較佳的例子包括，
氫化二異丙基鋁、硼氫化鈉以及三乙基矽烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸 (trifluoroacetic acid)、三氟硼-二乙基乙醚 (trifluoroboron-diethyl ether complex)、三甲基矽烷三氟甲磺酸 (trimethylsilyl triflate)、三氯化鉍 (BiCl_3)、三氯化鋁 (AlCl_3)、四氯化鈦 (titanium tetrachloride)、氯化三甲基矽基 (trimethylsilyl chloride)、三氟甲磺酸 (trifluoromethanesulfonic acid)、對甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid) 以及吡啶-對甲苯磺酸 (pyridinium-p-toluenesulfonic acid)。

上述反應可於約 -78 至 120°C 進行約一小時至兩天。

前述反應可用下列文獻所記載之方法或其類似方法來進行。

- a) E. L. Eliel, V. G. Badding, and M. N. Rerick, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2371.
- b) A. R. Abdum-Nur, and C. H. Issidorides, J. Org. Chem., 1962, 27, 67.
- c) L. I. Zakharkin and I. M. Khorlina, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk. 1959, 2255; Chem. Abs. 1960, 54, 10837h.
- d) W. L. Howard, and J. H. Jr. Brown, J. Org. Chem., 1961, 26, 1026.
- e) B. Fleming, and H. I. Bolker, Can. J. Chem. 1974,

52, 888.

f) L. I. Zakharkin, V. I. Stanko, Y. A. Chapovskii, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R., Otd. Khim. Nauk. 1962, 1118; Chem. Abs. 1962, 981b.

g) D. A. Hove, and A. Jordan, Tetrahedron Lett., 1978, 19, 1357.

h) T. Tsunoda, M. Suzuki, and R. Noyori, Tetrahedron Lett., 1979, 20, 4679.

i) D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, Synthesis, 1974, 633.

j) H. Kotsuki, Y. Ushio, N. Yoshimura, and M. Ochi, J. Org. Chem., 1987, 52, 2594-2596.

k) B. Bartels, and R. Hunter, J. Org. Chem., 1993, 58, 6756-6765.

l) G. Adam, and D. Seebach, Synthesis, 1988, 5, 373-375.

m) B-Z. Zheng, M. Yamauchi, H. Dei, S-I. Kusaka, K. Matusui, and O. Yonemitsu, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 6441-6446.

n) T. Ohta, T. Michibata, K. Yamada, R. Omori, I. Furukawa, Chem. Commun., 2003, 10, 1192-1193.

o) Org. Prep. Proc. Int. 1985, 17, 11.

反應程序 5

反應程序 5 為製備化學式 1 之化合物之例子，特別地

由化合物(X)或化合物(VIII)而來，具有 $Y=-NH0-$ 之化合物(I-d)。

化合物(XVII)之製備

在適當溶劑中將乙醛(X)與 o-烷基-氫氧胺衍生物(XVI) (o-alkyl-hydroxylamine derivative) 攪拌，可使乙醛(X)轉換為肟醚(XVII) (oxime ether)。

上述之溶劑包括二氯甲烷、乙醇、氯仿、THF、二甲基甲醯胺以及乙醚，較佳為二氯甲烷或乙醇。

化合物(XVIII)之製備

化合物(XVII)可轉換為肟羧胺酸酯 (hydroxamate ester) (XVIII)，方法與前述之將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)轉換為肟羧胺酸衍生物(VII)之方法相同。

更特別地，藉由使化合物(XVII) 在胍肽濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物(VI)進行反應，可獲得肟羧胺酸酯(XVIII)。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胍肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-

乙 氧 基 羰 基 -1-2- 二 氫 化 喹 啉
 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline,
 EEDQ) 、 溴 - 三 (吡 咯) - 磷 六 氟 磷 酸 (bromo-
 tris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate,
 PyBrOP) 、 1- 乙 基 - (3' 二 甲 基 胺 丙 基) 碳 化 二 亞 胺
 (1-ethyl- 3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide,
 EDC) 、 (苯 駢 三 嗪 氧 基) 三 吡 咯 - 磷 六 氟 磷 酸
 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium
 hexafluorophosphate, PyBOP) 、 3- 羥 基 - 4- 橋 氧 基 - 3, 4-
 二 氫 - 1, 2, 3- 苯 並 三 嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,
 2,3-benzotriazine, HODhBt) 以 及 羥 基 苯 駢 三 氮 唑
 (hydroxybenzotriazole, HOBt) 。 較 佳 實 施 例 包 括 EDC
 與 HOBt 之 組 合 , 以 及 EDC 與 HODhBt 之 組 合 。

上 述 之 反 應 可 在 約 10 至 30°C 進 行 , 較 佳 為 約 22°C (室
 溫) , 反 應 進 行 約 一 小 時 至 兩 天 , 較 佳 為 10 小 時 。

化 合 物 (XVIII) 亦 可 由 乙 醛 (VIII) 所 製 備 。 特 別 地 , 藉
 由 在 適 當 溶 劑 中 攪 拌 乙 醛 (VIII) 與 o- 烷 基 - 氫 氧 胺 衍 生 物
 (XVI) 可 獲 得 化 合 物 (XVIII) 。

上 述 之 溶 劑 包 括 二 氯 甲 烷 、 乙 醇 、 氯 仿 、 THF 、 二 甲 基
 甲 醯 胺 以 及 乙 醚 , 以 及 較 佳 為 二 氯 甲 烷 或 乙 醇 。

化 合 物 (I-d) 之 製 備

肟 醚 (XVIII) 可 轉 換 為 化 合 物 (I-d) , 經 由 肟 醚 (XVIII)
 在 適 當 的 溶 劑 中 與 適 當 之 還 原 劑 進 行 反 應 , 並 可 依 需 要 加

入適當的酸。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之還原劑包括硼氫化鈉 (sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉 (sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷 (triethylsilane)、三甲基矽烷 (trimethylsilane)、氫化鋰鋁 (lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁 (diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷 (borane-pyridine complex)、十硼烷 (decaborane)、二硼烷 (diborane)、二甲基硫硼烷 (borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷 (borane-THF complex)、氫化鋅硼 (zinc boron hydride) 以及氫化三丁錫 (tributyltin hydride)。較佳的例子包括，氫化二異丙基鋁、硼氫化鈉、三乙基矽烷以及吡啶硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸 (trifluoroacetic acid)、二氯醋酸 (dichloroacetic acid)、三氟硼-二乙基乙醚 (trifluoroboron-diethyl ether complex)、三甲基矽烷三氟甲磺酸 (trimethylsilyl triflate)、三氯化鋁 (AlCl_3)、四氯化鈦 (titanium tetrachloride) 以及氯化三甲基矽基 (trimethylsilyl chloride)。較佳例子包括二氯醋酸、鹽酸、三氟醋酸、對甲苯磺酸 (p-toluenesulfonic acid) 以及吡啶-對甲苯磺酸 (pyridinium-p-toluenesulfonic acid)。

上述反應可於約-78至120°C進行約一小時至兩天。

反應可由下列文獻所記載之方法或其類似方法來進行。

- a) M. Kawase, and Y. Kikugawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1979, 643-645.
- b) B. Hegedues, and A. F. Krasso, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 959-963.
- c) R. F. Borch, et al, J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2897-2904.
- d) D D. Sternbach, W. C. L. Jamison, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 3331-3334.
- e) M. Ueda, H. Miyabe, M. Namba, T. Nakabayashi, and T. Naito, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4369-4372.
- f) M. Gustafsson, R. Olsson, C-M. Andersson, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 133-136.
- g) M. Fujita, H. Oishi, T. Hiyama, Chem. Lett., 1986, 837-838.
- h) R. Camehn, K. Rehse, Arch. Pharma. (Weinheim Ger.), 2000, 333, 130-134.

反應程序 6

反應程序 6 為製備化學式 1 之化合物之例子，特別是來自化合物 (I-d) 或化合物 (XVII) 之化合物 (I-e)，其具有 $Y = -NR_8O-$ 以及 $R = C(=O)R_9$ 。

由化合物(I-d)製備之化合物(I-e)

化合物(I-e)可由化合物(I-d)製備，藉由將 $R_9\text{-COOH}$ 所代表之羧酸(XXI)與適當之胜肽濃縮劑在適當溶劑中反應成為活性酯(active ester)，再與化合物(I-d)於適當之鹼存在或不存在環境下進行反應。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氮化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氮-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt)。較佳者為包括 EDC 以及 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之結合。

前述之反應可在約 0 至 30°C 進行，較佳為 22°C（室溫），反應進行約一小時至二天，較佳為 10 小時。

化合物(I-e)可由化合物(XVII)製備。

化合物(XIX)之製備

肟醚(XVII)(oxime ether)可轉換為其還原之化合物(XIX)，方法與前述將肟化合物(XVIII)(oxime)轉換為化合物(I-d)相同。

特別地，將肟醚(XVII)與適當之還原劑在適當之溶劑中反應，以達成轉換之目的，並可依需要加入適當之酸。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之還原劑包括硼氫化鈉(sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉(sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷(triethylsilane)、三甲基矽烷(trimethylsilane)、氫化鋰鋁(lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁(diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷(borane-pyridine complex)、十硼烷(decaborane)、二硼烷(diborane)、二甲基硫硼烷(borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷(borane-THF complex)、氫化鋅硼(zinc boron hydride)以及氫化三丁錫(tributyltin hydride)。較佳地，可包括硼腈氫化鈉、硼氫化鈉、三乙基矽烷以及吡啶硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸

(trifluoroacetic acid)、二氯醋酸(dichloroacetic acid)、三氟硼-二乙基乙醚(trifluoroboron-diethyl ether complex)、三甲基矽烷三氟甲磺酸(trimethylsilyl triflate)、三氯化鋁(AlCl_3)、四氯化鈦(titanium tetrachloride)以及氯化三甲基矽基(trimethylsilyl chloride)。較佳例子包括二氯醋酸、鹽酸、三氯醋酸、對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)以及吡啶-對甲苯磺酸(pyridinium-p-toluenesulfonic acid)。

上述之反應可在約 -78 至 120°C 進行約一小時至五天。

化合物(XX)之製備

烷氧胺(alkoxyamine)(XIX)可轉換為氨基化合物(amide)(XX)，方法與前述將化合物(I-d)轉換為化合物(I-e)者相同。

更特別地，藉由將 $\text{R}_9\text{-COOH}$ 所代表之羧酸(XXI)與適當之胍肽濃縮劑在適當溶劑中反應成為活性酯，再與胺化物(XIX)於適當之鹼存在或不存在環境下進行反應，以進行製備。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF以及二甲基甲醯胺。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig氏鹼或DBU，以及較佳為Hunig氏鹼。

上述之胍肽濃縮劑包括1,3-二環己基碳化二亞胺(1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氮化喹啉

(2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1-2-dihydroquinoline, EEDQ) 、 溴 - 三 (吡 咯) - 磷 六 氟 磷 酸 (bromo-tris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP) 、 1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl- 3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC) 、 (苯 駢 三 嗪 氧 基) 三 吡 咯 - 磷 六 氟 磷 酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP) 、 羥 基 苯 駢 三 氮 唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt) 、 3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 。 較佳者為包括 EDC 以及 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之結合。

上述之反應可在約 0 至 30°C 進行，較佳為 22°C (室溫) ，反應進行約一小時至二天，較佳為 10 小時。

化合物(I-e)之製備

羧酸(XX)可轉換為標的化合物(I-e)，方法與前述將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V)轉換為醯羥胺酸衍生物(VII)之方法相同。

更特別地，藉由使化合物(XX)在胍肽濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物(VI)進行反應，可獲得化合物(I-e)。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

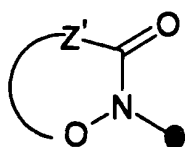
上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

反應程序 7

反應程序 7 顯示合成化學式(1)所代表之化合物 I 之方法，尤其是化合物(I-g)，其中 X 特別地由下列化學式所代表。



可藉由使用化合物 (XXII) 以及 (XXIII) 以進行製備，其中 W 係由反應程序 5 之化合物 (XVII) 或 (XVIII) 之脲醚之 $C(=O)Q$ 所代表。此處，Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子；Rc 及 Rd，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基。

化合物 (XXIV) 之製備

羧酸-脲 (XXII) 可轉換為羧酸-烷氧胺 (XXIV)，方法與前述將脲 (XVIII) 轉換為化合物 (I-d) 之方法相同。

特別地，將脲醚 (XVII) 與適當之還原劑在適當之溶劑中反應，以達成轉換之目的，並可依需要加入適當之酸。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之還原劑包括硼氫化鈉 (sodium boron hydride)、硼腈氫化鈉 (sodium borocyanohydride)、三乙基矽烷 (triethylsilane)、三甲基矽烷 (trimethylsilane)、氫化鋰鋁 (lithium aluminum hydride)、氫化二異丙基鋁 (diisopropyl aluminum hydride)、吡啶硼烷 (borane-pyridine complex)、十硼烷 (decaborane)、二硼烷 (diborane)、二甲基硫硼烷 (borane-dimethylsulfide complex)、THF 硼烷 (borane-THF complex)、氫化鋅硼 (zinc boron hydride)

以及氫化三丁錫 (tributyltin hydride)。較佳地，可包括硼腈氫化鈉、硼氫化鈉、三乙基矽烷以及吡啶硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸、二氯醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鋁、四氯化鈦、氯化三甲基矽基、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸以及吡啶-對甲苯磺酸。較佳實施例包括二氯醋酸、鹽酸以及三氟醋酸。

上述反應可在約 -78 至 120°C 進行約一小時至五天。

化合物 (XXV) 之製備

藉由在適當溶劑、中性 pH 值或適當的酸、鹼存在下，於適當的溫度下攪拌，可將烷氧胺 (XXIV) 轉換為環狀化合物 (XXV)。

某些情形，在製備烷氧胺 (XXIV) 的過程中，可藉由加熱反應系統以完成環狀作用 (cyclization)。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之酸包括三甲基鋁、醋酸、鹽酸、三氟醋酸、二氯醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鋁、四氯化鈦、氯化三甲基矽基、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸以及吡啶-對甲苯磺酸。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼、二氮雜雙環十一碳烯、甲醇鈉以及碳酸鉀。

上述之反應可在室溫至 80°C 下進行約一小時至一天。

化合物(I-g)之製備

化合物(XXV)可轉換為化合物(I-g)，方法與前述將 2-苯胺基-5-乙烯苯甲酸衍生物(V) 轉換為醯脲胺酸衍生物(VII)之方法相同。

更特別地，將化合物(XXV)與 NH_2OR_4 所代表之氫氧胺衍生物(VI)，在胍肽濃縮劑存在或有無鹼性皆可之條件下，於適當的溶劑中進行反應以獲得化合物(I-g)。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胍肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromo-tris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,

2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

利用前述之將肟 (XXIII) 轉換為醯羥胺酸酯之同樣方法，亦可以製備化合物 (I-g)。

● 化合物 (XXVI) 之製備

可以進行肟 (XXIII) 的還原作用，方法與將肟 (XXIII) 轉換為化合物 (I-d) 之方法相同。

更特別地，藉由使肟醚 (XVII) 與適當還原劑進行反應，並依需要加入適當的酸，可以完成轉換。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

● 上述之還原劑包括硼氫化鈉、硼腈氫化鈉、三乙基矽烷、三甲基矽烷、氫化鋰鋁、氫化二異丙基鋁、吡啶硼烷、十硼烷、二硼烷、二甲基硫硼烷、THF 硼烷、氫化鋅硼以及氫化三丁錫。較佳地，可包括硼腈氫化鈉、硼氫化鈉、三乙基矽烷以及吡啶硼烷。

上述之酸包括醋酸、鹽酸、三氟醋酸、二氯醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鋁、四氯化鈦、氯化三甲基矽基、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸以及吡啶-對甲苯磺酸。較佳實施例包括二氯醋酸、鹽酸以及三

氟醋酸。

上述反應可在約 -78 至 120°C 進行約一小時至五天。

化合物(I-g)之製備

環狀化合物(XXVI)可以被轉換為化合物(I-g)，方法與前述之將烷氧胺(XXIV)轉換為環狀化合物(XXV)之方法相同。

更特別地，藉由在適當之溶劑於中性 pH 值或適當之酸或鹼存在，於適當之溫度進行攪拌，以完成轉換。

某些情形下，在製備烷氧胺(XXIV)之過程中，環狀作用僅在加熱整個反應系統之情形下才能完成。當前述之烷氧胺(XXIV)之 Q 為 OH 時，在酸催化劑存在下，不用加入濃縮劑亦可完成環狀作用。

上述之溶劑包括甲醇、乙醇、乙醚、四氫呋喃、甲苯、亞甲基氯以及乙腈。

上述之酸包括三甲基鋁、醋酸、鹽酸、三氟醋酸、二氯醋酸、三氟硼-二乙基乙醚、三甲基矽烷三氟甲磺酸、三氯化鋁、四氯化鈦、氯化三甲基矽基、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸以及吡啶-對甲苯磺酸。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼、DBU、甲醇鈉以及碳酸鉀。

上述之反應可在室溫至 80°C 下進行約一小時至一天。

特別地，當 Q 為 OH 時，在適當溶劑中，不論是否有鹼存在，藉由使化合物(XXVI)與脘肽濃縮劑進行反應，可獲

得化合物(I-g)。

上述之溶劑包括二氯甲烷、THF 以及二甲基甲醯胺，以及較佳為二氯甲烷。

上述之鹼包括三乙胺、Hunig 氏鹼或 DBU，以及較佳為 Hunig 氏鹼。

上述之胜肽濃縮劑包括 1,3-二環己基碳化二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫化喹啉 (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline, EEDQ)、溴-三(吡咯)-磷六氟磷酸 (bromotris(pyrrolidino)-phosphonium hexafluorophosphate, PyBrOP)、1-乙基-(3'-二甲基胺丙基)碳化二亞胺 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC)、(苯駢三嗪氧基)三吡咯-磷六氟磷酸 ((benzotriazolyloxy)tripyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine, HODhBt) 以及羥基苯駢三氮唑 (hydroxybenzotriazole, HOBt)。較佳實施例包括 EDC 與 HOBt 之組合，以及 EDC 與 HODhBt 之組合。

上述之反應可在約 10 至 30°C 進行，較佳為約 22°C (室溫)，反應進行約一小時至兩天，較佳為 10 小時。

如上所示，用於製造依據本發明之化合物之方法之範例已說明如上。前述反應程序 1 至 7 之標的化合物之分離

或純化可用標準之化學操作進行，例如萃取、濃縮、蒸發、結晶、過濾、再結晶以及各樣層析法的操作。

本發明之化合物及其藥學上可接受之鹽類，包括化學式 (1) 所代表之化合物 I 之全部立體異構物 (stereoisomers)，例如對映物 (enantiomers)、非鏡像異構物 (diastereomers)，包括順式以及逆式幾何異構物、前述異構物之消旋體 (racemic bodies) 及其混合物。特別地，在本發明中化合物 I 係包括立體異構物。

本發明之化合物及其藥學上可接受之鹽類，可為某些互變體型態 (tautomer forms)，例如烯醇 (enol) 以及硫亞氨 (imine) 形式、酮 (keto) 以及烯胺 (enamine) 形式及其混合物。溶液中，互變體係以互變體群組之混合物存在。固態時，典型地一種互變體為顯著的。有時只敘述一種互變體，但本發明之化合物之全部互變體均包括於本發明中。

此外，本發明包括位阻異構物 (atropisomers)。位阻異構物係指由化學式 1 所代表之化合物 I，其可分為旋轉限制之不同異構物。

這些異構物可以由標準方法分離，利用異構物之間之物理化學之不同特性。例如，經由一般光學的分析，消旋化合物可被製為純異構物，例如光學分析方法藉由導入非鏡像鹽類以及光學活性酸，例如酒石酸。非鏡像物之混合物可用層析結晶或各種層析方法來分離，例如薄層層析法、管柱層析法、氣相層析法等。

當本發明之化合物 I 以自由態獲得時，可將其轉換為鹽類，或是化合物 I 可用標準方法形成其水和物或溶劑化合物 (solvate)。

當獲得本發明之化合物 I 之鹽類、水合物或溶劑化合物，可用標準方法將其轉換為自由型態。

本發明之化合物 I 或其藥學上可接受之鹽類，具有強大 MEK 抑制效果，在活體內具有良好穩定性，以及可溶於水中，因此可用於增生性病變之預防性之製劑或治療性之製劑。

本發明之化合物 I 或其藥學上可接受之鹽類，係特別有用於癌症或發炎性關節病變之預防性之製劑或治療性之製劑。

癌症包括，例如，乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。具有發炎反應之關節病變包括，例如骨關節炎、類風濕性關節炎、反應性關節炎、病毒性關節炎、化膿性關節炎以及節核性關節炎。

因此，可用於預防性製劑或治療性製劑，尤其是治療性製劑，以用於各種癌症，例如腦癌、急性白血症、胃癌以及非小細胞肝癌 (non-small cell lung cancer)，以及疾病，例如牛皮癬、血管再狹窄、自體免疫疾病以及動脈硬化、心臟衰竭之後遺症、異體移植排斥、骨關節炎、慢性類風濕性關節炎、氣喘、纖維性囊腫、肝腫大、心肌肥厚、阿茲海默氏症、糖尿病、敗血性休克以及 HIV 感染。

其特別地有用於作為預防性製劑或治療性製劑，特別

是治療性製劑，以用於與 Ras-MAPK 訊息傳遞路徑相關之癌症。

此外，本發明係有關於預防或治療增生性病變，例如癌症或具有發炎反應之關節炎之方法。本發明之另一實施例包括預防或治療固體或造血 MEK 有關（包括 Ras 相關）之癌症或具有發炎反應之關節炎之方法。癌症的例子係與前述者相同。其他癌症及疾病之例子與前述者相同。

這些方法包括施用藥學上有效劑量之包含化合物 I 或其藥學上可接受之鹽類之醫藥組合物給需要治療或有這樣疾病或症狀之患者。

當本發明之醫藥組合物係作為 MEK 抑制劑、用於增生性病變之治療性製劑或預防性製劑，施用方法包括口服（oral）、直腸道（rectal）、非腸胃道的（parenteral）（靜脈的（intravenous）、肌內的（intramuscular）、皮下的（subcutaneous））、腦內的（intracisternal）、陰道內的（intravaginal）、腹腔的（intraperitoneal）、膀胱內的（intrabladder）、局部的施用（topical）（注入（infusion）、粉劑（powder medicine）、軟膏（ointment）、凝膠（gel）或乳霜（cream））以及吸入（inhalation）（口腔或鼻道噴霧（nasal spray））。藥劑形式包括，例如，錠劑（tablets）、膠囊（capsules）、粒劑（granules）、粉劑（powder）、丸劑（pills）、水性及非水性口服液以及懸浮液以及容器盛裝之非腸胃道溶液，適用於分配獨立的劑量。劑型亦可適用於各式施用方法，包括控制釋放配

方，例如皮下植入 (subcutaneous implant)。

前述之配方係以習知方法製造，使用添加劑，例如賦形劑、潤滑劑 (包覆劑)、黏結劑、分散劑、安定劑、味道遮掩/香味劑或稀釋劑。

例如，賦形劑包括乳糖、結晶纖維素 (crystalline cellulose)、磷酸氫鈣 (calcium hydrogenphosphate) 以及澱粉，例如澱粉、馬鈴薯澱粉以及玉米澱粉。

包覆劑包括，例如，乙基纖維素 (ethylcellulose)、羥丙基纖維素 (hydroxypropylcellulose)、羥丙基甲基纖維素 (hydroxypropylmethylcellulose)、蟲膠 (shellac)、滑石 (talc)、巴西棕櫚蠟 (carnauba wax) 以及石蠟 (paraffin)。

黏結劑包括，例如，聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinyl pyrrolidone)、聚乙二醇 (macrogol) 以及其他用於賦形劑之化合物。

分散劑包括，例如，用於前述 the same compounds as 賦形劑之化合物，以及化學修飾之澱粉與纖維素，例如交連羧甲基纖維素鈉 (cross carmellose sodium)、羧甲基澱粉鈉 (sodium carboxymethylstarch) 以及交連之聚乙烯吡咯烷酮 (crosslinked polyvinyl pyrrolidone)。

安定劑包括，例如，羥苯甲酮酸酯 (paraoxybenzoic acid esters)，例如對羥基苯甲酸甲酯 (methylparaben) 以及對羥基苯甲酸丙酯 (propylparaben)；酒精，例如三氯叔丁醇 (chlorobutanol)、苯甲醇 (benzyl alcohol)

以及苯乙醇 (phenylethyl alcohol) ; 苯扎氯銨 (benzalkonium chloride) ; 酚類, 例如酚以及甲酚 (cresol) ; 硫柳汞 (thimerosal) ; 去水醋酸 (dehydroacetic acid) 以及己二烯酸 (sorbic acid) 。

味道遮掩/香味劑包括, 例如, 甜味劑、酸味劑以及常用之香料。

作為製造流體配方之溶劑, 可使用乙醇、酚、氯甲酚 (chlorocresol) 、純水、蒸餾水以及類似物。

界面活性劑或乳化劑包括, 例如, 聚山梨醇酐脂肪酸酯 80 (polysorbate 80) 、硬脂酸聚烴氧酯 40 (polyoxyl stearate 40) 以及聚桂醇 (lauromacrogol) 。

當本發明之醫藥組合物係作為 MEK 抑制劑或增生性病變之治療性製劑或預防性製劑, 本發明之化合物及其藥學上可接受鹽類之使用量, 係依據症狀、年齡、體重、相對之健康情形、是否有服用其他藥物、施用方式等因素而不同。例如, 病患 (指溫血動物, 尤其是人類) 口服用藥時, 有效劑量較佳為 0.1 至 1000 mg, 更佳為每天每公斤體重為 1 至 300 mg, 以及具通常體重之成年病患之每天用量較佳範圍為 10 至 800 mg, 以使化合物 I 作為有效成分。以非腸胃道方式用藥時, 有效劑量較佳為 0.1 至 1000 mg, 更佳為每天每公斤體重 10 至 800 mg。依照情況不同, 可每天施用一次或一天分成幾次施用。

前述之本發明之藥物組合物可與其他放射線療法、化學療法以及血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitor)

的施用結合使用。

根據本發明之化合物及其藥理上可接受之鹽類具有 MEK 抑制效果，細胞生長抑制效果，在活體內有良好穩定性並可溶於水，因此可作為用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，例如癌症或發炎相關關節病變。

任何引用之專利、早期公開專利以及文獻均在此作文本案之參考文獻。

【實施方式】

本發明將藉由以下的較佳具體實施例而作更進一步地詳細說明，但這些具體實施例僅是作為舉例說明，而非用以限定本發明之範疇。

核磁共振光譜(NMR)分析由 JNM-EX270 (270 MHz, JEOL) 或 JNM-GSX400 (400 MHz, JEOL) 測定，該 NMR 資料以對樣本溶劑之氘鎖定訊號 (deuterium lock signal) 為參考並以 ppm (百萬分之一, δ) 表示。

質譜資料 (Mass spectral data) 以 JMS-DX303 (JEOL) 或 JMS-SX/SX102A (JEOL) 或配有梯度高效液相層析儀 (gradient high performance liquid chromatography) (Agilent 1100, Agilent Technologies) 之微質譜儀 (micromass spectrometer) (Navigator, Finnigan) 測得。

特異旋轉以鈉 D 線 (sodium D line) (589 nm) 測量。

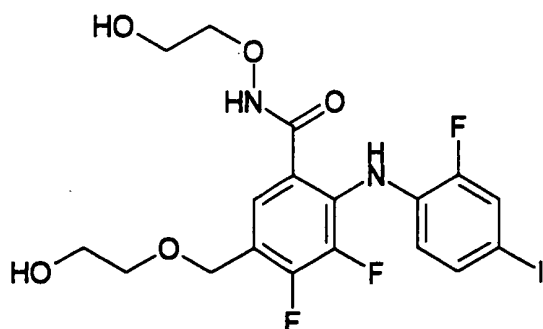
商業可用之試劑使用時無需再進一步純化。室溫係指大約 20 至 25°C 左右之範圍。所有非水反應於氮氣下執行。溶劑以旋轉型蒸發器減壓濃縮或蒸餾。

化合物製備，官能基需要時以保護基保護，製備標的分子後，移除保護基。保護基的選擇及保護及去保護之方法可依照如 Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (2nd Ed., John Wiley & Sons, 1991) 進行。

[實施例 1]

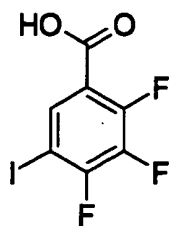
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-1-苯甲醯胺 (化合物 B-1)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide



步驟 A

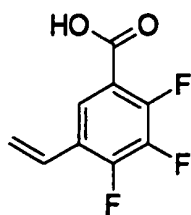
2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸
(2,3,4-trifluoro-5-iodo-benzoic acid) 的製備



按照文獻 (F. Mongin, E. Marzi, and M. Schlosser, European Journal of Organic Chemistry, 2771-2777 (2001)) 所之方法，製備 2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸。

步驟 B

2,3,4-三氟-5-乙烯苯甲酸
(2,3,4-trifluoro-5-vinyl-benzoic acid) 的製備



在氫氣環境下，將步驟 A 所得到的 2,3,4-三氟-5-碘-苯甲酸 (447 毫克, 1.48 mmol) 之四氫呋喃 (tetrahydrofuran) (10 mL) 溶液加入三(雙亞苄基丙酮)雙鈀 (tris(dibenzylideneacetone)dipalladium) (45 毫克, 0.05 mmol, 產品編號: 32877-4, Aldrich)、三-2-呋喃基膦 (tri-2-furylphosphine) (23 毫克, 0.01 mmol) 及乙烯基三丁酯 (vinyltributyltin) (865 L, 3.0 mmol)，並將該混合物於 40°C 攪拌 3 個小時。

反應完成後，不溶物以矽藻土填充的管柱移除。加入 1mol/L 鹽酸 (hydrochloric acid) 溶液 30 毫升，再加入二氯甲烷 (Methylene chloride) 至反應溶液，分層。加入另一 1mol/L 鹽酸溶液 30 毫升至有機層，分層。因而產生的水層加入 1mol/L 鹽酸溶液 60 毫升使其酸化，再以二氯甲烷 50 毫升萃取兩次。因而產生的有機層以無水硫酸鈉

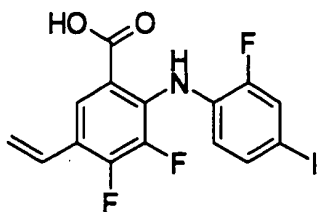
乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑，殘餘物以己烷清洗、過濾、乾燥，得到淺黃色固體之 2,3,4-三氟-5-乙烯苯甲酸 (248.9 毫克，產率 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) (PPM): 5.54(1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 5.92(1H, d, $J=17.8\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J=17.8, 11.2\text{Hz}$), 7.95(1H, td, $J=7.6, 2.6\text{Hz}$)

EIMS m/z 202($M+H$)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯苯甲酸 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-vinyl-benzoic acid) 的製備



在氫氣環境下，2-氟-4-碘苯胺 (2-fluoro-4-iodoaniline) (5.056 克，21.336 mmol) 之四氫呋喃(無水，30 毫升)溶液於 -78°C 攪拌下逐滴加入 2.0 M 二異丙基氨基鋰 (lithium diisopropylamide) (在庚烷/四氫呋喃/乙苯之溶液，13 毫升，26 mmol)。

五分鐘後，將步驟 B 所得到的 2,3,4-三氟-5-乙烯苯甲酸之四氫呋喃溶液逐滴加入反應混合物。該反應混合物漸漸加溫至室溫並攪拌 3 天。

反應混合物加入鹽酸調 $\text{pH}=3$ 。然後，該溶液以乙酸乙酯萃取。萃取物依次用水及洗滌，且有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑，因而產生的深棕固體以二氯甲烷研成粉末，得到淺黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯苯甲酸(2.352 克，產率 66%)。

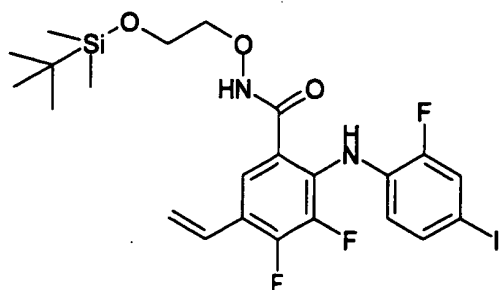
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM): 5.41(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.86(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 6.76(1H, td, $J=8.6, 5.6\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J=17.2, 11.5\text{Hz}$), 7.41(1H, m), 7.48(1H, dd, $J=10.6, 2.0\text{Hz}$), 8.05(1H, dd, 7.9, 2.0Hz)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 420 ($\text{M}+\text{H}$)

步驟 D

N-[2-(叔丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺

(N-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-5-vinylbenzamide) 的製備



將步驟 C 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯苯甲酸(6.2 克，14.8 mmol)之二氯甲烷(100

毫升)溶液加入 0-(2-叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙基] 脛胺 (0-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-hydroxylamine) (3.40 克, 17.8 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基 氨基 丙基 -) 碳 亞 胺 鹽 酸 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide hydrochloride) (3.40 克, 17.8 mmol)、一水合 1-脛基 苯並三氮唑 (1-hydroxybenzotriazole monohydrate) (3.0 克, 22.1 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (N,N-diisopropylethylamine) (5.1 毫升, 29.6 mmol); 該混合物於室溫攪拌 20 小時。

反應混合物經減壓濃縮，加入水(300 毫升)。混合物以乙酸乙酯萃取(500 毫升)，有機層以飽和鹽水(200 毫升)清洗，無水硫酸鈉乾燥並減壓濃縮。The 殘餘物以矽膠凝體管柱層析(500 克，正-己烷/乙酸乙酯(20:1))，得到淺黃色固體之 N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺 (6.36 克，產率 73%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 0.07 (6H, s), 0.86 (9H, s), 3.91 (2H, dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz), 4.07 (2H, dd, $J = 5.0, 4.0$ Hz), 5.44 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.81 (1H, d, $J = 17.5$ Hz), 6.57 (1H, td, $J = 8.9, 5.0$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 17.8, 10.9$ Hz), 7.32 (1H, br. d, $J = 7.9$ Hz), 7.37 - 7.42 (2H, m), 8.20 (1H, br. s), 9.38 (1H,

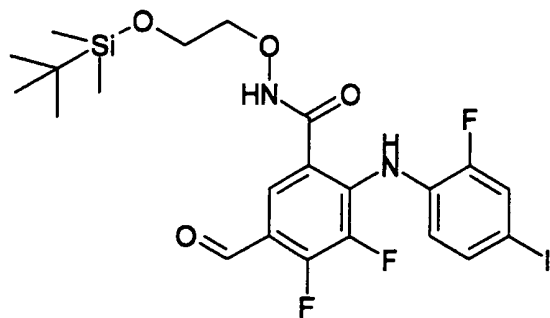
br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 593 (M+H)

步驟 E

N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺

(N-[2-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-5-formyl-benzamide) 的製備



將步驟 D 所得到的 N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-乙烯基-苯甲醯胺 (27.4 克, 46.27 mmol) 溶於四氫呋喃 (300 毫升) 與水 (90 毫升) 之混合溶劑。將這溶液於 0°C 加入四氧化鐵 (osmium tetroxide) (0.1 mM, 9.25 毫升, 0.95 mmol) 及偏過碘酸鈉 (38.6 克, 0.180 mol); 該混合物於室溫攪拌 3 小時。

不溶物以矽藻土過濾移除, 並以乙酸乙酯清洗。合併經過濾及清洗之物質以 0.2 M 硫代硫酸鈉 (sodium thiosulfate) 水溶液及飽和鹽水清洗, 硫酸鎂乾燥, 減壓蒸餾, 得到 N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-

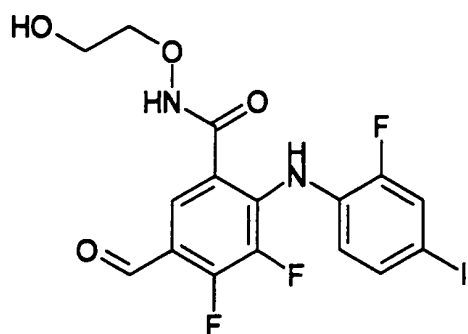
二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺及其去矽化 (desilylated) 產物, 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-5-formyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) (與下一步驟之產物為相同之化合物) 之混合物。(純 N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺可以矽膠凝體管柱層析 (300 克, 正-己烷/乙酸乙酯 (5:1)) 純化得到。)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 0.11 (6H, s), 0.78 (9H, s), 3.97 (2H, dd, $J = 5.1, 4.3$ Hz), 4.13 (2H, dd, $J = 4.6, 4.3$ Hz), 6.82 (1H, td, $J = 8.6, 4.1$ Hz), 7.30 - 7.38 (2H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 6.8, 2.2$ Hz), 9.64 (2H, br s), 10.15 (1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

步驟 F

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-5-formyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的製備



將步驟 E 所得到的 N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺 (37.1 克, 為含有去矽化(desilylated)產物之粗產物) 溶於四氫呋喃(200 毫升)與水(16 毫升)之混合溶劑。加入一水合對甲苯磺酸(1.76 克, 9.25 mmol) ; 該混合物於室溫攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯萃取, 有機層以飽和鹽水清洗, 硫酸鎂乾燥, 減壓蒸餾。因而產生的殘餘物以乙酸乙酯研成粉末, 得到黃色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (16.0 克, 兩步驟之產率 72%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 270MHz) (PPM) 3.17(1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 6.99(1H, td, $J=8.9, 3.0$), 7.48(1H, d=8.3Hz), 7.67(1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.64(1H, br.s), 10.02(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 481 (M+H)

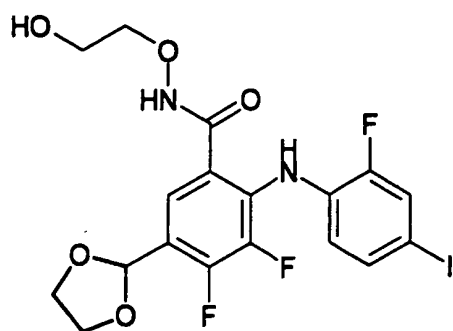
步驟 G

5-[1,3] 二氧戊環-2-基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[1,3]dioxolan-2-yl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-

iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)

的製備



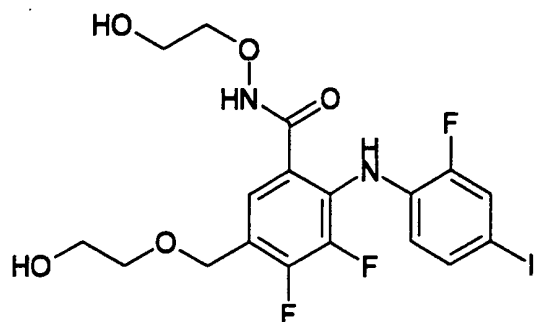
將步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲鹽基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲鹽胺(15.99 克, 33.3 mmol)之無水四氫呋喃(150 毫升)溶液於室溫加入乙二醇(70 毫升)與一水合對甲苯磺酸(316.6 毫克, 1.66 mmol); 該混合物攪拌 14 小時。反應混合物倒入至飽和碳酸氫鈉溶液, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和鹽水清洗, 硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 得到粗產物之 5-[1,3] 二氧戊環-2-基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲鹽胺(21.69 克)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (PPM) 3.76 (1H, br. s, OH), 4.04~4.23 (8H, m), 6.00 (1H, s), 6.60 (1H, td, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J = 6.9, 1.3$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 9.9, 1.7$ Hz), 7.52 (1H, br. d, $J = 6.9$ Hz), 8.32 (1H, br. s), 9.09 (1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 525 ($M+H$)

步驟 H

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧甲基)-苯甲醯胺
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) 的製備



將步驟 G 所得到的 5-[1,3] 二氧戊環-2-基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (21.69 克) 之無水四氫呋喃 (100 毫升) 溶液於冰浴中加入硼氫化鈉 (4.21 克, 111.4 mmol) 及三氟醋酸 (Trifluoroacetic acid) (5.08 毫升, 66.8 mmol); 該混合物於室溫攪拌過夜。反應混合物倒入至飽和碳酸氫鈉溶液, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和鹽水清洗, 硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠凝體管柱層析 (SiO_2 600 克, 100% 乙酸乙酯至乙酸乙酯/乙醇 (50:1 至 20:1)) 純化得到白色粉末之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧甲基)-苯甲醯胺 (13.9 克, 產率 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) (PPM) 3.51 (2H, dd, $J = 3.9$, 3.3 Hz), 3.60~3.63 (4H, m), 3.86 (2H, dd, $J = 4.9$, 4.3

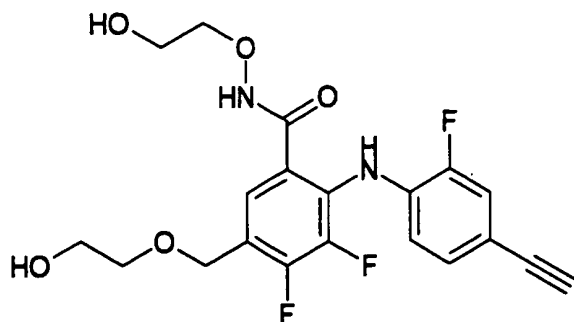
Hz), 4.52 (2H, s), 6.50 (1H, td, $J = 8.6, 4.6$ Hz), 7.23 (1H, ddd, $J = 8.6, 2.0, 1.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 527(M+H)

[實施例 2]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 B-2)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide



將實施例 1 步驟 H 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺 (46.1 毫克, 87.6 μ mol) 之四氫呋喃 (無水, 2.0 毫升) 溶液加入三甲基矽乙炔 (trimethylsilylacetylene) (48.5 μ L, 0.350 mmol)、碘化銅 (copper iodide) (3.3 毫克, 17.5 μ mol)、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ (3.7 毫克, 5.3 μ mol) 及 Hunig's 鹼 (二異丙基酮 (diisopropylethylamine), 149 μ L, 0.876 mmol); 該混合物於 50°C 攪拌 2 小時。

反應混合物減壓濃縮。因而產生的殘餘物加入 0.1 N

鹽酸；混合物乙酸乙酯萃取。有機層以 0.1 N 鹽酸及飽和鹽水清洗，硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠凝體管柱層析（(Presep 矽膠 S 型(日本和光製藥公司)，10 克，CH₂Cl₂/MeOH (10:1)) 純化得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基苯胺基乙炔基苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trimethylsilanylethynyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) (37.6 毫克，產率 86%)。

因而產生的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基苯胺基乙炔基苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (37.6 毫克) 之四氫呋喃(無水，1.0 毫升)溶液於室溫加入 1M 四正丁基氟化銨 (tetra-n-butylammonium fluoride) 之四氫呋喃溶液 (113 mL, 113 mmol)；該混合物攪拌 3 小時。反應混合物減壓濃縮。因而產生的殘餘物加入 0.1 N 鹽酸；混合物乙酸乙酯萃取。合併之有機層以 0.1 N 鹽酸及飽和鹽水清洗，硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠凝體管柱層析（(Presep 矽膠 S 型(日本和光製藥公司)，10 克，CH₂Cl₂/MeOH (10:1 to 5:1)) 純化，得到黃色粉末之 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-be

nzamide) (21.9 毫克, 產率 68%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.03 (1H, s), 3.66 (2H, dd, $J = 4.6, 3.6$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.04 (2H, dd, $J = 4.6, 3.6$ Hz), 4.58 (2H, s), 6.68 (1H, td, $J = 8.3, 5.6$ Hz), 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz), 7.18 (dd, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 7.54 (d, $J = 5.3$ Hz), 8.50 (1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 425 ($M+H$)

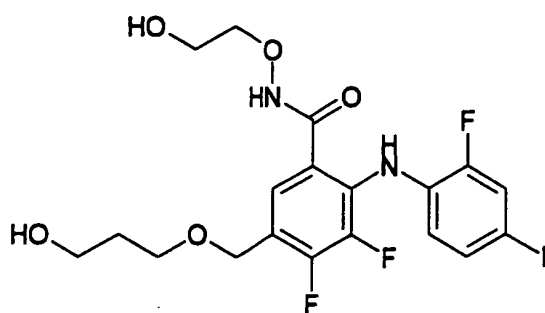
下列實施例 3 及 4 之化合物以所下述方式製備之環狀縮醛(cyclic acetal)化合物進行合成。環狀縮醛(cyclic acetal)化合物之製備係以乙醛(aldehyde)、由實施例 1 步驟 F 所得的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺作為起始物及 1,3-丙二醇(1,3-Propanediol) 或 2,2-二甲基-1,3-丙二醇(2,2-dimethyl-1,3-propanediol) 分別取代實施例 1 步驟 G 之試劑乙二醇；以及使縮醛化合物受到同樣實施例 1 步驟 H 之還原狀態。

[實施例 3]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-羥基丙氧基甲基)-苯甲醯胺(化合物 B-6)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-h

hydroxy-ethoxy)-5-(3-hydroxy-propoxymethyl)-benzamide



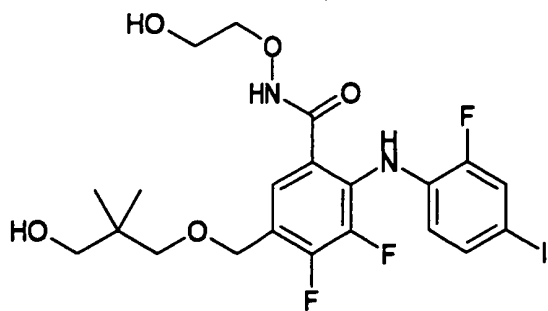
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 1.83(2H, quin., $J=6.3\text{Hz}$), 3.64(4H, m), 3.68(2H, m), 3.95(2H, m), 4.57(2H, br.s), 6.59(1H, td, $J=8.9, 4.6\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$), 7.43(1H, dd, $J=10.9, 2.0\text{Hz}$), 7.50(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 541($\text{M}+\text{H}$)

[實施例 4]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 B-7)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound B-7)



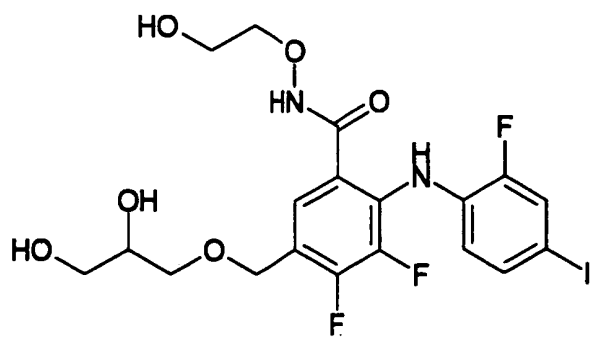
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 0.90(6H, s), 3.37(2H, s), 3.70(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 3.93(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 4.57(2H, s), 6.60(1H, td, $J=8.9, 4.6\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=10.6, 2.0\text{Hz}$), 7.47(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 569(M+H)

[實施例 5]

5-(2,3-二羥基-丙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 B-9)

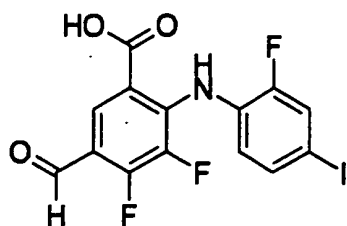
5-(2,3-Dihydroxy-propoxymethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)benzamide



步驟 A

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-formyl-benzoic acid) 的製備



將實施例 1 步驟 C 所得的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-乙烯苯甲酸(200 毫克, 0.477 mmol)溶於四氫呋喃(20 毫升)及水(1 毫升)。這反應混合物於室溫加入 0.1 M 四氧化鐵(1.0 毫升)及偏高碘酸鈉(510 毫克, 2.39 mmol)之水溶液；混合物攪拌 2 小時。不溶物以矽藻土填充的管柱移除，並以乙酸乙酯萃取。

萃取物依序以水及飽和鹽水清洗，有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑，因而產生的深棕固體以甲醇研成粉末，得到淺黃色的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸(133.6 毫克，產率 66%)。

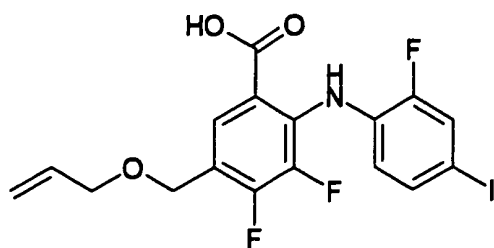
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 7.11(1H, td, $J=8.6$, 3.6), 7.53(1H, m), 7.71(1H, dd, $J=10.2$, 1.7Hz), 8.27(1H, dd, $J=7.3$, 1.3Hz), 10.00(1H, s), 10.08(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 422 ($M+H$)

步驟 B

5-丙烯氧基甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲酸

(5-allyloxymethyl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzoic acid) 的製備



氯化鉍 (bismuth (III) chloride) (37 毫克, 0.188 mmol) 經減壓熱乾燥, 在氫氣流下, 加入二氯甲烷 (無水, 3 毫升 懸浮) ; 該混合物完全攪拌。這懸浮液於室溫加入 丙烯醇 (allyl alcohol) (40 L, 0.57 mmol)、三乙基矽烷 (107 升, 0.671 mmol) 及步驟 A 所得的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醚基-苯甲酸 (200 毫克, 0.475 mmol); 該混合物攪拌一整天。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取。

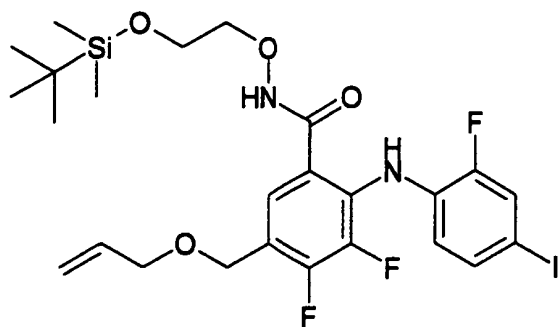
萃取物依序以水及飽和鹽水清洗, 有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑, 因而產生的深棕色固體以 Presep (日本和光製藥公司, 10 克) 純化。分液 (fraction) 以乙酸乙酯洗提, 得到淡棕色固體之 5-丙烯基氧甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲酸 (140.7 毫克, 產率 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) (PPM) 4.08 (2H, m), 4.56 (2H, s), 5.25 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=17.1\text{Hz}$), 5.92 (1H, m), 6.80 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.96 (1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 464 ($M+H$)

步驟 C

5-丙烯氧基甲基-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺 (5-allyloxymethyl-N-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-benzamide) 的製備



在氫氣流下，將步驟 B 所得的 5-丙烯基氧甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲酸(140 毫克, 0.302 mmol)之 N,N-二甲基甲醯胺溶液於室溫加入 N-羥琥珀酰亞胺 (N-hydroxysuccinimide) (41 毫克, 0.363 mmol) 及 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (70 毫克, 0.363 mmol); 反應混合物攪拌完全。隨後，加入 0-[2-(2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基)-羥胺 (0-[2-(t-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-hydroxyamine) (86 毫克, 0.453 mmol); 混合物攪拌 2 小時。反應完全後，反應混合物以乙酸乙酯萃取。

萃取物依序以水及飽和鹽水清洗，，有機層以無水硫

酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑，因而產生的棕色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠（美國瓦裡安，5 克）純化。分液以 10% 乙酸乙酯/己烷洗提，得到淺黃色油狀物之 5-丙烯基氧氧甲基-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺 (35.5 毫克，產率 18%)。

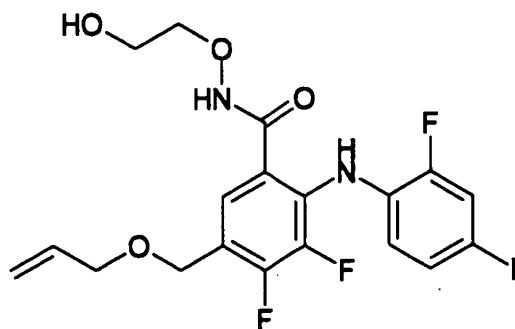
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (ppm) 0.04(6H, s), 0.79(9H, s), 3.83(2H, m), 4.03(2H, m), 4.44(2H, s), 5.18(1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.26(1H, m), 5.87(1H, m), 6.48(1H, td, $J=8.6, 4.9\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.31(1H, m), 7.32(1H, m), 8.30(1H, br.s), 9.25(1H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 637 ($M+H$)

步驟 D

5-丙烯氧基甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-allyloxymethyl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的製備



將步驟 C 所得的 5-丙烯基氧氧甲基-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲醯胺 (35.5 毫克, 0.056 mmol) 之四氫呋喃 (無水, 4 毫升) 溶液於室溫逐滴地加入 1 mol/L 四丁基氟化銨之四氫呋喃溶液 (0.5 毫升, 0.5 mmol) ; 混合物攪拌 4 小時。

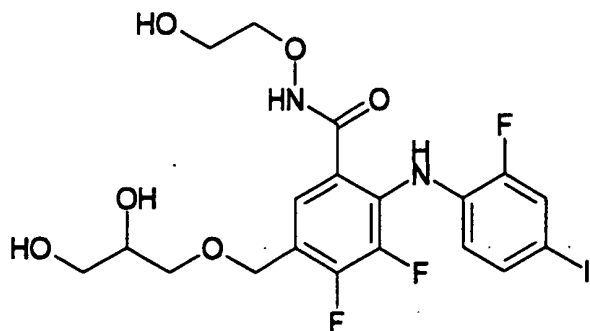
反應完全後, 減壓蒸餾除去溶劑, 黃色油狀物以乙酸乙酯萃取。萃取物依序以水及飽和鹽水清洗, 有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑, 因而產生的棕色油狀物以製備薄層色譜法 (TLC) (60% 乙酸乙酯/己烷作為展開溶劑) 純化, 得到白色固體之 5-丙烯基氧氧甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (11 毫克, 產率 38%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 3.70(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 3.93(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 4.09(2H, dt, $J=5.6, 1.3\text{Hz}$), 4.57(2H, s), 5.21(1H, ddd, $J=10.2, 3.0, 1.3\text{Hz}$), 5.33(1H, ddd, $J=17.1, 4.9, 1.6\text{Hz}$), 5.96(1H, m), 6.61(1H, td, $J=8.6, 4.3\text{Hz}$), 7.34(1H, dt, $J=8.6, 1.0\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 7.46(1H, dd, $J=6.9, 2.0\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 523 ($M+H$)

步驟 E

d, 1-5-(2, 3-二羥基-丙氧甲基)-3, 4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(d, 1-5-(2, 3-dihydroxy-propoxymethyl)-3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-benzamide) 的製備



將步驟 D 所得的 5-丙烯基氧氧甲基-3, 4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺之四氫呋喃 (無水, 4 毫升) 及水 (1 毫升) 溶液於室溫加入 4% 四氧化鐵 (100 L) 及 30% 過氧化氫溶液 (0.5 毫升); 混合物攪拌 3 小時。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取。

萃取物依序以水及飽和鹽水清洗, 有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑, 因而產生的棕色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠 (美國瓦裡安, 5 克) 純化。分液 (fraction) 以 10% 甲醇/二氯甲烷洗提, 得到白色固體之 d, 1-5-(2, 3-二羥基-丙氧甲基)-3, 4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (6.8 毫克, 產率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.51-3.64 (4H, m),

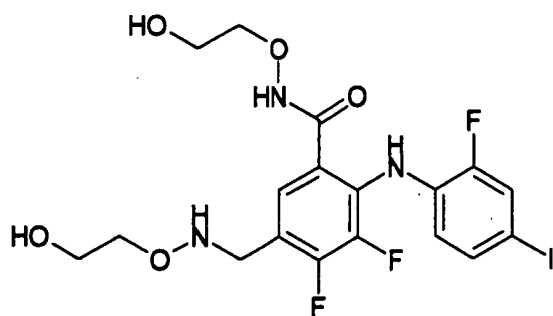
3.70(2H, dd, J=5.3, 4.6Hz), 3.81(1H, quin. J=5.3Hz),
3.94(2H, t, J=4.9), 4.63(2H, s), 6.61(1H, td, J=8.6,
4.6Hz), 7.35(1H, m), 7.50(1H, br.d, J=5.9Hz)

ESI(LC/MS positive mode) m/z557 (M+H)

[實施例 6]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-1)

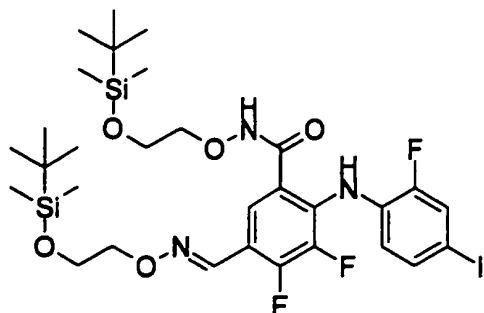
3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-1)



步驟 A

(E)-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-5-[[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基亞氨基]-甲基]-3,4-二氟-2-(2-2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲醯胺

((E)-N-[2-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-5-[[2-(t-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxyimino]-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzamide) 的製備



在氫氣流下，將實施例 5 步驟 A 所得的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸 (130 毫克, 0.309 mmol) 之二氯甲烷 (無水, 5 毫升) 溶液於室溫加入 1-羥基苯並三唑 (42 毫克, 0.309 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 (177 毫克, 0.926 mmol) 及 N,N-二異丙基乙胺 (161 mL, 0.926 mmol); 混合物攪拌完全。隨後，加入 0-[2-(2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基)-羥胺 (177 毫克, 0.926 mmol); 混合物攪拌 17 小時。反應完全後，反應混合物以乙酸乙酯萃取。

萃取物依序以水及飽和鹽水清洗，有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑，因而產生的棕色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠 (美國瓦裡安, 10 克) 純化。分液以 10% 乙酸乙酯/己烷洗提，得到淺黃色固體之 (E)-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-5-{[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基亞氨基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲醯胺 (137.1 毫克, 產率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) (PPM): 0.08 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.91 (9H, s), 3.92 (4H, m), 4.12 (2H, m),

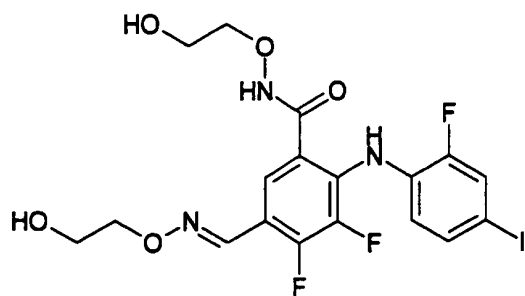
4.26(2H, m), 6.64(1H, td, $J=8.6, 5.3\text{Hz}$), 7.35(1H, m),
7.41(1H, dd, $J=10.3, 1.7\text{Hz}$), 7.73(1H, br. s),
8.22(1H, s), 8.78(1H, br. s), 9.43(1H, br. s)

EIMS m/z 767(M+H)

步驟 B

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

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyimino)-methyl]-benzamide) 的製備



將步驟 A 所得到的(E)-N-[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)乙氧基]-5-{[2-(叔-丁基二甲基矽氧烷基)-乙氧基亞氨基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-2-氟-4-碘苯胺基)-苯甲醯胺(410 毫克, 0.534 mmol)之四氫呋喃(無水, 20 毫升)溶液於室溫逐滴地加入 1 mol/L 四正丁基氟化銨之四氫呋喃溶液(1.4 毫升, 1.4 mmol); 混合物攪拌 4 小時。

反應完全後, 減壓蒸餾除去溶劑, 黃色油狀物以乙酸乙酯萃取。萃取物依序以水及飽和鹽水清洗, 有機層以無水硫酸鈉乾燥並過濾。減壓蒸餾除去溶劑, 因而產生的

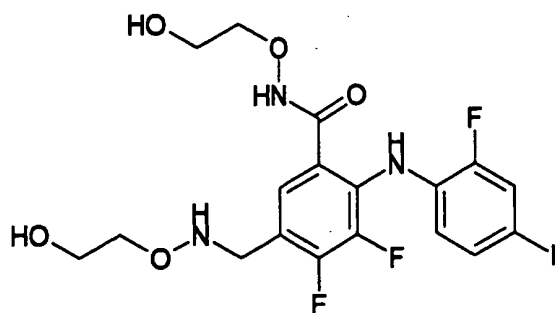
棕色油狀物以 Mega Bond Elut 矽膠 (美國瓦裡安, 5 克) 純化。分液以 100% 乙酸乙酯洗提, 得到淺黃色固體, 以乙酸乙酯研成粉末, 得到白色固體 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (134 毫克, 產率 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM): 3.72(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.82(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3.95(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 4.26(2H, dd, $J=4.9, 4.6$), 6.72(1H, td, $J=8.6, 4.3\text{Hz}$), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd, $J=10.6, 1.6\text{Hz}$), 7.81(1H, dd, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$), 8.29(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540 ($M+H$)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) 的製備



將步驟 B 所得到的 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺

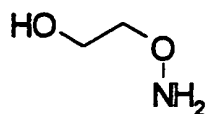
基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(3.62 克, 6.70 mmol)之甲醇(100 毫升)溶液於室溫逐份地加入三氟醋酸(Trifluoroacetic acid)(6.5 毫升)及氰硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)超過 2 天, 同時以 TLC 監控反應發展。反應混合物倒入至水, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗, 無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠凝體管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (15:1))純化, 因而產生的粗化合物從二氯甲烷結晶, 得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(1.66 克, 產率 46%, 第一次及第二此結晶物之總量)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM): 3.63 - 3.70 (6H, m), 3.94 (2H, dd, $J = 4.9, 4.3$ Hz), 4.08 (2H, s), 6.59 (1H, td, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 6.9, 2.0$ Hz).
ESI(LC/MS positive mode) m/z 542 (M+H)

步驟 B'

肟化合物, 實施例 6 步驟 B 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺可輕易由實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺與 2-胺基氧基甲醇之四

氫呋喃溶液於室溫反應所製得。即 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(1.37 克)及胺基氧基甲醇於室溫在四氫呋喃中混合 12 小時，蒸餾去除溶劑，得到-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺。



步驟 C'

實施例 6 步驟 C 所得的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺可以另一條件製得。即實施例 6 步驟 B (或步驟 B') 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(1.76 克, 3.27 mmol)懸浮於二氯甲烷，於室溫加入吡啶硼烷(borane-pyridine complex)(1.21 克, 13.1 mmol)及二氯醋酸(1.69 克, 13.1 mmol)。混合物攪拌 3 小時。蒸餾去除溶劑，殘餘物以矽膠凝體管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為展開溶劑)純化，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(1.40 克)。

[實施例 7]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基

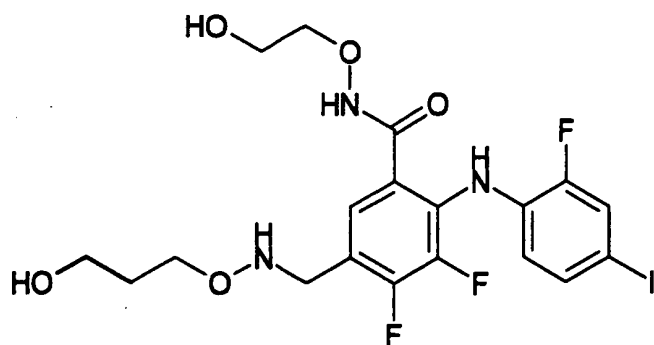
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.58(2H, m), 3.37(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.55(4H, m), 3.81(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.93(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.38(1H, br), 4.71(1H, br), 6.59(1H, m), 6.77(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.63(1H, br), 11.72(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 556 ($M+H$)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-10)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)5-[(3-hydroxy-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-10)



同樣實施例 6 步驟 C' 方法，從步驟 A 所得到的 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺，得到

如題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.58(2H, m), 3.37(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.55(4H, m), 3.81(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.93(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.38(1H, br), 4.71(1H, br), 6.59(1H, m), 6.77(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.63(1H, br), 11.72(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 556 ($M+H$)

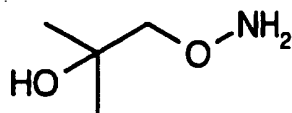
[實施例 8]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(化合物 C-28)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-28)

步驟 A

1-胺基氧基-2-甲基-丙-2-醇鹽酸
(1-aminoxy-2-methyl-propan-2-ol hydrochloride) 的
製備



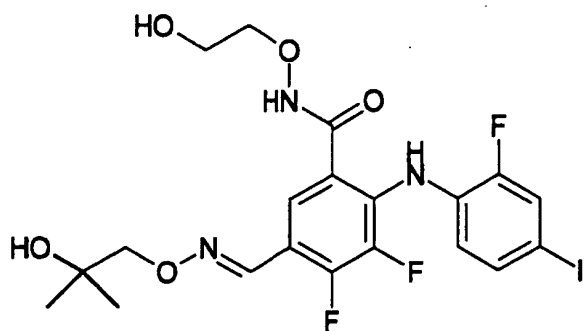
• HCl

1-胺基氧基-2-甲基-丙-2-醇鹽酸的製備入下列文獻所述製得：

Monatsh Chem Verw Teile Andere Wiss (1961) 92 p 725-739.

步驟 B

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(E)-3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyimino)-methyl]-benzamide



同樣實施例 6 步驟 B' 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及步驟 A 所得到的 1-胺基氧基-2-甲基-丙-2-醇鹽酸反應，得到如題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 3.30(6H, s), 3.72(2H, m), 3.94(2H, m), 4.08(2H, s), 6.72(1H, m), 7.38(1H, d=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=10.9Hz), 7.80(1H, br.d,

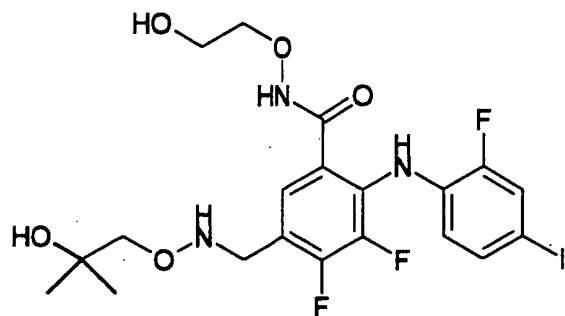
$J=5.3\text{Hz}$), $8.30(1\text{H}, \text{s})$

ESI(LC/MS positive mode) m/z 568 ($M+H$)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(化合物 C-28)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-28)



同樣實施例 6 步驟 C' 方法，從步驟 B 所得到的
(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺，
得到如題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) $1.01(6\text{H}, \text{s})$, $3.55(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz})$, $3.82(2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz})$, $3.95(2\text{H}, \text{d}, J=4.9\text{Hz})$, $4.40(1\text{H}, \text{br})$, $4.70(1\text{H}, \text{br})$, $6.58(1\text{H}, \text{m})$, $6.96(1\text{H}, \text{t}, J=4.9\text{Hz})$, $7.34(1\text{H}, \text{d}, J=8.3\text{Hz})$, $7.49(1\text{H}, \text{d}, J=6.8\text{Hz})$, $7.55(1\text{H}, \text{d}, J=10.8\text{Hz})$, $8.56(1\text{H}, \text{br})$,

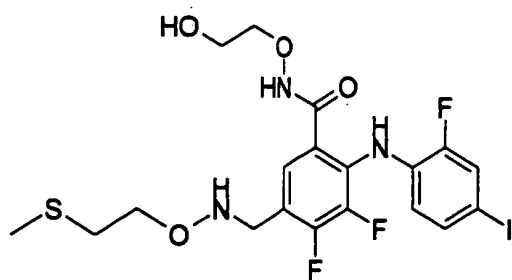
11.72(1H, br). The peak of a methylene 克 roup is overlappin 克 with that of H₂O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 570 (M+H)

[實施例 9]

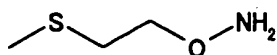
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-30)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylsulfanyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-30)



步驟 A

0-(2-甲基磺胺-乙基)-羥胺 (0-(2-methylsulfanyl-ethyl)-hydroxylamine) 的合成

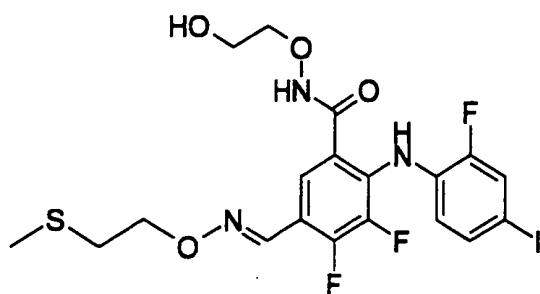


0-(2-甲基磺胺-乙基)-羥胺 (CAS No. 101512-32-7) 係依照下列文獻所述方法製得：

Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (En 克 1. Transl.); 1967; 1743-1745.

步驟 B

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylsulfanyl-ethoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



同樣實施例 6 步驟 B' 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及步驟 A 所得到的 O-(2-甲基磺胺-乙基)-羥胺當作試劑反應，得到如題化合物。即 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(2.6 克, 5.415 mmol)溶於二氯甲烷(50 毫升)、四氫呋喃(20 毫升)及甲醇(10 毫升)之混合溶劑，加入 O-(2-甲基磺胺-乙基)-羥胺(924 毫克, 8.621 mmol)，混合物於室溫攪拌 3 小時。

反應完全後，減壓蒸餾去除溶劑，得到淺黃色粗產物。殘餘物以適當量乙酸乙酯/己烷研成粉末，得到白色固體之 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(1.1 克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.15(3H, s), 2.82(2H, dd, $J=6.9$, 6.6Hz), 3.72(2H, dd, $J=4.9$, 4.3Hz), 3.95(2H, dd, $J=4.9$, 4.3Hz), 4.34(2H, dd, $J=6.9$, 6.6Hz), 6.72(1H, td, $J=8.6$, 4.3Hz), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd, $J=10.6$, 2.0Hz), 7.81(1H, dd, $J=7.3$, 2.0Hz), 8.25(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 570($M+H$)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-30)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylsulfonyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-30)

同樣實施例 6 步驟 C' 方法，從步驟 B 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺當起始物，得到如題化合物。即(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(104.8 毫克, 0.184 mmol)溶於二氯甲烷(無水, 10 毫升)，在氮氣環境下，於冰浴中冷卻反應器，加入吡啶硼烷(Borane-pyridine complex)(140 L,

1.38 mmol), 再加入二氯醋酸 (dichloroacetic acid) (115 L, 1.38 mmol)。冰浴移除, 混合物於室溫攪拌 17 小時。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的黃色殘餘物以矽膠凝體管柱層析 (Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為洗提劑) 矽膠 (美國瓦裡安, 5 克) 純化。因而產生的分液減壓濃縮, 油狀殘餘物以 5% 乙酸乙酯/己烷研成粉末, 得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (110 毫克)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.06(3H, s), 2.62(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.70(2H, m), 3.77(2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.94(2H, m), 4.07(2H, s), 6.56(1H, td, $J=8.7, 4.8\text{Hz}$), 7.32(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$), 7.53(1H, dd, $J=7.3, 2.0\text{Hz}$)

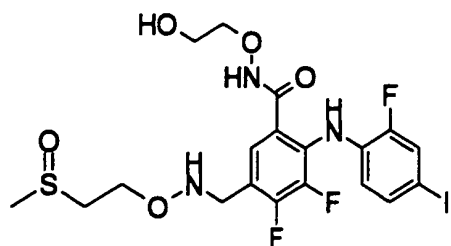
ESI(LC/MS positive mode) m/z 572(M+H)

[實施例 10]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷亞磺胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(化合物 C-31)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfinyl-ethoxyamino)

-methyl]-benzamide (Compound C-31)



將實施例 9 步驟 C 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基磺胺-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(10 毫克, 0.017 mmol)之丙酮(1.8 毫升)及水(0.2 毫升)混合溶液加入 30% 過氧化氫水溶液(3 L, 0.026 mmol); 混合物攪拌 17 小時。

反應完全後, 反應混合物, 以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以製備薄層色譜法(TLC) (No. 5744, 默克, 60% 甲醇/二氯甲烷作為展開溶劑) 純化, 得到灰白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷亞磺胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(4.0 毫克, 產率 39%)。

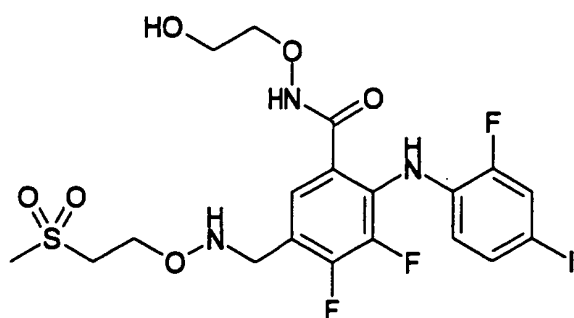
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.62(3H, s), 2.88(1H, m), 2.92(1H, m), 3.70(2H, m), 3.93(2H, m), 4.00(2H, m), 4.08(2H, s), 6.60(1H, td, $J=8.7, 4.6\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.44(1H, dd, $J=10.6, 2.0\text{Hz}$), 7.48(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 588(M+H)

[實施例 11]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲磺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-8)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfonyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-8)



將實施例 10 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲磺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(10 毫克, 0.017 mmol)之甲醇(1.8 毫升)及水(0.2 毫升)混合溶液於室溫加入偏高碘酸鈉(6 毫克, 0.026 mmol); 混合物攪拌 17 小時。反應完全後, 反應混合物, 以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以製備薄層色譜法(TLC) (No. 5744, 默克, 60% 甲醇/二氯甲烷作為展開溶劑) 純化, 得到灰白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲磺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(1.3 毫克, 產率 13%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.94(3H, s), 3.26(2H, partial hidden), 3.71(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 3.93(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 4.04(2H, dd, $J=5.7, 5.4\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 6.61(1H, td, $J=8.7, 4.6\text{Hz}$), 7.33(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=10.7, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 604(M+H)

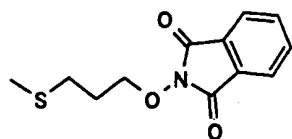
[實施例 12]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-32)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylsulfanyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-32)

步驟 A

2-(3-甲基磺胺-丙氧基)-異氮茛基-1,3-二酮 (2-(3-methylsulfanyl-propoxy)-isoindole-1,3-dione) 的製備



3-甲基磺胺-丙氧基-1-醇 (3-Methylsulfanyl-propan-1-ol) (4.133 克, 38.92 mmol) 溶於四氫呋喃(無水, 100 毫升)。加入三苯基膦(10.2 克, 38.92 mmol) 及 N-羥基鄰苯二甲亞胺

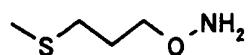
(N-Hydroxyphthalimide)，攪拌溶解。在氮氣環境下，於冰浴中冷卻反應器，逐滴地加入偶氮二異丁腈 (Diisopropyl azodicarboxylate)。反應混合物加溫至室溫並攪拌 5 小時。反應完全後，反應混合物減壓濃縮，以乙醚:己烷(1:1, about 100 毫升)研成粉末，過濾後沉澱出白色固體之三苯基膦。濾液減壓濃縮，得到黃色油狀殘餘物。因而產生的油狀殘餘物以矽膠凝體快速層析 (BW300, Fuji Silysia Chemical, 20% 乙酸乙酯/己烷作為洗提劑)，得到 2-(3-甲基磺胺-丙氧基)-異氮節基-1,3-二酮 (6.4 克, 產率 65%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.04(2H, m), 2.15(3H, s), 2.78(2H, m), 4.33(2H, dd, $J=6.3, 6.1\text{Hz}$), 7.72-7.88(4H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 252(M+H)

步驟 B

0-(3-甲基磺胺-丙基)-羥胺 (0-(3-methylsulfanyl-propyl)-hydroxylamine) 的合成



將步驟 A 所得到的 2-(3-甲基磺胺-丙氧基)-異氮節基-1,3-二酮 (6.4 克, 25.5 mmol) 溶於二氯甲烷 (無水, 50 毫升)，逐滴地加入甲基聯胺 (methylhydrazine) (1.5 毫升, 28 mmol)；混合物攪拌 1 小時。白色沉澱物備過濾

出，濾液減壓濃縮。黃色油狀殘餘物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。因而產生的黃色油狀殘餘物以真空蒸餾分離(1 mmHg, 57°C)純化，得到無色油狀物之 0-(3-甲基磺胺-丙基)-羥胺(3.15 克, 68%)。

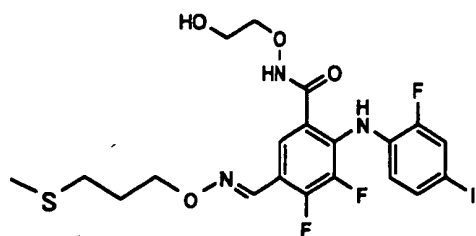
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.88(2H, m), 2.11(3H, s), 2.55(2H, dd, $J=7.6, 7.1\text{Hz}$), 3.75(2H, dd, $J=6.3, 6.1\text{Hz}$), 5.37(2H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 122(M+H)

步驟 C

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

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylsulfonyl-propoxy imino)-methyl]-benzamide) 的合成



同樣實施例 9 步驟 B 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及步驟 B 所得到的 0-(3-甲

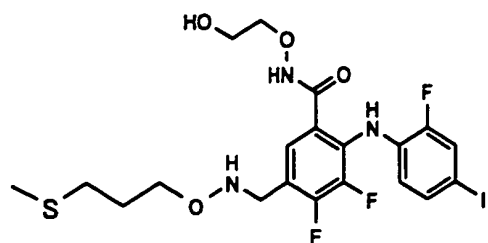
基磺胺-丙基)-羥胺當作試劑反應，得到如題化合物。即 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(76 毫克, 0.158 mmol)溶於二氯甲烷(5 毫升)及甲醇(1 毫升)之混合溶劑，加入 0-(3-甲基磺胺-丙基)-羥胺(100 L)，混合物於室溫攪拌 3 小時。

反應完全後，減壓蒸餾去除溶劑，得到淺黃色粗產物。殘餘物以適當量乙酸乙酯/己烷(1:9)研成粉末，得到白色固體之(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(88.8 毫克, 96%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.03(2H, m), 2.13(3H, s), 2.63(2H, dd, $J=7.3, 7.1\text{Hz}$), 3.79(2H, m), 4.30(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 6.66(1H, td, $J=8.6, 4.5\text{Hz}$), 7.35(1H, m), 7.42(1H, dd, $J=10.2, 1.8\text{Hz}$), 7.77(1H, dd, $J=6.8, 2.0\text{Hz}$), 8.21(1H, s), 8.60(1H, br.s), 9.15(1H, br.s)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 584(M+H)

步驟 D

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-32) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylsulfanyl-propoxy amino)-methyl]-benzamide) 的合成



同樣實施例 9 步驟 C 方法，得到如題化合物。即，在二氯醋酸存在下，(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺以吡啶硼烷還原，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(26.54 毫克，79%)。

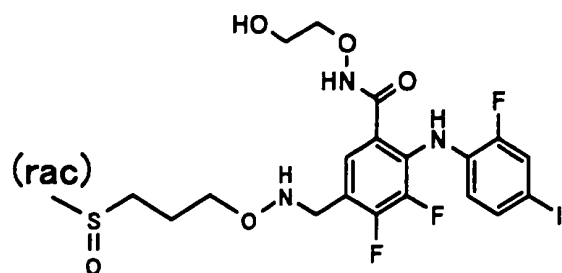
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.78(2H, m), 2.03(3H, s), 2.47(2H, dd, $J=7.4, 7.1\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.71(2H, m), 3.92(2H, m), 4.06(2H, s), 6.59(1H, td, $J=8.7, 4.3\text{Hz}$), 7.34(1H, dd, $J=8.4, 1.1\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=10.7, 1.8\text{Hz}$), 7.49(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 586(M+H)

[實施例 13]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲烷亞磺胺基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(化合物 C-33) 3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methanesulfinyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound

C-33)



同樣實施例 10，以實施例 12 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺當作起始物，得到如題化合物。即，於丙酮溶液下，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺以 30% 過氧化氫溶液處理，合成 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲磺亞磺胺基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (6.34 毫克，62%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.96(2H, m), 2.64(3H, s), 2.83(2H, m), 3.71(2H, m), 3.75(2H, dd, $J=6.1, 5.9\text{Hz}$), 3.92(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 6.59(1H, td $J=8.7, 4.3\text{Hz}$), 7.34(1H, br, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J=7.3, 1.8\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 602(M+H)

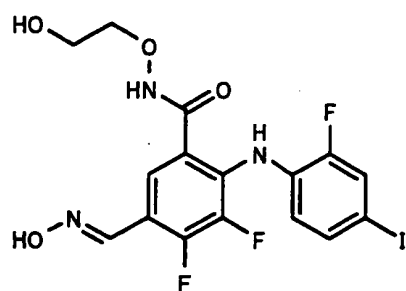
[實施例 14]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-羥基胺基甲基-

N-(2-羥基-乙氧基)苯甲醯胺 (化合物 C-23)
 3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-hydroxyaminomethyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide
 (Compound C-23)

步驟 A

(E)3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺
 ((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(hydroxyimino-methyl)-benzamide) 的合成



同樣實施例 9 步驟 B 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及 N-羥胺鹽酸 (商業產品) 作為試劑，以得到如題化合物。111.7 毫克 (100%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.71 (2H, dd, $J = 4.9$, 4.3 Hz), 3.93 (2H, dd, $J = 4.6$, 4.3 Hz), 6.70 (1H, td, $J = 8.6$, 4.3 Hz), 7.38 (1H, dt, $J = 8.3$, 1.3 Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 10.9$, 2.0 Hz), 7.80 (1H, br. d, $J = 5.9$

Hz), 8.21 (1H, s)

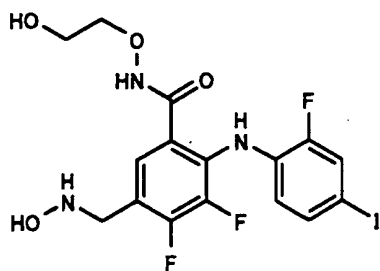
ESI(LC/MS positive mode) m/z 496 (M+H)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-羥基胺基甲基-N-(2-羥基-乙氧基)苯甲醯胺 (化合物 C-23)

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-hydroxyaminomethyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide)

的合成



以同樣實施例 9 步驟 C 方法，得到如題化合物。即，在二氯醋酸存在下，(E)3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(羥基亞胺基甲基)-苯甲醯胺以吡啶硼烷還原，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-羥基胺基甲基-N-(2-羥基-乙氧基)苯甲醯胺(28.14 毫克，81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.71(2H, dd, $J=4.8$, 4.4Hz), 3.94(2H, dd, $J=4.8$, 4.1Hz), 4.08(2H, s), 6.60(1H, td, $J=8.7$, 4.5Hz), 7.35(1H, br.d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=10.6$, 1.8Hz), 7.52(1H, br.d, $J=7.4\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 498 ($M+H$)

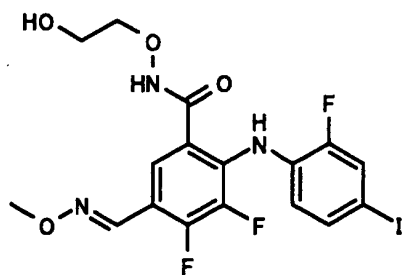
[實施例 15]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-24)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methoxyamino-methyl)-benzamide (Compound C-24)

步驟 A

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺 ((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methoxyimino-methyl)-benzamide) 的合成



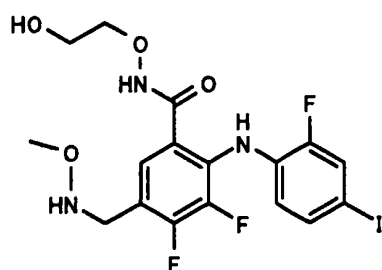
同樣實施例 9 步驟 B 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及 N-甲氧基胺鹽酸 (商業產品) 作為試劑，以得到如題化合物。128 毫克 (99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.72(2H, dd, $J=4.8$, 4.6Hz), 3.95(2H, dd, $J=4.8$, 4.6Hz), 3.98(3H, s), 6.71(1H, td, $J=8.7$, 4.5Hz), 7.41(1H, m), 7.47(1H, dd, $J=10.6$, 2.0Hz), 7.81(1H, dd, $J=7.4$, 2.1Hz), 8.22(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 510($M+H$)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-24)
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methoxyamino-methyl)-benzamide) 的合成



以同樣實施例 9 步驟 C 方法，得到如題化合物。即，在二氯醋酸存在下，(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺以吡啶硼烷還原，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (28.14 毫克, 81%)。

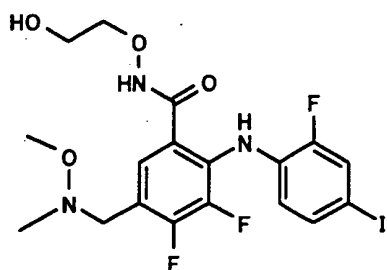
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 3.50(3H, s), 3.70(2H, m), 3.93(2H, m), 4.08(2H, s), 6.59(1H, td, $J=8.9, 4.2\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.44(1H, dd, $J=10.6, 1.8\text{Hz}$), 7.48(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 512($M+H$)

[實施例 16]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-甲基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-25)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-methyl-amino)-methyl]-benzamide (Compound C-25)



在氮氣環境下，3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(56.2 毫克, 0.117 mmol)之四氫呋喃(無水)溶液加入0,N-二甲基-羥基胺基鹽酸(0,N-dimethyl-hydroxylamine hydrochloride)(商業產品, 34 毫克, 0.351 mmol)及氟硼氫化鈉(34 毫克, 0.541 mmol); 混合物於室溫攪拌 3 小時。反應完全後，反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層

依序以水及飽和鹽水清洗，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠快速層析 (Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為洗提劑) 純化, 得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-甲基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (9.72 毫克, 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.63(3H, s), 3.37(3H, s), 3.71(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 3.85(2H, s), 3.94(2H, dd, $J=4.8, 4.5\text{Hz}$), 6.59(1H, td, $J=8.9, 4.6\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.44(1H, dd, $J=10.6, 1.8\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 526(M+H)

[實施例 17]

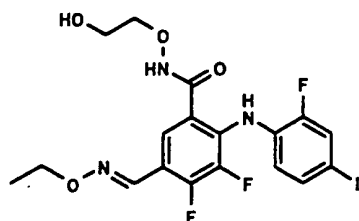
5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-26)

5-(Ethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide
(Compound C-26)

步驟 A

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

((E)-5-(ethoxyimino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



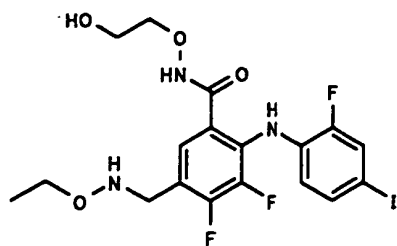
同樣實施例 9 步驟 B 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及 N-乙氧基胺鹽酸（商業產品）作為試劑，以得到如題化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.31(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72(2H, m), 3.94(2H, m), 4.23(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70(1H, m), 7.39(1H, br.d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47(1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, m), 8.22(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 524(M+H)

步驟 B

5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺（化合物 C-26）
(5-(ethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



以同樣實施例 9 步驟 C 方法，得到如題化合物。即，在二氯醋酸存在下，(E)-5-(乙氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以吡啶硼烷還原，得到 5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (28.14 毫克，兩步驟產率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.03(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 3.55(2H, m), 3.57(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 3.83(2H, m), 3.99(2H, m), 4.71(1H, br.s), 6.60(1H, m), 7.39(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=10.9$, 1.8Hz), 8.50(1H, br.s), 11.80(1H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 526(M+H)

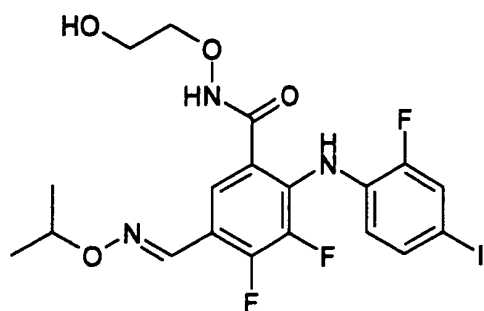
[實施例 18]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-27)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(isopropoxyamino-methyl)-benzamide (Compound C-27)

步驟 A

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺
((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(isopropoxyimino-methyl)-benzamide) 的合成



同樣實施例 9 步驟 B 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及 0-異丙基胺鹽酸（商業產品）作為試劑，以得到如題化合物。

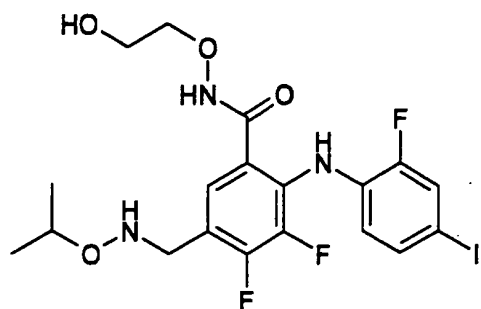
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.27 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.57 (2H, br. q, $J = 4.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.44 (1H, qui, $J = 6.3$ Hz) 4.73 (1H, br. t, $J = 5.6$ Hz), 6.80 (1H, td, $J = 9.2, 4.3$ Hz), 7.40 (1H, br. d, $J = 7.9$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.69 (1H, br. d, $J = 6.9$ Hz), 8.22 (1H, s), 8.84 (1H, br. s, NH), 11.98 (1H, br. s, NH).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 538 (M+H)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-27)

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(isopropoxyamino-methyl)-benzamide) 的合成



以同樣實施例 9 步驟 C 方法，得到如題化合物。即，在二氯醋酸存在下，(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺以吡啶硼烷還原，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (65.0 毫克，兩步驟產率 89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.02 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 3.56 (2H, br. t, $J = 4.9$ Hz), 3.67 (1H, qui, $J = 6.2$ Hz), 3.83 (2H, br. t, $J = 4.9$ Hz), 3.92 (2H, br. d, $J = \text{ca } 5$ Hz), 4.72 (1H, br. s), 6.59 (1H, td, $J = 8.9, 4.1$ Hz), 7.36 (1H, br. d, $J = 8.1$ Hz), 7.48 (1H, br. d, $J = 7.0$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz), 8.57 (1H, br. s).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540(M+H)

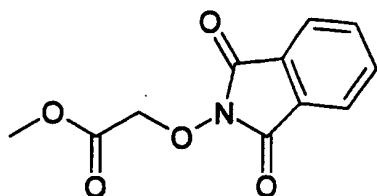
[實施例 19]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-13)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide (Compound C-13)

步驟 A

(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-氧基)-乙酸甲酯
((1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-acetic acid methyl ester) 的合成

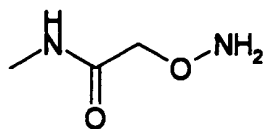


如題化合物係依照下列文獻方法所述製得：

Sheppard, andrew et al.; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1; 1990; 2519-2525.

步驟 B

2-胺氧基-N-甲基-乙醯胺
(2-aminooxy-N-methyl-acetamide) 的合成

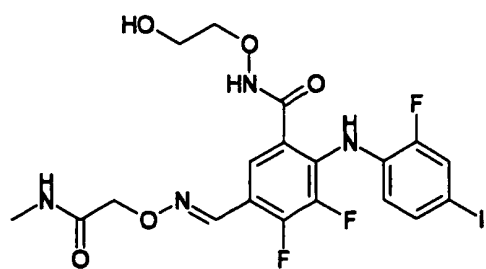


步驟 A 所得到的(1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-氧基)-乙酸甲酯(120.9 克, 0.51 mol)之甲醇(300 毫升)溶液於室溫加入 40% 甲胺(methylamine)之甲醇溶液(1.0 L); 60°C 攪拌過夜。反應混合物減壓濃縮, 因此而產生的殘餘物加入二氯甲烷以沉澱固體物, 過濾並以二氯甲烷清洗。合併之濾液及清洗液減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(1.4 k 克, CH₂Cl₂/MeOH (30:1 to 10:1)) 純化, 得到無色漿狀物之 2-胺氧基-N-甲基-乙醯胺(50.3 克, 94%)。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) (PPM) 2.88 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.17 (2H, s), 5.69 (2H, br. s).

步驟 C

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺 ((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[methylcarbamoylmethoxyimino-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的 2-胺氧基-N-甲基-乙醯胺(1.71 克, 16.4 mmol)之二氯甲烷(50 毫升)及四氫呋喃(25 毫升)混合溶液於室溫加入實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺; 混合物攪拌 15 小時。反應混合物減壓濃縮, 因此而產生的殘餘物加入二氯甲烷(40 毫升)以沉澱固體物, 過濾並以二氯甲烷清洗。因此而生的殘餘物減壓乾燥, 得到白色固體之(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺(3.57 克, 77%)。

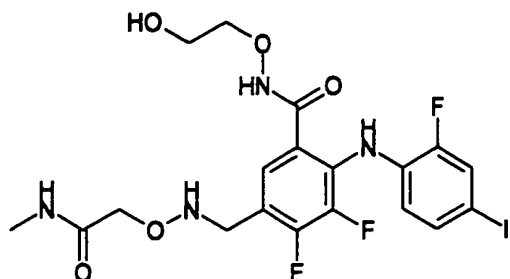
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 2.63 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.57 (2H, s), 4.73 (1H, br. s), 6.82 (1H, td, $J = 8.9, 4.0$ Hz), 7.41 (1H, br. d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.69 (1H, br. d, $J = 6.3$ Hz), 7.87 (1H, br q, $J = 4.6$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, br. s), 12.01 (1H, br. s).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 567 (M+H)

步驟 D

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺(化合物 C-13)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide (Compound C-13)



步驟 C 所得到的 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺 (69.8 毫克, 0.12 mmol) 之二氯甲烷 (15 毫升) 溶液, 於室溫加入吡啶硼烷 (199 1, 1.92 mmol) 及二氯醋酸 (162 1, 1.92 mmol), 混合物攪拌 1 天。反應混合物以二氯甲烷稀釋 (20 毫升), 以飽和鹽水 (2x 20 毫升) 清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。因此而生的殘餘物以製備 TLC (EtOAc/MeOH (9:1)) 純化, 得到無色油物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (36.9 毫克, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) (PPM) 2.77 (3H, s), 3.68-3.76 (2H, m), 3.92-3.98 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.13 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.3, 8.6$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J = 1.2, 1.9, 8.6$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 1.9, 7.3$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 569 (M+H)

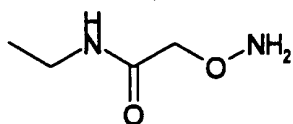
[實施例 20]

5-(乙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-14)

5-(Ethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound C-14)

步驟 A

2-胺氧基-N-乙基-乙醯胺 (2-aminooxy-N-ethyl-acetamide) 的合成

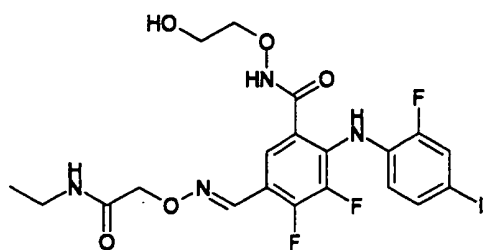


實施例 19 步驟 A 所得到的(1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-氧基)-乙酸甲酯(996 毫克, 4.23 mmol)之甲醇(300 毫升)之四氫呋喃(5 毫升)懸浮溶液於室溫加入 2.0 M 乙胺之四氫呋喃(25 毫升)溶液;混合物於 60°C 攪拌 18 小時。反應混合物減壓濃縮, 因此而產生的殘餘物加入二氯甲烷以沉澱固體物, 過濾並以二氯甲烷清洗。合併之濾液及清洗液減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析(40 克, CH₂Cl₂/MeOH (30:1 to 20:1))純化, 得到無色漿狀物之 2-胺氧基-N-乙基-乙醯胺(160 毫克, 32%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.27 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.07 (2H, s).

步驟 B

(E)-5-(乙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
((E)-5-(ethylcarbamoylmethoxyimino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的 2-胺氧基-N-乙基-乙醯胺以實施自 19 步驟 C 所述方法合成，得到 (E)-5-(乙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.03 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.14 (2H, quint., $J = 7.3$ Hz), 3.56 (2H, br), 3.83 (2H, br), 4.55 (2H, s), 4.72 (1H, br), 6.82 (1H, dt, $J = 3.8, 8.9$ Hz), 7.40 (1H, br. d, $J = 8.9$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.6, 10.8$ Hz), 7.67 (1H, br. d, $J = 5.1$ Hz), 7.92 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H,

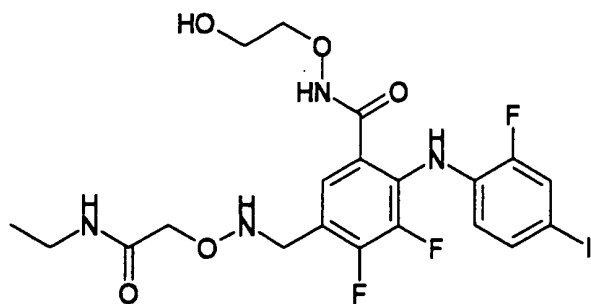
br), 11.98 (1H, br).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 581 (M+H)

步驟 C

5-(乙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-14)

(5-(ethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的(E)-5-(乙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以實施自 19 步驟 D 所述方法合成,得到 5-(乙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.14 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.26 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.68-3.76 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.13 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.9, 8.6$ Hz),

7.45 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 1.9, 7.2$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 583 ($M+H$)

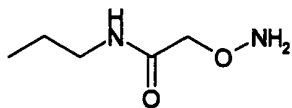
[實施例 21]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-15)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(propylcarbamoylemethoxyamino-methyl)-benzamide (Compound C-15)

步驟 A

2-胺氧基-N-丙基-乙醯胺 (2-aminooxy-N-propyl-acetamide) 的合成

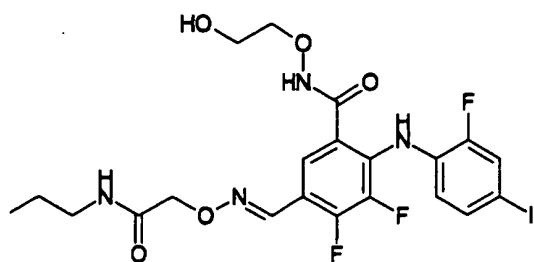


實施例 19 步驟 A 所得到 (1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-氧基)-乙酸甲酯及正-丙胺 (n-propylamine) 作為胺以實施例 20 步驟 A 所述之方法合成，得到 2-胺氧基-N-丙基-乙醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54 (2H, hextet, $J = 7.3$ Hz), 3.21 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.07 (2H, s).

步驟 B

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺
((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(propylcarbamoylmethoxyimino-methyl)-benzamide) 的合成



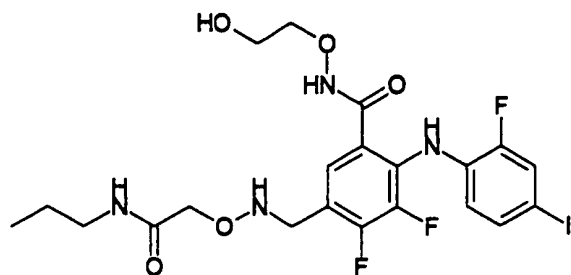
步驟 A 所得到的 2-胺氧基-N-丙基-乙醯胺以實施例 19 步驟 C 所述之方法進行合成，得到(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 0.82 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (2H, hextet, $J = 7.3$ Hz), 3.07 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 3.76-3.90 (2H, m), 4.56 (2H, s), 4.72 (1H, br), 6.82 (1H, dt, $J = 4.1, 8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 0.8, 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.6, 10.8$ Hz), 7.62-7.71 (1H, m), 7.90 (1H, br. t, $J = 5.7$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.92 (1H, br), 11.98 (1H, br).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 ($M+H$)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-15) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(propylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-苯甲醯胺以實施例 19 步驟 D 所述之方法進行合成，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54 (2H, hextet, $J = 7.3$ Hz), 3.19 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.68-3.76 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.14 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.3, 8.6$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J = 1.1, 1.9, 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 1.9, 7.2$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 597 ($M+H$)

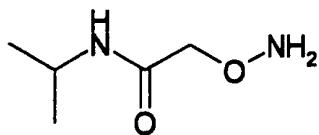
[實施例 22]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基胺基)-甲基]]-苯甲醯胺
(化合物 C-16)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isopropylcarbamoyl-methoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-16)

步驟 A

2-胺氧基-N-異丙基-乙醯胺 (2-aminooxy-N-isopropyl-acetamide) 的合成



實施例 19 步驟 A 所得到 (1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-氧基)-乙酸甲酯及異丙胺 (isopropylamine) 作為胺以實施例 20 步驟 A 所述之方法合成，得到 2-胺氧基-N-異丙基-乙醯胺。

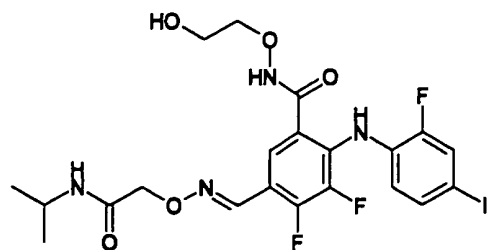
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.17 (6H, d, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 3.98-4.12 (1H, m), 4.05 (2H, s).

步驟 B

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基亞胺基)-甲基]]-苯甲醯

胺

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isopropylcarbamoyl-methoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的 2-胺氧基-N-異丙基-乙醯胺以實施例 19 步驟 C 所述之方法進行合成，得到(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基亞胺基)-甲基]]-苯甲醯胺。

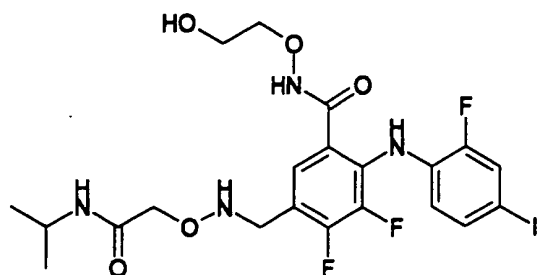
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.08 (3H x 2, d, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (2H, br), 3.83 (2H, br), 3.85-4.02 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.72 (1H, br), 6.82 (1H, dt, $J = 4.1, 8.6$ Hz), 7.41 (1H, br. d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.6, 10.8$ Hz), 7.62-7.76 (1H, m), 7.90 (1H, br. t, $J = 5.7$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.88 (1H, br), 11.98 (1H, br).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基胺基)-甲基]]-苯甲醯胺
(化合物 C-16) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isopropylcarbamoyl-methoxyamino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基亞胺基)-甲基]]-苯甲醯胺以實施例 19 步驟 D 所述之方法進行合成，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基胺基)-甲基]]-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.16 (3H x 2, d, $J = 6.8$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.95 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.96-4.12 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.13 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 597 ($M+H$)

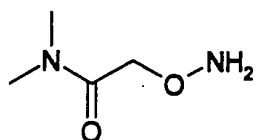
[實施例 23]

5-(二甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-17)

5-(Dimethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound C-17)

步驟 A

2-胺氧基-N,N-二甲基-乙醯胺 (2-aminoxy-N,N-dimethyl-acetamide) 的合成

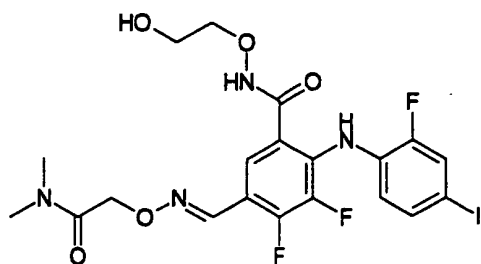


實施例 19 步驟 A 所得到 (1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-氧基)-乙酸甲酯及異丙胺 (isopropylamine) (992 毫克, 4.22 mmol) 之甲醇 (4 毫升) 溶液加入 2.0 M 二甲基胺 (dimethylamine) 之甲醇溶液 (10 毫升); 混合物於 60°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫, 反應混合物減壓濃縮。因而產生的殘餘物溶於甲醇 (7 毫升), 加入甲基聯胺 (methylhydrazine) (0.27 毫升, 6.74 mmol); 混合物於 60°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫, 反應混合物減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析 (40 克, CH₂Cl₂/MeOH (40:1 to 30:1)) 純化, 得到無色漿狀物之 2-胺氧基-N,N-二甲基-乙醯胺 (125 毫克, 25%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.94 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.37 (2H, s).

步驟 B

(E)-5-(二甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
((E)-5-(Dimethylcarbamoylmethoxyimino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的 2-胺氧基-N,N -二甲基-乙醯胺以實施例 19 步驟 C 所述之方法進行合成，得到(E)-5-(二甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

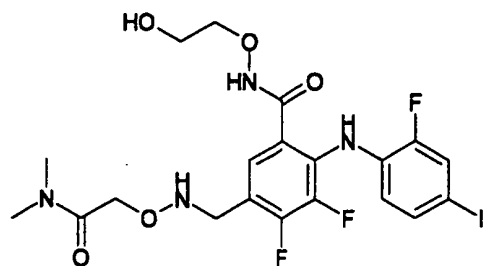
$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.08 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.57 (2H, br), 3.83 (2H, br), 3.85-4.02 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.72 (1H, br), 6.81 (1H, dt, $J = 4.1, 8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 1.1, 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz), 7.63-7.76 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.88 (1H, br), 11.96 (1H, br).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 581 ($M+H$)

步驟 C

5-(二甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-17)

(5-(dimethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的(E)-5-(二甲基胺甲醯基甲氧基亞胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以實施例 19 步驟 D 所述之方法進行合成，得到 5-(二甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.93 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.73 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.13 (2H, s), 4.38 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 7.31-7.38 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 1.9, 10.5$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 1.9, 7.3$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 583 (M+H)

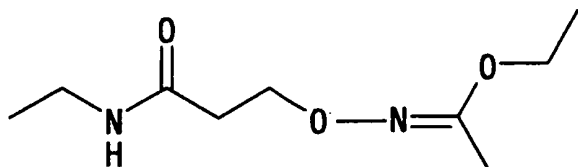
[實施例 24]

5-[(2-乙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(化合物 C-18)

5-[(2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-benzamide (Compound C-18)

步驟 A

N-(2-乙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯
(N-(2-ethylcarbamoyl-ethoxy)-acetimidic acid ethyl ester) 的合成

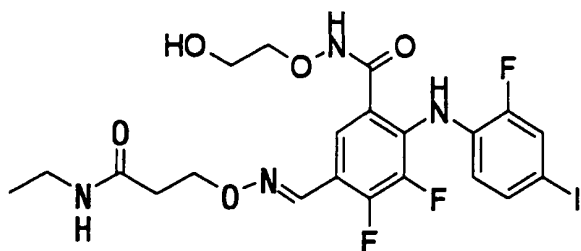


已知化合物 3-(乙氧基亞乙基胺基氧基)丙酸甲酯
(3-(1-ethoxyethylideneaminoxy)-propanoic acid methyl ester) (CAS No. 97164-30-2, 300 毫克, 1.585 mmol) 加入 2 M 甲胺之甲醇(7 毫升)溶液, 混合物於 60°C 攪拌 13 小時。反應混合物減壓濃縮, 殘餘物以以矽膠管柱層析純化, 得到 N-(2-乙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (182 毫克, 產率 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (PPM) 1.13(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.27(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.92(3H, s), 2.53(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.26-3.33(2H, m), 4.00(2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.93(1H, br. s)

步驟 B

(E)-5-[(2-乙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
((E)-5-[(2-ethylcarbamoyl-ethoxyimino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



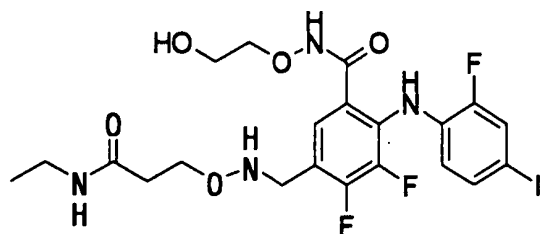
步驟 A 所得到的 N-(2-乙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (180 毫克, 0.890 mmol) 加入 2M 鹽酸 (2 毫升); 混合物於室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物濃縮, 得到 3-胺基氧基-N-乙基-丙胺鹽酸 (3-aminooxy-N-ethyl-propionamide hydrochloride) 之粗產物作為殘餘物。這殘餘物加入四氫呋喃/甲醇 (3:1, 20 毫升) 混合溶劑及實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺; 混合物攪拌 1 小時。反應混合物倒入至水, 因而產生的殘餘物以乙酸乙酯萃取。合併之有

機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化，得到(E)-5-[(2-乙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(200 毫克，產率 31%)。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 (M+H)

步驟 C

5-[(2-乙基胺甲酰基-乙氧基氨基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羟基-乙氧基)-苯甲酰胺 (5-[(2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的(E)-5-[(2-乙基胺甲鹽基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲鹽胺(40 毫克, 0.067 mmol)加入二氯甲烷(2 毫升)。混合物於室溫攪拌，加入吡啶硼烷(40 1)及二氯醋酸(40 1)。攪拌 1 小時後，反應混合物倒入至純水，因而產生的混合物以二氯甲烷萃取。合併之有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化，得到 5-[(2-乙基胺甲鹽基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-

二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (C-18, 29 毫克, 產率 75%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 1.07(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.37(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.16(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.86(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.04(2H, s), 6.60(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$), 7.33(1H, br. d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42-7.45(2H, m)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 597 (M+H)

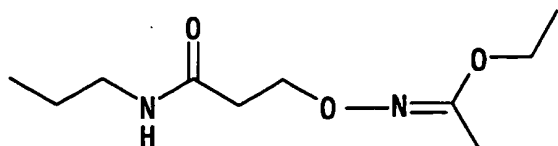
[實施例 25]

5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-19)

5-[(2-Propylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound C-19)

步驟 A

N-(2-丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (N-(2-propylcarbamoyl-ethoxy)-acetimidic acid ethyl ester) 的合成



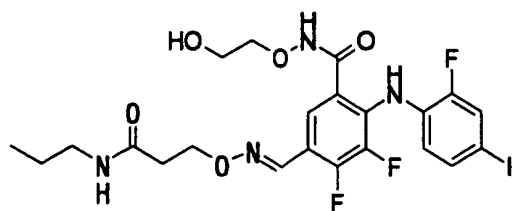
已知化合物 3-(乙氧基亞乙基胺基氧基)丙酸甲酯 (3-(1-ethoxyethylideneaminoxy)-propanoic acid methyl ester) (CAS No. 97164-30-2, 300 毫克, 1.585 mmol) 加入 2 M 正-丙胺 (1.3 毫升) 之甲醇 (3 毫升) 溶液, 混合物於 55°C 攪拌 15 小時。反應混合物減壓濃縮, 殘餘物以以矽膠管柱層析純化, 得到 N-(2-丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (296 毫克, 產率 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (PPM) 0.92(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.26(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.47-1.56(2H, m), 1.93(3H, s), 2.55(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.22(2H, dt, $J=6.8, 6.8\text{Hz}$), 4.01(2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.16(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.83(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 217 ($M+H$)

步驟 B

(E)-5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 ((E)-5-[(2-propylcarbamoyl-ethoxyimino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成

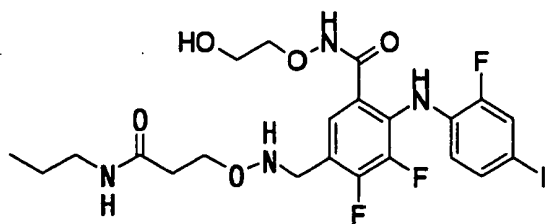


步驟 A 所得到的 N-(2-丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯以實施例 24 步驟 B 所述之方法進行合成，得到 (E)-5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 0.89(3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.46-1.52(2H, m), 2.59(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.13(2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.43(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.71(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$), 7.37-7.39(1H, m), 7.46(1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$), 7.81(1H, br.d, $J=5.9\text{Hz}$), 8.22(1H, s)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 609 ($M+H$)

步驟 C

5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-19) (5-[(2-propylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的 (E)-5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基亞

胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以實施例 24 步驟 C 所述之方法進行合成,得到 5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-19)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 0.87(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.39-1.50(2H, m), 2.38(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.09(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.86(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 4.04(2H, s), 6.59(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$), 7.32-7.35(1H, m), 7.42-7.45(2H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 611 ($M+H$)

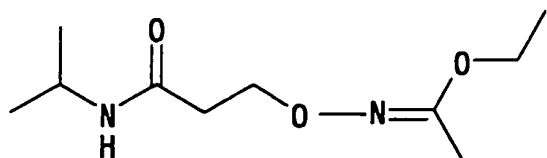
[實施例 26]

5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-20) 5-[(2-Isopropylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound C-20)

步驟 A

N-(2-異丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (N-(2-isopropylcarbamoyl-ethoxy)-acetimidic acid

ethyl ester) 的合成



已知化合物 3-(乙氧基亞乙基胺基氧基)丙酸甲酯 (3-(1-ethoxyethylideneaminoxy)-propanoic acid methyl ester) (CAS No. 97164-30-2, 300 毫克, 1.585 mmol) 加入甲醇 (3 毫升) 及異丙胺 (1.4 毫升), 混合物以聚焦微波合成系統 (Discover™, CEM) 於 100 W 攪拌 13 小時。反應混合物減壓濃縮, 殘餘物以矽膠管柱層析純化, 得到 N-(2-異丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯 (46 毫克, 產率 13%)。

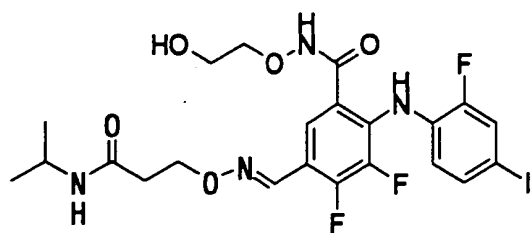
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) (PPM) 1.12(6H, d, J=7.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.91(3H, s), 2.50(2H, t, J=5.9), 4.00(2H, q, J=7.1Hz), 4.06-4.11(1H, m), 4.15(2H, t, J=5.9Hz), 5.72(1H, br. s)

步驟 B

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

((E)-5-[(2-isopropylcarbamoyl-ethoxyimino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(

2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



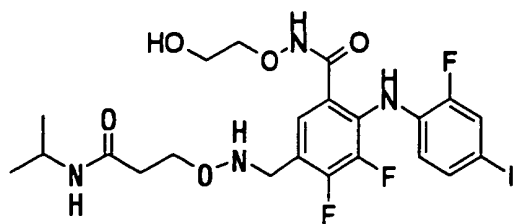
步驟 A 所得到的 N-(2-異丙基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯以實施例 24 步驟 B 所述之方法進行合成，得到 (E)-5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 1.02(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.47(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.63(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.84-3.89(3H, m), 4.34(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.62(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$), 7.29(1H, br. d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=10.3, 2.0\text{Hz}$), 7.72(1H, br. d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.13(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 609 ($M+H$)

步驟 C

5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-20) (5-[(2-isopropylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的 (E)-5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以實施例 24 步驟 C 所述之方法進行合成，得到 5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-20)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 0.99(6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.27(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.80-3.87(3H, m), 3.95(2H, s), 6.50(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$), 7.24(1H, br. d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33-7.36(2H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 611 ($M+H$)

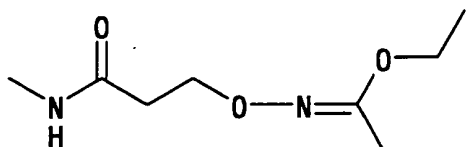
[實施例 27]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-6)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-6)

步驟 A

N-(2-甲基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯
(N-(2-methylcarbamoyl-ethoxy)-acetimidic acid ethyl ester) 的合成

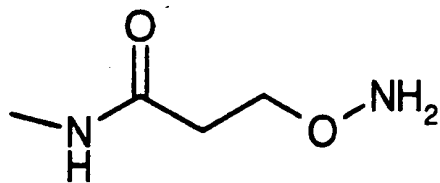


已知化合物 3-(乙氧基亞乙基胺基氧基)丙酸甲酯
(3-(1-ethoxyethylideneaminoxy)-propanoic acid methyl ester)(CAS No. 97164-30-2, 41.3 克, 0.218 mol)
之甲醇溶液(150 毫升)於室溫加入 40%甲胺之甲醇(200 毫升)溶液，混合物於 60℃ 攪拌 12 小時。反應混合物減壓濃縮，殘餘物以矽膠管柱層析純化，得到 N-(2-甲基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯(41.0 克, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) (PPM) 1.28(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.92(3H, s), 2.56(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.81(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 4.00(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.00(1H, br.s)

步驟 B

3-胺基氧基-N-甲基-丙醯胺
(3-aminoxy-N-methyl-propionamide) 的合成



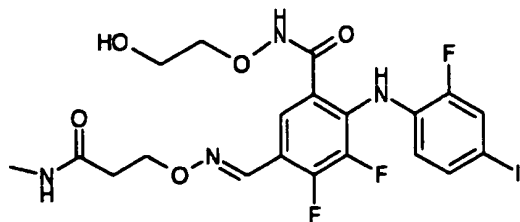
步驟 A 所得到的 N-(2-甲基甲醯基-乙氧基)-乙亞胺酸乙酯溶於甲醇(210 毫升)，該溶液冷卻至 0℃。這溶液逐滴地加入濃縮鹽酸(28 毫升)超過 30 分鐘，混合物於室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物再次冷卻，逐份地加入 28% 氨水溶液(42 毫升)，然後減壓濃縮。因而產生的殘餘物加入乙腈 (Acetonitrile)，不溶物過濾掉。濾液減壓濃縮，得到 3-胺基氧基-N-甲基-丙醯胺(25.8 克，99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$ (PPM) 2.43(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 2.70(3H, s), 3.85(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$)

步驟 C

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

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylcarbamoyl-ethoxyimino)-methyl]-benzamide)



步驟 B 所得到的 3-胺基氧基-N-甲基-丙醯胺以實施例

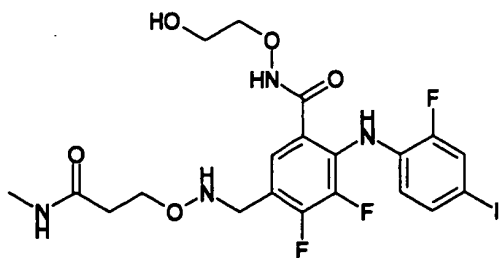
19 步驟 C 所述之方法進行合成，得到白色固體之(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.59(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 2.72(3H, s), 3.72(2H, m), 3.95(2H, m), 4.43(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 6.72(1H, dt, $J=8.9, 4.3\text{Hz}$), 7.39(1H, m), 7.47(1H, dd, $J=10.9, 2.0\text{Hz}$), 7.80(1H, dd, $J=6.9, 2.0\text{Hz}$), 8.23(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 581 (M+H)

步驟 D

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-6) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 C 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺以實施例 24 步驟 C 所述之方法進行

合成，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-6)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.32-2.41(2H, m), 2.69(3H, s), 3.71(2H, t, $J=4.6\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 3.89-3.96(2H, m), 4.04(2H, s), 6.54-6.64(1H, m), 7.34(1H, br.d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.43(2H, dd, $J=10.6, 1.9\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 583 ($M+H$)

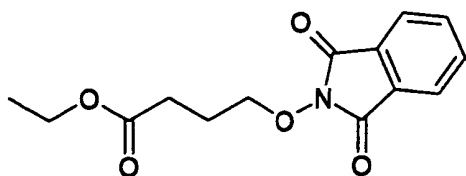
[實施例 28]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-21)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylcarbamoyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-21)

步驟 A

4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-氧基)-丁酸乙酯 (4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl oxy)-butyric acid ethyl ester) 的合成

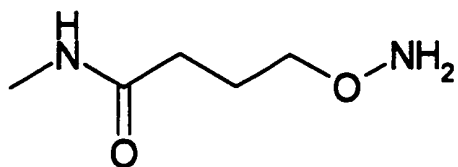


4-溴-正-丁酸乙酯 (4-bromo-n-butyric acid ethyl ester) (1.2 克, 6.13 mmol) 之二甲基甲醯胺 (dimethylformamide) (9 毫升) 於室溫加入 N-羥基鄰苯二甲亞胺 (N-Hydroxyphthalimide) (1.5 克, 9.19 mmol) 及 Hunig 鹼 (N,N-二異丙基乙胺, 2.13 毫升) ; 混合物於 80°C 攪拌過夜。反應混合物倒入至飽和氯化銨水溶液, 因而產生的混合物以乙酸乙酯萃取 (3x 40 毫升)。合併之有機層已飽和鹽水清洗 (2x 30 毫升), 硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠管柱層析純化 (100 克, 正-己烷/乙酸乙酯 (2:1)), 得到 4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吲哚-2-氧基)-丁酸乙酯 (1.47 克, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270MHz) (PPM) 1.28 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.11 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 2.64 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.27 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.72-7.79 (2H, m), 7.81-7.89 (2H, m).

步驟 B

4- 胺 基 氧 基 -N- 甲 基 - 丁 醯 胺
(4-aminoxy-N-methyl-butylamide) 的合成



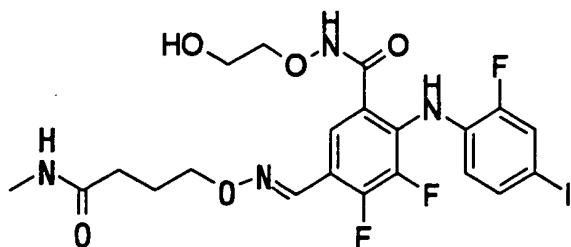
步驟 A 所得到的 4-(1,3-二氧-1,3-二氫-異吡啶-2-氧基)-丁酸乙酯(997.5 毫克, 4.59 mmol)之甲醇(4 毫升)溶液加入 40%甲胺之甲醇溶液(10 毫升, 98.0 mmol); 混合物於 60°C 攪拌過夜。反應混合物減壓濃縮, 因此而產生的殘餘物加入二氯甲烷以沉澱出固體, 過濾並以二氯甲烷清洗。合併之濾液與清洗液減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(30 克, CH₂Cl₂/MeOH (8:1)), 得到無色漿狀物之 4-氨基氧基-N-甲基-丁醯胺。

¹H-NMR(CDCl₃, 270MHz) (PPM) 1.94 (2H, q, J = 6.3 Hz), 2.25 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.81 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.70 (t, J = 5.9 Hz).

步驟 C

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

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylcarbamoyl-propoxymino)-methyl]-benzamide) 的合成



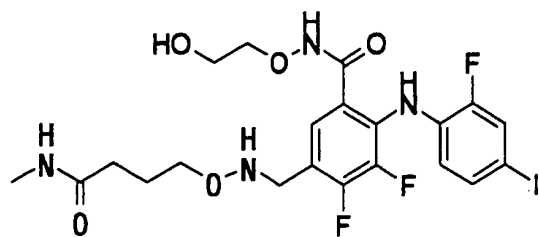
步驟 B 所得到的 4-氨基氧基-N-甲基-丁醯胺 (1.79 克, 13.54 mmol) 加入四氫呋喃/甲醇 (3:1, 100 毫升) 混合溶劑及實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (5.00 克, 10.41 mmol), 混合物攪拌 13 小時。反應混合物減壓濃縮至只剩一點溶劑, 加入乙腈以沉澱產物。沉澱物過濾, 以乙腈清洗, 減壓乾燥, 得到 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (4.93 克, 產率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270 MHz) (PPM) 1.88 (2H, qui, $J = 7.6$ Hz), 2.17 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.56 (3H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.57 (2H, br. q, $J = 4.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, OH), 6.80 (1H, td, $J = 8.9, 4.0$ Hz), 7.40 (1H, br. d, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, br. d, $J = 5.6$ Hz), 7.77 (1H, br q, $J = 4.6$ Hz, NH), 8.26 (1H, s), 8.87 (1H, br. s, NH), 11.99 (1H, br. s, NH).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 ($M+H$)

步驟 D

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-21) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylcarbonyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 C 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(50 毫克, 0.084 mmol)加入二氯甲烷。混合物於室溫攪拌, 加入吡啶硼烷(67 1, 0.673 mmol)及二氯醋酸(55 1, 0.673 mmol)。攪拌 14 小時後, 反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以純水及飽和食鹽水溶液清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化, 得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-21, 32 毫克, 產率 65%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 1.72-1.84(2H, m), 2.18(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.67(3H, s), 3.63(2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.05(2H, s), 6.58(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 4.4\text{Hz}$),

7.32-7.35(1H, m), 7.43(1H, dd, $J=10.5$, 1.7Hz),
6.84(1H, br.d, $J=6.8\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 597 (M+H)

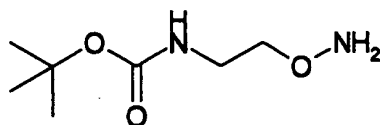
[實施例 29]

5-[(2-乙醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-7)

5-[(2-Acetylamino-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound C-7)

步驟 A

2-胺基氧基-乙基-氨基甲酸叔-丁酯
(2-aminooxy-ethyl-carbamic acid t-butyl ester) 的合成

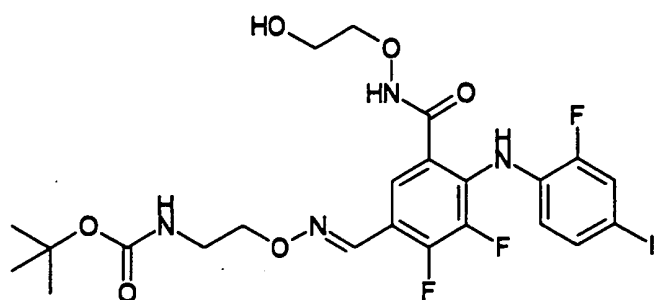


如題化合物依照 J. Med. Chem., 1999, 42, 2007 及 W002/06213 所述方法進行合成。

步驟 B

(E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨基甲醯基)-苯亞甲基胺基氧基]-乙基}-氨基甲酸

叔-丁酯 ((E)-{2-[2,3-difluoro-4-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-ethoxycarbonyl)-benzylideneaminoxy]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester) 的合成



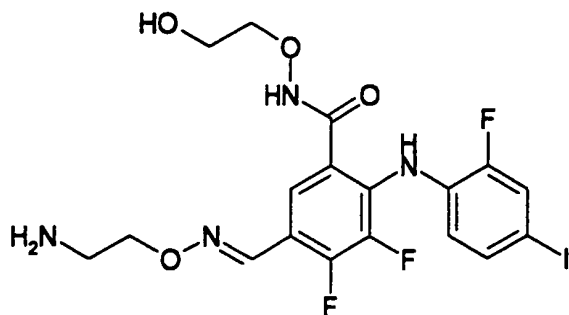
步驟 A 所得到的 2-氨基氧基-乙基-氨基甲酸叔-丁酯依照實施例 19 步驟 C 所述之方法進行合成，得到 (E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨基甲酰基)-1-苯亞甲基胺基氧基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.38 (9H, s), 3.26 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.56 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.72 (1H, s), 6.79 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 10.6$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.86 (0.5H, br. s), 11.98 (0.5H, br. s)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 639 ($M+H$)

步驟 C

(E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟

-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
((E)-5-[(2-amino-ethoxyimino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



步驟 B 所得到的 (E)-{2-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基氨基甲醯基 1)-苯亞甲基胺基氧基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁酯 (55 毫克, 0.31 mmol) 之乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液加入 1 N 鹽酸之乙酸乙酯 (1 毫升) 溶液；混合物於室溫攪拌 1.5 小時。反應完成後，反應混合物以飽和碳酸氫鈉溶液中中和，以乙酸乙酯萃取 (3x 100 毫升)。萃取物以飽和鹽水清洗，有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾。減壓蒸餾移除溶劑，以乙醚清洗後，殘留物自甲醇再結晶析出，得到淺黃色固體之 (E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (17.31 毫克，產率 37%)。

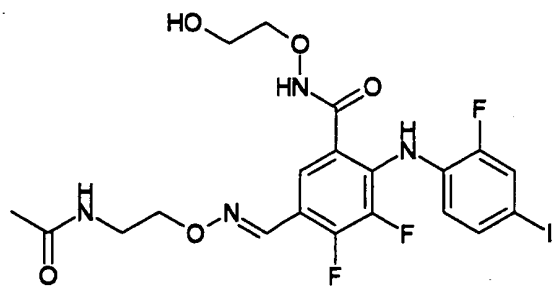
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270 MHz) (PPM) 3.05 (2H, t, $J = 5.6$), 3.56 (2H, t, $J = 4.6$), 3.80 (2H, t, $J = 4.6$), 4.28 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.79 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),

7.61 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 7.3$ Hz),
8.26 (1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 539 ($M+H$)

步驟 D

(E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
((E)-5-[(2-acetylamino-ethoxyimino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的製備



步驟 C 所得到的 (E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (8.14 毫克, 0.02 mmol) 之二甲基甲醯胺 (dimethylformamide) (1 毫升) 及甲醇 (5 毫升) 混合溶液加入 N-甲氧基二乙醯胺 (N-methoxydiacetamide) (100 毫克, 0.76 mmol), 混合物於室溫攪拌 14 小時。反應完全後, 減壓蒸餾移除溶劑, 因而產生的殘餘物以 Mega Bond Elut 矽膠 (美國瓦裡安, 5 克) 純化, 分液以 6% 甲醇/二氯甲烷洗提, 得到淺黃色固體之 (E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺

基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(8.10 毫克, 產率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.82 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 5.6$), 3.57 (2H, br. s), 3.84 (2H, br. s), 4.15 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.73 (1H, s), 6.81 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.71 (1H, br. s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.90 (0.5H, br. s), 11.98 (0.5H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 581 (M+H)

步驟 E

5-[(2-乙醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-7)

(5-[(2-acetylamino-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxyethoxy)-benzamide) 的合成

步驟 D 所得到的(E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(57.6 毫克, 99.3 μmol)加入二氯甲烷(2.5 毫升)。混合物於室溫攪拌, 加入吡啶硼烷(80 μl , 0.79 mmol)及二氯醋酸(67 μl , 0.80 mmol)。攪拌 3 小時

後，反應混合物加入水(10 毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(2 毫升)，以二氯甲烷萃取(15 毫升 及 2x 8 毫升)。合併之有機層以碳酸氫鈉水溶液(8 毫升)及飽和食鹽水(8 毫升)清洗，乾燥以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化(二氯甲烷/甲醇 (10:1))，得到 5-[(2-乙醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 C-7, 44.0 毫克, 76%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.92 (3H, s), 3.36 (2H, t, $J = 5.6$), 3.67 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.07 (2H, s), 6.59 (1H, td, $J = 8.7, 4.5$ Hz), 7.34 (1H, br. d, $J = 8.4$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.7, 2.0$ Hz), 1H is overlapped with the dd peak at 7.44 ppm. 2H is overlapped with the peak of H_2O around 3.3ppm.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 583 (M+H)

[實施例 30]

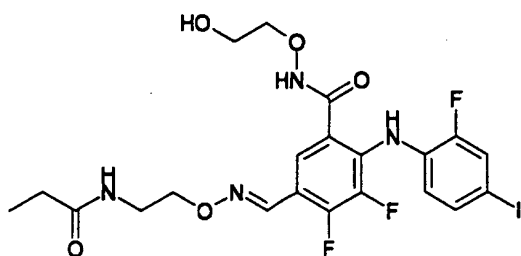
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-34)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-propionylamino-ethoxyamino)-

methyl]-benzamide (Compound C-34)

步驟 A

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酰基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺
((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-propionylamino-ethoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



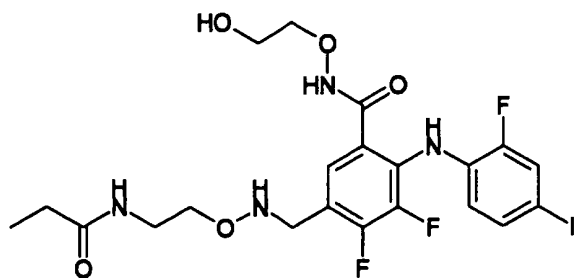
丙酸 (84 1, 1.13 mmol) 之二氯甲烷 (2 毫升) 溶液於室溫加入 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基) 碳二亞胺鹽酸 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (212.0 毫克, 1.10 mmol) 及 N-羥基苯並三唑 (N-hydroxybenzotriazole) (156.5 毫克, 1.17 mmol); 混合物於室溫攪拌 30 分鐘, 得到丙酸之活化酯之二氯甲烷溶液 (0.55 M)。實施例 29 步驟 C 所得到的 (E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (101.9 毫克, 0.189 mmol) 之 (2.5 毫升) DMF 溶液加入二甲氨基吡啶 (dimethylaminopyridine) (54.0 毫克, 0.442 mmol) 及上述所得到的活化酯之二氯甲烷溶液 (0.55 M,

0.35 毫升, 0.193 mmol); 混合物於室溫攪拌。監控反應, 分別於 40 分鐘及 13 小時後加入活化酯溶液 0.18 毫升 (0.10 mmol) 及 0.20 毫升 (0.11 mmol), 並再攪拌 8 小時。反應混合物加入水 (10 毫升), 以乙酸乙酯萃取 (20 毫升 + 3x 10 毫升)。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液 (2x 15 毫升)、0.2N 鹽酸 (15 毫升) 及飽和鹽水 (15 毫升) 清洗, 以硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以正己烷/乙酸乙酯 (3:1) 研成粉末, 得到脲化合物 (oxim) - 淺黃色固體之 (E)-3, 4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (94.6 毫克, 84%)。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 595 ($M+H$)

步驟 B

3, 4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-34) (3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-propionylamino-ethoxya mino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的脲化合物 - (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺懸浮於二氯甲烷(1 毫升)，於室溫加入吡啶硼烷(70 1)及二氯醋酸(60 毫升)。混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物加入水(6 毫升)及碳酸氫鈉水溶液(2 毫升)，以二氯甲烷萃取(2x 10 毫升)。合併之有機層以碳酸氫鈉水溶液(飽和溶液稀釋五倍，8 毫升)及飽和鹽水(15 毫升)清洗(8 毫升)以硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠管柱層析(二氯甲烷/甲醇(40:3))純化，得到無色漿狀物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-34, 21.6 毫克, 71%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.09 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.17 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 3.33 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.67 (2H, dd (like t), $J = 5.1, 5.7$ Hz), 3.70 (2H, br. t, $J = 5.1$ Hz), 3.93 (2H, br. t, $J = 4.1$ Hz), 4.07 (2H, s), 6.58 (1H, td, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J = 8.4, 1.6, 1.4$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.5, 1.9$ Hz), 1H is overlapped with the dd peak at 7.44 ppm.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 597 ($M+H$)

[實施例 31]

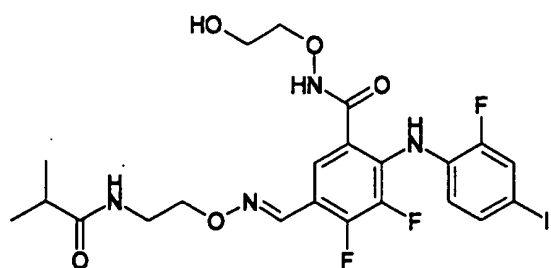
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧

基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-35)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-isobutyrylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-35)

步驟 A

(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 ((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-isobutyrylamino-ethoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



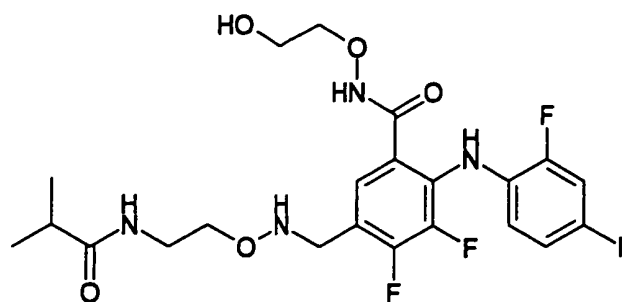
異丁酸(172 1, 1.85 mmol)之二氯甲烷(3 毫升)及 DMF (1 毫升) 混合溶液於室溫加入 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基) 碳二亞胺鹽酸 (1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (250.0 毫克, 1.87 mmol) 及 N-羥基苯並三唑(250.0 毫克, 1.87 mmol); 混合物於室溫攪拌 30 分鐘, 得到異丁酸之活化酯的二氯甲烷-DMF 溶液(0.46 M)。實施例 29 步驟 C 所得到的(E)-5-[(2-乙醯胺基-乙氧基亞

胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(106.7 毫克, 0.198 mmol)之 DMF 溶液(2 毫升)加入二甲氨基吡啶(51.2 毫克, 0.419 mmol)及上述所得到的活化酯之二氯甲烷溶液(0.46 M, 0.50 毫升, 0.23 mmol) o; 混合物於室溫攪拌。監控反應, 分別於 20 分鐘及 13 小時後加入活化酯溶液 0.20 毫升 (0.09 mmol)及 0.20 毫升 (0.09 mmol), 並再攪拌 8 小時。反應混合物加入水(10 毫升), 以乙酸乙酯萃取(20 毫升 + 3x 10 毫升)。合併之有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(2x 15 毫升)、0.2N 鹽酸(15 毫升)及飽和鹽水(10 毫升)清洗, 以硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以正己烷/乙酸乙酯(3:1)研成粉末, 得到肟化合物(oxime)-淺黃色固體之(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(98.5 毫克, 82%)。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 609 (M+H)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-35)(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-isobutyrylamino-ethoxy amino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的脲化合物 - (E)- 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (28.8 毫克, 47.3 μmol) 懸浮於二氯甲烷 (1 毫升), 於室溫加入吡啶硼烷 (70 μmol) 及二氯醋酸 (60 毫升)。混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物加入水 (6 毫升) 及碳酸氫鈉水溶液 (2 毫升), 以二氯甲烷萃取 (2x 10 毫升)。合併之有機層以碳酸氫鈉水溶液 (飽和溶液稀釋五倍, 8 毫升) 及飽和鹽水 (8 毫升) 清洗以硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠管柱層析 (二氯甲烷/甲醇 (40:3)) 純化, 得到無色漿狀物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-35, 20.5 毫克, 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270 MHz) (PPM) 1.07 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.40 (1H, quintet, $J = 6.8$ Hz), 3.34 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.70 (2H, br. t, $J = 4.9$ Hz), 3.93 (2H, br. t, $J = 4.3$ Hz), 4.07 (2H, s), 6.58 (1H, td, $J = 8.6, 4.1$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J = 8.6, 1.9, 1.1$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz), 1H is

overlapped with the dd peak at 7.44 ppm.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 611 (M+H)

[實施例 32]

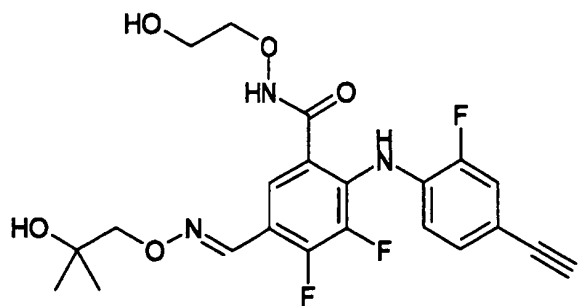
2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-29)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-29)

步驟 A

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

((E)-2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyimino)-methyl]-benzamide)



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

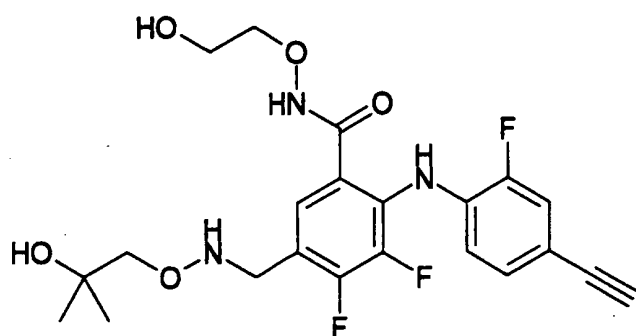
((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxymino)-methyl]-benzamide) (200 毫克, 0.35 mmol)、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (4.5 毫克, 0.0176 mmol)、三苯基膦-3,3',3''-三磺酸三鈉鹽 (triphenylphosphine-3,3',3''-trisulfonic acid trisodium salt) (25.0 毫克, 0.037 mmol)、 $\text{N}(\text{iPr})_2\text{Et}$ (48.0 毫克, 0.37 mmol)、三甲基矽基乙炔 (trimethylsilyl acetylene) (172 毫克, 1.76 mmol) 及 CuI (3.4 毫克, 0.0176 mmol) 於 MeOH 及室溫攪拌 1 小時, 溶劑蒸發。因而產生的殘餘物加入含有四丁基氟化銨 (tetrabutylammonium fluoride) (0.35 mmol) 之 THF/ H_2O ; 混合物攪拌 1 小時。加入 EtOAc, 有機層以 0.4N HCl 水溶液清洗, 以 Na_2SO_4 乾燥, 蒸發。因而產生的殘餘物以矽膠管柱層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為展開溶劑) 純化, 得到如題化合物 (99 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 1.26(6H, s), 3.46(1H, s), 3.71(2H, m), 3.95(2H, m), 4.08(2H, s), 6.85(1H, m), 7.16(d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=13.9, 1.6\text{Hz}$), 7.82(1H, br.d, $J=5.3\text{Hz}$), 8.31(1H, s)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 466 ($\text{M}+\text{H}$)

步驟 B

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-29)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-29)



步驟 A 所得到的(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺當作起始物，以實施例 24 步驟 C 所述之方法進行合成，得到 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-29)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.00(6H, s), 3.53(2H, br), 3.81(2H, br), 3.96(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.08(1H, s), 4.40(1H, br), 4.71(1H, br), 6.69(1H, m), 6.97(1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.66(1H, br), 11.73(1H, br). 亞甲基之高峰與 H_2O 之高峰有重疊。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 468 ($M+H$)

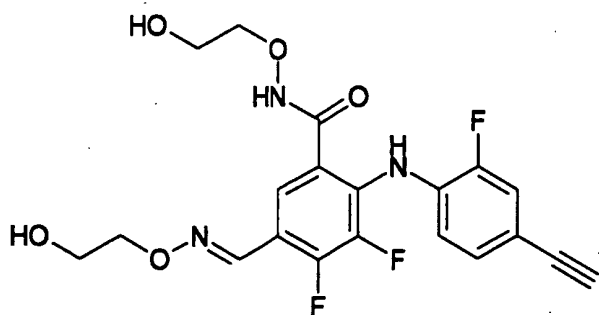
[實施例 33]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基氨基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-2)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-2)

步驟 A

(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺 ((E)-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



實施例步驟 B 所得到的(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺, 以實施例 32 步驟 A 所述之方法進行合成, 得到(E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟

-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲基]-
苯甲醯胺。

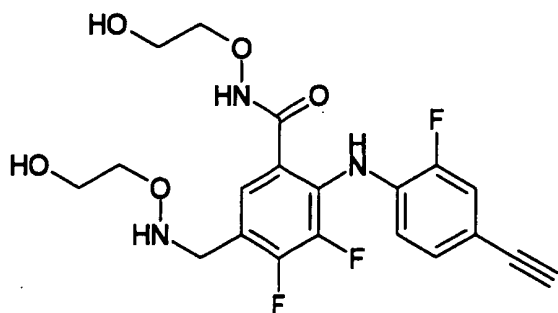
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM): 3.45(1H, s), 3.72(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 3.82(2H, dd, $J=5.3, 4.6\text{Hz}$), 3.96(2H, dd, $J=4.9, 4.3\text{Hz}$), 4.27(2H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 6.85(1H, td, $J=8.6, 4.6\text{Hz}$), 7.18(2H, m), 7.83(1H, dd, $J=7.0, 2.0\text{Hz}$), 8.39(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 438 (M+H)

步驟 B

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) 的合成



步驟 A 所得到的 (E)-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二
氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基亞胺基)-甲
基]-苯甲醯胺，以實施例 24 步驟 C 所述之方法進行合成，

得到 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-2)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 3.46(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.55(4H, m), 3.82(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.96(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.08(1H, s), 4.53(1H, br), 4.71(1H, br), 6.70(1H, m), 6.85(1H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30(1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.49(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 8.66(1H, br), 11.72(1H, br).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 440 ($M+H$)

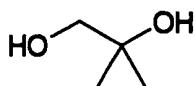
[實施例 34]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 B-19)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound B-19)

步驟 A

2-甲基-丙-1,2-二醇(2-methyl-propane-1,2-diol)的合成



2-甲基-丙-1,2-二醇 (2-methyl-propane-1,2-diol) 的合成為已知化合物 (CAS No. 558-43-0), 可以下列文獻所述之方法製得:

Zh. Obshch. Khim. 7, 1319 (1937)、Chem. Zentralbl. 109, 561 (1938)、Meml. Poudres, 28, 263 (1938), 及 Chem. Zentralbl. 110, 2398 (1939)

實務上, 如題化合物以下列方法製備。

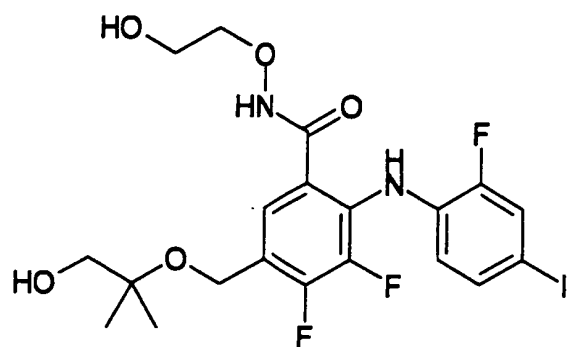
氫化鋁鈉 (lithium aluminum hydride) (321.3 毫克, 8.47 mmol) 之 THF (5 毫升) 的懸浮液逐滴地加入 2-羥基-2-甲基-丙酸甲酯 (商業化產品, 1.0 克, 8.47 mmol) 之 THF (3 毫升); 混合物於室溫攪拌 4 小時。反應混合物加入水 (0.70 毫升), 額外攪拌 10 分鐘。因而產生的混合物以矽藻土粉末及硫酸鈉粉末之混合平板過濾。濾液減壓濃縮, 殘餘物以 THF 稀釋, 以硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 得到油狀粗產物之 2-甲基-丙-1,2-二醇 (659.7 毫克, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.03 (6H, s), 3.13 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.10 (1H, s), 4.50 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 B-19)

(3,4-difluoro-2-(2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺作為起始物及步驟 A 所得到的 2-甲基-丙-1,2-二醇取代實施例 1 步驟 G 之乙二醇作為試劑，按實施例 1 步驟 G 相似之方式進行合成。因而產生的環狀縮醛以類似實施例 1 步驟 H 為還原條件進行反應，得到如題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.18 (6H, s), 3.35 (2H, overlapped with H_2O peak in DMSO, singlet after addition of D_2O), 3.37(2H, s), 3.56(2H, dd, $J = 4.9, 4.6$ Hz), 3.83 (2H, dd, $J = 4.9, 4.6$ Hz), 4.50 (2H, s), 4.69 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, disappeared after addition of D_2O), 4.70 (1H, br. s, disappeared after addition of D_2O), 6.60(1H, td, $J = 8.7, 4.1$ Hz), 7.36 (1H, br. d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (1H, br. d, $J = 6.6$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 10.9, 1.8$ Hz), 8.61 (1H, br. s, disappeared

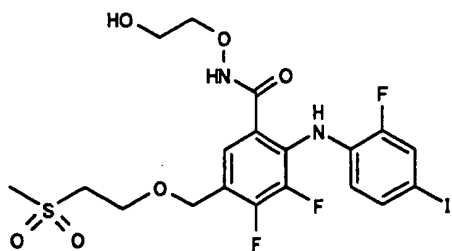
after addition of D₂O), 11.80 (1H, br. s, disappeared after addition of D₂O).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 569(M+H)

[實施例 35]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲磺基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 B-12)

3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methanesulfonyl-ethoxymethyl)-benzamide (Compound B-12)



在氮氣環境下，實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲磺基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (52 毫克, 0.108 mmol) 之二氯甲烷 (無水, 5 毫升) 加入三氟甲磺酸銅 (copper trifluoromethanesulfonate) (20 毫克, 0.005 mmol)、甲磺基乙醇 (methanesulfonylethanol) (200 L), and 三乙基矽烷 (500 L, 3.13 mmol), 混合物攪拌一天一夜。反應完全後，反應混合物以乙酸乙酯萃取，有機層依序以 2% EDTA 水溶液及飽和鹽水清洗，無水硫酸鈉乾燥，

減壓濃縮。因而產生的殘餘物以製備 TLC (No. 5744, Merck, 5% 甲醇/二氯甲烷當作展開溶液) 純化, 得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺 (13.3 毫克, 21%)。

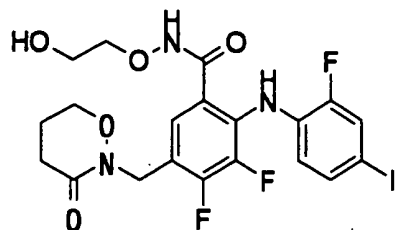
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.02 (3H, s), 3.41 (2H, dd, $J=5.4, 5.1\text{Hz}$), 3.71 (2H, dd, $J=4.8, 4.5\text{Hz}$), 3.95 (4H, m), 4.60 (2H, s), 6.63 (1H, td, $J=8.9, 4.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, br. d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=10.9, 1.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, m)

ESI (LC/MS positive mode) m/z 589 ($\text{M}+\text{H}$)

[實施例 36]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 G-1)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide (Compound G-1)



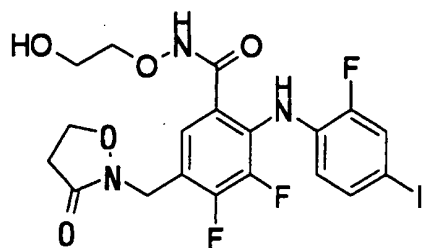
實施例 28 步驟 C 所得到的 (E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-

ESI(LC/MS positive mode) m/z 566 ($M+H$)

[實施例 37]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 G-2)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide (Compound G-2)



(E)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(9.60 克, 15.54 mmol)依序加入二氯甲烷(300 毫升)、吡啶硼烷(11.70 毫升, 115.80 mmol), 得到懸浮液。混合物於室溫攪拌, 二氯醋酸(9.51 毫升, 115.80 mmol)逐滴地加入超過 10 分鐘。混合物於室溫攪拌 13 小時後, 二氯甲烷以旋轉型蒸發器減壓移除, 因而產生的殘餘物以 1,2-二氯乙烷(300 毫升)稀釋。混合物於 60°C 攪拌 6 小時, 以乙酸乙酯稀釋, 依序以 0.1 M 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和氯化鈉水溶液清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析純化, 得到如題化合物(8.28 克, 產率 90%)。

這化合物亦可由實施例 27 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(化合物 C-6)合成之副產物(18 毫克, 產率 35%)得到。

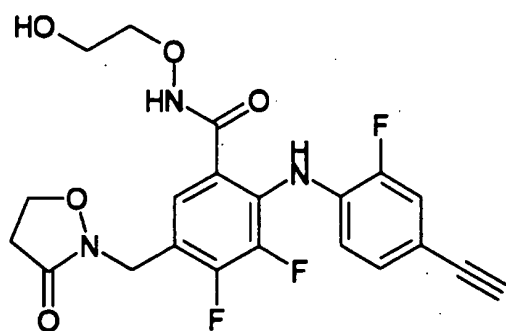
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 2.84(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 4.36(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 4.76(2H, s), 6.62(1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 3.9\text{Hz}$), 7.34-7.36(1H, m), 7.39(1H, br.d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=10.5, 1.7\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 552 ($M+H$)

[實施例 38]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 G-5)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide (Compound G-5)



在氮氣環境下，實施例 37 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺(36.9 毫克, 66.9 μmol)、二(乙腈)二氯化鈦(II) (bis(acetonitrile)dichloropalladium (II)) (3.5 毫克, 13.5 μmol)、3,3',3''-膦啉-三(苯磺酸)三鈉鹽 (3,3',3''-phosphinidine-tris(benzenesulfonic acid) trisodium salt) 及碘化亞銅(I) (2.6 毫克, 13.6 μmol)懸浮於甲醇(2.5 毫升)。懸浮液於室溫加入 N,N-二異丙基乙胺(14.0 μl , 80.4 μmol)及三甲基矽乙炔(47.3 μl , 334.7 μmol)，混合物攪拌 1 小時。反應混合物以二氯甲烷(30 毫升)稀釋，以飽和鹽水(2x 15 毫升)清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物溶於 THF (2 毫升)。這溶液加入 1.0 M 四丁基氟化銨之 THF 溶液 (0.10 毫升, 0.10 mmol)，混合物攪拌 1 小時，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以製備 TLC (EtOAc/MeOH (8:1))純化，得到棕色油物之 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 G-5, 11.1 毫克, 37%)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.85 (2H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 3.43 (1H, s), 3.70 (2H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 3.93 (2H, t, $J = 4.6 \text{ Hz}$), 4.36 (2H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 4.78 (2H, s),

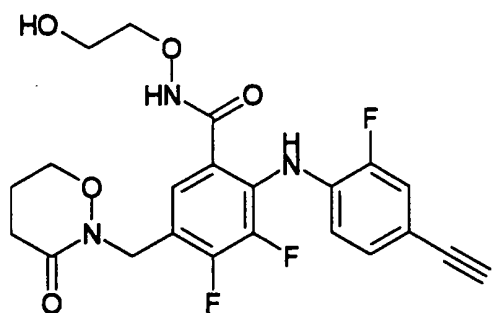
6.75 (1H, dt, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 7.11-7.17 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 1.8, 11.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 1.8, 7.3$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 450 ($M+H$)

[實施例 39]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 G-4)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxadinan-2-ylmethyl)-benzamide (Compound G-4)



實施例 36 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺以實施例 38 所述方法進行合成，得到 2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 G-4)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.11 (2H, quint., $J = 6.9$

Hz), 2.54 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.43 (1H, s), 3.70 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.87 (2H, s), 6.75 (1H, dt, $J = 4.6, 8.6$ Hz), 7.10-7.17 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J = 1.9, 11.9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 1.9, 7.0$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 464 ($M+H$)

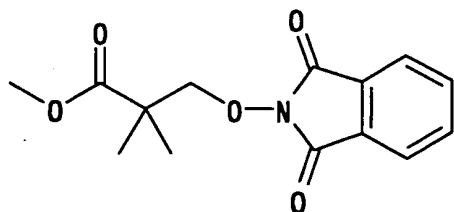
[實施例 40]

5-(4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(化合物 G-3)

5-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound G-3)

步驟 A

3-(1,3-二橋氧-1,3-二氫-異吲哚-2-基氧代)-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yloxy)-2,2-dimethyl-propionic acid methyl ester) 的合成

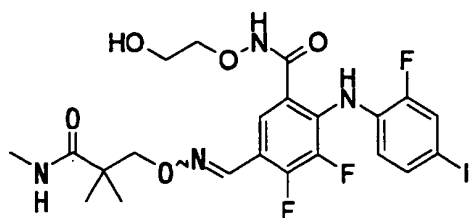


羥基特戊酸甲酯 (methyl hydroxypivalate) (1.31 克, 9.89 mmol) 加入四氫呋喃 (40 毫升)、羥基鄰苯二甲亞胺

3.64(2H, s)

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-[(2-甲基-2-甲基甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-[(2-methyl-2-methylcarbamoyl-propoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



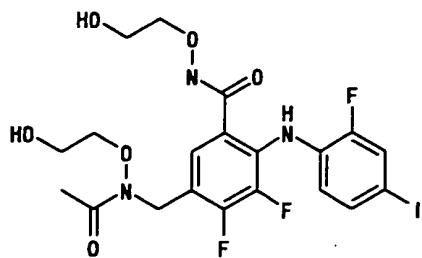
步驟 B 所得到的 3-胺基氧代-2,2,N-三甲基-丙醯胺及實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以實施例 19 步驟 C 所述之方法進行合成如題化合物，為 E/Z 幾何異構物 (geometric isomers) 之混合物。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 609 (M+H)

步驟 D

5-(4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(化合物 G-3)

5-(4,4-Dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-3,4



CH₃CO₂H (300 毫克)、EDC·HCl (958 毫克)及 HODhbt (816 毫克)混合於 CH₂Cl₂ (5 毫升)2 小時，得到活化酯溶液。這溶液部分加入實施例 6 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(80 毫克)及 NEt₃ (29 L)之 THF 溶液，混合物攪拌 12 小時。反應混合物以 0.3N HCl 水溶液及 NaHCO₃ 水溶液清洗，以矽膠層析(CH₂Cl₂/MeOH 當作展開溶劑)處理，得到如題化合物(12.0 毫克)。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) (PPM) 2.21(3H, s), 3.69(2H, t, J=4.5Hz), 3.73(2H, t, J=4.5Hz), 3.92(2H, t, J=4.5Hz), 4.03(2H, t, J=4.5Hz), 4.91(2H, s), 6.60(1H, m), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.43(2H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 584 (M+H)

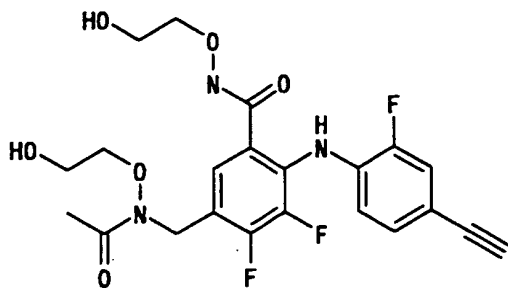
下列實施例 42 至 53，烷氧基胺當做起始物，以實施例 41 所述類似方法進行乙醯化，得到標的化合物。

[實施例 42]

5-{[(乙醯基-(2-羥基-乙氧基)-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔

基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯
胺 (化合物 F-25)

5- {[Acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino]-methyl}-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-25)



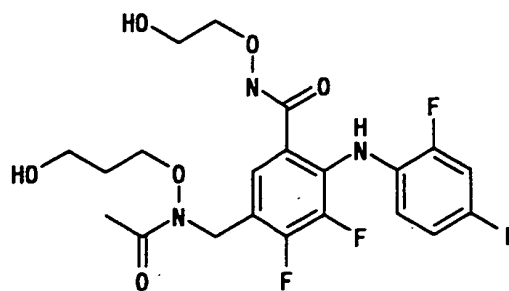
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 2.23(3H, s), 3.42(1H, s), 3.69(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.93(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.03(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.93(2H, s), 6.74(1H, m), 7.13(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=7.4$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 482 ($M+H$)

[實施例 43]

5- {[(乙醯基-(3-羥基-丙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-16)

5- {[Acetyl-(3-hydroxy-propoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-16)



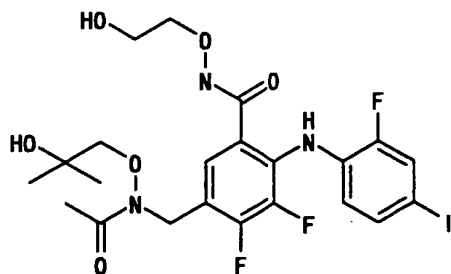
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 1.83(2H, m), 2.21(3H, s), 3.61(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=4.4$), 3.92(2H, br), 4.05(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 6.61(1H, m), 7.35(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 7.44(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 598 ($\text{M}+\text{H}$)

[實施例 44]

5-{\{[(乙醯基-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-17)}

5-{\{[Acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-17)}



$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 1.22(6H, s), 2.20(3H, s), 3.70(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.78(2H, s), 3.92(2H, br),

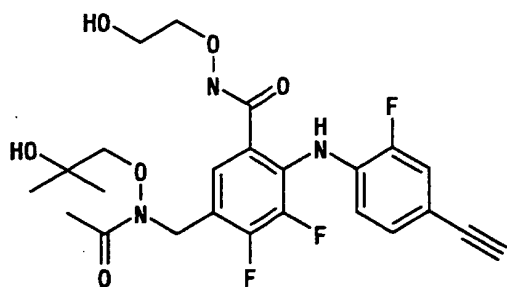
4.91(2H, s), 6.61(1H, m), 7.34(1H, d, J=7.4Hz),
7.43(2H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 612 (M+H)

[實施例 45]

5-[[(乙 醯 基 - (2- 羥 基 - 2- 甲 基 - 丙 氧 基) - 胺 基) - 甲
基] - 2- (4- 乙 炔 基 - 2- 氟 - 苯 胺 基) - 3, 4- 二 氟 - N- (2- 羥 基 - 乙
氧 基) - 苯 甲 醯 胺 (化 合 物 F-26)

5-[[Acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-met
hyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluo
ro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-26)



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) (PPM) 1.22(6H, s), 2.21(3H, s),
3.42(1H, s), 3.69(2H, t, J=4.6Hz), 3.79(2H, s),
3.92(2H, t, J=4.6Hz), 4.92(2H, s), 6.74(1H, m),
7.13(1H, d, J=8.8Hz), 7.19(1H, dd, J=11.7Hz, 2.0Hz),
7.44(2H, d, J=6.8Hz)

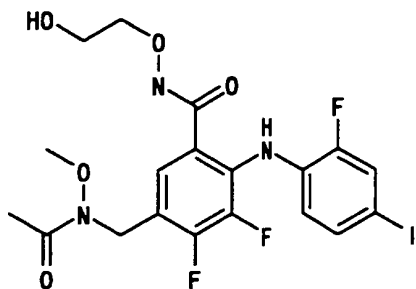
ESI(LC/MS positive mode) m/z 510 (M+H)

[實施例 46]

5-[乙 醯 基 - 甲 氧 基 - 胺 基 - 甲 基] - 3, 4- 二 氟 - 2- (2- 氟 - 4- 碘 -

苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-2)

5-[Acetyl-methoxy-amino-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-2)



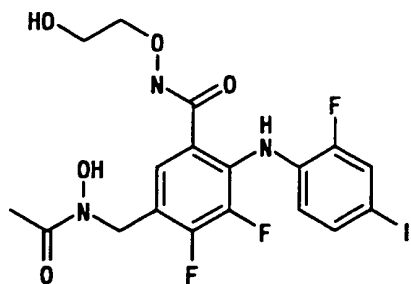
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 2.10(3H, s), 3.55(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.81(2H, br), 4.81(2H, s), 6.63(1H, m), 7.32(1H, br), 7.34(1H, m), 7.56(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.53(1H, br), 11.85(1H, br), The peak of CH_3 (methoxy) was overlappin 克 with that of H_2O in solvent.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 554 ($\text{M}+\text{H}$)

[實施例 47]

5-[(乙醯基-羥基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-13)

5-[(Acetyl-hydroxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-13)



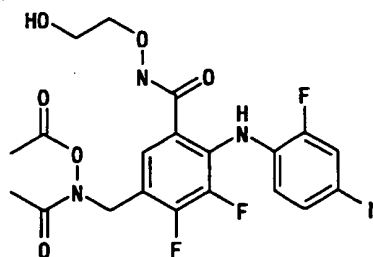
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 2.01(3H, s), 3.77(2H, br), 3.98(2H, br), 4.71(2H, s), 6.58(1H, m), 7.31(2H, m), 7.53(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 8.50(1H, br), 9.96(1H, br), 11.81(1H, br),

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540 ($M+H$)

[實施例 48]

5-[(乙醯氧基-乙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-14)

5-[(Acetoxy-acetyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-14)



如題化合物可由實施例 47 之 5-[(乙醯基-羥基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺製備之副產物所得。

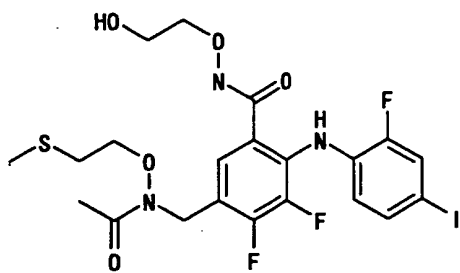
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.22(3H, s), 2.17(3H, s), 3.54(2H, br), 3.80(2H, br), 4.85(2H, s), 6.62(1H, m), 7.37(2H, m), 7.56(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.64(1H, br), 11.85(1H, br),

ESI(LC/MS positive mode) m/z 582 ($M+H$)

[實施例 49]

5-{\[(乙醯基-(2-甲基磺胺-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二
氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(化合物 F-21)}

5-{\[Acetyl-(2-methylsulfanyl-ethoxy)-amino]-methyl
}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(
2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-21)

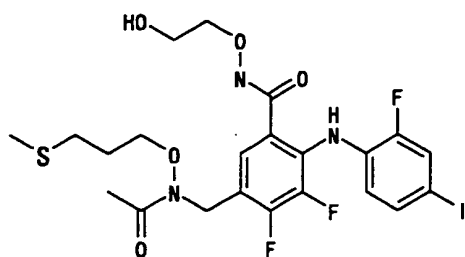


$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 2.04(3H, s), 2.12(3H, s), 2.66(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.80(1H, br), 4.02(2H, m), 4.82(2H, s), 6.62(1H, m), 7.34(2H, d, br, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.52(1H, s), 11.8(1H, s). The peaks of two methylene 克 rous are overlappin 克 with that of H_2O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 614 ($M+H$)

[實施例 50]

5-[[(乙醯基-(3 甲基磺胺-丙氧基)-胺基)-甲基] 3,4-二
 氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 5-{{[Acetyl-(3-methylsulfonyl-propoxy)-amino]-methy
 1}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-
 (2-hydroxy-ethoxy)-benzamide



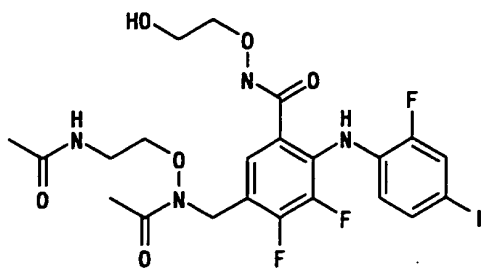
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.75(2H, m), 2.04(3H, s), 2.12(3H, s), 2.66(2H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 3.80(2H, br), 4.02(2H, m), 4.82(2H, s), 6.62(1H, m), 7.34(2H, d, br, $J=8.3\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 1.7Hz), 8.52(1H, s), 11.8(1H, s). A peak of methylene 克 roup is overlappin 克 with that of H_2O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 628 ($M+H$)

[實施例 51]

5-[[(乙醯基-(2-乙醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二
 氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 (化合物 F-18)

5- {[Acetyl-(2-acetyl-amino-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-18)



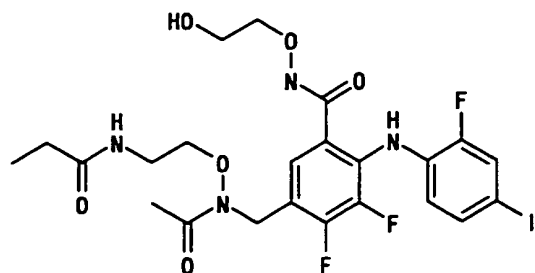
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 1.76(3H, s), 2.07(3H, s), 3.23(2H, m), 3.80(2H, br), 3.89(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.79(2H, s), 6.64(1H, m), 7.33(2H, m), 7.56(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.00(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.53(1H, br), 11.8(1H, br). A peak of methylene group is overlapped with that of H_2O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 625 ($M+H$)

[實施例 52]

5- {[(乙醯基-(2-丙醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-19)

5- {[Acetyl-(2-propionylamino-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-19)



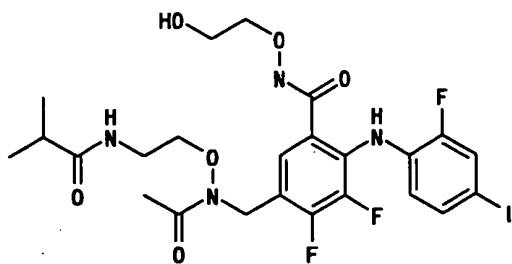
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 0.94(3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.04(2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 2.07(3H, s), 3.24(2H, m), 3.80(2H, br), 3.89(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.79(2H, s), 6.64(1H, m), 7.33(2H, m), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.94(1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 8.53(1H, br), 11.85(1H, br). A peak of methylene group is overlapping with that of H_2O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 639 ($M+H$)

[實施例 53]

5-{\{[(乙醯基-(2-異丁醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-20)}

5-{\{[Acetyl-(2-isobutyrylamino-ethoxy)-amino]-methyl\}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-20)}



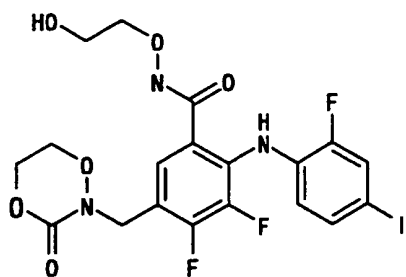
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 0.92(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.07(3H, s), 2.30(1H, hepta, $J=6.8\text{Hz}$), 3.24(2H, m), 3.80(2H, br), 3.90(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.79(2H, s), 6.63(1H, m), 7.33(2H, m), 7.55(1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.91(1H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 8.53(1H, br), 11.84(1H, br). The peak of a methylene group is overlapping with that of H_2O peak.

ESI(LC/MS positive mode) m/z 639 ($M+H$)

[實施例 54]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
(化合物 H-1)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-ylmethyl)-benzamide (Compound H-1)



實施例 6 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺(100 毫克, 0.185 mmol)、N,N'-二琥珀硫亞氨基碳酸酯(N,N' -disuccinimidyl carbonate) (59 毫

克, 0.231 mmol)及 NEt_3 (113 毫克, 1.12 mmol)於室溫在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$ (1 毫升/1 毫升)混合溶劑攪拌 10 小時。反應混合物以矽膠管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作為展開溶劑)純化, 得到如題化合物(12.5 毫克)。

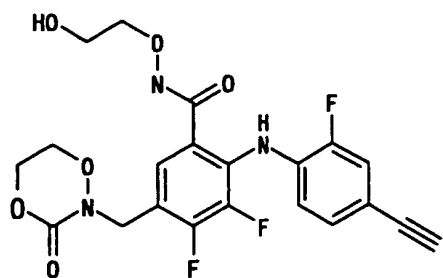
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) (PPM) 3.54(2H, br), 3.82(2H, br), 4.16(2H, t, $J=4.4$), 4.42(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.76(2H+1H, s+br), 6.65(1H, m), 7.35(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.56(1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 8.68(1H, br), 11.88(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 568 ($\text{M}+\text{H}$)

[實施例 55]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
(化合物 H-2)

2-(4-Ethynyl-2-fluorophenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazin-2-ylmethyl)-benzamide (Compound H-2)



實施例 54 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺

基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺以實施例 38 類似方法進行合成如題化合物。

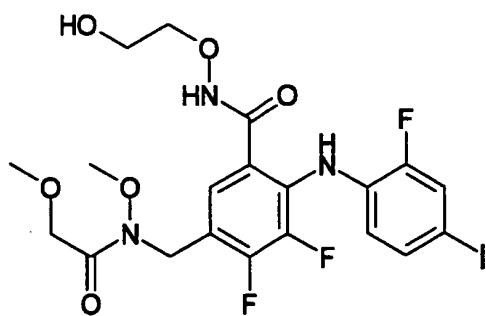
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 3.54(2H, br), 3.83(2H, br), 4.09(1H, br), 4.17(2H, br), 4.42(2H, br), 4.72(1H, br), 4.78(2H, br), 6.77(1H, br), 7.14(1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 8.78(1H, br), 11.87(1H, br)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 466 ($M+H$)

[實施例 56]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[甲氧基-(2-甲氧基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯甲醯胺 (化合物 F-6)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-{[methoxy-(2-methoxy-acetyl)-amino]-methyl}-benzamide (Compound F-6)



甲氧基醋酸 (methoxyacetic acid) (9.0 1, 0.12 mmol) 之二氯甲烷 (1 毫升) 溶液加入 3-羥基-4-橋氧基-3,4-二

氮 -1, 2, 3- 苯 並 三 嗪

(3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazinē)
(18.9 毫克, 0.12 mmol)及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙
基碳二亞胺 (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
hydrochloride) (22.5 毫克, 0.12 mmol), 混合物攪拌
3 小時。這溶液逐滴地加入實施例 15 所得到的 3,4-二氟
-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基
胺基-甲基)-苯甲醯胺之 THF (3 毫升)溶液, 加入三乙胺
(triethylamine) (40.9 1, 0.29 mmol)。混合物攪拌
15 小時。反應混合物以乙酸乙酯 (45 毫升)稀釋, 以飽和
氯化銨 (ammonium chloride) 水溶液 (20 毫升)清洗, 再
以飽和鹽水 (2x 20 毫升)清洗。有機層以無水硫酸鎂乾
燥, 減加濃縮。因而產生的殘餘物以製備 TLC (CH₂Cl₂/MeOH
(10:1))純化, 得到無色油物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-
苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[甲氧基-(2-甲氧基-乙
醯基)-胺基]-甲基}-苯甲醯胺 (化合物 F-6, 19.1 毫克,
34%)。

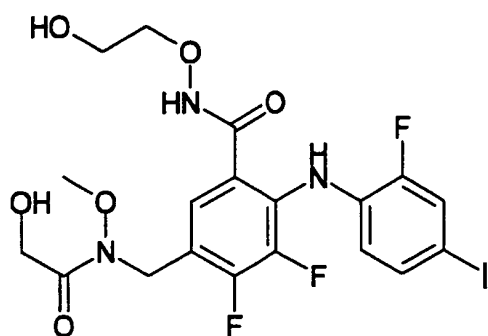
¹H-NMR(CD₃OD, 270MHz) (PPM) 3.44 (3H, s), 3.67-3.73
(2H, m), 3.76 (3H, s), 3.89-3.95 (2H, m), 4.30 (2H,
s), 4.90 (2H, s), 6.61 (1H, dt, J = 4.3, 8.6 Hz), 7.34
(1H, ddd, J = 1.1, 1.9, 8.6 Hz), 7.37-7.43 (1H, m), 7.44
(1H, dd, J = 1.9, 10.8 Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 584 (M+H)

[實施例 57]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-{[(2-羥基-乙醯基)-甲氧基-胺基]-甲基}-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 F-5)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-{[(2-hydroxy-acetyl)-methoxy-amino]-methyl}-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-5)



乙醯氧基醋酸 (acetoxyacetic acid) (13.9 毫克, 0.12 mmol) 之二氯甲烷 (1 毫升) 溶液加入 3-羥基-4-橋氧基-3,4-二氫-1,2,3-苯並三嗪 (3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazine) (18.9 毫克, 0.12 mmol) 及 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) (22.5 毫克, 0.12 mmol), 混合物攪拌 3 小時。這溶液逐滴地加入實施例 15 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (50.0 毫克, 0.10 mmol) 之 THF (2 毫升) 溶液, 加入三乙胺 (triethylamine) (40.9 1, 0.29 mmol)。混合物攪拌 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯 (45

毫升)稀釋，以飽和氯化銨 (ammonium chloride) 水溶液 (20 毫升)清洗，再以飽和鹽水 (2x 20 毫升)清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減加濃縮。因而產生的殘餘物以製備 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1))純化，得到無色油物之{[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基胺甲醯基)-苯基]-甲氧基-胺甲醯基}醋酸甲酯 ({[2,3-difluoro-4-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-ethoxycarbamoyl)-benzyl]-methoxy-carbamoyl}acetic acid methyl ester) (14.0 毫克，含不純物)。因而產生的{[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-乙氧基胺甲醯基)-苯基]-甲氧基-胺甲醯基}醋酸甲酯 (14.0 毫克，含不純物)之甲醇(1 毫升)溶液，加入甲氧基鈉 (sodium methoxide) (3.0 毫克，0.06 mmol)，混合物攪拌 2 小時。反應混何物以飽和氯化銨稀釋，以二氯甲烷萃取(30 毫升及 15 毫升)。有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以製備 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10:1))純化，得到無色油物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-{[(2-羥基-乙醯基)-甲氧基-胺基]-甲基}-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺(化合物 F-5, 5.8 毫克, 12% 這兩步驟)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.70 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.36 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.61 (1H, dt, $J = 4.3, 8.9$ Hz), 7.31-7.37

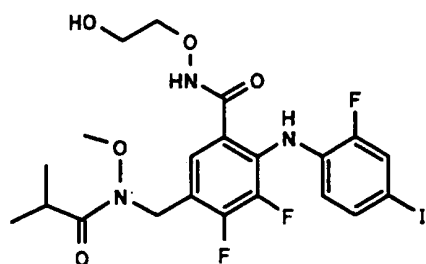
(1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 570 (M+H)

[實施例 58]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 F-4)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-methyl]-benzamide (Compound F-4)



如題化合物以實施例 41 類似方法製備。即，實施例 15 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺與由異丁酸製備的 4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3] 三嗪-3-基異丁酸反應，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (88.9 毫克, 77%)。

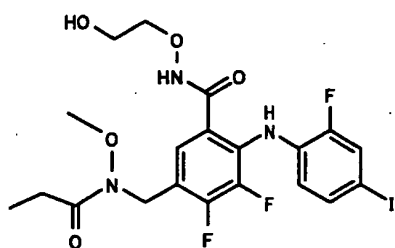
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.04(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$),

2.95(1H, m), 3.00(3H, s), 3.54(2H, m), 3.80(2H, m),
 4.75(1H, br.s), 4.85(2H, s), 6.63(1H, td, J=8.6,
 3.8Hz), 7.30(1H, br.d, J=6.8Hz), 7.36(1H, d, J=8.4Hz),
 7.58(1H, dd, J=10.9, 1.8Hz), 8.53(1H, br.s)
 ESI(LC/MS positive mode) m/z 582(M+H)

[實施例 59]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯胺基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 F-3)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide (Compound F-3)



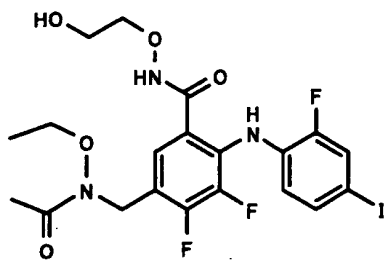
如題化合物以實施例 41 類似方法製備。即，實施例 15 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺與由丙酸製備的 4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3]三嗪-3-基丙酸 (4-oxo-4H-benzo[d][1,2,3]triazin-3-yl propionate) 反應，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯胺基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(35.0 毫克, 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.02(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.45(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.31(3H, s), 3.54(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.81(2H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.83(2H, s), 6.64(1H, td, $J=8.7, 4.3\text{Hz}$), 7.32(1H, br.s), 7.36(1H, br.d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=10.9, 1.8\text{Hz}$), 8.62(1H, br.s)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 568(M+H)

[實施例 60]

5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-10)
5-[(Acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-10)



如題化合物以實施例 41 類似方法製備。即，實施例 17 所得到的 5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺與由醋酸製備的 4-氧代-4H-苯并[d][1,2,3]三嗪-3-基醋酸 (4-oxo-4H-benzo[d][1,2,3]triazin-3-yl acetate) 反

應，得到 5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (19.3 毫克, 71%)。

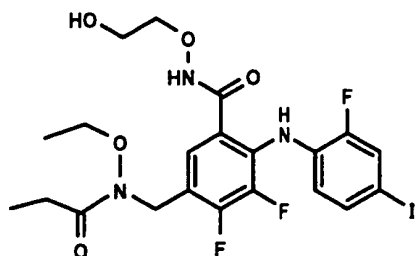
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 1.15(3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.10(3H, s), 3.31(3H, s), 3.55(2H, m), 3.82(2H, m), 3.94(2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 4.71(1H, br.s), 4.81(2H, s), 6.64(1H, m), 7.34(1H, m), 7.36(1H, m), 7.58(1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 8.53(1H, br.s), 11.84(1H, br.s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 568(M+H)

[實施例 61]

5-[(乙氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-11)

5-[(Ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-11)



如題化合物以實施例 41 類似方法製備。即，實施例 17 所得到的 5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺與由丙酸製備的 4-氧

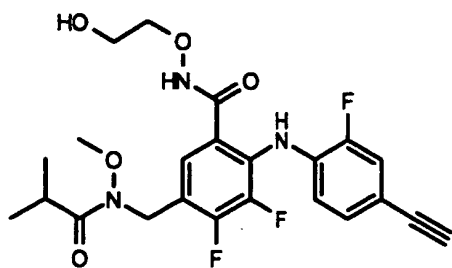
代 -4H- 苯 并 [d][1,2,3] 三 嗪 -3- 基 丙 酸
 (4-oxo-4H-benzo[d][1,2,3]triazin-3-yl propionate)
 反應，得到 5-[(乙氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟
 -2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
 (17.0 毫克, 61%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.12(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
 1.24(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.53(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.67(2H,
 m), 3.92(2H, m), 3.99(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.89(2H, s),
 6.61(1H, td, $J=8.7, 4.3\text{Hz}$), 7.34(1H, m), 7.38(1H, m),
 7.44(1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$)
 ESI(LC/MS positive mode) m/z 582(M+H)

[實施例 62]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)
 基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合
 物 F-9)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-
 (2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-m
 ethyl]-benzamide (Compound F-9)



在氮氣環氣下，二（三苯基膦）二氯化鈦（Dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium）（Aldrich, 4 毫克, 0.006 mmol）、碘化亞銅（2.2 毫克, 0.012 mmol）及 N,N-二異丙基乙胺（30 L, 0.175 mmol）加入至實施例 58 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺之四氫呋喃（無水, 2.0 毫升）溶液。混合物完全攪拌，均質溶液獲得後，加入三甲基矽乙炔（65 L, 0.466 mmol），於攪拌一天一夜。

反應完全後，減壓蒸發去除溶劑，黃宗色油狀殘餘物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以 20% EDTA 溶液、水及飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠快速層析（Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為沖提劑）純化。因而產生的 5-[(乙醯基-甲氧基-胺基)-甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-三甲基矽烷基苯胺基乙炔基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺（5-[(acetyl-methoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-trimethylsilanylethynyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide）溶於四氫呋喃（無水, 2.0 毫升），加入 1 mol/L 四正丁基氟胺（tetra-n-butylammonium fluoride）之四氫呋喃溶液（150 L, 0.150 mmol）。反應完全後，減壓蒸發去除溶劑，黃宗色油狀殘餘物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以稀釋的（1%）鹽酸、水及飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，

減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠快速層析 (Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 乙酸乙酯作為沖提劑), 得到黃色固體物, 以 10% 乙酸乙酯/己烷研成粉末, 得到淺黃色固體 (23.6 毫克, 42% 在兩步驟)

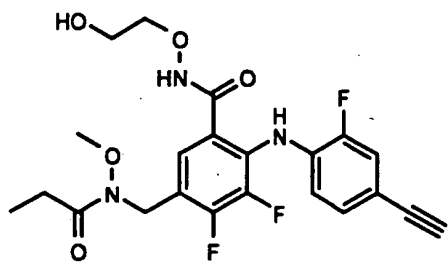
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.12(6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.06(1H, quin., $J=6.8\text{Hz}$), 3.42(1H, s), 3.68(2H, m), 3.78(3H, s), 3.91(2H, m), 4.91(2H, s), 6.73(1H, td, $J=8.7, 4.5\text{Hz}$), 7.14(1H, br. d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=11.9, 1.8\text{Hz}$), 7.39(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 480(M+H)

[實施例 63]

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 F-8)

2-(4-Ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide (Compound F-8)



實施例 59 之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基

-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯胺基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺
以類似實施例 62 類似方法 2 步驟進行合成如題化合物
(6.9 毫克, 35%在兩步驟)。

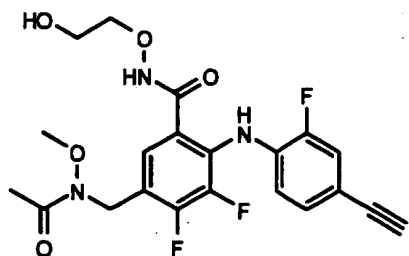
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.12(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),
2.54(1H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.42(1H, s), 3.70(2H, m),
3.76(3H, s), 3.91(2H, m), 4.90(2H, s), 6.73(1H, td,
 $J=8.6, 4.6\text{Hz}$), 7.14(1H, br.d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.19(1H, dd,
 $J=11.9, 1.8\text{Hz}$), 7.39(1H, br.d, $J=5.4\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 466(M+H)

[實施例 64]

5-[(乙醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯
胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物
F-7)

5-[(Acetyl-methoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-f
luoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethox
y)-benzamide (Compound F-7)



實施例 46 之 5-[乙醯基-甲氧基-胺基-甲基]-3,4-二氟
-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以

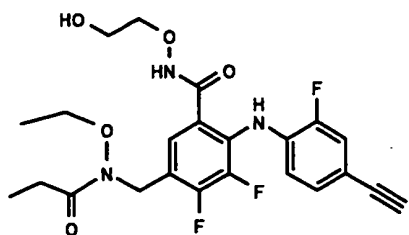
類似實施例 62 類似方法進行合成如題化合物 (191.67 毫克, 79%在兩步驟)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 2.18(3H, s), 3.42(1H, s), 3.68(2H, m), 3.77(3H, s), 3.92(2H, m), 4.90(2H, s), 6.74(1H, td, $J=8.6, 4.3\text{Hz}$), 7.13(1H, br.d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=11.9, 1.8\text{Hz}$), 7.40(1H, br.d, $J=6.4\text{Hz}$)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 452(M+H)

[實施例 65]

5-[(乙醯基-丙醯基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-24)

5-[(Ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-24)



實施例 61 之 5-[(乙氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以類似實施例 62 類似方法進行合成如題化合物 (3.5 毫克, 45%在兩步驟)。

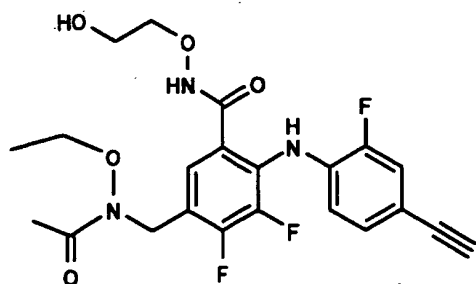
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 1.11(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.22(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.53(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 3.39(1H, s), 3.69(2H, m), 3.94(2H, m), 3.97(2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 6.69(1H, td, $J=8.6, 5.4\text{Hz}$), 7.12(1H, br. d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.17(1H, dd, $J=12.0, 1.8\text{Hz}$), 7.50(1H, br. d, $J=5.8\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 480($M+H$)

● [實施例 66]

5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-23)

5-[(Acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-23)



實施例 60 5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺以類似實施例 62 類似方法進行合成如題化合物 (1.8 毫克, 22%)。

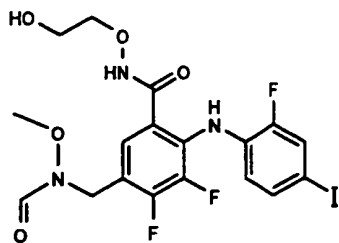
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.18(3H, s), 3.43(1H, s), 3.63(2H, m), 3.68(2H, m), 4.01(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 6.74(1H, td, $J=8.6$, 4.5Hz), 7.14(1H, br.d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=11.9$, 1.8Hz), 7.40(1H, m)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 466($M+H$)

[實施例 67]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(甲醯-甲氧基-胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-1)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(formyl-methoxy-amino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound F-1)



實施例 15 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺 (化合物 C-24, 50 毫克, 0.0978 mmol) 加入甲酸乙酯 (Ethyl formate) (0.2 毫升), 混合物加熱回流至 80°C 1 小時。

反應完全後, 反應混合物減壓濃縮。因而產生的百色固體物以 TLC (No. 5715, Merck, 5% 甲醇/二氯甲烷當作展開

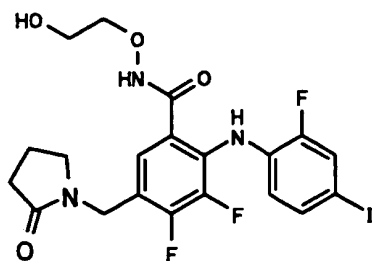
溶劑)分離，因而產生的白色固體再以 10%二氯甲烷/己烷研成粉末，得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(甲醯-甲氧基-胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 F-1, 18.2 毫克, 35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz, at 80°C) (PPM) 3.55(2H, dd, $J=5.4$, 4.9Hz), 3.69(3H, s), 3.84(2H, dd, $J=5.4$, 4.9Hz), 4.77(2H, s), 6.65(1H, td, $J=8.9$, 3.9Hz), 7.35(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=11.0$, 2.0Hz), 8.35(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540($M+H$)

[實施例 68]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡咯-1-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 H-3)
3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzamide (Compound H-3)



鹽酸甲基 4-胺基-丁酯 (Methyl 4-amino-butyrate hydrochloride) (商業化產品, 48 毫克, 0.312 mmol)

及氰硼氫化鈉 (sodium cyanoborohydride) (20 毫克, 0.312 mmol) 加入至實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (50 毫克, 0.104 mmol) 之甲醇 (2.0 毫升) 溶液。混合物於室溫攪拌 18 小時。反應容器備有回流冷凝器, 混合物加熱至 80°C 2 小時。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取, 有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠快速層析 (Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為沖提劑) 純化, 得到白色固體物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡咯-1-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-3, 26.8 毫克, 47%)。

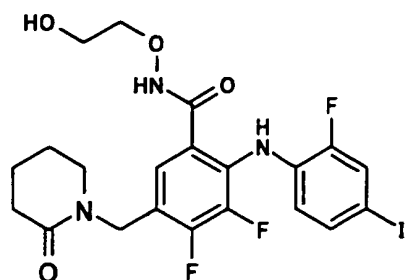
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 2.06 (2H, m), 2.43 (2H, dd, $J=8.4, 7.7\text{Hz}$), 3.44 (2H, dd, $J=7.1, 6.9\text{Hz}$), 3.70 (2H, dd, $J=4.8, 4.5\text{Hz}$), 3.93 (2H, dd, $J=4.9, 4.0\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 6.62 (1H, td, $J=8.7, 4.3\text{Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J=10.7, 2.0\text{Hz}$)

ESI (LC/MS positive mode) m/z 550 (M+H)

[實施例 69]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡啶-1-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-4)
 3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-

hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-benzamide (Compound H-4)



鹽酸甲基 5-胺基-戊酯 (Methyl 5-amino-pentanoate hydrochloride) (參閱 J. Org. Chem. (1968)) (128 毫克, 0.178 mmol) 及氰硼氫化鈉 (45 毫克, 0.718 mmol) 加入至實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲酯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲酯胺 (115 毫克, 0.239 mmol) 之四氫呋喃(無水, 4.0 毫升)溶液。混合物於室溫攪拌 1.5 小時。反應容器備有回流冷凝器, 混合物加熱至 20°C 2 天。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取, 有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。因而產生的殘餘物以矽膠快速層析(Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 4% 甲醇/二氯甲烷作為沖提劑)純化, 得到白色固體物之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-哌啶-1-基甲基)-苯甲酯胺 (化合物 H-4, 42.7 毫克, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 1.85(4H, m), 2.42(2H, m), 3.40(2H, m) 3.70(2H, dd, $J=4.9$, 4.3Hz), 3.92(2H, dd, $J=4.9$, 4.3Hz), 4.65(2H, s), 6.56(1H, td, $J=8.9$,

4.3Hz), 7.34(1H, m), 7.35(1H, m), 7.45(1H, dd, J=10.7, 2.0Hz)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 564(M+H)

[實施例 70]

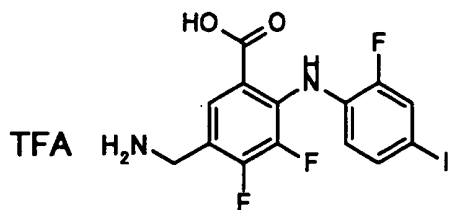
3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 E-5)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-acetylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound E-5)

步驟 A

三氟醋酸 5-胺基甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-
 苯 甲 酯

(5-aminomethyl-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzoic acid trifluoroacetate) 的合成



氨基叔丁酯 (tert-Butyl carbamate) (商業化產品, 187 毫克, 1.602 mmol)、三氟醋酸 (123 L, 1.602 mmol) 及三乙基矽烷 (255 L, 1.602 mmol) 依序加入至實施例 5 步驟 A 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-苯甲酸 (225 毫克, 0.534 mmol) 之乙晴 (無水, 20 毫升)

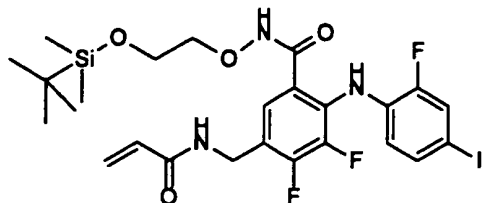
懸浮液。混合物於室溫攪拌 5 天。反應完全後，反應混合物減壓蒸餾，因而產生的殘餘物以乙酸乙酯萃取；有機層依序以水及飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾。因而產生的粗產物以矽膠快速層析(Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為沖提劑)純化，得到 5-(叔-丁氧基羰基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸 (5-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzoic acid) . [LC/MS m/z 523(M+1)]。三氟醋酸(0.5 毫升)加入至因而產生的產物之二氯甲烷(20 毫升)溶液，混合物於室溫攪拌 14 小時。反應完全後，反應混合物減壓蒸餾，因而產生的殘餘物由二乙醚:己烷(1:1)混合溶劑再結晶，得到白色結晶之三氟醋酸 5-胺基甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酯(285 毫克, 99%在這兩步驟)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 270\text{MHz})$ (PPM) 4.19(2H, s), 6.84(1H, td, $J=8.6, 4.8\text{Hz}$), 7.44(1H, br. d, $J=10.1\text{Hz}$), 7.51(1H, dd, $J=10.4, 2.0\text{Hz}$), 8.06(1H, dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$)
ESI(LC/MS positive mode) m/z 423(M+H)

步驟 B

5-(丙稀鹽基胺基-甲基)-N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲鹽胺

(5-(acryloylamino-methyl)-N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzamide) 的合成



丙烯醯氯(acryloyl chloride)(100 L, 0.986 mmol) 及三乙胺(689 L, 4.93 mmol) 加入至羥基吡咯烷-2,5-酮(hydroxy-pyrrolidine-2,5-dione)(商業化產品, 227 毫克, 1.973 mmol) 之二氯甲烷(無水, 2 毫升)之溶液, 混合物於室溫攪拌 30 分鐘。步驟 A 所得到的三氟醋酸 5-氨基甲基-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酯(150 毫克, 0.355 mmol)加入至這溶液, 混合物攪拌 1 小時。反應完全後, 反應混合物減壓蒸餾, 因而產生的殘餘物以乙酸乙酯萃取, 有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 得到白色固體之 5-(丙烯醯基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-苯甲酸 5-(acryloylamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-benzoic acid。這產物以 LC/MS 確定該結構。LC/MS (positive mode) m/z 477(M+1)。這化合物於氫流溶於二氯甲烷(無水, 10 毫升)。N,N-二異丙基乙胺(250 L, 1.42 mmol)、O-[2-(-叔-丁基-二甲基矽氧基)-乙基]-羥胺 (O-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-hyd

roxylamine) (135 毫克, 0.71 mmol)、1-羥基-1H-苯駢三氮唑(1-hydroxy-1H-benzotriazole)(71 毫克, 0.533 mmol)及鹽酸(3-二甲基胺基-丙基)-乙基-碳二亞胺((3-dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimide hydrochloride) (102 毫克, 0.533 mmol)依序加入至溶液。混合物攪拌於室溫 20 小時。

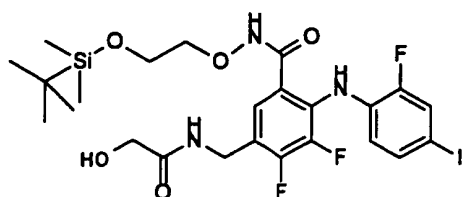
反應完全後，反應混合物減壓蒸餾，因而產生的殘餘物以乙酸乙酯萃取，有機層依序以水及飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾。因而產生的粗產物以矽膠快速層析(Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 40% 乙酸乙酯/己烷作為沖提劑)及製備 TLC (No. 5744, Merck, 40% 乙酸乙酯/己烷作為展開溶劑)純化，得到臘狀固體之 5-(丙烯醯基胺基-甲基)-N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基) 苯甲醯胺(7.4 毫克, 3%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz})$ (PPM) 0.07(6H, s), 0.09(9H, s), 3.89(2H, m), 4.07(2H, m), 4.51(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 5.71(2H, dd, $J=10.1, 1.5\text{Hz}$), 6.12(1H, dd, $J=17.0\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$), 6.20(1H, br. s), 6.33(1H, dd, $J=17.0, 1.5\text{Hz}$), 6.56(1H, td, $J=8.7, 5.3\text{Hz}$), 7.30(1H, dt, $J=8.6, 3.0\text{Hz}$), 7.38(1H, dd, $J=10.2, 2.0\text{Hz}$), 7.40(1H, m), 8.57(1H, br. s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 650(M+H)

步驟 C

N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(羥基-乙醯基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-acetyl-amino)-methyl]-benzamide) 的合成



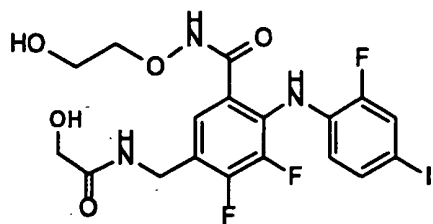
四氧化鐵水溶液(4%, 0.1 毫升)及偏高碘酸鈉(12 毫克, 0.056 mmol)加入至步驟 B 所得到的 5-(丙烯醯基胺基-甲基)-N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)苯甲醯胺(7.3 毫克, 0.011 mmol)之四氫呋喃(4 毫升)及水(1 毫升)的溶液。混合物攪拌 3 小時。以 LC/MS 確定起始物消失後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸餾, 得到 N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(2-羥氧基-乙醯基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (N-[2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethoxy]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-oxo-acetyl-amino)-methyl]-benzamide)。將這產物溶於甲醇(2.0 毫升)。硼氫化鈉(3 毫克, 0.079 mmol)於室溫加

入至這溶液，混合物攪拌 1 小時。反應完全後，反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗，以無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾。因而產生的粗產物以矽膠快速層析(Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 60% 乙酸乙酯/己烷作為沖提劑)，得到淺黃色固體之 N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(羥基-乙醯基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (4.34 毫克, 60%在這兩步驟)。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 654(M+H)

步驟 D

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 E-5)
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-acetyl-amino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成



1 mol/L 四正丁基氟化銨之四氫呋喃溶液 (0.5 毫升, 0.500 mmol) 於室溫加入至步驟 C 所得到的 N-[2-(叔-丁基-二甲基矽氧烷基)-乙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-[(羥基-乙醯基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(4.34 毫克, 0.00665 mmol)之四氫呋喃溶液(無水, 1 毫升)。反應物攪拌 1.5 小時。反應完全後, 反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依序以水及飽和鹽水清洗, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓蒸餾。因而產生的粗產物以矽膠快速層析(Mega Bond Elut, 美國瓦裡安, 5% 甲醇/二氯甲烷作為沖提劑)及製備 TLC (No. 5715, Merck, 7% 甲醇/二氯甲烷作為展開溶劑)純化, 得到白色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 E-5, 1.4 毫克, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 270MHz) (PPM) 3.71(2H, dd, $J=7.4$, 4.7Hz), 3.94(2H, dd, $J=7.4$, 4.7Hz), 4.03(2H, s), 4.50(2H, s), 6.55(1H, td, $J=8.6$, 5.3Hz), 7.32(1H, m), 7.42(1H, dd, $J=10.7$, 1.8Hz), 7.45(1H, dd, $J=5.8$, 2.1Hz)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 540($M+H$)

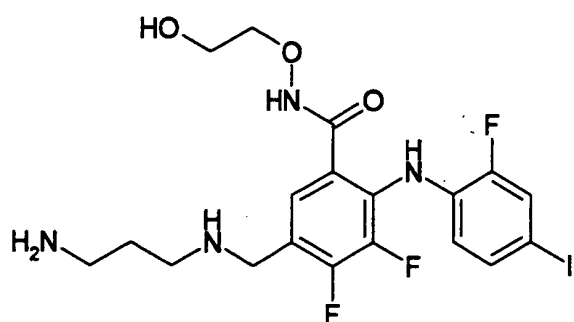
[實施例 71]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-四氫-嘓啶-1-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-6)

3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl methyl)-benzamide (Compound H-6)

步驟 A

5-[(3-胺基-丙基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(5-[(3-amino-propylamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 的合成

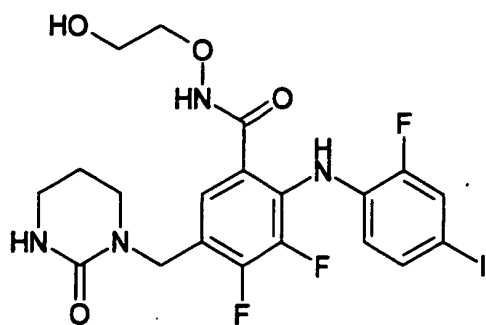


實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺與丙-1,3-二胺 (propane-1,3-diamine) 於 THF 反應。因此所得之亞胺以硼氫化鈉於甲醇進行還原反應，得到如題化合物。

ESI(LC/MS positive mode) m/z 539 (M+H)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-四氫-嘓啶-1-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-6) (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-ylmethyl)-benzamide) 的合成



步驟 A 所合成之胺 (66.4 毫克, 0.1233 mmol) 溶於 THF:CH₃CN (1:1 v/v, 3.0 毫升)。N,N'-二琥珀硫亞氨基碳酸酯 (47.4 毫克, 1.5 eq., 0.1849 mmol) 及三乙胺 (103.1 1, 6.0 eq., 0.7398 mmol) 依序加入溶液, 混合物於室溫攪拌 20 小時。溶劑以減壓移除, 殘餘物以 LC/MS 純化, 得到白色結晶 (42.6 毫克)。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) (PPM) 1.83(2H, t, J=5.2Hz), 3.14(2H, t, J=5.6Hz), 3.23(2H, t, J=5.6Hz), 3.51-3.58(2H, m), 3.82(2H, brt), 4.49(2H, s), 6.41(1H, brs), 6.61(1H, dt, J=3.9, 8.3Hz), 7.28(1H, d, J=6.4Hz), 7.34(1H, d, J=7.9Hz), 7.56(1H, d, J=10.8Hz), 8.48(1H, s), 12.0(1H, s)

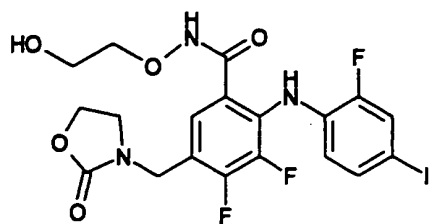
ESI(LC/MS positive mode) m/z 565 (M+H)

[實施例 72]

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-5)

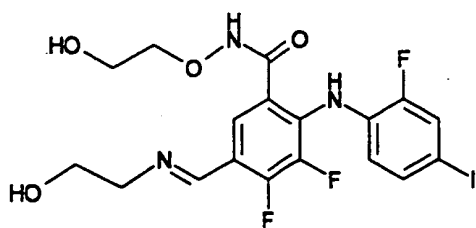
3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-

hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-benzamide (Compound H-5)



步驟 A

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[(E)-2-羥基-乙基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-{[(E)-2-hydroxy-ethylimino]-methyl}-benzamide) 的合成



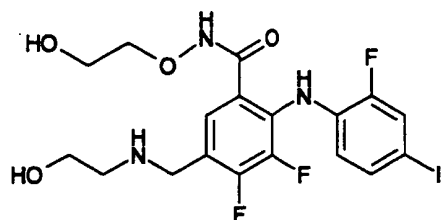
如題化合物合成可藉由實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺與乙醇胺 (ethanolamine) 之 THF 溶液反應即可獲得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 3.72-3.74(4H, m), 3.81-3.84(2H, m), 3.96-3.99(2H, m), 6.64-6.68(1H, m), 7.36(1H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=9.99\text{Hz}$), 8.13(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 8.50(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 524 ($M+H$)

步驟 B

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯胺
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethylamino)-methyl]-benzamide)



硼氫化鈉於 0°C 加入至亞胺之溶液 (步驟 A 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[[*(E)*]-2-羥基-乙基亞胺基]-甲基}-苯甲醯胺之 MeOH 溶液)。逐漸加溫，反應攪拌過夜。溶劑以減壓移除，殘餘物以矽膠管柱層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (4:1 to 2:1)) 純化，得到白色固體之如題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) (PPM) 2.80 (2H, t, $J=5.38\text{Hz}$), 3.69-3.72 (4H, m), 3.92-3.95 (4H, m), 6.59 (1H, dt, $J=3.9, 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=1.95, 10.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 526 ($M+H$)

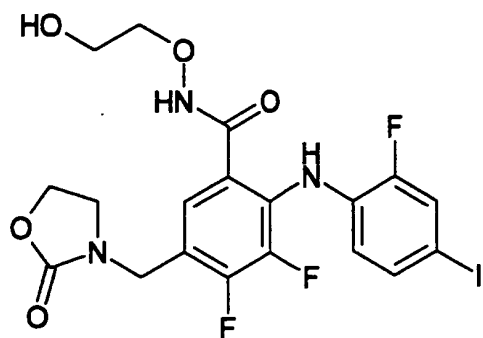
步驟 B' (替代 步驟 B)

步驟 B 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基}-苯甲醯胺可以一個步驟製得，其藉由將實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺進行還原性胺化作用 (reductive amination)。即，2-氨基乙醇 (2-aminoethanol) (0.070 毫升)、醋酸 (0.080 毫升) 及氰硼氫化鈉 (sodium cyanoborohydride) 於室溫加入至醛之溶液 (3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-formyl-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) (65.7 毫克, 0.136 mmol) 之甲醇溶液 (2 毫升)。混合物攪拌過夜。加入水 (6 毫升)、飽和鹽水 (3 毫升) 及碳酸氫鈉溶液 (2 毫升)，反應混合物以乙酸乙酯萃取 (2x 10 毫升)。合併有機層以飽和鹽水清洗 (10 毫升)，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。殘餘物以乙酸乙酯/正己烷 (2:1) 研成粉末，得到無色固體之 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基)-苯甲醯胺。

步驟 C

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-5)

(3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-benzamide) 的合成



步驟 B (或步驟 B') 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基)-苯甲醯胺當做起始物，以實施例 27 步驟 B 所述之方法進行合成，得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺 (化合物 H-5)

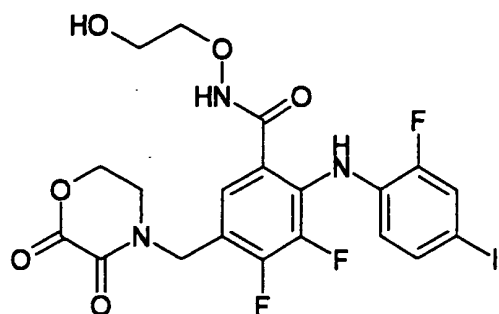
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) (PPM) 3.49-3.59(4H, m), 3.83-3.85(2H, m), 4.28-4.32(2H, m), 4.42(2H, s), 6.87(1H, td, $J=8.8, 3.9\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=1.9, 10.8\text{Hz}$), 8.76(1H, s), 12.3(1H, s)

ESI(LC/MS positive mode) m/z 552 ($M+H$)

[實施例 73]

5-(2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-

碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 H-7)
 5-(2,3-Dioxo-morpholin-4-ylmethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound H-7)



4-二甲氨基吡啶 (4-Dimethylaminopyridine) (12.1 毫克) 及草酸二聯苯三唑-1-苯酯 (dibenzotriazol-1-yl oxalate) (9.2 毫克, 27.4 mol) 於室溫加入實施例步驟 B (或步驟 B') 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基)-苯甲醯胺 (15.9 毫克, 30.2 mol) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (1.5 毫升) 溶液。混合物於室溫攪拌 2 小時。加入水 (6 毫升) 及 1N 鹽酸 (0.5 毫升), 反應混合物以乙酸乙酯萃取 (2x 10 毫升)。合併有機層以飽和鹽水 (8 毫升) 清洗, 無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以製備矽膠板 (No. 5744, Merck, CH₂Cl₂/MeOH (10:1) 作為展開溶劑), 得到 5-(2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 H-7, 1.0 毫克, 6%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 270MHz) (PPM) 3.57 (2H, br. s), 3.70

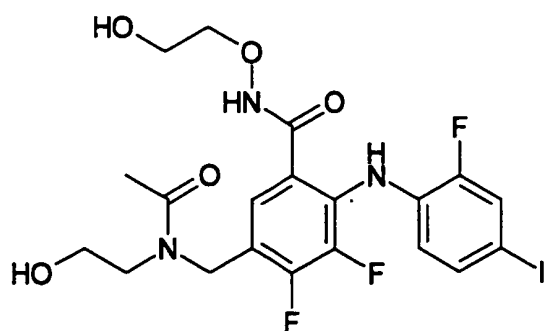
(2H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.55 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.66 (2H, s), 6.67 (1H, td, $J = 8.4, 4.3$ Hz), 7.32 - 7.40 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 10.8, 1.4$ Hz).

ESI(LC/MS positive mode) m/z 580(M+H)

[實施例 74]

5-{[乙醯-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 E-6)

5-{[Acetyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide (Compound E-6)



步驟 B (或步驟 B') 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[-2-羥基-乙基胺基]-甲基)-苯甲醯胺當做起始物，以實施例 41 所述之方法進行合成，得到 5-{[乙醯-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺 (化合物 E-6)。

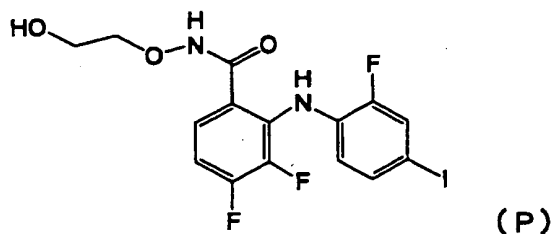
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 270MHz) (PPM) 2.07 (3H x 1/3, s), 2.12 (3H x 2/3, s), 3.47 - 3.56 (4H, m), 3.83 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 4.58 (2H x 2/3, s), 4.69 (2H x 1/3, s), 6.61 (1H, td, $J = 8.9, 4.3$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 7.6$ Hz),

ESI(LC/MS positive mode) m/z 568(M+H)

[試驗實施例 1]

MEK 抑制能力之試驗 [Measurement of MEK inhibitory activity]

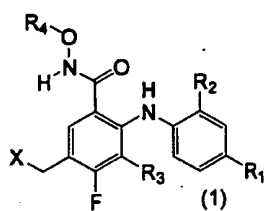
MEK 抑制能力以下列化合物進行測試：實施例所得到的化合物 B-1, B-2, B-6, B-9, B-12, C-1, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-24, C-28, C-31, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, G-1, G-2, G-3, G-4, 及 G-5；以及下列已知化合物 (W002/06213, 實施例 9), Q (W002/06213, 實施例 39), 及 R (W099/01426, 實施例 95).



五、中文發明摘要：

本發明係提供具有強烈的 MEK 抑制活性、可穩定存在於活體內並可溶於水中之化合物，其可作為用於增生性病變之預防性或治療性之製劑。

本發明之化合物及其藥學上可接受之鹽類係由下列化學式(1)所代表：

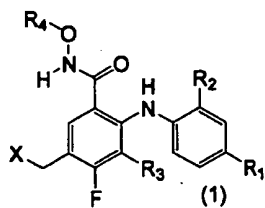


(其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 X 均與本專利申請案中所定義者相同)。

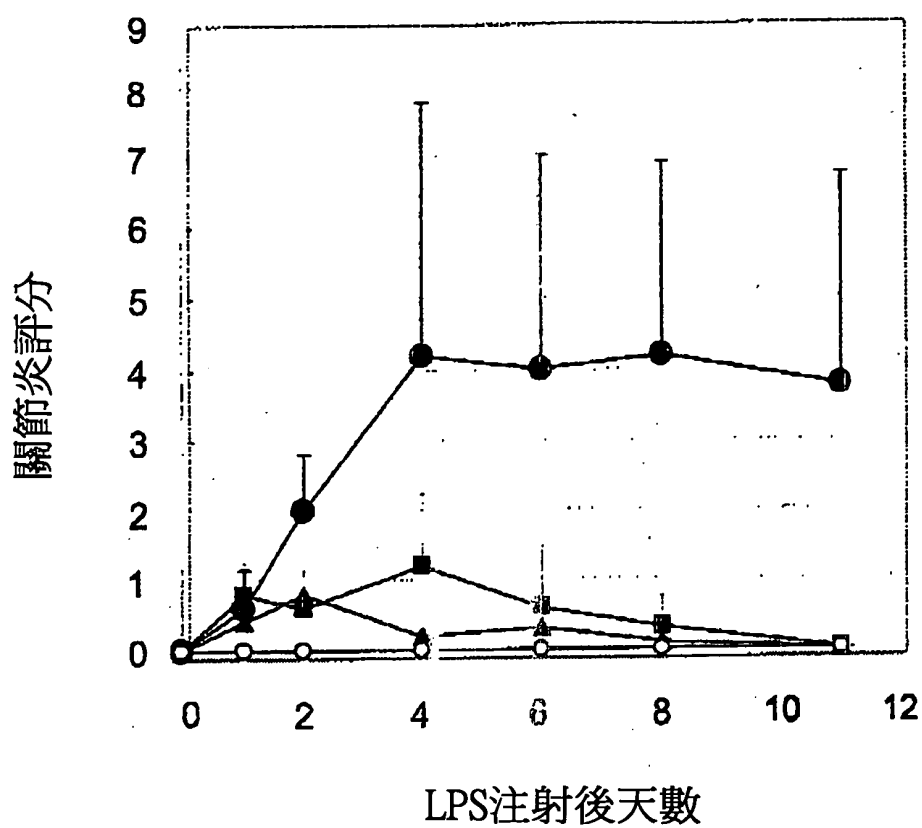
六、英文發明摘要：

An objective of the present invention is to provide compounds that exhibit strong MEK-inhibiting activity and are stable in vivo and soluble in water, which can be used as preventive or therapeutic agents for proliferative diseases.

The compounds of the present invention and pharmaceutically acceptable salts thereof are represented by the following formula (1):



[where R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and X are same as defined in the present patent application].



●	載體組
■	B-1 1mg/kg
▲	G-2 1mg/kg
○	未處理組

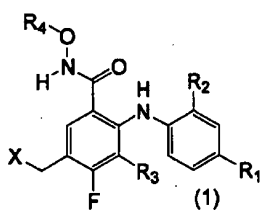
第1圖

七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

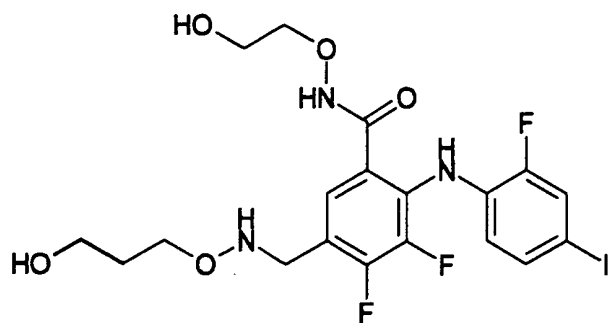
(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



基)-5-[(3-羥基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺 (化合物 C-10)

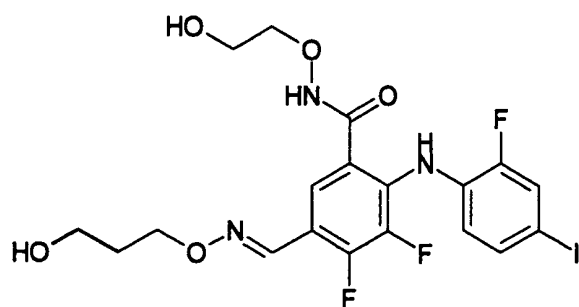
3,4-Difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propoxyamino)-methyl]-benzamide (Compound C-10)



步驟 A

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

((E)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propoxyimino)-methyl]-benzamide) 的合成



同樣實施例 6 步驟 B' 方法，以實施例 1 步驟 F 所得到的 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺基)-5-甲醯基-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺當作起始物及 3-胺基氧基正丙醇 (3-aminooxy n-propanol) 當試劑，得到如題化合物。

苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基亞胺基)-甲基]-苯甲醯胺(8.0 克, 13.5 mmol)懸浮於二氯甲烷(240 毫升), 於室溫加入吡啶硼烷(5.45 毫升, 53.8 mmol)及二氯醋酸(6.65 毫升, 80.8mmol)。反應混合物於室溫攪拌 15 小時。二氯甲烷以旋轉型蒸發器減壓移除。殘餘物以 1,2-二氯乙烷(1,2-Dichloroethane) (800 毫升)稀釋, 混合物於 60°C 攪拌 8 小時, 過濾。濾液經濃縮之殘餘物依序以水(400 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液(400 毫升)及飽和鹽水(400 毫升)清洗。有機層以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (25:1))純化, 得到 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺(化合物 G-1, 6.93 克, 產率 91%)。

這化合物亦可由實施例 28 3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺合成之副產物(18 毫克, 產率 35%)得到。

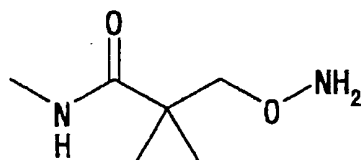
$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz})$ (PPM) 2.10(2H, quintet, $J=6.8\text{Hz}$), 2.53(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 3.92(2H, t, $J=4.4\text{Hz}$), 4.04(2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.86(2H, s), 6.61 (1H, ddd, $J=8.8, 8.8, 3.9\text{Hz}$), 7.33-7.36(1H, m), 7.41(1H, dd, $J=7.0, 1.7\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=10.3, 2.0\text{Hz}$)

(hydroxyphthalimide) (3.23 克, 19.78 mmol) 及三苯基膦 (triphenylphosphine) (6.48 克, 24.73 mmol)。這溶液冷卻至 0°C 後, 偶氮二甲酸二異丙酯 (diisopropyl azodicarboxylate) (4.87 毫升, 24.73 mmol) 逐滴地加入。逐漸回溫, 反應混合攪拌 12 小時, 減壓濃縮。殘餘物以矽膠管柱層析粗略純化, 得到如題化合物 (922 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (PPM) 1.35 (6H, s), 3.74 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.27-7.76 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m)

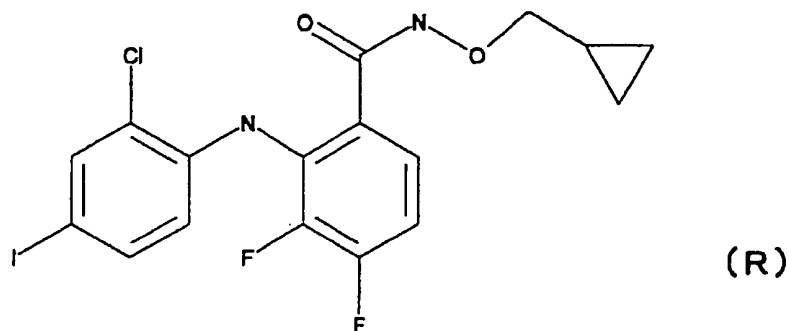
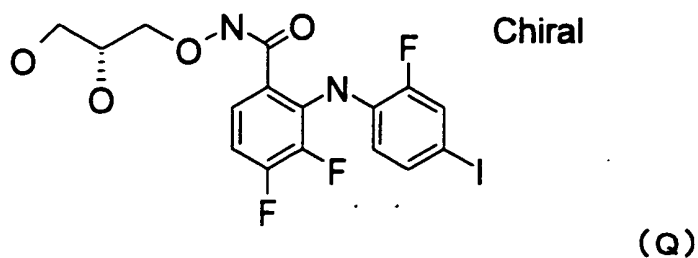
步驟 B

3- 胺 基 氧 代 -2, 2, N- 三 甲 基 - 丙 醯 胺
(3-aminooxy-2, 2, N-trimethyl-propionamide) 的合成



步驟 A 所得到的 3-(1, 3-二橋氧-1, 3-二氫-異吲哚-2-基氧代)-2, 2-二甲基-丙酸甲酯 (800 毫克) 加入 40% 甲胺之甲醇溶液, 混合物於 60°C 攪拌 13 小時。反應混合物減壓濃縮後, 二氯甲烷加入至殘餘物, 不溶物濾掉。濾液濃縮, 殘餘物以矽膠管柱層析純化, 得到如題化合物 (202 毫克)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) (PPM) 1.14 (6H, s), 2.71 (3H, s),



化合物 P 依 W002/06213 之（實施例 9）所述製得。化合物 Q 依 W002/06213 之（實施例 39）所述製得。化合物 R 依 W099/01426 之（實施例 95）所述製得。

MEK 抑制能力之試驗中，分析系統已建構，依照 Raf-1 激酶聯檢測試劑盒之方法（cat. 17-172, Upstate Biotechnology Inc., New York, USA），調整酵素或其他數量讓髓磷脂鹼性蛋白（Myelin Basic Protein; MBP）磷酸化與 MEK 激酶活性成比例

[^{33}P] ATP（安瑪西亞公司, Amersham Biosciences）作為放射性同位素。

^{33}P -標定的 MBP 之數量以 Microbeta 1450（PerkinElmer Inc., Massachusetts, 美國）測得，計算 50%抑制濃度（IC₅₀）。

結果如第 2 表所示。

[試驗實施例 2]

對癌細胞生長抑制能力之試驗 [Measurement of growth inhibitory activity against cancer cells]

對癌細胞生長抑制能力之試驗以下列化合物進行測試：實施例所得到的化合物 B-1, B-2, B-6, B-9, B-12, C-1, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-24, C-28, C-31, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, G-1, G-2, G-3, G-4, 及 G-5；以及上述已知化合物 P, Q 及 R。

對癌細胞生長抑制能力之試驗以細胞增殖分析試劑盒-8 (Cell Counting Kit-8) (株式會社日本同仁化學研究所) 作為分析。

由美國菌種中心 (American Type Culture Collection, Virginia, USA)

所得到的人類癌細胞系 HT-29 (Human colon cancer cell line HT-29) 及由免疫生物實驗室公司 (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd) 所得到的人類非小型細胞肺腫瘤細胞系 QG56 (human non-small cell lung carcinoma cell line QG56) 置於 96 穴盤培養板，密度為 2000 細胞/穴，加入經設計濃度之 MEK 抑制劑，培育 4 天。

培養 4 天後，加入細胞增殖分析試劑盒-8 溶液，依試劑盒所附之說明書測量吸收 (量測波長：450 nm；參考波長：615 nm)，計算 50% 抑制濃度 (IC₅₀)。

結果如第 2 表所示。

[試驗實施例 3]

對老鼠肝微粒體穩定性之試驗 [Measurement of stability against mouse liver microsome]

肝存在多種代謝酵素，並對外來物質解毒扮演重要角色。很多參與藥物代謝（如細胞色素 P450 (cytochrome P450)）之酵素位於細胞之內質網，在細胞形成期間被收集於微粒體片段。肝微粒體穩定性是最被廣泛作為評估藥物代謝之簡單試驗。

由人類肝微粒體及人類體內清除率與試管內內在清除率具有關聯 (Ito K. *et al.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998, 38: 461-99, Naritomi Y. *et al.* Drug Metab. Dispos. 2001, 29:1316-24, Yuichi Sugiyama *et al.*, Pharmacokinetics - Understanding by exercises, Nanzando).

清除率為決定血液濃度之重要指標。肝微粒體藥物穩定性越好，清除率就越小，血液濃度就越高。相較有較差的穩定性之藥物，在肝微粒體有好的穩定性之藥物可以低劑量就達到一定血液濃度。

實施例所得到的化合物 B-1, B-2, B-6, B-9, B-12, C-1, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-24, C-28, C-31, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, G-1, G-2, G-3, G-4, 及 G-5；以及上述已知化合物 P, Q 及 R 與在 50 mM 磷酸緩衝液 (pH 7.4) (含有 5 mM 毫克 Cl_2 及 2 mM NADPH

(菸鹼胺腺吟雙核酸磷酸鹽還原態))中老鼠肝微粒體(1 毫克 蛋白質/毫升)培育於 30℃ 1 小時。酵素反應以添加三倍量之乙晴進行終止後，反應混合物以 1500 rpm 離心 10 分鐘，因而產生的懸浮液作為樣本，以 HPLC/MS 測定樣本中化合物的數量，以得知在人類肝微粒體之穩定性。

第 3 表顯示測試藥物在老鼠肝微粒體之穩定性。當測試化合物有較長的半衰期，該化合物在代謝上較穩定，產生較高的血液濃度。

[試驗實施例 4]

水溶解度之試驗 [Measurement of water solubility]

生物藥劑學分類系統 (Biopharmaceutical Classification System, BCS) 已廣泛用於口服藥劑的科學性分類，其依透膜性及溶解性分類。具有高透膜性及溶解性之藥物被分為等級 1，並保證它們經口服後可大完全吸收，個體差異性小 (Lenneras H. *et al.* J. Pharm. Pharmacol. 2005, 57: 273-85, Kasim NA *et al.* Mol. Pharmaceutics 2004, 1: 85-96).

每一個實施例所得到的化合物 B-1, B-2, B-6, B-9, B-12, C-1, C-6, C-7, C-8, C-10, C-13, C-24, C-28, C-31, F-1, F-2, F-3, F-4, F-5, F-6, F-7, F-8, F-9, G-1, G-2, G-3, G-4, 及 G-5; 以及上述已知化合物 P, Q 及 R 超量加入有 50 mM 磷酸 (pH 6.5) 緩衝液之試管。封管，於室溫 (20℃) 超音波震盪 10 分鐘，於搖蕩器搖蕩 2 小時。達到

溶解平衡時，反應混合物以濾膜進行過濾，濾液之溶質濃度以 HPLC 測得。

結果顯示如第 3 表。

[試驗實施例 5]

腫瘤生長抑制能力之試驗 [Measurement of tumor growth suppressive activity]

帶有人類癌症之老鼠模型用作測定實施例所得到的化合物 B-1, C-1, C-10, C-13, F-1, F-2, F-5, G-1, G-2, G-3, G-4, 及 H-3 以及上述已知化合物 Q 之腫瘤生長抑制能力。

由美國菌種中心 (American Type Culture Collection, Virginia, USA) 所得到的人類癌細胞系 HT-29 被培育於 BALB/c nu/nu 老鼠皮下。測試化合物溶於載體 (10% 氫化蓖麻油聚氧乙烯 (Cremophor)、10% 乙醇及 80% 蒸餾水以作為注射用)，當老鼠平均腫瘤數量 ($0.5 \times \text{長直徑} \times \text{短直徑}^2$) 達到 200 mm^3 ，每天口服一次連續 14 天。最後一次服用後一天，腫瘤數量被測，腫瘤生長抑制率為 $(1 - \text{接受測試藥物之群體的腫瘤數量增加} / \text{接受載體之群體的腫瘤數量增加}) \times 100$ ，每一個接受測試化合物之群體與接受載體之群體作比較。較高值 (%) 顯示有較強的腫瘤生長抑制能力。

在最大耐受劑量 (Maximum Tolerance dose-MTD) 時，腫瘤生長抑制能力結果顯示如第 4 表。

第4表顯示相較於對照Q具有66 - 82%的腫瘤生長抑制率，化合物本發明之化合物則具有較高腫瘤生長抑制率，即具有較強的腫瘤生長抑制能力。

[試驗實施例6]

老鼠關節炎引起之抗第二型膠原蛋白抗體[Anti-Type II collagen antibody-induced arthritis in mice]

實施例所得到的化合物B-1及G-2對關節炎發展抑制效果以關節炎引起之抗第二型膠原蛋白抗體測得(J Immunol. 2002 Aug 1; 169(3):1459-66).

對關節炎馬抗體之10毫克/毫升，編號. 62200, Chondrex) 透過靜脈注射，劑量為1毫克/動物/100 L to BALB/c 老鼠 (5個星期大之母鼠購自 Charles River Japan, Inc., 馴化後一週每一群體為5隻動物)，三天後，LPS (脂多醣類，lipopolysaccharide) 溶液 (0111:B4 250 克/毫升，code No. 62200, Chondrex) 腹腔灌注 25 克/0.1 毫升/動物。測試化合物溶於載體(10%氫化蓖麻油聚氧乙烯、10% 乙醇及 80% 蒸餾水以作為注射用)，LPS 灌注後於1, 2, 4-8, 及 11天前一個小時口服 (每天一次，1 毫克/公斤)。

關節炎分數評估方法為每一肢體全分為4分，每一動物有16分。分數指標如下：

0.5: 在一個關節發現紅斑；

在二個關節發現紅斑或手最上表面變紅，但未發現腫

脹；

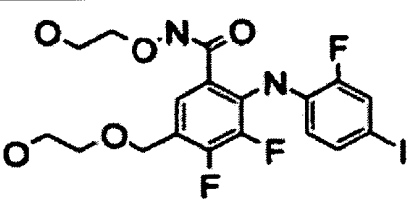
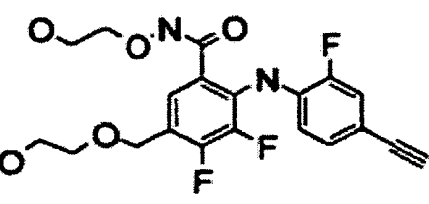
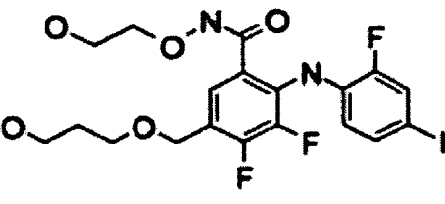
2：發現輕微腫脹；

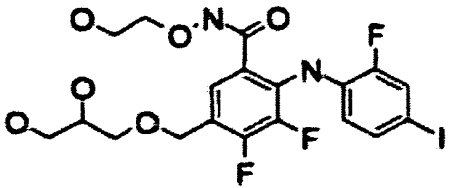
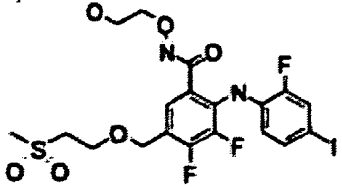
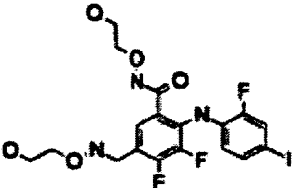
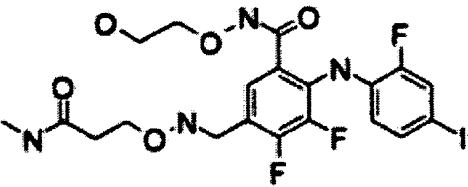
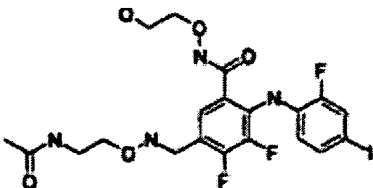
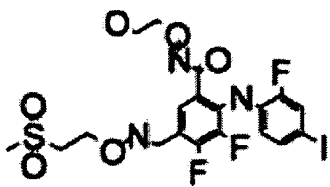
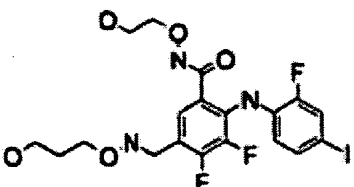
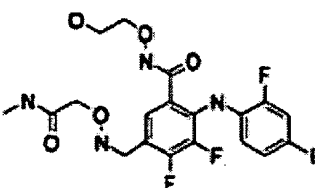
3：手最上表面發現中度腫脹；

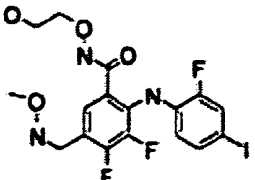
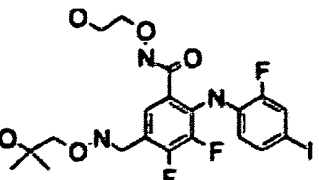
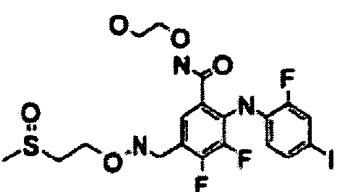
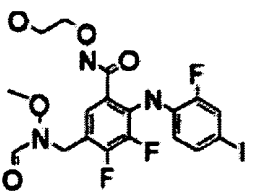
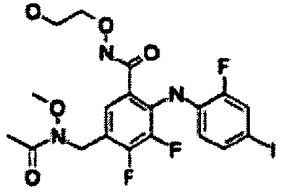
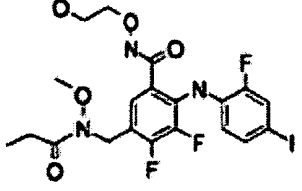
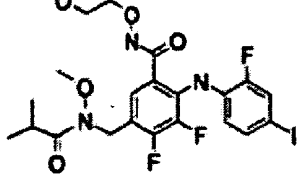
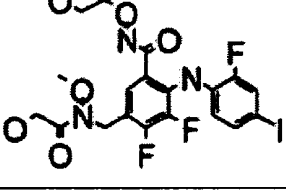
4：手最上表面及手指發現嚴重腫脹。

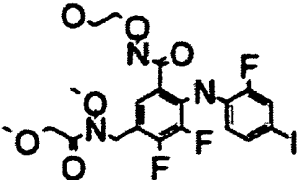
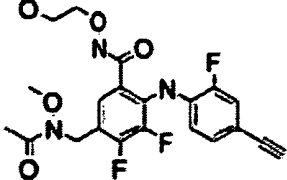
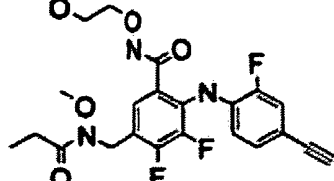
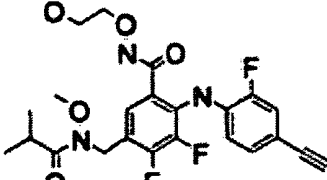
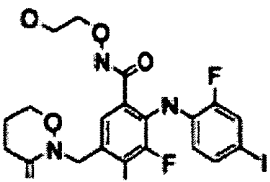
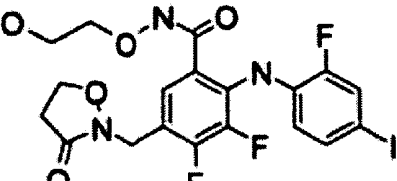
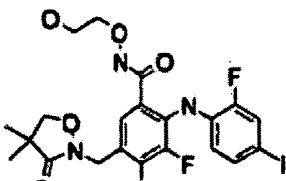
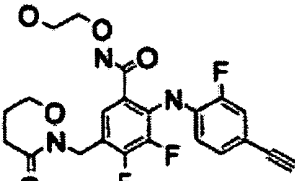
接受載體之群體，LPS 灌注後關節炎仍發展。另外一方面，在接受 B-1 及 G-2 之群體對關節炎發育有較強的抑制。對關節炎發展之抑制效果（關節炎分數；平均 $\pm$ 標準差）的結果顯示於第 1 圖。第 1 圖顯示本化合物為有效抗關節炎藥物。

[表 2]

化合物	結構	MEK 抑制活性 IC ₅₀ (μ M)	對抗癌症細胞之 生長抑制活性	
			HT29 IC ₅₀ (μ M)	QG56 IC ₅₀ (μ M)
B-1		0.021	0.016	0.02
B-2		0.032	0.0405	0.0388
B-6		0.023	0.01	0.034

B-9		0.015	0.029	0.138
B-12		0.031	0.0062	0.028
C-1		0.019	0.029	0.094
C-6		0.049	0.031	0.154
C-7		0.14	0.028	0.084
C-8		0.032	0.0086	0.023
C-10		0.019	0.04	0.092
C-13		0.028	0.0059	0.012

C-24		0.068	0.014	0.041
C-28		0.068	0.059	0.221
C-31		0.012	0.0083	0.022
F-1		0.035	0.0026	0.02
F-2		0.0086	0.0033	0.017
F-3		0.029	0.0073	0.01
F-4		0.035	0.01032	0.02155
F-5		0.043	0.0048	0.0051

F-6		0.028	0.0046	0.0046
F-7		0.048	0.0074	0.0092
F-8		0.065	0.012	0.017
F-9		0.07	0.011	0.02
G-1		0.0088	0.0015	0.021
G-2		0.0072	0.0034	0.0086
G-3		0.037	0.0051	0.038
G-4		0.056	0.0057	0.021

G-5		0.04	0.016	0.058
P		0.002	0.0059	0.17
Q	 Chiral	0.0052	0.005	0.01
R		0.13	0.1	0.13

[表 3]

			抗小鼠肝微粒體 之穩定性
		水溶性	
化合物	結構	(μM)	T1/2(μM)
B-1		728	>360
B-2		811	>360
B-6		519	>360

B-9		958	>360
B-12		159	>360
C-1		606	129
C-2		2913	>360
C-6		291	>360
C-7		582	128
C-10		557	114
C-24		455	59
C-28		206	>360
C-29		237	>360

C-31		613	>360
C-34		427	238
C-35		219	>360
F-1		457	169
F-2		118	36
F-5		509	52
F-7		550	41
G-1		88	>360
G-2		216	>360
G-3		39	>360

G-4		344	>360
G-5		95	>360
P		<32	8
Q		645	29
R		<<2	11

[表 4]

化合物	結構	最後投與後一天之最大耐變劑量(MTD)的腫瘤生長抑制率
B-1		96%
C-1		93%
C-10		107%

C-13		97%
F-1		101%
F-2		113%
F-5		99%
G-1		124%
G-2		105%
G-3		104%
G-4		112%
H-3		107%
Q	 Chiral	66%~82%

上述試驗實施例 1 - 3 依照 “Development of

pharmaceuticals, Vol. 15, "Physicochemical property of formulation", edited by Koichiro Miyajima, Professor of Kyoto University, pages 45 to 48" 實施；上述試驗實施例 4 依照 "2.2 Method for measuring solubility, 2.2.1 Equilibrium method, a. Stirring method, Hirokawa Publishing Co." 實施。

產業可利用性

本發明之化合物及其醫藥可接受鹽類具有 MEK 抑制效果、細胞生長抑制效果，且於體內有高穩定性及水溶性；對於增生性病變，如癌與與免疫相關之關節疾病，可作為預防藥劑或治療藥劑。

【圖式簡單說明】

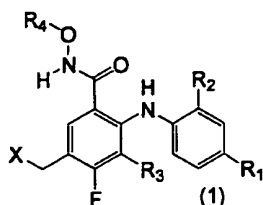
第 1 圖係顯示關節炎發育之抑制效果，相互關係以關節炎評分（Y 軸）及 LPS 投與後天數（X 軸）表示。（實驗實施例 6）

【主要元件符號說明】

無

十、申請專利範圍：

1. 一種具有以下化學式 (1)，或其藥學上可接受之鹽類之化合物，



其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子、 C_{1-8} 烷基 (alkyl group)，該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基；該烷基、該烯烴基與該炔烴基可具有一至三個係選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基；

該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個係選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

X 代表一具有下列化學式 (i) 所代表之官能基：

其中，

Y 代表 $-O-$ 、 $-NR_8O-$ 、 $-ONR_8-$ 、 $-NR_8CO-$ 或 $-NR_8SO_2-$ ；

Z 代表 C₁₋₈ 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 取代；

其中 R₈ 代表氫原子、烷基、-OR_a 或 -COR₉；以及該烷基可被鹵素原子、-OR_a 或 -NR_aR_b 取代；

R₉ 代表氫原子、烷基或-OR_a；以及該烷基可被鹵素原子、-OR_a 或-NR_aR_b 取代；

R₈ 及 R₉ 可與 Z 之烯烴鏈連結，或與代表 W 之取代基之 R_a 或 R_b 連結形成雜環基；

或擇一地，

X 代表具有下列化學式(ii)所代表之官能基：



Y₁ 及 Y₂，可為相同或不同，各代表單鍵、-CO-、-COO-、
-O-、-OCO-、-NR_a-或-SO₂-；

Z' 代表 C₁₋₅ 鏈，其可被一至三個官能基 W' 所取代；
在上述化學式(i)及(ii)中，

W 及 W'，可為相同或不同，各代表 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、

橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-$ 鹵素原子 ($-CO-halogen\ atom$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-SRa$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基；

該雜環基及該異芳香基可具有係選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基取代；

除了橋氧基與鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被一至三個選自氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基以及胺基所組成之族群之官能基所取代；

被提供者係，當 X 為前述化學式 (i) 之官能基以及 Y 非 $-O-$ ， W 可為氫原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式 (i) 之官能基 $-Y-Z-W$ 以及 Z 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，

其中該烯烴鏈可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；除了橋氧基及鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；

該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各為氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式 (i) 之官能基 $-Y-Z-W$ ，其中該 Z 之烯烴鏈為以下化學式所代表之任一官能基：

$-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2CH(Me)-$ 、
 $-CH_2C(Me)_2-$ 、 $-C(Me)_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CH(Me)-$ 、
 $-(CH_2)_2C(Me)_2-$ 、 $-CH(Me)(CH_2)_2-$ 、 $-C(Me)_2(CH_2)_2-$ 、
 $-CH_2CH(Me)CH_2-$ 、 $-CH_2C(Me)_2CH_2-$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_2)CH_2-$ 、
 $-CO-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-(CH_2)_2CO-$ 、 $-CO(CH_2)_2-$ 、 $-CHOH-$ 、
 $-CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH(OH)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2-$ 、
 $-CH(OH)CH_2CH_2-$ 以及 $-CH_2CH_2CH(OH)-$ 。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上

可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中 R₈ 代表氫原子、氫氧基、C₁₋₅ 烷基或 -COR₉；

R₉ 代表氫原子、氫氧基、C₁₋₅ 烷基或 C₁₋₅ 烷氧基 (alkoxy group)；

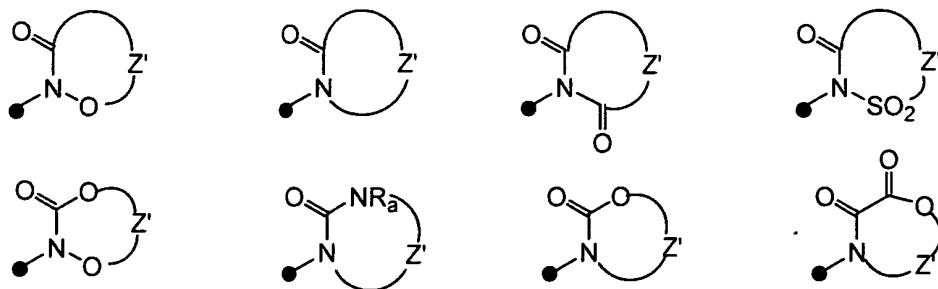
R₈ 以及 R₉ 所代表之該烷基以及該烷氧基可被一至三個氫氧基在碳氫根 (hydrocarbon moiety) 上之任意位置所取代。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其中 R₈ 代表氫原子、氫氧基、甲基 (methyl group)、乙基 (ethyl group)、正丙基 (n-propyl group)、異丙基 (i-propyl group)、正丁基 (n-butyl group)、異丁基 (i-butyl group)、第三丁基 (t-butyl group)、第二丁基 (sec-butyl group)、1,1-二甲基丙基 (1,1-dimethylpropyl group)、2,2-二甲基丙基 (2,2-dimethylpropyl group)、1,2-二甲基丙基 (1,2-dimethylpropyl group)、戊基 (pentyl group)、甲醯基 (formyl group)、乙醯基 (acetyl group)、2-甲氧基乙醯基 (2-methoxyacetyl group)、2-乙氧基乙醯基 (2-ethoxyacetyl group)、2-羥基乙醯基 (2-hydroxyacetyl group)、丙醯基 (propionyl group)、2-甲基丙醯基 (2-methylpropionyl group)、2-甲氧基丙

醯基 (2-methoxypropionyl group)、2-乙氧基丙醯基
 (2-ethoxypropionyl group)、2-羥基丙醯基
 (2-hydroxypropionyl group)、3-甲氧基丙醯基
 (3-methoxypropionyl group)、3-乙氧基丙醯基
 (3-ethoxypropionyl group)、3-羥基丙醯基
 (3-hydroxypropionyl group)、甲氧基(methoxy group)、
 乙氧基(ethoxy group)、正丙氧基(n-propyloxy group)、
 異丙氧基(i-propyloxy group)、羥基甲基(hydroxymethyl
 group) 或 2-羥基乙基 (2-hydroxyethyl group)。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上
 可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之官能基-Y-Z-W，其
 中 Y 代表 -O-、-NHO-、-N(COCH₃)O-、-N(COCH₂OH)O-、
 -N(COCH₂CH₃)O-、-N(COCH(OH)CH₃)O-、-N(COCH₂CH₂OH)O-、
 -N(COCH(OH)CH₂OH)O-、-N(COCH₂CH₂CH₃)O-、
 -N(COCH₂CH₂CH₂OH)O-、-N(COCH(OH)CH₂CH₃)O-、
 -N(COCH₂CH(OH)CH₃)O-、-NHCO-或-NHSO₂-。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上
 可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(ii)之官能基以及 X 係
 為下列化學式所代表之任一官能基：



其中 Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W' 代表 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-SRa$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group)；該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

除了橋氧基以及鹵素，前述之取代基可互相連結以形成環烷基或雜環基；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 以及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上

可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(ii)所代表之官能基，其中 W' 代表下列化學式所代表之任一官能基：

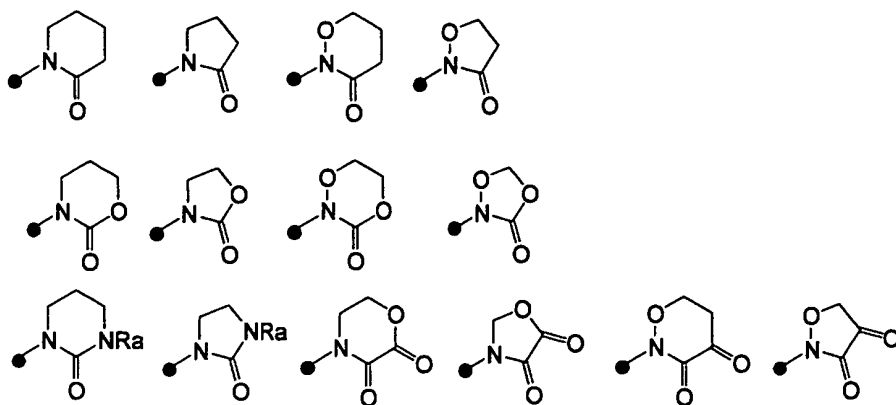
-Me、-Et、-n-Pr、-i-Pr、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(OH)CH₃、
-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、
-O(n-Pr)、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、
-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、
-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、
-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、
-NHCO(n-Pr)以及 -NHCO(i-Pr)。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(ii)所代表之官能基，其中該 Z' 之烯烴鏈係為下列化學式所代表之任一官能基：

-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-CH₂CH(Me)-、
-CH₂C(Me)₂-、-C(Me)₂CH₂-、-(CH₂)₂CH(Me)-、
-(CH₂)₂C(Me)₂-、-CH(Me)(CH₂)₂-、-C(Me)₂(CH₂)₂-、
-CH₂CH(Me)CH₂-、-CH₂C(Me)₂CH₂-、-CHOH-、-CH₂CH(OH)-、
-CH(OH)CH₂-、-CH₂CH(OH)CH₂-、-CH(OH)CH₂CH₂-、
-CH₂CH₂CH(OH)-、-CO-、-CH₂CO-、-COCH₂-、-(CH₂)₂CO-、
-CO(CH₂)₂-以及 -CH₂CH(OH)CH₂-。

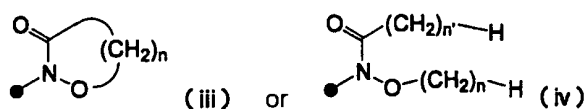
10. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(ii)所代表之官能

基，以及 X 係為下列化學式所代表之任一官能基：



其中該烯烴鏈可在任何位置被選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群所取代；Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；Ra 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可以被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

11. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表下列化學式 (iii) 或 (iv) 所代表之官能基：



其中 n 代表從 1 至 5 的整數以及 n' 代表從 0 至 5 的整數；化學式中 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_{n'}-$ 所代表的重複單元可被一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基所組成之族群之取代基在碳氫根 (hydrocarbon

moiety) 上的任意位置所取代; Ra 及 Rb, 可為相同或不同, 各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基; 以及該烷基可以被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物, 或其藥學上可接受之鹽類, 其中 X 代表選自 2-羥基乙氧基 (2-hydroxyethoxy group)、3-羥基 2-二甲基丙氧基 (3-hydroxy-2-dimethylpropoxy group)、3-羥基丙氧基 (3-hydroxypropoxy group)、2-胺甲醯基乙氧基 (2-carbamoylethoxy group)、2-甲基胺甲醯基乙氧基 (2-methylcarbamoylethoxy group)、2-甲基磺醯基-乙氧基 (2-methanesulfonyl-ethoxy group)、2-乙醯胺基-乙氧基 (2-acetylamino-ethoxy group)、2-羥基乙氧基胺基 (2-hydroxyethoxyamino group)、3-羥基丙醯胺基 (3-hydroxypropionyl amino group)、2-羥基乙烷磺胺基 (2-hydroxyethanesulfonamide group)、1-羥基甲基-環丙基甲氧基 (1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxy group)、2,3-二羥基-丙氧基 (2,3-dihydroxy-propoxy group)、1 氫-咪唑-2-基甲氧基 (1H-imidazol-2-ylmethoxy group)、2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基 (2-methylcarbamoyl-ethoxyamino group)、2-乙醯胺基-乙氧基胺基 (2-acetylamino-ethoxyamino group)、2-

甲 烷 磺 基 - 乙 氧 基 胺 基 (2-methanesulfonyl-ethoxyamino group) 、 1 氫 - 咪 唑 -2- 基 甲 氧 基 胺 基 (1H-imidazol-2-ylmethoxyamino group) 、 3- 羥 基 丙 氧 基 胺 基 (3-hydroxypropoxyamino group) 、 2-(2- 羥 基 乙 氧 基)- 乙 氧 基 [2-(2-hydroxyethoxy)-ethoxy group] 、 2- 甲 基 胺 基 乙 氧 基 (2-methylaminoethoxy group) 、 2-(2- 羥 基 乙 胺 基)- 乙 氧 基 [2-(2-hydroxyethylamino)-ethoxy group] 、 2- 嗎 啉 -4- 基 - 乙 氧 基 (2-morpholin-4-yl-ethoxy group) 、 2-(4- 羥 基 - 哌 啶 -1- 基)- 乙 氧 基 [2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy group] 、 2- 甲 胺 基 - 乙 氧 基 胺 基 (2-methylamino-ethoxyamino group) 、 2,3- 二 羥 基 - 丙 氧 基 胺 基 (2,3-dihydroxy-propoxyamino group) 、 甲 醯 基 - 甲 氧 基 胺 基 (formyl-methoxyamino group) 、 乙 醯 - 甲 氧 基 胺 基 (acetyl-methoxyamino group) 、 甲 氧 基 - 丙 醯 胺 基 (methoxy-propionylamino group) 、 異 丁 醯 基 - 甲 氧 基 - 胺 基 (isobutyryl-methoxy-amino group) 、 (2- 羥 基 - 乙 醯 基)- 甲 氧 基 胺 基 [(2-hydroxy-acetyl)-methoxyamino group] 、 甲 氧 基 -(2- 甲 氧 基 - 乙 醯 基)- 胺 基 [methoxy-(2-methoxy-acetyl)-amino group] 、 乙 醯 基 - 乙 氧 基 - 胺 基 (acetyl-ethoxy-amino group) 、 乙 氧 基 -

丙 醯 基 - 胺 基 (ethoxy-propionyl-amino group) 、 乙 醯 基
- 異 丙 氧 基 - 胺 基 (acetyl-isopropoxy-amino group) 、 乙
醯 羥 胺 基 (acetylhydroxyamino group) 、 乙 基 氧 基 - 乙 醯
- 胺 基 (acetoxymethyl-amino group) 、 乙 醯 基 - (2 - 羥 基
- 乙 氧 基) - 胺 基 [acetyl-(2-hydroxyethoxy)-amino
group] 、 乙 醯 基 - (3 - 羥 基 - 丙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(3-hydroxypropoxy)-amino group] 、 乙 醯 基
- (2 - 羥 基 - 2 - 甲 基 - 丙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(2-hydroxy-2-methylpropoxy)-amino
group] 、 乙 醯 基 - (2 - 乙 醯 胺 基 - 乙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(2-acetylaminomethyl-ethoxy)-amino group] 、 乙 醯
基 - (2 - 丙 醯 胺 基 - 乙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(2-propionylaminomethyl-ethoxy)-amino group] 、
乙 醯 基 - (2 - 異 丁 醯 胺 基 - 乙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(2-isobutyrylaminoethyl-ethoxy)-amino group] 、
乙 醯 基 - (2 - 甲 基 磺 胺 - 乙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(2-methylsulfanylmethyl-ethoxy)-amino group] 、
乙 醯 基 - (3 - 甲 基 磺 胺 - 丙 氧 基) - 胺 基
[acetyl-(3-methylsulfanylmethyl-propoxy)-amino group] 、
2 - 羥 基 - 1,1 - 二 甲 基 - 乙 氧 基
(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxy group) 、 甲 基 胺 甲 醯

甲氧基胺基 (methylcarbamoylmethoxyamino group)、乙基胺甲醯甲氧基胺基 (ethylcarbamoylmethoxyamino group)、丙基胺甲醯甲氧基胺基 (propylcarbamoylmethoxyamino group)、異丙基胺甲醯甲氧基胺基 (isopropylcarbamoyl-methoxyamino group)、二甲基胺甲醯甲氧基胺基 (dimethylcarbamoylmethoxyamino group)、2-乙基胺甲醯基-乙氧胺基 (2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino group)、2-丙基胺甲醯基-乙氧胺基 (2-propylcarbamoyl-ethoxyamino group)、2-異丙基胺甲醯基-乙氧胺基 (2-isopropylcarbamoyl-ethoxyamino group)、3-甲基胺甲醯基-丙氧胺基 (3-methylcarbamoyl-propoxyamino group)、2-甲氧基羰基-乙氧胺基 (2-methoxycarbonyl-ethoxyamino group)、甲氧基胺基 (methoxyamino group)、甲氧基-甲基-胺基 (methoxy-methyl-amino group)、乙氧基胺基 (ethoxyamino group)、異丙氧基胺基 (isopropoxyamino group)、2-羥基-2-甲基-丙氧基胺基 (2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino group)、2-甲基磺胺-乙氧基胺基 (2-methylsulfanyl-ethoxyamino group)、2-甲烷亞磺醯基-乙氧基胺基

(2-methanesulfinyl-ethoxyamino group)、3-甲基磺胺-丙氧基胺基(3-methylsulfonyl-propoxyamino group)、3-甲基亞磺醯基-丙氧基胺基(3-methanesulfinyl-propoxyamino group)、2-丙醯胺基-乙氧基胺基(2-propionylamino-ethoxyamino group)、2-異丁醯胺基-乙氧基胺基(2-isobutyrylamino-ethoxyamino group)、2-羥基-乙醯胺基(2-hydroxy-acetylamino group)以及乙醯基-(2-羥基-乙基)-胺基[acetyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino group]所組成之族群之官能基。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表選自 3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl group)、3-橋氧基-異惡唑啉-2-基(3-oxo-isoxazolidin-2-yl group)、4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基(4,4-dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-yl group)、4-羥基-3-橋氧基-[1,2]-惡唑-2-基(4-hydroxy-3-oxo-[1,2]oxazinan-2-yl group)、3-橋氧基-[1,4,2]-二惡唑-2-基(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-yl group)、2-橋氧基-吡咯-1-基(2-oxo-pyrrolidin-1-yl group)、2-橋氧基-

哌啶-1-基 (2-oxo-piperidin-1-yl group)、2-橋氧基-惡唑啉-3-基 (2-oxo-oxazolidin-3-yl group)、2-橋氧基-四氫-嘧啶-1-基 (2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-yl group) 以及 2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基 (2,3-dioxo-morpholin-4-yl group) 所組成之族群之官能基。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙烯基 (vinyl group) 或乙炔基 (ethynyl group)。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_1 代表碘原子或乙炔基。

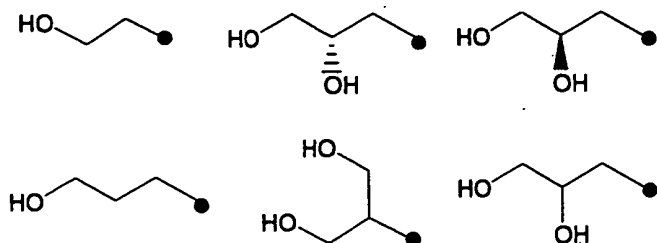
16. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_2 代表氯原子、氟原子、甲基 (methyl group) 或羥基甲基 (hydroxymethyl group)。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_2 代表氟原子。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_3 代表氟原子。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_4 代表被一至三個氫氧基所取代之 C_{1-5} 烷基。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_4 代表選自下列化學式所代表之官能基所組成之族群之官能基：



21. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 R_a 及 R_b ，可為相同或不同，各代表選自氫原子、甲基(methyl group)、乙基(ethyl group)、正丙基(n-propyl group)、異丙基(i-propyl group)、正丁基(n-butyl group)、異丁基(i-butyl group)、第三丁基(t-butyl group)、第二丁基(sec-butyl group)、1,1-二甲基丙基(1,1-dimethylpropyl group)、2,2-二甲基丙基(2,2-dimethylpropyl group)、1,2-二甲基丙基(1,2-dimethylpropyl group)、戊基(pentyl group)、羥基甲基(hydroxymethyl group)、1-羥基乙基(1-hydroxyethyl group)、1-羥基-1-甲基乙基(1-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1-甲基乙基(2-hydroxy-1-methylethyl group)、2-羥基-1,1-二甲基乙基(2-hydroxy-1,1-dimethylethyl group)、2-

羥基乙基 (2-hydroxyethyl group) 、 1-羥基丙基 (1-hydroxypropyl group) 、 2-羥基丙基 (2-hydroxypropyl group) 以及 3-羥基丙基 (3-hydroxypropyl group) 所組成之族群之官能基。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中 X 代表化學式(i)之-Y-Z-W，其中 W 及 W'，可為相同或不同，各代表選自 -OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、-O(n-Pr)、-COOH、-COOMe、-COOEt、-COOCOMe、-COCl、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、-NHCO(n-Pr)以及-NHCO(i-Pr)所組成之族群之官能基；以及

當 Y 不為 -O- 時，W 可為氫原子。

23. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) B-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基-1)-苯甲醯胺

(3, 4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(
2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benza
mide) ,

(2) B-2

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧
基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-
N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-be
nzamide) ,

(3) B-3

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺
基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluo
ro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-
benzamide) ,

(4) B-4

2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧
基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(2-(2-chloro-4-iodo-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(
2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benza
mide) ,

(5) B-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-乙烯基-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-羥基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-vinyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(6) B-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-羥基丙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-hydroxypropoxymethyl)-benzamide) ,

(7) B-7

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-羥基-2,2-二甲基-丙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) B-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(1-羥基甲基-環丙基甲氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(1-hydroxymethyl-cyclopropylmethoxymethyl)-benzamide) ,

(9) B-9

5-(2,3,-二羥基-丙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2,3-dihydroxy-propoxymethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(10) B-10

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲基胺甲醯基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methylcarbamoyl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(11) B-11

5-(2-乙醯胺基-乙氧基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2-acetylamino-ethoxymethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(12) B-12

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲烩磺基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methanesulfonyl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(13) B-13

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(1 氫-咪唑-2-基甲氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(1H-imidazol-2-ylmethoxymethyl)-benzamide) ,

(14) B-14

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-ethoxymethyl]-benzamide) ,

(15) B-15

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-甲胺基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-methylamino-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(16) B-16

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[2-(2-羥基-乙胺基)-乙氧基甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(2-hydroxy-ethylamino)-ethoxymethyl]-benzamide) ,

(17) B-17

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-嗎啉-4-基-乙氧基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-morpholin-4-yl-ethoxymethyl)-benzamide) ,

(18) B-18

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxymethyl]-benzamide) , 以及

(19) B-19

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基-1,1-二甲基-乙氧基甲基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethoxymethyl)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 。

24. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) C-1

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ，

(2) C-2

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ，

(3) C-3

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

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(4) C-4

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

(2-(2-chloro-4-iodo-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(5) C-5

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-vinyl-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-hydroxy-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(6) C-6

3,4-二氟-2-(2-氯-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(7) C-7

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

(5-[(2-acetylamino-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) C-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烩磺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfonyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(9) C-9

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(1-氫-咪唑-2-基甲氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(1H-imidazol-2-ylmethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(10) C-10

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(11) C-11

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(12) C-12

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

(5-[(2,3-dihydroxy-propoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(13) C-13

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(14) C-14

5-(乙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(ethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(15) C-15

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(丙基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(propylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(16) C-16

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丙基胺甲醯基-甲氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isopropylcarbamoyl-methoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(17) C-17

5-(二甲基胺甲醯基甲氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(dimethylcarbamoylmethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(18) C-18

5-[(2-乙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-ethylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(19) C-19

5-[(2-丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-propylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(20) C-20

5-[(2-異丙基胺甲醯基-乙氧基胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(2-isopropylcarbamoyl-ethoxyamino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(21) C-21

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基胺甲醯基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylcarbamoyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(22) C-22

3-[N-[2,3-二氟-4-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(2-羥基乙氧基胺甲醯基)苄基]胺氧基]丙酸甲基酯

(3-[N-[2,3-difluoro-4-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(2-hydroxyethoxycarbamoyl)benzyl]aminoxy]propionic acid methyl ester) ,

(24) C-24

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(甲氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(methoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(25) C-25

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-methyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(26) C-26

5-(乙氧基胺基-甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(ethoxyamino-methyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(27) C-27

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(異丙氧基胺基-甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(isopropoxyamino-methyl)-benzamide) ,

(28) C-28

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(29) C-29

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)5-[(2-hydroxy-2-methyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(30) C-30

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methylsulfanyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(31) C-31

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-甲烷亞磺胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-methanesulfinyl-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(32) C-32

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲基磺胺-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methylsulfonyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(33) C-33

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-甲烷亞磺胺基-丙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-methanesulfinyl-propoxyamino)-methyl]-benzamide) ,

(34) C-34

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-丙酸基胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-propionylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) , 以及

(35) C-35

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(2-異丁醯胺基-乙氧基胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(2-isobutyrylamino-ethoxyamino)-methyl]-benzamide) 。

25. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) E-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(3-羥基-丙醯胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-benzamide) ，

(2) E-2

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

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-benzamide) ，

(3) E-3

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙烷碭基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-ethanesulfonylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(4) E-4

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-5-[(2-羥基-乙烷磺基胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-5-[(2-hydroxy-ethanesulfonylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(5) E-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-[(2-羥基-乙醯胺基)-甲基]-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(2-hydroxy-acetylamino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) , 以及

(6) E-6

5-{[乙醯-(2-羥基-乙基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 。

26. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) F-1

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-[(formyl-methoxy-amino)-methyl]-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(2) F-2

5-[乙醯基-甲氧基-胺基-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[acetyl-methoxy-amino-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(3) F-3

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

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(4) F-4

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-methyl]-benzamide) ,

(5) F-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-{[(2-羥基-乙醯基)-甲氧基-胺基]-甲基}-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-{[(2-hydroxy-acetyl)-methoxy-amino]-methyl}-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(6) F-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-{[甲氧基-(2-甲氧基-乙醯基)-胺基]-甲基}-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-{[methoxy-(2-methoxy-acetyl)-amino]-methyl}-benzamide) ,

(7) F-7

5-[(乙醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯

胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-methoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(8) F-8

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(甲氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(methoxy-propionyl-amino)-methyl]-benzamide) ,

(9) F-9

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-[(異丁醯基-甲氧基-胺基)-甲基]-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-[(isobutyryl-methoxy-amino)-methyl]-benzamide) ,

(10) F-10

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

(5-[(acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)

-benzamide) ,

(11) F-11

5-[(乙氧基-丙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(12) F-12

5-[(乙醯基-異丙氧基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-isopropoxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(13) F-13

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

(5-[(acetyl-hydroxy-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(14) F-14

5-[(乙醯氧基-乙醯基-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟

-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetoxy-acetyl-amino)-methyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(15) F-15

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

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(16) F-16

5-{[(乙醯基-(3-羥基-丙氧基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(3-hydroxy-propoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(17) F-17

5-{[(乙醯基-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基]-甲基}-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{[acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-m

ethyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(18) F-18

5-{[(乙醯基-(2-乙醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(5-{[acetyl-(2-acetylamino-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(19) F-19

5-{[(乙醯基-(2-丙醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(5-{[acetyl-(2-propionylamino-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(20) F-20

5-{[(乙醯基-(2-異丁醯胺基-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺
(5-{[acetyl-(2-isobutyrylamino-ethoxy)-amino]-methyl}-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(21) F-21

5-[[(乙醯基-(2-甲基磺胺-乙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二
氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[[acetyl-(2-methylsulfanyl-ethoxy)-amino]-meth
yl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N
-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(22) F-22

5-[[(乙醯基-(3-甲基磺胺-丙氧基)-胺基)-甲基]-3,4-二
氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[[acetyl-(3-methylsulfanyl-propoxy)-amino]-met
hyl]-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-
N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(23) F-23

5-[(乙醯基-乙氧基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯
胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(acetyl-ethoxy-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-
fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-etho
xy)-benzamide) ,

(24) F-24

5-[(乙醯基-丙醯基-胺基)-甲基]-2-(4-乙炔基-2-氟-苯
胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-[(ethoxy-propionyl-amino)-methyl]-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(25) F-25

5-{{ (乙醯基-(2-羥基-乙氧基)-胺基)-甲基}-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{ [acetyl-(2-hydroxy-ethoxy)-amino]-methyl}-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

以及

(26) F-26

5-{{ (乙醯基-(2-羥基-2-甲基-丙氧基)-胺基)-甲基}-2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-{ [acetyl-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-amino]-methyl}-2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 。

27. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥學上可接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) G-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(2) G-2

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(3) G-3

5-(4,4-二甲基-3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(4,4-dimethyl-3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) ,

(4) G-4

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(5) G-5

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(6) G-6

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ,

(7) G-7

N-(2,3-二羥基-丙氧基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-5-(3-橋氧基-異惡唑啉-2-基甲基)-苯甲醯胺

(N-(2,3-dihydroxy-propoxy)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-5-(3-oxo-isoxazolidin-2-ylmethyl)-benzamide) , 以及

(8) G-8

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(4-羥基-橋氧基-[1,2]惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(4-hydroxy-3-oxo-[1,2]oxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) 。

28. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，或其藥理接受之鹽類，其中由前述化學式(1)所代表之該化合物係選自下列族群之一：

(1) H-1

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ，

(2) H-2

2-(4-乙炔基-2-氟-苯胺基)-3,4-二氟-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(3-橋氧基-[1,4,2]二惡唑-2-基甲基)-苯甲醯胺
(2-(4-ethynyl-2-fluoro-phenylamino)-3,4-difluoro-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(3-oxo-[1,4,2]dioxazinan-2-ylmethyl)-benzamide) ，

(3) H-3

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-吡咯-1-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-benzamide) ,

(4) H-4

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-哌啶-1-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-piperidin-1-ylmethyl)-benzamide) ,

(5) H-5

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-惡唑啉-3-基甲基)-苯甲醯胺

(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-ylmethyl)-benzamide) ,

(6) H-6

3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-5-(2-橋氧基-四氫-嘓啶-1-基甲基)-苯甲醯胺

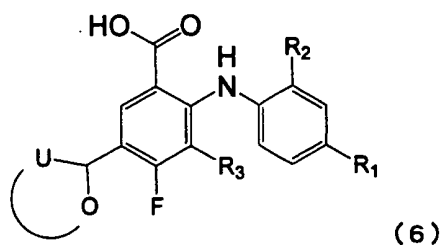
(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-5-(2-oxo-tetrahydro-pyrimidin-1-ylmethyl)-benzamide) , 以及

(7) H-7

5-(2,3-二橋氧基-嗎啉-4-基甲基)-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘-苯胺基)-N-(2-羥基-乙氧基)-苯甲醯胺

(5-(2,3-dioxo-morpholin-4-ylmethyl)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-N-(2-hydroxy-ethoxy)-benzamide) 。

29. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (E)) , 其中該中間體係由下列化學式(6)所代表 :



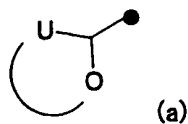
其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group) ;

R_2 代表鹵素原子或 C_{1-8} 烷基 ; 該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代 ;

R_3 代表氫原子或鹵素原子 ;

在上述之化學式(6)中，該官能基係由下列化學式(a)所代表：



代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered heterocyclic group)，其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ ， $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；

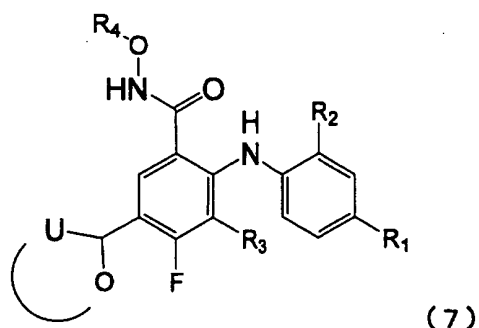
除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

U 代表 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRd-$ 、 $-NRdCO-$ 、 $-NRdSO_2-$ 、 $-SO_2NRd-$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 二價雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 二價異芳香基 (heteroaryl group)； Rd 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代

30. 如申請專利範圍第 29 項所述之合成中間體(E)，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group)； R_2 代表氯原子或氟原子； R_3 代表氟原子；以及 U 代表 -O-。

31. 如申請專利範圍第 29 項所述之合成中間體(E)，其中化學式(a)所代表之該雜環基係為 [1,3]二惡安-2-基 ([1,3]dioxoran-2-yl group) 或 [1,3]二惡烷-2-基 ([1,3]dioxan-2-yl group)，其可被氫氧基或 C_{1-5} 烷基所取代。

32. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (F))，其中該中間體係由下列化學式(7)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔

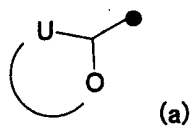
炔基 (alkynyl group) ;

R_2 代表鹵素原子或 C_{1-8} 烷基 ; 該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代 ;

R_3 代表氫原子或鹵素原子 ;

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基 ; 該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基 ; 該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基 ; Ra 以及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ; 該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ;

在上述之化學式(7)中，該官能基係由下列化學式(a)所代表：



代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered heterocyclic group)，其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組

成之族群之取代基；

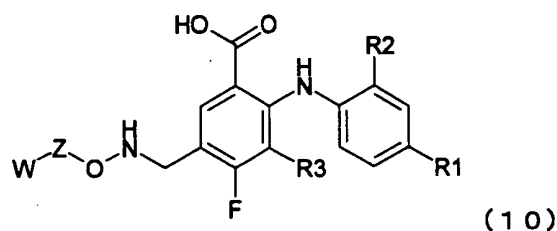
除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；

U 代表 -O-、-CONRd-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NRd-、-NRdCO-、-NRdSO₂-、-SO₂NRd-、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₃₋₈ 二價雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₅₋₁₀ 二價異芳香基 (heteroaryl group)；Rd 代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代。

33. 如申請專利範圍第 32 項所述之合成中間體(F)，其中 R₁ 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group)；R₂ 代表氯原子或氟原子；R₃ 代表氟原子；R₄ 代表羥烷基 (hydroxy alkyl group)；以及 U 代表 -O-。

34. 如申請專利範圍第 32 項所述之合成中間體(F)，其中化學式(a)所代表之該雜環基係為[1,3]二氧戊環-2-基([1,3] dioxolan -2-yl group)或[1,3]二惡烷-2-基([1,3]dioxan-2-yl group)，其可被氫氧基或 C₁₋₅ 烷基所取代。

35. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體(synthetic intermediate (I))，其中該中間體係由下列化學式(10)所代表：



其中

R₁ 代表鹵素原子、C₂₋₈ 烯烴基 (alkenyl group) 或 C₂₋₈ 炔烴基 (alkynyl group)；

R₂ 代表鹵素原子或 C₁₋₈ 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R₃ 代表氫原子或鹵素原子；

Z 代表 C₁₋₈ 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

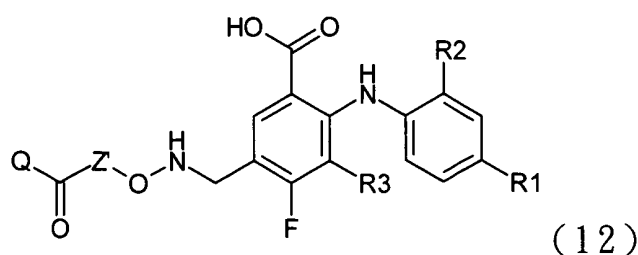
W 或 W'，可為相同或不同，各代表氫原子、C₁₋₅ 烷基、鹵

素原子、橋氧基 (oxo group)、 $-ORa$ 、 $-COORa$ 、 $-COOCORa$ 、 $-CO-[鹵素原子]$ ($-CO-[halogen\ atom]$)、 $-OCORa$ 、 $-CONRaRb$ 、 $-SRa$ 、 $-SORa$ 、 $-SO_2Ra$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、 $-NRaSO_2Rb$ 、 $-SO_2NRaRb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group)；

該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；
 Ra 以及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

36. 如申請專利範圍第 35 項所述之合成中間體，該合成中間體 (K) 係由下列化學式 (12) 所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或烷基；該烷基可以被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

W' 係為下列化學式所代表之任一官能基：

-OH、-OMe、-OEt、-OCH₂OH、-O(CH₂)₂OH、-O(i-Pr)、-O(n-Pr)、-CONH₂、-CONHMe、-CONHEt、-CONH(n-Pr)、-CONH(i-Pr)、-CONMe₂、-CON(Et)Me、-SO₂Me、-SOMe、-SMe、-NH₂、-NHMe、-NHCH₂OH、-NH(CH₂)₂OH、-N(Me)CH₂CH₂OH、-NHEt、-NMe₂、-N(Et)Me、-NHCOMe、-NMeCOMe、-NHCOEt、-NHCO(n-Pr)以及 -NHCO(i-Pr)；

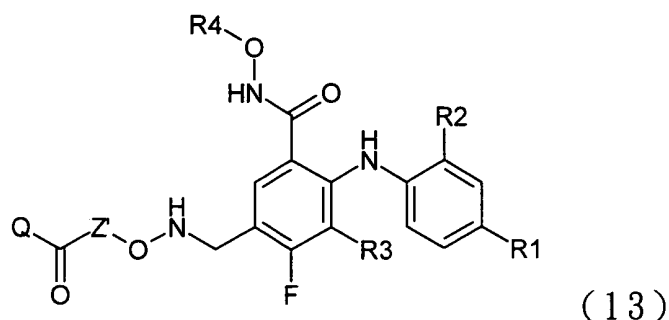
Q 代表 -ORc、-OCORc、-NRcRd 或鹵素原子；Rc 及 Rd，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基。

37. 如申請專利範圍第 35 或 36 項所述之合成中間體，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group)；

R_2 代表氯原子或氟原子；以及

R_3 代表氟原子。

38. 一種如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之該化合物之合成中間體 (synthetic intermediate (L))，其中該中間體係由下列化學式(13)所代表：



其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或 C_{1-8} 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之官

能基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之官能基； Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可具有一至三個官能基 W' ；

W' 係為下列化學式所代表之任一官能基：

$-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 以及 $-NHCO(i-Pr)$ ；

Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子； Rc 及 Rd ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基。

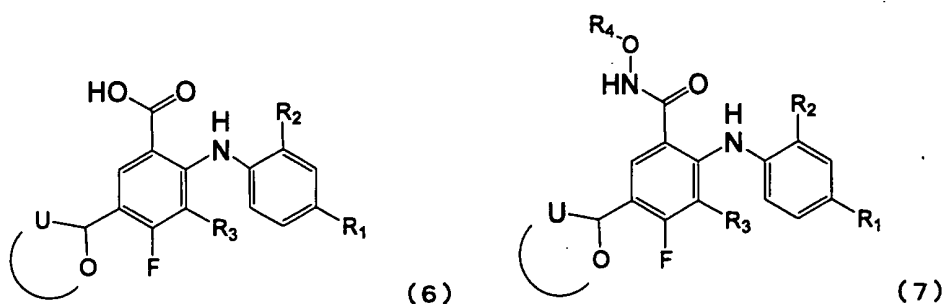
39. 如申請專利範圍第 38 項所述之合成中間體(L)，其中 R_1 代表碘原子、溴原子、乙炔基 (ethynyl group) 或乙烯基 (vinyl group)；

R_2 代表氯原子或氟原子；

R_3 代表氟原子；以及

R_4 代表羥烴基 (hydroxy alkyl group)。

40. 一種用於製造化合物 (M)、(N)、(M') 以及 (N') 中之任一種之方法，其中該方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使還原劑與由下列化學式 (6) 所代表的合成中間體 (E) 或由下列化學式 (7) 所代表的合成中間體 (F) 進行反應：



其中

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或 C_{1-8} 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

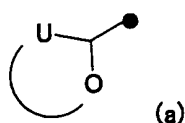
R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之

族群之官能基；該雜環基及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

在化學式(6)以及(7)中，該官能基係由下列化學式(a)所代表：



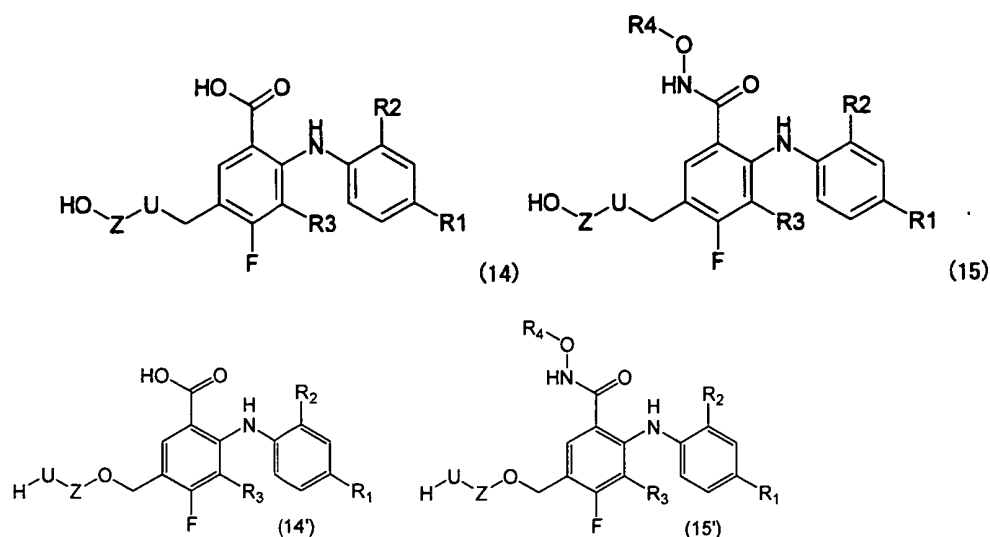
代表 3 至 10 單元的雜環基 (3- to 10-membered heterocyclic group)，其可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及橋氧基 (oxo group) 所組成之族群之取代基；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 以及可被 $-ORa$ 所取代之 C_{1-5} 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

U 代表 $-O-$ 、 $-CONRd-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NRd-$ 、 $-NRdCO-$ 、 $-NRdSO_2-$ 、 $-SO_2NRd-$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 二價雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 二價異

芳香基 (heteroaryl group) ; R_d 代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ;
該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代 ; 以及分別獲得由化學式 (14)、(15)、(14') 以及 (15') 所代表之化合物 (M)、(N)、(M') 以及 (N') :



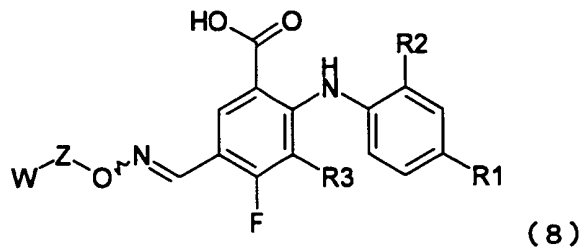
其中

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 U 係如前述化學式 (6) 及 (7) 所定義 ;
 Z 對應於構成前述化學式 (a) 之環之烯烴鏈 (alkylene chain) ; Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 , 其可被一至三個官能基 W' 所取代 ; W' 代表選自 C_{1-5} 烷基、鹵素原子、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 以及橋氧基所組成之族群之任一取代基 ; 除了橋氧基及鹵素原子 , 前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group) ;

R_a 及 R_b , 可為相同或不同 , 各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基 ;
該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代。

41. 一種用於製造化合物 (I) 或化合物 (J) 之方法 , 其

中該方法包括在中性 pH 值的溶劑中或酸性條件下，使還原劑與如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)所代表之化合物之合成中間體(G)進行反應，其中(G)係由下列化學式(8)所代表：



其中

R₁ 代表鹵素原子、C₂₋₈ 烯烴基 (alkenyl group) 或 C₂₋₈ 炔烴基 (alkynyl group)；

R₂ 代表鹵素原子或 C₁₋₈ 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R₃ 代表氫原子或鹵素原子；

Z 代表 C₁₋₈ 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

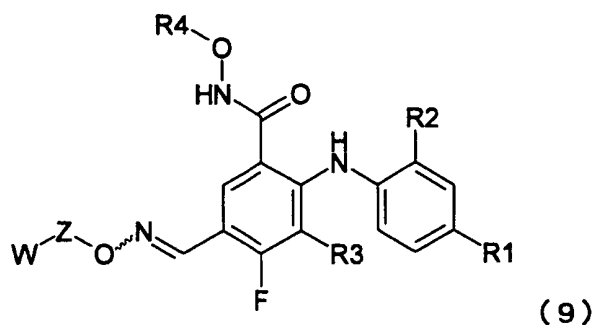
W 或 W'，可為相同或不同，各代表氫原子、C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-[鹵素原子] (-CO-[halogen atom])、-OCORa、-CONRaRb、-SRa、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₃₋₈ 雜環基 (heterocyclic group)

或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₅₋₁₀ 異芳香基 (heteroaryl group)；

該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cycloalkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；或如化學式 (1) 所代表之如申請專利範圍第 1 項所述之化合物之合成中間體 (H)，其中 (H) 係由下列化學式 (9) 所代表：



其中

R₁ 代表鹵素原子、C₂₋₈ 烯烴基或 C₂₋₈ 炔烴基；

R₂ 代表鹵素原子或 C₁₋₈ 烷基；該烷基可被氫氧基所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基；
該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自
-ORa、-NRaRb、-NRaCORb、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧
原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基以及具有 1 個或多個
選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基所
組成之族群之取代基；該雜環基以及該異芳香基可具有一
至三個選自 C_{1-5} 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取
代基；

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；
以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三
個官能基 W' 所取代；

W 或 W'，可為相同或不同，各代表氫原子、 C_{1-5} 烷基、
鹵素原子、橋氧基、-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-[鹵素
原子](-CO-[halogen atom])、-OCORa、-CONRaRb、-SRa、
-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、
具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8}
雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的
雜原子之 C_{5-10} 異芳香基；

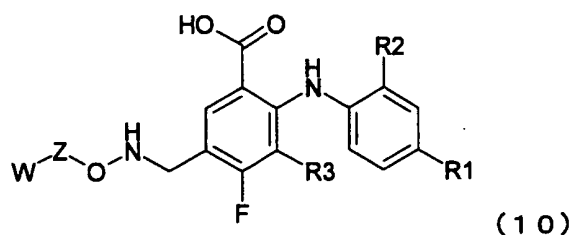
該雜環基以及該異芳香基可具有選自 C_{1-5} 烷基、-ORa

以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；

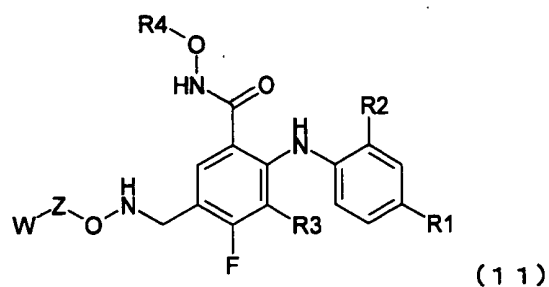
除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb' 可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；以及該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；

獲得由下列化學式 (10) 所代表之化合物 (I)：



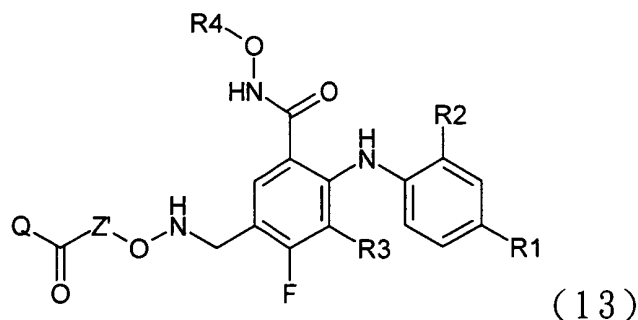
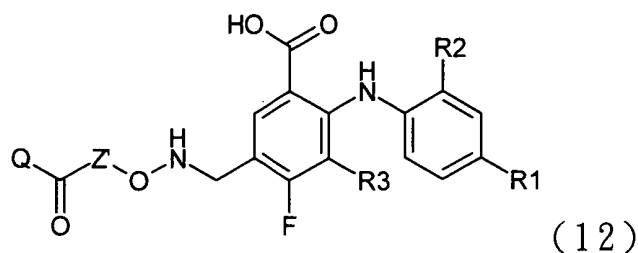
或是由下列化學式 (11) 所代表之化合物 (J)：



在化學式 (10) 以及 (11) 中，R₁、R₂、R₃、R₄、Z、W 以及 W' 係定義於前述之化學式 (8) 以及 (9)。

42. 一種用於製造化合物 (O) 或化合物 (P) 之方法，其中該方法包括使下列化學式 (12) 所代表之合成中間體 (K) 或下列化學式 (13) 所代表之合成中間體 (L) 在分子內形成

環狀，該反應係在中性 pH 值或酸性或可含有胜肽濃縮劑 (peptide condensing agent) 之鹼性溶劑中進行，其中該合成中間體 (K) 以及 (L) 係分別由下列化學式 (12) 以及 (13) 所代表：



在上述之化學式 (12) 以及 (13) 中，

R₁ 代表鹵素原子、C₂₋₈ 烯烴基 (alkenyl group) 或 C₂₋₈ 炔烴基 (alkynyl group)；

R₂ 代表鹵素原子或 C₁₋₈ 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R₃ 代表氫原子或鹵素原子；

R₄ 代表氫原子、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯烴基或 C₂₋₈ 炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 -ORa、-NRaRb、-NRaCORb、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧

原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

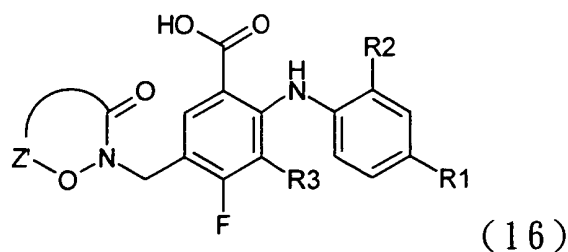
Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)，a C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z' 代表 C_{1-5} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三個官能基 W' 所取代；

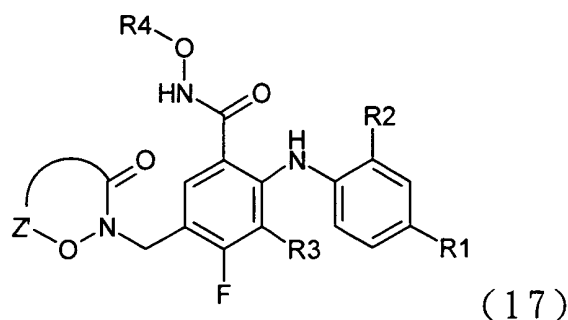
W' 係代表下列任一種官能基： $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-OCH_2OH$ 、 $-O(CH_2)_2OH$ 、 $-O(i-Pr)$ 、 $-O(n-Pr)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHMe$ 、 $-CONHEt$ 、 $-CONH(n-Pr)$ 、 $-CONH(i-Pr)$ 、 $-CONMe_2$ 、 $-CON(Et)Me$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-SOMe$ 、 $-SMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NHCH_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-N(Me)CH_2CH_2OH$ 、 $-NHEt$ 、 $-NMe_2$ 、 $-N(Et)Me$ 、 $-NHCOMe$ 、 $-NMeCOMe$ 、 $-NHCOEt$ 、 $-NHCO(n-Pr)$ 以及 $-NHCO(i-Pr)$ ；

Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子； Rc 及 Rd ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；

獲得由下列化學式 (16) 所代表之化合物 (0)：

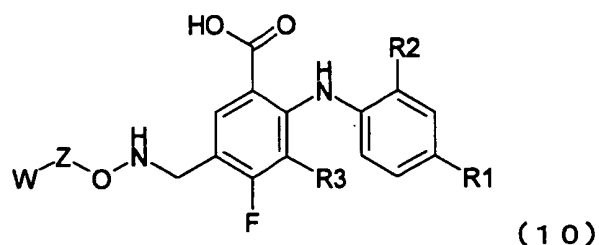


或是下列化學式(17)所代表之化合物(P)：

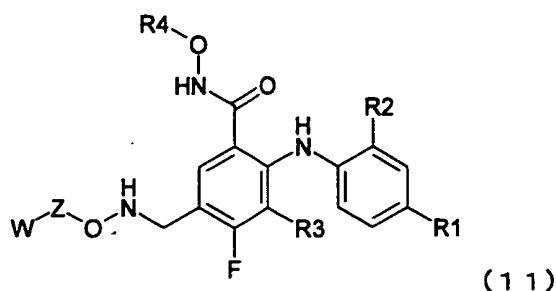


在化學式(16)以及(17)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 以及 Z' 係如前述化學式(12)以及(13)之定義。

43. 一種用於製造化合物(S)或化合物(T)之方法，其中該方法包括在鹼性或酸性或中性 pH 值之可具有濃縮劑之試劑中，使如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)之化合物之合成中間體(I)進行反應，該中間體係由下列化學式(10)所代表：



或是如申請專利範圍第 1 項所述之化學式(1)之化合物之合成中間體(J)，該中間體係由下列化學式(11)所代表：



在化學式 (10) 以及 (11) 中，

R_1 代表鹵素原子、 C_{2-8} 烯烴基 (alkenyl group) 或 C_{2-8} 炔烴基 (alkynyl group)；

R_2 代表鹵素原子或 C_{1-8} 烷基；該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group) 所取代；

R_3 代表氫原子或鹵素原子；

R_4 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯烴基或 C_{2-8} 炔烴基；該烷基、該烯烴基以及該炔烴基可具有一至三個選自 $-ORa$ 、 $-NRaRb$ 、 $-NRaCORb$ 、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{3-8} 雜環基 (heterocyclic group) 以及具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C_{5-10} 異芳香基 (heteroaryl group) 所組成之族群之取代基；該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C_{1-5} 烷基、 $-ORa$ 以及 $-NRaRb$ 所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基 (hydroxyl group)、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代；

Z 代表 C_{1-8} 烯烴鏈 (alkylene chain)，其可被一至三

個官能基 W' 所取代；

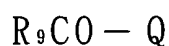
W 或 W'，可為相同或不同，各代表氫原子 C₁₋₅ 烷基、鹵素原子、橋氧基 (oxo group)、-ORa、-COORa、-COOCORa、-CO-[鹵素原子] (-CO-[halogen atom])、-OCORa、-CONRaRb、-SRa、-SORa、-SO₂Ra、-NRaRb、-NRaCORb、-NRaSO₂Rb、-SO₂NRaRb、具有 1 至 3 個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₃₋₈ 雜環基或具有 1 個或多個選自硫原子、氧原子及氮原子的雜原子之 C₅₋₁₀ 異芳香基；

該雜環基以及該異芳香基可具有一至三個選自 C₁₋₅ 烷基、-ORa 以及 -NRaRb 所組成之族群之取代基；該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基 (alkoxy group) 或胺基所取代；

除了橋氧基及鹵素原子，前述之取代基可互相連結以形成環烷基 (cyclo alkyl group) 或雜環基 (heterocyclic group)；該環烷基或該雜環基可具有選自 -ORa、-NRaRb 以及可被 -ORa 所取代之 C₁₋₅ 烷基所組成之族群之取代基；

Ra 及 Rb，可為相同或不同，各代表氫原子或 C₁₋₅ 烷基；以及該烷基可被氫氧基、C₁₋₅ 烷氧基或胺基所取代；

R₁、R₂、R₃、Z、W 以及 W' 與由下列化學式所代表之羧酸衍生物 (carboxylic acid derivative)：



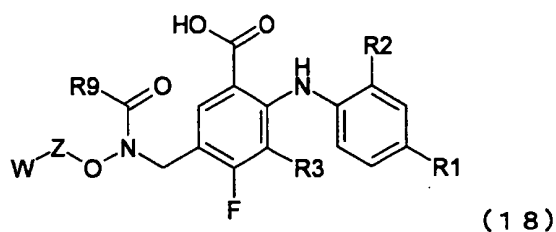
其中

R_9 代表氫原子、 C_{1-8} 烷基或 $-ORa$ ；該烷基可被鹵素原子、 $-ORa$ 或 $-NRaRb$ 所取代；

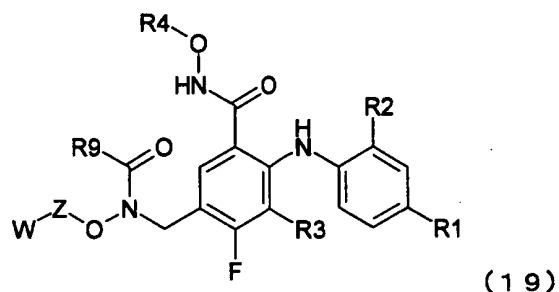
Q 代表 $-ORc$ 、 $-OCORc$ 、 $-NRcRd$ 或鹵素原子； Rc 及 Rd ，可為相同或不同，各代表氫原子或 C_{1-5} 烷基；

Ra 及 Rb ，可為相同或不同，各代表氫原子 C_{1-5} 烷基；以及該烷基可被氫氧基、 C_{1-5} 烷氧基或胺基所取代

獲得由下列化學式(18)所代表之化合物(S)：



或由下列化學式(19)所代表之化合物(T)：



在化學式(18)以及(19)中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Z 以及 W 如前述化學式(10)及(11)中之定義；以及 R_9 係為前述定義之羧酸衍生物。

44. 一種藥學組合物包括如申請專利範圍第 1 至 28 項中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

45. 一種 MEK 抑制劑包括如申請專利範圍第 1 至 28

項中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

46. 一種用於增生性病變 (proliferative disease) 之預防性或治療性之製劑，包括如申請專利範圍第 1 至 28 項中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

47. 如申請專利範圍第 46 項所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該增生性病變係為癌症。

48. 如申請專利範圍第 47 項所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該癌症係為與 Ras-MAPK 訊息傳遞路徑 (Ras-MAPK signaling pathway) 有關之癌症。

49. 如申請專利範圍第 47 或 48 項所述之用於增生性病變之預防性或治療性之製劑，其中該癌症係為乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

50. 一種申請專利範圍第 1 至 28 項任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類用於製造預防或治療增生性病變 (proliferative disease) 之製劑的用途。

51. 如申請專利範圍第 50 項所述之用途，其中該增生性病變係為癌症。

52. 如申請專利範圍第 51 項所述之用途，其中該癌症

係為與 Ras-MAPK 訊息傳遞路徑 (Ras-MAPK signaling pathway) 有關之癌症。

53. 如申請專利範圍第 51 或 52 項所述之用途，其中該癌症係為乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、子宮癌或胰臟癌。

54. 如申請專利範圍第 50 項所述之用途，更包括用於放射線療法 (radiotherapy) 、其他化學療法 (chemotherapy) 或血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitor) 之投予。

55. 一種如申請專利範圍第 1 至 28 項任一項所述之化合物或其藥學上可接受之鹽類用於製造有效抑制 MEK 之疾病之預防性或治療性之製劑的用途。

56. 一種用於具有發炎反應之關節疾病之預防性或治療性之製劑，其中該製劑包括如申請專利範圍第 1 至 28 項中之任一項所述之化合物之活性成分或其藥學上可接受之鹽類。

57. 如申請專利範圍第 56 項所述之用於具有發炎反應之關節疾病之預防性或治療性之製劑，其中該具有發炎反應之關節疾病係為骨關節炎 (osteoarthritis) 或類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis) 。

58. 一種申請專利範圍第 1 至 28 項任一項所述之化合

物或其藥學上可接受之鹽類用於製造預防或治療骨關節炎
(osteoarthritis) 或類風濕性關節炎 (rheumatoid
arthritis) 之藥劑的用途。