

(21) 申請案號：098113099

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 20 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/58 (2006.01)*

*C07J21/00 (2006.01)*

*A61P29/00 (2006.01)*

*A61P3/00 (2006.01)*

*A61P9/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/04/18 美國 61/046,363

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

(72) 發明人：安德森 艾瑞克 ANDERSON, ERIC (US)；波頓 蓋瑞 BOLTON, GARY (US)；  
費古森 黛柏拉 A FERGUSON, DEBORAH A. (CA)；江昕 JIANG, XIN (CN)；卡  
爾 羅伯特 M 二世 KRAL, ROBERT M. JR. (US)；歐布萊恩 派崔克 M O'BRIEN,  
PATRICK M. (US)；維斯尼克 梅林 VISNICK, MELEAN (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：156 項 圖式數：24 共 250 頁

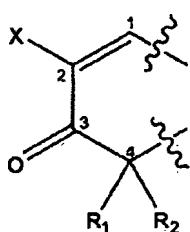
(54) 名稱

包含抗發炎藥核 (PHARMACORE) 之天然產物及使用方法

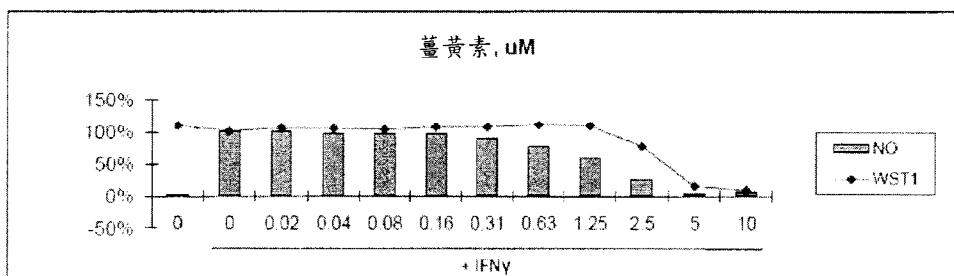
NATURAL PRODUCTS INCLUDING AN ANTI-INFLAMMATORY PHARMACORE AND  
METHODS OF USE

(57) 摘要

本發明提供一種包含以下抗發炎藥核之新穎天然產物衍生之化合物：



其中 X、R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如本文所定義。亦提供醫藥組合物、包含該等化合物之套組及製造物品、適  
用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物及組合物之方法。



(21) 申請案號：098113099

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 20 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/58 (2006.01)*

*C07J21/00 (2006.01)*

*A61P29/00 (2006.01)*

*A61P3/00 (2006.01)*

*A61P9/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2008/04/18 美國 61/046,363

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

(72) 發明人：安德森 艾瑞克 ANDERSON, ERIC (US)；波頓 蓋瑞 BOLTON, GARY (US)；  
費古森 黛柏拉 A FERGUSON, DEBORAH A. (CA)；江昕 JIANG, XIN (CN)；卡  
爾 羅伯特 M 二世 KRAL, ROBERT M. JR. (US)；歐布萊恩 派崔克 M O'BRIEN,  
PATRICK M. (US)；維斯尼克 梅林 VISNICK, MELEAN (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：156 項 圖式數：24 共 250 頁

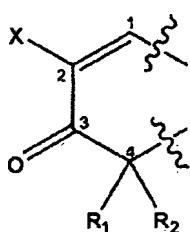
(54) 名稱

包含抗發炎藥核 (PHARMACORE) 之天然產物及使用方法

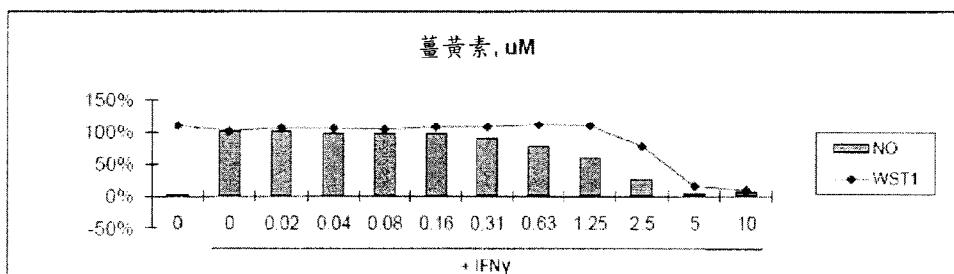
NATURAL PRODUCTS INCLUDING AN ANTI-INFLAMMATORY PHARMACORE AND  
METHODS OF USE

(57) 摘要

本發明提供一種包含以下抗發炎藥核之新穎天然產物衍生之化合物：



其中 X、R<sub>1</sub> 及 R<sub>2</sub> 如本文所定義。亦提供醫藥組合物、包含該等化合物之套組及製造物品、適用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物及組合物之方法。



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明一般係關於生物學及醫學領域。更特定言之，其係關注用於治療及預防諸如與氧化壓力及發炎有關之彼等疾病的疾病之化合物及方法。

本申請案主張2008年4月18日申請之美國臨時專利申請案第61/046,363號之優先權，該申請案之全部內容以引用的方式併入本文中。

### 【先前技術】

許多嚴重且難治療之人類疾病與發炎過程(包括諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病之傳統上不視作發炎性病況的疾病)的調節異常有關。類似地，諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病涉及受感染組織中發炎過程的不當及慢性活化，此係由免疫系統中的自身與非自身辨識及反應機制的功能障礙產生。在諸如阿茲海默氏病 (Alzheimer's diseases)及帕金森氏病 (Parkinson's disease)之神經退化性疾病中，神經元損壞與微神經膠質細胞活化及高含量之促炎蛋白(諸如，誘導型氧化氮合成酶(iNOS))有關。

發炎之一態樣為產生諸如前列腺素E之發炎性前列腺素，其前驅物係由COX-2產生。在發炎組織中發現高含量之COX-2。因此，已知抑制COX-2會減少許多發炎症狀且多種重要抗發炎藥物(例如，布洛芬(ibuprofen)及塞內昔布(celecoxib))藉由抑制COX-2活性起作用。然而，新近研究

已表明一類環戊烯酮前列腺素(例如，15-脫氧前列腺素J2、a.k.a. PGJ2)在促進發炎的統籌消退中起作用。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素的產生有關。因此，抑制COX-2可干擾發炎的完全消退，潛在助長經活化免疫細胞在組織中的存留且導致慢性「熏燒」發炎。此作用可造成長期使用選擇性COX-2抑制劑的患者心血管疾病發病率增加。皮質類固醇為另一類重要抗發炎藥物，其具有許多非所要副作用且通常不適於長期使用。已證實較新穎的基於蛋白質之藥物(諸如，抗-TNF單株抗體)可有效治療某些自體免疫疾病，諸如類風濕性關節炎。然而，此等化合物必需藉由注射投與，並非對所有患者均有效，且可能具有嚴重副作用。在許多嚴重發炎形式(例如，敗血症、急性胰腺炎)中，現有藥物無效。此外，當前可用之藥物不具有顯著抗氧化特性，且對減輕與過量反應性氣物質及相關分子(諸如，過氧化亞硝酸鹽)產生有關的氧化壓力(oxidative stress)無效。因此，迫切需要具有抗氧化及抗發炎特性的經改良療法。

### 【發明內容】

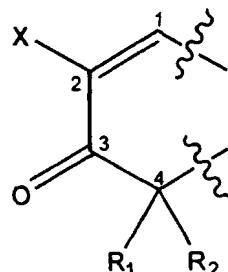
本揭示案藉由提供具有抗氧化及抗發炎特性的新穎化合物、其製造方法及其使用方法來克服先前技術的限制。

在一態樣中，本揭示案提供化合物，其包含：

a) 具有2至8個5及/或6員環之有機化合物基本骨架，限制條件為該基本骨架不為阿艮亭(argentatin)、樟木酸、羊毛甾烷、齊墩果酸、乳香酸、甘草次酸、熊果酸或三環-

雙烯酮之基本骨架：

b) 下式之結構單元：



其中：

標記為 1、2 及 3 之碳原子為 5 或 6 貢環之部分；

X 為 氟基 或  $-C(O)R_a$ ，其中  $R_a$  為：

氫、羥基、齒基、胺基、羥基胺基、疊氮基或巯基；或  
 烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基  
 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、  
 烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基  
 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基  
 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基胺  
 基 ( $C \leq 12$ )、烯基胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基胺基  
 ( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷  
 基-胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基 ( $C \leq 12$ )、醯胺基 ( $C \leq 12$ )、烷  
 基-矽烷氧基 ( $C \leq 12$ ) 或任一此等基團的經取代型式；且

$R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 氢、烷基 ( $C \leq 8$ ) 或 經取代烷基 ( $C \leq 8$ )；

c) 與基本骨架的除碳原子 1、2、3 或 4 之外的碳原子附  
 接的 0 至 8 個化學基團，其中各化學基團獨立地為：羥基、  
 齒基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氟基、

疊氮基、巯基，或硫基；或

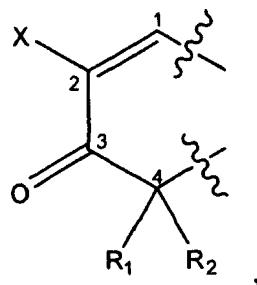
烷基( $C_{\leq 12}$ )、烯基( $C_{\leq 12}$ )、炔基( $C_{\leq 12}$ )、芳基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、醯基( $C_{\leq 12}$ )、亞烷基( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、烯氧基( $C_{\leq 12}$ )、炔氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基( $C_{\leq 12}$ )、烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、二烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷氨基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烯基胺基( $C_{\leq 12}$ )、炔基胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳基胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基-胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯胺基( $C_{\leq 12}$ )、醯胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、烯基-亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、炔基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、醯基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、烯基硫基( $C_{\leq 12}$ )、炔基硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、醯基硫基( $C_{\leq 12}$ )、硫基醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烯基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、炔基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基銨( $C_{\leq 12}$ )、烷基锍( $C_{\leq 12}$ )、烷基矽烷基( $C_{\leq 12}$ )、烷基矽烷氧基( $C_{\leq 12}$ )或任一此等基團的經取代型式；

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

在一些實施例中， $R_1$ 及 $R_2$ 皆為氫。在其他實施例中， $R_1$

及  $R_2$  並非都為氫。在其他實施例中， $R_1$  及  $R_2$  皆為甲基。

在一態樣中，本揭示案提供化合物，其具有：a) 具有 2 至 8 個環之天然產物的基本骨架，限制條件為該天然產物不為阿艮亭、樟木酸、羊毛甾烷、齊墩果酸或熊果酸；b) 下式之結構單元：



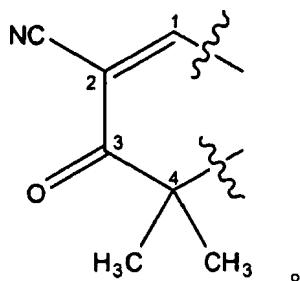
其中：標記為 1、2 及 3 之碳原子為 6 員環之部分；X 為 氧基或  $-C(O)R_a$ ，其中  $R_a$  為：氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、疊氮基或疊基；或烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基-胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基 ( $C \leq 12$ )、醯胺基 ( $C \leq 12$ ) 或任一此等基團的經取代型式；且  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為烷基 ( $C \leq 8$ ) 或經取代烷基 ( $C \leq 8$ )；且 c) 與基本骨架的除碳原子 1、2、3 或 4 之外的碳原子附接的 0 至 8 個化學基團，其中各化學基團獨立地為：羥基、鹵基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、

氟基、疊氮基、巯基，或硫基；或烷基<sub>(C≤12)</sub>、烯基<sub>(C≤12)</sub>、炔基<sub>(C≤12)</sub>、芳基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、醯基<sub>(C≤12)</sub>、亞烷基<sub>(C≤12)</sub>、烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、烯氧基<sub>(C≤12)</sub>、炔氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、醯氧基<sub>(C≤12)</sub>、烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、二烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷氨基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基-磺醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、醯基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、烯基硫基<sub>(C≤12)</sub>、炔基硫基<sub>(C≤12)</sub>、芳基硫基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基硫基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、醯基硫基<sub>(C≤12)</sub>、硫基醯基<sub>(C≤12)</sub>、烷基-磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、烯基磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、炔基磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、芳基磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基-磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基磺醯基<sub>(C≤12)</sub>、烷基銨<sub>(C≤12)</sub>、烷基锍<sub>(C≤12)</sub>、烷基矽烷基<sub>(C≤12)</sub>、烷基矽烷氧基<sub>(C≤12)</sub>，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

在一些實施例中，天然產物不為乳香酸或甘草次酸。

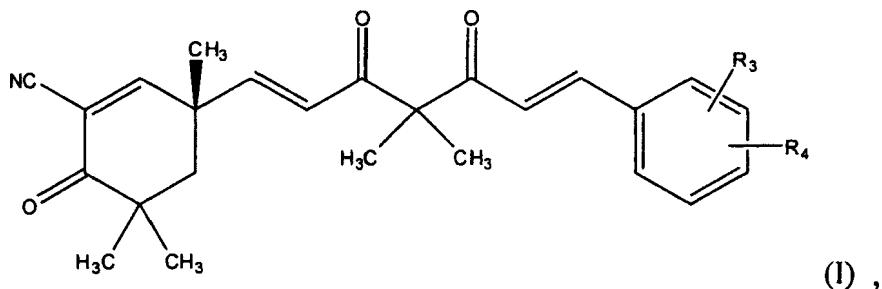
關於該等化合物，X可為(例如)-CN或-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

在某些實施例中，上文提及之結構單元進一步定義為：



在關於包含天然產物基本骨架之本揭示案化合物的某些實施例中，天然產物之基本骨架具有兩個環。該等環可藉由(例如)原子之單鏈彼此連接。在該單鏈中，單鏈之主鏈可進一步包含至少一個碳-碳雙鍵。

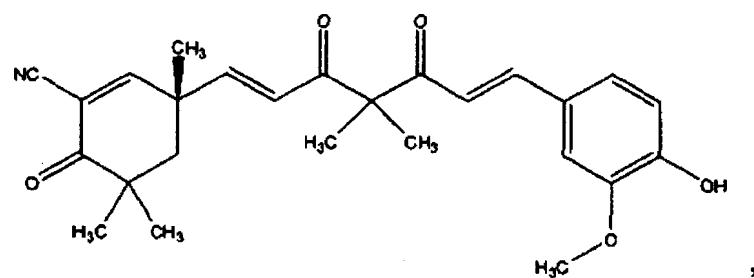
在關於本揭示案化合物之某些實施例中，該天然產物為薑黃素。舉例而言，該化合物可進一步定義為式(I)化合物：



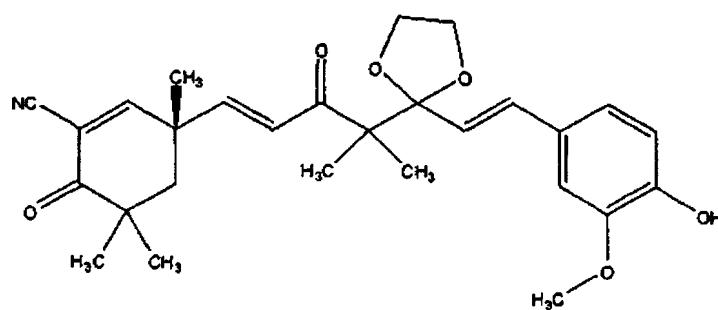
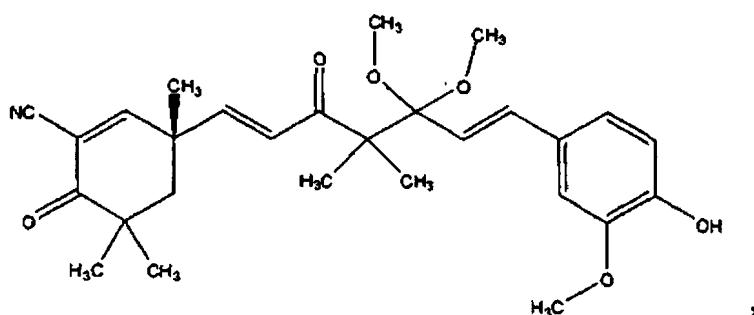
其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>各自獨立地為：氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、疊氮基或疏基；或烷基( $C_{\leq 12}$ )、烯基( $C_{\leq 12}$ )、炔基( $C_{\leq 12}$ )、芳基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、烯氧基( $C_{\leq 12}$ )、炔氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基( $C_{\leq 12}$ )、烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、二烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基-胺基( $C_{\leq 12}$ )、烯基胺基

(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基胺基 (C<sub>≤12</sub>)、醯胺基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基磺醯胺基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基 (C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

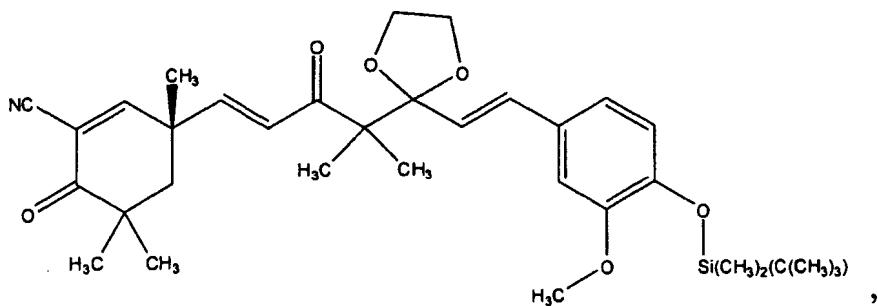
在某些實施例中，式(I)化合物可進一步如下定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。在某些實施例中，式(I)化合物可進一步定義為以下各物中之一或多者：

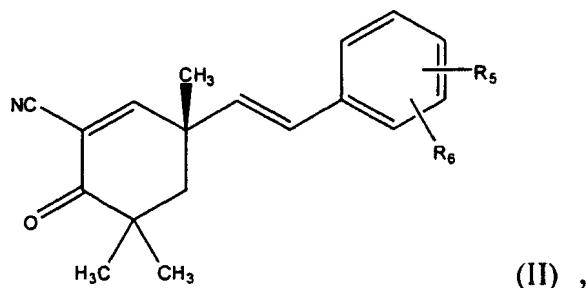


及



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

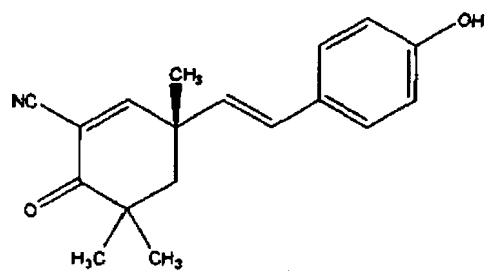
在關於本揭示案化合物之某些實施例中，該天然產物為白藜蘆醇。舉例而言，其中天然產物之基本骨架具有兩個環且該等環藉由原子之單鍊彼此連接，且另外其中單鍊之主鍊進一步包含至少一個碳-碳雙鍵，且該天然產物可為白藜蘆醇。在某些實施例中，該本揭示案之化合物進一步定義為式(II)化合物：



其中R<sub>5</sub>及R<sub>6</sub>各自獨立地為：氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、疊氮基或疏基；或烷基(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基

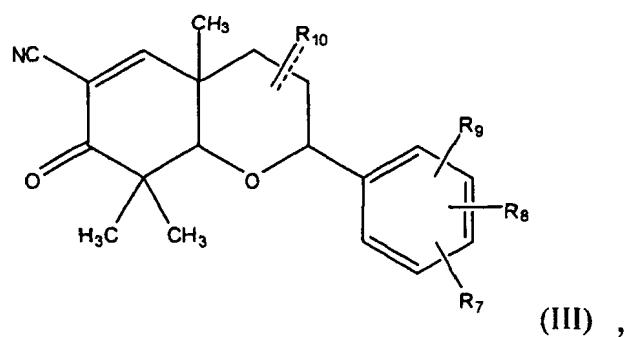
(C<sub>≤12</sub>)、二烷基氨基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基氨基(C<sub>≤12</sub>)、烯基氨基(C<sub>≤12</sub>)、炔基氨基(C<sub>≤12</sub>)、芳基氨基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基氨基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基氨基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基氨基(C<sub>≤12</sub>)、醯氨基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

在某些實施例中，式(II)化合物可進一步如下定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

在某些態樣中，本揭示案化合物之天然產物的基本骨架具有三個環。舉例而言，天然產物可為沒食子兒茶酚。在某些實施例中，該化合物可進一步定義為式(III)化合物：

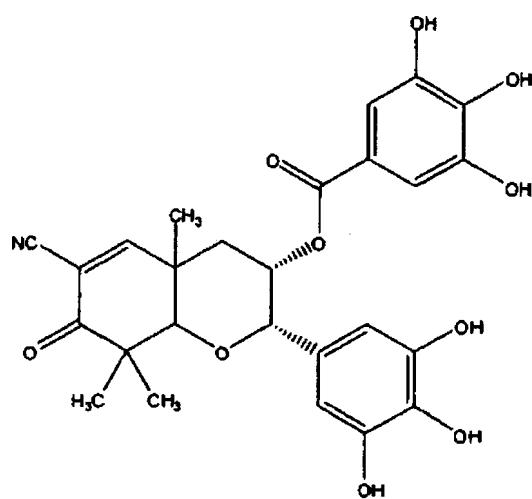


其中：R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>及R<sub>9</sub>各自獨立地為：氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、疊氮基或疏基；或烷基

(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷氨基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；且R<sub>10</sub>為：氫、羥基、鹵基、側氧基、氨基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、氨基或硫基；或烷基(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、醯基(C<sub>≤12</sub>)、亞烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷氨基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基-矽醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、烯基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯基-亞胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基硫基(C<sub>≤12</sub>)、烯基硫基(C<sub>≤12</sub>)、炔基硫基(C<sub>≤12</sub>)、芳基硫基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基硫基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基硫基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基硫基(C<sub>≤12</sub>)、醯基硫基(C<sub>≤12</sub>)、硫基醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽醯基(C<sub>≤12</sub>)

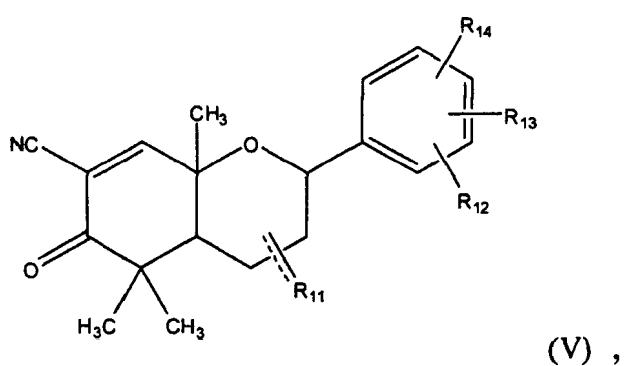
(C<sub>≤12</sub>)、烯基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、芳基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基-磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷基銨(C<sub>≤12</sub>)、烷基锍(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

舉例而言，式(III)化合物可進一步如下定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

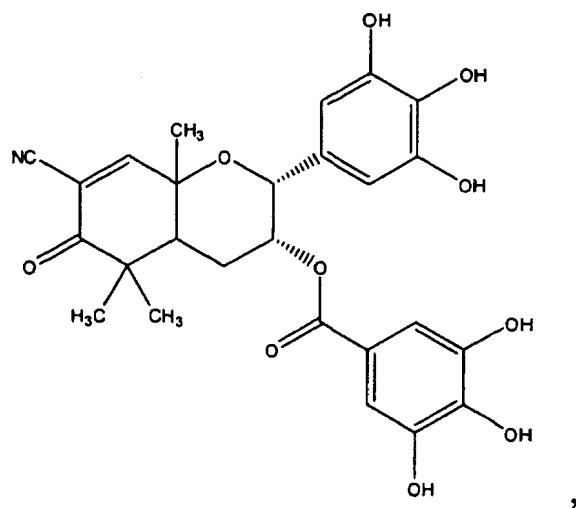
在某些實施例中，本揭示案化合物包括具有三個環的天然產物之基本骨架，其中該化合物進一步定義為式(V)化合物：



其中： $R_{11}$ 為：氫、羥基、鹵基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞氨基、氟基、疊氮基、巯基或硫基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基( $C \leq 12$ )、烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基-亞氨基( $C \leq 12$ )、烯基亞氨基( $C \leq 12$ )、炔基亞氨基( $C \leq 12$ )、芳基亞氨基( $C \leq 12$ )、芳烷基亞氨基( $C \leq 12$ )、雜芳基亞氨基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞氨基( $C \leq 12$ )、醯基亞氨基( $C \leq 12$ )、烷基硫基( $C \leq 12$ )、烯基硫基( $C \leq 12$ )、炔基硫基( $C \leq 12$ )、芳基硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烯基磺醯基( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )，或任一此等基團的經取代型式；且 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 各自獨立地為：氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氟基、疊氮基或巯基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、

(C<sub>≤12</sub>)、芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷氨基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

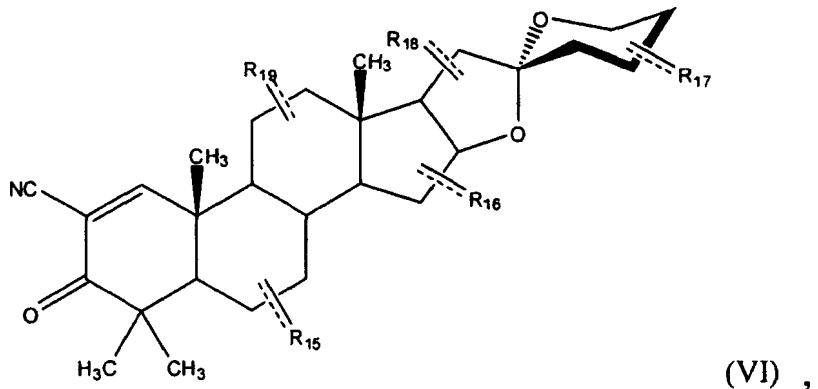
舉例而言，式(V)化合物可進一步如下定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

在某些實施例中，本揭示案化合物之天然產物的基本骨架具有4個環。在某些實施例中，天然產物之基本骨架具有5個環。舉例而言，天然產物可為南蛇藤素。在某些實施例中，天然產物具有6個環。舉例而言，天然產物可為海可皂苷元、提果皂苷元或菝葜皂苷元。在某些實施例

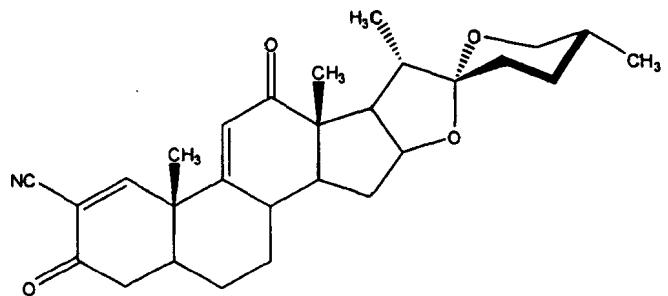
中，包含具有6個環之天然產物的本揭示案之化合物由式(VI)化合物進一步定義：



其中  $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$  及  $R_{19}$  各自獨立地為：氫、羥基、齒基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、巯基或硫基；或烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、醯基 ( $C \leq 12$ )、亞烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基礦醯胺基 ( $C \leq 12$ )、醯胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、烯基硫基 ( $C \leq 12$ )、炔基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、醯基硫基 ( $C \leq 12$ )、硫基醯基

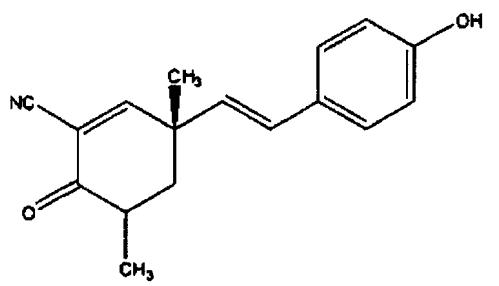
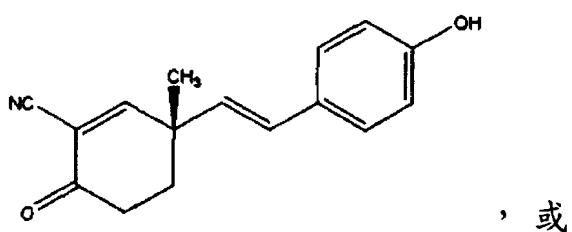
(C<sub>≤12</sub>)、烷基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、烯基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、芳基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基磺醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷基銨(C<sub>≤12</sub>)、烷基锍(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。關於式(VI)化合物，R<sub>17</sub>可為(例如)甲基。

亦提供下式化合物：



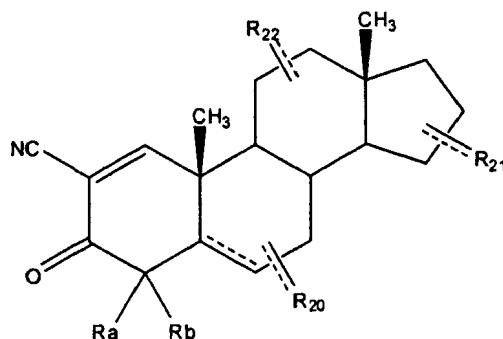
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

本揭示案亦涵蓋下式化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

本揭示案亦提供下式化合物：



其中：

$R_{20}$ 、 $R_{21}$ 及 $R_{22}$ 各自獨立地為：

氫、羥基、齒基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、疏基或硫基；或  
 烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基( $C \leq 12$ )、烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷基礦醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、烯基-亞胺基( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜

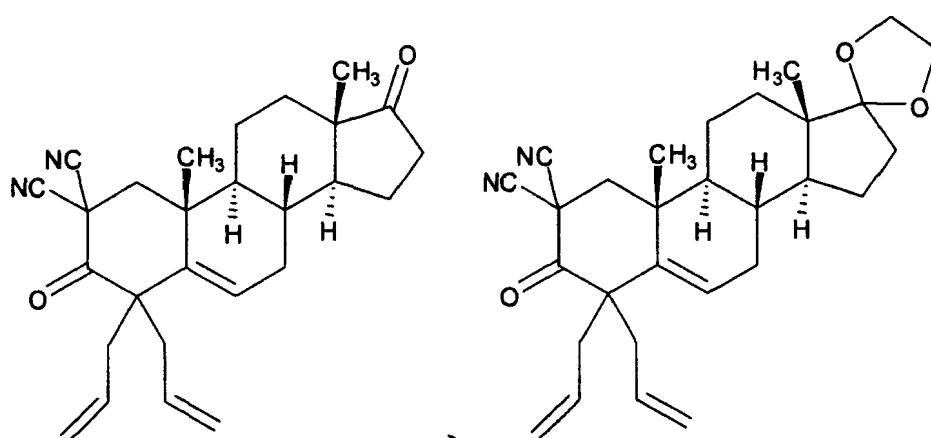
芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基( $C \leq 12$ )、烷基硫基( $C \leq 12$ )、烯基硫基( $C \leq 12$ )、炔基硫基( $C \leq 12$ )、芳基硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基礦醯基( $C \leq 12$ )、烯基礦醯基( $C \leq 12$ )、炔基礦醯基( $C \leq 12$ )、芳基礦醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基礦醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基礦醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基礦醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；

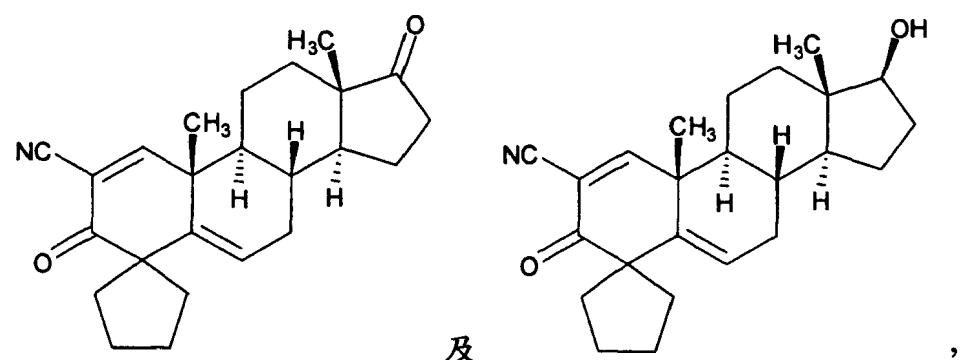
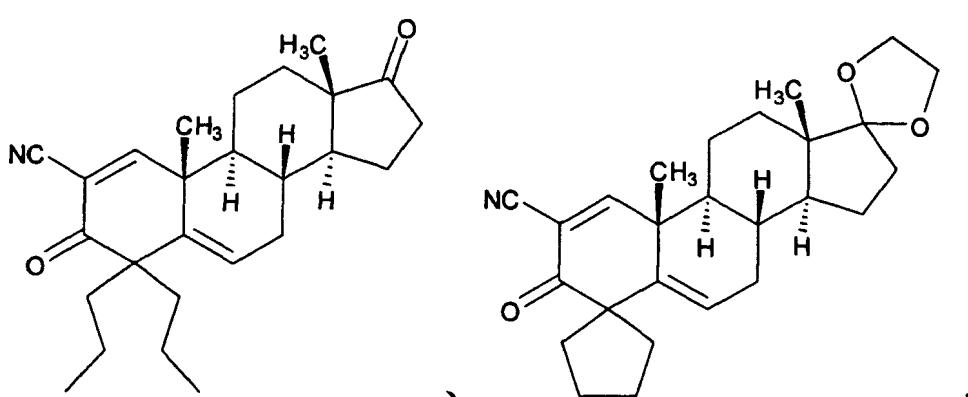
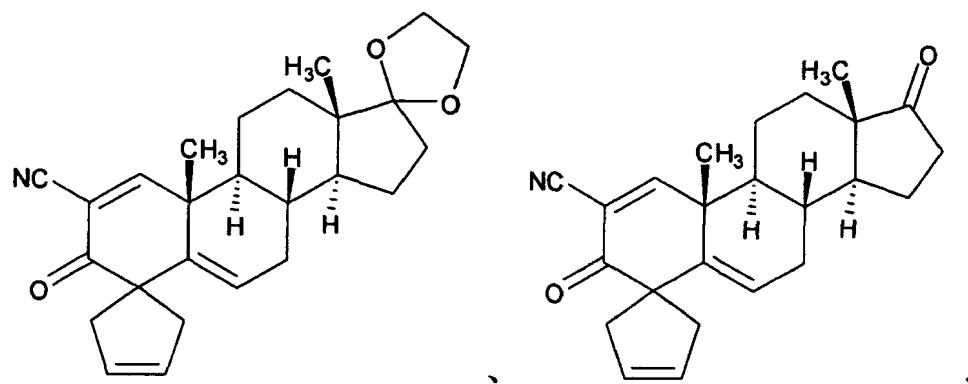
$R_a$ 及 $R_b$ 各自獨立地為：

氫；或

烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基( $C \leq 12$ )、烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基-胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷基礦醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基( $C \leq 12$ )、烷基硫基( $C \leq 12$ )、烯基硫基( $C \leq 12$ )、炔基硫基( $C \leq 12$ )、芳基

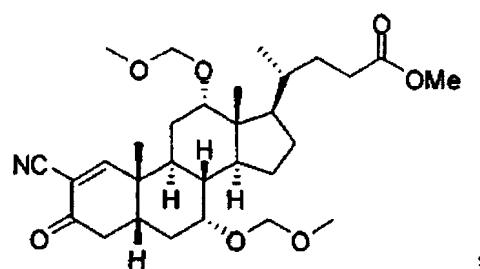
硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烯基磺醯基( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；或  
 $R_a$ 及 $R_b$ 一起為烷二基( $C \leq 12$ )、烯二基( $C \leq 12$ )、烷二基( $C \leq 12$ )或  
 或烯二基( $C \leq 12$ )；  
 或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。  
 在一些實施例中， $R_a$ 及 $R_b$ 皆為氫。在其他實施例中， $R_a$ 及 $R_b$ 不為氫。  
 在一些實施例中，該化合物係選自由以下各物組成之群：





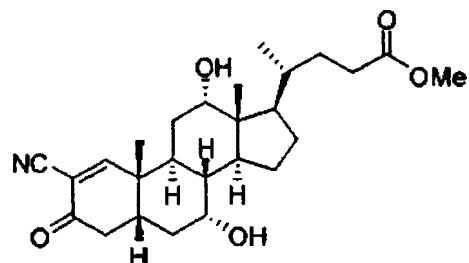
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

在一些實施例中，化合物進一步定義為：



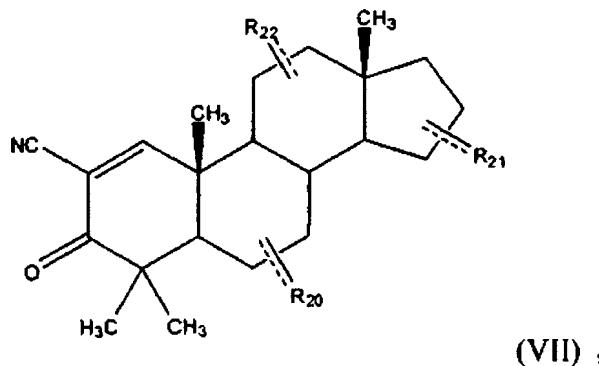
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

在一些實施例中，化合物進一步定義為：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

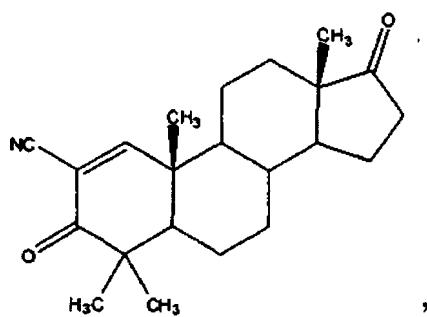
本揭示案亦提供式(VII)化合物：



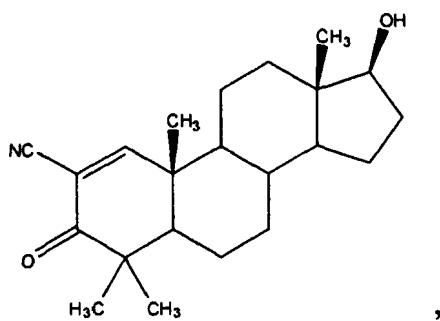
其中  $R_{20}$ 、 $R_{21}$  及  $R_{22}$  各自獨立地為：氫、羥基、齒基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、酰基或硫基；或烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、醯基 ( $C \leq 12$ )、亞烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基

(C<sub>≤12</sub>)、烷氨基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳烷基氨基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基磺酰胺基 (C<sub>≤12</sub>)、酰胺基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳烷基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、酰基亚氨基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、酰基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、硫基酰基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、杂芳烷基磺酰基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基铵 (C<sub>≤12</sub>)、烷基锍 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基 (C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基团的经取代型式；或其医药学上可接受之盐、酯、水合物、溶剂合物、互变异构物、缩醛、缩酮、前药或光学异构物。

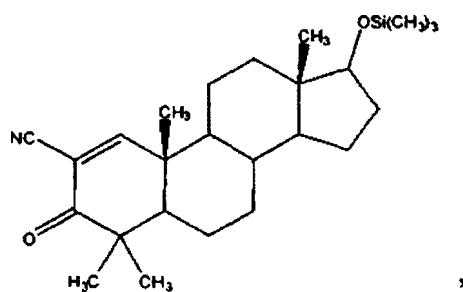
在某些实施例中，式(VII)化合物可进一步如下定义：



或其医药学上可接受之盐、水合物、溶剂合物、互变异构物或光学异构物。在某些实施例中，式(VII)化合物可进一步如下定义：

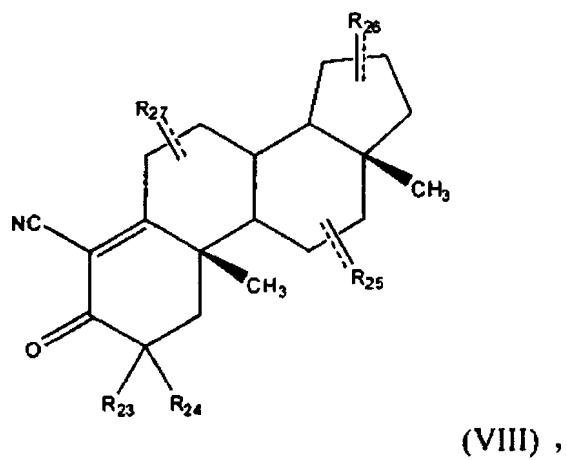


或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。在某些實施例中，式(VII)化合物可進一步如下定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

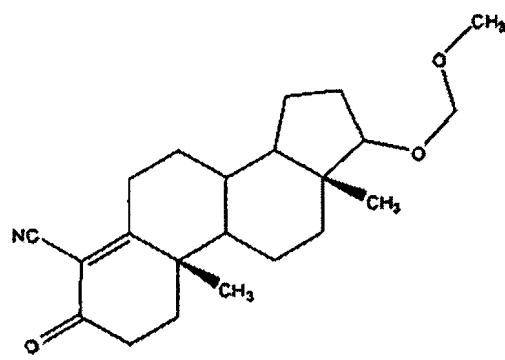
在另一態樣中，本揭示案涵蓋式(VIII)化合物：



其中：且R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>各自獨立地為氫、烷基(C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>)或經取代烷基

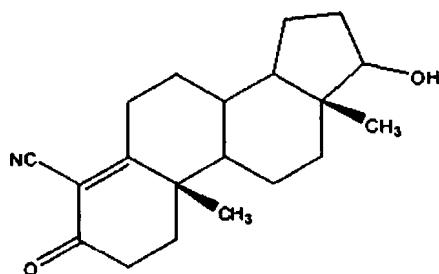
( $C \leq 8$ )；且  $R_{25}$ 、 $R_{26}$  及  $R_{27}$  各自獨立地為：氫、羥基、鹵基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、巯基或硫基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基( $C \leq 12$ )、烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基( $C \leq 12$ )、烷基硫基( $C \leq 12$ )、烯基硫基( $C \leq 12$ )、炔基硫基( $C \leq 12$ )、芳基硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烯基磺醯基( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基( $C \leq 12$ )，或任一此等基團的經取代型式；或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

式(VIII)化合物可(例如)進一步定義為：



,

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。在某些實施例中，式(VIII)化合物進一步定義為：



,

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

在一些實施例中，本揭示案提供選自由以下各物組成之群的化合物：

(S)-3-((1E,6E)-7-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-3,5-二側氧基庚-1,6-二烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S)-3-((1E,6E)-7-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-5,5-二甲氧基-4,4-二甲基-3-側氧基庚-1,6-二烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S)-3-((E)-4-(2-(4-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-1,3-二氧戊

環 -2- 基 )-4- 甲基 -3- 側 氧 基 戊 -1- 烯 基 )-3,5,5- 三 甲 基 -6- 側 氧 基 環 己 -1- 烯 脂 ，

(S)-3-((E)-4-(2-(4-(第三 丁 基 二 甲 基 砂 烷 氧 基 )-3- 甲 氧 基 芬 乙 烯 基 )-1,3- 二 氧 戊 環 -2- 基 )-4- 甲 基 -3- 側 氧 基 戊 -1- 烯 基 )-3,5,5- 三 甲 基 -6- 側 氧 基 環 己 -1- 烯 脂 ，

(S,E)-3-(4- 細 基 芬 乙 烯 基 )-3,5,5- 三 甲 基 -6- 側 氧 基 環 己 -1- 烯 脂 ，

3,4,5- 三 細 基 芬 甲 酸 (2S,3S)-6- 氰 基 -4a,8,8- 三 甲 基 -7- 側 氧 基 -2-(3,4,5- 三 細 基 芬 基 )-3,4,4a,7,8,8a- 六 氢 -2H- 呃 烯 -3- 基 酯 ， 及

3,4,5- 三 細 基 芬 甲 酸 (2R,3R)-7- 氰 基 -5,5,8a- 三 甲 基 -6- 側 氧 基 -2-(3,4,5- 三 細 基 芬 基 )-3,4,4a,5,6,8a- 六 氢 -2H- 呃 烯 -3- 基 酯 。

在 一 些 實 施 例 中 ， 本 揭 示 案 提 供 選 自 由 以 下 各 物 組 成 之 群 的 化 合 物 ：

(S,E)-3-(4- 細 基 芬 乙 烯 基 )-3- 甲 基 -6- 側 氧 基 環 己 -1- 烯 脂 ， 及

(3S)-3-(4- 細 基 芬 乙 烯 基 )-3,5- 二 甲 基 -6- 側 氧 基 環 己 -1- 烯 脂 。

在 一 些 實 施 例 中 ， 本 揭 示 案 提 供 選 自 由 以 下 各 物 組 成 之 群 的 化 合 物 ：

(10S,13S)-4,4,10,13- 四 甲 基 -3,17- 二 側 氧 基 -4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17- 十 四 氢 -3H- 環 戊 并 [a] 菲 -2- 脂 ，

(10S,13S,17S)-17- 細 基 -4,4,10,13- 四 甲 基 -3- 側 氧 基 -

4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-3H-環戊并[a]菲-2-睛，及

(10S,13S)-4,4,10,13-四甲基-3-側氧基-17-(三甲基矽烷氧基)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-3H-環戊并[a]菲-2-睛。

在一些實施例中，本揭示案提供選自由以下各物組成之群的化合物：

(10S,13R)-17-(甲氧基甲氧基)-10,13-二甲基-3-側氧基-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊并[a]菲-4-睛，及

(10S,13R)-17-羥基-10,13-二甲基-3-側氧基-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊并[a]菲-4-睛。

在一些實施例中，本揭示案化合物為醫藥學上可接受之鹽的形式。在其他實施例中，本揭示案化合物不為醫藥學上可接受之鹽的形式。

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

在一些實施例中，本揭示案化合物係以立體異構物之混合物的形式存在。在其他實施例中，本揭示案化合物係以單獨立體異構物形式存在。

在一些實施例中，本揭示案化合物可用作巨噬細胞中IFN- $\gamma$ -誘發之氧化亞氮(NO)產生的抑制劑，(例如)其IC<sub>50</sub>值小於0.2  $\mu$ M。

本揭示案之其他一般態樣涵蓋包含作為活性成份之本揭示案化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。該組合物可(例如)適於藉由選自由經口、脂肪內、動脈內、關節內、顱內、皮內、疾病部位內、肌肉內、鼻內、眼內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、直腸內、鞘內、氣管內、腫瘤內、臍帶內、陰道內、靜脈內、囊泡內(intravesicularly)、玻璃體內、經脂質體、局部、經黏膜、經口、非經腸、經直腸、結膜下、皮下、舌下、局部、經頰、經皮、經陰道、精華內、脂質組合物內、經導管、經灌洗、經連續輸注、經輸注、經吸入、經注射、經局部傳遞、經局部灌注、直接浸浴目標細胞或其任何組合組成之群的途徑投與。在特定實施例中，組合物可經調配用於經口傳遞。在特定實施例中，該組合物調配為硬膠囊或軟膠囊、錠劑、糖漿、懸浮液、糯米紙囊劑或酏劑。在某些實施例中，軟膠囊為明膠膠囊。某些組合物(諸如彼等經調配用於經口傳遞之組合物)可包含保護塗層。某些組合物(諸如彼等經調配用於經口傳遞之組合物)進一步包含延遲吸收之藥劑。某些組合物(諸如彼等經調配用於經口傳遞之組合物)可進一步包含增加溶解度或分散度之藥劑。某些組合物可包含本揭示案化合物，其中該化合物分散於脂質體、油水乳液或水油乳液中。

本揭示案之又一一般態樣涵蓋包含向對象投與醫藥學上有效之本揭示案化合物之治療方法。對象可為(例如)人類。此等或任何其他本揭示案方法可進一步包含識別需要

治療之對象。

另一本揭示案方法涵蓋治療對象癌症的方法，其包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。該癌症可為任何類型之癌症，諸如癌瘤、肉瘤、淋巴瘤、白血病、黑素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。其他類型之癌症包括膀胱、血液、骨骼、大腦、乳房、中樞神經系統、結腸、子宮內膜、食道、泌尿生殖道、頭部、喉部、肝臟、肺、頸部、卵巢、胰腺、前列腺、脾臟、小腸、大腸、胃或睪丸之癌症。在此等或任何其他方法中，對象可為靈長類動物。此或任何其他方法可進一步包含識別需要治療之對象。對象可具有癌症家族史或癌症病史(patient history)。在某些實施例中，對象具有癌症症狀。本發明化合物可經本文所述之任何方法(諸如，局部)投與。在某些實施例中，化合物係藉由直接腫瘤內注射或藉由注射至腫瘤脈管系統中來投與。在某些實施例中，化合物可全身投與。在某些實施例中，化合物可靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、皮下或經口投與。

在關於治療對象癌症的方法之某些實施例中，包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物，醫藥學上有效量為 0.1-1000 mg/kg。在某些實施例中，醫藥學上有效量係以每天單次劑量投與。在某些實施例中，醫藥學上有效量係以每天兩次或兩次以上劑量投與。化合物可(例如)藉由在離體淨化期間接觸腫瘤細胞來投與。治療方法可包含以下任何一或多者：a)在腫瘤細胞中誘發細胞毒性；b)殺

死腫瘤細胞；c)誘發腫瘤細胞之細胞凋亡；d)誘發腫瘤細胞之分化；或e)抑制腫瘤細胞之生長。腫瘤細胞可為任何類型之腫瘤細胞，諸如白血病細胞。其他類型之細胞包括(例如)膀胱癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、結腸癌細胞、前列腺癌細胞、肝癌細胞、胰腺癌細胞、胃癌細胞、睾丸癌細胞、腦癌細胞、卵巢癌細胞、淋巴癌細胞、皮膚癌細胞、腦癌細胞、骨癌細胞或軟組織癌細胞。

本揭示案亦涵蓋組合治療療法。舉例而言，關於包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物的治療對象癌症之方法而言，該方法可進一步包含選自由投與醫藥學上有效量之第二藥物、輻射療法、基因療法及手術組成之群的治療。該等方法可進一步包含(1)使腫瘤細胞與該化合物接觸隨後使該腫瘤細胞與該第二藥物接觸，(2)使腫瘤細胞與該第二藥物接觸隨後使該腫瘤細胞與該化合物接觸，或(3)使腫瘤細胞同時與該化合物及該第二藥物接觸。在某些實施例中，該第二藥物可為抗生素、抗發炎劑、抗贅生劑、抗增殖劑、抗病毒劑、免疫調節劑或免疫抑制劑。該第二藥物可為烷基化劑、雄激素受體調節劑、細胞骨架瓦解劑、雌激素受體調節劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑、類視黃素受體調節劑、拓撲異構酶抑制劑或酪胺酸激酶抑制劑。在某些實施例中，該第二藥物為5-阿紫胞苷、5-氟尿嘧啶，9-順-視黃酸、放線菌素D、亞利崔托寧(alitretinoin)、全反式-視黃酸、蔥環黴素(annamycin)、阿

西替尼(axitinib)、貝里諾斯塔(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、博舒替尼(bosutinib)、白消安(busulfan)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、CD437、塞地蘭尼(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞昔(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、達沙替尼(dasatinib)、依達比星(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、多烯紫杉醇(docetaxel)、海兔毒素-10、去氧氟尿昔(doxifluridine)、阿黴素(doxorubicin)、阿黴素、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、依託泊昔(etoposide)、依託泊昔、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、黃膽素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、伊立替康(irinotecan)、異維甲酸(isotretinoin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、拉帕替尼(lapatinib)、LBH589、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、毓基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MS-275、內芮替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、亞硝基脲、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、普卡黴素(plicamycin)、甲基苄肼(procabazine)、司馬沙尼(semaxanib)、司莫司汀(semustine)、丁酸鈉、苯基乙酸鈉、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、辛二醯苯胺異羥

肟酸、舒尼替尼(sunitinib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊甙(teniposide)、塞培塔(thiopeta)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、拓撲替康(topotecan)、TRAIL、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinooin)、曲古抑菌素A(trichostatin A)、丙戊酸、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

亦涵蓋一種治療或預防對象具有發炎組份之疾病之方法，其包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。該疾病可為(例如)狼瘡或類風濕性關節炎。該疾病可為發炎性腸病，諸如克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。該具有發炎組份之疾病可為心血管疾病。該具有發炎組份之疾病可為糖尿病，諸如1型或2型糖尿病。本揭示案之化合物亦可用於治療與糖尿病有關之併發症。該等併發症為此項技術中熟知且包括(例如)肥胖、高血壓、動脈粥樣硬化、冠心病、中風、周邊血管疾病、高血壓、腎病、神經病變、肌壞死、視網膜病變及代謝症候群(X症候群)。具有發炎組份之疾病可為皮膚病，諸如牛皮癬、痤瘡或異位性皮膚炎。在該等皮膚病之治療方法中投與本揭示案化合物可為(例如)局部或經口投與。

具有發炎組份之疾病可為代謝症候群(X症候群)。患有此症候群之患者的特徵為具有三種或三種以上選自由以下5種症狀組成之群的症狀：(1)腹部肥胖；(2)高甘油三酯血症；(3)低水準高密度脂蛋白膽固醇(HDL)；(4)高血壓；及

(5) 高空腹葡萄糖，若患者亦患有糖尿病，則此可在2型糖尿病的特徵範圍內。此等症狀中之每一者定義於 Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH公開案第01-3670號中，其以引用的方式併入本文中。患有代謝症候群之患者不管是否患有或發展明顯糖尿病均具有增加之發展上文所列與2型糖尿病一起出現之大血管及微血管併發症(諸如動脈粥樣硬化及冠心病)的風險。

本揭示案的另一一般方法涵蓋治療或預防對象心血管疾病的方法，其包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。該心血管疾病可為(例如)動脈粥樣硬化、心肌病、先天性心臟病、充血性心臟衰竭、心肌炎、風濕性心臟病、瓣膜病、冠狀動脈病、心內膜炎或心肌梗塞。亦涵蓋該等方法之組合療法。舉例而言，該等方法可進一步包含投與醫藥學上有效量之第二藥物。該第二藥物可為(例如)降膽固醇藥、抗高血脂藥、鈣通道阻斷劑、抗高血壓藥或HMG-CoA還原酶抑制劑。第二藥物之非限制性實例包括阿姆羅赫(amlodipine)、阿司匹靈(aspirin)、依替米貝(ezetimibe)、非洛地平(felodipine)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)或尼群地平(nitrendipine)。第二藥物之其他非限制性實例

包括阿替洛爾 (atenolol)、布新洛爾 (bucindolol)、卡維地洛 (carvedilol)、可樂定 (clonidine)、多沙唑嗪 (doxazosin)、吲哚拉明 (indoramin)、拉貝洛爾 (labetalol)、甲基多巴 (methyldopa)、美托洛爾 (metoprolol)、納多洛爾 (nadolol)、氧烯洛爾 (oxprenolol)、苯氧苄胺 (phenoxybenzamine)、酚妥拉明 (phentolamine)、品多洛爾 (pindolol)、哌唑嗪 (prazosin)、普茶洛爾 (propranolol)、特拉唑嗪 (terazosin)、噻嗎咯爾 (timolol) 或妥拉唑林 (tolazoline)。該第二藥物可為 (例如) 士他汀類藥物，諸如阿托伐他汀 (atorvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、美伐他汀 (mevastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、羅素他汀 (rosuvastatin) 或斯伐他汀 (simvastatin)。

亦涵蓋治療或預防對象神經退化性疾病之方法，其包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。該神經退化性疾病可 (例如) 選自由帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性硬化症 (MS)、亨廷頓氏病 (Huntington's disease) 及肌肉萎縮性側索硬化組成之群。在特定實施例中，該神經退化性疾病為阿茲海默氏病。在特定實施例中，該神經退化性疾病為 MS，諸如原發性進行性、復發性緩解型、繼發性進行性或進行性復發性 MS。該對象可為 (例如) 灵長類動物。該對象可為人類。

在治療或預防對象神經退化性疾病之方法的特定實施例中，包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合

物，該治療抑制對象大腦或脊髓中的神經元脫髓鞘。在特定實施例中，該治療抑制發炎性脫髓鞘。在某些實施例中，該治療抑制對象大腦或脊髓中的神經元軸突橫斷。在某些實施例中，該治療抑制對象大腦或脊髓中的神經突橫斷。在某些實施例中，該治療抑制對象大腦或脊髓中的神經元細胞凋亡。在某些實施例中，該治療刺激對象大腦或脊髓中的神經元軸突髓鞘質再生。在某些實施例中，該治療恢復MS發作後喪失的功能。在某些實施例中，該治療防止新MS發作。在某些實施例中，該治療防止MS發作引起的失能。

本揭示案的一項一般態樣涵蓋治療或預防對象特徵為iNOS基因過表現之病症的方法，其包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。

本揭示案的另一項一般態樣涵蓋抑制對象之細胞中IFN- $\gamma$ -誘發之氧化氮產生的方法，其包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。

本揭示案的又一項一般方法涵蓋治療或預防對象特徵為COX-2基因過表現之病症的方法，其包含向對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。

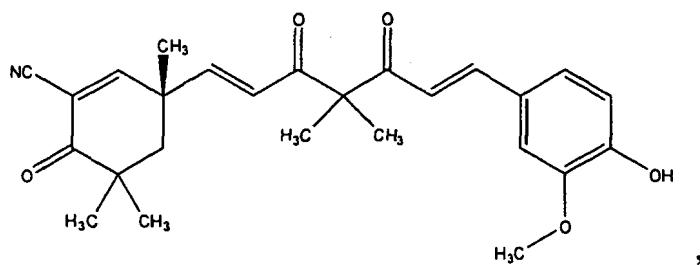
亦涵蓋治療對象腎/腎臟疾病(RKD)之方法，其包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。參見美國專利申請案12/352,473，其全部內容以引用的方式併入本文中。RKD可由(例如)毒性刺激引起。毒性刺激可由(例如)顯影劑或藥物產生。該藥物可為(例如)化學治療劑。在某

些實施例中，RKD可由缺血/再灌注損傷引起。在某些實施例中，RKD由糖尿病或高血壓引起。RKD可由自體免疫疾病引起。RKD可進一步定義為慢性RKD或急性RKD。

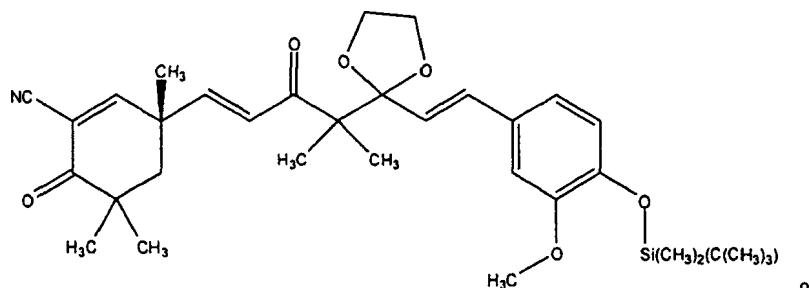
在包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物的治療對象腎/腎臟疾病(RKD)之某些方法中，該對象已經歷或正經歷透析。在某些實施例中，對象已經歷腎臟移植或為等待腎臟移植的候選者。該對象可為靈長類動物。該靈長類動物可為人類。此方法或任何其他方法中之對象可為(例如)牛、馬、犬、貓、豬、小鼠、大鼠或天竺鼠。

本揭示案亦涵蓋改良對象之腎小球濾過率或肌酐清除率之方法，其包含向該對象投與醫藥學上有效量之本揭示案化合物。

亦涵蓋本揭示案化合物之合成方法。舉例而言，某些實施例涵蓋製備第一化合物之方法，其中該第一化合物如下：



該方法包含使下式化合物與酸反應：



本揭示案亦涵蓋套組，諸如包含以下各物之套組：本揭

示案化合物；及包含一或多種選自由指示化合物待投與之疾病狀態、化合物之儲存資訊、劑量資訊及關於如何投與化合物之說明組成之群的資訊形式之說明書。該套組可包含多劑型之本揭示案化合物。

在某些實施例中，本揭示案化合物可用於預防及治療病理學涉及氧化壓力、發炎及發炎信號轉導路徑調節異常之疾病及病症。在特定實施例中，本發明化合物可用於治療特徵為誘導型氧化氮合成酶(iNOS)、誘導型環加氧酶(COX-2)或其兩者在受感染組織中之過表現；高水準產生反應性氧物質(ROS)或反應性氮物質(RNS)，諸如超氧化物、過氧化氫、氧化氮或過氧亞硝酸根；或過量產生發炎細胞因子或其他與發炎有關蛋白質(諸如TNF $\alpha$ 、IL-6、IL-1、IL-8、ICAM-1、VCAM-1及VEGF)之疾病及病症。在一些實施例中，如癌症(例如，實體腫瘤、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤及其他癌症)、與器官衰竭有關之纖維化或瘢痕過度形成之狀況中，該等疾病或病症可涉及某些細胞的非所要增殖。其他該等病症包括(但不限於)自體免疫疾病，諸如狼瘡、類風濕性關節炎、青少年發作型糖尿病、多發性硬化症、牛皮癬及克羅恩氏病；心血管疾病，諸如動脈粥樣硬化、心臟衰竭、心肌梗塞、急性冠狀動脈症候群、血管手術後再狹窄、高血壓及脈管炎；神經退化性或神經肌肉疾病，諸如阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、ALS及肌肉萎縮症；神經學病症，諸如癲癇及肌張力障礙；神經精神病況，諸如重型抑鬱症、雙極症、創傷後應

激症、精神分裂症、神經性厭食症、ADHD及自閉症系列障礙；視網膜病，諸如黃斑變性、糖尿病性視網膜病變、青光眼及視網膜炎；慢性及急性疼痛症候群，包括發炎性及神經性疼痛；聽力喪失及耳鳴；糖尿病及糖尿病併發症，包括代謝症候群、糖尿病性腎病變、糖尿病性神經病變及糖尿病性潰瘍；呼吸道疾病，諸如哮喘、慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫症候群及囊性纖維化；發炎性腸病；骨質疏鬆症、骨關節炎，及骨骼與軟骨的其他退化性病況；急性或慢性器官衰竭，包括腎臟衰竭、肝臟衰竭(包括肝硬化及肝炎)及胰腺炎；血栓性或出血性中風有關之缺血-再灌注損傷，蛛網膜下出血、腦血管痙攣、心肌梗塞、休克或外傷；器官或組織移植併發症，包括急性或慢性移植失敗或排斥及移植物抗宿主疾病；皮膚病，包括異位性皮炎及瘡瘍；敗血症及敗血性休克；與感染有關之過度發炎，包括與流感及上呼吸道感染有關之呼吸道發炎；與癌症療法有關之黏膜炎，包括輻射療法或化學療法；及嚴重燒傷。

本揭示案之其他目標、特徵及優勢自以下詳細說明將變得顯而易見。然而，應理解儘管詳細說明及特定實例指示本發明之特定實施例，但其僅藉助於說明方式給出，因為彼等熟習此項技術者自此詳細說明將顯而易見本發明精神及範疇內之各種變化及修正。應注意，僅因為特定化合物歸於一特定通式，而不意謂其亦不可屬於另一通式。

### 【實施方式】

以下圖式形成本說明書之部分且經納入以進一步論證本揭示案之特定態樣。藉由參看此等圖式中之一者以及本文提出之特定實施例的詳細說明，可更好地理解本發明。

本文揭示(例如)具有抗氧化及抗發炎特性之新穎化合物、其製造方法及其使用方法(包括用於疾病的治療及/或預防之方法)。

## I. 定義

「基本骨架」定義為：(1)形成有機化合物(例如，天然或非天然產物)的兩個環中之每一者的主鏈之原子及 $\sigma$ 鍵，當天然產物描繪為二維結構式時該等原子及 $\sigma$ 鍵彼此相隔最遠，限制條件為兩個環經至少一個完全由碳-碳鍵(例如，單鍵、雙鍵、三鍵、芳族或非芳族鍵)組成之主鏈彼此連接；及(2)連接(1)中所定義之兩個環的任何主鏈之原子及 $\sigma$ 鍵。

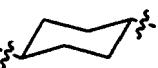
如本文所用，「氫」意謂-H；「羥基」意謂-OH；「側氧基」意謂=O；「齒基」獨立地意謂-F、-Cl、-Br或-I；「胺基」意謂-NH<sub>2</sub>(參見下文針對含有術語胺基之基團的定義(例如，烷基胺基))；「羥基胺基」意謂-NHOH；「硝基」意謂-NO<sub>2</sub>；亞胺基意謂=NH(參見下文針對含有術語亞胺基之基團的定義(例如，烷基胺基))；「氰基」意謂-CN；「疊氮基」意謂-N<sub>3</sub>；「巯基」意謂-SH；「硫基」意謂=S；「礦醯胺基」意謂-NHS(O)<sub>2</sub>-(參見下文針對含有術語礦醯胺基之基團的定義，(例如，烷基礦醯胺基))；「礦醯基」意謂-S(O)<sub>2</sub>-(參見下文針對含有術語礦醯基之基團的定義(例

如，烷基礦鹽基))；及「矽烷基」意謂- $\text{SiH}_3$ (參見下文針對含有術語矽烷基之基團的定義(例如，烷基矽烷基))。

對於以下基團而言，以下括號下標進一步如下定義基團：「 $(\text{C}_n)$ 」定義基團中確切碳原子數( $n$ )。「 $(\text{C} \leq n)$ 」定義基團中可存在之最大碳原子數( $n$ )，該狀況中最小碳原子數至少為1，但另外對所論述基團而言可儘可能小。例如，應理解基團「烯基 $(\text{C} \leq 8)$ 」中最小碳原子數為2。舉例而言，「烷氧基 $(\text{C} \leq 10)$ 」指示具有1至10個碳原子(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9或10，或可由其產生的任何範圍(例如，3-10個碳原子))之彼等烷氧基。 $(\text{C}_n-\text{n}')$ 定義基團中最小碳原子數( $n$ )及最大碳原子數( $n'$ )。類似地，「烷基 $(\text{C}_{2-10})$ 」指示具有2至10個碳原子(例如，2、3、4、5、6、7、8、9或10，或可由其產生的任何範圍(例如，3-10個碳原子))之彼等烷基。

術語「烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有飽和碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、無碳-碳雙鍵或三鍵且不含除碳及氫之外的原子的非芳族單價基團。基團- $\text{CH}_3$ (Me)、- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr)、- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (*iso*-Pr)、- $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (環丙基)、- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (第二丁基)、- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (異丁基)、- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (第三丁基)、- $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基)、環丁基、環戊基、環己基及環己基甲基為烷基的非限制性實例。術語「經取代烷基」係指具有飽和碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環

狀結構、無碳-碳雙鍵或三鍵且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子之非芳族單價基團。以下基團為經取代烷基的非限制性實例：  
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{C(O)H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 、  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{C(CH}_3)_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{Si(CH}_3)_3$ 。

術語「烷二基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指非芳族二價基團，其中該烷二基經兩個 $\sigma$ 鍵附接、具有一個或兩個飽和碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、無碳-碳雙鍵或三鍵且不含除碳及氫之外的原子。基團 $-\text{CH}_2-$ (亞甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 及為烷二基之非限制性實例。術語「經取代烷二基」係指非芳族單價基團，其中該烷二基經兩個 $\sigma$ 鍵附接、具有一個或兩個飽和碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、無碳-碳雙鍵或三鍵且具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。以下基團為經取代烷二基的非限制性實例： $-\text{CH(F)}$ 、 $-\text{CF}_2$ 、 $-\text{CH(Cl)}$ 、 $-\text{CH(OH)}$ 、 $-\text{CH(OCH}_3)$ 及 $-\text{CH}_2\text{CH(Cl)}$ 。

術語「烯基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有非芳族碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或

非環狀結構、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且不含除碳及氫之外的原子的單價基團。烯基之非限制性實例包括： $-\text{CH}=\text{CH}_2$  (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$  (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$  及  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ 。術語「經取代烯基」係指具有非芳族碳原子作為附接點、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構及至少一個獨立地選自由 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S 組成之群的原子之單價基團。基團  $-\text{CH}=\text{CHF}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCl}$  及  $-\text{CH}=\text{CHBr}$  為經取代烯基的非限制性實例。

術語「烯二基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指非芳族二價基團，其中該烯二基經兩個  $\sigma$ 鍵附接，具有兩個碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵且不含除碳及氫之外的原子。基團  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$  及  為烯二基之非限制性實例。術語「經取代烯二基」係指非芳族二價基團，其中該烯二基經兩個  $\sigma$ 鍵附接、具有兩個碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、至少一個非芳族碳-碳雙鍵、無碳-碳三鍵及至少一個獨立地選自由 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S 組成之群的原子。以下基團為經取代烯二基的非限制性實例： $-\text{CF}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$  及  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{Cl})-$ 。

術語「炔基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有非芳族碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀

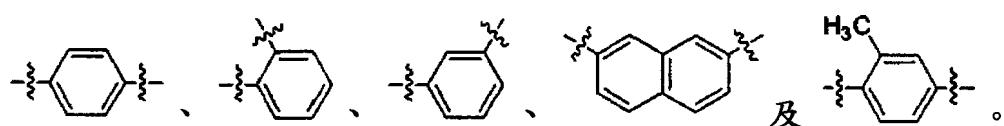
或非環狀結構、至少一個碳-碳三鍵且不含除碳及氫之外的原子的單價基團。基團  $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CC_6H_5$  及  $-CH_2C\equiv CCH_3$  為炔基之非限制性實例。術語「經取代炔基」係指具有非芳族碳原子作為附接點及至少一個碳-碳三鍵、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構，及至少一個獨立地選自由 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S 組成之群的原子之單價基團。基團  $-C\equiv CSi(CH_3)_3$  為經取代炔基之非限制性實例。

術語「炔二基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指非芳族二價基團，其中該炔二基經兩個  $\sigma$ 鍵附接，具有兩個碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、至少一個碳-碳三鍵且不含除碳及氫之外的原子。基團  $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv CCH_2-$  及  $-C\equiv CCH(CH_3)-$  為炔二基之非限制性實例。術語「經取代炔二基」係指非芳族二價基團，其中該炔二基經兩個  $\sigma$ 鍵附接、具有兩個碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、至少一個碳-碳三鍵及至少一個獨立地選自由 N、O、F、Cl、Br、I、Si、P 及 S 組成之群的原子。基團  $-C\equiv CCFH-$  及  $-C\equiv CHCH(Cl)-$  為經取代炔二基的非限制性實例。

術語「芳基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有芳族碳原子作為附接點之單價基團，該碳原子形成 6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中該單價基團不由除碳及氫之外的原子組成。芳基的非限制性實例包括苯基 (Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、

-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(乙基苯基)、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(丙基苯基)、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(甲基乙基苯基)、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>(乙烯基苯基)、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CHCH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CH、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C≡CCH<sub>3</sub>、萘基及自聯苯衍生之單價基團。術語「經取代芳基」係指具有芳族碳原子作為附接點之單價基團，該碳原子形成6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中單價基團進一步具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。經取代芳基的非限制性實例包括以下基團：-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NHCH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONH<sub>2</sub>、-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CONHCH<sub>3</sub>及-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

術語「芳二基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指二價基團，其中該芳二基經兩個σ鍵附接，具有兩個芳族碳原子作為附接點，該等碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中單價基團不由除碳及氫之外的原子組成。芳二基之非限制性實例包括：



術語「經取代芳二基」係指二價基團，其中該芳二基經

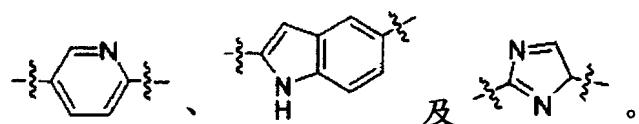
兩個  $\sigma$ 鍵附接，具有兩個芳族碳原子作為附接點，該等碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中該二價基團進一步具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。

術語「芳烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指單價基團-烷二基-芳基，其中術語烷二基及芳基各自以與上文提供之定義一致的方式使用。芳烷基的非限制性實例為：苯基甲基(苯甲基，Bn)、1-苯基-乙基、2-苯基-乙基、節基及2,3-二氫-節基，限制條件為節基及2,3-二氫-節基僅為芳烷基的實例，只要各狀況中之附接點為飽和碳原子中之一者。當術語「芳烷基」與修飾語「經取代」一起使用時，烷二基及芳基的一或兩者皆可經取代。經取代芳烷基的非限制性實例為：(3-氯苯基)-甲基、2-側氧基-2-苯基-乙基(苯基羧基甲基)、2-氯-2-苯基-乙基、噁基(其中附接點為飽和碳原子中之一者)及四氫喹啉基(其中附接點為飽和原子中之一者)。

術語「雜芳基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有芳族碳原子或氮原子作為附接點之單價基團，該碳原子或氮原子形成芳族環結構之部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫，且其中該單價基團不由除碳、氮、芳族氮、芳族氧及芳族硫之外的原子組成。芳基的非限制性實例包括吖啶基、呋喃基、咪唑并咪唑基、咪唑并吡唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、吲哚基、吲唑啉基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基咪唑基、吡啶基、吡咯基、嘧

啶基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喏啉基、四氫喹啉基、噻吩基、三嗪基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、吡咯并三嗪基、吡咯并咪唑基、口克烯基(其中附接點為芳族原子中之一者)及口克基(其中附接點為芳族原子中之一者)。術語「經取代雜芳基」係指具有芳族碳原子或氮原子作為附接點之單價基團，該碳原子或氮原子形成芳族環結構之部分，其中至少一個環原子為氮、氧或硫，且其中該單價基團進一步具有至少一個獨立地選自由非芳族氮、非芳族氧、非芳族硫、F、Cl、Br、I、Si及P組成之群的原子。

術語「雜芳二基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指二價基團，其中該雜芳二基經兩個σ鍵附接，具有芳族碳原子或氮原子作為附接點(該碳原子或氮原子(兩個芳族原子)作為附接點)，該等碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中單價基團不由除碳及氮之外的原子組成。雜芳二基之非限制性實例包括：



術語「經取代雜芳二基」係指二價基團，其中該雜芳二基經兩個σ鍵附接，具有兩個芳族碳原子作為附接點，該等碳原子形成一或多個6員芳族環結構之部分，其中該等環原子均為碳，且其中該二價基團進一步具有至少一個獨

立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。

術語「雜芳烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指單價基團-烷二基-雜芳基，其中術語烷二基及雜芳基各自以與上文提供之定義一致的方式使用。芳烷基的非限制性實例為：吡啶基甲基及噻吩基甲基。當術語「雜芳烷基」與修飾語「經取代」一起使用時，烷二基及雜芳基的一或兩者皆可經取代。

術語「醯基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有羧基之碳原子作為附接點的單價基團，其進一步具有直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構，另外除羧基之氧原子外不具有非碳或氫的其他原子。基團-CH<sub>2</sub>O、-C(O)CH<sub>3</sub>(乙醯基，Ac)、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-COC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及-C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>為醯基的非限制性實例。因此術語「醯基」涵蓋(但不限於)有時稱為「烷基羧基」及「芳基羧基」之基團。術語「經取代醯基」係指具有羧基之碳原子作為附接點的單價基團，其進一步具有直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構，除羧基之氧之外其另外具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。基團-C(O)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H(羧基)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(甲基羧基)、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>(胺甲醯基)、-C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

-CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CONHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CO-吡啶基、-CO-咪唑基及-C(O)N<sub>3</sub>為經取代醯基之非限制性實例。術語「經取代醯基」涵蓋(但不限於)「雜芳基羥基」。

術語「亞烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指二價基團=CRR'，其中該亞烷基經一個σ鍵及一個π鍵附接，其中R及R'獨立地為氫、烷基，或R及R'一起表示烷二基。亞烷基之非限制性實例包括：=CH<sub>2</sub>、=CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)及=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。術語「經取代之亞烷基」係指基團=CRR'，其中該亞烷基經一個σ鍵及一個π鍵附接，其中R及R'獨立地為氫、烷基、經取代烷基，或R及R'一起表示經取代烷二基，限制條件為R及R'中之任一者為經取代烷基或R及R'一起表示經取代烷二基。

術語「烷氧基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-OR，其中R為烷基(如上文所定義之彼術語)。烷氧基之非限制性實例包括：-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-O-環戊基及-O-環己基。術語「經取代烷氧基」係指基團-OR，其中R為經取代烷基(如上文所定義之彼術語)。舉例而言，-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為經取代烷氧基。

類似地，術語「烯氧基」、「炔氧基」、「芳氧基」、「芳烷氧基」、「雜芳氧基」、「雜芳烷氧基」及「醯氧基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為-OR之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳

烷基及醯基(如上文所定義之彼等術語)。當術語烯氧基、炔氧基、芳氧基、芳烷氧基及醯氧基中之任一者經「經取代」修飾時，其稱為基團-OR，其中R分別為經取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基。

術語「烷基胺基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-NHR，其中R為烷基(如上文所定義之彼術語)。烷基胺基之非限制性實例包括：-NHCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NH-環戊基及-NH-環己基。術語「經取代烷基胺基」係指基團-NHR，其中R為經取代烷基(如上文所定義之彼術語)。舉例而言，-NHCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為經取代烷基胺基。

術語「二烷基胺基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-NRR'，其中R及R'可為相同或不同烷基，或R及R'可一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子(其中至少兩者與氮原子附接)之烷二基。二烷基胺基之非限制性實例包括：-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N-吡咯啶基及N-哌啶基。術語「經取代之二烷基胺基」係指基團-NRR'，其中R及R'可為相同或不同之經取代烷基，R或R'中之一者為烷基且另一者為經取代烷基，或R及R'可一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子(其中至少兩者與氮原子附接)的經取代烷二基。

術語「烷氧基胺基」、「烯基胺基」、「炔基胺基」、「芳基

「胺基」、「芳烷基胺基」、「雜芳基胺基」、「雜芳烷基胺基」及「烷基磺醯胺基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為-NHR之基團，其中R分別為烷氨基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及烷基磺醯基(如上文定義之彼等術語)。芳基胺基之非限制性實例為-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。術語烷氨基胺基、烯基胺基、炔基胺基、芳基胺基、芳烷基胺基、雜芳基胺基、雜芳烷基胺基及烷基磺醯胺基中之任一者經「經取代」修飾時，其係指基團-NHR，其中R分別為經取代烷氨基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及烷基磺醯基。

術語「醯胺基(醯基胺基)」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-NHR，其中R為醯基(如上文所定義之彼術語)。醯基胺基之非限制性實例為-NHC(O)CH<sub>3</sub>。當術語醯胺基與修飾語「經取代」一起使用時，其係指定義為-NHR之基團，其中R為經取代之醯基(如上文定義之彼術語)。基團-NHC(O)OCH<sub>3</sub>及-NHC(O)NHCH<sub>3</sub>為經取代之醯胺基的非限制性實例。

術語「烷基亞胺基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團=NR，其中該烷基亞胺基經一個σ鍵及一個π鍵附接，其中R為烷基(如上文所定義之彼基團)。烷基亞胺基之非限制性實例包括：=NCH<sub>3</sub>、=NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及=N-環己基。術語「經取代烷基亞胺基」係指基團=NR，其中該烷基亞胺基經一個σ鍵及一個π鍵附接，其中R為經取代烷基(如上文所定義之彼基團)。舉例而言，-NCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為經取代

烷基亞胺基。

類似地，術語「烯基亞胺基」、「炔基亞胺基」、「芳基亞胺基」、「芳烷基亞胺基」、「雜芳基亞胺基」、「雜芳烷基亞胺基」及「醯基亞胺基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為=NR之基團，其中該烷基亞胺基經一個 $\sigma$ 鍵及一個 $\pi$ 鍵附接，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基(如上文所定義之彼等術語)。當術語烯基亞胺基、炔基亞胺基、芳基亞胺基、芳烷基亞胺基及醯基亞胺基中之任一者由「經取代」修飾時，其係指基團=NR，其中該烷基亞胺基經一個 $\sigma$ 鍵及一個 $\pi$ 鍵附接，其中R分別為經取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基。

術語「氟烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指烷基(如上文所定義之彼術語)，其中一或多個氟已取代氫。基團-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為氟烷基之非限制性實例。術語「經取代之氟烷基」係指具有飽和碳原子作為附接點、直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構、至少一個氟原子、無碳-碳雙鍵或三鍵，且具有至少一個獨立地選自由N、O、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子之非芳族單價基團。以下基團為經取代之氟烷基的非限制性實例：-CFHOH。

術語「烷基硫基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-SR，其中R為烷基(如上文所定義之彼術語)。烷基硫基之非限制性實例包括：-SCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

-SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-S-環戊基及-S-環己基。術語「經取代烷基硫基」係指基團-SR，其中R為經取代烷基(如上文所定義之彼術語)。舉例而言，-SCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為經取代烷基硫基。

類似地，術語「烯基硫基」、「炔基硫基」、「芳基硫基」、「芳烷基硫基」、「雜芳基硫基」、「雜芳烷基硫基」及「醯基硫基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為-SR之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基(如上文所定義之彼等術語)。當術語烯基硫基、炔基硫基、芳基硫基、芳烷基硫基、雜芳基硫基、雜芳烷基硫基及醯基硫基中之任一者由「經取代」修飾時，其稱為基團-SR，其中R分別為經取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及醯基。

術語「硫基醯基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指具有硫羰基之碳原子作為附接點的單價基團，其進一步具有直鏈或支鏈、環、環狀或非環狀結構，另外除羰基之硫原子外不具有非碳或氫的其他原子。基團-CHS、-C(S)CH<sub>3</sub>、-C(S)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(S)CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(S)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(S)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>及-C(S)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>為硫基醯基之非限制性實例。因此術語「硫基醯基」涵蓋(但不限於)有時稱為「烷基硫羰基」及「芳基硫羰基」之基團。術語「經取代硫基醯基」係指具有碳原子作為附接點之基團，該碳原子為硫羰基之部分，其進一步具有直鏈或支鏈、環、環狀或非環

狀結構，除了羰基之硫原子之外另外具有至少一個獨立地選自由N、O、F、Cl、Br、I、Si、P及S組成之群的原子。基團-C(S)CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-C(S)O<sub>2</sub>H、-C(S)OCH<sub>3</sub>、-C(S)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(S)OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>、-C(S)OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(S)OCH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-C(S)NH<sub>2</sub>及-C(S)NHCH<sub>3</sub>為經取代之硫基醯基的非限制性實例。術語「經取代硫基醯基」涵蓋(但不限於)「雜芳基硫基羰基」。

術語「烷基磺醯基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團-S(O)<sub>2</sub>R，其中R為烷基(如上文所定義之彼術語)。烷基磺醯基之非限制性實例包括：-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-環戊基及-S(O)<sub>2</sub>-環己基。術語「經取代烷基磺醯基」係指基團-S(O)<sub>2</sub>R，其中R為經取代烷基(如上文所定義之彼術語)。舉例而言，-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>為經取代烷基磺醯基。

類似地，術語「烯基磺醯基」、「炔基磺醯基」、「芳基磺醯基」、「芳烷基磺醯基」、「雜芳基磺醯基」及「雜芳烷基磺醯基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為-S(O)<sub>2</sub>R之基團，其中R分別為烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基(如上文所定義之彼等術語)。當術語烯基磺醯基、炔基磺醯基、芳基磺醯基、芳烷基磺醯基、雜芳基磺醯基及雜芳烷基磺醯基中之任一者由「經取代」修飾時，其稱為基團-S(O)<sub>2</sub>R，其中R分別為經取代烯基、炔基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基。

術語「烷基銨」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為  $-\text{NH}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NHRR}'^+$  或  $-\text{NRR}'\text{R}''^+$  之基團，其中  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  為相同或不同之烷基，或  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  中之兩者的任何組合可一起表示烷二基。烷基銨陽離子基團之非限制性實例包括： $-\text{NH}_2(\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$ 、 $-\text{NH}(\text{環戊基})_2^+$  及  $-\text{NH}_2(\text{環己基})^+$ 。術語「經取代烷基銨」係指  $-\text{NH}_2\text{R}^+$ 、 $-\text{NHRR}'^+$  或  $-\text{NRR}'\text{R}''^+$ ，其中  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  中之至少一者為經取代烷基或  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  中之兩者可一起表示經取代烷二基。當  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  中之一者以上為經取代烷基時，其可相同或不同。不為經取代烷基或經取代烷二基之  $\text{R}$ 、 $\text{R}'$  及  $\text{R}''$  中之任一者可為相同或不同之烷基，或可一起表示具有兩個或兩個以上碳原子(其中至少兩者與式中所示之氮原子附接)之烷二基。

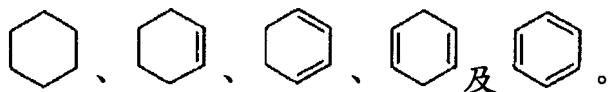
術語「烷基锍」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指基團  $-\text{SRR}'^+$ ，其中  $\text{R}$  及  $\text{R}'$  可為相同或不同之烷基，或  $\text{R}$  及  $\text{R}'$  可一起表示烷二基。烷基锍之非限制性實例包括： $-\text{SH}(\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)^+$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2^+$ 、 $-\text{SH}(\text{環戊基})^+$  及  $-\text{SH}(\text{環己基})^+$ 。術語「經取代烷基锍」係指基團  $-\text{SRR}'^+$ ，其中  $\text{R}$  及  $\text{R}'$  可為相同或不同的經取代烷基， $\text{R}$  或  $\text{R}'$  中之一者為烷基且另一者為經取代烷基，或  $\text{R}$  及  $\text{R}'$  可一起表示經取代烷二

基。舉例而言， $-\text{SH}(\text{CH}_2\text{CF}_3)^+$ 為經取代之烷锍基。

術語「烷基矽烷基」在無修飾語「經取代」之狀況下使用時係指定義為 $-\text{SiH}_2\text{R}$ 、 $-\text{SiHRR}'$ 或 $-\text{SiRR}'\text{R}''$ 之單價基團，其中 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 為相同或不同之烷基，或 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 中之兩者的任何組合可一起表示烷二基。基團 $-\text{SiH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SiH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 及 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 為未經取代烷基矽烷基的非限制性實例。術語「經取代烷基矽烷基」係指 $-\text{SiH}_2\text{R}$ 、 $-\text{SiHRR}'$ 或 $-\text{SiRR}'\text{R}''$ ，其中 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 中之至少一者為經取代烷基或 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 中之兩者可一起表示經取代烷二基。當 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 中之一者以上為經取代烷基時，其可相同或不同。不為經取代烷基或經取代烷二基之 $\text{R}$ 、 $\text{R}'$ 及 $\text{R}''$ 中之任一者可為相同或不同之烷基，或可一起表示具有兩個或兩個以上飽和碳原子(其中至少兩者與矽原子附接)之烷二基。

此外，構成本揭示案化合物之原子意欲包括該等原子的所有同位素形式。如本文所用，同位素包括具有相同原子數但質量數不同的彼等原子。作為一般實例且不為限制性的，氫同位素包括氬及氘，且碳同位素包括 $^{13}\text{C}$ 及 $^{14}\text{C}$ 。類似地，預期本揭示案化合物之一或多個碳原子可由矽原子置換。此外，預期本揭示案化合物之一或多個氧原子可由硫或硒原子置換。

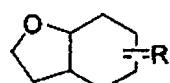
具有以虛線鍵表示之式的化合物意欲包括視情況具有0個、一或多個雙鍵的式。因此，例如，結構包括結構



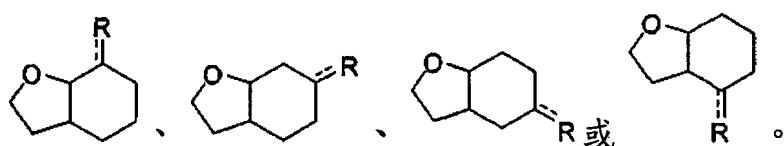
如熟習此項技術者將理解，該環原子皆不形成一個以上雙鍵之部分。

本申請案中所示結構之原子上的任何未定義價數隱含地表示與該原子鍵結之氫原子。

與未經連接之「R」基團一起顯示之環結構表示彼環上任何暗含之氫原子可經彼R基團置換。在二價R基團(例如，側氨基、亞胺基、硫基、亞烷基等)之狀況下，與彼環之一個原子附接之任何暗含之氫原子對可經彼R基團置換。此概念例示如下：



表示



如本文所用，「對掌性助劑」係指能影響反應的立體選擇性之可移除對掌性基團。熟習此項技術者熟悉該等化合物，且其中許多為市場有售。

當在申請專利範圍及/或說明書中與術語「包含」一起使用時，使用單詞「一」可意謂「一個」，但其亦與「一或多種/一或多個」、「至少一種/至少一個」及「一種或一種以上/一個或一個以上」之含義一致。

在本申請案全文中，術語「約」係用以指示對於用以測定值的裝置、方法而言包括固有誤差變化或研究對象中存在之變化之值。

術語「包含」、「具有」及「包括」為開放式連綴動詞。此等動詞中之一或更多的任何形式或時態，諸如「包含」(「*comprises*」、「*comprising*」)、具有(「*has*」、「*having*」)、包括(「*includes*」及「*including*」)亦為開放式的。舉例而言，「包含」、「具有」或「包括」一或多個步驟的任何方法不限於僅具有彼等一或多個步驟且亦涵蓋其他未列出之步驟。

術語「有效的」在用於說明書及/或申請專利範圍中時意謂適於實現所要、預期或所欲結果。

術語「水合物」在用作化合物的修飾語時意謂該化合物具有一個以下(例如，半水合物)、一個(例如，單水合物)或一個以上(例如，二水合物)與各化合物分子(諸如，化合物的固體形式)締合之水分子。

如本文所用，術語「 $IC_{50}$ 」係指為所獲得最大反應的50%之抑制劑劑量。

第一化合物之「異構物」為單獨化合物，其中各分子含有與第一化合物相同的組成原子，但其中彼等原子之三維組態不同。

如本文所用，術語「患者」或「對象」係指活哺乳動物生物體，諸如人類、猴、牛、綿羊、山羊、犬、貓、小鼠、大鼠、天竺鼠或其轉殖基因物種。在某些實施例中，

患者或對象為靈長類動物。人類對象之非限制性實例為成年人、青少年、嬰兒及胎兒。

「醫藥學上可接受」意謂適於製備一般安全、無毒且不為生物學上或其他方面不合需要的醫藥組合物且包括獸醫用途以及人類醫藥用途上可接受之醫藥組合物。

「醫藥學上可接受之鹽」意謂如上文所定義為醫藥學上可接受且具有所要藥理學活性之本揭示案化合物之鹽。該等鹽包括與諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸之無機酸；或與諸如1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、2-荼磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亞甲基雙(3-伸羥-2-基-1-甲酸)、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、乙酸、脂族單羧酸及二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環戊烷丙酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、麩氨酸、乙醇酸、庚酸、己酸、羥基荼甲酸、乳酸、月桂基硫酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏康酸、鄰-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、草酸、對氯苯磺酸、苯基取代之烷酸、丙酸、對甲苯磺酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、第三丁基乙酸、三甲基乙酸及其類似酸之有機酸形成的酸加成鹽。醫藥學上可接受之鹽亦包括當所存在之酸性質子能夠與無機鹼或有機鹼反應時形成之鹼加成鹽。可接受之無機鹼包括氫氧化鈉、碳酸鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋁及氫氧化鈣。可接受之有機鹼包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、緩血酸胺、N-甲基葡萄糖胺及其

類似物。應瞭解形成本發明之任何鹽之部分的特定陰離子或陽離子不關鍵，只要該等鹽整體上為藥理學上可接受的。醫藥學上可接受之鹽的其他實例及其製備及使用方法呈現於 *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth 編, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) 中。

如本文所用，「主要為一種對映異構物」意謂化合物含有至少約 85% 一種對映異構物，或更佳至少約 90% 一種對映異構物，或甚至更佳至少約 95% 一種對映異構物，或最佳至少約 99% 一種對映異構物。類似地，片語「實質上不含其他光學異構物」意謂組合物含有至多約 15% 另一種對映異構物或非對映異構物，更佳至多約 10% 另一種對映異構物或非對映異構物，甚至更佳至多約 5% 另一種對映異構物或非對映異構物，且最佳至多約 1% 另一種對映異構物或非對映異構物。

「預防」包括：(1)抑制疾病在對象或患者體內開始，該對象或患者可處於該疾病之風險中及/或傾向於罹患該疾病但並未經歷或顯示該疾病的任何或全部病變或症狀，及/或(2)減緩疾病之病變或症狀在對象或患者體內開始，該對象或患者可處於該疾病之風險中及/或傾向於罹患該疾病，但尚未經歷或顯示該疾病的任何或全部病變或症狀。

「前藥」意謂可活體內代謝轉化為本揭示案之抑制劑的化合物。前藥本身對給定目標蛋白質可具有或亦可不具有活性。舉例而言，包含羥基之化合物可以酯形式投與，藉

由活體內水解將該酯轉化為羥基化合物。可活體內轉化為羥基化合物之合適酯包括乙酸酯、檸檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、灑石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水楊酸酯、丙酸酯、丁二酸酯、反丁烯二酸酯、順丁烯二酸酯、亞甲基-雙- $\beta$ -羥基萘甲酸酯、龍膽酸酯、羥乙基磺酸酯、二-對甲苯甲醯基酒石酸酯、甲烷磺酸酯、乙烷磺酸酯、苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯、環己基氨基磺酸酯、奎尼酸酯、胺基酸酯及其類似酯。類似地，包含胺基之化合物可以醯胺形式投與，藉由活體內水解將該醯胺轉化為胺化合物。

術語「飽和」在指稱原子時意謂該原子僅藉助於單鍵與其他原子連接。

「立體異構物」或「光學異構物」為指定化合物之異構物，其中相同原子與相同之其他原子鍵結，但其中彼等原子的三維組態不同。「對映異構物」為指定化合物之立體異構物，其像左手與右手一樣互為鏡像。「非對映異構物」係不為對映異構物之指定化合物的立體異構物。

本發明預期對於立體化學性未經定義之對掌性的任何立構中心或軸而言，對掌性之立構中心或軸可以其R形式、S形式或作為R及S形式的混合物(包括外消旋及非外消旋混合物)存在。

「可活體內轉化為氫之取代基」意謂可藉由酶學或化學方式(包括(但不限於)水解及氫解)轉化為氫原子的任何基團。實例包括醯基、具有氨基羥基之基團、胺基酸殘基、肽殘基、鄰硝基苯基次磺醯基、三甲基矽烷基、四氫哌喃

基、二苯基膦基、亞胺基上之羥基或烷氧基取代基，及其類似基團。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基及其類似基團。具有氨基羧基之基團的實例包括乙氨基羧基、第三丁氨基羧基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、苯甲氨基羧基、對甲氨基-苯甲氨基羧基、乙烯氨基羧基、β-(對甲苯磺醯基)乙氨基羧基及其類似基團。合適胺基酸殘基包括(但不限於)Gly(甘氨酸)、Ala(丙氨酸)、Arg(精氨酸)、Asn(天冬醯胺)、Asp(天冬氨酸)、Cys(半胱氨酸)、Glu(麩氨酸)、His(組氨酸)、Ile(異白氨酸)、Leu(白氨酸)、Lys(離氨酸)、Met(甲硫氨酸)、Phe(苯丙氨酸)、Pro(脯氨酸)、Ser(絲氨酸)、Thr(蘇氨酸)、Trp(色氨酸)、Tyr(酪氨酸)、Val(纈氨酸)、Nva(正纈氨酸)、Hse(高絲氨酸)、4-Hyp(4-羥基脯氨酸)、5-Hyl(5-羥基離氨酸)、Orn(鳥氨酸)及β-Ala之殘基。合適胺基酸殘基之實例亦包括經保護基保護之胺基酸殘基。合適保護基之實例包括肽合成中通常採用之彼等保護基，包括醯基(諸如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氨基羧基(諸如，苯甲氨基羧基及對硝基苯甲氨基羧基)、第三丁氨基羧基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)及其類似基團。合適肽殘基包括包含2至5個，且視情況胺基酸殘基之肽殘基。此等胺基酸或肽之殘基可以D形、L形或其混合物之立體化學組態存在。此外，胺基酸或肽殘基可具有不對稱碳原子。具有不對稱碳原子之合適胺基酸殘基之實例包括Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及Tyr之殘基。具有不對稱碳原子之肽殘基包括具有一或多個具有不對稱

碳原子之組成胺基酸殘基的肽殘基。合適胺基酸保護基之實例包括肽合成中通常採用之彼等保護基，包括醯基(諸如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧基羧基(諸如，苯甲氧基羧基及對硝基苯甲氧基羧基)、第三丁氧基羧基(-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)及其類似基團。「可活體內轉化為氫」之取代基的其他實例包括可以還原方式消除之可氫解基團。合適可以還原性方式消除之可氫解基團的實例包括(但不限於)芳基磺醯基(諸如，鄰甲苯磺醯基)；經苯基或苯甲氧基取代之甲基(諸如，苯甲基、三苯甲基及苯甲氧基甲基)；芳基甲氧基羧基(諸如，苯甲氧基羧基及鄰-甲氧基-苯甲氧基羧基)；及齒基乙氧基羧基(諸如， $\beta,\beta,\beta$ -三氯乙氧基羧基及 $\beta$ -碘基乙氧基羧基)。

「治療有效量」或「醫藥學上有效量」意謂向對象或患者投與以用於治療疾病時足以實現該對疾病之治療的量。

「治療」包括(1)抑制經歷或顯示疾病之病變或症狀之對象或患者的疾病(例如，阻止病理學及/或症狀學的進一步發展)，(2)改善經歷或顯示疾病之病變或症狀之對象或患者的疾病(例如，使病理學及/或症狀學逆轉)，及/或(3)在經歷或顯示疾病之病變或症狀的對象或患者體內實現任何可量測之疾病減輕。

如本文所用，術語「水溶性」意謂化合物以至少0.010 mol/l之程度溶解於水中或根據先前文獻分類為可溶。

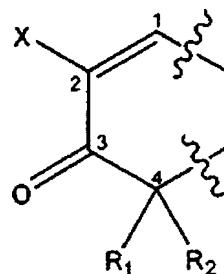
本文所用之其他縮寫如下：DMSO，二甲亞砜；NO，氧化氮；iNOS，誘導型氧化氮合成酶；COX-2，環加氧酶-

2；NGF，神經生長因子；IBMX，異丁基甲基黃嘌呤；FBS，肽牛血清；GPDH，3-磷酸甘油酯脫氫酶；RXR，類視黃素X受體；TGF- $\beta$ ，轉化生長因子- $\beta$ ；IFN $\gamma$ 或IFN- $\gamma$ ，干擾素- $\gamma$ ；LPS，細菌內毒素脂多醣；TNF $\alpha$ 或TNF- $\alpha$ ，腫瘤壞死因子- $\alpha$ ；IL-1 $\beta$ ，介白素-1 $\beta$ ；GAPDH，甘油醛-3-磷酸酯脫氫酶；MTT，溴化3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑鎘鹽；TCA，三氯乙酸；HO-1，誘導型血紅素加氧酶。

上文之定義取代以引用方式併入本文中之參考案中任一者的任何衝突定義。然而，儘管已定義某些術語，但不應認為其表示任何未經定義之術語為不明確的。相反，咸信所有所用之術語明確描述本發明使得一般熟習此項技術者可瞭解本揭示案之範疇及實踐。

## II. 合成方法

本發明抗發炎藥核中之一者可由以下部分表示：

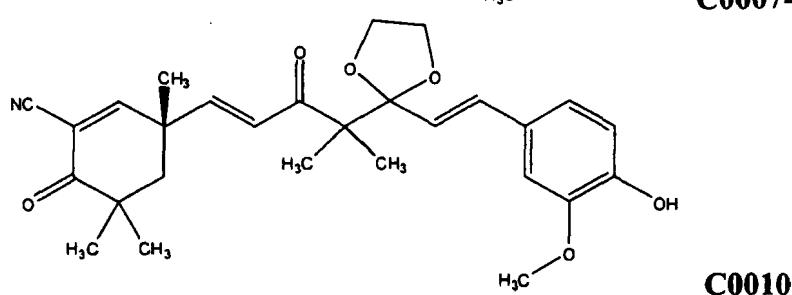
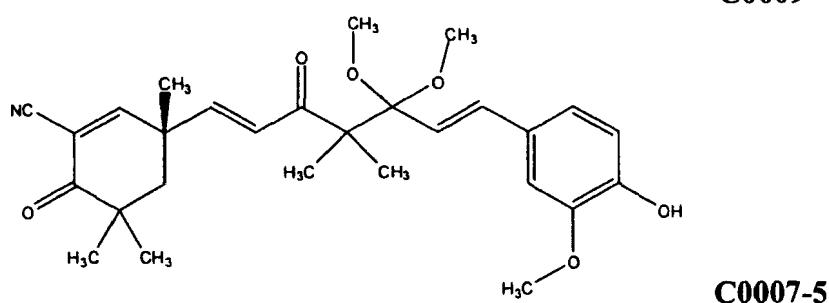
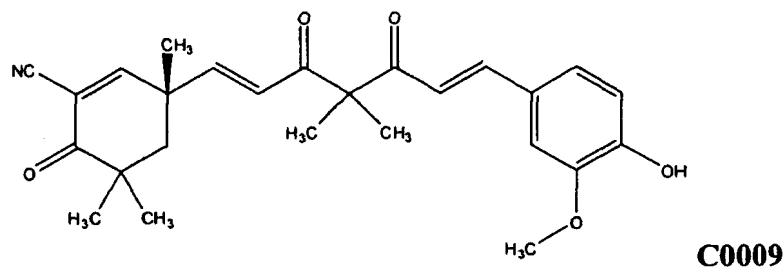


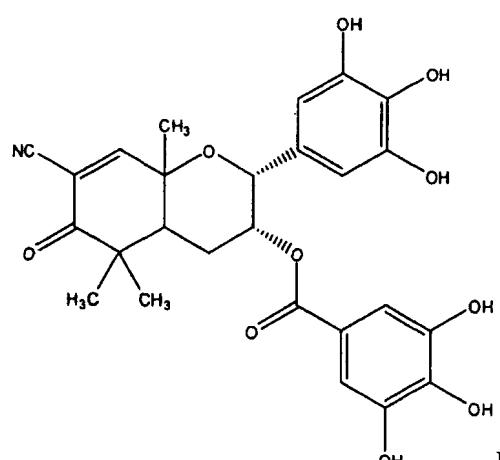
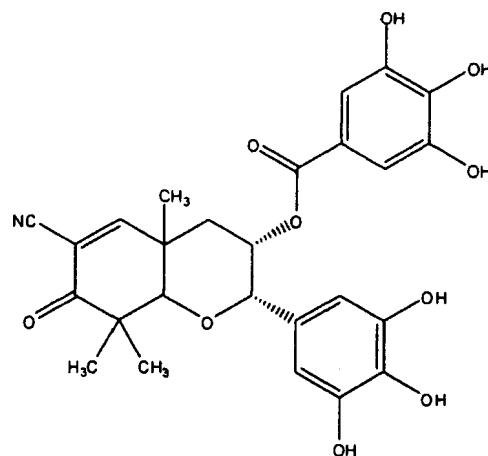
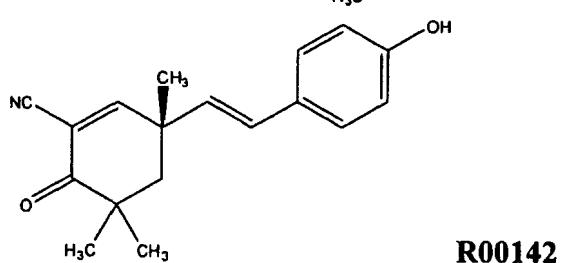
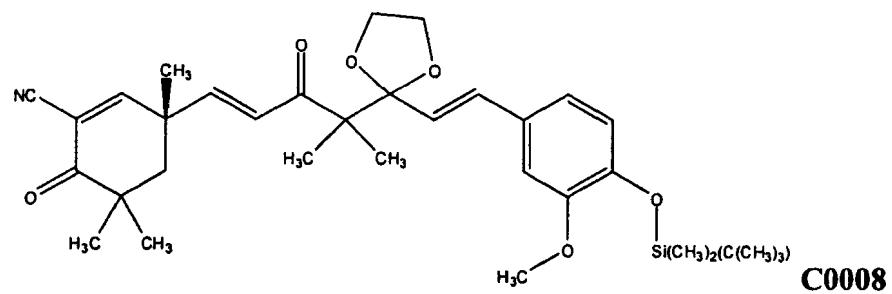
其中X、R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>係如上文及下文之申請專利範圍中定義。在多種合成性三萜類化合物中發現此藥核，諸如彼等各自以引用的方式併入本文之Honda等人(2000a)；Honda等人(2000b)；Honda等人(2002)；及美國申請案第11/941,820號所述者。與本申請案同時申請之申請案中亦描述包含該藥核之其他化合物，其各自以引用的方式併入本文中：

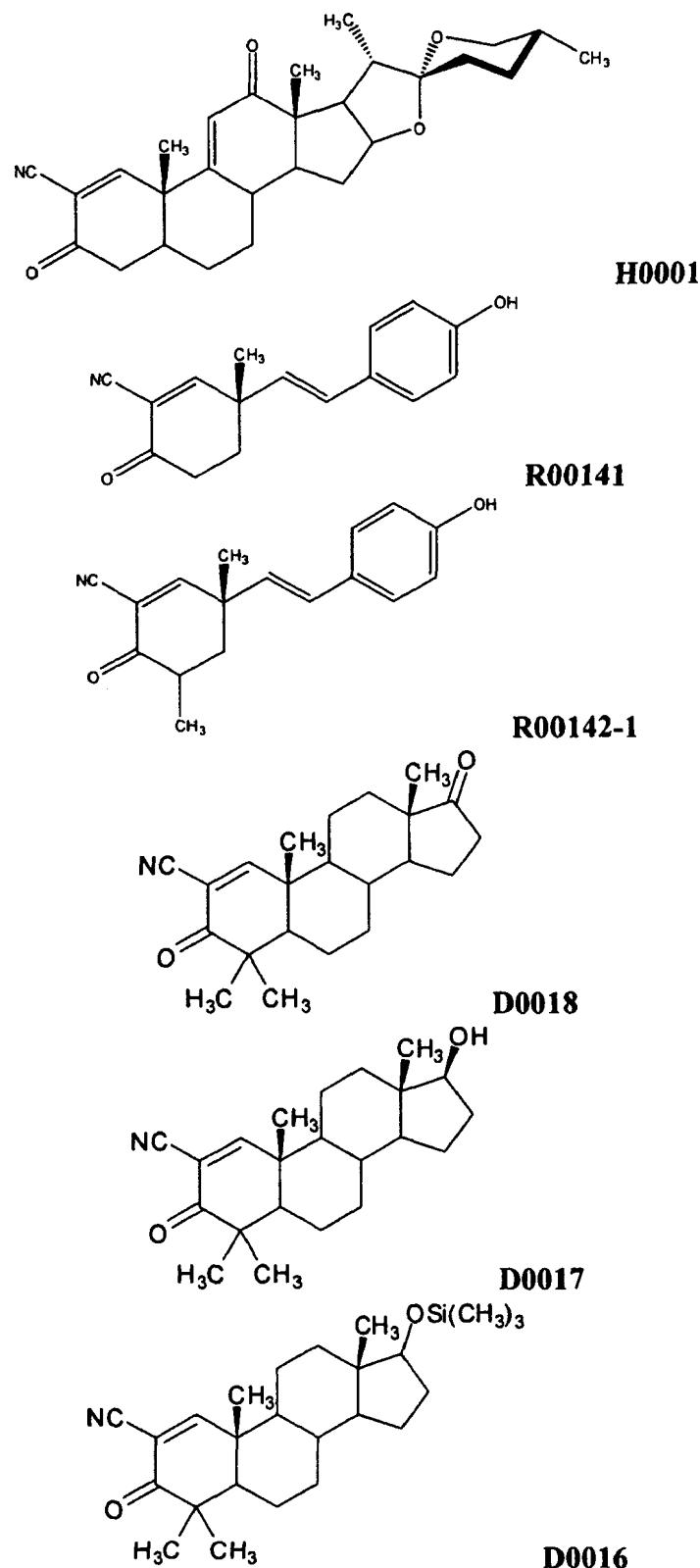
Eric Anderson、Xin Jiang及Melean Visnick在2008年4月18日申請之美國臨時專利申請案，標題為「Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanic Acid Derivatives With Saturation In the C-Ring」；Eric Anderson、Xin Jiang及Melean Visnick在2008年4月18日申請之美國臨時專利申請案，標題為「Antioxidant Inflammation Modulators: Oleanic Acid Derivatives With Amino and Other Modifications At C-17」；Xin Jiang、Stephen S. Szucs及Melean Visnick在2008年4月18日申請之美國臨時專利申請案，標題為「Antioxidant Inflammation Modulators: Novel C-17 Acyl Derivatives Of Oleanic Acid」；Xin Jiang、Stephen S. Szucs及Melean Visnick在2008年4月14日申請之美國臨時專利申請案，標題為「Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanic Acid Derivatives」；及Melean Visnick在2008年4月18日申請之美國臨時專利申請案，標題為「Molecules Including An Antiinflammatory Pharmacore and Methods Of Use」。許多此等化合物（「參考化合物」）已顯示多種與抗發炎有關之活性，包括（例如）抗增殖活性及/或抗氧化活性，諸如活體外及活體內誘導血紅素加氧酶-1(HO-1)、誘導CD11b表現、抑制iNOS誘導、抑制COX-2誘導、抑制NO產生、誘發癌細胞之細胞凋亡、抑制NF-κB、活化JNK路徑及2期誘導（升高NAD(P)H-醜氧化還原酶及HO-1）。因為(i)本發明化合物與許多參考化合物共用通用之藥核，及(ii)本發明化合物與參考化合物一樣亦顯示抑制NO產生，所以本發明化合物同樣亦展

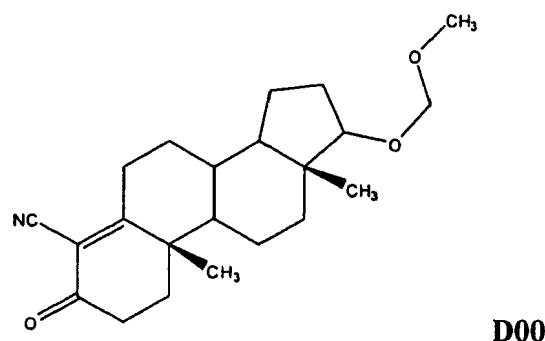
示參考化合物顯示的一或多種抗發炎活性。在某些實施例中，經受本文涵蓋之改質的化合物包括(但不限於)三萜類化合物(非限制性實例包括甘草次酸、乳香酸、欽冬醇、金盞菊二醇及黃蓮木酸(moronic acid))、皂素(例如，人參皂苷)勒檉鹼、白藜蘆醇、薑黃素、棉子酚、表沒食子兒茶酚、表沒食子兒茶酚-3-沒食子酸酯(EGCG)、棉子酚、拉帕醇(lapachol)、其他類黃酮(非限制性實例包括槲皮酮、大豆異黃酮素、葉黃酮、香豆素、次黃芩素及黃岑黃素)、去氫雄固酮(DHEA)、膽酸、脫氧膽酸、人參皂甙(例如，20(S)-人參皂甙)、水飛薊素、花青素、燕麥抗氧化物、葫蘆素、蘆薈苦素、蘆薈大黃素及/或土貝母皂甙。

含有此特定藥核之本揭示案化合物之非限制性實例包括：

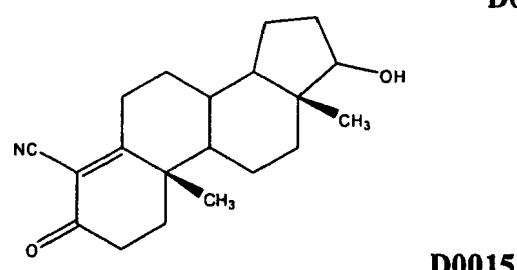




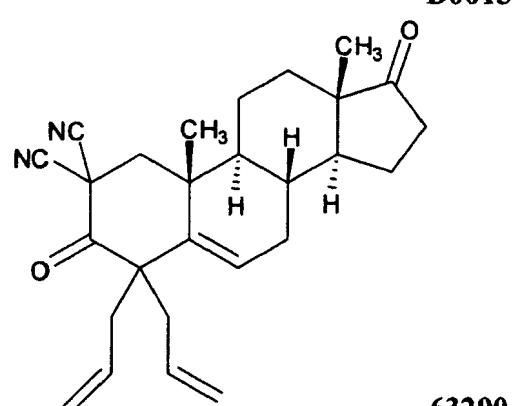




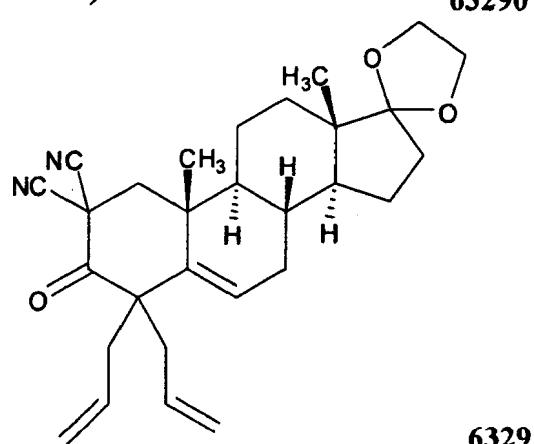
D0014



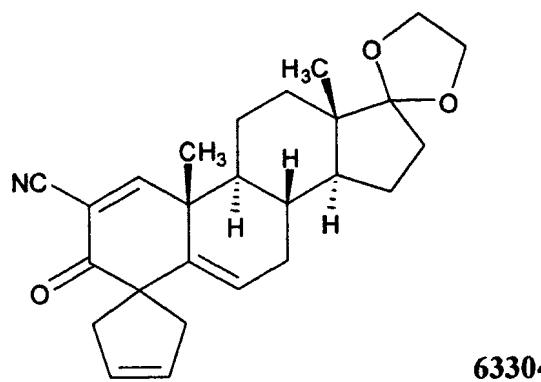
D0015



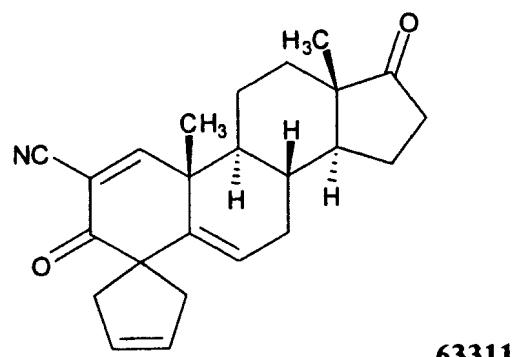
63290



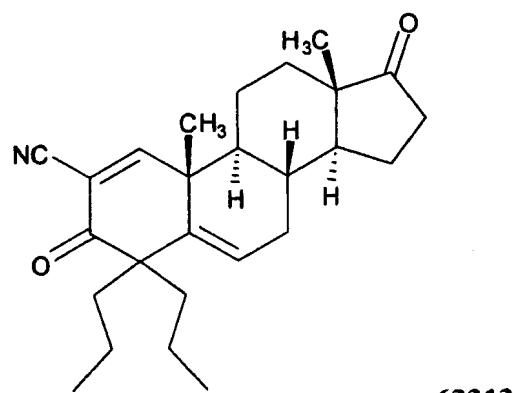
63291



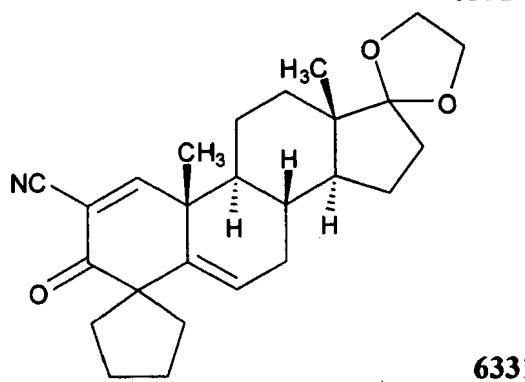
63304



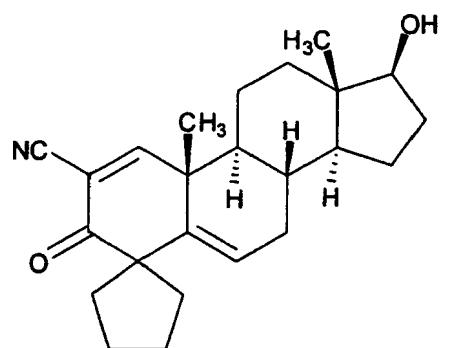
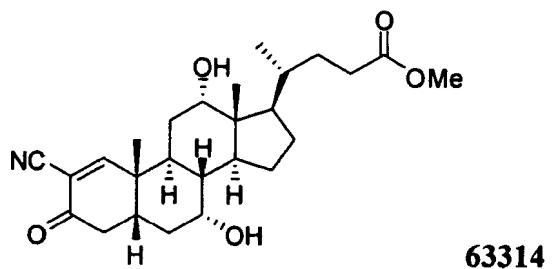
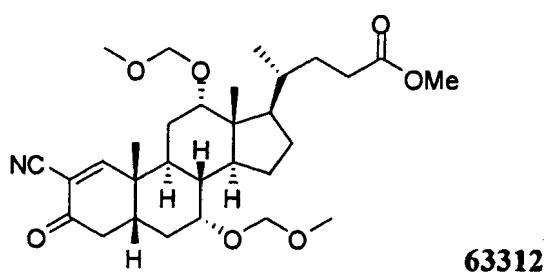
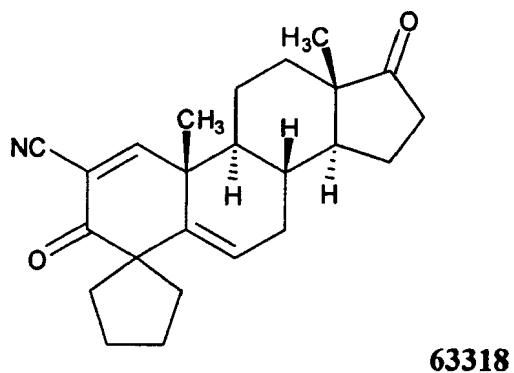
63311



63313



63317



本揭示案化合物係使用下文及實例部分(實例2及3)所述之方法製備。此等方法可使用熟習此項技術者應用之有機化學原理及技術進一步修正及最佳化。該等原理及技術教示於(例如)March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 及 Structure (2007)中, 其以引用的方式併入本文中。

### III. 生物活性

已測試本揭示案化合物對NO產生的抑制。此等實驗之結果顯示於圖中及下表1中。實例1中提供實驗細節。

表 1. IFN- $\gamma$ 誘發之 NO 產生的抑制

工作編號	MW	RAW264.7(20 ng/ml IFN $\gamma$ )	
		NO IC <sub>50</sub>	WST-1 IC <sub>50</sub>
薑黃素	368.38	1.35 $\mu$ M	4 $\mu$ M
C0008	593.83	0.34 $\mu$ M	5 $\mu$ M
C0009	435.30	0.1 $\mu$ M	1 $\mu$ M
C0010	479.23	0.7 $\mu$ M	5 $\mu$ M
白藜蘆醇	456.70	> 10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
R00141	253.30	3 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
R00142	281.35	1.2 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
R00142-1	267.32	1.6 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
DHEA	288.42	>10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
D0014	357.49	2.4 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
D0015	313.20	2.9 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
D0016	413.67	0.15 $\mu$ M	10 $\mu$ M
D0017	341.49	0.14 $\mu$ M	10 $\mu$ M
D0018	339.47	0.13 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
海可皂苷元	472.66	>10 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
H0001	449.26	0.15 $\mu$ M	2.5 $\mu$ M
63290	416.56	約3 $\mu$ M	約10 $\mu$ M
63291	460.61	約1.5 $\mu$ M	>10 $\mu$ M
63304	405.53	約30 nM	約400 nM
63311	361.48	約20 nM	約0.75 $\mu$ M
63313	393.57	約0.45 $\mu$ M	約2.5 $\mu$ M
63317	407.55	約70 nM	參見圖22
63318	363.49	約50 nM	參見圖23
63312	531.68	約3.5 $\mu$ M	>200 nM
63314	443.59	約8 $\mu$ M	>200 nM
63329	365.51	約60 nM	參見圖24

### IV. 與發炎及/或氧化壓力有關之疾病

發炎為對傳染性或寄生性生物體提供抗性且修復已損壞之組織的生物過程。發炎通常特徵在於局部血管舒張、發紅、腫脹及疼痛、白血球向感染或損傷部位募集、產生諸

如 TNF- $\alpha$  及 IL-1 之發炎性細胞因子及產生反應性氧或氮物質(諸如，過氧化氫、超氧化物及過氧化亞硝酸鹽)。在發炎的較後期階段，組織重塑、血管生成及形成瘢痕(纖維化)可作為傷口癒合過程的部分出現。在正常狀況下，發炎反應經調節且為臨時的且一旦感染或損傷經適當處理則以統籌方式解決。然而，若調節機制失效，則急性發炎可變得過度且威脅生命。或者，發炎可變得慢性且引起累積組織損傷或全身性併發症。

許多嚴重且難處理之人類疾病與發炎過程(包括諸如癌症、動脈粥樣硬化及糖尿病之傳統上不視作發炎性病況的疾病)的調節異常有關。在癌症之狀況下，發炎過程與腫瘤形成、進展、轉移及抵抗治療有關。目前瞭解，長期視為脂質代謝病症之動脈粥樣硬化主要應為發炎病況，其中經活化巨噬細胞在動脈粥樣硬化性斑塊的形成及最終破裂中起重要作用。亦顯示發炎性信號轉導路徑之活化在抗胰島素症的發展以及與糖尿病性高血糖症有關的周邊組織損壞中起作用。過度產生反應性氧物質及反應性氮物質(諸如、超氧化物、過氧化氫、氧化氮及過氧化亞硝酸鹽)為發炎性病況之特點。多種疾病中已報導過氧化亞硝酸鹽產生調節異常之證據(Szabo等人，2007；Schulz等人，2008；Forstermann, 2006；Pall, 2007)。

諸如類風濕性關節炎、狼瘡、牛皮癬及多發性硬化症之自體免疫疾病與受感染組織中發炎過程的不當及慢性活化有關，此係由免疫系統中的自身與非自身辨識及反應機制

的功能障礙產生。在諸如阿茲海默氏病及帕金森氏病之神經退化性疾病中，神經元損壞與微神經膠質細胞活化及高含量之促炎蛋白(諸如，誘導型氧化氮合成酶(iNOS))有關。諸如腎臟衰竭、心臟衰竭及慢性阻塞性肺病之慢性器官衰竭與長期存在氧化壓力及發炎密切相關，導致發展纖維化且最終喪失器官功能。

與受感染組織中之氧化壓力及發炎有關的許多其他病症包括發炎性腸病；發炎性皮膚病；與輻射療法及化學療法有關之黏膜炎；諸如葡萄膜炎、青光眼、黃斑變性及各種形式之視網膜病變的眼病；移植失敗及排斥；缺血-再灌注損傷；慢性疼痛；骨骼及關節退化性病況，包括骨關節炎及骨質疏鬆症；哮喘及囊性纖維化；癲癇症；及神經精神病況，包括精神分裂症、抑鬱症、雙極症、創傷後壓力症、注意力不足症、自閉症系列障礙及諸如神經性厭食症之進食障礙。咸信發炎性信號轉導路徑調節異常為肌肉萎縮疾病(包括肌肉萎縮症及各種形式之惡病質)之病理的主要因素。

多種威脅生命的急性病症亦與調節異常之發炎性信號轉導有關，包括急性器官衰竭(涉及胰臟、腎臟、肝臟或肺)、心肌梗塞或急性冠狀動脈症候群、中風、敗血性休克、外傷、嚴重燒傷及過敏症。

感染性疾病的許多併發症亦與發炎反應的調節異常有關。儘管發炎反應可殺死侵入性病原體，但過度發炎反應亦可相當具破壞力且在一些狀況下可為受感染組織損傷的

主要來源。此外，過度發炎反應亦可由於過量產生諸如 TNF- $\alpha$  及 IL-1 之發炎性細胞因子而導致全身性併發症。咸信此為由嚴重流行性感冒、嚴重急性呼吸道症候群及敗血症而引起的死亡率之一因素。

許多疾病過程之發病機制中已暗含 iNOS 或環加氧酶-2(COX-2)的異常或過度表現。舉例而言，已明確 NO 為有效突變劑 (Tamir 及 Tannebaum, 1996)，且氧化氮亦可活化 COX-2 (Salvemini 等人, 1994)。此外，由致癌物質氧化偶氮甲烷所誘發之大鼠結腸腫瘤中存在 iNOS 顯著增加 (Takahashi 等人, 1997)。已顯示齊墩果酸 (oleanolic acid) 的一系列合成性三萜類化合物類似物為細胞發炎過程，諸如為小鼠巨噬細胞中 IFN- $\gamma$  誘發誘導型氧化氮合成酶 (iNOS) 及 COX-2 的有效抑制劑。參見 Honda 等人 (2000a)；Honda 等人 (2000b) 及 Honda 等人 (2002)，其均以引用的方式併入本文中。

在一態樣中，本發明化合物特徵在於其抑制巨噬細胞源性 RAW 264.7 細胞中藉由暴露於  $\gamma$  干擾素誘發之氧化氮產生的能力。其進一步特徵在於其誘發抗氧化蛋白 (諸如，NQO1) 表現且減少諸如 COX-2 及誘導型氧化氮合成酶 (iNOS) 之促炎蛋白之表現的能力。此等特性與廣泛範圍之與氧化壓力及發炎過程調節異常有關之疾病治療有關，包括癌症、輻射療法或化學療法產生之黏膜炎、自體免疫疾病、包括動脈粥樣硬化、缺血-再灌注損傷之心血管疾病、包括腎臟衰竭及心臟衰竭之急性及慢性器官衰竭、呼

吸道疾病、糖尿病及糖尿病併發症、嚴重過敏、移植排斥、移植植物抗宿主疾病、神經退化性疾病、眼睛及視網膜疾病、急性及慢性疼痛、包括骨關節炎及骨質疏鬆症之退化性骨骼疾病、發炎性腸病、皮炎及其他皮膚病、敗血症、燒傷、癲癇症及神經精神病症。

不受理論約束，咸信本發明齊墩果酸衍生物之抗發炎及抗致癌特性中暗含抗氧化/抗發炎Keap1/Nrf2/ARE路徑之活化。

在另一態樣中，本發明化合物可用於治療患有由一或多種組織中高水準之氧化壓力引起之病況的對象。異常高含量或持久含量之反應性氧物質(諸如，超氧化物、過氧化氫、氧化氮及過氧亞硝酸鹽(由氧化氮與超氧化物之反應形成))產生氧化壓力。氧化壓力伴有急性或慢性發炎。粒線體功能障礙、使諸如巨噬細胞及嗜中性白血球之免疫細胞活化、急性暴露於外部實體(諸如，電離輻射或細胞毒性化學治療劑(例如，阿黴素))、外傷或其他急性組織損傷、缺血/再灌注、貧血之不良循環、局部或全身低氧或高氧、高含量之發炎性細胞因子及其他發炎有關之蛋白質，及/或其他異常生理狀態(諸如，高血糖或低血糖)可引起氧化壓力。

在許多該等病況之動物模型中，已顯示刺激誘導型血紅素加氧酶(HO-1，Nrf2路徑之目標基因)之表現具有顯著治療作用，該等模型包括心肌梗塞、腎臟衰竭、移植失敗及排斥、中風、心血管疾病及自體免疫疾病之模型(例如，

Sacerdoti 等人，2005；Abraham & Kappas, 2005；Bach, 2006；Araujo 等人，2003；Liu 等人，2006；Ishikawa 等人，2001；Kruger 等人，2006；Satoh 等人，2006；Zhou 等人，2005；Morse 及 Choi, 2005；Morse 及 Choi, 2002）。此酶將游離血紅素分解為鐵、一氧化碳(CO)及膽綠素(其隨後轉化為有效抗氧化分子，膽紅素)。

在另一態樣中，本發明化合物可用於預防或治療因發炎而加重之氧化壓力產生的(急性及慢性)組織損傷或器官衰竭。屬於此類別之疾病的實例包括：心臟衰竭、肝臟衰竭、移植失敗及排斥、腎臟衰竭、胰腺炎、纖維化肺病(尤其囊性纖維化及COPD)、糖尿病(包括併發症)、動脈粥樣硬化、缺血-再灌注損傷、青光眼、中風、自體免疫疾病、自閉症、黃斑變性及肌肉萎縮症。舉例而言，在自閉症之狀況下，研究表明中樞神經系統中增加之氧化壓力可造成疾病的發展(Chauhan 及 Chauhan, 2006)。

事實亦將氧化壓力及發炎與許多其他中樞神經系統病症的發展及病理連接起來，該等中樞神經系統病症包括精神疾病，諸如精神病、重型抑鬱症及雙極症；癲癇症，諸如癲癇；疼痛及感覺症候群，諸如偏頭痛、神經性疼痛或耳鳴；及行為症候群，諸如注意力不足症。參見(例如)Dickerson 等人，2007；Hanson 等人，2005；Kendall-Tackett, 2007；Lencz 等人，2007；Dudhgaonkar 等人，2006；Lee 等人，2007；Morris 等人，2002；Ruster 等人，2005；McIver 等人，2005；Sarchielli 等人，2006；

Kawakami等人，2006；Ross等人，2003，其均以引用的方式併入本文中。舉例而言，高含量之發炎性細胞因子(包括TNF、干擾素- $\gamma$ 及IL-6)與嚴重精神病有關(Dickerson等人，2007)。微神經膠質細胞活化亦與嚴重精神病有關。因此，下調發炎性細胞因子並抑制微神經膠質細胞的過度活化對患有精神分裂症、重型抑鬱症、雙極症、自閉症系列障礙及其他神經精神病症之患者可為有益的。

因此，在與僅氧化壓力或因發炎而加重之氧化壓力有關的病理中，治療可包含向對象投與治療有效量本發明化合物，諸如本說明書上文或全文所述之彼等。可在可預測狀態之氧化壓力之前預防性投與治療(例如，器官移植或向癌症患者投與輻射療法)，或其可在與涉及確立之氧化壓力及發炎的背景下治療性投與。

本發明化合物一般可用於諸如敗血症、皮炎、自體免疫疾病及骨關節炎之發炎性病況的治療。在一態樣中，本發明化合物可用於(例如)藉由誘發Nrf2及/或抑制NF- $\kappa$ B來治療發炎性疼痛及/或神經性疼痛。

在一態樣中，本發明化合物可用於充當具有有效抗發炎特性之抗氧化發炎調節劑(AIM)，其模擬環戊烯酮前列腺素(cyPG)的生物活性。在一實施例中，本發明化合物可用於藉由選擇性靶向調節氧化還原敏感性轉錄因子之轉錄活性之蛋白質上的調節型半胱胺酸殘基(RCR)來控制促炎細胞因子的產生。已顯示藉由cyPG或AIM活化RCR可起始促消退程式(proresolution program)，其中抗氧化及細胞保護

轉錄因子Nrf2的活性有效降低，且促氧化及促炎轉錄因子NF-κB及STAT的活性受到抑制。此增加抗氧化且還原性分子(例如，NQO1、HO-1、SOD1及/或 $\gamma$ -GCS)的產生且/或減少氧化壓力與促氧化及促炎分子(例如，iNOS、COX-2及/或TNF- $\alpha$ )的產生。

在一些實施例中，本發明化合物可用於治療及預防以下疾病，諸如癌症、發炎、阿茲海默氏病、帕金森氏病、多發性硬化症、自閉症、肌肉萎縮性側索硬化、自體免疫疾病(諸如，類風濕性關節炎、狼瘡及MS)、發炎性腸病、咸信發病機制與氧化氮或前列腺素的過度產生有關且病理與僅氧化壓力或因發炎而加重之氧化壓力有關的所有其他疾病。

發炎之另一態樣為產生發炎性前列腺素，諸如前列腺素E。此等分子促進血管舒張、血漿外滲、局部疼痛、高溫及其他發炎症狀。酶COX-2的誘導型與其產生有關，且在發炎組織中發現高含量之COX-2。因此，抑制COX-2可減輕許多發炎症狀且多種重要抗發炎藥物(例如，布洛芬及塞內昔布)藉由抑制COX-2活性起作用。然而，新近研究已表明一類環戊烯酮前列腺素(cyPG)(例如，15-脫氧前列腺素J2、a.k.a. PGJ2)在促進發炎的統籌消退中起作用(例如，Rajakariar等人，Proc Natl Acad Sci USA. 2007年12月26日；104(52):20979-84)。COX-2亦與環戊烯酮前列腺素的產生有關。因此，抑制COX-2可干擾發炎的完全消退，潛在助長經活化免疫細胞在組織中的存留且導致慢性「熏

燒」發炎。此作用可造成長期使用選擇性COX-2抑制劑的患者中之心血管疾病發病率增加。

在一態樣中，本發明化合物可用於藉由選擇性活化調節氧化還原敏感性轉錄因子之活性之蛋白質上的調節型半胱胺酸殘基(RCR)來控制細胞內促炎細胞因子的產生。已顯示藉由cyPG活化RCR可起始促消退程式，其中抗氧化及細胞保護性轉錄因子Nrf2的活性有效降低，且促氧化及促炎轉錄因子NF-κB及STAT的活性受到抑制。在一些實施例中，此增加抗氧化且還原性分子(NQO1、HO-1、SOD1、γ-GCS)的產生且減少氧化壓力與促氧化及促炎分子(iNOS、COX-2、TNF-α)的產生。在一些實施例中，本發明化合物可藉由促進發炎的消退且限制對宿主的過度組織傷害而使發生發炎事件之細胞恢復為非發炎狀態。

#### A. 癌症

此外，本揭示案化合物可用於誘發腫瘤細胞之細胞凋亡，誘發細胞分化、抑制癌細胞增殖、抑制發炎反應及/或以化學預防能力起作用。舉例而言，本發明提供具有以下特性中之一或多者的新穎化合物：(1)誘發惡性及非惡性細胞的細胞凋亡及分化之能力，(2)次微莫耳或奈莫耳水準下作為許多惡性或惡變前細胞的增殖抑制劑之能力，(3)抑制發炎性酶誘導型氧化氮合成酶(iNOS)重新合成之能力，(4)抑制NF-κB活化之能力，及(5)誘發血紅素加氧酶-1(HO-1)表現之能力。

iNOS及COX-2之含量在某些癌症中升高且已涉及於致癌

作用，且COX-2抑制劑已顯示降低人類之原發性結腸腺瘤的發生率(Rostom等人，2007；Brown及DuBois，2005；Crowel等人，2003)。iNOS表現於骨髓源性抑制細胞(MDSC)中(Angulo等人，2000)且已顯示COX-2在癌細胞中之活性導致產生前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)，該前列腺素E<sub>2</sub>已顯示誘發精胺酸酶在MDSC中的表現(Sinha等人，2007)。精胺酸酶及iNOS為利用L-精胺酸作為受質且分別產生L-鳥氨酸與尿素，及L-瓜胺酸與NO之酶。已顯示精胺酸因MDSC自腫瘤微環境耗盡以及NO及過氧化亞硝酸鹽的產生會抑制T細胞的增殖且誘發細胞凋亡(Bronte等人，2003)。已顯示COX-2及iNOS的抑制會減少MDSC的積累，恢復與腫瘤有關之T細胞的細胞毒性活性，且延緩腫瘤生長(Sinha等人，2007；Mazzoni等人，2002；Zhou等人，2007)。

已涉及對NF-κB及JAK/STAT信號轉導路徑的抑制作為抑制癌症上皮細胞之增殖且誘發其細胞凋亡的策略。已顯示STAT3及NF-κB的活化導致抑制癌細胞之細胞凋亡，且促進增殖、侵入及轉移。已顯示此等過程中所涉及之許多目標基因由NF-κB及STAT3轉錄調節(Yu等人，2007)。

NF-κB及STAT3除了對癌症上皮細胞的直接作用之外，亦在腫瘤微環境內發現之其他細胞中起重要作用。動物模型中之實驗已表明癌細胞及造血細胞中皆需要NF-κB來傳播發炎對癌症起始及進展之作用(Greten等人，2004)。癌細胞及骨髓細胞中之NF-κB抑制可分別減少所得腫瘤的數目及尺寸。癌細胞中STAT3的活化會導致若干種抑制與腫

瘤有關之樹突狀細胞(DC)成熟的細胞因子(IL-6、IL-10)產生。此外，STAT3由樹突狀細胞自身中之此等細胞因子活化。癌症的小鼠模型中STAT3的抑制可恢復DC成熟、促進抗腫瘤免疫性且抑制腫瘤生長(Kortylewski等人，2005)。

### B. 多發性硬化症之治療

本發明之化合物及方法可用於治療患者的多發性硬化症(MS)。已知MS為中樞神經系統之發炎性病況(Williams等人，1994；Merrill及Benvenist，1996；Genain及Nauser，1997)。基於若干研究，有證據表明阿茲海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)、肌肉萎縮性側索硬化(ALS)及MS之發病機制中涉及發炎、氧化及/或免疫機制(Bagasra等人，1995；McGeer及McGeer，1995；Simonian及Coyle，1996；Kaltschmidt等人，1997)。神經退化性疾病(NDD)及神經發炎性疾病(NID)的起因中已涉及反應性星形膠質細胞及活化之微神經膠質細胞兩者；已特定強調微神經膠質細胞為合成NO及前列腺素作為各別酶iNOS及COX-2之產物的細胞。可藉由發炎性細胞因子(諸如干擾素- $\gamma$ 或介白素-1)驅使此等酶之重新形成。繼而，過度產生NO可導致許多器官的細胞及組織(包括神經系統之神經元及寡樹突神經膠質細胞)之發炎級聯及/或氧化性損壞，隨之表現為AD及MS，且可能表現為PD及ALS(Coyle及Puttfarcken，1993；Beal，1996；Merrill及Benvenist，1996；Simonian及Coyle，1996；Vodovotz等人，1996)。流行病學資料表明長期使用阻斷由花生四烯酸合成前列腺素之NSAID會顯著降低發展

AD之風險 (McGeer等人，1996；Stewart等人，1997)。因此，阻斷形成NO及前列腺素之藥劑可用於預防及治療NDD之方法中。治療該疾病之成功治療候選物通常需要穿透血-腦障壁之能力。參見(例如)美國專利申請案2009/0060873，其全部內容以引用的方式併入本文中。

### C. 神經發炎

神經發炎涵蓋微神經膠質細胞及星形膠質細胞在中樞神經系統中之反應及作用具有基本發炎樣特徵之觀點，且此等反應對多種神經學病症之發病機制及進展為重要的。此觀點最初起源於阿茲海默氏病領域 (Griffin等人，1989；Rogers等人，1988)，其中其已使吾人關於此疾病之理解發生巨大變化 (Akiyama等人，2000)。此等觀點已延伸至其他神經退化性疾病 (Eikelenboom等人，2002；Ishizawa及Dickson, 2001)、缺血性/毒性疾病 (Gehrman等人，1995；Touzani等人，1999)、腫瘤生物學 (Graeber等人，2002) 及甚至異常大腦發育。

神經發炎併入廣泛範圍之複雜細胞反應，包括活化微神經膠質細胞及星形膠質細胞及誘發細胞因子、趨化因子、補體蛋白、急性期蛋白 (acute phase protein)、氧化損傷及相關分子過程。此等事件對神經元功能可能具有有害作用，導致神經元損傷、進一步膠細胞活化及最終神經退化。

基於所獲得之實驗結果 (包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有神經發炎之患

者。

#### D. 腎臟衰竭之治療

本揭示案之另一態樣關注用於治療及預防腎病之新穎方法及化合物。參見美國專利申請案 12/352,473，其全部內容以引用的方式併入本文中。導致來自血液之代謝廢產物清除不足及血液中電解質濃度異常之腎臟衰竭為全世界(尤其發達國家)的重大醫學問題。糖尿病及高血壓為慢性腎臟衰竭(CKD)的最重要起因之一，但CKD亦與諸如狼瘡之其他病況有關。急性腎臟衰竭可由暴露於某些藥物(例如，乙醯胺苯酚)或毒性化學品引起或由與休克或諸如移植之手術程序有關的缺血-再灌注損傷引起，且可導致慢性腎臟衰竭。在許多患者中，腎臟衰竭發展至患者需要定期透析或腎移植來繼續生存的階段。此等程序皆為高度入侵性的且與顯著副作用及生活品質問題有關。儘管存在針對一些腎臟衰竭併發症(諸如副甲狀腺高能症及高磷酸鹽血症)的有效治療，但未顯示存在使腎臟衰竭的潛在進程暫停或逆轉之有效治療。因此，可改良受損之腎功能的藥劑在腎臟衰竭的治療中將呈現顯著優勢。

發炎嚴重助長CKD之病理。在氧化壓力與腎功能障礙之間亦存在強機械連接。NF-κB信號轉導路徑在NF-κB調節MCP-1轉錄時在CKD進程中起重要作用，MCP-1為負責募集導致最終損害腎臟之發炎反應之單核細胞/巨噬細胞的趨化因子(Wardle, 2001)。Keap1/Nrf2/ARE路徑控制編碼抗氧化酶(包括血紅素加氧酶-1, HO-1)之若干基因的轉

錄。切除雌性小鼠之Nrf2基因導致發展類狼瘡腎小球腎炎(Yoh等人，2001)。此外，若干研究已表明已對腎臟損壞及發炎起反應而誘導HO-1表現且此酶及其產物(膽紅素及一氧化碳)在腎臟中起保護作用(Nath等人，2006)。

腎小球及周圍之鮑氏囊(Bowman's capsule)構成腎臟的基本功能單元。腎小球濾過率(GFR)為腎功能的標準量度。肌酐清除率通常用於量測GFR。然而，血清肌酐含量通常用作肌酐清除率的替代量度。舉例而言，一般接受過度血清肌酐含量指示腎功能不足且接受血清肌酐隨時間減少指示腎功能改良。成年男性體內血液中肌酐的正常含量約為0.6至1.2毫克(mg)/分升(dL)且在成年女性體內為0.5至1.1毫克/分升。

在缺血-再灌注、以某些藥理學藥劑(諸如，順鉑及雷帕黴素(rapamycin))治療及靜脈內注射用於醫學成影之放射性造影劑(radiocontrast media)之後可發生急性腎臟損傷(AKI)。如CKD中，發炎及氧化壓力助長AKI之病理學。未熟知構成放射性造影誘發之腎病變(RCN)基礎的分子機制；然而，包括長期血管收縮、腎臟自動調節受損及造影劑的直接毒性之事件組合可能均造成腎臟衰竭(Tumlin等人，2006)。血管收縮導致腎臟血流減少且引起缺血-再灌注及產生反應性氧物質。在此等條件下有力誘發HO-1且已證明起防止若干不同器官(包括腎臟)中的缺血-再灌注損傷(Nath等人，2006)。特定言之，已顯示HO-1之誘發在RCN大鼠模型中為保護性的(Goodman等人，2007)。再灌注亦

部分經由NF-κB信號轉導之活化來誘發發炎反應(Nichols, 2004)。已提出標靶NF-κB作為防止器官損壞之治療策略(Zingarelli等人, 2003)。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有腎臟衰竭之患者。

#### E. 心血管疾病

本發明之化合物及方法可用於治療患有心血管疾病的患者。參見美國專利申請案12/352,473，其全部內容以引用的方式併入本文中。心血管疾病(CV)為全世界死亡率的最重要起因之一，且為許多發達國家的主要死亡原因。CV疾病的病源學為複雜的，但多數起因與血液向關鍵器官或組織的不充足供應或完全中斷供應有關。通常，該病況由一或多個動脈粥樣硬化斑破裂引起，此導致形成阻斷關鍵血管中之血流的血栓。該血栓形成為心臟病發作的主要起因，其中冠狀動脈中之一或多者經阻斷且流向心臟本身之血流中斷。所產生之缺血由於在缺血事件期間缺氧及在血流恢復之後過度形成自由基(稱為缺血-再灌注損傷之現象)而對心臟組織高度有害。血栓性中風期間大腦中發生類似破壞，此時動脈或其他主要血管因血栓形成而阻斷。相反，出血性中風涉及血管破裂且向周圍大腦組織中流血。此由於存在大量游離血紅素及其他反應性物質而在出血的緊鄰區域中形成氧化壓力，且在大腦其他部分中由於血流受損而缺血。通常伴隨腦血管痙攣之蛛網膜下出血亦在大

腦中引起缺血/再灌注損傷。

或者，動脈粥樣硬化亦可在關鍵血管中大規模發生使得發生狹窄(動脈變窄)且流向關鍵器官(包括心臟)之血流長期不足。該長期缺血可導致許多種末梢器官損壞，包括與充血性心臟衰竭有關之心臟肥大。

當動脈襯裏(內皮)的物理缺陷或損傷引發發炎反應時發生導致許多形式之心血管疾病之根本缺陷，即動脈粥樣硬化，該發炎反應涉及血管平滑肌細胞增殖及白血球向受感染區域之浸潤。最終，可形成稱為動脈粥樣硬化斑之複雜病變，其由上述細胞以及攜膽固醇脂蛋白及其他材料之沈積物構成(例如，Hansson等人，Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2006. 1:297-329)。

心血管疾病的醫藥治療包括預防性治療，諸如使用所欲降低血壓或膽固醇與脂蛋白之循環含量的藥物，以及經設計以減少血小板及其他血細胞的黏著傾向之治療(藉此降低斑塊進展速率及血栓形成之風險)。最近，已引入諸如鏈激酶及組織纖溶酶原活化劑之藥物且將其用於溶解血栓且恢復血流。手術治療包括形成替代血液供應之冠狀動脈繞道、壓縮斑塊組織且增加動脈腔管之直徑的球囊血管成形術及移除頸動脈中之斑塊組織的頸動脈內膜切除術。該等治療(尤其球囊血管成形術)可伴隨使用支架、經設計以支撐受感染區域之動脈壁且保持血管打開的可膨脹網管。最近，使用藥物釋放支架以防止受感染區域中之手術後再狹窄(動脈再變窄)已變得常見。此等裝置為塗覆有生物相

容性聚合物基質之絲線支架，該聚合物基質含有抑制細胞增殖之藥物(例如，紫杉醇或雷帕黴素)。聚合物允許藥物在最小暴露非目標組織的狀況下在受感染區域中緩慢局部釋放。儘管該等治療提供顯著益處，但心血管疾病引起的死亡率保持較高且心血管疾病治療中顯著未滿足之需要仍保留。

如上文所述，HO-1的誘發已顯示有益於多種心血管疾病模型，且低水準之HO-1表現已與高風險之CV疾病臨床上相關。因此，本發明化合物可用於治療或預防多種心血管病症，包括(但不限於)動脈粥樣硬化、高血壓、心肌梗塞、慢性心臟衰竭、中風、蛛網膜下出血及再狹窄。

#### F. 糖尿病

糖尿病為特徵在於身體不能調節葡萄糖循環含量之複雜疾病。參見美國專利申請案12/352,473，其全部內容以引用的方式併入本文中。此故障可由缺乏胰島素引起，胰島素為調節葡萄糖在各種組織中的產生及吸收之肽激素。缺乏胰島素使肌肉、脂肪及其他組織適當吸收葡萄糖的能力受損，導致高血糖症(血液中葡萄糖含量異常高)。最常見地，該胰島素缺乏由胰臟產生之胰島細胞不足有關。在多數狀況下，此由此等細胞之自體免疫破壞引起，此為稱為1型或青少年發作型糖尿病之病況，但亦可由物理外傷或一些其他原因引起。

當肌肉及脂肪細胞變得對胰島素較不具反應性且不當地吸收葡萄糖時亦可引起糖尿病(導致高血糖症)。此現象稱

為抗胰島素症，且所引起之病況稱為2型糖尿病。2型糖尿病(最常見類型)與肥胖及高血壓高度相關。肥胖與脂肪組織的發炎狀態有關，認為脂肪組織的發炎狀態在抗胰島素症的發展中起重要作用(例如，Hotamisligil, *Nature*. 2006年12月14日；444(7121):860-7；Guilherme等人，*Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008年5月；9(5):367-77)。

糖尿病與許多組織的損壞有關，主要因為高血糖症(及低血糖症，其可由胰島素的過度或不良定時劑量引起)為氧化壓力的主要來源。長期腎臟衰竭、視網膜病變、周邊神經病變、周邊脈管炎及發展癒合緩慢或根本不癒合之皮膚潰瘍為糖尿病的常見併發症。本發明化合物由於針對氧化壓力保護之能力(尤其藉由誘發HO-1表現)而可用於治療許多糖尿病併發症。如上文所述(Cai等人，2005)，猜想肝臟的長期發炎及氧化壓力為發展2型糖尿病的主要貢獻因素。此外，諸如噻唑烷二酮之PPAR $\gamma$ 促效劑能夠降低胰島素抗性且已知其可有效治療2型糖尿病。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有神經發炎之患者。

糖尿病的治療作用可如下評估。若可能，則評估治療模態之生物學功效以及臨床功效。舉例而言，疾病本身由增加之血糖表明，因此可(例如)藉由觀測升高之血糖回歸正常來評估治療之生物學功效。量測可給出b細胞在(例如)6個月時期後再生之指示的臨床終點，可給出治療方案之臨

床功效的指示。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有糖尿病之患者。

#### G. 類風濕性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有RA的患者。通常，類風濕性關節炎(RA)的最初病徵在滑膜襯裏層出現，其中滑膜纖維母細胞增殖且其在關節邊緣處與關節面附接(Lipsky, 1998)。隨後，巨噬細胞、T細胞及其他發炎細胞募集至關節中，該等細胞在其中產生多種介體(包括造成導致骨骼及軟骨破壞之慢性後遺症之細胞因子介白素-1(IL-1)及在發炎中起作用之腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )) (Dinarello, 1998；Arend及Dayer, 1995；van den Berg, 2001)。患有RA之患者體內IL-1在血漿中之濃度顯著高於健康對象體內之濃度，且值得注意的是，血漿IL-1含量與RA疾病活性相關(Eastgate等人，1988)。此外，IL-1之滑液含量與RA的各種放射線及組織特徵有關(Kahle等人，1992；Rooney等人，1990)。

在正常關節中，此等及其他促炎細胞因子的作用由多種抗發炎細胞因子及調節因子平衡(Burger及Dayer, 1995)。在全天發熱週期性增加之青少年RA患者中說明此細胞因子平衡的重要性(Prieur等人，1987)。在每次發熱峰值後，在血清及尿液中發現阻斷IL-1之作用的因子。此因子經分離、選殖且識別為IL-1受體拮抗劑(IL-1ra)，其為IL-1

基因家族之一員(Hannum等人，1990)。IL-1ra(如其名字所指示)為與IL-1競爭結合I型IL-1受體且因此阻斷IL-1之作用的天然受體拮抗劑(Arend等人，1998)。可能需要10倍至100倍過量之IL-1ra來有效阻斷IL-1；然而，自患有RA之患者分離之滑膜細胞看似未產生足夠IL-1ra來抵消IL-1的作用(Firestein等人，1994；Fujikawa等人，1995)。

#### H. 牛皮癬關節炎

牛皮癬為發病率為1.5-3%的發炎性及增生性皮膚病。約20%患有牛皮癬之患者發展具有若干類型之關節炎的特徵形式(Gladman, 1992；Jones等人，1994；Gladman等人，1995)。一些對象首先呈現關節症狀，但多數首先呈現皮膚牛皮癬。約1/3患者的皮膚及關節疾病同時加重(Gladman等人，1987)且指甲與遠端指節間關節疾病之間存在局部解剖學關係(Jones等人，1994；Wright, 1956)。儘管與皮膚、指甲及關節疾病有關之發炎過程仍難以捉摸，但暗含免疫介導之病理學。

牛皮癬關節炎(PsA)係特徵在於關節炎與牛皮癬結合的慢性發炎性關節病，且在1964年辨識為不同於類風濕性關節炎(RA)之臨床實體(Blumberg等人，1964)。後續研究已揭示PsA與其他脊椎關節病(SpA)共享多種遺傳、致病及臨床特徵，脊椎關節病為包含強直性脊椎炎、反應性關節炎及腸病性關節炎之疾病群(Wright, 1979)。PsA屬於SpA群之觀點最近已自成像研究獲得進一步支持，該等研究表明普遍接骨點發炎(包括PsA但不包括RA)(McGonagle等人，

1999；McGonagle等人，1998)。更特定言之，已假定接骨點發炎為SpA中發生之最早事件之一，導致脊柱中骨骼重塑及關節僵直，以及當發炎接骨點接近周邊關節時導致關節滑膜炎。然而，PsA中接骨點發炎與臨床表現之間的聯繫仍相當不明確，因為PsA可與完全不同類型的涉及不同嚴重程度之關節病一起存在(Marsal等人，1999；Salvarani等人，1998)。因此，必需提出造成PsA之多種特徵的其他因素，僅識別出其中的一些(諸如，HLA-B27分子之表現，其與中軸疾病(axial disease)極其相關)。因此，仍難以將疾病表現映射為特定致病機制，此意謂此病況之治療仍然很大程度上根據經驗進行。

家族研究已表明PsA發展的遺傳促成(Moll及Wright, 1973)。認為關節炎的其他慢性發炎形式(諸如，強直性脊椎炎及類風濕性關節炎)具有複雜遺傳基礎。然而，PsA之遺傳組份因若干原因而難以評定。僅牛皮癬之遺傳傾向存在有力證據，此可使對PsA發展而言重要的遺傳因素模糊。儘管多數人將接受PsA為獨特疾病實體，但有時其與類風濕性關節炎及強直性脊椎炎表型重疊。同樣，PsA本身不為同類病況且已提出多種子群。

在牛皮癬性皮膚(Ettehadi等人，1994)及滑液(Partsch等人，1997)中已報導TNF- $\alpha$ 的量增加。新近試驗已顯示抗TNF治療對PsA(Mease等人，2000)及強直性脊椎炎(Brandt等人，2000)的積極益處。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼

等)，本發明化合物及方法可用於治療患有牛皮癬關節炎之患者。

### I. 反應性關節炎

在反應性關節炎(ReA)中，關節損傷機制不明確，但細胞因子可能起關鍵作用。已報導更普遍之Th1概況，即高含量之干擾素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )及低含量之介白素4(IL-4)(Lahesmaa等人，1992；Schlaak等人，1992；Simon等人，1993；Schlaak等人，1996；Kotake等人，1999；Ribbens等人，2000)，但若干研究已顯示反應性關節炎患者相較於類風濕性關節炎(RA)患者的滑膜(Simon等人，1994；Yin等人，1999)與滑液(SF)(Yin等人，1999；Yin等人，1997)中之IL-4與IL-10的相對優勢及IFN- $\gamma$ 及腫瘤壞死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的相對缺乏。亦報導在離體刺激周邊血液單核細胞(PBMC)之後反應性關節炎患者的TNF- $\alpha$ 分泌水準低於RA患者(Braun等人，1999)。

已證明清除反應性關節炎相關之細菌需要產生適當含量之IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ ，而IL-10藉由抑制此等反應起作用(Autenrieth等人，1994；Sieper及Braun，1995)。IL-10為藉由活化之巨噬細胞抑制IL-12及TNF- $\gamma$ 合成(de Waal等人，1991；Hart等人，1995；Chomarat等人，1995)及藉由T細胞抑制IFN- $\gamma$ 合成(Macatonia等人，1993)之調節細胞因子。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有反應性關節炎

之患者。

### J. 腸病性關節炎

通常，腸病性關節炎(EA)與諸如克羅恩氏病或潰瘍性結腸炎之發炎性腸病(IBD)組合出現。其亦可影響脊柱及髂關節。腸病性關節炎涉及周邊關節，一般為下肢關節，諸如膝蓋或足踝。其通常僅涉及一些或有限數目之關節且可能跟隨腸病。約11%潰瘍性結腸炎患者及21%患克羅恩氏病之彼等患者中出現此狀況。滑膜炎一般自限且不變形。

腸病性關節病包含與GI病理學有聯繫之腸病性病況的集合。此等病況包括由細菌(例如，志賀桿菌屬(*Shigella*)、沙門氏菌(*Salmonella*)、弧形桿菌(*Campylobacter*)、耶氏桿菌種(*Yersinia species*)、難養芽胞梭菌(*Clostridium difficile*)、寄生蟲(例如，糞類圓線蟲(*Strongyloides stercoralis*)、牛肉條蟲(*Taenia saginata*)、藍氏賈第鞭毛蟲(*Giardia lamblia*)、似蛔蟲線蟲(*Ascaris lumbricoides*)、隱孢子蟲種(*Cryptosporidium species*))引起的反應性(亦即，與感染有關)關節炎及與發炎性腸病(IBD)有關之脊椎關節病。其他病況及病症包括腸旁路(空腸回腸)、關節炎、乳糜瀉、惠普爾病(Whipple disease)及膠原性結腸炎。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有腸病性關節炎之患者。

### K. 青少年類風濕性關節炎

青少年類風濕性關節炎(JRA)為兒童中最普遍形式的關

節炎之術語，其適用於特徵為慢性發炎及滑膜肥大的疾病家族。在歐洲，該術語涵蓋(但不完全同義)稱為青少年慢性關節炎及/或青少年特發性關節炎之疾病家族。

先天及適應性免疫系統皆使用多種細胞類型，一大批細胞表面及分泌性蛋白質及正及負反饋之互連網路(Lo等人，1999)。此外，儘管觀念上可分離，但免疫系統之先天及適應性分區功能上相交(Fearon及Locksley, 1996)，且此等相交點發生之病理學事件可能與吾人關於慢性關節炎的成人及兒童形式之發病機制的理解高度相關(Warrington等人，2001)。

多關節JRA為獨特臨床亞型，其特徵為多個(四個或四個以上)關節的發炎及滑膜增生，該等關節包括手部之小關節(Jarvis, 2002)。JRA之此亞型因為其多關節病變(multiple joint involvement)及其隨時間快速進展之能力而為嚴重的。儘管臨牀上獨特，但多關節JRA不為同類的且患者的疾病表現、發病年齡、預後及治療反應不同。此等差異極可能反映此疾病中可出現之免疫及發炎發作之種類的變化範圍(Jarvis, 1998)。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有JRA之患者。

#### L. 早期發炎性關節炎

本發明之化合物及方法可用於治療患有早期發炎性關節炎的患者。在疾病過程的早期，不同發炎性關節病之臨床表現相似。因此，通常難以區別處於發展嚴重及持續性滑

膜炎之風險中的患者，該風險導致由關節炎更具自限性之彼等產生侵蝕性關節損傷。該區別對適當目標治療、侵入性治療患有侵蝕性疾病之彼等患者及避免患有更具自限性疾病之患者的不必要毒性而言為關鍵的。目前用於診斷侵蝕性關節病(諸如，類風濕性關節炎(RA))之臨床標準對早期疾病不太有效且諸如關節數及急性期反應之慣用疾病活性標記不足以適當識別有可能具有不良結果之患者(Harrison等人，1998)。反映滑膜中發生之病理學事件的參數最可能具有顯著預後價值。

識別早期發炎性關節炎中之不良結果之預測因子的新近努力已識別出存在與早期發炎性關節炎群組中侵蝕性且持續性疾病有關之RA特異性自體抗體，尤其存在針對瓜胺酸肽之抗體。在此基礎上，已研發出環瓜胺酸肽(CCP)幫助識別患者血清中之抗CCP抗體。使用此方法，已顯示抗CCP抗體之存在對RA具有特異性及敏感性，可區別RA與其他關節病，且可在持續性、侵蝕性滑膜炎變得臨床上明顯之前對其進行可能的預測。重要的是，通常可在臨床症狀之前許多年偵測到抗CCP抗體，表明其可反映無臨床症狀之免疫事件(Nielen等人，2004；Rantapaa-Dahlqvist等人，2003)。

#### M. 強直性脊椎炎

AS為脊椎關節病之廣泛疾病分類內的疾病子集。受各種脊椎關節病子集影響之患者具有通常自細菌感染至遺傳範圍內的極其不同之疾病病源。同樣，在所有子集中，疾

病過程之最終結果為中軸關節炎。儘管多個患者群體中發現早期臨床差異，但其中許多在10至20年疾病過程後幾乎以相同方式結束。新近研究表明自疾病的疾病開始臨床診斷強直性脊椎炎的平均時間為7.5年(Khan, 1998)。此等相同研究表明脊椎關節病可具有與類風濕性關節炎接近之發病率(Feldtkeller等人, 2003；Doran等人, 2003)。

AS為中軸骨骼的具有或不具有骨骼外表現之慢性全身性發炎風濕性病症。主要影響髂關節及脊柱，但亦可涉及臀部及肩部關節及較不常見周邊關節或某些關節外結構(諸如，眼睛、脈管系統、神經系統及胃腸系統)。未完全理解其病源學(Wordsworth, 1995；Calin及Taurog, 1998)。其與I類主要組織相容性(MHC I)HLA-B27等位基因極其有關(Calin及Taurog, 1998)。AS在對象生命早期影響對象且因為其潛在引起慢性疼痛且對腱、韌帶、關節及骨骼產生不可逆破壞而令人畏懼(Brewerton等人, 1973a；Brewerton等人, 1973b；Schlosstein等人, 1973)。AS可單獨發生或與另一形式之脊椎關節病組合發生，諸如反應性關節炎、牛皮癬、牛皮癬關節炎、接骨點發炎、潰瘍性結腸炎、大腸急躁症或克羅恩氏病，在該狀況下其分類為繼發性AS。

通常，受影響部位包括脊柱之椎間假關節(discovertebral)、骨突、肋椎及肋橫突關節，及椎旁韌帶結構。此疾病中亦突出作為肌腱及韌帶與骨骼附接部位之接骨點的發炎(Calin及Taurog, 1998)。已知接骨點發炎部

位由漿細胞、淋巴細胞及多形核細胞浸潤。發炎過程通常導致逐漸纖維化及骨性關節強直 (Ball, 1971 ; Khan, 1990)。

因為症狀通常歸因於更常見之背部問題，所以診斷延遲為常見的。腰部脊柱(lumbar spine)橈性顯著損失為AS的早期病徵。其他常見症狀包括下背慢性疼痛及僵硬，此一般在下部脊柱與骨盆或臀部接合處開始。儘管多數症狀在腰部及髂部區域開始，但其亦可涉及頸部及上背部。肩部、臀部及足部亦可發生關節炎。一些患者眼睛發炎，且在更嚴重狀況下必需觀測心臟瓣膜病變 (involvement)。

最常見表現形式為背部疼痛，但疾病尤其在兒童及婦女中可在周邊關節中不尋常地開始，且很少患有急性虹膜炎(前葡萄膜炎)。其他早期症狀及病徵為彌漫肋椎病變引起的胸部擴張減少、低燒、疲勞、食慾減退、體重減輕及貧血。通常夜間發生且具有不同強度之復發性背部疼痛為可能發生之疾患，因為晨間僵硬通常可由運動緩解。彎曲或曲向姿勢減輕背部疼痛及椎旁肌肉痙攣；因此，未經治療患者中常見一定程度的駝背。

1/3患者中出現全身表現。復發性(一般自限性)急性虹膜炎(前葡萄膜炎)很少為長時間的且足夠嚴重以影響視力。壓縮性脊神經根炎或坐骨神經痛、脊椎骨折或半脫位，及馬尾症候群(其由陽痿、夜間尿失禁、膀胱及直腸感覺減少，及踝反射缺失組成)有時可產生神經性病徵。心血管表現可包括主動脈瓣關閉不全、絞痛症、心包炎及ECG傳

導異常。極少發現肺部為上葉纖維化，有時具有可誤認為TB之空洞化且可由麴菌屬(Aspergillus)感染而複雜化。

AS特徵為輕度或中度與一段時間的幾乎或完全非活性發炎交替之活性脊椎炎發作。多數患者的適當治療導致最小失能或不失能且儘管背部僵硬但完全保護生命。有時，過程為嚴重且進行性的，導致顯著失能畸形。難治癒虹膜炎患者及少數繼發性澱粉樣變性患者的預後令人沮喪。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有強直性脊椎炎之患者。

#### N. 潰瘍性結腸炎

潰瘍性結腸炎為在大腸襯裏引起發炎及稱為潰瘍之瘡的疾病。發炎一般在直腸及結腸下部發生，但其可影響整個結腸。潰瘍性結腸炎極少影響小腸，但稱為回腸末端之終端段除外。潰瘍性結腸炎亦可稱為結腸炎或直腸炎。發炎使結腸頻繁排空，引起腹瀉。潰瘍形成於發炎殺死結腸襯裏細胞的地方；潰瘍出血且產生膿液。

潰瘍性結腸炎為發炎性腸病(IBD)，此為引起小腸及結腸發炎之疾病的一般名稱。潰瘍性結腸炎可能因其症狀與其他腸病及另一類型之IBD(克羅恩氏病)類似而難以診斷。克羅恩氏病因可引起腸壁內較深處發炎而與潰瘍性結腸炎不同。同樣，儘管亦可發生於口、食道、胃部、十二指腸、大腸、闌尾及肛門中，但克羅恩氏病一般在小腸中發生。

潰瘍性結腸炎可在任何年齡之對象中發生，但其最通常在15與30歲之間，或較不通常在50與70歲之間開始。兒童及青少年有時亦發展該疾病。潰瘍性結腸炎同等地影響男性及女性且看似在一些家族中蔓延。存在大量關於潰瘍性結腸炎成因之理論，但均未經證實。最盛行理論為身體免疫系統藉由引起腸壁中正在進行之發炎而與病毒或細菌反應。患有潰瘍性結腸炎之對象的免疫系統異常，但醫生不知道此等異常是否為該疾病之起因或結果。潰瘍性結腸炎並非由情緒刺激或對某些食物或食品敏感引起，但此等因素可引發一些對象之症狀。

潰瘍性結腸炎的最常見症狀為為腹部疼痛及出血性腹瀉。患者亦可經歷疲勞、體重減輕、喪失食慾、直腸出血及喪失體液及營養。約半數患者具有輕度症狀。其他通常經受發熱、出血性腹瀉、噁心及嚴重腹部絞痛。潰瘍性結腸炎亦可引起諸如關節炎、眼睛發炎、肝病(肝炎、肝硬化及原發性硬化性膽管炎)、骨質疏鬆症、皮疹及貧血之問題。無人確定為何問題會在結腸外發生。科學家認為當免疫系統引發身體其他部分發炎時可發生此等併發症。在治療結腸炎時一些此等問題消失。

可能需要澈底身體檢查及一系列測試來診斷潰瘍性結腸炎。可進行驗血來檢驗貧血，貧血可指示結腸或直腸出血。驗血亦可揭示高白血球數，此為身體某處發炎之病徵。醫生可藉由測試糞便樣本來偵測結腸或直腸中之出血或感染。醫生可進行結腸鏡檢查或乙狀結腸鏡檢。對於任

一測試而言，醫生將內視鏡(與電腦及TV監視器連接之可撓性長發光管)插入肛門中以查看結腸及直腸內部。醫生將能夠查看結腸壁上的任何發炎、出血或潰瘍。檢驗期間，醫生可進行活組織檢查，此涉及自結腸襯裏取出組織樣本用於以顯微鏡檢視。亦可能需要結腸的鋇灌腸X射線。此程序涉及以白堊質白色溶液鋇填充結腸。鋇在X射線膜上顯示白色，使醫生可進行結腸的清晰檢視，包括任何潰瘍或其中可存在之其他異常。

潰瘍性結腸炎的治療視疾病嚴重性而定。多數對象經藥物治療。在嚴重狀況下，患者可能需要手術移除患病結腸。手術為潰瘍性結腸炎的僅有治癒方法。症狀由某些食物引發的一些對象能夠藉由避免使其腸道混亂的食物(如高調味食物、生水果及蔬菜或乳糖)來控制症狀。各人可經歷不同潰瘍性結腸炎，因此針對各對象調整治療。情緒及心理支持為重要的。一些對象當症狀消除時具有症狀緩解期，此持續數月或甚至數年。然而，多數患者的症狀最終復原。此疾病改變模式意謂不可能一直知道治療何時起幫助作用。一些患有潰瘍性結腸炎之對象可能需要一段時間的醫療照護，醫生定期隨訪以監視病況。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有潰瘍性結腸之患者。

## O. 克羅恩氏病

已嘗試免疫抑制的另一病症為克羅恩氏病。克羅恩氏病

症狀包括腸炎及發展腸狹窄與瘻；此等症狀通常伴隨神經病變。通常開出諸如5-胺基水楊酸酯(例如，馬沙拉嗪(mesalamine)或皮質類固醇之抗發炎藥物之藥方，但並非一直有效(評論於Botoman等人，1998中)。以環孢黴素進行免疫抑制有時有益於患者抵抗或耐受皮質類固醇(Brynskov等人，1989)。

針對克羅恩氏病研發診斷及治療工具之努力已集中於細胞因子的重要作用(Schreiber, 1998；van Hogezaand及Verspaget, 1998)。細胞因子為對細胞-細胞相互作用、細胞間通訊或其他細胞之行為具有特異性作用之少量分泌的蛋白質或因子(5至20 kD)。細胞因子由淋巴細胞(尤其T<sub>H</sub>1及T<sub>H</sub>2淋巴細胞)、單核細胞、腸巨噬細胞、粒細胞、上皮細胞及纖維母細胞產生(評論於Rogler及Andus, 1998；Galley及Webster, 1996中)。一些細胞因子為促炎的(例如，TNF- $\alpha$ 、IL-1( $\alpha$ 及 $\beta$ )、IL-6、IL-8、IL-12或白血病抑制因子[LIF])；其他為抗發炎的(例如，IL-1受體拮抗劑、IL-4、IL-10、IL-11及TGF- $\beta$ )。然而，其作用在某些發炎病況下可能重疊及功能過剩。

在克羅恩氏病的活性狀況下，向血液循環中分泌高濃度之TNF- $\alpha$ 及IL-6，且黏膜細胞局部過量產生TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及IL-8(同前；Funakoshi等人，1998)。此等細胞因子可對生理系統(包括骨骼發育、血細胞生成及肝臟、甲狀腺及神經精神功能)具有廣泛作用。同樣，在克羅恩氏病患者中觀測到有利於促炎IL-1 $\beta$ 之IL-1 $\beta$ /IL-1ra比率不平衡

(Rogler及Andus, 1998；Saiki等人, 1998；Dionne等人, 1998；但參看Kuboyama, 1998)。一研究表明糞便樣本中之細胞因子概況可為克羅恩氏病的有用診斷工具(Saiki等人, 1998)。

已提議用於克羅恩氏病之治療包括使用各種細胞因子拮抗劑(例如, IL-1ra)、抑制劑(例如, IL-1 $\beta$ 轉化酶及抗氧化劑的抑制劑)及抗細胞因子抗體(Rogler及Andus, 1998；van Hogezand及Verspaget, 1998；Reimund等人, 1998；Lugering等人, 1998；McAlindon等人, 1998)。詳言之, 克羅恩氏病治療中針對TNF- $\alpha$ 之單株抗體的嘗試已取得一些成功(Targan等人, 1997；Stack等人, 1997；van Dullemen等人, 1995)。此等化合物可用於與本揭示案化合物組合治療。

治療克羅恩氏病之另一方法已集中於至少部分根除可能引發發炎反應之細菌群落且將其與非致病性群落置換。舉例而言, 美國專利5,599,795揭示一種預防及治療人類患者之克羅恩氏病之方法。其方法係針對以至少一種抗生素及至少一種抗真菌劑殺死存在之菌叢而將腸道滅菌且將其以取自正常人類之不同、精選、良好表徵之細菌置換。Borody教示藉由灌洗且以來自疾病篩選人類供體之糞便接種物或藉由包含擬桿菌(*Bacteroides*)及大腸埃希氏菌種(*Escherichia coli* species)之組合物引入的新細菌群落置換來至少部分移除存在之腸內微生物菌叢從而治療克羅恩氏病之方法。(美國專利5,443,826)。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有克羅恩氏病之患者。

#### P. 全身性紅斑狼瘡

諸如全身性紅斑狼瘡之自體免疫疾病亦不存在已知起因。全身性紅斑狼瘡(SLE)為自體免疫風濕性疾病，特徵為在組織中沈積導致組織損傷之自體抗體及免疫複合物(Kotzin, 1996)。與諸如MS及1型糖尿病之自體免疫疾病相反，SLE潛在地直接涉及多個器官系統，且其臨床表現不同且可變(由Kotzin及O'Dell, 1995評論)。舉例而言，一些患者可首先表現皮疹及關節疼痛，顯示自發性症狀緩解且幾乎不需要藥物。在範圍之另一端為表現嚴重且進行性腎病變的患者，其需要以高劑量之類固醇及細胞毒性藥物(諸如，環磷醯胺)治療(Kotzin, 1996)。

SLE之血清學印記及可獲得之主要診斷測試為細胞核組份(諸如，雙鏈DNA(dsDNA)、單鏈DNA(ss-DNA)及染色質)的高血清含量IgG抗體。此等自體抗體中，IgG抗-dsDNA抗體在狼瘡血管球性腎炎(GN)的發展中起主要作用(Hahn及Tsao, 1993；Ohnishi等人，1994)。血管球性腎炎為腎臟之血液純化腎小球的毛細管壁因腎小球基底膜之上皮側上的黏連物而變厚的嚴重病況。該疾病通常為慢性及進行性的且最終可導致腎臟衰竭。

基於所獲得之實驗結果(包括本申請案中所呈現之彼等)，本發明化合物及方法可用於治療患有SLE之患者。

### Q. 大腸急躁症

本發明之化合物及方法可用於治療患有大腸急躁症 (IBS)的患者。IBS係特徵為腹部疼痛且排便習慣改變之功能性病症。此症候群可在成年早期開始且可與嚴重失能有關。此症候群不為同類病症。此外，已基於主要症狀(腹瀉、便秘或疼痛)來描述IBS亞型。在不存在諸如發熱、體重減輕及胃腸出血之「報警」症狀的狀況下，需要有限檢查(limited workup)。一旦作出IBS診斷，則綜合治療法可有效減輕症狀嚴重程度。IBS儘管疾病盛行率(prevalence rate)可變但為常見病症。一般而言，IBS影響約15%美國成年人且在女性中比男性中常見約3倍(Jailwala等人，2000)。

IBS每年造成2,400,000與3,500,000之間的醫師出診。其不僅為胃腸病學家最常見的病況，而且亦為初級護理醫師最常見的胃腸道病況之一(Everhart等人，1991；Sandler, 1990)。

IBS亦為高成本病症。與不具有腸症狀之對象相比，患有IBS之對象錯過三倍工作日時間且可能報導太虛弱而不能工作(Drossman等人，1993；Drossman等人，1997)。此外，彼等患有IBS者蒙受比未患腸病之對象多幾百美元的醫藥費用(Talley等人，1995)。

不存在造成IBS患者經歷之腹部疼痛及排便習慣改變的加重及症狀緩解的特定異常。IBS之進化理論表明腦-腸軸的多個水準之調節異常。已全部牽涉蠕動異常

(dysmotility)、內臟高敏感性、中樞神經系統(CNS)調節異常及感染。此外，社會心理因素起重要改造作用。長期認為異常腸運動為IBS發病機制的因素。已顯示患有主要為腹瀉之IBS的患者中進餐後穿過小腸的通過時間比患有主要為便秘或主要為疼痛之亞型的患者短(Cann等人，1983)。

在禁食期間小腸研究中，在IBS患者中已報導存在離散群集收縮及延長之傳播收縮(Kellow及Phillips, 1987)。其亦經歷比健康對象更頻繁之不規則收縮之疼痛(Kellow及Phillips, 1987；Horwitz及Fisher, 2001)。

此等運動研究結果不能解釋IBS患者的整體症狀複合體；實際上，多數此等患者不具有可證實之異常(Rothstein, 2000)。IBS患者對內臟痛敏感性增加。涉及直腸乙狀部結腸之球囊膨脹的研究已顯示IBS患者經歷壓力及體積比對照對象低得多的疼痛及腫脹(Whitehead等人，1990)。此等患者對胃刺激保持正常感知。

已提出多種理論來解釋此現象。舉例而言，內臟中之受體可響應於膨脹或腔內內容物而具有增加之敏感性。脊髓背角中之神經元可具有增加之興奮性。此外，可涉及感知的CNS處理變化(Drossman等人，1997)。功能性磁共振成像研究最近已顯示IBS患者前扣帶皮質(即重要疼痛神經)響應於疼痛直腸刺激相較於對照對象活化增加(Mertz等人，2000)。

證據愈加表明傳染性腸炎與隨後之IBS發展之間的關

係。發炎性細胞因子可起作用。在具有確認之細菌性腸胃炎病史之患者的調查中(Neal等人，1997)，25%報導排便習慣持久改變。症狀之持續可由急性感染時的心理壓力引起(Gwee等人，1999)。

新近資料表明小腸中細菌過度生長可在IBS症狀中起一定作用。在一研究中(Pimentel等人，2000)，進行氫呼吸測試之202名IBS患者中的157名(78%)具有細菌過度生長陽性的測試研究結果。在隨訪測試的47名對象中，25名(53%)報導使用抗生素治療獲得症狀(亦即，腹部疼痛及腹瀉)改良。

IBS可與一定範圍之症狀一起存在。然而，腹部疼痛及排便習慣改變仍為主要特徵。腹部不適的實際上通常描述為絞痛且位於左下四分之一部分，儘管嚴重性及位置大不相同。患者可報導腹瀉、便秘或腹瀉與便秘交替發作。腹瀉症狀通常描述為小體積鬆散糞便且糞便有時伴隨黏液排出。患者亦可報導腫脹、大便急迫感、不完全排空及腹脹。亦可存在諸如胃食道逆流、消化不良或噁心之上胃腸道症狀(Lynn及Friedman, 1993)。

症狀持續不為進一步測試之指示；其可表徵IBS且本身為症候群的預期症狀。在症狀惡化或改變之患者中指示需要更大規模之診斷評價。進一步測試之指示亦包括存在報警症狀、50歲後症狀發作及結腸癌家族病史。測試可包括結腸鏡檢查、腹部及骨盆的電腦斷層攝影，及小腸或大腸的鋇研究。

## R. 休格連氏症候群(Sjögren's Syndrome)

本發明之化合物及方法可用於治療患有SS的患者。原發性休格連氏症候群(SS)為慢性緩慢進行性全身性自體免疫疾病，儘管可在包括兒童之所有年齡段中發現，但其主要影響中年婦女(女性與男性比為9:1)(Jonsson等人，2002)。其特徵為淋巴細胞滲透及外分泌腺破壞，該等外分泌腺經包括CD4+、CD8+淋巴細胞及B細胞之單核細胞浸潤(Jonsson等人，2002)。此外，1/3患者出現腺外(全身)表現(Jonsson等人，2001)。

腺性淋巴細胞浸潤為進行性特徵(Jonsson等人，1993)，其大規模發生時可置換大部分器官。有趣地是，一些患者中之腺性浸潤極類似於唾液腺中之異位淋巴微結構(稱為異位胚芽中心)(Salomonsson等人，2002；Xanthou等人，2001)。在SS中，異位GC定義為具有濾泡樹突狀細胞與活化之內皮細胞之網路的增殖細胞的T及B細胞聚集體。形成於目標組織中之此等GC樣結構亦描繪產生自體抗體(抗-Ro/SSA及抗-La/SSB)之功能特性(Salomonsson及Jonsson, 2003)。

在諸如RA之其他全身性自體免疫疾病中，已識別出對異位性GC而言關鍵之因素。顯示具有GC之類風濕性滑膜組織產生趨化因子CXCL13、CCL21及淋巴毒素(LT)- $\beta$ (在濾泡中心及套膜區B細胞上偵測)。此等分析物之多元回歸分析識別CXCL13及LT- $\beta$ 為預測類風濕性關節膜炎中之GC的孤立性細胞因子(Weyand及Goronzy, 2003)。最近，唾液

腺中之 CXCL13 及 CXCR5 已顯示在募集 B 及 T 細胞的發炎過程中起基本作用，因此，造成 SS 中淋巴新生及異位性 GC 形成 (Salomonsson 等人，2002)。

### S. 牛皮癬

本發明之化合物及方法可用於治療患有牛皮癬的患者。牛皮癬為以鱗覆蓋 (scaling) 及發炎之慢性皮膚病，其影響 2 至 2.6% 美國群體，或影響介於 5,800,000 與 7,500,000 之間的人。儘管該疾病在所有年齡組中出現，但其主要影響成年人。其看似在男性與女性中大致相等。當皮膚細胞自其在皮膚表面之下的起點迅速升起且在其有機會成熟之前在表面上堆積時，發生牛皮癬。一般而言，此運動 (亦稱為更新) 歷時一個月，但在牛皮癬中其可在數天內出現。典型形式之牛皮癬導致覆蓋有銀色鱗屑之紅色 (發炎) 厚重皮膚斑。此等斑 (有時稱為斑塊) 一般發癢或感覺疼痛。其最通常發生於肘、膝蓋、腿的其他部分、頭皮、下背、臉、手掌及足底處，但其亦可發生於身體的任何皮膚處。該疾病亦可影響手指甲、腳趾甲及生殖器軟組織與口內軟組織處。儘管受影響關節周圍之皮膚破裂並非不尋常，但約 1,000,000 患有牛皮癬之對象經歷產生關節炎症狀之關節發炎。此病況稱為牛皮癬關節炎。

牛皮癬為免疫系統驅使之皮膚病症，尤其涉及稱為 T 細胞之白血球的類型。通常，T 細胞幫助保護身體免於感染及疾病。在牛皮癬狀況下，T 細胞錯誤地起作用且變得具有活性使得引發其他免疫反應，此導致發炎及皮膚細胞迅

速更新。在約1/3病例中，存在牛皮癬家族史。研究者已研究大量受牛皮癬影響之家族且識別出與該疾病有關之基因。患有牛皮癬之對象可注意到其皮膚數次惡化，隨後改良。可引起爆發之病況包括感染、壓力及使皮膚乾燥之氣候改變。同樣，作為高血壓之處方藥的某些藥品(包括鋰及 $\beta$ 阻斷劑)可引起疾病的爆發或惡化。

#### T. 傳染病

本揭示案化合物可適用於治療傳染病，包括病毒及細菌感染。如上文所述，該等感染可能與嚴重局部或全身發炎反應有關。舉例而言，流行性感冒可引起嚴重肺部發炎且細菌感染可引起全身性超發炎反應，包括過度產生為敗血症之特點的多種發炎性細胞因子。此外，本發明化合物可適用於直接抑制病毒病原體之複製。先前研究已證明諸如CDDO之有關化合物可抑制巨噬細胞中HIV的複製(Vazquez等人，*J. Virol.* 2005年4月；79(7):4479-91)。其他研究已表明抑制NF- $\kappa$ B信號轉導可抑制流行性感冒病毒複製，且環戊烯酮前列腺素可抑制病毒複製(例如，Mazur等人，*Cell Microbiol.* 2007年7月；9(7): 1683-94；Pica等人，*Antimicrob Agents Chemother.* 2000年1月；44(1):200-4)。

#### V. 醫藥調配物及投與途徑

本揭示案化合物可藉由多種方法投與，例如經口或注射(例如，皮下、靜脈內、腹膜內等)。視投與途徑而定，活性化合物可以材料塗覆以保護化合物不受酸作用且不受其它可使化合物失活之天然條件影響。其亦可藉由疾病或傷

口部位的連續灌注/輸注投與。

為了藉由非經腸投與之外的方式投與治療化合物，可能需要將化合物以防止其失活之材料塗覆或將化合物與防止其失活之材料共同投與。舉例而言，治療化合物可在適當載劑(例如，脂質體或稀釋劑)中向患者投與。醫藥學上可接受之稀釋劑包括生理食鹽水及水性緩衝溶液。脂質體包括水包油包水CGF乳液以及習知脂質體(Strejan等人，1984)。

治療化合物亦可非經腸、腹膜內、脊柱內或腦內投與。可於甘油、液體聚乙二醇及其混合物及油中製備分散液。在一般儲存及使用條件下，此等製劑可含有防腐劑以防止微生物生長。

適合可注射用途之醫藥組合物包括無菌水溶液(水溶性狀況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。所有狀況中，組合物必須無菌且流動程度必須易於注射。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須防止微生物(諸如細菌及真菌)之污染。載劑可為溶劑或分散介質，其含有(例如)水、乙醇、多元醇(諸如，甘油、丙二醇及液體聚乙二醇，及其類似物)、其合適混合物及植物油。可例如藉由使用諸如卵磷脂之衣料，藉由保持所要粒徑(在分散液狀況下)，及藉由使用界面活性劑來保持適當流動性。預防微生物之作用可藉由各種抗菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物)實現。在許多情況下，較佳將在組合物

中包括等滲劑，例如糖、氯化鈉或諸如甘露糖醇及山梨糖醇之多元醇。可藉由將延遲吸收之藥劑(例如單硬脂酸鋁或明膠)納入組合物中而致使可注射組合物長期吸收。

無菌可注射溶液係如下製備：將所要量之治療化合物視需要與上述成份中之一者或組合一起併入適當溶劑中，繼而過濾滅菌。一般而言，藉由將治療化合物併入無菌載劑中來製備分散液，該無菌載劑含有基礎分散介質及來自上文所列舉之成份的所需其他成份。在使用無菌散劑製備無菌可注射溶液之狀況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其產生活性成份(亦即，治療化合物)加來自其先前無菌過濾之溶液的任何其他所要成份之散劑。

治療化合物可(例如)與惰性稀釋劑或可同化可食用載劑一起經口投與。治療化合物及其他成份亦可囊封於硬或軟殼明膠膠囊中、壓實為錠劑或直接併入對象飲食中。對於口服治療性投與而言，治療化合物可併入賦形劑且以如下形式使用：可攝入性錠劑、經頰錠劑、片劑、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑(wafer)及其類似形式。治療化合物在組合物及製劑中之百分比當然可變化。該等適用於治療之組合物中之治療化合物含量應為可獲得合適劑量之量。

將非經腸組合物調配為易於投與且劑量均一之單位劑型尤其有利。如本文所用之單位劑型係指適合作為單一劑量用於待治療對象的物理性分散單元；各單元含有經計算以產生所要治療作用之預定量的治療化合物，該化合物與所

要醫藥載劑締合。本發明之劑量單位形式的規格由以下因素規定且直接視以下因素而定：(a)治療化合物之獨特特徵及欲實現之特定治療作用；及(b)該治療化合物之化合技術中針對患者特定病況之治療法固有之限制。

治療化合物亦可向皮膚、眼睛或黏膜局部投與。或者，若需要向肺部局部傳遞，則治療化合物可以乾粉或霧劑調配物形式藉由吸入投與。

活性化合物係以足以治療與患者病況有關之病況的治療有效劑量投與。「治療有效量」較佳係使罹病患者病況之症狀相對於未經治療之患者減少至少約20%，更佳至少約40%，甚至更佳至少約60%，且又更佳至少約80%。舉例而言，可在能預測治療人類疾病之功效的動物模型系統中評價化合物功效，諸如實例及圖式中所示之模型系統。

向對象投與之本揭示案化合物或包含本揭示案化合物之組合物的實際劑量可由物理及生理因素決定：諸如年齡、性別、體重、病況嚴重程度、所治療疾病之類型、先前或同時發生之治療介入、對象之特發病及投與途徑。熟練技術人員可判斷此等因素。負責投藥之從業人員通常將判定活性成份在組合物中之濃度及用於單獨對象之適當劑量。在任何併發症事件中可由個別醫師調整劑量。

有效量通常將自約0.001 mg/kg至約1000 mg/kg，約0.01 mg/kg至約750 mg/kg，約100 mg/kg至約500 mg/kg，約1.0 mg/kg至約250 mg/kg，約10.0 mg/kg至約150 mg/kg變化，每天投與一或多次劑量，歷時若干天(視投與模式之過程

及上文所述之因素而定)。其他合適劑量範圍包括每天 1 mg 至 10000 mg，每天 100 mg 至 10000 mg，每天 500 mg 至 10000 mg 及每天 500 mg 至 1000 mg。在一些特定實施例中，該量小於每天 10,000 mg，範圍為每天 750 mg 至 9000 mg。

有效量可小於 1 mg/kg/天、小於 500 mg/kg/天、小於 250 mg/kg/天、小於 100 mg/kg/天、小於 50 mg/kg/天、小於 25 mg/kg/天或小於 10 mg/kg/天。其另外可在 1 mg/kg/天至 200 mg/kg/天之範圍中。舉例而言，關於糖尿病患者的治療，單位劑量可為使血糖相較於未經治療之對象減少至少 40% 之量。在另一實施例中，單位劑量為將血糖降低至  $\pm 10\%$  非糖尿病對象血糖含量之水準的量。

在其他非限制性實例中，劑量亦可包含每次投與約 1  $\mu\text{g}$ (微克)/kg/體重、約 5  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 10  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 50  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 100  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 200  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 350  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 500  $\mu\text{g}$ /kg/體重、約 1 mg(毫克)/kg/體重、約 5 mg/kg/體重、約 10 mg/kg/體重、約 50 mg/kg/體重、約 100 mg/kg/體重、約 200 mg/kg/體重、約 350 mg/kg/體重、約 500 mg/kg/體重至約 1000 mg/kg/體重或更多，及其中可引出之任何範圍。在可自本文所列數字引出之範圍的非限制性實例中，基於上文所述之數字，可投與約 5 mg/kg/體重至約 100 mg/kg/體重、約 5  $\mu\text{g}$ /kg/體重至約 500 mg/kg/體重等之範圍。

在某些實施例中，本揭示案之醫藥組合物可包含(例如)

至少約 0.1% 本揭示案化合物。在其他實施例中，本揭示案化合物可佔(例如)介於約 2% 至 約 75% 之間的單位重量，或介於約 25% 至 約 60% 之間的單位重量，及其中可引出之任何範圍。

預期藥劑之單個或多個劑量。一般熟習此項技術者僅藉由採用常規實驗可判定傳遞多個劑量的所要時間間隔。舉例而言，對象可以約 12 小時間隔每天投與兩次劑量。在一些實施例中，藥劑每天投與一次。

藥劑可根據常規時程投與。如本文所用，常規時程係指預定的指定時間期。只要時程為預定的，則常規時程可涵蓋時間長度相同或不同之時間期。舉例而言，常規時程可包括每天兩次、以每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週為基礎、以每月為基礎或其間的任何設定天數或週數投與。或者，預定常規時程可涉及第一週以每天兩次為基礎投與，隨後以每天為基礎投與歷時數月等。在其他實施例中，本發明提供可經口投與之藥劑且其時間可或可不視食物攝取而定。因此，舉例而言，藥劑可每天早晨及/或晚上服用，不管對象已進食或將進食。

## VI. 組合療法

除了用作單一療法之外，本揭示案化合物亦可發現用於組合療法中。可使用包括兩種藥劑之單獨組合物或藥理學調配物，或同時使用兩種分離組合物或調配物實現有效組合療法，其中一組合物包括本揭示案化合物且另一化合物包括第二藥劑。或者，該療法可以數分鐘至數月之間隔在

另一藥劑治療之前或之後進行。

可採用各種組合，諸如當本揭示案化合物為「A」且「B」表示第二藥劑時，其非限制性實例描述如下：

A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	A/B/B	B/A/A	A/B/B/B	B/A/B/B
B/B/B/A	B/B/A/B	A/A/B/B	A/B/A/B	A/B/B/A	B/B/A/A		
B/A/B/A	B/A/A/B	A/A/A/B	B/A/A/A	A/B/A/A	A/A/B/A		

本揭示案化合物向患者之投與將遵循考慮藥物毒性(若存在)之醫藥投與的一般方案。預期治療循環將視需要重複。

$\beta$ 干擾素可為合適第二藥劑。此等為源於幫助調節免疫系統之人類細胞因子之藥品。其包括干擾素 $\beta$ -1b及干擾素 $\beta$ -1a。FDA已批准倍泰龍(Betaseron)用於繼發性進行性MS的復發形式。此外，FDA已批准將若干種 $\beta$ -干擾素用作經歷多發性硬化症單次發作之對象及可能處於未來發作及發展明確MS之風險之對象的治療。舉例而言，當大腦MRI掃描顯示預言轉化為明確MS之高風險的病變時可表明MS風險。

乙酸格拉替雷(Glatiramer acetate)為可用於組合治療之第二藥劑的另一實例。格拉替雷目前用於治療復發性緩解型MS。其由髓鞘中發現之四種胺基酸製成。此藥物據報導會促進身體免疫系統中之T細胞由有害促炎劑變為用於減少病變部位之發炎的有益抗發炎劑。

另一潛在第二藥劑為米托蒽醌，其為用於許多癌症之化學治療藥物。此藥物亦經FDA批准用於治療進行性形式的

復發性緩解型MS，以及某些形式的進行性MS。其通常每三個月靜脈內給藥。此藥品為有效的，但受心臟毒性限制。諾凡特龍(Novantrone)已由FDA批准用於繼發性進行性、進行性復發性及惡化之復發性緩解型MS。

另一潛在第二藥劑為那他珠單抗(natalizumab)。一般而言，那他珠單抗藉由阻斷免疫細胞與腦血管之附接起作用，該附接為免疫細胞交叉進入大腦之必需步驟，因此減少免疫細胞對腦神經元的發炎作用。那他珠單抗已顯示顯著降低復發性MS患者的發作頻率。

在復發性緩解型MS之狀況下，患者可經作為第二藥劑之皮質類固醇(諸如，甲潑尼龍(methylprednisolone))靜脈內給藥，以儘快終止發作且留下較少持久性缺陷。

可與本揭示案化合物組合使用用於MS之其他常見藥物包括免疫抑制藥物，諸如硫唑嘌呤(azathioprine)、克拉屈濱(cladribine)及環磷醯胺。

預期其他抗發炎藥劑可用於與本發明之治療結合。可使用其他COX抑制劑，包括芳基羧酸(水楊酸、乙醯基水楊酸、雙氟尼酸(diflunisal)、三水楊酸膽鹼鎂、水楊酸鹽、撲炎痛(benorylate)、氟滅酸、甲滅酸、甲氯滅酸(meclofenamic acid)及三伏酸(triflumic acid)、芳基烷酸(雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、芬替酸(fentiazac)、布洛芬、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、非諾洛芬(fenoprofen)、苯布芬(fenbufen)、舒洛芬

(suprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、苯惡洛芬(benoxaprofen)、吡洛芬(pirprofen)、托美汀(tolmetin)、佐美酸(zomepirac)、克洛酸(clopinac)、吲哚美辛(indomethacin)及舒林酸(sulindac))及烯醇酸(保泰松(phenylbutazone)、羥保泰松(oxyphenbutazone)、阿紮丙宗(azapropazone)、非普拉宗(feprazone)、吡羅昔康(piroxicam)及伊索昔康(isoxicam))。例如參見美國專利6,025,395。

組織胺H2受體阻斷劑亦可用於與本發明化合物結合，包括西米替丁(cimetidine)、雷尼替丁(ranitidine)、法莫替丁(famotidine)及尼紮替丁(nizatidine)。

預期使用諸如他克林(tacrine)、多奈哌齊(donepizil)、美曲膦酯(metrifonate)及卡巴拉汀(rivastigmine)之乙醯膽鹼酯酶抑制劑與本揭示案化合物結合用於治療阿茲海默氏病及其他疾病。可研發其他一經批准即可使用之乙醯膽鹼酯酶抑制劑，包括卡巴拉汀及美曲膦酯。乙醯膽鹼酯酶抑制劑藉由酶膽鹼酯酶降低乙醯膽鹼分解來增加神經末梢處神經傳遞素乙醯膽鹼之量。

諸如司來吉蘭(selegilene)之MAO-B抑制劑可與本發明化合物結合使用。司來吉蘭係用於帕金森氏病且以不可逆方式抑制B型單胺氧化酶(MAO-B)。單胺氧化酶為使單胺神經傳遞素去甲腎上腺素、血清素及多巴胺(dopamine)失活之酶。

報導對治療或預防帕金森氏病、阿茲海默氏病、多發性

硬化症、肌肉萎縮性側索硬化、類風濕性關節炎、發炎性腸病及咸信發病機制涉及過度產生氧化氮(NO)或前列腺素之所有其他疾病具有益處的飲食及營養補充劑，諸如乙醯基-L-肉鹼、二十八醇、月見草油、維生素B6、酪胺酸、苯丙胺酸、維生素C、L-多巴，或若干抗氧化劑之組合可與本發明化合物結合使用。

對於治療或預防癌症而言，本發明化合物可與以下中之一或更多者組合：輻射、化學治療劑(例如，細胞毒性劑(諸如蒽環黴素、長春新鹼、長春鹼)、微管靶向劑(諸如，紫杉醇及多烯紫杉醇)、5-FU及相關藥劑、順鉑及其他含鉑化合物、伊立替康及拓朴替康、吉西他濱、替莫唑胺等)、靶向療法(例如，伊馬替尼、硼替佐米、貝伐單抗、利妥昔單抗)或經設計用於促進靶向癌細胞之增強之免疫反應的疫苗療法。

對於治療或預防自體免疫疾病而言，本發明化合物可與以下中之一或更多者組合：皮質類固醇、甲胺喋呤、抗-TNF抗體、其他TNF-靶向蛋白療法及NSAID。對於治療或預防心血管疾病而言，本發明化合物可與抗血栓形成療法、抗膽固醇療法(諸如，士他汀類藥物(例如，阿托伐他汀))及手術介入(諸如，支架或冠狀動脈繞道)組合。對於治療骨質疏鬆症而言，本發明化合物可與抗骨質再吸收劑(諸如雙磷酸鹽)或合成代謝療法(諸如，特立帕肽(teriparatide)或副甲狀腺激素)組合。對於治療神經精神病況而言，本發明化合物可與抗抑鬱劑(例如，丙咪嗪(imipramine)或

SSRI(諸如，氟西汀(fluoxetine))、抗精神病劑(例如，奧氮平(olanzapine)、舍吲哚(sertindole)、利培酮(risperidone))、情緒穩定劑(例如，鋰、丙戊酸半鈉)或其他標準劑(諸如，抗焦慮劑)組合。對於治療神經學病症而言，本發明化合物可與鎮痙劑(例如，丙戊酸半鈉、加巴噴丁(gabapentin)、苯妥英(phenytoin)、痛痙寧(carbamazepine)及托吡酯(topiramate))、抗血栓形成劑(例如，組織血纖維蛋白溶酶原活化劑)或鎮痛劑(例如，類鴉片物質、鈉通道阻斷劑及其他抗傷害感受劑)組合。

## VII. 實例

納入以下實例以演示本發明之較佳實施例。彼等熟習此項技術者應瞭解接下來的實例中所揭示之技術代表在本發明實踐中良好起作用之本發明者發現之技術，且因此可認為組成其實踐之較佳模式。然而，彼等熟習此項技術者根據本揭示案應瞭解，可對所揭示之特定實施例作出許多改變且仍獲得類似或相似結果而不悖離本發明之精神及範疇。

### 實例1-方法及材料

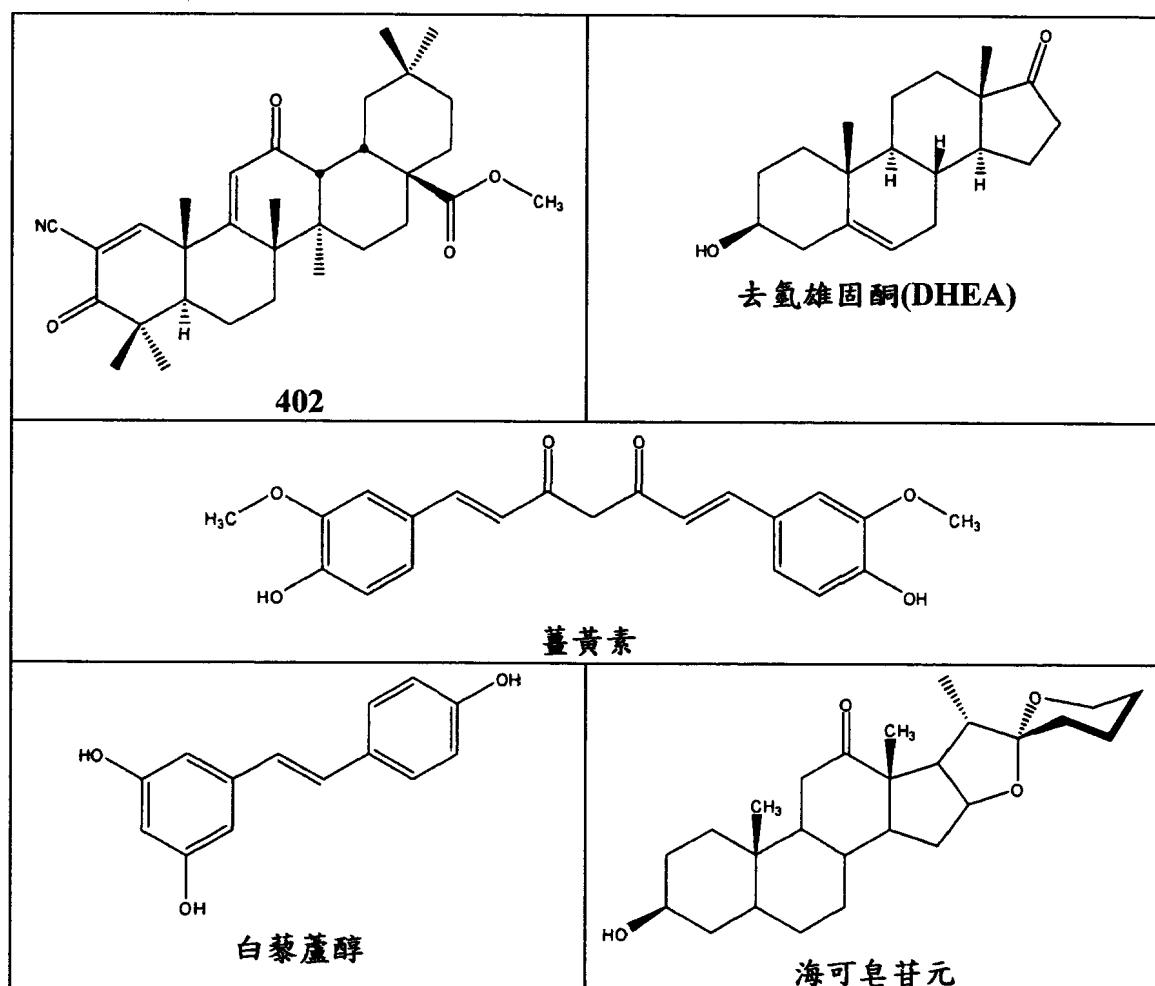
**氧化氮製造及細胞生存力。** 將 RAW264.7 巨噬細胞以 DMSO 或藥物預處理 2 小時，接著以重組小鼠 IFN $\gamma$ (Sigma) 處理 24 小時。使用格里斯試劑系統 (Griess reagent system, Promega) 測定培養基中之 NO 濃度。使用 WST-1 試劑 (Roche) 測定細胞生存力。

**iNOS 誘導 qPCR。** 將 RAW264.7 小鼠巨噬細胞以指定濃度

之化合物預處理2小時，且隨後以10 ng/ml IFN $\gamma$ 再刺激2小時。藉由qPCR定量iNOS之mRNA含量且將其相對於媒劑處理之IFN $\gamma$ 刺激之樣本(將其標準化為1之值)顯示。各值為各自具有三個孔之重複PCR反應的平均值。

iNOS誘導西方墨點。將RAW264.7細胞以指定化合物預處理2小時，且隨後以10 ng/ml IFN $\gamma$ 再刺激24小時。藉由免疫墨點法檢定iNOS蛋白含量。將肌動蛋白用作內參考物(loader control)。

比較化合物。在一些實驗(例如，圖17、18)中，將本發明化合物與其他合成三萜類化合物及天然產物進行比較，諸如彼等本文所示者：

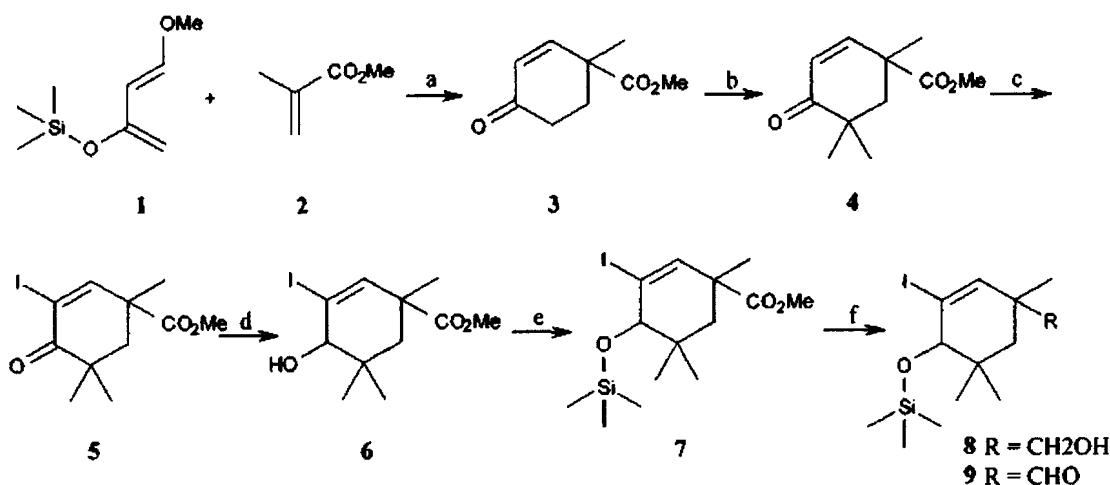


化合物**402**可根據以引用的方式併入本文中之Honda等人(1998)、Honda等人(2000b)、Honda等人(2002)、Yates等人(2007)及美國專利第6,326,507號及第6,974,801號教示之方法製備。

### 實例2-某些包括抗發炎藥核之天然產物之合成

如流程1-3中所述合成薑黃素類似物**C0008**、**C0009**及**C0010**。

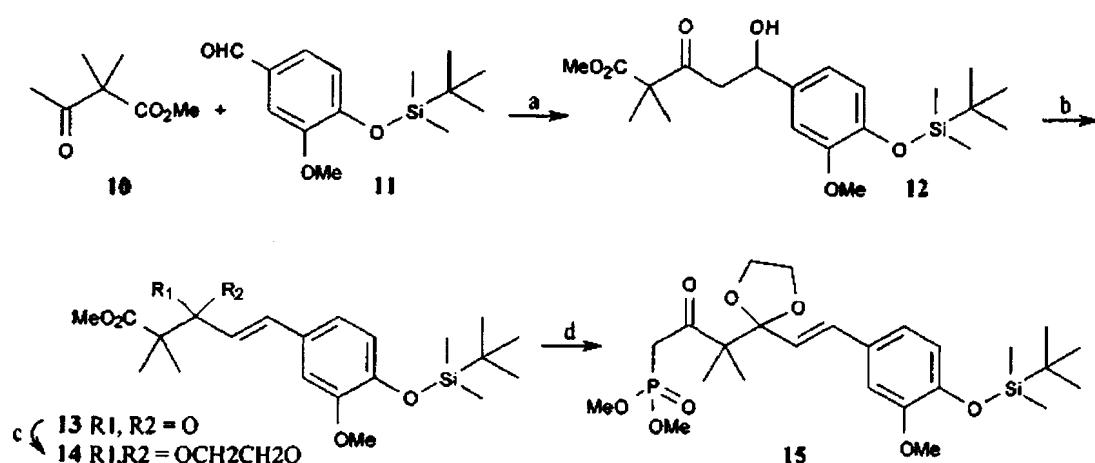
#### 流程1



流程1之試劑及條件：(a)130°C，16小時，68%；(b)(i)LHMDS，MeI，-78°C至室溫，3小時；(ii)LHMDS，MeI，-78°C至室溫，3小時，71%；(c)I<sub>2</sub>，50°C，24小時，95%；(d)NaBH<sub>4</sub>、CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O，0°C，1.5小時，80%；(e)TMSCl、咪唑，0°C，1小時，95%；(f)(i)DIBAL-H，-78°C，1小時；(ii)DMP，室溫，20分鐘，85%。

如流程 1 中所示，化合物 3(68%)係藉由化合物 1 與 2 之 Diels-Alder 反應使用自 Danishefsky 等人，1979 報導所之方法修改的方案製備。在引入雙二甲基產生化合物 4(產率 71%)之後，產生碘乙烯 5(產率 95%)。將烯酮還原為烯丙醇 6 且保護產生 TMS 鏈 7(兩步驟為 80%)。以兩步驟將甲基酯 7 轉化為醛 9(91% 產率)。

## 流程 2



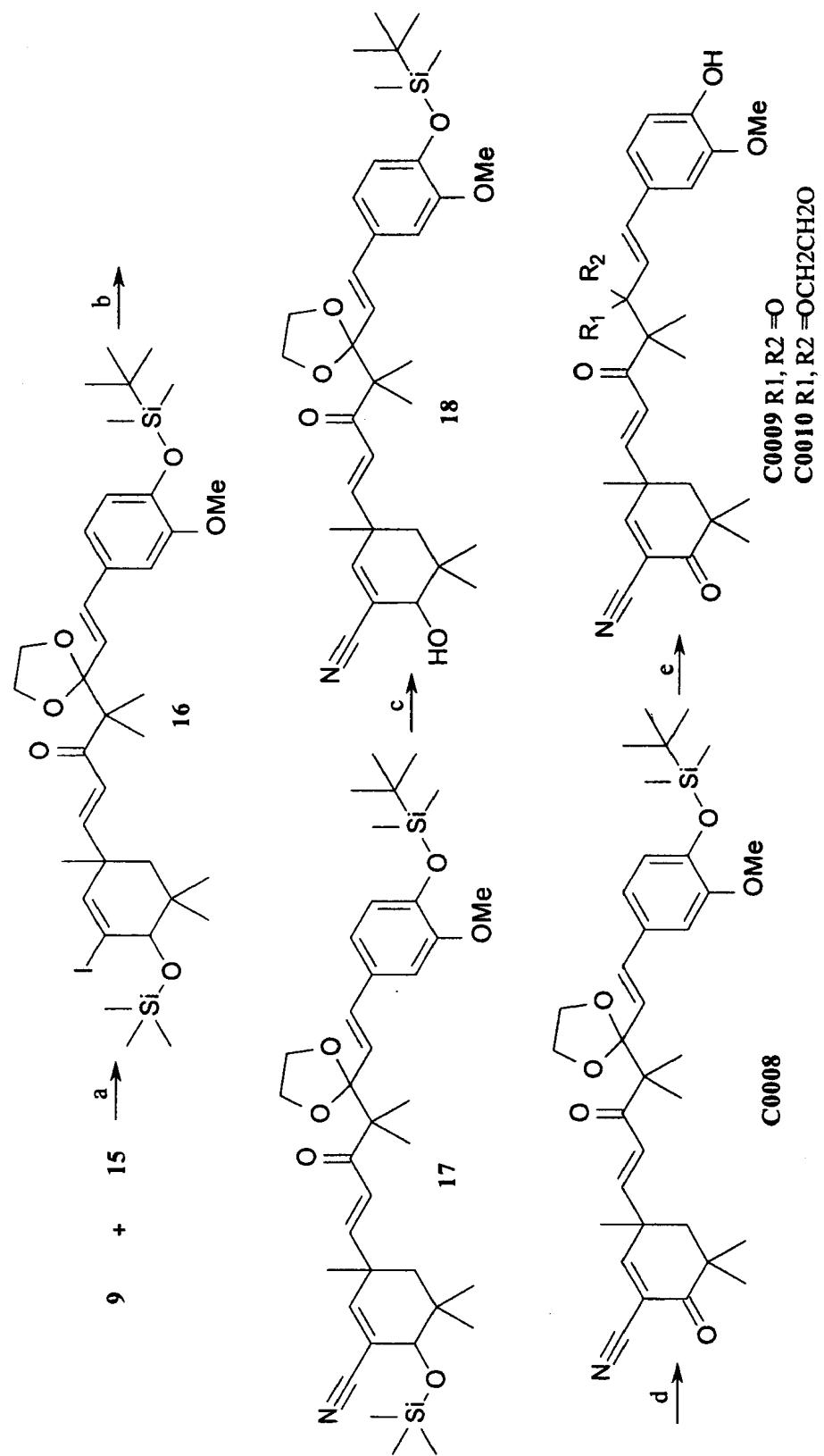
流程 2 之試劑及條件：(a)LDA，-78°C 至 0°C，2.5 小時，70%；(b)Et<sub>3</sub>N、MsCl，0°C，30 分鐘，81%；(c)(i)乙二醇，TsOH，110°C，4 小時；(ii)TBSCl、咪唑，室溫，43%；(d)BuLi，甲基膦酸二甲酯，-78°C 至 室溫，91%。

自 酮 10 與 醛 11 的 醛 醇 縮 合 獲 得 化 合 物 12(70%)(Cardona 等人，1986)(流程 2)。將 化 合 物 12 轉 換 為 甲 磺 酸 酯，將 其 原 位 切 斷 產 生 化 合 物 13(產 率 81%)。將 烯 酮 保 護 為 縮 酮(43%) 之 後，將 甲 基 酯 以 優 良 產 率(91%) 轉 換 為 磷 酸 二 甲 酯 15。

將上文所獲得之化合物 **15** 與化合物 **9** 縮合且轉換為目標  
薑黃素類似物(下文之流程3)。首先使用 NaHMDS 作為鹼來  
嘗試磷酸 **15** 與醛 **9** 之間的 Horner-Wadsworth-Emmons 反應。  
未觀測到反應，此最可能係因為 **9** 之空間位阻。使用 Roush  
等人，1984 研發之方案 (DIPEA/LiCl)，反應變得緩慢，以  
28% 之產率產生化合物 **16**。接著將碘乙烯 **16** 藉由  $Pd(PPh_3)_4$   
催化以  $Zn(CN)_2$  處理 (Wu 等人，1999)，且獲得氰化物  
**17**(68%)。移除 TMS 保護基且氧化後，獲得化合物  
**C0008**(自 **17** 的產率為 76%)。

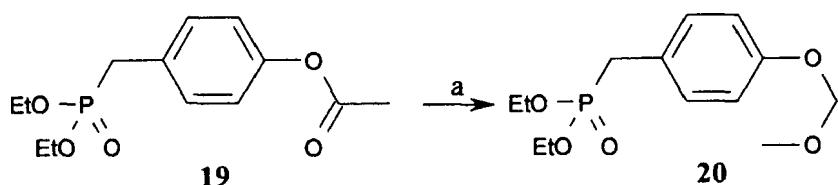
**C0008** 為用於產生 **C0009** 及 **C0010** 之起始物質(下文之流  
程3)。當 **C0008** 以 6 N  $HC_1$ (水溶液)處理時，獲得完全去保  
護之化合物 **C0009**(88%)。當 **C0008** 以 TBAF 處理時，以 63%  
之產率獲得酚 **C0010**。

## 流程 3



流程 3 之試劑及條件：(a)DIPEA，LiCl，60°C，20小時，28%；(b)Zn(CN)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，80°C，20分鐘，68%；(c)TsOH，室溫，30分鐘，99%；(d)DMP，室溫，1小時，77%；(e)6 N HCl(水溶液)，室溫，14小時，88%(對於 C0009 而言)；TBAF，室溫，10分鐘，63%(對於 C0010 而言)。

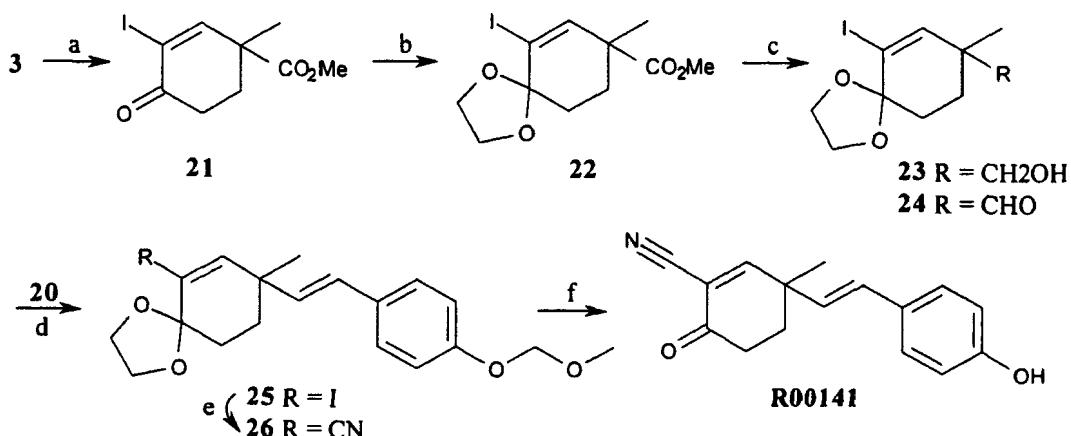
## 流程 4



流程 4 之試劑及條件：(a)(i)  $K_2CO_3$ ，室溫，2小時；  
(ii)  $MOMCl$ ，DIPEA，室溫，14小時，94%。

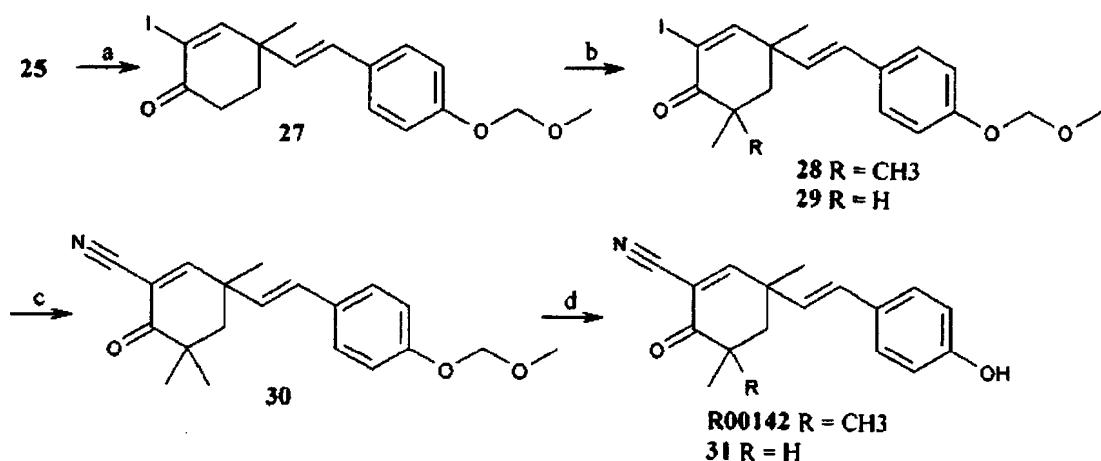
白藜蘆醇類似物 R00141 之合成概述於下文之流程 4 及流程 5 中。將起始物質 3 首先以  $I_2/Py$  處理產生碘乙烯 21(74%)。接著對碘乙烯進行保護產生縮酮 22，將其直接用於隨後反應中。將縮酮 22 以兩步驟且以高產率(91%)轉換為醛 24。使醛 24 與磷酸二乙酯 20 在鹼性條件下反應以 89% 之產率產生化合物 25。將碘乙烯 25 以  $Zn(CN)_2$  及催化量之  $Pd(PPh_3)_4$  處理，且以 62% 之產率獲得氰化物 26。以一步驟使用  $TsOH$  移除縮酮及 MOM 保護基產生 R00141(87%)。

## 流程 5



流程 5 之試劑及條件：(a)I<sub>2</sub>，室溫，16小時，74%；(b)乙二醇，110°C，3小時；(c)(i)DIBAL-H，-78°C，1小時；(ii)DMP，室溫，20分鐘，91%；(d)t-BuOK，0°C至室溫，2小時，89%；(e)Zn(CN)<sub>2</sub>，Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，80°C，20分鐘，62%；(f)TsOH，室溫，2分鐘，87%。

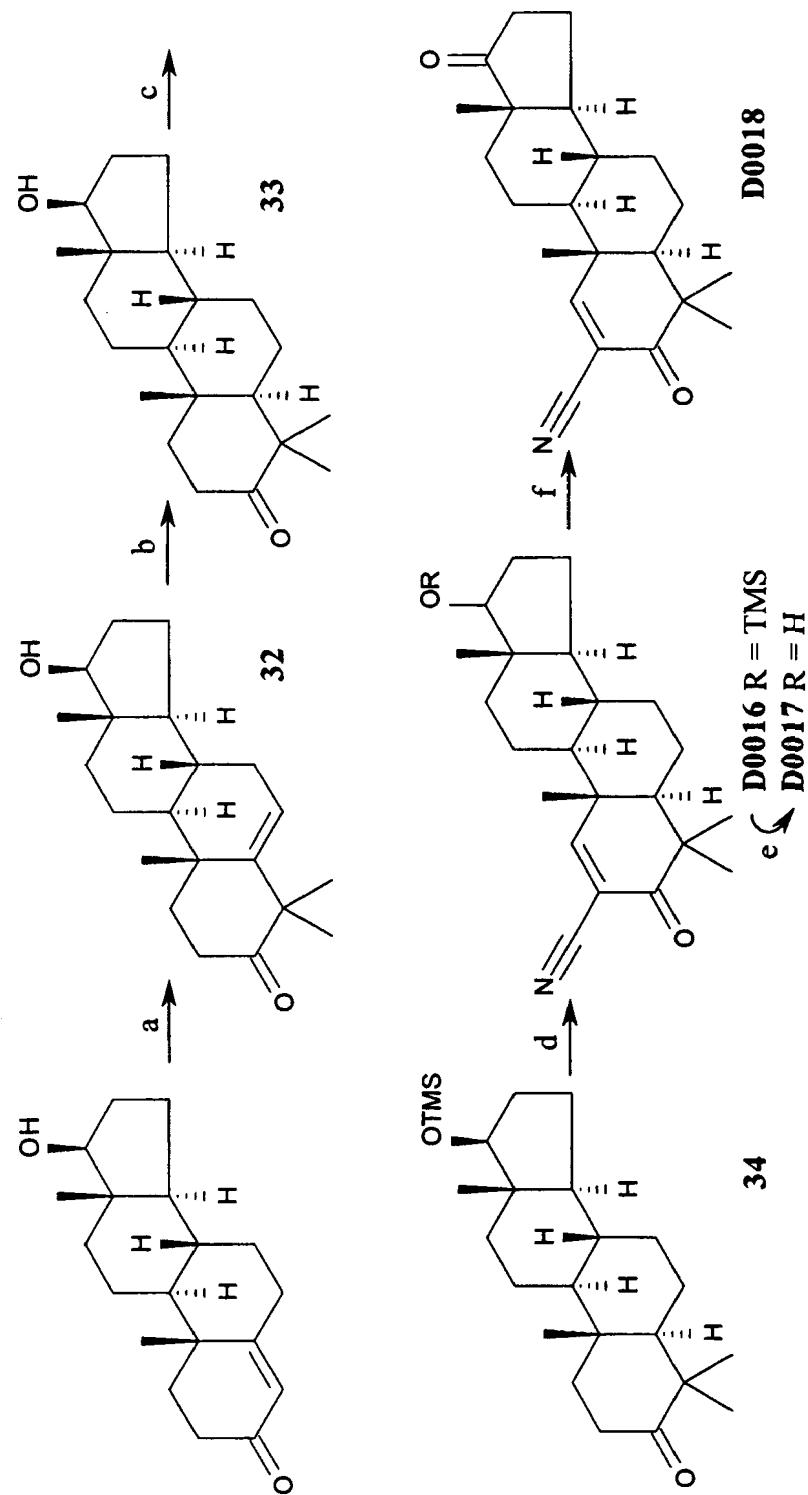
## 流程 6



流程 6 之試劑及條件：(a)TsOH，室溫，89%；  
(b)(i)LHMDS，MeI，-78°C 至室溫，3小時；(ii)LHMDS，  
MeI，-78°C 至室溫，3小時，48%；(b)Zn(CN)<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>，  
80°C，20分鐘，42%；(f)TsOH，室溫，2分鐘，93%。

自化合物 25 合成 R00142(流程 6)。將化合物 25 以 TsOH 處理，選擇性移除縮酮基產生烯酮 27(89%)。接著使用 LHMDS/MeI 引入雙二甲基。自反應混合物以 48% 之產率分離化合物 28。亦獲得化合物 28 與 29(14%)之混合物。使用針對 R00141 合成所述相同之方案，自化合物 28 以 39% 之產率獲得 R00142。自化合物 28 與 29 之混合物獲得 R00142 與化合物 31 之混合物(稱為 R00142-1)。

## 流程 7

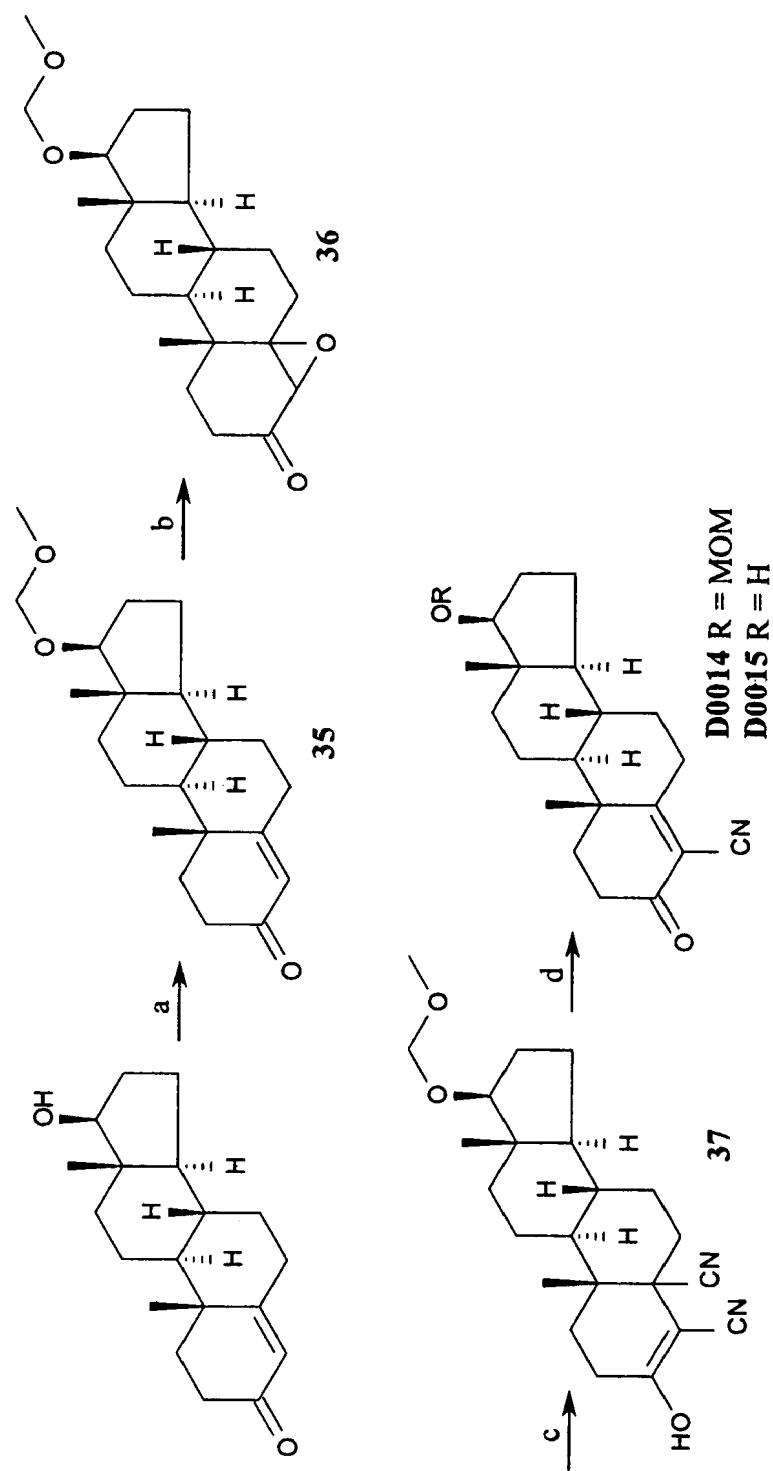


流程 7 之試劑及條件：(a)t-BuOK、MeI，室溫，4小時，62%；(b)H<sub>2</sub>，10% Pd/C，室溫，16小時，38%；(c)咪唑，TMSCl，室溫，1小時，84%；(d)(i)LDA，TsCN，-78°C 至 0°C，1小時；(ii)DDQ，80°C，20分鐘，50%；(e)TsOH，室溫，5分鐘，95%；(f)DMP，室溫，2小時，79%。

自睪固酮合成 DHEA 類似物 **D0016**(流程 7)。將睪固酮以 t-BuOK/MeI 處理 (Cao 等人，2007) 在 4 位置引入攣二甲基，以 62% 之產率獲得化合物 **32**。接著將化合物 **32** 氢化產生 **33**(38%)。在 17-羥基經保護之後(產率 84%)，將化合物 **34** 以 LDA/TsCN 處理 (Kahne 及 Collum, 1981)，隨後 DDQ 氧化以 50% 之產率產生目標化合物 **D0016**。

自 **D0016** 合成 **D0017** 及 **D0018**(流程 7)。將 **D0016** 以 TsOH 處理以 95% 之產率產生 **D0017**。將 **D0017** 以戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin periodinane) 氧化產生化合物 **D0018**(79%)。

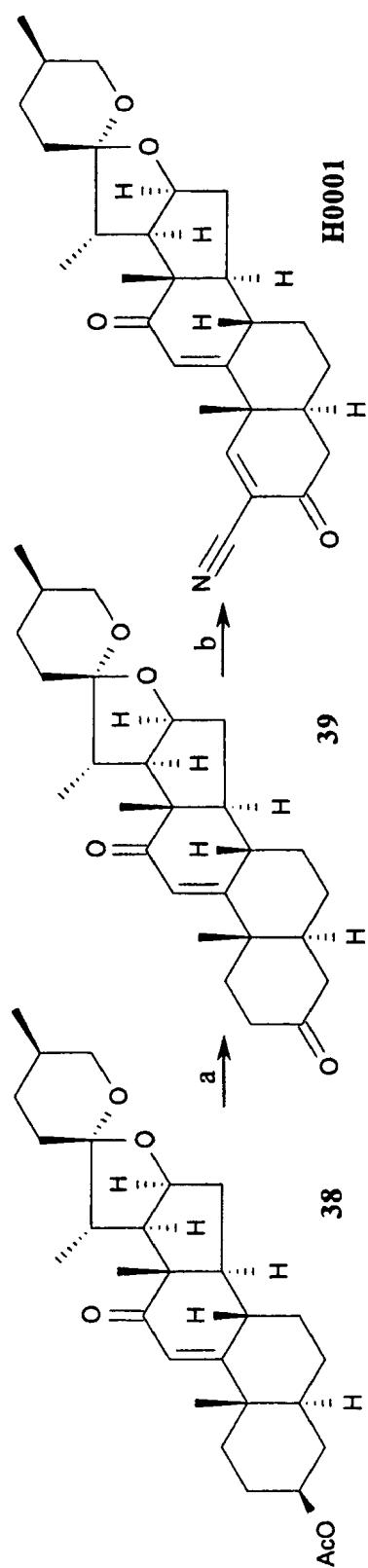
## 流程 8



流程 8 之試劑及條件：(a)MOMCl，DIPEA，DMAP，室溫，14小時，98%；(b)H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，NaOH，4°C，14小時，71%；(c)NaCN，EtOH，80°C，24小時；(d)210°C，40分鐘，23% **D0014**(自 36)及 23% **D0015**(自 36)。

化合物 **D0014** 係使用 Rasmussen 等人，1986 所報導之方案自化合物 35 製備(流程 8)。將化合物 35(以 98% 之產率自單固酮製備)以鹼性過氧化氫處理產生環氧化物差向異構體之混合物。將混合物轉化為鹼可溶性二氯基化合物 37，其直接用於隨後步驟中。化合物 37 溫和熱解產生相應 4-氯基-類固醇 **D0014**(23%)及 **D0015**(23%)。

## 流程 9

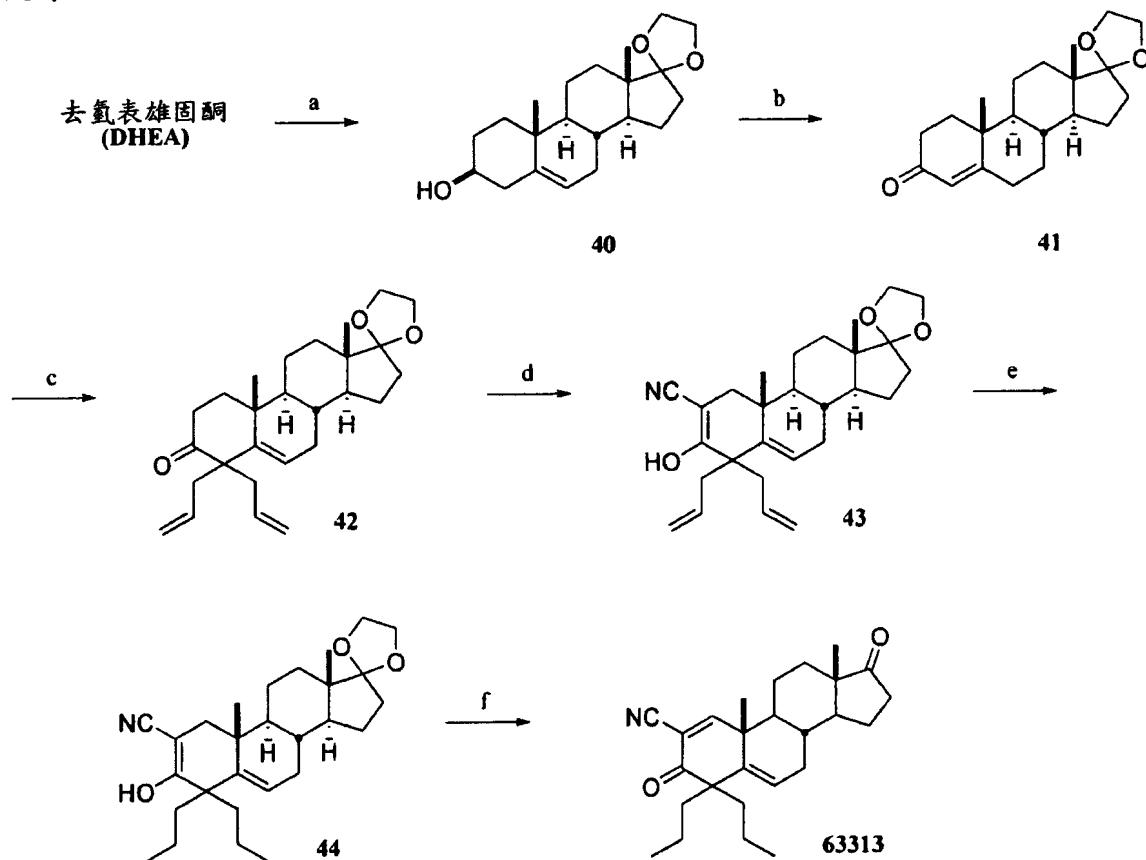


流程 9 之試劑及條件：(a)(i) $\text{K}_2\text{CO}_3$ ，室溫，4小時；(ii)PCC，  
 $\text{NaOAc}$ ，室溫，3小時，95%；(b)(i)LDA， $\text{TsCN}$ ， $-78^\circ\text{C}$  至

0°C, 1小時；(ii)DDQ, 80°C, 20分鐘, 37%。

自化合物**38**合成海可皂苷元類似物**H0001**(流程9)。自海可皂苷元乙酸酯使用所報導之程序製備化合物**38**(Barton等人, 1980)。將乙酸酯**38**以鹼處理，隨後進行PCC氧化以95%之產率產生酮**39**。接著使**39**與LDA/TsCN反應(Kahne及Collum, 1981)，隨後進行DDQ氧化產生目標化合物**H0001**(37%)。

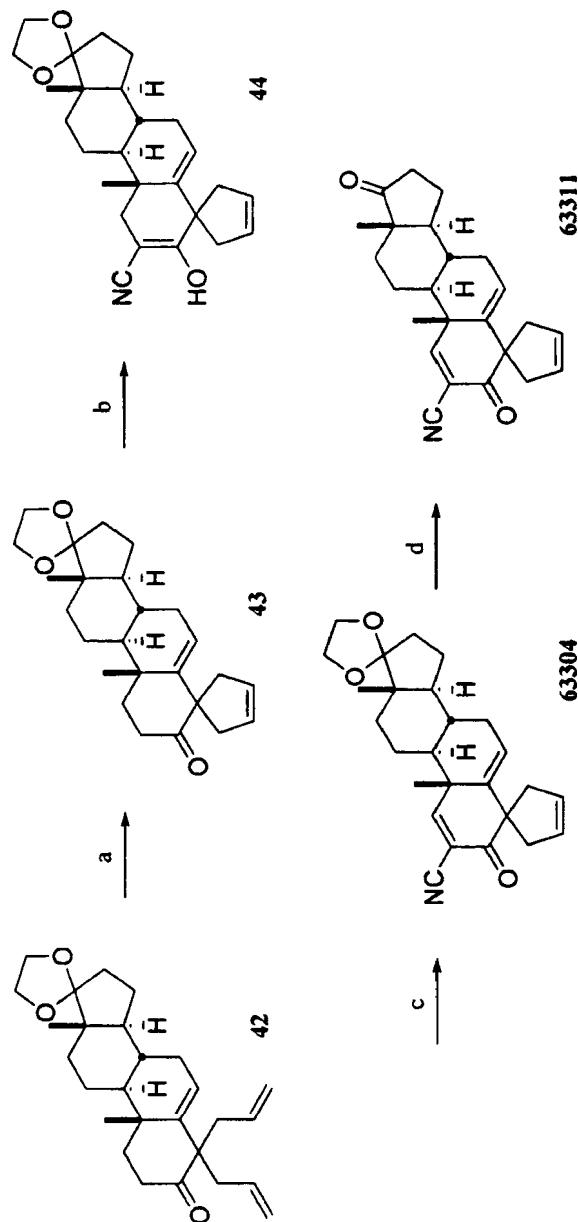
### 流程10：



流程10之試劑及條件：(a)乙二醇，CSA，環己烷，Dean-Stark，回流，20小時，99%；(b)3-甲基-2-丁酮，Al(O*i*-Pr)<sub>3</sub>，甲苯，回流，4小時，72%；(c)KOT-*t*-Bu(THF中之1 M)，*t*-BuOH，烯丙基溴，室溫，2小時，73%；(d)LDA，THF，-78°C，30分鐘；TsCN，-78°C，30分鐘，57%；(e)H<sub>2</sub>(1 atm)，

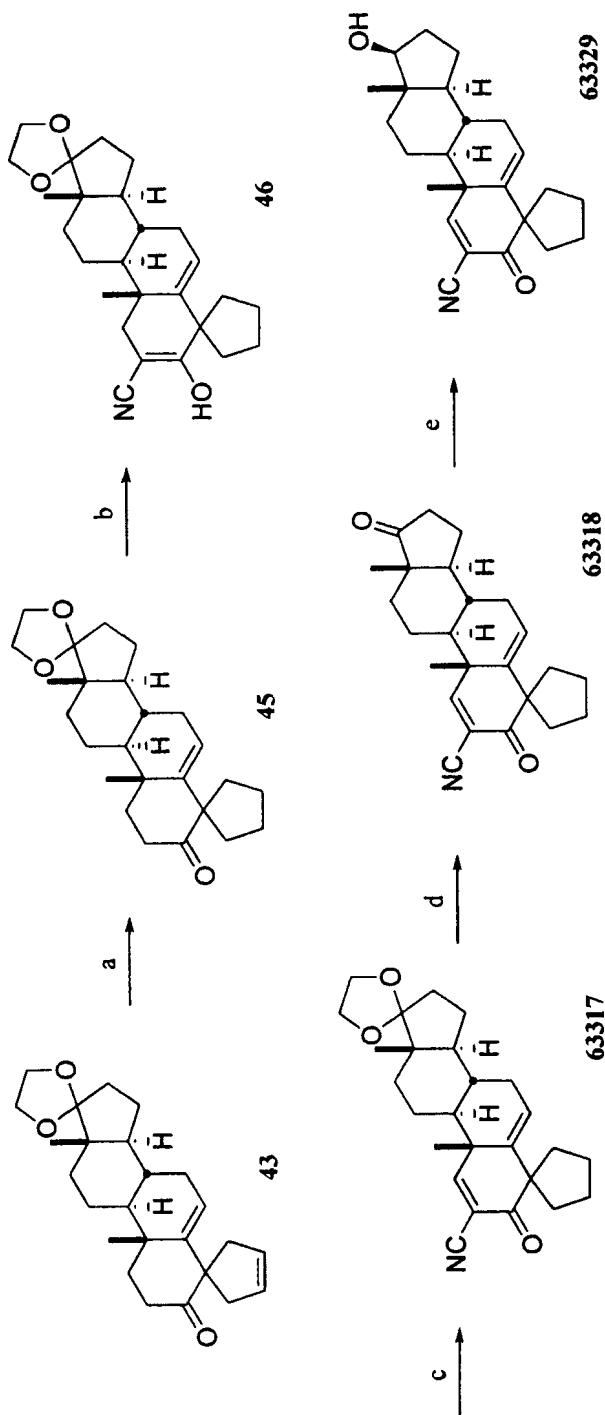
10% Pd/C, THF, 2小時, 100%; (f)(i)DDQ, 芬, 80°C, 3小時; (ii)1 N HCl(水溶液), THF, 室溫, 2小時, 10%。

## 流程 11 :



流程 11 之試劑及條件：(a)Grubbs 催化劑(第二代)，  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，室溫，2小時，99%；(b)LDA，THF，甲苯，  
 $-78^\circ\text{C}$ ，30分鐘；TsCN， $-78^\circ\text{C}$ ，30分鐘，34%；(c)DDQ，  
芬， $80^\circ\text{C}$ ，30分鐘，18%；(d)1 N HCl(水溶液)，THF，  
 $\text{H}_2\text{O}$ ，室溫，14小時，64%。

## 流程 12：

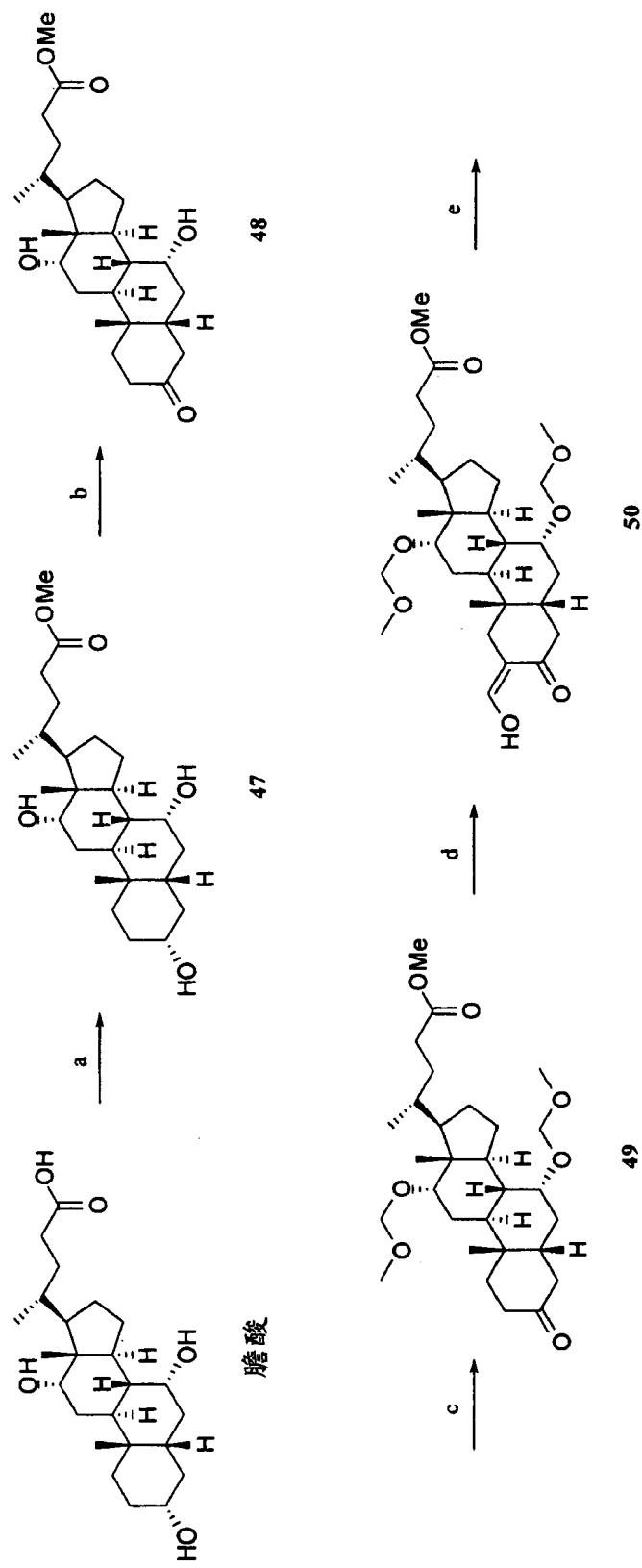


流程 12 之試劑及條件：(a)  $\text{H}_2$  (1 atm), 5% Pd/C, THF, 2 小時, 98%；(b) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 分鐘；TsCN,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 分鐘, 55%；(c)(i)1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲, DMF,  $0^\circ\text{C}$ , 2 小時；(ii)吡啶,  $55^\circ\text{C}$ , 21 小時, 76%；

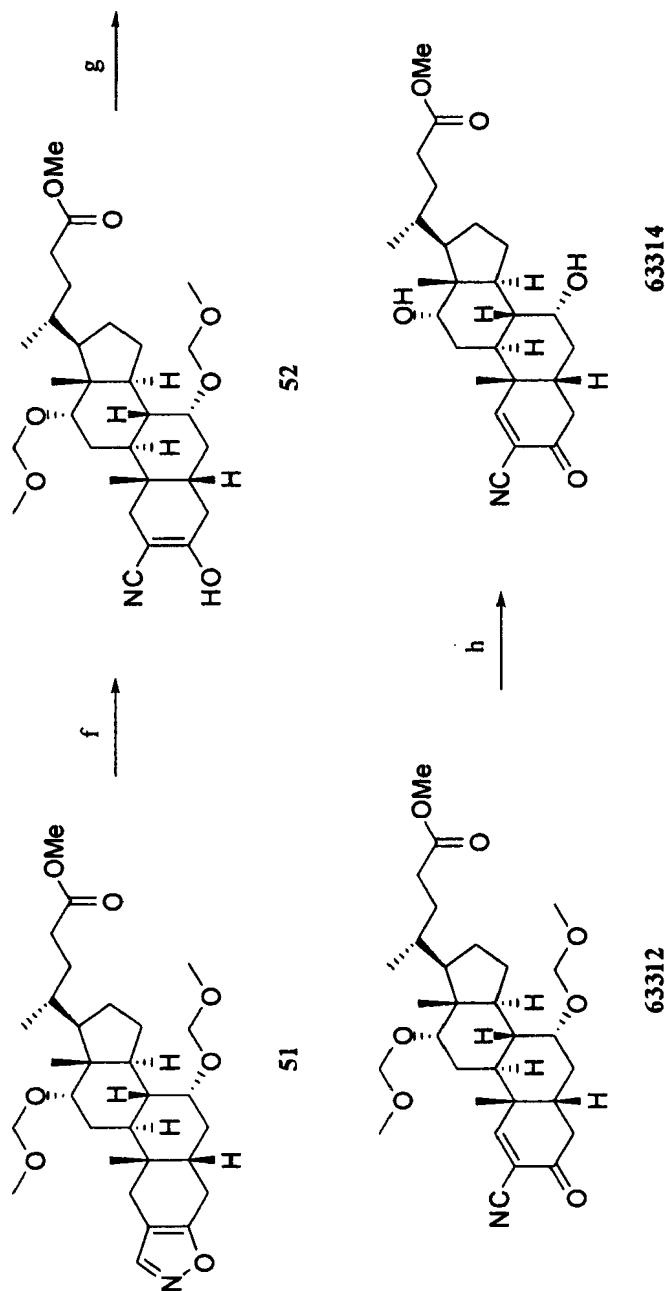
(d) 0.5 N HCl (水溶液), THF, 室溫, 50 小時, 98% ;

(e) Al(O*i*-Pr)<sub>3</sub>, *i*-PrOH, 甲苯, 75°C, 20 小時, 20% 。

流程 13a :



## 流程 13b :



流程 13a 及 13b 之試劑及條件：(a)  $\text{AcCl}$ ， $\text{MeOH}$ ，室溫，72小時；(b)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ /矽藻土，甲苯，回流，3小時，66%；(c)  $\text{MOM-Cl}$ ， $i\text{-Pr}_2\text{Net}$ ， $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ， $45^\circ\text{C}$ ，14小時，70%；(d)  $\text{NaOMe}$ ， $\text{HCO}_2\text{Et}$ ， $\text{MeOH}$ ，室溫，2小時；(e)  $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$ ， $\text{EtOH}$ ， $\text{H}_2\text{O}$ ， $60^\circ\text{C}$ ，14小時，40%；(f)  $\text{NaOMe}$ ，

MeOH, THF, 55°C, 2小時, 41%; (g)(i)1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲, DMF, 室溫, 3小時; (ii)吡啶, 55°C, 72小時, 80%; (h)2 N HCl(Et<sub>2</sub>O), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 室溫, 14小時, 48%。

### 實例3-某些包括抗發炎藥核之天然產物之表徵

**化合物3：**將化合物1(4.20 g, 24.4 mmol)與2(2.44 g, 24.4 mmol)於甲苯(1 mL)中之混合物在密封試管中在130°C下加熱16小時。冷卻至室溫後，添加THF(10 mL)及0.1 N HCl(5 mL)。攪拌20分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液，且將混合物以EtOAc萃取。將組合之萃取物以水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中15% EtOAc)純化產生呈無色油狀物之化合物3(2.84 g, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.89 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 5.98 (d, 1H, *J*=10.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 2.50 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.45 (s, 3H)。<sup>1</sup>H NMR譜與文獻(Danishefsky等人, 1979)中所報導相同。

**化合物4：**在-78°C下將LHMDS(THF中1.0 M, 3.75 mL, 3.75 mmol)逐滴添加至化合物3(505 mg, 3.00 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中。攪拌1小時後，添加MeI(0.56 mL, 9.00 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。冷卻至0°C後，添加NH<sub>4</sub>Cl溶液，且將混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之萃取物以水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所獲得之粗產物溶解於THF(20 mL)中且冷卻至-78°C。再次逐滴添加LHMDS(THF中1.0 M, 3.75 mL, 3.75 mmol)。在-78°C

下攪拌1小時後，添加MeI(0.56 mL, 9.00 mmol)且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。冷卻至0°C後，添加NH<sub>4</sub>Cl溶液，且將混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之萃取物以水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中10% EtOAc)純化產生呈白色固體狀之化合物4(420 mg, 71%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.78 (dd, 1H, J=1.2, 10.2 Hz), 5.91 (d, 1H, J=10.2 Hz), 3.74 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H, J=1.2, 14.1 Hz), 1.79 (d, 1H, J=14.1 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

**化合物5：**將化合物4(212 mg, 1.08 mmol)、I<sub>2</sub>(824 mg, 3.24 mmol)及吡啶(1.5 mL)於CCl<sub>4</sub>(3 mL)中之混合物在50°C下加熱24小時。冷卻至室溫後，添加EtOAc(20 mL)。將混合物以Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液、1 N HCl(水溶液)及水洗滌，接著以MgSO<sub>4</sub>乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中7%至10% EtOAc)純化產生化合物5(313 mg, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (d, 1H, J=14.4 Hz), 1.87 (d, 1H, J=14.4 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.0, 26.0, 27.9, 41.4, 45.5, 46.9, 52.7, 103.0, 157.7, 174.6, 196.2。

**化合物6：**在0°C下向化合物5(200 mg, 0.62 mmol)於MeOH(6 mL)中之溶液中添加CeCl<sub>3</sub>•7H<sub>2</sub>O(255 mg, 0.68 mmol)及NaBH<sub>4</sub>(26 mg, 0.68 mmol)。在攪拌1小時後，再添加NaBH<sub>4</sub>(26 mg, 0.68 mmol)且再攪拌30分鐘。向反應

混合物中添加水且將混合物以 EtOAc 萃取。將組合之萃取物以水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之 10% 至 20% EtOAc)純化產生烯丙醇 6(160 mg, 80%)： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.51 (s, 1H), 3.77 (dd, 1H,  $J=1.2, 6.0$  Hz), 3.69 (s, 3H), 2.34 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 2.00 (d, 1H,  $J=6.0$  Hz), 1.42 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.26 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)； $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  19.1, 28.0, 28.6, 36.0, 44.5, 46.7, 52.3, 78.2, 107.3, 141.2, 175.8。

化合物 8 及 9：在 0°C 下向醇 6(160 mg, 0.50 mmol) 於  $CH_2Cl_2$ (3 mL) 中之溶液中連續添加咪唑(203 mg, 2.99 mmol) 及  $TMSCl$ (190  $\mu$ L, 1.49 mmol)。攪拌 1 小時後，添加  $NaHCO_3$ (水) 溶液，且將混合物以  $CH_2Cl_2$  萃取。將組合之萃取物以  $MgSO_4$  乾燥且濃縮產生化合物 7(194 mg, 95%)。化合物 7 未經進一步純化即用於隨後步驟中。

在 -78°C 下將 DIBAL-H(甲苯中 1.0 M, 0.50 mL, 0.50 mmol) 添加至存於  $CH_2Cl_2$ (5 mL) 中之化合物 7(194 mg, 0.47 mmol) 中。攪拌 30 分鐘後，再添加 DIBAL-H(甲苯中 1.0 M, 0.50 mL, 0.50 mmol) 且再攪拌 30 分鐘。添加酒石酸鉀-鈉(水) 溶液，且將混合物在室溫下攪拌直至澄清。將其以  $CH_2Cl_2$  萃取，且將組合之萃取物以水洗滌，以  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 10% EtOAc) 純化產生醇 8(150 mg, 87%) 及醛 9(11 mg, 6.4%)。化合物 8： $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.09 (s,

1H), 3.80 (s, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.19 (t, 1H,  $J=5.4$  Hz), 1.88 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.07 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.20 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90, 24.8, 26.3, 27.7, 37.0, 37.6, 43.0, 71.2, 83.0, 100.5, 144.2。

將  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 mL)中之  $\text{NaHCO}_3$ (430 mg, 5.12 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(434 mg, 1.02 mmol)在室溫下攪拌20分鐘，且接著添加醇8(150 mg, 0.41 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL)中之溶液。攪拌2小時後，添加  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水)溶液且攪拌10分鐘。將混合物以己烷萃取，且將組合之萃取物以  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液洗滌，以  $\text{MgSO}_4$ 乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中5% EtOAc)純化產生醛9(128 mg, 85%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.37 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.11 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.29 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.10 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.23 (s, 9H)。

**化合物12:** 在-78°C下將n-BuLi(己烷中2.5 M, 1.46 mL, 3.65 mmol)添加至THF(2 mL)中之二異丙胺(0.54 mL, 3.82 mmol)中。在0°C下攪拌30分鐘後，將其再冷卻至-78°C。接著逐滴添加THF(5 mL)中之化合物10(500 mg, 3.47 mmol)。攪拌1小時後，添加化合物11(Cardona等人, 1986)(1.11 g, 4.17 mmol)且將所得混合物在-78°C下再攪拌2小時。添加  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (水溶液)使反應中止，且將混合物以乙醚萃取。將組合之萃取物以水洗滌且經  $\text{MgSO}_4$ 乾燥。濃縮後，將所獲

得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中10%至20% EtOAc)純化產生產物12(1.0 g, 70%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73-6.89 (m, 3H), 5.10 (ddd, 1H,  $J=3.2, 6.4, 8.4$  Hz), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (d, 1H,  $J=2.8$  Hz), 2.88 (dd, 1H,  $J=8.8, 17.6$  Hz), 2.80 (dd, 1H,  $J=3.6, 17.6$  Hz), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

**化合物13：**在0°C下向化合物12(1.00 g, 2.42 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mL)中之溶液中連續添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (1.06 mL, 7.62 mmol)及  $\text{MsCl}$ (0.24 mL, 3.09 mmol)。攪拌30分鐘後，添加  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液，且將混合物以EtOAc萃取。將組合之萃取物以水洗滌且經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中10% EtOAc)純化產生產物13(0.78 g, 81%)： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 7.06 (m, 1H), 6.99 (bs, 1H), 6.83 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.63 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

**化合物14：**將化合物13(3.70 g, 9.44 mmol)、乙二醇(6.0 mL)及  $\text{TsOH}$ (0.80 g)於甲苯(25 mL)中之混合物以Dean-Stark設備回流4小時。冷卻至室溫後，將混合物以  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液及水洗滌，接著經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將褐色油狀物溶解於DMF(5 mL)中。添加咪唑(2.70 g, 39.7 mmol)及  $\text{TBSCl}$ (1.50 g, 10 mmol)。攪拌30分鐘後，再添加  $\text{TBSCl}$ (500 mg, 3.33 mmol)且再攪拌30分鐘。接著添加  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液且將混合物以EtOAc萃取。將組合之

萃取物以水洗滌且經  $MgSO_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 10% 至 15% EtOAc)純化產生產物 14(1.71 g, 43%)： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.85-6.90 (m, 2H), 6.79 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz), 6.60 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.07 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

**化合物 15：**在  $-78^\circ C$  下將 n-BuLi(己烷中 2.5 M, 3.30 mL, 8.25 mmol)添加至 THF(10 mL)中之甲基膦酸二甲酯(1.0 mL, 9.35 mmol)中。攪拌 15 分鐘後，逐滴添加化合物 14(1.20 g, 2.75 mmol)於 THF(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌 2 小時後，添加  $NH_4Cl$ (水)溶液。將混合物以 EtOAc 萃取且將組合之萃取物以水洗滌且經  $MgSO_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 50% 至 100% EtOAc)純化產生產物 14(1.32 g, 91%)： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.84-6.89 (d, 2H), 6.79 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 5.57 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 5.87 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 3.90-4.01 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, 2H,  $J=20.4$  Hz), 1.26 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

**化合物 16：**使用 Roush 等人，1984 研發之程序在化合物 9 與 15 之間進行縮合反應。向  $LiCl$ (121 mg, 2.85 mmol)與化合物 15(830 mg, 1.71 mmol)之混合物中添加  $MeCN$ (10 mL)及 DIPEA(1.25 mL, 7.18 mmol)產生黃色溶液。接著添加  $MeCN$ (5 mL)中之化合物 9(520 mg, 1.42 mmol)。將所得反

應混合物在 60°C 下加熱 20 小時且冷卻至室溫。添加 EtOAc 且將混合物以水、NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液及鹽水洗滌，接著經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 6% 至 7% EtOAc)純化產生產物 16(310 mg)。將回收之初始物質 9 及 15 再以相同反應條件處理產生另外 285 mg 產物 16。總產率為 55%：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82-6.86 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.70 (bs, 2H), 6.55 (d, 1H, *J*=15.6 Hz), 6.28 (s, 1H), 5.88 (d, 1H, *J*=15.6 Hz), 3.90 (m, 4H), 3.84 (bs, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.80 (d, 1H, *J*=14.8 Hz), 1.40 (d, 1H, *J*=14.8 Hz), 1.22 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.23 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-4.4, 1.4, 18.7, 20.7, 24.1, 25.9, 28.8, 28.9, 37.7, 42.9, 44.9, 54.1, 55.7, 64.9, 65.0, 81.5, 105.4, 110.3, 111.4, 120.4, 121.1, 124.1, 124.2, 130.1, 132.2, 143.3, 145.5, 151.2, 152.7, 201.7。

化合物 17：在室溫下在 Ar 下將 DMF(10 mL) 中之 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(90 mg, 0.078 mmol) 添加至化合物 16(595 mg, 0.77 mmol) 與 Zn(CN)<sub>2</sub>(363 mg, 3.10 mmol) 之混合物中。將漿料在 80°C 下加熱 20 分鐘且冷卻至室溫。添加乙醚，且將混合物以水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 5% 至 10% EtOAc)純化產生產物 17(352 mg, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82-6.85 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 6.68 (m, 2H),

6.55 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.51 (bs, 1H), 5.86 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 3.90 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 1.80 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.42 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.23 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.23 (s, 9H), 0.15 (s, 6H)。

**化合物 18：**在室溫下將 TsOH(240 mg, 1.26 mmol)添加至化合物 17(160 mg, 0.24 mmol)於丙酮(5 mL)與水(1 mL)中之溶液中。攪拌30分鐘後，添加 NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液，且將混合物以 EtOAc 萃取。將組合之萃取物以水洗滌且經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 20% 至 33% EtOAc)純化產生產物 18(142 mg, 99%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.82-6.85 (m, 2H), 6.79 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 6.77 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.66 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.59 (m, 1H), 6.55 (d, 1H,  $J=15.6$  Hz), 5.85 (d, 1H,  $J=15.6$  Hz), 3.96 (dd, 1H,  $J=1.6, 6.8$  Hz), 3.92 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.82 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.48 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.80 (s, 3H), 0.15 (s, 6H)。化合物經一些未經確認之雜質污染。

**化合物 C0008：**使用針對自化合物 8 合成化合物 9 所述之程序，自化合物 18(142 mg, 0.24 mmol)製造 C0008(110 mg, 77%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.50 (d, 1H,  $J=1.5$  Hz), 6.76-6.83 (m, 4H), 6.72 (d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 5.82 (d, 1H,  $J=15.9$  Hz), 3.91 (m,

4H), 3.81 (s, 3H), 2.06 (dd, 1H,  $J=1.5, 14.7$  Hz), 1.95 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.33 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ; m/z 616.3 ( $M+Na^+$ )。

**化 合 物 C0009**：將 **C0008**(90 mg, 0.15 mmol)、6 N HCl(水溶液)(1 mL)及 THF(5 mL)之混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 EtOAc，且將混合物以水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 33% EtOAc)純化產生產物 **C0009**(58 mg, 88%)： $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.64 (d, 1H,  $J=15.3$  Hz), 7.39 (d, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.10 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.4$  Hz), 6.89-6.98 (m, 3H), 6.56 (d, 1H,  $J=15.3$  Hz), 6.12 (d, 1H,  $J=15.3$  Hz), 5.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.03 (dd, 1H,  $J=1.8, 14.7$  Hz), 1.92 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)； $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.8, 20.8, 25.8, 25.9, 29.2, 39.4, 41.5, 47.0, 56.0, 60.4, 110.3, 114.0, 114.9, 115.7, 118.3, 123.4, 124.0, 126.4, 145.2, 146.8, 148.7, 151.1, 162.5, 196.2, 197.4, 197.6；m/z 458.1 ( $M+Na^+$ )。

**化 合 物 C0010**：將 TBAF(THF 中 1.0 M, 74  $\mu$ L, 0.074 mmol)添加至 **C0008**(40 mg, 0.067 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液中。攪拌 10 分鐘後，添加 EtOAc。將混合物以水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 33% EtOAc)純化產生產物 **C0010**(20

mg, 63%) :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (d, 1H,  $J=1.6$  Hz), 6.86 (m, 3H), 6.84 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.72 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 5.82 (d, 1H,  $J=16.0$  Hz), 5.71 (s, 1H), 3.92 (bs, 7H), 2.06 (dd, 1H,  $J=2.0, 14.4$  Hz), 1.95 (d, 1H,  $J=14.4$  Hz), 1.34 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); m/z 480.2 (M+1)。

**化合物 20**：將  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (7.00 g, 50.7 mmol) 及 化合物 19(2.70 g, 9.44 mmol) 於  $\text{MeOH}$ (150 mL) 中之混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物過濾，且將所獲得之濾液濃縮產生粗鉀鹽，將該粗鉀鹽懸浮於  $\text{THF}$ (50 mL) 中。連續添加 DIPEA(5.42 mL, 31.2 mmol) 及  $\text{MOMCl}$ (2.70 mL, 35.5 mmol)。將白色漿料在室溫下攪拌隔夜。添加  $\text{EtOAc}$ ，且將混合物以水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之油狀物藉由管柱層析法(矽膠， $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 5%  $\text{MeOH}$ )純化產生產物 20(2.53 g, 94%)。

**化合物 21**：將化合物 3(280 mg, 1.67 mmol)、 $\text{I}_2$ (630 mg, 2.48 mmol) 及 吡啶(2 mL) 於  $\text{CCl}_4$ (4 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 16 小時。添加  $\text{EtOAc}$ ，且將混合物以  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (水) 溶液、1 N  $\text{HCl}$ (水溶液) 及水洗滌，接著以  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 12%  $\text{EtOAc}$ ) 純化產生化合物 21(364 mg, 74%) :  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.47

(s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.7, 32.5, 33.4, 48.0, 52.8, 104.3, 159.6, 173.3, 191.1。

**化合物 22：**將化合物 21(370 mg, 1.26 mmol)、乙二醇(1 mL)及 PPTS(80 mg)於甲苯(3 mL)中之混合物在回流下以 Dean-Stark 設備加熱 3 小時。冷卻至室溫後，添加 EtOAc。將混合物以 NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液、水洗滌且經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮後獲得粗產物 22(400 mg, 94%)，其未經進一步純化即用於隨後步驟中。化合物 22：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.65 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.30 (s, 3H)。

**化合物 23、24：**使用針對自化合物 7 合成化合物 8 及 9 所述之程序，自化合物 22(400 mg, 1.18 mmol) 製備化合物 23(185 mg, 50%) 及 24(150 mg, 41%)。

使用針對自化合物 8 合成化合物 9 所述之程序，自化合物 23(185 mg, 0.60 mmol) 製造化合物 24(158 mg, 85%)。

**化合物 23：**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.04 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.2, 28.7, 30.5, 42.4, 65.4, 65.6, 69.7, 104.5, 105.8, 149.6。

**化合物 24：**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.16 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.8, 27.3, 30.6, 52.1, 65.7, 65.8, 105.1, 107.4,

143.4, 199.9。

**化合物 25：**在 0°C 下將 THF(20 mL) 中之第三丁醇鉀(790 mg, 7.05 mmol)添加至化合物 20(2.13 g, 7.39 mmol)於 THF(10 mL) 中之溶液中。攪拌 45 分鐘後，添加化合物 24(512 mg, 1.67 mmol)於 THF(10 mL) 中之溶液。將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時且在室溫下再攪拌 1 小時。添加 EtOAc，且將混合物以水洗滌且經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 12% EtOAc)純化產生產物 25(680 mg, 89%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (d, 2H, J=10.4 Hz), 6.97 (d, 2H, J=10.4 Hz), 6.47 (s, 1H), 6.27 (d, 1H, J=16.4 Hz), 5.92 (d, 1H, J=16.0 Hz), 5.16 (s, 2H), 4.22 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)；  
NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.2, 30.6, 33.3, 43.0, 55.9, 65.4, 65.8, 94.3, 103.4, 105.9, 116.2, 127.3, 128.0, 130.9, 133.7, 150.4, 156.6。

**化合物 26：**使用針對自化合物 16 合成化合物 17 所述之程序，自化合物 25(75 mg, 0.17 mmol)製造化合物 26(36 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28 (d, 2H, J=10.4 Hz), 6.98 (d, 2H, J=10.4 Hz), 6.54 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J=16.4 Hz), 5.91 (d, 1H, J=16.0 Hz), 5.17 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 1.78-1.89 (m, 4H), 1.27 (s, 3H)。

**化合物 R00141：**在室溫下將 TsOH(77 mg, 0.40 mmol)添

加至化合物 26(36 mg, 0.081 mmol)於丙酮(3 mL)中之溶液中，且在減壓下移除丙酮產生白色固體，將該白色固體在真空下乾燥(2 mm Hg)歷時2分鐘。添加丙酮(10 mL)及  $\text{NaHCO}_3$ (1.0 g)。攪拌5分鐘後，將混合物經矽藻土墊過濾。將濾液濃縮且將粗產物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 15% 至 25%  $\text{EtOAc}$ )純化產生產物 R00141(18 mg, 87%)：  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47 (d, 1H,  $J=1.2$  Hz), 7.25 (d, 2H,  $J=9.2$  Hz), 6.82 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.27 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 5.96 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 5.26 (bs, 1H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.43 (s, 3H)；  
 $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.8, 33.6, 34.2, 40.0, 114.0, 115.7, 116.4, 127.8, 128.6, 129.2, 130.5, 155.8, 167.6, 192.1。

**化合物 27：**將  $\text{TsOH}$ (5.04 g, 26.5 mmol)添加至化合物 25(680 mg, 1.50 mmol)於丙酮(25 mL)與水(5 mL)中之溶液中。將混合物在室溫下攪拌直至化合物 25藉由 TLC 分析經完全消耗。添加  $\text{EtOAc}$ ，且將混合物以水、 $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液洗滌且經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 10%  $\text{EtOAc}$ )純化產生產物 25(550 mg, 89%)：  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.33 (d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 5.98 (d, 1H,  $J=16.2$  Hz), 5.18 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。

**化合物 28：**使用針對自化合物 3 合成化合物 4 所述之程序，自化合物 27(550 mg, 1.34 mmol)製造化合物 28(280

mg, 48%)。自此反應亦獲得化合物 28 與 29(85 mg, 14%)之混合物。

**化合物 28**： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (s, 1H), 7.28 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.99 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 6.29 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 6.07 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 5.17 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.05 (dd, 1H,  $J=1.2, 14.4$  Hz), 1.99 (d, 1H,  $J=14.0$  Hz), 1.32 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)； $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.1, 27.8, 29.9, 42.0, 43.2, 48.6, 55.9, 94.3, 102.8, 116.3, 127.2, 128.0, 130.5, 134.8, 156.8, 162.6, 197.2。

**化合物 30**：使用針對自化合物 16 合成化合物 17 所述之程序，自化合物 28(280 mg, 0.66 mmol) 製造化合物 30(90 mg, 42%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d, 1H,  $J=1.6$  Hz), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.26 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 6.07 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 5.18 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.07 (dd, 1H,  $J=1.6, 14.8$  Hz), 1.96 (d, 1H,  $J=14.8$  Hz), 1.39 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)； $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.3, 26.5, 29.7, 39.4, 41.7, 47.8, 56.0, 94.2, 114.5, 114.9, 116.4, 127.3, 128.9, 130.0, 133.3, 157.1, 165.7, 197.2。

**化合物 C00142**：使用針對自化合物 26 合成 C00141 所述之程序，自化合物 30(90 mg, 0.27 mmol) 製造化合物 C00142(70 mg, 93%)： $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56 (d, 1H,  $J=1.5$  Hz), 7.21 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.23 (d, 1H,

$J=16.5$  Hz), 6.07 (bs, 1H), 6.01 (d, 1H,  $J=16.5$  Hz), 2.04 (dd, 1H,  $J=1.5$ , 14.7 Hz), 1.94 (d, 1H,  $J=14.7$  Hz), 1.37 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  26.3, 26.5, 29.6, 39.4, 41.7, 47.7, 114.5, 114.7, 115.7, 127.5, 128.7, 129.1, 132.5, 155.9, 166.4, 197.7 ; m/e 282.1 (M+1)。

**R00142-1**：使用針對自化合物28合成**C00142**所述之程序，自化合物28與29之混合物(2 mg, 4.6  $\mu\text{mol}$ )製備**C00142-1**(31與**C00142**之1:1混合物)。可針對化合物31識別之 $^1\text{H}$  NMR為：(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (d, 1H,  $J=2.4$  Hz), 6.23 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 5.97 (d, 1H,  $J=16.4$  Hz), 2.61 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz)；LC-MS顯示化合物31與**C00142**的滯留時間分別為6.52分鐘，m/z 290.0 (M+Na $^+$ )及7.36分鐘，m/z 304.0 (M+Na $^+$ )。

**化合物32**：在室溫下將羥固酮(5.19 g, 18.0 mmol)以一份添加至t-BuOK(5.96 g, 53.2 mmol)於t-BuOH(100 mL)之中之溶液中。攪拌5分鐘後，經10分鐘逐滴添加MeI(6.64 mL, 106.4 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，添加水(75 mL)，且在減壓下移除t-BuOH。藉由過濾收集沈澱之白色固體且以水洗滌。將白色固體溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將粗產物自丙酮(80 mL)再結晶產生呈白色晶體固體狀之化合物32(3.50 g, 62%)： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.56 (dd, 1H,  $J=2.8$ , 6.8 Hz), 3.66 (m, 1H), 2.40-2.62 (m, 2H), 1.99-2.19 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.26-1.70

(m, 9H), 1.24 (s, 6H), 0.94-1.18 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.0, 19.3, 20.8, 23.3, 27.2, 30.2, 30.5, 31.2, 31.2, 32.0, 33.6, 36.5, 37.1, 42.7, 48.6, 49.0, 51.3, 81.7, 119.6, 149.8, 216.7。

**化合物 33：**將 EtOH(50 mL)中之化合物 32(1.05 g, 3.32 mmol)及 10% 碳載鈀(500 mg)在室溫下氫化(1 atm)16小時。將反應混合物經矽藻土墊過濾，且將濾液濃縮產生粗產物，將其藉由管柱層析法(矽膠，EtOAc 中 5% 至 9% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化產生呈白色固體狀之化合物 33(400 mg, 38%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 (m, 1H), 2.63 (ddd, 1H, *J*=6.6, 12.9, 15.5 Hz), 2.32 (ddd, 1H, *J*=3.3, 5.4, 15.5 Hz), 1.92-2.14 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 1.19-1.65 (m, 11H), 1.08 (m, 1H), 1.06 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.65-0.95 (m, 3H), 0.75 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.1, 14.0, 20.4, 21.8, 22.3, 23.3, 25.7, 30.5, 32.0, 34.6, 35.2, 36.5, 36.5, 38.1, 42.9, 47.8, 50.9, 55.5, 55.8, 81.8, 217.4。

**化合物 34：**在室溫下向化合物 33(195 mg, 0.61 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.0 mL)中之溶液中添加咪唑(125 mg, 1.84 mmol)及 TMSCl(155 μL, 1.22 mmol)。攪拌 1 小時後，將反應混合物以 NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，乙醚中 5% 己烷)純化產生化合物 34(200 mg, 84%)：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.53 (dd, 1H, *J*=8.0, 8.4 Hz), 2.63 (ddd, 1H, *J*=7.2, 13.2,

15.2 Hz), 2.32 (ddd, 1H,  $J=3.2, 5.2, 15.2$  Hz), 1.97 (ddd, 1H,  $J=3.2, 5.6, 13.2$  Hz), 1.71-1.91 (m, 3H), 1.19-1.59 (m, 10H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.78-0.99 (m, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.66 (m, 1H), 0.07 (s, 9H) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.1, 11.3, 13.9, 20.5, 21.7, 22.3, 23.4, 25.7, 30.8, 32.1, 34.7, 35.2, 36.5, 36.8, 38.1, 42.9, 47.8, 50.6, 55.6, 56.0, 81.6, 217.3。

**化合物 D0016：**在  $-78^\circ\text{C}$  下將 n-BuLi(己烷中 2.5 M, 0.41 mL, 1.03 mmol)添加至 THF(0.6 mL)中之二異丙胺(159  $\mu\text{L}$ , 1.12 mmol)中。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘後，再次使反應混合物冷卻至  $-78^\circ\text{C}$ ，且逐滴添加 THF(2 mL)中之化合物 34(200 mg, 0.51 mmol)。在  $-78^\circ\text{C}$  下攪拌 30 分鐘後，添加 THF(2.0 mL)中之 TsCN(371 mg, 2.04 mmol)。再攪拌 30 分鐘後，添加水(1 mL)使反應中止。使用 3 N HCl(水溶液)將反應混合物調整至 pH 3 且以 EtOAc 萃取。將組合之萃取物以水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之粗產物溶解於苯(15 mL)中且添加 DDQ(116 mg, 0.51 mmol)。將紅色溶液回流 20 分鐘且冷卻至室溫。將反應混合物以  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液及水洗滌且經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠， $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 0 至 5% EtOAc)純化產生 D0016(106 mg, 50%)： $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (s, 1H), 3.55 (dd, 1H,  $J=8.4, 8.4$  Hz), 1.80-1.92 (m, 3H), 1.64-1.73 (m, 3H), 1.40-1.58 (m, 5H), 1.26 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86-

1.16 (m, 4H), 0.73 (s, 3H), 0.08 (s, 9H)。

**化合物 D0017：**將 p-TsOH(220 mg, 1.16 mmol)添加至 D0016(95 mg, 0.23 mmol)於丙酮(2 mL)與水(0.4 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌5分鐘後，添加NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液，且將混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將組合之萃取物經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所獲得之粗產物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中33% EtOAc)純化產生D0017(75 mg, 95%)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 3.67 (dd, 1H, *J*=8.4, 8.7 Hz), 2.08 (m, 1H), 1.20-1.96 (m, 12 H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86-1.14 (m, 4H), 0.78 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.5, 16.1, 20.7, 21.6, 22.0, 23.5, 27.0, 30.6, 31.5, 35.6, 36.5, 40.8, 43.2, 45.1, 51.1, 51.3, 51.9, 81.6, 114.7, 115.3, 168.8, 198.2。

**化合物 D0018：**在室溫下將NaHCO<sub>3</sub>(140 mg, 1.66 mmol)及戴斯-馬丁高碘烷(177 mg, 0.42 mmol)連續添加至D0017(57 mg, 0.17 mmol)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)中之溶液中。攪拌2小時後，添加5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(水)溶液。將反應混合物以乙醚萃取，且將組合之萃取物以NaHCO<sub>3</sub>(水)溶液洗滌，以MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮。將所獲得之粗產物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中20% EtOAc)純化產生D0018(45 mg, 79%)，其經一些雜質污染。自EtOAc/己烷再結晶產生呈白色固體狀之經純化D0018(38 mg)：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.26-2.18 (m, 12H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.91 (s,

3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.8, 15.8, 20.1, 21.2, 21.6, 21.7, 26.7, 30.5, 31.0, 34.8, 35.6, 40.5, 44.8, 47.5, 50.9, 51.1, 51.5, 114.6, 114.8, 167.8, 197.7, 219.9。

**化合物 35：**將二異丙基乙胺(12.2 mL, 70.0 mmol)、 $\text{MOMCl}$ (2.66 mL, 35.0 mmol)及 DMAP(0.21 g, 1.7 mmol)連續添加至羥固酮(5.05 g, 17.5 mmol)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)之中之經攪拌溶液中。在室溫下攪拌 14 小時後，添加  $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液。在攪拌 10 分鐘後，將有機層分離，經 1 N  $\text{HCl}$ (水溶液)、 $\text{NaHCO}_3$ (水)溶液及水洗滌，接著經  $\text{MgSO}_4$  乾燥。濃縮後，將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 9% 至 33%  $\text{EtOAc}$ )純化產生呈白色固體狀之化合物 35(5.66 g, 98%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.73 (bs, 1H), 4.63 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H,  $J=8.4, 8.4$  Hz), 3.35 (s, 3H), 2.32-2.47 (m, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.24-1.75 (m, 7H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.88-1.06 (m, 3H), 0.82 (s, 3H)。

**化合物 D0014 及 D0015：**在 0°C 下將化合物 35(1.66 g, 5.0 mmol)於  $\text{MeOH}$ (80 mL)中之溶液以 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ (水溶液)(3.52 mL, 35.2 mmol)及  $\text{NaOH}$ (水)溶液(2.5 N, 1.40 mL, 3.50 mmol)處理。在 4°C 下攪拌 14 小時後，添加水(200 mL)，且將反應混合物以  $\text{EtOAc}$  萃取。將組合之有機層以水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥且濃縮產生呈差向異構體混合物之環氧化物 36(1.24 g, 71%)。將環氧化物 36(1.20 g, 3.47 mmol)於  $\text{EtOH}$ (60 mL)中之溶液以  $\text{NaCN}$ (1.70 g, 34.7 mmol)於水(18

mL)中之溶液處理。回流24小時後，藉由蒸發移除EtOH。在室溫下添加10% NaOH(水)溶液(30 mL)，且將混合物以乙醚萃取。在0°C下將水層以6 N HCl(水溶液)(30 mL)酸化至pH 2且以EtOAc萃取。將組合之EtOAc萃取物以水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮產生呈白色發泡體固體狀之粗產物37。將化合物37在210°C下在真空下(5 mmHg)加熱40分鐘且冷卻至室溫。將褐色黏稠油狀物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中之33%至50% EtOAc)純化產生呈白色固體狀之化合物**D0014**(290 mg，自36的23%)及**D0015**(260 mg，自36的23%)。

**D0014**：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.63 (m, 2H), 3.54 (dd, 1H, *J*=8.4 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.07 (ddd, 1H, *J*=2.4, 3.6, 15.2 Hz), 1.90-2.13 (m, 4H), 1.43-1.80 (m, 7H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.10-1.21 (m, 2H), 0.94-1.10 (m, 2H), 0.83 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.6, 18.0, 20.5, 23.1, 27.9, 31.1, 32.0, 33.0, 34.0, 34.9, 36.6, 40.2, 42.4, 50.1, 53.7, 55.1, 86.0, 95.9, 112.1, 114.0, 184.0, 192.3；m/z 358.2 (M+1)。

**D0015**：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.67 (dd, 1H, *J*=8.4 Hz), 3.07 (ddd, 1H, *J*=2.7, 3.9, 15.3 Hz), 2.40-2.56 (m, 3H), 1.96-2.16 (m, 3H), 1.89 (ddd, 1H, *J*=3.0, 3.6, 12.6 Hz), 1.57-1.79 (m, 5H), 1.43-1.55 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.80-1.20 (m, 4H), 0.80 (s, 3H)；<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.0, 18.0, 20.6, 23.2, 30.3, 31.2, 32.0,

33.0, 34.0, 35.1, 36.1, 40.3, 42.7, 50.1, 53.7, 81.3, 112.1, 114.0, 184.1, 192.4；m/z 314.1 (M+1)。

**化合物 39：**將化合物 38(Barton 等人, 1980)(350 mg, 0.74 mmol)及  $K_2CO_3$ (514 mg, 3.72 mmol)於  $MeOH$ (5 mL) 中之混合物在室溫下攪拌 4 小時。添加乙醚，且將混合物以水洗滌。將組合之水相以  $CH_2Cl_2$  萃取。將組合之有機萃取物經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物溶解於  $CH_2Cl_2$ (10 mL) 中。在室溫下添加  $NaOAc$ (183 mg, 2.23 mmol) 及 PCC(322 mg, 1.49 mmol)。在攪拌 2 小時後，添加額外 PCC(160 mg, 0.74 mmol) 且再攪拌 1 小時。添加己烷 /  $EtOAc$ (1:1, 20 mL) 之混合物且攪拌 5 分鐘。將褐色漿料經矽膠墊過濾，且將濾液濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法(矽膠，己烷中 25% 至 33%  $EtOAc$ )純化產生呈白色固體狀之化合物 39(300 mg, 95%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.73 (d, 1H,  $J=1.6$  Hz), 4.39 (m, 1H), 3.49 (ddd, 1H,  $J=2.0, 4.0, 10.8$  Hz), 3.34 (dd, 1H,  $J=10.8, 10.8$  Hz), 2.17-2.60 (m, 7H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.40-1.85 (m, 12H), 1.27 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.10 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 0.94 (s, 3H), 0.79 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz)；m/z 427.2 (M+1)。

**化合物 H0001：**在 -78°C 下將新鮮製備之 LDA 溶液(1.0 M, 0.18 mL, 0.18 mmol)逐滴添加至化合物 39(50 mg, 0.12 mmol)於  $THF$ (1 mL) 中之溶液中。攪拌 45 分鐘後，添加  $THF$ (0.5 mL) 中之  $TsCN$ (43 mg, 2.04 mmol)。再攪拌 30 分鐘後，添加  $NH_4Cl$ (水) 溶液使反應中止。使用 3 N  $HCl$ (水

溶液)將反應混合物調整至 pH 3 且以 EtOAc 萃取。將組合之 EtOAc 萃取物以水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之粗產物溶解於苯 (1 mL) 中且添加 DDQ (25 mg, 0.13 mmol)。將紅色溶液回流 20 分鐘且接著冷卻至室溫。將反應混合物以  $NaHCO_3$  (水) 溶液及水洗滌且經  $MgSO_4$  乾燥且濃縮。將所獲得之殘餘物藉由管柱層析法 (矽膠，己烷中 33% EtOAc) 純化產生 **H0001** (19 mg, 37%)： $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H), 5.84 (d, 1H,  $J=2.0$  Hz), 4.41 (m, 1H), 3.50 (ddd, 1H,  $J=2.4, 4.0, 11.2$  Hz), 3.35 (d, 1H,  $J=10.8, 11.2$  Hz), 2.61 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.42 (dd, 1H,  $J=7.2, 8.8$  Hz), 2.13-2.27 (m, 3H), 1.51-1.88 (m, 9 H), 1.44 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.11 (d, 3H,  $J=7.2$  Hz), 0.97 (s, 3H), 0.80 (d, 3H,  $J=6.4$  Hz)； $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  13.1, 15.0, 17.1, 19.0, 26.3, 28.7, 30.1, 31.3, 31.3, 31.7, 36.4, 39.5, 40.9, 42.5, 43.1, 50.9, 52.2, 53.6, 66.9, 79.4, 109.4, 113.7, 116.4, 120.6, 162.1, 164.1, 190.6, 203.0；m/z 450.2 (M+1)。

**化合物 40**：向乙二醇 (6.4 g, 104 mmol) 及樟腦磺酸 (40 mg, 0.17 mmol) 於環己烷 (25 mL) 中之混合物中添加去氫表雄固酮 (5.0 g, 17.3 mmol)。將懸浮液在回流下與 Dean-Stark 捕集器一起加熱 20 小時。冷卻後，將混合物以飽和碳酸氫鈉 (50 mL) 稀釋且以 EtOAc ( $2 \times 100$  mL) 萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生呈白色固體狀之化合物 40 (5.7 g, 99%)：m/z

333.1 (M+1)。

**化合物 41：**向化合物 40(2.60 g, 7.82 mmol)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加3-甲基-2-丁酮(25 mL)，隨後添加三異丙醇鋁(2.4 g, 11.73 mmol)。將混合物在回流下加熱4小時。冷卻後，將混合物以MTBE(100 mL)稀釋且以飽和磷酸二氫鉀(50 mL)洗滌。將水層以MTBE(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以水、鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗黃色固體。將粗產物藉由管柱層析法(10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化產生呈白色固體狀之產物 41(1.87 g, 72%)：m/z 331.0 (M+1)。

**化合物 42：**向第三丁醇鉀於THF(57.5 mL 1 M溶液, 57.5 mmol)中之溶液中添加第三丁醇(28 mL)。添加化合物 41(3.80 g, 11.50 mmol)，且將所得溶液攪拌30分鐘。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)(50 mL)，且將混合物以水(50 mL)稀釋且以MTBE(2×100 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(10-20% EtOAc/己烷)純化產生呈白色固體狀之產物 42(3.46 g, 73%)：m/z 411.1 (M+1)。

**化合物 43：**在-78°C下向二異丙基胺(0.54 mL, 3.81 mmol)於THF(5 mL)中之溶液中添加n-BuLi(2.21 mL己烷中之1.6 M溶液, 3.53 mmol)。使溶液溫至0°C且攪拌20分鐘，接著再冷卻至-78°C。逐滴添加化合物 42(0.58 g, 1.41 mmol)於THF(2 mL)中之溶液，且將溶液攪拌30分鐘。逐

滴添加甲苯磺醯氯(0.28 g, 1.55 mmol)於 THF(2 mL)中之溶液，且將溶液攪拌30分鐘。添加水(5 mL)，且使混合物溫至室溫。將水相以1 N HCl(水溶液)調整至pH 4且以MTBE(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(25% EtOAc/己烷)純化產生呈白色發泡體固體狀之化合物43(0.35 g, 57%)：m/z 436.1 (M+1)。

**化合物44：**將化合物43(0.34 g, 0.78 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液置於N<sub>2</sub>氣氛下。添加10% Pd/C(25 mg)，且將混合物抽空且以H<sub>2</sub>淨化(3次)。將混合物在H<sub>2</sub>氣球下攪拌2小時，接著經精細玻璃燒結過濾器過濾。將濾液濃縮產生呈白色發泡體固體狀之化合物44(0.34 g, 100%)：m/z 440.2 (M+1)。

**化合物63313：**向化合物44(0.34 g, 0.77 mmol)於苯(8 mL)中之溶液中添加DDQ(176 mg, 0.77 mmol)，且將溶液在80°C下加熱3小時。冷卻後，將混合物以EtOAc(50 mL)稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，且濃縮產生呈暗色發泡體之粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(15-25% EtOAc/己烷)純化產生呈灰白色發泡體固體狀之不純產物63313(95 mg)，將其溶於THF(4 mL)及1M HCl(1 mL)中且攪拌2小時。將混合物以飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)稀釋且以EtOAc(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(15% EtOAc/己烷)純化產

生呈白色發泡體固體狀之化合物 63313(34 mg, 10%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (s, 1H), 5.59 (br s, 1H), 2.53 (dd, *J*=19 及 9 Hz, 1H), 2.44 (br d, *J*=19 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.05-1.35 (m, 14H), 1.30 (s, 3H), 1.30-1.08 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (t, *J*=7 Hz, 3H), 0.85 (t, *J*=7 Hz, 3H)；m/z 394.1 (M+1)。

**化 合 物 43**：向化 合 物 42(0.87 g, 2.12 mmol)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 mL)中之溶液中添加第二代 Grubbs 催化劑(90 mg, 0.11 mmol)，且將溶液在室溫下攪拌2小時。多數 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>經旋轉蒸發移除。將粗產物藉由管柱層析法(15% EtOAc/己烷)純化產生呈白色結晶固體狀之化合物 43(0.80 g, 99%)：m/z 383.0 (M+1)。

**化 合 物 44**：在 -78°C 下向二異丙基胺(0.39 mL, 2.73 mmol)於 THF(5 mL)中之溶液中添加 n-BuLi(1.58 mL己烷中之 1.6 M 溶液, 2.53 mmol)。使溶液溫至 0°C 且攪拌 20 分鐘，接著再冷卻至 -78°C。逐滴添加化合物 43(0.387 g, 1.01 mmol)於 THF(15 mL)及甲苯(10 mL)中之溶液，且將溶液攪拌 30 分鐘。逐滴添加甲苯礦鹽氟(0.22 g, 1.21 mmol)於 THF(3 mL)中之溶液，且將溶液攪拌 30 分鐘。添加水(5 mL)，且使混合物溫至室溫。將水相以 1 N HCl(水溶液)調整至 pH 4 且以 MTBE(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮且在真空下乾燥。將粗產物藉由管柱層析法(20% EtOAc/己烷)純化產生呈白色發泡體固體狀之化合物 44(0.14 g, 34%)：m/z 408.1 (M+1)。

**化合物 63304：**向化合物 44(0.11 g, 0.27 mmol)於苯(3 mL)中之溶液中添加 DDQ(61 mg, 0.27 mmol)。將溶液在 80°C 下加熱 30 分鐘。冷卻後，將混合物以 MTBE(50 mL)稀釋，經飽和  $\text{NaHCO}_3$ (20 mL)、鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，且濃縮產生呈亮褐色發泡體之粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(0.5-1%  $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化產生呈白色發泡體固體狀之產物 63304(20 mg, 18%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.00-3.85 (m, 4H), 2.88 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.61 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 2H), 0.86 (s, 3H)；m/z 406.1 ( $\text{M}+1$ )。

**化合物 63311：**向化合物 63304(0.030 g, 0.074 mmol)於 THF(5 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加 1 N  $\text{HCl}$ (1 mL)。將溶液攪拌隔夜且接著使其靜置 72 小時。將混合物以飽和  $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)稀釋且以  $\text{EtOAc}$ (2×25 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經  $\text{MgSO}_4$  乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(15%  $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ )純化產生呈白色固體狀之產物 63311(17 mg, 64%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 2.91 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.74 (br d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.62 (br d,  $J=16$  Hz, 1H), 2.50 (dd,  $J=19$  及 9 Hz, 1H), 2.32 (dt,  $J=18$

及 5 Hz, 1H), 2.13 (dt,  $J=19$  及 9 Hz, 1H), 2.03-1.75 (m, 5H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)； m/z 362.0 (M+1)。

**化合物 45：** 將化合物 43(0.79 g, 2.07 mmol)於 THF(25 mL)中之溶液置於  $N_2$  氣氛下。添加 5% Pd/C(100 mg)，且將混合物抽空且以  $H_2$  淨化(3次)。將混合物在  $H_2$  氣球下攪拌 2 小時，接著經精細玻璃料過濾。將濾液濃縮且真空乾燥產生呈白色固體狀之標題化合物 45(0.78 g, 98%)：m/z 385.1 (M+1)。

**化合物 46：** 在 -78°C 下向二異丙基胺(0.77 mL, 5.48 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液中添加 n-BuLi(3.17 mL 己烷中之 1.6 M 溶液, 5.07 mmol)。使溶液溫至 0°C 且攪拌 20 分鐘，接著再冷卻至 -78°C。逐滴添加化合物 45(0.78 g, 2.03 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液，且將溶液攪拌 30 分鐘。逐滴添加甲苯礦鹽氰(0.44 g, 2.43 mmol)於 THF(5 mL)中之溶液，且將溶液攪拌 30 分鐘。添加飽和  $NH_4Cl$ (水溶液)(10 mL)，且使混合物溫至室溫。將混合物以水(10 mL)稀釋，且以 MTBE(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥，濃縮且在真空下乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(15-20% EtOAc/己烷)純化產生呈白色發泡體固體狀之化合物 46(0.46 g, 55%)：m/z 410.1 (M+H)。

**化合物 63317：** 將化合物 46(0.34 g, 0.83 mmol)於 DMF(3 mL)中之溶液在冰浴中冷卻。添加 1,3-二溴-5,5-二甲基乙

內醯脲(0.142 g, 0.50 mmol)，且將溶液在0°C下攪拌2小時。添加吡啶(0.75 mL)，且將溶液在55°C下加熱21小時。冷卻後，將混合物以水(10 mL)稀釋且以MTBE(2×30 mL)萃取。將組合之有機萃取物以0.5 M HCl(水溶液)(2×15 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(20 mL)、鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且真空乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(20% EtOAc/己烷)純化產生呈白色發泡體固體狀之產物**63317**(0.258 g, 76%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (s, 1H), 5.69 (br s, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.94-1.40 (m, 15H), 1.35 (s, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.91 (s, 3H)；m/z 408.1 (M+1)。

**化合物63318**：向**63317**(0.23 g, 0.56 mmol)於THF(10 mL)中之溶液中添加0.5 N HCl(水溶液)(3 mL)。將溶液攪拌50小時。將混合物以飽和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)稀釋且以MTBE(2×50 mL)萃取。將組合之有機萃取物以鹽水洗滌，經MgSO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且在真空下在50°C下乾燥產生呈白色發泡體固體狀之產物**63318**(200 mg, 98%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 2.50 (dd, *J*=19及9 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J*=19及5 Hz, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 2.01-1.55 (m, 15H), 1.38 (s, 3H), 1.38-1.24 (m, 2H), 0.94 (s, 3H)；m/z 364.1 (M+1)。

**化合物63329**：向化合物**63318**(0.069 g, 0.19 mmol)於甲苯(1 mL)及異丙醇(1 mL)中之溶液中添加三異丙醇鋁(58 mg, 0.28 mmol)。將混合物在75°C下攪拌20小時。將混合

物以 EtOAc(50 mL)稀釋，以 1 N HCl(水溶液)(20 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)(20 mL)、鹽水洗滌，經 MgSO<sub>4</sub>乾燥且濃縮產生粗產物。將此粗產物與先前實驗中之彼產物(0.082 mmol 規模)組合且藉由管柱層析法(10-20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化產生呈白色發泡體固體狀之產物 63329(20 mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 3.70 (br t, *J*=8 Hz, 1H), 2.29-2.06 (m, 3H), 1.98-1.13 (m, 18H), 1.38 (s, 3H), 1.08-0.97 (m, 1H), 0.83 (s, 3H)；m/z 366.0 (M+1)。

**化合物 47：**將乙醯氯(0.125 mL)於 125 mL 甲醇中之溶液以一份之膽酸(5 g, 0.012 mol)處理。將溶液在室溫下攪拌 72 小時，同時使溶劑真空濃縮產生呈白色固體狀之化合物 47(5.0 g, 定量)：m/z 423.2 (M+1)。

**化合物 48：**將化合物 47(5.0 g, 0.0118 mol)懸浮於甲苯(150 mL)中，隨後以一份添加矽藻土上之碳酸銀(6.5 g)。將反應混合物回流 3 小時且接著經燒結玻璃漏斗熱過濾。將濾液真空濃縮產生粗產物。將粗產物溶於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF(7:3)中且使其穿過矽膠墊(以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF(7:3)溶離)產生呈白色固體狀之化合物 48(3.3 g, 66%)：m/z 421.1 (M+1)。

**化合物 49：**將化合物 48(3.3 g, 7.85 mmol)以 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，隨後分別添加二異丙基乙基胺(3.3 mL)及氯甲基甲基醚(1.89 g, 23.5 mmol)。將溶液在 45°C 下攪拌隔夜(約 14 小時)，冷卻至室溫且接著濃縮產生黏稠液體。將

此粗產物溶於 EtOAc(50 mL)中且以飽和 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(水)溶液及鹽水洗滌。使有機相經 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾且將濾液真空濃縮產生粗產物。使粗產物藉由管柱層析法(以己烷/EtOAc 7:3 溶離)純化產生呈無色黏稠液體之化合物 49(2.8 g, 70%)，其在靜置時固化：m/z 385.1 (M+1)。

**化合物 50：**將化合物 49(0.62 g, 1.21 mmol)懸浮於 9 mL 甲酸乙酯中，隨後逐滴添加甲醇(0.5 mL)中之 30% 甲醇鈉。將反應混合物在室溫下攪拌約 2 小時，同時完成脫氣。向反應混合物中添加 0.1 N HCl(水溶液)直至溶液為 pH=3。添加乙酸乙酯(40 mL)及水(40 mL)，使有機相分離且經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥。將乾燥劑過濾，且使濾液濃縮產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(以己烷/EtOAc 7:3 溶離)純化產生呈白色固體狀之產物 50(0.37 g)：m/z 551.2 (M+1)。

**化合物 51：**將化合物 50(0.37 g, 0.67 mmol)懸浮於乙醇/水溶液(30 mL/5 mL)中，隨後以一份添加羥基胺鹽酸鹽(0.12 g)。將溶液在 60°C 下攪拌隔夜(約 14 小時)，冷卻至室溫且真空濃縮。使產物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)與鹽水(20 mL)之間分溶。使有機相分離，經 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，接著過濾且將濾液濃縮產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(以己烷/EtOAc 7:3 溶離)純化產生呈黏稠液體之化合物 51(0.15 g，自 49 的 40%)：m/z 548.3 (M+1)。

**化合物 52：**將化合物 51(0.15 g, 0.27 mmol)以 1:1 THF/甲醇(5 mL)稀釋，隨後逐滴添加甲醇(0.5 mL)中之 30% 甲

醇鈉。將反應混合物在 55°C 下攪拌 2 小時，冷卻至室溫，且接著以 1:1 EtOAc:1N HCl(水溶液)(40 mL) 稀釋。使有機相分離，乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且將濾液濃縮至乾燥產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(以己烷/EtOAc 7:3 溶離)純化產生呈白色固體狀之化合物 52(0.060 g, 41%)：m/z 440.1 (M+1)。

**化合物 63312：**將化合物 52(0.050 g, 0.093 mmol) 溶於 DMF(1 mL) 中，隨後添加 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(0.016 g, 0.055 mmol)。將溶液在室溫下攪拌 3 小時，接著以 0.25 mL 無水吡啶處理。將溶液加熱至 55°C，且在該溫度下攪拌 3 天。將溶液冷卻至室溫且以 EtOAc 及 1 N HCl(水溶液)(各 25 mL) 稀釋。使有機相分離，以水洗滌且經硫酸鈉乾燥。將乾燥劑過濾，且使濾液真空濃縮產生粗產物。將粗產物藉由管柱層析法(以 7:3 至 1:1 之己烷/EtOAc 梯度溶離)純化產生呈白色非晶形固體狀之產物 63312(0.040 g, 80%)：<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (s, 1H), 4.70 (d, J=7 Hz, 1H), 4.67 (d, J=7 Hz, 1H), 4.64 (d, J=7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=1 Hz, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.48 (t, J=16 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.45-2.31 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.92-1.53 (m, 11H), 1.44-1.23 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.92 (d, J=6 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H)；m/z 438、408 及 376。

**化合物 63314：**將化合物 63312(0.025 g, 0.047 mmol) 溶

於 2 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中且接著以 1 mL 乙醚中之 2 M  $\text{HCl}$  處理。將溶液在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮至乾燥。將殘餘物藉由管柱層析法(以 7:3 至 1:1 之己烷 :  $\text{EtOAc}$  梯度溶離)純化產生呈無色黏稠液體之產物 63314(0.010 g, 48%)： $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (s, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (dd,  $J=17$  及 15 Hz, 1H), 2.47 (dd,  $J=18$  及 4 Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03-1.53 (m, 14H), 1.50-1.13 (m, 4H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (d,  $J=6$  Hz, 3H), 0.76 (s, 3H)；m/z 444.1 (M+1)。

本文中所揭示及主張之所有方法可根據本揭示案在不進行過分實驗之狀況下進行及實施。雖然已根據較佳實施例描述本發明之組合物及方法，但彼等熟習此項技術者將清楚瞭解，變更可在不悖離本發明之概念、精神及範疇的狀況下應用於本文所述之方法及應用於本文所述之方法的步驟或步驟順序中。更特定言之，將顯而易見某些化學及生理學相關之藥劑可取代本文所述之藥劑，同時將實現相同或相似結果。對彼等熟習此項技術者顯而易見之所有該等類似替代物及修改應視為屬於如隨附申請專利範圍所定義之本發明之精神、範疇及概念內。

### 參考文獻

以下參考文獻就對本文所述之彼等提供例示性程序性或其他細節補充而言，以引用的方式明確併入本文中。

美國專利 5,443,826

美國專利 5,599,795

美國專利 6,025,395

美國專利 6,974,801

美國臨時申請案第 61/046,332 號

美國臨時申請案第 61/046,342 號

美國臨時申請案第 61/046,352 號

美國臨時申請案第 61/046,366 號

美國臨時申請案第 61/111,333 號

美國臨時申請案第 61/111,269 號

美國臨時申請案第 61/111,294 號

美國專利公開案 2009/0060873

Eric Anderson, Xin Jiang, Xiaofeng Liu; Melean Visnick  
2009 年 4 月 20 日申請之美國專利申請案，標題「Antioxidant  
Inflammation Modulators: Oleanolic Acid Derivatives With  
Saturation in the C-Ring」。

Eric Anderson, Xin Jiang 及 Melean Visnick 2009 年 4 月 20  
日申請之美國專利申請案，標題「Antioxidant Inflammation  
Modulators: Oleanolic Acid Derivatives with Amino and Other  
Modifications At C-17」。

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

Xin Jiang, Xiaofeng Liu, Jack Greiner, Stephen S. Szucs,  
Melean Visnick 2009 年 4 月 20 日申請之美國專利申請案，標

題「Antioxidant Inflammation Modulators: C-17 Homologated Oleanolic Acid Derivatives」。

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

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

Angulo等人, *Eur. J. Immunol.*, 30:1263-1271, 2000。

Araujo等人, *J. Immunol.*, 171 (3): 1572-1580, 2003。

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

Arend等人, *Annu. Rev. Immunol.*, 16:27-55, 1998。

Autenrieth等人, *Infect. Immun.*, 62:2590-2599, 1994。

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

Bagasra等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:12041-12045, 1995。

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

Barton等人, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2209, 1980。

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

Bendzen等人, *Scand. J. Rheumatol.*, 28:599-606, 1988。

Blanchette等人, *Tetrahedron Lett.*, 25:2183, 1984。

Blumberg等人, *Arthritis Rheum.*, 7:93-97, 1964。

Botoman等人, *Am. Fam. Physician*, 57(1):57-68, 1998。

Brandt等人, *Arthritis Rheum.*, 43:1346-1352, 2000。

Braun等人, *Arthritis Rheum.*, 42:2039-2044, 1999。

Brewerton等人, *Lancet.*, 1:904-907, 1973a。

- Brewerton 等人， *Lancet.*, 1:956-957, 1973b。
- Bronte 等人， *Trends Immunol.*, 24:302-306, 2003。
- Brown 及 DuBois, *J. Clin. Oncol.*, 23:2840-2855, 2005。
- Brynskov 等人， *N. Engl. J. Med.*, 321(13):845-850, 1989。
- Burger 及 Dayer, *Neurology*, 45(6S-6):S39-43, 1995。
- Cai 等人， *Nat. Med.*, 11(2): 183-190, 2005。
- Calin 及 Taurog，在 *The Spondylarthritides*, Calin 等人 (编)，Oxford, UK. Oxford University Press, 179, 1998 中。
- Cann 等人， *Gut.*, 24(12): 1135-1140, 1983。
- Cardona 等人， *Tetrahedron*, 42:2725, 1986。
- Chauhan 及 Chauhan, *Pathophysiology*, 13(3): 171-181 2006。
- Chomarat 等人， *Arthritis Rheum.*, 38:1046-1054, 1995。
- Coyle 及 Puttfarcken, *Science*, 262:689-695, 1993。
- Crowell 等人， *Mol. Cancer Ther.*, 2:815-823, 2003。
- Culver 等人， *Science*, 256:1550-1552, 1992。
- Danishefsky 等人， *J. Am. Chem. Soc.*, 101:6996, 1979。
- de Waal 等人， *J. Exp. Med.*, 174:1209-1220, 1991。
- Dickerson 等人， *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007 年 3 月 6 日。
- Dinarello, *Int. Rev. Immunol.*, 16:457-499, 1998。
- Dionne 等人， *Clin. Exp. Immunol.*, 112(3):435-442, 1998。
- Doran 等人， *J. Rheumatol.*, 30(2):316-320, 2003。
- Drossman 等人， *Dig. Dis. Sci.*, 38(9): 1569-1580, 1993。

- Drossman等人，*Gastroenterol*, 112(6):2120-2137, 1997。
- Dudhgaonkar等人，*Eur. J. Pain*, 10(7):573-9, 2006。
- Eikelenboom等人，*Glia*, 40(2):232-239, 2002。
- Ettehadi等人，*Clin. Exp. Immunol*, 96(1):146-151, 1994。
- Everhart等人，*Gastroenterol*, 100(4):998-1005, 1991。
- Fearon及Locksley, *Science*, 272(5258):50-53, 1996。
- Feldtkeller等人，*Rheumatol. Int.*, 23(2):61-66, 2003。
- Firestein等人，*Arthritis Rheum.*, 37:644-652, 1994。
- Forstermann, *Biol. Chem.*, 387:1521, 2006。
- Fujikawa等人，*Ann. Rheum. Dis.*, 54:318-320, 1995。
- Funakoshi等人，*Digestion*, 59(1):73-78, 1998。
- Galley及Webster, *Br. J. Anaesth.*, 77:11-16, 1996。
- Gehrmann等人，*Glia*, 15(2): 141-151, 1995。
- Genain及Nauser, *J. Mol. Med.*, 75:187-197, 1997。
- Gladman等人，*Br. J. Rheumatol*, 22:675-679, 1995。
- Gladman等人，*J. Med*, 62:127-141, 1987。
- Gladman, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 18:247-256, 1992。
- Goodman等人，*Kidney Int.*, 72(8):945-953, 2007。
- Graeber等人，*Glia*, 40(2):252-259, 2002。
- Greten等人，*Cell*, 118:285-296, 2004。
- Griffin等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86(19):7611-7615, 1989。
- Gwee等人，*Gut*, 44(3):400-406., 1999。
- Hahn及Tsao，在*Dubois' Lupus Erythematosus*，第4版，

Wallace及Hahn (編) , Lea及Febiger, Philadelphia, 195-201, 1993中。

*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection及Use* (Stahl & Wermuth編), Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002。

Hannum等人, *Nature*, 343:336-340, 1990。

Hanson等人, *BMC Medical Genetics*, 6(7), 2005。

Harrison及Symmons等人, *Ann. Rheum. Dis.*, 57(6):375-377, 1998。

Harrison等人, *J. Rheumatol.*, 25(12):2324-2330, 1998。

Hart等人, *Immunology*, 84:536-542, 1995。

Hohler等人, *Arthritis Rheum.*, 41:1489-1492, 1998。

Hohler等人, *J. Invest. Dermatol.*, 109:562-565, 1997。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12:1027-1030, 2002。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19:2711-2714, 1998。

Honda等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9:3429-3434, 1999。

Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:1866-1877, 2000a。

Honda等人, *J. Med. Chem.*, 43:4233-4246, 2000b。

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

Ishikawa等人, *Circulation*, 104(15): 1831-1836, 2001。

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

Jacob等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:1233-1237, 1990。

- Jailwala等人，*Ann. Intern. Med.*, 133(2): 136-147, 2000。
- Jarvis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 10(5):459-467, 1998。
- Jarvis, *Pediatr. Ann.*, 31(7):437-446, 2002。
- Jones等人，*Br. J. Rheumatol.*, 33(9):834-839, 1994。
- Jonsson等人，*Br. J. Rheumatol.*, 32(7):578-581 1993。
- Jonsson等人，*Oral Dis.*, 8(3): 130-140, 2002。
- Jonsson等人，*Trends Immunol.*, 22(12):653-654, 2001。
- Kahle等人，*Ann. Rheum. Dis.*, 51:731-734, 1992。
- Kahne及Collum, *Tetrahedron Lett.*, 22:5011, 1981。
- Kaltschmidt等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:2642-2647, 1997。
- Kawakami等人，*Brain Dev.*, 28(4):243-246, 2006。
- Kellow及Phillips, *Gastroenterol.*, 92(6): 1885-1893, 1987。
- Kendall-Tackett, *Trauma Violence Abuse*, 8(2): 117-126, 2007。
- Khan等人，*J. Neurochem.*, 71:78-87, 1998。
- Khan等人，*Toxicol. Applied Pharmacol.*, 103:482-490, 1990。
- Kortylewski等人，*Nat. Med.*, 11:1314-1321, 2005。
- Kotake等人，*Infect. Immun.*, 67:2682-2686, 1999。
- Kotzin及O'Dell，在*Samler's Immunologic Diseases*，第5版，Frank等人(编)，Little Brown & Co., Boston, 667-697, 1995中。
- Kotzin, *Cell*, 85:303-306, 1996。
- Kruger等人，*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 319(3): 1144-1152, 2006。

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

Lahesmaa等人, *J. Immunol.*, 148:3079-3085, 1992。

Lee等人, *Glia.*, 55(7):712-22, 2007。

Lencz等人, *Mol. Psychiatry*, 12(6):572-80, 2007。

Lipsky, 在 *Harrison's principles of internal medicine*, Fauci等人(编), 第14版, NY, McGraw-Hill, 1880-1888, 1998中。

Liu等人, *FASEB J.*, 20(2):207-216, 2006。

Lo等人, *Curr. Dir. Autoimmun.*, 1:226-246, 1999。

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

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

Macatonia等人, *J. Immunol.*, 150:3755-3765, 1993。

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, 及 Structure (March's Advanced Organic Chemistry), Smith及 March(编), 2007。

Marsal等人, *Rheumatology*, 38:332-337, 1999。

Mazzoni等人, *J. Immunol.*, 168:689-695, 2002。

McAlindon等人, *Gut*, 42(2):214-219, 1998。

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

McGeer等人, *Neurology*, 19:331-338, 1996。

McGonagle等人, *Arthritis Rheum.*, 41:694-700, 1998。

- McGonagle等人，*Curr. Opin. Rheumatol.*, 11:244-250, 1999。
- McIver等人，*Pain*, 120(1-2): 161-9, 2005。
- Mease等人，*Lancet*, 356:385-390, 2000。
- Merrill及Benvenist, *Trends Neurosci.*, 19:331-338, 1996。
- Mertz等人，*Gastroenterol.*, 118(5):842-848, 2000。
- Moll及Wright, *Ann. Rheum. Dis.*, 32:181-201, 1973。
- Moll及Wright, *Semin. Arthritis Rheum.*, 3:55-78, 1973。
- Morris等人，*J. Mol. Med.*, 80(2):96-104, 2002。
- Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 172(6):660-670, 2005。
- Morse及Choi, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 27(1):8-16, 2002。
- Nath等人，*Neurology*, 66(1): 149-150, 2006。
- Neal等人，*BMJ*, 314(7083):779-782, 1997。
- Nichols, *Drug News Perspect.*, 17(2):99-104, 2004。
- Nielen等人，*Arthritis Rheum.*, 50(2):380-386, 2004。
- Ohnishi等人，*Int. Immunol.*, 6:817-830, 1994。
- Pall, *Med. Hypoth.*, 69:821-825, 2007。
- Partsch等人，*Br. J. Rheumatol.*, 24:518-523, 1997。
- Pimentel等人，*Am. J. Gastroenterol.*, 95(12):3503-3506, 2000。
- Pociot等人，*Scand. J. Immunol.*, 42(4):501-504, 1995。
- Prieur等人，*Lancet*, 2:1240-1242, 1987。
- Rantapaa-Dahlqvist等人，*Arthritis Rheum.*, 48(10):2741-2749, 2003。

- Rasmussen等人，*J. Med. Chem.*，29:2298, 1986。
- Reimund等人，*Eur. J. Clin. Invest.*，28(2): 145-150, 1998。
- Ribbens等人，*Eur. Cytokine Netw.*，11:669-676, 2000。
- Rogers等人，*Neurobiol Aging*，9(4):339-349, 1988。
- Rogler及Andus, *World J. Surg.*, 22(4):382-389, 1998。
- Rooney等人，*Rheumatol. Int.*，10:217-219, 1990。
- Ross等人，*Nutr. Neurosci.*，6(5):277-81, 2003。
- Rostom等人，*Ann. Intern. Med.*，146, 376-389, 2007。
- Rothstein, *Med. Clin. North Am.*, 84(5): 1247-1257, 2000。
- Ruster等人，*Scand. J. Rheumatol.*，34(6):460-3, 2005。
- Sacerdoti等人，*Curr Neurovasc Res.* 2(2): 103-111, 2005。
- Saiki等人，*Scand. J. Gastroenterol.*, 33(6):616-622, 1998。
- Salomonsson及Jonsson, *Arthritis Rheum.*, 48(11):3187-3201, 2003。
- Salomonsson等人，*Scand. J. Immunol.*, 55(4):336-342, 2002。
- Salvarani等人，*Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998; 10:299-305, 1998。
- Salvemini等人，*J. Clin. Invest.*, 93:1940-1947, 1994。
- Sandler, *Gastroenterol.*, 99(2):409-415, 1990。
- Sarchielli等人，*Cephalgia*, 26(9): 1071-1079, 2006。
- Satoh等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103(3):768-773, 2006。
- Schellekens等人，*Arthritis Rheum.*, 43(1): 155-163, 2000。

- Schlaak等人，*Clin. Exp. Rheumatol.*, 14:155-162, 1996。
- Schlaak等人，*Eur. J. Immunol.*, 22:2771-2776, 1992。
- Schlosstein等人，*NE J. Medicine*, 288:704-706, 1973。
- Schreiber, *Neth. J. Med.*, 53(6):S24-31, 1998。
- Schulz等人，*Antioxid. Redox. Sig.*, 10:115, 2008。
- Sieper及Braun, *Arthritis Rheum.*, 38:1547-1554, 1995。
- Simon等人，*Clin. Exp. Immunol.*, 94:122-126, 1993。
- Simon等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:8562-85666, 1994。
- Simonian 及 Coyle, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36:83-106, 1996。
- Sinha等人，*Cancer Res.*, 67:4507-4513, 2007。
- Stack等人，*Lancet*, 349(9051):521-524, 1997。
- Stewart等人，*Neurology*, 48:626-632, 1997。
- Strejan等人，*J. Neuroimmunol.*, 7:27, 1984。
- Szabo等人，*Nature Rev. Drug Disc.*, 6:662-680, 2007。
- Takahashi等人，*Cancer Res.*, 57:1233-1237, 1997。
- Talley等人，*Gastroenterol.*, 109(6): 1736-1741, 1995。
- Tamir及Tannenbaum, *Biochim. Biophys. Acta.*, 1288:F31-F36, 1996。
- Targan等人，*N. Engl. J. Med.*, 337(15): 1029-1035, 1997。
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult

Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH公開案第01-3670號。

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

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

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

van Dullemen等人, *Gastroenterol.*, 109(1): 129-135, 1995。

van Hogezand及Verspaget, *Drugs*, 56(3):299-305, 1998。

Vodovotz等人, 在*Handbook of Experimental Immunology*, 第I-IV卷, 1996中。

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

Warrington等人, *Arthritis & Rheumatism*, 44:13-20, 2001。

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

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

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

Wordsworth, 在*Genes & Arthritis*, *Brit. Medical Bulletin*, 51:249-266, 1995中。

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

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

Wu等人, *Tetrahedron*, 63:5036, 2007。

Xanthou等人, *Arthritis Rheum.*, 44(2):408-418, 2001。

Yates等人, *Cancer Res.*, 66(4): 2488-2494, 2006。

Yin 等人，*Arthritis Rheum.*, 40:1788-1797, 1997。

Yin 等人，*Rheumatology*, 38:1058-1067, 1999。

Yoh 等人，*Kidney Int.*, 60(4): 1343-1353, 2001。

Yu 等人，*Nat. Rev. Immunol.*, 7:41-51, 2007。

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

Zhou 等人，*Cancer Sci.*, 98:882-889, 2007。

Zingarelli 等人，*J. Immunol.*, 171(12):6827-6837, 2003。

### 【圖式簡單說明】

圖 1-16 及 20-24. NO 產生的抑制。將 RAW264.7 巨噬細胞以各種濃度 ( $\mu\text{M}$ ) 之 DMSO 或藥物預處理 2 小時，接著以 IFN $\gamma$  處理 24 小時。使用 Griess 試劑系統未測定到介質中 NO 濃度；使用 WST-1 試劑測定細胞生存力；

圖 17-18. iNOS mRNA 誘發之抑制。將 RAW264.7 小鼠巨噬細胞以指定濃度之化合物預處理 2 小時，且隨後以 10 ng/ml IFN $\gamma$  再刺激 2 小時。藉由 qPCR 定量 iNOS 之 mRNA 含量且將其相對於媒劑處理之 IFN $\gamma$  刺激之樣本 (將其標準化為 1 之值) 顯示。各值為各自具有三個孔之重複 PCR 反應的平均值；

圖 19. RAW264.7 小鼠巨噬細胞中之 iNOS 西方墨點。將 RAW264.7 細胞以指定化合物預處理 2 小時，且隨後以 10 ng/ml IFN $\gamma$  再刺激 24 小時。藉由免渡墨點法檢定 iNOS 蛋白含量。將肌動蛋白用作內參考物。

# 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：98113099

※ 申請日：98.4.20

※ IPC 分類：C07E; A61K 31/58 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

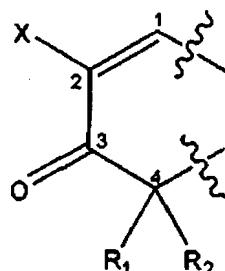
包含抗發炎藥核(PHARMACORE)之天然產物及使用方法 C07J 21/00 (2006.01)

NATURAL PRODUCTS INCLUDING AN ANTI-INFLAMMATORY  
PHARMACORE AND METHODS OF USE A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

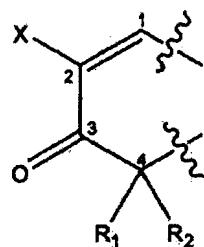
本發明提供一種包含以下抗發炎藥核之新穎天然產物衍生之化合物：



其中X、R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>如本文所定義。亦提供醫藥組合物、包含該等化合物之套組及製造物品、適用於製備該等化合物之方法及中間物，及使用該等化合物及組合物之方法。

### 三、英文發明摘要：

This invention provides novel natural product derived compounds comprising the following anti-inflammatory pharmacore:



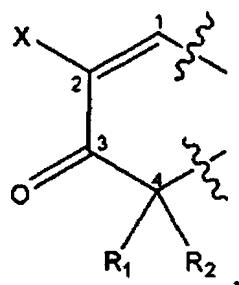
wherein X, R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are defined herein. Also provided are pharmaceutical compositions, kits and articles of manufacture comprising such compounds, methods and intermediates useful for making the compounds, and methods of using the compounds and compositions.

## 七、申請專利範圍：

### 1. 一種化合物，其包含：

a) 具有2至8個5及/或6員環之有機化合物基本骨架，限制條件為該基本骨架不為阿艮亭(argentatin)、樟木酸、羊毛甾烷、齊墩果酸、乳香酸、甘草次酸、熊果酸或三環-雙烯酮之基本骨架；

b) 下式之結構單元：



其中：

標記為1、2及3之碳原子為5或6員環之部分；

X為氰基或-C(O)R<sub>a</sub>，其中R<sub>a</sub>為：

氨基、羥基、鹼基、胺基、羥基胺基、疊氮基或  
酰基；或

烷基(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、  
芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、  
烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳  
氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、  
雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基  
(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基胺基(C<sub>≤12</sub>)、  
烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基  
(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、

雜芳烷基-胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基礦醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基-矽烷氧基<sub>(C≤12)</sub>或任一此等基團的經取代型式；且

$R_1$ 及 $R_2$ 各自獨立地為氫、烷基<sub>(C≤8)</sub>或經取代烷基<sub>(C≤8)</sub>；

c) 與基本骨架的除碳原子1、2、3或4之外的碳原子附接的0至8個化學基團，其中各化學基團獨立地為：

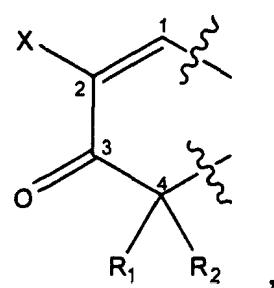
羟基、鹼基、側氧基、胺基、羟基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、巯基，或硫基；或

烷基<sub>(C≤12)</sub>、烯基<sub>(C≤12)</sub>、炔基<sub>(C≤12)</sub>、芳基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、醯基<sub>(C≤12)</sub>、亞烷基<sub>(C≤12)</sub>、烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、烯氧基<sub>(C≤12)</sub>、炔氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、醯氧基<sub>(C≤12)</sub>、烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、二烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷氧基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基-胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基-胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基-胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基礦醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、醯胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基-亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、醯基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、烯

基硫基( $C \leq 12$ )、炔基硫基( $C \leq 12$ )、芳基硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烯基磺醯基( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基銠( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基( $C \leq 12$ )，或任一此等基團的經取代型式；

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

2. 如請求項1之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 皆為氫。
3. 如請求項1之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 並非都為氫。
4. 如請求項1之化合物，其中 $R_1$ 及 $R_2$ 皆為甲基。
5. 一種化合物，其包含：
  - a) 具有2至8個環之天然產物的基本骨架，限制條件為該天然產物不為阿艮亭、樟木酸、羊毛甾烷、齊墩果酸或熊果酸；
  - b) 下式之結構單元：



其中：

標記為1、2及3之碳原子為6員環之部分；

X為氰基或-C(O)R<sub>a</sub>，其中R<sub>a</sub>為：

氫、羥基、齒基、胺基、羥基胺基、疊氮基或

巯基；或

烷基(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、

芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、

烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳

氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、

雜芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基

(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基胺基(C<sub>≤12</sub>)、

烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基

(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、

雜芳烷基-胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基磺醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯

胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基-矽烷氧基(C<sub>≤12</sub>)或任一此等基

團的經取代型式；且

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>各自獨立地為烷基(C<sub>≤8</sub>)或經取代烷基(C<sub>≤8</sub>)；

且

c) 與基本骨架的除碳原子1、2、3或4之外的碳原子附接的0至8個化學基團，其中各化學基團獨立地為：

羥基、齒基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝

基、亞胺基、氰基、疊氮基、巯基，或硫

基；或

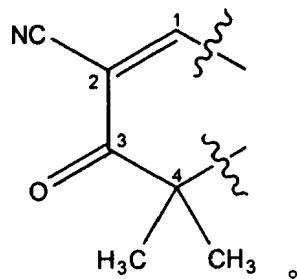
烷基(C<sub>≤12</sub>)、烯基(C<sub>≤12</sub>)、炔基(C<sub>≤12</sub>)、芳基(C<sub>≤12</sub>)、

芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基<sub>(C≤12)</sub>、  
 鹼基<sub>(C≤12)</sub>、亞烷基<sub>(C≤12)</sub>、烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、烯氧  
 基<sub>(C≤12)</sub>、炔氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷氧  
 基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳氧基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷氧基<sub>(C≤12)</sub>、  
 鹼氧基<sub>(C≤12)</sub>、烷基胺基<sub>(C≤12)</sub>、二烷基胺基  
<sub>(C≤12)</sub>、烷氨基胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔  
 基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳基胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基-胺基  
<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基胺基  
<sub>(C≤12)</sub>、烷基磺鈿胺基<sub>(C≤12)</sub>、鈿胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷  
 基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烯基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、炔基亞胺  
 基<sub>(C≤12)</sub>、芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基亞胺基  
<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳烷基亞胺基  
<sub>(C≤12)</sub>、鈿基亞胺基<sub>(C≤12)</sub>、烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、烯  
 基硫基<sub>(C≤12)</sub>、炔基硫基<sub>(C≤12)</sub>、芳基硫基  
<sub>(C≤12)</sub>、芳烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基硫基<sub>(C≤12)</sub>、  
 雜芳烷基硫基<sub>(C≤12)</sub>、鈿基硫基<sub>(C≤12)</sub>、硫基鈿  
 基<sub>(C≤12)</sub>、烷基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、烯基磺鈿基  
<sub>(C≤12)</sub>、炔基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、芳基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、  
 芳烷基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、雜芳基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、雜  
 芳烷基磺鈿基<sub>(C≤12)</sub>、烷基銨<sub>(C≤12)</sub>、烷基锍  
<sub>(C≤12)</sub>、烷基矽烷基<sub>(C≤12)</sub>、烷基矽烷氧基  
<sub>(C≤12)</sub>，或任一此等基團的經取代型式；  
 或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互  
 變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

6. 如請求項5之化合物，其中該天然產物不為乳香酸或甘草次酸。

7. 如請求項5之化合物，其中X為-CN或-C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

8. 如請求項7之化合物，其中該結構單元進一步定義為：



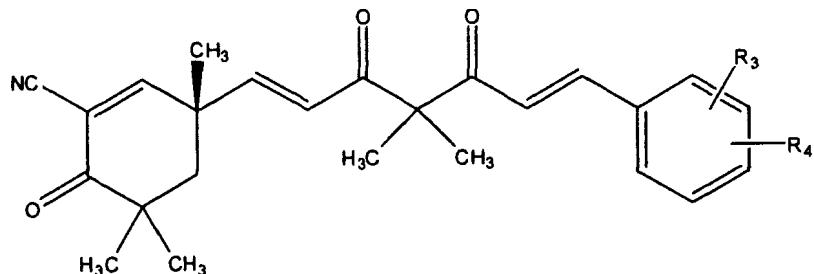
9. 如請求項8之化合物，其中該天然產物之基本骨架具有兩個環。

10. 如請求項9之化合物，其中該等環藉由原子單鏈彼此連接。

11. 如請求項10之化合物，其中該單鏈之骨架進一步包含至少一個碳-碳雙鍵。

12. 如請求項11之化合物，其中該天然產物為薑黃素。

13. 如請求項12之化合物，其由下式進一步定義：



其中R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>各自獨立地為：

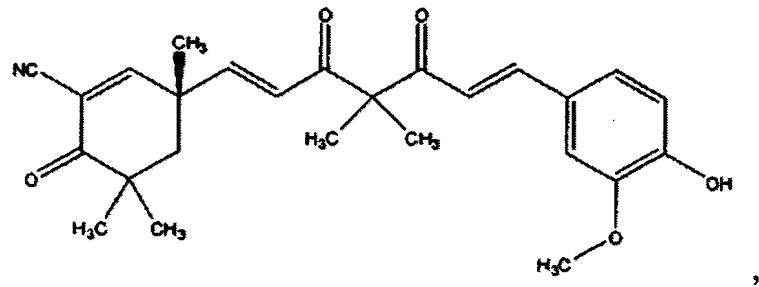
氫、羥基、齒基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、疊氮基或巯基；或

烷基(C<sub>≤</sub>12)、烯基(C<sub>≤</sub>12)、炔基(C<sub>≤</sub>12)、芳基(C<sub>≤</sub>12)、芳烷基

(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基(C<sub>≤12</sub>)、醯基(C<sub>≤12</sub>)、烷  
氧基(C<sub>≤12</sub>)、烯氧基(C<sub>≤12</sub>)、炔氧基(C<sub>≤12</sub>)、芳氧基  
(C<sub>≤12</sub>)、芳烷氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳氧基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷氧基  
(C<sub>≤12</sub>)、醯氧基(C<sub>≤12</sub>)、烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、二烷基胺基  
(C<sub>≤12</sub>)、烷氧基-胺基(C<sub>≤12</sub>)、烯基胺基(C<sub>≤12</sub>)、炔基胺  
基(C<sub>≤12</sub>)、芳基胺基(C<sub>≤12</sub>)、芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳基  
胺基(C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基胺基(C<sub>≤12</sub>)、醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基  
磺醯胺基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基(C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷氧基  
(C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；

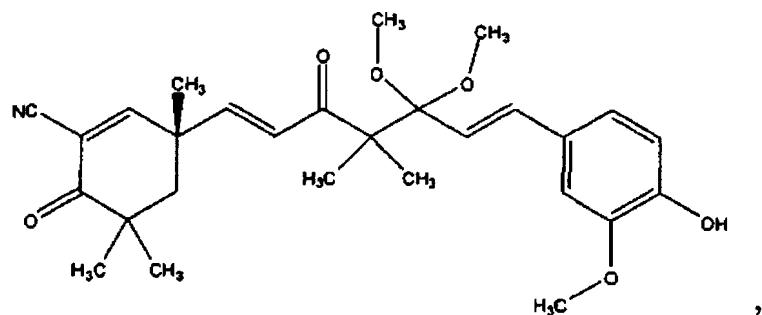
或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

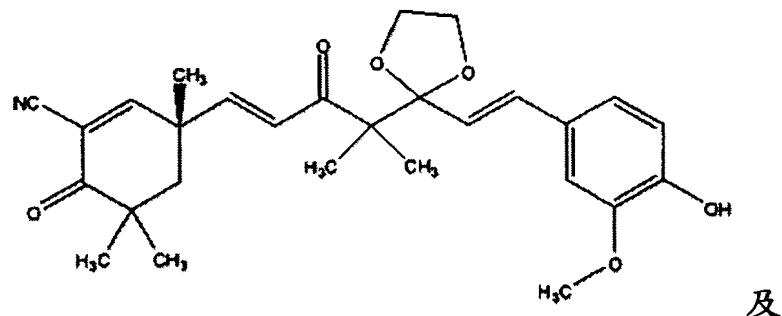
14. 如請求項13之化合物，其由下式進一步定義：



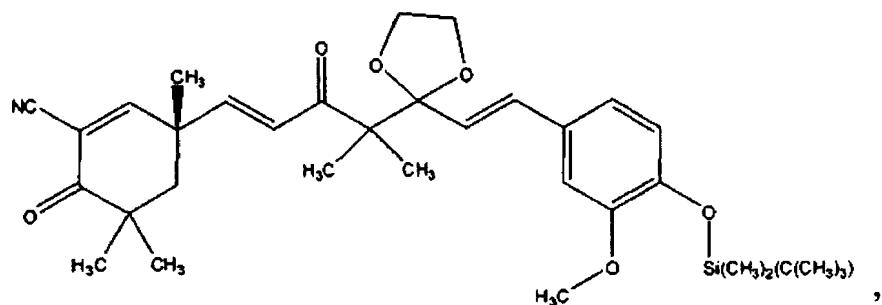
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

15. 如請求項13之化合物，其進一步選自由以下各物組成之群：





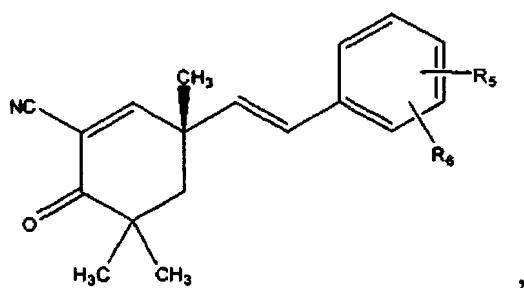
及



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

16. 如請求項11之化合物，其中該天然產物為白藜蘆醇。

17. 如請求項16之化合物，其由下式進一步定義：



其中  $R_5$  及  $R_6$  各自獨立地為：

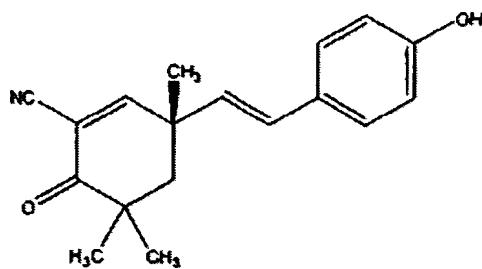
氫、羥基、鹼基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、疊氮基或巯基；或

烷基( $C\leq 12$ )、烯基( $C\leq 12$ )、炔基( $C\leq 12$ )、芳基( $C\leq 12$ )、芳烷基( $C\leq 12$ )、杂芳基( $C\leq 12$ )、杂芳烷基( $C\leq 12$ )、醯基( $C\leq 12$ )、烷氧基( $C\leq 12$ )、烯氧基( $C\leq 12$ )、炔氧基( $C\leq 12$ )、芳氧基

(C<sub>≤</sub>12)、芳烷氧基(C<sub>≤</sub>12)、雜芳氧基(C<sub>≤</sub>12)、雜芳烷氧基(C<sub>≤</sub>12)、醯氧基(C<sub>≤</sub>12)、烷基胺基(C<sub>≤</sub>12)、二烷基胺基(C<sub>≤</sub>12)、烷氧基-胺基(C<sub>≤</sub>12)、烯基胺基(C<sub>≤</sub>12)、炔基胺基(C<sub>≤</sub>12)、芳基胺基(C<sub>≤</sub>12)、芳烷基胺基(C<sub>≤</sub>12)、雜芳基胺基(C<sub>≤</sub>12)、雜芳烷基胺基(C<sub>≤</sub>12)、醯胺基(C<sub>≤</sub>12)、烷基矽烷基(C<sub>≤</sub>12)、烷基矽烷氧基(C<sub>≤</sub>12)，或任一此等基團的經取代型式；

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

18. 如請求項17之化合物，其由下式進一步定義：

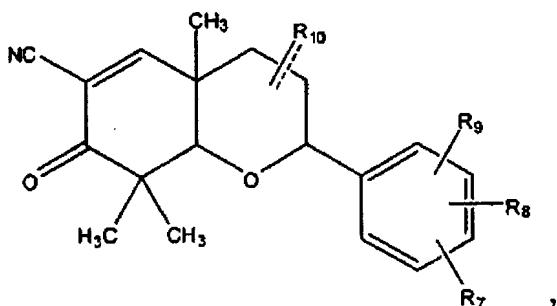


或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

19. 如請求項8之化合物，其中該天然產物之基本骨架具有三個環。

20. 如請求項19之化合物，其中該天然產物為沒食子兒茶酚。

21. 如請求項20之化合物，其由下式進一步定義：



其中：

$R_7$ 、 $R_8$ 及 $R_9$ 各自獨立地為：

氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、

疊氮基或硫基；或

烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷

基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基

( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、

芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜

芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二

烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基( $C \leq 12$ )、烯基-胺基

( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺

基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、

醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基

( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；且

$R_{10}$ 為：

氫、羥基、鹵基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝

基、亞胺基、氰基、疊氮基、硫基或硫基；或

烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷

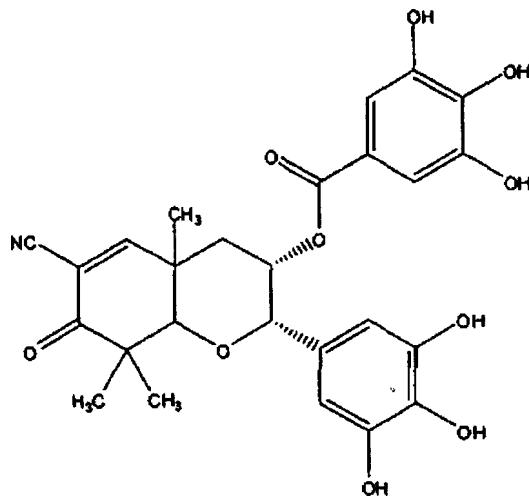
基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基

( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、

炔 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 烷 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 烷 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、醯 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、二 烷 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 氧 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烯 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、炔 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 烷 基 - 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 烷 基 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 磺 鹼 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、醯 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烯 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、炔 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 烷 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 烷 基 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、醯 亞 胺 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、烯 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、炔 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 烷 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 烷 基 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、醯 硫 基 (C<sub>≤12</sub>)、硫 基 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、烯 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、炔 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、芳 烷 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、雜 芳 烷 基 磺 鹼 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 銨 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 銻 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 砂 烷 基 (C<sub>≤12</sub>)、烷 基 砂 烷 氧 基 (C<sub>≤12</sub>)或任一此等基團的經取代型式；

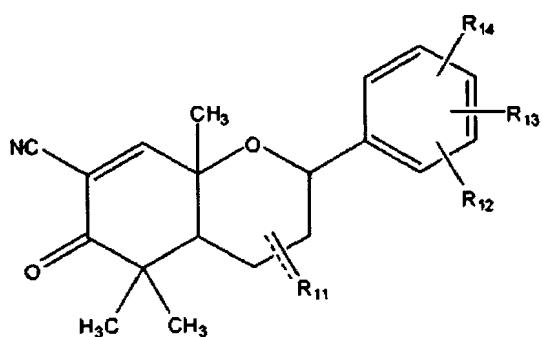
或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

22. 如請求項21之化合物，其由下式進一步定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

23. 如請求項19之化合物，其由下式進一步定義：



其中：

$R_{11}$ 為：

氫、羥基、鹵基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、氨基或硫基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基

胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基( $C \leq 12$ )、  
 烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、  
 芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺  
 基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基  
 亞胺基( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基  
 ( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜  
 芳基亞胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基( $C \leq 12$ )、醯基亞  
 胺基( $C \leq 12$ )、烷基硫基( $C \leq 12$ )、烯基硫基( $C \leq 12$ )、炔基  
 硫基( $C \leq 12$ )、芳基硫基( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、雜  
 芳基硫基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基( $C \leq 12$ )、醯基硫基  
 ( $C \leq 12$ )、硫基醯基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烯基磺  
 鹽基( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、  
 芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷  
 基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基  
 砂烷基( $C \leq 12$ )、烷基砂烷氧基( $C \leq 12$ )，或任一此等  
 基團的經取代型式；且

$R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及 $R_{14}$ 各自獨立地為：

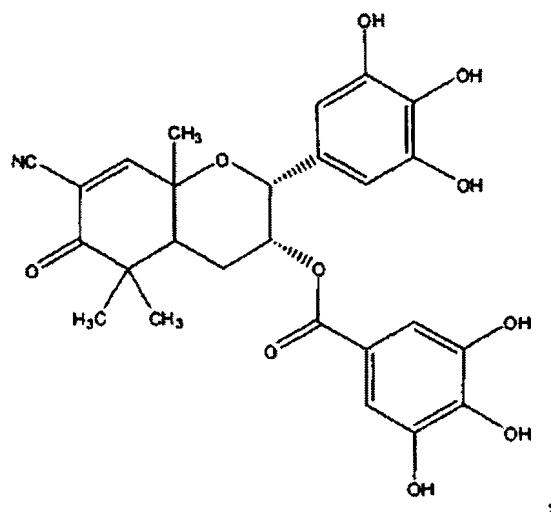
氫、羥基、鹵基、胺基、羥基胺基、硝基、氰基、  
 疊氮基或疏基；或

烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷  
 基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基  
 ( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、  
 芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜  
 芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基-胺基( $C \leq 12$ )、

二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基( $C \leq 12$ )、烯基-胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氨基( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；

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

24. 如請求項23之化合物，其由下式進一步定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

25. 如請求項8之化合物，其中該天然產物之基本骨架具有四個環。

26. 如請求項8之化合物，其中該天然產物之基本骨架具有五個環。

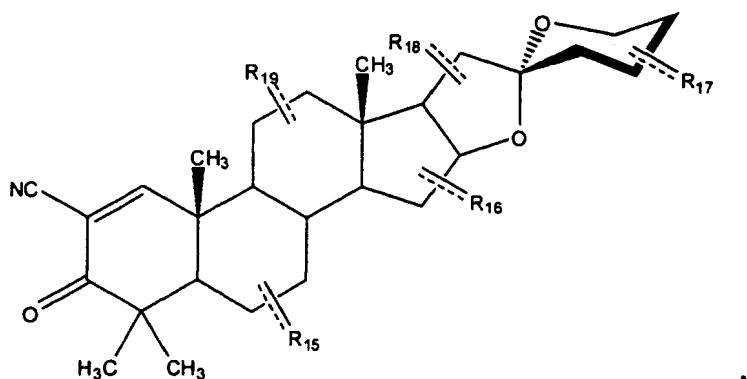
27. 如請求項26之化合物，其中該天然產物為南蛇藤素(celastrol)。

28. 如請求項8之化合物，其中該天然產物之基本骨架具有

六個環。

29. 如請求項 28 之化合物，其中該天然產物為海可皂苷元 (hecogenin)、提果皂苷元 (tigogenin) 或 蒿蘡皂苷元 (sarsapogenin)。

30. 如請求項 29 之化合物，其由下式進一步定義：



其中  $R_{15}$ 、 $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$  及  $R_{19}$  各自獨立地為：

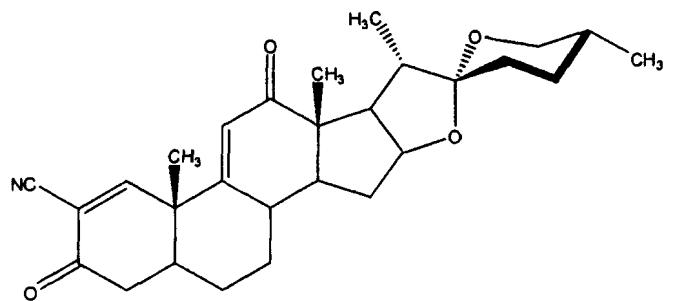
氫、羥基、齒基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、疏基或硫基；或  
 烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、醯基 ( $C \leq 12$ )、亞烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基-胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基礦醯胺基 ( $C \leq 12$ )、醯胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基亞

胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、烯基硫基 ( $C \leq 12$ )、炔基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、醯基硫基 ( $C \leq 12$ )、硫基醯基 ( $C \leq 12$ )、烷基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、烯基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、炔基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、芳基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基礦醯基 ( $C \leq 12$ )、烷基銨 ( $C \leq 12$ )、烷基锍 ( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基 ( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基氧化基 ( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；

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

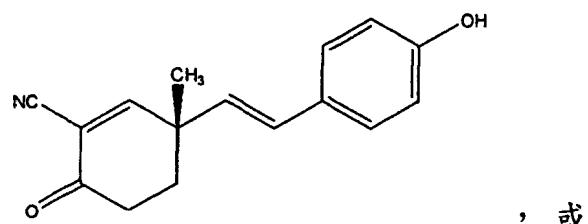
31. 如請求項30之化合物，其中 $R_{17}$ 為甲基。

32. 一種下式之化合物：

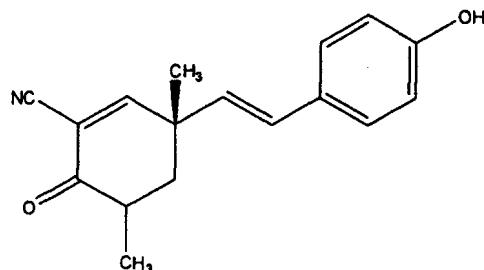


或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

33. 一種下式之化合物：



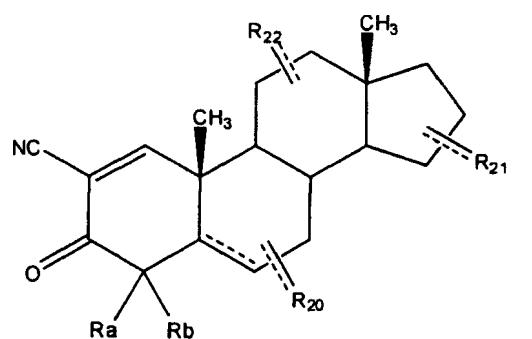
，或



，

或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

34. 一種下式之化合物：



，

其中：

R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>及R<sub>22</sub>各自獨立地為：

氫、羥基、鹵基、側氧基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、巯基或硫基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳

氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基( $C_{\leq 12}$ )、烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、二烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷氨基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烯基胺基( $C_{\leq 12}$ )、炔基胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳基胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯胺基( $C_{\leq 12}$ )、醯胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、烯基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、炔基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、醯基亞胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、烯基硫基( $C_{\leq 12}$ )、炔基硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、醯基硫基( $C_{\leq 12}$ )、硫基醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烯基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、炔基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基銨( $C_{\leq 12}$ )、烷基锍( $C_{\leq 12}$ )、烷基矽烷基( $C_{\leq 12}$ )、烷基矽烷氧基( $C_{\leq 12}$ )或任一此等基團的經取代型式；

$R_a$ 及 $R_b$ 各自獨立地為：

氫；或

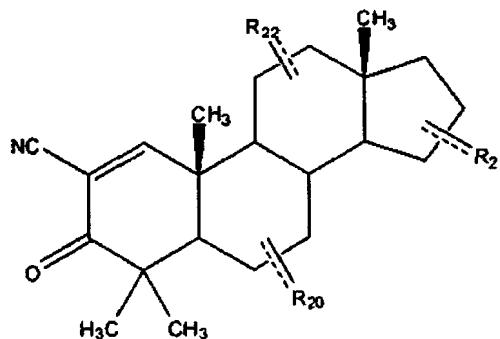
烷基( $C_{\leq 12}$ )、烯基( $C_{\leq 12}$ )、炔基( $C_{\leq 12}$ )、芳基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基( $C_{\leq 12}$ )、醯基( $C_{\leq 12}$ )、亞烷基( $C_{\leq 12}$ )、烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、烯氧基( $C_{\leq 12}$ )、炔氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳氧基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷氧基( $C_{\leq 12}$ )、醯氧基( $C_{\leq 12}$ )、烷基

胺基( $C_{\leq 12}$ )、二烷基胺基( $C_{\leq 12}$ )、烷氨基( $C_{\leq 12}$ )、  
 烯基氨基( $C_{\leq 12}$ )、炔基氨基( $C_{\leq 12}$ )、芳基氨基( $C_{\leq 12}$ )、  
 芳烷基-氨基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基氨基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基  
 氨基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯氨基( $C_{\leq 12}$ )、醯氨基( $C_{\leq 12}$ )、烷  
 基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、烯基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、炔基亞氨基  
 ( $C_{\leq 12}$ )、芳基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、雜  
 芳基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基亞氨基( $C_{\leq 12}$ )、醯基亞  
 氨基( $C_{\leq 12}$ )、烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、烯基硫基( $C_{\leq 12}$ )、炔基  
 硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜  
 芳基硫基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷基硫基( $C_{\leq 12}$ )、醯基硫基  
 ( $C_{\leq 12}$ )、硫基醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烯基磺  
 鹿基( $C_{\leq 12}$ )、炔基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、  
 芳烷基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、雜芳烷  
 基磺醯基( $C_{\leq 12}$ )、烷基銨( $C_{\leq 12}$ )、烷基锍( $C_{\leq 12}$ )、烷基  
 砂烷基( $C_{\leq 12}$ )、烷基砂烷氧基( $C_{\leq 12}$ )或任一此等基團  
 的經取代型式；

或  $R_a$  及  $R_b$  一起為烷二基( $C_{\leq 12}$ )、烯二基( $C_{\leq 12}$ )、烷二基  
 ( $C_{\leq 12}$ )或烯二基( $C_{\leq 12}$ )；

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

35. 如請求項34之化合物，其中  $R_a$  及  $R_b$  皆為氫。
36. 如請求項34之化合物，其中  $R_a$  及  $R_b$  不為氫。
37. 如請求項34之化合物，其進一步定義為：



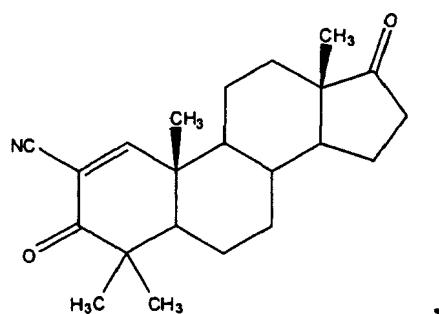
其中  $R_{20}$ 、 $R_{21}$  及  $R_{22}$  各自獨立地為：

氫、羥基、鹵基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞胺基、氰基、疊氮基、疏基或硫基；或  
 烷基 ( $C \leq 12$ )、烯基 ( $C \leq 12$ )、炔基 ( $C \leq 12$ )、芳基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基 ( $C \leq 12$ )、醯基 ( $C \leq 12$ )、亞烷基 ( $C \leq 12$ )、烷氧基 ( $C \leq 12$ )、烯氧基 ( $C \leq 12$ )、炔氧基 ( $C \leq 12$ )、芳氧基 ( $C \leq 12$ )、芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳氧基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基 ( $C \leq 12$ )、醯氧基 ( $C \leq 12$ )、烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、二烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基 ( $C \leq 12$ )、醯胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、炔基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、芳基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、醯基亞胺基 ( $C \leq 12$ )、烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、烯基硫基 ( $C \leq 12$ )、炔基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳基硫基 ( $C \leq 12$ )、雜芳烷基硫基 ( $C \leq 12$ )、醯基硫基 ( $C \leq 12$ )、硫基醯基 ( $C \leq 12$ )、烷基磺醯基 ( $C \leq 12$ )、烯基磺醯基 ( $C \leq 12$ )、炔基磺醯基 ( $C \leq 12$ )、

芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳基磺醯基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基磺醯基( $C \leq 12$ )、烷基銨( $C \leq 12$ )、烷基锍( $C \leq 12$ )、烷基矽烷基( $C \leq 12$ )、烷基矽烷氧基( $C \leq 12$ )或任一此等基團的經取代型式；

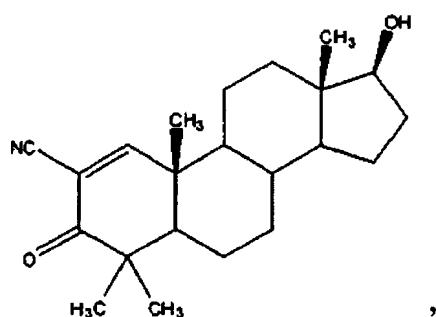
或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

38. 如請求項37之化合物，其由下式進一步定義：



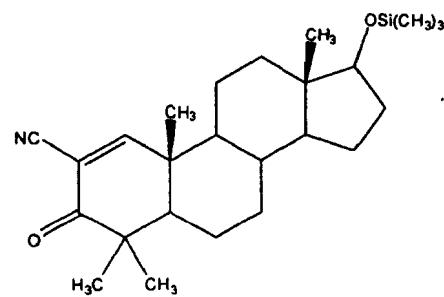
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

39. 如請求項37之化合物，其由下式進一步定義：



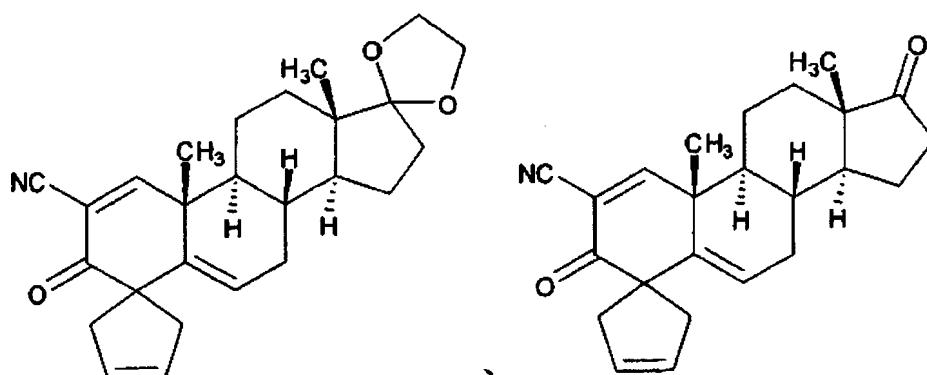
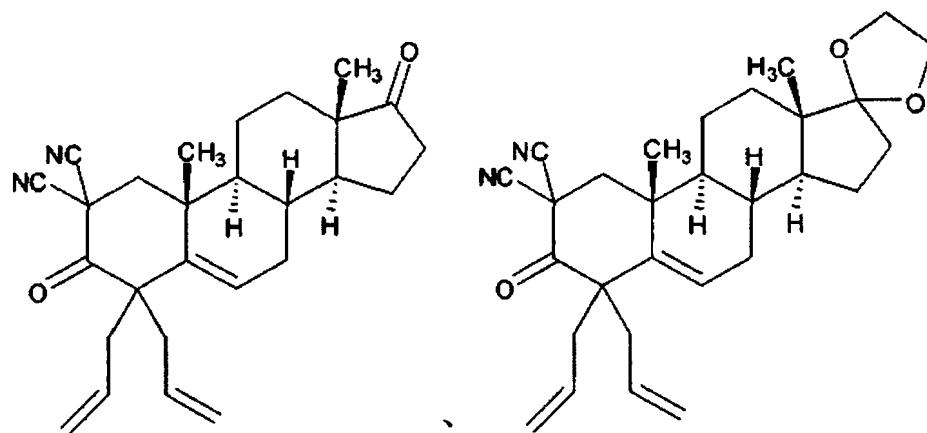
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

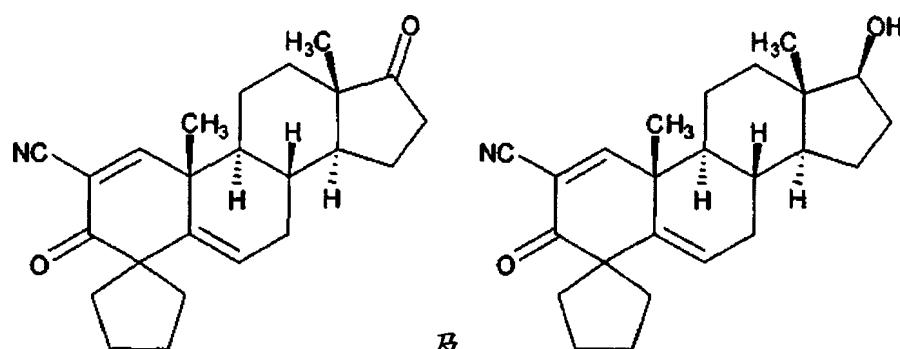
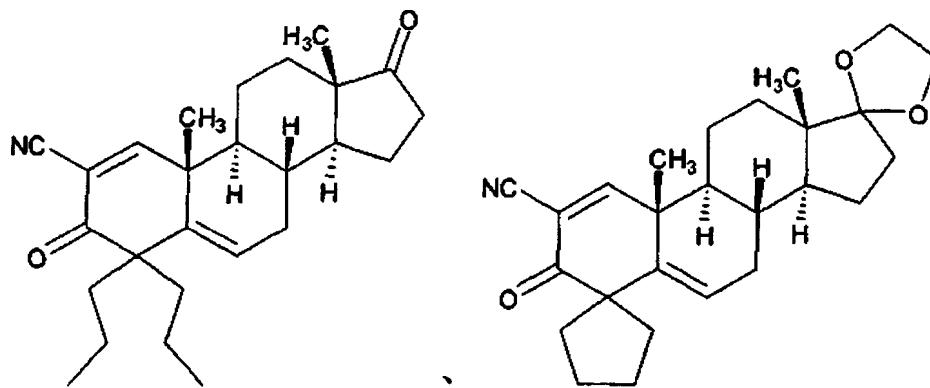
40. 如請求項37之化合物，其由下式進一步定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

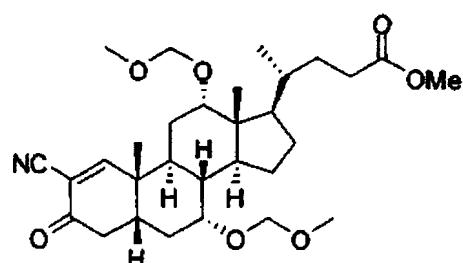
41. 如請求項34之化合物，其進一步選自由以下各物組成之群：





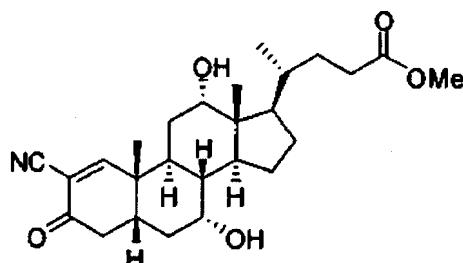
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

42. 如請求項34之化合物，其進一步定義為：



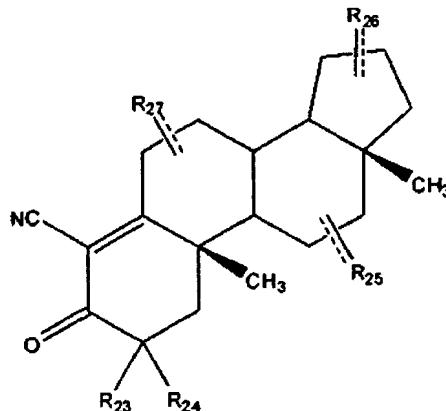
或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

43. 如請求項34之化合物，其進一步定義為：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

#### 44. 一種下式之化合物：



其中：

$R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為氫、烷基 ( $C \leq 8$ ) 或經取代烷基 ( $C \leq 8$ )；且

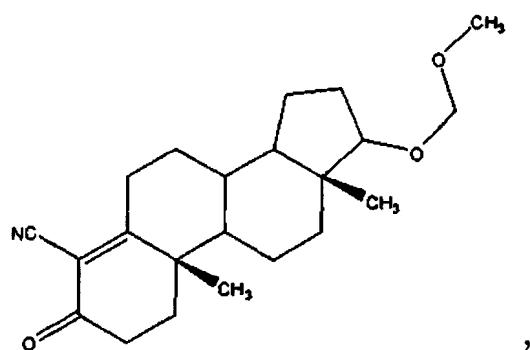
$R_{25}$ 、 $R_{26}$ 及 $R_{27}$ 各自獨立地為：

氫、羥基、鹵基、側氨基、胺基、羥基胺基、硝基、亞氨基、氰基、疊氨基、氨基或硫基；或烷基( $C \leq 12$ )、烯基( $C \leq 12$ )、炔基( $C \leq 12$ )、芳基( $C \leq 12$ )、芳烷基( $C \leq 12$ )、雜芳基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基( $C \leq 12$ )、醯基( $C \leq 12$ )、亞烷基( $C \leq 12$ )、烷氧基( $C \leq 12$ )、烯氧基( $C \leq 12$ )、炔氧基( $C \leq 12$ )、芳氧基( $C \leq 12$ )、芳烷氧基( $C \leq 12$ )、雜芳氧基( $C \leq 12$ )、雜芳烷氧基( $C \leq 12$ )、醯氧基( $C \leq 12$ )、烷基胺基( $C \leq 12$ )、二烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷氨基胺基( $C \leq 12$ )、烯基胺基( $C \leq 12$ )、炔基胺基( $C \leq 12$ )、芳基胺基( $C \leq 12$ )、芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳基胺基( $C \leq 12$ )、雜芳烷基胺基( $C \leq 12$ )、烷基磺醯胺基( $C \leq 12$ )、醯胺基( $C \leq 12$ )、烷基

亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、醯基亞胺基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、醯基硫基 (C<sub>≤12</sub>)、硫基醯基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、烯基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、炔基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、芳基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、芳烷基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、雜芳烷基礦醯基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基銨 (C<sub>≤12</sub>)、烷基锍 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基 (C<sub>≤12</sub>)、烷基矽烷基氧基 (C<sub>≤12</sub>)，或任一此等基團的經取代型式；

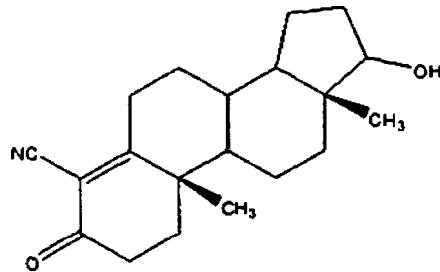
或其醫藥學上可接受之鹽、酯、水合物、溶劑合物、互變異構物、縮醛、縮酮、前藥或光學異構物。

45. 如請求項 44 之化合物，其由下式進一步定義：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

46. 如請求項 44 之化合物，其進一步定義為：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、溶劑合物、互變異構物或光學異構物。

47. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：

(S)-3-((1E,6E)-7-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-3,5-二側氧基庚-1,6-二烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S)-3-((1E,6E)-7-(4-羥基-3-甲氧基苯基)-5,5-二甲氧基-4,4-二甲基-3-側氧基庚-1,6-二烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S)-3-((E)-4-(2-(4-羥基-3-甲氧基苯乙烯基)-1,3-二氧戊環-2-基)-4-甲基-3-側氧基庚-1-烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S)-3-((E)-4-(2-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-3-甲氧基苯乙烯基)-1,3-二氧戊環-2-基)-4-甲基-3-側氧基戊-1-烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

(S,E)-3-(4-羥基苯乙烯基)-3,5,5-三甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，

3,4,5-三羥基苯甲酸(2S,3S)-6-氟基-4a,8,8-三甲基-7-側氧基-2-(3,4,5-三羥基苯基)-3,4,4a,7,8,8a-六氫-2H-呋烯-3-基酯，及

3,4,5-三羥基苯甲酸(2R,3R)-7-氯基-5,5,8a-三甲基-6-側氧基-2-(3,4,5-三羥基苯基)-3,4,4a,5,6,8a-六氫-2H-噓烯-3-基酯。

48. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：

(S,E)-3-(4-羥基苯乙烯基)-3-甲基-6-側氧基環己-1-烯腈，及

(3S)-3-(4-羥基苯乙烯基)-3,5-二甲基-6-側氧基環己-1-烯腈。

49. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：

(10S,13S)-4,4,10,13-四甲基-3,17-二側氧基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-3H-環戊并[a]菲-2-腈，

(10S,13S,17S)-17-羥基-4,4,10,13-四甲基-3-側氧基-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-3H-環戊并[a]菲-2-腈，及

(10S,13S)-4,4,10,13-四甲基-3-側氧基-17-(三甲基矽烷氧基)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-3H-環戊并[a]菲-2-腈。

50. 一種化合物，其係選自由以下各物組成之群：

(10S,13R)-17-(甲氧基甲氧基)-10,13-二甲基-3-側氧基-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊并[a]菲-4-腈，及

(10S,13R)-17-羥基-10,13-二甲基-3-側氧基-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氫-1H-環戊并[a]

菲-4-睛。

51. 如請求項5至46中任一項之化合物，其中該化合物為醫藥學上可接受之鹽形式。
52. 如請求項5至46中任一項之化合物，其中該化合物不為鹽。
53. 如請求項5至13、16至17、19至21、13、25至31、37及44中任一項之化合物，其中該化合物為酯形式。
54. 如請求項53之化合物，其中該酯由該式之羥基與生物素之羧酸基團之間的縮合反應產生。
55. 如請求項5至46中任一項之化合物，其中該化合物以立體異構物之混合物形式存在。
56. 如請求項5至46中任一項之化合物，其中該化合物以單獨立體異構物形式存在。
57. 如請求項5至14、16至17、19至21、13、25至32、37至40、44、47及49中任一項之化合物，其中該化合物有效抑制巨噬細胞中IFN- $\gamma$ -誘發之NO產生，另外，其中該化合物具有小於約0.2  $\mu\text{M}$ 之 $\text{IC}_{50}$ 值。
58. 一種醫藥組合物，其包含作為活性成份之如請求項5至50中之任一項之化合物及醫藥學上可接受之載劑。
59. 如請求項58之醫藥組合物，其中該組合物適於藉由選自由經口、脂肪內、動脈內、關節內、顱內、皮內、疾病部位內、肌肉內、鼻內、眼內、心包內、腹膜內、胸膜內、前列腺內、直腸內、鞘內、氣管內、腫瘤內、臍帶內、陰道內、靜脈內、囊泡內、玻璃體內、經脂質體、

局部、經黏膜、經口、非經腸、經直腸、結膜下、皮下、舌下、局部、穿頰式、穿皮式、經陰道、含於乳霜內、脂質組合物內、經導管、經灌洗、經連續輸注、經輸注、經吸入、經注射、經局部傳遞、經局部灌注、直接浸浴目標細胞或其任何組合組成之群的途徑投與。

60. 如請求項 59 之組合物，其中該組合物經調配用於經口傳遞。
61. 如請求項 60 之組合物，其中該組合物調配為硬膠囊或軟膠囊、錠劑、糖漿、懸浮液、糯米紙囊劑或酏劑。
62. 如請求項 61 之組合物，其中該軟膠囊為明膠膠囊。
63. 如請求項 60 之組合物，其進一步包含保護塗層。
64. 如請求項 60 之組合物，其進一步包含延遲吸收之藥劑。
65. 如請求項 60 之組合物，其進一步包含增加溶解度或分散度之藥劑。
66. 如請求項 58 之組合物，其中該化合物分散於脂質體、油水乳液或水油乳液中。
67. 一種如請求項 5 至 50 中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療方法之藥物。
68. 如請求項 67 之用途，其中該治療方法之對象為人類。
69. 如請求項 67 之用途，其中該治療方法進一步包含判別需要治療之對象。
70. 一種醫藥學上有效量的如請求項 5 至 50 中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療對象癌症之藥物。
71. 如請求項 70 之用途，其中該癌症為癌瘤、肉瘤、淋巴

瘤、白血病、黑素瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤或精原細胞瘤。

72. 如請求項 70 之用途，其中該癌症為膀胱、血液、骨骼、大腦、乳房、中樞神經系統、結腸、子宮內膜、食道、泌尿生殖道、頭部、喉部、肝臟、肺、頸部、卵巢、胰腺、前列腺、脾臟、小腸、大腸、胃或睪丸之癌症。
73. 如請求項 70 之用途，其中該對象為靈長類動物。
74. 如請求項 70 之用途，其中該對象為人類。
75. 如請求項 70 之用途，其中該治療進一步包含判別需要治療之對象。
76. 如請求項 75 之用途，其中該對象具有癌症家族史或癌症病史。
77. 如請求項 70 之用途，其中該對象具有癌症症狀。
78. 如請求項 70 之用途，其中該化合物係局部投與。
79. 如請求項 78 之用途，其中該化合物係藉由直接在腫瘤內注射或注射入腫瘤脈管系統投與。
80. 如請求項 70 之用途，其中該化合物係全身投與。
81. 如請求項 80 之用途，其中該化合物係靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、皮下或經口投與。
82. 如請求項 70 之用途，其中該醫藥學上有效之量為 0.1 至 1000 mg/kg。
83. 如請求項 82 之用途，其中該醫藥學上有效之量係每天投與單一劑量。
84. 如請求項 82 之用途，其中該醫藥學上有效之量係每天投

與兩個或更多個劑量。

85. 如請求項 70 之用途，其中該化合物係藉由在離體淨化期間接觸腫瘤細胞來投與。

86. 如請求項 70 之用途，其中該治療包含：

- a) 在腫瘤細胞中誘發細胞毒性；
- b) 殺死腫瘤細胞；
- c) 誘發腫瘤細胞之細胞凋亡；
- d) 誘發腫瘤細胞之分化；或
- e) 抑制腫瘤細胞生長。

87. 如請求項 86 之用途，其中該腫瘤細胞為白血病細胞。

88. 如請求項 86 之用途，其中該腫瘤細胞為膀胱癌細胞、乳癌細胞、肺癌細胞、結腸癌細胞、前列腺癌細胞、肝癌細胞、胰腺癌細胞、胃癌細胞、睪丸癌細胞、腦癌細胞、卵巢癌細胞、淋巴癌細胞、皮膚癌細胞、腦癌細胞、骨癌細胞或軟組織癌細胞。

89. 如請求項 70 之用途，其中該治療進一步包含選自由投與醫藥學上有效量之第二藥物、輻射療法、基因療法及手術組成之群的治療。

90. 如請求項 89 之用途，其中該治療進一步包含(1)使腫瘤細胞與該化合物接觸，隨後使該腫瘤細胞與該第二藥物接觸，(2)使腫瘤細胞與該第二藥物接觸，隨後使該腫瘤細胞與該化合物接觸，或(3)使腫瘤細胞同時與該化合物及該第二藥物接觸。

91. 如請求項 89 之用途，其中該第二藥物為抗生素、抗發炎

劑、抗贅生劑、抗增殖劑、抗病毒劑、免疫調節劑或免疫抑制劑。

92. 如請求項89之用途，其中該第二藥物為烷基化劑、雄激素受體調節劑、細胞骨架瓦解劑、雌激素受體調節劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、HMG-CoA還原酶抑制劑、異戊二烯基蛋白轉移酶抑制劑、類視黃素受體調節劑、拓撲異構酶抑制劑或酪胺酸激酶抑制劑。

93. 如請求項89之用途，其中該第二藥物為5-阿紫胞昔、5-氟尿嘧啶、9-順-視黃酸、放線菌素D、亞利崔托寧(alitretinoin)、全反式-視黃酸、蔥環黴素(annamycin)、阿西替尼(axitinib)、貝里諾斯塔(belinostat)、貝伐單抗(bevacizumab)、蓓薩羅丁(bexarotene)、博舒替尼(bosutinib)、白消安(busulfan)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、CD437、塞地蘭尼(cediranib)、西妥昔單抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、阿糖胞昔(cytarabine)、達卡巴嗪(dacarbazine)、達沙替尼(dasatinib)、依達比星(daunorubicin)、地西他濱(decitabine)、多烯紫杉醇(docetaxel)、海兔毒素(dolastatin)-10、去氧氟尿昔(doxifluridine)、阿黴素(doxorubicin)、阿黴素、表柔比星(epirubicin)、埃羅替尼(erlotinib)、依託泊昔(etoposide)、依託泊昔、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥單抗奧唑米星(gemtuzumab

ozogamicin)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、黃膽素(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、伊立替康(irinotecan)、異維甲酸(isotretinoin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、拉帕替尼(lapatinib)、LBH589、洛莫司汀(lomustine)、氮芥(mechlorethamine)、美法倫(melphalan)、疏基嘌呤、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、MS-275、內芮替尼(neratinib)、尼羅替尼(nilotinib)、亞硝基脲、奧沙利鉑(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、普卡黴素(plicamycin)、甲基苄肼(procabazine)、司馬沙尼(semaxanib)、司莫司汀(semustine)、丁酸鈉、苯基乙酸鈉、鏈脲佐菌素(streptozotocin)、辛二醯苯胺異經肟酸、舒尼替尼(sunitinib)、他莫昔芬(tamoxifen)、替尼泊甙(teniposide)、塞培塔(thiopeta)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、拓撲替康(topotecan)、TRAIL、曲妥珠單抗(trastuzumab)、維甲酸(tretinoin)、曲古抑菌素A(trichostatin A)、丙戊酸、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)或長春瑞濱(vinorelbine)。

94. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療或預防對象具有發炎組份之疾病之藥物。
95. 如請求項94之用途，其中該疾病為狼瘡或類風濕性關節炎。

96. 如請求項94之用途，其中該疾病為發炎性腸病。
97. 如請求項96之用途，其中該發炎性腸病為克羅恩氏病(Crohn's disease)或潰瘍性結腸炎。
98. 如請求項94之用途，其中該具有發炎組份之疾病為心血管疾病。
99. 如請求項94之用途，其中該具有發炎組份之疾病為糖尿病。
100. 如請求項99之用途，其中該疾病為1型糖尿病。
101. 如請求項99之用途，其中該疾病為2型糖尿病。
102. 如請求項99之用途，其中該藥物亦有效治療與糖尿病有關的一或多種併發症。
103. 如請求項102之用途，其中該等併發症係選自由肥胖、高血壓、動脈粥樣硬化、冠心病、中風、周邊血管疾病、高血壓、腎病、神經病變、肌壞死、視網膜病變及代謝症候群(X症候群)組成之群。
104. 如請求項94之用途，其中該具有發炎組份之疾病為代謝症候群(X症候群)。
105. 如請求項94之用途，其中該具有發炎組份之疾病為皮膚病。
106. 如請求項105之用途，其中該藥物之投與為局部或經口投與。
107. 如請求項105之用途，其中該皮膚病為牛皮癬、痤瘡或異位性皮膚炎。
108. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用

以製備用於治療或預防對象心血管疾病之藥物。

109. 如請求項 108 之用途，其中該心血管疾病為動脈粥樣硬化、心肌病、先天性心臟病、充血性心臟衰竭、心肌炎、風濕性心臟病、瓣膜病、冠狀動脈病、心內膜炎或心肌梗塞。
110. 如請求項 108 之用途，其中該藥物係與第二藥物併用。
111. 如請求項 110 之用途，其中該第二藥物為降膽固醇藥、抗高血脂藥、鈣通道阻斷劑、抗高血壓藥或 HMG-CoA還原酶抑制劑。
112. 如請求項 111 之用途，其中該第二藥物為阿姆羅赫 (amlodipine)、阿司匹靈 (aspirin)、依替米貝 (ezetimibe)、非洛地平 (felodipine)、拉西地平 (lacidipine)、樂卡地平 (lercanidipine)、尼卡地平 (nicardipine)、硝苯地平 (nifedipine)、尼莫地平 (nimodipine)、尼索地平 (nisoldipine) 或尼群地平 (nitrendipine)。
113. 如請求項 111 之用途，其中該第二藥物為阿替洛爾 (atenolol)、布新洛爾 (bucindolol)、卡維地洛 (carvedilol)、可樂定 (clonidine)、多沙唑嗪 (doxazosin)、吲哚拉明 (indoramin)、拉貝洛爾 (labetalol)、甲基多巴 (methyldopa)、美托洛爾 (metoprolol)、納多洛爾 (nadolol)、氧烯洛爾 (oxprenolol)、苯氧苄胺 (phenoxybenzamine)、酚妥拉明 (phentolamine)、品多洛爾 (pindolol)、哌唑嗪 (prazosin)、普萘洛爾 (propranolol)、特拉唑嗪 (terazosin)、噻嗎咯爾 (timolol) 或妥拉唑林 (tolazoline)。

114. 如請求項110之用途，其中該第二藥劑為士他汀類藥物(statin)。

115. 如請求項114之用途，其中該士他汀類藥物為阿托伐他汀(atorvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅素他汀(rosuvastatin)或斯伐他汀(simvastatin)。

116. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療或預防對象神經退化性疾病之藥物。

117. 如請求項116之用途，其中該神經退化性疾病係選自由帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、多發性硬化症(MS)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)及肌肉萎縮性側索硬化組成之群。

118. 如請求項117之用途，其中該神經退化性疾病為阿茲海默氏病。

119. 如請求項117之用途，其中該神經退化性疾病為MS。

120. 如請求項119之用途，其中該MS為原發性進行性、復發性緩解型、繼發性進行性或進行性復發性MS。

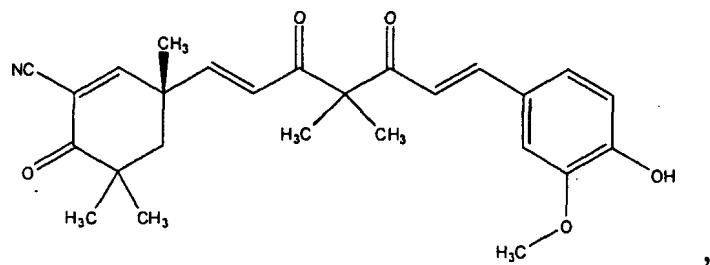
121. 如請求項119之用途，其中該治療法抑制對象大腦或脊髓中的神經元脫髓鞘。

122. 如請求項121之用途，其中該治療法抑制發炎性脫髓鞘。

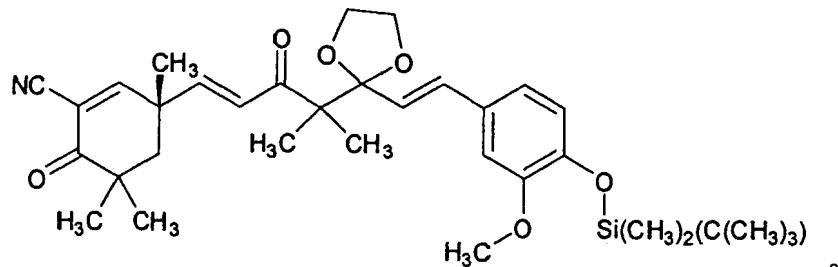
123. 如請求項119之用途，其中該治療法抑制對象大腦或脊髓中的神經元軸突橫斷。

124. 如請求項119之用途，其中該治療法抑制對象大腦或脊髓中的神經突橫斷。
125. 如請求項119之用途，其中該治療法抑制對象大腦或脊髓中的神經元細胞凋亡。
126. 如請求項119之用途，其中該治療法刺激對象大腦或脊髓中的神經元軸突的髓鞘質再生。
127. 如請求項119之用途，其中該治療法恢復MS發作後喪失的功能。
128. 如請求項119之用途，其中該治療法預防新MS發作。
129. 如請求項119之用途，其中該治療法預防MS發作引起的失能。
130. 如請求項119之用途，其中該對象為靈長類動物。
131. 如請求項130之用途，其中該靈長類動物為人類。
132. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療或預防對象特徵為iNOS基因過表現之病症的藥物。
133. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於抑制對象之細胞內IFN- $\gamma$ -誘發之氧化氮產生之藥物。
134. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療或預防對象特徵為COX-2基因過表現之病症的藥物。
135. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於治療對象腎/腎臟疾病(RKD)之藥物。

136. 如請求項135之用途，其中該RKD由毒性刺激引起。
137. 如請求項136之用途，其中該毒性刺激由顯影劑或藥物產生。
138. 如請求項137之用途，其中該藥物為化學治療劑。
139. 如請求項135之用途，其中該RKD由缺血/再灌注損傷引起。
140. 如請求項135之用途，其中該RKD由糖尿病或高血壓引起。
141. 如請求項135之用途，其中該RKD由自體免疫疾病引起。
142. 如請求項135之用途，其中該RKD為慢性RKD。
143. 如請求項135之用途，其中該RKD為急性RKD。
144. 如請求項135之用途，其中該對象已經歷或正經歷透析。
145. 如請求項135之用途，其中該對象已經歷腎臟移植或為等待腎臟移植之候選者。
146. 如請求項135之用途，其中該對象為靈長類動物。
147. 如請求項146之用途，其中該靈長類動物為人類。
148. 如請求項135之用途，其中該對象為牛、馬、犬、貓、豬、小鼠、大鼠或天竺鼠。
149. 一種如請求項5至50中任一項之化合物之用途，其係用以製備用於改良對象腎小球濾過率或肌酐清除率之藥物。
150. 一種製備第一化合物之方法，其中該第一化合物如下：



該方法包含使下式化合物與酸反應：



151. 一種套組，其包含：

如請求項5至50中任一項之化合物；及

說明書，其包含一或多種選自下列各物所組成群中之資訊形式：指示可接受該化合物投與之疾病狀態、化合物之儲存資訊、劑量資訊及關於如何投與化合物之說明資訊。

152. 如請求項151之套組，其中該套組包含多劑型之化合物。

153. 一種製造物品，其包含：

如請求項5至50中任一項之化合物；及

封裝材料。

154. 如請求項153之製造物品，其中該封裝材料包含用於容納該化合物之容器。

155. 如請求項154之製造物品，其中該容器包含標籤，其指示選自下列各物所組成群中之一者或多者：可接受該化

合物待投與之疾病狀態、儲存資訊、劑量資訊及/或關於  
如何投與該化合物之說明。

156. 如請求項 153 之製造物品，其中該製造物品包含多劑型  
之化合物。

201006474

八、圖式：

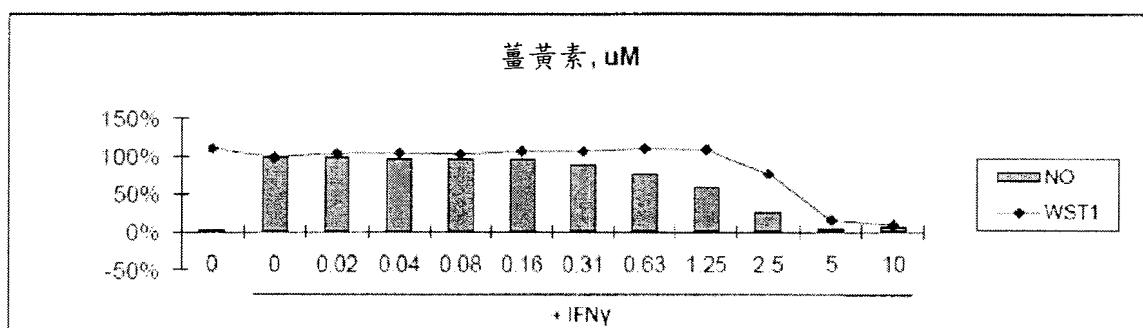


圖 1

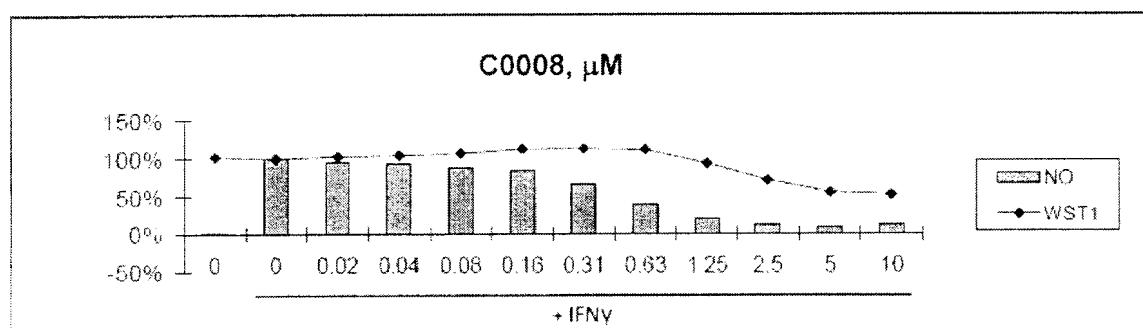


圖2

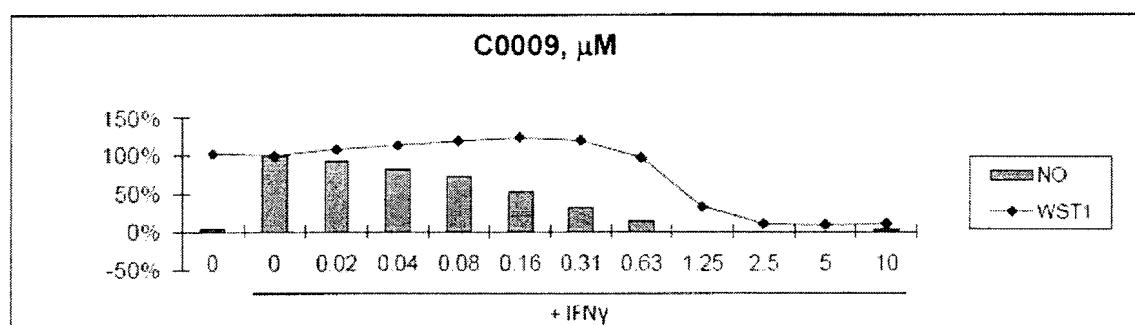


圖 3

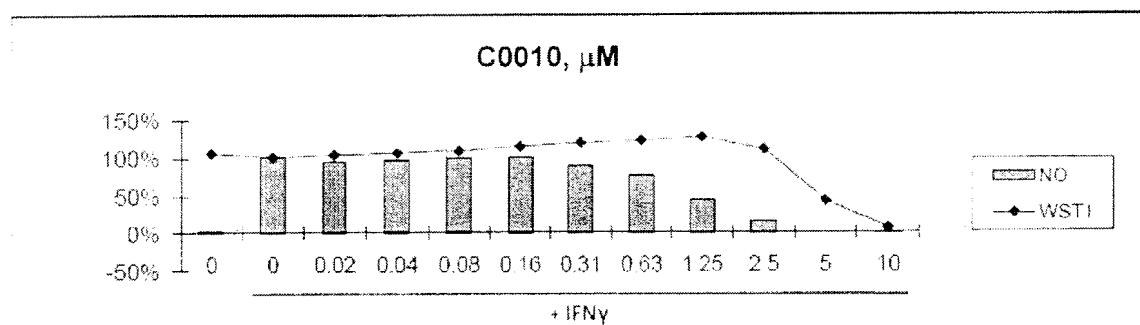


圖 4

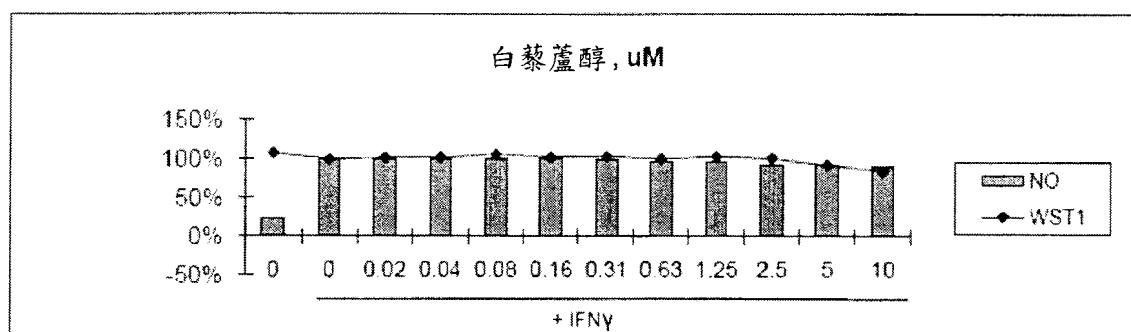


圖5

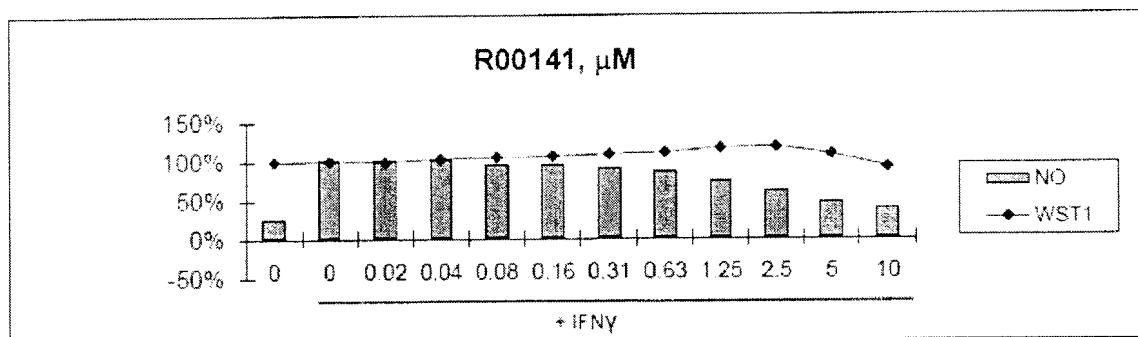


圖 6

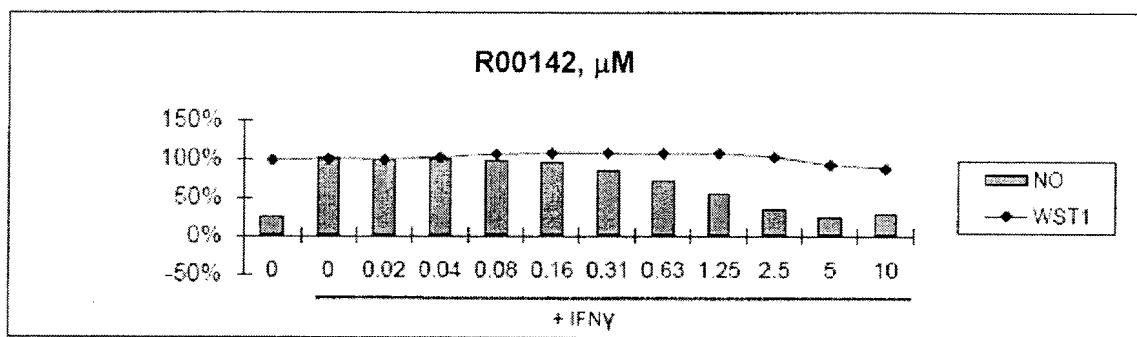


圖 7

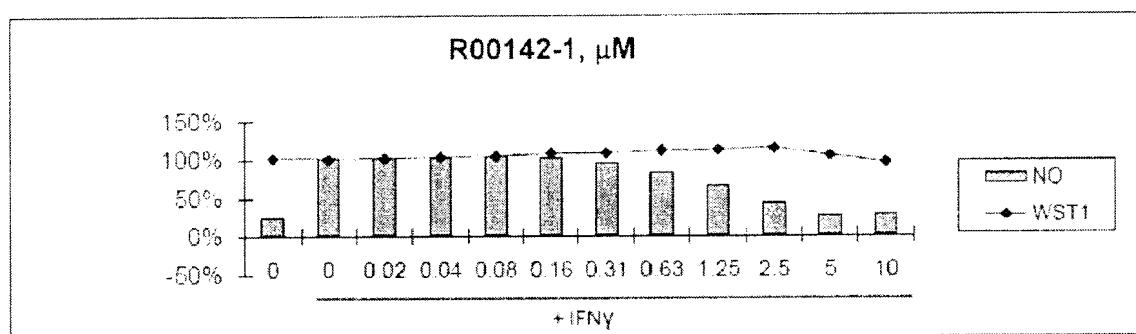


圖8

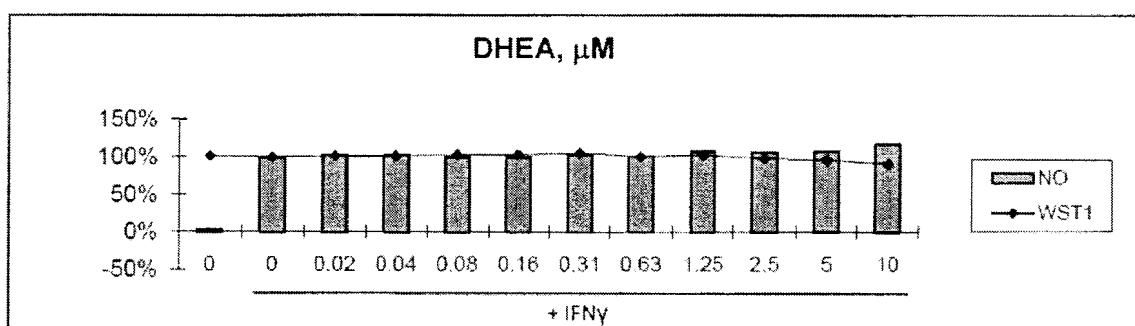


圖 9

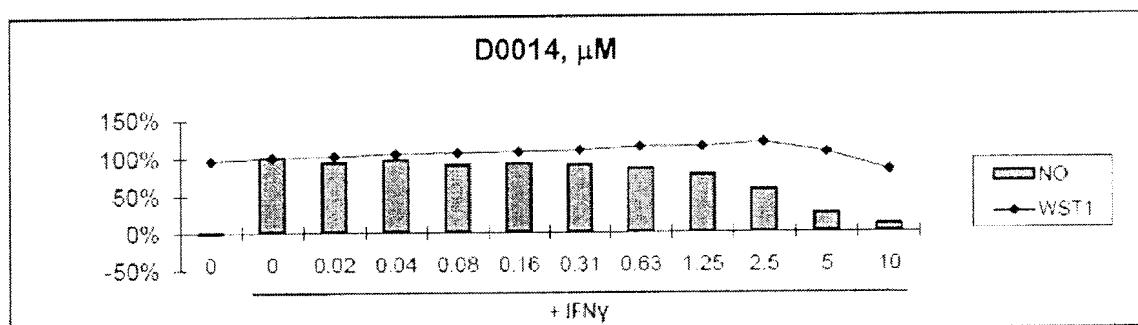


圖 10

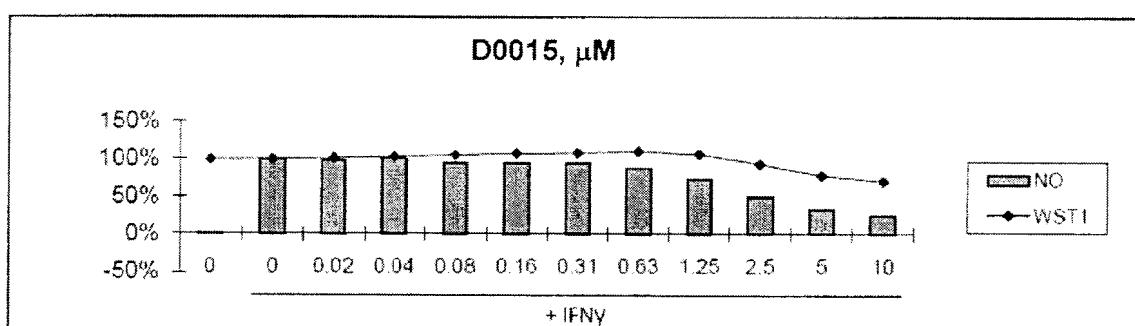


圖 11

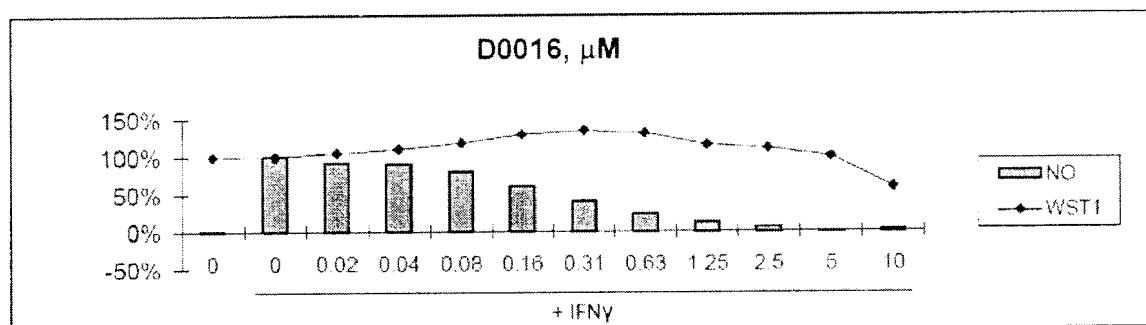


圖12

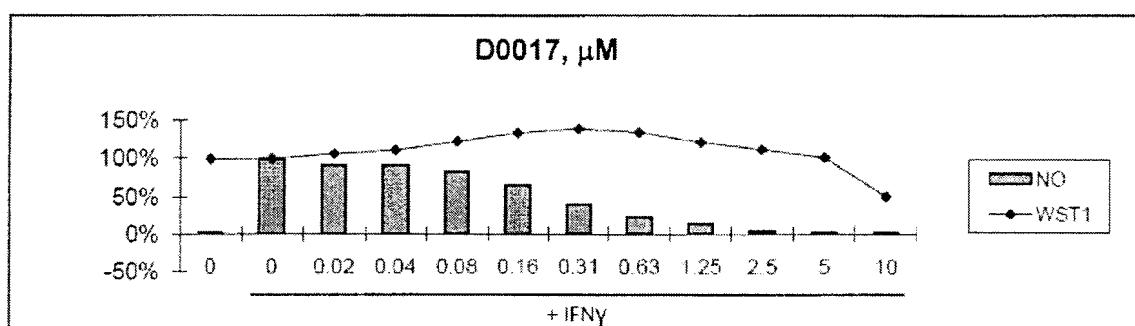


圖13

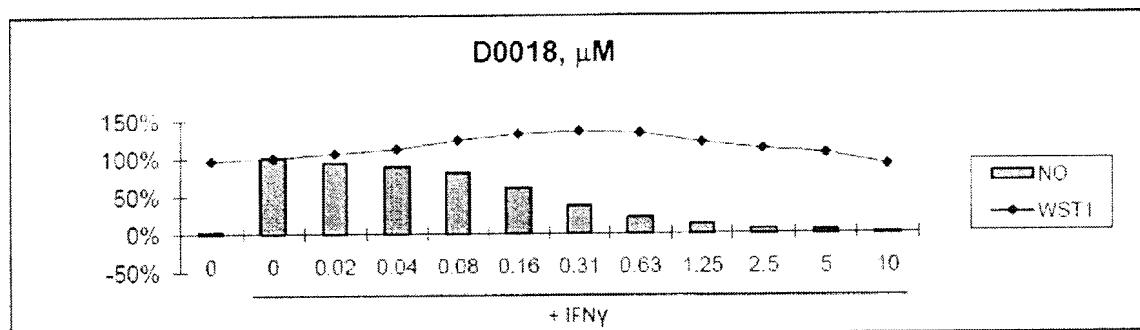


圖 14

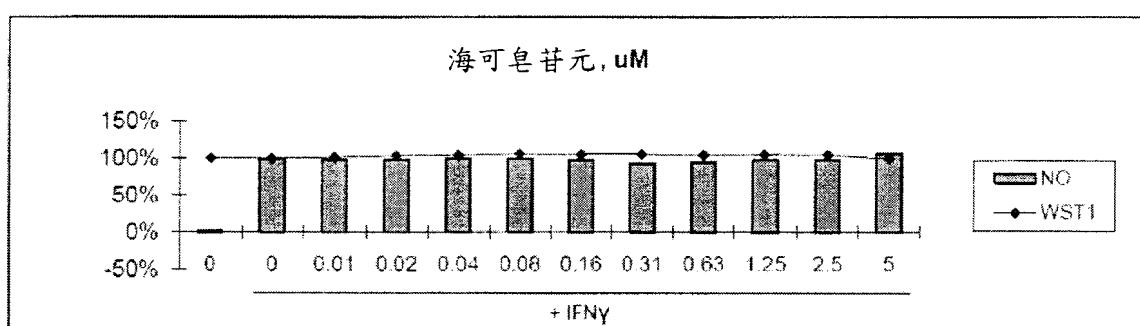


圖 15

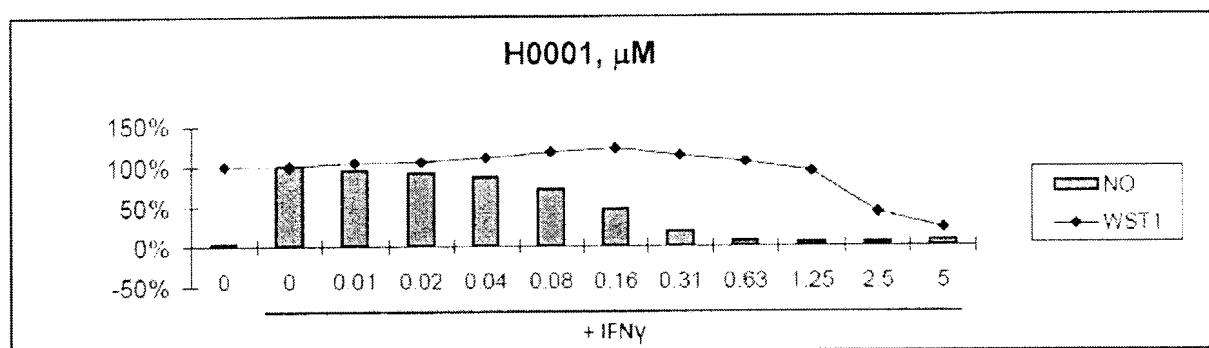


圖 16

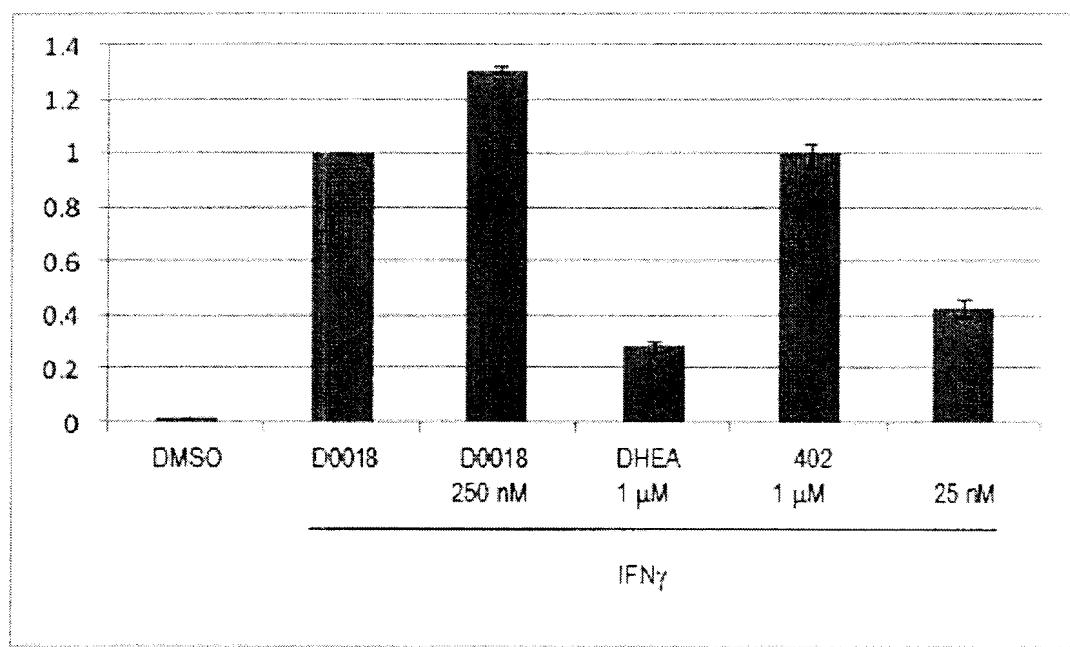


圖17

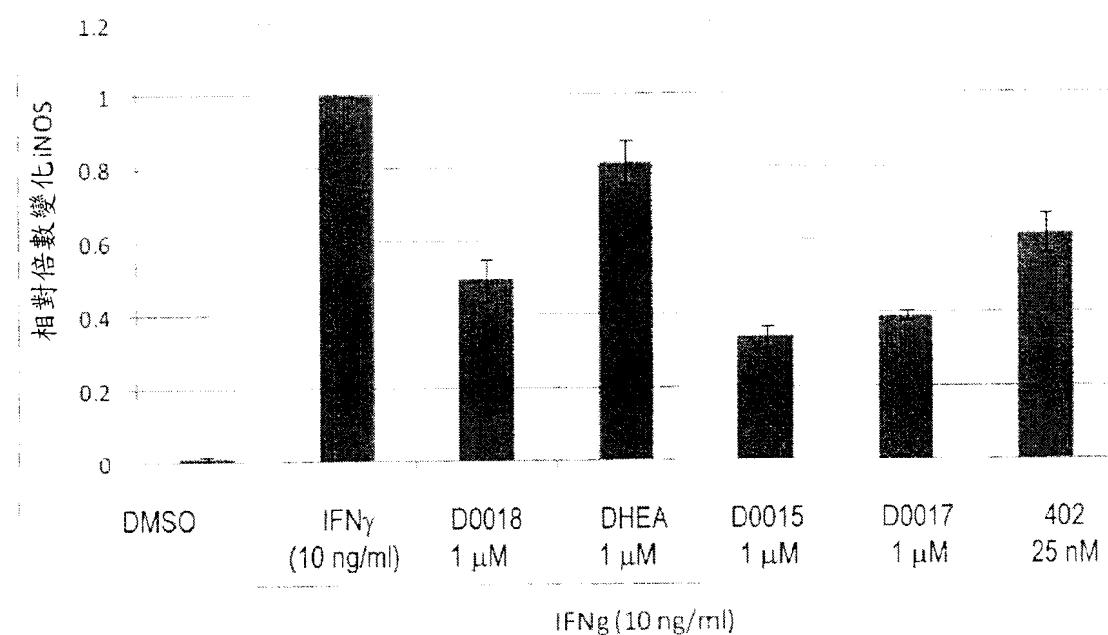


圖 18

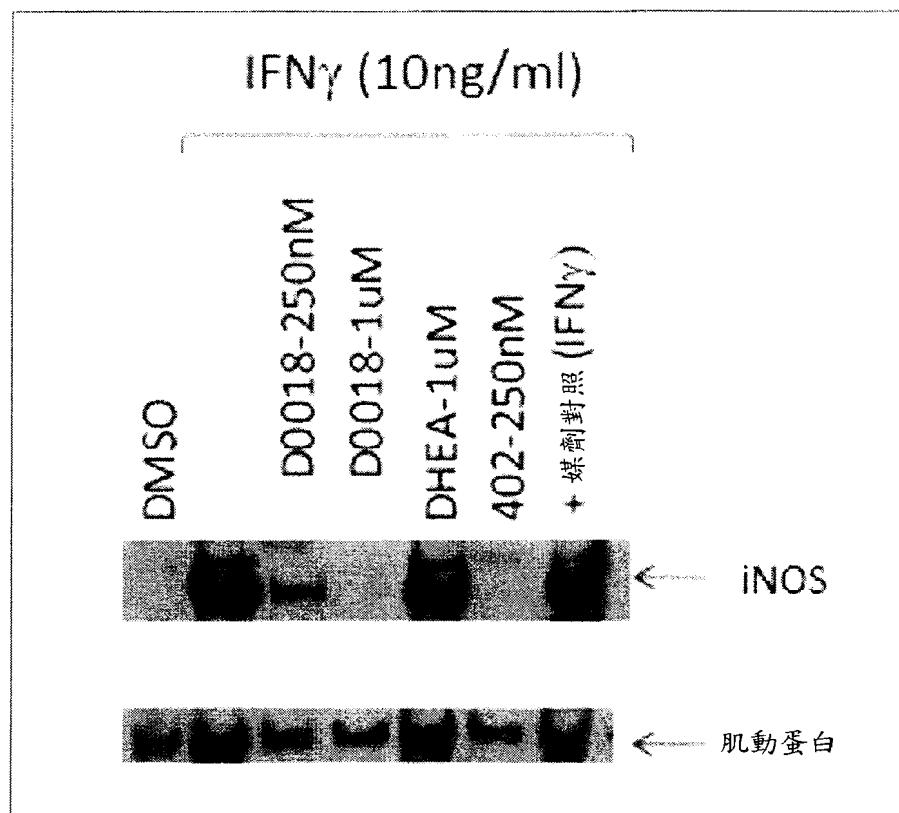


圖 19

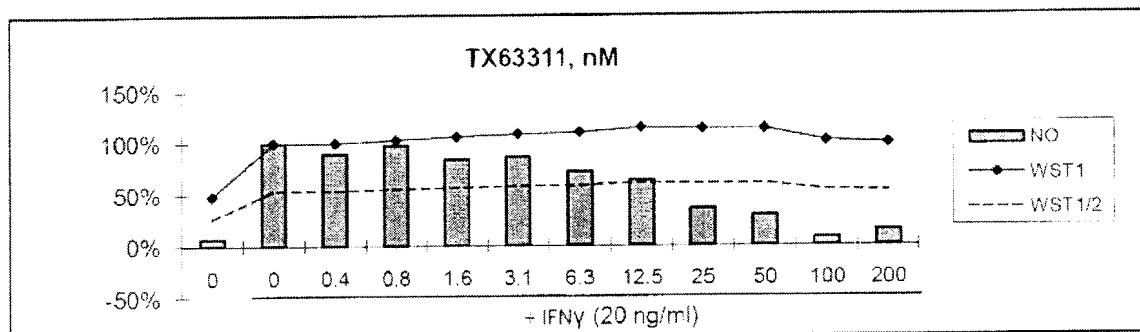


圖20

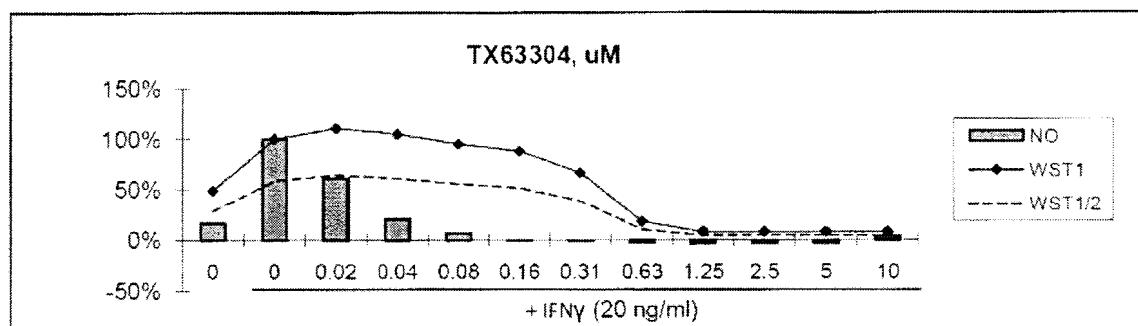


圖 21

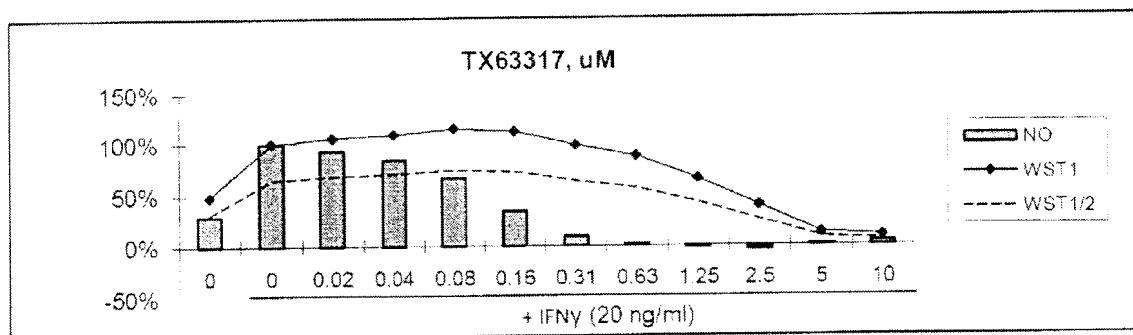


圖22

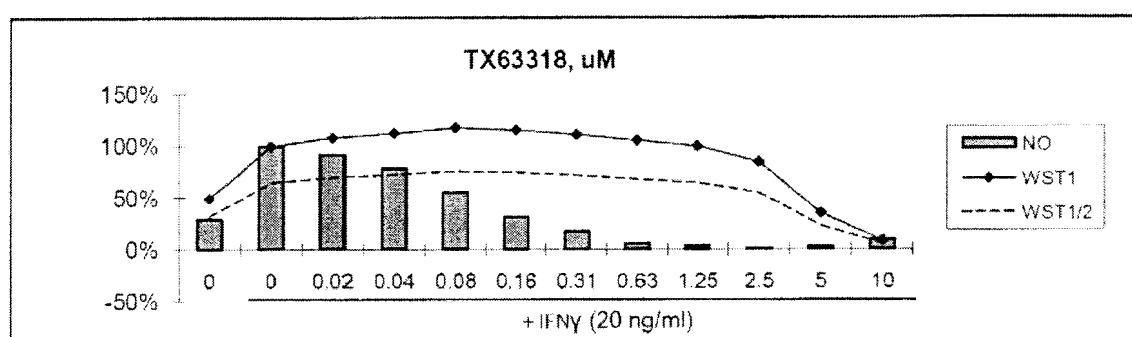


圖 23

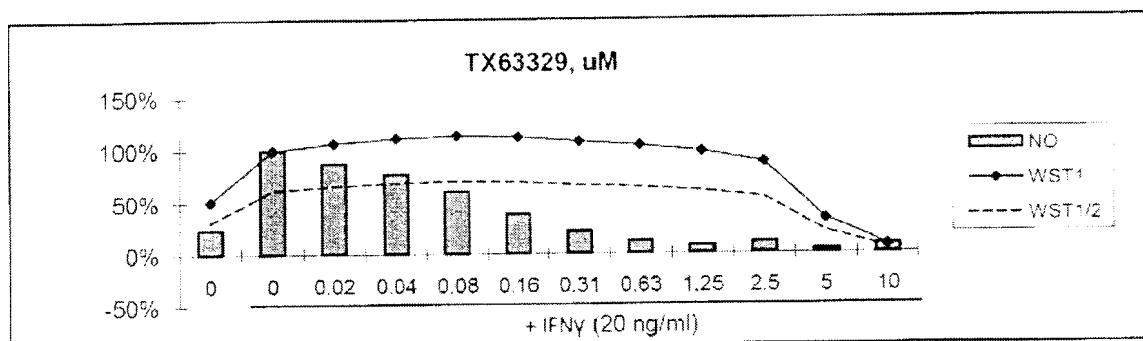


圖 24

四、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：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

